

Les protéines, les gènes et les milieux.

3^{ème} ou

L ' adaptation de l 'individu et l 'évolution des espèces.

Chapitre 14. Le cellules, l 'individu et le milieu : l 'adaptation se fait par des modifications transitoires de l 'activité des protéines et / ou des gènes.

1. Adaptation au niveau de la fonction des protéines.

1.1. Variations de l 'activité des protéines liées à leurs caractéristiques communes.

1.2. Conséquences de la réversibilité des réactions enzymatiques.

1.3. Conséquences des changements conformationnels des protéines.

1.3.1. Substrats et effecteurs.

1.3.2. Rétrocontrôle.

1.3.3. Allostérie et effets coopératifs.

1.4. Conclusion partielle.

2. Adaptation au niveau de la transcription.

3. Adaptation au niveau d 'un organisme.

4. Conclusions.

Chapitre 14. Les cellules, l'individu et le milieu : l'adaptation se fait par des modifications transitoires de l'activité des protéines et / ou des gènes.

Nous l'avons vu, il existe 3 étapes principales entre les gènes et les fonctions des protéines

Gènes --> ARN messagers --> polypeptides --> structures fonctionnelles

1

2

3

structurations

métabolisme

Revenons par exemple sur l'étude du métabolisme.

Il s'agit d'un ensemble de réactions enzymatiques, chacune étant sous le contrôle d'un ou de plusieurs polypeptides, de un ou de plusieurs gènes. Dès le chapitre 1 nous avons noté que chacune de ces réactions peut parfaitement être réalisée par le biochimiste ou le chimiste en dehors des êtres vivants (in vitro). Cependant, ces derniers possèdent l'originalité de pouvoir réaliser des milliers de réactions différentes, de manière **soigneusement coordonnée**.

Ce système très complexe est maîtrisé, un peu comme la distribution de l'électricité : si une ligne (ici, une voie métabolique) pouvait débiter sans contrôle, elle le ferait aux dépens des autres, qui ne seraient plus alimentées.

Il existe une **coordination interne à la cellule**.

D'autre part, les cellules ne sont pas des ensembles totalement clos. Elles effectuent leurs réactions dans un certain environnement physico-chimique, avec lequel il y a des échanges. Nous allons voir que ce **milieu interfère** avec le métabolisme cellulaire.

Enfin un individu multicellulaire peut être très organisé et posséder un « **milieu intérieur** », lui aussi en relations avec l'environnement.

A priori, les éventuelles modifications du métabolisme d'un être mono ou pluri-cellulaire (1) peuvent être reliées aux différentes étapes de notre schéma récapitulatif.

Nous ne traiterons pas les régulations très subtiles qui se produisent au niveau et à la suite de la traduction ni les possibilités de régulations post transcriptionnelles (2). Nous nous bornerons à envisager ce qui se passe au niveau 3 du schéma ci-dessus (fonctions des protéines) et au niveau 1 de ce même schéma (transcription des gènes).

1. Adaptation au niveau de la fonction des protéines.

Rappelons d'abord très brièvement quelques données de la biochimie. Les polypeptides possèdent une **structure spatiale** bien définie, responsable de la **fonction**, par exemple enzymatique. Cette structure spatiale peut faire intervenir **un seul polypeptide** (3) (la structure est dite tridimensionnelle ou tertiaire).

Dans d'autres cas, l'édifice fonctionnel est fait de plusieurs polypeptides (la structure est dite **quaternaire**), qui sont identiques ou différents (homo ou hétéropolymère).

Toutes ces caractéristiques structurales peuvent être l'objet de modifications plus ou moins spécifiques de l'activité des enzymes.

1.1. Variations de la fonction des protéines liées à leurs caractéristiques communes.

Les protéines, qu'elles soient structurales ou dotées d'activités catalytiques sont très sensibles à de nombreux paramètres physico-chimiques. Leurs fonctions sont modifiées par la **température**, le **pH**, la présence d'**ions** divers...etc.. De manière réversible ou non il y a modification de certaines des liaisons chimiques « faibles » ou « fortes » (4) qui interviennent dans la structure.

La modification de ces conditions physico-chimiques peut donc avoir des conséquences sur la structure et le fonctionnement des êtres vivants. Cela est tellement vrai que les êtres vivants les plus complexes, tels les animaux, possèdent des systèmes très sophistiqués de maintien de leurs conditions internes.

1.2 Conséquences de la réversibilité des réactions enzymatiques.

On peut représenter une réaction enzymatique de la manière suivante :



Dans les conditions ordinaires de concentration du métabolisme le substrat S est transformé en un produit P. Dans d'autres conditions, P peut être transformé en S.

On dit d'une autre manière que l'enzyme a une plus grande affinité pour S que pour P (5)

Cette réversibilité peut avoir des conséquences métaboliques : si le milieu contient **beaucoup de P**, il y aura production de S, c'est à dire que le **métabolisme aura tendance à fonctionner « à l'envers »** ce qui est évidemment une possibilité d'adaptation au milieu qui est considérable.

Plus généralement, la réversibilité des réactions enzymatiques permet d'**éviter l'accumulation** de P, ce qui est également important, par exemple si P présente une certaine toxicité lorsque sa concentration est élevée (6)

1.3 . Conséquences des changements conformationnels spécifiques.

1.3.1. substrats et effecteurs

La fixation d'un substrat sur une protéine induit des changements conformationnels plus ou moins importants du site actif (7), conduisant au complexe enzyme - substrat (ES) Cette forme ES n'est stable que de manière transitoire puisque $ES \rightarrow P+E$.

D'autres enzymes peuvent subir des modifications conformationnelles plus complexes. Par exemple, une molécule différente du substrat s'avère cependant capable d'être reconnue par l'enzyme et de produire un changement conformationnel. Une telle molécule est appelée **effecteur**.

La nouvelle structure spatiale peut alors « accueillir » une molécule du substrat S, qui subit alors la transformation en produit P.

On saisit certainement l'importance de tels changements conformationnels, qui rendent la transformation $S \rightarrow P$ tributaire de la présence ou de l'absence de l'effecteur (8).

On notera que dans l'exemple que nous avons illustré, l'effecteur est nécessaire : c'est un **activateur**. Dans d'autres cas, l'effecteur peut être un **inhibiteur**, sa présence interdisant la fixation du substrat.

Les **protéines** sensibles à de tels changements conformationnels sont dites **allostériques**. Deux types principaux de conséquences découlent de leurs propriétés.

1.3.2. Rétro-contrôle.

Une voie de biosynthèse linéaire, conduisant à un **produit final** (9) unique, peut être contrôlée par ce produit. Par exemple, lorsque le tryptophane est présent avec une certaine concentration, il **inhibe l'activité** du premier enzyme de la chaîne, l'anthranilate synthétase, soumise ainsi à un changement allostérique lui interdisant d'accepter son substrat, l'acide chorismique.

Des situations beaucoup plus complexes, basées sur le même principe ont été découvertes, (avec pas mal d'efforts!). Par exemple le flux des métabolites est très soigneusement contrôlé dans la biosynthèse des acides aminés qui ont l'aspartate comme source initiale.

Trois enzymes différentes peuvent catalyser la réaction **aspartate** \Rightarrow **aspartyl phosphate** (10). Chacune est sensible à un rétrocontrôle particulier (11).

Dans ces cas, les effecteurs sont tous des **inhibiteurs**.

Dans d'autres cas, nous l'avons dit, l'effecteur peut être un **activateur**. Lorsqu'il est présent en quantité suffisante, une activité enzymatique devient significative. Par exemple, certaines enzymes de dégradation des sucres ne sont actives que si ces nutriments sont présents dans le milieu et peuvent être dégradés pour servir de source d'énergie. Il en est de même lorsqu'il y a un stock intra-cellulaire d'un produit de réserve, consommé lorsque c'est nécessaire.

1.3.3. L'allostérie et les effets coopératifs.

Il s'agit d'un domaine biologique et biochimique immense. Nous nous bornerons à évoquer le fonctionnement de l'hémoglobine, dont nous suivons l'histoire depuis le début de cet ouvrage.

Cette molécule est un transporteur d'oxygène dans le sang. Une molécule voisine, la myoglobine est responsable du stockage de l'oxygène dans les muscles. Elle est constituée d'un seul type polypeptidique, tandis que l'hémoglobine est faite, on le sait, de 4 chaînes polypeptidiques (2 α , 2 β).

Les biochimistes constatent que la myoglobine fixe l'oxygène avec une courbe de saturation d'un type qui est retrouvé dans de nombreuses réactions enzymatiques impliquant également une seule chaîne polypeptidique.

Par contre, la courbe de fixation de l'oxygène par l'hémoglobine est différente. Elle s'explique par la structure quaternaire de cette molécule : la fixation d'une première molécule favorise la fixation des suivantes. On retrouve cet effet dans de très nombreux phénomènes biologiques. L'adaptation se fait par une sorte d'effet « boule de neige » (12).

Cette propriété est dite **effet coopératif**.

1.4. conclusion partielle

En bref, l'**activité** des protéines peut être **modulée** en plus ou en moins selon les conditions de **milieu**. Ces modifications touchent également les protéines de **structure** qui peuvent être sensibles à la concentration de certains ions, à la présence de certains effecteurs ou d'autres protéines ou même encore à leur propre concentration (13).

Ces modulations des activités ou des structures des protéines sont plus ou moins spécifiques selon le cas et les modifications du milieu:

-elles peuvent être **générales** s'il y a des modifications de paramètres physico-chimiques.

-elles peuvent n'affecter qu'**un seul métabolisme ou une seule structure**.

-elles peuvent même être réduites à la modification d'activité ou de structure d'**une seule protéine**: elles sont alors très **spécifiques**.

(1) : les animaux supérieurs possèdent une possibilité supplémentaire de régler leur métabolisme, en maîtrisant leur prise de nourriture. On étonnerait certainement plus d'un fabricant de produits de régime en lui disant qu'il entre dans le grand concert des régulations des êtres vivants...

(2) : dès que l'on apprend un peu de biologie moléculaire, on ne peut échapper à la description de la **maturation des produits de transcription** (encart 14). Rappelons que les ARN messagers peuvent, par exemple, différer de ces produits de transcription par la perte de segments entiers, correspondant à des régions du gène qui ne seront pas traduites. Ces régions non traduites sont appelées **introns**. On les oppose aux zones du gène qui sont traduites, ou **exons**. Cette étape supplémentaire dans le chemin qui va du gène au polypeptide est susceptible d'être régulée.

(3) : cela ne veut évidemment pas dire qu'une seule molécule d'enzyme est présente dans la cellule.

(4) : voir chimie

(5) : voir l'équation de Michaélis et ses conséquences.

(6) : une autre manière de contrôler le niveau de P est tout à fait banale : très souvent P est lui-même substrat d'une autre réaction enzymatique ce qui fait évidemment baisser son niveau.

(7) : le site actif est une constellation d'acides aminés pas forcément proches.

(8) : plus précisément, c'est la concentration en effecteur qui est importante.

(9) un produit final est considéré comme tel lorsqu'il est utilisé pour la construction de molécules plus complexes, par exemple des macromolécules : les 20 acides aminés, les nucléotides, les lipides simples ... sont des produits finaux

(10) on dit que ce sont des **iso-enzymes**: il s'agit de protéines différentes (y compris en termes de séquence de leurs acides aminés) mais qui remplissent une même fonction

(11) Le niveau en aspartate, se trouve ainsi réglé de manière très subtile, via son utilisation pour la synthèse des autres acides aminés. De plus l'aspartate contrôle sa propre biosynthèse.

(12) : c'est ainsi que de nombreux récepteurs cellulaires protéiques acquièrent une très grande sensibilité lorsqu'ils ont déjà fixé une première molécule signal.

(13) : par exemple , la tubuline peut se présenter sous forme libre ou en filaments ou en centrioles.

3. L' adaptation du fonctionnement d 'un organisme « supérieur » aux conditions de milieu.

Les physiologistes ont observé depuis longtemps (Claude Bernard 1865) une tendance des êtres vivants « supérieurs » à stabiliser les constantes de leur milieu intérieur. Ils ont baptisé cette propriété **homéostasie** (Cannon 1929).

On peut imaginer sans peine la complexité des « détails » permettant, par exemple, de régler la pression artérielle, la température corporelle ou le glucose circulant. Pour les analyser il faut partir des détecteurs des **organes des sens** pour arriver jusqu'aux mécanismes biochimiques, en passant par les contrôles par le **système nerveux** et le **système endocrinien**.

Lorsque l'analyse est poussée jusqu'au niveau moléculaire, on constate encore une fois que le fonctionnement de tous les êtres vivants repose sur des mécanismes qui sont fondamentalement les mêmes. Comme nous venons de le voir dans des cas simples, **le maintien des constantes du milieu intérieur repose sur des régulations variées de l'activité des enzymes et de leur production à partir des gènes**.

4. Conclusion.

Si on se limite au métabolisme, on peut résumer les régulations et leurs conséquences en fonction des conditions de milieu (figure 172). Les effecteurs peuvent être en concentration relativement élevée à la suite du fonctionnement de la chaîne et régler ainsi leur propre production : la régulation est alors **endogène**. Ils peuvent également être présents dans le milieu dans lequel vivent les cellules : la régulation est alors **exogène**.

Nous avons clairement distingué deux niveaux principaux de régulation par exemple dans le métabolisme :

- l'un est dû à la nature et à la structure des protéines : des régulations peuvent se faire par la réversibilité de la catalyse enzymatique, ce qui est un mécanisme très grossier, ou par changements conformationnels , ce qui est beaucoup plus subtil.

- l'autre concerne la production même des protéines, via des régulations de la transcription. On a vu que toutes les possibilités de modulation de la transcription découlent plus ou moins du modèle issu des observations sur la synthèse de la β galactosidase.

On peut simplifier à l'extrême en disant que l'ADN possède deux types de propriétés informationnelles complémentaires :

- l'ADN est un **émetteur** d'informations, en ce sens qu'il transmet les instructions permettant de fabriquer les **protéines**

- l'ADN est un **récepteur** d'informations, car il possède des **cibles** pouvant être reconnues par des signaux externes, ce qui modifie au moins la quantité des informations

Un être vivant est en relations constantes avec le milieu qui l'entoure. Il possède des mécanismes très variés qui lui permettent de vivre dans ce milieu (il **est adapté**) et de réagir , au moins dans certaines limites, aux changements de ce milieu (**il est capable de s'adapter**).

Son ADN contient donc les informations conduisant à la synthèse des protéines lui permettant d'être adapté et celles lui permettant de s'adapter.

Que se passe-t-il si le milieu change au delà des limites des capacités d'un être vivant?

Comment expliquer la diversité des milieux et des êtres vivants ?

Des éléments de réponses à ces questions seront envisagés dans les deux derniers chapitres.

| Figure 172 : relation entre les composants milieu et les activités cellulaires. | | | |
|--|--|---|---|
| <i>Produit abondant dans les cellules ou dans le milieu.</i> | <i>type d'effecteur pouvant modifier l'activité protéique.</i> | <i>type de régulateur transcriptionnel.</i> | <i>conséquences sur le métabolisme cellulaire</i> |
| Produit final | inhibiteur | répresseur | synthèse endogène stoppée. |
| Nutriment | activateur | inducteur | dégradation mise en route. |