

NOBEL 98

## PRIX NOBEL DE MÉDECINE 1998

Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro, Ferid Murad

### Nobel 98 : la part belle au NO

Anh Tuan Dinh-Xuan

Le prix Nobel de physiologie et de médecine 1998 vient d'être attribué à Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro et Ferid Murad pour leurs travaux sur le monoxyde d'azote (NO). Cette reconnaissance par les membres de l'institut Karolinska de Stockholm était autant attendue pour la substance mise à l'honneur (le NO), déjà reconnue molécule de l'année 1992 [1], que pour les trois lauréats. Deux d'entre eux (Robert Furchgott et Ferid Murad) ont d'ailleurs été récompensés en 1996 par le prestigieux prix Lasker, dont le caractère prédictif du prix Nobel vient encore une fois d'être vérifié. Robert Furchgott est né à Charleston en Caroline du Sud en 1916. Docteur en Biochimie, il a été professeur de pharmacologie à l'Université de l'État de New York (SUNY). Ferid Murad, né en 1936 à Whiting (Indiana), est docteur en médecine. Après avoir enseigné à l'Université de Virginie (Charlottesville) puis à Stanford (Californie), il devient vice-président pour la recherche chez Abbott (1990-1992) puis président de Molecular Geriatrics Corporation (1993-1995). Louis Ignarro est né en 1941 à New York. Pharmacien et pharmacologue, il a enseigné au département de pharmacologie de Tulane (Nouvelle Orléans) puis à UCLA en Californie ; c'est lui qui a établi que le signal mis en évidence par Furchgott était transmis par le monoxyde d'azote.

L'histoire du NO a commencé à la fin des années 1970 avec la découverte, probablement fortuite, par John Zawadzki (travaillant dans le Laboratoire, et sous la direction, de Robert Furchgott à New York) de l'effet vasorelaxant de l'acétylcholine sur des segments isolés d'aorte de lapin [2]. En appelant «EDRF» – acronyme anglais du terme «facteur relaxant dérivé de l'endothélium» (*endothelium-derived relaxing factor*) – la substance qu'ils venaient de découvrir, les auteurs new-yorkais précisait à la fois l'origine et l'action de cette substance, faute de connaître alors sa véritable nature [2]. Ont fait suite à cette découverte fondamentale six longues années au cours desquelles différentes équipes (dont celles de Louis Ignarro [3], Ferid Murad [4], Salvador Moncada [5] et Paul Vanhoutte [6], pour ne citer que les principales) ont essayé d'identifier la nature de l'EDRF. Il a fallu attendre le symposium satellite du 30<sup>e</sup> congrès international des sciences physiologiques organisé en juillet 1986 à Houston, pour qu'enfin Furchgott [7] et Ignarro [8] présentent deux communications indépendantes, mais convergentes, suggérant toutes deux que le fameux – et jusqu'alors mystérieux – EDRF n'était autre que le NO. Poursuivant la même idée, Salvador Moncada et son équipe de chercheurs des Laboratoires Wellcome en Angleterre ont publié une année plus tard les preuves formelles de l'identité entre l'EDRF et le NO en mettant en parallèle l'effet vasorelaxant du premier sur des vaisseaux isolés et la détection par chimioluminescence du second dans le liquide de superfusion [9].

Le cheminement qui a mené à la découverte du NO est tout à fait intéressant. Une voie de biosynthèse endogène de nitrates était connue chez les mammifères dès le début des années 1980 [10]. On soupçonnait déjà à l'époque que ces nitrates, ainsi que les nitrites qui en dérivent, n'étaient en fait que des métabolites d'un autre produit, plus réactif mais de nature inconnue. On savait que ce produit était un dérivé oxygéné de l'azote formé à partir de la L-arginine [11] et qu'il possédait des propriétés bactéricides et tumoricides qui disparaissaient en présence d'analogues de la L-arginine [12]. En 1977, Murad et son équipe avaient identifié une enzyme cytosolique, la guanylyl cyclase soluble, comme l'une des principales cibles moléculaires du NO [13]. L'action du NO sur la guanylyl cyclase soluble induit la synthèse par la cellule cible d'un second messenger, le 3'5'-guanosine monophosphate cyclique (GMPC) (*figure 1*). Six années plus tard, la même équipe établit que l'action de l'EDRF était également relayée par le GMPC [4]. La convergence de l'ensemble de ces observations a finalement conduit dans les années 1986/1987 à identifier l'EDRF au NO [7-9] et à établir la filiation entre la L-arginine, le NO et le GMPC [3, 4, 10-13].

L'histoire du NO ne peut se résumer à celle de sa découverte. Cette molécule, qui est à la fois un médiateur paracrine et autocrine, voire endocrine (*m/s 1996, n° 6-7, p. 848*), est probablement impliquée dans de nombreux domaines encore insoupçonnés ou trop peu explorés comme la

Voir aussi dans ce numéro, p. 1157, l'article de N. Sennequier et N. Vadon-Le-Goff, «Biosynthèse du monoxyde d'azote (NO)».

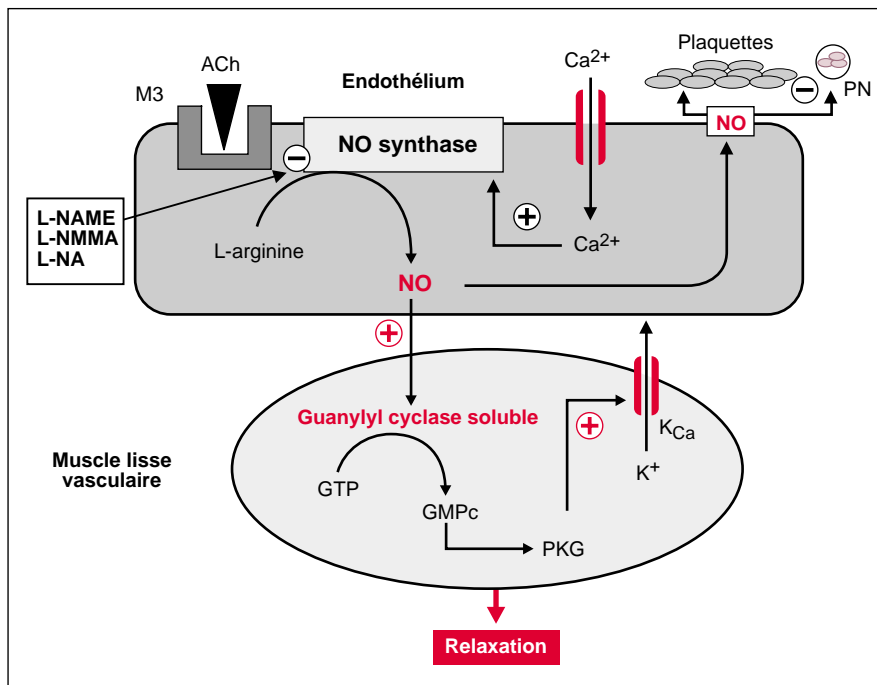


Figure 1. **Biosynthèse et actions du NO.** Le NO est synthétisé à partir de la L-arginine et de l'oxygène moléculaire. Cette réaction est catalysée par la NO synthase. La NO synthase peut être activée par la stimulation de certains récepteurs membranaires, tels les récepteurs muscariniques M<sub>3</sub>. L'élévation de la concentration de calcium (Ca<sup>2+</sup>) cytosolique qui fait suite à l'ouverture de canaux ioniques active également la NO synthase. Celle-ci est inhibée par tous les analogues structuraux de la L-arginine (L-NAME, L-NMMA, L-NA). L'effet paracrine du NO se traduit par la relaxation du muscle lisse vasculaire sous-jacent et l'inhibition de l'agrégation et de l'adhérence plaquettaire, et de l'adhérence des polynucléaires neutrophiles (PN). Ces effets sont relayés par l'augmentation de la concentration intracellulaire de guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Dans le muscle lisse vasculaire, le GMPc active les protéine-kinases G (PKG), ce qui favorise l'ouverture des canaux potassiques réglés par le calcium (K<sub>Ca</sub>) et entraîne la vasodilatation. Les cibles cellulaires des PKG sont nombreuses et les phosphorylations induites peuvent être, comme pour toutes les kinases, soit activatrices, soit inhibitrices. ACh: acétylcholine; GTP: guanosine triphosphate.

modulation de l'expression génique (*m/s 1993, n° 10, p. 1145*), la fonction sarcolemmique (*m/s 1995, n° 12, p. 1745*), et même le domaine cardiovasculaire (*m/s 1992, n° 2, p. 187*) [14, 15]. La biologie du NO est complexe pour plusieurs raisons [16]: (1) il existe plusieurs isoformes de la NO synthase (NOS), dont les trois identifiées à ce jour diffèrent entre elles tant dans leurs fonctions physiologiques que dans leurs modes de régulation (*m/s 1992, n° 8, p. 843*) [16, 17]; (2) en fonction de l'état d'équilibre d'oxydo-réduction dans lequel il se trouve, le NO peut se comporter, soit comme un agent oxydant, soit

comme un agent réducteur [18]: le radical NO<sup>•</sup>, en gagnant ou en perdant un électron, se transforme respectivement en anion nitroxyde (NO<sup>-</sup>) ou en cation nitrosonium (NO<sup>+</sup>) [19]. Et NO<sup>•</sup>, NO<sup>-</sup> et NO<sup>+</sup> diffèrent dans leurs effets biologiques! Ces différences sont liées à la quantité de NO produit et aux cibles moléculaires présentes dans l'environnement immédiat du lieu de synthèse du NO; (3) les cibles moléculaires du NO, quant à elles, sont innombrables (*m/s 1995, n° 12, p. 1743*) [18, 20]. L'interaction du NO avec ses cibles peut avoir trois types de conséquences: soit une activation, soit une inhibition de

la molécule cible par le NO (par exemple, le NO active la guanylyl cyclase soluble mais inhibe les enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale et la ribonucléotide réductase); soit, enfin, une inhibition du NO par la molécule cible (cas de l'hémoglobine) (*m/s 1996, n° 6-7, p. 848*). L'effet vasodilatateur ou anti-agrégant-plaquettaire du NO (dans le premier cas) ou son effet cytotoxique (dans le deuxième cas) dépendent bien de la nature de la molécule cible qui varie selon le type cellulaire. Enfin, même si la cible moléculaire du NO est bien identifiée, comme cela est le cas pour la guanylyl cyclase soluble (*figure 1*), nous ne savons que peu de choses au-delà de la filiation classique L-arginine-NO-GMPc [21]: le GMPc, malgré son rôle central, nécessite d'autres relais moléculaires effecteurs pour atteindre l'étape finale qu'est la vasodilatation (*figure 1*). Le premier relais est une famille de protéine-kinases dépendantes du GMPc, les protéine-kinases G (PKG) (*figure 1*). Les effets des PKG sont loin d'être tous connus et les PKG ne sont pas non plus les seules cibles moléculaires du GMPc. Ainsi, nous sommes loin de tout connaître des mécanismes d'action du NO, une molécule tellement simple en apparence.

Le prix Nobel 1998 a été décerné à trois chercheurs américains dont le doyen, Robert Furchgott, a fêté le 4 juin dernier ses 82 ans. « Bob » comme l'appellent affectueusement ses nombreux collègues, élèves et amis, n'a sans doute jamais imaginé que sa décision de ne pas (ou de ne plus) léser la cellule endothéliale à la suite d'un résultat inattendu obtenu par son collaborateur, John Zawadzki [2], puisse un jour bouleverser à ce point notre compréhension de la physiologie cardiovasculaire. Un délai de 18 ans séparant la publication princeps [2] et le couronnement par le prix Nobel n'a rien d'extraordinaire. D'autres ont été récompensés plus vite. Certains, comme Rita Levi-Montalcini (prix Nobel 1986), ont dû attendre beaucoup plus longtemps. En revanche, ce qui sort de l'ordinaire avec le prix Nobel de cette année, c'est le contraste entre la durée (plus d'un siècle) de l'utili-

sation thérapeutique des dérivés nitrés et la compréhension des mécanismes d'action vasculaire du principe actif des dérivés nitrés qu'est le NO. La première publication scientifique sur les effets vasodilatateurs du NO remonte en effet en 1867 avec la description remarquablement détaillée faite par Thomas Lauder Brunton, un jeune médecin écossais de 23 ans, lequel rapportait le cas d'un patient souffrant d'angine de poitrine chez qui l'administration d'un dérivé nitré entraînait « à la fois la disparition des douleurs et une chute notable de la pression artérielle » [22]. Pour l'anecdote, on retiendra également qu'Alfred Nobel fut l'inventeur d'un détonateur permettant la mise à feu de la nitroglycérine grâce auquel il fit fortune. Une telle coïncidence, qui est pour nous de prime abord étonnante, aurait très certainement pu être qualifiée par Alfred Nobel – nitroglycérine oblige – détonante ■

## RÉFÉRENCES

1. Culotta E, Koshland DE Jr. NO news is good news. *Science* 1992 ; 258 : 1862-5.
2. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980 ; 288 : 323-6.
3. Ignarro LJ, Burke TM, Wood KS, Wolin MS, Kadowitz PJ. Association between cyclic GMP

accumulation and acetylcholine-elicited relaxation of bovine intrapulmonary artery. *J Pharmacol Exp Ther* 1984 ; 228 : 682-90.

4. Rapoport RM, Draznin MB, Murad F. Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMP-dependent protein phosphorylation. *Nature* 1983 ; 306 : 174-6.
5. Gryglewski RJ, Palmer RMJ, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 1986 ; 320 : 454-6.
6. De Mey JG, Vanhoutte PM. Role of the intima in cholinergic and purinergic relaxation of isolated canine femoral arteries. *J Physiol* 1981 ; 316 : 347-55.
7. Furchgott RF. Studies on relaxation of rabbit aorta by sodium nitrite : the basis for the proposal that the acid-activatable inhibitory factor from bovine retractor penis is inorganic nitrite and the endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide. In : Vanhoutte PM, ed. *Vasodilatation : Vascular Smooth Muscle, Peptides, Autonomic Nerves, and Endothelium*. New York : Raven Press, 1988 : 401-14.
8. Ignarro LJ, Byrns RE, Wood KS. Biochemical and pharmacological properties of endothelium-derived relaxing factor and its similarity to nitric oxide radical. In : Vanhoutte PM, ed. *Vasodilatation : Vascular Smooth Muscle, Peptides, Autonomic Nerves, and Endothelium*. New York : Raven Press, 1988 : 427-35.
9. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987 ; 327 : 524-6.
10. Green LC, Tannebaum SR, Goldman R. Nitrate synthesis in the germfree and conventional rat. *Science* 1981 ; 212 : 56-68.
11. Stuehr DJ, Marletta MA. Mammalian nitrate biosynthesis : mouse macrophages produce nitrite and nitrate in response to *Escherichia coli* lipopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985 ; 82 : 7738-42.
12. Hibbs JB Jr, Taintor RR, Vavrin Z. Macrophage cytotoxicity: role for L-arginine deiminase and imino nitrogen oxidation to nitrite. *Science* 1987 ; 235 : 473-6.
13. Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S, Murad F. Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3'5'-cyclic monophosphate

levels in various tissue preparations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977 ; 74 : 3203-7.

14. Michel JB, Arnal JF. Monoxyde d'azote et hypertension artérielle. *Med Sci* 1993 ; 9 : 1061-7.
15. Thiemeermann C. Inhibition des NO synthases dans la défaillance circulatoire : effet bénéfique ou délétère ? *Med Sci* 1995 ; 11 : 1643-51.
16. Sennequier N, Vadon-Le Goff S. Biosynthèse du monoxyde d'azote. *Med Sci* 1998 ; 14 : 1185-95.
17. Förstermann U, Boissel JP, Kleinert H. Expressional control of the 'constitutive' isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III). *FASEB J* 1998 ; 12 : 773-90.
18. Henry Y, Lepoivre M, Drapier JC, Ducrocq C, Boucher JL, Guissani A. EPR characterization of molecular targets for NO in mammalian cells and organelles. *FASEB J* 1993 ; 7 : 1124-34.
19. Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science* 1992 ; 258 : 1898-902.
20. Nathan CF. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 1992 ; 6 : 3051-64.
21. Dinh-Xuan AT, Archer SL. Le NO inhalé en pédiatrie : une molécule peut-elle en cacher une autre ? *Arch Pediatr* 1997 ; 4 : 937-9.
22. Brunton TL. On the use of nitrite of amyl in angina pectoris. *Lancet* 1867 ; 2 : 97-8.

### Anh Tuan Dinh-Xuan

Laboratoire de Biologie Cellulaire et Service de Physiologie-Explorations Fonctionnelles, CHU Cochin-Port-Royal, 27, rue du faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France.

### TIRÉS À PART

A.T. Dinh-Xuan.

# PRIX NOBEL DE CHIMIE 1998

Walter Kohn, John A. Pople

## La chimie quantique et la recherche d'une solution introuvable

Jean-Pierre Daudey

La récompense accordée cette année à Walter Kohn, physicien américain et à John A. Pople, chimiste d'origine britannique travaillant aux États Unis consacre l'importance prise dans la science contemporaine par la mécanique quantique et, plus particulièrement, par sa capacité de répondre précisément à la question : **comment**

**s'organisent les noyaux et les électrons quand ils forment des atomes et des molécules ?** Savoir répondre à cette question présente d'abord un intérêt fondamental, en contribuant de façon décisive à la compréhension fine des phénomènes physico-chimiques qui contrôlent l'ensemble des transformations de la matière où se font et se

défont des édifices moléculaires (réaction chimiques, catalyse de toute sorte, etc.). L'enjeu économique est également très important : la modélisation moléculaire de phénomènes complexes permet d'ores et déjà de simplifier, sinon de remplacer des expériences longues et coûteuses.