

Prix Nobel de chimie 2018 : des chimistes qui dirigent l'évolution au profit de l'humain

Le prix Nobel de chimie 2018 a été attribué à Frances H. Arnold (50 %), pour la mise en œuvre de l'évolution dirigée, et à George P. Smith (25 %) et Sir Gregory P. Winter (25 %), pour l'invention de la technique de phage display. L'évolution dirigée développée par Arnold permet d'obtenir des enzymes qui résolvent des problèmes de synthèse chimique, alors que le phage display mis en place par Smith et Winter permet de cribler un nombre important de protéines pour une activité ou une affinité pour une molécule ciblée et donc de détecter plus facilement de nouveaux médicaments.



Illustration Niklas Elmehed. © Nobel Media AB 2018.

Frances Hamilton Arnold, professeure au California Institute of Technology depuis 1996, est née aux États-Unis en 1956. Elle a obtenu une licence en génie mécanique et aérospatial de l'Université de Princeton en 1979, puis un doctorat en génie chimique de l'Université de Californie à Berkeley en 1985. Elle a ensuite effectué un stage postdoctoral en chimie biophysique dans cette même université avant de rejoindre le California Institute of Technology en 1986 où elle est nommée professeure par la suite. Frances Arnold est cofondatrice de deux entreprises : Gevo, qui utilise des ressources renouvelables pour fabriquer des fiouls et des produits chimiques, et Provivi, qui développe des alternatives aux pesticides.

La mutagenèse dirigée : domestiquer l'évolution dans un tube à essai

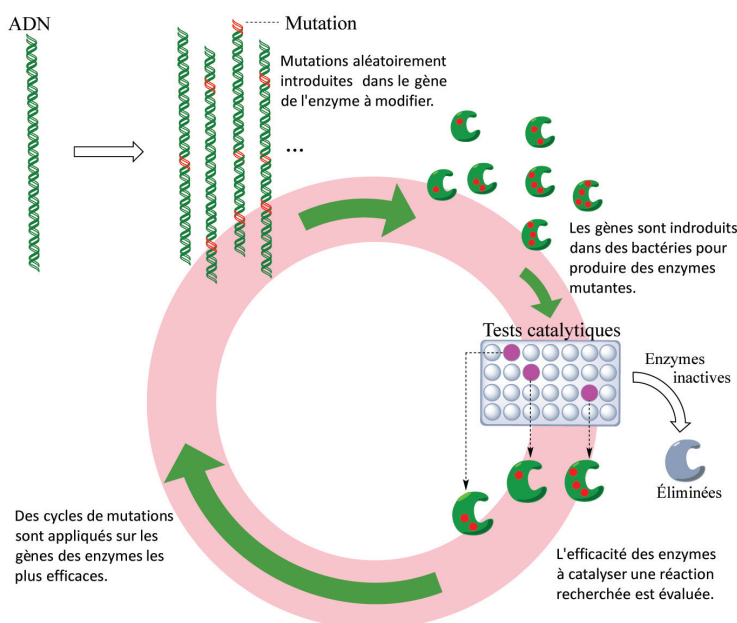
L'ADN dicte à la cellule la synthèse de ses protéines, incluant notamment les enzymes, et doit être recopié de façon très fidèle lors de la multiplication des cellules. Les erreurs de copie, surnommées mutations, conduisent souvent à des spécimens moins efficaces, inadaptés à leur environnement, mais qui pourraient être plus performants dans un environnement différent, ou même posséder une nouvelle fonction. Les spécimens les plus prééminents sont sélectionnés par leur

environnement et continuent à évoluer en s'y adaptant. Arnold a eu l'intuition, au début des années 1990, qu'il serait possible de passer par les mêmes voies d'évolution, mais en accéléré. Ainsi, en soumettant un ADN à des cycles itératifs de mutagenèse, elle a été capable de créer de vastes collections de mutants puis de passer au crible les enzymes produites par des bactéries transformées par ces ADN, pour, au final, ne retenir que les plus performantes. De plus, en repartant des candidats les mieux adaptés, elle a montré qu'il était possible, grâce à l'induction de nouvelles mutations, de sélectionner des enzymes de plus en plus efficaces au fil des générations. Cette sélection a ainsi permis de faire émerger de nouvelles fonctions de façon accélérée.

L'évolution dirigée est maintenant utilisée en routine à la fois en ingénierie des protéines, comme alternative à la conception rationnelle des protéines modifiées, et dans un environnement contrôlé, au laboratoire, pour l'étude des principes évolutifs fondamentaux.

Faire évoluer les enzymes pour s'en servir

En les faisant évoluer, il est possible de créer des enzymes présentant des activités inédites « *utilisées dans la fabrication de toutes choses, des biocarburants aux médicaments* », précise le comité Nobel. L'Américaine s'est maintenue à la pointe de ce domaine depuis vingt-cinq ans, créant des enzymes permettant de produire des substances chimiques de façon plus écologique.



L'évolution dirigée mise en œuvre par Frances H. Arnold.

Le phage display : des virus qui produisent et placardent des protéines

Une grande partie des travaux de George Smith sur le développement du « phage display » a été menée durant une année sabbatique passée à l'Université de Duke en 1984. Smith a ainsi développé une technique consistant à insérer dans un bactériophage un ADN exogène, codant pour une protéine d'intérêt, en le juxtaposant au gène codant pour une protéine de la capsidie recouvrant le phage. En faisant cela, la protéine d'intérêt est exprimée comme une protéine de fusion avec la protéine de la capsidie du phage et se trouve exposée à la surface du virus qui peut ensuite être amplifié par infection de bactéries. Il est ainsi possible de générer une quasi-infinité de couples phage-protéine, puis de sélectionner facilement ceux qui présentent à leur surface la protéine qui possède une affinité pour une autre protéine – par exemple un anticorps – ou pour une molécule cible. Smith n'a jamais cherché à breveter ce précieux crible à molécules. Par contre, Sir Gregory Winter, qui a depuis créé plusieurs sociétés, a mis à profit la technique de phage display de Smith pour développer une technique basée sur la production de banques de phages au code génétique modifié aléatoirement, suivie de leur criblage par affinité pour des cibles d'intérêt thérapeutique.

Découvrir des médicaments à partir de bactériophages

« La technique de présentation par phages a produit des anticorps qui peuvent neutraliser des toxines, contrer des maladies auto-immunes et les métastases cancéreuses », indique le comité Nobel. Par exemple, l'adalimumab, un best-seller de l'industrie pharmaceutique, a été approuvé en 2002 et utilisé contre la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et certaines maladies inflammatoires digestives. De la même manière, un médicament contre la dégénérescence maculaire liée à l'âge, le ranibizumab, a pu être découvert.

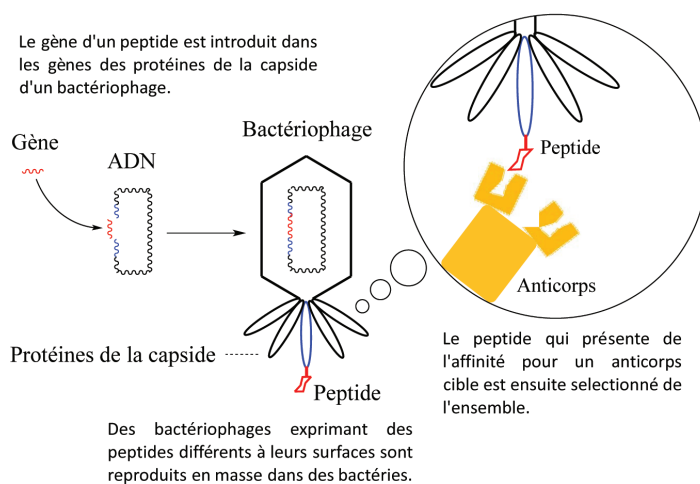
Les lauréats ont « pris le contrôle de l'évolution et ont utilisé les mêmes principes [les mutations génétiques et la sélection] pour développer des protéines permettant de résoudre des problèmes chimiques », a précisé l'organisation. « Ils ont répliqué les principes de Darwin dans des éprouvettes [et] ont mis à profit la compréhension de la molécule que nous tirons des processus de l'évolution pour les recréer en laboratoire », a précisé le président du comité Nobel du prix, Claes Gustafsson, au cours d'une conférence de presse.

Illustrations Niklas Elmehed, © Nobel Media AB 2018.



George Pearson Smith, professeur à l'Université de Missouri depuis 1975, est né aux États-Unis en 1941. Il a obtenu une licence en biologie du Haverford College en 1963. Après un parcours atypique, il a obtenu un doctorat en bactériologie et immunologie de l'Université d'Harvard en 1970 et a ensuite effectué un stage postdoctoral à l'Université du Wisconsin où il a croisé la route du futur prix Nobel 2007 de physiologie et médecine, Oliver Smithies.

Sir Gregory Paul Winter, président de l'Université de Cambridge depuis 2012, est né au Royaume-Uni en 1951. Il a obtenu une maîtrise en sciences naturelles de l'Université de Cambridge en 1973 et un doctorat en génétique en 1977. Après un postdoctorat à l'Imperial College de Londres, il est retourné à l'Université de Cambridge où il est devenu professeur en 1981. Il est co-fondateur de trois entreprises pharmaceutiques : Cambridge Antibody Technology, Domantis et Bicycle Therapeutics Limited.



La technique de phage display.

Wadih GHATTAS

chargé de recherche CNRS à l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (ICMMO).

Jean-Pierre MAHY*

professeur à l'Université Paris Sud/Paris Saclay.

*Laboratoire de Chimie Bioorganique et Bioinorganique, ICMMO, UMR 8182 CNRS, Université de Paris Sud, Université de Paris-Saclay, F-91405 Orsay Cedex.
Courriel : jean-pierre.mahy@u-psud.fr