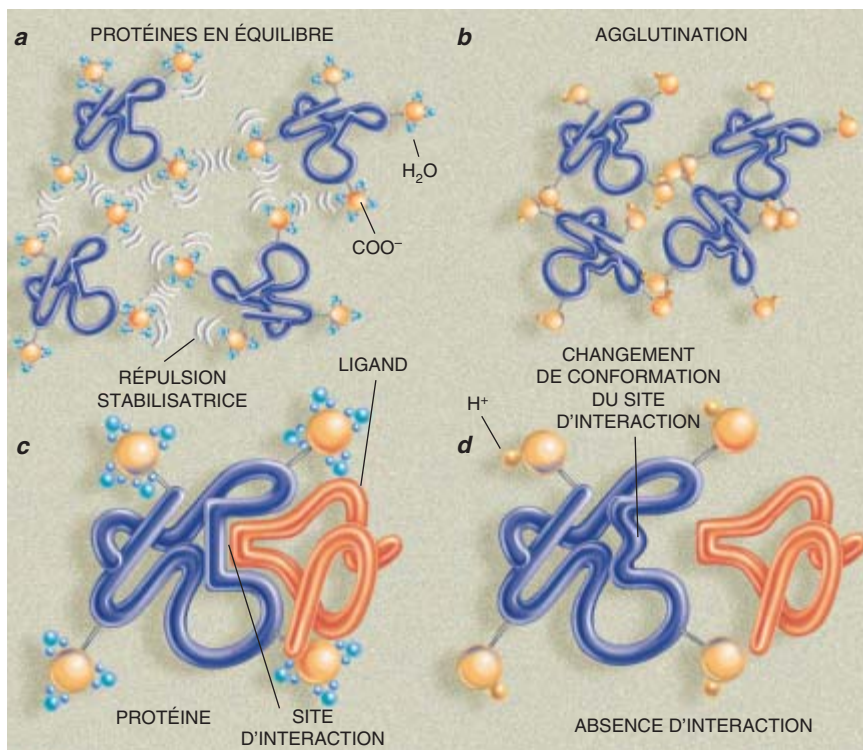




2. UN CHANGEMENT DE L'ACIDITÉ d'un milieu risque de modifier le comportement des protéines. Ainsi, en milieu neutre, des protéines chargées restent en équilibre parce que les groupes chargés sont entourés de molécules d'eau (a). Lorsque le pH diminue, certaines charges négatives sont neutralisées par des ions H^+ présents en excès dans la solution, l'équilibre est rompu, et les molécules ont tendance à s'agglutiner (b), formant des agrégats souvent toxiques pour l'organisme. Lorsque la charge d'une protéine change, sa conformation risque également d'être modifiée au point que les interactions normalement autorisées (c) entre une protéine et la molécule substrat (son récepteur ou un ligand, par exemple) sur laquelle elle agit ne peuvent plus avoir lieu (d), ce qui perturbe les réactions métaboliques.

qui fixent ou qui libèrent des ions H^+ selon les conditions environnantes. Ainsi, plus la concentration en ions H^+ de l'eau est élevée, plus ces groupes ont de chances de rencontrer des ions H^+ et d'en fixer, et inversement.

Cette capacité de lier ou de libérer des ions H^+ dépend aussi des caractéristiques intrinsèques de ces groupes ionisables, notamment d'une constante spécifique de chaque groupe, nommée pK_a . Quand le pH du milieu est supérieur au pK_a , les groupes concernés ont peu de chance de fixer des protons libres, tandis que pour un pH inférieur au pK_a , ils en fixent, de sorte qu'ils acquièrent une charge positive ou perdent une charge négative.

Dans certaines conditions, l'état d'ionisation et, par conséquent, les caractéristiques physiques des molécules biologiques sont très sensibles aux variations du pH, car elles modifient la charge électrique des molécules présentes dans la solution. Ceci est particulièrement important pour les protéines, qui ont des rôles vitaux et qui, pour agir, doivent souvent fixer une autre molécule, nommée ligand. Pour certaines pro-

téines (voir la figure 2), lorsque la concentration en ions H^+ augmente (le pH diminue), la charge négative présente sur le site de liaison du ligand est neutralisée par la fixation d'un ion H^+ ; l'interaction électrostatique entre la protéine et son ligand n'a plus lieu. Normalement les protéines sont en équilibre parce que leurs groupes chargés sont entourés de molécules d'eau. En revanche, quand le pH diminue, les ions H^+ , qui ont une forte affinité pour les groupes portant une charge négative, s'y fixent. Les charges négatives sont neutralisées. Les interactions intermoléculaires stabilisatrices disparaissent : les protéines s'agglutinent et forment un précipité insoluble, souvent toxique. De surcroît, une acidité importante favorise la dénaturation des protéines et leur précipitation.

Au sein des cellules, diverses réactions chimiques produisent constamment des ions H^+ , ce qui a tendance à acidifier les milieux intra- et extracellulaires. Ainsi, une activité sportive intense déclenche une surproduction d'ions H^+ dans les muscles ; cet excès contribue aux sensations douloureuses,

telles que les crampes. Lors d'un effort physique intense, les fibres musculaires produisent de grandes quantités d'acide lactique, qui acidifie l'intérieur des cellules musculaires, les myocytes. Certaines enzymes qui interviennent dans la production de l'énergie des cellules, l'ATP, sont inhibées par cette baisse du pH, ce qui occasionne une fatigue musculaire notable. Quand l'effort se prolonge, les cellules musculaires n'ont plus assez d'ATP pour fonctionner et ne parviennent pas à maintenir leur équilibre ionique : des contractures musculaires, ou crampes, apparaissent. La répartition des fluides dans les espaces extracellulaires est également perturbée, et il en résulte un phénomène de gonflement des myocytes, qui peut devenir douloureux lorsque les terminaisons nerveuses sensibles à la pression sont trop comprimées. Quand l'effort est trop important et trop prolongé, les fibres musculaires subissent des microlésions, qui peuvent se manifester sous la forme de courbatures.

Dans des cas extrêmes, une trop forte acidose aboutit au coma, voire à la mort, et c'est vraisemblablement ce qui s'est produit pour le soldat grec qui, pour annoncer la victoire du général athénien Miltiades sur les Perses, parcourut en courant les 48 kilomètres qui séparaient Athènes du champ de bataille proche du village de Marathon.

Pour éviter les différents effets délétères de l'augmentation de l'acidité dans l'organisme, les êtres vivants disposent d'un arsenal de mécanismes qui résorbent rapidement le trop-plein d'ions H^+ .

Lutte passive et lutte active contre l'excès d'ions H^+

Pour lutter contre l'acidose, l'organisme dispose de remparts locaux et globaux. Le rempart local est constitué par les molécules ionisables elles-mêmes. En effet, lorsque le pH varie, celles-ci fixent ou libèrent des ions H^+ , amortissant ainsi les modifications de l'équilibre acido-basique. C'est l'effet tampon. Une espèce ionisable est un tampon d'autant plus efficace qu'elle capte des protons en cas d'acidification, et qu'elle en cède en cas d'alcalinisation. De nombreux systèmes biologiques accumulent des petites molécules ionisables dont le pK_a est proche de 7, et dont les propriétés varient peu en fonction de leur état d'ionisation. Chez les mammifères, le tampon principal du plasma est constitué par les groupes phosphate libres.

Les tampons présentent l'inconvénient de ne fonctionner que dans des zones de pH restreintes et d'avoir une capacité d'«amortissement» limitée. Ce sont des systèmes incapables d'assurer l'équilibre du pH dans un organisme constitué de milliards de nos cellules. Plus que les systèmes tampons, les garants de l'équilibre acido-basique global sont les systèmes respiratoire, circulatoire et excréteur.

Le dioxyde de carbone, produit par les réactions d'oxydation du glucose qui ont lieu dans les mitochondries, les centrales énergétiques des cellules, se combine avec les molécules d'eau pour donner de l'acide carbonique (H_2CO_3). Cette réaction est réversible, car l'acide carbonique se décompose facilement en eau et en dioxyde de carbone. Dans l'organisme, l'association ou la dissociation du dioxyde de carbone et de l'eau est activée par une enzyme, l'anhydrase carbonique.

Souvent considéré comme un «déchet», le dioxyde de carbone est précieux, car associé à l'eau, il a des propriétés acido-basiques remarquables. Sous sa forme H_2CO_3 , il peut s'ioniser, pour donner l'ion bicarbonate HCO_3^- , lequel peut fixer un ion H^+ et faire diminuer l'acidité. Le bicarbonate de sodium est un remède de grand-mère efficace contre l'acidité gastrique.

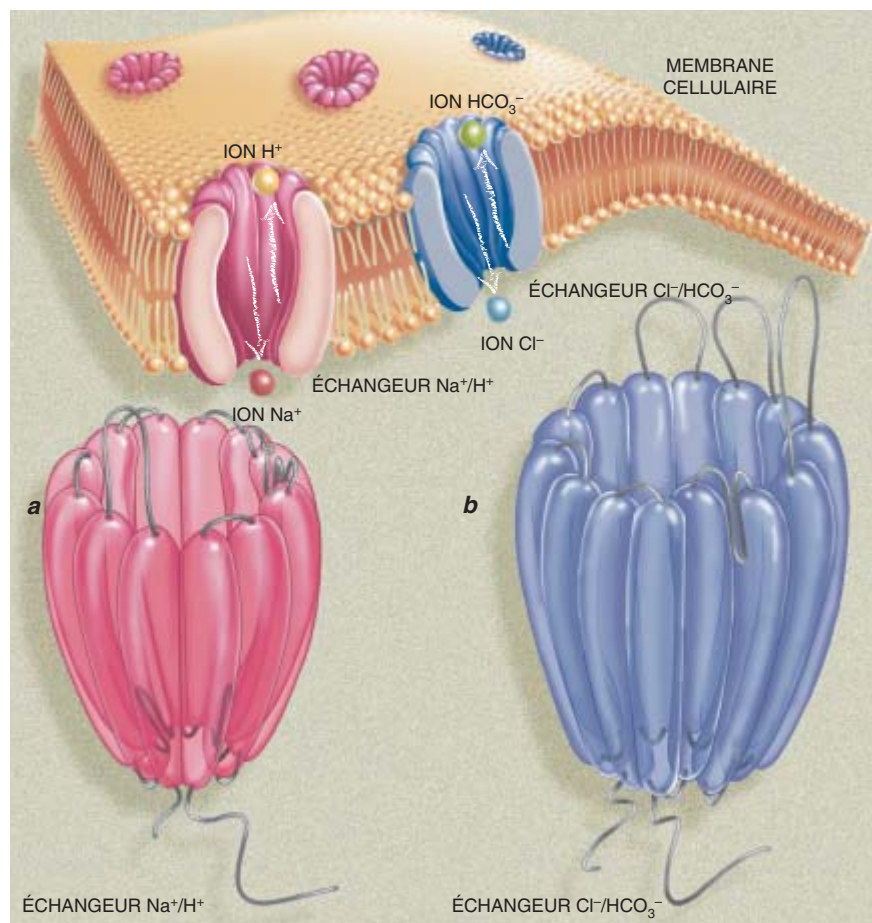
Les ions HCO_3^- produits par les cellules s'accumulent dans les globules rouges, et sont transportés par le sang jusqu'aux poumons. La pression partielle du dioxyde de carbone est négligeable dans l'air inspiré, de sorte que l'équilibre entre H_2CO_3 et CO_2 est déplacé dans le sens de la production de dioxyde de carbone, c'est-à-dire de la recombinaison des ions HCO_3^- avec des ions H^+ qui redonnent de l'acide carbonique H_2CO_3 , dans les alvéoles et les capillaires pulmonaires (voir la figure 1). Sous l'action de l'anhydrase carbonique des globules rouges, cet acide carbonique se dissocie rapidement sous forme d'eau et de dioxyde de carbone, éliminé dans l'air expiré.

Ainsi, l'élimination du dioxyde de carbone par le système respiratoire assure celle des ions H^+ produits par l'organisme. Contrairement au dogme, le dioxyde de carbone n'est pas un poison issu de l'activité métabolique des cellules, mais c'est une molécule vitale, car sa concentration maintenue dans des limites étroites garantit l'équilibre acido-basique de l'organisme.

Le rein intervient aussi dans la régulation de l'équilibre acido-basique : il dispose de divers mécanismes actifs qui, d'une part, assurent l'évacuation des ions H^+ du sang dans les urines et, d'autre part, évitent l'élimination des ions bicarbonate par la voie urinaire (les ions sont réabsorbés par une structure nommée le tubule rénal). C'est pour cette raison que de nombreux désordres de la fonction rénale, qui autorisent la fuite des ions tampons, tels les ions phosphate et bicarbonate, dans les urines, ont des effets délétères sur le maintien de l'équilibre acido-basique et aboutissent parfois à des acidoses graves. Les premiers signes sont souvent un état de somnolence, des troubles de la mémoire et de l'attention, un pouls et un rythme respiratoire rapides, et des douleurs articulaires, thoraciques et abdominales. Lorsque l'insuffisance rénale responsable de la forte acidité du sang est traitée, les douleurs et les troubles neurologiques et respiratoires disparaissent.

Les transporteurs membranaires

Comme nous l'avons souligné, l'équilibre acido-basique des cellules doit être sans cesse réajusté, et la survie de ces cellules nécessite, outre les systèmes tampons locaux, des mécanismes actifs d'excrétion des protons, du cytoplasme vers le milieu extracellulaire. La membrane plasmique constitue une barrière entre l'intérieur et l'extérieur des cellules, qui empêche la diffusion de l'eau, des ions et des molécules chargées. Pourtant, malgré la présence de cette barrière, les cellules sont capables, selon leurs besoins, d'accumuler ou d'éliminer toute une série de composés qui ne peuvent traverser passivement la membrane hydrophobe. Elles utilisent des protéines intégrées dans la membrane plasmique, essentiellement des canaux et des transporteurs membranaires, qui assurent le rôle d'interface entre l'intérieur et l'extérieur de



3. DEUX TYPES D'ÉCHANGEURS assurent la stabilité du pH au sein des cellules en transportant les ions H^+ ou les ions tampons bicarbonate HCO_3^- de part et d'autre de la membrane. L'échangeur sodium/proton (Na^+/H^+), qui compte 12 segments transmembranaires (a), assure l'excrétion des ions H^+ hors des cellules. L'échangeur chlore/bicarbonate (Cl^-/HCO_3^-) contient 14 segments intramembranaires (b) et fait sortir les ions tampons bicarbonate HCO_3^- des cellules. Ainsi, lorsque ces deux transporteurs fonctionnent à la même vitesse, des ions H^+ et HCO_3^- quittent les cellules de sorte que le bilan est une entrée d'ions chlorure et d'ions sodium.