

13 juillet 2005

Information presse

Microscopie à force atomique : Comment les membranes cellulaires se réorganisent en fonction de leur environnement

Environ 25 % des gènes codent pour des protéines membranaires. Mais l'organisation des membranes reste un mystère. Or les membranes entourent toutes les cellules de notre organisme : elles forment une barrière naturelle, mais elles peuvent aussi servir à reconnaître certaines cellules et à diriger une drogue vers elles.

Grâce à la microscopie à force atomique, Simon Scheuring (Inserm), dans une unité CNRS à l'Institut Curie, et James N. Sturgis, professeur à l'Université de la Méditerranée (unité CNRS) ont observé l'organisation d'une membrane de bactérie et ses changements en fonction de facteurs externes. C'est la première fois qu'une membrane est épiée dans son intimité. Ils montrent ainsi que l'organisation des protéines membranaires n'est pas fixe mais peut aussi varier géographiquement et temporellement selon les besoins.

Ces travaux sont publiés dans *Science* du 15 juillet 2005.

L'organisme est constitué d'une multitude d'organites aux fonctions variées. Pour qu'ils trouvent leur place, ils doivent être bien différenciés et surtout isolés. C'est le rôle des membranes. Composées d'une double couche de lipides, elles entourent les cellules et délimitent ainsi leur volume.

Mais les membranes ne sont pas de simples clôtures, elles servent aussi de garde-frontières. Et pour cela elles sont aidées par les protéines membranaires. Ce sont en effet ces dernières qui filtrent le passage entre les deux milieux.

Les membranes assurent également le relais des informations entre l'intérieur et l'extérieur. Elles sont indispensables à la communication entre les cellules et leur environnement. Les messages informatifs venus de l'extérieur (autres cellules, tissus et organes) se fixent au niveau des récepteurs membranaires ce qui active des protéines à l'intérieur de la cellule qui à leur tour en activent d'autres, et ainsi de suite jusqu'à activer une réponse génétique. Une fois interprétés, ces signaux vont permettre aux cellules de déterminer leur position et leur rôle dans l'organisme. Ils sont indispensables à la prolifération, à la différenciation, à la morphologie et à la mobilité des cellules, des fonctions cellulaires essentielles. Au niveau des organes, ces signaux assurent le maintien harmonieux de la taille et de la fonction des tissus.

Près de 70 % des médicaments ciblent d'ailleurs ces protéines membranaires¹.

Observer des supercomplexes protéiques

Ces protéines extrêmement nombreuses ne fonctionnent généralement pas de manière isolée mais en s'associant entre elles pour former des supercomplexes protéiques. L'un des plus connus à ce jour est celui assurant la transformation de l'énergie lumineuse en ATP² chez des bactéries photosynthétiques, comme *Rhodospirillum photometricum* (voir ci-contre). Si les données atomiques des différents constituants de ces membranes sont relativement connues, très peu d'informations en revanche étaient jusqu'alors à la disposition des chercheurs, sur l'organisation de ces complexes, faute d'outils adaptés.

La microscopie à force atomique pour plonger dans l'intimité des cellules

Simon Scheuring et James N. Sturgis ont obtenu des images à haute résolution de membranes biologiques en conditions physiologiques grâce à la **microscopie à force atomique**, une technique développée par des

Une bactérie photosynthétique modèle

La photosynthèse réalise la conversion de l'énergie lumineuse en énergie chimique utilisable par la cellule. Cette opération a lieu au niveau de membranes spécialisées et nécessite plusieurs protéines membranaires : les complexes collecteurs de lumière, les chaînes de transport d'électrons et les ATPases. L'utilisation de bactéries comme modèles d'étude présente de nombreux avantages par rapport aux plantes : obtention rapide de matériel biologique stable et en grande quantité, connaissance des structures atomiques de tous les constituants membranaires, possibilité de contrôler les conditions de croissance. Cette machine photosynthétique fonctionne avec un rendement de 95 %.

¹ En cancérologie, c'est le cas des traitements Herceptin®, Iressa® et Glivec®.

² ATP : molécule transportant l'énergie dans les cellules.

physiciens en 1986 qui permet d'obtenir une image de la surface d'un échantillon à des résolutions atomiques. Son principe consiste à balayer la surface de l'échantillon avec une pointe dont les déplacements sont repérés par un laser. Ces données permettent ensuite de dresser la carte « topographique » de l'échantillon.

La microscopie à force atomique présente l'énorme avantage de pouvoir analyser des échantillons en solution : un atout majeur pour la biologie. Dès 1995, des protéines membranaires ont pu être observées en microscopie à force atomique, à des résolutions latérales de 10 angströms et verticales de 1 angström (un dixième de milliardième de mètre).

Les chercheurs ont ainsi observé le « relief » de multiples protéines membranaires qui travaillent ensemble dans les membranes natives – c'est-à-dire très proches de leur état naturel – et ainsi accéder à leur organisation.

Ils montrent que l'organisation de la membrane des bactéries photosynthétiques changent en fonction de la quantité de lumière disponible. Lorsque l'intensité lumineuse est faible, la proportion de collecteurs de lumière est plus importante. Pour "gérer" l'ensemble de cette lumière "récoltée", les centres réactionnels s'agencent entre-eux de manière à éviter de trop grandes pertes : en effet si une trop grande quantité de lumière est perdue, elle peut entraîner la formation de radicaux nuisant à l'ADN et aux protéines et à terme endommager la bactérie.

Les membranes sont donc totalement réactives à l'environnement et se réorganisent en fonction des besoins. Ces résultats semblent par ailleurs confirmer que les membranes ne sont pas homogènes mais qu'il existe au sein d'une même membrane plusieurs compositions possibles (la localisation et la quantité de lipides et de protéines membranaires varient dans une même membrane). A travers cet exemple, les chercheurs abordent des aspects très généraux de l'organisation des membranes.

Au-delà d'une meilleure compréhension de la photosynthèse chez les bactéries, ces résultats montrent tout l'intérêt de la microscopie à force atomique pour observer des protéines à l'échelle nanométrique (c'est-à-dire à l'échelle du millième de millimètre) dans des membranes natives. Simon Scheuring nous plonge dans l'intimité des complexes de protéines en les observant *in situ* et dans des conditions physiologiques naturelles.

C'est grâce à la combinaison de technique d'imagerie à haute résolution telle que la microscopie à force atomique, la microscopie optique et la microscopie électronique que les cellules livreront progressivement leurs secrets.

Références

« Chromatic Adaptation of Photosynthetic Membranes »

S. Scheuring¹, J. N. Sturgis²

¹ Institut Curie, Unité physico-chimie Curie (CNRS – Institut Curie), Paris. ² Laboratoire d'ingénierie des systèmes macromoléculaires CNRS, Marseille.

Science, vol. 309, n° 5733, 15 juillet 2005

Contacts presse :

Institut Curie	Catherine Goupillon/Céline Giustranti	Tél. 01 44 32 40 63/64	Fax 01 44 32 41 67	service.presse@curie.fr
CNRS	Martine Hasler	Tél. 01 44 96 46 35		martine.hasler@cnrs-dir.fr
Inserm	Séverine Ciancia	Tél. 01 44 23 60 86		presse@tolbiac.inserm.fr