

# Royalactine, la protéine royale

Agnès FAYET  
Photo : E. BRUNEAU

**Le secret de la différence de caste chez l'abeille domestique est un des composants spécifiques de la gelée royale, une protéine appelée « royalactine ». C'est ce qu'a mis à jour une équipe de chercheurs japonais menée par le professeur Kamakura. Le résultat de ces travaux, publié par la revue Nature<sup>1</sup>, montre qu'un mécanisme biochimique est à l'origine de l'organisation hiérarchique des colonies d'abeilles.**

La gelée royale est principalement constituée d'eau, de protéines, de sucres, de lipides et de sels minéraux. Si l'eau représente environ les deux-tiers de la gelée royale fraîche, son poids sec est dominé par les sucres et les protéines. Le liquide nourrissant est un produit des glandes céphaliques (hypopharyngiennes et mandibulaires) des jeunes ouvrières de 5 à 14 jours. Les larves de reines reçoivent la substance gélatineuse pure jusqu'à l'operculation de la cellule et la reine en sera nourrie dès les premiers instants de son stade imaginal et pendant toute la durée de son existence. On se doutait que le secret du dimorphisme d'*Apis Mellifera* provenait de cette nourriture d'exception. Les nuances de ce secret restaient pourtant un mystère jusqu'il y a peu. Masaki Kamakura, un chercheur japonais du Biotechnology Research Center de Toyama Prefectural University, a levé le voile sur les mystères de la gelée royale. Il a identifié le facteur qui fait que la reine a une taille supérieure

et un temps de développement plus court que les ouvrières, qu'elle a une longévité multipliée par 10 et qu'elle peut pondre jusqu'à 2000 œufs par jour. Quel est donc ce secret ?

Pour percer le mystère, l'équipe du professeur Kamakura a procédé par étapes. Dans un premier temps, les chercheurs ont conservé plusieurs échantillons de gelée royale à 40° pendant 7, 14, 21 et 30 jours et en ont nourri des larves d'abeilles. Avec ce traitement, la substance a montré une dégradation de ses propriétés au fil du temps. La gelée royale conservée à 40° a causé une réduction de la croissance du développement des larves, une diminution du poids au début du stade imaginal, la réduction de la taille des ovaires et un allongement du temps de développement pré-imago proportionnel à la durée du stockage. L'expérience a prouvé que le facteur de différenciation des castes s'est de la même façon dégradé avec le stockage à 40°. Il restait à étudier, dans une deuxième phase, les changements opérés dans la composition de la gelée royale traitée de cette façon pour tenter de déceler le facteur responsable du dimorphisme reine/ouvrière.

Des mesures ont donc été faites sur les composants de la gelée royale parmi lesquels plusieurs vitamines et des acides aminés. Aucune différence significative dans l'évolution de ces composants n'a été relevée à l'exception de l'acide pantothénique (vitamine B5) qui subit une baisse de 60 % de sa concentration initiale sur 30 jours. Dans une précédente étude<sup>2</sup>, il a toutefois été démontré que l'acide pantothénique n'est pas responsable de l'émergence des reines. Les protéines ont alors été analysées<sup>3</sup>. Trois protéines<sup>4</sup> se dégra-



1. Kamakura M. *Royalactin induces queen differentiation in honeybees*. *Nature* 473, 478-483 (26 May 2011).
2. Beetsma J. *The process of queen-worker differentiation in the honeybee*. *Bee World* 60, 24-39 (1979).
3. *Analyse par le procédé de chromatographie liquide haute performance (HPLC) et par électrophorèse sur gel de polyacrylamide natif (PAGE)*.
4. *Protéine 1 à 450-kDa, protéine 2 à 170-kDa et protéine 3 à 57-kDa appelée royalactine*.



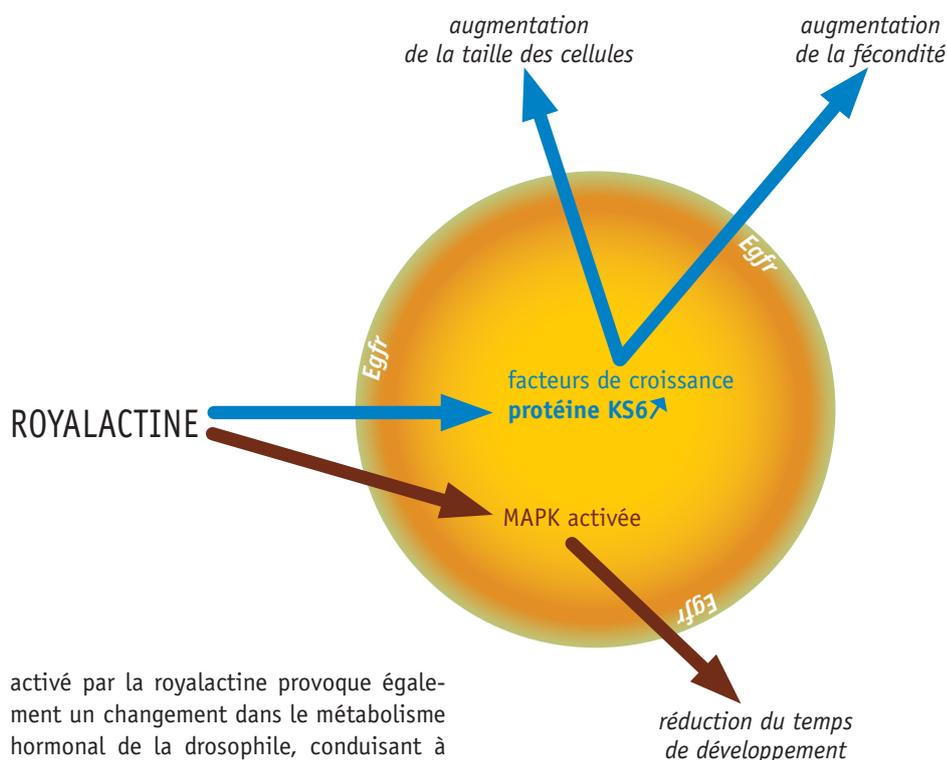
dent pendant le stockage, parmi lesquelles une protéine appelée royalactine<sup>5</sup>. C'est la seule qui se dégrade proportionnellement à la période de stockage et est complètement perdue après 30 jours à 40°. Une analyse comparative plus poussée de la royalactine et des deux autres protéines dégradées au stockage a montré que la royalactine est la seule qui raccourcit le temps de développement larvaire, augmente le poids de l'imago à l'émergence et augmente la taille des ovaires en proportion de la concentration administrée. Elle prouve en cela qu'elle est bien le facteur responsable de la différenciation des castes dans la gelée royale.

Pour étudier le mécanisme qui sous-tend la différenciation des castes chez les abeilles d'un point de vue individuel, les chercheurs ont pris le parti d'utiliser la mouche du vinaigre (*Drosophila melanogaster*), organisme modèle dans bon nombre de domaines de recherche, en particulier en analyse génétique et biologie du développement. Les larves de ces diptères élevées dans un milieu contenant 20 % de gelée royale, 8 % de levure et 10 % de glucose ont connu un accroissement de la taille, du poids et de la fécondité. Leur durée de vie s'est étendue alors que le temps nécessaire à leur développement s'est réduit. La taille des cellules s'est accrue (mais pas leur nombre). L'administration de royalactine chez la mouche drosophile produit donc des phénotypes similaires à ceux observés chez les reines des abeilles domestiques.

Dans une précédente étude<sup>6</sup>, le professeur Kamakura a démontré que la royalactine a un fonctionnement semblable au facteur de croissance épidermique (Egfr, une hormone protéique) sur les hépatocytes du rat. Partant de là, il a prouvé que le récepteur du facteur de croissance situé à la surface de la cellule (Egfr), capable de stimuler la croissance cellulaire, est signalé dans le corps gras de la mouche drosophile et est impliqué dans le développement de la taille du corps de l'insecte et la réduction de son temps de développement larvaire suite à l'ingestion de gelée royale et de royalactine. Comment le récepteur de croissance épidermique régule-t-il la

taille du corps de l'animal et son temps de développement en réponse au nourrissage à base de gelée royale ? La royalactine active une protéine kinase<sup>8</sup>, la kinase S6, qui est impliquée dans la signalisation intra-cellulaire, via le récepteur du facteur de croissance épidermique (Egfr) dans la graisse corporelle, agissant comme un facteur morphologique pour accroître la taille du corps en augmentant la taille des cellules. Elle active par la même occasion d'autres protéines kinases, les MAP kinases (MAPK), pour réduire le temps de développement de la drosophile. Par ailleurs, le facteur de croissance épidermique (Egfr)

Outre une meilleure connaissance du fonctionnement biochimique de l'abeille domestique et des mécanismes sociaux de détermination chez les hyménoptères par la révélation de l'existence de la royalactine, les recherches du professeur Kamakura ont confirmé que le récepteur du facteur de croissance épidermique (Egfr) joue un rôle important dans la régulation de la croissance cellulaire. Rappelons qu'il est actuellement l'un des éléments clés des traitements anti-cancéreux.



activé par la royalactine provoque également un changement dans le métabolisme hormonal de la drosophile, conduisant à une augmentation de la fécondité.

Partant de ces découvertes, des études complémentaires sur des larves d'*Apis Mellifera* ont confirmé que les résultats des recherches faites sur la drosophile sont également valables pour l'abeille domestique. Chez l'abeille domestique, l'activation du facteur de croissance épidermique (Egfr) par la royalactine est impliquée dans la différenciation de caste et serait également responsable du développement ovarien des reines par la production d'une hormone juvénile.

#### MOTS CLÉS :

biologie, gelée royale, recherche

#### RÉSUMÉ :

de récentes recherches ont prouvé que la protéine « royalactine » contenue dans la gelée royale joue un rôle dans la croissance de la reine, dans sa longévité et la détermination de sa caste

5. Kamakura M., Suenobu N., Fukushima M. 57-kDa protein in royal jelly enhances proliferation of primary cultured rat hepatocytes and increases albumin production in the absence of serum. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 282, 865-874 (2001).

6. Kamakura M. Signal transduction mechanism leading to enhanced proliferation of primary cultured adult rat hepatocytes treated with royal jelly 57-kDa protein. *J.Biochem.* 132, 911-919 (2002).

7. Epidermal growth factor.

8. Une protéine kinase est une enzyme qui modifie chimiquement les autres protéines par l'ajout de groupes de phosphate (phosphorylation).