

RÉGÉNÉRATION NEURONALE

La protéine ribosomale surprise

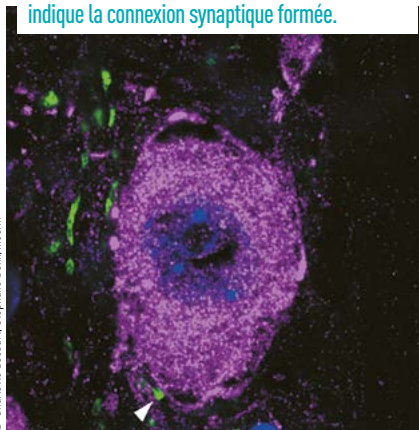
À Grenoble, des chercheurs Inserm viennent de démontrer que la régénération du prolongement des neurones dans le système nerveux central dépend de la modification chimique d'une molécule impliquée dans la synthèse des protéines.

Comment régénérer les neurones du système nerveux central après une lésion traumatique de la moelle épinière ? C'est tout l'objet des travaux menés chez la souris par l'équipe de **Stéphane Belin**, à l'Institut des neurosciences de Grenoble, spécialiste du système nerveux central, qui contient le cerveau, le cervelet, le tronc cérébral et la moelle épinière. « La moelle épinière est le lieu de passage des axones, ces prolongements des neurones qui partent du cerveau pour relayer des informations dans les membres ou les organes, explique le chercheur Inserm. Lorsque celle-ci est lésée, ces prolongements sont sectionnés et ne peuvent plus envoyer d'informations à leurs cibles – une perte de transmission qu'on retrouve aussi dans les maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer ou le glaucome. Notre but est, à terme, de reconstruire ce circuit lorsqu'il est endommagé, quelle qu'en soit la cause. »

Une des stratégies existantes consiste à faire « repousser » les neurones endommagés, ce qui nécessite de bien connaître les molécules impliquées dans ce processus et leurs interactions. Lors d'une étude portée par **Charlotte Decourt**, doctorante au sein de l'équipe, les chercheurs grenoblois ont mis en évidence le rôle essentiel d'une protéine ribosomale, la RPS6. Ils ont démontré que sa phosphorylation – c'est-à-dire sa modification chimique par ajout d'un groupe phosphate – était essentielle pour que les neurones régénèrent leurs axones. « Jusque-

là nous pensions que les ribosomes étaient des structures "neutres", qui se contentaient de synthétiser les protéines de nos cellules en traduisant des ARN messagers. Nous considérons la phosphorylation de RPS6 comme un simple "marqueur" de la régénération : si on l'observait, on savait qu'il y avait régénération, mais on ne lui prêtait aucun rôle actif dans ce processus. Or nos résultats montrent que RPS6 doit être phosphorylée pour qu'il y ait régénération – et sans phosphorylation, pas de régénération », s'enthousiasme Stéphane Belin. Autre résultat novateur, dans les ganglions de la racine dorsale, des structures qui renferment le corps cellulaire de neurones périphériques et s'égrènent le long de la moelle épinière, cette phosphorylation est

📍 Co-localisation entre un marqueur synaptique (molécule qui permet de détecter la synapse du neurone) en vert et un motoneurone (impliqué dans la motricité) en magenta. La flèche blanche indique la connexion synaptique formée.



© Charlotte Decourt, Stéphane Belin/Inserm



↑ Neurones en culture

© Ludovic Collin

contrôlée par une enzyme, la kinase RSK2 – alors qu'un processus différent intervient dans d'autres parties de l'organisme. « Les mécanismes qui conduisent à cette modification clé de RPS6 sont très "zones dépendants" : ainsi, ce qui fonctionne au niveau de certains neurones ne fonctionnera pas forcément partout », analyse le scientifique. Forte de ces résultats, la protéine ribosomale S6 phosphorylée (p-RPS6) pourrait être utilisée en tant que médicament pour régénérer les neurones lésés après un traumatisme de la moelle épinière ? « Non, prévient Stéphane Belin. Le recours à cette molécule pourrait comporter davantage de risques que de bénéfices. Nous devons encore étudier comment p-RPS6 agit dans la cellule et sur la traduction des différents ARN messagers. Cependant, ce travail est un premier pas pour identifier l'ensemble des molécules qui interviennent successivement dans la régénération neuronale. » La prochaine étape, déjà en cours dans le laboratoire grenoblois, est de remonter molécule par molécule tout au bout de cette chaîne, pour identifier les protéines qui seraient à même de déclencher directement la régénération, et constitueraient ainsi d'excellents candidats médicaments.

Alice Bomboy

🔴 **Ribosome.** Structure cellulaire qui décode l'ADN et participe à la synthèse des protéines

🔴 **ARN messager.** Molécule issue de la transcription d'un gène et qui permet la synthèse d'une protéine

Stéphane Belin, Charlotte Decourt : unité 1216 Inserm/Université Grenoble-Alpes, Grenoble Institut des neurosciences, équipe Régulation traductionnelle en conditions normales et pathologiques

📄 C. Decourt et al. *PLoS Biol.*, 17 avril 2023 ; doi : 10.1371/journal.pbio.3002044