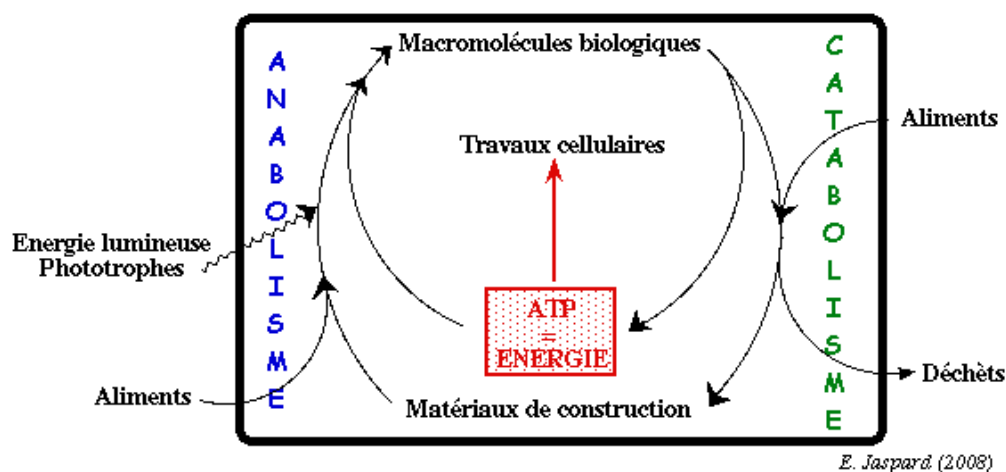


Régulation du métabolisme : introduction

1. Vue globale du métabolisme et de sa régulation
2. Les signaux extracellulaires
3. La fonction des protéines et l'activité des enzymes
4. La concentration des métabolites
5. La quantité d'enzymes synthétisées

1. Vue globale du métabolisme et de sa régulation



Cellule : siège de milliers de réactions biochimiques → métabolisme.

Toutes ces réactions se déroulent à grande vitesse grâce à des **catalyseurs biologiques** → les **enzymes**.

Certaines voies métaboliques libérant de l'énergie par l'oxydation partielle, ou complète des biomolécules en CO_2 et H_2O constituent le **catabolisme**.

Cette énergie est utilisée pour synthétiser un large ensemble de molécules complexes à partir de quelques précurseurs simples → l'**anabolisme**.

Toutes ces **réactions du métabolisme** doivent donc être **finement régulées** pour :

- maintenir le plus possible des **conditions de vie constantes**
- qu'un organisme ou une cellule interagissent avec **leur environnement**
- s'adapter en réponse à des **signaux intrinsèques ou extrinsèques**

Cet ensemble si bien **coordonné** fait appel à des **protéines** (enzymes ou non enzymes). Si le métabolisme est une merveille de fonctionnement concerté de millions de molécules c'est, entre autre, parce que les protéines ont une **structure idéalement adaptée** à chacun de leur(s) partenaire(s), structure dont découle leur(s) fonction(s).

Les protéines sont :

- soit **repliées** (par elles-mêmes ou à l'aide d'**autres protéines dites chaperonnes**) dans leur structure unique "native" qui leur confère leur(s) fonction(s) biologique(s).
- soit "**nativement non structurées**" car elles possèdent des régions (variables en nombre et en longueur d'acides aminés) sans structure tridimensionnelle définie. Elles n'adoptent une structure tridimensionnelle leur conférant leur(s) fonction(s) biologique(s) qu'après interaction avec leur(s) partenaire(s) cellulaire(s) ou après un signal spécifique (par exemple **un stress**).

La régulation du métabolisme est le résultat d'une succession de **trans-conformations des protéines impliquées dans cette régulation** : pour la plupart, elles passent en permanence d'une conformation non active à une conformation active et/ou inversement. Les exemples typiques sont les cascades de phosphorylation ou la fixation de ligands (**calmoduline, protéines 14.3.3, messagers secondaires ...**).

La **relation structure - fonction des protéines** est donc un aspect capital de la **régulation du métabolisme**.

Aperçu des différents niveaux (non hiérarchiques) de la régulation cellulaire qui aboutissent à une régulation du métabolisme		
Signaux extracellulaires	Perception d'une grande diversité de signaux	Récepteurs Communication entre cellules
Signaux intracellulaires	Transmission des signaux	Cascade de signalisation Messagers secondaires
Gènes	Régulation transcriptionnelle	Taux réel de gènes transcrits
Transcrits	Régulation post-transcriptionnelle et traductionnelle	Taux réel de transcrits traduits
Protéines	Modifications co- et post-traductionnelles	Zymogènes Phosphorylation - glycosylation, ...
	Translocation dans les compartiments cellulaires	Peptide signal (adressage)
	Protéolyse	Dégradation non spécialisée (lysosome) Dégradation spécialisée (ubiquitine - protéasome)
Enzymes	Modulation de l'activité des enzymes	Allostérie - pH - inhibitions - ...
Métabolites	Transports	Passifs ou actifs (diffusion, pompes, canaux ioniques, ...)
	Concentration réelle des métabolites disponibles	Compartimentation - métabolisme général (anabolisme et catabolisme)
	Régulation énergétique	Variation d'énergie libre de Gibbs

2. Les signaux extracellulaires

Les **signaux extrinsèques** jouent un rôle capital dans la régulation du métabolisme.

Les signaux extracellulaires émanent :

- d'hormones, de stimuli divers (photon, molécule odorante, ...), de **stress**,
- d'autres cellules (200 types différents de cellules chez les mammifères). La communication entre cellules, via **les contacts qu'elles établissent**, joue également un rôle dans la régulation du métabolisme

Ces signaux sont captés par des **récepteurs** de différents types, la molécule signal :

- se lie au domaine extracellulaire d'un **récepteur transmembranaire** ou
- pénètre dans la cellule pour se lier à un récepteur cytoplasmique ou nucléaire

Il existe divers types de récepteurs transmembranaires :

- les récepteurs **ionotropes** qui sont des protéines qui ouvrent des canaux ioniques (récepteur de l'acétylcholine)
- les récepteurs **métabotropes** qui sont **couplés à des protéines G**
- les récepteurs **métabotropes** dotés d'une **activité enzymatique intrinsèque** qui est déclenchée par la fixation du ligand.

Ensuite, des **messagers** dits **secondaires** vont relayer le signal jusqu'à la cible intracellulaire via un ensemble d'évènements que l'on appelle la **transduction du signal** ou **cascade de signalisation**.

Parmi les messagers secondaires, on peut citer : l'AMP cyclique, le calcium, la **calmoduline**, l'inositol triphosphate, le diacylglycérol et un très grand nombre d'autres molécules ...

Dans la grande majorité des cas, cette **cascade d'évènements de signalisation** met en jeu des **protéines kinases** qui phosphorylent des enzymes. Cette modification post-traductionnelle induit une modification de la structure de ces enzymes qui se traduit par une diminution (inhibition) ou une augmentation (activation) de leur activité.

En conséquence, le **flux global des voies métaboliques est modifié**.

3. La fonction des protéines et l'activité des enzymes

- La fonction des protéines dépend de leur **repliement correct**.
- La vitesse de catalyse de chacune des réactions du métabolisme, et donc le flux global des voies métaboliques, dépendent de l'**activité des enzymes**.

3.1 Les modes de régulation de l'activité des enzymes

- Les **modifications post-traductionnelles** qui modifient la structure des enzymes. La phosphorylation en est un exemple très important.
- Les **inhibitions** des enzymes.
- La modulation de l'activité par les effecteurs allostériques.

Les **effecteurs allostériques** modifient la structure des enzymes donc ils **modulent** très finement leur activité.

3.2 La disponibilité des substrats

L'activité des enzymes dépend aussi de l'accessibilité et de la disponibilité de leurs substrats.

Dans le cas de substrats venant de l'extérieur de la cellule, il faut qu'ils puissent y pénétrer. Ou bien qu'ils puissent pénétrer dans un compartiment sub-cellulaire comme la **mitochondrie** ou le **chloroplaste** par exemple, sièges des réactions qui synthétisent notamment l'**ATP**.

Il existe de nombreux **mécanismes de transport** des métabolites :

- transports passifs diffusion simple ou diffusion facilitée
- transport actif primaire (exemple : pompe à sodium - potassium)

- transport actif secondaire (exemple : lactose perméase)

Un exemple important est le transport du **glucose** : son entrée/sortie (**transporteur GLUT4**) dans la cellule est contrôlé en partie par l'**insuline**. Selon le taux de cette hormone, des quantités variables de **glucose** entrent dans la cellule, modulant ainsi le niveau d'activité des enzymes impliqués dans le métabolisme énergétique (entre autre).

4. La concentration des métabolites

La concentration des métabolites d'une réaction donnée, disponibles à un moment donné est un mode de régulation du métabolisme.

Cette concentration est régie par la **variation d'énergie libre de Gibbs** associée à chaque réaction du métabolisme.

Pour une réaction quelconque : $A + B \rightleftharpoons C + D$

La variation d'énergie libre de Gibbs de cette réaction s'écrit :

$$\Delta G'_{\text{réaction}} = \Delta G^{\circ}_{\text{réaction}} + RT \ln \left(\frac{[C]_{\varphi} \cdot [D]_{\varphi}}{[A]_{\varphi} \cdot [B]_{\varphi}} \right)$$

- $[A]_{\varphi}$ est la concentration du métabolite dans la **cellule** ou concentration **physiologique** (indice φ)
- R est la constante des gaz parfaits
- T la température absolue
- $K_{\text{éq}}$ est la constante d'équilibre

A l'équilibre $\Delta G'_{\text{réaction}} = 0$, d'où :

$$\Delta G^{\circ}_{\text{réaction}} = -RT \ln \left(\frac{[C]_{\text{éq}} \cdot [D]_{\text{éq}}}{[A]_{\text{éq}} \cdot [B]_{\text{éq}}} \right) = -RT \ln K_{\text{éq}}$$

De ces relations, il ressort un concept primordial : c'est la **concentration physiologique des métabolites qui régit la variation d'énergie libre d'une réaction**, donc sa spontanéité, donc le sens dans lequel elle se déroule au sein d'une voie métabolique.

$\Delta G'_{\text{réaction}} = 0$ réaction réversible	<p>Les réactions biochimiques pour lesquelles le rapport des concentrations physiologiques des métabolites est proche du rapport des concentrations à l'équilibre, sont dites se dérouler au voisinage de l'équilibre.</p> <p>Ces réactions sont donc facilement réversibles (elles se déroulent dans le sens du flux métabolique ou dans le sens inverse : exemple de la glycolyse et de la néoglucogénèse).</p> <p>Pour ces réactions, la moindre tendance à s'éloigner d'un état proche de l'équilibre est immédiatement rétablie par le très haut pouvoir de catalyse des enzymes qui les contrôlent.</p>
--	---

<p>$\Delta G'_{\text{réaction}} < 0$</p> <p>réaction irréversible</p>	<p>Les réactions pour lesquelles ce n'est pas le cas sont des réactions métaboliquement irréversibles qui se caractérisent par des valeurs de $\Delta G'$ très négatives.</p> <p>Les réactions irréversibles régulent souvent le flux global des voies métaboliques.</p> <p>Elles sont catalysées par des enzymes qui sont en quantités limitées dans la cellule.</p> <p>La biosynthèse de ces enzymes est soumise à des mécanismes de régulation extrêmement fins (notamment au niveau de l'expression des gènes qui codent ces enzymes).</p> <p>Ces enzymes ont des propriétés catalytiques particulières et sont le plus souvent des enzymes à régulation dite allostérique (par opposition aux enzymes dites Michaéliennes).</p> <p>Les métabolites de ces réactions régulent souvent l'activité d'enzymes qui catalysent d'autres réactions en aval ou en amont. Ces métabolites sont appelés effecteurs de l'activité enzymatique.</p> <p>Cette dernière caractéristique explique aussi pourquoi les réactions réversibles ne peuvent pas constituer des points de contrôle du métabolisme : l'activité des enzymes qui catalysent les réactions réversibles n'est, dans la grande majorité des cas, pas modulable par des effecteurs.</p>
<p>$\Delta G'_{\text{réaction}} > 0$</p> <p>réaction impossible isolément</p>	<p>Réaction impossible isolément dans le sens du flux métabolique. Elle nécessite un apport d'énergie fournie par une réaction qui lui est couplée.</p> <p>Dans les réactions des voies métaboliques, le couplage dépend de la présence d'un intermédiaire commun aux divers composants de la réaction globale.</p> <p>Cet intermédiaire commun est une molécule dont la structure chimique lui confère une forte énergie libre de Gibbs qui peut être transférée à une autre molécule.</p> <p>La molécule universelle qui possède cette forte énergie libre est l'adénosine triphosphate ou ATP.</p>

5. La quantité d'enzymes synthétisées

Les **enzymes catalysent** les réactions biochimiques :

- le contrôle de la quantité d'enzymes **synthétisées** est un mode de **régulation du métabolisme**.
- le contrôle de la quantité d'enzymes **dégradées** en est un autre.
- il existe une balance très fine entre ces deux processus.

La **quantité d'enzymes synthétisées** est contrôlée de diverses manières.

5.1 Plusieurs gènes (famille multigénique) codant des enzymes clé de la régulation du métabolisme

En cas de mutation rendant non fonctionnel un gène, cette redondance de gènes permet à la cellule d'avoir d'autres gènes fonctionnels et 'ainsi le taux d'enzyme clé synthétisée est constant.

Par exemple, il existe au moins 7 gènes codant la **phosphofructokinase** chez *Arabidopsis thaliana* (voir **Mustropha et al. (2007)**)

5.2 Le niveau de transcription des gènes

Exemple de la répression catabolique de l'opéron lactose chez les bactéries : quand la concentration en glucose diminue, le métabolisme du lactose devient nécessaire.

Le signal de carence alimentaire est une augmentation de la concentration de l'AMP cyclique (**AMPc**).

L'AMPc se fixe à la protéine "CAP" ("**Catabolite gene Activator Protein**"). Ce complexe se lie à l'ADN et augmente l'affinité de l'ARN polymérase pour le promoteur de l'opéron, ce qui se traduit par une augmentation d'un facteur 50 de la transcription de l'opéron lactose.

5.3 La modulation de l'activité et de la localisation des facteurs de transcription

La phosphorylation et la déphosphorylation de certains **facteurs de transcription** modulent leur activité.

Exemple : les **MAP kinases** ("**Mitogen-activated protein kinases**") sont impliquées dans des voies de signalisation en réponse à des signaux extracellulaires (facteurs de croissance, cytokines, ultraviolets, agents de stress, ...).

Les MAP kinases régulent un grand nombre d'activités cellulaires, en particulier la transcription des gènes. Ce sont des **sérine/thréonine protéines kinases** qui phosphorylent certains facteurs de transcription, **modifiant** ainsi leur **activité** et parfois leur **localisation sub-cellulaire** (passage du cytoplasme vers le noyau).

N.B. Les **phosphatases** hydrolysent les groupements phosphoryle (réaction inverse des kinases).

5.4 La régulation post-transcriptionnelle et la régulation traductionnelle

- maturation des ARN messagers primaires (**épissage alternatifs** et modifications structurales: **coiffe, queue polyadénylée**)
- dégradation nucléaire (exosome)
- [transport / séquestration / stockage / dégradation] des ARN matures
- régulation de la quantité d'ARN messagers traduits en enzymes (en protéines de manière générale) : voir l'**interférence ARN** (siRNA et miRNA).
- ...

Une étude des transcrits de 10 chromosomes humains a montré que près de la moitié sont non polyadénylés [poly(A)-] :

- 19,4% sont poly(A)+
- 43,7% sont poly(A)-, c'est-à-dire **non polyadénylés**
- 36,9% sont poly(A)+ et poly(A)-

Voir : Cheng *et al.* (2005) "Transcriptional maps of 10 human chromosomes at 5-nucleotide resolution" *Science* 308, 1149-1154

La polyadénylation alternative génère différents transcrits à partir d'un même gène (schéma ci-dessous)

