

Les lipides

Selon la vision classique de la biologie cellulaire, les lipides servent de briques à la fabrication des membranes, les protéines étant les maçons et les contremaîtres.

Ce modèle est aujourd'hui revisité grâce notamment aux travaux de l'équipe de Jean Gruenberg, professeur au Département de biochimie. Il en ressort que les lipides jouent eux aussi un rôle dans l'organisation structurale de la cellule

6
Contrairement à l'idée qui prévaut, les lipides ne se contentent pas d'être de vulgaires briques que les protéines utilisent pour fabriquer des membranes cellulaires à leur guise. Dans une étude parue dans la revue *Science* du 23 janvier dernier, l'équipe de Jean Gruenberg, professeur au Département de biochimie, montre qu'au moins une sorte de ces molécules contribue à l'organisation structurale d'un compartiment de la cellule. Sans que l'on sache vraiment comment, ce lipide particulier, appelé LBPA (acide lysobisphosphatidique), est capable de définir lui-même la forme, ou la topologie, que va adopter la membrane dans laquelle il est présent. C'est la première fois que des scientifiques démontrent que ce type de molécules est investi d'une telle mission jusqu'à maintenant réservée aux protéines.

Ville hyperactive

La cellule peut être représentée comme une véritable ville hyperactive dont les bâtiments seraient formés par la multitude d'organelles que sont le noyau, les organes de Golgi, les endosomes, les ribosomes, etc. Il s'agit néanmoins d'une cité à l'ambiance curieuse, puisqu'elle baigne dans un liquide formé essentiellement d'eau (le cytoplasme) et que la communication entre les maisons se fait par le bourgeonnement de vésicules à la surface de leurs murs. Ces «bulles» permettent de transporter des informations, des molécules ou des composés chimiques de toutes sortes, d'une orga-

nelle à l'autre. Elles libèrent leur chargement simplement en fusionnant de nouveau avec la paroi de la maison cible. C'est dans cet urbanisme féérique que l'équipe de Jean Gruenberg a découvert que les maçons ne sont pas toujours ceux que l'on croit. Sans le bouleverser entièrement, leurs observations revisitent en tout cas sensiblement le modèle dit de la «mosaïque fluide» décrit par Jonathan Singer et Garth Nicolson en 1972 et accepté depuis par l'ensemble de la communauté scientifique. Dans le cadre de cette théorie, les lipides ont un rôle passif. Ils servent essentiellement de constituants pour des parois parfaitement hermétiques qui permettent de séparer très efficacement deux milieux aux caractéristiques biochimiques (acidité, salinité...) parfois très différentes. Ces membranes tolèrent néanmoins la présence de protéines spéciales qui les traversent de part en part, véritables courroies de transmission entre l'«extérieur» et l'«intérieur» de la cellule. Ces protéines se meuvent un peu au hasard dans la membrane qui se comporte comme un vaste océan. Les molécules lipidiques, malgré leur alignement proprement militaire, sont en effet très mobiles les unes par rapport aux autres. Parmi la grande diversité de lipides à disposition pour fabriquer ces membranes,

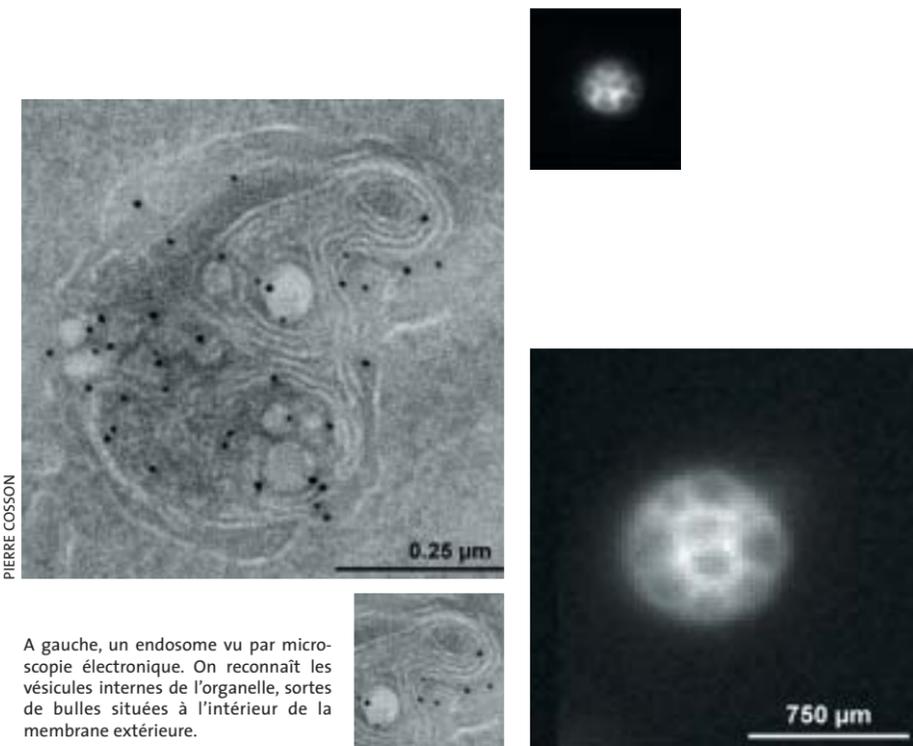
le LBPA a un petit quelque chose de non conventionnel qui a attiré l'attention des chercheurs genevois. Cette molécule n'est en effet présente dans la paroi que d'un seul type d'organelles: l'endosome. Les autres lipides, eux, sont distribués un peu partout. Il faut dire que l'endosome sort lui aussi de l'ordinaire. Cette dernière station de tri des déchets – tout ce dont la cellule veut se débarrasser passe par elle avant d'être transféré aux

Parmi tous les lipides, le LBPA a un petit quelque chose de non conventionnel

lysosomes qui s'occupent de la dégradation proprement dite – possède une architecture particulière: elle est composée de plusieurs vésicules (voir l'image ci-contre).

A ce stade, les chercheurs ont voulu en savoir plus. La première approche, expérience classique en biologie moléculaire, est d'altérer la séquence du LBPA et d'observer ce qui change dans le fonctionnement de l'endosome et de la cellule. Une opération loin d'être triviale. «La recherche sur les lipides en général est extrêmement difficile», explique Jean

sortent de leur léthargie



PIERRE COSSON

A gauche, un endosome vu par microscopie électronique. On reconnaît les vésicules internes de l'organelle, sortes de bulles situées à l'intérieur de la membrane extérieure.

A droite, des structures tridimensionnelles vues par microscopie optique à fluorescence. Pour les obtenir, les chercheurs ont versé dans les éprouvettes les ingrédients composant la membrane des endosomes et ont agité le mélange. La structure multivésiculaire ressemble à celle des endosomes.

Gruenberg. Ce sont des molécules qui ne sont pas solubles dans l'eau; elles ne sont donc pas faciles à manipuler en laboratoire. Par ailleurs, il n'existe pas de gènes pour les lipides puisqu'ils sont synthétisés par des protéines. Il est dès lors très difficile de les altérer comme on veut et d'en étudier les conséquences. En d'autres termes, on connaît peu de chose sur leur mode de fonctionnement (en comparaison de ce que l'on sait sur les protéines), alors que ce sont les composants de toutes les membranes des cellules vivantes.»

Des tests en laboratoire ont néanmoins pu être réalisés. Le résultat s'est traduit par une accumulation anormale de cholestérol dans l'endosome. En fait, par

leur manipulation, les biochimistes ont mimé une maladie génétique humaine, rare, mais connue – celle de Niemann-Pick de type C. Cette dernière est en effet due à un dysfonctionnement de l'endosome, qui ne peut plus assurer le transfert et la dégradation du cholestérol. Cette maladie entraîne la mort de la personne en quelques années.

Pour poursuivre leurs investigations, les scientifiques ont suivi une autre stratégie. Après avoir déterminé la composition de la membrane de l'endosome, ils ont placé les mêmes ingrédients dans des éprouvettes. A des fins de comparaison, le LBPA, qui compose 20% des parois de cette organelle, n'a pas été ajouté

7
dans toutes les solutions. Les chercheurs ont ensuite secoué les mélanges avant d'en analyser le contenu. Résultat: les préparations contenant des LBPA ont vu apparaître spontanément des structures multivésiculaires identiques à celles des endosomes. Dans les autres, les lipides se sont arrangés comme de simples bulles, sans cavités supplémentaires. «Nous avons réussi à reconstituer la topologie particulière des endosomes rien qu'avec des lipides et en nous passant de protéines», souligne Jean Gruenberg. Cela signifie que ces molécules contribuent, elles aussi, à l'organisation de la structure spatiale de certains composants de la cellule. En fait, elles ont une faculté auto-organisatrice.»

La protéine Alix

Quant aux protéines, elles ne sont pas devenues inutiles pour autant. Ce sont encore elles qui sont responsables de la synthèse des LBPA au départ. L'équipe de Jean Gruenberg s'est d'ailleurs rendu compte que l'action du lipide est contrôlée par la protéine Alix. Si cette dernière est absente, les endosomes sont altérés et le taux de LBPA chute dramatiquement. L'implication d'Alix ouvre une perspective inattendue. Cette dernière fait partie des protéines nécessaires à l'endosome et que le virus du sida parvient à détourner de leur fonction normale pour l'aider dans la production de nouvelles particules virales. ■

Anton Vos

www.unige.ch/sciences/biochimie/website/pages/gruenberg.html