

# Exploration de la « fabrique » de protéines

## Retour sur le prix Nobel de chimie 2009

Séverine Bléneau-Serdel

### Résumé

Le prix Nobel de chimie 2009 récompense les travaux de Venkatraman Ramakrishnan (Cambridge), Thomas A. Steitz (Yale) et Ada E. Yonath (Institut Weizmann) sur l'étude de la structure et du fonctionnement du ribosome à l'échelle atomique. Leurs découvertes ont notamment ouvert la voie à la recherche de nouveaux antibiotiques.

### Mots-clés

**Prix Nobel 2009, ribosome, structure, cristallographie, rayons X.**



Le hasard des calendriers a voulu que le prix Nobel de chimie ait été annoncé le 7 octobre dernier, alors que de nombreux chimistes français étaient présents à la Maison de la Chimie à l'occasion de la journée « Chimie et alimentation, pour le bien-être de l'Homme » organisée par la Fédération Française pour les sciences de la Chimie (FFC). Pour la plupart d'entre eux, les travaux récompensés leur étaient assez étrangers de

prime abord car plus orientés vers la biologie : les trois lauréats, les Américains Venkatraman Ramakrishnan (Cambridge) et Thomas A. Steitz (Yale) et l'Israélienne Ada E. Yonath (Institut Weizmann), ayant en effet déterminé la structure et le fonctionnement du ribosome à l'échelle atomique (voir encadré) [1]. Ils ont

utilisé la cristallographie aux rayons X pour cartographier les centaines de milliers d'atomes qui forment le ribosome.

### Quel est le rôle des ribosomes ?

Chez tous les êtres vivants, les ribosomes sont essentiels à la synthèse des protéines, molécules primordiales de la vie comme leur nom l'indique [2-3]. Dans chaque cellule d'un organisme, on trouve des molécules d'ADN. Le rôle des ribosomes est de traduire l'information génétique portée par l'ADN pour produire des protéines : l'hémoglobine, l'insuline, les anticorps, la kératine... Il existe des dizaines de milliers de protéines, avec des formes et des fonctions différentes ; elles construisent et contrôlent la vie au niveau chimique.

Les ribosomes ont été observés pour la première fois en 1938. Ils sont constitués de deux sous-unités, une petite et une grande. La petite se déplace le long de l'ARN messager (comme une tête de lecture) et « décode » les informations grâce à des

### Les prix Nobel de chimie 2009 récompensent « l'étude de la structure et du fonctionnement du ribosome »



Venkatraman Ramakrishnan.  
© Alastair Grant/AP.

**Venkatraman Ramakrishnan**, né en 1952 à Chidambaram (Inde), est citoyen américain. Docteur en physique (1976, Université d'Ohio, E.-U.), il dirige la Division d'études structurales du Laboratoire de biologie moléculaire de Cambridge (R.-U.).

• [www.mrc-lmb.cam.ac.uk/ribo/homepage/ramak/index.html](http://www.mrc-lmb.cam.ac.uk/ribo/homepage/ramak/index.html)



Thomas A. Steitz. © Michael Marsland/Yale University.

**Thomas A. Steitz** est né en 1940 à Milwaukee (E.-U.). Après l'obtention d'un doctorat en biologie moléculaire et biochimie (1966, Université d'Harvard), il est devenu professeur de biophysique moléculaire et de biochimie et chercheur à l'Institut médical Howard Hughes de Yale (E.-U.).

• [www.mbb.yale.edu/faculty/pages/steitz.html](http://www.mbb.yale.edu/faculty/pages/steitz.html)



Ada E. Yonath à l'ESRF (Grenoble).  
© Micheline Pelletier/Corbis.

du ribosome. Il faut souligner que c'est seulement la quatrième femme lauréate d'un prix Nobel de chimie depuis leur création – elle succède à Dorothy Hodgkin, prix Nobel 1964, également cristallographe – et que c'est notamment la lecture de la biographie d'une autre lauréate, Marie Curie, qui lui a donné envie de faire plus de sciences lorsqu'elle était jeune étudiante. Notons également qu'elle avait reçu le prix L'Oréal-UNESCO « For women in science » pour ses travaux en 2008, tout comme Elizabeth Blackburn, prix Nobel de physiologie ou médecine 2009, preuve de l'importance de ce prix dont ce sera la 12<sup>e</sup> édition cette année [1].

• [www.weizmann.ac.il/sb/faculty\\_pages/Yonath/home.html](http://www.weizmann.ac.il/sb/faculty_pages/Yonath/home.html)

Les trois lauréats succèdent aux Américains Osamu Shimomura, Martin Chalfie et Roger Y. Tsien, prix Nobel de chimie 2008 pour « la découverte et le développement des applications de la GFP, la protéine à fluorescence verte ».

**Ada E. Yonath** est née en 1939 à Jérusalem (Israël) et a obtenu son doctorat de cristallographie aux rayons X en 1968 à l'Institut de science Weizmann (Israël) où elle est professeur de biologie structurale et dirige le Département de structure biomoléculaire. Elle est considérée comme la pionnière de l'étude cristallographique

[1] Chaque année, ce prix récompense cinq femmes ayant contribué à l'avancement de la science (une pour chaque continent). Son but est de promouvoir la place des femmes dans la recherche scientifique, les lauréates servant de modèles pour les futures générations de chercheuses (voir Bléneau-Serdel S., Un prix pour encourager les femmes scientifiques, *L'Act. Chim.*, 2007, 307, p. 6).

ARN de transfert pour attacher les différents acides aminés qui vont former la protéine. Ce mécanisme est extrêmement précis (une erreur sur 100 000 acides aminés incorporés en moyenne). L'assemblage des acides aminés pour former les protéines se fait dans la grande sous-unité.

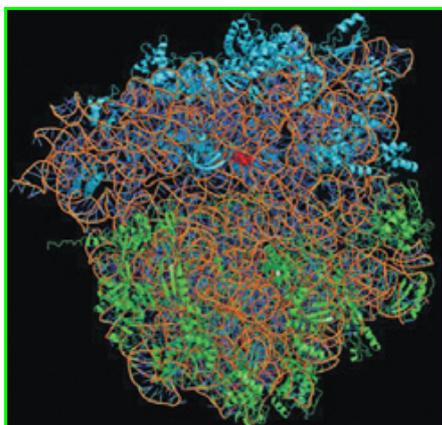
## Détermination de la structure des ribosomes [1, 4]

L'obtention de la structure d'un ribosome bactérien est le résultat de recherches débutées il y a près de trente ans par Ada E. Yonath. C'est à la fin des années 1970 qu'elle décide d'utiliser la cristallographie aux rayons X pour obtenir la structure atomique du ribosome afin de mieux comprendre son fonctionnement. Elle doit commencer par obtenir un cristal, challenge que la communauté scientifique pense alors insurmontable du fait de la taille, de la complexité et de l'instabilité moléculaire de cet énorme complexe ribonucléoprotéique. En jouant sur différents paramètres et en développant des techniques innovantes, elle atteint son but et au début des années 1990, ses cristaux sont d'une qualité suffisante pour être étudiés par cristallographie. Elle est alors rejointe par d'autres chercheurs, dont Venkatraman Ramakrishnan et Thomas A. Steitz, dans la course à la détermination de cette structure atomique. Les derniers obstacles sont levés pas à pas.

Les résultats décisifs ne datent que de la seconde moitié des années 1990, grâce notamment à l'utilisation de deux sources puissantes de rayonnement synchrotron : l'ESRF (European Synchrotron Radiation Facility) à Grenoble et l'APS (Advanced Photon Source) à Chicago. Dans un premier temps, Thomas Steitz résout les problèmes de phase en s'aidant de la microscopie électronique pour déterminer l'orientation des ribosomes dans le cristal et trouver ainsi l'origine de chaque onde. En 1998, il publie la première structure de la grande sous-unité d'un ribosome bactérien dans laquelle on ne voit pas encore les atomes individuellement, mais où l'on distingue l'ARN. C'est un tournant décisif.

Reste alors à améliorer les cristaux et recueillir plus de données pour augmenter la netteté de l'image. Cette dernière étape est atteinte quasi simultanément en 2000 par Ada E. Yonath et Venkatraman Ramakrishnan qui publient les structures atomiques de la petite sous-unité du ribosome d'une bactérie, *Thermus thermophilus*. Thomas Steitz publie celle de la grande sous-unité du ribosome d'une autre bactérie avec P.B. Moore et d'autres collaborateurs. En 2001, Harry F. Noller (Université de Californie), Jamie H.D. Cate (UC Berkeley) et Marat Yusupov (Université de Strasbourg) obtiennent la première structure complète d'un ribosome.

On peut souligner que depuis de nombreuses années, Venkatraman Ramakrishnan et Ada E. Yonath sont des utilisateurs réguliers des lignes de lumière de l'ESRF à Grenoble puisque leurs équipes viennent y analyser 500 échantillons par mois en moyenne [5]. Ces lignes ont évolué au fil des ans et se



Structure du ribosome d'une bactérie obtenue par rayons X. En orange : les molécules d'ARN ; en bleu : les protéines de la petite sous-unité ; en vert : les protéines de la grande sous-unité ; en rouge : une molécule d'antibiotique. © The Royal Swedish Academy of Sciences.

sont automatisées en partie, entre autres pour s'adapter aux attentes de ces deux équipes. « *Their research helped to push the automation and sample evaluation methodology at the ESRF. [...] The challenge of the project they had was so huge that it kept us thinking of new developments in order to make it fruitful* » a déclaré Sean Mc Sweeney qui dirige le groupe de biologie structurale de l'ESRF.

## Le ribosome, cible de nouveaux antibiotiques

Nous avons actuellement un arsenal d'antibiotiques dont beaucoup éliminent les bactéries pathogènes en bloquant le fonctionnement de leurs ribosomes, donc en stoppant la synthèse protéique et du même coup la croissance de la bactérie. Cependant, certaines bactéries deviennent résistantes aux antibiotiques. Jusqu'à présent, les antibiotiques étaient découverts en criblant des composés naturels à grande échelle. Connaître la structure des ribosomes des bactéries constitue un formidable progrès car cela permet d'ouvrir tout un champ d'investigation en étudiant la façon dont les ribosomes interagissent avec les antibiotiques. On peut alors envisager une conception rationnelle de nouveaux antibiotiques, un travail pour les chimistes !

Chacun des trois lauréats a modélisé les interactions du ribosome avec différents antibiotiques. Certains d'entre eux bloquent le tunnel par lequel les protéines croissent et quittent le ribosome, d'autres empêchent la formation des liaisons peptidiques entre les acides aminés ou corrompent la traduction du code génétique. Ces modèles sont utilisés pour développer de nouveaux antibiotiques. Plusieurs start-up sont déjà sur les rangs, notamment Rib-X Pharmaceuticals co-fondée par Steitz, Moore et Noller qui a plusieurs médicaments en cours d'essais cliniques.

## À suivre... [2]

Les travaux des lauréats constituent le début d'un vaste champ d'exploration. En effet, maintenant que la structure du ribosome bactérien est connue, les chercheurs se sont lancés dans l'étude de la structure du ribosome d'un organisme eucaryote, encore plus gros et plus difficile à cristalliser. Un des buts recherchés est de trouver des antibiotiques toxiques pour les bactéries pathogènes mais aussi inoffensifs que possible pour nos tissus (donc n'agissant pas sur les ribosomes du cytoplasme et des mitochondries de nos cellules par exemple), ce qui suppose de connaître les différences de structures.

D'autre part, maintenant que la cristallographie nous a donné accès aux structures, d'autres chercheurs s'intéressent à voir « comment ça bouge », c'est-à-dire à la dynamique de la synthèse des protéines.

## Remerciements

Merci à Dominique Fourmy (ICSN/CNRS, Gif-sur-Yvette, actuellement détaché au Japon) pour ses précieuses explications sur le fonctionnement du ribosome et les travaux des lauréats et à Bernard Badet (ICSN/CNRS, Gif-sur-Yvette) qui trouve toujours une solution à m'apporter lorsqu'il s'agit de biochimie.

## Références

- [1] [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2009](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2009)
- [2] Douthwaite S., Fourmy D., Au cœur du ribosome, *Biofutur*, **2001**, 207, p. 42.
- [3] *The Ribosome structure, function, antibiotics and cellular interactions*, 2<sup>e</sup> ed., R.A. Garrett et al. (eds), American Society for Microbiology, Washington, **2000**.
- [4] Broadwith P., Biology's Nobel molecule factory, *Chemistry World*, nov. **2009**, p. 42.
- [5] [www.esrf.fr/news/general/nobel-prize](http://www.esrf.fr/news/general/nobel-prize)



**Séverine Bléneau-Serdel**  
est rédactrice en chef adjointe de  
*L'Actualité Chimique*.

Courriel : [bleneau@lactualitechimique.org](mailto:bleneau@lactualitechimique.org)