

MODELISER LES MOLECULES

Les protéines sont les plus abondantes des molécules organiques des êtres vivants. Elles représentent plus de la moitié de leur poids sec. C'est la raison pour laquelle, en 1838, un chimiste hollandais, Gerardus Mulder (1802-1880), proposa de les appeler ainsi (du grec *proteios*, premier en position). A cette époque, on était loin de soupçonner les stupéfiantes propriétés de ces macromolécules et on n'avait absolument aucune idée de leur structure et de leur constitution chimique.

C'est en 1954 que Frederick Sanger, aujourd'hui âgé de 80 ans, révéla la séquence des acides aminés de l'hormone insuline. Il reçut le prix Nobel de chimie en 1958. Il est aussi une des trois seules personnes au monde à avoir reçu deux fois cette distinction : en 1980 le prix de chimie lui fut de nouveau attribué pour avoir trouvé la séquence complète de l'ADN d'un virus, le bactériophage lambda.

Les protéines sont responsables de la totalité des activités cellulaires. En effet, ce sont les outils des cellules car les enzymes qui catalysent l'ensemble des réactions chimiques chez les êtres vivants sont quasiment toutes des protéines. Mais ce sont aussi les principaux éléments de construction des structures cellulaires et extracellulaires. Enfin, elles interviennent dans les multiples régulations au sein de chaque cellule et de chaque organisme vivant.

On conçoit donc l'importance considérable de ces "bonnes à tout faire" du vivant dont les propriétés ont laissé croire pendant des siècles à une mystérieuse force vitale.

Toutes les protéines sont construites sur un même modèle de base : ce sont des macromolécules résultant de la mise bout à bout, en une longue chaîne, de quelques dizaines à quelques centaines d'unités élémentaires, les acides aminés, dont il n'existe que 20 types différents chez tous les êtres vivants.

Chaque protéine possède son plan de fabrication conservé dans l'ADN, son gène. Constitué d'un enchaînement linéaire d'unités d'information, les codons, il est traduit par la machinerie cellulaire en un enchaînement linéaire d'acides aminés appelé structure primaire de la protéine. Comme les liaisons entre acides aminés permettent leur rotation relative, la chaîne peut théoriquement adopter une infinité de conformations différentes. Pourtant, une protéine dont on modifie la conformation (on parle de dénaturation) reprend spontanément sa conformation initiale dite native lorsqu'elle est replacée dans ses conditions habituelles de milieu si la dénaturation n'a pas été trop poussée. En effet, des liaisons faibles, les liaisons hydrogène (entre différents acides aminés de la chaîne ainsi qu'avec l'eau du milieu), stabilisent la conformation de la molécule. Or, les lois physicochimiques font qu'une conformation particulière et une seule est la plus favorable au point de vue énergétique et chaque protéine se trouve donc uniquement dans cette seule conformation stable. Pour cette raison, lorsqu'une cellule fabrique une protéine, les différents segments de la molécule adoptent spontanément une forme déterminée. Ces formes (en hélice ou en feuillet), représentent la structure dite secondaire.

La disposition relative de ces motifs de base conduit à la structure tridimensionnelle, appelée structure tertiaire.

La fonction particulière remplie par une protéine est liée à sa structure tertiaire : selon sa forme, une protéine pourra, par exemple, se fixer à d'autres molécules, dites ligands, et permettre leur transformation chimique ou d'autres interactions moléculaires.

Enfin, de nombreuses protéines sont formées d'un assemblage de sous unités (identiques ou différentes) leur conférant ainsi de nouvelles propriétés, notamment régulatrices. On parle alors de structure quaternaire.

Aujourd'hui, des automates réalisent en quelques heures le travail que Sanger effectua sur l'insuline en une vingtaine d'années. Aussi, la structure primaire de plusieurs milliers de protéines a été établie au cours des dernières années et on en publie tous les jours de nouvelles.

Pourtant, en dépit de cette somme de résultats stockés dans des banques de données et malgré la puissance des programmes d'ordinateur, on reste encore incapable de prévoir exactement la structure tridimensionnelle d'une protéine à partir de sa séquence en acides aminés.

Or, c'est justement la structure spatiale de la molécule qui a le plus d'intérêt puisqu'elle est responsable de ses propriétés physiologiques.

Mais comment "voir" des molécules qui mesurent quelques nanomètres de diamètre (1 nm est égal à 1 milliardième de mètre) ?

C'est la convergence de travaux en physique, chimie et biologie qui a rendu possible cet exploit.

En 1912, un physicien allemand, Max von Laue (1879-1960) découvre que les cristaux diffractent un pinceau de rayons X. L'image obtenue sur une pellicule photographique est un ensemble de taches symétriques. Son analyse par des calculs complexes permet de préciser la position des atomes dans le cristal car les rayons X ont des longueurs d'onde du même ordre de grandeur que les distances entre atomes. Cette découverte donna naissance à une nouvelle discipline, la radiocristallographie. Elle va permettre à deux physiciens anglais, le père et le fils Bragg, d'établir en 1914 la structure d'un des cristaux les plus simples, celui de chlorure de sodium (le sel de table) et d'emporter le prix Nobel de physique en 1915. Le fils, sir Lawrence, va ensuite créer à Cambridge un laboratoire de biologie moléculaire pour étudier la structure des molécules biologiques.

Mais pour pouvoir utiliser la diffraction des rayons X, il faut des molécules cristallisées. C'est J.B. Sumner (1887-1955) qui, en 1926, parvint le premier à cristalliser une [enzyme](#). Il partagea le prix Nobel de chimie 1946 avec J.H. Northrop (qui cristallisa plusieurs protéines) et W.M. Stanley (qui cristallisa un virus).

En étudiant des cristaux de pepsine, J.D. Bernal et D. Hodgkin découvrirent peu avant la guerre que la position des atomes était identique dans toutes les molécules du cristal contrairement à l'idée alors répandue que la structure des protéines n'est pas ordonnée.

En 1937, Linus Pauling, chimiste américain né en 1901 (prix Nobel de chimie en 1954 et prix Nobel de la paix en 1962) établit les angles et les longueurs des liaisons interatomiques dans une protéine, l'hémoglobine, un transporteur d'oxygène qui donne leur couleur aux globules rouges. Il remarqua que plusieurs régions de la molécule doivent avoir la forme d'une hélice. A la même époque, Max Perutz, chimiste d'origine autrichienne né en 1914, et directeur du laboratoire de biologie moléculaire fondé par Bragg à Cambridge tentait lui aussi d'élucider la structure de l'hémoglobine par la diffraction des rayons X. Son adjoint, John Kendrew (né en 1917), préféra s'attaquer à la myoglobine, une protéine servant de réserve d'oxygène dans les muscles, car elle est quatre fois plus petite que l'hémoglobine. En 1959, le nouveau calculateur électronique Edsac permit à Kendrew d'analyser des diagrammes de diffraction comportant plusieurs milliers de taches. Muni de ces données, il construisit un modèle moléculaire à l'aide de boules et de fil de fer à l'instar de ce qu'avaient réalisé Watson et Crick en 1953 sur l'ADN. Pour la première fois, la structure tridimensionnelle d'une molécule aussi complexe qu'une protéine devenait visible. L'année suivante, Kendrew et Perutz coiffèrent Linus Pauling au poteau en établissant la structure de l'hémoglobine : elle est constituée de 4 sous unités, chacune d'entre elles très similaire à la molécule de myoglobine. Ces découvertes leur valurent le prix Nobel de chimie en 1962.

Aujourd'hui, la radiocristallographie a révélé la structure tridimensionnelle de plusieurs centaines de protéines. L'ordinateur permet de dessiner de magnifiques modèles moléculaires en couleurs que l'on peut faire tourner à l'écran pour les observer sous toutes les coutures. Un lycéen d'aujourd'hui peut ainsi [manipuler les molécules en 3 D](#) sur son écran d'ordinateur ce que Kendrew, Perutz et les autres n'auraient jamais imaginé même dans leurs rêves les plus fous !

Ces modèles permettent de faire du "design" moléculaire en recherchant les structures intéressantes au sein de diverses molécules afin d'en créer de toutes pièces de nouvelles dont les propriétés sont prévisibles. Les industriels de la pharmacie, notamment, ont de plus en plus recours à ce type de méthodes pour élaborer de nouvelles molécules.

EXPERIENCE

CONSTRUISONS UNE MOLECULE DE MYOGLOBINE

Matériel nécessaire

Du fil électrique avec conducteur de cuivre unique assez épais (2 mm), un crayon, des perles en plastique (facultatif), un bouton, une image du modèle tridimensionnel de la molécule de myoglobine.

La molécule de myoglobine

C'est une protéine contenant un groupement dit hème correspondant à un ion Fe^{2+} stabilisé par un assemblage chimique particulier, une porphyrine. L'hème, situé dans une cavité de la molécule, peut fixer réversiblement l'oxygène. Dans notre modèle, le groupement hème est représenté par un bouton central relié à la protéine par 2 liaisons.

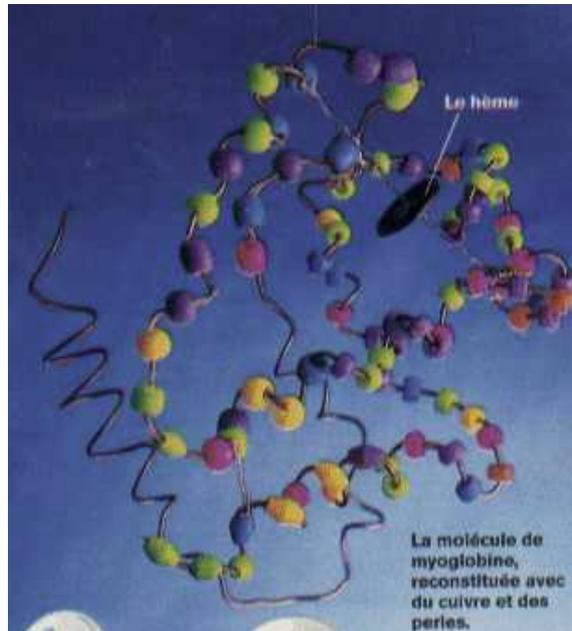
La protéine elle-même est formée de 8 régions, nommées A à H, toutes en forme d'hélice, et dont la position relative dans l'espace est bien déterminée et remarquablement constante chez des espèces différentes.

Construire le modèle

Repérer le nombre de tours de chaque hélice et enrouler le fil de cuivre autour d'un crayon pour former les tours d'hélice. A : 4 tours ; B : 4 tours ; C : 2 tours ; D : 2 tours ; E : 5 tours ; F : 2 tours ; G : 5 tours ; H : 6 tours.

Laisser un peu d'espace libre entre chaque hélice car les segments qui séparent les hélices sont formés d'environ une demi-douzaine d'acides aminés et forment les coudes entre les hélices alors que les hélices sont formées d'un peu moins de 4 acides aminés par tour.

Eventuellement, enfiler des perles pour figurer le carbone central de chaque acide aminé et les coller.



La molécule est cependant beaucoup plus compacte que ne le montre un tel modèle car les groupements chimiques appartenant aux acides aminés occupent l'espace autour de chaque hélice.

NB Désormais la puissance des ordinateurs autorise la manipulation sur écran de modèles moléculaires tridimensionnels. On se rendra avec profit sur le site Bio-Géo de l'INRP à la rubrique :

<http://www.inrp.fr/Access/Biogeno/model3d/visu3d.htm>

Amusez-vous bien !

TOUS DROITS RESERVES
D. Pol, 1998-2000



N'hésitez pas à faire connaître vos impressions, commentaires, suggestions etc. pol@imagnet.fr