

Invalidation génique de l' α -dystroglycane

Le groupe de K. Campbell (Iowa, USA) qui est à l'origine de la découverte du complexe de protéines associées à la dystrophine et impliquées dans différentes myopathies regroupées sous le nom de *Limb Girdle Muscular Dystrophy* ou myopathie des ceintures [1] va vraisemblablement rapporter désormais les invalidations successives de ces différents gènes. La première en date est celle du gène de l' α -dystroglycane [2]. Le rôle de maintien du sarcolemme joué dans le muscle par cette protéine ubiquiste avait été orienté par sa liaison à un composant majoritaire de la matrice extracellulaire, la laminine. On a d'ailleurs même supposé qu'à la jonction neuromusculaire elle constituerait le récepteur de l'agrine et serait donc à l'origine du rassemblement des récepteurs de l'acétylcholine dans cette région membranaire spécialisée (*m/s n° 10, vol. 10, p. 1042*). Cependant, des travaux ultérieurs ont montré que le domaine protéique de l'agrine impliqué dans ce rassemblement était différent du domaine liant la dystroglycane, venant ainsi invalider cette hypothèse ; on sait aujourd'hui que ce récepteur indispensable à la formation des jonctions neuromusculaires est, au moins en partie, une protéine kinase musculaire appelée MuSK (*m/s n° 8/9, vol. 12, p. 1003*). Dans les autres tissus, le rôle de l' α -dystroglycane est totalement inconnu. En pratiquant l'invalidation des allèles du gène de l' α -dystroglycane, les auteurs s'attendaient donc, peut-être à un effet léthal, mais en tout cas à un phénotype essentiellement neuromusculaire. La mutation est effectivement létale mais les premières anomalies apparaissent dès 6,5 jours de développement embryonnaire : on note l'absence de développement d'ectoderme extra-embryonnaire ainsi que la présence de cellules sanguines

maternelles dans le sac vitellin. A 7,5 jours on ne retrouve pas de mésoderme, ce qui est confirmé par l'absence d'expression du gène *Brachyury*. Pour comprendre l'origine de cette anomalie majeure du développement, les auteurs sont revenus à l'expression endogène de la protéine à ces stades précoces de l'embryogenèse. L' α -dystroglycane est exprimée au niveau de deux structures basales

membranaires : la membrane de Reichert, seule barrière continue entre le sac vitellin embryonnaire et le sang maternel, et la membrane basale, séparant l'endoderme viscéral de l'ectoderme (*figure 1*). Les auteurs ont étudié l'expression de deux composants structuraux essentiels de la membrane de Reichert, la laminine et le collagène IV chez les mutants homozygotes : le marquage est anor-

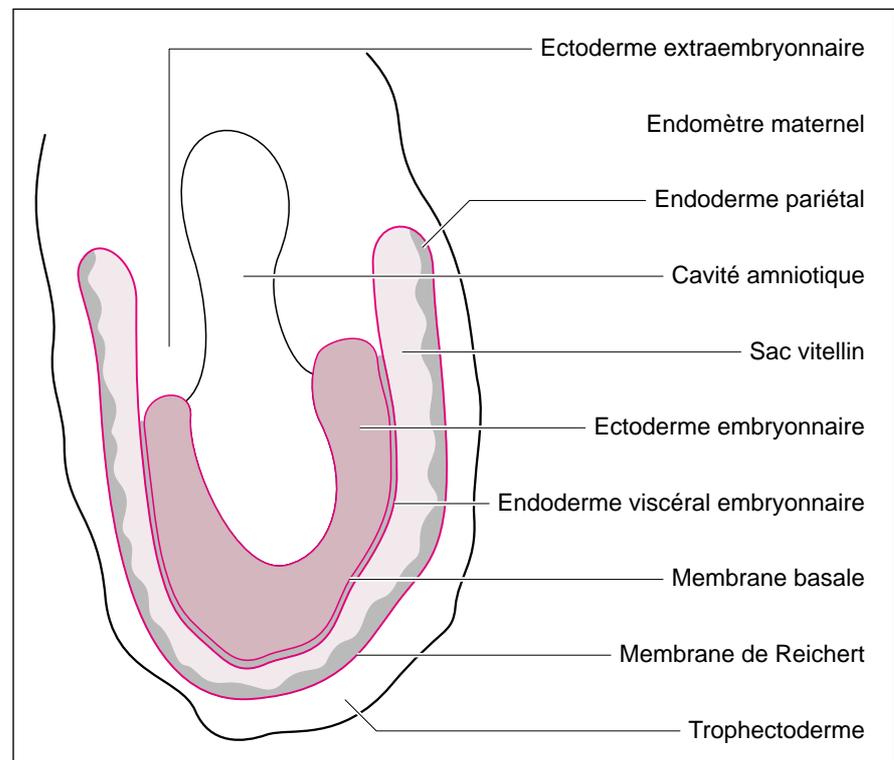


Figure 1. **Représentation schématique du développement de l'embryon de souris à 7 jours de gestation.** L'invalidation du gène de l' α -dystroglycane a pour première conséquence macroscopique l'absence de développement de l'ectoderme extra-embryonnaire. L' α -dystroglycane est synthétisée dans la membrane basale (qui sépare l'ectoderme embryonnaire de l'endoderme viscéral) et dans la membrane de Reichert ; située entre l'endoderme pariétal et le trophoctoderme, elle constitue normalement une barrière entre le sang maternel et le sac vitellin. L' α -dystroglycane est nécessaire à l'organisation des constituants de la matrice extracellulaire, peut-être en ancrant la laminine à la surface du sac vitellin.

malement discontinu alors que les cellules de l'endoderme pariétal, qui migrent le long du trophoctoderme et qui synthétisent ces protéines, sont présentes. En revanche, l'expression de ces deux protéines est normale au niveau de la membrane basale qui sépare l'endoderme de l'ectoderme viscéral. Il semble donc que l' α -dystroglycane soit requise pour le développement normal de la membrane de Reichert et non pour la migration et la différenciation des cellules de l'endoderme pariétal. Les auteurs font la supposition que la dystroglycane est nécessaire à l'organisation des constituants de la matrice extracellulaire de la membrane de Reichert en ancrant la laminine à la sur-

face du sac vitellin. Ces travaux montrent en tout cas l'importance de l'intégralité de cette membrane pour un développement correct de l'embryon. Il serait néanmoins intéressant pour mieux cerner le rôle de la dystroglycane à la jonction neuromusculaire d'élaborer des modèles d'invalidation fonctionnelle conditionnelle à l'aide des systèmes, actuellement en vogue, tétracycline ou recombinaison/lox [3]. Ces techniques peuvent permettre d'invalider un gène par recombinaison homologue dans certains tissus seulement et au moment désiré. L'équipe de K. Campbell ayant jusqu'à présent montré à la fois une grande qualité scientifique et un éclectisme technolo-

gique, il y a fort à parier que les expériences soient déjà en cours...

H.G.

1. Duclos F, Broux O, Lim L, Bourg N, Sunada Y, Allamand V, Meyer J, Richard I, Moomaw C, Slaughter C, Tomé F, Fardeau M, Jackson C, Campbell K, Beckmann J. β -Sarcoglycane: une protéine du complexe dystrophine-glycoprotéines est responsable d'une forme récessive de dystrophie des ceintures. *Med Sci* 1995 ; 11 : 1732-8.

2. Williamson RA, Henry MD, Daniels KJ, Hrstka RF, Lee JC, Sunada Y, Ibraghimov-Beskrovnaya O, Campbell KP. Dystroglycan is essential for early embryonic development: disruption of Reichert's membrane in *Dagl1*-null mice. *Hum Mol Genet* 1997 ; 6 : 831-41.

3. Viville S. Recombinaison homologue : nouveaux vecteurs, nouvelles perspectives. *Med Sci* 1995 ; 11 : 735-46.

Sous les auspices
de l'Union des Pharmaciens d'Industrie (UPIP),
une soirée inoubliable dédiée
aux applications de la Génétique à la Santé Publique

« **Génétique, Alimentation, Médecine et Éthique** »

Professeur Axel Kahn (Paris)

Conférence et Débat

Jeudi 30 octobre 1997 de 17 h 30 à 21 h 30

Auditoire P. Lacroix, UCL, avenue Mounier, 1200 Bruxelles

avec la participation de nombreux orateurs invités pour le débat

MM. les professeurs

*J. Delcour, J.N. Octave, G. Cornélis, E. De Plaen, A. Burny,
J. Martial, A. Goffinet et M. Lesne*

Programme

17 h 30 : Accueil

18 h 00 : Conférence du Professeur A. Kahn, Hôpital
Cochin et CNRS (Paris)

« **Génétique, Alimentation et Médecine** »

19 h 00 : Débat animé par le Professeur A. Kahn
auquel se joindront les orateurs invités

20 h 30 : Collation offerte à tous les participants

Inscription

Renseignements :

Frits Gemoets, Secrétaire de l'UPIP, Sint-Pietersaalstraat, 77

9000 Gent, Belgique

Tél. : 09-222.65.84 - Fax : 09-220.32.23

Participation aux frais :

avant 30/09/97 : 1 700 FB

après 30/09/97 : 2 100 FB

à verser au compte n° 442-7062221-69 (UPIP)