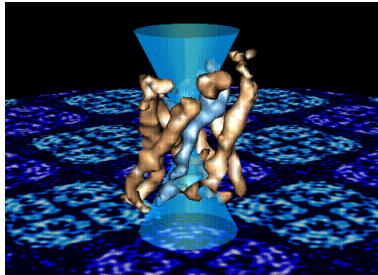


Les Aquaporines : « Un prix Nobel pour les passeuses d'eau »



Affirmer que l'eau est source de vie, n'est pas qu'une métaphore de slogan publicitaire. Non seulement, c'est au fond des océans primitifs que la vie est apparue il y a 3.5 milliards d'années, mais en conséquence l'eau représente aujourd'hui le principal constituant de tous les êtres vivants. Sans elle, nous ne pourrions pas digérer, penser, marcher, respirer, en un mot vivre. En cette année 2003 - année mondiale de l'eau - le prix Nobel de chimie ne pouvait être attribué qu'à la découverte des aquaporines - une famille de protéines dont le rôle est très étroitement lié à l'eau.

Qu'il s'agisse d'un hippopotame, d'un rhododendron, d'un homme ou d'une bactérie, tous les êtres vivants sont essentiellement constitués d'eau. Prenez par exemple un corps humain, il contient en moyenne 65% d'eau, ce qui correspond à 45 litres pour une personne pesant 70 kg ! Bien sûr cette concentration varie d'un organe à l'autre, représentant seulement 1% de l'ivoire des dents et près de 90% du sang. Pourtant le corps ne peut pas stocker son eau qui est en permanence éliminée via les excréments (principalement l'urine), la respiration (au moment de l'expiration) et surtout par la transpiration. C'est donc pour lutter contre cette déperdition quotidienne qu'il est recommandé de boire beaucoup, car dès que notre masse hydrique baisse d'environ 1%, la fatigue physique apparaît. Il en est d'ailleurs de même pour nos performances intellectuelles : par exemple la mémoire à court terme voit déjà ses capacités diminuer après une perte en eau de 2%. Ainsi, nous pouvons survivre plusieurs semaines sans nourriture, mais seulement quelques jours sans eau.

La plus grande partie de cette eau se trouve à l'intérieur de nos cellules, mais une certaine quantité occupe aussi l'espace intercellulaire, servant de réserve aux cellules et aux vaisseaux sanguins. Le reste est contenu dans le sang et la lymphe, et circule ainsi en permanence dans tout

l'organisme. Pour comprendre la raison pour laquelle nous sommes constitués d'autant d'eau, c'est aux origines de la vie qu'il faut remonter.

Et Dieu créa l'eau

Malgré leurs divergences quant aux mécanismes de l'apparition de la vie sur Terre, les scientifiques sont au moins d'accord sur un point : celle-ci a commencé dans l'eau. Quand la Terre s'est formée, il y a 4,5 milliards d'années, les conditions terrestre n'étaient certes pas très accueillantes pour le développement de la vie. On n'en trouve d'ailleurs les premières traces sur la planète qu'un milliard d'années plus tard. Pendant ce laps de temps, dans les mares d'eau peu profondes en bordure des océans, les premières molécules qui vont constituer le vivant s'organisent lentement. Puis les premières cellules apparaissent. Mais la couche d'ozone n'existe pas encore et la surface de la Terre est constamment soumise à un bombardement intense de rayons ultraviolets, qui détruiraient toute forme de vie osant s'aventurer hors de l'eau. Ce n'est que 2 milliards d'années plus tard que l'écran protecteur que constitue la couche d'ozone sera formé, permettant aux organismes vivants de s'approcher de la surface de l'eau, puis finalement d'envahir les continents il y a seulement 700 millions d'années.

Ainsi, ayant longtemps évolué dans l'eau, les cellules sont étroitement dépendantes d'elle pour leur fonctionnement et leur survie.

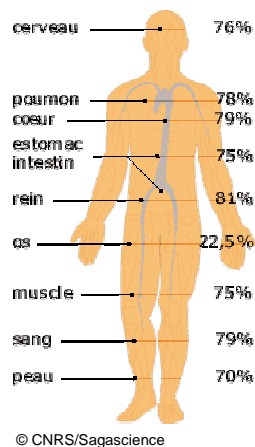


Fig.1 Teneurs en eau de différents organes d'un corps adulte

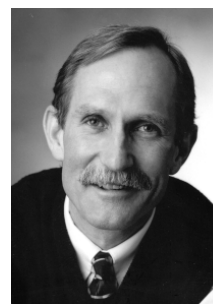
D'ailleurs, chacune de nos cellules vit toujours dans un milieu aqueux faisant constamment des échanges chimiques à travers sa membrane entre le milieu externe composé du sang et des liquides interstitiels et son propre milieu interne, composé de diverses substances dissoutes dans l'eau. L'eau leur est essentielle pour plusieurs raisons. Tout d'abord, elle est nécessaire à plusieurs réactions du métabolisme. Par exemple au moment de la digestion, outre l'eau apportée par les boissons et les aliments ingérés, l'organisme fournit lui-même plusieurs litres d'eau à l'estomac et à l'intestin grêle pour faciliter la circulation des aliments bien sûr, mais aussi leur digestion. En effet, alors que la fabrication des protéines produit de l'eau, leur digestion nécessite de l'eau comme réactif. Mais l'eau est aussi nécessaire pour transporter différentes substances en solution de l'environnement cellulaire vers les cellules et des cellules vers l'environnement cellulaire. Ainsi, la plupart des nutriments obtenus par la digestion sont ensuite amenés aux cellules en solution dans l'eau et les déchets du métabolisme sont eux aussi évacués en solution dans l'eau avant d'être rejetés dans l'environnement. Finalement, l'eau est aussi utilisée pour transporter l'excès de chaleur produit par les réactions cellulaires. Grâce à sa capacité à se « charger » d'une grande quantité de chaleur l'eau permet aux organismes de maintenir constante leur température corporelle en faisant circuler le sang - puisque lui-même est principalement composé d'eau - vers la périphérie du corps lorsqu'on doit évacuer de la chaleur et en le conservant en profondeur lorsqu'il faut se protéger du froid.

Pour éviter de manquer d'eau à cause des fluctuations de l'environnement, les animaux et les plantes possèdent des organes et des mécanismes physiologiques spécialement adaptés pour s'en

procurer et la conserver. L'eau doit pouvoir pénétrer dans l'organisme, y transiter et finalement en ressortir. Par exemple, plusieurs centaines de litres d'eau traversent quotidiennement chacun de nos reins, chargés de filtrer le sang pour en éliminer les déchets. Or, on savait depuis longtemps déjà que l'eau pouvait diffuser relativement facilement à travers les membranes des cellules, mais ce mécanisme - bien qu'efficace - était beaucoup trop lent et insuffisant pour expliquer le passage de telles quantités d'eau. Un autre système devait donc exister, mais lequel ? Alors que cette question se posait déjà dans les années 50, c'est - comme souvent en science - par une observation accidentelle que ce mystère sera élucidé en 1988, soit plus de 30 ans plus tard.

La grande famille des Aquaporines

Depuis longtemps, on suspectait l'existence de canaux qui pourraient expliquer le passage rapide de grande quantité d'eau à travers certains tissus. Cette activité devait aussi être très sélective de manière à garder de petites molécules essentielles à l'intérieur des cellules. Mais comme personne n'était arrivé à identifier ces canaux, beaucoup de scientifiques n'avaient tout bonnement ce mécanisme.



© The Nobel Foundation

Fig.2 Peter Agre, prix Nobel de Chimie 2003

Affairés dans une recherche sur des globules rouges du sang, de jeunes chercheurs de l'équipe de Peter Agre à Baltimore butent un jour de 1988 sur une étrange protéine logée dans leur membrane, cette sorte d'enveloppe qui entoure chaque cellule. Il faudra quelques années d'étude approfondie pour mettre en évidence que cette protéine forme en réalité une sorte de pore permettant à l'eau d'entrer et de sortir rapidement des globules rouges. Le premier canal à eau (ou canal hydrique) est enfin identifié ! Cette protéine reçut le nom d'Aquaporine, la numéro 1 pour être plus précise, car depuis cette époque beaucoup d'autres laboratoires à travers le monde se sont lancés à la recherche de ces canaux, ce qui a permis d'identifier plus de 200 aquaporines différentes dans toutes sortes de tissus de mammifères, d'invertébrés, de plantes ou dans des

microorganismes. Chez l'homme, une douzaine d'aquaporines différentes ont pour l'instant été répertoriées. C'est pour la découverte de l'Aquaporine 1 du Xénope (un crapaud d'Afrique australe) que Peter Agre reçoit aujourd'hui - soit quinze plus tard - le prix Nobel de chimie.

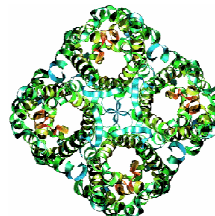
Un ballet moléculaire

A travers les aquaporines, la nature a réussi à accomplir ce qui semblait impossible : créer un canal dans une membrane qui permette à la fois un flux important et qui soit pourtant très spécifique et ne laisse passer que les molécules d'eau. Pour réussir ce tour de force, il fallait un procédé très astucieux.

Dans la membrane d'une cellule, un pore d'aquaporine est en réalité un complexe de 4 aquaporines liées de manière relativement stable les unes aux autres. Pourtant, chaque protéine fonctionne comme un canal indépendant. Si ce canal est sélectif, c'est tout d'abord à cause de son étranglement. En effet, une constriction en son centre interdit le passage aux molécules dont la taille est supérieure à celle d'une molécule d'eau. Mais ce n'est pas tout. Il faut savoir qu'une molécule d'eau est constituée d'un atome d'oxygène et de deux atomes d'hydrogène. Quand l'eau est à l'état liquide, les molécules d'eau sont « plus ou moins » attachées les unes aux autres grâce à des liaisons chimiques entre les atomes d'oxygène et les atomes d'hydrogène¹. Ainsi, quand elles atteignent un pore d'aquaporines, c'est en quelque sorte en file indienne que les molécules d'eau s'engouffrent à l'intérieur, leur atome d'oxygène en premier. Lorsqu'elles parviennent au centre du canal, elles sont happées par l'attraction chimique de certains acides aminés qui en tapissent l'intérieur (puisqu'il ne faut pas oublier que le canal est constitué par une protéine repliée sur elle-même). Cette attraction leur fait effectuer une pirouette sur elles-mêmes ce qui casse la file des molécules d'eau et leur permet de ressortir de l'autre côté du pore cette fois les hydrogènes en avant.

Ce joli ballet moléculaire est encore plus ingénieux qu'il n'y paraît. En effet, de cette manière, non seulement les aquaporines laissent passer l'eau mais elles inhibent en même temps le passage des protons, c'est-à-dire « des atomes d'hydrogènes solitaires ». En temps normal, ces protons utilisent en effet le dos des molécules d'eau pour se déplacer. Une file de molécule d'eau constitue ce que l'on appelle un « sentier à protons ». Ce sentier permet aux protons de se déplacer d'une molécule à l'autre. Si ce sentier est interrompu, les protons ne pouvant plus avancer repartent d'où ils viennent. C'est exactement ce qui se produit au milieu d'une aquaporine : en

exécutant leur petite pirouette, les molécules d'eau rompent le « sentier à protons » et les protons repartent en arrière, alors que les molécules d'eau passent leur chemin. Mais pourquoi un tel stratagème ? Simplement parce que les cellules ont besoin des protons pour être en quelque sorte « chargées » : si elles les perdent, elles perdent en même temps leur énergie. Elles doivent donc éviter à tout prix de les laisser fuir par leurs pores. Et ce système est diablement efficace : en une seconde, un milliard de molécules d'eau traverse ainsi la membrane sans laisser s'échapper un seul proton !



Avec l'aimable autorisation de Richard J. Law

Fig.3 *Modèle d'un pore d'aquaporine constitué de 4 protéines en forme de canal*

À nouvelle protéine, nouvelles maladies

Avec un rôle aussi central dans le développement et le fonctionnement de la vie, il était à parier que les aquaporines devaient être impliquées dans un grand nombre de maladies. Et en effet, leur découverte s'est déjà avérée d'une importance capitale pour la compréhension d'un grand nombre d'entre elles, qu'il s'agisse de maladies rénales, cardiaques, musculaires ou encore affectant le système nerveux. Par exemple, la cataracte est une conséquence directe d'aquaporines défectueuses dans le cristallin. Au niveau des reins, d'autres aquaporines sont à l'origine d'une maladie qui les empêchent de réabsorber l'eau efficacement. De sorte que ces personnes - urinant trop fréquemment - finissent déshydratées. Mais la liste des pathologies en rapport avec les aquaporines risque fort de continuer à s'allonger. C'est pourquoi, une connaissance encore plus fine des aquaporines, de leur structure et de leur fonctionnement sera à l'avenir nécessaire pour pouvoir développer de nouvelles thérapies. Pour quelques décennies encore, les aquaporines promettent donc du pain sur la planche de nombreux chercheurs.

Sylvie Déthiollaz

¹ Une molécule d'eau forme ainsi ce que l'on appelle des « liaisons hydrogène » avec ses voisins. Alors qu'on en compte 4 dans la glace, elle en forme environ 3.4 à l'état liquide.

Pour en savoir plus

Un peu plus pointu et en anglais (sur les aquaporines) :

- Structure, Dynamics, and function of aquaporins (NIH resource for macromolecular modeling and bioinformatics) : www.ks.uiuc.edu/Research/aquaporins/

Sur le net (sur l'eau et ses propriétés) :

- CNRS : « Découvrir l'eau » - www.cnrs.fr/cw/dossiers/doseau/decouv/rubrique.html

La science ludique :

- Pièce de théâtre "A quoi ça rime, l'Aquaporine ?" de Sylvie Déthiollaz et Vivienne Baillie Gerritsen du groupe Swiss-Prot : http://www.expasy.org/prolune/creations/prolune_theatre.shtml
Vous pourrez aussi y découvrir des animations du mécanisme de l'aquaporine.

Sources des illustrations :

- Image d'en-tête: modèle interactif d'un monomère AQP1, image de couverture, Journal of Structural Biology, volume 121, numéro 2, Heymann J.B., Agre P. and Engel A., copyright (1998), avec la permission de Elsevier.
- Fig.1 : dossier du CNRS : « Découvrir l'eau » - www.cnrs.fr/cw/dossiers/doseau/decouv/rubrique.html
- Fig.3 : image dynamique de Richard J. Law : <http://mccammon.ucsd.edu/~rlaw/aquaporin.html>

Dans UniProtKB/Swiss-Prot :

- Aquaporin-1, Homo sapiens (humain) : P29972

*Parution: 19 décembre 2003
Dernière mise à jour : décembre 2005*

Protéines à la "Une" (ISSN 1660-9824) sur www.prolune.org est une publication électronique du Groupe Swiss-Prot de l'Institut Suisse de Bioinformatique (ISB). L'ISB autorise la photocopie ou reproduction de cet article pour un usage interne ou personnel tant que son contenu n'est pas modifié. Pour tout usage commercial, veuillez vous adresser à prolune@isb-sib.ch