

Les multiples fonctions des protéines lipolytiques à domaine patatine

Thierry Heitz

Institut de biologie
moléculaire des plantes (IBMP-CNRS),
12, rue du Général Zimmer,
67084 Strasbourg Cedex, France.
Thierry.Heitz@ibmp-up.u-strasbg.fr

> Les glycérolipides sont utilisés abondamment dans les édifices cellulaires. Ainsi, ils s'organisent en membranes lipidiques (phospho- ou galacto-lipides) délimitant les compartiments subcellulaires ou constituent des sites de stockage de réserves énergétiques (triglycérides). Ces lipides sont constamment remaniés par une cohorte d'enzymes hydrolytiques en réponse à des signaux environnementaux ou encore en fonction de l'état nutritionnel de l'organisme. Les progrès récents de la génomique ont conduit à l'identification de nombreuses protéines qui partagent un domaine appelé « patatine », décrit initialement dans la protéine de réserve principale du tubercule de pomme de terre, d'où son nom. Le fait remarquable est que ce domaine catalytique (Pfam 01734) a ensuite été détecté dans l'ensemble du monde vivant, incluant des bactéries, levures, nématodes, insectes, plantes et vertébrés. Plus particulièrement, différentes formes de ce domaine conservé d'environ 180 acides aminés confèrent des activités lipolytiques étonnamment variables, puisque capables de libérer des acides gras à partir de phospholipides, lysophospholipides, triglycérides, galactolipides ou même d'esters de rétinol. D'autre part, la signature patatine est souvent associée à d'autres domaines fonctionnels, reflétant des sites et modes d'action multiples. Il apparaît maintenant que ces protéines, en ciblant divers lipides, exercent des fonctions distinctes dans des processus aussi variés que la virulence bactérienne, l'homéostasie lipidique, l'exécution de la mort cellulaire ou encore la croissance post-germinative.

Les enzymes lipases à domaine patatine orchestrent la gestion des réserves lipidiques

Cet article fait écho à une synthèse publiée dans ce même numéro de *Médecine/Sciences* (→) [13] et qui traite des données récentes concernant les activités et fonctions physiologiques des protéines à domaine patatine chez les mammifères, appelées peu judicieusement PNPLA (*patatin domain phospholipase*), puisque toutes ne présentent pas une activité phospholipase. Le génome humain contient par exemple 9 gènes codant des protéines PNPLA, se répartissant en 3 sous-familles représentées par les lysophospholipases de type *neuropathy target esterase* (NTE), les phospholipases A₂ calcium-indépendantes de type iPLA₂β et γ, et les acylglycérol lipases/transacylases de type *adipose triglyceride lipase* (ATGL) et adiponutrine [1]. Ces deux dernières protéines ont été particulièrement étudiées et sont maintenant reconnues comme des enzymes majeures dans la gestion anabolique et catabolique des réserves de triglycérides, notamment en réponse à l'insuline dans les adipocytes [2]. Il est important de noter que des mutations ont été détectées dans ces 3 types de PNPLA et sont responsables de plusieurs pathologies humaines entraînant des défauts dans l'homéostasie lipidique, des troubles de l'ostéogenèse ou des dysfonctionnements neurologiques. Peu après l'identification de la lipase ATGL [3], des orthologues ont été isolés chez la drosophile, lipase Brummer

ou *bmm* [4], et chez la levure, Tgl3 et Tgl4 [5], et leur inactivation génétique conduit à l'accumulation excessive de triglycérides, montrant que chez ces organismes également, des PNPLA sont directement impliquées dans la mobilisation de lipides de réserve. Chez les végétaux, la patatine a été découverte dans les tubercules de pomme de terre il y a plusieurs décennies [6], et des formes moins abondantes l'ont été dans les parties aériennes de nombreuses espèces végétales, notamment en situation de stress. L'identification de SDP1 (*sugar-dependent 1*), une TAG lipase faiblement reliée à la patatine mais jouant un rôle majeur dans la mobilisation des réserves nécessaire à la croissance post-germinative chez la plante modèle *Arabidopsis thaliana* est relativement récente [7]. Cette espèce, comme toutes les plantes dotées de graines oléagineuses, utilise la dégradation de triglycérides et la β-oxydation des acides gras libérés pour subvenir aux besoins énergétiques lors de la croissance préphotosynthétique de la plantule. Bien que diverses lipases végétales aient été isolées de corps lipidiques, seul un crible génétique recherchant des mutants incapables de dégrader leurs triglycérides après germination (et ne croissant qu'en présence de saccharose) a permis d'identifier le mutant *sdp1* [7].

Les fonctions des protéines à domaine patatine dans les interactions pathogéniques

L'implication récente de protéines à domaine patatine dans la gestion de l'homéostasie lipidique a été précédée



Phylum	Organisme	Protéine PNPLA	Activité enzymatique	Fonction biologique
Bactéries	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ExoU	Lysophospholipase	Virulence bactérienne
	<i>Legionella pneumophila</i>	PatD	ND	Virulence bactérienne
Levure	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Tgl4	TAG lipase ?	Homéostasie lipidique
Insecte	<i>Drosophila melanogaster</i>	Brummer	TAG lipase	Homéostasie lipidique
Mammifères	Homme, souris	ATGL, Adiponutrine	TAG lipase, transacylase	Homéostasie lipidique dans les adipocytes
		iPLA2 β et γ	Phospholipase	Fonctions cellulaires très larges (β), homéostasie lipidique cardiaque (γ)
		NTE	Lysophospholipase	Maintien de l'intégrité des axones
Plantes	Pomme de terre	Patatine	Phospholipase, galactolipase, sulfolipase	Protéine de réserve des tubercules
		Tabac	NtPAT	Galactolipase, phospholipase
	<i>Arabidopsis thaliana</i>	AtPLP2/AtpPLA-II α	Galactolipase, phospholipase	Défense antimicrobienne, mort cellulaire
		AtpPLA-I	Galactolipase, phospholipase	Défense antifongique, homéostasie acide jasmonique
		AtSDP1	TAG lipase	Hydrolyse triglycérides dans la croissance post-germinative

Tableau 1. Quelques exemples de la diversité et des fonctions des protéines à domaine patatine (PNPLA) dans le monde vivant. ATGL : adipose triglyceride lipase ; NTE : neuropathy target esterase ; TAG : triacyl-glycérol ; ND : non déterminé.

de la publication de données décrivant l'intervention de protéines à domaine PNPLA dans certaines interactions pathogéniques, ces protéines provenant soit de l'agresseur, soit de l'organisme agressé. Ainsi, les effets cytotoxiques de la protéine exoU sécrétée par la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* dans les cellules pulmonaires ou de la cornée sont médiés par l'activité lysophospholipase portée par un domaine patatine [8]. L'opéron *bdhA-patD* est également nécessaire à la virulence de *Legionella pneumophila* [9]. De façon plus générale, des explorations génomiques semblent indiquer une corrélation positive entre le nombre de gènes codant des protéines à domaine patatine dans les génomes bactériens et le degré de virulence de ces microbes [10].

Dans un contexte physiopathologique, l'étude des plantes révèle une situation encore plus complexe. Notre équipe a

montré que des isoformes de patatine issues de l'hôte apparaissent dans les feuilles de tabac ou d'*Arabidopsis* réagissant à des infections microbiennes par une forme de mort cellulaire programmée [11]. Ces isoformes sont inactives sur les triglycérides, comme l'est la patatine de tubercule de pomme de terre, mais présentent des activités phospholipase A et surtout galactolipase. Ainsi, l'inactivation ou la surexpression du gène *PLP2* chez *Arabidopsis* diminue ou aggrave respectivement les symptômes de mort cellulaire et a des effets différentiels sur la résistance antimicrobienne. L'interprétation des données suggère que *PLP2* participe à l'arsenal défensif de la plante en alimentant la synthèse de certains signaux cellulaires dérivés d'acides gras et en catalysant le démantèlement de membranes lipidiques nécessaire à l'exécution rapide de la mort cellulaire [12]. De

même, *AtPLA-I*, ressemblant aux *iPLA2* animales, est requise pour la résistance antifongique. On sait de plus que des bactéries phytopathogènes possèdent également une panoplie de gènes *PNPLA* dont l'implication dans la stratégie de colonisation des plantes par ces bactéries reste à déterminer.

Alors qu'elle a été cantonnée pendant longtemps au simple rôle de protéine de réserve chez la pomme de terre (elle représente jusqu'à 40 % des protéines solubles du tubercule), la patatine, et surtout son domaine catalytique, constituent en fait un motif ancien utilisé dans tous les organismes. En ciblant des structures lipidiques distinctes, différentes *PNPLA* relayent un nombre croissant de fonctions biologiques importantes dans le développement et la pathologie. \diamond

The diverse functions of lipolytic patatin domain proteins across kingdoms

CONFLIT D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Kienesberger PC, Oberer M, Lass A, Zechner R. Mammalian patatin domain containing proteins: a family with diverse lipolytic activities involved in multiple biological functions. *J Lipid Res* 2009 ; 50 (suppl) : S63-8.
2. Kershaw EE, Hamm JK, Verhagen LA, et al. Adipose triglyceride lipase: function, regulation by insulin, and comparison with adiponutrin. *Diabetes* 2006 ; 55 : 148-57.
3. Zimmermann R, Strauss JG, Haemmerle G, et al. Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase. *Science* 2004 ; 306 : 1383-6.
4. Gronke S, Mildner A, Fellert S, et al. Brummer lipase is an evolutionary conserved fat storage regulator in *Drosophila*. *Cell Metab* 2005 ; 1 : 323-30.
5. Kurat CF, Natter K, Petschnigg J, et al. Obese yeast: triglyceride lipolysis is functionally conserved from mammals to yeast. *J Biol Chem* 2005 ; 281 : 491-500.
6. Racusen D, Foote M. A major soluble glycoprotein of potato tubers. *J Food Biochem* 1980 ; 4 : 43-52.
7. Eastmond PJ. Sugar-Dependent1 encodes a patatin domain triacylglycerol lipase that initiates storage oil breakdown in germinating *Arabidopsis* seeds. *Plant Cell* 2006 ; 18 : 665-75.
8. Pankhaniya RR, Tamura M, Allmond LR, et al. *Pseudomonas aeruginosa* causes acute lung injury via the catalytic activity of the patatin-like phospholipase domain of ExoU. *Crit Care Med* 2004 ; 32 : 2293-9.
9. Aurass P, Pless B, Rydzewski K, et al. bdhA-patD operon as a virulence determinant, revealed by a novel large-scale approach for identification of *Legionella pneumophila* mutants defective for amoeba infection. *Appl Environ Microbiol* 2009 ; 75 : 4506-15.
10. Banerji S, Flieger A. Patatin-like proteins: a new family of lipolytic enzymes present in bacteria? *Microbiology* 2004 ; 150 : 522-5.
11. La Camera S, Geoffroy P, Samaha H, et al. A pathogen-inducible patatin-like lipid acyl hydrolase facilitates fungal and bacterial host colonization in *Arabidopsis*. *Plant J* 2005 ; 44 : 810-25.
12. La Camera S, Balague C, Göbel C, et al. The *Arabidopsis* patatin-like protein 2 (PLP2) plays an essential role in cell death execution and differentially affects biosynthesis of oxylipins and resistance to pathogens. *Mol Plant Microbe Interact* 2009 ; 2 : 469-81.
13. Baulande S, Langlois C. Les protéines à domaine patatine : une nouvelle famille de régulateurs du métabolisme lipidique. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 177-84.

NOUVELLE

Du nouveau dans la compréhension de la reprogrammation post-méiotique du génome mâle

Sophie Rousseaux, Carlo Petosa, Christoph W. Müller, Saadi Khochbin

S. Rousseaux, S. Khochbin : Inserm U823 ;
Université Joseph Fourier, Institut Albert Bonniot,
Grenoble, F-38700 France.
C. Petosa : Institut de biologie structurale Jean-Pierre Ebel,
UMR 5075 CEA-CNRS-Université Joseph Fourier,
41, rue Jules Horowitz, 38027 Grenoble Cedex 1, France.
C.W. Müller : European molecular biology laboratory,
Meyerhofstrasse 1, D-69117, Heidelberg, Allemagne.
khochbin@ujf-grenoble.fr

Réorganisation du génome des cellules haploïdes

La compaction extrême du génome mâle qui fait suite à la méiose est un phénomène très conservé chez les eucaryotes mais ses mécanismes moléculaires restent paradoxalement presque totalement inconnus [1]. Dans tous les organismes concernés, le but de ce processus est de préparer le génome à affronter un environnement nouveau et souvent inhospitalier. La spermatogenèse obéit parfaitement à cette règle et comporte une phase post-méiotique connue sous le nom de spermiogenèse durant laquelle la maturation des cellules haploïdes ou spermatides s'achève. Des réorganisations globales du génome se produisent lors de la différenciation des spermatides, caractérisées par le remplacement de la majorité des histones par de petites protéines basiques en deux vagues successives. Dans un premier temps,

les histones sont remplacées par des protéines de transition (TP) qui, dans un deuxième temps, sont elles-mêmes remplacées par les protamines (Prm). Ces réorganisations génomiques sont en réalité plus complexes dans la mesure où des variants d'histone spécifiques des cellules spermatogéniques sont également massivement synthétisés durant les phases méiotiques et post-méiotiques et en particulier très tardivement, en même temps que les TP et les Prm, pour structurer des régions génomiques spécifiques [2, 3].

Bien que ces réorganisations génomiques soient de mieux en mieux caractérisées, les mécanismes moléculaires qui les contrôlent nous échappent complètement. Par exemple, nous ne savons pas comment les histones sont enlevées et remplacées ni ce qu'elles deviennent. Nous ne savons pas non plus comment les protéines basiques, notamment les

TP, Prm et les variants d'histones, sont assemblés ni quelles sont les régions génomiques concernées. De plus, les histones étant absentes de la plupart des régions génomiques, il est important de savoir quels sont les éléments qui portent l'indispensable code épigénétique du génome mâle. Toutes ces questions fondamentales, ainsi que de nombreuses autres, restent actuellement sans réponse. Ainsi, les mécanismes qui dirigent la compaction post-méiotique du génome mâle peuvent être considérés comme une véritable boîte noire de la biologie moderne.

Hyperacétylation des histones, signal initiateur des réorganisations génomiques

Dans un grand nombre d'espèces, les premières analyses de la chromatine de cellules spermatogéniques ont mis en évidence l'occurrence d'une