

DURÉE LIBRE

FORMULE INTÉGRALE

8,20€
PAR MOIS

43 %
de réduction *

Partie réservée au service abonnement. Ne rien inscrire.

L'AUTEUR



HERVÉ LE GUYADER
professeur émérite de biologie
évolutive à Sorbonne
Université, à Paris

QUAND LES PROTÉINES TRAVAILLENT AU NOIR

Une protéine remplit-elle une unique fonction biologique?
La spécialisation biochimique des enzymes l'a longtemps laissé
croire, jusqu'à ce que des protéines du cristallin révèlent
l'existence de nombreuses activités clandestines...

Dans les années 1980, les cristallines ont levé le voile sur un monde inattendu dont l'exploration se poursuit encore aujourd'hui. Ces protéines sont les principaux constituants du cristallin de l'œil de nombreux animaux, vertébrés ou non. On les pensait remarquables à cause de leurs étonnantes caractéristiques optiques: elles sont transparentes aux rayons lumineux du spectre visible et donnent au cristallin un indice optique supérieur à 1, ce qui lui confère le rôle de lentille convergente. De plus, elles ne se dénaturent pas à forte concentration et présentent une longue durée de vie. Heureusement, car à la fin de l'embryogenèse du cristallin, les cellules qui le constituent perdent leurs noyaux et les protéines ne se renouvellent quasiment plus.

De telles protéines si particulières semblaient spécialisées pour un unique

rôle. Leur étude paraissait fascinante tant d'un point de vue fondamental (comment sont-elles apparues?) qu'appliqué (peut-être aideraient-elles à comprendre la cataracte, due à l'opacification du cristallin?). Aussi, quelle ne fut pas la surprise de Joram Piatigorsky, de l'Institut américain de la santé à Bethesda, quand il se rendit compte, à la fin des années 1980, que les cristallines qu'il analysait n'étaient autres que des enzymes bien connues par ailleurs, exprimées à un niveau moindre dans de nombreux tissus où elles ne pouvaient jouer un rôle optique!

DE VULGAIRES CHAPERONS, RIEN DE PLUS

On compte plus d'une douzaine de familles de cristallines chez les seuls vertébrés. Joram Piatigorsky a montré que les premières découvertes, les cristallines α des vertébrés, étaient des protéines de choc thermique, ou HSP (pour



Comme ceux des vertébrés, les yeux de ce mollusque ont un cristallin constitué principalement de longues cellules fibreuses transparentes sans noyau, contenant surtout des cristallines.



Hervé Le Guyader
a récemment publié:
L'Aventure de la biodiversité,
(Belin, 2018).

EN CHIFFRES

370

La base MoonProt 2.0 a jusqu'à présent répertorié 370 protéines travaillant au noir, tous organismes confondus.

90 %

Dans le cristallin, les protéines représentent 20 à 60 % du poids frais des cellules. Parmi ces protéines, 90 % sont des cristallines.

12

Dans les organes autres que le cristallin, les cristallines remplissent leur fonction première de chaperons en s'assemblant en larges structures de 12, voire 24 molécules. Ces structures sont souvent des sphères ou des tores avec une cavité interne.



Ses tentacles sensoriels sont sensibles aux molécules émises par ses prédateurs, telles les étoiles de mer.

Chez ce mollusque et autres bivalves, chaque œil fonctionne comme un minuscule télescope : c'est un miroir concave multicouche qui focalise la lumière sur la rétine, située entre le cristallin et le miroir. Le cristallin n'a qu'un faible pouvoir réfractant et intervient peu dans la vision.

Comme les coquilles saint-jacques, les pétoncles blancs ont en moyenne 40 yeux et peuvent en avoir jusqu'à 200, répartis tout le long de leur manteau.



Pétoncle blanc
(*Aequipecten opercularis*)
Taille : jusqu'à 90 mm

l'anglais *heat-shock proteins*). Ces enzymes, qui s'activent sous l'effet d'un stress cellulaire, jouent principalement un rôle de chaperon : elles empêchent que les protéines en cours de synthèse s'agrègent *via* leurs acides aminés hydrophobes, avant leur repliement tridimensionnel. Elles sont aussi exprimées lorsque la cellule subit de fortes variations de température qui entraînent la dénaturation des protéines. Ici encore, en tant que chaperons, elles aident ces protéines à garder leur structure tridimensionnelle, et donc à jouer correctement leur rôle biologique. On comprend que toutes les cellules nécessitent la présence de ces HSP, et que ce rôle de

chaperon n'a rien à voir, *a priori*, avec un quelconque rôle optique.

Par son travail pionnier sur les cristallines, Joram Piatigorsky venait donc de découvrir le deuxième rôle majeur des protéines de choc thermique chez les mammifères. Les biochimistes ont tout d'abord été très déçus de ce résultat imprévu : comment se faisait-il que des protéines si banales, que l'on retrouvait dans toutes les cellules eucaryotes (les cellules comportant un noyau) puissent aussi jouer un rôle optique si spécifique ? Pourtant, d'un point de vue évolutif, ce résultat est fascinant, car il illustre l'un des concepts les plus délicats à manipuler, celui de l'adaptation.

>

> L'adaptation au sens strict peut être définie comme l'élaboration d'un nouveau trait sous l'effet de la sélection naturelle. Par exemple, chez les poissons plats pleuronectiformes, tels le turbot commun et la sole commune, qui se camouflent en se plaquant au sol, l'œil du côté aveugle migre lors de l'embryogénèse de l'animal: l'évolution a sélectionné ce nouveau trait, qui augmentait la valeur sélective de ces poissons.

Mais le problème devient crucial quand le caractère semble apparaître *de novo*, comme, par exemple, la plume de l'aile d'oiseau, car il est alors tentant d'y voir une finalité: une apparition soudaine laisse supposer que les forces en œuvre ont agi suivant un objectif précis, ce qui est impossible à admettre suivant la théorie de l'évolution et son jeu de mutation/sélection. Mais on sait maintenant que la plume existait déjà chez des dinosaures inaptes au vol. Elle leur servait très vraisemblablement de protection thermique, comme le poil chez les mammifères. De ce fait, la question n'est plus: «Comment la plume est-elle apparue?», mais «Comment la plume a-t-elle pu changer de fonction, à savoir passer de la protection thermique à la structuration d'une surface alaire?» C'est ce que les paléontologues américains Stephen Jay Gould et Elisabeth Vrba ont appelé en 1982 l'exaptation – l'acquisition, par des caractères déjà existants, de nouvelles fonctions.

TRANSPARENTES PAR HASARD

Le raisonnement sur les cristallines s'est construit de manière analogue. Le premier étonnement a consisté à se demander comment une protéine si exceptionnelle, avec des propriétés physiques si particulières, a pu apparaître, tant la probabilité que cela se produise est faible. Le deuxième étonnement tient au fait que ces propriétés (transparence, résistance, etc.) sont l'apanage de très nombreuses protéines d'une grande banalité. Car, outre les HSP, des enzymes classiques du métabolisme intermédiaire (l'ensemble des réactions chimiques qui se produisent dans les cellules), comme la lactate déshydrogénase, l'arginosuccinate lyase ou l' α -énolase présentent aussi ces propriétés. Par quel mécanisme en est-on arrivé là?

Lors de la structuration du système photorécepteur de l'œil, des protéines ayant les caractères de cristallines ont été non pas inventées, mais recrutées dans la batterie des protéines déjà existantes. Par coïncidence, des enzymes étaient dotées de propriétés de transparence qui, alors,

n'avaient aucune utilité biologique. Elles ont été recrutées par sélection naturelle, sans que leur rôle ancestral ne soit abandonné. C'est typiquement de l'exaptation.

À l'échelle moléculaire, d'autres termes sont utilisés. Pour les protéines, les biochimistes américains comme Constance Jeffery, de l'université de l'Illinois à Chicago, disent qu'elles «travaillent au noir» (*moonlighting proteins*), illustrant par là qu'elles ont un métier affiché (leur rôle d'enzyme) et qu'elles en jouent secondairement un autre, de manière discrète (leur rôle de cristalline). En 2014, l'équipe de Constance Jeffery a lancé la base MoonProt 2.0, qui répertorie les protéines travaillant au noir et leurs fonctions secondaires (voir l'encadré ci-dessus). Et pour nommer les gènes associés à ces protéines, Joram Piatigorsky a forgé le terme de partage de gène (*gene sharing*), étant donné qu'un même gène code une protéine qui peut présenter deux fonctions distinctes, comme si ces fonctions se partageaient le même gène.

Mais n'y aurait-il pas une relation cachée entre la première fonction enzymatique et la deuxième fonction de cristalline? L'étude des systèmes visuels des mollusques permet d'avancer une hypothèse. En effet, les principales cristallines des lentilles des yeux de calmar et de coquille saint-jacques sont des glutathione-S-transférases, des protéines dont le rôle premier est de détoxifier la cellule en la débarrassant de substances xénobiotiques, c'est-à-dire qui lui sont étrangères. Ainsi, chez les vertébrés comme chez les mollusques, les protéines choisies ont comme fonction ancestrale de favoriser l'intégrité cellulaire. N'est-ce pas avantageux d'avoir en grande concentration des molécules protectrices? ■

UN CASSE-TÊTE MÉDICAL

De nombreuses protéines travaillent au noir, comme le montre la base de données MoonProt 2.0, lancée en 2014 pour les répertorier. La complexité de la cellule est donc plus grande que prévue, car les fonctions secondaires des protéines introduisent des interactions moléculaires totalement inattendues. Ainsi, une enzyme telle que la GAPDH intervient de manière intracellulaire dans la glycolyse, mais aussi à la surface des cellules comme récepteur d'une protéine qui transporte du fer, la transferrine. Des rôles aussi distincts et aussi importants nécessitent des régulations complexes : comment réguler la quantité de molécules de GAPDH extracellulaires sans influencer sur le nombre de molécules intracellulaires ? Or de nombreuses protéines travaillant au noir sont corrélées avec des maladies. Il arrive qu'une mutation affecte une fonction, mais pas l'autre, par exemple. On connaît aussi des cas où une mutation induit une nouvelle fonction imprévue.

De nombreuses protéines travaillant au noir sont ainsi impliquées dans des maladies auto-immunes, des maladies cardiaques, l'obésité, des diabètes, des cancers... Il est évident que choisir une telle protéine comme cible thérapeutique peut avoir des effets désastreux si la deuxième fonction est inconnue. Ainsi, la base de données MoonProt 2.0, au départ à visée fondamentale, est maintenant développée en vue d'applications médicales.

BIBLIOGRAPHIE

C. Chen et al., **MoonProt 2.0 : an expansion and update of the moonlighting proteins database**, *Nucleic Acids Res.*, vol. 46(D1), pp. D640-D644, 2018.

C. J. Jeffery, **Protein moonlighting : what is it, and why is it important ?**, *Phil. Trans. R. Soc. B*, vol. 373, article 20160523, 2017.

C. Slingsby et al., **Evolution of crystallins for a role in the vertebrate eye lens**, *Protein Science*, vol. 22, pp. 367-380, 2013.

J. Piatigorsky, **Evolution of mollusc lens crystallins : Glutathione S-transferase / S-crystallins and aldehyde dehydrogenase / Ω -crystallins**, *Amer. Malac. Bull.*, vol. 26, pp. 73 - 81, 2008.

