

## Chapitre 1 : Interrelations entre les différents métabolismes

Une comparaison des métabolismes chez les végétaux et chez les animaux révèle que celui observé chez les animaux est plus complexe.

### Chez les végétaux :

- la production de l'énergie est assurée par le processus de la photosynthèse dans laquelle l'énergie lumineuse est transformée en ATP.
- le métabolisme est orienté essentiellement vers la biosynthèse dont le niveau excède de loin les besoins des plantes. Ceci explique l'accumulation de produits : glucides, lipides, protéines et autres qui sont mis à la disposition des animaux et de l'homme sous forme d'aliments, de médicaments, bois d'œuvre, etc.

### Chez les animaux :

La production de l'énergie se fait à partir des glucides, des lipides et des protéines qui leur sont fournis sous forme d'aliments. Ils subissent une séquence de dégradations :

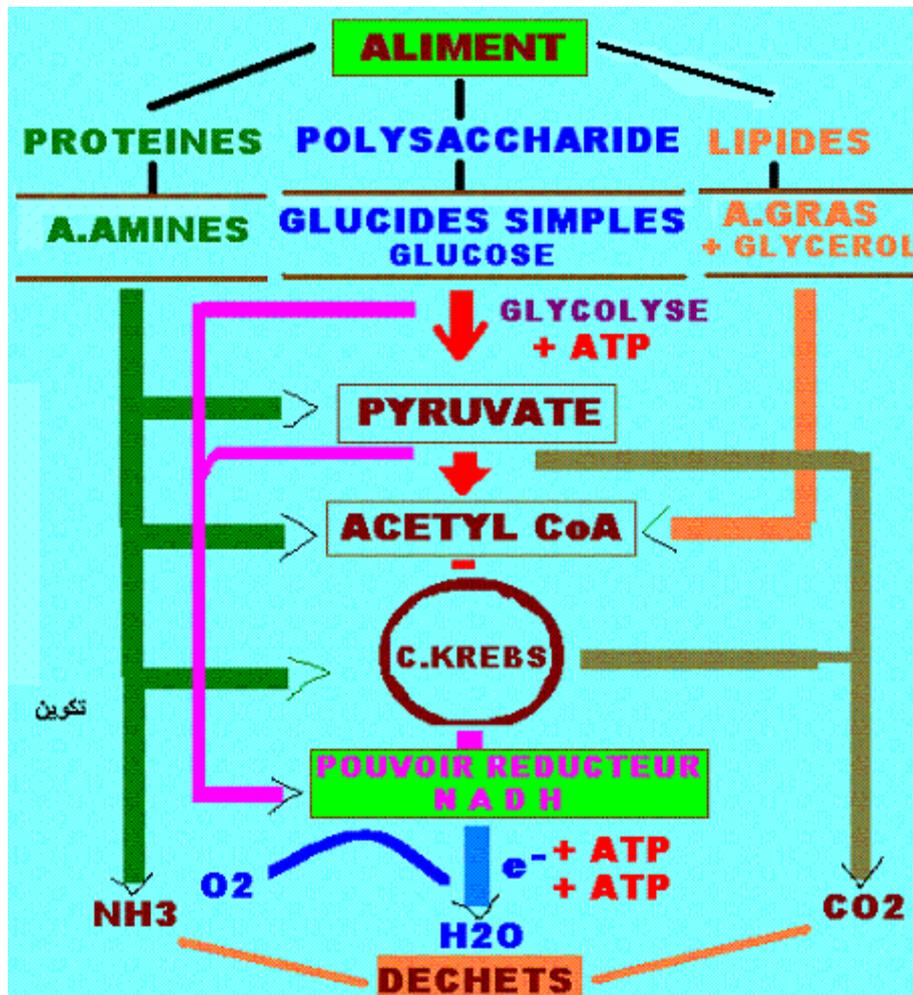
- dégradation préliminaire (glycolyse,  $\beta$ -oxydation et désamination pour les acides aminés issus de l'hydrolyse des protéines),
- production d'acétyl-CoA, oxydation des acétyl-CoA dans le cycle de Krebs pour la production des cofacteurs réduits riches en énergie,
- et enfin oxydation de ces cofacteurs couplée à la production de l'ATP dans la phosphorylation oxydative.

### Schéma général du métabolisme énergétique chez les animaux

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

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

Lors de la glycolyse, système polyenzymatique spécifique des glucides, le pyruvate rentre dans la mitochondrie des cellules. Il sera décarboxylé dans la matrice et transféré dans le cycle de Krebs sous forme de groupements acétyle (2 C) lié au coenzyme A et donnant un composé chimiquement actif; l'acétyl coenzyme A (Acétyl CoA). D'autres quantités d'acétyl CoA résultent de l'oxydation des acides gras.



**LE MÉTABOLISME EST VARIABLE SELON LES PÉRIODES DU REPAS (ÉTATS NUTRITIFS) ET LES ORGANES ET TISSUS CONCERNÉS**

**Séquence des différentes périodes a l'issue d'un repas**

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

**1-1-PERIODE ABSORPTIVE:**

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

**1-2-PERIODE POST ABSORPTIVE**

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

**1-3-PERIODE DU JEUNE**

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

**Métabolisme selon les organes et les tissus**

Même s'il y'a plusieurs de points communs, le métabolisme reste lié au type de tissu ou organe. Dans un organisme il existe des cellules glucodépendantes et des cellules glucoindépendantes. Les premières ne peuvent utiliser que le glucose comme substrat énergétique (cas des neurones du cerveau), les cellules glucoindépendantes (muscles, adipocytes) utilisent indifféremment le glucose et les acides gras. Ces cellules ont un transporteur au glucose (ex: GLUT4) qui permet à l'insuline d'agir dessus et leur permettre de pomper le glucose dans le sang. Le transporteur des oses GLUT4 (ici glucose), est exprimé essentiellement dans les tissus insulino-dépendants (glucoindépendants) comme les tissus adipeux et les muscles squelettiques (KMglucose = 5 mM). GLUT4 est présent dans les tissus où le

transport du glucose est sensible à l'insuline, muscles et tissus adipeux (voir un schéma récapitulatif des récepteurs à l'insuline). En absence d'insuline, seules les cellules glucodépendantes peuvent capter le glucose sanguin sans restriction.

### **Métabolisme selon les substrats énergétiques**

#### **Mise en jeu de l'adaptation au déficit énergétique**

⇒ Régulations hormonales

L'ensemble de ces phénomènes d'adaptation est sous contrôle hormonal et probablement aussi neuroendocrinien.

Trois événements physiologiques surviennent au cours du jeûne pour mettre en jeu l'adaptation décrite :

Une diminution des dépenses énergétiques.

Une diminution de l'inter conversion périphérique de thyroxine en triiodothyronine. On sait que cette hormone a une action positive sur le métabolisme de base.

Une diminution de la sécrétion d'insuline et une augmentation de la sécrétion de glucagon. La diminution de la sécrétion d'insuline est probablement le phénomène endocrinien le plus important. Sa chute, très rapide au cours du jeûne, maintenue quelle que soit sa durée, est l'élément permettant l'activation de la lipolyse, la mise en route de la néoglucogénèse et la protéolyse musculaire. Au cours du jeûne prolongé, le maintien d'une concentration, faible mais présente, d'insuline évite « l'emballement » de la lipolyse et de la cétogénèse. L'augmentation (transitoire) de la sécrétion du glucagon au début du jeûne contribue à transformer le foie en un organe glycogénolytique, cétogénique et néoglucogénique.

⇒ Régulation au niveau moléculaire

Les variations des flux de substrats énergétiques au cours du jeûne ne sont possibles que grâce à une régulation spécifique au niveau moléculaire. Les flux s'adaptent parce que les activités enzymatiques s'adaptent. Celles-ci changent au long cours essentiellement du fait d'un contrôle hormonal de l'expression des gènes des enzymes régulatrices et/ ou de l'activité de ces enzymes. Quelques exemples : la néoglucogénèse s'active grâce, entre autres, à l'augmentation de l'activité de la phosphoenol pyruvate carboxykinase (PEPCK) dont la synthèse est stimulée par le glucagon et inhibée par l'insuline. Ces deux hormones exercent leurs effets directement sur la transcription du gène : elles ne modifient pas l'activité de l'enzyme.

La cétogénèse s'active au cours du jeûne grâce à l'inactivation de l'acétyl CoA carboxylase dont la synthèse est stimulée par l'insuline. De plus, le glucagon et l'insuline modulent l'activité de cette enzyme en favorisant sa phosphorylation (glucagon = forme inactive ; insuline = forme active).

L'utilisation périphérique du glucose diminue au cours du jeûne grâce à la diminution du nombre de transporteurs du glucose (GLUT4 dans les tissus insulino-dépendants) dont la synthèse est activée par l'insuline.

#### **Interactions entre les différents métabolismes**

Quel que soit l'état nutritionnel de l'organisme chez les animaux, le métabolisme hépatique est déterminant et oriente ceux des autres tissus. Le foie reçoit les nutriments, les traite, élabore les substrats nécessaires à chaque tissu et les distribue.

#### **Environnement des échanges : le sang des animaux**

Par sa fonction circulatoire, le sang assure les échanges de l'oxygène, de métabolites et des hormones entre tous les tissus d'un organisme animal. Les principaux échanges réalisés sont les suivants :

- Transport des nutriments de l'estomac et de l'intestin au foie, du foie et des tissus adipeux aux autres tissus.
- Transport des déchets aux reins pour leur élimination.
- Transport de l'oxygène du poumon jusqu'aux tissus et prise en charge du CO<sub>2</sub> produit par la respiration tissulaire et transport jusqu'aux poumons.

Compte tenu de son rôle d'échangeur, capable d'atteindre tous les tissus, le sang joue un rôle analogue à celui du système nerveux car ils interviennent tous les deux dans les systèmes de régulation.

Un individu humain adulte a un volume de sang de 5 à 6 l.

- Les trois types de cellules sanguines à savoir les hématies, les leucocytes et les plaquettes occupent la moitié de ce volume.

- L'autre moitié du volume est assurée par la fraction liquide appelée plasma sanguin, constitué de 90 % d'eau et de 10 % de substances dissoutes. La composition révèle la présence de nombreux composés, substances dissoutes, ions minéraux et glucose.

Les substances biochimiques sont représentées par les protéines plasmatiques (70% des substances dissoutes) parmi lesquelles on trouve les immunoglobulines (anticorps circulants), l'albumine, les lipoprotéines, la transferrine pour le transport du fer et les protéines de la coagulation.

Les ions minéraux (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, etc.) et les composés de faible poids moléculaire y sont soumis à régulation stricte car leur composition varie peu malgré les apports alimentaires. Le rein joue un rôle fondamental dans le maintien de cet équilibre.

Le glucose mérite une mention spéciale car sa concentration sanguine qui est de 80mg/ 100 ml est soumise aussi à une régulation très efficace. Le cerveau a un besoin absolu en glucose et un grand nombre de systèmes de régulation sont mis en place et en œuvre à cette fin. Trois hormones principales interviennent dans la régulation de la glycémie : le glucagon, l'adrénaline et l'insuline. On peut mentionner quelques effets de la variation du taux sanguin en glucose :

- Une baisse à 40 mg/ 100 ml entraîne une confusion mentale.
- Au-dessous de cette valeur apparaissent un coma et des convulsions.
- Une extrême hypoglycémie provoque la mort.

### Echanges inter-tissulaires

#### Echanges inter-tissulaire à l'état absorptif

Un repas riche en nutriments (glucides et protéines) déclenche la sécrétion de l'insuline et l'élévation de son taux dans le sang. Le glucagon est à son bas niveau. On sait que les effets de l'insuline sont essentiellement d'ordre anabolique.

Le passage préalable de tous les nutriments par le foie permet à ce dernier d'ajuster la glycémie et de jouer son rôle de régulateur. Le glucose alimentaire est distribué à tous les tissus. Son entrée dans les hépatocytes et le cerveau ne requiert pas de transporteurs. Il n'en est pas de même pour les muscles et les adipocytes chez lesquels l'entrée du glucose est favorisée par l'insuline qui mobilise les transporteurs membranaires spécifiques (GLUT4).

Les acides aminés sont aussi distribués à tous les tissus qui en ont besoin pour le renouvellement de leur structure et la synthèse de protéines nouvelles.

Les triglycérides, en provenance de l'intestin grêle sous forme de chylomicrons, sont conduits aux adipocytes. Ces derniers en extraient, à leur surface, les acides gras. Les chylomicrons restants et les résidus protéiques (apolipoprotéines) retournent au foie pour récupération ou élimination. Le glycérol est utilisé pour la synthèse du glucose.

La lipogenèse active qui se déclenche dans le foie à la suite d'une glycolyse active et à la formation d'un excès d'acétyl-CoA, conduit à la synthèse des acides gras et des triglycérides. Ces derniers associés à des apoprotéines forment des VLDL qui sont excrétés et acheminés vers les adipocytes pour le stockage des triacylglycérols.

Après un repas il s'établit au bout de quelques heures une circulation et un échange de substrats entre les différents tissus. L'ensemble est résumé sur la figure.

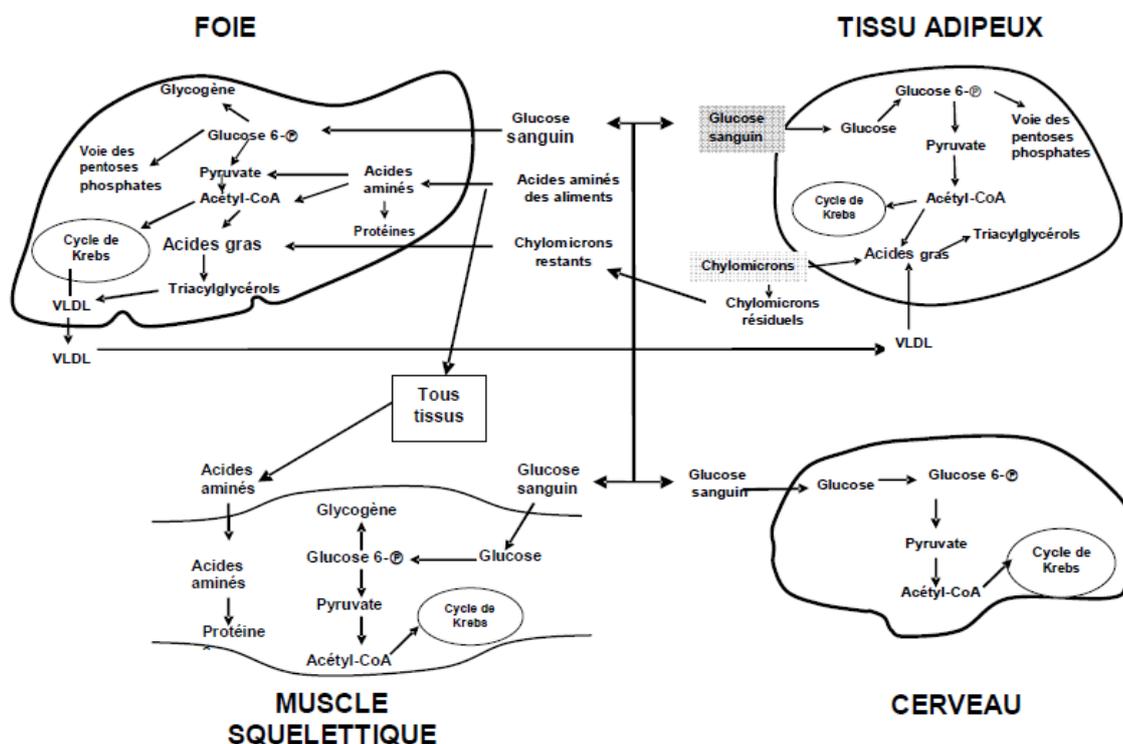


Figure : Résumé des principaux échanges inter-tissulaires entre le foie, le cerveau, le tissu adipeux et le muscle squelettique à l'état absorptif

#### Echanges inter-tissulaire a l'etat post absorptif et de jeune

Les différents substrats élaborés en réponse à l'augmentation du taux de glucagon, sont excrétés du foie et des adipocytes et transportés vers les tissus utilisateurs. Les effets du glucagon peuvent être renforcés en cas de besoin par ceux de l'adrénaline. Le glucose provient, dans le foie, de la phosphorylation du glycogène (glycogénolyse) et de la néoglucogenèse à partir des précurseurs (lactate, acides aminés glucoformateurs, glycérol, et.). Ce glucose est réservé essentiellement au fonctionnement du cerveau. Les acides gras, provenant de l'hydrolyse des triacylglycérols des adipocytes, sont distribués aux muscles squelettiques. Dans le foie les acides gras sont transformés en corps cétoniques. Ces derniers sont excrétés pour alimenter les muscles striés et le cerveau. Les acides aminés issus de protéolyse dans les muscles squelettiques sont acheminés par la voie sanguine au foie. Les acides aminés glucoformateurs fournissent les précurseurs de la néoglucogenèse, les céto-gènes sont oxydés en Acétyl-CoA pour la formation des corps cétoniques. Les échanges inter-tissulaires qui se produisent à l'état post absorptif et de jeûne sont résumés sur la figure.

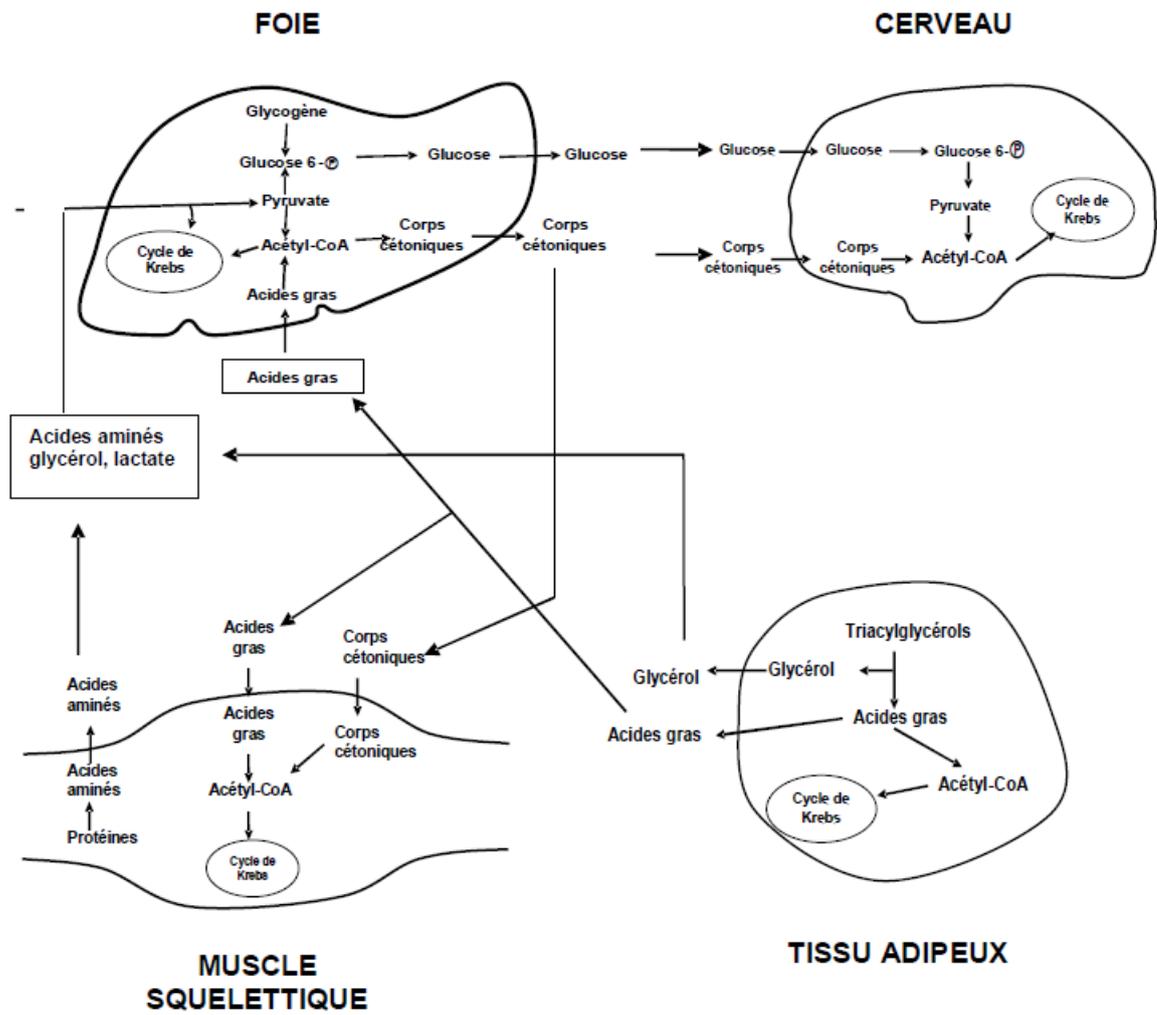


Figure : Résumé des principaux échanges inter-tissulaires entre le foie, le cerveau, le tissu adipeux et le muscle squelettique à l'état post absorptif et de jeûne.