

L'ÉCHO DES SOURIS

Précis et ponctuel: le service postal cellulaire

Lorsque des problèmes de distribution surviennent, des affections comme le diabète ou la maladie d'Alzheimer peuvent se développer.

Lorsqu'on écrit une lettre et qu'on souhaite qu'elle arrive à destination, on la met dans une enveloppe, on indique l'adresse et l'expéditeur et on y colle un timbre. Il en va de même dans le microcosme d'une cellule: là aussi, des lettres, de petits colis et des paquets sont envoyés en permanence. Mais le service postal cellulaire ne travaille pas avec des enveloppes ou des boîtes en carton. La marchandise qui doit être expédiée d'un endroit à un autre au sein d'une cellule ou à l'extérieur de la cellule est transportée dans de petites bulles entourées d'une membrane, les «vésicules». Or, ces vésicules doivent disposer de la bonne étiquette d'adresse pour que la distribution puisse être assurée. En effet, si une erreur survient, des affections comme le diabète ou la maladie d'Alzheimer peuvent se développer.

Randy Schekman, James Rothman et Thomas Südhof

Et il ne suffit pas que la précieuse marchandise – des anticorps, des hormones ou des neurotransmetteurs, par exemple – arrive à bon port, il faut aussi qu'elle soit livrée à temps. Au niveau cellulaire, des écarts de l'ordre du nanomètre ou de la milliseconde peuvent déjà avoir des conséquences fatales. Les chercheurs américains Randy Schekman, James Rothman et Thomas Südhof (américain d'origine allemande) ont contribué de façon déterminante à mettre en lumière, en l'espace d'une trentaine d'années, les mécanismes et les acteurs du système de transport cellulaire, auparavant totalement inconnus. En décembre dernier, ils ont reçu le prix Nobel de médecine pour cette prouesse scientifique.

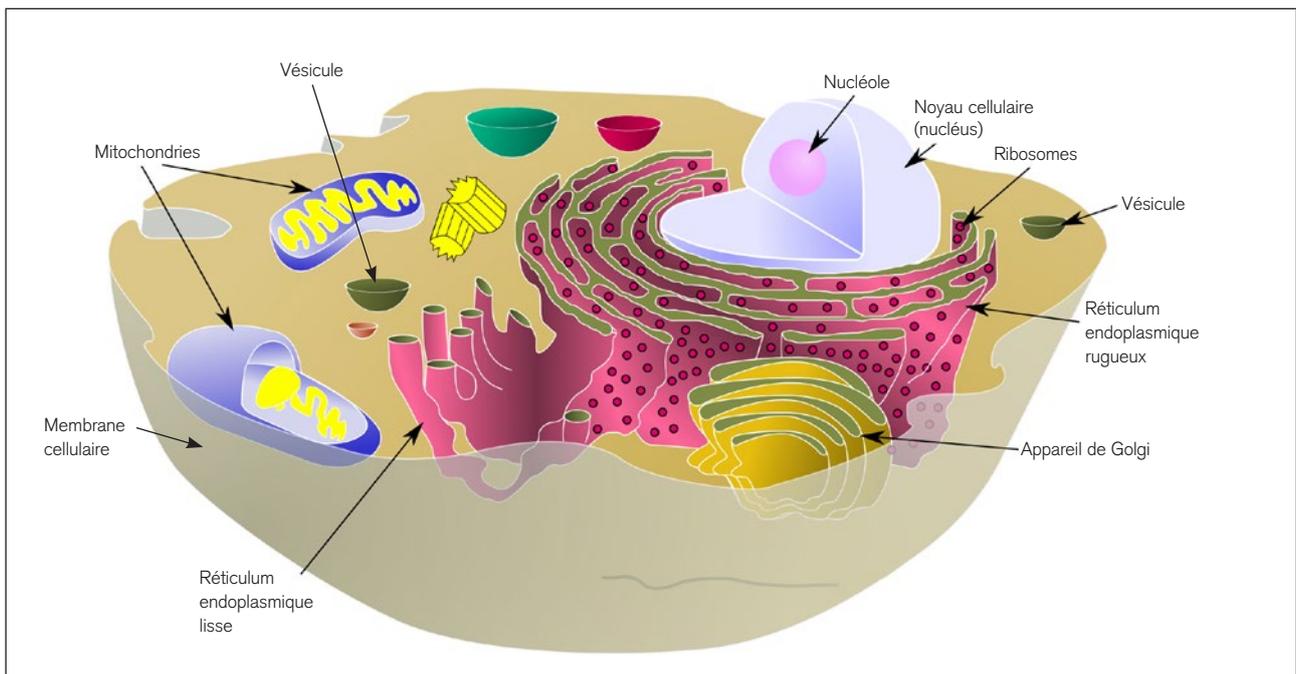


Fig. 1 La cellule et ses composantes
Source: <http://www.zum.de/Faecher/Materialien/beck/11n/bs11-4n.htm>



Fig. 2 Photos de Randy Schekman, James Rothman, Thomas Südhof, à l'adresse <http://www.badsche-zeitung.de/panorama/medizin-nobelpreis-fuer-drei-zellforscher--75935525.html>

Décryptage du principe de base du système de transport

Anne Spang, du centre de biologie (Biozentrum) de l'Université de Bâle, a travaillé pendant son post-doc, jusqu'à la fin des années 1990, dans le laboratoire de l'un des lauréats, Randy Schekman, à l'Université de Californie. Comme l'explique cette biochimiste, il s'agissait alors de découvrir quelles molécules entrent en jeu dans le système de transport. «En règle générale, nous avons mené nos recherches uniquement dans des tubes à essai, c'est-à-dire *in vitro*, et purifié des membranes afin de reconstituer les mécanismes et de comprendre comment les vésicules sont formées et fusionnent avec la membrane cible», indique A. Spang. C'est ainsi que l'on a décrypté le principe de base du mécanisme de transport. Elle poursuit: «Si l'on veut étudier comment le transport par les vésicules est régulé, il faut examiner des cellules entières. Si l'on veut savoir comment le tout fonctionne dans l'organe, il faut utiliser des modèles animaux.» Ainsi, l'équipe de la biochimiste à Bâle utilise par exemple le nématode *Caenorhabditis elegans*. Elle ex-

plique que ce nématode est parfait pour étudier comment le transport par les vésicules s'effectue dans les différents organes. Ses collaborateurs observent dans le détail les différentes étapes du transport dans les cellules. Ainsi, des protéines sont, après leur fabrication, transportées par le «réticulum endoplasmique» (RE) vers un organite appelé «appareil de Golgi», puis distribuées dans la cellule ou acheminées vers l'extérieur. Tout cela est réalisé via les vésicules qui sont transportées d'un endroit à l'autre. Les vésicules remplies de contenu se détachent du point de départ, puis franchissent la distance nécessaire selon les instructions reçues, et fusionnent avec la membrane de l'organite cible. La marchandise est alors délivrée. Mais les vésicules ne sont pas à usage unique: elles peuvent être utilisées à plusieurs reprises. «On pourrait comparer le processus à l'utilisation de bouteilles de lait. Une fois que le lait est bu, les bouteilles sont ramenées au producteur et de nouveau remplies», explique A. Spang.

Contrôle de qualité effectué par le réticulum endoplasmique

Son équipe s'occupe en particulier des voies de «retour à l'expéditeur». Grâce au transport de retour, le précieux matériel d'emballage peut être recyclé. Les protéines tout juste produites sont transportées en permanence dans les vésicules, mais retournent également au RE afin d'être soumises à une sorte de contrôle de qualité. Comme l'explique A. Spang, la cellule vérifie ainsi si la structure tridimensionnelle de la protéine à expédier est conforme. Si ce n'est pas le cas, la protéine ne peut remplir convenablement sa fonction. Par exemple, dans le cas de la muco-

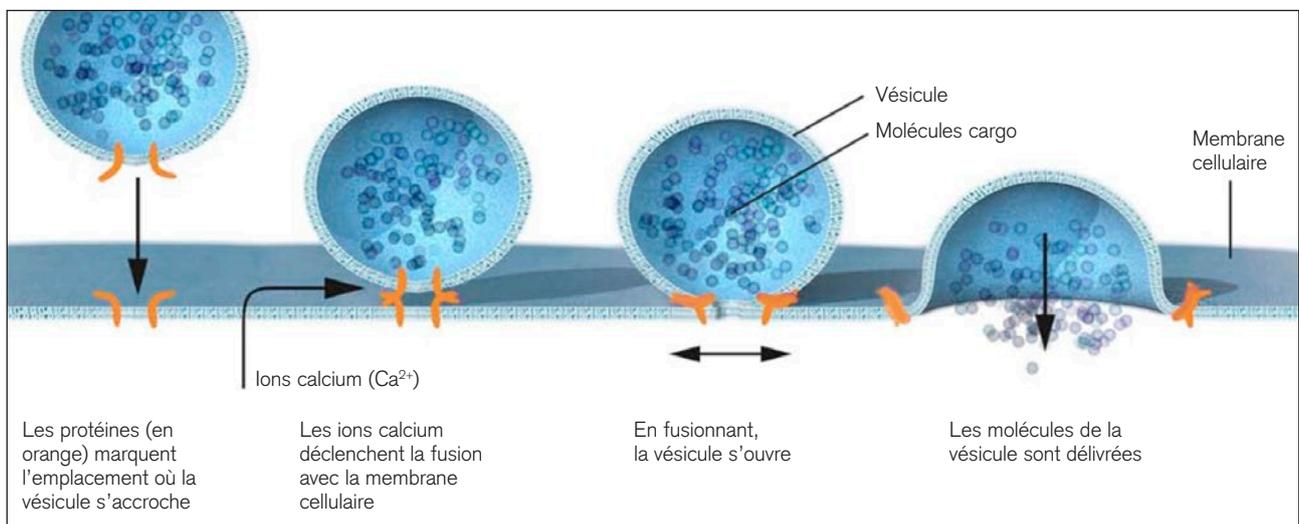


Fig. 3 Principe de base du système de transport
Source: Tagesanzeiger du 8 octobre 2013/Comité Nobel

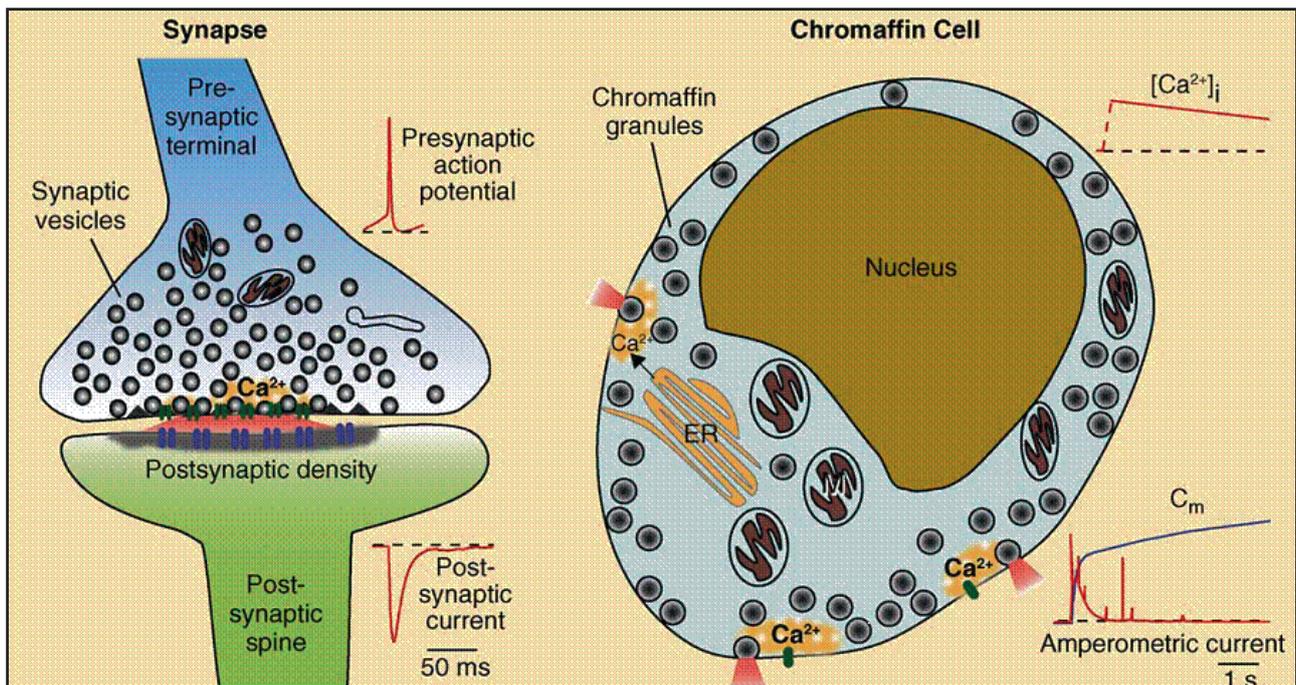


Fig. 4 Fig. 4 Le transport d'informations dans le cas de cellules nerveuses (à gauche) et de cellules endocrines (à droite)

A gauche: la synapse est la structure de base du réseau neuronal; au niveau du terminal présynaptique, on trouve des vésicules contenant des neurotransmetteurs qui servent à «passer» le signal d'un neurone à un autre; lorsqu'un potentiel d'action arrive au bouton terminal présynaptique, des ions calcium Ca^{2+} sont libérés et permettent aux vésicules de se «fondre» avec le bouton présynaptique et de libérer le neurotransmetteur qu'elles contiennent dans l'espace synaptique; ce mécanisme active la synapse et l'on peut alors enregistrer un courant postsynaptique, signe du passage du signal.

A droite: cellule endocrine où les vésicules contenant une hormone sont stockées dans tout le cytoplasme. Alors qu'au niveau du terminal présynaptique, un potentiel d'action est nécessaire pour activer la libération des ions Ca^{2+} et ainsi des vésicules, dans les cellules endocrines, il y a libération des ions Ca^{2+} , par stimulation ou déblocage des ions, ce qui entraîne un courant plus faible que dans une synapse: la libération lente d'une hormone est la conséquence naturelle de cette voie.

Source: www.sciencedirect.com, Cell biology of Ca^{2+} -triggered exocytosis, Zhipin P. Pang and Thomas C. Südhof

viscidose, maladie héréditaire, un élément important d'un canal chlorure faisant partie de la surface cellulaire n'est pas correctement plié et reste bloqué dans le RE. «D'où une question des plus palpitantes: peut-on développer des traitements qui corrigent le mauvais pliage afin que les protéines essentielles des canaux parviennent à leur destination?», s'interroge A. Spang.

Le transport d'informations au niveau des cellules nerveuses

Le recyclage des vésicules de transport a également lieu à un autre endroit de l'organisme, à savoir au niveau des terminaisons nerveuses, les synapses. «La synapse est le principal instrument de communication entre les cellules nerveuses», explique Jürgen Klingauf, de l'institut de physique médicale et de biophysique (Institut für Medizinische Physik und Biophysik) de l'Université de Münster. J. Klingauf s'intéresse à ce que l'on appelle la membrane présynaptique. Il s'agit de l'interlocuteur qui expédie les informations dans le cadre du dialogue des cellules nerveuses. Lorsqu'une cellule nerveuse s'active, elle libère au

niveau de la membrane présynaptique des vésicules remplies de neurotransmetteurs (substances messagères). La fabrication des composantes des vésicules a lieu au sein du corps cellulaire, dans le réticulum endoplasmique. Les vésicules voyagent ensuite dans les ramifications nerveuses afin de fusionner le cas échéant avec la membrane cellulaire et de délivrer le neurotransmetteur dans la fente synaptique.

Recyclage des composantes des vésicules

Pour illustrer à quel point le recyclage des composantes des vésicules est important, il suffit de considérer les cellules nerveuses, lesquelles sont très longues, notamment au niveau de la moelle épinière. Dans un tel cas, le corps cellulaire – et par là même le site de production des vésicules – est éloigné de plus d'un mètre des terminaisons nerveuses qui peuvent par exemple déclencher une contraction musculaire dans le pied. «La synapse ne peut pas attendre des heures que les vésicules effectuent le trajet et arrivent finalement à destination», explique J. Klingauf. C'est pourquoi intervient directement au niveau de la mem-

brane présynaptique un mécanisme de recyclage qui capte et recycle les précieuses protéines des vésicules.

Comme l'explique le biophysicien, la machinerie est conçue pour fonctionner sur de longues périodes. «Lorsque de petites erreurs surviennent régulièrement, les conséquences négatives n'apparaissent peut-être pas dans l'immédiat, mais elles se feront obligatoirement sentir à long terme.» Dans cette perspective, J. Klingauf évoque la protéine alpha-synucléine, également présente dans la présynapse et probablement liée au recyclage des vésicules. Selon de récents travaux de recherche, cette protéine joue un rôle essentiel dans le développement de la maladie de Parkinson. Néanmoins, pour étudier le fonctionnement, mais aussi le dysfonctionnement des processus en jeu, des modèles simples ne suffisent plus. «Si l'on veut comprendre ce qui se passe dans le cerveau humain, il faut pouvoir étudier des modèles mammifères», indique J. Klingauf.

L'expérimentation animale est également nécessaire pour étudier les processus

Des études sur des cultures cellulaires et des modèles animaux sont également essentielles pour la recherche sur les causes de la maladie d'Alzheimer. Lawrence Rajendran, du centre de neurosciences (Zentrum für Neurowissenschaften) de l'Université de Zurich, examine si la maladie d'Alzheimer est fondamentalement due à un trouble des voies de transport cellulaire. Tous les acteurs moléculaires qui participent au processus pathologique sont des protéines membranaires qui sont expédiées à travers la cellule par le biais des vésicules. Si les enzymes concernées sont activées au mauvais endroit de la cellule, cela pourrait entraîner l'accumulation de dépôts protéiques, les plaques amyloïdes, qui sont responsables

de la mort des cellules nerveuses. L'expérimentation chez la souris a montré que l'activité enzymatique déclenchée par erreur peut être bien mieux inhibée lorsqu'une substance thérapeutique est activée de façon ciblée dans les vésicules d'une cellule, car dans ce cas, les chercheurs équipent au préalable la substance d'une étiquette d'adresse adéquate.

Il serait souhaitable de pouvoir comprendre les mécanismes complexes de l'organisme sans expérimentation stressante pour les animaux. Ce n'est malheureusement pas encore le cas aujourd'hui. Le dilemme persistera encore longtemps: pratiquer la recherche fondamentale sans essais sur des animaux signifierait renoncer à tout progrès médical. «L'Écho des souris» veut expliquer pourquoi et, à cette fin, relate des réussites médicales qui n'auraient pas été possibles sans l'expérimentation animale.

IMPRESSUM

Editeurs:



Basel Declaration Society, www.basel-declaration.org

Recherche pour la vie

www.forschung-leben.ch | www.recherche-vie.ch

Auteure: Dr. Ulrike Gebhardt

Rédaction: Astrid Kugler, Directrice