

Régulation de l'expression génique par les acides aminés

Y. MERCIER & S. TESSERAUD

Jeudis de la WPSA

27 Mars 2014, Agrocampus Rennes



Rhodimet®



Rovabio®



Microvit®

Smartamine®
MetaSmart®

Action des A.A. sur l'expression génique à tous les niveaux

■ Généralités sur les mécanismes de régulation par les acides aminés

- Voie de signalisation cellulaire GCN2
- Voie de signalisation cellulaire mTOR

■ Exemples de régulation de l'expression génique

Tractus digestif : absorption/conversion

- Régulation de l'expression des transporteurs d'acides aminés
- Régulation de l'expression des enzymes de conversion de la D-Met, D- et L-HMTBA

Muscles : turnover protéique/croissance

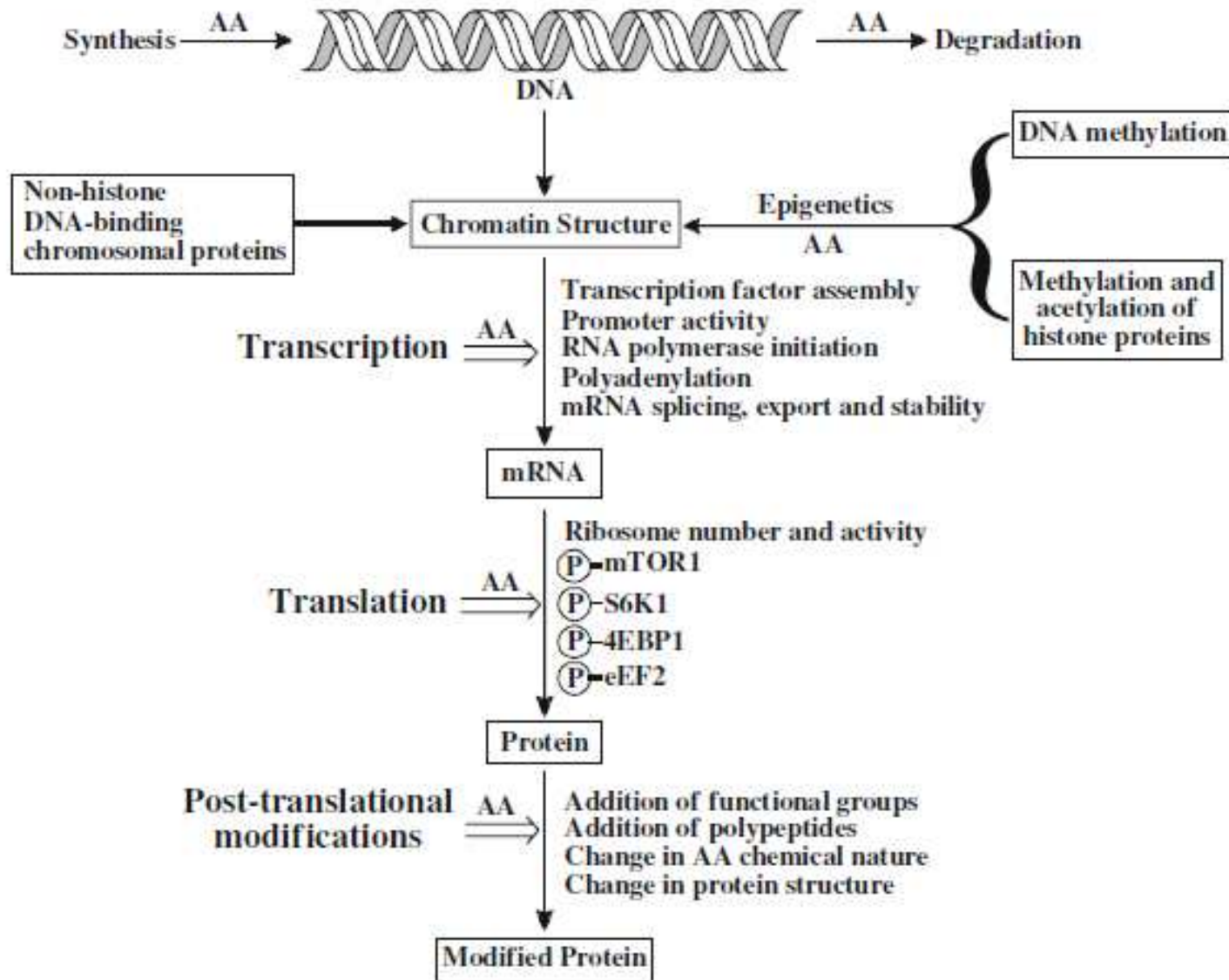
- Régulation du turnover protéique en fonction des apports en acides aminés
- Régulations multiples du métabolisme global en faveur de la croissance musculaire

Répartition de l'énergie

- Effet de l'Arginine sur le dépôt de tissus adipeux

■ Conclusions

Du gène à la protéine active: un long chemin !



Signalisation cellulaire et acides aminés

Hormone et/ou nutriments
(incluant acides aminés)

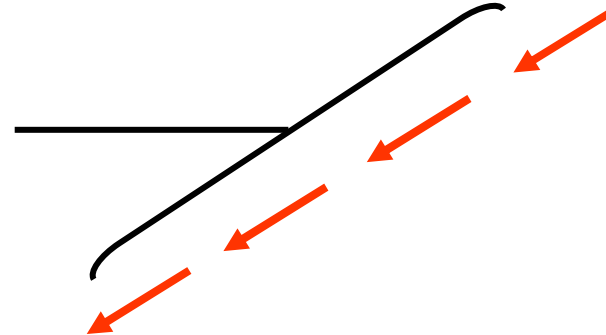


Structure cellulaire de reconnaissance
(recepteur, transporteur, sensor...)

Signalisation

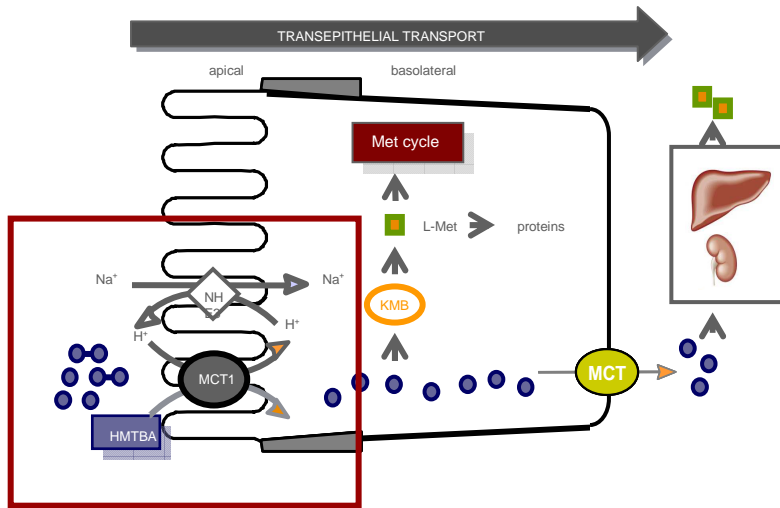


Cascade intracellulaire



EFFET BIOLOGIQUE

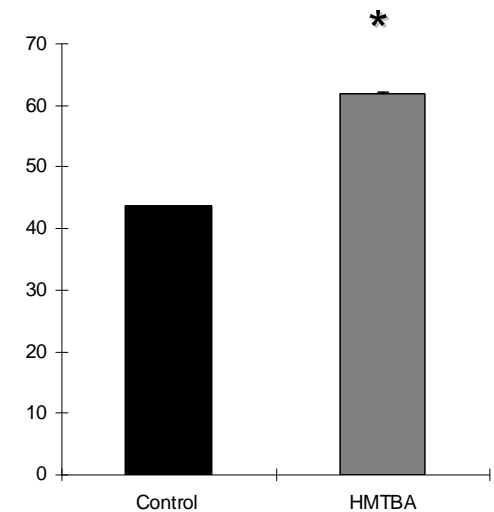
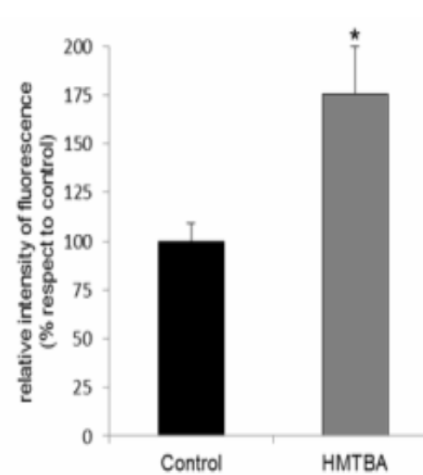
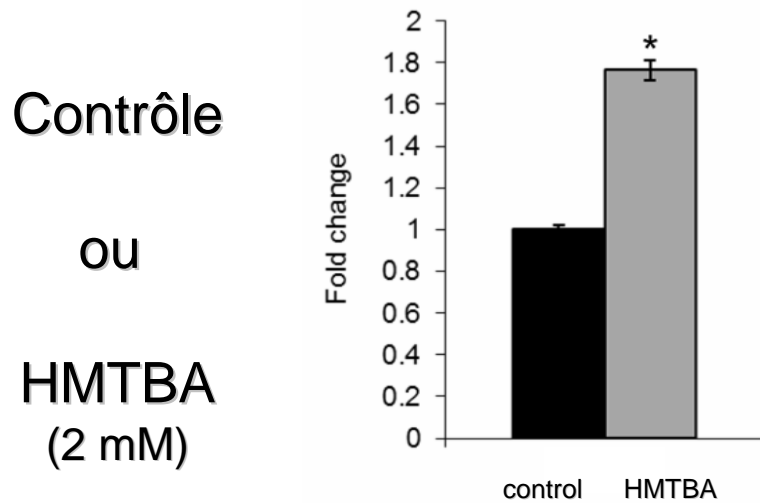
MCT1/HMTBA : Induction, expression, synthèse et effet...



Exemple de l'induction de la synthèse de transporteur MCT1 par l'incubation des cellules avec le HMTBA

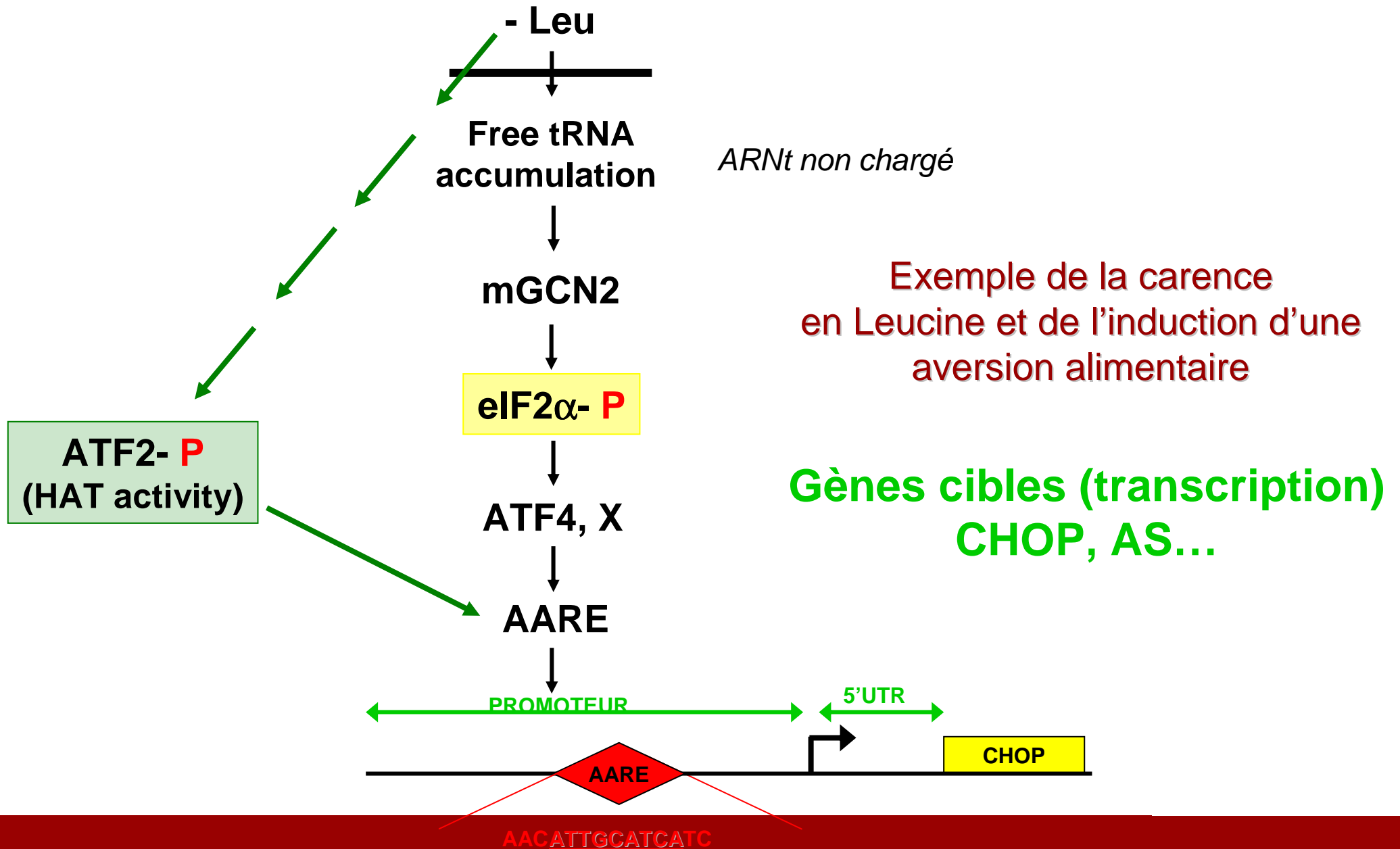
Martin-Venegas *et al.* unpublished data

Induction → **Expression** → **Synthèse** → **Effet**



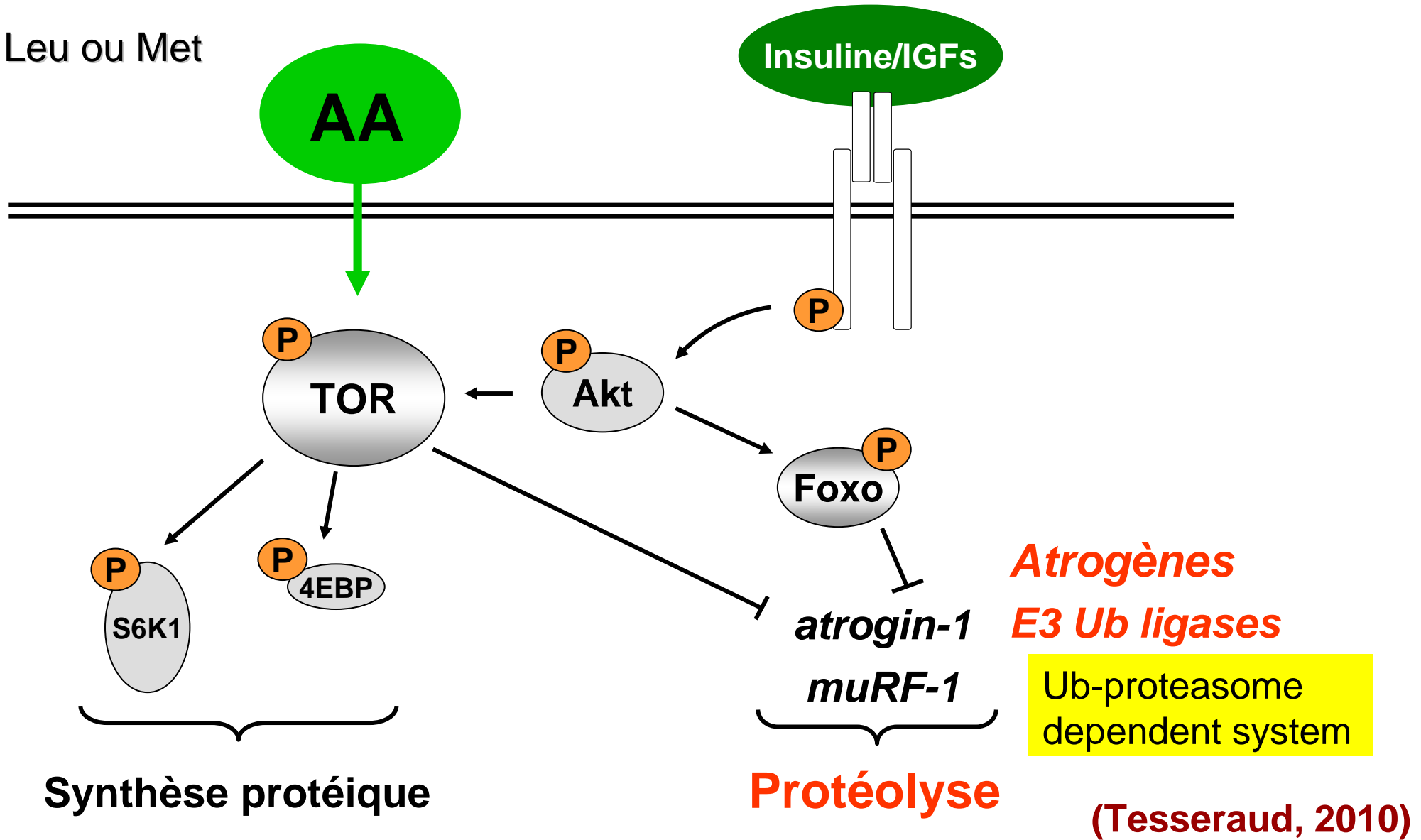
incubation → **ARNm** → **Transporteur** → **Vmax**

Voies de signalisation impliquées ? ex. de la voie GCN2



Voie de signalisation cellulaire mTOR et régulation de la protéosynthèse et protéolyse

Ex: Leu ou Met



Action des A.A. sur l'expression génique à tous les niveaux

■ Généralités sur les mécanismes de régulation par les acides aminés

- Voie de signalisation cellulaire GCN2
- Voie de signalisation cellulaire mTOR

■ Exemples de régulation de l'expression génique

Tractus digestif : absorption/conversion

- Régulation de l'expression des transporteurs d'acides aminés
- Régulation de l'expression des enzymes de conversion de la D-Met, D- et L-HMTBA

Muscles : turnover protéique/croissance

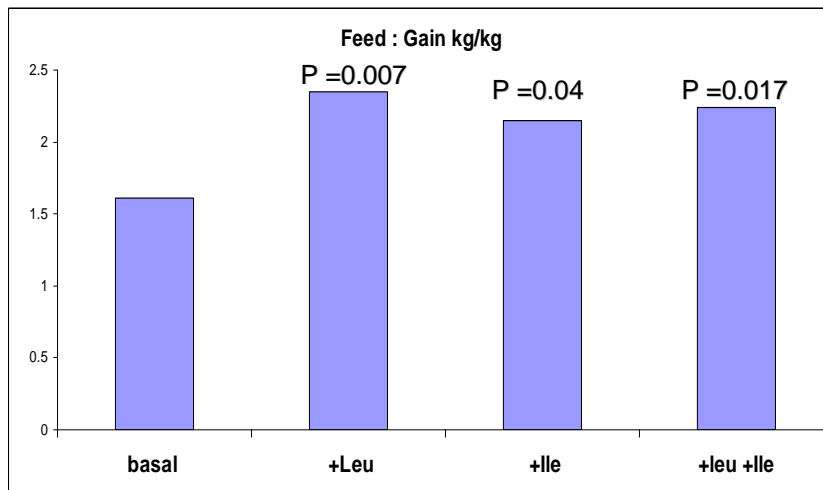
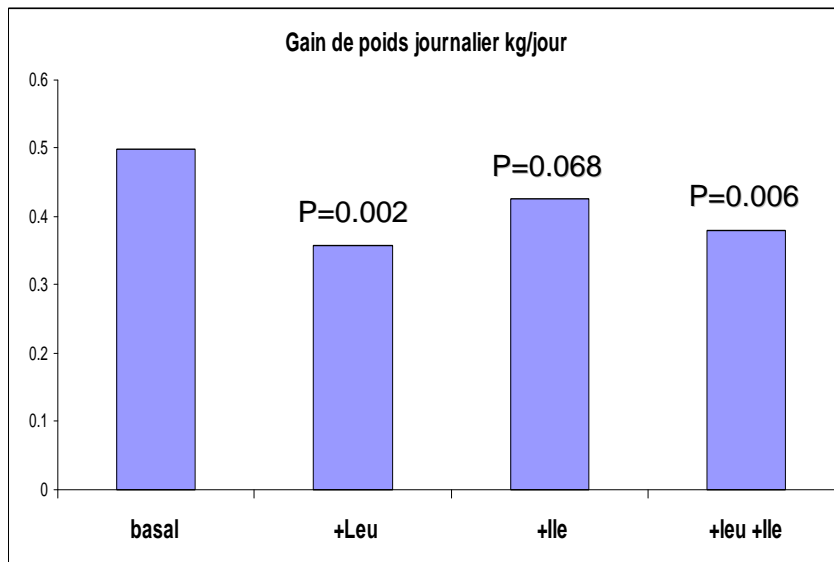
- Régulation du turnover protéique en fonction des apports en acides aminés
- Régulations multiples du métabolisme global en faveur de la croissance musculaire

Répartition de l'énergie

- Effet de l'Arginine sur le dépôt de tissus adipeux

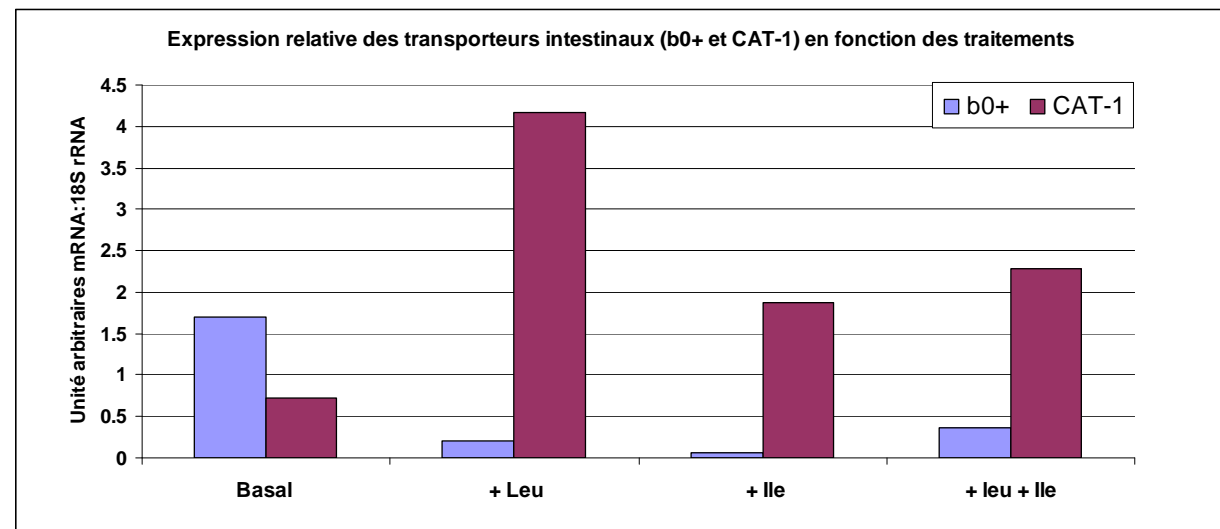
■ Conclusions

Effet de Leu et Ile sur les transporteurs d'AA $b^{0,+}$ et CAT-1



Les niveaux élevés de Leu et Ile dans l'aliment entraînent une répression de l'expression du transporteur $b^{0,+}$ transporteur des acides aminés cationiques.

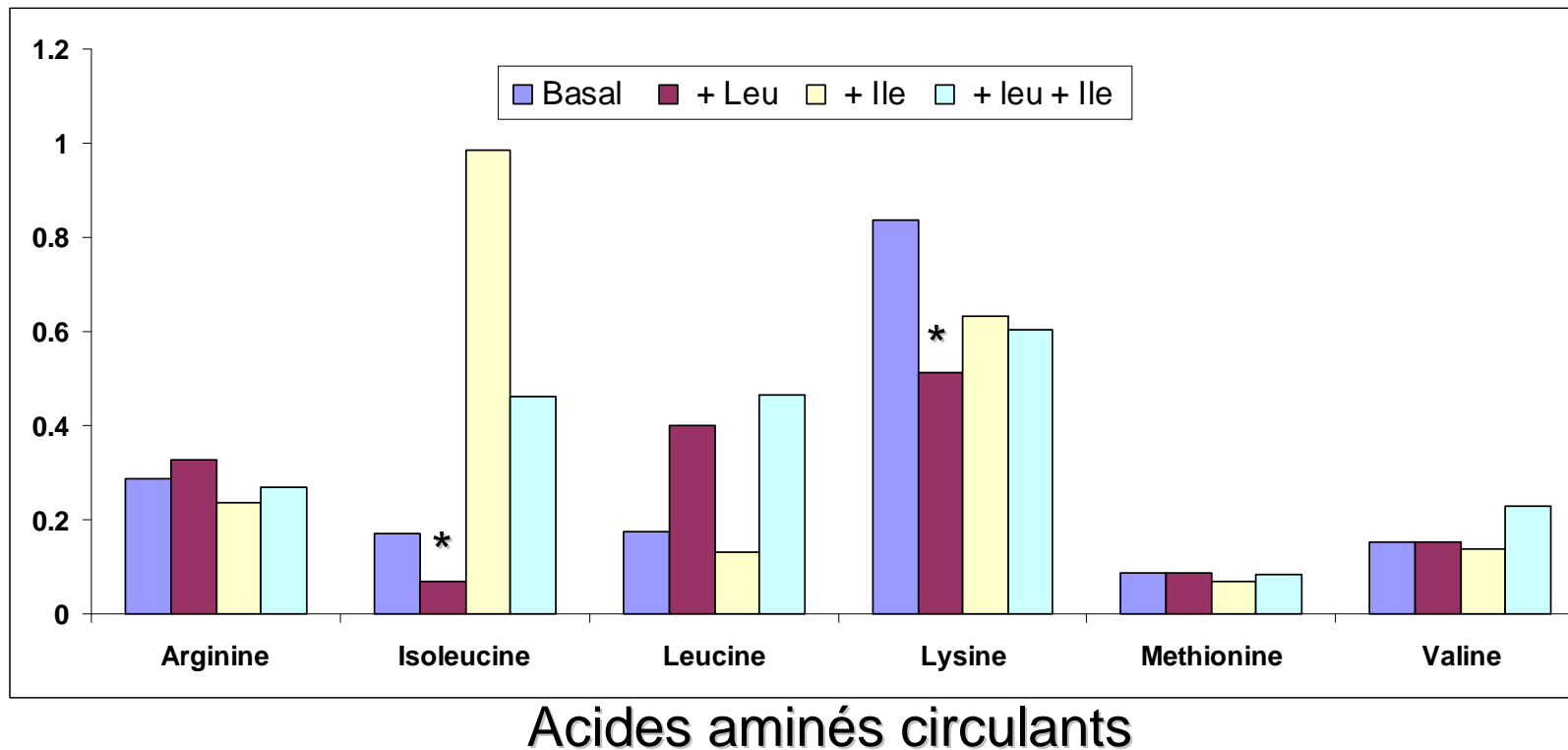
Cette répression de l'expression de $b^{0,+}$ est partiellement compensée par la surexpression de CAT-1.



Cervantes-Ramírez *et al.* 2013

La modulation par la Leu de $b^{0,+}$ et CAT1 impacte les autres AA

La répression de $b^{0,+}$ par la Leu entraîne également une baisse de l'absorption d'autres acides aminés tels que l'Ile et la lys témoignant que la surexpression de CAT-1 ne permet pas de se substituer à $b^{0,+}$



Effet de la forme d'apport sur l'expression des transporteurs d'AA

- L'impact des acides aminés sur la régulation de l'expression des transporteurs intestinaux est elle influencée par la souche ?

2 lignées X 3 aliments* sur la période 9-15 jours

Item	Villus height	Villus width	Crypt depth	VCR
Line (n = 5)				
A	0.965	0.135	0.160	6.07
B	0.925	0.140	0.150	6.26
SEM	0.020	0.005	0.005	0.16
P-value	0.15	0.30	0.08	0.42
Diet ² (n = 10)				
WPC	0.925	0.135 ^{ab}	0.145	6.31 ^{ab}
WPH	0.990	0.150 ^a	0.155	6.48 ^a
AA	0.920	0.130 ^b	0.160	5.71 ^b
SEM	0.025	0.005	0.005	0.20
P-value	0.06	0.02	0.18	0.02
Segment (n = 10)				
Duodenum	1.28 ^x	0.150 ^x	0.185 ^x	7.04 ^x
Jejunum	0.90 ^y	0.140 ^{xy}	0.150 ^y	6.09 ^y
Ileum	0.66 ^z	0.130 ^y	0.130 ^z	5.36 ^z
SEM	0.025	0.005	0.005	0.20
P-value	0.0001	0.02	0.0001	0.0001
Interaction ³			P-value	
L × D	0.04	0.92	0.04	0.0002
D × S	0.50	0.76	0.87	0.26

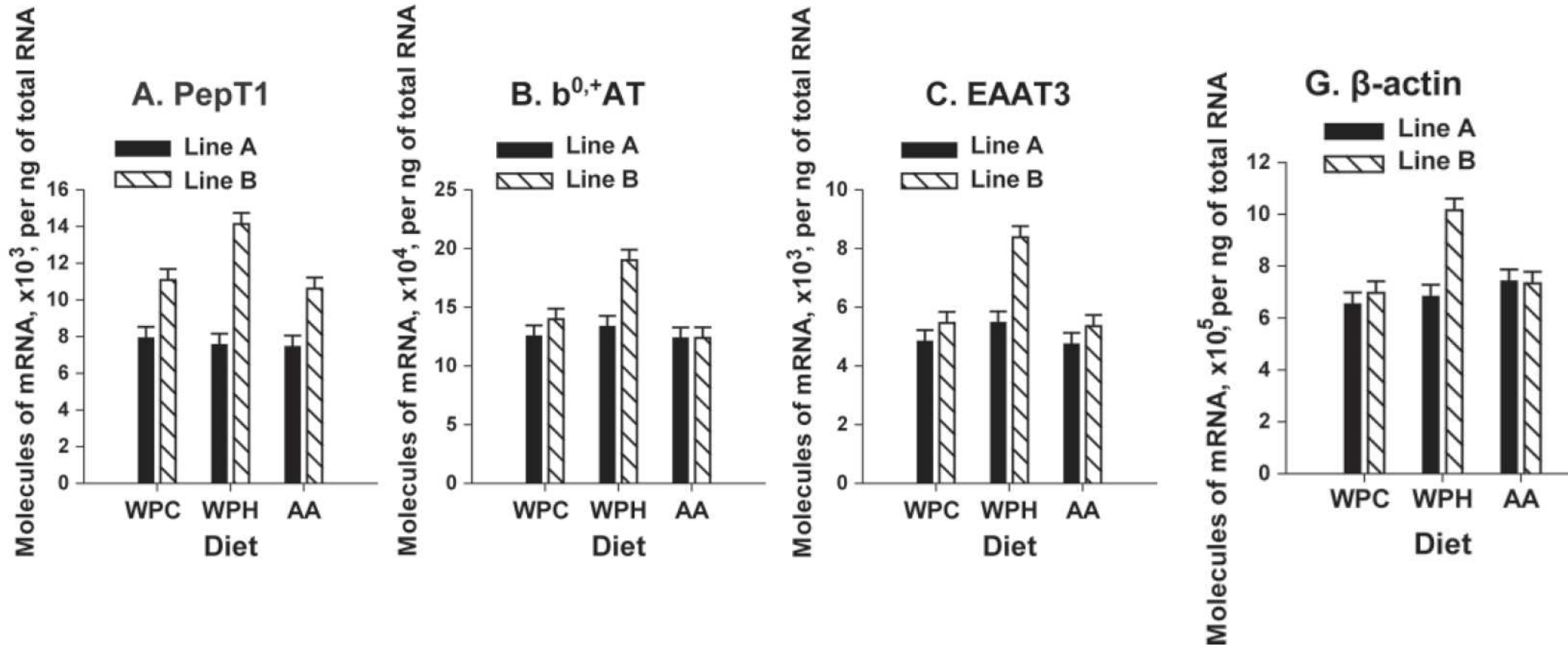
la source d'acides aminés à profil constant influence le développement intestinal

*WPC = Whey Prot Conc ; WPH= Whey Prot Hydrolysate ; AA= AA mixture

Gilbert *et al.* 2010

Expression des transporteurs d'AA = f(souche + aliment)

WPH entraîne globalement une surexpression des transporteurs dans la lignée B (e.g. PepT1) et une stimulation du fonctionnement des entérocytes (b-actin)

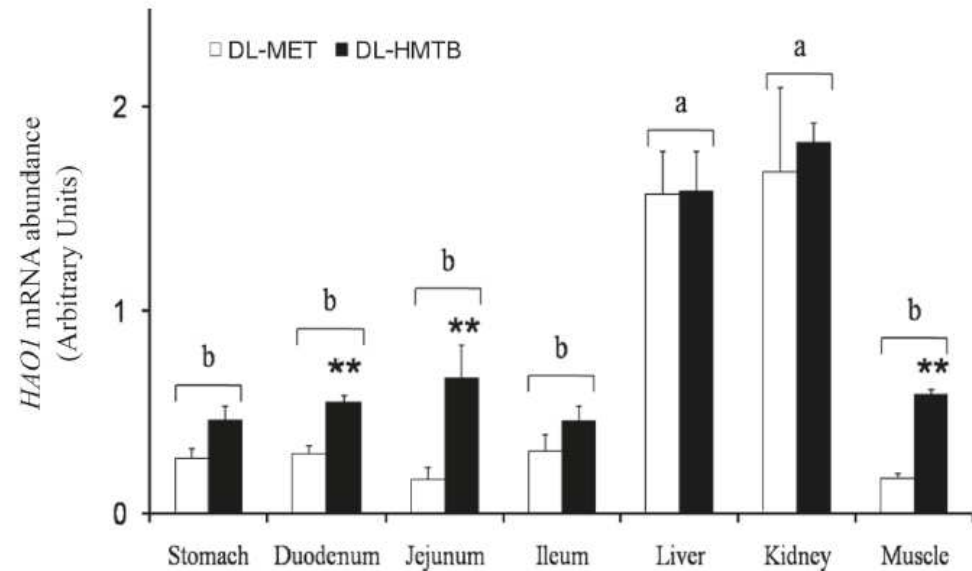
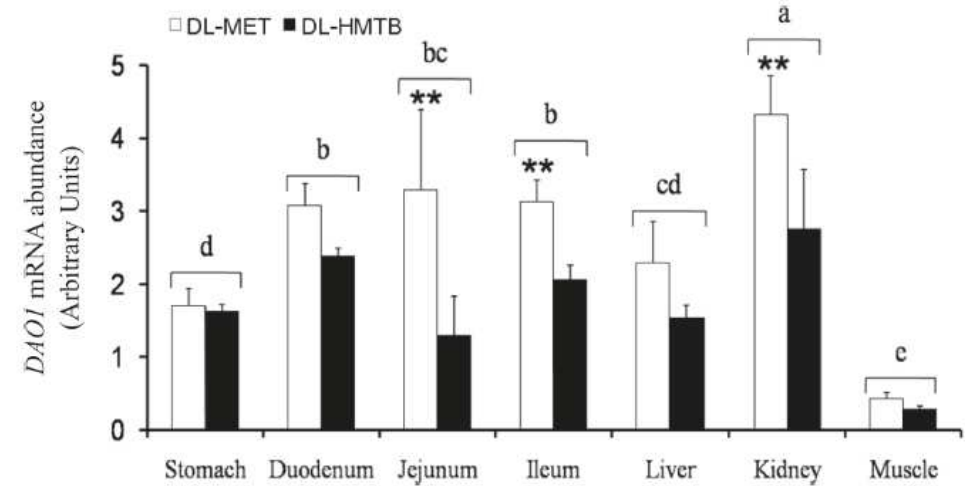
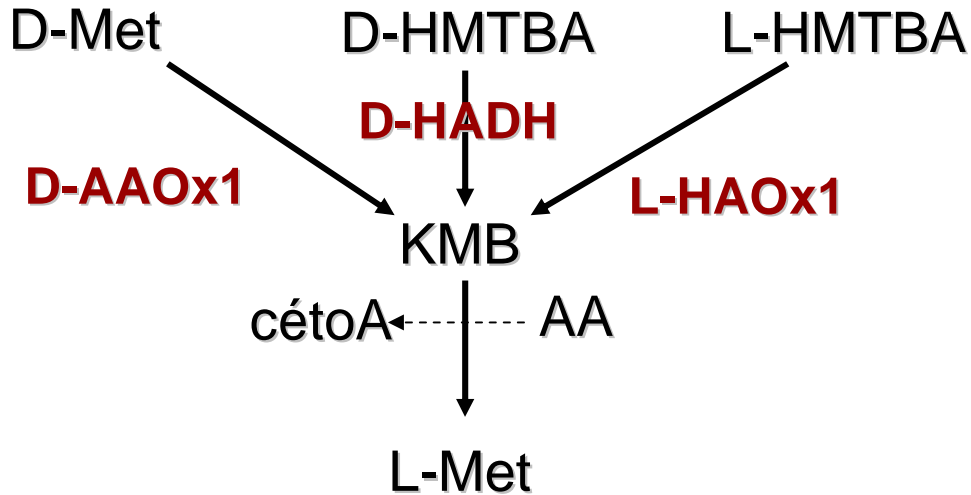


WPC = Whey Prot Conc ; WPH= Whey Prot Hydrolysate ; AA= AA mixture

Gilbert *et al.* 2010

Stimulation des enzymes de conversion par précurseurs d'AA

La D-Met, le D- et L-HMTBA nécessitent une conversion avant de donner la L-Met dans l'organisme



Fang *et al.* 2010

Action des A.A. sur l'expression génique à tous les niveaux

■ Généralités sur les mécanismes de régulation par les acides aminés

- Voie de signalisation cellulaire GCN2
- Voie de signalisation cellulaire mTOR

■ Exemples de régulation de l'expression génique

Tractus digestif : absorption/conversion

- Régulation de l'expression des transporteurs d'acides aminés
- Régulation de l'expression des enzymes de conversion de la D-Met, D- et L-HMTBA

Muscles : turnover protéique/croissance

- Régulation du turnover protéique en fonction des apports en acides aminés
- Régulations multiples du métabolisme global en faveur de la croissance musculaire

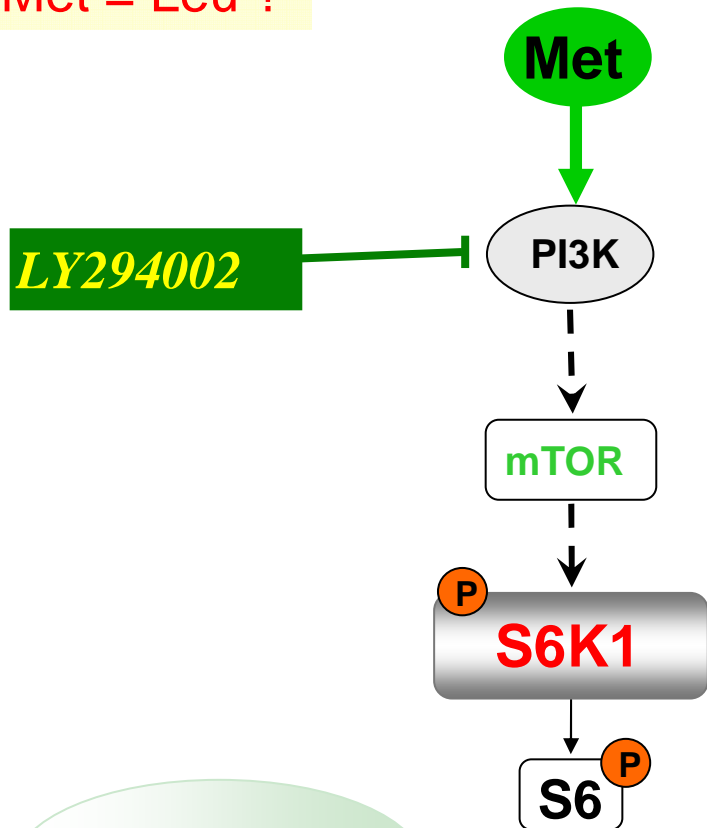
Répartition de l'énergie

- Effet de l'Arginine sur le dépôt de tissus adipeux

■ Conclusions

Effet de la Methionine sur la synthèse protéique

Met = Leu ?

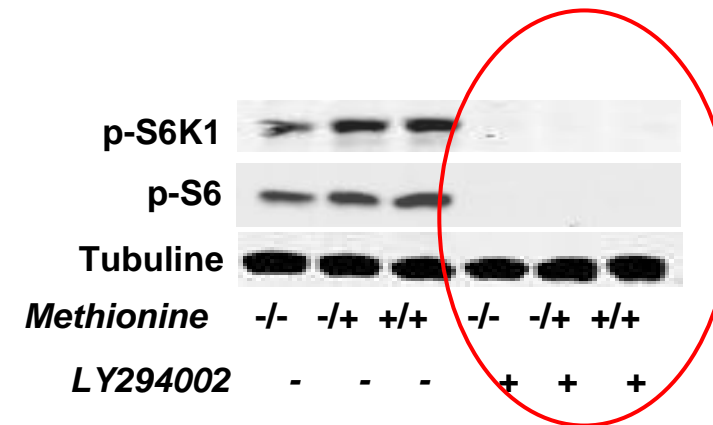
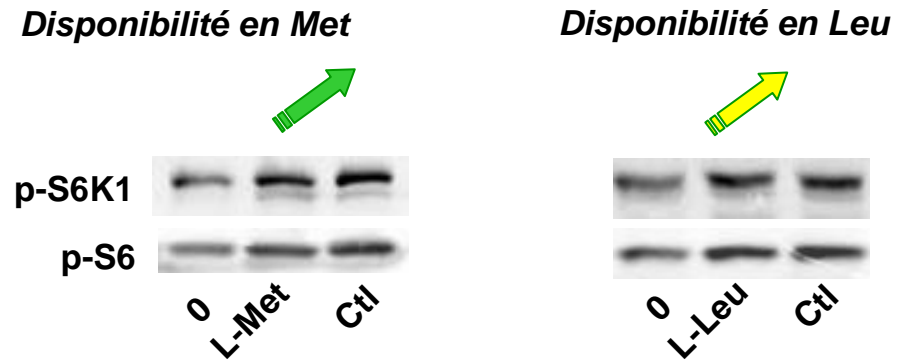


QM7

Myoblastes

Déplétion 2 h

Stimulation 1 h



Concomitant avec **une synthèse protéique réduite** (incorporation de ^{14}C Phe)

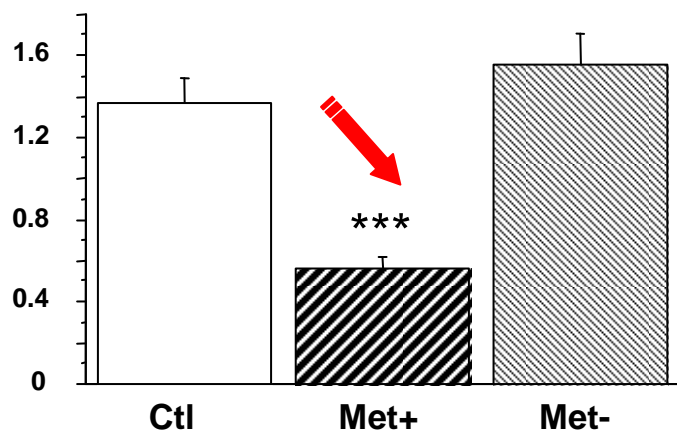
(Metayer-Coustard et al., 2010)

Effet de la Méthionine sur la protéolyse

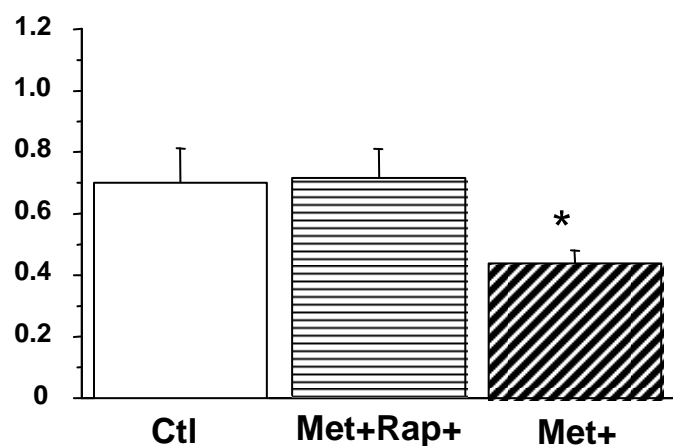
QT6

Fibroblastes

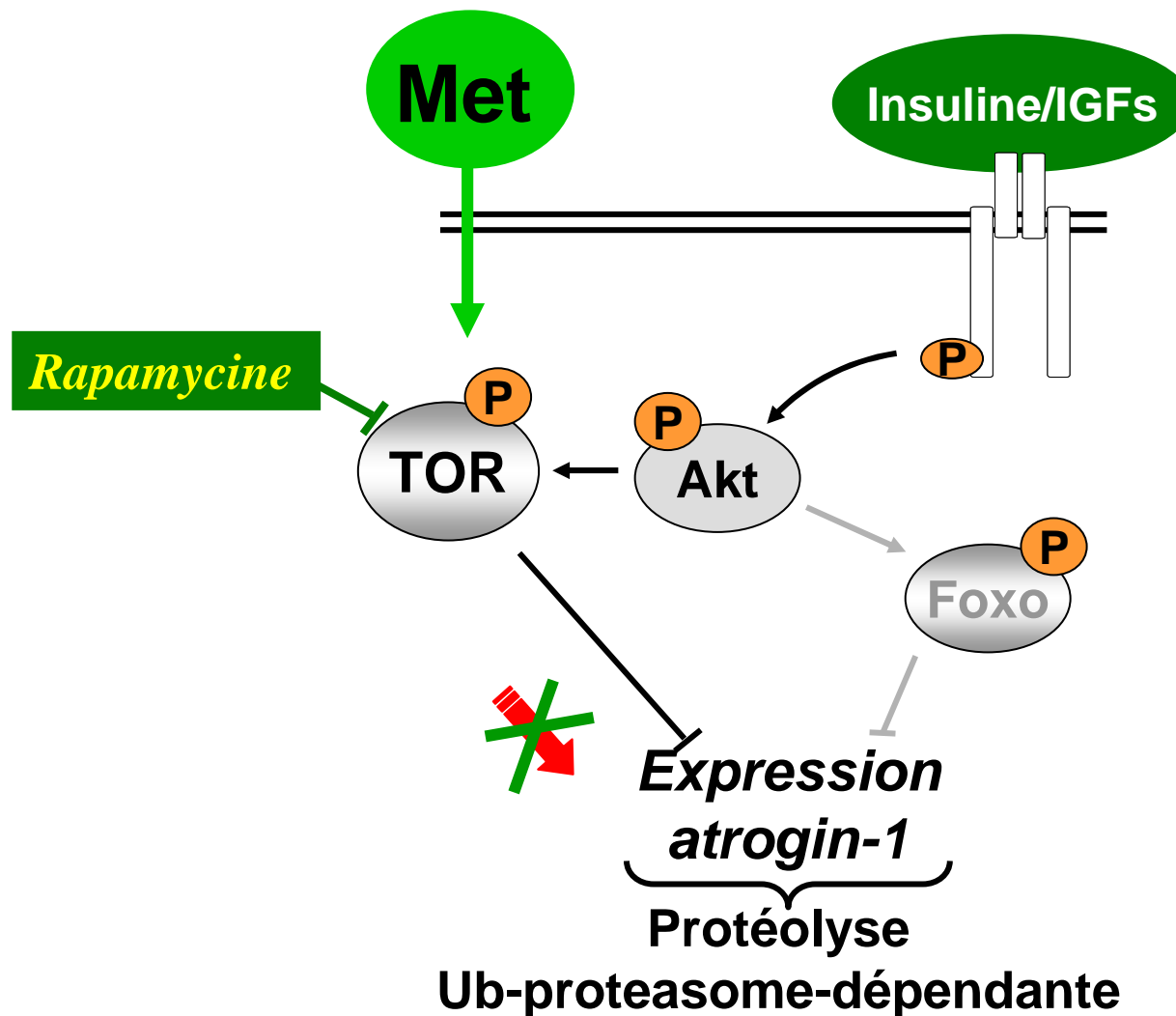
ARNm Atrogin-1 / 18S (u.a.)



ARNm Atrogin-1 / 18S (u.a.)



Mécanisme potentiel



Conséquences pratique chez le poulet d'une carence

Une déficience de 20% en M+C de la ration affecte significativement les performances de croissance et...

	DLM -	DLM +	HMTBA-	HMTBA+	SEM	P - value
27 days old live weight (g)	1034 a↓	1116 b	1032 a↓	1109 b	56	<0.001
6-27 day FCR (g/g)	1.6 a ↑	1.51 b	1.62 b↑	1.51 b	0.1	0.01
Pectoralis major yield (%)	13 a ↓	14.8 b	12.4 a↓	14.4 b	0.2	<0.001

Cet impact sur la croissance peut être relié à la modulation de la protéosynthèse et protéolyse

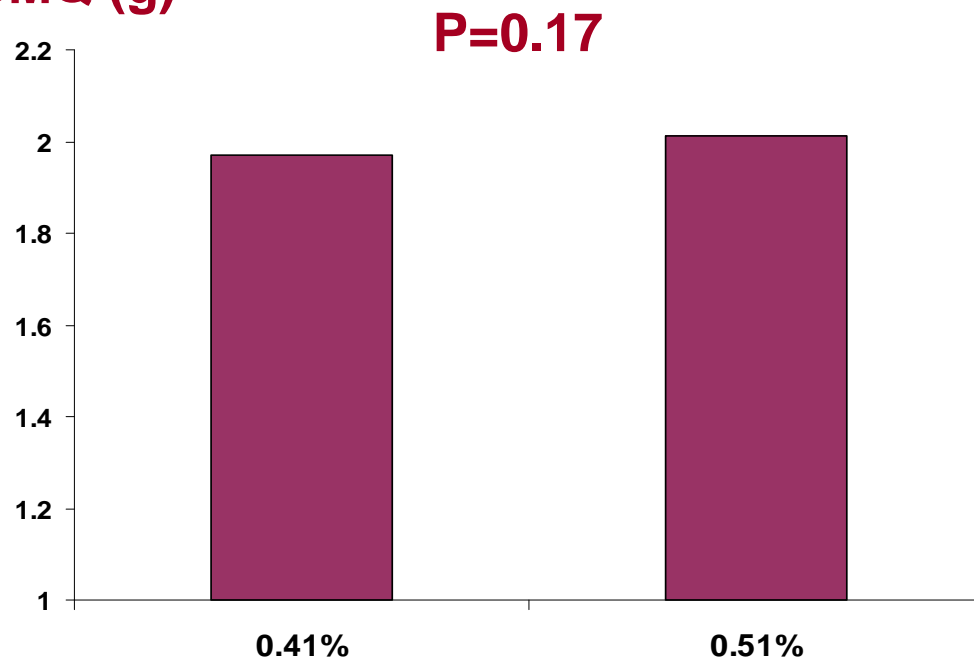
Pectoralis major muscle	Treatments				RSD	P - Values		
	DLM -	DLM +	HMTBA-	HMTBA+		Met Level	Source	L x S
Absolute Protein Synthesis (g/d)	2.66 a↓	3.08 b	2.75 a↓	3.07 b	0.51	0.03	0.82	0.77
Ubiquitine Proteasome activity	13.2 a↑	10.2 b	13.2 a↑	10.8 b	1.4	0.01	0.63	0.75
Protein turn over rate (%/d)	21.9	19.9	22	20.4	3.7	0.14	0.8	0.87

Condé-Aguillera et al., *unpublished*

Effet plus large de la Met via la régulation de l'expression d'un très grand nombre d'acteurs

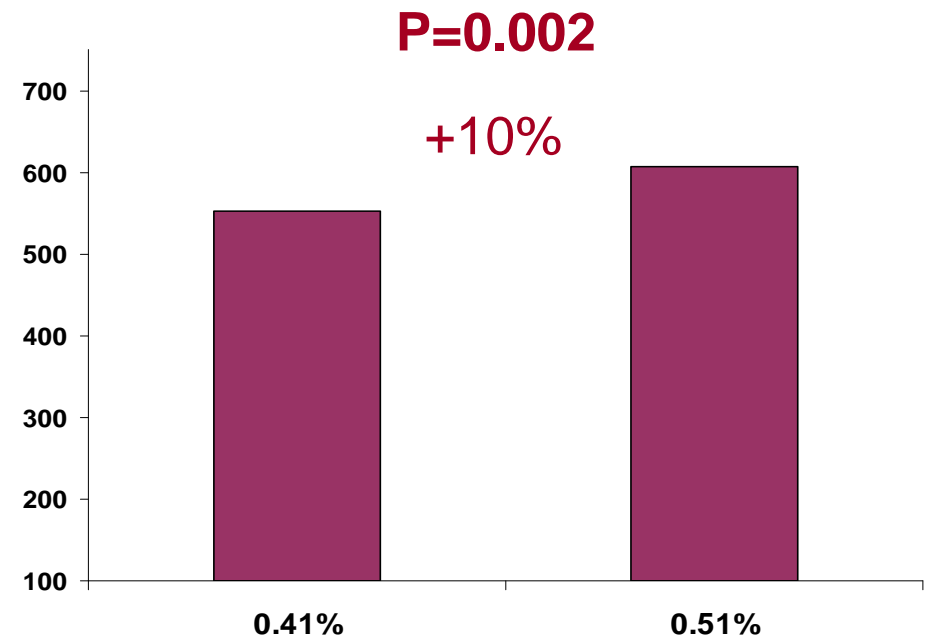
L'augmentation du niveau de méthionine de 0.41 à 0.51 sur la période 21-42 entraîne un gain sur le filet sans amélioration de la croissance de l'animal

21-42 j
GMQ (g)



Niveau méthionine Alt

Poids du filet (g)



Niveau méthionine Alt

Zhei et al., 2012

Les différences d'expression protéique observées sont liées à différents métabolismes dans le muscle

LM: 5,016

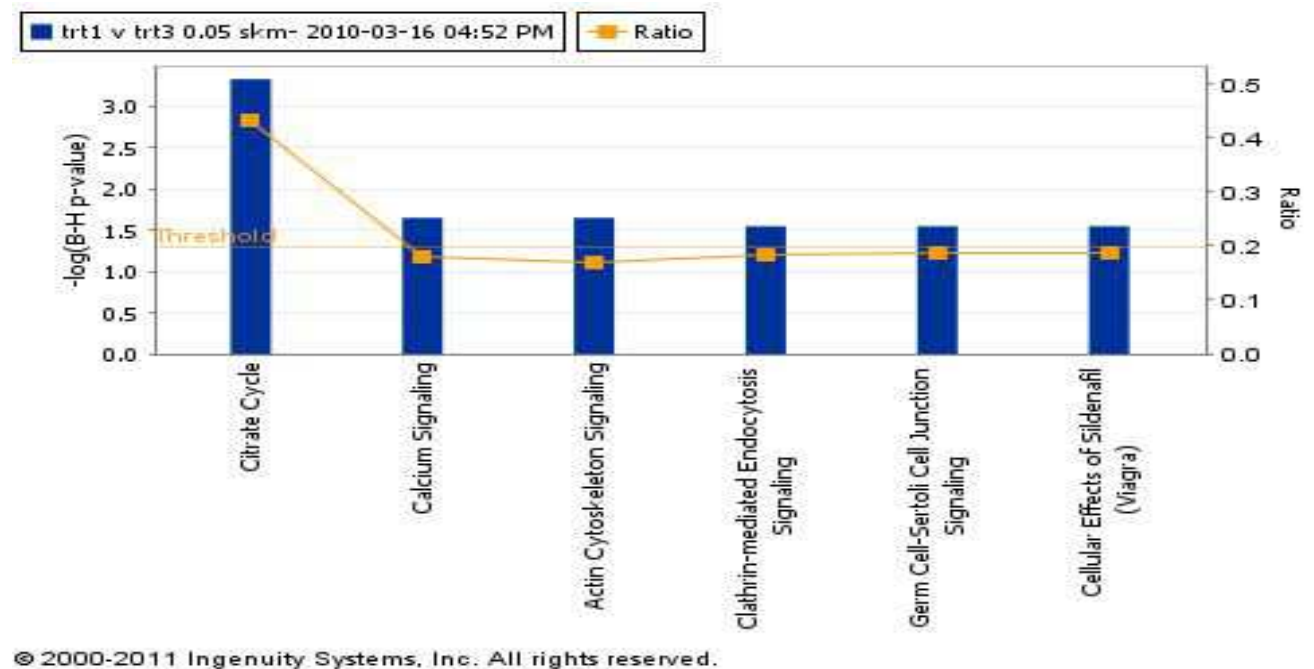
HM: 4,296

1 468 protéines exprimées différemment en fonction des conditions

593 ↑

875 ↓

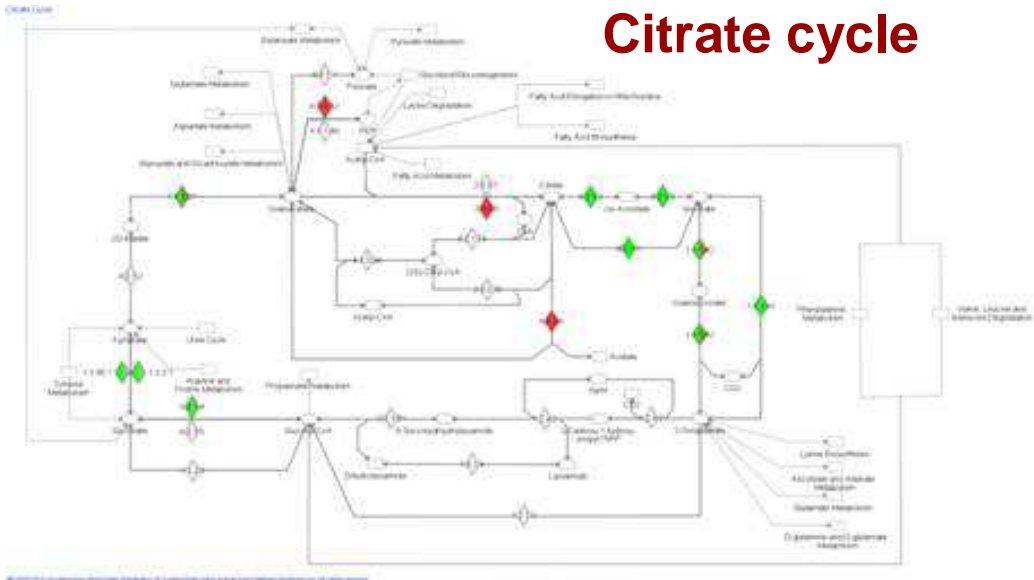
LM vs HM



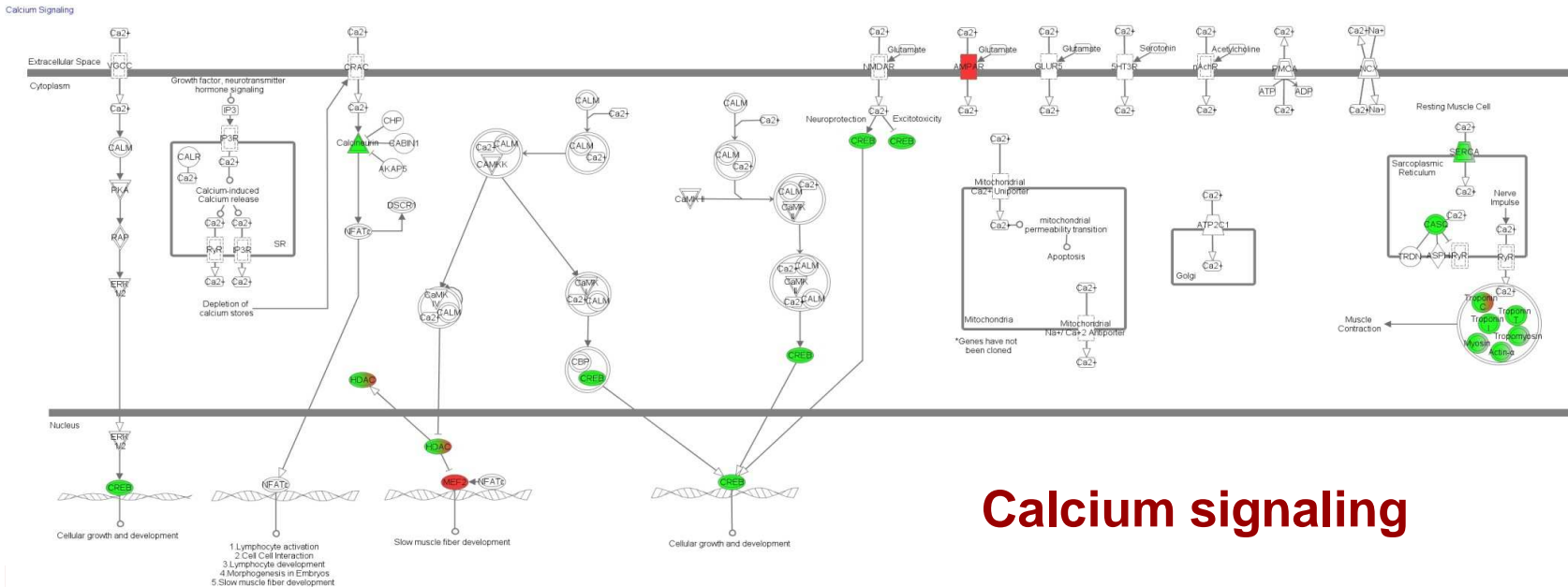
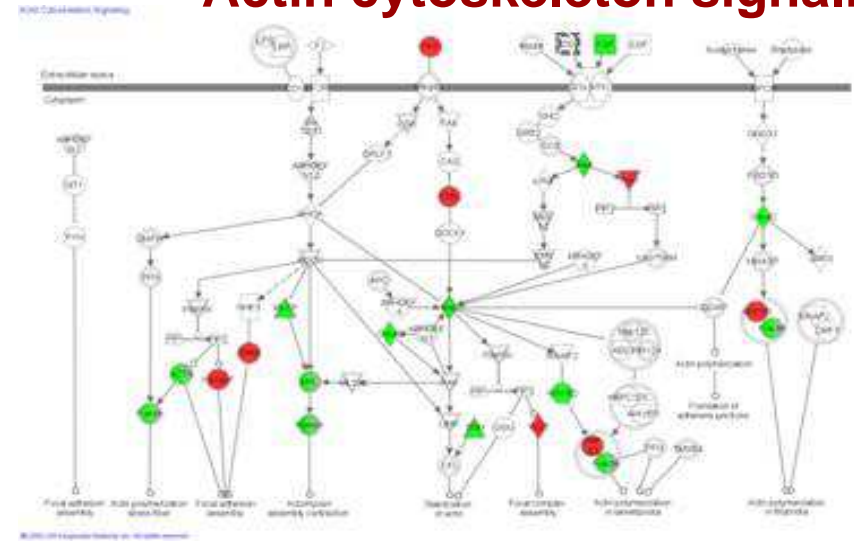
4 métabolismes principalement identifiés en relation avec le muscle: cycle de Krebs, signalisation du Calcium, signalisation des fibres d'actine, endocytose à clathrine.

Principalement sous expression des protéines (en vert)

Citrate cycle



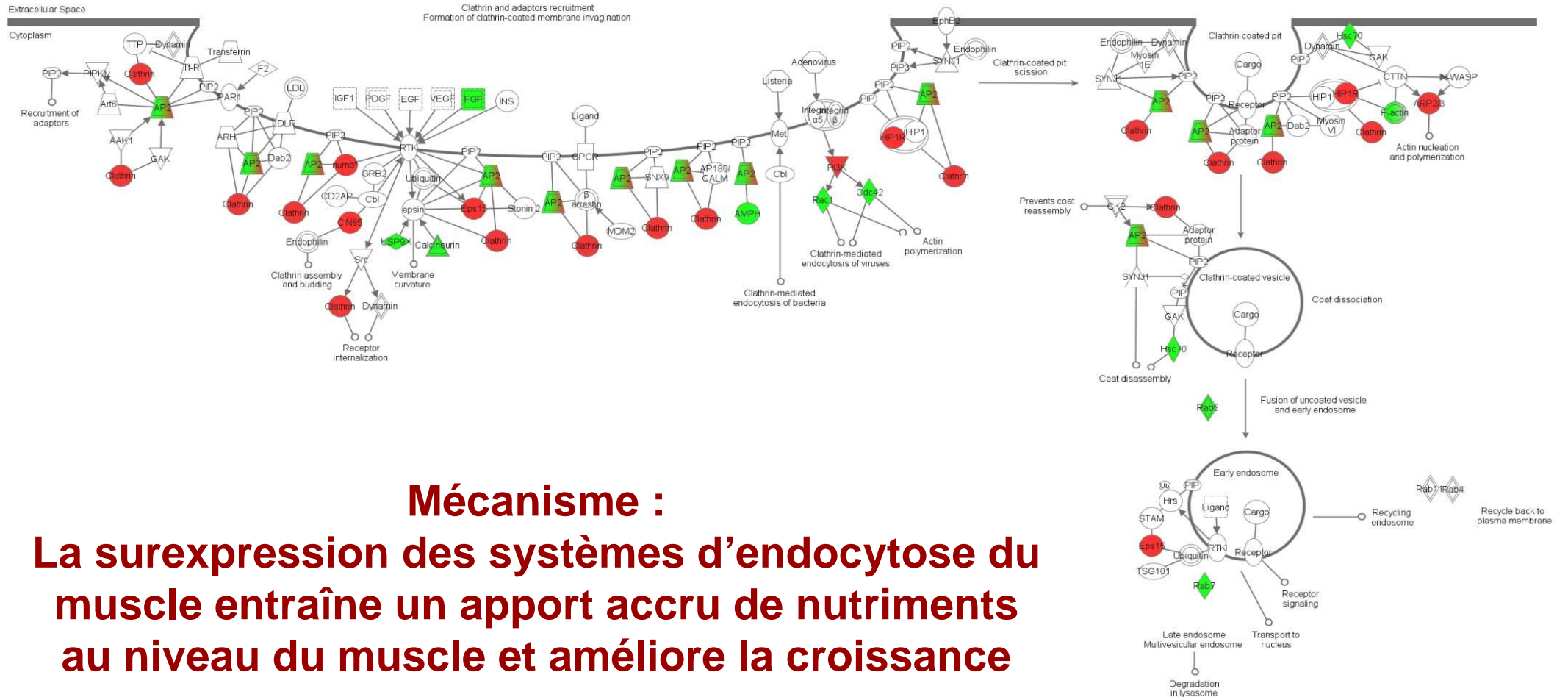
Actin cytoskeleton signaling



Calcium signaling

Systeme d'endocytose à Clathrine surexprimé (en rouge)

Clathrin-mediated Endocytosis Signaling



© 2000-2010 Ingenuity Systems, Inc. All rights reserved.

Action des A.A. sur l'expression génique à tous les niveaux

■ Généralités sur les mécanismes de régulation par les acides aminés

- Voie de signalisation cellulaire GCN2
- Voie de signalisation cellulaire mTOR

■ Exemples de régulation de l'expression génique

Tractus digestif : absorption/conversion

- Régulation de l'expression des transporteurs d'acides aminés
- Régulation de l'expression des enzymes de conversion de la D-Met, D- et L-HMTBA

Muscles : turnover protéique/croissance

- Régulation du turnover protéique en fonction des apports en acides aminés
- Régulations multiples du métabolisme global en faveur de la croissance du musculaire

Répartition de l'énergie

- Effet de l'Arginine sur le dépôt de tissus adipeux.

■ Conclusions

L'arginine comme modulateur du dépôt adipeux

- L'effet de l'arginine sur la diminution du tissu adipeux chez les personnes obèses est toujours largement étudié chez l'homme (*McKnight et al. 2010*)
- L'effet de l'arginine sur la réduction de la masse adipeuse chez les porcs par la modulation du métabolisme arginine-NO et la répartition de l'énergie a été rapporté par *Tan et al., 2009*
- Qu'en est-il chez le poulet ?

Effet du niveau alimentaire d'arginine sur le dépôt adipeux

Un effet significatif de l'apport d'arginine sur la baisse du tissu adipeux abdominal chez le poulet à 42 jours

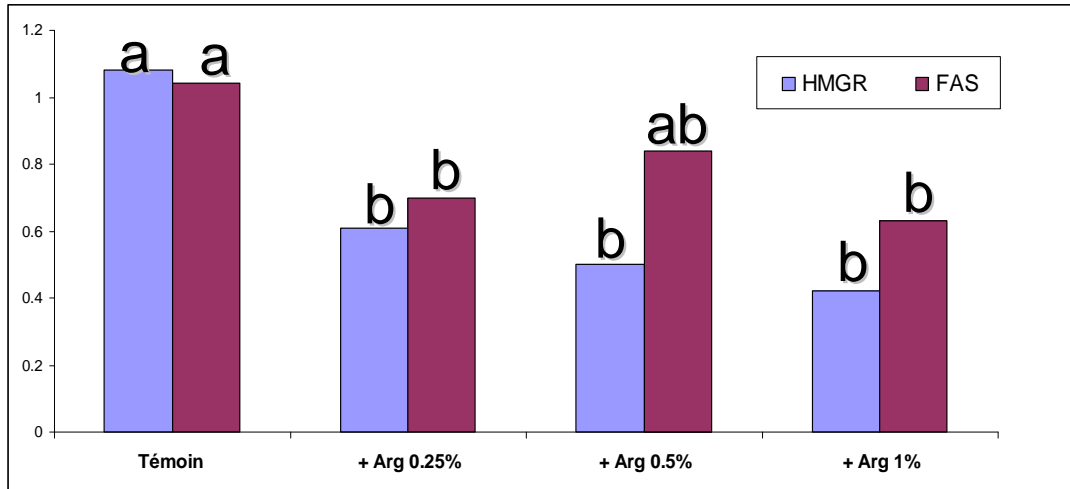
	Témoin	+ Arg 0.25%	+ Arg 0.5%	+ Arg 1%
	<i>Arg/Lys 1.12</i>	<i>Arg/Lys 1.34</i>	<i>Arg/Lys 1.58</i>	<i>Arg/Lys 2</i>
Poids J42 (Kg)	2.646	2.651	2.655	2.657
Ingéré (g/j)	1.94	1.91	1.92	1.93
Gras abdo (%)	1.98 a	1.57 b	1.71 ab	1.46 b
Gras musculaire (%)	5.7	6	5.83	5.86

Un effet d'abaissement linéaire du Cholestérol total, cholestérol LDL et triglycérides circulants

	Témoin	+ Arg 0.25%	+ Arg 0.5%	+ Arg 1%
	<i>Arg/Lys 1.12</i>	<i>Arg/Lys 1.34</i>	<i>Arg/Lys 1.58</i>	<i>Arg/Lys 2</i>
TC (mmol/l)	3.63 a	3.41 b	3.35 b	3.26 b
HDL (mmol/l)	2.48	2.41	2.43	2.39
LDL (mmol/l)	1 a	0.88 ab	0.79 ab	0.75 b
TG (mmol/l)	0.72 a	0.63 bc	0.66 ab	0.58 c
NEFA (µmol/l)	657.8 b	726.4 ab	692 ab	773.8 a

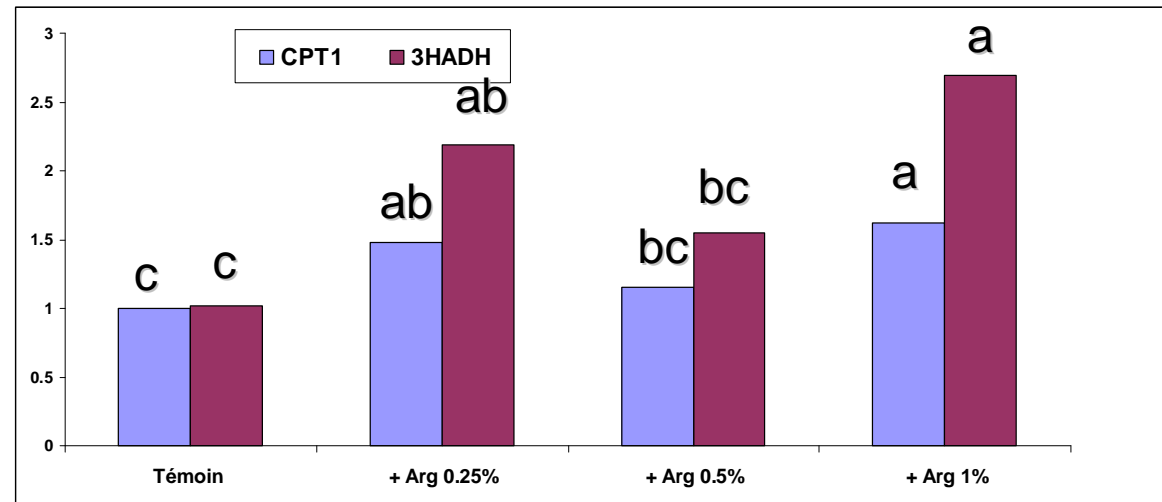
Fouad *et al.* 2013

Répression de la synthèse AG et stimulation de la β -oxydation



Répression de la synthèse de cholestérol (HMGR) et des AG (FAS) dans le foie dès la première dose supplémentaire d'Arg.

Surexpression des gènes liés à la β -oxydation des lipides comme Carnitine palmitoyl tranferas 1 (CPT1) et 3-Hydroxyacyl-CoA déhydrogénase (3HADH)



Conclusions

- **Les AA apparaissent comme des modulateurs de l'expression génique via des voies de signalisation et de régulation complexes.**
- **Ces modulations de l'expression génique sont le plus souvent étudiées dans des états de carence et/ou d'apports supra-nutritionnels.**
- **Les modulations d'apports en AA dans une gamme d'utilisation pratique entraînent également ces régulations avec des impacts significatifs sur les performances et/ou la croissance musculaire spécifique.**
- **Les futures études sur les besoins en AA doivent intégrer ces aspects de modulation de l'expression génique et tenir compte d'aspects spécifiques comme la croissance du filet, le dépôt adipeux chez l'animal ainsi que l'impact potentiel sur l'absorption d'AA essentiels ou non essentiels (et donc sur leur utilisation par l'animal).**