

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.

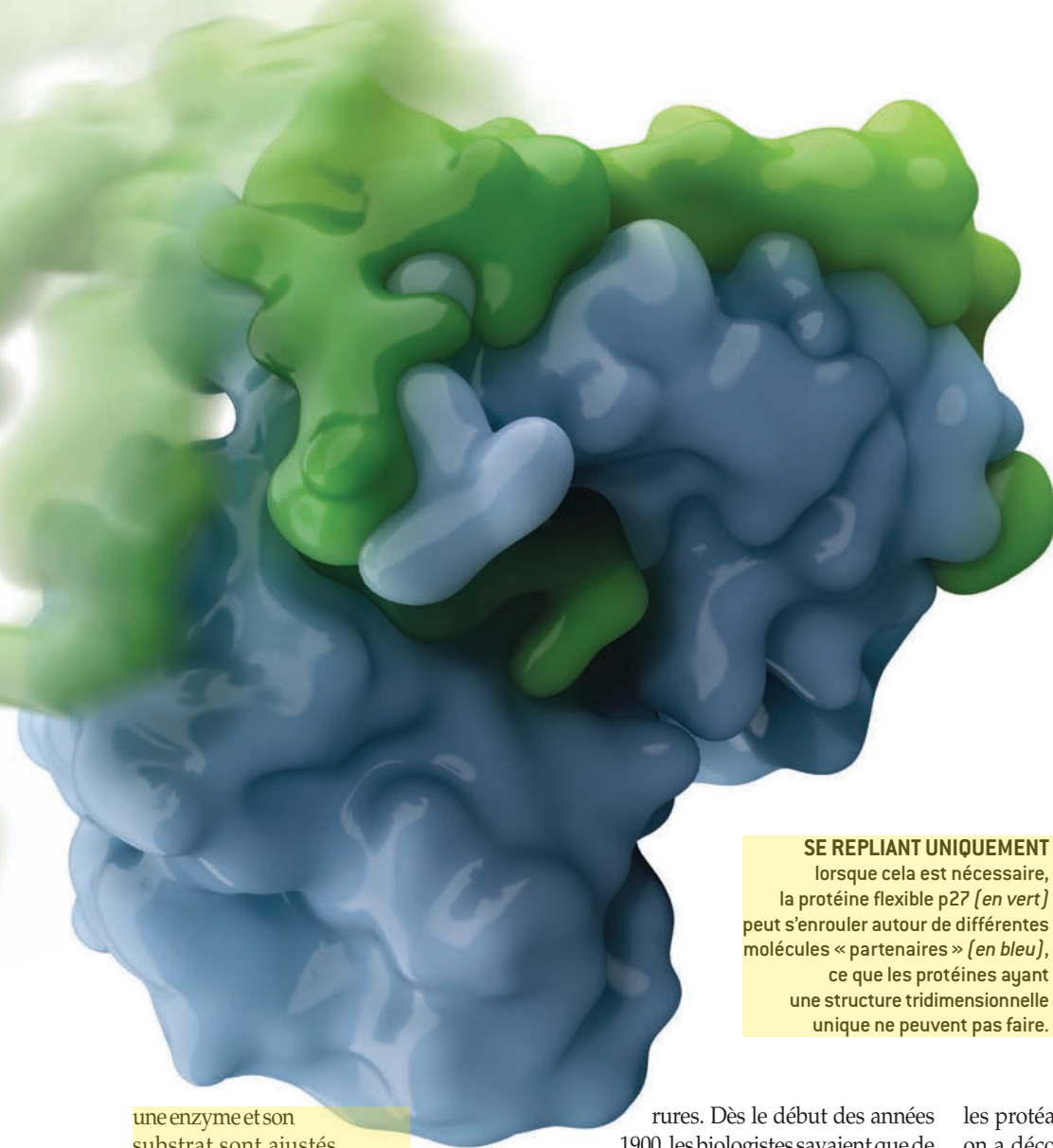
Historiquement, les biologistes ont d'abord caractérisé la structure des enzymes. Elles sont constituées de nombreuses parties mobiles et pourvues de « charnières » permettant aux différents segments de pivoter les uns autour des autres. Ainsi, ces protéines sont souvent décrites comme des combinaisons 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,



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-

rures. 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

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.

AXS Biomedical Animation Studio