

ATTESTATION

Je soussignée, Dr. BOUDJELAL Amel, présidente du Comité Scientifique du Département (CSD) de Microbiologie et Biochimie, atteste que le CSD a reçu les rapports d'expertise concernant le polycopié du Dr. Dalila BENCHEIKH, enseignante au Département de Microbiologie et de Biochimie, concernant les cours de la matière Régulation Métabolique, qu'elle a assuré pour les étudiants de la 3^{ème} année licence Biochimie, (rapports du Dr. Yassine REGGAMI en date du 20/10/2020 et du Dr Abderrahim BENKHALED en date du 25/10/2020). Ces rapports étant positifs, le CSD autorise le Dr. Dalila BENCHEIKH à faire usage de son polycopié, notamment à l'utiliser dans son dossier d'Habilitation Universitaire.

Cette attestation lui est délivrée pour servir et faire valoir ce que de droit.

Le président du Comité Scientifique du Département



بوجلال أمال

**République Algérienne Démocratique Et Populaire Ministère De
L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique**



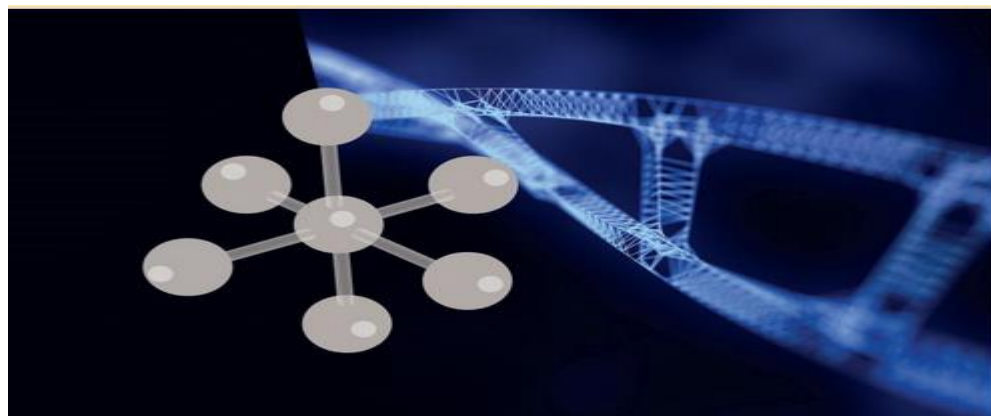
Université Mohamed Boudiaf – M'sila



Faculté De Sciences. Département De Microbiologie et biochimie

Polycopié de Cours –

Régulation métabolique



Niveau : LMD - 3^{ème} Année Biochimie

Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH Dalila

2019/2020

Contenu de la matière :

1. Interrelations entre les différents métabolismes.

2. Régulations non endocriniennes.

3. Régulations endocriniennes

*Concepts de base en endocrinologie

- Les glandes endocrines.
- Relation fonctionnelles entre système nerveux, système endocrinien et Système immunitaire

4. Régulation hormonale du métabolisme glucidique

a. Rappels sur le métabolisme glucidique

- Régulation hormonale : rôle de l'insuline et du glucagon, rôle des catécholamines, rôle des hormones thyroïdiennes , rôle des glucocorticoïdes, rôle des hormones digestives, hormones dérivant des acides aminés (sérotonine, dopamine,)

c. La régulation du métabolisme du glycogène et régulation hormonale (foie, muscle)

d. Exemples de pathologies dues un dérèglement du métabolisme des glucides (intolérance au lactose, diabète type 1, maladie de Fabry...)

4. Régulation hormonale du métabolisme protéique

- Biosynthèse des protéines
- Néoglucogénèse

- Régulation hormonale : Rôle de l'insuline ; - Rôle de la GH ; Rôle des hormones sexuelles ; Rôle des glucocorticoïdes ; Rôle d'autres hormones

5. Régulation hormonale du métabolisme lipidique

a. Rappels sur le métabolisme lipidique

b. Régulation hormonale : lipogénèse, Lipolyse, Régulation du métabolisme du cholestérol (synthèse et catabolisme) et Céto-génèse

- Régulation du métabolisme par des hormones stéroïdiennes (le cortisol)
- Exemples de pathologies dues un dérèglement du métabolisme des lipides (hypercholestérolémie et athérosclérose, hypertriglycéridémie, ...)

6. Régulation du métabolisme phosphocalcique et pathologies (nanisme, gigantisme...).

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

Table des matières

Introduction	1
Chapitre I: Interrelation entre les différents métabolismes	2
Métabolisme intermédiaire: regroupe les différentes voies métaboliques (anabolisme + catabolisme), leurs interrelations et leurs modes de régulation.....	2
I.1. Le Métabolisme	2
I.1.1. Le métabolisme intermédiaire	2
I.1.2. Métabolisme de base	4
Chapitre II. Régulation non endocriniennes	7
II.1. Régulation et contrôle du métabolisme cellulaire par le contrôle des activités enzymatiques	7
II.1.1. Régulation de la synthèse des enzymes	7
II.1.2. Régulation au niveau de la structure des molécules enzymatiques	8
II.1.3. Existence d'étapes clés ou limitantes dans les voies métaboliques : les réactions « sans retour » et les enzymes « régulatrices »	8
II.2.4. Variations de concentration de substrats et de produits	9
II.1.5. Les options de contrôle de l'activité catalytique.....	11
Chapitre III. Régulation endocrinienne	17
III.1. Concepts de base en endocrinologie.....	17
III.1.1. Séquence des différentes périodes a l'issue d'un repas	18
III.1.1.1. Période absorptive ou post prandiale.....	18
III.1.1.2. Période post absorptive	18
III.1.1.3. Période de jeûne.....	19
III.2. Les glandes endocrines	19
III.2.1. Les mécanismes d'action hormonale.....	22
III.3. Relation fonctionnelles entres système nerveux, système endocrinien et système immunitaire.....	26
Chapitre IV. Régulation hormonale du métabolisme glucidique.....	30
IV.1. Rappels sur le métabolisme glucidique	30
IV.1.1. Caractère indispensable du glucose	31
IV.1.1.1. Distribution du glucose dans les différents tissus : Les transporteurs du glucose (GLUT)	31
IV.2. Métabolisme du glucose	32
IV.2.1. La glycolyse	33
Figure IV.1 : La glycolyse.	34

IV.2.2. La gluconéogenèse	35
Figure IV.2. La gluconéogenèse	36
IV.3. Régulation hormonale du métabolisme glucidique	37
IV.3.1. Glucagon	37
IV.3.2. Les catécholamines	39
IV.3.3. Insuline	40
IV.3.4. Les effets physiologiques du cortisol.....	44
IV.3.5. Régulation des hormones thyroïdiennes.....	45
IV.3.6. Régulation des hormones digestives.....	46
IV.3.7. Régulation des hormones dérivées des acides aminés : sérotonine et dopamine.....	49
IV.4. La régulation du métabolisme du glycogène et régulation hormonale (foie, muscle).....	51
IV.4.1. Le métabolisme du glycogène.....	51
IV.4.2. Phosphorylation/déphosphorylation du glucose dans le foie	53
IV.5. Exemples de pathologies dues à un dérèglement du métabolisme des glucides (intolérance au lactose, diabète type 1, maladie de Fabry.....)	62
IV.5.1. Le diabète sucré	62
IV.5.2. Maladie de Fabry.....	65
IV.5.3. Intolérance de lactose : un polymorphisme métabolique fréquent	67
Chapitre V. Régulation hormonale du métabolisme protéique.....	69
V.1. Biosynthèse des protéines : rôle crucial des acides nucléiques	69
V.1.1. les étapes de la synthèse protéique.....	70
V.2. Métabolisme protéique (acides aminés et protéines).....	71
V.2.1. Utilisation énergétique.....	71
V.3. Le grand tronc commun du métabolisme cellulaire : le cycle de Krebs	74
V.3.1. Définition	74
V.3.2. Les réactions du cycle de Krebs.....	76
V.4. Néoglucogenèse	78
V.5. Régulation hormonale.....	84
V.5.1. Actions du glucagon sur les protéines.....	84
V.5.2. Régulation de la GH.....	85
V.5.3. Régulation des hormones sexuelles et les glucocorticoïdes.....	86
V.5.5. Régulation des hormones thyroïdiennes.....	87
V.5.6. Régulation d'insuline	87
Chapitre VI. Régulation hormonale du métabolisme lipidique	88

VI.1. Rappels sur le métabolisme lipidique.....	88
VI.1.1. Catabolisme : lipolyse.....	88
VI.1.2. Anabolisme : lipogenèse.....	90
VI.2. Régulation hormonale : lipogenèse, Lipolyse, Régulation du métabolisme du cholestérol (synthèse et catabolisme) et Cétogenèse.....	97
VI.2.1. Régulation de l'insuline	97
VI.2.2. Actions du glucagon sur les lipides.....	99
VI.2.3. Effet de GH sur les lipides	99
VI.2.4. Cholestérol.....	99
VI.2.5. Cétogenèse	104
VI.3. Régulation du métabolisme par des hormones stéroïdiennes (le cortisol).....	108
VI.4. Exemples de pathologies dues un dérèglement du métabolisme des lipides (hypercholestérolémie et athérosclérose, hypertriglycéréémie, ...)	109
V.4.1. Les hyperlipoprotéïnémies	109
Chapitre VII. Régulation du métabolisme phosphocalcique et pathologies (nanisme, gigantisme...)	120
VII.1. Régulation par le système endocrine.....	120
VII.1.1. Effets des glucocorticoïdes sur le métabolisme hydrominéral	121
VII.1.2. Les pathologies (nanisme, gigantisme...)	122
Chapitre VIII. Les relations fonctionnelles entre le système immunitaire et le système endocrinien	125
VIII.1. Modifications de l'activité du système nerveux autonome:	126
VIII.2. Modification neuroendocriniennes:	127
VIII.3. Modifications immunitaires:	127
VIII.4. Les effets immunologiques du cortisol et de cortisone	128
Conclusion.....	129
Références bibliographiques	130

Introduction

Le métabolisme est l'ensemble des réactions chimiques qui se déroulent à l'intérieur d'un être vivant et lui permettent notamment de se maintenir en vie, de se reproduire, de se développer et de répondre aux stimuli de son environnement. Certaines de ces réactions chimiques se déroulent en dehors des cellules de l'organisme, comme la digestion ou le transport de substances entre cellules. Cependant, la plupart de ces réactions ont lieu dans les cellules elles-mêmes et constituent le *métabolisme intermédiaire*.

Dans l'ensemble des réactions constituant le métabolisme, on distingue d'une part l'anabolisme, qui représente l'ensemble des voies de biosynthèse des constituants cellulaires, et d'autre part le catabolisme, qui représente l'ensemble des voies de dégradation de ces constituants cellulaires en petites molécules pour en libérer l'énergie par oxydation ou pour rebâtir d'autres constituants cellulaires

La régulation du métabolisme intermédiaire résulte de la mise en jeu de deux mécanismes, l'un l'hormonal, l'autre nerveux. Ces deux systèmes interagissent de manière coordonnée. En ce qui concerne le mécanisme nerveux, le système nerveux autonome joue un rôle primordial, en particulier en modulant directement le métabolisme au niveau de certains organes (foie, muscles, tissus adipeux) et en régulant indirectement la sécrétion de différentes hormones, principalement les hormones pancréatiques mais également l'activité endocrine des tissus adipeux.

L'objectif sera mis sur les interrelations entre les grandes voies de dégradation et de biosynthèse des molécules biologiques et sur les processus de régulation. En particulier, certains mécanismes essentiels de réactions seront décrits et on soulignera le rôle des principaux coenzymes. Une attention particulière sera portée à conséquences pathologiques résultantes du dysfonctionnement du métabolisme.

Le cours de « Régulation métabolique » s'adresse aux étudiants en 3^{ème} Année Licence « Biochimie » qui suit une formation dans la filière de Sciences Biologiques.

Chapitre I: Interrelation entre les différents métabolismes

Métabolisme intermédiaire: regroupe les différentes voies métaboliques (anabolisme + catabolisme), leurs interrelations et leurs modes de régulation

I.1. Le Métabolisme

Le métabolisme se définit comme la suite des réactions chimiques au cours de laquelle des substrats sont transformés en produits. Au cours de cette suite réactionnelle, le produit d'une réaction devient le substrat de la réaction suivante.

Autrement dit le métabolisme cellulaire c'est l'ensemble des processus physico-chimiques regroupant, chez les organismes vivants les réactions d'anabolisme (biosynthèses) et de catabolisme (dégradation).

Anabolisme : Aspect du métabolisme caractérisé par la synthèse chez les êtres vivants de molécules complexes constitutives de la matière vivante, à partir de molécules simples.

Catabolisme : Ensemble des processus du métabolisme qui permettent, dans la matière vivante, la réduction des composés organiques complexes en éléments simples, avec libération d'énergie.

I.1.1. Le métabolisme intermédiaire

Une voie métabolique commence donc par un premier substrat qui est le précurseur métabolique et se termine par de la dernière réaction appelé : produit final.

Les voies métaboliques, qui conduisent à la destruction des molécules, sont appelées voies cataboliques, celles qui aboutissent à la synthèse de nouvelles molécules constituent les voies anaboliques. Les processus cataboliques conduisent, non seulement au métabolite final, mais aussi à la libération d'énergie et à la production d'équivalents réducteurs. L'énergie, les équivalents réducteurs et les produits du catabolisme sont réutilisés pour construire, lors des processus anaboliques, les molécules qui constituent les cellules vivantes. Toutes ces voies

anaboliques et cataboliques constituent le métabolisme intermédiaire. C'est, par définition, la suite des réactions qui, suite à l'assimilation des nutriments, conduit, par couplage entre catabolisme et anabolisme, à la construction des molécules et donc à alimenter les grandes fonctions cellulaires. Un schéma de l'organisation du métabolisme intermédiaire des cellules animales est présenté dans la **figure I.1**.

Un contrôle est nécessaire pour adapter les flux métaboliques aux besoins physiologiques. Cette adaptation doit se faire à trois niveaux : au niveau cellulaire, au niveau des tissus et des organes et, en fin, au niveau de l'organise entier. Cet ajustement ne peut se comprendre que par le contrôle précis des voies cataboliques et anaboliques, donc par la régulation d'un certain nombre d'enzymes clés.

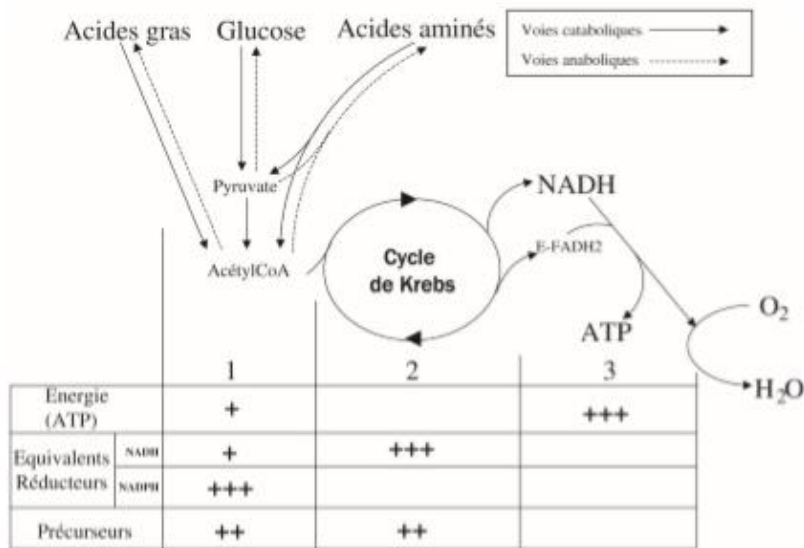


Figure I.1. Schéma de l'organisation du métabolisme intermédiaire.

Le métabolisme intermédiaire a été divisé en trois domaines. Le domaine 1 est constitué par les voies anaboliques et cataboliques des glucides, lipides et acides aminés. Le cycle de Krebs constitue le domaine 2 et les oxydations phosphorylantes correspondent au domaine 3. La production des 3 domaines en termes d'énergie (ATP), d'équivalents réducteurs (NADH et NADPH) et de précurseurs métabolique, est représentée dans le tableau inférieur.

I.1.2. Métabolisme de base

Celui-ci est appelé métabolisme de repos par les Anglo-Saxons. Il comprend le métabolisme de base nocturne et le métabolisme de base lié au réveil, mais dans certains travaux le métabolisme de repos englobe la thermogénèse. Nous utiliserons donc le terme de métabolisme de base.

I.1.2.1. Définition

Le métabolisme de base correspond à la dépense énergétique minimum nécessaire à l'entretien de la vie. Il est mesuré au repos, complet vers 2 à 4 heures du matin, après 11 à 18 heures de jeûne (pour éliminer la dépense énergétique liée à la digestion), en état de neutralité thermique (18 à 20 °C chez l'homme). Il est dû à l'activité métabolique et mécanique de base (cœur, poumon, cerveau...). Il comprend la thermogénèse essentielle, c'est-à-dire la thermogénèse obligatoire (pour maintenir la température corporelle à 37 °C) en neutralité thermique. Le métabolisme de base correspond à 70 % de la dépense énergétique totale, moins en valeur relative si l'activité physique est élevée.

I.1.2.2. Les facteurs influençant la dépense énergétique

Le métabolisme de base est lié à la masse cellulaire active, c'est-à-dire essentiellement à la masse maigre. La masse maigre conditionne 90 % du métabolisme de base, celle-ci étant liée à l'âge, au sexe et au poids. Ces trois paramètres influenceront beaucoup le métabolisme de base :

***avec l'âge :** la masse maigre diminue et donc le métabolisme de base également. Le meilleur moyen pour entretenir la masse maigre est l'activité physique, de sorte que l'activité physique permette de maintenir un métabolisme de base plus élevé, donc des dépenses énergétiques plus élevées et donc des apports plus élevés ;

***avec le sexe :** l'homme ayant une taille habituellement supérieure à celle de la femme, et pour un même poids plus de masse maigre, son métabolisme de base est plus élevé ;

***avec le poids** : toute augmentation du poids s'accompagne d'un accroissement de la masse grasse et de la masse maigre. Bien que la masse grasse ne représente que 4 % du métabolisme de base, une augmentation du poids s'accompagne obligatoirement d'une augmentation du métabolisme de base. Rapporté au kilogramme de masse maigre, le métabolisme de base est estimé à 30-35 kcal/kg mais peut varier de plus ou moins 10% chez le même individu en fonction du statut nutritionnel. Il est plus de bas en cas de malnutrition protéine-énergétique par carence d'apport ou chez le sujet post-obèse après amaigrissement, et plus élevé chez l'obèse sur-nourri. La repartitions du tissu adipeux n'a pas d'influence sur ce paramètre.

*D'autres facteurs Influencent le métabolisme de base : les hormones thyroïdiennes et en particulier la T3. Les androgènes surrénaliens, le stress et les catécholamines...

Il existe une variabilité intra-individuelle (pour un même individu) de 5 % à 10 % du métabolisme de base, mais surtout une variabilité interindividuelle (entre individus) considérable de 80 % à 90 %. Cette variation s'explique pour 75 % par la variation de la composition corporelle, pour 5 % par les fluctuations quotidiennes, et pour 20 % par les variations résiduelles dont 40 % d'origine génétique, soit 8 % à 10 % de la dépense énergétique (40 % de 20 %).

L'équation établies par Harris et Benedict, qui permettent de calculer le métabolisme de base avec une bonne précision et une discrète surestimation de 5 % environ, y compris chez les obèses (Jusqu'à un IMC de 35 à 40). Et y appliquer un coefficient d'ajustement pour l'activité physique.

La formule de Black est plus fiable pour les sujets en surpoids et les sujets de plus de 60 ans :

$$\text{DER (kcal/jour)} = \frac{1.083 \cdot P^{0.48} \times P^{0.90} \times A^{0.13}}{4.1868}$$

Pour les femmes, un facteur de correction ($\times 0.889$) est ajouté. On y applique le coefficient d'activité physique pour déterminer la DET.

P = poids en kg ; **T** = taille en m ; **A** = âge en années ; **DER** = dépense énergétique de repos ;
DET = dépense énergétique totale.

Chapitre II. Régulation non endocriniennes

Une cellule ou un organisme pluricellulaire peut subsister en consommant beaucoup ou peu, suivant l'apport nutritionnel, en ne consommant presque qu'un type de nutriment (acides aminés, ou glucides, ou acides gras), en étant au repos ou en assurant un gros travail. Ces possibilités d'adaptation s'expliquent par l'existence de multiples et efficaces systèmes de régulation et de contrôle du métabolisme cellulaire.

II.1. Régulation et contrôle du métabolisme cellulaire par le contrôle des activités enzymatiques

Ces systèmes sont extrêmement complexes et leurs mécanismes ne sont pas entièrement élucidés à ce jour. Cependant, de la cellule bactérienne à la cellule humaine, on peut dire, en première approche, que la régulation du métabolisme cellulaire s'effectue au niveau de la vitesse des réactions enzymatiques : toute dégradation et toute synthèse dépendant en effet de l'aptitude de l'enzyme à assurer les réactions correspondantes. Or, on peut distinguer *deux niveaux de régulation* de la vitesse des réactions enzymatiques : *le niveau génétique*, qui commande *la synthèse des protéines-enzymes* et *le niveau de la structure de la molécule enzymatique elle-même*.

II.1.1. Régulation de la synthèse des enzymes

L'intensité de la synthèse des enzymes (dans les ribosomes, l'ARN messager apporte l'information sur la séquence d'acides aminés, dictée par le code génétique contenu dans l'ADN nucléaire) est réglée quantitativement et qualitativement. La quantité d'une enzyme dépend essentiellement de la vitesse de sa biosynthèse (mais peut-être aussi de la vitesse de sa dégradation).

D'une façon générale, l'augmentation de la synthèse des enzymes (et de toutes les protéines) est appelée « *induction* ». A l'inverse, sa diminution est appelée « *répression* ». Induction et répression s'exercent au niveau génétique, en favorisant ou en empêchant l'expression du (des) gène(s) correspondant(s). Les agents inducteurs ou répresseurs peuvent être de nature diverse, plus ou moins spécifiques de la réaction donnée (substrat de la réaction, produit de la réaction,

autre métabolite cellulaire, hormones...). Induction et répression, qui modifient donc la quantité d'enzymes présente dans la cellule, sont des mécanismes dits lents, exigeant au moins quelques heures (voire plusieurs jours, en particulier dans les cellules des mammifères supérieurs).

II.1.2. Régulation au niveau de la structure des molécules enzymatiques

Lorsque la cellule doit réagir rapidement à des changements soit d'apport nutritionnel soit de facteurs de leur utilisation, la vitesse des réactions enzymatiques est modifiée de façon aiguë par des changements de la conformation des protéines-enzymes, ce qui augmente ou diminue la capacité catalytique de l'enzyme, dont la quantité reste constante dans la cellule. Dans ce cas, on parle d'« *activation* » d'une enzyme, si la vitesse de la réaction est augmentée, ou d'« *inhibition* », si au contraire la réaction est freinée ; ce sont donc des effets « rapides » mais aussi transitoires. Si le changement de l'environnement nutritionnel et/ou hormonal persiste, il en suit une réponse de type induction/ répression.

II.1.3. Existence d'étapes clés ou limitantes dans les voies métaboliques : les réactions « sans retour » et les enzymes « régulatrices »

Dans les grandes voies du métabolisme intermédiaire, il y a des étapes « sans retour », ou unidirectionnelles (anciennement appelées « irréversibles » de façon ambiguë). Par exemple, la phosphorylation du glucose en G-6-P se fait grâce à l'énergie de l'ATP, avec l'hexokinase. La réaction inverse redonnant de l'ATP n'est pas pratiquement possible. Aussi la voie de retour au G-6-P vers le glucose + PO_4 se fait-elle grâce à une autre enzyme, une phosphatase (glucose-6-phosphatase).

Ces étapes « sans retour » jouent un rôle régulateur ; de plus, les activités dans les deux sens n'obéissent pas obligatoirement aux mêmes régulations.

Ceci permet le fonctionnement de la voie simultanément dans les deux sens : par exemple, l'activation de la néoglucogenèse n'empêchera pas, par elle-même, le fonctionnement de la glycolyse grâce à la présence de multiples étapes assurées par des enzymes différentes dans les deux sens. Cela permet aussi l'intervention de facteurs régulateurs multiples et spécifiques.

Cette régulation fine est assurée par des enzymes particulières : catalysant la réaction de façon unidirectionnelle, elles sont par ailleurs pourvues de multiples sites pour fixer des effecteurs variés ; généralement, ces enzymes possèdent plusieurs sous-unités («monomères»). Pour être actives se polymériser (le calcium facilite souvent cette polymérisation). Elles requièrent aussi un état de phosphorylation adéquat : les groupements phosphate leur sont conférés ou retirés par suite d'une action hormonale. Ainsi l'insuline active la biosynthèse du glycogène en provoquant une série d'événements qui aboutissent à la déphosphorylation du glycogène synthétase. Le glucagon, inversement, accélère la dégradation du glycogène, en promouvant la phosphorylation du glycogène synthétase (ce qui l'inactive) et celle du glycogène phosphorylase (ce qui l'active).

II.2.4. Variations de concentration de substrats et de produits

Les systèmes enzymatiques servent à accélérer les réactions. Ils fonctionnent en général dans la cellule à forte concentration d'enzymes et à faible concentration de substrats. Ainsi une faible augmentation de la concentration de substrats accélérera beaucoup la réaction et, inversement, l'accumulation de produits la bloquera.

Ainsi, en élevant la concentration de glucose, on va activer toutes les voies de son utilisation, de même pour un amino-acide.

• Rôle des ions métalliques

Les ions Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} , en particulier, jouent un rôle important dans l'activation de très nombreuses enzymes, impliquées dans tous les grands métabolismes. L'ion phosphate intervient également dans l'activation d'enzymes telles que la glycogène-synthétase, la glycogène phosphorylase, par exemple.

•Rôle des vitamines

Certaines vitamines du groupe B (hydrosolubles) constituent, sous une forme métaboliquement active, des coenzymes indispensables à l'activité de certaines enzymes. D'autres, notamment les vitamines A et E (liposolubles) interviennent de façon indirecte, en contrôlant l'intégrité des

membranes cellulaires auxquelles sont attachées certaines enzymes, mais aussi en modifiant peut-être la vitesse de synthèse protéique (vitamine A).

•*Rôle des hormones*

D'une façon générale, les hormones peuvent soit agir sur la synthèse des protéines-enzymes (induction-répression), soit modifier l'efficacité de l'enzyme présente (activation-inhibition). Une même hormone peut d'ailleurs exercer dans un premier temps une action de type activateur, puis, à long terme (4-5 jours), provoquer l'induction de l'enzyme ; c'est par exemple le cas du cortisol, l'une des hormones produites par la glande surrénale, qui, lors du jeûne, dans un premier temps active puis induit les transaminases hépatiques, enzymes qui contribuent à la néoglucogénèse.

Le mode d'action des hormones sur les enzymes n'est pas entièrement élucidé à l'heure actuelle. Un des mécanismes hormonaux est le passage par un intermédiaire entre l'hormone et l'enzyme donnée, un « 2^{ed} messenger hormonal », commun à de nombreuses hormones (catécholamines, glucagon, ACTH...) qui est l'AMP cyclique, formé à partir de l'ATP. L'AMP cyclique, à son tour, va provoquer un certain nombre de modifications dans la cellule qui aboutiront à l'augmentation ou à la diminution de l'activité de cette enzyme. Cependant toutes les hormones n'agissent pas par l'intermédiaire de l'AMP cyclique (l'hormone somatotrope et sans doute l'insuline sont dans ce cas, de même les hormones stéroïdes). Quel que soit le mécanisme moléculaire de l'action des hormones, on doit savoir que certaines d'entre elles sont étroitement liées à l'état nutritionnel et qu'elles vont par conséquent contribuer à l'orientation du métabolisme. Ainsi au moment des repas, l'augmentation du sucre sanguin va stimuler la sécrétion d'insuline par le pancréas ; or, l'insuline stimule toutes les enzymes nécessaires à l'utilisation du glucose, et, plus généralement, c'est l'hormone des mises en réserve (glycogène, triacylglycérols) et de la synthèse des protéines. Au contraire, lors du jeûne, le glucose sanguin diminue, l'organisme devra puiser dans ses réserves énergétiques. Alors que l'insuline baisse, interviendront alors les hormones qui activent les enzymes de la dégradation du glycogène (glucagon, adrénaline), des lipides (glucagon, corticoïdes surrénaliens) et enfin

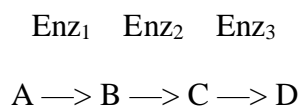
des protéines (glucocorticoïdes).

II.1.5. Les options de contrôle de l'activité catalytique

L'induction de la synthèse protéique est un processus complexe à étapes multiples qui, chez l'être humain, demande en général de nombreuses heures pour produire des changements significatifs du niveau global d'enzyme. Par contre, des changements de l'efficacité catalytique intrinsèque, induits par la liaison de ligands dissociables (**régulation allostérique**) ou par **des modifications covalentes**, permettent de réguler l'activité enzymatique en quelques secondes. Les changements du taux de protéines sont donc les mécanismes adaptatifs à long terme, tandis que des changements de l'efficacité catalytique sont idéaux pour modifier le flux métabolique de façon rapide et transitoire.

II.1.5.1. Régulations allostériques

La rétro-inhibition fait référence au processus où le produit final d'une voie biosynthétique à nombreuses étapes, se fixe à une enzyme catalysant l'une des premières étapes de cette voie pour l'inhiber. Dans la plupart des cas, les inhibiteurs rétroactifs inhibent l'enzyme catalysant la première étape irréversible dans une séquence biosynthétique donnée. Dans l'exemple qui suit, pour la biosynthèse de D à partir de A catalysée par les enzymes Enz, à Enz, :



Une concentration élevée de D inhibe la conversion de A en B. Dans cet exemple, l'inhibiteur rétroactif D agit comme effecteur allostérique négatif d'Enz₁. Ceci ne provient pas d'un simple «retour en arrière» des intermédiaires, mais reflète le pouvoir de D de se fixer à Enz₁ et de l'inhiber. En général, D se fixe sur un site allostérique distinct du site catalytique sur l'enzyme inhibée. Les inhibiteurs rétroactifs n'ont donc en général que peu, voire pas de similitude de structure avec les substrats des enzymes qu'ils inhibent. Par exemple, NAD⁺ et le 3-phosphoglycérate, les substrats de la 3-phosphoglycérate déshydrogénase, qui catalyse la

première étape d'engagement (irréversible) de la biosynthèse de la sérine, n'ont pas de ressemblance avec l'inhibiteur rétroactif, qui est la sérine. Dans les voies biosynthétiques ramifiées, comme celle de la biosynthèse des nucléotides, les réactions initiales fournissent les intermédiaires nécessaires pour la synthèse de plusieurs produits finaux. **La figure I.2** montre une voie biosynthétique ramifiée imaginaire, dans laquelle les flèches courbes relient les rétro-inhibiteurs aux enzymes dont ils inhibent l'activité. Les séquences $S_3 \rightarrow A$, $S_4 \rightarrow B$, $S_4 \rightarrow C$, et $S_5 \rightarrow D$ représentent chacune une séquence linéaire de réactions qui sont rétro-inhibées par leur produit final. Les enzymes aux points de ramification peuvent donc servir de cibles pour aiguiller le flux métabolique.

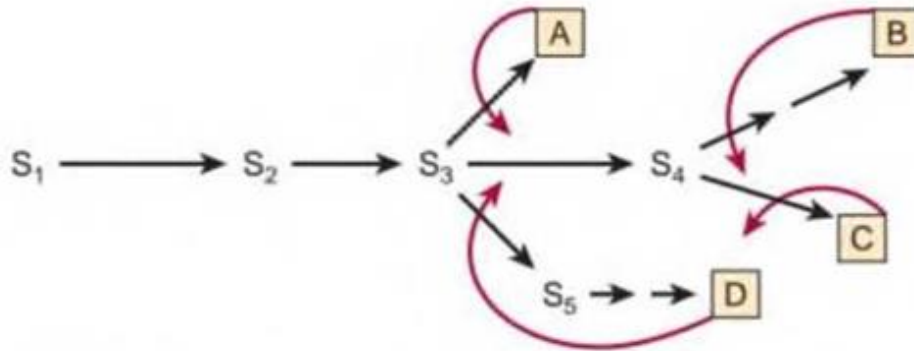


Figure I.2. Sites de rétro-inhibition dans une voie.

Biosynthétique ramifiée, S_1 à S_5 sont des intermédiaires de la biosynthèse des produits finaux A à D. Les flèches droites représentent les enzymes catalysant les conversions indiquées. Les flèches courbes représentent les boucles de rétroaction et indiquent les sites probables de la rétro-inhibition par des produits finaux spécifiques.

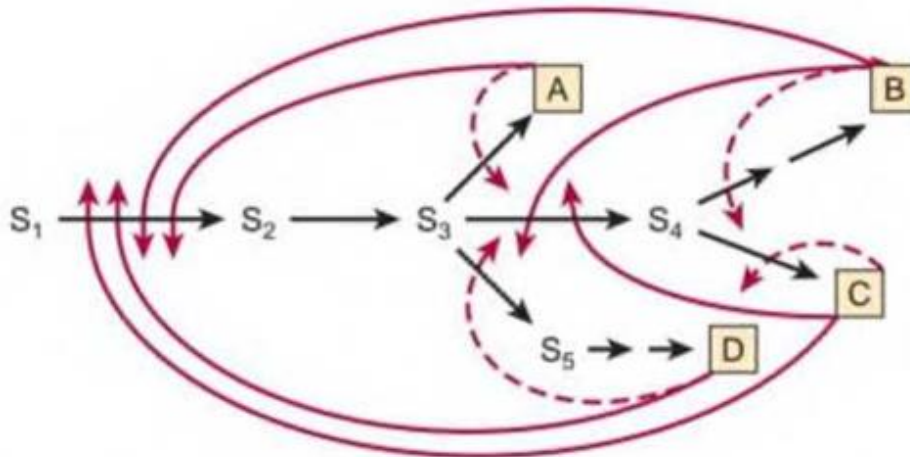


Figure I.3. Rétro-inhibitions multiples dans une voie biosynthétique ramifiée.

Les boucles de rétroactions multiples (flèches rouges, pleines) qui régulent l'activité des enzymes communes à la biosynthèse de plusieurs produits finaux se superposent aux boucles de rétroaction simple (flèches rouges en pointillé).

La cinétique d'une rétro-inhibition peut être compétitive, non compétitive, partiellement compétitive ou de type mixte. L'ajout de boucles de rétroaction multiples peut fournir un moyen de contrôle fin supplémentaire. Par exemple, comme le montre la **figure I.3**, si le produit B est présent en excès, le besoin de substrat S_2 diminue. Cependant, S_2 est également nécessaire pour la synthèse de A, C et D. Un excès de B devrait alors aussi inhiber la synthèse des quatre produits finaux, indépendamment du besoin de trois d'entre eux. Pour contourner ce problème éventuel, chaque produit final n'a en général qu'un effet inhibiteur *partiel* de l'activité catalytique. L'effet d'un excès de deux produits finaux ou davantage, peut être strictement additif, mais il peut aussi être supérieur à leur effet individuel (rétro-inhibition coopérative). Alternativement, par exemple dans la voie ramifiée de la synthèse des acides aminés aromatiques, tyrosine et tryptophane chez les bactéries, différentes isoformes d'une enzyme peuvent évoluer, chacune étant sensible au produit final d'une voie différente. Des taux élevés de n'importe lequel des produits finaux inhibera la catalyse par une seule des isoformes, réduisant le flux sans l'abolir au niveau de la partie commune de la voie.

II.1.5.1.1. L'aspartate transcarbamylase est un modèle d'enzyme allostérique

L'aspartate transcarbamylase (ATCase), qui catalyse la première réaction de la biosynthèse des pyrimidines (Figure 33-9), est rétro- inhibée par deux nucléotides triphosphates: la cytidine triphosphate (CTP) et l'adénosine triphosphate. Le CTP, un produit terminal de la voie de biosynthèse des pyrimidines, inhibe l'ATCase tandis que l'ATP, un nucléotide purique, l'active. De plus, de forts niveaux d'ATP peuvent vaincre l'inhibition par le CTP et permettre la synthèse de nucléotides *pyrimidiques* lorsque que le niveau des nucléotides *puriques* est élevé.

II.1.5.1.2. Les sites allostérique et catalytique sont physiquement distincts

Jacques Monod a proposé l'existence de sites allostériques physiquement distincts du site catalytique. Il s'est appuyé sur l'absence de ressemblance structurale entre la plupart des rétro-inhibiteurs et le ou les substrat(s) de l'enzyme dont l'activité est régulée, suggérant que ces effecteurs ne sont pas isostériques avec un substrat, mais allostériques (« ils occupent un autre espace »). Les enzymes allostériques sont donc des enzymes dont l'activité au site catalytique peut être modifiée par la présence d'effecteurs occupant un site allostérique. L'existence de sites actif et allostériques spatialement distincts a été confirmée depuis pour plusieurs enzymes par plusieurs preuves. Ainsi, la cristallographie par rayons X a montré que l'ATCase d'*E coli* comporte six sous-unités catalytiques et six sous-unités régulatrices, ces dernières pouvant fixer les nucléotides triphosphates qui modulent l'activité. En général, la fixation d'un régulateur allostérique influence la catalyse en induisant un changement de conformation qui inclut le site actif.

II.1.5.2. Régulation par modification covalentes : réversibles ou irréversibles

Il existe dans les cellules de mammifères une large gamme de modifications covalentes régulatrices. **La protéolyse limitée** et **la phosphorylation**, par exemple, servent fréquemment à réguler l'activité catalytique d'enzymes. Par ailleurs, les histones et d'autres protéines se liant à l'ADN dans la chromatine, font l'objet de modifications intenses par acétylation,

méthylation, ADP- ribosylation, ainsi que phosphorylation. Ces modifications qui modulent la façon dont les protéines interagissent ensemble ou avec l'ADN au sein de la chromatine constituent la base du « code des histones». Les changements de la structure de la chromatine qui en résultent dans la région concernée peuvent rendre les gènes plus accessibles aux protéines responsables de leur transcription, augmentant ainsi l'expression génique ou facilitant, à plus grande échelle, la réplication d'un génome entier. D'autre part, les changements de structure de la chromatine qui restreignent l'accessibilité des gènes, aux facteurs de transcription, aux ARN polymérase ADN-dépendantes, etc., inhibent la transcription et on dit qu'ils éteignent l'expression génique.

II.1.5.2.1. Le code des histones

Le code des histones représente un exemple classique d'épigénétique, la transmission héréditaire d'une information par un moyen autre que la séquence des nucléotides constituant le génome. Ici, le patron d'expression génique dans la cellule fille nouvellement formée sera en partie déterminé par une série particulière de modifications covalentes des histones au sein des protéines de la chromatine héritées de la cellule mère.

II.1.5.2.2. Modification covalente réversible

L'acétylation, l'ADP-ribosylation, la méthylation et la phosphorylation sont des exemples de modifications covalentes « réversibles». Dans ce cas, réversible veut dire que les protéines modifiées peuvent revenir à leur état original non modifié. Cela ne fait pas référence au mécanisme responsable de cette restauration. Du point de vue thermodynamique, si la réaction enzymatique introduisant la modification est favorable, la variation d'énergie libre pour effectuer simplement la réaction en sens inverse sera défavorable. La phosphorylation des protéines sur des résidus séryle, thréonyle ou tyrosyle catalysée par des protéines kinases est thermodynamiquement favorable, car elle utilise les groupes γ phosphate riches en énergie de l'ATP. Les groupes phosphate sont retirés, non pas en recombinant le phosphate avec l'ADP pour produire de l'ATP, mais par une réaction hydrolytique catalysée par des enzymes

appelées protéine phosphatases. De même, les acétyltransférases utilisent le NAD^+ , un substrat donneur riche en énergie, tandis que les désacétylases catalysent une hydrolyse directe générant de l'acétate libre.

Chapitre III. Régulation endocrinienne

L'appareil endocrinien est constitué de glandes, la principale fonction des glandes endocrines est de sécréter des hormones directement dans la circulation sanguine. Les hormones sont des produits chimiques qui influencent l'activité d'une autre partie de l'organisme (organe cible). En substance, elles agissent tels des messagers qui contrôlent et coordonnent les activités de tout l'organisme.

A fin de contrôler les fonctions endocriniennes, la sécrétion de chaque hormone doit être finement régulée. L'organisme est en mesure de percevoir et de réguler la quantité nécessaire de chaque hormone à tout moment.

III.1. Concepts de base en endocrinologie

L'utilisation des aliments est possible grâce à leur transformation séquentielle dans le tractus digestif qui les hydrolyse enzymatiquement en leurs sous-unités monomériques. Le système de vascularisation de l'estomac, de l'intestin grêle et du pancréas fait jeter les vaisseaux qui en sortent dans la veine porte du foie avant de se jeter dans la circulation générale. De ce fait le foie se trouve baigné par les nutriments venant de l'estomac, de l'intestin et l'insuline sécrétée par le pancréas.

Cette position stratégique du foie va lui conférer un rôle majeur dans le métabolisme des animaux. Il va prélever, stocker, transformer les nutriments en substrats énergétiques et en précurseurs de biosynthèse et enfin les distribuer aux tissus périphériques.

Le foie a la possibilité d'adapter son fonctionnement à la nature des aliments. Il est aussi à l'écoute des besoins des différents tissus. La qualité, la quantité, la vitesse de distribution des produits aux autres tissus dépend de l'intervalle entre les repas et du métabolisme de ces tissus.

Après un repas les hépatocytes baignent donc dans un environnement sanguin riche en glucose, acide gras, acides aminés et insuline. La présence de cette hormone va orienter donc tout le métabolisme des tissus à partir du foie.

Pour mieux comprendre les échanges intercellulaires, il nous sera utile de distinguer et de caractériser les différentes périodes suivant un repas.

III.1.1. Séquence des différentes périodes a l'issue d'un repas

On peut distinguer trois périodes: période post prandiale ou absorptive, période post absorptive et enfin période de jeûne.

III.1.1.1. Période absorptive ou post prandiale

La période post prandiale ou absorptive est celle pendant laquelle l'organisme se trouve à l'état post prandial ou absorptif. Elle couvre les quatre premières heures après un repas. On assiste à un accroissement transitoire du glucose, acides aminés et des lipides (sous forme de chylomicrons) dans le plasma sanguin. Les nutriments affluent au niveau des tissus. L'organisme y répond au niveau du pancréas par une sécrétion importante de l'insuline alors que celle du glucagon est inhibée. Le métabolisme est orienté vers des synthèses en vue de stockage notamment des glucides et des lipides. Compte tenu de la disponibilité du glucose tous les tissus peuvent l'utiliser comme source d'énergie.

III.1.1.2. Période post absorptive

La période post absorptive (état post absorptif) se situe entre 4 et 12 heures après un repas. Le rapport Insuline/Glucagon décroît et s'inverse. Elle est considérée comme une période catabolique caractérisée par la phosphorylation du glycogène, la dégradation des lipides de réserves et la dégradation des protéines. Des mobilisations des substrats énergétiques ont lieu dans le foie, les adipocytes et les muscles. Le foie traite, élabore et distribue glucose, 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.

III.1.1.3. Période de jeûne

De 12 à 24 heures et au-delà après un repas, s'installe la période de jeûne. Les causes peuvent être nombreuses: pénurie alimentaire, cure d'amaigrissement, maladie, etc. A la 25^e heure, les ressources énergétiques disponibles chez un adulte de 70 kg sont: 0.2 kg de glycogène hépatique, 15 kg de triacylglycérols, 6 kg de protéines. L'action du glucagon sera renforcée par celle de l'adrénaline et de la noradrénaline pour résoudre les deux problèmes vitaux suivants: assurer le maintien de la glycémie et la fourniture du glucose au cerveau d'une part, fournir les substrats énergétiques alternatifs aux autres tissus.

III.2. Les glandes endocrines

Le système endocrinien fonctionne de façon différente. Il se compose surtout de glandes (**figure III.1**) qui sécrètent des hormones : celles-ci sont transportées par le sang jusqu'à des organes cibles ou des cellules cibles disséminés dans l'organisme. Une structure est la cible d'une hormone lorsqu'elle possède des récepteurs spécifiques pour cette hormone. La liaison de l'hormone à son récepteur, qui rappelle l'insertion d'une clé dans une serrure, fait réagir la cellule en modifiant ses activités. La distribution des hormones dans l'organisme prend un certain temps, de même que la modification des activités cellulaires, mais leurs effets durent plus longtemps que ceux engendrés par le système nerveux. En d'autres mots, le système endocrinien produit des réactions lentes, mais prolongées (**tableau III.1**).

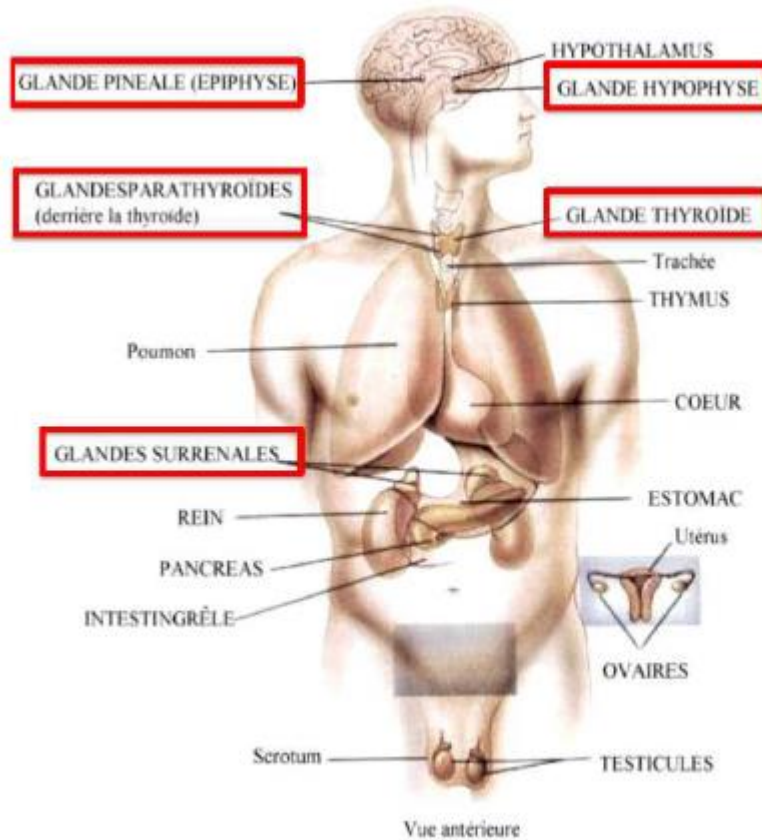


Figure III.1. Principales glandes du système endocrinien.

On présente ici les principales glandes endocrines et les hormones qu'elles produisent. Le système endocrinien comprend en outre des organes, dont les reins, le tube digestif et le cœur, qui produisent également des hormones, mais sans que cela soit leur fonction principale.

Chapitre III: Régulation endocrinienne

Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH.D

	à la phase d'alarme en situation d'urgence.
4. Hypothalamus :	-Secréter des hormones de libération et d'inhibition : assurer la régulation de l'adénohypophyse. synthétiser l'ACH et OT.
5. Parathyroïdes :	-Parathormone (PTH): augmenter le tout de calcium sanguin (Ca^{2+})
6. Thymus :	-Thyrosines: faire maturer des cellules immunitaires
7. Pancréas :	Insuline : diminuer la glycémie Glucagon : augmenter la glycémie
8. GONADES *Testicules *Ovaires	-Androgènes:(testostérone) : stimule le développement des caractères sexuels masculins -Œstrogène et progestérone : stimuler le développement des caractères sexuels féminins.

III.2.1. Les mécanismes d'action hormonale

Les hormones sont partagées en trois groupes selon leur nature chimique. Le premier groupe est celui des hormones dérivées d'acides aminés : il comprend des acides aminés modifiés, des peptides, des protéines et des glycoprotéines. L'hormone de croissance fait partie de ce groupe. Dans le deuxième groupe d'hormones. On trouve les hormones stéroïdes. Ces dernières présentent toutes le même complexe de quatre anneaux carbonés, car elles dérivent toutes du cholestérol. Les hormones sexuelles sont classées dans ce groupe. Les hormones thyroïdiennes sont représentées la troisième classe.

III.2.1.1. Les hormones dérivées d'acides aminés

La plupart des glandes endocrines sécrètent des hormones dérivées d'acides aminés. Étant donné que les effets de ces hormones varient, on ne se concentrera que sur un exemple, celui de l'adrénaline (A) (**figure III.2**), lorsqu'elle se lie à son récepteur logé dans la membrane plasmique des cellules musculaires, l'adrénaline provoque la dégradation du glycogène en glucose, lequel fournit l'énergie nécessaire à la cellule. Ce résultat est obtenu à la suite de la réalisation de nombreuses étapes. En effet, la liaison de l'adrénaline sur son récepteur active une protéine, la protéine G. qui stimule à son tour une protéine enzymatique membranaire. Cette enzyme assure la formation **d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc)** à partir de l'adénosine triphosphate (ATP) la structure de cette molécule est cyclique, car le groupement phosphate se lie à deux endroits sur l'adénosine. Une fois produite, l'AMPc active une enzyme intracellulaire de type protéine kinase qui active une autre enzyme ; celle-ci à son tour, en active une autre, et ainsi de suite. La série de réactions enzymatiques qui s'enclenchent après la formation d'AMPc porte le nom de cascade enzymatique. Le résultat final de cette dernière est la dégradation du glycogène en de nombreuses molécules de glucose, qui sera lui-même dégradé en ATP par les mitochondries.

L'adrénaline suit le mode d'action typique des hormones dérivées d'acides aminés en ne pénétrant jamais dans la cellule. C'est pourquoi on lui donne le nom de premier messenger, alors que l'AMPc, qui met en branle la machinerie métabolique, est appelée second messenger. Pour expliquer cette terminologie, on peut imaginer que la médullasurrénale, qui produit l'adrénaline, est comme le bureau principal qui envoie un coursier (c'est-à-dire l'adrénaline, le premier messenger) à une usine (la cellule). Le coursier n'a pas de laisser-passer pour entrer dans l'usine, de sorte que lorsqu'il y arrive. Il dit au contremaître, à travers la portemoustiquaire, que le bureau principal désire que l'usine fabrique un produit particulier. Le contremaître (c'est-à-dire l'AMPc, le second messenger) va alors activer une commande qui démarrera la machinerie (la voie enzymatique) qui permettra la fabrication du produit.

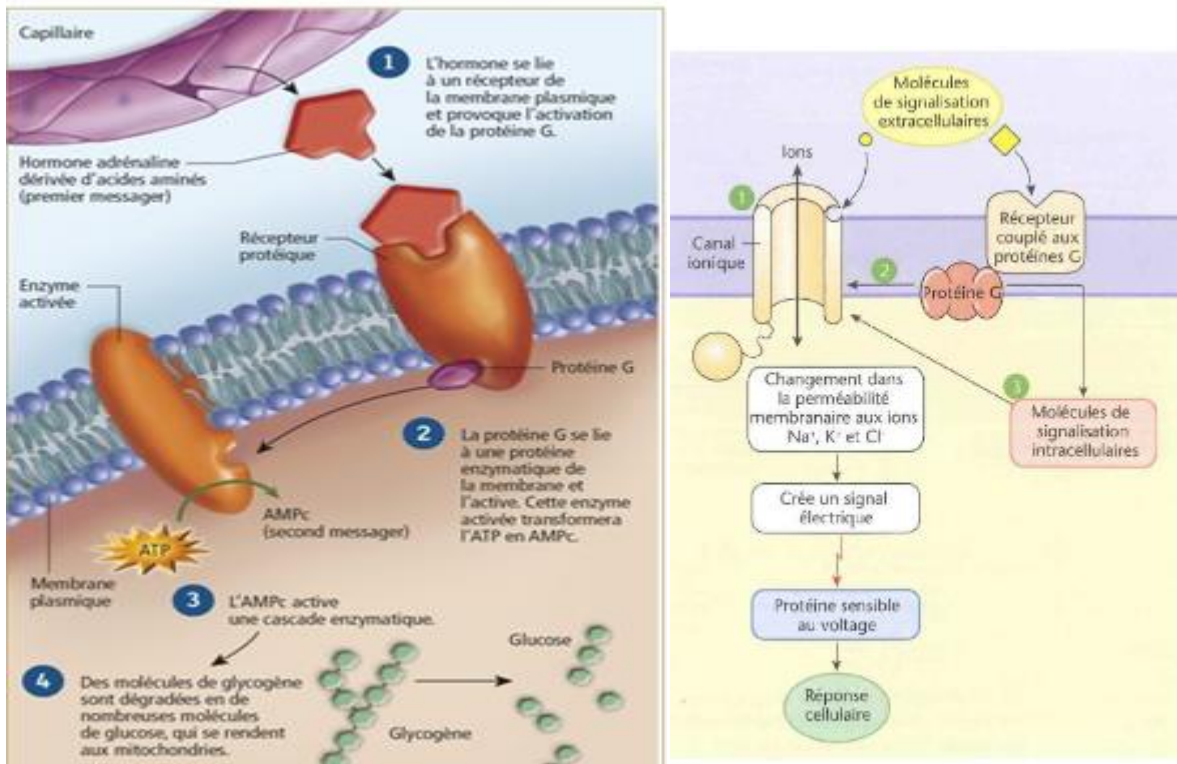


Figure III.2. Mode d'action des hormones dérivées d'acides aminés: L'hormone (premier messenger) se lie à un récepteur de la membrane plasmique, et, par la suite, l'AMPc (second messenger) se forme et active une cascade enzymatique.

III.2.1.2. Les hormones stéroïdes et thyroïdiennes

Seuls le cortex surrénal, les ovaires et les testicules produisent des hormones stéroïdes. Ces dernières ne se lient pas à des récepteurs de la membrane plasmique, mais sont au contraire capables de pénétrer dans la cellule, car leur nature lipidique leur confère un caractère liposoluble (**figure II.3**). Les hormones thyroïdiennes, dont la structure est dérivée d'acides aminés, sont aussi liposolubles et elles se comportent de façon semblable aux hormones stéroïdes. Une fois à l'intérieur, l'hormone stéroïde (ou thyroïdienne) se lie à un récepteur, situé généralement dans le noyau, mais parfois dans le cytoplasme. A l'intérieur du noyau, le

complexe hormone-récepteur se lie à l'acide désoxyribonucléique (ADN) et active certains gènes. Un type spécial d'acide ribonucléique (ARN) est produit. L'ARN messager (ARNm), celui-ci ne déplace vers les ribosomes dans le cytoplasme, où il participera à la synthèse d'une protéine (une enzyme, par exemple). Pour poursuivre l'analogie présentée plus haut, une hormone stéroïde est comme un coursier qui a un laissez-passer pour entrer dans l'usine (la cellule). Une fois à l'intérieur, il entre en contact avec le directeur de l'usine (l'ADN), qui veille à ce que celle-ci (la cellule) soit prête à fabriquer un produit.

Les stéroïdes agissent plus lentement que les hormones dérivées d'acides aminés, parce que qu'il est plus de synthétiser de nouvelles protéines que d'activer des enzymes déjà présentes dans les cellules. Leur action dure cependant plus longtemps.

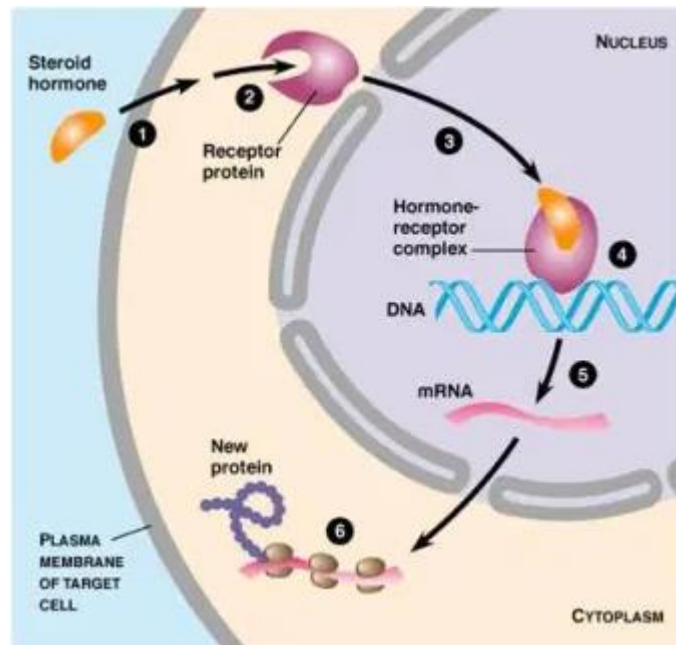


Figure III.3. Mode d'action des hormones stéroïdes. Une hormone stéroïde passe directement à travers la membrane plasmique de la cellule cible avant de se lier à un récepteur situé dans le noyau ou le cytoplasme, le complexe hormone-récepteur se lie à l'ADN et entraîne l'expression d'un gène.

III.3. Relation fonctionnelles entre système nerveux, système endocrinien et système immunitaire

Le système nerveux central (SNC) est le plus principal régulateur de l'hémostase de l'organisme concernant la température, la pression artérielle, la soif et la faim. Il sert aussi comme structure fondamentale intégrant les activités des systèmes nerveux et endocrinien. Par conséquent, il n'est pas surprenant que le SNC est impliquée dans la régulation du métabolisme glucidique à travers certaines hormones (essentiellement l'insuline) et certains nutriments (glucose, acides gras et acides aminés).

Les effets de l'insuline sur le SNC ont été identifiés grâce à des études utilisant un modèle de souris résistantes à l'insuline, condition souvent associée à l'obésité. Dans ce modèle, l'insuline signale directement aux neurones cérébraux comment les différents tissus de l'organisme régulent le métabolisme glucidique. D'autres études ont également démontré l'importance des actions régulatrices du SNC dans le contrôle du métabolisme glucidique de l'organisme par l'insuline. Dans ces études, les chercheurs ont directement injecté du glucose au niveau du cerveau pour stimuler les récepteurs qui en sont sensibles, ils ont ensuite mesuré les concentrations des hormones régulant le métabolisme glucidique ainsi que la quantité de glucose prélevée et stockée par le foie et le muscle. Les résultats montrent que le cerveau lui-même est sensible au glucose et aide à contribuer la libération des hormones régulant le métabolisme glucidique. D'autres hormones possèdent des interactions similaires avec le SNC. La leptine, hormone libérée par le tissu adipeux en réponse à la prise alimentaire, aide à la réduire ou à la supprimer. Elle agit aussi au niveau du SNC, via des neurones spécialisés appelés neurone hypothalamiques à pro-opiomélanocortines (POMC), pour réduire la production hépatique de glucose car moins de glucose est nécessaire après avoir mangé. Le glucagon-like-peptide1 (GLP-1), hormone sécrétée par l'intestin qui signale aux cellules β du pancréas de libérer de l'insuline, agit lui aussi, via les neurones hypothalamiques à POMC du SNC pour réduire la production de glucose (en diminuant la néoglucogenèse et en augmentant

la glycogénolyse). Les interactions des effets de ces hormones au niveau du SNC sont illustrées par la figure III.4.

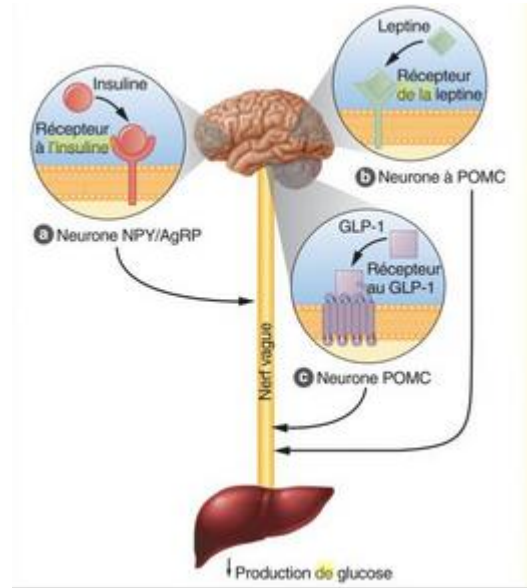


Figure III.4. Les neurones sécrétés par les tissus périphériques de l'organisme comprenant le tractus gastro-intestinal et le pancréas stimulent des récepteurs hypothalamiques spécifiques pour la production de glucose hépatique. (A) l'insuline produite par les cellules β agit sur les neurones stimulant l'appétit (NPY/AgRP) au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus. Ces neurones sont stimulés par le neurotransmetteur neuropeptide Y (NPY) et libère la protéine agouti (AgRP) : des récepteurs à l'insuline sont aussi présents dans ces neurones spécialisés. (b,c) : les neurones hypothalamiques à pro-opiomélanocortines (POMC) sont stimulés à la fois par la leptine et le glucagon-like – peptide1 (GLP-1). Ces hormones agissent sur les neurones dans le cerveau et permettant, à travers le nerf vague, la diminution de la production hépatique de glucose.

Au niveau de cerveau lui-même, la régulation du glucose est très importante car ce dernier représente son seul substrat énergétique. L'activité neuronale est étroitement liée à l'utilisation du glucose et les neurones utilisent préférentiellement celui dérivant du lactate comme source énergétique. De manière identique à ce que l'on peut observer au niveau des muscles à l'exercice, le lactate peut faire la navette entre les cellules cérébrales pour soutenir le métabolisme oxydatif. Ces connaissances illustrent l'importance du rôle joué par le SNC dans

la régulation hormonale du métabolisme glucidique et de l'hémostase du glucose à la fois au niveau du SNC et de l'ensemble de l'organisme.

Reflexes neuroendocrines

Beaucoup de systèmes de contrôle endocrine mettent en jeu des reflexes neuroendocrines qui comportent des composants nerveux et hormonaux. L'effet de ces reflexes est de causer l'augmentation brusque de sécrétion d'hormone (c'est-à-dire que le niveau de consigne du centre de contrôle est brusquement relevé) en réponse à un stimulus approprié, souvent extérieur à l'organisme. Certains constituants du système endocrine comportent à la fois un dispositif de rétrocontrôle négatif, qui maintient la concentration de base de l'hormone, et des reflexes neuroendocrines qui causent de brusques poussées de sécrétion en cas d'augmentation soudaine du besoin en hormone ; c'est le cas du cortisol dont la sécrétion par le cortex surrénal augmente en cas de situation stressante.

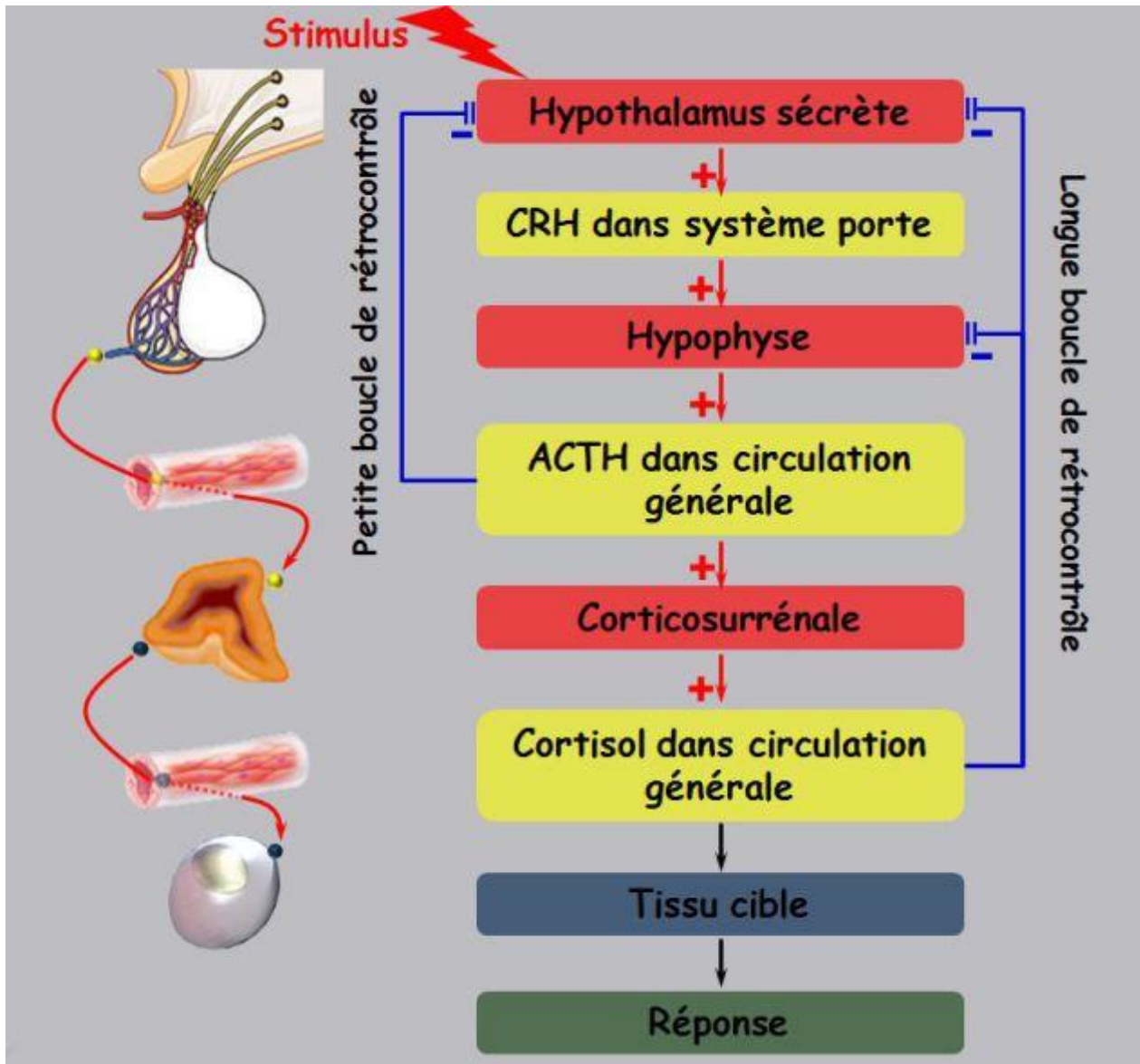


Figure III.5. Contrôle de la sécrétion de cortisol

Chapitre IV. Régulation hormonale du métabolisme glucidique

IV.1. Rappels sur le métabolisme glucidique

L'organisme a constamment besoin d'énergie pour affronter le coût métabolique des divers processus biologiques qui se déroulent continuellement dans toutes les cellules vivantes. Les processus biologiques nécessitant de l'énergie sont les suivants : synthèse, emmagasinage, utilisation, renouvellement et catabolisme des tissus, entretien de gradients électrochimiques.

Dans l'organisme intact, tous ces besoins sont intégrés et exprimés en tant que coûts des diverses composantes mesurables de la dépense d'énergie : métabolisme de base, croissance, reproduction, lactation, régulation thermique et activité physique.

Ces besoins énergétiques sont satisfaits par l'énergie chimique emmagasinée dans les nutriments générateurs d'énergie, c'est-à-dire les protéines, les lipides, les glucides et l'alcool, que contiennent les aliments consommés. Au niveau de la cellule, le glucose représente la forme d'énergie liée ayant le plus de plasticité et toutes les cellules peuvent l'utiliser. La plupart des tissus peuvent aussi satisfaire leurs besoins énergétiques par la dégradation oxydative de précurseurs non glucidiques. Pour donner de l'énergie, le glucose doit être résorbé par la cellule dans le cytoplasme, de laquelle il sera phosphorylé en glucose-6-phosphate, qui peut être métabolisé de différentes manières selon les besoins et la plasticité biochimique de la cellule : a) formation de glycogène, b) cycle du pentose, c) dégradation en acide lactique/ pyruvate. Le pyruvate peut entrer dans le cycle de l'acide tricarboxylique à l'intérieur des mitochondries et être décomposé entièrement en CO_2 et H_2O avec dégagement d'énergie. En plus de fournir un circuit pour l'oxydation du glucose, ce cycle citrique constitue aussi la plaque tournante de la conversion métabolique de tous les nutriments générateurs d'énergie, et les unités de carbone peuvent passer d'un circuit à l'autre.

Les autres monosaccharides dérivés des "glucides assimilables", le fructose et le galactose, sont métabolisés selon les mêmes circuits. Après phosphorylation, le fructose entre dans le circuit glycolytique; le galactose est phosphorylé en phosphate de galactose qui se

Chapitre IV: Régulation hormonale du métabolisme glucidique

Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH.D

transforme en glucose-1-phosphate.

IV.1.1. Caractère indispensable du glucose

L'indispensabilité métabolique du glucose au niveau de la cellule s'explique par les besoins énergétiques des érythrocytes et du système nerveux central, qui ne sont pas dotés de l'appareillage enzymatique intervenant dans le cycle de l'acide citrique. Cette incapacité d'utiliser les acides gras en tant que source d'énergie entraîne une forte dépendance à l'égard de la glycolyse. Selon des estimations, il faudrait environ 180 g de glucose par jour pour satisfaire les besoins à la fois du cerveau (140 g) dans des conditions physiologiques normales, et des globules rouges (40 g) chez un adulte normal (62). Les besoins énergétiques varient selon l'état physiologique (lactation, grossesse, croissance). La grossesse et la croissance nécessitent la synthèse de constituants cellulaires, notamment de mucopolysaccharides et de ribosophosphate, mais on ne dispose actuellement d'aucune donnée sur les aspects quantitatifs de ces besoins spéciaux. Pendant la lactation, une femme qui produit 850 ml de lait par jour sécrète environ 60 g de lactose, qui doit lui être apporté sous forme de glucose, soit par son alimentation, soit par des sources endogènes excédentaires par rapport à la quantité requise pour le fonctionnement du cerveau et d'autres tissus utilisant du glucose.

IV.1.1.1. Distribution du glucose dans les différents tissus : Les transporteurs du glucose (GLUT)

Dans les fluides biologiques, le pool du glucose libre (80 à 110 mmol) est essentiellement généré par :

- *l'absorption du glucose alimentaire dans la période postprandiale ;
- *le glucose libéré à partir des réserves de glycogène hépatique dans la période post-absorptive ou de jeûne court ;
- *le glucose produit par la gluconéogenèse dans le foie et par le tube contourné proximal du rein au cours du jeûne prolongé.

Différents tissus sont équipés de transporteurs du glucose (GLUT), protéines membranaires facilitant la diffusion intracellulaire du glucose. Ces transporteurs présentent

Chapitre IV: Régulation hormonale du métabolisme glucidique

Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH.D

des propriétés spécifiques assurant l'introduction adéquate du glucose dans les cellules en fonction des variations épisodiques de la glycémie.

Présents dans tous les tissus, ces transporteurs font partie d'une famille de protéines intrinsèques de la membrane plasmique ; on leur reconnaît douze domaines transmembranaires.

Leur domaine extracellulaire contient le site de liaison du glucose. Le glucose agit en temps que ligand, ce qui modifie la conformation de la protéine transporteuse et lui permet d'utiliser la variation d'énergie libre attaché au gradient de concentration transmembranaire de glucose pour exécuter le travail de transport.

Tableau IV.1. Les différentes classes de GLUT

Classe I	Classe II	Classe III
*GLUT1	*GLUT5	*GLUT6
*GLUT2	*GLUT7	*GLUT8
*GLUT3	*GLUT9	*GLUT10
*GLUT4	*GLUT11	*GLUT12

IV.2. Métabolisme du glucose

La glycolyse est universellement réponde chez les êtres vivants. Cette voie catabolique convertit le glucose en pyruvate avec production concomitante d'ATP et de NADH. La voie anabolique correspondante, la gluconéogenèse, est active chez quelques organismes seulement et parfois dans certains tissus spécifiques.

Chez l'homme, par exemple, seuls le foie et le rein aident au maintien de la glycémie à l'aide de composés non glucidiques c'est- à-dire le lactate et l'alanine, précurseurs du pyruvate ou glycérol précurseur des trioses phosphates.

IV.2.1. La glycolyse

La glycolyse peut être divisée en trois parties :

La première conduit à la formation du carrefour métabolique qu'est le glucose 6-phosphate. Cette étape, catalysée par l'hexokinase, a pour effet de piéger dans le cytoplasme le précurseur de trois voies métaboliques, celui de la glycolyse bien sûr mais aussi celui de la glycogénogenèse (par isomérisation du glucose 6-phosphate), et celui de la voie des pentoses. Cela revient à dire que l'hexokinase n'est pas une enzyme spécifique de la glycolyse.

La seconde partie correspond à l'isomérisation du glucose 6-phosphate en fructose 6-phosphate, ainsi que sa phosphorylation en fructose 1,6-diphosphate. Deux enzymes agissent donc successivement : la phosphoglucose isomérase puis la phosphofruktokinase-1.

La dernière partie concerne le passage aux trioses phosphates et leurs transformation en pyruvate. L'aldolase donne par clivage du fructose 1,6-diphosphate, un aldotriose et un cétotriose phosphorylés : respectivement, le glycéraldéhyde 3-phosphate et le dihydroxyacétone phosphate. L'équilibre entre ces deux trioses phosphate est sous la dépendance de la triose phosphate isomérase. Le glycéraldéhyde 3-phosphate est alors oxydé (oxydation de la fonction aldéhyde en fonction acide carboxylique), celle-ci génère un cosubstrat réduit, le NADH et une liaison riche en énergie de type anhydride d'acide mixte. La glycéraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase produit en effet du 1, 3-diphosphoglycérate, il s'agit d'une oxydation phosphorylante, bien que ce terme soit souvent réservé aux chaînes d'oxydations cellulaires. La liaison riche en énergie est alors récupérée sous forme d'ATP par la phosphoglycérate kinase en produisant le 3-phosphoglycérate. Celui-ci isomérisé en 2-phosphoglycérate par la phosphoglycérmutase, est déshydraté par l'énolase en phosphoénolpyruvate. La glycolyse se termine par la récupération de la liaison énol phosphate, riche en énergie, sous forme d'ATP et la formation du pyruvate. Cette dernière réaction est catalysée par la pyruvate kinase.

Chapitre IV : Régulation hormonale du métabolisme glucidique

Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH.D

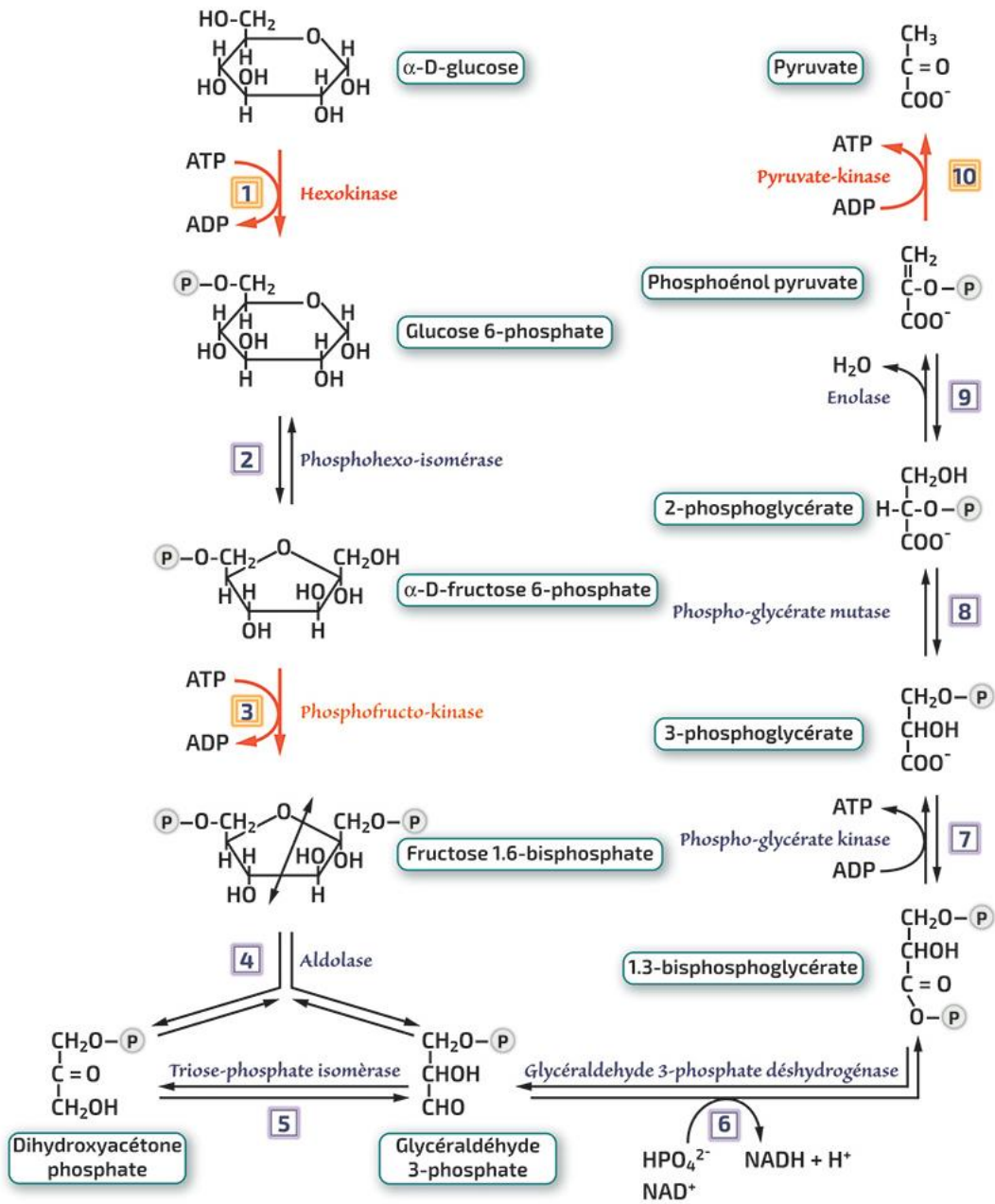


Figure IV.1 : La glycolyse.

IV.2.2.La gluconéogenèse

La gluconéogenèse (ou néoglucogenèse) n'est pas exactement l'inverse de la glycolyse ; en effet, trois étapes sont pratiquement irréversibles, du moins in vivo : celles catalysées par l'hexokinase, la phosphofructokinase-1 et la pyruvate kinase. Dans la néoglucogenèse, ces réactions sont contournées par les nouvelles étapes suivantes :

-phosphoénolpyruvate est formé à partir du pyruvate par l'intermédiaire de l'oxaloacétate. Le pyruvate est d'abord carboxylé en oxaloacétate grâce à la pyruvate carboxylase : cette réaction nécessite l'hydrolyse d'un ATP. L'oxaloacétate ainsi formé décarboxylé et phosphorylé à partir d'un GTP par la phosphoénolpyruvate carboxylase (voir la **figure IV.2)**

-L'ester phosphate en C1 du fructose 1,6-diphosphate est hydrolysé par le fructose 1,6-diphosphatase-1

-Le glucose est formé par hydrolyse du glucose 6-phosphate grâce à la glucose 6-phosphatase

Donc pour une grande partie, glycolyse et gluconéogenèse utilisent des réactions communes sauf pour trois réactions qui distinguent bien l'anabolisme et le catabolisme.

Chapitre IV: Régulation hormonale du métabolisme glucidique

Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH.D

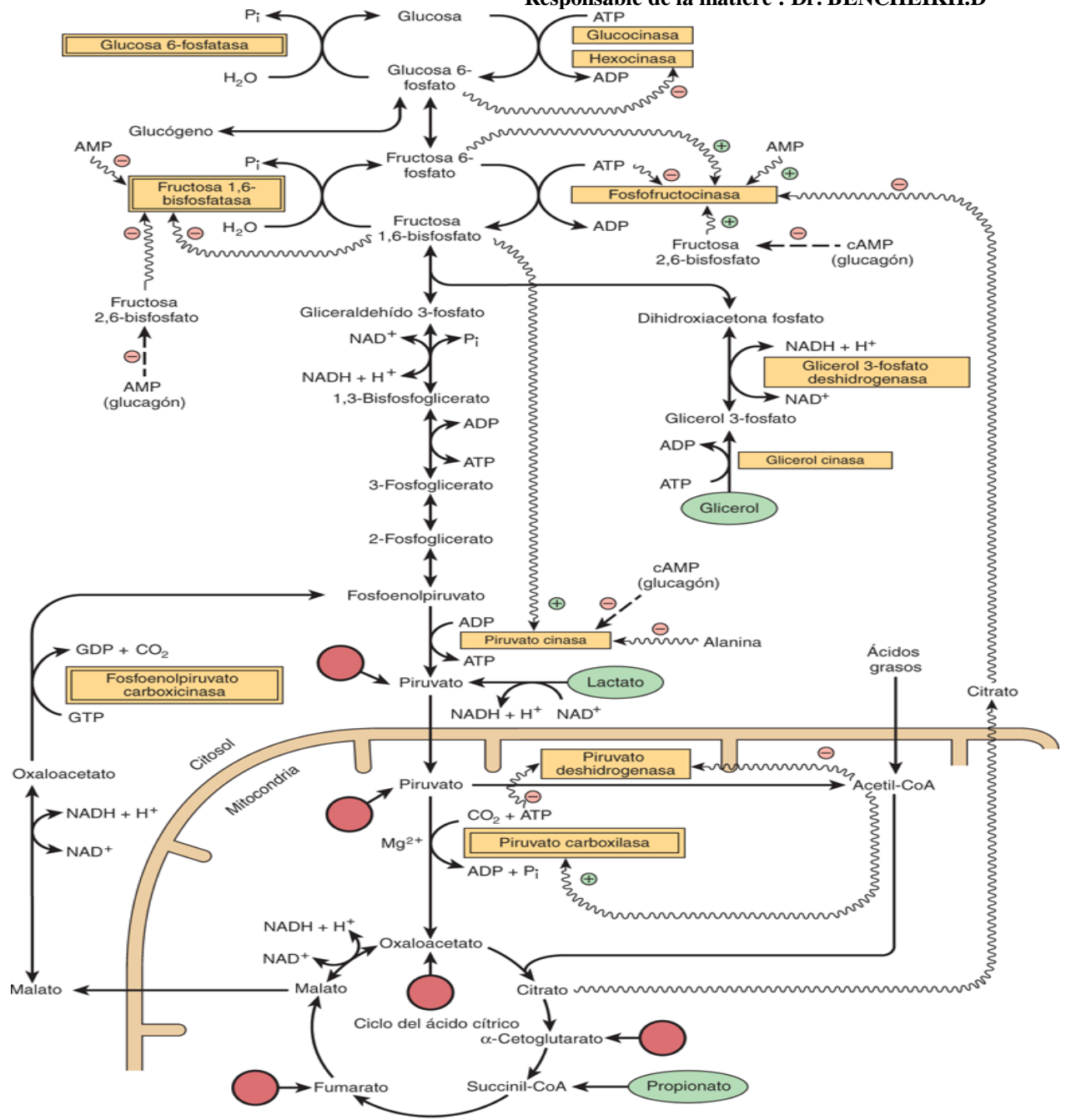


Figure IV.2. La gluconéogenèse

IV.3. Régulation hormonale du métabolisme glucidique

IV.3.1. Glucagon

C'est une hormone peptidique de 29acides aminés, sécrétée par le pancréas endocrine (cellules α des ilots de langerhans). Elle ne contient pas de cystéine et présente une forte homologie avec les hormones intestinales comme la sécrétine, le polypeptide intestinal vasoactif (VIP) et le polypeptide inhibiteur gastrique (GIP). Les stimuli qui déclenchent la sécrétion de glucagon sont :

- 1- Une hypoglycémie, dès que la concentration de glucose dans le sang est inférieure à $4.10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ (0.72 g. L⁻¹)
- 2- Une augmentation des acides aminés libres du plasma. Le glucagon empêche ainsi l'hypoglycémie qui surviendrait après un repas pauvre en glucides mais riche en protéines
- 3- Les catécholamines : l'adrénaline de la médullosurrénale et la noradrénaline de l'innervation sympathique.

Hormones hyperglycémiantes, le glucagon favorise le retour de la glycémie à la valeur normale de $5.10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ (0.9 g. L⁻¹) en agissant sur les métabolismes glucidique, lipidique et protéique (**figure IV.3**)

Chapitre IV: Régulation hormonale du métabolisme glucidique

Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH.D

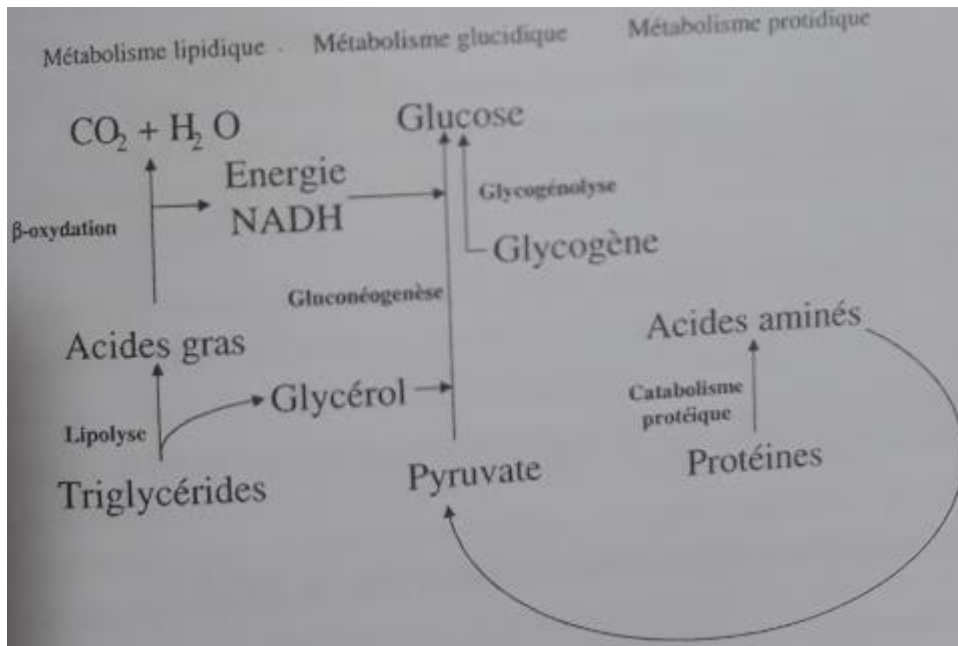


Figure IV.3. Effet du glucagon sur le métabolisme des glucides, lipides et protéides.

Dans le foie, on observe des effets sur le métabolisme du glycogène : activation de la glycogénolyse et inhibition de la glycogénogenèse, ainsi qu'une activation de la gluconéogenèse. Dans le tissu adipeux, l'inhibition de la lipogenèse et l'activation de la lipolyse permettent la libération d'acides gras non estérifiés qui subissent la β -oxydation hépatique. Le glucagon favorise également le catabolisme protéique et l'entrée des acides aminés ainsi libérés dans les hépatocytes. En orientant le métabolisme vers la production des précurseurs de la gluconéogenèse, sous forme d'acides aminés glucogéniques, et en favorisant, par l'oxydation des acides gras, la fourniture d'énergie et d'équivalents réducteurs, le glucagon permet une gluconéogenèse intense. Cette gluconéogenèse associée à une glycogénolyse importante permet le rétablissement de la glycémie.

IV.3.2. Les catécholamines

L'adrénaline et noradrénaline sont regroupées sous le terme générique de catécholamines puisque, du point de vue chimique, elles peuvent être considérées comme des dérivés du cathécol (1,2 dihydroxybenzène). La noradrénaline est synthétisée, principalement dans le système nerveux sympathique, alors que la médullosurrénale possède la N-méthyle-transférase permettant la synthèse de l'adrénaline (**figure IV.4**)

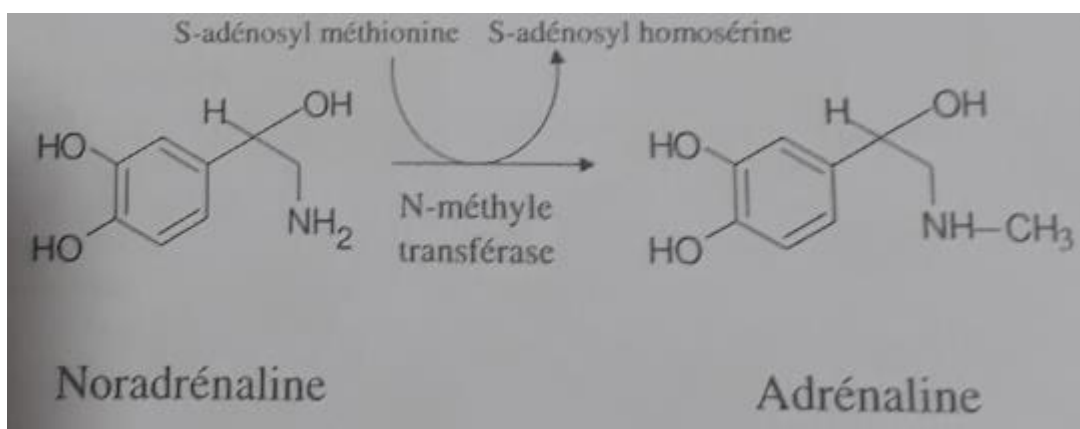


Figure IV.4. Les catécholamines

Après sa biosynthèse, l'adrénaline est stockée dans les granules chromaffines de la glande médullosurrénale. Elle en est libérée par exocytose, sous l'influence d'une décharge d'acétylcholine libérée par le système sympathique lors d'un stress. Les cellules cibles sont nombreuses et les effets physiologiques multiples : activation de la glycogénolyse (foie, muscles), inhibition de la glycogénogenèse (foie, muscles), activation de la gluconéogenèse (foie), activation de la lipolyse (tissu adipeux), inhibition de la lipogenèse (foie, tissu adipeux).

L'adrénaline est aussi sympatomimétique : elle accélère le cœur (effet inotrope positif), ce qui augmente la fourniture en oxygène et améliore le fonctionnement des chaînes respiratoires mitochondriales. L'effet global des catécholamines est donc une meilleure réponse au stress en favorisant du glucose à l'organisme et en favorisant son oxydation par le tissu.

Il existe plusieurs types de récepteurs des catécholamines entre autres :

Chapitre IV: Régulation hormonale du métabolisme glucidique

Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH.D

- les récepteurs α_1 , agissant par l'intermédiaire du Ca^{++} et de la calmoduline (foie, cœur, vaisseaux, utérus).
- les récepteurs α_2 , inhibiteurs de l'adrényle-cyclase (tissus adipeux, rein, pancréas, glandes salivaires, vaisseaux, tube digestif, plaquettes sanguines).
- les récepteurs β_1 , activateurs de l'adrényle-cyclase (tissu adipeux, glandes salivaires, cœur)
- Les récepteurs β_2 , activateurs de l'adrényle-cyclase (foie, muscles striés, rein, pancréas, vaisseaux, tube digestif, utérus, bronches, globules blancs et plaquettes sanguines).

IV.3.3. Insuline

IV.3.3.1. La structure de l'insuline

La molécule d'insuline humaine est constituée de deux chaînes polypeptidiques : A (21 acides aminés) et B (30 acides aminés) reliées entre-elles par deux ponts dissulfures interchaines (A7-B7) et (A20-B19). Un troisième pont disulfure interchaîne relie les deux cystéines A6 et A11.

C'est une petite protéine globulaire de masse moléculaire de 5808 D. La chaîne A contient deux hélices α , la chaîne β , une hélice α et un feuillet β . L'insuline se présente sous forme de monomère lorsque sa concentration est faible ($<0.1\mu\text{ mol.L}^{-1}$) ce qui est le cas dans le sang. Par contre, à concentration élevées l'insuline se dimérise et, en présence d'ion Zinc, trois dimères s'associent pour former un hexamère. Dans le sang, ce complexe se dissocie lentement, ce qui retarde les effets physiologiques de l'insuline injectée.

La sécrétion d'insuline dans le compartiment vasculaire s'effectue par exocytose sous l'effet de stimuli divers :

1. L'hyperglycémie, le signal principal
2. L'augmentation de la concentration d'acides aminés libres dans le sang
3. Certaines hormones gastro-intestinales comme la sécrétine (**figure IV.5**)

Chapitre IV: Régulation hormonale du métabolisme glucidique

Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH.D

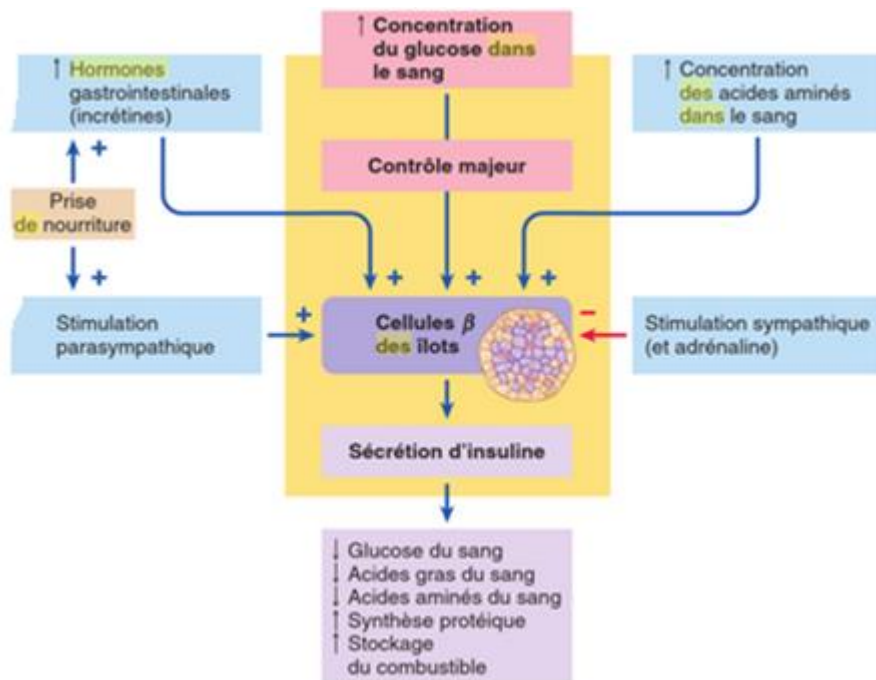


Figure IV.5. Facteurs contrôlant la sécrétion d'insuline.

L'insuline est une hormone qui favorise le stockage. Elle s'agit sur le métabolisme des glucides, lipides et protides. Cet effet est visible au niveau de trois types de cellules cibles: les hépatocytes, les adipocytes et les muscles squelettiques (**figure IV.6**)

Chapitre IV: Régulation hormonale du métabolisme glucidique

Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH.D

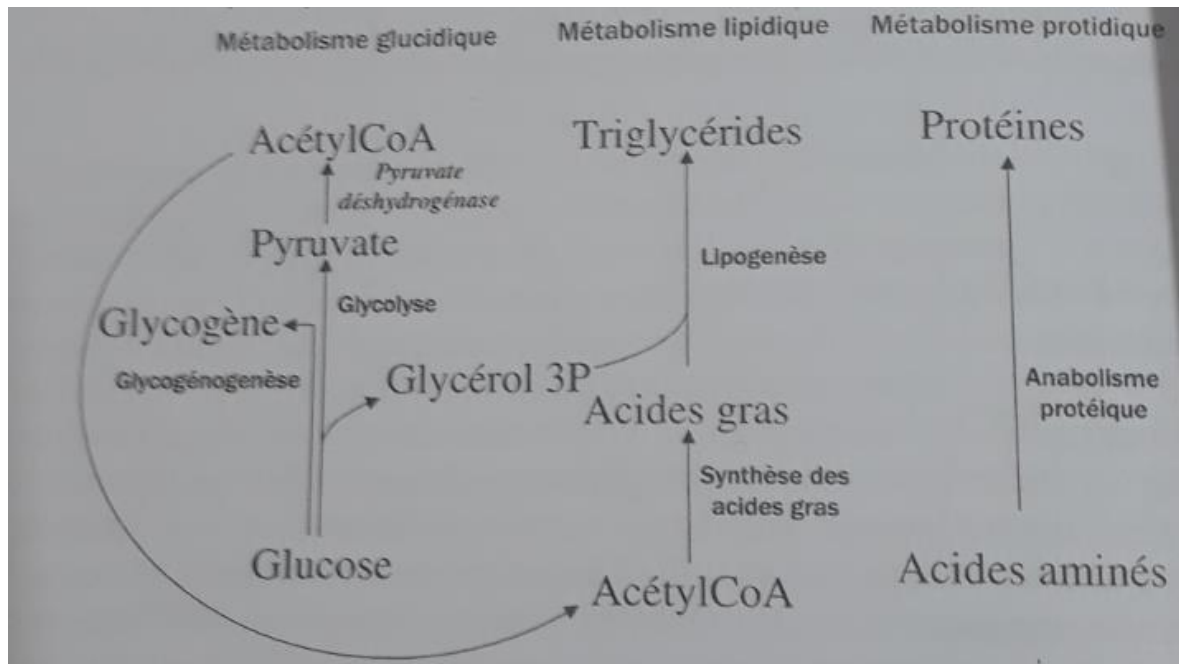


Figure IV.6. Les effets métaboliques de l'insuline.

L'insuline est une hormone de stockage, elle agit au niveau des métabolismes glucidique, lipidique et protéique. Elle favorise la glycogénogenèse et la glycolyse. Cette dernière voie favorise la production de précurseurs métaboliques comme le glycérol 3-phosphate (Glycérol 3P) et le pyruvate, lui-même transformé en acétylCOA grâce à l'augmentation d'activité de la pyruvate déshydrogénase. Ces précurseurs permettent une augmentation de la synthèse des acides gras, puis leur incorporation sous forme de triglycérides (lipogenèse). En outre, l'insuline favorise l'incorporation des acides aminés dans les protéines (anabolisme protéique).

L'insuline favorise la glycogénogenèse et inhibe la glycolyse, elle favorise ainsi le stockage du glucose sous forme de glycogène. Mais elle favorise également la glycolyse et aussi la transformation du pyruvate en acétyl-COA, en stimulant le complexe pyruvate déshydrogénase.

L'insuline stimule la lipogenèse, elle est en outre la seule hormone antilipolytique. Cet effet est couplé à l'augmentation de la glycolyse qui fournit en effet l'acétyl COA, précurseur des

Chapitre IV: Régulation hormonale du métabolisme glucidique

Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH.D

acides gras, et le glycérol 3-phosphate qui permettant la synthèse des triglycérides. Les effets métaboliques de l'insuline sont résumés dans le **tableau IV.2**

Tableau IV.2. Effets tissulaires de l'insuline.

Métabolisme	foie	Tissu adipeux	Muscle squelettique
Glucides	Glycogénogenèse glycolyse		glycogénogenèse
lipides	lipogenèse	Lipogenèse antilipolytique	
protéique	Anabolisme protéique		Anabolisme protéique

Il faut ajouter à ces effets métaboliques, le contrôle de l'apoptose et de la croissance cellulaire.

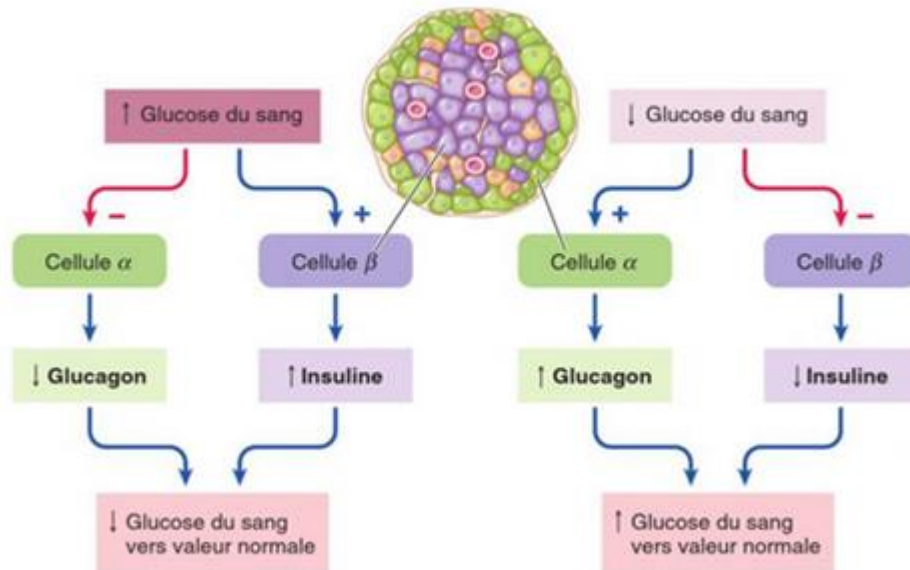


Figure IV.7. Complémentarité d'intervention du glucagon et de l'insuline.

IV.3.4. Les effets physiologiques du cortisol

Les effets métaboliques : augmentation des catabolismes protéique et lipidique et maintien de la glycémie :

Le cortisol aide l'organisme à résister aux facteurs de stress prolongés principalement en augmentant la glycémie. Il induit des effets cataboliques sur les métabolismes lipidique et protéique tout en augmentant la glyconéogenèse hépatique. L'ensemble de ces effets résumé dans la **figure IV.8.**

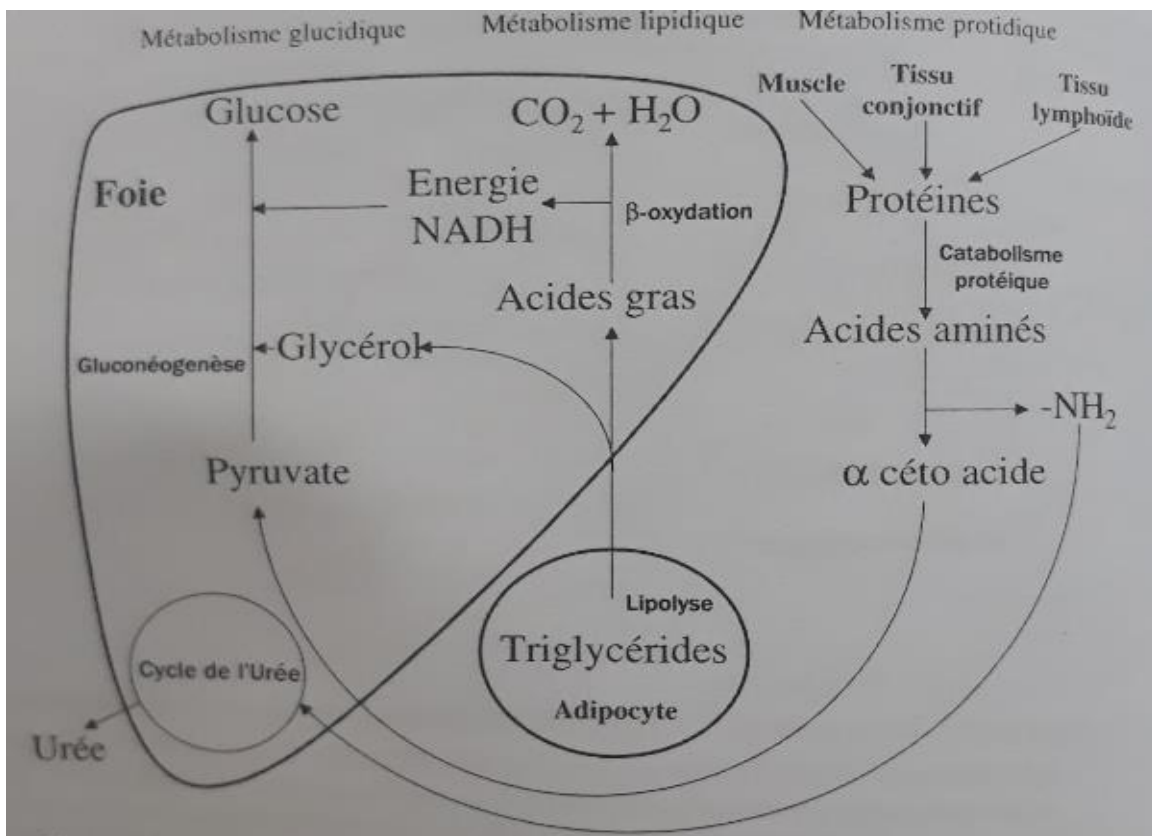


Figure IV.8. Les effets métaboliques du cortisol

Le cortisol induit une augmentation du catabolisme protéique et du métabolisme lipidique. Les acides aminés libérés par la masse musculaire, le tissu conjonctif et le tissu lymphoïde sont utilisés par le foie comme précurseurs de la gluconéogenèse. La stimulation du cycle de l'urée permet une élimination de la fonction amine.

Chapitre IV: Régulation hormonale du métabolisme glucidique

Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH.D

L'utilisation d'acides aminés pour la synthèse du glucose pose le problème de l'élimination de la fonction amine.

C'est effectivement, uniquement la partie carbonée des acides aminés qui est incorporée dans la molécule de glucose. L'utilisation des acides aminés comme précurseurs de glucose nécessite donc une stimulation de la voie d'élimination de la fonction amine sous forme d'urée. Conjointement à l'utilisation des acides aminés, le cortisol stimule également le cycle de l'urée.

IV.3.5. Régulation des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes influencent le métabolisme intermédiaire des glucides, des lipides et des protéines. Elles agissent globalement comme des activateurs des cycles futiles en accélérant le turnover des substrats sans modifier leur état d'équilibre.

Elles participent de la sorte à la thermogénèse mais leur contribution réelle est mal précisée d'un point de vue quantitatif.

Les hormones thyroïdiennes accroissent l'absorption intestinale du glucose et stimulent sa production endogène. Au cours de l'hyperthyroïdie, la production hépatique du glucose est augmentée d'environ 20 % alors que la sensibilité à l'insuline est réduite.

Il en résulte une déplétion des réserves glycogéniques du foie encore accentuée par l'amplification de l'action des catécholamines sur le système adényl-cyclase. Les hormones thyroïdiennes stimulent plusieurs activités enzymatiques du métabolisme intermédiaire : phosphoenol-pyruvate-carboxykinase, pyruvate carboxylase, glucose-6-phosphatase. Ces effets, de même que l'augmentation de la production du lactate musculaire, ne sont pas médiés par une action sur l'insuline ou les récepteurs à l'insuline. L'augmentation de la gluconéogenèse est pour partie la conséquence de l'accélération du métabolisme protéique qui en fournit les substrats. *In vitro*, l'excès d'hormones thyroïdiennes entraîne une augmentation de l'oxydation du glucose par le muscle et une diminution de la glycogénogenèse. Les hormones thyroïdiennes accroissent la disponibilité du glucose dont une bonne part entre dans les cycles

glucose-lactate ou glucose-alanine. L'absence d'hyperglycémie observée dans l'hyperthyroïdie expérimentale s'explique par l'absence d'insulinorésistance périphérique et par le fait T_3 majore le transport transmembranaire du glucose dans le muscle et le foie

Chapitre IV: Régulation hormonale du métabolisme glucidique

Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH.D

en stimulant l'expression des gènes codant pour les transporteurs de glucose.

D'autres mécanismes ont été proposés pour expliquer l'effet des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme énergétique. Par leur aptitude à stimuler l'activité Na^+ - K^+ ATPase et Ca^{2+} -ATPase, les hormones thyroïdiennes contribuent à maintenir les gradients ioniques Na^+ et K^+ à travers la membrane cellulaire et Ca^{2+} intracellulaire. L'action sur les cycles régulateurs des substrats énergétiques comme le cycle de la lipogénèse-lipolyse ou sur le ratio glycérol-3-phosphate/NADH sont d'autres voies d'action des hormones thyroïdiennes. L'action directe ou indirecte sur le système de transduction énergétique mitochondrial apparaît de loin le plus important.

IV.3.6. Régulation des hormones digestives

Les hormones gastro-intestinales majeures sécrétées par le tractus digestif en réponse à la présence de nourriture, particulièrement le *peptide insulino-tropique glucine-dépendant* (*GIP* pour glucose-dependent insulintropic peptide) et une hormone candidate apparentée, le *peptide glucagon-like* (*GLP* pour glucagon-like peptide), stimulent la sécrétion d'insuline en plus d'exercer un effet direct sur le système digestif. Par ce contrôle, la sécrétion d'insuline est anticipée avant que l'absorption n'augmente les concentrations de glucose et d'acides aminés dans le sang. Les hormones libérées par le tractus digestif et qui avertissent les cellules β de l'arrivée imminente de nutriments dans le sang sont des **incrétines**. Les incrétines mettent en jeu la voie de l'AMPc qui entraîne l'exocytose de l'insuline induite par le Ca^{2+} .

La consommation d'une petite quantité de glucose élève la glycémie. Cette hyperglycémie est rapidement réduite grâce à trois mécanismes qui accroissent la sécrétion d'insuline : la phase céphalique de la sécrétion d'insuline, la stimulation des hormones digestives et celle de la cellule bêta du pancréas.

La présence de glucose dans la cavité buccale provoque, avant même qu'il soit avalé, la sécrétion de l'insuline. Cet effet dénommé « phase céphalique de la sécrétion d'insuline » en réponse à la stimulation du goût sucré est également observé, lors d'autres situations, pour des **hormones** telles que le **glucagon** ou les **catécholamines**. Il est d'ailleurs curieux

Chapitre IV: Régulation hormonale du métabolisme glucidique

Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH.D

de constater que les substances inhibitrices du goût sucré, donc du réflexe céphalique de la sécrétion d'insuline, sont aussi capables d'inhiber la stimulation de la cellule bêta du pancréas lorsqu'elles sont associées au glucose au cours de la perfusion des pancréas isolés. Cette observation suggère que les mécanismes de reconnaissance du signal du glucose sont en partie communs au niveau des cellules du goût et des cellules bêta du pancréas.

Lors de la traversée de l'entérocyte, le glucose provoque la sécrétion des hormones digestives (polypeptide gastro-intestinal ou GIP, et entéroglucagon) qui stimulent la sécrétion d'insuline.

Enfin l'action directe, sur le pancréas endocrine, du glucose sanguin en excès est le stimulant le plus puissant de la sécrétion d'insuline.

Peptide intestinal vasoactif (VIP)

VIP a été purifié pour la première fois en 1972 par Said et Mutt. Il a été extrait de l'intestin porcin et s'est révélé avoir de puissantes propriétés vasodilatatrices, d'où son nom. Le VIP s'est avéré avoir 28 résidus d'acides aminés et faire partie de la famille des peptides qui comprend la sécrétine, le glucagon et le peptide inhibiteur gastrique. Le VIP a une grande variété d'actions qui incluent la vasodilatation, l'inhibition de la production d'acide gastrique stimulée par la pentagastrine et l'histamine et la stimulation de la libération d'insuline. Les deux dernières actions sont partagées avec le GIP. VIP a également des actions similaires à celles de la sécrétine et du glucagon. Comme la sécrétine, elle fait couler un jus alcalin du pancréas et, comme le glucagon, elle provoque une hyperglycémie. Des expériences in vitro montrent qu'il stimule le flux de jus dans l'intestin grêle et qu'il augmente la concentration cyclique d'AMP dans la muqueuse intestinale. Le fait qu'il soit rapidement éliminé de la circulation après injection signifie qu'il a un taux de renouvellement élevé et suggère qu'il n'agit pas comme une hormone circulatoire mais que son rôle est probablement celui d'une hormone tissulaire locale ou d'un neurotransmetteur.

L'adrénaline, le cortisol l'hormone somatotrope et l'hormone thyroïdienne ont aussi des effets directs sur le métabolisme

Les hormones pancréatiques sont les régulateurs les plus influents du métabolisme énergétique. Cependant, plusieurs autres hormones agissent aussi directement sur le métabolisme, même si le contrôle de leur sécrétion dépend de facteurs autres que ceux qui

Chapitre IV: Régulation hormonale du métabolisme glucidique

Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH.D

sont associées aux périodes d'absorption et de jeûne. Comme nous l'avons indiqué précédemment. Les hormones du stress, adrénaline et cortisol, augmentent les concentrations sanguines de glucose et d'acides gras. En plus, le cortisol mobilise les acides aminés en favorisant le catabolisme protéique dans le stress à long terme.

L'hormone somatotrope (agissant via IGF-1) favorise l'anabolisme protéique dans le muscle. En réalité, c'est l'un de ses effets majeurs. Bien que GH puisse élever les niveaux sanguins de glucose et d'acides gras, son intervention est peu importante dans le cadre de la régulation générale du métabolisme énergétique. Le sommeil profond, le stress, l'exercice et une hypoglycémie sévère stimulent la sécrétion de GH, vraisemblablement dans le but de fournir une source d'énergie aux tissus tout en économisant le glucose pour le cerveau, dans ces circonstances. L'hormone participe au maintien de la glycémie durant un jeûne de courte durée en s'opposant aux effets sur le catabolisme protéique déclenchés par les glucocorticoïdes.

La régulation du métabolisme basal par l'hormone thyroïdienne est essentielle dans l'homéostasie énergétique, la diminution du taux de métabolisme associée au jeûne est due à une baisse des concentrations de T_3 tandis que la prise à nouveau de nourriture s'accompagne du néogène de cette hormone. Les augmentations d'hormone thyroïdienne influent sur le métabolisme intermédiaire en faisant correspondre l'utilisation des nutriments à leur capture.

Il faut noter qu'à l'exception des effets anaboliques de GH sur les protéines, toutes les actions métaboliques des autres hormones sont opposées à celles de l'insuline. Seule l'insuline peut réduire les taux circulants de glucose et d'acides gras, tandis que le glucagon, l'adrénaline, le cortisol et GH les font monter. Ces hormones sont donc considérées comme des antagonistes de l'insuline. Ainsi, la raison majeure des conséquences métaboliques dévastatrices du diabète sucré tient à ce qu'aucun autre mécanisme de contrôle ne peut prendre la relève pour promouvoir l'anabolisme, quand l'activité de l'insuline est insuffisante, alors que les actions métaboliques des autres hormones peuvent se dérouler de façon incontrôlée. La seule exception est l'anabolisme protéique stimulée par l'hormone somatotrope.

IV.3.7. Régulation des hormones dérivées des acides aminés : sérotonine et dopamine

Les neurotransmetteurs sont divisés en deux groupes principaux : les neurotransmetteurs à petite molécule et les neuropeptides. Les neurotransmetteurs à petite molécule comprennent des substances telles que l'ACh des amines biogènes (comme la dopamine) et de petits acides aminés (comme le glutamate). D'autre part, les neuropeptides composent de 3 à 35 acides aminés, incluent **les opioïdes**. Les hormones pituitaires et des peptides qui possèdent aussi des fonctions dans le tractus gastro-intestinal. Les neurotransmetteurs à petite molécule sont produits par de courtes voies de biosynthèse faisant intervenir des substrats dérivés du métabolisme glucidique.

IV.3.7.1. Dopamine

Dopamine, noradrénaline et adrénaline sont appelées catécholamines car elles possèdent un groupe amine attaché au noyau catéchol (cycle de 6 carbones avec deux groupes hydroxyles). Ces neurotransmetteurs ont une structure moléculaire proche et dérivent tous du même acide aminé contenu dans l'alimentation, la tyrosine (**figure IV.9**). La tyrosine est convertie par la tyrosine hydroxylase en dihydroxyphenylalanine (L-dopa). La tyrosine hydroxylase, enzyme limitante dans la synthèse des catécholamines est présente dans tous les neurones catécholaminergiques. La L-dopa est ensuite convertie en dopamine par l'acide aminé aromatique décarboxylase (AAAD) Dans les neurones noradrenergiques la dopamine est convertie noradrénaline par la dopamine- β -hydroxylase. La conversion de la dopamine en noradrénaline est inhabituelle, car c'est le seul cas où un neurotransmetteur à petite molécule est synthétisé à l'intérieur de la vésicule et non dans le cytosol. Finalement, un faible pourcentage de neurones catécholaminergiques transforme la noradrénaline en adrénaline par le biais de la phényléthanolamine-N-méthyltransferase.

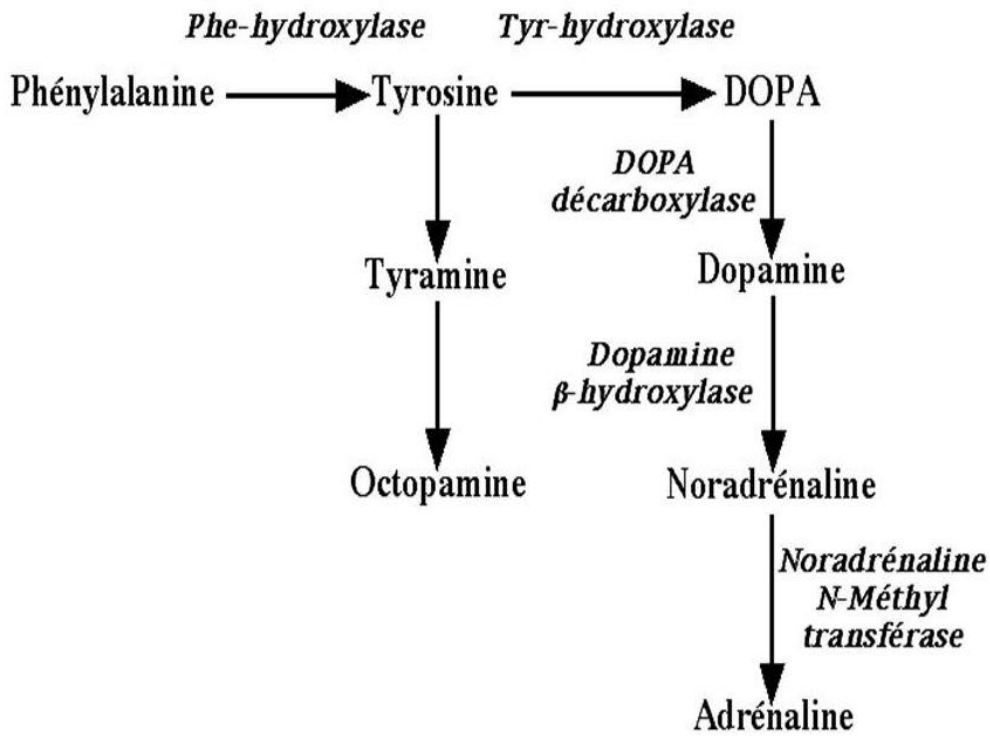


Figure IV.9. Métabolisme des catécholamines.

La tyrosine est un acide aminé précurseur, nécessaire à la biosynthèse de la dopamine, de la noradrénaline, et de l'adrénaline. La tyrosine hydroxylase est l'enzyme limitante de la synthèse de ces cathécolamines. AAAD amino-acide aromatique decarboxylase (DOPA decarboxylase).

IV.3.7.2. Sérotonine

La sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) est synthétisée à partir du tryptophane, un acide animé que l'on trouve communément dans l'alimentation. Un tryptophane est sélectivement transporté dans les neurones sérotoninergiques où il est converti en sérotonine par une enzyme

limitante. La tryptophane hydroxylase (**figure IV.10**). Un sérotonine est retrouvée dans les noyaux du raphé situés sur la ligne médiane du tronc cérébral. La transmission sérotoninergique est impliquée dans la régulation de l'humeur et joue un rôle crucial dans le contrôle des différents états de réveil (i.e. le sommeil et la vigilance).

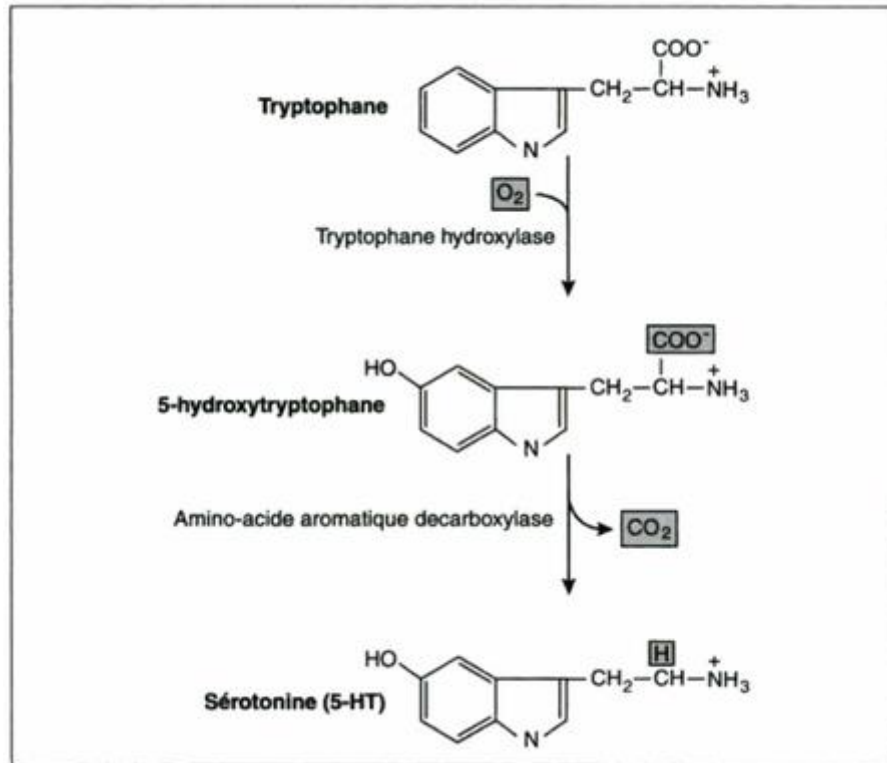


Figure IV.10. Métabolisme de sérotonine.

Le tryptophane est un acide aminé qui est converti en sérotonine par la tryptophane hydroxylase et l'acide aminé aromatique décarboxylase (AAAD), 5-HT=hydroxytryptamine.

IV.4. La régulation du métabolisme du glycogène et régulation hormonale (foie, muscle)

IV.4.1. Le métabolisme du glycogène

La synthèse du glycogène et sa dégradation sont des voies entièrement différentes. Ce métabolisme est extrêmement répandu dans la biosphère : on le rencontre chez les bactéries, les levures et les animaux. La figure IV.11 montre les principales étapes de la voie anabolique (glycogénogénèse) et l'étape unique de la voie catabolique (glycogénolyse).

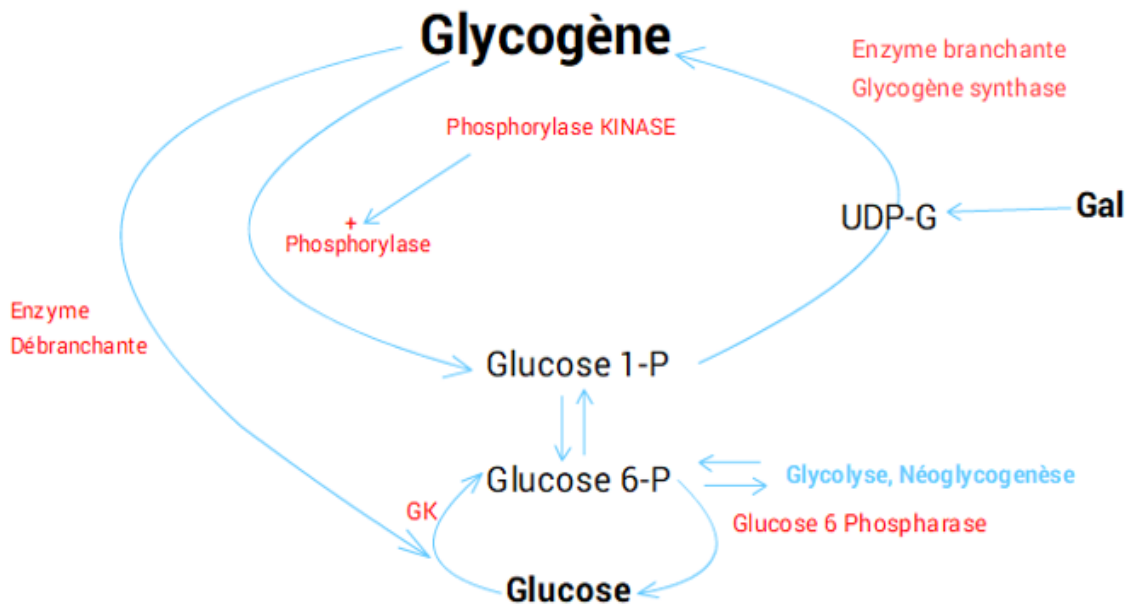


Figure IV.11. Glycogénogenèse et glycogénolyse.

A : Réactions conduisant à la synthèse du glycogène (Glycogénogenèse). **B :** réaction de dégradation du glycogène (glycogénolyse).les encadrés montrent les réactions écrites sous forme abrégée.

IV.4.1.1. Glycogénogenèse

Le précurseur est le glucose 1-phosphate. La première étape est la formation d'une forme activée du glucose : l'UDP-glucose. Cette réaction est facilement réversible comme l'indique d'ailleurs le nom de l'enzyme : l'UDP-glucose pyrophosphorylase (réaction inverse de formation de glucose 1-phosphate et l'UTP après clivage de l'UDP-glucose par le pyrophosphate). Cependant l'hydrolyse du pyrophosphate par une pyrophosphatase inorganique rend cette première étape irréversible. L'UDP-glucose est le substrat de la glycogène synthase qui ajoute de nouvelles unités glycolyses aux résidus terminaux non réducteurs du glycogène. La glycogène synthase catalyse uniquement la synthèse des liaisons α -1,4. Par ailleurs, une enzyme de branchement catalyse la formation des liaisons α -1,6 faisant du glycogène un polysaccharide ramifié.

Chapitre IV: Régulation hormonale du métabolisme glucidique

Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH.D

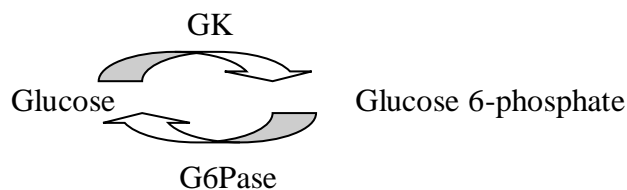
IV.4.1.2. Glycogénolyse

L'étape unique de la glycogénolyse est catalysée par la glycogène phosphorylase qui utilise le phosphate inorganique (IP) pour cliver les liaisons glucosidiques (phosphorolyse) et libérer du glucose 1-phosphate. Encore une fois, cette enzyme n'est active que sur les liaisons α -1,4. Deux enzymes de débranchement sont nécessaires pour la dégradation complète du glycogène : une transférase qui déplace un bloc de trois résidus glucosyles du point de branchement sur la chaîne principale (réaction de transglucosylation) en laissant un seul glucose lié en α -1,6 qui est ensuite éliminé par une hydrolase : l' α -1,6 glucosidase. Les résidus glucosyles liés en α -1,6 sont, quant à eux, libérés sous forme de glucose.

IV.4.2. Phosphorylation/déphosphorylation du glucose dans le foie

IV.4.2.1. Le couple *glucokinase/glucose 6-phosphatase*

Le foie est responsable du maintien de la glycémie. Cette fonction est liée à l'expression dans cet organe du couple d'enzymes qui catalysent les réactions du cycle futile suivant :



C'est-à-dire la glucokinase (GK) pour la phosphorylation et la glucose 6-phosphatase (G6Pase) pour la déphosphorylation. La glucokinase permet d'intégrer le glucose dans le métabolisme cellulaire, la glucose 6-phosphatase permet, au contraire, de libérer le glucose à partir du glucose 6-phosphate formé par glycogénolyse ou gluconéogenèse. Dans l'hépatocyte, ces deux enzymes ont chacune une localisation subcellulaire différente schématisée dans la **figure IV.12**.

La glucokinase est cytoplasmique, la glucose 6-phosphatase est localisée dans la lumière du réticulum endoplasmique. La spécificité de la glucose 6-phosphatase est large, elle est capable d'hydrolyser outre le glucose 6-phosphate, le mannose 6-phosphate et N-acétylglucosamine 6-phosphate. La compartimentation implique donc un transport du glucose 6-phosphate par un transporteur (G6PT) qui lui est spécifique. Des défauts génétiques affectant les partenaires de ce système, conduisent à des pathologies classées

Chapitre IV: Régulation hormonale du métabolisme glucidique

Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH.D

parmi les glucosés (maladies du catabolisme du glycogène). Parmi les glucosés de type I, on distingue le type Ia qui touche la portion catalytique de la phosphatase, le type Ib qui affecte le transporteur du glucose 6-phosphate, le type Ic qui diminue l'activité de la translocase Pi/PPi. Toutes ces mutations entravent fortement la libération du glucose dans le sang à partir du glucose 6-phosphate, celui-ci est en équilibre avec le glucose 1-phosphate formé par la dégradation du glycogène, conduisant à une accumulation du polysaccharide dans l'hépatocyte et donc à une hypoglycémie.

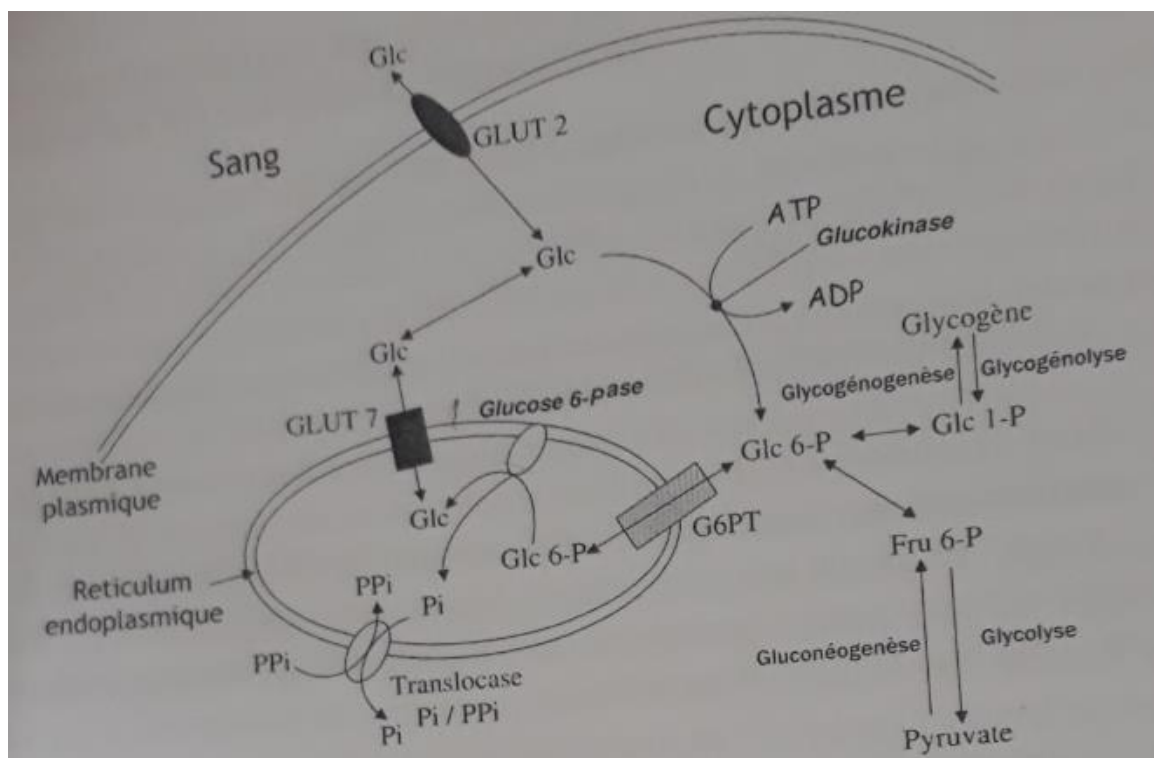


Figure IV.12. Compartimentation du couple glucokinase/glucose 6-phosphatase dans l'hépatocyte. La glucokinase est une enzyme cytoplasmique alors que la glucose 6-phosphatase (glucose 6-Pase) possède son domaine catalytique dans la lumière du réticulum endoplasmique. L'hydrolyse du glucose 6-phosphate nécessite donc un transport dans les vésicules, ceci grâce au transporteur spécifique G6PT. Le transport du glucose de la lumière réticulaire au cytoplasme est effectué par le transporteur GLUT7, tandis que GLUT2 permet d'équilibrer les concentrations en glucose entre le sang et le cytoplasme de l'hépatocyte.

IV.4.2.2. Le contrôle de la phosphorylase du glycogène diffère entre le foie et le muscle

Dans le foie, le glycogène sert à fournir du glucose libre qui est exporté pour maintenir la glycémie. Dans le muscle, le glycogène sert de source de glucose 6- phosphate pour la glycolyse en réponse aux besoins d'ATP pour la contraction musculaire. Dans ces deux tissus, l'enzyme est activée par une phosphorylation catalysée par la phosphorylase kinase (cela produit la phosphorylase **a**) et inactivée par une déphosphorylation catalysée par la phosphoprotéine phosphatase (produisant la phosphorylase **b**), en réponse à des signaux hormonaux ou autres.

Ce contrôle hormonal a priorité immédiate sur tous les autres. Dans les deux tissus, la phosphorylase **a** active subit une inhibition allostérique par l'ATP et le glucose 6- phosphate. Le glucose libre est également inhibiteur dans le foie mais pas dans le muscle. La phosphorylase musculaire diffère de celle du foie en ayant un site de fixation pour le 5'-AMP (**figure IV.13**), qui agit comme activateur allostérique de la forme **b** déphosphorylée (inactive) de l'enzyme. Le 5'-AMP sert de signal fort du statut énergétique de la cellule musculaire, il se forme lorsque la concentration en ADP commence à croître (indiquant un besoin d'augmenter le métabolisme du substrat pour permettre la formation d'ATP), à cause de la réaction de l'adénylale kinase: $2 \times ADP \leftrightarrow ATP + 5'AMP$.

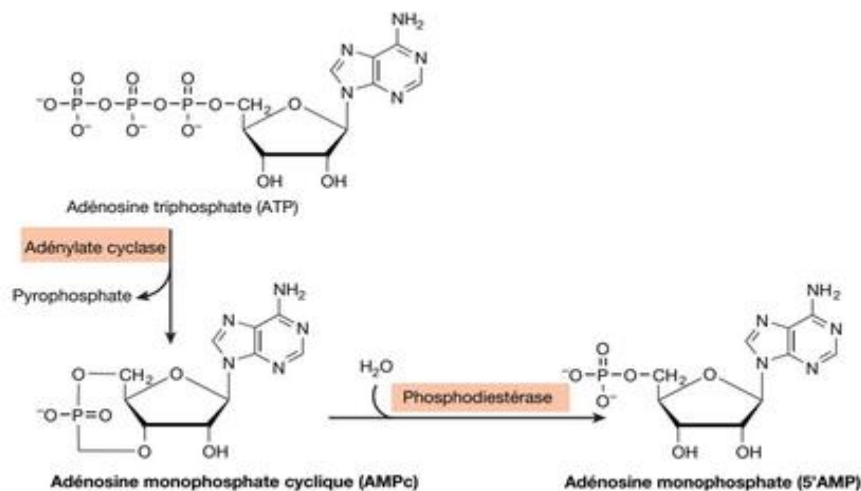


Figure IV.13. Formation et hydrolyse de l'acide 3',5'-adénylique (AMP cyclique ; AMP_c).

IV.4.2.3. L'AMP cyclique active la glycogène phosphorylase

La phosphorylase kinase est activée en réponse à l'AMPc (figure IV.14). L'augmentation de la concentration de l'AMPc active la protéine kinase dépendante de l'AMPc, qui catalyse la phosphorylation par l'ATP de la phosphorylase kinase b inactive en phosphorylase kinase a activée, laquelle phosphoryle la phosphorylase b en phosphorylase a. Dans le foie, l'AMPc est formé en réponse au glucagon, qui est lui-même sécrété lorsque la glycémie chute, le muscle est insensible au glucagon. Dans le muscle, l'augmentation de synthèse d'AMPc est une réponse à l'action de la noradrénaline, sécrétée en cas de peur ou de frayeur, alors qu'une glycogénolyse accrue est nécessaire pour permettre une activité musculaire rapide.

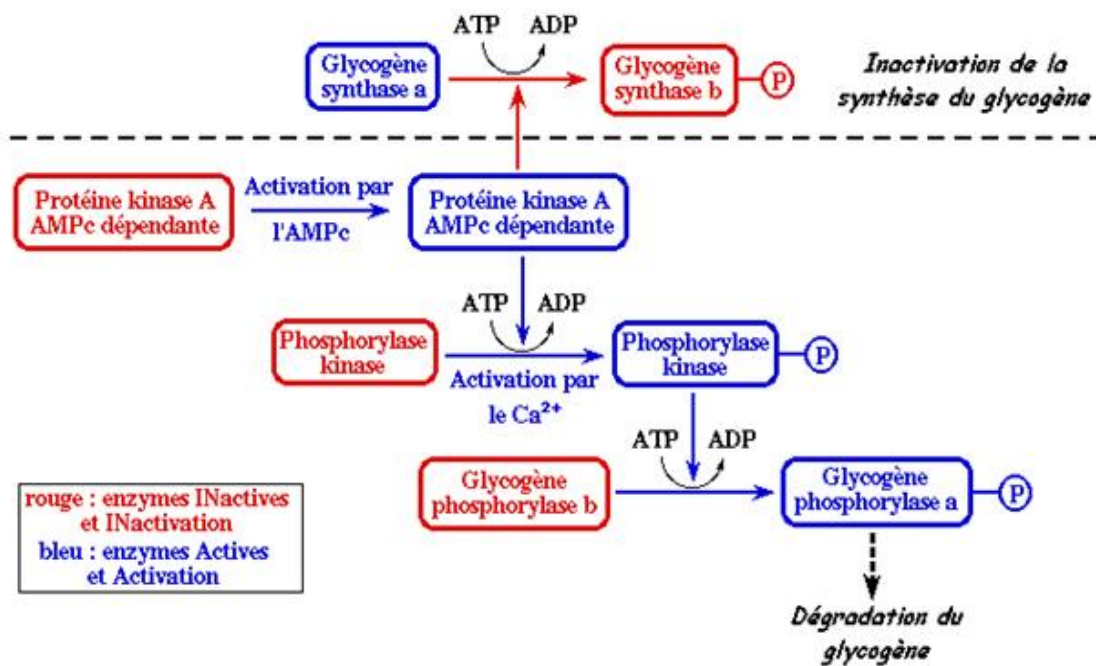


Figure IV.14. Contrôle du glycogène phosphorylase dans le muscle. La séquence des réactions disposées en cascade permet l'amplification du signal hormonal à chaque étape. (G6P=glucose 6-phosphate ; n=nombre de résidus de glucose).

IV.4.2.4. Les ions Ca^{2+} synchronisent l'activation du glycogène phosphorylase et la contraction musculaire

Dans le muscle, la glycogénolyse augmente de plusieurs centaines de fois au moment du début de la contraction. Un même signal (une concentration intracellulaire accrue en ions Ca^{2+}) sert à amorcer la contraction et la glycogénolyse. La phosphorylase kinase musculaire, qui active la glycogène phosphorylase, est un tétramère de quatre sous-unités différentes, α , β , γ et δ . Les sous-unités α et β contiennent des résidus de sérine qui sont phosphorylés par une protéine kinase dépendante de l'AMPc. La sous-unité δ , qui fixe quatre ions Ca^{2+} est identique à la **calmoduline**, une protéine fixatrice de Ca^{2+} . La fixation de Ca^{2+} active le site catalytique de la sous-unité γ même lorsque l'enzyme est dans son état **b**, déphosphorylé. La forme **a**, phosphorylée, n'est pleinement activée qu'en présence de fortes concentrations de Ca^{2+} .

IV.4.2.5. La glycogénolyse hépatique peut être indépendante de l'AMPc

Dans le foie, il existe une activation de la glycogénolyse indépendante de l'AMPc en réponse à la stimulation des récepteurs α_1 adrénergiques par l'adrénaline ou la noradrénaline. Cela met en jeu une mobilisation de Ca^{2+} dans le cytosol, suivie de la stimulation d'une phosphorylase kinase sensible au **Ca^{2+}** ou à la **calmoduline**. La glycogénolyse indépendante de l'AMPc est aussi activée par la vasopressine, l'ocytocine et l'angiotensine II qui agissent par des flux de calcium ou par la voie du phosphatidylinositol bisphosphate (**figure IV.15**).

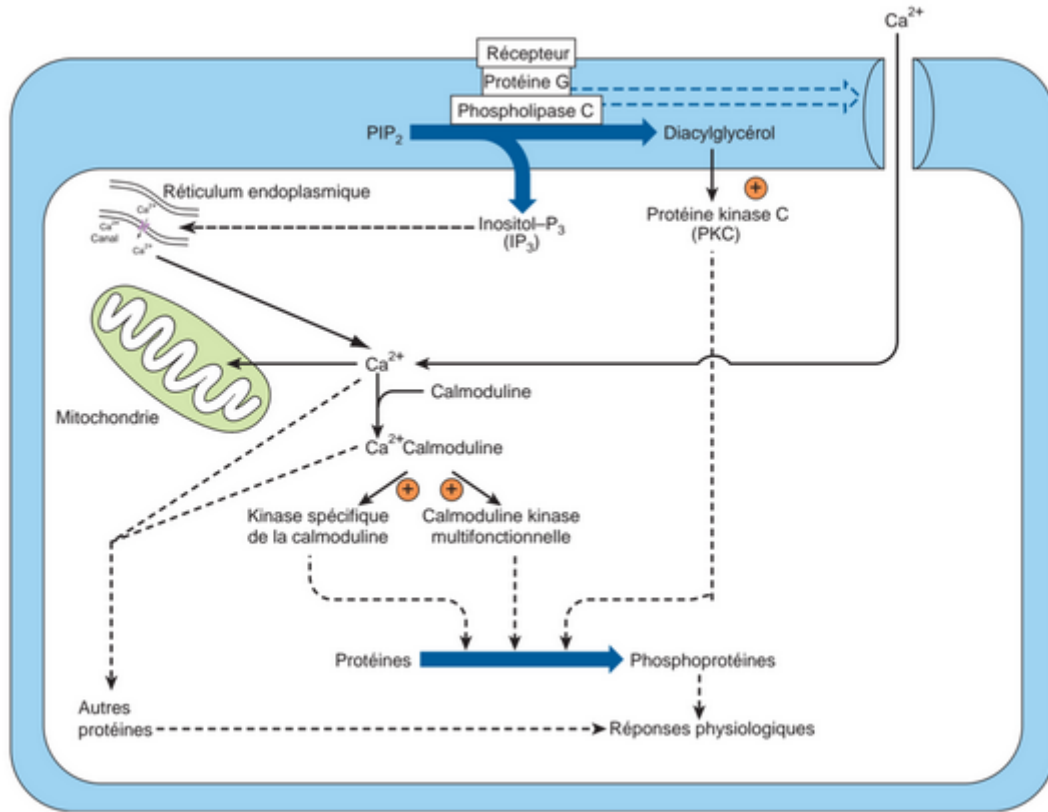


Figure IV.15. Certaines interactions du récepteur avec son hormone entraînent l'activation de la phospholipase C (PLC). L'activation de la PLC semble faire intervenir une protéine G spécifique, laquelle peut aussi activer un canal calcique. La phospholipase C provoque la formation d'inositol triphosphate (IP₃), qui libère le Ca²⁺ intracellulaire stocké et le diacylglycérol (DAG), un puissant activateur de la protéine kinase C (PKC). Dans ce schéma, la PKC activée phosphoryle des substrats spécifiques qui vont alors modifier des processus physiologiques. De même, le complexe Ca²⁺-calmoduline peut activer des kinases spécifiques, dont deux sont montrées ici. Ces actions entraînent la phosphorylation de substrats, cela entraîne des changements dans les réponses physiologiques. Cette figure montre aussi que le Ca²⁺ peut entrer dans les cellules par les canaux de Ca²⁺ dépendant du voltage ou ceux commandés par un ligand. Le Ca²⁺ intracellulaire est aussi régulé par son stockage et sa libération par les mitochondries et le réticulum endoplasmique.

IV.4.2.6. La protéine phosphatase-1 inactive le glycogène phosphorylase

La phosphorylase a et la phosphorylase kinase a sont toutes deux déphosphorylées et inactivées par la protéine phosphatase-1. La protéine phosphatase-1 est inhibée par une protéine appelée inhibiteur-1 qui n'est active qu'après sa phosphorylation par une protéine

Chapitre IV: Régulation hormonale du métabolisme glucidique

Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH.D

kinase dépendante de l'AMPc. Ainsi, l'AMPc contrôle à la fois l'activation et l'inactivation de la phosphorylase. L'insuline renforce cet effet en inhibant l'activation de la phosphorylase **b**. Elle agit de façon indirecte en augmentant la capture du glucose, ce qui a pour effet d'augmenter la formation de glucose 6-phosphate, lequel est un Inhibiteur de la phosphorylase kinase.

IV.4.2.7. L'activité de la glycogène synthase et celle de la glycogène phosphorylase sont contrôlées de façon réciproque

Il existe différentes isoenzymes du glycogène synthase dans le foie, le muscle et le cerveau. Comme la phosphorylase, la glycogène synthase existe à l'état phosphorylé ou non phosphorylé. Cependant, l'effet de la phosphorylation est l'inverse de ce que nous avons vu pour la phosphorylase (**figure IV.16**). La glycogène synthase **a** active est déphosphorylée alors que la glycogène synthase **b** inactive est phosphorylée.

Six protéines kinases différentes agissent sur la glycogène synthase et il existe au moins neuf résidus de **sérine distincts** de l'enzyme **qui peuvent être phosphorylés**. **Deux des** protéines kinases **sont dépendantes du système Ca^{2+} /calmoduline** (l'une d'elle est la phosphorylase kinase). Une autre kinase est une protéine kinase dépendante de l'AMP cyclique, qui permet une action hormonale par l'intermédiaire **de** l'AMPc pour **Inhiber** la synthèse du glycogène de façon synchrone avec l'activation de la glycogénolyse. L'insuline déclenche **également la glycogénogenèse dans** le muscle en même **temps** qu'elle inhibe la glycogénolyse par augmentation de la **concentration en glucose 6-phosphate**. Ce dernier stimule la déphosphorylation **de** l'activation du glycogène synthase. La déphosphorylation du glycogène synthase **b** est effectuée par la protéine phosphatase-1, qui se trouve sous le contrôle de la protéine kinase dépendante de l'AMPc.

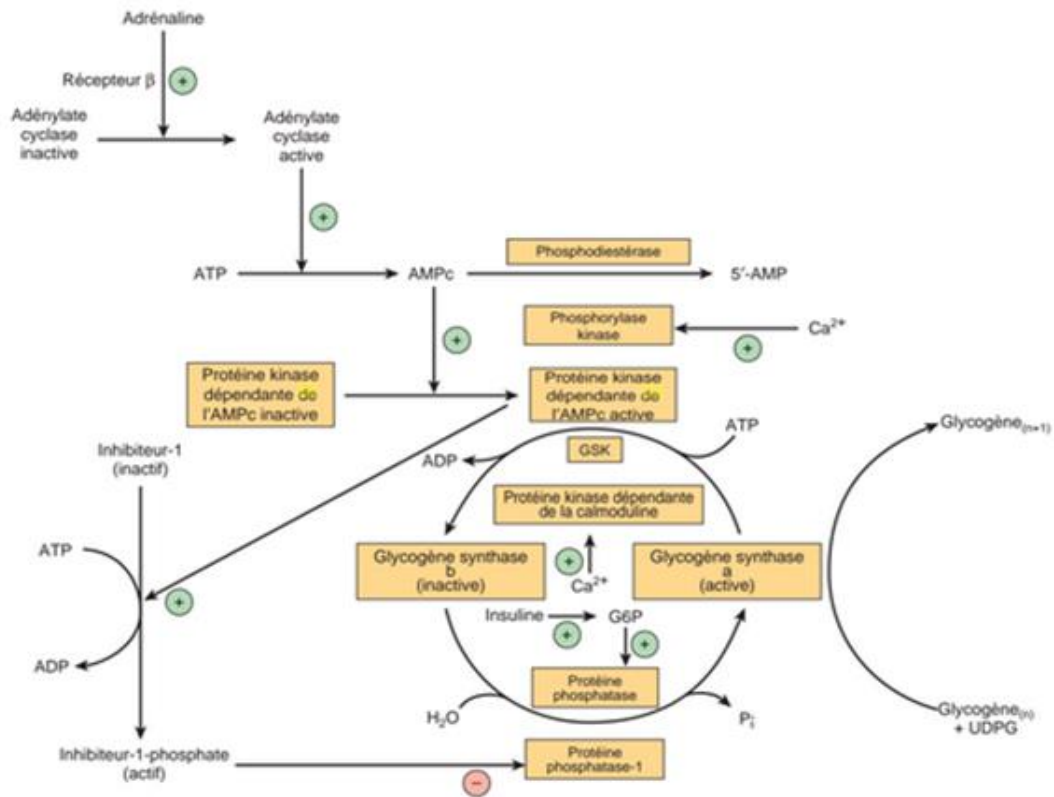


Figure IV.16. Contrôle du glycogène synthase dans le muscle. (G6P = glucose 6-phosphate; GSK = glycogène synthase kinase; n = nombre de résidus de glucose).

IV.4.2.8. Le métabolisme du glycogène est régulé par un équilibre entre les activités de la glycogène synthase et de la glycogène phosphorylase

Au moment où la phosphorylase est activée par une élévation de la concentration de l'AMPc (via la phosphorylase kinase), la glycogène synthase est convertie en sa forme inactive. Les deux effets sont dus à la protéine kinase dépendante de l'AMPc (figure IV.17). Ainsi, l'inhibition de la glycogénolyse accroît la glycogénogenèse nette et l'inhibition de la glycogénogenèse accroît la glycogénolyse nette. De plus, la déphosphorylation de la phosphorylase a, de la phosphorylase kinase et de la glycogène synthase b sont catalysées par une seule enzyme à spécificité large, la protéine phosphatase-1. La protéine phosphatase-1 est quant à elle inhibée par la protéine kinase dépendante de l'AMPc via l'inhibiteur-1. Ainsi, la glycogénolyse peut s'arrêter et la glycogénogenèse peut être stimulée de façon synchrone, ou vice versa.

Chapitre IV: Régulation hormonale du métabolisme glucidique

Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH.D

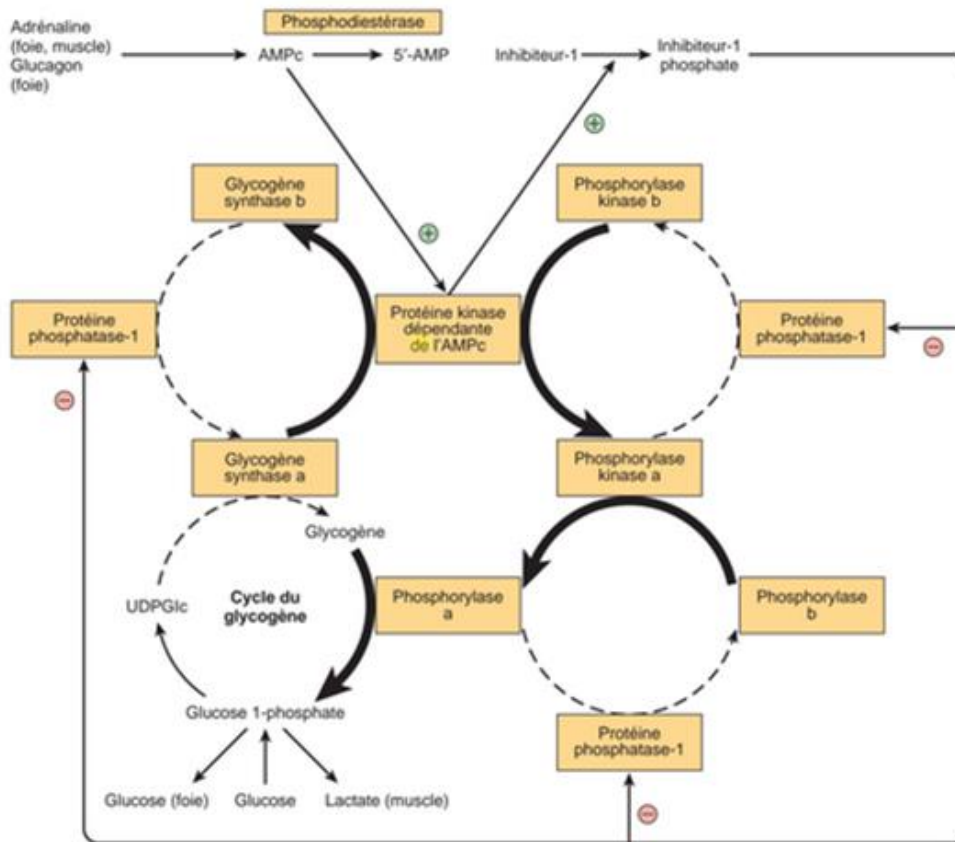


Figure IV.17. Contrôle coordonné de la glycogénolyse et de la glycogénogenèse par une protéine kinase dépendante de l'AMPc. Les flèches épaisses désignent les réactions qui conduisent à la glycogénogenèse par suite d'une augmentation de l'AMPc. Les flèches en pointillé indiquent les réactions qui sont inhibées par activation de la protéine phosphatase-1. Le contraire se produit lorsque les concentrations d'AMPc diminuent par suite de l'activité de la phosphodiesterase, ce qui entraîne la glycogénolyse.

Car les deux processus sont contrôlés par l'activité de la protéine kinase dépendante de l'AMPc. La phosphorylase kinase et la glycogène synthase peuvent être toutes deux phosphorylées de façon réversible sur plusieurs sites par des kinases et des phosphorylases distinctes. Ces phosphorylations secondaires modifient la sensibilité des sites primaires à la phosphorylation et à la déphosphorylation (phosphorylation multi-site). De plus elles permettent à l'insuline, via l'augmentation de glucose 6-phosphate, d'avoir des effets qui contrecarrent ceux de l'AMPc.

IV.5. Exemples de pathologies dues un dérèglement du métabolisme des glucides (intolérance au lactose, diabète type 1, maladie de Fabry...)

Une enzyme - une maladie ?

Il n'existe pas de correspondance parfaite et univoque entre les enzymes et les maladies. Il n'est pas vraiment possible de dessiner une voie métabolique et d'indiquer, pour chaque réaction, la maladie produite par l'erreur innée de cette étape. Une même maladie peut résulter d'un déficit dans une voie métabolique composée de plusieurs étapes, quel que soit le niveau de cette voie ou survient le bloc enzymatique : plusieurs anomalies enzymatiques distinctes peuvent donc produire la même maladie. Cette situation est analogue à celle des surdités héréditaires. À l'inverse, certains déficits enzymatiques n'ont pas de conséquences apparentes. Des compensations métaboliques sont possibles dans certain cas car certaines enzymes et certaines voies métaboliques sont ou interchangeables ou redondantes. Parfois, le déficit ne se manifestera que dans des situations inhabituelles. Certains déficits enzymatiques ne produiront donc pas de maladie. La biosynthèse de la vitamine C constitue un exemple intéressant d'erreur innée qui ne se manifeste que dans des circonstances exceptionnelles. Dans d'autres cas, le déficit enzymatique produira un phénotype particulier que l'on ne peut pas considérer comme une maladie.

IV.5.1. Le diabète sucré

Le monde occidental connaît actuellement une progression sans précédent du nombre de cas de diabète sucré. En 2005-2006, au Canada, environ deux millions de personnes souffraient du diabète. Il s'agit probablement d'une sous-estimation du nombre réel, car de nombreux individus sont diabétiques sans le savoir, les symptômes de la maladie n'étant pas toujours apparents.

Le diabète sucré est une maladie hormonale dans laquelle la plupart des cellules de l'organisme sont incapables d'absorber le glucose comme elles le devraient à cause d'un manque d'insuline ou de l'inefficacité de celle-ci. Au fur et à mesure que la maladie se développe, la glycémie augmente et lorsqu'elle atteint un certain seuil, le glucose

Chapitre IV: Régulation hormonale du métabolisme glucidique

Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH.D

commence à être excrété dans l'urine (glycosurie). Puisque les reins doivent utiliser de grandes quantités d'eau pour éliminer le glucose en excès, les mictions deviennent fréquentes, et la perte d'eau rend la personne très assoiffée. Elle est aussi très affamée, car malgré l'hyperglycémie, ses cellules n'ont pas accès au glucose sanguin, et elles subissent une famine cellulaire. Puisque le centre de la faim, localisé dans l'hypothalamus, connaît aussi cette famine, il déclenche une sensation persistante de faim. Les signes du diabète sont appelés respectivement polyurie, polydipsie et polyphagie. Les autres symptômes de la pathologie sont un changement de poids inexplicable, une vision brouillée, la guérison difficile des plaies et une fatigue excessive. L'ensemble de ces manifestations cliniques guide le médecin à établir un diagnostic.

L'épreuve de l'hyperglycémie provoquée aide également à poser le diagnostic de diabète sucré. Après avoir fait boire une solution contenant 100 grammes (g) de glucose, on effectue des prises de sang après 30 et 120 minutes afin de mesurer la concentration sanguine de glucose. Chez la personne diabétique, le taux de glucose sanguin augmente de façon importante et reste élevé pendant plusieurs heures. Le glucose apparaît dans l'urine pendant ce laps de temps. Chez une personne non diabétique, la glycémie s'élève quelque peu, puis retourne à la normale après environ deux heures.

On reconnaît deux grands types de diabète: le diabète de type 1 et le diabète de type II.

IV.5.1.1. Le diabète de type 1

le diabète de type I, ou diabète Insulinodépendant, se caractérise par une incapacité du pancréas à produire suffisamment d'insuline. Ce type court dans les familles, et les chercheurs ont découvert environ 20 gènes qui prédisposent à la maladie. Le diabète de type I se déclare souvent après une infection virale. Le système immunitaire combat l'infection en tuant les cellules qui hébergent le virus, lorsque l'infection est jugulée, le système immunitaire continue à tuer des cellules- celle fois, les cellules pancréatiques qui produisent l'insuline-probablement parce qu'elles ont une apparence qui rappelle celle des cellules infectées. Le diabète de type I est donc une maladie que le corps s'inflige à lui-même (maladie auto-immune).

Chez le diabétique non traité, les cellules ne peuvent pas utiliser le glucose comme

Chapitre IV: Régulation hormonale du métabolisme glucidique

Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH.D

carburant cellulaire, donc elles se tournent vers le métabolisme des graisses. Toutefois, cette solution entraîne la formation de molécules nommées corps cétoniques. Leur accumulation dans le sang cause une acidose (acidité du sang) qui peut mener jusqu'au coma et à la mort. Pour éviter cette situation, le diabétique s'injecte quotidiennement de l'insuline. Les cellules, en ayant accès au glucose, délaissent le métabolisme des graisses, et le risque d'acidose s'en trouve diminué. Par ailleurs, l'insuline doit être injectée et non absorbée sous forme de comprimé à cause de sa nature chimique. Étant un polypeptide, elle serait digérée si elle était prise oralement.

Pour connaître la quantité d'insuline à s'injecter, la personne diabétique doit mesurer sa glycémie, en général avant les repas et à l'heure du coucher. Il existe aujourd'hui des lancettes automatiques pour piquer le bout des doigts et des appareils informatisés qui enregistrent les mesures (**figure IV.18**). Chez les personnes qui ne sont pas diabétiques, cet instrument enregistre une glycémie qui se situe entre 3.9 et 6.1 mmol/L. Ce taux excède de beaucoup la limite supérieure chez le diabétique qui a besoin d'insuline.

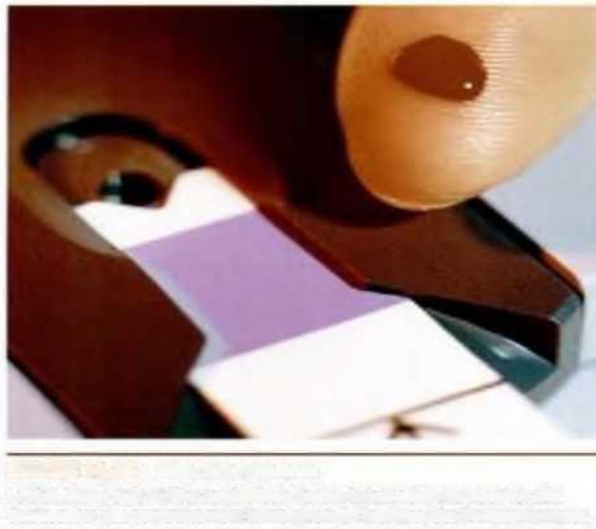


Figure IV.18. Prise de la glycémie. Le diabétique doit vérifier la glycémie durant la journée et au coucher afin de l'assurer que son traitement la maintient à l'intérieur des limites normales.

IV.5.1.2. Les complications du diabète de type I et II

Les deux types de diabète sont associés aux mêmes complications. Dans chacun des cas, les taux élevés de lipides circulants détériorent les vaisseaux sanguins. Le diabétique pourrait donc souffrir de maladies cardiovasculaires, de maladies rénales ou même de cécité à la suite de l'altération de ses vaisseaux. Les problèmes de circulation sanguine peuvent aussi entraîner une détérioration nerveuse qui, elle, peut aboutir à l'incapacité de sentir la douleur, en particulier dans les mains et les pieds. Dans ce cas, il peut arriver que le traitement d'une infection non décelée soit retardé au point de devoir amputer le membre touché.

IV.5.2. Maladie de Fabry

La maladie de Fabry est une maladie héréditaire du métabolisme, de transmission génétique liée au chromosome X, causée par un déficit enzymatique en une enzyme lysosomale : l' α -galactosidase A. La physiopathologie de la maladie de Fabry est bien établie : du fait du déficit enzymatique, il y a accumulation progressive de glycosphingolipides neutres dans le plasma et les lysosomes de la plupart des cellules. Le globo-triaosylcéramide (GL3 ou Gb3), également appelé céramide trihexoside (CTH), est le principal glycosphingolipide accumulé.

IV.5.2.1. Forme classique de la maladie de Fabry

La maladie de Fabry est une affection multisystémique avec des manifestations vasculaires, cutanées, rénales, cardiaques, gastro-intestinales et cérébrovasculaires. La forme classique évolue en trois périodes plus ou moins bien individualisées : un stade initial, s'installant dans l'enfance, caractérisé par des douleurs des extrémités des membres et parfois des signes dermatologiques ; une période de quiescence au début de la troisième décennie, marquée par la possible atténuation des paroxysmes douloureux mais par le développement d'une atteinte des cellules endothéliales et musculaires lisses vasculaires. Les symptômes digestifs les plus fréquents sont les épisodes diarrhéiques, la perte de poids et les douleurs abdominales.

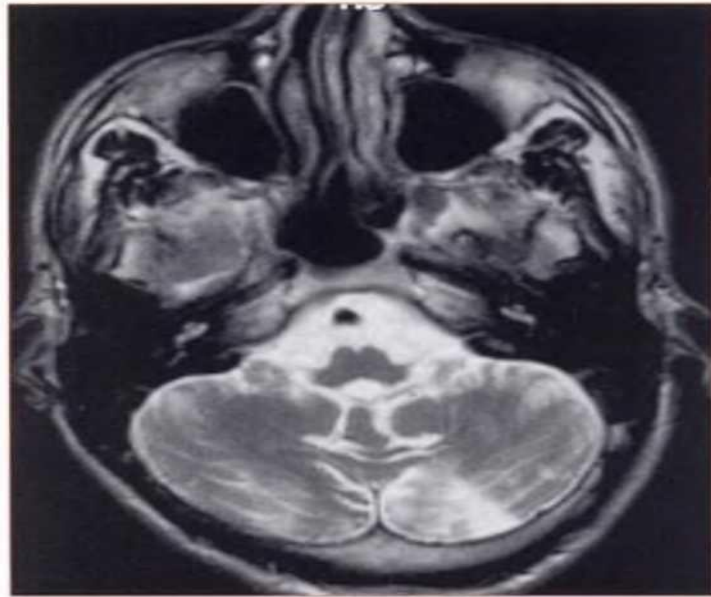


Figure IV.19. IRM cérébrale d'un patient atteint de maladie de Fabry.

A l'étage infratentorial: séquelle d'AVC ischémique au niveau cérébelleux gauche.

IV.5.2.2. Aspects biochimiques et génétiques

α -galactosidase A

L' α -galactosidase A est une protéine d'environ 101 kDa. L'enzyme a une structure homodimérique, résultant de l'assemblage de deux sous-unités d'environ 50 kDa. L' α -galactosidase A est synthétisée sous la forme d'un précurseur polypeptidique qui est glycosylé pendant sa traduction, puis transporté vers l'appareil de Golgi, où il se lie aux récepteurs mannose-6-phosphate, qui médient la suite du transport vésiculaire. L'enzyme est délivrée aux lysosomes tandis que les récepteurs mannose-6-phosphate sont recyclés vers l'appareil de Golgi et la membrane plasmique. Une fraction de l'enzyme est sécrétée.

Gène de l' α -galactosidase A (*GLA*)

Le gène *GLA* a été isolé et caractérisé. Il comporte sept exons répartis sur 12 436 paires de bases (pb) d'ADN sur le bras long du chromosome X, en Xq22.

Mutations du gène 67.4

Un grand nombre de mutations responsables de la maladie de Fabry a été identifié, incluant des réarrangements de grande taille, de petites délétions ou insertions, des mutations affectant l'épissage de l'ARN pré-messager, et une majorité de mutations ponctuelles non-sens ou faux-sens dans les régions codantes.

À ce jour, plus de 150 mutations ont été identifiées. La plupart des mutations rapportées sont « privées ». C'est-à-dire propres à une famille donnée 1391.

IV.5.3. Intolérance de lactose : un polymorphisme métabolique fréquent

La plupart des adultes originaires du Nord de l'Europe présentent une caractéristique héréditaire dominante : la persistance de l'activité de la lactase intestinale, qui leur permet de tolérer une alimentation riche en lait tout au long de la vie. Au contraire, en Asie du Sud Est et dans les régions tropicales et subtropicales, la plupart des individus arrêtent de produire la lactase intestinale très tôt dans l'enfance et est assez habituel, pour des individus dépourvus d'activité lactase, de souffrir de ballonnement, de douleurs abdominales et de diarrhée s'ils boivent du lait frais. Les produits dérivés du lait tels que les fromages ou les yaourts contiennent moins de lactose et occasionnent dès lors moins de problèmes. À travers le monde, il existe une corrélation claire entre la consommation de lait et la persistance de l'activité lactase. Certaines tribus nomades d'Afrique (les bédouins et les peuples Béja du Soudan) buvant du lait frais ont gardé de hauts taux de lactase intestinale alors que la plupart des populations africaines n'en possèdent plus.

La persistance ou la non-persistance de la lactase n'est pas une erreur innée du métabolisme mais un polymorphisme commun. Les deux états s'observent fréquemment dans une population normale. La situation par défaut est, sans aucun doute, le non-persistance de l'activité lactase intestinale, comme chez la plupart des mammifères. Un biais de sélection est survenu en faveur du variant « persistance » parmi les populations dont l'alimentation repose beaucoup sur les produits du lait. Tout ceci a dû survenir durant les 9000 dernières

Chapitre IV: Régulation hormonale du métabolisme glucidique

Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH.D

années, constituant l'un des plus grands changements sélectifs dans l'histoire de l'humanité récente.

Les bases génétiques de ce polymorphisme ont été difficiles à identifier : les données récentes retiennent la présence d'un polymorphisme C/T 14 kb en amont du codon initial du gène de la lactase en 2q21. Une étude de 236 individus issus de 4 populations a démontré que chaque individu disposant d'un allèle ou de plusieurs allèles T avait une activité lactase persistante, alors que les individus homozygotes pour l'allèle C présentaient la forme non persistante. Ce variant est typique du type de variantes que l'on voit émerger comme des facteurs de susceptibilité pour des maladies fréquentes.

Chapitre V. Régulation hormonale du métabolisme protéique

Cette régulation est d'une part hormonale, d'autre part nutritionnelle (c'est-à-dire par les substrats eux-mêmes). Cette distinction est artificielle puisque dans la majorité des circonstances physiologiques, ces deux modes de régulation sont simultanés et agissent en synergie lors de la prise alimentaire.

V.1. Biosynthèse des protéines : rôle crucial des acides nucléiques

Le rôle primordial des protéines dans la vie cellulaire mène qu'on s'arrête brièvement sur leur structure et surtout sur leur synthèse.

C'est à partir de *vingt amino-acides codés*, c'est-à-dire mis en place, que la cellule vivante arrive à réaliser cette infinité de structures qui confèrent à chaque espèce, à chaque individu, des particularités strictement originales.

De même qu'avec *un alphabet* on constitue tout un langage, c'est à l'aide de ces amino-acides que la matière vivante transmet et réalise l'infinité d'expressions qui la caractérisent et font qu'un être diffère spécifiquement de son voisin comme une espèce d'une autre espèce. L'organisme humain synthétise plus de 60 (XX) protéines différentes, certaines en un petit nombre d'exemplaires, d'autres en quantités très importantes

La cellule détient, au niveau des gènes des chromosomes, le message initial qui va servir de modèle à la fois pour la synthèse des protéines par la cellule et pour la transmission du message génétique aux cellules-filles qui seront alors capables de produire les mêmes protéines.

Ce sont plus précisément les molécules *d'acide désoxyribonucléique (ADN)* qui forment ce message.

V.1.1. les étapes de la synthèse protéique

L'ADN porteur du code génétique, est enfermé dans le noyau, or la synthèse des protéines a lieu dans une autre structure cellulaire, c'est-à-dire dans les ribosomes.

L'information contenue dans la séquence de l'ADN est transmise à la machinerie ribosomique grâce à un deuxième type d'acide nucléique *l'acide nucléique messager (ARNm)*, molécule formée d'une chaîne unique de nucléotides (ribose, phosphate, les bases étant l'adénine, la guanine, la cytosine et l'uracile à la place de la thymine). L'ARNm «apporte» les codons qui déterminent la séquence d'une protéine donnée

Les acides aminés sont activés en se fixant sur une molécule d'ARN particulier, dit *ARN de transfert*. Cet ARN de transfert va, par un triplet caractéristique de l'acide aminé, se fixer sur le triplet correspondant de l'ARNm. Ainsi les acides aminés vont se trouver reliés dans l'ordre qu'ils doivent avoir d'après l'information génétique, pour former un polypeptide bien précis.

Le code génétique ordonne ainsi la séquence d'une protéine, c'est-à-dire le nombre des acides aminés et l'ordre de leur enchaînement. Il détermine aussi le nombre des *chaînes polypeptidiques* : à partir de cette structure primaire, les interactions entre les radicaux des amino-acides vont créer l'arrangement spatial de la macromolécule (enroulement des chaînes en hélices, ponts disulfures, ou structure secondaire ; le repliement tridimensionnel des chaînes enroulées, ou structure tertiaire).

Si *la structure d'un triplet est modifiée* (mutation, insertion ou délétion) ou que la lecture en soit erronée, il en résulte soit une rupture de la chaîne polypeptidique, soit le remplacement d'un amino-acide par un autre, ce qui peut entraîner, par exemple, soit la suppression pure et simple d'une enzyme, soit son remplacement par une enzyme incomplète. C'est ainsi que s'expliquent certaines maladies se traduisant par des anomalies métaboliques, telle l'impossibilité de faire des pigments (albinos) ou de métaboliser la phénylalanine (phénylcétonurie). On peut également observer des hémoglobines ou des insulines dont la séquence des amino-acides est anormale. Ces dégénérescences peuvent être héréditaires. Mais les causes de l'erreur d'un triplet ou de sa suppression ne sont pas toujours connues.

Le fonctionnement couplé des acides nucléiques et de l'assemblage des protéines permet de

réaliser *un nombre de possibilités quasi infini* de chaînes polypeptidiques caractérisant structures et fonctions cellulaires. Si l'on ajoute que suivant le milieu, les substrats ou les corps étrangers offerts à la cellule, les chaînes polypeptidiques droites peuvent s'enrouler, se replier de façon originale et adaptée aux fonctions qu'elles auront à assumer, on voit qu'il n'est pas possible, connaissant la composition élémentaire des matrices nucléiques et des amino-acides du milieu cellulaire, de prévoir le type d'arrangement et de fonction qui en résultera. Cependant, il existe des *programmes informatiques* (BISANCE: Base Informatique Séquence Acide Nucléique Communauté Européenne, par exemple) qui permettent, à partir de la structure primaire d'une protéine (séquence) d'en prévoir la structure secondaire ainsi que ses parties antigéniques, hydrophobes ou encore hydrophiles. On admet donc aujourd'hui l'universalité du code génétique. Cependant la régulation de l'expression génétique qui conditionne la synthèse protéique est plus complexe chez les mammifères et donc chez l'homme que chez des êtres primitifs comme les bactéries, du fait de la structure différente des « gènes ». Nous évoquerons rapidement, plus loin, cet aspect à propos de la régulation de l'activité enzymatique.

V.2. Métabolisme protéique (acides aminés et protéines)

La cellule reçoit les aminoacides et les utilise, en partie pour ses besoins énergétiques, mais surtout pour les synthèses protéiques.

Vingt différents aminoacides entrent dans la composition des protéines. Certains ont en plus, d'autres rôles spécifiques en servant de précurseurs à des hormones ou d'autres composés biologiquement actifs, comme les neurotransmetteurs par exemple.

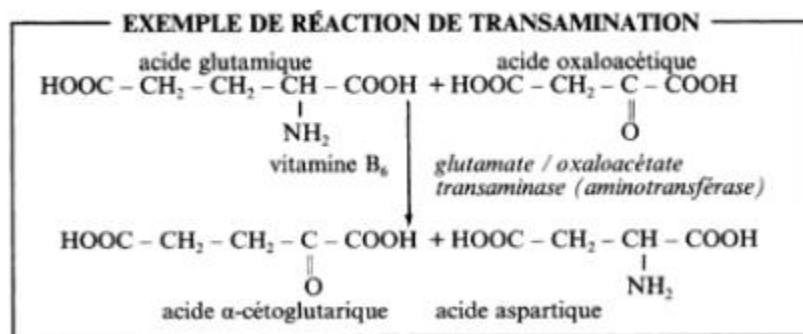
V.2.1. Utilisation énergétique

Les acides aminés subissent deux types de réactions intéressant leur radical azote-NH₂ :

V.2.1.1.les transamination

L'acide aminé cède son radical – NH₂ à un acide organique cétonique accepteur (qui est le « squelette carbone » d'une autre acide amine adde. Les transaminations, réactions réversibles, sont catalysées par les transaminases ou amino-transfrases, dont le coenzyme

est le phosphate de pyridoxal (vitamine B6). En réalité, la plupart des réactions de transamination font intervenir les couples alanine /pyruvate, aspartate/oxaloacétate, glutamate/ α -cétoglutarate (voir encadré). Grâce aux transaminations, l'organisme peut augmenter la quantité de certains acides aminés nécessaire, à un moment donné, pour des besoins locaux, indépendamment de leur apport alimentaire.



V.2.1.2. les désaminations oxydatives

Ces réactions conduisent de façon irréversible, à la perte du groupement $-\text{NH}_2$ par l'acide aminé : il se forme d'une part un squelette carboné (voir plus bas) et d'autre part, de l'ammoniac NH_3 , qui sera repris dans le cycle de l'urée que nous schématisons dans la **figure V.1**.

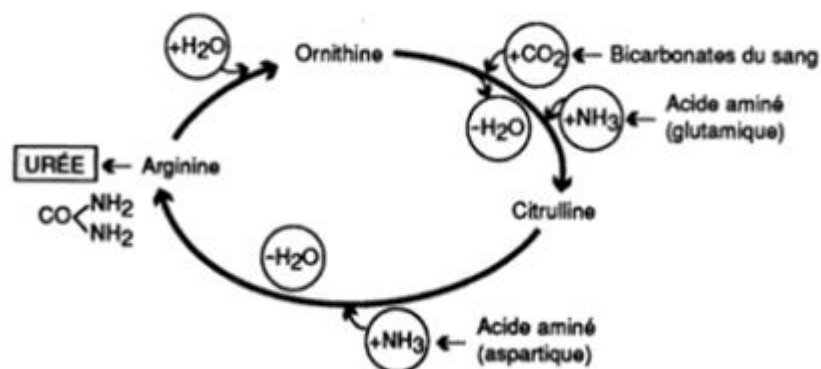


Figure V.1. Uréogénèse (cycle de Krebs-Henseleit).

C'est par toutes ces réactions que le métabolisme protéique se couple au métabolisme énergétique commun (**figure V.2**).

Les désaminations oxydatives aboutissent donc à la perte irréversible d'aminoacides. Ceci est à la base de la perte obligatoire d'azote aminé, en particulier dans le cas d'aminoacides indispensables qui ne peuvent être reconstitués par transamination (lysine, thréonine notamment).

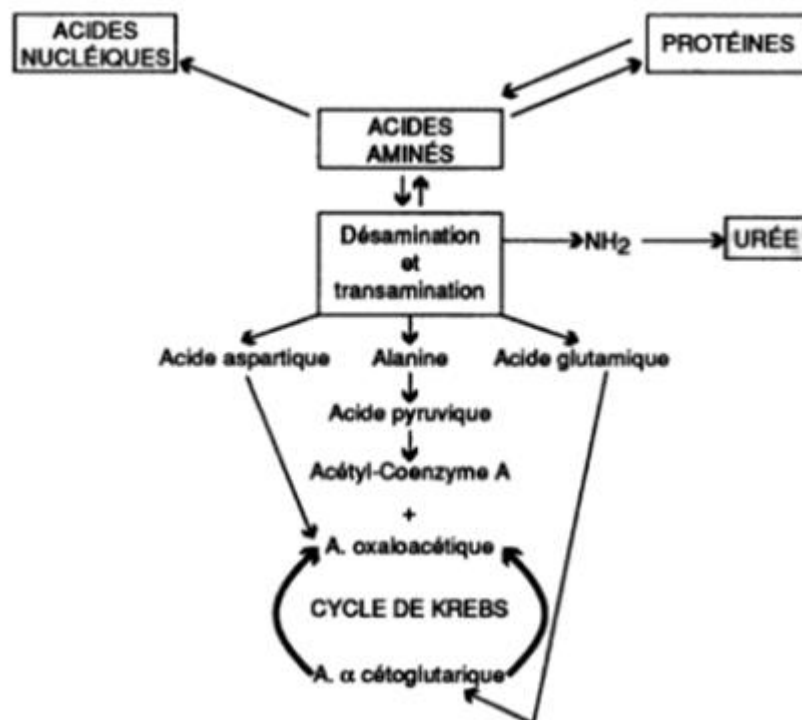


Figure V.2. Métabolisme général des protéines et des acides aminés.

- Les acides aminés gluco-formateurs entrent au stade du succinate ou de l' α acétoglutarate ;

-Les acides aminés céto-formateurs dont la dégradation fournit de l'Acétyl CoA (ex. : leucine) et peuvent donc ainsi contribuer à la formation de corps cétoniques

Quant au radical aminé produit, il peut servir soit pour la synthèse d'autres acides aminés, soit pour la formation de l'urée, principale forme d'élimination des déchets azotés chez l'homme. Cette synthèse se fait essentiellement dans le foie à partir de l'ornithine suivant le

cycle de l'uréogénèse (voir la figure V.1).

V.3. Le grand tronc commun du métabolisme cellulaire : le cycle de Krebs

V.3.1. Définition

Le cycle de Krebs ou cycle citrique (Depuis les travaux décisifs de H.A. Krebs en Grande-Bretagne (1935)) est la voie où convergent les catabolismes des glucides, des lipides et celui des acides aminés. Le produit finale de ce métabolisme est réutilisé comme précurseur, ce qui signifie que la suite des réactions peuvent être écrites sous forme d'un cycle. Le cycle de Krebs est un métabolisme qui produit des équivalents réducteurs à destination énergétique (NADH, et E-FADH) mais aussi des précurseurs métaboliques. L'ensemble des réactions permet de libérer deux molécules de CO₂ à partir d'un groupement acétyle. Ce carbone complètement oxydé est libéré par des réactions de décarboxylation qui, en elle-mêmes, ne sont pas productrices d'énergie. Seule une liaison riche en énergie est produite par tour de cycle, c'est-à-dire pour deux CO₂ produits. Donc, nous savons que l'*acétyl-CoA* (provenant de la décarboxylation du pyruvate, de la β-oxydation des acides gras, des acides aminés cétoformateurs et aussi du catabolisme de l'alcool) s'unit à un accepteur -l'*acide dicarboxylique* à 4 carbones appelé *acide oxaloacétique* pour donner un *acide tricarboxylique* à 6 carbones, l'*acide citrique*, clé de voûte du cycle des acides tricarboxyliques.

L'acide citrique subit alors une série de neuf transformations, qui se soldent par deux décarboxylations (départ de deux molécules de CO₂), par la libération de quatre paires d'hydrogène et par la fixation d'une molécule de H₂O : à la fin de la 10^e réaction, l'oxaloacétate se trouve régénéré et prêt à fixer une nouvelle molécule d'acétyl CoA (voir la figure V.3). Le cycle de Krebs constitue donc une sorte de « machine cyclique » à oxyder l'acétyl CoA.

Le bilan énergétique de ce tronc commun du métabolisme s'établit de la façon suivante. A partir de son entrée dans le cycle de Krebs, l'acétyl-CoA est finalement décomposé en CO₂ et H₂O. Les ions hydrogène et les électrons sont acceptés par la chaîne des transporteurs dite chaîne respiratoire. En moyenne, une paire d'électrons aboutit à la création de 3

molécules d'ATP à partir de 3 ADP. Si l'on prend l'exemple de l'acide pyruvique son oxydation complète fournirait, théoriquement :



Cette énergie sera utilisée pour la resynthèse d'ATP, avec un rendement moyen de 50 %, le reste fournissant de la chaleur.

Le bilan de l'oxydation totale de l'acide pyruvique dans le cycle de Krebs est de 15 molécules d'ATP. L'oxydation d'une molécule de glucose fournit 36 molécules d'ATP.

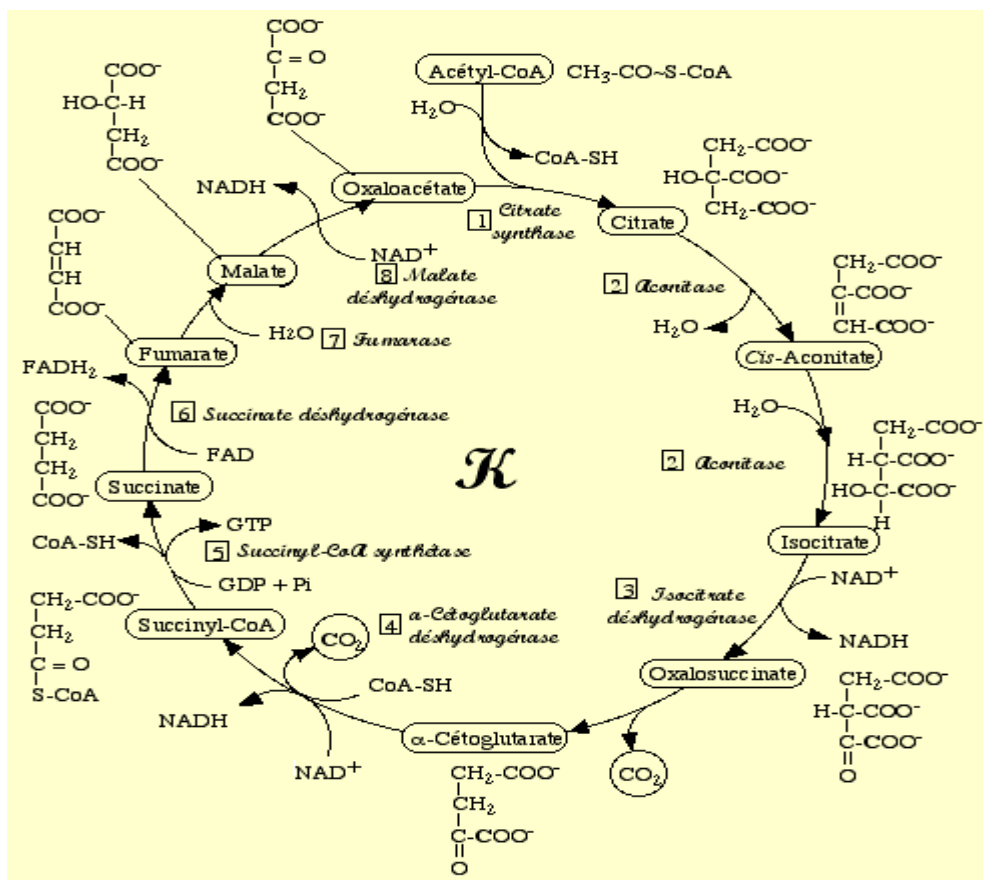


Figure V.3 : Le cycle de Krebs (Schéma simplifié du cycle de Krebs tricarboxyliques ou Métabolisme oxydatif commun). Les flèches grasses indiquent les étapes où une paire d'atome d'hydrogène est enlevée. L'énergie de ces électrons à potentiel élevé, grâce à la chaîne des transporteurs d'hydrogène, sera utilisée pour la synthèse de l'ATP. Les quatre réactions qui produisent des équivalents réducteurs sont numérotées de 1 à 4. Parmi les déshydrogénases concernées trois produisent des cosubstrats (NADH), une seule possède un groupement prosthétique qui se trouve réduit (FADH_2). Ces équivalents réducteurs sont réoxydés par les chaînes d'oxydations cellulaires couplées à la production d'ATP. Trois pour réoxydation d'un NADH , deux pour la réoxydation du groupement prosthétique de la succinate déshydrogénase (E-FADH_2). Les réactions 1 et 2 conduisent, par décarboxylation, à la libération du CO_2 .

Les enzymes catalysant les 10 étapes du cycle sont connues et ont été isolées. Le cycle tricarboxylique a été mis en évidence dans la plupart des tissus animaux, en particulier dans le cœur, le foie, le cortex rénal, la glande mammaire, le cristallin. Par contre, les globules rouges en sont déficients, il existe de même dans le règne végétal, chez les bactéries, les levures, les champignons et les végétaux supérieurs.

V.3.2. Les réactions du cycle de Krebs

Le cycle débute par l'union d'une unité à quatre carbones : l'oxaloacétate, avec l'acétylCOA pour former du citrate et du CoASH. Cette réaction d'incorporation du groupe acétyle est catalysée par la citrate synthase.

Le citrate est ensuite isomérisé en isocitrate. Cette isomérisation est réalisée par une étape de déshydratation suivie par une étape d'hydratation. Le résultat est un échange d'un H avec une fonction OH. Ces deux étapes sont catalysées par l'aconitase car l'intermédiaire réactionnel est nommé le cis-aconitate.

Lors de l'étape suivante se produit la première libération de cosubstrats réduits (NADH) et de CO₂. L'isocitrate déshydrogénase catalyse une réaction d'oxydation de l'isocitrate qui conduit à la formation l'oxaloacétate. Celui-ci perd rapidement sa fonction acide carboxylique sous forme de CO₂ pour former l' α -cétoglutarate ou oxo-2-glutarate.

La décarboxylation oxydative de l' α -cétoglutarate intervient à l'étape suivante. Cette réaction est calquée, quant à son mécanisme et à l'organisation du complexe enzymatique, sur la transformation du pyruvate en acétylCOA. Le complexe α -cétoglutarate déshydrogénase a besoin de deux cosubstrats le NAD⁺ et le CoASH et catalyse la décarboxylation de l' α -cétoglutarate avec libération de CO₂ production de NADH et de succinylCOA.

C'est la récupération de l'énergie du thioester du succinylCOA qui permet la formation du seul composé riche en énergie du cycle de Krebs : GTP. La succinylCOA synthase, aussi appelée succinate thiokinase, catalyse cette réaction de formation du succinate.

La succinate déshydrogénase est responsable de la troisième sortie d'équivalents réducteurs du cycle de Krebs. Cette enzyme possède un groupement prosthétique, le FAD, qui est réduit lors de la formation du fumarate. Elle est différente des autres enzymes du cycle de

Krebs car elle est intégrée à la membrane mitochondriale interne (c'est le complexe II des chaînes d'oxydations cellulaires).

Le fumarate est ensuite hydraté en malate par la fumarase (addition en trans), qui est finalement réoxydé en oxaloacétate par la malate déshydrogénase qui libère le dernier cosubstrat réduit (NADH).

V.3.3. Les fonctions majeures de cycle de Krebs

Le cycle de Krebs a donc, sur le plan physiologique, *quatre fonctions* majeures :

- Ce sont les réactions de *déshydrogénation* du cycle de Krebs qui permettent le transfert d'hydrogène sur les accepteurs de ce dernier, lesquels céderont cet hydrogène aux constituants de la chaîne respiratoire où aura lieu la resynthèse de l'ATP, c'est-à-dire du principal « réservoir » d'énergie chimique dans la cellule.
- *Il maintient en équilibre les trois grands métabolismes spécifiques* quel que soit l'apport alimentaire ou la demande fonctionnelle. En régime glucidique, il permettra la synthèse de graisses et l'épargne des acides aminés. En régime hyperprotéique. Il permettra des synthèses glucidiques et lipidiques avec les amino-acides (voir **la figure V.3**). Lors du jeûne ou du régime hyperlipidique, il permettra l'oxydation complète des acides gras, sauf dans le foie où l'excès d'acétyl-CoA dérivé des lipides, sera converti en corps cétoniques.
- *C'est à son niveau que sont produits les substrats indifférenciés qui serviront d'éléments de base pour les synthèses spécifiques.* Les radicaux acétiques pourront servir à la synthèse du cholestérol et des acides gras : l'acide pyruvique ou l'acide α -cétoglutarique à la synthèse de l'alanine ou de l'acide glutamique.

L'acide oxaloacétique est un précurseur de la néoglucogenèse (formation de glucose à partir de substrats non glucidiques). En effet, si l'organisme a besoin de former du glucose (jeûne par exemple), l'acide pyruvique est transformé en acide oxaloacétique qui, lui, redonnera l'acide phosphoenolpyruvique. Ce dernier « remontera » la voie de la glycolyse (voir **la figure V.4** flèches pointillées). Fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale et production d'ATP.

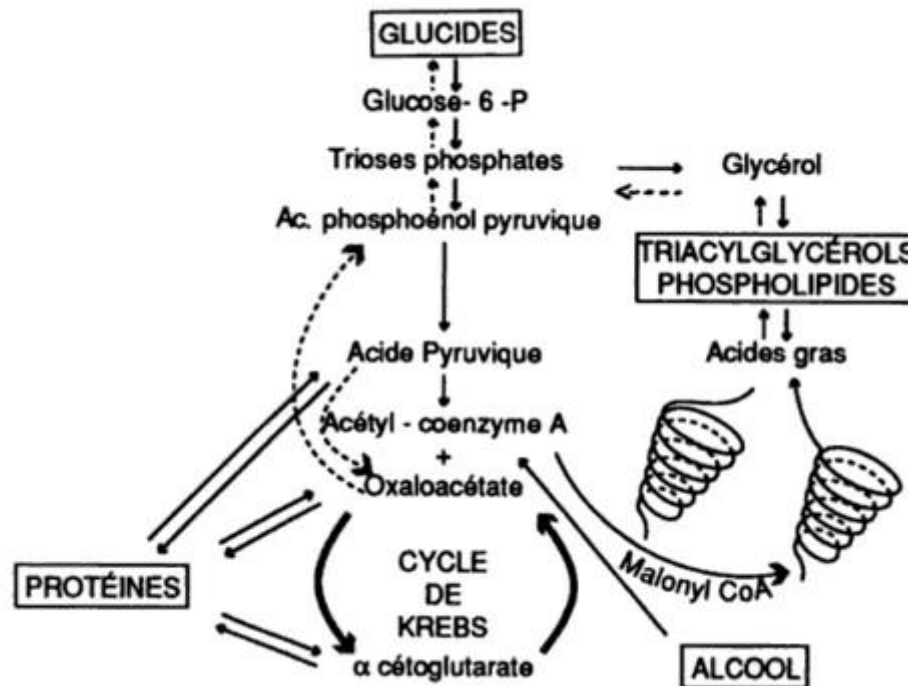


Figure V.4. Schéma général des métabolismes

V.4. Néoglucogénèse

La gluconéogénèse est le processus qui consiste à convertir des précurseurs non glucidiques en glucose ou en glycogène. Les principaux substrats de la gluconéogénèse sont les acides aminés glucogéniques, le lactate, le glycérol et le propionate. Le foie et le rein sont les principaux tissus gluconéogéniques ; le rein peut contribuer pour 40% à la synthèse de glucose totale en période de jeûne et davantage en cas de famine les enzymes gluconéogéniques clés sont exprimées dans l'intestin grêle mais on n'est pas sûr qu'il y ait une production significative de glucose par l'intestin durant le jeûne.

Un apport de glucose est nécessaire particulièrement pour le système nerveux et les érythrocytes. Après une nuit de jeûne, la glycogénolyse et la gluconéogénèse contribuent de façon à peu près égale à la glycémie ; à mesure de l'épuisement des réserves de glycogène, la gluconéogénèse devient progressivement plus importante.

Une insuffisance de la gluconéogénèse est habituellement fatale. L'hypoglycémie provoque un dysfonctionnement cérébral qui peut entraîner le coma et la mort. De plus, la

gluconéogenèse débarasse le sang du lactate produit par le muscle et les érythrocytes, et du glycérol produit par le tissu adipeux.

Une gluconéogenèse excessive s'observe à une blessure ou une infection, cela contribue à l'hyperglycémie qui est associée à un mauvais pronostic. L'hyperglycémie conduit à des changements d'osmolarité dans les fluides corporels, à une altération du flux sanguin, à acidose intracellulaire et à une production accrue de radicaux superoxydes, qui entraînent des dérangements de la fonction de l'endothélium et du système immunitaire ainsi que de la coagulation sanguine. Une gluconéogenèse excessive est aussi un facteur qui contribue à l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 du fait d'une sensibilité altérée de la gluconéogenèse à la répression en réponse à l'insuline.

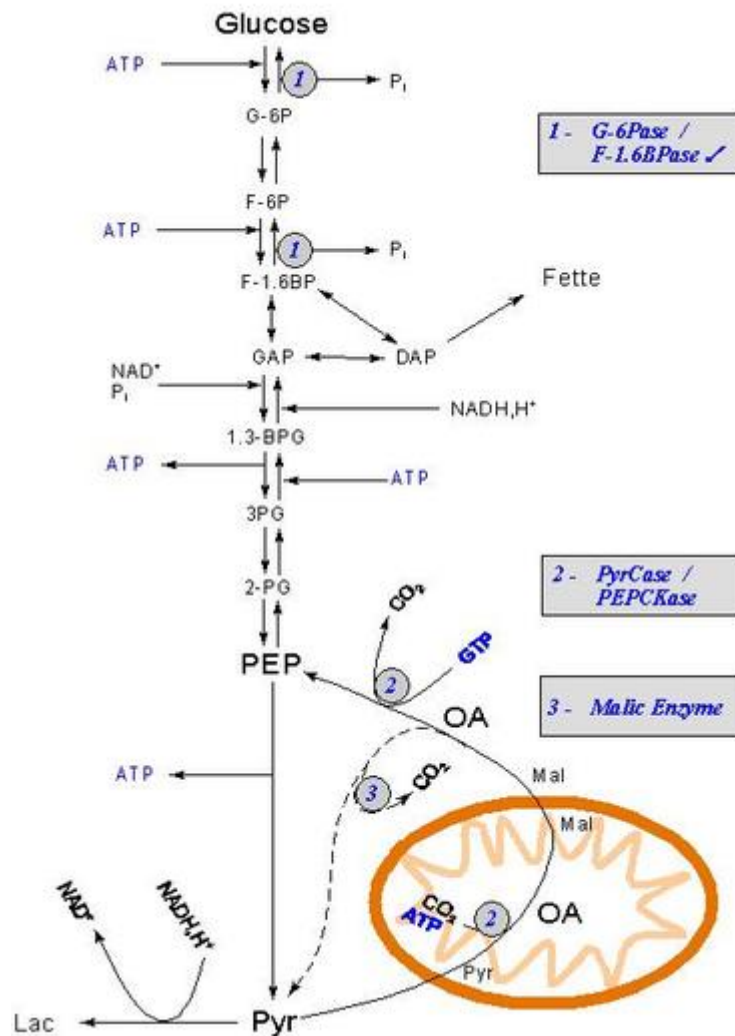


Figure V.5. Principales voies de la gluconéogenèse et de la glycolyse et leur contrôle dans le foie. Les points d'entrée des acides aminés glucogéniques, après transamination, sont indiqués par des flèches partant de cercles. Les enzymes clés de la gluconéogenèse sont encadrées (cadres à double trait). L'ATP requis pour la Gluconéogenèse provient de l'oxydation d'acides gras. Le propionite est quantitativement important. Les flèches ondulées indiquent les effets allostériques ; les flèches en pointillés indiquent une modification covalente par phosphorylation réversible. Des concentrations élevées d'alanine agissent comme «signal gluconéogénique» en inhibant la glycolyse à l'étape du pyruvate kinase.

V.4.1. La gluconéogenèse fait intervenir la glycolyse, le cycle de l'acide citrique et quelques réactions spéciales

Les barrières thermodynamiques empêchent une simple inversion de la glycolyse :

Trois réactions de non-équilibre de la glycolyse, catalysées par l'hexokinase, la phosphofructokinase et la pyruvate kinase, empêchent une simple inversion de la glycolyse afin de synthétiser du glucose (**figure V.5**).

Pyruvate et phosphoénolpyruvate

La réaction inverse de celle catalysée par la pyruvate kinase dans la glycolyse, utilise deux réactions endothermiques. La **pyruvate carboxylase** mitochondriale catalyse la carboxylation du pyruvate en oxaloacétate, cette réaction nécessite de l'ATP et la biotine, une vitamine, comme coenzyme. La biotine se lie au CO₂ du bicarbonate, donnant la carboxybiotine avant l'addition du CO₂ sur le pyruvate.

Une seconde enzyme, la phosphoénolpyruvate carboxykinase, catalyse la décarboxylation et la phosphorylation de l'oxaloacétate en phosphoénolpyruvate en utilisant le GTP comme donneur de phosphate. Dans le foie et le rein, la réaction catalysée par la succinate thiokinase dans le cycle de l'acide citrique produit du GTP (au lieu d'ATP dans les autres tissus), ce GTP est utilisé pour la réaction de la phosphoénolpyruvate carboxykinase, cela crée un lien entre l'activité du cycle de l'acide citrique et la gluconéogenèse, car l'activité du cycle de l'acide citrique en serait empêchée.

Fructose 1.6-biphosphate et fructose 6-phosphate

La conversion du fructose 1.6-biphosphate en fructose 6-phosphate, nécessaire pour la réversibilité de la glycolyse, est catalysée par la fructose 1.6-biphosphatase. Sa présence détermine si un tissu est capable de synthétiser le glucose (ou le glycogène) non seulement à partir du pyruvate, mais aussi à partir des trioses phosphates. Cette enzyme présente dans le foie, les reins et le muscle squelettique mais elle est probablement absente du muscle cardiaque et des muscles lisses.

Glucose 6-phosphate et glucose

La conversion du glucose 6-phosphate en glucose est catalysée par la glucose 6-phosphatase. Elle est présente dans le foie et les reins mais absente du muscle, qui est donc incapables d'exporter du glucose vers la circulation sanguine.

Glucose 1-phosphate et glycogène

La dégradation du glycogène en glucose 1-phosphate est catalysée par une phosphorylase. La synthèse du glycogène se fait par une voie différente, *via* l'uridine diphosphate glucose et l'activité du **glycogène synthase**.

Les réactions entre la gluconéogenèse et la voie glycolytique sont montrées (**figure V.5**). après transamination ou désamination, les acides aminés glucogéniques forment soit du pyruvate, soit des intermédiaires du cycle de l'acide citrique. Les réactions décrites ci-dessus peuvent donc expliquer la conversion tant du lactate que des acides aminés glucogéniques en glucose ou en glycogène.

Le propionate, est un précurseur majeur du glucose. Il entre dans la voie de la gluconéogenèse via le cycle de l'acide citrique. Après son estérification par le COA, la carboxylation du propionyl-COA en méthylmalonyl-COA est catalysée par **la propionyl-COA carboxylase**, une enzyme dépendante de la biotine. La **méthylmalonyl-COA racémase** catalyse la conversion du d-méthylmalonyl-COA en l-méthylmalonyl-COA, qui subit alors une isomérisation en succinyl-COA, catalysée par la méthylmalonyl-COA mutase.

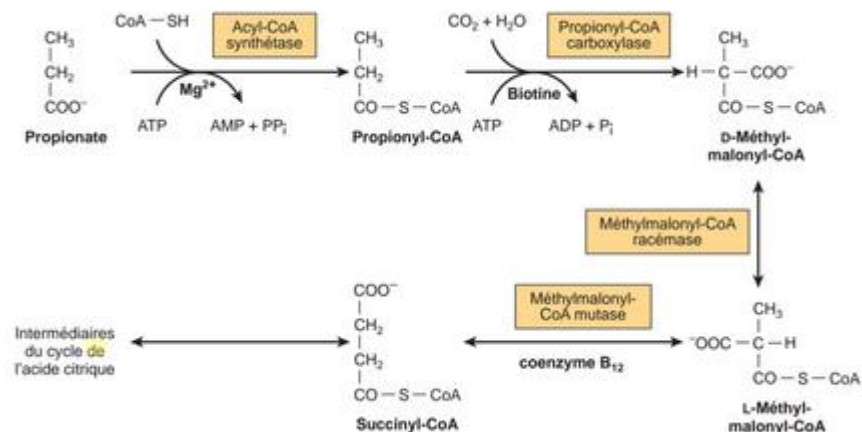


Figure V.6. Métabolisme du propionate.

Le glycérol est libéré par le tissu adipeux lors de la lipolyse des triacylglycérols des lipoprotéines après un repas. Il peut servir à la réestérification d'acides gras libres en triacylglycérol, il peut aussi servir de substrat à la gluconéogenèse dans le foie. En phase de jeune, le glycérol libéré par la lipolyse des triacylglycérols du tissu adipeux est utilisé comme substrat pour la gluconéogenèse dans le foie et les reins.

V.4.2. Le glucose sanguin provient de l'alimentation, de la gluconéogenèse et de la glycolyolyse

Les glucides digestifs de la ration alimentaire produisent du glucose, du galactose et du fructose, qui sont transportés au foie par **la veine porte hépatique**. Le galactose et le fructose sont facilement transformés en glucose dans le foie.

Le glucose est formé à partir de deux groupes de composés soumis à la gluconéogenèse : (1) ceux qui sont transformés directement en glucose comme la plupart des **acides aminés** et le **propionate** et (2) ceux produits par métabolisme tissulaire du glucose. Ainsi, le **lactate** formé par glycolyse dans le muscle squelettique et les érythrocytes est transporté au foie et aux reins où il redonne du glucose, lequel est de nouveau disponible, via la circulation, pour l'oxydation dans les tissus. Ce processus est connu sous le nom de **cycle de Cari** ou **cycle de l'acide lactique** (figure V.7).

Durant le jeûne, Il ya une importante production d'alanine par le muscle squelettique, elle excède largement la concentration de cet acide aminé dans les protéines musculaires qui sont catabolisées. Elle est formée par transamination du pyruvate produit par la glycolyse du glycogène musculaire, puis elle est exportée vers le foie où la transamination inverse en pyruvate en fait un substrat pour la gluconéogenèse. Ce **cycle glucose-alanine** fournit donc une voie indirecte d'utilisation du glycogène musculaire pour maintenir la glycémie en phase de jeûne.

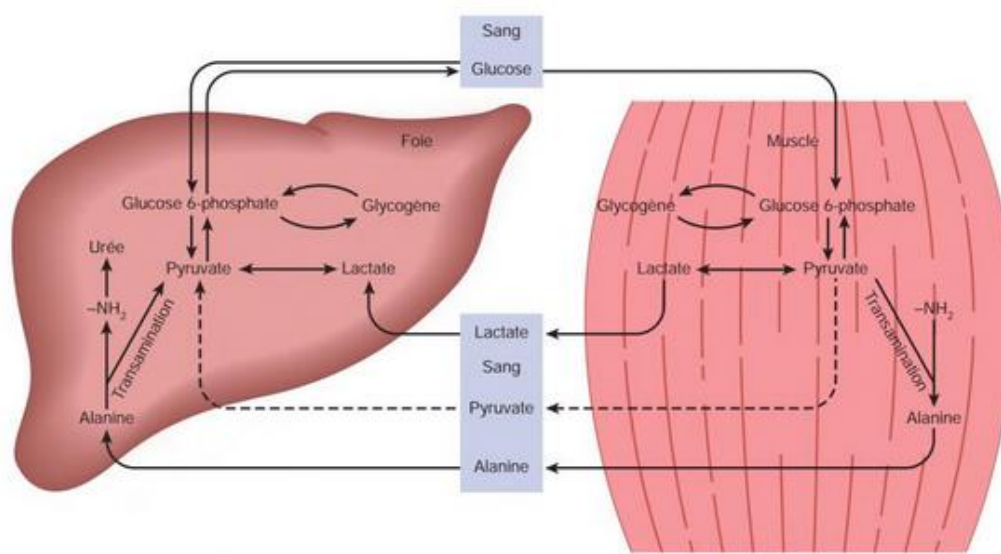


Figure V.7. Le cycle de l'acide lactique (cycle de Cori) et le cycle glucose-alanine.

L'ATP nécessaire à la synthèse hépatique du glucose à partir du pyruvate provient de l'oxydation des acides gras. Le glucose est aussi formé par la glycogénolyse du glycogène hépatique

V.5. Régulation hormonale

V.5.1. Actions du glucagon sur les protéines

Le glucagon inhibe la synthèse des protéines et favorise leur catabolisme, La stimulation de la néoglucogénèse, dont les acides aminés sont les substrats d'origine, amplifie donc les effets du glucagon sur le catabolisme des protéines. L'action positive du glucagon sur le catabolisme protéique n'a pas de conséquence significative sur la concentration des acides

aminés dans le sang, car les cellules hépatiques ne sont pas des sites majeurs de réserve protéique, contrairement aux cellules musculaires qui ne sont pas les cibles du glucagon.

V.5.2. Régulation de la GH

Contrairement à la plupart des autres hormones, la GH n'agit pas sur un système cellulaire cible particulier mais bien sur l'ensemble des types cellulaires {sauf les cellules cérébrales}. Elle exerce de nombreux effets, certains directement, d'autres indirectement via la production, essentiellement au niveau du foie, de somatomédines (Sm). On trouve deux formes majeures de somatomédines dans le sang humain. L'une, la Sm C, est identique à l'IGF-I (insulin-like growth factor I); l'autre est l'IGF-II. Leurs concentrations sériques varient différemment en fonction de l'âge et de différentes pathologies. Leurs rôles respectifs ne sont pas encore clairement définis : l'IGF-I (Sm C) paraît essentiellement stimuler la prolifération de nombreux types cellulaires et particulièrement des chondrocytes. Elle agit ainsi comme « facteur de sulfatation » dans la formation des cartilages de conjugaison (synthèse de chondroïtine-sulfate) et joue dès lors un rôle dans la croissance des os longs (**figure V.8**). IGF-I et II possèdent par ailleurs des propriétés «insulin-like» tels que, stimulation du transport de glucose et d'acides aminés ainsi que de la glycémie et de la synthèse des protéines. Les effets sur la synthèse protéique sont particulièrement marqués au niveau musculaire où ils portent surtout sur un accroissement de la masse contractile. IGF-I est également inhibiteur de la sécrétion de GH.

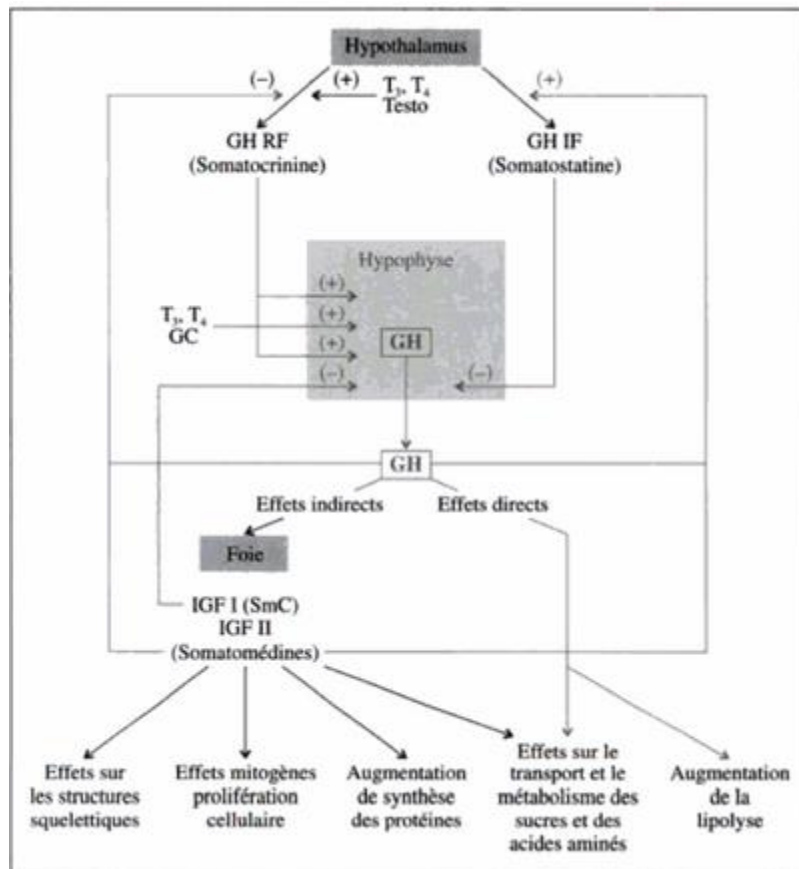


Figure V.8. Contrôle de production et effets de l'hormone de croissance (GH).

T₃etT₄: hormones thyroïdiennes. GC : glucocorticoïdes.

V.5.3. Régulation des hormones sexuelles et les glucocorticoïdes

Les hormones sexuelles avec leurs effets sur la sexualisation des organismes sont également d'importance. Les androgènes accélèrent par ailleurs la maturation des cartilages de conjugaison. Ils vont donc intervenir avec la **GH** dans la croissance osseuse ; l'hypersécrétion d'androgènes dans l'enfance peut ainsi résulter en une soudure prématurée des cartilages de conjugaison conduisant au nanisme. Dans un cadre similaire, les glucocorticoïdes à haute dose ont un effet inhibiteur sur l'incorporation de sulfate dans le cartilage et donc sur la croissance squelettique. La testostérone paraît également stimuler l'expression du gène du GHRF, ce qui n'est pas le cas de l'œstradiol. Dans ce cadre, il semble que la croissance rapide des garçons à la puberté soit largement tributaire d'une

sécrétion accrue de GH favorisée par les androgènes.

V.5.5. Régulation des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes, sexuelles et corticosurréaliennes interviennent par ailleurs directement dans le contrôle de la fonction Somatotrope (**figure V.8**). Ainsi, les hormones thyroïdiennes T₃ et T₄ ont un effet inducteur sur la synthèse de la GH et du GHRF hypothalamique ainsi que sur la synthèse des récepteurs hypophysaires à ce facteur. Les glucocorticoïdes paraissent également pouvoir agir, en synergie avec les hormones thyroïdiennes, sur les cellules somatotropes pour promouvoir la production de GH induite par le GHRF. Les mécanismes impliqués dans ces différentes relations sont loin d'être clairs à l'heure actuelle.

V.5.6. Régulation d'insuline

Enfin, l'insuline favorise l'anabolisme protéique dans les cellules cibles. Cet effet est particulièrement important dans les muscles squelettiques

Chapitre VI. Régulation hormonale du métabolisme lipidique

Les influences hormonales s'exercent soit sur la lipogenèse : insuline, testostérone, œstrogène, soit sur le stockage ou la mobilisation des graisses de réserve : hormones hypophysaires, adrénaline et corticostéroïdes, insuline, ostéogènes, soit sur l'utilisation tissulaire des lipides : thyroxine. Le métabolisme du cholestérol serait par la rate

VI.1. Rappels sur le métabolisme lipidique

La biosynthèse des acides gras consiste en l'addition séquentielle d'unités dicarbonées sur un acétyl COA. La synthèse donc réalisée du méthyl terminal vers l'extrémité carboxylique.

A l'inverse, la dégradation ou β -oxydation correspond au découpage de l'acide gras en unités dicarbonés (Acétyl COA) à partir de l'extrémité carboxylique vers le méthyle terminal.

VI.1.1. Catabolisme : lipolyse

Les lipides de l'organisme sont en majorité des lipides de réserve énergétique, stockés dans les tissus gras (tissus adipeux) sous forme de triacylglycérols. Quand un besoin énergétique doit être couvert, grâce à l'action de la lipase intra-adipocytaire, ils sont hydrolysés en acides gras et en glycérol qui passent alors dans le sang.

Le glycérol provient du métabolisme glucidique et peut y retourner. Les tri-oses-phosphates sont la plaque tournante permettant au glycérol, lorsque l'organisme brûle des lipides, de rejoindre la voie de la glycolyse pour donner de l'énergie ou pour redonner du glucose en « remontant » la glycolyse. Au contraire, lorsque l'organisme fait des réserves, il y a synthèse du glycérol-phosphate, à partir des glucides, pour la formation des TG (voir **la figure VI.1**).

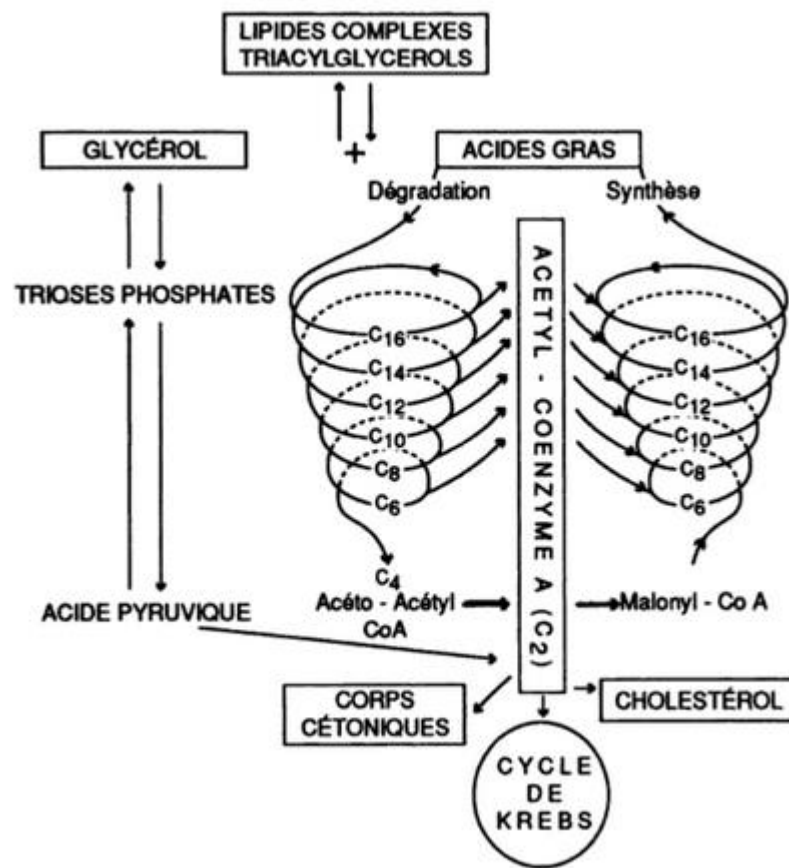


Figure VI.1. Métabolisme des triglycérides et des acides gras

L'oxydation des acides gras est un processus complexe. Après l'activation par un composé soufré appelé coenzyme A (CoA) (avec dépense d'une molécule d'ATP). L'oxydation porte sur le 2^e carbone à partir du carboxyle initial (voir **figure VI.1**), appelé traditionnellement carbone β d'où le nom générique de β -oxydation donné à cette réaction. Cette oxydation entraîne la scission du chaînon oxydé, avec réactivation immédiate du radical restant par le CoA. Ainsi, c'est par coupures successives portant sur des chaînons à deux carbones que les acides gras sont dégradés. Les chaînons en question sont en fait des acétyl-CoA.

L'acétyl-CoA assure ainsi la jonction entre le métabolisme des lipides et le cycle de Krebs commun aux 3 grandes voies des nutriments énergétiques. Cette oxydation ne sert qu'à donner de l'énergie ; les acides gras constituent ainsi une grande réserve énergétique. L'oxydation des acides gras se fait principalement dans les muscles et dans le foie qui sont les grands producteurs et consommateurs d'énergie d'origine lipidique dans l'organisme.

Les unités acétyl-CoA issues de la β -oxydation rejoignent celles qui dérivent de la glycolyse au niveau du cycle de Krebs. Mais quand la β -oxydation est très intense (lors de la mobilisation des réserves de l'organisme), la capacité du cycle devient insuffisante. L'excès d'acétyl-CoA d'origine lipidique fournit alors des corps cétoniques, composés solubles qui sont une source d'énergie précieuse pour le cerveau (qui ne peut oxyder les acides gras tels quels). Cependant, dans des cas extrêmes comme le diabète, il s'accumule un excès de ces corps cétoniques qui mène à des troubles graves.

VI.1.2. Anabolisme : lipogenèse

La synthèse des acides gras s'effectue par une voie enzymatique différente de celle de leur dégradation. La première réaction est celle où l'acétyl-CoA est carboxyle pour donner la malonyl-CoA (l'énergie est fournie par l'ATP) ; ce composé, beaucoup plus réactif du point de vue énergétique, facilite la série de réactions qui aboutit à une chaîne longue d'acides gras.

Les acides gras, synthétisés en majorité dans le foie et le tissu adipeux, sont essentiellement estérifiés par le *glycero-phosphate* dérivé de la glycolyse. C'est la formation des *triacylglycèrols* (TG) de réserve. Une partie des TG hépatiques sera sécrétée dans le sang sous forme d'un complexe lipoprotéique spécifique (*lipoprotéines de très faible densité* ou *VLDL*). (**Figure VI.3**)

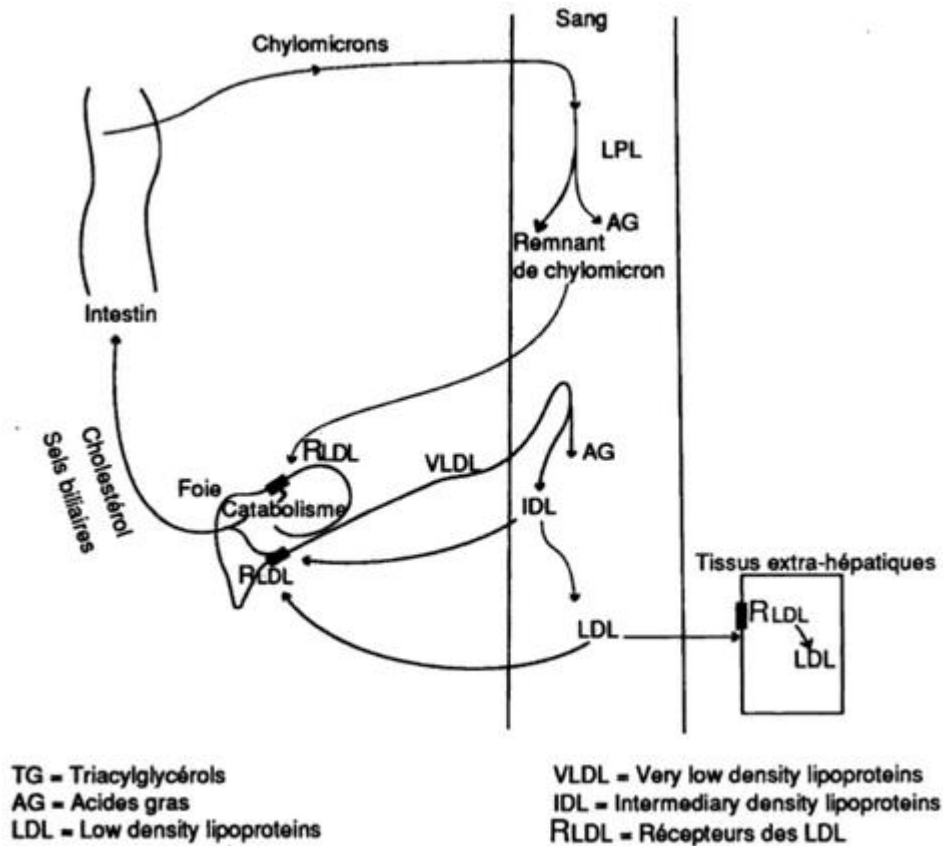


Figure V.2. Circuit simplifié des lipides alimentaires dans l'organisme.

Les *VLDL* transportent leurs *TG* vers les tissus adipeux et les muscles. Ces *TG* seront hydrolysés dans le courant sanguin comme les chylomicrons pour permettre aux acides gras d'entrer dans les cellules adipeuses et musculaires, principales utilisatrices de ces nutriments. Les *VLDL* se transforment en *LDL* (lipoprotéines de faible densité) qui distribuent le cholestérol aux tissus extra hépatiques mais aussi au foie.

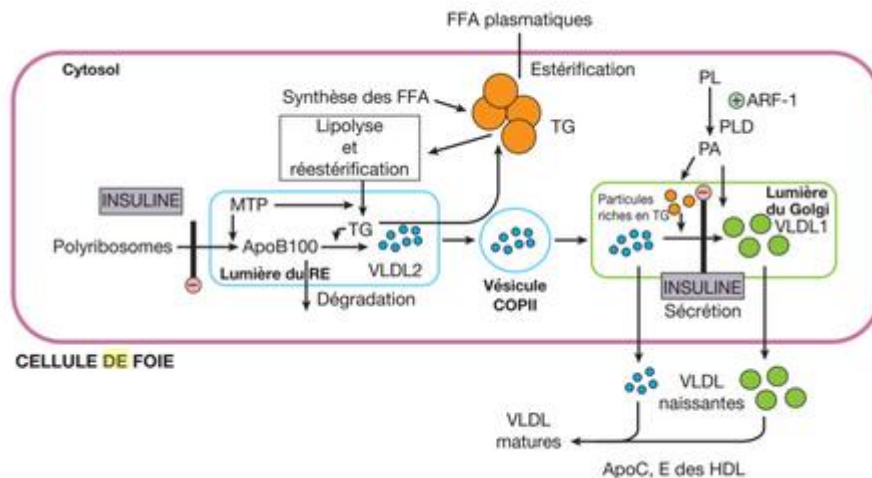


Figure IV.3. Synthèse des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) dans le foie.

(Apo, apolipoprotéine ; ARF-1, facteur d'ADP-ribosylation ; FFA, acides gras libres ou AGL ; HDL, lipoprotéine de haute densité ; MTP, protéine microsomale de transfert du triacylgcérol ; PA, acide phosphatidique ; PL, phospholipide ; PLD, phospholipase D ; TG, triacylgcérol). Les voies qui sont illustrées constituent la base des étapes décrites dans la figure 25.2. Apo B-100 est synthétisée sur les polyribosomes et complexée aux phospholipides par la MTP lors de son entrée dans la lumière du réticulum endoplasmique (RE). Tout excédent sera dégradé par les protéasomes. Les TG provenant de la lipolyse de gouttelettes cytosoliques de lipides, suivie de resynthèse, sont transférés dans la lumière du RE avec l'aide de MTP et interagissent avec apoB-100 pour former les VLDL2. Les TG en excès retournent dans les gouttelettes lipidiques cytosoliques. Les VLDL 2 sont transférés dans l'appareil de Golgi dans des vésicules COPII, où ils fusionnent avec des particules riches en TG pour former des VLDL1. L'acide phosphatidique est produit par l'activation de la PLD par ARF-1 et il est incorporé dans les VLDL1 riches en TG et/ou dans les VLDL2. Les VLDL1 et VLDL2 peuvent être sécrétés dans le sang. L'insuline inhibe la sécrétion des VLDL en inhibant la synthèse de l'apoB-100 et la formation de VLDL1 à partir des VLDL2.

Les triacylgcérols (TG) des chylomicrons cèdent leurs AG sous l'action de l'enzyme lipoprotéine lipase (LPL). Après cette hydrolyse, le chylomicron ainsi délipidé (« remnant » ou particule rémanente) est capté par le foie et catabolisé. Le foie sécrète des VLDL, lipoprotéines de très basse densité, également riches en TG qui, à leur tour, seront hydrolysées par la LPL, en donnant des AG et des lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL). Les IDL sont transformées, dans le courant sanguin en LDL Lipoprotéines qui transportent essentiellement le cholestérol Les LDL peuvent entrer dans les tissus extra

hépatiques et dans le foie, en se liant à leurs récepteurs tissulaires spécifiques R_{LDL}). Une dernière catégorie de lipoprotéines (HDL - de très haute densité) intervient dans le transport du *cholestérol* des tissus hépatiques au foie et représente un aspect particulier de ce métabolisme.

VI.1.2. 1. Exemple de la synthèse des acides gras (palmitate)

Pour la biosynthèse du palmitate (acides gras en C16), il suffit donc d'un acétylCOA et de 7 donneurs d'éléments dicarbonés.

Ces éléments dicarbonés proviennent du malonylCOA, ils sont ajoutés alors que l'acyle en voie de synthèse est attaché à une protéine appelée ACP : *Acyl Carrier Protein*. L'acétylCOA carboxylase, ATP dépendante, est d'ailleurs, comme nous le verrons, une enzyme clé pour la régulation de la synthèse des acides gras. La phase d'initiation de la synthèse commence donc avec :

1. Le transfert du groupe acétyle sur l'enzyme de condensation (via la liaison thioester) grâce à une acétyl transférase.
2. La formation de malonyl-ACP grâce à une malonyl transférase.

La phase d'élongation se poursuit alors par :

3. Condensation de l'acétyl et du malonyl toujours lié à l'ACP. L'enzyme de condensation, la β -cétoacyl-ACP synthase, agit après décarboxylation du malonylCOA. Au premier cycle de condensation on obtient donc un C4 (acétoacétyl-ACP) , au second un C6 puis un C8, etc.
4. Réduction du cétoacyl par la β -cétoacyl-réductase pour former un hydroxyacyl.

Le cosubstrat donneur d'équivalents réducteurs est le NADPH.

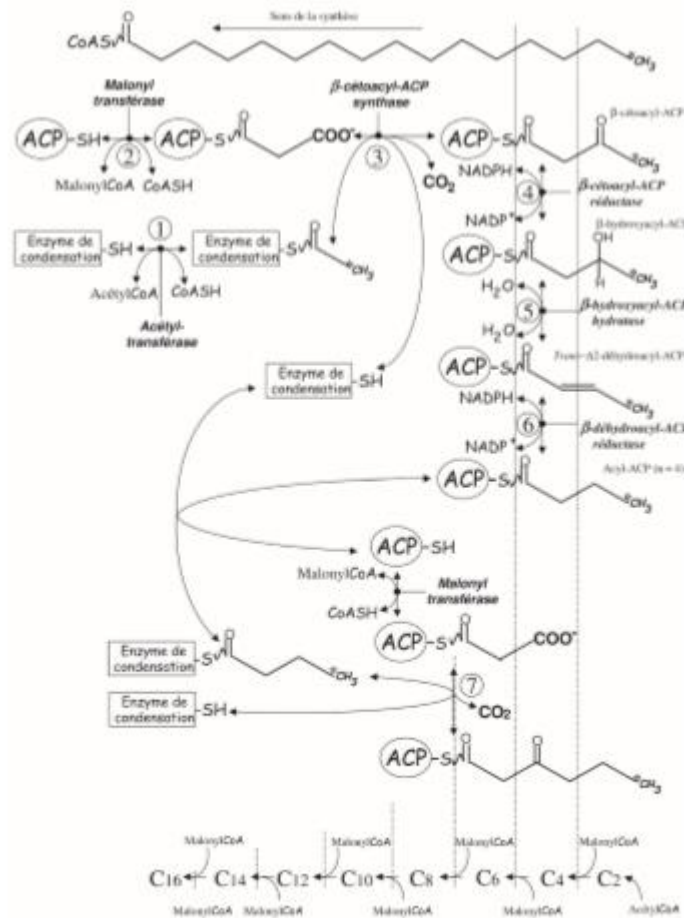


Figure VI.4. L'anabolisme des acides gras.

5. Déshydratation du 3-hydroxyacyl-ACP par une déshydratase spécifique. Cette réaction de déshydratation fait apparaître une double liaison, plus exactement un trans- Δ^2 -déshydroacyl-ACP, ou trans- Δ^2 -énoyl-ACP.

6. Réaction par β -déhydroacyl-ACP réductase ou énoyl réductase avec comme donneur d'équivalent réducteur le NADPH. Le premier cycle réactionnel aboutit donc à la synthèse du butyryl-ACP.

7. Le butyryl-ACP est transféré sur l'enzyme de condensation et second cycle d'élongation comportant les mêmes étapes peut avoir lieu.

Chaque addition d'un élément dicarboné sur l'acyle en voie de synthèse a donc nécessité, une molécule d'acétylCOA, qui a été carboxylée en malonyl COA (une molécule d'ATP est nécessaire à la réaction de carboxylation) et deux équivalents réducteurs sous forme de NADPH. C'est une bonne illustration des trois préalables à la synthèse de molécules : énergie, équivalents réducteurs et précurseurs métaboliques.

VI.1.2. 2. La β -oxydation ou hélice de l'ynen

Le catabolisme des acides gras est effectué par une séquence répétée de quatre réactions en commençant par l'extrémité carboxylique (**figure VI.5**)

Le principale est d'introduire un groupement cétonique sur le carbone 3 (ou β) de manière à libérer les carbones 1 et 2 sous forme d'acétylCOA. Le catabolisme des acides ne s'effectue qu'avec un substrat préalablement activé, c'est-à-dire lié au coenzyme A. Il comporte les cinq étapes suivantes :

1. L'activation de l'acide gras en acylCOA grâce à l'acylCOA synthase. Réaction couplée à l'hydrolyse de la liaison β de l'ATP. La formation de l'acylCOA libère donc l'AMP et du pyrophosphate (en fait la réaction passe par un intermédiaire : l'acyl-AMP).
2. L'introduction d'une double liaison en isomérisation *trans* entre les carbones 2 et 3. L'acylCOA déshydrogénase, qui catalyse cette réaction, est une enzyme possédant comme groupement prosthétique le FAD. Cette déshydrogénation va conduire à la production d'un *trans*- Δ^2 -déhydroacylCOA et d'une enzyme possédant un groupement prosthétique réduit (E-FADH₂).
3. L'hydratation de la double liaison par la déhydroacylCOA hydratase. Cette hydratation stéréospécifique conduit au 3-hydroxyacylCOA.
4. Une seconde réaction de déshydrogénation qui convertit alors le groupement hydroxyle en cétone. L'hydroxyacylCOA déshydrogénase génère un cosubstrat réduit, le NADH.
5. Le clivage du 3-cétoacylCOA par la fonction thiol d'un CoASH. Ce clivage thiolytique est catalytique par une β -cétotliolase.

On remarque donc que les intermédiaires générés par la voie catabolique sont identiques à ceux formés au cours de la voie anabolique. Les réactions anaboliques étant effectuées alors que l'acyl en voie de synthèse est attaché à l'ACP, pour les réactions cataboliques le groupe acyle est attaché au coenzyme A.

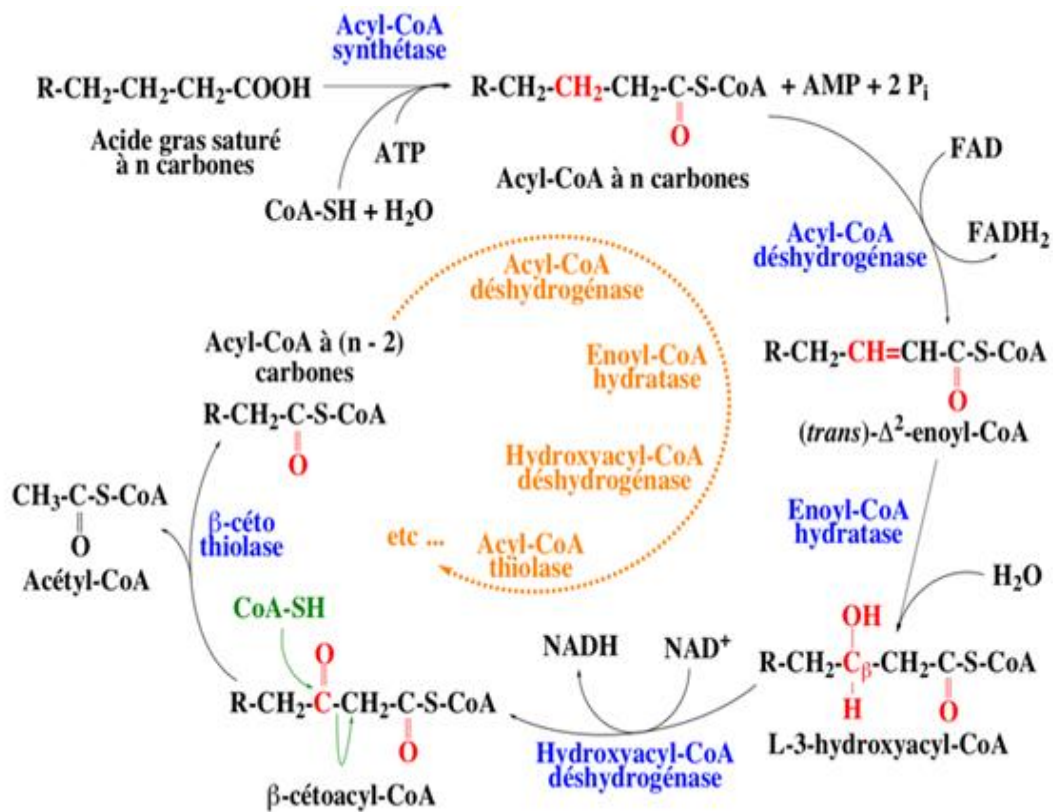


Figure VI.5. le catabolisme des acides gras.

Les réactions cataboliques (β -oxydation) se déroulent grâce à la formation des mêmes intermédiaires que ceux de la voie anabolique, mais en sens contraire de la synthèse, c'est-à-dire de l'extrémité carboxylique vers le méthyle terminal. Les réactions notées de 1 à 5 donnent naissance aux intermédiaires qui sont attachés au Coenzyme A. Le carbone β , qui est oxydé, est marqué par un astérisque.

VI.2. Régulation hormonale : lipogenèse, Lipolyse, Régulation du métabolisme du cholestérol (synthèse et catabolisme) et Cétogenèse

VI.2.1. Régulation de l'insuline

La lipase hormonosensible est activée par ACTH, TSH, le glucagon, l'adrénaline, la noradrénaline et vasopressine. Elle est inhibée par l'insuline, la prostaglandine E, et l'acide nicotinique. La formation du glycérol 3-phosphate depuis les intermédiaires de la glycolyse.

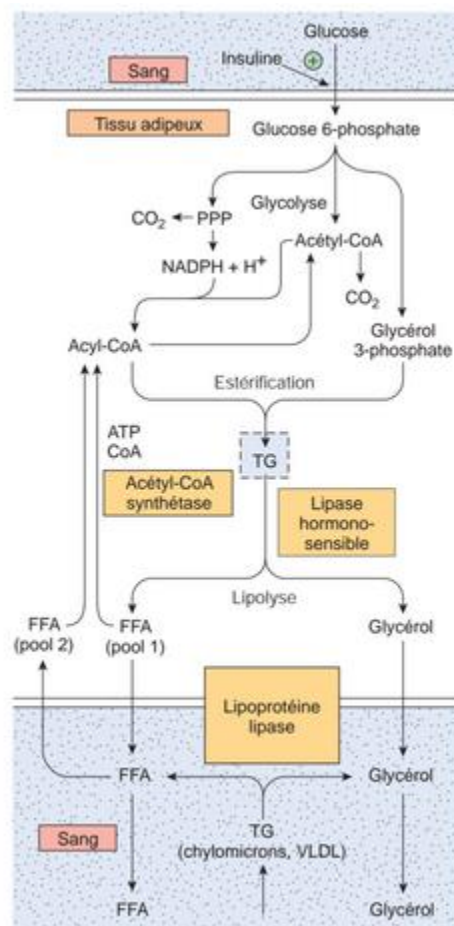


Figure VI.6. Métabolisme du triacylglycérol dans le tissu adipeux. (FFA, acides gras libres ; PPP : voie des pentoses phosphates ; TG : triacylglycérol ; VLDL, lipoprotéine de très faible densité).

L'insuline régule aussi la lipogenèse par d'autres mécanismes

L'insuline stimule la lipogenèse au moyen de plusieurs autres mécanismes en plus de son effet stimulateur de l'activité de l'acétyl-CoA carboxylase. Elle augmente l'importation du glucose dans les cellules (par exemple dans le tissu adipeux), accroissant ainsi la disponibilité à la fois du pyruvate pour la synthèse d'acides gras, et du glycéro3-phosphate pour la synthèse de triacylglycérol via l'estérification des acides gras nouvellement formés (voir la figure VI.7). L'insuline transforme aussi la forme inactive de la pyruvate déshydrogénase en une forme active dans le tissu adipeux, mais pas dans le foie. En outre, l'insuline, grâce à sa faculté d'abaisser le niveau d'AMPc intracellulaire, inhibe la lipolyse dans le tissu adipeux et réduit par conséquent la concentration plasmatique en acides gras libres et donc celle des acyl-CoA à longue chaîne qui sont inhibiteurs de la lipogenèse.

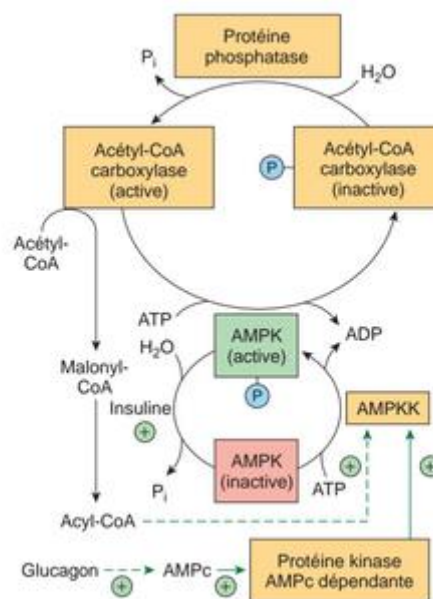


Figure VI.7. Régulation de l'acétyl-CoA carboxylase par phosphorylation/déphosphorylation. L'enzyme est inactivée après phosphorylation par une protéine kinase activée par l'AMP (AMPK), l'AMPK est elle-même phosphorylée et activée par une protéine kinase activée par l'AMP (AMPKK). Le glucagon et l'adrénaline augmentent la concentration d'AMPc et activent ainsi l'AMPKK, par l'intermédiaire d'une protéine kinase dépendante de l'AMPc. On suppose que l'AMPKK est aussi activée par l'acyl-CoA. L'insuline active l'acétyl-CoA carboxylase, par déphosphorylation de l'AMPK.

VI.2.2. Actions du glucagon sur les lipides

A l'opposé de l'insuline, le glucagon entraîne la dégradation des triglycérides (lipolyse) et inhibe leur synthèse. Le glucagon active la production des composés cétoniques (cétogenèse) à partir des acides gras. En conséquence, les taux sanguins d'acides gras et de composés cétoniques augmentent sous l'influence du glucagon.

VI.2.3. Effet de GH sur les lipides

Les effets directs de la GH s'exerceraient essentiellement sur le métabolisme lipidique, avec un effet « anti-insulinique » de mobilisation des graisses induisant une augmentation du taux d'acides gras libres et une diminution des masses adipeuses.

VI.2.4. Cholestérol

Le cholestérol, alcool stéroïde associé aux lipides, joue un rôle important dans la structure et le fonctionnement des membranes cellulaires et dans la biosynthèse des hormones stéroïdes (hormones sexuelles et hormones corticosurréaliennes ainsi que de la vitamine D. Il est synthétisé à partir d'acétyl CoA dans le foie mais aussi dans d'autres tissus. Il circule dans le sang dans les différentes lipoprotéines. Il est très peu catabolisé (en acides biliaires, stéroïdes) et est surtout excrété avec la bile, par voie fécale. L'ensemble du métabolisme des lipoprotéines, très complexe, sera évoqué dans la neuvième partie.

Le cholestérol est un constituant important des membranes cellulaires et de la surface lipidique des lipoprotéines le précurseur des anions biliaires ainsi que des stéroïdes hormonaux et de La vitamine D.

La moitié du pool de cholestérol de l'organisme est constituée de cholestérol exogène importé par alimentation; l'autre moitié est synthétisée *novo*, le foie étant un site majeur de sa production.

VI.2.4.1. Synthèse de cholestérol

La synthèse du cholestérol s'exécute comme suit :

- la synthèse du mévalonate est initiée avec l'acétyl-CoA comme substrat et par une réaction catalysée par l'hydrométhyl-gutharyl-CoA réductase étape limitante (**figure VI.8b**) ;
- la synthèse se poursuit par la formation d'isoprénoïde, de squalène et de lanostérol après cyclisation du squalène : suivent ensuite pas moins de dix-neuf étapes consécutives conduisant à la formation du cholestérol.

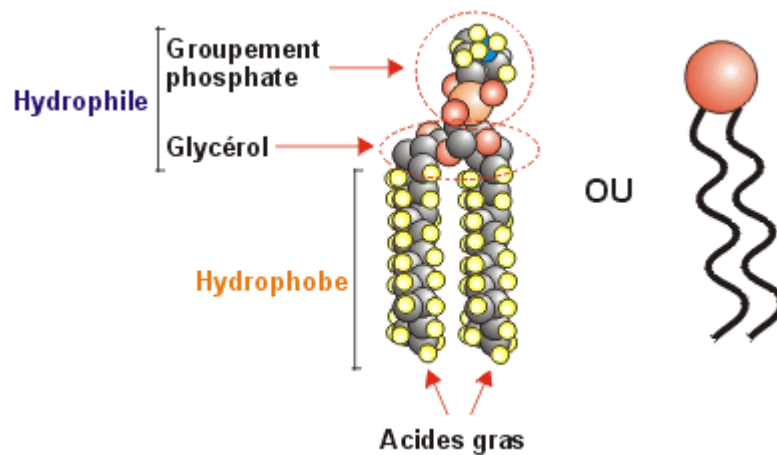


Figure VI.8a. Structure des phospholipides.

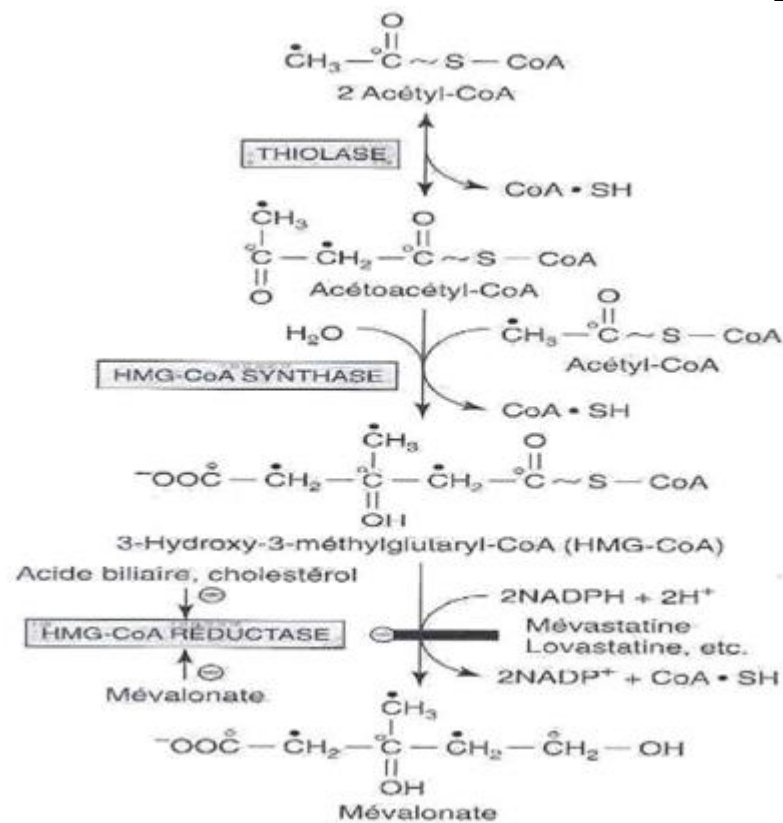


Figure VI.8b. Synthèse du cholestérol jusqu'à la formation du mévalonate. l'acétyl-CoA est le précurseur primaire. Les médicaments (statine) utilisés pour réduire l'hypercholestérolémie agissant comme inhibiteurs de la HMG-CoA réductase.

VI.2.4.2. La régulation de la synthèse du cholestérol par dégradation de l'HMGCOA réductase

Le métabolisme du cholestérol est non seulement régulé, à long terme, de façon transcriptionnelle par la synthèse de nouvelles enzymes, à court terme, par des systèmes phospho-déphospho, mais aussi par dégradation d'une des enzymes qui contrôle la voie de synthèse du cholestérol : l'HMGCOA réductase.

Cette enzyme est localisée dans le réticulum endoplasmique rugueux. C'est une protéine qui possède une région hydrophobe à huit segments transmembranaires de structure analogue à la protéine SCAP : **SREBP Cleavage Activating Protein**. Ce domaine possède mes mêmes propriétés que SCAP puisqu'il s'agit d'une véritable sonde sensible à la

concentration en cholestérol de la membrane réticulaire. Le site catalytique du côté C-terminal est situé sur la face cytoplasmique de réticulum endoplasmique (**figure VI.9**)

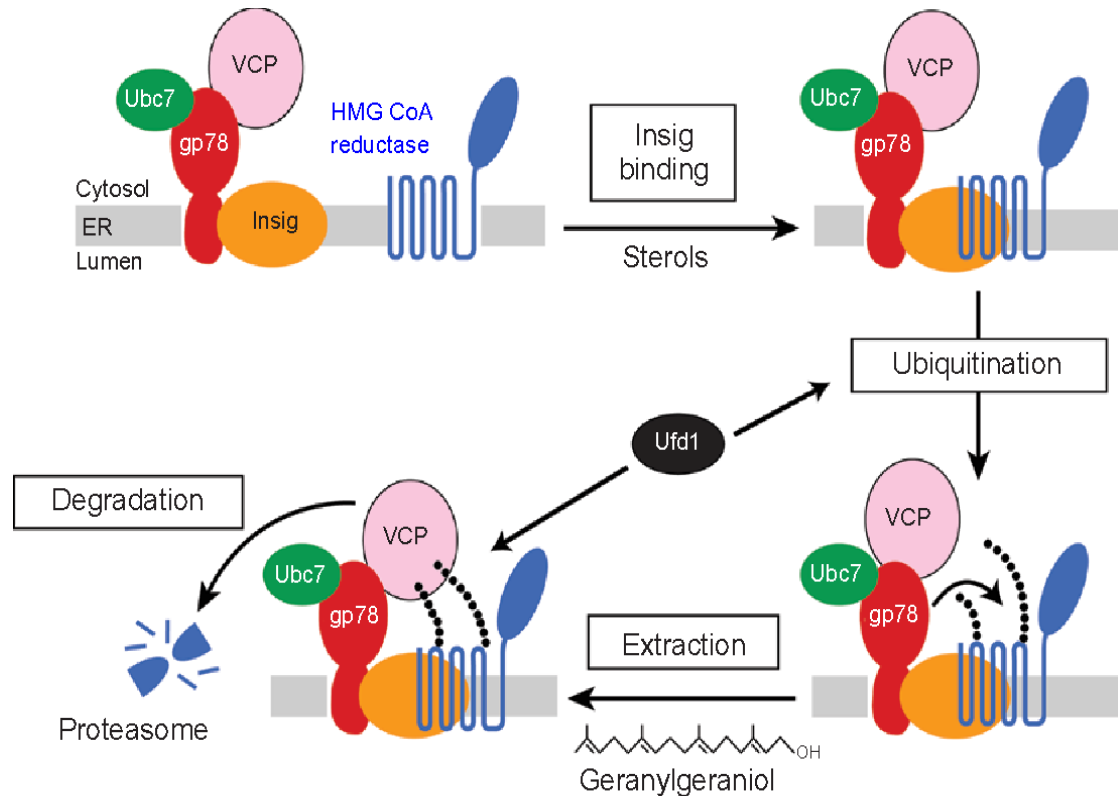


Figure VI.9. Régulation par dégradation de l'HMGCOA réductase. A :représentation schématique de l'HMGCOA réductase. La partie membranaire est une sonde qui associe au cholestérol et à différents métabolites intermédiaires de la voie de synthèse du cholestérol, la partie C-terminal porte le domaine B : à basse concentration en cholestérol, la gp 78 s'associe à Insig-1 qui rapidement ubiquitinylée puis dégradée, l'HMGCOA réductase n'est pas étiquetée ni dégradée, son activité est maximale. C : à concentration en cholestérol élevée, la gp 78 s'associe à l'HMGCOA réductase qui est alors ubiquitinylée et dégradée.

En cholestérol augmente dans les membranes réticulaires, l'HMGCOA réductase est dégradée par un processus dépendant de l'ubiquitine. La protéine résidente de la membrane réticulaire, Insg-1, est impliquée dans la régulation.

A basse concentration en cholestérol (figure VI.9.B), l'HMGCOA réductase n'est pas liée à Insg-1. Dans ces conditions le «turn-over» de Insg-1 est élevé, cette dernière est ubiquitinylée par la gp78 (Glycoprotéine réticulaire d'une masse moléculaire 78kD), qui est une protéine possédant un domaine Ring finger avec une activité ubiquitine ligase E3.

Insg-1 est donc rapidement dégradée, mais aussi rapidement synthétisée, car dans ces conditions, le taux d'ARN messager codant cette protéine est élevé. Sa demi-vie est inférieure à 30 minutes.

A concentration élevée en cholestérol, la conformation du domaine hydrophobe de l'HMGCOA réductase est modifiée. Ces deux protéines s'attachent alors à Insg-1, ce qui a pour conséquence de bloquer l'ubiquitinylation de cette protéine dont la demi-vie s'allonge (plus de 2 heures). Le taux d'ARN messager de cette dernière diminue également ce qui signifie qu'elle est synthétisée moins rapidement. Par contre, la gp 78 s'associe alors à une séquence intramembranaire de l'HMGCOA réductase, ce qui permet son ubiquitinylation et mène à sa dégradation par le protéasome.

Récemment, il a été montré que le lanostérol, un intermédiaire dans la biosynthèse du cholestérol, induit la destruction de l'HMGCOA réductase à une concentration dix fois plus faible que le cholestérol lui-même. Il semble donc que ce soit les intermédiaires de synthèse qui régulent le métabolisme du cholestérol (le mévalonate et le farnésyl pyrophosphate déphosphorylé ou farnésol ont également été impliqués).

VI.2.5. Cétogenèse

Les composés cétoniques (acétone, acide acétoacétique et acide hydroxybutyrique) sont synthétisés dans le foie en cas de pénurie de glucose et lorsque celui-ci doit être économisé. Contrairement à d'autres tissus, les molécules d'acétylCoA issues de la dégradation des acides gras ne sont pas, dans le foie, intégrées dans le cycle de Krebs pour y subir une extraction supplémentaire d'énergie. Elles sont engagées dans la synthèse des composés cétoniques qui sont libérés dans le sang. Ces derniers servent de sources alternatives d'énergie pour les cellules qui ont l'équipement enzymatique leur permettant de les oxyder.

Durant un jeûne prolongé, le cerveau utilise les composés cétoniques à la place du glucose, car l'homéostasie glycémique ne peut être maintenue. Parce que la mort par privation de nourriture est habituellement la conséquence d'un gaspillage des ressources protéiques plutôt que d'une hypoglycémie, la survie en l'absence de tout apport calorique exogène impose que la néoglucogenèse soit maintenue à un minimum aussi longtemps que les besoins du cerveau ne sont pas compromis, Une partie relativement importante des protéines cellulaires peut être catabolisée sans que cela soit préjudiciable, mais une limite peut être atteinte au-delà de laquelle les cellules, cannibalisées ne peuvent plus fonctionner normalement. Pour éviter d'arriver à ce point de non retour tant que dure l'état de jeûne, le cerveau progressivement se met à utiliser les composés cétoniques au fur et à mesure que la source de glucose diminue. La capacité du cerveau d'exploiter alternativement les composés cétoniques fournis par le foie est une solution qui lui assure l'approvisionnement énergétique approprié sans avoir recours à la mobilisation des protéines corporelles.

VI.2.5.1. Synthèse des corps cétoniques : La cétogenèse se produit lors d'une oxydation rapide des acides gras dans le foie

Dans certaines conditions métaboliques associées à une vitesse élevée d'oxydation des acides gras, le foie produit des quantités considérables d'acétoacétate et de D(-)-3-hydroxybutyrate (β -hydroxybutyrate). L'acétoacétate subit de manière continue une décarboxylation spontanée pour conduire à la formation d'acétone. Ces trois substances sont connues sous le nom générique de corps cétoniques (ou bien encore, corps acétoniques, ou [de façon impropre]

«cétones») (**figure VI.10**). L'acétoacétate et le β -hydroxybutyrate sont interconvertis par la **D(-)-3-hydroxybutyrate déshydrogénase**, une enzyme mitochondriale ; l'équilibre est contrôlé par le rapport mitochondrial $[NAD^+]/[NADH]$, c'est-à-dire par le statut rédox. La concentration totale en corps cétoniques dans le sang de mammifères bien nourris n'excède normalement pas 0.2 mmol/L, sauf chez les ruminants où le 3-hydroxybutyrate est formé en continu à partir d'acide butyrique (un produit de la fermentation dans la panse) dans la paroi de la panse. *In vivo*, le foie semble être le seul organe chez les non-ruminants à déverser des quantités significatives de corps cétoniques dans le sang, les tissus extra-hépatiques utilisent l'acétoacétate et le β -hydroxybutyrate comme substrats respiratoires. L'acétone est un déchet qui du fait qu'il est volatile, peut être excrété par les poumons.

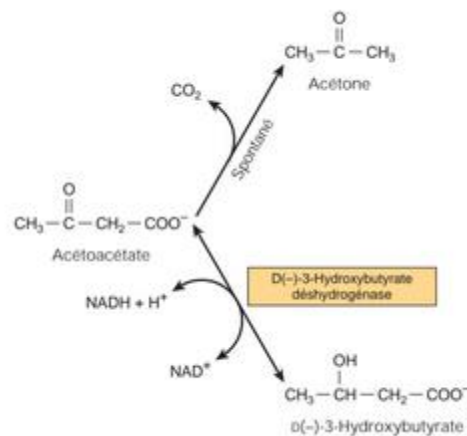


Figure VI.10. Interrelation entre les corps cétoniques. La D(-)-3-hydroxybutyrate déshydrogénase est une enzyme mitochondriale.

Du fait que le foie synthétise activement les corps cétoniques mais en utilise peu et qu'au contraire les tissus extra-hépatiques les utilisent mais n'en produisent pas, il y a un flux net de ces composés vers les tissus extra-hépatiques (**figure VI.11**).

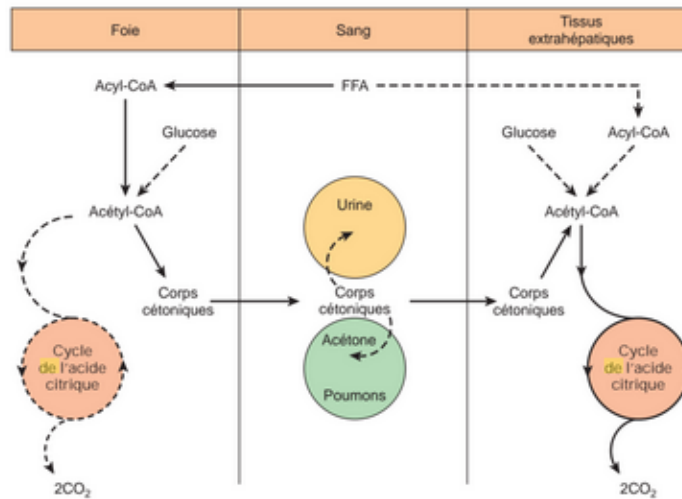


Figure VI.11. Formation, utilisation et excrétion des corps cétoniques. (La voie principale est indiquée par des flèches en trait plein).

VI.2.5.2. Le 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA (HMG-CoA) est un intermédiaire dans la voie de la céto-genèse

Les enzymes responsables de la formation de corps cétoniques sont associées principalement à la mitochondrie. Deux molécules d'acétyl-CoA formées par β -oxydation se condensent ensemble pour former l'acétoacétyl-CoA par une inversion de la réaction catalysée par la **thiolase**. L'acétoacétyl-CoA, qui est le matériel de départ pour la céto-genèse, peut aussi être formé directement à partir des quatre derniers atomes de carbone d'un acide gras au cours de la β -oxydation (**figure VI.12**). La condensation de l'acétoacétyl-CoA avec une autre molécule d'acétyl-CoA par la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA synthase produit le 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA (HMG-CoA). La 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA lyase, conduit l'acétyl-CoA à se scinder du HMG CoA, en libérant de l'acétoacétate. Les atomes de carbone qui sont éliminés sous forme d'acétyl-CoA dérivent de la molécule d'acétoacétyl-CoA d'origine. La présence simultanée des deux enzymes dans la mitochondrie est nécessaire pour la céto-genèse. Ceci n'est réalisé que dans le foie et dans l'épithélium de la panse des ruminants. Le d(-)-3-hydroxybutyrate est, quantitativement, le corps cétonique prédominant, a la fois dans

le sang et dans l'urine en cas de cétose.

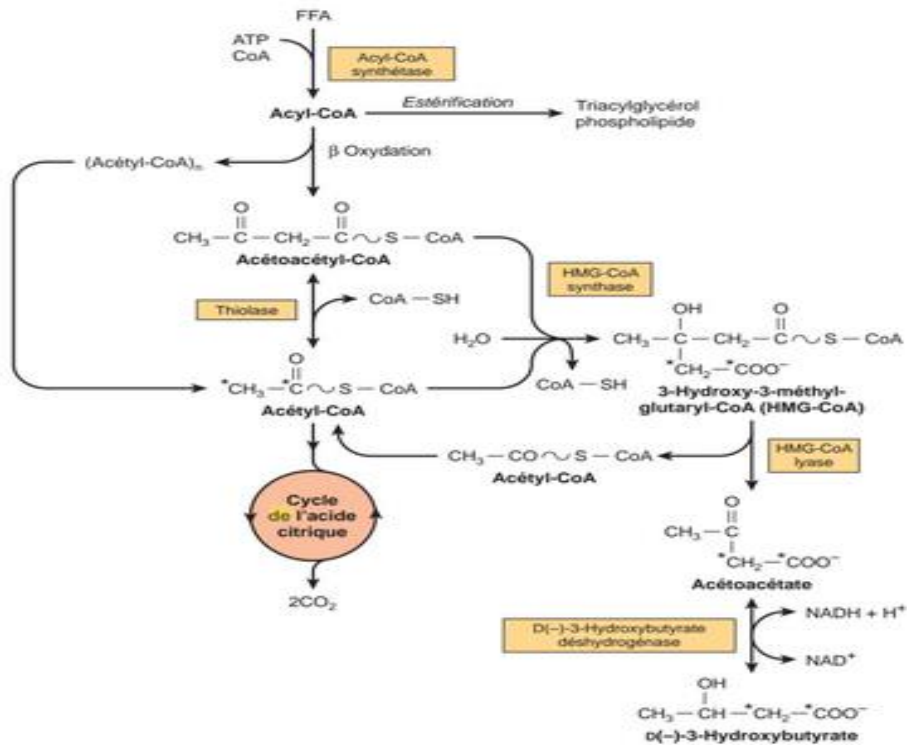


Figure VI.12. Voie de la cétogenèse dans le foie. (FFA, free fatty acids ou acides gras libres).

Les corps cétoniques servent de combustible pour les tissus extra-hépatiques. Alors que le foie est équipé d'un mécanisme enzymatique actif permettant la production d'acetoacétate à partir d'acétoacétyl-CoA. L'acétoacétate, une fois formé, ne peut pas être réactivé directement dans le foie excepté dans le cytosol où il est utilisé dans une voie bien moins active comme précurseur dans la synthèse du cholestérol, ceci explique la production nette de corps cétoniques par le foie.

Dans les tissus extrahépatiques, l'acetoacétate est activé en acétoacétyl-CoA par la succinyl-CoA-acitoacétate CoA transférase le CoA est transféré a partir du succinyl-CoA pour former l'acétoacétyl-CoA. Il y a addition d'un CoA sur l'acétoacétyl-CoA et scission en deux acétyl-

CoA par la thiolase puis oxydation dans le cycle de l'acide citrique. Si leur concentration sanguine est accrue, l'oxydation des corps cétoniques augmente jusqu'à atteindre une concentration approximative de 12 mmol/L qui sature la machinerie oxydative. Quand ceci se produit, une large proportion de la consommation d'oxygène peut être expliquée par l'oxydation des corps cétoniques.

Dans la plupart des cas, la cétonémie est due à une production accrue de corps cétoniques par le foie, plutôt qu'à une déficience de leur utilisation par les tissus extra-hépatiques. Alors que l'acétoacétate et le d(-)-3-hydroxybutyrate sont facilement oxydés par les tissus extra-hépatiques, l'acétone est difficile à oxyder *in vivo* et elle est en grande partie volatilisée dans les poumons.

Lors d'une cétonémie modérée, l'élimination de corps cétoniques par l'urine constitue seulement un faible pourcentage de la production et de l'utilisation totale des corps cétoniques. Étant donné qu'il y a dans les reins des effets qui ressemblent à des seuils (il n'y a pas réellement de seuil en fait) qui varient selon les espèces et les individus, la mesure de la cétonémie est préférée à celle de la cétonurie pour établir le degré de sévérité de la cétose.

VI.3. Régulation du métabolisme par des hormones stéroïdiennes (le cortisol)

Les tissus cibles de cortisol sont nombreux : le tissu adipeux est le siège d'une lipolyse importante, la masse musculaire squelettique, le tissu conjonctif, ainsi que le tissu lymphoïde, subissent une protéolyse. Ces effets cataboliques permettent la libération d'acides gras, de glycérol et d'acides aminés.

Ces facteurs sont favorables à une augmentation de la gluconéogenèse hépatique, en effet le glycérol et les acides aminés sont les précurseurs utilisés par le foie pour la synthèse de glucose tandis que l'oxydation des acides gras fournit l'énergie et les équivalents réducteurs nécessaires à la gluconéogenèse.

VI.4. Exemples de pathologies dues un dérèglement du métabolisme des lipides (hypercholestérolémie et athérosclérose, hypertriglycérédémie, ...)

V.4.1. Les hyperlipoprotéïnémies

Ces maladies primaires et secondaires, sont définies selon leur phénotype c'est-à-dire le type de Lipoprotéines en quantités excessives dans le sang.

VI.4.1.1. Conséquences cliniques

Les complications secondaires des hyperlipoprotéïnémies sont l'accélération de phénomènes vasculaires dégénératifs, dont l'athérosclérose, la pancréatite aigue et les xanthomes. Ces complications sont corrélées avec le degré d'augmentation des concentrations sanguines des lipoprotéines, une distribution anormale des lipides aux tissus et un métabolisme lipidique non équilibré.

L'incidence des maladies coronaires ischémiques varie de façon exponentielle avec l'augmentation linéaire du cholestérol-LDL et plus encore avec une diminution linéaire du cholestérol-HDL. Ce type de maladie est explique par les lésions athéroscléroses des gros vaisseaux et en particulier des artères coronaires favorisant les lésions thromboemboliques et l'infarctus du myocarde. Une concentration excessive dans le sang du cholestérol-LDL provoque l'émergence précoce de la lésion initiale de ces phénomènes dégénératifs qui est appelée la strie graisseuse.

VI.4.1.2. L'athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie de l'intima caractérisée par une plaque faite de dépôts lipidiques et dans laquelle s'accumulent différents types cellulaires et des éléments de fibrose. Les lésions initiales consistent en stries lipidiques visibles macroscopiquement ; ce type de lésion évolue progressivement en plaque puis en athérome (**figure VI.13**).

Dans les populations à risques de maladies coronaires ischémiques et d'athérosclérose des artères périphériques, ces stries graisseuses sont observées dès la seconde décennie chez les patients de sexe mâle.

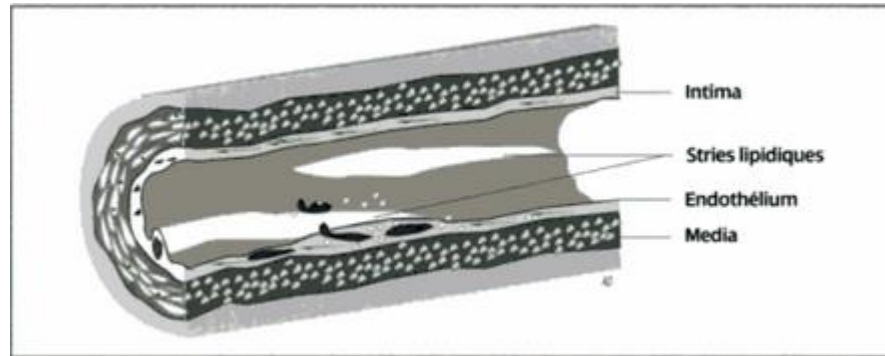


Figure VI.13. Le processus athérosclérose à son stade initial, avec apparition d'une strie graisseuse au niveau de l'intima.

L'accumulation des LDL, dans l'intima artérielle apparaît spécifiquement accélérée par **l'acylation des phospholipides de la couverture lipidique des lipoprotéines** ainsi que par leur peroxydation. Ces phénomènes produisent des lyso-phospholipides et des aldéhydes qui peuvent contribuer à une altération accélérée de l'apo B. Ces apo B modifiées perdent leur affinité pour les récepteurs LDL mais semblent avoir une affinité préférentielle pour le récepteur de récupération, présent au niveau des monocytes des endothélia ; la capture et l'accumulation intracytoplasmique des LDL provoquent leur transformation en cellules spumeuses. La phagocytose des VLDL est aussi augmentée et contribue à la formation de cellules spumeuses chargées en esters de cholestérol. L'accumulation de cellules spumeuses s'accompagne de phénomènes chimiotactiques attirant des lymphocytes T et des monocytes. Des cellules fibroblastiques se transforment localement en cellules à caractère contractile au travers de la capture de LDL et d'esters de cholestérol pour se transformer également en cellules spumeuses additionnelles.

La strie graisseuse progresse ainsi vers la constitution d'une plaque fibreuse puis en athérome. L'athérome est une lésion macroscopique de l'intima qui se présente comme un épaissement

de l'endartère fait de tissus conjonctifs, d'éléments contractiles, de cellules spumeuses d'histiocytes et de lymphocytes T donnant à la lésion un caractère inflammatoire ; des greffes bactériennes au niveau de ces lésions peuvent accélérer la dégénérescence de l'intima (**figure VI.14**). La production endothéliale de NO et de prostacycline n'est plus suffisante pour prévenir l'adhésion plaquettaire. Des zones nécrotiques peuvent se développer avec une ulcération de l'endothélium. Ces lésions non hémocompatibles accélèrent l'adhésion des plaquettes, leur agrégation et leur activation, initiant la thrombogénèse.

Le thrombus peut être occlusif et provoquer un infarctus aigu ou s'organiser progressivement en une lésion fibrotique réduisant considérablement la section de l'artère ; par voie de conséquence. Le flux sanguin à ce niveau devient insuffisant, ce qui provoque une ischémie du tissu normalement irrigué par ce tronc artériel.

Cliniquement, l'ischémie s'exprime par l'**angor** lorsque le flux coronaire anormalement réduit ; par la **claudication intermittente**, si les obstacles circulatoires se situent au niveau des artères des membres inférieurs. Des douleurs abdominales aiguës apparaissant en période digestive sont caractéristiques d'une ischémie intestinale due à des lésions athéromateuses des artères entériques.

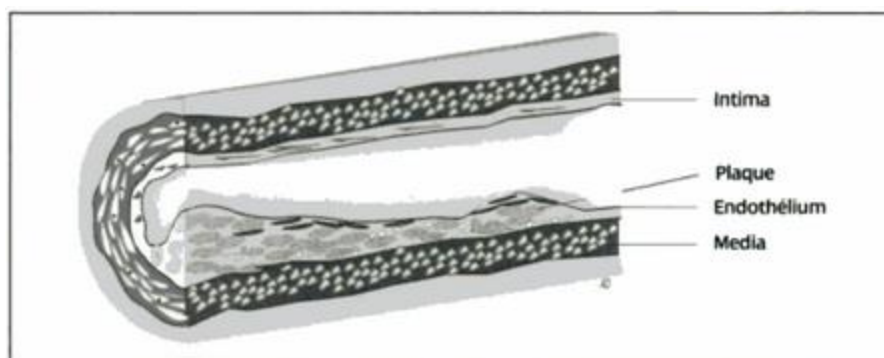


Figure VI.14. Plaque d'athérosclérose. La plaque est massive réduisant la lumière vasculaire. On remarque une infiltration cellulaire dense faite d'éléments monocellulaires et de cellules spumeuses. L'endothélium se modifie et ne correspond plus à une surface saine hémocompatible.

Les maladies ischémiques berniques peuvent également affecter le système nerveux central et provoquer des accidents vasculaires cérébraux les reins ne sont pas exempts de problèmes ischémiques : une insuffisance de vascularisation des reins par athérosclérose des artères rénales provoque l'insuffisance fonctionnelle prérénale. L'infarctus du myocarde est le facteur de mortalité le plus important résultant d'hyperlipoprotéïnémies athérogéniques.

VI.4.1.3. Les hyperlipoprotéïnémies primaires s'exprimant par une hypercholestérolémie

Le **tableau VI.1** renseigne sur les caractères généraux des hyperlipoprotéïnémies primaires.

VI.4.1.3.1. L'hypercholestérolémie commune

Une concentration sanguine de cholestérol dépassant 6 mmol L, avec un rapport anormalement élevé de cholestérol-LDL sur cholestérol-HDI, est le profil caractéristique des populations occidentales dû à une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. Il existe une corrélation positive entre cette concentration élevée de cholestérol-LDL et l'athérosclérose.

VI.4.1.3.2. L'hypercholestérolémie familiale

L'hypercholestérolémie familiale est une affection autosomique dominante due à des mutations hétérogènes du gène du récepteur aux LDL. Ces mutations se concentrent par type et avec une prévalence particulière dans des groupes ethniques spécifiques. Les conséquences de ces mutations sur le plan fonctionnel sont très variables : absence de récepteur, récepteur non fonctionnel, ne s'exprimant pas à la surface cellulaire, capable de lier mais non d'endocyter les lipoprotéines L'hypercholestérolémie résulte d'un déficit d'endocytose des LDL.

Tableau VI.1. Hyperlipoprotéinémies génétiques (autosomiques=caractères généraux)

Maladies	Transmission	Phénotype	Clinique	Complication cardio-vasculaire
Hypercholestérolémie familiale	Autosomique dominante	Cholestérol LDL ↑↑↑	Xanthomes plans	+++
Déficience familiale en apoB100	Autosomique dominante	Cholestérol LDL ↑ ↑	Xanthomes plans	++
Hyperlipoprotéinémie de type II	Autosomique récessive	Cholestérol, ↑ Triglycérides ↑	Xanthomes palmaires	+
Hyperlipidémie familiale combinée	Autosomique dominante	Cholestérol LDL, ↑ Triglycérides ↑ (LDL, FCM)	Intolérance de glucose, hyperuricémie	+
Hypertriglycéridémie familiale	Autosomique dominante	Triglycérides ↑ VLDL ↑	Pancréatite	
Déficience familiale en LPL	Autosomique récessive	Triglycérides ↑↑↑ VLDL ↑↑↑ CM ↑↑↑	Pancréatite Xanthomes éruptifs	
Déficience en apo CII	Autosomique récessive	Triglycérides ↑↑	Pancréatite <u>Xanthomes</u>	

VI.4.1.3.3. Déficience familiale en apolipoprotéine B100

Cette maladie autosomique dominante est relativement fréquente, elle affecte un individu sur cinq cents ou plus dans les populations occidentales présentant une hypercholestérolémie.

L'affection est rarissime dans les populations non caucasiennes telles que les chinois. Les caractéristiques sont fort semblables à celles que l'on observe dans l'hypercholestérolémie familiale tant sur le plan biologique que pour les signes cliniques (bien que ceux-ci soient moins manifestes). Les complications vasculaires sont identiques.

Cependant, les homozygotes présentent des cholestérolémies inférieures à celles des homozygotes touchés par les hypercholestérolémies familiales.

De façon quasi systématique, la mutation provoque une substitution glutamine pour une arginine ce qui perturbe la conformation de la protéine dans son domaine de fixation au récepteur LDL.

VI.4.1.4. Les hyperlipoprotéinémies s'exprimant essentiellement par une hypertriglycéridémie

VI.4.1.4.1. L'hypertriglycéridémie familiale

La pathogénie de cette affection autosomique dominante n'est pas connue. Elle est généralement détectée à l'âge adulte par des tests de biologie clinique de routine prescrits à l'occasion d'un bilan systématique ou à la survenue d'une pancréatite (**tableau VI.1**).

L'hypertriglycéridémie est due à une production excessive de VLDL. L'hypertriglycéridémie varie de modérée à franchement excessive, supérieure à 10 mmol/L ; les patients sont alors à risque de xanthomes éruptifs et de pancréatite. La maladie est très sensible à des facteurs environnementaux favorisant le développement du phénotype comme le diabète, l'obésité, la consommation excessive d'alcool, l'utilisation de médicaments telles que les diurétiques, les glucocorticoïdes ou les β -bloquants adrénergiques. Il n'y a pas de risque accru d'athérosclérose. Néanmoins, la thérapeutique doit intervenir en cas d'hypertriglycéridémie sévère et de pancréatite récidivante.

VI.4.1.4.2. Les hyperlipoprotéinémies secondaires

Plus de vingt pour cent des hyperlipoprotéinémies sont secondaires à une affection primaire qu'il s'agit de détecter Cette affection primaire peut d'ailleurs se surajouter à une anomalie primaire du métabolisme des lipoprotéines.

Le diabète lorsqu'il est mal équilibré produit essentiellement une hypertriglycéridémie par l'exagération de la synthèse des VLDL. Le cholestérol-LDL peut également être augmenté. La lipémie diabétique est observée dans les déficiences sévères en insuline ; elle est due à une chylomicronémie provoquant une **hypertriglycéridémie** parfois considérable, de plus de 22

mmol/L. Cet état se complique de tous les signes cliniques des hypertriglycéridémies massives. Dans le diabète de type 2, où domine l'insulino-résistance, on observe le plus souvent une hyperlipidémie caractérisée par une augmentation des VLDL et des CM, très dépendante des habitudes alimentaires. Les LDL sont modérément augmentées avec une diminution des HDL, élément corrélé avec un **risque accru d'athérosclérogénèse**.

Chez le diabétique mal équilibré, les complications thromboemboliques sont fortement aggravées sous l'influence de facteurs additionnels tels que l'usage du tabac ou de la pilule contraceptive oestroprogestative.

L'**obésité** est une cause d'hyperlipidémie mixte.

La **consommation excessive d'alcool** augmente la production des VLDL et provoque une hypertriglycéridémie qui peut devenir éventuellement massive et donner lieu aux complications habituelles de ces états. Le risque athérogénique ne semble pas accru de façon significative pour autant que la consommation d'alcool reste modérée. Il pourrait même y avoir une protection par l'alcool du risque athérogénique.

Le **cholestérol** augmente la cholestérolémie totale.

Dans le **syndrome néphrotique**, le cholestérol-VLDL et LDL de même que les triglycérides sont élevés. Ceci semble en relation avec une production augmentée des VLDL. Cet état augmente considérablement le risque de mort prématurée chez ces malades par le développement d'une athérosclérose et des accidents coronaires.

L'hyperthyroïdie provoque une augmentation du cholestérol-LDL qui peut s'associer à une hypertriglycéridémie. Ceci semble être dû à une insuffisance de catabolisme des LDL par déficit d'expression de leurs récepteurs et à une déficience en lipoprotéine lipase endothéliale.

Les anomalies du lipidogramme sont à réévaluer après une thérapie adéquate en thyroxine, car la correction de la dyslipidémie par le traitement suppléatif est d'autant plus significative que l'hyperthyroïdie était sévère.

Les **androgènes et certains progestatifs**, par leurs propriétés androgéniques, augmentent le cholestérol-LDL et diminuent le cholestérol-HDL.

La **pilule oestroprogestative**, chez les patientes susceptibles, peut provoquer une élévation du cholestérol-LDL et des triglycérides.

La **grossesse** peut occasionnellement s'accompagner d'une hypercholestérolémie réversible au cours du post-partum.

Les **ostéogènes naturels**, chez la femme postménopausée qui les reçoit en traitement substitutif, augmentent le cholestérol-HDL et diminuent le cholestérol-LDL.

Des médicaments (les glucocorticoïdes, les diurétiques diazidiques et les bloqueurs β adrénergiques) sont susceptibles de provoquer une hypertriglycéridémie. Un traitement androgénique excessif peut réduire la concentration plasmatique de cholestérol-HDL.

VI.4.1.5. Détermination des lipides sanguins

Le bilan lipidique doit pouvoir définir les parts respectives des différentes lipoprotéines dans le lipidogramme.

La cholestérolémie totale, le cholestérol-HDL et la triglycéridémie sont les paramètres habituellement déterminés. Le cholestérol-LDL en est dérivé par calcul.

Les lipoprotéines à potentiel athérogénique sont celles à apoB (LDL-VLDL), alors que celles négativement corrélées avec ce risque sont les HDL

Pour un bon pronostic cardio-vasculaire, on considère que le rapport cholestérol total sur le cholestérol-HDL doit être $\leq 4,5$.

En cas de chylomicronémie, le plasma conservé à froid pendant plusieurs heures sera surmonté d'une couche crémeuse L'hypertriglycéridémie due aux chylomicrons est très variable en fonction des circonstances du prélèvement (jeûne, ou non) et des périodes pendant lesquelles sont examinés les patients, étant données les variations dans le mode et la composition alimentaires. En cas d'hypertriglycéridémie due à un excès de VLDL, le plasma chez un patient à jeun est lactescent. La combinaison des deux phénomènes indique la présence de quantités excessives de chylomicrons et de VLDL

La détermination du cholestérol sanguin n'impose pas un jeûne d'une nuit. Ce n'est pas le cas de la détermination de la triglycéridémie. Le patient non seulement doit être à jeun depuis au

moins douze heures mais doit avoir supprimé tout médicament susceptible de perturber le lipidogramme.

Les grandeurs des paramètres du lipidogramme définissent des catégories de degré d'hyperlipidémie.

Les données pour les adultes occidentaux sont rassemblées au **tableau VI.2**

Tableau VI.2. Recommandations du National Cholesterol Education Program, 1993. USA en matière de cholestérolémie désirable.

	Concentration plasmatiques					
	Désirables		Modérément excessives		excessives	
	mg/dl	nmol/L	mg/dl	nmol/L	mg/dl	nmol/L
Cholestérol total	200	52	>200-<240	>52-<6.2	>240	>62
Triglycérides					>200	>2.3

VI.4.1.6. Médicaments

Des médicaments hypolipémiants sont prescrits à des patients qui n'ont pas corrigé leur lipidogramme malgré plusieurs mois de mesures nutritionnelles et générales bien suivies.

Les médicaments hypolipémiants sont de différentes natures et présentent des modes d'action distincts. Leurs indications dans les hyperlipoprotéïnémies héréditaires sont reprises dans le **tableau VI.3**.

VI.4.1.6.1. Les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase

Ces inhibiteurs freinent le flux de biosynthèse du cholestérol à l'étape limitante. L'inhibition de la biosynthèse du cholestérol résulte dans une augmentation de la densité des récepteurs LDL au niveau de la membrane plasmique des cellules assurant la clairance des LDL du plasma. Ces médicaments sont globalement appelées les statines. Idéalement, elles sont à prendre le soir au moment du maximum de flux biosynthétique. L'efficacité de ces drogues est avérée par la diminution significative ($\geq 40\%$) du cholestérol-LDL ; elles augmentent modérément les concentrations de cholestérol-HDL ($\approx 10\%$) et diminuent la triglycéridémie de 10 à 20 % ; leur effet protecteur sur le risque cardio-vasculaire a été attesté par plusieurs études cliniques importantes.

Tableau VI.3. Traitement des hyperlipoprotéinémies.

Maladies	Médication(s) de 1 ^{er} ligne	Associations
Hypercholestérolémie commune	Statine	Séquestrant biliaires
Hypercholestérolémie familiale	Statine+Niacine+Séquestrant biliaires	D'emblée
Déficience familiale en apoB100	Statine+Niacine+Séquestrant biliaires	D'emblée
Hyperlipoprotéinémie de type III	Statine ou Fibrates ou Séquestrant biliaires	Fibrates Statine
Hyperlipidémie familiale combinée	Fibrates ou Statine	
Hypertriglycéridémie familiale	Fibrates	
Déficience familiale en LPL	Fibrates	

Des effets secondaires fâcheux sont observés chez moins de un pour cent des patients prenant de la lovastatine sous la forme d'une **myopathie** pouvant s'accompagner de myoglobinurie et d'insuffisance rénale.

La surveillance de la tolérance se fait par la détermination de l'activité créatine phosphokinase dans le plasma des patients traités : la médication doit être immédiatement suspendue si les signes de lésion musculaire apparaissent. Le risque de myopathie augmente par la combinaison de l'usage de ces statines avec des fibrates, la niacine ou d'autres médicaments telles que l'érythromycine et la cyclosporine.

La cytolysse hépatique peut également être provoquée : (augmentation des transaminases de trois fois la limite normale est observée chez deux à trois pour cent des patients.

VI.4.1.6.2. Les fibrates

Les dérivés de l'acide fibrique, le clofibrate et le gemfibrosyl, sont actifs sur la diminution de l'hypertriglycéridémie et augmentent la concentration de cholestérol-HDL de façon modérée ; ils n'ont que peu d'effets sur la concentration du cholestérol-LDL. Leur mode d'action reste mal connu; ils freinent la production des VLDL et accélèrent leur catabolisme.

Leurs effets secondaires sont l'apparition de flatulence et le développement de calculs biliaires. Les fibrates doivent être utilisés avec précaution chez les patients à fonction rénale compromise car ils peuvent provoquer une myopathie qui aggraverait rapidement l'insuffisance rénale.

Chapitre VII. Régulation du métabolisme phosphocalcique et pathologies (nanisme, gigantisme...)

Leurs fonctions extra-osseuses se déroulent distinctement pour le calcium et le phosphore, qui se juxtaposent seulement au niveau du cristal osseux ; en dehors de cette structure parfaitement définie, le calcium et le phosphore suivent des voies métaboliques très différentes.

VII.1. Régulation par le système endocrine

Outre son rôle dans la régulation des concentrations sanguines des nutriments organiques, le système endocrine régule aussi les concentrations plasmatiques de plusieurs électrolytes minéraux, L'aldostérone, par exemple, contrôle les concentrations de Na^+ et K^+ . Trois autres hormones — *l'hormone parathyroïdienne*, la *calcitonine* et la *vitamine D* — contrôlent le métabolisme du calcium (Ca^{2+}) et du phosphate (PO_4^{3-}) apporté par l'alimentation et/ou capturés au niveau des branchies. Ces hormones interviennent dans la régulation de la concentration de Ca^{2+} dans le plasma et de celle du phosphate. La concentration plasmatique de Ca^{2+} est la variable la plus finement réglée, cela est à mettre en relation avec l'influence critique que cet ion exerce sur les processus physiologiques généraux, ainsi que sur les demandes supplémentaires imposées par la puberté, la lactation.

Chez les mammifères, environ 99 % du calcium sont sous forme cristalline dans le squelette et les dents. Sur le 1 % restant, 0,9 % se trouve dans les cellules des tissus mous et moins de 0,1 % dans le FEC. La moitié environ du calcium plasmatique est soit liée à des protéines plasmatiques et donc confinée dans le plasma soit complexée à PO_4^{3-} et non disponible pour participer aux réactions chimiques. L'autre moitié est librement diffusable et peut passer dans le liquide interstitiel et interagir avec les cellules. La forme libre dans le plasma et le liquide interstitiel fait partie du même pool. Seule la fraction libre est biologiquement active et soumise à régulation ; elle représente moins que le millième de la quantité totale de Ca^{2+} du corps.

Chapitre VIII: Régulation du métabolisme phosphocalcique et pathologies (nanisme, gigantisme)

Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH.D

Cette petite fraction libre joue pourtant un rôle vital, car elle est impliquée dans un certain nombre d'activités essentielles parmi lesquelles :

**L'excitabilité neuromusculaire :* Des variations minimales de la concentration du Ca^{2+} libre peuvent immédiatement retentir sur l'excitabilité des tissus. Une chute de cette concentration entraîne l'hyperexcitabilité des nerfs et des muscles ; une hausse, à l'inverse, déprime l'excitabilité neuromusculaire. Ces effets ont pour origine l'influence que Ca^{2+} exerce sur la perméabilité membranaire à Na^+ . La chute de cette concentration augmente la perméabilité membranaire à Na^+ avec, comme résultat, un influx de Na^+ qui amène le potentiel de repos à une valeur proche du seuil. En conséquence; en cas d'hypocalcémie (taux plasmatique faible de Ca^{2+}) les tissus excitables peuvent facilement atteindre la valeur seuil de potentiel en présence de stimuli normalement inefficaces physiologiquement, de telle sorte que les muscles squelettiques déchargent et se contractent (entrent en spasmes) • spontanément - (c'est-à-dire en l'absence de stimulation normale). S'ils sont suffisamment sévères, les spasmes des muscles respiratoires peuvent entraîner la mort par asphyxie. L'hypercalcémie (élévation du taux de calcium) est aussi dangereuse, car elle entraîne des arythmies cardiaques et une dépression généralisée de l'excitabilité neuromusculaire.

**Le couplage excitation-contraction du muscle cardiaque et du muscle lisse :* Ca^{2+} est le déclencheur primaire du mécanisme de la contractilité des muscles et provient du FEC. Il faut bien noter qu'une hausse du Ca^{2+} cytosolique entraîne la contraction de la cellule musculaire, tandis que l'augmentation du calcium libre dans le FEC fait décroître l'excitabilité neuromusculaire et réduit les chances de contraction.

VII.1.1. Effets des glucocorticoïdes sur le métabolisme hydrominéral

Les glucocorticoïdes agissent sur le métabolisme phosphocalcique en abaissant la calcémie et en diminuant l'absorption intestinale du calcium. Ils diminuent également la réabsorption rénale du calcium et du phosphate. L'inhibition des ostéoblastes entraîne une diminution de la masse osseuse.

Chapitre VIII: Régulation du métabolisme phosphocalcique et pathologies (nanisme, gigantisme)

Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH.D

Les glucocorticoïdes influencent l'équilibre hydrique à travers leurs propres récepteurs rénaux en augmentant l'excrétion de l'eau libre ; au travers des récepteurs des minéral corticoïdes, ils entraînent une réabsorption sodée et une excrétion potassique.

Par leur action nerveuse centrale, ils influencent aussi bien le comportement que les fonctions cognitives. Ils provoquent une augmentation de l'appétit, des insomnies et une diminution de la libido.

Ils ont une action sur la croissance et le développement en favorisant, par exemple, la synthèse du surfactant pulmonaire mais inhibent, à des doses thérapeutiques, la croissance et la maturation osseuse de l'enfant.

Enfin, les glucocorticoïdes inhibent les fibroblastes et la synthèse du collagène.

VII.1.2. Les pathologies (nanisme, gigantisme...)

Si la quantité de GH produite pendant l'enfance est trop faible, la personne sera atteinte de nanisme hypophysaire, qui se caractérise par une faible stature, mais des proportions parfaites. Il est possible de réaliser un dosage sanguin de GH afin de déterminer si un enfant en produit des quantités suffisantes. Si ce n'est pas le cas, on peut administrer de la GH en guise de médicament. En effet, depuis les années 1980, les biotechnologies permettent de produire de la GH humaine en laboratoire.

Si trop de GH est produite, la personne est alors atteinte de gigantisme (**figure VII.1**). Les géants ont en général une mauvaise santé, surtout parce que leur taux élevé de GH entraîne une hyperglycémie favorisant une maladie appelée diabète sucré. En effet l'hyperglycémie stimule une libération soutenue d'insuline par le pancréas qui, à la longue, peut s'épuiser.

Chapitre VIII: Régulation du métabolisme phosphocalcique et pathologies (nanisme, gigantisme)
Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH.D



a. Personne de grande taille **b.** Nanisme hypophysaire et gigantisme

Figure VII.1. Effets de l'hormone de croissance. **a.** la quantité de GH produite par l'adénohypophyse durant l'enfance influe sur la taille d'une personne. Une grande quantité de GH explique la taille des très grands joueurs de basketball. **b.** Une quantité excessive de GH peut entraîner le gigantisme, alors qu'une quantité insuffisante a pour conséquence une taille réduite ou même un nanisme dit hypophysaire.

Il arrive parfois que la GH soit produite en trop grandes quantités chez l'adulte, entraînant alors une condition nommée acromégalie (**figure VII.2**). Étant donné que la croissance de la plupart des os n'est plus possible chez les adultes, seuls les pieds, les mains et la face (en particulier le menton, le nez et les arcades sourcilières) peuvent réagir, et ces parties du corps atteignent une taille disproportionnée.

Chapitre VIII: Régulation du métabolisme phosphocalcique et pathologies (nanisme, gigantisme)
Responsable de la matière : Dr. BENCHEIKH.D



Figure VII.2. Acromégalie. L'acromégalie est causée par une hypersécrétion de GH à l'âge adulte. Elle se caractérise par une hypertrophie des os de la face, des doigts et des orteils qui s'accroît à mesure que la personne vieillit.

Chapitre VIII. Les relations fonctionnelles entre le système immunitaire et le système endocrinien

Le stress, les stimuli cognitifs, par le biais de l'hippocampe, et le rythme circadien modulent simultanément le système nerveux et le système endocrinien. Ces deux systèmes sont aussi activés par des stimuli agissant sur le système immunitaire impliquant la synthèse des cytokines. Le médiateur clé qui intègre les réponses au stress de ces différents systèmes est la «Corticotrophin Releasing Hormone» (CRH) (**Figure. VIII.1**).

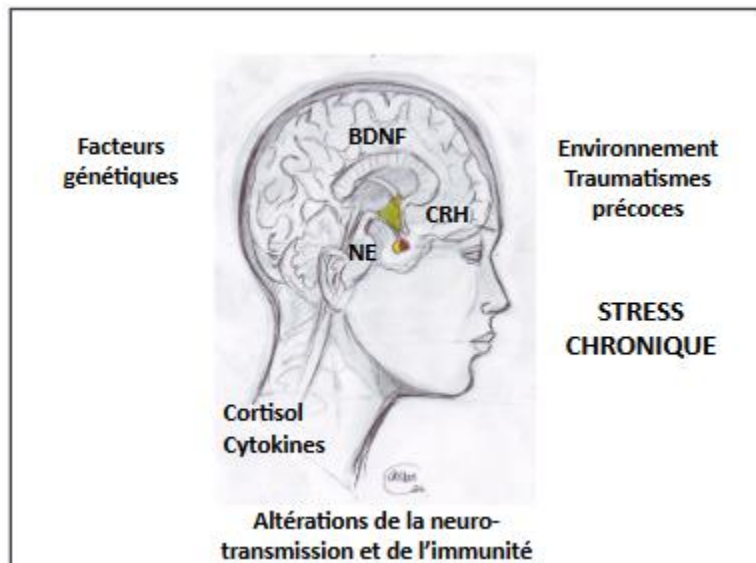


Figure VIII.1. Interrelations entre le système nerveux, le système neuro-endocrinien et le système immunitaire lors d'un stress chronique. La Corticotrophin Releasing Hormone (CRH) est le médiateur central de ces différents systèmes. L'activation de l'axe du stress aboutit à la libération de cortisol et de catécho-lamines (norépinéphrine ou NE). Ces axes sont aussi activés par des stimuli agissant sur le système immunitaire avec la synthèse de cytokines qui modulent la synthèse de CRH. Le stress, les facteurs génétiques et l'environnement interagissent de manière complexe. Le cortisol inhibe la synthèse du «Brain Derived Neurotrophic Factor» (BDNF) hippocampique.

L'activation de l'axe hypothalamo-hypo-physosurrénalien (HPA) conduit à une synthèse de glucocorticoïdes tandis que la stimulation du locus coeruleus entraîne l'activation du système nerveux sympathique avec la production de catécholamines. La première étape consiste en l'interprétation du facteur stressant par les structures limbiques. Les neurones contenant la CRH sont régulés par l'amygdale et l'hippocampe. L'anxiété lors d'un stress peut provenir d'un hyperfonctionnement amygdalien ou d'un hypofonctionnement hippocampique. L'amygdale joue un rôle crucial dans la perception de la peur et de l'anxiété et dans la production de noradrénaline qui stimule les neurones paraventriculaires de l'hypothalamus. Si l'amygdale stimule l'axe corticotrope, l'hippocampe, qui possède des récepteurs aux glucocorticoïdes, exerce un rétrocontrôle négatif sur cet axe dès que le taux de cortisol devient excessif.

VIII.1. Modifications de l'activité du système nerveux autonome:

L'action de la CRH permet l'activation du versant orthosympathique du système nerveux autonome, entraînant la décharge catécholaminergique, provenant notamment de la médullo-surrénale. La libération de noradrénaline et d'adrénaline provoquent, entre autres, une augmentation de la fréquence cardiaque et une vasoconstriction des artérioles, une nouvelle répartition du débit sanguin, une augmentation du tonus musculaire, une hausse de la pression artérielle, un hypofonctionnement, voire un arrêt du fonctionnement, de certaines glandes et des perturbations fonctionnelles au niveau urogénital et intestinal. Il s'ensuit à terme, des risques de tensions musculaires douloureuses, d'affections cardio-vasculaires, de troubles urogénitaux ou viscéraux. L'innervation noradrénergique des tissus lymphoïdes est bien connue et les lymphocytes expriment des récepteurs β -adrénergiques. Dans une situation de stress chronique, les sujets stressés, comparés aux contrôles, présentent une augmentation de la réponse sympathique et une réduction de fonctionnalité de l'activité NK.

VIII.2. Modification neuroendocriniennes:

L'action hormonale de la CRH consiste en l'activation de l'axe HPA et la libération de glucocorticoïdes. Au niveau de l'axe corticotrope, un stress aigu se traduit par une activation de la CRH qui induit la sécrétion d'ACTH et de cortisol et une redistribution des cellules de l'immunité. La réponse à un stress chronique implique la nécessité de maintenir une sécrétion soutenue de corticostéroïdes malgré les rétrocontrôles négatifs. Cela se traduit, au niveau central, par une surexpression des ARNm de la CRH et de la vasopressine (AVP) dans la zone parvocellulaire de l'hypothalamus. A l'inverse, l'ocytocine (OT) est capable de réduire les niveaux de base des glucocorticoïdes et de diminuer la réactivité de l'HPA. L'hypersécrétion chronique de glucocorticoïdes pourrait être responsable d'un état d'immunosuppression modéré.

VIII.3. Modifications immunitaires:

La CRH est également un médiateur clé des interrelations stress - immunité. Le stress apparaît capable d'augmenter le nombre de leucocytes, tout en diminuant celui des lymphocytes B, des lymphocytes T (CD4+) et des cellules NK ; il accroît le taux des IgM sériques et diminue celui des IgA salivaires, tout en augmentant celui des anticorps spécifiques contre le virus Epstein-Barr et le virus Herpès, et il diminue la prolifération des lymphocytes (12). Le stress active le système nerveux central qui active, à son tour, la production de cytokines, médiateurs de l'immunité et de l'inflammation. Par ailleurs, la synthèse des cytokines module la libération de CRH. Les cytokines sont produites par de nombreuses cellules, parmi lesquelles les lymphocytes (principalement T) et les monocytes-macrophages. Certaines cytokines sont pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF α), d'autres sont anti-inflammatoires (IL-4, IL-10 et IL-14). Les cytokines périphériques parviennent au cerveau par l'intermédiaire des régions où la barrière hémato-encéphalique est perméable. Elles sont également capables d'activer des fibres afférentes du nerf vague (X), par l'intermédiaire de l'IL-1, l'IL-6 et le TNF α .

VIII.4. Les effets immunologiques du cortisol et de cortisone

Les glucocorticoïdes sont connus pour leurs effets immunologiques, la synthèse de la cortisone par Kendall et Reichstein, et sa première utilisation dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, ont d'ailleurs été récompensées par l'attribution du prix Nobel de physiologie et de médecine en 1950. L'action immunologique des glucocorticoïdes est anti-inflammatoire, antiallergique et immunosuppressive. Ils diminuent la synthèse et la libération de nombreuses cytokines impliquées dans le processus complexe de la réaction inflammatoire et allergique, et en particulier dans la vasodilatation ou la contraction des muscles lisses non vasculaires. Ils inhibent également le recrutement des leucocytes et la migration des macrophages et agissent sur toutes les phases de l'inflammation, ainsi que sur le processus de cicatrisation. Leur action immunosuppressive résulte également de l'inhibition de la synthèse et de la libération de nombreuses lymphokines, avec inhibition de l'activation et de la multiplication clonale des lymphocytes T. En excès, le cortisol favorise donc les infections. Le cortisol naturel, et surtout la cortisone, ont donc donné naissance à une classe de médicaments majeurs : les glucocorticoïdes, plus simplement appelés corticoïdes. Les propriétés anti-inflammatoires, antiallergiques, et immuno-suppressive confèrent à ces produits un statut de classe pharmacologique majeure.

Conclusion

Conclusion

Les mécanismes de régulation métabolique sont divers, d'une part, la régulation d'une enzyme est la modulation de la cinétique réactionnelle de cette enzyme, et, d'autre part, le contrôle exercé par une enzyme est l'effet de ses variations d'activité sur l'activité globale d'une voie métabolique, représentée par le flux de métabolites qui empruntent cette voie.

Il existe autre niveau de régulation. La régulation par les hormones qui régulent aussi le métabolisme glucidique, lipidique et protéique par une action au différent niveau dans le SNC. Cette action centrale entraîne une l'action avec deux conséquences au niveau de l'hypothalamus : l'une sur l'activation, l'autre sur l'inhibition. Ces actions suggèrent donc que les hormones améliorent ou arrêtent les capacités métaboliques de tissus (foie, muscle et tissus adipeux). Il reste néanmoins à identifier les mécanismes moléculaires conduisant à l'inhibition ou l'activation de la signalisation par les différentes hormones et la régulation de ces activités. L'étude de la régulation métabolique révèle ainsi le rôle clé du cerveau comme médiateur majeur des effets des hormones; cette intervention au niveau central aux dépens d'une vision périphérique de leur action pourrait avoir des conséquences pour le traitement des pathologies associées.

Références bibliographiques

- **Dominique Paul Germain. Cordonnateurs : Joseph Emmerich, Jean-Jacques Mourad, Jerome Perdu, Jean-Luc Reny.** Maladies rares des vaisseaux. Edition John Libbey Eurotext, Paris, p145. 2004. ISBN: 2-7420-0560-9

- **Georges Hennen.** Endocrinologie. 1^e édition. De boeck et Larcier s.a., Bruxelles, p516 . 2001. ISBN:2-8041-3816-X

- **Gérard Debry.** Sucres et santé. John Libbey Eurotext, Paris, p836. 1996. ISBN: 2-7420-0101-6

- **Henri Dupin, Jean-Louis Cuq, Marie-Irène Mzlewaiak, Catherine Leynaud-Rouaud.** Alimentation et nutrition humaines. Quatrieme partie : Nutrition cellulaire – Métabolisme des nutriments. Anne-Marie BERTHIER.ESF éditeur, Paris, p 278. 1992. ISBN: 2-7101-0892-5

- **Jean-Michel lecer.** Poids et obésité. John Libbey Eurotext. Paris, p 121. 2001. ISBN: 2-7420-0229-4

- **Kenney W.Larry, Jack H.Willmore, David L.Costill.** La physiologie du sport et de l'exercices. Chapitre 4. D'après LAM, 2005. Traduction de la 6^e édition américaine par Arlette et Paul Delamarche, Carole Groussard et Hassane Zouhal. De Boeck superieur s.a., Paris, p630 .2017. ISBN: 978-2-8073-068-0

- Morton Grossman, V.Speranza, N.Basso, E.Lezoche.** Gastrointestinal hormones and pathology of the digestive system. 1^e edition, Plenum Press, New York, p326. 1978. ISBN: 978-1-4684-7250-9

- **Peter J.Kennely, Victor W, Rodwell.** Biochimie de Harper; Interrelation entre les différents voies dégradation et biosynthèse. 6^{ed}; chapitre 9 : Enzymes : régulation de leurs activités. De Boeck Supérieur, Paris, p594. 2017. ISBN: 978-2-8073-0724-7

- **Read, Donnai.** Genetique médicale : de la biologie à la pratique clinique : Traduction et adaptation de l'édition anglaise par Yves Sznajer et Alain Verloes. Chapitre 13. Edition De Boeck s.a., Bruxelles, p460 . 2009. ISBN: 978-2-804-5892-7

- René Cacan.** Régulation métabolique : gène, enzymes, hormones et nutriments. Ellipses Edition Marketing, Paris, p354. 2008. ISBN: 978-2-7298-3893-5.

Références bibliographiques

- **Sherwood**. Physiologie humaine. 2^e édition. Traduction de la 3^e édition américaine par Alain Lockhart. Revision scientifique de Stéphane Molotchnikoff. Chapitre16. de Boeck and Larcier s.a., Bruxelles, p 629. 2006. ISBN: 2-915236-27-5
- **Sherwood, Klandorf, Yancey**. Physiologie animale. Traduction de la seconde édition américaine par Jean-Pierre Cornée. De Boeck Supérieur s.a. 1^e édition, Paris, Imprimé en Belgique, p61. 2016. ISBN: 978-2-8073-0286-0
- **Sylvia S.Mader**. Biologie humaine. Traduction et adaptation de: Human Biology. The McGraw-Hill Companies. Adaptation de Nicole Dubois et Nancy Pelletier.1^{er} edition. de Boeck and Larcier s.a, Bruxelles, p 466.2010. ISBN: 978-0-07-298686-0
- **Thomas C.Pritchard, Kevin D.Alloway**. Neurosciences médicale. les base neuroanatomique et neurophysiologique. Tradiction de 1^e édition américaine par Yves Roger Tran Dinh. De Boeck Université s.a., Paris, p 524. 2002. ISBN: 2-7445-0133-6
- **Xavier Lerverve, Jacques Cosnes, Philippe Erny, Michel Hasselmann**. Traite de nutrition artificielle de l'adulte. Chapitre14. Nutrition et thyroïde. J.-L Schlienger. 2^e édition. Springer-Verlag France, p931. 2001. ISBN: 2-287-59738-7