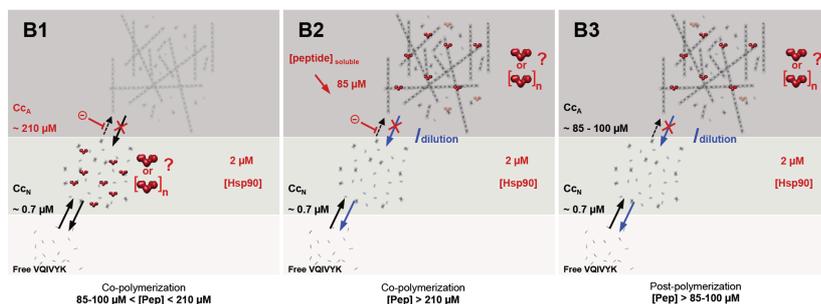


## Thème 5: Les protéines chaperons et les maladies neurodégénératives (Responsable : Cyrille Garnier)

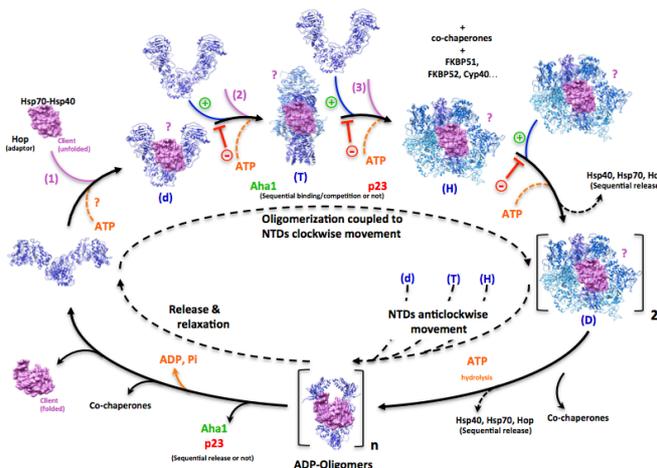
Le but principal de ce travail de recherche est de comprendre la relation structure/fonction des protéines chaperons en tant que protéines cibles de part leurs rôles régulateurs de la structure, l'assemblage/désassemblage des protéines cibles cellulaires. Nous nous focalisons sur le cycle de chaperonnage de la Hsp90 et son interaction avec ses partenaires et co-chaperons régulateurs. Nos travaux récents nous ont permis de mettre en évidence que la Hsp90 était impliquée dans la régulation, *in vitro*, d'auto-assemblages de peptides et de protéines amyloïdes [1]. *Le rôle protecteur de la Hsp90 dans les pathologies amyloïdes serait étroitement lié à son degré d'oligomérisation et en fait une cible de choix pour le développement de nouveaux traitements.*

Les protéines Chaperons jouent des fonctions essentielles la structuration, le ciblage, le transport et les processus de dégradation de la plupart des protéines cellulaires [2]. Parmi les chaperons, la Hsp90 est la protéine cytosolique la plus abondante, elle représente 1-2% de la quantité totale de protéines en condition de croissance normale. Hsp90 est un homodimère, chaque monomère se décompose en trois domaines distincts: (i) le domaine N-terminal de liaison ATP (NTD); (ii) le domaine central (MD) impliqué dans l'hydrolyse de l'ATP et dans la liaison aux protéines clientes; et (iii) le domaine C-terminal (CTD) principalement impliqué dans le processus de dimérisation. Sa liaison aux protéines clientes, la liaison des nucléotides et les protéines co-chaperons lui confèrent des changements conformationnels cruciaux nécessaires au bon fonctionnement du cycle de chaperonnage [3]. En effet, au cours du cycle, le dimère de Hsp90 subit de forts changements de conformation conduisant à son oligomérisation. Les oligomères sont induits par l'augmentation de température ou en présence de cations divalents [4, 5]. Les oligomères présentent une forme typique similaire à un "nid douillet" dans lequel les protéines clientes pourraient être structurées. De nombreuses études soulignent la forte implication des chaperons moléculaires dans la régulation des processus d'agrégation de type amyloïde. Depuis quelques temps, la Hsp90 et ses co-chaperons apparaissent donc comme de nouvelles cibles potentielles pour traiter les maladies amyloïdes [6].

Les protéines chaperons semblent réguler les processus de fibrillation de type amyloïde. L'effet chaperon observé ne dépend pas seulement du modèle de protéine amyloïde étudié, mais dépend également des capacités que possède chaque peptidique/protéine amyloïde à polymériser, ceci est dépendant des concentrations critiques d'assemblage. Ainsi, en fonction de la concentration du peptide par rapport à la concentration critique caractéristique de chaque peptide, les résultats obtenus peuvent être interprétés de manière contradictoire. Il est bien connu que pour la plupart des protéines amyloïdes, ce sont en réalité de petits oligomères solubles plutôt que des fibrilles matures qui semblent être toxiques [7]. Hsp90 séquestrerait ces oligomères solubles empêchant la formation / propagation d'amyloïdes et favoriserait leur dégradation *via* le protéasome. La Hsp90 est impliquée dans l'inhibition des processus amyloïdes et les inhibiteurs de Hsp90 ont montré leur efficacité dans le traitement des maladies neurodégénératives. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer pourquoi les inhibiteurs de Hsp90 sont efficaces dans les maladies amyloïdes. Certaines hypothèses suggèrent un rôle direct des inhibiteurs vis à vis de la Hsp90 tandis que d'autres suggèrent un rôle indirect. Une hypothèse repose sur le fait que les inhibiteurs de la Hsp90 inhiberaient la dimérisation de ses domaines N-terminaux. Les oligomères amyloïdes toxiques seraient alors séquestrés par la Hsp90 ce qui permettrait leur élimination/dégradation *via* le protéasome [6]. Les inhibiteurs augmenteraient donc l'effet séquestrant de la Hsp90. Une fois le système « débordé », la Hsp90 serait alors capable de se lier aux fibrilles amyloïdes, de les stabiliser empêchant leur dissociation et la propagation d'oligomères toxiques.



Interaction de la Hsp90 avec les structures amyloïdes formées par VQIVYK et modulation de l'assemblage/désassemblages des fibres [1].



Modèle de cycle de chaperonnage de la Hsp90 impliquant les espèces oligomériques [Lepvrier, E.; Thomas, D. and Garnier C., Hsp90 quaternary structures and the chaperone cycle: highly flexible dimeric and oligomeric structures and their regulation by co-chaperones, 2017 in press]

- [1] Schirmer, C.; Lepvrier, E.; Duchesne, L.; Decaux, O.; Thomas, D.; Delamarche, C. and Garnier, C. Hsp90 directly interacts, *in vitro*, with amyloid structures and modulates their assembly and disassembly. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1860(11 Pt A), 2598-2609.
- [2] Hartl, F. U. and Hayer-Hartl, M. Molecular chaperones in the cytosol: from nascent chain to folded protein. *Science*, 2002, 295(5561), 1852-1858.
- [3] Li, J. and Buchner, J. Structure, function and regulation of the hsp90 machinery. *Biomed J*, 2013, 36(3), 106-117.
- [4] Bron, P.; Giudice, E.; Rolland, J. P.; Buey, R. M.; Barbier, P.; Diaz, J. F.; Peyrot, V.; Thomas, D. and Garnier, C. Apo-Hsp90 coexists in two open conformational states in solution. *Biol Cell*, 2008, 100(7), 413-425.
- [5] Garnier, C.; Barbier, P.; Devred, F.; Rivas, G. and Peyrot, V. Hydrodynamic properties and quaternary structure of the 90 kDa heat-shock protein: effects of divalent cations. *Biochemistry*, 2002, 41(39), 11770-11778.
- [6] Blair, L. J.; Sabbagh, J. J. and Dickey, C. A. Targeting Hsp90 and its co-chaperones to treat Alzheimer's disease. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(10), 1219-1232.
- [7] Salahuddin, P.; Fatima, M. T.; Abdelhameed, A. S.; Nusrat, S. and Khan, R. H. Structure of amyloid oligomers and their mechanisms of toxicities: Targeting amyloid oligomers using novel therapeutic approaches. *Eur J Med Chem*, 2016, 114, 41-58.