

Une enzyme qui perd son chemin (suite)

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

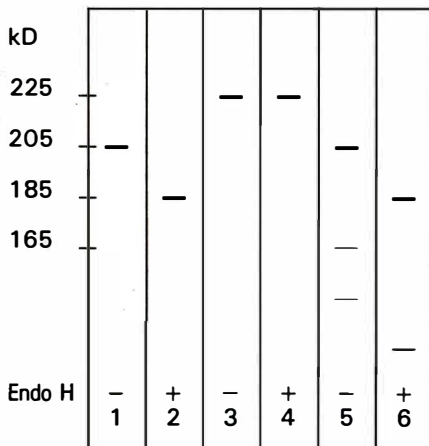


Figure 1. **Electrophorèse en gel de polyacrylamide des immunoprécipités de sucrase-isomaltase suivie d'autoradiographie.** Pistes 1 à 4 : sujet témoin ; pistes 1 et 2 : chasse 30 min. ; pistes 3 et 4 : chasse 3 heures ; pistes 5 et 6 : sujet déficient : l'image est la même après 30 min. et après 3 heures de chasse.

Dans une nouvelle antérieure (*m/s* n° 7, vol. 1, p. 392) nous avons raconté l'histoire d'une enzyme embourbée : il s'agissait d'un malade atteint d'intolérance aux sucres due à un déficit en sucrase-isomaltase. Par des méthodes immunocytochimiques jointes à la microscopie électronique, les auteurs avaient pu montrer que la protéine était synthétisée, mais qu'au lieu de parvenir à sa destination, la membrane intervillaire, elle restait bloquée dans l'appareil de Golgi, sans que l'on puisse préciser les raisons du blocage. Un pas vient d'être franchi, non vers la réparation, mais vers la compréhension du phénomène. La méthode utilisée par Lloyd et Olsen (Madison, USA) [1] est classique dans l'étude des protéines extracytoplasmiques (*cf. m/s* n° 1, vol. 2, p. 52). Il a toutefois fallu surmonter une difficulté technique, consistant à mettre au point une méthode de survie *in vitro* d'explants d'intestin humain. Les cellules ont ensuite été soumises à une incubation en présence de méthionine marquée puis à une chasse de durée variable. L'analyse s'effectue ensuite par immunoprécipitation suivie d'électrophorèse en gel de polyacrylamide en milieu dissociant. L'élément original est la dissection de la partie glucidique de la molécule. Chez les sujets normaux on voit d'abord apparaître une molécule de 205 kilodaltons, qui se transforme en 2 à 4 heures en une chaîne de taille plus élevée (225 kD). Si l'on traite les immunoprécipités par une enzyme (l'endoglucosidase H), la protéine 205 passe à 185, alors la protéine 225 est insensible à l'action de l'enzyme. L'interprétation des résultats est la suivante : la protéine « de première intention » est déjà glycosylée, mais il s'agit d'une forme immature, plus riche en mannose que la forme définitive. La protéine 225 a subi un remaniement de sa copule glucidique, et cette forme mature n'est plus sensible à l'endo H. La chaîne de 185 kD qui résulte de l'action de l'endo H est probablement le produit protéique primaire de la biosynthèse. Chez le sujet déficient en sucrase-isomaltase le premier temps est identique ; on observe l'apparition à un taux normal de la forme 205 kD sensible à l'endo H avec, en outre, des bandes plus petites témoignant sans doute d'une certaine destruction intracellulaire, mais aucune forme mature n'est visible (*figure 1*). A quoi peut être due l'absence de maturation de la portion glucidique qui a comme conséquence d'interdire la suite du voyage intracellulaire de la sucrase-isomaltase ? Puisque d'autres disaccharidases, maltase et tréhalase, ont une maturation normale, une mutation dans la séquence protéique est probable. Cette mutation pourrait avoir comme conséquence soit d'empêcher directement la réaction de remaniement glucidique nécessaire à la synthèse de la forme 225 kD, soit de modifier le « passeport » que doit présenter la chaîne 205 kD pour se rendre au lieu de ce remaniement.

Les auteurs font remarquer qu'une anomalie de maturation intracellulaire d'une glycoprotéine est à l'origine de plusieurs autres maladies humaines. Ils citent le phénotype PiZZ de l'alpha-1-antitrypsine (*voir m/s* n° 3, vol. 3, p. 181) et des défauts du récepteur des lipoprotéines à faible densité ; on peut y ajouter certaines formes de déficit en alpha-glucosidase relatées dans *m/s* n° 1, vol. 2, p. 52.

J.-C.D

m/s n° 5 vol. 3, mai 87

1. Lloyd ML, Olsen WA. A study of the molecular pathology of sucrase isomaltase deficiency. A defect in the intracellular processing of the enzyme. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 438-42.