

Rendez-vous sur www.pourlascience.fr

- Retrouvez gratuitement les actualités scientifiques quotidiennes.
- Recevez nos lettres d'information et réagissez aux articles en vous inscrivant sur www.pourlascience.fr/newsletters.php.
- Recherchez et commandez les archives parues depuis 2004 de *Pour la Science* et des *Dossiers Pour la Science*.
- Accédez aux numéros numériques compris dans votre abonnement en créant votre compte.
- Suivez notre actualité en direct



<http://www.pourlascience.fr/rss>



<http://twitter.com/pourlascience>



<http://www.pourlascience.fr/pls-facebook>



À très bientôt sur www.pourlascience.fr !

POUR LA
SCIENCE.fr

Le site de référence de l'actualité scientifique internationale

Le désordre intrinsèque des protéines

A. Keith Dunker et Richard Kriwacki

Selon les fonctions qu'elles accomplissent dans les cellules, les protéines présentent une conformation rigide ou, au contraire, très flexible. Les biologistes commencent à étudier le rôle des protéines « intrinsèquement désordonnées » dans diverses maladies.

Les quelque 20 000 gènes du patrimoine génétique humain codent des millions de protéines. On ignore leur nombre précis, mais on sait qu'elles sont très nombreuses étant donné le nombre de fonctions qu'elles assurent dans l'organisme. Ainsi, certaines protéines nommées enzymes catalysent les réactions biochimiques ; des protéines soutiennent les parois des cellules ; des protéines sont des moteurs ou des transporteurs intracellulaires ; des protéines agissent dans la communication hormonale ; les anticorps, des agents du système immunitaire, sont aussi des protéines, etc.

Étant donné l'importance des protéines, on pourrait penser que les biologistes n'en ignorent rien. Et pourtant, notre connaissance de cette famille de molécules organiques est incomplète. Les biologistes savaient depuis longtemps que les protéines sont constituées d'acides aminés liés entre eux comme des perles sur un fil. Mais ils étaient convaincus que pour qu'une protéine fonctionne correctement, sa chaîne d'acides aminés devait d'abord se replier d'une façon précise et adopter

une conformation rigide. Aujourd'hui, il est avéré qu'une multitude de protéines effectuent leurs tâches sans jamais se replier complètement et que certaines se replient uniquement quand cela est indispensable. En fait, on estime qu'un tiers ou plus de toutes les protéines humaines sont « intrinsèquement désordonnées », c'est-à-dire qu'elles contiennent au moins certaines parties non repliées, ou désordonnées.

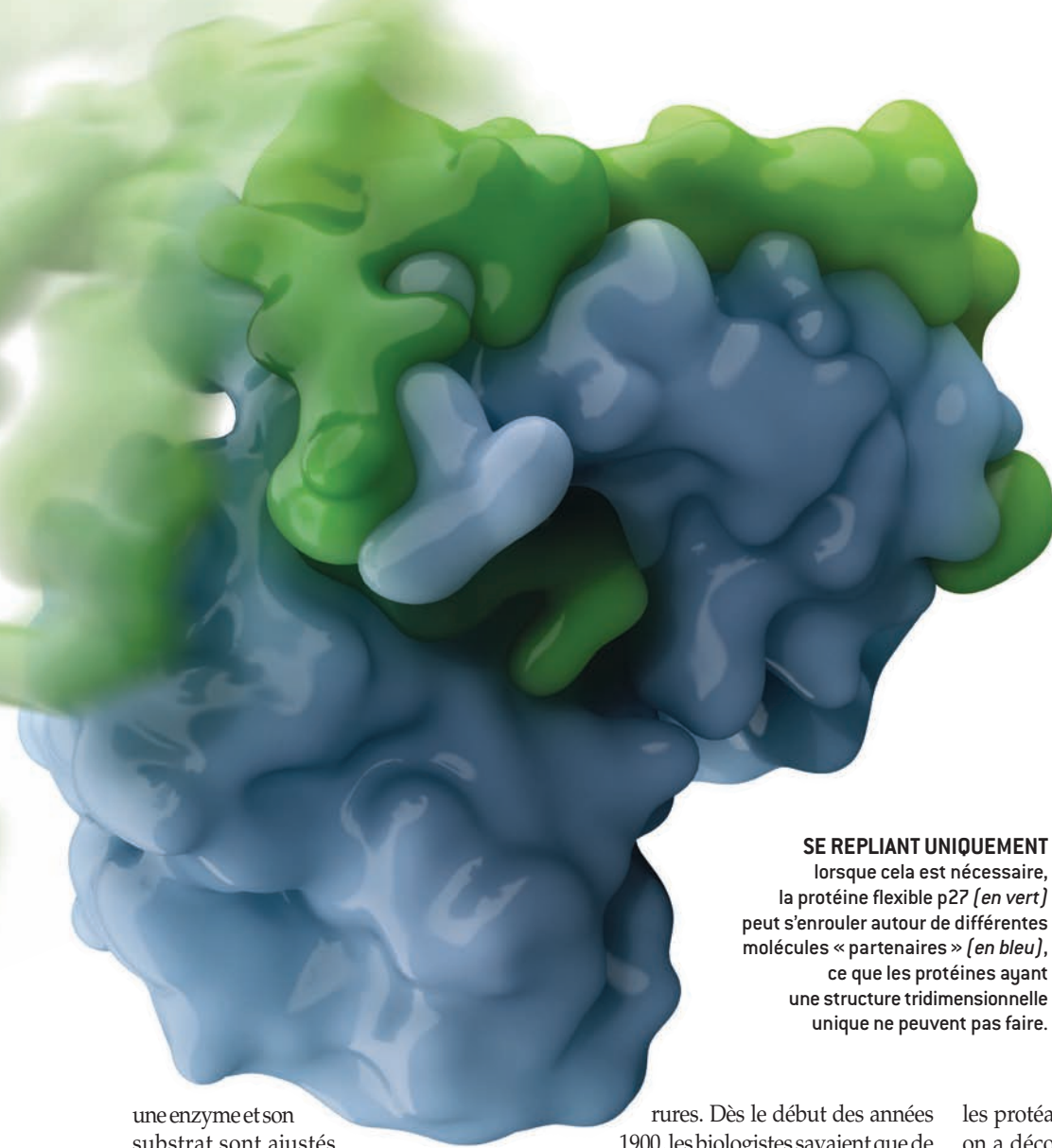
Historiquement, les biologistes ont d'abord caractérisé la structure des enzymes. Elles sont constituées de nombreuses parties mobiles et pourvues de « charnières » permettant aux différents segments de pivoter les uns autour des autres. Ainsi, ces protéines sont souvent décrites comme des combinaisons de parties rigides, telles les différentes parties d'une chaise pliante. Quant aux protéines intrinsèquement désordonnées, elles ressemblent à des spaghettis en cours de cuisson, remuant sans cesse dans une casserole d'eau bouillante.

Il y a 15 ans, cette conception de la structure des protéines aurait semblé totalement insensée. Aujourd'hui, les scientifiques ont compris que cet aspect amorphe et cette

flexibilité ont probablement contribué à l'apparition de la vie sur Terre. La flexibilité joue aussi un rôle crucial dans les cellules, par exemple lors de l'activation des gènes ou de la division cellulaire. Et cette nouvelle approche n'éclaire pas seulement la biologie cellulaire fondamentale, elle ouvre également de nouvelles pistes de recherche pour mieux comprendre et, par conséquent, mieux traiter certaines maladies, tel le cancer.

Des complémentarités parfaites

L'idée selon laquelle une structure tridimensionnelle rigide détermine la fonction d'une protéine est apparue en 1894. Un chimiste de l'Université de Berlin, Emil Fischer, a émis l'hypothèse que les enzymes interagissent avec leurs substrats (les molécules des réactions qu'elles catalysent) en se liant spécifiquement à des formes complémentaires à leur surface. Les enzymes ne reconnaîtraient pas les molécules dont la conformation serait différente, même si la différence est minime. En d'autres termes,



SE REPLIANT UNIQUEMENT

lorsque cela est nécessaire, la protéine flexible p27 (en vert) peut s'enrouler autour de différentes molécules « partenaires » (en bleu), ce que les protéines ayant une structure tridimensionnelle unique ne peuvent pas faire.

L'ESSENTIEL

✓ Selon le modèle classique, les protéines doivent adopter une forme rigide afin d'accomplir certaines tâches, par exemple fixer des molécules cibles spécifiques.

✓ Pourtant, d'après des travaux récents, au moins un tiers des protéines existant chez l'homme sont partiellement ou complètement non structurées.

✓ Loin d'être pathologique, cette absence de structure rigide est souvent cruciale pour la fonction de la protéine.

une enzyme et son substrat sont ajustés comme une clé et une serrure.

À l'époque où Fischer a formulé son modèle, on ignorait la nature des protéines. Durant les décennies qui ont suivi, les biologistes ont découvert que les protéines sont des chaînes d'acides aminés et ont supposé qu'elles devaient se replier en une conformation précise pour assurer correctement leur fonction. En 1931, le biochimiste chinois Hsien Wu confirma cette hypothèse, en montrant que la dénaturation des protéines, c'est-à-dire la perte de leur structure tridimensionnelle naturelle, conduit à une perte complète de la fonction.

En 1958, John Kendrew et ses collègues ont pour la première fois décrit la structure tridimensionnelle d'une protéine, la myoglobine du cachalot, en utilisant la technique de la cristallographie aux rayons X. Depuis, les biochimistes ont déterminé l'architecture de plus de 50 000 types de protéines, généralement en les cristallisant puis en analysant les cristaux aux rayons X.

Toutefois, le monde des protéines n'est pas aussi figé que celui des clés et des ser-

tures. Dès le début des années 1900, les biologistes savaient que de nombreux anticorps se lient à de multiples molécules cibles, nommées antigènes – une première observation qui ébranla le modèle « clé-serrure ». Dans les années 1940, le chimiste Linus Pauling découvrit que certains anticorps se replient de différentes façons, le repliement de chaque configuration étant guidé par l'antigène, afin que les deux formes soient ajustées au mieux.

Depuis les années 1940, d'autres observations ont remis en cause le dogme d'une structure tridimensionnelle rigide. Mais on considérait encore les protéines qui ne respectaient pas la règle comme des exceptions, rares et bizarres. L'un d'entre nous (K. Dunker) fut parmi les premiers à collecter de tels exemples et à faire remarquer que, peut-être, les conformations rigides étaient beaucoup plus rares que prévu. En 1953, par exemple, les scientifiques ont remarqué que la caséine, la principale protéine du lait, est essentiellement non structurée. Cette flexibilité facilite probablement sa digestion par les enfants en la rendant plus facilement dégradable par

les protéases. Au début des années 1970, on a découvert qu'une protéine du sang nommée fibrinogène contient une région de grande taille dont la structure n'est pas figée. Cette région, comme d'autres plus petites découvertes plus tard, joue un rôle clé dans la coagulation du sang.

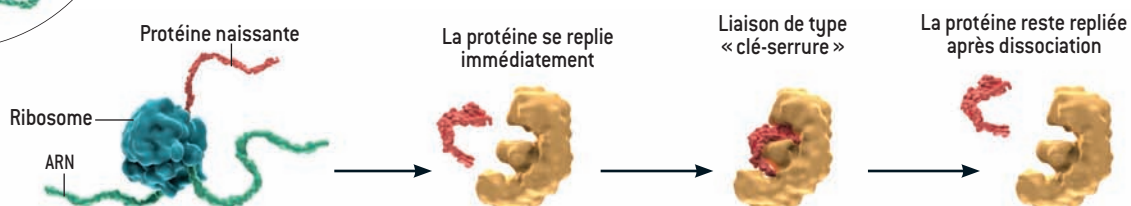
Puis, dans les années 1970, on a mis en évidence un autre exemple: la capsid du virus de la mosaïque du tabac, c'est-à-dire la protéine qui forme l'enveloppe protégeant le matériel génétique du virus; il s'agit d'un virus à ARN infectant les plantes, dont le tabac. Lorsque la capsid est vide, la protéine présente de grandes régions non structurées flottant librement à l'intérieur de la cavité. Ce manque de compacité permet à de l'ARN, synthétisé pendant la réplication virale dans une cellule infectée, d'entrer dans la capsid. À mesure que l'ARN s'accumule, la protéine s'y lie et sa conformation devient plus rigide.

Les expérimentateurs qui n'arrivaient pas à obtenir des protéines repliées dans leurs expériences ont alors supposé se tromper quelque part. *In vivo*, les chaînes d'acides aminés devaient sûrement trouver une

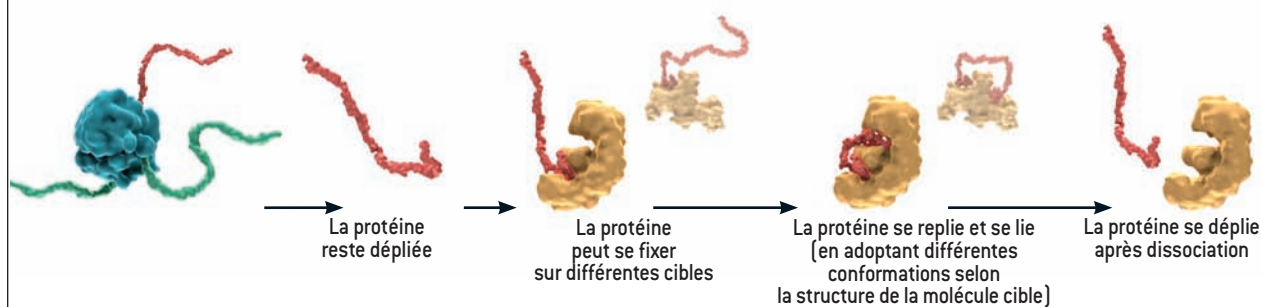
ORDRE CONTRE DÉSORDRE

La machinerie moléculaire des cellules transcrit l'information codée dans des séquences d'ADN – les gènes – en ARN et traduit cet ARN pour former les chaînes d'acides aminés qui composent les protéines. On pensait qu'une protéine doit ensuite se replier selon une configuration unique (*en haut*) pour accomplir correctement sa fonction, par exemple se lier à une molécule spécifique, comme une clé s'adapte à une serrure donnée. Cependant, de nombreuses protéines restent, au moins en partie, dépliées. Cette flexibilité leur permet de se lier à des molécules diverses (*en bas*) ou d'accomplir différentes fonctions.

CONCEPTION CLASSIQUE DE L'ACTIVITÉ DES PROTÉINES



MÉCANISME DÉCOUVERT RÉCEMMENT



AXS Biomedical Animation Studio

conformation repliée « correcte » dans le cytoplasme des cellules. Par exemple, quand des chercheurs plaçaient des solutions contenant des protéines isolées dans des éprouvettes et les examinaient avec un spectromètre à résonance magnétique nucléaire (RMN) – l'outil par excellence pour l'étude des protéines –, ils obtenaient parfois des résultats difficilement interprétables. Ils en ont déduit que ces protéines n'étaient pas parvenues à se replier.

Protéines spaghetti

Mais ces données avaient une histoire bien plus riche à raconter. La spectroscopie par RMN utilise de puissantes impulsions radiofréquences pour déclencher la rotation synchrone des spins (moments magnétiques) des noyaux atomiques d'éléments particuliers, tel l'hydrogène. La réaction des noyaux présente de légers décalages de fréquences que l'on peut relier à la position des atomes dans les acides aminés et à la position de ces acides aminés les uns par rapport aux autres. Ainsi, à partir de ces décalages en fréquences, les biochimistes parviennent à reconstituer la struc-

ture des protéines rigides. Mais si les acides aminés bougent – comme ce serait le cas dans une protéine non repliée –, les décalages en fréquences deviennent difficiles à interpréter.

En 1996, l'un de nous (R. Kriwacki, alors à l'Institut de recherche Scripps) réalisait une spectroscopie par RMN sur une protéine nommée p21, impliquée dans le contrôle de la division cellulaire, lorsqu'il remarqua quelque chose de surprenant. Selon ses données de RMN, p21 était presque entièrement déstructurée. Les acides aminés tournaient librement autour des liaisons chimiques qui les maintenaient ensemble, ne restant jamais dans une conformation donnée plus d'une fraction de seconde. Et pourtant – et c'est cela qui était surprenant –, p21 continuait à accomplir sa fonction de régulation. Cela constituait la première démonstration que l'absence de structure ne faisait pas perdre sa fonction à une protéine.

La spectroscopie par RMN reste la principale technique pour déterminer si une protéine est repliée ou désordonnée et, avec d'autres techniques, elle a permis de confirmer que de nombreuses protéi-

nes sont intrinsèquement désordonnées (voir l'encadré page 59). Ces molécules se transforment constamment sous l'action du mouvement brownien et de leur propre agitation thermique, et pourtant elles restent parfaitement fonctionnelles.

Cette nouvelle conception des protéines est bien illustrée par la protéine p27, qui est présente chez la plupart des vertébrés. Comme p21, p27 est l'une des principales protéines qui régulent la division cellulaire. La RMN montre que p27 est très flexible, avec des parties qui se plient et se déplient rapidement pour former des structures, soit en tire-bouchon (hélice alpha), soit en feuillets (feuillets bêta). La plupart des cellules cancéreuses chez l'homme ont des quantités réduites de p27, et plus ce déficit est important, moins le pronostic est bon.

La protéine p27 agit comme un frein sur la division cellulaire en se liant à au moins six types différents de kinases (des enzymes) et en inhibant leur activité. Les kinases sont les principaux régulateurs de la réplication de l'ADN et de la division cellulaire. Elles transportent le phosphate (PO_4) et le fixent sur les autres protéines (on dit qu'elles les « phosphorylent »), ce qui déclen-

che une cascade d'événements. En exécutant sa tâche, la molécule p27 s'enroule autour d'une kinase, comme une corde, recouvrant une partie de sa surface, y compris ses sites actifs. Ce blocage empêche la phosphorylation et stoppe ainsi la division cellulaire. Grâce à sa flexibilité, p27 peut s'enrouler autour de différents types d'enzymes et les inhiber.

Comment la fonction est-elle conciliable avec le désordre ?

La protéine p27, qui est presque complètement déstructurée, se trouve près de l'extrémité « désordonnée » d'une échelle qui va du désordre total (protéine totalement déstructurée) à l'ordre total (protéine totalement rigide). Les kinases se trouvent près

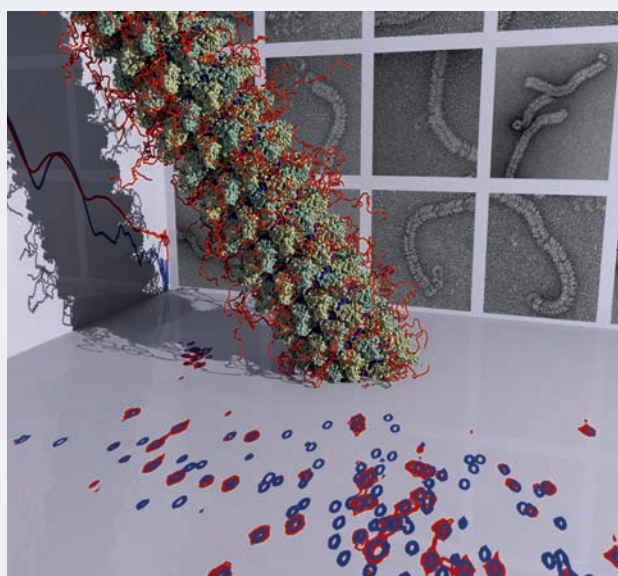
de l'extrémité opposée de cette échelle. De nombreuses autres protéines se situent entre ces deux extrémités, portant des régions structurées et des régions non structurées.

La calcineurine, qui participe aux réactions immunitaires (et qui est la cible des médicaments antirejet), est l'inverse d'une kinase : elle retire les groupes phosphates des protéines phosphorylées. Elle porte une région structurée qui est le site actif de l'enzyme et fonctionne sur le mode classique clé-serrure pour enlever les phosphates portés par d'autres protéines. Mais elle présente aussi une région non structurée qui se lie au site actif de cette enzyme et l'inactive quand il n'est pas nécessaire de retirer un groupe phosphate. Ainsi, la calcineurine représente deux protéines en une seule : la région structurée effectue la catalyse et la région non structurée régule cette fonction catalytique.

Modélisation des protéines intrinsèquement désordonnées

Les protéines intrinsèquement désordonnées sont maintenant considérées comme des actrices cruciales dans le fonctionnement des organismes. De par leur importante flexibilité, leur comportement ne peut être expliqué par le modèle clé-serrure, qui suppose que deux partenaires biologiques ne peuvent interagir que s'ils présentent une complémentarité de forme. De surcroît, il est extrêmement difficile de caractériser en détail ces protéines intrinsèquement désordonnées, car leur conformation change sans cesse, aucune ne durant plus d'une fraction de seconde. La résonance magnétique nucléaire (RMN) permet d'obtenir des informations sur les conformations adoptées par ces protéines au cours du temps. Mais si cette technique demeure la plus adaptée pour étudier ces objets complexes, la combinaison avec d'autres approches permet d'améliorer notre compréhension de ces systèmes.

De nombreuses équipes de recherche françaises y travaillent, et la récente étude de la nucléoprotéine du virus de la rougeole est un exemple des travaux menés sur les protéines intrinsèquement désordonnées. Cette étude a été conduite par les équipes grenobloises de Martin Blackledge, de l'Institut de biologie



La figure montre une reconstruction de la capside du virus de la rougeole à partir des données de microscopie électronique (*au fond*), de diffusion aux petits angles (*à gauche*) et résonance magnétique nucléaire à très haut champ (*au premier plan*). Les parties rouges de la capside représentent le domaine désordonné qui contrôle le déclenchement de la réplication du virus.

structurale, et de Rob Ruigrok, de l'Unité Interaction virus-cellule hôte, et l'équipe de Sonia Longhi du Laboratoire marseillais Architecture et fonction des macromolécules biologiques. En utilisant une combinaison de trois techniques complémentaires, la RMN, la microscopie électronique et la diffusion des rayons X aux

petits angles, ce consortium a proposé le premier modèle intégral de la nucléocapside. Cette dernière est formée de plusieurs copies de la nucléoprotéine, composée d'un domaine structuré protégeant l'ARN génomique et d'une longue région désordonnée qui contrôle la réplication du virus. La microscopie élec-

tronique a permis de déterminer la forme globale de la partie structurée de la capside : un enroulement hélicoïdal supramoléculaire formé d'un ensemble de protéines enrobant un brin d'ARN viral. Mais comme cette technique ne permet pas de « voir » les parties non structurées du système, la diffusion des rayons X aux petits angles a été utilisée pour localiser ces parties flexibles à l'extérieur de la capside. Enfin, la RMN a permis d'étudier en détail le comportement moléculaire de cette partie désordonnée avec une résolution atomique.

Ces différents résultats suggèrent que la partie désordonnée de la nucléoprotéine joue son rôle dans la transcription et la réplication du virus de la rougeole en sortant de la capside ; elle exploite sa flexibilité pour explorer l'espace environnant afin de pouvoir interagir avec les machines moléculaires qui permettront la lecture du génome du virus. Ces études combinant différentes techniques et expertises permettent ainsi de préciser le rôle de la flexibilité des protéines intrinsèquement désordonnées, et cela dans leur environnement biologique.

Martin Blackledge,

Institut de biologie structurale,
CEA-CNRS-UJF, Grenoble

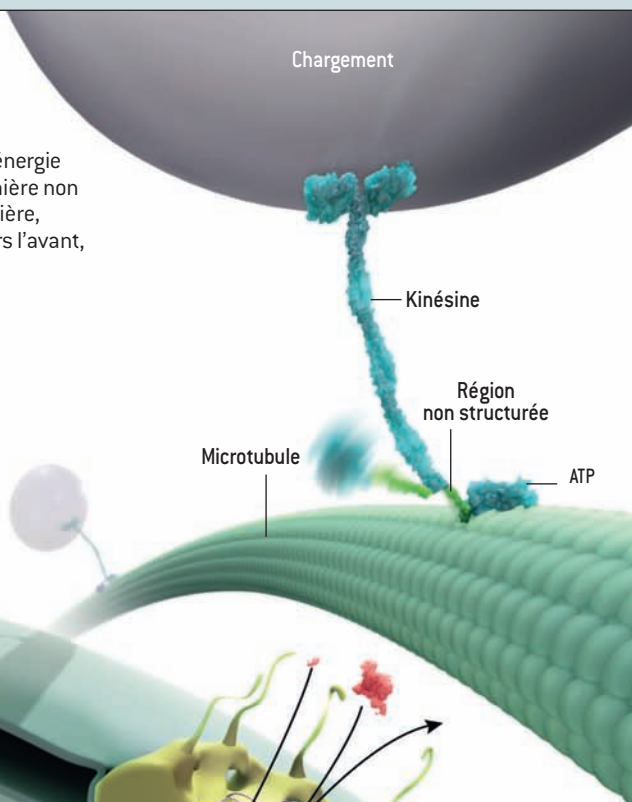
LES TRAVAILLEURS POLYVALENTS DE LA CELLULE

De par leurs différents rôles – enzymes, composants structuraux, machines moléculaires, etc. –, les protéines participent à quasiment toutes les fonctions cellulaires. On

a représenté ici trois exemples de protéines dont la structure n'est pas rigide, ce qui est nécessaire pour qu'elles remplissent correctement leur fonction.

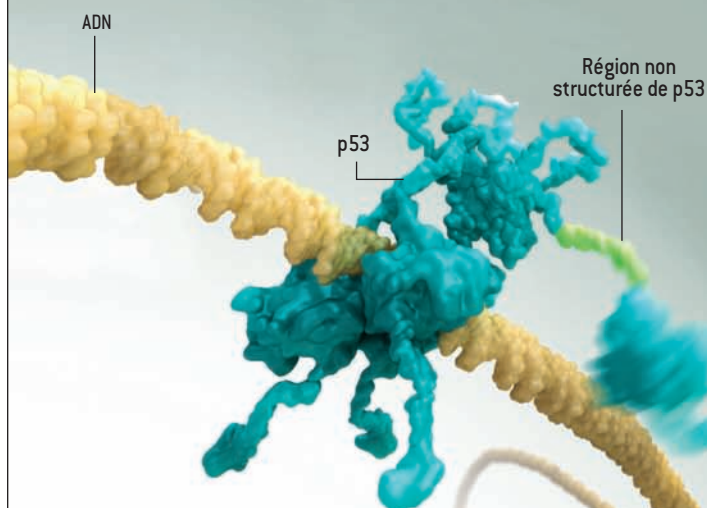
Transporteur monorail

Une machine moléculaire constituée de deux copies de kinésine, une protéine, « avance » le long de microtubules pour entraîner une vésicule ou un autre « chargement » d'un endroit de la cellule à un autre. Chaque étape est déclenchée par une molécule d'ATP, l'énergie cellulaire, qui réagit avec le « pied » avant et force une partie charnière non structurée de la protéine à se replier sur ce pied. Cette partie charnière, dans le même temps, tire le pied arrière, le forçant à progresser vers l'avant, où il se rattache au microtubule.



Gardien anticancer

Quand l'ADN d'une cellule est endommagé par un rayonnement ou une autre cause, un assemblage de quatre copies de p53 s'accroche à l'ADN en des sites spécifiques pour déclencher la production d'enzymes de réparation de l'ADN. Les parties non structurées de p53 permettent au complexe protéique de s'enrouler autour de la double hélice. En plus de l'ADN, cette protéine peut interagir avec l'ARN et plus de 100 autres types de protéines.



Pore nucléaire

Protéines dépliées

Gardien du noyau

Enchâssé dans la membrane nucléaire, le pore nucléaire est un complexe constitué d'environ 30 protéines différentes assemblées selon une symétrie octogonale parfaite; il régule l'entrée et la sortie de certaines molécules. L'ouverture est remplie d'un « gel » de protéines complètement dépliées. Les petites molécules, telles que les molécules d'eau, traversent ce gel sans entrave, tandis que les grosses molécules nécessitent un système de transport actif.

Les exemples évoqués jusqu'à présent sont des protéines qui se replient – soit sur elles-mêmes, soit autour d'autres protéines – lorsqu'elles accomplissent leur fonction (*voir l'encadré page 60*). Mais le désordre est souvent une partie intégrante du fonctionnement d'une protéine. Parfois, une région non structurée agit comme un minuteur contrôlant le moment auquel deux sites de liaison se rencontrent : si la région non structurée est longue, les deux sites de liaison passent plus de temps à se chercher que lorsque la région non structurée est courte, car la probabilité de « rencontre » des deux sites est inférieure. Dans certains cas, le fait d'être déstructurée permet à une protéine particulière de se faufiler à travers la membrane cellulaire. De telles protéines non structurées apparaissent dans les axones des neurones, où elles forment des structures protégeant l'axone en occupant le volume aux alentours et en empêchant les enzymes de destruction d'approcher.

On a même constaté que certaines protéines restent non structurées après leur liaison. C'est le cas de la protéine Sic1 de la levure (un organisme unicellulaire à noyau, ou eucaryote unicellulaire) ; elle est attachée à son partenaire grâce à plusieurs petits segments qui se fixent et se détachent en continu sur un site de liaison unique, tandis que le reste de Sic1 reste désordonné.

Un désordre généralisé

Le désordre existe aussi parmi les protéines des organismes plus simples et même des virus. Certains virus nommés phages (ou bactériophages), qui infectent les bactéries, se fixent sur la membrane d'une bactérie *via* des protéines reliées à la capsid du phage par l'intermédiaire de liens flexibles. La protéine d'attachement peut se mouvoir plus facilement dans l'espace que le phage entier et le réorienter lors du processus d'arrimage, facilitant ainsi sa pénétration dans la bactérie.

Jusqu'à présent, les chercheurs du monde entier ont identifié la fonction d'environ 600 protéines partiellement ou totalement non structurées. Mais nous pensons qu'il en existe beaucoup plus. Après tout, les scientifiques n'ont déterminé la structure que d'une petite fraction des millions de protéines qui existent dans l'organisme humain. De nouvelles études bio-informatiques menées par K. Dunker et ses collègues tendent à le confirmer.

L'approche bio-informatique est fondée sur des études théoriques antérieures de protéines, qui suggéraient qu'une chaîne d'acides aminés tout juste formée se repliait différemment selon sa composition. En particulier, les acides aminés qui sont volumineux et hydrophobes – sans affinité pour les molécules d'eau qui entourent naturellement les protéines – ont tendance à se positionner au cœur de la protéine. Au contraire, ceux qui se positionnent à la surface d'une protéine repliée sont généralement petits et hydrophiles – et ont tendance à s'attacher aux molécules d'eau environnantes.

LES BIOLOGISTES ONT DÉCOUVERT

que jusqu'à 35 pour cent des protéines humaines auraient de longues régions non structurées.

K. Dunker a voulu comparer les séquences d'acides aminés de protéines intrinsèquement désordonnées avec celles de protéines rigides. En utilisant divers algorithmes, son équipe a découvert en 1997 que les protéines intrinsèquement désordonnées tendent à être plus riches en acides aminés hydrophiles que les protéines rigides. Ainsi, la proportion d'acides aminés hydrophiles et hydrophobes permettrait de prévoir si une protéine se replie partiellement ou pas du tout.

Pour étudier les conséquences de ces découvertes, l'équipe de K. Dunker a comparé, en 2000, divers génomes du monde vivant. Les bio-informaticiens ont examiné les génomes de plusieurs organismes en recherchant des séquences d'ADN codant de longues chaînes d'acides aminés hydrophiles. Les protéines correspondantes seraient les meilleures candidates pour être au moins partiellement non structurées. Dans les organismes les plus simples, les bactéries et les archées (ou archéobactéries), on pense qu'il y a peu de protéines intrinsèquement désordonnées. Mais chez les eucaryotes (les organismes plus complexes, qui ont des cellules pourvues d'un noyau), les protéines déstructurées semblent être beaucoup plus répandues.

Ces résultats ont été généralisés en 2004 par l'équipe de David Jones, de l'*University College* de Londres, qui a effectué des comparaisons similaires en incluant des données humaines. Les biologistes ont découvert que jusqu'à 35 pour cent de toutes les protéines humaines portent de

longues régions non structurées. Ainsi, environ un tiers des protéines humaines présenteraient de grandes régions pour lesquelles le concept clé-serrure est inadapté.

On ignore la raison d'un tel résultat, mais il est possible que les protéines ayant des caractéristiques structurales de type clé-serrure aient surtout des fonctions enzymatiques et de régulation. Les organismes procaryotes (les bactéries) contiennent tous leurs constituants dans un seul compartiment. Au contraire, les organismes eucaryotes sont dotés de multiples compartiments intracellulaires, tels le noyau, l'appareil de Golgi, les mitochon-

dries, etc. Or, il faut que ces différents organites communiquent et ils nécessitent une régulation importante. Les organismes pluricellulaires doivent également disposer de signaux pour coordonner les actions des différentes cellules et des tissus. La protéine p27 peut, grâce à sa flexibilité, transporter des messages chimiques le long des voies de signalisation d'une cellule : ces messages sont codés dans sa conformation, dans ses modifications chimiques telle la phosphorylation, et dans les molécules partenaires auxquelles elle se lie (qu'elle inhibe ou régule).

Le secret le mieux gardé de l'évolution

La faible concentration de protéines intrinsèquement désordonnées chez les bactéries signifie peut-être que ces protéines sont apparues tardivement au cours de l'évolution. Toutefois, cela ne semble pas être le cas. D'une part, de nombreux systèmes de signalisation bactériens utilisent plutôt des protéines déstructurées que des protéines structurées. D'autre part, dans les machines moléculaires anciennes (du point de vue évolutif), qui sont constituées d'assemblages d'ARN et de protéines, presque toutes ces protéines sont partiellement ou entièrement déstructurées quand elles ne sont pas liées à leurs ARN « partenaires ». Ces anciens complexes hybrides (complexes ribonucléoprotéiques) comprennent le spliceosome et le ribosome. Les recherches sur l'origine de la vie

LES AUTEURS



Keith DUNKER est biophysicien à l'École de médecine de l'Université de l'Indiana, aux États-Unis, où il dirige le Centre de biologie computationnelle et de bio-informatique. Richard KRIWACKI est biologiste à l'Hôpital pour enfants de St Jude à Memphis.

✓ BIBLIOGRAPHIE

Jensen *et al.*, *Intrinsic disorder in measles virus nucleocapsids*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 108, pp. 9839-9844, 2011.

Peter Tompa *et al.*, *Structural disorder throws new light on moonlighting*, *Trends in Biochemical Sciences*, vol. 30, n° 9, pp. 484-489, 2005.

H. Jane Dyson et Peter E. Wright, *Intrinsically unstructured proteins and their functions*, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol. 6, pp. 197-208, 2005.

A. Keith Dunker *et al.*, *Identification and functions of usefully disordered proteins*, *Advances in Protein Chemistry*, vol. 62, pp. 25-49, 2002.

Richard W. Kriwacki *et al.*, *Structural studies of p21Waf1/Cip1/Sdi1 in the free and Cdk2-Bound state : conformational disorder mediates binding diversity*, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 93, n° 21, pp. 11504-11509, 1996.

Base de données de protéines non structurées connues : www.disprot.org
Base de données de protéines structurées : www.rcsb.org/pdb

plaident aussi en faveur de l'ancienneté des protéines déstructurées. Selon l'une des principales hypothèses, les premiers organismes vivants étaient fondés sur l'ARN et non sur l'ADN. Cet ARN agissait à la fois comme molécule catalytique et comme réservoir de l'information génétique – les rôles qui, dans les cellules actuelles, sont respectivement joués par les protéines et l'ADN.

Dans cette théorie d'un « monde à ARN », une difficulté majeure tient au fait que l'ARN se replie difficilement dans sa forme active et reste souvent figé dans des conformations inactives. Dans les cellules actuelles, des protéines dites chaperonnes assurent un repliement correct de l'ARN et d'autres le stabilisent dans sa conformation active. Ces deux types de protéines n'ont pas de structure stable avant de se lier à l'ARN. Leur apparition aurait ainsi permis de résoudre l'épineux problème du repliement de l'ARN.

Une épée à double tranchant

L'analyse de l'origine du code génétique conforte encore l'hypothèse de l'apparition précoce des protéines non structurées. Le code génétique est l'ensemble des règles utilisées par les cellules pour transcrire l'information codée dans les acides nucléiques (ARN et ADN) en une séquence d'acides aminés. Certains acides aminés auraient été codés très tôt au cours de l'évolution, alors que d'autres seraient apparus plus tard.

Les acides aminés hydrophobes, volumineux, qui poussent une protéine à se replier, seraient apparus tardivement, et donc les protéines constituées des premiers acides aminés devaient très probablement rester dépliées quand elles étaient seules. Si ces hypothèses sur l'évolution du code génétique sont correctes, alors les premières protéines apparues sur Terre se repliaient mal ou pas du tout. Les acides aminés apparus ultérieurement ont manifestement permis aux protéines de se structurer. Elles ont alors acquis des sites enzymatiques actifs de type clé-serrure et, dès lors, ont assuré les fonctions remplies par les ARN dans les cellules pendant des millions d'années.

Étant donné le rôle central que jouent les protéines en biologie, il n'est pas surprenant que beaucoup d'entre elles soient impliquées dans les maladies. Cette

nouvelle conception du désordre intrinsèque des protéines modifiera certainement la façon dont nous comprenons et traitons les maladies. Tout d'abord, dans certains cas, le manque de structure d'une protéine peut être nuisible : quand une cellule produit en excès des protéines non structurées, ces dernières forment des agrégats. Dans le cerveau, ces plaques sont incriminées dans des maladies neurodégénératives telles la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la chorée de Huntington.

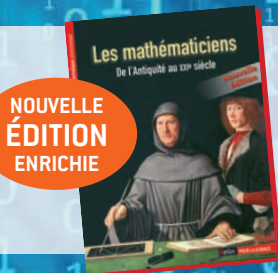
Plus généralement, il semble que la production des protéines non structurées doive être rigoureusement contrôlée pour assurer le fonctionnement normal de l'organisme. Une étude à grande échelle sur la levure, la souris et l'homme, dirigée par Madan Babu, du Laboratoire de biologie moléculaire du Centre de recherche médicale de Cambridge, en Grande-Bretagne, a montré, en 2008, que les cellules régulent les protéines désordonnées plus étroitement que les protéines rigides.

Sachant que les protéines intrinsèquement désordonnées peuvent être impliquées dans certaines maladies, on imagine de nouvelles pistes thérapeutiques. Les protéines qui interagissent avec des protéines non structurées offrent souvent à leurs partenaires des points d'ancrage où les chercheurs pourraient fixer des molécules qui, par exemple, bloqueraient des interactions délétères ou, au contraire, avantageuses. Ainsi, en empêchant un gène suppresseur de tumeur d'interagir avec l'un de ses régulateurs, des biologistes ont obtenu certains succès dans la lutte contre le cancer chez des animaux de laboratoire. Des essais cliniques vont commencer chez l'homme pour tester ces molécules. R. Kriwacki et ses collègues mettent au point une stratégie similaire pour traiter le rétinoblastome, un cancer de l'œil qui touche en particulier les enfants. Les premiers tests chez l'animal ont donné des résultats encourageants.

Le modèle clé-serrure qui a si longtemps expliqué la fonction des protéines a perdu sa toute-puissance. Aujourd'hui, on sait que certaines fonctions biologiques sont remplies par des protéines rigides, et d'autres par des protéines dont la structure fluctue. Mais plus de 100 ans après l'énonciation du dogme voulant que les protéines aient une structure rigide, l'histoire des liens entre la structure des protéines et leurs fonctions reste à écrire. ■

La librairie SCIENCE

Le savoir scientifique au fil des pages...



Les mathématiciens ■ Collectif

« Nul ne peut être mathématicien s'il n'a une âme de poète », disait Sophie Kowalevskaia. D'Archimède à Jacques Hadamard, cet ouvrage dresse les portraits d'une vingtaine de mathématiciens, autant artistes que scientifiques.

280 pages • 24 euros • ISBN 978-2-8424-5109-7



À contre-idées ■ Didier Nordon

Trouver du comique dans une idée sérieuse (et inversement), du local dans une idée générale (et inversement), de l'absurde dans une idée sensée (et inversement)... Au fil de ses billets d'humeur, Didier Nordon s'ingénie à bousculer les idées reçues.

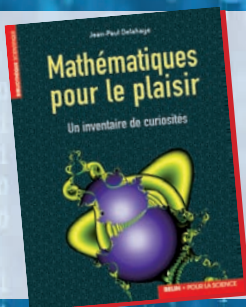
224 pages • 19 euros • ISBN 978-2-8424-5110-3



Au nom de l'infini ■ Jean-Michel Kantor, Loren Graham

Les auteurs retracent un épisode fascinant et dramatique de la création mathématique. Sur les traces de chercheurs russes et français du XX^e siècle, ils nous éclairent sur les liens étroits entre science, religion et politique.

288 pages • 24 euros • ISBN 978-2-8424-5107-3



Mathématiques pour le plaisir ■ Jean-Paul Delahaye

Les mathématiques ne se réduisent pas – heureusement – à ce qu'on nous en apprend à l'école. Partout présentes, elles sont une source de joie et d'épanouissement pour celui qui sait y consacrer un peu d'attention et d'esprit ludique. Dans cet ouvrage, découvrez pourquoi les mathématiques sont faciles et comment s'y adonner est un plaisir.

208 pages • 25 euros • ISBN 978-2-8424-5104-2



La physique buissonnière ■ Jean-Michel Courty, Édouard Kierlik

Une plante plus rapide qu'une mouche, un tuyau qui parle, une cape qui rend invisible, etc. La nature est pleine de surprises pour qui veut bien s'aventurer hors des sentiers battus. Passionnés de physique, les auteurs vous invitent à une promenade sur des chemins de traverse pour comprendre cette physique du quotidien.

160 pages • 22 euros • ISBN 978-2-8424-5105-9

Des livres à découvrir en librairie et sur www.pourlascience.fr