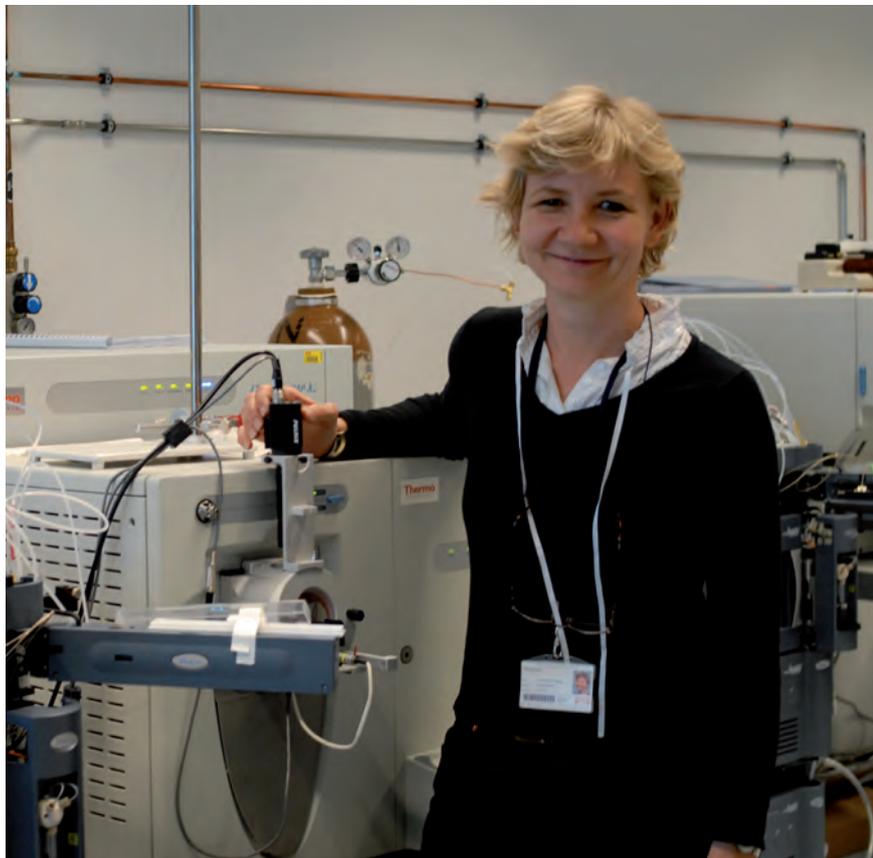


Une cellule peut contenir jusqu'à mille lipides différents. Cependant, les lipides restent **des éléments constitutifs de la vie sous-estimés**. LipidX a été créée pour changer cela.



La directrice du projet Gisou van der Goot se réjouit: «Sans SystemsX.ch l'achat de ce spectromètre serait hors de portée.»

Photo thm

Institute de l'EPFL et dirige LipidX, un projet de recherche, développement et technologie de SystemsX.ch. En tout, 14 groupes de recherches de six universités suisses et d'une université étrangère s'apprentent à éclairer les grandes zones d'ombre à la surface des cellules.

Les lipides ont l'injuste réputation de n'être rien de plus que les briques d'un mur – indispensables mais inintéressantes. Il apparaît toutefois clairement, depuis un certain temps déjà, que ces «murs» sont extrêmement intelligents. Les lipides ne se contentent pas de séparer l'intérieur de la cellule de l'extérieur et de diviser la cellule en compartiments. Certains d'entre eux structurent la membrane grâce à ce que l'on appelle des micro-domaines, permettant ainsi à plusieurs réactions d'avoir lieu à des moments et à des endroits différents dans la cellule. D'autres lipides aiguillent les protéines vers l'emplacement approprié dans la membrane plasmique, où d'autres lipides encore servent alors à les assister dans leur fonction.

Résistance à l'anoxie

Cela n'est pas tout. De nouvelles recherches laissent entrevoir que les lipides assument directement des tâches physiologiques importantes en plus de leur rôle de structuration et d'assistance. Howard Riezman et Jean-Claude Martinou, tous deux professeurs à l'Université de Genève, ont récemment montré, dans un article paru dans le magazine scientifique américain «Science», que les lipides jouent un rôle important dans la résistance au manque d'oxygène (anoxie), chez les animaux et en particulier chez le nématode. Il apparaît en effet que la résistance à l'anoxie dépend de la longueur d'un type particulier de lipides vitaux (les céramides).

Riezman et Martinou doivent leur savoir à la lipidomique. De la même manière que les recherches en génomique et en protéomique permettent le catalogage systématique des gènes et des protéines, la recherche en lipidomique vise la caractérisation de l'ensemble

Thomas Müller
Epalinges. L'enveloppe des cellules demeure à bien des égards une *terra incognita* de la recherche biologique. Et ce malgré le fait que des biologistes étudient des cellules depuis l'invention du microscope. L'intérêt s'est principalement tourné vers les protéines et la substance héréditaire, l'ADN, en premier lieu parce que c'est le support de la vie, et deuxièmement, parce que c'est là que repose l'information, le génome.

Mais il y a encore une troisième raison qui explique que l'ADN et les protéines occupent le premier plan: ils sont comparativement plus faciles à examiner. En revanche, les lipides qui constituent la membrane plasmique sont difficiles d'accès par voie expérimentale. Leur structure chimique – ils sont composés de deux chaînes d'acides gras et

d'une tête hydrophile – leur confère un grand degré de liberté. On ne peut les cristalliser comme les protéines et l'ADN. Cependant, la vie sans eux serait impossible, car les lipides délimitent le contenu de la cellule du milieu externe. Mais la membrane à deux couches qu'ils forment n'est pas une paroi rigide et se comporte davantage comme un liquide bidimensionnel, à l'instar d'un film huileux à la surface de l'eau.

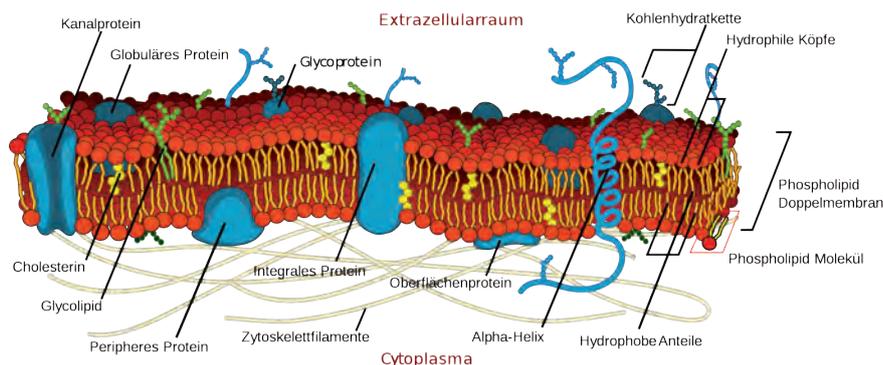
Un millier de types différents

«Un seul type de lipide suffirait à construire une bicouche lipidique», explique Gisou van der Goot, «mais les cellules présentent jusqu'à mille lipides différents. Nous n'avons pas la moindre idée de l'utilité de la plupart d'entre eux». Cette lacune doit être comblée. Ingénieure et biophysicienne, van der Goot est professeure au Global Health

des lipides contenus et produits dans nos cellules.

Une carte des lipides

Cette technologie récente est au centre de LipidX. «Un des buts principaux de LipidX est d'établir une carte qui montre à quel endroit dans la cellule se trouve tel lipide et ce qu'il y fait», résume Gisou van der Goot. Les chercheurs vont systématiquement examiner les quelques 400 gènes qui régissent le métabolisme des lipides dans un éventail d'organismes modèles incluant la levure, la mouche du vinaigre, le nématode ainsi que des cellules d'animaux vertébrés. Pour ce faire, les chercheurs conçoivent tout d'abord un mutant chez lequel un seul de ces gènes est désactivé. Ils tentent ensuite d'observer les changements qui



La membrane bicouche sépare la cellule de son environnement

Illustration: Wikipedia

surviennent dans la composition lipidique et leurs conséquences.

Cela représente une somme de travail très importante, mais heureusement, un robot peut en partie l'accomplir grâce à la technique de la spectrométrie de

masse de très haute résolution. «Sans SystemsX.ch l'achat de ce spectromètre serait hors de portée», affirme van der Goot, qui se réjouit que l'équipe de LipidX puisse ainsi emprunter de nouvelles voies de recherches.

Le plus célèbre des lipides: le cholestérol



Les œufs au plat, une bombe de cholestérol? Photo: Wikipedia

Le cholestérol est le lipide le plus connu et fait l'objet de

grandes controverses dans la sphère publique. Il accroît la stabilité de la membrane plasmique et participe, avec certaines protéines, à la signalisation chimique. Le corps humain en contient environ 140g et en produit à raison 2 grammes par jour. Seul un dixième de cette quantité est absorbé via la nourriture.

S'il n'y a ni bon ni mauvais cholestérol, il ne s'agit pas non plus de graisse. Le cholestérol est simplement indispensable. Il y a peu, un débat animé a porté sur

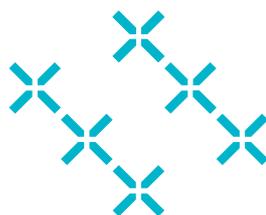
la question de savoir si une augmentation du taux de cholestérol dans le sang entraînait un risque accru d'infarctus du myocarde et si, en conséquence, les médicaments anticholestérolémiants, largement prescrits, prolongent véritablement l'espérance de vie.

Les «lipoprotéines de basse densité» ou LDL, qui transportent le cholestérol du foie vers les tissus, favorisent l'augmentation du taux de cholestérol dans le sang. Aussi le complexe cholestérol-LDL est-il appelé «mau-

vais cholestérol», alors que les «lipoprotéines de haute densité» ou HDL sont responsables de l'évacuation du cholestérol.

Il y a également controverse à propos du taux de cholestérol dans le cerveau et son implication possible dans la maladie d'Alzheimer. L'élévation du taux de cholestérol est suspectée de favoriser le développement de «plaques» dans le cerveau des personnes atteintes. Mais ici aussi, il est trop tôt pour parler de certitudes confirmées. thm

«LipidX – Systems Biology of Biomembranes» en un coup d'oeil



LipidX
Systems Biology of
Biomembranes

Direction

Prof. Gisou van der Goot

Groupes de recherche impliqués

Global Health Institute, EPFL; Département de Biochimie (3), Université de Genève; Institut de Zoologie, Université de Zurich; Laboratory for Computational System Biotechnology, EPFL; Institut de Biologie Cellulaire, EPFZ; Institute of Chemical Sciences and Engineering, EPFL; Swiss Institute for Experimental Cancer Research, EPFL; Institut de biologie systémique moléculaire, EPFZ; Institut d'informatique, EPFZ; Microbiologie et médecine moléculaire, Faculté de Médecine, Université de Genève; Centre intégratif de génomique (CIG) et Département de physiologie, Université de Lausanne; Department of Biochemistry and Department of Biological Sciences, National University of Singapore; Biozentrum, Université de Bâle.

Nombre de groupes de recherche

14

Rapport chercheurs : administration

59 : 0.4

Rapport biologiste : non biologiste

4:1

Budget total (2008-2011)

20'738'370, dont 8'138'000 CHF de SystemsX.ch