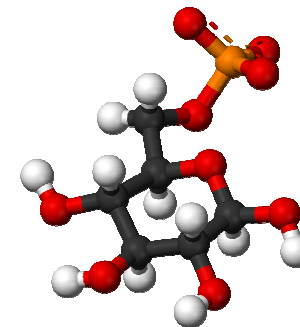
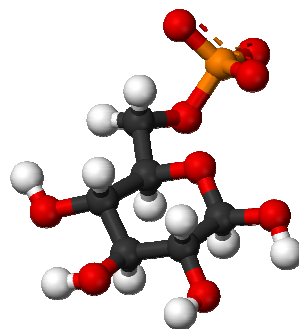




Professeur
Emile VAN SCHAFTINGEN

Emile Van Schaftingen, né en 1953, docteur en médecine (UCL), a réalisé son travail de thèse d'agrégation sous la direction du professeur H.-G. Hers. Il est professeur de biochimie à la faculté de médecine de l'UCL à Louvain-en-Woluwé. Il anime une équipe de recherche à l'Institut de Duve (Université catholique de Louvain) et est directeur de cet institut depuis septembre 2004. Ses contributions principales sont la découverte du fructose-2,6-biphosphate, un régulateur de la glycolyse et de la gluconéogenèse (en collaboration avec L. Hue et H.G. Hers); celle d'une protéine régulatrice contrôlant à la fois l'activité et la localisation subcellulaire de la glucokinase, enzyme jouant un rôle crucial dans le contrôle de la glycémie; l'identification de la déficience enzymatique et/ou du gène muté dans diverses maladies héréditaires du métabolisme; la découverte d'enzymes de réparation des protéines et de métabolites. Ses travaux ont été récompensés par diverses distinctions, dont le prix des Alumni, le prix Merck-Sharp et Dohme, le prix Minkowski de l'Association Européenne du Diabète et le prix van Gysel.



**CHAIRE FRANQUI
2011-2012**

Faculté de Médecine
FUNDP
UNIVERSITÉ DE NAMUR

**« Le métabolisme intermédiaire dans l'ère
post-génomique : l'apport des génomes dans
la découverte de nouvelles enzymes »**

Professeur Emile VAN SCHAFTINGEN

Les conférences **auront lieu dans
l'auditoire M01**
(hall de la Faculté de Médecine,
entrée en face du Palais de Justice de Namur).

Elles se dérouleront **de 17h00 à 19h00**.
Il s'agit d'un enseignement universitaire ouvert à tous.

Accréditation INAMI demandée

FUNDP-Faculté de Médecine
Place du Palais de Justice
B-5000 NAMUR

Informations :
Prof. Bernard MASEREEL, Doyen
Tél. : +32(0)81/72.43.47
Fax : +32(0)81/72.43.27
E-mail : bernard.masereel@fundp.ac.be

Leçon inaugurale

28 février 2012



Leçon du 28 février 2012

Leçon inaugurale

Le métabolisme intermédiaire dans l'ère génomique : l'apport des génomes dans la découverte de nouvelles enzymes.

Jusqu'avant l'ère 'génomique', l'élucidation du métabolisme intermédiaire se basait principalement sur (1) la découverte de métabolites, suivie par (2) la découverte d'enzymes formant ou utilisant ces métabolites, et (3) par l'identification des gènes codant ces enzymes. Cette approche a bien fonctionné pour découvrir tous les éléments des voies métaboliques (quantitativement) majeures. Le séquençage des génomes permet la découverte d'enzymes dont on postulait l'existence, mais qu'on n'avait jamais pu découvrir, ou, mieux encore, de découvrir des enzymes dont on ne soupçonnait pas l'existence. Le génome humain code ainsi des centaines d'enzymes 'putatives', sans doute impliquées dans le métabolisme intermédiaire et dont nous ne connaissons pas la fonction précise. Trouver des stratégies pour identifier leur fonction représente un défi majeur.

Leçon du 6 mars 2012

Une nouvelle vision de la spécificité enzymatique : la réparation de métabolites fautifs !

La spécificité est une propriété importante des enzymes : elle permet d'éviter la formation de produits inutiles, qui ont beaucoup de chance d'interférer avec l'action d'autres enzymes et d'avoir donc des effets toxiques. En ce qui concerne le métabolisme intermédiaire, on admet généralement que cette spécificité, résultat d'un processus de sélection ayant duré souvent des milliards d'années, est suffisante pour le bon fonctionnement de nos cellules. Cette vision est remise en cause par la découverte d'enzymes dont la seule fonction est de 'réparer' des métabolites « fautifs » formés suite à l'action 'indue' d'une enzyme sur une molécule différente de son substrat physiologique. Le fait que plusieurs enzymes de 'réparation métabolique' aient été découvertes au cours de ces dernières années et qu'une maladie neurométabolique (l'acidurie L-2-hydroxyglutarique) soit le résultat d'une déficience d'une enzyme de ce type souligne l'importance de ce processus dont nous ne connaissons sans doute qu'une toute petite partie.

Leçon du 13 mars 2012

La réparation des protéines, un phénomène sous-estimé et impliquant des réactions inattendues.

On lit couramment dans des manuels de biochimie que, contrairement à l'ADN, les protéines abîmées ne subissent pas de réparation. Sans doute est-ce parce que les protéines abîmées peuvent être remplacées par de nouvelles molécules issues de la machinerie de synthèse protéique, ce qui contraste avec le caractère unique et irremplaçable de l'ADN. En réalité, il existe quelques mécanismes bien établis de réparation des protéines : réduction de méthionines-sulfoxides ; réparation de résidus isoaspartates ; déglycation de fructosamines ; sans doute dénitration de nitrotyrosines. Les mécanismes intervenant dans ce type de réparation sont souvent tout à fait surprenants (e.g. phosphorylation pour la déglycation). De plus, des problèmes d'accessibilité d'une bonne partie des résidus aminoacides font que cette réparation ne peut pas être complète. Enfin, les enzymes de réparation des protéines ont souvent une activité intrinsèque très faible, suffisante cependant pour remplir leur fonction. Ces trois particularités rendent particulièrement ardue la découverte des mécanismes de réparation des protéines et il y a gros à parier que d'autres mécanismes de réparation des protéines restent à découvrir. L'avantage sélectif que la possession de ces mécanismes de réparation confère est encore inconnu, mais leur large distribution dans le monde vivant plaide pour leur importance.

Leçon du 20 mars 2012

La glucokinase, une enzyme surprenante et un acteur central du métabolisme glucidique chez l'homme.

Toute enzyme est 'très importante' voire 'unique', si l'on en croit les introductions d'articles rédigés à leur sujet. Ces adjectifs ne sont cependant pas galvaudés lorsqu'on les applique à la glucokinase de mammifères. En effet, (1) cette enzyme phosphoryle le glucose et elle joue un rôle central dans le contrôle de la glycémie. (2) Une forme de diabète est due à des mutations (à l'état hétérozygote !) qui réduisent son activité, alors que certaines formes d'hypoglycémie familiale sont dues à des mutations activatrices. (3) Elle est un des rares exemples d'enzyme présentant une courbe de saturation sigmoïde pour son substrat (le glucose) sans que cela puisse être expliqué par les modèles allostériques classiques. (4) Elle est puissamment stimulée par des molécules synthétiques qui stabilisent sa

conformation active ; ces molécules font l'objet d'essais cliniques pour le traitement du diabète. (5) Elle est physiologiquement régulée dans le foie par une protéine (protéine régulatrice de la glucokinase ; GCKR) qui permet un contrôle allostérique de son activité. (6) La GCKR contrôle également la localisation subcellulaire de la glucokinase, tantôt nucléaire, tantôt cytosolique. (7) La GCKR dérive d'une protéine bactérienne ancestrale, catalysant une réaction tout à fait inhabituelle : l'hydrolyse d'un éther. (8) Des études génétiques indiquent que le gène GCKR humain est lié à la glycémie, à la triglycéridémie, au poids corporel et à la maladie de Crohn.

Leçon du 27 mars 2012

Le fructose-2,6-biphosphate et autres molécules de signalisation métabolique.

Appliqué au métabolisme, les termes de 'contrôle' et de 'régulation' sont souvent utilisés indistinctement. Il y a cependant intérêt à distinguer le *contrôle* du métabolisme, qui s'intéresse aux modifications de flux métaboliques en réponse à des signaux externes aux cellules, et la *régulation* du métabolisme, qui s'intéresse à l'homéostasie des flux métaboliques et des concentrations de métabolites. Le maintien de métabolites dans une fourchette étroite de concentration (en dépit parfois de grandes variations de flux) est important pour éviter diverses perturbations (effet inhibiteur, réaction chimique avec des protéines, formation de produits anormaux). Différents types de molécules participent à cette signalisation métabolique : régulateur métabolique comme le fructose 2,6-biphosphate (qui intervient aussi dans le contrôle); enzymes allostériques ; facteurs de transcription sensibles à des métabolites intracellulaires ; molécules d'ARN liant spécifiquement des métabolites (riboswitch).
