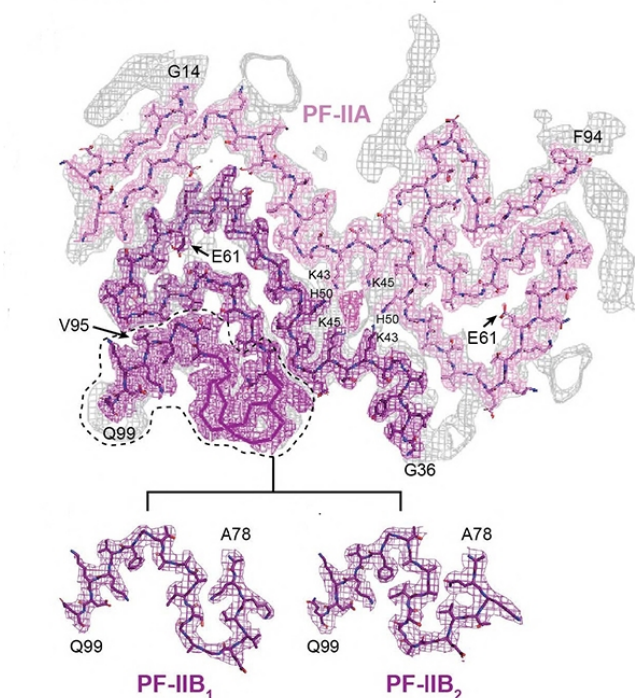


Une première : la microscopie cryoélectronique révèle la structure des fibrilles d'α-synucléine

Dans Nature du 27 mai, les scientifiques publient la toute première microscopie cryoélectronique des fibrilles α-synucléines. Avec une résolution jusqu'au niveau atomique, l'analyse a révélé deux types de fibrilles asymétriques, chacune comprenant deux protofibrilles différentes. Les structures tridimensionnelles ne ressemblent en rien à celles formées par des fibrilles Aβ ou tau, ni même par des fibrilles fabriquées en laboratoire à partir d'α-synucléine recombinante.

Les structures d'α-synucléine aideront les scientifiques à comprendre comment les protéines s'agrègent et fourniront des modèles pour la conception de ligands TEP capables de détecter les fibrilles chez les personnes vivantes. (Le radiotracer TEP est un type de radioligand qui est utilisé à des fins de diagnostic via la technique d'imagerie par tomographie par émission de positons)

Michel Goedert, du MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, U.K., et auteur principal du document, a présenté les structures lors de la réunion Tau2020 à Washington, D.C., en mars dernier (nouvelles de la conférence de mars 2020).

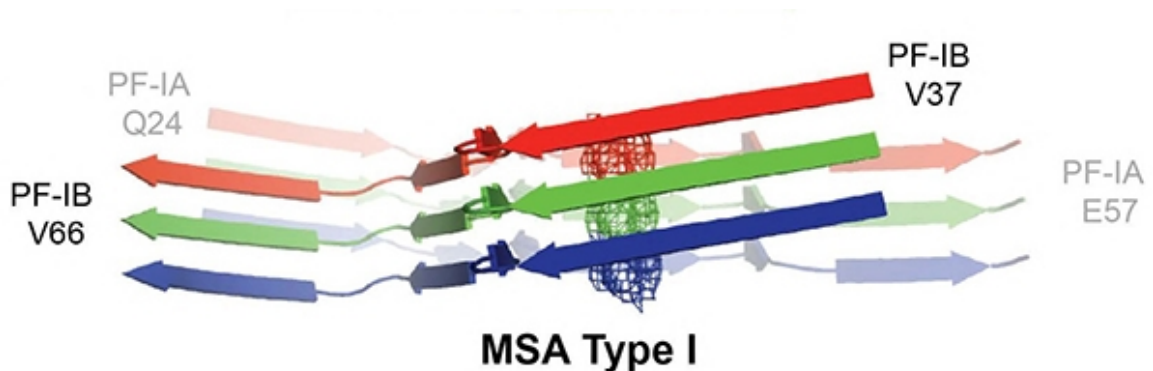


Asymétrie synucléine. Deux types de fibrilles d'α-synucléine ont été trouvés dans le cerveau de patients atteints d'AMS. Le type II (illustré) comprend deux types de protofibrilles. PF-IIA était similaire à PF-IA dans les fibrilles de type I. Le deuxième protofilament est venu sous deux formes, PF-IIB1 et PF-IIB2. Le PF-IIB est plus petit que le PF-IB comme filaments de type I.]

Goedert a collaboré au projet avec les co-auteurs Sjors Scheres, également au MRC, et Masato Hasegawa au Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science. Les deux premiers auteurs, Manuel Schweighauser et Yang Shi, au MRC, ont isolé des fibrilles α-synucléine post-mortem de cinq personnes décédées d'une atrophie multisystématisée, une synucléinopathie qui attaque principalement les cellules gliales. Trois des volontaires vivaient avec la maladie depuis environ neuf à 10 ans et ils

avaient surtout des fibrilles de type I dans leur putamen. Les deux autres ont vécu avec l'AMS pendant 18 et 19 ans et avaient surtout des fibrilles de type II dans la même région. "Cela suggère que la durée de l'AMS peut être en corrélation avec le rapport des types de filaments dans le putamen, mais des cas supplémentaires de maladie sont nécessaires pour établir cela plus fermement", notent les auteurs. Le type de fibrille différait également selon la région du cerveau. Sur trois patients dont les filaments étaient principalement de type I dans le putamen, l'un avait principalement un type II dans le cervelet, tandis que les deux autres avaient principalement un type II dans le cortex. Il est difficile de savoir si les deux types sont tout aussi inégalement répartis entre les cellules nerveuses et gliales, ou comment cela se rapporte à la région du cerveau.

Un autre phénomène surprenant est que, dans les noyaux de fibrilles (voir l'image ci-dessus), les protofibrilles établissent un contact beaucoup plus étendu les unes avec les autres que les protofibrilles dans les fibrilles A β ou tau (nouvelles de juillet 2017; nouvelles de septembre 2017). Parce que l'axe du protofilament α -synucléine s'incline par rapport à l'axe des fibrilles, chaque monomère de protofilament contacte trois monomères dans le protofilament opposé (voir l'image ci-dessous). La manière dont cela affecte la dynamique d'agrégation et la stabilité reste à déterminer.



Protofibril Troika. Chaque monomère de protofilament d' α -synucléine touche trois dans la chaîne opposée. L'extrémité N du PF-IB vert entre en contact avec l'extrémité C du PF-IA rouge délavé en haut de la chaîne. L'extrémité C du PF-IB vert lie l'extrémité N du PF-IA bleu délavé le long de la chaîne.

Des fibrilles similaires expliquent-elles d'autres synucléinopathies, comme la maladie de Parkinson et la maladie à corps de Lewy ? Apparemment non. Les auteurs ont également isolé des fibrilles de personnes atteintes de maladie à corps de Lewy. Celles-ci n'avaient pas la torsion caractéristique des fibrilles AMS, ce qui empêchait l'analyse de cryoEM. Cependant, sur la base d'une analyse bidimensionnelle, ces structures sont différentes.

Pour plus de détails sur la façon dont les nouvelles structures sont liées aux mutations pathogènes et sur une curieuse cavité non protéique dans les noyaux de fibrilles, consultez nos nouvelles de la conférence de mars. — Tom Fagan

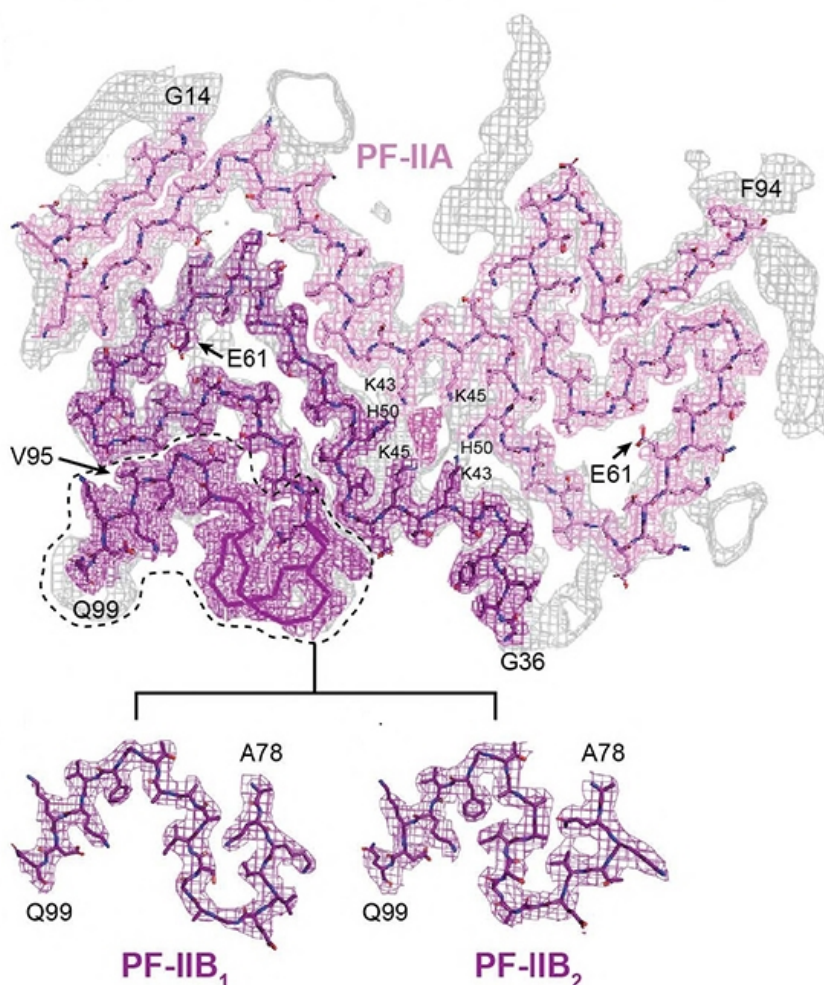
Paper Alert : CryoEM Structures of α -Synuclein Published

27 May 2020

In the May 27 Nature, scientists publish the first-ever cryo-electron microscopy of α -synuclein fibrils. With resolution down to the atomic level, the analysis revealed two types of asymmetric fibril, each comprising two different protofibrils. The three-dimensional structures look nothing like those formed by A β or tau fibrils, or indeed by fibrils made in the lab from recombinant α -synuclein.

α -Synuclein structures will help scientists understand how the protein aggregates, and they will provide templates for designing PET ligands that can detect the fibrils in living people.

Michel Goedert, from the MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, U.K., and a senior author on the paper, presented the structures at the Tau2020 meeting in Washington, D.C., last March ([Mar 2020 conference news](#)).



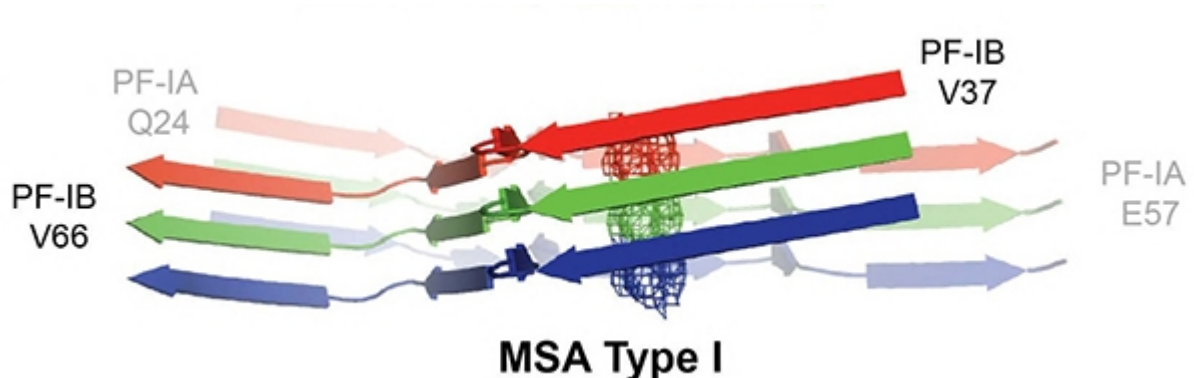
Synuclein Asymmetry. Two types of α -synuclein fibril were found in the brains of MSA patients. Type II (shown) comprises two types of protofilament. PF-IIA was similar to PF-IA in type I fibrils. The second

protofilament came in two forms, PF-IIB₁ and PF-IIB₂. PF-IIB is smaller than the PF-IB of type I filaments. [Courtesy of Schweighauser et al., Nature.]

Goedert collaborated on the project with co-senior authors Sjors Scheres, also at the MRC, and Masato Hasegawa at the Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science. Co-first authors Manuel Schweighauser and Yang Shi at the MRC isolated α -synuclein fibrils postmortem from five people who had died with multiple-system atrophy, a synucleinopathy that mostly attacks glial cells. Three of the volunteers had lived with the disease for about nine to 10 years, and they had mostly type I fibrils in their putamen. The other two lived with MSA for 18 and 19 years and had mostly type II fibrils in the same region. "This suggests that the duration of MSA may correlate with the ratio of filament types in putamen, but additional cases of disease are required to establish this more firmly," note the authors.

The type of fibril differed by brain region, as well. Of three patients with predominantly type I filaments in the putamen, one had mostly type II in the cerebellum, while the other two had mostly type II in the cortex. It is unclear whether the two types are just as unequally distributed among nerve and glial cells, or how that relates to brain region.

Another surprising phenomenon is that, in the fibril cores (see image above), the protofibrils make much more extensive contact with each other than do protofibrils in A β or tau fibrils ([Jul 2017 news](#); [Sep 2017 news](#)). Because the α -synuclein protofilament axis tilts with respect to the fibril axis, each protofilament monomer contacts three monomers in the opposing protofilament (see image below). How this affects aggregation dynamics and stability remains to be determined.



Protofibril Troika. Each synuclein protofilament monomer touches three in the opposing chain. The N terminus of the green PF-IB contacts the C terminus of the faded red PF-IA one up the chain. The C terminus of the green PF-IB binds the N terminus of the faded blue PF-IA one down the chain. [Courtesy of Schweighauser et al., 2020, Nature.]

Do similar fibrils explain other synucleinopathies, such as Parkinson's and dementia with Lewy bodies? Apparently not. The authors also isolated fibrils from people who had DLB. These lacked the characteristic twist of MSA fibrils, which precluded cryoEM analysis. However, based on two-dimensional analysis, these structures are different.

For details on how the new structures relate to pathogenic mutations, and on a curious nonprotein cavity in the fibril cores, see our March conference news.—Tom Fagan