



## La revue pour l'histoire du CNRS

7 | 2002

La biologie | Menaces sur les sciences sociales vers 1980

---

# Les premiers « replieurs » français : Michel Goldberg à l'Institut Pasteur et Jeannine Yon à Orsay

Jérôme Segal

---



### Édition électronique

URL : <http://journals.openedition.org/histoire-cnrs/540>

DOI : 10.4000/histoire-cnrs.540

ISSN : 1955-2408

### Éditeur

CNRS Éditions

### Édition imprimée

Date de publication : 5 novembre 2002

ISBN : 978-2-271-06067-9

ISSN : 1298-9800

### Référence électronique

Jérôme Segal, « Les premiers « replieurs » français : Michel Goldberg à l'Institut Pasteur et Jeannine Yon à Orsay », *La revue pour l'histoire du CNRS* [En ligne], 7 | 2002, mis en ligne le 05 septembre 2007, consulté le 19 avril 2019. URL : <http://journals.openedition.org/histoire-cnrs/540> ; DOI : 10.4000/histoire-cnrs.540

---

Ce document a été généré automatiquement le 19 avril 2019.

Comité pour l'histoire du CNRS

---

# Les premiers « replieurs » français : Michel Goldberg à l'Institut Pasteur et Jeannine Yon à Orsay

Jérôme Segal

---

- 1 Le 8 décembre 1999, une dépêche dans un grand quotidien rapporte « [qu']IBM vient d'annoncer le lancement d'un projet de 100 millions de dollars pour développer un supercalculateur capable d'effectuer un million de milliards d'opérations par seconde. Ce projet a été baptisé *Blue Gene*, car l'outil qui en résultera sera dans un premier temps utilisé pour modéliser le repliement en trois dimensions des protéines, qui conditionne leur bon fonctionnement<sup>1</sup> ».
- 2 Le journal ne fait que reprendre le communiqué de presse de l'entreprise multinationale et n'indique rien des enjeux ayant motivé un tel financement. Alors que le décryptage du génome humain a bénéficié d'une très large médiatisation, les études sur les protéines ont été jusqu'aux années 1990 les parents pauvres de la biologie. Ce n'est qu'en 1996, lorsqu'une nouvelle variante d'une maladie neuro-dégénérative à issue fatale, la maladie de Creutzfeldt-Jakob, a été identifiée en Grande-Bretagne que le « repliement » des protéines a fait une première et discrète apparition dans les médias. L'agent pathogène responsable de cette maladie est une protéine appelée « prion » existant sous deux formes, repliées différemment, dont l'une est particulièrement dangereuse. Le biochimiste ayant introduit ce néologisme pour décrire une *proteinaceous infectious particle*, Stanley Prusiner, se voit remettre le prix Nobel de physiologie et médecine l'année suivante, en 1997<sup>2</sup>. Cette récompense peut être considérée comme un signe de reconnaissance, tardif mais non moins réel, de l'importance de ce problème scientifique, voire de la communauté des « replieurs », composée de tous ces scientifiques intéressés par la question du repliement des protéines.
- 3 Le recul apporté par l'histoire des sciences permet aujourd'hui de mieux comprendre l'importance de ce domaine de recherches et d'apprécier les orientations qui ont déjà été choisies. De nombreux biochimistes, cristallographes, informaticiens, ou encore spécialistes de biologie cellulaire, ont travaillé depuis les années 1930 sur ce qu'on

nomme aujourd'hui le repliement des protéines. Parmi tous ces acteurs, deux Français ont apporté dès les années 1960 des contributions importantes ; il s'agit du biochimiste Michel Goldberg à l'Institut Pasteur et de Jeannine Yon au Laboratoire d'enzymologie physico-chimique d'Orsay. Avant d'aborder la genèse de ces travaux, quelques préliminaires sont nécessaires, tant sur le plan scientifique qu'historique ou épistémologique, pour être à même d'apprécier le contexte dans lequel ces travaux prennent place.

Pourquoi s'intéresser au repliement des protéines ? Les grandes étapes dans la compréhension des mécanismes de repliement

- 4 Les protéines sont des macromolécules fonctionnelles de la même façon que les acides nucléiques (comme l'ADN) sont des macromolécules informationnelles<sup>3</sup>. Constituants essentiels du vivant, les protéines peuvent avoir des rôles très différents pour la structuration (kératine des ongles et des poils), le transport (hémoglobine pour le transport de l'oxygène), la régulation (enzymes) ou encore le stockage (ovalbumine de l'œuf), la défense (anticorps) ou la motricité (actine des muscles). Les protéines sont constituées de chaînes linéaires d'acides aminés dont l'ordre, ou la séquence, est défini par les gènes. Cet ordre correspond à ce qu'on appelle la structure primaire mais il ne suffit pas à expliquer la fonctionnalité des protéines. Celle-ci dépend de la forme que prend la protéine dans l'espace, appelée conformation ou structure tertiaire<sup>4</sup>.
- 5 Ce sont là les quelques rudiments de biologie nécessaires aujourd'hui à la définition des protéines mais jusqu'aux années 1930, la nature moléculaire des protéines était inconnue ; on parlait alors de colloïdes. Lorsque des protéines en solution perdent leur forme d'origine (appelée forme native), on observe en effet la formation d'une substance colloïdale (comme du blanc d'œuf cuit) et on parle alors de dénaturation. Les expériences menées dans les années 1920 par M. L. Anson et Alfred E. Mirsky aux États-Unis, ainsi que par Hsien Wu en Chine, ont permis de montrer qu'il pouvait y avoir réversibilité et donc renaturation des protéines dans leur état natif. Le fait que les protéines puissent également être cristallisées, c'est-à-dire agencées selon des motifs géométriques périodiques, a par ailleurs amené H. Wu à supposer que chaque protéine possède une forme tridimensionnelle bien définie. Plus tard, au début des années 1950, deux types de formes spécifiques ont été précisés grâce aux travaux de Linus Pauling, l'hélice  $\alpha$  et le feuillet  $\beta$ . L'identification de ces formes constitue la structure secondaire d'une protéine<sup>5</sup>.
- 6 Au cours des années 1950, la structure primaire de quelques protéines a été élucidée. Frederick Sanger a ainsi été récompensé du prix Nobel en 1958 pour avoir identifié la séquence d'acides aminés qui composent l'insuline. La méconnaissance de la structure tertiaire, et donc des mécanismes de repliement, a longtemps empêché la synthèse industrielle de cette molécule pourtant si importante pour les diabétiques<sup>6</sup>. À la fin des années 1950, des modèles de structures tertiaires ont été établis par cristallographie, notamment pour l'hémoglobine (travaux de Max Perutz) et la myoglobine (John Kendrew). Si les techniques de cristallographie ont permis de connaître de nombreuses structures tertiaires, elles ont aussi eu l'inconvénient de présenter les protéines sous une forme figée qui ne se prêtait pas à l'étude du repliement, dynamique par essence. L'hypothèse « thermodynamique » du biochimiste Christian Anfinsen a constitué une étape importante, au début des années 1960, dans l'histoire des théories concernant le repliement. Celle-ci stipulait, à partir de travaux expérimentaux portant sur la ribonucléase, que la conformation d'une protéine correspondait à l'état dans lequel l'énergie libre était la plus basse et que, par conséquent, puisque le repliement s'effectuait

selon des contraintes thermodynamiques, cette conformation ne dépendait que de la suite des acides aminés (structure primaire)<sup>7</sup>. L'effet paradoxal de ces travaux fut de détourner des biologistes de la question du repliement, puisque cette dernière étape semblait régie par un déterminisme thermodynamique immuable, relevant donc davantage du domaine des physico-chimistes que de celui des biologistes moléculaires. Francis Crick avait stipulé en 1957 dans le dogme central de la biologie moléculaire que le flux d'information ne pouvait se faire des protéines vers les acides nucléiques (l'ADN ou l'ARN qui sert d'intermédiaire entre l'ADN et les acides aminés). Les travaux de C. Anfinsen permettaient de prolonger ce dogme en expliquant la structure tertiaire de la protéine uniquement à partir de la structure primaire.

Les différents enjeux du repliement

- 7 Pendant une trentaine d'années, une bonne partie des crédits de recherche a été concentrée sur la génétique moléculaire et des étapes importantes dans la compréhension des mécanismes de repliement ont été pour ainsi dire passées sous silence. Il en va ainsi des travaux de Cyrus Levinthal qui ont permis d'introduire, au milieu des années 1960, l'idée de chemin de repliement. Ce biophysicien a montré que, si une protéine devait essayer chacune des conformations géométriquement acceptables, cela prendrait un temps beaucoup trop grand par rapport aux repliements observés, et que, par conséquent, le repliement se faisait selon un chemin.
- 8 Maintenant que de nombreux génomes ont été séquencés, les protéines arrivent sur le devant de la scène mais les années d'hégémonie de la génétique moléculaire marquent encore les nouvelles appellations : on parle de « génomique structurale », « post-génomique » ou « deuxième traduction du gène » pour ce qui pourrait se nommer plus simplement « protéomique ».
- 9 Les enjeux du repliement – savoir comment les protéines acquièrent leur forme dans l'espace – ne sont pas que scientifiques mais aussi industriels si l'on pense aux marchés correspondant à la synthèse de quelques hormones ou enzymes importantes. Des espoirs thérapeutiques sont aussi nés du progrès des connaissances dans le domaine du repliement des protéines, notamment dans le cas de maladies neuro-dégénératives comme celle d'Alzheimer.
- 10 Sur le plan épistémologique, la complexité du problème du repliement donne naissance à des travaux théoriques au statut ontologique variable : des hypothèses ou postulats deviennent des dogmes ou principes en quelques années et l'état actuel des connaissances se résume depuis quelques années dans une *new view*<sup>7</sup>. Par ailleurs, l'utilisation des ordinateurs pour les études de dynamique moléculaire amène aussi à repenser le statut de l'expérience en biologie et le repliement des protéines est un des domaines de recherche où l'idée d'expérience *in silico* prend tout son sens<sup>8</sup>.

Deux biophysiciens dans deux institutions différentes<sup>9</sup> Une jeune humaniste à l'Institut de biologie physico-chimique

- 11 Durant ses études, J. Yon a conservé le plus longtemps possible la diversité de ses centres d'intérêts. Après avoir obtenu deux baccalauréats, en philosophie et mathématiques, elle passe une licence pluridisciplinaire, alliant mathématiques, physique et chimie. Elle s'initie ensuite à la biologie et à la physiologie puis, attirée par la physique autant que par la biologie, elle retrouve grâce au cours de biophysique dispensé par René Wurmser un questionnement philosophique qui lui tient à cœur : l'explication rationnelle de la vie.

12 En octobre 1949, elle entre alors logiquement à l'Institut de biologie physico-chimique (IBPC), puisque R. Wurmser y dirigeait le service de biophysique (voir l'article de M. Morange dans ce numéro, spécialement consacré à cet institut). Vittorio Luzzati, un cristallographe témoin de cette époque, décrit l'IBPC comme « un havre d'interdisciplinarité où des sciences émergentes (biochimie, biophysique) étaient destinées à s'épanouir<sup>10</sup> ». Dans cet institut, J. Yon rencontre parmi ses collègues Jean-Pierre Changeux, qui travaillait à la frontière entre l'embryologie et l'enzymologie. C'est elle qui, en octobre 1958, oriente le jeune normalien vers le laboratoire de Jaques Monod à l'Institut Pasteur<sup>11</sup>. De son côté, J. Yon fonde son propre laboratoire, en 1961, d'abord au sein de la faculté des sciences de Paris, puis sur le campus d'Orsay, à partir de 1963.

Un polytechnicien à l'Institut Pasteur

13 La formation de M. Goldberg (né en 1938) est aussi éclectique que celle de sa collègue J. Yon. Devenu polytechnicien alors qu'il envisageait des études de médecine, M. Goldberg choisit l'Institut Pasteur comme école d'application, en octobre 1962. Il fait une licence à la faculté de sciences en 1963-1964 puisqu'il n'y avait pas d'équivalence possible pour un polytechnicien, puis un certificat de troisième cycle en recherche biochimique.

14 M. Goldberg intègre ensuite le service de biochimie cellulaire dirigé par le professeur Monod dans lequel David Perrin, le petit-fils de Jean Perrin, avait réalisé des expériences importantes de dénaturation et renaturation : il s'agissait de déformer des protéines et de leur redonner ensuite leur forme originale. Il avait utilisé pour cela une protéine tétramère (divisée en quatre sous-unités), la  $\beta$ -galactosidase, dont chaque chaîne est composée de plus de mille acides aminés, soit beaucoup plus que pour la ribonucléase monomère qui avait servi aux travaux de C. Anfinsen<sup>12</sup>. Certains mutants obtenus par D. Perrin ne formaient pas de tétramères et c'est l'assemblage des sous-unités de cette protéine qui permit alors à M. Goldberg de se poser le problème de la relation entre structures tertiaire et quaternaire de la protéine (l'assemblage des sous-unités). Les expériences entreprises permirent de montrer l'existence d'un état intermédiaire stable dans le processus de repliement de cette protéine, entre l'état natif, caractérisé par une forme dans l'espace qui rend la protéine fonctionnelle, et l'état dénaturé, dans lequel la protéine n'est pas fonctionnelle. Intéressé par ce résultat, J. Monod suggéra à M. Goldberg de travailler plus spécifiquement à la question du repliement pour sa thèse de doctorat<sup>13</sup>.

Jacques Monod, un parrain dans l'ombre pour les replieurs ? « Monsieur Monod »

15 J. Yon fut très probablement la première, avant M. Goldberg, à faire la connaissance de J. Monod. Depuis 194<sup>14</sup>, celui-ci animait dans les locaux de l'IBPC les séances du « club de physiologie cellulaire », auxquelles J. Yon participait. Elle raconte *a posteriori* : « La pensée de Jacques Monod m'a beaucoup fascinée. Je l'ai surtout connu quand nous avons siégé ensemble aux commissions du CNRS. <sup>15</sup> » Le milieu de ce qu'on allait appeler la biologie moléculaire était en effet un microcosme dans lequel les scientifiques se retrouvaient souvent. J. Yon précisait au sujet de ses échanges avec J. Monod : « Je n'ai pas travaillé avec lui mais j'ai beaucoup discuté avec lui.<sup>16</sup> »

16 De la même façon, M. Goldberg décrit souvent dans ses publications l'admiration qu'il vouait – et voue toujours – à son mentor, au point de toujours marquer sa déférence par l'utilisation de l'expression « Monsieur Monod » dans toutes ses publications<sup>17</sup>. En même temps, si J. Monod faisait office de figure tutélaire, il n'intervenait pas directement dans le travail de M. Goldberg et celui-ci rappelle, tout comme J. Yon, qu'il n'avait pas de réelles collaborations scientifiques avec lui mais plutôt des discussions<sup>18</sup>.

L'influence du modèle de la transition allostérique

- 17 Parmi ces discussions, celles qui concernaient l'allostérie allaient être déterminantes. Intéressés par les problèmes de régulation, J. Monod et François Jacob avaient introduit au début des années 1960 le concept d'opéron pour décrire un ensemble de gènes dont l'expression était coordonnée. Avec l'allostérie, ils rendaient compte cette fois-ci des régulations par des effets de structure. Ils distinguaient deux formes allostériques, *tense* et *relax*, pour décrire l'activité d'une protéine et plus précisément le passage entre une forme contrainte et une forme où ces contraintes étaient relâchées<sup>19</sup>.
- 18 En opposition avec les travaux des cristallographes, le modèle de l'allostérie offrait une vision dynamique des protéines dans laquelle l'étape de repliement était valorisée. J. Yon fit venir J. Monod à Orsay pour exposer l'essentiel de la théorie de l'allostérie avant même que l'article clef de J. Monod, Jeffries Wyman et J.-P. Changeux ne fût publié<sup>20</sup>. Les discussions au sujet de ce modèle permirent aussi à M. Goldberg de se mettre en contact avec Robert Baldwin, actuellement considéré comme le « pape du repliement » aux États-Unis, qui passait alors une année dans le laboratoire de F. Jacob mais discutait souvent avec J. Monod de la symétrie des protéines oligomériques<sup>21</sup>. C'est à Stanford, dans son laboratoire, que M. Goldberg se rendit pour parfaire sa formation dans le domaine de la chimie physique des protéines<sup>22</sup>. Durant les deux années passées aux États-Unis (1964-1966), le jeune chercheur français s'intéressa aux liens entre les aspects cinétiques et thermodynamiques du repliement. Les premiers concernent par exemple la vitesse à laquelle le repliement s'effectue ou l'existence de « pauses » lors du repliement (états intermédiaires), alors que les seconds sont liés à des considérations énergétiques sur l'état final indépendantes de la façon dont la protéine acquiert sa forme structure tridimensionnelle. L'objectif de la thèse de doctorat de M. Goldberg était précisément de mêler ces deux types d'approche<sup>23</sup>.
- Premiers pas dans la communauté internationale des replieurs  
Au temps de la préhistoire de la bio-informatique
- 19 Dès son retour à Paris, en 1966, J. Monod demande à M. Goldberg de présenter le fruit de son travail à Stanford lors d'un séminaire. Pour sa deuxième thèse, nécessaire à l'époque pour l'obtention du doctorat, M. Goldberg est ensuite invité à faire quelques recherches, essentiellement bibliographiques, sur le thème « Relations entre la structure primaire et la structure tridimensionnelle des protéines ». Le texte de dix-neuf pages correspondant ne se contente pas de faire le point sur l'état des connaissances, comme il était demandé, mais ouvre déjà de nouvelles voies. Le besoin de nouvelles techniques de calcul est clairement établi, en référence au « programme pour machines à calculer » proposé en 1965 par G. Nemethy et A. H. Scheraga<sup>24</sup>. M. Goldberg conclut la partie sur les études théoriques par ces mots : « On peut ainsi espérer qu'une association entre les machines à calculer et l'imagination humaine permettra de traiter correctement le problème de la prédiction des structures tertiaires à partir des structures primaires. Mais cela ne pourra se faire que si l'étude des propriétés thermodynamiques des interactions aboutit à une meilleure connaissance de la nature des forces qui entrent en jeu. »
- 20 En conclusion, il rappelle également l'importance de pouvoir disposer « d'un procédé de visualisation des protéines », ce qui laisse supposer qu'il avait été attentif au rôle joué par l'ordinateur dans les travaux de C. Levinthal, qui permettait d'avoir une représentation dynamique et interactive du repliement<sup>25</sup>.
- 21 À l'Institut Pasteur, c'est au début des années 1970 qu'un ordinateur est acheté (un LINC 8 de Digital Equipment) mais il n'est pas utilisé au départ pour travailler sur le problème du repliement. De même à Orsay, dans le laboratoire dirigé par J. Yon, ce n'est qu'en 1980,

avec la venue de Martin Karplus comme professeur invité, que l'ordinateur a été utilisé dans des études de dynamique moléculaire.

- 22 Le principal enjeu à la fin des années 1960 était d'abord pour M. Goldberg et J. Yon de montrer que contrairement à ce que supposait l'hypothèse de C. Anfinsen, le contrôle qui s'exerçait lors du repliement, orientant celui-ci dans un chemin (*pathway* selon l'expression de C. Levinthal), n'était pas que de nature thermodynamique mais également cinétique : une étude sur les vitesses permettait de mettre en évidence des intermédiaires de repliement ou le repliement autonome de sous-unités.

Le modèle des « globules »

- 23 En poursuivant les études menées à l'Institut Pasteur sur la  $\beta$ -galactosidase, M. Goldberg parvint à montrer qu'il existait des intermédiaires dans le repliement de chacun des monomères. Dans un article paru en 1969 dans le prestigieux *Journal of Molecular Biology*, il introduisait le terme de « globule » pour désigner des régions des chaînes polypeptidiques qui se repliaient de façon autonome, autour de centres de nucléations indépendants, avant que ne s'élabore la structure tertiaire complète de la protéine<sup>26</sup>. Dans les archives de J. Monod relatives à la préparation de ses cours au Collège de France sur les protéines (en 1969), on trouve la trace sur un schéma de cette idée de globule puisqu'il est fait mention de « plusieurs centres de nucléation ». M. Goldberg raconte qu'il avait demandé à J. Monod de cosigner la publication puisque, même s'il n'avait pas participé au travail expérimental, il avait joué un « rôle crucial dans le développement du concept ». Celui-ci refusa (peut-être pour laisser à son disciple un champ qui serait uniquement le sien) et le résultat fut que la publication de M. Goldberg n'eut que très peu d'échos<sup>27</sup>.

- 24 Un modèle similaire à celui des globules fut proposé en 1973 par D. Wetlaufer – avec la notion de « domaines » – et ce fut finalement cette dénomination qui s'imposa<sup>28</sup>.

À partir des études sur la formation du complexe enzyme-substrat

- 25 De nombreuses réactions chimiques prenant place dans les phénomènes du vivant sont catalysées par des protéines appelées enzymes, qui se fixent spécifiquement sur des substrats. Travaillant dans ce domaine (appelé enzymologie), J. Yon s'intéressa d'abord à l'hypothèse de Linderstrøm-Lang selon laquelle dans une réaction de protéolyse enzymatique (fragmentation des protéines en peptides et en acides aminés), l'enzyme agissait tout d'abord en dénaturant la protéine, tandis que l'acte catalytique, c'est-à-dire la coupure chimique de la liaison peptidique, se produisait ensuite. J. Yon montra que la protéolyse de la  $\beta$ -lactoglobuline native et dénaturée se produisait avec la même énergie d'activation et qu'il n'y avait donc pas d'énergie de dénaturation.

- 26 Un peu plus tard, en utilisant comme les pasteuriens la  $\beta$ -galactosidase du colibacille (sur les conseils de J. Monod), J. Yon mit au point une méthode de compétition nucléophile pour démontrer que la réaction enzymatique passait par un intermédiaire chimique qu'elle parvint à identifier, le galactosyl-enzyme. En 1964, elle permit d'apporter des précisions sur le mécanisme général du repliement en montrant que dans la dénaturation thermique irréversible des protéines, l'étape essentielle était une transformation réversible. Ce faisant, elle allait participer avec M. Goldberg, et indépendamment de lui, à la remise en cause du modèle à deux états (état natif et état dénaturé, caractérisés par la seule approche thermodynamique).

L'histoire du temps présent

- 27 Ce n'est que depuis quelques années que l'on peut parler d'une « communauté de replieurs ». M. Goldberg et J. Yon ont travaillé parallèlement, souvent isolés du reste de la

communauté scientifique, même s'ils étaient tous les deux en étroit contact avec J. Monod durant la première partie de leur carrière (jusqu'au milieu des années 1970). L'importance de leurs travaux ne fut que tardivement reconnue en raison de l'hégémonie de la génétique moléculaire reposant sur le dogme central, souvent interprété de façon erronée lorsqu'on affirme que le flux d'information ne se fait que de l'ADN vers l'ARN puis vers les protéines.

- 28 L'histoire des travaux de J. Yon amène à repenser plus largement la place de l'enzymologie dans l'histoire de la biologie moléculaire. Aujourd'hui, au début du xxie siècle, le problème du repliement est encore loin d'être résolu mais « on sait un peu mieux ce qu'on ne sait pas ». En l'occurrence, on sait que l'identification de la structure protéique ne permet pas de rendre compte entièrement de la fonction biologique. Des maladies comme celle d'Alzheimer, qui touche dans certaines régions des pays riches plus de 10 % des personnes âgées de plus de 65 ans, sont dues à un défaut de repliement de certaines protéines. Ce n'est pas un hasard si un récent article de Science esquissant des pistes pour une thérapie rend longuement hommage aux travaux pionniers de M. Goldberg<sup>29</sup>.
- 29 L'histoire, ici brièvement ébauchée, des premiers travaux de M. Goldberg et J. Yon relève en définitive de l'histoire des sciences du temps présent. Aux ambiguïtés que l'on connaît en histoire, sur le plan épistémologique, lorsqu'on se confronte au présent avec un manque de recul évident, vient ici s'ajouter la difficulté de pouvoir rendre compte de travaux scientifiques particulièrement ardues. De longues pages de l'histoire du repliement des protéines restent assurément encore à écrire.

Remerciements

- 30 Nous tenons à remercier Jeannine Yon et Michel Goldberg, non seulement pour le temps qu'ils nous ont accordé mais encore pour la mansuétude dont ils ont témoigné en nous expliquant certains de leurs travaux. Nos remerciements vont aussi à Bruno Strasser et Michel Morange pour leur lecture critique de ce texte.

## NOTES

1. *Le Monde*, 8 décembre 1999, p. 29.

2. Le site du musée Nobel, <http://www.nobel.se/>, apporte de précieux renseignements sur les prix et les travaux des lauréats.

3. Sur l'histoire de la métaphore informationnelle en biologie, voir L. Kay, *Who Wrote the Book of Life? A History of the Genetic Code*, University of Chicago Press, Chicago, 2000, ou le chapitre 7 de notre thèse de doctorat à l'adresse: <http://www.mpiwg-berlin.mpg.de/staff/segal/thesis/>

4. L'importance de la forme se retrouve dans l'étymologie du mot, Protée ayant reçu de son père, Poséidon, le don de changer de forme à volonté. L'histoire des travaux concernant les protéines est abordée dans le livre de référence de Claude Debru avec une attention particulière aux enjeux philosophiques sous-jacents (C. Debru, *L'Esprit des protéines : histoire et philosophie biochimique*, Hermann, Paris, 1983). Sur la question



- spécifique du repliement, on consultera J. Yon and C. Ghélys, *Protein Folding*, Academic Press, New York, 1972.
5. On parle également de structure quaternaire pour décrire l'agencement des protéines constituées de plusieurs sous-unités.
6. Ce sont des biologistes chinois qui, sous la direction de Y. L. Wang, sont parvenus les premiers, en 1965, à la synthèse d'insuline biologiquement active (information de J. Yon développée dans un livre à paraître sur l'histoire du repliement des protéines).
7. Un DEA d'épistémologie et d'histoire des sciences a récemment été consacré à ces questions : F. Wieber, « Le repliement protéique – Analogie, modélisation et tradition de recherche en chimie biologique », université Paris VII, sous la direction de Claude Debru, 2001.
8. Les progrès dans le domaine du repliement se font souvent en alliant le travail à la paillasse et les simulations (cf. C. M. Dobson, A. Sali et al., « *Protein Folding : A Perspective from Theory and Experiment* », *Angewandte Chemie International Edition*, 37, 1998, p. 868-893).
9. Les indications biographiques proviennent pour l'essentiel des intéressés eux-mêmes, avec lesquels nous nous sommes entretenus le 15 avril 1999 (M. Goldberg) et le 27 septembre 2001 (J. Yon).
10. Entretien de V. Luzzati avec J.-F. Picard, septembre 2000 : <http://picardp1.ivry.cnrs.fr/~jfpicard/Luzzati.html>
11. J.-P. Changeux, « Une thèse avec Jacques Monod – Préhistoire des protéines allostériques », *Les Origines de la biologie moléculaire*, A. Lwoff & A. Ullmann, Études vivantes, Paris, 1980, p. 197-208.
12. Cette protéine permet à la bactérie colibacille d'assimiler le sucre lactose.
13. M. Goldberg, « *Selective interactions and protein polymorphism: from allosteric proteins to the prion* », *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 94 (n° 3), 1996, p. 157-171.
14. C. F. Epstein, R. F. Goldberger et al., *The Genetic Control of Tertiary Protein Structures : Studies with Model Systems, Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, Vol. XXVIII, Synthesis and Structure of Macromolecules, Cold Spring Harbor, New York, 1963, p. 439-449. C. Anfinsen fut récompensé pour ces travaux du prix Nobel en 1972 ; voir aussi C. Anfinsen, « *Principles that Govern the Folding of Protein Chains* », *Science* 181, 1973, p. 223-230, pour sa conférence Nobel (Nobel Lecture).
15. Entretien du 27 septembre 2001 à Orsay.
16. Dans ses *Titres et travaux*, J. Yon considère sa rencontre avec J. Monod comme un « apport inestimable » (p. 6).
17. M. Goldberg, art. cit. p. 157 : « *I admired and respected him immensely, and treasure the profound bond of friendship and mutual confidence that existed between us.* »
18. *Ibid.* : « *Among all of Jacques Monod's students, I was the one who had the least direct scientific collaboration with him.* »
19. La genèse des théories de l'allostérie, pour lesquelles J. Monod et F. Jacob reçurent en 1965 avec A. Lwoff le prix Nobel de physiologie-médecine, est décrite en détail dans le chapitre 5 de C. Debru, *L'Esprit des protéines : histoire et philosophie biochimique*, Hermann, Paris, 1983, et, plus rapidement, dans M. Morange, *Histoire de la biologie moléculaire, La Découverte*, Paris, 1994. Là encore, les Nobel Lectures disponibles sur le site référencé plus haut (note 2) sont très utiles, tout comme la fin du livre de J. Yon, *Structure et dynamique conformationnelle des protéines*, Hermann, Paris, 1969.
20. J. Monod, J. Wyman et al., « *On the nature of allosteric transitions: a plausible model* », *Journal of Molecular Biology*, 12, 1965, p. 88-118.

21. L'expression est utilisée par M. Goldberg et J. Yon dans les entretiens qu'ils nous ont accordés.

22. C'est grâce aux actions concertées menées par la DGRST que M. Goldberg a pu partir. Sur le rôle de cet organisme fonctionnant à partir de 1959, voir X. Polanco, « La mise en place d'un réseau scientifique, les rôles du CNRS et de la DGRST dans l'institutionnalisation de la biologie moléculaire en France (1960-1970) », *Cahiers pour l'histoire du CNRS-7*, 1990, et, sur l'histoire des travaux de M. Goldberg à Stanford, M. Goldberg, « Le chemin de la recherche : plier ou ne pas plier », *Les Origines de la biologie moléculaire*, A. Lwoff & A. Ullmann, Études vivantes, Paris, 1980, p. 189-195.

23. Pour simplifier, on ne s'intéresse, dans l'approche thermodynamique, qu'à l'état final alors que, dans l'approche cinétique, on étudie le chemin et les éventuelles étapes qui permettent d'arriver à cet état. Plus précisément, la question posée était de savoir si la présence de sous-unités  $\beta$  natives de la tryptophane synthase modifiait l'efficacité et la vitesse de renaturation de la chaîne alpha.

24. M. Goldberg a eu la gentillesse de nous donner une copie de ce travail, dont nous citons ici les pages 8, 13 et 19.

25. M. Goldberg cite dans sa bibliographie cet article fondamental de C. Levinthal : « *Molecular Model-Building by Computers* », *Scientific American*, 214, 1966, p. 42-52. Sur la question de l'histoire de la visualisation, voir E. Francœur and J. Segal, « Protein Structure, from model kits to computer screens », *Displaying the Third Dimension : Models in the Sciences, Technology and Medicine*, S. de Chadarevian and N. Hopwood, Stanford University Press, Stanford, 2002 (sous presse).

26. M. Goldberg, « *Tertiary Structure of Escherichia coli beta-D-Galactosidase* », *Journal of Molecular Biology*, 46, 1969, p. 441-446.

27. M. Goldberg se souvient que 350 de ses 400 tirés à part restèrent dans son bureau. Cf. M. Goldberg, « Protein Folding, or the Second Translation of the Gene », *From Enzyme Adaptation to Natural Philosophy : Heritage from Jacques Monod*, E. Qualgariello, G. Bernardi and A. Ullmann, Elsevier, Amsterdam, 1987, p. 69-75, et M. Goldberg, « *Selective interactions and protein polymorphism : from allosteric proteins to the prion* », *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 94 (n° 3), 1996, p. 157-171.

28. D. B. Wetlaufer, « *Nucleation, rapid folding, and globular intrachain regions in proteins* », *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 70, 1973, p. 697-701. Il y a là une étude sémiologique à mener, sur le choix des néologismes lors de l'introduction de nouvelles théories. Une partie de l'aura des travaux de S. Prusiner tient par exemple dans l'utilisation du mot prion dont nous donnons l'origine en introduction.

29. G. Taubes, « *Misfolding the way to disease* », *Science*, 271, 1996, p. 1493-1495.

---

## RÉSUMÉS

The First French « Protein Folders »: Michel Goldberg at the Pasteur Institute and Jeannine Yon at Orsay

Proteins, the building blocks of life, have since the 1930s been the object of studies to gain a better understanding of the formation of their three-dimensional structure. This structure,

called conformation, determines the function of the protein. At the beginning of the 1960s, Anfinsen's hypothesis stipulated that the protein's conformation in a natural state in which the protein is functioning, corresponds to the state in which free energy was at its lowest. A thermodynamic principle therefore explained the protein folding. At the same time, at the Institut Pasteur, Jacques Monod and his colleagues were interested in the phenomena of regulation that takes place in the cell. The allosteric model, which was developed by this group, had a huge influence on the work of two French researchers, Michel Goldberg and Jeannine Yon. Yon was a specialist in enzymes and had studied the changes in conformation that accompany the formation of the enzyme-base complex. Goldberg was a young Polytechnician who had converted to biology. Having chosen the Institut Pasteur as the site of his research, Goldberg was at the heart of the discussions that marked the beginning of molecular biology in France.

The work of these two researchers permitted new debate on Anfinsen's hypothesis by showing that the control of the « repliement » was not only thermodynamic but was, equally, kinetic : one should from this point study the folding speed and the intermediary stages. The protein folding still constitutes important research today. These two researchers participated in the birth of the proteomics, the emerging discipline that permits making use of the knowledge of sequencing in different genomes and, also allows better understand of certain diseases caused by folding anomalies, such as Alzheimer and Creutzfeldt-Jakob diseases.

## AUTEUR

### JÉRÔME SEGAL

Jérôme Segal est maître de conférences à l'IUFM de Paris et chercheur au Centre Cavailles de l'ENS.