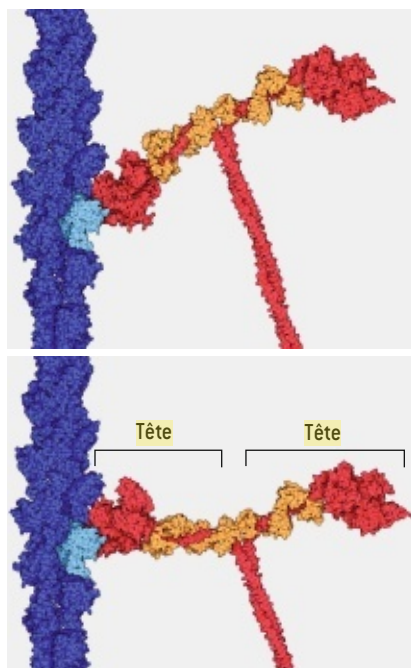


primaires aux structures quaternaires; cette hiérarchie facilite la comparaison des différentes structures et la mise en évidence des similarités de repliements. La troisième propriété a été comprise quand on a comparé les structures de la même protéine dans différentes conditions: de nombreuses protéines contiennent des domaines « rigides » (souvent des repliements tertiaires) reliés par des assemblages flexibles. On commence à déchiffrer les forces et les principes d'ingénierie qui modulent les mouvements de ces domaines. Une quatrième propriété tient à la solidité des mécanismes en jeu: bien que les forces non covalentes qui maintiennent la structure d'une protéine soient faibles, des principes ingénieurs augmentent la rigidité de certaines molécules et leur résistance au dépliement lors de contraintes mécaniques.

Certains de ces mécanismes ont même des analogues en ingénierie. Par exemple, Daniel Himmel, de l'Université Rutgers, et Carolyn Cohen, de l'Université Brandeis, aux États-Unis, ainsi que leurs collègues ont assimilé un domaine de la myosine, une protéine qui transforme de l'énergie chimique en mouvement (voir la figure 2), à un moteur de voiture, avec des éléments res-



2. LA MYOSINE, un moteur moléculaire (en rouge et orange une myosine dimérique), est l'exemple type de la protéomimétique. Sa liaison à un filament d'actine (en bleu) entraîne un changement de sa conformation: la tête de myosine liée à l'actine bascule. Elle se détachera ensuite et se liera un peu plus loin, comme si elle « marchait » le long du filament.

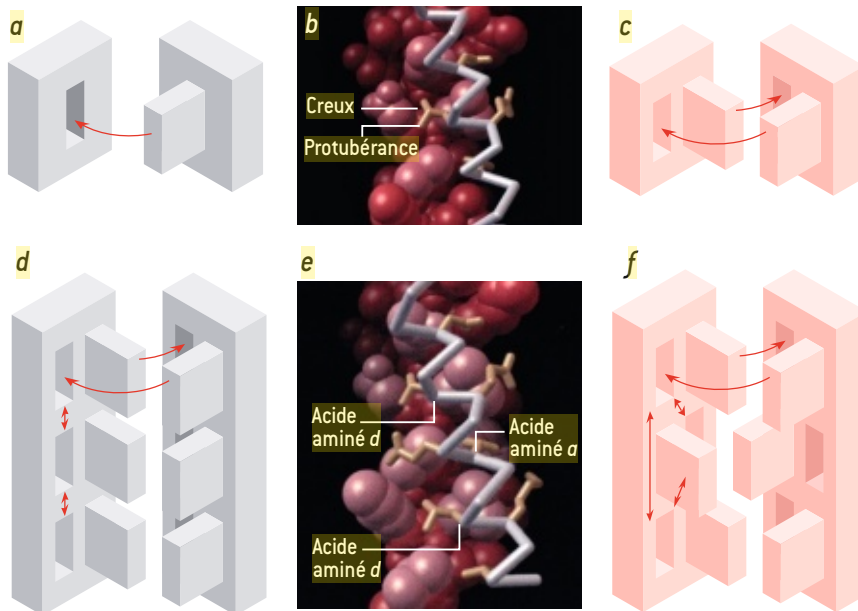
semblant à un piston et à un embrayage; David DeRosier, de l'Université Brandeis, a observé que le flagelle d'une bactérie utilise un filament en forme de tire-bouchon pour convertir un couple de moteur rotatif en poussée; Zhisong Wang et ses collègues à l'Université Fudan, à Shanghai en Chine, ont décrit la kinésine, un autre moteur moléculaire, comme un dispositif à cliquet qui imprime une direction à son déplacement sur les microtubules, de longs filaments qui participent à l'organisation interne de la cellule (voir la figure 1); Gwangro Lee, à l'Université Duke, aux États-Unis, et ses collègues ont remarqué que le motif à répétition des ankyrines, protéines qui contribuent à relier le squelette de la cellule et sa membrane, présente les propriétés et la forme d'un ressort.

Un des principes mécaniques les plus simples inventés par l'homme est l'assemblage tenon-mortaise: le tenon est une fiche qui s'ajuste dans une fente, la mortaise. Ce type d'emboîtement est l'unité de base qui stabilise la jonction de deux pièces. Son analogue moléculaire – l'interaction bouton-pression – est de même l'un des motifs les plus courants assemblant deux portions de chaîne protéique: une hélice

DE LA STRUCTURE DES PROTÉINES À L'ASSEMBLAGE À TENON ET MORTAISE

Le superenroulement de deux hélices alpha, chaînes protéiques enroulées en hélice, est l'assemblage protéique le plus courant et le mieux connu. Les hélices alpha sont jointes par des interactions bouton-pression, analogues aux emboîtements à tenons et mortaises en ébénisterie ou en mécanique. L'étude détaillée de la structure du superenroulement offre des pistes pour augmenter la robustesse de ces emboîtements.

Un assemblage à tenon et mortaise nécessite deux chaînes de production (a). Dans le superenroulement, dont un court segment est représenté ici (b), chaque hélice alpha (l'une en gris, l'autre en rouge) contient, à un niveau donné, à la fois un bouton (protubérance faisant face au milieu de la chaîne homologue) et un creux (cavité en forme de losange entre quatre protubérances, en rouge clair). En ingénierie, inclure de même un tenon et une mortaise dans chaque composant simplifierait la chaîne de production (c). Souvent, on renforce la jonction tenon-mortaise en alignant une série d'assemblages (d). C'est aussi ce que fait le superenroulement, mais en alternant boutons et creux (e). Appliquée en ingénierie, une telle structure (f) serait plus résistante que la version alignée.



alpha s'enroule autour d'une autre pour former un superenroulement (*voir l'encadré ci-dessous*). Modélisé en 1953 par le biologiste britannique Francis Crick, ce superenroulement est l'exemple le mieux connu de lien entre la séquence d'acides aminés qui compose la chaîne et la structure tridimensionnelle de la protéine.

L'interaction bouton-pression

Dans la plupart des superenroulements, chaque hélice alpha est la répétition d'un motif constitué de sept acides aminés (du type *a-b-c-d-e-f-g*). Un tel motif couvre presque deux tours de l'hélice alpha, ce qui confère aux acides aminés en positions *a* et *d* une importance particulière : si l'acide aminé *a* d'une hélice alpha fait face à l'autre hélice, l'acide aminé *d* lui fera face aussi. De fait, la stabilité du superenroulement dépend des caractéristiques (forme, taille, propriétés chimiques) des acides aminés en *a* et en *d*. Deux types d'interactions des hélices paraissent jouer un rôle particulier dans cette stabilité : les interactions hydrophobes et les liaisons ioniques. Les chaînes latérales hydrophobes des acides

aminés qui font face à l'autre hélice – en général ceux en positions *a* et *d* – attirent les chaînes latérales hydrophobes de l'autre hélice. Cette interaction est stabilisée par des liaisons ioniques qui s'établissent entre les acides aminés des deux hélices, à différentes positions du motif répété. La liaison ionique la plus stabilisante semble être celle qui relie l'acide aminé *g* d'une hélice à l'acide aminé *e* de l'autre – deux positions qui flanquent l'interaction *a-d*.

Ensemble, ces propriétés confèrent au superenroulement la disposition suivante : les deux hélices alpha sont presque parallèles et s'enroulent légèrement l'une sur l'autre vers la gauche. Les chaînes latérales des acides aminés en positions *a* (souvent des isoleucines ou des valines) et *d* (souvent des leucines) forment chacune une excroissance – un bouton – positionnée en face d'une cavité – un « creux » entre quatre chaînes latérales de l'hélice complémentaire. Boutons et creux s'emboîtent en général parfaitement, tout comme les tenons et mortaises en menuiserie. Et, de même que la multiplication des tenons et mortaises consolide l'assemblage de deux pièces, la répétition du motif en bouton-pression sur de longs superenroulements contribue

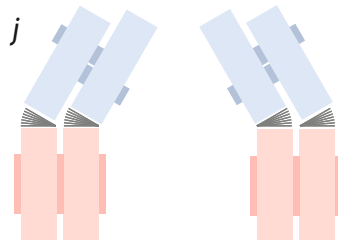
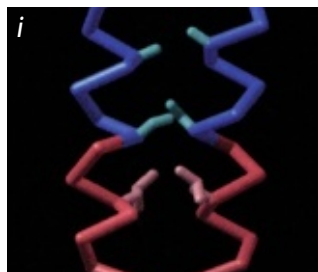
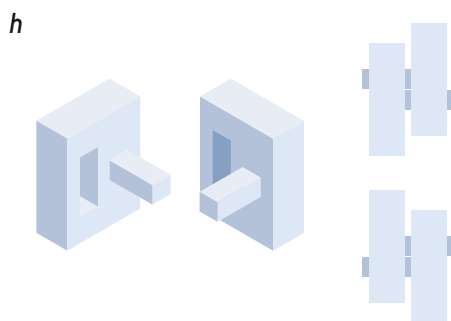
à stabiliser la structure (les liaisons ioniques, elles, la renforcent, comme la colle et les clous ajoutés au système tenon-mortaise).

Jusque-là, rien de bien nouveau pour l'ingénieur. Mais si l'on observe de plus près les différents superenroulements, de nouvelles propriétés apparaissent, offrant des pistes d'amélioration du système tenon-mortaise parfois inattendues.

Tenon-mortaise plus économe

La première observation est que, dans un plan perpendiculaire au superenroulement, chaque hélice alpha présente à l'autre à la fois un bouton et un creux. La nature « hermaphrodite » de l'hélice lui permet indifféremment de jouer le rôle de l'une ou de l'autre des chaînes superenroulées. En d'autres termes, un seul gène peut suffire pour construire un superenroulement. À l'inverse, les assemblages tenon-mortaise classiques nécessitent la production de deux types de composants : des pièces à tenons et des pièces à mortaises. Un appariement « hermaphrodite » de ces assemblages, similaire à celui observé dans les superenroulements, permettrait de simplifier la production de composants. En fait, un tel concept a déjà été appliqué dans la conception de l'enveloppe d'un capteur sismique : afin de faciliter le stockage, les deux moitiés de sa coque externe sont identiques, chacune comportant des tenons et des mortaises servant à assembler les deux parties.

Deuxièmement, le long de chaque hélice alpha du superenroulement – plus précisément le long de la face qu'elle présente à l'autre hélice –, les couples bouton-creux alternent : dans un plan donné, une hélice présente un bouton et un creux puis, dans le plan suivant, un creux et un bouton, etc. (cela est dû au fait qu'il y a un nombre presque entier d'acides aminés par tour dans l'hélice). Nous avons vu qu'à elle seule, la succession de systèmes bouton-pression le long du superenroulement renforce l'interaction des deux hélices. Toutefois, si tous les boutons et tous les creux étaient respectivement alignés le long de chaque hélice alpha, la stabilité de l'interaction serait mise à rude épreuve par une force axiale : les courtes distances entre les creux et leur alignement fragiliseraient la structure. La disposition alternée bouton-creux le long de l'hélice semble éviter cette difficulté. Douglas Root, de l'Université du Texas du Nord,



Dans le superenroulement de la tropomyosine (*g*), les boutons d'alanine, trop petits, se collent à une extrémité du creux correspondant, ce qui décale l'axe du superenroulement. De même, diminuer la taille du tenon décalerait l'axe des composants (*h*). Dans la tropomyosine, un coude se forme à la jonction d'une région à boutons de leucine, classique (*i*, en rouge), et d'une région à boutons d'alanine (en bleu). Un même mécanisme pourrait être envisagé en ingénierie (*j*). Les deux orientations du coude seraient équiprobables si les composants sont identiques.