

BIOLOGIE MOLÉCULAIRE 2

Pathologie moléculaire

G. SCHAPIRA / J.-C. DREYFUS
et collaborateurs

Préface du Pr. R. DEBRÉ



MASSON ET CIE



61
17

COLLECTION DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

PATHOLOGIE
MOLÉCULAIRE

4°5
7745
(2)

CHEZ LE MÊME ÉDITEUR

Dans la même collection :

INTRODUCTION A L'EMBRYOLOGIE MOLÉCULAIRE, par J. BRACHET. 1974, 200 pages, 67 figures.

PORPHYRINES ET PORPHYRIES. Biochimie et clinique, par A. GAJDOS et M. GAJDOS-TÖRÖK 1969, 238 pages, 12 figures, 2 planches en couleurs.

BIOCHIMIE GÉNÉTIQUE HUMAINE, par H. HARRIS. Traduit de l'anglais, 1963, 320 pages, 69 figures.

ENZYMOPATHIES, par A. GAJDOS.

Fascicule 1. — *Introduction enzymologique. Dictionnaire génétique. Enzymopathies des globules rouges.* 1971, 272 pages, 55 figures, 17 tableaux.

Fascicule 2. — *Déficits des enzymes du métabolisme des amino-acides.* 1972, 270 pages, 18 figures.

Fascicule 3. — *Enzymopathies dans le domaine du métabolisme glucidique.* 1971, 238 pages, 16 figures, 21 tableaux.

Fascicule 4. — *Enzymopathies dans les domaines autres que ceux des glucides et des acides aminés.* 1971, 300 pages, 19 figures, 97 tableaux.

PROBLÈMES ACTUELS DE BIOCHIMIE APPLIQUÉE, sous la direction de M. L. GIRARD.

Première série. 1967, 368 pages, 64 figures, 36 tableaux.

Deuxième série. 1968, 300 pages, 37 figures, 45 tableaux.

Troisième série. 1970, 242 pages, 48 figures, 47 tableaux.

Quatrième série. 1972, 268 pages, 38 figures, 27 tableaux.

Cinquième série. 1973, 216 pages, 30 figures, 30 tableaux.

Sixième série. 1974, 284 pages, 66 figures, 37 tableaux.

Septième série. *Biologie du diabète.* 1974, 216 pages, 75 figures, 13 tableaux.

EXPOSÉS ANNUELS DE BIOCHIMIE MÉDICALE fondés par M. POLONOVSKI, publiés sous la direction de P. BOULANGER, M.-F. JAYLE et J. ROCHE. Secrétariat : J. POLONOVSKI. 31 séries parues (les 5 premières épuisées); les séries 6 à 32 sont disponibles.

TRAITÉ DE BIOCHIMIE GÉNÉRALE, sous la direction de M. JAVILLIER, M. POLONOVSKI, M. FLORKIN, P. BOULANGER, M. LEMOIGNE, J. ROCHE et R. WURMSER. Secrétaires de rédaction : P. BOULANGER et J. POLONOVSKI. 6 volumes parus de 1959 à 1972.

PROBLÈMES ACTUELS DE BIOCHIMIE GÉNÉRALE, sous la direction de P. BOULANGER et J. POLONOVSKI, 1972, 342 pages, 93 figures, 35 tableaux.

Publications Périodiques

BIOCHIMIE. 10 fascicules par an.

BIOMÉDECINE/BIOMÉDECINE. La revue européenne d'études cliniques et biologiques.

COLLECTION DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

2

61
17

PATHOLOGIE MOLÉCULAIRE

par

G. SCHAPIRA et J. C. DREYFUS

Professeurs à l'UER Cochin Port-Royal
Directeurs de l'Institut de Pathologie Moléculaire

avec la collaboration de

J. C. KAPLAN, J. KRUH, D. LABIE, P. LAUDAT,
D. MEYER, Y. NORDMANN, F. SCHAPIRA.

PRÉFACE DU PROFESSEUR R. DEBRÉ



MASSON ET Cie, ÉDITEURS
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS-VI^e

1975

DL - - 3 12 1974 - 2 3 5 4 6

AUTEURS ET COLLABORATEURS

- J. C. DREYFUS, Professeur à l'Université Paris V (U.E.R. Cochin Port-Royal).
Directeur de l'Unité INSERM d'Enzymologie Pathologique.
- J. C. KAPLAN, Maître de Conférences à l'Université Paris VI (U.E.R. Pitié-Salpêtrière).
- J. KRUII, Professeur à l'Université Paris V (U.E.R. Cochin Port-Royal).
Directeur de l'Unité INSERM de Biologie Moléculaire des Cellules Animales.
- Mlle D. LABIE, Directeur de Recherches à l'INSERM.
- P. LAUDAT, Directeur de Recherches à l'INSERM.
Directeur à l'Unité de Recherche sur le métabolisme des Lipides.
- Mme D. MEYER, Chargée de Recherches à l'INSERM.
- Y. NORDMANN, Maître de Conférences à l'Université Paris VII (U.E.R. Bichat-Beaujon).
- Mme F. SCHAPIRA, Directeur de Recherches au CNRS.
- G. SCHAPIRA, Professeur à l'Université Paris V (U.E.R. Cochin Port-Royal).
Directeur de l'Unité INSERM de Pathologie Moléculaire.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

La loi du 11 mars 1957 n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale, ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause, est illicite » (alinéa 1^{er} de l'article 40).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal.

© MASSON ET C^{ie}, PARIS, 1975

LIBRARY OF CONGRESS CATALOG CARD NUMBER : 74-81 860

ISBN : 2-225 40 557-3

Imprimé en France

PRÉFACE

LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE n'a pas trompé notre attente ; elle tient ses promesses. Cette science nouvelle avance à pas de géant. Nous savions bien, dès sa naissance, qu'elle nous permettrait de voir clair dans beaucoup de domaines obscurs de la pathologie, ce qui nous amènerait à poser de nouveaux diagnostics, qu'elle nous aiderait à comprendre la filiation de phénomènes jusqu'alors insondables et par conséquent à établir un tableau pathogénique. Nous allions même jusqu'à souhaiter que nous pourrions, grâce à elle, soigner des maladies jusqu'à présent incurables. Ces prévisions que nous n'exprimions que timidement se sont réalisées au-delà de nos espoirs. Une science nouvelle et même une conception nouvelle de la vie et des désordres morbides sont maintenant bien établies.

Telle est la première réflexion qui me vient à l'esprit en présentant cet ouvrage de pathologie moléculaire.

Lorsqu'en 1959 le Professeur Georges SCHAPIRA prenait possession de la chaire de Chimie Pathologique qui venait d'être créée, avec une belle aisance il nous affirmait qu'à la pathologie des organes et des tissus se substituerait la pathologie moléculaire. Nous parlions de maladie du sang en songeant par exemple aux anémies à hématies falciformes, de maladie du muscle en parlant des myopathies, et voici qu'à présent nous savons, même quand la démonstration n'en est pas définitive, qu'il s'agit de chapitres particuliers de la pathologie moléculaire.

Lorsque fut décrite la maladie de surcharge en glycogène que j'avais qualifiée de polycorie, nous ne soupçonnions pas que la découverte de tant d'enzymes nous permettrait de remplacer une description unique et toute simple par l'étude de syndromes les plus variés, aux manifestations diverses, aux pronostics bénins ou graves et que nous pourrions fonder nos distinctions nosologiques et nos comportements vis-à-vis de nos malades sur l'étude d'enzymes connues ou nouvellement découvertes.

La maladie, dans ce cas comme dans tant d'autres, éclairait la biologie en la forçant, en quelque sorte, à mettre en évidence de subtiles variations jusqu'alors insoupçonnées que l'état morbide faisait connaître.

Dès son apparition parmi nous, la pathologie moléculaire était liée, comme soudée à la génétique. GARROD — on le cite toujours, et rien n'est plus légitime que ce rappel —, en affirmant au début du siècle le caractère génétique, congénital et héréditaire de certaines erreurs du métabolisme, montrait la voie. La mémoire génétique, la transmission des ordres codés, les mutations et leurs conséquences sont à la base même de la biologie et de la pathologie moléculaires.

Mieux encore, le polymorphisme génétique qui nous explique les différences individuelles, nos défauts et nos qualités personnels, mène et mènera plus encore demain vers une démonstration rigoureuse de l'origine des comportements humains. C'est ainsi que comme l'indique le Professeur Georges SCHAPIRA, nos tempéraments, nos constitutions, nos sensibilités, nos tolérances et nos intolérances vont chercher leur explication dans les réactions des molécules. Claude BERNARD ne nous a-t-il pas appris que les mouvements de notre âme sont liés aux réactions physico-chimiques de notre cerveau et ne s'en écartent jamais.

L'ultrastructure cellulaire n'est pas seulement une image aussi belle que suggestive, mais à présent la traduction visuelle des actions et des fonctions.

Ces êtres symboliques, ces vues de l'esprit qu'étaient hier, entre autres éléments de notre physiologie, les antigènes et les anticorps, sont maintenant décelables, visibles et colorables. Nous nous complaisons à voir leur image, et comme pour les enzymes, les hormones et les virus, nous pouvons nous représenter la composition de leurs particules et leur situation dans l'espace, si bien que nous ne pouvons plus penser qu'en termes physico-chimiques quand nous envisageons le déroulement des actions des gènes comme des enzymes, des toxines comme des vitamines.

Ce ne sont pas seulement les services rendus à notre curiosité intellectuelle dont peut s'enorgueillir la biologie moléculaire mais de ceux qu'elle rend et rendra encore demain dans tous les domaines, sans exception, de la médecine. Un des exemples les plus frappants est fourni par certaines déficiences intellectuelles, mystérieuses jusqu'à présent, et voici que celles-ci s'expliquent par une pathologie moléculaire et que l'explication mène à une prévention et à une thérapeutique.

Les maladies de l'hémoglobine fournissent aussi à cet égard une démonstration éclatante. Le Professeur Georges SCHAPIRA, le Professeur Jean-Claude DREYFUS et leurs collaborateurs ont contribué à défricher ce domaine hier impénétrable et on sera heureux d'en lire la description dans les pages qui vont suivre et d'en tirer avec eux les conclusions touchant la pathologie, la thérapeutique, l'eugénique, la géographie humaine, la génétique des populations.

Certaines de ces maladies moléculaires sont très rares ; elles n'en présentent pas moins un intérêt puissant par les connaissances qu'elles nous apportent sur une physiologie pathologique jusqu'alors inconnue, et puis nous savons bien, par toute l'histoire de la médecine, que l'on commence par mettre en évidence les troubles les plus patents et que bientôt la rareté est remplacée par une fréquence liée à la découverte de formes légères, voire curables.

Des progrès de la biologie moléculaire nous attendons l'acquisition de techniques et de méthodes qui nous permettront de pénétrer plus avant dans la compréhension du développement des êtres vivants, de l'organogénèse, des maturations des cellules et aussi de leur vieillissement et de leur mort. Bref, c'est l'histoire même de notre vie, depuis la fécondation jusqu'à la fin de l'existence qui, dans les temps prochains, sera éclairée par une lumière nouvelle.

Dès à présent cette science nous apporte un secours puissant dans la pratique de la médecine ; c'est ainsi que la thérapeutique médicamenteuse est dominée par nos capacités variables d'en profiter ou les craintes d'intolérances devenues aujourd'hui compréhensibles. Par exemple, certains accidents brutaux, voire mortels, survenant au cours ou après l'anesthésie, certains troubles respiratoires, certaines polynévrites, pour évoquer les plus communs, hier mystérieux, sont aujourd'hui expliqués, peuvent être prévus, et on verra se constituer une pharmacogénétique des plus précieuses.

Nous avons appris au cours de ces dernières années que l'être en voie de développement présentait des résistances et des sensibilités qui s'effacent dans l'enfance et dans l'adolescence. Il faut donc établir une pharmacologie du développement. Celle-ci débutera par la période embryonnaire, ou plus exactement avant celle-ci, à la phase des gamètes et des premiers temps qui suivent la fécondation. Elle se poursuivra pendant la période fœtale et néo-natale. Chacune de ces parties comportera des indications spéciales tant sont distincts les comportements au cours de ces différentes phases de la vie. On étudiera la vitesse de distribution de la substance absorbée (pharmacocinétique) et les transformations de celle-ci par les différents tissus récepteurs et l'on devra enfin prendre souci des associations médicamenteuses capables de déterminer des inhibitions ou des activations.

De ces notions résultent les recommandations d'extrême prudence dans les administrations thérapeutiques dès le début de la grossesse et aussi — vue d'avenir — la possibilité d'une thérapeutique appliquée dès la période fœtale, véritable pharmacologie anté-natale. La ponction de l'amnios faite à une date relativement précoce permet de déceler non seulement des altérations cytogénétiques mais aussi des anomalies chimiques d'une grande valeur indicative. Dans un des chapitres fort intéressant du volume qu'on va lire, le Professeur Jean-Claude DREYFUS ne montre-t-il pas la possibilité de poser ainsi avant la naissance le diagnostic du syndrome adrénogénital et de le traiter ? Il donne aussi d'autres exemples saisissants, utiles dès à présent, grâce à des techniques qui iront en se perfectionnant et sont riches de promesses d'avenir.

Et une fois que l'enfant vient au monde, le dépistage de ces maladies moléculaires est fait de plus en plus fréquemment. Le Professeur Georges SCHAPIRA nous explique à quel point sont précieux certains diagnostics néonataux et l'application de certains régimes alimentaires qui évitent les plus grands malheurs.

On peut aller plus loin et dépister les sujets sains hétérozygotes transmetteurs de la tare, ce qui nous permet de donner les conseils d'eugénique établis sur des bases solides.

Ces quelques exemples des sujets traités dans l'important volume qu'on va lire ne peuvent que donner une faible idée de l'intérêt de cet ouvrage, véritable somme des connaissances acquises au cours du dernier quart de siècle.

Le Professeur GEORGES SCHAPIRA, le Professeur Jean-Claude DREYFUS, leurs collaborateurs et leurs élèves ont rédigé pour nous un exposé d'un intérêt passionnant, très clair, riche en pensées personnelles, où l'on trouvera à la fois les connaissances acquises en partie grâce à leurs travaux, les conclusions qu'on en peut tirer pour l'exercice d'une médecine moderne et où l'on puisera les espoirs que l'on peut concevoir pour les temps futurs.

Cet ouvrage fait le plus grand honneur à l'Ecole française.

*Professeur Robert DEBRÉ.
Membre de l'Institut*

the first two cases, the court found that the defendant's conduct was negligent. In the first case, the defendant was a doctor who had a duty to his patient to provide a certain level of care. The court found that the defendant's conduct fell below the standard of care and was therefore negligent. In the second case, the defendant was a contractor who had a duty to his employer to provide a certain level of work. The court found that the defendant's conduct fell below the standard of work and was therefore negligent.

In the third case, the court found that the defendant's conduct was not negligent. The defendant was a contractor who had a duty to his employer to provide a certain level of work. The court found that the defendant's conduct met the standard of work and was therefore not negligent. The court also found that the defendant's conduct was not a breach of contract.

The court's decision in the third case was based on the fact that the defendant's conduct was not negligent. The court found that the defendant's conduct met the standard of work and was therefore not negligent. The court also found that the defendant's conduct was not a breach of contract.

The court's decision in the third case was based on the fact that the defendant's conduct was not negligent. The court found that the defendant's conduct met the standard of work and was therefore not negligent. The court also found that the defendant's conduct was not a breach of contract.

The court's decision in the third case was based on the fact that the defendant's conduct was not negligent. The court found that the defendant's conduct met the standard of work and was therefore not negligent. The court also found that the defendant's conduct was not a breach of contract.

The court's decision in the third case was based on the fact that the defendant's conduct was not negligent. The court found that the defendant's conduct met the standard of work and was therefore not negligent. The court also found that the defendant's conduct was not a breach of contract.

TABLE DES MATIÈRES

Préface du P ^r . R. Debré	V
CHAPITRE PREMIER. — Introduction	1
I. — Introduction générale par G. SCHAPIRA	1
II. — Contrôle de l'expression génétique dans les cellules animales par J. KRUIH	4
A. — Introduction	4
B. — Le matériel génétique et son environnement	6
1 ^o Le DNA	6
Le DNA est porteur de l'information génétique (6). Structures primaire et secondaire (6). Structure tertiaire (7). Le DNA répétitif (8). Amplification de mitochondrial (8). Biosynthèse du DNA (9).	
2 ^o Les protéines de la chromatine	9
Les histones (9). Les protéines non histones ou protéines acides (9).	
C. — Le transfert de l'information génétique	10
1 ^o Le RNA messenger	10
2 ^o La transcription	11
La RNA polymérase (11). La matrice des RNA messagers (12).	
3 ^o Les effecteurs de la transcription	12
Les protéines kinases (12). Les hormones stéroïdes (13).	
D. — Traduction du message génétique	13
1 ^o Le système acellulaire	13
2 ^o Les ribosomes	14
Structure (14). RNA messagers et ribosomes (14).	
3 ^o Le code génétique	16
Nature du code génétique (17). Caractéristique du code génétique (18). Relation entre RNA de transfert et RNA messenger (18). Le dogme central (18).	
4 ^o Le mécanisme de la synthèse protéique	19
Initiation (19). Facteurs d'élongation (19). Facteur de libération.	
5 ^o Régulation de la synthèse protéique	20
Régulation nucléaire (20). Régulation cytoplasmique (21). Induction et répression (22). Dégradation protéique (22).	
III. — Bases moléculaires des maladies enzymatiques génétiques par J. C. DREYFUS	22
A. — Le Concept des erreurs innées du métabolisme	23
B. — Dominance et récessivité	23
C. — Conséquences des défauts métaboliques	25
1 ^o Protéines sans activité enzymatique	25
2 ^o Enzymes	25
Non-formation du produit terminal de la réaction ainsi que des intermédiaires situés en aval du blocage (25). Accumulation des précurseurs en amont du blocage (26). Altérations métaboliques (26).	
D. — Mécanismes moléculaires des maladies enzymatiques génétiques	26
1 ^o Anomalies de régulation	26
2 ^o Anomalies de structure	27
Les erreurs dans la biosynthèse des protéines. Mutations (27). Anomalies des gènes de structure et pathologie moléculaire (29).	
E. — Conclusions	31
IV. — Polymorphisme génétique aspects moléculaires par J. C. DREYFUS	32
A. — Généralités et méthodes	32
B. — Exemples d'enzymes	33
1 ^o La phosphoglucomutase	33
2 ^o L'adénylate-kinase	34
3 ^o La phosphatase acide du globule rouge	34
4 ^o La phosphogluconate-déshydrogénase	35

5° Les exemples de polymorphisme	35
C. — Signification métabolique du polymorphisme génétique.....	36
CHAPITRE II. — Pathologie moléculaire de l'hémoglobine par D. LABIE	37
I. — Généralités	37
L'hémoglobine normale	37
Structure de l'hémoglobine	39
Bases moléculaires du mécanisme allostérique	40
Action des ions H ⁺ , du CO ₂ , du 2,3 DPG	43
II. — Maladies moléculaires fréquentes de l'hémoglobine Drépanocytose	44
1° Description	44
2° Cause moléculaire	46
3° Tentatives thérapeutiques	47
Autres hémoglobinopathies fréquentes.....	48
1° L'hémoglobine C	48
2° L'hémoglobine D	48
3° L'hémoglobine E	48
III. — Les maladies moléculaires rares de l'hémoglobine. Moyens de détection, classification, nomenclature.....	49
La migration électrophorétique (49). Autres moyens d'exploration (49). Les principes d'une classification (50).	
Anomalies situées à la surface de la molécule ou modifications externes	50
Anomalies situées dans la poche de l'hème	51
1° Les hémoglobines M	51
2° Les hémoglobines perdant spontanément leur hème	52
3° Les hémoglobines à affinité pour l'oxygène abaissée	52
4° Les hémoglobines à symptomatologie moins nette.....	53
5° Les hémoglobines à troubles mineurs	53
Anomalies situées aux zones de contact entre subunités	53
1° Contact α_1, β_1	58
2° Contact α_2, β_2	58
Anomalies de l'extrémité C terminale	58
IV. — Mécanismes génétiques	59
Mutations ponctuelles.....	59
Délétions	60
Crossing-over	61
Allongement de la chaîne polypeptidique	62
V. — Biosynthèse des hémoglobines anormales	62
Mutants de la chaîne α	63
Mutants de la chaîne β	64
VI. — Les Thalassémies	65
Généralités	65
Les β -Thalassémies	65
Description et génétique (65). Etude physiopathologique (67).	
Les α -Thalassémies	67
1° Description et génétique	67
2° Cas particulier de l'hémoglobine Constant Spring	68
Mécanismes moléculaires	70
1° Anomalies qualitatives du RNA messenger	70
Mutation « faux sens » (70). Formation d'un « crossing-over » aboutissant à la synthèse d'une chaîne recombinée (70). Formation d'une chaîne trop courte par mutation non-sens (71). Existence d'un mRNA instable (71). Production d'un mRNA défectueux (71).	
2° Anomalies quantitatives de mRNA	72
3° Anomalies portant sur le ribosome	72

CHAPITRE III. — Lésions biochimiques et maladies moléculaires du métabolisme des protides	73
I. — Acides aminés et erreurs de métabolisme par G. SCHAPIRA	73
Généralités	73
Phénylalanine	75
1° Métabolisme normal	75
2° Clinique des maladies métaboliques	76
3° Retentissements métaboliques	76
La phénylalanine (76). La tyrosine (78). Le tryptophane (78). L'acide phénylpyruvique (78).	
4° Diagnostic de la phénylcétonurie	78
<i>Diagnostic de présomption</i> (78). Technique traditionnelle de détection de l'acide phénylpyruvique urinaire et ses causes d'erreurs (79). Méthode microbiologique ou test de Guthrie (80). <i>Diagnostic de certitude</i> (80). Dosage de la phénylalanine (80). Dosage enzymatique après ponction (80). Détection des hétérozygotes (80). Diagnostic différentiel (81).	
5° Lésions biochimiques	82
Nature de la lésion (82).	
6° Traitement	83
Tyrosine	84
1° Tyrosinose	84
2° Tyrosinémie	84
3° Alcaptonurie	85
<i>Eléments de diagnostic</i> (85). Diagnostic positif (85). Diagnostic différentiel (85). Détection des hétérozygotes (86). <i>Lésion biochimique</i> (86). Catabolisme de l'alcaptonurie (86). Localisation de la lésion (86). <i>Conséquences de l'alcaptonurie</i> (87). Biochimiques (87). Cliniques (87).	
4° Albinisme	87
Symptômes (87). Lésion biochimique (88).	
Tryptophane	89
Histidine	89
1° Métabolisme normal	89
2° Histidinémie	89
Les troubles cliniques (89). Symptômes biochimiques (89). Diagnostic différentiel (90). La lésion biochimique (90). Le traitement (90).	
3° Déficience en formimino-transférase	91
4° Déficience en cyclohydrolase	91
Acides aminés branchés	91
1° Métabolisme normal	91
2° Maladie du sirop d'érable	92
Signes cliniques (91). Lésion biochimique (91). Diagnostic biochimique (92). Traitement (92).	
3° Variante retardée	93
4° Déficit en leucine et isoleucine-transaminase	93
5° Hypervalinémie	93
6° Acidémie isovalérique	94
7° Déficit en β -méthylcrotonyl-CoA-carboxylase	94
8° Déficit en propionyl-CoA-carboxylase	94
9° Déficit en méthylmalonyl-CoA-isomérase	94
Proline et Hydroxyproline	95
Métabolisme normal (95). Hyperprolinémies (95). Hydroxyprolinémie (95).	
Acides aminés soufrés	96
1° Métabolisme	96
2° Homocystinurie	96
3° Cystathionurie	98
4° Déficience en sulfite oxydase	98
Lysine et hydroxylysine	98
1° Métabolisme	98
2° Intolérance congénitale à la lysine ou déficit en lysine déhydrogénase	98
3° Hyperlysinémie persistante ou déficit en lysine α -cétoglutarate-réductase	98

4° Saccharopinie	98
5° L'hyperpipécolatémie	98
6° Hydroxylysiniémie	100
7° Maladie du collagène avec déficience en hydroxylysine	100
Enzymopathies du cycle de l'urée	100
1° Cycle de l'urée	100
2° Biosynthèse de l'urée	100
Déficience en carbamyl-phosphate-synthétase (102). Déficience en ornithyl-carbamyl-transférase (102). Citrullinémie (102). Acidurie argino-succinique (103). L'argininémie par déficit en ornithine céto-acide transaminase (103).	
Glycine	103
Hyperglycinémie avec acido-cétose (103). Hyperglycinémie sans acido-cétose (103). Hyperglycinémie avec hypoxalurie (104). Hypersarcosinémie avec débilité mentale (104).	
Hyper β -Alaninémie	104
Acide glutamique	104
II. — <i>Maladies héréditaires du transport membranaire des acides aminés</i> par G. SCHAPIRA	105
Cystinuries	105
1° Recherche de la cystine	
Examen microscopique du sédiment urinaire (106). Les méthodes colorimétriques (106). Chromatographie sur papier, bidimensionnelle (107).	
2° Dosages biochimiques au cours de la cystinurie	107
Dans les urines (107). Dans le plasma (107). Clearance (107).	
3° Lithiase	107
4° Lésion biochimique	108
5° Génétique et site de transport actif	108
6° Thérapeutique	109
Autres troubles de la réabsorption des acides aminés	110
1° Hyperbasicaminoacidurie	110
2° L'iminoglycinurie	110
3° La maladie de Hartnup	110
4° Malabsorption du tryptophane	110
5° Malabsorption de la méthionine	110
6° Hyperglycinurie familiale	111
Hyperamino aciduries généralisées héréditaires par défaut de transport rénal	111
1° Le syndrome de Toni-Debré-Fanconi	111
2° Le syndrome oculo-cérébral de Lowe	111
3° Le syndrome de Busby	111
4° La galactosémie	111
III. — <i>Bases puriques et pyrimidiques</i> par G. SCHAPIRA	111
Métabolisme normal des purines	111
1° Origines de l'acide urique	111
2° Voie principale	111
3° Voie d'épargne	112
4° Catabolisme	113
5° Régulation de la synthèse purique	114
Métabolisme purique et goutte primaire	115
1° La goutte	115
2° Sémiologie biochimique de l'acide urique chez le sujet normal et le goutteux	115
Taux de l'uricémie (115). Explorations fonctionnelles de la goutte (116).	
3° Gouttes et erreurs du métabolisme	117
Défaut de destruction de l'acide urique (117). Lésion biochimique (117).	
4° Goutte et mécanismes rénaux	117
Élimination urinaire de l'acide urique (117). Rein et acide urique (118).	
Syndrome de Lesch-Nyhan	118
Clinique (118). Biologie (118). Lésion biochimique (118). Mécanisme d'hyperproduction de l'acide urique (119). Interprétation moléculaire (119). Génétique (120). Thérapeutique (121).	

Goutte et augmentation de l'activité phosphorybosyl-pyrophosphate synthétase	121
Symptômes (121). Lésions biochimiques (121). Pathologie moléculaire (122).	
Xanthinurie	123
Acidurie orotique héréditaire	123
IV. — <i>Porphyries</i> par Y. NORDMANN	124
Structure	124
Biosynthèse	126
Etapas	126
Synthèse de l'acide δ -amino-lévilinique (127). Synthèse du porphobilino-	
gène (127). Synthèse de l'uroporphyrinogène (128). Synthèse du coproporphyrino-	
gène (128). Synthèse du protoporphyrinogène (129). Passage à la protopor-	
phyrine (129). Synthèse de l'hème (130). Localisation des étapes (130).	
Régulation de la biosynthèse	130
Inhibition de l'activité de l'ALA-synthétase (130). Répression de la biosynthèse	
de l'ALA-synthétase (130). Autres types de régulation (130).	
Principaux types cliniques	131
1° La porphyrie intermittente aiguë	131
Syndrome abdominal (131). Syndrome neurologique (131). Evolution et	
diagnostic clinique (131).	
2° La porphyrie érythropoïétique ou maladie de Günther	132
Photosensibilité (132). L'hypertrichose (132). L'érythrodonie (132). Spléno-	
mégalie (132). Coloration des urines (132).	
3° La porphyrie cutanée tardive	132
Les signes cutanés (132). Manifestations associées (132).	
4° Porphyria Variegata	133
5° Coproporphyrine héréditaire	133
6° La protoporphyrine héréditaire	133
7° Interprétation pathogénique des manifestations cutanées	133
Les données biologiques	133
<i>Valeurs normales</i>	134
<i>Anomalies caractéristiques</i>	134
1° Porphyrie intermittente aiguë	134
Anomalies urinaires (134). Anomalies coprologiques (134). Autres anoma-	
lies (134).	
2° Porphyrie érythropoïétique (ou maladie de Günther)	134
Anomalies urinaires (134). Anomalies coprologiques (135). Anomalies héma-	
tologiques (135). Autres anomalies (135).	
3° Porphyrie cutanée tardive	135
Anomalies urinaires (135). Autres anomalies (135).	
4° Porphyrie Variegata	135
Anomalies en dehors des crises (135). Anomalies pendant les crises (135).	
5° Coproporphyrine héréditaire	136
Anomalies coprologiques (136). Autres anomalies (136).	
6° Protoporphyrine héréditaire	136
Urines (136). Selles (136). Globules rouges (136). Autres milieux.	
7° Classification des porphyries	136
Mécanismes des anomalies métaboliques	137
1° Porphyries hépatiques	
<i>Rôle déclenchant de certains médicaments</i> (137). Les barbituriques. L'allyliso-	
propylacétamide (AIA). La dicarbéthoxydihydrocollidine (DDC) stéroïdes	
réduits (en C ₃) et déconfiguration β . <i>Mécanisme général</i> (138). Mutation consti-	
tutive du gène opérateur. Blocage partiel de la chaîne de synthèse. <i>Mécanismes</i>	
<i>particuliers à chaque type</i> (139). Porphyrie aiguë intermittente. Porphyrie	
Variegata. Coproporphyrine héréditaire. Porphyrie cutanée tardive.	
2° Maladie de Günther (porphyrie érythropoïétique). Blocage partiel	140
3° Protoporphyrine (porphyrie érythrohépatique)	142
Génétique	142
Problèmes diagnostiques	142
Saturnisme	142
V. — <i>Hyperbilirubinémies héréditaires</i> par Y. NORDMANN	142

Métabolisme de la bilirubine	143
1° Transformation de l'hémoglobine en bilirubine libre. Ouverture de l'anneau porphyrique (143). Réduction du pont méthène γ (144).	
2° Transport de la bilirubine dans le plasma liée uniquement à la sérum-albumine (145). Le taux plasmatique normal (145). Pénétration dans les hépatocytes (145).	
3° Conjugaison de la bilirubine	146
Ictères héréditaires avec bilirubine non conjuguée	146
1° Syndrome de Crigler et Najjar	147
Données cliniques (147). Données biologiques (147). Pathogénie (147). Forme clinique atténuée (148). Génétique (148).	
2° La maladie de Gilbert ou ictère chronique léger familial (149). Données cliniques et biologiques (149). Mécanisme (149). Génétique (149).	
Ictère héréditaire avec bilirubine conjuguée. Syndrome de Dubin-Johnson : ictère chronique idiopathique	149
Signes cliniques (149). Histologie du foie (150).	
CHAPITRE IV. — Lésions biochimiques du métabolisme des glucides et des lipides	151
I. — <i>Anomalies des lipides circulants</i> par P. LAUDAT	151
Rappel sur les lipoprotéines plasmatiques humaines. Les hypolipoprotéinémies ou les déficits familiaux en lipoprotéines	151
1° Les α - β -lipoprotéinémies	152
2° Les hypo- β -lipoprotéinémies	152
3° Mal-absorption lipidique congénitale	153
4° La maladie de Tangier	153
Déficit familial en lécithine-cholestérol-acyl-transférase	154
Les hyperlipoprotéinémies familiales	154
1° Hyperlipoprotéinémie familiale de type I	155
2° Hyper- β -lipoprotéinémie familiale ou type II	155
3° Hyperlipoprotéinémie du type III	156
4° Hyperlipoprotéinémie de type IV	156
5° Hyperpré- β -lipoprotéinémie familiale avec hyperchylomicronémie de type V ..	157
II. — <i>La Maladie de Refsum</i> par P. LAUDAT	157
III. — <i>Lipidoses et mucopolysaccharidoses</i> par J. C. DREYFUS	158
Lipidoses	159
1° Les sphingolipides et leur métabolisme normal	159
2° Les lipidoses individuelles	
Maladie de Gaucher (glucocérébrosidose) (160). Gangliosidose à GM2 : Maladie de Tay-Sachs (déficit en hexosaminidase) (162). Gangliosidose à GM1. Maladie de Landing (165). Maladie de Fabry (céramide trihexosidose) (166). Leucodystrophie métachromatique (déficit en arylsulfatase A) (167). Maladie de Krabbe (leucodystrophie à cellule globoïdes) (169). Maladie de Niemann-Pick (déficit en sphingomyélinase) (169).	
Mucopolysaccharidoses	170
Les mucopolysaccharides et leur métabolisme normal	171
La biosynthèse (171). La dégradation (172).	
Les mucopolysaccharidoses individuelles	175
Maladies de Hurler (type I) et de Hunter (type II) (175). Les autres types de mucopolysaccharidoses (175).	
Biochimie des mucopolysaccharidoses	176
<i>Les mucopolysaccharides en excès</i> (176). Urine. Fibroblastes. <i>Les facteurs de correction des mucopolysaccharidoses</i> (178). <i>Tentatives d'identification des lésions enzymatiques</i> (178). Déficit en N-acétyl- α -glucosaminidase. Existence d'une α -L-iduronidase. Maladie des cellules à inclusions (181).	
Diagnostic anténatal	181
Perspectives thérapeutiques dans les mucopolysaccharidoses et les lipidoses	181
IV. — <i>Déficit en phosphatase acide des lysosomes</i> par F. SCHAPIRA	182
V. — <i>Glycogénoses</i> par J. C. DREYFUS	182

Le glycogène et sa régulation normale.....	184
1° Biosynthèse du glycogène.....	185
2° Dégradation du glycogène.....	185
3° Régulation du métabolisme du glycogène.....	186
Les glycogénoses.....	187
1° <i>Glycogénoses hépatiques</i> (ou à prédominance hépatique).....	188
<i>Glycogénose hépatorenale</i> (188). <i>Glycogénose hépatique</i> (189). <i>Maladie de Forbes</i> (190). Mécanisme physiopathologique. <i>Amylopectinose</i> (193).	
2° Les glycogénoses musculaires.....	193
<i>Maladie de Mac Ardle</i> (193). <i>Déficit en phosphofructokinase musculaire</i> (PFK) (194). La PKF des autres tissus.....	195
3° Glycogénose généralisée.....	196
4° Déficit en glycogène-synthétase.....	198
5° Les déficits associés.....	198
VI. — <i>Anomalies héréditaires du métabolisme du galactose</i> par F. SCHAPIRA.....	199
Rappel du métabolisme normal.....	199
1° Galactokinase.....	199
2° Galactose-1-phospho-uridyl-transférase (« transférase »).....	199
3° Uridine-di-phospho-galactose-épipimérase (« épimérase »).....	199
4° Urine-di-phospho-glucose-pyrophosphorylase.....	200
5° Aldose réductase.....	200
6° Phosphoglucomutase et glucose-6-phosphatase.....	200
Pathologie. Galactosémie par déficience en transférase.....	200
1° Clinique.....	200
2° Symptômes biologiques et épreuves fonctionnelles.....	200
3° Mise en évidence de la lésion enzymatique. Méthodes de dosage de la transférase des globules rouges.....	201
4° Métabolisme du galactose chez les déficients en transférase.....	202
5° Génétique.....	202
6° Pathologie moléculaire.....	203
7° Pathogénie des troubles.....	203
8° Traitement.....	204
Déficience en galactokinase.....	204
VII. — <i>Anomalies héréditaires du métabolisme du Fructose</i> par F. SCHAPIRA.....	205
Rappel du métabolisme normal.....	205
1° Fructokinase.....	205
2° Aldolase.....	205
3° Triokinase.....	206
4° Autres enzymes de ce métabolisme.....	206
Pathologie.....	207
1° Fructosurie bénigne (ou « essentielle »).....	207
Signes cliniques et biologiques (207). Génétique (207). Lésion enzymatique (207). Diagnostic (207).	
2° Intolérance héréditaire au fructose (IHF).....	207
3° Déficience en fructose-di-phosphatase.....	209
VIII. — <i>Pentosuries</i> par G. SCHAPIRA.....	210
Généralités.....	210
1° Normalement.....	210
2° Pentosuries alimentaires.....	210
3° Pentosuries métaboliques.....	210
Pentosurie métabolique essentielle.....	210
1° Symptômes.....	210
2° Lésion biochimique.....	211
IX. — <i>Déficiences en disaccharidases intestinales</i> par F. SCHAPIRA.....	213
Classification.....	213
1° α -glucosidases.....	213
Isomaltase. Sucrase. Maltases (213).	

2° β -galactosidases	213
Lactase vraie, β -galactosidase. Hétéro- β -galactosidase (213)	
Caractères généraux	214
Pathologie	215
1° Déficit héréditaire en saccharase et isomaltase	215
2° Intolérance au lactose	215
X. — <i>Oxalurie</i> par G. SCHAPIRA	216
Symptômes biochimiques	216
1° Type I	216
2° Type II	217
Génétique et diagnostic	218
XI. — <i>Déficit du transport des oses</i> par F. SCHAPIRA	218
Clinique	218
Diagnostic	218
Mécanisme des troubles	219
Génétique	219
CHAPITRE V. — <i>Enzymopathies érythrocytaires d'origine génétique</i> par J. C. KAPLAN	220
<i>Introduction</i>	220
I. — <i>Enzymopathie de la voie des pentoses-phosphates et du métabolisme du glutathion</i>	222
Conséquences <i>in vivo</i>	223
Conséquences <i>in vitro</i>	223
Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)	224
1° Symptomatologie	224
2° Génétique	225
3° Répartition ethnico-géographique	226
4° Pharmacotoxicologie	226
5° Enzymopathologie moléculaire	227
6° Polymorphisme génétique de la G6PD et hétérogénéité moléculaire du déficit ...	228
Variantes déficitaires fréquentes (229). Variantes déficitaires rares (231)	
7° Diagnostic	232
8° Traitement	232
Déficit en 6-phosphogluconate-déshydrogénase (6PGD)	233
Déficit en glutathion-réductase (GSSGR)	233
Déficit en glutathion-peroxydase (GSHPx)	234
Déficit héréditaire en glutathion réduit (GSH)	234
1° Déficit en γ -glutamyl-cystéine synthétase	234
2° Déficit en glutathion-synthétase	235
II. — <i>Enzymopathies de la voie de la glycolyse</i>	235
Déficit en pyruvate-kinase	235
1° Symptomatologie	235
2° Génétique	236
3° Pathologie moléculaire	236
4° Conséquences métaboliques du déficit enzymatique	237
5° Diagnostic	238
6° Traitement	238
Déficit en triose-phosphate isomérase (TPI)	239
1° Pathologie moléculaire	239
2° Le dosage	239
Déficit en hexokinase (HK)	239
Déficit en phospho-hexose isomérase (PHI)	240
Déficit en phosphoglycérate-kinase (PGK)	241
Déficit en phosphofructokinase (PFK)	241
Déficit en diphosphoglycérate-mutase	242

III. — <i>Enzymopathies intéressant le métabolisme des nucléotides</i>	243
Déficit en ATPase	243
Déficit en adénylate-kinase (AK)	243
Déficit en phosphoribosyl-pyrophosphate synthétase	244
IV. — <i>Enzymopathies intéressant les systèmes réducteurs de la méthémoglobine</i>	244
Déficit en méthémoglobine-réductase à NADH (ou « NADH-diaphorase »)	246
1° Diagnostic	247
2° Pathologie moléculaire	248
3° Traitement	249
Déficit en NADH-diaphorase	249
V. — <i>Enzymopathies sans retentissement sur le globule rouge</i>	250
Acatalasémie	250
Déficit en glyoxalase	251
Déficit en adénosine-désaminase	251
Autres déficits	251
<i>Conclusion</i>	251
CHAPITRE VI. — Variants génétiques des protéines du plasma	253
I. — <i>Sérum albumine</i> par G. SCHAPIRA	253
Sérumalbumine	253
II. — <i>Protéines du complément</i> par G. SCHAPIRA	253
1° La déficience en inhibiteur de C1	255
Mécanisme biochimique de l'œdème (255).	
2° Déficit en C ₂	255
3° Des variants de mobilité électrophorétique de C ₃ et C ₄	255
III. — <i>Hypophosphatasie</i> par F. SCHAPIRA	255
Généralités	255
Pathologie	256
IV. — <i>Déficit en α1-antitrypsine et bronchopneumopathie chronique</i> par G. SCHAPIRA	257
Adultes	257
Enfants	258
V. — <i>Anomalies moléculaires des protéines de la coagulation</i> par D. MEYER	258
Rappel de physiologie de la coagulation	259
Anomalies des protéines de la coagulation	260
1° Fibrinogène (facteur I)	260
Afibrinogénémie congénitale (261). Dysfibrinogénémies (261).	
2° Facteur XIII	263
3° Facteur VIII	265
Hémophilie A (265). Maladie de Willebrand (268). Déficit en facteur V + VIII (270).	
4° Facteur IX	270
5° Facteurs II, VII et X	272
Facteur II (273). Facteur VII (274). Facteur X (274).	
Protéines sans variants non fonctionnels connus	275
1° Facteur V	275
2° Facteurs XII et XI	275
VI. — <i>Enzymes protéolytiques des sucs digestifs</i> par G. SCHAPIRA	276
CHAPITRE VII. — Prophylaxie et traitement	277
I. — <i>Pharmacogénétique</i> par G. SCHAPIRA	277
Pseudo-cholinestérase sérique et sensibilité au suxaméthonium (succinyl-Dicholine)	277
1° Définitions	277

2 ^o Dosages	277
3 ^o Les causes d'erreur pathologiques	278
4 ^o Nombre de dibucaïne	278
5 ^o Variants de la pseudo-choline-estérase	279
Forme atypique (279). Variant résistant au fluorure (279). Gène silencieux (279).	
6 ^o Succinyl-choline et hyperthermie maligne	281
Acétylation de l'isoniazide de l'hydrazide de l'acide isocicotinique (ou INH) et accidents polynévritiques	281
1 ^o Acétylation	281
2 ^o Demi-vie plasmatique de l'INH	281
3 ^o Biopsies	281
Acétylation de médicaments autres que l'INH et accidents polynévritiques	282
Raideur musculaire et phénothazine	282
Résistance aux anti-coagulants dérivés de la coumarine	283
II. — <i>Détection anténatale des maladies génériques</i> par J. C. DREYFUS	283
Liquide amniotique	284
1 ^o Dérivés protéiques	284
2 ^o Hormones	285
3 ^o Enzymes	285
Cellules en culture	285
Conclusion	285
III. — <i>Détection néo-natale des maladies héréditaires à lésion enzymatique connue</i> par G. SCHAPIRA	286
Nombre d'enfants atteints détecté	289
Prospective	290
Méthodes de détection	291
1 ^o Métabolites urinaires	290
2 ^o Métabolites plasmatiques	292
3 ^o Dosages d'enzymes sur sang desséché	292
4 ^o Diagnostic de certitude	293
IV. — <i>Détection des porteurs hétérozygotes transmetteurs</i> par G. SCHAPIRA	293
Méthodes de détection	293
1 ^o Mesure directe	295
2 ^o Tests de surcharge	295
3 ^o Cultures de cellules	295
Prévention et hétérozygotie	295
V. — <i>Thérapeutique : bases actuelles et futures</i> par G. SCHAPIRA	296
Bases actuelles	296
1 ^o Action sur les enzymes	296
Administration directe par voie buccale (297). Injection d'enzymes protégées (297). Enzymes non protégées (297). Administration indirecte (297). Induction de la synthèse de l'enzyme (297). Action indirecte (297).	
2 ^o Action sur les autres molécules protéiques	297
3 ^o Action sur le substrat ou sur le produit de la réaction enzymatique	297
Anomalies en amont du bloc enzymatique (297). Action en aval du bloc métabolique (300).	
4 ^o Terrain et pharmacogénétique	300
Bases futures : thérapeutique par les gènes des maladies humaines génétiques	300
1 ^o Modifications génétiques par le DNA	301
2 ^o Thérapeutique génétique par le DNA	301
3 ^o Cultures de cellules	301
Le virus et DNA (302). Fusion cellulaire (302).	
Index alphabétique des matières	303

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

I. — INTRODUCTION GÉNÉRALE

G. SCHAPIRA

La classification des maladies par organes ne suffit plus : la pathologie moléculaire s'efforce de découvrir les anomalies biochimiques héréditaires des erreurs du métabolisme.

En fait elle est, *stricto sensu*, la description à la fois des altérations d'une molécule protéique (tant dans sa structure primaire que secondaire, tertiaire et quaternaire) et des conséquences cliniques qui en découlent ; le meilleur et pratiquement le seul exemple, est représenté par les maladies moléculaires de l'hémoglobine.

Quant aux lésions biochimiques qui entraînent souvent une déficience d'activité enzymatique, on ne peut, en règle, faire la description précise des modifications de la protéine-enzyme : ces lésions biochimiques entrent dans le même cadre que les maladies moléculaires et se retrouvent ainsi comme « erreurs » du métabolisme des protides, des lipides et des glucides.

A ce plan échappent un peu les enzymopathies du globule rouge et la pharmacogénétique ; dans cette dernière, la constatation d'une lésion biochimique enzymatique permet de prévoir que l'administration de certains médicaments entraînera des accidents graves : la biochimie permet une définition de la notion de terrain que la clinique a si longtemps et vainement poursuivie.

Toute cette pathologie moléculaire obéit aux différentes lois de la génétique.

Dans une conférence faite à la Société Royale de Médecine de Londres en 1909, dans le cadre d'une « Croonian Lecture », Garrod remarque que quatre « erreurs congénitales du métabolisme » : l'albinisme, l'alcaptonurie, la cystinurie, et la pentosurie possèdent un caractère familial, ils résultent souvent de mariages consanguins, ils sont bénins. Il fait l'hypothèse d'une déficience enzymatique héréditaire. Une génération a passé avant que ces observations ne soient reconnues.

* Seul le dernier caractère, la bénignité, ne se retrouve pas toujours parmi les 175 erreurs innées du métabolisme, découvertes au cours des dernières années. Les découvertes en nombre croissant, des amino-acidopathies héréditaires affectent une allure exponentielle. ,

La technique de chromatographie sur papier (Martin et Synge, 1944), celle de la chromatographie sur colonne (Moore et Stein, 1953) ont singulièrement simplifié l'analyse des métabolites, spécialement des acides aminés.

Bien que la fréquence de la plupart de ces maladies soit relativement faible, elles sont l'objet d'études nombreuses ; la pathologie moléculaire est la pathologie de l'avenir.

Il faut noter qu'il a fallu 50 ans pour confirmer l'hypothèse de Garrod d'une déficience enzymatique : c'est en effet en 1952 que pour la première fois, une déficience enzymatique en glucose-6-phosphatase a été démontrée dans la glycogénose de Von Gierke.

La *biologie moléculaire* a évolué dans deux directions : structure et fonction des protéines, commande génétique des synthèses protéiques ; ce que Beadle et Tatum énoncent : « un gène — une enzyme », est aujourd'hui « un cistron — une chaîne polypeptidique ». La *pathologie moléculaire*, dans une évolution intriquée avec la précédente a fait de même ; de nombreuses anomalies de structure primaire de l'hémoglobine ou maladies moléculaires (Pauling) ont des conséquences sur sa structure tertiaire et quaternaire et peuvent expliquer sa pathologie. De même, la déficience enzymatique est responsable de la *lésion biochimique* (Peters) d'un grand nombre de maladies métaboliques : une proportion importante se traduira par des troubles graves résultant peut-être de l'accumulation de métabolites en amont ou de la déficience de métabolites en aval (*).

Des méthodes indirectes ont montré que l'enzyme était modifiée mais présente.

Les lésions biochimiques les mieux connues sont les *anomalies héréditaires*. Certaines, mais ce n'est malheureusement pas la règle ne portent pas sur la portion protéique, mais sur la portion prosthétique, vitaminique ou sur leur mode de liaison ; il en résulte une possibilité thérapeutique : ces anomalies sont vitamino-dépendantes.

Cette vitamino-dépendance porte sur une réaction spécifique, est génétique, et répond au traitement à doses pharmacologiques. Elle s'oppose à une avitaminose qui porte sur des réactions plus ou moins nombreuses, est acquise et répond au traitement à doses physiologiques.

L'anomalie enzymatique peut se traduire par l'absence d'enzyme, réelle ou apparente (détectable par un antisérum), la diminution variable du taux de l'enzyme ou une modification des propriétés : mobilité électrophorétique, sensibilité aux effecteurs, constantes cinétiques, pH optimum, sensibilité thermique. Ce n'est qu'exceptionnellement (en dehors des hémoglobinopathies) que la substitution d'un acide aminé a pu être prouvée.

Si une seule maladie peut résulter de différentes enzymopathies (anémies hémolytiques par exemple), la même déficience enzymatique peut provenir de différentes anomalies moléculaires d'un même gène, s'accompagnant ou non de différences cliniques.

L'enzyme atteinte peut être une des formes moléculaires de l'enzyme, une seule isozyme peut être en cause. C'est souvent sur des globules rouges lorsque

(*) Dans tous les cas, l'appréciation de l'élévation du métabolite en amont doit tenir compte des variations physiologiques de la concentration dans le sérum, les hématies, les urines, le LCR, le liquide amniotique de même que de l'absorption intestinale et rénale.

la maladie est hématologique que la déficience enzymatique est dépistée, dans d'autres cas la détection peut se faire sur les leucocytes ou les fibroblastes de la peau après culture. Dans certains cas, il faut avoir recours à la ponction biopsie hépatique.

On sait aujourd'hui que la plupart des anomalies génétiques sont multiples, c'est-à-dire que plusieurs mutations différentes peuvent avoir lieu sur un même gène.

Dans certains cas, un individu peut être homozygote avec la même mutation pour chacun des deux gènes. Un autre sujet atteint de la même maladie peut être porteur des deux mêmes gènes différemment mutés.

La distribution des gènes anormaux varie selon les populations, les ethnies. Mais il faut se rappeler qu'une maladie rare frappant un individu sur 100 000 naissances s'accompagne d'un hétérozygote sur 160 sujets lorsque la transmission se fait selon le mode récessif autosomique.

Si les nouvelles mutations ont tendance à disparaître en une dizaine de générations, certaines se maintiennent du fait d'un avantage sélectif telle la résistance au paludisme des drépanocytoses des Africains.

De nombreuses maladies métaboliques héréditaires sont donc rares. La phénylcétonurie frappe un nouveau-né sur 14 000 (ce qui fait 200-300 cas annuels aux U.S.A.). L'anémie drépanocytaire frappe de très nombreux individus. Sur les 1 500 maladies héréditaires, 300 sont métaboliques, 100 ont une lésion biochimique enzymatique connue.

Il faut souligner que différentes manifestations cliniques peuvent résulter d'allèles différents, voire de formes non alléliques.

Le nombre d'années d'espérance de vie perdues du fait de ces maladies dépasse celui du cancer et des maladies cardiovasculaires réunies. C'est dire que ces maladies posent un problème, tout au moins dans les pays développés. Aux U.S.A., 250 000 enfants chaque année naissent avec des défauts de fonction ou de structure dont une forte proportion sont génétiques. Et on ne compte pas les anomalies discrètes.

Le champ de la pathologie moléculaire s'élargit par la naissance récente et le grand développement de la pharmacogénétique : susceptibilité héréditaire à des médicaments liée à une déficience enzymatique parfois connue.

Trois notions confèrent depuis quelques années un intérêt pratique à la connaissance de ces maladies.

1° La possibilité d'un diagnostic néonatal qui souvent permet l'institution d'un traitement précoce, le plus souvent diététique ;

2° La possibilité d'un diagnostic anténatal par ponction du liquide amniotique qui pose le problème controversé de l'avortement thérapeutique ;

3° La possibilité de détection d'hétérozygotes et de conseils eugéniques : en moyenne un individu normal est un transporteur hétérozygote de 3 à 5 mutations dont la conjonction avec une autre personne hétérozygote pour la même tare entraîne des maladies que nous décrivons.

La compréhension des mécanismes qui conduisent de la lésion biochimique à la maladie, n'a pas, à part le cas des hémoglobinopathies fait de grands pro-

grès malgré les comparaisons avec les maladies génétiques animales et les phénotypes spécifiques animaux provoqués par des métabolites artificiellement ajoutés (*).

On voit combien la médecine a apporté à la biologie (un gène, une enzyme) à la génétique (hémoglobinoopathie), comment l'étude détaillée de maladies mêmes rares a été bénéfique à la communauté scientifique et médicale et inversement comment les études biologiques les plus fondamentales peuvent avoir des applications thérapeutiques les plus immédiatement utilisables.

II. — CONTRÔLE DE L'EXPRESSION GÉNÉTIQUE DANS LES CELLULES ANIMALES

Jacques KRUH

A. — INTRODUCTION

Le mécanisme du contrôle de l'expression de l'information génétique a été bien étudié dans les cellules bactériennes. Ce contrôle est exercé par des gènes particuliers. L'unité d'expression génétique est appelée opéron, elle comprend les gènes suivants (Fig. 1.1) :

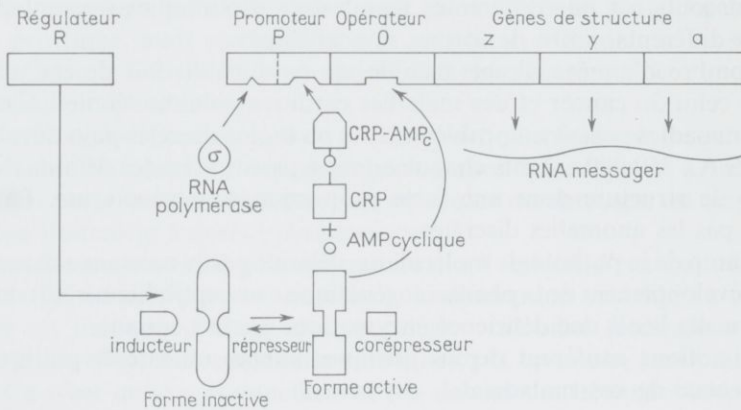


FIG. 1.1. — L'opéron lactose de *E. coli* (JACOB et MONOD).

(*) Nous ne traiterons ni de la pathologie moléculaire des glandes endocrines (goitres familiaux, syndrome adrénogénital et aussi diabète sucré, diabète insipide résistant à la vasopressine, et pseudo-hyperparathyroïdisme), ni de celle des immunoglobulines qui seront traitées dans deux ouvrages de cette collection. Nous avons également décidé de ne pas traiter de la maladie fibrokystique du pancréas, des myopathies, des cirrhoses bronzées et de la maladie de Wilson : la lésion biochimique de ces maladies métaboliques héréditaires n'est pas encore connue. Ce précis ne peut d'ailleurs prétendre à être absolument complet.

1° Les gènes de structure. Ce sont les gènes qui contiennent l'information permettant la synthèse des différentes protéines, et en particulier des enzymes. Dans l'opéron les gènes correspondant aux enzymes participant à une même chaîne métabolique sont juxtaposés (Jacob et Monod, 1961).

2° Le gène régulateur. Ce gène reçoit les informations de l'extérieur. Il contrôle la synthèse d'une protéine, le répresseur, il effectue plus ou moins cette synthèse en fonction de la composition du milieu.

3° Le gène opérateur. Ce gène, placé au voisinage immédiat des gènes structuraux de l'opéron, déclenche ou arrête la synthèse des enzymes contrôlées par les gènes. Normalement il déclenche la synthèse, mais si le milieu contient le répresseur synthétisé sous contrôle du gène régulateur, il arrête la synthèse. On dit que la régulation est négative.

4° Le gène promoteur. Ce gène est le point de fixation de l'enzyme qui synthétise le RNA messenger, la RNA polymérase. Cependant, la synthèse du RNA ne peut se faire que s'il se fixe sur le gène promoteur de l'AMP cyclique, porté par une protéine réceptrice spécifique, la CRP (cAMP receptor protein). Lorsque le milieu contient un inducteur de l'opéron, un β -galactoside pour l'opéron lactose par exemple, il ne parvient pas de répresseur actif sur le gène opérateur et l'opéron fonctionne, à condition que le milieu contienne de l'AMP cyclique. Par contre, si le milieu contient par exemple du tryptophane, la synthèse de cet acide aminé par la bactérie est arrêtée. En effet le répresseur spécifique de l'opéron tryptophane a été stabilisé et l'ensemble des enzymes nécessaires à la synthèse de l'acide aminé n'est plus synthétisé, car les RNA messagers correspondants ne sont pas formés.

Il n'y a pas de preuve que des phénomènes régulateurs analogues existent dans les cellules animales, ni que les gènes participant à la synthèse d'enzymes appartenant à une même chaîne métabolique soient groupés.

Les cellules animales se distinguent essentiellement des cellules bactériennes par 2 caractères :

a) Le matériel génétique est contenu dans un noyau qui l'isole en partie du milieu extérieur avec lequel il n'est plus en contact. Le DNA y forme non pas une seule molécule, mais est réparti en plusieurs chromosomes. Ainsi les 2 chaînes α et β de l'hémoglobine humaine adulte sont spécifiées par des gènes appartenant à des chromosomes différents. Le DNA n'est pas libre dans les cellules animales, mais entouré de protéines de types variés.

b) Les cellules sont différenciées. Ceci signifie, du point de vue moléculaire, que deux cellules appartenant à un même individu peuvent synthétiser des protéines différentes, en plus des protéines de base, communes à toutes les cellules. Au cours de l'embryogénèse, à une certaine étape, la division se fait de manière asymétrique et les cellules filles ne sont pas identiques. En plus de cette différenciation définitive, on observe une différenciation temporaire, réversible. Ainsi les hormones stéroïdes peuvent transformer profondément une cellule cible pendant un temps limité. Les protéines synthétisées par un type de cellule peuvent varier avec l'âge de la cellule. Ainsi certaines molécules ne sont synthétisées que par le fœtus, c'est le cas par exemple de l'hémoglobine fœtale. Cependant dans des circonstances pathologiques particulières,

après une forte anémie dans le cas de l'hémoglobine, la synthèse de cette protéine fœtale peut s'observer de nouveau. De même des enzymes fœtales peuvent être synthétisées dans les cellules cancéreuses. L'information génétique nécessaire à la synthèse de ces protéines fœtales n'a donc pas disparu après la naissance.

B. — LE MATÉRIEL GÉNÉTIQUE ET SON ENVIRONNEMENT

1° *Le DNA*

a) *Le DNA est le porteur de l'information génétique.* — En 1944, Avery, MacLeod et MacCarty ont établi chez les bactéries que le matériel génétique était le DNA. Ajoutant à une culture bactérienne d'une certaine souche du DNA provenant d'une autre souche, ils observent que certaines bactéries acquièrent des caractères spécifiques de la souche dont provient le DNA (virulence, résistance aux antibiotiques...). On a montré que les fragments du DNA ajouté au milieu s'intégraient dans le DNA de la bactérie acceptrice. Une telle démonstration n'a jamais été donnée avec des cellules animales, mais il existe suffisamment d'arguments pour que l'on puisse généraliser l'observation d'Avery *et coll.* Le problème se pose de savoir si les cellules différenciées d'un même organisme contiennent toute l'intégralité du DNA ou si la différenciation est accompagnée d'une perte de matériel génétique. Pour résoudre ce problème, Gurdon a détruit par radiations UV, le noyau d'œufs de batracien et a introduit dans ces œufs, le noyau de cellules intestinales hautement différenciées. Dans un certain nombre de cas, l'œuf s'est développé et a donné naissance à un animal adulte normal. Le matériel génétique conserve donc la totalité de sa potentialité dans les cellules différenciées.

b) *Structures primaire et secondaire.* — Le DNA est formé de longues chaînes de nucléotides. Chaque nucléotide est formé d'une base, d'un sucre, le desoxyribose et d'acide phosphorique. Les nucléotides se différencient par la nature de la base.

Il existe 4 bases différentes : 2 bases puriques, adenine A et guanine G et 2 bases pyrimidiques, cytosine C et thymine T. Chargaff a montré que dans une molécule de DNA, on avait l'égalité quantitative $A = T$, $G = C$. Ces données et les données cristallographiques de Wilkins ont permis à Watson et Crick en 1953, de montrer que la molécule de DNA était formée de 2 chaînes hélicoïdales parallèles, associées par des liaisons hydrogènes échangées entre bases complémentaires des 2 chaînes (on appelle bases complémentaires A et T ainsi que G et C) (Fig. I. 2).

En 1958, Méselson et Stahl ont montré qu'avant la division cellulaire, les 2 chaînes de la molécule de DNA se séparaient et chacune servait de matrice pour la synthèse de la chaîne complémentaire. Ainsi il se forme 2 molécules de DNA identiques composées chacune de 2 chaînes hélicoïdales (Fig. I. 3). La séparation des 2 chaînes se fait à partir d'un point privilégié et la synthèse des chaînes complémentaires se produit au fur et à mesure du déroulement de l'hélice.

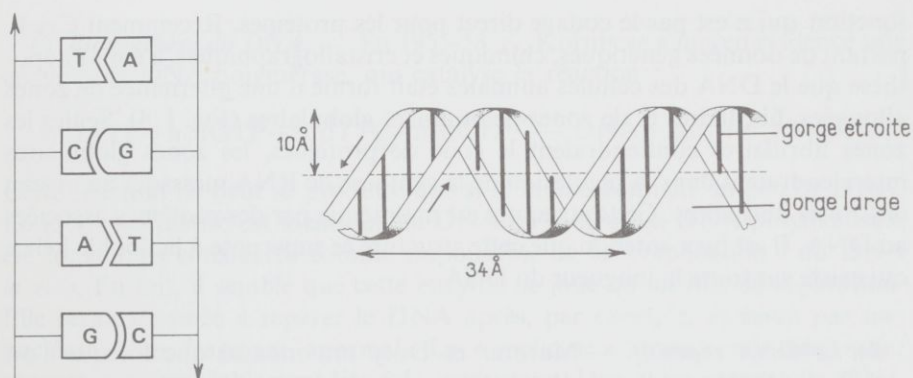


FIG. I.2. — Structure secondaire du DNA.
Double hélice et bases complémentaires.

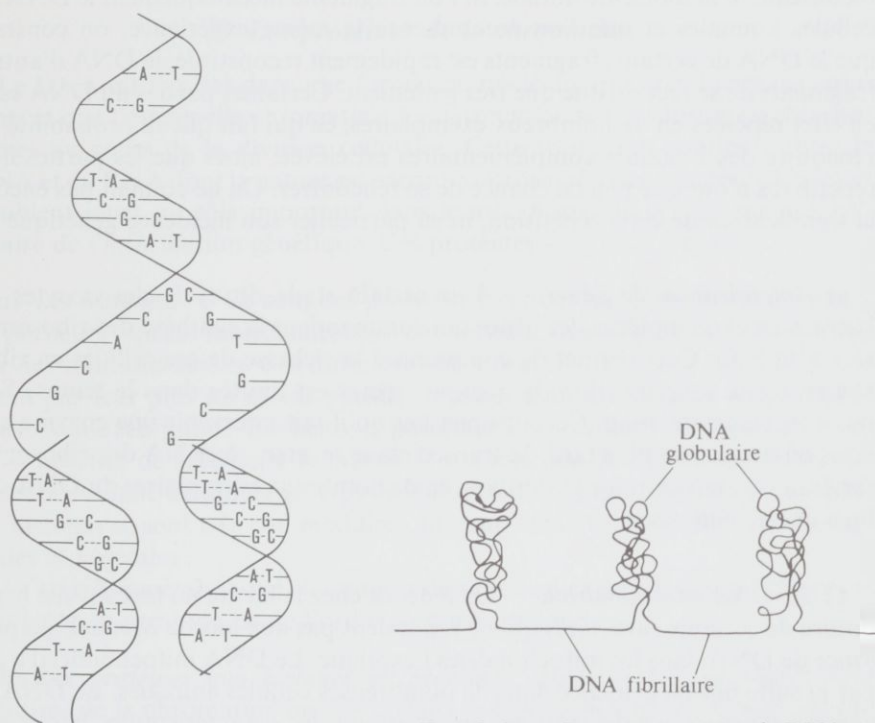


FIG. I.3. — Biosynthèse du DNA.

FIG. I.4. — Structure tertiaire du DNA.
Modèle de Crick.

c) *Structure tertiaire.* — Nous verrons que 3 nucléotides juxtaposés du DNA contiennent le code pour un acide aminé. Le DNA humain contiendrait assez de nucléotides pour coder pour 10^9 acides aminés. Or chez l'homme il n'existe que quelques dizaines de milliers de protéines différentes, ce qui ne nécessite que 3 à 5 % du DNA total. Le reste du DNA doit donc avoir une

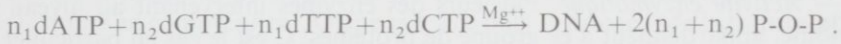
fonction qui n'est pas le codage direct pour les protéines. Récemment Crick, partant de données génétiques, chimiques et cristallographiques, a émis l'hypothèse que le DNA des cellules animales était formé d'une alternance de zones allongées, fibrillaires et de zones pelotonnées globulaires (Fig. I.4). Seules les zones fibrillaires contiendraient le code de protéines, les zones globulaires interviendraient dans la régulation de la synthèse de RNA messenger au niveau des zones fibrillaires. Cette structure est maintenue par des protéines associées au DNA. Il est bien entendu que cette structure se superpose à la double hélice qui existe sur toute la longueur du DNA.

d) Le DNA répétitif. — Marmur et Doty ont montré que lorsque l'on chauffe du DNA au-dessus d'une certaine température, appelée température de fusion, les liaisons hydrogènes se rompent et les chaînes se séparent. Si l'on refroidit lentement le milieu, les 2 chaînes complémentaires se recombinent et reconstituent la molécule initiale. Si l'on fragmente mécaniquement le DNA de cellules animales et que l'on recommence la même expérience, on constate que le DNA de certains fragments est rapidement reconstitué, le DNA d'autres fragments ne se reconstitue que très lentement. Certaines parties du DNA sont en effet répétées en de nombreux exemplaires, ce qui fait que la probabilité de rencontre des 2 chaînes complémentaires est élevée, alors que les parties non répétitives n'ont que peu de chance de se rencontrer. On ne connaît pas encore la signification de cette répétition, ni en particulier son incidence génétique.

e) Amplification de gènes. — A un certain stade du cycle des oocytes de batraciens et de diptères, les gènes qui commandent la synthèse des ribosomes se multiplient. Ceci permet de comprendre la richesse de ces cellules en ribosomes. Cette amplification de quelques gènes est limitée dans le temps. Son mécanisme est inconnu. Certains pensent qu'il fait intervenir une enzyme que nous envisagerons plus tard, la transcriptase reverse : le RNA des ribosomes servirait de matrice pour la synthèse en de nombreux exemplaires du DNA qui lui a donné naissance.

f) Le DNA mitochondrial. — On a décrit chez la levure un mécanisme héréditaire de certains caractères qui ne répondent pas aux lois de Mendel. La présence de DNA dans les mitochondries l'explique. Le DNA mitochondrial a été par la suite mis en évidence dans de nombreuses cellules animales. Le DNA a, comme d'autres constituants mitochondriaux, les caractéristiques bactériennes : il n'est pas associé à des protéines et il est circulaire. Les informations portées par ce DNA sont peu nombreuses. Ce sont essentiellement celles de protéines de la membrane interne des mitochondries et peut-être celles des ribosomes mitochondriaux. Des mutations se produisant sur ce DNA se traduiraient par des anomalies de la respiration cellulaire. Cependant, un certain nombre d'enzymes respiratoires, comme le cytochrome c, sont synthétisées dans le cytoplasme et ne viennent que secondairement dans les mitochondries. Elles sont spécifiées par des gènes nucléaires.

g) *Biosynthèse du DNA*. — En 1955-58, A. Kornberg a mis en évidence une enzyme, la DNA polymérase, qui catalyse la réaction :



Cette réaction ne peut se produire que si le milieu contient un peu de DNA. Le DNA synthétisé est identique au DNA du milieu. La DNA polymérase a été longtemps considérée comme responsable de la « replication » du DNA *in vivo*. En fait, il semble que cette enzyme ne joue qu'un rôle de réparation. Elle serait destinée à réparer le DNA après, par exemple, excision par une nucléase d'un fragment anormal. La « replicase » vraie serait une autre enzyme, vraisemblablement liée à la membrane. Une autre enzyme, la DNA ligase, est capable de combiner par liaison covalente 2 fragments ou molécules de DNA, c'est elle qui permet la fermeture du DNA mitochondrial circulaire.

2° Les protéines de la chromatine

Le DNA est localisé dans une formation nucléaire qui prend certains colorants et que l'on appelle chromatine. La chromatine se transforme en chromosomes au cours de la division cellulaire. Cette formation contient, outre le DNA et du RNA dont la nature est encore controversée, des protéines. Celles-ci semblent jouer un rôle important dans le mécanisme de la transmission cellulaire de l'information génétique. Ces protéines sont de 2 types :

a) *Les histones*. — Ce sont des protéines basiques que l'on peut fractionner en plusieurs espèces moléculaires par des solvants organiques après extraction par des solutions acides. Ces différentes histones : F₁, F_{2a}, F_{2b} et F₃ se distinguent par leur plus ou moins grande richesse relative en acides aminés basiques : lysine et arginine. Les histones possèdent deux caractéristiques majeures :

— absence de spécificité tissulaire. Il y a très peu de différences entre histones provenant de différents types cellulaires d'un même organisme. De plus les histones se sont très peu modifiées au cours de l'évolution des espèces animales et végétales ;

— stabilité métabolique. La vitesse de renouvellement de ces protéines est très lente, la demi-vie est de l'ordre de plusieurs jours.

b) *Les protéines non histones ou protéines acides*. — Les protéines sont extraites de la chromatine ou des noyaux par des sels à haute concentration. Elles présentent les caractères suivants :

— *Hétérogénéité*. L'électrophorèse de ces protéines permet de mettre en évidence plus de 20 espèces moléculaires.

— *Spécificité cellulaire*. L'étude électrophorétique de ces protéines montre de grandes variations d'un type de cellule à l'autre.

— *Renouvellement rapide*. Contrairement aux histones, ces protéines ont des demi-vies brèves, de l'ordre de deux jours. La demi-vie de certaines de ces protéines se modifie lors d'une croissance cellulaire accélérée, comme celle

que l'on observe lors de la régénération du foie après hépatectomie et surtout au cours de la croissance cancéreuse.

— *Activité enzymatique.* Plusieurs des enzymes intervenant au niveau du génôme, appartiennent à ce groupe de protéines. C'est le cas en particulier de la DNA polymérase, de la RNA polymérase. On rencontre également des protéines kinases, enzymes qui catalysent le transfert de phosphoryle de l'ATP sur des protéines acceptrices. Parmi ces dernières, on trouve des protéines de la chromatine : les histones et des phosphoprotéines qui sont des protéines acides. Ces kinases, contrairement à celles que l'on trouve dans le cytoplasme, ne sont pas activées par l'AMP cyclique.

— *Accepteurs d'hormones stéroïdes.* Nous avons vu que ces hormones agissent sur la différenciation cellulaire. Après fixation sur des récepteurs cytoplasmiques spécifiques dans les cellules cibles, les hormones sont transférées dans le noyau et se combinent à des protéines non histones spécifiques de chacune de ces hormones. On a mis en évidence en particulier, des protéines fixatrices d'œstradiol dans l'utérus et dans le foie, d'aldostérone dans le rein, de cortisol dans le foie. Ces caractéristiques remarquables expliquent l'importance de ces hormones dans le contrôle de l'expression de l'information génétique dans la cellule.

C. — LE TRANSFERT DE L'INFORMATION GÉNÉTIQUE

L'information génétique est essentiellement responsable de la spécificité de la synthèse protéique. Celle-ci est un processus cytoplasmique alors que le génôme est nucléaire. Il doit donc y avoir transfert de l'information génétique du noyau vers le cytoplasme. Ce transfert est assuré par les RNA messagers, molécules qui naissent dans le noyau, dans la chromatine et qui passent dans le cytoplasme. Les RNA messagers ont été mis en évidence d'abord chez les bactéries (Jacob, Monod, F. Gros), puis on a montré leur existence dans toutes les cellules vivantes.

1° *Le RNA messenger*

La structure primaire des RNA ressemble à celle des DNA. Deux caractères les en différencient : le sucre est le ribose, il n'existe pas de thymine, cette base est remplacée par une base voisine qui a la même signification de complémentarité, l'uracile, U.

Le RNA messenger naît au contact d'une des 2 chaînes du DNA qu'il copie. On peut en effet mettre en évidence des hybrides DNA-RNA messagers en chauffant, puis refroidissant lentement un mélange de DNA et de RNA messenger de même origine. Ces hybrides sont spécifiques, ils ne se forment en effet pas si l'on utilise du DNA et du RNA messenger d'origines différentes.

Dans le noyau de certaines cellules, le RNA messenger est sous une forme géante comprenant, outre le messenger proprement dit, les fragments non codants. Une petite partie de ceux-ci sont formés d'une suite de 150-200 acides

adényliques, formant un fragment poly A. Le RNA géant est découpé en fragments plus petits, le messenger est libéré, conservant toutefois à son extrémité terminale le fragment poly A. Tous les RNA messagers, à l'exception de ceux des histones en comprennent. On ne sait si ce poly A provient de la transcription de poly dT présent sur le DNA, ou s'il a été ajouté après la fin de la synthèse de la molécule. Des enzymes spécifiques libèrent donc les messagers avec leur fragment poly A et détruisent complètement le reste du RNA géant dont la signification est inconnue. Le RNA messenger ne reste pas libre, mais il se combine dans le noyau à des protéines appelées informofères pour former l'informosome. Le RNA subit une translocation à travers les membranes nucléaires et on le trouve dans le cytoplasme également associé à des protéines. On ne sait cependant si ces protéines sont les mêmes que celle de l'informosome nucléaire ou s'il y a eu transfert du RNA d'un groupe de protéines à un autre au cours de la traversée des membranes nucléaires. Cependant on trouve également dans le cytoplasme du RNA messenger libre non combiné à des protéines.

Chez les bactéries, les RNA messagers ont des durées de vie brèves, de l'ordre de une à quelques minutes. Dans les cellules animales la demi-vie est beaucoup plus longue : quelques heures à plusieurs jours. Cependant, tous les RNA messagers n'ont pas la même demi-vie, celle-ci varie avec le type de messenger, elle peut varier avec les conditions physiologiques.

La caractérisation d'un RNA messenger est un problème très difficile et ce n'est que depuis peu que l'on sait préparer des RNA messagers purs spécifiques d'une seule protéine. Les méthodes utilisées sont la centrifugation en gradient de saccharose, le gel de polyacrylamide, la chromatographie d'affinité. On a aussi pu préparer à partir de réticulocytes des RNA messagers d'hémoglobine et même séparer les messagers de chacune des 2 chaînes, leur constante de sédimentation est de 9 S. On a également purifié entre autres les RNA messagers de la myosine, des immunoglobulines, de la cristalline, de l'ovalbumine.

2° *La transcription*

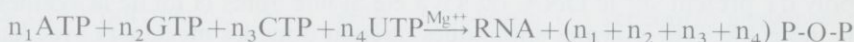
La biosynthèse des RNA messagers est appelée transcription. Elle prend place au niveau du DNA chez les bactéries, dans la chromatine des cellules animales.

a) *La RNA polymérase.* — L'enzyme qui catalyse la transcription est appelée RNA polymérase. Cette enzyme a d'abord été étudiée chez les bactéries. Elle est complexe et comprend plusieurs sous-unités, parmi celles-ci, la sub-unité σ est responsable de la fixation de l'enzyme sur le gène promoteur, l'enzyme transcrit donc l'opéron formant un RNA polycistronique qui contient le code des différentes enzymes spécifiées par les gènes structuraux de l'opéron.

Dans les cellules animales, thymus et foie en particulier, on a mis en évidence 2 types de RNA polymérase, l'une qui est localisée dans les nucléoles et qui catalyse la synthèse des RNA des ribosomes, l'autre qui se trouve dans la chromatine et qui a la charge de la synthèse des RNA messagers. Cette dernière

polymérase est spécifiquement inhibée par un composé extrait de certains champignons, l' α -amanitine. Les polymérases animales sont formées de plusieurs subunités, mais aucune ne semble jouer un rôle de la subunité σ .

Toutes les polymérases catalysent la réaction suivante :



Cette réaction ne peut se faire que si le milieu contient un peu de DNA. Le RNA synthétisé copie l'une des chaînes du DNA qui sert de matrice. On peut faire un hybride entre le RNA synthétisé et le DNA utilisé pour cette synthèse.

b) *La matrice des RNA messagers.* — Dans les cellules animales, la matrice des RNA n'est pas simplement le DNA, mais interviennent aussi les protéines de la chromatine. On a essayé d'établir le rôle des différents constituants de celle-ci. Lorsque l'on opère *in vitro* en présence de DNA, de RNA polymérase et des précurseurs du RNA, on observe une synthèse de RNA. Si au milieu, on ajoute de l'histone, ou bien si l'on remplace le DNA par le complexe nucléohistone, la synthèse de RNA ne représente plus que le cinquième de celle obtenue avec le DNA seul. On a pensé que les histones jouaient un rôle dans la sélection de la synthèse des RNA messagers, en empêchant la transcription de certaines régions du DNA. Seules les régions du DNA non combinées aux histones seraient transcrites. Cependant, une telle conception est difficile à soutenir sachant qu'il n'existe aucune spécificité cellulaire des histones.

Si au milieu de synthèse du RNA, on ajoute en plus du DNA et des histones, des protéines non histones, on observe une stimulation de la synthèse du RNA qui est alors intermédiaire entre celle obtenue avec le DNA seul et celle qui se produit avec les nucléohistones. Cette levée partielle d'inhibition est due essentiellement à une combinaison entre les histones et les phosphoprotéines qui font partie des protéines non histones. Celles-ci sont spécifiques de type cellulaire, comme nous l'avons vu. On a pu effectivement montrer que la nature du RNA synthétisé *in vitro* par un tel système variait avec l'origine cellulaire des protéines non histones et présentait des analogies avec le RNA présent dans les cellules du type qui avait fourni ces protéines. Les histones bloqueraient certaines régions du DNA, cette répression pourrait être levée par des protéines acides, en fonction de la spécificité cellulaire de ces dernières.

3° Les effecteurs de la transcription

a) *Les protéines kinases.* — Ces enzymes transfèrent le phosphoryle terminal de l'ATP sur les histones et sur les phosphoprotéines de la chromatine. La phosphorylation enzymatique des histones diminue le pouvoir répressif de ces protéines, la phosphorylation enzymatique des phosphoprotéines augmente le pouvoir activateur de celles-ci sur la transcription. Les phosphorylations peuvent ainsi activer momentanément la transcription de certaines régions du DNA (Fig. 1.5).

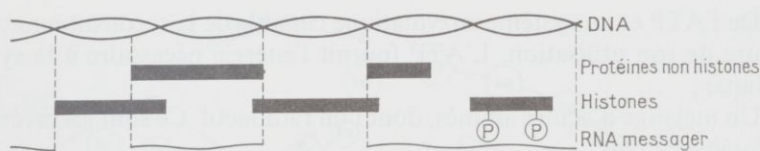


FIG. 1.5. — Rôle des protéines de la chromatine dans la transcription.

Ces histones empêchent la transcription sauf si elles sont phosphorylées ou si elles sont combinées à des protéines non histones.

b) *Les hormones stéroïdes.* — Les hormones stimulent la synthèse protéique au moins en partie en activant la transcription. L'œstradiol induit la synthèse de nombreuses protéines dans l'utérus. Le cortisol induit la synthèse hépatique d'enzymes agissant dans la glycogénéogenèse, de la tryptophane pyrrolase, de la tyrosine transaminase. L'aldostérone induit la synthèse de protéines impliquées dans la traversée membranaire de l'ion Na^+ . Ces activations se produisent après fixation de l'hormone dans la chromatine, soit par activation de la RNA polymérase soit plus vraisemblablement par mise en service de régions spécifiques du DNA.

➤ D. — TRADUCTION DU MESSAGE GÉNÉTIQUE

L'information contenue dans le DNA est transférée au RNA messenger qui se fixe sur les ribosomes sur lesquels cette information sera traduite en protéines spécifiques de l'espèce et du type cellulaire. Vers 1950, Siekewitz et Borsook mirent en évidence le rôle des ribosomes : lorsque l'on incube un temps très bref des coupes de foie avec un acide aminé radioactif, on constate que la radioactivité s'incorpore dans les chaînes peptidiques associées aux ribosomes. Si après cette incubation brève, on enlève l'acide aminé radioactif et on le remplace par des acides aminés non marqués, on constate que l'acide aminé radioactif incorporé a quitté les ribosomes et se trouve dans le cytoplasme soluble. Ainsi, la synthèse protéique prend place sur les ribosomes, puis les protéines sont libérées dans le milieu cellulaire.

1° Le système acellulaire

Le mécanisme de la biosynthèse des protéines a été établi grâce à l'utilisation de systèmes biologiques très simplifiés, préparés à partir de constituants sub-cellulaire de la cellule. Le système acellulaire, tel qu'il a été mis au point en 1953 par Zamecnik et Hoagland, comprend les constituants suivants :

— Une suspension de ribosomes dans un milieu contenant en particulier de l'ion Mg^{++} ;

— Une partie aliquote de la fraction cellulaire soluble obtenue après broyage des cellules et élimination de la totalité des particules. On peut y substituer la « fraction pH 5 » obtenue à partir de la fraction soluble par acidification à pH 5,15 de la fraction soluble et redissolution du précipité qui se forme alors ;

— hydroxycynuréninurie, maladie de Hartnup, dépendance en pyridoxine, cystathionurie, syndrome de la malabsorption de la méthionine, histidinémie, crétinisme et goîtres congénitaux, maladie de Wilson, syndrome de Crigler-Najjar.

Il y a de très nombreux cas où une thérapeutique active n'existe pas : citrullinurie, hyperméthioninémie, hyperglycinémie, hypersarcosinémie, hyperprolinémie, hydroxyprolinémie, syndrome de Lowe, leucodystrophie métagénétique, α - β -lipoprotinémie, syndrome de Hurler, maladie de Gaucher, maladie de Niemann-Pick, maladie de Tay-Sachs.

Pour tous ces cas, le problème du diagnostic, soit prénatal, soit néonatal se pose avec acuité. Celui de la détection des hétérozygotes devrait pouvoir être résolu dans les années à venir.

b) **Action en aval du bloc métabolique.** — 1° L'acidurie orotique se traite par l'uridine dont la synthèse est très diminuée dans cette maladie.

2° La cirrhose bronzée par la soustraction de fer, grâce à la saignée ou par chélateur spécifique.

4° **Terrain et pharmacogénétique.** — La connaissance de lésions enzymatiques prédisposant à des accidents médicamenteux devrait avoir deux conséquences :

1° La recherche de toutes les lésions enzymatiques connues pour leur sensibilité aux médicaments ; elles devraient figurer dans un carnet sanitaire individuel.

2° Tous les médicaments spécialisés, ou non, devraient porter dans la liste de leurs contre-indications la lésion enzymatique qui rend leur emploi dangereux chez certains sujets.

Il restera à trouver des règles qui permettent de prévoir les relations entre déficience enzymatique et accidents médicamenteux.

BASES FUTURES : THÉRAPEUTIQUE PAR LES GÈNES DES MALADIES HUMAINES GÉNÉTIQUES

S'il y a plusieurs centaines de milliers de gènes qui interviennent dans les tares polygéniques, par contre plusieurs centaines seulement interviennent dans les tares monogéniques.

Parmi les 1 500 maladies génétiques humaines, 300 sont métaboliques, une centaine comporte (92 en 1970) une déficience enzymatique spécifique définie.

Nos connaissances sur le DNA se sont beaucoup développées ces dernières années. On a aussi récemment isolé un fragment de DNA contenant un groupe spécifique de gènes bactériens (Beckwith), bien plus, on a pu réaliser la synthèse chimique complète d'un gène : celui du tRNA de l'alanine de levure (Khorana). On a récemment tenté la synthèse biologique d'un gène : cependant la DNA-polymérase RNA dépendante en présence de RNAm d'hémoglobine n'a pas formé le gène total de l'hémoglobine.

Ces progrès ont fait penser qu'on pourrait utiliser un « bon » DNA exogène pour remplacer « un mauvais » DNA endogène, cause d'une maladie génétique.

Cette idée comporte des implications éthiques très graves, que l'on ne peut discuter ici.

On se limitera aux problèmes posés par les tentatives d'isolement de segments de DNA ou par l'emploi de virus animaux comme vecteurs d'un gène à fin thérapeutique. En effet, à côté des thérapeutiques actuelles diététiques, ou médicamenteuses, se pose le problème d'une thérapeutique à l'aide d'un produit génique ou du gène lui-même.

1° Modifications génétiques par le DNA. — On peut espérer beaucoup de l'emploi du DNA car il y a déjà bien des années que l'on connaît les différentes modifications génétiques produites par le transfert du DNA de différentes espèces de pneumocoques (Avery *et al.*).

De même la découverte de la transduction par Lederberg, où l'information génétique de bactéries est incorporée dans le DNA de certains virus infectant de nouvelles bactéries.

Il faut qu'une endocytose, ou pénétration, du DNA (comme font des macromolécules) dans une cellule ait lieu et que ce DNA étranger soit intégré dans le DNA de la cellule : on en connaît différents exemples avec les virus oncogènes des mammifères.

Il faut que le DNA se transcrive en RNAm puis se traduise en protéine spécifique.

2° Thérapeutique génique par le DNA. — La question se complique du fait de la différenciation cellulaire : certains gènes humains ne s'expriment en effet que dans certains tissus. L'introduction par conséquent, d'un gène dans une cellule où normalement il ne s'exprime pas, peut avoir des conséquences inattendues. Il faudrait donc s'efforcer d'apporter le DNA à la cellule cible.

D'autre part, le produit protéique formé doit l'être à une bonne concentration, car nous ignorons quels seraient les nouveaux mécanismes de régulation ; en outre il ne faut pas que la protéine ou l'enzyme néosynthétisée puisse se comporter comme un antigène.

On connaît un virus à DNA qui peut passer chez l'homme sans le rendre malade : le virus de Shope ; on peut penser qu'il apporte une information génétique aux cellules ; s'il apportait l'information pour la synthèse d'une enzyme spécifique, une thérapeutique d'une enzymopathie pourrait en résulter.

Au cours d'une argininémie héréditaire avec déficit d'arginase, l'induction de l'enzyme serait utile : l'expérience a été faite, l'arginase apportée par le virus a été activée. L'hypothèse qu'une enzyme humaine ait été déréprimée a été écartée (Rogers). L'application clinique de cette méthode est pour le moins prématurée. Plus lointaine encore, apparaît la méthode où le virus verrait sa séquence allongée de telle façon qu'il apporterait un message « sur mesure ».

3° Cultures de cellules. — Dès lors tous nos exemples porteront sur des cultures de cellules.