

► cryomicroscopie, ainsi que les modifications qui les prédisposent à ce changement.

Le passage de l'état liquide à l'état solide s'appelle une «transition de phase». Les biologistes s'intéressent de plus en plus à ces transitions de phase dans les cellules vivantes en raison de leur éventuel rôle dans la maladie. Depuis des années, les physicochimistes étudient les séparations de phase, par exemple la coalescence de gouttelettes d'huile dans l'eau. L'huile et l'eau sont liquides à température ambiante. Pourtant, elles restent séparées en raison de l'équilibre entre les forces d'attraction et de répulsion qui s'exercent entre les molécules. Dans les cellules vivantes, grâce à des séparations similaires de phase, un ensemble spécifique de molécules peut être concentré en un seul endroit, ce qui favorise certaines activités cellulaires. Par exemple, des protéines près d'un gène sont capables d'en contrôler l'expression, ainsi que Benjamin Sabari, de l'institut de technologie du Massachusetts (MIT), aux États-Unis, et ses collègues l'ont montré en 2018. Dans cette configuration, bien qu'à l'état liquide, les protéines restent groupées, comme les molécules au sein d'une gouttelette, sous l'effet des interactions physiques faibles. Cette configuration permet à des ensembles de protéines de se déplacer et de fonctionner de conserve sans être enveloppés dans une membrane, ce qui serait plus coûteux en énergie pour la cellule.

Toutefois, dans certains cas, comme avec la protéine tau, il arrive que la concentration des protéines soit si forte dans une gouttelette que les molécules s'agrègent en un enchevêtrement. De telles protéines, capables d'une transformation de phase, sont dites «intrinsèquement désordonnées». Comme le dieu grec Protée, elles prennent de nombreuses formes, contrairement aux protéines dites «ordonnées», qui n'en prennent qu'un nombre limité. Chaque forme est associée à un niveau d'énergie. Certaines protéines intrinsèquement désordonnées se replient parfois dans un état d'énergie si bas qu'elles ne peuvent plus en sortir, ce qui accroît leur rigidité et leur tendance à s'enchevêtrer.

Par ailleurs, les cellules regroupent diverses protéines et d'autres molécules, comme les ARN messagers (les intermédiaires de production des protéines à partir de l'ADN), dans des organites sans membrane appelés «granules de stress» et «granules d'ARN messager». Bien que tassées, ces molécules restent, généralement, à l'état liquide. Cependant, au-delà d'une certaine concentration, il arrive qu'elles s'agglomèrent et entament une transition de phase vers un état solide, ce qui les rend plus difficiles à éliminer par les cellules et ce qui accroît le risque qu'elles provoquent des lésions cérébrales. Autant de raisons de mieux comprendre les conditions qui favorisent ce processus.



La maladie d'Alzheimer est plus fréquente chez les femmes

VOIE N°3

CERNER L'INFLUENCE DES GÈNES

Une troisième voie consiste à rechercher, dans les génomes, des prédispositions à la maladie. Chez les personnes âgées de moins de 65 ans, la maladie d'Alzheimer résulte parfois de mutations génétiques dans l'un des trois gènes *APP*, *PSEN1* et *PSEN2*, provoquant une forme familiale rare, dramatique héritage transmis d'une génération à l'autre. Mais, dans la plupart des cas, la maladie d'Alzheimer apparaît chez les individus de plus de 65 ans et n'implique alors pas ces gènes. En passant au peigne fin des dizaines de milliers de génomes, des généticiens ont découvert d'autres modifications de l'ADN associées à la maladie d'Alzheimer. Jusqu'à présent, ils ont identifié une vingtaine de gènes présentant des variants qui augmentent ou diminuent le risque de développer la maladie. Le variant le plus connu et le plus fréquent lié à la maladie d'Alzheimer est le variant *e4* du gène *APOE*. Une combinaison de plusieurs variants de ces gènes de susceptibilité augmente la

probabilité de contracter la maladie. À noter que, comme ces variants génétiques sont aussi associés à l'origine ethnique, nous aurions besoin, pour faire une évaluation fiable du risque génétique dans toutes les populations, de données beaucoup plus complètes que les analyses de gènes et les registres actuellement disponibles, essentiellement fondés sur des individus caucasiens.

Chacun de ces variants ouvre une voie pour explorer comment une petite modification génétique peut augmenter le risque de développer la maladie d'Alzheimer. Certains parmi les plus fréquemment rencontrés, menant donc potentiellement aux pistes les plus intéressantes, sont des gènes ou des segments d'ADN jouant un rôle dans le fonctionnement des cellules microgliales. Ainsi, en 2019, Alexi Nott, de l'université de Californie à San Diego, et ses collègues ont identifié un variant associé au risque de contracter la maladie d'Alzheimer au sein d'un gène connu sous le nom de *BIN1*. En temps normal, ce gène est impliqué dans le mécanisme qui permet aux cellules microgliales de phagocyter des molécules extérieures nocives et, ce faisant, de protéger les neurones voisins. Le variant identifié influencerait sur l'efficacité avec laquelle les cellules microgliales éliminent les protéines parasites.

Certains variants, parmi la vingtaine mise en évidence, sont associés à l'âge et au sexe des individus. Même en tenant compte de la différence de durée de vie entre les hommes et les femmes, la maladie d'Alzheimer est plus fréquente chez ces dernières. Les effets combinés de ces variants pourraient expliquer, au moins en partie, cette différence en fonction du sexe. Chaque variant associé à la maladie d'Alzheimer contribue probablement, de façon limitée, aux différences observées d'un individu à l'autre. Il reste à comprendre pourquoi et comment chacune de ces contributions agit.

VOIE N°4

APPRIVOISER L'INFLAMMATION

L'étude des réactions immunitaires du cerveau est aussi une voie prometteuse. Quand le cerveau détecte une source de lésions, comme des dépôts amyloïdes ou des dégénérescences neurofibrillaires, il lance une alerte et met en place un barrage immunitaire constitué de cellules de défense et de molécules du système immunitaire appelées « cytokines ». Cette réponse provient, en grande partie, des cellules microgliales et entraîne une réaction inflammatoire destinée à détruire tout tissu qui présenterait des anomalies. Ce système « inné » constitue la première barrière de défense. Il tire quelque peu tous azimuts et fonctionne très différemment du système immunitaire « adaptatif », plus subtil, qui produit des

cellules immunitaires et des anticorps ciblant uniquement des envahisseurs spécifiques, tels que des bactéries ou des virus.

Le système adaptatif monte une défense plus adaptée, mais, dans le cerveau, et donc dans la maladie d'Alzheimer, c'est le système inné qui prédomine. Lorsque les lésions prolifèrent au-delà de la capacité interne d'un neurone à se débarrasser des débris ou de celle des cellules microgliales à éliminer les amas de peptides amyloïdes, cette réponse inflammatoire s'emballe et touche aussi des cellules encore saines du cerveau. En 2015, Kim Green, de l'université de Californie à Irvine, et son équipe ont montré que l'élimination des cellules microgliales anciennes chez des souris âgées incitait les animaux à en produire de nouvelles. Ce renouvellement des ➤

UNE PROTÉINE TAU PARTICULIÈRE

Dans la maladie d'Alzheimer (en rouge) et dans la dégénérescence corticobasale (en bleu), deux maladies liées à une agrégation de protéines tau anormales en filaments, la structure des protéines tau diffère. C'est ce qu'ont récemment montré Anthony Fitzpatrick, de l'université Columbia, aux États-Unis, et ses collègues en combinant cryomicroscopie électronique et spectrométrie de masse. Ces différences sont dues à des modifications de la protéine tau survenant juste après la traduction de son gène en séquence protéique : des ajouts, à différents endroits de la protéine tau, de chaînes d'ubiquitine (en jaune), une protéine connue pour changer les propriétés de sa cible.

