

NOBEL 99

PRIX NOBEL DE MÉDECINE 1999

Günter Blobel

Le code d'adressage des protéines

Bruno Goud

Günter Blobel a effectué l'essentiel de sa carrière de chercheur en biologie cellulaire et moléculaire à l'Université Rockefeller de New York. De nationalité américaine, il est né le 21 mai 1936 à Waltersdorf, dans l'ancienne Silésie allemande (aujourd'hui polonaise). Après avoir passé son doctorat en médecine à l'Université de Tübingen (Allemagne) et sa thèse de doctorat en oncologie à l'université du Wisconsin (États-Unis), il rejoint, à la fin des années 1960, l'équipe du Professeur George Palade (Prix Nobel 1974) à l'Université Rockefeller. Il est nommé en 1969 professeur assistant dans la même université.

Nommé professeur en 1976 à l'université Rockefeller, Günter Blobel a effectué ses recherches à partir de 1986 à l'Institut médical Howard-Hugues. Avant d'être consacré par le prix Nobel, il a été distingué par de nombreux autres prix : la médaille Warburg de la Société allemande de biochimie en 1983, le prix Max-Planck en 1992, le prix Albert-Lasker (dont le caractère prédictif du prix Nobel vient une nouvelle fois d'être vérifié) en recherche médicale fondamentale en 1993 et le prix Fayçal pour la Science en 1996.

L'unité fonctionnelle de la cellule eucaryote repose sur un système élaboré de compartiments membranaires, ou organites (noyau, réticulum endoplasmique, appareil de Golgi, endosomes...), possédant chacun leur propre composition protéique et lipidique. Pour comprendre la cellule eucaryote, il est essentiel de connaître ce qui se passe dans chacun de ces compartiments, comment les molécules migrent d'un compartiment à l'autre et, *in fine*, comment les compartiments eux-mêmes sont créés et maintenus. A 25 ans d'intervalle, l'Académie Nobel a décerné son prix à deux chercheurs dont les contributions dans ces domaines de recherche ont été essentielles : en 1974 à George Palade pour ses « découvertes concernant l'organisation structurale et fonctionnelle des cellules » – la voie de biosynthèse/sécrétion (prix partagé avec Albert Claude et Christian de Duve) – et, en 1999, à Günter Blobel pour avoir montré que « les protéines possèdent des signaux intrinsèques qui gouvernent leur transport et leur localisation dans les cellules ». Les travaux de G. Palade et de G. Blobel (qui, il faut le noter, a passé deux années comme « post-doc » dans le laboratoire de

G. Palade) ont jeté les bases de la biologie cellulaire moderne et leur impact peut se comparer à celui de la découverte du code génétique. Nous résumons ici brièvement les travaux qui ont valu à G. Blobel le prix Nobel de Médecine 1999, et nous illustrons la généralité du concept de séquences topogéniques sur les chaînes polypeptidiques.

Les principales contributions de Günter Blobel

Le nom de Günter Blobel est associé à la découverte du « peptide signal ». L'hypothèse du peptide signal est formulée pour la première fois dans un petit article que G. Blobel publie en 1971 avec David Sabatini dans *Bio-membranes* [1]. On savait déjà qu'aucune différence structurale ou fonctionnelle significative ne distinguait les ribosomes solubles et les ribosomes liés aux membranes. Or l'interaction ribosome/membrane semblait dicter le devenir de la chaîne polypeptidique en cours de synthèse, c'est-à-dire sa translocation dans la lumière du réticulum endoplasmique et son exportation dans le milieu extracellulaire. G. Blobel et

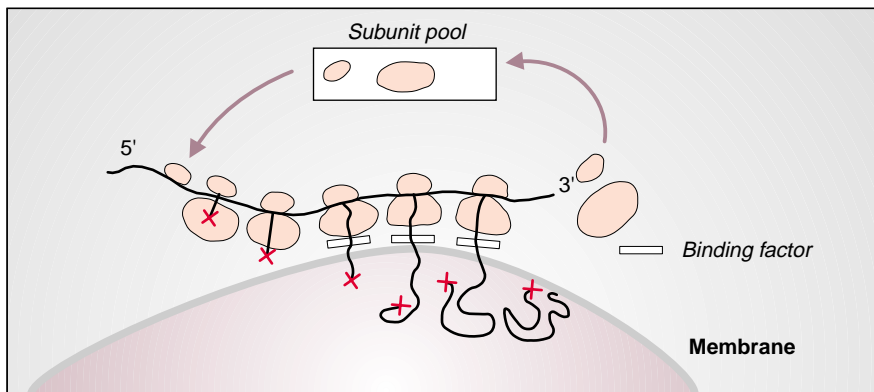


Figure 1. Schéma de G. Blobel et D. Sabatini paru en 1971 [1] décrivant l'hypothèse du peptide signal.

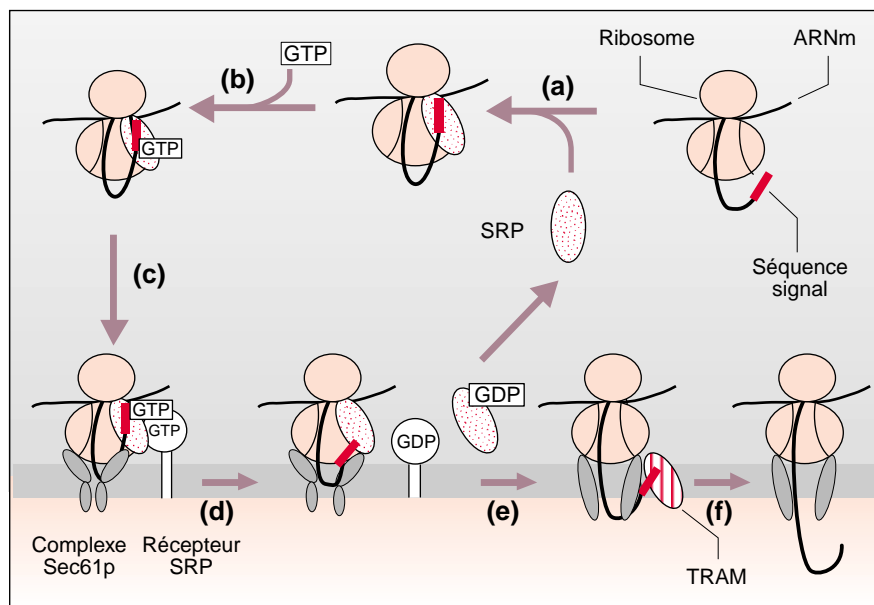


Figure 2. Modèle actuel de la translocation des protéines dans le réticulum endoplasmique. SRP : signal recognition particle ; TRAM : translocating chain associating membrane protein. (D'après [2].)

D. Sabatini eurent alors l'intuition que l'information permettant à un ARN messager (ARNm) d'être traduit par un ribosome soluble ou un ribosome lié résidait dans l'ARNm lui-même. Selon leur hypothèse, plusieurs codons présents près de l'extrémité 5' des ARNm traduits par les ribosomes liés aux membranes codaient pour une séquence d'acides aminés capable d'être reconnue par un «facteur» responsable de sa liaison aux membranes. La figure 1 reproduit le dessin original de G. Blobel et D. Sabatini, où X désigne le

peptide signal et la figure 2 le modèle de la voie de translocation co-translationnelle des protéines dans le réticulum endoplasmique obtenu 25 ans après [2]. Les sous-unités de la SRP et son récepteur (*signal recognition particle*, le *binding factor* de la figure 1) ont été identifiées, le pore formé par les protéines Sec61p dans la membrane du réticulum caractérisé, ainsi que le rôle du cycle GTP/GDP de plusieurs GTPases impliquées dans la translocation [3]. Ce modèle fait apparaître comme « naïf » le dessin de Blobel et Sabatini de 1971, mais il est frappant

de constater à quel point ils avaient « vu juste ».

La première démonstration expérimentale de l'hypothèse du peptide signal fut apportée par l'étude de la traduction/translation *in vitro* des chaînes légères d'immunoglobulines que G. Blobel réalisa en 1975 avec Bernhard Dobberstein [4, 5]. Dans ces deux publications du *Journal of Cell Biology*, ils montrent aussi que le peptide signal peut être « clivé » après translocation des chaînes polypeptidiques dans le réticulum endoplasmique et décrivent le fameux système de traduction/translation *in vitro* utilisant des microsomes de pancréas de chien qui sera employé en routine dans de très nombreux laboratoires. G. Blobel et ses collaborateurs s'intéressent ensuite à l'assemblage et à l'adressage de plusieurs protéines comme le récepteur de l'acétylcholine, les immunoglobulines et l'enzyme lysosomale cathepsine D, ainsi qu'à l'adressage post-translationnel (non couplé au processus de translation) des protéines vers la membrane des peroxysomes et des mitochondries. Ces travaux, et ceux qu'il a suscités dans de nombreux laboratoires, le conduisent en 1980 à généraliser le concept de peptide signal et à proposer une hypothèse générale sur la « topogenèse » des protéines intracellulaires [6]. En bref, chaque chaîne polypeptidique possède des séquences « topogéniques » qui déterminent sa localisation finale. Il distingue alors 4 séquences « topogéniques » : les « séquences signal » qui mettent en route la translocation des protéines au travers des membranes, les séquences d'arrêt de transfert (*stop-transfer*) capables d'interrompre le processus de translocation, les séquences de tri permettant de diriger les protéines vers des compartiments spécifiques, et les séquences d'insertion responsables de l'intégration des protéines dans la bicouche lipidique sans l'intervention de récepteurs ou de translocateurs. Il se livre aussi dans cet article paru dans les *Proc Natl Acad Sci USA* à une série de réflexions sur les liens au cours de l'évolution entre la topogenèse des protéines et la genèse des membranes et des compartiments intracellulaires.

Après cet article conceptuel, qui lui

vaudra en fait le prix Nobel 29 ans plus tard, G. Blobel et les membres de son laboratoire continuèrent à faire des contributions remarquables dans le domaine de l'adressage des protéines. Il serait trop long d'énumérer ici tous ces travaux (G. Blobel co-signa plus de 300 publications, la plupart dans les dix meilleures revues de biologie). Citons cependant la caractérisation avec Peter Walter du SRP (*signal recognition particle*, voir figure 2) (*m/s* 1986, n° 6, p. 341) [7], l'identification d'un récepteur permettant l'importation des protéines dans les mitochondries (*m/s* 1985, n° 8, p. 441 et 1988, n° 4, p. 258) et plusieurs études sur la sécrétion chez les bactéries [8, 9]. A la fin des années 1980, G. Blobel se tourna vers l'étude de l'importation des protéines dans le noyau, thème sur lequel travaille toujours son laboratoire. Il participa en particulier à la caractérisation de nombreuses protéines du pore nucléaire [10].

La généralité du concept de séquences « topogéniques » sur les protéines

On connaît à l'heure actuelle la plupart des séquences peptidiques responsables de la localisation et/ou du transport des protéines dans (entre) les différents compartiments cellulaires. Celles-ci peuvent aller de 2 acides aminés (comme par exemple le motif « di-lysine » permettant la rétention des protéines du réticulum endoplasmique dans ce comparti-

ment) à plusieurs dizaines d'acides aminés (comme la séquence signal elle-même). Il faut noter que les séquences signal responsables de l'adressage vers les différents compartiments sont assez souvent « dégénérées », leur spécificité résidant davantage dans une structure secondaire commune et/ou dans une distribution particulière en acides aminés chargés et apolaires. Dans la majorité des cas, les complexes protéiques membranaires reconnaissant les séquences signal et permettant leur translocation sont assez bien connus (protéines Tom de la membrane mitochondriale, protéines SecYEG de la membrane bactérienne...). Les séquences de tri, d'adressage et de rétention des protéines empruntant la voie de biosynthèse/sécrétion et d'endocytose interagissent avec les protéines de manteau des vésicules de transport (vésicules recouvertes de clathrine, vésicules COP...) [11].

En conclusion, on estime qu'une cellule de mammifère contient 10 billions de protéines (10^{10}), dont au moins 10 000 différentes. Pour assurer sa fonction, chacune doit avoir une localisation subcellulaire correcte. Les travaux de G. Blobel et de tous les biologistes cellulaires qui se sont attachés à comprendre les mécanismes moléculaires de la compartimentalisation des cellules permettront de relever les défis de « l'ère postgénomique » dans laquelle nous venons d'entrer: trouver une fonction à chaque protéine ou complexe protéique pour comprendre enfin le

fonctionnement d'une cellule normale et d'une cellule pathologique ■

Bruno Goud

UMR, 144 Cnrs, Mécanismes moléculaires du transport intracellulaire, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05, France.

RÉFÉRENCES

1. Blobel G, Sabatini D. Ribosome-membrane interaction in eukaryotic cells. In : Manson LA, ed. *Biomembranes*. New York : Plenum Publishing Corporation, 1971 ; 2 : 193-5.
2. Rapoport T, Rolls M, Jungnickel B. Approaching the mechanism of protein transport across the ER membrane. *Curr Opin Cell Biol* 1996 ; 8 : 499-504.
3. Goud B. Le transport vésiculaire des cellules eucaryotes est contrôlé par les GTPases. *Med Sci* 1992 ; 8 : 326-33.
4. Blobel G, Dobberstein B. Transfer of proteins across membranes. I. Presence of proteolytically processed and unprocessed nascent immunoglobulin light chains on membrane-bound ribosomes of murine myeloma. *J Cell Biol* 1975 ; 67 : 835-61.
5. Blobel G, Dobberstein B. Transfer of proteins across membranes. II. Reconstitution of functional rough microsomes from heterologous components. *J Cell Biol* 1975 ; 67 : 852-62.
6. Blobel G. Intracellular protein topogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980 ; 77 : 1496-500.
7. Walter P, Gilmore R, Blobel G. Protein translocation across the endoplasmic reticulum. *Cell* 1984 ; 38 : 5-8.
8. Muller M, Blobel G. *In vitro* analysis of the bacterial protein export. *Curr Top Microbiol Immunol* 1986 ; 125 : 33-41.
9. Watanabe M, Blobel G. SecB functions as a cytosolic signal recognition factor for protein export in *E. coli*. *Cell* 1989 ; 58 : 695-705.
10. Rexach M, Blobel G. Protein import into nuclei : association and dissociation reactions involving transport substrate, transport factors, and nucleoporins. *Cell* 1995 ; 83 : 683-92.
11. Louvard D. Mécanismes moléculaires du trafic intracellulaire : sécrétion et endocytose par récepteur. *Med Sci* 1988 ; 4 (suppl) : 6-20.

LIGNÉE ÉOSINOPHILE : DE L'EMBRYOGENÈSE À LA PATHOGENÈSE

Colloque organisé à l'initiative du Comité d'Interface

Inserm – Société Nationale Française de Médecine Interne

et avec le concours des Comités d'Interface : Inserm-Biologie Clinique, Inserm-Hématologie, Inserm-Génétique

Coordonnateurs : P. GALANAUD, L. PRIN, D. VUITTON

Vendredi 21 et samedi 22 janvier 2000

Faculté de Médecine – Pôle Recherche – Lille

Contacts :

Lionel PRIN, Faculté de Médecine, Service d'Immunologie, Lille

Dominique VUITTON, Hôpital Jean-Minjoz, Besançon

Pierre GALANAUD, Inserm U. 131, Clamart

Lise DRAY, Inserm, Dpt de l'Animation et des Partenariats Scientifiques, Paris

Tél. : 03 20 44 55 74 -- immunologie@chru-lille.fr

Tél. : 03 81 66 82 33 -- dominique.vuitton@univ.fcomta.fr

Tél. : 01 41 28 80 00 -- clama131@easynet.fr

Tél. : 01 44 23 61 31 -- dray@tolbiac.inserm.fr