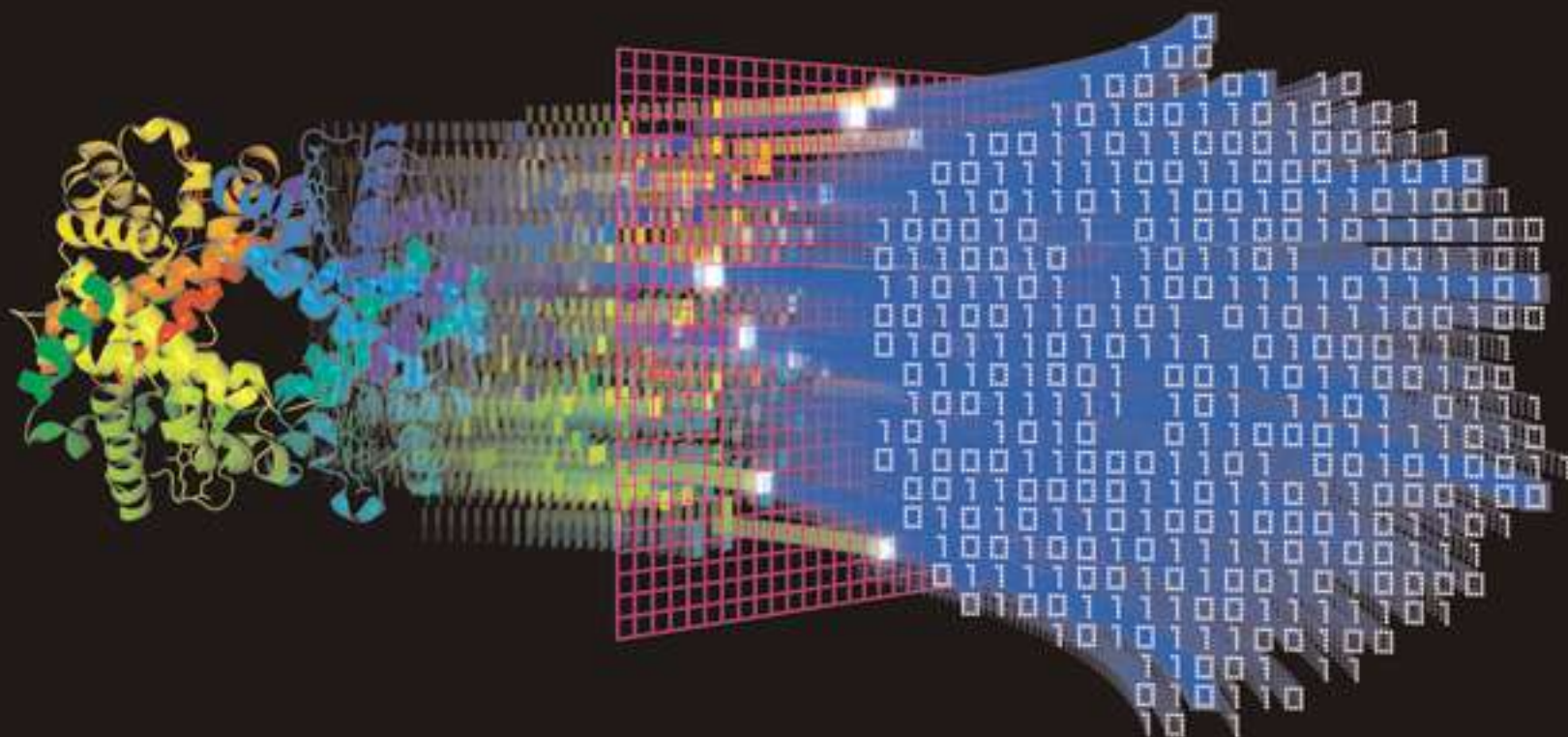
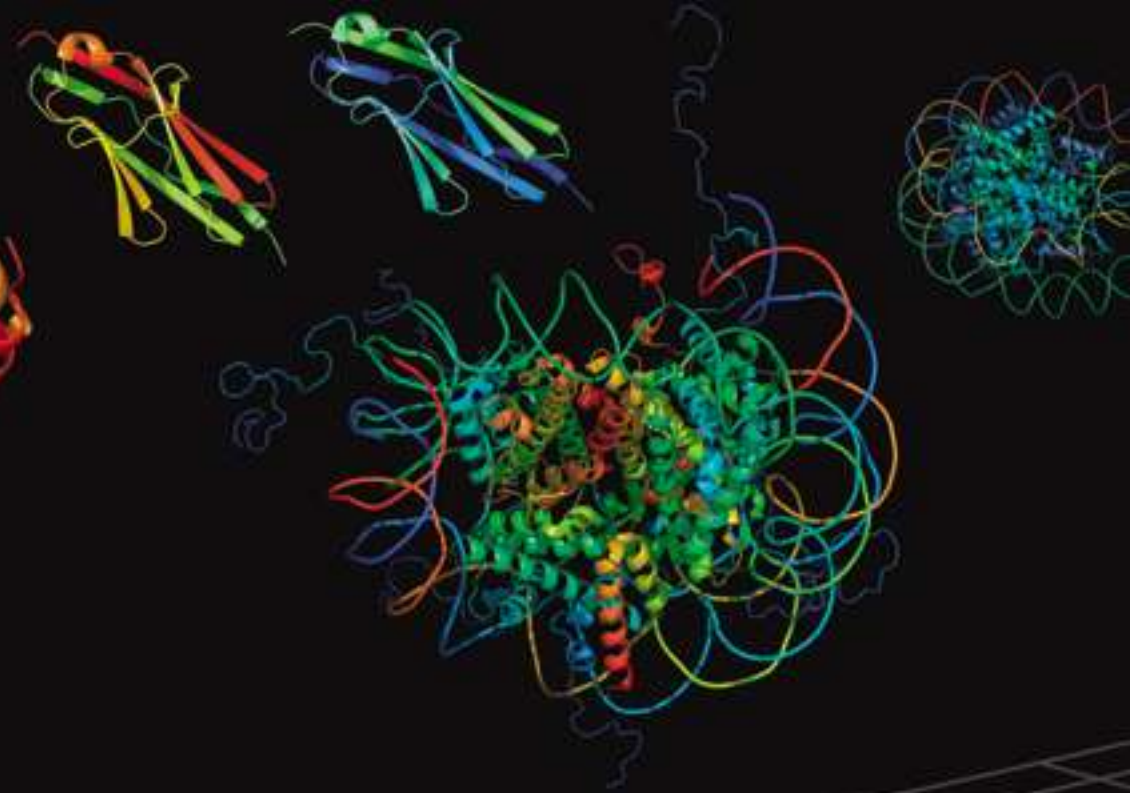




Au cœur de la jungle des protéines

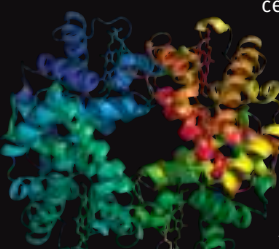
Au cours de son développement, le corps humain fabrique au moins 30000 protéines différentes. Leurs fonctions sont toutefois encore largement méconnues. Des banques de données sur les protéines fournissent une aide en permettant des comparaisons entre des protéines connues et des protéines qui viennent d'être découvertes. La banque de données la plus renommée dans ce domaine s'appelle Swiss-Prot et a été fondée, il y a vingt ans, par le biochimiste genevois Amos Bairoch. Photo : Severin Nowacki/Illustration : Mathias Bader





Avis de recherche de protéines

La protéine est composée d'acides aminés, petites molécules organiques contenant de l'azote. L'être humain a besoin de vingt acides aminés pour fabriquer ses protéines naturelles. Huit ne peuvent pas être produits dans son organisme et sont fournis par l'alimentation. Au cours de son développement, le corps humain forme au moins 30000 protéines différentes qui sont les éléments essentiels des cellules et déterminent



Hémoglobine

font partie. Plusieurs protéines influencent le mouvement des muscles. Certaines transportent des substances comme l'hémoglobine dans le sang qui alimente le corps en oxygène. D'autres encore transmettent des informations en tant qu'hormone d'un organe à l'autre ou servent d'anticorps contre les infections. Mais la majorité des protéines sont des enzymes, ce qui signifie qu'elles permettent ou accélèrent les réactions biochimiques: elles éliminent des substances nutritives, fabriquent de l'énergie, forment de nouveaux éléments de protéines ou encore doublent l'ADN lors de la division cellulaire. La longueur des chaînes va de deux à mille acides aminés et les chaînes ayant une longueur de deux à cent acides aminés sont appelées peptides. On ne parle de protéine que lorsque la chaîne comprend plus de cent acides aminés. La plus grande protéine humaine est la titine, composée de 26 926 acides aminés. Elle agit sur la stabilité et l'élasticité des muscles.

presque tous les processus vitaux. Il y a par exemple la protéine structurale qui confère solidité et élasticité aux cellules. Le collagène du tissu conjonctif et la kératine des cheveux en

Protéines à la mission encore inconnue

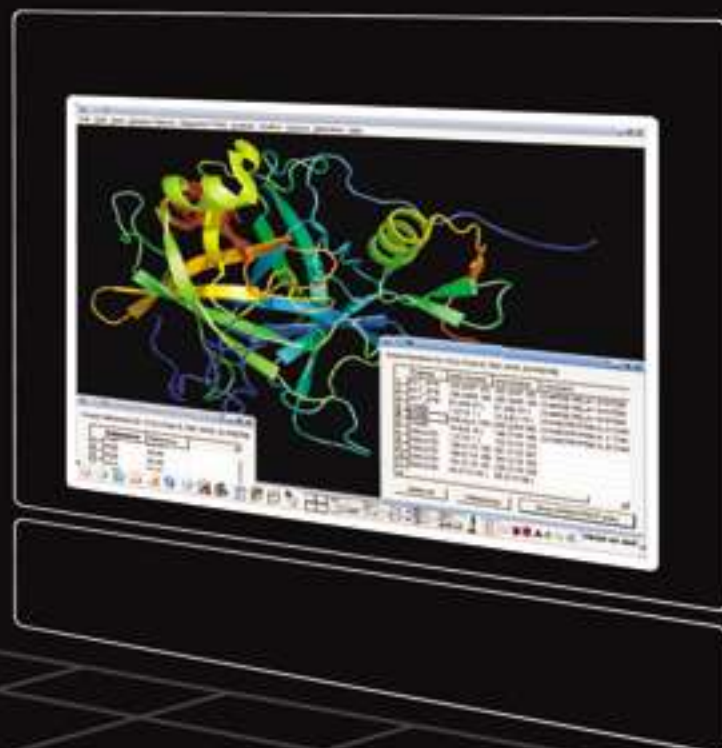
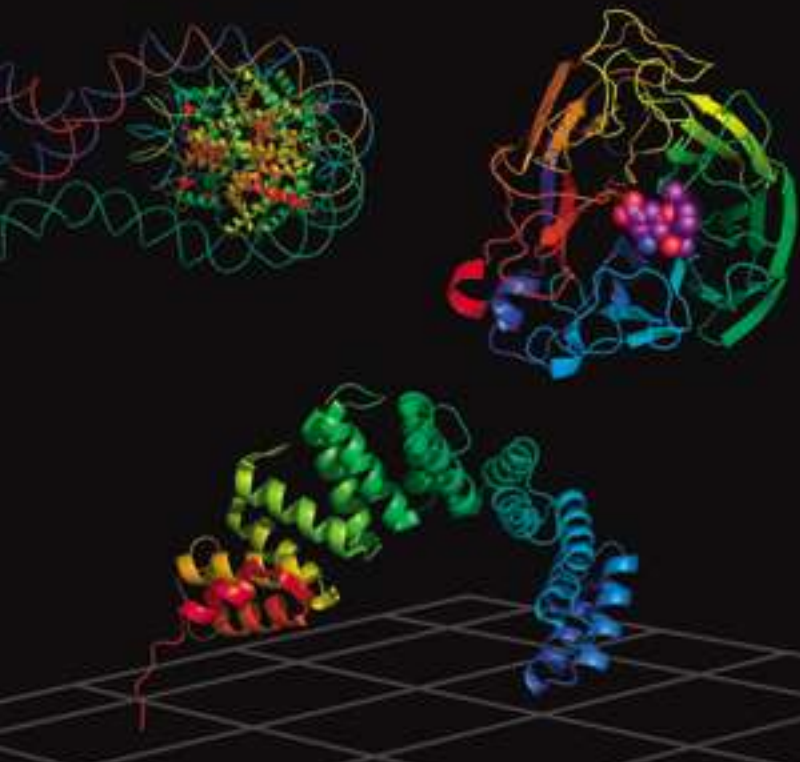
Les protéines sont nécessaires à la vie, mais beaucoup d'entre elles sont encore à peine connues. Il n'est pas seulement intéressant d'identifier la succession des éléments qui les composent mais aussi et surtout leur structure tridimensionnelle. **Par Erika Meili**

Le fromage, les haricots, le poisson et la viande contiennent tous des protéines et ces aliments sont sains car ils livrent au corps humain les acides aminés lui permettant de fabriquer ses propres protéines.

Le corps a besoin des protéines, sortes de machines moléculaires qui peuvent servir de matériaux de construction, de transporteurs de signaux ou d'enzymes pilotant les réactions biochimiques. L'absence d'une protéine ou son mauvais fonctionnement peut perturber le développement ou engendrer une maladie comme Alzheimer ou le cancer. Pour comprendre un dysfonctionnement, il est nécessaire en premier lieu de connaître les fonctions des protéines. «En se basant sur un gène, on peut prédire les très nombreuses protéines d'un être vivant, explique Markus Grütter, professeur de biochimie à l'Université de Zurich. Mais on ne saura toutefois pas

encore ce qu'elles font.» La structure tridimensionnelle d'une protéine, et en particulier sa structure fine, détermine sa fonction. «Si l'on veut savoir pourquoi une réaction chimique a lieu, on doit connaître la structure atomique de l'endroit où la protéine produit la réaction», souligne Markus Grütter. Il dirige le Pôle de recherche national «Biologie structurale» qui existe depuis cinq ans et auquel participent douze groupes de recherche de Zurich et Bâle. Leur but est de découvrir la structure et la fonction des protéines importantes.

Dans la pratique, la connaissance de la structure fine sert à créer, grâce à l'ordinateur, de nouvelles combinaisons (ce qu'on appelle le «drug design») qui se fixent à l'endroit de réaction de la protéine et ainsi la bloquent. Les scientifiques «dessinent» ainsi des substances en ciblant les principes actifs et en évitant en règle générale les effets



secondaires. «Aujourd'hui, l'industrie pharmaceutique fait toujours appel à l'analyse structurale des protéines, lorsqu'elle développe un nouveau médicament», relève le biochimiste qui a mis sur pied un département de recherche chez Ciba Geigy et Novartis avant de partir en 1997 à l'Université de Zurich.

On trouve déjà quelques médicaments créés au moyen du «drug design». L'un des premiers était une petite molécule ralentissant la propagation du virus du sida: il bloque l'enzyme brisant les combinaisons de la protéine (protéase) de l'agent pathogène. De tels inhibiteurs de protéase entrent dans la composition des thérapies mixtes utilisées avec succès contre le sida. Les médicaments Relenza et Tamiflu sont d'autres exemples: ils inhibent une enzyme du virus de la grippe et évitent ainsi sa propagation dans le corps. Le Glivec, un médicament contre le cancer, cible une protéine spécifique qui inhibe l'enzyme responsable d'une division cellulaire non contrôlée.

La détermination de la structure des protéines exige une technologie pointue comme la cristallographie par rayons X, la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) ou encore le rayon-

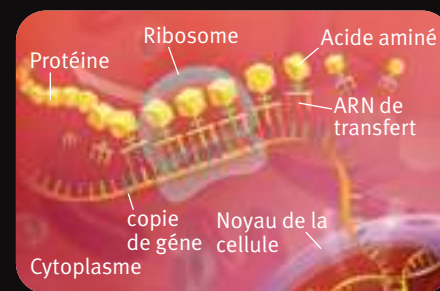
nement synchrotron. Un chercheur qui trouve une nouvelle protéine va d'abord s'enquérir de savoir si cette protéine a déjà été décrite pour d'autres êtres vivants pour ainsi prédire sa fonction.

Les chercheurs trouvent de telles similitudes dans les banques de données de séquences de protéines qui contiennent aussi des informations sur l'organisme, la structure et la fonction des protéines déjà étudiées. «La meilleure banque de données du monde est Swiss-Prot, estime Markus Grütter. Elle est très fiable car toutes les informations publiées dans des revues scientifiques sont vérifiées avant leur enregistrement.» Swiss-Prot propose des fonctions additionnelles très utiles pour les spécialistes en biologie structurale. Le programme «Swiss Modeller» cherche par exemple des séquences semblables et compare leurs structures. «Ce sont certes des modèles assez approximatifs, mais ils constituent de précieuses hypothèses de travail.»

Les appareils RMN, à rayonnement synchrotron ou à rayons X continueront toutefois à être utilisés. «Certains pensent qu'on pourra bientôt déterminer la structure d'une protéine par ordinateur, note-t-il. Ce qui est peut-être possible pour des chaînes de protéines très simples ne comprenant qu'entre 100 ou 200 acides aminés. Mais les protéines fonctionnent souvent en combinaison et forment des ensembles complexes que

l'on ne peut pas simuler si facilement par ordinateur.» Les chercheurs en biologie structurale ont encore du pain sur la planche. ■

De l'ADN à la protéine



Reproduced courtesy of the Canadian Museum of Nature, Ottawa

Contenus dans le noyau de la cellule, les gènes abritent les plans de construction des protéines.

Pour fabriquer une protéine déterminée, il faut réaliser une copie du gène correspondant. Cette copie est extraite du noyau et transportée dans le cytoplasme.

La séquence d'ADN détermine l'enchaînement des briques élémentaires (acides aminés) de la protéine: un acide aminé déterminé correspond à trois éléments d'ADN. Les acides aminés appropriés sont transmis par des auxiliaires spéciaux, les ARN de transfert, et sont reliés ensemble par des protéines spécifiques, les ribosomes.

La chaîne d'acides aminés est souvent coupée, pliée et parfois assemblée en un complexe protéique plus grand afin de pouvoir exercer sa fonction. Ce processus a aussi lieu grâce à des protéines très spécifiques.