

**Question n°1 :** Précisez le mécanisme d'altération d'une protéine qui est commun à la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Indiquer les étapes successives conduisant à la destruction des neurones.

Le mécanisme commun de toutes les maladies neuro-dégénératives grave est une accumulation d'une protéine spécifique de la maladie (ou de 2 pour la maladie d'Alzheimer) : ces protéines s'agrègent de manière anormale et sont visibles en histologie et en anapathologie.

Mécanismes provoquant l'accumulation de ces protéines :

- mauvais repliement de la protéine: interactions hydrophobes à l'intérieur de la protéine lors de la traduction, régions spécifiques interagissant avec des protéines chaperonnes qui ajustent et stabilisent la structure 3D, mise en place de ponts disulfures aléatoires et spécifiques. Pour qu'il y ait agrégation, il faut qu'il y ait une extériorisation de régions hydrophobes comme les feuilletés bêta.
- défaut de dégradation de la protéine.
- défauts de transport des protéines : certaines régions vont voir une augmentation de la concentration en protéines.
- production anormale et augmentation de la concentration partout.

Dans tous les cas, ces agrégats entraînent des réactions secondaires variables :

- inflammation
- stress oxydatif

et entraînent un déclenchement de l'apoptose dans les cellules(neurones) touchées par ces agrégats. **Et ainsi, on obtient une destruction des neurones.**

**Question n°2 :** Préciser, pour chacune des ces deux pathologies :

Quelle est la protéine altérée ?

Quelle est la région du cerveau où les altérations biochimiques sont observées ?

Quel est le neuromédiateur dont la sécrétion est altérée ?

Maladie d'Alzheimer

2 types d'agrégats :

- plaques amyloïdes EC : peptide bêta amyloïde
- agrégation de tau : **filaments de Tau hyperphosphorylés**

- ⌚ Les plaques amyloïdes correspondent à l'accumulation extracellulaire d'un **peptide** appelé «  $\beta$ -amyloïde ». Cette protéine est une forme clivée anormale d'une **glycoprotéine** membranaire appelée « protéine précurseur de la protéine  $\beta$ -amyloïde » (ou APP pour *Amyloid Protein Precursor*). C'est une **enzyme**, la  $\beta$ -secretase, qui provoque, pour des raisons encore mal comprises, le clivage anormal de la protéine APP. En temps normal cette protéine de la membrane des neurones est clivée par des secretases ( **$\alpha$ -secretase lors de la première étape**) en peptide p. 3 non toxique. Le peptide  $\beta$ -amyloïde est un peptide insoluble qui ne peut être dégradé efficacement par les cellules environnantes. Il s'accumule dans le milieu extracellulaire, formant des **plaques séniles** qui compriment les neurones. Le peptide  $\beta$ -amyloïde est donc une protéine **neurotoxique**. Les plaques amyloïdes sont principalement localisées dans le **néocortex** et l'**hippocampe**
- ⌚ Normalement, des protéines Tau se détachent périodiquement des microtubules, mais sont remplacées et rapidement dégradées chez le sujet sain. La maladie d'Alzheimer

est caractérisée par des protéines Tau, **hyperphosphorylés sur les sites normaux et anormaux**, se détachant des microtubules et restant dans le milieu intracellulaire. Elles ne sont pas toutes dégradées et vont donc **s'accumuler et s'agréger**. C'est cela qui va former les neurofibrilles. Trop de neurofibrilles bloquent le fonctionnement du neurone car elles ne permettent pas le transport axonal nécessaire à son activité. **Il y a également un dysfonctionnement mitochondrial**. Les neurofibrilles compriment le neurone et provoquent une mort neuronale par apoptose et entraîne une **atrophie** des régions affectées, incluant le **lobe temporal, pariétal** et une partie du **cortex frontal** et du **gyrus cingulaire**.

- ⌚ La **maladie** d'Alzheimer modifie les systèmes neurotransmetteurs. Les systèmes cholinergiques, monoaminergiques et peptidergiques sont affectés. (altération de l'acétylcholine, de la noradrénaline, de la sérotonine...)

### Maladie de Parkinson – pas trouvé dans le cours? PAS FAIT EN COURS

La maladie de Parkinson est caractérisée par une perte préférentielle des neurones producteurs de dopamine, par une molécule qui transmet et module l'information nerveuse, et par la présence de corps de Lewy, des agrégats de protéines à l'intérieur des neurones

Le dérèglement du **système dopaminergique** est une caractéristique importante de cette maladie. Il existe dans certaines structures du cerveau un déficit de **dopamine**. Les altérations cérébrales ne se limitent pas seulement à la sphère **dopaminergique** et de nombreux systèmes de neurotransmetteurs (**sérotoninergiques, cholinergiques, glutamatergiques, adénoenergiques** ou encore **adrénergiques**) sont également atteints.

Elle est la conséquence de la perte de neurones du **locus niger** (ou « substance noire ») et d'une atteinte des faisceaux nigro-striés.