

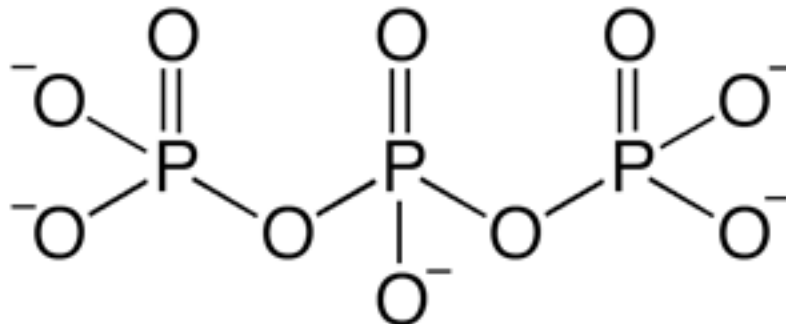
Une invitée surprise

11/03/12

Les découvertes scientifiques sont bien souvent le résultat d'un heureux hasard. Beaucoup de chercheurs pourraient en témoigner : leurs recherches les mènent parfois par le bout du nez. En effet, alors qu'ils travaillent à approfondir les connaissances sur leur sujet de prédilection, il arrive que de nouvelles pistes s'ouvrent et débouchent sur des découvertes insoupçonnées. Le Professeur Lucien Bettendorff, Directeur de l'Unité de recherche bioénergétique, excitabilité et plasticité cérébrale du GIGA, et David Delvaux, doctorant au sein de cette même unité, en ont récemment fait l'expérience.

Depuis plus de vingt-cinq ans, **Lucien Bettendorff**, directeur de l'**Unité de recherche bioénergétique, excitabilité et plasticité cérébrale** du **GIGA**, étudie la thiamine, une molécule que l'on connaît mieux sous le nom de **vitamine B1**. Celle-ci joue un rôle clef dans le **métabolisme** primaire de tous les organismes vivants. A ce jour, quatre dérivés de la thiamine sont connus : le monophosphate, le diphosphate et le triphosphate de thiamine, qui contiennent respectivement un, deux et trois groupements phosphates. En 2007, alors qu'ils travaillaient sur le triphosphate de thiamine chez les bactéries, Lucien Bettendorff et son équipe découvrent un quatrième dérivé de la vitamine B1 : l'adénosine thiamine triphosphate (lire l'article « **Les vitamines n'ont pas encore livré tous leurs secrets** »).

Formule du triphosphate inorganique



Si les scientifiques pensent que ces dérivés jouent un rôle dans le métabolisme énergétique et qu'ils sont probablement impliqués dans les mécanismes liés aux maladies neurodégénératives, les fonctions de ces **composés** restent largement méconnues. Quels sont leurs rôles dans la bioénergétique cellulaire ? Serait-il possible de manipuler le métabolisme des dérivés phosphorylés de la thiamine pour contrecarrer les effets néfastes du stress cellulaire et de la neurodégénérescence ? Autant de questions auxquelles Lucien Bettendorff et ses collègues tentent de répondre...

La superfamille des protéines CYTH sous la loupe

Au-delà des dérivés de thiamine, les chercheurs liégeois s'intéressent également aux **enzymes** qui **hydrolysent** ces dérivés, telle que la 25-kDa thiamine triphosphatase. Cette enzyme, qui fait partie de la superfamille de protéines CYTH, hydrolyse très spécifiquement le triphosphate de thiamine chez les mammifères. C'est à cette superfamille de protéines que **David Delvaux** s'est plus particulièrement intéressé dans le cadre de sa thèse. Il a en effet entrepris d'étudier de plus près le mécanisme catalytique et la structure des protéines de la superfamille CYTH. Au cours de ses recherches, David Delvaux a comparé une protéine CYTH que l'on retrouve chez la bactérie *Nitrosomonas europaea* et qui a été baptisée NeuTTM et la 25-

kDa thiamine triphosphatase. Les scientifiques se sont rendu compte que ces deux enzymes avaient des structures très similaires. « *Nous nous sommes alors demandé si la NeuTTM n'était pas elle aussi une thiamine triphosphatase* », explique Lucien Bettendorff.

La première triphosphatase inorganique identifiée

En investiguant de manière plus approfondie la structure et le mécanisme catalytique de l'enzyme NeuTTM, Lucien Bettendorff et David Delvaux, en collaboration avec d'autres groupes de recherche du GIGA et des chercheurs canadiens de l'**Université de Toronto**, ont fait une découverte déconcertante. « *Nous avons découvert que si cette enzyme montrait bel et bien une activité triphosphatase, il ne s'agit pas d'un thiamine triphosphatase mais d'une triphosphatase inorganique* », révèle Lucien Bettendorff. « *C'est la première fois qu'une triphosphatase inorganique est identifiée* », poursuit-il. « Inorganique » signifie que cette protéine ne contient pas de carbone. Dans un article publié dans le **Journal of Biological Chemistry**, les scientifiques révèlent de plus amples détails sur cette enzyme atypique. Ils y démontrent entre autres que la NeuTTM a une nette préférence et une grande affinité pour les tripolyphosphates inorganiques (PPPi), soit le type de phosphates utilisé dans les produits à lessiver ou comme conservateur de viande, poissons, etc. Ce qui engendre de nouvelles questions : « *S'il existe des enzymes qui hydrolysent le triphosphate inorganique, ce composé ne serait-il pas présent dans les cellules vivantes ?* », s'interroge Lucien Bettendorff. Cela n'a encore jamais été démontré jusqu'ici.

Une autre piste de réflexion s'est également ouverte avec cette découverte. « *Le métabolisme énergétique et notamment la production d'ATP nécessite beaucoup de phosphate. Suite à nos résultats on pourrait imaginer que le triphosphate inorganique pourrait être le 1er donneur universel de phosphate et jouerait ainsi un rôle déterminant dans le métabolisme énergétique des cellules* », continue Lucien Bettendorff. Bien sûr, cela devra être étudié scrupuleusement avant de pouvoir être confirmé.



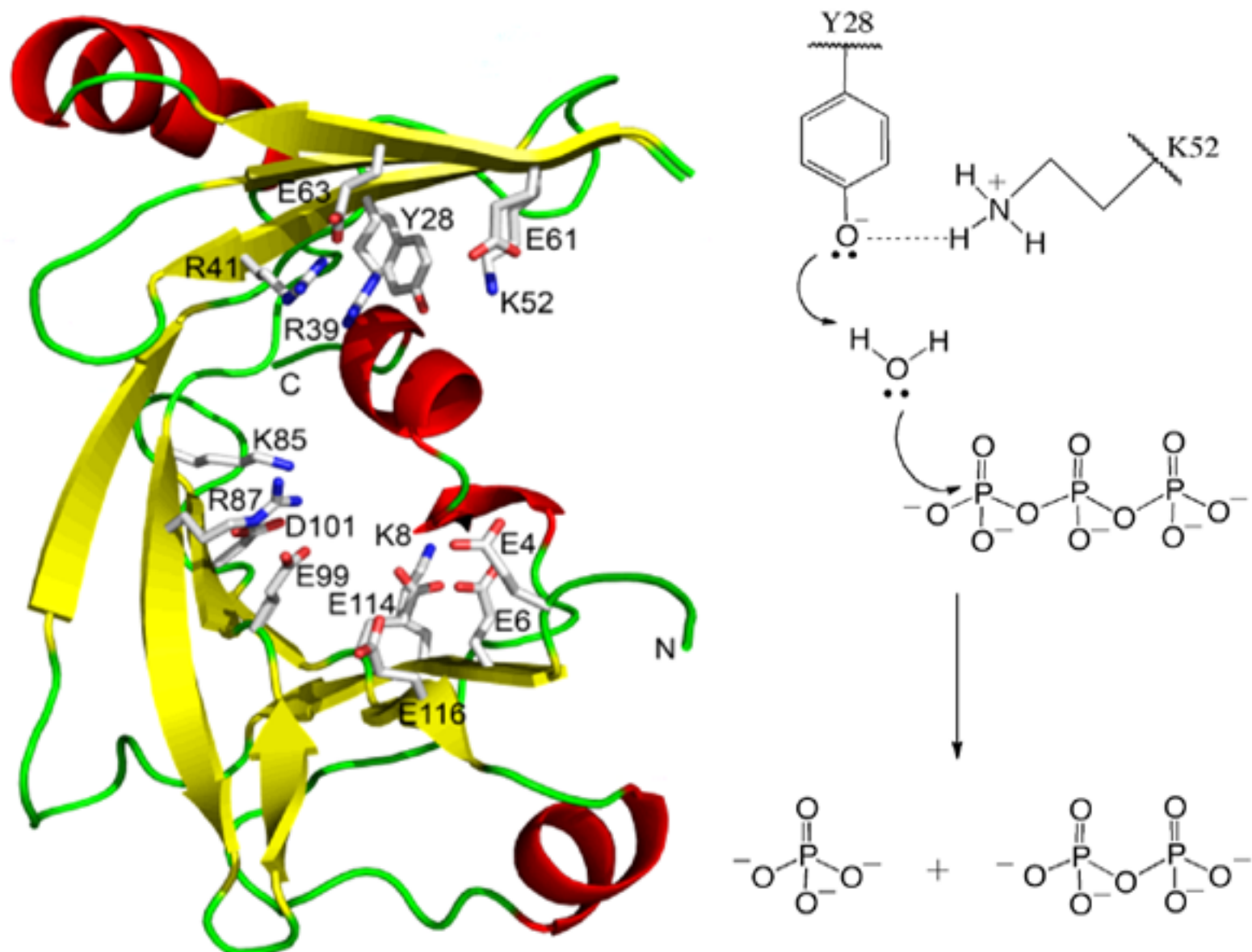
La séquence en acides aminés de la NeuTTM contient 153 acides aminés. Les résidus acides sont indiqués en rouge, alors que les résidus basiques sont indiqués en bleu. Les résidus polaires sont en vert.

Des enzymes présentes chez tous les organismes vivants

Depuis la mise au jour de l'existence de cette triphosphatase inorganique spécifique, Lucien Bettendorff et ses collègues ont mené leur enquête pour déterminer si l'on retrouve ce type d'enzyme chez d'autres organismes vivants. Si les résultats de ces études n'ont pas encore été publiés, Lucien Bettendorff lève un

coin du voile : « *il existe des enzymes qui hydrolysent le triphosphate inorganique chez tous les organismes vivants, y compris chez l'homme !* ».

Quels impacts ces avancées vont-elles avoir dans notre compréhension du métabolisme énergétique ? Et sur les pistes de traitement des maladies neurodégénératives ? Il est encore bien trop tôt pour le dire. L'étude d'une seule molécule et de son mode d'action peut prendre des années, voire des dizaines d'années, avant que celle-ci ne livre ses secrets. Mais une chose est sûre, les triphosphatases inorganiques qui se sont subrepticement immiscées dans les recherches de Lucien Bettendorff seront dorénavant au cœur de l'attention de son équipe.



La figure montre la structure tridimensionnelle de NeuTTM et les résidus d'acides aminés importants pour la liaison du substrat et de la catalyse sont numérotés. La Lysine-52 (K52) et la Tyrosine-28 (Y28) ont une importance particulière dans le mécanisme catalytique, tel que montré sur la partie droite de la figure.

David Delvaux, Mamidanna R.V.S. Murty, Valérie Gabelica, Bernard Lakaye, Vladimir V. Lunin, Tatiana Skarina, Olena Onopriyenko, Gregory Kohn, Pierre Wins, Edwin De Pauw and Lucien Bettendorff. *A specific inorganic triphosphatase from Nitrosomonas europaea: structure and catalytic mechanism* J. Biol. Chem. 2011, 286: 34023-34035.