

La molécule et les maladies : protéines infectieuses

Ronald Melki est chercheur au Laboratoire d'Enzymologie et Biochimie Structurale (LEBS) du CNRS. Il étudie en particulier les protéines infectieuses responsables de maladies dégénératives.

1 Le rôle des protéines dans des maladies neurodégénératives

1.1. Mise en évidence d'agrégats de protéines

Au moment de la synthèse chimique de sa chaîne polypeptidique, une protéine construit sa structure géométrique en passant par une série d'intermédiaires de repliement correspondant à différentes conformations de sa chaîne polypeptidique¹. Certains de ces intermédiaires peuvent s'assembler pour former des fibres

ou agrégats. La **Figure 1** en fournit des exemples visualisés au microscope électronique. Ces agrégats sont la signature moléculaire de nombreuses maladies neurodégénératives comme celles d'Alzheimer, de Parkinson, de Creutzfeldt-Jakob ou encore de Huntington.

Comme la probabilité de repliement fautif, d'agrégation de polypeptides néosynthétisés, de dépliage de polypeptides natifs ou d'élimination incorrecte de protéines destinées à être dégradées augmente avec le temps, les maladies conformationnelles² sont associées au vieillissement (**Figure 2**).

1. Au sujet de la structure des protéines, voir l'ouvrage *La chimie et la santé, au service de l'homme*, chapitre de D. Mansuy, coordonné par M.-T. Dinh-Audouin, R.A. Jacquesy, D. Olivier et P. Rigny, EDP Sciences, 2010.

2. Maladie conformationnelle : maladie résultant d'un défaut de structure de protéines.

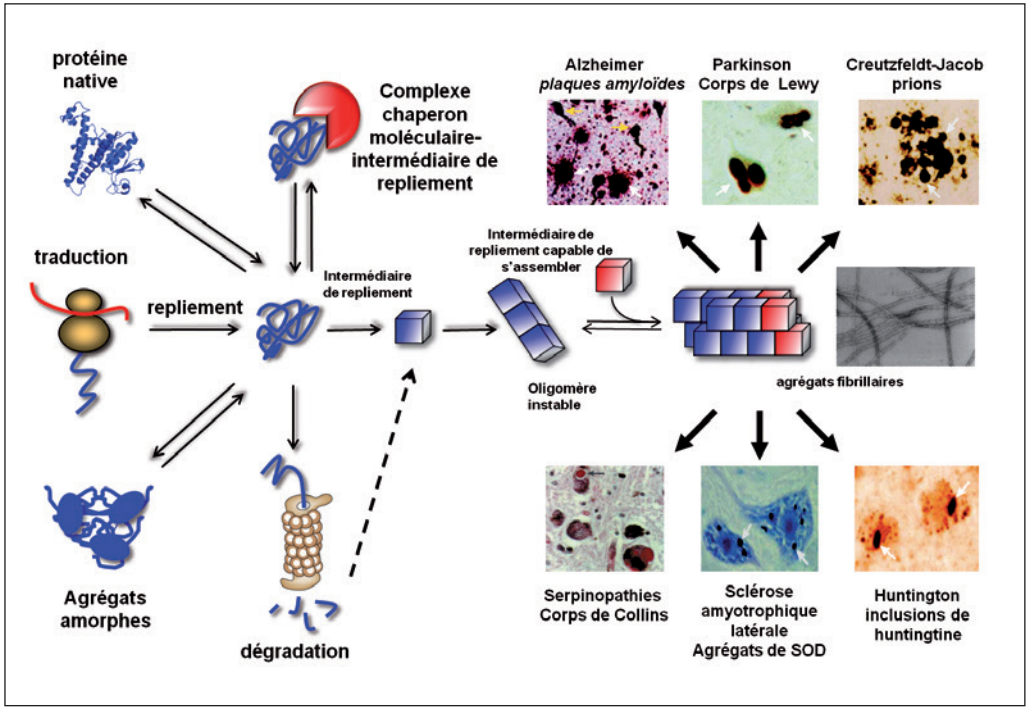


Figure 1
Mécanisme d'agrégation des protéines et images d'agrégats de différentes protéines observées au microscope électronique et optique.
 Source : adaptée de Dobson C.M. (2003). *Nature* ; Soto C. (2008). *Arch. Neurol.* ; Brundin P., Melki R., Kopito R. (2010). *Nat. Rev. Cell. Mol. Biol.*, **11** : 301-307.

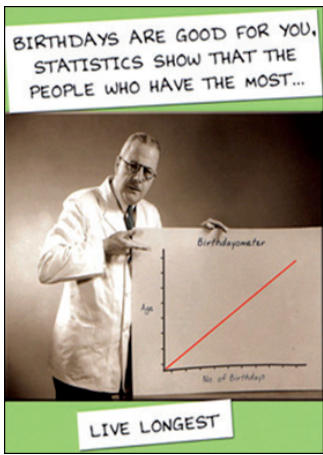


Figure 2
 « Les anniversaires sont bons pour vous, les statistiques montrent que les gens qui en ont le plus... vivent le plus longtemps ».

La **Figure 3** illustre ce phénomène : plus le temps passe et plus il entraîne l'accumulation pathogène de différentes protéines dans le cerveau (voir aussi le **Chapitre de Y. Agid** dans *Chimie et cerveau*, EDP Sciences 2015). C'est le peptide amyloïde ou la « protéine τ » dans les maladies d'Alzheimer, l' α -synucléine dans la maladie de Parkinson, ou encore la huntingtine, dans la maladie de Huntington.

1.2. Le cas de la maladie de Parkinson

Dans ce chapitre, nous aborderons la maladie de Parkinson (**Figure 4**). C'est la deuxième maladie neurodégénérative par

le nombre de cas ; elle affecte 1 % des personnes âgées de 65 à 70 ans, 4 à 5 % des personnes qui ont atteint 85 ans, et on peut calculer que si l'on vivait jusqu'à 120-150 ans, on développerait tous la maladie de Parkinson ! Dans 95 % des cas, on ne connaît pas avec certitude la raison de son occurrence ; elle est génétique (il y a des mutations dans le gène codant pour l' α -synucléine) dans 5 % des cas.

Les symptômes apparaissent une fois que les neurones dopaminergiques³ (qui sont

3. Neuron dopaminergique : neurone qui synthétise et utilise la dopamine comme neurotransmetteur.

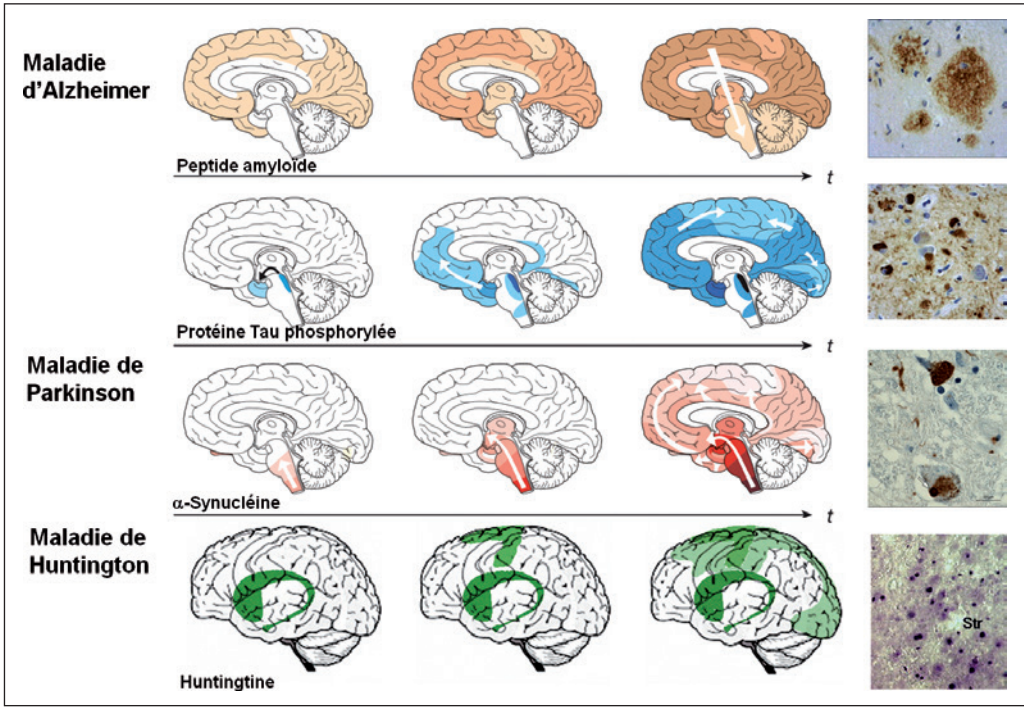


Figure 3

Maladies neurodégénératives et agrégation de protéines. Évolution de l'accumulation des agrégats de protéines dans le cerveau à trois stades de vieillissement pour différentes maladies neurodégénératives.

Source : adaptée de Brundin P., Melki R., Kopito R. (2010). *Nat. Rev. Cell. Mol. Biol.*, **11** : 301-307 et de Jucker M., Walker L.C. (2013), *Nature*, **501** : 45-51.

localisés dans la substance noire du cerveau) sont morts ou ont perdu leurs connexions. Les neurones survivants comportent des inclusions filamenteuses, agrégats que l'on appelle corps (ou neurites) de Lewy (Figures 5 et 6), dont le composant majeur est l' α -synucléine, une protéine intrinsèquement dépliée dont on ne connaît pas la structure *in vivo*.

1.3. Mécanisme d'agrégation et développement des protéines infectieuses

Pour les recherches sur les mécanismes d'agrégation de la protéine α -synucléine,

on construit des modèles permettant des estimations quantitatives. Celui qui est schématisé sur la Figure 7 envisage une configuration (intermédiaires de repliement) d'agrégats. L'intermédiaire représenté peut interagir soit latéralement soit longitudinalement avec une molécule dans la même configuration. Ils peuvent former des assemblages très stables thermodynamiquement et croître par addition de nouveaux intermédiaires de repliement aux extrémités. Les fibres peuvent aussi se casser faisant apparaître de nouvelles extrémités, germes de nouvelles croissances.



Figure 4

Le médecin James Parkinson (1755-1824) décrit avec précision, pour la première fois, en 1817, une affection qu'il appelait paralysie agitante (paralysie agitante), nommée plus tard maladie de Parkinson par le neurologue français Jean-Martin Charcot.



Figure 5

Friedrich Heinrich Lewy (1885-1950), médecin allemand neuroanatomiste et psychiatre, découvre en 1912 les corps de Lewy, ces inclusions cellulaires de substance protéique observées dans certaines pathologies du système nerveux.

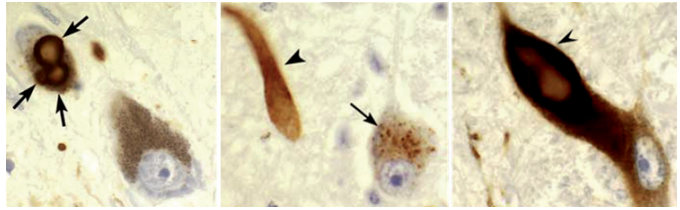


Figure 6

Observations de corps de Lewy.

Source : image adaptée de Braak, Ghebremedhin et coll. (2004).

Figure 7

Mécanismes d'élongation, fragmentation et amplification des agrégats de protéines.

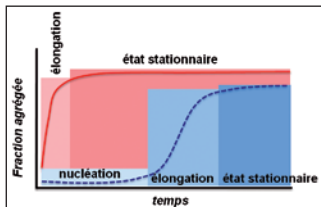
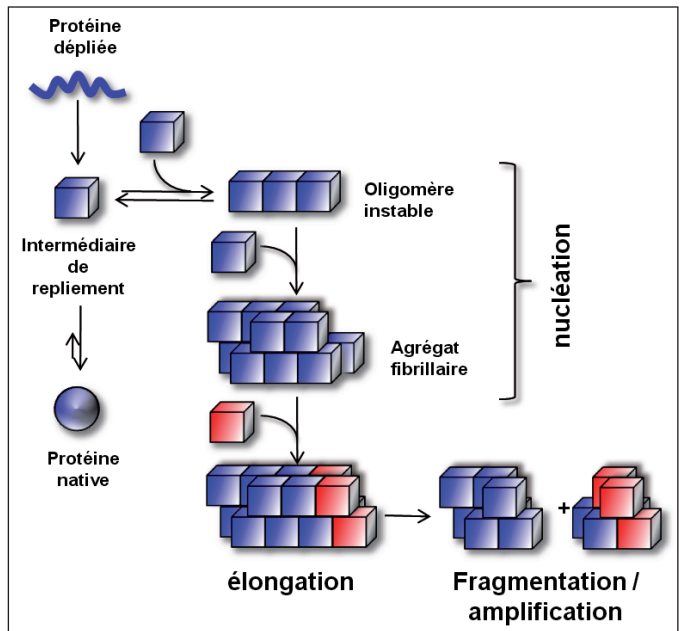


Figure 8

Évolution de l'agrégation des protéines au cours du temps. En bleu l'agrégation d'une protéine pure, en rouge la croissance de l'agrégation lorsque les agrégats sont mis en présence d'une protéine soluble.

Ces mécanismes peuvent être observés en tube à essais. Après mise en solution et purification de la protéine, on observe une phase de nucléation (Figure 8) qui correspond à la formation des agrégats. Ceux-ci s'allongent ensuite en incorporant la protéine ; *in fine*, toute la protéine est assemblée : on atteint un état stationnaire.

Les images prises au microscope électronique confir-

ment bien ces mécanismes (Figure 9). Au temps initial, on a de petits oligomères⁴ ; plus tard, on commence à voir apparaître des fibres, et encore plus tard, à l'état stationnaire, celles-ci utilisent toute la matière. Si on rajoute ces fibres dans une solution de protéines soluble, elles incorporent très rapide-

4. Oligomère : molécule composée d'un petit nombre de motifs de répétition appelés monomères.

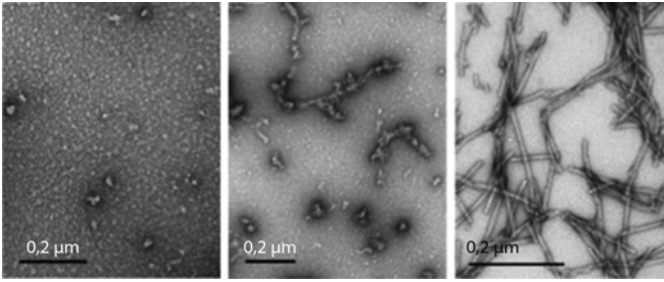


Figure 9

Agrégation de la protéine α -synucléine en fibres. Les objets en solution ont été observés au microscope électronique au temps initial (gauche), 10 heures plus tard (milieu) et 24 heures plus tard (droite).

ment la protéine soluble, et les agrégats s'allongent.

La prolifération d'agrégats protéiques semble être impliquée dans l'étiologie de la maladie de Parkinson, comme l'indiquent deux publications parues dans la revue *Nature Medicine* (Figure 10). Ces travaux rapportaient un traitement expérimental de la maladie de Parkinson effectué entre

les années 1970 et 1990. On a injecté dans le cerveau de certains patients des cellules fœtales pour compenser la mort des cellules dopaminergiques. À la mort des individus, on a examiné le greffon et constaté qu'il était envahi par des corps de Lewy. Tout s'était passé comme si des agrégats venant du cerveau vieux envahissaient une région toute jeune du cerveau.

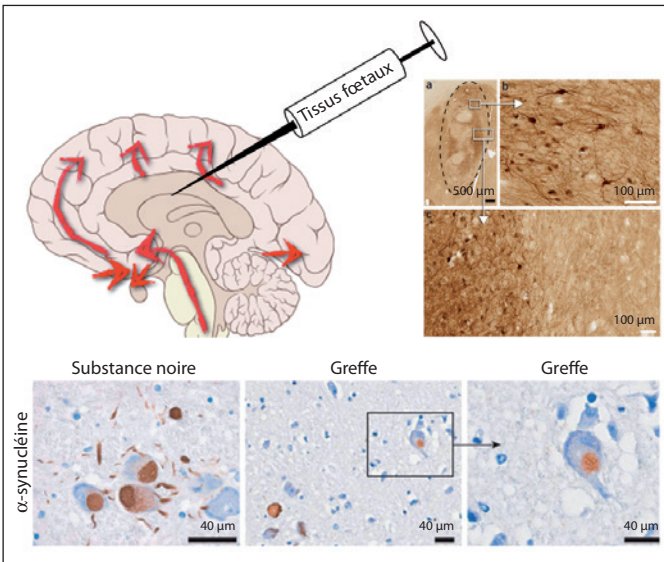


Figure 10

Invasion des greffons de cellules fœtales par des corps de Lewy dans le cerveau de personnes atteintes par la maladie de Parkinson. Les corps de Lewy, riches en α -synucléine, qui est associée à la maladie de Parkinson, se propagent de régions affectées du cerveau vers des régions saines.

2 Apparition et développement des protéines infectieuses dans le cas de la maladie de Parkinson

2.1. Le passage intercellulaire des agrégats d' α -synucléine

L'observation de la migration des agrégats appelle de nombreuses questions :

- les agrégats préformés sont-ils capables de se lier aux cellules ? D'y pénétrer ?
- une fois à l'intérieur de la cellule, peuvent-ils recruter la protéine endogène⁵ ?
- peuvent-ils ensuite se propager d'une cellule à une autre ?

Des expériences réalisées dans des tubes à essais et sur des cultures cellulaires ont apporté une première conclusion, celle que des fibres d' α -synucléine peuvent se lier aux neurones, y pénétrer, recruter la protéine endogène et se propager de cellule à cellule (**Figure 11**). Une autre série

d'expériences a montré que les agrégats se déplacent le long de l'axone, et ceci aussi bien dans un sens que dans l'autre (transport rétrograde ou antérograde) (**Figure 11**). Cette mobilité fournit le mécanisme de leur fixation aux neurones.

On peut visualiser en direct le trafic des agrégats grâce à l'imagerie vidéo (**Encart « Des techniques d'imagerie pour visualiser la mobilité des agrégats »**). Elles bougent dans tous les sens, s'arrêtent, repartent, et ainsi de suite. Cela est certainement représentatif de ce qui se passe dans la maladie : les agrégats se forment dans certaines régions, en particulier le bulbe olfactif dans la maladie de Parkinson et le tronc cérébral (**Figure 16**), puis ils se propagent au reste du cerveau. Ces expériences corroborent des observations antérieures faites en anatomopathologie⁶.

5. Endogène : qui provient de l'intérieur de la cellule.

6. Anatomopathologie : analyse des tissus cellulaires réalisée dans un but de diagnostic.

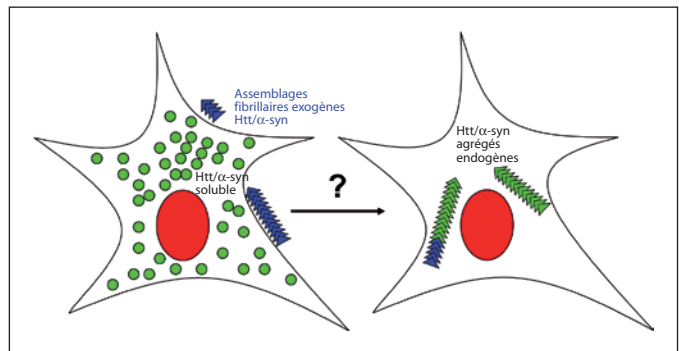


Figure 11

Passage d'un neurone sain à un neurone présentant une agrégation endogène d' α -synucléine et de huntingtine.

DES TECHNIQUES D'IMAGERIE POUR VISUALISER LA MOBILITÉ DES AGRÉGATS

La **Figure 12** montre le schéma d'une chambre de culture qui permet l'observation séparée du corps cellulaire d'un côté et des axones de l'autre. La coloration des agrégats en vert est obtenue par marquage fluorescent. Cette technique de visualisation permet de suivre une particule dans l'axone (**Figure 13**).

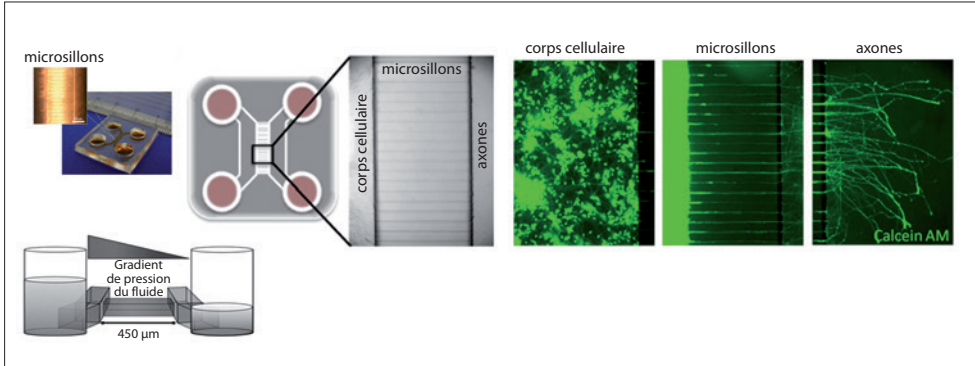


Figure 12

Schémas de chambre de culture utilisée pour la culture de neurones.

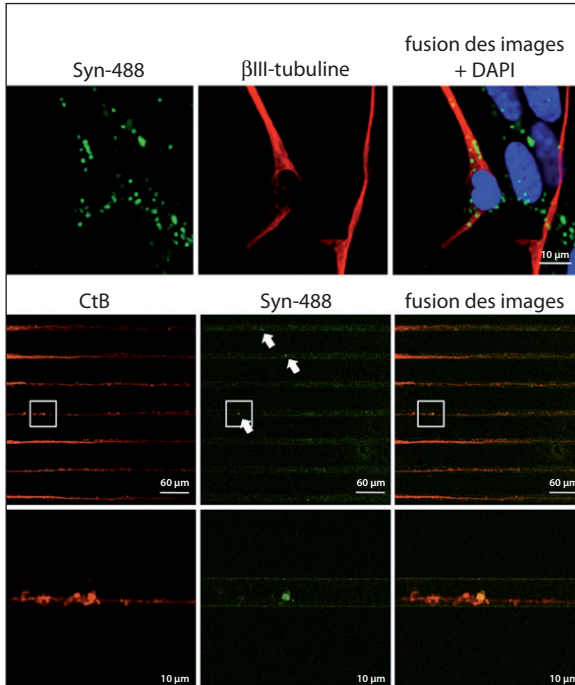


Figure 13

Visualisation par fluorescence des agrégats de protéines dans les axones.

La tubuline, une protéine très riche dans les axones, est colorée en rouge à l'aide d'un anticorps (images du haut) ; DAPI est un colorant des noyaux qui apparaît ici en bleu ; la CtB (cholera toxin B) colore les membranes en rouge ; les agrégats d' α -synucléine sont marqués avec un fluorophore vert.

Source : Freundt et coll., (2012). *Annals of Neurology*, **72** : 517-524.

Les observations résumées sur la **Figure 14** mettent en évidence le fait que les particules peuvent se déplacer soit dans un sens (rétrograde) soit dans l'autre (antérograde) le long de l'axone. Parfois le mouvement est saltatoire avec des sauts (la particule bouge, s'arrête, bouge, s'arrête, etc.). On a pu montrer que ce transport était actif – ces agrégats utilisent des moteurs moléculaires* situés dans les axones pour être transportés du corps cellulaire vers l'extrémité de la cellule ou inversement (**Figure 15**).

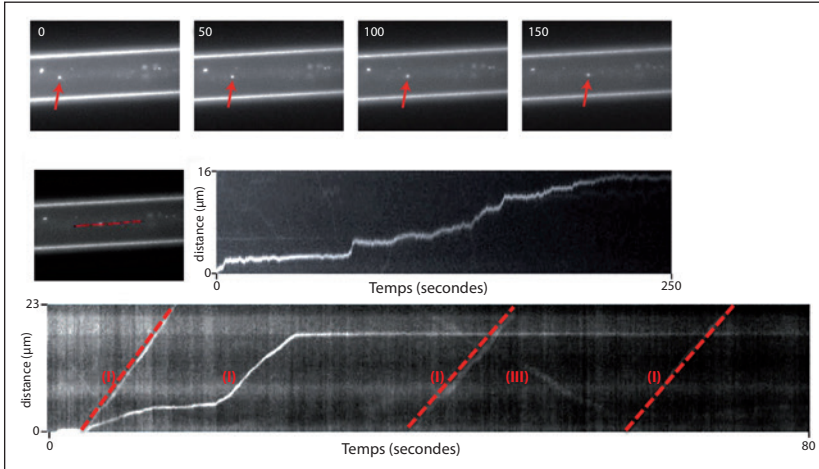


Figure 14

Déplacement des fibres d' α -synucléine dans les axones de neurones primaires.

Source : Freundt et coll. (2012). *Annals of Neurology*, **72** : 517-524.

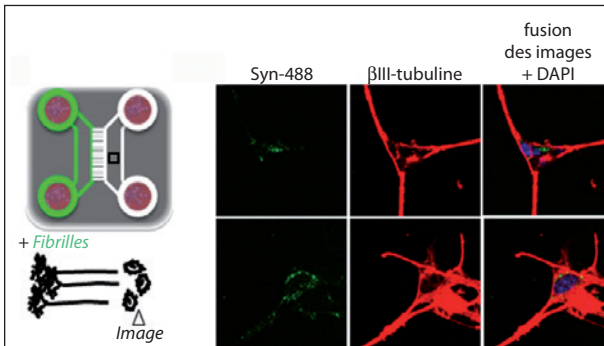


Figure 15

Transport des agrégats entre neurones en chambre de culture.

À la suite de leur transport antérograde, les fibres d' α -syn sont exportées et internalisées par des neurones secondaires au bout de quatre jours.

Source : Freundt et coll. (2012).
Annals of Neurology, **72** : 517-524.

*Moteur moléculaire : objet à l'échelle moléculaire capable de produire un mouvement dirigé.

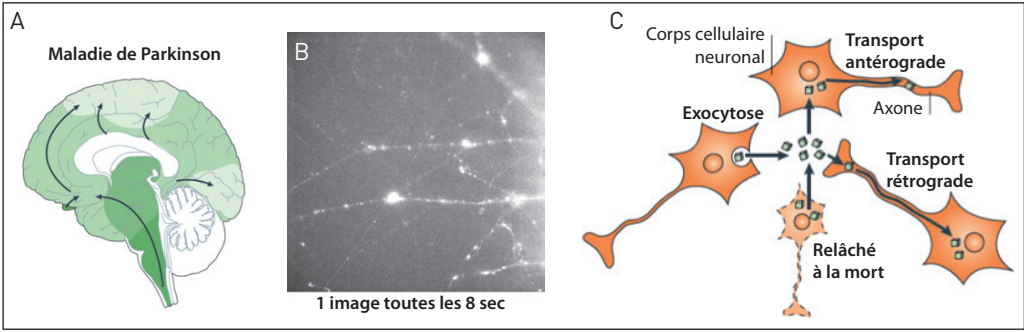


Figure 16

Maladie de Parkinson et agrégats d' α -synucléine. A) Développement de la maladie de Parkinson par transmission des agrégats d' α -synucléine (B : observation vidéo des agrégats d' α -synucléine) ; C) les assemblages fibrillaires de l' α -synucléine se lient et pénètrent dans les neurones puis y sont transportés activement. Ils se propagent par la suite à des neurones secondaires. Cela suggère que les fibres d' α -synucléine se propagent entre cellules dans le cerveau à la manière des prions. Cela rend compte du profil d'accumulation d' α -synucléine et neurodégénérescence décrits par Braak.

Source : Brundin P., Melki R., Kopito R. [2010]. *Nat. Rev. Cell. Mol. Biol.*, **11** : 301-307.

2.2. Différentes souches infectieuses pour une même protéine

Nous l'avons vu plus haut, une protéine, avant d'atteindre son état natif, peuple un intermédiaire de repliement. En fait, ce n'est pas un mais de multiples intermédiaires. Chacun de ces intermédiaires de repliement va interagir avec les protéines présentes dans le milieu en fonction de sa propre structure. C'est en ce sens qu'on pourra dire que « la même protéine » peut conduire

à plusieurs agents infectieux. Comprendre cette propriété est tout à fait important, car cela peut livrer la description du mécanisme par lequel se développent certaines maladies, comme la maladie de Parkinson, qui sont dues à l'agrégation de l' α -synucléine.

Cette situation est schématisée sur la **Figure 17** au moyen de deux types de polymères originels, représentés de façon symbolique par les assemblages de sphères ou de cylindres.

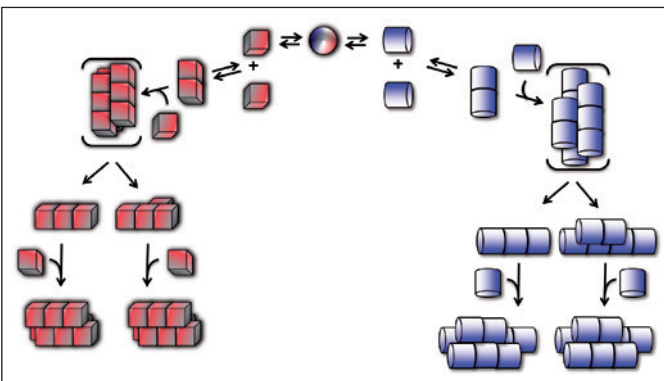


Figure 17

Agrégation de deux intermédiaires de repliement protéiques

(symbolisés par des cubes et des cylindres) d'une même protéine. Les protéines infectieuses peuplent de multiples intermédiaires de repliement qui sont à l'origine de « souches » de prions distincts.

Adapté de : Bousset L., Melki R. [2009]. *Biofutur*, **302** : 31-34 ; Brundin P., Melki R., Kopito R. [2010]. *Nat. Rev. Cell. Mol. Biol.*, **11** : 301-307.

Une étude de ces propriétés a été effectuée sur la protéine α -synucléine. Deux types de conditions de polymérisation ont été considérés, et les produits résultants ont été comparés. Les différences apparaissent sur des clichés de microscopie électronique (*Figure 18A*) ; elles sont également claires sur les résultats de la protéolyse ménagée⁷ (*Figure 18B*) (l'une des formes est dégradée plus rapidement par la protéase) ou sur les comportements vis-à-vis d'anticorps spécifiques (*Figure 18C*) (un anticorps reconnaît l'une des formes mais pas l'autre parce qu'elles ont des surfaces différentes).

Des techniques physico-chimiques ont également été

utilisées dans ces études. La diffraction des rayons X⁸ donne effectivement des images très différentes pour les deux types de fibres (*Figure 19A*). La RMN⁹ du solide, d'un autre côté (*Figure 19B*), montre que ces deux fibres ont des contenus en structure secondaire différents, et les flèches ici représentent des brins β ¹⁰.

Fonctionnellement aussi ces fibres sont différentes : elles se lient de manière différente aux cellules, elles perméabilisent les cellules de différentes façons (ici on a regardé

8. L'étude de la diffraction des rayons X lors du passage à travers la matière renseigne sur l'état d'organisation des atomes à l'échelle moléculaire de la matière en question.

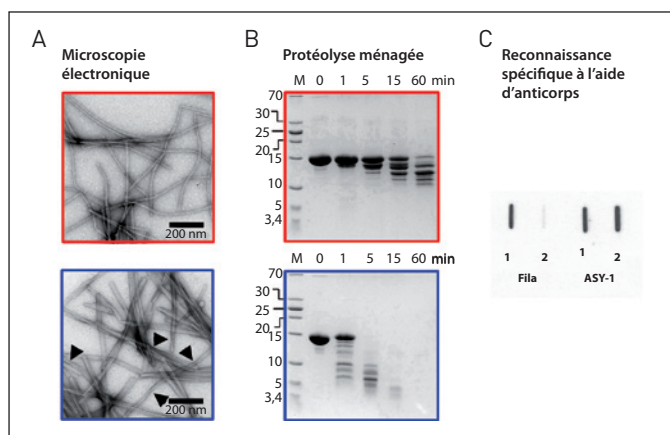
9. La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) permet d'analyser la structure d'un matériau à l'échelle moléculaire en observant sa réponse lorsqu'il est plongé dans un champ magnétique intense.

10. Au sujet des structures des protéines, voir *La chimie et la santé, au service de l'homme*, chapitre de D. Mansuy, coordonné par M.-T. Dinh-Audouin, R.A. Jacquesy, D. Olivier et P. Rigny, EDP Sciences, 2010.

Figure 18

Une même protéine qui donne deux types d'agrégats. A) Deux types de fibres différentes résultant de l'agrégation de l' α -synucléine vues au microscope électronique ; B) protéolyse ménagée de deux types de fibres différentes résultant de l'agrégation de l' α -synucléine ; C) reconnaissance spécifique de deux types de fibres différentes résultant de l'agrégation de l' α -synucléine.

Source : Bousset et coll. [2013].
Nat. Comms, **4** : 2575.



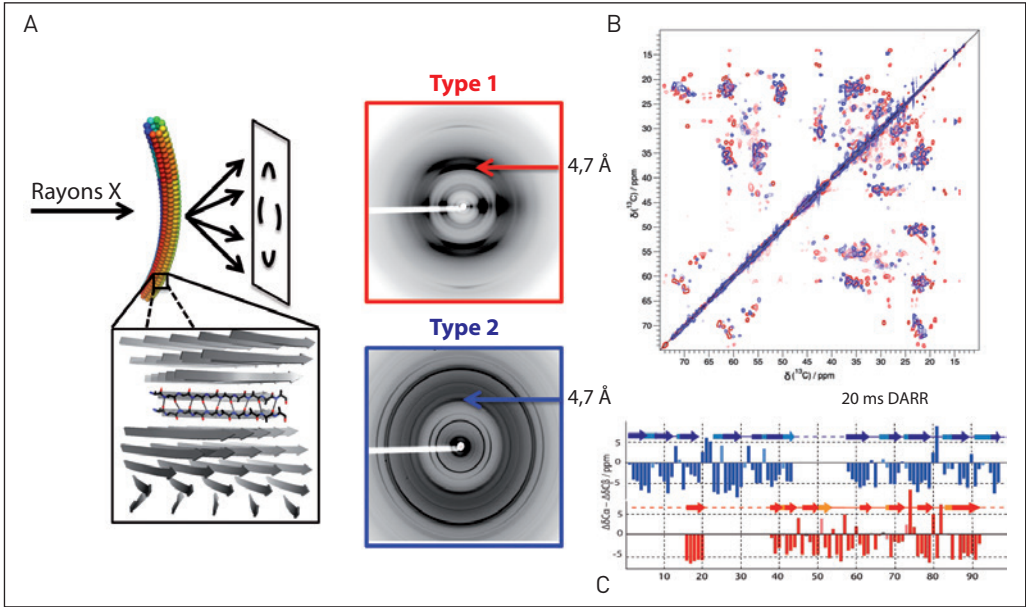


Figure 19

Mise en évidence des agrégats de protéines par diffraction X. A) Diffraction des rayons X par deux types d'agrégats de l' α -synucléine. L'arc à 4,7 Å est dû à la distance physique entre deux brins β ; B) spectre de RMN du solide : chaque acide aminé de la protéine génère un point ; C) à partir de ces points on établit la structure de la protéine, les flèches représentent la distribution des brins β dans deux types de fibres.

Sources : Gath et coll. (2012). *Biomol NMR Assign.*, **6** : 51-55 ; Gath et coll. (2014). *Biomol NMR Assign.*, **8** : 395-404 ; Bousset et coll. (2013). *Nat. Comms*, **4** : 2575.

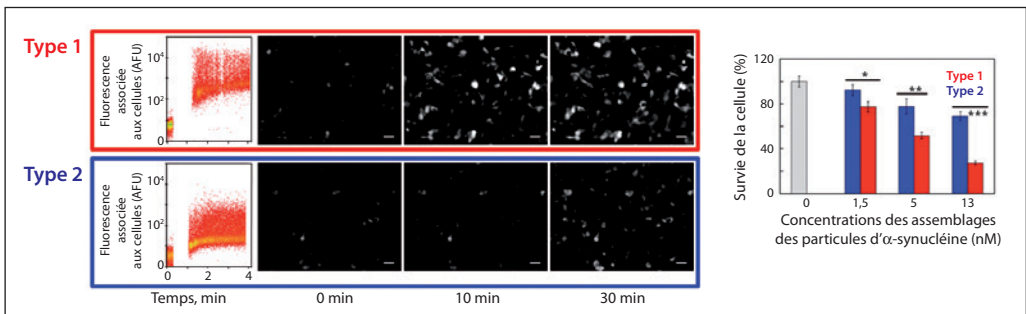


Figure 20

Évolution au cours du temps de l'association entre les deux types de fibres et une protéine fluorescente.

Source : Bousset et coll. (2013). *Nat. Comms*, **4** : 2575.

la perméabilisation vis-à-vis de l'ion calcium), et ont donc une toxicité différente (les fibres codées en rouge sont beaucoup plus toxiques que les fibres que l'on a codées en bleu) (Figure 20).

Elles recrutent plus efficacement la protéine endogène à

l'intérieur des cellules. On a utilisé, pour l'étude, une protéine fluorescente¹¹ comme

11. Au sujet de la protéine fluorescente, voir le **Chapitre de D. Choquet**, dans *Chimie et cerveau*, coordonné par M.-T. Dinh-Audouin, D. Olivier et P. Rigny, EDP Sciences, 2015.

protéine rapporteuse¹² (marqueur des agrégats). Les protéines de type 1 s'agrègent avec une concentration dix fois plus faible que celles de type 2 (Figure 21). Il y a une persistance¹³ différente pour chaque type (Figure 22),

et surtout, il s'agit vraiment de protéines infectieuses, ce qui justifie leur identification comme prions¹⁴ ; cela est lié au fait que la protéine exogène impose à la protéine endogène une conformation différente (Figure 23).

12. Protéine rapporteuse : protéine possédant une propriété comme la fluorescence lui permettant d'être observée.

13. Persistance : dans le cas d'une protéine, il s'agit du temps pendant lequel celle-ci reste fonctionnelle avant d'être dégradée.

Des études réalisées sur l'animal ont apporté de nouveaux éléments montrant

14. Prion (*PR*oteinous *IN*fectious *ON*ly *pa*rticle) : protéine pathogène ayant adopté une conformation non naturelle.

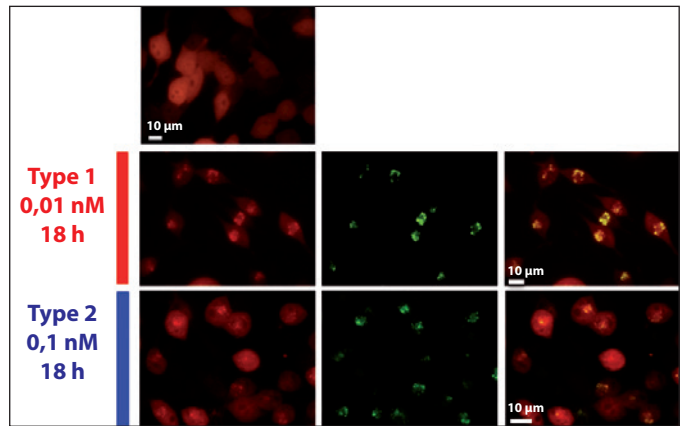


Figure 21

Visualisation de l'agrégation des deux types de fibres par fluorescence dans des neurones.

Source : Bousset et coll. (2013). *Nat. Comms*, 4 : 2575.

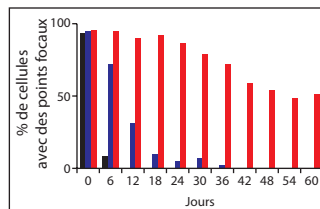


Figure 22

Différence de persistance des deux types de fibres.

Source : Bousset et coll. (2013). *Nat. Comms*, 4 : 2575.

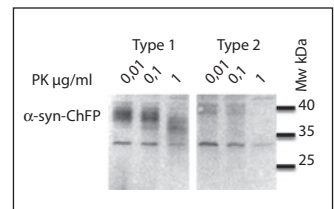


Figure 23

Mise en évidence par électrophorèse de la différence de conformation de la protéine endogène suivant le type de fibre.

l'importance des conditions de polymérisation. Les deux types d'agrégats, injectés au même endroit, dans la substance noire, diffusent, à différentes régions dans le cerveau, du fait de tropismes¹⁵ différents pour des réseaux neuronaux différents. Cela entraîne des conséquences physiologiques, comme une différence dans l'utilisation de la patte gauche selon la forme polymère injectée dans l'hémisphère droit.

En conclusion de ces études, on sait que l' α -synucléine peut s'assembler en deux assemblages dotés de codes moléculaires différents (Figure 24). Les fibres de type 1 évoquent des « spaghetti », celles de type 2, des « linguines ». Ces deux souches engendrent deux pathologies différentes.

3 Vers l'élaboration d'un nouveau médicament : une nouvelle stratégie thérapeutique par blocage des agrégats infectieux d' α -synucléine

Il existe des traitements symptomatiques, comme la stimulation électrique profonde, pour la maladie de Parkinson. Il existe aussi un traitement chirurgical en expérimentation, la greffe de tissus fœtaux. Par ailleurs, des études sont menées sur la recherche de médicaments pour empêcher ou au moins ralentir la propagation des agrégats d' α -synucléine qui participent très certainement à la dégénérescence neuronale dans le cerveau.

Une stratégie dans cet objectif est de développer des mini chaperons¹⁶, des petites

15. Tropisme : tendance à se développer dans une ou plusieurs directions données.

16. Chaperon : molécule ou oligomère qui aide au repliement d'une protéine dans l'espace.

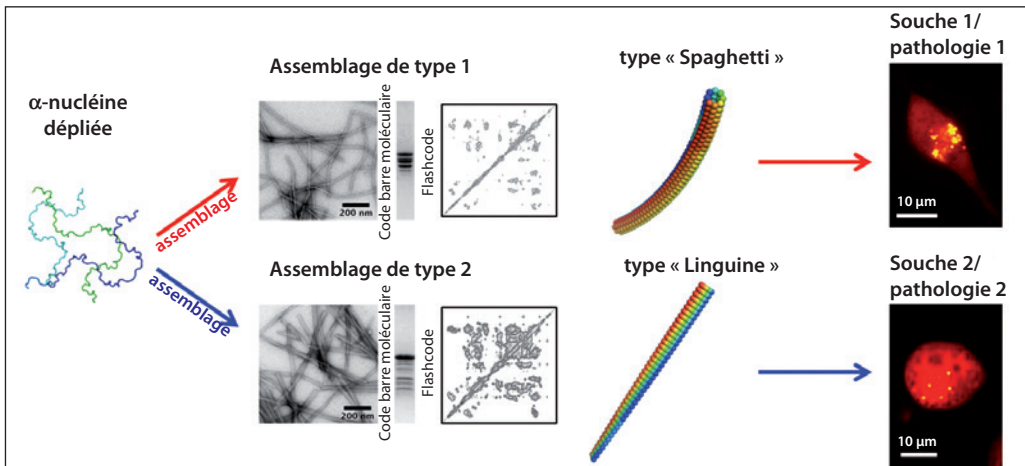


Figure 24

Les souches de fibres d' α -synucléine ont des formes distinctes menant à des pathologies différentes.

Source : Bousset et coll. (2013). *Nat. Comms*, 4 : 2575.

molécules qui se liaient aux agrégats d' α -synucléine (processus de séquestration) pendant qu'ils sont en train de transiter entre une cellule et une autre (Figure 25), et en limiteraient la toxicité. La Figure 26 montre que le chaperon moléculaire Hsc70 remplit en effet cette fonction. La toxicité due à la présence des agrégats, d'environ 50 %, est fortement réduite par l'ajout de Hsc70. Lorsqu'on

rajoute de l'ATP (Adénosine TriPhosphate) qui permet de dissocier le chaperon moléculaire des fibres, on restaure la toxicité (Figure 26).

Partant de cette observation, on a cartographié les aires d'interactions entre l' α -synucléine et le chaperon moléculaire Hsc70 pour identifier les peptides responsables de la fixation de ce dernier sur les agrégats (Figure 27). La suite

Figure 25

Intervention du mini chaperon lors du passage de la protéine infectieuse d'une cellule à une autre.

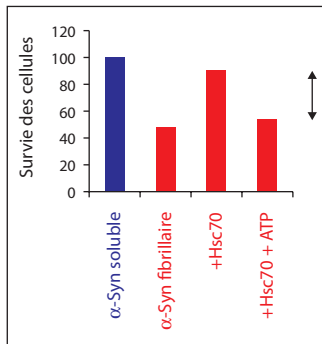
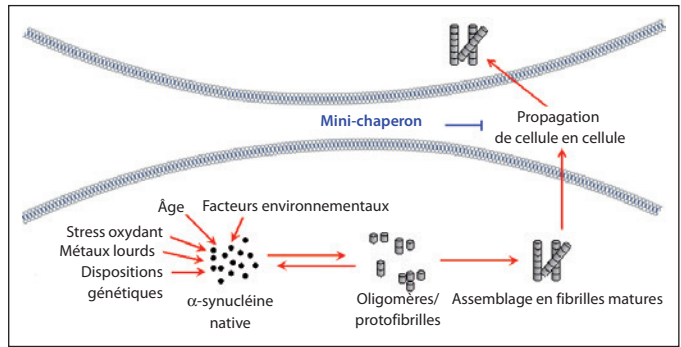


Figure 26

Conséquences fonctionnelles de la fixation de Hsc70 aux fibres d' α -synucléine sur la survie des cellules.

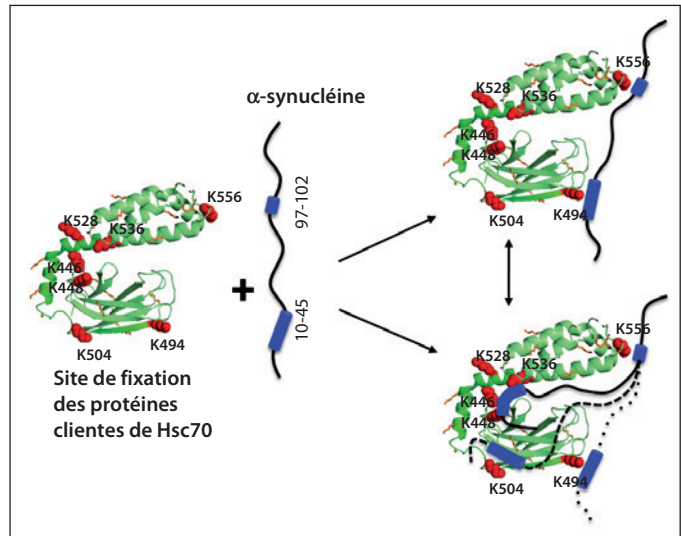


Figure 27

Identification des aires d'interactions entre l' α -synucléine et le chaperon Hsc70.

du travail consiste à utiliser directement ces petits peptides pour qu'ils se lient aux agrégats d' α -synucléine, changent leurs propriétés de surface et les empêchent de se propager d'une cellule à une autre.

D'autres approches vers la mise au point de médicaments contre la maladie de

Parkinson sont aussi en cours, comme l'utilisation de mini anticorps (que l'on appelle les paratopes) : ce sont à nouveau des petits peptides susceptibles de se lier aux fibres d' α -synucléine, de changer leurs propriétés, et d'empêcher leur propagation entre cellules, et donc ralentir la maladie.

Les défis restants avant la mise au point d'un nouveau traitement

Pour développer des thérapeutiques permettant de bloquer la maladie de Parkinson (et cela s'applique qualitativement à d'autres maladies neurodégénératives) ou de la ralentir (**Figure 28**), il faut comprendre les mécanismes au niveau moléculaire, c'est-à-dire comment les agrégats se lient aux cellules, sont internalisés, puis transportés et exportés. Pour cela, il est nécessaire que l'on identifie des récepteurs membranaires¹⁷ qui lient ces agrégats, et que l'on décrive les voies par lesquelles ils pénètrent à l'intérieur de la cellule.

17. Récepteur membranaire : protéine présente sur la membrane cellulaire et permettant la détection d'un certain type de molécule.

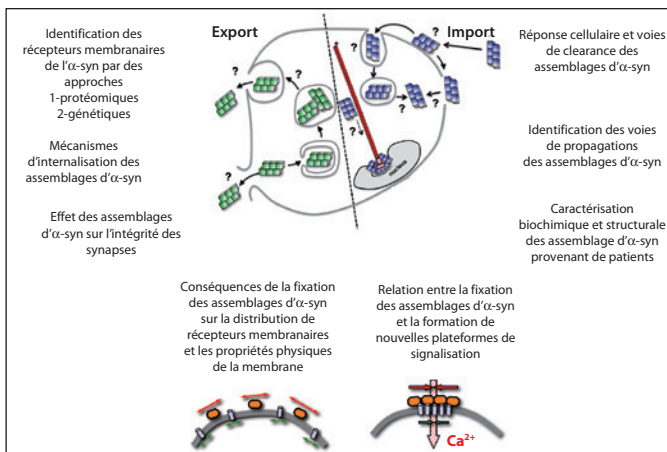


Figure 28

Points à documenter pour concevoir des approches neuroprotectrices/thérapeutiques innovantes.

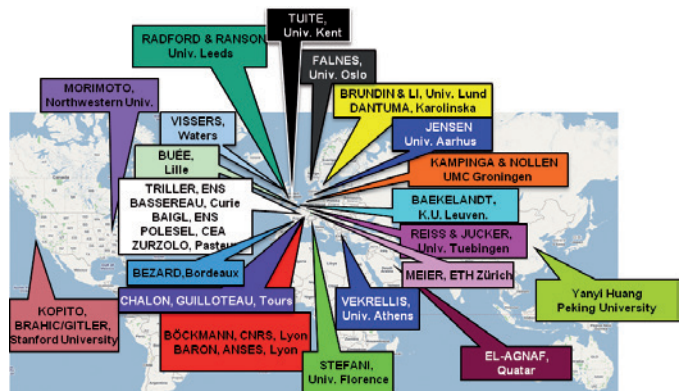
Il faut ensuite regarder l'effet de ces assemblages sur l'intégrité des synapses dont on sait qu'ils se défont en présence des agrégats. On devra par exemple étudier la façon dont ils influent sur la signalisation¹⁸ normale de la cellule en modifiant la dynamique des récepteurs. Ceux-ci bougent sur la membrane, qui est comparable à une mosaïque fluide, et les agrégats perturbent leur distribution à la surface de la cellule, ce qui peut contribuer à la formation de nouveaux sites de signalisation et entraîner la mort cellulaire.

Dans une phase ultérieure, il faut documenter les voies de destruction des agrégats dans la cellule et identifier les voies de propagation de ces assemblages : par exemple, est-ce qu'ils trafiquent à travers des vésicules ? Et enfin, il faut essayer de comprendre si différentes maladies sont dues à différents types d'agrégats, et pour ce faire, récupérer ces agrégats chez les malades et les typer dans des tubes à essais, soit avec des anticorps, soit en les amplifiant comme on sait amplifier des fibres préformées. Toutes les recherches dans ce domaine comme dans d'autres ne seraient pas possibles sans réseaux de collaborations comme celui qui est résumé sur la **Figure 29**.

18. Signalisation de la cellule : système de communication entre les cellules.

Figure 29

Réseau de collaboration de l'équipe de Ronald Melki dans la recherche contre la maladie de Parkinson.



Pour ce qui concerne le présent travail les remerciements vont tout particulièrement aux collaborations avec l'Université de Stanford, avec l'Université de Lund, avec l'ENS et avec l'ETH de Zurich pour le travail sur la RMN du solide.