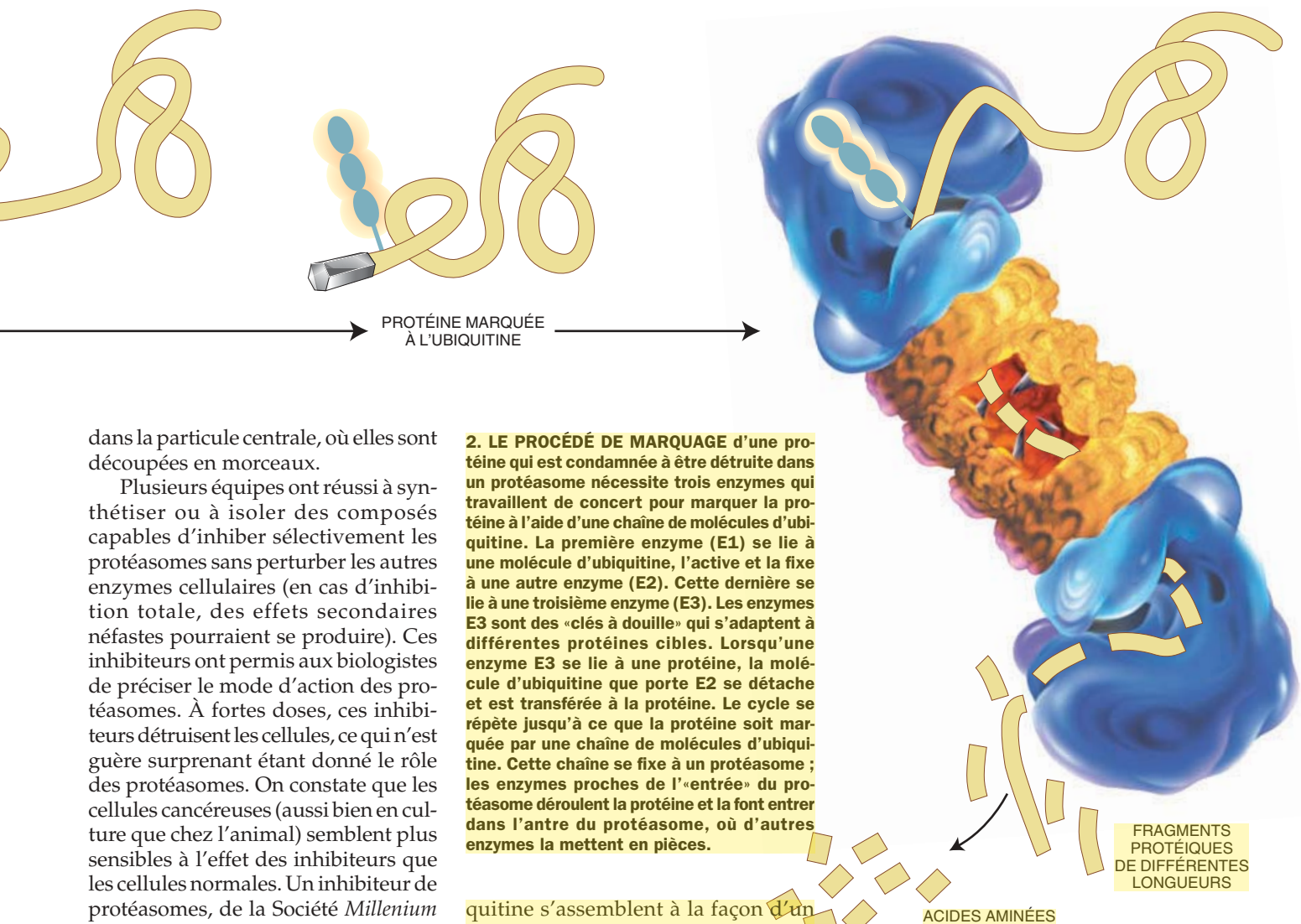




dans la particule centrale, où elles sont découpées en morceaux.

Plusieurs équipes ont réussi à synthétiser ou à isoler des composés capables d'inhiber sélectivement les protéasomes sans perturber les autres enzymes cellulaires (en cas d'inhibition totale, des effets secondaires néfastes pourraient se produire). Ces inhibiteurs ont permis aux biologistes de préciser le mode d'action des protéasomes. À fortes doses, ces inhibiteurs détruisent les cellules, ce qui n'est guère surprenant étant donné le rôle des protéasomes. On constate que les cellules cancéreuses (aussi bien en culture que chez l'animal) semblent plus sensibles à l'effet des inhibiteurs que les cellules normales. Un inhibiteur de protéasomes, de la Société *Millenium Pharmaceuticals*, à Cambridge, testé chez l'homme, a prouvé son innocuité, et sera évalué dans le traitement de divers cancers, notamment le myélome multiple, dans le cadre d'un essai clinique qui devrait commencer bientôt. Un autre inhibiteur de protéasomes est en cours d'essai préliminaire, et pourrait agir contre les accidents vasculaires cérébraux et contre l'infarctus du myocarde.

Le baiser de la mort

Les protéasomes n'agissent pas au hasard. Ce sont les cellules elles-mêmes qui indiquent lesquelles de leurs protéines sont condamnées. Ces protéines sont d'abord marquées par une autre protéine, nommée ubiquitine, qui, comme son nom l'indique, est ubiquitaire, c'est-à-dire présente dans de nombreux organismes vivants. L'ubiquitine est une petite protéine (76 acides aminés), qui peut se fixer sur les grosses protéines. Plusieurs sous-unités d'ubi-

2. LE PROCÉDÉ DE MARQUAGE d'une protéine qui est condamnée à être détruite dans un protéasome nécessite trois enzymes qui travaillent de concert pour marquer la protéine à l'aide d'une chaîne de molécules d'ubiquitine. La première enzyme (E1) se lie à une molécule d'ubiquitine, l'active et la fixe à une autre enzyme (E2). Cette dernière se lie à une troisième enzyme (E3). Les enzymes E3 sont des «clés à douille» qui s'adaptent à différentes protéines cibles. Lorsqu'une enzyme E3 se lie à une protéine, la molécule d'ubiquitine que porte E2 se détache et est transférée à la protéine. Le cycle se répète jusqu'à ce que la protéine soit marquée par une chaîne de molécules d'ubiquitine. Cette chaîne se fixe à un protéasome ; les enzymes proches de l'«entrée» du protéasome déroulent la protéine et la font entrer dans l'antre du protéasome, où d'autres enzymes la mettent en pièces.

quitine s'assemblent à la façon d'un code postal qui accélère l'acheminement des protéines condamnées vers les protéasomes.

Le signal de la destruction est donné par la fixation des chaînes d'ubiquitine, l'ubiquitination, qui consomme de l'énergie, comme l'ont montré Avram Hershko et Aaron Ciechanover, de l'Institut de technologie Technion, à Haïfa, et Irwin Rose, du centre anticancéreux *Fox Chase*, à Philadelphie.

L'ubiquitination se déroule en plusieurs étapes et fait intervenir trois enzymes, nommées E1, E2 et E3 (voir la figure 2). L'enzyme E1 active l'ubiquitine, qui se lie à E2. La troisième enzyme, E3, facilite ensuite le transfert de l'ubiquitine activée de E2 vers la protéine. L'opération se répète jusqu'à ce qu'une longue chaîne de molécules d'ubiquitine pende de la protéine. Dès qu'un protéasome détecte une telle chaîne, il aspire la protéine.

Comment une protéine est-elle «choisie» pour subir une ubiquitination ? Avec d'autres biologistes, nous

avons récemment découvert qu'il y a des centaines de protéines E3 différentes qui reconnaissent les informations contenues dans les séquences d'acides aminés des protéines, et qui choisissent les cibles de l'ubiquitination. Quand les conditions physiologiques changent, par exemple lors d'une infection ou d'un manque de nutriments, les cellules modifient leurs protéines en leur ajoutant des groupes phosphate. Cette phosphorylation influence sur l'activité des protéines et sur leur capacité à fixer les protéines E3. Ces dernières détectent les protéines qui ne sont pas correctement repliées ou qui sont endommagées, elles vont à leur rencontre et leur apposent une marque, afin qu'elles soient happées par les protéasomes.

En contrôlant la stabilité de diverses protéines critiques, les molécules E3 régulent de nombreux mécanismes, tels le développement des membres, les réactions immunitaires, la

division cellulaire et la communication entre cellules. Les rythmes circadiens et la floraison des plantes sont également dictés par des enzymes E3. Qui plus est, certaines protéines E3 ont des propriétés antitumorales ; d'autres, au contraire, favoriseraient l'apparition des cancers : ubiquitination et apparition de cancers semblent liées

Ainsi, le facteur antitumoral VHL est une protéine E3 souvent mutée dans les tumeurs du rein. Normalement, VHL retarde la croissance cellulaire en entravant le développement des vaisseaux sanguins dans les tissus ; lorsqu'il est muté, les tumeurs nouvellement formées sont capables de déclencher une

vascularisation importante qui favorise leur croissance. Par ailleurs, on a découvert qu'une forme héréditaire de la maladie de Parkinson est due à une mutation dans le gène codant une des enzymes E3 : l'enzyme E3 étant anormale, des protéines s'accumulent dans certaines cellules cérébrales, entraînant leur mort.

Les virus, qui détournent la machinerie cellulaire à leur profit, ont acquis la capacité d'éviter l'ubiquitination et, par conséquent, la dégradation de leurs protéines. Les papillomavirus responsables de verrues, du cancer du col de l'utérus ou du cancer de l'anus ont acquis ces mécanismes d'évitement. La transformation vers la croissance can-

céreuse est généralement inhibée par la protéine de défense p53, l'une des protéines antitumorales de l'organisme. Pour déjouer ce dispositif de défense, les papillomavirus produisent une protéine qui se lie à la fois à la protéine p53 et à une enzyme E3. Ainsi, c'est la protéine p53 qui subit l'ubiquitination et qui est vouée à la destruction dans les protéasomes (et non les protéines virales). Les cellules infectées par les papillomavirus perdent un moyen de lutte efficace contre le cancer et risquent davantage de devenir tumorales.

Le virus de l'immunodéficience humaine, le VIH, utilise un stratagème similaire pour détruire la protéine de

Division cellulaire et mort des protéines

L'un des meilleurs exemples de l'importance que revêt la capacité des cellules à détruire les protéines est celui de la division cellulaire chez *Saccharomyces cerevisiae*, la levure de boulanger. Avant de se diviser, une cellule de levure (tout comme une cellule humaine) doit d'abord recopier son ADN. Pour que la synthèse de l'ADN commence, une classe particulière de protéines cellulaires, nommées Cdk de phase S, doit d'abord s'activer ; ces protéines sont constituées de deux protéines, une cycline et une sous-unité Cdk.

Normalement, les protéines Cdk de phase S sont inactives, car elles sont liées à des protéines inhibitrices, nommées CKI, produites durant la division cellulaire précédente. Pour activer les Cdk de phase S, une cellule doit se débarrasser de ces protéines inhibitrices en les envoyant vers un protéasome pour qu'elles y soient détruites.

Pour que les protéines inhibitrices soient détruites par un protéasome, elles doivent d'abord être marquées par l'«empreinte» de la condamnation, l'ubiquitine. Ce marquage est étroitement régulé, mais, quand il fonctionne mal, les cellules se divisent de façon incontrôlée, et certains cancers peuvent apparaître.

Les cellules commandent le mécanisme d'ubiquitination et, par conséquent, la dégradation des protéines de la division cellulaire, grâce à un complexe de molécules nommé SCF. Ce complexe, qui appartient au groupe des enzymes E3, agit comme une clé à douille dont la tête interchangeable se lie uniquement à certaines protéines (voir aussi la figure 2). On a identifié plus de 217 de ces «têtes interchangeables», les protéines F-box, chez le ver nématode *Caenorhabditis elegans* ; on en compte déjà plusieurs dizaines découvertes dans les cellules humaines, et leur nombre ne cesse d'augmenter.

Le complexe SCF utilise son jeu spécifique de têtes interchangeables pour reconnaître les protéines que le protéasome

doit dégrader. En fait, les cellules choisissent les protéines à dégrader en leur ajoutant un groupe phosphate ; elles peuvent alors se lier aux protéines du complexe SCF, lequel sert également d'intermédiaire pour rapprocher les protéines condamnées des enzymes qui leur colent l'étiquette de mort, l'ubiquitine.

La variété de ses complexes SCF permet à une cellule de contrôler à tout moment le type et la quantité des protéines disponibles. Les protéines régulées par les complexes SCF sont notamment celles qui déclenchent ou arrêtent le cycle de la division cellulaire, et celles qui activent les gènes.

