

La prestine, une protéine qui swingue

La cochlée est l'organe périphérique de l'audition. Elle possède deux types de cellules sensorielles, les cellules ciliées internes (CCI) et les cellules ciliées externes (CCE) qui, avec leurs cellules de soutien forment l'organe de Corti qui repose sur la membrane basilaire. Celle-ci vibre sous l'effet des stimulations sonores et les stéréocils des cellules ciliées, pris dans la masse d'inertie que constitue la membrane tectoriale sont défléchis. Cela provoque l'ouverture de canaux cationiques localisés sur les cils et la dépolarisation des cellules ciliées (*m/s* 2000, n° 2, p. 270). On sait aujourd'hui que les CCE et les CCI jouent un rôle totalement différent. Les CCI sont considérées comme les véritables récepteurs sensoriels et leur dépolarisation entraîne une libération de glutamate et l'activation du nerf auditif. En revanche, lorsqu'elles sont dépolarisées, les CCE se contractent et jouent un rôle d'amplificateur de vibrations ce qui augmente la sensibilité de la cochlée et lui donne son excellente sélectivité fréquentielle (*figure 1*).

C'est Brownell *et al.* qui démontrèrent pour la première fois que les CCE changeaient de longueur lorsqu'elles étaient soumises à des modifications de champ électrique, un phénomène appelé électromotilité [1]. Ni les CCI, ni les autres cellules de l'organe de Corti ne présentaient une telle propriété. Les CCE s'allongent lorsqu'elles sont soumises à une hyperpolarisation et raccourcissent lorsqu'elles sont soumises à une dépolarisation.

Les caractéristiques de la contraction des CCE sont très surprenantes [2]. En effet, les changements de taille de ces cellules atteignent jusqu'à 4 % de leur longueur peuvent suivre des fréquences de stimulation compatibles avec les fréquences audibles. De manière plus surprenante encore, la mobilité des CCE est conservée lorsque leur composition ionique en K^+ ou en Na^+ est modifiée et lorsque l'on abaisse la concentration intracel-

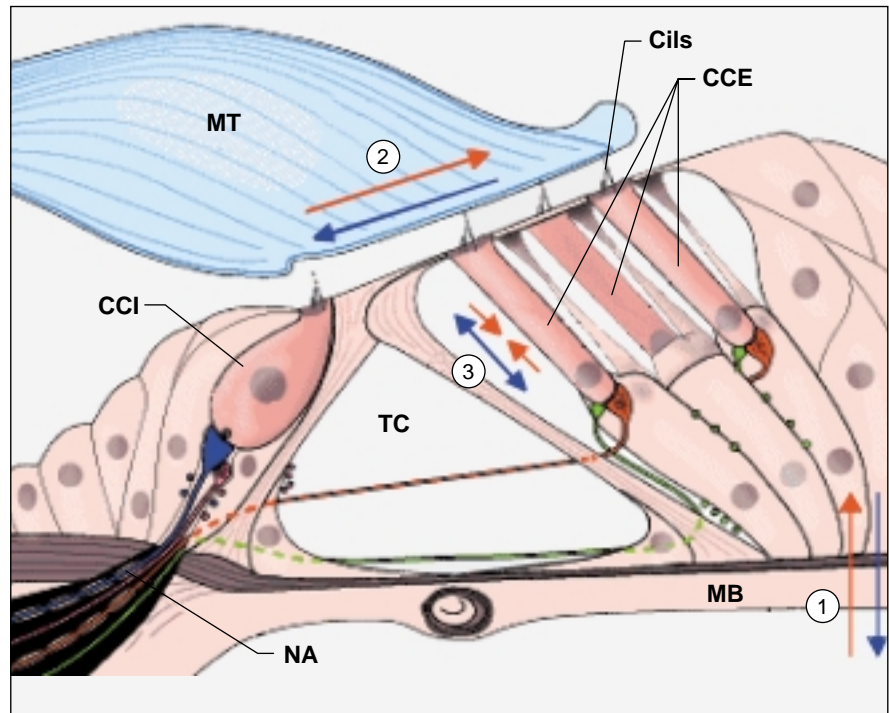


Figure 1. Schéma d'une coupe transversale d'organe de Corti. Les deux types de cellules ciliées, les cellules ciliées internes (CCI) et les cellules ciliées externes (CCE) sont séparées par un espace liquidien, le tunnel de Corti (TC) et recouvertes par la membrane tectoriale (MT). L'ensemble de ces structures et de leurs cellules de soutien repose sur la membrane basilaire (MB). Lorsqu'un son arrive à la cochlée, la MB vibre (1). Cela provoque un déplacement des stéréocils des CCE dont l'extrémité est en contact avec la MT qui sert de masse d'inertie (2). Des canaux sensibles à l'étirement sont alors alternativement ouverts (mouvement dans le sens des flèches rouges) et fermés (flèches bleues) ce qui provoque une alternance de dépolarisation et de repolarisation des CCE qui se traduit respectivement par un raccourcissement et un retour à la longueur normale des CCE (3). En un point très précis de la spirale cochléaire qui dépend de la fréquence, les mouvements de la MB et ceux des CCE sont en phase (élévation MB/raccourcissement des CCE et réciproquement) ce qui amplifie suffisamment la vibration de l'organe de Corti pour stimuler les CCI situées dans cette zone et dont les cils ne touchent pas la MT. La dépolarisation des CCI provoque une libération de neurotransmetteur (glutamate) qui active le nerf auditif (NA) (d'après un schéma de S. Batrix dans « Promenade autour de la cochlée », R. Pujol *et al.*, <http://www.iurc.montp.inserm.fr/cric/audition/index.htm>).

lulaire de Ca^{2+} en dessous de 10 nM. L'absence d'ATP dans le milieu intracellulaire ne perturbe pas non plus l'électromotilité des CCE. La constante de temps rapide du phénomène ainsi que son insensibilité à l'environnement ionique et à

l'absence de source d'énergie métabolique excluaient alors un mécanisme classique de type interaction actine/myosine. Seules des variations du potentiel de membrane des CCE semblent efficaces pour provoquer les mouvements de ces cellules.

Un début de réponse concernant la nature du générateur de force à l'origine des propriétés contractiles des CCE fut donné par une expérience de Dallos *et al.* montrant que deux parties distinctes d'une même CCE peuvent simultanément modifier leur longueur en sens opposés [3]. Cela démontrait que l'électromotilité est due à la somme des variations de longueur d'éléments discrets répartis le long de la cellule. La persistance de ce phénomène après digestion des réseaux cytosquelettiques sous membranaires, par dialyse intracellulaire de trypsine, montrait que les éléments moteurs résident dans la membrane plasmique elle-même [4].

Les recherches se sont dès lors portées sur l'identification de protéines spécifiques des CCE et susceptibles de jouer ce rôle de moteur. Très récemment, deux protéines candidates ont été proposées. La première est un transporteur de sucre, GLUT-5 qui est exprimée de façon spécifique dans la membrane latérale des CCE [5]. Or, il a été démontré que la membrane des CCE transporte le fructose, que la présence de sucres, en particulier celle de fructose, modifie la sensibilité des mouvements de charges dans les CCE et que, réciproquement, le transport de sucre est altéré par le voltage [6].

La seconde est une nouvelle protéine, la prestine, qui a été découverte et étudiée par Zheng *et al.* chez la gerbille [7]. Ces auteurs ont utilisé une technique de clonage par soustraction entre deux banques d'ADNc provenant de CCE et de CCI. La prestine est une protéine de 744 acides aminés qui présente des homologies avec la famille des transporteurs de sulfate et d'anions, en particulier avec la pendrine (40 % d'homologie). Cela est particulièrement intéressant car la pendrine est un transporteur de chlore et d'iode dont des mutations sont impliquées dans le syndrome de Pendred, une maladie génétique associant surdité profonde et hypothyroïdie (*m/s* 1999, n° 10, p. 1162). L'expression tissulaire de la prestine, évaluée par Northern blot, est spécifique des CCE (contrairement à la pendrine qui est également présente dans la thyroïde). Sur le plan fonctionnel, des cellules euca-

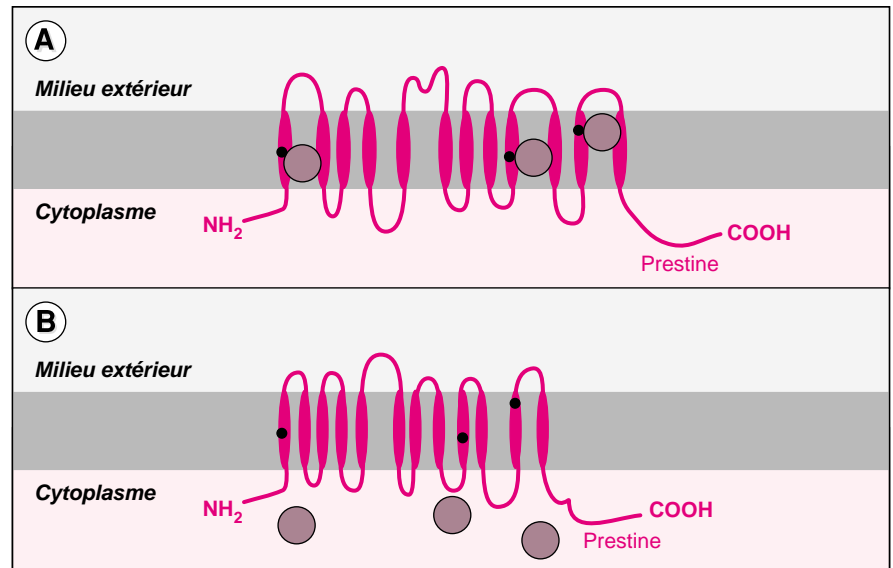


Figure 2. **Mécanisme d'action possible de la prestine.** La prestine, qu'elle soit normalement exprimée dans la membrane plasmique des CCE ou qu'elle soit transfectée dans un autre type cellulaire, a besoin d'un anion intracellulaire (Cl^- ou HCO_3^-) (ronds bistre) pour détecter les variations de potentiel. **A.** La cellule est à son potentiel de repos et les anions sont liés à la prestine. **B.** La cellule est dépolarisée et le Cl^- est transloqué vers le cytosol; cela s'accompagne d'une diminution de la surface de la protéine. La somme de ces réductions de surfaces élémentaires permettrait d'expliquer le raccourcissement des CCE lors de leur dépolarisation.

ryotes (TSA201) transfectées avec des plasmides permettant d'exprimer la prestine acquièrent des propriétés électriques comparables à celles des CCE. En particulier, la courbe exprimant la capacité membranaire* en fonction du voltage imposé à la cellule prend une forme « en cloche » caractéristique de la CCE, ce qui n'est le cas ni pour des cellules témoins non transfectées, ni pour des cellules transfectées avec de la pendrine. De plus, le salicylate de sodium qui inhibe de manière réversible l'électromotilité et cette capacité non linéaire des CCE, inhibe également de manière réversible les courants transmembranaires des cellules transfectées avec la prestine.

* La membrane plasmique se comporte comme un condensateur composé de deux plaques capables d'accumuler des charges électriques, positives pour l'une et négatives pour l'autre. La capacité est la quantité de charges que le condensateur (ou la membrane) peut accumuler sous une tension (voltage) donnée. L'évolution de la capacité est normalement linéaire en fonction du voltage: plus le voltage est important (plus la membrane est polarisée), plus la capacité est élevée.

Enfin, lorsque ces mêmes cellules sont partiellement aspirées dans un capillaire de manière à leur donner une forme quasi cylindrique, il est possible de mettre en évidence une électromotilité. Ces résultats ont été confirmés en transfectant des cellules d'ovaire de hamster chinois avec de la prestine de rat [8]. Non seulement ces cellules acquièrent des caractéristiques électriques de CCE, mais il est également possible de mesurer la force produite par ces cellules en réponse à une stimulation électrique en mesurant la vitesse d'un levier à force atomique appliqué le long de leur membrane plasmique. Cette expérience montre que l'amplitude et la phase des mouvements cellulaires produits par un courant alternatif sont constants jusqu'à plus de 20 kHz.

Pour remplir son rôle de protéine responsable de l'électromotilité, la prestine devait aussi être capable de détecter les variations de potentiel transmembranaire. Très récemment, Oliver *et al.* ont montré que la détection de potentiel n'est pas une pro-

priété intrinsèque de la prestine, mais qu'elle est assurée par des particules chargées extérieures à la protéine [9]. Lorsqu'ils enlèvent le Cl⁻ intracellulaire des cellules transfectées avec la prestine, ils abolissent de manière réversible la capacité non linéaire dépendante du voltage de la membrane. En ce qui concerne les CCE, l'absence de Cl⁻ intracellulaire empêche totalement l'électromotilité, et les cellules restent dans un état contracté. Un autre anion monovalent, le bicarbonate (HCO₃⁻) pourrait également jouer le même rôle que le Cl⁻. Les auteurs proposent que les anions intracellulaires, en particulier le Cl⁻, se fixent sur la prestine, et que leur translocation vers le côté cytosolique ou extérieur, selon le potentiel transmembranaire, soit responsable d'un changement de conformation de la protéine, modifiant ainsi sa surface à la membrane (figure 2).

Il semble donc à l'heure actuelle que la prestine soit le meilleur candidat

pour assurer l'électromotilité des CCE. Il est possible que GLUT-5 puisse également jouer un rôle dans ce mécanisme bien qu'une étude récente [10] montre que l'expression de la prestine dans la membrane des CCE s'effectue dès la naissance chez le rat alors que celle de GLUT-5 n'intervient qu'au 12^e jour post-natal, et donc trop tard pour expliquer l'électromotilité déjà présente dans les CCE.


1. Brownell WE, Bader CR, Bertrand D, de Ribaupierre Y. Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells. *Science* 1985; 227: 194-6.
2. Ashmore JF. A fast motile response in guinea-pig outer hair cells: the cellular basis of cochlear amplifier. *J Physiol* 1987; 388: 323-47.
3. Dallos P, Evans BN, Hallworth R. Nature of the motor element in electrokinetic shape changes of cochlear outer hair cells. *Nature* 1991; 350: 155-7.
4. Huang G, Santos-Sacchi J. Motility voltage sensor of the outer hair cell resides within the lateral plasma membrane. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 12268-72.
5. Nakazawa K, Spicer SS, Schulte BA. Postnatal expression of the facilitated glucose transporter, GLUT 5, in gerbil outer hair cells. *Hear Res* 1995; 82: 93-9.

6. Geleoc GS, Casalotti SO, Forge A, Ashmore JF. A sugar transporter as a candidate for the outer hair cell motor. *Nat Neurosci* 1999; 8: 713-9.
7. Zheng J, Shen W, He DZ, Long KB, Madison LD, Dallos P. Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells. *Nature* 2000; 405: 149-55.
8. Ludwig J, Oliver D, Frank G, Klocker N, Gummer AW, Fakler B. Reciprocal electromechanical properties of rat prestin: the motor molecule from rat outer hair cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4178-83.
9. Oliver D, He DZ, Klocker N, et al. Intracellular anions as the voltage sensor of prestin, the outer hair cell motor protein. *Science* 2001; 292: 2340-3.
10. Belyantseva IA, Adler HJ, Curi R, Frolenkov GI, Kachar B. Expression and localization of prestin and the sugar transporter GLUT-5 during development of electromotility in cochlear outer hair cells. *J Neurosci* 2000; 20: RC116 1-5.

Guy Rebillard

Inserm, UMR 254, Neurobiologie de l'Audition – Plasticité Synaptique, 71, rue de Navacelles, 34090 Montpellier, France.


DEUX OUVRAGES INDISPENSABLES, CONCIS ET EXHAUSTIFS, POUR METTRE À JOUR SES CONNAISSANCES.



ATLAS DE POCHE DE PHYSIOLOGIE
S. SILBERNAGL, A. DESPOPOULOS
3^e ÉDITION FRANÇAISE

Grand succès d'édition, cet atlas de poche est la réussite d'un pari pédagogique. Il propose à la fois une analyse didactique des concepts et une synthèse hiérarchisée des fonctions physiologiques, avec la liaison systématique sur une double page du texte et de l'image. Au total, plus de 400 pages dont 200 pages d'illustrations en couleurs. Cette nouvelle édition entièrement réécrite et actualisée principalement pour ce qui concerne les notions de physiologie cellulaire, de neurophysiologie et de physiologie des glandes endocrines, introduit les acquis les plus récents en biologie moléculaire et leurs applications en physiopathologie. Toutes les illustrations ont été renouvelées et augmentées de 30 planches supplémentaires.

2001 – Broché, 432 pages et 190 illustrations en couleurs.



AIDE-MÉMOIRE DE PARASITOLOGIE ET DE PATHOLOGIE TROPICALE
PATRICE BOUREE - 3^e ÉDITION

Toutes les maladies parasitaires et la médecine tropicale, sous forme de chapitre courts, facilement mémorisables. Chaque chapitre comprend • les notions essentielles d'épidémiologie, avec cartes et schémas • les tableaux cliniques • les éléments du diagnostic biologique et des diagnostics différentiels • les principales étapes du traitement. Tous les chapitres ont été réécrits et mis à jour, en particulier ceux consacrés au SIDA et aux mycoses. AU TOTAL : un ouvrage de 400 pages et 200 schémas et tableaux synthétiques, actuel et complet, indispensable au praticien, ainsi qu'à l'enseignant comme à l'étudiant.

2001 – Broché, 400 pages et 200 illustrations.

Ouvrages en vente : chez votre librairie spécialisée, en ligne www.flammarion.com/medecine ou par correspondance

BON DE COMMANDE à retourner à FLAMMARION MÉDECINE, 4, rue Casimir Delavigne - 75006 PARIS

NOM : Prénom :

Adresse : Ville :

Code postal :

Je commande et je joins mon règlement par chèque à l'ordre de Flammarion (une facture acquittée sera incluse dans le colis) :

ATLAS DE POCHE DE PHYSIOLOGIE – 3^e édition - prix unitaire TTC : 295 FF+ 30 FF (frais de port) : 325 FF, ou 49.54 €

AIDE-MÉMOIRE DE PARASITOLOGIE ET DE PATHOLOGIE TROPICALE – 3^e édition - prix unitaire TTC : 250 FF+ 30 FF (frais de port) : 280 FF, ou 42.68 €

Visitez notre site internet : www.flammarion.com/medecine

MED. BC 10/01