

Un facteur érythropoïétique et une antiprotéase sont-ils identiques?

Les nouvelles
de ce numéro
ont été préparées par :
J.-C. Dreyfus
A. Kahn

En juin 1985 un article [1] de Gasson *et coll.* (Los Angeles et Cambridge, USA) paraissait dans *Nature*, décrivant le clonage et la séquence d'une protéine humaine de 207 acides aminés qui inclut un peptide signal de 24 acides aminés, cœur d'une glycoprotéine appelée EPA (*erythrocyte potentiating activity*). On sait que le principal régulateur physiologique de l'érythropoïèse est l'érythropoïétine, dont nous avons relaté le clonage (*voir médecine-sciences n° 1, vol 1, p. 160*). Mais il existe une autre classe de facteurs qui, du moins *in vitro*, stimulent la croissance de cellules qui sont des précurseurs de lignées érythrocytaires, cellules nommées BFU-E (*burst-forming erythroid cells*). L'EPA est le modèle de ces facteurs, capables d'induire la formation de colonies pouvant contenir plusieurs milliers de cellules productrices d'hémoglobine. L'EPA n'a pas de spécificité d'espèce et peut agir sur des cellules murines aussi bien que des cellules humaines. Il est par contre spécifique des cellules rouges, à l'opposé de l'interleukine 3 qui stimule la croissance de toutes les lignées et dont la nature est différente. Les auteurs ont obtenu l'expression de l'EPA dans des lignées de cellules de singe et il devrait être bientôt possible d'en connaître les effets *in vivo* chez la souris.

En novembre 1985, toujours dans *Nature*, Docherty *et coll.* [2] (Slough et Cambridge, UK), décrivent le clonage et la séquence d'une protéine humaine de 207 acides aminés, dont 24 pour son peptide signal. La séquence s'avère identique à celle de l'EPA, mais le point de départ est tout autre, puisqu'il est lié à des travaux qui concernent le catabolisme du collagène. La destruction des fibres du collagène est une étape irréversible au cours de certaines affections; elle est sous l'influence de métalloprotéinases, dont la plus importante est la collagénase. La régulation de cette protéinase s'exerce d'une part au niveau de sa synthèse et de sa sécrétion, d'autre part au niveau de son activité extracellulaire par l'action d'un inhibiteur spécifique, le TIMP (*tissue inhibitor of metalloproteinases*) qui forme avec elle des complexes inactifs. Cet inhibiteur glycoprotéique se trouve dans de nombreux fluides de l'organisme, et certaines destructions tissulaires pourraient résulter d'un déséquilibre entre inhibiteur et protéinases. C'est pour tester cette hypothèse que les auteurs ont entrepris la production du TIMP qu'ils avaient cloné, dans des cellules provenant de tumeurs mammaires de souris.

L'identité du TIMP et de l'EPA paraît démontrée. Il reste à vérifier que les préparations obtenues des deux côtés de l'Atlantique possèdent les mêmes propriétés biologiques et, dans ce cas, s'il peut exister un mécanisme commun à des actions aussi différentes. Dans le passé, de telles « coïncidences » se sont peut-être produites, mais elles pouvaient rester méconnues. On s'en aperçoit aisément aujourd'hui, car toute séquence d'ADN élucidée est immédiatement comparée à toutes les séquences déjà connues et emmagasinées dans des banques de données. C'est ainsi que des « homologies » sont décrites chaque jour, permettant parfois de remonter à une origine ancestrale commune à deux protéines. En revanche, il est encore très rare que les méthodes du génie génétique conduisent à cloner deux protéines a priori sans rapport l'une avec l'autre et qui se révèlent être la même. Cependant, la multiplication des clonages de gènes de protéines montrera peut-être que le phénomène n'est pas exceptionnel et qu'il peut conduire à des rapprochements inattendus*.

J.-C. D.

1. Gasson JC, Golde DW, Kaufman SE *et al.* Molecular characterization and expression of the gene encoding human erythroid potentiating activity. *Nature* 1985; 315: 768-71.

2. Docherty AJP, Lyons A, Smith BJ *et al.* Sequence of human tissue inhibitor of metalloproteins and its identity to erythroid potentiating activity. *Nature* 1985; 318: 66-9.

* Nous avons déjà signalé par exemple l'identité de la « cachectine » et du « Tumor necrotizing factor » (*médecine/sciences n° 1 vol. 2 p. 49*).