

Panache fossile

Détection d'une zone chaude sous-continentale : panache fossile ou point chaud en formation ?

Le volcanisme de point chaud (de type hawaïen) résulte de panaches de matériau chaud issus soit du manteau profond (vers 660 kilomètres de profondeur), soit de la frontière noyau-manteau (à 2 900 kilomètres). Ces panaches sont initialement des sphères chaudes qui montent lentement vers la surface tout en étant alimentés par de minces conduits de matériau chaud. Près de la surface, les panaches bombent la croûte en provoquant des séismes et des éruptions volcaniques.

En utilisant les ondes sismiques qui se propagent dans le manteau, John VanDecar, de l'Institut Carnegie de l'État de Washington, et ses collègues ont détecté une région chaude dans le manteau supérieur sous le bouclier sous-continentale Sud-américain. Ils ont naturellement associé cette zone chaude au point chaud de Tristan qui produisit les basaltes du Paraná au Brésil il y a 135 millions d'années. En raison du mouvement des plaques, entraînées par la convection dans le manteau, ce point chaud est maintenant à plusieurs milliers de kilomètres à l'Est du bassin basaltique. Ces chercheurs en déduisent que la région chaude, de 250 kilomètres de diamètre, a été chauffée il y a 135 millions d'années par le passage du point chaud de Tristan et a perduré sous la plaque Sud-américaine.

L'observation d'un contraste de température de 200 °C est expliqué par la diffusion thermique : une différence initiale de température égale à 400 °C sur une zone de 250 kilomètres se refroidirait pour donner le contraste de température observé.

En revanche, les mouvements de convection à grande échelle dans le manteau auraient dû étirer et déformer la région chaude. Dans le manteau supérieur, les paramètres physiques de la région chaude et de son voisinage (en parti-

culier la densité et la viscosité) indiquent que la vitesse d'ascension de la zone chaude doit être de 30 kilomètres par million d'années. Dans ces conditions, pour fixer l'anomalie observée à sa profondeur actuelle, soit le contraste de densité entre la région chaude et ses alentours est particulièrement faible, soit le manteau supérieur est, en cet endroit, particulièrement visqueux. De plus, le mouvement vers l'Ouest de la plaque amé-

ricaine aurait dû cisailier l'anomalie qui se serait étendue sur plus de 1 000 kilomètres, et n'aurait donc pu maintenir son contraste de température. Afin d'éviter le cisaillement, le manteau à la base de l'anomalie (près de la frontière entre le manteau supérieur et inférieur) doit avoir une viscosité plus faible que ce qui est communément admis.

LA TECTONIQUE QUANTITATIVE

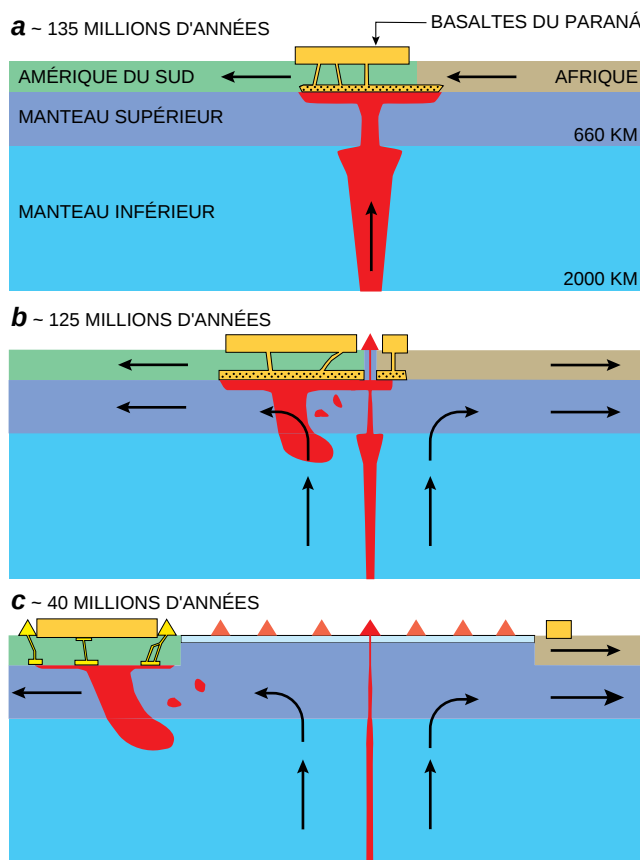
Compte tenu de ces restrictions, ne pourrait-on penser que cette anomalie ne soit pas associée au point chaud de Tristan, mais témoigne de la naissance d'un panache se formant en cet endroit ? Là encore, les problèmes d'interprétation subsistent : un point chaud en formation devrait

avoir une tête si grosse qu'elle induirait plus de sismicité et de volcanisme en surface que ce qui est observé dans la région.

Ainsi, les mesures nous placent devant une alternative. Soit il s'agit d'un panache fossile et nous devons réexaminer les paramètres physiques du manteau supérieur. Selon cette hypothèse, les plaques continentales seraient mues par des courants convectifs mettant en jeu la totalité du manteau supérieur. Soit nous assistons à la création d'un nouveau point chaud. Cette dernière interprétation est moins probable. D'une part, en raison de la faible activité tellurique et, d'autre part, parce qu'il serait extraordinaire qu'un point chaud apparaisse précisément dans la région où le panache de Paraná s'est élevé il y 130 millions d'années.

Un moyen de discriminer entre ces deux interprétations serait la détection du conduit alimentant la région chaude. Henri-Claude Nataf et ses collègues, à l'École Normale Supérieure, tentent de déceler la présence des conduits par diffraction des ondes sismiques.

La théorie de la dérive des continents est mille fois prouvée. Grâce, entre autres, aux mesures de paléomagnétisme, on reconstitue le cheminement des plaques continentales au cours des temps géologiques. En revanche, la connaissance des forces qui régissent ces déplacements reste limitée. Cette détection est un pas vers une connaissance quantitative de ces forces. ■



Sections coupant l'Amérique du Sud et l'Afrique (d'Est en Ouest) à différentes époques. (a) Il y a 135 millions d'années, du matériau chaud monte à partir d'un conduit étroit à travers le manteau supérieur. Le matériau s'aplatit en un disque d'environ 700 kilomètres de rayon sous la lithosphère continentale Amérique du Sud-Afrique. La fonte du matériau du panache et d'une partie de la lithosphère produit les coulées basaltiques du Paraná. **(b)** Il y a 125 millions d'années, les plaques continentales sont entraînées par la convection dans le manteau et l'Amérique du Sud se sépare de l'Afrique. Une région du manteau supérieur, chauffée par le panache, se détache du manteau inférieur et se déplace avec la plaque Sud-américaine. Le point chaud émerge sur la faille médio-océanique qui est en train de s'ouvrir. **(c)** Il y a 40 millions d'années, le point chaud a produit un chapelet de volcans dans l'Atlantique Sud. Il subsiste du volcanisme tardif du Crétacé au bord du bassin du Paraná (conduits figurés en jaune).

Trop de glutamine

Des protéines contenant des motifs répétés sont responsables de maladies neurodégénératives.

Pourquoi une anomalie génétique déclenche-t-elle une maladie ? Généralement, parce que le gène anormal code une protéine qui ne remplit plus ses fonctions ou que la protéine n'est plus synthétisée. Les anomalies génétiques sont souvent des délétions (des séquences géniques manquent), ou des mutations ponctuelles (une lettre du message génétique est erronée) ; les protéines synthétisées perdent alors leurs propriétés. Une anomalie génétique d'un autre type a été découverte : les protéines anormales contiennent des séquences excédentaires et redondantes, nommées expansions polyglutaminiques, qui leur confèrent de nouvelles propriétés. De telles séquences sont présentes dans la protéine responsable de la maladie de Huntington et dans quatre autres protéines qui déclenchent des maladies neurodégénératives. Avec Alexis Brice de l'Unité INSERM 289, Yvon Trottier, Jean-Louis Mandel et leurs collègues de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire, à Illkirch, ont isolé un anticorps qui reconnaît les protéines contenant ces expansions polyglutaminiques, et ils ont montré que deux autres maladies neurodégénératives résultent de la présence de telles expansions. Toutes ces protéines pathogènes contiennent une séquence d'au moins une quarantaine de glutamine, codée par le trinucloéotide CAG (C pour le nucléotide cytosine, A pour adénine, G pour guanine, trois des quatre briques constitutives de l'ADN).

Parmi ces maladies, la plus fréquente est la maladie de Huntington, qui touche environ 5 000 personnes, en France ; elle se caractérise par des modifications de l'humeur, des mouvements incontrôlés et une démence. La maladie évolue irréversiblement pendant une quinzaine d'années. Au cours de cette maladie, les neurones du striatum, qui participent au contrôle du mouvement, dégèrent. Une protéine, la huntingtine, est responsable de la maladie, mais on ignore encore sa fonction, lorsqu'elle est normale. Elle contient un segment de plusieurs acides aminés glutamine ; tant que

le nombre de glutamine n'excède pas 35, la protéine est normale. Dès que ce nombre dépasse 38 (il peut atteindre 100), la protéine anormale déclenche la maladie. Cette maladie est dominante : il suffit que le sujet soit porteur d'un seul gène muté pour qu'il soit atteint. La longueur de l'expansion polyglutaminique augmente souvent lorsque l'allèle anormal est transmis par le père : un enfant qui a un allèle muté d'origine paternelle est parfois atteint à un âge plus précoce que son père.

Une anomalie analogue apparaît dans une maladie rare, la maladie de Kennedy. Commenant à l'âge adulte, elle s'accompagne d'une dégénérescence neuronale, mais, ici, les neurones atteints commandent les muscles squelettiques, les motoneurones. La protéine anormale est le récepteur des androgènes, qui permet aux hormones mâles d'agir. Devant la similitude de l'anomalie responsable de ces deux maladies, les généticiens ont cherché si des expansions polyglutaminiques existent dans d'autres maladies neurodégénératives. Effectivement, c'est le cas dans trois autres pathologies héréditaires rares, dont deux sont des ataxies spinocérébelleuses, dues à une dégénérescence des neurones du cer-

veau. On constate que ces cinq maladies sont d'autant plus précoces que l'expansion polyglutaminique est longue.

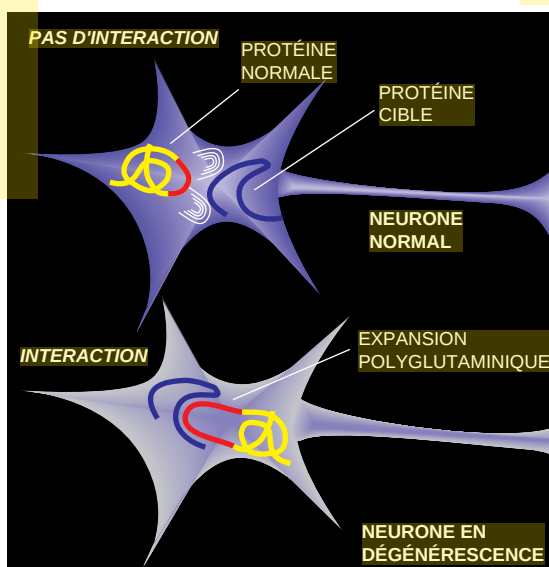
Cette mutation ne crée pas des protéines non fonctionnelles, mais des protéines qui semblent acquérir une fonction nouvelle, responsable de la mort neuronale. Deux questions restent ouvertes : comment ces protéines détruisent-elles les neurones ? Pourquoi les protéines anormales ont-elles des cibles spécifiques, alors même qu'elles sont présentes dans tout l'organisme ? Ainsi, la huntingtine anormale agit uniquement sur les neurones du striatum, mais elle est présente dans tout le cerveau ; le récepteur des androgènes est anormal dans tout l'organisme des patients atteints de la maladie de Kennedy, mais seuls les motoneurones sont détruits.

UN ANTICORPS HAMEÇON

L'équipe de J.-L. Mandel a isolé un anticorps qui reconnaît spécifiquement l'expansion polyglutaminique de la huntingtine anormale et des deux ataxies spinocérébelleuses. D'autres séquences identiques ne seraient-elles pas responsables d'autres maladies neurodégénératives dont on ignore l'origine ? Pour le savoir, les généticiens ont utilisé l'anticorps pour « pêcher » d'autres protéines polyglutaminées. Effectivement, ils ont découvert deux protéines polyglutaminées encore inconnues, qui sont responsables de deux autres ataxies cérébelleuses. L'équipe strasbourgeoise tente d'identifier, au moyen de cet anticorps, d'autres protéines qui déclencheraient des pathologies comparables, d'origine encore inconnue.

Y. Trottier et ses collègues ont montré qu'au-delà de 38 groupes de glutamine, la structure des protéines pathogènes se modifie, et que l'expansion polyglutaminique leur confère vraisemblablement de nouvelles propriétés toxiques. Parce que sa conformation change, la protéine anormale interagit peut-être avec une cible à laquelle elle n'a pas accès dans la configuration normale.

Par ailleurs, Chris Ross et ses collègues de l'Université Johns Hopkins ont identifié une protéine cible de la huntingtine ; s'ils n'ont pas encore découvert sa fonction, ils ont montré que la force de liaison entre cette protéine et la huntingtine est d'autant plus forte que l'expansion polyglutaminique est longue. L'étude de la protéine cible permettra peut-être aux généticiens de comprendre pourquoi ces expansions sont si nocives. ■



LES EXPANSIONS POLYGLUTAMINIQUES semblent responsables de plusieurs maladies neurodégénératives, parce qu'elles autoriseraient des interactions normalement interdites (*en haut*) ; en interagissant avec une protéine cible (*en bas*), les protéines pathogènes déclencheraient la mort neuronale.

Des toxines aux mini-protéines

Les toxines de scorpion ont une structure commune très stable qui sert de plate-forme pour créer de nouvelles protéines.

Depuis une vingtaine d'années, les biologistes savent modifier la séquence et la structure des protéines. Ils tentent désormais de créer des protéines aux fonctions nouvelles, ce que la nature réalise depuis des centaines de millions d'années avec une économie de moyens remarquable. Les protéines du venin de scorpion illustrent cette adaptation : au cours de l'évolution, le scorpion a acquis un arsenal de toxines aux cibles et aux séquences étonnamment diverses, mais qui sont stabilisées par un même motif structural. On utilise aujourd'hui cette structure en ingénierie des protéines, car elle constitue une plate-forme de choix pour insérer des sites fonctionnels issus d'autres protéines.

Les toxines du venin de scorpion sont des protéines de petite taille (de 30 à 70 acides aminés) qui bloquent de façon spécifique les canaux ioniques, notamment ceux qui laissent passer les ions sodium et potassium. Grâce à l'effet paralysant dû au blocage de ces canaux, les scorpions immobilisent leurs proies et échappent à leurs prédateurs.

Les toxines des différentes espèces de scorpion agissent sur des canaux ioniques différents, mais présentent un motif structural commun composé d'une hélice α et d'un feuillet β . Ces structures, que l'on rencontre dans la plupart des protéines, sont ici reliées par trois ponts disulfure, des liaisons covalentes qui confèrent à l'ensemble du motif une stabilité remarquable : la structure reste ordonnée, même dans l'eau portée à ébullition ou après traitement par des agents dénaturants. Les seuls acides aminés présents à la même position dans toutes ces toxines sont les six cystéines qui forment deux à deux les ponts disulfure, ce qui indique que la substitution d'acides aminés (sauf les cystéines) dans la séquence de ces protéines ne devrait pas en altérer la structure. Cette «permissivité» du motif α/β , jointe à la petite taille des toxines, à leur stabilité et à la présence de structures typiques des protéines globulaires, en font un support idéal en ingénierie des protéines.

En exploitant ces caractéristiques, notre équipe essaye de donner à ces protéines des fonctions qu'elles n'ont pas

dans la nature. Afin de tester la souplesse de la plate-forme, nous y avons créé un site de liaison des métaux lourds en prenant pour modèle le site de liaison du zinc de l'anhydrase carbonique (dont l'activité catalytique dépend de ce métal). Ce site est formé principalement par trois résidus histidine qui sont les ligands du métal et qui sont stabilisés dans la conformation optimale par d'autres acides aminés. La modélisation moléculaire assistée par ordinateur nous avait indiqué que l'on pouvait recréer ce site dans la région en feuillet β d'une toxine de scorpion, la charybdotoxine, en ne modifiant que neuf de ses 37 acides aminés.

Nous avons synthétisé chimiquement cette nouvelle molécule et nous l'avons étudiée par diverses techniques spectroscopiques en présence de différents ions métalliques. Cette analyse détaillée a confirmé que la nouvelle protéine possédait une architecture presque identique à celle de la toxine naturelle de scorpion et que le site introduit possédait exactement la structure attendue. En outre, il liait les métaux avec une grande affinité et présentait des spécificités pour les différents ions similaires à celles de l'anhydrase carbonique.

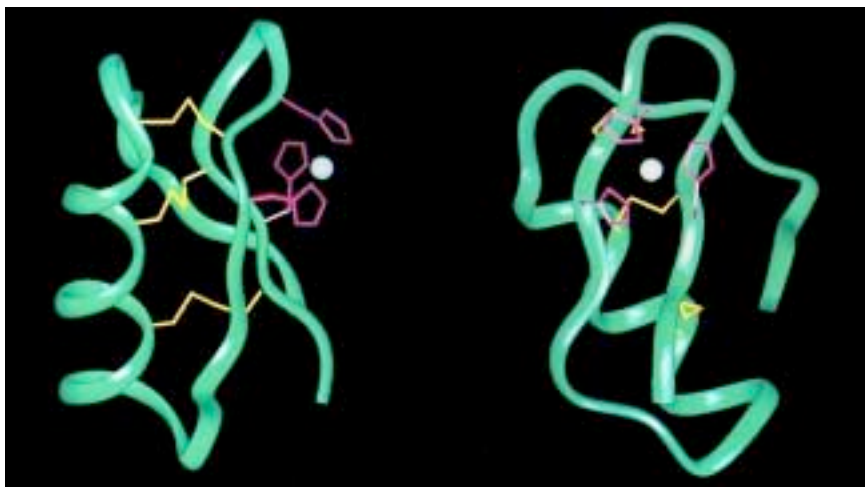
RECRÉER DES SITES

Ce résultat prouve la valeur de cette plate-forme pour l'ingénierie des protéines et confirme ses qualités : une grande tolérance quant à l'insertion de nouvelles séquences ; une conformation stable, même après de nombreuses mutations ; la possibilité d'introduire les nouvelles séquences dans des régions à la structure prédéterminée et d'en fixer ainsi la conformation. Sur la base de ces résultats encourageants, nous allons poursuivre l'exploitation de ces plates-formes structurales en y recréant d'autres sites. Ces futures mini-protéines seront facilement produites et offriront des activités intéressantes la médecine et l'industrie.

De nouveaux ligands activant ou bloquant des récepteurs neuronaux sont en cours d'élaboration. Nous réalisons également des mini-protéines qui reproduisent la surface d'interaction de protéines virales avec les protéines cellulaires cibles (par exemple, la protéine gp120 du virus du SIDA et la protéine CD4 des lymphocytes humains), ou celle de protéines responsables de l'adhésion cellulaire avec les protéines de la matrice extracellulaire. Ces mini-protéines, nous l'espérons, deviendront des molécules-pilotes pour la mise au point de nouveaux médicaments.

Claudio VITA

Département d'Ingénierie et d'Étude des protéines – CEA, Saclay



Le squelette protéique d'une toxine de scorpion, la charybdotoxine (en vert, vue latérale à gauche et frontale à droite), est stabilisé par trois ponts disulfure (en jaune). Le motif commun à toutes les toxines de scorpion est composé d'une hélice α (à gauche) et de deux chaînes antiparallèles formant un feuillet β («épingle à cheveux» à droite), sur lesquelles on a recréé le site de liaison du zinc de l'anhydrase carbonique par l'introduction de trois histidines (en rose, atome de zinc en blanc).