

Prorénine = rénine inactive ?

La rénine qui n'a pas encore livré tous ses secrets est une protéase agissant sur un substrat, l'angiotensinogène, pour former un décapeptide, l'angiotensine I dépourvu d'effet biologique; ce peptide est ensuite transformé par l'enzyme de conversion en un octapeptide, l'angiotensine II qui entraîne notamment une vasoconstriction et une élévation de la pression artérielle. La synthèse de la rénine passe par la formation d'une préprorénine, d'une prorénine, composée de la rénine elle-même et d'un profragment supplémentaire de 46 acides aminés, et enfin de la rénine mature. On sait en outre que la rénine existe, en particulier dans le plasma, sous deux formes, inactive et active; la rénine inactive qui représente 50 à 80 % de la rénine totale plasmatique, est activable par le froid, par acidification ou par protéolyse partielle.

Quel rapport y a-t-il entre la prorénine et la rénine inactive? C'est à cette question que se sont attachés à répondre J. Bouhnik *et al.* [1]. A partir de la séquence nucléotidique de l'ADN complémentaire de la rénine humaine, les auteurs ont synthétisé un peptide de 13 acides aminés, dérivé du profragment de 46 acides aminés. Des anticorps dirigés contre ce peptide ont été obtenus chez le lapin. Dans des études d'immuno-absorption, ces anticorps se lient à la rénine inactive, rénale ou plasmatique, mais non à la rénine active. Cela signifie que la rénine inactive, rénale ou plasmatique, contient dans sa structure le profragment (ou au moins le fragment plus petit qui en dérive) du précurseur de la rénine et que la rénine active ne le contient plus. Ces résultats suggèrent que la rénine inactive pourrait bien être la prorénine elle-même.

Ce travail représente une nouvelle

étape dans l'analyse fine du système rénine-angiotensine. Depuis quelques années, des progrès remarquables ont été faits dans l'étude de ce système, notamment grâce à l'application des méthodes de la biologie moléculaire, et l'équipe de Pierre Corvol et Joël Ménard a apporté une contribution décisive en ce domaine. L'application de ces progrès à l'hypertension artérielle humaine est pour demain. **J.-P. G.**

1. Bouhnik J, Fehrenz JA, Galen FX, *et al.* Immunologic identification of both plasma and human renal inactive renin as prorenin *J Clin Endocr Met* 1985; sous presse.

Mutations dirigées des protéines

Depuis l'aube des temps, l'évolution avait la vie devant soi. L'homme moderne est impatient : il a décidé de créer l'évolution instantanée.

Pour une attaque initiale dans cette voie, Rosenberg *et al.* (Chiron research lab.) ont jeté leur dévolu sur l' α_1 antitrypsine. Plusieurs raisons militaient en faveur de ce choix. Cette protéine fait partie d'une famille qui dérive d'un ancêtre commun, dont chaque membre a acquis une spécificité raffinée. L'antitrypsine exerce son inhibition avant tout sur l'élastase, dont l'activité tend à réduire l'élasticité pulmonaire, favorisant le développement de l'emphysème. Enfin, on connaît un déficit génétique en antitrypsine, qui touche en Europe environ une personne sur 2000, et qui provoque des troubles respiratoires sévères. Cette protéine offre donc des possibilités thérapeutiques éventuelles.

L'antitrypsine est le chef de file d'une famille d'inhibiteurs de protéases à sérine. Elle comprend d'autres protéines plasmatiques, telles l' α_1 antichymotrypsine, l'antithrombine, l' α_2 antiplasmine.

Un facteur essentiel de la spécificité de chaque inhibiteur réside dans la nature d'un acide aminé du centre actif. L' α_1 antitrypsine a en position 358 (sur 394 acides aminés en tout) une méthionine; l'acide aminé critique est une leucine dans l' α_1 antichymotrypsine, une arginine dans l'antithrombine. Pour en confirmer l'importance, la nature s'est chargée d'une expérience extraordinaire qui d'ailleurs a fini tragiquement : un jeune garçon de Pittsburgh était porteur d'un mutant d' α_1 antitrypsine dans lequel la méthionine 358 était remplacée par une arginine; la protéine avait perdu l'activité antitrypsine mais avait acquis une spécificité antithrombine; une augmentation de sa production survenait après chaque traumatisme, provoquant régulièrement des hémorragies dont la dernière ne put être maîtrisée.

L'antitrypsine est inactivée dans les poumons par des oxydants libérés par les leucocytes au cours des inflammations ou contenus dans la fumée des cigarettes. Le mécanisme de l'inactivation est probablement l'oxydation de la méthionine du centre actif en son sulfoxyde. On a donc pensé qu'en remplaçant la méthionine par un acide aminé moins susceptible à l'oxydation on pourrait rendre l'antitrypsine plus résistante. Encore fallait-il choisir un acide aminé dont la présence au centre actif ne détruirait pas l'activité. Des expériences antérieures faites sur des petits peptides avaient montré qu'une valine mise à la place d'une méthionine n'altérerait pas l'affinité pour l'élastase; c'est donc la valine qui fut choisie. Le codon de la méthionine est ATG; en substituant une guanine G à une adénine A on obtient GTG, codon de la valine. La difficulté est évidemment de cibler le A qu'il convient de changer. Ce ne fut pas là un travail facile. Nous ne donnerons que le principe de cette mutagenèse dirigée : elle emploie une chaîne de 30 nucléotides, synthétisée de façon à être calquée sur la partie intéressante de l'antitrypsine, mais contenant en bonne position la mutation souhaitée.

On a ainsi obtenu des cultures de levure qui fabriquent de l'anti-