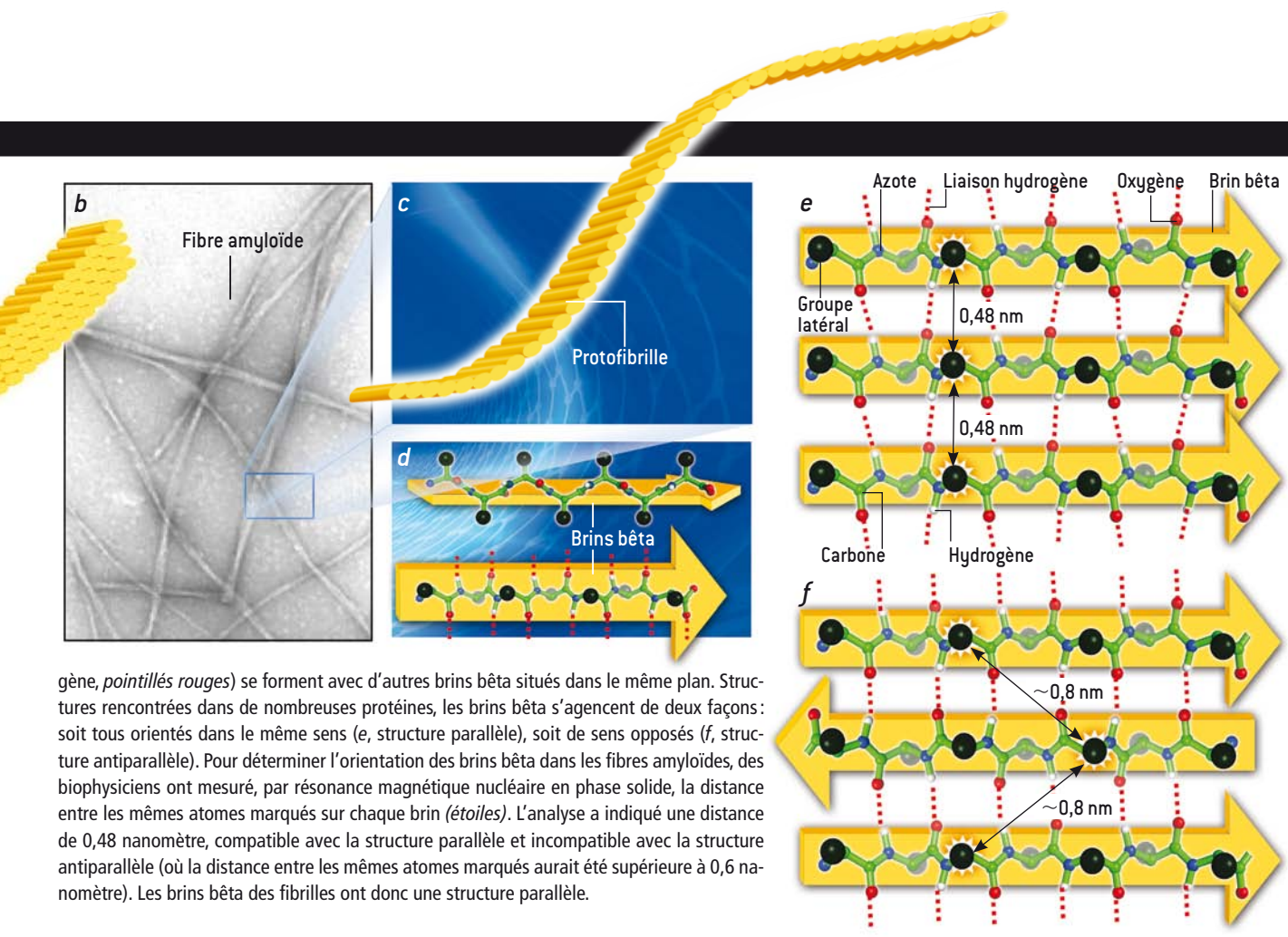


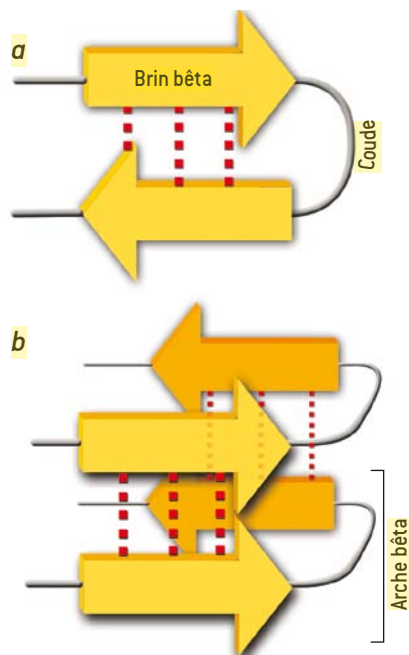


gène, *pointillés rouges*) se forment avec d'autres brins bêta situés dans le même plan. Structures rencontrées dans de nombreuses protéines, les brins bêta s'agencent de deux façons : soit tous orientés dans le même sens (*e*, structure parallèle), soit de sens opposés (*f*, structure antiparallèle). 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.

En l'absence de données expérimentales convaincantes, les biophysiciens ont abordé le problème par le calcul théorique. Les modélisations ont indiqué que la forme la plus stable – et donc la plus probable – était celle où les brins en conformation bêta étaient disposés de façon antiparallèle, tête-bêche. Cette hypothèse a été dominante jusqu'à la fin du XX^e siècle. Mais récemment, grâce au développement d'une nouvelle méthode expérimentale applicable aux protéines insolubles, la résonance magnétique nucléaire en phase solide, des biophysiciens ont montré que dans la majorité des fibres amyloïdes, l'arrangement des brins bêta est parallèle (tous les brins sont orientés de la même façon) et non antiparallèle.

Tout d'abord, en 1998, grâce au marquage d'un même atome dans les fragments

du peptide bêta-amyloïde (de la maladie d'Alzheimer), Stephen Meredith, de l'Université de Chicago aux États-Unis, et ses collègues ont déterminé la distance qui sépare, dans les fibres, les mêmes acides aminés de deux brins bêta voisins. Cette distance de 0,48 nanomètre implique que les brins bêta sont en registre, c'est-à-dire exactement les uns au-dessus des autres. Cette découverte a été suivie par une avalanche de travaux utilisant la même technique ou la toute récente résonance électronique de spin. Ces études ont confirmé la présence de feuilletés parallèles dans les fibres amyloïdes obtenues avec une douzaine de protéines associées à différentes maladies neurodégénératives.

Cependant, les méthodes spectrales ne peuvent enregistrer qu'un signal total

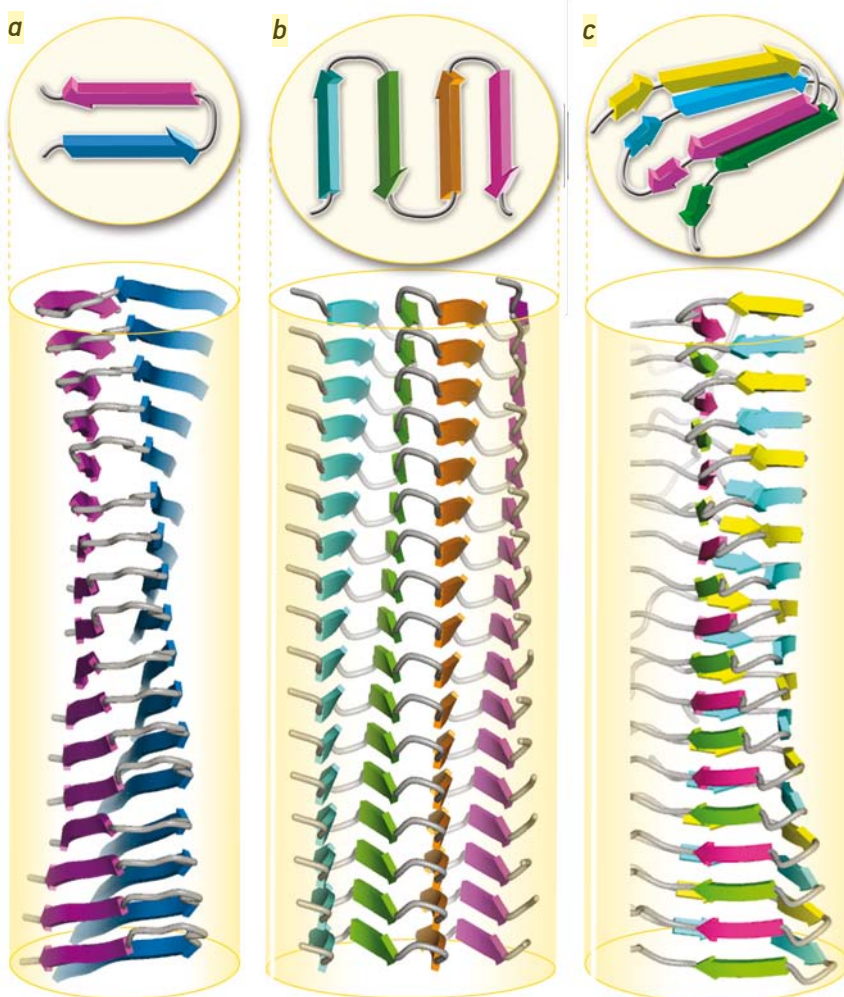
moyen sur l'ensemble des fibres d'un tube à essai. Les mêmes conditions expérimentales pouvant conduire à la formation de différents types de fibres, il était indispensable de développer de nouvelles techniques expérimentales permettant d'étudier des fibres isolées. Parmi ces méthodes, la cryomicroscopie électronique a permis de déterminer avec précision le diamètre et la forme de fibrilles, et la microscopie électronique à balayage par transmission, de définir le nombre de protéines dans une section de fibre.

L'application de ces méthodes à l'étude des fibres amyloïdes durant les dix dernières années a clarifié certains détails des structures amyloïdes associées à des maladies neurodégénératives majeures (voir la figure 3) : les structures formées par le peptide bêta-amyloïde, associées à la maladie d'Alzheimer ; les fibres constituées de chaînes à un acide aminé répété, la glutamine, retrouvées chez les patients présentant une ataxie (perte de coordination des mouvements), notamment ceux atteints de la maladie de Huntington ; ou les fibres d'alpha-synucléine identifiées chez les personnes souffrant de la maladie de Parkinson.

Un même noyau structurel

Les biophysiciens se sont ainsi aperçus que, d'une maladie à l'autre, la structure interne des fibres varie. D'autres différences ont aussi été observées. Par exemple, une fibre peut être l'assemblage de une à plusieurs protofibrilles enroulées. Néanmoins, en réexaminant les fibres amyloïdes connues, ils ont observé que, malgré leur diversité, les fibres associées aux maladies ont toutes un noyau structurel similaire, qui a été nommé arcade bêta (voir la figure 2). Fait remarquable, ces arcades bêta sont absentes dans la structure des protéines normales. Quelle est donc cette structure délétère ?

La brique d'une arcade bêta, nommée arche bêta, présente une conformation bêta courbée en son milieu à 180 degrés. À première vue, des milliers de protéines inoffensives ont des structures bêta pliées de façon similaire. Toutefois, une différence essentielle sépare ces deux types de structures : dans la protéine normale, la chaîne forme une épingle stabilisée par des liaisons hydrogène entre deux brins bêta



3. TROIS MODÈLES DE PROTOFIBRILLES AMYLOÏDES. Dans le premier, celui du peptide bêta-amyloïde de la maladie d'Alzheimer, deux brins bêta séparés par un coude sont répétés (a). Dans le deuxième, identifié dans la maladie de Parkinson, des ataxies et plusieurs prions de levure, l'unité répétée est une suite de plusieurs brins séparés par des coudes (b). Dans le troisième, trouvé dans le prion d'un champignon filamenteux, l'unité répétée est formée de deux boucles contenant plusieurs brins bêta séparés par des coudes (c).