



HAL
open science

Acides aminés et signalisation cellulaire

Stéphane Walrand, Christelle Guillet, Jérôme Salles, Nicolas Tardif,
Anne-Catherine Maurin, Pierre Fafournoux, Noël Cano, Yves Boirie

► **To cite this version:**

Stéphane Walrand, Christelle Guillet, Jérôme Salles, Nicolas Tardif, Anne-Catherine Maurin, et al..
Acides aminés et signalisation cellulaire. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 2008, 22 (4), pp.161 -
167. 10.1016/j.nupar.2008.10.001 . hal-03998562

HAL Id: hal-03998562

<https://hal.inrae.fr/hal-03998562>

Submitted on 21 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Revue générale

Acides aminés et signalisation cellulaire

Amino acids as regulators of cell signalling

Stéphane Walrand^{a,*}, Christelle Guillet^a, Jérôme Salles^a, Nicolas Tardif^a,
Anne-Catherine Maurin^b, Pierre Fafournoux^b, Noël Cano^{a,c}, Yves Boirie^{a,c}

^a CRNH Auvergne UMR 1019, équipe adaptation métabolique musculaire, unité de nutrition humaine, laboratoire de nutrition humaine, 58, rue Montalembert, BP 321, 63009 Clermont-Ferrand cedex 1, France

^b Inra de Theix UMR 1019, équipe gènes et nutriments, unité de nutrition humaine, 63122 Saint-Genès-Champanelle, France

^c Service de nutrition clinique, CHU de Clermont-Ferrand, place Henri-Dunant, 63000 Clermont-Ferrand, France

Reçu le 13 octobre 2008 ; accepté le 14 octobre 2008

Disponible sur Internet le 26 novembre 2008

Résumé

En dehors de leur rôle protéinogène, les acides aminés (AA) participent à la régulation de nombreuses voies biochimiques intracellulaires. Ce rôle signal a surtout été étudié au niveau musculaire où certains AA comme la leucine et la citrulline sont particulièrement actifs sur la promotion de la synthèse protéique. Plusieurs protéines impliquées dans les étapes de traduction protéique sont activées par ces AA parmi lesquelles une protéine appelée mTOR. Les AA sont également impliqués dans la régulation de l'expression génique via un *amino acid regulatory element* (AARE) retrouvé au niveau de la séquence promotrice de certains gènes comme le gène CHOP. La modulation de l'expression des gènes par les AA repose sur un mécanisme complexe faisant intervenir une voie de signalisation impliquant la protéine kinase GCN2 et les facteurs de transcription ATF. Au niveau physiologique, l'activation de cette voie permet, par le biais d'un circuit neuronal, d'inhiber la prise alimentaire lorsque l'apport nutritionnel en AA est déséquilibré.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Amino acids (AA) are involved in the regulation of many intracellular biochemical pathways. This signalling role has been studied mostly in skeletal muscle, where some AA such as leucine and citrulline, are particularly active in promoting protein synthesis. Several proteins involved in protein translation are activated by AA including a protein called mTOR. AA are also involved in the control of gene expression via an amino acid regulatory element (AARE) found in the promoter of several genes such as CHOP. The modulation of gene expression by AA is based on a complex mechanism involving a protein kinase GCN2 and the transcriptional factors ATF. At a physiological level, the activation of this pathway allows, through a neural circuit, to inhibit food intake when AA composition in food is unbalanced.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Acides aminés ; Muscle ; mTOR ; CHOP ; mGCN2/ATF4

Keywords : Amino acids; Muscle; mTOR; CHOP; mGCN2/ATF4

1. Introduction

Le métabolisme des macromolécules est régulé au sein des cellules eucaryotes par un réseau complexe de voies biochimiques. Ces voies répondent aux modifications des

concentrations intracellulaires des nutriments, métabolites et hormones. Certains de ces facteurs comme le cortisol, le glucagon ou les cytokines pro-inflammatoires ont des effets cataboliques alors que d'autres, comme l'hormone de croissance, l'insuline ou les acides aminés (AA), exercent des actions anaboliques par exemple en stimulant la synthèse protéique, le métabolisme glucidique et la production d'énergie [1]. Toutes ces voies cellulaires mettent en jeu un grand nombre de molécules qui peuvent interagir entre elles.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : swalrand@clermont.inra.fr (S. Walrand).

Les voies biochimiques les plus étudiées et les mieux décrites concernant les AA sont celles conduisant à la régulation du renouvellement protéique au sein du muscle squelettique. Ce tissu est quantitativement important puisqu'il représente environ 40 % du poids corporel et qu'il contient 50 à 75 % des protéines de l'organisme. Des estimations quantitatives suggèrent qu'1 à 2 % des protéines musculaires sont dégradées et synthétisées chaque jour pour un coût énergétique estimé à 20 % de la dépense énergétique de repos [2]. Même si le renouvellement protéique de ce tissu paraît lent comparativement à d'autres territoires de l'organisme, il participe de façon très significative au renouvellement protéique corporel du fait de sa prédominance. Le rôle primaire du muscle est de convertir l'énergie chimique en énergie mécanique permettant la contraction et le mouvement. Le muscle est également un régulateur métabolique important apportant des substrats pour la néoglucogenèse et des AA pour la synthèse de protéines fonctionnellement importantes au cours de différentes situations pathologiques ou d'un état de dénutrition. En outre, ce tissu utilise, pour son fonctionnement, une part importante des substrats énergétiques ingérés. Aussi, la perte de la masse et des fonctions contractiles musculaires participent, globalement, à la réduction de l'utilisation des stocks lipidiques et au développement de dérégulations métaboliques. Ces observations montrent l'importance de la régulation fine de la quantité et de la qualité du tissu musculaire, notamment chez l'homme malade ou vieillissant [3,4]. Cette régulation est en partie effectuée, au niveau cellulaire, par les AA, notamment en modulant la synthèse et la dégradation protéiques.

Les AA participent à d'autres voies métaboliques dans d'autres tissus. Des études récentes montrent que ces substrats possèdent un rôle non négligeable dans le contrôle de la satiété et du choix alimentaire dans certains noyaux cérébraux. À ce niveau, l'effet des AA pourrait faire intervenir un contrôle de l'expression de gènes clés dans la régulation de la prise alimentaire. Dans cette revue de la littérature, nous décrirons, à titre d'exemple, l'effet des AA sur la transcription des gènes et son impact sur la régulation des aversions alimentaires induites par des régimes alimentaires déséquilibrés. Au niveau traductionnel, nous nous attacherons à rappeler l'effet de certains AA spécifiques sur le contrôle des voies de régulation de la synthèse protéique.

2. Régulation du renouvellement protéique musculaire par les AA

2.1. Description des voies de signalisation de la traduction protéique

Le contrôle de la traduction de l'ARNm dans les cellules eucaryotes met en jeu des changements de l'état de phosphorylation de nombreux composants de la machinerie traductionnelle [5]. Trois composants sont essentiels au bon déroulement de la synthèse des protéines de la cellule : les facteurs d'initiation (ou eIF), les facteurs d'élongation (ou eEF) et les protéines ribosomales. Les hormones comme l'insuline ou d'autres facteurs de croissance peuvent agir sur plusieurs étapes du processus de traduction de l'ARNm. Ainsi, l'insuline module l'activité

de ces protéines en contrôlant leur état de phosphorylation qui peut lui-même dépendre de la disponibilité cellulaire en substrats comme le glucose ou les AA [6]. L'étape clé de la machinerie traductionnelle repose sur une protéine majeure de 290 KDa, *mammalian target of rapamycin* (mTOR). mTOR est susceptible de contrôler au moins trois étapes de la traduction de l'ARNm (Fig. 1). La première est l'activation de la protéine kinase de 70 KDa (p70) qui phosphoryle la protéine ribosomale S6, encore appelée p70S6 kinase. S6 phosphorylée accélérerait la traduction d'ARNm spécifiques appelés (*tract of pyrimidine*) 5'TOP et qui coderaient pour des protéines ribosomales et des facteurs d'élongation. Cette voie est donc capable d'amplifier rapidement l'action stimulant la synthèse protéique en agissant sur la machinerie traductionnelle. La deuxième voie dépendante de l'activation par mTOR est la phosphorylation des facteurs eIF4E–BP1 et –BP2 [7]. Ces deux protéines BP1 et BP2 interagissent avec eIF4E et l'empêchent de se combiner avec eIF4G pour former le complexe eIF4F. Ce dernier complexe, lorsqu'il est formé, est capable de lier la sous-unité ribosomale 40S et de permettre la reconnaissance du codon *start* sur l'ARNm (Fig. 1). La phosphorylation de 4E–BP1 intervient précisément en réponse à l'insuline. Dans une troisième action de phosphorylation, mTOR inhibe l'activité d'eEF2 en inhibant sa kinase spécifique. Enfin, il semble que l'insuline possède une action activatrice sur eIF2B qui est une protéine majeure contrôlant l'initiation de la traduction.

2.2. Régulation combinée du renouvellement protéique par les AA et l'insuline

Chez l'homme, la perfusion simultanée d'insuline et d'AA induit une augmentation de la synthèse protéique musculaire ainsi qu'une inhibition de la protéolyse [8,9]. Volpi et al. [10] ont également observé que la synthèse protéique musculaire

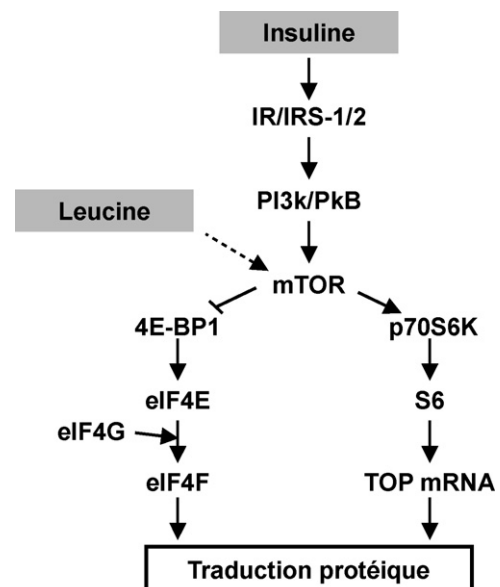


Fig. 1. Initiation de la traduction protéique par l'insuline et les acides aminés.

était stimulée après l'ingestion d'un mélange d'AA et de glucose, induisant une hyperinsulinémie. Les rôles respectifs de l'insuline et des AA sur la synthèse protéique musculaire ont également été explorés chez des rats nourris avec un régime contenant soit 25 %, soit 0 % de protéines [11]. Les concentrations d'insuline plasmatique étaient soit maintenues constantes soit fortement diminuées par l'administration de diazoxide. Dans cette étude, seul le repas contenant 25 % d'AA en présence d'insuline stimulait la synthèse protéique musculaire et inhibait la dégradation protéique musculaire. Ces données indiquent clairement que la stimulation de la synthèse protéique musculaire nécessite à la fois l'insuline et les AA.

Au niveau moléculaire, l'insuline est capable de stimuler la transcription de certains gènes, d'augmenter la stabilité des ARNm et d'activer l'initiation de la traduction des ARNm [12,13]. La liaison de l'insuline à son récepteur et l'activation des protéines substrats de ce récepteur (IRS) initie la cascade biochimique intracellulaire mettant en jeu en premier lieu une protéine kinase : la protéine phosphatidylinositol 3 kinase (PI-3K). Cette protéine est au carrefour des métabolismes glucidique et protéique puisqu'elle active à la fois la translocation des transporteurs de glucose à la surface des cellules et l'initiation de la traduction protéique via la voie mTOR. De par son action sur mTOR, l'insuline est capable de stimuler P70S6 kinase et d'inhiber 4E-BP1, activant donc la traduction protéique. À noter que l'insuline présente cette action simultanée sur les métabolismes glucidique et protéique de cellules en culture uniquement si les milieux d'incubation contiennent du glucose et des AA. En condition de carence en AA, 4E-BP1 se déphosphoryle rapidement ce qui aboutit à la dissociation du complexe eIF4F et au ralentissement de la traduction.

2.3. Effets spécifiques de certains AA sur la régulation du renouvellement protéique musculaire : exemples des AA à chaîne ramifiée, de la leucine et de la citrulline

Certains types d'AA semblent être plus importants que d'autres dans la régulation du métabolisme protéique musculaire. L'administration intraveineuse d'AA essentiels, non synthétisés par l'organisme, stimule la synthèse protéique musculaire contrairement à une perfusion d'AA non essentiels [14]. Par ailleurs, l'ingestion d'un mélange d'AA essentiels induit le même effet sur la synthèse protéique musculaire qu'un mélange d'AA totaux [15–17]. Les AA essentiels possèdent donc un rôle stimulateur de la synthèse protéique musculaire.

2.3.1. Les AA à chaîne ramifiée

Un certain nombre de travaux se sont intéressés à des AA essentiels particuliers, les AA à chaîne ramifiée : leucine, isoleucine et valine. Leur addition ou leur perfusion à des concentrations cinq fois supérieures aux concentrations basales augmente la synthèse protéique musculaire aussi bien in vitro [18] qu'in vivo [19]. Garlick et Grant [20] ont montré que la perfusion d'AA à chaîne ramifiée stimulait la synthèse protéique musculaire chez des rats à jeun aussi efficacement qu'un mélange complet d'AA. Ces AA à chaîne ramifiée sont également capables d'inhiber la dégradation des protéines dans le

muscle squelettique. Les trois AA semblent être responsables de l'inhibition de la dégradation des protéines par les AA dans le diaphragme de rat [18]. Louard et al. [21] indiquent que la perfusion d'AA à chaîne ramifiée réduit le taux d'apparition de la phénylalanine (indice de la protéolyse) dans la circulation systémique chez l'homme. Ainsi, les AA à chaîne ramifiée seraient responsables de l'effet anabolique et anticataboliques des AA sur le renouvellement protéique musculaire.

2.3.2. La leucine

Il semblerait que la leucine stimule la synthèse des protéines musculaires in vitro aussi bien qu'un mélange des trois AA à chaîne ramifiée [22]. Cela suggère que l'effet des AA sur la synthèse protéique musculaire pourrait être attribuable à la leucine seule. Li et Jefferson [19] ont confirmé cette hypothèse à l'aide de préparations de muscle sur lesquelles des concentrations de leucine dix fois supérieures aux basales reproduisaient l'effet de tous les AA à chaîne ramifiée sur la synthèse protéique. La leucine stimule donc la synthèse protéique in vitro indépendamment des autres AA à chaîne ramifiée. Cette action a également été mise en évidence in vivo [23–25]. L'effet anabolique de la leucine sur la synthèse protéique musculaire est observé lorsque cet acide aminé est administré de manière aiguë, c'est-à-dire lors d'un repas unique [25], mais également de façon chronique, lors d'une supplémentation sur dix ou 12 jours [26,27].

Les mécanismes régulateurs de la synthèse protéique musculaire par la leucine impliquent les mêmes voies d'initiation de la traduction que ceux décrits pour l'insuline. La leucine stimule l'association d'eIF4E avec eIF4G et augmente le niveau de phosphorylation de la protéine ribosomale S6K1 [23,28] (Fig. 1). Des études sur des cellules en culture indiquent que l'hyperphosphorylation de 4E-BP1 et S6K1, en présence de leucine, impliquerait la voie de signalisation mTOR [29–31]. De plus, l'utilisation de la rapamycine (inhibiteur de mTOR) chez des rats, prévient complètement l'hyperphosphorylation de 4E-BP1 et S6K1 induite par la leucine [23]. Ainsi, la protéine mTOR est impliquée dans la stimulation de l'initiation de la traduction dépendante de la leucine.

Ces données suggèrent donc que la leucine utilise la même voie d'initiation de la traduction que l'insuline et que ces deux substrats agissent de façon synergique. Il a été, en effet, montré que l'administration de leucine résultait en une libération transitoire d'insuline [23]. En effet, l'apport de leucine à des rats en situation de jeûne produit une augmentation des concentrations d'insuline 15 à 45 minutes après l'administration. Les concentrations circulantes d'insuline sont maximales 30 minutes après l'ingestion de leucine, puis elles retournent à des valeurs basales entre 45 et 60 minutes. Ce pic transitoire peut faciliter l'effet stimulant de la leucine sur l'anabolisme protéique musculaire. Par ailleurs, après administration de somatostatine, un inhibiteur de la sécrétion d'insuline, la leucine ne stimule pas la synthèse protéique musculaire [23]. L'insuline contribue donc à l'effet de la leucine sur le métabolisme protéique et les voies d'initiation de la traduction. En revanche, chez des rats diabétiques, la leucine stimule la synthèse protéique musculaire, même si cet effet est moindre par rapport aux rats témoins [28].

D'après ces différentes études, il apparaît que la leucine accroît la synthèse protéique musculaire par deux mécanismes, dépendant et indépendant de l'insuline. Le mécanisme insulino-dépendant est associé à une augmentation de la phosphorylation de 4E-BP1 et S6K1. En revanche, l'effet insulino-indépendant serait sous le contrôle d'un mécanisme actuellement encore partiellement inconnu pouvant impliquer le métabolisme particulier de la leucine au niveau mitochondrial [32].

De plus, la leucine, à des concentrations physiologiques, est capable d'inhiber la protéolyse dans le diaphragme de rat [18,22]. De manière concordante, la perfusion de leucine diminue la dégradation des protéines chez l'homme [33]. Busquets et al. [34] ont confirmé cette observation sur des muscles incubés en présence de concentrations supraphysiologiques de leucine. La leucine favoriserait à court terme l'inhibition de la protéolyse lysosomale et, à plus long terme, la régulation de la protéolyse protéasome-ubiquitine-dépendante. De plus, dans les cellules musculaires C2C12, l'absence de leucine est impliquée à 30–40 % dans l'accélération de la protéolyse obtenue suite à une privation de tous les AA [35]. Ces auteurs indiquent également que l'absence de leucine induit l'autophagie et par conséquent une augmentation de la protéolyse lysosomale-dépendante. Enfin, un effet inhibiteur de la leucine sur la dégradation protéique musculaire, notamment le système protéasome-ubiquitine-dépendant, a également été démontré *in vivo* chez le rat [36].

2.3.3. La citrulline

Des études très récentes montrent que la citrulline possède également des propriétés anaboliques au sein du muscle squelettique. Ainsi, cet acide aminé administré en supplément de l'alimentation chez le rat âgé, stimule la synthèse protéique musculaire et préserve l'homéostasie azotée [37]. Cet effet semble être direct et indépendant de l'augmentation de la sécrétion d'insuline induite par la supplémentation. En effet, la citrulline est également capable d'activer la synthèse protéique dans un modèle de muscles de rats isolés et incubés en présence de cet acide aminé [38]. Cet effet ne semble concerner que deux fractions protéiques spécifiques du muscle : les protéines sarcoplasmiques et myofibrillaires. Le mécanisme sous-jacent à l'action de la citrulline sur la synthèse protéique musculaire a fait l'objet d'autres études chez l'animal [39]. Ces études démontrent que la citrulline, comme la leucine, est capable d'induire une activation de la voie mTOR jugée, dans ce travail, par l'état de phosphorylation de la P70S6 kinase. Toutefois, l'effet de la citrulline sur la voie mTOR n'est pas retrouvé dans tous les modèles d'étude utilisés puisqu'il semble exister chez le rat âgé dénutri mais pas chez le rat jeune au cours d'un jeûne court [40].

3. Effet des AA sur la régulation de l'expression des gènes

Bien que l'étude du rôle des nutriments dans la régulation de l'expression des gènes chez les mammifères soit devenue un domaine de recherche important, les mécanismes impliquant les AA sont encore peu connus. Il a été montré, à l'aide

de lignées cellulaires, que la diminution de la concentration de différents AA dits essentiels, entraînait la stimulation de l'expression de gènes cibles spécifiques tels que les gènes codant pour l'*insulin-like growth factor binding protein 1* (IGFBP-1), la C/EBP homologous protein (CHOP) ou l'asparagine synthase (AS) [41]. Les mécanismes moléculaires impliqués dans l'activation transcriptionnelle des gènes CHOP et AS en réponse à une carence en AA ont en partie été identifiés. En particulier, une voie de signalisation faisant intervenir la protéine kinase GCN2, régulatrice de la traduction protéique, et le facteur de transcription *activating transcription factor 4* (ATF4) joue le rôle de senseur des déficits en AA. Seul l'exemple de la régulation de l'expression du gène CHOP par une carence d'AA sera détaillé dans cette revue.

3.1. Fonctions de CHOP

CHOP code pour un facteur de transcription ubiquitaire. L'expression de ce gène est très finement régulée par différentes situations de stress. Bien qu'un grand nombre de régulateurs de l'expression du gène CHOP aient été identifiés, son rôle au niveau cellulaire n'est pas encore très bien connu. Les souris CHOP^{-/-} ne présentent pas de défauts de développement ou de fertilité. En revanche, un rôle de CHOP a été mis en évidence dans la lignée de souris Akita présentant une mutation du gène de l'insuline 2 entraînant la production d'une protéine mal repliée. Au début de leur vie, ces souris présentent une glycémie normale grâce à une compensation par le gène de l'insuline 1 non muté. Cependant, un diabète s'installe rapidement lié à l'apoptose des cellules β du pancréas par l'insuline 2 modifiée [42]. Oyadomari et al. [43] ont observé que l'inactivation du gène CHOP chez ces souris permet de diminuer l'apoptose des cellules pancréatiques et de retarder l'apparition du diabète. Il a également été démontré que CHOP est surexprimé dans les hépatocytes de rats lors de la phase aiguë de la réponse inflammatoire [44]. *In vitro*, CHOP a été impliqué dans différents domaines comme la différenciation, notamment adipocytaire [45], l'apoptose [46], la réponse au stress du réticulum endoplasmique ou encore la cancérogenèse [47].

3.2. Régulation de l'expression de CHOP par une carence en AA

Une diminution de la concentration en leucine du milieu de culture s'accompagne d'une augmentation de l'expression de l'ARNm et de la protéine CHOP dans des lignées de cellules humaines HeLa [48]. Une séquence répondant aux variations des niveaux cellulaires en AA a été identifiée au sein du promoteur de ce gène (*amino acid regulatory element* [AARE]) [49]. Des travaux récents ont démontré que cette séquence était capable de fixer des facteurs de transcription appartenant à la famille des ATF. Ainsi, ATF2 et ATF7 sont apparus capables de se fixer à l'AARE de façon constitutive, tandis qu'ATF3 et ATF4 se fixent lors d'une carence en AA. Des expériences d'inactivation de l'expression des gènes codant pour ces facteurs (utilisation de cellules^{-/-} et technique d'interférence ARN) ont permis de démontrer très clairement que seuls ATF2 et

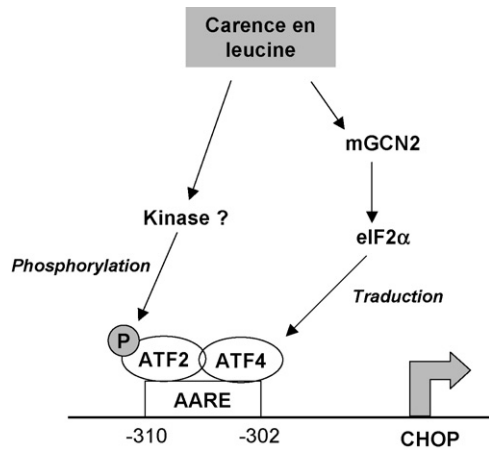


Fig. 2. Régulation de la transcription de CHOP par les facteurs ATF2 et ATF4 lors d'une carence en leucine.

ATF4 sont indispensables à la régulation de la transcription de CHOP au cours d'une carence en AA [50]. La capacité transactivatrice d'ATF2 n'est pas liée à sa fixation à l'ADN mais elle est dépendante de sa phosphorylation sur les résidus Thr69 et Thr71. Aussi, au cours de la carence en leucine, il a été démontré qu'il n'y a pas de surexpression de la protéine ATF2. En revanche, la carence induit sa phosphorylation qui est indispensable à la régulation transcriptionnelle de CHOP [49]. L'identification de la protéine kinase responsable de la phosphorylation d'ATF2 est actuellement en cours. Pour sa part, ATF4 a la capacité de s'homodimériser ou de s'hétérodimériser avec d'autres protéines, appartenant notamment aux familles Jun ou Fos, et ainsi de moduler l'expression du gène CHOP.

Une carence en leucine va également induire l'activation de la protéine kinase mGCN2 qui elle-même ira phosphoryler le facteur d'initiation de la traduction eIF2 α [41]. La phosphorylation d'eIF2 α entraîne à la fois une inhibition globale de la synthèse protéique et l'augmentation de la traduction d'ATF4. En parallèle, le facteur ATF2, déjà présent au niveau de l'AARE, est phosphorylé. C'est uniquement en présence d'ATF4 et de la phosphorylation d'ATF2 que la transcription de CHOP pourra être initiée (Fig. 2).

3.3. Rôle de la voie GCN2/ATF4 dans l'aversion alimentaire induite par une alimentation dépourvue en AA essentiels

Un exemple remarquable d'un mécanisme inné gouvernant la qualité de la prise alimentaire est représenté chez l'omnivore par l'aversion alimentaire induite par un régime dépourvu d'un acide aminé essentiel [51,52]. Le mécanisme de cette adaptation physiologique est peu connu, même s'il est probable qu'il mette en jeu une voie ayant la capacité de détecter les niveaux cellulaires d'AA essentiels. Au niveau cérébral, le cortex piriforme antérieur (APC) semble être impliqué dans le contrôle de la prise alimentaire en fonction du niveau d'AA essentiels dans le régime [53]. Ainsi, il a été récemment décrit [54] que la consommation d'un régime déséquilibré en AA induisait une augmentation

rapide de la phosphorylation du facteur d'initiation de la transcription eIF2 α dans les neurones de l'APC.

La concentration sanguine en un acide aminé essentiel chute rapidement lors de l'ingestion d'un régime dépourvu en cet acide aminé. La protéine kinase ubiquitaire mGCN2 est alors activée dans la plupart des tissus. Celle-ci peut alors phosphoryler et donc activer eIF2 α , lequel va affecter, aux niveaux transcriptionnel et traductionnel, l'expression de différents gènes. Des résultats récents [55] montrent que la réponse aversive, de souris sauvages nourries avec un régime déficitaire en un acide aminé, est émoussée chez la souris KO GCN2–/– alors que les concentrations plasmatiques en AA sont les mêmes entre les deux groupes. Ces observations soulignent une altération de la réponse à la déplétion alimentaire en AA chez la souris n'exprimant pas le gène GCN2. De plus, les mêmes auteurs ont confirmé que la consommation du régime déficitaire s'accompagnait d'une augmentation de la phosphorylation d'eIF2 α au sein de l'APC. De façon intéressante, cette modification n'était pas retrouvée dans le groupe de souris KO GCN2 nourries à l'aide du même régime [55]. L'implication de ce noyau cérébral a été confirmée à l'aide d'un modèle de souris KO GCN2 conditionnel, c'est-à-dire chez qui l'extinction du gène GCN2 n'était présente qu'au niveau cérébral. L'ensemble de ces travaux démontre l'importance de la voie GCN2/ATF4 dans le contrôle cérébral de la prise alimentaire lors de l'ingestion d'un régime déséquilibré en AA essentiels. Dans ce contexte, l'absence d'AA joue un rôle primordial dans le contrôle de l'expression de gènes utiles à la réponse physiologique induite par un repas déséquilibré en AA.

4. Conclusion

Les AA semblent donc posséder un rôle signal à la fois aux niveaux transcriptionnel et traductionnel. Dans cette revue, les deux exemples les plus étudiés et décrits de ces capacités régulatrices ont été résumés. Néanmoins, les AA contrôlent d'autres cascades biochimiques intracellulaires et participent de fait à la régulation de nombreuses voies métaboliques au sein de différents tissus. Sur un plan mécanistique, la disponibilité cellulaire en AA peut modifier l'expression de gènes cibles au niveau de la transcription, de la stabilité des ARNm ou de la traduction. Elle peut également agir soit directement, soit indirectement de concert avec l'insuline, sur les voies stimulant la synthèse des protéines, notamment au sein du tissu musculaire.

Certains AA spécifiques comme la leucine sont capables à eux seuls ou en association avec d'autres facteurs de moduler l'orientation métabolique d'un tissu. Dans l'avenir, la définition précise de la cascade d'événements par laquelle la concentration cellulaire d'un acide aminé particulier régule l'expression d'un gène ou l'activité d'une voie métabolique sera une contribution importante à la compréhension des contrôles métaboliques cellulaires. Ces études serviront de bases fondamentales apportant la preuve de l'intérêt d'utiliser le rôle médiateur de ces nutriments dans le cadre de situations physiopathologiques critiques.

Références

- [1] Flati V, Pasini E, D'Antona G, Specia S, Toniato E, Martinotti S. Intracellular mechanisms of metabolism regulation: the role of signaling via the mammalian target of rapamycin pathway and other routes. *Am J Cardiol* 2008;101:16E–21E.
- [2] Drummond MJ, Rasmussen BB. Leucine-enriched nutrients and the regulation of mammalian target of rapamycin signalling and human skeletal muscle protein synthesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:222–6.
- [3] Boirie Y, Guillet C, Zangarelli A, Gryson C, Walrand S. Altérations du métabolisme protéique au cours du vieillissement. *Nutr Clin Metab* 2005;19:138–42.
- [4] Cynober L, Jourdan M, Aussel C, Guillet C, Walrand S, Boirie Y. Sarcopénie des sujets âgés : libérez les acides aminés ! *Nutr Clin Metab* 2004;18:198–204.
- [5] Boirie Y. Rôle des acides aminés dans la signalisation cellulaire. *Nutr Clin Metab* 2003;17:168–73.
- [6] Proud CG. Regulation of mammalian translation factors by nutrients. *Eur J Biochem* 2002;269:5338–49.
- [7] Shah OJ, Anthony JC, Kimball SR, Jefferson LS. 4E-BP1 and S6K1: translational integration sites for nutritional and hormonal information in muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279:E715–29.
- [8] Bennet WM, Connacher AA, Scrimgeour CM, Jung RT, Rennie MJ. Euglycemic hyperinsulinemia augments amino acid uptake by human leg tissues during hyperaminoacidemia. *Am J Physiol* 1990;259:E185–94.
- [9] Newman E, Heslin MJ, Wolf RF, Pisters PW, Brennan MF. The effect of systemic hyperinsulinemia with concomitant amino acid infusion on skeletal muscle protein turnover in the human forearm. *Metabolism* 1994;43:70–8.
- [10] Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, Wolfe RR. The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4481–90.
- [11] Balage M, Sinaud S, Prod'homme M, Dardevet D, Vary TC, Kimball SR, et al. Amino acids and insulin are both required to regulate assembly of the eIF4E–eIF4G complex in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:E565–74.
- [12] Kimball SR, Vary TC, Jefferson LS. Regulation of protein synthesis by insulin. *Annu Rev Physiol* 1994;56:321–48.
- [13] Taha C, Klip A. The insulin signaling pathway. *J Membr Biol* 1999;169:1–12.
- [14] Smith K, Reynolds N, Downie S, Patel A, Rennie MJ. Effects of flooding amino acids on incorporation of labeled amino acids into human muscle protein. *Am J Physiol* 1998;275:E73–8.
- [15] Borsheim E, Tipton KD, Wolf SE, Wolfe RR. Essential amino acids and muscle protein recovery from resistance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E648–57.
- [16] Tipton KD, Gurkin BE, Matin S, Wolfe RR. Nonessential amino acids are not necessary to stimulate net muscle protein synthesis in healthy volunteers. *J Nutr Biochem* 1999;10:89–95.
- [17] Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Mittendorfer B, Wolfe RR. Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr* 2003;78:250–8.
- [18] Fulks RM, Li JB, Goldberg AL. Effects of insulin, glucose, and amino acids on protein turnover in rat diaphragm. *J Biol Chem* 1975;250:290–8.
- [19] Li JB, Jefferson LS. Influence of amino acid availability on protein turnover in perfused skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta* 1978;544:351–9.
- [20] Garlick PJ, Grant I. Amino acid infusion increases the sensitivity of muscle protein synthesis in vivo to insulin. Effect of branched-chain amino acids. *Biochem J* 1988;254:579–84.
- [21] Louard RJ, Barrett EJ, Gelfand RA. Effect of infused branched-chain amino acids on muscle and whole-body amino acid metabolism in man. *Clin Sci (Lond)* 1990;79:457–66.
- [22] Buse MG, Reid SS. Leucine. A possible regulator of protein turnover in muscle. *J Clin Invest* 1975;56:1250–61.
- [23] Anthony JC, Anthony TG, Kimball SR, Vary TC, Jefferson LS. Orally administered leucine stimulates protein synthesis in skeletal muscle of postabsorptive rats in association with increased eIF4F formation. *J Nutr* 2000;130:139–45.
- [24] Anthony JC, Anthony TG, Layman DK. Leucine supplementation enhances skeletal muscle recovery in rats following exercise. *J Nutr* 1999;129:1102–6.
- [25] Dardevet D, Sornet C, Bayle G, Prugnaud J, Pouyet C, Grizard J. Postprandial stimulation of muscle protein synthesis in old rats can be restored by a leucine-supplemented meal. *J Nutr* 2002;132:95–100.
- [26] Lynch CJ, Hutson SM, Patson BJ, Vaval A, Vary TC. Tissue-specific effects of chronic dietary leucine and norleucine supplementation on protein synthesis in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E824–35.
- [27] Rieu I, Sornet C, Bayle G, Prugnaud J, Pouyet C, Balage M, et al. Leucine-supplemented meal feeding for ten days beneficially affects postprandial muscle protein synthesis in old rats. *J Nutr* 2003;133:1198–205.
- [28] Anthony JC, Yoshizawa F, Anthony TG, Vary TC, Jefferson LS, Kimball SR. Leucine stimulates translation initiation in skeletal muscle of postabsorptive rats via a rapamycin-sensitive pathway. *J Nutr* 2000;130:2413–9.
- [29] Kimball SR, Shantz LM, Horetsky RL, Jefferson LS. Leucine regulates translation of specific mRNAs in L6 myoblasts through mTOR-mediated changes in availability of eIF4E and phosphorylation of ribosomal protein S6. *J Biol Chem* 1999;274:11647–52.
- [30] Patti ME, Brambilla E, Luzi L, Landaker EJ, Kahn CR. Bidirectional modulation of insulin action by amino acids. *J Clin Invest* 1998;101:1519–29.
- [31] Xu G, Kwon G, Marshall CA, Lin TA, Lawrence Jr JC, McDaniel ML. Branched-chain amino acids are essential in the regulation of PHAS-I and p70 S6 kinase by pancreatic beta-cells. A possible role in protein translation and mitogenic signalling. *J Biol Chem* 1998;273:28178–84.
- [32] Xu G, Kwon G, Cruz WS, Marshall CA, McDaniel ML. Metabolic regulation by leucine of translation initiation through the mTOR-signaling pathway by pancreatic beta-cells. *Diabetes* 2001;50:353–60.
- [33] Nair KS, Schwartz RG, Welle S. Leucine as a regulator of whole body and skeletal muscle protein metabolism in humans. *Am J Physiol* 1992;263:E928–34.
- [34] Busquets S, Alvarez B, Llovera M, Agell N, Lopez-Soriano FJ, Argiles JM. Branched-chain amino acids inhibit proteolysis in rat skeletal muscle: mechanisms involved. *J Cell Physiol* 2000;184:380–4.
- [35] Mordier S, Deval C, Bechet D, Tassa A, Ferrara M. Leucine limitation induces autophagy and activation of lysosome-dependent proteolysis in C2C12 myotubes through a mammalian target of rapamycin-independent signaling pathway. *J Biol Chem* 2000;275:29900–6.
- [36] Combaret L, Dardevet D, Rieu I, Pouch MN, Bechet D, Taillandier D, et al. A leucine-supplemented diet restores the defective postprandial inhibition of proteasome-dependent proteolysis in aged rat skeletal muscle. *J Physiol* 2005;569:489–99.
- [37] Osowska S, Duchemann T, Walrand S, Paillard A, Boirie Y, Cynober L, et al. Citrulline modulates muscle protein metabolism in old malnourished rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E582–6.
- [38] Moinard C, Jourdan M, Walrand S, Le Plenier S, Boirie Y, Cynober L. La citrulline exerce un effet direct sur la synthèse protéique musculaire. *Nutr Clin Metab* 2007;21:S31–2.
- [39] Moinard C, Le Plenier S, Perret C, Cynober L. La citrulline module la synthèse protéique musculaire chez le rat âgé dénutri via l'activation de S6R et de P70S6 kinase1. *Nutr Clin Metab* 2007;21:S32–3.
- [40] Moinard C, Noirt R, Le Plenier S, Cynober L. La leucine, mais pas la citrulline, active la voie de signalisation mTOR dans un modèle de jeûne court chez le rat. *Nutr Clin Metab* 2007;21:S50–1.
- [41] Jousse C, Averous J, Bruhat A, Carraro V, Mordier S, Fournoux P. Amino acids as regulators of gene expression: molecular mechanisms. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;313:447–52.
- [42] Nozaki J, Kubota H, Yoshida H, Naitoh M, Goji J, Yoshinaga T, et al. The endoplasmic reticulum stress response is stimulated through the continuous activation of transcription factors ATF6 and XBP1 in Ins2+/Akita pancreatic beta-cells. *Genes Cells* 2004;9:261–70.
- [43] Oyadomari S, Koizumi A, Takeda K, Gotoh T, Akira S, Araki E, et al. Targeted disruption of the Chop gene delays endoplasmic reticulum stress-mediated diabetes. *J Clin Invest* 2002;109:525–32.
- [44] Sylvester SL, ap Rhys CM, Luethy-Martindale JD, Holbrook NJ. Induction of GADD153, a CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP)-related

- gene, during the acute phase response in rats. Evidence for the involvement of C/EBPs in regulating its expression. *J Biol Chem* 1994;269:20119–25.
- [45] Tang QQ, Lane MD. Role of C/EBP homologous protein (CHOP-10) in the programmed activation of CCAAT/enhancer-binding protein-beta during adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:12446–50.
- [46] Matsumoto M, Minami M, Takeda K, Sakao Y, Akira S. Ectopic expression of CHOP (GADD153) induces apoptosis in M1 myeloblastic leukemia cells. *FEBS Lett* 1996;395:143–7.
- [47] Barone MV, Crozat A, Tabae A, Philipson L, Ron D. CHOP (GADD153) and its oncogenic variant, TLS-CHOP, have opposing effects on the induction of G1/S arrest. *Genes Dev* 1994;8:453–64.
- [48] Bruhat A, Jousse C, Wang XZ, Ron D, Ferrara M, Fafournoux P. Amino acid limitation induces expression of CHOP, a CCAAT/enhancer binding protein-related gene, at both transcriptional and posttranscriptional levels. *J Biol Chem* 1997;272:17588–93.
- [49] Bruhat A, Jousse C, Carraro V, Reimold AM, Ferrara M, Fafournoux P. Amino acids control mammalian gene transcription: activating transcription factor 2 is essential for the amino acid responsiveness of the CHOP promoter. *Mol Cell Biol* 2000;20:7192–204.
- [50] Maurin AC, Bruhat A, Jousse C, Cherasse Y, Fafournoux P. Cellular adaptation to amino acid availability: mechanisms involved in the regulation of gene expression. *Bull Acad Vet France* 2006;159:320–6.
- [51] Gietzen DW. Neural mechanisms in the responses to amino acid deficiency. *J Nutr* 1993;123:610–25.
- [52] Harper AE, Benevenga NJ, Wohlhueter RM. Effects of ingestion of disproportionate amounts of amino acids. *Physiol Rev* 1970;50:428–558.
- [53] Leung PM, Rogers QR. Importance of prepyriform cortex in food-intake response of rats to amino acids. *Am J Physiol* 1971;221:929–35.
- [54] Gietzen DW, Ross CM, Hao S, Sharp JW. Phosphorylation of eIF2alpha is involved in the signaling of indispensable amino acid deficiency in the anterior piriform cortex of the brain in rats. *J Nutr* 2004;134:717–23.
- [55] Maurin AC, Jousse C, Averous J, Parry L, Bruhat A, Cherasse Y, et al. The GCN2 kinase biases feeding behavior to maintain amino acid homeostasis in omnivores. *Cell Metab* 2005;1:273–7.