

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.

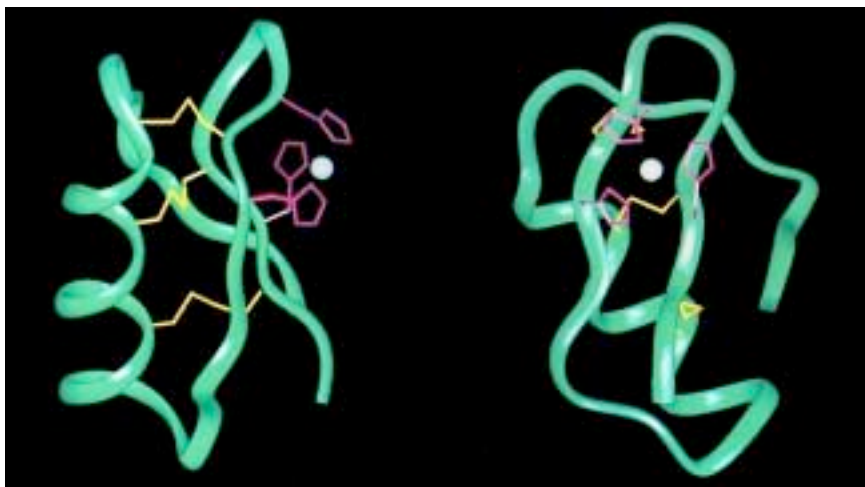
RECRÉER DES SITES

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).

Pollution spatiale

Comment protéger les satellites des débris en orbite autour de la Terre ?

Les «tempêtes de météorites» ne sont-elles que de la science-fiction ? La carte établie par Nicholas Johnson de l'Institut des sciences Kamen détaille les 7 800 des plus grands objets de facture humaine – parmi eux, des satellites morts – qui orbitent autour de la Terre. Le ciel ne va pas encore nous tomber sur la tête, mais il se remplit d'obstacles.

Aucun satellite actif n'a encore été endommagé par collision avec ces déchets spatiaux ; néanmoins, le danger est réel. Les vitesses relatives des objets en orbite autour de la Terre atteignent 15 kilomètres par seconde (la vitesse d'une balle de fusil est inférieure au kilomètre par seconde). Un boulon perdu peut détruire un satellite ou mettre en danger la vie des astronautes.

On distingue, suivant leur taille trois catégories de débris. Les petits débris de taille inférieure au centimètre et qui sont indétectables par les techniques actuelles. Les débris «moyens» de taille comprise entre 1 et 10 centimètres, également indétectables, et contre lesquels il est difficile de se prémunir. Enfin, les «gros» objets, de taille supérieure à 10 centimètres. La plupart de ces derniers sont répertoriés et leurs trajectoires connues.

Si les débris présentent un risque pour les satellites de haute altitude, dans les zones où les astronautes travaillent (autour de 400 kilomètres d'altitude) le frottement sur les couches supérieures de l'atmosphère fait tomber les débris en quelques mois. Pour les navettes spa-

tiales, les débris en orbite ne constituent pas un danger majeur : les collisions avec des petits déchets sont rares et les gros objets sont esquivés par des manœuvres d'évitement.

En raison de sa taille importante et de sa durée de vie prévue (10 ans), la station spatiale internationale actuellement en projet sera menacée. Pour pallier le danger, des blindages protégeront les éléments sensibles de la station (moteurs, zones habitées, etc.) des débris de petite taille. Par ailleurs, à l'instar de la navette spatiale, la station a été conçue pour esquiver les plus gros débris. Il reste les débris moyens qui, indétectables, constituent un risque faible, mais indéniable.

La densité de débris est maximale entre 800 et 1 500 kilomètres d'altitude. Beaucoup plus haut, sur l'orbite géostationnaire, à 36 000 kilomètres d'altitude, les places sont chères et les satellites risquent d'entrer en collision.

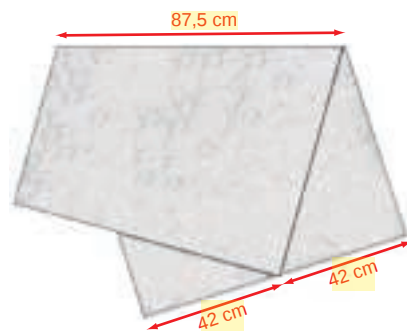
Éliminer la pollution spatiale n'est pas une tâche aisée et il serait souhaitable de ne pas produire de débris. Une source de pollution est la formation des débris résultant de l'explosion de lanceurs : aujourd'hui, on prévient cette pollution en réduisant le nombre des débris et en faisant retomber les étages sur le sol. On nettoie également l'orbite géostationnaire en «réorbitant» les satellites inutiles sur une trajectoire située à 300 kilomètres au-dessus de cette orbite où ils résideront sans constituer une menace pendant des millions d'années. ■

JEU-CONCOURS

par Pierre TOUGNE **N°19**

PLIAGE ET GÉOMÉTRIE

L'art du pliage réserve des problèmes délicats. Cette feuille pliée a une largeur de 84 cm, et la longueur du pli vaut exactement 87,5 cm. Le coin est au milieu du petit coté opposé. Quelle est la longueur de la feuille ?



Envoyez vos réponses à **Pour la Science**, 8, rue Férou, 75006 Paris. Parmi les réponses reçues en janvier 1996, dix gagnants recevront un livre.

RÉPONSE AU JEU-CONCOURS N°17

Si un nombre d divise ABC , alors il divise $100A + 100B + C$. De même, divisant BCA et CAB , il divise $100B + 10C + A$ et donc $100C + 10A + B$. Dès lors, d doit diviser :

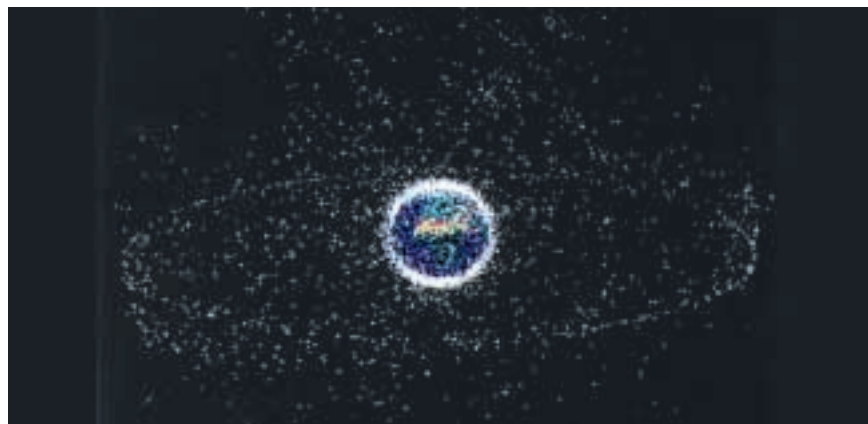
$$10(ABC) - (BCA) = 10(100A + 10B + C) - (100B + 10C + A) = 999A$$

ainsi que

$$10(CAB) - (ABC) = 999C \text{ et } 10(BCA) - (CAB) = 999B$$

Cela étant vrai quels que soient les chiffres A, B et C , d doit diviser 999. Soit $d = 1, 3, 9, 27, 37, 111, 333, 999$. Cependant si $d = 111, 333$ et 999 , cela implique $A = B = C$ solutions que l'on peut considérer comme triviales. Il y a d'ailleurs d'autres cas si $A = B = C$, on doit avoir $kd = 111A$, d'où les solutions triviales, 111, 222, 333, ..., 888, 999.

À propos de la grille de nombres croisés du jeu-concours n° 15, la solution est unique si comme cela est dit dans ses définitions tous les carrés étaient différents. En revanche, si l'on enlève cette condition, plusieurs lecteurs ont montré, à l'aide de programmes informatiques, qu'il y avait 136 solutions.



CARTE DES DÉBRIS de taille supérieure à 10 centimètres orbitant autour de la Terre. Les débris ont été grossis pour une meilleure lisibilité.