



POUR SURVIVRE, LES BACTÉRIES DOIVENT TRIER LEURS DÉCHETS

La vie des cellules – chez les bactéries comme chez les eucaryotes - est régie par un rythme bien précis. La destruction de certaines protéines régulatrices, à un moment donné, est ainsi indispensable afin d'assurer la réplication et la croissance des cellules. Ce phénomène s'appelle protéolyse : des enzymes particuliers, les protéases, assistées de protéines appelées adaptateurs, sont chargés de dégrader des protéines selon le calendrier du cycle cellulaire. Comme la protéolyse est irréversible, la cellule doit faire face au défi important de distinguer rigoureusement les protéines spécifiques dont il faut se débarrasser rapidement de celles, nombreuses, qui doivent rester stables. En étudiant la bactérie *Caulobacter crescentus*, une bactérie modèle pour l'étude du cycle et de la différenciation cellulaire, des chercheurs de la Faculté de médecine de l'Université de Genève (UNIGE), en collaboration avec une équipe de l'Université du Massachusetts, aux Etats-Unis, ont pu mettre au jour la hiérarchie mise en place pour orchestrer la dégradation sélective des protéines, et, pour la première fois, décortiquer le rôle des différentes protéases et adaptateurs impliqués. Des résultats à lire dans la prestigieuse revue *Cell*, qui, appliqués à des bactéries pathogènes, ouvrent la voie à de nouvelles thérapies antibactériennes.

Au cours de son cycle, *C. crescentus* se divise en deux cellules différentes, et non pas en deux cellules identiques comme c'est généralement le cas. La première de ces nouvelles cellules - appelée « swarmer cell » - naît avec un flagelle qui lui permet de nager et explorer son environnement, mais elle se trouve dans l'impossibilité de se diviser. La deuxième - nommée « stalked cell » - est, elle, capable de se diviser. Sans flagelle, elle comporte un pédoncule qui lui permet de se fixer au fond marin.

Dans un second temps, la « swarmer cell » perd son flagelle et produit une nouvelle extension pour devenir identique à la « stalked cell » ou cellule « à pied ». Elle peut alors à son tour se diviser, pour donner naissance à deux cellules distinctes. C'est cette division en deux cellules différentes qui fait de *C. crescentus* un modèle particulièrement intéressant, dont les mécanismes biologiques et la protéolyse, proches de ceux des cellules souches, permettent aux scientifiques de mieux comprendre les phénomènes de différenciation cellulaire.

Disparition et réapparition programmées de la protéine CtrA

Chez *C. crescentus*, de nombreuses protéines sont impliquées dans le processus de différenciation cellulaire. L'une d'entre elles, CtrA, joue un rôle particulièrement important en empêchant notamment la cellule à flagelle de se diviser. Quand cette dernière perd son flagelle pour redevenir une cellule à pied, la protéine CtrA doit disparaître, avant de réapparaître afin d'être présente dans la nouvelle cellule à flagelle. Le respect du moment de la dégradation de cette protéine est donc essentiel à la survie de la bactérie : il faut absolument que CtrA soit détruite à un moment précis, sinon la cellule restera incapable de se diviser et mourra. Il a déjà été montré que la dégradation au cours du cycle cellulaire de CtrA et d'autres protéines régulatrices - dont TacA qui régule le pédoncule - est dépendante de l'action induite par

la protéase ClpXP. Mais, qu'est ce qui permet à ClpXP de dégrader spécifiquement CtrA et TacA à un moment précis du cycle, tout en laissant intactes, à ce moment-là, d'autres protéines dont elle régit pourtant également la dégradation? C'est ce mécanisme moléculaire complexe et délicat qu'a pu décrypter l'équipe de Patrick Viollier, professeur au Département de microbiologie et médecine moléculaire de la Faculté de médecine de l'UNIGE.

Chez les bactéries, les protéases utilisent d'autres types de protéines, appelés adaptateurs, pour augmenter la spécificité de leur action. Les biologistes genevois ont compris comment, lors de la dégradation induite par la protéase ClpXP, certains adaptateurs sont capables, à un moment spécifique de la vie cellulaire, de dégrader sélectivement une protéine. « Si l'on connaît le rôle incontournable de ClpXP dans la dégradation d'un grand nombre de protéines, y compris les protéines CtrA et TacA, c'est celui de trois adaptateurs spécifiques associés au système ClpXP que nous avons pu identifier », souligne Peter Chien de l'Université du Massachusetts et co-auteur de cette étude. Si l'une de ces trois protéines manque, la protéine CtrA ne peut plus être dégradée. Cependant d'autres protéines dont la dégradation est également dépendante de ClpXP ne nécessitent pas l'action des trois adaptateurs. Leur action combinée permet donc d'effectuer une sélection entre les protéines qui doivent être détruites et celles qu'il faut conserver.

Un tri sélectif très rigoureux

En identifiant une nouvelle classe d'adaptateurs, l'équipe de Patrick Viollier révèle comment ces adaptateurs, répondant à une stricte hiérarchie, rendent possible la dégradation sélective des protéines. Associés aux protéases, ils orchestrent la régulation de la protéolyse pendant la progression du cycle cellulaire de la bactérie. « Le mécanisme de dégradation des protéines est un peu une déchetterie cellulaire : certains déchets spéciaux, comme les piles électriques par exemple, doivent vraiment être identifiés et séparés strictement du reste. Le tri d'autres éléments, comme le carton et le papier, peut en revanche est moins strict et plus grossier. Cela dépend du niveau de sélectivité nécessaire à la dégradation des différentes protéines. », explique Matthieu Bergé, chercheur dans l'équipe du professeur Viollier.

Les trois adaptateurs constituent donc des régulateurs importants du cycle cellulaire qui assurent que la dégradation d'une protéine donnée intervient au bon moment. De récentes découvertes ont ainsi montré qu'une classe d'antibiotiques particuliers, les acyldepsipeptides, parvient à tuer les bactéries en activant la protéase ClpXP, en perturbant le cycle de la bactérie, cause sa disparition. Sachant que les adaptateurs présentés dans cette étude sont également présent chez des bactéries pathogènes pour l'homme, on peut donc imaginer que le mécanisme découvert par les équipes des professeurs Viollier et Chien constituent une nouvelle cible thérapeutique intéressante dans la lutte contre ces bactéries dangereuses pour notre santé.

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Service de communication
24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4
Tél. 022 379 77 17
media@unige.ch
www.unige.ch

contact

Patrick Viollier
022 379 41 75
patrick.viollier@unige.ch