

alpha s'enroule autour d'une autre pour former un superenroulement (*voir l'encadré ci-dessous*). Modélisé en 1953 par le biologiste britannique Francis Crick, ce superenroulement est l'exemple le mieux connu de lien entre la séquence d'acides aminés qui compose la chaîne et la structure tridimensionnelle de la protéine.

L'interaction bouton-pression

Dans la plupart des superenroulements, chaque hélice alpha est la répétition d'un motif constitué de sept acides aminés (du type *a-b-c-d-e-f-g*). Un tel motif couvre presque deux tours de l'hélice alpha, ce qui confère aux acides aminés en positions *a* et *d* une importance particulière : si l'acide aminé *a* d'une hélice alpha fait face à l'autre hélice, l'acide aminé *d* lui fera face aussi. De fait, la stabilité du superenroulement dépend des caractéristiques (forme, taille, propriétés chimiques) des acides aminés en *a* et en *d*. Deux types d'interactions des hélices paraissent jouer un rôle particulier dans cette stabilité : les interactions hydrophobes et les liaisons ioniques. Les chaînes latérales hydrophobes des acides

aminés qui font face à l'autre hélice – en général ceux en positions *a* et *d* – attirent les chaînes latérales hydrophobes de l'autre hélice. Cette interaction est stabilisée par des liaisons ioniques qui s'établissent entre les acides aminés des deux hélices, à différentes positions du motif répété. La liaison ionique la plus stabilisante semble être celle qui relie l'acide aminé *g* d'une hélice à l'acide aminé *e* de l'autre – deux positions qui flanquent l'interaction *a-d*.

Ensemble, ces propriétés confèrent au superenroulement la disposition suivante : les deux hélices alpha sont presque parallèles et s'enroulent légèrement l'une sur l'autre vers la gauche. Les chaînes latérales des acides aminés en positions *a* (souvent des isoleucines ou des valines) et *d* (souvent des leucines) forment chacune une excroissance – un bouton – positionnée en face d'une cavité – un « creux » entre quatre chaînes latérales de l'hélice complémentaire. Boutons et creux s'emboîtent en général parfaitement, tout comme les tenons et mortaises en menuiserie. Et, de même que la multiplication des tenons et mortaises consolide l'assemblage de deux pièces, la répétition du motif en bouton-pression sur de longs superenroulements contribue

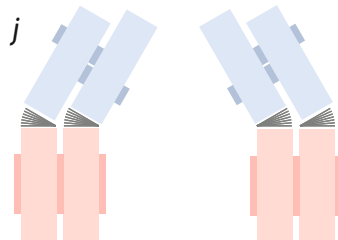
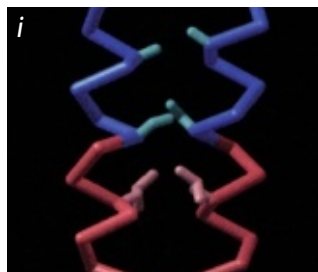
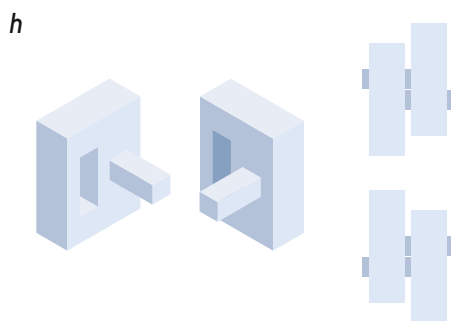
à stabiliser la structure (les liaisons ioniques, elles, la renforcent, comme la colle et les clous ajoutés au système tenon-mortaise).

Jusque-là, rien de bien nouveau pour l'ingénieur. Mais si l'on observe de plus près les différents superenroulements, de nouvelles propriétés apparaissent, offrant des pistes d'amélioration du système tenon-mortaise parfois inattendues.

Tenon-mortaise plus économe

La première observation est que, dans un plan perpendiculaire au superenroulement, chaque hélice alpha présente à l'autre à la fois un bouton et un creux. La nature « hermaphrodite » de l'hélice lui permet indifféremment de jouer le rôle de l'une ou de l'autre des chaînes superenroulées. En d'autres termes, un seul gène peut suffire pour construire un superenroulement. À l'inverse, les assemblages tenon-mortaise classiques nécessitent la production de deux types de composants : des pièces à tenons et des pièces à mortaises. Un appariement « hermaphrodite » de ces assemblages, similaire à celui observé dans les superenroulements, permettrait de simplifier la production de composants. En fait, un tel concept a déjà été appliqué dans la conception de l'enveloppe d'un capteur sismique : afin de faciliter le stockage, les deux moitiés de sa coque externe sont identiques, chacune comportant des tenons et des mortaises servant à assembler les deux parties.

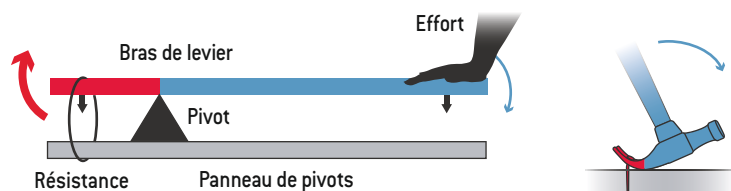
Deuxièmement, le long de chaque hélice alpha du superenroulement – plus précisément le long de la face qu'elle présente à l'autre hélice –, les couples bouton-creux alternent : dans un plan donné, une hélice présente un bouton et un creux puis, dans le plan suivant, un creux et un bouton, etc. (cela est dû au fait qu'il y a un nombre presque entier d'acides aminés par tour dans l'hélice). Nous avons vu qu'à elle seule, la succession de systèmes bouton-pression le long du superenroulement renforce l'interaction des deux hélices. Toutefois, si tous les boutons et tous les creux étaient respectivement alignés le long de chaque hélice alpha, la stabilité de l'interaction serait mise à rude épreuve par une force axiale : les courtes distances entre les creux et leur alignement fragiliseraient la structure. La disposition alternée bouton-creux le long de l'hélice semble éviter cette difficulté. Douglas Root, de l'Université du Texas du Nord,



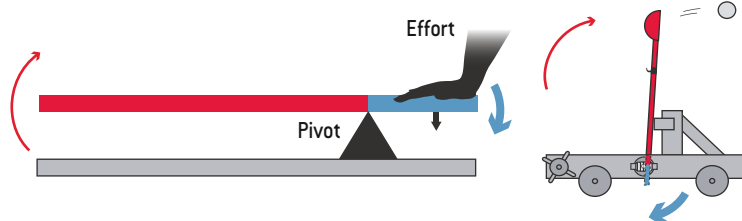
Dans le superenroulement de la tropomyosine (*g*), les boutons d'alanine, trop petits, se collent à une extrémité du creux correspondant, ce qui décale l'axe du superenroulement. De même, diminuer la taille du tenon décalerait l'axe des composants (*h*). Dans la tropomyosine, un coude se forme à la jonction d'une région à boutons de leucine, classique (*i*, en rouge), et d'une région à boutons d'alanine (en bleu). Un même mécanisme pourrait être envisagé en ingénierie (*j*). Les deux orientations du coude seraient équiprobables si les composants sont identiques.

LA MYOSINE : UN INGÉNIEUR LEVIER

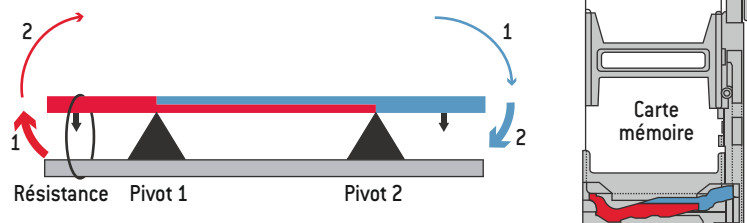
La myosine fonctionne un peu comme un levier, mais avec quelques subtilités intéressantes. Pour le comprendre, examinons plusieurs leviers. Chacun consiste en l'interaction d'un bras de charge (en rouge), un bras d'effort (en bleu) et un « panneau de pivots » ou tableau de commande (en gris).



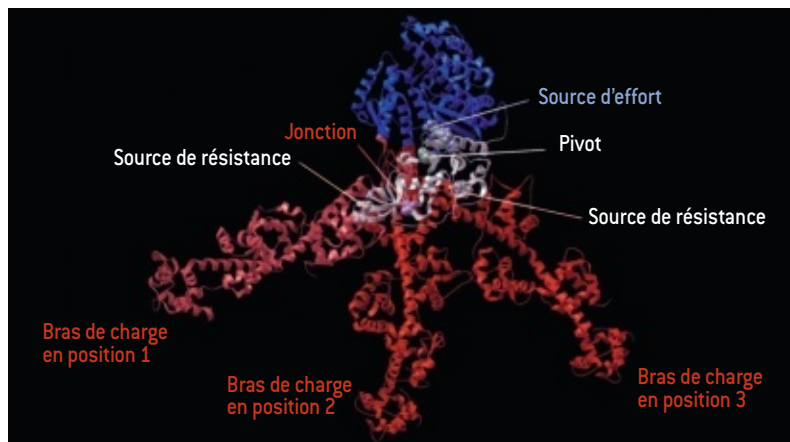
Un amplificateur d'effort classique présente un pivot simple, plus proche de la source de résistance (ou charge) que de l'endroit où l'effort est appliqué. Le bras de charge et le bras d'effort sont assemblés de façon rigide. Dans le marteau à griffe, le support est le pivot, le clou la charge et la personne qui tire sur le manche la source de l'effort.



À l'inverse, un amplificateur de distance ou de vitesse classique, telle une catapulte, présente un pivot près de la source d'effort et une force de résistance relativement faible sur le bras de charge.



Deux pivots simples placés à des endroits appropriés amplifient séquentiellement l'effort et la distance, comme dans le système d'éjection de carte mémoire décrit dans le brevet américain n° 5.383.789. Ce système à deux pivots amplifie séquentiellement une force (pour extraire la carte d'une connexion forte) et une distance (pour faciliter la prise de la carte éjectée).



La myosine peut être vue comme un levier où une partie du domaine moteur sert de panneau de pivots (en gris) à plusieurs éléments : un pivot, une source d'effort, deux sources de résistance et une jonction supplémentaire avec le bras de charge. Celui-ci (en rouge) est ici représenté dans trois positions.

aux États-Unis, et ses collègues ont récemment réalisé une simulation moléculaire mécanique d'un superenroulement soumis à des forces axiales. Leurs résultats suggèrent que la structure résiste assez bien à la dissociation, ce qui pourrait être dû en partie au motif alterné des interactions bouton-pression.

De même, un assemblage à tenons et mortaises « hermaphrodite » multiple où tous les tenons et toutes les mortaises sont respectivement alignés sur chaque pièce, tel celui du capteur sismique mentionné plus haut, est plus résistant qu'un assemblage simple. Et il le serait sans doute encore davantage si, sur chaque pièce, les couches de tenons-mortaises étaient alternées et non alignées.

Le cas de la tropomyosine

Enfin, alors que l'étude des superenroulements révèle en général des structures favorables à la stabilité, nous avons observé que certaines protéines, telle la tropomyosine, présentent, dans leur superenroulement, une semi-flexibilité.

En analysant la séquence de la tropomyosine, on constate que, dans les hélices alpha superenroulées, des régions riches en acides aminés de la taille de la leucine alternent avec des groupes d'alanine, un acide aminé plus petit. Dans les structures cristallines, les « boutons » de leucine s'ajustent parfaitement aux creux de l'hélice voisine. Il se forme ainsi un assemblage relativement serré et fixe entre deux hélices qui coïncident presque parfaitement. En revanche, le bouton d'alanine est trop petit pour établir un contact avec toutes les « parois » d'un creux de l'hélice voisine – quatre chaînes latérales qui forment une cavité en forme de losange : au lieu d'occuper toute la cavité, la chaîne latérale de l'alanine se positionne à l'une de ses extrémités, établissant un contact serré avec trois de ses quatre chaînes latérales. Par analogie, la chaîne latérale de l'alanine est un « pseudotenon », plus petit que sa mortaise, la fiche étant calée à l'une ou l'autre des extrémités de la fente. En conséquence, les assemblages bouton-creux avec alanine sont décalés (d'environ 0,1 nanomètre) le long de l'axe du superenroulement les uns par rapport aux autres.

La juxtaposition des régions stables à acides aminés de type leucine et des régions avec alanine, décalées le long de

l'axe, engendre un enroulement local plus important dans la région des alanines que dans la région stable. À la jonction des deux régions apparaît un coude assez important (d'environ six degrés) sur l'axe du superenroulement.

La capacité de la tropomyosine à s'incurver est essentielle pour sa fonction biologique: elle doit s'enrouler autour de l'actine (un autre élément du squelette de la cellule) pour réguler l'interaction entre la myosine et l'actine. Elle montre aussi comment, mécaniquement, une fiche insérée dans une fente peut créer une pièce avec un coude.

Et ce n'est pas tout. En général, le superenroulement de la tropomyosine est constitué de deux hélices alpha identiques. Aussi, les boutons d'alanine ont autant de chances de se caler contre le haut de la cavité qui les reçoit que contre le bas. En d'autres termes, la tropomyosine peut former un coude à la jonction des segments riches en alanines et de ceux riches en leucines, dans les deux directions opposées et avec la même probabilité. Elle montre donc aussi comment une permutation entre deux positions bistables d'une fiche dans une fente peut servir à produire un objet à coudes semi-flexibles.

Un autre mécanisme inventé depuis fort longtemps (Archimède soulevait le monde avec) est le levier – une pièce rigide allongée posée sur un pivot. Le levier est surtout connu pour sa capacité à amplifier un effort. Cet avantage mécanique est obtenu

lorsque la longueur du bras d'effort – la distance entre le pivot et l'extrémité où est appliqué l'effort – est supérieure à celle du bras de charge ou de résistance – distance entre le pivot et l'extrémité qui résiste à l'effort. C'est par ce mécanisme qu'on extrait un clou récalcitrant à l'aide d'un marteau à griffe (voir l'encadré page 72). À l'inverse, les leviers peuvent aussi servir à amplifier la distance (et la vitesse), lorsque le bras de charge est plus long que le bras d'effort. C'est le principe de la catapulte. De même, la contraction du biceps – de courte distance – suffit à déplacer l'avant-bras et la main (et tout ce qu'elle peut tenir) sur une distance bien plus importante. Et au sein même du muscle, les myosines utilisent aussi ce principe pour produire une contraction rapide du châssis sur lequel elles sont fixées, le sarcomère. Nous allons voir, cependant, que les myosines mettent en jeu des mécanismes complémentaires qui amplifient encore plus la distance, voire la force de levier elle-même.

Le levier et la myosine

Toutes les myosines (musculaires ou non) présentent une région globulaire – la tête de la myosine – contenant un domaine moteur – une région qui convertit l'énergie chimique en énergie mécanique: une molécule d'ATP (adénosine triphosphate) se lie au domaine moteur; la myosine l'hydrolyse en deux molécules (adénosine diphosphate, ou ADP, et phosphate);

L'AUTEUR

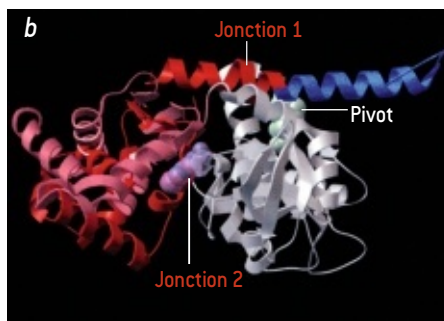
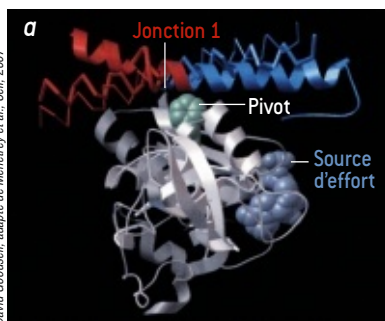
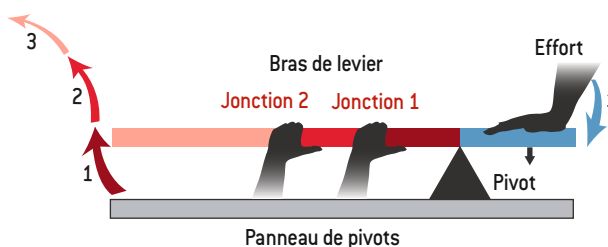


Jerry BROWN est chercheur au Centre de recherche Rosenstiel en sciences médicales fondamentales, à l'Université Brandeis, à Waltham (Massachusetts, États-Unis).

Article publié avec l'aimable autorisation de *American Scientist*.

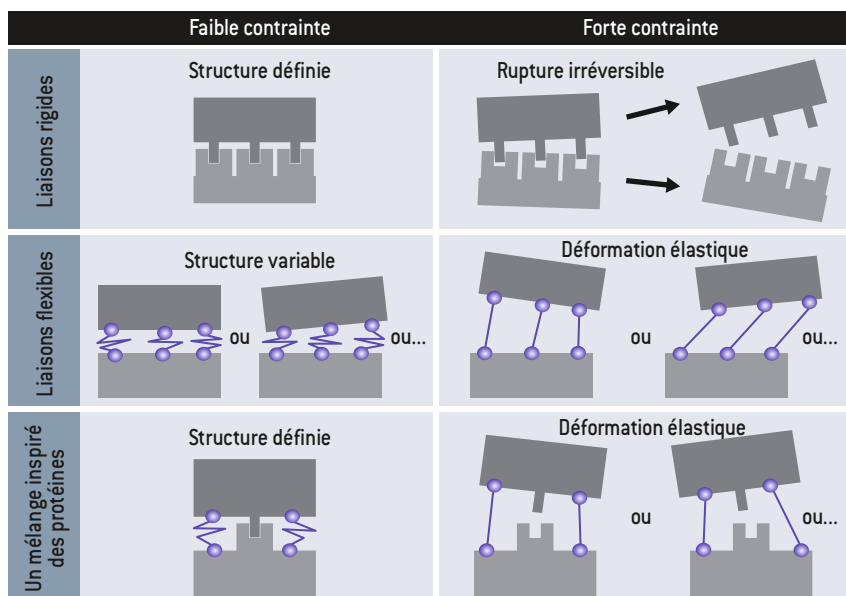
UN LEVIER D'UNE AMPLITUDE INATTENDUE

Certaines myosines modulent l'amplification de la distance parcourue par le bras de charge grâce à une ou plusieurs jonctions supplémentaires du bras au panneau de pivots. Ces jonctions créent autant de contraintes sur le bras de charge, lesquelles entraînent localement le déroulement du bras. Ces changements de conformation locaux font basculer un peu plus le bras, comme si l'on pliait son coude.



La myosine bascule en deux phases (a, seule la région centrale est représentée): le bras de levier (en rouge et bleu) tourne d'abord autour d'un pivot. Le bras de charge se rapproche alors d'une portion du panneau de pivots (en gris) et s'y entortille (jonction 1), augmentant l'amplitude de bascule. Dans la myosine VI, une autre région du bras de charge se joint au panneau de pivots (b, jonction 2), augmentant encore l'amplitude de bascule du bras de levier.

Barbara Aulicino



3. EN MÉCANIQUE, il est difficile de trouver un juste milieu entre robustesse et élasticité. Un assemblage constitué uniquement de liaisons rigides peut subir une rupture irréversible sous l'effet d'une forte contrainte [première ligne]. À l'inverse, un assemblage ne comportant que des liaisons flexibles ne peut pas former une structure bien définie [deuxième ligne], que la contrainte soit faible [colonne de droite] ou forte [colonne de gauche]. Un système hiérarchique de liaisons rigides et flexibles inspiré des protéines [troisième ligne] pourrait en revanche conférer à l'assemblage, d'une part, une structure unique stable en cas de faible contrainte [à gauche] et, d'autre part, une déformabilité élastique réversible sous forte contrainte [à droite].

✓ BIBLIOGRAPHIE

J. Brown *et al.*, From the cover: visualizing key hinges and a potential major source of compliance in the lever arm of myosin, *PNAS*, vol. 108, n° 1, pp. 114-119, 2011.

M. Mukherjee *et al.*, Myosin VI dimerization triggers an unfolding of a three-helix bundle in order to extend its reach, *Molecular Cell*, vol. 35, pp. 305-315, 2009.

J. R. Forman *et al.*, Mechanical unfolding of proteins: insights into biology, structure and folding, *Current Opinion in Structural Biology*, vol. 17, pp. 58-66, 2007.

Y. Bar-Cohen, Biomimetics – using nature to inspire human innovation, *Bioinspiration and Biomimetics*, vol. 1, pp. 1-12, 2006.

la tête de myosine que l'on nomme bras de levier, voisine du domaine moteur.

Le bras de levier de la myosine (équivalent au bras de charge en mécanique) est long par rapport au bras d'effort (le domaine moteur), ce qui permet déjà à la myosine de faire de grands pas le long de l'actine. Mais le moteur moléculaire utilise aussi une autre astuce pour augmenter encore la distance parcourue (et sa vitesse): une flexibilité supplémentaire, dans le bras de levier lui-même. Selon l'équipe de S. Fischer, qui a modélisé le mouvement de bascule de la myosine, celui-ci se décompose en deux phases.

Un levier flexible

Dans la première, nommée « phase de bascule », le bras de levier bascule d'environ 25 degrés sur son pivot, selon le principe que nous venons de décrire. Toutefois, à mesure qu'il bascule, une contrainte semble apparaître près du pivot. En réponse, la portion du bras de levier qui repose sur le pivot – une hélice – se déroule localement d'un tour. Cette seconde phase, dite « de déroulement », entraîne une rotation supplémentaire de 40 à 50 degrés du bras de levier. Une myosine, la myosine VI, semble même utiliser cette phase de déroulement à deux endroits sur son bras de levier. L'étude de la myosine VI par Anne Houdusse et ses collègues à l'Institut Curie, à Paris, a récemment indiqué qu'au sein du bras de levier, un autre pivot permet d'amplifier encore davantage l'amplitude du basculement, augmentant ainsi la taille des pas produits par cette myosine le long de l'actine (voir l'encadré page 73). Et tout récemment, nous avons détecté, dans une myosine musculaire de coquille Saint-Jacques, une seconde région flexible sur le bras de levier, lui imprimant un mouvement supplémentaire qui ressemble à celui du pied par rapport à la jambe.

Il n'est pas rare qu'en ingénierie, on ait besoin d'amplifier la distance parcourue par un levier sans en accroître sa longueur. Diverses solutions ont été proposées, notamment un mécanisme d'éjection de carte dans un connecteur de carte *IC Memory* (voir l'encadré page 72). Cette étude des myosines offre une nouvelle piste: l'introduction d'un ou plusieurs assemblages flexibles dans le bras de levier lui-même.

En quelque sorte, les myosines élargissent le rôle du simple pivot à celui d'un « tableau de commande » comportant

l'énergie libérée change la conformation du domaine moteur, rendant possible son interaction avec un filament d'actine; l'interaction libère la molécule d'ADP, ce qui provoque un basculement de la tête de myosine le long du filament d'actine; une nouvelle molécule d'ATP se lie au domaine moteur, qui se détache alors de l'actine, puis le cycle recommence. Par ces mouvements, la myosine progresse le long du filament d'actine.

Le domaine moteur est constitué de quatre sous-domaines globulaires relativement rigides, liés les uns aux autres par des assemblages flexibles à un seul brin (une seule chaîne d'acides aminés sans structure secondaire particulière). Les deux phases du cycle qui modifient la conformation de la myosine – la consommation d'ATP et la fixation à l'actine – entraînent des changements mineurs dans les orientations et les positions relatives des sous-domaines moteurs. Toutefois, ces changements sont amplifiés dans une partie adjacente au domaine moteur: le groupe de Taro Uyeda, de l'Institut national japonais de recherche interdisciplinaire, et, plus récemment, Stefan Fischer, de l'Université de Heidelberg, en Allemagne, et ses collègues ont montré qu'ils sont transmis par une sorte de pivot qui fait basculer une portion allongée de

plusieurs éléments susceptibles d'agir – ensemble ou séparément – sur le bras de levier : des pivots simples, des éléments introduisant une flexibilité dans le bras, d'autres retenant le bras d'effort ou le bras de charge, augmentant soit l'effort, soit la résistance à l'effort, selon les besoins. Ce levier à tableau adaptable ouvrira peut-être des perspectives en mécanique.

Les protéines, en particulier la titine (une longue molécule du sarcomère des muscles striés des vertébrés) et la partie S2 des myosines, qui permet de rassembler deux têtes ensemble (voir la figure 2, en orange), peuvent également nous apprendre à concevoir des structures plus robustes aux contraintes mécaniques. Ces dernières années, des techniques telles la microscopie à force atomique et la dynamique moléculaire ont commencé à révéler la séquence d'événements survenant quand des protéines sont soumises à des contraintes mécaniques. En cours de développement, ces méthodes se limitent à des expériences simples, tel l'étirement d'une protéine par ses deux extrémités. Néanmoins, elles

montrent que les protéines développent toute une variété de réponses à l'étirement mécanique. L'une d'elles, fréquemment observée, est la rupture séquentielle de certaines interactions.

Des structures plus robustes

Ainsi, la simulation d'un étirement du domaine IG27 de la titine et du segment S2 de la myosine de la coquille Saint-Jacques suggère que les liaisons de longues chaînes latérales flexibles se rompent après celles des chaînes latérales hydrophobes plus courtes et des liaisons hydrogène de la chaîne protéique principale. Kathryn Scott, de l'Université d'Oxford, en Angleterre, et ses collègues ont suggéré que la présence de domaines résistants adjacents à d'autres moins robustes diminue la probabilité d'erreurs de repliement lorsque l'étirement est stoppé. Ce panachage créerait en outre une hiérarchie dans les interactions, qui s'adapterait à différents niveaux de contraintes mécaniques.

Globalement, toutes ces études suggèrent que les protéines « robustes » alternent des éléments ayant divers types de réponses aux contraintes mécaniques. Elles peuvent ainsi osciller entre des conformations rigides, nécessaires par exemple pour les fonctions enzymatiques, et des conformations flexibles ou partiellement dépliées, par exemple pour engendrer un mouvement, changer de conformation en réponse à la liaison d'une autre protéine ou, simplement, préserver leur intégrité. De même, on pourrait envisager, à différentes échelles (mécanique, nanotechnologies, etc.), des structures de forme bien définie dans les conditions normales de fonctionnement et qui s'incurveraient sans se rompre dans des conditions de forte contrainte.

Cela ne fait plus aucun doute, la biomimétique inclut désormais une nouvelle sous-spécialité, la protéomimétique. La vérification des mécanismes inspirés des protéines, l'étude de leurs applications et la recherche de nouvelles idées dans d'autres protéines sont autant de pistes à explorer. ■

Les Petits Précis à déguster sont une introduction ludique à l'algèbre, la géométrie, la physique ou encore la chimie. Au fil des pages, le lecteur est entraîné dans un voyage fascinant à travers la vie et les découvertes des plus grands scientifiques jusqu'à nos jours. Illustré de nombreux exemples, chaque titre est enrichi d'exercices et autres énigmes qui constituent autant de défis à relever...

savourez-la science avec Les petits précis à déguster !

Belin:
Disponible en librairie
ou sur www.pourlascience.fr/librairie

La sélection de livres

■ POUR LA SCIENCE

Ce mois-ci *Pour la Science* vous propose de plonger dans l'histoire du nucléaire, des mathématiques ou encore de l'apparition de la vie ; ou d'explorer des phénomènes scientifiques étonnants tels les carrés magiques, la supraconductivité, la météorologie...

En partenariat
avec les éditeurs

Belin:
ÉDITEUR INDÉPENDANT
DEPUIS 1777



Tous ces livres sont
également disponibles
en librairie.

La bombe et les hommes

Aleksandra Kroh

Ce livre raconte l'histoire des hommes qui ont été marqués par la bombe nucléaire : ceux qui l'ont conçue, testée et perfectionnée, ses victimes civiles et militaires ou encore ceux qui approuvèrent son utilisation... Un récit crucial, alors que la France peine à tourner la page de ses 210 essais nucléaires.

Éditions Belin/Pour la Science 2011
176 pages – 18,50 euros – ISBN 978-2-7011-5501-2



Réf. 005501

Les carrés magiques Du Lo Shu au Sudoku

Arno Van den Essen

Si les carrés magiques ont conquis la planète sous la forme moderne du sudoku, leur histoire commence il y a plus de 5000 ans, avec le premier carré 3×3 ou Lo Shu ! Accessible sans connaissances mathématiques particulières, cet ouvrage illustre la richesse et la modernité des carrés magiques. Il propose de multiples exemples ludiques à compléter soi-même, accompagnés de leur solution.

Éditions Belin/Pour la Science 2011
224 pages – 19,00 euros – ISBN 978-2-7011-5554-8



Réf. 005554

La supraconductivité : 100 ans après

Stephen Blundell

La supraconductivité est l'un des phénomènes les plus intrigants de la physique : à basse température, certains corps se mettent à conduire le courant électrique sans pertes. Mieux : ils font léviter les aimants ! Cet ouvrage détaille la découverte de la supraconductivité et nous fait partager la frénésie créatrice des physiciens quantiques pour en percer les mécanismes.

Éditions Belin/Pour la Science 2011
168 pages – 18,00 euros – ISBN 978-2-7011-6123-5



Réf. 006123



Réf. 005694

La formule secrète

Fabio Toscano

Au XVI^e siècle, les mathématiciens italiens se lancent des défis et s'affrontent en duels publics pour résoudre des problèmes difficiles devant des spectateurs passionnés. Suivant cette tradition, Tartaglia et Cardan sont les acteurs majeurs de la polémique la plus féroce que l'histoire des mathématiques ait jamais connue. Une querelle qui aboutit à l'une des découvertes les plus importantes de l'algèbre.

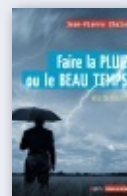
Éditions Belin/Pour la Science 2011
184 pages – 19,00 euros – ISBN 978-2-7011-5694-1

Faire la pluie ou le beau temps

Jean-Pierre Chalon

Peut-on limiter les dégâts qu'occasionnent la grêle, les vents tempétueux, les brouillards épais, la foudre ? L'auteur retrace les tentatives historiques et contemporaines pour modifier artificiellement le temps et présente les résultats des recherches les plus récentes. Il apporte une synthèse éclairante sur les phénomènes météorologiques et les tentatives de l'homme pour dompter la nature.

Éditions Belin/Pour la Science 2011
176 pages – 19,00 euros – ISBN 978-2-7011-5101-4



Réf. 005101