

Lu pour Vous

Préclinique

Dominique Mornet



La dystrophine présente plusieurs sites indépendants pour son ancrage membranaire

Résumé

La liaison au sarcolemme est essentielle pour que la dystrophine protège efficacement le muscle des blessures induites au cours des cycles de contraction/relaxation. À sa découverte la liaison de la dystrophine à la membrane semblait limitée à son domaine riche en cystéines (CR), mais la présente approche [1] donne des preuves *in vivo* (expression de protéines recombinantes ciblées) qui viennent confirmer une association sur trois domaines. Ainsi un tel ancrage membranaire comprend également les répétitions centrales de type « spectrine-like », qui sont annotées (R) et qui correspondent aux segments dits (R 1-3) et (R 10-12). D'autre part la zone C-terminale (CT), et le segment correspondant à la zone (R 1-3), ont été exclusivement localisés au niveau du sarcolemme, tandis que la zone (R 10-12) se présente à la fois distribuée dans le cytosol et ancrée dans le sarcolemme. De plus des études supplémentaires suggèrent que les zones (R 1-3) et CT se lient également au niveau du sarcolemme dans le coeur, bien que de manière relativement faible. Aussi ce travail apporte-t-il la preuve que la dystrophine contient plusieurs domaines pour une liaison indépendante à la membrane. Cela indique que d'une part la dystrophine joue un rôle d'amortisseur au cours des cycles de contractions/relaxations, de manière structurelle, et que d'autre part elle possède un rôle fonctionnel pour un assemblage correct du complexe des glycoprotéines associées à la dystrophine (DGC). Ces résultats non seulement mettent en lumière un avis critique sur le rôle biologique de la dystrophine, ils apportent aussi des données sur la pathogénèse de la DMD, pour orienter une ingénierie rationnelle de la dystrophine permettant de mieux définir la thérapie génique à appliquer à cette pathologie en tenant compte des zones nécessaires et importantes pour une fonction totalement correcte.



Ancien DR2 CNRS,
Webmaster de l'Unité
PhyMedExp, Université
de Montpellier, Inserm U1046,
CNRS, UMR 9214, 34295
Montpellier Cedex 5, France.
domimornet@gmail.com

Commentaire

À l'origine, il était pensé que la dystrophine, découverte et séquencée en 1988, se localisait à la membrane du muscle et présentait quatre domaines bien distincts

Elle devait adopter une structure allongée d'environ 150 nm. La dystrophine, *via* la région riche en cystéine (CR) était associée plus particulièrement aux dystroglycanes, un complexe adaptateur pour l'ancrage membranaire. La partie N-terminale de la dystrophine, en interaction avec les filaments d'actine sous-membranaires, réalisait une connexion avec le système contractile cytoplasmique assurant le lien nécessaire pour accomplir son rôle d'amortisseur dans la structure membranaire au cours des cycles de contraction/relaxation. Cependant une récente étude indiquait que la zone (R 16-21) pouvait correspondre à des séquences hydrophobes pour une association avec la membrane car il y avait des résidus consensus pour une reconnaissance de groupements cholestérol. Une étude détaillée montre que des mutations de cette région [2] semblent susceptibles de perturber le comportement moléculaire de la protéine par rapport à la membrane.

Pour conclure ce travail présente l'ancrage membranaire de la dystrophine selon le type de muscles, squelettique et/ou cardiaque, et indique la présence de plusieurs liaisons indépendantes qui coexistent au long de sa séquence. Il apparaît de plus que les régions CR et CT de la dystrophine participent à la formation du complexe avec les glycoprotéines associées au sein de la membrane mais pas les zones (R 1-3) et (R 10-12). ♦

Several independent anchorage sites for dystrophin at the muscle membrane

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article

RÉFÉRENCES

1. Zhao J, Kodippili K, Yue Y, et al. Dystrophin contains multiple independent membrane-binding domains. *Hum Mol Genet* 2016 Jul 4. pii: ddw210.
2. Ameziane-Le Hir S, Paboeuf G, Tascon C, et al. Dystrophin hot-spot mutants leading to Becker muscular dystrophy insert more deeply into membrane models than the native protein. *Biochemistry* 2016 ; 55 : 4018-26.