

## II. REGULATIONS NON ENDOCRINIENNES

### Régulation et contrôle du métabolisme :

Les êtres vivants étant soumis à de constants changements de leur environnement, leur métabolisme doit être continuellement adapté pour maintenir leurs constantes physiologiques, comme la température et la concentration intracellulaire des différentes espèces chimiques, dans un intervalle de valeurs normales, ce qu'on appelle l'**homéostasie**. La régulation du métabolisme permet également aux êtres vivants de répondre au stimulus et d'interagir avec leur environnement.

Il y a deux sortes de contrôle métabolique :

**La régulation intrinsèque** : est l'autorégulation d'une voie métabolique en réponse aux changements de concentration des substrats ou des produits. Ainsi, la baisse de la concentration du produit d'une voie métabolique peut accroître le flux de métabolites à travers cette voie pour compenser la raréfaction de ce composé dans la cellule. Ce type de régulation repose souvent sur la régulation allostérique de plusieurs enzymes de la voie métabolique.

**Le contrôle extrinsèque** : concerne les cellules d'organismes multicellulaires, le métabolisme doit répondre à des besoins de l'organisme entier, **à travers des hormones et stimulation nerveuse** qui sont détectés par des récepteurs membranaires spécifiques à la surface des cellules. Ces signaux sont transmis à l'intérieur de la cellule par un mécanisme de transduction de signal faisant intervenir des messagers secondaires qui agissent souvent à travers la phosphorylation de certaines protéines pour cibler les activités des enzymes.

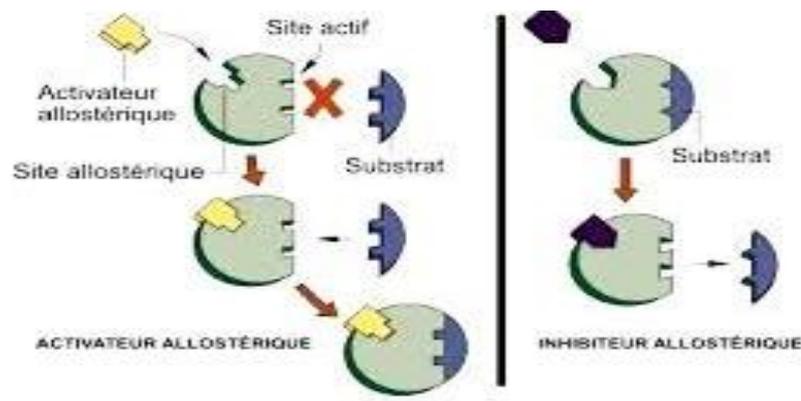
Mais il est inutile de contrôler toutes les activités enzymatiques. La régulation la plus importante à contrôler est la réaction la plus lente ; ainsi on contrôle le débit métabolique.

Ce contrôle s'effectue donc sur des enzymes clés, appelées enzymes allostériques, qui se situent souvent après un carrefour métabolique.

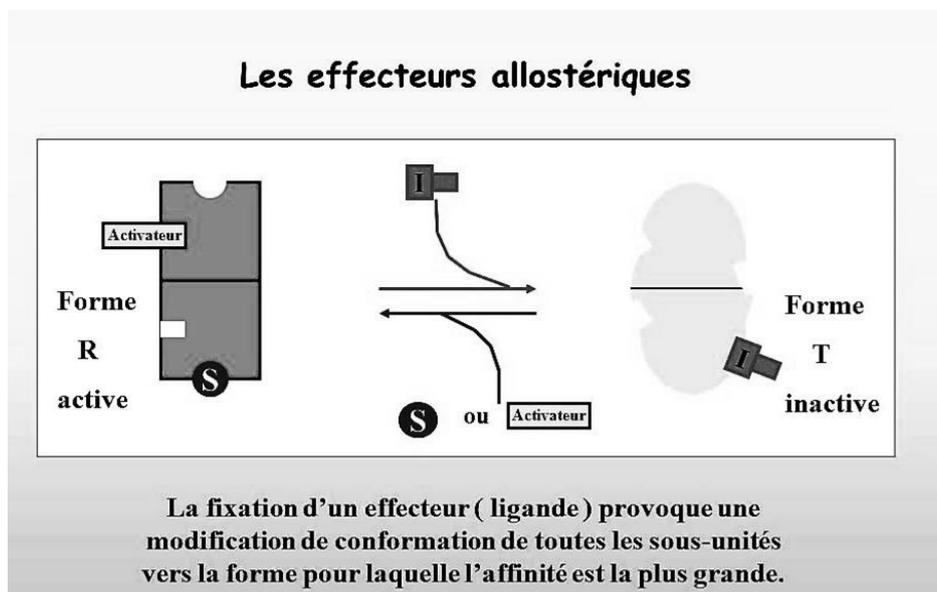
→ Ces enzymes clés catalysent des réactions irréversibles.

**enzyme allostérique** : Enzyme ayant une courbe de cinétique sigmoïde et dont l'activité peut être modifiée par un effecteur allostérique. En se liant à un site autre que le site actif, l'effecteur induit un changement de configuration de l'enzyme.

Le contrôle allostérique est défini comme étant la fixation d'une molécule (substrat, produit ou effecteur) à une sous-unité de l'enzyme, plus précisément au niveau d'un site allostérique autre que le site catalytique, ce qui entraîne une modification de la conformation et par la suite de l'activité de l'enzyme.



**effecteur allostérique** : Molécule se fixant à un site allostérique d'une enzyme allostérique, ce qui entraîne un changement de configuration ayant pour conséquence soit une augmentation (effecteur positif), soit une diminution (effecteur négatif) de l'activité enzymatique. C'est habituellement un intermédiaire d'une voie métabolique.

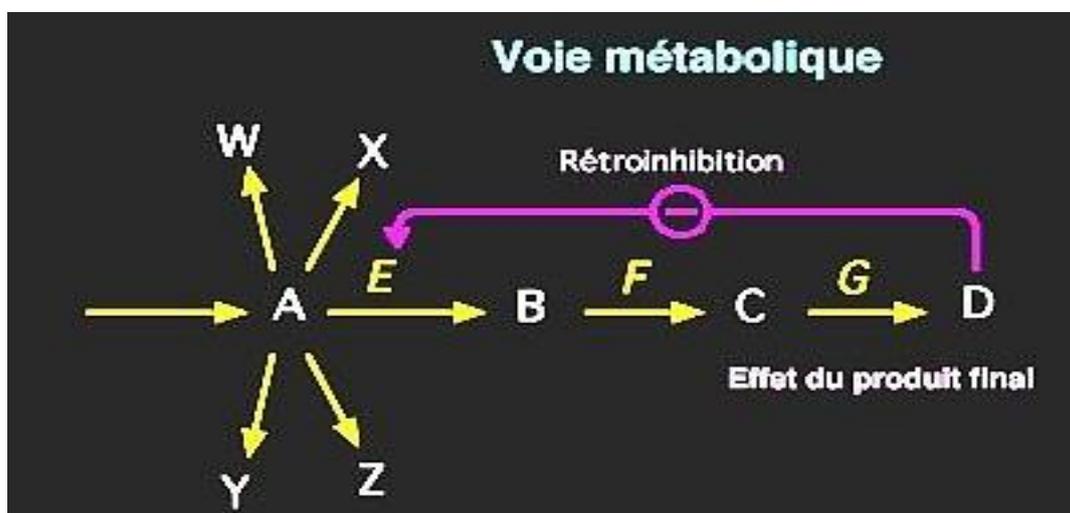


La fixation de la molécule effectrice induit un changement de conformation spatiale de la protéine enzymatique. Autrement dit, la disposition spatiale de ses atomes constitutifs est modifiée. Cela a pour conséquence de modifier le site de liaison et ses réactifs impliqués dans le processus de catalyse. Dans le modèle de Monod-Wyman-Changeux (MWC), les enzymes allostériques doivent présenter plusieurs propriétés :

- elles sont multimériques, chaque protomère (ou monomère) fixe une molécule de ligand.
- elles possèdent au moins un axe de symétrie.
- elles existent sous deux conformations différentes : l'une appelée **T**, pour *tendue*, désignant conventionnellement la forme de faible affinité pour le substrat, l'autre **R**, pour *relaxée*, de forte affinité pour le substrat.
- Au sein d'une protéine, les protomères adoptent tous la même configuration, R ou T (transition concertée). En d'autres termes, il n'existe pas d'hybrides R/T dans le modèle MWC.

Il existe une allostérie dite positive où la fixation d'un effecteur augmente l'affinité de liaison du ligand. On parle de *fixation coopérative*. La molécule effectrice peut être le ligand lui-même, qui modifie dans ce cas l'affinité des autres sites de fixation (effet homotrope, par opposition à l'effet hétérotrope qui concerne des molécules de nature différente). Le cas inverse existe aussi : dans une *allostérie négative* la fixation de l'effecteur diminue l'affinité du ligand.

L'effet de rétrocontrôle négatif est très souvent rencontré dans les voies métaboliques. Le produit final de la voie est souvent un inhibiteur allostérique d'un enzyme catalysant une étape initiale. Plus le produit final s'accumule, plus la réaction initiale est lente (par diminution de l'affinité à l'un des réactifs de la réaction) et donc moins de produit sera formé. Ce type de régulation évite d'accumuler le produit final, qui peut être toxique dans certaines circonstances et évite à l'organisme de produire en excès une molécule, ce qui est coûteux en énergie. L'effecteur allostérique participe à l'autorégulation de la voie métabolique.



- Par exemple, dans la glycolyse, la phosphofructokinase-1 (PFK1) est une enzyme allostérique qui transforme le fructose 6-P en fructose 1,6-biP au cours de l'étape qui peut être considérée comme la première qui soit propre à cette voie. Cette enzyme réagit différemment en fonction de la quantité d'ATP, qui est le produit final « utile » de la glycolyse. À faible concentration, l'ATP se fixe sur le site "coenzyme" de l'enzyme, entraînant de fait toute l'enzyme sous sa forme relâchée. À forte concentration, l'ATP se fixe sur le site "inhibiteur" de l'enzyme, entraînant de fait toute l'enzyme sous sa forme tendue. Or l'ATP est le produit de la respiration cellulaire, phénomène qui suit la glycolyse et le cycle de Krebs. L'effet rétrocontrôle négatif de l'ATP est donc : inhibition de la voie lorsqu'il est en concentration suffisante, prévenant ainsi la dégradation de glucose non nécessaire.