

Métabolisme et croissance cellulaire

La croissance et la division cellulaire que nous étudions dans ce cours nécessitent une consommation d'énergie par la cellule. Cette énergie provient des nutriments (sucres) qui sont transformés en ATP qui est le "fuel chimique" utilisé par la cellule pour remplir ses fonctions cellulaires. Cette transformation est assurée par 2 mécanismes parallèles: la respiration (aérobie) et la fermentation (anaérobie). L'hydrolyse de l'ATP fournit ensuite l'énergie nécessaire pour les fonctions cellulaires: croissance, division, motilité.

Le métabolisme est essentiel pour les êtres vivants mais il est peu étudié par les physiciens: il pose cependant un grand nombre de problèmes physiques complexes. L'énergie est consommée par de très nombreuses réactions chimiques et même les fonctions cellulaires simple impliquent un réseau de réactions chimiques (quand elle sont vraiment connues) trop compliqué pour traiter explicitement de cinétique. Comme pour les propriétés mécaniques des cellules que je discute beaucoup dans ces cours, on aimerait faire un "course-graining" pour éliminer la plupart des variables et construire une théorie macroscopique du métabolisme. Une telle procédure n'a pas été mise en place même s'il existe des travaux dans cette direction: M. Esposito, Yang Heimann et al. "Physical Bioenergetics" PNAS (2021) + C. Weber (cours condensats)

Une question simple que l'on peut poser est celle du coût énergétique d'un gène i.e. quelle est l'énergie consommée par une cellule pour synthétiser une protéine à partir des acides aminés. Cette question est discutée de manière théorique par Lynch et Mariani et Ilya et Hnisz. Waki. Il faut en principe estimer le coût de la transcription du gène avec les étapes initiation et élongation puis de la traduction.

Un très joli article de Kaji et Bankai fait ce travail pour la levure *S. cerevisiae*. Un gène "non nécessaire" (fluorescent *ochre*) est ajouté à la levure dans différents environnements et la fitness est calculée comme le taux de "division" en fonction du nombre de copies de gène (mesurée par fluorescence). fitness = "aptitude".

Fig La fitness inclut aussi la réaction des autres gènes à

la perturbation induite (dont même le signe n'est pas évident).

La production de la nouvelle protéine diffuse le taux de croissance et le mécanisme dominant dépend de l'environnement (transcription, traduction et initiation ou élongation). La cellule réagit en augmentant son volume.

Pour les levures qui croissent vite la production n'est pas limitée par le nombre de ribosomes. Les auteurs attribuent cela au fait que la durée du cycle est plusieurs fois plus grande que le temps de production d'un ribosome (ce qui n'est pas vrai pour les bactéries et les cellules mammifères). (YEPG = gélose milieu nutritionnel pour la levure)

Une manière plus générale de poser le problème est de comprendre comment la cellule répartit ses ressources énergétiques et comment elle modifie cette répartition pour s'adapter rapidement à son environnement. Cette question a surtout été posée pour les bactéries et nous allons nous concentrer sur les bactéries. Une spécificité est que leur coût énergétique de production de protéines est dominé par la traduction et l'étape d'élongation. Cela signifie que l'on peut discuter l'allocation des ressources, en discutant de l'allocation de ribosomes sachant qu'une partie importante des ribosomes sert à produire des ribosomes et des protéines associées aux ribosomes comme les tRNA synthétases qui chargent les tRNA sur le ribosome.

Nous suivons dans ce cours l'approche du groupe de T. Hwa qui donne une approche théorique simple qui explique bien les résultats expérimentaux. Séminaire M. Cozzolino, Spécifique aux bactéries

I. Lois de croissance

Pour la bactérie E. Coli un consensus existe sur la composition à l'état stationnaire de macromolécules (ADN, ARN, protéines) en fonction du taux de croissance qui peut être changé en changeant l'environnement et la qualité des nutriments entre 30 minutes et quelques heures. Schaechler 1958, Bremer et Dennis 1996, Scott et al 2010

1. Fraction en masse de protéines ribosomales

Le paramètre mesuré expérimentalement est le rapport r entre la masse d'ARN et la masse de protéines. Ce rapport est associé à la fraction de protéines ribosomales (associées au ribosome). ϕ_R .

On écrit $M_{RNA} = \frac{M_{RNA}}{M_{rRNA}} \times \frac{M_{rRNA}}{M_R} \times M_R$ Le premier facteur est

l'inverse de la fraction des ARN ribosomiaux (85%) le deuxième est lié à la structure du ribosome A. Yonath. La masse de protéines associées au ribosome M_{RP} contient les protéines du ribosome + les protéines associées à son fonctionnement (tRNA synthétase, protéines d'initiation et d'élongation).

Dans la suite, nous écrivons $M_{RNA} = \rho M_R \cdot (\rho \approx 0,76)$ ($\rho = \rho_{RP} / \rho_R$)
 Le résultat expérimental est que le paramètre ρ augmente linéairement avec le taux de croissance

$$\rho = \rho_0 + \rho_1$$

Figure 1

La coefficient k_T est proportionnel au taux de traduction moyen. (voir ci-dessous) qui peut être varié en ajoutant des antibiotiques.

Une deuxième expérience consiste à fixer la qualité des nutriments et à changer le taux de croissance en variant le taux de traduction et montre que le rapport ρ décroît avec le taux de croissance

$$\rho = \rho_{max} - \frac{\rho}{k_n}$$

k_n augmente avec la qualité des nutriments Figure 2

2. Secteur de protéine

L'idée est de diviser l'ensemble des protéines en 3 secteurs (classes) de protéines - les protéines ribosomales, les protéines essentielles à la cellule en fraction ϕ_R qui ne dépend pas du taux de croissance et une fraction de protéines métaboliques (enzymes) ϕ_P . Les fractions de masses sont telle que $\phi_R + \phi_P + \phi_I = 1$. Quand on varie le taux de croissance,

$$\phi_R + \phi_P = 1 - \phi_I = \phi_R^{max} \quad \phi_R^{max} = \rho^{max} / \rho \quad \text{et donc } \phi_P = \frac{\rho}{k_n}$$

En ajoutant une protéine non membranaire $\phi_a + \phi_P + \phi_R \leq \phi_R^{max}$ et k_n ϕ_P et ϕ_R décroissent
 Figure 2 $\rho(\phi_R^{max} - \phi_R) = \frac{\rho}{k_n}$

3. Synthèse de protéines, traduction

La croissance de la masse est exponentielle $\frac{dM}{dt} = \lambda M$. mais elle est dominée par la traduction et proportionnelle au nombre de ribosomes actifs
 $\frac{dM}{dt} = N_R^{actif} k_t$ Nous distinguons les ribosomes actifs de ribosomes inactifs
 $\frac{dM}{dt} = k_t (N_R - N_R^{inactif})$

On peut écrire cette relation $\lambda = \gamma (\phi_R - \phi_R^{inactif})$ avec $\gamma = \frac{k_t}{M_R}$
 En comparant avec la loi expérimentale $\gamma = \rho k_t$ et k_t est bon

proportionnel au taux de traduction. ($\phi_R = \frac{\lambda}{\gamma} + \phi_R^{min}$)

4. Flux d'acides aminés

Nous reprenons les équations que nous avons vues dans le cours 3
 $\frac{dM_p}{dt} = k_a \phi_p M_p - \beta \frac{dM_p}{dt}$. La création d'acides aminés dans la cellule est due au transport membranaire dont les protéines font partie du réseau P. Le deuxième terme décrit la consommation d'acides aminés par formation de protéines. On suppose aussi que la masse est dominée par les protéines. Pour la fraction de masse cela donne

$\frac{da}{dt} = k_a \phi_p \phi_p - \lambda(\beta + a)$ (a négligeable) dans l'état stationnaire on trouve $\lambda = \gamma \phi_p = \gamma (\phi_R^{max} - \phi_R)$ où $\gamma = k_a \cdot \phi_p$

Par le transport des acides aminés est assez semblable au transport des sucres étudiés par J. Monod (1949) en utilisant une cinétique de Michaelis-Menten $k_a = \frac{k_{cat} a_{ex}}{K_m + a_{ex}}$ où a_{ex} est la concentration en acides aminés à l'extérieur de la cellule. En combinant avec l'équation de traduction, on trouve si a_{ex} est grand

$\lambda = \lambda_{max} = \frac{\phi_R^{max} - \phi_R^{min}}{1/\beta + 1/\gamma}$ $\begin{cases} \frac{\lambda}{\gamma} = \phi_R^{max} - \phi_R \\ \frac{\lambda}{\gamma} = \phi_R - \phi_R^{min} \end{cases}$ (vaut avec a_{ex})

II Taux de croissance de la cellule

1. Régulation par les acides aminés

Dans la cellule, la qualité des nutriments et l'efficacité de la traduction sont régulées par le "pool" d'acides aminés : pour une valeur de a , ϕ_R s'ajuste.

Si a est trop grand la source d'acides aminés est supérieure à la demande. ϕ_R augmente et ϕ_p diminue, ce qui décrit le transport d'acides aminés. Si a est très grand il y a des mécanismes de régulation, soit du mécanisme de transport (k_a) soit de la synthèse de la protéine de transport (k_a). λ devrait avec a .

Si a est trop petit il n'y a pas assez de protéines (synthétases) pour charger les tRNA et la traduction ne marche plus γ tend vers zéro

Scott et al utilisent des lois de "Michaelis-Menten" (Hill)

$v(a) = \frac{v_0}{1 + (a/K_x)^2}$ $\gamma(a) = \gamma_0 \frac{(a/K_x)^2}{1 + (a/K_x)^2}$

Les relations sur la traduction et le flux d'acides aminés sont

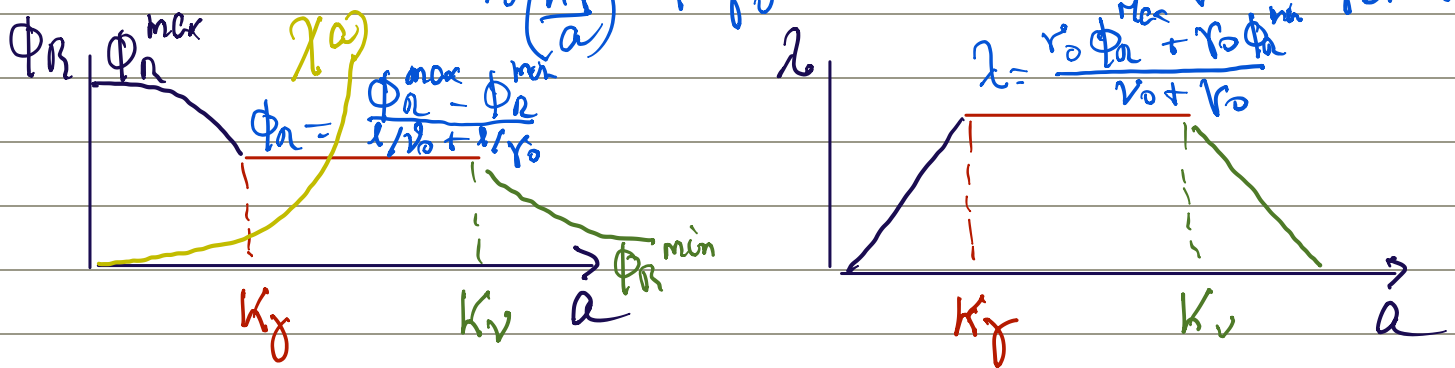
$$\lambda = \frac{\Phi_R^{\max} - \Phi_R^{\min}}{1/K_y + 1/K_v} \quad \text{et} \quad \Phi_R = \frac{V_0 \Phi_R^{\max} + \gamma \Phi_R^{\min}}{V_0 + \gamma} \quad \text{Pour } E \text{ Cole } K_y < K_v$$

- $a < K_y < K_v$ $\Phi_R = \frac{V_0 \Phi_R^{\max} + (a/K_y)^2 \Phi_R^{\min}}{V_0 + (a/K_y)^2}$ décroît avec a et

$$\text{et } \lambda = \frac{V_0 \gamma_0 (\Phi_R^{\max} - \Phi_R^{\min})}{V_0 + \gamma_0 \left(\frac{a}{K_y}\right)^2} \left(\frac{a}{K_y}\right)^2 \Phi_R^{\min} \gamma_0$$

- $K_y < a < K_v$ $\Phi_R = \frac{V_0 \Phi_R^{\max} + \gamma_0 \Phi_R^{\min}}{V_0 + \gamma_0}$ $\lambda = \frac{V_0 \gamma_0 (\Phi_R^{\max} - \Phi_R^{\min})}{V_0 + \gamma_0}$

- $K_y < K_v < a$ $\Phi_R = \frac{V_0 (K_v/a)^2 + \gamma_0 \Phi_R^{\min}}{V_0 (K_v/a)^2 + \gamma_0}$ $\lambda = \frac{\gamma_0 V_0 (K_v/a)^2}{V_0 + \gamma_0 (K_v/a)^2} \frac{\Phi_R^{\max} - \Phi_R^{\min}}{V_0 + \gamma_0 (K_v/a)^2}$



Le taux de croissance maximal augmente avec v_0 figure

2. Régulation de la concentration en ribosomes, taux de croissance

Il manque une relation entre Φ_R et a pour fixer le taux de croissance de la cellule. Cette relation est fournie par la régulation de la concentration en ribosomes. 2 mécanismes sont connus et vont dans le même sens.

- Les protéines ribosomales se lient aux rRNA pour former les ribosomes.

Si la concentration en ARN ribosomal est faible il n'y a pas assez de rRNA et les protéines ribosomales se lient à leur propres ARN message et répriment leur propre traduction. Cela ajuste le rapport entre protéine ribosomale et rRNA.

- L'autre mécanisme est une répression de la transcription des ARN ribosomiques. Si les ARN de transfert ne sont pas chargés, la synthèse de rRNA est réprimée par l'alarmone ppGpp. Si la concentration en acides aminés est grande l'alarmone n'est pas produite et Φ_R est grand.

Donc la fraction de ribosomes qui produisent des ribosomes est une fonction $\chi(a)$ qui augmente avec la concentration en acides aminés.

Mais dans notre modèle simple cette fraction est aussi égale à la

fraction de protéines qui forment les ribosomes. Soit $\phi_R = \chi(a)$. L'intersection entre les courbes $\phi_R(a)$ et $\chi(a)$ fixe a et ϕ_R dans la cellule donc le taux de croissance λ . Si cette intersection est telle que $K_y < a < K_x$, le taux de croissance est à peu près égal à sa valeur maximale qui dépend très peu de a dans cette gamme. C'est la manière par laquelle la bactérie optimise son taux de croissance.