

Les prix Nobel de physiologie et médecine 2013

James E Rothman

Randy W Schekman

Thomas C Südhof

« Pour leurs découvertes du mécanisme régulant le trafic vésiculaire intracellulaire, le système principal de transport dans les cellules »

Présentation des lauréats¹

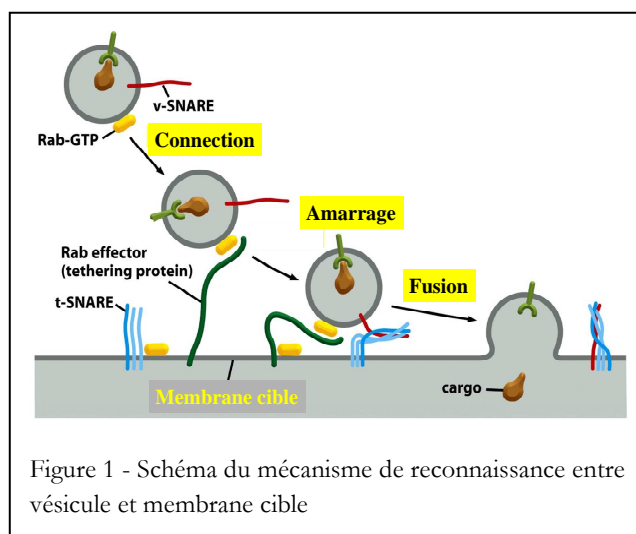
James E. Rothman est né en 1950 aux États-Unis dans le Massachusetts. Il obtient son doctorat à Harvard Medical School en 1976. Il intègre l'université Stanford en Californie en 1978. Il commence à travailler sur les vésicules intracellulaires avec Arthur Kornberg, prix Nobel en 1959. Prix Lasker en 2002 avec Randy Schekman: *Basic Medical Research Award*: pour avoir mis en évidence les signaux de trafic intracellulaires. Depuis 2008, il est professeur et directeur du département de biologie cellulaire à l'université Yale dans le Connecticut.

Randy W. Schekman est né en 1948 à Saint-Paul aux États-Unis. Il étudie à l'UCCLA (Université de Californie à Los Angeles) puis à l'Université Stanford, il soutient son doctorat en 1974, sous la direction de Arthur Kornberg, prix Nobel 1959. En 1976, Schekman rejoint l'université de Californie à Berkeley où il est professeur dans le département de biologie moléculaire et cellulaire. Prix Lasker en 2002 avec Jim Rothman *Basic Medical Research Award*: pour avoir mis en évidence les signaux de trafic intracellulaires.

Thomas Südhof est né en 1955 à Göttingen en Allemagne. Il obtient son doctorat en médecine en 1982 et un doctorat en neurochimie, la même année. En 1983, il rejoint l'université du Texas à Dallas, USA. Il effectue un stage postdoctoral avec Michael Brown et Joseph Goldstein (prix Nobel en 1985). Südhof est chercheur à Howard Hughes Medical School à Chevy Chase dans le Maryland en 1981. Depuis 2008, il est professeur de physiologie moléculaire et cellulaire à l'université Stanford 2008. Prix Albert Lasker 2013 *Basic Medical Research Award* avec Richard H. Scheller pour leurs découvertes de la machinerie moléculaire et le mécanisme de régulation qui soutendent la libération rapide des neurotransmetteurs, un processus fondamental des activités du cerveau. Scheller et Südhof ont élucidé les processus cellulaires qui gouvernent ces phénomènes avec une extrême précision.

Description succincte de leurs travaux

James E. Rothman a étudié le transport vésiculaire à l'intérieur des cellules de mammifères dans les années 80 et 90. Pour cela, il a pris un modèle astucieux celui de la formation des particules virales du VSV (virus de la stomatite vésiculaire). Il a pu suivre le chemin d'une glycoprotéine virale depuis son lieu de synthèse (le réticulum endoplasmique) et l'organelle cellulaire appelé « appareil de Golgi » où la glycoprotéine est transportée pour être définitivement glycosylée: élimination de certains sucres (mannose) et addition d'autres sucres (N-acétyl glucosamine, galactose et acide N-acétyl neuraminique). Ce transport se fait grâce à des vésicules (Figure 1): petites poches presque sphériques, délimitées par une membrane, dont le diamètre est de l'ordre de 50 nm (50 nanomètres ou 0,05 microns). Des vésicules analogues sont impliquées dans le transport de molécules solubles.



Rothman a découvert qu'un complexe protéique permet aux vésicules de s'accrocher et de fusionner avec les membranes cibles. Dans les éléments de fusion, les protéines à la surface des vésicules et les protéines des membranes cibles se lient entre elles comme les deux éléments d'une fermeture éclair. De nombreuses protéines sont impliquées; elles s'associent de façon spécifique assurant la libération de la charge transportée par la vésicule à un endroit précis. Ce système est valable à l'intérieur de la cellule

* entre le réticulum endoplasmique: structure limitée par une membrane où les protéines sont synthétisées et l'appareil de Golgi, ensemble de saccules limités par une membrane, où les éléments glucidiques des glycoprotéines sont mis en place

¹ Mise au point présentée à l'Académie d'Orléans le jeudi 9 janvier 2014 par Michel Monsigny, membre titulaire

* entre les diverssacculs de l'appareil de Golgi
 * et entre l'appareil de Golgi et la membrane plasmique (à la périphérie de la cellule), incluant la fusion des vésicules avec cette membrane plasmique.

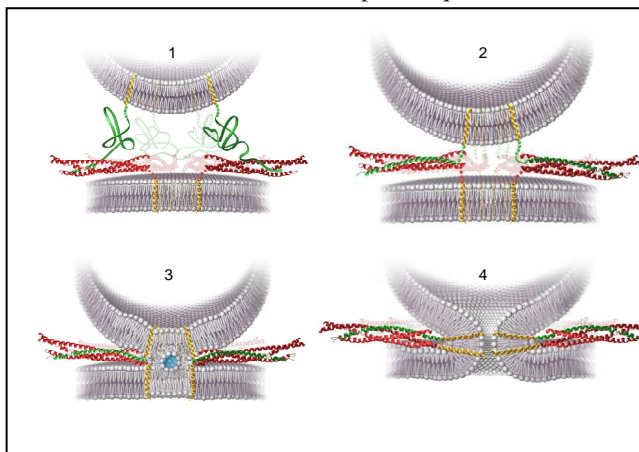


Figure 2 – Les étapes clé de la fusion d’une vésicule avec une membrane cible : les protéines SNARE se reconnaissent (1) et forcent les partenaires à se rapprocher (2) les couches extérieures de lipides membranaires commencent à fusionner (3) et les bicouches se reconstituent (4) permettant au contenu de la vésicule de s’échapper. D’après Rothman.

Le mécanisme (Figure 2) régissant la reconnaissance entre les vésicules et les membranes cibles implique une série de protéines solubles dont la NSF et les protéines membranaires v-SNARE et t-SNARE, respectivement sur la vésicule (v come vésicule) et sur la membrane cible (t comme *target*, ou cible).

Randy W. Schekman a travaillé avec la levure (organisme unicellulaire eucaryote²) comme modèle pour élucider l'organisation du système de transport intracellulaire, il a abordé le problème sur une base génétique (Figure 3). Il a analysé les mécanismes qui sont à l'origine d'un transport défectueux dans certaines levures. Il a identifié 23 gènes (Sec, pour sécrétion), répartis en trois classes (du réticulum endoplasmique à l'appareil de Golgi, entre les sacculs Golgiens, et du Golgi à la membrane plasmique), qui contrôlent les différentes facettes du système de transport intracellulaire, apportant ainsi des précisions sur la machinerie hautement régulée du transport des vésicules.

Thomas W. Südhof a travaillé sur la communication intracellulaire des neurones en utilisant les données des mécanismes découverts par Rothman et Schekman et montré que ce sont des vésicules qui transportent les

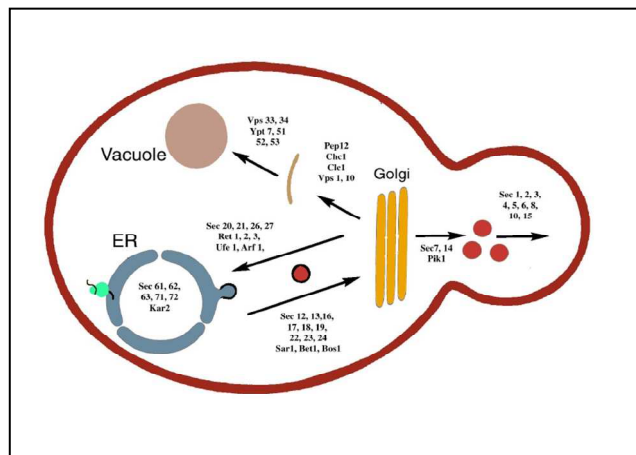


Figure 3 Mécanisme de sécrétion de la levure. ER : Réticulum endoplasmique. Les gènes impliqués dans le transport sont spécifiques du trajet illustré par les flèches. Les vésicules de transport sont les petits cercles rouges.

molécules de signalisation et les neurotransmetteurs. Ces molécules sont libérées lorsque les vésicules fusionnent avec la membrane externe des cellules nerveuses, en utilisant les données des mécanismes découverts par Rothman et Schekman. Ces vésicules ne libèrent leur contenu que dans des conditions très spécifiques en relation avec l'environnement des cellules nerveuses. La libération des neurotransmetteurs est due aux ions calcium, Ca²⁺ (Figure 4). Dans les années 90, Südhof a recherché les protéines sensibles au calcium dans les cellules nerveuses. Il a identifié la machinerie moléculaire qui répond à l'afflux de calcium et dirige les protéines avoisinantes pour permettre aux vésicules de se fixer sur la membrane de la cellule nerveuse. La fermeture éclair s'ouvre et les substances de signalisation sont libérées à l'extérieur, au niveau des synapses (zone comprise entre deux terminaisons neuronales). Les neurotransmetteurs libérés dans la synapse se fixent sur les récepteurs de l'autre cellule, ce qui correspond à une transmission du signal. La découverte de Südhof explique comment la précision temporelle est atteinte et comment le contenu des vésicules peut être libéré sur commande en un temps extrêmement court.

En résumé, les lauréats du prix Nobel de physiologie ou médecine de 2013 ont découvert un processus fondamental de la physiologie cellulaire : le transport des vésicules, la fusion entre vésicules et membranes et la sécrétion de molécules effectrices : neurotransmetteurs : sérotonine, dopamine (neurobiologie), hormones : insuline (endocrinologie, diabète) ou interleukines : cytokines (immunologie). C'est un mécanisme général qui existe dans le monde vivant : de la levure à l'homme.

² eucaryote : avec un noyau délimité par une double membrane ou enveloppe nucléaire

dirigées par des lauréats de Prix Nobel, une capacité à choisir astucieusement des modèles particulièrement adaptés aux problèmes à résoudre et ... une grande persévérance.

Publications princeps :

Novick P, Schekman R: *Secretion and cell-surface growth are blocked in a temperature-sensitive mutant of Saccharomyces cerevisiae*. La sécrétion et la croissance de la surface cellulaire sont bloquées chez un mutant sensible à la température de *Saccharomyces cerevisiae*. Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76:1858-1862.

Kaiser CA, Schekman R: *Distinct sets of SEC genes govern transport vesicle formation and fusion early in the secretory pathway*. Plusieurs catégories de gènes SEC gouvernent la formation de vésicules de transport et la fusion précoce dans le processus de sécrétion. Cell 1990; 61:723-733.

Balch WE, Dunphy WG, Braell WA, Rothman JE: *Reconstitution of the transport of protein between successive compartments of the Golgi measured by the coupled incorporation of N-acetylglucosamine*. Reconstitution du transport des protéines entre les divers compartiments (sacculles) de l'appareil de Golgi mise en évidence par l'incorporation couplée de N-acétylglucosamine. Cell 1984; 39:405-416.

Sollner T, Whiteheart W, Brunner M, Erdjument-Bromage H, Geromanos S, Tempst P, Rothman JE: *SNAP receptor implicated in vesicle targeting and fusion*. Des récepteurs de la protéine SNAP impliqués dans le ciblage et la fusion des vésicules Nature 1993 ; 362 : 318-324.

Perin MS, Fried VA, Mignery GA, Jahn R, Südhof TC: *Phospholipid binding by a synaptic vesicle protein homologous to the regulatory region of protein kinase C*. Liaison de phospholipides par une protéine de vésicules synaptiques homologue de la région régulatrice de la protéine kinase C. Nature 1990; 345:260-263.

Hata Y, Slaughter CA, Südhof TC: *Synaptic vesicle fusion complex contains unc-18 homologue bound to syntaxin*. Le complexe de fusion des vésicules synaptiques contient un homologue de unc-18 lié à la syntaxine Nature 1993; 366:347-351.

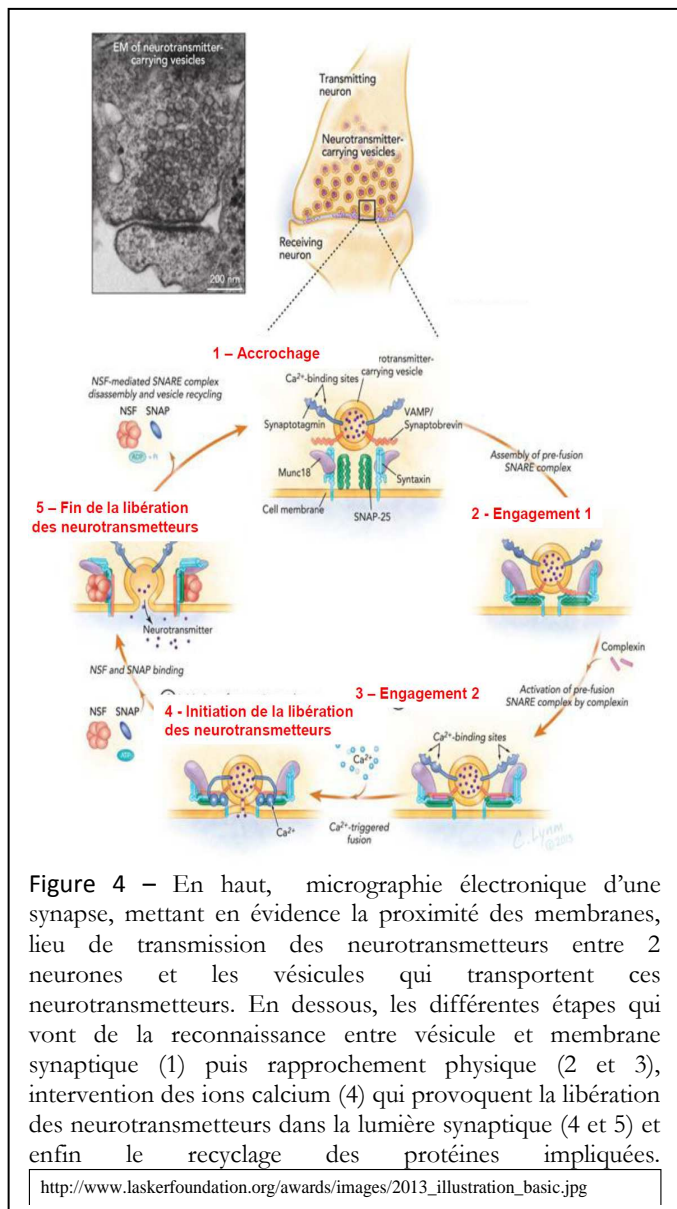


Figure 4 – En haut, micrographie électronique d'une synapse, mettant en évidence la proximité des membranes, lieu de transmission des neurotransmetteurs entre 2 neurones et les vésicules qui transportent ces neurotransmetteurs. En dessous, les différentes étapes qui vont de la reconnaissance entre vésicule et membrane synaptique (1) puis rapprochement physique (2 et 3), intervention des ions calcium (4) qui provoquent la libération des neurotransmetteurs dans la lumière synaptique (4 et 5) et enfin le recyclage des protéines impliquées.

http://www.laskerfoundation.org/awards/images/2013_illustration_basic.jpg

Leur découverte a un impact considérable autant au niveau du cerveau qu'à celui de la libération des hormones et des régulateurs du système immunitaire. Le transport défectueux des vésicules intervient dans une variété de troubles pathologiques incluant diverses anomalies neurologiques et immunologiques ainsi que dans les diabètes. « Sans ce mécanisme d'une précision remarquable, la cellule sombrerait dans un lamentable chaos ».

Du point de vue de leur démarche scientifique, les 3 lauréats ont en commun des facultés intellectuelles de haut niveau, une très bonne formation de base, une excellente initiation à la recherche dans des équipes