

LES AUTEURS



Keith DUNKER est biophysicien à l'École de médecine de l'Université de l'Indiana, aux États-Unis, où il dirige le Centre de biologie computationnelle et de bio-informatique. Richard KRIWACKI est biologiste à l'Hôpital pour enfants de St Jude à Memphis.

✓ BIBLIOGRAPHIE

Jensen *et al.*, *Intrinsic disorder in measles virus nucleocapsids*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 108, pp. 9839-9844, 2011.

Peter Tompa *et al.*, *Structural disorder throws new light on moonlighting*, *Trends in Biochemical Sciences*, vol. 30, n° 9, pp. 484-489, 2005.

H. Jane Dyson et Peter E. Wright, *Intrinsically unstructured proteins and their functions*, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol. 6, pp. 197-208, 2005.

A. Keith Dunker *et al.*, *Identification and functions of usefully disordered proteins*, *Advances in Protein Chemistry*, vol. 62, pp. 25-49, 2002.

Richard W. Kriwacki *et al.*, *Structural studies of p21Waf1/Cip1/Sdi1 in the free and Cdk2-Bound state : conformational disorder mediates binding diversity*, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 93, n° 21, pp. 11504-11509, 1996.

Base de données de protéines non structurées connues : www.disprot.org
Base de données de protéines structurées : www.rcsb.org/pdb

plaident aussi en faveur de l'ancienneté des protéines déstructurées. Selon l'une des principales hypothèses, les premiers organismes vivants étaient fondés sur l'ARN et non sur l'ADN. Cet ARN agissait à la fois comme molécule catalytique et comme réservoir de l'information génétique – les rôles qui, dans les cellules actuelles, sont respectivement joués par les protéines et l'ADN.

Dans cette théorie d'un « monde à ARN », une difficulté majeure tient au fait que l'ARN se replie difficilement dans sa forme active et reste souvent figé dans des conformations inactives. Dans les cellules actuelles, des protéines dites chaperonnes assurent un repliement correct de l'ARN et d'autres le stabilisent dans sa conformation active. Ces deux types de protéines n'ont pas de structure stable avant de se lier à l'ARN. Leur apparition aurait ainsi permis de résoudre l'épineux problème du repliement de l'ARN.

Une épée à double tranchant

L'analyse de l'origine du code génétique conforte encore l'hypothèse de l'apparition précoce des protéines non structurées. Le code génétique est l'ensemble des règles utilisées par les cellules pour transcrire l'information codée dans les acides nucléiques (ARN et ADN) en une séquence d'acides aminés. Certains acides aminés auraient été codés très tôt au cours de l'évolution, alors que d'autres seraient apparus plus tard.

Les acides aminés hydrophobes, volumineux, qui poussent une protéine à se replier, seraient apparus tardivement, et donc les protéines constituées des premiers acides aminés devaient très probablement rester dépliées quand elles étaient seules. Si ces hypothèses sur l'évolution du code génétique sont correctes, alors les premières protéines apparues sur Terre se repliaient mal ou pas du tout. Les acides aminés apparus ultérieurement ont manifestement permis aux protéines de se structurer. Elles ont alors acquis des sites enzymatiques actifs de type clé-serrure et, dès lors, ont assuré les fonctions remplies par les ARN dans les cellules pendant des millions d'années.

Étant donné le rôle central que jouent les protéines en biologie, il n'est pas surprenant que beaucoup d'entre elles soient impliquées dans les maladies. Cette

nouvelle conception du désordre intrinsèque des protéines modifiera certainement la façon dont nous comprenons et traitons les maladies. Tout d'abord, dans certains cas, le manque de structure d'une protéine peut être nuisible : quand une cellule produit en excès des protéines non structurées, ces dernières forment des agrégats. Dans le cerveau, ces plaques sont incriminées dans des maladies neurodégénératives telles la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la chorée de Huntington.

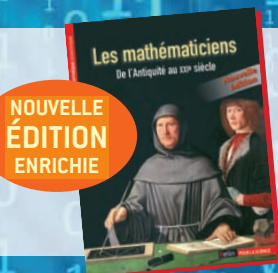
Plus généralement, il semble que la production des protéines non structurées doive être rigoureusement contrôlée pour assurer le fonctionnement normal de l'organisme. Une étude à grande échelle sur la levure, la souris et l'homme, dirigée par Madan Babu, du Laboratoire de biologie moléculaire du Centre de recherche médicale de Cambridge, en Grande-Bretagne, a montré, en 2008, que les cellules régulent les protéines désordonnées plus étroitement que les protéines rigides.

Sachant que les protéines intrinsèquement désordonnées peuvent être impliquées dans certaines maladies, on imagine de nouvelles pistes thérapeutiques. Les protéines qui interagissent avec des protéines non structurées offrent souvent à leurs partenaires des points d'ancrage où les chercheurs pourraient fixer des molécules qui, par exemple, bloqueraient des interactions délétères ou, au contraire, avantageuses. Ainsi, en empêchant un gène suppresseur de tumeur d'interagir avec l'un de ses régulateurs, des biologistes ont obtenu certains succès dans la lutte contre le cancer chez des animaux de laboratoire. Des essais cliniques vont commencer chez l'homme pour tester ces molécules. R. Kriwacki et ses collègues mettent au point une stratégie similaire pour traiter le rétinoblastome, un cancer de l'œil qui touche en particulier les enfants. Les premiers tests chez l'animal ont donné des résultats encourageants.

Le modèle clé-serrure qui a si longtemps expliqué la fonction des protéines a perdu sa toute-puissance. Aujourd'hui, on sait que certaines fonctions biologiques sont remplies par des protéines rigides, et d'autres par des protéines dont la structure fluctue. Mais plus de 100 ans après l'énonciation du dogme voulant que les protéines aient une structure rigide, l'histoire des liens entre la structure des protéines et leurs fonctions reste à écrire. ■

La librairie **POUR LA SCIENCE**

Le savoir scientifique au fil des pages...



Les mathématiciens ■ Collectif

« Nul ne peut être mathématicien s'il n'a une âme de poète », disait Sophie Kowalewskaia. D'Archimède à Jacques Hadamard, cet ouvrage dresse les portraits d'une vingtaine de mathématiciens, autant artistes que scientifiques.

280 pages • 24 euros • ISBN 978-2-8424-5109-7



À contre-idées ■ Didier Nordon

Trouver du comique dans une idée sérieuse (et inversement), du local dans une idée générale (et inversement), de l'absurde dans une idée sensée (et inversement)... Au fil de ses billets d'humeur, Didier Nordon s'ingénie à bousculer les idées reçues.

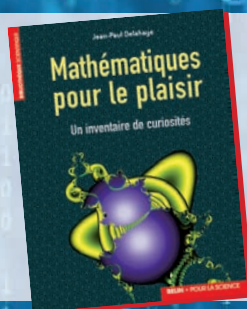
224 pages • 19 euros • ISBN 978-2-8424-5110-3



Au nom de l'infini ■ Jean-Michel Kantor, Loren Graham

Les auteurs retracent un épisode fascinant et dramatique de la création mathématique. Sur les traces de chercheurs russes et français du XX^e siècle, ils nous éclairent sur les liens étroits entre science, religion et politique.

288 pages • 24 euros • ISBN 978-2-8424-5107-3



Mathématiques pour le plaisir ■ Jean-Paul Delahaye

Les mathématiques ne se réduisent pas – heureusement – à ce qu'on nous en apprend à l'école. Partout présentes, elles sont une source de joie et d'épanouissement pour celui qui sait y consacrer un peu d'attention et d'esprit ludique. Dans cet ouvrage, découvrez pourquoi les mathématiques sont faciles et comment s'y adonner est un plaisir.

208 pages • 25 euros • ISBN 978-2-8424-5104-2



La physique buissonnière ■ Jean-Michel Courty, Édouard Kierlik

Une plante plus rapide qu'une mouche, un tuyau qui parle, une cape qui rend invisible, etc. La nature est pleine de surprises pour qui veut bien s'aventurer hors des sentiers battus. Passionnés de physique, les auteurs vous invitent à une promenade sur des chemins de traverse pour comprendre cette physique du quotidien.

160 pages • 22 euros • ISBN 978-2-8424-5105-9

Des livres à découvrir en librairie et sur www.pourlascience.fr

ABYSSES : un empire méconnu

Craig McClain

Loin d'être une étendue désertique, les grands fonds marins constituent un écosystème complexe : la faune très variée qui les peuple est directement tributaire du phytoplancton vivant en surface.

La Terre : un globe d'environ 510 millions de kilomètres carrés de surface, dont près de 64 pour cent sont situés sous plus de 200 mètres d'eau. À ces profondeurs, l'absence de lumière empêche la photosynthèse. Or ce processus biologique de conversion de l'énergie solaire est à la base de la plupart des relations trophiques, c'est-à-dire des échanges d'énergie et de matière entre les êtres vivants d'un milieu donné : sans photosynthèse, pas de nourriture ! Ainsi, sur notre planète, les habitats pauvres en nourriture prédominent.

Il y a deux siècles, les scientifiques en avaient déduit l'absence de toute forme de vie dans les profondeurs océaniques. Aujourd'hui, après des décennies d'explorations et d'avancées techniques, on s'aperçoit que l'écosystème des grands fonds est bien plus complexe qu'on ne l'imaginait : les abysses sont peuplées d'une grande diversité d'organismes vivants. La plupart d'entre eux ne subsistent que grâce à une seule source de nourriture, la « neige marine », particules constituées des excréments et des restes des organismes de surface et qui saupoudrent continuellement les fonds marins.

Les énigmes foisonnent en ces lieux. On estime que, chaque année, environ 16 giga-

tonnes de carbone organique produites par le phytoplancton *via* la photosynthèse coulent vers les fonds océaniques. Or seuls trois pour cent de ce carbone atteignent les fonds. Comment si peu de nourriture suffit-elle à alimenter toutes les formes de vie de cet habitat ? Comment une telle diversité a-t-elle pu persister ? Quelles stratégies adaptatives ont été développées par les différents organismes ? Pouvons-nous tirer de ces données un enseignement sur les adaptations évolutives du passé ?

De la vie dans les abysses ?

Au milieu des années 1800, les naturalistes pensaient que la vie marine ne pouvait exister à des profondeurs excédant 550 mètres. Cette hypothèse, dite « azoïque », formulée par le naturaliste britannique Edward Forbes, paraissait logique au regard des connaissances de l'époque : aucune espèce ne semblait en mesure de survivre sous les conditions extrêmes – pression élevée, obscurité et basses températures – caractérisant les profondeurs océaniques. Aussi l'hypothèse azoïque s'était-elle répandue rapidement dans la communauté scientifique.

Elle se révéla erronée, mais en la formulant, Forbes avait mis en exergue un aspect primordial en biologie marine : le lien étroit entre source de nourriture et vie sous-marine. Sans lumière et sans vie végétale, les profondeurs lui paraissaient inaptes à héberger une quelconque forme de vie. Il n'avait pas envisagé la possibilité que des matériaux organiques prove-

L'ESSENTIEL

✓ **Contrairement à ce que l'on pensait au XIX^e siècle, les grands fonds marins sont peuplés.**

✓ **La principale source de nourriture des abysses est la « neige marine », particules riches en carbone organique produites à partir de la photosynthèse du phytoplancton vivant à la surface des océans.**

✓ **Malgré la rareté de la nourriture, les profondeurs abritent une grande biodiversité.**

✓ **Pression de sélection, stratégies adaptatives et microhabitats sont les principales causes invoquées pour expliquer cette biodiversité complexe et méconnue.**