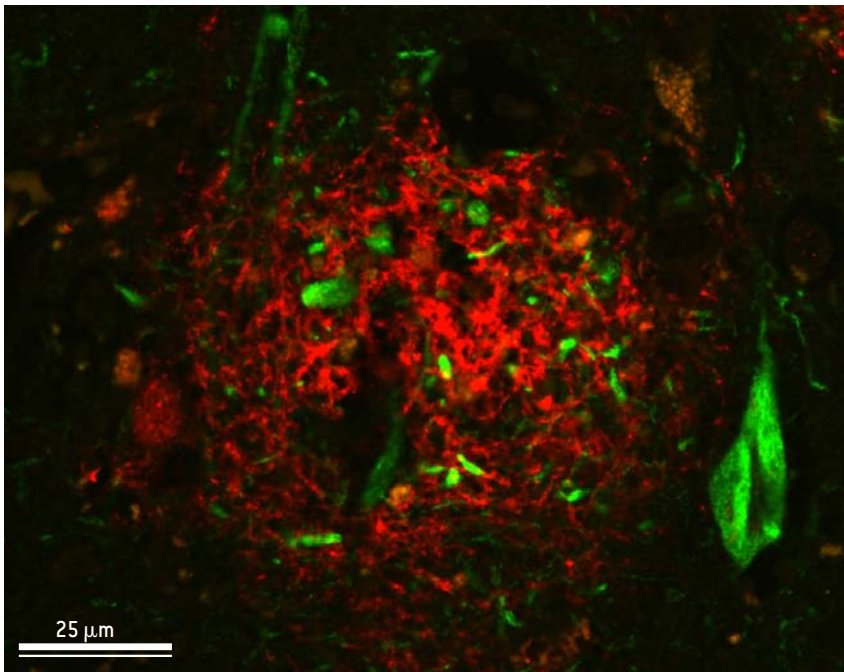




2. LES DEUX PRINCIPALES LÉSIONS qui caractérisent la maladie d'Alzheimer sont les agrégats de bêta-amyloïde (*en rouge*) et les enchevêtrements de neurofibrilles de protéine tau (*en vert*), ici observés en microscopie à fluorescence. À droite, le corps cellulaire d'un neurone est envahi de protéine tau agrégée. Les taches vertes parmi les agrégats amyloïdes sont des prolongements neuronaux envahis de protéine tau agrégée.

la propagation dans le cerveau semblant commencer dès les tout premiers stades de la maladie, détecter et neutraliser les petites graines de peptide bêta-amyloïde très tôt dans l'évolution de la maladie pourrait empêcher la propagation des lésions cérébrales et de la démence.

Les agrégats de protéines : parfois bénéfiques ?

Il est rare qu'un mécanisme efficace ne soit pas exploité sous différentes formes dans la nature. L'agrégation de protéines amorcée par des «graines» ne fait pas exception. Ce mécanisme apparaît non seulement dans certaines maladies, mais aussi dans des processus bénéfiques. Dans les années 1990, par exemple, Reed Wickner, de l'Institut de santé américain, a proposé que certaines protéines fongiques contribuent, par un tel mécanisme, à la survie des cellules, ce que confirment actuellement de nombreux laboratoires. En outre, selon Susan Lindquist, de l'Institut de technologie du Massachusetts, et Eric Kandel, de l'Université Columbia, la propagation «façon prion» de protéines spécifiques stabiliserait

les circuits neuronaux, favorisant ainsi la persistance de la mémoire.

Pour l'heure, les recherches se concentrent sur le rôle de ce mécanisme dans les maladies. De telles agrégations de protéines sont impliquées dans de nombreuses maladies neurodégénératives : la maladie de Parkinson (la protéine impliquée est l'alpha-synucléine), la sclérose latérale amyotrophique (deux protéines s'agrègent : la superoxyde dismutase-1 et la TDP-43), la démence fronto-temporale (impliquant aussi la protéine TDP-43), la maladie de Huntington (la protéine agrégée est la huntingtine) et les tauopathies, nom générique donné aux maladies caractérisées par l'agrégation de la protéine tau. En outre, des agrégats protéiques ont été détectés dans beaucoup d'autres maladies neurodégénératives, pour lesquelles on doit encore déterminer si ces agrégats se propagent selon le même mode que les prions.

Des mécanismes commencent à être mis en évidence. Récemment, des biologistes ont découvert que certaines protéines impliquées dans la régulation des gènes comportent un domaine semblable à un prion – c'est-à-dire une chaîne d'acides aminés (les constituants de base des protéines) qui, au voisinage de molécules lui ressemblant, leur confère une

structure similaire. Par leur nature même, ces protéines ont tendance à s'agréger – une tendance qui peut être amplifiée par certaines mutations. Selon Paul Taylor, de l'Hôpital de recherche pour enfants St. Jude à Memphis, James Shorter, de l'Université de Pennsylvanie et leurs collègues, de telles mutations dans les domaines «de type prion» des protéines hnRNPA2B1 et hnRNPA1 seraient une cause de la protéinopathie multisystème, une maladie complexe qui touche le système nerveux, les muscles et les os.

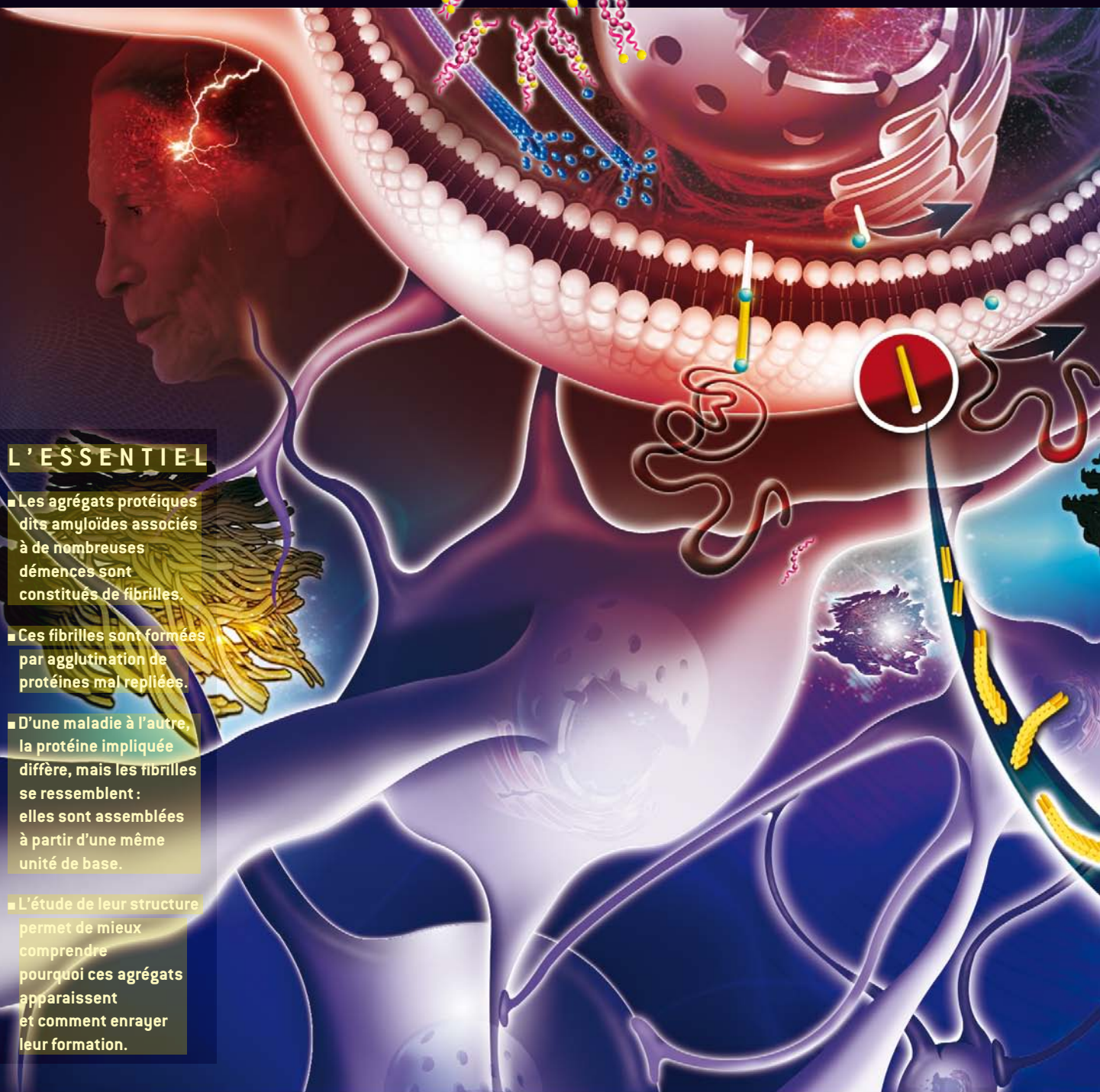
Enfin, on s'aperçoit que l'ensemencement protéique pathogène n'est pas propre au système nerveux. Il a été mis en évidence dans d'autres types de maladies, avec d'autres protéines – et la gamme des maladies se propageant selon ce principe devrait encore s'étendre.

Pour développer de nouvelles thérapies, il s'agit à présent d'établir comment des protéines mal repliées perturbent les cellules et les tissus ; cette information aiderait peut-être sinon à stopper leur agrégation, du moins à limiter les dégâts causés. Les recherches montrent que des protéines agrégées peuvent endommager les cellules de multiples façons : interactions toxiques avec les constituants cellulaires, séquestration de protéines normales loin de leurs sites d'action, etc. Nous devons aussi comprendre plus précisément comment des protéines pathogènes apparaissent et s'altèrent, et les conditions sous lesquelles elles se replient mal et deviennent des graines pathogènes. La façon dont les cellules absorbent, transportent et libèrent ces graines est aussi un élément clé de la progression des maladies associées. Enfin, une question cruciale reste ouverte : pourquoi vieillir augmente-t-il de façon si drastique le risque de développer des maladies neurodégénératives ?

Les preuves sont là : un simple changement de conformation peut transformer une protéine «amie» en dangereuse ennemie. Lors de sa conférence Nobel en 1997, S. Prusiner prédisait que les processus fondamentaux de propagation des prions seraient retrouvés dans d'autres maladies dégénératives. La dernière décennie en a apporté la confirmation : l'agrégation de protéines toxiques de type prion serait à l'origine de certaines des maladies les plus redoutées du grand âge. Elle fournit en même temps une nouvelle façon de penser ces maladies, d'où émergera peut-être le moyen d'en ralentir la progression. ■

Quand des **PROTÉINES** s'agrègent

Andrey Kajava et Jean-Pierre Liautard



L'ESSENTIEL

- Les agrégats protéiques dits amyloïdes associés à de nombreuses démences sont constitués de fibrilles.
- Ces fibrilles sont formées par agglutination de protéines mal repliées.
- D'une maladie à l'autre, la protéine impliquée diffère, mais les fibrilles se ressemblent : elles sont assemblées à partir d'une même unité de base.
- L'étude de leur structure permet de mieux comprendre pourquoi ces agrégats apparaissent et comment enrayer leur formation.

Les illustrations sont de Virginie Denis. Les molécules et simulations ont été produites à l'aide du programme PyMol, développé par W. L. Delano, The PyMol Molecular Graphics System, DeLano Scientific, San Carlos, CA, 2002.

dans le cerveau

De nombreuses démences s'accompagnent de l'accumulation, dans le cerveau, de « plaques séniles ». Elles sont constituées de protéines agglutinées sous forme de fibrilles de structures similaires.

Au cours des 50 dernières années, l'espérance de vie dans les pays développés a augmenté d'un an tous les 5 ans. Aujourd'hui, les personnes vivant 80 ans ou plus ne sont pas rares. Cependant, plus l'espérance de vie augmente, plus se renforce un nouvel obstacle à l'allongement de la durée de la vie en bonne santé : les maladies neurodégénératives – maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, maladie de Huntington et autres démences. Aujourd'hui, ces maladies sont incurables. Elles conduisent à l'extinction progressive des fonctions cognitives et à la mort. Et leur incidence augmente de façon spectaculaire avec le vieillissement : à 70 ans, moins d'une personne sur 40 est atteinte par l'une ou l'autre de ces maladies, alors que près d'un tiers des individus âgés de 90 ans sont touchés.

Les mécanismes moléculaires qui président à ces dégénérescences sont encore obscurs ; ils font l'objet d'intenses travaux, mais aussi de débats au sein de la communauté scientifique. Toutefois, il est aujourd'hui avéré que le cerveau de la plupart des patients décédés de maladies neurodégénératives contient des dépôts de protéines anormales

1. DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER, deux types d'agrégats de protéines se forment : des fibrilles de protéine tau dans les neurones (*en rose en haut à gauche*), et des dépôts amyloïdes à l'extérieur (*en jaune*). Ces dépôts sont constitués d'une même molécule, le peptide bêta-amyloïde (*bâtonnet jaune*), qui, sous une forme anormale, s'agglutine en fibrilles et « contamine » de proche en proche ses homologues sains. Le rôle du peptide normal est inconnu, mais on sait qu'il s'agit d'un fragment d'une protéine de la membrane des neurones (APP, le *serpentin ancré dans la membrane par un fragment jaune et blanc*), coupé par une enzyme (*bille cyan*).