

## L' $\alpha$ -dystroglycane est un récepteur de l'agrine

L'innervation est à l'origine d'une spécialisation de la membrane de la cellule musculaire. En effet, les récepteurs de l'acétylcholine, disséminés à la surface cellulaire avant innervation, se trouvent, après innervation, concentrés à une densité de  $10^4/\text{mm}^2$  dans une région limitée de la membrane (n'excédant pas 0,01 % de la surface cellulaire) située précisément sous l'appareil synaptique. L'agrine, composant de la membrane basale, stimule fortement cette redistribution membranaire. Cette protéine de 220 kDa est synthétisée par les motoneurones, transportée jusqu'aux terminaisons nerveuses où elle est relarguée aux sites de contact avec la fibre musculaire. Elle comporte notamment une région dite « globulaire » (G) qui est très homologue des répétitions de domaines globulaires trouvées à l'extrémité carboxy-terminale de la chaîne A de la laminine. La découverte et le clonage de l'ADNc codant pour l'agrine datent déjà de quelques années [1, 2], mais ce n'est que très récemment que le monde de cet effecteur est venu croiser celui de la dystrophine. L'équipe de Campbell avait en effet préalablement révélé la liaison de la dystrophine et, plus récemment, d'une autre protéine de la même famille, l'utrophine, à un complexe de quatre protéines transmembranaires ainsi que d'une protéine sous-membranaire (syntrophine 1). Du côté extracellulaire, ce complexe est associé à l' $\alpha$ -dystroglycane, protéine de 156 kDa hautement glycosylée, capable de lier la laminine (*m/s* n° 4, vol. 8, p. 398). Le premier lien entre la dystrophine et les protéines de la membrane basale *laminine-like* était

désormais établi. De récents travaux publiés dans les revues *Neuron* [3] et *Cell* [4, 5] tendent à prouver que l' $\alpha$ -dystroglycane est une protéine liant l'agrine. En effet, les agents requis pour l'induction de l'agrégation des récepteurs de l'acétylcholine, comme le calcium, induisent également la liaison de l'agrine à l' $\alpha$ -dystroglycane. A l'inverse, cette liaison est inhibée par un anticorps qui reconnaît spécifiquement l' $\alpha$ -dystroglycane. Enfin, à la jonction neuromusculaire, l' $\alpha$ -dystroglycane est colocalisée avec les récepteurs de l'acétylcholine *in vitro* et *in vivo*. Or, l'utrophine présente le même type de distribution au niveau des crêtes de la membrane postsynaptique, alors que la dystrophine, répartie de façon homogène sous le sarcolemme musculaire, est également présente à la jonction nerf-muscle mais est plutôt située dans les cryptes formées par la membrane à ce niveau (*figure 1*). Le complexe des protéines associées à la dystrophine et à l'utrophine pourrait donc fournir une voie de transduction du signal de la matrice extracellulaire vers l'intérieur de la cellule musculaire. Le mécanisme d'action et de mobilisation des récepteurs acétylcholine, ainsi d'ailleurs que d'autres protéines associées à ces récepteurs comme la protéine de 43 kDa (*figure 2*), reste cependant encore inconnu. L'hétérodimère agrine/ $\alpha$ -dystroglycane permet-il l'activation d'autres protéines du complexe en induisant un changement conformationnel ou des phosphorylations aboutissant à cette spécialisation de la membrane postsynaptique ? D'autres protéines encore non identifiées interviennent-elles plus directement dans ce

mécanisme ? Pour le moment, peu d'arguments orientent vers l'une ou l'autre de ces hypothèses. On peut tout au plus compléter un peu le puzzle structural du sarcolemme musculaire et de son environnement intra- et extracellulaire, au niveau de la membrane elle-même (*figure 2B*) et au niveau de la jonction neuromusculaire (*figure 2A*). Dans le premier cas, la dystrophine assurerait le lien entre l'actine (donc le cytosque-

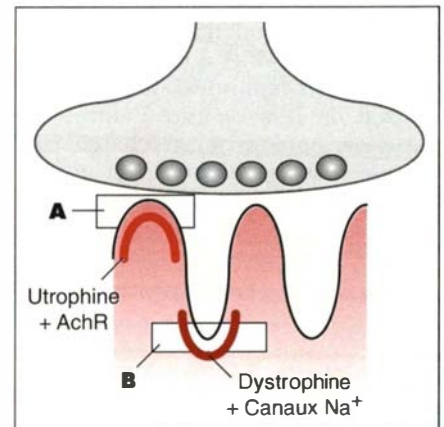


Figure 1. **Structure de la jonction neuromusculaire.** La terminaison nerveuse est représentée schématiquement avec ses vésicules contenant les neurotransmetteurs, indiquées par des cercles grisés. Lui faisant face, la membrane de la cellule musculaire forme des replis. La dystrophine est localisée au niveau des cryptes, alors que l'utrophine et les récepteurs de l'acétylcholine sont au niveau des crêtes de ces replis. Les rectangles A et B sont détaillés dans la figure 2.

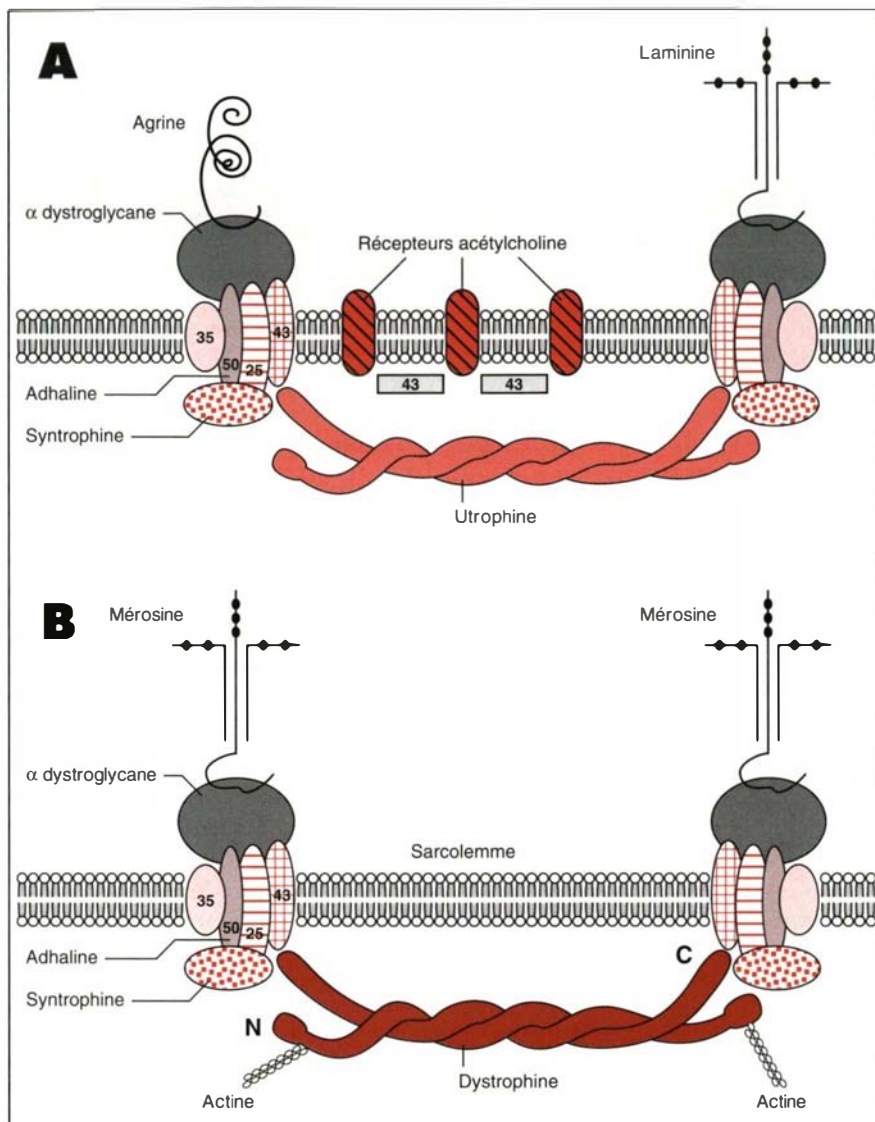


Figure 2. **A** : modèle hypothétique d'interaction entre l'utrophine et l'agrine au niveau de la jonction neuromusculaire. L'utrophine est représentée sous forme d'un dimère antiparallèle, lié à la syntrophine par son extrémité carboxy-terminale. Du côté extramembranaire, l' $\alpha$ -dystroglycane (156 kDa) lie l'agrine. Les récepteurs de l'acétylcholine, associés aux protéines de 43 kDa, sont représentés dans le sarcolemme. **B** : modèle hypothétique d'interaction entre la dystrophine et la mérosine au niveau extrajonctionnel ou au niveau des cryptes de la membrane postsynaptique. La dystrophine est représentée sous forme d'un dimère antiparallèle liant l'actine par son côté amino-terminal, et la syntrophine et la  $\beta$ -dystroglycane (43 kDa) par son côté carboxy-terminal. Du côté extramembranaire, l' $\alpha$ -dystroglycane lie la mérosine.

lette) et la mérosine, laminine de type musculaire, alors qu'à la jonction neuromusculaire, l'utrophine serait liée au complexe membranaire, qui serait lui-même en contact avec l'agrine par l'intermédiaire de l' $\alpha$ -dystroglycane. On peut également remarquer que toute la machinerie moléculaire impliquée dans cette jonction neuromusculaire est également présente dans le cerveau et pourrait donc avoir une fonction

similaire dans l'élaboration de connections synaptiques interneuronales. Voici donc une nouvelle fonction potentielle de la forme cérébrale de la dystrophine ou de l'utrophine, qui semblent toutes deux présentes dans des zones postsynaptiques de dendrites.

H.G.

1. Rupp F, Payan DG, McGill-Sole C, Cowan DMN, Scheller RH. Structure and expression of a rat agrin. *Neuron* 1991 ; 6 : 811-23.

2. Tsim R, Ruegg MA, Escher G, Kroger S, McMahan UJ. cDNA that encodes active agrin. *Neuron* 1992 ; 8 : 677-89.

3. Bowe MA, Deyst KA, Leszyk JD, Fallon JR. Identification and purification of an agrin receptor from Torpedo postsynaptic membranes: a heteromeric complex related to the dystroglycans. *Neuron* 1994 ; 12 : 1173-80.

4. Gee SH, Montanaro F, Lindenbaum MH, Carbonetto S. Dystroglycan- $\alpha$  a dystrophin-associated glycoprotein, is a functional agrin receptor. *Cell* 1994 ; 77 : 675-86.

5. Campanelli JT, Roberds SI, Campbell KP, Scheller RH. A role for dystrophin-associated glycoproteins and utrophin in agrin-induced AChR clustering. *Cell* 1994 ; 77 : 663-74.