

Origine et évolution d'une famille majeure de régulateurs de l'apoptose chez les animaux

Structure d'accueil : Laboratoire de Biométrie et biologie évolutive (LBBE, campus de la Doua, Lyon)

Encadrants : Céline Brochier-Armanet (Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive - LBBE) et Nikolay Popgeorgiev (Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon - CRCL)

Contacts : celine.brochier-armanet@univ-lyon1.fr, nikolay.popgeorgiev@univ-lyon1.fr

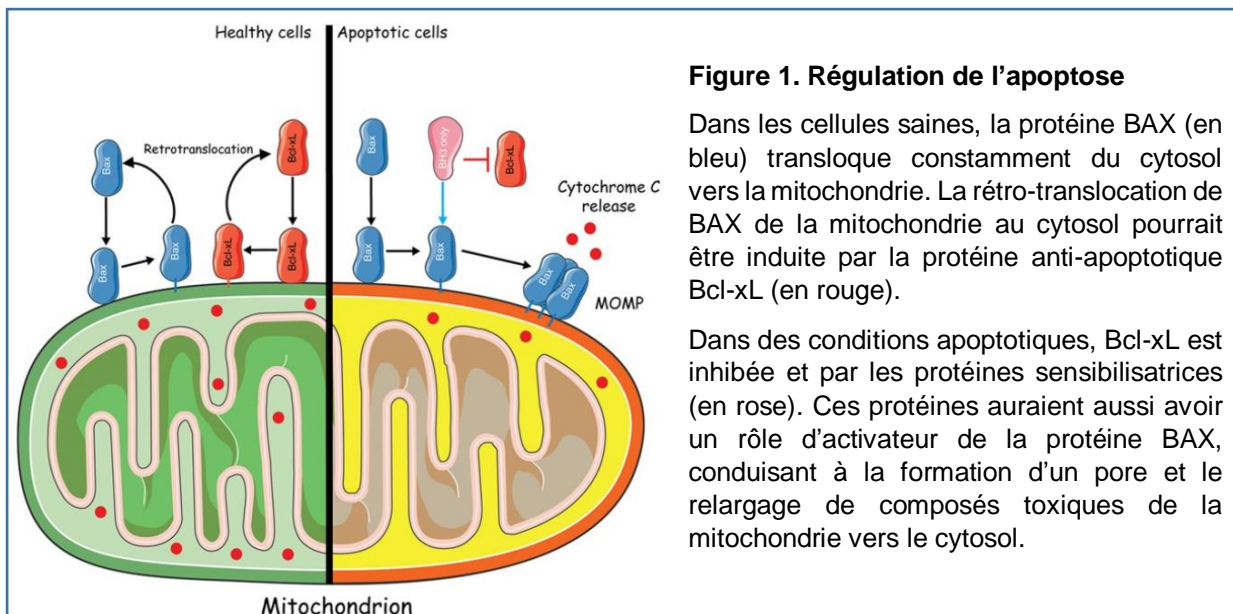
Profil recherché : Étudiant de master 1 ou master 2 ayant des connaissances en bio-informatique et un intérêt fort pour la biologie évolutive et la phylogénie moléculaire

Contexte scientifique.

La mort cellulaire programmée de type I (aussi appelée apoptose) est un processus essentiel chez les animaux qui permet le maintien de l'homéostasie chez l'adulte et contribue à la morphogénèse des embryons. Des dérèglements des voies de l'apoptose sont souvent associés aux cancers et aux troubles neurodégénératifs [1]. Une étape clé de l'apoptose est la perméabilisation de la membrane mitochondriale externe (PMME) qui conduit à la libération de molécules cytotoxiques dans le cytosol des cellules, qui entraîne à son tour l'activation des caspases et *in fine* la mort cellulaire. Le relargage des molécules cytotoxiques dans le cytosol est sous le contrôle des protéines de la famille BCL-2 (gène du lymphome à cellules B 2) [2].

Des analyses phylogénétiques ont montré que les protéines BCL-2 formaient une grande famille multigénique spécifique des métazoaires, dont l'histoire évolutive a été marquée par de nombreuses duplications de gènes, des pertes de gènes, mais aussi par des changements de fonction. Cette grande famille a été divisée en deux groupes :

- le groupe des protéines BCL2-like qui sont des répresseurs de l'apoptose (e.g ; BCL-2, BCL-xL),
- le groupe des protéines BAX-like (e.g. BAK, BAX) qui ont une activité pro-apoptotique.



L'activité anti-apoptotique des protéines BCL-2-like a été mise en évidence au début des années 90 [3], ce qui a conduit à émettre l'hypothèse dès l'origine ces protéines étaient impliqués dans l'apoptose. Cette hypothèse a été récemment remise en question suite à la découverte que certaines protéines BCL-2-like étaient impliquées dans des processus non-apoptotiques tels que le trafic intracellulaire du Ca^{2+} (voir [4] et les références associées). Cette découverte réouvre la question de la fonction ancestrale des protéines BCL-2-like.

Par ailleurs, la structure de BCL-xL présente des ressemblances avec le domaine T2 de la toxine diphtérique de *Corynebacterium* [5]. Cette observation a conduit à la proposition que les proto-BCL-2 étaient des toxines d'origine bactérienne. Semblant conforter cette hypothèse, il a été montré que les protéines pro-apoptotiques BAX et BAK ont un mode d'action proche de celui des holines, des protéines anti-bactériennes produites par des bactériophages qui forment des pores dans la membrane des bactéries entraînant la dégradation de leur paroi cellulaire. Une hypothèse serait que les gènes codants pour les proto-BCL-2 auraient été cooptés par les premiers eucaryotes comme moyen de défense. La capacité à réguler l'apoptose serait apparue secondairement au cours de l'évolution des métazoaires [6].

Bien que séduisant, ce scénario n'est pas étayé par des analyses phylogénétiques et manque de soutien expérimental. Tout d'abord, il a été montré qu'il existait plus de 50 familles de holines différentes, n'ayant aucun lien évolutif. Dans ce contexte, il est tout à fait possible que les holines et les protéines BCL-2, qui ne présentent aucune similarité de séquence, soient des analogues fonctionnels apparus de manière convergente chez les bactéries et chez les métazoaires. De plus, les gènes liés à BCL2 n'ont été trouvés que chez les animaux multicellulaires et non chez les procaryotes. Enfin, les gènes codant pour les protéines BCL2-like et les protéines BAK-like partagent un même intron, ce qui suggère que cet intron était déjà présent chez les prot-BCL-2 : une caractéristique incompatible avec une origine bactérienne.

Le sujet de stage proposé s'inscrit dans ce contexte et vise à retracer l'histoire évolutive de la grande famille BCL-2 à l'échelle de l'ensemble des métazoaires. Cette analyse prendra notamment en compte, les données moléculaires et fonctionnelles récentes obtenues par l'équipe du CRCL chez les Placozoa et les Echinodermata, deux lignées qui occupent des positions clés dans la phylogénie des métazoaires. Les Placozoa - un groupe d'organismes non-bilatériens – représentent une lignée ancienne au sein des métazoaires, alors que les Echinodermata représentent une lignée basale au sein des Deuterostomia.

Objectifs du stage.

Les objectifs du stage seront :

- **de mettre en place un pipeline d'analyse** permettant d'identifier automatiquement les gènes BCL-2 dans les génomes eucaryotes ;
- **de déterminer avec précision la distribution taxonomique des protéines de la famille BCL-2** dans les différentes lignées eucaryotes (nombre de gènes présents dans les génomes des métazoaires actuels, fonction des protéines codées par ces gènes ...). Une attention particulière sera portée aux génomes dépourvus de gènes codants pour les BCL-2 afin de proposer des hypothèses pouvant expliquer leur absence ;
- **de retracer l'histoire évolutive de la famille BCL-2** par l'utilisation de méthodes de reconstruction phylogénétiques rigoureuses et adaptées afin : (i) de clarifier les liens entre les protéines BCL-2-like et BAX-like, (ii) de retracer l'évolution fonctionnelle de ces protéines et (iii) d'inférer le répertoire des gènes BCL-2 présents chez des ancêtres occupant des positions clés au sein de la phylogénie des métazoaires.

Bibliographie.

1. Singh R, Letai A, Sarosiek K: **Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins.** *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019, **20**(3):175-193.
2. Youle RJ, Strasser A: **The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death.** *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008, **9**(1):47-59.
3. Hengartner MO, Ellis RE, Horvitz HR: **Caenorhabditis elegans gene ced-9 protects cells from programmed cell death.** *Nature* 1992, **356**(6369):494-499.
4. Popgeorgiev N, Jabbour L, Gillet G: **Subcellular Localization and Dynamics of the Bcl-2 Family of Proteins.** *Front Cell Dev Biol* 2018, **6**:13.
5. Muchmore SW, Sattler M, Liang H, Meadows RP, Harlan JE, Yoon HS, Nettlesheim D, Chang BS, Thompson CB, Wong SL *et al*: **X-ray and NMR structure of human Bcl-xL, an inhibitor of programmed cell death.** *Nature* 1996, **381**(6580):335-341.
6. Strasser A, Vaux DL: **Viewing BCL2 and cell death control from an evolutionary perspective.** *Cell Death Differ* 2018, **25**(1):13-20.