

NOBEL 89

PRIX NOBEL DE CHIMIE 1989

La découverte de l'ARN catalytique

Sidney Altman

Sidney Altman est né à Montréal en 1939. En 1956, il quitte sa ville natale pour étudier et travailler d'abord au *Massachusetts Institute of Technology*, puis successivement à l'université du Colorado à Boulder, et à l'université de Harvard; enfin, il finit par s'établir à l'université de Yale où il est maintenant professeur de biologie.

Les ARN de transfert sont d'abord synthétisés sous la forme de précurseurs qui sont convertis en molécules actives par plusieurs étapes de modifications enzymatiques. Cette maturation est essentielle à la production d'ARN de transfert (ARNt) actif dans la synthèse protéique. En particulier, l'extrémité 5' des ARNt est produite par l'action de la ribonucléase P, une enzyme qui existe sous forme d'un complexe ARN-protéine. En 1978, le professeur Sidney Altman démontra que c'est l'ARN de ce complexe enzymatique qui possède les propriétés catalytiques de l'enzyme (*m/s n° 2, vol. 1, p. 107*; Guerrier-Tadaka C, Gardiner K, Marsch T, et al. *Cell* 1983 ; 35 : 849-57).

La découverte de l'ARN catalytique était à ce moment une véritable hérésie et elle bousculait plusieurs concepts établis en dogme. Cette découverte apportait aussi un premier argument tangible à l'hypothèse que l'ARN pourrait être à elle seule la molécule d'origine de la vie : ainsi, l'ARN peut aussi bien assurer le stockage de l'information génétique que son expression grâce à ses propriétés catalytiques. Dès lors, il n'est pas invraisemblable que dans la nuit des temps l'ARN ait pu jouer le double rôle que l'on connaît main-

tenant être celui de l'ADN et des protéines.

Par la suite, les travaux de Sidney Altman et de son groupe, sur la caractérisation de l'activité catalytique de la ribonucléase P ainsi que sur le mécanisme moléculaire de son action, ont jeté les bases sur lesquelles s'appuie maintenant la science de l'ARN catalytique. Il a été démontré, depuis, que plusieurs ARN possèdent une activité catalytique et parfois même autocatalytique. Il est maintenant concevable d'utiliser les propriétés catalytiques des ARN pour développer de nouvelles approches thérapeutiques dirigées contre des ARN messagers indésirables ou des génomes viraux.

Le professeur Altman a été un pionnier. Il s'ajoute à la liste des « Nobel » qui, comme Rutherford, Guillemin, Schally et Baltimore, ont des racines à Montréal : l'air de Montréal aurait-il des propriétés nobélisantes ?

Jean-Pierre Perreault
Université de Montréal

Thomas R. Cech

Thomas R. Cech, âgé de 42 ans, travaille dans cette université du Colorado à Boulder où Sidney Altman passa également plusieurs années. Son modèle d'étude est le protozoaire cilié *Tetrahymena thermophila* dont un ARN ribosomique possède un intron qui doit être excisé au cours du processus de maturation. T. R. Cech montra que cette réaction s'effectue sans l'apport d'aucune protéine, en la seule présence de l'ARN

ribosomique, de magnésium et de guanosine.

Les étapes réactionnelles comportent une série d'attaques nucléophiliques par des radicaux 3'OH clivant des ponts phosphodiester, ces clivages étant couplés à l'établissement de nouvelles liaisons phosphodiester. Le bilan final de la réaction est une « trans-estérification », sans modification du nombre total de liaisons, parfaitement réversible, et ne consommant ni ne produisant d'énergie (*m/s n° 5, vol. 2, p. 280*).

Les premiers résultats de Cech (Zang AJ, Grabowski PJ, Cech TR. *Nature* 1983 ; 301 : 578-83)... comme d'ailleurs ceux d'Altman, mirent du temps à être acceptés par la communauté scientifique tant ils remettaient en cause le dogme selon lequel seules des protéines pouvaient être des catalyseurs biologiques. De plus, compte tenu de l'extraordinaire activité de certaines enzymes, il était bien difficile de démontrer que les préparations étudiées ne contenaient aucune trace de protéine enzymatique hyperactive. Cependant, cette critique tombait dès lors que les résultats étaient obtenus en utilisant des ARN transcrits *in vitro*, et donc en l'absence de tout extrait cellulaire. Par ailleurs, les premières données publiées dans l'article de 1983 démontraient un mécanisme autocatalytique... et non, *stricto sensu*, catalytique, puisque le catalyseur (l'intron) était modifié au terme de la réaction (cyclisé et clivé). En 1986, cependant, le même auteur démontra sans ambiguïté que des fragments de l'intron avaient la réelle propriété de catalyser des réactions de trans-estérification de molécules en C5 (acide pentacytidylique) sans y participer eux-mêmes (*m/s n° 5, vol. 2, p. 280* ; Zang AJ, Cech TR. *Science* 1986 ; 231 : 470-4).

Par la suite, il fut démontré que d'autres types d'introns, notamment mitochondriaux, subissaient de telles auto-excisions. Le monde moderne de l'ARN est probablement plus large encore : l'intervention de petits ARN nucléaires (U1, U2, etc.) dans les réactions d'excision-épissage des transcrits nucléaires évoque qu'ils pourraient jouer un rôle catalytique. Les ARN ribosomiques eux-mêmes pourraient bien jouer beaucoup plus

qu'un rôle structural dans les réactions complexes effectuées par ces « usines à traduction » que sont les ribosomes. Pour les viroïdes des plantes, enfin, l'utilisation de ribozymes est essentielle à leur cycle infectieux.

Outre l'intérêt théorique de la découverte de l'ARN catalytique, ces travaux débouchent aussi sur la perspective de créer à volonté des « ribozymes de restriction », capables

de cliver... et donc d'inactiver n'importe quelle molécule d'ARN (*m/s* n° 8, vol. 4, p. 522).

C'est en pensant à l'ampleur des applications biotechnologiques des ribozymes que Cech a, dès 1983, pris des brevets extrêmement larges et détaillés que les futurs utilisateurs industriels auront bien du mal à contourner.

Axel Kahn

PRIX NOBEL DE MÉDECINE 1989

La découverte des proto-oncogènes

J. Michael Bishop et Harold Varmus

NOBEL 89

La théorie la plus généralement admise sur la cause du cancer était, au début des années 1970, que des génomes de type proviraux étaient présents et silencieux dans les cellules animales, mais qu'ils pouvaient être activés dans certaines conditions carcinogéniques. Certains, cependant, plus rares (S. Martin, R. Weiss, D. Fischinger) pensaient que « l'ennemi était en nous »... c'est-à-dire que les gènes responsables de la transformation maligne étaient des constituants normaux des cellules. Les moyens directs de tester ces hypothèses, cette dernière notamment, n'existaient cependant pas en cette aube du génie génétique. C'est en 1976 que, par hybridation moléculaire en milieu liquide, put être apportée la preuve que à l'oncogène *sarc* (maintenant appelé *src*) du virus de Rous correspondait une séquence homologue dans l'ADN de poulets non infectés.

Ce gène *sarc* avait été identifié par Martin, Duesberg, Vogt et quelques autres comme une séquence transformante, non indispensable au cycle viral. Les expériences de 1976 utilisèrent une sonde d'ADNc du gène *sarc* préparée en épuisant les ADNc des transcrits viraux par un excès

d'ARN de cellules infectées par un virus ayant une délétion du gène *sarc* (Stehelin D, Guntaka RV, Varmus HE, Bishop JM. *J Mol Biol* 1976 ; 101 : 349-62).

Cette sonde se révéla hybrider, à des stringences inférieures à celles permettant la reconnaissance du gène *sarc* viral lui-même, avec l'ADN de poulet et des autres espèces d'oiseaux testées (Stehelin D, Varmus HE, Bishop JM, Vogt PK. *Nature* 1976 ; 260 : 170-3).

Dans la discussion de l'article, Dominique Stehelin et ses collègues émettaient déjà l'hypothèse que ce gène *sarc* cellulaire pouvait avoir une fonction dans le cycle cellulaire normal et qu'il avait probablement été acquis par un rétrovirus ne possédant pas initialement de gène transformant.

Par la suite, cette notion qu'aux oncogènes rétroviraux correspondaient des « proto-oncogènes » cellulaires fut considérablement élargie et même généralisée...

Une autre date importante de cette « saga des oncogènes » est la démonstration par Raymond J. Erickson, en 1977 et 1978, que le gène *sarc* code pour une protéine kinase phosphorylant les résidus tyrosine. Puis, il

fallut attendre 1980 et les travaux de Robert Weinberg pour qu'une nouvelle étape soit franchie, celle de la démonstration que, chez l'homme, des cancers pouvaient être associés à des modifications d'oncogènes cellulaires non induites par un virus.

En 1982, enfin, Mariano Barbacid et Robert Weinberg démontraient que l'oncogène trouvé dans une lignée cellulaire dérivée d'une tumeur de vessie était l'équivalent de l'oncogène viral *Harvey-ras*, activé par une mutation ponctuelle du codon 12.

Il est ainsi probable que au moins un autre Prix Nobel récompensera d'autres chercheurs qui ont contribué au développement d'un champ scientifique de recherches de première importance puisque, par delà la compréhension de mécanismes du cancer, il devrait déboucher sur la dissection moléculaire de la fonction vitale la plus ancienne et la plus essentielle : l'aptitude du matériel vivant à se reproduire, la division cellulaire.

Si mes pronostics sont exacts, je me risquerai aussi à prédire que certains des noms cités dans cet article seront de cette seconde « fournée ».

Axel Kahn

m/s n° 9 vol. 5, novembre 89