

LES FORMULATIONS SUCCESSIVES DU SAVOIR : LE CONCEPT DE RÉCEPTEUR ET LE MODÈLE CLÉ-SERRURE

Eric Perez

Admettre la possibilité de formulations successives d'un même savoir ayant une valeur explicative réelle mais partielle n'est pas une banalité. Cette conception se heurte à celle qui identifie vérité et savoir le plus récent, autrement dit qui nie la dimension historique du travail des savants.

Pour le modèle analogique "clé-serrure" qui fournit une explication du fonctionnement des récepteurs biologiques il est possible de définir quatre formulations qui intègrent les concepts impliqués et les représentations auxquelles il faut renoncer.

L'idée que l'enseignement d'une question scientifique ne puisse se faire en une seule fois dans toute son extension et dans toute sa profondeur semble une banalité. Il se pose ainsi les questions d'un ordre de succession, d'une progressivité, d'une préparation, d'une initiation, d'une introduction, que l'on nomme également propédeutique.

Mais ce qui est souvent moins bien aperçu, c'est le fait que ces questions peuvent recevoir des réponses fort différentes selon la conception que l'on a, non pas tant de la finalité de l'enseignement scientifique, que de son **objet**. Définir l'objet de l'enseignement scientifique n'appelle de réponse évidente que si l'on identifie la science à enseigner avec ses **résultats**, et si l'on identifie les résultats de la science avec leur énoncé pédagogique universitaire actuel au niveau le plus élevé. Dans ce cas les enseignements successifs d'une même question scientifique ne peuvent être conçus que comme une suite misérable d'approximations ou d'**erreurs partielles** qu'il faudra par la suite non seulement compléter à la manière d'un puzzle qui se construit progressivement, mais également bien souvent **rectifier**. Misère de l'enseignement pour débutants dans lequel seul l'enseignant connaît et comprend la cohérence du puzzle qui se construit, dans lequel l'enseignant est bien souvent condamné à la réduction homothétique du savoir, à l'allusion compréhensible seulement par ceux qui savent déjà. Dans cette logique il y a bien peu à réfléchir sur le plan didactique.

Pour sortir de cette logique du vrai identifié au plus récent il ne s'agit pas de réhabiliter le définitivement périmé, même comme étape provisoire. Une autre logique est possible, mais à condition de modifier l'objet même de l'enseignement scientifique.

enseigner les
résultats du savoir
isolément

ou bien préciser
leur valeur
explicative,
prédictive,
inventive

ce que doit
comprendre une
formulation-
explication

Des exemples ont déjà été analysés⁽¹⁾ en prenant comme logique la volonté d'expliquer et de rendre la discussion critique des résultats, accessible aux étudiants. En adoptant, dans une première étape, un point de vue essentiellement épistémologique Guy Rumelhard proposait de définir chaque **formulation-explication** du savoir de la manière suivante :

- un mot, ou plutôt une formule condensée,
- une définition la plus univoque possible,
- un ensemble d'observations et de mesures liées à des techniques expérimentales,
- un réseau de concepts qui constituent des conditions de possibilité pour cette nouvelle explication,
- une explication qui vient en réponse à un problème ou une question, mais qui n'est pas nécessairement fermée sur elle-même, et qui peut relancer la recherche,
- une méthode explicative, et un type de déterminisme impliqués par l'explication,
- des obstacles à dépasser ou à déplacer, des représentations à abandonner,
- des fausses conditions liées aux habitudes d'enseignement à critiquer.

Nous allons tenter de définir plusieurs formulations-explications dans les termes que nous venons de rappeler pour le concept de **spécificité** biologique.

1. LE CONCEPT DE SPÉCIFICITÉ

Pour expliquer la spécificité de l'action chimique dans certains domaines de la biologie :

- spécificité de la fixation des anticorps sur les antigènes,
- spécificité de l'action des enzymes,
- spécificité de l'action des médicaments, des poisons, des drogues, des substances toxiques,
- spécificité de la reconnaissance des molécules par les organes du goût,

une image
explicative : la clé
s'emboîtant dans
une serrure
permettant de
l'ouvrir

le langage des chercheurs, des enseignants et celui de la vulgarisation scientifique a créé le terme de **récepteur**, et une image simple, répétitive, envahissante fournit l'explication du mécanisme et du déclenchement éventuel d'une action, celle d'une clé s'emboîtant dans une **serrure de sûreté** et qui permet d'**ouvrir** la porte.

S'agit-il d'une simple métaphore uniquement liée à l'enseignement, ou bien a-t-elle eu un réel rôle inventif chez les scientifiques eux-mêmes ? Et dans ce cas qui l'a inventée et lancée ? Quelle est sa valeur explicative, et peut-on définir des degrés

(1) RUMELHARD Guy. "Les formulations successives du savoir : le cas de la respiration animale." *Actes des journées d'étude INRP* (document interne). Sèvres. Mars 1989.

d'explications variables en extension et en compréhension ? Cette image en suscite immédiatement d'autres qui risquent de n'avoir aucun rôle sinon même de devenir des obstacles. Ainsi, s'il existe des clés, il doit aussi y avoir des passe-partout ! Il doit exister des fausses clés etc.

En fait, même profondément modifiée et remaniée par les théories les plus récentes, celles de l'allostérie en particulier, l'image persiste et autorise donc à la prendre comme fil conducteur de la permanence d'une question, celle de la spécificité dans le cadre d'une chimie qui n'est plus celle des fonctions, mais celle des formes dans l'espace, autrement dit de la stéréochimie.

Dans ce bref article nous nous limiterons à l'analyse de quatre formulations-explications possibles pour la notion de récepteur et l'**image explicative** de son action, sans satisfaire à toutes les exigences énoncées précédemment. Dans chaque cas nous analyserons les concepts impliqués et qui constituent des conditions de possibilité, puis la valeur explicative, et éventuellement prédictive et inventive de la formulation, enfin quelques obstacles et surdéterminations éventuels. Une analyse plus détaillée a été réalisée⁽²⁾.

Il serait utile de développer ici l'apparition historique de cette métaphore en biochimie avec E. Fisher, puis son utilisation et sa popularisation par de nombreux auteurs au premier rang desquels il faut citer Paul Ehrlich. Mais le cadre limité de cet article nous conduira seulement à renvoyer à la lecture des travaux de F. Dagognet et C. Debru cités en bibliographie.

Nous avons retenu quatre formulations que l'on pourrait caractériser par quatre formules condensées :

- des formes partiellement complémentaires, indéformables,
- un emboîtement dynamique, réversible,
- une régulation de l'activité des récepteurs, par changement de forme,
- une régulation de l'activité par changement du nombre des récepteurs.

Un aspect statique donc et géométrique, puis un aspect dynamique de l'emboîtement, sans, puis avec déformation, et un aspect statistique enfin. Ce travail pourrait prendre l'allure d'un cours organisé selon des critères explicites, et ce serait déjà une étape car la question n'est jamais abordée sous cette forme dans les manuels universitaires. Les concepts forment rarement des critères d'exposition du savoir scientifique. Les divers aspects de la spécificité biologique apparaissent plutôt incidemment à l'occasion d'autres questions. Mais il y a plus. Il s'agit de dépasser une étape de l'enseignement qui se contente souvent de la description phénoménologique des faits et des résultats pour tenter réellement une explication sinon

(2) PEREZ Eric. *Le concept de récepteur et le modèle clé-serrure*. Mémoire de DEA. Université Paris 7. Didactique de la Biologie. 1988.

même pour tenter de relancer la réflexion et prévoyant des conséquences ou des situations nouvelles. Il s'agit enfin de désigner certains obstacles.

2. DES FORMES PARTIELLEMENT COMPLÉMENTAIRES, INDÉFORMABLES

Cette formulation prend l'image au sens strict : l'emboîtement de deux ou plusieurs formes partiellement complémentaires dans l'espace, cet emboîtement ne créant aucune déformation. L'**interaction par contact** suffit à déclencher l'action. On peut dire que ce modèle est préformationniste dans la mesure où les formes préexistent et que l'interpénétration ne les modifie pas. Aux yeux des théories de l'allostérie, ce premier modèle est devenu "périmé", ce qui ne signifie pas qu'il ne conserve pas une valeur explicative dont il faut seulement préciser l'**extension** et les **limites**.

il faut préciser l'extension et les limites exactes de la valeur explicative

2.1. Concepts indispensables

Il s'agit ici de préciser la **compréhension du concept**, c'est-à-dire de préciser la liste des autres concepts contenus dans celui que nous abordons et dont l'assimilation semble une condition préalable indispensable. Mais d'une certaine façon cette liste peut sembler également limitative, c'est-à-dire qu'elle devrait permettre de se dispenser de certains concepts qu'une longue tradition ou des habitudes d'enseignement ont placés en amont mais qui ne constituent en rien des conditions de possibilité.

Nous avons ainsi retenu quatre séries de concepts :

- ceux précisant la structure spatiale des protéines,
- les diverses formes d'isomérisation optique et géométrique,
- la bioisostérie (Figure 1),
- les concepts de liaisons covalente et non covalente.

préciser les concepts expliquant la forme spatiale des protéines (forme primaire, secondaire, tertiaire, quaternaire)

Nous ne développerons pas ici ces concepts dont l'analyse se trouve assez classiquement dans les manuels, sauf peut-être celui d'isostérie. Les récepteurs connus étant de nature protéique, J. Monod explique en effet dans *Le hasard et la nécessité*, que "toutes les performances téléonomiques des protéines reposent en dernière analyse sur les propriétés stéréospécifiques, c'est-à-dire sur leur capacité de reconnaître certaines molécules d'après leur forme qui est déterminée par leur structure moléculaire. Il s'agit d'une propriété littéralement discriminative sinon cognitive, microscopique. C'est de la forme que dépend la discrimination stéréospécifique particulière que constitue sa fonction."

2.2. Valeur explicative, prédictive, inventive

Il s'agit ici de préciser en quoi cette formulation explique réellement telle ou telle observation connue ou provoquée. Il s'agit également de tracer l'extension et les limites du concept.

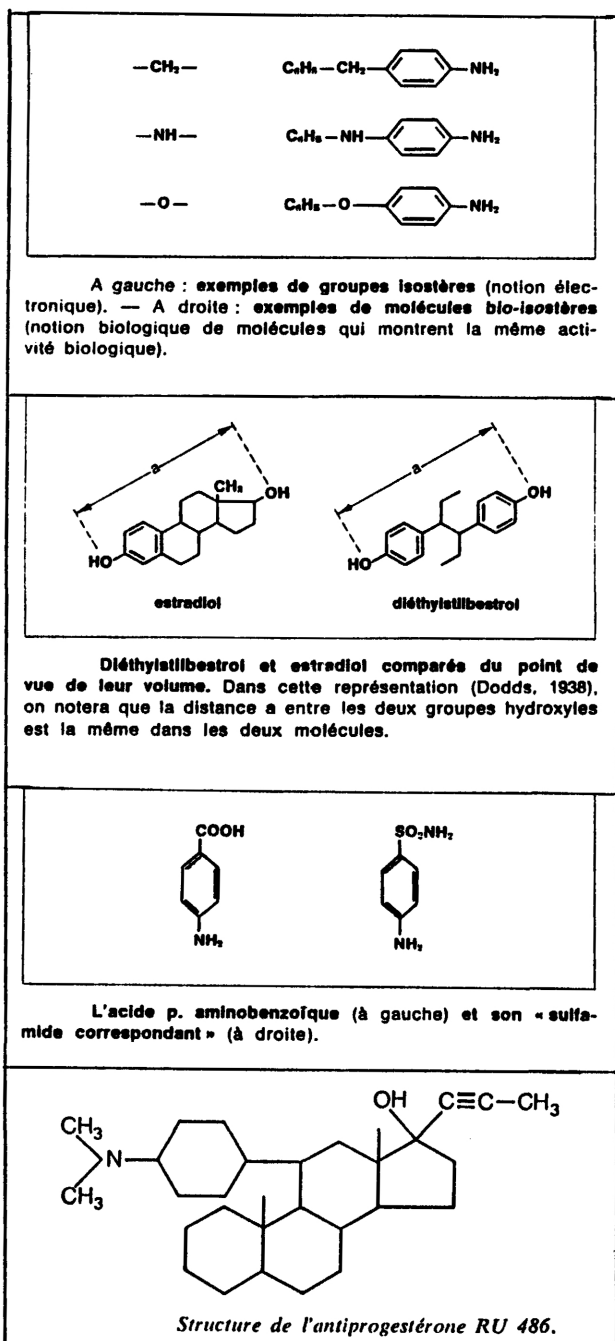


Figure 1 - D'après Wülfert, modifié.

Le lecteur non spécialiste voudra bien nous excuser de devoir entrer dans quelques détails, mais il faut bien analyser quelques cas de manière technique si l'on veut éviter un simple exposé de principes. Par ailleurs cette première formulation, ayant, malgré sa simplicité, une extension très grande nous avons multiplié, abusivement peut-être, les exemples.

- La spécificité biologique

La complémentarité au moins partielle des formes nécessitée par leur emboîtement explique donc que si l'emboîtement n'est pas possible, l'action n'a pas lieu.

la chiralité :
l'image de la
main et du gant

Ainsi en enzymologie, si la fumarase catalyse l'hydrogénation sur l'acide fumarique, elle ne catalyse pas la réaction sur l'acide maléique. Si l'enzyme catalyse la transformation d'une molécule, elle ne catalyse pas la transformation de son isomère optique. Le terme de **chiralité**, utilisé aussi, fait appel à l'image de la main. Le récepteur devient le gant, et chacun sait que la main droite n'entre pas dans le gant gauche.

ressemblance
chimique, mais
différence de
fonction

En endocrinologie, l'ocytocine ne diffère de la vasopressine que par deux acides aminés sur les neuf au total. La forme générale, la taille et la distribution des charges électriques sont donc très voisines. Et cependant l'ocytocine active les récepteurs des cellules musculaire lisses de la paroi de l'utérus. La vasopressine active les récepteurs des cellules épithéliales qui bordent les tubules collecteurs du rein. La vasopressine n'agit pas sur l'utérus, ni l'ocytocine sur le rein.

En immunologie, les antigènes portés par les globules rouges humains ne diffèrent entre eux que par une ou deux molécules de glucide dans le cas des groupes dits A, B, O ou AB. Et pourtant l'agglutination se fait de manière spécifique.

- Le mécanisme d'action enzymatique

Pour qu'une réaction ait lieu il faut que les molécules entrent en contact, et parfois même en collision. On conçoit donc que l'emboîtement, que l'on peut nommer "complexe stéréospécifique" augmente la probabilité de rencontre et de collision efficace entre les groupements fonctionnels qui entrent en réaction. On comprend que l'enzyme augmente ainsi la vitesse de réaction, mais n'y participe pas directement et se retrouve donc intacte à la fin. Par contre elle n'agit pas sur le sens de la réaction.

- Les agonistes et les antagonistes

la logique des
formes chimiques
n'est pas la
logique des
fonctions
chimiques

La complémentarité stérique permet de concevoir a priori un **fait inexplicable** dans la logique d'une chimie des fonctions chimiques (acide, alcool, amine ...). Des corps chimiques "artificiels", c'est-à-dire qui n'existent pas normalement dans un organisme donné, peuvent cependant avoir un effet à cause d'une **analogie structurale** avec un récepteur existant. L'effet peut être analogue sinon exactement identique (agoniste) ou "contraire" (antagoniste). Ici la deuxième partie de l'analogie

règle son caractère **métaphorique** : qui enfonce ou retire la clé ? Qui tourne la clé ? Et pourquoi a-t-elle ou non un effet ? Peut-on parler de fausse clé qui tout en entrant dans la serrure, ne peut enclencher le mécanisme tout en le bloquant ?

le modèle
n'explique pas
tout

La morphine par exemple, a le même effet que l'enképhaline, mais plus prolongé. D'autres produits "artificiels" ont un effet plus fort (phénazocine) ou plus faible (méthadone) que la morphine. La naloxone par contre a un effet antagoniste. La pentazocine enfin a un effet mixte anta- et agoniste car elle contient deux isomères. Tous ces produits sont des isostères par une partie de leur molécule. Mais bien évidemment, le modèle n'explique pas ici l'intensité plus ou moins grande de l'action (Figure 2).

- La polyvalence fonctionnelle

Le fait à expliquer est l'existence, par exemple, d'effets secondaires souvent inattendus pour certains médicaments utilisés chez l'homme. Les bronchodilatateurs provoquent une tachycardie, les antidépresseurs peuvent avoir un effet toxique, les neuroleptiques des effets sur les réactions extrapyramidales, la cortisone provoquer une boulimie, etc.

une molécule,
plusieurs
récepteur-hôtes

On peut **imaginer**, et **démontrer** l'existence de plusieurs récepteurs pour une même molécule réceptionnée. Ceci implique que cette molécule présente elle-même plusieurs configurations spatiales simultanément présentes ou non. Ainsi on connaît quatre récepteurs à l'adrénaline, que l'on nomme alpha 1, alpha 2, bêta 1 et 2. On connaît deux réceptions pour les deux isomères de l'acétylcholine (Figure 3) que l'on nomme d'après leurs agonistes, récepteurs muscarinique et nicotinique. On connaît deux récepteurs H1 et H2 pour l'histamine, D1 et D2 pour la dopamine, mu, khi, delta et gamma morphiniques dans les muscles lisses de l'iléon et le canal déférent, etc.

- La vicariance des récepteurs

Elle signifie simplement qu'un récepteur peut recevoir plusieurs corps chimiques ayant au moins partiellement une forme analogue. Généralisant la constatation d'effets agonistes décrite précédemment, on peut concevoir un grand nombre de combinaisons moléculaires difficiles à prévoir réellement.

un récepteur,
plusieurs
molécules-invitées

Pour prendre un exemple en immunologie, on a montré qu'une même molécule d'anticorps pouvait posséder une même structure complémentaire pour deux antigènes différents, la ménadione ou le DNP. Quand l'un se fixe, l'autre ne peut se fixer. On dit qu'ils entrent en compétition pour la place (le site de l'anticorps), bien qu'ils occupent une position différente à l'intérieur du site.

Ces sites de liaison capables de se lier spécifiquement à plus d'un déterminant antigénique sont appelés **polyspécifiques** ou **polyfonctionnels**.

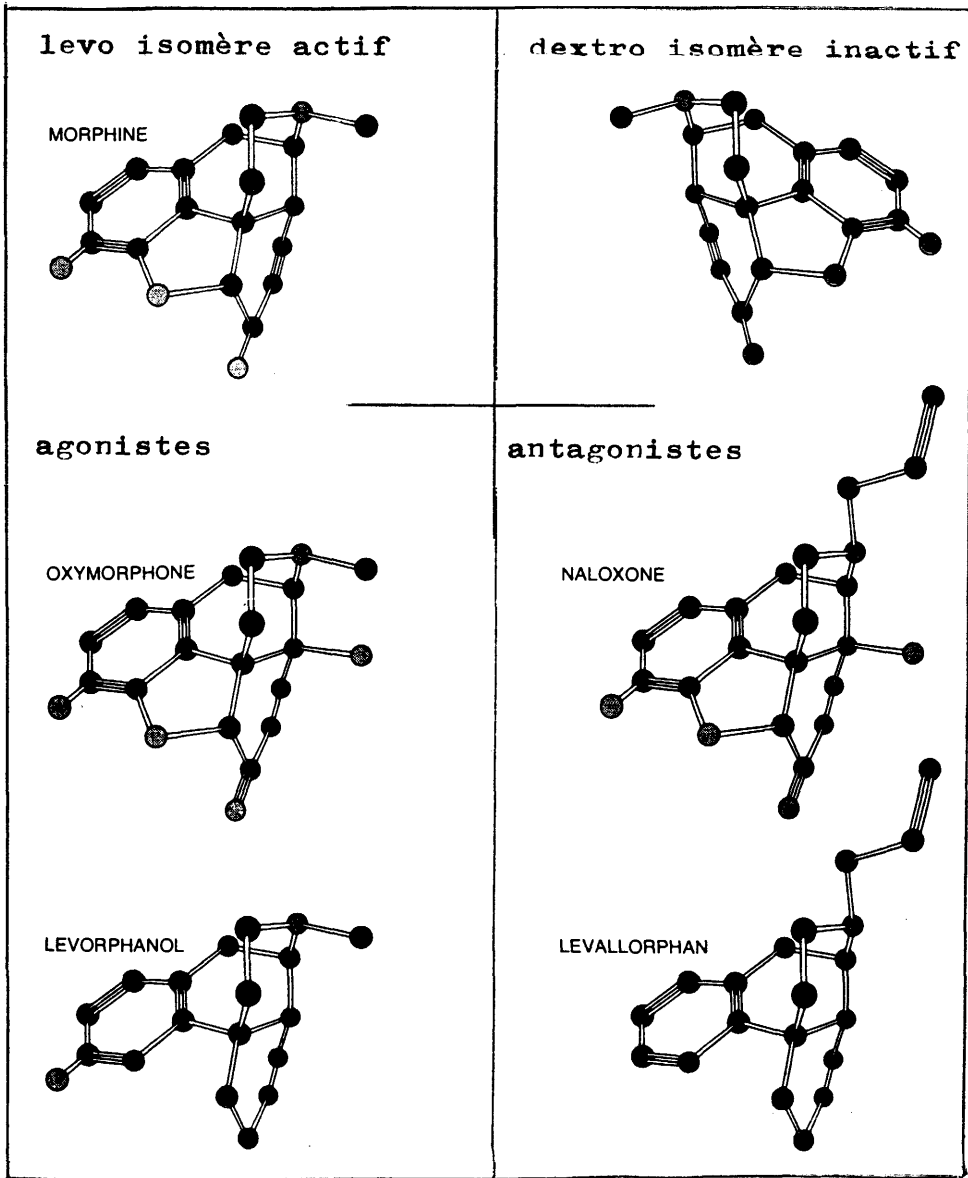
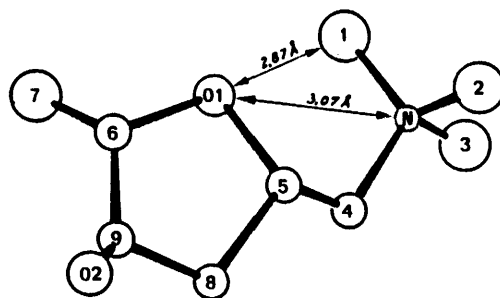
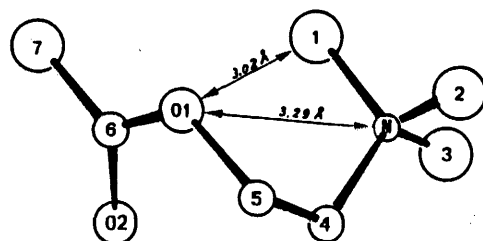


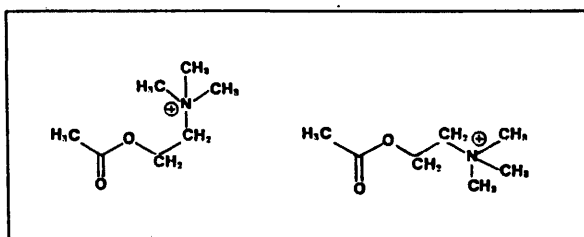
Figure 2 - D'après S. Snyder, modifié.



Conformation de la muscarine (L +) comme elle apparaît dans le cristal (d'après Jellinek, par diffraction de rayons X). Cette conformation pourrait également être envisagée au niveau des récepteurs dits « muscariniques ».



Conformation de l'acétylcholine dans le cristal (d'après Sörum Canepa et coll., rayons X). On notera que c'est précisément la conformation de l'acétylcholine qui est « superposable » à celle de la L (+)- muscarine, d'où l'hypothèse de la conformation « muscarinique » de l'acétylcholine (conformation dans laquelle elle agit au niveau du muscle lisse).



Conformations dans lesquelles agirait l'acétylcholine au niveau du muscle lisse (à gauche, conformation « muscarinique ») et au niveau du muscle strié (à droite, conformation nicotinique).

Figure 3 - D'après Wülfert.

- Les réactions antigéniques croisées

Dans une **logique a priori**, on conçoit que ce **jeu d'emboîtement** doit être d'une très grande variété pour éviter les erreurs à l'intérieur d'un même organisme. A fortiori si l'on considère des antigènes portés par des êtres vivants responsables de maladies (bactéries, virus, parasites,...). En immunologie donc on risque de mauvaises surprises car le nombre d'antigènes possibles est très grand. La spécificité d'action d'un sérum immunitaire résulte non pas de la présence d'un seul type d'anticorps, mais d'une population d'anticorps distincts (anti X, anti Y, anti Z,...) dirigés contre divers déterminants antigéniques d'un même virus, ou différentes parties d'une même molécule antigénique. Si l'antigène A et l'antigène B ont un déterminant antigénique en commun (Y par exemple), le sérum dirigé contre l'antigène A et contenant donc des anticorps anti X, Y, Z, réagira également de manière croisée avec l'antigène B (ou du moins son déterminant Y) (Figure 4).

- Les maladies autoimmunes

Les réactions croisées ne concernent pas que le "non soi", c'est-à-dire les antigènes portés par des molécules dites "étrangères". Selon certains auteurs le mécanisme existe aussi pour les molécules du "soi", et ce serait "le coup de pouce" nécessaire pour qu'une maladie autoimmune apparaisse. Chez l'homme la présence du gène qui code pour la synthèse de l'antigène B 27 du système HLA et qui s'exprime à la surface de certaines cellules prédispose à la spondylarthrite ankylosante. Mais une infection par un microbe du type Klebsiella est aussi un facteur favorisant la maladie. Celle-ci semble donc apparaître chez des individus HLA B 27 atteints de cette infection. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les Klebsiella ont des déterminants antigéniques qui ressemblent à certains motifs antigéniques de l'antigène B 27. En réagissant contre "l'étranger", le système immunitaire réagit également contre l'individu lui-même. Plusieurs maladies pourraient s'expliquer de cette façon.

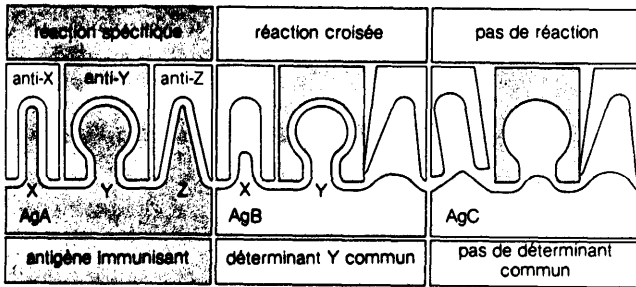
- Les anticorps anti-récepteurs

En restant dans cette logique du croisement, il est encore possible d'imaginer et de démontrer la possibilité d'une interférence entre le système endocrinien et le système immunitaire. Simple jeu combinatoire purement théorique ? Cela a réellement lieu, et le vrai problème serait plutôt d'expliquer qu'il n'a finalement pas lieu très souvent, sous réserve d'inventaire.

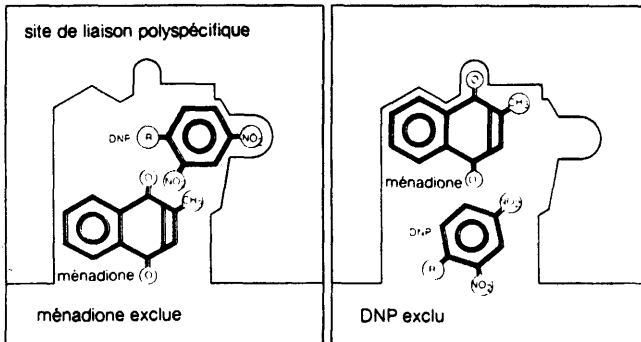
La myasthénie, maladie qui se caractérise cliniquement par une diminution extrême de la force musculaire est associée à la fabrication par le malade d'anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine présents sur la membrane musculaire au niveau de la plaque motrice. Dans ce cas l'anticorps joue le rôle d'antagoniste en se liant au récepteur, empêchant ainsi l'acétylcholine d'induire la contraction du muscle.

des maladies, ou bien des "erreurs" dans la logique du système

anticorps et hormones peuvent interférer



Spécificité, réaction croisée et non réactivité. La spécificité d'un immunosérum résulte de l'action d'une population d'anticorps distincts (anti-X, anti-Y et anti-Z) dirigés contre différents déterminants (X, Y, Z) antigéniques. L'antigène A (AgA) et l'antigène B (AgB) ont un déterminant Y en commun. L'immunosérum dirigé contre AgA (anti-XYZ) réagit *spécifiquement* avec l'antigène A et présente une réaction croisée avec l'AgB (due à la reconnaissance du déterminant Y commun et à une reconnaissance partielle du déterminant X'). Cet immunosérum ne réagit pas avec l'AgC (pas de déterminants communs).



Compétition antigénique. Le site actif de l'anticorps peut se lier à plus d'un déterminant antigénique. L'anticorps 460 possède, dans son site actif grand de 1,2 à 1,4 nm, 2 sites de liaison distincts. Il lie les 2 haptènes ménadione et DNP de manière compétitive, c'est-à-dire que la liaison avec l'un des haptènes empêche la liaison avec l'autre. Les sites de liaison capables de se lier spécifiquement à plus d'un déterminant antigénique sont appelés sites polyspécifiques (ou sites polyfonctionnels).

Figure 4 - D'après Roitt.

La maladie de Basedow est caractérisée par un accroissement de la thyroïde et par une production massive d'hormones thyroïdiennes. La production excessive d'hormone a de nombreux effets nocifs, surtout à cause de l'hypermétabolisme entraîné par une utilisation inefficace de l'énergie cellulaire. On a montré que les malades produisaient un anticorps qui stimulait la thyroïde en entrant en compétition avec l'hormone hypophysaire nommé TSH qui normalement stimule les cellules thyroïdiennes par l'intermédiaire de leurs récepteurs. Le processus de la maladie résulterait d'une ressemblance fonctionnelle entre une partie de la molécule d'anticorps et une partie de la molécule de TSH. L'anticorps se comporte ici comme un agoniste.

- Spécificité plus ou moins étroite

la spécificité
concerne la
partie "emboîtée"
de la molécule

Dans les exemples précédents il suffit de considérer qu'une partie seulement de la molécule "s'emboîte" dans le récepteur. Si cette partie de la molécule doit donc avoir une constance ou une analogie de forme étroite, il n'en est pas de même pour le reste de la molécule qui "n'entre" pas dans la liaison. La spécificité d'action d'une enzyme comme la bêtagalactosidase le fera comprendre (Figure 5).

2.3. Surdétermination du modèle

Le modèle étant ici purement analogique il faut s'attendre à ce qu'il véhicule au cœur de la théorie stéréochimique tout un lot de surdéterminations affectives et sociales. En dehors du symbolisme bien connu des images de clé et de serrure que nous ne demanderons pas à S. Freud d'interpréter, un vocabulaire vient survaloriser les deux molécules qui sont supposées s'emboîter. Interviennent ici soit un registre du type masculin/féminin, ou actif / passif, soit un registre fortement finalisé. On trouve ainsi les termes de molécule-hôte, molécule-invitée, molécule-réceptionnée, molécule-réceptrice, accueil, détection, molécule-message, molécule-cible, etc... Une étude détaillée serait ici utile pour déterminer en quoi ces termes sont le signe d'obstacles éventuels.

la spécificité
concerne
l'interrelation de
la clé et de la
serrure

Une autre difficulté vient de la tendance à considérer la spécificité de l'action dans l'une des molécules en elle-même, soit dans l'hormone, soit dans le récepteur, et non pas dans leur relation.

Cette première analyse un peu longue avait pour but de montrer la puissance explicative d'un modèle apparemment simple et souvent réduit au rôle de vague analogie utilisée par la vulgarisation. Il fallait également souligner la grande difficulté à passer d'une chimie des fonctions (au sens de fonction acide, fonction alcool,...) à une chimie qui n'est pas tant celle des formes que celle des relations fonctionnelles et au type d'explications paradoxales qu'elle apporte.

Comparaison des spécificités d'induction, de la β -galactosidase de *E. coli*.

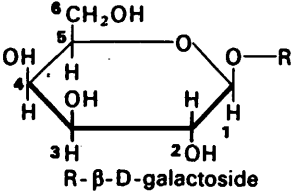
 R- β -D-galactoside	Activité galactosidasique induit chez <i>E. coli</i> « ML » par une concentration 10^{-3} M
Galactose	420
β-D-galactosides	
méthyl- β -D-galactoside	2 800
<i>n</i> -butyl- β -D-galactoside	2 800
<i>o</i> -nitrophényl- β -D-galactoside (NPG)	1 060
β -naphtyl- β -D-galactoside	42
4-glucose- β -D-galactoside (<i>lactose</i>)	2 500
mannose- β -D-galactoside	2 500
4(2-aminophényl- β -glucosido)- β -D-galactoside	1 200
phényl- β -D- <i>thio</i> galactoside	0
Substitutions en 2, 3, 4 et 6	
2-méthyl- β -méthyl-D-galactoside	20
2-6-diméthyl- β -méthyl-D-galactoside	0
3-4-diméthyl- β -méthyl-D-galactoside	0
2-4-6-triméthyl- β -méthyl-D-galactoside	0
Dérivés par réduction	
2-désoxygalactose	0
1-2-didésoxygalactose	0
6-désoxygalactose (D-fucose)	0
Oxydation en 6	
acide D-galacturonique	0
D-galacturonate de méthyle	0
Suppression du carbone 6	
L-arabinose	0
méthyl- β -L-arabinose	0
<i>o</i> -nitrophényl- α -L-arabinose	0

Figure 5 - D'après G. Cohen, modifié.

3. UN EMBOÏTEMENT DYNAMIQUE RÉVERSIBLE

la métaphore a ses limites et ses excès, la réalité déborde le modèle

Malgré sa simplicité apparente l'image de l'emboîtement de formes rigides et qui ne se déforment pas a permis de **rendre compte** et d'**expliquer** certains faits expérimentaux ou cliniques, mais également de se livrer à un **jeu prévisionnel** de cas possibles à vérifier expérimentalement, autrement dit une certaine inventivité. Mais la métaphore rencontre ses **limites** et ses **excès**, tandis que la réalité expérimentale déborde le modèle. Des phénomènes enfin restent **inexpliqués**, ainsi le fait que les enzymes du complément soient inactives dans la circulation sanguine et ne deviennent actives qu'après fixation sur le complexe anticorps-antigène.

rectifier ou abandonner certaines représentations temporairement commodes

Il s'agit donc d'**ajouter** des concepts supplémentaires, de compléter ou de **rectifier** certaines explications, mais aussi d'**abandonner** certaines représentations temporairement commodes dans la formulation précédente. Même si l'on ne détaille pas dans un enseignement cette formulation différente de la même question, son étude contribue à définir plus nettement **les contours** de la formulation précédente. Bien souvent les limites exactes de l'extension d'un concept ne s'aperçoivent qu'**a posteriori** au contact de progrès du savoir.

3.1. Concepts impliqués

Il semble qu'il faille se munir ici de trois notions supplémentaires : celle d'interactions faibles, celle de site actif, et celle décrivant la réversibilité des réactions (loi d'action de masse, constante d'affinité, etc.,).

- Les interactions faibles

Cet ensemble de concepts mériterait un long développement car il n'est que rarement traité dans les manuels classiques tout en étant d'une grande importance. Il faudrait distinguer les molécules polaires ou non, les forces de Van Der Waals, les liaisons dites "hydrogène", les liaisons ioniques, les liaisons hydrophobes. La réversibilité de la formation du complexe stéréospécifique à température de l'organisme est liée à la maîtrise de ces notions (Figure 6).

- Le site actif

Il s'agit ici de déterminer précisément la partie de la structure spatiale réceptionnée qui est complémentaire du récepteur, et le degré de complémentarité. La compréhension des techniques expérimentales utilisées dans ce type d'étude aide à déterminer les limites du concept. La technique des rayons X par exemple donne une vue d'un phénomène nécessairement figé dans un état donné. Or l'existence de liaisons faibles oblige à ne plus considérer les molécules comme "isolées", mais bien plutôt comme plongées dans un "milieu" qui interagit en permanence (température, pH, concentrations en ions, ...).

les molécules modifient leur forme en fonction du milieu chimique

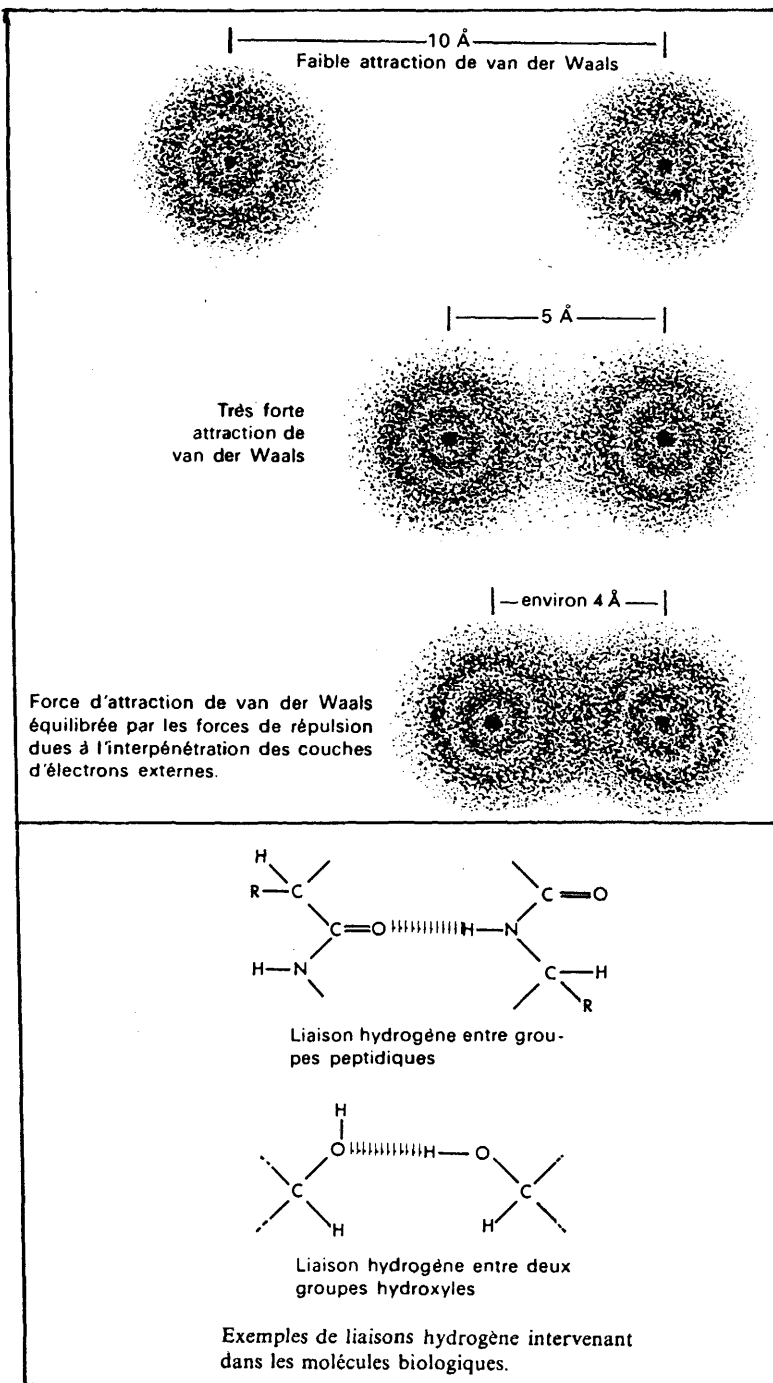


Figure 6 - D'après Watson.

• La réversibilité et la loi d'action de masse

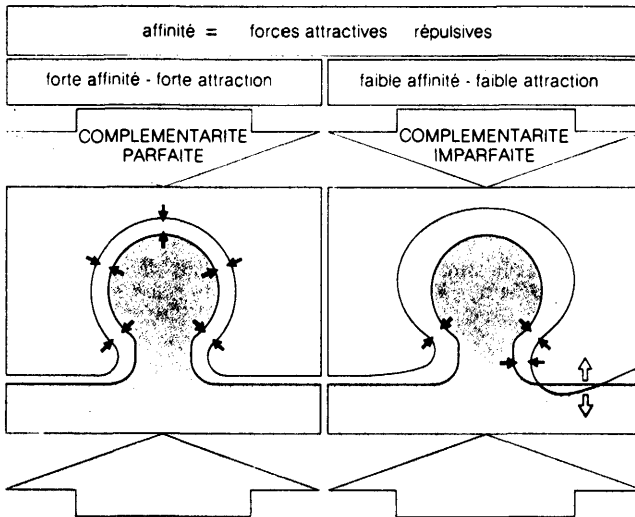
Traité dans les manuels, à propos des équilibres chimiques réversibles déplaçables entre plusieurs corps chimique, c'est l'application à l'équilibre formé entre l'enzyme et son substrat (E + S) d'une part et le complexe (ES) d'autre part qui mériterait ici d'être développée. La définition de la constante d'équilibre permet alors de définir l'affinité.

3.2. Valeur explicative, prédictive, inventive

• Les variations du degré d'affinité

L'affinité d'un récepteur pour la molécule réceptionnée (Figure 7) représente la force de liaison qui est la somme des forces attractives et répulsives. Ces forces dépendent des liaisons faibles qui peuvent s'établir, et pour celles-ci, la distance est un facteur critique. Cette force est inversement proportionnelle au carré de la distance pour les forces ioniques et électrostatiques, et à la puissance six de la distance pour les forces de Van der Waals. Il faut donc un contact étroit. Mais si les nuages électroniques se recouvrent, les forces de répulsion sont alors inversement proportionnelles à la douzième puissance de cette distance. Ces forces répulsives peuvent donc dominer les forces attractives si la complémentarité est imparfaite. La constante d'affinité se définit par application de la loi d'action de masse.

la somme des forces attractives et répulsives permet de définir le degré d'affinité...



Affinité de l'anticorps. L'affinité avec laquelle un anticorps se lie à un antigène résulte d'un équilibre entre les forces attractives et répulsives. Un anticorps de haute affinité implique des structures complémentaires parfaites. A l'inverse, un anticorps de basse affinité implique une complémentarité imparfaite.

Figure 7 - D'après Roitt.

- L'inhibition compétitive et absolue

Nous avons décrit le fait que des analogues structuraux peuvent prendre "la place" sur le site actif du récepteur. Mais on peut ici distinguer deux cas.

- Les inhibiteurs dits **compétitifs** créent des liaisons qui peuvent se dissocier à la température et dans les conditions de l'organisme. S'il s'agit d'une enzyme par exemple, il pourra se former alternativement l'un ou l'autre complexe ES ou EI (S = substrat, I = inhibiteur). L'application de la loi d'action de masse permettra de calculer la nouvelle vitesse initiale de la réaction. Une augmentation de la concentration de S peut donc déplacer ce nouvel équilibre et "lever" l'inhibition.
- Les inhibiteurs dits **absolus** qui contractent avec le site actif du récepteur des liaisons fortes (covalentes) qui rendent ainsi le complexe indissociable. Le récepteur n'est plus apte à recevoir la molécule qui lui est naturellement associée. Des concentrations même élevées de celle-ci ne peuvent déplacer l'inhibiteur.

- Compétition entre anticorps et hormone

Le cas de l'anticorps qui entre en compétition avec l'hormone hypophysaire pour le récepteur situé sur les cellules thyroïdiennes a déjà été cité dans le cas de la maladie de Basedow. Il en serait de même dans certaines formes de diabète. Mais le diabète offre également un autre exemple, celui de la fabrication par un individu d'anticorps dirigés contre ses propres molécules d'insuline. Ces anticorps d'une grande affinité changent la cinétique de l'insuline en retardant son effet initial et en prolongeant son action. En raison de la fixation des anticorps une partie de l'insuline sécrétée circule sous forme liée, biologiquement inactive. En réponse au glucose ingéré l'insulinémie n'augmente pas suffisamment et la glycémie élevée continue de sécréter de l'insuline. Sa concentration augmentant les complexes insuline-anticorps se dissocient progressivement et continuent de le faire tardivement, même après retour à une glycémie normale, ce qui entraîne une hypoglycémie retardée, et durable.

- Dosage radioimmunologique par compétition

Cette fabrication d'anticorps anti-insuline a lieu également lors de traitement du diabète par de l'insuline extraite du porc ou du bœuf. Ce défaut du traitement a été utilisé par S. Berson et R. Yalow pour doser l'insuline circulante. Il est en effet, très difficile de doser l'insuline car sa concentration est de l'ordre du microgramme par litre soit quelques nanogrammes par millilitre. On peut repérer les molécules d'insuline en les rendant radio-actives par incorporation d'un atome d'iode radio-actif. La quantité d'insuline qui se lie aux anticorps dépend de la quantité totale d'insuline de bœuf présente dans le sérum sanguin. Sans entrer dans le détail du dosage on comprend que

...et d'expliquer la compétition entre molécules invitées

les changements d'équilibre entre molécules hormonales et anticorps expliquent certaines maladies...

...et permettent le dosage des hormones in vivo, dans le sang circulant

l'on peut mettre en compétition l'insuline "naturelle" que l'on cherche à doser et l'insuline radioactive qui se lie à l'anticorps dans ces conditions permet après étalonnage de déduire la quantité d'insuline libre circulante.

- Exploration des récepteurs

on peut également localiser, doser et extraire ainsi les récepteurs

En combinant les informations précédentes il devient possible de localiser "in situ" les récepteurs, de les dénombrer, de les extraire, de les isoler à l'état pur afin de les analyser. La recherche d'un inhibiteur absolu qui se fixe donc de manière irréversible sur un récepteur permet de réaliser ces opérations. Les récepteurs nicotinniques à l'acétylcholine fixent ainsi le venin de Cobra ou de Bungare ou plus exactement l'un de ses composants nommés alpha bungarotoxine. Si ce ligand est radioactif on pourra le repérer.

3.3. Surdétermination du modèle

Du côté du vocabulaire, l'utilisation du mot compétition évoque inévitablement des représentations valorisées. De même l'emploi des termes "attraction", "répulsion", "affinité",... Du côté des techniques d'analyse, l'emploi des poisons, venins, drogues et toxiques divers comme outil d'analyse dans la sérénité du laboratoire, ne parvient pas à faire oublier quelle conversion d'attitude il a fallu pour abandonner le contexte mythologique qui entoure les poisons et l'identification des poisons et des remèdes aux doses près.

Par ailleurs le concept objectif d'affinité permet de lutter contre le finalisme implicite d'expressions telle celle de "cellule-cible". L'affinité explique la fixation et fait l'économie d'une intention.

l'affinité, concept objectif qui déplace certaines représentations

Cette deuxième formulation a également été développée un peu longuement pour bien montrer combien la modification de la compréhension du concept, la modification de son contenu conceptuel étendait les limites de son pouvoir explicatif à de nombreuses situations nouvelles, situations qui demeurent paradoxales et inexplicables en physiologie et chimie classiques.

4. RÉGULATION DE L'ACTIVITÉ DES RÉCEPTEURS, PAR CHANGEMENT DE FORME

Une longue tradition de réflexion biologique a habitué à séparer, dans l'analyse des phénomènes biologiques, la structure d'une part et la fonction d'autre part. Le fait de relier l'un à l'autre pour souligner le degré d'adaptation ne contredit pas le fait de les penser isolément avant de les réunir. D'une certaine façon les deux premières formulations véhiculent cette représentation puisqu'on décrit l'emboîtement statique ou dynamique de formes préformées et qui ne se déforment pas au contact

un processus permanent de déformations

l'une de l'autre. Les techniques physiques d'analyse des molécules renforcent cette dichotomie puisqu'on analyse le plus souvent une molécule "figée" sinon cristallisée et non pas une molécule "en action". Il s'agit cette fois de rectifier profondément le contenu du concept en intégrant les processus permanents de déformation moléculaire. L'opposition entre structure et fonction va se **dissoudre**, de même que le modèle analogique de la clé et de la serrure. Ou du moins les procédés de représentation imaginés se limiteront, sans toujours le dire explicitement, à dessiner des états qui ne sont que des étapes dans un processus de transformation permanent.

qui permet de moduler l'activité

Comme le dit Claude Debru (1983), "*la structure n'est qu'un instant dans le processus de transformation*". Nous pourrions ajouter que l'activité d'un récepteur n'est qu'un moment dans un processus de régulation. En effet ni la molécule invitée ni la molécule réceptrice ne sont figées, elles évoluent en fonction du temps, de l'environnement physico-chimique. Elles intègrent individuellement diverses informations qui entraînent une modulation de leur action.

4.1. Concepts impliqués

- Proenzymes et prohormones

La synthèse intracellulaire de certains corps protéiques tels que les enzymes ou certaines hormones, n'aboutit pas directement à un composé actif. On ne concevrait d'ailleurs pas que le pancréas fabrique des enzymes digestives actives sans se digérer lui-même ! La réalisation d'une forme active résulte d'un réarrangement spatial lié à la coupure d'un fragment peptidique (Figure 8).

- Environnement physico-chimique d'une protéine

Plusieurs facteurs vont influencer sur les liaisons faibles et donc modifier la forme spatiale des protéines : le pH, la concentration en divers ions, la température par exemple. Ces modifications peuvent les rendre inactives ou actives, de manière réversible.

- Le concept d'allostérie

Concernant les enzymes par exemple on peut donner en quelques mots la définition suivante : "comme les enzymes classiques, les enzymes allostériques reconnaissent en s'y associant un substrat spécifique, et activent sa conversion en produits. Mais en outre ces enzymes ont la propriété de reconnaître électivement un ou plusieurs autres composés dont l'association (stéréo-spécifique) avec la protéine a pour effet de modifier c'est-à-dire selon le cas, d'accroître ou d'inhiber son activité à l'égard du substrat." Ces composés sont appelés des effecteurs allostériques (Figure 8). On distingue plusieurs types de mécanismes qui permettent tous, une régulation de l'activité :

les effecteurs allostériques activent, inhibent ou modulent l'activité de certaines protéines

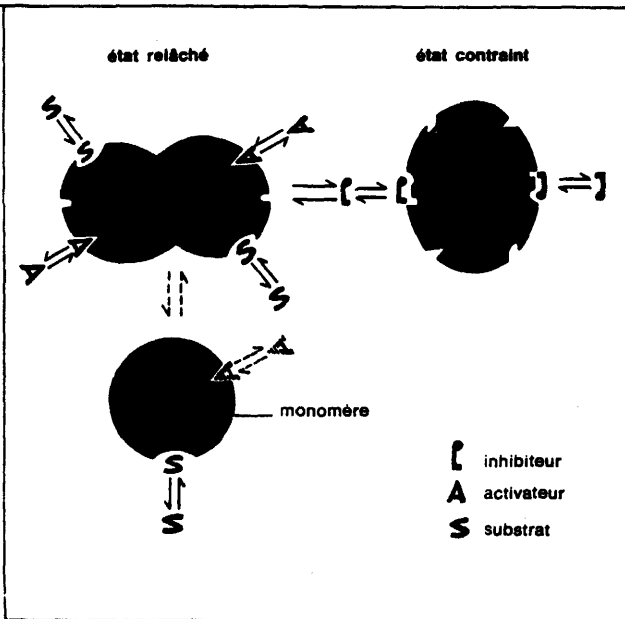
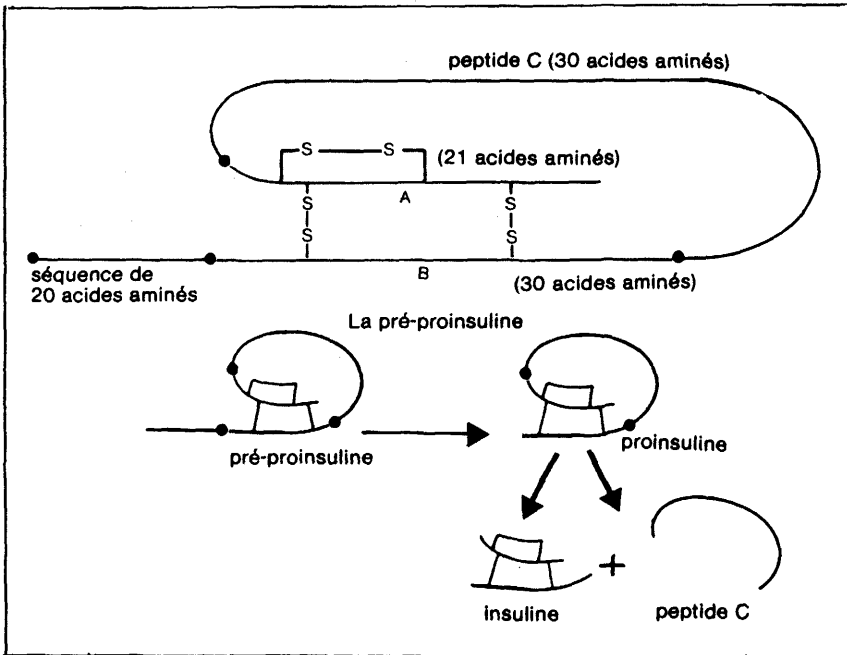


Illustration de la théorie proposée par Monod, Wyman et Changeux (1965) pour interpréter les propriétés allostériques des enzymes régulateurs. Le monomère dissocié n'est plus capable de transmettre le message des effecteurs régulateurs au site catalytique.

Figure 8 - D'après Changeux.

- l'inhibition rétroactive, le produit final d'une chaîne métabolique catalysée par une série d'enzymes inhibant l'enzyme qui catalyse la première réaction, gouvernant ainsi la vitesse de sa propre synthèse ;
- l'activation rétroactive, l'enzyme étant activée par le produit de dégradation du métabolisme ultime ;
- l'activation par le substrat, ou par un précurseur du substrat, permet d'ajuster l'offre à la demande ;
- l'activation en parallèle, une enzyme d'une chaîne métabolique étant activée par le produit d'une autre chaîne.

une enzyme intègre des informations différentes

Une même enzyme étant sujette à plusieurs sortes de régulation à la fois, on peut insister sur **les propriétés intégratrices** de telles molécules qui modulent donc leur activité en fonction de plusieurs informations différentes. Cet ensemble de concepts est développé dans les traités modernes et dans divers articles cités en référence. L'histoire de cette question est analysée par C. Brebu (1983).

- Le concept de régulation

Cet ensemble de concepts qui permet de décrire d'une manière transversale les mécanismes de régulation serait à maîtriser ici (capteur, comparateur, variable réglée, signal d'erreur, etc..).

4.2. Valeur explicative, prédictive, inventive

ce qui permet de réguler le réseau des réactions chimiques

Les phénomènes à expliquer portent d'une part sur le fait que de nombreuses molécules (hormones, enzymes, cascade enzymatique du système du complément) sont fabriquées et véhiculées sous une forme nécessairement inactive, et ne deviennent actives qu'à certains moments ou en certains lieux. D'autre part l'ensemble des réactions chimiques du métabolisme doit nécessairement être régulé. Il n'est pas concevable a priori que toutes les réactions aient lieu en même temps et à la même vitesse.

ou de moduler le fonctionnement de l'hémoglobine

La notion de transition moléculaire comme résultat de la fixation d'un ligand régulateur n'étant pas applicable exclusivement aux enzymes, nous disposons là d'un mécanisme général d'interactions moléculaires régulatrices, même s'il n'a pas été précisément analysé dans tous les cas. Ce mécanisme étudié dans le cas de l'hémoglobine et de quelques enzymes, n'explique pas seulement l'état inactif ou activé, mais également des effets d'amplification ou de modulation de l'activité. Il explique enfin la possibilité d'une intégration d'informations différentes.

Dans un article de l'ancienne revue *Atomes* (qui a précédé *La Recherche*) J.P. Changeux et D. Blangy font un état des connaissances sur les interactions allostériques, auquel nous emprunterons un exemple.

Une enzyme allostérique, la L-thréonine désaminase

un exemple d'enzyme allostérique : la L-thréonine désaminase

Cette étude concerne une Bactérie, E. Coli. Parmi ses enzymes, la L-thréonine désaminase est la première enzyme d'une longue chaîne métabolique qui aboutit à la synthèse d'un acide aminé la L-isoleucine. Elle catalyse une réaction biochimique qui part de la L-thréonine. Elle possède un poids moléculaire de 160 000 et une structure formée de quatre sous-unités identiques de 40 000 de poids moléculaire chacune, unies par des liaisons faibles (structure polymérique).

elle est constituée de quatre sous-unités...

La régulation de la L-thréonine désaminase se présente sous un double aspect :

- il existe une régulation de la quantité d'isoleucine produite en fonction de la quantité de substrat disponible (la L-thréonine). Celle-ci sera appelée **autorégulation** (Figure 9) ;
- d'autre part il existe une régulation de la quantité de L-thréonine transformée en fonction de la quantité d'isoleucine produite. Il s'agit d'une régulation par effecteurs allostériques.

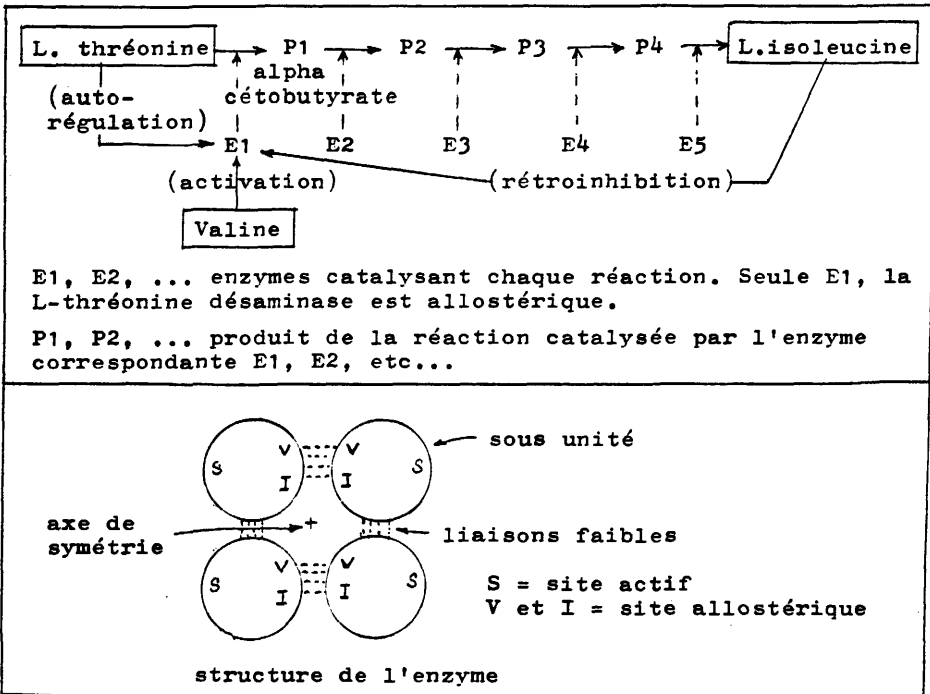
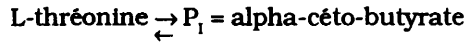


Figure 9

Si l'on analyse la cinétique de transformation de la première réaction



l'on obtient une courbe sigmoïdale (Figure 10). Ceci signifie :

- que sous une certaine valeur de concentration en substrat, il n'existe pratiquement pas de transformation, c'est-à-dire que l'enzyme ne fonctionne pratiquement pas ; autrement dit, peu de complexe ES, peu de P₁, et par conséquent peu d'isoleucine en fin de chaîne ;
- au-delà de ce seuil, l'enzyme "fonctionne" ; autrement dit, la vitesse de transformation croît plus vite que la concentration en substrat et, inversement la production de P₁, et donc d'isoleucine, est ralentie plus rapidement que ne diminue la concentration en substrat ;
- enfin, que ces caractères disparaissent lorsque l'on sépare les sous-unités par dénaturation ménagée (l'enzyme possède alors une courbe d'activité Michaelienne, c'est-à-dire une branche d'hyperbole).

Tout se passe donc comme si la fixation de molécules de substrat sur une sous-unité facilitait ou accélérât la fixation du substrat sur les autres sous-unités : c'est l'**effet coopératif** entre les quatre sous-unités. Il est déclenché par un **signal** qui est la concentration en substrat. Cette régulation évite l'engorgement, c'est-à-dire l'accumulation de thréonine dans la cellule.

L'effet coopératif disparaît lorsque les sous-unités sont séparées car dans ce cas, il existe une saturation indépendante des différents sites actifs.

La conclusion partielle de cette première régulation est donc la suivante :

La régulation de la transformation de la L-thréonine par la L-thréonine-désaminase, dépend de la concentration en substrat qui est **le signal** de sa propre fixation : il existe une autorégulation de cette réaction enzymatique.

Analysons à présent la courbe donnant la vitesse initiale de la même réaction biochimique en fonction de la concentration en L-isoleucine, la concentration en L-thréonine désaminase étant fixée (Figure 10).

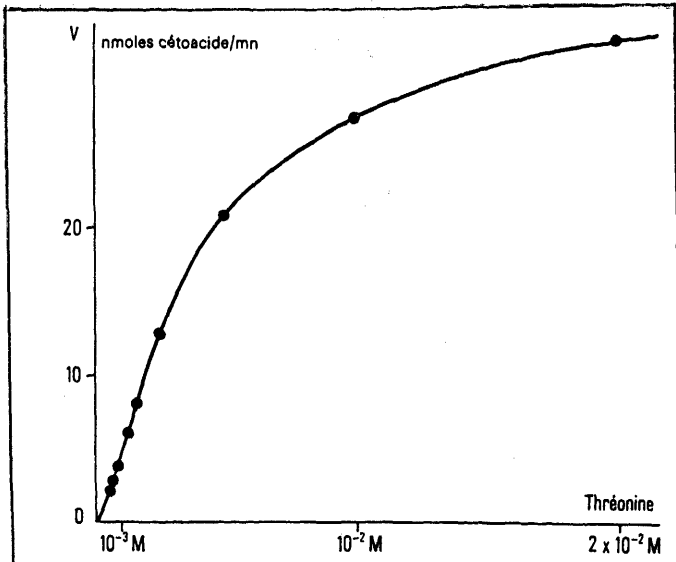
Lorsque la concentration en isoleucine dépasse un certain seuil, la vitesse de réaction diminue brusquement, autrement dit, le produit final de la chaîne métabolique agit comme un **inhibiteur** de l'enzyme au-delà d'un certain seuil : il s'agit d'une **rétroinhibition**. Ce processus évite l'accumulation du produit final et limite donc le gaspillage d'énergie et de précurseur : on l'appellera **régulation par rétroinhibition**. Notons que cette rétroinhibition est spécifique, elle n'est déclenchée par aucun autre acide aminé. Tout se passe comme si les sous-unités de l'enzyme possédaient un **site de fixation** stéréospécifique pour la molécule d'isoleucine. Cependant le site de fixation du substrat (thréonine) est différent de celui de l'inhibiteur, la L-isoleucine.

...qui interagissent
en coopérant

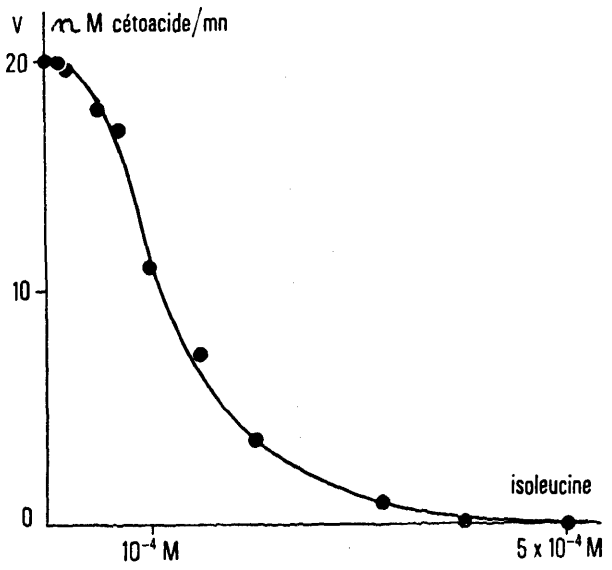
trois facteurs
interviennent et
modulent son
activité :

...le substrat sur
lequel elle agit...

...le produit final
de la réaction...



Relation sigmoïdale entre la concentration de thréonine et la vitesse de sa désamination par la thréonine désaminase.



Relation sigmoïdale entre la concentration de l'isoleucine, inhibiteur allostérique et l'activité de la thréonine désaminase

Figure 10 - D'après G. Cohen, modifié.

En effet :

- la dénaturation ménagée de l'enzyme supprime l'effet inhibiteur de la L-isoleucine mais ne supprime pas la transformation de la L-thréonine, ce qui peut s'expliquer par la modification du site de fixation à la L-isoleucine, alors que celui de la thréonine n'est pas modifié ;
- on peut supprimer l'effet inhibiteur de la L-isoleucine en ajoutant des analogues structuraux de l'isoleucine qui sont des activateurs de la réaction.

D'autre part la courbe de rétroinhibition est sigmoïde, ce qui traduit l'**effet coopératif** entre les sites de fixation de l'inhibiteur sur l'enzyme. Ceci produit un freinage de la réaction plus rapide que l'augmentation de l'isoleucine. L'isoleucine est un effecteur de l'enzyme mais de structure différente du substrat : il s'agit d'un **effecteur allostérique**.

...ainsi que la valine

Enfin, signalons qu'un acide aminé, la valine, joue le rôle d'activateur de la thréonine désaminase, en se fixant à un **troisième site** à la surface de l'enzyme.

La L-thréonine désaminase intègre donc plusieurs informations chimiques, ce qui permet une régulation de son activité (Figure 9).

4.3. Surdéterminations du modèle

Il y a une résistance certaine à penser la mobilité, le changement permanent, l'interrelation, la relation au milieu. Ces difficultés déjà notées quand il s'agit d'objets biologiques visibles directement⁽³⁾ ne font que redoubler ou réapparaître quand il s'agit de molécules non directement visibles et qu'il faut donc, de plus, se représenter.

Il est difficile de penser la mobilité, le changement, la relation au milieu

Il y a également une résistance à penser des mécanismes de régulation non centralisés, localisés au niveau de chaque molécule elle-même mobile. Ce sont les notions de "centre" et de "localisation" qui doivent être ici rectifiées et qui font éventuellement obstacle.

Quant à la spécificité, la difficulté citée précédemment se complique ici encore. Même si la spécificité est pensée dans la relation molécule réceptionnée/récepteur, il faut encore ajouter "à un moment donné", "dans un milieu chimique donné", puisque les molécules peuvent avoir une conformation modifiée, et c'est une difficulté supplémentaire.

D'une manière plus largement interdisciplinaire la stéréochimie offre l'occasion d'éprouver la difficulté à adopter un mode de pensée qui ne soit ni "structuraliste", ni "fonctionnaliste", mais l'interrelation continuellement changeante des deux.

(3) CANGUILHEM Georges. "Le vivant et son milieu", in *Connaissance de la vie*, Paris, Vrin, 1965, pp. 129-154.

5. RÉGULATION DE L'ACTIVITÉ PAR CHANGEMENT DU NOMBRE DE RÉCEPTEURS

S'il y avait un ordre de succession à définir dans les quatre formulations que nous décrivons, l'un des critères possibles en serait peut-être le degré de résistance des obstacles à surmonter et des représentations à abandonner pour adopter chaque formulation nouvelle. Il semblera ainsi difficile d'admettre que l'explication des modulations de l'activité biochimique puisse reposer non pas sur les modulations de la forme, mais sur les modulations du nombre de récepteurs. Pour le dire autrement, c'est la présence ou l'absence de certaines structures qui expliquent la fonction.

rectifier une nouvelle fois le modèle, pour l'ajuster aux observations

Poser la question de la régulation du nombre de récepteurs par un mécanisme spécifique permet de mieux faire apparaître a contrario que, dans les formulations précédentes, même si l'on incorpore une conception dynamique et statistique des molécules entrant en réaction, le nombre total de récepteurs peut demeurer constant. Or il existe encore des phénomènes cliniques ou expérimentaux à expliquer tels les phénomènes de dépendance-tolérance aux drogues, ou l'inversion des effets de l'insuline injectée de manière prolongée à dose excessive. La réalité déborde encore et toujours nos modèles. Modifions le donc encore une fois.

5.1. Concepts impliqués

- Turn over

Derrière une constance apparente, les protéines subissent constamment un turn over. A chaque instant 2 % des protéines membranaires sont renouvelées, dégradées, synthétisées. Ce phénomène peut donc moduler le nombre de récepteurs par modification soit de la synthèse, soit de la dégradation.

- Le concept de population, et de régulation

Que les populations soient constituées d'animaux, de cellules ou de molécules, certains concepts communs permettent d'en décrire la dynamique.

5.2. Valeur explicative, prédictive et inventive

Il faut bien admettre que si la possibilité d'une variation du nombre de récepteurs à certaines hormones par exemple rend compte de paradoxes cliniques ou expérimentaux, elle n'explique pas le mécanisme de cette modification, ni toujours sa finalité dans l'optique du moins des concepts classiques de la régulation. Analysons un exemple.

mais cette fois encore il n'explique pas tout

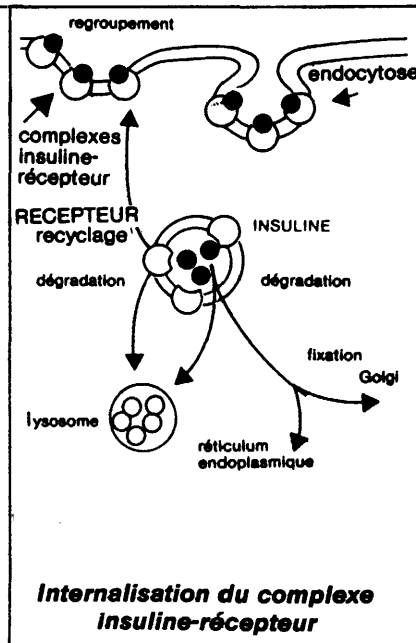
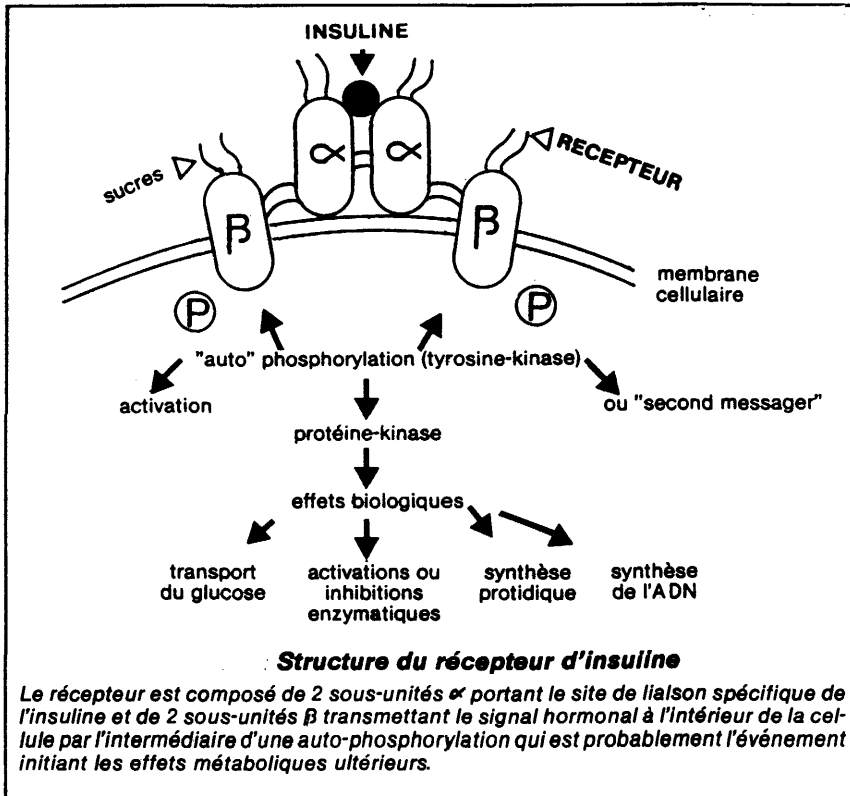


Figure 11 - D'après Bull. AJD n° 3 1986.

- Le nombre de récepteurs à l'insuline

La fixation de l'insuline sur le récepteur d'une cellule dite "cible" déclenche plusieurs processus métaboliques dont notamment une augmentation de l'incorporation de glucose. Le complexe insuline-récepteur peut ensuite se dissocier en fonction des conditions de l'équilibre déterminé par la quantité d'hormone circulante et de récepteurs occupés. Mais il peut aussi **'internaliser'**, c'est-à-dire que les complexes migrent à la surface de la membrane cellulaire de manière à se regrouper dans des structures particulières nommées "puits recouverts" (coated pits en anglais). Par endocytose ces puits forment des "poches" à l'intérieur desquelles les complexes vont se dissocier. Le mouvement intracellulaire des vésicules d'endocytose, les porte au contact des lysosomes qui sont des vésicules de digestion. Certains récepteurs non dégradés peuvent être "recyclés" c'est-à-dire réutilisés en surface de la cellule. Ce mécanisme peut jouer le rôle de régulation en effet la fixation d'insuline favorise l'internalisation des récepteurs, et cette fixation dépend donc de la concentration d'insuline circulante. Une augmentation de celle-ci entraîne rapidement la diminution du nombre de récepteurs disponibles en surface et donc une relative "résistance" à l'insuline, une sorte d'état réfractaire à son action biologique. Mais le mécanisme de régulation est ici "à l'envers" de ce qu'un finalisme trop simpliste aurait fait imaginer. On le nomme "régulation négative" (down regulation en anglais) (Figure 11).

la finalité du
mécanisme
semble
paradoxalement

Ce mécanisme expliquerait l'observation expérimentale ou clinique nommée "effet Somogy". Une dose excessive d'insuline injectée de manière répétée finit par entraîner paradoxalement une hyperglycémie. Le nombre de récepteurs aurait diminué. De même une forme de diabète de l'adulte serait due à une diminution du nombre de récepteurs, associée à une sécrétion normale ou excessive d'insuline.

Un mécanisme analogue expliquerait certaines formes d'hypercholestérolémie.

- Les récepteurs de réserves

Les résultats expérimentaux fournis par l'étude du pourcentage de récepteurs occupés en fonction de l'activité biologique d'une hormone apportent un nouveau paradoxe apparent, c'est-à-dire qui prend à contre-pied notre finalisme naïf. La réponse augmente en fonction de l'occupation des sites, mais elle est très vite maximale pour des proportions de sites occupés très faibles (quelques %). Il faut donc raisonner en termes quantitatifs (population de molécules d'hormone libre, population de récepteurs occupés) et appliquer les lois des équilibres chimiques cités précédemment.

la finalité de
"l'excès" de
récepteurs
également

Mais la finalité d'obtenir un effet biologique avec de très faibles concentrations d'hormone fixée et de très faibles concentrations d'hormone circulante est moins évidente : permettre une économie d'hormone ; permettre une réponse maximale même

lors d'une altération de certains récepteurs. D'où l'expression finalisée : récepteurs de réserve.

• Désensibilisation et resensibilisation

En restant ici dans le domaine hormonal nous dirons que la désensibilisation provient de la perte de la capacité de certains récepteurs à induire une réponse biologique. Ceci peut résulter d'un changement structural du récepteur, sorte de vieillissement qui le rend non fonctionnel, ou bien d'une internalisation expliquée précédemment, ou d'autres mécanismes encore.

Mais ici encore le modèle a ses limites. Ou plus exactement s'il "rend compte" de certaines observations, il ne les explique pas totalement. Ainsi il existe des souris génétiquement obèses et qui sont de surcroît hyperinsulinémiques. Ces souris sont diabétiques malgré un fort taux d'insuline circulant car elles ne possèdent que très peu de récepteurs à l'insuline sur leurs cellules du foie et sur les cellules graisseuses responsables de l'obésité. Or on peut réaliser une resensibilisation hormonale en les soumettant à des jeûnes croissants qui font réapparaître progressivement des récepteurs à l'insuline.

• Dépendance et tolérance aux drogues

La découverte du récepteur de la morphine a conduit J. Hughes et al. à rechercher le "ligand endogène" du récepteur. L'hypothèse d'une "morphine intracérébrale" a permis l'identification des enképhalines, et d'autres peptides. Mais le cerveau n'est pas dépendant de ses propres morphines comme le toxicomane de sa drogue. Par ailleurs les molécules provenant des plantes sont toxiques car, bien qu'elles se combinent avec les récepteurs des neurotransmetteurs, elles ne peuvent être rapidement métabolisées ou détruites par les enzymes qui normalement limitent leur action. Ces molécules ont donc des effets souvent prolongés et par suite toxiques. De plus le phénomène de dépendance cité plus haut s'accompagne d'un phénomène appelé tolérance. cela signifie que le taux initial de la drogue doit être accru pour produire le même effet qu'au début de la prise, que ce soit l'analgésie ou l'euphorie.

On conçoit donc que chez le toxicomane les récepteurs sont exposés à de hautes concentrations pendant de longues périodes. La morphine remplace alors le produit morphinique endogène. Le neurotransmetteur responsable de la transmission de la douleur serait la substance dite "P". La membrane postsynaptique contient des récepteurs pour cette substance. On pense que les molécules morphiniques inhibent cette transmission en se fixant sur la membrane présynaptique. Mais l'inhibition permanente de la libération de substance P doit avoir pour effet d'augmenter le nombre de récepteurs à cette même substance du côté postsynaptique et donc d'augmenter la sensibilité à cette même substance. A l'occasion d'une douleur, celle-ci sera plus vivement ressentie du fait du nombre de récepteurs plus élevé, d'où un besoin accru de molécules

le modèle rend compte de certaines observations apparemment paradoxales

peut-on trouver des molécules qui évitent la dépendance-tolérance

morphiniques, et d'où les effets accrus en cas de manque. Cette théorie explicative peut conduire donc à prédire la possibilité (encore théorique) de trouver des analogues qui n'engendreraient pas de dépendance-tolérance-toxicité parce qu'ils seraient rapidement métabolisés. Mais cela n'a pas encore été réalisé.

5.3. Surdétermination du modèle

Les notions communes qui risquent ici de faire obstacle peuvent se regrouper autour des mots d'équilibre, d'adaptation et d'habitude qui ont été analysés par ailleurs⁽⁴⁾.

le modèle
pédagogique de
l'habitude et de
l'accoutumance
servait de
pseudo-
explication

Au terme de cette analyse on mesure le travail qui reste à faire pour que cette étude apparaisse réellement comme plus et mieux qu'une simple mise à jour de connaissance organisée en quatre points. Les limites exactes de chaque concept apparaîtraient mieux si nous avons pu préciser les techniques et les méthodes démonstratives impliquées dans chaque cas, ainsi que le type de déterminisme. Mais, de plus, chaque concept impliqué dans chaque formulation pourrait être lui-même analysé en termes de "formulations successives". Il faudrait alors croiser ces deux approches. De même il faudrait croiser ces exigences de nature épistémologique avec les autres exigences pédagogiques, par exemple celles de promouvoir une pédagogie différenciée ou d'inciter les élèves à l'initiative et à l'autonomie dans l'appropriation d'un savoir.

construire un
réseau de
formulations

Eric PEREZ
Lycée A. Schweitzer
Le Raincy

(4) RUMELHARD Guy, "La notion d'équilibre, concept ou métaphore ?". *Bull. APBG* n°3, 1985, pp. 541-549. "Les notions d'habitude et d'accoutumance." *Bull. APBG* n°2, 1987, pp. 331-339.

BIBLIOGRAPHIE

- AVRIL J.L. *Les antibiotiques*. Paris. P.U.F. Coll. Que sais-je ?. 1980.
- BACHELARD G. *Le matérialisme dialectique*. Paris. PUF. 1953. p. 70.
- BAULIEU E. *Aspects fondamentaux et physiopathologiques des hormones*. Paris. Hermann. 1978.
- BOCKAERT J. "Les récepteurs membranaires". *La Recherche*. n° 179. Vol. 17. Août 1986. pp. 892-900.
- BROWN M. et GOLDSTEIN J. "Les récepteurs des L.D.L.". *Pour la Science*. n° 87. Janvier 1985. pp. 62-71.
- CALLEC J.J. et M. "Les poisons du système nerveux". *Pour la Science*. n° 87. Janvier 1985. pp. 90-100.
- CANGUILHEM G. *La connaissance de la vie*. Paris. Vrin. 2ème édition. 1965.
- CHANGEUX J.P. *L'homme neuronal*. Paris. Fayard. 1983.
- CHANGEUX J.P. et BLANGY D. "Un mécanisme moléculaire qui règle la vie : Les interactions allostériques." *Atomes*. n° 264. Vol. 24. Avril 1969. pp. 219-225.
- COHEN G. *Le métabolisme cellulaire et sa régulation*. Paris. Hermann. 1967.
- DAGOGNET F. *Méthode et doctrine dans l'œuvre de Pasteur*. Paris. PUF. Coll. Galien. 1967.
- DAUTRY-VARSAT A. et LODISH H. "Les récepteurs à l'endocytose". *Pour la Science*. n° 81. Juillet 1984. pp. 78-85.
- DEBRU Cl. *L'esprit des protéines*. Paris. Hermann. 1983.
- DESCHAMPS I. et REACH G. "Physiologie de l'insuline" in *Bulletin de l'A.J.D.* (Association des jeunes diabétiques). n° 3. 1986.
- FLORKIN M. et GACHELIN G. Article : "Les enzymes" in *Encyclopædia Universalis*. Corpus 6. pp. 1215-1226. 1972-1975.
- FRADELIZI D. "Les messagers de l'immunité". *La Recherche*. n° 177. Vol. 17. Mai 1986. pp. 668-678.
- GAINAULT J.C. Article : "Pharmacologie" in *Encyclopædia Universalis*. Corpus 14. pp. 388-393. 1972-1975.

- GIORDAN A. et DE VECCHI G. *Les origines du savoir*. Neuchâtel. Delachaux et Niestlé. 1987.
- GOHAU G. *Biologie et biologistes*. Paris. Magnard. 1978.
- GUILLERME J. Article : "Stéréochimie" in *Encyclopædia Universalis*. Corpus 17. p. 184.
- HUGHES J. "Les morphines du cerveau". *La Recherche*. n° 93. Vol. 9. Octobre 1978. pp. 866-875.
- JACOB F. *La logique du vivant*. Paris. Gallimard. 1970.
- KARPLUS M. et McCAMMON A. "La dynamique des protéines". *Pour la Science*. Juin 1986. pp. 42-54.
- MONOD J. *Le hasard et la nécessité*. Paris. Seuil. Coll. Points. 1970.
- ROITT I. *Immunologie fondamentale et appliquée*. M.E.D.S.I. 1985.
- RUBINSTEIN E. "Maladies dues à une mauvaise communications entre les cellules". *Pour la Science*. n° 31. Mai 1980. pp. 90-95.
- SCHMITT H. Article : "Pharmacologie" in *Encyclopædia Universalis*. Corpus 14. pp. 393-398.
- SNYDER S. *Les drogues et le cerveau*. (Trad. Brenier P.). Paris. Diffusion Belin. Coll. *Pour la Science*. 1987.
- ULMANN A., TEUTSCH G. et PHILIBERT D. "La pillule de demain : une anti-hormone". *Pour la Science*. Février 1986. pp. 64-73.
- WATSON J.D. *Biologie moléculaire du gène*. Paris. Edisciences. 1968. pp. 85-109.
- WÜLFERT E. "La pharmacologie moléculaire". *Atomes*. n° 265. Vol. 24. Mai 1969. pp. 276-282.
- YON J. Article : "Protéines" in *Encyclopædia Universalis*. Corpus 15. pp. 279-281.