
Des chercheurs de l'UC3M découvrent comment l'acidose tissulaire altère le "système de transport" à l'intérieur des cellules

Une nouvelle étude scientifique menée par l'Université Carlos III de Madrid (UC3M) décrit le mécanisme mécano-chimique par lequel l'acidité de l'environnement cellulaire déstabilise les microtubules, les "avenues" qui organisent le trafic interne des cellules. Cette découverte est essentielle pour comprendre des pathologies telles que le cancer, le diabète ou certains processus infectieux, où l'acidose extracellulaire est un trait distinctif des tissus.

Le cytosquelette des cellules est, par essence, comparable à leur armature et à leur moteur. Il se compose de trois structures principales : les filaments intermédiaires (qui assurent la résistance mécanique et au stress), les filaments d'actine (qui contrôlent la forme et le mouvement cellulaire) et les microtubules. « On pourrait dire que les microtubules dans les cellules équivalent aux avenues d'une grande ville, car ils servent de voies de communication pour la quasi-totalité du transport qui se déroule à l'intérieur », explique l'un des auteurs de l'étude, Armando del Río, chercheur au Département de neurosciences et sciences biomédicales et délégué du recteur pour le développement et l'implantation de la Faculté des sciences de la santé de l'UC3M.

Le pH est d'une importance vitale pour les cellules, car il affecte presque tous leurs processus biochimiques internes. Jusqu'à présent, les études sur l'effet du pH sur les microtubules étaient menées in vitro sur des structures isolées à partir de lysats cellulaires complets, ce qui ne permettait de voir que l'effet direct du changement de pH intracellulaire. Cependant, les cellules possèdent un système très sophistiqué qui maintient leur pH interne neutre et constant. On ignorait alors comment le pH externe (l'acidité du milieu qui entoure la cellule) pouvait prendre le contrôle de ce système de manière indirecte.

Cette équipe de chercheurs de l'UC3M, en collaboration avec des collègues de l'Université autonome de Madrid et de l'Université de Tampere (en Finlande), a révélé ce mystère dans l'étude publiée dans le dernier numéro de la revue scientifique *Journal of the American Chemical Society* (JACS). Dans ce travail, ils décrivent un nouveau mécanisme moléculaire qui relie l'acidose extracellulaire à la stabilité des microtubules et à l'organisation d'organites clés, tels que l'appareil de Golgi. « L'importance de notre travail réside dans la découverte de la manière dont l'acidité extracellulaire peut interférer directement avec le système de transport interne de la cellule », souligne un autre auteur, Ander Bastida Urkiza, du Département de neurosciences et sciences biomédicales de l'UC3M.

Cette découverte constitue non seulement un jalon en biologie cellulaire fondamentale, mais elle ouvre également des voies importantes en médecine clinique, étant donné que l'acidose extracellulaire est une caractéristique distinctive de multiples maladies qui altèrent la fonction cellulaire normale en raison de déséquilibres métaboliques. Par exemple, dans le cancer, les cellules tumorales présentent des taux métaboliques élevés et un apport insuffisant en oxygène, ce qui rend le tissu entourant le noyau de la tumeur hautement acide. Des maladies chroniques comme le diabète altèrent de manière systémique l'équilibre du pH. De plus, certains processus infectieux induisent un métabolisme anaérobie dans les tissus affectés, générant ainsi une acidose lactique.

L'"interrupteur" moléculaire et la voie du signal

La découverte principale de cette recherche pointe vers une protéine de la surface cellulaire, appelée intégrine $\beta 1$, qui a démontré sa capacité à agir comme un récepteur sensible au pH. Grâce à des simulations informatiques avancées, l'équipe du professeur Vesa Hytönen en Finlande a réussi à détecter le moment exact où la « magie » opère : lorsque l'environnement de la cellule devient acide, une légère modification chimique se produit en un point très précis de cette protéine (l'acide aminé Asp138), déclenchant un interrupteur d'alarme. Ce changement active l'intégrine $\beta 1$ et, à partir de là, un « effet domino » se produit vers l'intérieur de la cellule, transmettant le signal à travers une chaîne de protéines (appelées RhoA, ROCK et CRMP-2) qui agissent comme des messagers du changement de pH. Le résultat final est la déstabilisation des microtubules.

« Pour poursuivre l'analogie évoquée, l'acidité extérieure détruit l'asphalte des rues par lesquelles circule le trafic interne de la cellule. Lorsque ces voies s'effondrent, les composants cellulaires perdent leur cap et l'appareil de Golgi — le "centre logistique et d'emballage" de la cellule — se désorganise et perd sa forme, interrompant ainsi les

acheminements internes », explique un autre auteur de l'étude, Dariusz Lachowski, du Département de neurosciences et sciences biomédicales de l'UC3M.

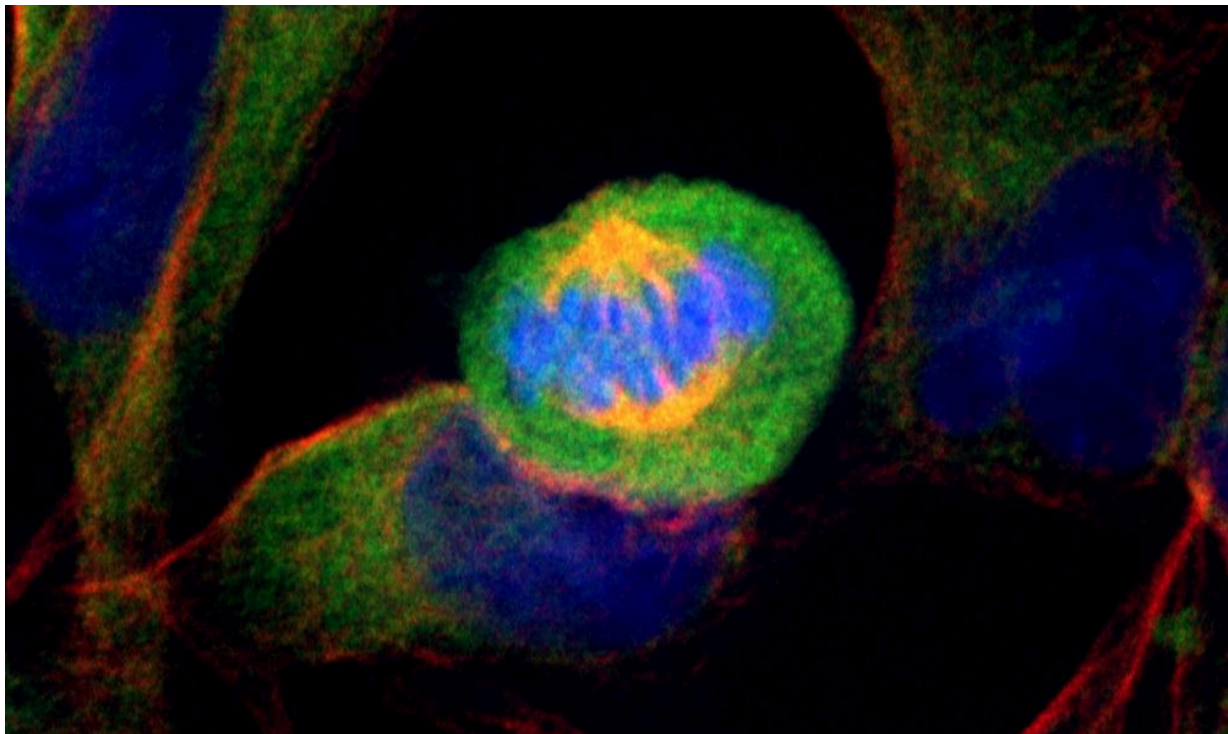
Technologie avancée et collaboration multidisciplinaire

Ce projet multidisciplinaire a combiné différentes approches expérimentales avancées. Pour explorer les mécanismes impliqués dans la dynamique des microtubules, les chercheurs ont utilisé des techniques de microscopie de fluorescence par réflexion totale interne et le suivi des comètes protéiques. De plus, un dispositif d'actionnement magnéto-mécanique de conception récente, développé par une autre équipe de recherche de l'UC3M dirigée par Daniel García González, a été employé. Cet outil a permis d'imiter précisément les différentes propriétés mécaniques inhérentes aux tissus vivants, reliant pour la première fois les processus d'acidose à la mécanotransduction cellulaire.

Les résultats de cette étude ouvrent un grand nombre de questions pour la recherche fondamentale, comme la détermination de l'effet exact que cette acidité produit sur les moteurs moléculaires (les protéines kinésine et dynéine) chargés de transporter les vésicules le long des microtubules. À long terme, selon les chercheurs, la découverte de ce mécanisme mécano-chimique servira de modèle ou de guide pour progresser dans la connaissance du transport cellulaire et pour explorer de potentielles cibles thérapeutiques destinées au développement de nouveaux médicaments protégeant le système interne cellulaire dans des environnements pathologiques.

Référence bibliographique : Lachowski, Dariusz ; Cortes, Ernesto ; Mykuliak, Vasyl ; Fernandez-de la Torre, Miguel ; Bastida Urkiza, Ander ; Muñoz-Barrutia, Arrate ; Garcia-Gonzalez, Daniel ; Hytonen, Vesa ; del Rio Hernandez, Armando (2026). Acidosis Regulates Microtubule Dynamics via the $\beta 1$ Integrin/RhoA/CRMP-2 Axis. J. Am. Chem. Soc. <https://doi.org/10.1021/jacs.5c20041> e-arhivo: <https://hdl.handle.net/10016/50129>

Vidéo : <https://youtu.be/QA6uoV70Bes>



Légende : Cellules de cancer du pancréas humain en division cellulaire. La couleur bleue indique les chromosomes d'une cellule en division transportés par les microtubules (jaune). Le cytoplasme est en vert. Crédit : Image capturée par Ander Bastida Urkiza / UC3M.