

Chapitre 2 : Régulations non endocriniennes.

La régulation du métabolisme

La cellule est le siège de séquences de réactions conduisant à la production d'énergie et à la synthèse de produits finaux. Les voies métaboliques doivent être coordonnées de façon à satisfaire les besoins de la cellule. De plus, les cellules ne fonctionnent pas isolément. Elles forment une communauté dans laquelle circulent des informations. Il s'est ainsi développé un système de communication évolué qui règle le fonctionnement des tissus d'un organisme. Cette communication est assurée par des signaux régulateurs parmi lesquels on trouve les hormones, le système neurotransmetteur et la disponibilité de nutriments.

- **Les signaux internes à la cellule**

Le fonctionnement d'une voie métabolique peut être modulé par des signaux issus de la cellule. La vitesse d'une voie ou d'un cycle métabolique peut être influencée par

- la disponibilité de substrats,
- la rétro-inhibition (inhibition de l'activité d'une enzyme par un produit),
- la modification dans les niveaux des effecteurs allostériques (activateurs ou inhibiteurs).

Ces signaux intracellulaires produisent des réponses rapides et spécifiques. Ils sont importants et responsables de l'ajustement momentané du métabolisme.

- **Les signaux externes : communication cellulaire**

L'aptitude à répondre à des signaux extracellulaires est essentielle pour la survie, la croissance et le développement aussi bien des procaryotes que des eucaryotes. L'information entre des cellules fournit un ajustement au niveau de plusieurs métabolismes. Le temps de réponse est habituellement plus long que celui observé dans la cellule (communication intracellulaire). La circulation de l'information entre les cellules peut se faire de deux manières : communication directe entre cellules ou communication par l'intermédiaire de molécules chimiques.

- 1. Communication directe entre cellules**

Elle peut être assurée par le contact surface à surface et, dans certains tissus, par la formation de ponts entre les cytoplasmes de deux cellules adjacentes

- 2. Transport d'hormones et de neurotransmetteurs**

Les molécules chimiques sont véhiculées par le sang ou par la sève vers les cellules cibles. Dans le métabolisme énergétique, c'est la circulation sanguine qui les transporte. Elles prennent le nom d'hormones lorsqu'elles sont excrétées par les glandes endocrines ou neurotransmetteurs quand elles sont libérées par le système nerveux. Elles peuvent être aussi lipophiles ou hydrophiles.

Les hormones ou les transmetteurs lipophiles peuvent avoir leurs récepteurs sur la membrane plasmique et former lors de la fixation un complexe récepteur-signal qui est à l'origine de la communication entre cellules. Compte tenu de leur lipophilie elles peuvent traverser la membrane plasmique pour rejoindre leur récepteur spécifique localisé dans le cytosol ou dans le noyau. Ici encore le complexe récepteur-signal formé se fixe dans une région promotrice d'un gène dont il stimule la transcription.

Les hormones ou transmetteurs hydrophiles ne peuvent pas traverser la membrane plasmique et possèdent tous leur récepteur localisé à la surface membranaire. Leur fixation sur le récepteur va déclencher une série de réactions en cascades produisant des effets intracellulaires. Les différents mécanismes sont abordés dans la suite du chapitre.

La régulation en passant d'un état métabolique à un autre?

La régulation du métabolisme passe par la modulation des activités enzymatiques de différents types. Cinq types de régulations enzymatiques sont à considérer.

- 1/ Régulation à travers la modification de la cinétique d'enzymes michaéliennes (rétroinhibition)**

Activité enzymatique changeant en fonction de la concentration en substrat

2/ Régulation à travers les enzymes allostériques (allostérie) (modifications non covalentes)

Activité enzymatique modulée par des effecteurs allostériques avec des modifications non covalentes et réversibles (transitions allostériques). Ex : PFK1

3/ Régulation par modification covalente de la structure enzymatique

- Activation permanente d'un précurseur inactif par hydrolyse (ex: prohormone).
- Modifications covalentes réversibles (ex: phosphorylation et déphosphorylation).

4/ Régulation par les isoenzymes

Formes d'une même enzyme catalysant la même réaction mais à des vitesses différentes (paramètres V_{max} et K_m différents), ex : glucokinase et hexokinase

5/ Régulation par changement du taux de synthèse d'enzymes (turn-over : induction ou répression)

- Action directe sur la synthèse des protéines (action au niveau du génome par induction ou répression)
- Actions d'hormones

- **Mécanismes enzymatiques allostériques**

Les enzymes allostériques sont des enzymes dont la cinétique peut être modifiée réversiblement par des effecteurs (inhibiteurs et activateurs). Lorsqu'une enzyme allostérique appartient à une chaîne métabolique, il arrive fréquemment que le produit terminal de la chaîne soit un inhibiteur allostérique de la première enzyme de celle-ci, ce qui évite une accumulation de ce produit final.

Les enzymes allostériques sont formées d'un nombre pair de sous-unités avec un axe de symétrie. Il existe un état actif appelé R et un état inactif T. Les deux formes sont en équilibre. Cet équilibre est déplacé par les activateurs et les inhibiteurs.

La cinétique des enzymes allostériques est sigmoïde, ce qui témoigne de la coopérativité des molécules de substrat vis-à-vis de l'enzyme ; l'enzyme n'est pas active avec de faibles concentrations de substrats, sauf en présence d'activateur.