

LES TRAVAILLEURS POLYVALENTS DE LA CELLULE

De par leurs différents rôles – enzymes, composants structuraux, machines moléculaires, etc. –, les protéines participent à quasiment toutes les fonctions cellulaires. On

a représenté ici trois exemples de protéines dont la structure n'est pas rigide, ce qui est nécessaire pour qu'elles remplissent correctement leur fonction.

Transporteur monorail

Une machine moléculaire constituée de deux copies de kinésine, une protéine, « avance » le long de microtubules pour entraîner une vésicule ou un autre « chargement » d'un endroit de la cellule à un autre. Chaque étape est déclenchée par une molécule d'ATP, l'énergie cellulaire, qui réagit avec le « pied » avant et force une partie charnière non structurée de la protéine à se replier sur ce pied. Cette partie charnière, dans le même temps, tire le pied arrière, le forçant à progresser vers l'avant, où il se rattache au microtubule.

Chargement

Kinésine

Région non structurée

ATP

Microtubule

Gardien anticancer

Quand l'ADN d'une cellule est endommagé par un rayonnement ou une autre cause, un assemblage de quatre copies de p53 s'accroche à l'ADN en des sites spécifiques pour déclencher la production d'enzymes de réparation de l'ADN. Les parties non structurées de p53 permettent au complexe protéique de s'enrouler autour de la double hélice. En plus de l'ADN, cette protéine peut interagir avec l'ARN et plus de 100 autres types de protéines.

Pore nucléaire

Protéines dépliées

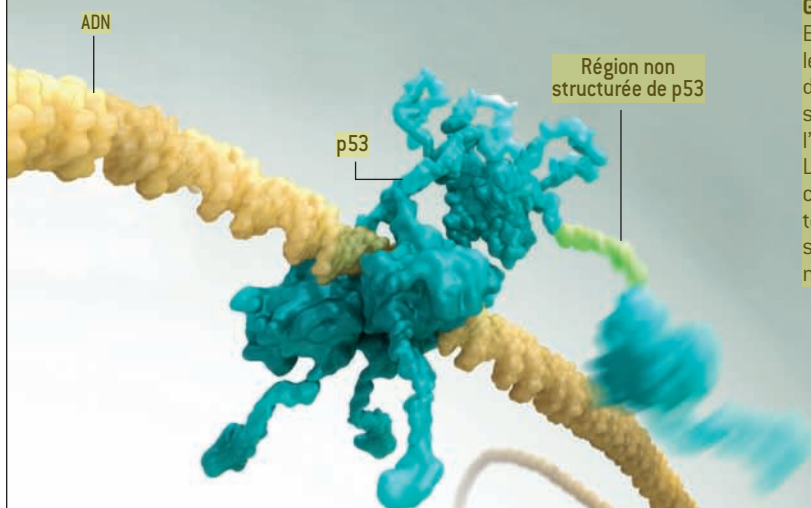
Gardien du noyau

Enchâssé dans la membrane nucléaire, le pore nucléaire est un complexe constitué d'environ 30 protéines différentes assemblées selon une symétrie octogonale parfaite ; il régule l'entrée et la sortie de certaines molécules. L'ouverture est remplie d'un « gel » de protéines complètement dépliées. Les petites molécules, telles que les molécules d'eau, traversent ce gel sans entrave, tandis que les grosses molécules nécessitent un système de transport actif.

ADN

p53

Région non structurée de p53



Les exemples évoqués jusqu'à présent sont des protéines qui se replient – soit sur elles-mêmes, soit autour d'autres protéines – lorsqu'elles accomplissent leur fonction (voir l'encadré page 60). Mais le désordre est souvent une partie intégrante du fonctionnement d'une protéine. Parfois, une région non structurée agit comme un minuteur contrôlant le moment auquel deux sites de liaison se rencontrent : si la région non structurée est longue, les deux sites de liaison passent plus de temps à se chercher que lorsque la région non structurée est courte, car la probabilité de « rencontre » des deux sites est inférieure. Dans certains cas, le fait d'être déstructurée permet à une protéine particulière de se faufiler à travers la membrane cellulaire. De telles protéines non structurées apparaissent dans les axones des neurones, où elles forment des structures protégeant l'axone en occupant le volume aux alentours et en empêchant les enzymes de destruction d'approcher.

On a même constaté que certaines protéines restent non structurées après leur liaison. C'est le cas de la protéine Sic1 de la levure (un organisme unicellulaire à noyau, ou eucaryote unicellulaire) ; elle est attachée à son partenaire grâce à plusieurs petits segments qui se fixent et se détachent en continu sur un site de liaison unique, tandis que le reste de Sic1 reste désordonné.

Un désordre généralisé

Le désordre existe aussi parmi les protéines des organismes plus simples et même des virus. Certains virus nommés phages (ou bactériophages), qui infectent les bactéries, se fixent sur la membrane d'une bactérie *via* des protéines reliées à la capsid du phage par l'intermédiaire de liens flexibles. La protéine d'attachement peut se mouvoir plus facilement dans l'espace que le phage entier et le réorienter lors du processus d'arrimage, facilitant ainsi sa pénétration dans la bactérie.

Jusqu'à présent, les chercheurs du monde entier ont identifié la fonction d'environ 600 protéines partiellement ou totalement non structurées. Mais nous pensons qu'il en existe beaucoup plus. Après tout, les scientifiques n'ont déterminé la structure que d'une petite fraction des millions de protéines qui existent dans l'organisme humain. De nouvelles études bio-informatiques menées par K. Dunker et ses collègues tendent à le confirmer.

L'approche bio-informatique est fondée sur des études théoriques antérieures de protéines, qui suggéraient qu'une chaîne d'acides aminés tout juste formée se repliait différemment selon sa composition. En particulier, les acides aminés qui sont volumineux et hydrophobes – sans affinité pour les molécules d'eau qui entourent naturellement les protéines – ont tendance à se positionner au cœur de la protéine. Au contraire, ceux qui se positionnent à la surface d'une protéine repliée sont généralement petits et hydrophiles – et ont tendance à s'attacher aux molécules d'eau environnantes.

LES BIOLOGISTES ONT DÉCOUVERT

que jusqu'à 35 pour cent des protéines humaines auraient de longues régions non structurées.

K. Dunker a voulu comparer les séquences d'acides aminés de protéines intrinsèquement désordonnées avec celles de protéines rigides. En utilisant divers algorithmes, son équipe a découvert en 1997 que les protéines intrinsèquement désordonnées tendent à être plus riches en acides aminés hydrophiles que les protéines rigides. Ainsi, la proportion d'acides aminés hydrophiles et hydrophobes permettrait de prévoir si une protéine se replie partiellement ou pas du tout.

Pour étudier les conséquences de ces découvertes, l'équipe de K. Dunker a comparé, en 2000, divers génomes du monde vivant. Les bio-informaticiens ont examiné les génomes de plusieurs organismes en recherchant des séquences d'ADN codant de longues chaînes d'acides aminés hydrophiles. Les protéines correspondantes seraient les meilleures candidates pour être au moins partiellement non structurées. Dans les organismes les plus simples, les bactéries et les archées (ou archéobactéries), on pense qu'il y a peu de protéines intrinsèquement désordonnées. Mais chez les eucaryotes (les organismes plus complexes, qui ont des cellules pourvues d'un noyau), les protéines déstructurées semblent être beaucoup plus répandues.

Ces résultats ont été généralisés en 2004 par l'équipe de David Jones, de l'*University College* de Londres, qui a effectué des comparaisons similaires en incluant des données humaines. Les biologistes ont découvert que jusqu'à 35 pour cent de toutes les protéines humaines portent de

longues régions non structurées. Ainsi, environ un tiers des protéines humaines présenteraient de grandes régions pour lesquelles le concept clé-serrure est inadapté.

On ignore la raison d'un tel résultat, mais il est possible que les protéines ayant des caractéristiques structurales de type clé-serrure aient surtout des fonctions enzymatiques et de régulation. Les organismes procaryotes (les bactéries) contiennent tous leurs constituants dans un seul compartiment. Au contraire, les organismes eucaryotes sont dotés de multiples compartiments intracellulaires, tels le noyau, l'appareil de Golgi, les mitochon-

dries, etc. Or, il faut que ces différents organites communiquent et ils nécessitent une régulation importante. Les organismes pluricellulaires doivent également disposer de signaux pour coordonner les actions des différentes cellules et des tissus. La protéine p27 peut, grâce à sa flexibilité, transporter des messages chimiques le long des voies de signalisation d'une cellule : ces messages sont codés dans sa conformation, dans ses modifications chimiques telle la phosphorylation, et dans les molécules partenaires auxquelles elle se lie (qu'elle inhibe ou régule).

Le secret le mieux gardé de l'évolution

La faible concentration de protéines intrinsèquement désordonnées chez les bactéries signifie peut-être que ces protéines sont apparues tardivement au cours de l'évolution. Toutefois, cela ne semble pas être le cas. D'une part, de nombreux systèmes de signalisation bactériens utilisent plutôt des protéines déstructurées que des protéines structurées. D'autre part, dans les machines moléculaires anciennes (du point de vue évolutif), qui sont constituées d'assemblages d'ARN et de protéines, presque toutes ces protéines sont partiellement ou entièrement déstructurées quand elles ne sont pas liées à leurs ARN « partenaires ». Ces anciens complexes hybrides (complexes ribonucléoprotéiques) comprennent le spliceosome et le ribosome. Les recherches sur l'origine de la vie