



Réception des Membres élus en 2004 - le 14 juin 2005

Les protéines de transport, garde-barrière des membranes
Éva Pebay-Peyroula

Les protéines sont les véritables acteurs du vivant. Ce sont elles qui vont assurer la grande diversité des fonctions allant de la catalyse des réactions à la structuration de la matière vivante. La structure des protéines à haute résolution montre les détails à l'échelle atomique des sites actifs. Le rôle de la biologie structurale est d'intégrer non seulement les connaissances de la structure des protéines, mais aussi de leurs propriétés dynamiques et des changements de conformation en cours de réaction, aux données biochimiques, enzymatiques et fonctionnelles. Ainsi, la biologie structurale permet des avancées déterminantes dans la compréhension de la fonction des protéines. Parmi l'ensemble des protéines, les protéines membranaires sont particulièrement fascinantes. Comme leur nom l'indique, elles sont enchâssées dans les membranes qui délimitent les cellules ou les compartiments cellulaires. Ces compartimentations sont indispensables au fonctionnement de la cellule et sont assurées par une bicouche de lipides. De façon très schématique, on considère que la bicouche de lipides sert à assurer l'étanchéité des compartiments, alors que les protéines membranaires assurent les rôles fonctionnels de communication (signalisation, transport et diffusion d'ions ou de petites molécules). Cette approximation n'est pas satisfaisante, car contrairement à la plupart des protéines solubles, il est très difficile d'isoler les protéines membranaires et de les faire fonctionner en dehors de leur milieu naturel.

L'intérêt des protéines membranaires peut être illustré à travers deux exemples issus des processus de production de l'énergie nécessaire au fonctionnement de la cellule. L'étape principale en est la synthèse de l'ATP (adénosine triphosphate), petite molécule qui sert de carburant à la cellule. En effet, l'ATP s'hydrolyse en ADP (adénosine diphosphate) en libérant de l'énergie utilisable dans la majorité des actions de la cellule. Certaines bactéries utilisant directement la lumière ont un fonctionnement simplifié grâce à une protéine membranaire, la bactériorhodopsine, qui en captant un photon expulse un proton vers l'extérieur et crée donc directement un potentiel électrostatique. Cette énergie électrostatique est ensuite transformée en énergie mécanique (actionnement d'un moteur moléculaire), qui à son tour génère de l'énergie chimique (synthèse de l'ATP). Les études structurales de la bactériorhodopsine au repos et juste après illumination montrent qu'une molécule d'eau est piégée au centre de la protéine et que l'absorption de la lumière déstabilise la molécule d'eau entraînant ensuite un réarrangement structural conduisant au transfert de protons. La molécule d'eau est donc l'élément clé qui permet d'initier le transfert de protons.

Dans les cellules eucaryotes, la situation est plus complexe et la synthèse de l'ATP se déroule dans les mitochondries. L'ATP doit ensuite être exporté vers le cytosol de la cellule et en retour, la mitochondrie doit importer l'ADP afin de le régénérer en ATP. Le transport de ces petites molécules est assuré par une protéine membranaire. Le bon fonctionnement de la synthèse et du transport de l'ATP est essentiel puisque nous consommons environ notre

propre masse d'ATP en 24h. Comprendre le mécanisme de transport nécessite tout d'abord de comprendre la reconnaissance de la molécule à transporter, et ensuite les modifications structurales permettant l'accès à travers la membrane. Par analogie avec l'ouverture d'une porte, la petite molécule transportée serait la clé dont la reconnaissance spécifique déclencherait l'ouverture. Le passage de la petite molécule nécessite un changement de conformation important, permettant l'ouverture de la porte. Celle-ci est maintenue par un cadre contrôlant son mouvement. Pour le transporteur membranaire, ce contrôle est assuré par l'environnement des lipides.

Mélangés à l'eau, les lipides s'organisent spontanément en un film de 5nm d'épaisseur qui peut isoler une vésicule d'une taille 1000 fois plus grande. Le film est parfaitement étanche (par exemple, la probabilité de passage d'un proton est très faible). Malgré la faible épaisseur, il est difficile à rompre car les lipides sont des molécules très dynamiques qui confèrent à l'ensemble du film une plasticité importante. Grâce aux propriétés dynamiques des lipides, une protéine membranaire va pouvoir diffuser latéralement dans ce film. Le système protéine/membrane semble alors être confiné localement à un espace à deux dimensions. Pourtant, la fonction de transport s'effectue dans la troisième dimension. Cette apparente contradiction de dimensionnalité se traduit par des propriétés spécifiques des lipides interagissant avec la protéine à deux échelles différentes. D'une part à l'échelle mésoscopique, la membrane exerce une pression latérale sur la protéine et ainsi stabilise et contrôle les changements de conformations de la protéine en cours d'activité. À cette échelle, la membrane de lipides pourrait être décrite en deux dimensions. D'autre part à l'échelle moléculaire, des lipides individuels peuvent interagir avec la protéine et ainsi également contribuer à la structure tri-dimensionnelle de celle-ci ou à son association avec des protéines partenaires. Dans ce cas, les trois dimensions de la protéine et des lipides associés sont importantes. Le lien entre les deux échelles reste difficile à décrire. De ce fait, il est évident que l'extraction et l'isolation des protéines individuelles afin de pouvoir caractériser leurs propriétés structurales et dynamiques sont très difficiles.

La compréhension du fonctionnement des transporteurs membranaires nécessite donc des approches multiples à l'interface de la biologie, de la physique et de la chimie, permettant d'intégrer les propriétés physiques et physico-chimiques des lipides à la fonction biologique du système. L'approche de la « protéine isolée » est certainement importante pour explorer les propriétés structurales, mais n'est certainement pas suffisante car les mécanismes de contrôle du transport dépendent du contexte cellulaire. Les enjeux futurs de la biologie structurale des protéines membranaires sont de passer progressivement de l'échelle moléculaire à l'échelle cellulaire.