

## INSULINE: PROTÉINE DU 20ÈME SIÈCLE

Vivienne Baillie Gerritsen

Si l'on devait décerner le titre de "protéine du 20ème siècle", ce serait sans doute l'insuline qui l'emporterait. En 1926, cette hormone fut l'une des premières protéines à être cristallisée dans sa forme pure. Elle fut également la première protéine à être complètement séquencée en 1955, puis la première à être synthétisée chimiquement en 1958 - en quantité cependant insuffisante pour une production commerciale - et finalement, la première protéine humaine produite par la biotechnologie en 1979, alors que sa séquence nucléotidique n'était même pas encore connue ! L'insuline est ainsi sur le devant de la scène scientifique depuis plus de 50 ans. Pour quelle raison ? Son rôle central dans une certaine affection nommée "diabète" n'y est bien sûr pas étranger.

Le diabète est une maladie causée par un taux trop élevé de glucose dans le sang. C'est dans le "Papyrus d'Ebers", vendu à l'égyptologue allemand Georg Moritz Ebers en 1872, que se trouve la première description de cette "maladie du sucre". Retrouvé à côté d'une momie dans la tombe de Thèbes, ce papyrus aurait été écrit entre 3000 et 1500 ans avant J.C. Il s'agit d'une collection de textes médicaux décrivant diverses maladies. A l'époque et jusqu'au début du 20ème siècle, seuls l'opium et toutes sortes de régimes étaient employés pour traiter les diabétiques. Malgré l'utilité de l'opium pour diminuer l'angoisse des malades et des régimes pour contrôler le niveau de glucose dans le sang, la plupart ne survivait pas plus d'une année. Aujourd'hui, il y a plus de 15 millions de diabétiques à travers le monde et un grand nombre d'entre eux peut vivre grâce à une injection quotidienne d'insuline.

Mais quel est le rôle de l'insuline ? Ce sont les cellules pancréatiques  $\beta$  qui produisent l'insuline en réponse à la présence de glucose dans le sang. Une fois relâchée dans la circulation sanguine, l'insuline contrôle le taux de glucose en inhibant sa libération par le foie et en le dirigeant vers les muscles et le tissu adipeux via des récepteurs à insuline présents sur la membrane plasmique de la plupart des cellules. Là, le glucose est converti en carbohydrates complexes, protéines et graisses, qui seront ensuite stockés. Lorsque l'insuline est déficiente ou n'est pas relâchée dans le sang, le taux de glucose sanguin augmente et celui-ci n'est pas distribué aux cellules qui en ont besoin pour fonctionner. A long terme, un diabétique qui n'est pas soigné peut tomber dans le coma, parce que son corps n'est littéralement « pas rechargé ».

C'est le chirurgien canadien Frederick Banting qui fut le premier à isoler l'insuline en 1922.

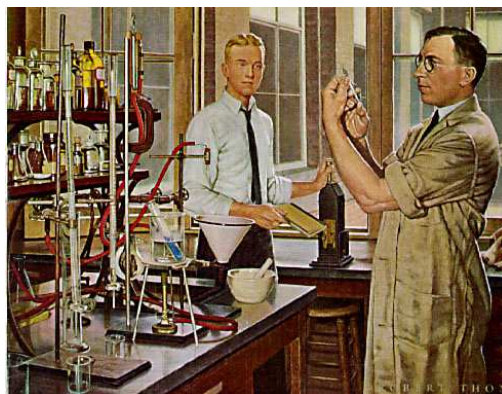


Tableau de Banting et de son assistant Best dans le laboratoire où fut, pour la première fois, isolée l'insuline

*Avec l'aimable autorisation de Dr. Brenda J. Andrews, Professor & Chair, Banting & Best Department of Medical Research*

Cependant, la recherche sur le diabète date déjà des années 1880. Deux physiologistes et pathologistes allemands, Oskar Minkowski et Joseph von Mering, pratiquèrent l'ablation de la glande pancréatique sur des chiens qui développèrent alors tous les symptômes du diabète et moururent rapidement. Une recherche plus approfondie permit par la suite de cibler plus précisément l'origine du diabète dans les îlots de Langerhans, des amas de cellules spécialisées au sein du pancréas. En 1910, un physiologiste anglais, Sir Edward Albert Sharpey-Schafer, suggéra qu'un seul composant

chimique manquait dans le pancréas des diabétiques. Il l'appela « l'insuline ».

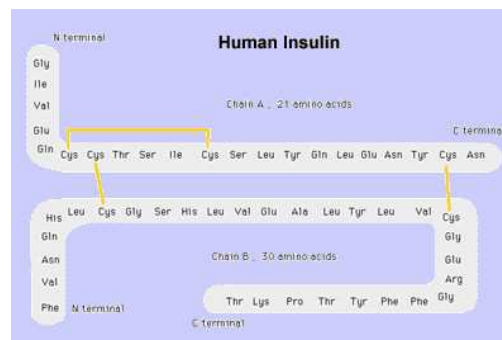
En 1920, Frederick Banting isola un extrait à partir des îlots de Langerhans (qu'il appela "isletin") et l'injecta à des chiens diabétiques. Le taux de glucose anormalement élevé dans le sang de ces chiens diminua et ils survécurent aussi longtemps qu'on leur administra l'extrait. Le même extrait fut ensuite injecté à un adolescent atteint du diabète, qui vit sa condition s'améliorer de jour en jour. La nouvelle se répandit à travers le monde comme une traînée de poudre et en 1923 déjà, de grands laboratoires produisaient de l'insuline.

Il existe deux formes principales de diabète : le diabète insulino-dépendant (type I) et le diabète insulino-indépendant (type II). A l'époque, on administrait aux patients qui souffraient de diabète de type I de l'insuline de bœuf ou de porc, qui diffèrent très peu de l'hormone humaine. Cependant, des complications pouvaient surgir, telles que des allergies. Aujourd'hui, grâce au génie génétique, c'est de l'insuline humaine que l'on injecte aux malades. Evidemment, l'insuline recombinante coûte chère et de nombreux pays du Tiers Monde ne peuvent s'offrir que l'hormone d'origine bovine ou de porc, avec ses complications.

En 1941, Banting se tua dans un accident d'avion. Sa maison est aujourd'hui devenue le "Banting Museum and Education Centre". Une "flamme de l'espoir" y brûle dans une immense boule de granit de 5 tonnes. Le jour où l'on trouvera un remède contre le diabète, cette flamme sera éteinte.

Une fois établi que l'insuline était bel et bien une protéine, il fallut encore attendre 1955 pour que Frederick Sanger, un biochimiste britannique, réussisse à la séquencer. Cette date est importante pour la bioinformatique et, en particulier, pour les banques de données de séquences de protéines. Aujourd'hui, il semble évident pour tout biologiste qu'une protéine est une séquence d'acides aminés. Pourtant, lorsque Sanger commença à étudier la molécule d'insuline, il ne savait pas de quelle manière les acides aminés interagissaient entre eux. Dans le discours qu'il fit à l'occasion de la remise du Prix Nobel qu'il reçut en 1958, il déclara à ce propos : "Les résultats [...] indiquent que les protéines sont des substances chimiques définies, qui possèdent une structure unique dans laquelle chaque position de la chaîne est

occupée par un, et un seul, résidu d'acide aminé". Sanger ne se contenta pas de séquencer la molécule d'insuline, il établit aussi que les acides aminés formaient une chaîne. Par la suite, il développa également des méthodes de séquençage de l'ADN, ce qui lui valut un deuxième Prix Nobel en 1980 ! "Le problème de base du séquençage était le même", écrit-il "ce thème fut au centre de toute ma recherche depuis 1943, à la fois par sa fascination intrinsèque et par ma conviction que la connaissance de la séquence contribuerait de manière importante à notre compréhension de la matière vivante". Le célèbre Centre Sanger situé en Angleterre - un centre de recherche dédié à la cartographie et au séquençage de génomes, parmi lesquels le génome humain - fut nommé ainsi en l'honneur du biochimiste britannique.



Séquence primaire de l'insuline humaine

Ainsi le séquençage de l'insuline fut à l'origine du séquençage automatique des protéines et de ce qui allait bientôt devenir un besoin croissant de banques de données de séquences de protéines. La première banque de ce type fut éditée sous la forme d'un livre en 1965 par la défunte Margaret O. Dayhoff et portait le nom de "Atlas of Protein Sequence and Structure". De là naquit la bien connue Protein Information Resource (PIR), créée en 1984 par la National Biomedical Research Foundation. Naturellement, Swiss-Prot fait aussi partie de la descendance de cette toute première séquence protéique. En effet, sans l'insuline, Banting et Sanger, les sciences biomédicales et la bioinformatique n'en seraient pas là où elles en sont aujourd'hui.

## Références à UniProtKB/Swiss-Prot

Insulin, *Bos taurus* (Bovine) : P01317

Insulin, *Homo sapiens* (Human) : P01308

Insulin, *Sus scrofa* (Pig): P01315

## Références

1. Discovering insulin  
Ph. D thesis  
<http://www.ysbl.york.ac.uk/~mgwt/thesis-tth/chapter1.html>
2. Sir Frederick Banting  
The Early Story of Insulin  
<http://www.newtecumseth.library.on.ca/banting/database/000118b.html>
3. Sanger F.  
Chemistry of Insulin  
Science 129:1340-1344(1959)
4. Sanger F.  
Frederick Sanger  
<http://www.nobel.se/chemistry/laureates/1980/sanger-autobio.html>
5. Medicine in ancient Egypt  
<http://www.gizapyramid.com/medicine-egypt.htm>