

SUMO : petit par la taille, gros par les effets

Jean-Michel Debry

Institut de Pathologie et de Génétique,
Avenue Georges Lemaître, 25,
6041 Gosselies, Belgique.
jean-michel.debry@ipg.be



La dégradation protéique, un processus inhérent à la vie cellulaire

La dégradation protéique fait partie intégrante du fonctionnement de nos cellules et, au-delà, de notre métabolisme tout entier. Soit que l'organisme a besoin des produits du catabolisme, soit que la vie - et donc la fonction - de la molécule est arrivée à son terme et requiert sa dégradation et son recyclage.

Trois mécanismes sont clairement identifiés. Le premier repose sur des protéases non spécifiques et le plus souvent extracellulaires - trypsine, chymotrypsine en font évidemment partie - chargées de la récupération de produits d'origine alimentaire. Le second est endocellulaire mais tout aussi peu spécifique ; il s'agit du système lysosomal, qui dégrade les produits que la cellule a accumulés et dont elle n'a pas - ou plus - besoin comme tels. Le troisième et dernier est le système ubiquitine - protéasome. L'ubiquitine, comme son nom le laisse supposer, est présente dans toute cellule où, en accompagnatrice palliative de protéines en fin de vie, elle les mène vers le protéasome, ce compartiment cellulaire doté d'un système de recyclage intégral hautement spécifique [1].

SUMO : des ubiquitines particulières

Il existe pourtant un groupe d'ubiquitines qui ne sont pas affectées à ce rôle de destruction de protéines. Leur nom ? SUMO, pour *small ubiquitin-related modifier*, dont les fonctions multiples s'expliquent par la cible elle-même [2]. Contrairement aux autres ubiquitines, les SUMO peuvent donc activer ou éteindre les protéines qu'elles sont sensé modifier. Et c'est évidemment là que réside leur inté-

rêt mais aussi leur complexité. Il n'existe en effet pas de mode de fonctionnement unique pour ces protéines sinon que, à la façon des radicaux méthyle, acétyle et autre phosphates chers aux processus épigénétiques [3], SUMO se fixent en des endroits privilégiés de leurs cibles, essentiellement sur le groupe aminé libre d'un résidu lysine, pour en modifier la fonction. Pour le reste, tout est affaire de cas particuliers et l'on en a identifié des centaines... Il semblerait toutefois que les cibles présentent un même motif consensuel fait de quatre acides aminés. Mais cette séquence serait également présente dans des protéines que ne ciblent pas SUMO. Il n'y a donc pas d'exclusivité.

Liées à leurs conjugués, les SUMO en modifient la fonction dans le sens d'une accentuation, d'une modulation d'effets ou d'une extinction [4,5], le tout de façon labile si c'est une fonction transitoire de la protéine cible qui est requise. Long d'une centaine d'acides aminés, ces chefs d'orchestre des fonctions protéiques peuvent eux-mêmes subir des modifications structurales et fonctionnelles par adjonction de radicaux, modifications amplifiées par la possibilité qu'ont les SUMO de s'associer en chaînes sous l'effet d'isopeptidases.

Elles sont partout

Où ces régulateurs sont-ils actifs ? Longtemps on les a cru liés au seul noyau ; ce qui tendrait à faire des histones - dont on sait l'intérêt que leur portent aujourd'hui les spécialistes des dérives cancéreuses [6, 10] (→) des cibles préférentielles. Les SUMO sont en effet associées à des fonctions vitales et leur absence (→) m/s 2008, n° 8-9, p. 742 entraîne parfois

la mort cellulaire sinon embryonnaire. Récemment, on leur a également attribué des actions extracellulaires cytokine-like [7]. Il n'est pas surprenant non plus, en raison de leur rôle fondamental de régulation, de les trouver dans tous les phylums du vivant, sous un canevas moléculaire particulièrement bien conservé par l'évolution ; un terrain où *Saccharomyces cerevisiae* et *Homo sapiens* se trouvent une première convergence. On sait évidemment que ce n'est pas la seule.

Chez l'homme, on a pu associer quelques pathologies ou anomalies structurelles à une mutation du gène qui code l'une des quatre SUMO connues pour l'espèce. C'est notamment ce qui a été observé pour un cas de fente palatine [8] et, de façon sans doute moins anecdotique, pour ce qui est de leur incidence, pour les maladies neurodégénératives, qu'il s'agisse des maladies d'Alzheimer, de Huntington ou de Parkinson.

De façon assez générale, il semble que la « SUMOylation » des protéines soit un moyen de minimiser le stress cellulaire, en particulier en cas d'infection virale [9]. C'est une observation générique. Reste à explorer évidemment comment elle se décline dans tous les cas d'espèce. Il est clair que des spécialistes y pensent et qu'ils le garderont à l'esprit dans cette mouvance actuelle de plus en plus affirmée qui tend à établir un inventaire protéique chez l'humain, objectif du probable projet HUPO (*Human protein organization*), aux accents si proches de ceux qui ont guidé HUGO (*Human Genome Organisation*) il y a quelques années. SUMO, une molécule d'avenir ? Incontestablement ; notamment, pour la cellule, au titre de Substance Utile dans la Maî-

trise Organisationnelle. Décidément, on ne se refait pas... ♦

SUMO, small but strong

RÉFÉRENCES

1. Andermarcher E, Bossis G, Farras R, *et al.* La dégradation protéasomique : de l'adressage des protéines aux nouvelles perspectives thérapeutiques. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 141-9.
2. Meulmeester E, Melchior F. SUMO. *Nature* 2008 ; 452 : 709-11.
3. Ray-Gallet D, Gérard A, Polo S, Almouzni G. Variations sur le thème du code histone. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 384-9.
4. Savare J, Girard F. La modification par SUMO réprime l'activité transcriptionnelle des protéines Sox. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 917-9.
5. Salinas S, Hipkind RA. Contrôle du trafic intracellulaire de Elk-1 par SUMO. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 121-3.
6. Deltour S, Chopin V, Leprince D. Modifications épigénétiques et cancer. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 405-11.
7. Hosono H, Yokosawa H. Small ubiquitin-related modifier is secreted and shows cytokine-like activity. *Biol Pharm Bull* 2008 ; 31 : 834-7.
8. Alkuraya FS, Saadi I, Lund JJ, *et al.* SUMO1 haploinsufficiency leads to cleft lip and palate. *Science* 2006 ; 313 : 1751.
9. Kubota T, Matsuoka M, Chang TH, *et al.* Virus infection triggers SUMOylation of IRF3 and IRF7, leading to the negative regulation of type I interferon gene expression. *J Biol Chem* 2008, 17 juillet *online*.
10. Mottet D, Castronovo V. Les histones désacétylases : nouvelles cibles pour les thérapies anticancéreuses. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 742-6.