

HSP86 : un rôle dans l'évolution humaine ?

Stéphane LOURYAN, Nathalie VANMUYLDER,
Marie-Alexandra LAMBOT et Marcel ROOZE

Résumé

La protéine de choc thermique HSP86 est exprimée de manière intense dans la lignée germinale des mammifères. Par ailleurs, il a été démontré que l'inactivation, chez la drosophile, d'une protéine similaire, menait à l'expression phénotypique de mutations nouvelles. Compte tenu du rôle de « chaperon moléculaire » des protéines de choc thermique, il est postulé que la surexpression d'HSP86 en cas de choc thermique (climatique ?) pourrait jouer un certain rôle épigénétique dans les processus de l'évolution.

Mots-clés : protéines de choc thermique, HSP86, évolution, homme, cellules germinales.

Abstract

The heat shock protein HSP86 is intensively expressed in mammalian germ line. Furthermore, it was demonstrated that inactivation of the corresponding protein in the drosophila give rise to phenotypic expression of new mutations. Because of the role of "molecular chaperones" of heat shock proteins, it was postulated that HSP86 overexpression in case of thermic (climatic?) shock can play an epigenetic role in the evolution process.

Keywords: heat shock proteins, HSP86, evolution, man, germ cells.

1. LES PROTÉINES DE CHOC THERMIQUE

Les protéines de choc thermique (en anglais « *Heat shock protein* » ou HSP) sont maintenant connues depuis quelques années. Leur production est augmentée par les cellules lorsque celles-ci sont soumises à un choc, non seulement thermique, mais également de tout autre nature. Ces protéines agissent également comme « chaperons moléculaires », et interviennent alors dans la stabilisation et le changement de conformation des protéines (Burdon, 1996 ; Vanmuylder, 2002).

Ces protéines sont classées en fonction de leur poids moléculaire, et s'échelonnent ainsi de 25 kDa à 200 kDa.

Certaines d'entre elles sont impliquées dans le processus d'apoptose (mort cellulaire improprement appelée « programmée », car elle peut être induite par diverses molécules). Ainsi, HSP25 est un inhibiteur d'apoptose, tandis qu'HSP110 s'exprime vigoureusement et sélectivement au cours de ce processus, tant chez l'adulte que durant le développement embryonnaire (Evrard *et al.*, 1999, 2000).

2. LES PROTÉINES DU GROUPE HSP90

Les HSP's du groupe 90 constituent une des familles les plus abondantes de protéines de choc (Young *et al.*, 2001). En général, elles sont associées à de nombreuses protéines intracellulaires comme des récepteurs de stéroïdes, de

l'actine, de la tubuline et des kinases. Elles ont été observées chez de nombreuses espèces et leur présence est indispensable au développement de divers systèmes d'organes (Buchner, 1996 ; Lele *et al.*, 1999 ; Bishop *et al.*, 2002). Au cours de l'organogenèse de la souris, de nombreuses ébauches, comme les somites, les muscles, les précartilages, les germes dentaires etc. expriment l'HSP86, équivalent murin de l'HSP83 des invertébrés (Vanmuylder *et al.*, 2002).

3. HSP83 ET DROSOPHILES

Dans un article devenu maintenant célèbre, Rutherford & Linquist (1998) ont procédé à l'inactivation d'HSP90 (ou plus précisément HSP83) chez la drosophile à l'aide d'un inhibiteur, la geldanamycine. D'autre part, ils ont isolé des mouches mutantes pour HSP83, à l'état hétérozygote, et ont procédé à des croisements de souches différemment mutées. Enfin, ils ont soumis les souches de drosophile à des chocs thermiques. La conjonction d'une « manipulation » d'HSP83 et du choc thermique a mené à l'apparition en nombre très significatif de souches mutantes viables, caractérisées par des mutations dont certaines présentaient un caractère franchement « homéotique ». La simple « inactivation » de la protéine menait également à de semblables modifications morphologiques

de la descendance, mais en quantité nettement moindre. Du reste, le phénotype, dans les générations suivantes, s'est avéré indépendant des manipulations affectant HSP83.

Il semble donc que le choc thermique conjointement à l'inactivation d'HSP83 « démasque » des mutations précédemment acquises, mais normalement muettes du point de vue phénotypique, vraisemblablement suite à un effet bénéfique de « chaperon » d'HSP83. D'où la spéculation sur le rôle potentiel de chocs thermiques « exogènes » dans le processus de spéciation, via le « détournement » d'HSP83 de son rôle protecteur. Cette hypothèse, qui réhabilite quelque peu les conjectures lamarckiennes, ajoute un nouveau facteur de nature épigénétique susceptible de jouer un rôle dans le processus macroévolutif. D'aucuns n'ont pas hésité à décrire HSP83 sous le nom de « protéine du silence », puisqu'elle contraint des mutations au silence (Gallien, 2002).

Plus récemment, il a été observé qu'une réduction de l'activité d'HSP90, toujours chez la drosophile, pouvait entraîner des altérations de la chromatine transmissibles chez la descendance (Sollars *et al.*, 2003). Les anomalies observées dans l'œil de l'animal résultaient d'une expression ectopique du gène *Wingless*.

4. HSP90 ET LA LIGNÉE GERMINALE DU MAMMIFÈRE

Depuis les travaux de Lee (1990), on sait qu'HSP86 (homologue de la 83 des invertébrés) est présente dans les cellules germinales mammaliennes adultes. Sa présence fut également

prouvée au cours de la gamétogenèse du fœtus de rat (Ohsako *et al.*, 1995).

Nous avons pu démontrer grâce à l'immunohistochimie qu'HSP86 s'exprimait de manière constante dans la lignée germinale de la souris (Vanmuylder *et al.*, 2002; Louryan *et al.*, 2002). En effet, l'ensemble des cellules du très jeune embryon de souris expriment de manière égale la protéine de choc. Cependant, l'expression se réduit progressivement à la lignée germinale, tout en demeurant perceptible, mais de manière moins prononcée, dans diverses ébauches somatiques auxquelles il a été fait allusion plus haut. Ceci tendrait à démontrer que la lignée germinale exprime « perpétuellement » la protéine de stress, au cours des générations successives.

L'examen, certes fragmentaire, de fœtus humains de divers stades (Féminins : 13 et 34 semaines; masculins : 11, 30 et 36 semaines) à l'aide de la méthode utilisée chez la souris nous démontre que la propriété observée chez la souris caractérise également le fœtus humain (fig. 1). L'ensemble des observations qui ont pu être recueillies, de la drosophile à l'homme, plaident en faveur de l'unicité d'un processus susceptible de protéger les cellules germinales contre des mutations potentiellement délétères.

5. SIGNIFICATION POTENTIELLE DANS LE CADRE DE L'ÉVOLUTION HUMAINE

La synthèse néodarwinienne a longtemps constitué un « dogme » qui ne satisfaisait pas l'ensemble de la communauté scientifique, et auquel des zoologistes avisés, tels Pierre-Paul Grassé, opposaient nombre de contre-exemples,

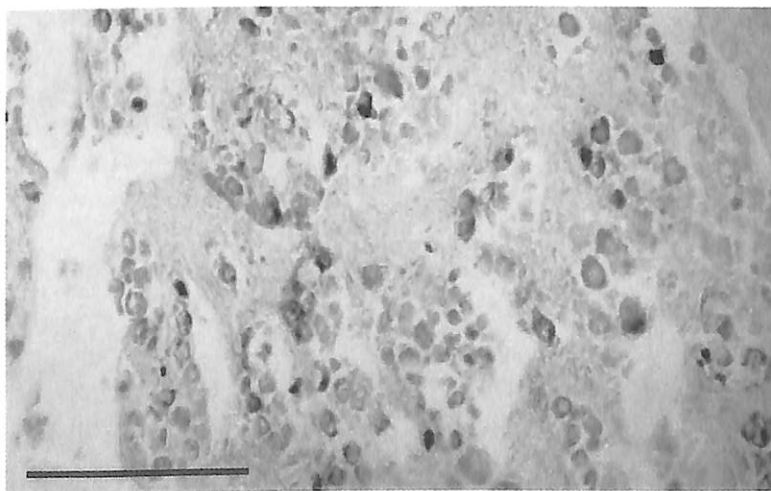


Fig. 1 — Expression de HSP86 dans la lignée germinale d'un fœtus humain féminin de 36 semaines. Échelle : 100 µm.

voire une totale fin de non-recevoir. La coïncidence de certains « sauts évolutifs » avec des crises climatiques majeures de durée relativement brève à l'échelle géologique suggérait à certains la possibilité d'une influence du « milieu » dans une certaine forme de contrôle de l'expression des gènes.

Avant même que des découvertes récentes infirment le dogme de la totale indépendance de l'ADN et de sa prééminence dans les fonctions cellulaires et l'ontogenèse, on était en droit de supposer que les acides nucléiques ne sont pas à l'abri d'actions enzymatiques ou hormonales d'origine cytoplasmique. Il n'est pas de processus biologique, fait d'une chaîne de réactions chimiques, qui ne soit réversible, en totalité ou en partie, et ne détermine quelque rétroaction. Cette rétroaction n'est point toujours immédiate, elle se produit toujours avec discrétion et retard ; bien qu'indirecte, elle n'en est moins réelle. Et au-delà du processus, non pas toujours — mais bien souvent — un système tenu en quelque sorte en réserve, est prêt à le modérer, à l'accentuer ou même à l'inhiber. Le régulateur ne perd jamais ses droits.

(Grassé, 1973 : 361.)

Se basant sur une connaissance approfondie de l'embryologie causale, Albert Dalcq, en 1954 (p. 248 et 249), ne disait pas autre chose lorsqu'il écrivait :

Les changements généraux, de nature physiologique et morphologique, qui ont orienté le Phylum vers les Mammifères sont apparemment du même genre que ceux que l'on rencontrerait à l'origine de tout autre grand Ordre des Tétrapodes, Amphibiens, Reptiles ou Oiseaux. Dans chaque cas, on peut se demander s'il s'est agi de mutations géniques, au sens devenu classique du terme, ou de modifications se produisant en premier lieu dans la structure et le chimisme du cytoplasme, et sur lesquelles le complexe nucléaire agirait comme modulateur.

Plus proche encore des interrogations que suscitent les observations relatives à l'HSP90, Grassé, déjà en 1940 (p. 20), prophétisait :

Cette théorie (le « mutationnisme ») n'accorde pas assez d'importance à ces variations non héréditaires, liées à l'action du milieu, qui reproduisent exactement une mutation transmissible. Ces « phénocopies » nous feront peut-être comprendre quelque jour comment le milieu agit sur l'organisme et comment une somation, variation acquise, peut devenir héréditaire.

Bien avant la « théorie des équilibres ponctués » d'Eldredge et Gould (1972), le même Grassé, en 1957 (p. 9), nous proposait l'interrogation

suivante : « Y aurait-il chez les animaux des périodes de grande instabilité, pendant lesquelles les variations de milieu ébranleraient la constitution génétique ? ».

En 1954, l'embryologiste Dalcq supposait l'existence d'« ontomutations », susceptibles de modifier le programme du développement embryonnaire. Depuis la fin des années quatre-vingts, cette hypothèse audacieuse d'un visionnaire de génie s'est concrétisée sous la forme des « gènes à homéoboxes » ou « gènes architectes », qui conditionnent la segmentation de l'organisme. Le passage de l'amphioxus aux vertébrés s'est caractérisé par la multiplication par 4 du « cluster » initialement unique de gènes « Hox » qui caractérisait les invertébrés (Hall, 1998). Bien qu'il soit classique et fréquent parmi les paléontologistes de « railler » les « monstruosité prometteuses » qu'offrent les mutations des gènes Hox (Picq & Lemire, 2002), il a pu être démontré que certaines de leurs mutations pouvaient faire réapparaître des formes ataviques (Mark *et al.*, 1995).

On sait également aujourd'hui que l'évolution peut procéder par des modifications de la durée de certaines phases de l'ontogenèse (hétérochronies) [Chaline, 1999].

On comprend ainsi combien les modifications de l'ontogenèse revêtent de l'importance dans le processus évolutif (Louryan, 1995). Ainsi, l'élucidation des mécanismes moléculaires qui en contrôlent les modalités présente-t-elle une importance capitale. La possibilité qu'un choc thermique (climatique ou autre) puisse entraîner une surexpression d'HSP90 chez les mammifères (et donc aussi chez les primates) et ainsi empêcher cette protéine d'assurer la protection de la cellule contre des mutations accumulées précédemment pourrait donc potentiellement constituer un nouveau mécanisme évolutif de nature épigénétique, agissant par exemple sur l'expression de gènes de type Hox. Un effet direct, de nature génétique, sur la chromosomique — ainsi que l'ont observé Sollars *et al.* (2003) chez la drosophile — aurait bien sûr des conséquences similaires.

Dans son dernier ouvrage, Gould (2002) écrivait (p. 1145) :

Akam proposes an alternative concept "for the regulation of Hox genes within compartments" by "enhancer modules", conceptualized by as "local signals, hormone receptors and any of the other stimuli that commonly mediate gene regulation. In this regard, it makes the Hox genes like any other

genes. It predicts that small changes, particularly in the structure of their promotor molecules, will change the phenotype of segments.

Il ne fait nul doute que des observations complémentaires relatives aux conditions de l'expression d'HSP90, de même qu'une féconde confrontation des données de la biologie de développement avec les informations paléontologiques ne pourront que préciser et sans doute nuancer le rôle potentiellement jouée par cette protéine dans l'évolution du vivant, et particulièrement dans le processus de macroévolution (Yahara, 1999).

Bibliographie

- BISHOP C.D., BATES W.R. & BRANDHORST W.R., 2002. HSP90 function is required for morphogenesis in ascidian and echinoid embryos. *Dev. Genes. Evol.*, **212** : 70–80.
- BURDON R.H., 1986. Heat shock and the heat shock proteins. *Biochem. J.*, **240** : 313–324.
- BUSHNER J., 1996. Supervising the fold: functional principles of molecular chaperones. *FASEB J.*, **10** : 10–19.
- CHALINE J., 1999. *Les Horloges du Vivant*. Paris, Hachette, 236 p.
- DALCQ A.M., 1954. Les ontomutations à l'origine des mammifères. *Bull. Soc. Zool. France*, **79** : 240–255.
- ELDREDGE N. & GOULD S.J., 1972. Punctuated equilibria: an alternative to phyletic gradualism. In : T. J. M. Schopf (éd.), *Models in paleobiology*. San Francisco, Freeman, Cooper & Co. : 82–115.
- ÉVRARD L., VANMUYLDER N., DOUROV N., GLINEUR R. & LOURYAN S., 1999. Cytochemical identification of HSP110 during mouse facial development. *J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.*, **19** : 24–32.
- ÉVRARD L., VANMUYLDER N., DOUROV N., HERMANS C., BIERMANS J., WERRYHUET A., ROOZE M. & LOURYAN S., 2000. Correlation of HSP110 expression with all-trans retinoic acid-induced apoptosis. *J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.*, **20** : 183–192.
- GALLIEN C.-L., 2002. *Homo. Histoire plurielle d'un genre très singulier*. Paris, Presses Universitaires de France, 466 p.
- GOULD J.J., 2002. *The structure of evolutionary theory*. Cambridge, Belknap, 1433 p.
- GRASSÉ P.-P., 1940. Adaptation et évolution. *La Presse Médicale*, **79** : 1–20.
- GRASSÉ P.-P., 1957. L'origine de l'homme vue par un biologiste. *Revue générale des sciences*, **11–12** : 1–11.
- GRASSÉ P.-P., 1973. *L'Évolution du vivant*. Paris, Albin Michel, 477 p.
- HALL B.K., 1998. *Evolutionary Developmental Biology*. 2th edition. London, Chapman & Hall, 491 p.
- LEE S.J., 1990. Expression of HSP86 in male germ cells. *Mol. Cell. Biol.*, **10** : 3239–3249.
- LELE Z., HARTSON S.D., MARTIN C.C., WHITECELL L., MATTS R.L. & KRONE P.H., 1999. Disruption of zebrafish somite development by pharmacologic inhibition of HSP90. *Dev. Biol.*, **210** : 56–60.
- LOURYAN S., 1995. Ontogenèse et hominisation : le point de vue de l'embryologiste. *Bulletin de la Société royale belge d'Anthropologie et de Préhistoire*, **106** : 33–36.
- LOURYAN S., ÉVRARD L., GLINEUR R. & VANMUYLDER N., 2002. Protéines de choc thermique, embryogenèse et évolution. *Bull. Mém. Acad. R. Méd. Belgique*, **157** : 293–299.
- MARK M., LOHNES D., MENDELSON C., DUPE V., VONESCH J.-L., KASTNER P., BLOCH-ZUPAN A. & CHAMBON P., 1995. Roles of retinoic acid receptors and of Hox genes in the patterning of the teeth and of the jaw skeleton. *Int. J. Dev. Biol.*, **39** : 11–121.
- OHSAKO S., BUNICK D. & HAYASHI Y., 1995. Immunohistochemical observation of the 90 KD heat shock protein (HSP90): high expression in primordial and pre-meiotic germ cells of male and female rat gonads. *J. Histochem. Cytochem.*, **43** : 67–76.
- PICQ P. & LEMIRE L., 2002. *À la recherche de l'homme*. Paris, Nil éditions, 318 p.
- RUTHERFORD S. & LINQUIST S., 1998. HSP90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature*, **396** : 336–342.

- SOLLARS V., LU X., WANG X., GARFINKEL Md., & RUDEN D.M., 2003. Evidence for an epigenetic mechanism by which hsp90 acts as a capacitor for morphological evolution. *Nat. Genet.*, **33** : 70–74.
- VANMUYLDER N., 2002. Protéines de stress : mi-anges, mi-démons. *Rev. ABTL*, **29** : 83–88.
- VANMUYLDER N., WERRY-HUET A., ROOZE M. & LOURYAN S., 2002. Heat shock protein HSP86 expression during mouse embryo development, especially in the germ-line. *Anat. Embryol.*, **205** : 301–306.
- YAHARA I., 1999. The role of HSP90 in evolution. *Genes Cells*, **4** : 375–379.
- YOUNG J. C., MOEREF I. & HARTL F. U., 2001. HSP90: a specialized but essential protein-folding tool. *J. Cell. Biol.*, **154** : 267–273.

Adresse des auteurs :

Stéphane LOURYAN, Nathalie VANMUYLDER, Marcel ROOZE
Laboratoire d'Anatomie et Embryologie
Université Libre de Bruxelles, Faculté de Médecine
Route de Lennik, 808 (C.P. 619)
B-1070 Bruxelles (Belgique)
E-mail : slouryan@ulb.ac.be

Marie-Alexandra LAMBOT
Service d'Anatomie pathologique
Hôpital Érasme, Université Libre de Bruxelles
Route de Lennik, 808 (C.P. 601)
B-1070 Bruxelles (Belgique)