

La formation des plaques amyloïdes

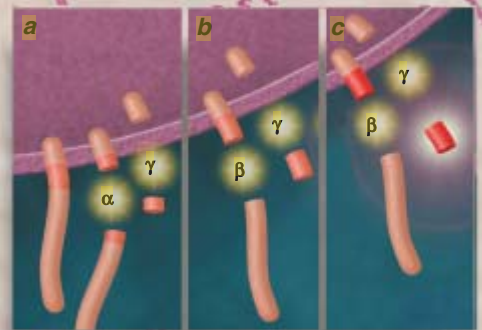
En observant au microscope le cerveau de malades décédés, les neurobiologistes ont constaté que les neurones de certaines zones du cerveau, tels l'hippocampe, un centre de la mémoire, et les aires du cortex cérébral dédiées au raisonnement, à la mémoire, au langage et aux mécanismes de la pensée, étaient détruits. Dans les années 1970, les biologistes ont découvert que certains des neurones détruits sont des neurones cholinergiques, c'est-à-dire qu'ils communiquent par l'intermédiaire d'un neurotransmetteur nommé acétylcholine : cette molécule est libérée dans la synapse, l'espace qui sépare deux neurones, par le neurone «amont», puis captée par des récepteurs situés sur le neurone «aval» avant d'être finalement dégradée par une enzyme, l'acétylcholinestérase. Des médicaments, tels l'Exelon™ et l'Aricept™, qui sont apparus dans les années 1990, inhibent l'action de l'acétylcholinestérase : en augmentant la durée d'action de l'acétylcholine, ces composés ralentissent le développement des dysfonctionnements, lorsque la maladie n'est pas encore trop avancée. Hélas, ces médicaments sont inutiles lorsque les neurones cholinergiques sont déjà détruits.

Outre la destruction de certains neurones, l'autre anomalie directement observable de la maladie d'Alzheimer se traduit par la présence d'agrégats de protéines dans le cerveau soit à l'intérieur des neurones, soit entre eux. À l'extérieur, on observe des plaques amyloïdes et à l'intérieur des neurones, des amas neurofibrillaires.

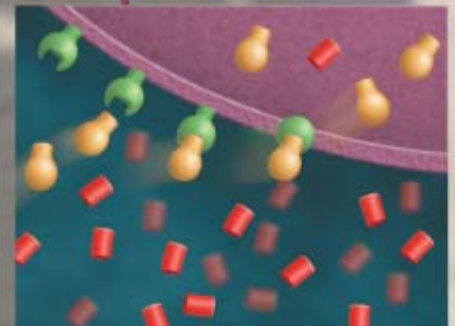
Un peptide encombrant

Les plaques amyloïdes s'accumulent dans les espaces intercellulaires et sont entourées de cellules inflammatoires actives, les cellules microgliales. Ces dernières font partie du système immunitaire du cerveau et tentent sans doute d'éliminer les plaques amyloïdes elles-mêmes ou les neurones voisins endommagés (ceux-ci ont souvent un aspect enflé et déformé). On ignore si les neurones enfouis dans les plaques ou situés à proximité fonctionnent normalement, car la densité des plaques semble indépendante de la gravité des démences. En outre, de telles plaques sont présentes chez la plupart des personnes âgées. Néanmoins, elles abondent dans l'hippocampe et dans le

Les plaques amyloïdes se forment à partir de la protéine précurseur bêta-amyloïde. Celle-ci est dégradée selon plusieurs voies : dans la première, les enzymes alpha- et gamma-sécrétases la découpent et donnent ainsi naissance au peptide inoffensif p3 (a). Lorsque les secrétases bêta et gamma coupent la protéine bêta-amyloïde, elles libèrent soit un peptide bêta-amyloïde inoffensif de 40 acides aminés (b), soit un peptide toxique de 42 acides aminés (c).



Les peptides toxiques, nommés peptides bêta-amyloïdes, s'accumulent dans les espaces intercellulaires, notamment parce que c'est la forme epsilon 4 de l'apolipoprotéine E (une protéine qui transporte le cholestérol dans le sang et participe à la régénération cellulaire) qui est éliminée de ces espaces à la place du peptide bêta-amyloïde.

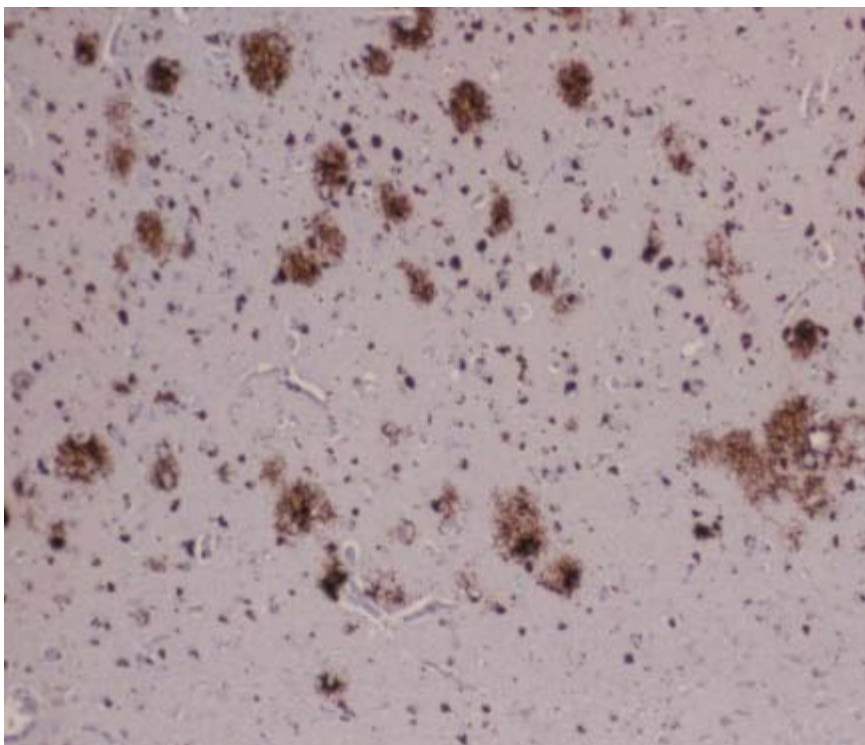


Les peptides bêta-amyloïdes forment des plaques amyloïdes qui perturbent la régulation du calcium dans les neurones glutamatergiques, favorisent la formation de radicaux libres qui détruisent les protéines, les lipides et l'ADN des neurones, et enfin attirent des cellules immunitaires inflammatoires, telles les cellules microgliales et les astrocytes, qui exacerbent les lésions initiales.



E. Kasih

1. LA MALADIE D'ALZHEIMER atteint des millions de personnes dans le monde. Cette maladie est l'une des démences neurodégénératives dont les ravages augmentent à mesure que la population vieillit.



P. St George-Hyslop

2. LES PLAQUES AMYLOIDES (les amas sombres), ici vues au microscope optique, sont l'un des premiers signes de la maladie d'Alzheimer, bien qu'elles ne soient pas directement liées à la gravité de la démence.

cortex cérébral quand les malades sont atteints de la maladie d'Alzheimer ; leur apparition précède celle des amas neurofibrillaires.

Étant donné le nombre de plaques et leur apparition précoce au cours de la maladie, les biologistes savaient qu'en décodant les mécanismes biochimiques de leur formation, ils comprendraient mieux l'origine de la maladie d'Alzheimer. En 1984, George Glenner, de l'Université de Californie, a découvert que le composant principal des plaques amyloïdes est un peptide, c'est-à-dire un court fragment de protéine, constitué de 40 à 42 acides aminés (les éléments constitutifs des protéines). L'identification de ce peptide, nommé peptide bêta-amyloïde, a été rapidement suivie du séquençage du gène, du chromosome 21, qui code la protéine plus longue dont il est issu : la protéine précurseur bêta-amyloïde.

Bien que l'on ignore encore le rôle de cette protéine précurseur, on sait aujourd'hui qu'un grand nombre de cellules, dans des tissus différents, la synthétisent. Cette protéine, qui comporte entre 695 et 770 acides aminés, traverse la membrane cellulaire externe : un petit morceau fait saillie dans la cellule et un grand morceau dépasse dans l'espace extracellulaire. Le peptide bêta-amyloïde provient de la portion de la protéine précurseur enchâssée partiellement dans la membrane cellulaire.

La protéine précurseur peut être découpée selon deux mécanismes. Dans le premier, elle serait d'abord découpée par une enzyme, l'alpha-sécrétase, mais cette enzyme n'a pas encore été isolée. Elle serait ensuite découpée par une autre enzyme, la gamma-sécrétase. Après ces deux clivages, un peptide « inoffensif », nommé p3, est libéré (voir l'illustration page 35).

Une autre voie de fragmentation de la protéine précurseur bêta-amyloïde a lieu aussi en deux étapes. Tout d'abord, l'enzyme bêta-sécrétase découpe la protéine bêta-amyloïde : l'un des fragments est alors dégradé par l'enzyme gamma-sécrétase ; l'un des peptides libérés est le peptide bêta-amyloïde. Dans des conditions normales, la plupart des peptides bêta-amyloïdes contiennent 40 acides aminés. Cependant un petit nombre d'entre eux (moins de dix pour cent), ont deux acides aminés supplémentaires : cette forme plus longue est celle