



HAL
open science

Les protéinopathies infectieuses de Parkinson et d'Alzheimer

R. Melki

► **To cite this version:**

R. Melki. Les protéinopathies infectieuses de Parkinson et d'Alzheimer. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2020, 204 (3), pp.224-231. 10.1016/j.banm.2019.12.019 . cea-02859853

HAL Id: cea-02859853

<https://cea.hal.science/cea-02859853v1>

Submitted on 9 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Les protéinopathies infectieuses de Parkinson et d'Alzheimer[☆]

The infectious proteinopathies of Parkinson and Alzheimer

R. Melki

Laboratoire des maladies neurodégénératives, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Institut de Biologie François Jacob, (MIRcen), Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Alternatives (CEA), 18, route du Panorama, Fontenay-aux-Roses 92265, France

Reçu le 7 novembre 2019 ; accepté le 2 décembre 2019

Disponible sur Internet le 16 janvier 2020

MOTS CLÉS

Maladies neurodégénératives ;
Maladie d'Alzheimer ;
Maladie de Parkinson ;
Nucléoprotéines ;
Agrégation pathologique de protéines ;
Tauopathies

Résumé L'apparition de dépôts intra- ou extracellulaires de protéines dans le système nerveux central est le signe distinctif de plusieurs troubles neurodégénératifs progressifs chez l'homme. Les constituants protéiques de ces dépôts et les régions du cerveau touchées diffèrent d'un trouble neurodégénératif à un autre. Jusqu'à récemment, on pensait que le cercle vicieux constitué par l'agrégation de protéines, leur propagation/multiplication et l'accumulation dans le système nerveux central ce ces agrégats était l'apanage de la protéine prion PrP. De récentes données suggèrent que des agrégats de protéines constitués de protéines distinctes de la PrP se propagent et s'amplifient dans le système nerveux central, entraînant différentes maladies. La façon dont les agrégats de la protéine alpha-synucléine circulent entre les cellules, s'amplifient en recrutant de l'alpha-synucléine monomérique endogène et provoquent des synucléinopathies distinctes, n'est pas claire. Je passe en revue ici les preuves expérimentales à l'appui de la propagation des agrégats de l'alpha-synucléine à la manière des agrégats de la protéine prion PrP. Je décris également comment l'alpha-synucléine s'agrège. J'explique aussi comment l'agrégation de l'alpha-synucléine peut conduire à des synucléinopathies distinctes. Je conclus cette revue par une comparaison des propriétés de l'alpha-synucléine et de la protéine Tau dont l'agrégation est impliquée dans différentes tauopathies, dont la maladie d'Alzheimer.

© 2020 l'Académie nationale de médecine. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

[☆] Séance bi-académique avec l'Académie de pharmacie du 19 novembre 2019.
Adresse e-mail : ronald.melki@cnrs.fr

KEYWORDS

Neurodegenerative diseases;
Parkinson disease;
Nucleoproteins;
Protein aggregation;
Pathological

Summary The aggregation of proteins within the central nervous system is the hallmark of a set of neurodegenerative diseases affecting humans. Those aggregates can be intra or extracellular, they can affect different brain regions and can be constituted by distinct proteins. The prion protein PrP used to be considered unique because of its capacity to aggregate within the brain, to propagate and amplify and trigger disease. A plethora of results suggest that other protein aggregates spread and amplify within the central nervous system leading to distinct diseases. How aggregated alpha-synuclein traffic between cells, amplify by recruiting endogenous alpha-synuclein and cause distinct synucleinopathies is not yet fully understood. I review here how and why alpha-synuclein aggregates with time. The evidences supporting aggregated alpha-synuclein traffic, amplification and deleterious subsequent consequences are also presented. I also explain the structural-molecular basis of distinct synucleinopathies. I finally compare the properties of alpha-synuclein to that of Tau which aggregation is involved in distinct tauopathies and in particular Alzheimer's disease.

© 2020 l'Académie nationale de médecine. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

L'alpha-synucléine et son agrégation

Les agrégats de protéines mal repliées sont la marque de plusieurs maladies neurodégénératives chez l'homme. Le principal constituant protéique de ces agrégats et les régions du cerveau affectées diffèrent d'un trouble neurodégénératif à un autre. Dans la maladie de Parkinson et les troubles apparentés, la protéine alpha-synucléine forme des amas mixtes protéiques et membranaires [1], appelés corps de Lewy et neurites de Lewy, d'après l'anatomohisto-pathologiste qui les a décrits en premier [2,3]. La protéine alpha-synucléine a de multiples fonctions. Elle contribue au maintien de la distribution des lipides dans la bicouche lipidique constituant la membrane plasmique [4,5], comme senseur et inducteur de la courbure membranaire [6–10] et dans l'assemblage du complexe SNARE qui est clé pour la fusion de vésicules membranaires avec les terminaisons présynaptiques lors de la neurotransmission [11,12]. Les fonctions de l'alpha-synucléine sont perdues lors de son agrégation tandis que des fonctions pathologiques apparaissent [13,14]. Le gain de fonction toxique est la conséquence de la perméabilisation de la membrane plasmique et/ou des compartiments membranaires intracellulaires, de la perturbation de la dynamique et de la distribution des protéines membranaires, de la formation de nouvelles plates-formes de signalisation pathogénique, du séquestre de quantités significatives de chaperons moléculaires et d'autres protéines partenaires dans les agrégats et de la capacité des agrégats d'alpha-synucléine à recruter la forme monomérique de la protéine.

L'alpha-synucléine monomérique est hautement flexible à tel point qu'elle est considérée comme dépliée de manière native [15,16]. L'alpha-synucléine est constituée de 140 résidus d'acides aminés. Si nous supposons, en accord avec les réflexions de Cyrus Levinthal, que chaque résidu d'acide aminé de l'alpha-synucléine peut adopter un nombre limité de conformations, par exemple 3 (1 trans et 2 gauche) avec 2 torsions chacune dans l'alpha-synucléine non pliée de manière native, le nombre de conformations possibles que l'alpha-synucléine pourrait adopter dépasserait $3^{139} \times 2^2$ conformations puisque cette protéine est constituée de 140 résidus. Si nous considérons qu'une protéine explore 10^{12} conformations par secondes, il faudrait

alors plus de l'âge de l'univers pour que l'alpha-synucléine explore toutes les conformations possibles. Ceci est impossible à l'échelle de notre vie et a conduit Cyrus Levinthal à conclure que le repliement des protéines est facilité, dirigé et régulé. Les différentes conformations qu'adopte l'alpha-synucléine sont en équilibre [17]. La concentration et la durée de vie de chaque conformation sont spécifiques à chaque conformère et sont définies par des interactions intramoléculaires entre des résidus d'acides aminés stabilisés par des liaisons hydrogène, des interactions électrostatiques et hydrophobes, qui dépendent des conditions chimiques et physiques entourant la protéine. Comme l'environnement cellulaire est très peuplé, les conformations distinctes adoptées par l'alpha-synucléine dépendent également de leurs interactions différentielles avec les molécules partenaires allant des lipides aux protéines. Cet ensemble de conformations définit la probabilité qu'un monomère d'alpha-synucléine adopte des conformations permettant l'établissement d'interactions inter-moléculaires bien définies avec d'autres molécules dans une conformation compatible qui vont permettre la formation de dimères, de trimères et d'espèces de poids moléculaires élevés d'alpha-synucléine ou pas [18].

L'état de nos cellules est défini par leur protéostase qui est étroitement régulée [19]. Lorsque celle-ci est déséquilibrée, des situations pathologiques peuvent survenir. Comme pour toute protéine capable de s'agréger, la diversité des conformations que l'alpha-synucléine adopte est une caractéristique intrinsèque de cette protéine. Cependant, la durée de vie et la concentration de ces multiples conformations dépendent fortement de la protéostase cellulaire. Ainsi, alors que des conformères d'alpha-synucléines pathogènes ne survivent que très peu de temps dans des cellules dont la protéostase n'est pas défiée constamment par des stress environnementaux, ils persistent dans ses cellules neuronales soumises à des stress exogènes tels que des cellules neuronales situées dans le bulbe olfactif et dans la paroi intestinale. Les chaperons moléculaires et le système ubiquitine protéasome qui modulent la protéostase sont exprimés à des degrés divers dans des cellules distinctes. Ils détectent des assemblages pathogéniques de l'alpha-synucléine et les dégradent, constituant ainsi une ligne naturelle de défense cellulaire. Ces mécanismes sont

impliqués dans la prévention de l'agrégation, du repliement, de la désagrégation et de la dégradation de nombreuses protéines qui perdent leur structure native, active dans nos cellules et acquièrent ainsi la capacité de s'agréger [20]. Il a été démontré que l'efficacité des chaperons moléculaires et du système ubiquitine/protéasome diminuait au cours du vieillissement de manière dépendante du type cellulaire. Cela explique la dépendance des synucléinopathies et d'autres maladies liées au repliement des protéines vis-à-vis du temps, c'est-à-dire de l'âge [21].

Propagation et amplification d'assemblages d'alpha-synucléine de haut poids moléculaires

Comme indiqué plus haut, on pensait, jusque récemment, que la propagation et la transmission de maladies via des agrégats de protéines étaient l'apanage de la protéine prion PrP [22]. Des preuves suggérant que la PrP n'est pas unique et que d'autres agrégats de protéines caractéristiques des maladies neurodégénératives majeures se propagent et s'amplifient à la manière d'un prion sont issues des travaux de Heiko Braak, Patrik Brundin et Jeffrey Kordower [23,24]. En se basant sur des cas d'autopsie, Braak et ses collaborateurs ont remarqué que des agrégats de protéines associés à une pathologie apparaissent dans des zones cérébrales circonscrites propres à chaque maladie et progressent d'une manière topographiquement prévisible par des connexions anatomiques [25–28]. Ces observations les ont amenés à établir une échelle de progression des maladies de Parkinson et d'Alzheimer (stades de Braak et de Thal) et à émettre l'hypothèse que la propagation d'agents pathogènes neurotropes via des voies définies vers des régions interconnectées du système nerveux central était responsable de la progression spatio-temporelle de la pathogénie. Des preuves supplémentaires de la transmission d'agrégats de protéines ne comportant pas la protéine PrP chez l'homme sont venues de l'observation que des corps de Lewy dans le cerveau de Parkinsoniens contaminent des greffons constitués de neurones progéniteurs mésencéphaliques fœtaux plusieurs années après leur implantation dans le cerveau des patients [29,30]. Ces observations ont incité plusieurs équipes à injecter des homogénats de cerveaux patients, fractionnés ou non, à des animaux modèles allant des rongeurs aux primates non humains, et à démontrer que l'injection d'homogénats de cerveaux de patients malades, à l'inverse de ceux de patients contrôles, induit l'apparition de lésions rappelant les synucléinopathies dans le système nerveux central [31–38]. Les lésions, initialement cantonnées à la région cérébrale injectée, se propagent vers les régions voisines et/ou connectées à travers des axones, ce qui suggère une propagation et une amplification dirigées par le biais de processus de transports neuronaux. En plus de déclencher l'agrégation de la forme monomérique de l'alpha-synucléine dans des cultures cellulaires [39–44], des agrégats d'alpha-synucléine produits de novo, à partir de protéine recombinante, induisent l'agrégation de l'alpha-synucléine endogène dans le système nerveux central d'animaux modèles plusieurs mois après leur injection [44–48]. Ils sont également transportés vers le système nerveux central après leur injection en périphérie dans la paroi intestinale, la circulation sanguine ou les muscles

squelettiques [48–50]. Comme des agrégats d'alpha-synucléine peuvent survenir des années avant l'apparition des symptômes de la maladie dans l'intestin [51], ces expériences suggèrent qu'ils peuvent contaminer le cerveau via le nerf vague. Enfin, des évidences expérimentales montrant le transfert de la forme pathogénique agrégée de l'alpha-synucléine entre cerveau de rongeurs affectés et greffe de neurones naïfs ont été apportées [42,52,53]. Ainsi, il existe de solides évidences montrant que l'alpha-synucléine agrégée, pathogénique, se propage in vivo ou in vitro entre cellules neuronales à la manière du prion PrP, comme schématisé dans la Fig. 1.

Bases structurales et moléculaires de synucléinopathies distinctes

L'agrégation de la protéine prion PrP est à l'origine de maladies distinctes chez l'homme, différents variants de la maladie de Creutzfeldt-Jacob, l'insomnie fatale familiale, le kuru ou la syndrome Gerstmann-Sträussler-Scheinker, avec des temps d'incubation, des lésions cérébrales, une distribution de ces lésions et des profils de clivage protéolytique caractéristiques de chacune de ces pathologies [22,54]. L'agrégation de l'alpha-synucléine chez l'homme est elle aussi à l'origine de pathologies distinctes : la Maladie de Parkinson (MP), la Maladie à Corps de Lewy (MCL), l'Atrophie Multisystématisée (AMS). Ces maladies diffèrent par des signes neurologiques. Des tremblements au repos, rigidité, akinésie ou bradykinésie, troubles du sommeil et instabilité posturale pour la MP. Des troubles moteurs parkinsoniens bilatéraux et symétriques répondant imparfaitement à la L-DOPA, déficits d'attention et troubles intellectuels précoces, démences, suivis d'anomie/aphasie pour la MCL. Une ataxie de la posture et des membres, une difficulté à parler, des troubles moteurs parkinsoniens symétriques à évolution rapide accompagnés d'un fonctionnement anormal du système nerveux autonome pour les deux formes de l'AMS (C, pour cérébelleuse et P, pour avec Parkinsonisme), respectivement.

Des homogénats de cerveaux provenant de cas d'AMS ou de MP ont induit fidèlement des lésions caractéristiques de chacune de ces synucléinopathies lors de leur injection dans le système nerveux central de rongeurs et/ou de primates non humains [33–38]. De plus, des agrégats fibrillaires d'alpha-synucléine générés dans différentes conditions expérimentales et qui ont des caractéristiques structurales différentes ont entraîné lors de leur injection dans le système nerveux central de rongeurs, les profils pathologiques caractéristiques de la MP (corps de Lewy) ou de l'AMS (inclusions cytoplasmiques dans les oligodendrocytes) [48]. Comment l'agrégation d'une protéine donnée peut donner lieu à des maladies distinctes est une question centrale non seulement pour une meilleure compréhension des déterminants structuraux et moléculaires de différentes maladies, mais également pour la conception d'interventions thérapeutiques visant à inhiber l'apparition et la progression de ces maladies.

Comme indiqué ci-dessus, l'alpha-synucléine monomérique adopte de nombreuses conformations. Au sein de cet ensemble, des conformations capables de s'agréger ou non peuvent coexister et sont par définition en

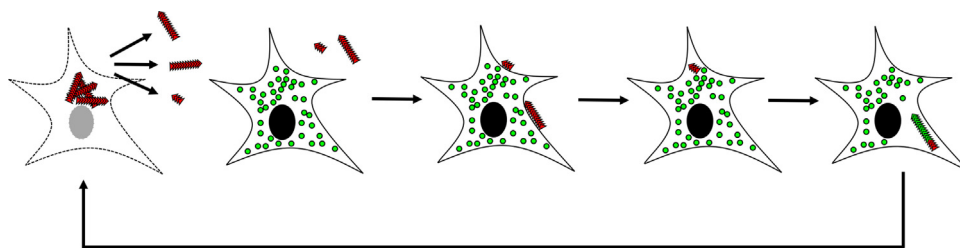


Figure 1 Représentation des étapes clés dans la propagation de l'alpha-synucléine, ou de la protéine tau pathogénique agrégée entre cellules neuronales. De gauche à droite, l'alpha-synucléine, ou la protéine tau, adopte une forme capable de s'agréger (triangles rouges), s'agrége et ces agrégats s'accumulent dans les cellules conduisant à leur mort et la libération des agrégats dans le milieu extracellulaire. Ces agrégats se lient à des cellules naïves contenant de l'alpha-synucléine, ou la protéine tau, non pathogénique (cercles verts). Ils sont internalisés par endocytose, recrutent l'alpha-synucléine, ou la protéine tau, endogène lorsqu'elle adopte une conformation compatible (triangles verts). Ce faisant, ces agrégats s'amplifient, s'accumulent dans la cellule conduisant à sa mort. Le cycle est ainsi bouclé.

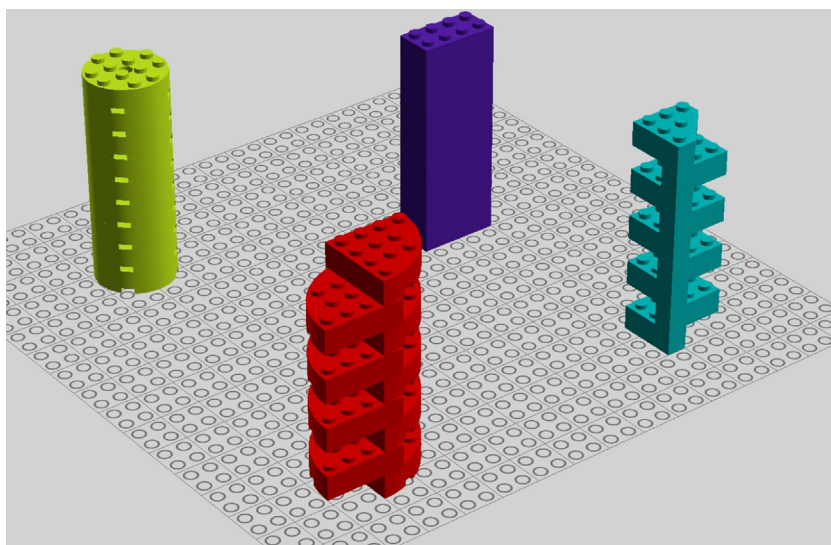


Figure 2 Représentation de l'agrégation de molécules d'alpha-synucléine ou de la protéine tau, dans différentes conformations à l'aide de l'empilement de briques de Légo. Les briques ont des formes différentes, représentant des conformations distinctes. Leurs formes définissent leurs surfaces, colorées différemment pour indiquer qu'ils exposent des acides aminés différents, qui définissent leurs interactomes. La forme des briques définit par ailleurs la taille des extrémités des empilements et leur capacité à croître plus ou moins vite par recrutement de briques dans une forme compatible avec le reste de l'empilement.

équilibre. L'alpha-synucléine est par conséquent capable de s'agréger dans différentes formes fibrillaires. Dans ces différents agrégats, les molécules d'alpha-synucléine ont des conformations distinctes, comme les briques de Légo peuvent avoir des formes différentes (Fig. 2). Ces molécules s'empilent de manières bien précises définies par la conformation, donnant des architectures intrinsèques distinctes, à nouveau comme les différents empilements que nous pouvons obtenir avec des briques de Légo de différentes formes (Fig. 2). De plus, comme les molécules d'alpha-synucléine ont des conformations différentes, elles exposent des chaînes d'acides aminés distinctes à la surface des agrégats. Ces différences dictent à la fois les interactions inter-moléculaires et les caractéristiques de surface de différents agrégats d'alpha-synucléine. Ainsi les surfaces des molécules d'alpha-synucléine dans différentes conformations déterminent leur capacité à interagir avec des molécules dans des conformations complémentaires

permettant d'établir des interactions thermodynamiquement stables et la croissance ou multiplication des agrégats. Ces surfaces définissent aussi les interactions de ces agrégats avec des protéines partenaires à la surface de la cellule ou dans le cytosol. Ainsi, il apparaît que le tropisme des agrégats pathogéniques de l'alpha-synucléine pour de différentes cellules neuronales, leur toxicité due à leur multiplication, leur résistance à la clearance, etc. dépendent de leurs surfaces.

Relation entre les agrégats d'alpha-synucléine distincts structurellement et différentes synucléinopathies

Les surfaces des agrégats d'alpha-synucléine structurellement distincts définissent leurs interactions. Cela va du tropisme de ces agrégats libérés dans l'espace

extracellulaire, par exemple à la mort des cellules ou ils se sont formés, vis-à-vis différentes populations de cellules neuronales exposant différentes protéines membranaires, de différents organites intracellulaires ou protéines cytoplasmiques.

L'alpha-synucléine agrégée interagit avec des ensembles définis de composants de la matrice extracellulaire (HSPG et Agrine, par exemple), des lipides (cholestérol et gangliosides GM1 et GM3) et de protéines membranaires (gènes d'activation des lymphocytes 3, sous-unités de la neurexine, la pompe sodium/potassium, etc.) exposées à la surface des cellules neuronales [55–57]. La présence de ces protéines et leur abondance à la surface des cellules neuronales définissent le tropisme des agrégats d'alpha-synucléine pathogènes vis-à-vis de populations neuronales qui les expriment. Le tropisme de polymorphes fibrillaires structurellement distincts pour différentes cellules neuronales est illustré par la découverte que des agrégats structurellement différents d'alpha-synucléine ciblent préférentiellement les neurones ou les oligodendrocytes déclenchant la formation de corps de Lewy dans les neurones ou d'inclusions caractéristiques de l'AMS dans les oligodendrocytes [48]. De plus, l'affinité de différentes formes agrégées de l'alpha-synucléine pour des membranes cellulaires dont la courbure est bien définie, par exemple la synapse, peut entraîner soit un encombrement de ces structures soit une redistribution de protéines qui lient les agrégats d'alpha-synucléine [9]. Ces événements peuvent être à l'origine d'une distribution aberrante, non physiologique, de protéines essentielles pour nos neurones avec éventuellement, une perte de signalisation normale ou gain de signalisation pathologique [58].

L'alpha-synucléine agrégée libérée par des cellules mourantes est absorbée par les cellules neuronales naïves principalement par endocytose [59]. Elle est ensuite dirigée vers le compartiment lysosomal pour dégradation. Une fraction semble fuir les lysosomes [60,61]. Cette fraction dépend des propriétés d'agrégats d'alpha-synucléine différents car des agrégats structurellement distincts exposent différentes chaînes polypeptidiques à leurs surfaces et résistent par conséquent différemment à la dégradation au sein des lysosomes. Dans le cytosol, différents agrégats d'alpha-synucléine interagissent avec des partenaires protéiques divers de manière dépendante de leurs surfaces. Ces interactions déséquilibrent la protéostase à différents degrés à la suite de la saturation des chaperons moléculaires cytosoliques et/ou de la machinerie de clairance de la cellule [62,63]. D'autres protéines partenaires peuvent également se retrouver piégées dans des états non fonctionnels et de manière différentielle dans des agrégats d'alpha-synucléine structurellement distincts. Enfin, au sein du cytosol, des agrégats structurellement distincts d'alpha-synucléine interagissent avec les membranes mitochondriales, de l'appareil de Golgi et du réticulum endoplasmique de différentes manières, entraînant différents dysfonctionnements de ces organites [64–69]. L'ensemble de ces différences peut être à l'origine de synucléinopathies distinctes.

La coexistence d'autres inclusions protéiques aux côtés d'agrégats d'alpha-synucléine peut aussi définir la nature de la synucléinopathie. En effet, la protéine tau est retrouvée agrégée dans un large éventail de synucléinopathies, telles que la MP avec démence, la Démence à Corps de Lewy, le variant de Lewy à corps de Lewy (LBVAD) ou la démence

de Guam-Parkinson-ALS [70,71]. Cela suggère qu'une diaphonie entre différents agrégats protéiques pathogéniques est orchestrée par la protéostase cellulaire [62]. De plus, il apparaît que les formes agrégées de l'alpha-synucléine, tout comme celles d'autres protéines, comme par exemple le peptide amyloïde, ciblent les mêmes processus cellulaires [72].

En conclusion, les extrémités d'agrégats d'alpha-synucléine structurellement différents définissent la vitesse à laquelle ils s'allongent par recrutement de molécules d'alpha-synucléine dans des conformations pouvant établir des interactions complémentaires. La vitesse à laquelle l'alpha-synucléine fonctionnelle est épuisée dans les cellules après son agrégation contribue au phénotype de la maladie. Ainsi, en recrutant l'alpha-synucléine fonctionnelle de la cellule avec différentes efficacités, des agrégats d'alpha-synucléine distincts définissent la vitesse à laquelle les synucléinopathies évoluent en fonction du temps et de l'âge.

De plus, les surfaces d'agrégats structurellement différents de l'alpha-synucléine peuvent être responsables des différentes synucléinopathies répertoriées [73] car ces surfaces définissent :

- leur résistance vis-à-vis de la machinerie de clairance cellulaire en charge de leur dégradation ;
- leurs interactome à la membrane plasmique ou dans le cytosol de cellules neuronales.

En effet, la redistribution différentielle de protéines membranaires essentielles pour le bon fonctionnement du neurone ou le séquestre de protéines cytoplasmiques après leur interaction avec des agrégats d'alpha-synucléine structurellement distinct et la perte de fonction qui s'en suit peut avoir des conséquences physiologiques délétères. Ces affirmations sont soutenues par l'observation que des agrégats d'alpha-synucléine structurellement distincts induisent :

- l'agrégation de l'alpha-synucléine endogène chez les rongeurs ou dans des neurones d'origine humaine à des degrés divers et impriment leurs caractéristiques structurales intrinsèques ;
- différentes synucléinopathies [48].

L'agrégation de protéines et leur propagation comme point de convergence entre les maladies de Parkinson et d'Alzheimer

De même, que l'agrégation de l'alpha-synucléine est intimement liée à la maladie de Parkinson, celle de la protéine tau est indissociable de la maladie d'Alzheimer. La protéine tau, dont l'une des fonctions est de se lier aux microtubules pour les stabiliser, est hautement dynamique. Tout comme l'alpha-synucléine, elle adopte de nombreuses conformations parmi lesquelles des conformations qui permettent son agrégation. Ces agrégats se forment au cours du temps dans les neurones et sont libérés à leur mort. Ils se lient alors, comme les agrégats d'alpha-synucléine, aux neurones voisins, à travers des interactions avec en ensemble de protéines membranaires [58,74]. Ainsi, des protéines aussi importantes pour l'intégrité du neurone et des synapses

que la pompe sodium/potassium et les récepteurs du glutamate (AMPA et NMDA) sont relocalisée de manière anormale [58,74]. Ces agrégats sont par la suite internalisés par les neurones [61]. Ils atteignent le cytoplasme, où ils croissent par recrutement de la protéine tau endogène, après avoir compromis l'intégrité du compartiment endo-lysosomal cellulaire. Ainsi, comme pour l'alpha-synucléine, la fixation des agrégats de la protéine tau aux neurones, leur internalisation et leur multiplication dans les cellules sont à l'origine d'une souffrance neuronale qui peut entraîner une déconnection de neurones des circuits auxquels ils appartiennent et leur dégénérescence (Fig. 1).

Comme l'agrégation de l'alpha-synucléine est responsable de différentes synucléinopathies, celle de la protéine tau est à l'origine de tauopathies distinctes : la maladie d'Alzheimer, mais aussi celle de Pick, de la paralysie supranucléaire progressive, de la dégénérescence cortico-basale, de la démence fronto-temporale etc. Comme indiqué plus haut, la protéine tau est hautement dynamique. Elle adopte de nombreuses conformations permettant l'établissement d'interactions intermoléculaires différentes et la formations d'agrégats dont l'architecture et les surfaces sont différentes (Fig. 2). L'existence d'agrégats de la protéine Tau qui diffèrent pas leur architecture a été démontrée grâce aux développements récents de la cryo-microscopie électronique [75–77]. Les surfaces des différents agrégats de la protéine tau, malheureusement invisibles dans les structures publiées [75–77] définissent le tropisme de ces agrégats pour différentes populations neuronales, qui a son tour est à l'origine de phénotype pathologique, i.e. la maladie.

En conclusion, cette revue souligne les similitudes que partagent les protéines Tau et alpha-synucléine. Ces protéines différentes s'agrègent selon les mêmes règles. Les formes agrégées de ces protéines se propagent de neurone à neurone et se multiplient pendant ce processus. Les protéines Tau et alpha-synucléine agrégées affectent l'intégrité des neurones notamment par leur fixation sur des cibles, en partie différentes, à la surface des neurones et la redistribution de ces cibles. Ainsi, il apparaît que l'agrégation de ces protéines, la multiplication des agrégats et leur propagation dans le système nerveux central certainement contribuent à la progression des maladies de Parkinson et d'Alzheimer. Des différences, en particulier dans le tropisme d'agrégats constitués de protéines distinctes ou d'une même protéine mais dont la structure intime est différente, certainement définissent les phénotypes pathologiques, c'est-à-dire la maladie qui affecte le patient.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

L'équipe que je dirige est soutenue par le CNRS, l'Inserm, le CEA, l'ANR, La Fondation de France, l'Association France Parkinson, la Fondation Bettencourt-Schueller, la Fondation Simone et Cino del Duca de l'Institut de France, la Fondation pour la recherche Médicale (Contrat DEQ 20160334896), le programme Européen Joint Program on Neurodegenerative Diseases (TransPathND, ANR-17-JPCD-0002-02 and

Protest-70, ANR-17-JPCD-0005-01). L'équipe a aussi bénéficié du soutien de l'Union européenne. La mention légale est « We received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No. 116060 (IMPRiND) and No. 821522 (PD-MitoQUANT) ».

Références

- [1] Shahmoradian SH, Lewis AJ, Genoud C, Hench J, Moors TE, Navarro PP, et al. Lewy pathology in Parkinson's disease consists of crowded organelles and lipid membranes. *Nat Neurosci* 2019;22:1099–109.
- [2] Trétiakoff C. Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson. Paris: Jouve; 1919.
- [3] Lewy F. Paralysis agitans. I. Pathologische Anatomie. In: Lewandowsky M, Abelsdorff G, editors. *Handbuch der Neurologie*, 3. Berlin: Springer; 1912. pp. 920–933.
- [4] Nuscher B, Kamp F, Mehnert T, Odoj S, Haass C, Kahle PJ, et al. Alpha-synuclein has a high affinity for packing defects in a bilayer membrane—a thermodynamics study. *J Biol Chem* 2004;279:21966–75.
- [5] Ouberaï MM, Wang J, Swann MJ, Galvagnion C, Williams T, Dobson CM, et al. alpha-Synuclein senses lipid packing defects and induces lateral expansion of lipids leading to membrane remodeling. *J Biol Chem* 2013;288:20883–95.
- [6] Braun AR, Sevcsik E, Chin P, Rhoades E, Tristram-Nagle S, Sachs JN. alpha-Synuclein induces both positive mean curvature and negative Gaussian curvature in membranes. *J Am Chem Soc* 2012;134:2613–20.
- [7] Braun AR, Lacy MM, Ducas VC, Rhoades E, Sachs JN. alpha-Synuclein-induced membrane remodeling is driven by binding affinity, partition depth, and interleaflet order asymmetry. *J Am Chem Soc* 2014;136:9962–72.
- [8] Mizuno N, Varkey J, Kegulian NC, Hegde BG, Cheng NQ, Langen R, et al. Remodeling of lipid vesicles into cylindrical micelles by alpha-synuclein in an extended alpha-helical conformation. *J Biol Chem* 2012;287:29301–11.
- [9] Pranke IM, Morello V, Bigay J, Gibson K, Verbavatz JM, Antony B, et al. alpha-Synuclein and ALPS motifs are membrane curvature sensors whose contrasting chemistry mediates selective vesicle binding. *J Cell Biol* 2011;194:89–103.
- [10] Varkey J, Isas JM, Mizuno N, Jensen MB, Bhatia VK, Jao CC, et al. Membrane curvature induction and tubulation are common features of synucleins and apolipoproteins. *J Biol Chem* 2010;285:32486–93.
- [11] Burre J, Sharma M, Tsetsenis T, Buchman V, Etherton MR, Sudhof TC. Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro. *Science* 2010;329:1663–7.
- [12] Huang M, Wang B, Li X, Fu C, Wang C, Kang X. alpha-synuclein: a multifunctional player in exocytosis, endocytosis, and vesicle recycling. *Front Neurosci* 2019;13:28.
- [13] Ross CA, Poirier MA. Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med* 2014;10(Suppl):S10–7.
- [14] Yu A, Shibata Y, Shah B, Calamini B, Lo DC, Morimoto RI. Protein aggregation can inhibit clathrin-mediated endocytosis by chaperone competition. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:E1481–90.
- [15] Weinreb PH, Zhen W, Poon AW, Conway KA, Lansbury Jr PT. NACP, a protein implicated in Alzheimer's disease and learning, is natively unfolded. *Biochemistry* 1996;35:13709–15.
- [16] Uversky VN. A protein-chameleon: conformational plasticity of alpha-synuclein, a disordered protein involved in neurodegenerative disorders. *J Biomol Struct Dyn* 2003;21:211–34.

- [17] Fersht AR. Structure and Mechanism in Protein Science: A Guide to Enzyme Catalysis and Protein Folding. W. H. Freeman ISBN; 1999, 9ISBN 0716732688, 9780716732686.
- [18] Oosawa F, Asakura S. In: Horecker B, Kaplan NO, Matmur J, Scheraga HA, editors. Thermodynamics of the Polymerization of Protein. London: Academic Press; 1975.
- [19] Tartaglia GG, Pechmann S, Dobson CM, Vendruscolo M. Life on the edge: a link between gene expression levels and aggregation rates of human proteins. *Trends Biochem Sci* 2007;32:204–6.
- [20] Morimoto RI. The heat shock response: systems biology of proteotoxic stress in aging and disease. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2011;76:91–9.
- [21] Brehme M, Voisine C, Rolland T, Wachi S, Soper JH, Zhu Y, et al. A chaperome subnetwork safeguards proteostasis in aging and neurodegenerative disease. *Cell Rep* 2014;9:1135–50.
- [22] Prusiner SB. Cell biology. A unifying role for prions in neurodegenerative diseases. *Science* 2012;336:1511–3.
- [23] Brundin P, Melki R, Kopito R. Prion-like transmission of protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010;11:301–7.
- [24] Jucker M, Walker LC. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature* 2013;501:45–51.
- [25] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197–211.
- [26] Braak H, Rub U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm* 2003;110:517–36.
- [27] Braak H, Del Tredici K. Neuroanatomy and pathology of sporadic Parkinson's disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2009;201:1–119.
- [28] Del Tredici K, Braak H. Spinal cord lesions in sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2012;124:643–64.
- [29] Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med* 2008;14:504–6.
- [30] Li JY, Englund E, Holton JL, Soulet D, Hagell P, Lees AJ, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med* 2008;14:501–3.
- [31] Mougnot AL, Nicot S, Bencsik A, Morignat E, Verchere J, Lakhdar L, et al. Prion-like acceleration of a-synucleinopathy in a transgenic mouse model. *Neurobiol Aging* 2012;33:2225–8.
- [32] Luk KC, Kehm V, Carroll J, Zhang B, O'Brien P, Trojanowski JQ, et al. Pathological a-synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in non transgenic mice. *Science* 2012;338:949–53.
- [33] Luk KC, Kehm VM, Zhang B, O'Brien P, Trojanowski JQ, Lee VM. Intracerebral inoculation of pathological a-synuclein initiates a rapidly progressive neurodegenerative a-synucleinopathy in mice. *J Exp Med* 2012;209:975–86.
- [34] Recasens A, Dehay B, Bove J, Carballo-Carbajal I, Dovero S, Perez-Villalba A, et al. Lewy body extracts from Parkinson disease brains trigger a-synuclein pathology and neurodegeneration in mice and monkeys. *Ann Neurol* 2014;75:351–62.
- [35] Watts JC, Giles K, Oehler A, Middleton L, Dexter DT, Gentleman SM, et al. Transmission of multiple system atrophy prions to transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:19555–60.
- [36] Prusiner SB, Woerman AL, Mordes DA, Watts JC, Rampersaud R, Berry DB, et al. Evidence for a-synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with Parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:E5308–17.
- [37] Shimozawa A, Ono M, Takahara D, Tarutani A, Imura S, Masuda-Suzukake M, et al. Propagation of pathological a-synuclein in marmoset brain. *Acta Neuropathol Commun* 2017;5:12.
- [38] Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, Oikawa T, Arai T, Akiyama H, et al. Prion-like spreading of pathological alpha-synuclein in brain. *Brain* 2013;136:1128–38.
- [39] Desplats P, Lee HJ, Bae EJ, Patrick C, Rockenstein E, Crews L, et al. Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:13010–5.
- [40] El-Agnaf OM, Jakes R, Curran MD, Middleton D, Ingenito R, Bianchi E, et al. Aggregates from mutant and wild-type a-synuclein proteins and NAC peptide induce apoptotic cell death in human neuroblastoma cells by formation of b-sheet and amyloid-like filaments. *FEBS Lett* 1998;440:71–5.
- [41] Bousset L, Pieri L, Ruiz-Arlandis G, Gath J, Jensen PH, Habenstein B, et al. Structural and functional characterization of two alpha-synuclein strains. *Nat Commun* 2013;4:2575.
- [42] Hansen C, Angot E, Bergstrom AL, Steiner JA, Pieri L, Paul G, et al. a-Synuclein propagates from mouse brain to grafted dopaminergic neurons and seeds aggregation in cultured human cells. *J Clin Invest* 2011;121:715–25.
- [43] Danzer KM, Krebs SK, Wolff M, Birk G, Hengerer B. Seeding induced by alpha-synuclein oligomers provides evidence for spreading of alphasynuclein pathology. *J Neurochem* 2009;111:192–203.
- [44] Luk KC, Song C, O'Brien P, Stieber A, Branch JR, Brunden KR, et al. Exogenous alpha-synuclein fibrils seed the formation of Lewy body-like intracellular inclusions in cultured cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:20051–6.
- [45] Volpicelli-Daley LA, Luk KC, Patel TP, Tanik SA, Riddle DM, Stieber A, et al. Exogenous a-synuclein fibrils induce Lewy Body pathology leading to synaptic dysfunction and neuron death. *Neuron* 2011;72:57–71.
- [46] Rey NL, Steiner JA, Maroof N, Luk KC, Madaj Z, Trojanowski JQ, et al. Widespread transneuronal propagation of a-synucleinopathy triggered in olfactory bulb mimics prodromal Parkinson's disease. *J Exp Med* 2016;213:1759–78.
- [47] Rey NL, Petit GH, Bousset L, Melki R, Brundin P. Transfer of human a-synuclein from the olfactory bulb to interconnected brain regions in mice. *Acta Neuropathol* 2013;126:555–73.
- [48] Peelaerts W, Bousset L, Van der Perren A, Moskalyuk A, Pulizzi R, Giugliano M, et al. a-Synuclein strains cause distinct synucleinopathies after local and systemic administration. *Nature* 2015;522:340–4.
- [49] Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, Aldrin-Kirk P, Li W, Bjorklund T, et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol* 2014;128:805–20.
- [50] Sacino AN, Brooks M, Thomas MA, McKinney AB, Lee S, Regenhart RW, et al. Intramuscular injection of a-synuclein induces CNS a-synuclein pathology and a rapid-onset motor phenotype in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:10732–7.
- [51] Fenyi A, Leclair-Visonneau L, Clairembault T, Coron E, Neunlist M, Melki R, et al. Detection of alpha-synuclein aggregates in gastrointestinal biopsies by protein misfolding cyclic amplification. *Neurobiol Dis* 2019;129:38–43.
- [52] Kordower JH, Dodiya HB, Kordower AM, Terpstra B, Paumier K, Madhavan L, et al. Transfer of host derived alpha synuclein to grafted dopaminergic neurons in rat. *Neurobiol Dis* 2011;43:552–7.
- [53] Angot E, Steiner JA, Lema Tome CM, Ekstrom P, Mattsson B, Bjorklund A, et al. Alpha-synuclein cell-to-cell transfer and seeding in grafted dopaminergic neurons in vivo. *PLoS One* 2012;7:e39465.
- [54] Haik S, Brandel JP. Biochemical and strain properties of CJD prions: complexity versus simplicity. *J Neurochem* 2011;119:251–61.
- [55] Shrivastava AN, Redeker V, Fritz N, Pieri L, Almeida LG, Spolidoro M, et al. a-synuclein assemblies sequester

- neuronal $\alpha 3\text{-Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$ and impair Na^+ gradient. *EMBO J* 2015;34:2408–23.
- [56] Mao X, Ou MT, Karuppagounder SS, Kam TI, Yin X, Xiong Y, et al. Pathological α -synuclein transmission initiated by binding lymphocyte- activation gene 3. *Science* 2016;353:6307.
- [57] Bellani S, Mescola A, Ronzitti G, Tsushima H, Tilve S, Canale C, et al. GRP78 clustering at the cell surface of neurons transduces the action of exogenous alpha-synuclein. *Cell Death Differ* 2014;21:1971–83.
- [58] Shrivastava AN, Aperia A, Melki R, Triller A. Physico-pathologic mechanisms involved in neurodegeneration: misfolded protein-plasma membrane interactions. *Neuron* 2017;95:33–50.
- [59] Lee HJ, Suk JE, Bae EJ, Lee JH, Paik SR, Lee SJ. Assembly dependent endocytosis and clearance of extracellular alpha-synuclein. *Int J Biochem Cell Biol* 2008;40:1835–49.
- [60] Freeman D, Cedillos R, Choyke S, Lukic Z, McGuire K, Marvin S, et al. Alpha-synuclein induces lysosomal rupture and cathepsin dependent reactive oxygen species following endocytosis. *PLoS One* 2013;8:e62143.
- [61] Flavin WP, Bousset L, Green ZC, Chu Y, Skarpathiotis S, Chaney MJ, et al. Endocytic vesicle rupture is a conserved mechanism of cellular invasion by amyloid proteins. *Acta Neuropathol* 2017;134(4):629–53.
- [62] Balch WE, Morimoto RI, Dillin A, Kelly JW. Adapting proteostasis for disease intervention. *Science* 2008;319:916–9.
- [63] Wolff S, Weissman JS, Dillin A. Differential scales of protein quality control. *Cell* 2014;157:52–64.
- [64] Lindstrom V, Gustafsson G, Sanders LH, Howlett EH, Sigvardson J, Kasrayan A, et al. Extensive uptake of alpha-synuclein oligomers in astrocytes results in sustained intracellular deposits and mitochondrial damage. *Mol Cell Neurosci* 2017;82:143–56.
- [65] Nakamura K, Nemani VM, Azarbal F, Skibinski G, Levy JM, Egami K, et al. Direct membrane association drives mitochondrial fission by the Parkinson disease-associated protein alpha-synuclein. *J Biol Chem* 2011;286:20710–26.
- [66] Gitler AD, Bevis BJ, Shorter J, Strathearn KE, Hamamichi S, Su LJ, et al. The Parkinson's disease protein alphasynuclein disrupts cellular Rab homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:145–50.
- [67] Kamp F, Exner N, Lutz AK, Wender N, Hegermann J, Brunner B, et al. Inhibition of mitochondrial fusion by alphasynuclein is rescued by PINK1, Parkin and DJ-1. *EMBO J* 2010;29:3571–89.
- [68] Braidy N, Gai WP, Xu YH, Sachdev P, Guillemin GJ, Jiang XM, et al. Uptake and mitochondrial dysfunction of alpha-synuclein in human astrocytes, cortical neurons and fibroblasts. *Transl Neurodegener* 2013;2:20.
- [69] Cooper AA, Gitler AD, Cashikar A, Haynes CM, Hill KJ, Bhullar B, et al. Alpha-synuclein blocks ER-Golgi traffic and Rab1 rescues neuron loss in Parkinson's models. *Science* 2006;313:324–8.
- [70] Moussaud S, Jones DR, Moussaud-Lamodière EL, Delenclos M, Ross OA, McLean PJ. Alpha-synuclein and tau: teammates in neurodegeneration? *Mol Neurodegener* 2014;9:43.
- [71] Galpern WR, Lang AE. Interface between tauopathies and synucleinopathies: a tale of two proteins. *Ann Neurol* 2006;59:449–58.
- [72] Angelova PR, Abramov AY. Alpha-synuclein and beta-amyloid - different targets, same players: calcium, free radicals and mitochondria in the mechanism of neurodegeneration. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;483:1110–5.
- [73] Melki R. How the shape of seeds can influence pathology. *Neurobiol Dis* 2018;109:201–8.
- [74] Shrivastava AN, Redeker V, Pieri L, Bousset L, Renner M, Madiona K, et al. Clustering of Tau fibrils impairs the synaptic composition of $\alpha 3\text{-Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$ and AMPA receptors. *EMBO J* 2019;38 [pii: e99871].
- [75] Fitzpatrick AWP, Falcon B, He S, Murzin AG, Murshudov G, Garringer HJ, et al. Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease. *Nature* 2017;547:185–90.
- [76] Falcon B, Zhang W, Murzin AG, Murshudov G, Garringer HJ, Vidal R, et al. Structures of filaments from Pick's disease reveal a novel tau protein fold. *Nature* 2018;561:137–40.
- [77] Falcon B, Zhang W, Schweighauser M, Murzin AG, Vidal R, Garringer HJ, et al. Tau filaments from multiple cases of sporadic and inherited Alzheimer's disease adopt a common fold. *Acta Neuropathol* 2018;136:699–708.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



CORRESPONDANCE

Discussion suite à la communication :
« Les protéinopathies infectieuses de Parkinson et d'Alzheimer »[☆]

Discussion about the presentation: "The infectious proteinopathies of Parkinson and Alzheimer"

Question de M. Jean-Jacques Hauw (membre de l'Académie nationale de médecine)

L'alpha-synucléine peut être considérée comme une apolipoprotéine intervenant dans l'agrégation protéique, initiant la malconformation puis la transconformation protéique, selon le terme employé par Dominique Dormant. Les apolipoprotéines peuvent être impliquées dans de multiples maladies neurodégénératives, dont les maladies de Parkinson et d'Alzheimer. Pourriez-vous commenter cette hypothèse ?

Réponse de Ronald Melki

Les apolipoprotéines jouent un rôle dans les maladies neurodégénératives, en particulier la maladie d'Alzheimer (avec les porteurs de l'allèle APOE ϵ 4 qui présentent le plus fort risque). Ce sont les études GWAS (études d'association pangénomiques) qui le démontrent. Pour l'alpha-synucléine, il existe des données montrant que différents isoformes de l'APOE affectent l'agrégation de la protéine avec l'effet le plus notable pour l'isoforme ϵ 4. Il existe aussi des données montrant une relation entre les niveaux d'APOE dans le liquide céphalorachidien et la progression de la maladie de Parkinson.

L'alpha-synucléine interagit avec les lipides et ceux-ci affectent les conformations qu'elle adopte. Il a été, en

effet, montré que l'alpha-synucléine adopte une conformation principalement hélicale lors de son interaction avec les phospholipides de la membrane plasmique. Cette conformation n'est pas apte à s'agréger en fibres pathogéniques. Néanmoins, il a été aussi montré que la peroxydation d'acides gras poly-insaturés (par exemple l'ONE (4-oxo-2-nonenal) ou le HNE (4-hydroxyl-2-nonenal)), sous l'action de la dopamine en particulier, favorisent des conformations de l'alpha-synucléine qui sont sujettes à l'agrégation. Ceci dit, je n'emploierais pas les termes malconformation ou transconformation que vous mentionnez car pour se « malconformer » ou se « transconformer » il faudrait que l'alpha-synucléine ait une conformation bien définie. Je vous ai montré qu'il s'agit d'une protéine hautement dynamique qui adopte de nombreuses conformations.

Question de M. Alain Privat (membre de l'Académie nationale de médecine)

Il est un acteur dont vous n'avez pas parlé dans votre communication. Il s'agit de l'astrocyte. Quel rôle joue-t-il dans la transmission interneuronale des agrégats protéiques ?

Réponse de Ronald Melki

Vous avez parfaitement raison. Je n'ai pas parlé des cellules, que l'on qualifie de soutien, tout particulièrement des astrocytes, qui jouent un rôle majeur dans notre système nerveux central, faute de temps. Nous nous sommes intéressés aux astrocytes. Nous avons montré qu'ils jouent un rôle protecteur. Ils agissent comme des aimants, attirant les agrégats pathogéniques de l'alpha-synucléine pour les dégrader. Nous avons, en effet, montré que les agrégats d'alpha-synucléine sont dégradés beaucoup mieux par les astrocytes que par les neurones. Nous avons aussi montré que les neurones transfèrent plus facilement les agrégats qu'ils contiennent vers les astrocytes que l'inverse. Ainsi les astrocytes en agissant comme un « puit à agrégats pathogéniques » jouent un rôle majeur dans la protection de notre système nerveux central dans la maladie de Parkinson mais aussi d'Alzheimer.

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.banm.2019.12.019>.

[☆] Séance du 19 novembre 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.01.005>

0001-4079/© 2020 l'Académie nationale de médecine. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Question de M. Claude-Henri Chouard (membre de l'Académie nationale de médecine)

Vos images de ces « chaperons rouges », et surtout la vidéo objectivant les modifications quasi permanentes de ces protéines membranaires, objectivent remarquablement l'encombrement ainsi réalisé : elles m'ont beaucoup plu. Elles me conduisent à vous poser une question concernant ce qui se passe au niveau nanométrique, assortie d'un commentaire qui n'est peut-être plus futuriste. *Avez-vous des contacts avec les équipes explorant les propriétés mécaniques des membranes cellulaires au sein de la mécano-biologie ?* Comme, il nous l'a été rappelé dans les exposés précédant le vôtre, c'est au niveau de la membrane plasmique, en interaction permanente avec le cytosquelette et la matrice extracellulaire que s'initie la signalisation précoce dont le dysfonctionnement pourrait mener à la maladie d'Alzheimer (comme à d'autres protéinopathies neurodégénératives, à l'invasion pathogène, et tumorale). Or, ces structures indissociables les unes des autres sont dans un état mésomorphe au comportement de type cristal liquide, bien connu et utilisé par les physiciens et par la communauté pharmacologique. Nous avons publié trois études depuis 2018 dans ce domaine :

- Binot C, Chouard CH. Neurodegenerative diseases, infectious pathologies and liquid crystals: hypothesis of a common information vector involving a multidisciplinary approach. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(7–8):540–54. doi:10.1016/j.neurol.2017.11.002 ;
- Binot C, Sadoc JF, Chouard CH. Oncogenesis, lipids rafts and liquid crystals: a nanoscopic supplementary field for applied researches and a new hope of advances in cancer. *Heliyon*. 2018;4(7):e00687. doi:10.1016/j.heliyon.2018.e00687 ;
- Chouard CH, Binot C, Sadoc JF. The involvement of liquid crystals in multichannel implanted neurostimulators, hearing and ENT infections, and cancers. *Acta oto-laryngologica*. 2019;139(3):316–32. <https://doi.org/10.1080/00016489.2018.1554265>.

Par ailleurs, les techniques d'imagerie permettant aujourd'hui d'accéder in vivo à l'échelle nanométrique, il a été montré récemment que les molécules membranaires sous-diffusent anormalement comme dans une structure aux propriétés fractales liées à l'actomyosine en interaction avec les microtubules du cytosquelette, dont vous nous avez rappelé l'existence. Or, ces propriétés modulent, voire initient directement la signalisation cellulaire, et les microtubules conduisent aux défauts topologiques déclenchant l'apoptose et l'extrusion de la cellule. De plus, l'exploration des propriétés physiques de la membrane peut mettre en évidence des processus membranaires précoces, en amont des signes biologiques et cliniques, concernant par exemple le bêta amyloïde, la protéine APP, la protéine Tau liée aux microtubules et plus généralement le repliement anormal des protéines.

Commentaire

L'utilisation simultanée des connaissances disponibles aux frontières des disciplines est susceptible d'impliquer de nombreuses questions ouvertes, actuellement en suspens. Cette démarche offre un cadre qualitatif et quantitatif unificateur menant à l'intégration de la signalisation *biochimique*, la signalisation *mécanique*, et l'expression *génique*, en partant de l'échelle nanométrique.

Au total, la signalisation mécanique des membranes cellulaires liée aux structures présentant des propriétés fractales (donc auto-similaires et multi-échelles), associée à la viscoélasticité accompagnant le comportement de type cristal liquide des mésophases, permettent de suivre les interactions de la molécule au tissu, à la cellule, à l'organisme dans son ensemble.

Ne restons pas à l'écart de ces avancées théoriques et expérimentales dont le front ne cesse de s'élargir, afin de le mener au plus vite jusqu'au lit du malade.

Réponse de Ronald Melki

Je vous remercie pour l'intérêt que vous prêtez à nos travaux et ma présentation. Nous nous sommes intéressés aux conséquences de la fixation d'agrégats de protéine pathogéniques aux membranes en collaboration avec des experts français de renommée internationale comme Mme Patricia Bassereau (travail sur des membranes artificielles) et Mr Antoine Triller (travail sur des neurones). Votre remarque sur le rôle de la membrane plasmique, des protéines qui en font partie et du cytosquelette sous-jacent et très judicieuse. Comme je l'ai illustré avec le cas de la pompe sodium/potassium, qui est une protéine essentielle pour la fonction neuronale, nous avons démontré une redistribution de protéines membranaires due à l'attachement des fibres pathogènes de l'alpha-synucléine. Nous avons documenté ces processus par les techniques biochimiques et de microscopie à haute résolution que vous suggérez. Nous l'avons aussi fait pour la protéine tau, qui s'agrège dans la maladie d'Alzheimer. Nos travaux sur le sujet ont donné lieu à 6 publications dans des périodiques comme EMBO J et Neuron.

- Killinger BA, Melki R, Brundin P, Kordower JH. (2019) Endogenous alpha-synuclein monomers, oligomers and resulting pathology: let's talk about the lipids in the room. *NPJ Parkinsons Dis*. 5:23. doi:10.1038/s41531-019-0095-3 ;
- Shrivastava AN, Redeker V, Pieri L, Bousset L, Renner M, Madiona K, Mailhes-Hamon C, Coens A, Buée L, Hantraye P, Triller A, Melki R. (2019) Clustering of Tau fibrils impairs the synaptic composition of α 3-Na⁺/K⁺-ATPase and AMPA receptors. *EMBO J*. 38. pii: e99871. doi:10.15252/embj.201899871 ;
- Shrivastava AN, Triller A, Melki R. (2018) Cell biology and dynamics of Neuronal Na⁺/K⁺-ATPase in health and diseases. *Neuropharmacology*. 11:107461. doi:10.1016/j.neuropharm.2018.12.008 ;
- Shrivastava AN, Aperia A, Melki R, Triller A. (2017) Physico-pathologic mechanisms involved in neurodegeneration: misfolded protein-plasma membrane interactions. *Neuron*. 95:33–50. doi:10.1016/j.neuron.2017.05.026 ;

- Shrivastava AN, Redeker V, Fritz N, Pieri L, Almeida LG, Spolidoro M, Liebmann T, Bousset L, Renner M, Léna C, Aperia A, Melki R, Triller A. (2015) α -synuclein assemblies sequester neuronal α 3-Na⁺/K⁺-ATPase and impair Na⁺ gradient. *EMBO J.* 34:2408-23. doi:10.15252/embj.201591397 ;
- Garten M, Prévost C, Cadart C, Gautier R, Bousset L, Melki R, Bassereau P, Vanni S. (2015) Methyl-branched lipids promote the membrane adsorption of α -synuclein by enhancing shallow lipid-packing defects. *Phys Chem Chem Phys* 17:15589–97. doi:10.1039/c5cp00244c.

Nous ne nous sommes pas encore intéressés au cytosquelette, objet de mon travail de thèse, mais je n'exclue pas de le faire, à la suite de vos remarques judicieuses, d'une part, par ma conviction que le cytosquelette joue un rôle essentiel à la fois dans la signalisation pathologique initiée par les

agrégats des protéines alpha-synucleine et tau et dans leur transport, d'autre part.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

R. Melki
*Institut de biologie François-Jacob, (MIRCen),
Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies
alternatives (CEA) et Laboratoire des maladies
neurodégénératives, Centre national de la recherche
scientifique (CNRS), 18, route du Panorama, 92265
Fontenay-aux-Roses, France
Adresse e-mail : ronald.melki@cnr.fr*

Disponible sur Internet le 16 janvier 2020