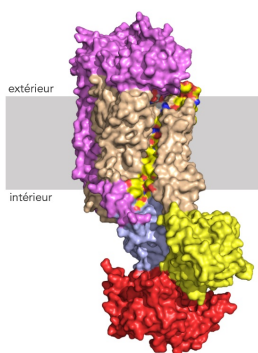


Orsay, le 26 juin 2019

## Vers la compréhension du mécanisme de transport des lipides membranaires



Voie possible de transport du lipide à travers la bicouche lipidique © Guillaume Lenoir/I2BC

**Contact Presse :**  
Université Paris-Sud  
Cécile Pérol  
01 69 15 41 99  
06 58 24 68 44  
cecile.perol@u-psud.fr

Les flippases sont des protéines membranaires qui participent au maintien d'une asymétrie lipidique entre les deux « couches » des membranes cellulaires. Elles sont essentielles à des processus aussi divers que la sécrétion d'insuline chez les animaux ou la réponse au stress thermique chez les plantes. Chez l'Homme, des mutations de ces protéines sont à l'origine de maladies génétiques rares. Les travaux de scientifiques de l'Institut de biologie intégrative de la cellule (Université Paris-Sud/CEA/CNRS), de l'Université d'Aarhus (Danemark) et du Max Planck Institute à Francfort (Allemagne) dévoilent les premières structures de l'une de ces protéines, obtenues à haute résolution. L'étude, publiée le 26 juin 2019 dans *Nature*, permet de comprendre le mécanisme de régulation de ces protéines membranaires et de proposer un cheminement des lipides à travers les membranes. Ces travaux représentent une première étape importante vers une meilleure compréhension des bases moléculaires des pathologies associées à ces flippases.

La membrane biologique est organisée en deux feuillettes de lipides dans lesquels des protéines sont partiellement ou totalement enchâssées. La composition en lipides des deux feuillettes est asymétrique pour contrôler de nombreux processus biologiques (trafic membranaire, signalisation cellulaire...). L'asymétrie lipidique résulte de nombreux mécanismes dont les principaux contributeurs sont les protéines transmembranaires de transport de lipides. Les flippases catalysent le transport de lipides du feuillet interne (cytosolique) vers le feuillet externe (exoplasmique) des membranes et les flippases font le travail inverse. Chez l'Homme, des mutations de plusieurs homologues des protéines flippases sont impliquées dans des formes rares de choléstase intra-hépatique ou d'affection neurologique (syndrome d'ataxie cérébelleuse associé à une déficience intellectuelle). Des travaux menés chez le rongeur montrent leur implication dans la sécrétion de l'insuline, la forme des globules rouges ou encore la survie des photorécepteurs de la rétine. Chez les plantes, les flippases sont essentielles à la réponse au stress thermique. Elles participeraient également à la virulence de certains pathogènes. Des efforts importants sont déployés pour déterminer les structures de ces protéines et éclairer ainsi les mécanismes de transport des lipides. A cet égard, les flippases intriguent. Elles constituent le seul sous-type (P4) de la famille des ATPases de type P à transporter des lipides. Les autres sous-types, P1 à P3, transportent uniquement des ions, des molécules environ dix fois plus petites que les lipides (le substrat du sous-type P5 n'est pas connu). Comment en adoptant une même structure globale<sup>1</sup>, les ATPases de type P4 ont-elles pu évoluer par rapport aux autres sous-types et créer en leur sein un « chemin » suffisamment large pour faire passer un substrat « géant » ?

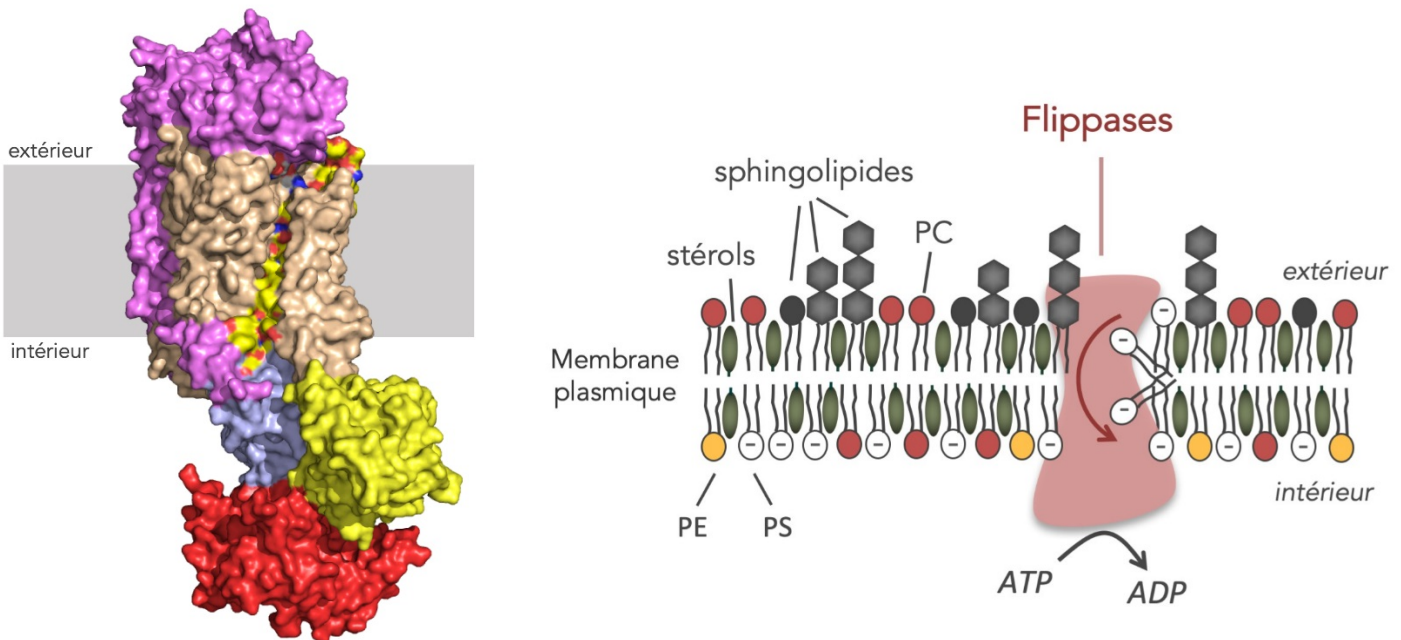
Des équipes de l'Institut de biologie intégrative de la cellule (Université Paris-Sud/CEA/CNRS), de l'Université d'Aarhus et du Max Planck Institute à Francfort se sont associées pour déterminer la structure de la molécule Drs2 en complexe avec sa sous-unité associée Cdc50, une flippase de la levure. Plus précisément, la structure de cette flippase a été étudiée dans trois conformations différentes : une conformation dans laquelle elle est autoinhibée, une conformation dans laquelle elle est active et une troisième

<sup>1</sup> La présence de nombreux résidus conservés entre les différents sous-types est en faveur d'un mécanisme catalytique commun. De plus, les structures à haute résolution de membres des sous-types P1, P2 et P3 déjà connues indiquent que l'architecture serait conservée pour l'ensemble de la famille.

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

conformation intermédiaire<sup>2</sup>. Cette première pour la famille des flippases a pu se faire grâce à la cryo-microscopie électronique (technique d'imagerie qui a valu le prix Nobel de chimie à trois chercheurs en 2017). Les trois structures obtenues à des résolutions de 2,8 à 3,7 Å révèlent le mécanisme par lequel l'extrémité C-terminale de Drs2 inhibe l'activité du complexe et les premières étapes de la levée de cette auto-inhibition par le PI4P<sup>2</sup>. La comparaison des structures révèle également l'existence d'une cavité par laquelle les chercheurs proposent que la tête polaire du lipide substrat (la phosphatidylsérine principalement) soit prise en charge lors de son cheminement d'un feuillet à l'autre des membranes cellulaires.

Ces travaux décrivent pour la première fois l'architecture moléculaire d'une flippase mais d'autres structures d'ATPases de type P4, en présence de leur substrat lipidique et/ou de partenaires régulateurs, devront être obtenues pour élucider totalement le mécanisme de « flip » des lipides.



Voie possible de transport du lipide à travers la bicouche lipidique.

L'hélice transmembranaire 4 de Drs2p, qui borde la cavité, est représentée en jaune. Le reste du domaine transmembranaire de Drs2p est représenté en brun. Les domaines cytosoliques A, N, et P de Drs2p sont respectivement colorés en jaune, rouge, et bleu clair. La sous-unité Cdc50p est représentée en rose.

© Guillaume Lenoir / I2BC

Protéine Flippases au niveau de la membrane plasmique.

© Guillaume Lenoir / I2BC

Références :

**Structure and autoregulation of a P4-ATPase lipid flippase**

Milena Timcenko, Joseph A. Lyons, Dovile Janulienė, Jakob Ulstrup, Thibaud Dieudonné, Cédric Montigny, Miriam Rose Ash, Jesper Lykkegaard Karlsen, Thomas Boesen, Werner Kühlbrandt, Guillaume Lenoir, Arne Möller, Poul Nissen, *Nature* DOI : 10.1038/s41586-019-1344-7

<sup>2</sup> La protéine contient un segment à son extrémité C-terminale qui inhibe son activité. En présence de phosphatidylinositol-4-phosphate (PI4P), cette auto-inhibition est partiellement levée (conformation intermédiaire). Pour obtenir une conformation active de la protéine, une forme tronquée de l'enzyme à son extrémité C-terminale a été utilisée.