Conférence UTL du 05/11/2019

Protéodies : les musiques des protéines

Dr Claude Touzet, HDR

Lab. Neurosciences Sensorielles et Cognitives

claude.touzet@univ-amu.fr

http://claude.touzet.org

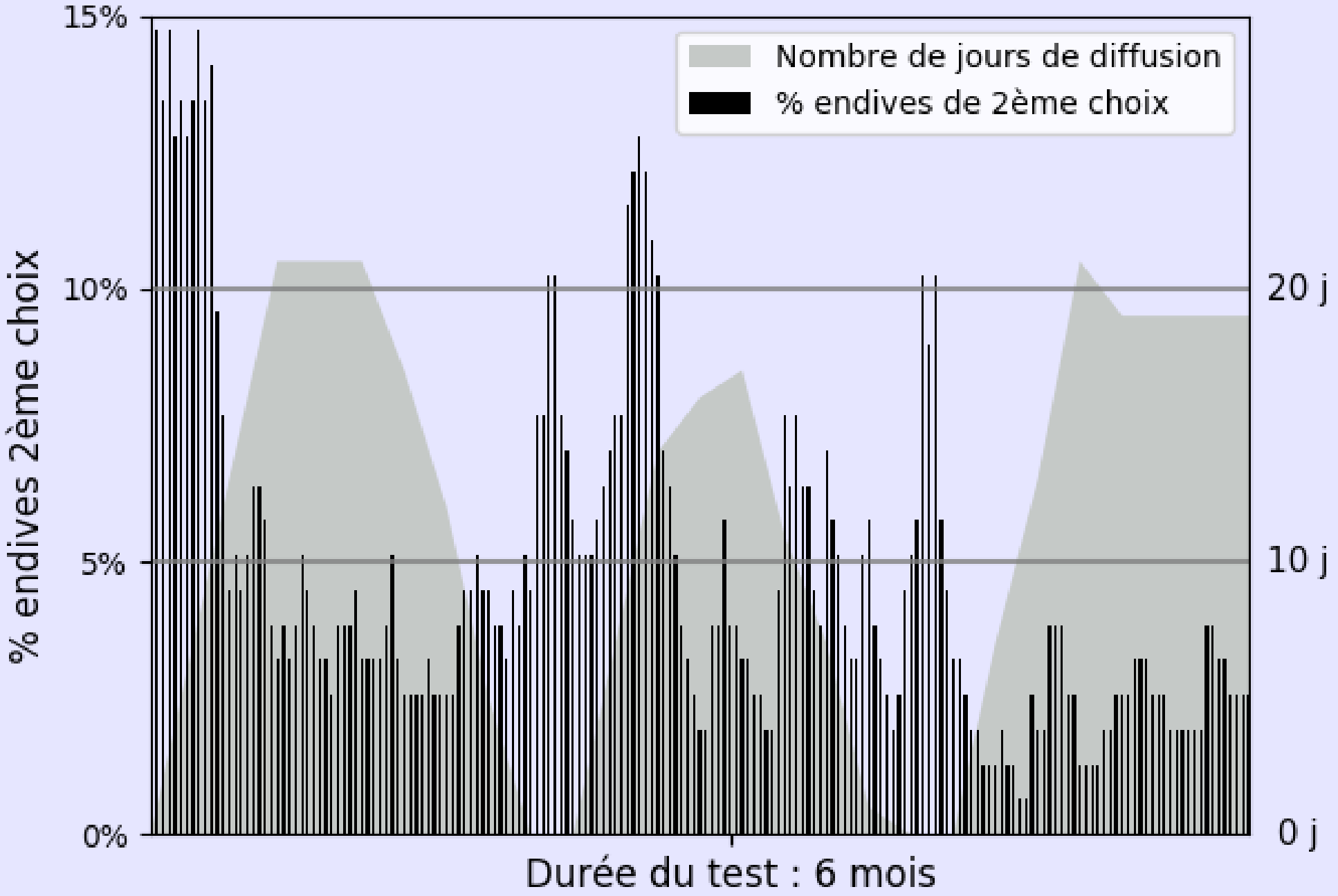
Aix*Marseille université

cnrs dépasser les frontières

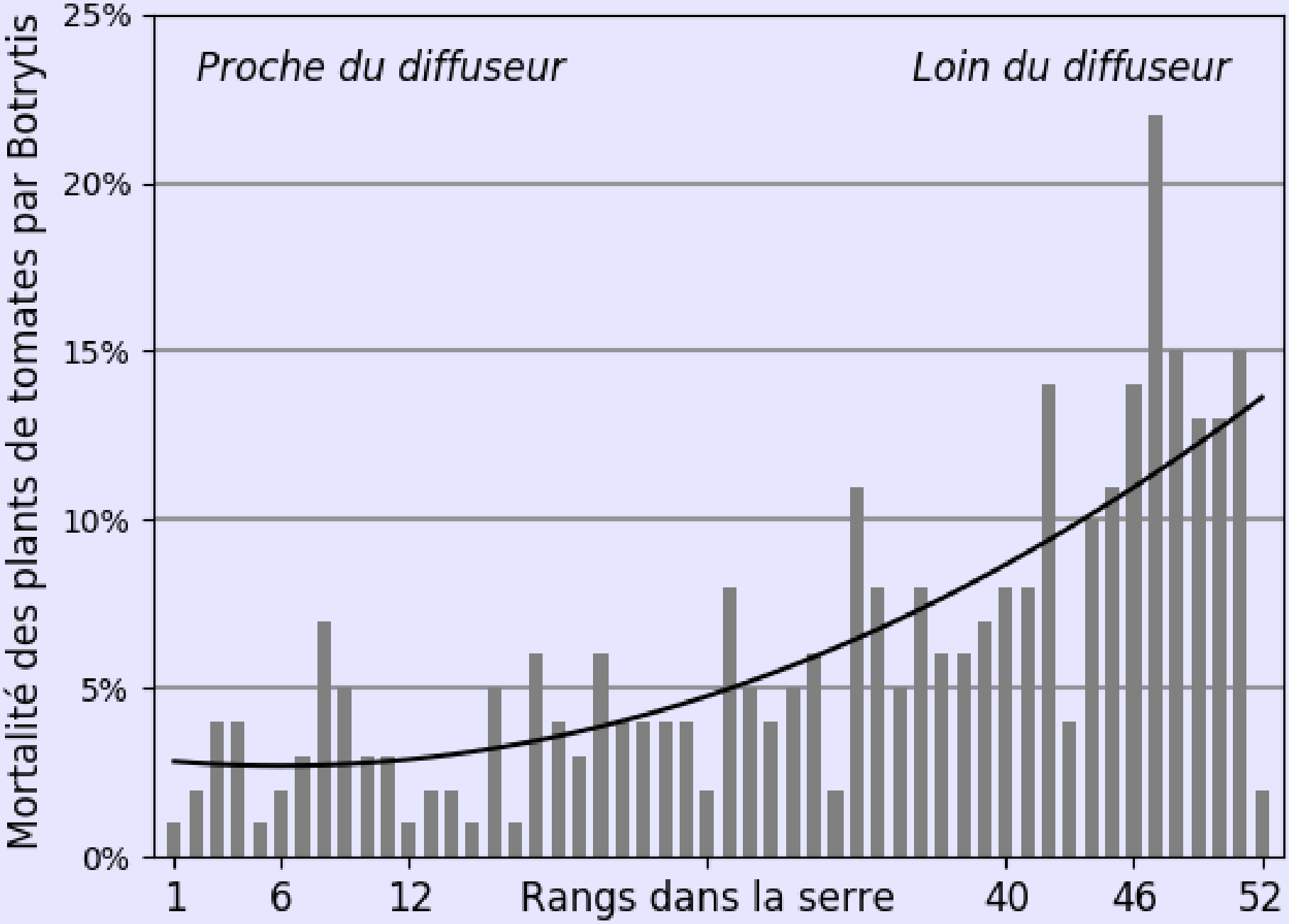
1. Résumé

Les protéodies sont des musiques élaborées à partir des séquences d'acides aminés composant les protéines. Ces musiques sont capables de faciliter ou d'inhiber l'activité des protéines ciblées. Des protéodies sont depuis plusieurs années utilisées en agriculture. Quelques essais ont également été réalisés pour évaluer leurs capacités thérapeutiques.

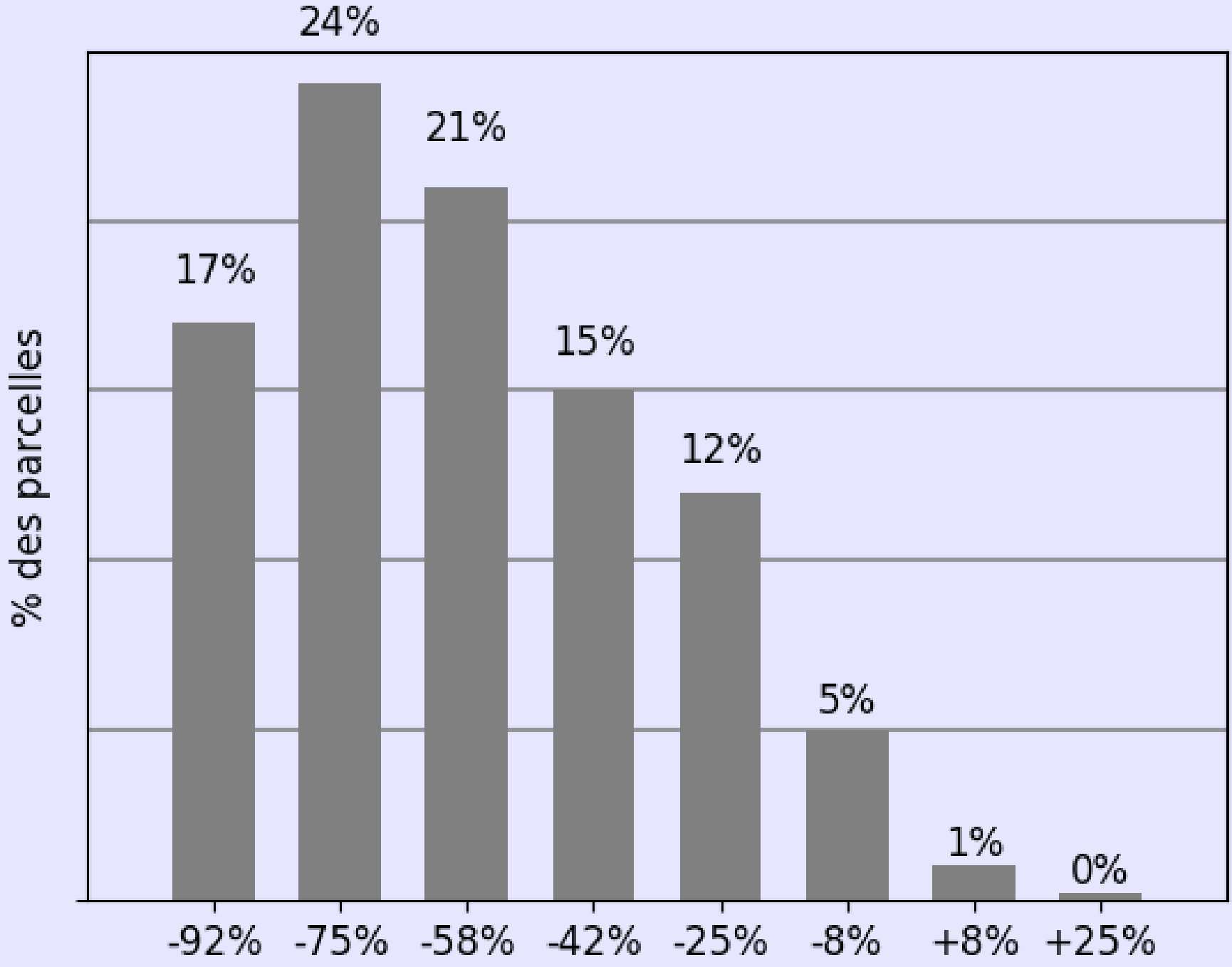
2. Endives sous serre pendant 6 mois



3. Plants de tomates en fonction de la distance



4. Vignes (ESCA) : 2 x 7 min/j = -72% de mortalité



5. ESCA

6. ESCA : lutte « classique »

L'ESCA est une maladie cryptogamique qui implique un grand nombre de champignons anaérobies, qui se développent à l'intérieur du bois de la vigne et peuvent conduire à la mort soudaine du cep par un blocage de la montée de la sève (apoplexie).

- Epandage d'arséniate de plomb(→ 1971), puis d'arséniate de sodium jusqu'à son interdiction, en France et en Europe (→ 2001). Outre leur toxicité intrinsèque, ces produits ont contribué à contaminer les terres cultivées en métaux lourds : arsenic, plomb...

- Une étude faite par la MSA (2000) a montré que les protections utilisées par les viticulteurs se révélaient insuffisantes face à la toxicité...

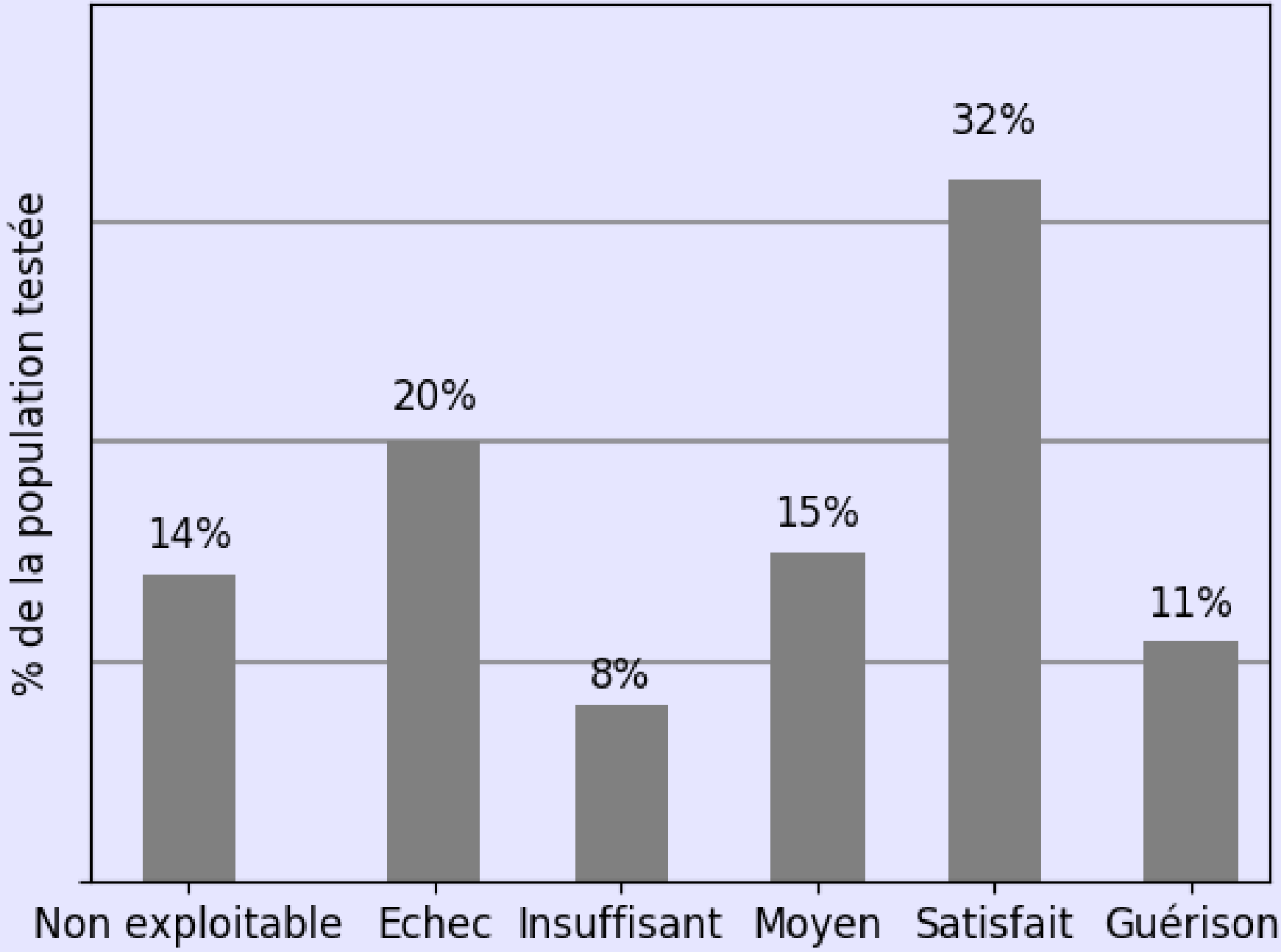
7. ESCA – protéines cibles (protéodies)

La vigne a des défenses contre cette maladie, qu'elle connaît depuis l'antiquité.

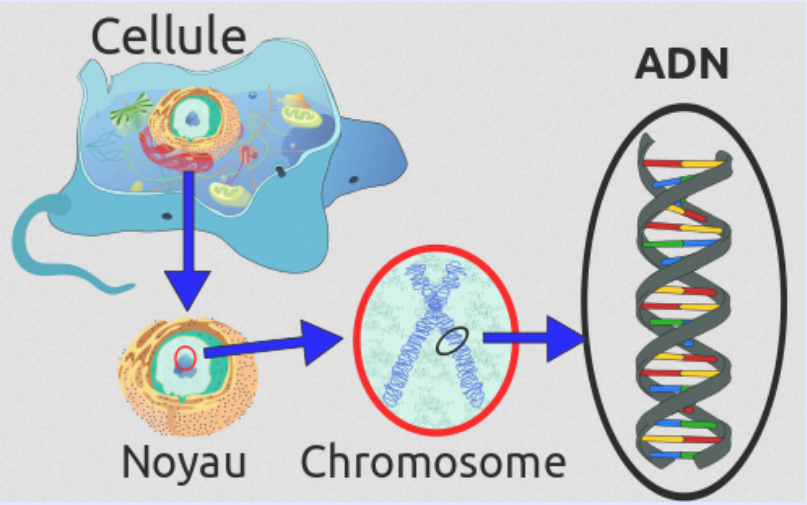
1 - Renforcer le processus de défense naturelle de la vigne, cad la production de polyphénols et notamment du resvératrol, mais aussi la production de lignine, par l'augmentation du taux de synthèse d'une protéine clé de ces deux chaînes métaboliques.

2 - Ralentir la croissance des champignons : réduction du taux de synthèse d'une de leurs protéines (une protéine de leur enveloppe).

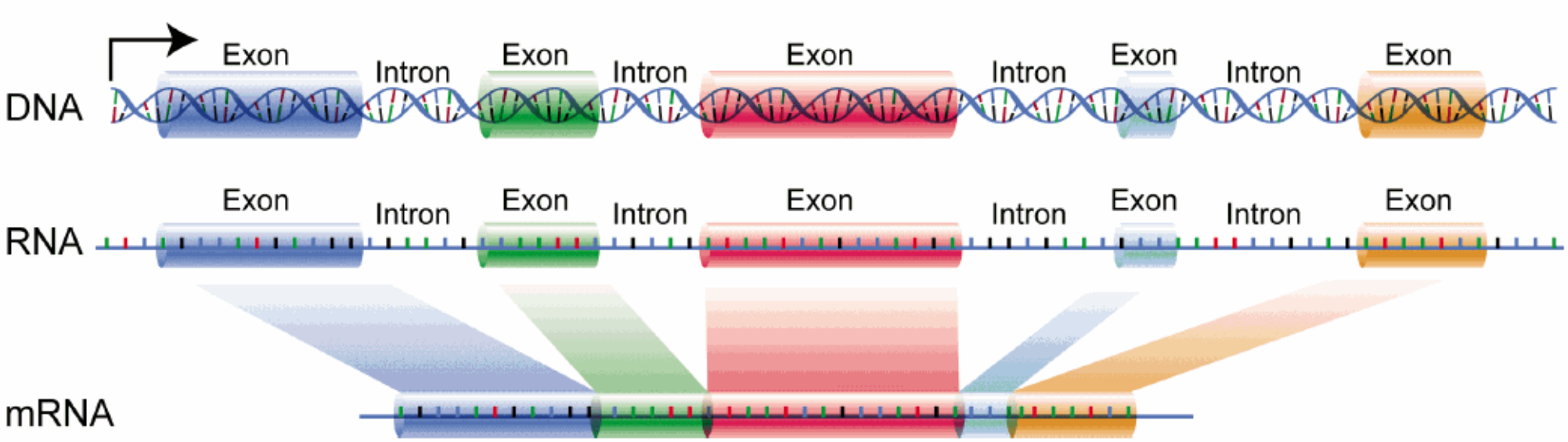
8. Acouphènes



9. La cellule



Le corps humain contient $3\ 10^{13}$ cellules (30 000 milliards), $3\ 10^{12}$ ont un noyau. Nous avons 23 paires de chromosomes qui codent 20 000 gènes (3% de l'ADN), donc 20 000 protéines.

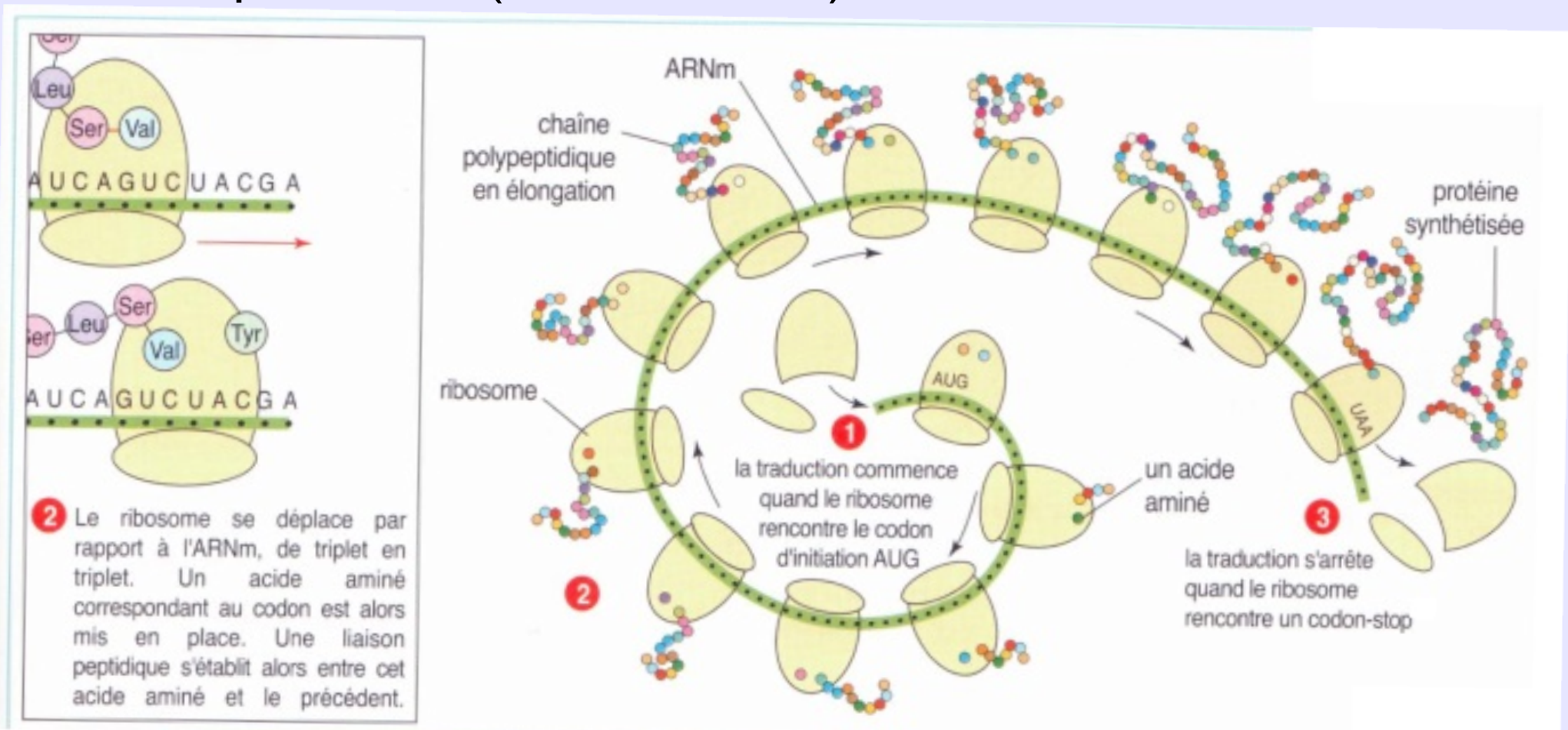


10. Quelques chiffres

Il peut y avoir plusieurs ribosomes lisant un ARNm.

Synthèse des protéines : 16 AA/s (bactérie : 5 AA/s).

10 000 protéines (ribosomiales) /s dans une seule cellule.

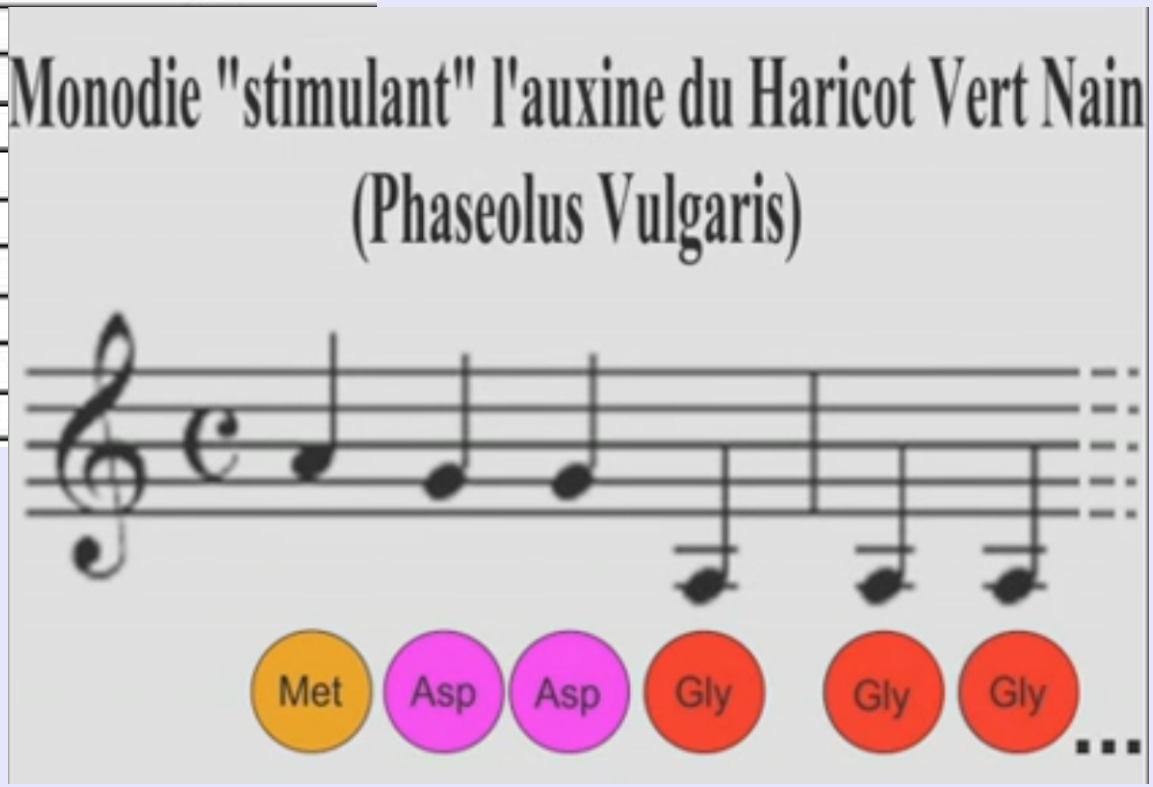


La « lecture » de l'ARN messager et l'assemblage des acides aminés.

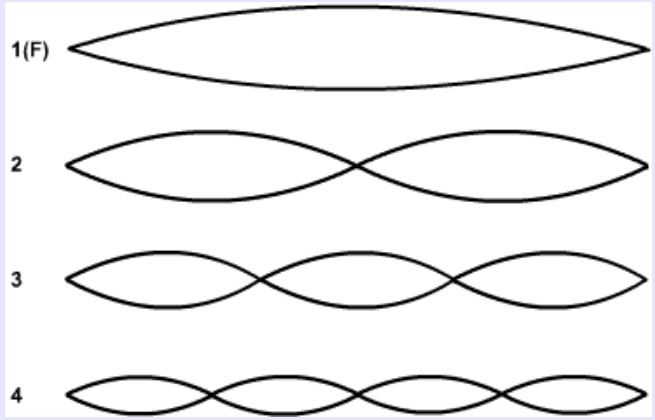
11. Protéodies

Tableau du code universel de Joël Sternhelmer

	Note		
Acide Aminé	Stimulante	Inhibante	Diminutif anglais
Alanine	do (grave)	ré (aigu)	a
Arginine	do (aigu)	ré (grave)	r
Asparagine	sol	sol	n
Aspartate	sol	sol	d
Cystéine	fa	la	c
Glutamate	la	fa	e
Glutamine	la	fa	q
Glycine	la (grave)	fa (aigu)	g
Histidine	si bémol	mi	h
Isoleucine	sol	sol	i
Leucine	sol	sol	l
Lysine	la	fa	
Méthionine	la	fa	
Phénylalanine	si bécare	mi bémol	
Proline	fa	la	
Sérine	mi	si bémol	
Thréonine	fa	la	
Tryptophane	ré (aigu)	do (grave)	
Tyrosine	do (aigu)	ré (grave)	
Va			



12. Joël Sternheimer et la Génodique

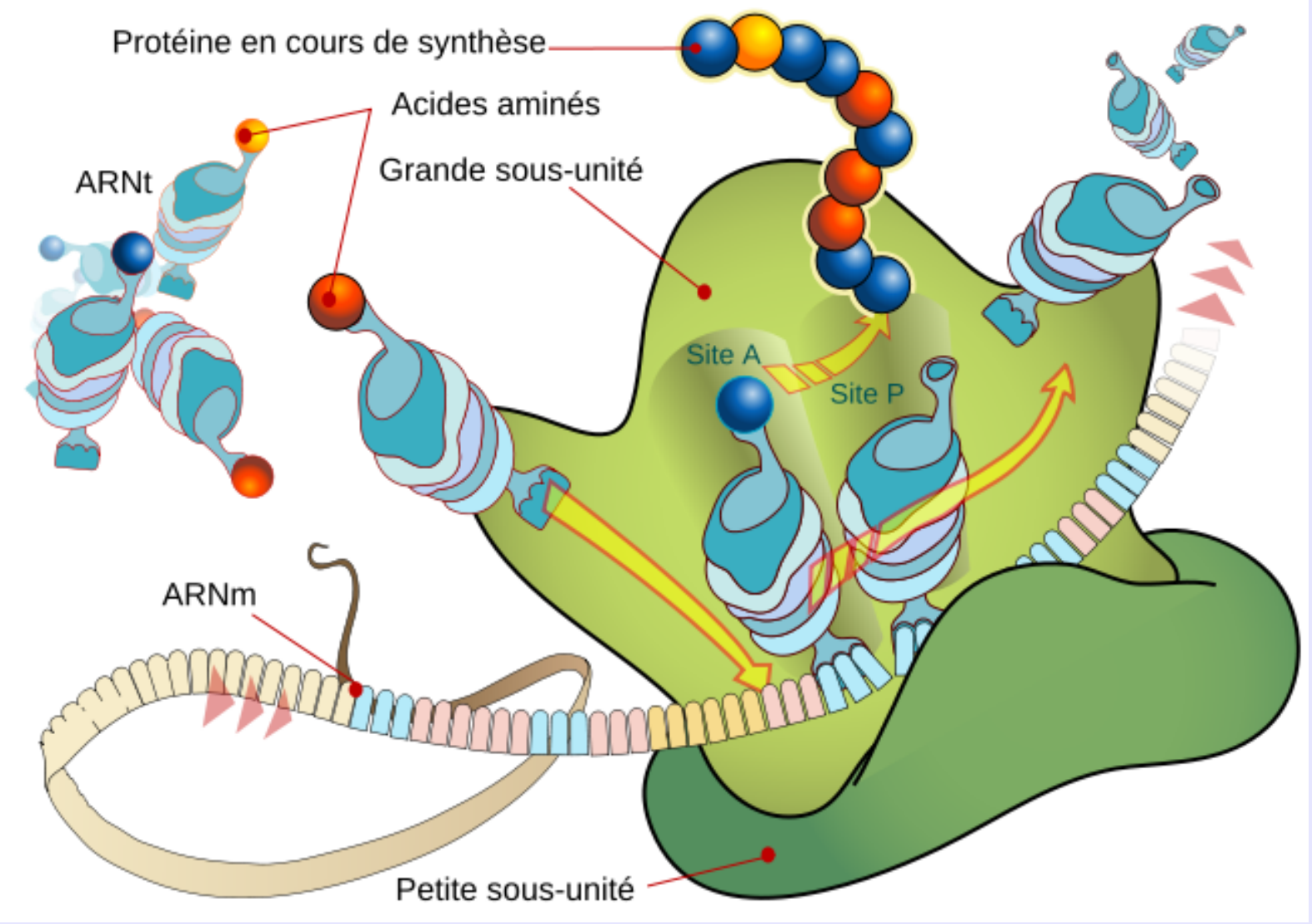


Les ondes d'échelle découvertes par J. Sternheimer expliquent que toutes les ondes sont liées, qu'elles soient sonores → électro-magnétiques (effet piézoélectrique) → phases quantiques (effet Aharonov-Bohm) et permettent de passer de l'échelle macroscopique à l'échelle moléculaire.

Brevet européen déposé en 1993 et accepté en 2007 !

13. Aspects quantiques

Lors de l'assemblage, les molécules d'acides aminés « vibrent » différemment (~ 10^{25} Hz).



14. Genodics.com

En 2015 : 112 clients, principalement vignerons, maraîchers et arboriculteurs.

- Réduction de pathologies virales ou bactériennes, in situ.
- Amélioration du goût des fruits, augmentation du taux de sucre, réduction de l'acidité.
- Maintien de la fermeté et allongement de la conservation des fruits.
- Prévention et lutte contre des maladies : tavelure des pommes, sharka du pêcher, fusariose du kiwi.
- Economies d'intrants (eau, engrais,...).
- Résistance à la sécheresse et au gel.

15. Elevage

Prévention de maladies : élevage de porcelets

A l'arrêt du sevrage, les porcelets ont une importante sensibilité aux agents infectieux et notamment à la bactérie E. Coli (7% à 12% de décès). Aucun décès.

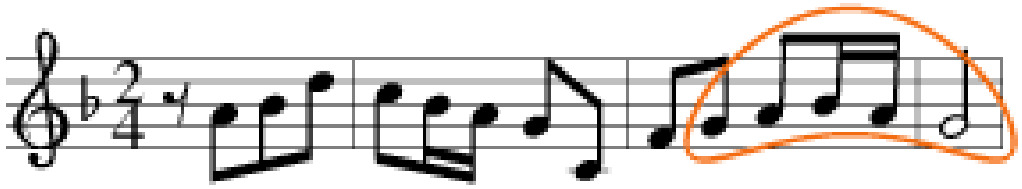
Amélioration de la qualité du lait de vaches

Protéodies de protéines du lait et du petit-lait diffusées pendant la traite (deux fois par jour, dix minutes à chaque fois). Dans le lait récolté, la quantité de petit lait résiduel a été divisée par 3.

16. Musiques et protéodies

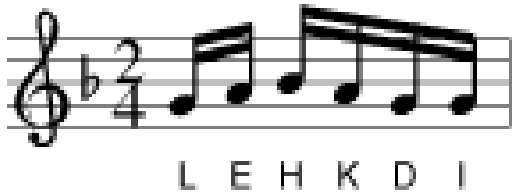
- Des éléments de la prolactine (une hormone associée à la production de lait) sont retrouvés dans les concertos de piano et flûte de Mozart.
- Le "Canon" de Pachelbel reprend des éléments de la protéine d'activation de la GTPase (GAP), considérée comme particulièrement efficace pour la réduction du stress.
- Des éléments de l'ADH (alcool déshydrogénase), une enzyme associée à la fermentation du blé, connue pour améliorer le goût du pain, apparaissent dans la symphonie numéro 6 de Beethoven (« Pastorale »).
- Le thème de l'énergisante chanson à succès "Eve lève-toi" n’est autre que celui de l’enveloppe du virus HIV-2 en inhibition.

atp6 du tournesol correspondant aux paroles "'O sole mio"



Symphony No.6: the first theme of the first movement

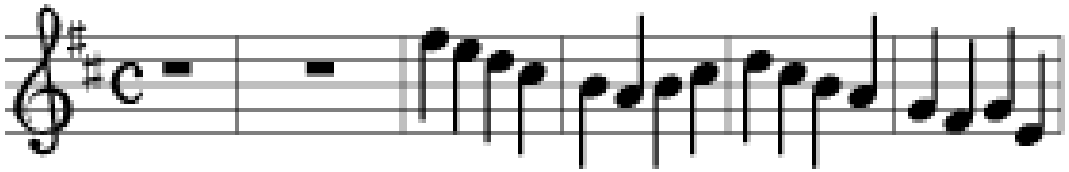
Alcohol dehydrogenase II (S. Cerevisiae):Enzyme for fermentation of yeast



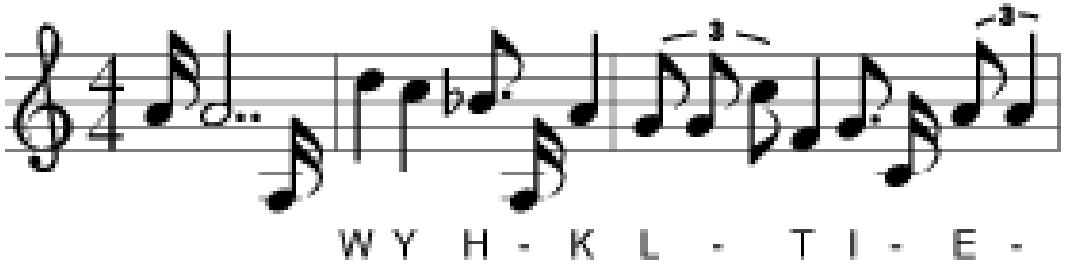
Mozart

Beginning of prolactin bovine

Beginning of the "Canon in D major" of Pachelbel



GTPase-activating protein, alternate splice form - human



Allen, K., & Blascovich, J. (1994). Effects of music on cardiovascular reactivity among surgeons. *Journal of the American Medical Association*, 272(11), 882-884.

18. La carie dentaire

Les bactéries *Streptococcus mutans sont* normalement présentes dans la bouche (à partir d'un an). Cette bactérie a la particularité d'adhérer fortement sur les surfaces lisses et de participer à la formation de la plaque dentaire en dégradant les sucres (y compris les farines). De plus, elles produisent de l'acide lactique qui déminéralise l'émail → carie.

19. Vaccins contre la carie dentaire

- Klein, P., & Scholler, M. (1988). Recent advances in the development of a Streptococcus mutans vaccine. *European journal of epidemiology*, 4(4), 419-425 (F.)
- Method for preparing vaccine for dental caries and vaccinal compositions for dental caries used as nasal drop. *Patent* US 5352450 A (1994, Japan).
- Hillman, J. D. (2002). Genetically modified Streptococcus mutans for the prevention of dental caries. In *Lactic Acid Bacteria: Genetics, Metabolism and Applications* (pp. 361-366). Springer Netherlands.(USA)
- Shivakumar K M, Vidya S K, Chandu G N. Dental caries vaccine. *Indian J Dent Res* 2009; 20:99-106.

20. Base de données

UniProtKB - P26283 (LDH_STRMU)

Display

Entry
Publications
Feature viewer
Feature table

None

- [x] Function
- [x] Names & Taxonomy
- [x] Subcellular location
- [ ] Pathology & Biotech
- [x] PTM / Processing
- [ ] Expression
- [x] Interaction
- [x] Structure
- [x] Family & Domains
- [x] Sequence
- [x] Cross-references
- [x] Entry information
- [x] Miscellaneous
- [x] Similar proteins

▲ Top

BLAST | Align | Format | Add to basket | History

Protein **L-lactate dehydrogenase**

Gene **ldh**

Organism *Streptococcus mutans serotype c (strain ATCC 700610 / UA159)*

Status Reviewed - Annotation score: ●●●○○ - Protein inferred from homology[i]

Function[i]

Catalytic activity[i]
(S)-lactate + NAD^+ = pyruvate + NADH.

Enzyme regulation[i]
Fructose-1,6-diphosphate-dependent.

Pathway[i]**: pyruvate fermentation to lactate**
This protein is involved in step **1** of the subpathway that synthesizes (S)-lactate from pyruvate.
Proteins known to be involved in this subpathway in this organism are:
step 1. L-lactate dehydrogenase (**ldh**)
This subpathway is part of the pathway pyruvate fermentation to lactate, which is itself part of Fermentation.
View all proteins of this organism that are known to be involved in the subpathway that synthesizes (S)-lactate from pyruvate,

Sites

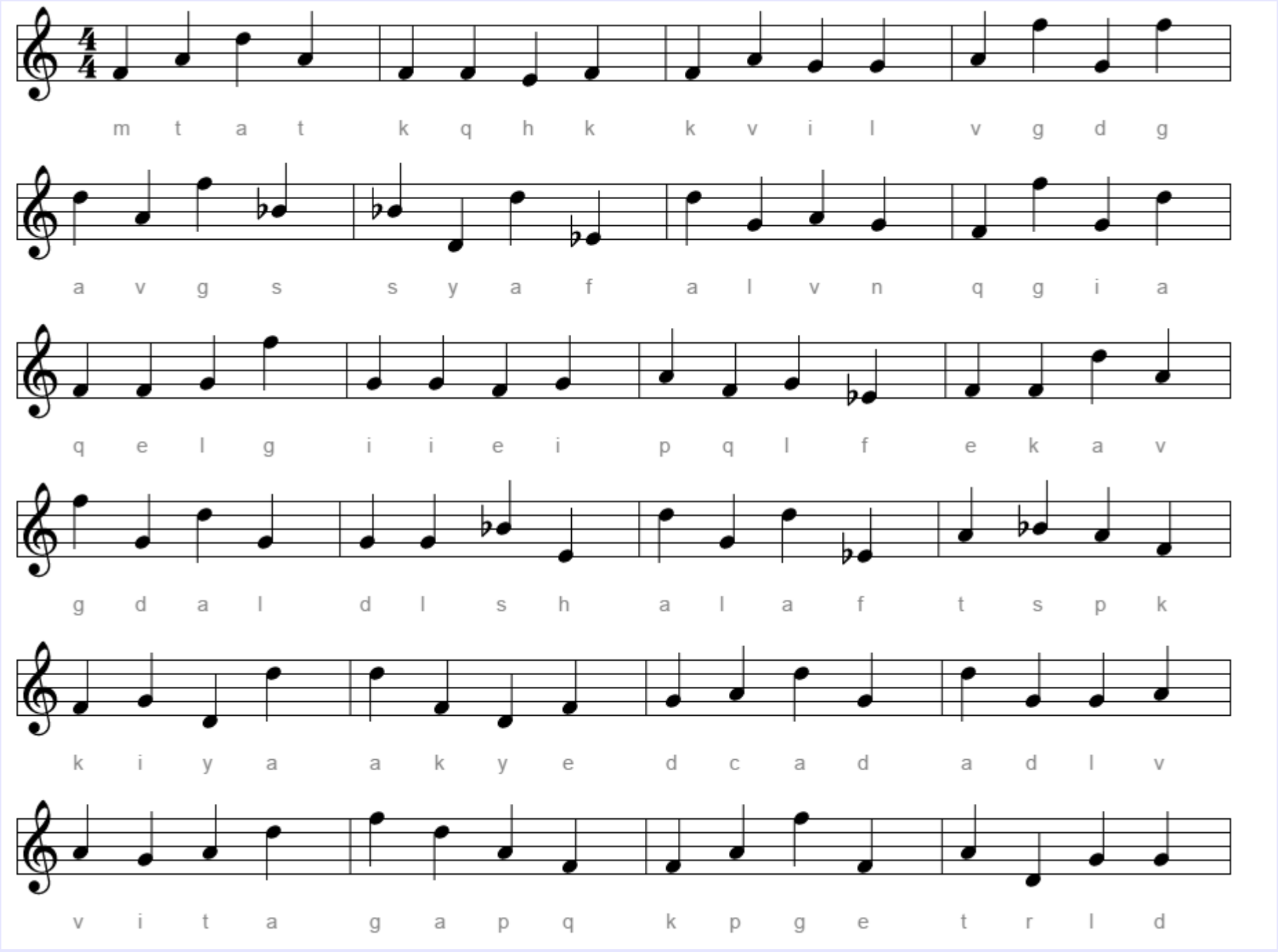
Feature key	Position (s)	Description
Binding site[i]	94	Substrate By similarity
Binding site[i]	126	NAD or substrate By similarity
Binding site[i]	157	Substrate By similarity
Active site[i]	181	Proton acceptor By similarity

21. Séquence d'AA

>sp|P26283|LDH_STRMU L-lactate dehydrogenase OS=Streptococcus mutans serotype c (strain ATCC 700610 / UA159) GN=ldh PE=3 SV=2

MTATKQHKKVILVGDGAVGSSYAFALVNQGIAQELGIIEIPQLFEKAVGDALDLSHALAF
TSPKKIYAAKYEDCADADLVVITAGAPQKPGETRLDLVGKNLAINKSIVTQVIESGFNGI
FLVAANPVDILTYATWKFSGFPAEKVIGSGTSLDTARFRQALAEKLDVDARSVHAYIMGE
HGDSEFAVWSHANVAGVNLENYLQDVQNFNGEELIDLFEGVRDAAYTIINKKGATFYGIA
VALARITKAILDDENAILPLSVFQDGQYGFNEVFIGQPAIVGAHGIVRPVNIPLNDAEKQ
KMQASAKELKAIIDEAFSKEEFAAAARN

22. LDH_STRMU inhibante



23. Protéines et maladies

Le génome humain a accumulé des gènes tout au long du développement phylogénétique, ce qui fait que l'immense majorité de nos 23 000 gènes sont homologues à des gènes que l'on trouve également chez :

- les bactéries (37% de notre patrimoine),
- les eucaryotes (plantes, etc. - 28%),
- les animaux (insectes, etc. - 16%),
- les vertébrés (poissons, oiseaux, etc. - 13%) et
- les primates (6%).

Seuls 1,3% de nos gènes nous différencient des Chimpanzés et des Bonobos – nos plus proches cousins.

24. Virus *Herpès simplex*

David Knipe (Harvard Medical School) a déposé un brevet relatif à un vaccin de l'Herpès simplex virus (HSV). Ses études ont été poursuivies par le laboratoire Acambis, racheté en juillet 2008 par Sanofi. La molécule est à présent suivie par Sanofi Pasteur sous le nom ACAM-529.

Ce vaccin repose sur la suppression des gènes UL29 et UL5 sur le HSV-2, et une altération du gène UL41.

25. Levure *Candida albicans*

Les candidoses orale et œsophagienne sont fréquentes chez le patient atteint du sida (mortalité 40%). La paroi cellulaire a une fonction importante chez les champignons (levures). C'est pourquoi des antifongiques sont développés qui ciblent la synthèse des éléments de cette paroi. Les échinocandines ciblent par exemple le produit du gène *FKS1* de *C. albicans*, qui code une β-1,3-glucane synthase.

Les échinocandines inhibent la synthèse des β-glucanes de la paroi cellulaire du champignon. La caspofungine et la micafungine, deux médicaments de cette classe, sont utilisés pour le traitement des mycoses graves.

Cible : inhibition de la synthèse de la protéine codée par le gène *FKS1*.

26. Hormone de la faim

Plus il y a de ghréline dans le sang et plus la faim augmente, c'est pourquoi la ghréline est parfois dite "hormone de la faim".

La GOAT (ghrelin-O-acyltransferase) permet l'activation de la ghréline. En inhibant la GOAT, on empêche l'activation de la ghréline et donc la faim diminue.

Chez les rats, le nombre de repas diminue, tandis que le volume des repas reste constant.

La séquence de la GOAT se compose de 435 AA.

- Il faut inhiber cette protéine pour diminuer la faim.
- A l'inverse, pour augmenter l'appétit, il faut stimuler cette hormone.

27. Hormone de la satiété

La leptine (du grec *leptos*, mince) parfois dite *« hormone de la satiété »* est une hormone digestive peptidique qui régule les réserves de graisses dans l'organisme et l'appétit en contrôlant la sensation de satiété. C'est une hormone anorexigène contrairement aux hormones orexigènes (ghréline, cortisol).

- Pour réduire l'appétit et faire croire au corps que l'on a déjà beaucoup mangé, il suffit de stimuler cette hormone (longueur 167 AA).
- A l'inverse, celui ou celle qui veut grossir choisira la protéodie inhibante.

28. ADH1B

L'alcool déshydrogénase 1B est une oxydo-réductase qui catalyse l'oxydation de l'éthanol, c'est à dire son élimination par sa transformation en acétaldéhyde, puis acétyl-coenzyme A.

Dans les populations asiatiques, l'activité de l'enzyme est plus faible que dans le cas de la population européenne. Les individus porteurs de cette variation éliminent beaucoup plus lentement l'éthanol et peuvent même être intolérants à l'alcool.

- En stimulant l'ADH1B, on augmente la vitesse à laquelle l'éthanol est dégradé, ce qui fait plus rapidement disparaître ses effets euphorisants.
- A l'inverse en inhibant l'ADH1B, on retarde la dégradation de l'éthanol – ce qui augmente la durée de son effet. L'ADH1B est formé de 375 AA.

29. Cicatrisation

Les fibroses (excès de fibres réparatrices : athérosclérose, asthme, cirrhose, fibrose pulmonaire, etc.) sont estimées responsables de 45% des décès aux USA chaque année.

Une protéine, le sérum amyloïde P (SAP) inhibe l'activité des cellules immunitaires appelées fibrocytes, qui produisent (en excès) le collagène nécessaire à la réparation des blessures.

- Protéodie SAP en stimulation pour éviter les fibroses des poumons et du cœur sur des animaux de laboratoire.
- Protéodie SAP en inhibition pour améliorer la cicatrisation des plaies dans le cas d'ulcères du pied diabétique (qui éventuellement ne cicatrisent pas ce qui conduit à 85 000 amputations chaque année aux USA).

30. Et les OGM ?

Protéodies : régulation épigénétique (réversible), qui utilise des gènes existants dans la cellule.

OGM (Organismes Génétiquement Modifiés) : un gène étranger a été ajouté, qui reste toujours.

Merci de votre attention et peut-être à une de mes prochaines conférences à l'UTL d'Aix-en-Provence :

- « Autobiographie du premier robot conscient » (12/12/2019)
- « Effet Kervran » (la transmutation biologique des éléments, 26/03/2020)
- « Pourquoi le temps semble défiler plus vite quand on vieillit » (14/05/2020)

Ce diaporama est accessible sur :

http://claude.touzet.org (rubrique « Conférences »)