

Structure et fonction du gène : génétique biochimique

Jusqu'à présent, nous avons considéré les gènes comme des entités individuelles, nous avons décrit leur structure en terme de séquence de nucléotides, leur transcription en copies d'ARN (le gène étant fait d'ADN) et la traduction de l'ARN en séquence d'acides aminés, quand le produit du gène est une protéine. Dans la cellule, les chaînes polypeptidiques ont une fonction structurale ou enzymatique. Cependant une cellule est un ensemble très complexe dont la fonction dépend de l'intégration des activités de nombreux gènes. Dans ce chapitre, nous allons résumer d'un point de vue historique la somme des résultats que l'on possède sur les relations entre gènes et enzymes et sur le rôle des enzymes dans les voies métaboliques.

1- Contrôle génétique du métabolisme dans l'espèce humaine

Dès 1909, le chirurgien Archibald Garrod dans un livre intitulé *Les erreurs innées du métabolisme* présentait des preuves de l'existence de relations entre les gènes et les enzymes. Le Dr Garrod s'intéressait aux maladies humaines qui semblaient posséder un support génétique et il étudiait en particulier l'*alcaptonurie*. Il s'agit d'une maladie rare, caractérisée par un certain nombre de symptômes comme le durcissement et le noircissement des cartilages, et le noircissement des urines exposées à l'air. Ces symptômes proviennent de l'accumulation de grandes quantités d'acide homogentisique, composé qu'on ne trouve pas habituellement dans l'urine ou le cartilage. Le Dr Garrod montra que la quantité d'acide homogentisique augmentait quand l'alimentation des patients atteints d'alcaptonurie était enrichie en phénylalanine et en tyrosine. Il en déduisit que l'acide homogentisique devait être un des intermédiaires de la dégradation de ces deux acides aminés et que les malades ne possédaient plus l'activité enzymatique requise pour effectuer normalement la dégradation de l'acide homogentisique. En même temps, A. Garrod et W. Bateson montrèrent, en analysant les phénotypes d'individus apparentés, que l'alcaptonurie était causée par une mutation récessive. Ce fut le premier résultat, suggérant un lien entre les gènes et les enzymes, c'est-à-dire entre une maladie métabolique héréditaire et l'absence d'une activité enzymatique. Garrod postula que ce type de lien causal devait s'appliquer à d'autres.

L'hypothèse de Garrod fut confirmée en 1958 quand les voies métaboliques de la phénylalanine et de la tyrosine furent élucidées. Chaque étape de la voie métabolique est catalysée par une enzyme et chaque enzyme est codée par un gène. La dégradation métabolique de ces deux acides aminés nécessite donc la coopération d'un nombre important de produits de gènes. Pour préciser les études de Garrod, on sait maintenant que les malades alcaptonuriques ne peuvent convertir l'acide homogentisique en acide maléylacétoacétique car l'homogentisate oxydase qui catalyse la réaction est inactive chez ces individus.

2- Mutants biochimiques de *Neurospora*

Les travaux de Beadle, Ephrussi et Tatum menèrent directement à l'étude des mutants biochimiques des micro-organismes. A cet égard, les expériences de G. Beadle et E. Tatum au début des années 40, sur les relations entre gènes et enzymes chez le champignon *Neurospora crassa*. Ils ont une grande importance historique. La préférence donnée à *Neurospora* plutôt qu'à la drosophile pour mener ces études sur la fonction du gène s'explique parce que ce champignon est un organisme plus simple, haploïde (les relations de dominance n'existent donc pas) manipulable aussi facilement que les autres micro-organismes. De plus, comme nous l'avons déjà exposé dans le chapitre sur la mutation, le type sauvage de *Neurospora* a des besoins nutritionnels très simples, c'est-à-dire d'un milieu minimum composé de sels minéraux, d'une source de carbone et d'une vitamine, la biotine. A partir de ce milieu, *Neurospora* peut synthétiser tous les composés nécessaires à sa croissance : acides aminés, nucléotides, vitamines, etc. (Nous avons vu qu'il était relativement simple d'isoler des mutants auxotrophes (nutritionnels) puisqu'ils ne poussent plus sur le milieu minimum et ont besoin d'un composé particulier supplémentaire pour assurer leur croissance. On obtient ainsi divers types de mutants auxotrophes pour un acide aminé particulier, une purine, etc.

Beadle et Tatum supposèrent pour commencer que le fonctionnement des cellules reposait sur l'interaction des produits d'un grand nombre de gènes et que la cellule de *Neurospora* de type sauvage transformait les constituants du milieu minimum en acides aminés, nucléotides... par des séries de réactions successives, organisées en voies métaboliques. C'est-à-dire qu'un composé biochimique complexe est synthétisé par une succession de petites étapes, chacune d'entre elles catalysée par une enzyme spécifique, le produit de chaque étape étant le substrat pour l'enzyme spécifique de l'étape suivante.

Le raisonnement de Beadle et Tatum était le suivant : si les enzymes d'une voie métabolique sont déterminées par des gènes, il doit être possible de sélectionner des souches mutantes dont l'un de ces gènes est défectueux et dont l'enzyme correspondante est absente ou inactive.

Beadle et Tatum conclurent qu'il existait une relation précise et directe entre un gène et une enzyme. Ils donnent l'hypothèse appelée **un gène- une enzyme** qui dit simplement que chaque réaction biochimique dans la cellule est catalysée par une enzyme, codée par un gène sur l'ADN. Ce concept possède actuellement une valeur limitée car on sait qu'il est trop simple. On sait en effet que des gènes codent pour des chaînes polypeptidiques simples qui peuvent s'associer pour former des enzymes plus complexes, des anticorps, des protéines structurales, et qu'ils peuvent aussi coder pour des portions d'ARN non traduites.

3- Génétique de la structure des protéines

Nous avons déjà vu qu'il existe une relation directe entre gènes et enzymes. Ainsi si une enzyme catalyse une réaction dans une chaîne biochimique, une mutation du gène correspondant à l'enzyme va provoquer un blocage de la chaîne. Les conséquences pour l'organisme vont dépendre à la fois de la nature de la chaîne biosynthétique, des effets du produit intermédiaire "accumulé juste avant le blocage, et des effets du manque du produit final.

En fait, même si toutes les enzymes sont des protéines, toutes les protéines ne sont pas des enzymes: et la fonction des protéines peut aussi être affectée par l'altération de la séquence en acides aminés et de la structure tertiaire.

4- Colinéarité gène-enzyme

Les travaux de C. Yanofsky et de son équipe en 1967 vont nous permettre de préciser et d'approfondir les relations entre un gène (un cistron) et la séquence polypeptidique correspondante. L'objet de ce travail, la tryptophane synthétase d'*E. coli*. est composée de deux fois deux polypeptides distincts A et B. codés par deux gènes adjacents. C'est donc un exemple où deux gènes codent pour une enzyme, exception évidente à l'hypothèse de Beadle et Tatum. L'enzyme catalyse une des réactions de la voie de biosynthèse du tryptophane.

On peut facilement isoler la tryptophane synthétase et purifier les polypeptides A et B. De plus, la séquence des 267 acides aminés du polypeptide A était déjà connue au début de leurs travaux. Ils isolèrent une série de mutants d'*E. coli* auxotrophes pour le tryptophane et identifièrent par des tests appropriés ceux qui étaient incapables de fabriquer le tryptophane à partir de l'indole-glycérol-phosphate et de la serine. Ils employèrent conjointement les méthodes de cartographie fine pour localiser les diverses mutations à l'intérieur du gène et les méthodes d'analyse des séquences d'acides aminés pour repérer les substitutions d'acides aminés dans les polypeptides, causées par les mutations. Ils conclurent des données expérimentales qu'il y avait une correspondance exacte entre l'ordre des positions relatives des mutations et les substitutions d'acides aminés dans les polypeptides, c'est-à-dire qu'elles étaient *colinéaires*. De plus, les résultats expérimentaux indiquaient qu'aucune mutation unique n'affectait plus d'un acide aminé et que des mutations différentes mais étroitement liées pouvaient provoquer la substitution d'acides aminés différents sur une même position dans la chaîne polypeptidique. Le travail de Yanofsky fut tout à fait déterminant puisqu'il continuait l'hypothèse que les gènes codaient exactement pour la séquence en acides aminés des polypeptides.

GUETTOUCHI AHLEM

Guettouchi Ahlem