

# HISTOIRE DE LA SCIENCE DES PROTÉINES

Jeannine YON-KAHN



17, avenue du Hoggar  
Parc d'Activité de Courtabœuf, BP 112  
91944 Les Ulis Cedex A, France

## ***Grenoble Sciences***

Grenoble Sciences poursuit un triple objectif :

- réaliser des ouvrages correspondant à un projet clairement défini, sans contrainte de mode ou de programme,
- garantir les qualités scientifique et pédagogique des ouvrages retenus,
- proposer des ouvrages à un prix accessible au public le plus large possible.

Chaque projet est sélectionné au niveau de Grenoble Sciences avec le concours de referees anonymes. Puis les auteurs travaillent pendant une année (en moyenne) avec les membres d'un comité de lecture interactif, dont les noms apparaissent au début de l'ouvrage. Celui-ci est ensuite publié chez l'éditeur le plus adapté.

(Contact : Tél. : (33)4 76 51 46 95 - E-mail : Grenoble.Sciences@ujf-grenoble.fr)

Deux collections existent chez EDP Sciences :

- la ***Collection Grenoble Sciences***, connue pour son originalité de projets et sa qualité
- ***Grenoble Sciences - Rencontres Scientifiques***, collection présentant des thèmes de recherche d'actualité, traités par des scientifiques de premier plan issus de disciplines différentes.

### ***Directeur scientifique de Grenoble Sciences***

Jean BORNAREL, Professeur à l'Université Joseph Fourier, Grenoble 1

### ***Comité de lecture pour "Histoire de la science des protéines"***

- **Florence LEDERER**, Directrice de recherche CNRS, Gif-sur-Yvette
- **Eric VADOT**, Ophtalmologiste, ancien chef de clinique à la Faculté de Médecine de Lyon
- **Paulette VIGNAIS**, Directrice de recherche CNRS, Grenoble
- **Pierre VIGNAIS**, Professeur honoraire de l'Université Joseph Fourier de Grenoble

Grenoble Sciences bénéficie du soutien du **Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche**, et de la **Région Rhône-Alpes**.  
Grenoble Sciences est rattaché à l'**Université Joseph Fourier de Grenoble**.

*Réalisation et mise en pages : Centre technique Grenoble Sciences*

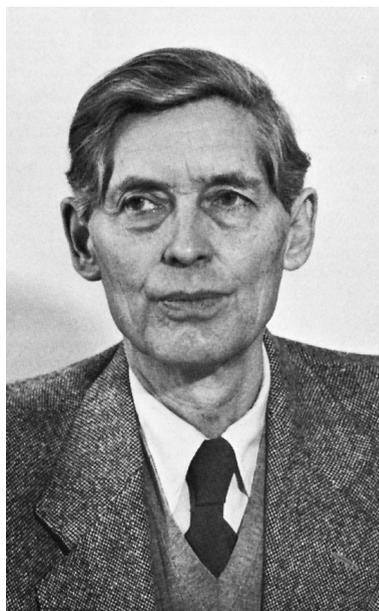
*Illustration de couverture : Alice GIRAUD*

(réalisée à partir d'éléments dessinés avec Swiss PDB Viewer, d'après des données de la Protein Data Bank)

**ISBN 2-86883-898-7**

© EDP Sciences, 2006

# EXTRAITS



***Theodor SVEDBERG (1884 - 1971)***

[d'après M. FLORKIN & E.H. STOTZ (1972)  
"A history of biochemistry",  
dans *Comprehensive biochemistry*,  
vol. 30, p. 292, droits réservés]

Theodor SVEDBERG avait commencé ses recherches sur les colloïdes car il était convaincu que l'étude des systèmes colloïdaux permettrait d'expliquer les processus du vivant. Il y consacra son travail de thèse. Afin de déterminer la taille des particules, il construisit un ultramicroscope et commença à s'intéresser à la force centrifuge. En 1924, il publia avec RINDE un article décrivant la première ultracentrifugeuse à faible vitesse. Puis il se tourna vers l'étude des protéines qu'il considéra dans un premier temps comme des colloïdes polydisperses sans poids moléculaire défini. Ses premières études sur la caséine le confortèrent dans la théorie colloïdale. Mais avec l'hémoglobine, il observa que le système était monodisperse et que la protéine avait un poids moléculaire bien défini de  $4 \times 16\,700$  comportant quatre atomes de fer, confirmant ainsi les résultats d'ADAIR. Un résultat important fut apporté en 1928 avec l'hémocyanine d'escargot, *Helix pomatia*, dont le poids moléculaire atteignait plusieurs millions, mais toutes les molécules avaient la même taille. Un grand nombre d'expériences montrèrent que les diverses protéines étaient monodisperses. A la vue de ces résultats, SVEDBERG fut convaincu que les protéines étaient des molécules bien définies et abandonna la théorie colloïdale. Il reçut le prix Nobel en 1927. La nature oligomérique de certaines protéines fut proposée pour la première fois en 1929. Un nouvel Institut de chimie physique fut construit et SVEDBERG reçut des subventions de la Fondation Rockefeller pour un équipement spécial. Des perfectionnements techniques furent apportés et une ultracentrifugeuse à grande vitesse avec une force centrifuge maximale de 300 000 g fut construite en 1939. Durant toutes ces années, plus d'une cinquantaine

## ***VERS LA STRUCTURE TRIDIMENSIONNELLE PAR RADIOCRISTALLOGRAPHIE***

On était parvenu à l'échelle sub-microscopique à la connaissance d'un premier niveau de structure, la structure primaire monodimensionnelle. Cependant les protéines ne sont pas des objets linéaires ; la chaîne polypeptidique se replie pour acquérir dans l'espace à trois dimensions sa structure globulaire, cette structure compacte qui avait déjà été reconnue par Wu<sup>17</sup> en 1930, condition nécessaire à l'expression des propriétés fonctionnelles. La détermination de la structure tridimensionnelle des protéines nécessitait une instrumentation puissante et hautement résolutive. La cristallographie aux rayons X devait fournir la méthodologie adéquate. La découverte de la diffraction des rayons X par les cristaux est due à Max VON LAUE, Paul KNIPPING et Walter FRIEDRICH<sup>18</sup> à l'Institut d'Arnold SOMMERFELD, à Munich, en 1912. Mais la théorie précise fut établie l'année suivante en Angleterre par William BRAGG<sup>19</sup> et son fils Lawrence qui furent les fondateurs de l'école de cristallographie britannique.



***William Lawrence BRAGG  
(1890 - 1971)  
et William Henry BRAGG  
(1862 - 1942)***

[© Edgar Fahs SMITH Collection,  
University of Pennsylvania Library]

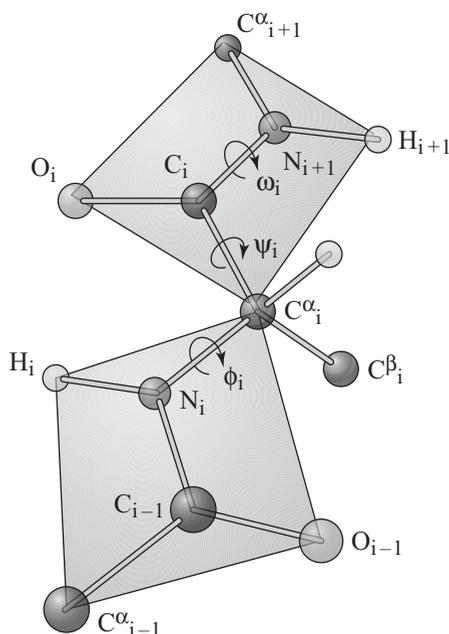
William et Lawrence BRAGG inventèrent le système optique pour l'analyse de la diffraction des rayons X. Le phénomène de diffraction repose sur le fait que la longueur d'onde des rayons X est plus petite que la distance entre les atomes. L. BRAGG considéra le cristal comme un réseau tridimensionnel dans lequel les atomes sont arrangés périodiquement. Les rayons X sont réfléchis par les divers plans du réseau cristallin. Dans son discours Nobel en 1922, Lawrence BRAGG déclara : "*The struc-*

---

17 T. WU (1930) *op. cit.*

18 W. FRIEDRICH, P. KNIPPING & M. VON LAUE (1912) *Sitzber Math. Physik. Klasse, Bayer Akad. Wiss. München*, **303**.

19 W.L. BRAGG (1913) *Proc. Roy. Soc. London* **89**, p. 150.



**Représentation de la liaison peptidique avec la définition des angles dièdres**

Les travaux de PAULING eurent une grande influence dans le monde scientifique. Ils sont à l'origine de l'orientation des recherches de G.N. RAMACHANDRAN qui fut le fondateur de la biologie structurale en Inde. RAMACHANDRAN avait commencé ses études à Bangalore en 1942 où il fut l'un des plus brillants étudiants de RAMAN. Après deux années passées à Cambridge, il retourna à Bangalore comme professeur assistant de physique dans le laboratoire des rayons X. Ses premiers travaux ont porté sur la physique des cristaux et l'utilisation des rayons X. En 1952, il fut nommé Professeur et Directeur du Département de physique à Madras. C'est alors, qu'après une rencontre avec BERNAL de passage à Madras, il commença à s'intéresser à la structure des macromolécules biologiques. Il entreprit l'étude conformationnelle des polypeptides et des protéines. Ainsi qu'il l'écrit en 1981 : *"When I joined the University of Madras as a research professor in 1952, I looked out for a new line of work to follow my future career. The beautiful papers by PAULING and COREY on the helical structure of proteins and polypeptides which had appeared in 1951, influenced me to take up the field of biomolecular structure as my life interest"*<sup>40</sup>. En 1971, il retourna à Bangalore où il fonda l'Unité de Biophysique moléculaire à l'Institut indien des sciences.

40 *"Lorsque je rejoignis l'Université de Madras comme professeur en 1952, je prospectais pour une nouvelle ligne de recherche pour ma future carrière. Les beaux articles de PAULING et COREY sur la structure hélicoïdale des protéines et des polypeptides qui avaient paru en 1951 m'influencèrent pour adopter le domaine de la structure des biomolécules comme intérêt de vie."*

Mais si aujourd'hui, comme le rappelait Max PERUTZ<sup>71</sup> en 1985, "*cela paraît un jeu d'enfant, il faut se souvenir qu'à l'époque les angles de phase avaient été déterminés manuellement par superposition des cercles correspondant à chaque réflexion*"<sup>72</sup>. Or pour résoudre la structure de la myoglobine à 3 Å, 2 000 cercles avaient été dessinés à la main et 9 600 réflexions pour la protéine et chacun de ses dérivés avaient été nécessaires pour la résolution à 2 Å. Les moyens de calcul étaient aussi rudimentaires ; on ne possédait pas les puissants ordinateurs disponibles aujourd'hui, mais de simples calculatrices. A partir des données, les premiers modèles de structure furent construits à la main sur des tiges d'acier et occupaient un espace considérable, alors qu'aujourd'hui on visualise directement les structures à partir des coordonnées atomiques sur un écran graphique, à l'aide de logiciels appropriés.

L'œuvre scientifique de Max PERUTZ est vraiment exemplaire. Ses travaux de pionnier ont exigé tant de patience, de détermination, d'acharnement, de persévérance et aussi tout son enthousiasme pour résoudre la structure tridimensionnelle de l'hémoglobine. Tant d'années sans obtenir de résultats en aurait découragé plus d'un. On est loin aujourd'hui de cette conception de la recherche ; soumis à de multiples pressions, le scientifique doit obtenir rapidement des résultats et les publier. Cependant, c'est seulement grâce à cette persévérance indéfectible, à cette éthique de la connaissance, que la science peut aboutir à des avancées majeures dont les applications sont imprévisibles. Lorsque l'on demanda à Sir Lawrence BRAGG à quoi cela pouvait bien servir, il répondit : "*Come back in fifty years and someone will tell you*"<sup>73</sup>. Il fallut moins de temps pour qu'apparaisse toute l'importance de la biologie structurale aussi bien dans le domaine de la connaissance que dans celui des applications.

Depuis ces travaux fondateurs, le nombre de structures de protéines connues à haute résolution n'a cessé de s'accroître. La troisième structure, celle du lysozyme, fut résolue par le groupe de PHILLIPS<sup>74,75</sup> en 1965. Elle fut suivie par la résolution de plusieurs autres structures. En 1970, onze structures tridimensionnelles de protéines étaient connues. En 1971 eut lieu à Cold Spring Harbor un symposium ayant pour thème "*Structure and function of proteins at the three-dimensional level*" qui marqua le début de la biologie structurale. Ainsi que le déclara David PHILLIPS dans la conclusion de cette réunion : "*This meeting marks the coming of age of protein*

---

71 M.F. PERUTZ (1985) *op. cit.*

72 Ces cercles ou construction de HARKER sont établis à partir des modules des facteurs de structure de la protéine seule et de la protéine en présence de l'atome métallique dont la position est connue.

73 Cité par D.C. PHILLIPS (1971) dans *Cold Spring Harb. Sym. Quant. Biol.*, "Structure and function of proteins at the three-dimensional level" ; "*Revenez dans cinquante ans et quelqu'un vous dira.*"

74 C.C.F. BLAKE, D.F. KOENIG, G.A. MAIR, A.C.T. NORTH, D.C. PHILLIPS & V.C. SHORE (1965) *Nature* **206**, p. 757.

75 L. JOHNSON & D.C. PHILLIPS (1965) *Nature* **206**, p. 761.

## Chapitre 4

### ***LA GENÈSE DE LA FORME. LE REPLIEMENT DES PROTÉINES***

Le repliement des protéines est un processus fondamental au cours duquel l'information contenue dans l'ADN est traduite en information tridimensionnelle, condition nécessaire à l'émergence des propriétés fonctionnelles. Ce processus complexe peut être résumé ainsi :



En ce sens le repliement des protéines peut être considéré comme le premier acte de la morphogenèse. En effet, la morphogenèse est un processus d'auto-organisation impliquant des mécanismes d'auto-assemblage. Par ce processus, les organelles, les organes et même les organismes se développent dans le temps et dans l'espace en fonction de l'information contenue dans les gènes. Comme l'a écrit Jacques MONOD<sup>1</sup> : "*Dans le processus de structuration d'une protéine globulaire, on peut voir à la fois l'image microscopique et la source du développement épigénétique autonome de l'organisme lui-même*". Là encore, "*le microcosme reflète le macrocosme*".

La progression des connaissances sur les mécanismes par lesquels une chaîne polypeptidique naissante se replie pour engendrer la structure fonctionnelle d'une protéine relève d'une longue histoire. Marqués par le contexte scientifique du moment, par l'état des connaissances et des techniques, les études et les concepts sur le repliement des protéines ont évolué dans différentes directions, pour aboutir aujourd'hui à une vision unifiée de ce processus complexe. Ces études ont accompagné, ou suivi avec quelque retard, les avancées dans la connaissance des protéines, de leurs propriétés et de leur structure.

---

1 J. MONOD (1970) *Le hasard et la nécessité*, Le Seuil, Paris.

un transfert de concepts et de méthodologies s'est opéré de la chimie des polymères vers les objets biologiques que sont les protéines.

En 1994, KARPLUS et ses collègues<sup>225</sup>, ont simulé le repliement d'une chaîne polypeptidique de 27 acides aminés sur un réseau cubique. Ils ont généré 200 séquences au hasard, chacune étant caractérisée par une matrice d'interaction pour chaque paire d'acides aminés, puis soumise à des simulations de Monte Carlo. Parmi les 200 séquences, 30 aboutissaient aisément à l'état natif caractérisé par la compacité de la structure et le minimum énergétique, alors que 146 autres n'y parvenaient jamais. La différence entre ces deux types de séquences, celles qui se repliaient facilement et celles qui ne se repliaient pas, n'était pas liée à leurs caractéristiques structurales, mais à la différence d'énergie entre l'état natif et les états excités. Si cette différence est très grande, le repliement peut être très rapide. Ainsi de courtes séquences au sein d'une chaîne polypeptidique peuvent constituer des unités de repliement précoce. La formation rapide et simultanée de microstructures en plusieurs régions d'une chaîne polypeptidique, en restreignant le nombre de conformations possibles, constitue une solution au paradoxe de LEVINTHAL.

Un grand nombre de travaux théoriques ont été effectués au cours de ces années, aboutissant à la nouvelle vision du repliement introduite en 1995 par WOLYNES<sup>226,227</sup> et ses collaborateurs, et désignée par la métaphore de l'entonnoir de repliement (*fold-ing funnel*). Le modèle est représenté en terme de paysage énergétique et décrit l'évolution thermodynamique et cinétique de la transformation d'un ensemble de molécules de protéines dépliées vers l'état natif. Suivant ce modèle, il existe des chemins parallèles, chaque chaîne polypeptidique suivant sa propre route. Depuis le haut jusqu'au fond de l'entonnoir, le nombre de conformations décroît, ainsi que l'entropie du système, pour aboutir à une conformation unique de protéine native qui représente le point d'énergie minimum. La vitesse de repliement peut être ralentie si les parois de l'entonnoir présentent des crénelures correspondant à des minima énergétiques locaux peuplés par des intermédiaires transitoires. Si les barrières d'énergie locales sont trop élevées, les molécules protéiques peuvent se trouver "piégées" dans un minimum et s'agréger. Une grande variété de processus de repliement émerge du paysage énergétique, fonction des paramètres énergétiques et des conditions du milieu. Ainsi que l'ont souligné WOLYNES et ses collaborateurs : "*To fold, a protein navigates with remarkable ease through a complicated energy landscape*"<sup>227</sup>.

---

225 A. SALI, E.I. SHAKHNOVICH & M. KARPLUS (1994) *op. cit.*

226 P.G. WOLYNES, J.N. ONUCHIC & D. THIRUMALAI (1995) *Science* **267**, p. 1619 ; "*Pour se replier, une protéine navigue avec une remarquable aisance à travers un paysage énergétique compliqué.*"

227 J.D. BRYNGELSON, J.N. ONUCHIC, N.D. SOCCI & P.G. WOLYNES (1995) *Proteins, Struct. Funct. Genet.* **21**, p. 167.

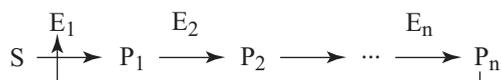
**Protéines susceptibles d'entraîner la formation de fibrilles amyloïdes**[d'après J.W. KELLY (1996) *Curr. Opin. Struc. Biol.* **6**, p. 11-17]

<i>Syndrome clinique</i>	<i>Protéine précurseur</i>
Maladie d'ALZHEIMER	Protéine $\beta$
Amyloïdose systémique primaire	Chaîne légère d'immunoglobuline
Amyloïdose systémique secondaire	Amyloïde A du serum
Amyloïdose systémique sénile	Transthyrétine
Polyneuropathie familiale amyloïde I	Transthyrétine
Angiopathie amyloïde cérébrale héréditaire	Cystatine C
Amyloïdose reliée à l'hémodialyse	$\beta$ 2-microglobuline
Polyneuropathie familiale amyloïde III	Apolipoprotéine A1
Amyloïdose systémique héréditaire finlandaise	Gelsoline
Diabète de type II	Polypeptide amyloïde IAPP
Carcinome médullaire de la thyroïde	Calcitonine
Encéphalopathies spongiformes	Prion
Amyloïdose atriale	Facteur ANF
Amyloïdose systémique non neuropathique héréditaire	Lysozyme
Amyloïdose localisée à la zone d'injection	Insuline
Amyloïdose rénale héréditaire	Fibrinogène
Maladie de PARKINSON	Synucléine*

\* J.C. ROCHET & P.T. LANSBURY (2000) *Curr. Opin. Struc. Biol.* **10**, p. 60-68.

Parmi les plus répandues actuellement, les maladies à prions représentent un véritable phénomène de société qui a été très largement médiatisé. Ces pathologies mortelles se manifestent par des encéphalopathies spongiformes ; le cerveau des sujets atteints observé en microscopie apparaît comme une éponge présentant de multiples trous. Elles incluent la tremblante du mouton (*scrapie* en anglais), la maladie de la vache folle et chez l'humain la maladie de CREUTZFELD-JACOB, l'insomnie familiale fatale, le syndrome de GERSTMANN-STRAÜSSER-SCHEINKER et le Kuru. La tremblante du mouton et des caprins sévit en Europe au moins depuis 1732 ; elle affecte aujourd'hui les cinq continents. Le premier cas d'encéphalopathie spongiforme bovine a été signalé en 1986 chez un bovidé d'origine africaine qui séjournait dans un zoo anglais. Au moment le plus fort de l'épizootie, environ 30% du cheptel britannique était contaminé. Le bétail infesté par les prions a été évalué à près d'un million d'individus. Le temps d'incubation est estimé à cinq ans. L'encéphalopathie

De tels mécanismes sous-tendent que le produit final de la réaction inhibe les premières étapes, le plus souvent la toute première étape de la voie métabolique, entraînant une régulation de la biosynthèse du dernier produit :



Cette cybernétique moléculaire assure la cohérence fonctionnelle de la machinerie cellulaire. "Les opérations cybernétiques sont assurées par des protéines spécialisées jouant le rôle de détecteurs et d'intégrateurs d'information chimique."<sup>134</sup>

Les travaux de GERHARDT et PARDEE<sup>135</sup> sur l'aspartate transcarbamylase montraient que le site actif de l'enzyme et le site de fixation de l'inhibiteur étaient distincts. En 1959, Jean-Pierre CHANGEUX entreprit un travail de thèse sous la direction de Jacques MONOD, à l'Institut Pasteur, sur l'inhibition de la L-thréonine désaminase à la suite des travaux de UMBARGER. En 1961 eut lieu un événement scientifique important dans l'histoire des propriétés régulatrices des protéines lors du 26<sup>e</sup> Cold Spring Harbor Symposium dédié aux mécanismes de régulation cellulaire. Le moment était venu pour Jean-Pierre CHANGEUX<sup>136,137,138</sup> de présenter ses résultats sur la thréonine désaminase, résultats rédigés dont il avait auparavant discuté avec Jacques MONOD. Ce dernier montra un vif intérêt et considéra qu'il fallait trouver un modèle différent des schémas classiques pour expliquer les données expérimentales. Les faits surprenants présentés au Symposium attirèrent l'attention des participants et une analogie fut proposée avec le comportement de l'hémoglobine, les deux molécules présentant des effets coopératifs pour la fixation de leur ligand. Après avoir réfléchi à plusieurs modèles possibles incluant celui de l'ajustement induit de KOSHLAND, Jacques MONOD introduisit le terme d'allostérie pour rendre compte d'interactions indirectes entre sites distincts du site actif avec des ligands spécifiques dont la structure diffère de celle des substrats. Il fit l'hypothèse d'une transition conformationnelle, la transition allostérique, entre deux états en équilibre de la molécule, les ligands ayant pour effet de déplacer cet équilibre vers la forme qui présente la plus faible ou la plus forte affinité pour le substrat, suivant qu'il s'agissait

134 J. MONOD (1970) *op. cit.*

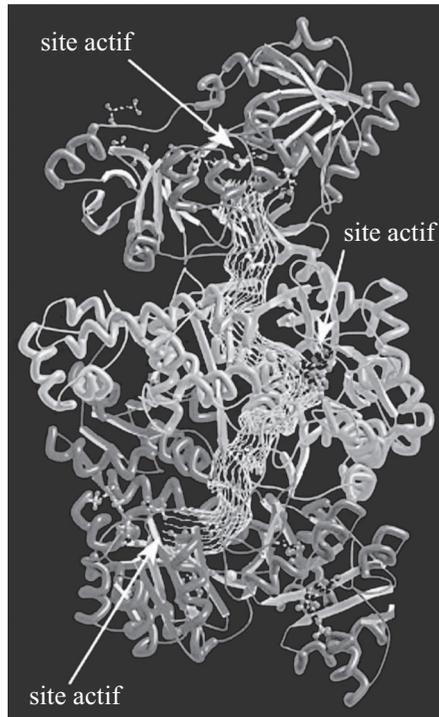
135 J.C. GERHARDT & A.B. PARDEE (1961) *Fed. Proc.* **20**, p. 224 ; *ibid.* (1962) *J. Biol. Chem.* **237**, p. 891.

136 J.P. CHANGEUX (1963) *Cold Spring Harb. Sym. Quant. Biol.* **26**, p. 497.

137 J.P. CHANGEUX (1962) *J. Mol. Biol.* **4**, p. 220.

138 J.P. CHANGEUX (1979) "A Ph.D. with Jacques MONOD: prehistory of allosteric proteins", dans *Origin of Molecular Biology: a tribute to Jacques MONOD*, Acad. Press.

mate et ammoniac, la formation de carbamate à partir d'ammoniac et de carboxyphosphate et la phosphorylation du carbamate par l'ATP pour donner le carbamyl phosphate. L'enzyme est un hétérodimère formé d'une petite et d'une grande sous-unités. La petite sous-unité hydrolyse la glutamine en glutamate, la grande sous-unité catalyse les deux réactions de phosphorylation par l'ATP en présence de  $Mg^{++}$ . Le schéma réactionnel et la cinétique des réactions ont été analysés par RAUSHEL et ses collègues. Les résultats étaient en accord avec l'existence d'un transfert direct entre les trois sites.



**Structure de l'hétérodimère  $\alpha\beta$  de la CPSase  
montrant le tunnel entre les sites actifs (voir planches couleur)**

[réimprimé de *Current Opinion in Structural Biology*, vol. 8, H.M. HOLDEN *et al.*, "Carbamoyl Phosphate Synthetase: A Tunnel Runs Through It", p. 679-685, © (1998), avec la permission d'Elsevier]

La résolution de la structure tridimensionnelle en 1997 par THODEN et ses collègues<sup>205</sup> a conduit à identifier dans l'architecture de l'enzyme un tunnel de 100 Å de longueur allant du site actif de la petite sous-unité, passant par le site du carboxyphosphate jusqu'au site où se forme le carbamyl phosphate dans la grande sous-unité. Ce transfert direct est d'autant plus important pour l'efficacité de la réaction que deux des intermédiaires, l'ammoniac et le carbamate, sont des

205 J.B. THODEN *et al.* (1997) *op. cit.*

## CONCLUSION

La longue histoire de la science des protéines est exemplaire sous plus d'un aspect. Bien que le terme de protéine fût apparu dès 1838, il fallut beaucoup de temps pour qu'une représentation des protéines en tant que molécules bien définies s'impose à la communauté scientifique. Leur identité alimenta les controverses jusque vers les années 1930. Les premières observations significatives ne furent pas admises d'emblée. L'importance conceptuelle de certains résultats ne rencontra pas toujours une reconnaissance immédiate, ce fut le cas par exemple de la cristallisation de l'uréase qui laissa la communauté scientifique indifférente pendant quelques années. Les courants vitalistes qui ont perduré pendant une partie du XX<sup>e</sup> siècle ont constitué un obstacle certain à l'évolution des idées. L'étude des protéines connut des avancées, des attentes, des échecs, des abandons momentanés, des retours et de nouveaux progrès. La progression de la discipline fut loin d'être linéaire. Certes, comme l'écrit Bertrand SAINT-SERNIN<sup>1</sup>, "*L'évolution scientifique, comme l'évolution tout court (biologique) se fait par essais, par erreurs. Eliminer l'erreur, réfuter nos hypothèses, la nature s'en charge : nos hypothèses fausses échouent*". Certains concepts furent énoncés bien avant que les moyens techniques permettent de les valider.

Le XX<sup>e</sup> siècle, principalement à partir des années 1960, fut marqué par une évolution considérable dans la connaissance des protéines. Cette progression a résulté de l'interconnectivité des approches disciplinaires consacrées à leur étude et aux remarquables développements technologiques. Une science se définit par son objet et en ce sens les protéines appartiennent au monde de la biologie. Mais leur connaissance n'a évolué que grâce à l'introduction de méthodes relevant de divers champs disciplinaires incluant la chimie organique et théorique, la physique, la génétique et l'informatique. Les premières études ont bénéficié de l'émergence de la chimie physique et de la chimie organique à la fin du XIX<sup>e</sup> et au début du XX<sup>e</sup> siècle avec les recherches sur les mécanismes de l'activité enzymatique, et plus tard avec la détermination des structures primaires des protéines et des sites actifs des enzymes. Avec

---

1 B. SAINT-SERNIN (2002) dans *Philosophie des Sciences*, D. ANDLER, A. FAGOT-LARGEAU & B. SAINT-SERNIN Eds, Gallimard (Folio), p. 184.