

adjacents, alors que dans les arches bêta, les deux brins bêta adjacents interagissent non par des liaisons hydrogène entre des groupes peptidiques, mais majoritairement par des interactions de plus courte portée, dites de van der Waals, entre les groupes latéraux des acides aminés. Des liaisons hydrogène existent, mais entre les arches bêta. En d'autres termes, les fibres amyloïdes sont des empilements axiaux d'arches bêta scellées par des liaisons hydrogène.

Pour former l'arche bêta, une chaîne doit comporter au moins une douzaine d'acides aminés. *In vitro*, à des concentrations très élevées, il est possible de former des fibres amyloïdes avec des chaînes plus courtes, mais à notre connaissance, aucun cas de maladie n'est causé par des peptides courts. Cela suggère que seuls les peptides longs, capables de former des arches bêta, sont dangereux pour la santé humaine.

## Des arches fragiles, mais des fibres stables

Aucune des dizaines de milliers de structures de protéines identifiées n'est semblable à l'arche bêta. Quelles propriétés différencient cette structure des protéines normales ? En premier lieu, les arcades bêta présentent l'incomparable pouvoir de croître indéfiniment ; elles sont toujours prêtes à se joindre comme les blocs d'un jeu de construction, alors que les protéines natives ont une taille bien définie. Autre différence majeure, alors que la structure des protéines normales est stabilisée par un noyau hydrophobe (des acides aminés hydrophobes, dits non polaires), les arcades bêta sont stabilisées non seulement par des acides aminés hydrophobes, mais aussi par des acides aminés à groupes latéraux hydrophiles (polaires), l'asparagine et la glutamine. Les fibrilles étant des empilements non décalés d'arcades, les liaisons hydrogène entre ces groupes latéraux hydrophiles forment une sorte de pilier à l'intérieur des fibrilles, jouant un rôle similaire à la structure d'acier qui stabilise le béton armé.

Enfin, la troisième différence entre les arches bêta et les protéines natives réside dans le polymorphisme des fibres. Habituellement, si la séquence de la protéine est capable de former une structure stable, elle est unique. Dans le cas des arcades bêta, la même séquence peut former un grand nombre de fibrilles différentes. Par

exemple, le coude de l'arche bêta n'est pas toujours au même endroit. Et selon la localisation du coude, les fibrilles auront des morphologies différentes (chaque fibrille s'assemble uniquement à partir de la même arche bêta). Ces fibrilles se distinguent soit en nombre de protofibrilles enroulées, soit en degrés d'enroulements. Une seule séquence protéique peut donner plusieurs types de fibrilles différents selon l'environnement et l'amorce de la réaction de polymérisation.

De nombreuses protéines portent à la fois des acides aminés polaires et non polaires, et seraient donc susceptibles de former des arcades bêta. Pourquoi de telles structures ne se déposent-elles pas dans tout l'organisme ? La raison envisagée est qu'une arche bêta isolée est une structure très fragile, qui se forme accidentellement et disparaît sous la seule influence du mouvement thermique. Pour s'agréger, l'arche bêta a besoin d'un noyau stable, ce qui nécessiterait d'associer plusieurs de ces « fragiles » arches bêta – un événement peu probable. Déchiffrer le mécanisme qui préside à la formation de ces briques constitue une étape essentielle pour comprendre l'origine des maladies associées aux structures amyloïdes. Dans le cas des maladies à prions, de telles structures en provenance d'une personne atteinte, par contact, ingestion ou injection, pénètrent dans le corps sain et l'infectent.

Déjà, ces résultats ouvrent de nouvelles pistes de diagnostic et de traitement. La découverte de la structure de base universelle des fibrilles devrait aider au développement de médicaments ciblés qui ralentiront ou bloqueront la formation de fibres amyloïdes. En outre, la connaissance des structures délétères permettrait de déterminer la prédisposition des personnes aux maladies neurodégénératives et aux démences par l'analyse informatique de leur génome. Des méthodes sont en cours de développement pour prédire quelles séquences de protéines peuvent former des arcades. Toutefois, un tel dépistage n'aura d'intérêt que le jour où l'on disposera d'un traitement efficace de ces maladies.

Les recherches actuelles se concentrent sur les structures intermédiaires qui conduisent aux fibrilles. Composées de seulement quelques protéines anormales, elles présentent une toxicité élevée, fatale aux cellules de l'organisme. Elles pourraient être la clé pour comprendre l'apparition des fibrilles amyloïdes. ■

### ■ LES AUTEURS



Andrey KAJAVA est directeur de recherche du CNRS au sein du Centre de recherche de biochimie macromoléculaire (CRBM, UMR 5237), à Montpellier.

Jean-Pierre LIAUTARD est directeur de recherche INSERM à la retraite. Il poursuit ses travaux au Centre d'études d'agents pathogènes et biotechnologies pour la santé, à l'Université Montpellier 2.

### ■ BIBLIOGRAPHIE

A. Ahmed et A.V. Kajava, *Breaking the amyloidogenicity code: methods to predict amyloids from amino acid sequence*, *FEBS L.*, vol. 587, pp. 1089-1095, 2013.

A. V. Kajava *et al.*, *Beta-arcades: recurring motifs in naturally occurring and disease-related amyloid fibrils*, *FASEB J.*, vol. 24, pp. 1311-1319, 2010.

R. Nelson et D. Eisenberg, *Structural models of amyloid-like fibrils*, *Adv. Protein Chem.*, vol. 73, pp. 235-282, 2006.

A. V. Kajava *et al.*, *A model for Ure2p prion filaments and other amyloids: the parallel superpleated beta-structure*, *PNAS*, vol. 101, pp. 7885-7890, 2004.

T. L. Benzinger *et al.*, *Propagating structure of Alzheimer's beta-amyloid (10-35) is parallel beta-sheet with residues in exact register*, *PNAS*, vol. 95, pp. 13407-13412, 1998.



# Les Des agrégats

Simon Dujardin, Laetitia Troquier, Morvane Colin et Luc Buée

Il est aujourd'hui établi que le premier facteur de risque de certaines démences neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer est l'âge. Néanmoins, à l'heure actuelle, aucun marqueur fiable de ces pathologies n'existe. Elles ne sont réellement diagnostiquées qu'*a posteriori*, avec la mise en évidence, lors d'un examen d'autopsie du cerveau, de lésions caractéristiques. Ces lésions étaient connues et étudiées dès le début du XX<sup>e</sup> siècle, mais leurs constituants n'ont commencé à être identifiés que dans les années 1980.

Parmi eux, la protéine tau suscite un intérêt particulier depuis que, en 1985, le neuropathologiste Jean-Pierre Brion, de la Faculté de médecine de Bruxelles, a montré que cette protéine est le principal constituant des neurones en dégénérescence neurofibrillaire dans la maladie d'Alzheimer. Ces neurones sont envahis d'amas protéiques en forme de filaments qui bloquent le fonctionnement neuronal. Grâce à des anticorps spécifiques de la protéine tau, des agrégats de cette protéine ont aussi été identifiés dans diverses maladies neurodégénératives, rassemblées désormais

## L'ESSENTIEL

■ **Maladie d'Alzheimer, démence du boxeur, dystrophie myotonique de type 1 : d'origines diverses, ces maladies sont toutes caractérisées par l'agrégation d'une protéine, tau, dans les neurones.**

■ **Des formes anormales de la protéine se propagent entre les neurones et contaminent le cerveau à la façon des prions.**

■ **Plusieurs pistes thérapeutiques sont en cours de développement. Elles visent à éviter que la protéine devienne anormale, à détruire les formes anormales ou à assurer les fonctions de tau perturbées.**

© SAPRANS/shutterstock.com

sous le nom de tauopathies (étymologiquement maladies de tau), proposé à la fin des années 1990 par l'équipe de Michel Goedert, de l'Université de Cambridge, en Grande-Bretagne.

Aujourd'hui, les mécanismes qui aboutissent à l'agrégation de tau et à la formation de ces lésions demeurent inconnus. Néanmoins, des hypothèses se dessinent, issues de l'étude structurale et fonctionnelle de la protéine tau et des agrégats de tau. Cette meilleure compréhension de la protéine tau et de ses dysfonctionnements pourrait ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques.

Contrairement au peptide bêta-amyloïde qui compose les plaques séniles (l'autre lésion typique de la maladie d'Alzheimer), la protéine tau était déjà connue lorsque son implication dans cette maladie a été découverte, et l'on avait même une idée assez précise de son rôle. Tau est un acronyme désignant une protéine neuronale associée aux microtubules (*tubulin associated unit* en anglais), de longs polymères dynamiques qui contribuent à l'architecture des cellules. Se prolongeant jusqu'aux extrémités des bras cellulaires, ils servent aussi de rails

# tauopathies

## dans les neurones

Dans la maladie d'Alzheimer et bien d'autres pathologies cérébrales, une protéine anormale, tau, s'agrège et se propage de neurone en neurone. Son étude ouvre de nouvelles pistes thérapeutiques.

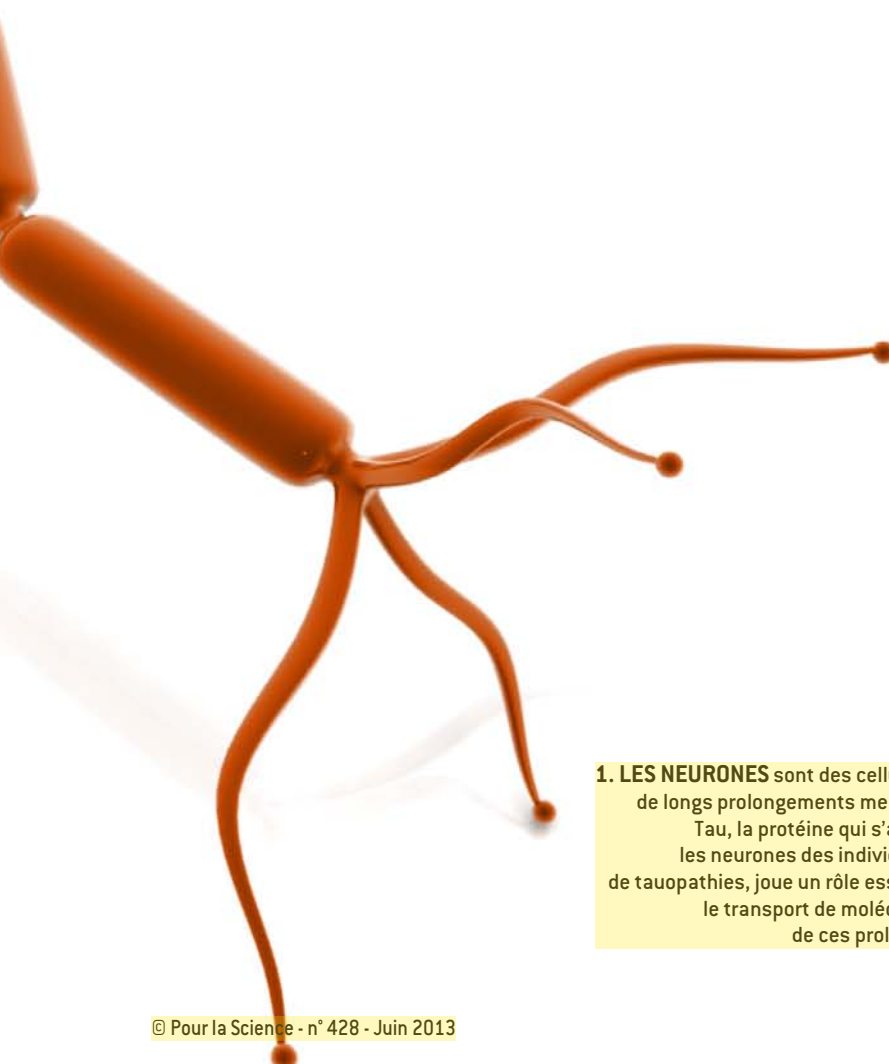
pour le transfert de molécules d'un endroit à un autre. La protéine tau a été décrite en 1975 comme un facteur permettant la polymérisation des microtubules, c'est-à-dire l'assemblage d'une petite protéine, la tubuline, en ces longs filaments.

Depuis, l'étude des mécanismes génétiques présidant à la synthèse de cette protéine ont permis de préciser son rôle. Les protéines tau sont uniquement synthétisées dans les neurones (voir la figure 1). Dans le cerveau humain adulte, elles sont localisées dans les corps cellulaires et les prolongements neuronaux, notamment les axones, des prolongements neuronaux qui assurent la connexion entre les neurones. Les protéines tau existent sous six formes, dites isoformes, produites à partir d'un gène unique situé sur le chromosome 17.

### Des protéines qui stabilisent les microtubules

Les six isoformes de la protéine tau produites se distinguent par des variations aux deux extrémités de la protéine. À l'extrémité dite N-terminale, certaines isoformes présentent une séquence supplémentaire de 29 ou 58 acides aminés, les constituants de base des protéines. Orientée vers l'extérieur du microtubule, cette région déterminerait l'espace entre microtubules adjacents. À l'autre extrémité, dite C-terminale, les isoformes présentent trois ou quatre domaines formés de séquences répétées de 31 acides aminés (voir la figure 4). C'est par ces domaines répétés que les protéines tau se lient aux microtubules. Les trois isoformes qui comportent un quatrième domaine répété sont celles qui se lient le mieux à ces polymères.

Le rôle principal de la protéine tau est de réguler l'assemblage et la stabilité des



**1. LES NEURONES** sont des cellules munies de longs prolongements membranaires. Tau, la protéine qui s'agrège dans les neurones des individus atteints de tauopathies, joue un rôle essentiel dans le transport de molécules le long de ces prolongements.