

Résumé Grand Public du Livre

Titre du Livre: The human ribosome in health and disease: the target of targets for anticancer and anti-COVID drugs.

Ce livre décrit le rôle central du ribosome humain en santé et dans la maladie. En santé, le ribosome est responsable de la vie, parce qu'il synthétise toutes les macromolécules biologiques qui sont le support de la vie (ADN, ARN, enzymes, protéines, hormones, etc), de même que toutes les petites molécules essentielles à la vie (coenzymes, cofacteurs, etc). Dans une maladie infectieuse comme le COVID-19 par exemple, le ribosome est responsable de la synthèse de toutes les protéines et enzymes dont a besoin le coronavirus SARS-CoV-2 pour l'infection, la réplication de son génome ARN et la multiplication des particules virales. Dans ce livre, nous rapportons quatre grandes découvertes qui ont été faites récemment par notre équipe de Recherche "Enzymologie de l'ARN" de Sorbonne Université (Campus Pierre et Marie Curie, Jussieu, Paris), et qui ont un lien très étroit avec le rôle fonctionnel du ribosome dans la santé et dans la maladie (y compris la pandémie de COVID-19).

I. Première découverte.

Il s'agit de la découverte d'une nouvelle famille de protéines indispensables pour l'expression de toute forme de vie chez tous les êtres vivants en général, et chez l'être humain en particulier. C'est la protéine eL42 du ribosome humain.

1. Qu'est-ce que le ribosome humain ? Le ribosome humain est une particule ribonucléoprotéique de Masse Molaire 4,2 millions de Daltons (unité de masse équivalente du gramme) composée de 4 ARNs différents et de 80 protéines assemblés sous la forme de 2 sous-unités (une petite et une grande) (voir **Figure 1**). En général, le ribosome est le siège de la synthèse des protéines et des enzymes dans tous les règnes du vivant. Il faut noter que ce sont les enzymes qui sont directement responsables de la production de toutes les molécules petites et grandes (cofacteurs, coenzymes, ADN, ARN, etc) dans tous les règnes du vivant. En conclusion, le ribosome humain est responsable de la synthèse de toutes les molécules petites et grandes indispensables pour la vie, et la protéine eL42 du ribosome humain est dotée de l'activité catalytique qui permet toutes les synthèses ribosomales. Le mécanisme catalytique de la protéine eL42 est porté par le motif 49GGQTK53 qui représente le site catalytique, le siège de l'activité catalytique de la protéine eL42. En conclusion, la protéine eL42 est une protéine ribosomale sans laquelle l'être humain ne pourrait vivre, et qui est l'acteur principal dans les cellules du corps humain en santé et dans la maladie. Cette donnée biomédicale de la plus HAUTE IMPORTANCE en matière de Santé Publique est méconnue de la plupart des Médecins et des Chercheurs à ce jour.

2. Rôle de la protéine ribosomale eL42 humaine dans la santé. En santé, la protéine ribosomale eL42 (par le biais de son motif catalytique 49GGQTK53) assure la vie des cellules humaines et leur croissance en réalisant la synthèse de toutes les molécules petites et grandes indispensables pour la vie.

3. Rôle de la protéine ribosomale eL42 humaine dans la maladie. Dans la maladie, le ribosome humain est également directement ou indirectement responsable de toutes les manifestations associées aux pathologies humaines. Par exemple, dans une maladie inflammatoire, le ribosome humain (grâce à la protéine eL42 et son motif catalytique 49GGQTK53) est responsable de la production de toutes les molécules témoins de l'inflammation (exemple les cytokines responsables de l'orage cytokinique chez les patients COVID admis en réanimation).

Dans le cancer, c'est l'augmentation de la vitesse de toutes les synthèses (à cause de l'augmentation de l'activité de la protéine ribosomale eL42 et de son motif catalytique 49GGQTK53) qui est le ressort de l'augmentation de la vitesse de la division cellulaire qui accompagne toujours l'hyper-prolifération des cellules cancéreuses.

Dans une maladie infectieuse comme l'infection au coronavirus SARS-CoV-2, responsable de la pandémie de COVID-19, sachant qu'aucun virus ne dispose d'aucune machinerie moléculaire propre, lui permettant d'assurer ses propres synthèses indispensables pour sa survie et pour sa multiplication, ce sont les ribosomes de la cellule humaine infectée par le coronavirus (cellule hôte) qui réalisent toutes les synthèses en lieu et place du virus, au moyen de leur protéine catalytique eL42. En d'autres termes, la pandémie de COVID-19 est POSSIBLE UNIQUEMENT parce que la protéine catalytique eL42 du ribosome humain (par le biais de son motif 49GGQTK53) est capable d'assurer la synthèse de toutes les protéines enzymatiques ou non enzymatiques du coronavirus responsables de la réplication (multiplication des copies) de l'ARN viral et de l'assemblage des particules de coronavirus. La multiplication du coronavirus a pour conséquence l'aggravation de l'infection, avec toutes les complications respiratoires conduisant à la réanimation ou à la mort.

Dans une maladie parasitaire comme le paludisme, ce sont les ribosomes du parasite (le plasmodium falciparum) lui-même, et non ceux des cellules humaines infectées qui vont réaliser les synthèses

(grâce à leur protéine eL42 et son motif catalytique GGQTK) permettant au parasite de se multiplier dans les cellules humaines pour développer la maladie de paludisme et aggraver l'état général du patient.

II. Deuxième découverte.

Nous avons découvert que le ribosome humain et ses partenaires cellulaires qui gravitent autour de lui représentent une machinerie complexe comparable à un moteur de voiture composé de 50.000 pièces différentes arrangées de manière très spécifique. Parmi les 50.000 pièces figurent les 5 éléments élémentaires du motif catalytique 49GGQTK53 (de la protéine eL42) dont le dernier élément K53 est le vrai catalyseur cellulaire du ribosome dans la santé et dans la maladie. En effet, nous avons démontré que le remplacement d'une seule pièce, l'élément K53 par une pièce défectueuse entraîne la mort de la cellule pour cause de ribosome totalement inactif. La découverte qu'une seule pièce défectueuse (l'élément K53 de la protéine eL42) sur 50.000 provoque la mort du moteur ribosomique et de la cellule entière, est une découverte capitale dans le livre.

1. La protéine ribosomale eL42 comme cible des thérapies pour le traitement des maladies. Il est intéressant de noter que, à l'exception des bactéries, tout être vivant possède une protéine catalytique eL42 dans les ribosomes de ses cellules. Il en est ainsi des organismes eucaryotes comprenant les mammifères (dont l'être humain), les levures, les champignons, les parasites, etc. Les bactéries contiennent toutes une protéine homologue à eL42 qui est la protéine catalytique bL12 dont le motif catalytique est 62GANK65 homologue du motif catalytique 49GGQTK53 humain. La protéine bL12 et son motif catalytique GANK jouent exactement le même rôle dans les bactéries que la eL42 humaine, parce qu'ils réalisent toutes les synthèses qui permettent la multiplication des bactéries pathogènes, dans le cas d'une infection bactérienne. La conservation des protéines eL42 et bL12 et de leurs motifs GGQTK ou GANK plus ou moins dégénérés dans tous les règnes du vivant suggère que ces protéines représentent le support de l'activité cellulaire dans tous les règnes du vivant. Dans les bactéries, c'est le résidu catalytique K65 du motif catalytique 62GANK65 de la protéine bL12 (homologue au résidu K53 du motif catalytique 49GGQTK53 de la protéine eL42) qui assure la catalyse. Il découle de tout ce qui précède que tout médicament ou toute molécule inhibitrice capable de se lier au résidu K53 du motif catalytique 49GGQTK53 de la protéine eL42 du ribosome humain, ou au résidu catalytique K65 du motif catalytique 62GANK65 de la protéine bL12 du ribosome bactérien, serait susceptible de bloquer la protéine catalytique eL42 humaine (ou son homologue bactérienne bL12) pour bloquer le ribosome tout entier, dans le but d'empêcher l'apparition et le développement d'une maladie chronique, ou une infection virale ou bactérienne.

III. Troisième découverte.

La découverte dans les bactéries du résidu catalytique K65 du motif catalytique 62GANK65 de la protéine bL12 et de son homologue, le résidu K53 du motif catalytique 49GGQTK53 de la protéine eL42 humaine signifie la découverte d'un tout nouveau site fonctionnel universellement conservé dans les trois règnes majeurs du vivant. Notre troisième découverte majeure a consisté à trouver des antibiotiques existants dont nous venons de démontrer qu'ils se lient à ces résidus catalytiques. Ces antibiotiques que nous qualifions d'universels, parce qu'ils ciblent un nouveau site fonctionnel universellement conservé dans tous les règnes du vivant, étaient utilisés depuis plus de 30 ans (et sont toujours utilisés de nos jours !) comme molécules antivirales très puissantes, mais leur mécanisme d'action était inconnu jusqu'à ce jour. La découverte d'antibiotiques universels d'une nouvelle génération nous a donné l'occasion de redéfinir la notion d'antibiotiques qui a fait l'objet de la plus grande confusion chez tous Médecins, Professeurs de Médecine, et autres Professionnels de Santé. En effet, il existe une IGNORANCE INCROYABLE au niveau mondial au sujet des antibiotiques antibactériens qui n'ont strictement RIEN À VOIR avec les antibiotiques universels dont nous venons de découvrir une troisième famille.

IV. Quatrième découverte.

Ces découvertes récentes de l'équipe de Recherche "Enzymologie de l'ARN" de Sorbonne Université que je dirige depuis le 1^{er} Janvier 2014, nous ont permis de démontrer que, en se liant au résidu catalytique K53 du motif catalytique 49GGQTK53 de la protéine eL42 des ribosomes dans les cellules infectées par le coronavirus, les médicaments anti-COVID sont susceptibles de bloquer les ribosomes humains pour les empêcher de faire en lieu et place du coronavirus, les synthèses dont ce dernier dépend pour sa survie et pour sa multiplication. Notre quatrième découverte a consisté à conduire dans notre Laboratoire la synthèse de molécules thérapeutiques anti-COVID analogues aux antibiotiques universels de troisième génération que nous venons de découvrir dont les propriétés antivirales sont connues depuis longtemps, sans qu'on puisse en expliquer le mécanisme. Ainsi, à ce jour, nous disposons dans notre Laboratoire de plusieurs molécules bioactives (les thiosemicarbazones) qui répondent aux mêmes critères que les antibiotiques universels de troisième génération et qui sont prêtes

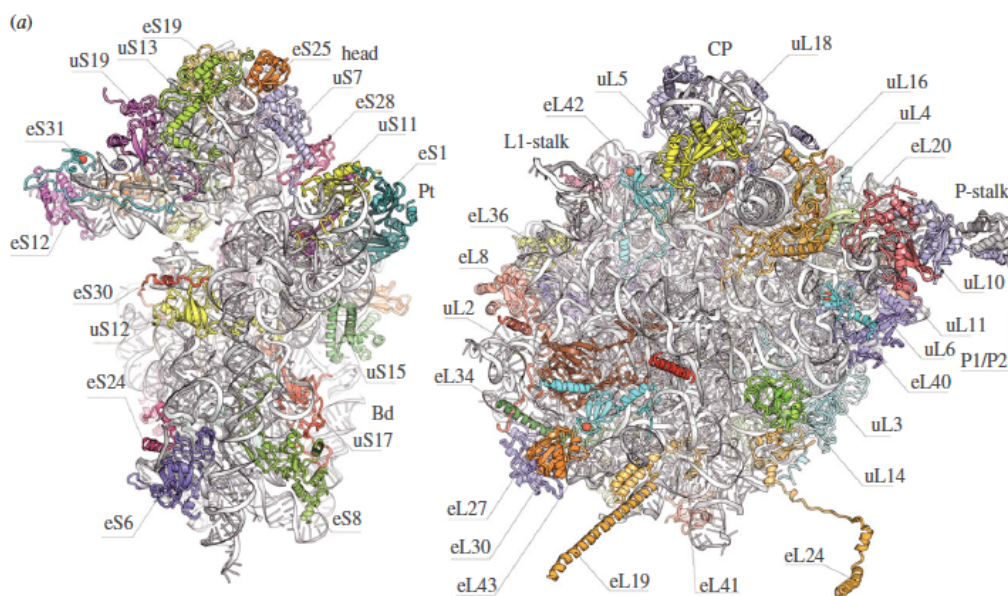
à être testées dans des essais cliniques, dans le but de mettre au point un traitement anti-COVID-19 efficace.

V. Rôle de la protéine ribosomale eL42 dans la vaccination anti-COVID.

La protéine eL42 humaine (avec son résidu catalytique K53 du motif catalytique 49GGQTK53 de la protéine eL42) est également à la base de la stratégie vaccinale mondiale actuelle appelée “Vaccin ARN messenger (ARNm)”. En effet, suite à la vaccination anti-COVID, l’ARN messenger vaccinal inoculé est pris en charge par les ribosomes humains dont la protéine eL42 (avec son motif catalytique 49GGQTK53) va diriger la synthèse de la protéine SPIKE du coronavirus. Après la synthèse ribosomale de la protéine SPIKE, ce sont encore les ribosomes humains des cellules du système immunitaire humain qui vont réaliser la synthèse des anticorps protecteurs anti-protéine SPIKE en utilisant comme matériel biologique intermédiaire, les fragments de la protéine SPIKE préparés et présentés au système immunitaire. Il apparaît donc clairement que, sans la protéine ribosomale eL42 et son motif catalytique 49GGQTK53, aucun vaccin ARN messenger anti-COVID-19 ne serait converti en protéine SPIKE du coronavirus, et aucun anticorps anti-protéine SPIKE ne serait produit pour assurer la protection attendue. De même, comprendre les bases scientifiques de la vaccination ARNm est STRICTEMENT IMPOSSIBLE à tout expert qui ne connaît pas le mécanisme par lequel l’ARN messenger inoculé est converti tour à tour en protéine recombinante SPIKE et en anticorps anti-protéine Spike, étant entendu que tous ces événements sont STRICTEMENT DÉPENDANTS du bon fonctionnement du ribosome. Notre livre arrive donc à point nommé, pour expliquer toute la Science du COVID, y compris la prévention, les traitements et la nouvelle technologie de vaccination ARN messenger.

Figure 1: les petite et grande sous-unités de la particule ribonucléoprotéique appelée RIBOSOME (ici ribosome 80S de la levure ressemblant à 80% au ribosome humain).

La protéine eL42 est localisée au Centre Peptidyl Transférase (en anglais le Peptidyl Transferase Center, PTC) le site catalytique (la région critique essentielle) du ribosome où elle agit pour assurer toutes les synthèses indispensables pour la vie (et dans les maladies), au moyen de son motif catalytique 49GGQTK53.



Références

COVID-19: Mechanisms of the antiviral activities of selective antibiotics targeting the human 80S ribosome in SARS-CoV-2-infected host cells.

Codjo Hountondji, Jacques H. Poupaert, Blanche Aguida, Fulbert Agbo’Saga, Joël Pothier, Jean-Bernard Créchet, Cédric Cocks, Lionel Barty, Urbain C. Kassehin, Fernand Gbaguidi. *The Open Biochemistry Journal* (2021). In press.

Ribosomal protein eL42 contributes to the catalytic activity of the yeast ribosome at the elongation step of translation.

Hountondji, C., Créchet, J.B., Tanaka, M., Suzuki, M., Nakayama, J., Aguida, B., Bulygin, K., Cognet, J., Karpova, G., and Baouz, S. *Biochimie* (2019). **158**. 20-33.