

Non-maturation du Facteur IX, une cause d'hémophilie B

Un grand nombre de protéines plasmatiques ont un mode de biosynthèse voisin. Elles doivent, pour être exportées, posséder un peptide signal qui est coupé lors de la traversée de la membrane. Elles apparaissent dans le plasma sous forme d'une proprotéine qui perdra à son tour un propeptide. Dans beaucoup de cas, et c'est celui par exemple de plusieurs facteurs de la coagulation, une ou deux ruptures supplémentaires sont nécessaires pour activer la protéine. Des travaux récents sur la pathologie du Facteur IX nous renseignent sur les exigences requises pour son fonctionnement correct. Ils ont valeur de modèles pour de nombreuses autres protéines.

Le Facteur IX ou antihémophilique B, est formé d'une chaîne unique de 57000 daltons, contenant 416 acides aminés et une portion glucidique. Il est synthétisé sous forme d'un précurseur (dont la séquence a été déduite de celle d'un ADN complémentaire) de 462 acides aminés, qui perd successivement un peptide signal de 28, puis un propeptide de 18 acides aminés. Son activation en IXa au cours de la coagulation réclame l'excision d'un « peptide d'activation » de 35 résidus, situé entre les positions 145 et 180. Il se forme ainsi deux chaînes qui restent unies par une liaison disulfure : une chaîne légère de 145, une chaîne lourde de 236 acides aminés, cette dernière portant le site catalytique à sérine et subissant la γ carboxylation de résidus d'acide glutamique caractéristique des protéines dépendant de la vitamine K (figure 1).

La structure du facteur IX ou de son gène a été analysée chez plu-

sieurs malades atteints d'hémophilie B. Dès le début, on a distingué les cas où la molécule est absente de ceux qui possèdent une protéine immunologiquement réactive (CRM⁺, *cross-reacting material*). Parmi ceux qui ne possèdent pas la molécule, on a observé un certain nombre de délétions, coïncidant souvent avec la présence d'anticorps circulants contre le Facteur IX [1], relation qui ne s'est pas vérifiée dans l'hémophilie A. On s'est ensuite attaqué aux formes CRM⁺, et deux

cas se sont montrés particulièrement instructifs.

Comme on le voit sur la figure 1, trois des quatre coupures se font après une arginine par une réaction de type trypsique (seul le peptide signal est coupé après une cystéine). Une mutation portant sur les arginines en position 145 ou 180 doit empêcher une des coupures nécessaires à l'activation. C'est ce qui a été vérifié sur le Facteur IX Chapel Hill [2] où une histidine remplace l'arginine 145; la coupure en posi-

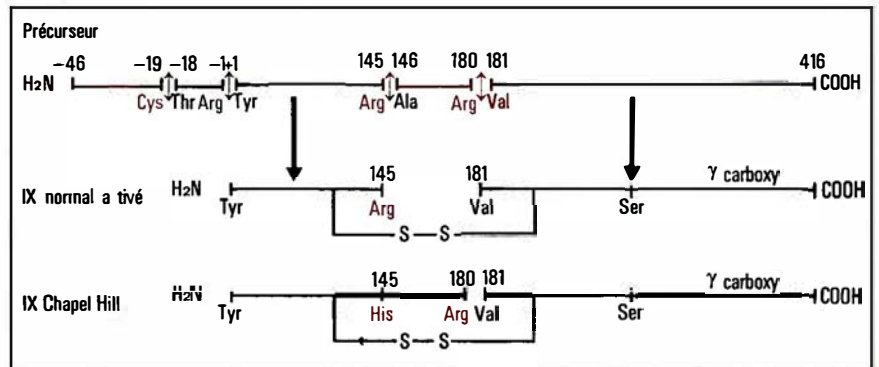


Figure 1. Structure et activation du facteur IX. En rouge, les séquences destinées à être éliminées.

	-5	-4	-3	-2	-1	+1	
		CAG					Ox3
ADN	AAT	CGG	CCA	AAG	AGG	TAT	N
Protéine	Asn	Arg	Pro	Lys	Arg ↓	Tyr	N
	Asn	Gln	Pro	Lys	Arg ↓	Tyr	Ox3

Figure 2. Anomalie du facteur IX Ox3. La mutation de l'arginine en -4 empêche la coupure après l'arginine en -1. La numérotation place la position +1 au niveau de l'extrémité N-terminale de la protéine mature.

tion 180 s'effectue normalement; on aboutit à deux chaînes, mais la première est trop longue (180 au lieu de 145 acides aminés); l'activation a lieu mais à un niveau trop faible, il en résulte un tableau d'hémophilie bénigne*

Plus surprenante est l'observation que viennent de faire Bentley *et al.* [3] d'Oxford, sur le Facteur IX Ox3. Celui-ci a une taille un peu supérieure à la normale. Le clonage et la séquence déduite montre que les 18 acides aminés N-terminaux ne sont pas enlevés, la chaîne ayant donc une longueur de 434 acides aminés. La mutation porte bien sur une arginine, remplacée par une glutamine; mais (figure 2) ce n'est pas l'arginine en -1 qui est mutée mais celle qui est située en -4. Comme il n'existe aucune autre mutation sur toute la longueur de la partie codante, force est d'admettre que l'ablation du propeptide réclame une configuration complexe, incluant au moins cette arginine en -4, conservée d'ailleurs dans nombre de protéines, puisqu'on la trouve dans le Facteur X et la prothrombine, ainsi que dans plusieurs constituants du complément. La présence du propeptide ne provoque pas d'instabilité de la protéine et n'empêche pas la γ -carboxylation, mais elle rend impossible l'activation. L'incapacité pour un précurseur protéique de subir une maturation complète ne dépend donc pas uniquement de la nature des acides aminés directement impliqués dans la rupture protéolytique. J.-C.D.

* une mutation en position -1 (arg \rightarrow ser) vient d'être également décrite (David L. *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83 : 5803-7).

1. Giannelli F, Choo KH, Rees DJG, *et al.* Gene deletion in patients with hemophilia B and anti-factor IX antibodies. *Nature* 1983; 303 : 181-2.

2. Noyes CM, Giffith MJ, Roberts HR, Lundblad RL. Identification of the molecular defect in factor IX Chaple Hill: Substitution of histidine for arginine in position 145. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80 : 4200-2.

3. Bentley AK, Rees DJG, Rizza C, Brownlee GG. Defective propeptide processing of blood clotting factor IX caused by mutation of arginine to glutamine at position -4. *Cell* 86; 45 : 343-8.

Le locus génétique de la myotonie dystrophique de Steinert

Au récent congrès (juillet 1986) des Maladies Neuromusculaires de Los Angeles, la localisation génétique de plusieurs maladies musculaires a été au centre des débats. A côté des multiples travaux consacrés à la localisation fine du locus de la myopathie de Duchenne en Xp21, le progrès le plus spectaculaire a concerné le gène de la dystrophie myotonique de Steinert, grâce aux travaux de A. Roses (Durham, USA). Le locus de cette affection, transmise comme un caractère autosomique dominant, et qui, contrairement à la maladie de Duchenne, ne comporte que peu ou pas de mutations nouvelles, est situé sur le chromosome 19. On possédait déjà une sonde, celle du gène de l'apolipoprotéine C2, située à deux centi-

morgans du locus de Steinert; très polymorphe, elle permet la reconnaissance des porteurs du gène (souvent longtemps asymptomatiques) avec une exactitude d'environ 98% selon Roses [1]. Tout récemment, Roses et son équipe ont mis au point de nouvelles sondes. L'une d'elles, appelée LDR152 paraît être à zéro centimorgan du locus et aucun recombinant n'a été trouvé. Cette sonde extrêmement prometteuse ne présente toutefois actuellement qu'un polymorphisme limité et n'est utilisable que dans environ 30% des familles. On ne sait pas encore si elle fait partie du gène de la maladie de Steinert lui-même.

J.-C.D.

1. Roses A. Genetic linkage of Myotonic Dystrophy. *Muscle and Nerve* 1986; 9, 556.

Rétrovirus humains et sclérose en plaque

Des arguments contre l'origine rétrovirale de la maladie

C'est avec beaucoup de prudence que nous avons rapporté dans *médecine/sciences* les travaux de Koprowski *et coll.* [1] et de l'équipe du Professeur Gallo tendant à impliquer dans l'étiologie de la sclérose en plaque des rétrovirus humains de la famille HTLV-I ou LAV-HTLV-III, qu'un comité international de nomenclature a maintenant recommandé d'appeler HIV, *Human Immunodeficiency Virus* (*médecine/sciences* n° 3, vol. 2, p. 155). Cette hypothèse vient d'être combattue par deux groupes [2, 3] qui n'ont pu établir de différence quant à la présence d'anticorps anti-viraux circulants entre les malades atteints de sclérose en plaque et un groupe témoin, n'ont pas détecté d'ARN viral ou d'ADN proviral par hybridation in situ sur des coupes de cerveau et des lymphocytes circulants, et n'ont pu isoler les virus à partir de ce dernier

type de cellules. Koprowski *et coll.* répondent [4] à ces deux équipes que la sensibilité des tests utilisés est trop faible pour que ces études aient quelque signification que ce soit, d'autant plus que l'agent présumé de la sclérose en plaque pourrait être un rétrovirus n'ayant que des homologies génétiques partielles avec les « HTLV » connus, et donc n'entraînant que des réactions immunologiques croisées faibles... A suivre... A.K.

1. Koprowski H, De Freitas EC, Harper ME, *et al.* Multiple sclerosis and human T-cell lymphotropic retrovirus. *Nature* 1985; 318 : 154-60.

2. Hauscr SI, Aubert C, Burks JS, *et al.* Analysis of human T-lymphotropic virus sequences in multiple sclerosis tissue. *Nature* 1986; 322 : 176-7.

3. Karpas A, Kämpf U, Siden A, Koch M, Poser S. Lack of evidence for involvement of known human retroviruses in multiple sclerosis. *Nature* 1986; 322 : 177-8.

4. Koprowski H, De Freitas EC, Harper ME, *et al.* *Repl.* *Nature* 1986; 322 : 178.

S
E
T
T
E
N
O
M