

Responsable : Dominique de Vienne

Génétique et évolution des concentrations d'enzymes dans les systèmes métaboliques

Roxane Duroux

Paris, le 13 juillet 2010

Table des matières

1	Prérequis	4
2	Modèle de Kacser	6
2.1	Observations expérimentales	6
2.2	Modèle dans un processus linéaire sans contrainte	7
3	Une extension du modèle : corrélations entre enzymes	11
3.1	Compétition	11
3.1.1	Coefficient de compétition	11
3.1.2	Flux	12
3.2	Régulation	13
3.2.1	Coefficient de corégulation	13
3.2.2	Flux	13
3.3	Compétition et régulation	14
3.3.1	Détermination du coefficient de redistribution	14
3.3.2	Flux	15
4	Effets de la sélection	16
4.1	Fitness	16
4.2	Effets sélectifs	17
4.3	Limites	18
5	Conclusion	20

Introduction

Une enzyme est une molécule permettant d'accélérer jusqu'à des millions de fois les réactions chimiques du métabolisme se déroulant dans le milieu cellulaire. Les enzymes agissent à faible concentration et elles se retrouvent intactes en fin de réaction : ce sont des catalyseurs biologiques. Toute variation de la concentration d'une enzyme est donc susceptible d'affecter le phénotype. Elles sont donc la cible de la sélection naturelle.

On se demande alors, dans un réseau enzymatique, comment une perturbation sur la concentration d'une enzyme peut changer le phénotype. Une telle perturbation peut être causée par des médicaments ou l'environnement mais nous étudierons ici le cas de perturbations causées par des mutations.

Il a de plus été observé que les mutations sont la plupart du temps récessives. Une explication a déjà été proposée par le biologiste Fischer. Il affirme que les pressions de sélection rendent les mutations de plus en plus récessives. Peut-on trouver un modèle qui se passe de cet argument ? Le biologiste Kacser nous le certifie. C'est le premier modèle que nous établirons. Nous proposerons une extension de ce modèle et étudierons ses conséquences en terme de sélection.

Chapitre 1

Prérequis

Une enzyme n'agit pas isolée des autres, elles sont cinétiquement liées grâce à leurs substrats et leurs produits ; le substrat étant une molécule utilisée comme départ dans une réaction chimique, catalysé par une enzyme, il se fixe sur elle pour donner un produit. Ces interactions modifient l'effet de la variation de l'enzyme sur le phénotype. Le résultat d'un tel système est appelé le flux, noté J . On le considère comme une mesure phénotypique élémentaire. Comme nous nous intéressons à la relation génotype-phénotype, nous étudierons donc la relation enzyme-flux.

On veut savoir à quel point une enzyme contrôle un flux. On introduit donc un coefficient de contrôle C^J qui est le rapport d'une variation relative de J sur une variation relative de E , la concentration d'une enzyme.

$$C^J = \frac{dJ}{J} \bigg/ \frac{dE}{E}$$

Connaître la valeur de C^J , c'est connaître le contrôle de l'enzyme E sur le flux J . Si $C^J \approx 1$, E contrôle totalement J ; si $C^J \approx 0$, E ne le contrôle pas. On peut remarquer qu'il y a un coefficient de contrôle par enzyme pour un flux donné.

On peut montrer, pour un système à n enzymes, que

$$\sum_{i=1}^n C_i^J = 1$$

Cette relation implique que plus n est grand, plus les C_i^J sont faibles : de grandes variations des activités enzymatiques entraînent des effets négligeables pour le flux. Donc on s'attend par exemple à ce qu'un gène hétérozygote n'ait pas un phénotype détectable par rapport au gène homozygote sauvage, si le passage de l'un à l'autre se traduit par une activité enzymatique réduite de moitié. En fait, on s'attend à trouver que le gène mutant est récessif dans la plupart des cas.

On considère un processus avec pour état initial $E_0 = (E_{0,1}, E_{0,2}, \dots, E_{0,n})$ et on fait varier l'enzyme k . On définit l'élasticité d'une enzyme k par rapport à un paramètre p

du système comme :

$$\varepsilon_p^k = \frac{\partial E_k / E_k}{\partial p / p}$$

On veut quantifier l'impact d'une variation de E_k sur une enzyme E_j . Pour cela, on introduit le coefficient de redistribution, α_{kj} tel que :

$$\alpha_{kj} = \frac{\partial E_j}{\partial E_k}$$

Si on fait varier un paramètre p du système, il agit sur le flux à travers son action sur une enzyme j . On introduit alors le coefficient de réponse combinée du flux, R_p^J de la manière suivante :

$$R_p^J = C_j^J \varepsilon_p^j$$

Si p agit sur plusieurs enzymes et varie de manière infinitésimale, on a :

$$R_p^J = \sum_{j=1}^n C_j^J \varepsilon_p^j$$

Si p est une mutation agissant sur E_k alors :

$$R_{E_k}^J = R_k^J = \sum_{j=1}^n C_j^J \varepsilon_{E_k}^j = \sum_{j=1}^n C_j^J \varepsilon_k^j$$

On suppose maintenant que la réponse d'une réaction isolée est proportionnelle au changement dans la concentration de l'enzyme k , on obtient :

$$\varepsilon_k^j = \frac{E_k}{E_j} \alpha_{kj}$$

D'où

$$R_k^J = E_k \sum_{j=1}^n \frac{C_j^J}{E_j} \alpha_{kj}$$

En fait, le coefficient de réponse combinée contient des informations sur les corrélations entre les concentrations d'enzymes.

$$R_k^J = C_k^J \alpha_{kk} + E_k \sum_{j \neq k} C_j^J \frac{\alpha_{kj}}{E_j} = C_k^J + E_k \sum_{j \neq k} C_j^J \frac{\alpha_{kj}}{E_j}$$

On voit donc que l'effet de la variation de E_k sur le flux dépend de deux facteurs :

- le contrôle de E_k sur J
- l'effet de E_k sur les autres enzymes du système à travers des règles de redistribution qui sont modulées par le contrôle exercé par ces enzymes sur le flux.

Cela implique que, même si E_k possède un grand coefficient de contrôle sur le flux, une augmentation de E_k peut occasionner une diminution de J si E_k est corrélé négativement avec la concentration des autres enzymes.

Chapitre 2

Modèle de Kacser

2.1 Observations expérimentales

Les généticiens se sont très tôt intéressés à la théorie biochimique du flux car il offre un modèle pour la relation génotype-phénotype.

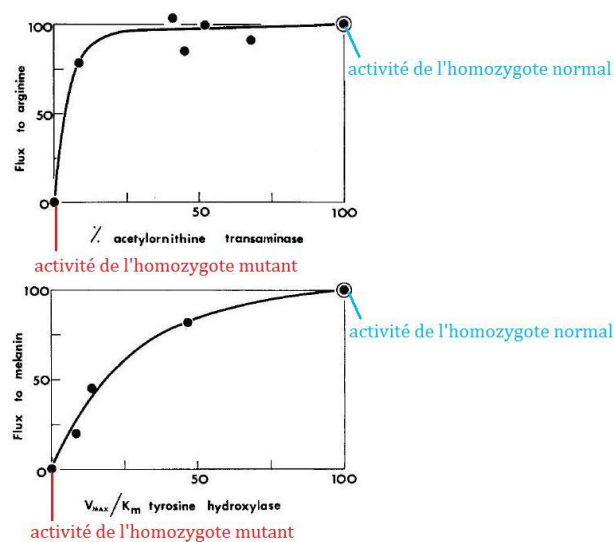


FIGURE 2.1 – La première figure représente l'évolution du flux d'arginine en fonction du pourcentage d'enzyme acetylnithine transaminase chez la neurospora (champignon). La deuxième figure représente l'évolution du flux de melanin en fonction du rapport V_{max}/M de l'enzyme tyrosine hydroxylase chez la souris, V_{max} étant la vitesse maximale de réaction de l'enzyme et M une constante associée à l'enzyme. Les points intermédiaires sont construits en faisant varier le rapport de l'activité enzymatique du gène mutant sur celle du gène sauvage. Référence 1

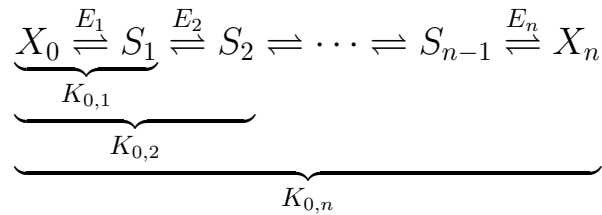
On remarque que la relation entre l'activité enzymatique et le flux n'est pas linéaire et que le type sauvage est sur le plateau de la courbe ou presque.

Nous sommes en présence de la même courbe qualitativement. Cependant, si on veut regarder le phénotype d'un hétérozygote ayant une activité égale à la moyenne de celles des deux homozygotes, on lit sur la première courbe qu'il sera indistinguable de celui de l'homozygote sauvage. Par contre, pour le deuxième cas, il sera entre celui des deux homozygotes. Dans le premier cas, le gène mutant est dit récessif, dans le second, il est dit co-dominant.

Toutes ces caractéristiques doivent être vérifiées par le modèle.

2.2 Modèle dans un processus linéaire sans contrainte

On se place sous les hypothèses suivantes : les enzymes mises en jeu ne sont pas saturées, il n'y a pas de corrélations entre les concentrations d'enzymes dans la cellule, le processus métabolique est une série de réactions monomoléculaires réversibles On étudie le processus linéaire suivant :



Il est constitué de n étapes de catalyses des substrats S_i grâce aux enzymes E_i , avec un substrat "source" X_0 et un produit final X_n qui sont maintenus constants, avec

$$K_{0,i} = \sum_{j=1}^i K_{j-1,j}$$

où les $K_{j-1,j}$ sont les constantes d'équilibre de chaque réaction.

Ce système est à un état stationnaire quand le flux, J , est constant ($\frac{dJ}{dt} = 0$). À ce moment, les substrats intermédiaires ont des valeurs constantes. Dans cet état, pour chaque étape, on a l'équation de la forme :

$$v_i = \frac{V_i (S_i - \frac{S_j}{K_{i,j}})}{1 + \frac{S_i}{M_i} + \frac{S_j}{M_j}}$$

où v_i est le taux de transformation de S_i à S_j , V_i la vitesse maximale de réaction de S_i , M_i une constante propre à chaque S_i appelée constante de Michaelis (cf Annexe).

Une des hypothèses est la non-saturation des enzymes. Cela signifie que $S_i \ll M_i$ et $S_j \ll M_j$. On a donc :

$$v_i \approx \frac{V_i}{M_i} \cdot \left(S_i - \frac{S_j}{K_{i,j}} \right)$$

Donc le flux s'écrit :

$$J = \frac{X}{\frac{M_1}{V_1} + \frac{M_2 K_{0,1}}{V_2} + \frac{M_3 K_{0,2}}{V_3} + \dots + \frac{M_n K_{0,n-1}}{V_n}} \quad (2.1)$$

où $X = X_0 - \frac{X_n}{K_{0,n}}$.

On écrit

$$V_k = k_{cat,k} E_k$$

où $k_{cat,k}$ est appelée la constante catalytique de l'enzyme k , et

$$A_k = \frac{k_{cat,k}}{M_k} K_{0,k-1}$$

où A_k est appelé le paramètre d'activité de l'enzyme k . Il est considéré constant.

Alors

$$J = \frac{X}{\sum_{j=1}^n \frac{1}{A_j E_j}} \quad (2.2)$$

On a un résultat cohérent car, si une activité enzymatique devient nulle alors le flux sera nul. On a bien une relation hyperbolique entre l'activité enzymatique et le flux comme observé précédemment. Ce qui est intéressant, c'est que J ne dépend que de deux paramètres : la concentration de E_i et des A_j qui dépendent des constantes cinétiques du système. Le flux peut donc varier à cause d'une mutation sur E_i ou A_j . Nous nous focaliserons sur les variations de E_i .

De plus, par définition du coefficient de contrôle associé à l'enzyme i , on a :

$$C_i^J = \frac{X \frac{1}{A_i E_i}}{\sum_{j=1}^n \frac{1}{A_j E_j}} \quad (2.3)$$

Cette équation montre que le coefficient de contrôle dépend bien de toutes les enzymes du système, qu'il prend des petites valeurs et qu'il vérifie la propriété de sommation énoncée précédemment.

Définissons une mesure reliant les trois phénotypes sauvage, hétérozygote et mutant. Pour cela on introduit l'index de dominance D :

$$D = \frac{SAU - HET}{SAU - MUT}$$

où SAU (resp. HET , MUT) est une valeur phénotypique de l'homozygote sauvage (resp. de l'hétérozygote, de l'homozygote mutant).

Choisissons le flux comme mesure phénotypique puisque c'est l'objet de cette étude, on a :

$$D = \frac{J_{SS} - J_{SM}}{J_{SS} - J_{MM}} \quad (2.4)$$

D donne la relation entre des changements quantitatifs de l'activité enzymatique et des conséquences quantitatives sur le phénotype. Si $D \approx 0$, M est récessif. Si $D \approx 1$, S est récessif. Enfin, si $D \approx 1/2$, l'action des gènes est additive.

Vérification du modèle dans un cas simple :

Considérons les variations d'une seule enzyme. On cherche à prévoir la dominance du gène mutant.

Avec (2.2) et (2.3), on obtient :

$$J = \frac{F_1 E_i}{F_2 + E_i} \quad (2.5)$$

$$C_i^J = \frac{F_2}{F_2 + E_i}$$

On introduit e le rapport de l'activité enzymatique de l'homozygote mutant sur celle de l'homozygote sauvage *i.e.*

$$e = \frac{E_{MM}}{E_{SS}}$$

Comme E_{SM} est la moyenne de E_{MM} et E_{SS} , on a :

$$E_{SM} = E_{SS} \left(\frac{1+e}{2} \right)$$

D'où, en utilisant (2.4) et l'équation de J précédente,

$$D = \frac{C_{SS}^J(1-e) + e}{C_{SS}^J(1-e) + e + 1}$$

On distingue trois cas.

Élimination quasi-complète de l'activité enzymatique du mutant : On est dans le cas où $e \ll 1$ donc $D \rightarrow \frac{C_{SS}^J}{C_{SS}^J + 1}$.

Si $C_{SS}^J \ll 1$, $D \approx C_{SS}^J \approx 0$.

Donc pour une large classe de mutations, le gène mutant est complètement récessif. Le phénotype du type hétérozygote est ici presque le même que celui du type sauvage.

Ce résultat est rassurant. En effet, la base moléculaire de la récessivité est la nature interactive du système enzymatique : comme on l'avait dit en introduction, une enzyme n'agit jamais isolément. La récessivité est donc l'attente normale d'une mutation.

Petites différences de l'activité enzymatique entre allèles :

C'est le cas $e \approx 1$ *i.e.* $D \approx 0.5$.

Ce cas explique la variabilité dans une population.

Cas rares :

Le coefficient de sensibilité est anormalement élevé. Alors, pour n'importe quelles valeurs de e , $D \rightarrow 0.5$ ($C_{SS}^J > 0.3$).

On s'attend donc à une dominance intermédiaire sur les loci d'enzymes pour lesquelles C_{SS}^J est inhabituellement haut.

Chapitre 3

Une extension du modèle : corrélations entre enzymes

3.1 Compétition

3.1.1 Coefficient de compétition

La compétition entre enzymes vient du besoin de la cellule à s'adapter physiquement aux limitations de ressources et d'espace. On considère que la concentration totale d'enzyme est constante *i.e.*

$$\sum_j e_j = 1$$

On étudie ici un système avec seulement la contrainte de compétition. Alors quand E_k va augmenter, toutes les autres E_j vont diminuer et on suppose que la proportion de chaque enzyme reste constante. On introduit le coefficient de compétition entre E_k et E_j , γ_{kj} qui est la proportion constante entre ces enzymes :

$$\forall j \neq k, \gamma_{kj} = -\frac{e_j}{1 - e_k}$$

et

$$\gamma_{kk} = 1$$

On a donc, en dérivant l'équation précédente par rapport à e_k

$$\gamma_{kj} = \frac{\partial e_j}{\partial e_k} = \alpha_{kj}$$

3.1.2 Flux

Étudions le comportement du flux. Comme le flux est de la forme de l'équation (4.1), on a :

$$J = \frac{XE_{tot}}{\sum_{j=1}^n \frac{1}{A_j e_j}}$$

Or

$$\alpha_{kj} = \frac{\partial e_j}{\partial e_k}$$

Donc

$$\frac{\partial J}{\partial e_k} = XE_{tot} \frac{\sum_{j=1}^n \frac{\alpha_{kj}}{A_j e_j^2}}{\left(\sum_{j=1}^n \frac{1}{A_j e_j}\right)^2}$$

Alors en multipliant par e_k/J , il vient :

$$R_{e_k}^J = \frac{J}{XE_{tot}} e_k \sum_{j=1}^n \frac{\alpha_{kj}}{A_j e_j^2}$$

Or dans un processus purement compétitif, $\alpha_{kj} = \gamma_{kj}$, donc

$$\begin{aligned} R_{e_k}^J &= e_k \frac{J}{XE_{tot}} \left(\frac{1}{A_k e_k^2} - \sum_{j \neq k} \frac{1}{A_j e_j^2} \frac{e_j}{1 - e_k} \right) \\ &= e_k \frac{J}{XE_{tot}} \left(\frac{1}{A_k e_k^2} - \frac{1}{1 - e_k} \sum_{j \neq k} \frac{1}{A_j e_j} \right) \\ &= e_k \frac{J}{XE_{tot}} \left(\frac{1}{A_k e_k^2} - \frac{1}{1 - e_k} \left[\frac{XE_{tot}}{J} - \frac{1}{A_k e_k} \right] \right) \\ &= e_k \frac{J}{XE_{tot}} \left(\frac{1}{A_k e_k^2} - \frac{XE_{tot}}{J(1 - e_k)} + \frac{1}{A_k e_k(1 - e_k)} \right) \\ &= e_k \frac{J}{XE_{tot}} \left(\frac{1}{A_k e_k^2(1 - e_k)} - \frac{1}{1 - e_k} \frac{XE_{tot}}{J} \right) \end{aligned}$$

On arrive finalement à

$$R_{e_k}^J = \frac{e_k}{1 - e_k} \left(\frac{J}{XE_{tot}} \frac{1}{A_k e_k^2} - 1 \right)$$

D'où

$$\lim_{e_k \rightarrow 0} R_{e_k}^J = 1$$

et

$$\lim_{e_k \rightarrow 1} R_{e_k}^J = -\infty$$

Le flux augmente donc jusqu'à une valeur maximale puis décroît.

3.2 Régulation

3.2.1 Coefficient de corégulation

En présence uniquement de corrélations régulatrices, il n'y a pas de limite pour la concentration totale d'enzyme mais les concentrations d'enzymes sont corrélées. Supposons que l'on fasse varier une enzyme de E_k à E_k'' , on obtient :

$$\forall j, E_j'' = E_j + \beta_{kj}(E_k'' - E_k)$$

β_{kj} est appelé le coefficient de corégulation entre E_k et E_j .

Il est évident que dans un système purement régulateur de n enzymes, $\alpha_{kj} = \beta_{kj}$. En effet, par définition du coefficient de redistribution,

$$\alpha_{kj} = \frac{\partial E_j}{\partial E_k} = \frac{E_j'' - E_j}{E_k'' - E_k} = \beta_{kj}$$

3.2.2 Flux

On se place toujours dans le même processus. On distingue deux cas :

– toutes les corrélations sont positives.

Étudions le comportement de J quand l'enzyme k varie de 0 à E_k faisant varier les autres enzymes de $E_{0,j}$ à E_j avec un coefficient β_{kj} .

$$\sum_{j=1}^n E_j = E_{tot}$$

Avec l'équation (4.1), on a :

$$J = \frac{X A_k E_k}{\sum_{j \neq k} \frac{A_k}{A_j \left(\beta_{kj} + \frac{E_{0,j}}{E_k} \right)} + 1}$$

Alors, si les corrélations sont toutes strictement positives,

$$\lim_{E_k \rightarrow +\infty} J = \infty$$

On peut même vérifier que J tend vers la droite $aE_k + b$ avec

$$a = \frac{X A_k}{1 + \sum_{j \neq k} \frac{A_k}{A_j \beta_{kj}}}$$

$$b = X A_k \frac{\sum_{j \neq k} \frac{A_j E_{0,j}}{A_j \beta_{kj}^2}}{\left(1 + \sum_{j \neq k} \frac{A_k}{A_j \beta_{kj}} \right)^2}$$

Si p enzymes sont indépendantes, on note $i \in I_p$ si $\beta_{ki} = 0$,

$$J = \frac{XA_k}{\frac{1}{E_k} \left(\sum_{\substack{j \notin I_p \\ j \neq k}} \frac{A_k}{A_j \left(\beta_{kj} + \frac{E_{0,j}}{E_k} \right)} \right) + \sum_{j \in I_p} \frac{A_k}{A_j E_{0j}} + \frac{1}{E_k}}$$

On voit que J atteint un plateau quand E_k tend vers ∞ . La valeur de ce plateau est :

$$J_{max}^{(p)} = \frac{X}{\sum_{j \in I_p} \frac{1}{A_j E_{0j}}}$$

Finalement, quand les corrélations sont positives, J atteint un plateau.

- au moins une corrélation est négative. Alors le flux atteint un maximum puis décroît jusqu'à 0.

3.3 Compétition et régulation

3.3.1 Détermination du coefficient de redistribution

On considère un système à n enzymes. Adoptons quelques notations :

- E_1, E_2, \dots, E_n les concentrations initiales du système.
- $E_{tot} = \sum_{j=1}^n E_j$
- on fait varier l'enzyme k de E_k à E'_k , ce qui amène le système à l'état $E''_1, E''_2, \dots, E''_n$ avec un processus de régulation.
- $E = \sum_{j=1}^n E''_j - E_{tot}$
- $B_k = \sum_{j=1}^n \beta_{kj}$
- on effectue une redistribution proportionnelle due à la compétition qui nous donne le système E'_1, E'_2, \dots, E'_n , avec la contrainte $E_{tot} = \sum_{j=1}^n E'_j$

Par définition,

$$\alpha_{kj} = \frac{E'_j - E_j}{E'_k - E_k} = \frac{e'_j - e_j}{e'_k - e_k}$$

grâce à la contrainte sur $\sum_{j=1}^n E'_j$.

Avec la redistribution proportionnelle, on a :

$$\frac{E''_j}{E_{tot} + E} = \frac{E'_j}{E_{tot}}$$

d'où

$$e''_j = e'_j$$

et

$$e'_k - e_k = \frac{E''_k}{E_{tot} + E} - \frac{E_k}{E_{tot}}$$

Par définition de β_{kj} ,

$$E''_j - E_j = \beta_{kj}(E''_k - E_k)$$

On somme de $j = 1$ à n ,

$$E = B_k(E_k'' - E_k)$$

En remplaçant dans α_{kj} , on obtient :

$$\alpha_{kj} = \frac{\beta_{kj} - e_j B_k}{1 - e_k B_k}$$

On peut vérifier qu'on retrouve bien les cas particuliers précédents, c'est-à-dire où il n'y a que régulation ou que compétition.

3.3.2 Flux

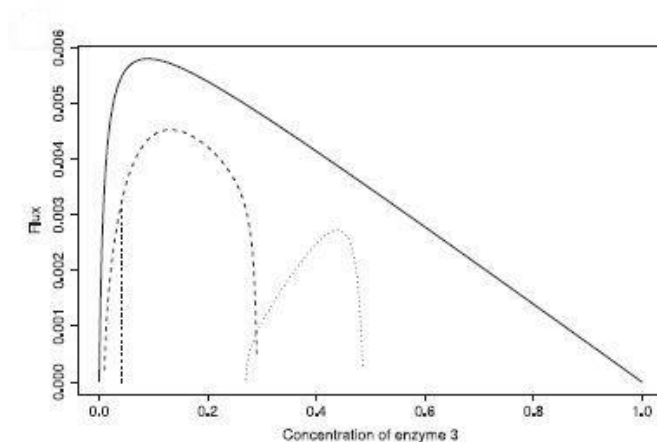


FIGURE 3.1 – Cette courbe montre l'évolution du flux en fonction de la variation d'une enzyme dans un processus régulateur-compétiteur. La ligne pleine correspond au coefficient de redistribution de l'enzyme 3 qui maximise le flux. La ligne avec des traits correspond à $\alpha_3 = (0.05, 0.05, 1, 0.5, 0.5, -2.1)$. La ligne en pointillé correspond à $\alpha_3 = (0.99, 0.63, 1, 0.94, 0.43, 0.29)$. Référence 2

Les contraintes du processus impliquent que l'amplitude de variations des concentrations d'enzymes est limitée et que la variation d'une enzyme est limitée par les autres. Si un E_k augmente, il existe un $i \neq k$ tel que E_i tende vers 0. Donc le flux J tend vers 0. Donc chaque enzyme a une amplitude de variation du type $[e_{min}, e_{max}]$ pour laquelle $J > 0$. J admet donc un unique maximum car au moins un coefficient de redistribution est négatif avec la compétition.

Chapitre 4

Effets de la sélection

4.1 Fitness

Fitness

C'est un outil de mesure de la sélection naturelle. Elle décrit la capacité d'un individu d'un certain génotype à se reproduire. Elle correspond au nombre de descendants viables et fertiles que produit en moyenne chaque individu de ce génotype à la génération suivante.

Le flux influence la fitness. Les pressions de sélections font augmenter cette dernière. On étudie donc l'effet des variations de concentration d'une enzyme sur la fitness.

On se place sous les mêmes hypothèses que le chapitre précédent. Avec le modèle précédent, pour une enzyme, on a l'équation (2.5) où F_1 est la valeur maximale du flux et F_2 la quantité d'enzyme pour laquelle le flux atteint la moitié de son maximum, c'est l'équation de Michaelis-Menten quand E_i est limitante pour J (cf Annexe).

On note $f = \frac{J}{F_1}$ et $a = \frac{E_i}{F_2}$. On obtient une équation sans paramètre

$$f = \frac{a}{1 + a}$$

Donc, dans le cas où la fitness f est proportionnelle au flux J , on a la même courbe d'évolution que dans le chapitre précédent pour f par rapport à a , la quantité d'enzyme ou d'un autre produit d'un gène, c'est-à-dire :

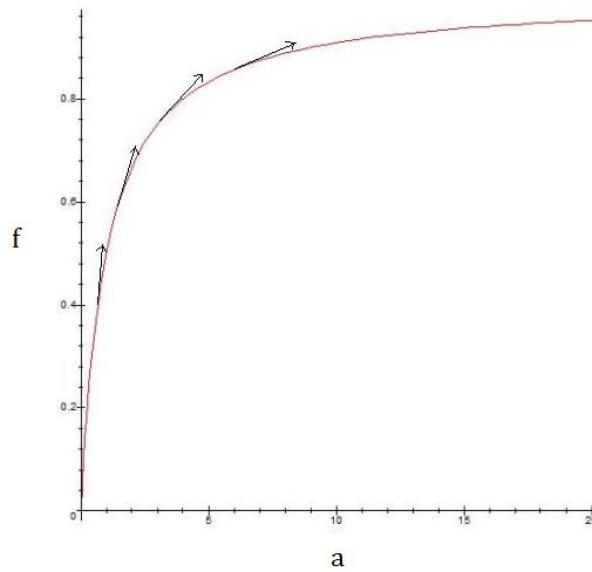


FIGURE 4.1 –

Le génotype d'un organisme est représenté comme un point sur cette courbe. Donc, sauf pour certains phénomènes, la sélection naturelle devrait faire en sorte que la population bouge sur la courbe dans le sens fléché.

4.2 Effets sélectifs

On suppose être en présence d'une mutation qui fait varier a d'une quantité fixe positive ou négative, $\Delta a = a_1 - a_0$ où a_0 est la quantité d'enzyme initiale.

Pour une variation de a_0 à a_1 , le coefficient de sélection s est défini comme suit :

$$s = 1 - \frac{f(a_0)}{f(a_1)}$$

On obtient ce style de graphe :

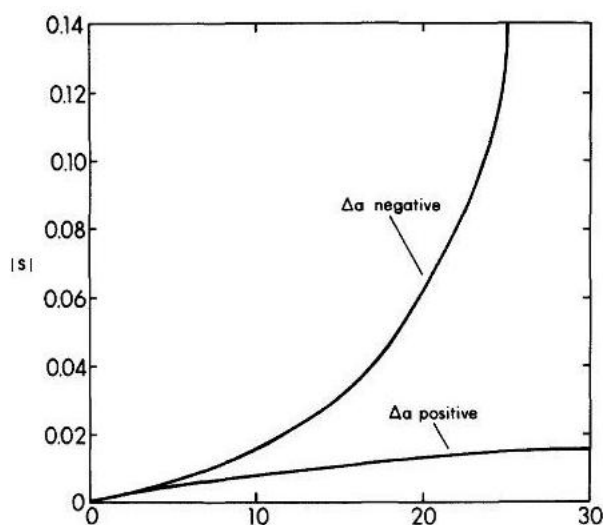


FIGURE 4.2 – La courbe représente l'évolution de la valeur absolue du coefficient en fonction de Δa . Référence 5

On a que, quand l'activité enzymatique diminue, la fitness décroît. Quand l'activité enzymatique augmente elle augmente. Cependant, la figure montre que l'amplitude de son augmentation est plus faible que celle de sa diminution à variations de l'activité enzymatique opposées. En fait, plus la sélection naturelle est favorable, moins elle l'est. Ceci explique en partie que les mutations délétères, qui baissent la fitness, sont plus fréquemment détectées que les mutations favorables.

La courbe montre aussi que pour un $\Delta a > 0$, la croissance de la fitness s'atténue, c'est-à-dire les effets favorables d'une augmentation d'activité enzymatique diminuent rapidement. Cela fonctionne comme l'amélioration d'une enzyme sous l'action de la sélection naturelle : chaque génération, donc chaque augmentation de l'activité enzymatique, apporte un gain de plus en plus petit.

4.3 Limites

Interactions entre enzymes :

On a déjà dit que toutes les enzymes agissent sur la relation fitness/flux. Cela change donc la fitness. Des enzymes à coefficient de contrôle fort peuvent se retrouver sur le plateau grâce à la sélection naturelle. Celle-ci aura donc fait baisser fortement l'activité d'une autre enzyme gouvernant d'autres étapes du processus métabolique à cause de la propriété de sommation. Donc, comme un processus n'est pas isolé, à terme, la sélection

va réguler et coordonner les flux de l'organisme. Ils ne peuvent pas tous être sur le plateau.

Optimum d'activité finement défini :

L'optimum en question est celui de la courbe en 3.1. En effet, celle-ci finit forcément par descendre : l'amélioration en fitness ne vaut pas le coût d'augmentation de l'activité enzymatique.

Si l'optimum est finement défini, une mutation n'est sélectivement neutre que si les enzymes du type mutant sont biochimiquement identiques à celles du type sauvage. Cela implique des contraintes sur les types acceptables de variations sur la structure enzymatique.

Chapitre 5

Conclusion

En résumé, qu'en est-il de la relation enzyme-flux ? Dans les cas où l'enzyme est peu abondante dans la cellule ou quand la mutation fait peu varier une enzyme, c'est-à-dire dans la majorité des cas, cette relation est hyperbolique. Par contre, dans d'autres cas rares, comme une abondance de l'enzyme, on est dans le cas de la figure présentée dans un système avec contraintes : le flux finit par décroître. Il y a donc une contre-sélection des trop fortes concentrations d'enzyme.

Un long travail reste à faire : celui d'ôter le plus d'hypothèses pour se rapprocher toujours plus de la réalité. Il faudrait un modèle où plusieurs enzymes varient en même temps, un processus branché - en forme d'arbre -, tenir compte du phénomène d'overdominance : le cas où l'activité enzymatique totale d'un individu hétérozygote est plus grande que celle de l'un ou l'autre des homozygotes. Et la liste est loin d'être exhaustive.

Finalement, rapprocher la théorie biochimique du flux et la génétique se révèle très fructueux en terme de sélection puisqu'on obtient des renseignements sur la dominance et même la fitness. Il est évident qu'il serait maintenant intéressant de lever certaines hypothèses du modèle. Cependant la relation hyperbolique entre génotype et phénotype semble assez générale.

Je tiens à remercier chaleureusement M. Dominique de Vienne pour son aide tant pour la compréhension de l'exposé que pour les nombreuses corrections de ce rapport.

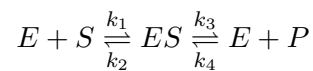
Références

1. Kacser H, Burns JA. 1981. The molecular basis of dominance. *Genetics* 97 :639-666 ;
2. Lion S, Gabriel F, Bost B, Fiévet J, Dillmann C, de Vienne D. 2004. An extension to the metabolic control theory taking into account correlations between enzyme concentrations. *Eur J Biochem.* 271 :4375-91 ;
3. Keightley PD. 1996a. A metabolic basis for dominance and recessivity. *Genetics.* 143 :621-5 ;
4. Keightley PD. 1996b. Metabolic models of selection response. *J Theor Biol.* 182 :311-6 ;
5. Hartl DL, Dykhuizen DE, Dean AM. 1985. Limits of adaptation : the evolution of selective neutrality. *Genetics.* 111 :655-74.

Annexe : Équation de Michaelis-Menten

L'équation de Michaelis-Menten (ou de Michaelis-Menten-Henri) permet de décrire la cinétique d'une réaction catalysée par une enzyme agissant sur un substrat unique pour donner un produit. Elle relie la vitesse de la réaction à la concentration de substrat et à des paramètres constants, caractéristiques de l'enzyme. Elle est adaptée à de nombreuses enzymes, mais ne permet cependant pas de rendre compte de comportements complexes, comme la multiplicité des substrats ou l'existence de plusieurs sites actifs présentant des comportements coopératifs ou anticoopératifs. Un site actif est la partie de l'enzyme qui va interagir avec le(s) substrat(s) pour former le(s) produit(s).

On considère le processus suivant :



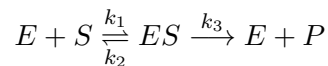
Les k_i sont les constantes de vitesse des réactions.

Hypothèses :

- Pas de réaction inverse : $[P] \approx 0$.
- On suppose que le premier équilibre dans l'équation ci-dessus, dépendant des constantes cinétiques k_1 et k_2 est très rapide devant l'étape de catalyse proprement dite, déterminée par k_3 , qui est en générale limitante. Donc, on a :

$$\frac{d[ES]}{dt} = 0$$

On obtient le processus suivant :



La vitesse de formation de $[ES]$ est $v = k_1[E][S]$

La vitesse d'élimination de $[ES]$ est $v = (k_2 + k_3)[ES]$

Pendant la phase stationnaire, la concentration du complexe enzyme-substrat $[ES]$ est

constante. Donc la vitesse de formation de ce complexe $[ES]$ doit être égale à celle de dissociation. Donc :

$$k_1[E][S] = (k_2 + k_3)[ES]$$

i.e.

$$[ES] = \frac{k_1[E][S]}{k_2 + k_3}$$

On note $K_m = (k_2 + k_3)/k_1$, c'est la constante de Michaelis de l'enzyme. La quantité totale d'enzyme du système est conservée, donc $[E] = [E_t] - [ES]$ où $[E_t]$ est la concentration totale d'enzyme. En remplaçant dans l'équation précédente,

$$[ES] = \frac{([E_t] - [ES])[S]}{K_m}$$

Donc

$$[ES] = \frac{[E_t][S]}{K_m + [S]}$$

$v = k_3[ES]$ et $v_{max} = k_3[E_t]$, donc

$$\frac{v}{v_{max}} = \frac{[S]}{K_m + [S]}$$

On obtient l'équation de Michaelis-Menten :

$$v = \frac{v_{max}[S]}{K_m + [S]}$$