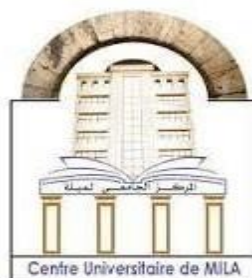


Centre Universitaire Abdelhafid BOUSSOUF-Mila
Faculté des Sciences et de la Technologie



Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Science Biologique

Cours destinés aux étudiants de 3^{ème} année Licence

BIOCHIMIE

REGULATION METABOLIQUE

Dr. BAKLI Sabrina

Maitre de Conférences Classe B

Centre universitaire AbdelHafid BOUSSOUF-Mila

s.bakli@centre-univ-mila.dz

2022/2023

Avant-propos

Destiné aux étudiants préparant une licence de Biochimie, ce présent document sera aussi utile à ceux qui sont inscrits en différentes licences de Biologie : génétique, pharmacologie, toxicologie, biologie moléculaire, microbiologie et biologie animale...etc. Il constitue un support de cours préliminaire de la régulation métabolique.

Il présente un bref rappel sur les grandes voies de dégradation et de biosynthèse des molécules biologiques (glucides, lipides, protéines, ...) et sur les processus de régulation. En particulier, certains mécanismes essentiels de réactions sont décrits ainsi que le rôle des principaux coenzymes. Une attention particulière sera portée aux conséquences pathologiques résultant du dysfonctionnement du métabolisme. La rédaction de ce support est un condensé d'expériences d'enseignement de plusieurs années, au ce Centre Universitaire de Mila, il est destiné à fournir des bases solides en voies métabolique et régulation.

Ce manuel est écrit selon le canevas du ministère, avec une manière claire et concise sans aucune ambiguïté. Il peut être utilisé dans n'importe quelle discipline de labiologie.

Liste des figures

Figure 1	Relations métaboliques réciproques entre le tissu adipeux, le foie et les tissus extrahépatiques.	03
Figure 2	Principales glandes endocrines	13
Figure 3	Transport des monosaccharides par les membranes apicales et basolatérales des entérocytes.	25
Figure 4	Métabolisme du glucose	26
Figure 5	La glycolyse. Voie du catabolisme qui permet la dégradation d'une molécule de glucose en deux molécules de pyruvate	28
Figure 6	Cycle de Krebs	33
Figure 7	Voie des Pentoses-Phosphates	36
Figure 8	Respiration mitochondriale (ou oxydoréduction phosphorylante)	37
Figure 9	Navette malate/aspartate composée de deux transporteurs qui échangent le malate et l'aspartate entre la mitochondrie et le cytosol	39
Figure 10	Navette glycérol phosphate	40
Figure 11	La régulation hormonale du métabolisme du glycogène dans les cellules hépatiques	42
Figure 12	Métabolisme du glycogène	43
Figure 13	La dégradation et la synthèse du glycogène nécessitent les enzymes	43
Figure 14	Schéma de la glycogénolyse	44
Figure 15	Séquence des réactions du contrôle hormonal de la glycogénolyse	47
Figure 16	Schéma de la glycogénogenèse	48
Figure 17	L'enzyme UDP-glucose la pyrophosphorylase catalyse une réaction qui génère UDP-glucose à partir de glucose-1-P et UTP.	49
Figure 18	La glycogénine a deux activités catalytiques	50
Figure 19	Réactions autocatalytiques par formation de glycogénine l'amorce glucose à huit résidus.	51
Figure 20	La glycogène synthase catalyse une réaction en utilisant de l'UDP-glucose	52
Figure 21	L'enzyme de ramification du glycogène	53
Figure 22	L'activation des récepteurs de l'insuline dans les cellules musculaires stimule la signalisation par les protéines substrats des récepteurs de l'insuline (IRS-1) et la protéine kinase-1 stimulée par l'insuline.	55
Figure 23	Stimulation par l'insuline du transport du glucose dans le muscle squelettique	56
Figure 24	Régulation du métabolisme du glycogène dans le muscle.	57
Figure 25	Trois réactions dans la glycolyse sont contournées par quatre enzymes de la voie gluconéogénique	59
Figure 26	Conversion du pyruvate en phosphoénolpyruvate	61

Figure 27	Séquence des réactions de formation du phosphoénolpyruvate à partir du pyruvate impliquant la coopération de la mitochondrie	61
Figure 28	Glycolyse et néoglucogenèse autour du fructose	62
Figure 29	Glycolyse et néoglucogenèse autour du glucose	63
Figure 30	Les points de contrôle métaboliques de la gluconéogenèse et de la glycolyse sont résumés ici.	66
Figure 31	Régulation allostérique coordonnée de la néoglucogenèse et de la glycolyse <i>via</i> la régulation hormonale et de la synthèse hépatique du fructose 2,6-bisphosphate.	68
Figure 32	Vue d'ensemble du métabolisme des acides aminés montrant les principales voies et produits finaux	72
Figure 33	Différents types de protéines	73
Figure 34	Constitution d'un acide aminé	74
Figure 35	Vingt acides aminées protéinogènes	75
Figure 36	Formation d'une liaison peptidique	75
Figure 37	Différentes structures des protéines	78
Figure 38	Schéma général du métabolisme protéique chez l'homme	80
Figure 39	Schéma de la synthèse protéique	81
Figure 40	Schéma général de transfert de l'information génomique à la fonction biologique. Par le processus classique du transfert d'information de l'ADN vers l'ARN messager (ARNm), le message est traduit en protéine	81
Figure 41	Représentation schématique du système ubiquitine-protéasome ; dégradation des protéines par le protéasome	83
Figure 42	Mécanismes de désamination oxydative	84
Figure 43	Mécanismes de la transamination	84
Figure 44	Mécanisme d'uréogenèse	85
Figure 45	Squelettes carbonés de plusieurs AA entrent dans le cycle de Krebs par différentes voies.	86
Figure 46	Schéma simplifié des voies de signalisation de l'insuline contrôlant l'équilibre protéosynthèse/protéolyse.	89
Figure 47	Les voies de dégradation et de synthèse des acides gras eucaryotes sont complémentaires en ce qui concerne les substrats et les produits	91
Figure 48	Navette citrate-malate-pyruvate	93
Figure 49	Schéma de la biosynthèse des acides gras	94
Figure 50	Schéma de la lipogenèse	98
Figure 51	Les triacylglycérols alimentaires sont métabolisés par des enzymes dans l'intestin avant d'être exportés vers le système circulatoire en tant que composants des lipoprotéines.	101
Figure 52	Activité des phospholipases	102
Figure 53	Section transversale d'une micelle formée par des molécules amphiphiles.	103

Figure 54	Structure générale d'une lipoprotéine	104
Figure 55	Chylomicrons sont les plus grands de tous particules de lipoprotéines	104
Figure 56	Activation des acides gras à longue chaîne et transport du radical acyle dans la matrice mitochondriale par la carnitine	108
Figure 57	Schéma des réactions de β -oxydation pour les acides gras saturés à chaîne paire	110
Figure 58	La cétogenèse récupère l'acétyl-CoA des mitochondries hépatiques et le convertit en acétoacétate et D- β -hydroxybutyrate, qui sont exportés vers le squelette et muscle cardiaque où ils sont utilisés pour la conversion d'énergie.	113
Figure 59	Régulation de l'équilibre phosphocalcique	125

Sommaire

Liste des figures	
Chapitre I : Interrelations entre les différents métabolismes	
1. Introduction	01
2. Compartimentation du métabolisme	01
2.1. Cytosol	01
2.2. Mitochondries et réseau mitochondrial	02
3. Schéma général du métabolisme énergétique	02
4. Séquence des différentes périodes à l'issue d'un repas	04
4.1. Période absorptive	04
4.2. Période post absorptive	04
4.3. Période du jeune	04
5. Métabolisme énergétique	04
5.1. Substrats et les organes du métabolisme énergétique	04
5.1.1. Substrats énergétiques	04
5.1.2. Rôle et utilisation des substrats énergétiques	05
5.1.3. Substrats énergétiques circulants	05
6. Organes du métabolisme énergétique	06
6.1. Organes consommateurs	06
6.2. Organes de maintien	07
6.3. Organes excréteurs	07
Chapitre II : Régulations non endocriniennes	
1. Régulations non endocriniennes	08
1.1. Signaux internes à la cellule	08
1.2. Signaux externes : communication cellulaire	08
1.2.1. Communication directe entre cellules	08
1.2.2. Transport d'hormones et de neurotransmetteurs	08
1.2.3. Régulation de l'activité enzymatique	09
1.2.3.1. Contrôle de la disponibilité en enzyme	10
1.2.3.2. Contrôle de l'activité enzymatique	10
Chapitre III : Régulations endocriniennes	
1. Régulations endocriniennes	12
1.1. Régulation intrinsèque	12
1.2. Contrôle extrinsèque	12
2. Système endocrinien : Définition	12
3. Chimie des hormones	14
3.1. Hormones peptidiques	14
3.2. Hormones stéroïdes	15
3.3. Hormones mono-aminées	15
4. Glandes endocrines	16
5. Types de glandes	16

6. Différenciation des glandes	16
7. Mode d'action des hormones	17
8. Régulation hormonale	17
9. Différentes glandes endocrines	17
Chapitre IV : Régulation hormonale du métabolisme glucidique	
1. Rappels sur le métabolisme glucidique	22
1.1. Métabolisme des glucides	22
1.2. Assimilation des glucides alimentaires	22
1.3. Régulation de la glycémie	22
1.4. Transport cellulaire du glucose	24
2. Catabolisme glucidique	25
2.1. Réactions de catabolisme	27
2.1.1. Glycolyse (voie d'Embden-Meyerhof)	27
2.1.2. Régulation de la glycolyse	30
2.1.3. Cycle de Krebs (cycle de l'acide citrique)	32
2.1.4. Voie des pentoses phosphates (ou voie du phosphogluconate)	35
2.1.5. Chaîne respiratoire et synthèse d'ATP (OXPHOS)	37
2.1.5.1. Molécule matriciel et molécule cytosolique	38
2.1.5.2. Différentes navettes	38
3. Régulation du métabolisme du glycogène	41
3.1. Dégradation du glycogène	44
3.1.1. Séquence des réactions enzymatiques	44
3.1.2. Régulation de la glycogénolyse	45
3.2. Synthèse du glycogène	48
3.2.1. Séquences des réactions enzymatiques	48
3.2.2. Régulation de la glycogénogenèse	53
3.3. Régulation réciproque de la dégradation et de la synthèse du glycogène	56
4. Néoglucogenèse	58
4.1. Etapes enzymatiques	60
4.2. Substrats de la néoglucogenèse	63
4.3. Bilan de la gluconéogenèse	64
4.4. Comparaison de la glycolyse et de la gluconéogenèse	64
5. Régulation réciproque de la gluconéogenèse et de la glycolyse	64
5.1. Régulation allostérique	65
5.2. Régulation hormonale	67
6. Exemples de pathologies dues un dérèglement du métabolisme des glucides	69
6.1. Intolérance au lactose	69
6.2. Diabète	69
6.3. Maladie de Fabry	70
Chapitre V : Régulation hormonale du métabolisme protéique	
1. Généralité	71
1.1. Définition	72
1.2. Acides aminés	73
1.3. Différentes structures des protéines	75
1.4. Rôles des protéines	78

2. Métabolisme	79
2.1. Synthèse protéique ou protéosynthèse	80
2.1.1. Entrée des acides aminés dans la cellule	80
2.1.2. Code génétique	80
2.1.3. Assemblage des protéines	82
2.2. Dégradation protéique ou protéolyse	82
2.2.1. Métabolisme des acides aminés	83
2.2.1.1. Catabolisme des acides aminés	83
2.2.1.2. Devenir du squelette carboné	85
2.2.1.3. Synthèse <i>de novo</i> des acides aminés	87
2.2.1.4. Acides aminés précurseurs de composés actifs	87
2.3. Régulation du métabolisme protéique	87
2.3.1. Régulation hormonale	87
2.3.2. Régulation nutritionnelle	89
Chapitre VI : Régulation hormonale du métabolisme lipidique	
1. Rappels sur le métabolisme lipidique	90
1.1. Biosynthèse des lipides (Lipogenèse)	92
1.1.1. Transfert du radical acétyle de la mitochondrie dans le cytosol	92
1.1.2. Biosynthèse de l'acide palmitique	93
1.1.2.1. Molécules impliquées dans la synthèse du palmitate	94
1.1.2.2. Etapes enzymatiques de la synthèse du palmitate	95
1.1.3. Biosynthèse des triglycérides	96
1.1.3.1. Origine du glycérol	96
1.1.3.2. Synthèse des triglycérides	96
1.1.4. Synthèse des phospholipides	97
1.1.5. Régulation de la synthèse des acides gras et des triglycérides	98
1.1.6. Régulation du métabolisme des lipides	99
1.1.6.1. Régulation allostérique	99
1.1.6.2. Régulation hormonale	99
1.2. Dégradation des lipides (Lipolyse)	101
1.2.1. Digestion des lipides alimentaires	101
1.2.2. Mobilisation des triglycérides de réserve	105
1.2.3. Bilan	110
1.2.4. Devenir du glycerol, du propionyl-CoA et des acétyl-CoA	111
1.2.5. Céto-genèse hépatique	112
1.2.6. β -oxydation des acides gras insaturés	113
1.2.7. Régulation du métabolisme des lipides	114
1.3. Exemples de pathologies dues un dérèglement du métabolisme des lipides	115
1.3.1. Hypercholestérolémie	115
1.3.2. Athérosclérose	115
1.3.3. Hypertriglycéridémie	115
Chapitre VII : Régulation du métabolisme phosphocalcique	
1. Régulation du métabolisme phosphocalcique	116
2. Calcium et phosphore de l'organisme	116
2.1. Rôles	116
2.2. Besoins	117

2.3. Répartition dans l'organisme	117
2.3.1. Dans l'os	117
2.3.2. Dans le plasma	117
3. Homéostasie phosphocalcique	118
3.1. Sites de régulation	118
3.1.1. Tube digestif (absorption)	118
3.1.1. Rein (élimination)	120
3.1.2. Os (la réserve)	121
3. Hormones régulatrices	122
3.1. PTH	122
3.1.1. Synthèse	122
3.1.2. Rôles	122
3.2. Calcitonine (Ct)	123
3.2.1. Synthèse	123
3.2.2. Rôles	123
3.3. Vitamine D (1,25 di-OH calciférol= calcitriol)	123
3.3.1. Synthèse	123
3.3.2. Rôles	124
4. Hormones pouvant influencer le métabolisme du calcium	126
5. Pathologies	127
5.1. Nanisme	127
5.2. Gigantisme	127
Chapitre VIII : Les relations fonctionnelles entre le système immunitaire et le système endocrinien	
1. Les relations fonctionnelles entre le système immunitaire et le système endocrinien	128
1.1. Endocrinologie et physiologie des régulations	128
1.1.1. Système nerveux	129
1.1.2. Système hormonal (glandes endocrines et cellules endocrines ou neuro-endocrines)	129
1.1.3. Système immunitaire	130
1.2. Interrelations thymus - glandes endocrines	131
1.3. Rôle immunitaire du thymus	131
1.4. Auto-immunité et pathologie endocrinienne	132
1.5. Interrelations hormones - cellules immunitaires	132
1.6. Récepteurs spécifiques aux hormones et action des hormones sur les lymphocytes	132
1.6.1. Hormone de croissance	133
1.6.2. ACTH	133
1.6.3. Endorphines	133
1.6.4. TSH	133
1.6.5. Somatostatine	134
1.6.6. α -MSH	134
1.6.7. Prolactine	134
1.7. Facteurs sécrétés par les cellules immunitaires	134
1.8. Stress et immunité	135

1.8.1. Bases physiologiques et moléculaires	135
1.9. Auto-anticorps et endocrinopathies auto-immunes	136
1.9.1. Auto-anticorps - le réseau idiotypique	136
1.9.2. Maladie auto-immune	137
Références bibliographiques	139

1. Introduction

La voie métabolique est l'ensemble des transformations successives aboutissant à la formation d'un produit ayant une fonction biologique indispensable à l'organisme => réactions catalysées par des enzymes différentes.

Une voie anabolique c'est une voie de synthèse de composés nécessaires à la vie cellulaire (néoglucogénèse : synthèse de glucose, glycogénogénèse : glycogène, lipogénèse...).

Les voies cataboliques sont des voies de dégradation et généralement elles permettent la production d'énergie. Certaines voies peuvent être anaboliques dans certains tissus et cataboliques dans d'autres. La protéolyse est une voie métabolique qui consomme de l'énergie alors que glycogénolyse et lipolyse produisent de l'énergie.

Il y a nécessité de régulation car il existe une homéostasie énergétique, c'est à dire un équilibre entre les voies d'anabolisme et de catabolisme, un équilibre entre les apports et les dépenses énergétiques. Il y a un équilibre entre les différents tissus, régulation inter-organe assurée par des hormones et des substrats. Chacune de ces voies sont dépendantes les unes des autres. On s'intéresse à la façon dont ces voies s'activent et s'inhibent entre elles.

Carrefour métabolique c'est une molécule qui peut être le substrat de plusieurs enzymes appartenant à des voies métaboliques différentes. Les intermédiaires métaboliques à partir desquels on peut entrer dans des voies métaboliques différentes sont les carrefours métaboliques.

Nutriments ; Englobe tout ce qui est nutritif, c'est-à-dire dont « l'ingestion est nécessaire pour la survie, la bonne santé et la croissance ». Il existe de nombreux nutriments différents, divisés en deux catégories : les macronutriments (glucides, lipides, protéines et eau) et les micronutriments (vitamines et minéraux).

2. Compartimentation du métabolisme

2.1. Cytosol

Le cytosol est délimité par la membrane plasmique et contient les enzymes impliquées dans différentes voies de signalisation et de métabolisme. Par exemple, il abrite la glycolyse et la voie des pentoses phosphates. Le cytosol contient également des organites comme le noyau, le réticulum endoplasmique granuleux (REG), le réticulum endoplasmique lisse (REL), l'appareil de Golgi, les peroxysomes, les lysosomes et les mitochondries. De nombreux transporteurs sont situés sur la membrane plasmique ainsi

que sur les membranes des différents organites pour assurer l'échange de métabolites, de protéines et d'ions.

2.2. Mitochondries et réseau mitochondrial

La mitochondrie est généralement nommée « centrale énergétique de la cellule » grâce à son rôle primordial dans la transduction d'énergie. Cependant, les travaux des dix dernières années montrent que cette organelle joue aussi un rôle central dans la signalisation cellulaire, les biosynthèses et la mort cellulaire. Les premières observations effectuées par microscopie électronique dans les années 50 ont permis de décrire la mitochondrie comme une organelle ovoïde de taille moyenne comprise entre 0.5 et 1 μ m de diamètre. Une membrane externe et une membrane interne délimitent deux compartiments: l'espace inter-membranaire et la matrice. Dans les années 2000, cette description sera remplacée par le modèle de Frey et Manella, précisant l'organisation interne selon trois membranes : membrane externe, interne et membrane des crêtes. Dans ce modèle, les crêtes ne sont plus des invaginations de la membrane interne mais de véritables compartiments distincts, reliés par des pores de jonction à la membrane interne. Les crêtes mitochondriales sont enrichies en complexes de la chaîne respiratoire. Ainsi ce compartiment représente la zone la plus active pour la synthèse d'ATP.

3. Schéma général du métabolisme énergétique

Après digestion des grosses molécules polymériques provenant des aliments (protéines, polysaccharides et lipides), il résulte des sous-unités monomériques correspondant respectivement aux acides aminés, sucres simples (ex. glucose) et acides gras (+ glycérol). Le catabolisme, deuxième partie du métabolisme, génère de l'ATP (adénosine triphosphate) et des petites molécules élémentaires (Eau, Gaz carbonique).

Le métabolisme énergétique se compose de différents systèmes polyenzymatiques métaboliques (ensemble de réactions qui s'enchaînent les unes aux autres). Une partie de ces réactions est spécifique à un substrat et les autres sont communes aux autres substrats. Ainsi, la glycolyse est spécifique au glucose et la bêta-oxydation est spécifique à la dégradation des acides gras. Le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire sont des systèmes polyenzymatiques non-spécifiques.

Lors de la glycolyse, système polyenzymatique spécifique des glucides, le pyruvate rentre dans la mitochondrie des cellules. Il sera décarboxylé dans la matrice et transféré dans le cycle de Krebs sous forme de groupements acétyle (2 C) lié au coenzyme A et

donnant un composé chimiquement actif; l'acétyl coenzyme A (Acétyl CoA). D'autres quantités d'acétyl CoA résultent de l'oxydation des acides gras (Figure 1).

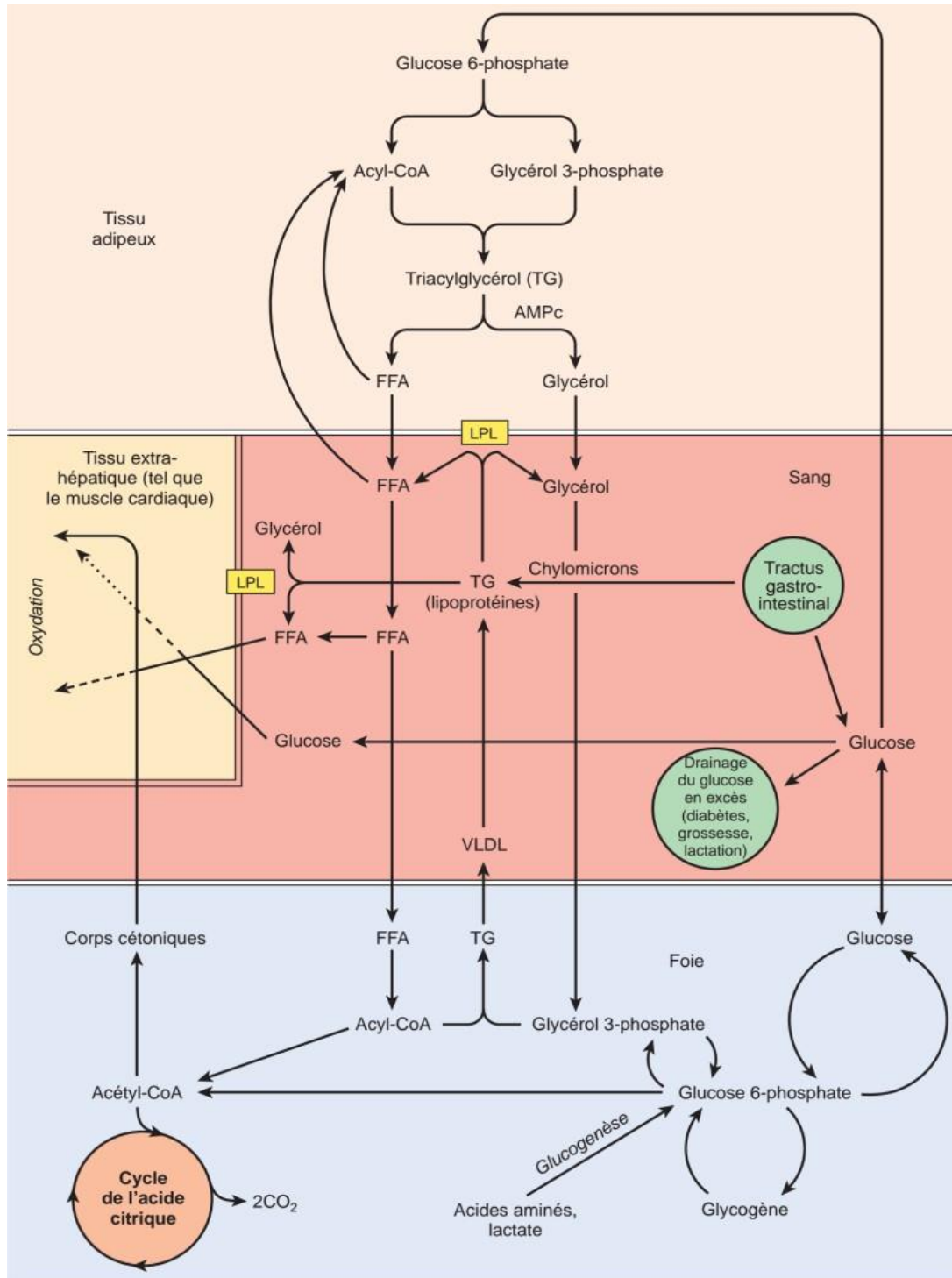


Figure 1 : Relations métaboliques réciproques entre le tissu adipeux, le foie et les tissus extrahépatiques. Dans les tissus comme le cœur, les carburants métaboliques sont oxydés dans l'ordre de préférence suivant : corps cétoniques>acides gras>glucose. (LPL, lipoprotéine lipase ; FFA, acide gras libres ; VLDL, lipoprotéines de très faible densité) (Rodwell *et al.*, 2017).

4. Séquence des différentes périodes a l'issue d'un repas

On peut distinguer trois périodes : période absorptive (post prandiale, 4 premières heures après un repas), période post absorptive (4 à 12 heures après un repas : le matin à jeûn) et période de jeûne (au-delà de 16 heures après un repas).

4.1. Période absorptive

En présence de l'insuline le métabolisme est orienté vers des synthèses en vue de stocker des glucides et des lipides. L'effet de l'insuline est d'ordre anabolique. Etant disponible, le glucose peut être utilisé comme source d'énergie par tous les tissus.

4.2. Période post absorptive

Le rapport insuline/glucagon diminue. Il s'agit d'une période catabolique caractérisée par la dégradation du glycogène (phosphorolyse du glycogène), dégradation des réserves lipidiques et dégradation des protéines. Cette situation est traitée par le foie qui élabore et distribue glucose et les acides gras aux autres tissus. Chez les organismes bien nourris on ne rencontre pratiquement que ces deux périodes compte tenu de la prise des repas à intervalles réguliers.

4.3. Période du jeûne

L'action du glucagon (hormone hyperglycémisante) sera renforcée par celle de l'adrénaline et de la noradrénaline pour assurer le maintien de la glycémie et la fourniture du glucose au cerveau et des substrats énergétiques alternatifs aux autres tissus.

5. Métabolisme énergétique

Regroupe l'ensemble des réactions qui s'accompagnent (au sein d'une cellule) de la production d'énergie chimique utilisable par la cellule. Ces réactions sont toutes des réactions d'oxydoréduction au cours desquelles une source d'énergie (substance nutritive) est oxydée. Ces oxydations cataboliques conduisent d'une part à la production de coenzymes réduits (qui devront être réoxydés pour assurer la pérennité du système) et d'autre part à la production d'ATP (molécule servant de forme de transport d'énergie dans toutes les cellules vivantes).

5.1. Substrats et les organes du métabolisme énergétique

5.1.1. Substrats énergétiques : L'unité employée en nutrition est la kilocalorie (1 kcal = 1000 calories) ou le kilojoule (kJ) sachant que 1 kcal = 4,18 kJ.

-Glucides : 4 kilocalories (16,72 kjoule)/gramme.

-Lipides : 9 kilocalories (37,62 kjoule)/gramme.

-Protéines : 4 kilocalories (16,72 kJoule)/gramme. Ces dernières ne participent à la couverture énergétique que dans certaines circonstances, leur rôle prioritaire est d'apporter de l'azote.

Les substrats énergétiques sont apportés par l'alimentation. On distingue 3 états en fonction du temps qui sépare de la dernière prise alimentaire :

- la période post prandiale : elle correspond aux 8 heures qui suivent la prise alimentaire,
- la période post absorptive : 12 heures de jeûne (le matin à jeûne)
- le jeûne au-delà de 16 heures.

5.1.2. Rôle et utilisation des substrats énergétiques

Les substrats énergétiques ont un double rôle : Satisfaire les besoins immédiats d'ATP par leur oxydation dans le cycle de Krebs. Tous les substrats peuvent être oxydés le choix préférentiel des substrats va dépendre de l'état métabolique et hormonal :

- Les acides gras sont oxydés plutôt quand leur niveau est élevé dans le sang (période post absorptive et jeûne, exercice physique),
- Les glucides sont oxydés en période post prandiale par les tissus insulino-dépendants et en permanence par les tissus non insulino-dépendants (cerveau, éléments figurés du sang),
- Les protéines sont oxydées en cas d'afflux important (foie en période post prandiale).
- Reconstituer les réserves de glycogène et de protéines.

5.1.3. Substrats énergétiques circulants

a. Substrats ayant un rôle dans le métabolisme glucidique

-Glucose venant de l'alimentation, de la glycogénolyse ou de la néoglucogenèse hépatique et/ou rénale,

-Lactate venant du métabolisme du glycogène dans le muscle et du glucose dans les hématies, peut être directement oxydé dans le rein et le cœur ou converti en glucose dans le foie et le rein,

-Pyruvate : intermédiaire clé du métabolisme du glucose,

-Glycérol libéré à partir des triglycérides adipocytaires peut être converti en glucose ou en TG dans le foie.

b. Substrats ayant un rôle dans le métabolisme lipidique

-Acides gras (liés à l'albumine),

-Corps cétoniques formés par le foie à partir des AG lors du jeûne prolongé, peuvent être oxydés au niveau du cerveau, du rein et du muscle,

-Les triglycérides transportés soit par les chylomicrons formés dans l'intestin en période post prandiale, soit par les VLDL produits au niveau du foie.

c. Substrats ayant un rôle dans le métabolisme protéique

Circulent sous forme d'acides aminés.

6. Organes du métabolisme énergétique**6.1. Organes consommateurs****6.1.1. Cerveau**

- 20 à 25 % de la production quotidienne d'ATP,
- N'a aucune forme de stockage de l'énergie,
- Source d'énergie
 - Ne peut pas utiliser les AG,
 - Seule source d'énergie en période postprandiale et postabsorptive le glucose (consomme environ 5 g de glucose par heure soit 120 g/jour),
 - Peut utiliser les corps cétoniques,
 - L'insuline n'a pas d'effet sur le métabolisme énergétique du cerveau.

6.1.2. Muscle

- 20 à 80 % de la production énergétique de l'organisme
- Réserve de protéines.
- Réserve de glycogène pour son propre usage (le muscle ne produit pas de glucose).
- Source d'énergie hors le glycogène qu'il contient
 - Glucose plasmatique (en situation post-absorptive et en situation post-prandiale stimulée par l'insuline).
 - Acides gras libres circulant en situation post-prandiale, au cours du jeûne et au cours de l'exercice.

6.2. Organes de maintien

Ils permettent l'apport permanent de substrats aux différents organes par les interconversions.

6.2.1. Foie

➤ Réserve de glucose (glycogène) et en petite quantité de triglycérides.

- Peut produire du glucose à partir
 - Du glycogène,
 - De précurseurs-glucoformateurs (acides aminés, glycérol, acide lactique) produits par d'autres organes.
- En cas d'excès d'apport de glucose, il stocke ce dernier sous forme de glycogène et éventuellement de triglycérides si les stocks de glycogène sont pleins.
- Source d'énergie pour le foie
 - Acides aminés pendant la période post prandiale.
 - Acides gras dans les autres circonstances.

6.2.2. Tissu adipeux

- Réserve de triglycérides
- Libère les acides gras lorsque l'insuline est basse
- Sources d'énergie
 - Glucose en présence d'insuline.
 - Acides gras dans les autres circonstances.

6.3. Organes excréteurs

6.3.1. Reins

- Excrète les résidus non volatiles :
 - Azote sous forme d'urée.
 - Acides sous forme de sels d'ammonium.
- Peut produire du glucose par la néoglucogénèse au cours du jeûne prolongé.

6.3.2. Poumons

- Éliminent le CO₂ et enrichissent le sang en oxygène.

1. Régulations non endocriniennes

La cellule est le siège de séquences de réactions conduisant à la production d'énergie et à la synthèse de produits finaux. Les voies métaboliques doivent être co-ordonnées de façon à satisfaire les besoins de la cellule. De plus, les cellules ne fonctionnent pas isolément. Elles forment une communauté dans laquelle circulent des informations. Il s'est ainsi développé un système de communication évolué qui règle le fonctionnement des tissus d'un organisme. Cette communication est assurée par des signaux régulateurs parmi lesquels on trouve les hormones, le système neurotransmetteur et la disponibilité de nutriments.

1.1. Signaux internes à la cellule

Le fonctionnement d'une voie métabolique peut être modulé par des signaux issus de la cellule. La vitesse d'une voie ou d'un cycle métabolique peut être influencée par - la disponibilité de substrats, - la rétro-inhibition (inhibition de l'activité d'une enzyme par un produit), - la modification dans les niveaux des effecteurs allostériques (activateurs ou inhibiteurs). Ces signaux intracellulaires produisent des réponses rapides et spécifiques. Ils sont importants et responsables de l'ajustement momentané du métabolisme.

1.2. Signaux externes : communication cellulaire

L'aptitude à répondre à des signaux extracellulaires est essentielle pour la survie, la croissance et le développement aussi bien des procaryotes que des eucaryotes. L'information entre des cellules fournit un ajustement au niveau de plusieurs métabolismes. Le temps de réponse est habituellement plus long que celui observé dans la cellule (communication intracellulaire). La circulation de l'information entre les cellules peut se faire de deux manières : communication directe entre cellules ou communication par l'intermédiaire de molécules chimiques.

1.2.1. Communication directe entre cellules

Elle peut être assurée par le contact surface à surface et, dans certains tissus, par la formation de ponts entre les cytoplasmes de deux cellules adjacentes.

1.2.2. Transport d'hormones et de neurotransmetteurs

Les molécules chimiques sont véhiculées par le sang ou par la sève vers les cellules cibles. Dans le métabolisme énergétique, c'est la circulation sanguine qui les transporte. Elles prennent le nom d'hormones lorsqu'elles sont excrétées par les glandes endocrines ou

neurotransmetteurs quand elles sont libérées par le système nerveux. Elles peuvent être aussi lipophiles ou hydrophiles.

Les hormones ou les transmetteurs lipophiles peuvent avoir leurs récepteurs sur la membrane plasmique et former lors de la fixation un complexe récepteur-signal qui est à l'origine de la communication entre cellules. Compte tenu de leur lipophilie elles peuvent traverser la membrane plasmique pour rejoindre leur récepteur spécifique localisé dans le cytosol ou dans le noyau. Ici encore le complexe récepteur-signal formé se fixe dans une région promotrice d'un gène dont il stimule la transcription.

Les hormones ou transmetteurs hydrophiles ne peuvent pas traverser la membrane plasmique et possèdent tous leur récepteur localisé à la surface membranaire. Leur fixation sur le récepteur va déclencher une série de réactions en cascades produisant des effets intracellulaires.

1.2.3. Régulation de l'activité enzymatique

Réguler l'activité des enzymes permet de réguler le métabolisme de la cellule. Cette activité dépend fortement de la conformation de l'enzyme (et donc de la forme de ses sites), qui peut être modifiée via des phosphorylations et des déphosphorylations.

Certaines enzymes sont actives quand elles sont phosphorylées, d'autres quand elles sont déphosphorylées. Ce sont d'autres enzymes qui régulent les phosphorylations et déphosphorylations : les kinases permettent de transférer un groupement phosphate sur leur substrat, alors que les phosphatases enlèvent un groupement phosphate à leur substrat.

La phosphorylation/déphosphorylation est une régulation où l'enzyme est modifié de façon covalente. Un autre type de régulation importante qui n'implique que la fixation réversible d'un effecteur est l'allostérie.

L'organisme doit pouvoir réguler les activités catalytiques de ses enzymes afin de coordonner ses nombreuses voies métaboliques. Cette régulation peut être réalisée de deux manières.

1.2.3.1. Contrôle de la disponibilité en enzyme

Dans la cellule, la quantité de l'enzyme dépend à la fois du taux de sa synthèse et de sa dégradation. Chacune de ces taux est génétiquement contrôlée en réponse des conditions physiologiques changeantes.

- Induction : activation de la synthèse d'une enzyme ;
- Répression : arrêt de la synthèse d'une enzyme.

La réponse au contrôle génétique de la concentration en enzyme n'est pas immédiate. Elle survient de quelques minutes chez les bactéries qui se développent rapidement, ou de quelques heures chez les eucaryotes supérieurs.

1.2.3.2. Contrôle de l'activité enzymatique

a. Régulation par modification covalente

L'activité enzymatique peut être réglé par la liaison covalente d'un groupement phosphate ou l'élimination de ce groupement, donc ces enzymes existe sous deux formes interconvertibles : forme phosphorylée et forme déphosphorylée certaines enzymes sont active sous forme phosphorylée d'autres sont active sous forme déphosphorylés :

- La phosphorylation (sur un résidu ser, thr,tyr) est catalysée par des protéines kinases.
- La déphosphorylation est catalysé par des protéines phosphatases.
- Les phosphatases et les kinases sont soumises indirectement à un contrôle hormonal.

Ex : Glycogène synthétase est activée par phosphorylation et inactivée par déphosphorylation
La glycogène phosphorylase est activée par déphosphorylation et inhibée par phosphorylation.

b. Régulation par changement conformationnel

L'enzyme peut être inhibée ou activée par des interactions non covalentes avec de petites molécules régulatrices dites effecteurs allostériques (activateur ou inhibiteur), cette régulation est dite allostérique car l'activateur ou l'inhibiteur se lie à l'enzyme sur un autre site différent du site actif (du grec allos=autre).

La fixation de ces effecteurs sur le site allostérique provoque une légère modification de la conformation de l'enzyme au niveau du site actif ce qui entraîne une augmentation ou diminution de l'affinité de l'enzyme pour le substrat.

Dans la régulation allostérique l'activateur est généralement un métabolite en amont de la réaction ou le substrat lui-même, l'inhibiteur est généralement un métabolite en aval de la réaction ou le produit lui-même, l'inhibition par le produit final d'une voie métabolique est appelée rétroinhibition (feed back).

c. Régulation allostérique

Les enzymes allostériques possèdent généralement deux à plusieurs sous unités, il existe au moins un site de fixation de substrat et un site de fixation d'effecteur allostérique.

Les enzymes allostériques sont des enzymes dont la cinétique peut être modifiée réversiblement par des effecteurs (inhibiteurs et activateurs). Lorsqu'une enzyme allostérique appartient à une chaîne métabolique, il arrive fréquemment que le produit terminal de la chaîne soit un inhibiteur allostérique de la première enzyme de celle-ci, ce qui évite une accumulation de ce produit final.

Les enzymes allostériques sont formées d'un nombre pair de sous-unités avec un axe de symétrie. Il existe un état actif appelé R et un état inactif T. Les deux formes sont en équilibre. Cet équilibre est déplacé par les activateurs et les inhibiteurs.

La cinétique des enzymes allostériques est sigmoïde, ce qui témoigne de la coopérativité des molécules de substrat vis-à-vis de l'enzyme ; l'enzyme n'est pas active avec de faibles concentrations de substrats, sauf en présence d'activateur.

La vitesse de réaction enzymatique est mesurée à partir de la quantité de produit formé ou de réactif disparu par unité de temps.

La réaction enzymatique dépend des caractéristiques physico-chimiques du milieu de réaction : le pH et la température.

1. Régulations endocriniennes

L'organisme possède deux systèmes de communication, le système nerveux et le système endocrinien, qui travaillent en synergie pour coordonner l'activité cellulaire dont dépend l'homéostasie. Les signaux électrochimiques transmis via la moelle épinière et les nerfs périphériques, rendent le système nerveux particulièrement adapté à des réponses coordonnées rapides et brèves. A l'inverse, la communication hormonale reposant sur la production, la libération d'hormones par les diverses glandes, et sur le transport de ces hormones par le sang, est adaptée aux situations qui nécessitent des ajustements fonctionnels plus durables.

Il y a deux sortes de contrôle métabolique :

1.1. 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.

1.2. 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.

2. Système endocrinien : Définition

Le système endocrinien constitue un réseau complexe de communication entre différents tissus. Il régule de nombreux processus biologiques : croissance, homéostasie, fonction de reproduction, disponibilité énergétique. Il est primordial et répond à des mécanismes très sensibles. Le système endocrinien (du grec : endon, « à l'intérieur de » et krinô, « je sécrète ») est un ensemble de glandes et de groupes de cellules. La figure représente l'organisation du système endocrinien.

Plus spécifiquement, le système endocrinien contrôle et régule de nombreux processus physiologiques dont la reproduction, la croissance et le développement, la mobilisation des

moyens de défense de l'organisme, le maintien de l'équilibre des électrolytes, des liquides et des nutriments dans le sang ainsi que la régulation du métabolisme cellulaire. Il est constitué par des organes ou ensembles de cellules spécialisées dans l'élaboration d'hormones (messagers chimiques). Depuis la sécrétine, première hormone découverte par Bayliss et Starling (1902), régulant la sécrétion par le pancréas d'enzymes digestives, de nombreuses substances ont été identifiées. Elles ont pour propriété d'être sécrétées dans le sang par des glandes appelées glandes endocrines (Figure 2), en opposition aux glandes exocrines (sudoripares, salivaires...). Certaines glandes remplissent les deux fonctions, endocrine et exocrine : on parle alors de glandes mixtes (pancréas, testicules...). Le testicule par exemple, est constitué de deux types de structure, l'une impliquée dans la synthèse d'androgènes (fonction endocrine), et l'autre impliquée dans la production de gamètes mâles (fonction exocrine).

Il fonctionne à partir de trois principaux éléments : les glandes endocrines, les hormones sécrétées par ces dernières et les récepteurs qui fixent les hormones pour en extraire un message. Les hormones (du grec hormao, « je stimule ») peuvent aussi être produites par d'autres cellules de l'organisme comme le système nerveux central (adrénaline, dopamine...) ou par certains organes (pancréas synthétisant l'insuline).

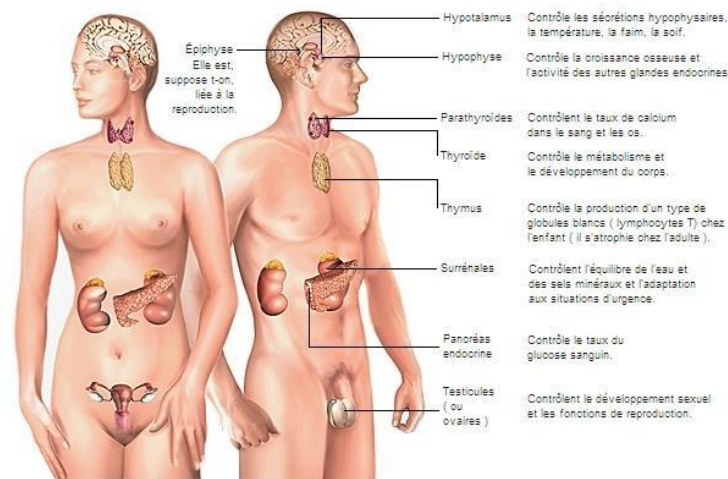


Figure 2 : Principales glandes endocrines (MedicineNet, 2007)

Une hormone est une molécule ayant les caractéristiques suivantes : elle est sécrétée par un tissu glandulaire spécialisé, est déversée directement dans le sang, agit sur des cellules cibles pouvant appartenir à des tissus différents et possède une action spécifique sur une cellule cible. Indépendamment de leur action à distance via la circulation sanguine certaines

hormones ont aussi une action locale. On parle d'action paracrine quand l'hormone agit localement sur des cellules cibles du voisinage. On parle d'action autocrine quand l'hormone agit sur la cellule qui l'a produite. On peut classer les hormones en deux grandes catégories en fonction de leur solubilité. Les hormones hydrosolubles agissent en se fixant sur des récepteurs de surface. Les hormones liposolubles sont les hormones stéroïdes (œstrogènes, androgènes), synthétisées à partir du cholestérol, qui agissent en se fixant à des récepteurs intracellulaires ou nucléaires dans le but d'agir principalement sur la transcription de l'ADN. Les hormones stéroïdes circulent dans l'organisme sous deux formes. La majeure partie se lie à une protéine transporteuse (albumine, globuline) et est ainsi inactive, à l'abri du métabolisme. Une autre partie, minoritaire, se retrouve libre dans la circulation, sous forme active. Une hormone libre dans la circulation va aller se fixer sur un récepteur de façon sélective. Par exemple, les œstrogènes se lient aux récepteurs œstrogéniques. Il peut exister différents récepteurs pour une même hormone entraînant ainsi une réponse différente selon le type de récepteur et sa localisation. Par exemple, dans l'utérus et l'épididyme sont présents en plus grande quantité les récepteurs œstrogéniques alpha capables de fixer le 17-betaœstradiol, à l'origine d'une prolifération cellulaire. Au contraire, dans l'ovaire ou la prostate la fixation du 17-beta-œstradiol sur les récepteurs œstrogéniques beta inhibe la prolifération tissulaire. Une fois que l'hormone a agit, la cellule concernée renvoie un message à la cellule endocrine à l'origine de la sécrétion de l'hormone. Ce mécanisme appelé boucle de rétrocontrôle (« feedback loop ») est un système complexe de régulation de l'activité hormonale. Enfin, les hormones sont éliminées par différents processus faisant intervenir certaines isoenzymes du cytochrome P450.

3. Chimie des hormones

Les hormones jouent un rôle essentiel dans la transmission de l'information entre les cellules ou les organes. Les hormones sont définies comme des substances chimiques que des cellules sécrètent dans le liquide interstitiel (extracellulaire), et qui régissent le métabolisme d'autres cellules, la contraction des cellules musculaires lisses ainsi que la sécrétion de certaines glandes. Bien que l'organisme produise des hormones très diverses, elles peuvent être classées en trois groupes selon leur nature biochimique :

3.1. Hormones peptidiques sont de taille et de structure très diverses. Elles ont des dimensions variables, comprises entre 3 acides aminés pour la TRH, et 191 acides aminés pour la GH. Certaines sont constituées de deux chaînes peptidiques comme la LH ou l'insuline. Après traduction de leurs gènes en ARN messager (ARNm), elles sont synthétisées par les ribosomes du réticulum endoplasmique granulaire et empaquetées dans des vésicules

sécrétoires au niveau de l'appareil de Golgi. Ces vésicules permettent aux hormones de franchir la bicouche lipidique hydrophobe de la membrane plasmique. Une fois libérées dans le sang, les hormones agissent sur les cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs protéiques transmembranaires qui servent de relais pour transmettre les signaux à l'intérieur de la cellule. Cette classe d'hormones comprend les hormones produites par l'antéhypophyse, les parathyroïdes, le pancréas ainsi que les hormones activatrices de l'hypothalamus.

3.2. Hormones stéroïdes sont des lipides synthétisés dans le cytosol à partir du cholestérol. Ces hormones hydrophobes traversent aisément les membranes plasmiques, et doivent se complexer avec des protéines plasmatiques pour circuler dans le sang. Le complexe stéroïde-protéine est inactif, seule l'hormone stéroïde libre a une action endocrine. La protéine de transport ne libère l'hormone stéroïde qu'au niveau des capillaires sanguins qui irriguent les organes cibles. Les hormones pénètrent ensuite dans le cytoplasme de leurs cellules cibles, où elles se lient à des récepteurs intracellulaires. Ces récepteurs appartiennent à une grande famille de molécules protéiques que sont les récepteurs nucléaires. Dans ce groupe d'hormones se retrouvent les hormones sécrétées par les corticosurrénales, par les gonades et le placenta.

3.3. Hormones mono-aminées dérivent d'acides aminés, principalement de la tyrosine et du tryptophane, et sont des molécules de petite taille. Il s'agit entre autres de l'adrénaline, de la noradrénaline, de la dopamine et de la mélatonine. Leur mécanisme d'action sur les cellules cibles est comparable à celui des hormones peptidiques. En effet, ces hormones aminées circulent librement dans le sang et agissent sur les cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs transmembranaires spécifiques. Certaines d'entre elles, telles que la noradrénaline et la dopamine, existent aussi dans le système nerveux où elles fonctionnent, non pas en tant qu'hormone, mais comme neuro-transmetteur. Un autre sous-groupe d'hormones monoaminées, dérivées de la tyrosine, est constitué par les hormones thyroïdiennes. Les deux principales sont la T3 et la T4, ayant comme caractéristiques principales : (i) elles contiennent des atomes d'iode, (ii) elles sont liées à des protéines plasmatiques, dont l'albumine et la TBG (*thyroxine-binding globulin*), pendant leur transport sanguin (ce qui les inactive transitoirement) et (iii) elles agissent sur des récepteurs intracellulaires.

4. Glandes endocrines

En dépit de l'existence de nombreux sites de production hormonale, le système endocrinien est composé de glandes endocrines principales, des organes qui sont sensibles à des signaux internes précis et qui sécrètent des hormones de manière prévisible. Les glandes endocrines, aussi appelées glandes à sécrétion interne, libèrent des hormones dans le sang ou dans la lymphe, et sont généralement pourvues d'un abondant drainage vasculaire. Les principales glandes endocrines sont l'épiphyse, l'hypophyse, la thyroïde, les parathyroïdes, les surrénales, le pancréas et les gonades.

5. Types de glandes

Il existe trois types de glandes : les glandes exocrines, les glandes endocrines et les glandes mixtes.

5.1. Glandes exocrines

Ces glandes laissent s'écouler leurs sécrétions à l'extérieur du corps. Des canaux d'évacuation transportent habituellement les sécrétions (qui ne contiennent pas d'hormones) à partir des glandes jusqu'aux lieux où elles exercent leur action. Parmi les principales glandes exocrines, on retrouve les glandes lacrymales qui sécrètent les larmes, les glandes sudoripares (la sueur), les glandes salivaires (la salive) et les glandes mammaires (le lait).

5.2. Glandes endocrines

Ces glandes déversent leurs sécrétions (contenant des hormones) directement dans le sang. La thyroïde, les parathyroïdes, les surrénales et la glande pituitaire sont des exemples de glandes endocrines. Puisqu'elles déversent leurs sécrétions directement dans le sang, elles ne sont pas munies de canaux d'évacuation.

5.3. Glandes mixtes

Une glande mixte sécrète à la fois des substances qui sont déversées à l'extérieur du corps et des substances (hormones) qui le sont directement dans le sang. Ce sont donc des glandes à la fois exocrines et endocrines. Parmi les principales glandes mixtes, on retrouve le foie, le pancréas, les ovaires et les testicules.

6. Différenciation des glandes

Les glandes sont des organes dont le fonctionnement permet la fabrication de substance chimique. On différencie les glandes endocrines, les glandes exocrines et les glandes mixtes.

- Les glandes endocrines sécrètent des hormones et les déversent directement dans le sang.
- Les glandes exocrines déversent leurs sécrétions à l'extérieur (dans un organe ou hors du corps), en dehors de la circulation sanguine, par l'intermédiaire d'un canal excréteur.
- Les glandes sont dites mixtes quand la sécrétion est double : exocrine et endocrine.

7. Mode d'action des hormones

Une hormone est une substance chimique fabriquée par les cellules endocrines d'une glande et directement déversée dans le sang. Elle agit à distance, elle va donc transmettre un message chimique sur les cellules cibles d'un tissu ou d'un organe (différent du lieu d'émission) qui possèdent des récepteurs pour l'hormone.

8. Régulation hormonale

Il existe deux types de régulations endocriniennes : les régulations d'urgence et les régulations à long terme.

- Les régulations d'urgence : l'organisme ne peut vivre que si le sang, la lymphe et le liquide céphalorachidien ainsi que le liquide intracellulaire ont une composition stable et équilibrée. La pression artérielle, le taux du sodium, d'eau, de potassium, etc. sont maintenus constants grâce aux hormones d'urgence qui agissent dès que cela est nécessaire.
- Les régulations à long terme : elles modulent la température interne, la croissance et la reproduction. Le processus est beaucoup plus lent que le précédent. C'est le taux d'hormone circulante qui commande le freinage ou la sécrétion supplémentaire d'hormone. Le taux des hormones dans le sang est donc autorégulé.

9. Différentes glandes endocrines

9.1. Hypothalamus

Situé au milieu du cerveau, au-dessus de l'hypophyse, l'hypothalamus fait partie du système nerveux central. Il participe à la régulation des grandes fonctions de l'organisme (la faim, la soif, le sommeil, la thermorégulation).

Il fait le lien entre le système nerveux autonome et le système endocrinien. L'hypothalamus sécrète des hormones qui contrôlent toutes les sécrétions de l'hypophyse, soit en les inhibant, soit en les stimulant.

9.2. Hypophyse

Glande de petite taille (0,5 g), située à la base de l'encéphale, reliée à l'hypothalamus par une tige, l'hypophyse est aussi appelée glande pituitaire et est divisée en lobes. Le lobe antérieur (adénohypophyse) sécrète de très nombreuses hormones :

- Hormone de croissance (GH) qui stimule la croissance cellulaire ;
- Prolactine qui stimule la lactation ;
- Corticotrophine (ACTH) qui stimule la production des hormones surrénaliennes ;
- Thyréostimuline (TSH) qui stimule la sécrétion d'hormones thyroïdiennes ;
- Hormones gonadotropes (sexuelles) :
- Hormone lutéinisante (LH) déclenche l'ovulation chez la femme et entraîne la production de testostérone chez l'homme,
- Hormone folliculo-stimulante (FSH) qui agit au niveau des ovaires et des testicules ;
- Mélanocortine (MSH) qui stimule la production de mélanine. Le lobe postérieur (neurohypophyse) libère deux hormones fabriquées par l'hypothalamus:
- Hormone antidiurétique (ADH) qui conserve l'eau du corps en diminuant la diurèse et la transpiration ;
- Ocytocine qui stimule la contraction de l'utérus pendant l'accouchement et qui intervient dans le déclenchement de la lactation. L'hypophyse est le chef d'orchestre du système endocrinien car elle régule les autres glandes endocrines.

9.3. Thymus

Localisé dans le thorax, en arrière du sternum, il est volumineux à la naissance puis régresse progressivement pour disparaître à l'âge adulte. Le thymus sécrète deux hormones, la thymopoïétine et la thymosine, qui jouent un rôle dans la maturation des lymphocytes. Après leur passage dans le thymus, sous l'influence de ces hormones, ils se divisent rapidement et se transforment en lymphocytes T.

9.4. Thyroïde

Glande volumineuse située à la face antérieure du cou, elle a une forme de papillon dont les ailes entourent la trachée. Elle accumule 20 % de l'iode contenu dans l'organisme.

Elle fabrique les hormones thyroïdiennes, la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3) qui sont cruciales car elles agissent sur toutes les cellules de l'organisme.

Elles jouent un rôle au niveau :

- Du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines ;

- De la régulation partielle de la fréquence cardiaque ;
- De la régulation thermique ;
- De la croissance et du développement des tissus osseux, nerveux, du système génital (puberté), de la peau (favorise la pousse des poils, des ongles, des dents) ;
- Du contrôle de la vitesse de la conduction nerveuse ;
- Du contrôle du temps de transit ;

La thyroïde obéit à une hormone sécrétée par l'hypophyse, la thyroïdostimuline. Elle sécrète aussi la calcitonine qui a un effet hypocalcémiant.

9.5. Glandes parathyroïdes

Elles sont, le plus souvent, au nombre de quatre et sont accolées à l'arrière de la thyroïde. Les glandes parathyroïdes régulent le taux de calcium et de phosphore sanguin.

Elles fabriquent la parathormone (PTH) qui, avec la vitamine D, maintient un taux stable de calcium dans le sang. La sécrétion de PTH est réglée par la calcémie qui stimule ou inhibe la sécrétion hormonale. Elles sont vitales, sans leurs présences, c'est la mort par arrêt respiratoire.

9.6. Glandes surrénales

Placées sur les reins, elles sont au nombre de deux et ont une forme de triangle. Elles sont composées de deux structures différentes qui se superposent :

- Médullosurrénale, au centre, très vascularisée ;
- Corticosurrénale, indispensable à la vie, qui l'entoure.

9.6.1. Corticosurrénale

Elle synthétise une trentaine d'hormones appelées corticostéroïdes ou corticoïdes, divisée en trois groupes.

- Les minéralo-corticoïdes règlent, dans l'organisme, l'équilibre de l'eau, du sodium et du potassium en régulant l'élimination. L'hormone principale est l'aldostérone ;
- Les glucocorticoïdes agissent sur le métabolisme des glucides, des protéides et des lipides (régulation de glycémie, mise en réserve de glycogène). L'hormone essentielle est le cortisol ;
- Les hormones androgènes (hormones sexuelles).

La commande des sécrétions de la corticosurrénale est complexe et fait intervenir, entre autres, l'hypophyse (sécrétion ACTH).

9.6.2. Médullosurrénale

La médullosurrénale fabrique les catécholamines, deux hormones (l'adrénaline et la noradrénaline) qui ont différentes actions :

- Elles entraînent une hypertension artérielle par augmentation du rythme cardiaque pour l'une et par vasoconstriction pour l'autre ;
- Elles ont une action brève et intense entraînant une hyperglycémie et une augmentation de la consommation des glucides dans les muscles, mobilisant les graisses en réserve ;
- Elles entraînent une contraction de la rate et des sphincters viscéraux (vessie, tube digestif).

Les glandes surrénales sécrètent en permanence faiblement mais réagissent rapidement en cas d'agression contre l'organisme.

Les facteurs déclenchants sont l'hypotension artérielle, l'effort musculaire, le froid, les émotions, la douleur et l'hypoglycémie.

9.7. Pancréas, glande endocrine

Situé dans l'abdomen, dans le cadre duodénal, en arrière de l'estomac, c'est une glande mixte. Sa fonction endocrine est assurée par des cellules spécialisées, disséminées au sein de la glande et appelées îlots de Langerhans. Le pancréas sécrète plusieurs hormones, dont les deux principales sont antagonistes, l'insuline et le glucagon.

-L'insuline favorise la pénétration du glucose dans les cellules. C'est une hormone hypoglycémisante. Elle stimule le stockage du glucose sous forme de glycogène dans le foie. Elle inhibe la lipolyse et favorise le stockage des graisses.

-Le glucagon est l'hormone antagoniste de l'insuline. Il est hyperglycémiant, c'est-à-dire qu'il augmente le taux de glucose dans le sang en libérant le glycogène stocké dans le foie.

Le glucose est l'énergie essentielle des cellules. Après un repas, l'insuline va faire pénétrer le glucose dans les cellules et ainsi faire diminuer la glycémie.

9.8. Gonades

Ce sont les ovaires chez la femme et les testicules chez l'homme. Ce sont des glandes mixtes. Elles produisent les hormones sexuelles qui, à la puberté, sont responsables du développement des caractères sexuels secondaires (pilosité, gonflement des seins, allongement du pénis, mue de la voix, développement des muscles et du squelette).

9.8.1. Ovaires

Les ovaires se situent au niveau de l'appareil reproducteur interne, de part et d'autre de l'utérus. Ils sont au nombre de deux. La fonction endocrine de l'ovaire est cyclique, la sécrétion des hormones ovariennes s'effectue selon un rythme qui se superpose au cycle utérin.

-Les oestrogènes permettent, entre autres, pendant la première moitié du cycle, l'ovulation.

-La progestérone est sécrétée après l'ovulation, une de ses actions est de préparer l'utérus à la nidification, s'il n'y a pas fécondation, son taux chute et les règles apparaissent.

Leurs sécrétions obéissent à l'hypophyse. Elles débutent à la puberté et s'arrêtent à la ménopause.

9.8.2 Testicules

Au nombre de deux, ils sont situés dans le scrotum. Leur volume est relativement réduit jusqu'à la puberté puis atteint leur taille normale chez l'adulte. Les testicules produisent les androgènes dont l'hormone principale est la testostérone. À partir de la puberté, un de ces rôles est de réguler les fonctions reproductrices de l'homme en assurant la production de spermatozoïdes. Sa sécrétion s'effectue sous contrôle hypophysaire.

1. Rappels sur le métabolisme glucidique

1.1. Métabolisme des glucides

Les glucides ont différents rôles au sein de l'organisme : production énergétique ou mise en réserve, synthèse de glycoprotéines et de macromolécules et synthèse des nucléotides (ribose et NADPH) ...etc.

1.2. Assimilation des glucides alimentaires

L'amidon végétal et le glycogène animal constituent la plus grande part de notre alimentation. Tous deux sont de hauts polymères d'hydrates de carbone qui sont dégradés en glucose. Les polysaccharides absorbés via l'alimentation sont progressivement découpés en monosaccharides. Ils franchissent sous cette forme la barrière intestinale et parviennent dans la circulation sanguine. Les monosaccharides parviennent dans le cytoplasme de leurs cellules cibles grâce à des transporteurs spécifiques.

Le glucose passe ensuite dans la circulation pour rejoindre les cellules du foie ou hépatocytes, dans lesquelles il sera stocké. Il pourra également être utilisé directement par les cellules de l'organisme en manque d'énergie. En effet le glucose est dégradé dans le cytosol puis dans la mitochondrie en CO_2 , H_2O et ATP.

Dans la lumière intestinale on trouve du glucose, du fructose et du galactose qui iront tous les trois au niveau du foie par le sang où ils seront dégradés. Lors d'une trop grande assimilation de sucres le foie sera saturé obligeant l'organisme à les stockés sous forme de graisse au niveau des tissus adipeux.

Par la suite, lorsque l'organisme en aura à nouveau besoin, le foie sera cette fois-ci responsable de la fabrication de glucose à partir de substances non-glucidiques, on parle de la néoglucogenèse.

1.3. Régulation de la glycémie

La glycémie normale, qui correspond au taux de glucose sanguin, est de 4 à 6 mmol par litre de sang (ou 0,8 g/L).

L'organisme doit pouvoir gérer l'alternance « apport alimentaire-jeûne » et ceci principalement par les sécrétions d'insuline et de glucagon qui sont responsables du maintien permanent de la glycémie par action au niveau des cellules hépatiques. En effet l'organisme n'est jamais à l'équilibre.

- L'insuline est l'hormone de la phase alimentaire, dans le sens où elle sera responsable de la régulation de l'augmentation importante de la glycémie qui suit un repas.

Cette diminution de la glycémie est la conséquence de la mise en stock du glucose au niveau du foie sous forme de glycogène, on parle de glycogénogenèse. L'hyperglycémie sera redevenue normale au bout de 3 heures après la fin du repas.

- Le glucagon est l'hormone du jeûne, dans le sens où elle sera responsable de la régulation de la diminution progressive de la glycémie entre deux repas due à la consommation des organes. Cette stabilisation de la glycémie est la conséquence d'une libération de glucose par le foie, on parle de glycogénolyse. On note que le glucagon n'est pas le seul à avoir une action hyperglycémiant, en effet comme dit précédemment il agira principalement au niveau du foie et les catécholamines (adrénaline) agiront principalement au niveau des muscles.

Il est important de faire la remarque ici qu'après un repas la diminution de la glycémie entraînée par l'insuline est trop importante (inférieure à la valeur normale). Ceci peut être expliqué par le fait qu'il existe un temps de latence entre la détection de la variation de la glycémie et les sécrétions hormonales responsable de la stabilisation de la glycémie. De cette manière la sécrétion de glucagon arrive avec un temps de latence après la détection de la diminution de la glycémie, l'insuline continuant son action hypoglycémiant.

Les cellules intestinales, mettant à profit le gradient de Na^+ établi par la Na^+K^+ ATPase de leur membrane basolatérale, importent le glucose de la lumière intestinale grâce au symport D-glucose/ Na^+ de leur membrane apicale.

Le glucose des cellules intestinales passe ensuite dans le sang, puis dans les cellules des divers organes par des mécanismes de transport facilité de type GLUT. Dans les cellules animales, un transport facilité réversible du glucose à travers la membrane plasmique est assuré par des protéines transmembranaires constituées d'une chaîne polypeptidique d'environ 500 résidus aminoacide dont le profil d'hydrophobicité montre la présence de 12 hélices α transmembranaires. Ces protéines, dénommées transporteurs du glucose, GLUT1 à GLUT5, ont une spécificité tissulaire. Ainsi, GLUT1 et GLUT3 sont présents dans tous les tissus des mammifères, tandis que GLUT2 est trouvé dans le foie, les cellules β du pancréas et l'intestin grêle et GLUT4 dans le muscle squelettique ou cardiaque et le tissu adipeux. Dans ces deux derniers tissus, un taux élevé de glucose, associé à un taux élevé d'insuline, conduit à une importante pénétration cellulaire du glucose. Un pool préformé de récepteurs GLUT4 est inclus dans des vésicules

intracellulaires qui, au contact de l'insuline, fusionnent avec la membrane plasmique et augmentent la capacité cellulaire de transport du glucose.

1.4. Transport cellulaire du glucose

Les transporteurs GLUT sont un large groupe de protéines membranaires, qui assurent le transport du glucose des cellules épithéliales au sang, et du sang aux cellules en passant la barrière intestinale dans le sens du gradient par transport passif. Ils sont insulino dépendants.

Les transporteurs GLUT sont rangés dans trois classes :

Classe I : GLUT1 ; GLUT2 ; GLUT3 ; GLUT4

Classe II : GLUT5 ; GLUT7 ; GLUT9 ; GLUT11

Classe III : GLUT6 ; GLUT8 ; GLUT10 ; GLUT12

Les isoformes de transporteurs ont des affinités variables pour le glucose et l'expression de ces isoformes a une certaine spécificité tissulaire. En effet on trouve des isoformes ubiquitaire (GLUT 1 et 3), c'est-à-dire présentent dans tous les tissus, et des isoformes spécifiques (GLUT 2 et 4) :

-**GLUT 1** : principalement visible au niveau des érythrocytes et des neurones,

-**GLUT 2** : principalement visible au niveau des hépatocytes et des cellules β des îlots de Langerhans,

-**GLUT 3** : principalement visible au niveau des neurones,

-**GLUT4** : principalement visible au niveau des cellules musculaire striées et des adipocytes,

-**GLUT 5** : principalement visible au niveau des entérocytes et des spermatozoïdes.

De manière plus localisé, il est important de comprendre les mécanismes d'absorption du glucose au niveau des entérocytes. Au niveau de la bordure en brosse dirigée vers la lumière intestinale, le glucose rentre dans la cellule par un transporteur symport glucose-sodium. Au pôle basal il sera ensuite pris en charge par un transporteur uniport afin de passer dans la circulation sanguine. Le sodium quant-à lui ressortira de la cellule par une pompe sodium-potassium (Na-K ATPase) (Figure 3).

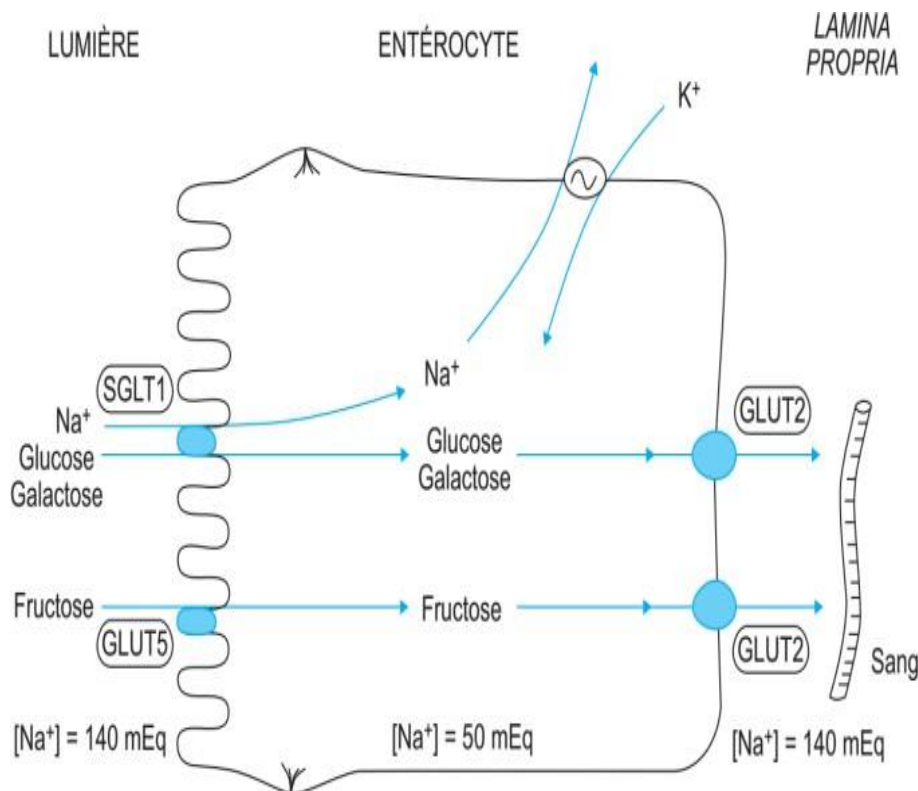


Figure 3 : Transport des monosaccharides par les membranes apicales et basolatérales des entérocytes. SGLT : Sodium Glucose co-transporteur ; GLUT : Glucose Transporter (Weinman et Méhul, 2004 ; Rodwell *et al.*, 2017).

2. Catabolisme glucidique

Le catabolisme glucidique correspond à la dégradation des molécules de glucose permettant la formation de molécules riches en énergie (Figure 4).

Le glucose constitue l'élément de base ou le carburant essentiel pour produire de l'énergie et des molécules intermédiaires. Il a deux origines :

Exogène : le glucose provient des aliments et de la dégradation des poly et disaccharides.

Endogène : métabolique (en période de jeûne) : endogène Glucose fabriqué à partir de composés non glucidiques (néoglucogénèse hépatique), ou le G.6.P est libéré après la dégradation du glycogène tissulaire (glycogénolyse hépatique et musculaire).

Pour la dégradation complète du glucose en CO₂ et H₂O un autre cycle est nécessaire c'est le cycle de Krebs couplé à la chaîne d'oxydo-réduction phosphorylante.

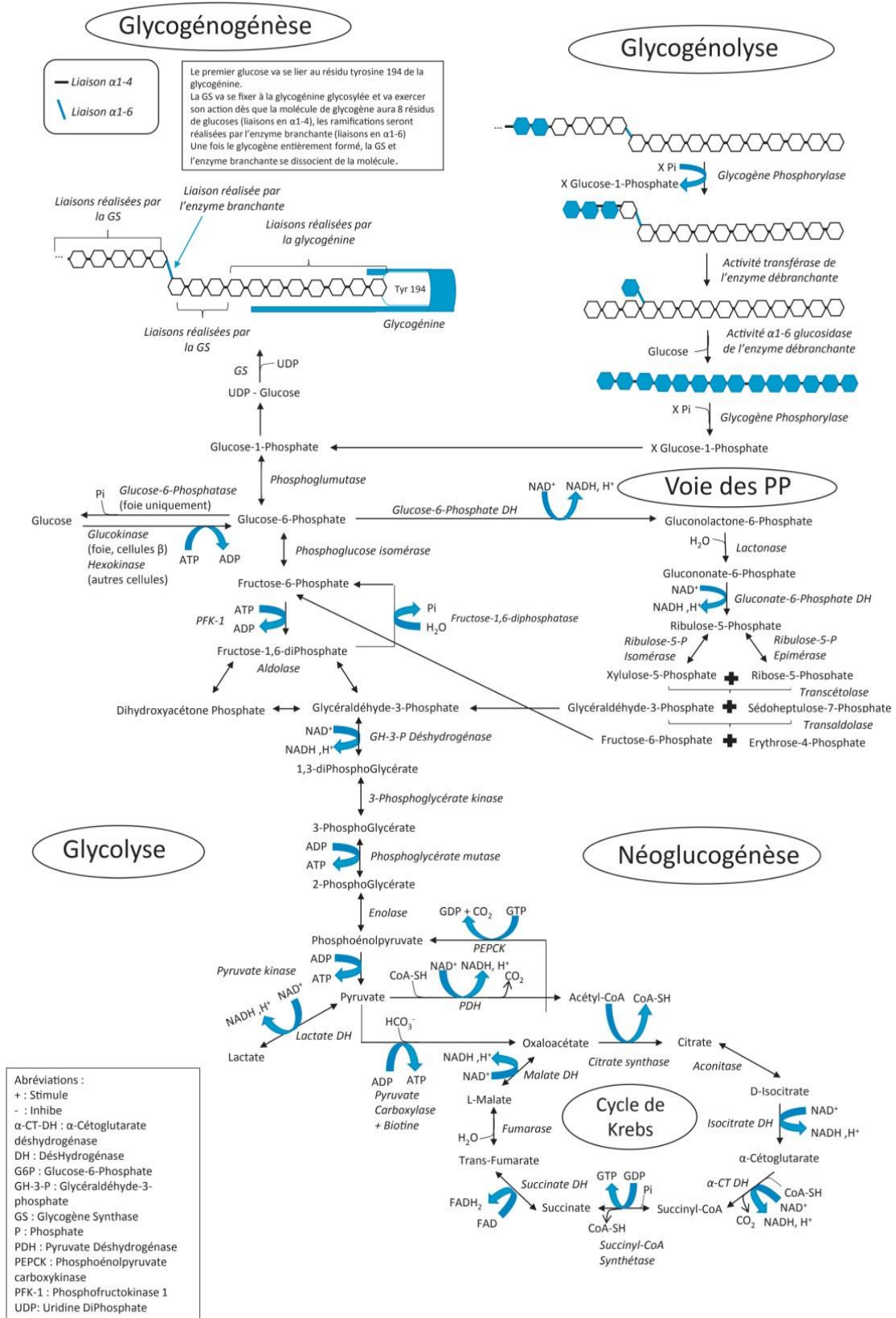


Figure 4 : Métabolisme du glucose (Rodwell et al., 2017)

2.1. Réactions de catabolisme

2.1.1. Glycolyse (voie d'Embden-Meyerhof)

Elle dégrade le glucose en pyruvate avec production d'ATP et des métabolites intermédiaires (précurseurs de molécules d'intérêt biologiques) qui vont être repris par d'autres voies métaboliques.

La glycolyse est une série de 10 réactions catalysées par 10 enzymes localisées dans le cytosol. Tous les intermédiaires de la glycolyse sont phosphorylés.

Dans tous les tissus, la glycolyse a pour but de produire de l'énergie directement sous forme d'ATP ou indirectement sous forme de NADH,H⁺ (qui permet ultérieurement de produire de l'ATP au niveau de la chaîne respiratoire).

La glycolyse permet la dégradation progressive du glucose pour produire l'énergie cellulaire sous forme d'ATP en absence d'oxygène. Au niveau de la glycolyse, il existe des branchements qui redirigent les métabolites intermédiaires vers les voies d'anabolisme. Ainsi, le glucose- 6-phosphate (G6P) alimente la voie des pentoses phosphates, le 3-Phosphoglycérate (3PG) permet la biosynthèse de sérine, et le dihydroxyacétone phosphate (DHAP) sert à la synthèse d'acides gras. Le pyruvate, produit final de la glycolyse, peut être utilisé par la lactate déshydrogénase (LDH) ou par la pyruvate déshydrogénase (PDH) puis par le cycle de Krebs. Elle a lieu dans le cytosol et se divise en deux phases (Figure 5):

-Première phase: elle comprend les cinq premières réactions et permet la transformation d'une molécule de glucose en deux molécules de glycéraldéhyde-3- phosphate (G3P) en consommant deux molécules d'ATP.

-Deuxième phase: elle est composée des cinq réactions suivantes qui convertissent les deux molécules de glycéraldéhyde-3-phosphate en deux molécules de pyruvate, le tout en produisant quatre molécules d'ATP.

La glycolyse permet une production rapide d'ATP mais en quantité limitée puisque celle-ci ne produit que 2 molécules d'ATP par molécule de glucose.

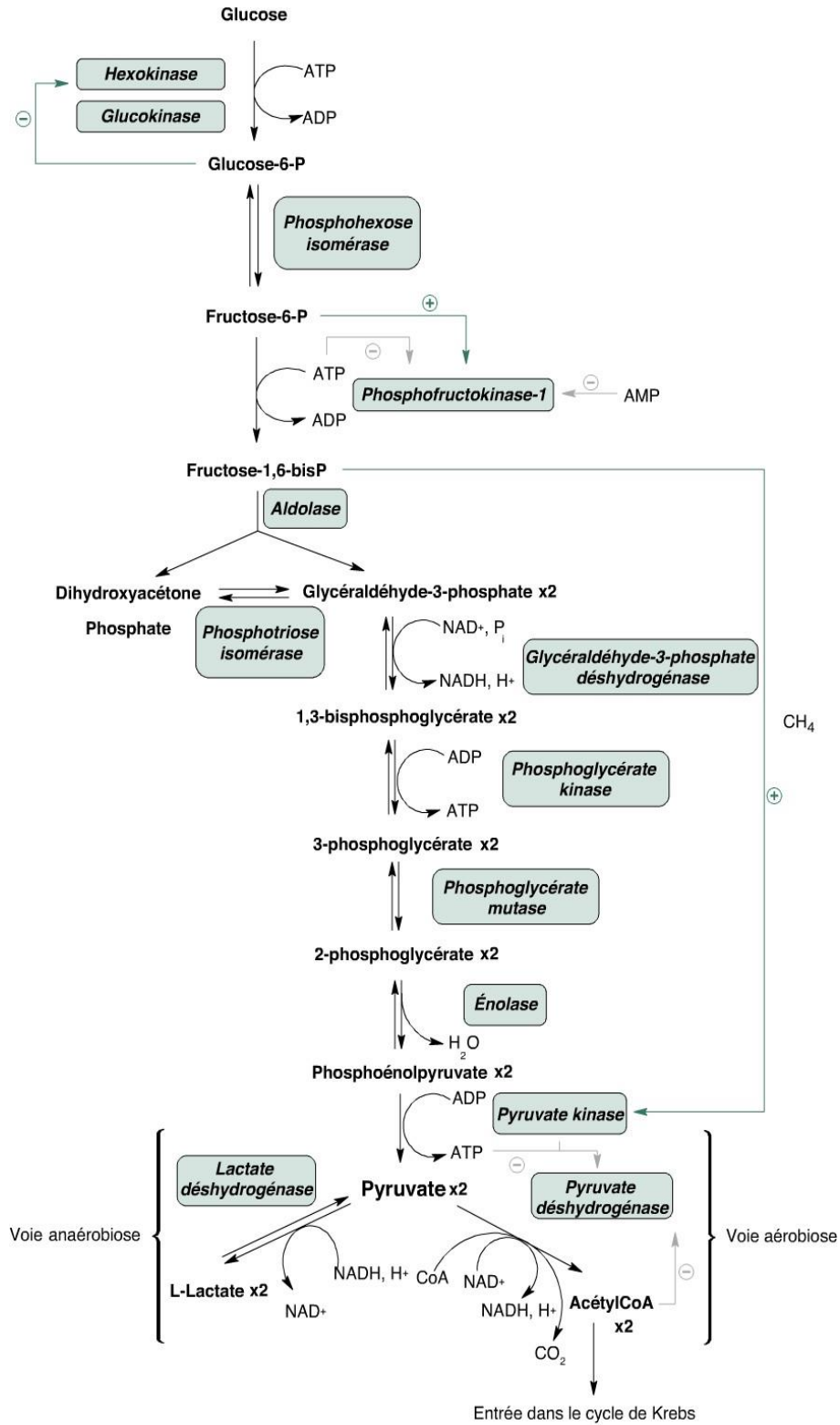


Figure 5 : La glycolyse. Voie du catabolisme qui permet la dégradation d'une molécule de glucose en deux molécules de pyruvate (Beaumont, 2015 ; Ochs, 2018).

La première réaction consiste en une phosphorylation du glucose sur son carbone 6. Deux enzymes peuvent catalyser cette réaction: l'hexokinase et la glucokinase. L'hexokinase est très active à une concentration de glucose sanguin normale (environ 4 mM). Elle peut être inhibée par le G6P.

La glucokinase quant à elle est située dans le foie. Elle devient plus active lorsque la concentration sanguine de glucose est élevée. A l'inverse de l'hexokinase, elle n'est pas inhibée par le produit de sa réaction. La glucokinase est également une enzyme inductible c'est-à-dire que sa concentration est régulée par l'insuline. Lors d'un diabète, l'insuline n'est plus assez produite et la concentration de glucokinase diminue. Ainsi la concentration de glucose dans le sang reste anormalement élevée.

Remarque : Le glucose-6-Phosphate (G6P) est alors formé pour poursuivre la glycolyse ou alors être métabolisé dans la voie des pentoses phosphates (PPP).

La deuxième réaction est la transformation du G6P en Fructose-6- phosphate (Fr-6-P) par la glucose-6-phosphate isomérase (ou phosphoglucose isomérase). En consommant de l'ATP, le Fr-6-P devient du Fructose-1,6-bisphosphate (Fr-1,6-BP) par la phosphofructokinase (PFK). C'est l'enzyme la plus régulée de la glycolyse. Elle est, entre autre, inhibée par une forte concentration d'ATP ou de citrate. A l'inverse, cette enzyme est stimulée par une forte concentration d'AMP.

La réaction suivante fait appel à l'aldolase qui forme deux trioses phosphates: le dihydroxyacétone phosphate (DHAP) et le glycéraldéhyde-3-phosphate (G3P). Le DHAP peut être utilisé pour la voie de synthèse des lipides car il permet la formation de glycérol-3-phosphate qui est un composé nécessaire à la formation des acides gras. Toutefois, le DHAP est majoritairement converti en G3P par l'enzyme triose-phosphate isomérase, car seul le G3P sera utilisé dans la deuxième phase de la glycolyse. Cette deuxième phase de la glycolyse débute par l'oxydation du G3P en glycéraldéhyde-1,3- Bisphosphate (G-1,3-BP) par la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH) avec une réduction du NAD^+ en NADH. Le groupement phosphate du G-1,3-BP est par la suite transféré à l'ADP pour former une molécule d'ATP et une molécule de 3- phosphoglycérate (3PG). Ceci est permis grâce à la phosphoglycérate kinase (PGK). Le 3PG se situe à un carrefour métabolique. Il peut soit participer à la voie de biosynthèse de la sérine, soit poursuivre la glycolyse. Dans ce cas, le 3PG est converti en 2- phosphoglycérate (2PG) par la phosphoglycérate mutase. L'énolase va permettre la formation du phosphoénolpyruvate (PEP) à partir de la déshydratation du 2PG. Le PEP

peut également servir dans d'autres voies de l'anabolisme. La dernière réaction de la glycolyse permet la formation des deux dernières molécules d'ATP. Le groupe phosphoryl du PEP est transféré à l'ADP pour former l'ATP et le pyruvate. Cette réaction est catalysée par la pyruvate kinase (PK) qui est la deuxième enzyme la plus régulée de la glycolyse. Elle est inhibée par l'ATP, l'acétyl-CoA, l'alanine, mais elle est activée par l'AMP et le Fr-1,6-BP.

Remarque : Le pyruvate produit peut alors être transformé par différentes voies en fonction de la quantité d'oxygène. En présence d'oxygène, le pyruvate est oxydé par le cycle de Krebs afin de produire plus d'énergie. En absence d'oxygène il est transformé en lactate par l'enzyme lactate déshydrogénase ; c'est la fermentation.

La Fermentation peut être lactique (chez les animaux) ou alcoolique (chez les végétaux). Dans une cellule animale, le pyruvate se réduit en acide lactique et on parle alors de la fermentation lactique. Dans une cellule végétale, le pyruvate subit une décarboxylation et donne l'acétaldéhyde qui devient accepteur d'électrons. On aboutit alors à l'alcool éthylique et on parle de la fermentation alcoolique.

2.1.2. Régulation de la glycolyse

La glycolyse fournit de l'énergie selon les besoins de la cellule sous forme d'ATP et du pouvoir réducteur (NADH, H⁺)

La cellule a un niveau énergétique élevé (assez d'ATP), la glycolyse est bloquée. Activation de la glycolyse lorsque l'organisme est en déficit d'énergie cela repose sur un contrôle précis du flux métabolique

Trois réactions sont irréversibles 1, 3 et 10, les trois enzymes catalysant ces réactions sont donc soumises à régulation :

Réaction (1) L'hexokinase et glucokinase (HK et GK),

Réaction (3) La phosphofructokinase (PFK1),

Réaction (10) La pyruvate kinase (PK)

Trois enzymes sont soumises à la régulation allostérique ainsi qu'au contrôle transcriptionnel effectué par l'insuline (régulation hormonale). En effet, dans le foie et le muscle, l'hormone hypoglycémisante est capable d'induire la synthèse de ces trois enzymes glycolytiques et ainsi favoriser l'utilisation de ce substrat.

▪ Contrôle de l'étape 1 (Hexokinase : HK)

-Enzyme peu spécifique du glucose se trouvant dans la majorité des organes essentiellement les muscles.

-L'hexokinase possède une affinité très grande pour le glucose.

-L'hexokinase inhibé par Glucose-6-phosphate.

▪ Contrôle de l'étape 1 (Glucokinase : GK)

-Enzyme spécifique du glucose se trouvant dans le foie.

-La glucokinase possède une affinité beaucoup plus faible pour le glucose Elle ne fonctionne qu'à des concentrations en glucose élevées.

-Après un repas : hyperglycémie ; La glucokinase s'occupe donc d'éliminer le glucose de la circulation sanguine.

-Avant un repas : hypoglycémie ; La glucokinase ne fonctionne pas, l'hexokinase utilise le glucose dans les organes gluco-dépendants.

▪ Contrôle de l'étape 3 (Phosphofructokinase : PFK1)

-L'enzyme la plus lente de la glycolyse, elle catalyse donc l'étape d'engagement des glucides dans la production d'énergie.

-Cette enzyme réagit différemment en fonction de la quantité d'ATP (inhibiteur allostérique) :

-À faible concentration, l'ATP se fixe sur le site "coenzyme" de l'enzyme, entraînant de ce fait toute l'enzyme sous sa forme relâchée « active ».

- À forte concentration, l'ATP se fixe sur le site « contrôle allostérique" de l'enzyme, entraînant de ce fait toute l'enzyme sous sa forme tendue « inactive ».

▪ Contrôle de l'étape 10 (Pyruvate kinase : PK)

Régulation par interconversion (modification covalente) :

-Pyruvate kinase phosphorylée : moins active

-Pyruvate kinase déphosphorylée : plus active

✚ Bilan énergétique de la glycolyse

La glycolyse peut être divisée en trois grandes parties :

1. Activation du glucose avec consommation d'énergie (2 ATP) :

-Le premier du glucose au glucose-6-phosphate.

-Le deuxième du fructose-6-phosphate au fructose-1,6-biphosphate

2. Formation du glycéraldéhyde.

3. Synthèse du pyruvate et formation de molécules riches en énergie (4 ATP et 2 NADH, H⁺) :

- Les deux premiers ATP du 1,3-Biphosphoglycérate au 3-Phosphoglycérate.
- Les deux derniers ATP du phosphoénolpyruvate au pyruvate.
- Les deux NADH, H⁺ du Glycéraldéhyde-3-phosphate au 1,3-Biphosphoglycérate.

Le bilan final théorique est donc de **6 ATP / 8 ATP**.

2.1.3. Cycle de Krebs (cycle de l'acide citrique)

Cette voie métabolique est commune aux métabolismes : Glucidiques, lipidiques et protéique. Les 3 voies convergent vers un même métabolite : l'acétyl-CoA.

Le cycle de Krebs est une voie de dégradation oxydative de l'acétylcoA qui est commune aux procaryotes et aux eucaryotes. Il fonctionne en aérobiose et se déroule dans la matrice mitochondriale (sauf chez les procaryotes qui n'ont pas de mitochondrie).

Il est constitué de 8 réactions catalysées par des enzymes intra-mitochondriales solubles. Une seule est liée à la membrane interne de la mitochondrie : la succinate déshydrogénase qui est commune avec le complexe de la chaîne respiratoire. L'ensemble de ces enzymes et celles de la chaîne respiratoire sont donc interdépendantes. Production d'énergie (+ de 90%), en relation avec chaîne respiratoire et phosphorylation oxydative. Produit aussi des intermédiaires pour les biosynthèses.

Remarque : Les érythrocytes (globules rouges) ne possèdent pas d'organites et donc pas de mitochondrie qui est indispensable à la réalisation du cycle de Krebs. De cette manière ils utilisent uniquement l'énergie produite par la glycolyse, le pyruvate sera quant à lui transformé en acide lactique.

a. Substrats du cycle de Krebs

- Le principal substrat : l'**acétyl-CoA** ; d'origine glucidique (pyruvate), lipidique (β -oxydation et corps cétoniques) et protéique (certains AA).
- l'**oxaloacétate** : même s'il est régénéré en fin de cycle, il doit être apporté en quantité suffisante. Il est d'origine glucidique (néoglucogénèse) et protéique (certain AA).
- L' **α -cétoglutarate** : provient du métabolisme de certain AA.

-Le **succinylcoA** : provient de la β -oxydation des acides gras à nombre impair de carbones, soit du catabolisme de certain AA.

-Le **fumarate** : provient du catabolisme des AA ou du cycle de l'urée.

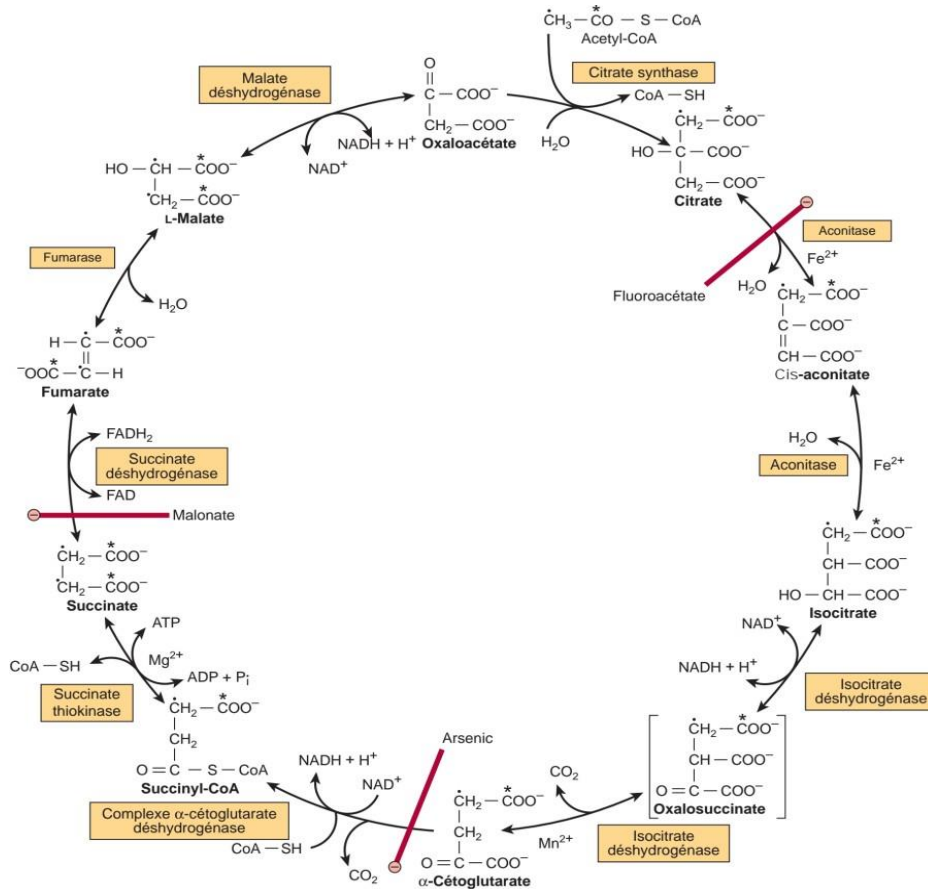


Figure 6 : Cycle de Krebs (Rodwell *et al.*, 2017)

Le cycle de Krebs aboutit à une oxydation complète du pyruvate. Le pyruvate est à l'origine de la plus grande part de production de l'acétyl-CoA entrant dans le cycle de Krebs (Figure 6). Le complexe enzymatique « pyruvate déshydrogénase (PDH) » catalyse la décarboxylation oxydative du pyruvate en acétyl-CoA. La PDH peut être inhibée par la pyruvate déshydrogénase kinase (PDK). La première réaction propre au cycle est réalisée par la citrate synthase qui convertit l'acétyl-CoA associé à l'oxaloacétate en citrate. Cette réaction s'accompagne d'une réduction du NAD^+ et de la formation d'une molécule de CO_2 . Cette enzyme est très régulée, entre autre, par le NADH et le succinyl-CoA qui l'inhibe. Le citrate est exporté hors de la mitochondrie via son transporteur et sert aussi à la synthèse des lipides. L'aconitase catalyse la synthèse d'isocitrate à partir du citrate. L'isocitrate subit ainsi une décarboxylation oxydative par l'isocitrate déshydrogénase permettant la formation d' α -cétoglutarate. Du NADH est également synthétisé par réduction du NAD^+ .

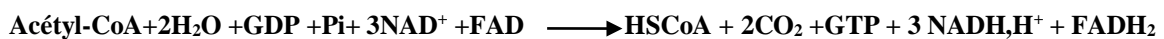
Ce NADH va ensuite être transféré à la chaîne de transport des électrons faisant ainsi de l'isocitrate déshydrogénase (IDH) la première enzyme reliant le cycle de Krebs à la chaîne respiratoire. Il existe trois isoformes de l'IDH : IDH1 (cytosolique) et IDH2 et IDH3 (mitochondriales). L'IDH2 utilise du NADPH alors que l'IDH3 fonctionne avec le NADH. Cette enzyme est également située à un carrefour entre le cycle de Krebs et le métabolisme des acides aminés puisque l' α -cétoglutarate joue un rôle important dans les réactions catalysées par les amino-transférases. En effet, l' α -cétoglutarate peut aussi être synthétisé à partir de la glutamine qui donne alors du glutamate. Ce glutamate par désamination va former l' α -cétoglutarate. L' α -cétoglutarate déshydrogénase forme le succinyl-CoA avec une réduction du NAD^+ en NADH. En transformant le succinyl-CoA en succinate, la succinyl-CoA synthétase permet la production d'une molécule de GTP. La succinate déshydrogénase oxyde le succinate en fumarate tout en synthétisant une molécule de FADH_2 . La succinate déshydrogénase fournit ainsi le FADH_2 nécessaire à la chaîne respiratoire au niveau du complexe II. En effet, la succinate déshydrogénase est liée à la membrane interne de la mitochondrie et c'est la seule enzyme du cycle de Krebs à faire partie intégrante de la chaîne respiratoire. La fumarate hydratase (FH) permet la synthèse du malate à partir du fumarate. La dernière étape du cycle de Krebs fait intervenir la malate déshydrogénase qui transforme le malate en oxaloacétate. Cette réaction est accompagnée par la réduction du NAD^+ .

b. Equation équilibrée et Bilan énergétique du cycle

Un tour du cycle de Krebs aboutit à :

- 2 décarboxylations
- 4 déshydrogénations donc réduction de : 3 NAD^+ et 1 FAD

Et forme une molécule riche en énergie : le GTP qui sera transformé en ATP.



Le cycle de Krebs ne se limite pas à oxyder l'acétyl-CoA ; il joue également un rôle important dans de nombreuses voies métaboliques. Celles-ci utilisent des intermédiaires du cycle Krebs pour commencer leur synthèse.

Au sein de la mitochondrie ; ces cofacteurs vont être réoxydés dans la chaîne respiratoire :

- Le NADH, H^+ donnant 3 ATP alors que le FADH_2 n'en donnant que 2.
- Total d'un cycle = 12 ATP
- Pour une molécule de glucose, 2 Acétyl-CoA donc $12 \times 2 = 24$ ATP/cycle.

2.1.4. Voie des pentoses phosphates (ou voie du phosphogluconate)

Le cycle des pentoses-phosphates (ou voies des hexoses monophosphates) est une voie de dégradation du glucose (Essentiellement dans le cytosolique), se réalise en parallèle à la glycolyse et se branche sur la glycolyse au niveau du G6P (Figure 7).

Le glucose 6-phosphate est à la fois le substrat de la voie des pentoses phosphates et celui de la glycolyse ; le choix relatif entre ces deux voies dépend des exigences cellulaires ponctuelles en énergie métabolique (ATP) et en précurseurs biosynthétiques.

Elle permet la formation de NADPH, H^+ pour les réactions de biosynthèse (en particulier, lors de la synthèse des acides gras et des stéroïdes). La voie des pentoses phosphates (PPP) permet la régénération de 70% du NADPH et la production du ribose-5-phosphate (R5P) précurseur de la synthèse des nucléotides, des acides nucléiques et de coenzymes. La voie des pentoses phosphates se divise en deux parties (Figure 7) :

a. Phase oxydative, irréversible : Le G6P subit deux oxydations successives par la G6P déshydrogénase (G6PDH) et la 6-phosphogluconate déshydrogénase (6PGDH) ce qui aboutit à la régénération de 2 NADPH et à la formation de CO_2 et de ribulose-5-phosphate.

b. Phase non oxydative, réversible (phase de régénération) : Au final, cinq réactions produisent divers oses comme par exemple le R5P essentiel à la synthèse d'acides nucléiques, et de deux composés de la voie de la glycolyse le fructose-6-phosphate et le glycéraldéhyde-3- phosphate.

La première étape de la branche oxydative, catalysée par l'enzyme Glucose-6-phosphate déshydrogénase, est irréversible et contrôle fortement le flux dans la voie: le facteur régulateur le plus important est la concentration du $NADP^+$, le NADPH, lui, est l'inhibiteur compétitif de la G6PDH. Le 3PG est quand à lui un inhibiteur de la 6PGDH puisque le 3PG est formé à partir du G3P qui peut provenir de la glycolyse et de la voie des PPP.

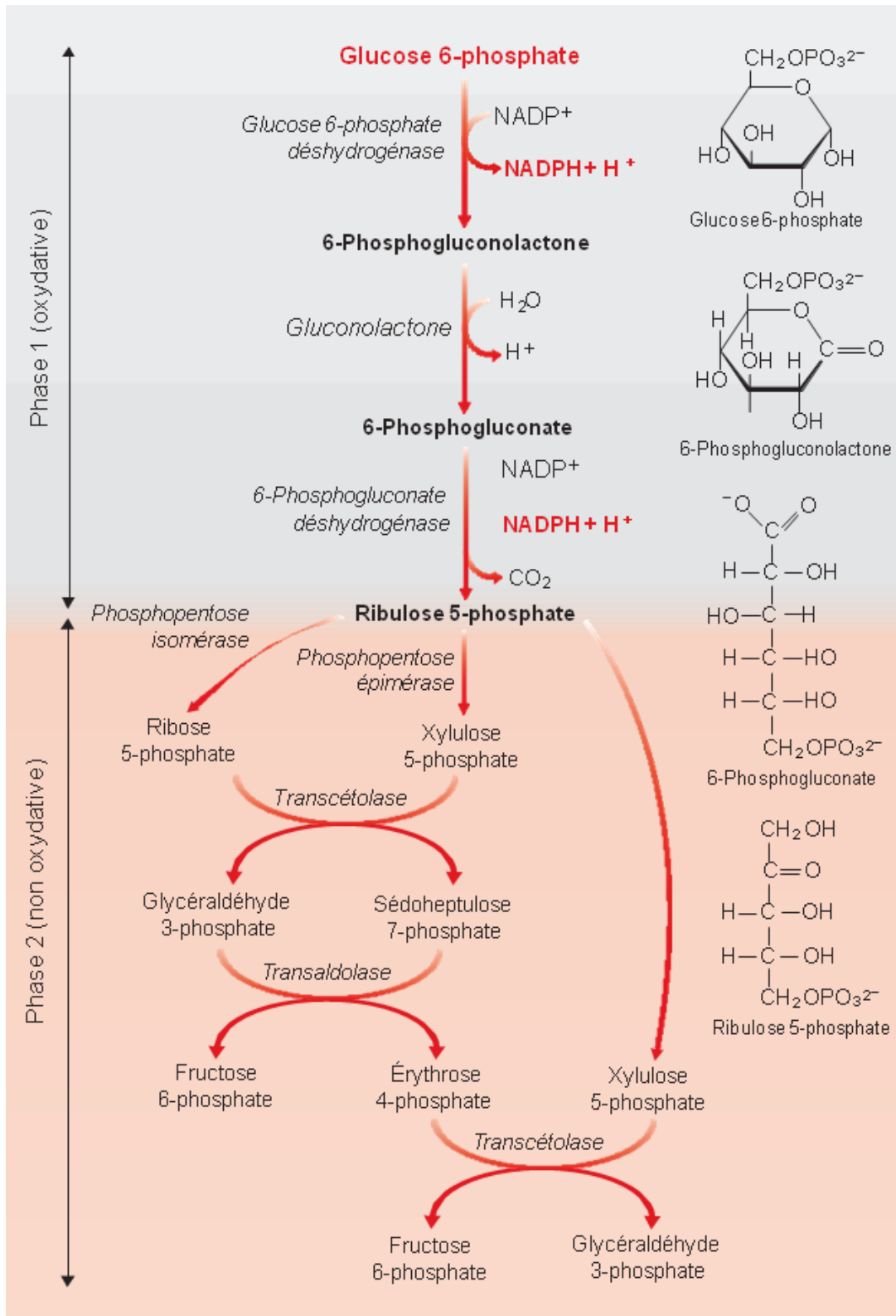


Figure 7 : Voie des Pentoses-Phosphates. Elle permet la formation de ribose-5-phosphate à partir d'un intermédiaire de la glycolyse le glucose-6-phosphate (G3P) et la production de NADPH nécessaire aux réactions de détoxification des ROS (Weinman et Méhul, 2004).

2.1.5. Chaîne respiratoire et synthèse d'ATP (OXPHOS)

Les électrons libérés lors des réactions d'oxydations sont transférés à un système de transport d'électrons (STE) jusqu'à un accepteur final qui est l'oxygène moléculaire O_2 . Ce transfert d'électron est couplé à l'extrusion de protons vers l'espace inter-membranaire ce qui génère un gradient de proton (gradient chimique) mais aussi une différence de charges (gradient électrique) transmembranaires. Cela génère ainsi un gradient électrochimique qui contient les deux composantes précitées. Ce gradient représente une forme d'énergie utilisée pour la synthèse d'ATP. Le couplage de la respiration à la synthèse d'ATP porte le nom d'oxydations phosphorylantes (OXPHOS) (Figure 8).

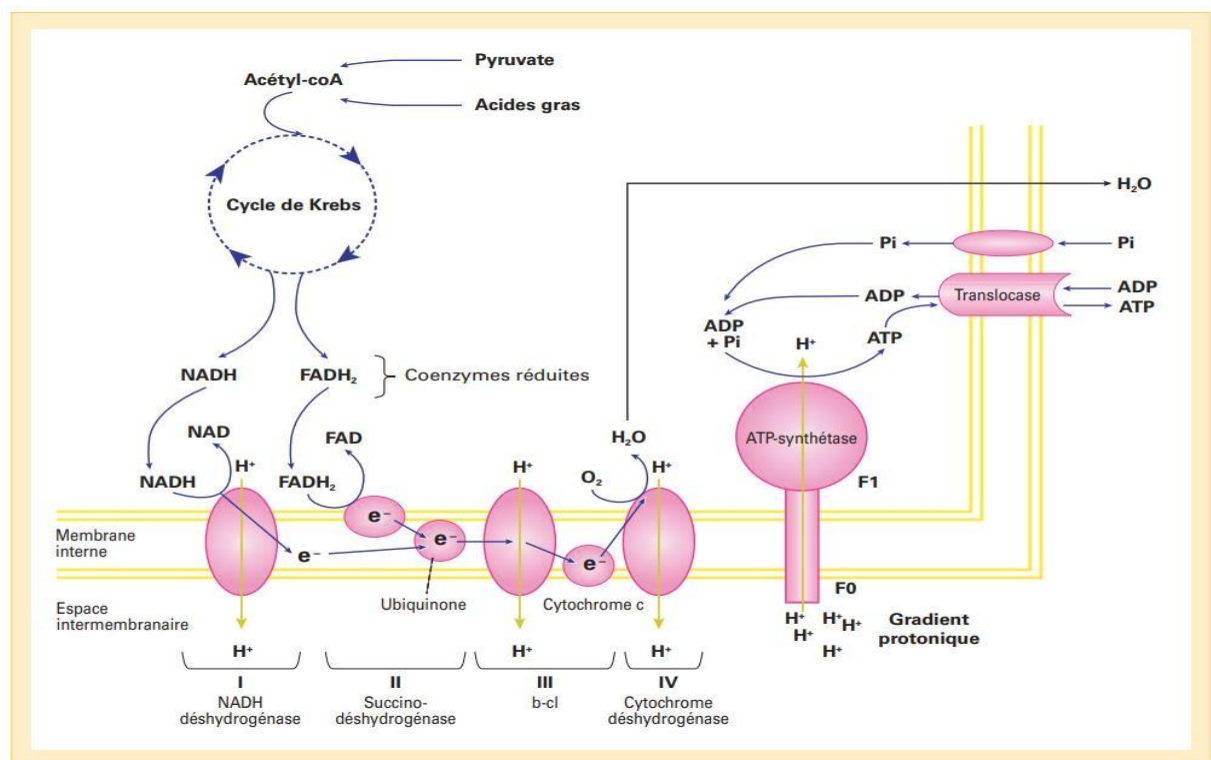


Figure 8 : Respiration mitochondriale (ou oxydoréduction phosphorylante)
(Pérez-Martin, 2002)

Les OXPHOS débutent avec l'entrée des électrons dans le STE au niveau des complexes I ou II. Les électrons entrent par le complexe I lors de l'oxydation du NADH, ou de $FADH_2$ via le complexe II, et sont transférés à l'ubiquinone. La glycérol-3-phosphate déshydrogénase transfère également des électrons à l'ubiquinone. Ensuite, le complexe III transfère les électrons de l'ubiquinone réduite au cytochrome c. Le complexe IV complète la séquence en transférant les électrons du cytochrome c à l'oxygène. Ce transport des électrons est couplé à une translocation de protons, à travers la membrane mitochondriale interne, vers l'espace intermembranaire. Ce gradient de protons constitue

une réserve d'énergie qui est finalement utilisée par le complexe V pour produire l'ATP. Chez l'homme, la plus grande partie de l'énergie utilisée par les cellules est produite via les oxydations phosphorylantes. D'ailleurs, une personne normale produit environ 65 kg d'ATP quotidiennement. Ce transfert des électrons est notamment possible grâce aux potentiels standards d'oxydo-reduction croissants. La translocation de protons crée un potentiel électrochimique de protons de part et d'autre de la membrane interne car celle-ci possède une faible perméabilité aux protons. On appelle ce gradient la force proton-motrice (Δp), constituée d'un gradient de charges et d'un gradient chimique. L'énergie libérée lors de chaque combinaison des électrons avec les différents complexes est utilisée pour l'exportation de protons dans l'espace intermembranaire, créant ainsi un gradient électrochimique (mécanisme chimio-osmotique). L'énergie contenue dans ce gradient protonique permet notamment le fonctionnement de l'ATP-synthétase mitochondriale. Cette enzyme comporte un canal à protons ancré dans la membrane (F_0) et un complexe de couplage F_1 , localisé sur la face matricielle et qui catalyse la production d'ATP. Le flux de protons traversant l'ATPase développe une force photomotrice qui est transformée en énergie mécanique (rotation de l'unité F_1) puis chimique, par modification de conformation des sites catalytiques de F_1 , permettant ainsi la phosphorylation de l'ADP en ATP. L'ATP formé ne peut sortir de la mitochondrie que si de l'ADP y entre, par un système d'antiport spécifique assuré par l'ATP-ADP translocase.

2.1.5.1. Molécule matricielle et molécule cytosolique

Il est important de faire la distinction entre le rendement de la production d'ATP entre des molécules riches en énergie produites dans la matrice mitochondriale (cycle de Krebs et hélice de Lynen) et celles produites dans le cytosol (glycolyse). En effet les molécules produites dans la matrice interagissent directement avec les complexes protéiques de la chaîne respiratoire, alors que celles produites dans le cytosol devront tout d'abord passer dans la matrice *via* des navettes.

2.1.5.2. Différentes navettes

Les molécules de NADH produites dans le cytosol passent facilement à travers la membrane externe de la mitochondrie qui est très perméable. Ceci n'est pas le cas de la membrane interne, obligeant le NADH à transmettre ses électrons riches en énergie à d'autres molécules de transfert, différentes selon la navette.

a. Navette malate-aspartate

Le foie, le rein et le cœur mettent en œuvre la navette malate-aspartate (Figure 9). Au cours d'une réaction catalysée par la malate déshydrogénase cytosolique, le NADH cytosolique réduit l'oxaloacétate en malate. Ce dernier, grâce au transporteur malate- α -cétoglutarate, traverse la membrane interne et pénètre dans la matrice où lors d'une réaction catalysée par la malate déshydrogénase mitochondriale, il réduit le NAD^+ mitochondrial en NADH susceptible de donner directement ses électrons de haut potentiel au Complexe I de la chaîne respiratoire. Environ 2,5 molécules d'ATP seront synthétisées lorsque cette paire d'électrons passera sur O_2 . L'oxaloacétate est régénéré par transamination et les transporteurs pourront effectuer une autre navette.

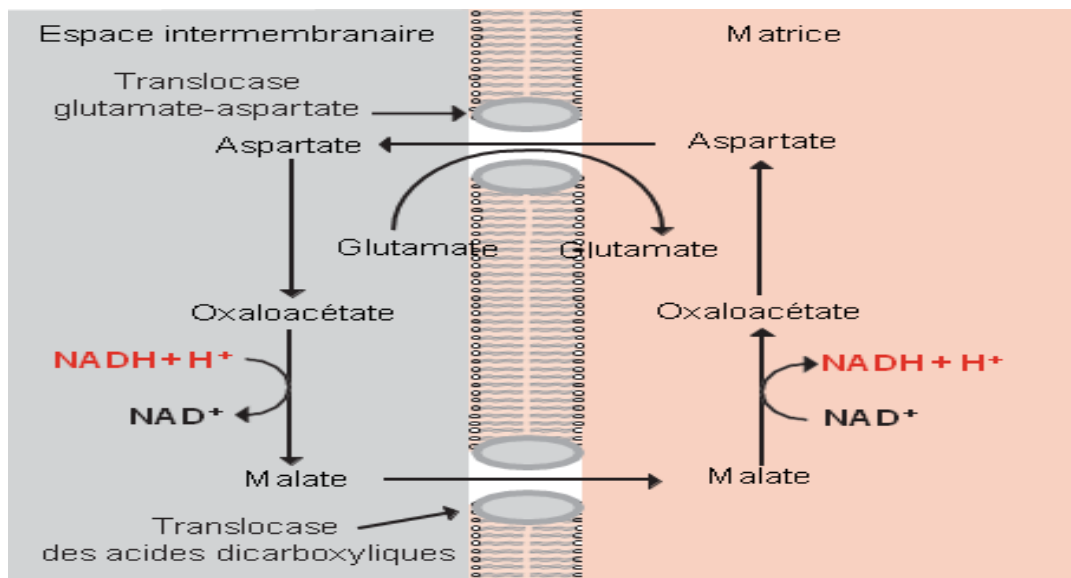


Figure 9 : Navette malate/aspartate composée de deux transporteurs qui échangent le malate et l'aspartate entre la mitochondrie et le cytosol
(Weinman et Méhul, 2004 ; Ochs, 2018)

b. Navette glycérol 3-phosphate

Le muscle squelettique et le cerveau utilisent une navette différente, celle du glycérol-3-phosphate (Figure 10) qui fait intervenir le dihydroxyacétone phosphate. Cette navette délivre les électrons de haut potentiel du NADH cytosolique au Complexe III de la chaîne respiratoire par l'intermédiaire de l'ubiquinone. Ainsi, environ 1,5 molécule d'ATP seulement seront alors synthétisées par paire d'électrons.

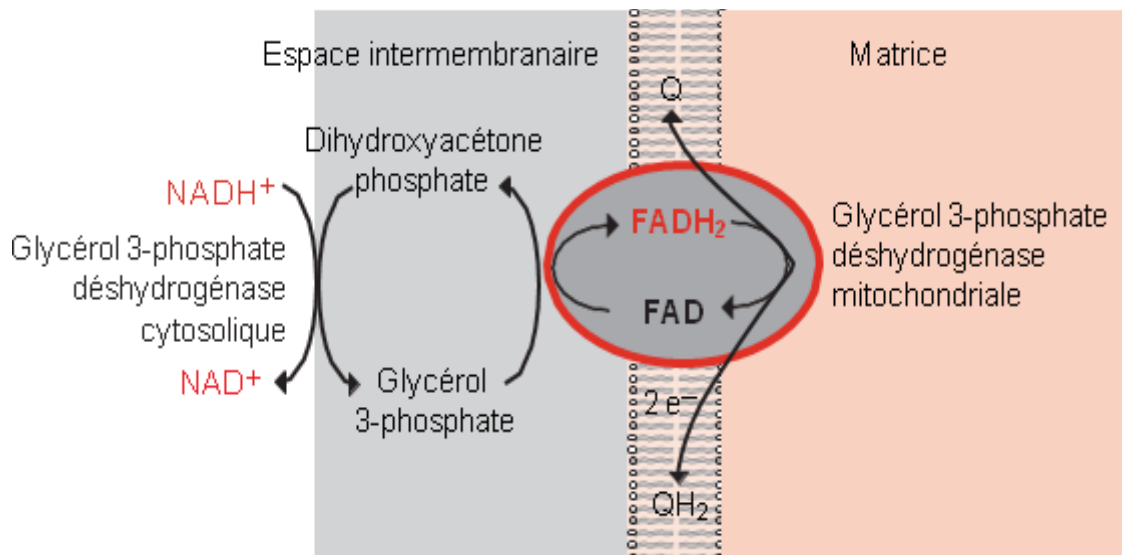


Figure 10 : Navette glycérol phosphate
(Audigié et Zonszain, 1995 ; Weinman et Méhul, 2004)

- **Bilan énergétique : 36 ou 38 ATP ?**

Le but ici est de comprendre pourquoi le bilan énergétique du catabolisme d'une molécule de glucose est tantôt de 36 ATP et tantôt de 38 ATP.

Connaissant maintenant la présence et le fonctionnement des navettes, ainsi que la présence de l'une ou l'autre d'entre elles dans les différents tissus considérés, nous pouvons facilement comprendre cette différence de 2 ATP.

En effet nous sommes face à deux situations :

- La première consiste à considérer la navette malade-aspartate qui participe à la production de 3 ATP par molécules de NADH produites au niveau de la glycolyse.
- La deuxième consiste à considérer la navette glycérol 3-phosphate qui permet la production de seulement 2 ATP par molécules de NADH produites au niveau de la glycolyse.

3. Régulation du métabolisme du glycogène

Le glycogène représente la forme de réserve glucidique chez les animaux, les champignons et certaines bactéries. Chez les animaux supérieurs le glycogène est stocké dans le foie et les muscles squelettiques.

Les voies de synthèse et de dégradation du glycogène sont séparées ; la synthèse du glycogène n'emprunte pas la voie inverse de la glycogénolyse (Figure 12), elle s'effectue par la voie de l'uridine-diphosphate glucose (UDP-glucose) (Figure 13).

Une source constante de glucose sanguin est absolument indispensable à la vie humaine. Le glucose est le substrat énergétique préférentiel du cerveau, ou une source d'énergie fondamentale pour certaines cellules sans mitochondries comme les globules rouges. Les muscles squelettiques, en contraction rapide, ont besoin d'un approvisionnement important en glucose, qui seul, par l'intermédiaire de la glycolyse, fournit l'énergie requise. Le glucose sanguin provient de 3 origines :

- Glucose alimentaire ingéré au moment de la prise des repas,
- Néoglucogenèse
- Glycogène (polymère du glucose) du foie.

La source du glucose alimentaire (disaccharide, amidon et glycogène) est sporadique et n'est pas fiable. La néoglucogenèse est souvent trop lente pour répondre à une demande immédiate. En revanche l'organisme des animaux a développé dans le foie et dans les muscles striés un processus de mobilisation rapide en réponse à une demande immédiate en l'absence du glucose alimentaire. Ce processus est la glycogénolyse (Figure 11) ou dégradation du glycogène. Alors que le glycogène hépatique est mobilisé pour maintenir le taux du glucose sanguin et pour alimenter les tissus périphériques, le glycogène stocké dans les muscles est mobilisé et consommé sur place pour leur fonctionnement.

Les réserves en glycogène du foie augmentent quand les animaux sont bien nourris et peuvent diminuer pendant le jeûne prolongé jusqu'à épuisement. Les réserves en glycogène des muscles sont peu affectées par un jeûne prolongé, et elles peuvent être reconstituées après une activité qui en a consommé une partie. Que ce soit dans le foie ou dans les muscles, le glycogène est synthétisé à partir de glucose 6-P comme précurseur. La synthèse du glycogène est la glycogénogenèse (Figure 11).

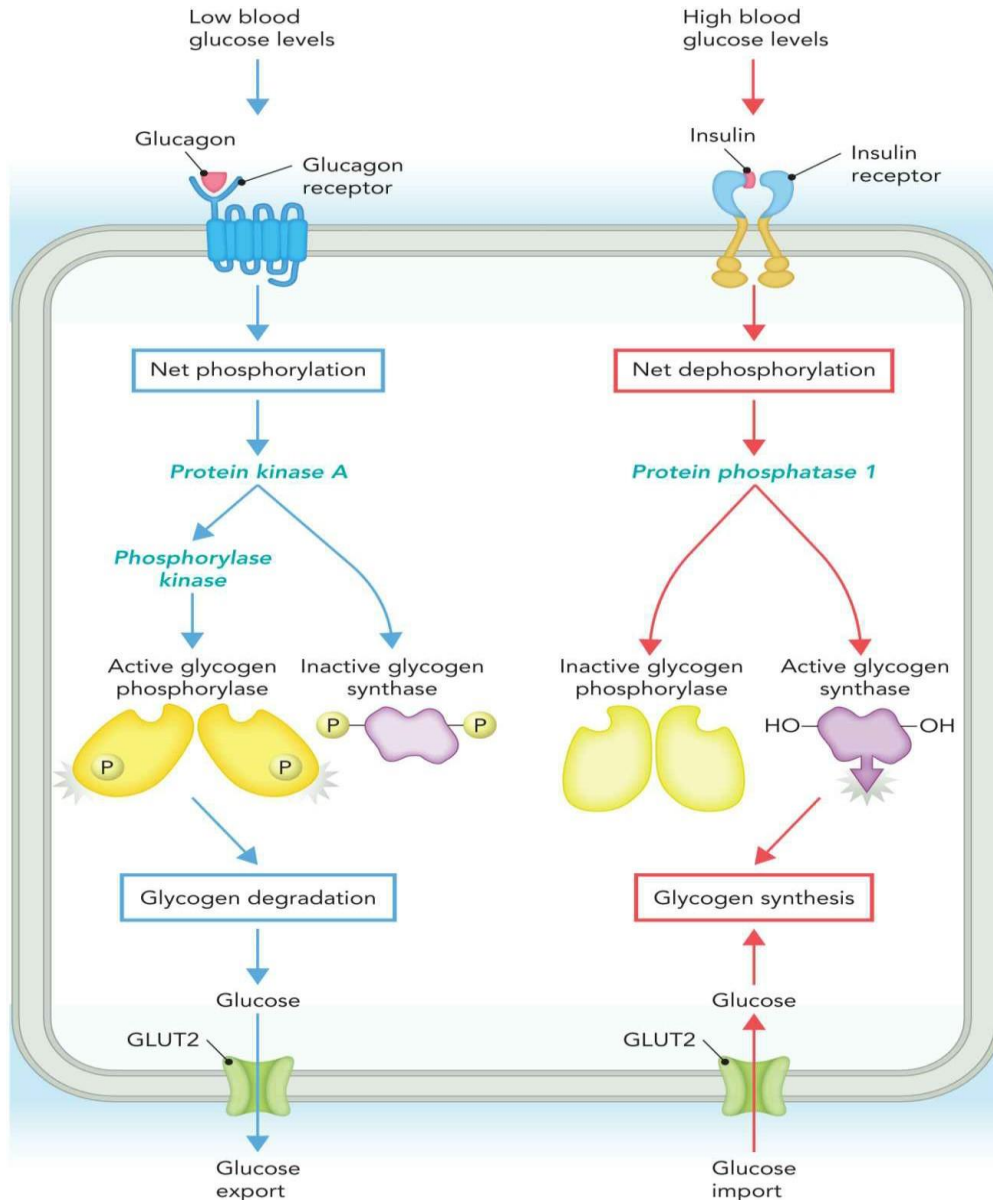


Figure 11 : La régulation hormonale du métabolisme du glycogène dans les cellules hépatiques est médiée par la phosphorylation et la déphosphorylation de la glycogène phosphorylase et de la glycogène synthase, respectivement. La signalisation du glucagon stimule l'activité de la protéine kinase A, conduisant à une phosphorylation nette de la glycogène phosphorylase et du glycogène synthase. La réponse en aval à la signalisation du glucagon dans les cellules hépatiques est la dégradation du glycogène et la libération de glucose. La signalisation de l'insuline stimule l'activité de la protéine phosphatase 1 et favorise la déphosphorylation nette de la glycogène phosphorylase et de la glycogène synthase. La réponse en aval à la signalisation de l'insuline dans les cellules hépatiques est le glycogène synthèse et importation de glucose (Miesfeld et McEvoy, 2021).

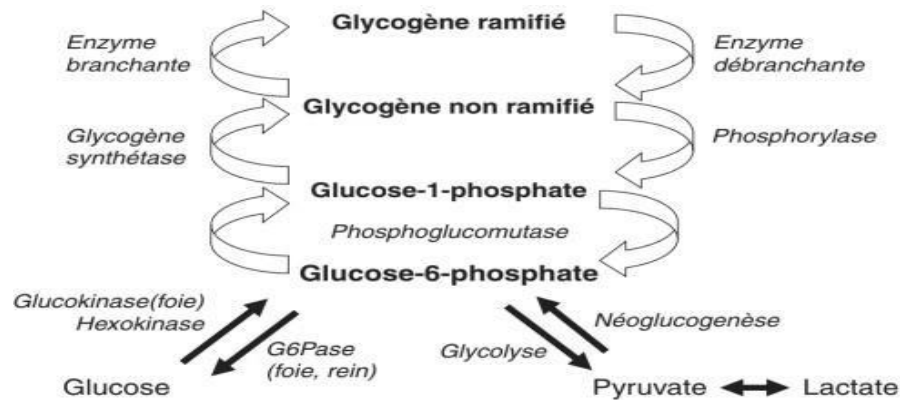


Figure 12 : Métabolisme du glycogène (Béliard *et al.*, 2021)

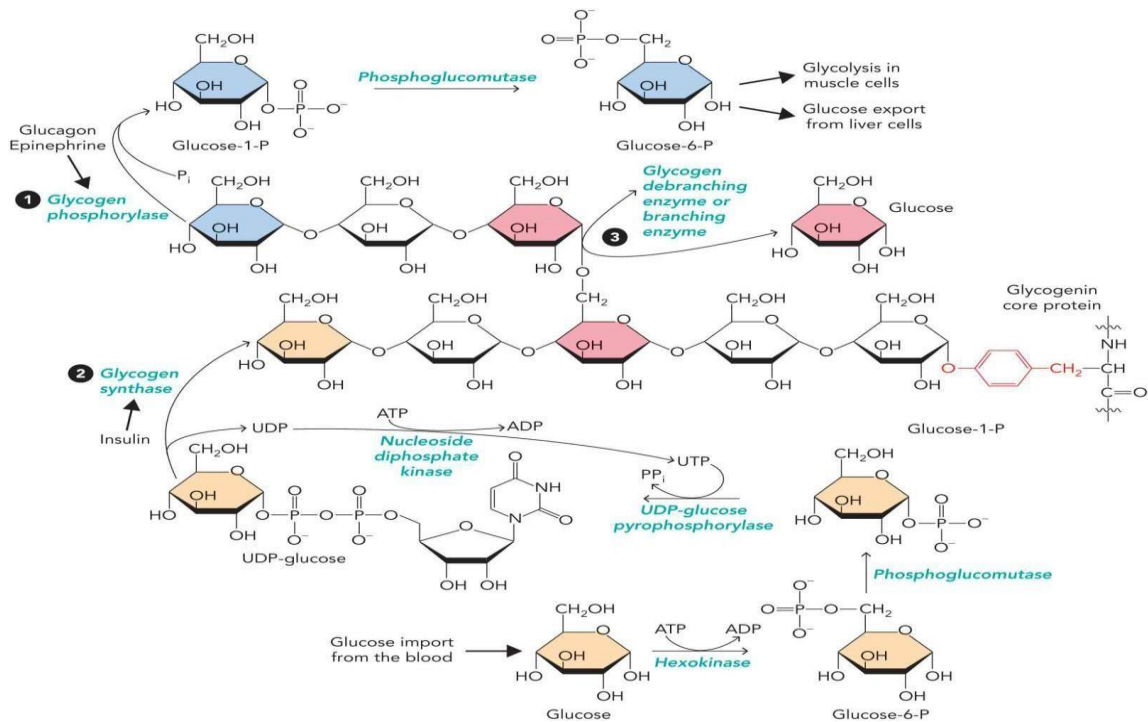


Figure 13 : La dégradation et la synthèse du glycogène nécessitent les enzymes (1) la glycogène phosphorylase, (2) la glycogène synthase et (3) l'enzyme de ramification du glycogène et l'enzymes débranchantes. La glycogène phosphorylase élimine le glucose des extrémités non réductrices du glycogène par une réaction de phosphorylyse qui génère du glucose-1-P. L'enzyme phosphoglucomutase convertit le glucose-1-P en glucose-6-P, qui est soit utilisé par les cellules musculaires dans la glycolyse, soit déphosphorylé dans les cellules hépatiques et exporté. L'enzyme glycogène synthase catalyse une réaction qui lie le glucose aux extrémités non réductrices du glycogène, en utilisant l'UDP-glucose comme substrat. La génération d'UDP-glucose nécessite les enzymes UDP-glucose pyrophosphorylase et nucléoside diphosphate kinase. Les enzymes de ramification et de déramification sont responsables de la modification du polymère de glycogène afin de maximiser le nombre d'extrémités réductrices disponibles lors de la dégradation et de la synthèse du glycogène. La signalisation hormonale est le principal mécanisme de régulation du contrôle de la dégradation (épinéphrine, glucagon) et synthèse (insuline) du glycogène. PP_i = pyrophosphate (Miesfeld et McEvoy, 2021).

3.1. Dégradation du glycogène

La dégradation du glycogène résulte d'une phosphorolyse catalysée par une glycogène phosphorylase, en présence de phosphate minéral, qui est l'enzyme principale de la dégradation du glycogène endogène (hépatique et musculaire) et libère des glucose 1-P et une dextrine limite. Deux autres enzymes, une glycosyl-transférase et une α (1-6) glucosidase interviennent dans la conversion complète du glycogène en glucose 6-P. Seul le foie peut transformer le glucose-6-P en glucose, excrété dans le sang (Figure 14).

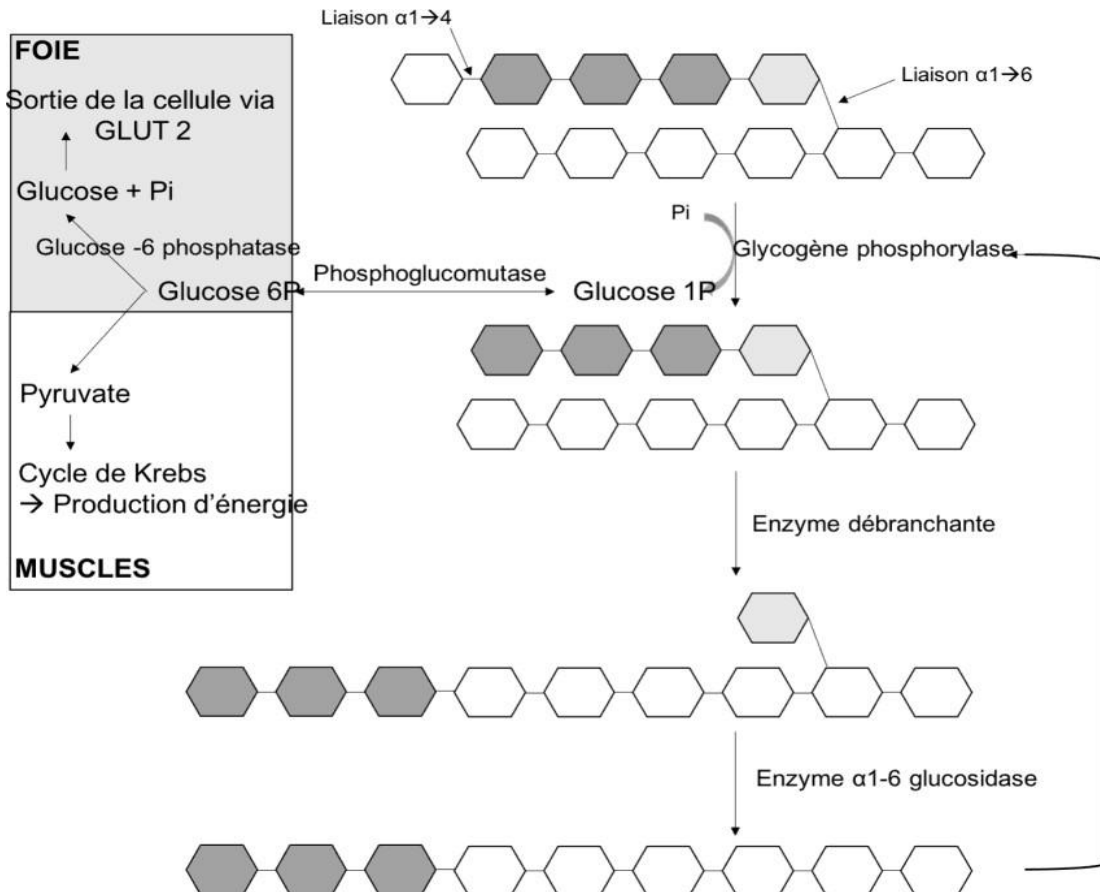


Figure 14: Schéma de la glycogénolyse (Melkonian, 2022)

3.1.1. Séquence des réactions enzymatiques

3.1.1.1. Phosphorolyse du glycogène

La phosphorolyse proprement dite est catalysée par la glycogène phosphorylase. Cette enzyme coupe la liaison α (1-4) à partir de l'extrémité non réductrice et fixe, sur le carbone 1 du glucose libéré, un groupement phosphate inorganique, en donnant du glucose 1-P. La phosphorolyse est répétée de façon séquentielle sur le glycogène jusqu'à 4 résidus glucoses sur chaque chaîne avant la liaison α (1-6). La structure résiduelle est appelée dextrine limite, résistante à l'action plus poussée de la phosphorylase.

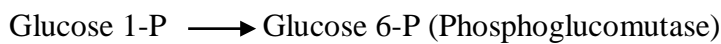
3.1.1.2. Glycosyl-4,4-transférase

Elle intervient sur la dextrine limite en enlevant sur chaque chaîne de la dextrine limite un oligosyle formé de 3 résidus glucose pour aller allonger une autre chaîne de la dextrine limite permettant ainsi la reprise de la phosphorylyse sur cette chaîne. Après l'action de cette enzyme il demeure à la place de la chaîne latérale un glucose lié par la liaison α (1-6).

3.1.1.3. α (1-6) Glucosidase

Enfin une α -glucosidase hydrolyse les résidus glucose reliés par la liaison α (1-6) et libère les glucoses.

Après l'action de ces trois enzymes le glycogène libère essentiellement du glucose 1-P (par phosphorylyse) et une faible quantité de glucose (hydrolyse). Le glucose 1-P est isomérisé en glucose-6-P par la phosphoglucomutase. Le glucose 6-P peut entrer dans la glycolyse dans le foie et dans le muscle. Mais l'objectif de la dégradation du glycogène hépatique est avant tout le maintien de la glycémie. Pour ce faire seul le foie, après dégradation du glycogène, dispose de la glucose 6-phosphatase, permettant l'hydrolyse du glucose 6-P en glucose et l'excrétion de ce dernier dans le sang. Les deux réactions catalysées sont les suivantes :



3.1.2. Régulation de la glycogénolyse

Le métabolisme du glycogène fait partie intégrante du métabolisme énergétique. Il est sous contrôle hormonal. L'adrénaline et le glucagon dirigent le catabolisme et la production de l'énergie ; l'insuline contrôle l'anabolisme orienté vers le stockage de l'énergie. Les effets de ces 2 groupes d'hormones sont antagonistes, ce qui nécessite une régulation coordonnée que nous verrons plus loin. En ce qui concerne la dégradation du glycogène nous distinguerons la régulation hormonale.

❖ Régulation hormonale et allostérique de la glycogénolyse

Le glucagon et l'adrénaline sont les deux principales hormones qui contrôlent la dégradation ou la mobilisation du glycogène. Pour bien comprendre le mécanisme mis en jeu, il est indispensable de connaître d'abord les éléments qui y participent.

Il existe deux glycogènes phosphorylases, l'une musculaire et l'autre hépatique. Chacune existe sous deux formes, forme a (active) et forme b (pratiquement inactive). La phosphorylase musculaire est formée de 4 sous-unités, groupées en dimères (forme inactive), possédant chacune un groupement séryle. Lorsque les OH des sérines sont phosphorylés, les dimères s'assemblent en tétramère (forme active). La phosphorylase hépatique est dimérique. La forme dimérique (b) inactive peut passer à la forme dimérique (a) active par phosphorylation. Les deux formes, que ce soit dans le muscle ou dans le foie, s'interconvertissent l'une dans l'autre grâce à l'action de deux enzymes : la phosphorylase kinase (passage de la forme inactive à la forme active par phosphorylation) et la phosphorylase phosphatase (hydrolyse du groupement phosphate).

La phosphorylase kinase qui phosphoryle la phosphorylase hépatique ou musculaire existe aussi sous deux formes : l'une active (phosphorylée) et l'autre inactive (déphosphorylée). L'interconversion entre la forme inactive et la forme active est assurée par une protéine kinase.

La protéine kinase est formée de deux sous-unités dont l'une est catalytique (active) et l'autre régulatrice. La forme inactive est l'assemblage des deux sous-unités, la sous-unité régulatrice masquant le site catalytique de la sous-unité active. L'activation de la protéine kinase est assurée par l'AMPc (AMP cyclique) qui en se combinant à la partie régulatrice libère le site catalytique de la sous-unité active.

L'AMPc est formé dans le cytosol à partir de l'ATP par l'adénylate cyclase membranaire, qui est activée par deux hormones principales : adrénaline ou le glucagon.

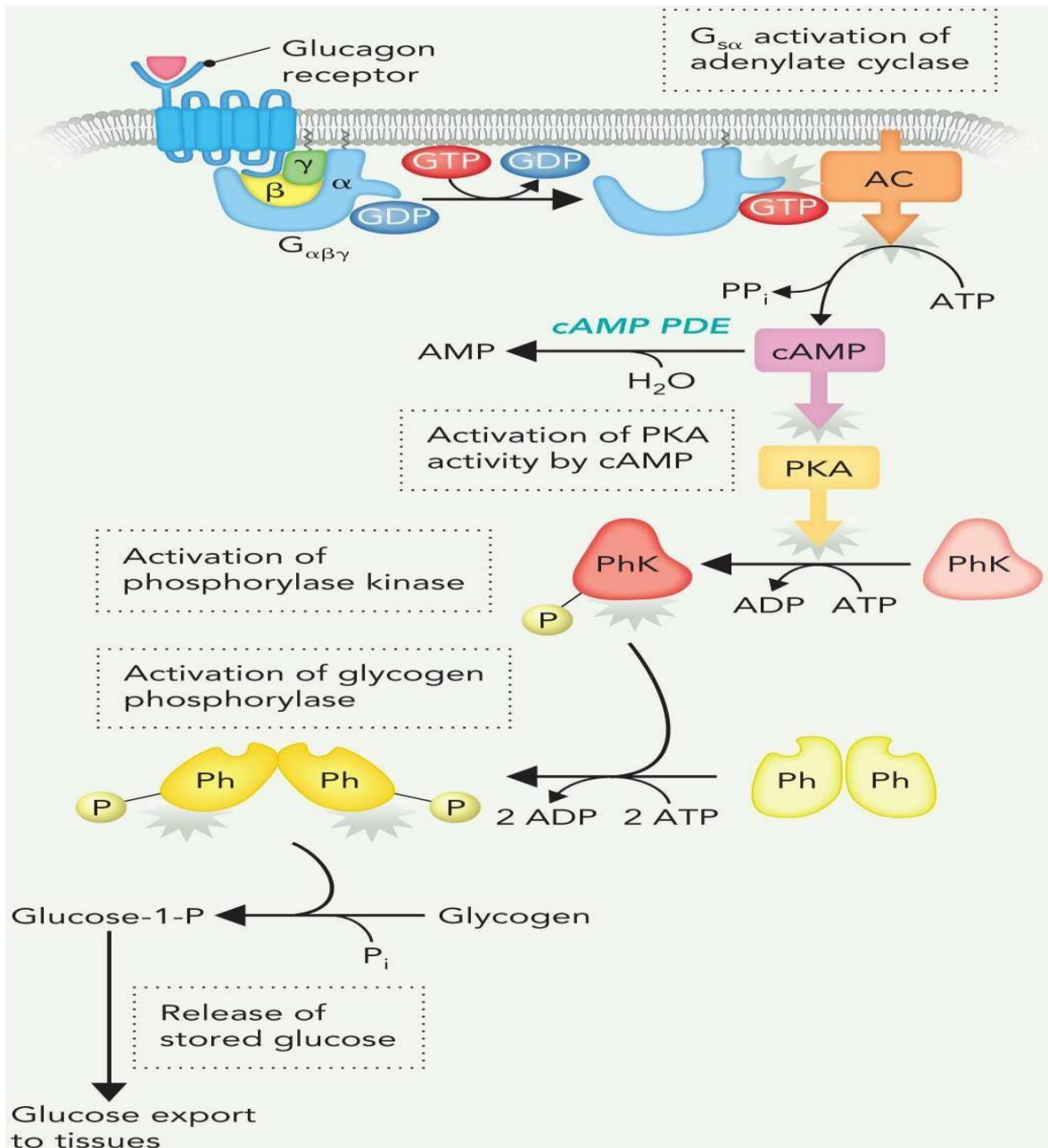


Figure 15 : Séquence des réactions du contrôle hormonal de la glycogénolyse (Audigié et Zonzain, 1995 ; (Miesfeld et McEvoy, 2021)

La régulation hormonale est en fait le résultat de la transduction d'un signal chimique conduisant à des effets intracellulaires qui correspondent ici à la mobilisation du glycogène. Les mécanismes d'action de l'adrénaline et du glucagon sont similaires, une fois que chacune de ces hormones est fixée sur son récepteur membranaire spécifique. La formation du complexe récepteur-ligand déclenche une cascade de réactions que nous pouvons résumer ainsi (Figure 15) :

- La fixation de chacune des hormones sur son récepteur membranaire spécifique entraîne l'activation d'une adénylate cyclase (adényl cyclase) membranaire.

- L'adénylate cyclase activée catalyse, par hydrolyse de l'ATP, la formation de l'AMP cyclique (AMPC), considéré comme un second messager.
- L'AMPC se fixe sur une protéine kinase A (AMPC dépendante) et se combine à la sous-unité régulatrice pour libérer la sous-unité catalytique (Protéine kinase A active).
- La protéine kinase A (active) phosphoryle, en présence de l'ATP, la glycogène phosphorylase kinase qui devient active sous forme phosphorylée.
- Enfin cette dernière phosphoryle la glycogène phosphorylase en la faisant passer de la forme b à la forme a qui catalyse la phosphorolyse du glycogène.

3.2. Synthèse du glycogène

La synthèse du glycogène a pour but la mise en réserve, dans le foie, d'une partie du glucose excédentaire à l'issue d'une alimentation riche en glucides et en protéines, et dans les muscles la régénération du stock glycogénique dont une fraction a été consommée par une activité physique. La synthèse du glycogène se déroule essentiellement dans le foie et dans le muscle. L'enzyme principale est la glycogène synthase. Le précurseur est le glucose 6-P (Figure 16).

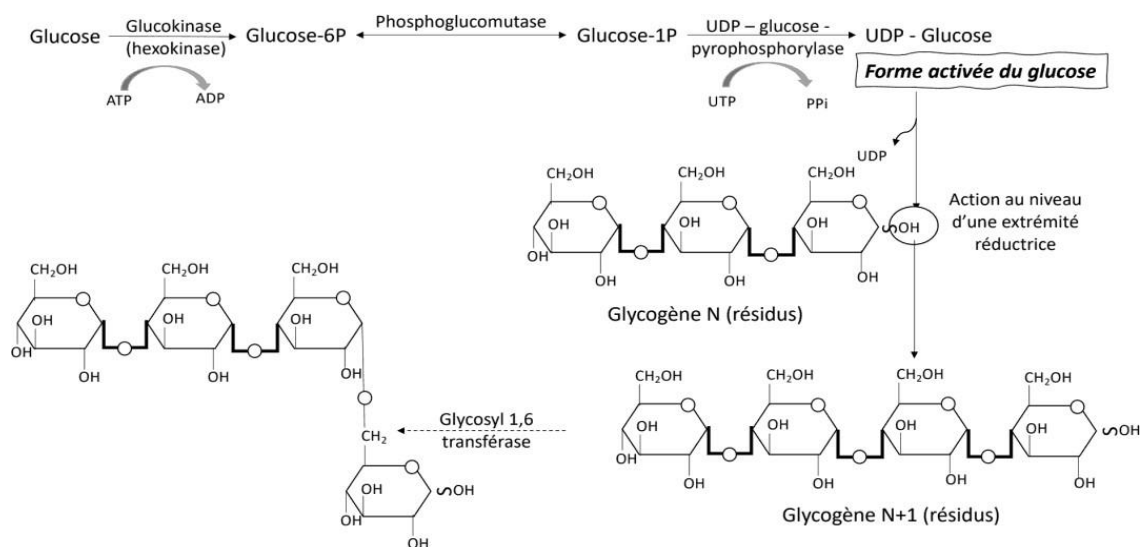
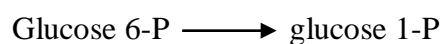


Figure 16 : Schéma de la glycogénogenèse (Melkonian, 2022)

3.2.1. Séquences des réactions enzymatiques

3.2.1.1. Isomérisation du glucose 6-P en glucose 1-P

L'enzyme qui catalyse cette réaction est la phosphoglucomutase



3.2.1.2. Transfert du résidu glucosyle sur UTP (formation de l'UDP-glucose).

Le donneur du résidu glucose dans la réaction de polymérisation des glucoses en glycogène est UDP-glucose. Sa formation est assurée par l'UDP-glucose pyrophosphorylase qui transfère le radical glucosyle sur l'UDP avec libération du pyrophosphate (PPi) (Figure 17). L'hydrolyse de ce dernier par une pyrophosphatase favorise la réaction.

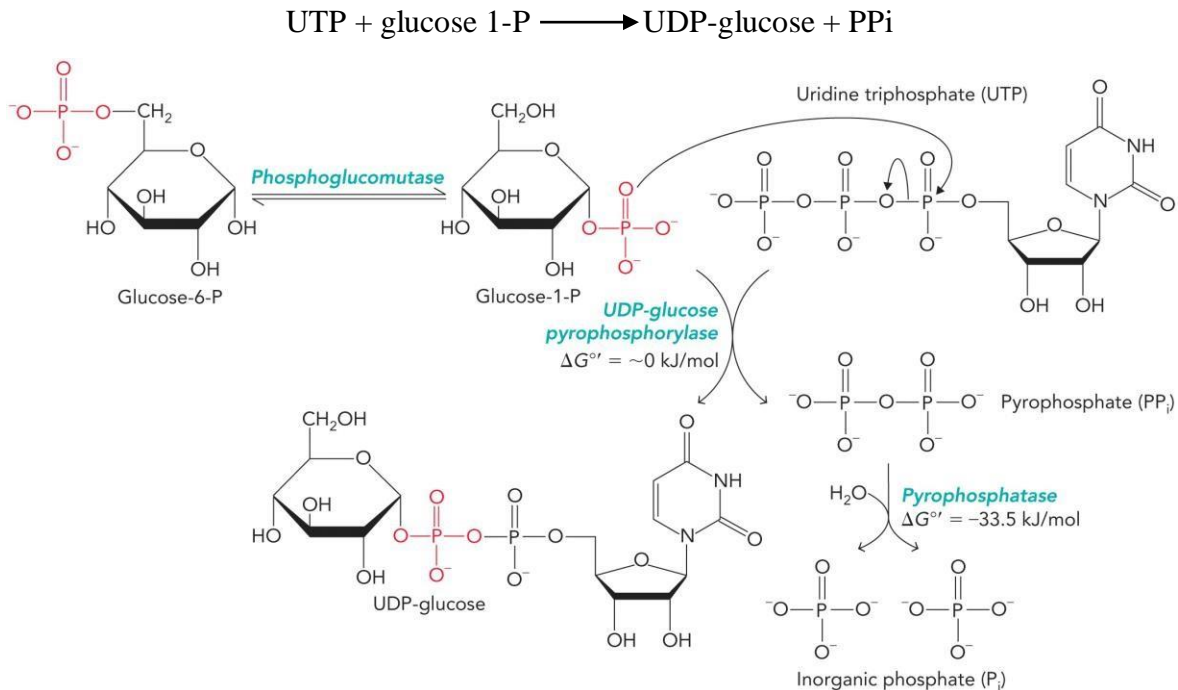


Figure 17 : L'enzyme UDP-glucose la pyrophosphorylase catalyse une réaction qui génère UDP-glucose à partir de glucose-1-P et UTP. Le $\Delta G^{\circ'}$ de la réaction UDP-glucose pyrophosphorylase est proche de zéro ; cependant, l'hydrolyse rapide du pyrophosphate par le l'enzyme omniprésente pyrophosphatase modifie l'équilibre de la réaction en faveur de la formation d'UDP-glucose (Miesfeld et McEvoy, 2021).

3.2.1.3. Synthèse d'un primer pour initier la synthèse du glycogène

La glycogène synthase qui assure la formation de la liaison α (1-4) est une enzyme d'élongation et ne peut initier *de novo* la synthèse du glycogène à partir du glucose, il faut un primer (ou une amorce) qui est la glycogénine qui possède une chaîne latérale de tyrosine qui sert d'accepteur, grâce à sa fonction -OH, au premier résidu glucosyle provenant de l'UDP-glucose. La glycogénine est à la fois une protéine d'ancrage pour particule centrale de glycogène et une enzyme qui catalyse la glycosyltransférase et réactions de synthèse nécessaires pour générer la chaîne glycogène initiale. Glucose dérivé de L'UDP-glucose est d'abord attaché à un résidu tyrosine dans glycogénine par une liaison

O-glycosidique qui est formé via l'activité glycosyltransférase de la glycogénine (Figure 18). Ensuite, un deuxième glucose est fixé via la glycogénine activité glycogène synthase intrinsèque, qui forme une liaison glycosidique $\alpha(1,4)$. Cette réaction de glycogène synthase est répétée six fois de plus pour donner un glucose O-lié octasaccharide (Figure 19).

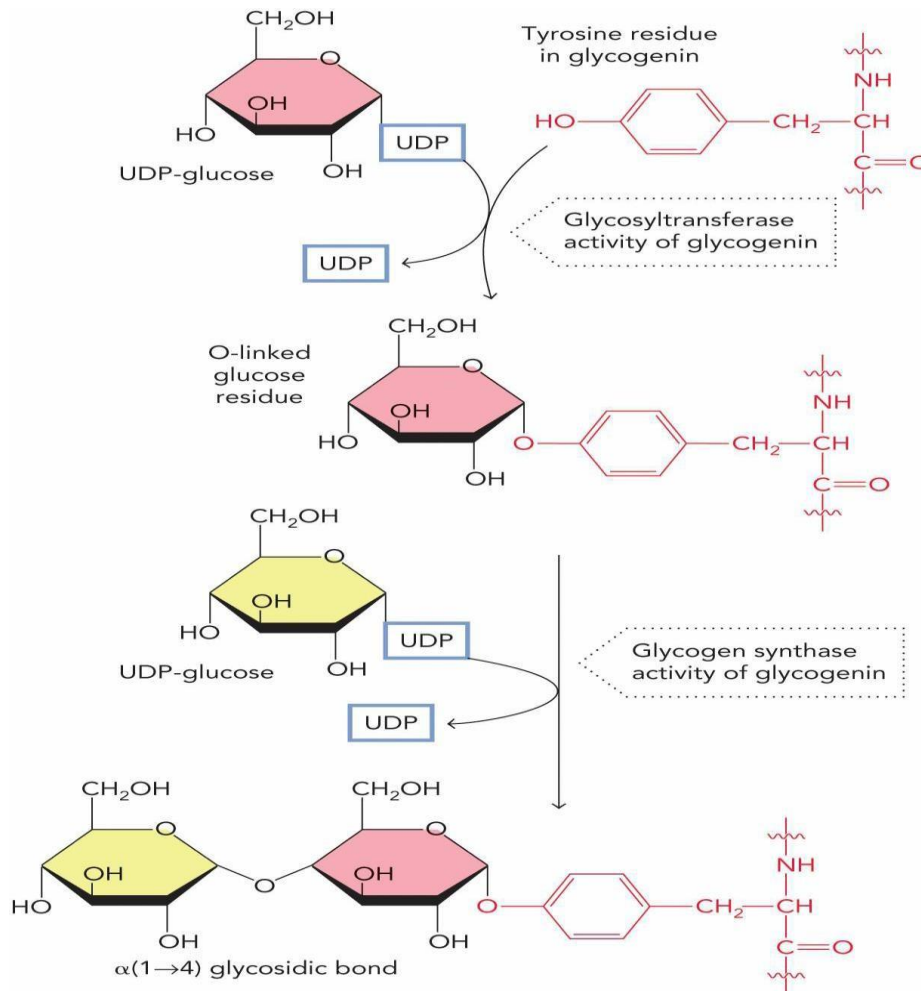


Figure 18 : La glycogénine a deux activités catalytiques : (1) une activité glycosyltransférase qui utilise l'UDPglucose en tant que donneur pour générer une liaison O-glycosidique entre le glucose et un résidu tyrosine dans la protéine ; et (2) une activité glycogène synthase, qui étend la chaîne glycogène jusqu'à huit résidus glucose. La résultante. L'amorce de glucose octasaccharide est un substrat pour la glycogène synthase et l'enzyme de ramification du glycogène, qui complètent le processus d'ajout d'environ 50 000 unités de glucose au complexe central de glycogène (Miesfeld et McEvoy, 2021).

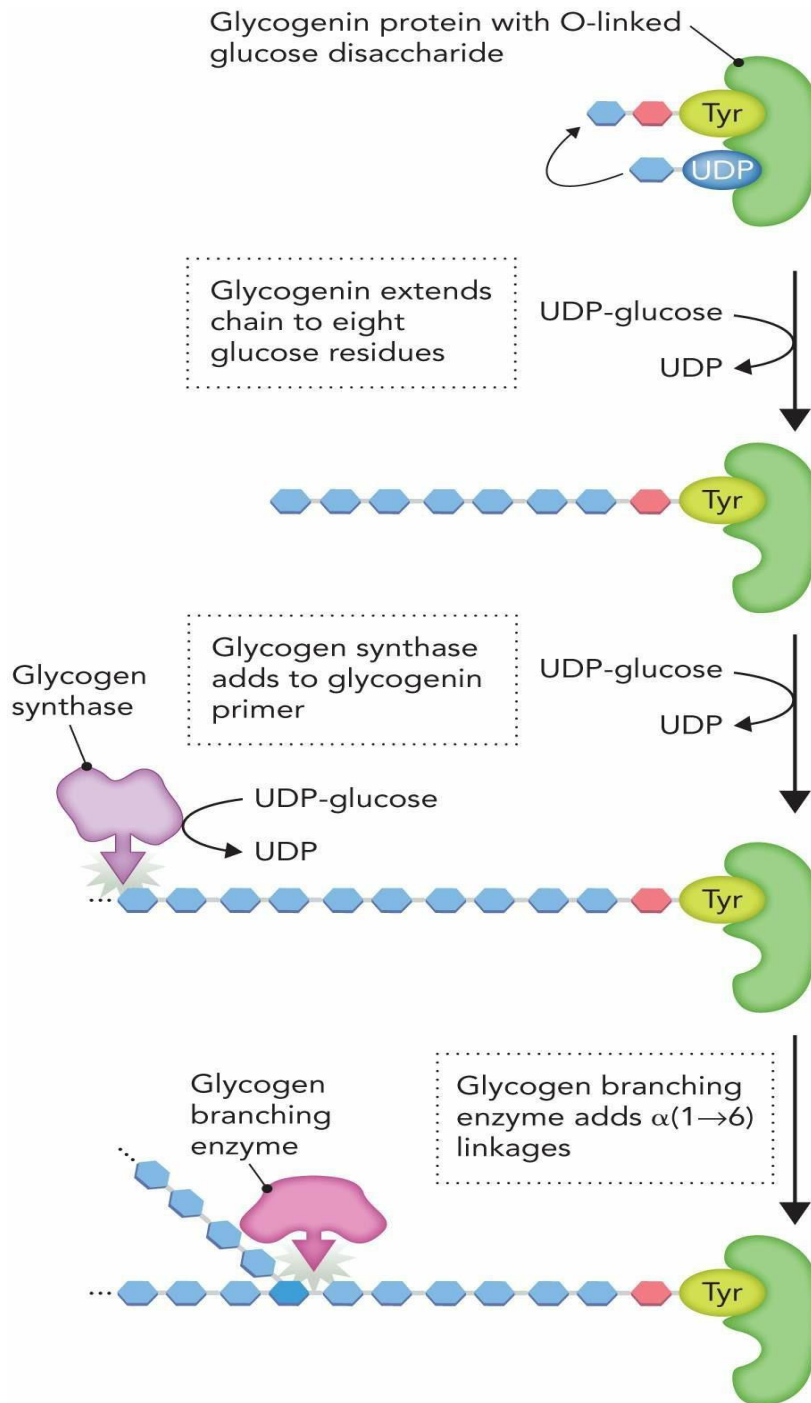
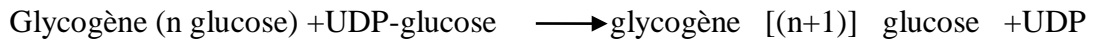


Figure 19 : Réactions autocatalytiques par formation de glycogénine l'amorce glucose à huit résidus. Ceci est utilisé, à son tour, comme substrat par la glycogène synthase et la ramification du glycogène enzyme pour construire la particule centrale de glycogène (Miesfeld et McEvoy, 2021).

3.2.1.4. Elongation de la chaîne par la glycogène synthase

L'élongation de la chaîne est assurée par la glycogène synthase qui transfère le résidu glucosyle de l'UDP-glucose à l'extrémité non réductrice de la chaîne du primer ou du glycogène en élongation et réalise de façon séquentielle la liaison α (1-4) suivant la réaction (Figure 20) :



L'UDP est reconverti ensuite en UTP par une nucléoside diphosphate kinase en présence de l'ATP :

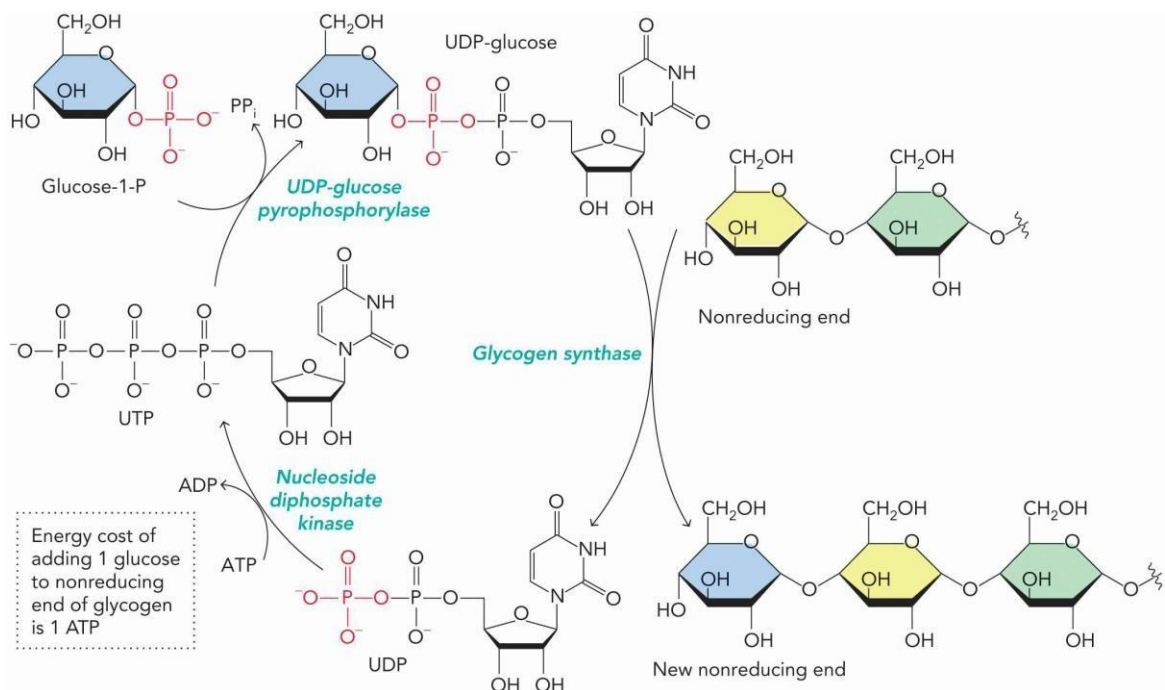
$$\text{ATP} + \text{UDP} \longrightarrow \text{UTP} + \text{ADP}$$


Figure 20 : La glycogène synthase catalyse une réaction en utilisant de l'UDP-glucose pour ajouter des résidus de glucose un à la fois aux extrémités non réductrices du glycogène. UTP est régénéré de l'UDP par l'enzyme nucléoside diphosphate kinase, qui utilise l'ATP comme donneur de phosphoryle (Miesfeld et McEvoy, 2021).

3.2.1.5. Formation des chaînes latérales

A tous les 8 résidus glucose sur la chaîne linéaire synthétisée par la glycogène synthase, se forme une branche donnant au glycogène une structure fortement ramifiée, ce qui accroît le nombre d'extrémités non réductrices, favorables à l'activité de la glycogène phosphorylase au moment de la mobilisation des réserves glycogéniques. Cette ramification lui assure aussi une solubilité très grande. Les ramifications sont assurées par une enzyme branchante: amylo (α -1,4 @ α -1,6) transglycosylase ou glycosyl (4,6) transférase. Elle prélève un oligoside de 5 à 8 résidus glucose de l'extrémité non réductrice

de la chaîne en élongation et l'attache sur un résidu glucosyle de la chaîne principale par une liaison α (1-6) (Figure 21).

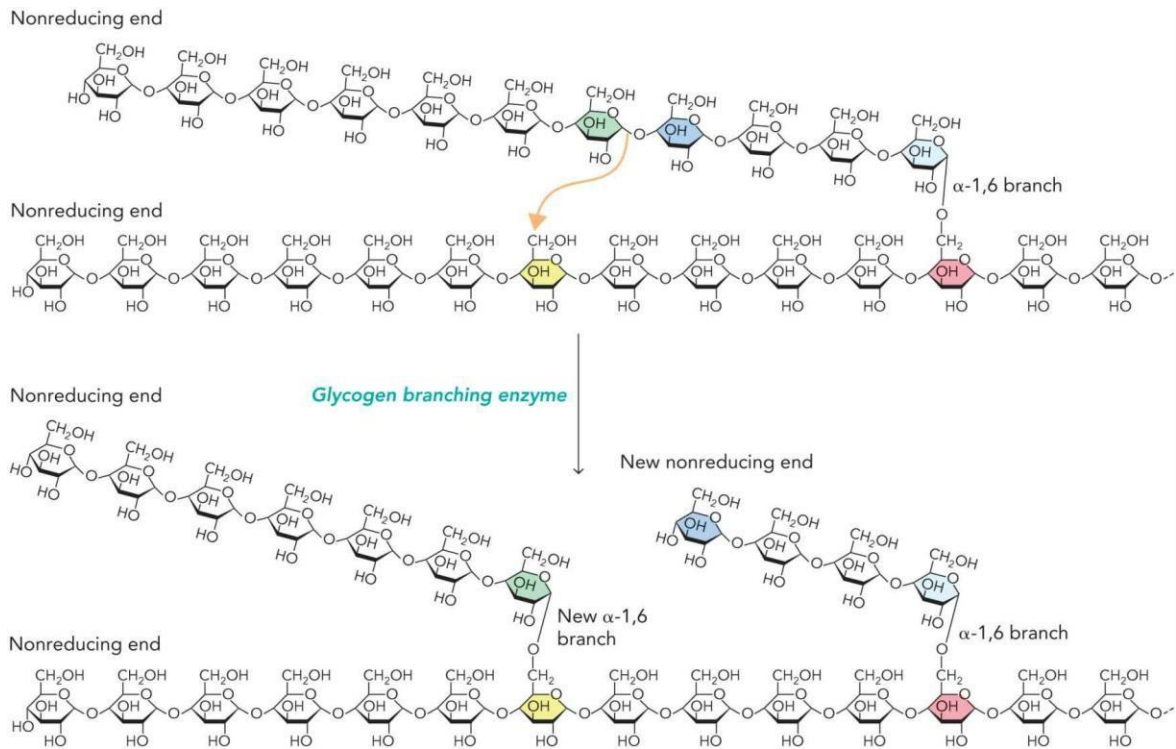


Figure 21 : L'enzyme de ramification du glycogène crée un nouveau point de ramification α (1,6) et une nouvelle extrémité non réductrice en transférant sept résidus de glucose de l'extrémité d'une chaîne croissante jusqu'à un point interne pas plus proche que quatre résidus de glucose d'un autre point de ramification (Miesfeld et McEvoy, 2021).

3.2.2. Régulation de la glycogénogenèse

La régulation de la synthèse du glycogène est assurée par la possibilité pour la glycogène synthase d'exister sous deux formes : forme active (déphosphorylée) et forme inactive (phosphorylée). L'interconversion entre les deux formes est sous le contrôle d'une protéine phosphatase insulino-dépendante et de la protéine kinase A. L'activation de la glycogène synthase est le résultat d'une série de réactions en cascade provoquées par l'insuline, qui est une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Les molécules indispensables dans le mécanisme sont les suivantes:

-Une protéine phosphatase : elle devient active par phosphorylation catalysée par une protéine kinase insulino-dépendante.

-La phosphatase kinase : elle est l'avant-dernière étape d'une série de réactions de phosphorylations initiées par la tyrosine kinase du récepteur catalytique de l'insuline.

-Le récepteur catalytique de l'insuline, constitué de 4 sous unités protéiques enchâssées dans la membrane de la cellule-cible. Le dimère α_2 forme le domaine de fixation de l'hormone. Le dimère β_2 possède sur chaque sous-unité, sur la face interne de la membrane, une tyrosine kinase.

Le mécanisme de l'activation de la glycogène synthase se résume ainsi :

-L'insuline se fixe sur son récepteur et forme un complexe récepteur-insuline. La tyrosine kinase du récepteur phosphoryle une tyrosine spécifique de chaque sous unité β (autophosphorylation).

-La tyrosine kinase phosphoryle ensuite la tyrosine d'un premier substrat protéique appelé IRS-1 (Insulin receptor substrate 1). IRS-1-P va initier une série de réactions de phosphorylations en cascade dont la dernière étape est l'activation, par phosphorylation, d'une protéine phosphatase (dite insulino-dépendante).

-Cette dernière déphosphoryle la glycogène synthase (rendue inactive par phosphorylation par la protéine kinase A) et lui restitue son activité. La synthèse du glycogène est ainsi initiée ou relancée. La figure 22 et 23 montre le mécanisme de l'activation de la protéine phosphatase par l'insuline.

Remarque : Il faut ajouter que l'insuline favorise l'activité de l'estérase qui hydrolyse AMPc en AMP, ce qui réduit la teneur de la protéine kinase A active et, par voie de conséquence, favorise la synthèse du glycogène

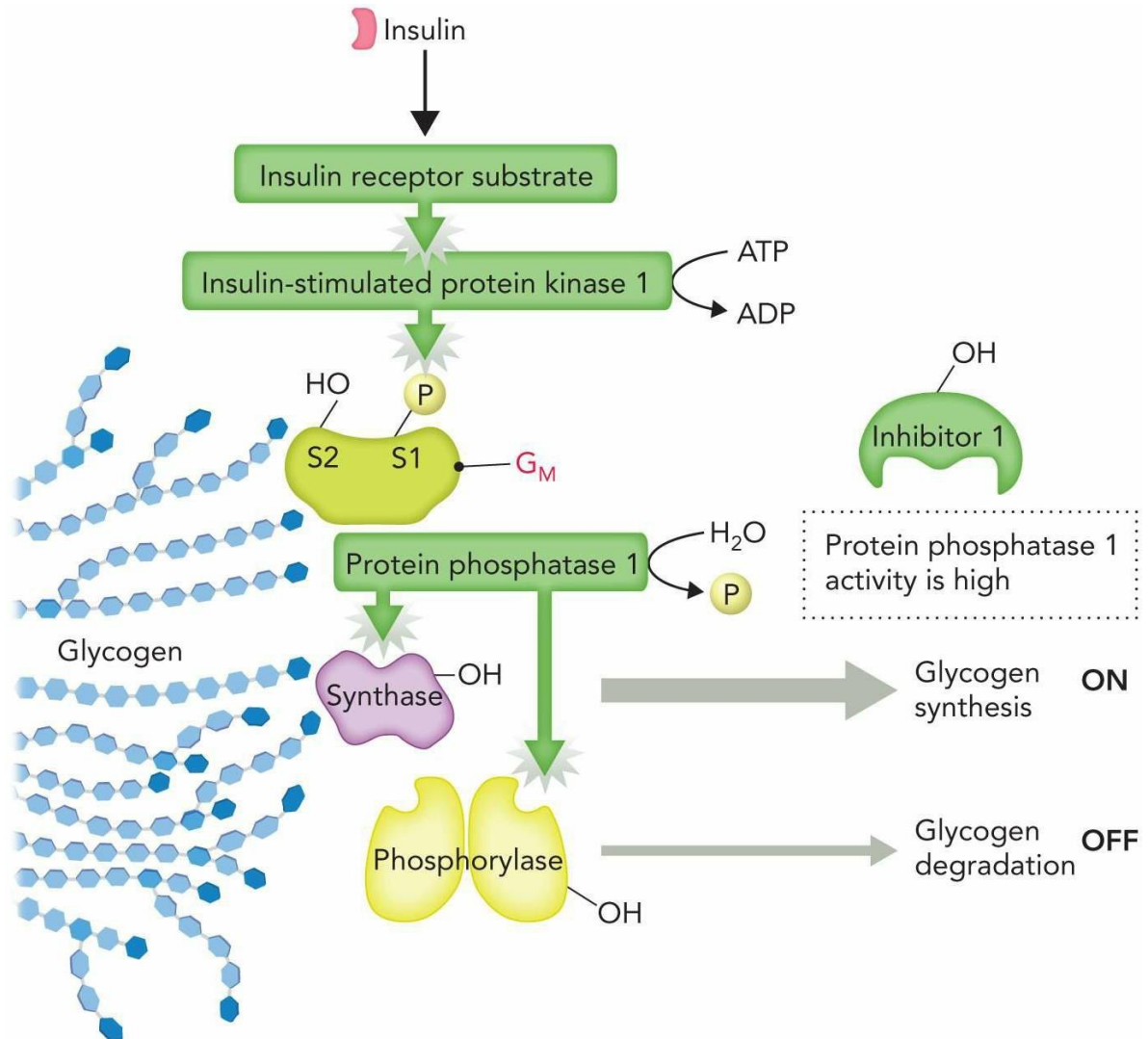


Figure 22 : L'activation des récepteurs de l'insuline dans les cellules musculaires stimule la signalisation par les protéines substrats des récepteurs de l'insuline (IRS-1) et la protéine kinase-1 stimulée par l'insuline. Cela conduit à la phosphorylation de la protéine phosphatase 1 ciblant la protéine GM sur la sérine du site 1 (S1). Dans ces conditions, la protéine phosphatase 1 est activée et la glycogène synthase et la glycogène phosphorylase sont déphosphorylées, ce qui entraîne une augmentation nette de la synthèse du glycogène. L'inhibiteur 1 est une protéine de liaison à la protéine phosphatase 1 avec une faible affinité pour la protéine phosphatase 1 en l'absence de phosphorylation. S2 = emplacement 2 (Miesfeld et McEvoy, 2021).

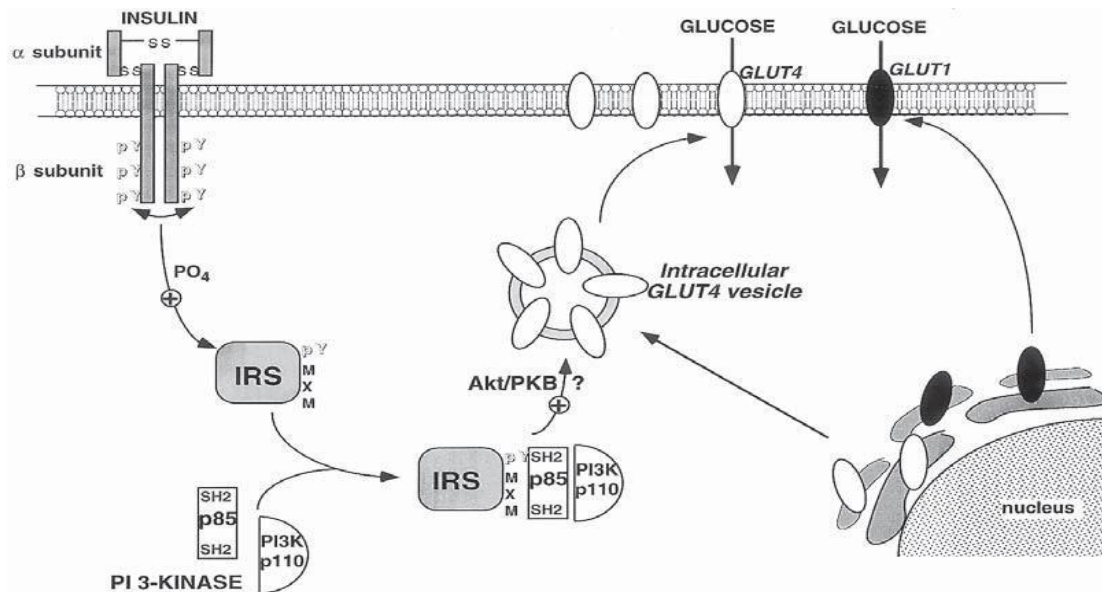


Figure 23: Stimulation par l'insuline du transport du glucose dans le muscle squelettique (Reaven et Laws, 1999)

Lors de la liaison aux sous-unités alpha du récepteur de l'insuline, l'insuline active l'activité tyrosine kinase des sous-unités bêta et l'autophosphorylation du récepteur. La kinase réceptrice activée phosphoryle les protéines IRS (IRS-1, IRS-2 dans les cellules musculaires et adipeuses et IRS-3 dans les adipocytes) sur les tyrosines qui se lient ensuite à la sous-unité régulatrice p85 de la PI 3-kinase. La liaison des protéines IRS phosphorylées au tyrosyle à p85 induit un changement de conformation conduisant à l'activation de l'activité catalytique de la sous-unité p110. L'insuline semble redistribuer la PI 3-kinase aux vésicules intracellulaires contenant GLUT4 suggérant que cette enzyme participe au trafic, à l'amarrage et/ou à la fusion de ces vésicules avec la surface cellulaire. L'une des cibles potentielles des produits IP susceptibles d'être impliqués dans la stimulation du transport du glucose par l'insuline est c-Akt ou PKB. GLUT4 et les transporteurs de glucose omniprésents GLUT1 sont exprimés dans les cellules musculaires, mais seul GLUT4 est stocké dans des vésicules spécialisées et transloqué par l'insuline. GLUT1 n'est présent qu'au niveau de la membrane plasmique du muscle squelettique.

3.3. Régulation réciproque de la dégradation et de la synthèse du glycogène

La régulation de la dégradation et celle de la synthèse du glycogène sont réciproquement coordonnées par les hormones. Elles sont sous le contrôle de deux enzymes : une protéine kinase A (AMPC dépendante) activée par le glucagon ou par l'adrénaline, et une protéine phosphatase activée par l'insuline.

Lorsque la protéine kinase A est activée elle phosphoryle la glycogène phosphorylase kinase et initie la séquence de réactions conduisant à la dégradation du glycogène. En même temps, elle phosphoryle la glycogène synthase qui devient inactive, ce qui occasionne l'arrêt de la synthèse du glycogène. En revanche, lorsque la protéine phosphatase insulino-dépendante est activée elle déphosphoryle, d'une part, la glycogène synthase phosphorylée en lui restituant son activité et, d'autre part, la glycogène phosphorylase kinase et la glycogène phosphorylase. La déphosphorylation de ces deux dernières enzymes inhibe la dégradation du glycogène.

Ainsi lorsque la synthèse du glycogène est initiée, sa dégradation est arrêtée. Nous voyons comment par l'intermédiaire de deux enzymes, la protéine kinase A et la protéine phosphatase insulino-dépendante s'exercent, d'une part, la régulation réciproque de la dégradation et de la synthèse du glycogène, d'autre part, les effets antagonistes de l'insuline (hormone à effet anabolique) et du glucagon et de l'adrénaline (hormones à effet catabolique). Le mécanisme est résumé sur la figure 24 ci-dessous.

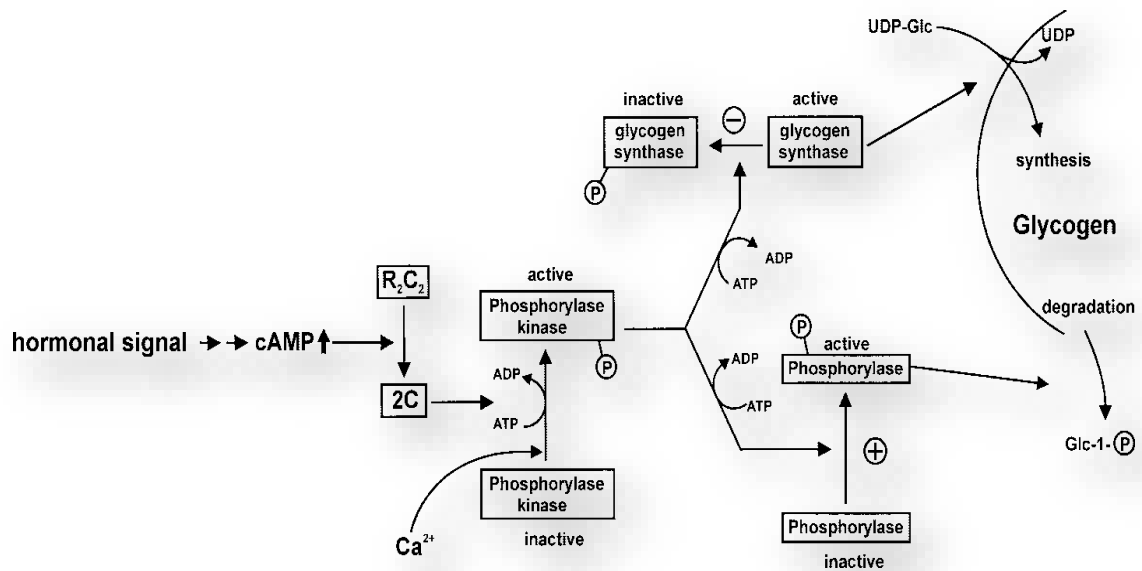


Figure 24 : Régulation du métabolisme du glycogène dans le muscle. La phosphorylase kinase est au centre de la régulation du métabolisme du glycogène. La phosphorylase kinase peut exister sous une forme active phosphorylée et sous une forme inactive non phosphorylée. La phosphorylation de la phosphorylase kinase est déclenchée par des signaux hormonaux (par exemple l'adrénaline) et se produit via une activation de la protéine kinase A dans la voie de l'AMPc. En l'absence de stimulation hormonale, la phosphorylase kinase peut également être activée par une augmentation du Ca^{2+} cytosolique. La phosphorylase kinase active stimule la dégradation du glycogène et inhibe la synthèse du glycogène. D'une part, elle active la glycogène phosphorylase par phosphorylation et d'autre part, elle inactive la glycogène synthase par phosphorylation (Audigié et Zonszain, 1995 ; Krauss, 2001).

4. Néoglucogénèse

Dans la plupart des organismes, le glucose est un important métabolite énergétique mais, chez les animaux, il est d'une absolue nécessité car il est la seule source d'énergie pour les tissus embryonnaires et pour certains organes tels que le cerveau et le système nerveux, les érythrocytes, la médullo-surrénale ou le testicule. Ainsi, un homme adulte a besoin de 160 grammes de glucose par jour, dont 120 grammes pour le cerveau. Le glucose peut être synthétisé à partir de précurseurs non glucidiques, tels que le lactate, le pyruvate, certains aminoacides ou le glycérol par la voie de la gluconéogenèse (ou néoglucogénèse) (Figure 25) présente dans le cytosol de la plupart des organismes : micro-organismes, champignons, végétaux ou animaux ; chez ces derniers, elle s'effectue essentiellement dans le foie.

Les réactions de la gluconéogenèse sont les mêmes dans tous les organismes mais la régulation de la voie diffère selon les espèces et les tissus.

Dans la glycolyse, le glucose est converti en pyruvate au cours d'une suite de dix réactions ; dans la gluconéogenèse, le pyruvate conduit au glucose grâce à un ensemble de dix réactions également. Cependant, la glycolyse et la néoglucogénèse ne sont pas rigoureusement l'inverse l'une de l'autre ; seules sept des réactions sont communes. En effet, trois réactions de la glycolyse, catalysées par des kinases et dont le ΔG est largement négatif, sont physio-logiquement irréversibles : la phosphorylation du glucose en glucose 6-phosphate par l'hexokinase, la phosphorylation du fructose 6-phosphate en fructose 1,6-bisphosphate par la phosphofructokinase 1 et la conversion du phosphoénolpyruvate en pyruvate par la pyruvate kinase.

Dans la gluconéogenèse, ces trois étapes sont contournées par un groupe spécifique d'enzymes qui catalysent des réactions suffisamment exergoniques pour être effectivement irréversibles dans le sens de la synthèse du glucose.

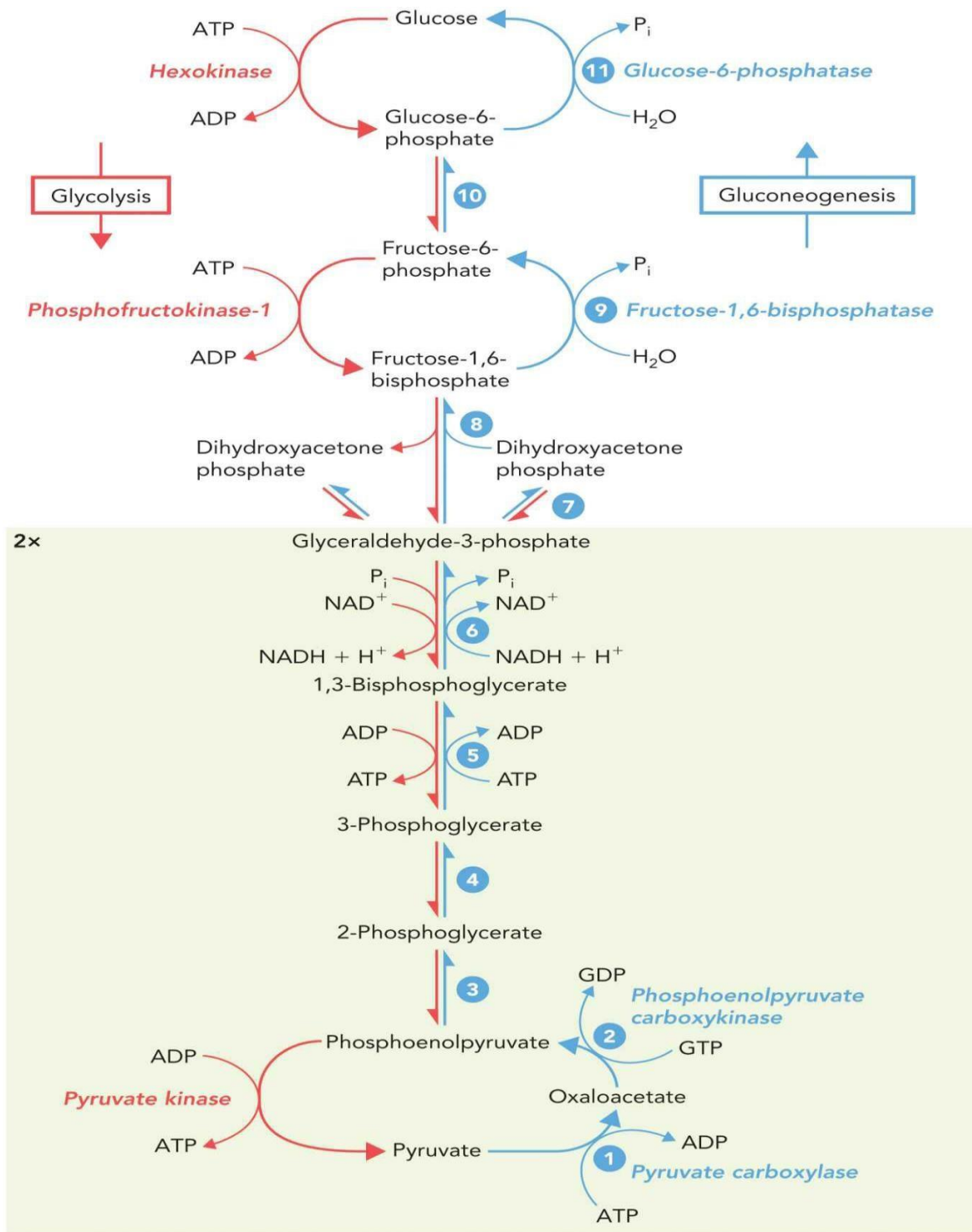


Figure 25 : Trois réactions dans la glycolyse (indiquées par les noms d'enzymes en rouge) sont contournées par quatre enzymes de la voie gluconéogénique (indiquées par les noms d'enzymes en bleu). La première réaction de dérivation implique la conversion du pyruvate en phosphoénolpyruvate, qui nécessite la pyruvate carboxylase, une mitochondrie enzyme et phosphoénolpyruvate carboxykinase. La deuxième réaction de dérivation est catalysée par l'enzyme fructose-1,6-bisphosphatase et le troisième par glucose-6- phosphatase (Weinman et Méhul, 2004 ; Miesfeld et McEvoy, 2021).

Bien que la néoglucogénèse soit habituellement définie comme la transformation du pyruvate en glucose et que la glycolyse soit la dégradation du glucose en pyruvate, la néoglucogénèse n'est pas l'inverse de la glycolyse. En effet, trois réactions de la glycolyse sont irréversibles et se situent au niveau des sites de contrôle.

- Glucose + ATP \longrightarrow glucose 6- P + ADP (hexokinase)
- Fructose 6- P + ATP \longrightarrow Fructose-1,6-bis P + ADP (Phosphofructokinase 1)
- PEP + ADP \longrightarrow Pyruvate + ATP (Pyruvate kinase)

Pour contourner ces 3 difficultés, la cellule fait appel à d'autres réactions thermodynamiquement plus favorables avec la coopération des mitochondries.

4.1. Etapes enzymatiques

La plupart des étapes qui conduisent du pyruvate au glucose sont catalysées par les enzymes de la glycolyse qui interviennent en sens inverse (réactions réversibles). Les trois réactions irréversibles sont remplacées par d'autres réactions à équilibre thermodynamique plus favorable et catalysées par des enzymes spécifiques de la néoglucogénèse. Le démarrage de la néoglucogénèse exige la conversion du pyruvate en phosphoénolpyruvate. Deux pyruvates sont nécessaires pour faire un glucose.

4.1.1. Pyruvate en phosphoénolpyruvate

Cette réaction se déroule en deux étapes distinctes : la pyruvate carboxylase transforme le pyruvate en oxaloacétate, puis la phosphoénolpyruvate carboxykinase transforme cet oxaloacétate en phosphoénolpyruvate. Dans cette deuxième étape, le GTP sert de donneur de phosphate.

La pyruvate carboxylase étant une enzyme mitochondriale, il faut que le pyruvate pénètre à l'intérieur de la mitochondrie pour être transformé en oxaloacétate. Mais chez certaines espèces, la phosphoénolpyruvate carboxykinase est soit mitochondriale, soit cytoplasmique. Dans ce cas, l'oxaloacétate est transformé en malate qui sort de la mitochondrie pour ensuite devenir du phosphoénolpyruvate (Figure 26). Le reste des étapes se fait dans le cytoplasme.

C'est la première étape. Elle ne peut être réalisée par l'action de la pyruvate kinase selon la réaction suivante qui est endergonique.



Pour obtenir cette phosphorylation du pyruvate il y a coopération entre la mitochondrie et le cytosol.

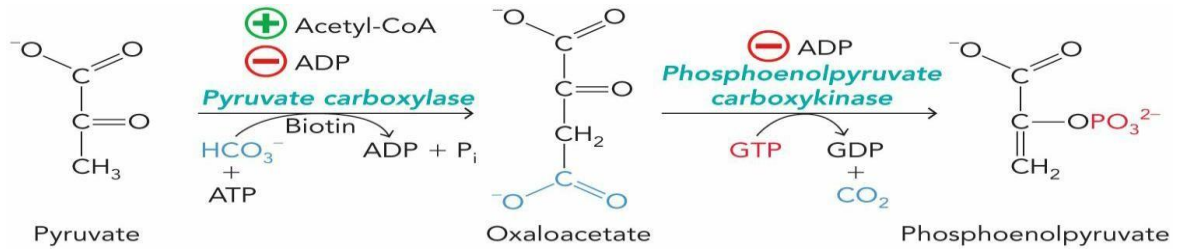
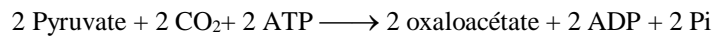


Figure 26 : Conversion du pyruvate en phosphoénolpyruvate nécessite les deux enzymes gluconéogéniques ; pyruvate carboxylase et phosphoénolpyruvate carboxykinase. Les deux enzymes sont inhibées de manière allostérique par l'ADP, tandis que la pyruvate carboxylase est activée de manière allostérique par l'acétyl-CoA (Miesfeld et McEvoy, 2021).

4.1.1.1. Phase mitochondriale

Le pyruvate, exporté dans la mitochondrie, est d'abord carboxylé par la pyruvate carboxylase, située dans la matrice. L'ATP est nécessaire. La pyruvate carboxylase se rencontre dans les mitochondries du foie et des reins mais pas dans celles des muscles. La séquence des réactions est résumée sur la figure 27.



L'oxaloacétate formé est réduit en malate par la malate déshydrogenase mitochondriale. Le malate est ensuite transporté de la mitochondrie dans le cytosol.

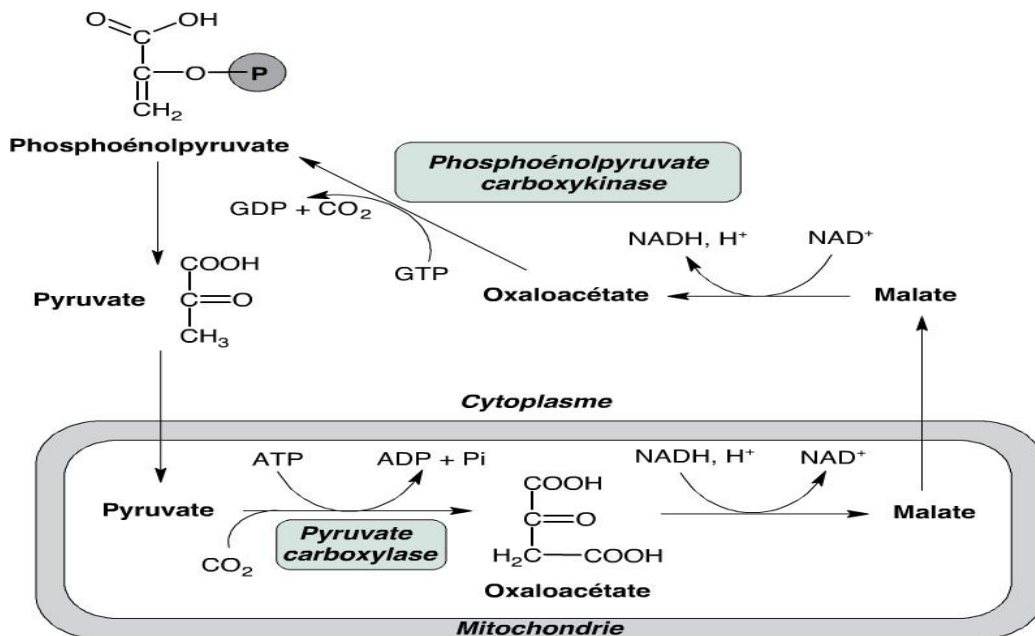
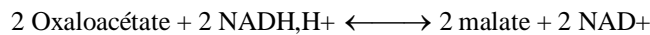
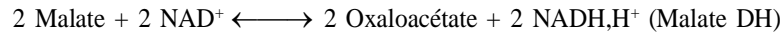


Figure 27 : Séquence des réactions de formation du phosphoénolpyruvate à partir du pyruvate impliquant la coopération de la mitochondrie (Beaumont, 2015).

4.1.1.2. Phase cytosolique

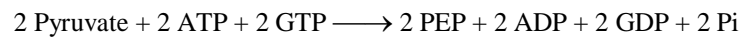
Le malate est réoxydé en oxaloacétate par la malate déshydrogénase cytosolique.



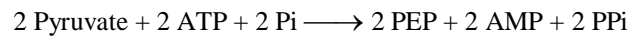
Enfin l'oxaloacétate est transformé en phosphoénolpyruvate, suivant une réaction réversible) en présence du GTP par la phospho-énol-pyruvate carboxykinase (PEP carboxykinase), enzyme spécifique de la néoglucogénèse.



En résumé la réaction globale de la transformation du pyruvate en phosphoénolpyruvate est



Chez certains micro-organismes et végétaux, la phosphorylation du pyruvate en PEP est réalisée par une réaction complètement différente, catalysée, en une seule étape, par une pyruvate orthophosphate dikinase :



4.1.2. Fructose-1,6-bisphosphate en fructose-6-phosphate

Cette réaction est catalysée par la fructose-1,6-bisphosphatase, enzyme allostérique soumise à régulation. Comme nous le verrons, le glucose-6-phosphate permet la synthèse du glycogène, molécule de stockage des sucres chez l'Homme. Ainsi, la fructose-1,6-bisphosphatase est une enzyme clef dans la production du glycogène, et sa présence dans un tissu permet de connaître sa possibilité de synthèse. Cette réaction a lieu là encore dans le cytoplasme (Figure 28).

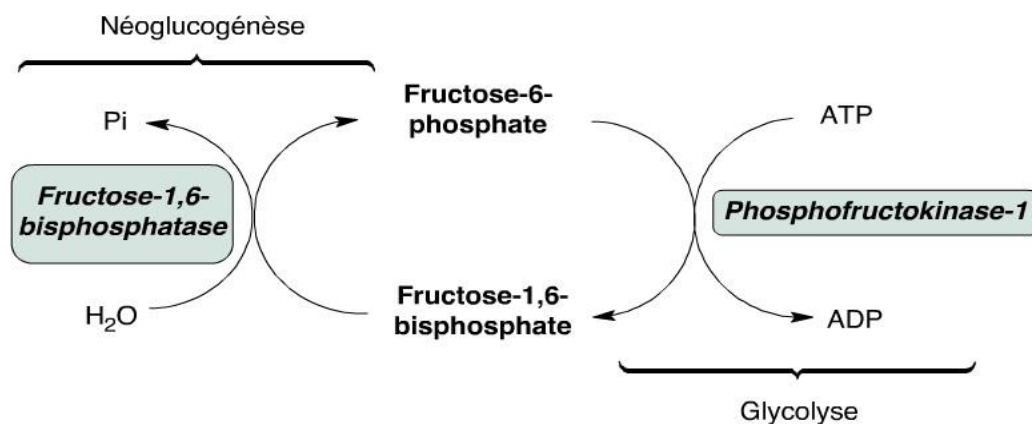


Figure 28 : Glycolyse et néoglucogénèse autour du fructose (Beaumont, 2015)

4.1.3. Glucose-6-phosphate en glucose

Cette étape est catalysée par la glucose-6-phosphatase (Figure 29), enzyme essentiellement hépatique, permettant à cet organe de fournir du glucose dans la circulation sanguine. Cette enzyme étant localisée dans le réticulum endoplasmique, il faut que le glucose-6-phosphate pénètre dans ce dernier grâce à un transporteur. Le glucose formé ressortira alors du réticulum endoplasmique pour rejoindre la circulation sanguine grâce au système GLUT 2.

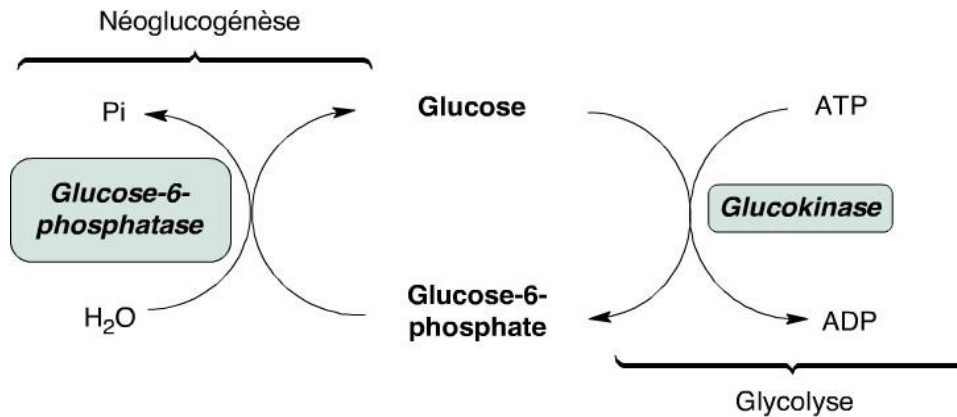


Figure 29 : Glycolyse et néoglucogénèse autour du glucose (Beaumont, 2015)

4.2. Substrats de la néoglucogénèse

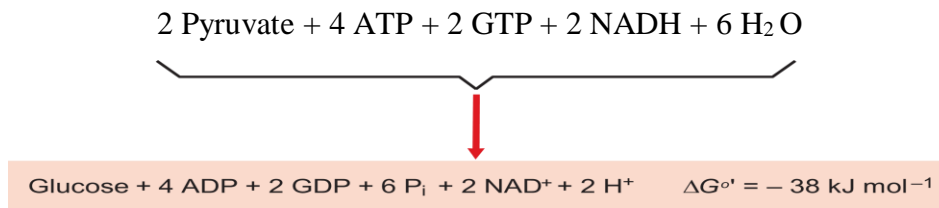
La synthèse du glucose se fait à partir de pyruvate. Mais les origines de ce pyruvate peuvent être multiples. On considère cependant qu'il y a deux sources à ce pyruvate : l'alanine (issue de la dégradation des protéines) et le lactate (produit par le muscle en fonctionnement anaérobie).

Une troisième molécule peut servir à fabriquer du glucose, le glycérol (provenant de la lipolyse des triglycérides du tissu adipeux), mais qui rejoint la néoglucogénèse au niveau des trioses phosphates.

Il ne faudrait pas oublier que l'autre intérêt de la néoglucogénèse est de débarrasser l'organisme de toutes ces substances métaboliques, notamment pour le lactate et le glycérol.

4.3. Bilan de la gluconéogenèse

La stœchiométrie de la gluconéogenèse s'établit ainsi :



La gluconéogenèse est couplée à l'hydrolyse de 4 ATP et de 2 GTP : six molécules de nucléosides triphosphate sont donc nécessaires pour synthétiser une molécule de glucose à partir du pyruvate et transformer un processus énergétiquement défavorable en processus énergétiquement favorable par couplage de réactions d'hydrolyse de molécules de haut potentiel de transfert de phosphoryle.

4.4. Comparaison de la glycolyse et de la gluconéogenèse

La glycolyse et la gluconéogenèse sont réciproquement régulées de telle façon que lorsqu'une voie est active l'autre soit inhibée. Cette régulation, largement fonction du niveau énergétique de la cellule, s'exerce au niveau des enzymes qui catalysent les réactions fortement exergoniques telles que les conversions pyruvate-phosphoenolpyruvate, fructose 6-phosphate-fructose 1,6-bisphosphate et glucose-glucose 6-phosphate. Elle s'effectue selon un mécanisme allostérique pour les deux premières réactions et un mécanisme de contrôle de la concentration du substrat pour la dernière réaction de la gluconéogenèse.

5. Régulation réciproque de la gluconéogenèse et de la glycolyse

La néoglucogenèse et la glycolyse se déroulent dans le cytosol. La plupart des métabolites intermédiaires leur sont communs. Des conflits peuvent apparaître au niveau de leur utilisation. En effet les deux processus ne répondent pas aux mêmes objectifs : la glycolyse est engagée dans la production de l'énergie et la néoglucogenèse dans sa conservation. La régulation réciproque des 2 processus s'impose de manière à les ajuster en fonction de l'état énergétique et des besoins cellulaires ou des tissus. Dans ces conditions, les deux voies sont régulées de telle sorte que l'une est inhibée lorsque l'autre est active et vice versa. Comme nous l'avons vu, le principal signal qui règle cette régulation est le rapport ATP/AMP.

5.1. Régulation allostérique

Compte tenu du fait que la néoglucogénèse et la glycolyse utilisent des séquences de réactions fonctionnant en sens inverse, elles font l'objet d'une régulation allostérique efficace qui fait intervenir deux couples d'enzymes : Phosphofructokinase 1/Fructose 1,6-bisphosphatase 1 (PFK1/FBP1) et Pyruvate déshydrogénase/Pyruvate carboxylase (PDH/PC).

Lorsque le rapport ATP/AMP est très faible, il indique que tout l'ATP est pratiquement utilisée. La cellule a besoin de fabriquer de l'ATP. La glycolyse et la phosphorylation oxydative doivent alors fonctionner activement pour satisfaire les besoins en ATP. En revanche si ce rapport est élevé les besoins en ATP et en précurseurs biosynthétiques sont satisfaits. La glycolyse ralentit et l'excès du pyruvate est retransformé en glucose.

5.1.1 - Phosphofructokinase 1 /Fructose 1,6 Bisphosphatase 1 (PFK1/FBP1)

Le niveau élevé d'AMP active la phosphofructokinase 1 (PFK1) de la glycolyse et inhibe la fructose -1,6-bisphosphatase (FBP1) de la néoglucogénèse. Inversement lorsque les concentrations en ATP et en citrate sont très élevées, la glycolyse ralentit. Ce ralentissement est assuré par l'inhibition de la phosphofructokinase 1 (PFK1) par l'excès d'ATP et de citrate. Parallèlement la fructose-1,6-bisphosphatase 1 (FBP1) est activée et la néoglucogénèse est stimulée. Ces enzymes sont considérées comme les sites principaux de contrôle de ces deux voies. Un effecteur positif de PFK1 devient simultanément un effecteur négatif de FBP1 et vice versa (Figure 30). Ainsi se trouve réalisée une régulation coordonnée des deux voies par le même métabolite.

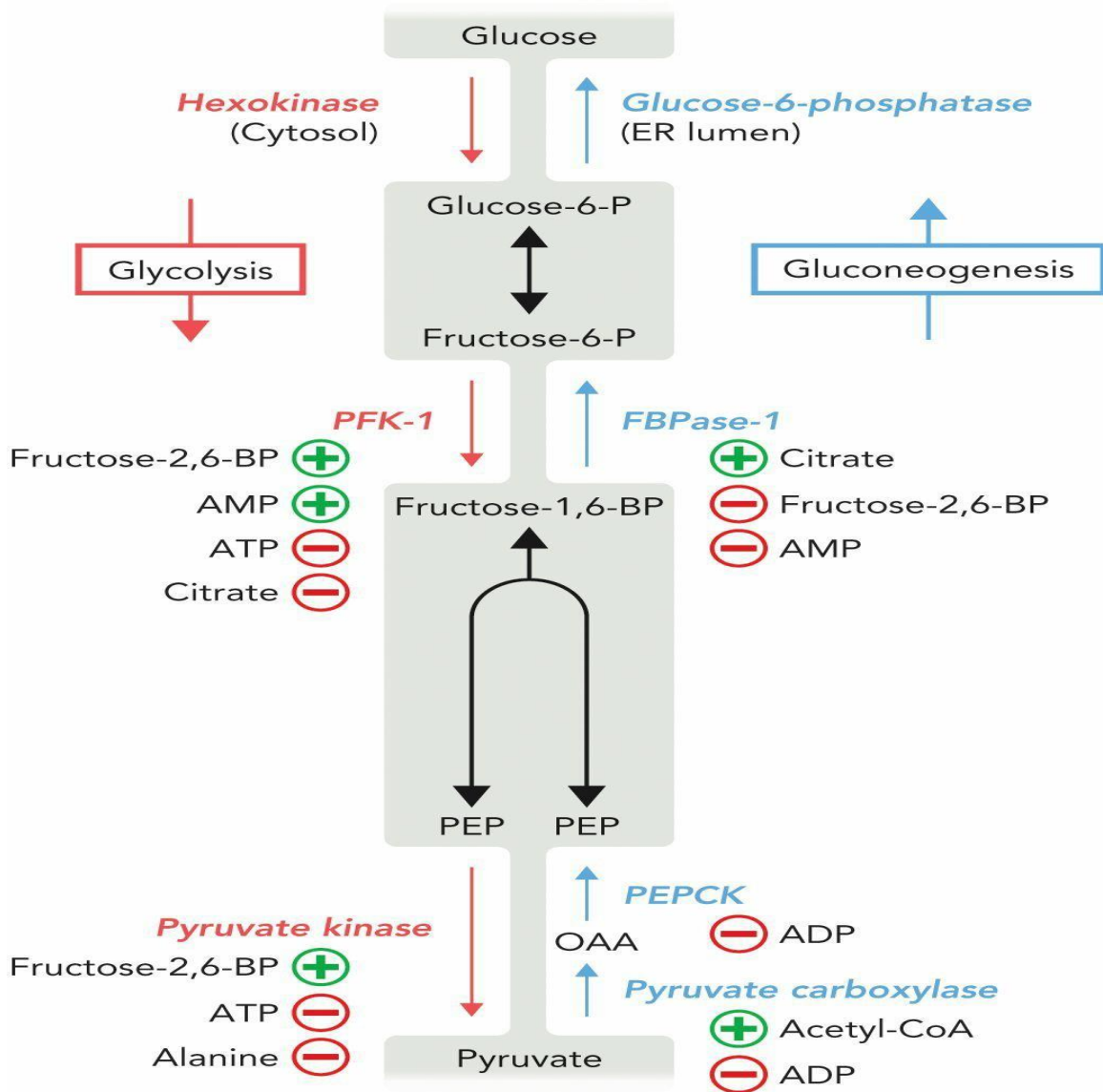


Figure 30 : Les points de contrôle métaboliques de la gluconéogenèse et de la glycolyse sont résumés ici. Une faible charge énergétique dans la cellule (niveaux élevés d'AMP et d'ADP) augmente le flux à travers la voie glycolytique par la stimulation de l'activité PFK-1 et l'inhibition des enzymes gluconéogéniques pyruvate carboxylase, phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK) et FBPase-1. En revanche, lorsque les métabolites du cycle du citrate s'accumulent, l'excès de citrate et d'acétyl-CoA stimule la gluconéogenèse en activant la pyruvate carboxylase et la FBPase-1. Le citrate et l'ATP inhibent également la PFK-1 et la pyruvate kinase pour diminuer le flux à travers la voie glycolytique. OAA = oxaloacétate ; PEP = phosphoénolpyruvate (Weinman et Méhul, 2004 ; Miesfeld et McEvoy, 2021).

5.1.2 - Pyruvate Déshydrogénase/Pyruvate Carboxylase (PDH/PC)

La pyruvate déshydrogénase et la pyruvate carboxylase constituent le deuxième couple d'enzymes réciproquement régulées, affectant la glycolyse et la néogluconéogenèse. Ces deux enzymes sont mitochondriales. En cas de besoin en ATP, le fructose-1,6-

bisphosphate stimule la pyruvate kinase pour produire du pyruvate indispensable à la formation de l'acétyl-CoA. Une activité de la pyruvate DH favorise la glycolyse.

En cas d'excès d'ATP, signal de ralentissement en aval du cycle de Krebs et de la phosphorylation oxydative, le citrate et l'acétyl-CoA s'accumulent. L'acétyl-CoA, en excès, devient un effecteur négatif de la pyruvate DH mais un activateur de la pyruvate carboxylase qui, en temps normal, est peu active. Le pyruvate est alors transformé en oxaloacétate, ce qui engage ses carbones dans la néoglucogenèse plutôt que dans le processus de production de l'ATP.

Bien que l'activité de la pyruvate carboxylase soit faible en temps ordinaire, elle est cependant fondamentale dans la régulation de la production de l'énergie. En effet, l'oxaloacétate, produit de la carboxylation du pyruvate, est un intermédiaire catalytique du cycle de Krebs. Dans ce cas, la réaction catalysée par la pyruvate carboxylase est considérée comme une réaction nourricière (anaplérotique) du cycle tricarboxylique. Elle assure le maintien du taux nécessaire en oxaloacétate mitochondrial, si des prélèvements sont opérés pour la synthèse de l'aspartate (par exemple).

5.2. Régulation hormonale

Dans cette régulation il faut considérer le cas du foie dont le rôle fondamental est de maintenir le taux du glucose sanguin. La régulation réciproque de la glycolyse et de la néoglucogenèse est assurée par le taux de fructose-2,6-bis P (F-2,6-bis P). Il résulte, dans le foie, de la phosphorylation du fructose 6-phosphate par la phosphofructokinase 2 (PFK 2). Ce métabolite est un effecteur allostérique positif de la phosphofructokinase-1 et négatif de la fructose-1,6-bisphosphatase 1 (FBP-1). En concentration suffisante il active par ce biais la glycolyse pendant qu'il inhibe la néoglucogenèse (figure 31).

Le fructose-2,6-bisphosphate est synthétisé par la phosphofructokinase 2 (PFK2) et déphosphorylé en fructose 6-phosphate par la fructose 2,6-bisphosphatase 2 (FBP2). Ces deux activités appartiennent à un complexe enzymatique bis-fonctionnel. L'équilibre entre les deux activités du complexe (et par conséquent le taux cellulaire de F-2,6-bis P) est assuré par le glucagon. La transduction se fait par l'intermédiaire de l'AMPc comme second messager et par l'intermédiaire de la protéine kinase A.

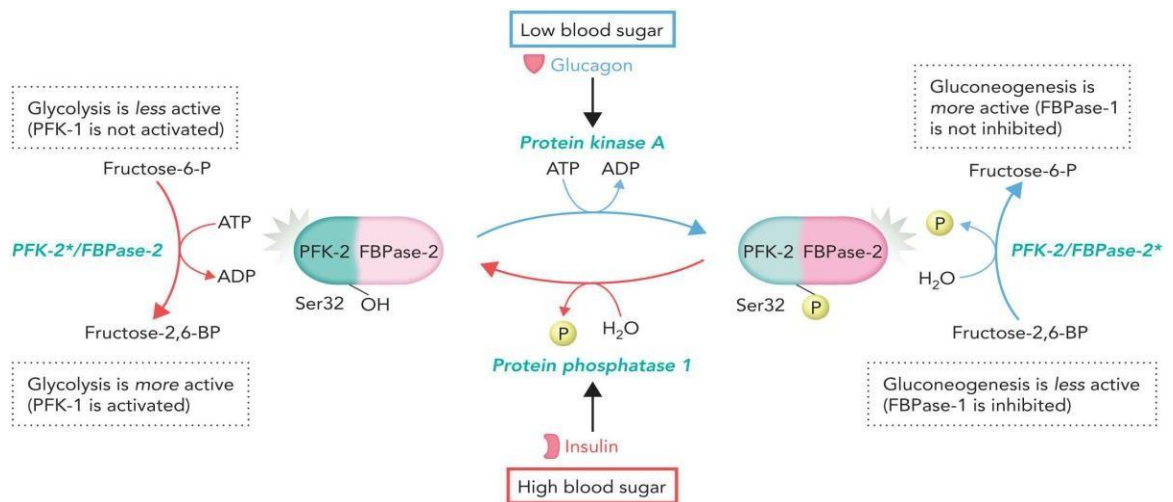


Figure 31 : Régulation allostérique coordonnée de la néoglucogenèse et de la glycolyse *via* la régulation hormonale et de la synthèse hépatique du fructose 2,6-bisphosphate. La régulation hormonale de la glycolyse et de la gluconéogenèse dépend de l'état de phosphorylation de l'enzyme bis-fonctionnel PFK-2/FBPase-2. La signalisation de l'insuline stimule le flux à travers la voie glycolytique en augmentant les niveaux de fructose-2,6-BP par la déphosphorylation de Ser32 dans le domaine N-terminal et l'activation de l'activité catalytique PFK-2. La signalisation du glucagon stimule le flux à travers la voie gluconéogénique en diminuant les niveaux de fructose-2,6-BP par la phosphorylation de Ser32 dans le domaine N-terminal et l'activation de l'activité catalytique de la FBPase-2. L'astérisque désigne le domaine actif (Miesfeld et McEvoy, 2021).

La PFK2 est désactivée par phosphorylation, en présence de l'ATP, par la protéine kinase A, ce qui arrête la production du fructose-2,6-bisphosphate. En même temps la même protéine kinase A stimule par phosphorylation l'activité de la FBP2 permettant la déphosphorylation du fructose-2,6-bisphosphate en fructose 6-phosphate. La baisse de la concentration cellulaire en fructose-2,6-bisphosphate active la néoglucogenèse. Inversement l'insuline, par ses réactions en cascade, conduit à l'activation, par phosphorylation, d'une protéine phosphatase insulino-dépendante. Cette dernière permet la déphosphorylation à la fois de PFK2 et de FBP2. La synthèse de fructose-2,6-bisphosphate peut reprendre avec comme conséquence la stimulation de la glycolyse et l'arrêt de la néoglucogenèse.

Par le jeu d'interconversion d'une forme dans l'autre pour chacune des enzymes du complexe, la régulation réciproque de la glycolyse et de la néoglucogenèse est efficacement assurée dans les cellules hépatiques sous l'action du glucagon et de l'adrénaline d'une part et de l'insuline d'autre part. Dans les mêmes conditions la protéine kinase A peut aussi phosphoryler la Pyruvate kinase hépatique

qui devient inactive. Le phosphoénolpyruvate n'est plus converti en pyruvate mais remonte la voie de la néoglucogénèse.

6. Exemples de pathologies dues un dérèglement du métabolisme des glucides

6.1. Intolérance au lactose

L'intolérance au lactose est l'inconfort digestif dû à une consommation de lactose dépassant la capacité propre de la personne à digérer ce sucre présent dans le lait et ses produits dérivés.

Les personnes, qui ne produisent plus assez de lactase pour digérer correctement le lactose, souffrent d'intolérance au lactose.

Il existe donc divers degrés d'intolérance au lactose selon la quantité de lactase encore produite par l'individu.

L'importance des symptômes varie d'un individu à l'autre. Elle est fonction de l'activité lactase restante et de la quantité de lactose absorbée.

6.2. Diabète

Le diabète qu'on appelle aussi diabète sucré est caractérisé par une hyperglycémie chronique (taux de sucre dans le sang trop élevé, supérieur à 1,26 g/l après un jeûne de 8 heures) liée à une déficience, soit de la sécrétion de l'insuline, soit de l'action de l'insuline, soit des deux, cette hormone ne remplit donc plus son rôle de régulation de la glycémie.

6.2.1. Diabète type 1

Le diabète de type 1 est dû à une destruction auto-immune (nos propres anticorps s'attaquent à notre pancréas) des cellules insulino-sécrétrices (cellules Béta). Quand il ne reste plus que 10 à 20% de cellules fonctionnelles une hyperglycémie apparaît. Le processus auto-immun se déroule sur de nombreuses années : 5 à 10 ans voire plus, avant l'apparition du diabète. Cette réaction auto-immune survient sur un terrain de susceptibilité génétique et à la suite de facteurs déclenchant (stress, infections...).

6.2.2. Diabète type 2

Parallèlement au diabète de type 1, la forme de diabète la plus fréquente reste le diabète de type 2. Il est caractérisé dans un premier temps par une « insulino-résistance », cette dernière ne pouvant plus exercer son action, la glycémie reste élevée, forçant alors le pancréas à synthétiser en continu de l'insuline conduisant petit à petit à l'épuisement des

cellules béta du pancréas, c'est « l'insulino réquérance », c'est le second temps de la maladie. Le pancréas devenu incapable de synthétiser l'insuline conduit le malade vers une « insulino dépendance », au même titre que ceux atteints par le diabète de type 1, les injections d'insuline deviennent vitales.

A l'origine du diabète de type 2, existerait un excès de tissu adipeux, lié notamment au surpoids et à l'obésité. Cet excès de graisses provoquerait une libération massive d'acides gras dans la circulation sanguine, des acides gras qui auraient plusieurs conséquences négatives :

1. Au niveau hépatique : le passage des acides gras dans le foie stimule la synthèse des triglycérides (une catégorie de lipides) et la néoglucogenèse (voie de synthèse alternative du glucose à partir des acides gras) : des troubles lipidiques se développent et le glucose produit accentue les besoins en insuline.

2. Au niveau musculaire : les acides gras et le glucose entrent en compétition pour l'utilisation en tant que ressource énergétique. Libérant plus d'énergie, les acides gras en excès sont privilégiés par les cellules musculaires, limitant l'utilisation du glucose.

Au final, le glucose produit par le foie n'est que peu utilisé, stimulant la sécrétion d'insuline. Progressivement, une intolérance au glucose se met en place avec une hyperglycémie chronique, puis le diabète de type 2 apparaît. D'évolution lente et silencieuse, l'hyperglycémie est longtemps asymptomatique et la maladie est souvent découverte de façon fortuite à l'occasion d'une prise de sang, ou en cas de complication.

Le diabète de type 2 peut évoluer sans symptôme pendant plusieurs années et générer des complications sans avoir été diagnostiqué.

6.3. Maladie de Fabry

La maladie de Fabry est une maladie héréditaire du métabolisme, de transmission liée au chromosome X, due à des variants pathogènes du gène *GLA* responsables d'un déficit en alphagalactosidase A, une enzyme lysosomale. Le déficit enzymatique entraîne l'accumulation de glycosphingolipides : le globotriaosylcéramide (encore appelé Gb₃) et son dérivé déacylé le lyso-Gb₃ (ou globotriaosylsphingosine) dans l'organisme résultant en une affection multisystémique avec manifestations algiques, dermatologiques, gastro-intestinales, cochléaires, rénales, cardiaques et neurologiques.

1. Généralités

Les protéines sont des macromolécules essentielles à la vie (*proteios* : qui occupe le 1^{er} rang), composées d'un enchaînement d'acides aminés (Figure 32) reliés entre eux par des liaisons peptidiques (CO-NH). Toutes les protéines sont synthétisées à partir d'un répertoire de 20 acides aminés différents, la séquence spécifique de chaque protéine étant sous contrôle génétique. L'azote est le constituant chimique caractéristique des protéines (mais on trouve aussi de l'azote, en faible quantité, dans d'autres macromolécules comme les acides nucléiques et surtout l'urée).

On estime à au moins 100 000 le nombre de protéines humaines. Ces différentes protéines sont de taille, de structure et de fonctions très variées. Ainsi, la taille d'une protéine est variable, son poids moléculaire variant de 200 Daltons (Da) environ, (soit 2 acides aminés, le poids moléculaire moyen d'un acide aminé étant d'environ 100 Da à plusieurs millions de Da pour les gros complexes enzymatiques, de type pyruvate déshydrogénase. On parle d'oligopeptide jusqu'à 4 acides aminés, et de polypeptide au-delà. Surtout, les protéines ont des fonctions extrêmement diverses. Ceci tient à leur exceptionnelle capacité de reconnaissance et d'interaction avec d'autres molécules.

À ce titre, elles constituent les principaux régulateurs du métabolisme et contrôlent les transferts d'information, de matière et d'énergie. Ainsi, à côté des protéines de structure (type collagène ou kératine), on peut distinguer des protéines :

- Enzymatiques (la quasi-totalité des enzymes sont des protéines) et hormonales ;
- Motrices (actine, myosine) ;
- De transport (albumine) ;
- De transduction du signal (protéines G, récepteurs...) ;
- De l'immunité (anticorps) ;
- De régulation de l'expression du génome (facteurs de transcription) ...

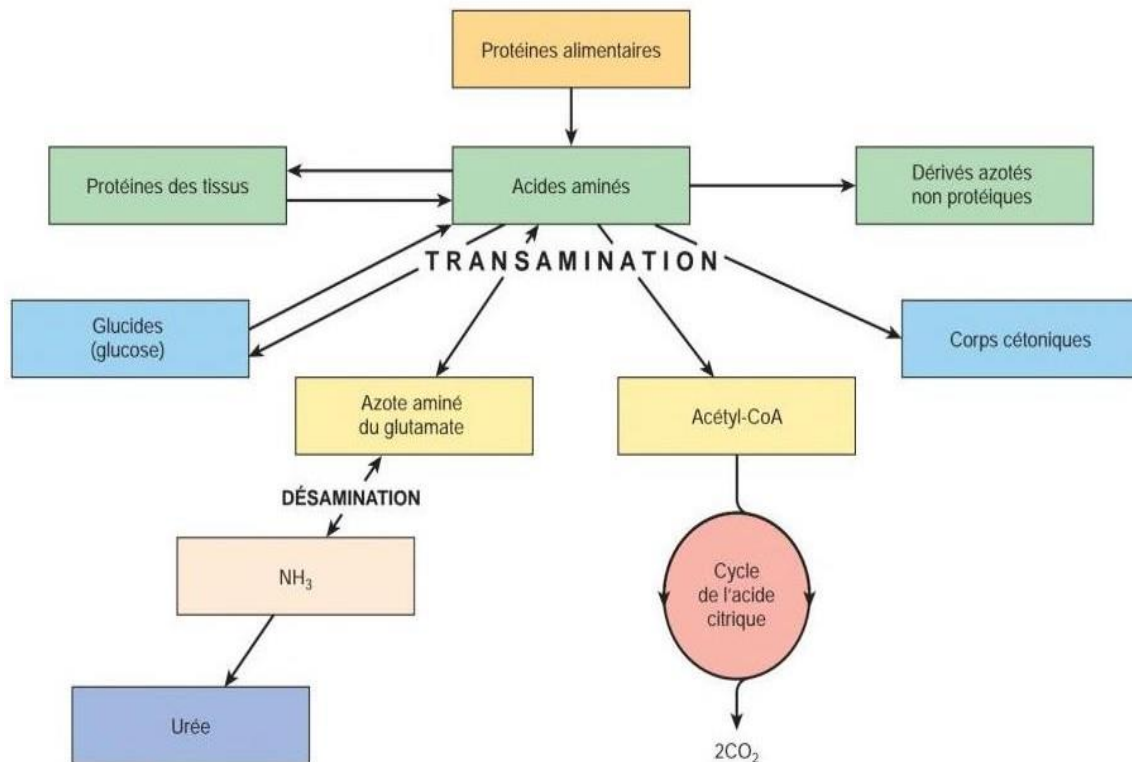


Figure 32 : Vue d'ensemble du métabolisme des acides aminés montrant les principales voies et produits finaux (Rodwell *et al.*, 2017)

1.1. Définition

Les protéines, du grec « protos » qui signifie « primordial, primitif », sont des composés organiques constitués de carbone (C), d'hydrogène (H), d'oxygène (O) et d'azote (N), auxquels s'ajoute parfois le soufre (S). Leur structure monomérique est l'acideaminé (AA). En fonction de l'importance de la polymérisation et de la composition, on peut distinguer différents types de protéines (figure 33).

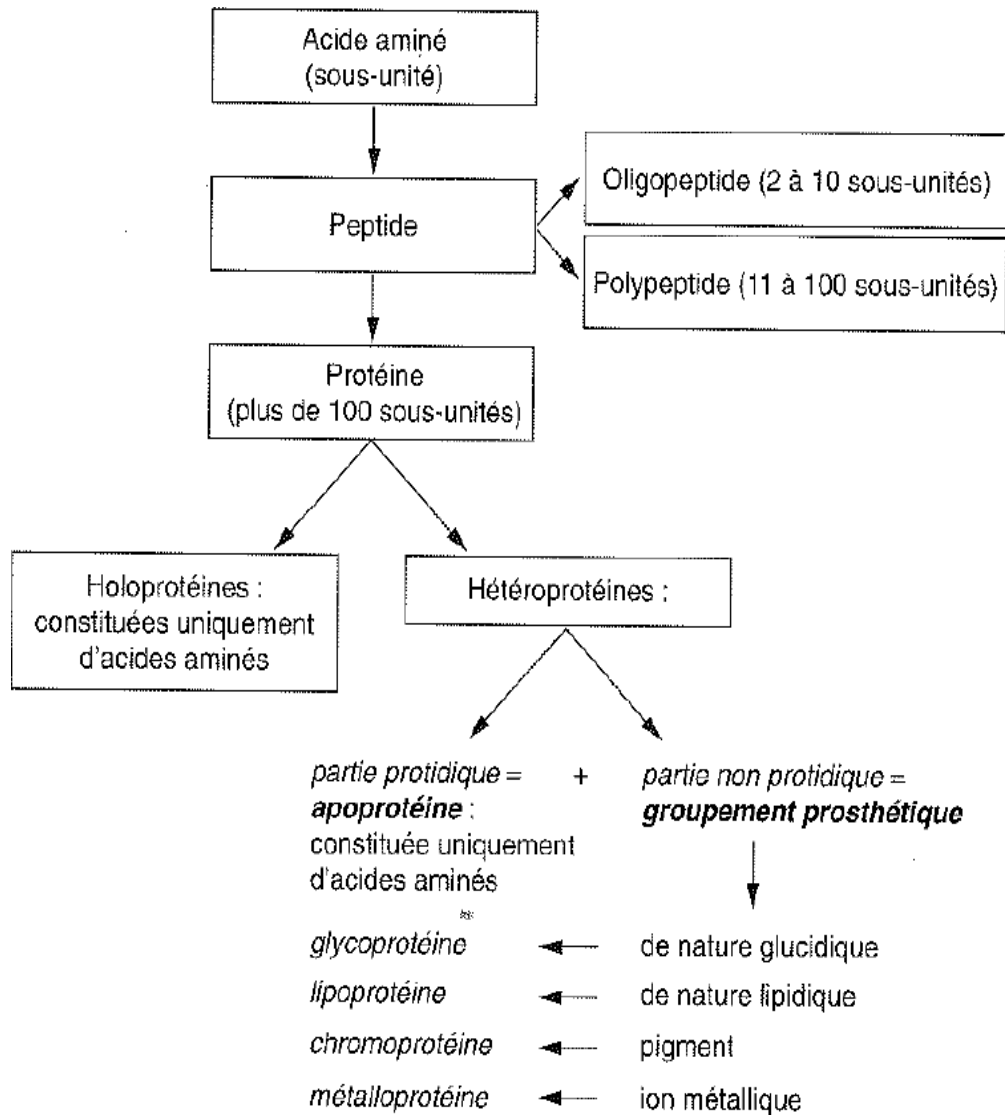


Figure 33 : Différents types de protéines

1.2. Acides aminés

Ce sont les sous-unités des protéines. Ils ont pour structure moléculaire commune : une fonction carboxylique (COOH) et une fonction amine primaire (NH₂) portées par le carbone α et un radical dont la composition détermine la nature de l'acide aminé. Chaque acide aminé (sauf la glycine) a un pouvoir rotatoire soit positif (dextrogyre), soit négatif (lévogyre) (figure 34).

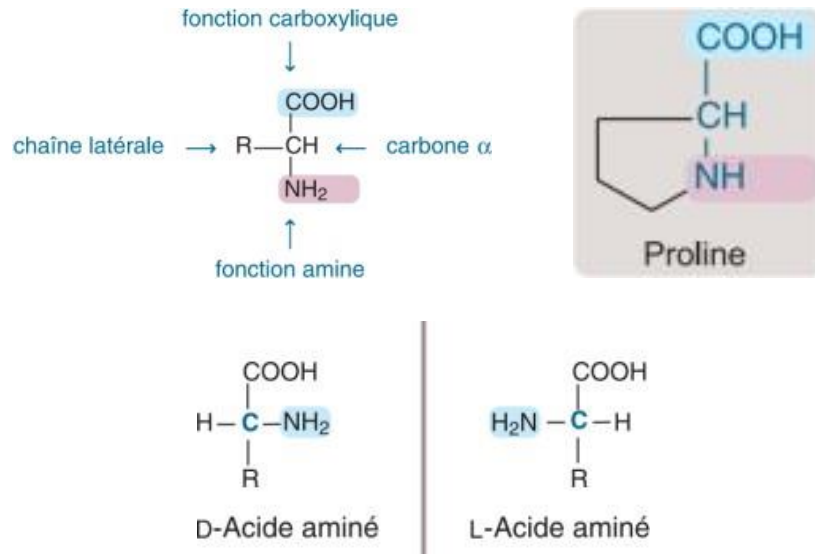


Figure 34: Constitution d'un acide aminé (Moussard, 2019)

Seuls vingt acides aminés (figure 35) sont constitutifs des protéines sur presque 500 acides aminés connus : ils sont appelés acides aminés protéinogènes. Parmi ceux-ci, huit doivent être apportés par l'alimentation car l'organisme humain ne peut pas les synthétiser à une vitesse suffisante pour assurer le maintien des fonctions biologiques associées : ce sont les acides aminés dit « essentiels ou indispensables » : valine, leucine, isoleucine, thréonine, méthionine, lysine, phénylalanine, tryptophane. On retrouve également l'histidine chez l'enfant et la personne âgée. Les douze autres sont dit « non essentiels » puisque l'organisme peut les synthétiser : arginine, acide aspartique (aspartate), cystéine, acide glutamique (glutamate), glutamine, glycine, ornithine, proline, sérine, alanine, asparagine et tyrosine. Cette classification est simplifiée et établie d'un point de vue nutritionnelle puisque parmi les acides aminés dit « non essentiels », certains pourront être requalifiés de semi-essentiels car ils seront indispensables à certaines périodes de la vie et l'organisme ne les synthétisera pas en quantité suffisante, et certains acides aminés essentiels peuvent être synthétisés par l'organisme à partir de précurseurs.

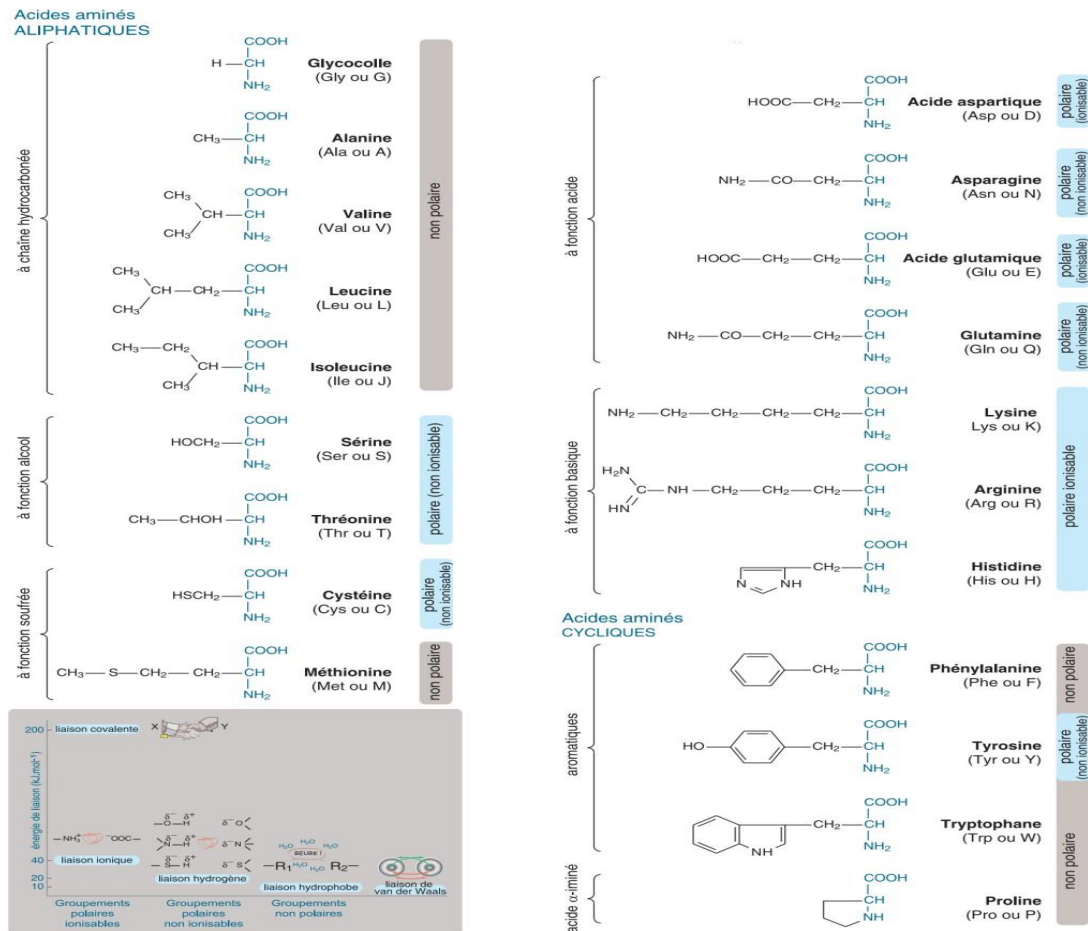


Figure 35 : Vingt acides aminés protéinogènes (Moussard, 2019)

1.3. Différentes structures des protéines

La liaison d'un groupement α -carbonyle d'un acide aminé avec le groupement aminé d'un autre acide aminé conduit à la formation d'un peptide (figure 36). Ce lien CO-NH est une liaison peptidique. Il existe différents peptides qui ont un intérêt biologique comme par exemple le glutathion (qui joue un rôle important au niveau cellulaire en neutralisant les radicaux libres), l'ocytocine (qui stimule la contraction des muscles lisses), l'ADH (hormone antidiurétique qui stimule la réabsorption d'eau par le rein).

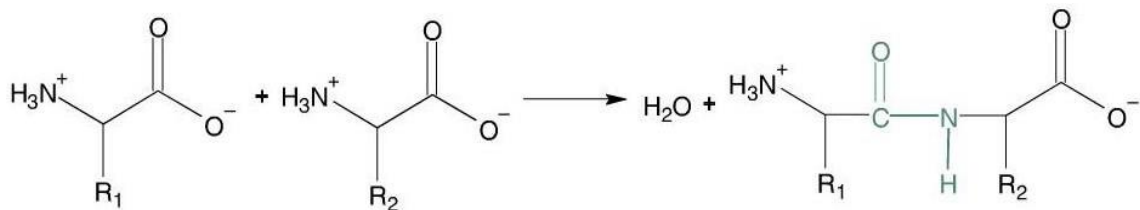


Figure 36 : formation d'une liaison peptidique (Beaumont, 2015)

Un enchaînement de plusieurs peptides (10 à 100 acides aminés) conduit à la formation d'un polypeptide. Par exemple, l'insuline est un polypeptide constitué de deux chaînes (l'une de 21 AA et l'autre de 30 AA) avec deux ponts disulfure inter-chaînes et un pont disulfure reliant deux cystéines de la plus petite des chaînes. Au-delà de 100 acides aminés, on parle d'une chaîne protéique.

La structure des protéines se décompose en quatre parties. La succession spécifique des acides aminés constitue la structure primaire d'une protéine, elle est génétiquement déterminée. La stabilité de la chaîne polypeptidique est assurée par des liaisons avec des atomes d'hydrogène. C'est la structure secondaire d'une protéine qui confère à la molécule une structure hélicoïdale (hélice α) ou un feuillet plissé (structure β). Ces conformations sont déterminées par les liaisons peptidiques et par les interactions entre acides aminés proches mais non voisins. La structure tertiaire détermine l'assemblage des formes élémentaires α et β selon les trois directions spatiales (grâce à une stabilisation par des liaisons de type acide-base et des ponts disulfures). Plusieurs chaînes polypeptidiques identiques ou légèrement différentes peuvent s'assembler pour former une structure quaternaire. C'est le cas de l'hémoglobine (4 chaînes primaires) et de nombreuses enzymes intervenant dans les régulations métaboliques.

On distingue quatre niveaux dans la structure des protéines (Figure 37).

■ Structure primaire

Il s'agit de l'ordre de succession (la séquence) des acides aminés dans la chaîne polypeptidique. Cette séquence est très spécifique d'une espèce donnée, expliquant le caractère antigénique de toute protéine étrangère. Sauf exception, toutes les protéines d'une taille suffisante contiennent les 20 acides aminés du répertoire. Il est parfois commode en nutrition de définir une protéine « moyenne » comportant une proportion donnée de chaque acide aminé (ainsi pour les protéines « totales » des mammifères, on admet un contenu moyen de 8 % en leucine, 4 % en phénylalanine, etc., exprimé en poids d'acides aminés/poids de protéine). Connaissant la composition en acides aminés et la structure de ces derniers, et en particulier leur contenu en azote (qui varie de 1 à 4 moles d'azote par acide aminé), on obtient un facteur de conversion entre azote et protéines (classiquement 1 g d'azote pour 6,25 g de protéines). Toutefois, la composition en acides aminés varie d'une protéine à l'autre, certaines protéines étant particulièrement riches (glycine et proline dans le collagène) ou pauvres (lysine dans les céréales) en certains

acides aminés. Pour cette raison, le facteur de conversion azote/protéines varie d'une protéine à l'autre : il est compris entre 5,8 et 6,5.

■ Structure secondaire

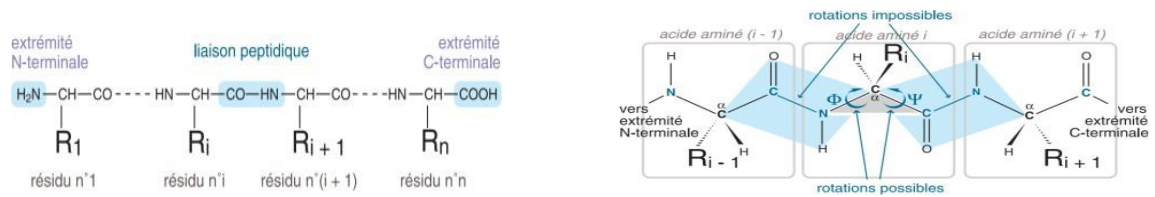
Il s'agit du premier niveau de conformation spatiale de la chaîne polypeptidique. Elle correspond au repliement dans l'espace de la structure primaire. Elle est déterminée par les rotations des acides aminés autour des plans formés par les liaisons peptidiques et par les interactions (par exemple les liaisons hydrogène) entre des acides aminés proches mais non contigus. Si ces interactions se répètent à intervalles réguliers, la chaîne s'enroule en hélice. L'hélice α (qu'on trouve par exemple dans la kératine) et les feuillets β sont les types classiques de structure secondaire.

■ Structure tertiaire

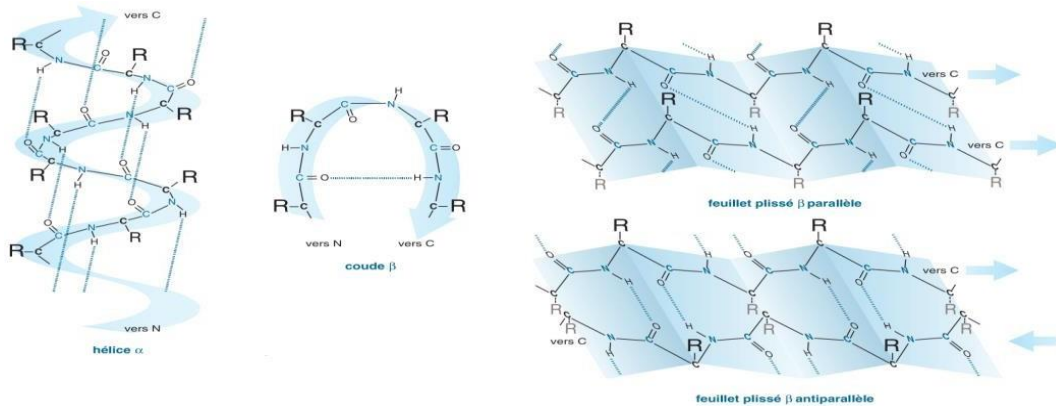
Elle correspond au repliement dans l'espace de la structure secondaire. Elle est déterminée par les interactions (par liaisons hydrophobes, hydrogène ou par ponts disulfures) entre des acides aminés éloignés les uns des autres dans la structure primaire mais proches dans l'espace. Elle résulte en une protéine globulaire dont les repliements déterminent des sites actifs (par exemple les sites catalytiques des enzymes). On entend par domaine une partie de la séquence d'acides aminés dont la conformation spatiale lui confère une fonction particulière : une protéine donnée peut avoir plusieurs domaines distincts et donc plusieurs fonctions.

■ Structure quaternaire

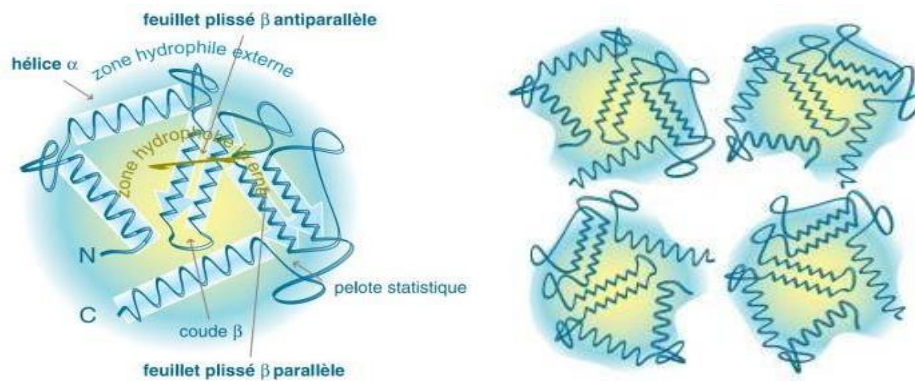
Sa définition fait référence à la fonction. Il s'agit de la liaison non covalente entre plusieurs protéines (identiques ou non). L'interaction entre ces sous-unités est indispensable au fonctionnement souvent complexe de ces volumineuses structures (c'est le cas de l'hémoglobine, de la pyruvate déshydrogénase ou encore du protéasome). Toutes les protéines n'ont pas de structure quaternaire. La relation entre structure et fonction d'une protéine est très étroite. En effet, c'est la structure primaire qui détermine la conformation spatiale (par les interactions entre acides aminés), laquelle détermine la fonction. La biochimie structurale, utilisant des techniques de visualisation telles que la cristallographie à rayons X, n'est donc pas « que » structurale, mais constitue également un outil précieux pour comprendre le mode de fonctionnement des protéines.



Structure primaire



Structure secondaire



Structure tertiaire et quaternaire

Figure 37 : Différentes structures des protéines (Moussard, 2019)

1.4. Rôles des protéines

Les protéines sont considérées comme des biomolécules d'une toute première importance. Sur le plan quantitatif, elles représentent 15 à 20 % du poids corporel. Sur le plan qualitatif, elles assurent de nombreux rôles :

- Rôles structuraux, rôle de support mécanique et de soutien des tissus : c'est le cas du collagène, protéine la plus abondante de l'organisme, qui entre dans la composition des matériaux extra-cellulaires du tissu conjonctif.
- Rôle de support mécanique à l'échelle cellulaire : c'est le cas des protéines du cytosquelette (actine, tubuline...) qui sont responsables de la forme des cellules.
- Rôles fonctionnels vitaux.

- Rôle de catalyseur biochimique : les enzymes.
- Rôle de transporteur sanguin : l'albumine, l'hémoglobine.
- Rôle de transporteur membranaire : les protéines contrôlent quantitativement et qualitativement les échanges entre la cellule et le milieu extra-cellulaire.
- Rôle de médiateur chimique : avec les hormones protéiques comme l'insuline et le glucagon.
- Rôle de récepteur membranaire.
- Rôle de maintien de l'intégrité de l'organisme : les immunoglobulines ou les protéines du système du complément jouent un rôle capital dans la défense immunitaire.
- Rôle de mouvement : les protéines contractiles (actine-myosine) permettent le mouvement du squelette ou de certains organes internes.

En outre, les protéines contribuent également à l'apport énergétique : 1 gramme de protéines apporte 4 kilocalories (kcal). Ce facteur de 4 kcal est appelé facteur d'Atwater qui est le nom du chimiste qui a réalisé les premières études sur la nutrition humaine et la balance énergétique. La chaleur moyenne de combustion des protéines est en réalité de 5,65 kcal par gramme mais la valeur énergétique nette dont dispose l'organisme est de 4,6 kcal par gramme. Le coefficient de digestibilité, c'est-à-dire le pourcentage d'aliments consommés qui sont réellement digérés et absorbés, est en moyenne de 92%. On obtient ainsi la valeur de 4 kcal.

Vu leur importance physiologique et étant donné qu'elles ne peuvent pas être stockées de façon significative, toute carence alimentaire en protéines risque d'entraîner de graves dysfonctionnements de l'organisme.

2. Métabolisme

Le métabolisme des protéines intègre l'ensemble des processus régulant le métabolisme des acides aminés et le renouvellement des protéines corporelles.

Les protéines de l'organisme font l'objet d'un renouvellement permanent. Le maintien de la masse protéique résulte, chez l'adulte (c'est-à-dire hors phase de croissance), d'un équilibre entre la protéogénèse (biosynthèse des protéines : environ 300g/j) et la protéolyse (dégradation des protéines : environ 300g/j). On estime que ce renouvellement s'effectue à partir de 80g/j de protéines d'origine alimentaire (via les acides aminés), le reste (220g/j) étant recyclé à partir de protéines endogènes dégradées.

Ce renouvellement protéique concerne tous les tissus mais est particulièrement important au niveau des muscles (20% du renouvellement protéique total), du foie (environ 10%), de l'intestin et de la peau (environ 15% chacun). Ces taux varient selon l'âge, l'état nutritionnel et l'état pathologique des personnes.

Les étapes de ce métabolisme sont la synthèse protéique (protéosynthèse ou anabolisme), la dégradation des protéines (protéolyse ou catabolisme), l'utilisation des acides aminés dans les voies oxydatives ou comme précurseurs de composés azotés, la synthèse *de novo* des acides aminés non indispensables et l'apport alimentaire d'acides aminés indispensables et non indispensables (figure 38).

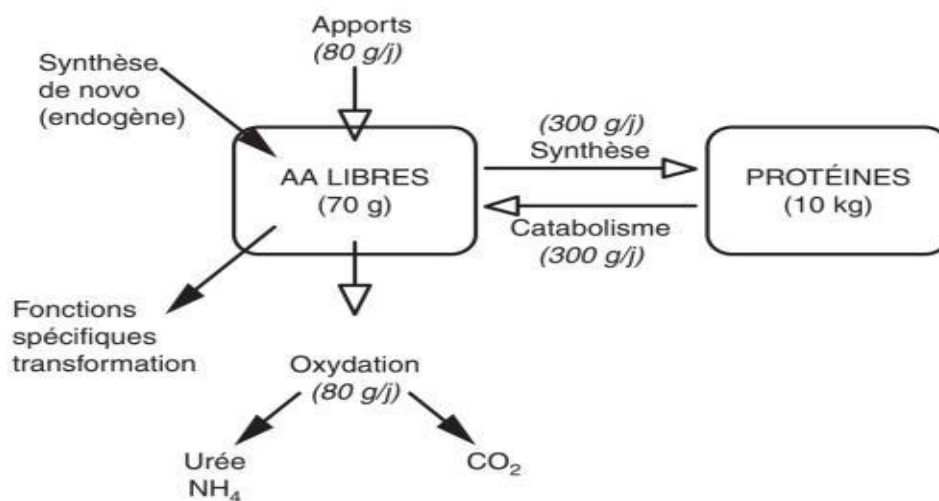


Figure 38 : Schéma général du métabolisme protéique chez l'homme (Béliard *et al.*, 2021)

2.1. Synthèse protéique ou protéosynthèse

2.1.1. Entrée des acides aminés dans la cellule

La synthèse protéique nécessite l'ensemble des vingt acides aminés protéinogènes qui entrent dans les cellules grâce à des transporteurs fixés sur la membrane externe (muscle y compris). L'absence d'un seul acide aminé peut bloquer la synthèse et on parlera alors d'acide aminé limitant.

2.1.2. Code génétique

Les acides nucléiques (ADN et ARN) assurent le stockage, l'expression et la transmission de l'information génétique. L'acide désoxyribonucléique (ADN) stocke l'information génétique. L'acide ribonucléique (ARN) intervient dans le décodage de l'information de l'ADN pour donner des instructions dirigeant la liaison successive d'acides aminés et former des protéines.

L'ADN contient l'information déterminant la séquence des acides aminés dans les protéines, mais il ne participe pas lui-même directement à l'assemblage des molécules protéiques. La plus grande partie de l'ADN d'une cellule est contenue dans le noyau, alors que la synthèse protéique a lieu essentiellement dans le cytoplasme. Le transfert d'information entre l'ADN et les sites de synthèse protéique se fait par l'intermédiaire des molécules d'ARN, dont la synthèse est gouvernée par l'information codée dans l'ADN. L'information génétique est transmise de l'ADN à l'ARN, puis dans la protéine. Ce transfert de l'information de l'ADN à l'ARN dans le noyau est appelé transcription. La traduction est le processus par lequel l'information codée dans l'ARN est utilisée pour former une protéine dans le cytoplasme (Figure 39, 40).

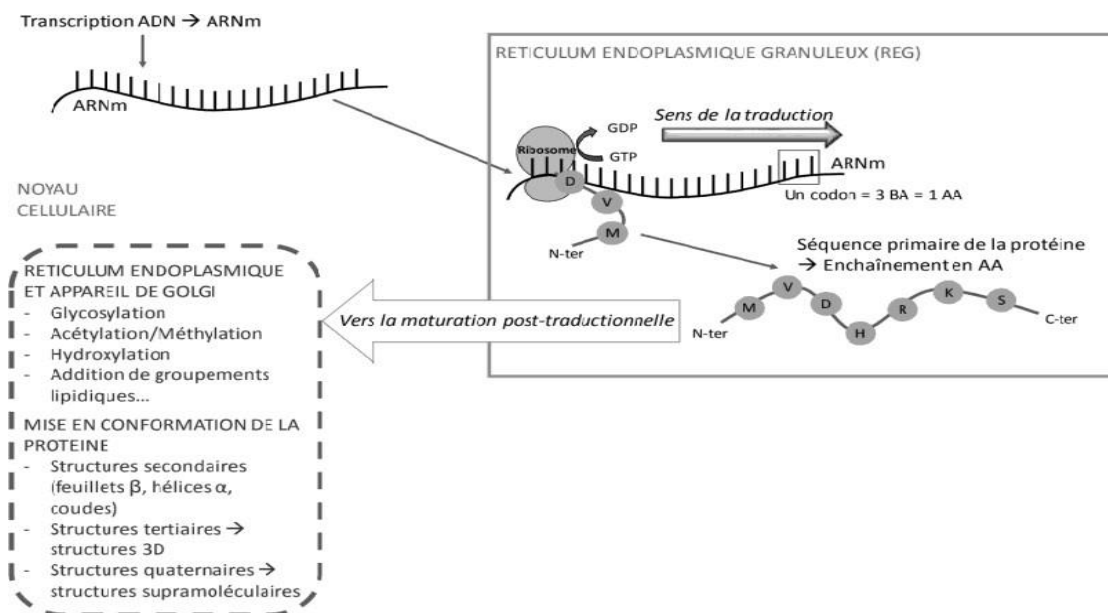


Figure 39 : Schéma de la synthèse protéique (Melkonian, 2022)

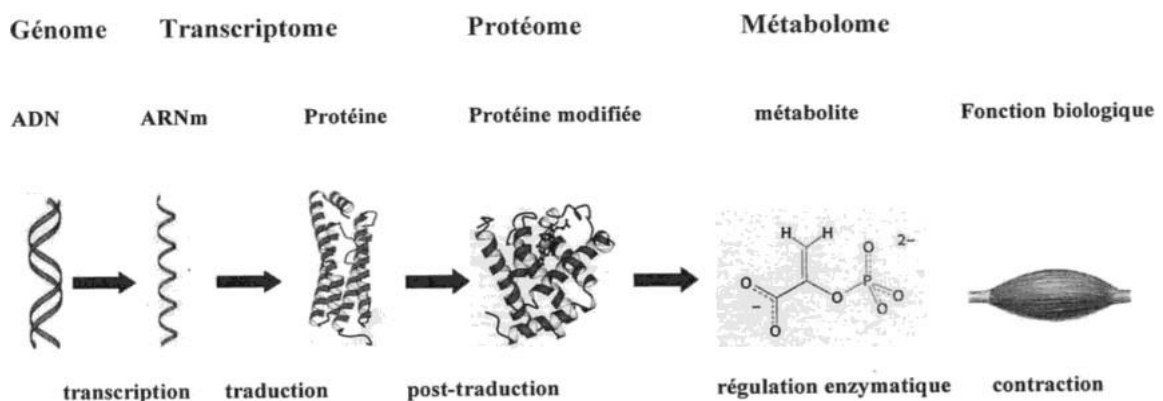


Figure 40 : Schéma général de transfert de l'information génomique à la fonction biologique. Par le processus classique du transfert d'information de l'ADN vers l'ARN messager (ARNm), le message est traduit en protéine (Poortmans et Boisseau, 2017).

2.1.3. Assemblage des protéines

Le processus d'assemblage d'une chaîne polypeptidique en fonction d'un message transmis par un ARN messager (ARNm) comporte trois étapes : initiation, élongation, terminaison. La synthèse débute par la fixation d'un ARN de transfert (ARNt) contenant l'acide aminé méthionine sur la petite sous-unité ribosomale. Plusieurs protéines appelées facteurs d'initiation sont nécessaires pour créer un complexe d'initiation, qui place l'ARNt contenant la méthionine en regard du codon de l'ARNm qui signale le site où doit débiter l'assemblage. Après le processus d'initiation, la chaîne protéique s'allonge par addition successive d'acides aminés (il s'agit de l'élongation). Quand le ribosome atteint une séquence de terminaison de l'ARNm (appelée codon stop) signalant la fin de la protéine, le lien entre la chaîne polypeptidique et le dernier ARNt est rompu, et la protéine complète est libérée du ribosome. Dans certains cas, la protéine subit un traitement post- traductionnel (appelé maturation), avec fixation de divers groupements chimiques sur des chaînes latérales spécifiques et/ou fractionnement de la protéine en plusieurs chaînes polypeptidiques plus petites.

2.2. Dégradation protéique ou protéolyse

Il existe trois voies de protéolyse. Elles constituent la principale source d'acides aminés pour l'organisme qui seront utilisables dans de nombreuses voies métaboliques.

La dégradation des différentes protéines se fait à des vitesses variables. Cela dépend en partie de la structure de la protéine, certaines protéines ayant une plus forte affinité que d'autres pour quelques enzymes protéolytiques. Une protéine dénaturée (dépliée) est plus facilement digérée qu'une protéine dont la configuration est intacte.

1-La première voie est la voie ubiquitine-protéasome-dépendante (Figure 41). Son rôle est prépondérant dans le muscle squelettique car elle dégrade les protéines contractiles majeures et contribue pour environ 60% aux variations de la protéolyse totale. La dégradation des protéines peut donc être déclenchée par la fixation d'un petit peptide, l'ubiquitine, sur la protéine. Ce peptide dirige la protéine vers un complexe protéique appelé protéasome qui déplie la protéine et la scinde en petits peptides. Cette voie est ATP-dépendante.

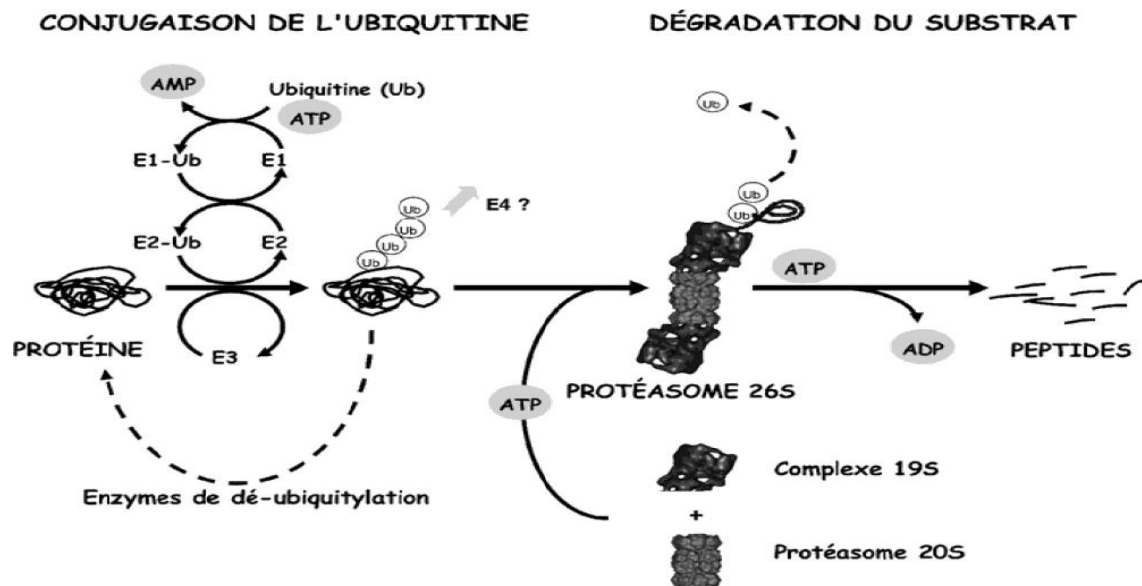


Figure 41 : Représentation schématique du système ubiquitine-protéasome ;
dégradation des protéines par le protéasome (Coux *et al.*, 2011)

2-La seconde voie est la voie lysosomale, calcium-dépendante et qui ne compte que pour 10 à 20% de la protéolyse musculaire totale. Les lysosomes sont des organites intracellulaires particulièrement abondants dans le foie. Les protéines peuvent arriver dans le lysosome par endocytose ou par autophagie. Ce système utilise des protéases acides, les cathepsines.

3-La troisième voie est celle de la dégradation des protéines par les caspases. Elles interviennent dans le mécanisme de l'apoptose (mort cellulaire). Cette voie va permettre d'éliminer les protéines en excès ou les éléments protéiques étrangers à l'organisme. Les caspases seront activées par différents facteurs pour aboutir à la protéolyse par une cascade de réactions.

Ces mécanismes de dégradation sont soumis à des contrôles, qui sont encore mal connus, afin d'éviter une dégradation trop importante et indésirable des protéines.

2.2.1. Métabolisme des acides aminés

2.2.1.1. Catabolisme des acides aminés

Il ne s'agit pas ici de protéolyse mais de dégradation irréversible des acides aminés. Contrairement aux monomères des glucides et des lipides, les acides aminés en excès ne peuvent pas être stockés. Le catabolisme démarre par une désamination oxydative ou une transamination permettant la séparation de l'azote du squelette carboné.

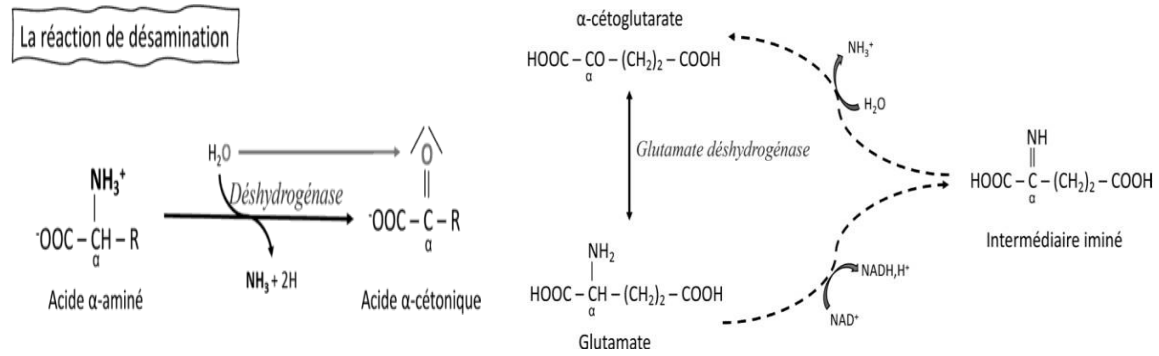


Figure 42 : Mécanismes de désamination oxydative (Melkonian, 2022)

Dans la désamination oxydative, le groupement amine donne naissance à une molécule d’ammoniaque (NH₃) et est remplacé par un atome d’hydrogène provenant de l’eau pour former un acide cétonique (Figure 42).

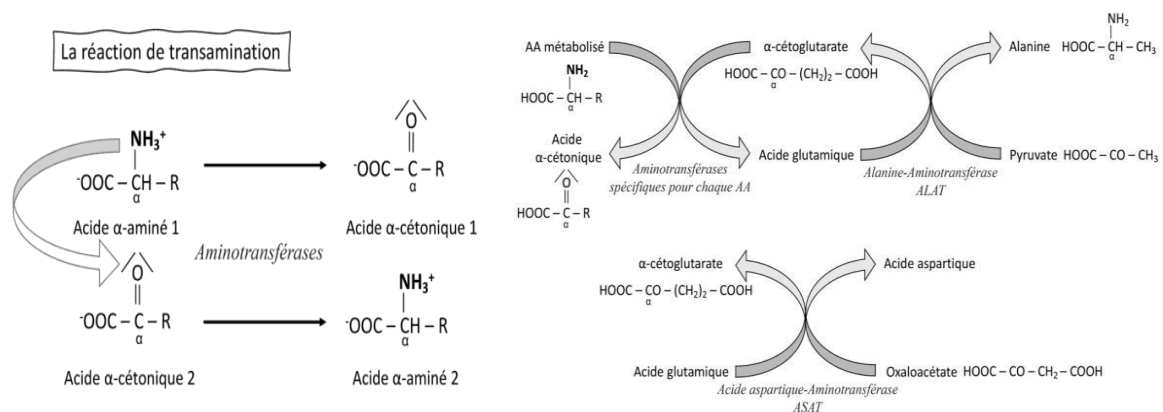


Figure 43 : Mécanismes de la transamination (Melkonian, 2022)

Dans la transamination, il y a transfert du groupement amine d’un acide aminé vers un acide cétonique. Les réactions de transaminations se font par l’intermédiaire de transaminases dont les plus actives sont l’ALAT (alanine aminotransférase) et l’ASAT (aspartate aminotransférase) L’acide cétonique qui reçoit le groupement amine devient un acide aminé (Figure 43).

L’ammoniaque synthétisée au cours de la désamination oxydative pourrait s’avérer très toxique pour les cellules s’il s’accumulait. Il est transféré sur le glutamate avec formation de glutamine et sur l’urée au niveau hépatique. L’urée est relativement atoxique et est le principal produit de dégradation azoté qui ira dans le sang puis les urines par excrétion rénale (Figure 44).

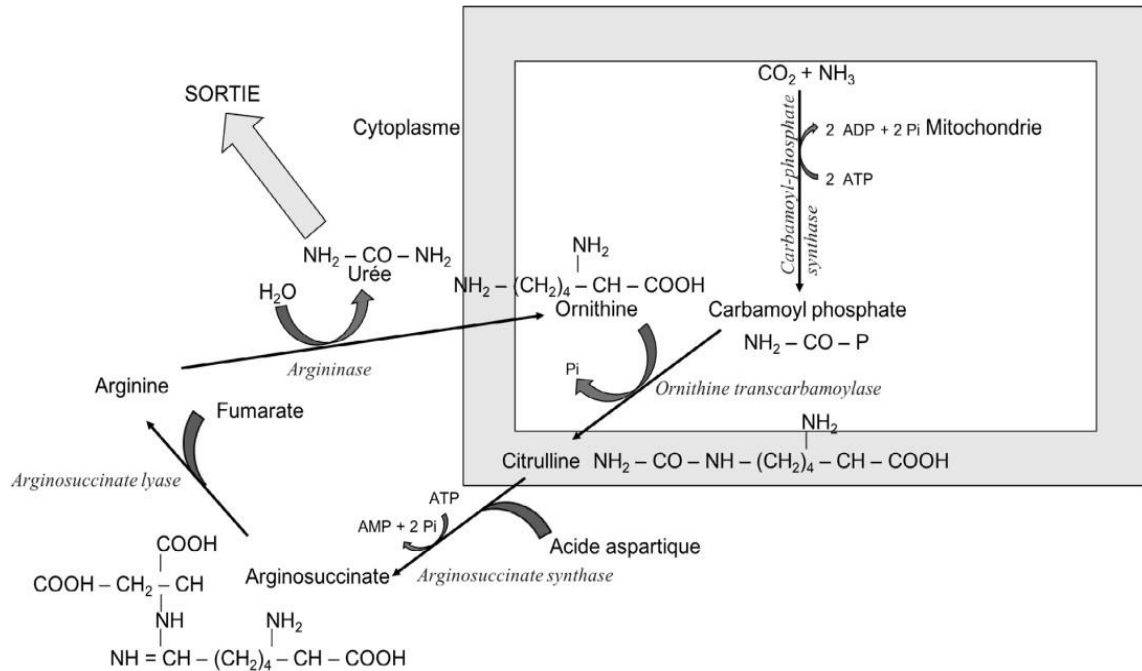


Figure 44 : Mécanisme d'uréogénèse (Melkonian, 2022)

2.2.1.2. Devenir du squelette carboné

Après le départ du groupe α -aminé, les 20 acides aminés, retrouvés dans les protéines, libèrent chacun l' α -cétoacide (squelette carboné) correspondant. La dégradation des 20 squelettes carbonés (figure 45) conduit à la formation de sept composés : α -cétooglutarate, oxaloacétate, fumarate, acétoacétyl-CoA, succinyl-CoA, pyruvate et acétyl-CoA. Ils rentrent dans le métabolisme intermédiaire pour la production de l'énergie ou pour la synthèse des glucides ou des lipides. Suivant le devenir des squelettes carbonés, on classe les acides aminés en trois groupes : les acides aminés glucoformateurs (alanine, asparagine, aspartate, glutamate, glutamine, proline, glycine, sérine, cystéine, arginine, histidine, méthionine, thréonine et valine), les acides aminés cétogénés (leucine et lysine) et les acides aminés à la fois glucoformateurs et cétogénés (tyrosine, phénylalanine, tryptophane et isoleucine).

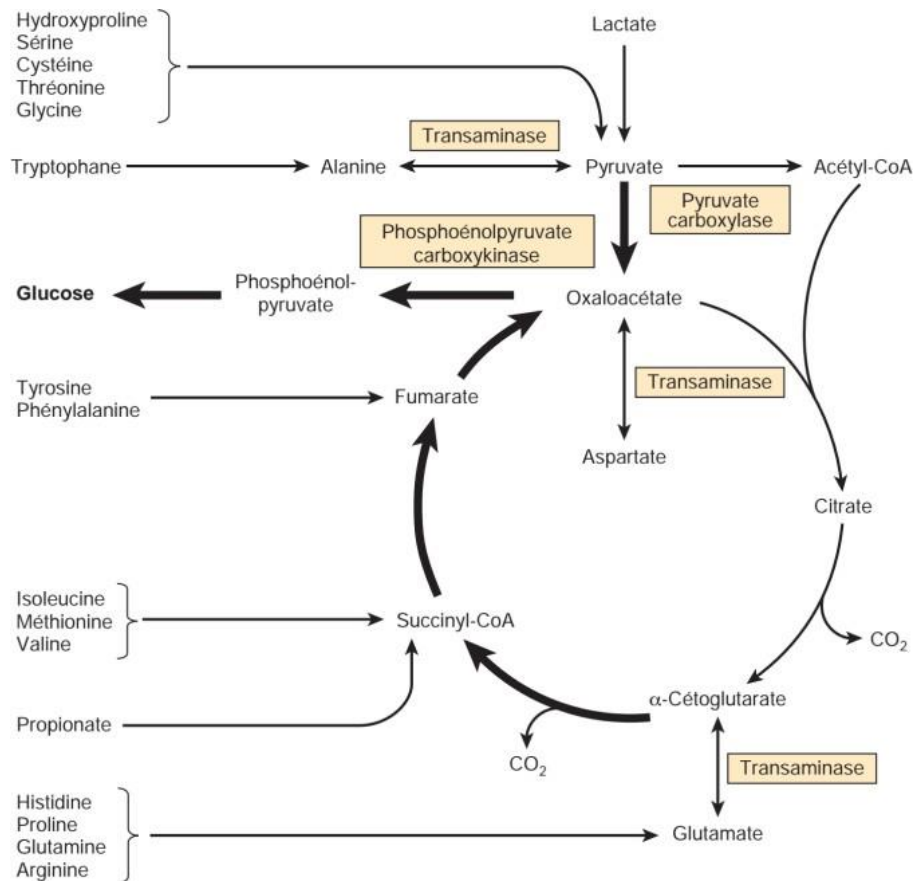


Figure 45 : Squelettes carbonés de plusieurs AA entrent dans le cycle de Krebs par différentes voies. Intervention du cycle de l'acide citrique dans la transamination et la gluconéogenèse. Les flèches plus épaisses indiquent la voie principale de la gluconéogenèse (Rodwell *et al.*, 2017)

2.2.1.3. Synthèse *de novo* des acides aminés

On vient de voir précédemment qu'il était possible pour le squelette carboné de retrouver une fonction amine (NH₂) et donc de « synthétiser » un nouvel acide aminé.

La distinction des acides aminés en indispensables et non indispensables provient de la capacité de l'organisme à synthétiser ou non leur radical carboné à partir de précurseurs métaboliques tels que le glucose ou d'autres acides aminés. Ces voies ne sont pas toujours présentes dans tous les tissus.

Pour donner quelques exemples, l'arginine est produite dans le rein à partir de la citrulline et d'un donneur d'azote (glutamate ou aspartate) ; la citrulline provient de l'alimentation ou est produite dans le foie ou le rein à partir de la glutamine. La tyrosine est

produite dans le foie à partir de la phénylalanine. Du fait, lors de certaines situations pathologiques, par exemple en cas de phénylcétonurie (trouble du métabolisme de la phénylalanine, qui induit une accumulation toxique de celle-ci et nécessite son éviction de l'alimentation), la tyrosine ne peut plus être synthétisée et devient essentielle.

Plusieurs voies peuvent exister pour un acide aminé donné. En outre, il est généralement admis que les acides aminés non indispensables jouent un rôle dans le recyclage des acides aminés indispensables, à l'exception de la lysine et la thréonine, en permettant leur régénération à partir de leur acide cétonique par transamination.

2.2.1.4. Acides aminés précurseurs de composés actifs

Des quantités non négligeables d'acides aminés possèdent des activités physiologiques spécifiques ou sont utilisées comme précurseurs pour la synthèse de composés tels que le glutathion, la carnitine, la créatine, la carnosine, la taurine, le monoxyde d'azote, les polyamines, les bases puriques et pyrimidiques et de nombreux neuromédiateurs.

2.3. Régulation du métabolisme protéique

On peut distinguer deux modes de régulation : la régulation hormonale et la régulation nutritionnelle. Cependant, ces deux modes de régulation sont simultanés et agissent en synergie lors de la prise alimentaire.

2.3.1. Régulation hormonale

Les hormones peuvent être anabolisantes (favorisant le gain musculaire) ou catabolisantes (favorisant la perte musculaire).

L'insuline, l'hormone de croissance (GH pour Growth Hormone), les androgènes et les catécholamines sont des hormones anabolisantes. Elles peuvent être utilisées de façon illégale dans les milieux sportifs pour augmenter la masse musculaire.

L'insuline, protéine constituée de 51 AA et sécrétée par les cellules β du pancréas, stimule les étapes de transcription et de traduction, notamment au niveau musculaire ; elle diminue en parallèle la protéolyse musculaire.

L'hormone de croissance est une hormone peptidique produite et sécrétée principalement par l'antéhypophyse selon un mode pulsatile avec des pics de nuit après l'endormissement et des pics de jour spontanés ou favorisés par différents stimulus (stress, alimentation...). Sa production est plus élevée chez l'enfant et diminue avec l'âge. Elle est anabolisante par un effet stimulant de la synthèse protéique agissant directement et par l'intermédiaire des facteurs de croissance (« Insulin-like Growth Factor-1 » ou IGF-1).

Les androgènes ont comme chef de file la testostérone. L'effet anabolisant de la testostérone sur le muscle s'exerce de deux manières. Tout d'abord, elle peut s'exercer de manière directe avec une meilleure incorporation des acides aminés et la synthèse des protéines contractiles ou non. Elle peut également s'exercer de manière indirecte avec une interaction avec le système IGF-1 ou en inhibant le gène de la myostatine, qui est régulateur de la croissance musculaire, ou par une action anti-glucocorticoïde.

Les catécholamines (noradrénaline et adrénaline) ont longtemps été classées parmi les hormones catabolisantes mais il est bien démontré aujourd'hui que ces dernières sont anabolisantes vis-à-vis du métabolisme protéique en réduisant la protéolyse ou bien en augmentant la synthèse protéique.

Les glucocorticoïdes (cortisol) et les cytokines (TNF, interleukines) ont une action catabolisante par augmentation de la protéolyse musculaire et par inhibition de la traduction des protéines. On retrouve par exemple une fonte protéique lors des hypercorticismes (maladie de Cushing) ou des traitements par glucocorticoïdes au long cours.

Pour finir, à l'inverse de l'insuline, le glucagon a un effet catabolisant en augmentant la capture des acides aminés par les hépatocytes, ce qui favorise la néoglucogenèse à partir des acides aminés.

Les hormones thyroïdiennes ont une action complexe. Un excès ou un déficit en hormone thyroïdienne a un impact négatif sur la performance à l'exercice. Un état d'euthyroïdie est indispensable. Une hyperthyroïdie va plutôt provoquer une fonte musculaire et une hypothyroïdie s'accompagne d'une diminution du débit sanguin et du transfert de l'oxygène aux muscles squelettiques.

2.3.2. Régulation nutritionnelle

En période post-prandiale, l'apport alimentaire fournit une quantité importante d'acides aminés et de substrats énergétiques (glucose, acide gras...) favorables à la protéosynthèse. Ce contexte d'hyperglycémie est de plus, favorable à la sécrétion d'insuline, hormone stimulant l'entrée des acides aminés dans les cellules.

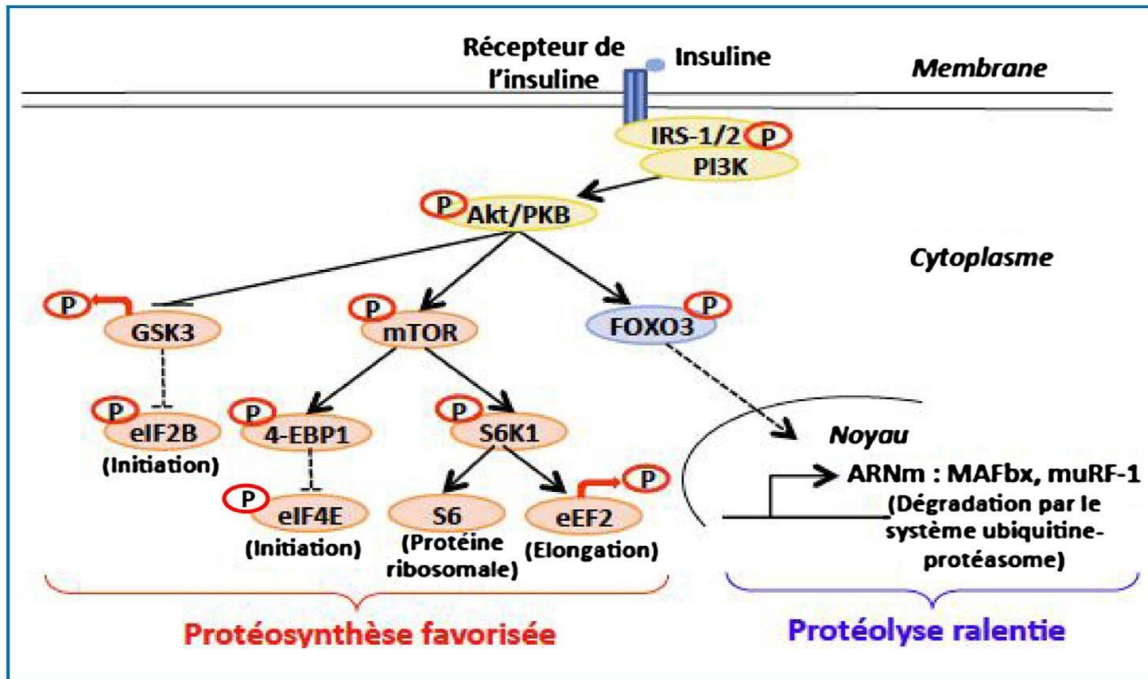


Figure 46 : Schéma simplifié des voies de signalisation de l'insuline contrôlant l'équilibre protéosynthèse/protéolyse. Les traits en pointillés signalent les voies mises en jeu en l'absence d'insuline. Les traits terminés par une flèche indiquent une activation, ceux terminés par un trait horizontal, une inhibition. La présence d'une phosphorylation (fixation d'un groupement phosphate) est indiquée par un P cerclé de rouge, une flèche rouge indique la perte de ce groupement. 4E-BP1, 4E-Binding Protein 1 ; eEF, Elongation Factor ; eIF, eukaryotic Initiation Factor ; FOXO, Forkhead box O ; GSK-3, Glycogène Synthase Kinase-3 ; mTOR, mammalian Target of Rapamycin ; IRS-1/2, Insulin Receptor Substrate ; MAFbx, Muscle Atrophy F-box ; muRF-1, muscle Ring Finger-1 ; PI3 K, Phosphatidylinositol 3-Kinase ; PKB, Protéine Kinase B ; S6, ribosomal protein S6 ; S6K1, ribosomal protein S6 kinase 1 (Hermier et Mariotti, 2018).

1. Rappels sur le métabolisme lipidique

On regroupe sous le nom de lipides des substances naturelles insolubles dans l'eau mais solubles dans certains solvants organiques tels que le méthanol, le chloroforme, l'acétone. Les lipides ont des structures et des fonctions très diverses ; chez les êtres vivants, certains sont abondants, d'autres sont présents en faible quantité. On classe les lipides en fonction de leur nature chimique et du rôle qu'ils tiennent dans la structure et le fonctionnement des organismes.

Les lipides de réserve, c'est-à-dire les huiles et les graisses, sont des triacylglycérols qui représentent une importante réserve d'énergie sous forme concentrée chez la plupart des êtres vivants ; de plus, lorsqu'ils sont localisés sous la peau, ils apportent une protection efficace contre le froid. Les lipides de structure sont des phospholipides et des sphingolipides qui s'associent pour former une double couche lipidique ; cette dernière constitue, avec le cholestérol, les membranes biologiques qui délimitent les cellules ou les organites intracellulaires ; pour cette raison, les phospholipides et des sphingolipides sont appelés habituellement lipides membranaires. Tous ces lipides contiennent dans leur structure des acides gras où ces derniers apparaissent comme les constituants élémentaires clés.

Par ailleurs, d'autres lipides, bien que présents en quantité moindre, jouent des rôles fonctionnels d'une grande importance. Ainsi, appartiennent au groupe des lipides les sels biliaires qui participent à la digestion et l'assimilation des lipides de l'alimentation, les hormones stéroïdes, les hormones eicosanoïdes, les vitamines liposolubles A, D, E et K qui interviennent dans la régulation de nombreux processus biologiques fondamentaux, des pigments susceptibles d'absorber la lumière, des cofacteurs enzymatiques, des transporteurs d'électrons, des ancrages hydrophobes et des messagers intracellulaires.

Les lipides énergétiques ont un rôle métabolique de réserve énergétique efficace, encore dénommés graisses ou huiles, sont essentiellement des triacylglycérols (ou triglycérides) car ce sont des esters de glycérol et d'acides gras, la graisse de réserve est logée dans les adipocytes, elle est faite de triglycérides TG, riches en atome d'hydrogène, qui occupent très peu de place). Les triglycérides sont à l'origine de carburants cellulaires importants, les acides gras (Figure 47).

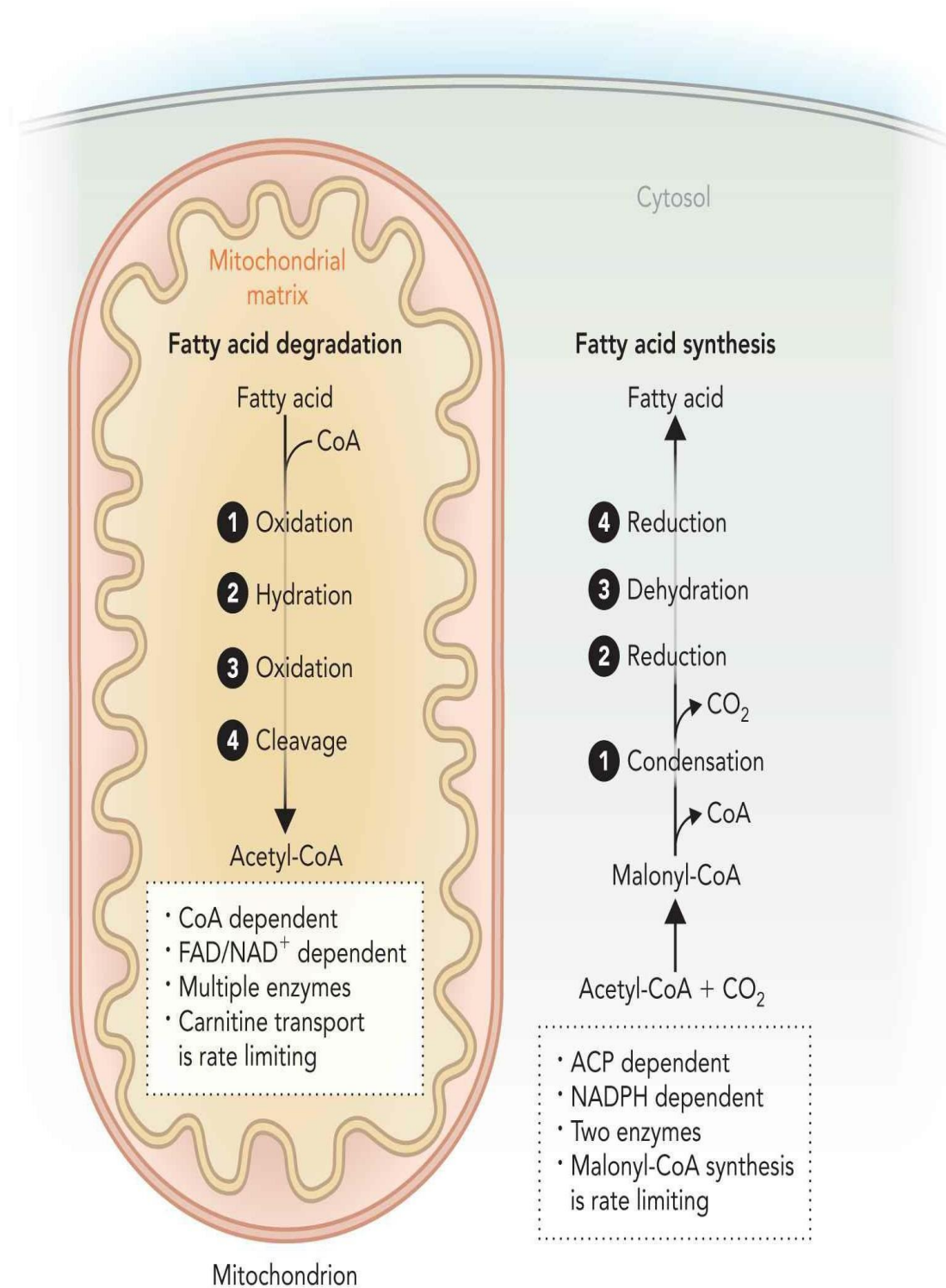


Figure 47 : Les voies de dégradation et de synthèse des acides gras eucaryotes sont complémentaires en ce qui concerne les substrats et les produits ; cependant, il existe des différences importantes entre ces deux voies. ACP = protéine porteuse d'acyle (Miesfeld et McEvoy, 2021)

1.1. Biosynthèse des lipides (Lipogenèse)

La biosynthèse des acides gras et des lipides répond à deux impératifs dans la cellule :

- fourniture des acides gras nécessaires à la synthèse des lipides de structure.
- mise en réserve de l'énergie. Lorsque les aliments sont trop riches et excèdent les besoins de l'organisme, les lipides sont stockés dans les tissus adipeux.

La synthèse des acides gras est cytosolique alors que leur dégradation par β -oxydation est intramitochondriale. Toute biosynthèse comme la synthèse des lipides nécessite :

- Energie apportée par l'ATP
- Pouvoir réducteur, fourni sous forme de NADPH, H⁺ provenant essentiellement du fonctionnement de la voie des pentoses phosphates
- Précurseurs, le seul précurseur de la synthèse des acides gras est l'acétyl-CoA.

L'acétyl-CoA provient de :

- La β -oxydation des acides gras (intramitochondriale),
- De l'oxydation du pyruvate (mitochondriale),
- De la dégradation oxydative des acides aminés dits cétogènes.

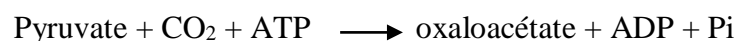
L'acétyl-CoA, quelle que soit son origine, est formé dans la mitochondrie. Pour servir de précurseur dans le cytosol à la synthèse des acides gras, il doit être transporté de la matrice mitochondriale dans le cytosol. Seul le radical acétyle est transporté à travers la membrane interne par le système citrate.

1.1.1. Transfert du radical acétyle de la mitochondrie dans le cytosol

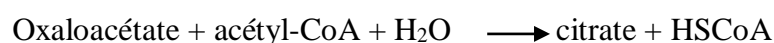
Il se déroule en deux phases (Figure 48) :

❖ Phase mitochondriale

Le pyruvate importé du cytosol est carboxylé par la pyruvate carboxylase avec formation de l'oxaloacétate :



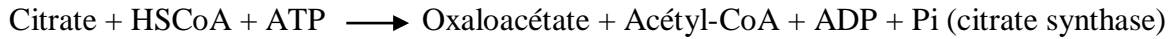
L'oxaloacétate se condense à l'acétyl-CoA pour former du citrate (première réaction du cycle de Krebs catalysée par la citrate synthase) :



Le citrate est transporté grâce à la citrate translocase à travers la membrane mitochondriale interne.

❖ Phase cytosolique

Sous l'action d'une citrate synthase ATP-dépendante et en présence de HSCoA le citrate est clivé en acétyl-CoA et en oxaloacétate qui régénère le pyruvate. La séquence des réactions est la suivante :



La régénération du pyruvate permet la formation de NADPH, H⁺ qui pourra aussi être utilisé comme pouvoir réducteur dans les réactions catalysées par les réductases. Le transport du radical acétyle de la matrice vers le cytosol consomme deux liaisons phosphates riches en énergie (**Figure**).

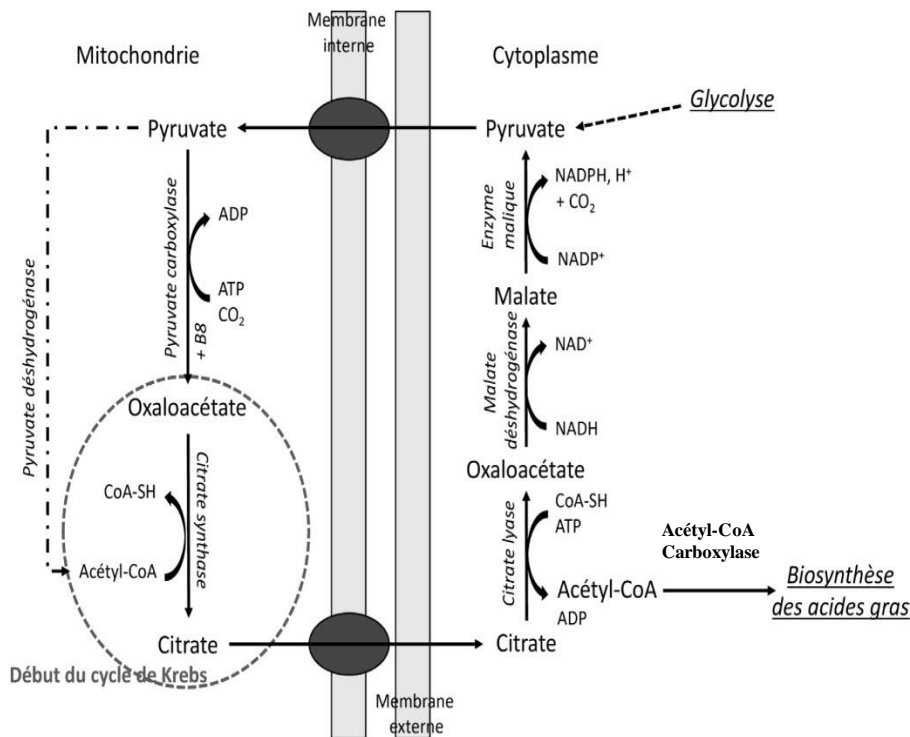


Figure 48 : Navette citrate-malate-pyruvate (Melkonian, 2022)

Transport du radical Acétyle de la matrice dans le cytosol par le citrate

1.1.2. Biosynthèse de l'acide palmitique

La synthèse des acides gras s'arrête dans le cytosol au niveau de l'acide palmitique (Figure 49). Elle nécessite la formation du malonyl-CoA, donneur des deux carbones au cours de l'élongation de la chaîne et la fixation des radicaux acyle intermédiaires à un

transporteur, appelé HSACP, (Acyl carrier Protein), qui joue un rôle analogue à celui du coenzyme A fixé aux radicaux acyle pendant la β-oxydation des acides gras.

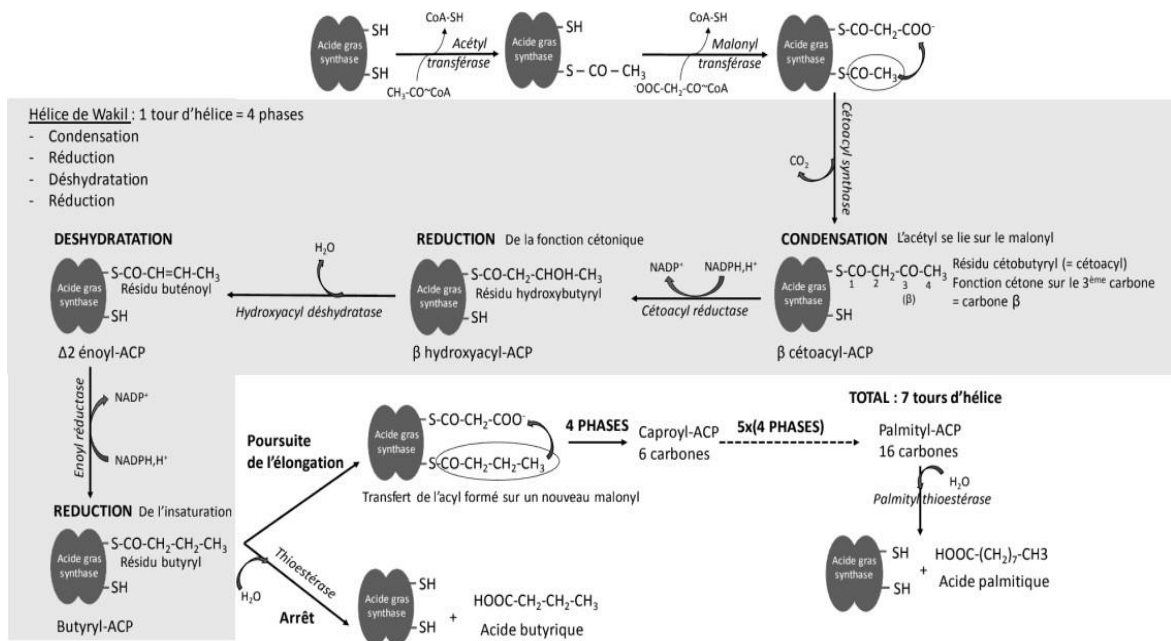


Figure 49 : Schéma de la biosynthèse des acides gras (Melkonian, 2022)

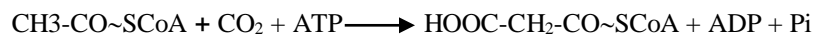
1.1.2.1. Molécules impliquées dans la synthèse du palmitate

a. ACP-SH (Acyl Carrier Protein)

Par sa fonction thiol HSACP se lie au radical acyle par une liaison thioester riche en énergie (R-CO~SACP).

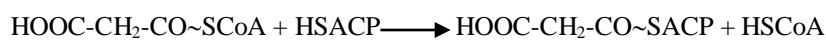
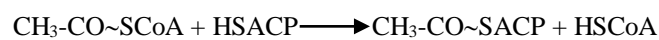
b. Formation du malonyl-CoA

Le malonyl-CoA est formé par carboxylation de l'acétyl-CoA. La réaction est catalysée par l'acétyl-CoA carboxylase avec consommation d'une liaison phosphate riche en énergie. Le coenzyme est la biotine.



c. Transfert des groupements acétyle et malonyle sur HSACP

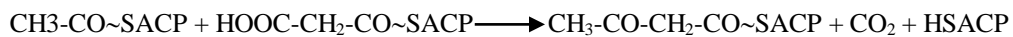
Les métabolites intermédiaires impliqués dans la synthèse du palmitate sont fixés sur HSACP dans le cytosol. Leur transfert sur ce transporteur est catalysé par une acyltransférase : acétyltransférase et malonyltransférase. Les réactions sont les suivantes :



1.1.2.2. Etapes enzymatiques de la synthèse du palmitate

a. Condensation de l'acétyl-ACP et du malonyl-ACP

Cette réaction est catalysée par l'acétoacétyl-ACP synthase (acyl malonyl enzyme condensante) qui est une enzyme condensant ces deux molécules. Le substrat accepteur est l'acétyl-ACP alors que le substrat donneur de radical est le malonyl-ACP. Ce dernier sera le donneur chaque fois qu'il y aura élongation de la chaîne. La réaction catalysée est :



b. Réduction de l'acétoacétyl-ACP en β -hydroxybutyryl-ACP

Cette réduction se fait en présence de NADPH, H⁺ comme donneur d'électrons et de protons. Elle est catalysée par l'acétoacétyl-ACP réductase (β -cétacétyl-ACP réductase)



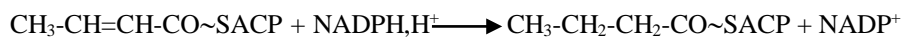
c. Déshydratation du β -hydroxyacyl-ACP

L'enzyme responsable est la β -hydroxyacyl-ACP déshydratase avec formation d'une double liaison. On obtient un 2-énoyl-ACP :



d. Réduction de la double liaison par NADPH, H⁺

La réduction de la double liaison par l'énoyl réductase se fera en présence de NADPH, H⁺ qui fournira les électrons nécessaires.

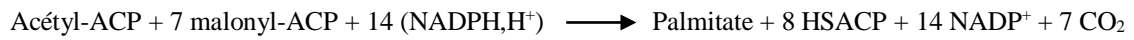


La séquence des 4 dernières réactions que nous venons de voir : condensation, réduction, déshydratation et réduction, constitue un tour. L'acide gras que nous venons de synthétiser à 4 carbones. Il deviendra le substrat accepteur de radical et sa chaîne aliphatique sera augmentée de 2 carbones apportés par le malonyl-ACP pendant le second tour. Ce processus va se poursuivre jusqu'au niveau du palmitoyl-ACP qui est le terme de la synthèse des acides gras dans le cytosol.

Pour les acides gras à chaîne plus longue l'élongation se poursuit dans la mitochondrie et les microsomes, ce qui suppose le transport du radical palmit(o)yle dans la mitochondrie à travers la membrane interne par la navette acyl-carnitine. Mais dans la mitochondrie le donneur du groupement acétyle est alors l'acétyl-CoA.

e. Bilan

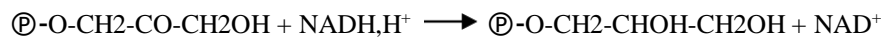
La synthèse de l'acide palmitique est accomplie après 7 tours ce qui représente (n-1) tours pour un acide gras à 2n carbones. La réaction globale est la suivante :

**1.1.3. Biosynthèse des triglycérides**

Elle a lieu dans le réticulum endoplasmique. Les triglycérides sont intensément fabriqués dans le foie et dans les cellules adipeuses (adipocytes) et intestinales. Chez les végétaux supérieurs et les animaux, les lipides ont deux précurseurs ; le L-glycérol et l'acétyl-CoA.

1.1.3.1. Origine du glycérol

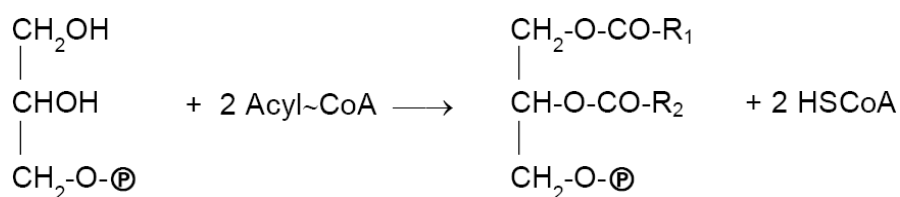
Le L-glycérol provient de la réduction de la 3-phosphodihydroxyacétone formée au cours de la glycolyse. La réaction est catalysée par la 3-phosphoglycérol déshydrogénase.

**1.1.3.2. Synthèse des triglycérides**

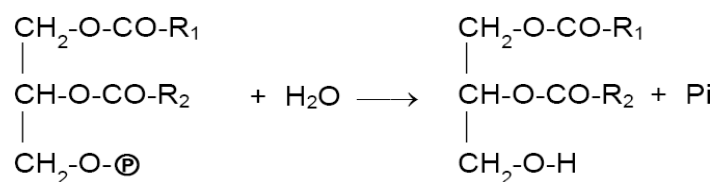
La synthèse comporte trois étapes : formation de l'acide phosphatidique, déphosphorylation de ce dernier en diglycéride et estérification de la dernière fonction alcool du glycérol.

a. Formation de l'acide phosphatidique

Deux acyl-CoA réagissent sur le glycérol-3-Ⓟ pour donner l'acide phosphatidique. Les fonctions alcool primaire et secondaire du glycérol-Ⓟ sont estérifiées grâce à l'action de l'acyl transférase.

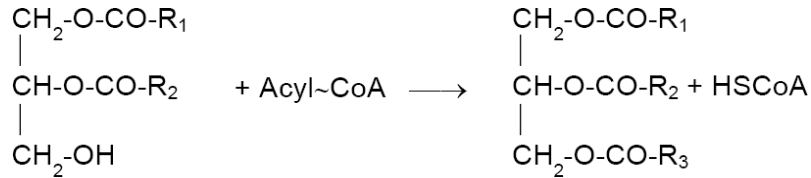
**b. Formation du diacylglycérol ou diglycéride**

C'est le résultat du départ du groupement phosphate de l'acide phosphatidique. La réaction est catalysée par une hydrolase appelée phosphatidate phosphatase.



c. Formation du triacylglycérol ou triglycéride

Le diacylglycérol réagit avec un acyl-CoA pour donner le triglycéride. Tous les acides gras peuvent être différents. Une acyl-CoA transférase intervient.



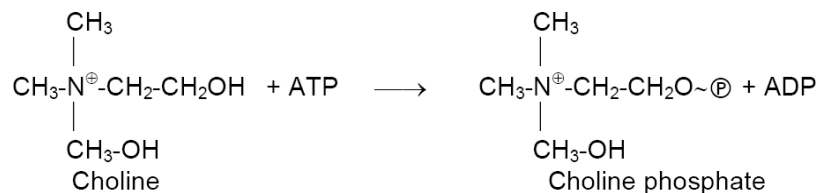
Les triacylglycérols sont libérés dans le cytosol sous forme de gouttelettes lipidiques ou dans la lumière du réticulum endoplasmique. Dans les adipocytes, ces gouttelettes fusionnent et migrent vers les grands globules lipidiques centraux. Dans les cellules hépatiques et intestinales, les triacylglycérols sont enveloppés d'une couche de protéines donnant des lipoprotéines (Chylomicrons et VLDL).

1.1.4. Synthèse des phospholipides

La synthèse des triglycérides et celle des phospholipides utilisent les mêmes étapes enzymatiques jusqu'au niveau du diacylglycérol. En ce qui concerne les phospholipides des réactions spécifiques permettent de fixer l'alcool (choline, éthanolamine, inositol, etc.) qui va déterminer la nature du phospholipide. Nous prendrons en guise d'exemple la synthèse de la phosphatidylcholine, un des phospholipides essentiels des membranes et des lipoprotéines. Elle est synthétisée à partir du diacylglycérol et de la choline dans le réticulum endoplasmique.

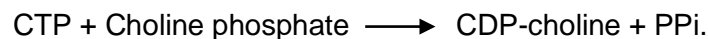
1.1.4.1. Phosphorylation de la choline

La réaction est catalysée par la choline kinase



1.1.4.2. Transfert de la choline sur le CTP (cytidine triphosphate)

La réaction est catalysée par la CTP choline cytidylyl transférase



1.1.4.3. Synthèse de la phosphatidylcholine

La dernière étape assure le transfert d'une phosphocholine sur le diacylglycérol (Figure 50). La réaction est catalysée par une phosphocholine transférase (CDP-choline 1,2-diacylglycérol phosphocholine transférase).

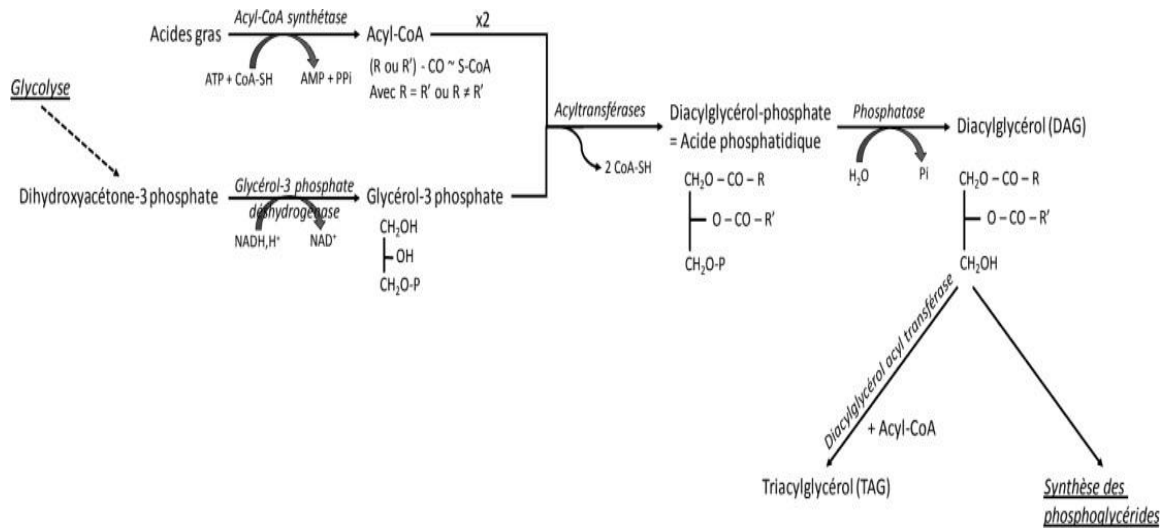
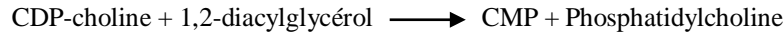


Figure 50 : Schéma de la lipogenèse (Ochs, 2018 ; Melkonian, 2022)

1.1.5. Régulation de la synthèse des acides gras et des triglycérides

L'excès en apport d'énergie (sous forme de glucides, de lipides et de protéines) déclenche la mise en réserve de l'énergie orchestrée par l'insuline. Les capacités de stockage des glucides au niveau du foie et des muscles sont limitées. Les acides aminés excédentaires, issus d'une alimentation trop riche en protéines, conduisent à la formation de glucose ou d'acides gras. En définitive, le surplus, acides aminés, glucides ou lipides, est converti en acides gras *via* l'acétyl-CoA.

L'enzyme-clé de la synthèse des acides gras est l'acétyl-CoA carboxylase, à biotine, qui catalyse la formation du malonyl-CoA. Elle est stimulée par déphosphorylation catalysée par la protéine phosphatase activée par l'insuline et inhibée par phosphorylation par la protéine kinase A sous l'action de l'adrénaline et du glucagon.

L'accumulation de l'acétyl-CoA, intervient pour fournir l'oxaloacétate nécessaire à la formation du citrate, qui assure le transport des radicaux acétyles de la matrice

mitochondriale vers le cytosol. Le citrate, lorsqu'il s'accumule dans le cytosol, devient un effecteur positif, permet la structuration des oligomères inactifs d'acétyl-CoA carboxylase en polymères actifs (régulation allostérique). En revanche, le palmitoyl-CoA, à concentration élevée dans le cytosol, devient un effecteur négatif qui dépolymérise l'acétyl-CoA carboxylase et la rend inactive.

1.1.6. Régulation du métabolisme des lipides

La libération des acides gras par le tissu adipeux est contrôlée

- par la vitesse de l'hydrolyse des triacylglycérol et celle de leur utilisation par les tissus périphériques
- et par celle de l'estérification du glycérol 3- P par les acyl-CoA.

1.1.6.1. Régulation allostérique

Dans le foie la β -oxydation et la réestérification des acyl-CoA sont possibles. La vitesse de l'oxydation des acides gras est déterminée par la vitesse de transport du radical acyle à travers la membrane mitochondriale interne.

Elle peut être modulée par le taux de malonyl-CoA cytosolique. Le malonyl-CoA, lorsqu'il s'accumule dans le cytosol, devient un effecteur négatif de l'acyl-carnitine transférase 1 (ACT1). Il inhibe l'approvisionnement de la voie de β -oxydation en acyl-CoA et stimule la biosynthèse des acides gras. Nous assistons ici encore à une régulation coordonnée allostérique de la lipolyse et de la lipogénèse.

1.1.6.2. Régulation hormonale

La vitesse de l'hydrolyse des triglycérides est accélérée par des hormones (adrénaline, noradrénaline, glucagon, cortisol etc.) qui activent la triglycéride lipase par phosphorylation catalysée par la protéine kinase A. La libération des acides gras dans le sang, transportés par l'albumine, constitue un signal pour leur utilisation par les tissus périphériques tels que le cœur, le muscle squelettique et le foie. En même temps la protéine kinase A phosphoryle et inactive l'acétyl-CoA carboxylase.

L'insuline, par l'intermédiaire de l'activation d'une protéine phosphatase, a des effets antagonistes par rapport aux hormones précédemment citées. L'enzyme, en retirant

les groupements phosphates, inhibe la triglycéride lipase (effet antilipolytique) alors qu'elle restitue à l'acétyl-CoA carboxylase son activité (stimulation de la lipogénèse).

On constate que, par l'intermédiaire de la protéine kinase A et de la protéine phosphatase, les deux groupes d'hormones assurent une régulation coordonnée de la lipolyse et de la lipogénèse.

L'insuline favorise aussi l'entrée du glucose dans le tissu adipeux, active la glycolyse qui fournit le pyruvate qui sera converti en acétyl-CoA pour la synthèse des acides gras et le glycérol 3- P nécessaire à la formation des triglycérides. En cas d'excès de glucides, l'hormone stimule, à la fois, la pyruvate déshydrogénase et l'acétyl-CoA carboxylase.

En cas de jeûne, la libération des acides gras par le tissu adipeux s'accroît et la cétogénèse s'accélère. Après un jeûne de 3 semaines, le taux sanguin en corps cétoniques est de 8 mmol.l^{-1} . Le cerveau s'adapte à l'utilisation des corps cétoniques et 70 % de ses besoins énergétiques sont couverts par les corps cétoniques.

1.2. Dégradation des lipides (Lipolyse)

1.2.1. Digestion des lipides alimentaires

Les principaux lipides de l'alimentation humaine ou animale sont constitués essentiellement de triacylgcérols (triglycérides), de phospholipides et de stérols. La digestion de ces lipides est sous la dépendance des enzymes pancréatiques et des sels biliaires (Figure 51).

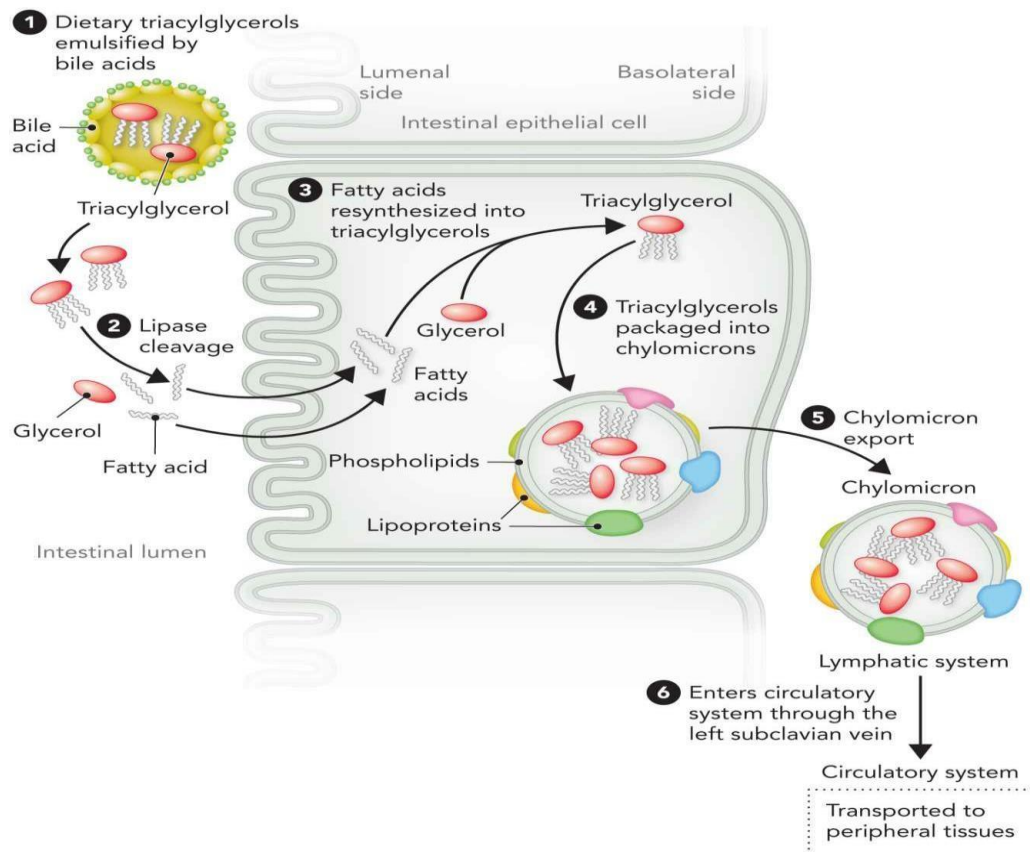
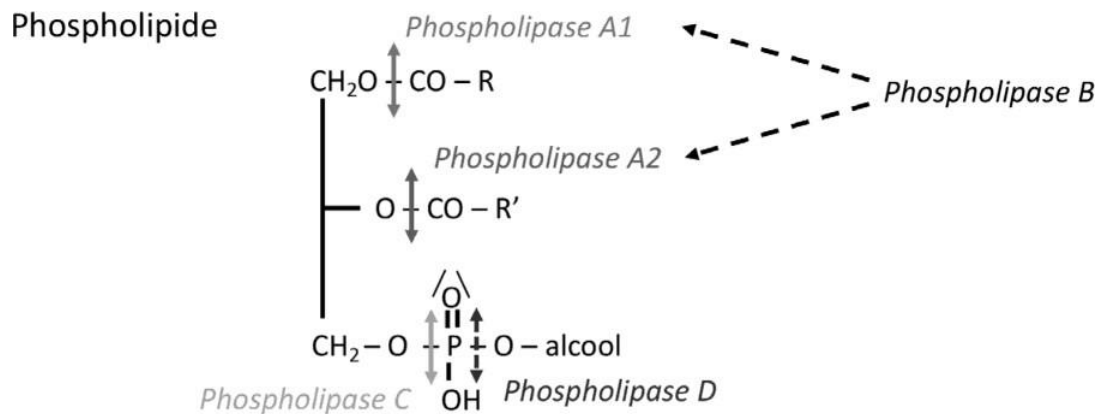


Figure 51 : Les triacylgcérols alimentaires sont métabolisés par des enzymes dans l'intestin avant d'être exportés vers le système circulatoire en tant que composants des lipoprotéines. L'absorption et le transport des triacylgcérols alimentaires peuvent être décomposés en six étapes : (1) émulsification des triacylgcérols par les acides biliaires ; (2) hydrolyse des triacylgcérols par les lipases intestinales pour générer des acides gras libres ; (3) la resynthèse des triacylgcérols à l'intérieur des cellules épithéliales intestinales ; (4) conditionnement des triacylgcérols dans de grosses particules de lipoprotéines appelées chylomicrons ; (5) exportation de chylomicrons vers le système lymphatique ; et (6) l'entrée des chylomicrons dans le système circulatoire (Miesfeld et McEvoy, 2021).

1.2.1.1. Enzymes

Les enzymes qui hydrolysent les lipides sont les lipases et les phospholipases. Leur activité se déroule dans l'intestin grêle.

- L'action complète de la triglycéride lipase (pancréatique) conduit à la libération de 2 acides gras et du 2-monoacylglycérol. Seuls les esters des fonctions alcool primaire du triglycéride sont hydrolysés.
- Les phospholipases qui hydrolysent les phospholipides sont au nombre de 4 : A1, A2, C et D. Les phospholipases A1 et A2 libèrent respectivement les acides gras qui estérifient les fonctions alcool primaire et secondaire du glycérol. Les composés privés de ces acides gras sont appelés des lysophospholipides. La phospholipase C hydrolyse la liaison ester entre le glycérol et le groupement phosphate. Enfin la phospholipase D libère l'alcool qui spécifie le phospholipide (Figure 52).



Avec $\text{R} = \text{R}'$ ou $\text{R} \neq \text{R}'$

Alcool : sérine, choline, éthanolamine, inositol

Figure 52 : Activité des phospholipases (Melkonian, 2022)

Ces enzymes hydrolytiques agissent uniquement à l'interface eau-lipide. Aussi se fixent-elles à la surface des grosses gouttelettes de graisses. Les premiers produits de l'action des lipases et phospholipases, acides gras et lysophospholipides, servent de puissants détergents qui accélèrent le processus en réduisant les graisses en fines gouttelettes. L'action des sels biliaires complète la mise en émulsion et la formation de micelles des triglycérides.

1.2.1.2 – Absorption

Les micelles (Figure 53) contiennent, après l'action complète des lipases, des acides gras et des 2-mono-acylglycérols. Elles sont absorbées par les entérocytes (cellules absorbantes de l'intestin grêle).

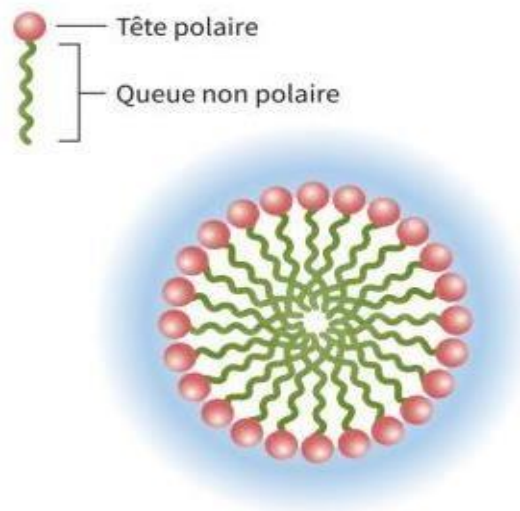


Figure 53 : Section transversale d'une micelle formée par des molécules amphiphiles. Les queues hydrophobes des molécules s'agrègent à l'abri de l'eau par effet hydrophobe. Les groupes des têtes polaires sont exposés aux molécules d'eau du solvant avec lesquelles ils peuvent interagir (Pratt et Cornely, 2019).

Une fois entrés dans l'entérocyte, les acides gras sont pris en charge par un transporteur spécifique qui les achemine dans le réticulum endoplasmique lisse. Ils sont rejoints par les 2-monoacylglycérols qui ont la capacité de traverser par diffusion passive. Les acides gras et les 2-mono-acylglycérols sont recombinaés en triacylglycérols par les enzymes du réticulum endoplasmique.

1.2.1.3 - Lipoprotéines

Les lipoprotéines (Figure 54) sont des formes de transport des graisses hydrophobes dans le plasma sanguin. De structure globulaire, elles sont constituées d'un cœur hydrophobe de triglycérides, d'esters de cholestérol, entouré de protéines (apoprotéines) et de phospholipides. Les lipoprotéines majeures sont :

- Chylomicrons (Figure 55) synthétisés dans les entérocytes (intestin) : forme de transport des triglycérides alimentaires vers les tissus utilisateurs et le tissu adipeux.
- VLDL (very low density lipoproteins)
- LDL (low density lipoproteins)
- HDL (high density lipoproteins).



Figure 54 : Structure générale d'une lipoprotéine (Beaumont, 2015 ; Moussard, 2019)

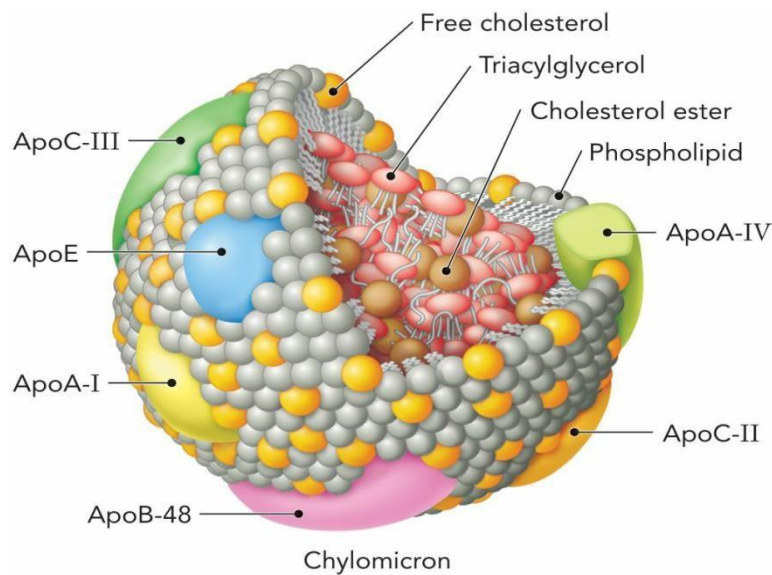


Figure 55 : Chylomicrons sont les plus grands de tous particules de lipoprotéines. Ils sont constitués d'une membrane phospholipidique monocouche contenant du cholestérol libre. Cette membrane phospholipidique est dérivée de la système endomembranaire des cellules épithéliales intestinales. La membrane phospholipidique contient jusqu'à six apolipoprotéines différentes, dont certaines fonctionnent comme des sites de liaison pour les enzymes métabolisant les chylomicrons. L'intérieur de la particule de chylomicron contient de grandes quantités de triacylglycérols et d'esters de cholestérol, qui sont destinés à être délivrés aux tissus périphériques (Miesfeld et McEvoy, 2021).

Au niveau des capillaires, les chylomicrons et les VLDL s'attachent progressivement aux parois où une lipoprotéine lipase les débarrasse de leur triglycéride en les hydrolysant en acides gras et en 2-monoacylglycérol. Le reste protéique du chylomicron retourne dans le flux sanguin et est retiré par le foie. Les acides gras et le monoglycéride pénètrent dans les cellules adjacentes : musculaires ou adipeuses, par diffusion grâce au gradient entre les deux compartiments. Ces composés sont utilisés directement dans la β -oxydation ou sont retransformés en triglycérides pour être stockés.

Les VLDL sont transformés en LDL dans les tissus. Ces derniers sont abondants dans la circulation. Ils constituent une source de cholestérol exogène aux tissus. Au cours de leur déplacement dans le flux sanguin ils se fixent sur des récepteurs spécifiques localisés dans certains sites de la membrane plasmique, appelés « vésicules recouvertes ». Lorsque la quantité de récepteurs-ligands est suffisante, la vésicule s'invagine et se ferme sur elle-même donnant un réceptosome inclus dans le cytoplasme. Ces réceptosomes sont dirigés, vers des lysosomes avec lesquels ils fusionnent. Les enzymes du lysosome libèrent les acides gras, le cholestérol et les récepteurs protéiques qui sont hydrolysés en acides aminés. Le cholestérol est incorporé dans le réticulum endoplasmique.

1.2.2. Mobilisation des triglycérides de réserve

Les triglycérides de réserve constituent une source d'énergie utilisable par toutes les cellules. Ils sont mobilisés en l'absence du glucose. La diète prolongée, les exercices physiques et le stress favorisent leur mobilisation. Ils sont hydrolysés par une triglycéride lipase sensible aux hormones (adrénaline, glucagon, noradrénaline, etc.). Leur hydrolyse dans les adipocytes fournit des acides gras et des 2-monoacylglycérol. Ce dernier est hydrolysé dans les cellules par une lipase intracellulaire non sensible aux hormones.

1.2.2.1. β -oxydation des acides gras

Les acides gras et les glucides jouent un rôle très important comme substances énergétiques aussi bien chez les animaux que chez les végétaux. Les cellules peuvent en accumuler de très grandes quantités sous forme de triglycérides.

Chez les vertébrés les lipides fournissent environ 40% de l'énergie lorsqu'ils sont soumis à un régime normal. Chez les animaux au jeûne ou en hibernation et les oiseaux migrateurs, ils constituent la seule source d'énergie. Les triglycérides représentent des formes de mise en réserve de l'énergie hautement concentrée. Ceci est lié au fait qu'ils sont mis en réserve pratiquement sous forme anhydre alors que les glucides et les protéines sont liés à l'eau. Ces lipides sont essentiellement stockés dans le cytoplasme des cellules adipeuses qui sont spécialisées dans leur synthèse. Ils sont véhiculés par le sang vers les sites d'utilisation.

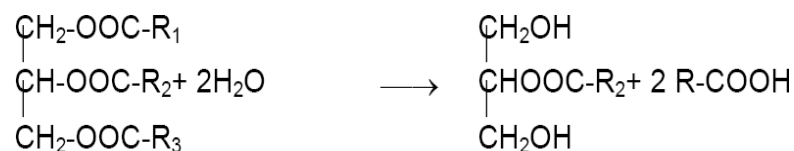
La séquence de réactions dans laquelle ils sont impliqués débute par une hydrolyse enzymatique par les lipases, puis par une dégradation préparatoire appelée β -oxydation, avec transformation des acides gras en acétyl-CoA qui alimente ensuite le cycle tricarboxylique.

Pour être oxydés les acides gras à longue chaîne (nombre de carbones supérieur à 10) doivent d'abord être activés. Dans le cytosol l'acyle est transféré sur le coenzyme A, puis transporté dans la matrice par la navette acylcarnitine à travers la membrane mitochondriale. Les acides gras à courte chaîne peuvent être transportés directement dans la matrice mitochondriale pour y être activés.

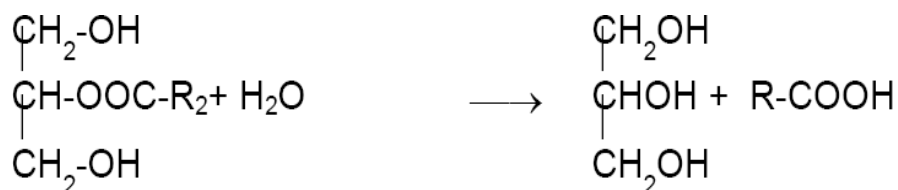
1.2.2.2. Hydrolyse des triglycérides

L'utilisation des triglycérides comme source d'énergie débute par une hydrolyse par les lipases qui libèrent le glycérol et les acides gras. Elle se fait en deux étapes :

La première activité hydrolytique, catalysée par la triglycéride lipase, libère un 2-monoacylglycérol et 2 acides gras. Elle est régulée par des hormones comme l'adrénaline, la noradrénaline, le glucagon. On obtient :



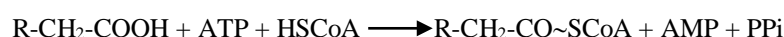
- La deuxième activité lipase, intracellulaire et indépendante des hormones, libère le dernier acide gras et le glycérol.



a. Activation et entrée des acides gras dans la mitochondrie

▪ Activation des acides gras par le coenzyme A

Les acides gras sont activés par leur fixation sur HSCoA. L'activation est catalysée par l'acyl-CoA synthétase. La réaction est la suivante :



Au cours de la réaction, l'ATP subit une coupure libérant du pyrophosphate et de l'AMP. Le pyrophosphate est hydrolysé par une pyrophosphatase pour apporter l'énergie complémentaire à la formation de la liaison thioester. L'AMP est rephosphorylé ensuite en ADP puis en ATP par Adénylate kinase.

Les acides gras à courte chaîne, peuvent être transportés directement dans la matrice et y subir leur activation par une acyl-CoA synthétase matricielle.

En ce qui concerne les acides gras à longue chaîne (nombre de carbones supérieur à 10) l'activation se fait par une acyl-CoA synthétase localisées dans le cytosol et la membrane mitochondriale externe. Le radical acyle est alors transporté dans la matrice par le système carnitine.

- **Transfert sur la carnitine**

Sous la forme d'acyl-CoA, les acides gras à longue chaîne ne peuvent traverser la membrane mitochondriale. Leur passage est facilité par la carnitine. La réaction est catalysée par l'acyl-carnitine transférase 1 (située sur la membrane externe).

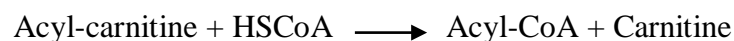


- **Transfert par la translocase**

L'acyl-carnitine traverse la membrane mitochondriale interne grâce à l'action d'une acylcarnitine translocase.

- **Transfert du radical acyle sur le HSCoA matriciel**

Dans la matrice mitochondriale le radical acyle est retransféré sur le HSCoA. La réaction est catalysée par l'acyl-carnitine transférase 2, située sur la face matricielle de la membrane interne. L'acyl-CoA ainsi reconstitué devient le substrat des réactions qui vont se dérouler dans la matrice mitochondriale (Figure 56).



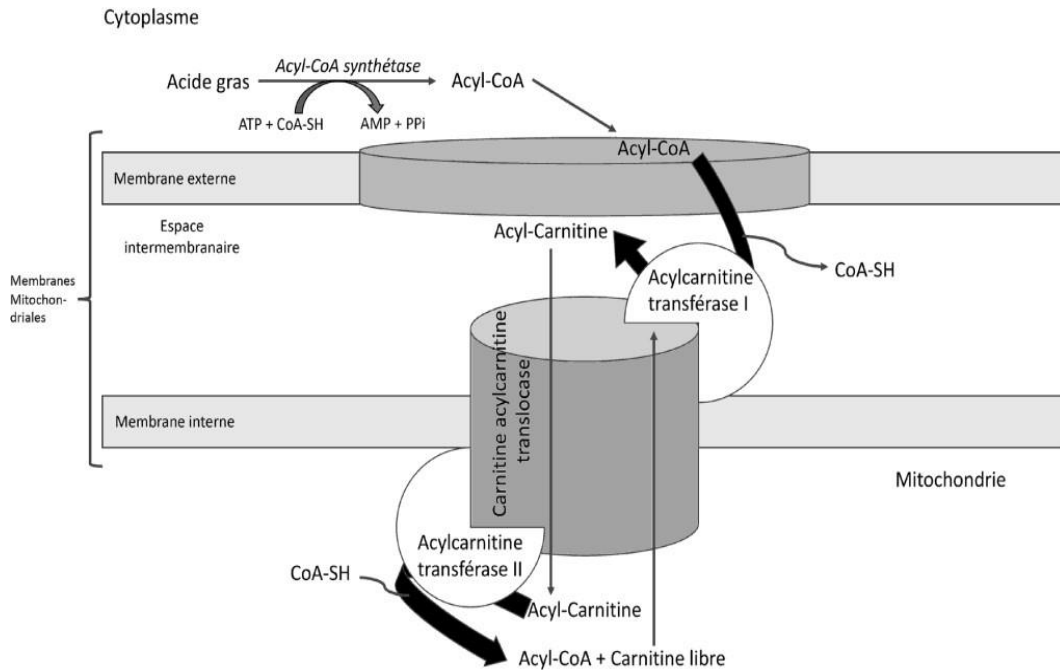


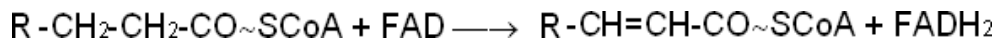
Figure 56 : Activation des acides gras à longue chaîne et transport du radical acyle dans la matrice mitochondriale par la carnitine (Melkonian, 2022)

b. Etapes de la β -oxydation des acides gras

La séquence des réactions se déroule en 4 étapes, appelée tour. Pour un acide gras à $2n$ carbones ($n-1$) tours sont nécessaires pour son oxydation complète en n acétyl-CoA (Figure 57).

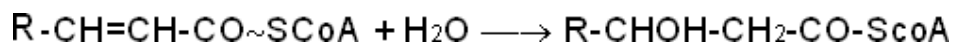
▪ Première déshydrogénation de l'acyl-CoA

Entre les carbones 2 et 3 de l'acyl-CoA il se produit une déshydrogénation effectuée par l'acyl-CoA déshydrogénase, qui crée une double liaison.



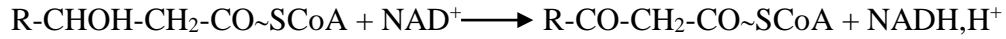
▪ Hydratation de la double liaison

Elle est assurée par une énoyl-CoA hydratase. Le produit obtenu est le 3-hydroxyacyl-CoA. La fixation du radical OH est orientée sur le carbone 3.



- **Deuxième déshydrogénation**

Elle porte sur le 3-hydroxyacyl-CoA. L'accepteur des hydrogènes est le NAD^+ . L'oxydation de la fonction alcool conduit à une fonction cétone. L'enzyme est le 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase et le composé obtenu est le 3-cétoacyl-CoA :



- **Clivage de l'acide gras**

C'est la dernière réaction de la séquence. L'enzyme qui intervient est la β -cétotliolase (lyase). Au cours de la thiolise en présence d'un HSCoA il y a libération d'un acétyl-CoA et reformation d'un acyl-CoA dont la chaîne est privée de 2 carbones. Ce dernier acyl-CoA va servir de substrat pour le tour suivant.



A la fin de chaque tour il y a libération de 1 acétyl-CoA, de 1 FADH_2 et de 1 NADH, H^+ à l'intérieur de la matrice. Si nous partons d'un acide gras à $2n$ carbones il faut $(n-1)$ tours pour obtenir la β -oxydation complète de l'acide gras avec la libération de n acétyl-CoA. Dans le cas d'un acide gras à $(2n+1)$ carbones la β -oxydation de l'acide conduit à la libération de $(n-1)$ acétyl-CoA et de 1 propionyl-CoA.

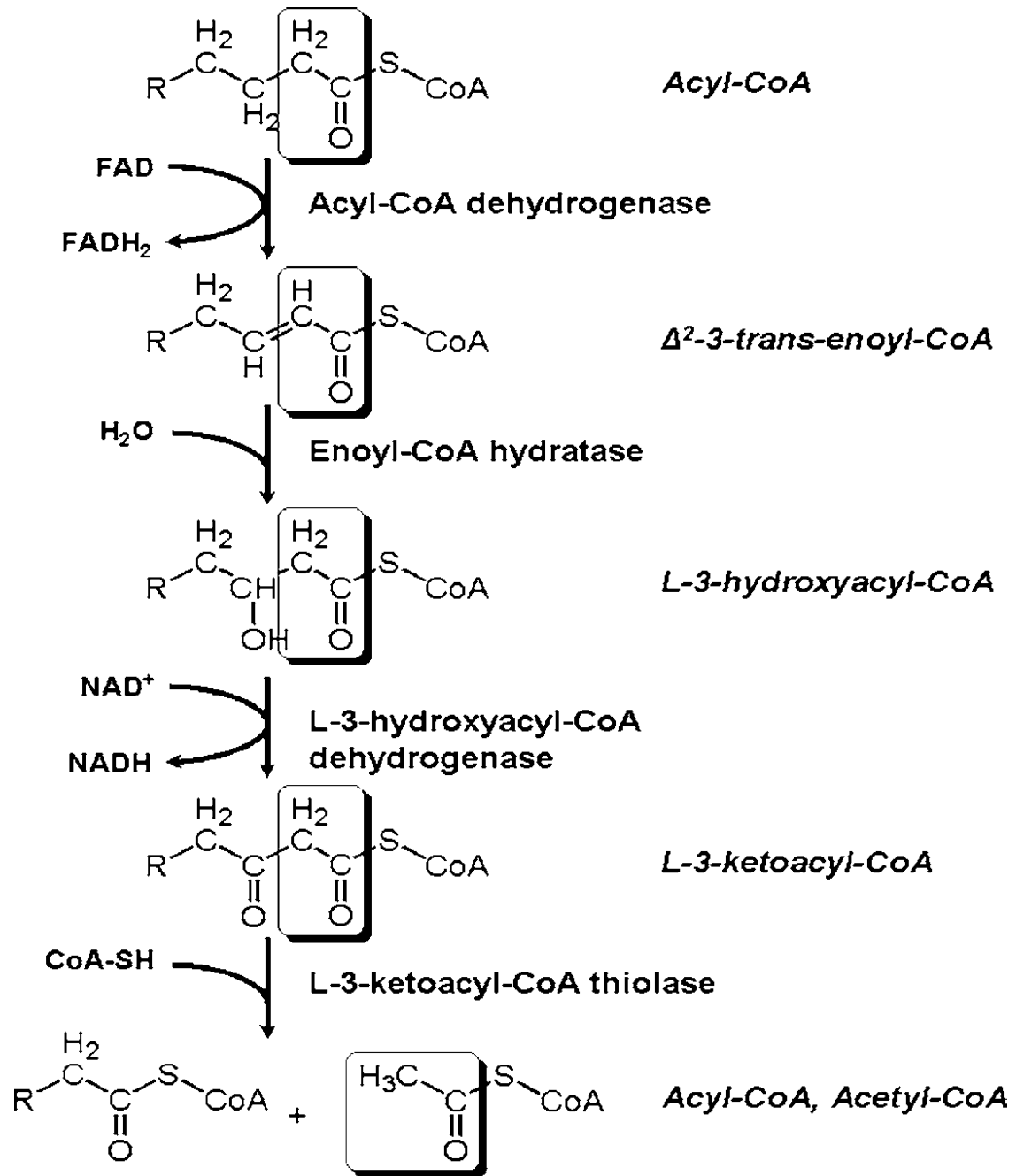


Figure 57 : Schéma des réactions de β -oxydation pour les acides gras saturés à chaîne paire (Schaffer et Saadeh, 2007)

1.2.3. Bilan

Le bilan de la dégradation d'un acide gras par β -oxydation est résumé dans le tableau.

Nombre de carbones	2n carbones	(2n+1) carbones
Coût de l'activation	2 liaisons phosphates	2 liaisons phosphates
Produits de la β-oxydation	(n-1) FADH ₂	(n-1) FADH ₂
	(n-1) NADH, H ⁺	(n-1) NADH, H ⁺
	n Acétyl-CoA	(n-1) Acétyl-CoA
		1 propionyl-CoA

1.2.4. Devenir du glycérol, du propionyl-CoA et des acétyl-CoA

1.2.4.1. Devenir du glycérol

Le glycérol issu de l'hydrolyse des triglycérides ou des phospholipides peut être réutilisé comme précurseur de la synthèse des lipides ou du glucose (néoglucogenèse) ou suivre la voie de la glycolyse. Il subit la séquence des réactions qui suivent :

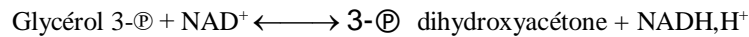
- **Phosphorylation du glycérol**

La réaction est catalysée par la glycérol kinase. Le glycérol 3- P formé peut-être prélever pour la synthèse des lipides



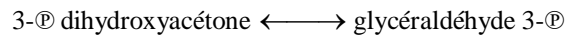
- **Déshydrogénation du glycérol 3-P**

Elle est catalysée par la glycérol-P déshydrogénase. Il se forme de la 3-P dihydroxyacétone.



- **Isomérisation en glycéraldéhyde 3-P**

L'enzyme qui intervient est la phosphotriose isomérase rencontrée dans la glycolyse. Le glycéraldéhyde 3-P peut suivre la voie de la glycolyse ou celle de lanéoglucogenèse.



1.2.4.2. Devenir du propionyl-CoA

Les acides gras à nombre impair de carbones sont rares et ne se trouvent que dans quelques organismes marins et dans les végétaux. On obtient, à l'issue de la β -oxydation, un résidu final qui est le propionyl-CoA. Ce dernier subit une séquence de réactions qui le transforment en succinyl-CoA.

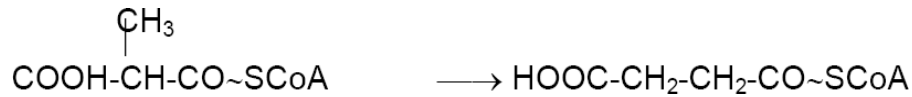
- **Carboxylation et formation du 2-méthyl malonyl-CoA**

La réaction est catalysée par la propionyl-CoA Carboxylase.



- **Isomérisation du 2-méthyl malonyl-CoA**

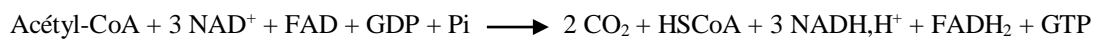
Le 2-méthylmalonyl-CoA est transformé en succinyl-CoA par la 2-méthyl malonyl- CoA carboxymutase, intermédiaire du cycle de Krebs et susceptible d'être converti en malate, précurseur de la néoglucogenèse.



1.2.4.3. Devenir des acétyl-CoA

- **Oxydation dans le cycle de Krebs**

Les acétyl-CoA sont complètement oxydés en CO₂ suivant la réaction globale déjà vue :



- **Précurseurs de biosynthèse des lipides et des phospholipides**

Ils sont des précurseurs dans la synthèse des acides gras ou des lipides, cholestérol et des corps cétoniques *via* la cétogenèse. Ils peuvent aussi être oxydés en glyoxylate dans les glyoxysomes. Les acétyl-CoA, par ce biais, deviennent des précurseurs de la synthèse du glucose.

1.2.5. Cétogenèse hépatique

La cétogenèse se déroule exclusivement dans les mitochondries du foie. L'acétyl-CoA est transformé en corps cétoniques (acétoacétate (H₃C-CO-CH₂-COO⁻), acétone (H₃C-CO-CH₃) et β-hydroxybutyrate (H₃C-CHOH-CH₂-COO⁻)) (Figure 58).

Ces corps cétoniques sont produits par le foie, dans les mitochondries des hépatocytes et utilisés principalement par les mitochondries des cellules musculaires (myocytes) et nerveuses (neurones). Ils sont la source d'énergie privilégiée du cœur et du cortex rénal et peuvent fournir jusqu'à 75 % de l'énergie consommée par le cerveau en cas de jeûne prolongé, le glucose en fournissant dans tous les cas au minimum 25 à 30 %.

Les corps cétoniques sont des composés énergétiques qui sont libérés dans le sang. Lorsque les glucides sont abondants et que le glucose est fourni sans limitation aux tissus, les corps cétoniques sont en quantité faible dans le sang.

Lorsque, par contre, de grandes quantités de triglycérides sont dégradés en réponse à une demande de tout l'organisme, le foie accroît sa cétonogénèse et la quantité de corps cétoniques augmente et peut atteindre 2 à 3 mmol/l dans le sang.

L'acétoacétate et le β -hydroxybutyrate constituent des composés énergétiques de valeur pour les muscles squelettiques et le muscle cardiaque. Ils fournissent environ 10% de l'énergie consommée par ces tissus. En effet ces muscles contiennent une 3-cétoacyl Coenzyme A transférase qui transforme l'acétoacétate en acétoacétyl-CoA. Ce dernier peut être clivé en 2 acétyl-CoA par une thiolase, semblable à celle rencontrée dans la β -oxydation des acides gras.

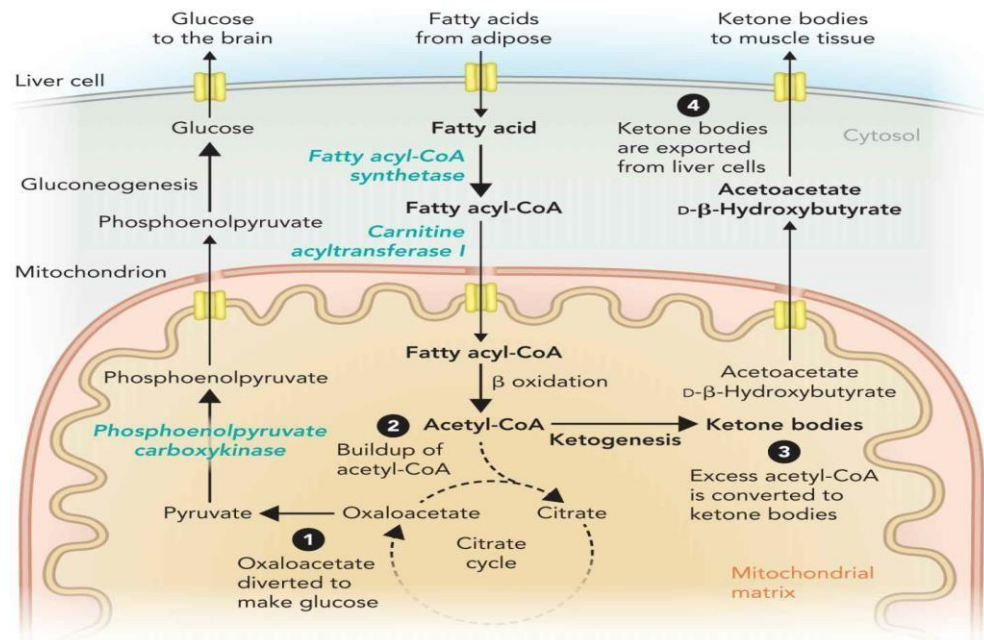


Figure 58 : La cétonogénèse récupère l'acétyl-CoA des mitochondries hépatiques et le convertit en acétoacétate et D- β -hydroxybutyrate, qui sont exportés vers le squelette et muscle cardiaque où ils sont utilisés pour la conversion d'énergie. Le flux à travers laquelle la voie cétonogène est augmenté lorsque les niveaux de glucose sont bas dans les cellules hépatiques en raison de la famine ou du diabète. L'acétyl-CoA s'accumule dans ces conditions parce que l'oxaloacétate est utilisé pour fabriquer du phosphoénolpyruvate pour la voie gluconéogène, diminuant ainsi le flux à travers le cycle du citrate (Miesfeld et McEvoy, 2021).

1.2.6. β -oxydation des acides gras insaturés

Les acides gras insaturés sont dégradés de la même façon que les acides gras saturés après leur activation et leur liaison au coenzyme A. Cependant deux enzymes, une isomérase est nécessaire pour l'oxydation complète de ces acides.

L'action de l'isomérase peut être illustrée au moyen de la dégradation de l'acide oléique en C18 qui présente une double liaison *cis* entre les carbones 9 et 10. Les trois premiers tours enlèvent 6 carbones sous forme de 3 acétyl-CoA. La molécule restante a une double liaison entre C3 et C4 et sous forme *cis*, ce qui empêche la formation de la double liaison de la β -oxydation entre C2 et C3. L'isomérase transforme la liaison *cis* en *trans* et la déplace entre C2 et C3, ce qui permet à la β -oxydation de se poursuivre.



1.2.7. Régulation du métabolisme des lipides

La libération des acides gras par le tissu adipeux est contrôlée par :

- La vitesse de l'hydrolyse des triacylglycérols
- Et celle de l'estérification du glycérol par les acyl-CoA.

La vitesse de l'hydrolyse des triacylglycérols est accélérée par des hormones (glucagon, adrénaline, noradrénaline, etc.) qui se fixent sur la surface de la cellule-cible. La stimulation de l'adényl-cyclase transforme l'ATP en AMPc. Ce dernier active la protéine kinase A. Cette dernière phosphoryle la triglycéride lipase déphosphorylée (inactive dans les adipocytes) en triglycéride lipase phosphorylée (active). La vitesse de l'hydrolyse augmente et ceci est un signal pour l'utilisation des acides gras pour les tissus tels que le coeur, le muscle squelettique et le foie.

Dans le foie la β -oxydation et la ré-estérification des acyl-CoA sont possibles. La vitesse de l'oxydation des acides gras est déterminée par le taux d'entrée des acyl-CoA dans la mitochondrie par l'intermédiaire de l'activité de l'acyl-carnitine transférase. Ce taux peut être modifié par le malonyl-CoA (produit de carboxylation de l'acétyl-CoA) qui inhibe l'acylcarnitine transférase 1.

Lorsque la concentration du malonyl-CoA est suffisante pour inhiber l'acyl-carnitine transférase 1 (ce qui maintient les acides gras dans le cytoplasme) la lipogénèse est stimulée.

L'insuline a un effet antilipolytique. Elle permet le transport du glucose dans le tissu adipeux, ce qui stimule la lipogénèse et réduit la lipolyse. Dans ces conditions la pyruvate déshydrogénase (pyruvate DH) et l'acétyl-CoA carboxylase sont stimulées pour la production respective de l'acétyl-CoA et du malonyl-CoA.

1.3. Exemples de pathologies dues un dérèglement du métabolisme des lipides

1.3.1. Hypercholestérolémie

L'hypercholestérolémie est un trouble du métabolisme lipidique, qui correspond à une augmentation du taux de cholestérol dans le sang. Ce trouble est plus précisément dû à une élévation du taux de cholestérol-LDL, qui se retrouve en grande quantité dans le sang. Le foie ne peut alors plus éliminer tout le cholestérol-LDL qui s'accumule et se dépose sur les parois vasculaires ce qui augmente le risque d'athérosclérose et par conséquent celui des maladies cardiovasculaires.

Les causes de l'hypercholestérolémie sont congénitales ou acquises. Dans 80% des cas, l'hypercholestérolémie est liée à des facteurs génétiques.

1.3.2. Athérosclérose

L'athérosclérose est une atteinte fréquente, qui se développe avec l'âge, *a fortiori* chez les personnes exposées à certains comportements liés à l'hygiène de vie (sédentarité, tabagisme...) et présentant des facteurs de risque cardiovasculaires (hypercholestérolémie, hypertension artérielle, ...). Ainsi, la quasi-totalité des adultes seraient touchés.

L'athérosclérose touche la paroi interne des artères, essentiellement de moyen et de gros calibre. Elle correspond à la formation de plaques d'athérome dans lesquelles des cellules inflammatoires et des lipides se réorganisent avec d'autres éléments, menant à une modification locale de l'aspect et de la nature de la paroi. Des cellules sanguines peuvent secondairement s'y associer. Leur épaissement ou leur rupture vont être responsables de manifestations cliniques potentiellement sévères, voire mortelles.

1.3.3. Hypertriglycéridémie

L'hypertriglycéridémie correspond à un excès de triglycérides au sein de l'organisme. Les triglycérides sont des lipides qui permettent le stockage des acides gras au niveau des tissus adipeux. En fonction des besoins de l'organisme, les triglycérides peuvent être hydrolysés pour permettre la libération d'acides gras qui sont ensuite utilisés comme source d'énergie par de nombreux organes. Cependant, bien qu'ils soient nécessaires à l'organisme, ces lipides peuvent se retrouver en excès et être à l'origine de complications.

1. Régulation du métabolisme phosphocalcique

Le rôle le plus évident des ions minéraux calcium et phosphore est de constituer l'essentiel de la charge minérale du squelette (65% poids). En effet leur majeure partie est contenu dans le tissu osseux sous forme de cristaux d'hydroxyapatite. Ces deux éléments exercent également un rôle crucial même en quantité mineures dans de nombreux processus biologiques au niveau cellulaires et membranaires d'où l'importance d'une parfaite régulation de l'homéostasie phosphocalcique pour bien réguler leurs taux sanguins.

La régulation du métabolisme phosphocalcique se fait à trois niveaux :

- Absorption digestive
- Échanges entre le tissu osseux et le milieu intérieur
- Élimination rénale

A l'aide de trois hormones :

- La PTH (hormone parathyroïdienne)
- Le 1,25 dihydroxyvitamine D3 (la calcitriol)
- La calcitonine (hormone thyroïdienne)

2. Calcium et phosphore de l'organisme

2.1. Rôles

Le calcium et le phosphore sont les principaux constituants de la partie minérale de notre squelette.

• Calcium (Ca^{2+})

- Sa forme active dans les cellules est la forme ionisée Ca^{2+} .
- Il est impliqué dans la conduction du signal, dans le phénomène d'excitabilité neuromusculaire avec la libération de neurotransmetteurs au niveau des synapses et la contraction musculaire.
- Il peut servir de second messager intracellulaire dans les voies de signalisations cellulaires (cascade de signalisation activant des kinases)
- Il a aussi un rôle de cofacteur de plusieurs enzymes impliquées dans la coagulation sanguine.

• Phosphates (PO_4^{3-})

- Le phosphore, plus précisément le phosphate, est un constituant de molécules biologiques importantes entre autres l'ATP, acides nucléiques (ADN, ARN), phospholipides...
- Il a un rôle important dans la régulation de l'activité des protéines (activation ou au contraire l'inhibition de certaines protéines) via modifications post-traductionnelles réversibles (par exemple, phosphorylation/déphosphorylation par des kinases/phosphatases)

- Il possède un pouvoir tampon dans le sang (comme les protéines et les bicarbonates) ; maintenir un pH constant à 7,35 dans le sang.

2.2. Besoins

Un adulte a besoin d'environ 1g/jour de calcium. Les enfants et les adolescents nécessitent 1,2 g/jour (ils ont besoin de plus de calcium pour la croissance). Les personnes âgées surtout les femmes ménopausées ont des besoins augmentés en calcium. Les apports en calcium proviennent essentiellement du lait et du fromage.

Un adulte a besoin d'environ 1 g/jour de phosphate. Les enfants et les femmes enceintes ou qui allaitent ont des besoins augmentés ; entre 1,2 et 1,4 g/jour. Notre alimentation couvre largement ces besoins. Les aliments riches en phosphate sont le lait, les œufs, la viande et les céréales.

2.3. Répartition dans l'organisme

Le calcium est l'électrolyte qui est quantitativement le plus important de notre organisme. Chez un adulte de 70 kg, il y a 1 kg de calcium dans son corps et 600g de phosphate. Le calcium est à 99% dans nos os, il y en a un faible pourcentage dans nos cellules et encore plus faible dans les liquides extracellulaires comme le plasma.

Le phosphate est à 85% dans les os, 14% dans les cellules (un peu plus que le calcium) et 1% dans les liquides extracellulaires.

2.3.1. Dans l'os

Le calcium et le phosphore sont sous forme de cristaux d'hydroxyapatite inclus dans la trame protéique : $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$.

2.3.2. Dans le plasma

• Calcium

Une calcémie (concentration plasmatique de calcium) normale est comprise entre 2,2 et 2,6 mmol/L, cette mesure regroupe trois formes :

- Le calcium ionisé (Ca^{2+}) qui est la forme libre et physiologiquement active. Elle représente 50% de la calcémie totale. C'est la forme filtrable au niveau du glomérule rénale.
- Le calcium complexé, sous forme de sels notamment (Citrates de calcium) qui représente 10% du calcium (forme inactive).
- Le calcium lié aux protéines notamment à l'albumine : 40% au calcium total (forme inactive).

• Phosphates

Ils sont présents sous plusieurs formes :

-Phosphates inorganiques que l'on dose dans le plasma, aussi appelés Pi. Ce sont les ions PO_4^{3-} . Leur concentration donne la phosphatémie (ou phosphorémie). Elle se situe entre 0,8 et 1,6 mmol/L. Il est à 90% libre et à 10% lié aux protéines.

-Phosphates organiques (ATP, phospholipides, etc.).

3. Homéostasie phosphocalcique

Le calcium est l'électrolyte le plus abondant de l'organisme. L'organisme adulte contient environ 1 kg de Calcium, dont 99 % est contenu dans le cristal d'hydroxyapatite du squelette. Celui-ci contient également 550 grammes de phosphore.

Calcium et phosphore ont tous deux un rôle fondamental à jouer dans l'organisme. Leurs métabolismes sont étroitement liés du fait de la grande insolubilité du phosphate tricalcique ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$). Il y a donc un contrôle hormonal sur leur entrée intestinale et leur sortie rénale mais également sur les os (ils constituent la réserve mobilisable de calcium et phosphate). Cette régulation doit permettre le maintien de l'homéostasie phosphocalcique et la minéralisation optimale du squelette. Elle est assurée par trois hormones : la Parathormone (appelée PTH), la calcitonine et la vitamine D3.

3.1. Sites de régulation**3.1.1. Tube digestif (absorption)****• Calcium**

Le calcium est principalement absorbé au niveau du duodénum et son absorption est régulée par la vitamine D3. L'absorption est favorisée par la vitamine D et un pH acide. Elle est diminuée si le calcium précipite à cause d'un excès de phosphate, d'oxalates (thé, cacao, amandes, haricots verts) et de phytates (céréales complètes) (c'est à dire qu'il se transforme en phosphate tricalcique) dans le tube digestif.

Le calcium plasmatique est réparti sous deux formes :

- Ultrafiltrable (60 %) : il comprend le calcium ionisé qui correspond à la fraction biologiquement active et le calcium non ionisé, complexé à des anions.
- Non ultrafiltrable (40%) : c'est le calcium lié aux protéines et surtout à l'albumine.

❖ Comment se passe l'absorption du calcium dans le tube digestif

L'absorption digestive se fait principalement au niveau du duodénum et de la portion proximale du jéjunum. Elle est passive sous forme de calcium ionisé par passage paracellulaire, non régulée, non saturable, due à un gradient de concentration entre les entérocytes et le plasma ; ce type de diffusion prédomine lorsque les apports calciques sont élevés. mais aussi et essentiellement active, saturable, sous la dépendance de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Grâce à la modulation exercée par la vitamine D, la quantité de calcium absorbée est adaptée aux besoins de l'organisme en calcium et phosphate. Ce transport prédomine lorsque les apports sont faibles.

Sa régulation implique :

- La $1,25(\text{OH})_2$ vitamine D3 : par son activité génomique elle va intervenir sur la synthèse de protéines (calbindines et pompes à Ca^{2+}) impliquées dans le transport du calcium au niveau de l'entérocyte mais va également favoriser le flux intracellulaire du calcium.
- Le calcium ionisé va réguler la synthèse de $1,25(\text{OH})_2$ vitamine D3 via un rétrocontrôle négatif sur la production de PTH et également en stimulant directement la synthèse de 1α -hydroxylase en cas d'hypocalcémie.

• Phosphore

Son absorption se fait dans le jéjunum et l'iléon. Elle est également dépendante de la vitamine D3 mais est moins régulée que celle du calcium : contrairement au calcium, l'absorption du phosphate augmente si les apports alimentaires augmentent.

La répartition des phosphates est identique à celle du calcium avec une localisation préférentielle dans le tissu osseux (85 %, sous forme de cristaux d'hydroxyapatite) et une fraction de 14 % dans le secteur intracellulaire, essentielle car constituant des protéines, phospholipides, ATP et acides nucléiques. Seul 1 % se trouve dans le secteur extracellulaire.

Il existe sous deux formes dans l'organisme :

- Phosphore organique non actif directement (phospholipides, phosphoprotéines).
- Phosphore inorganique (P_i) sous forme de phosphate, c'est la fraction active biologiquement.

Comme pour le calcium, elle se fait d'une part par un processus d'absorption passif non saturable et d'autre part par un processus actif saturable.

La diffusion passive est la plus utilisée dans les conditions physiologiques, c'est un gradient de concentration entre la lumière intestinale et le liquide interstitiel.

Transport actif, quand la concentration intraluminaire baisse: nécessite un co-transporteur sodium/phosphate (Na^+/Pi) via le co-transporteur NPT2b exprimé au niveau de la membrane apicale des entérocytes qui est stimulé par la 1-25 (OH) $_2$ vitamine D3.

3.1.2. Rein (élimination)

• Calcium

La fraction ionisée du calcium diffuse librement dans le glomérule rénal, elle est ensuite réabsorbée à 98%, de façon passive au niveau du tubule proximal et de l'anse de Henlé, et active au niveau du tubule distal. La réabsorption active se fait par passage trans-cellulaire et permet une régulation fine de l'excrétion urinaire du Calcium.

Lorsque la calcémie est normale, 95% du Ca^{2+} filtré est réabsorbé et seul 5% du Ca^{2+} est éliminé dans les urines. Lorsqu'elle est basse, tout le Ca filtré est réabsorbé. Lorsqu'elle est trop élevée, 50% sera éliminée et 50% sera réabsorbée.

La PTH est hypercalcémiant, elle va augmenter la réabsorption. A l'inverse, la calcitonine est hypocalcémiant, elle va diminuer la réabsorption et, par conséquent, facilite l'élimination.

• Phosphore

Le rein possède une grande capacité de régulation du phosphate car en fonction des besoins de l'organisme, il va moduler la réabsorption tubulaire des phosphates. La quantité de phosphates éliminée correspond à celle entrée par voie intestinale. 90% des ions Pi (libres) filtrés sont réabsorbés mais il existe un TmPi (taux max de réabsorption). Au-delà du seuil du TmPi , l'élimination urinaire de phosphore augmente. La réabsorption de phosphate est régulée par la PTH qui est hypophosphorémiant c'est-à-dire qu'elle diminue la réabsorption du phosphate.

Les mécanismes régulateurs qui interviennent dans la régulation de la réabsorption tubulaire sont :

- Les apports alimentaires et les besoins cellulaires en phosphates ;
- La PTH et le calcitriol : la PTH a un effet inhibiteur et le calcitriol un effet stimulant.

3.1.3. Os (la réserve)

Le remodelage osseux est un processus dynamique normal qui permet un état d'équilibre entre la résorption et la formation osseuse. Ce turnover est déséquilibré lors de la vieillesse ou de certaines maladies.

Le tissu osseux est un tissu conjonctif calcifié formé d'une matrice protéique, appelée tissu ostéoïde, essentiellement constitué de collagène de type I dans laquelle sont inclus des cristaux de phosphate de calcium sous forme *d'hydroxyapatite*.

N'étant pas un tissu inerte, l'os est en remaniement constant, entre construction appelée accrétion et destruction appelée résorption (remodelage osseux) : ceci étant le résultat de l'interaction entre les cellules osseuses (ostéoblastes et ostéoclastes), les hormones systémiques, les facteurs de croissance et des cytokines du microenvironnement.

L'os a deux fonctions. Sa première fonction est mécanique : c'est la charpente du corps. Sa seconde fonction est métabolique : il constitue la réserve de calcium. L'os est un tissu vivant : il y a un renouvellement permanent tout au long de sa vie de cet os indispensable pour sa solidité.

Le renouvellement permanent de l'os se fait grâce au fonctionnement couplé de deux types de cellules osseuses :

- Les ostéoclastes lisent l'os en créant des lacunes : c'est la résorption osseuse. Ces cellules sont polynucléées qui proviennent de la fusion de macrophages.

- Les ostéoblastes qui vont combler ces lacunes. Le tissu jeune (ostéoïde) ainsi formé va ensuite se calcifier : c'est la minéralisation osseuse.

Les ostéoclastes : responsables de l'ostéolyse, doivent d'abord détruire l'os ancien en creusant des lacunes = **résorption osseuse**.

Les ostéoblastes : sont responsables de l'ostéogénèse, vont ensuite fabriquer un os nouveau : en comblant de protéines les lacunes (formation osseuse).

Ce tissu osseux jeune = tissu ostéoïde, va ensuite se calcifier : minéralisation osseuse.

Son remodelage se déroule comme ceci :

- Dans un premier temps a lieu la résorption osseuse sous le contrôle des ostéoclastes.
- (2) Les ostéoblastes vont ensuite former l'ostéoïde (tissu mou) pour combler la lacune.
- (3) Le tissu formé se minéralise/calcifie (tissu solide).
- (4) L'os est formé et attend le prochain cycle de remodelage.

Le produit phosphocalcique (calcémie x phosphatémie) doit être constant pour assurer une minéralisation osseuse optimale. S'il est trop élevé (hypercalcémie, hyperphosphatémie) des calcifications extra-rénales peuvent apparaître. S'il est trop faible (hypocalcémie et hypophosphatémie), la minéralisation osseuse est altérée.

3. Hormones régulatrices

3.1. PTH

3.1.1. Synthèse

Hormone polypeptidique sécrétée par les glandes parathyroïdes qui ont la structure d'une glande endocrine extrêmement vascularisée. Cette hormone est synthétisée sous forme d'un précurseur inactif : la pré-pro-PTH (115aa) qui va être clivée en pro-PTH qui va être ensuite sécrétée dans le plasma et subir des protéolyses. La partie active est donc cette dernière (84 AA) ainsi que son côté N-terminal. Elle exerce son activité biologique par l'intermédiaire de second messager comme l'AMPc. Sa demi-vie est de 2 minutes avec une dégradation hépatique (70%) et rénale (20%). La production de parathormone est totalement indépendante de l'hypophyse et du SNC.

3.1.2. Rôles

Action de la parathormone : C'est une hormone hypercalcémiant et hypophosphorémiant.

- **Au niveau de l'os** : La PTH est la principale hormone stimulant la résorption osseuse, elle augmente l'activité de résorption des ostéoclastes existants et induit la formation des ostéoclastes. Cependant la cellule cible est l'ostéoblaste qui exprime un récepteur membranaire pour la PTH. Par ailleurs elle inhibe la synthèse du collagène, et le développement des ostéoblastes. La PTH est inactive sur l'os en absence de vitD.
- **Au niveau du rein** : - augmentation de la réabsorption du Ca^{2+} au niveau du tubule distal, - diminution de la réabsorption du Phosphate au niveau du tubule proximal, - augmentation de la synthèse rénale de la vitamine D3 active (1, 25 diOH-Vit D3) qui favorise la réabsorption intestinale de calcium.
- **Au niveau intestinal** : pas d'action directe, l'effet se fait par l'intermédiaire de la vit D, donc effet retardé sur l'intestin.

3.2. Calcitonine (Ct)

3.2.1. Synthèse

La calcitonine est la seule hormone hypocalcémiante. Elle est sécrétée par les cellules claires des parafollicules thyroïdiens sous forme de prohormone qui subit des clivages et dont la forme active fait 32 AA.

3.2.2. Rôles

C'est une hormone polypeptidique **hypocalcémiante et hypophosphorémiante**, sa demi-vie est d'une heure. Elle est hypocalcémiante et hypophosphorémiante.

-Au niveau de l'os

- Inhibe les ostéoclastes
- Active les ostéoblastes

-Au niveau du rein

- Diminue la réabsorption du phosphate et du calcium
- Augmente l'excrétion urinaire du calcium
- Inhibe l'activation de la vitamine D.

-Au niveau de l'intestin

Elle n'a pas d'action sur l'intestin. La calcitonine n'est pas une hormone indispensable à l'équilibre phosphocalcique à long terme.

3.3. Vitamine D (1,25 di-OH calciférol= calcitriol)

3.3.1. Synthèse

La vitamine D est une vitamine liposoluble. Celle-ci est apportée en faible quantité par l'alimentation (huiles de poisson, oeufs, beurre) et absorbée au niveau de l'iléon. La vitamine D est aussi une pré-pro-hormone. Elle est synthétisée au niveau des cellules des couches profondes de l'épiderme à partir d'un dérivé du cholestérol, le 7- déhydrocholestérol sous l'action du rayonnement Ultra-violet B. Cette origine endogène est la source majoritaire de vitamine D de l'organisme. Une fois produite, la vitamine D est libérée dans la circulation sanguine et transportée par la *Vitamin D Binding Protein* (DBP). La quantité de DBP peut être diminuée en cas de perte protéidique importante comme en cas de syndrome néphrotique par exemple. La vitamine D est ensuite stockée dans le tissu adipeux.

La vitamine D est une pré-pro-hormone. Elle nécessite deux hydroxylations pour être activée. La première hydroxylation est réalisée en position 25 au niveau du foie par la 25-hydroxylase pour donner la 25-OH-D. La deuxième hydroxylation en 1,25-(OH)₂ vitamine D (1,25(OH)₂D) a lieu dans les cellules du tubule rénal proximal et fait intervenir la 1 α -hydroxylase. Au niveau du rein, la 25-OH-D liée à la DBP est filtrée par le glomérule. Elle est ensuite endocytée dans les cellules du premier segment du tubule proximal rénal par l'intermédiaire de protéines (mégaline, cubuline). La 1 α -hydroxylation est réalisée par un complexe enzymatique appelé 1 α -hydroxylase au niveau des mitochondries des cellules du tubule rénal suite à cette endocytose. L'activité de la 1 α -hydroxylase est stimulée par la parathormone (PTH), l'hypophosphatémie ou de faibles apports en calcium. Elle est inhibée par l'hyperphosphatémie et le *Fibroblast Growth Factor 23*, une hormone produite par l'os. C'est une hormone hypercalcémiant et hyperphosphorémiant.

3.3.2. Rôles

-Au niveau de l'os : À faible dose elle minéralise l'os, à forte dose elle libère le calcium et le phosphore à partir du tissu osseux et accélère la formation des ostéoclastes. Il stimule la résorption ostéoclastique de l'os ancien et favorise la minéralisation osseuse.

-Au niveau du rein : Augmente la réabsorption du calcium et du phosphore.

-Au niveau de l'intestin : elle favorise l'absorption intestinale de calcium et du phosphore par un mécanisme actif.

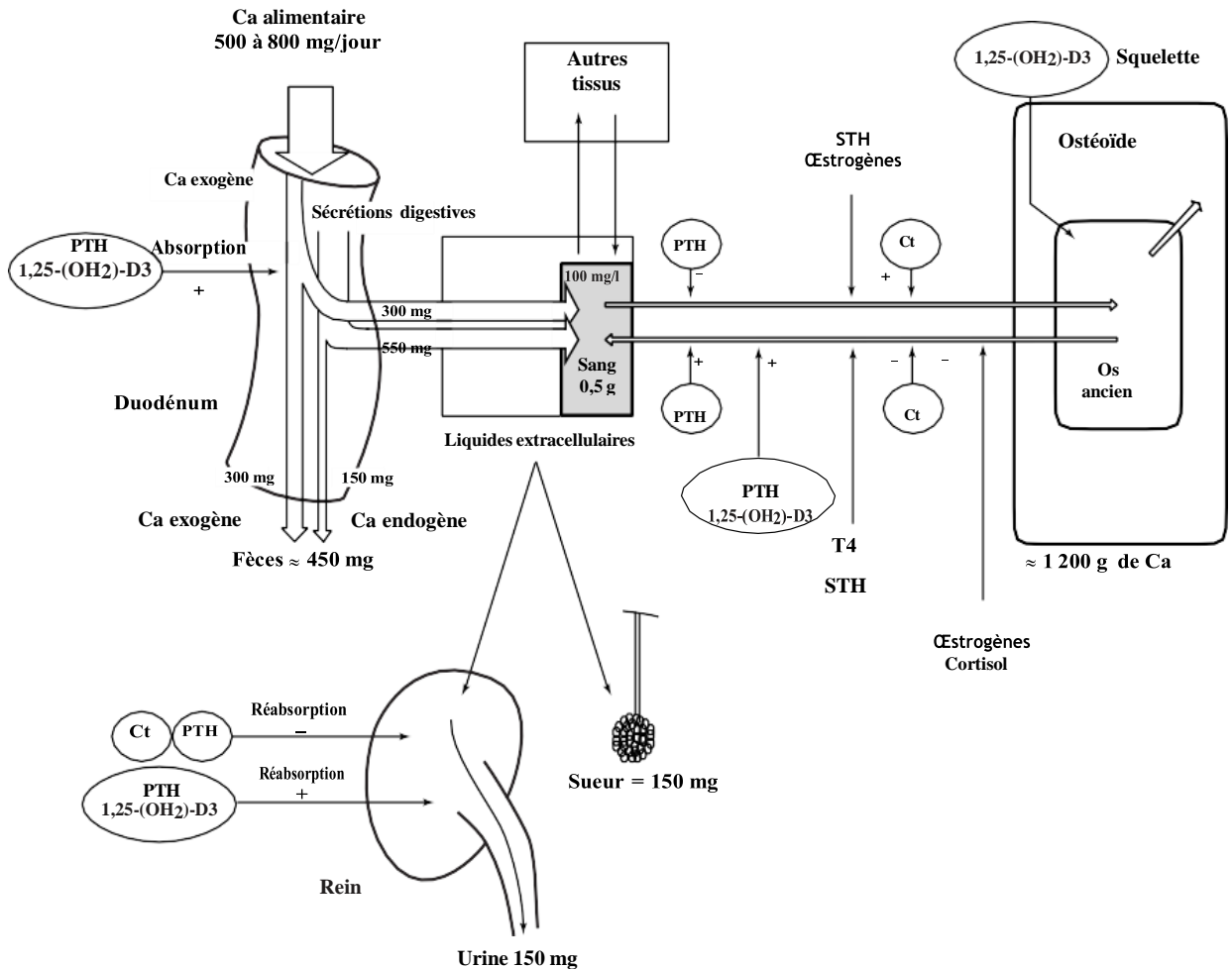


Figure 59 : Régulation de l'équilibre phosphocalcique (Idelman et Verdeti, 2000)

La calcémie est susceptible d'être augmentée par la parathormone dont le taux de sécrétion, chez l'individu normal, est adapté au maintien d'un taux moyen de 100 mg/l. Cette majoration est réalisée à la fois par une stimulation de l'ostéolyse et par une inhibition de l'ostéogénèse. Au contraire, la calcitonine tend à abaisser la calcémie en inhibant l'ostéolyse. Une régulation du taux de la calcémie est néanmoins possible chez l'animal parathyroïdectomisé (ou traité par des chélateurs du calcium : EDTA ou citrates), elle se fait seulement à un niveau plus bas que chez l'animal normal. Elle est alors probablement assurée par l'adaptation du taux de la calcitonine.

Les deux hormones thyroïdiennes – calcitonine et thyroxine – sont nécessaires pour que la calcitonine produise un effet hypocalcémiant maximal. Au niveau de la calcémie, la thyroïde et les parathyroïdes sont antagonistes.

La phosphatémie n'est modifiée que par voie indirecte. Elle peut être abaissée à la fois par la parathormone (suite à une action rénale qui provoque une élévation de la phosphaturie) et par la calcitonine (suite à une action osseuse qui entraîne une inhibition de la libération du calcium et du phosphore osseux dans la circulation sanguine). Les deux hormones, antagonistes quant à la régulation de la calcémie, sont donc au contraire synergiques quant à celle de la phosphatémie.

Le facteur antagoniste nécessaire, capable d'élever la phosphatémie, est la thyroxine. Elle inhibe l'effet hypophosphatémiant de la calcitonine et de la parathormone. Il ne s'agit pas d'une action rénale directe, car la thyroxine est hyperphosphaturique. L'hormone somatotrope est également capable d'élever la phosphatémie, mais son action est lente et doit faire intervenir des facteurs intermédiaires.

L'intrication anatomique des glandes thyroïdes et parathyroïdes dans la plupart des espèces animales, et leur origine embryologique commune préfigurent l'existence d'interactions physiologiques étroites.

4. Hormones pouvant influencer le métabolisme du calcium

- Œstrogènes : ils augmentent la réabsorption intestinale du calcium et la minéralisation de l'os. A la ménopause, le taux d'œstrogène chute chez la femme pouvant conduire à une ostéoporose post-ménopausique, qui fragilise les os.
- Cortisol : Cette hormone diminue la minéralisation et la synthèse protéique de l'os ainsi que l'absorption intestinale de calcium. Un hypercorticisme iatrogène (à la suite d'une prise de corticoïdes) ou un syndrome de Cushing (Glandes surrénales qui produisent trop de cortisol) peuvent induire une ostéoporose secondaire à un excès de cortisol.
- Hormone de croissance : stimule la formation osseuse.
- Glucocorticoïdes : inhibent l'absorption intestinale du calcium, diminuent la minéralisation et la synthèse protéique de l'os.
- Hormones thyroïdiennes : nécessaire à la croissance de l'os mais un excès provoque une résorption osseuse.
- Glucagon, qui diminue la calcémie.

5. Pathologies

5.1. Nanisme

Le nanisme (du grec « *nanos* » qui signifie petit) est un trouble de la croissance caractérisé par une taille anormalement petite comparée à la taille moyenne des individus de même âge et de même sexe.

La croissance débute dès la conception et se poursuit durant l'enfance et l'adolescence. Elle dépend de nombreux facteurs (génétiques, hormonaux, environnementaux, nutritionnels et aussi psychoaffectifs).

Le nanisme peut avoir différentes causes. Il peut être héréditaire, ou d'origine pathologique (due à une maladie).

Les nanismes héréditaires également appelés « constitutionnels » sont anténatales et peuvent donc être dépistés avant la naissance par échographie ou amniocentèse. Dans les nanismes à début post-natal, plusieurs causes peuvent être évoquées :

- Des anomalies hormonales (hypothyroïdie congénitale, déficit en hormone de croissance) ;
- Certaines pathologies chroniques survenant pendant l'enfance (maladie cœliaque, maladies rénales, hépatiques, neurologiques ou pulmonaires) ;
- La carence psycho-affective peut être à l'origine d'un nanisme dit « psychosocial » ;
- Aucune cause identifiée, on parle alors de nanisme essentiel.

La cause la plus fréquente d'un nanisme est héréditaire : c'est l'achondroplasie caractérisée par un arrêt de la croissance des os en longueur. Cette maladie génétique est due à des mutations du gène responsable de la croissance osseuse – Elle concerne 1 enfant sur 15 000 naissances.

5.2. Gigantisme

Cette affection rare survient en cas d'hypersécrétion de GH (growth hormone) dans l'enfance, avant la soudure des cartilages de conjugaison. Dans ce cas, la vitesse de croissance et la taille finale augmentent mais il y a peu de déformations osseuses. Cependant, on observe un épaississement des tissus mous et une augmentation de volume des nerfs périphériques. Un retard pubertaire ou un hypogonadisme hypogonadotrope associés peuvent occasionner une morphologie eunuchoïde (c'est-à-dire, un corps grand et mince avec de longs membres).

1. Les relations fonctionnelles entre le système immunitaire et le système endocrinien

1.1. Endocrinologie et physiologie des régulations

La complexité croissante des organismes pluricellulaires a conduit à la mise en place de systèmes de régulations responsables d'un contrôle coordonné des "grandes fonctions" végétatives et sexuelles, dans le cadre de leurs interactions réciproques et de leur adaptation à l'environnement. Au cours de l'Evolution, trois systèmes de régulations se sont ainsi successivement développés :

- À partir des Cœlentérés, le système nerveux central (SNC), spécialisé dans l'interface environnement / organisme (organes sensoriels), et dans une régulation rapide sur des cibles individuelles ;
- À partir des vers, le système neuro-endocrinien, puis endocrine périphérique, spécialisé dans un contrôle plus lent et soutenu, exercé sur des cibles diversifiées ;
- À partir des invertébrés supérieurs, le système immunitaire, spécialisé dans la destruction des protéines étrangères à l'individu (protéines du non-soi).

Au niveau élémentaire, un système de régulation se définit comme une collection de "composants" interconnectés et interagissants, avec notamment : des composants détecteurs (transducteurs de signaux physiques ou chimiques internes ou externes), des composants d'intégration de signaux d'origines diverses, y compris génétiques, et des composants de transmission, assurant la continuité de la transmission inter- cellulaire de l'information codée (influx nerveux, pulsativité hormonale) à l'intérieur des systèmes de régulation.

Les signaux de communication intercellulaire sont de nature physique (potentiel d'action, potentiel récepteur) ou chimique. Les principaux signaux chimiques sont des stéroïdes, des acides aminés ou leurs dérivés, et des peptides. Quelle que soit leur nature chimique, ils se distinguent au niveau fondamental, avant tout par le compartiment du milieu intérieur à travers lequel ils assurent la communication inter- cellulaire. On distingue ainsi :

- Les signaux diffusant dans le liquide interstitiel : facteurs locaux paracrines et autocrines (facteurs de croissance et de développement, facteurs de la réaction inflammatoire et de l'immunité cellulaire), et neurotransmetteurs diffusant dans l'espace synaptique ;
- Et les signaux sécrétés dans le sang et utilisant la convection sanguine pour atteindre leurs cibles cellulaires : hormones et anticorps.

Le concept d'hormones n'est donc pas fondé sur une définition chimique ou d'origine cellulaire, mais uniquement sur une définition physiologique concernant le sous-compartiment liquidien dans lequel ces signaux sont véhiculés. C'est ainsi, par exemple, qu'un signal de régulation chimique qui est sécrété par un neurone dans une synapse interneuronale est un neurotransmetteur ou un neuromodulateur, alors que s'il est sécrété dans le sang (système hypothalamo-hypophysaire) il est une neuro-hormone.

1.1.1. Système nerveux

Le système nerveux de la vie de relation (système nerveux central et système nerveux périphérique) permet les relations avec le milieu extérieur. Les récepteurs périphériques reçoivent les stimulus provenant du milieu extérieur et les transforment en messages codés qui parviennent aux centres. Le stimulus peut donner lieu à une réponse réflexe (centre essentiellement médullaire et cérébro-tronculaire) ou à une réponse volontaire (centre cortical : cortex cérébral). Le signal sensoriel pour le centre comme le signal moteur pour l'effecteur (muscle strié) sont transmis de façon caténaire, par une chaîne de neurones connectés par des synapses. Le temps de latence est bref, de l'ordre de la seconde ou de la fraction de seconde. Ce système nerveux permet l'adaptation de l'individu au milieu extérieur.

Le système nerveux de la vie végétative est caractérisé par des voies motrices qui constituent deux ensembles (orthosympathique et parasympathique) fonctionnant de façon couplée et parfois antagoniste ; il constitue un système coordonnateur et régulateur du milieu intérieur. Il contrôle en effet les grandes fonctions de l'organisme : digestion, respiration, circulation, sexualité et intervient dans la régulation de la température interne, de la pression artérielle, du rythme cardiaque...

1.1.2. Système hormonal (glandes endocrines et cellules endocrines ou neuro-endocrines)

Le système hormonal intervient dans le métabolisme des glucides, lipides et protides, dans la croissance, la sexualité, la régulation de la température interne, de la glycémie, de la calcémie, de l'équilibre hydrominéral...

Les cellules endocrines déversent dans le sang des hormones qui vont agir à distance, sur des cellules cibles, à des concentrations voisines de la nanomolarité. Leur temps d'action varie de moins de 5 min pour les hormones hypothalamiques à quelques

heures pour les hormones stéroïdes. Une cellule endocrine peut fonctionner comme un volorécepteur sensible à la variation de la volémie, comme un chimiorécepteur sensible à la concentration ionique (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ...) ou à une substance hormonale (celle qu'elle sécrète, c'est alors une rétroaction (feed-back) courte, ou à une autre hormone dont elle constitue alors la cellule cible).

L'activité des hormones est liée à la qualité de leur liaison avec une protéine vectrice, à leur affinité pour des molécules protéines "récepteurs" présentes dans la membrane (hormones hydrosolubles) ou dans le noyau (hormones liposolubles) des cellules cibles, à leur vitesse de dégradation (par exemple le foie) et d'excrétion (par exemple le rein).

En fait, le fonctionnement de ces deux systèmes est étroitement intriqué. En particulier, ils contractent des relations étroites (corrélations neuro-humorales) au niveau de l'hypothalamus, qui constitue une véritable "plaque tournante" entre le système nerveux et le système hormonal, entre le milieu extérieur et le milieu intérieur. Ces cellules de l'hypothalamus se sont différenciées dans un sens à la fois nerveux et sécréteur (cellules neurosécrétrices) qui leur permet de répondre à des stimulus nerveux (d'origine psychique, sensorielle...), ioniques (variation de la natrémie), chimiques (variation de la glycémie), hormonaux ou physiques (pression osmo-tique). Une agression exogène ou endogène constituant un état de stress mettra en jeu cette plaque tournante ainsi qu'un autre organe neurosécréteur, la médullo-surrénale.

Le système nerveux central et le système hormonal contribuent ainsi à maintenir la constance du milieu intérieur (homéostasie). Une telle régulation est assurée par un mécanisme de rétro-contrôle : feed-back dit négatif, car il tend à annuler toute variation des constantes physiologiques.

1.1.3. Système immunitaire

Impliqué essentiellement dans la défense de l'organisme contre des agressions externes ou des modifications internes (transformation virale ou cancéreuse), il intervient de fait dans l'homéostasie. Les cellules immunitaires sécrètent des substances qui agissent comme certaines hormones hypothalamiques ou hypophysaires et sont sensibles (par des récepteurs spécifiques) à de nombreuses hormones (GH, ACTH, prolactine, insuline, adrénaline, enképhalines et endorphines...) dont la sécrétion est particulièrement

accrue lors du stress. D'autre part, la stimulation antigénique retentit sur l'activité électrique du cerveau ¹ qui exerce une influence stimulatrice ou inhibitrice sur le système immunitaire. Des mécanismes de rétro-contrôle tendent enfin à moduler et à réguler toutes les réactions du système immunitaire.

On peut concevoir avec Blalock que ces trois systèmes aussi étroitement intriqués constituent un ensemble essentiel à la régulation interne et à l'ajustement au milieu extérieur.

Les corrélations entre systèmes endocrinien et immunitaire (constituant le cadre d'une endocrino-immunologie) ont été mises en évidence par de nombreux chercheurs.

1.2. Interrelations thymus - glandes endocrines

Schwartz, puis Deschaux ont mis en évidence les interrelations thymus-glandes endocrines en étudiant les effets de diverses ablations de glandes endocrines, l'action de leurs hormones sur "l'hormone thymique" ou ceux de la thymectomie ou des extraits thymiques sur ces glandes endocrines. Si la surrénalectomie provoque une hypertrophie thymique, l'hypophysectomie entraîne une involution du thymus. Les effets de la thymectomie ne sont évidents chez le rat que jusqu'à l'âge de 60 jours. Elle provoque un déséquilibre hormonal important, au niveau de l'axe hypophyso- surrénalien (diminution de la teneur plasmatique en ACTH et de la corticostérone après une stimulation initiale) et hypophyso-gonadique (diminution de la concentration plasmatique de LH et de testostérone). La thymectomie néo-natale entraîne, en outre, une élévation du taux plasmatique de la GH (mais son efficacité est diminuée). La dysgénésie ovarienne, provoquée chez la souris ou le rat par une thymectomie néo-natale, est corrigée par des injections de thymosine.

1.3. Rôle immunitaire du thymus

Miller a montré, en 1961, que la thymectomie néo-natale s'accompagne d'une déficience immunologique à médiation cellulaire chez la souris ; puis des chercheurs ont mis en évidence les facteurs hormonaux d'origine thymique qui permettent la différenciation des lymphocytes pré-T en lymphocytes T et l'immunomodulation de leur activité :

- L' α 1-thymosine (ou plutôt la pro-thymosine a) ;
- Les thymopoiétines I et II ;
- Et la thymuline ou facteur thymique sérique.

Seuls, les deux derniers facteurs seraient spécifiques du thymus. Mais d'autres facteurs thymiques, qui n'ont pas encore été identifiés, interviennent certainement dans l'immunomodulation et l'acquisition de l'immunocompétence.

1.4. Auto-immunité et pathologie endocrinienne

Dans le domaine de la pathologie, l'étiologie auto-immune de nombreuses maladies est une réalité qui s'est imposée ces dernières années, en même temps que s'affirmaient les méthodes de détection et que s'approfondissaient les mécanismes pathogéniques de ces maladies. C'est en 1956 que Doniach et Roitt mettent en évidence des anticorps antithyroglobuline dans la thyroïdite de Hashimoto, que l'on considéra dès lors comme une maladie auto-immune ¹. La découverte du LATS (long acting thyroid stimulator) par Adams et Purves, la même année, n'a pas suffi à l'époque à convaincre que la maladie de Basedow relevait du même mécanisme, d'autant que cet anticorps avait une action stimulante (et non pas neutralisante) sur la cellule thyroïdienne. On sait actuellement mieux comprendre ce paradoxe. Et de très nombreuses autres maladies endocriniennes s'avèrent relever d'un processus auto-immun : le diabète de type I, la maladie d'Addison (son autre étiologie, tuberculeuse, ayant presque disparu) ...

1.5. Interrelations hormones - cellules immunitaires

Les travaux plus récents mettent en évidence deux ordres de faits :

- Les lymphocytes B ou T, les macrophages et éventuellement d'autres cellules intervenant dans la réponse immunitaire (mastocytes...) possèdent des récepteurs spécifiques à de nombreuses hormones. Celles-ci exercent sur les cellules immunitaires des effets modulateurs de leurs activités.
- Les cellules immunitaires (lymphocytes, macrophages...) sécrètent des facteurs qui, pour certains, agissent sur des cellules endocrines, tandis que d'autres semblent voisins sinon identiques en structure à des hormones.

1.6. Récepteurs spécifiques aux hormones et action des hormones sur les lymphocytes

Les lymphocytes T et B possèdent des récepteurs aux hormones suivantes :

- Prolactine ; -GH ; -Prolactine ; -Opiacés : α - et β -endorphines ; -Adrénaline et NA ; -ACTH ;
- et les lymphocytes T des récepteurs à : -L'ADH ; -L'acétylcholine ; -L'insuline ; -La substance ;
- Le VIP ; -La met-enképhaline...

1.6.1. Hormone de croissance

- Elle ne représente qu'un facteur de croissance adjuvant pour les lymphocytes.
- Elle est active en synergie avec T4. La thyroxine aurait un effet permissif sur la sécrétion et l'action de l'hormone thymique.
- L'addition de GH à des lymphocytes T de souris, *in vitro*, n'entraîne pas de prolifération significative. Au contraire, si les lymphocytes ont été stimulés par la ConA (concanavaline A) ou la PHA (phytohémagglutinine), l'addition de GH inhibe la réponse blastogénique.
- Toutefois, la réponse des lymphocytes aux lectines (incorporation de thymidine ^3H) est GH-dépendante.

1.6.2. ACTH

- Pour certains auteurs, elle joue un rôle modulateur de la croissance et de la différenciation des lymphocytes B (qui sont stimulés). Cette action *in vitro* nécessite la présence de BCGF (B cell growth factor) ou de l'IL2 (interleukine 2) ;
- Pour d'autres, c'est un inhibiteur puissant de la production *in vitro* d'IFN α (interféron α) par des splénocytes de souris stimulés par des mitogènes et elle supprime la réponse anticorps des splénocytes de souris aux GRM (globules rouges de mouton).

1.6.3. Endorphines

- L' α -endorphine (comme les enképhalines) est un inhibiteur puissant de la réponse Ac aux GRM. α - et γ -endorphines sont beaucoup moins actifs. L'effet inhibiteur de l' α -endorphine est bloqué par la naloxone.
- La β -endorphine augmente la prolifération des lymphocytes T stimulée par ConA ou PHA, alors que l' α -endorphine (comme les enképhalines) n'a aucun effet sur cette prolifération. Cet effet de la β -endorphine n'est pas supprimé par la naloxone. Aucun de ces opiacés endogènes n'a d'action sur la prolifération des lymphocytes B stimulés par un mélange dextran-LPS. La β -endorphine augmente l'activité cytolytique et la production d'IFN (interféron) des cellules NK (natural killers).

1.6.4. TSH

- Elle augmente la réponse *in vitro* aux GRM (globules rouges de mouton) qui sont Ag thymodépendants ;
- Elle augmente aussi la réponse *in vitro* à *Brucella abortus*-TNP (Ag thymo-indépendant).

1.6.5. Somatostatine

Elle a été testée *in vitro* sur des lymphocytes de rate, des plaques de Peyer et des ganglions mésentériques de souris stimulés par la ConA :

- Elle diminue de 30 à 50% la synthèse d'ADN ;
- Elle inhibe de 20 à 50% la sécrétion des IgA ;
- Elle inhibe de 10 à 30% la sécrétion des IgM.

1.6.6. α -MSH

Elle inhibe l'effet de l'IL1 (interleukine 1) sur ses cellules cibles (elle serait un antagoniste endogène) concernant la prolifération des thymocytes de souris "*in vitro*" et la production des PgE par les fibroblastes, mais pas sur l'inhibition de la prolifération induite par l'IL2 des LT (lymphocytes T) cytotoxiques.

1.6.7. Prolactine

Elle intervient comme modulateur de la réponse des LT à la stimulation antigénique, réponse qui est inhibée par la bromocryptine. Le mode d'action de la cyclosporine A, qui est un immunosuppresseur puissant, peut s'expliquer par un effet compétitif avec la prolactine sur un même récepteur au niveau des lymphocytes T.

Ce tour d'horizon des effets des hormones hypothalamo-hypophysaires sur le système immunitaire permet de concevoir la réalité de l'impact du stress sur ce système, et aussi sa complexité. Si l'effet global sur les hormones paraît être une stimulation de la réponse immunitaire, il peut être compensé par l'effet inhibiteur des glucocorticoïdes (sur lesquels existe une littérature très abondante). Quant à l'adrénaline, certaines données seraient en faveur d'une inhibition des T suppresseurs (*via* des récepteurs α_2) et d'une stimulation de l'activité cytotoxique (*via* des récepteurs β).

1.7. Facteurs sécrétés par les cellules immunitaires

Les études ont été réalisées principalement par le groupe de Blalock au Texas. Le traitement des splénocytes de souris (probablement les macrophages) par des inducteurs de la sécrétion d'IFN α (interféron α) entraîne la sécrétion d'ACTH-like et d'endorphin-like.

Ces facteurs sont semblables aux hormones hypophysaires du point de vue antigénique et activité biologique. Les cellules immunitaires seraient capables de sécréter non seulement des dérivés de la POMC, mais aussi de la TSH, du VIP, de la somatostatine, et peut-être aussi de la gonadotrophine chorionique, de la GH, de la FSH et de la LH. Les

cytokines des monocytes (par exemple l'interleukine 1 β) possèdent une puissante action stimulatrice sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (CRF 41-ACTH-corticoïde).

Si ces données sont confirmées, elles autorisent à concevoir un impact des cellules immunitaires sur le système des cellules endocrines. Ce rôle doit être toutefois limité, car il faut rappeler qu'une souris « nude » ne présente pas de désordres endocriniens considérables.

1.8. Stress et immunité

Les nombreux travaux qui mettent en évidence un lien entre le stress et le système immunitaire ont permis de développer une nouvelle discipline : la psycho-neuro-immunologie.

1.8.1. Bases physiologiques et moléculaires

Le système nerveux central peut interagir avec le système immunitaire :

- *Via* l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, mettant en jeu le CRF, l'ACTH et les glucocorticoïdes ;
- *Via* l'innervation périphérique des organes lymphoïdes ;
- Mais aussi par libération de neurotransmetteurs dans le sang.

Parmi ceux-ci, la substance P, le vasoactive intestinal peptide (VIP) et les peptides opioïdes peuvent agir directement sur les lymphocytes ; en outre, des récepteurs pour de nombreux neurotransmetteurs ont été mis en évidence dans les lymphocytes humains circulants. C'est ainsi que le CRF est l'un des principaux agents des modifications immunitaires dans le stress puisqu'il peut stimuler l'ACTH et les endorphines non seulement au niveau de l'adénohypophyse, mais aussi à partir des lymphocytes et libérer ainsi la sécrétion de cortisol.

- Une étude exhaustive sur l'altération de la fonction immunologique sous l'effet du stress a été réalisée par Rabin et coll. (1990). Ces auteurs ont recherché, sur deux lignées différentes de rats, l'effet de deux agents stressants, le choc électrique et le 2-déoxy-D-glucose (qui est un agent stressant métabolique). Les modifications portant sur les lymphocytes ont été observées dans le sang, la rate (pour les cellules NK) et les ganglions lymphatiques. Ils ont enfin déterminé le mécanisme de ces modifications, et en particulier les implications des stéroïdes surrénaliens et des opioïdes endogènes.

Les résultats observés ont été identiques quelle que soit la lignée utilisée. Les auteurs ont pu définir trois mécanismes différents : un mécanisme surrénalien- dépendant à l'égard de la fonction mitogénique des lymphocytes sanguins péri- phériques, qui est déprimée (le retour à la normale

nécessite 4 à 5 jours) ; un mécanisme surrénalien-indépendant dans le cas des lymphocytes spléniques, à récupération plus rapide ; une modification de la fonction des cellules NK (natural killers) de la rate par un mécanisme opioïde (antagonisé par la naltrexone).

- L'étude exhaustive rapportée par Cacciopo (1993) est le résultat d'une recherche commune à plusieurs équipes. La réponse de l'immunité cellulaire à un stress psychologique aigu se traduit par une baisse sensible de la fonction mitogénique des lymphocytes, par une élévation des CD8⁺ 4 (et une baisse du rapport CD4⁺ / CD8⁺), et une élévation importante du nombre et de la toxicité des cellules NK.
- L'étude biochimique des drogues utilisées pour traiter les symptômes pathologiques du stress peut constituer un outil d'étude des mécanismes impliqués dans les réactions du stress. En particulier, les benzodiazépines (BDZ) semblent les plus utilisées pour traiter les manifestations d'anxiété, qui apparaissent liées au stress chronique chez l'homme. Ces benzodiazépines neutralisent en effet les modifications comportementales, neurochimiques et hormonales induites par le stress.

1.9. Auto-anticorps et endocrinopathies auto-immunes

Dans le cadre de ces endocrinopathies, la relation entre système immunitaire et cellules endocriniennes n'a rien de spécifique, et il faut rechercher dans une prédisposition du "terrain", c'est-à-dire au niveau de gènes du système HLA ou dans la spécificité de l'agent causal (virus), la raison de l'atteinte du système endocrinien, lorsque celle-ci est isolée. Dans d'autres cas, l'endocrinopathie ne représente qu'un symptôme auto-immun parmi d'autres, elle n'est alors qu'une des expressions d'un dérèglement de la coopération/ régulation des cellules immunitaires.

1.9.1. Auto-anticorps - le réseau idiotypique

Il s'agit d'anticorps dirigés contre des constituants cellulaires d'un individu. Ces constituants antigéniques sont en général des composants biochimiques de la cellule : thyroglobuline, myéline ou des éléments membranaires, cytoplasmiques, microsomaux ou nucléaires qu'on ne retrouve pas normalement dans la circulation. Ce peuvent être aussi des cellules entières, telles les spermatozoïdes, cellules qui n'existaient pas à la naissance et qui sont normalement élaborées puis éliminées à l'intérieur d'une cavité épithéliale fermée, et normalement sans contact avec le système immunitaire.

On pensait que l'apparition de ces auto-anticorps constituait un dérèglement pathologique de la régulation immunitaire. On sait qu'en fait l'organisme peut sécréter normalement, mais en très faible quantité, ces auto-anticorps.

Un exemple en est donné par le réseau idiotypique. Au départ hypothèse élaborée par Oudin (1968) puis Jerne (1984), elle a, depuis, reçu de nombreuses confirmations qui ont valu à Jerne le prix Nobel 1984. Soit un anticorps (Ab1) avec son idiotype, constitué par les parties variables des chaînes lourdes et légères (Fab) et qui porte des déterminants appelés idiotopes. Ces idiotopes peuvent être à l'intérieur ou à l'extérieur du site de liaison. Ceux qui sont à l'intérieur constituent le paratope, qui est stériquement complémentaire du site antigénique ou épitope. Selon Jerne, l'anticorps est susceptible d'induire des anticorps anti-idiotypes (Ab2), qui sont eux-mêmes contrôlés par des anti-anti-idiotypes (Ab3).

L'anticorps anti-idiotype est en quelque sorte un auto-anticorps et c'est la raison pour laquelle son existence, compte tenu aussi de la sensibilité insuffisante des méthodes de dosage des anticorps à l'époque où Jerne a exprimé son hypothèse, était controversée. Dans la mesure où l'anti-idiotype est dirigé contre des idiotypes situés à l'intérieur du paratope, il est clair qu'il peut jouer le rôle de l'antigène d'origine, dont il sera une "image interne". Si cet antigène d'origine est une hormone, l'anti-idiotype est capable d'interagir avec le récepteur à l'hormone, pour lequel il se comportera comme un anticorps antirécepteur :

- Soit bloquant (par exemple le diabète insulino-résistant). Il fonctionne comme antagoniste du site récepteur ;
- Soit stimulant (par exemple la maladie de Basedow). Il se comporte alors comme un agoniste sur le site récepteur.

1.9.2. Maladie auto-immune

La maladie auto-immune correspond soit à des auto-anticorps sécrétés en quantité anormale (maladie auto-immune humorale), soit à une présence active de lymphocytes cytotoxiques dirigés contre les cellules de l'organisme (maladie auto-immune cellulaire). Ces deux types de dysfonctionnement auto-immun peuvent, bien sûr, être associés.

Les endocrinopathies auto-immunes, isolées ou associées, comprennent l'hypoparathyroïdie, l'hypothyroïdie primitive, la maladie de Graves-Basedow, la thyroïdite de Hashimoto, l'insuffisance surrénale chronique, l'hypogonadisme primitif, le diabète de type I, et même certains déficits hypophysaires isolés.

Maladie d'Addison auto-immune et maladie de Graves-Basedow représentent deux exemples différents d'endocrinopathie auto-immune.

- Dans les pays développés, la maladie d'Addison est liée deux fois plus souvent à une pathologie immune qu'à la tuberculose. On retrouve souvent (mais pas toujours) des anticorps anticortex surrénal. Une autre endocrinopathie lui est associée dans environ 1/3 des cas, la surrénale ne représentant pas alors nécessairement la première atteinte endocrinienne. La maladie auto-immune entraîne dans ce premier exemple une insuffisance sécrétoire, c'est la conséquence la plus habituelle de l'atteinte auto-immune. On retrouve ce phénomène dans la thyroïdite auto-immune de Hashimoto⁸, qui se traduit par un goître hypofonctionnel et pour laquelle on retrouve presque toujours une cytotoxicité à T cytotoxiques et parfois une ADCC (antibody dependent cytotoxicity). Il est probable que la rupture de l'autotolérance résulte d'une prédisposition génétique HLA-dépendante (souvent DR3 et DR4, parfois B8). Elle est accompagnée dans le cas de la thyroïdite auto-immune, qui a été étudiée, d'un dérèglement du rapport entre les cellules T helper et T suppressives, et d'un défaut de fonctionnement de la cellule thyroïdienne.

- La maladie de Graves-Basedow est bien due à des anticorps, mais des anticorps immunostimulants. Les immunoglobulines sont des antirécepteurs à la TSH et agiraient soit comme agonistes de ces récepteurs, soit par une action sur la configuration du récepteur, ou d'une structure membranaire qui lui est associée.

Références bibliographiques

- Audigié CI. et Zonszain F. (1995). Biochimie métabolique. Biosciences et techniques. Paris, France. 276p.
- Beaumont S. (2015). Biochimie-UE1. 4^e édition. Dunod, Paris. 445p.
- Béliard S., Delarue J. et Jésus P. (2021). Nutrition, Collège des Enseignants de Nutrition. Elsevier Masson. 2^e édition. Paris. 233p.
- Canagaratnam M. et Shaw D. (2005). Metabolism and Nutrition. Hodder Arnold. London, Great Britain. 129p.
- Coux O. ; Baldin V. ; Bossis G. et Tempé D. (2011). Protéasome, ubiquitine et protéines apparentées à l'ubiquitine. Edition TEC & DOC, Lavoisier. Paris. 484p.
- Hermier, D. et Mariotti F. (2018). Importance du métabolisme des protéines et des acides aminés dans la prévention et la prise en charge du syndrome métabolique. Modulation par les acides gras n-3. *Cahiers de nutrition et de diététique*, 53 : 267-278.
- Idelman S. et Verdetti J. (2000). Endocrinologie et communications cellulaires. Collection Grenoble Sciences. Deuxième édition. 587p.
- Krauss G. (2001). Biochemistry of Signal Transduction and Regulation. Wiley-VCH. 2nd édition. Germany. 526p.
- Melkonian C. (2022). BTS diététique, tout en un. 2^e édition. Ellipses. Paris. 767p.
- Miesfeld R. L. et McEvoy M. M. (2021). Biochemistry. Second edition. New York. 5299p.
- Moussard C. (2019). La biochimie, en 250 schémas commentés et en couleurs. De Boeck. Belgique, Bruxelles. 151P.
- Obre, E. (2014). Régulation du métabolisme énergétique : Etude du remodelage bioénergétique du cancer. Thèse de doctorat, l'Université de Bordeaux. 209 p.
- Ochs R. S. (2018). Metabolic Structure and Regulation, A Neoclassical Approach. Taylor & Francis. London, New York. 284p.
- Pérez-Martin A. (2002). Adaptations métaboliques et hormonales au cours de l'exercice. *La Lettre du Pneumologue*, 5 (5) :171-179.
- Poortmans J. et Boisseau N. (2017). Biochimie des activités physiques et sportives. 3^e édition. De Boeck. Bruxelles, Belgique. 680p.
- Pratt C. W. et Cornely K. (2019). Biochimie. 2^e édition. De Boeck. 600p.
- Reaven G. M. et Laws A. (1999). Contemporary endocrinology, Insulin resistance the metabolic syndrome X. Pr. Michael Conn. Totowa, New Jersey. 385p.

-Rodwell V.W., Bender D. A., Botham K. M., Kennelly P. J. et Weild P. A. (2017). Biochimie de Harper. 30^e édition. DeBoeck. Italie. 824p.

-Schaffer S. W. et S. M. Saadeh. (2007). Advances in biochemistry in health and disease, *Mitochondria: The Dynamic Organelle*. Winnipeg, Manitoba Canada. 358p.

-Weinman S. et Méhul P. (2004). Toute la biochimie. Dunod, Paris. 466p.

Site internet :

-Medicine Net, The Endocrine System, in
http://images.medicinenet.com/images/illustrations/endocrine_system.jpg, endocrine_system.jpg, Editor. 2007