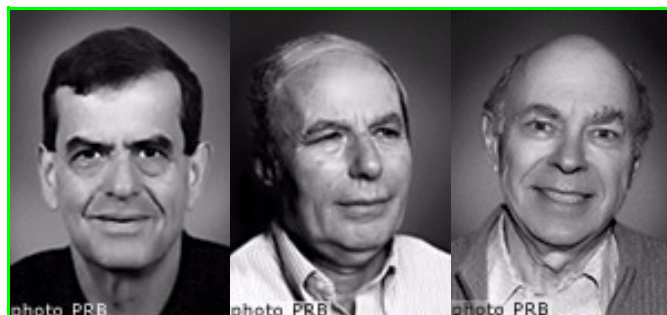


Nobel de chimie 2004 : la dégradation contrôlée des protéines

Laure Joumel et Émérance Marcoux



Aaron Ciechanover, Avram Hershko et Irwin Rose (de gauche à droite).

Le prix Nobel de chimie 2004 a été attribué à trois médecins : Aaron Ciechanover et Avram Hershko, spécialistes en biochimie (Institut Rappoport d'Haïfa) et Irwin Rose, spécialiste en physiologie et de biophysique (Université de Californie). Au cours des années 80, ces trois chercheurs ont commencé leurs travaux sur les mécanismes de dégradation des protéines. Cette démarche s'inscrivait à contre-courant des thèmes dominants de l'époque, celui des voies de synthèse des protéines cellulaires. En ce qui concerne les travaux primés sur l'élimination des protéines, l'Académie Royale des Sciences de Suède a précisé : « // s'agit de l'un des processus cycliques les plus importants pour la cellule ». Cette récompense permet d'entrevoir certains espoirs quant à la mise au point de nouveaux traitements pour éviter de nombreux mécanismes dégénératifs impliqués dans la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer ou lutter contre les processus cancéreux.

Un trio gagnant

Avram Hershko est à l'origine des recherches qui ont conduit à l'obtention du prix Nobel de chimie 2004. Après son doctorat, il s'intéresse à la dégradation des protéines ATP-dépendantes dans les cellules hépatiques. En compagnie d'Aaron Ciechanover, le chercheur transpose ces études aux réticulocytes et découvre en 1978 une molécule jouant le rôle de composant actif de la dégradation protéique : ils l'appellent APF-1. Par la suite, du fait de sa présence dans la plupart des organismes vivants, ils la rebaptiseront **ubiquitine** (du latin « ubiqué », partout). Irwin Rose les rejoint et le trio gagnant commence à publier en 1980.

C'est donc la première fois que des chercheurs israéliens sont récompensés par le prix Nobel de chimie. Cependant, les travaux d'Aaron Ciechanover et d'Avram Hershko avaient déjà été honorés en 2000 par l'obtention du prestigieux prix Albert-Lasker pour leurs études fondamentales en recherche médicale. Agé de 57 ans, Aaron Ciechanover dirige le Rappoport Family Institute for Research in Medical Science

of Technion d'Haïfa en Israël. Son collègue de 67 ans est originaire de Hongrie et travaille dans le même institut. L'essentiel de leurs travaux de recherche a été mené en collaboration avec Irwin Rose, 78 ans, au Fox Chase Cancer de Philadelphie (États-Unis). Ce dernier exerce à Irvine, Université de Californie. Le 10 décembre 2004, les trois lauréats recevront leur prix et se partageront 10 000 couronnes suédoises (1,1 million d'euros).

Reconnaissance et marquage moléculaires

La découverte principale honorée en 2004 repose sur le rôle de l'ubiquitine dans les processus de dégradation protéiques dans les compartiments intracellulaires. Les protéines sont généralement impliquées dans des actions ou fonctions cellulaires spécifiques. Dans la cellule, elles sont présentes après synthèse ou pénétration par voie transmembranaire – les chaînes protéiques doivent être détruites quand elles ont rempli leurs rôles –, sont en surnombre ou deviennent indésirables par suite d'altération. Pour aboutir à leur dégradation, les protéines sont marquées par une molécule d'ubiquitine. L'association protéine-ubiquitine permet un tropisme vers le protéasome, véritable « hachoir à protéine ». Celui-ci découpe la protéine en courtes chaînes polypeptidiques de moins de 10 acides aminés. L'ubiquitine est alors libérée pour être réutilisée en dehors du protéasome. Reconnaître et marquer une protéine avec de l'ubiquitine revient donc à lui donner le « baiser de la mort ».

Une chimie des protéines au service de la santé

Cette découverte met en avant toute l'importance de la dégradation et l'élimination contrôlée des protéines dans

Glossaire

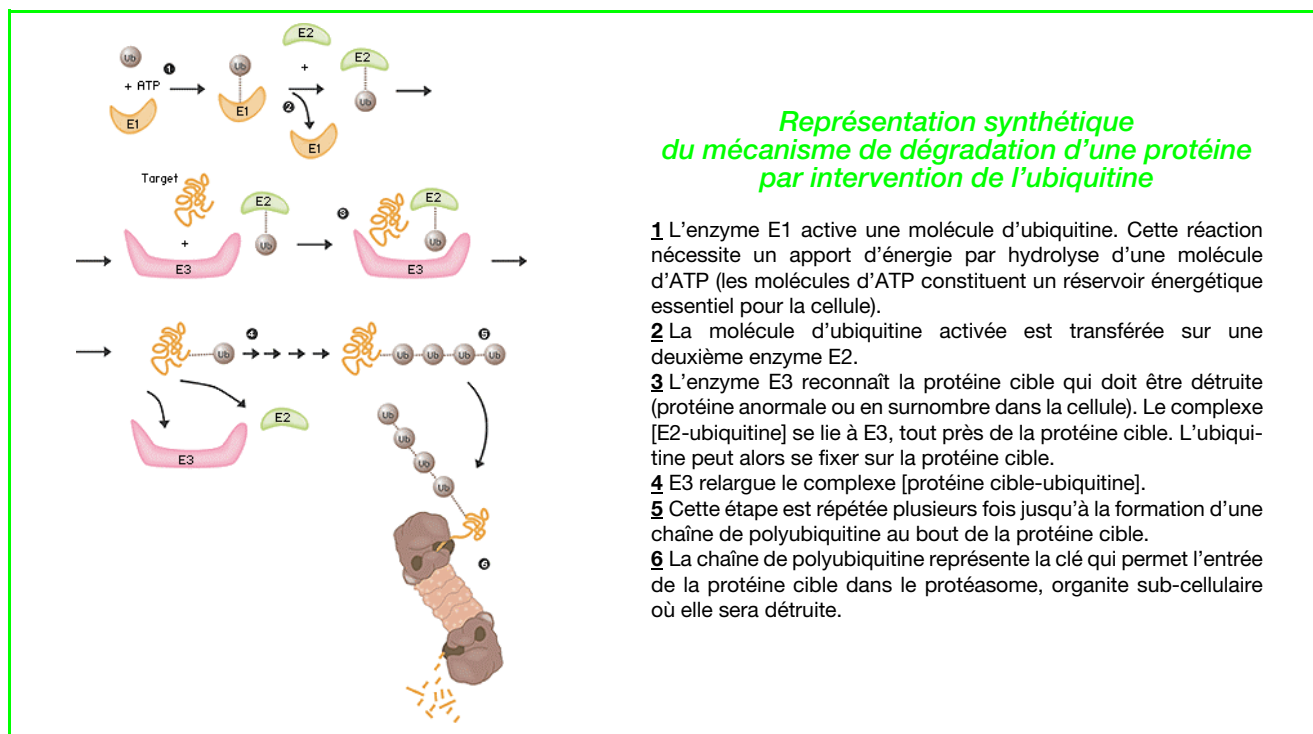
ATP : adénosine triphosphate ; molécule impliquée dans la production d'énergie et dans de nombreux mécanismes réactionnels d'intérêt biologique.

Fibrose cystique : maladie génétique affectant les systèmes respiratoire et digestif. Elle produit un mucus épais qui, en bloquant la fonction du pancréas, interfère dans le processus digestif. Au niveau pulmonaire, la production de mucus empêche la diffusion normale de l'oxygène et provoque une insuffisance respiratoire progressive.

Myélome multiple : affection maligne entraînant une prolifération de plasmocytes dans la moelle osseuse.

Plasmocyte : cellule principalement présente dans le tissu lymphoïde. Elle est dérivée d'un lymphocyte B ayant été activé par un antigène.

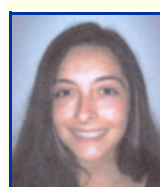
Réticulocyte : hématie à maturation incomplète, contenant encore des traces de noyau. Les globules rouges ou érythrocytes n'en contiennent plus.



l'homéostasie cellulaire. Ainsi, la phase d'élimination des protéines indésirables ou en surnombre est une étape clé i) dans le cycle de la division cellulaire, rendu anormal lors de processus de cancérisation, ii) dans les mécanismes de réparation de l'ADN destinés à éviter des mutations génétiques. Une grande partie du système immunitaire repose également sur le processus de dégradation des protéines.

Dans les prochaines années, la compréhension de ces mécanismes mènera peut-être à la conception de nouveaux médicaments à destination de la lutte contre le cancer, le traitement des maladies de Parkinson, d'Alzheimer et de nombreuses autres pathologies. Dès à présent, les travaux des lauréats 2004 ont déjà débouché sur la synthèse du bortezomid (Velcade®), un anticancéreux utilisé en Israël. Ce médicament a été approuvé en 2003 par la FDA (Food and

Drugs Administration, États-Unis) et a reçu en mai dernier une AMM (autorisation de mise sur le marché) européenne. Ce médicament inhibe le protéasome et semble prometteur dans le traitement de myélomes multiples.



L. Joumel

**Laure Joumel
et Émérance Marcoux**
sont journalistes stagiaires
à *L'Actualité Chimique**.



E. Marcoux

* 250 rue Saint-Jacques,
75005 Paris.

Tél. : 01 40 46 71 64. Fax : 01 40 46 71 61.
Courriels : joumel@sfc.fr; marcoux@sfc.fr

La reconnaissance des synergies

Pour la seconde année consécutive, l'Académie Royale des Sciences de Suède a décerné le prix Nobel de chimie à des scientifiques spécialistes de physiologie, biochimie, neurologie moléculaire et biophysique. Qu'ont en commun les lauréats de 2004 pour leurs travaux sur l'ubiquitine et les primés 2003 Roderick MacKinnon et Peter Agre (États-Unis) honorés pour leurs études sur les déplacements sélectifs d'ions à travers les canaux trans-membranaires ou le transport de l'eau par des protéines spécifiques appelées aquaporines ? Clairement, un intérêt très marqué pour des axes de recherche fondamentale dont les retombées dans le domaine biomédical s'avèrent majeures. Le message du Comité Nobel semble donc très clair : les synergies fortes entre la chimie, les sciences biologiques et médicales, sont devenues une réalité mondiale. Sont-elles vécues comme telles en France ?

A l'heure où notre pays prend du retard pour pérenniser le rayonnement de sa recherche à l'échelle internationale, il semble souhaitable que les chercheurs, ingénieurs et techniciens soient de mieux en mieux sensibilisés sur l'importance des retombées de développements innovants aux interfaces. En tout cas *L'Actualité Chimique* n'a pas attendu le message fort du Comité Nobel pour se faire l'écho de cette réalité, notamment en publiant des numéros à thèmes tels que *Catalyse enzymatique*, *Biomimétisme-Biomatériaux* et *La chimie dans les sciences médicales*. Dans ce dernier, un article signé par Bertrand Friguet [1] aborde les aspects fondamentaux du vieillissement moléculaire et cellulaire et met en perspective le rôle majeur des « broyeurs de protéines », les protéasomes, dans de nombreux processus physiopathologiques.

Yann-Antoine Gauduel

[1] Friguet B., Le vieillissement moléculaire et cellulaire et ses futurs enjeux, *L'Act. Chim.*, nov.-déc. 2003, p. 103.