



Alain Israël

Élu Membre le 30 novembre 2004 dans la section de Biologie moléculaire et cellulaire, génomique

Alain Israël, né en 1949, docteur ès sciences (1980), est directeur de recherche au CNRS et professeur à l'Institut Pasteur de Paris, où il dirige depuis 1992 l'unité "Signalisation moléculaire et Activation Cellulaire".

Œuvre scientifique

Alain Israël a consacré ses recherches à comprendre comment une cellule répond aux signaux venus de son environnement et comment elle modifie en conséquence sa physiologie et son programme génétique.

Alain Israël a centré ses recherches sur deux voies de signalisation, les voies NF- κ B et Notch, en utilisant des approches biochimiques et génétiques. Pour l'étude de la voie NF- κ B, qui joue un rôle critique dans les réponses immune, inflammatoire et anti-apoptotique, il a cloné en 1990 le premier membre de cette famille de facteurs de transcription. En 1998, il a cloné, par complémentation de lignées déficientes pour NF- κ B, la molécule NEMO, élément central du complexe de kinases impliqué dans la réponse à la majorité des signaux d'activation de NF- κ B. Puis, en collaboration avec un consortium international, il a identifié la première maladie génétique humaine due à un défaut d'activation de la voie NF- κ B. Cette pathologie, Incontinentia Pigmenti (IP), est due à des mutations dans le gène NEMO entraînant une inactivation complète de la molécule NEMO. Il a ensuite participé à l'identification de pathologies caractérisées par un ensemble complexe de symptômes et qui sont dues à des mutations hypomorphes du gène NEMO. Plus récemment il a cloné un régulateur négatif de la voie NF- κ B, codé par un gène suppresseur de tumeur, qui est une deubiquitine, exprimant une spécificité nouvelle par rapport aux chaînes d'ubiquitine.

Alain Israël et son équipe ont également étudié les mécanismes moléculaires de la voie de signalisation Notch, qui joue un rôle fondamental lors de décisions de différenciation dans de multiples tissus, ce depuis la mouche et le ver jusqu'à l'homme. Ils ont proposé et démontré en partie un mode de fonctionnement de cette voie qui est maintenant couramment admis. Selon ce modèle, la voie Notch fonctionne d'une manière assez particulière, à savoir que le récepteur active directement la transcription de ses gènes-cibles. Ce mode d'activation implique trois coupures protéolytiques successives, dont deux ont été identifiées et caractérisées par le groupe d'Alain Israël. La troisième coupure libère la région intracellulaire de Notch, et l'équipe d'Alain Israël a montré que cette région est transportée jusqu'au noyau, où elle se fixe indirectement sur les régions régulatrices des gènes-cibles de Notch. Plus récemment ils ont mis en évidence que ce modèle linéaire de type oui/non ne rendait pas exactement compte de la complexité de la voie d'activation Notch, et que les différentes étapes de

protéolyse impliquées étaient elles-mêmes contrôlées par des événements impliquant des modifications post-traductionnelles telles que phosphorylation et ubiquitination.

Mots clés : signalisation eucaryote, transcription, NF-kappaB, Notch

Prix et distinctions

Membre de l'European Molecular Biology Organisation (1996)

Prix Rosen de cancérologie de la Fondation pour la recherche médicale (1997)

Membre de l'Academia Europea (2000)

Publications les plus représentatives

KIERAN M., BLANK V., LOGEAT F., VANDEKERCKHOVE J., LOTTSPEICH F, LE BAIL O., URBAN M. B., KOURILSKY P., BAEUERLE P. A. & ISRAEL A.
The DNA-binding subunit of NF- κ B is identical to factor KBF1 and homologous to the rel oncogene product
Cell (1990) 62, 1007-1018

RICE N.R., MACKICHAN M.L. & ISRAEL A.
The precursor of NF- κ B p50 has I κ B-like functions
Cell (1992) 71, 243-253

JARRIAULT S., BROU C. , LOGEAT F., SCHROETER E.H., KOPAN R. & ISRAEL, A.
Signaling downstream of activated mammalian Notch
Nature (1995) 377, 355-358

YAMAOKA S., COURTOIS C., BESSIA C., T. WHITESIDE, S.T., WEIL R., AGOU F., KIRK H.E., KAY R.J. & ISRAEL A.
Complementation cloning of NEMO, a component of the I κ B Kinase Complex essential for NF- κ B activation
Cell (1998) 93, 1231-1240

LOGEAT F., BESSIA C., BROU C., LEBAIL O., JARRIAULT S., SEIDAH N.G & ISRAEL A.
The Notch1 receptor is constitutively cleaved by a furin-like convertase
Proc Natl Acad Sci USA, (1998) 95, 8108-8112

BROU C., LOGEAT F., GUPTA N., BESSIA C., LEBAIL O., DOEDENS J.R., CUMANO A. ROUX P., BLACK, R. & ISRAEL A.
A novel proteolytic cleavage involved in Notch signaling : role of the disintegrin-metalloprotease TACE.
Mol Cell, (2000) 5, 207-216

SMAHI A. et al. (International Incontinentia Pigmenti Consortium)
Genomic rearrangement in NEMO impairs NF- κ B activation and is a cause of
incontinentia pigmenti.
Nature (2000) 405, 466-472

WEIL R., SCHWAMBORN K., ALCOVER A., BESSIA C., DI BARTOLO V. & ISRAEL
A.
Induction of the NF- κ B cascade by recruitment of the scaffold molecule NEMO to the
T Cell Receptor.
Immunity (2003) 18, 13-26

KOVALENKO, A., CHABLE-BESSIA, C., CANTARELLA, G., ISRAEL, A., WALLACH,
D. & COURTOIS, G.
Tumor suppressor CYLD negatively regulates NF- κ B signaling by deubiquitylation
Nature (2003) 424, 801-805

GUPTA-ROSSI, N., SIX E., LEBAIL O., LOGEAT F., CHASTAGNER P., OLRY A.,
ISRAEL, A. & BROU C.
Monoubiquitination and endocytosis direct gamma-secretase cleavage of activated
Notch receptor
J Cell Biol (2004) 166, 73-83

HEUSS, SF., NDIAYE-LOBRY, D., SIX, E., ISRAËL, A. & LOGEAT, F.
The intracellular region of Notch ligands Dll1 and Dll3 regulates their trafficking and signaling
activity
Proc Natl Acad Sci USA (2008) 105, 11212-11217

LAPLANTINE E, FONTAN E, CHIARAVALLI J, LOPEZ T, LAKISIC G, VERON M, AGOU F,
ISRAËL A.
NEMO specifically recognizes K63-linked polyubiquitin chains through a new bipartite
ubiquitin-binding domain.
EMBO J. (2009) 28, 2885-2895.

Le 4 mai 2011