

La fin des chauves?

Afin d'identifier les causes moléculaires de l'alopécie (la perte des cheveux), une équipe internationale a étudié des personnes totalement dépourvues de cheveux et de poils. Leur gène *hairless* est muté. Ce gène, aussi actif chez les hommes que chez les femmes, ne détient certainement pas toutes les clés de l'alopécie, mais il aidera les biologistes à comprendre comment s'organisent les protéines qui participent à la pousse des cheveux et à identifier les étapes incorrectes qui déclenchent leur chute.

Des instruments en béton

N'en déplaisent aux musiciens, le son d'un instrument à vent ne dépend pas du matériau constitutif de l'instrument : même des musiciens avertis ne dis-



tinguent pas une flûte en béton d'une flûte en métal ou en bois, pourvu que la forme interne et l'état de surface de l'instrument soient identiques. D'où vient alors que, selon les flûtistes, une flûte en or ou en argent sonne mieux qu'une flûte en métal? Sans doute de la facture : les instruments en métal ou en bois précieux sont mieux finis que les instruments en matériaux moins nobles.

Verre recyclé

Spécialiste des molécules azotées, Yves Laurent, à Rennes, avait observé que les verres de nitrures gonflent quand ils fondent, parce qu'ils libèrent des bulles d'azote gazeux. Le chimiste a alors testé la fusion du verre de récupération additionné de verres de nitrures... et obtenu une mousse de verre, très bon isolant thermique et phonique, très résistant chimiquement et imputrescible. Le nouveau matériau, qui sera produit par les Sociétés Cockerill Sambre et Car Meuse, pourrait remplacer l'amiante.

La génétique du langage

Environ cinq pour cent des enfants qui se développent par ailleurs normalement ont des difficultés pour s'exprimer et pour comprendre les textes écrits. Les études de jumeaux avaient déjà montré le rôle des facteurs génétiques dans les troubles du langage, mais des généticiens anglais viennent d'en donner la preuve. Ils ont étudié une famille dont la moitié des membres, sur trois générations, ont des troubles du langage, et des difficultés à coordonner les muscles faciaux de la parole. Ils ont localisé sur le chromosome 7 une région impliquée dans ces troubles.

Suite page 26

Une enzyme artificielle

Les biologistes fabriquent une enzyme «sur mesure» en modifiant une protéine naturelle.

Les enzymes accélèrent diverses réactions chimiques naturelles. Il en existe toute une panoplie, mais des lacunes interrompent le spectre de ces activités catalytiques. André Ménez, Éric Quéméneur et leurs collègues du Commissariat à l'énergie atomique, le CEA, à Saclay, ont fabriqué l'une des enzymes manquantes, la première protéase artificielle.

Les protéases découpent les protéines spécifiquement à proximité de certains acides aminés : ainsi, l'élastase découpe les protéines à proximité des acides aminés alanine, la trypsine près des acides aminés basiques (la lysine et l'arginine), la chymotrypsine près des acides aminés aromatiques (la tyrosine, le tryptophane et la phénylalanine). En revanche, aucune protéase naturelle ne découpe les protéines près de l'acide aminé proline. La proline est disposée dans les zones charnières où s'effectue le repliement des protéines. L'équipe du CEA a fabriqué une protéase spécifique de la proline à partir d'une enzyme qui reconnaît spécifiquement cet acide aminé, mais qui, normalement, ne découpe pas les molécules qui portent ce groupe.

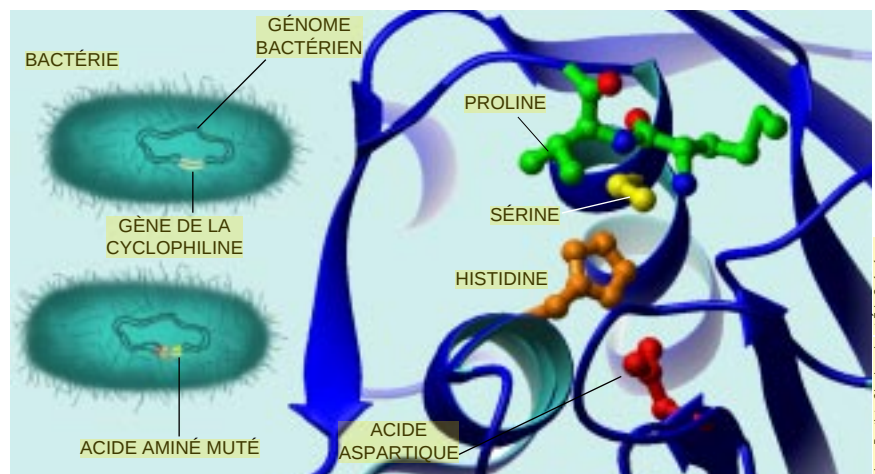
Cette enzyme de départ est la cyclophiline qui, dans tous les organismes vivants, catalyse le repliement des protéines en facilitant la torsion des chaînes autour des acides aminés proline. Comme toutes les enzymes, la cyclophiline a un site actif, une «poche» où s'adapte par-

faitement la proline. Les protéases sont pourvues, en plus de leur site actif spécifique, de «ciseaux moléculaires», souvent une triade de trois acides aminés (une sérine, une histidine et un acide aspartique), la même dans toutes les protéases.

Les biologistes ont modifié la séquence connue du gène de la cyclophiline de la bactérie *Escherichia coli* ; ainsi, dans la protéine que code ce gène, trois acides aminés ont été remplacés par le groupe des trois acides aminés qui assurent l'activité lytique (de «ciseaux») des protéases. Pour choisir l'emplacement de ce trio d'acides aminés, ils ont utilisé la modélisation moléculaire. Effectivement, la nouvelle molécule, la cyproase 1, découpe les protéines à proximité des acides aminés proline.

Quel est l'intérêt d'une telle protéase? Tout d'abord, on dispose ainsi d'un nouvel outil pour le séquençage des protéines. Pour élucider la séquence d'une protéine, on doit la découper en morceaux, ou peptides, avec diverses protéases. Par recoupement des différents peptides obtenus, on détermine l'enchaînement des acides aminés. La cyproase 1 permettra de placer de nouveaux jalons (les acides aminés proline) sur les protéines. Cette enzyme devrait aussi être utile dans le domaine agroalimentaire. Ainsi l'amertume des agrumes provient de petits peptides qui ont une proline à leur extrémité : une protéase spécifique éliminerait la proline, adoucissant l'amertume. Enfin, on peut envisager une application dans le domaine médical : le collagène, une protéine fibreuse, riche en proline, est présent dans les os et dans les tissus conjonctifs. Or, le collagène est anormal dans certaines pathologies. On pourrait utiliser la cyproase 1 pour diagnostiquer, *in vitro*, ces anomalies de structure ou de séquence.

Marie-Thérèse LANDOUSY



La séquence du gène codant la cyclophiline de la bactérie *Escherichia coli* a été modifiée en trois endroits pour que la nouvelle protéine (à droite) codée par le gène muté porte les ciseaux moléculaires que constitue la triade des acides aminés sérine (en jaune), histidine (en orange) et acide aspartique (en rouge). La nouvelle enzyme coupe spécifiquement les protéines à proximité des acides aminés proline (en vert).

Jean-Baptiste Charbonnier et Éric Quéméneur

Le lysosome : l'appareil digestif des cellules

De nouveaux traitements évitent l'accumulation des sucres, des lipides ou des protéines dans cette structure cellulaire.

En 1955, Christian de Duve (prix Nobel de physiologie et médecine en 1974) découvrait les lysosomes. Depuis, on a montré que ces structures arrondies sont présentes dans la plupart des cellules. Les lysosomes sont entourés d'une membrane qui isole leur contenu «corrosif» du reste de la cellule : ils contiennent des enzymes qui «lysant», c'est-à-dire découpent en morceaux, les protéines, les sucres, les lipides et autres molécules qui y sont transportées. Les lysosomes sont souvent plusieurs centaines par cellule et leur morphologie est variée, mais, malgré cette diversité structurale, leur fonction biochimique est la même : ce sont des sites de digestion. Lorsque les enzymes lysosomales manquent ou ne sont pas actives, la fonction de nettoyage n'est plus assurée : les molécules non dégradées s'accumulent et perturbent le métabolisme cellulaire. De nouveaux traitements de ces maladies sont issus d'une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires.

Les maladies lysosomales (on en a décrit une cinquantaine) sont des maladies génétiques rares, c'est-à-dire touchant moins d'une personne sur 1 000. En France, 350 nouveaux cas environ sont diagnostiqués chaque année. Si la plupart des gènes responsables de ces maladies ont été identifiés, ce n'est pas le cas de la cystinose. Cette maladie, progressive, résulte d'une accumulation d'un acide aminé, la cystine, issu de la dégradation des protéines, dans les lysosomes. La cystine s'y accumule parfois sous forme de cristaux, ce qui perturbe le fonctionnement des cellules, notamment des cellules rénales. Depuis le début des années 1980, on dispose d'une substance salvatrice : la cystéamine. Toutefois cette substance, préparée par la Pharmacie centrale des hôpitaux et distribuée aux enfants hospitalisés, n'avait pas le statut de médicament. Paradoxe ? Non, car la Pharmacie centrale prépare ainsi quelques substances, prescrites en pédiatrie notamment, sous la responsabilité des médecins hospitaliers. Cette procédure sauve des vies, mais pour que les produits deviennent des médicaments, ils doivent subir de nombreux tests que seuls des laboratoires pharmaceutiques peuvent assurer.

Ainsi la cystéamine, utilisée depuis une quinzaine d'années, vient de devenir un médicament officiel, car le Laboratoire *Orphan Europe* a obtenu l'autorisation de mise sur le marché.

À défaut d'un diagnostic et d'un traitement précoces, l'évolution vers une insuffisance rénale est inévitable. Toutefois une greffe de rein est possible. Selon Michel Broyer, qui dirige le Service de néphrologie pédiatrique à l'Hôpital Necker-Enfants Malades, on évite ou on retarde l'insuffisance rénale et les autres complications, notamment les plus graves, les complications neurologiques, en administrant de la cystéamine aussi tôt que possible.

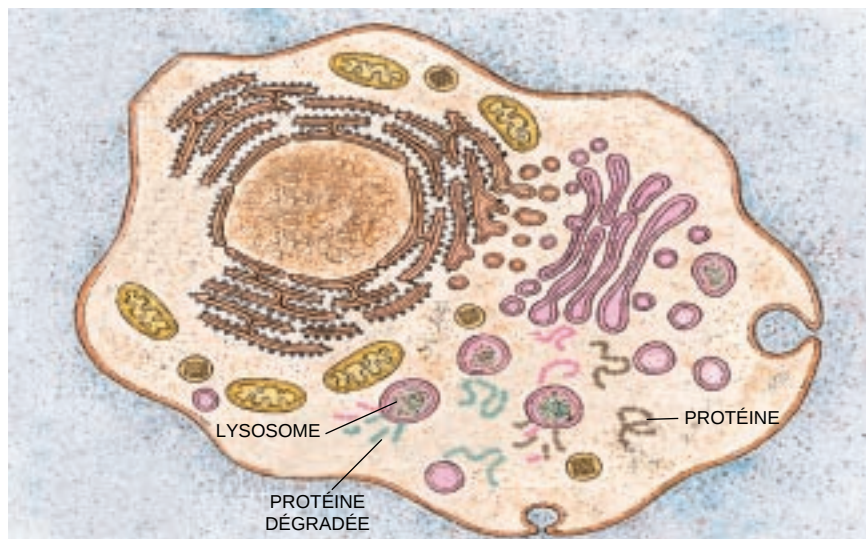
Bien que chacune des maladies lysosomales soit due à un gène particulier, l'évolution physiopathologique est souvent la même : ces maladies se traduisent par une dégradation des fonctions motrices et cérébrales, une perte de l'acquis. Ce sont des maladies dites de surcharge, qui entraînent des modifications du visage, des os, une augmentation du foie et de la rate, des troubles moteurs douloureux.

Dans la maladie de Niemann-Pick de type C, l'élément qui s'accumule dans les lysosomes est le cholestérol. Deux gènes responsables de cette pathologie ont été récemment identifiés ; quand ils sont mutés, le cholestérol s'accumule dans les lysosomes. Ce mécanisme diffère de celui qui intervient dans les maladies cardio-vasculaires, mais quand on aura élucidé les mécanismes de la régulation du transport du cholestérol dans les lysosomes, peut-être saura-t-on mieux prévenir l'accumulation de cette molécule dans les maladies cardio-vasculaires.

Une des méthodes qui empêchent l'accumulation d'un substrat dans les lysosomes consiste à diminuer la concentration de la molécule dont elle dérive, mais les

précurseurs des molécules non dégradées ne proviennent pas directement de l'alimentation : ils sont synthétisés dans les cellules. Toutefois, dans la maladie de Tay-Sachs, les biochimistes ont récemment décodé la chaîne des réactions qui aboutissent à la molécule qui n'est pas dégradée dans les lysosomes. Ils ont identifié les enzymes qui interviennent dans cette synthèse et ont trouvé un inhibiteur d'une de ces enzymes : on inhibe ainsi la synthèse de la molécule que les lysosomes ne dégradent pas dans cette maladie.

D'autres traitements sont envisageables. Ainsi, on traite certaines maladies lysosomales avec des enzymes de substitution. C'est déjà le cas de la maladie de Gaucher. Ce type de traitement semble aussi efficace (chez l'animal) dans la maladie de Pompe (on administre l'enzyme alpha glucosidase). La maladie de Pompe de l'enfant entraîne une insuffisance cardiaque aiguë. Chez l'adulte, il existe une forme bénigne de cette maladie : bien que dix pour cent seulement de l'enzyme déficitaire soient fabriqués, l'organisme fonctionne. Une partie des enzymes lysosomales est excrétée hors de la cellule productrice et pénètre dans les cellules environnantes, compensant les déficits. Ainsi, une production notablement inférieure à la normale (environ dix pour cent) suffirait à assurer un fonctionnement quasi normal de l'organe. Selon Livia Poenaru, professeur de génétique à la Faculté de médecine Cochin-Port Royal, on espère que, grâce à cette particularité, une thérapie génique appliquée aux maladies lysosomales serait efficace : il est possible que quelques cellules génétiquement modifiées produisent assez d'enzymes pour compenser les anomalies fonctionnelles des cellules environnantes déficitaires.



Dans les cellules normales, les protéines codées par le génome sont transportées jusqu'aux lysosomes. Elles y sont dégradées. Lorsqu'une enzyme lysosomale manque, des protéines s'accumulent dans les lysosomes, perturbant le fonctionnement des cellules.