

C'est en étudiant le génome que l'équipe de Sherbrooke (de gauche à droite, Xavier Roucou, Julie Motard, Benoît Vanderperre, étudiant au doctorat et premier auteur de l'article, et Guillaume Tremblay) ont décelé plus de 83 000 protéines alternatives potentielles.

Un univers parallèle

Et si les explorateurs, après avoir découvert les Antilles s'étaient arrêtés là? Sans se douter qu'il y avait encore tout un continent à découvrir?

C'est un peu ce qui se passe en sciences du vivant : au cœur des cellules, des milliers de protéines évolueraient dans l'anonymat le plus total. Sans qu'aucun biologiste n'ait eu, jusqu'ici, conscience de leur existence. La métaphore est un peu osée, mais si on se fie aux travaux menés par Xavier Roucou à l'Université de Sherbrooke, ces molécules qui régissent le corps humain seraient tout de même quatre fois plus nombreuses qu'on le croyait.

« Cela signifie que tout le monde est passé à côté d'au moins 83 000 protéines sans les voir; et pourtant elles sont là! »

affirme ce professeur au département de biochimie de la faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke, et chercheur au centre de recherches cliniques Étienne-Le Bel. Ces résultats, qu'il qualifie de « provocateurs », ont fait l'objet d'un article publié en août dernier dans la revue *PLOS ONE*.

Pour arriver à ce chiffre faramineux de 83 000, l'équipe, incluant Benoît Vanderperre, étudiant au doctorat et premier auteur de l'article, a scruté tout le génome humain à l'aide de logiciels bioinformatiques. Le but: y déceler des « lignes de code » inconnues qui pourraient commander la production de protéines.

Afin de bien comprendre, on peut imaginer que notre ADN est une longue succession de lettres, certaines formant des

phrases lisibles qu'on appelle gènes ou « séquences codantes ». Comme toute phrase qui se respecte, une séquence codante commence par une majuscule et finit par un point. En termes biologiques, chacune d'elles débute par un signal (ou codon) initiateur et se termine par un signal de fin (ou codon stop). C'est le « cadre de lecture ».

Pour être « lus », les gènes – officiellement au nombre d'environ 25 000 – doivent d'abord être copiés (on dit qu'ils sont « transcrits ») en ARN messager. Les copies sont ensuite décodées par les ribosomes, véritables usines mobiles qui les traduisent en protéines. En bref, le ribosome déchiffre l'ARN messager et fabrique au fur et à mesure une protéine correspondant au gène de départ.

Ainsi, le ribosome s'accroche à l'ARN



10
SHERBROOKE

*Le corps humain
produirait
potentiellement
quatre fois plus de
protéines que ce
qu'on pensait.
Une révélation qui
ébranle la médecine
et la biologie.*

Par Marine Corniou

MAXIME BELAND

chez les protéines

messager. Lorsqu'il détecte le signal de départ, il commence la synthèse de la protéine. Il s'arrête lorsqu'il rencontre le premier signal « stop ». A priori, les choses sont donc simples : à un gène correspond une protéine (ou des variantes de cette protéine).

C'est ce dogme que les chercheurs de l'Université de Sherbrooke viennent de faire tomber. Ils ont remarqué qu'il n'y a pas qu'une seule façon de « lire » un ARN messager. Un peu comme si, au-delà du message principal, on pouvait former plusieurs phrases distinctes en parallèle.

« Dans les gènes et les ARN messagers, il existe d'autres signaux initiateurs en amont ou en aval des signaux principaux, mais on pensait que le ribosome les ignorait. Nous avons prouvé que ce n'est pas le cas. La lecture d'un ARN messager peut en fait

être initiée et terminée à différents endroits. Ainsi, selon nos estimations, chaque messager pourrait coder 3,8 protéines en moyenne », explique Xavier Roucou.

Un ARN messager (donc indirectement, un gène) porterait non seulement les instructions pour fabriquer une protéine principale, mais aussi trois protéines supplémentaires, ou protéines « alternatives ». Des joueuses jusqu'ici totalement inconnues.

Ce n'est pas rien ! Car les protéines sont les ouvrières fondamentales de l'organisme. Ce sont elles qui régissent l'intégralité des processus vitaux, en étant fabriquées à des moments différents de l'existence et de façon spécifique dans certains types de cellules ou d'organes. « En scannant le génome, nous avons décelé plus de 83 000

protéines alternatives potentielles. Nous sommes ensuite partis à leur recherche dans plusieurs types de cellules et de tissus, ainsi que dans du sérum humain. À notre grande surprise, nous les avons trouvées ! » dit Xavier Roucou. En moins de temps qu'il n'en faut pour le dire, les scientifiques ont étudié quelques échantillons et mis la main sur 1 259 protéines jamais décrites. Bien sûr, elles existaient, mais personne ne les avait cherchées !

Bien que ce processus de protéines alternatives ait été documenté chez les bactéries et les virus, aucun chercheur n'avait songé à explorer la question chez les mammifères. « Lorsque les biologistes étudient les protéines présentes dans une cellule, ils tentent de les apparier aux bases de données officielles. En faisant cela, on

trouve beaucoup de bouts de protéines qui ne correspondent à rien, poursuit le chercheur. Mais on n'y accordait pas d'importance.» Quelle erreur! En utilisant la nouvelle base de données, conçue par l'équipe, qui liste les protéines alternatives potentielles aussi bien que les protéines de référence, ces petits bouts orphelins ont été reconnus sans peine par les logiciels. La preuve que l'existence de ce monde alternatif n'est pas uniquement théorique.

Le constat est tellement dérangeant que l'équipe a eu du mal à faire publier ses travaux dans les revues les plus prestigieuses, comme *Science*. « Certains membres du jury étaient emballés, mais d'autres sont restés perplexes et nous ont demandé de montrer la fonction de ces nouvelles protéines. C'est impossible! On parle tout de même de 83 000 molécules », riposte Xavier Roucou, lui-même encore sous le choc de sa découverte.

« J'ai décidé de laisser de côté mes projets de recherche en cours et de changer l'orientation de mon laboratoire. On va maintenant se concentrer sur les protéines alternatives. Plus on va en détecter, plus on va convaincre les gens que c'est important. C'est un domaine très excitant. Pour

l'instant, nous sommes les seuls dans le monde à faire ça », ajoute-t-il.

Cela dit, personne ne sait encore à quoi servent ces inconnues. Elles sont plus petites que les protéines de référence (elles se composent en moyenne de 57 acides aminés contre 344), et elles semblent être localisées


Personne ne sait encore à quoi servent ces protéines inconnues. Pour l'instant, l'équipe sherbrookoise est la seule à les étudier dans le monde.

dans des régions bien particulières de la cellule, comme le noyau ou les mitochondries. Dans certaines cellules, les protéines alternatives sont même plus nombreuses que les protéines classiques.

« Il est possible que ces 83 000 nouvelles protéines ne servent à rien. Certains chercheurs m'ont suggéré qu'elles pourraient constituer des réserves d'acides aminés, ou être le résultat d'erreurs de lecture par les ribosomes. Peut-être... Mais les signaux qui initient et terminent ces protéines sem-

blent très similaires d'une espèce animale à l'autre. Lorsque l'évolution conserve quelque chose, c'est généralement le signe que c'est important », avance le biochimiste. Il en est d'autant plus convaincu qu'il a mis le doigt sur une protéine alternative vraisemblablement impliquée dans une maladie neurologique rare, l'ataxie spinocérébelleuse de type 1. « On s'est aperçu que la protéine de référence jouant un rôle dans cette maladie, l'ataxine, s'associait à une protéine alternative pour former un complexe anormal », résume-t-il.

L'équipe est maintenant prête à étudier ces protéines pour connaître leurs fonctions et savoir si elles sont actives et utiles. « Une chose est sûre, on ne peut plus prétendre qu'elles n'existent pas. Tous les chercheurs doivent maintenant les prendre en compte. Quand ils étudient un gène, ils étudient peut-être sans le savoir deux ou trois protéines correspondantes; pas seulement une. Et ces protéines sont très différentes les unes des autres. Cela a peut-être faussé bien des résultats de recherche », avertit le scientifique.

Bref, il existerait quatre fois plus de possibilités de lecture de notre code génétique. Ce qui repousse encore plus loin les limites de notre compréhension du vivant. 



ICI.Exploratv.ca

OCÉANIA

Nouvelle saison dès le 7 janvier

MARDI 19h HE

ICI  EXPLORA