

dans le cerveau

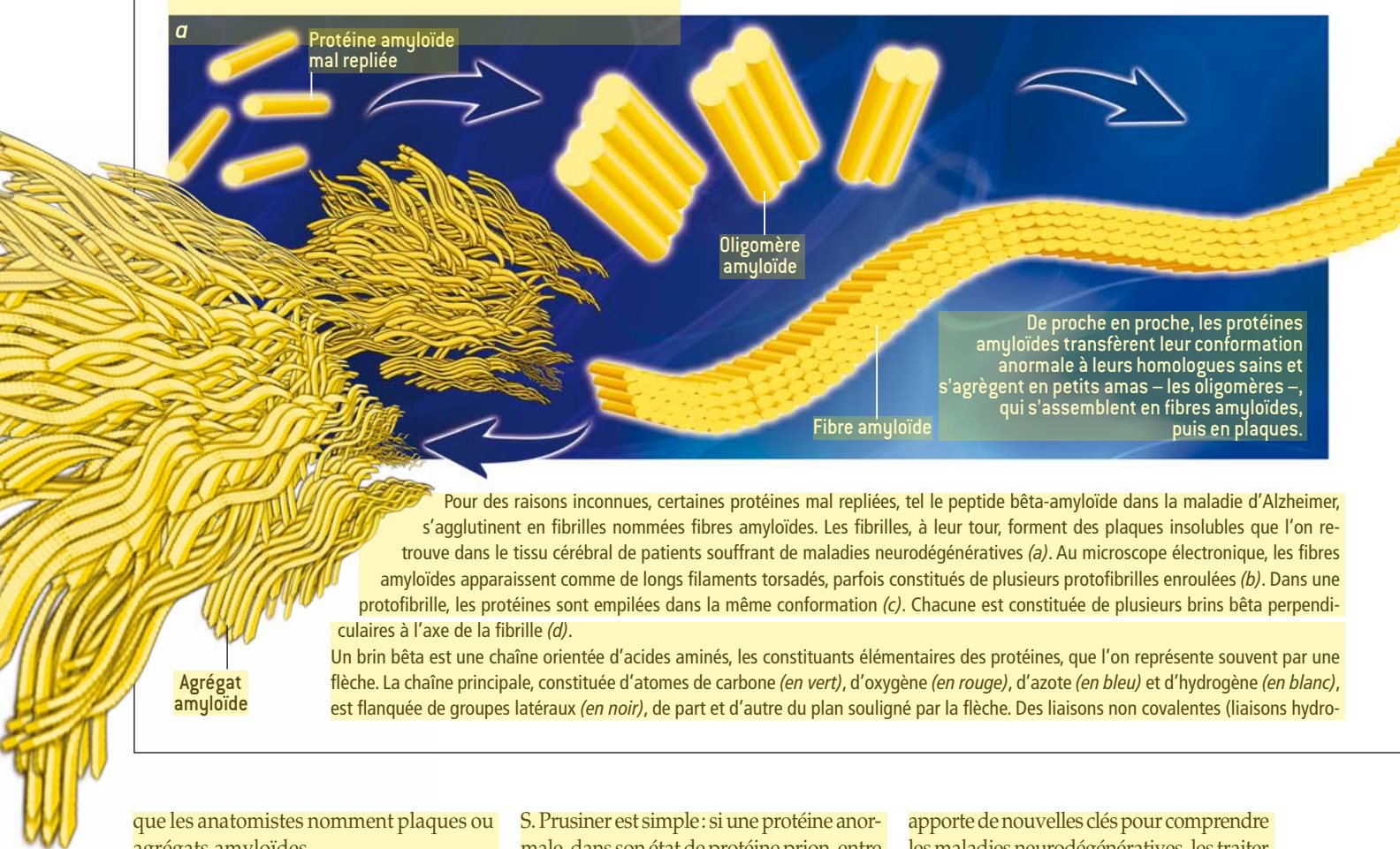
De nombreuses démences s'accompagnent de l'accumulation, dans le cerveau, de « plaques séniles ». Elles sont constituées de protéines agglutinées sous forme de fibrilles de structures similaires.

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*).

LA FORMATION DES PLAQUES AMYLOÏDES



que les anatomistes nomment plaques ou agrégats amyloïdes.

Ces plaques sont formées de fibrilles de protéines nommées fibres amyloïdes. Dans chaque maladie neurodégénérative, une protéine spécifique, devenue anormale, s'agglutine en fibres amyloïdes. Par exemple, les fibres amyloïdes associées à la maladie d'Alzheimer sont composées de peptides bêta-amyloïde, fragments d'une protéine nommée APP (protéine précurseur de l'amyloïde) ; chez les patients atteints de la maladie de Huntington, c'est la protéine huntingtine qui est impliquée, alors que chez les personnes ayant la maladie de Parkinson s'accumulent des fibrilles constituées de la protéine alpha-synucléine.

En outre, un phénomène inattendu a été mis en évidence : les fibrilles amyloïdes de certaines protéines sont « infectieuses ». Ce phénomène a été découvert en 1982 par le biochimiste américain Stanley Prusiner, qui a obtenu le prix Nobel pour cette découverte. Pour désigner ces protéines, il a proposé le nom prion (issu du terme particule protéique infectieuse en anglais). Le principe du mécanisme moléculaire de l'infection proposé par

S. Prusiner est simple : si une protéine anormale, dans son état de protéine prion, entre en contact avec ses homologues normaux dans les cellules, ceux-ci se transforment à leur tour en prions en changeant de structure. De cette façon, la protéine prion agit comme un agent infectieux qui contamine la molécule normale. Dans leur nouvelle conformation, les protéines devenues prions s'agrègent en structure fibrillaire, délétère pour le tissu cérébral.

Pourquoi les protéines anormales de type prion s'agrègent-elles ? Pourquoi des protéines aussi variées forment-elles toutes les mêmes structures, des fibres amyloïdes, puis des plaques ? Existe-t-il un point commun aux structures des différentes protéines qui s'agrègent en fibres amyloïdes ? Depuis que l'on s'est rendu compte que les maladies neurodégénératives sont presque toujours associées à la présence d'agrégats amyloïdes dans le tissu cérébral, la structure des fibres amyloïdes fait l'objet de nombreuses recherches. Les premiers résultats sont encourageants. Grâce à diverses techniques de biophysique moléculaire, une structure commune des fibres amyloïdes se dessine et

apporte de nouvelles clés pour comprendre les maladies neurodégénératives, les traiter ou, mieux, les prévenir.

Des fibres similaires d'une maladie à l'autre

Molécules essentielles à la vie, les protéines assurent la majorité des fonctions dans une cellule : elles lui donnent sa forme, servent de moteurs, de catalyseurs, de régulateurs... Elles sont toutes fabriquées selon le même principe : ce sont des chaînes de constituants élémentaires, les acides aminés, dont la séquence est codée par le génome de l'organisme. Au fil de sa synthèse, chaque protéine acquiert une structure donnée : la séquence d'acides aminés produite détermine la structure de la protéine en lui conférant une organisation tridimensionnelle – un repliement – qui lui est propre.

La structure normale – native – de la protéine est compacte et dense. La protéine ressemble à une boule (on parle de protéine globulaire). Par sa stabilité, cette structure confère à la protéine une fonction biologique spécifique. C'est aussi grâce à la stabilité