

Le repliement protéique

Processus biologique fondamental

Les protéines atteignent leur forme biologiquement active par un processus de repliement. La compréhension de ce mécanisme est l'un des problèmes restant à résoudre en biologie moderne. En se servant de diverses approches théoriques, un scientifique du CNRC espère arriver à élucider le chemin effectivement suivi par une protéine au cours du repliement.

Au cours de l'une des dernières interviews de sa vie, on a demandé au Dr J. Bronowski quel serait le domaine scientifique qu'il choisirait s'il pouvait revenir à la recherche comme jeune mathématicien. Il a répondu que ce serait sans doute au problème du repliement des protéines qu'il s'intéresserait car il le considérerait comme étant le plus complexe et le plus passionnant de la science contemporaine. Cet avis est partagé par le Dr R.L. Somorjai, théoricien travaillant à la Division de chimie du Conseil national de recherches du Canada, qui pense que la seule manière de résoudre le problème en question est de combiner la théorie et la pratique et de réexaminer l'approche traditionnelle du théoricien.

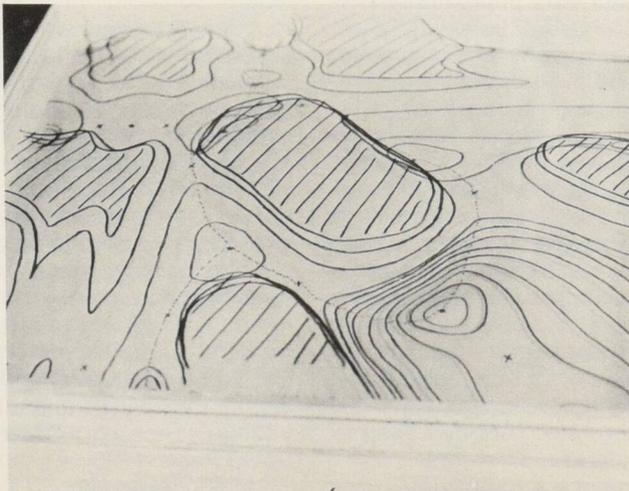
Laissons-lui la parole: "Les grands progrès accomplis en chimie et en physique théoriques ont été, dans l'ensemble, fondés sur la notion qu'une parfaite connaissance du comportement des éléments constitutifs les plus simples d'un système pourrait conduire à une compréhension du comportement global de ce système. Les systèmes biologiques sont cependant beaucoup plus complexes et une approche conceptuelle différente que je qualifierais de hiérarchique peut s'avérer nécessaire." Cette approche reconnaît que la complexité des systèmes biologiques est évidente et qu'elle procède d'une organisation poussée soumise à un contrôle précis. Le bon rendement du système exige que cette organisation et ce contrôle s'exercent hiérarchiquement. Qui plus est, chaque niveau de cette hiérarchie peut avoir ses propres "lois" ou normes de fonctionnement. Le Dr Somorjai ajoute: "En ce qui me concerne, je cherche surtout à comprendre l'idée de base de la biologie moderne selon laquelle la fonction biologique d'une molécule est liée à sa structure tridimensionnelle; à mon avis, l'approche hiérarchique est particulièrement bien adaptée à ce problème et, par exemple, on devrait suivre la même voie pour l'élucidation de certains principes directeurs généraux du mécanisme de l'action enzymatique et de la reconnaissance du substrat. Il s'agit là d'un problème théorique extrêmement compliqué mais une étude du problème quelque peu plus simple du repliement protéique du point de vue hiérarchique devrait conduire à la décou-

verte d'importants indices. Si une protéine est déployée, elle perd toute son activité biologique et on dit qu'elle est dénaturée. Si cette protéine dénaturée est ensuite placée dans une solution appropriée à la température convenable, pH, etc., elle retrouvera la totalité ou presque de son activité biologique en un temps relativement court. Ceci se produit lorsque la protéine se replie pour adopter une forme biologiquement active. Un des objets de notre étude théorique est de calculer le ou les chemins suivis par la protéine au cours du processus de repliement."

Pour expliquer ce processus, on peut donner comme analogie, approximative bien sûr, le comportement d'un ressort sous tension qui a le potentiel de reprendre sa forme spiralée. Les systèmes qui adoptent spontanément des structures de basse énergie sont bien connus en physique et en chimie et des techniques de calcul s'appuyant sur la minimisation de l'énergie ont été mises au point pour atteindre ces structures de basse énergie. Cependant, ce qui intéresse le Dr Somorjai ce n'est pas seulement la conformation de l'équilibre final de la protéine mais aussi le chemin réel suivi au cours du repliement. On peut illustrer ce point à l'aide d'une métaphore, en comparant ce processus à la descente d'une route commençant près du sommet d'une montagne et finissant dans la vallée au niveau le plus bas. La route descend graduellement avec une succession de tours et de détours et à certains endroits elle peut serpenter sur le fond d'un ravin, ou même encore gravir une pente sur une courte distance. Nous servir des techniques conventionnelles de minimisation équivaldrait, selon notre métaphore, à ignorer l'existence de la route et à laisser des rochers, venant de différents points et allant dans des directions différentes, dévaler du flanc de la montagne. La descente de ces rochers serait rapide mais ils aboutiraient en toute probabilité dans des fossés ou des dépressions, n'atteignant jamais le fond de la vallée.

Les équations dynamiques qui permettraient de décrire le processus de repliement d'une protéine dans le détail semblent beaucoup trop compliquées pour être résolues en un temps raisonnablement court même avec les ordinateurs les plus rapides (le tracé de la route est à ce point tour-

The energy contour map of the dipeptide unit of alanine; the smallest proteins consist of about 60 such units.



Les courbes de niveaux énergétiques de l'unité dipeptidique de l'alanine. Les plus petites protéines sont constituées d'environ soixante unités.