

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

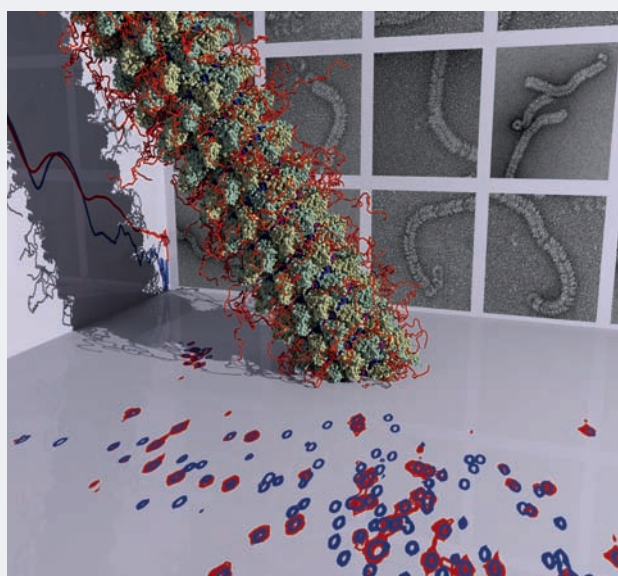
de l'extrémité opposée de cette échelle. De nombreuses autres protéines se situent entre ces deux extrémités, portant des régions structurées et des régions non structurées.

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