

Un nouveau partenaire de la dystrophine musculaire : la NO synthase

Il ne se passe plus de mois sans qu'une association nouvelle soit décrite entre une protéine, comme récemment l'agrine, la rapsyne ou l'aciculine, et le complexe des protéines associées à la dystrophine (DGC, pour *dystrophin-associated glycoprotein complex*, appelé jusqu'à présent DAG). La dernière en date est donc la *nitric oxide synthase* de type neuronal ou nNOS [1].

Parmi les trois formes de NOS connues chez les mammifères (*m/s n° 12, vol. 11, p.*), seules les formes dites endothéliale et neuronale sont dépendantes du calcium. La forme neuronale a été décrite dans le muscle squelettique avec une localisation sarcolemmique [2], en particulier dans les fibres rapides (fibres de type II). C'est cette association à la membrane musculaire qui a fait suggérer à l'équipe californienne de Brecht [1] une liaison de la nNOS à l'une des protéines ancrées dans le sarcolemme. Par des techniques biochimiques classiques utilisant des colonnes d'affinité capables de retenir, soit la nNOS (2'-5' ADP-agarose), soit la dystrophine (WGA sépharose), les auteurs ont pu montrer une copurification du complexe DGC et de la nNOS après passage d'un homogénat de muscle de souris normale sur ces colonnes respectives. En revanche, une colonne WGA-sépharose est incapable de retenir la nNOS du muscle de souris mutante *mdx* qui est dépourvu de dystrophine; de même une colonne ADP-agarose est incapable de retenir la dystrophine du muscle de souris mutante NOS/- dépourvu de nNOS. Cette capacité de liaison de la nNOS au complexe DGC est confinée aux 299 premiers acides aminés de la

protéine, domaine aminoterminal spécifique de la forme neuronale. Ce domaine comprend un motif appelé GLGF (pour la conservation du térapeptide Gly-Leu-Gly-Phe) découvert dans une famille de protéines variées impliquées dans la transduction du signal [3]. Les syntrophines, protéines appartenant au complexe DGC (*m/s n° 10, vol. 10, p. 1042*), possèdent également ce motif avec une analogie au domaine équivalent de la nNOS plus importante que toute autre protéine. Il serait donc tentant d'envisager que ces domaines GLGF interviennent dans des interactions protéine-protéine, notamment avec la dystrophine ou un autre membre du complexe.

La disparition spécifique de la nNOS du sarcolemme musculaire de la souris *mdx* ou de patients myopathes de Duchenne vient renforcer l'hypothèse que l'absence de ce complexe joue un rôle dans la pathologie musculaire, en contribuant, par exemple, à la nécrose musculaire par dérégulation des interactions NO/superoxyde. Il est également intéressant de constater que, contrairement au muscle, le cerveau de la souris *mdx* contient une proportion normale de NOS membranaire, ce qui suggère que d'autres interactions que celle liant, directement ou non, la nNOS à la dystrophine seraient capables d'ancrer cette protéine à la membrane neuronale.

La fonction de cette nouvelle interaction essentielle au niveau de la membrane musculaire reste pour le moins floue. On peut tout au plus conclure que le NO, qui joue déjà un rôle important de messenger rétrograde au niveau de la synapse neuromusculaire et qui empêche également l'inner-

vation polyneuronal du muscle [4], pourrait être impliqué dans une fonction plus directement sarcolemmique.

H.G.

1. Brenman JE, Chao DS, Xia H, Aldape K, Brecht DS. Nitric oxide synthase complexed with dystrophin and absent from skeletal muscle sarcolemma in Duchenne muscular dystrophy. *Cell* 1995; 82: 743-52.
2. Kobzik L, Reid MB, Brecht DS, Stamler JS. Nitric oxide in skeletal muscle. *Nature* 1994; 372: 546-8.
3. Ponting CP, Phillips C. DHR domains in syntrophins, neuronal NO synthases and other intracellular proteins. *Trends Biol Sci* 1995; 20: 102-3.
4. Wang T, Xie Z, Lu B. Nitric oxide mediates activity-dependent synaptic suppression at developing neuromuscular synapses. *Nature* 1995; 374: 262-6.