

La protéine précurseur du peptide amyloïde est-elle un facteur de croissance ?

Les nouvelles
de ce numéro
ont été préparées par
Jean-Claude Dreyfus
Jean-Pierre Grünfeld
Axel Kahn
Marc Peschanski
Walter Verly*

* W. Verly : laboratoire de biochimie, université de Liège, Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.

1. Oltersdorf T, Fritz LC, Schenk DB, *et al.* The secreted form of the Alzheimer's amyloid precursor protein with the Kunitz domain is protease nexin-II. *Nature* 1989 ; 341 : 144-7.
2. Van Nostrand WE, Cunningham DD. Purification of protease nexin II from human fibroblasts. *J Biol Chem* 1987 ; 262 : 8508-14.
3. De Sauvage F, Octave JN. A novel mRNA of the A4 amyloid precursor gene coding for a possible secreted protein. *Science* 1989 ; 245 : 651-3.
4. Saitoh T, Sundsmo M, Roch JM, *et al.* Secreted form of amyloid β protein precursor is involved in the growth regulation of fibroblasts. *Cell* 1989 ; 58 : 615-22.
5. Selkoe DJ. Amyloid protein precursor and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Cell* 1989 ; 58 : 611-2.

m/s n° 9 vol. 5, novembre 89

Le peptide amyloïde, appelé A4 ou β -amyloïde, qui s'accumule dans le cerveau au niveau des plaques et des pelotons neurofibrillaires au cours de la maladie d'Alzheimer, compte 42 acides aminés et dérive d'un précurseur dont le gène se trouve sur le chromosome 21. Ce précurseur, dénommé ABPP (*amyloid β protein precursor*), est une protéine transmembranaire (*figure 1, p. 690*) ; elle possède 695 ou 751 (ou même 770) acides aminés, suivant qu'elle est absente ou présente une séquence ayant les caractéristiques d'un inhibiteur de protéases (*m/s n° 5, vol. 4, p. 323*). Le précurseur doté de la propriété inhibitrice est identique, comme viennent de le démontrer [1] des auteurs californiens, à un inhibiteur de protéases, connu depuis deux ans [2], extrait de fibroblastes humains et appelé nexine II ou PN2. Le précurseur, ou du moins une partie de sa molécule, peut se trouver sécrété dans le milieu. Ce processus peut dériver d'une coupure de la partie C-terminale par protéolyse ; mais une équipe belge [3] a pu montrer qu'une biosynthèse à partir d'un messenger particulier pouvait donner naissance à une protéine directement sécrétée. L'ensemble de ces observations, montrant que le précurseur n'est pas nécessairement lié aux membranes, rendent moins surprenantes les observations de Saitoh *et al.* [4] (San Francisco et La Jolla, CA, USA), qui montrent que l'ABPP — qu'il contienne ou non la séquence inhibitrice — possède des propriétés qui débordent le tissu cérébral. Ces auteurs ont transfecté une lignée de fibroblastes humains avec un ADN complémentaire antisens de 1,1 kb provenant du précurseur. La quantité de messenger de l'ABPP diminua comme prévu dans les cellules transfectées ; mais le fait majeur fut une diminution importante de la capacité de pousser des cellules. Une protéine de 90 kDa reconnue par un anticorps anti-ABPP était diminuée dans le milieu de culture des cellules porteuses de l'antisens. La croissance était restaurée, soit par l'addition de milieu où avaient poussé les cellules parentales, soit par celle d'ABPP purifié. Ces expériences prouvent, d'une part que la protéine précurseur de A4 ne reste pas obligatoirement fixée à la membrane puisqu'elle peut être sécrétée, d'autre part que cette protéine possède une fonction autocrine dans la régulation cellulaire. Ces travaux rapprochent la protéine ABPP des facteurs de croissance. En revanche, ils paraissent éloigner de la solution du problème de la maladie d'Alzheimer. L'hypothèse la plus encourageante est que le rôle trophique de l'ABPP soit responsable de l'accroissement du bourgeonnement somatodendritique et de l'activité neurotrophique observés dans des extraits corticaux provenant de malades atteints de maladie d'Alzheimer. Il faut espérer que les études parallèles des propriétés de l'ABPP et de la pathogenèse de l'Alzheimer se fertiliseront mutuellement [5].

J.C.D.

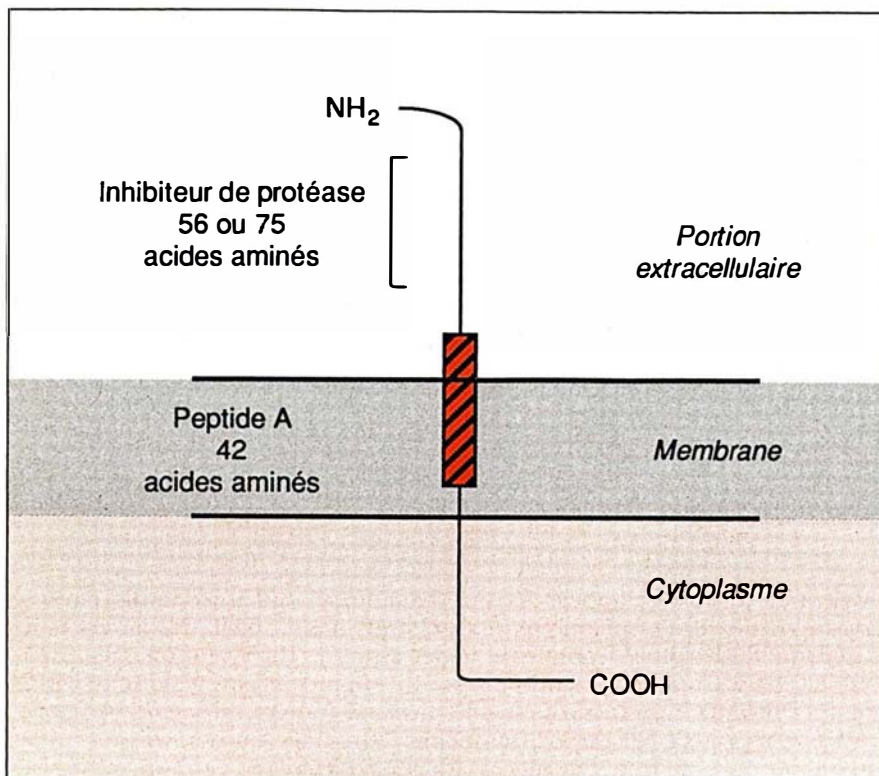


Figure 1. **Schéma de l'ABPP.** Le peptide A4 est représenté par le rectangle hachuré. La taille des différents segments de la protéine n'est pas à l'échelle.

■ ■ ■ BRÈVES ■ ■ ■

■ ■ ■ **Analyse moléculaire d'un syndrome de Lesch-Nyhan chez une fille.** Une équipe associant des chercheurs américains et japonais [1] a décrit le cas d'une fillette japonaise de neuf ans, présentant un syndrome de Lesch-Nyhan typique avec une activité nulle de l'enzyme HGPRT (hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase). On sait que seuls les garçons sont atteints de cette maladie gravissime, les filles hétérozygotes étant cliniquement normales. Une microdélétion, non visible à l'examen cytogénétique, a été détectée par la méthode de *Southern* sur un des chromosomes X. Elle englobait la totalité du gène HGPRT. Absente de l'ADN des parents, cette microdélétion était apparue *de novo* dans le gamète maternel. Elle ne suffit toutefois pas à expliquer la symptomatologie chez cette fille devenue hétérozygote pour le déficit. L'étude d'hybrides somatiques dans lesquels les chromosomes X paternel et maternel étaient séparés a montré

que l'X paternel, normal, était systématiquement inactivé, et seul restait fonctionnel l'X maternel porteur de la délétion. Il s'agit là d'une situation tout à fait inhabituelle : les auteurs soulignent qu'ils ont examiné deux autres filles dont un des X portait une délétion complète du gène HGPRT sans aucune anomalie clinique. De plus, lorsqu'un des deux chromosomes X porte une délétion, c'est habituellement celui-ci qui est inactivé (*m/s n° 2, vol. 3, p. 108*). C'est donc probablement un mécanisme nouveau et encore non élucidé qui est en cause dans ce cas. [1. Ogasawara JT, et al. *J Clin Invest* 1989 ; 84 : 1024-7.]

■ ■ ■ **Peut-on faire un diagnostic de maladie d'Alzheimer à partir de tissus non nerveux ?** La protéine de 42 acides aminés, appelée A4 ou β -amyloïde, forme des dépôts au niveau des lésions cérébrales dans la maladie d'Alzheimer. Cette localisation rend impossible une détection biologique

■ ■ ■ BRÈVES ■ ■ ■

précoce de la maladie. Joachim *et al.* [1] (Boston, MA, USA) ont recherché sa présence dans des tissus plus accessibles, par une méthode immunologique employant des anticorps dirigés contre le peptide A4 natif ; ces anticorps se sont avérés en effet plus sensibles que ceux que l'on prépare contre le peptide de synthèse. La réponse a été positive : le tissu le plus réactif est l'intestin, mais l'antigène est aussi présent dans la peau (prélevée au niveau de l'abdomen à l'autopsie ou à l'avant-bras chez le sujet vivant) au niveau du derme. Deux hypothèses principales s'opposent pour expliquer la formation de ces dépôts : ils pourraient se former sur place et, dans ce cas, il existerait des sites multiples de synthèse, indépendants de ceux du système nerveux central ; ils pourraient aussi provenir d'un transport de la protéine β -amyloïde par voie sanguine. On ne connaît pas de forme circulante du peptide, mais on a décrit récemment des formes sécrétées de son précurseur qui pourraient ainsi le conduire en tout endroit de l'organisme (*m/s n° 9, vol. 5, p. 689*). Au point de vue pratique, il devient désormais possible, par une simple biopsie cutanée, d'espérer un diagnostic biologique précoce de la maladie, qui serait de réalisation plus aisée que par d'autres méthodes récemment proposées (*m/s n° 6, vol. 5, p. 417*).

[1. Joachim C, et al. *Nature* 1989, 341 : 226-30.]

■ ■ ■ **L'inhibine, un marqueur de certaines tumeurs ovariennes.** L'inhibine est une protéine synthétisée dans les ovaires. Son existence a été postulée depuis plus de 50 ans du fait du pouvoir qu'ont des extraits non stéroïdiens de gonades d'inhiber la sécrétion hypophysaire de FSH. Elle a été purifiée en 1985 et son gène a été cloné l'année suivante. C'est [1] une glycoprotéine de 31 kDa formée de deux sous-unités α et β unies par des ponts disulfure, et qui présente une homologie structurale avec le *transforming growth factor* β . Curieusement, alors que le dimère $\alpha\beta$ inhibe la production de FSH, un dimère $\beta\beta$, que l'on trouve égale-

→ ment dans le liquide folliculaire, active cette sécrétion et a été pour cette raison appelé activine (*m/s n° 8, vol. 2, p. 466*). C'est la sécrétion gonadique d'inhibine qui représente pratiquement la totalité de la protéine circulante, sauf pendant les grossesses au cours desquelles le placenta prend le relais. Elle disparaît après castration ou, chez les femmes, après la ménopause, et son taux décline avec l'âge chez l'homme. Ce sont les cellules de la *granulosa* qui sécrètent l'inhibine ; c'est pourquoi une équipe formée de Néerlandais et d'Australiens a pensé à suivre, par une méthode radio-immunologique, son taux sanguin chez des femmes atteintes de tumeurs ovariennes, parmi lesquelles les tumeurs de la *granulosa* représentent environ 10%. Lappöhn *et al.* [2] ont trouvé que l'inhibine est le marqueur le plus sensible des tumeurs de la *granulosa*, et surtout d'éventuelles récurrences après traitement. Par ailleurs, une équipe travaillant en Australie [3] vient de montrer que l'élévation de l'inhibine pourrait être un marqueur plus spécifique que la gonadotrophine chorionique pour la détection des môles hydatiformes au cours de la grossesse. L'inhibine apparaît donc comme un marqueur promis à un bel avenir en cancérologie. Enfin, l'utilisation thérapeutique de l'inhibine a été envisagée. On avait notamment espéré pouvoir en faire un contraceptif masculin. Il faudra cependant attendre, car l'obtention de la glycosylation correcte et surtout de la formation des liaisons disulfure pose des problèmes pour l'emploi d'inhibine recombinée.

[1. Bremner WJ. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 826-7.]

[2. Lappöhn RE, *et al.* *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 790-3.]

[3. Yohkaichiya T, *et al.* *Br Med J* 1989 ; 298 : 1684-6.]

■ ■ ■ **L'atrophie optique de Leber est génétiquement hétérogène.** La plupart des maladies héréditaires du génome mitochondrial comportent des délétions plus ou moins importantes (*m/s n° 7, vol. 5, p. 459 et 472*).

Au contraire, la maladie de Leber avec atrophie optique ne montre pas de délétions. Wallace *et al.* (*m/s n° 2, vol. 5, p. 123*) ont découvert une mutation ponctuelle arg → his, aisément détectable car elle abolit un site de restriction de l'enzyme SfaNI. L'expression clinique de la maladie est très variable d'une famille à l'autre et même à l'intérieur d'une même famille. Vilkki *et al.* [1] ont entrepris de rechercher si cette mutation est constante. Ils ont examiné 19 familles finlandaises : la mutation de Wallace a été retrouvée dans dix familles ; elle est à l'état homoplasmique chez tous les sujets qui la présentent (ce qui veut dire que toutes les mitochondries la portent), montrant que les variations de gravité ne sont pas dues à des proportions différentes d'ADN normal et mutant. Rappelons que la mutation est d'origine uniquement maternelle, et que tous les enfants d'une femme porteuse la présentent. Le fait, par conséquent, que dans une famille un membre de la fratrie en était indemne montre que dans cette famille la mutation était récente. Le résultat le plus nouveau de cette étude reste que dans neuf familles la mutation de Wallace était absente ; la maladie est donc génétiquement hétérogène même dans un seul pays ; la ou les anomalie(s) responsable(s) de ces formes reste(nt) à découvrir.

[1. Vilkki J, *et al.* *Am J Hum Genet* 1989 ; 45 : 206-11.]

■ ■ ■ **La renaturation des protéines après leur passage au travers de la membrane mitochondriale requiert l'assistance d'un « chaperon », la protéine hsp60 du choc thermique.** Philippe Crine, dans sa mini-synthèse discute des mécanismes de la translocation des protéines mitochondriales au travers de la membrane de l'organite. Un article très récent de chercheurs de Munich (RFA) et de l'Université de Yale (New Haven, CT, USA) précise le phéno-

mène en démontrant que, au terme de sa translocation, qui nécessite que la protéine soit dénaturée, la renaturation de cette protéine, c'est-à-dire la re-acquisition d'une conformation active, nécessite la formation d'un complexe avec hsp60 (*heat-shock protein 60*) [1]. La découverte de « chaperons moléculaires » associés aux cycles de dénaturation-translocation-renaturation des protéines éclaire d'un jour nouveau la fonction de ces protéines du choc thermique, si conservées au cours de l'évolution. Elle ouvre également d'intéressantes perspectives en génie génétique industriel où l'un des problèmes rencontrés dans l'obtention d'une protéine produite par des bactéries génétiquement recombinées est son insolubilité à haute concentration, probablement due à son incapacité à adopter une conformation correcte. La co-expression d'un « chaperon moléculaire » du type de hsp60 et d'une protéine d'intérêt pourrait constituer une intéressante méthode pour conserver aux molécules produites dans des bactéries recombinées leur solubilité et, par conséquent, leur extractibilité et leur activité.

[1. Osterman J, *et al.* *Nature* 1989 ; 341 : 125-30.]

■ ■ ■ **L'antitrypsine Mmallon est un variant rare de l' α 1-antitrypsine.** Elle fait partie de ceux, qui comme le variant le plus fréquent Z (Glu³⁴² → Cys) provoquent une insuffisance hépatique en plus de l'emphysème (*m/s n° 3, vol. 3, p. 181*). La mutation empêche la sécrétion de la protéine et conduit à son accumulation intracellulaire. L'originalité de ce variant réside dans sa lésion moléculaire [1] : il s'agit de la délétion d'un codon TTC, qui ne change pas le cadre de lecture, mais qui supprime la Phe⁵². Cette délétion d'une phénylalanine est la même lésion que celle qui vient d'être mise en évidence comme étant la cause la plus fréquente de la mucoviscidose. Simple coïncidence ?

[1. Curiel DT, *et al.* *J Biol Chem* 1989 ; 264 : 13938-45.]