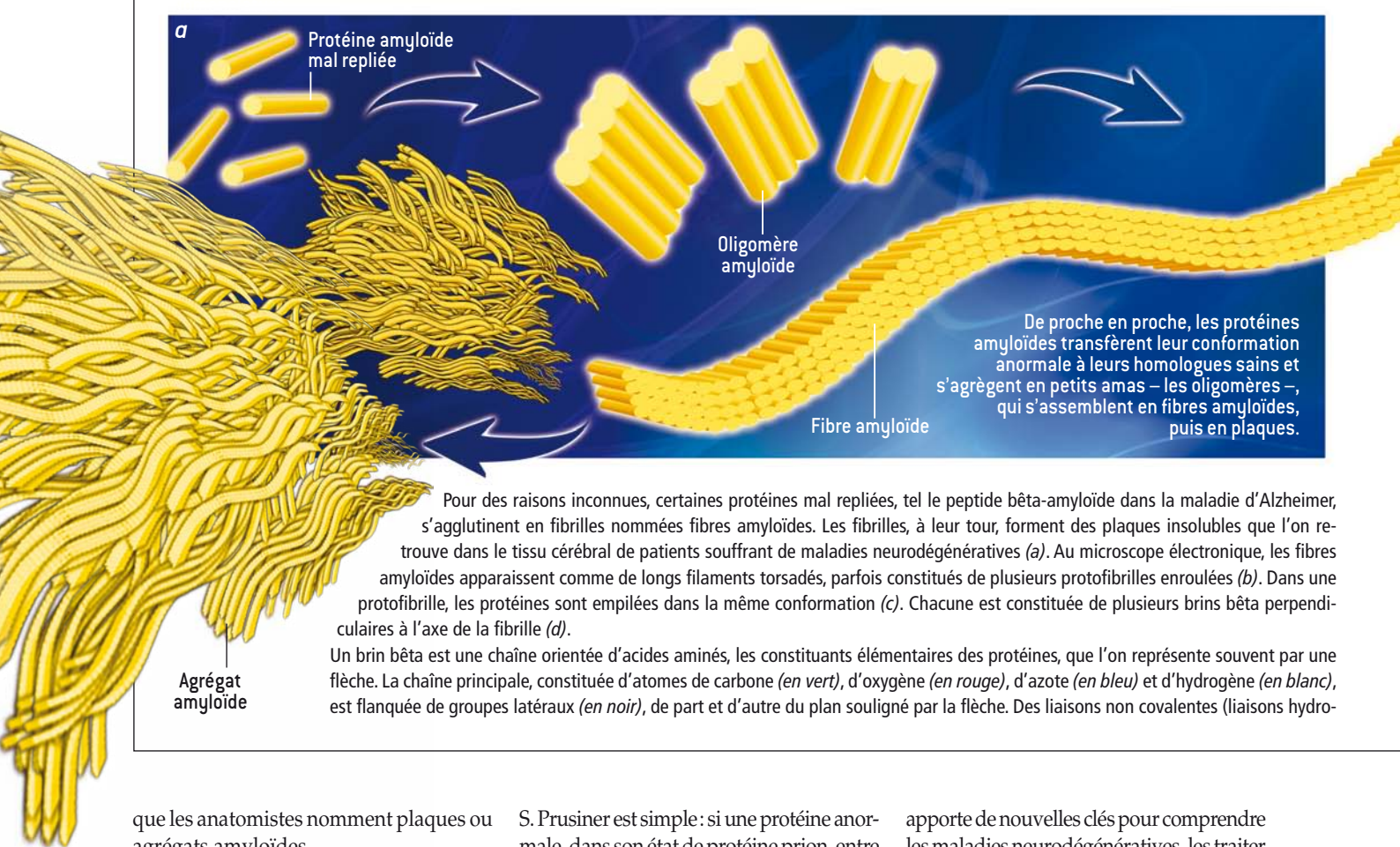


LA FORMATION DES PLAQUES AMYLOÏDES



Pour des raisons inconnues, certaines protéines mal repliées, tel le peptide bêta-amyloïde dans la maladie d'Alzheimer, s'agglutinent en fibrilles nommées fibres amyloïdes. Les fibrilles, à leur tour, forment des plaques insolubles que l'on retrouve dans le tissu cérébral de patients souffrant de maladies neurodégénératives (a). Au microscope électronique, les fibres amyloïdes apparaissent comme de longs filaments torsadés, parfois constitués de plusieurs protofibrilles enroulées (b). Dans une protofibrille, les protéines sont empilées dans la même conformation (c). Chacune est constituée de plusieurs brins bêta perpendiculaires à l'axe de la fibrille (d).

Un brin bêta est une chaîne orientée d'acides aminés, les constituants élémentaires des protéines, que l'on représente souvent par une flèche. La chaîne principale, constituée d'atomes de carbone (en vert), d'oxygène (en rouge), d'azote (en bleu) et d'hydrogène (en blanc), est flanquée de groupes latéraux (en noir), de part et d'autre du plan souligné par la flèche. Des liaisons non covalentes (liaisons hydro-

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.

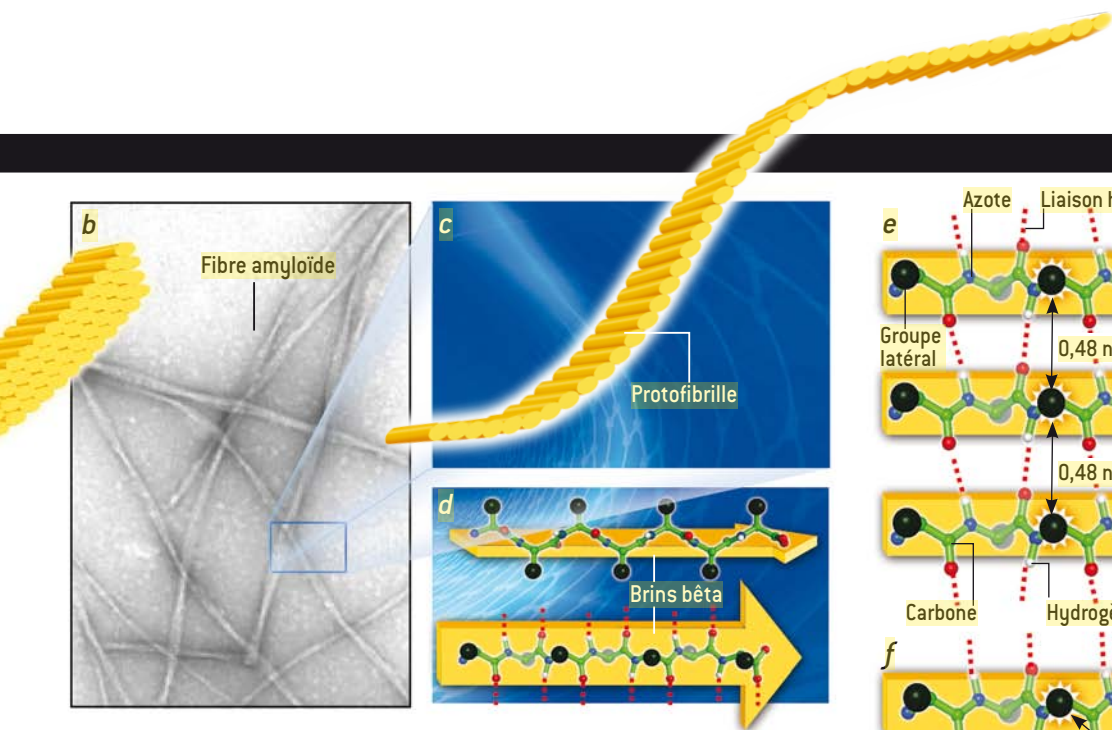
Pourquoi les protéines anormales de type prion s'agrègent-elles? Pourquoi des protéines aussi variées forment-elles toutes les mêmes structures, des fibres amyloïdes, puis des plaques? Existe-t-il un point commun aux structures des différentes protéines qui s'agrègent en fibres amyloïdes? Depuis que 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.

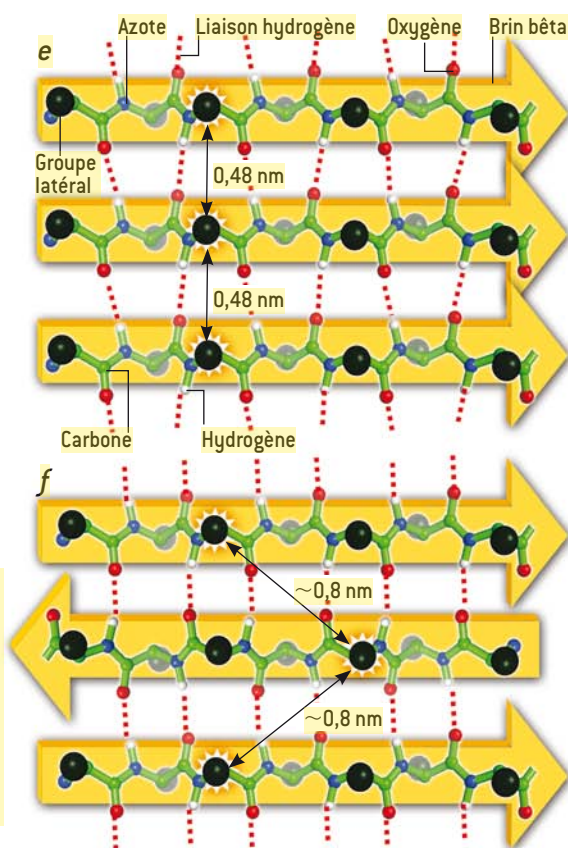
Des fibres similaires d'une maladie à l'autre

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



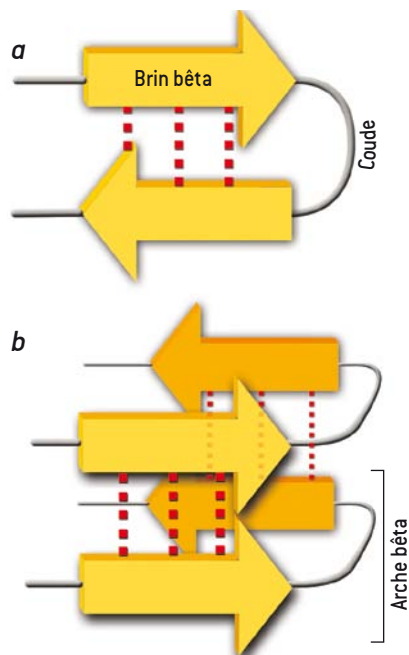
gène, *pointillés rouges*) se forment avec d'autres brins bêta situés dans le même plan. Structures rencontrées dans de nombreuses protéines, les brins bêta s'agencent de deux façons : soit tous orientés dans le même sens (e, structure parallèle), soit de sens opposés (f, structure antiparallèle). Pour déterminer l'orientation des brins bêta dans les fibres amyloïdes, des biophysiciens ont mesuré, par résonance magnétique nucléaire en phase solide, la distance entre les mêmes atomes marqués sur chaque brin (*étoiles*). L'analyse a indiqué une distance de 0,48 nanomètre, compatible avec la structure parallèle et incompatible avec la structure antiparallèle (où la distance entre les mêmes atomes marqués aurait été supérieure à 0,6 nanomètre). Les brins bêta des fibrilles ont donc une structure parallèle.



relativement faible de leur structure que les « vieilles » protéines sont reconnues et détruites par l'organisme, tandis que de nouvelles protéines synthétisées prennent la relève. Les fibres amyloïdes apparaissent lorsque certaines protéines, pour une raison encore inconnue, perdent leur structure normale : en raison d'un mauvais repliement, les protéines commencent à s'agglutiner en agrégats insolubles et très stables.

L'étude structurale des fibres amyloïdes a débuté dès les années 1960. Les premières analyses, par microscopie électronique, ont montré que toutes les fibres amyloïdes sont linéaires et ne présentent pas de ramifications (*voir l'encadré ci-dessus*). L'épaisseur de chaque fibrille est constante, mais varie en fonction de la protéine qui la constitue (entre deux et dix nanomètres). Puis la méthode de diffraction des rayons X a permis de déterminer que, dans les fibres amyloïdes, les chaînes d'acides aminés adoptent une conformation étirée nommée conformation bêta et sont positionnées perpendiculairement à l'axe des fibrilles.

Dans une même protéine, les parties en conformation bêta, reliées par des



2. DANS UNE PROTÉINE NORMALE, les brins bêta sont stabilisés par des liaisons hydrogène (*en rouge*) entre deux brins successifs, formant une épingle bêta (a). Dans les fibres amyloïdes, en revanche, les liaisons hydrogène associent des brins bêta de structures distinctes nommées arches bêta (ici deux), formant une succession d'arches nommée arcade bêta (b).

coudes, interagissent par des liaisons non covalentes (sans partage d'électron) – des liaisons hydrogène –, formant une association de brins (brins bêta), en une structure nommée feuillet bêta. La conformation bêta est omniprésente dans les structures habituelles des protéines normales : elle fait partie, avec la conformation en « hélice alpha », des motifs les plus courants dans les protéines.

Pourquoi des structures si fréquentes au sein des protéines deviennent-elles pathologiques lorsqu'elles apparaissent chez certaines protéines ? À l'époque, les techniques ne permettaient pas de répondre. Il aurait fallu déterminer avec précision la structure atomique des fibres amyloïdes. Or les principales méthodes expérimentales utilisées pour déterminer la structure atomique des protéines n'étaient pas applicables aux fibres amyloïdes, insolubles : la résonance magnétique nucléaire nécessitait des molécules en solution (donc solubles), et l'analyse par les rayons X ne pouvait être effectuée que sur des cristaux tridimensionnels de protéines – impossibles à obtenir avec des fibrilles.