

## ***Le feuilleton de la maladie d'Alzheimer : entrée en scène d'un inhibiteur de protéases***

Dans une nouvelle récente sur la maladie d'Alzheimer *m/s* (n° 10, vol. 3, p. 620) faisait pressentir que les progrès à venir porteraient probablement sur les protéines de la substance amyloïde qui se dépose dans le cerveau au niveau des plaques et des pelotons neurofibrillaires. Rappelons que le principal dépôt est formé d'un peptide appelé A4, de 42 acides aminés; il provient de la scission d'un précurseur, une glycoprotéine de 695 acides aminés, membranaire, comprenant une portion N-terminale extracellulaire et une portion C-terminale intracellulaire. Le peptide A4 (résidus 597-638) se trouve probablement à la jonction membrane-zone extracellulaire.

Cette accumulation résulte-t-elle d'une coupure protéolytique anormale du précurseur? Sans répondre définitivement à la question, une découverte inattendue a été faite simultanément par trois groupes, deux Américains et un Japonais. Partant de banques d'ADN complémentaires préparées à partir de cellules en culture, fibroblastes [1], leucémie à promyélocytes [2], ou glioblastomes [3], les trois groupes ont obtenu, en plus de clones codant pour le précurseur connu de 695 acides aminés, des clones codant pour un précurseur plus long. Les deux équipes américaines décrivent un ADNc codant pour une protéine de 751 acides aminés, qui porte une insertion de 56 acides aminés, commençant au résidu 288 (donc dans la région extracellulaire) et codée par un exon supplémentaire. Les auteurs japonais [3] obtiennent une insertion encore plus longue, de 75 acides aminés, codée par deux exons différents. Comme toutes les expériences indi-

quent la présence d'un seul gène, on peut conclure à l'existence de trois ARN messagers différents, provenant sans doute d'épissages alternatifs, un mécanisme dont la fréquence apparaît sans cesse plus grande.

Le point essentiel, souligné par les trois groupes, réside dans la structure de l'insertion de 56 acides aminés: elle ressemble à celle de toute une série de peptides qui sont des inhibiteurs de protéases à sérine, notamment de la trypsine; leur site actif possède une « séquence consensus » centrée sur une arginine. Cette propriété est démontrée par le groupe japonais [3]: ces auteurs ont transfecté des cellules Cos-1 avec des ADNc codant pour les précurseurs court et long. L'extrait de cellules exprimant le précurseur long est le seul à inhiber la trypsine.

Le gène qui gouverne la synthèse de la protéine amyloïde, dont le métabolisme est perturbé dans la maladie d'Alzheimer, peut donc aussi régir celle d'un peptide s'opposant à la dégradation protéolytique des protéines. Existe-t-il une relation entre les deux phénomènes? Le seul élément de réponse qui puisse être fourni actuellement est donné par la comparaison entre l'abondance des ARN messagers dans les tissus normaux et atteints. On y parvient par l'emploi de sondes capables de distinguer messagers long et court. Les résultats, sans être décisifs, sont indicatifs: parmi les tissus normaux, le messenger long est répandu dans la plupart des tissus, le court est plus spécifique du système nerveux. Si l'on compare sujets témoins et malades, le résultat le plus net est la baisse, dans le cerveau frontal, du précurseur court et non du long [2];

la protéine (d'après la mesure de son messenger) est donc mieux préservée lorsqu'elle contient le segment inhibiteur. Le rôle du précurseur et notamment de sa portion inhibitrice ne peut encore que faire l'objet d'hypothèses [4]. L'une d'elles serait que le précurseur ait pour fonction principale précisément la libération de l'inhibiteur. Ce processus protéolytique normal, partagé probablement par les autres inhibiteurs du même type, pourrait, s'il est perturbé, conduire à la production déréglée du peptide A4. Une autre possibilité est que le nouvel inhibiteur fasse partie des inhibiteurs de protéase liés à la surface des cellules, et intervienne ainsi dans la croissance de ces cellules, en particulier des neurites. Il reste cependant beaucoup de chemin à parcourir pour que l'hypothèse que la formation des plaques est liée à une protéolyse anormale du précurseur amyloïde soit démontrée sans ambiguïté.

J.-C. D.

1. Ponte P, Gonzalez DeWhitt P, Schilling J, et al. A new A4 amyloid mRNA contains a domain homologous to serine proteinase inhibitors. *Nature* 1988; 331: 525-7.

2. Tanzi RE, McClatchey AI, Lamperti ED, et al. Protease inhibitor domain encoded by an amyloid precursor mRNA associated with Alzheimer's disease. *Nature* 1988; 331: 528-30.

3. Kitaguchi N, Takahashi Y, Tokushima Y, Shiojiri S, Ito H. Novel precursor of Alzheimer's disease amyloid precursor shares protease inhibitory activity. *Nature* 1988; 331: 530-2.

4. Carrel RW. Alzheimer's disease. Enter a protease inhibitor. *Nature* 1988; 331: 478-9.