

Sommaire

Introduction – Vue d'ensemble du métabolisme intermédiaire

Chapitre I Bioénergétique

Cycle tricarboxylique de Krebs

La chaîne respiratoire

La phosphorylation oxydative

Chapitre II Métabolisme des glucides

Métabolisme des gluco-conjugués

Entrée des glucides dans les cellules

Glycolyse – Voie d'Embden Meyerhoff

Néoglucogenèse

Métabolisme du glycogène

Voie des pentoses et autres voies métaboliques des hexoses

Autres voies importantes du métabolisme des glucides

Métabolisme du glucose en fonction des organes

Chapitre III Métabolisme des lipides

Oxydation et biosynthèse des acides gras

Métabolisme des acylglycérols et des phospholipides

Régulation du métabolisme des lipides et des carburants

tissulaires

Métabolisme du cholestérol

Transport des lipides – Lipoprotéines plasmatiques

Chapitre IV Métabolisme des bases puriques et pyrimidiques

Biosynthèse de nucléotides puriques

Biosynthèse des nucléotides pyrimidiques

Catabolisme des purines et des pyrimidines

Chapitre V Métabolisme des acides aminés

Biosynthèse des acides aminés non indispensables

Catabolisme des acides aminés. Devenir de l'azote alpha aminé

Catabolisme du squelette carboné des acides aminés

Transformation des acides aminés en produits spécialisés

Chapitre VI Oligoéléments

Chapitre VII Vitamines

INTRODUCTION - VUE D'ENSEMBLE DU METABOLISME INTERMEDIAIRE

1- INTRODUCTION

Le sort des substances alimentaires après digestion et absorption constitue le métabolisme intermédiaire. Ainsi, il inclut un vaste champ qui vise

1- à décrire les voies métaboliques prises par les molécules individuelles ;

2- à comprendre leurs interrelations et les mécanismes qui contrôlent le flot de métabolites à travers ces voies.

Les voies métaboliques se divisent en 3 catégories (fig. 1).

1.1- Les voies anaboliques : qui participent à la synthèse des composés constituant la structure et les rouages de l'organisme. (Exemple : la synthèse protéique).

L'énergie libre requise pour ces processus provient des voies cataboliques.

1.2- Les voies cataboliques : font intervenir les processus d'oxydation qui libèrent l'énergie libre habituellement sous forme de phosphate à haute énergie ou d'équivalents réducteurs.

(Exemple : la phosphorylation oxydative et la chaîne respiratoire).

1.3- Les voies amphiboliques : ont plus d'une fonction et apparaissent aux carrefours du métabolisme, servant de lien entre les voies anaboliques et catabolique. (Exemple : le cycle de l'acide citrique).

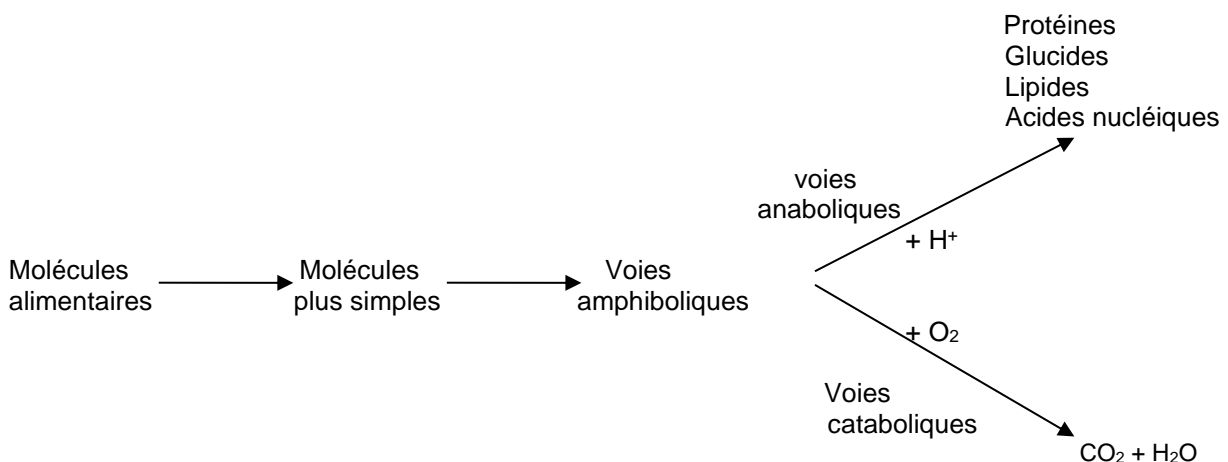


Fig1 : Les voies métaboliques fondamentales.

Une connaissance du métabolisme normal est une condition préalable à la compréhension de plusieurs maladies. Un métabolisme anormal va aboutir à une maladie métabolique. Le diabète sucré est un exemple type d'une maladie résultant d'un métabolisme anormal.

2- LES VOIES METABOLIQUES FONDAMENTALES :

La nature de l'alimentation est à la base du métabolisme dans les tissus. L'organisme a besoin de transformer les produits absorbés après digestion des glucides, lipides et protéines. Ces produits sont le glucose, les triacylglycérols et les acides aminés.

2.1- Métabolisme des glucides :

- Toutes les cellules peuvent métaboliser le glucose en pyruvate et en lactate par la voie de la glycolyse.

La glycolyse peut se faire en anaérobie aboutissant au lactate, ou en aérobie ; dans ce cas, le pyruvate est métabolisé en acétyl-CoA, lequel entre dans le cycle de l'acide citrique pour être oxydé en CO₂ et H₂O avec libération d'énergie libre (ATP).

Le glucose est donc un carburant important de plusieurs tissus.

- Le glucose peut être converti en son polymère d'emmagasinement : le glycogène.
- La voie oxydative directe est source d'équivalents réducteurs (2H) (synthèse des AG) et de ribose (synthèse de nucléotides et d'acides nucléiques).
- Un triose phosphate est à l'origine de la partie glycérol des acylglycérols.
- Le pyruvate et les intermédiaires de l'acide citrique fournissent les chaînons carbonés pour la synthèse des AA ; l'acétyl-CoA est l'unité de construction des AG à longue chaîne et du cholestérol.

2.2- Métabolisme des lipides :

La source des acides gras (AG) à longue chaîne est :

- soit la synthèse de novo à partir d'acétyl-CoA,
 - soit des lipides alimentaires.
- Dans les tissus, les AG peuvent être oxydés en acétyl CoA (β oxydation), ou estérifiés en triacylglycérols (graisse) constituant la principale réserve calorifique de l'organisme. L'acétyl-CoA formé par β oxydation subit plusieurs sorts importants :
 - Oxydation complète via le cycle de l'acide citrique. Les AG constituent donc d'excellents carburants tissulaires puisqu'ils produisent considérablement d'énergie à la fois au cours de la β -oxydation et au cours du cycle de l'acide citrique.
 - L'acétyl-CoA est la source d'atomes de carbone pour la synthèse du cholestérol.
 - Au niveau du foie, il forme l'acéto-acétate, corps cétonique principal. Les corps cétoniques représentent d'autres carburants tissulaires, qui ont dans certaines conditions, un rôle énergétique important (Exemple : le jeûne).

2.3- Métabolisme des acides aminés :

- Les acides aminés sont nécessaires à la synthèse protéique.
 - Les acides aminés essentiels doivent être fournis par l'alimentation, les tissus étant incapables de les synthétiser.
 - Les autres AA (non essentiels) sont également fournis par la ration alimentaire, mais peuvent être synthétisés par transamination utilisant l'azote α aminé des acides aminés excédentaires.
- Catabolisme des acides aminés : Après désamination,
 - L'excès d'azote aminé est enlevé sous forme d'urée.
 - Les chaînons carbonés sont :
 - * soit oxydés en CO_2 via le cycle de l'acide citrique
 - * soit utilisés pour former du glucose (gluconéogenèse)
 - * soit forment les corps cétoniques.

- Les acides aminés sont aussi les précurseurs de plusieurs autres composés importants (Exemple : les purines, les pyrimidines et les hormones peptidiques).

Nous avons fait ainsi un survol rapide du contenu de l'enseignement de biochimie métabolique de cette année.

Pour une raison de commodité, ce cours sera partagé en plusieurs parties.

- Le premier chapitre intitulé « BIOENERGETIQUE » traitera des processus permettant de produire de l'énergie et de la stocker sous une forme utilisable par les cellules (liaisons énergétiques).

- Un deuxième chapitre sera consacré au « métabolisme des glucides. »

- Un troisième chapitre traitera de la « biochimie métabolique des lipides »

- Un quatrième chapitre traitera « du métabolisme des purines ».

- Un cinquième chapitre traitera « du métabolisme des acides aminés »

Nous essayerons ensuite d'intégrer ces différents chapitres pour mettre en évidence l'interrelation entre ces différentes voies métaboliques, et les mécanismes de régulation précis qui permettent à toutes ces voies métaboliques d'agir en synergie selon les besoins de l'organisme.

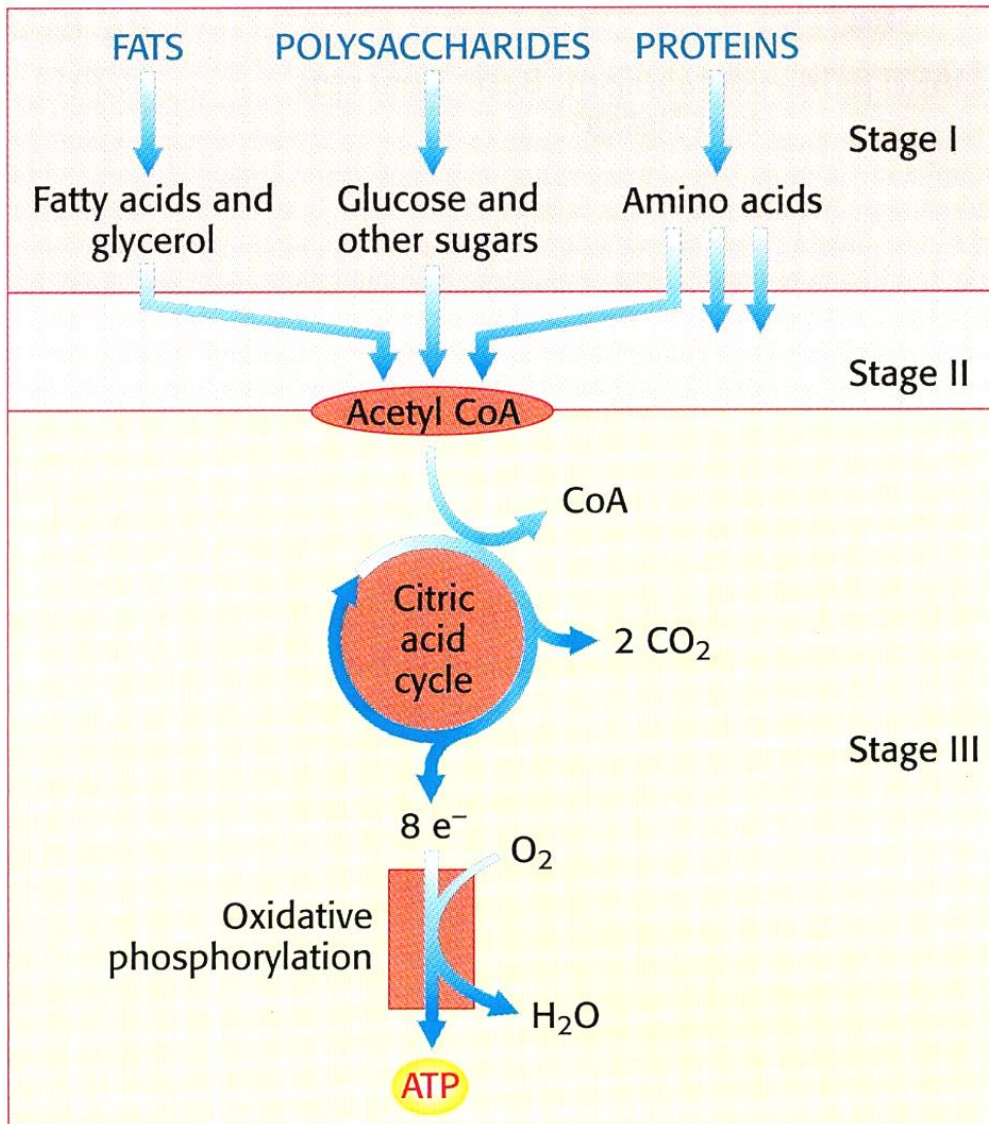


Figure 3 :Planche résumé du catabolisme des protéines, glucides et lipides

CHAPITRE I

BIOENERGETIQUE

Près requis :

Concepts de base de thermodynamique des processus à l'équilibre. (Système, Environnement, Univers, Energie interne U, Enthalpie H, Entropie S, les principes de la thermodynamique, Enthalpie libre de réaction G, réaction exergonique, réaction endergonique)

Objectifs éducationnels :

Généralités

Connaître la notion de transfert énergétique et des réactions couplées : les réactions endergoniques et les réactions exergoniques

Identifier le rôle central de l'ATP.

CYCLE DE KREBS

Analyser le cycle (avec enzymes, coenzymes et régulation)

CHAINE RESPIRATOIRE

Connaître les étapes importantes de la chaîne respiratoire

Déterminer le sens de migration des électrons (notion de potentiel rédox)

Expliquer l'action des inhibiteurs de la chaîne respiratoire.

PHOSPHORYLATION OXYDATIVE

Calculer le nombre de molécules d'ATP synthétisées à partir du NADH et du FADH₂.

Différencier les facteurs découplants des inhibiteurs de la chaîne respiratoire .

Expliquer la théorie chimio-osmotique de Mitchell.

GENERALITES

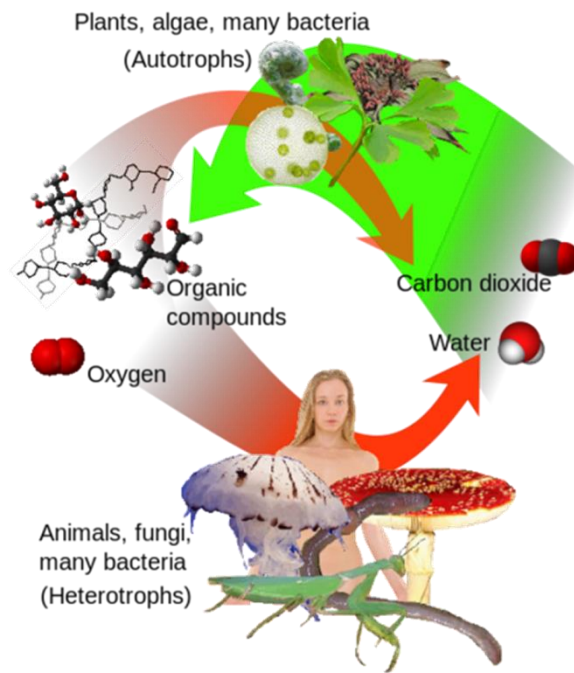
1- INTRODUCTION

Les êtres vivants ont besoin d'énergie pour produire de la chaleur de la lumière, de l'électricité, pour permettre les mouvements, les transports, les transmissions, etc. L'énergie ne peut dans un système donné, ni être créée, ni être détruite mais il peut être transférée d'un système à l'autre (par exemple d'une cellule à l'autre, ou même d'une molécule à l'autre).

Les cellules vivantes tirent leur énergie essentiellement de deux sources:

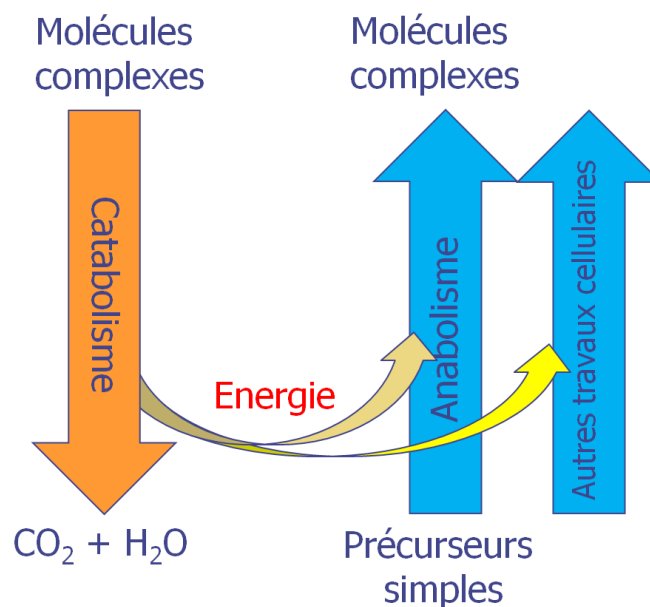
- La lumière provenant du soleil est utilisable par les organismes **autotrophes** à savoir les plantes vertes et les bactéries photosynthétiques. Ces organismes transforment l'énergie lumineuse en énergie chimique, en synthétisant des substances organiques complexes (glucides, lipides, protides) à partir de molécules minérales simples (CO_2 , C_2O , NH_3). L'énergie lumineuse est véritablement la source principale d'énergie sur la terre.

- L'énergie chimique des substances organiques ainsi synthétisées par les plantes constitue la source d'énergie pour tous les êtres vivants appelés **hétérotrophes**. Les organismes animaux se nourrissent de ces végétaux ou d'autres animaux et puisent leur énergie des molécules fabriquées par ces végétaux. Par leur respiration ou leur dégradation ils rendront à la nature les molécules de CO_2 qui serviront à alimenter un nouveau cycle. 30 à 60 milliards de tonnes de carbone sont fixées par an dans la photosynthèse.



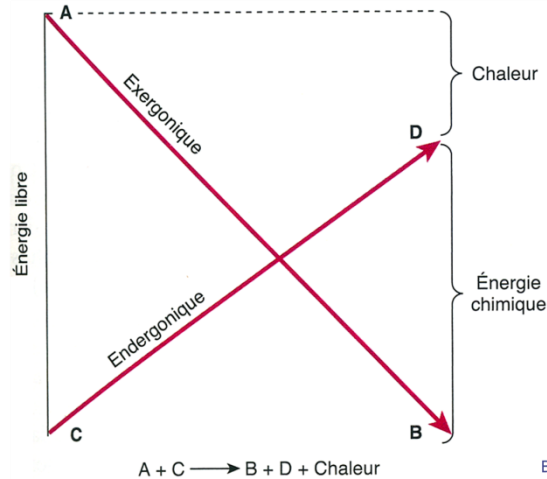
2- LE TRANSFERT ENERGETIQUE INTRA-CELLULAIRE

La dégradation ou catabolisme de ces molécules, au départ apportées par les végétaux, permet de libérer de l'énergie en intracellulaire. Cette énergie produite alimentera tous les processus internes dépendants d'elle.



Ce transfert d'énergie peut se faire dans certains cas par couplage direct entre des processus producteurs (exergoniques) et des processus consommateurs (endergoniques)

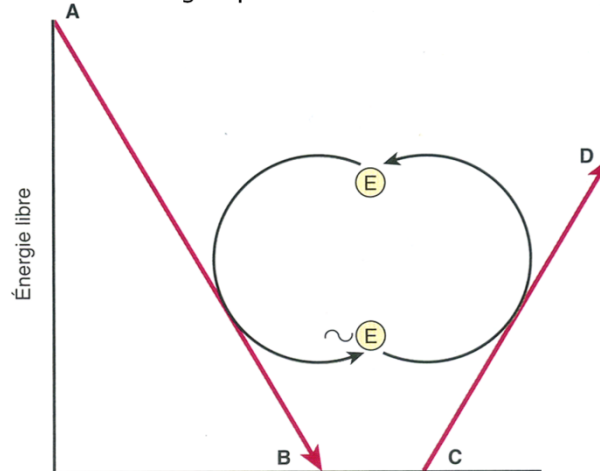
Couplage d'une réaction Exergonique à une réaction Endergonique



Biochimie de Harper.
4^e édition, 2011. de boeck

Dans d'autres cas, ce transfert mettra en jeu des molécules organiques intermédiaires. Ces molécules dites « riches en énergie » constituent la réserve énergétique de la cellule.

Transfert d'énergie libre d'une réaction exergonique à une réaction endergonique via un intermédiaire « riche en énergie »



Biochimie de Harper.
4^e édition, 2011. de boeck

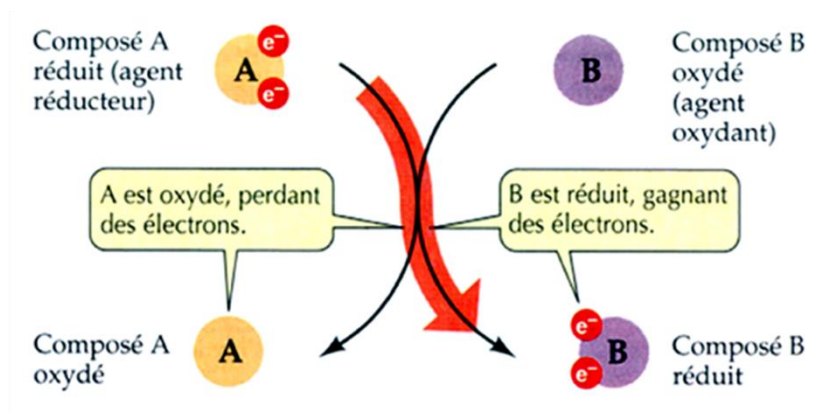
2.1- Couplage direct : les réactions d'Oxydo-Réduction

Dans les cellules le transfert de l'énergie est essentiellement représenté par un transfert d'électron.

Oxydation : perte d'électrons ; gain d'oxygène ou perte d'H.

Réduction : gain d'électrons ; perte d'oxygène ou gain d'H.

Réaction d'oxydo-réduction



A/A^{2e-} et B/B^{2e-} sont deux COUPLES RÉDOX

Bertrand Toussaint, Grenoble

Les processus de réduction sont des processus endergoniques qui ne peuvent se produire sans apport énergétique supplémentaire. $\Delta G > 0$

Les processus d'oxydation sont des processus exergoniques et les produits oxydés obtenus sont appauvris en énergie. $\Delta G < 0$

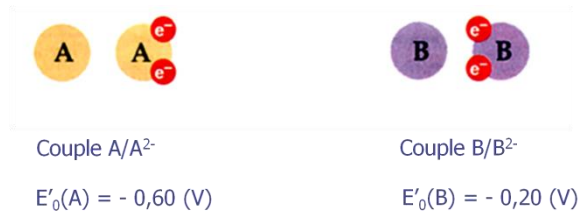
Lorsque 2 couples rédox se retrouvent en solution, il peut y avoir un transfert spontané du donneur du couple A vers l'accepteur du couple B si l'affinité de l'accepteur de B pour les électrons est supérieure à celle de A.

L'oxydation implique un accepteur d'électrons. Suivant que cet accepteur est l'oxygène ou non, on parlera de processus aérobie (respiration) ou anaérobie (fermentation).

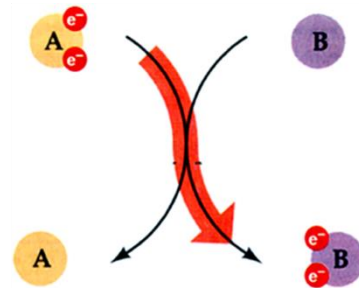
Suivant les cas il existe des cellules aérobies strictes, des cellules anaérobies strictes et des cellules aérobies facultatives.

Nous allons le voir, l'évolution des organismes vivants vers le métabolisme aérobie, en dépit de la « toxicité » de l'oxygène, serait due au meilleur rendement énergétique qu'offre la « respiration ».

Il est possible de calculer l'énergie « ΔG » fournie par ce transfert d'électrons au cours d'une réaction d'oxydoréduction. Cette énergie est proportionnelle à la différence de potentiel « ΔE » entre les deux couples Rédox engagés dans cet échange.



Différence de potentiel $\Delta E'_0 = - 0,20 - (- 0,60) = + 0,4$ (V)



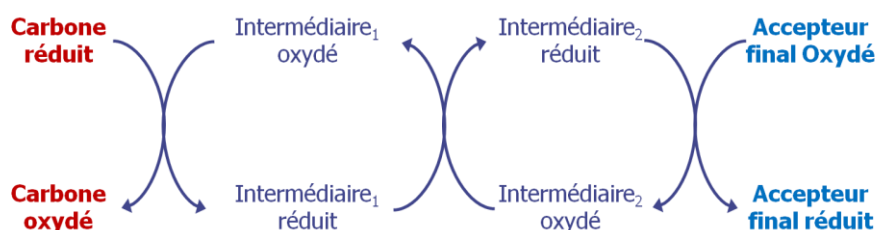
Il est possible de calculer la quantité d'énergie fournie par le flux d'électron :

$$\Delta G^{0'} = - n.F.\Delta E'_0$$

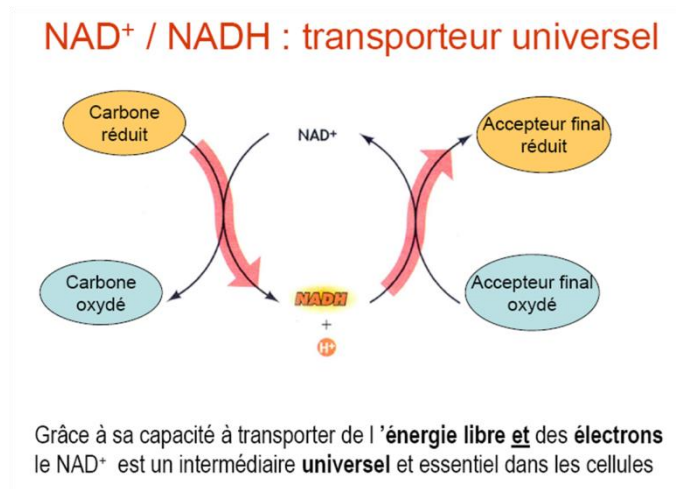
Ou **n** : nombre d'électrons transférés; **F** : cte de *Faraday*

2.2- Couplage indirect : le Stockage de l'énergie d'activation

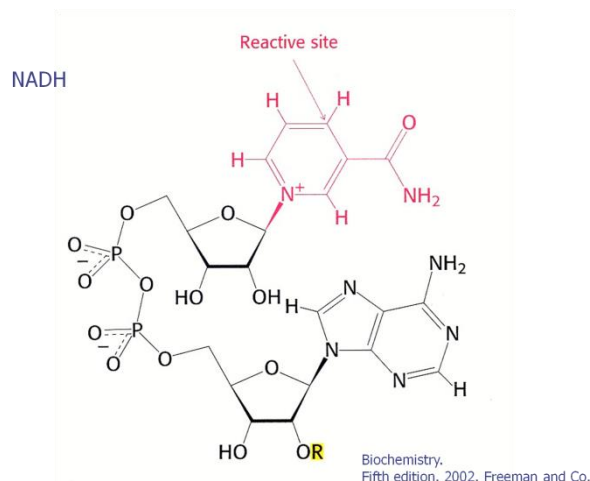
L'énergie totale récupérée après oxydation des molécules nutritives telles que le glucose est considérable. Si elle apparaissait d'un seul coup dans la cellule ceci conduirait à sa destruction instantanée de cette dernière. D'où la nécessité de recourir à une oxydation séquentielle par paliers.



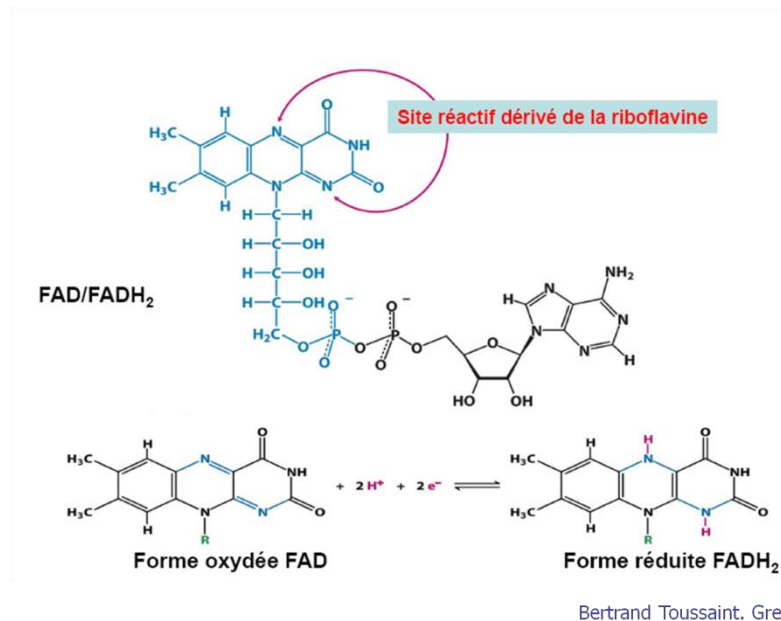
Certaines molécules intracellulaires jouent fréquemment ce rôle d'intermédiaires dans ces réactions oxydoréductions en chaîne. C'est le cas du couple rédox formé par le Nicotinamide-Adénine-Dinucléotide (NAD^+/NADH)



Bertrand Toussaint, Grenoble

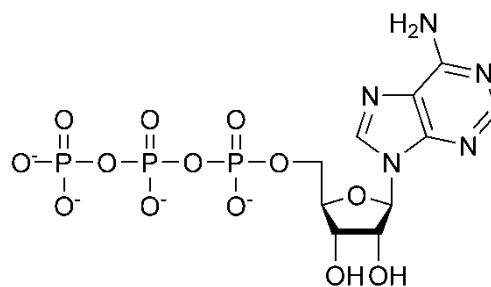


Le couple rédox formé par la Flavine-Mononucléotide (FAD/FADH_2) peut jouer également ce rôle

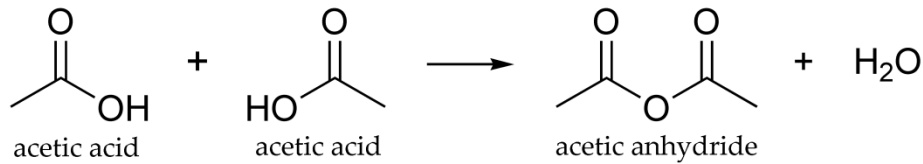


Comme il a été précisé plus haut, au cours de ces étapes oxydatives le transfert des électrons d'un porteur au suivant permettra une récupération de plusieurs « fractions énergétiques ». Cette énergie peut être utilisée dans la production de composés « riches en énergie ». Ces composés constituent, en quelque sorte, de « l'énergie en boîte » restituable au besoin.

Parmi eux, le plus important est l'Adénosine Triphosphate (ATP). L'ATP est un composé à haut potentiel d'hydrolyse, il est souvent appelé improprement composé à « liaisons riches en énergie ».



Les composés à haut potentiel d'hydrolyse sont des anhydrides d'acides, c'est-à-dire des composés résultant de la déshydratation entre deux groupements à caractère suffisamment acide.



Exemple de formation d'un anhydride d'acide

On distingue les Phosphoryls (exemple : ATP) et les Acyls (exemple : Acétyl~CoA).

2.3- Rôle central de l'ATP

Comme nous le verrons dans les milieux biologiques le transfert de l'énergie d'une molécule à l'autre correspond en définitive sur le plan moléculaire à un transfert des groupements phosphorylés. Dans le tableau ci-dessous on remarque la position spécifique de l'ATP, qui occupe dans l'échelle énergétique une position intermédiaire.

Autres transporteurs de groupe phosphoryle

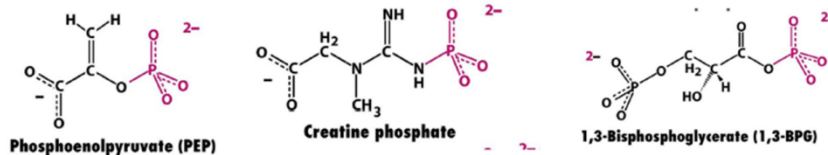


TABLE 15.1 : Energie libre standard d'hydrolyse des composés phosphorylés

Compound	kJ mol^{-1}	kcal mol^{-1}
Phosphoenolpyruvate	-61.9	-14.8
1,3-Bisphosphoglycerate	-49.4	-11.8
Creatine phosphate	-43.1	-10.3
ATP (to ADP)	-30.5	-7.3
Glucose 1-phosphate	-20.9	-5.0
Pyrophosphate	-19.3	-4.6
Glucose 6-phosphate	-13.8	-3.3
Glycerol 3-phosphate	-9.2	-2.2

Table 15-1
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Les Phosphagènes : autres transporteurs de groupe phosphoryle

Grâce à ce fait, l'ATP servira de navette tantôt accepteur de ~P venus de substances à plus haut potentiel de transfert, tantôt donateur à l'égard de systèmes à plus faible potentiel

Les phosphagènes servent de réservoir de phosphate à haute énergie. Ils comprennent la créatine phosphate présente dans le muscle squelettique, le cœur, les spermatozoïdes et le cerveau des vertébrés. En cas d'utilisation rapide de l'ATP comme source d'énergie pour la contraction musculaire, la créatine phosphate permet de maintenir sa concentration. Par contre, quand le rapport ATP/ADP est élevé, la concentration de créatine phosphate peut augmenter pour constituer un réservoir de phosphate à haute énergie.

2.4- Formation de l'ATP

Il existe deux grands processus de formation de l'ATP :

1) Les phosphorylation au niveau du substrat survenant essentiellement au cours de la Glycolyse

Au cours des étapes de la glycolyse il apparaît la 1,3-BiphosphoGlycérate et du P.E.P (phosphoénol pyruvate). Ces deux molécules ont des potentiels de transfert de groupe P plus élevés que celui de l'ATP ce qui permet sa synthèse.

2) Les phosphorylations oxydatives.

Elles sont liées au transport des électrons par la chaîne des enzymes respiratoires.

2.5- Consommation de l'ATP et des autres nucléosides triphosphates

L'énergie libre transportée par l'ATP sert à effectuer :

- Un travail chimique

Synthèse de composés.

Polymérisation des macromolécules (protéines, acides nucléiques poly saccharides).

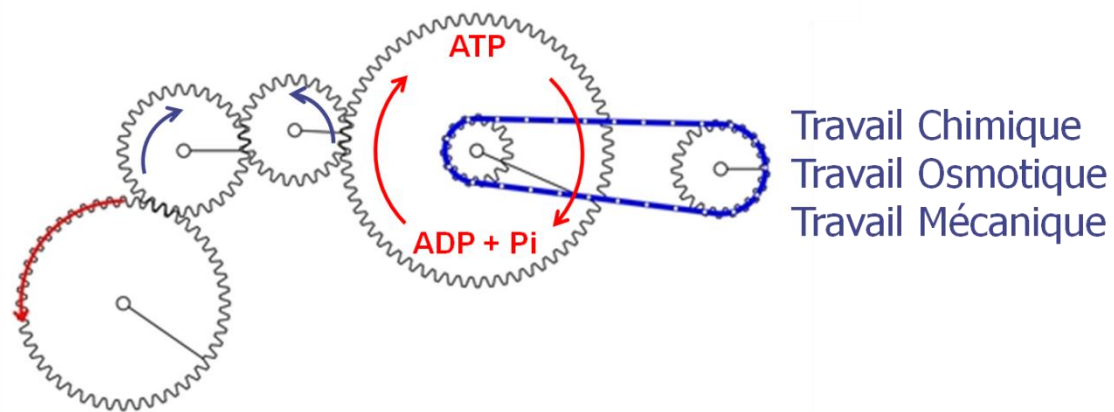
Activation préalable de substrat par phosphorylation.

- Un travail mécanique

L'actino-myosine a des propriétés ATPasiques.

- Un travail osmotique

Les pompes à Na^+ et K^+ consomment de l'ATP.



Dans cette étude de l'énergétique cellulaire nous verrons comment glucides, acides gras et acides aminés sont oxydés par la voie du cycle de KREBS. Nous verrons ensuite comment s'effectue le transport des électrons dans la chaîne respiratoire et la mise en réserve de l'énergie sous forme d'ATP au cours des phosphorylations oxydatives.

CYCLE TRICARBOXYLIQUE DE KREBS

1- REACTION PRELIMINAIRES

1.1- Formation de l'acétyl~CO A

L'acétyl~CoA peut surtout provenir du catabolisme des acides gras et des glucides mais aussi des acides aminés.

1.2 - Formation de l'oxaloacétate.

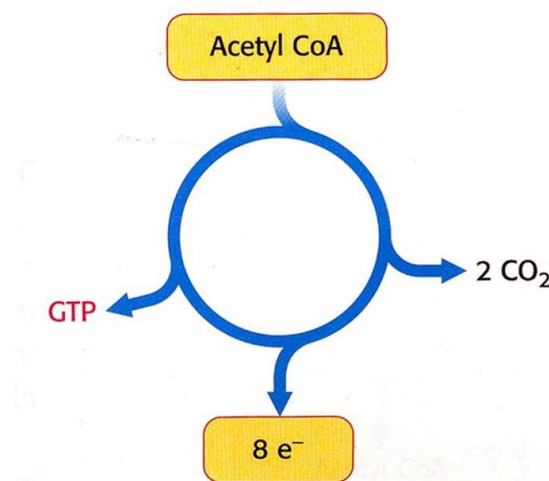
Il peut se former à partir :

- du pyruvate (par carboxylation)
- de l'aspartate (par transamination)

2- DESCRIPTION DU CYCLE

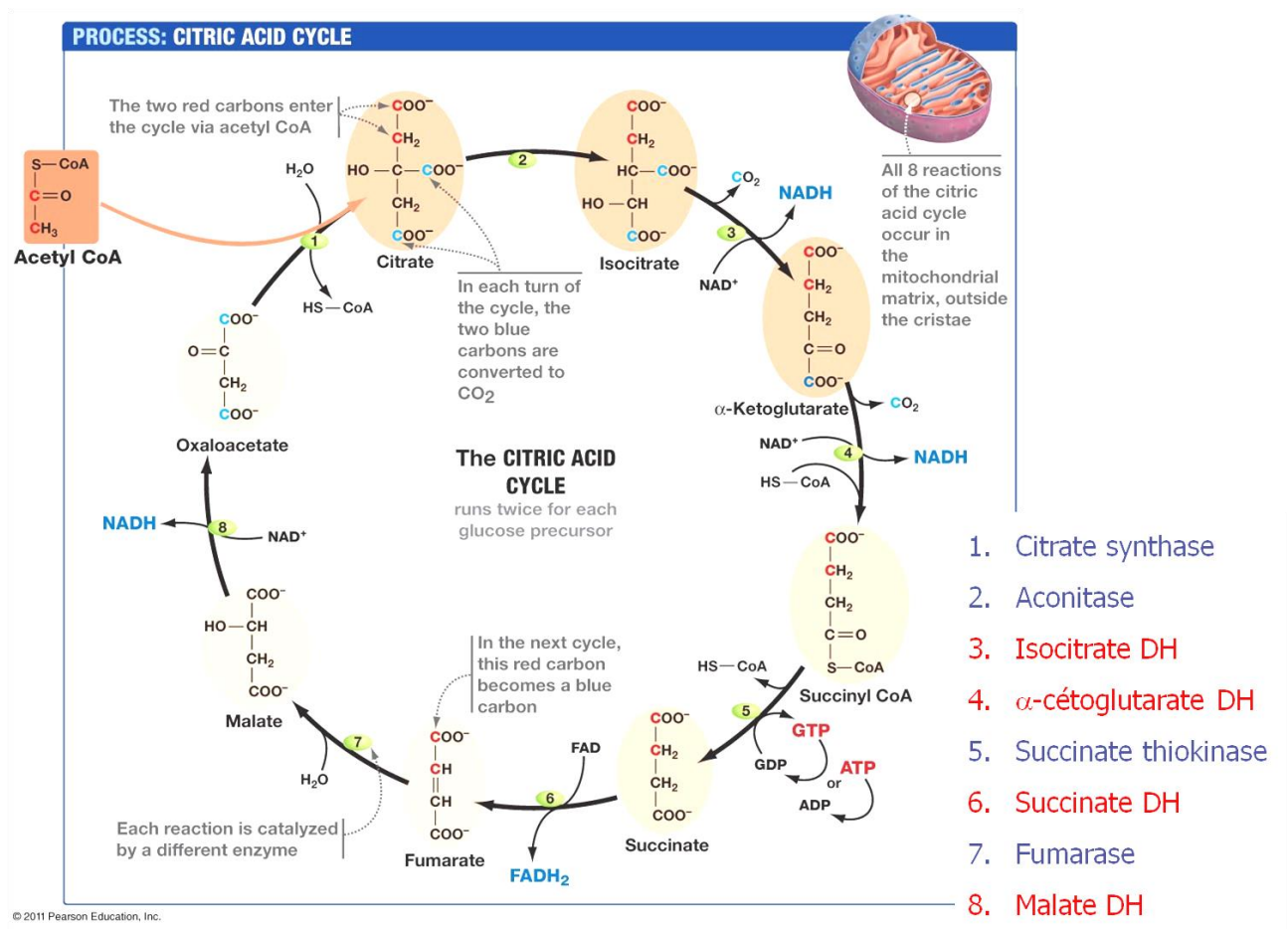
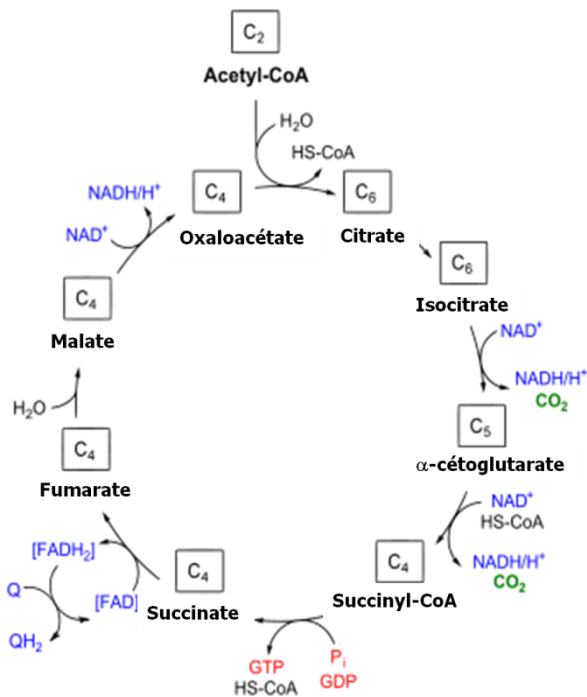
On l'appelle aussi cycle citrique ou tricarboxylique.

Il s'agit d'une succession de réactions qui se déroulent dans les mitochondries et grâce aux quelles des radicaux acétates, produits principalement par le catabolisme du glucose et des acides gras sous forme d'acétyl~CoA, sont oxydés en CO_2 et H_2O . Les réactions de déshydrogénations (Oxydations) qui se réalisent au cours de ce cycle constituent la source principale d'électrons des chaînes respiratoires cellulaires



Biochemistry, Fifth edition, 2002, Freeman and Co.

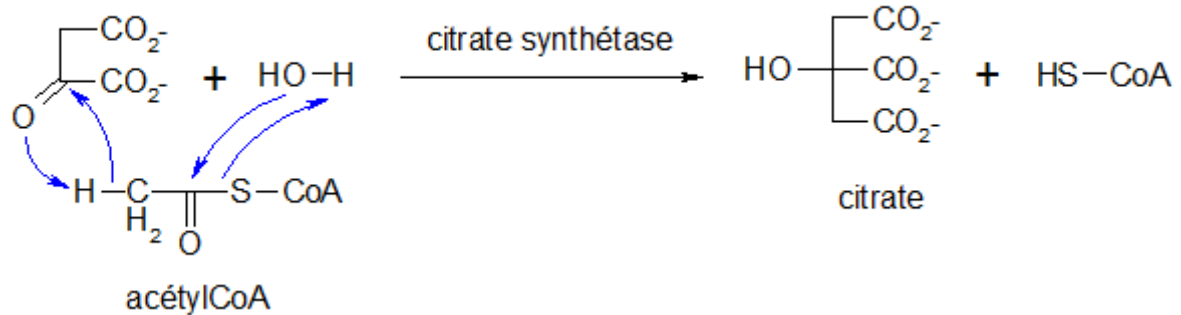
2.1- Schéma d'ensemble du cycle



2.2- Etapes du cycle

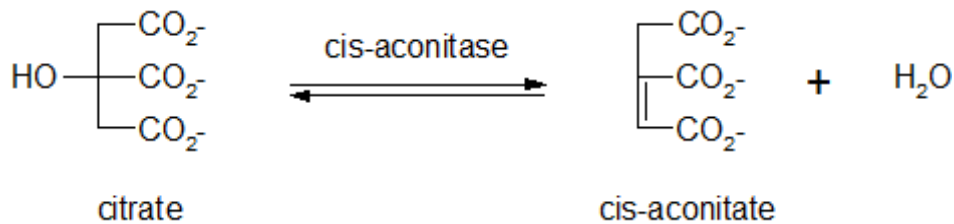
2.2.1-Synthèse du citrate

La réaction de condensation irréversible est catalysée par la citrate synthase
oxalo-acétate



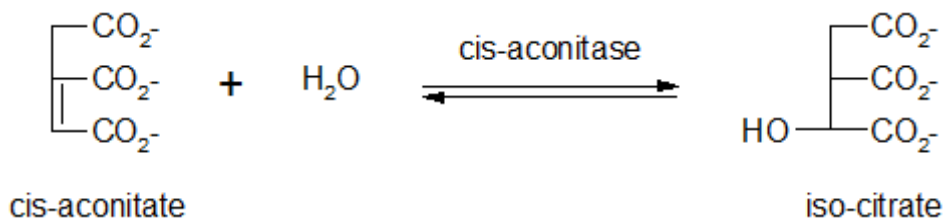
2.2.2-Déshydratation du citrate

Cette réaction de déshydratation réversible, catalysée par une lyase (cis-aconitase),



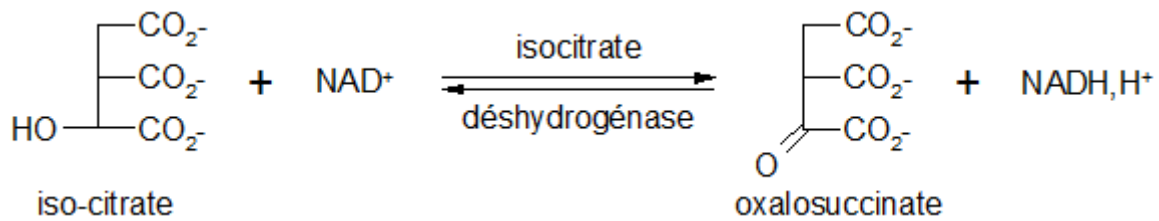
2.2.2'-Hydratation du cis-aconitate

Cette réaction est réversible et catalysée par la même enzyme qu'à l'étape précédente. L'addition d'eau sur la double liaison a lieu dans une position différente : c'est l'isocitrate.



2.2.3-Oxydation de l'isocitrate

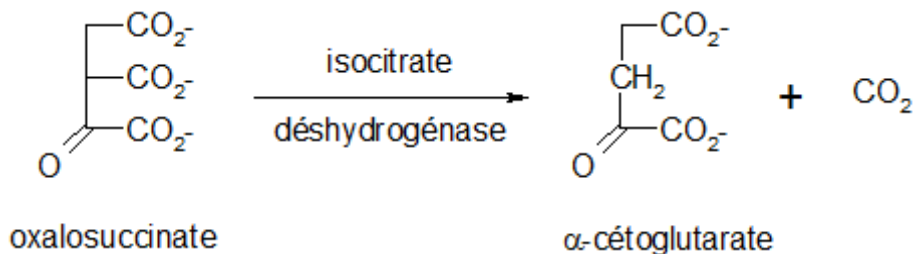
Cette réaction réversible est catalysée par une oxydoréductase : l'isocitrate déshydrogénase.



L'isocitrate déshydrogénase NAD^+ dépendante exige également comme cofacteur des ions Mn^{2+} ou Mg^{2+} .

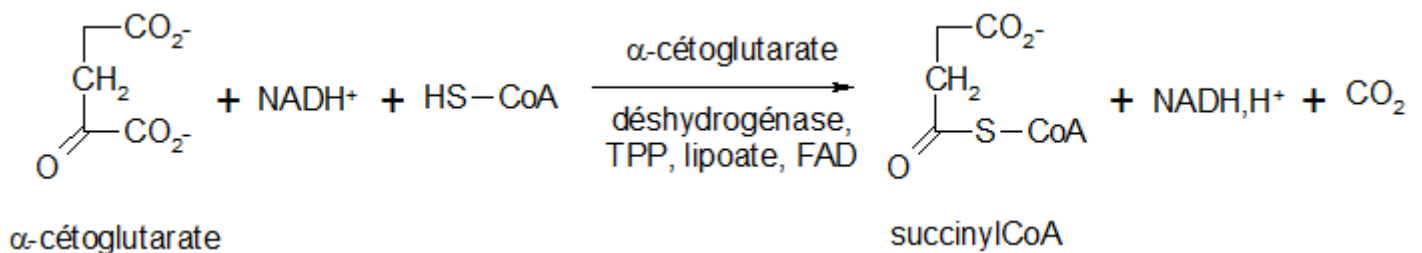
2.2.3'-Décarboxylation de l'oxalosuccinate

Il y a libération de dioxyde de carbone lors de cette réaction irréversible et spontanée, l'oxalosuccinate étant un composé instable.



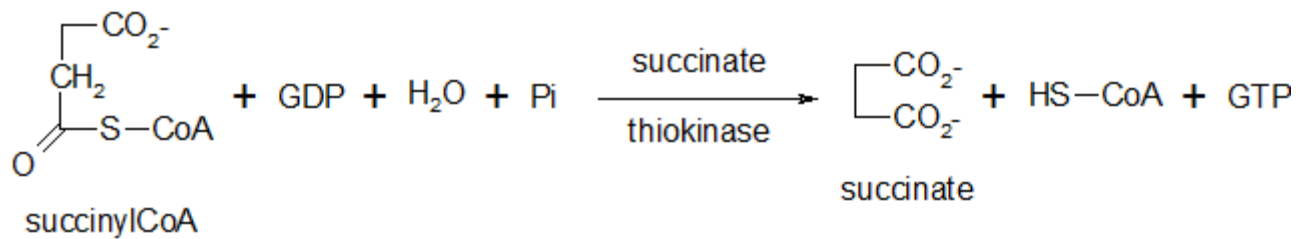
2.2.4-Décarboxylation oxydative de l' α -cétooglutarate

Cette réaction est la même que celle permettant le passage du pyruvate à l'acétylCoA. Le complexe enzymatique fait intervenir 5 coenzymes successifs : le thiamine pyrophosphate ou TPP), le lipoate, le NAD, le coenzyme A et le FAD. Cette réaction est irréversible.



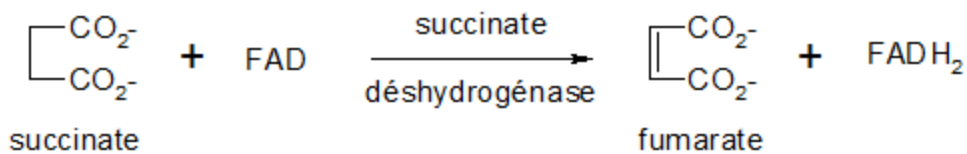
2.2.5-Formation du succinate

Lors de cette réaction, il y a transfert de l'énergie du succinylcoenzyme A (par sa liaison acylthioester) à la guanosine diphosphate. Cette réaction réversible est catalysée par une transférase, la succinate thiokinase (ou Succinyl-CoA synthétase). Formation d'une liaison P-O (GTP chez les animaux et ATP chez les végétaux)



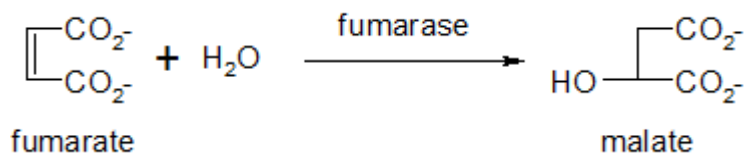
2.2.6-Oxydation du succinate

Cette réaction est catalysée par une enzyme flavoprotéique à FAD, Cette enzyme est en fait le complexe II de la chaîne respiratoire.



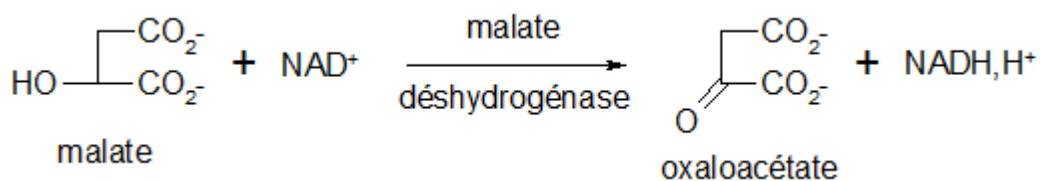
2.2.7-Hydratation du fumarate

Cette réaction d'addition est catalysée par une lyase, la fumarase.



2.2.8-Oxydation du malate :

Cette réaction referme le cycle. Il y a formation d'oxaloacétate, catalysée par le malate déshydrogénase (oxydoréductase).



2.3- Enzymes du cycle

Elles sont toutes situées dans l'espace mitochondrial central à l'exception de la succinodéshydrogénase qui est située sur la membrane interne, au contact des systèmes de la chaîne respiratoire (c'est la seule à réduire le FAD dans le cycle).

Les enzymes sont les suivants

- 1- citrate synthétase
- 2- Aconitase
- 3- Isocitrate déshydrogénase
- 4- α cétooglutarate déshydrogénase
- 5- Succinate thiokinase
- 6- Succinate désydrogénase
- 7- Fumarase
- 8- Malate Déshydrogénase.

2.4- Bilan Energétique

Nous avons vu comment au cours des 4 réactions d'oxydation, les 8 atomes d'hydrogène (8 électrons) arrachés aux substrats sont fixés sur le NAD^+ ou le FAD cependant l'énergie correspondante à ces oxydations n'est pas directement libérée. Nous verrons comment le transfert des électrons du NADH et du FADH_2 dans la chaîne respiratoire permettra une importante récupération d'ATP.

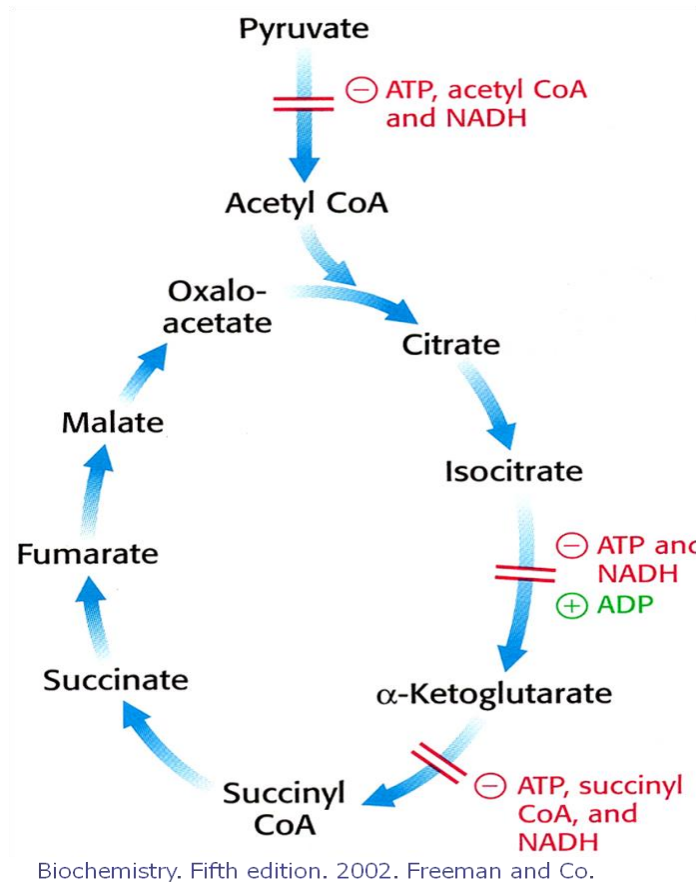
Ainsi le cycle de Krebs correspond à l'oxydation complète en aérobiose des radicaux Acétyls ($\text{CH}_3\text{-CO-}$) en provenance du catabolisme des glucides, des lipides et des protides.

Cependant les 2 CO_2 produits à chaque tour ne sont pas ceux de l'acétyl mais les 2 carboxyles de l'oxaloacétique « accepteur » de l'acétyl.

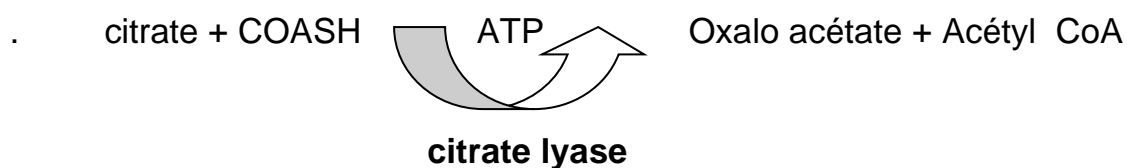
2.5- Régulation du cycle de Krebs

Les premières étapes du cycle, de la condensation de l'oxaloacétate avec l'acétyl CoA jusqu'à l'isocitrate, sont réversibles et l'on peut considérer que jusqu'à la réaction de déshydrogénation de l'isocitrate le radical acétyl n'est pas vraiment engagé dans le processus oxydatif.

- L'isocitrate déshydrogénase (ICDH) mitochondriale, enzyme à NAD joue un rôle majeur dans la régulation du cycle. C'est une enzyme allostérique pratiquement inactivée en absence d'ADP.



Le radical acétyl n'est donc véritablement engagé dans le cycle que si le taux en ADP est suffisamment élevé, c'est à dire lorsque les réserves énergétiques en ATP sont faibles. Si la teneur en ATP est suffisante, le cycle est bloqué au niveau de l'ICDH, et l'isocitrate, ainsi que ses précurseurs, s'accumulent dans la mitochondrie. Le citrate, qui représente à l'équilibre 90% des dérivés tricarboxyliques, peut alors diffuser vers le cytoplasme où il est transformé, grâce à la citrate-lyase en oxaloacétate et en acétyl – COA



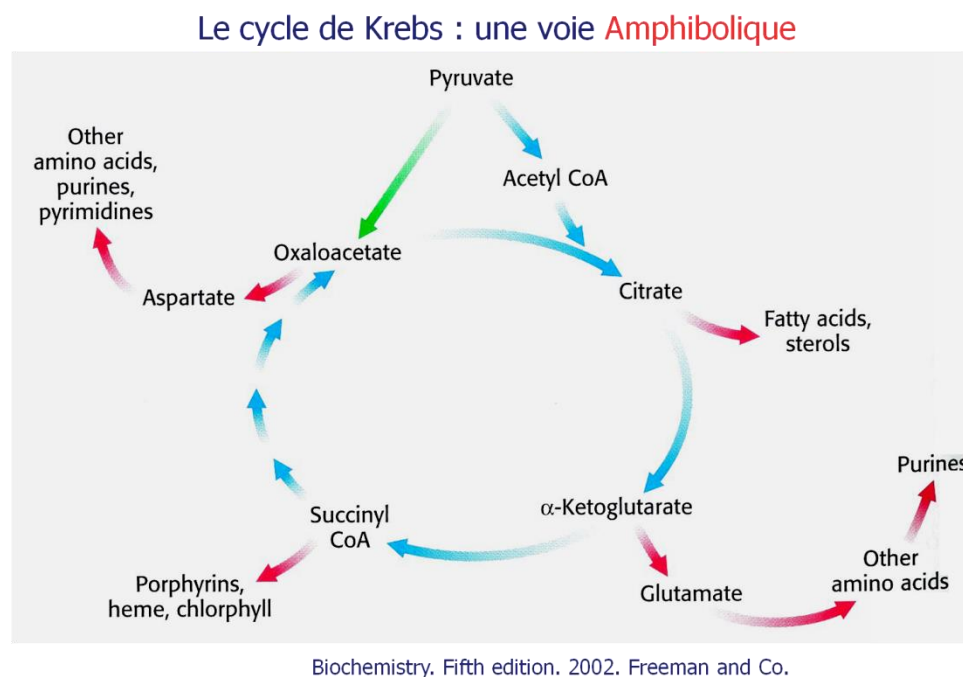
L'acétyl coenzyme A ainsi formé est alors aiguillé vers la synthèse des acides gras (voir métabolisme des acides gras).

On note aussi d'autres niveaux moins importants de régulation.

3- Conclusion

Le cycle de Krebs ne représente pas seulement la voie ultime du catabolisme oxydatif de la cellule ; il représente en même temps plusieurs étapes initiales de resynthèse dans l'anabolisme des glucides, lipides et protéines.

Le cycle de Krebs est donc tour à tour impliqué dans des processus cataboliques et anaboliques, on dit que la voie du cycle de Krebs est amphibolique.

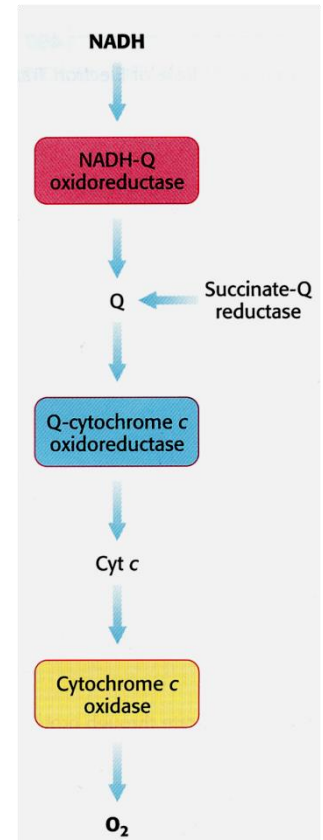


LA CHAÎNE RESPIRATOIRE

Lors du cycle de Krebs (dans la mitochondrie) il y a production de coenzymes réduits (NADH et FADH_2). Ces coenzymes vont être réoxydés par la chaîne respiratoire (en aérobiose) au niveau des crêtes de la membrane interne mitochondriale ou dans la membrane plasmique des bactéries.

Donc les électrons provenant de l'oxydation de ces substrats sont canalisés vers un même système transporteur d'électrons pour aboutir finalement à l'oxygène. Ce système peut varier légèrement d'un organisme à l'autre, mais d'une façon générale il comporte :

- Une enzyme déshydrogénase ayant pour coenzyme (NAD ou FAD ou FMN).
- Le coenzyme Q
- Des protéines à fer et soufres
- Plusieurs cytochromes.



Cet ensemble de composés sont groupés en agrégats multienzymatiques formant des structures complexes appelées particules transporteurs d'électrons.

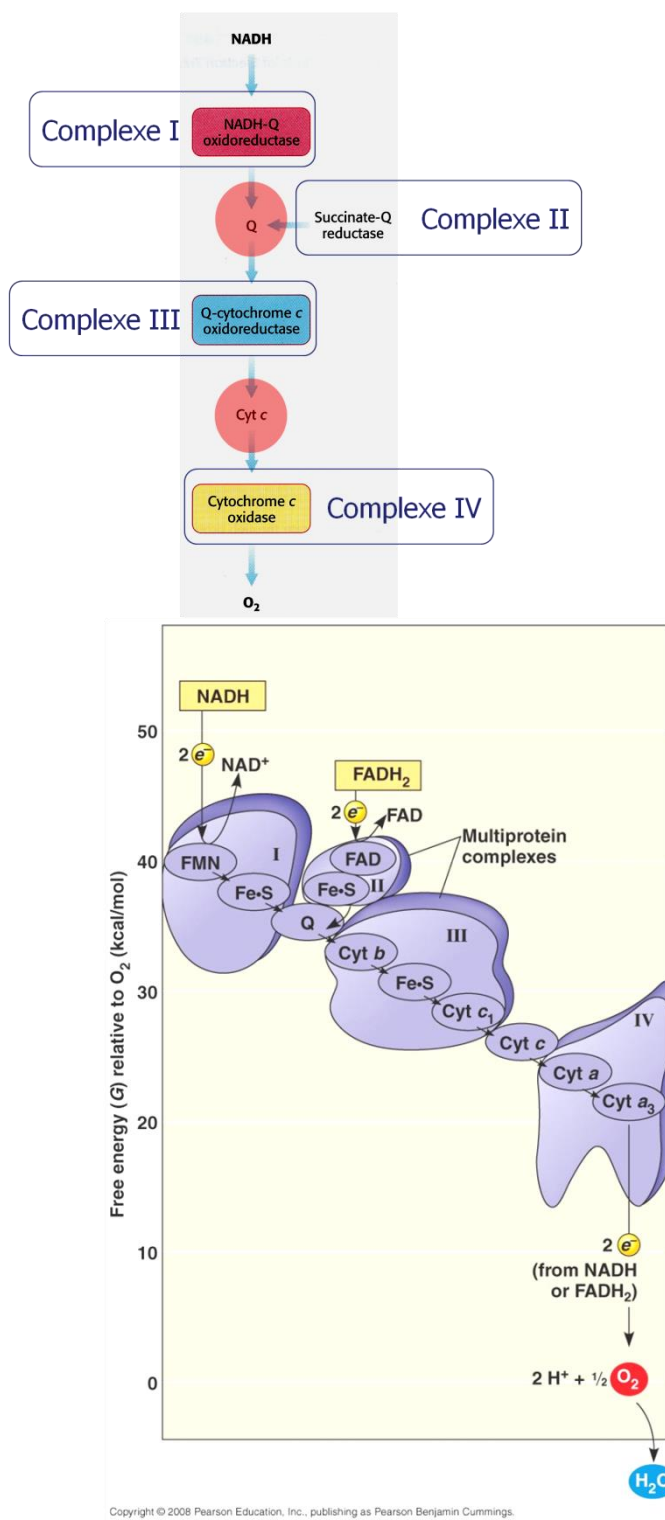
Ce groupement facilite le transfert des électrons et augmente l'efficacité de cette chaîne d'oxydation.

Le rôle de la chaîne respiratoire est de permettre l'oxydation de divers composés avec réduction de l'oxygène en H_2O et formation d'ATP.

Cette respiration ou oxydation enzymatique des substances nutritives par l'oxygène moléculaire est la principale source d'énergie des cellules aérobies.

1- Les enzymes d'oxydo-réduction

Les transporteurs doivent être considérés comme étant au départ à l'état oxydé; ils seront réduits par l'hydrogène ou les électrons provenant soit du substrat, soit du transporteur précédant ; puis ils seront réoxydés par le transporteur suivant. Il s'agit de réactions couplées de nature catalytique, ce qui permet aux divers transporteurs d'être réoxydés après avoir fonctionné et de servir un grand nombre de fois.



Les transporteurs se groupent en 4 complexes enzymatiques implantés dans la membrane interne mitochondriale plus deux transporteurs mobiles

Les 4 complexes enzymatiques :

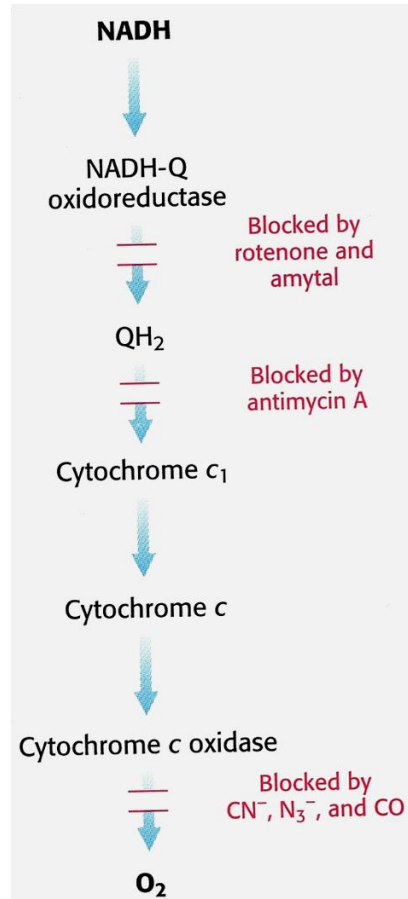
- complexe I : NADH-ubiquinone oxydoréductase
- complexe II : succinate-ubiquinone oxydoréductase
- complexe III : ubiquinol cytochrome c oxydoréductase
- complexe IV : cytochrome c oxydase Il contient le site de liaison de l'oxygène.

Les 2 transporteurs mobiles:

- Ubiquinone (Q)
- Cytochrome Cyt C

2- Inhibiteurs de la chaîne respiratoire

Le Complexe I est surtout inhibé par la rotenone et l'amytal, le Complexe III par l'antimycine et le Complexe IV par les CN^- et le CO. Ce dernier est inhibé par de faibles concentrations de cyanure, de sorte qu'une intoxication par cet ion se traduit par un blocage du transport d'électrons et de la synthèse d'ATP par la chaîne respiratoire, ce qui cause en général une mort rapide.



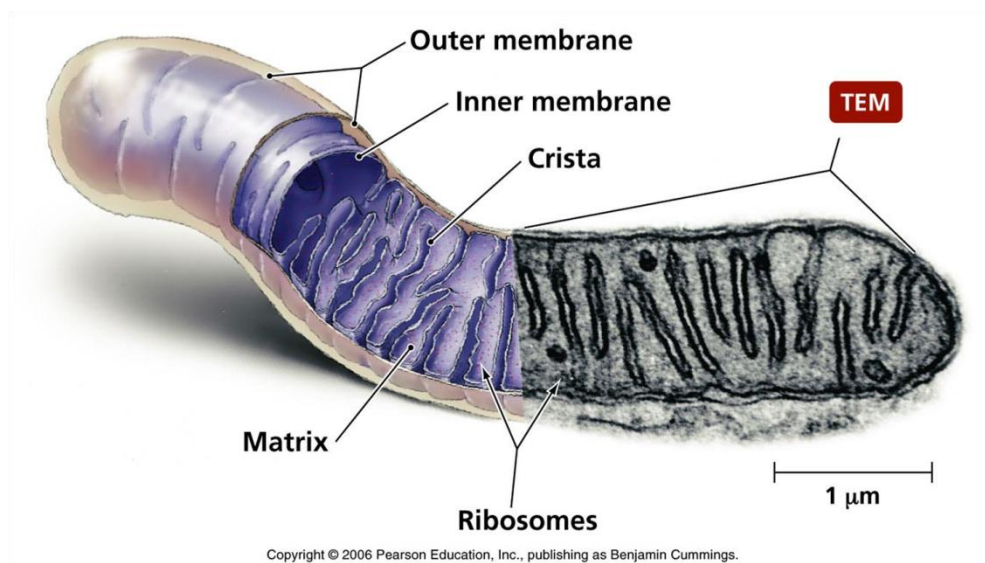
LA PHOSPHORYLATION OXYDATIVE

1- Les Mitochondries

Présentes dans toutes les cellules eucaryotes, les mitochondries sont les organites de conversion énergétique de la cellule.

Elles possèdent une membrane interne formant des replis ou crêtes et ayant ainsi une très grande surface fonctionnelle. Cette membrane est recouverte de protubérances sphériques en forme de sucettes.

La membrane externe est lisse et élastique ; elle ne contient aucun élément de la chaîne respiratoire ; par contre la membrane interne contient la plupart des protéines de la chaîne respiratoire, de la phosphorylation oxydative et des systèmes de transport des métabolites.

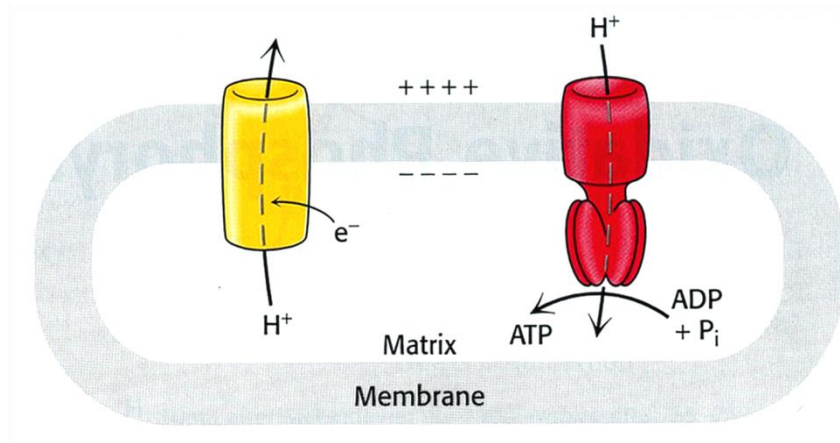


2- Théorie chimio - osmotique de MITCHELL

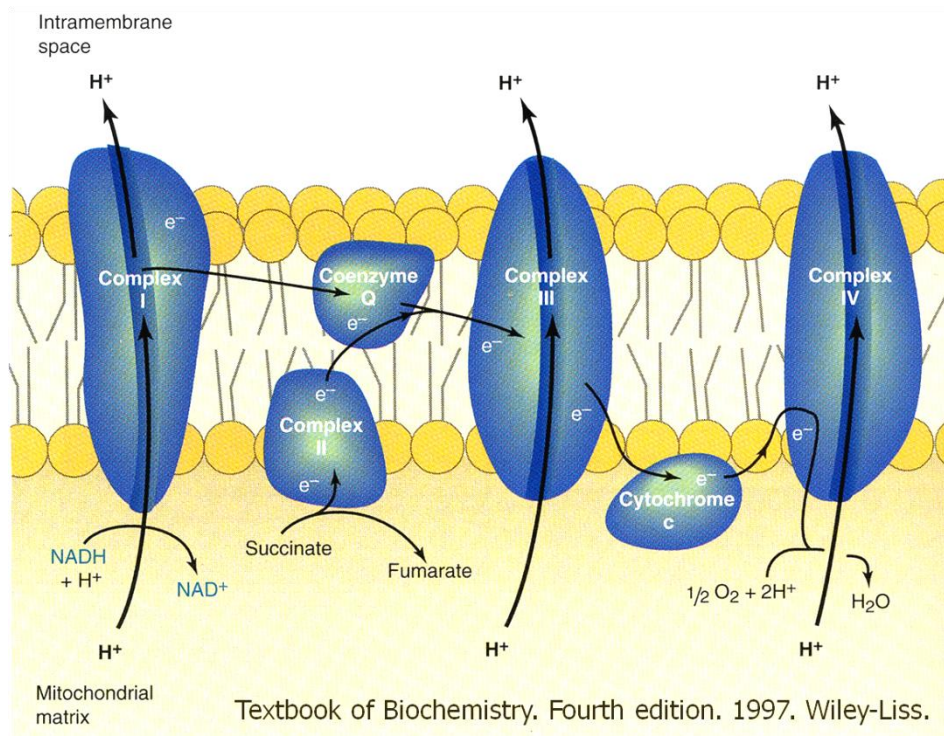
C'est une théorie que de nombreux arguments expérimentaux ont été apportés en sa faveur. Cette théorie apporte un mécanisme unitaire à la synthèse d'ATP liée aux membranes transductrices d'énergie (mitochondries, chloroplastes, bactéries).

La membrane a une asymétrie fonctionnelle. La chaîne de transporteurs d'électrons implantée dans la membrane grâce à l'orientation de ses sites

provoque la translocation des protons et leur éjection sur une face spécifique de la membrane. Comme la membrane interne est imperméable aux ions sauf au niveau des translocateurs spécifiques et contrôlés, le fonctionnement de la chaîne crée un gradient de protons de part et d'autre de la membrane qui est utilisé pour la synthèse d'ATP grâce à la capture par une ATP synthétase transmembranaire des protons éjectés.



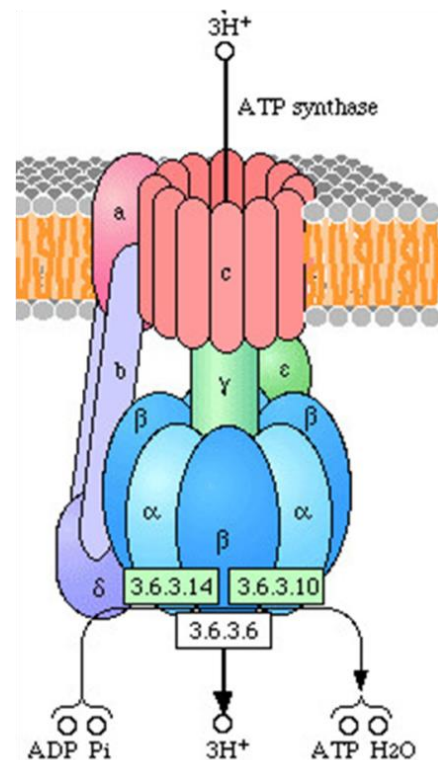
Sur la face de la membrane où ils sont éjectés, les protons pénétreront dans le canal à protons du complexe enzymatique et ainsi se dirigent vers les sites de synthèse de l'ATP, orientés vers l'autre face de la membrane. Ainsi l'ATP est synthétisée aux dépens du gradient de protons. En d'autres termes : La théorie chimio-osmotique formulée par Peter Mitchell en 1961 (Prix Nobel en 1978) postule que le gradient de concentration de protons crée à travers la membrane sert de réservoir d'énergie libre pour la synthèse d'ATP. Au fur et à mesure que les électrons traversent les quatre complexes de la chaîne de transport d'électrons, des protons passent de la matrice à l'espace inter-membranaire et génèrent un gradient de concentration.



3- L'ATP synthétase

C'est un complexe transmembranaire contenant plusieurs chaînes protéiques formées de 2 parties : un transporteur d'électrons transmembranaire et une autre partie synthétisant l'ATP quand les protons la traversent. En effet, quand ces protons traversent la membrane interne via l'ATP synthase, profitant du gradient favorable de concentration, une énergie est libérée et utilisée par l'enzyme pour synthétiser de l'ATP.

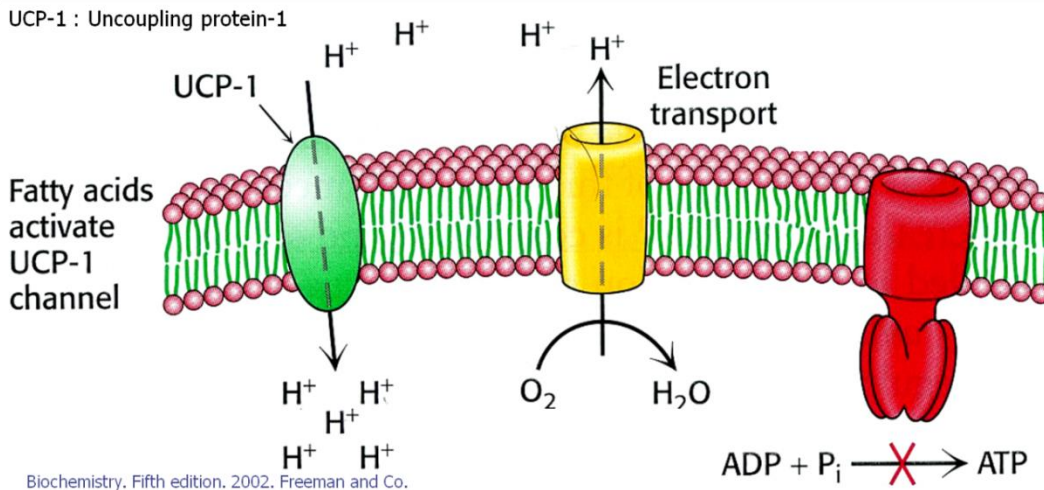
ATP Synthase



4- Facteurs découplants

Lipman a montré que les phosphorylations oxydatives peuvent être dissociées de la respiration par certains agents découplants :

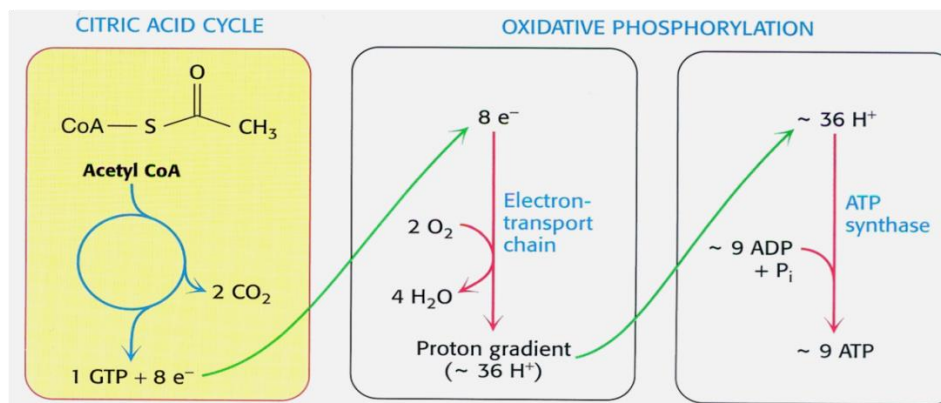
- le 2-4 dinitrophénol
- le dicoumarol
- l'oligomycine
- la progestérone
- la thyroxine.



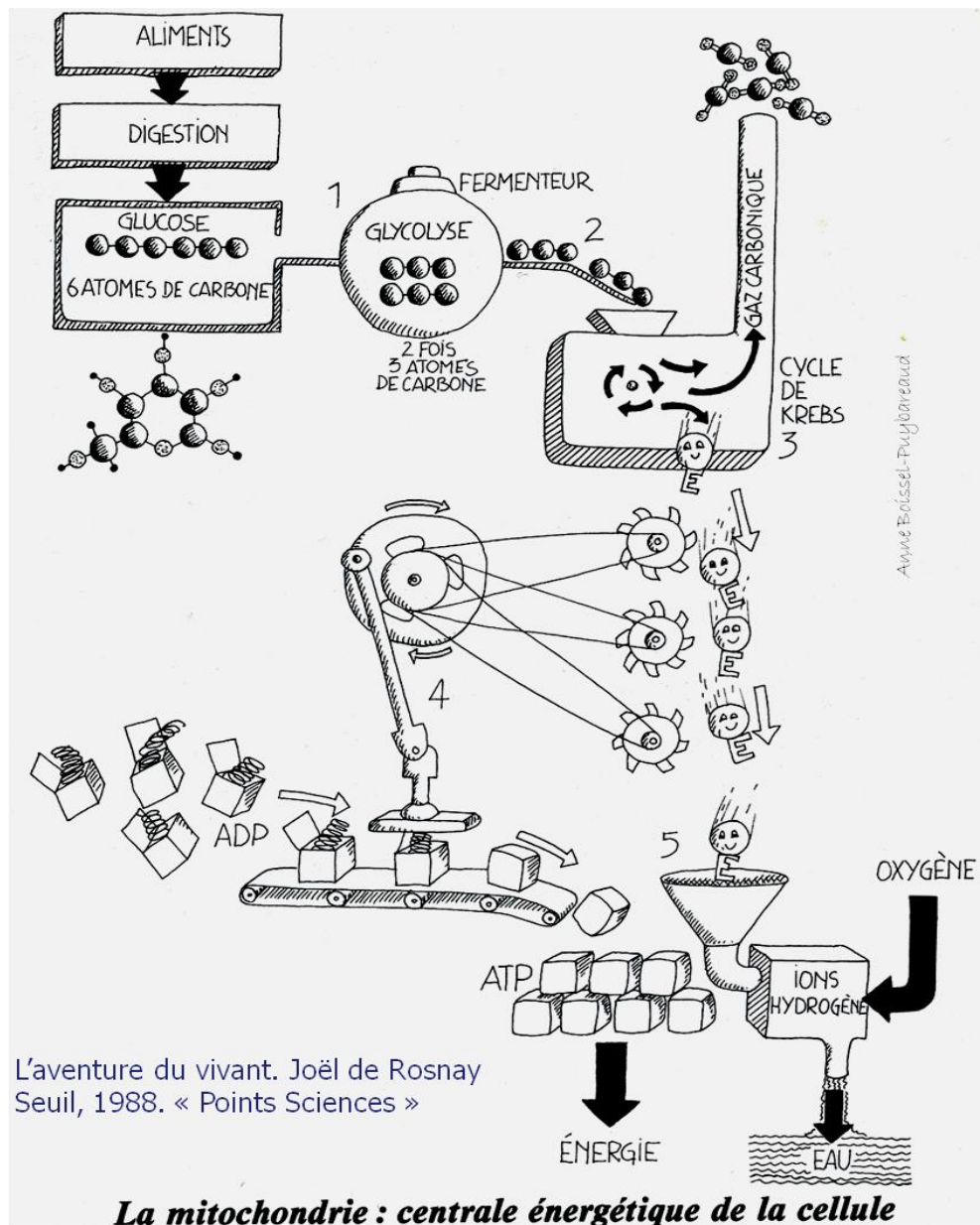
L'hyperthermie de la grossesse ou de la phase progestative du cycle menstruel seraient en rapport avec ce découplage.

L'action de ces facteurs découplants ne saurait être confondu avec les inhibiteurs de la chaîne respiratoire tel que le cyanure ou l'amytal, car le flux des électrons vers l'oxygène se poursuit normalement. Ils interdisent seulement les phosphorylations couplées de sorte que l'énergie correspondante se disperse sous forme de chaleur.

La respiration cellulaire



Biochemistry, Fifth edition, 2002, Freeman and Co.



Pour en savoir plus

- . L'aventure du vivant. Joël de Rosnay. Seuil, 1988. « Points Sciences ».
- . Atlas de poche de biochimie. 1994. Flammarion.
- . Bioénergétique cellulaire. J. J. Bernard. 2002. Ellipse
- . Biochemistry. Fifth edition. 2002. Freeman and Co.
- . Physiologie Humaine. 4e édition. 2004. Chenelière, McGraw-Hill, Maloine.
- . Biochimie de Harper. 4e édition. 2011. de boeck

METABOLISME DES GLUCIDES

Objectifs

1. Décrire la digestion et l'absorption des glucides alimentaires
2. Analyser les bénéfices des fibres alimentaires
3. Analyser l'entrée des glucides dans les différentes cellules
4. Décrire les trois réactions irréversibles de la glycolyse et leurs régulations respectives
5. Analyser les différences entre la glycolyse aérobie et la glycolyse anaérobie
6. Décrire la néoglucogénèse, ses substrats et sa régulation
7. Décrire le métabolisme du glycogène et sa régulation
8. Analyser la voie des pentoses phosphates et la voie des polyols
9. Analyser le métabolisme de l'acide glucuronique, du fructose, et du galactose
10. Intégrer la régulation du métabolisme glucidique
11. Reconnaître les mécanismes des anomalies du métabolisme glucidique

Les oses et en particulier le glucose, doivent leur importance au fait que leur oxydation fournit aux organismes une grande partie de l'énergie qui leur est nécessaire. En outre, les atomes de carbones du glucose peuvent être retrouvés dans un grand nombre de composés (amino-acides, acides gras, stérols, glycérol, etc.). Lors de cette étude nous allons rencontrer des corps appartenant aux protéines, aux lipides ou aux acides nucléiques. Le métabolisme cellulaire a été divisé arbitrairement, alors que celui-ci forme un ensemble de réactions harmonieusement intégrées. Il ne faut donc pas oublier que les divisions ne sont faites que pour faciliter l'exposé.

Le métabolisme des glucides englobe différentes voies métaboliques :

- Glycolyse : dégradation du glucose qui se fait dans toutes les cellules
- Néoglucogénèse : synthèse de glucose qui n'est possible que dans le foie et les reins.
- Glycogénogénèse : mise en réserve du glucose sous forme de glycogène. Elle est possible dans toutes nos cellules mais avec une plus grande capacité dans le foie et les muscles.
- Voies des pentoses phosphates qui se fait dans toutes les cellules.
- Voies du métabolisme des glycoconjugués

1. Entrée des glucides dans les cellules

Les membranes cellulaires ont des structures complexes qui leur confèrent une perméabilité sélective notamment aux glucides. Ces derniers ne sont reconnus que sous forme d'ose simple.

1.1. Les fibres alimentaires

Les fibres alimentaires sont des composants des végétaux qui siègent essentiellement dans les parois des cellules matures. Elles résistent à la digestion par les enzymes sécrétées par les cellules digestives humaines. L'organisme ne sait ni les digérer ni les assimiler, et de ce fait, elles ne fournissent pas d'énergie comme les autres glucides. Elles proviennent de

différentes sources alimentaires : son (l'enveloppe) des céréales, légumes et légumineuses, fruits et graines oléagineuses.

Les fibres alimentaires exercent une influence favorable sur l'état de santé et le bon fonctionnement de l'intestin. C'est une des raisons pour lesquelles l'ingestion quotidienne de 30 g de fibres est recommandée chez l'homme. Traditionnellement, les fibres sont classées selon leur solubilité en soluble et insoluble et différentes propriétés physiologiques ont été définies pour chaque type.

Les fibres insolubles :

Absorbe l'eau, donnent la sensation de satiété, et stimulent les contractions intestinales =>lutter contre la constipation

Les fibres solubles :

Permettent la multiplication du Microbiotes, l'absorption des glucides ralentie et se lient aux sels biliaires (abaisse le cholestérol sanguin)

Tableau 1 : Caractéristiques des fibres alimentaires

Fibre Soluble	Fibre Insoluble
Multiplication du Microbiotes	Absorbe l'eau
Absorption des glucides ralentie	Bol alimentaire plus volumineux
Liaison aux sels biliaires	Stimulent les contractions intestinales

1.2. Les cellules intestinales

1.2.1. Digestion des glucides

Les glucides apportés par l'alimentation doivent se présenter sous forme d'ose simple (monosaccharide) pour être absorbé par la muqueuse intestinale. L'hydrolyse des polyholosides est catalysée par des enzymes dans la lumière du tube digestif. Celle des diholosides est catalysée par des enzymes de la bordure en brosse des entérocytes :

- L' α amylase présente dans la salive et dans le suc pancréatique. Elle rompt les liaisons α -1,4 glucosidiques, conduisant à des dextrines (6 à 7 glucoses après désenroulement de l'amidon), puis dans un deuxième temps au maltose et isomaltose.
- La maltase et isomaltase complète l'hydrolyse :
Maltose / isomaltose \rightarrow 2 glucoses.
- La saccharase (α -glucosidase) catalyse l'hydrolyse du saccharose en glucose + fructose.
- La lactase (β -galactosidase) catalyse l'hydrolyse du lactose en galactose + glucose.

C'est alors le problème de l'absorption de ces oses qui se pose.

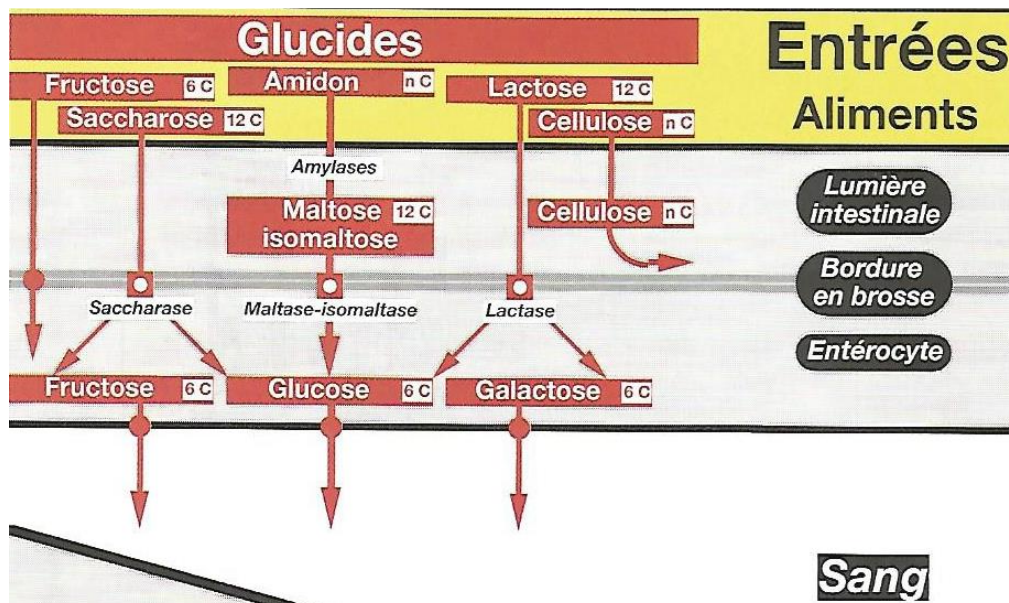


Figure 2 : Digestion des aliments riches en glucides (Hecketsweiler)

1.2.2. Absorption des oses

Du côté luminal, l'absorption du glucose est effectuée par un transporteur dépendant du sodium et fonctionnant de façon active secondairement : SGLT1 (Sodium GLucose co-Transporters).

De l'entérocyte, le glucose regagne la circulation sanguine via un transport facilité grâce au GLUT2 (Glucose Transporters). Il est de faible affinité pour le glucose.

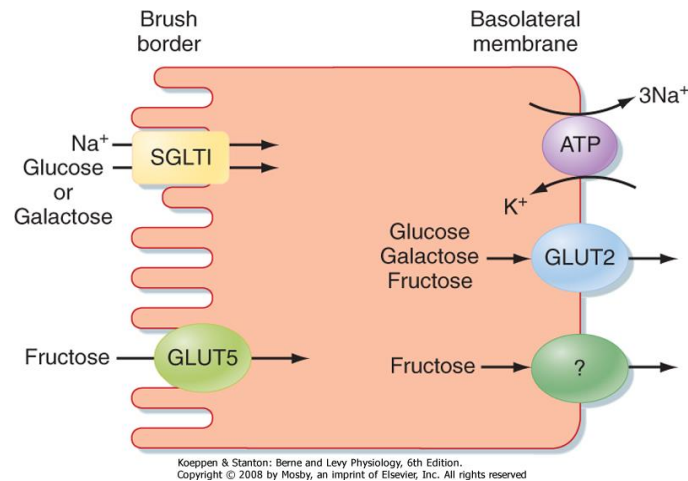


Figure 3 : Absorption des glucides par l'entérocyte (Koeppen & Stanton)

1.3. Transport sanguin

Les oses vont emprunter la veine porte en direction du foie. Dans la circulation sanguine, le glucose est maintenu à une concentration presque constante entre 3,8 et 5,1 mmol/L. Cet équilibre est maintenu grâce à une coordination stricte des différentes voies métaboliques.

1.4. Les cellules hépatiques

L'entrée du glucose dans les hépatocytes se fait par le GLUT2. Dans les hépatocytes les différentes voies métaboliques des glucides sont possibles. *

1.5. Les cellules des muscles squelettiques

Tout comme dans la majorité des cellules de l'organisme, l'entrée du glucose dans les cellules musculaires se fait se fait par le GLUT4.

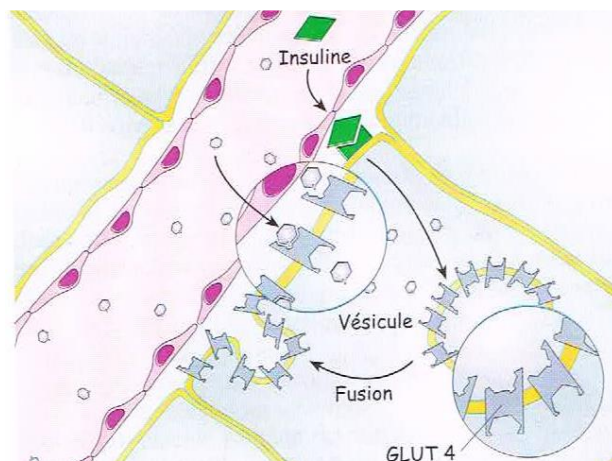


Figure 4 : Action de l'insuline sur GLUT4 (F. Horn)

Tableau 2 : Rôles et caractéristiques des récepteurs aux glucides

Localisation		Caractéristiques	Rôle
SGLT1	Intestin	gradient électrochimique de Na	Cotransport Na/Glu
SGLT2	rein		
GLUT1	Neurone, érythrocyte,..	Affinité forte	►■ Km = 2 mM
GLUT2	Foie, pancréas, intestin, rein	Affinité faible	◄►■ Km=20mM
GLUT3	Neurones, placenta,...	Affinité forte	►■ Km=2 mM
GLUT4	Muscle squelettique et cardiaque, T.adipeux	Affinité dépendante de l'Insuline	►■ Km = 5 mM
GLUT5	Intestin, reins, cerveau, T.adipeux	Affinité pour le Fructose	►■

►■ Transport facilité avec entrée dans la cellule
 ◄■ Transport facilité avec sortie de la cellule

1.6. Phosphorylation et déphosphorylation du glucose

1.6.1. Phosphorylation du glucose

Le glucose-6-phosphate provient du glucose grâce à l'action de l'hexokinase. C'est l'ATP qui intervient pour donner un groupement phosphate. C'est une réaction exergonique.

Il existe différents isoenzymes de l'hexokinase en fonction des tissus possédants des propriétés différentes. On distingue l'hexokinase classique (I)

et la glucokinase (hexokinase IV). Cette dernière est retrouvée au niveau du foie et du pancréas.

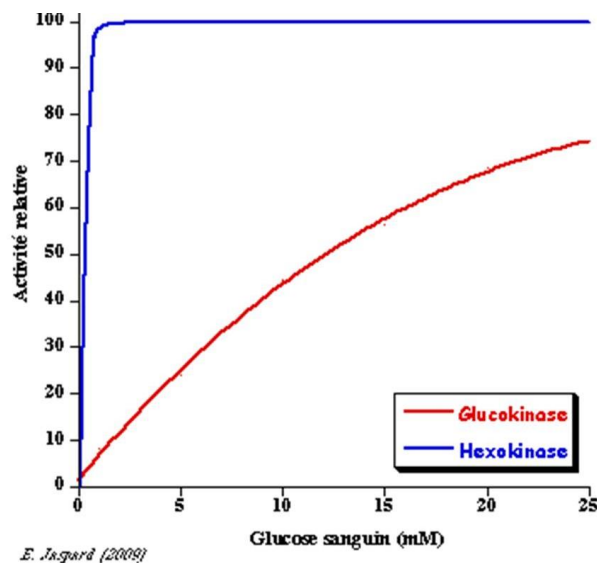


Figure 5 : variation de l'activité de phosphorylation du glucose par l'hexokinase et la glucokinase en fonction de l'augmentation de la glycémie

Le glucose-6-P ainsi obtenu occupe une position centrale dans le métabolisme glucidique. En effet à partir de ce composé, différentes voies métaboliques sont possibles.

1.6.2. Formation du glucose à partir du G-6-P

Les oses phosphorylés ne peuvent pas traverser la membrane cellulaire et passer dans le milieu extérieur, il faut qu'ils perdent leur groupement phosphate.

Cette réaction d'hydrolyse est catalysée par une enzyme appelé glucose-6 phosphatase, absente dans beaucoup de cellules mais présente dans les cellules hépatiques et rénales.

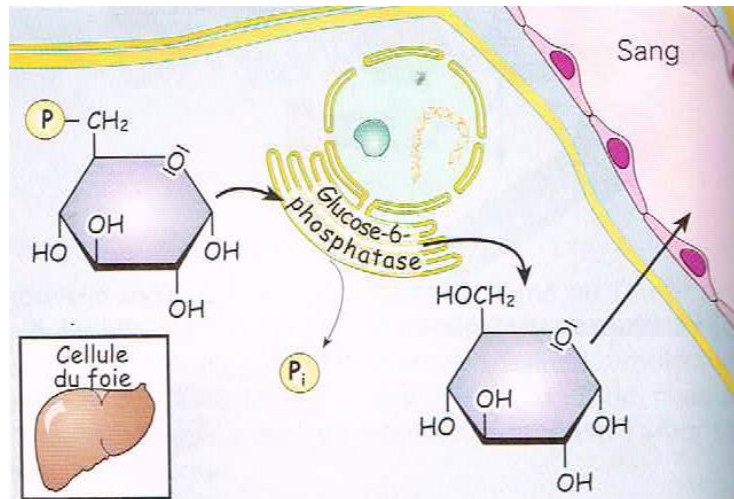


Figure 6 : Action de la glucose-6-phosphorylase (F. Horn)

1.6.3. Anomalies de l'entrée au niveau cellulaire

- Déficit en disaccharidases de la bordure en brosse
- Déficit du cotransporteur glucose- Na^+
- Défaut de réponse des transporteurs GLUT4 à l'insuline (insulino-résistance périphérique)

2. Glycolyse ou voie d'Embden Meyerhof

2.1. Définition

La glycolyse correspond à la séquence des événements qui conduisent du G6P à l'acide pyruvique. C'est un processus anaérobie, de la phase extramitochondriale du cytoplasme évoluant en plusieurs étapes consommant et fournissant de l'ATP. Quand le cycle est terminé, il a un gain net d'ATP.

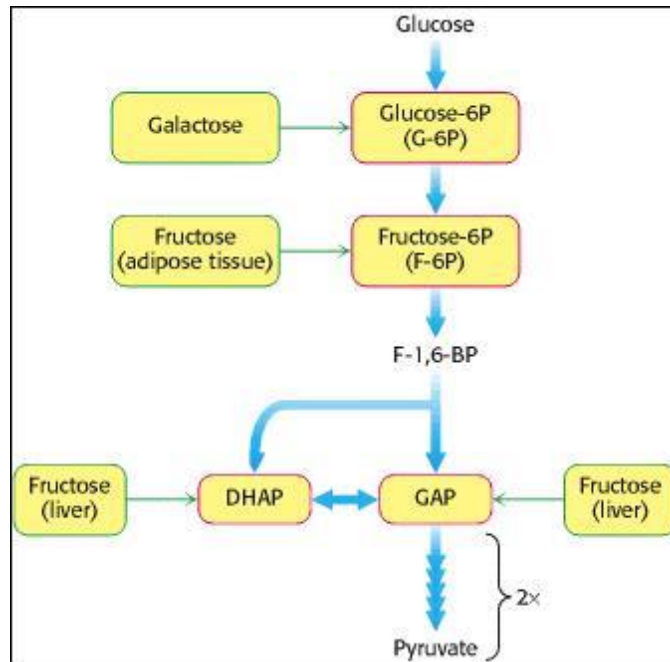


Figure 7 : schéma de la glycolyse (Strayer)

2.2. Importance biomédicale

Dans nos cellules la glycolyse a principalement deux rôles :

- La production d'énergie (ATP) suite au catabolisme du glucose
- La production de matériaux nécessaires aux biosynthèses des acides gras et du cholestérol (AcétylCoA)

2.3. Etapes de la glycolyse

1^{ère} étape : Action de la Kinase (gluco et hexo).

Glucokinase agit quand la glycémie s'élève (au niveau du foie)

Hexokinase agit quand la glycémie est normale (au niveau du muscle)

Le glucose-6-P peut provenir aussi de la phosphorylation du glycogène de réserve

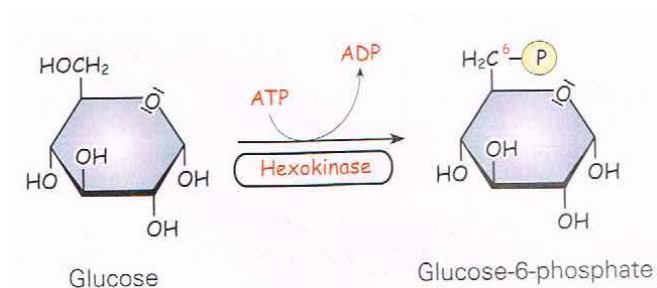
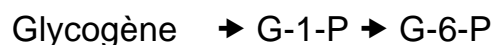


Figure 8 : Phosphorylation du glucose (F. Horn)

2^{ème} étape : Action de la phospho-hexokinase (isomérase)

Glc-6-P → Fruc-6-P

3^{ème} étape : Action de la phosphofructokinase :

Réaction irréversible et limitante, permet la formation du Fru-1,6-bi-P à partir du Fruc-6-P.

4^{ème} et 5^{ème} étapes : Action de l'aldolase :

Le F-1,6-bi-P ainsi obtenu est facilement clivable en 2 trioses phosphates la dihydroxyacétone-P et le glycéraldéhyde-3-P, qui sont isomères et inconvertisibles sous l'action d'une phosphotriose isomérase.

6^{ème} étape : Action de la glycéraldéhyde-3-P déshydrogénase :

Le glycéraldéhyde-3-P en présence de P_i donne le 1,3-bi-phosphoglycérate. Nous avons donc une oxydation. En revanche le NAD^+ est réduit en NADH. Nous verrons plus loin comment selon les conditions physiologiques (aérobiose ou anaérobiose) peut s'opérer la réoxydation du NADH.

7^{ème} étape : Action de la phosphoglycérate Kinase :

Il s'agit là d'une phosphorylation de l'ADP en ATP couplée avec une oxydation du 1,3-bi-phosphoglycérate en 3-P-glycérate.

8^{ème} étape : Action de la phosphoglycérate mutase :

Cet enzyme catalyse la migration du groupement phosphate et permet ainsi la conversion du 3- phosphoglycérate en 2-phosphoglycérate.

9^{ème} étape : Action de l'énolase :

Elle catalyse la déshydratation du 2-phosphoglycérate en phosphoénolpyruvate

10^{ème} étape : Action de la pyruvate Kinase :

Le phosphoénolpyruvate peut céder un groupement phosphate à l'ADP pour former l'ATP et donner ainsi le pyruvate.

Remarque Il faut noter qu'à partir du Fru-1,6-bis-P on obtient 2 molécules de glycéraldéhyde-3-P qui vont suivre le chemin de la glycolyse jusqu'à 2 molécules de pyruvate.

Les étapes 1, 3, et 10 sont irréversibles

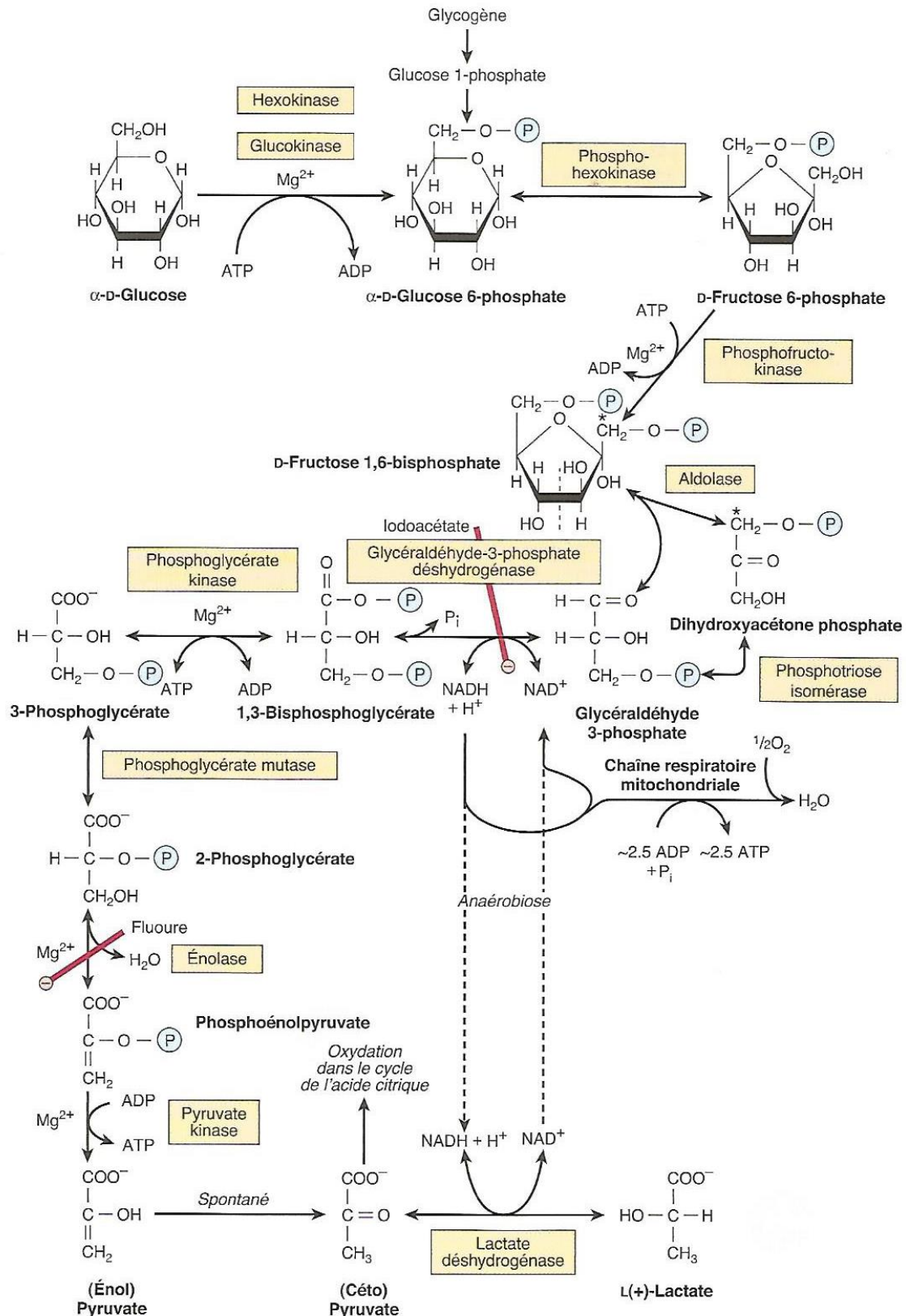


Figure 9 : Etapes de la glycolyse du glycéraldéhyde 3-phosphate jusqu'au pyruvate

2.4. Réoxydation du NADH en anaérobiose

En anaérobiose le système transporteur d'électron ne fonctionne pas, par conséquent la cellule doit trouver d'autres réactions pour réoxyder le NADH.

2.4.1. Production d'acide lactique

Chez les animaux, dans les cellules musculaires, l'acide pyruvique est réduit en acide lactique et le NADH est oxydé en NAD⁺.

Cette réaction est catalysée réversiblement par une **lactate déshydrogénase** (isoenzyme LDH5 : foie et muscle squelettique, isoenzyme LDH1 : cœur).

2.4.2. Fermentation alcoolique

Chez certains microorganismes et notamment la levure, l'acide pyruvique est décarboxylé grâce à une enzyme : la **pyruvate décarboxylase** qui a pour coenzyme le pyrophosphate de thiamine pour donner l'acétaldéhyde. Ce produit est réduit en 2^{ème} temps en **éthanol** avec formation de NAD oxydé sans production d'ATP, d'où l'augmentation de la vitesse de la glycolyse.

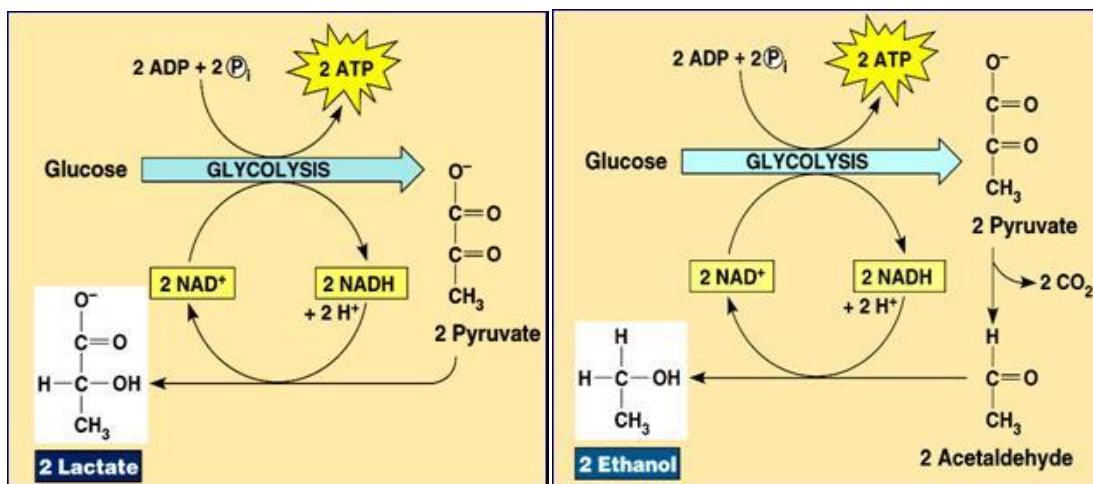


Figure 11 : Transformation pyruvate/lactate **Figure 12** : Transformation pyruvate/éthanol

2.5. Réoxydation du NADH en aérobiose

Le NADH produit lors de la glycolyse dans la phase extra mitochondriale (cytoplasme) doit passer au niveau des mitochondries et subir une réoxydation dans la chaîne respiratoire pour produire de l'ATP et du NAD oxydé.

Mais le NADH ne peut pénétrer dans la mitochondrie qu'une fois réoxydé. Cette réoxydation peut se faire via la navette du malate ou du glycérolphosphate.

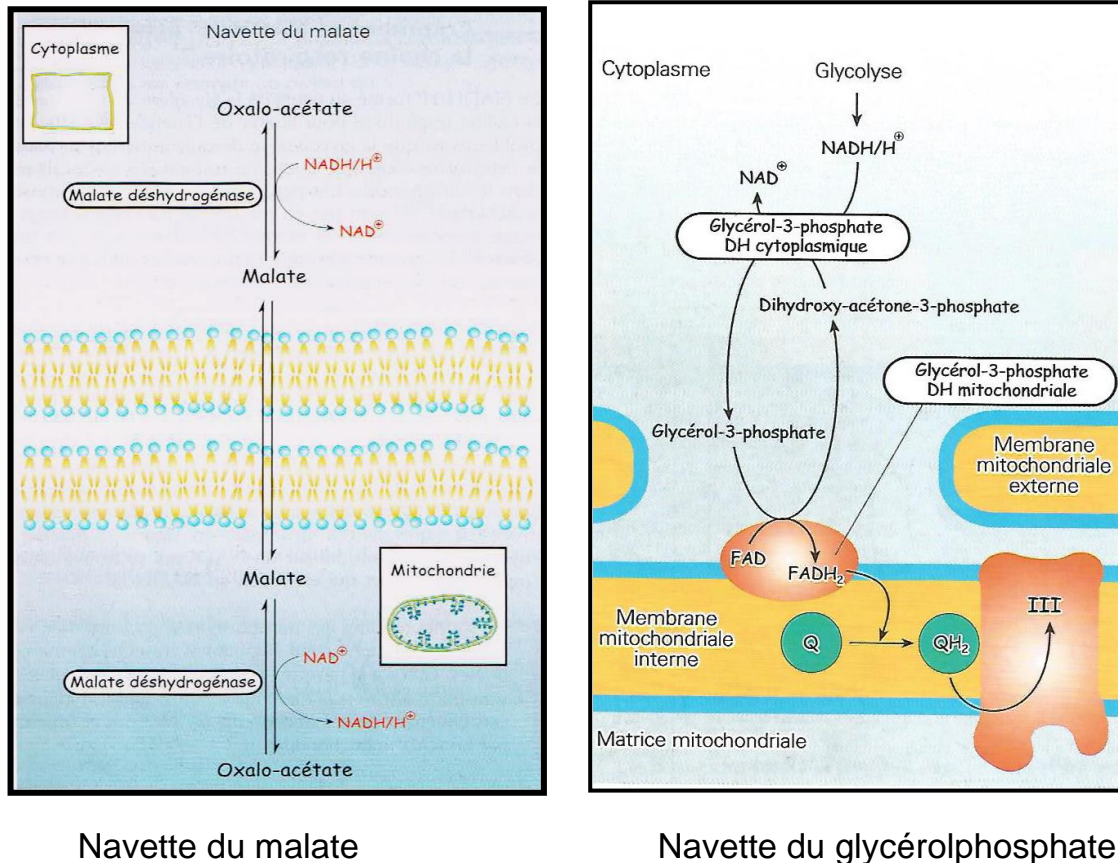


Figure 13 : Réoxydation du NADH en aérobiose [F. Horn]

2.6. Passage pyruvate – acétyl CoA

Le mécanisme de décarboxylation oxydative du pyruvate peut-être décomposé en décarboxylation et oxydation du pyruvate puis régénération de l'acide lipoïque. Ces réactions nécessitent l'intervention de 5 coenzymes d'origine vitaminique : Thiamine pyrophosphate (TPP), Lipoate, Flavine adénine dinucléotide (FAD), NAD et coenzyme A (CoA).

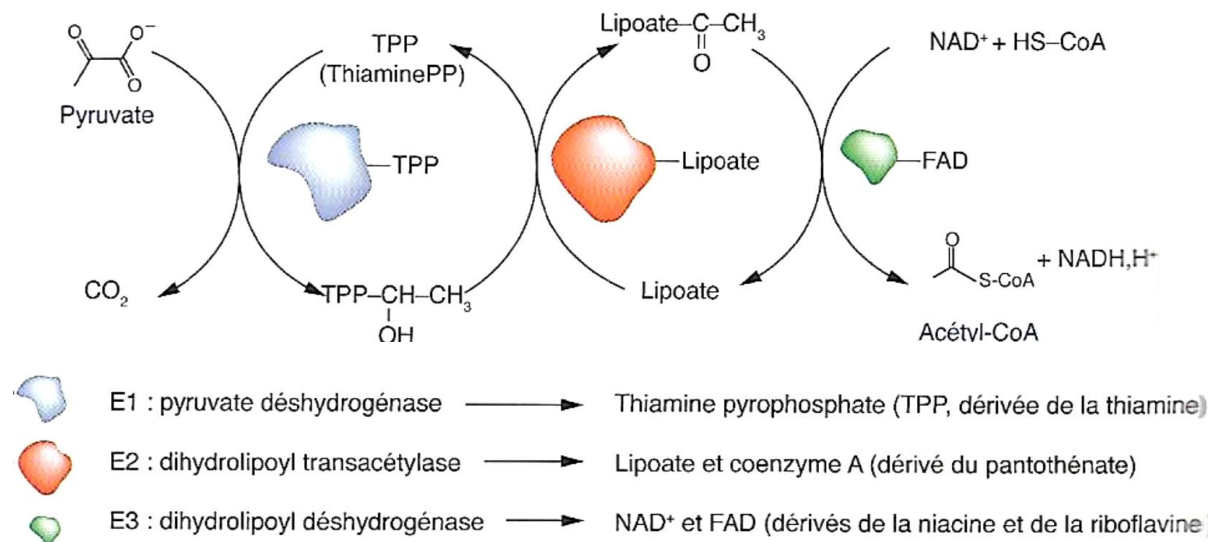


Figure 15 : décarboxylation oxydative du pyruvate [X. Coumoul]

2.7. Bilan énergétique de la glycolyse

En faisant ce bilan, il faut se souvenir qu'une molécule de fructose-1,6-bi-P donne 2 molécules de triose-P et que grâce à la phosphotriose isomérase, ces 2 molécules peuvent continuer à suivre la voie de la glycolyse.

2.7.1. En aérobiose

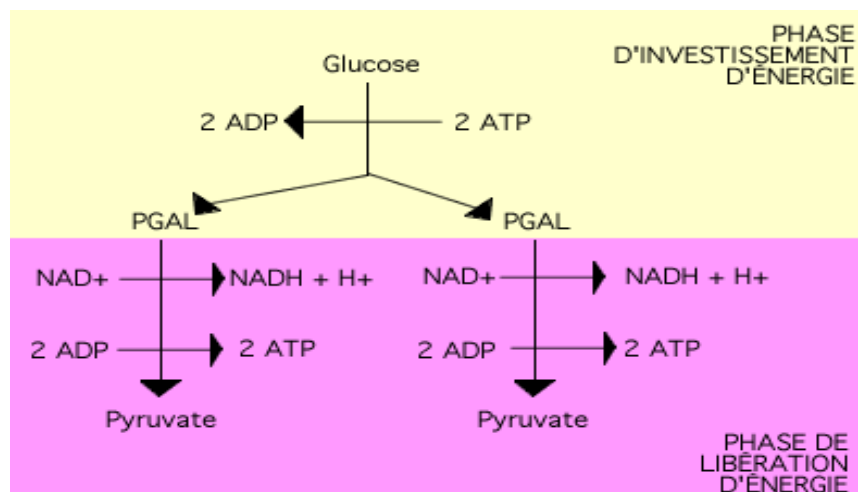


Figure 14 : Bilan énergétique de la glycolyse

On a 2ATP consommés et 4 ATP formés => Bilan 2 ATP régénérés
+ 2NADH formés : 2X 3 ATP (en aérobiose)

Bilan : 2+6 ATP formés

On a un gain de 8 molécules d'ATP (glc → 2 pyr)

Nous pouvons maintenant faire le bilan pour l'ensemble des réactions d'oxydation du glucose en aérobiose.

1 glucose	→	2 acides pyruviques (glycolyse)	→	8 ATP formés
2 acides pyruviques	→	2 acétyls COA + 2CO ₂ (2NAD red)	→	6 ATP formés
2 acétyls COA	→	4 CO ₂ (2 tours de cycle de Krebs) 2x12	→	24 ATP formés
<hr/>				
Total pour 1 glucose → 6 CO ₂				→ 38 ATP

2.7.2. En anaérobiose :

Il n'y a que 4 ATP formés et 2 ATP utilisés soit un gain de 2 ATP seulement par molécule de glucose.

L'anaérobiose est donc une voie « désastreuse » sur le plan énergétique

2.8. Régulation de la glycolyse

Le contrôle de la glycolyse est différent selon l'organe en question. Il se fait selon :

- la disponibilité du substrat
- la régulation intracellulaire des trois réactions irréversibles (allostérie).
- la régulation hormonale via la signalisation intra-cellulaire (induction/répression de synthèse des enzymes clé, phosphorylation-déphosphorylation)

2.8.1. Disponibilité du substrat

La disponibilité du glucose dépend de son taux sanguin, de son entrée dans les cellules via les différents récepteurs qui sont plus ou moins régulés.

2.8.2. Régulation hormonale

L'organisme produit des hormones pour piloter le métabolisme. Par l'intermédiaire de leurs récepteurs et d'un messenger intracellulaire, le signal est transmis à la cellule. Pour les hormones du métabolisme énergétique, c'est l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) qui joue le rôle de second messenger.

Les hormones peuvent aussi induire ou réprimer l'expression des gènes codants aux enzymes clés dans les cellules cibles.

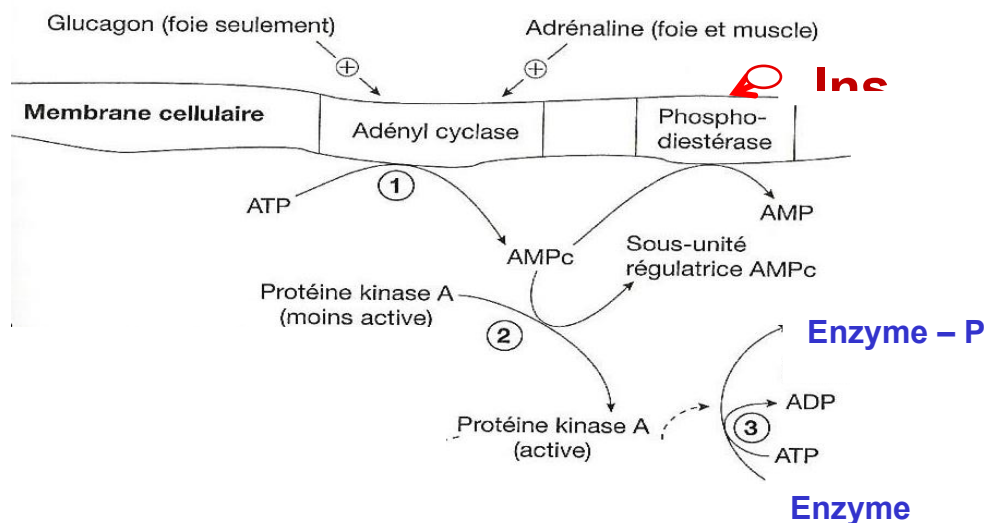


Figure 16 : Régulation hormonale de la glycolyse via la voie de l'AMPc [N. Cartier]

2.8.3. Régulation allostérique

Contrairement à la régulation hormonale qui gère le fonctionnement ou le non fonctionnement de la glycolyse, la régulation allostérique gère plutôt la vitesse de cette voie.

Au niveau de l'hexokinase, il y a Inhibition allostérique par le glucose-6-phosphate. Alors qu'au niveau de la glucokinase, c'est le fructose-6-phosphate qui joue le rôle d'inhibiteur allostérique.

Au niveau de la phosphofructokinase, enzyme limitant de la glycolyse, il y a

- Inhibition allostérique par : ATP, citrate
- Activation allostérique par : ADP, AMP, fructose-2,6-bisphosphate

Au niveau de la pyruvate kinase, il y a :

- Inhibition allostérique par : ATP, alanine, acétylCoA
- Activation allostérique par : AMP, fructose-1,6-bisphosphate

2.9. Anomalies de la glycolyse :

- Mutation du gène de la glucokinase (diabète MODY-2)
- Déficit en pyruvate kinase
- Acidose lactique

3. Néoglucogenèse

3.1. Introduction

La néoglucogenèse est le terme utilisé pour décrire les mécanismes et la voie responsable de la conversion des substances non glucidiques en glucose. Ces substances peuvent être des acides aminés glucogènes, du lactate, du glycérol ou du propionate.

Cette biosynthèse s'effectue essentiellement dans le foie et accessoirement dans les reins qui disposent de l'ensemble des enzymes nécessaires.

3.2. Importance biomédicale

- Chez un sujet à jeun depuis 48 heures, la glycémie se maintient à un taux physiologique, alors que même les réserves glucidiques (glycogène) sont épuisées, grâce à la néoglucogenèse.
- Une insuffisance de la néoglucogenèse est habituellement fatale. Au-dessous d'une valeur critique de la glycémie, le cerveau est affecté, ce qui peut entraîner le coma et même la mort.
- La néoglucogenèse débarrasse le sang des produits du métabolisme d'autres tissus (cycle de Cori).

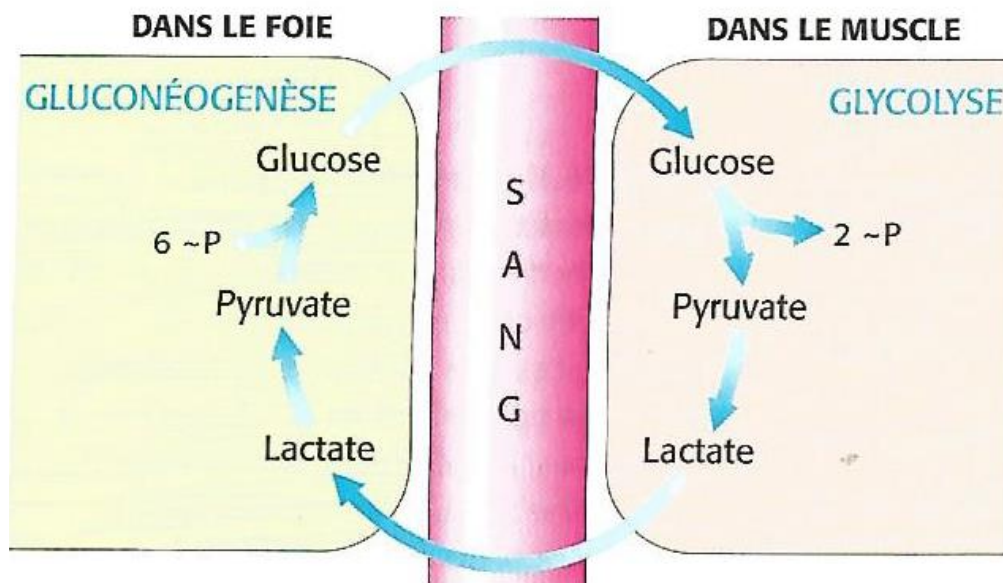


Figure 17 : Cycle de Cori [Strayer]

3.3. Mécanisme de la néoglucogenèse

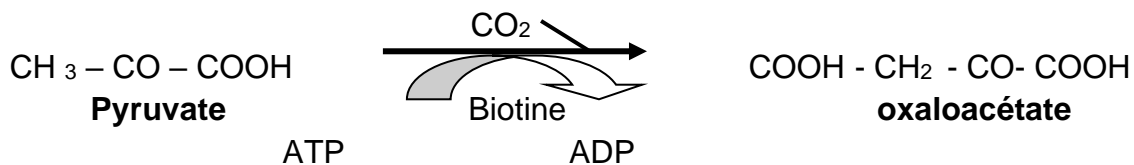
La voie anabolique n'est pas exactement l'inverse de la glycolyse en raison de l'irréversibilité de certaines étapes :

(pyruvate et PEP) ; (fructose-1-6 biP et le fructose-6-P) ; (glucose-6-P et glucose)

Les étapes de la néoglucogenèse à partir du pyruvate sont les suivantes :

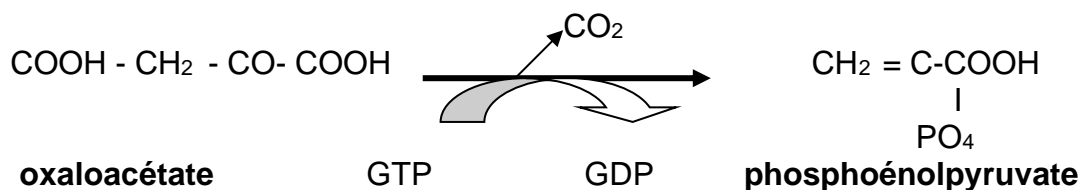
3.3.1. Carboxylation du pyruvate en oxaloacétate

Cette réaction nécessite la présence d'une enzyme à Biotine : la pyruvate carboxylase, présente dans les mitochondries.



3.3.2. Formation du phospho-énol pyruvate à partir d'oxaloacétate (OA)

Cette réaction fait intervenir la PEP carboxykinase qui catalyse la réaction suivante :



On aboutit à la formation d'une liaison riche en énergie avec consommation de GTP.

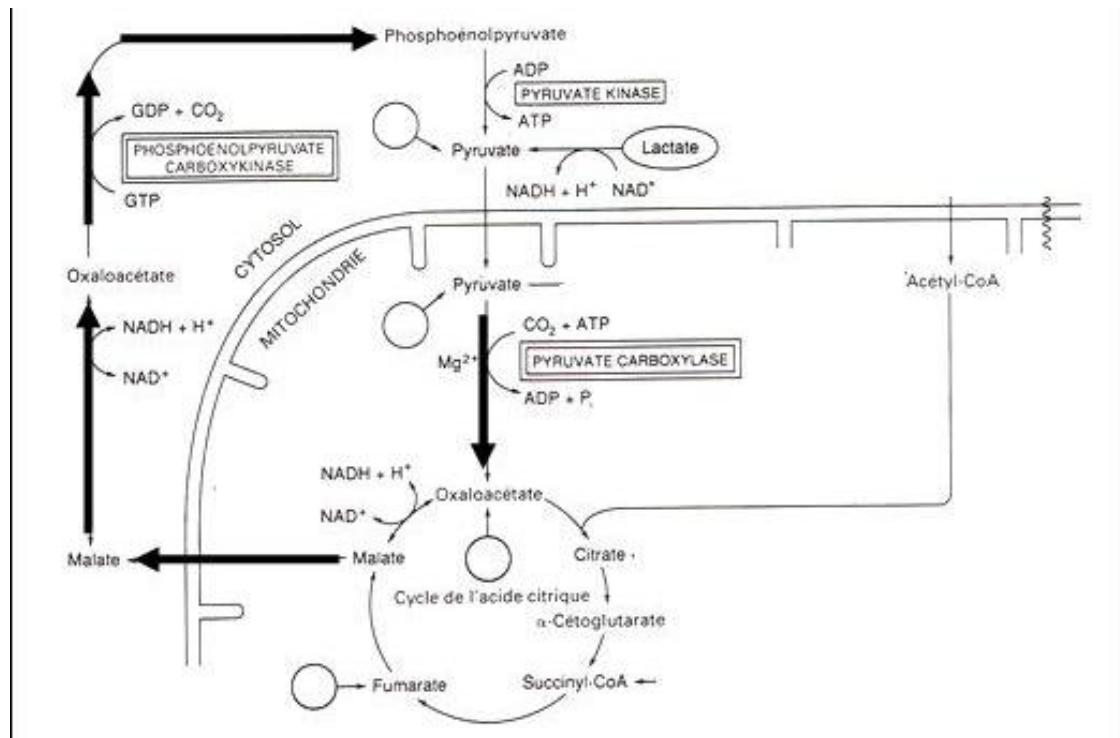
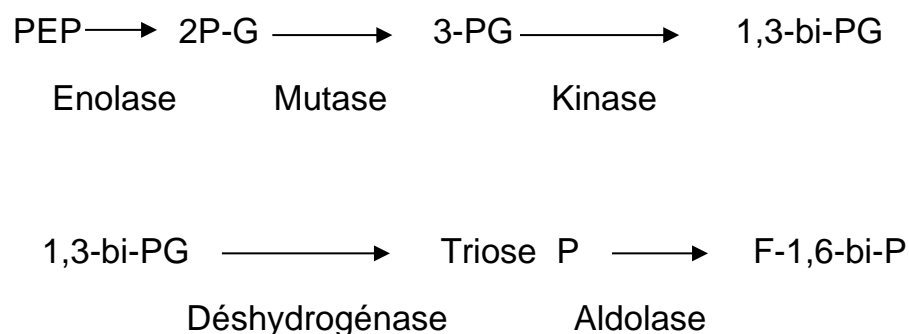


Figure 18 : transformation pyruvate - phosphoénol pyruvate (Harper)

A l'aide de ces 2 enzymes catalysant les transformations endergoniques et de la lactate déshydrogénase, le lactate peut être transformé en PEP.

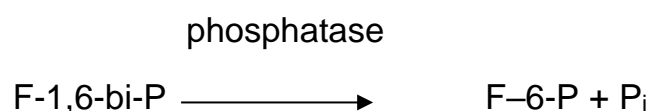
3.3.3. Du PEP au fructose-1,6-bi-P

Ce passage est facile du fait de la réversibilité des réactions de la glycolyse :

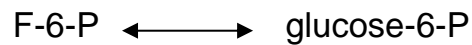


3.3.4. Du fructose-1,6-bi-P au fructose-6-P

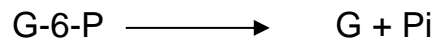
Possible grâce à une enzyme spécifique : la fructose-1,6-bisphosphatase.



3.3.5. DU fructose-6-P au glucose-6-P



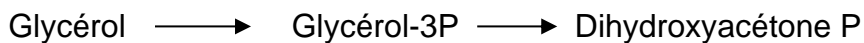
3.3.6. Du glucose 6 P au glucose



L'enzyme est une phosphatase spécifique : la glucose-6-phosphatase. Cette enzyme se trouve au niveau du réticulum endoplasmique. Elle permet de fournir du glucose au sang.

3.4. Substrats de la néoglucogenèse

- Après transamination ou désamination, les acides aminés glucogènes sont convertis en pyruvate ou en composés du cycle de Krebs.
- Le lactate forme du pyruvate.
- Le propionate (produit du catabolisme des acides gras), qui est une source importante de glucose chez les ruminants, entre dans la voie principale de la néoglucogenèse via le cycle de Krebs.
- Le glycérol est un produit métabolique du tissu adipeux.



2 NAD red

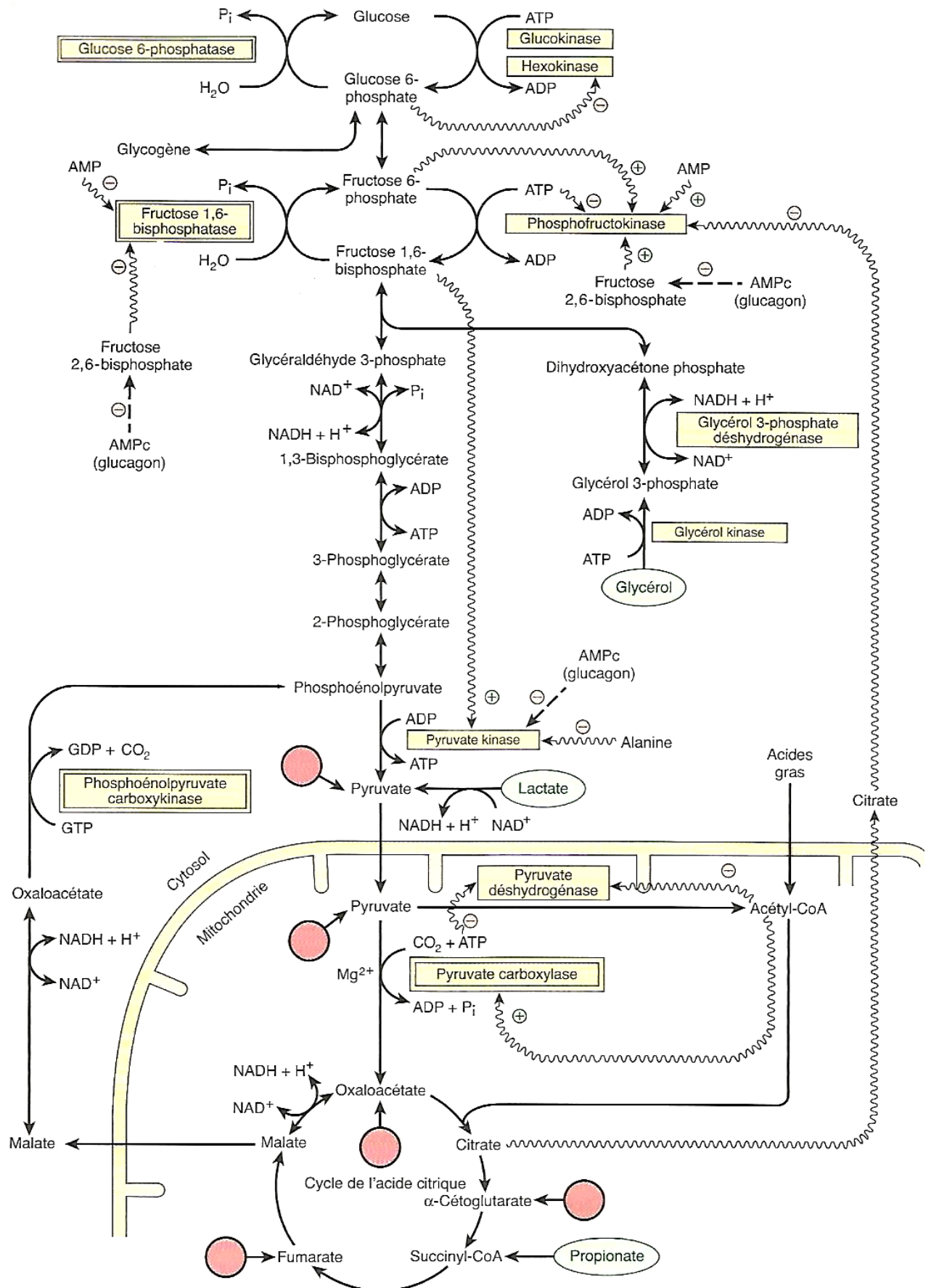


Figure 19 : principales voies et contrôle de la néoglucogénèse (Harper)

3.5. Régulation

Le contrôle de la néoglucogénèse s'effectue à plusieurs niveaux :

- Spécialisation métabolique d'organe dans la néoglucogénèse : foie et rein
- Compartimentation cellulaire : passage mitochondrial obligatoire
- Régulation hormonale via la signalisation intra-cellulaire (induction/répression de synthèse des enzymes clé, phosphorylation-déphosphorylation)
- Régulation allostérique

3.5.1. Régulation allostérique

- La fructose-1,6-bisphosphatase est contrôlée allostériquement par le fructose-2,6-biP, et l'AMP.
- Au niveau de la pyruvate carboxylase, il y a régulation allostérique par l'acétylCoA.
- La phosphoénol pyruvate carboxykinase ne semble pas être soumise à une régulation allostérique.

3.5.2. Régulation hormonale

Le glucagon et l'adrénaline induisent la synthèse de toutes les enzymes de la néoglucogénèse, alors que l'insuline l'inhibe.

Le glucagon assure par l'intermédiaire de l'AMPc la désactivation de la phosphofructokinase-2 et l'activation de la fructose-2,6-bisphosphatase, contrairement à l'action de l'insuline.

Régulation hépatique par le F-2,6-bi-P

Le fructose-2,6-bisphosphate est synthétisé par la phosphofructokinase 2 (PFK2) et déphosphorylé en fructose 6-phosphate par la fructose 2,6-bisphosphatase 2 (FBP2).

Ces deux activités appartiennent à un complexe enzymatique bis-fonctionnel.

La baisse de la concentration cellulaire en fructose-2,6-biP active la néoglucogénèse.

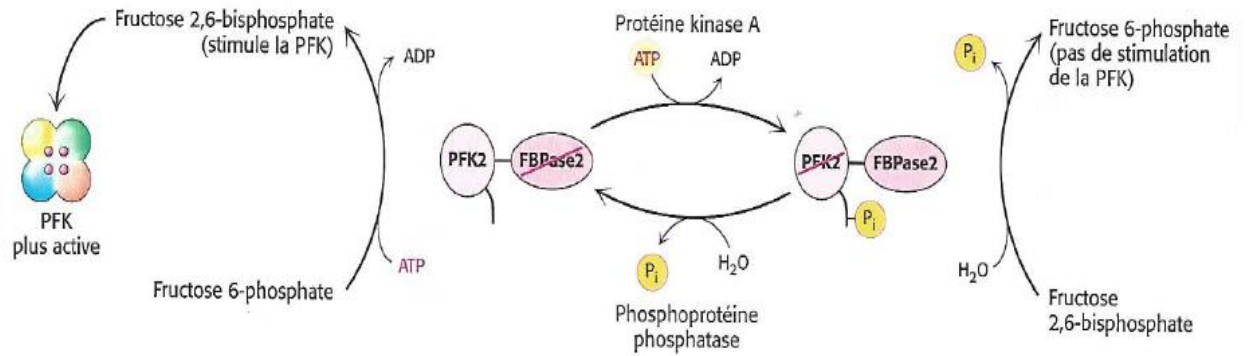
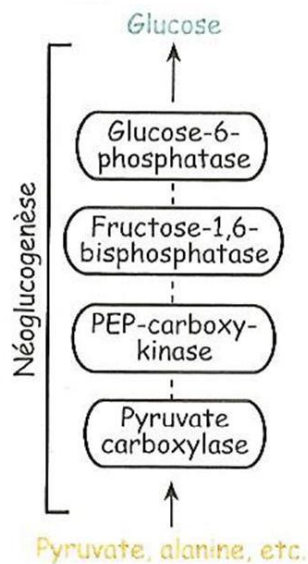


Figure 20 : Régulation de l'activité de la Fruc 2,6 bisphosphatase et la phosphofructokinase 2 (Strayer)

Par le jeu d'interconversion d'une forme dans l'autre pour chacune des enzymes du complexe, la régulation réciproque de la glycolyse et de la néoglucogenèse est efficacement assurée dans les cellules hépatiques sous l'action du glucagon et de l'adrénaline d'une part et de l'insuline d'autre part.

Glucagon / Adrénaline



Insuline

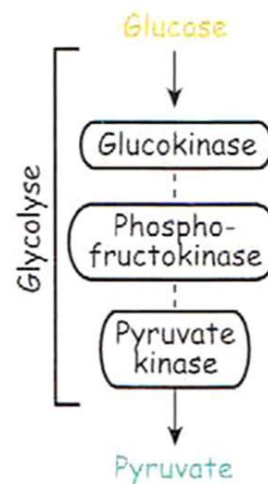


Figure 21 : Régulation glycolyse-Néoglucogenèse (F. Horn)

3.6. Anomalies de la néoglucogénèse

- L'augmentation de la néoglucogénèse au cours du diabète sucré.
- La prise importante d'alcool produit de grandes quantités de NADH, H⁺.
- Déficit héréditaires des enzymes de la néoglucogénèse (déficit en fructose-1-6 biphosphatase)
- Une diminution de l'oxydation des acides gras est une cause d'hypoglycémie.
- Hyperthermie maligne

4. Métabolisme du glycogène

4.1. Introduction

Le glycogène est la principale forme de mise en réserve des glucides chez les animaux. C'est l'analogue de l'amidon des végétaux. Tous les deux sont des polymères ramifiés d' α -D glucose.

Toutes nos cellules ont la capacité de synthétiser et de dégrader le glycogène. Cependant, leur capacité de stockage est limitée dans la plus part des cas. Deux tissus seulement ont des réserves importantes en glycogène : le foie (jusqu' à 6% de son poids), et le muscle (1% de son poids).

4.2. Importance biomédicale

Le glycogène hépatique sert à alimenter en permanence le sang en glucose. Cette réserve pourrait tenir jusqu'à 24h. Le glycogène musculaire est utilisé uniquement sur place comme dans tous les autres tissus extra-hépatiques.

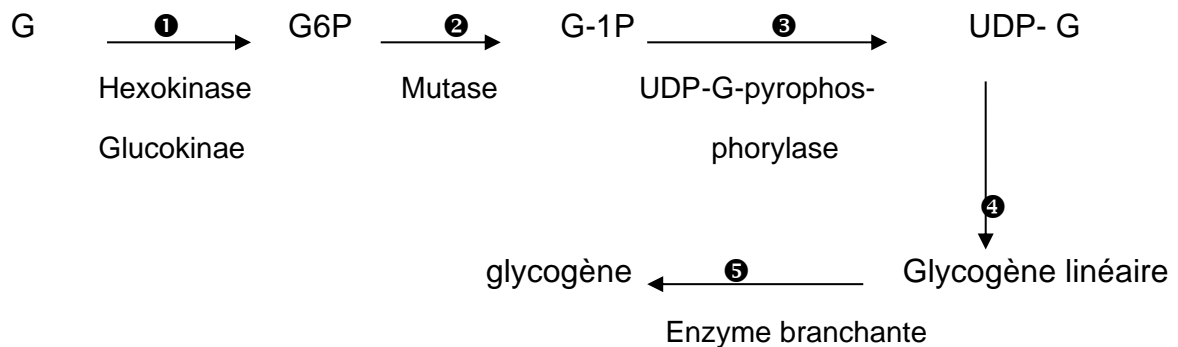
4.3. Structure du glycogène

Le glycogène est une macromolécule qui peut contenir jusqu'à 50 000 molécules de glucose au niveau du cytoplasme cellulaire.

Chaque molécule de glycogène possède une molécule amorce « glycogénine » qui se trouve à l'intérieur de la molécule à partir de laquelle la biosynthèse démarre.

4.4. Glycogénogenèse

4.4.1. Description de la voie métabolique à partir du glucose



Etape 1

Cette réaction est catalysée par une Hexokinase dans le muscle et la Glucokinase dans le foie.

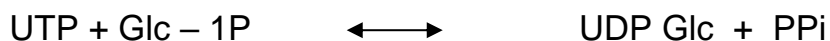
Etape 2

L'enzyme est la phosphoglucomutase.

Etape 3.

Le glucose-1-P réagit ensuite avec l'uridine triphosphate (UTP) pour former un nucléotide activé, l'uridine diphosphate glucose (UDP Glc)

La réaction entre le glucose-1P et l'uridine triphosphate est catalysée par l'UDP Glc pyrophosphorylase .



L'hydrolyse du pyrophosphate inorganique par une pyrophosphatase inorganique dirige la réaction du côté droit.

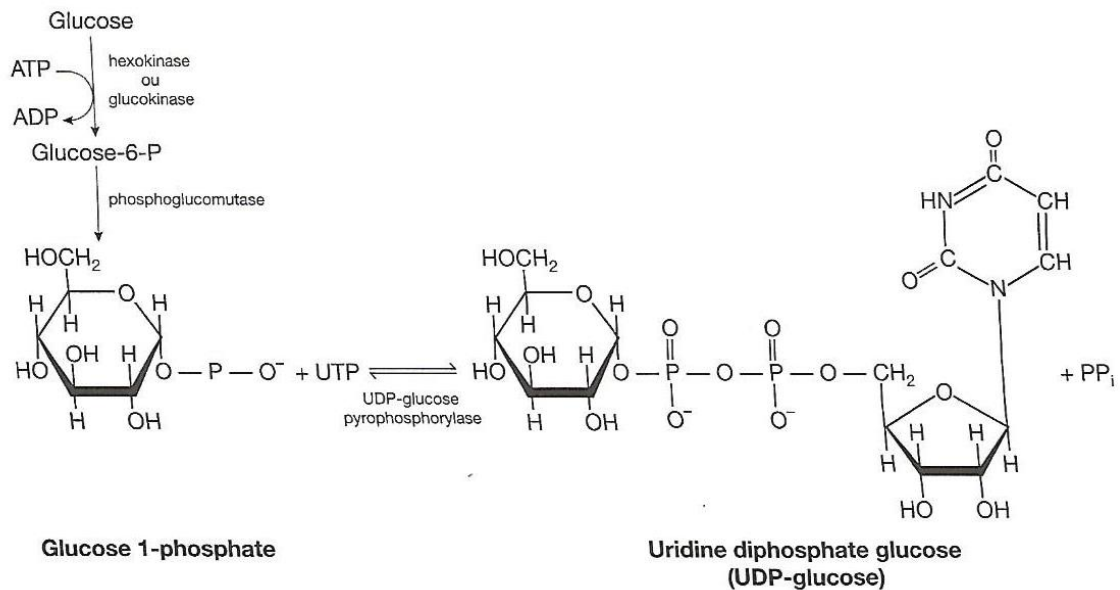
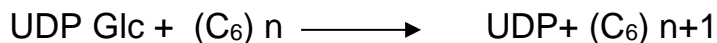


Figure 22 : Formation de l'UDP Glc (N. Cartier)

Etape 4

Grâce à l'action de la **glycogène synthase**, le C₁ du glucose activé (UDP Glc) forme une liaison glucosidique avec le C₄ d'un résidu de glucose terminal du glycogène ((C₆)_n = Glycogène amorce), libérant l'uridine diphosphate (UDP)



Etape 5 : ramification

Lorsqu'une chaîne (1 → 4) est ainsi allongée d'un minimum de 11 résidus de glucose, une 2^{ème} enzyme : l'enzyme branchante transfère alors une partie de la chaîne (1 → 4) (longueur de 7 à 6 résidus de Glc) à une chaîne voisine par une liaison (1 → 6), établissant ainsi le point de ramification dans la molécule. Le glucose, nœud de ramification, doit être distant d'au moins 4 unités de la ramification précédente.

Les ramifications croissent par d'autres additions d'unités glucosyl (1 → 4) et par addition de ramifications.

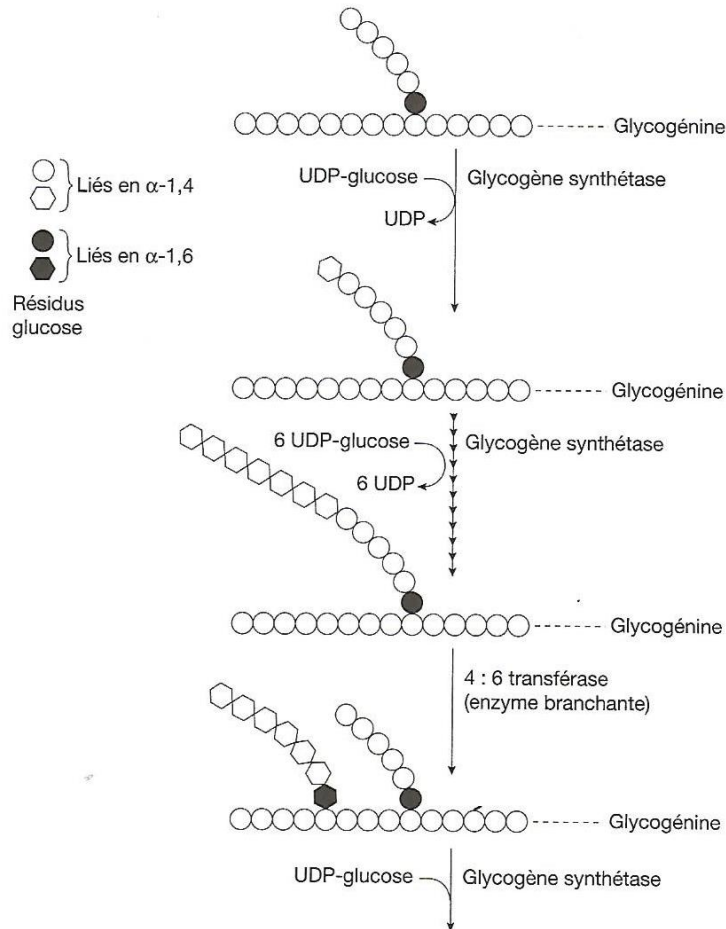
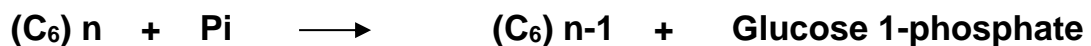


Figure 23 : Synthèse du glycogène (N. Cartier)

4.5. Glycogénolyse

L'étape catalysée par la phosphorylase est l'étape limitante de la glycogénolyse.

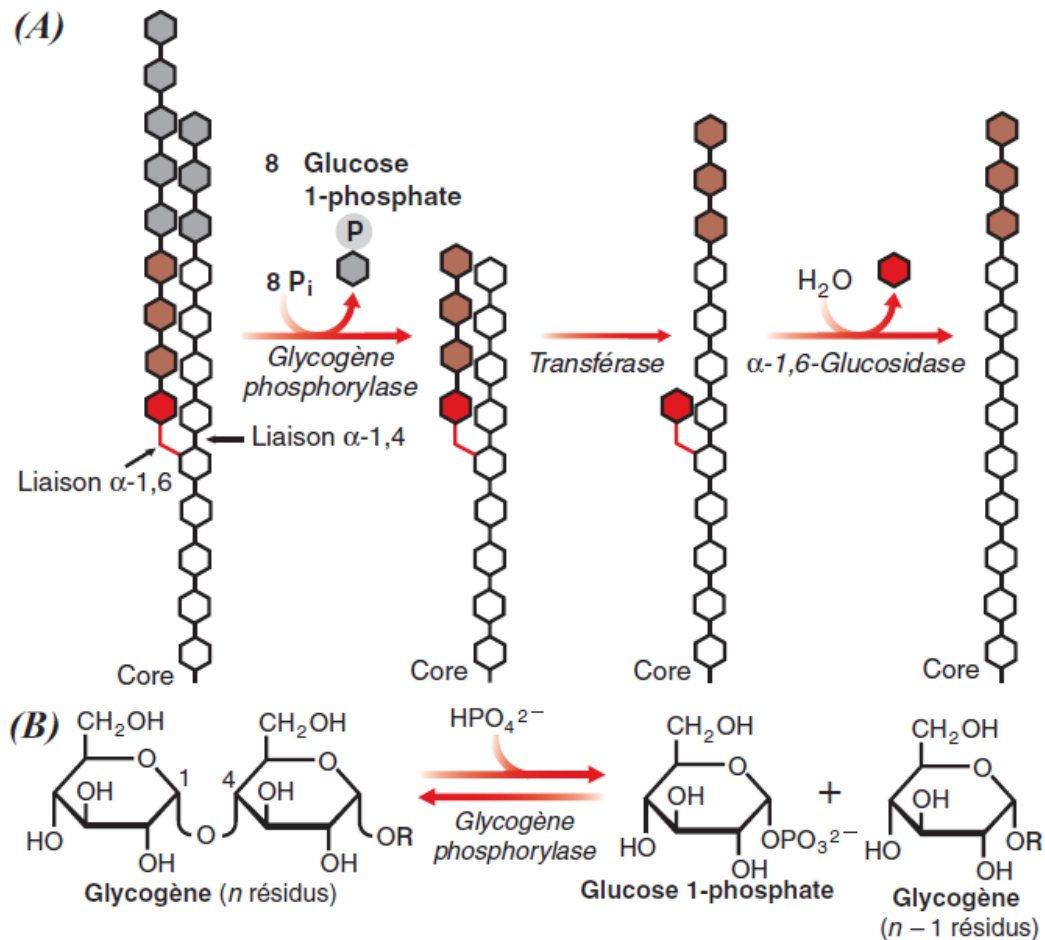


Cette enzyme est spécifique de la rupture phosphorolytique (phosphorolyse) des ponts 1→4 du glycogène pour donner naissance au glucose-1-phosphate.

Les résidus glycosyl terminaux des chaînes terminales de la molécule de glycogène sont enlevés de façon séquentielle jusqu'à ce qu'il reste environ 4 résidus de glucose de chaque côté de la ramification 1→6.

Une autre enzyme (glucanne transférase) transfère une unité trisaccharidique d'une branche à une autre exposant ainsi les points de liaison (1→6).

L'hydrolyse des liaisons (1→6) nécessite l'action d'une enzyme débranchante spécifique (α (1-6) glucosidase).



L'enlèvement de la ramification permet à la phosphorylase de continuer son action. Le glucose-1-P peut donner le glucose-6-P sous l'action de la phosphoglucomutase réversible.

Dans le foie et les reins, la **glucose 6 phosphatase** enlève le phosphate du G-6-P ce qui permet au glucose devenu libre de diffuser de la cellule vers le sang.

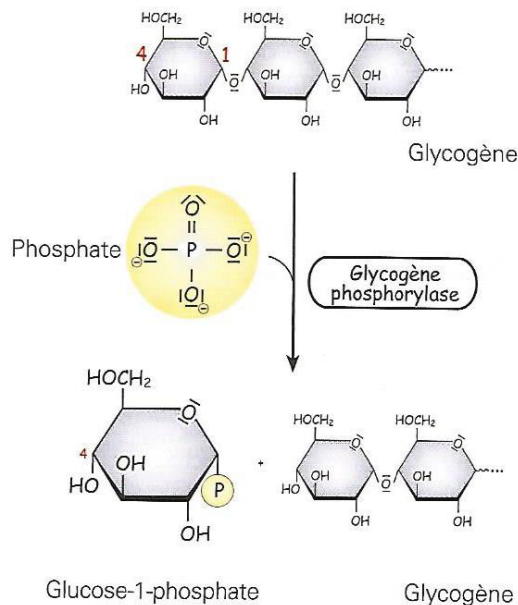


Figure 25 : Action de la phosphorylase (F. Horn)

Par ailleurs, 2% du glycogène se trouve dégradé par une glucosidase lysosomale.

4.6. Régulation du métabolisme du glycogène

Le contrôle du métabolisme du glycogène se fait selon :

- la disponibilité du substrat (le glucose pour la glycogénogénèse)
- la régulation intracellulaire des enzymes clés.
- la régulation hormonale via la signalisation intra-cellulaire (induction/répression de synthèse des enzymes clé, phosphorylation-déphosphorylation)

4.6.1. Régulation allostérique

Au niveau du foie, le glucose constitue un inhibiteur allostérique de la glycogène phosphorylase.

Au niveau du muscle, l'ATP et le glucose-6-P inhibent allostériquement la phosphorylase. Alors que l'AMP l'active. L'augmentation du calcium intracellulaire au cours de la contraction musculaire stimule aussi la phosphorylase.

4.6.2. Régulation hormonale

Le glucagon (pour le foie) et l'adrénaline (pour le muscle) augmentent la concentration intracellulaire d'AMPc. Il y a alors phosphorylation des enzymes :

- La glycogène synthase phosphorylée est inactive
- La glycogène phosphorylase phosphorylée est active

L'insuline de son côté diminue la concentration de l'AMPc. Il y a alors déphosphorylation des enzymes clés.

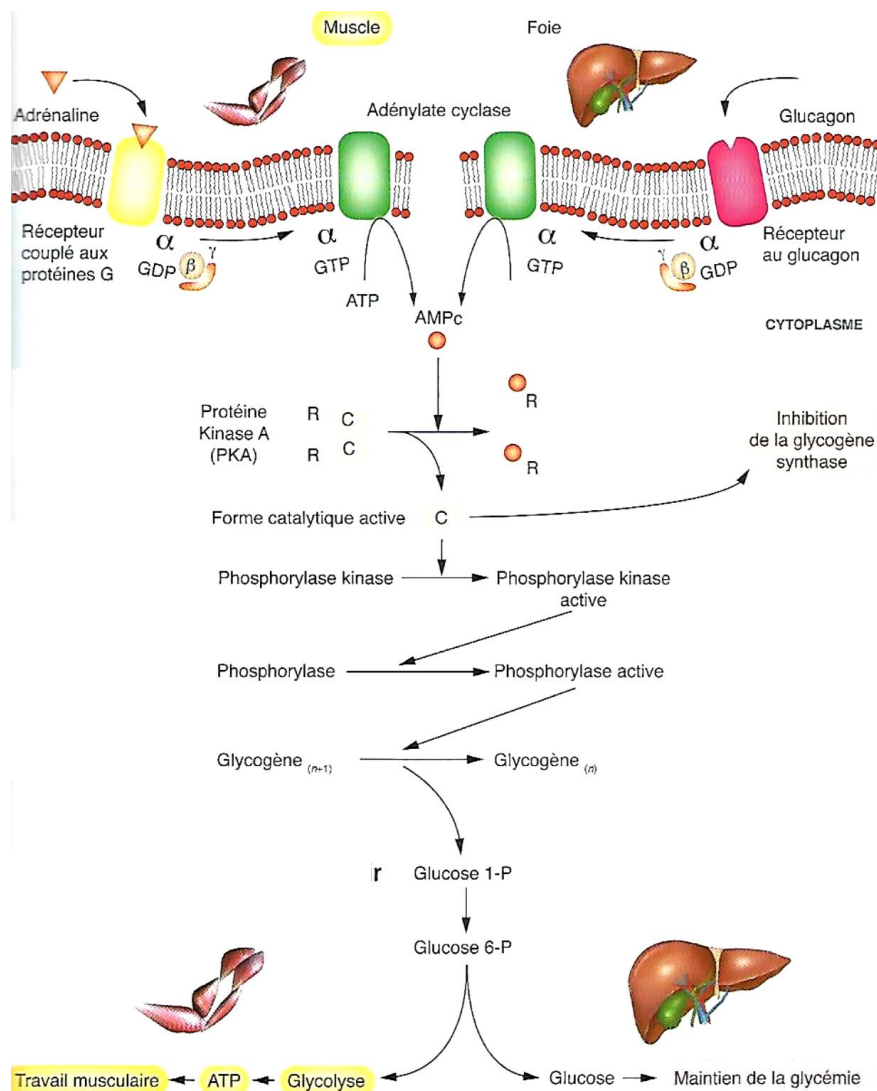


Figure 26 : action du glucagon et de l'adrénaline sur le métabolisme du glycogène (X. Coumoul)

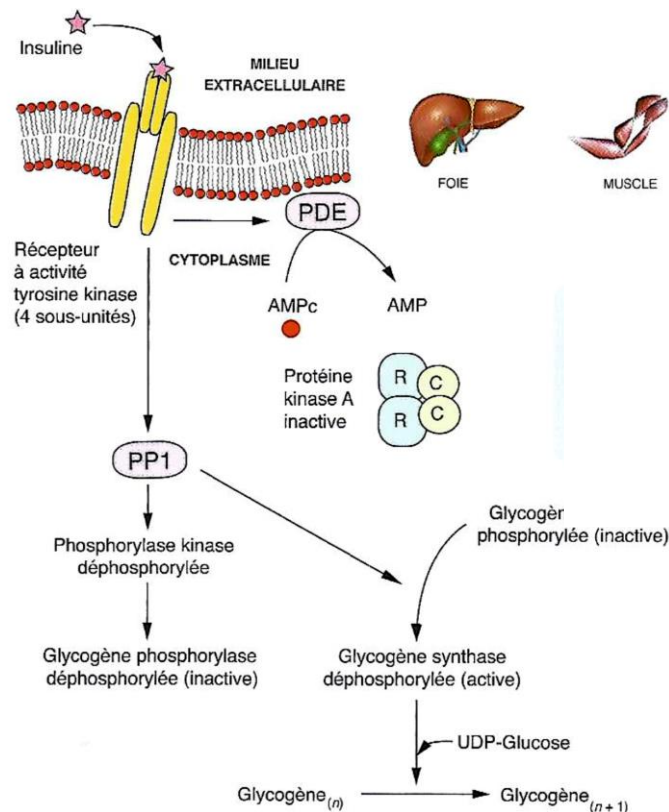


Figure 27 : action de l'insuline sur le métabolisme du glycogène (X. Coumoul)

4.7. Anomalies du métabolisme du glycogène

Au cours du diabète sucré, le stockage du glucose en glycogène est déficient. Une mutation de la glucokinase a été caractérisée dans certain catégorie de diabète (MODY-2).

Glycogénoses ou Maladies d'emmagasinage du glycogène est un terme qui décrit un groupe de maladies héréditaires caractérisées par le dépôt d'un type de glycogène anormal ou de quantités anormalement élevées de glycogène dans les tissus. Elles peuvent être due à un déficit en :

- Glycogène synthase : exceptionnel
- Enzyme branchant : moins rare (glycogénose de type IV).
- Glycogène phosphorylase, α -1,6-glucosidase, glucose-6-phosphatase
- Déficit en glucosidase lysosomale (maladie de Pompe).

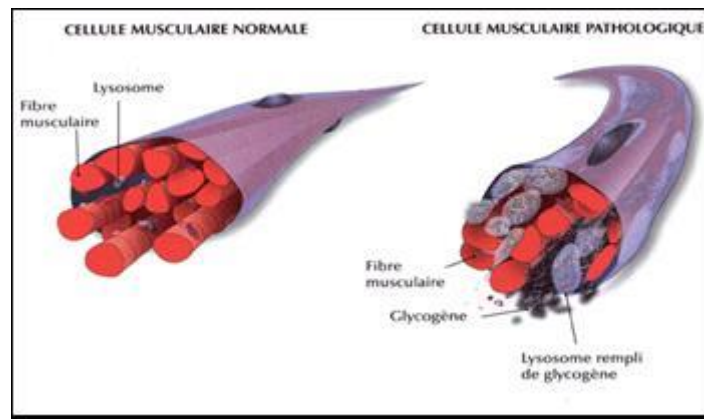


Figure 28 : maladie de pompe

5. VOIE DES PENTOSE PHOSPHATES ET AUTRES VOIES METABOLIQUES DES HEXOSES

5.1.Introduction

Les principales voies métaboliques de l'utilisation du glucose sont la glycolyse et la voie des pentoses phosphates (=shunt des pentoses).

La voie des pentoses phosphates se déroule dans le cytoplasme de toutes les cellules. Elle permet la production de pentoses-P à partir d'hexoses-P. Son activité est différente d'un tissu à un autre en fonction de ses besoins. Environ 10% des molécules de glucose intracellulaire s'engagent dans cette voie.

5.2.Importance biomédicale

La voie des pentoses phosphates ne produit pas d'ATP mais elle exerce 3 fonctions importantes :

- La génération du **NADPH** nécessaire à la synthèse des lipides et des stéroïdes (foie, tissu adipeux, glandes mammaires, glandes surrénales, gonades), aux réactions de détoxifications ...
- L'approvisionnement en **ribose** pour la biosynthèse des nucléotides et des coenzymes de structure nucléotidique.
- La production d'érythrose-4-phosphate, précurseur **d'acides aminés aromatiques** : phénylalanine, tyrosine et tryptophane.

5.3.Mécanisme de la voie des pentoses phosphates

La voie des pentoses P (dite « shunt » des hexoses monophosphates), est une autre route conduisant à l'oxydation du glucose.

C'est un processus multicyclique au cours duquel 3 molécules de glucose-6-P- donnent naissance à 3 molécules de CO₂ + 2 fructose-6-P + 1 glycéraldéhyde-3-P + 6 NADPH, H⁺.



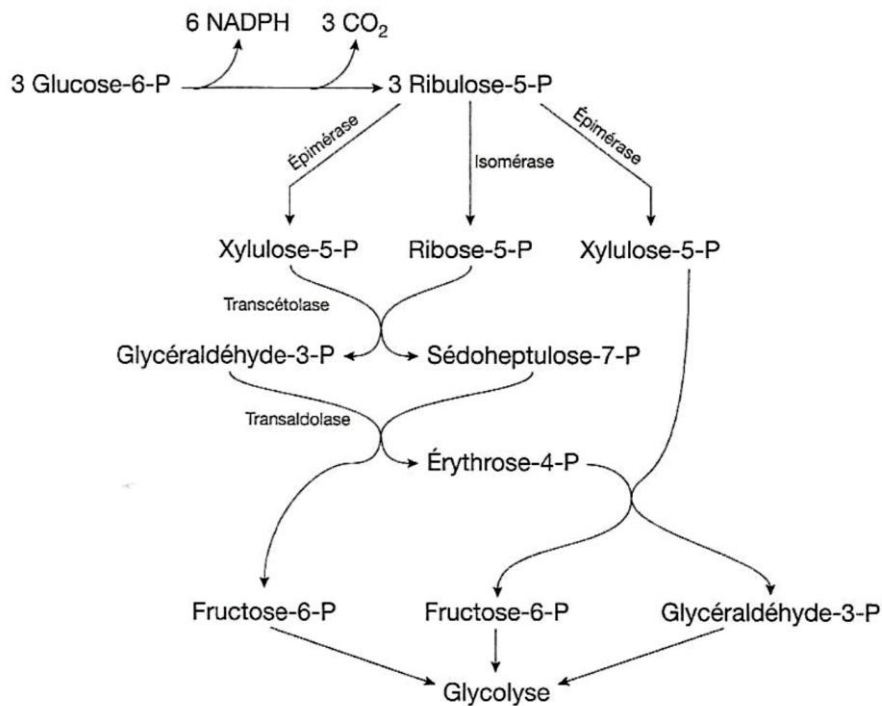


Figure 29 : Vue d'ensemble de la voie des pentoses phosphates

Les enzymes sont présentes dans le cytosol.

La séquence des réactions de cette voie peut se diviser en 2 phases :

- Une phase oxydative non réversible.
- Une phase non oxydative réversible.

5.3.1. La phase oxydative

- **1^{ère} oxydation** : La déshydrogénation du glucose-6-phosphate en 6-phosphogluconate se produit sous l'action de la **glucose-6-P-déshydrogénase** dépendante du NADP : étape limitante.
- **Décyclisation** : formation du 6-P-gluconate sous l'action de la gluconolactonase
- **2^{ème} oxydation** : catalysée par la 6 phosphogluconate déshydrogénase qui requiert aussi le NADP⁺ comme accepteur d'hydrogène.
- **Décarboxylation spontanée** : libération de CO₂ avec formation d'un cétopentose : ribulose-5-phosphate.

5.3.2. La phase non oxydative.

Le ribulose-5-phosphate peut alors servir de substrat à deux enzymes différentes :

- La ribulose-5-phosphate-3-épimérase qui modifie la configuration de la molécule autour du carbone 3 provoquant la formation d'un épimère, le xylulose-5-phosphate, un autre cétopentose.
- La ribose-5-phosphate isomérase transforme le ribulose-5-phosphate en aldopentose correspondant : le ribose-5-phosphate (le précurseur des résidus ribose requis dans la synthèse des nucléotides).

La transcétolase transfère une unité bicarbonée d'un cétose sur un aldose. La réaction requiert la présence d'une coenzyme, le diphosphate de thiamine (TPP), et des ions Mg^{2+} .

Ces deux produits subissent alors une réaction connue sous le nom de transaldolisation.

La transaldolase permet le transfert d'un fragment tricarboné, provenant d'un cétose le sédoheptulose-7-P, sur un aldose, le glycéraldéhyde-3-P pour former un cétose : le fructose-6-P, et un aldose à quatre atomes de carbone : l'érythrose-4-P.

Dans une autre réaction où intervient encore une transcétolase, le xylulose-5-P agit comme donneur de deux carbones. Dans cette réaction, l'érythrose-4-phosphate formé précédemment agit comme accepteur et les produits de la réaction sont le fructose-6-P et le glycéraldéhyde-3-P.

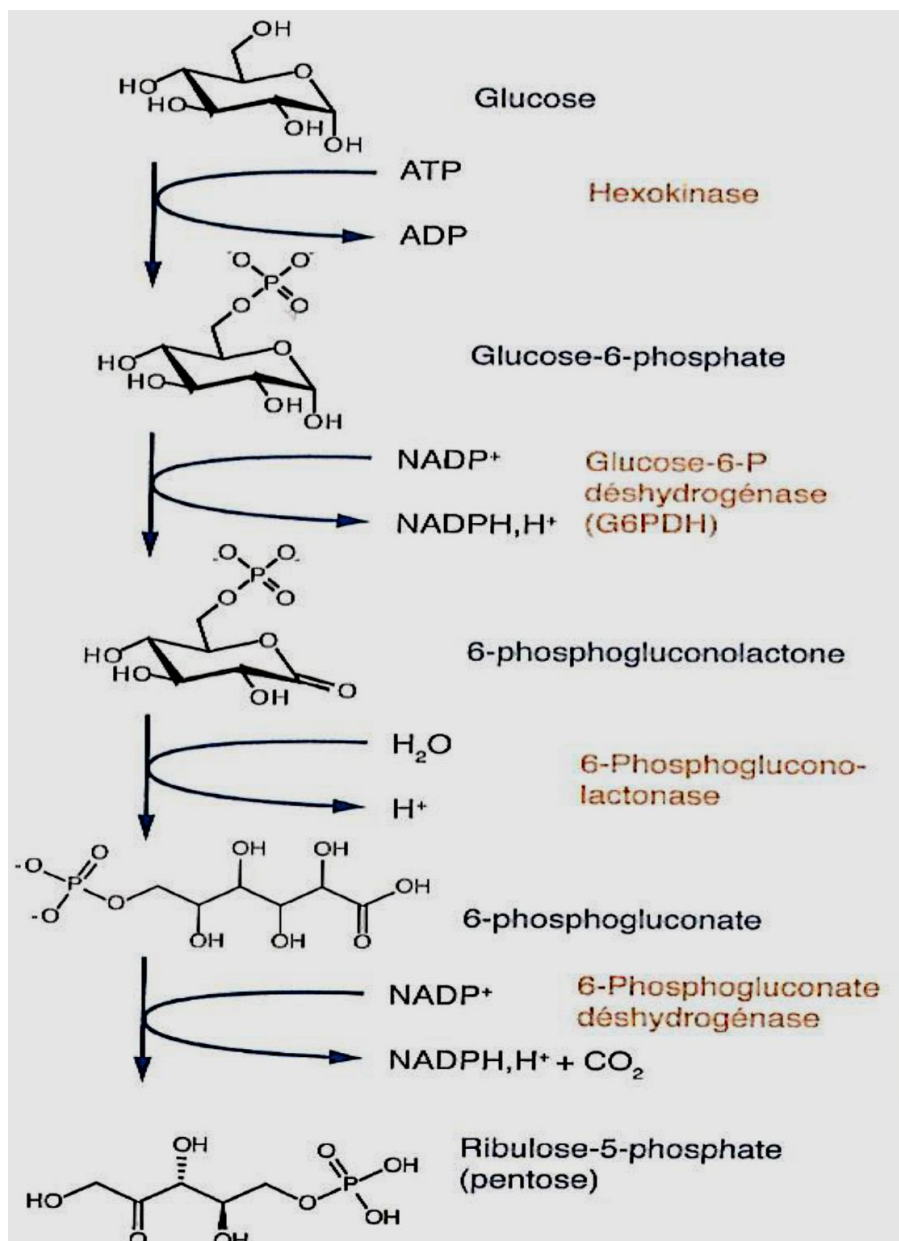


Figure 30 : Voie des pentoses-P: phase oxydative

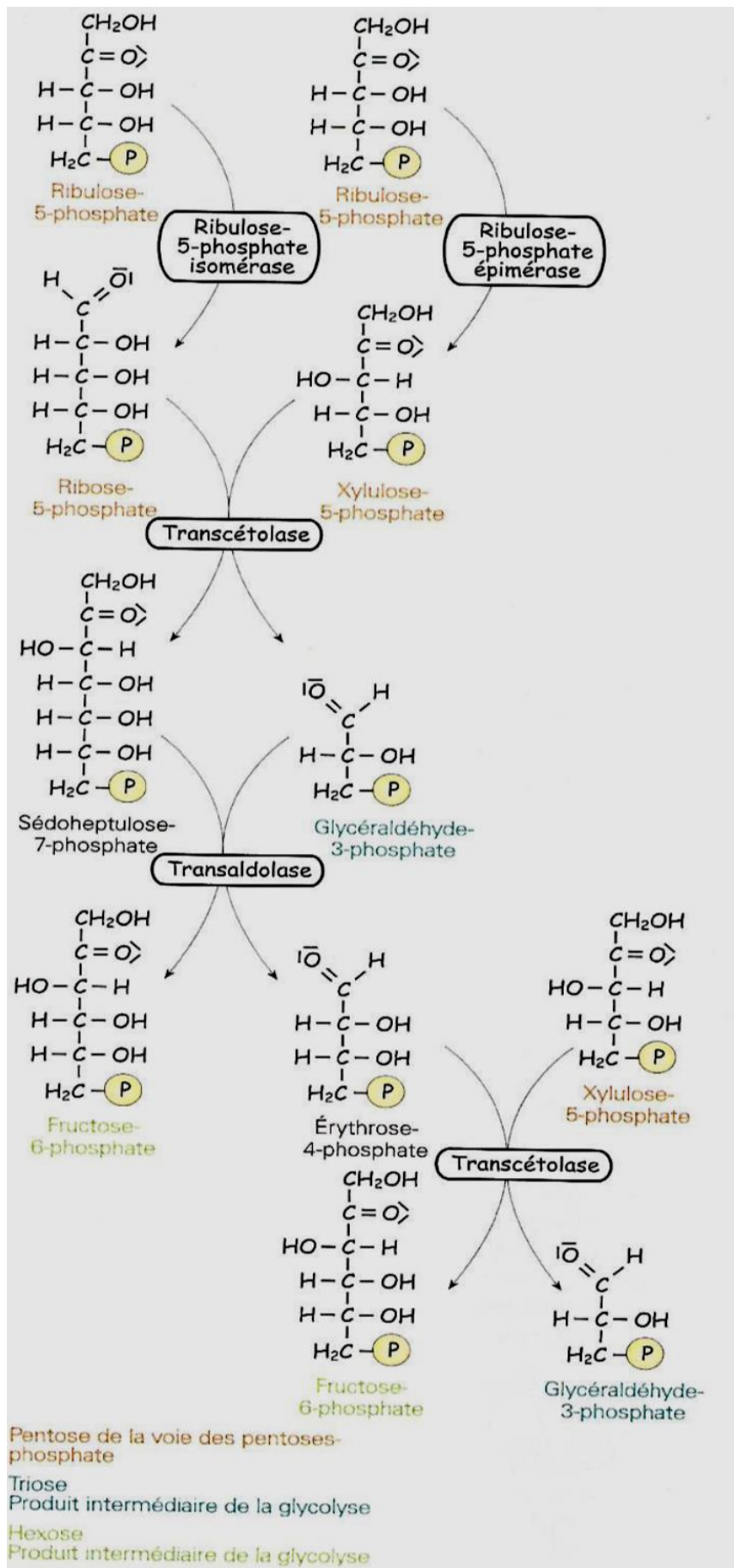


Figure 31 : Phase non oxydative (F. Horn)

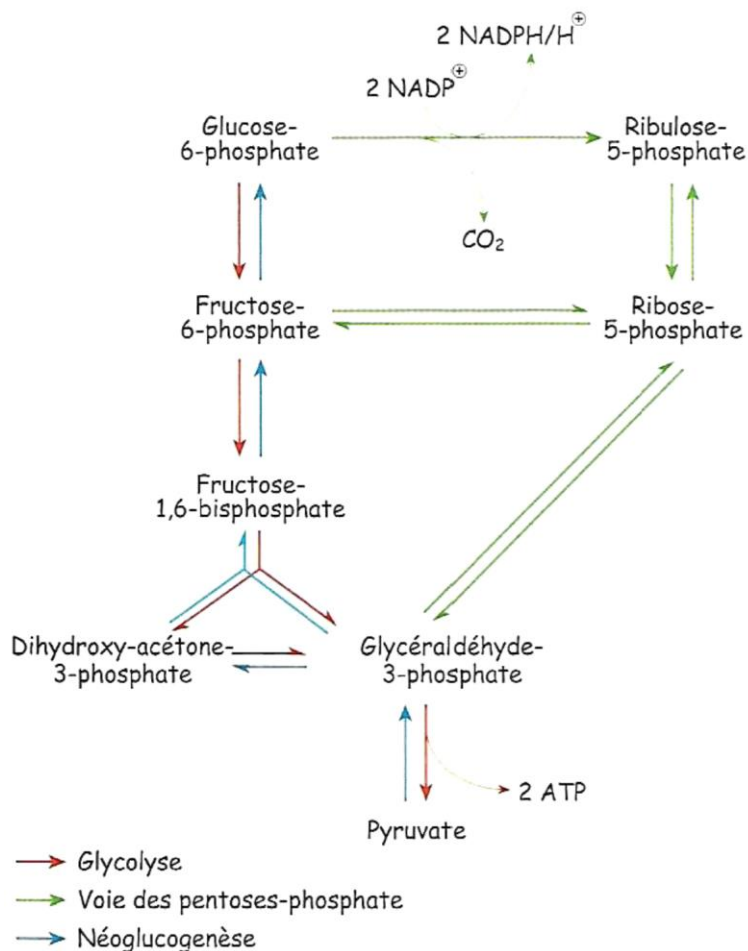


Figure 32 : Interconnexions entre la glycolyse et la voie des pentoses phosphates (F. Horn)

5.3.3. Lieu de production du ribose

La voie des pentoses-P fournit le ribose nécessaire à la synthèse des acides nucléiques. Il est donc synthétisé par presque tous les tissus.

5.3.4. Lieu de production des équivalents réducteurs (NADPH)

La plupart des tissus dans lesquels cette voie est active ont un besoin constant de NADPH pour les synthèses réductrices. Par exemple : la synthèse des acides gras, des stéroïdes, des acides aminés...

La voie des pentoses-P est donc active dans le foie, le tissu adipeux, le cortex surrénalien, la thyroïde, les érythrocytes, les testicules et les glandes mammaires en lactation. Elle est très peu active dans le muscle squelettique.

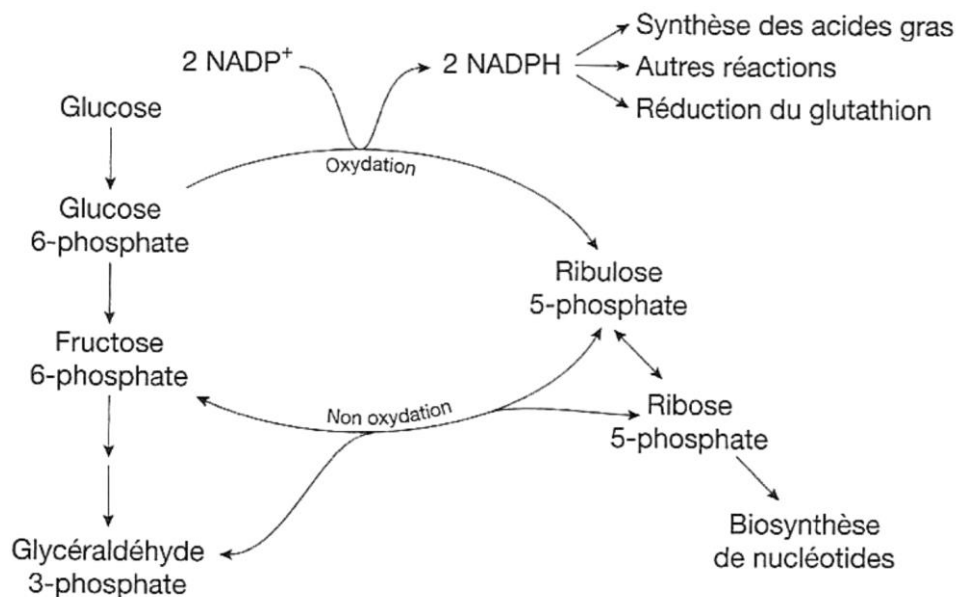


Figure 33 : Shunt des hexoses monophosphates (N. Cartier)

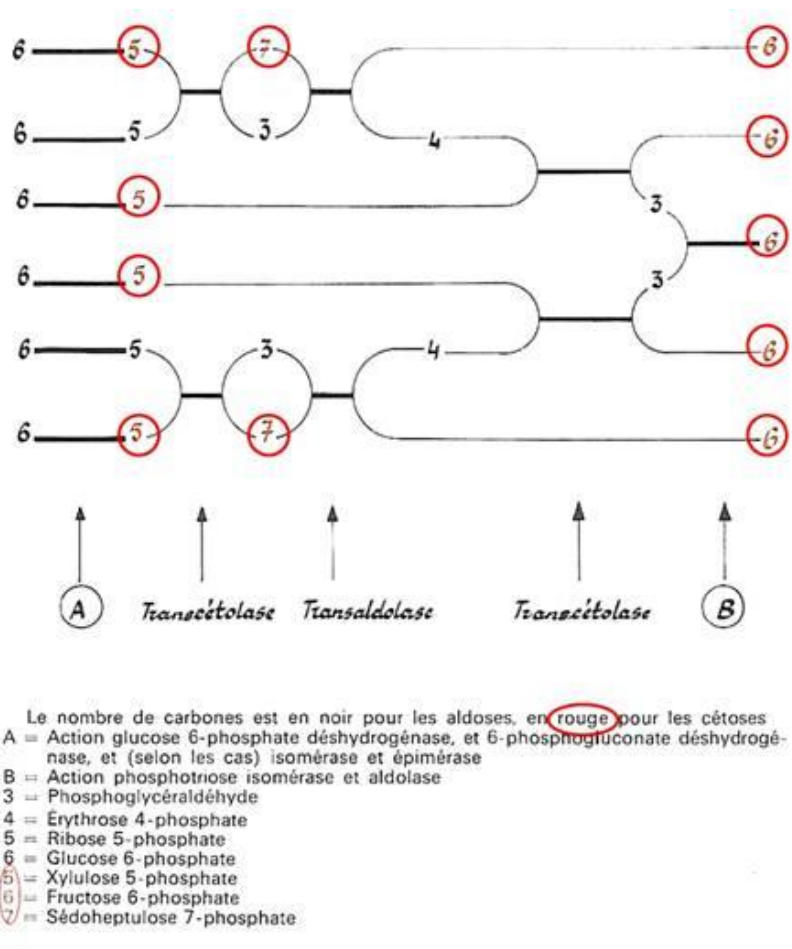


Figure 34 : Vue générale de la voie des pentoses phosphates

5.4. Régulation

5.4.1. Vitesse de la voie des pentoses phosphates

La vitesse de la voie oxydative dépend de la quantité de NADP^+ dans le cytoplasme. Le rôle des hormones semble être indirect en activant les voies de biosynthèses dépendantes du NADPH, H^+ .

Les réactions de la phase non-oxydative sont toutes librement réversibles et dépendent des concentrations de substrats.

5.4.2. Modes de la voie des pentoses phosphates

L'interrelation entre la voie des pentoses phosphates et la voie de la glycolyse a une plasticité métabolique qui permet différents modes de fonctionnement en fonction de l'impératif cellulaire requis.

- Mode 1 : une quantité plus grande de ribose-5-P que de NADPH est nécessaire
- Mode 2 : les besoins en NADPH et en ribose-5-P sont équilibrés
- Mode 3 : une quantité plus grande de NADPH que de ribose est nécessaire
- Mode 4 : le NADPH et l'ATP sont tous deux nécessaires

5.5. Anomalies de la voie des pentoses phosphates

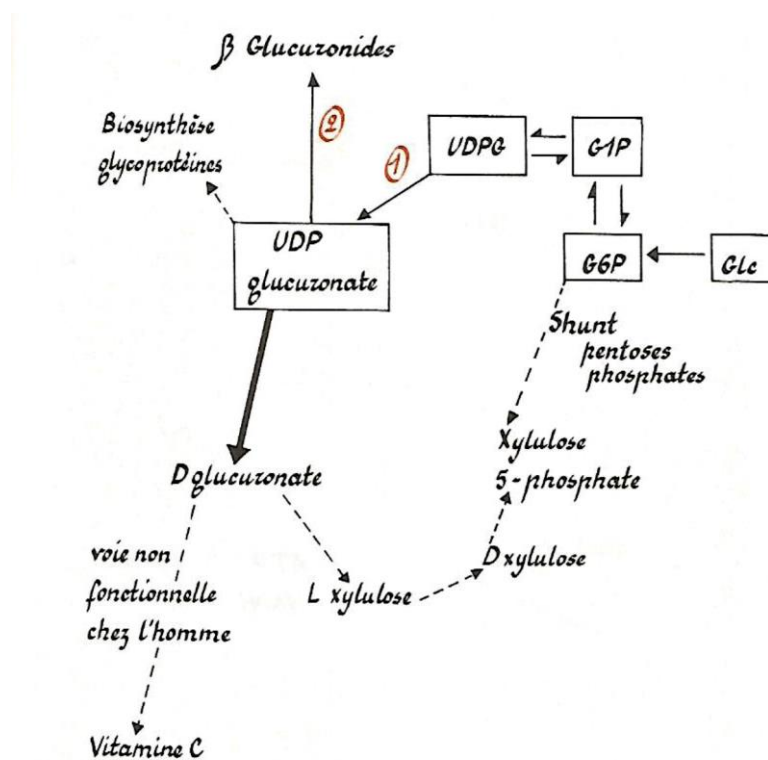
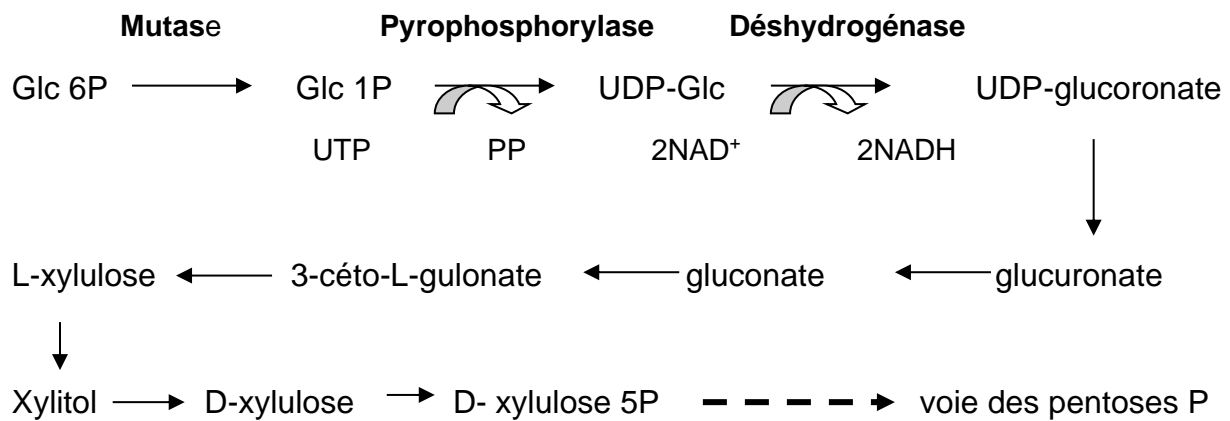
- Déficit de l'activité transcétolase
- Déficit en glucose-6-P déshydrogénase

6. Autres voies importantes du métabolisme des glucides

6.1. Voie de l'acide glucuronique

C'est une voie alternative d'oxydation du glucose mais comme la voie des pentoses, elle ne génère pas d'ATP.

La transformation du glucose en acide glucuronique se fait de la manière suivante.



- ① Déshydrogénase à NAD⁺
- ② UDP glucuronosyl transférase hépatique, permet de rendre hydrophiles de nombreuses substances hydrophobes endogènes (stéroïdes, bilirubine, etc.) ou exogènes (médicaments) pour assurer leur élimination.

Figure 35 : Voie du métabolisme de l'acide glucuronique (P. Kamoun)

L'UDP glucuronate est la forme active du glucuronate qui réagit dans les réactions d'incorporation de l'acide glucuronique dans les protéoglycannes ou dans les réactions de détoxification.

6.2. Voie du métabolisme du fructose

Fructose exogène :

Le fructose absorbé avec la nourriture pénètre comme les autres oses, d'abord dans le foie par le système veineux porte. La plus grande partie de fructose est métabolisée immédiatement à ce niveau.

Le fructose est capté par les cellules. Sous l'action d'une fructokinase hépatique le fructose est converti en fructose-1-P. Ce dernier va être scindé sous l'action de l'aldolase 2 (ou aldolase B) en dihydroxyacétone-P et glycéraldéhyde. Ces deux produits peuvent rejoindre la glycolyse.

Dans les autres tissus en particulier au niveau du muscle squelettique et du tissu adipeux, le fructose est phosphorylé par l'hexokinase en fructose-6-P. Ce dernier peut alors rejoindre la voie de la glycolyse.

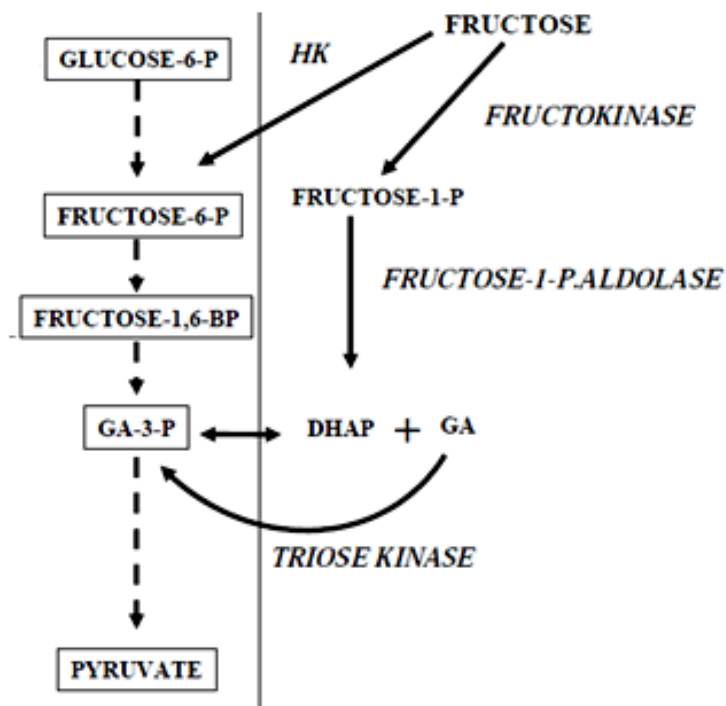


Figure 36 : Utilisation du fructose exogène

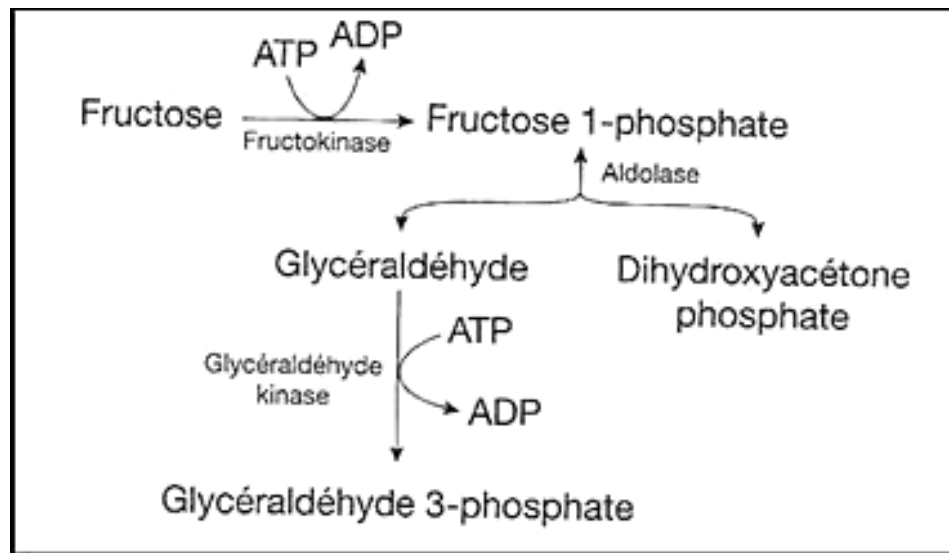


Figure 37 : Transformation du Fructose en glucose dans le foie (N Cartier)

Fructose endogène :

La biosynthèse du fructose se fait à partir du glucose, dans les vésicules séminales. Une aldose réductase réduit le glucose en sorbitol en présence de NADPH,H⁺. Le sorbitol est ensuite oxydé par une déshydrogénase en présence de NAD⁺. Le contrôle de ces enzymes est sous la dépendance des androgènes.

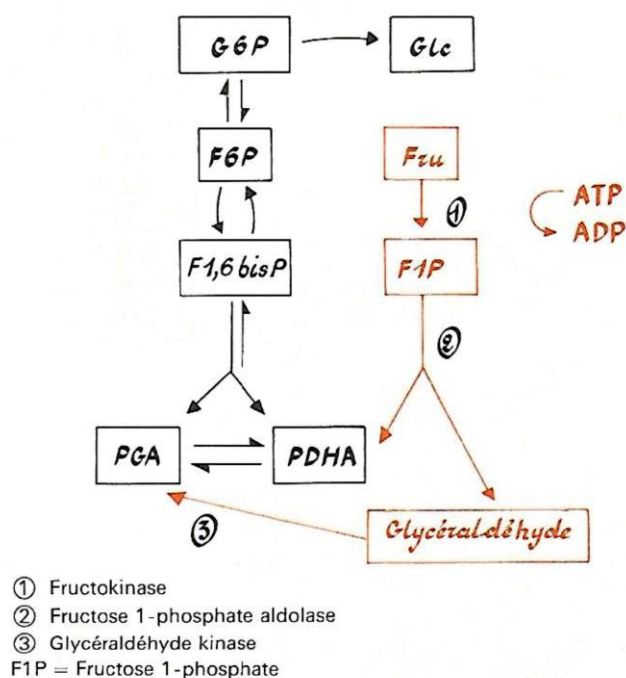


Figure 38 : Métabolisme du Fructose (P. Kamoun)

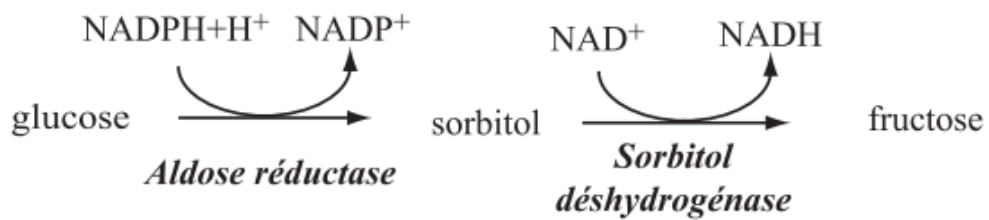


Figure 39 : Métabolisme du Fructose (P. Kamoun)

Anomalies du métabolisme du fructose :

- L'ingestion de grandes quantités de fructose fait augmenter la synthèse des acides gras.
- Le déficit en fructokinase : fructosurie essentielle
- Le déficit en aldolase 2 : intolérance héréditaire au fructose

6.3. Voie du métabolisme du galactose

Galactose exogène :

Le galactose est produit par l'hydrolyse dans l'intestin d'un disaccharide le lactose, le sucre du lait. Le foie peut facilement convertir le galactose en glucose.

Le galactose est phosphorylé par la galactokinase en galactose-1-P en présence d'ATP. Il a transfert d'un groupement UDP (uridine di-P) de l'UDP-glucose au galactose-1-P sous l'action de la galactose-1-P uridyl transférase. L'UDP-galactose formé est épimérisé en UDP-glucose sous l'action d'une épimérase. Le glucose-1-P et l'UDP-glucose formés peuvent être convertis en glucose circulant ou en glycogène.

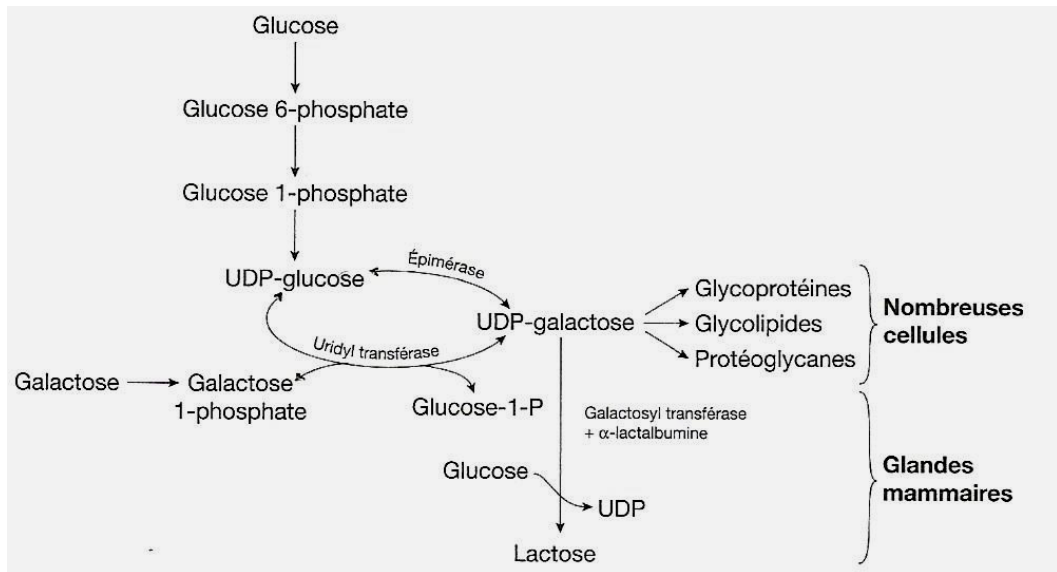


Figure 40 : Métabolisme du Galactose (N. Cartier)

Galactose endogène :

La synthèse de galactose est essentielle au niveau des glandes mammaires et des tissus qui produisent les glycoprotéines, les protéoglycannes, et les glycolipides. Le galactose est produit à partir de l'UDP-glucose grâce à la réversibilité de la réaction catalysée par UDP-galactose épimérase.

Les unités de galactoses sont ajoutées aux chaînes polysidiques grâce à la galactosyl transférase.

La production du lactose au niveau des glandes mammaires nécessite le transfert du galactose sur le glucose. Ce transfert est réalisé grâce au complexe formé par la liaison entre une protéine α -lactalbumine et la galactosyl transférase.

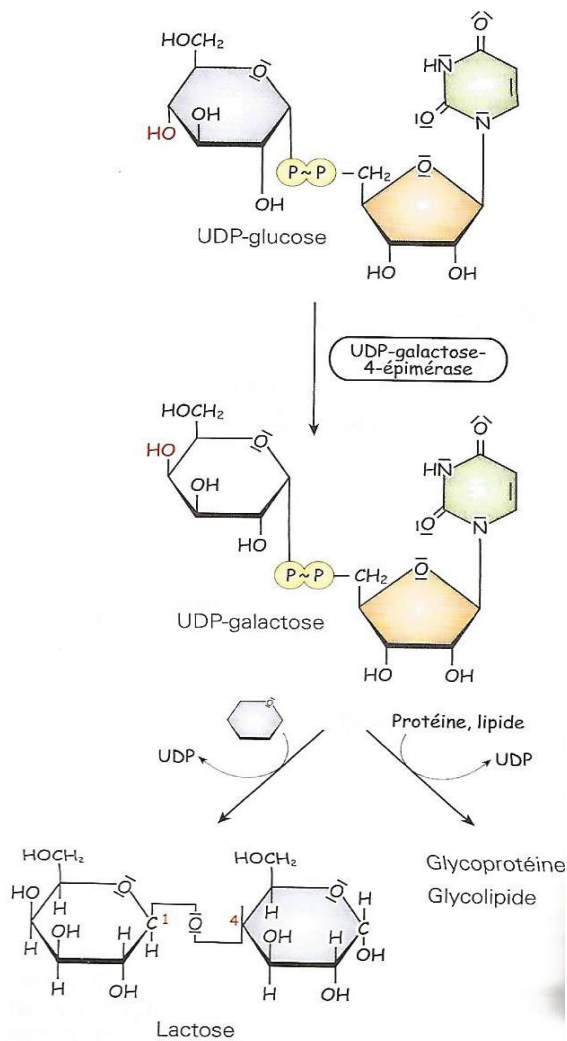


Figure 41 : Utilisation endogène du galactose (F. Horn)

Anomalies du métabolisme du galactose :

Déficit en galactose-1-P uridyl transférase (galactosémie congénitale)

Le galactose, dont la concentration augmente dans le sang, est réduit dans l'œil en galatitol qui s'accumule provoquant une cataracte (opacification du cristallin de l'œil).

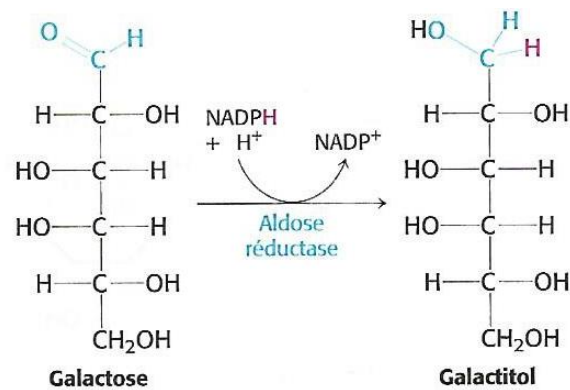


Figure 42 : Réduction du galactose en galactitol (Strayer)

7. Métabolisme du glucose en fonction des organes

7.1. Foie

Le foie constitue le centre de connexions métabolique de tout l'organisme.

Après un repas, le glucose sera converti en glycogène. Il peut servir pour la voie des pentoses phosphates. L'excès de glucose peut être utilisé pour la synthèse des acides gras, du cholestérol, et sels biliaires.

En dehors des repas, il ya libération du glucose à partir du foie pour tout l'organisme suite à la glycogénolyse et la néoglucogénèse.

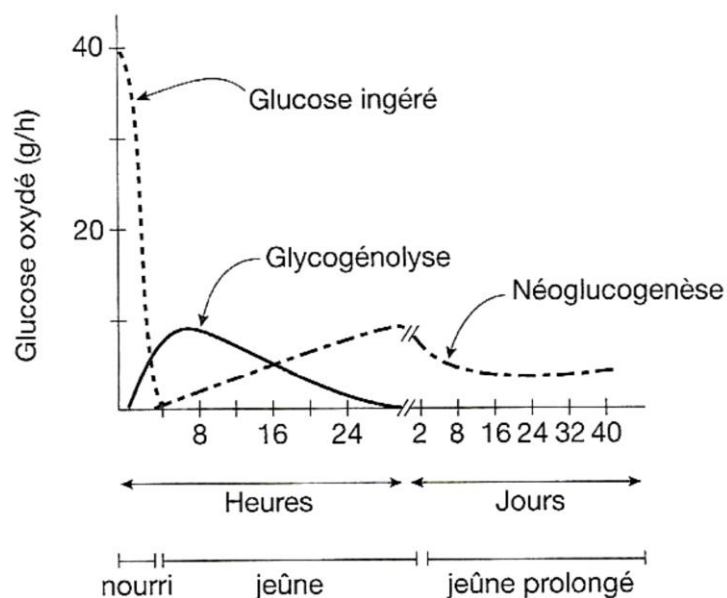


Figure 43 : Sources de glucose sanguin selon l'état du sujet (N. Cartier)

7.2. Globules rouges

Les globules rouges sont des cellules anucléées et dépourvues de mitochondries. Le glucose sanguin y pénètre grâce au récepteur GLUT1.

7.2.1. Voie des pentoses phosphates

Au niveau des globules rouges, 20% du glucose est oxydé par la voie des pentoses phosphates. Le NADPH, H⁺ réduit est utilisé pour réduire le glutathion. Ce dernier est un réducteur qui peut servir de moyen de protection contre les oxydations dans les globules rouges.

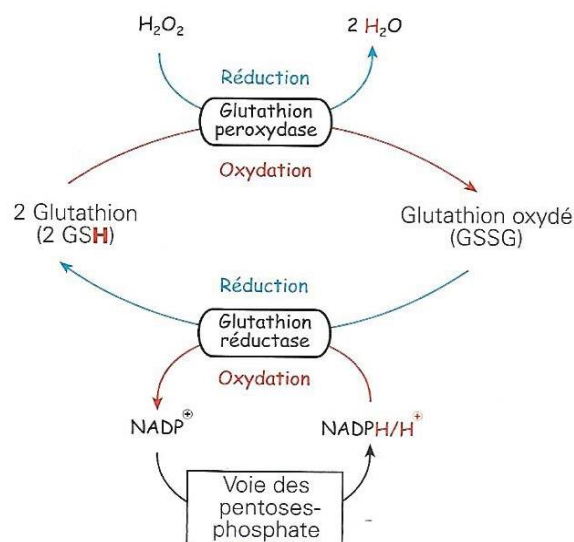


Figure 44 : Régénération du glutathion (F. Horn)

7.2.2. Cycle de Rapoport-Luebering

Le globule rouge métabolise une quantité excessive de glucose (80%) par la voie de la glycolyse qui dépasse de ses besoins en ATP. Le cycle prévient l'accumulation d'ATP et permet la production du 2,3-biphosphoglycérate.

Le 2,3-biphosphoglycérate peut se lier au chaîne β de l'hémoglobine dépourvue d'oxygène : C'est un effet allostérique.

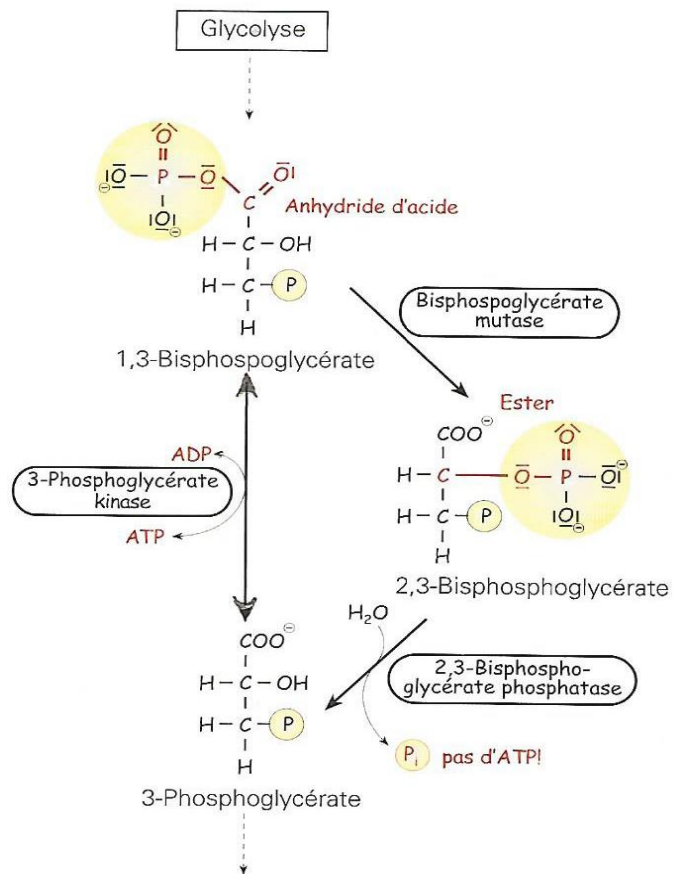


Figure 45 : Cycle de Rapoport-Luebering (F. Horn)

Chapitre III

METABOLISME DES LIPIDES

Prérequis

Cours de biochimie structurale – Structure des lipides

Cours de biochimie métabolique – Bioénergétique.

Objectifs

1. Décrire schématiquement la voie d'oxydation d'un acide gras dans la mitochondrie.
2. Expliquer les particularités des voies d'oxydation des acides gras insaturés et impairs.
3. Calculer le bilan énergétique de l'oxydation d'un acide gras ; de la biosynthèse d'un AG.
4. Citer les enzymes de la voie de la lipogénèse.
5. Décrire la séquence de réactions d'un cycle du complexe de l'AG synthase.
6. Montrer les sources de l'acétyl-CoA et du NADPH nécessaires pour la biosynthèse des AG.
7. Exposer le mécanisme de régulation de la voie de la lipogénèse.
8. Identifier la structure des corps cétoniques.
9. Décrire la voie de la cétogenèse.
10. Expliquer le rôle de cette voie dans l'économie de glucose dans l'organisme.
11. Exposer l'importance de cette voie dans la situation de l'acidocétose du diabétique.
12. Résumer la voie de biosynthèse et de dégradation d'un triacylglycérol.
13. Décrire succinctement le métabolisme des glycérophospholipides.
14. Décrire succinctement le métabolisme des sphingolipides.
15. Exposer la voie de biosynthèse de novo du cholestérol à partir de l'acétyl-CoA.
16. Décrire les mécanismes de contrôle de cette voie métabolique.
17. Décrire la voie de transformation du cholestérol en sels biliaires.
18. Expliquer l'intérêt de ces sels et leur voie de circulation entéro-hépatique.
19. Décrire la structure des différentes lipoprotéines plasmatiques.
20. Comparer les principales caractéristiques de ces lipoprotéines (sur le plan structural, physico-chimique et fonctionnel).
21. Décrire la voie métabolique d'utilisation des lipides apportés par l'alimentation.
22. Décrire la voie de circulation des lipides endogènes.
23. Expliquer le rôle des lipoprotéines HDL dans l'épuration du cholestérol tissulaire.

I/ INTRODUCTION : VUE D'ENSEMBLE DU METABOLISME DES LIPIDES

La source des acides gras à longue chaîne est soit la synthèse de novo à partir de l'acétyl CoA, provenant des glucides, soit des lipides alimentaires.

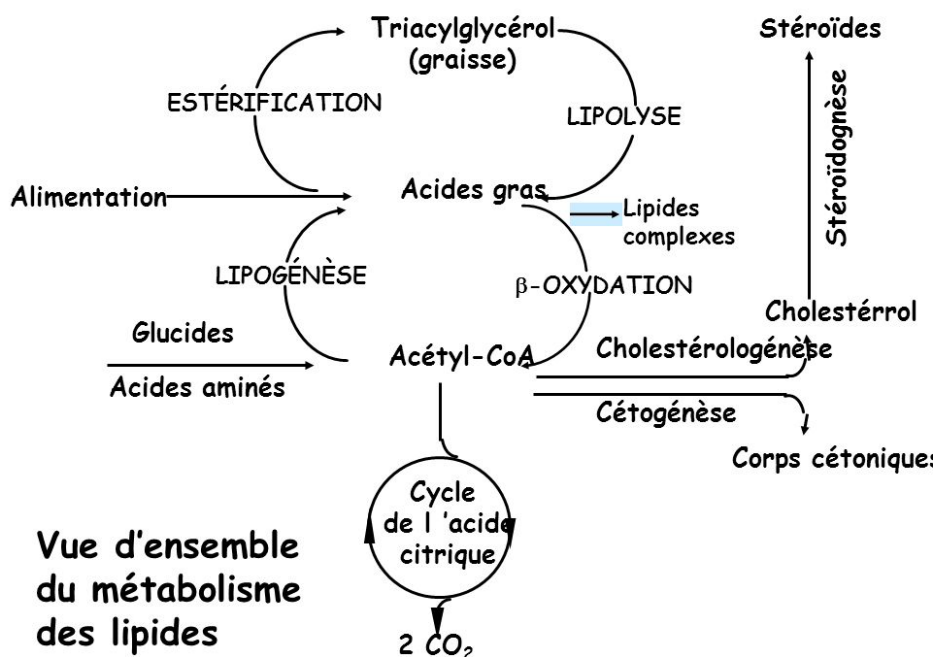
Dans les tissus, les acides gras peuvent être oxydés en acides gras (\square -oxydation), ou estérifiés en acylglycérols, qui sous forme de triacylglycérols (graisses) constituent la principale réserve calorifique de l'organisme.

L'acétyl CoA, formé par \square -oxydation subit plusieurs sorts importants :

- Il peut être complètement oxydé en CO_2 et H_2O , via le cycle de l'acide citrique.

Les acides gras dégradés par \square -oxydation, puis via le cycle de l'acide citrique, produisent considérablement d'énergie, et constituent donc des carburants tissulaires très efficaces.

- L'acétyl CoA constitue également une source d'atomes de carbone pour la synthèse de cholestérol et des autres dérivés stéroïdes.
- Il est également le point de départ de la synthèse des corps cétoniques, qui dans certaines conditions, deviennent d'importantes sources énergétiques exp : le jeûne



OXYDATION ET BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

I- INTRODUCTION :

L'oxydation des AG donne de l'acétyl-CoA, et leur biosynthèse se fait à partir de l'acétyl-CoA.

Bien que le matériel de départ de la biosynthèse soit identique au produit d'oxydation, et que les étapes biochimiques de 2 voies soient comparables, la biosynthèse des AG n'est pas simplement l'inverse de leur oxydation :

- L'oxydation des AG s'effectue dans les mitochondries. Toutes les étapes comportent des dérivés acyl-CoA et sont catalysées par des enzymes séparées. Cette voie utilise le NAD et FAD comme coenzymes, et génère de l'ATP.
- La biosynthèse des AG (lipogénèse) s'effectue dans le cytosol. Elle utilise des dérivés acylés continuellement attachés à un complexe multienzymatique. Elle utilise le NADP comme coenzymes, et requiert à la fois de l'ATP et le bicarbonate.

II- IMPORTANCE BIOMEDICALE

- L'oxydation accrue des AG est caractéristique du jeune et du diabète sucré, elle entraîne la production des corps cétoniques (cétose).
Ces corps cétoniques sont acides et leur production massive peut aboutir chez le sujet diabétique à l'état de céto-acidose.
- La gluconéogenèse étant dépendante de la β -oxydation, toute anomalie de cette voie va entraîner une hypoglycémie.
Ces anomalies peuvent être causées par une déficience en carnitine ou en enzymes essentielles de voie d'oxydation des AG, ou à une inhibition de l'oxydation des AG par des poisons (ex : hypoglycémie).
- La biosynthèse des AG est essentielle pour disposer de glucides en excès : Ils sont temporairement stockés pour usage entre les repas, ou ils sont mis en réserve pour des périodes plus longues.

III- OXYDATION DES ACIDES GRAS

Les acides gras libres ou acides gras non estérifiés (AGNE) ne sont pas réellement libre :

- a. Dans le plasma, ils sont liés à l'albumine.
- b. Dans la cellule, ils sont liés à la protéine Z liant les AG.
- c. Seuls les AG à courte chaîne, plus hydrosolubles peuvent se trouver sous forme d'un AG non ionisé ou d'un anion d'AG.

L'oxydation des acides gras passe par différentes étapes :

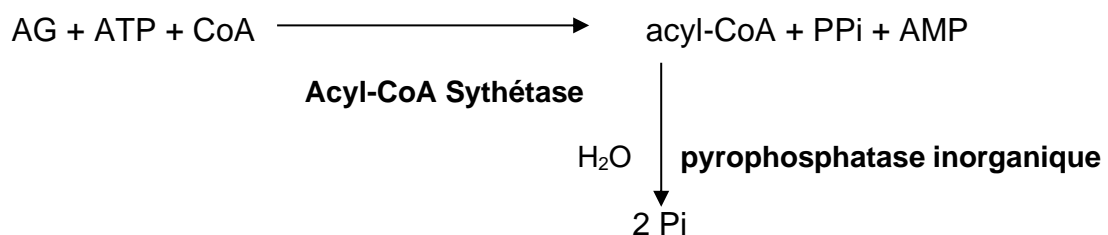
- 1- L'activation de l'AG qui a lieu dans le cytosol.
- 2- Le transfert intra mitochondrial.
- 3- La β -oxydation proprement dite.

1- L'activation des acides gras

C'est une étape nécessaire pour leur action avec les enzymes, responsable de leur métabolisme ultérieur.

En présence d'ATP et de coenzyme A, l'AG est transformé en dérivé dit : acyl-coenzyme A (acyl-CoA) ou AG activé.

Cette activation est catalysée par la thiokinase (ou acyl-CoA synthétase), et consomme une liaison phosphate riche en énergie (P).



La présence de pyrophosphatase inorganique assure une activation complète en facilitant la perte de la liaison $\sim\text{P}$ du pyrophosphate.

Deux liaisons ($\sim\text{P}$) sont donc dépensées lors de l'activation de chaque molécule d'AG.

Plusieurs thiokinases sont présentes dans le réticulum endoplasmique à l'intérieur et à l'extérieur des mitochondries. Chacune est spécifique des AG de longueur de chaîne différente.

2- Rôle de la carnitine dans l'oxydation des AG :

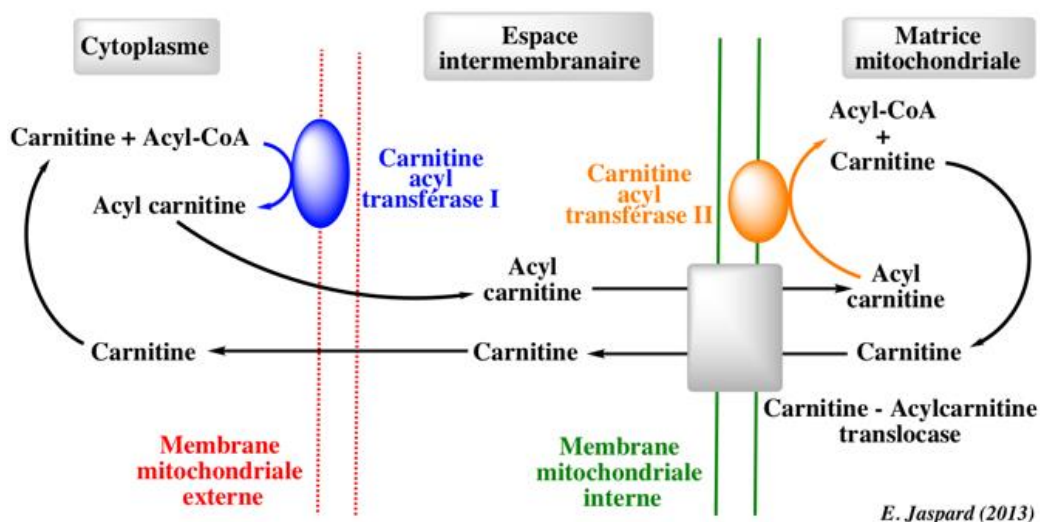
La carnitine (ou β -hydroxy-triméthyl butyrate d'ammonium), de formule chimique $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{COO}^-$, est retrouvée dans de nombreux tissus surtout le muscle. Elle est synthétisée par le foie et le rein à partir de la lysine et de la méthionine.

L'activation et l'oxydation des AG à courte chaîne peuvent se faire dans la mitochondrie indépendamment de la carnitine.

En revanche, ce n'est que sous forme d'acylcarnitines que les AG à longue chaîne pénètrent dans les mitochondries pour y être oxydés.

Une enzyme associée à la face externe de la membrane mitochondriale interne : la carnitine palmitoyl transférase I, transforme les radicaux acyl à longue chaîne en acylcarnitines capables de pénétrer dans les mitochondries, et d'y rencontrer le système multienzymatique de la β -oxydation.

La figure 1 illustre le rôle de la carnitine dans la translocation des AG .



3- Béta-oxydation des acides gras :

Dans la α -oxydation, 2 carbones sont retranchés en même temps de l'extrémité carboxylique des molécules d'acyl-CoA, la chaîne est coupée entre les atomes de carbone C α (2) et C β (3), d'où le nom de α -oxydation.

Les acétyl-CoA sont les unités bicarbonés formées par ces clivages successifs, le palmitoyl-CoA (16 carbones) donne 8 molécules d'acétyl-CoA.

a/ Séquence des réactions :

Plusieurs enzymes désignées sous le nom collectif d' «oxydase des acides gras » sont situées dans la matrice mitochondriale près de la chaîne respiratoire.

Ces enzymes catalysent la coupure des acyl-CoA en acétyl-CoA, et forment un système couplé à la phosphorylation de l'ADP en ATP.

1/ L'acyl-CoA deshydrogénase enlève les 2 atomes d'hydrogène des carbones 2(α) et 3(β) donnant le Δ^2 -trans-énoyl –CoA. Le coenzyme de cette réaction est une flavoprotéine (groupement prosthétique = FAD).

2/ L'addition d'une molécule d'eau aboutit à la formation de 3 hydroxyacyl-CoA. Cette réaction est catalysée par la Δ^2 énoyl-CoA hydratase.

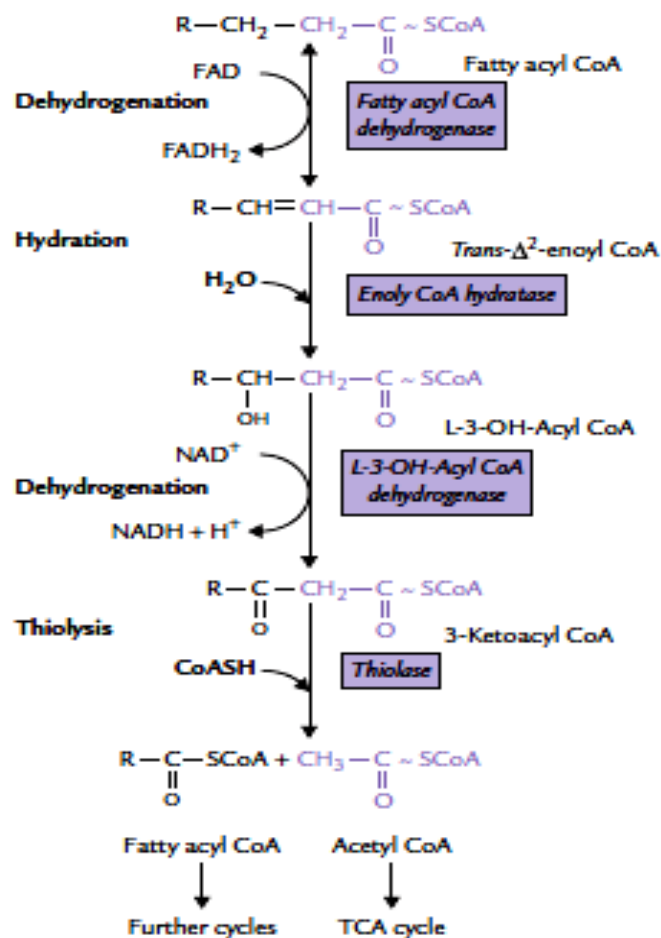
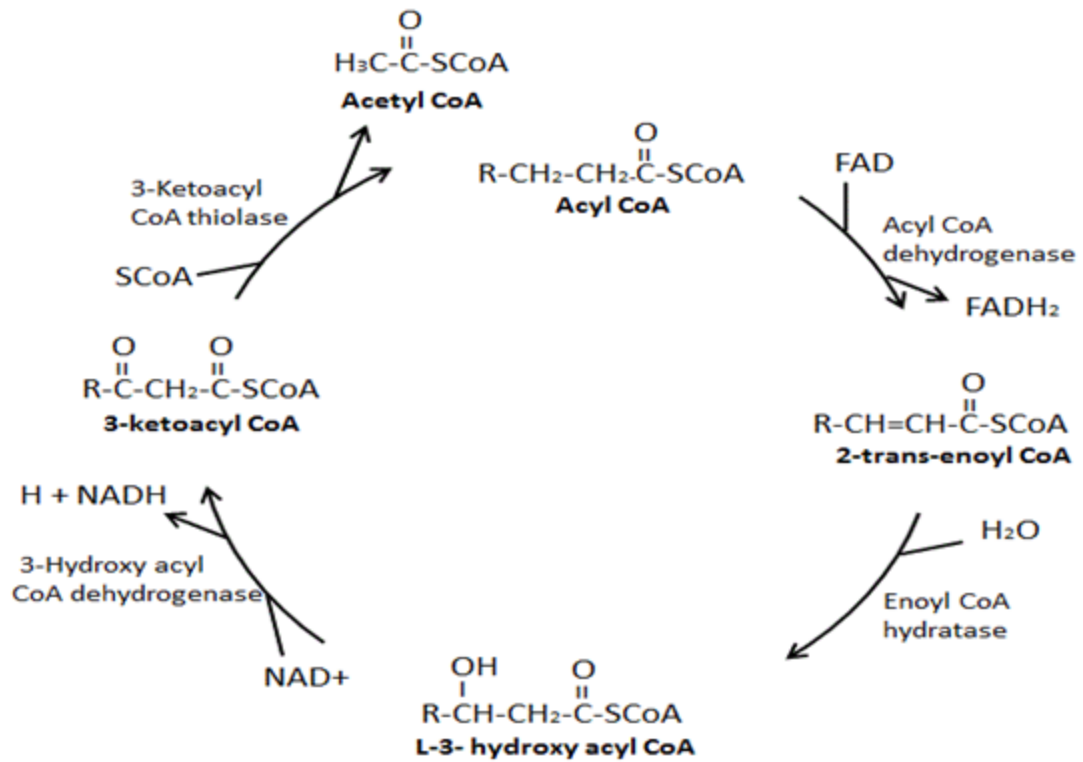
3/ La 3-hydroxy-acyl-CoA déshydrogénase catalyse la déshydrogénation du C β (3), donnant le 3-céto-acyl-CoA. Le NAD est le coenzyme de cette réaction.

4/ La thiolase, (ou 3-céto-acyl thiolase), coupe entre les carbones 2 et 3. Il s'agit d'une coupure thiolytique avec addition d'une nouvelle molécule de CoA.

Il y'a formation d'un acétyl-CoA, et d'un dérivé acyl-CoA contenant 2 atomes de carbone de moins que l'AG activé de départ.

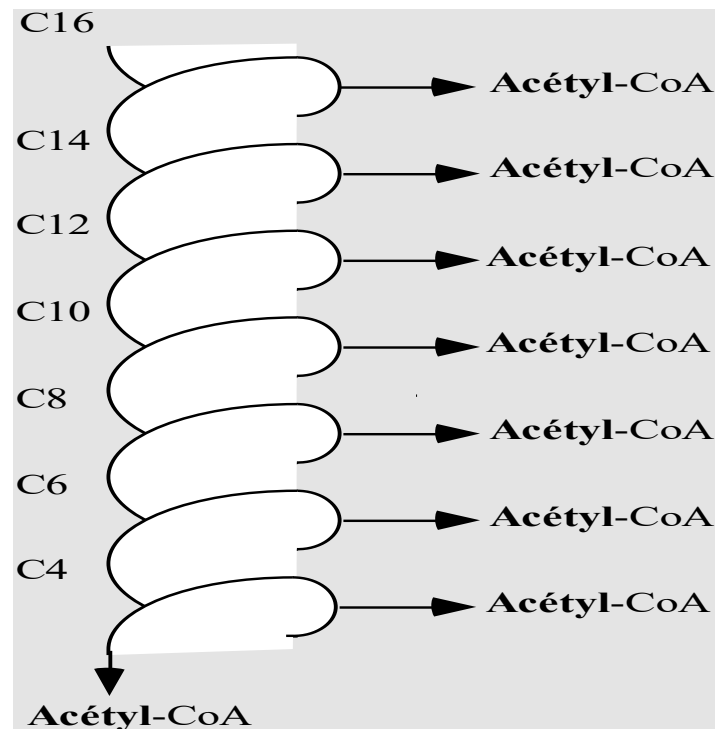
Ce dérivé acyl-CoA peut entamer un 2ème cycle de β -oxydation et ainsi de suite jusqu'à oxydation complète de l'AG.

- S'il s'agit d'un AG à nombre pair d'atomes de carbone, la dernier cycle de α -oxydation aboutit à la formation de 2 acétyl-CoA.
- S'il s'agit d'un AG à nombre impair d'atomes de carbone, le dernier cycle aboutit à la formation d'un acétyl-CoA et d'un propionyl-CoA (3 atomes de carbone) , qui est transformé en succinyl CoA, intermédiaire du cycle de l'acide citrique.



b/ Bilan énergétique de l'oxydation des AG :

Ex : oxydation de l'acide palmitique (16c) 7 cycles de β -oxydation \rightarrow 8 acétyl-CoA.



Un cycle de β -oxydation aboutit à la formation de 5 liaisons riches en énergie
($\text{FADH}_2 \rightarrow 2 \sim \text{P}$, $\text{NADH}_2 \rightarrow 3 \sim \text{P}$)

Bilan : 7 cycles de β oxydation $\rightarrow 7 \times 5 = 35 \sim \text{P}$

8 acétyl CoA oxydés par le cycle Krebs $\rightarrow 8 \times 12 = 96 \sim \text{P}$

- 2 liaisons $\sim \text{P}$ (Activation de l'AG) $\rightarrow -2 \sim \text{P}$

TOTAL = 129 $\sim \text{P}$

L'oxydation complète d'une molécule d'acide palmitique permet la mise en réserve de 129 $\sim \text{P}$.

4- Remarques :

a/ Oxydation des AG dans les peroxysomes :

Une variante de la β -oxydation peut avoir lieu dans les peroxysomes, conduisant à la formation d'acétyl-CoA et de H_2O_2 . Ce système n'est pas couplé

à la génération d'ATP. Il intéresse les AG à très longue chaîne (> 20 atomes de carbone) ; Il est induit par les rations alimentaires riches en graisse et par les médicaments hypolipémiants.

b/ α et ω oxydation des AG :

Ce sont des voies très mineures.

- L' α -oxydation a été décelée dans le tissu cérébral et entraîne l'enlèvement d'un seul atome de carbone.

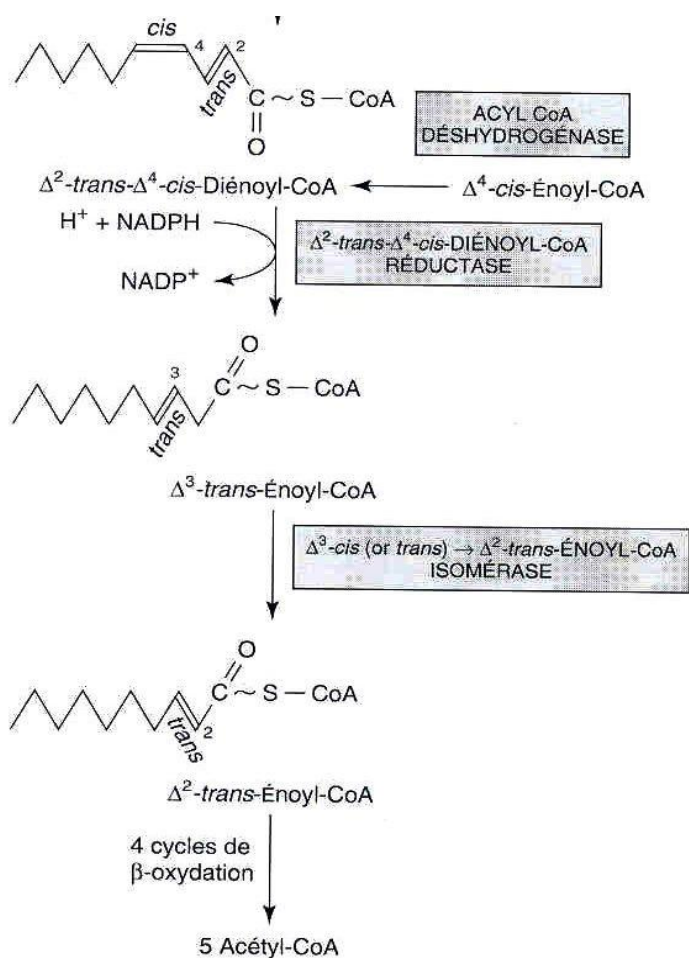
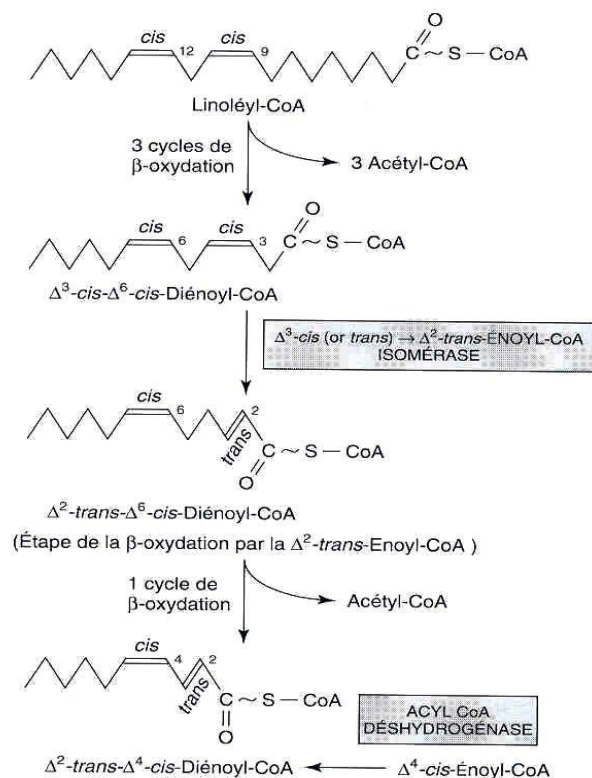
Elle ne requiert pas d'intermédiaire activé et n'aboutit pas à la formation de liaison énergétique.

- L' ω -oxydation est catalysée par des hydroxylases du réticulum endoplasmique donnant un acide dicarboxylique, qui est scindé par β -oxydation en acide adipique (C₆) et subérique (C₈) éliminés dans les urines.

c- Oxydation des AG insaturés. (Fig 3)

Les AG insaturés suivent la voie de la β -oxydation jusqu'à obtention d'un Δ^3 -cis-acyl-CoA ou d'un Δ^4 -cis-acyl-CoA.

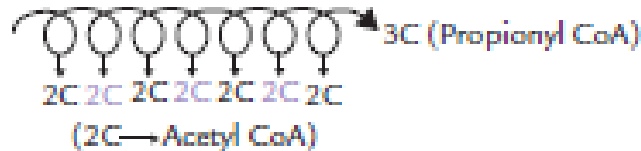
- Δ^3 -cis-acyl-CoA est transformé en Δ^2 -trans-énoyl-CoA par une isomérase et intègre la β -oxydation.
- Δ^4 -cis-acyl-CoA subit l'action de la déshydrogénase donnant un Δ^2 trans Δ^4 cis diénoyl-CoA, qui est converti en Δ^3 trans énoyl-CoA par une réductase.
- Ce dernier composé est transformé en Δ^2 -trans-énoyl-CoA par une isomérase.



d- Oxydation des AG à nombre impair d'atomes de carbone

L'oxydation des AG à nombre impair d'atomes de carbones ($2n+1$) se fait par la voie de β -oxydation.

Le dernier cycle d'oxydation libère un acétylCoA et un propionylCoA



Le propionyl-CoA peut être transformé en succinyl-CoA et intégrer le cycle de Krebs.

Il peut également intégrer la voie de la néoglucogénèse.

5- Aspects cliniques :

- La cétose survient lorsque le taux d'oxydation des acides gras est élevé dans le foie, particulièrement en présence d'une déficience en glucides. C'est le cas chez les sujets ingérant des rations riches en graisses, dans le jeûne et dans le diabète sucré.
- La déficience en carnitine est observée surtout chez les nouveaux-nés prématurés (biosynthèse inadéquate), ou lors de perte rénale (acidurie organique, hémodialyse)
Elle se manifeste surtout par des épisodes d'hypoglycémies dues à une gluconéogenèse réduite causée par une mauvaise oxydation des acides gras.
- Le déficit en carnitine-palmitoyl-transférase hépatique entraîne une hypoglycémie et un faible taux de corps cétoniques plasmatiques. Le déficit en carnitine-palmitoyl-transférase musculaire entraîne une faiblesse musculaire.
- L'acidurie dicarboxylique est caractérisée par une hypoglycémie non cétosique ; elle est due à l'absence de l'acyl-CoA déshydrogénase

mitochondriale entraînant une déviation du catabolisme des AG vers la voie de l' ω -oxydation.

- La maladie de Refsum est un désordre neurologique causé par l'accumulation de l'acide phytanique.

Le carbone C₃ de l'acide phytanique renferme un groupement méthyle qui bloque la β -oxydation, Un déficit métabolique sur la voie de l' α -oxydation (qui permet d'éliminer ce groupement méthyle) est à l'origine de l'accumulation de l'acide phytanique.

IV- BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS SATURES

Les mécanismes de synthèse des AG ne sont pas simplement l'inverse de leur dégradation, comme c'est le cas pour plusieurs autres processus de dégradation et de synthèse. Il existe au moins deux voies de synthèse des AG :

- La première, connue sous le nom de système mitochondrial, utilise à quelques modifications près, le mécanisme de la β -oxydation. Elle est responsable seulement de l'élongation d'AG existant dans la cellule, et de longueur de chaîne modérée.
- La seconde voie est un système extra mitochondrial très actif accomplissant la synthèse complète –de novo- du palmitate à partir de l'acétyl-CoA. C'est la voie de **la lipogenèse**.
- Un système actif responsable de l'élongation de la chaîne des AG est également présent dans le réticulum endoplasmique.

1- La lipogenèse :

Le système de synthèse de novo des AG a été retrouvé dans plusieurs tissus (foie, rein, cerveau, poumon, glande mammaire et tissus adipeux).

Les cofacteurs nécessaires à ce système sont : Le NADPH , l'ATP, les ions Mn^{2+} et le bicarbonate HCO_3^- (source de CO_2)

L'acétyl-CoA est le substrat, et le palmitate libre est le produit principal de cette voie de synthèse.

a / Production du malonyl-CoA :

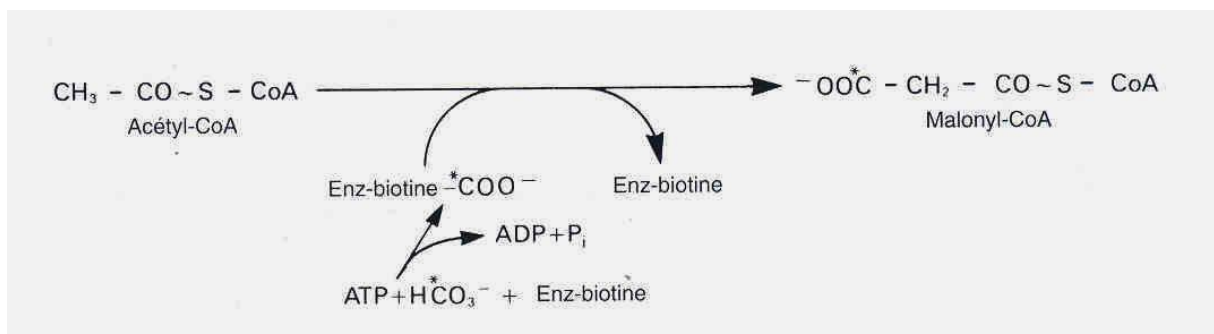
La première étape est une carboxylation de l'acétyl-CoA en malonyl CoA en présence d'ATP par l'acétyl-CoA carboxylase, qui requiert la biotine comme cofacteur.

La réaction d'effectue en plusieurs étapes :

- Carboxylation de la biotine.
- Transfert du groupement carboxyle à l'acétyl-CoA

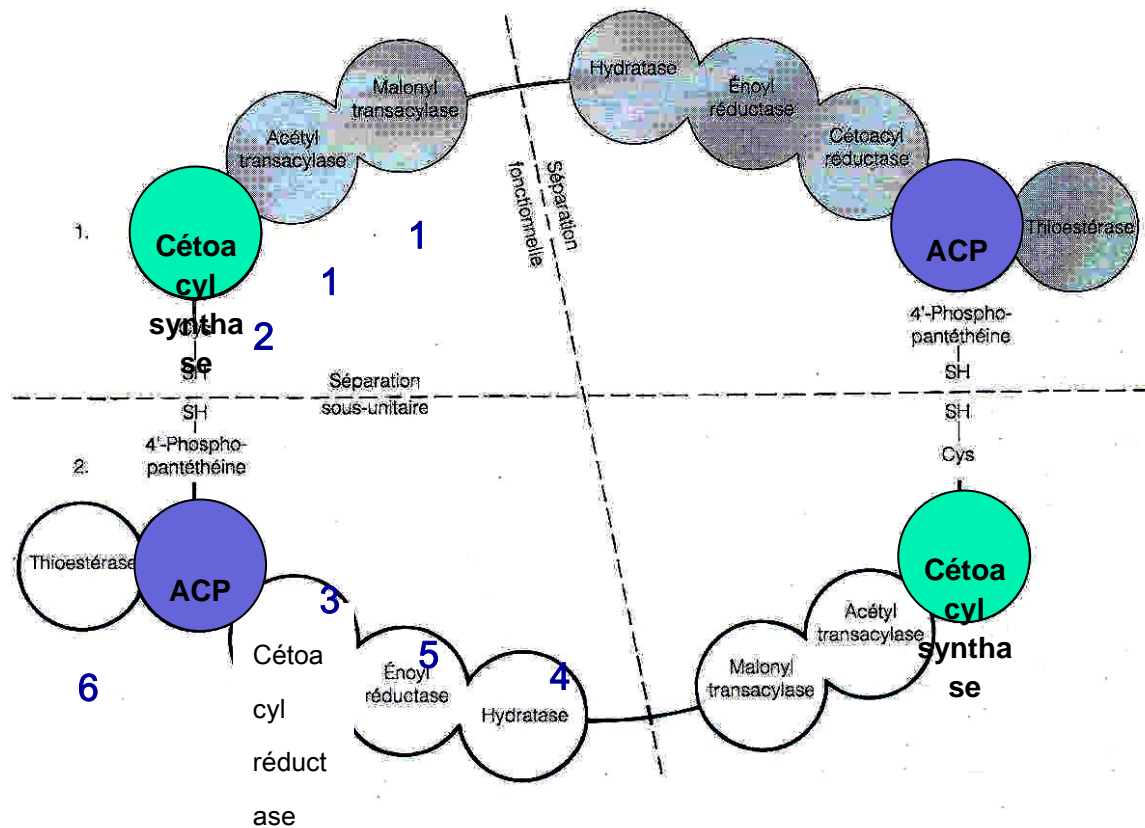
L'acétyl-CoA carboxylase contient un nombre variable de sous unités identiques. Chaque monomère contient la biotine, la biotine carboxylase, la protéine transporteuse de la biotine carboxylée, et la transcarboxylase ; de même qu'un site régulateur allostérique.

Elle est inhibée par les acyl-CoA à longue chaîne, et stimulée par le citrate : l'activation de l'enzyme entraîne sa polymérisation en filaments comportant 10 à 20 protomères



b/ Le complexe Acide gras synthase

Le complexe AG synthase est un dimère formé de deux monomères identiques, chaque monomère est formé par une chaîne polypeptidique contenant les 6 activités enzymatiques de l'AG synthase et une ACP terminale (Acyl carrier protein) avec un groupe 4 phosphopanthéine- SH. Dans le voisinage immédiat existe un autre thiol d'un résidu de cystéine qui est attaché à la 3-céto-acyl synthétase (enzyme condensante de l'autre monomère). Comme les 2 thiols participent à l'activité synthasique, seul le dimère est actif.



c/ Séquence des réactions :

- 1) Dans la réaction de départ, une molécule d'acétyl-CoA se combine avec le groupement $-SH$ de la cystéine, réaction catalysée par la trans-acylase. Le malonyl-CoA se combine avec le groupement thiol ($-SH$) adjacent sur la 4'-phosphopantéthéine de l'ACP, cette réaction est catalysée par la même transacylase.
- 2) sous l'action de la céto acyl synthase (enzyme condensante), le radical acétyl attaque le malonyl entraînant la libération de CO_2 et le transfert de l'acétyl sur l'ACP donnant le 3-céto-acyl-ACP.
- 3) la réduction de la fonction cétone en 3 donne le 3 -hydroxy-acyl- requit comme coenzyme le NADPH.
- 4) la déshydrations par une déshydratasse donne le 2-énoly-enzyme.
- 5) la réduction par une enoyl réductase donne un acyl-enzyme .
- 6) le transfert sur l'enzyme condensante libère le residu-SH de l' ACP ou vient se fixer un 2^{ème} malonyl, et la séquence des 4 réactions : (condensation-

réduction-déshydrations-réduction), aboutit à chaque fois à l'allongement de la chaîne carbonnée de 2 unités jusqu'à formation d'un AG à 16 c. (acide palmitique)

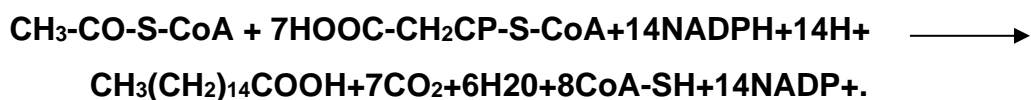
7) le radical palmityl est libéré grâce à l'action de la 6^{ème} enzyme : la thioestérase.

Le palmitate libre doit être activé en acyl-CoA avant d'entrer dans l'une ou l'autre voie métabolique. Habituellement, il est estérifié dans les acylglycérols.

Rq : la glande mammaire possède une thioestérase séparée spécifique des résidus acyle comptant 8, 10 ou 12 atomes de carbone que l'on retrouve par la suite dans les lipides du lait. Dans la glande mammaire des ruminants, cette enzyme fait partie du complexe acide gras synthase.

L'agrégation de toutes les enzymes d'une voie particulière en une unité multienzymatique fonctionnelle permet une grande efficacité et empêche l'interférence par des processus compétiteurs.

L'équation suivante résume la synthèse globale du palmitate à partir d'acétyl-CoA et de malonyl-CoA.



Les atomes de carbone de la molécule d'acétyl-CoA utilisée comme amorceur de la réaction deviennent les atomes de carbone 15 et 16 du palmitate.

d) Source des équivalents réducteurs et de l'acétyl-CoA :

La présence de **NADPH** comme coenzyme est nécessaire pour les 2 étapes de réduction de chaque cycle d'élongation d'AG.

La plus grande partie du NADPH nécessaire à la synthèse des acides gras provient des réactions d'oxydation propres à la voie des pentoses. D'ailleurs, les tissus où cette voie est active sont aussi ceux où la lipogenèse est elle-même très active : le foie, le tissu adipeux et la glande mammaire au cours de la lactation. De plus, ces deux voies de synthèse se retrouvent dans la région extra mitochondriale de la cellule. Il n'existe donc aucune membrane ou barrière due à la perméabilité s'opposant au libre transfert du NADPH ou du NADP d'une voie à l'autre.

Deux autres sources de NADPH : la réaction catalysée par l'isocitrate déshydrogénase extra mitochondriale (une source probablement peu substantielle) et la réaction qui transforme le malate en pyruvate, réaction catalysée par l' « enzyme malique »

L'acétyl-CoA, nécessaire pour la synthèse des acides gras, provient des glucides via l'oxydation du pyruvate dans les mitochondries.

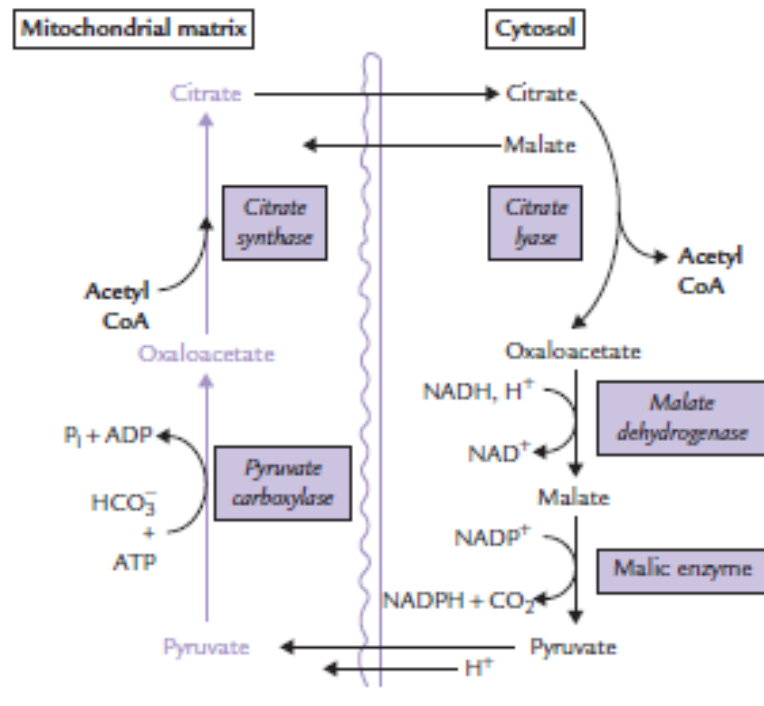
Dans la lipogenèse, l'utilisation du pyruvate se ferait par l'intermédiaire du citrate. La voie implique la glycolyse suivie de la décarboxylation oxydative de pyruvate en acétyl-CoA, dans la mitochondrie, et sa condensation ultérieure avec l'oxaloacétate pour former le citrate dans le cycle de l'acide citrique.

Le citrate est ensuite **transporté** dans le cytosol où, en présence de CoA et d'ATP, il est dégradé en acétyl-CoA et en oxaloacétate grâce à l'ATP-citrate lyase.

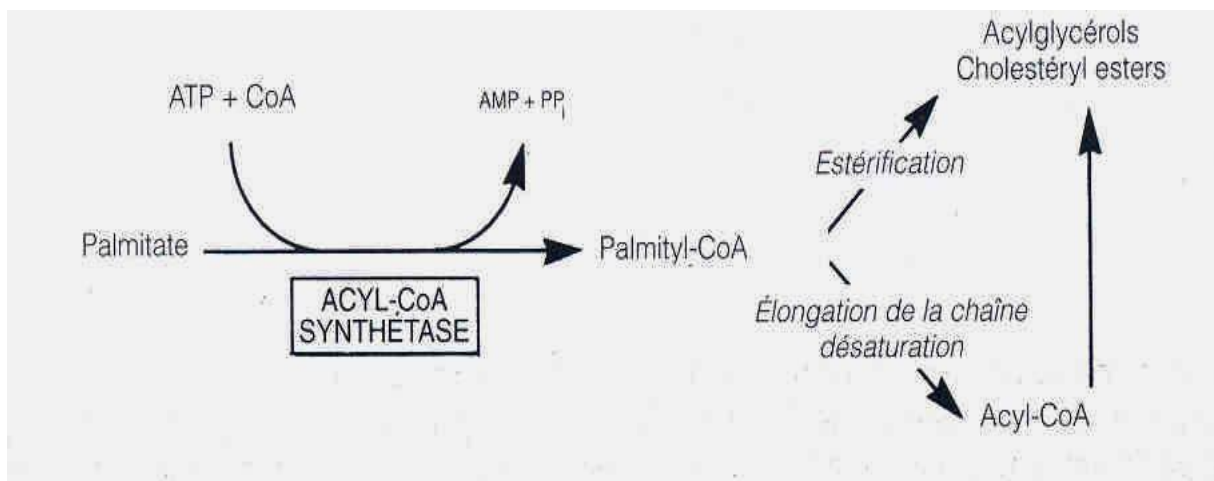
L'acétyl-CoA devient disponible pour la synthèse du palmitate.

L'oxaloacétate est transformé par la NADH-malate déshydrogénase en malate lequel est transformé en pyruvate par l'enzyme malique. Le NADPH produit sera disponible pour la lipogenèse. (Cette voie permet donc en même temps le transfert des équivalents réducteurs de NADH extramitochondrial au NADP).

Le pyruvate va de nouveau réintégrer la mitochondrie en échange avec le citrate grâce au transporteur des tricarboxylates de la membrane mitochondriale.



e) Devenir du palmitate :



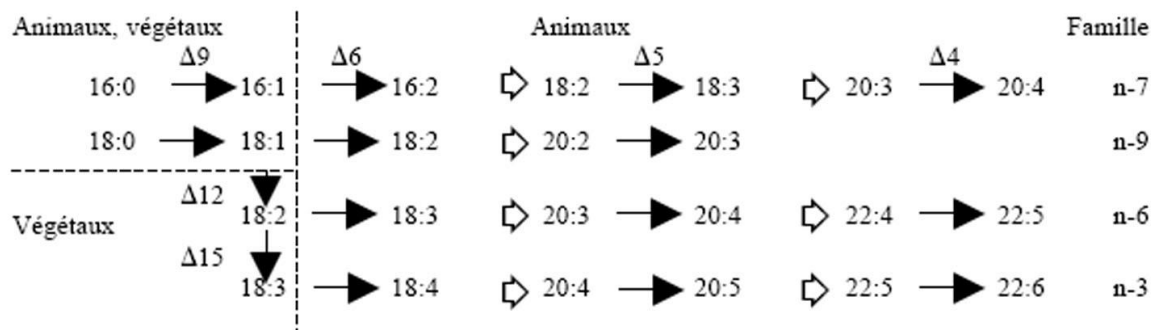
L'acide palmitique C16 produit sera activé par le CoA en palmitoyl CoA , lequel pourra être directement estérifié (acylglycérols , cholestérol estérifié)

Ou subir des cycles d'elongation / désaturations pour donner les AG à plus longue chaîne, et des AG mono/poly-insaturés

e) le système microsomique responsable de l'élongation de la chaîne des acides gras (Elongase)

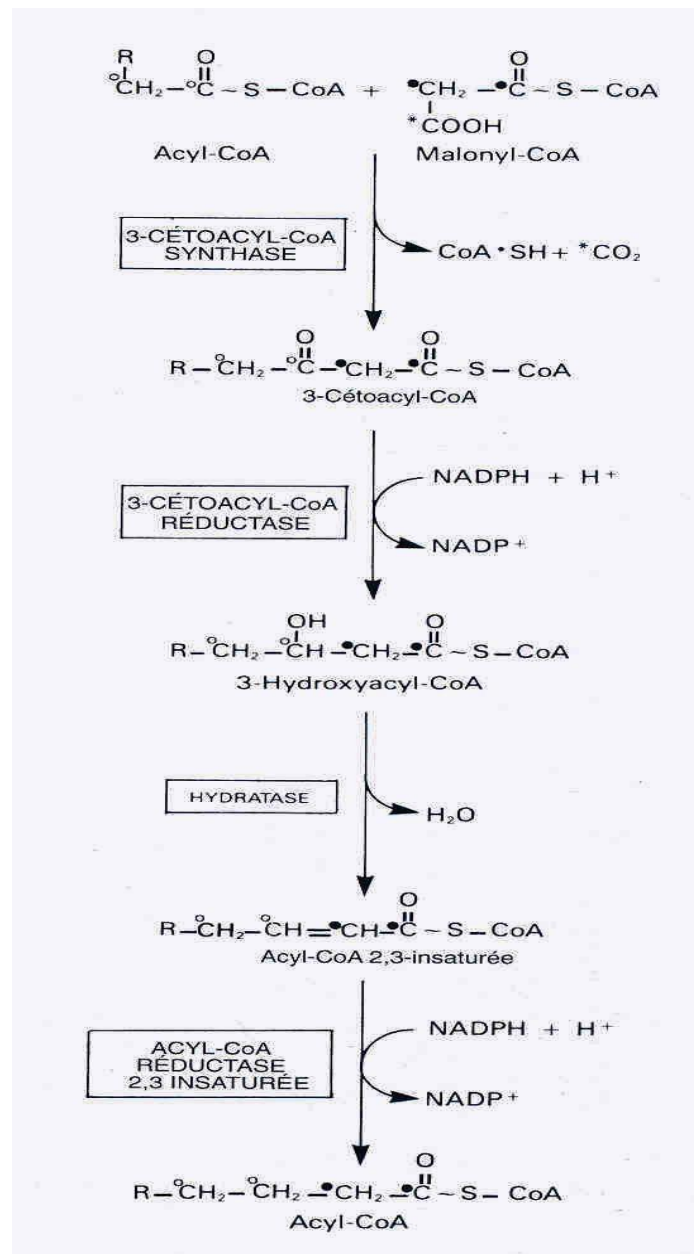
Il s'agit probablement du site principal de l'élongation des molécules d'acides gras à longue chaîne déjà existants. Cette voie transforme les composés acyl-CoA des acides gras en dérivés ayant deux carbones de plus.

Elle utilise le malonyl-CoA comme donneur d'acétyle et le NADPH comme agent de réduction. Les intermédiaires de ce processus sont les thioesters de la coenzyme A. les groupes acyle qui peuvent amorcer ce processus appartiennent aux séries d'acides gras saturés contenant plus de 10 atomes de carbone et aussi des acides gras non saturés. Le jeune inhibe fortement cette élongation des acides gras. La myélinisation pour fournir les acides gras à 22 et 24 atomes de carbone, présents dans les sphingolipides.



tion de la double liaison introduite sur la chaîne carbonée.

→ : désaturation. Δx : position de la double liaison introduite sur la chaîne carbonée.
⇨ : élongation



METABOLISME DES ACYLGLYCEROLS ET DES PHOSPHOLIPIDES

I- INTRODUCTION

Sous forme de triacylglycérols (ou TG), les acylglycérols constituent la majorité des lipides de l'organisme.

- a. ils sont les principaux lipides des graisses et de l'alimentation.
- b. Avec les phospholipides, ils sont les constituants majeurs du plasma et des membranes.

II- IMPORTANCE BIOMEDICALE

Les triacylglycérols ont un rôle majeur dans le transport et l'emmagasinement des lipides, et dans diverses maladies comme l'obésité, le diabète et les hyperlipoprotéinémies.

Les phospholipides sont des lipides amphipatiques et sont par conséquent des constituants de choix de la membrane plasmique. Certains exercent des fonctions spécialisées :

Exemple :

- La dipalmityl lécithine, constituant essentiel du surfactant pulmonaire
- Les inositolphospholipides sont des précurseurs de seconds messagers cellulaires.
- Les glycolipides sont présents dans le feuillet externe de la membrane plasmique, et leurs chaînes oligosaccharidiques sont exposées à l'extérieur. Ils font partie du glycocalyx des membranes cellulaires et sont importants :
 - . Dans la communication et contact entre les cellules.
 - . Comme récepteurs des toxines bactériennes.
 - . Comme substances des groupes sanguins A G O.

II- METABOLISME DES ACYLGLYCEROLS

1- Catabolisme des triacylglycérols

Le catabolisme des triacylglycérols nécessite une hydrolyse préalable en AG et glycérol surtout au niveau du tissu adipeux.

Les AG libres, libérés dans le plasma vont se combiner à l'albumine et sont captés par les tissus.

L'utilisation tissulaire du glycérol dépend de la présence dans les tissus, de l'enzyme activatrice : la glycérokinase présente surtout dans le foie, les reins, l'intestin, le tissu adipeux brun et la glande mammaire en lactation.

2- Biosynthèse des triacylglycérols

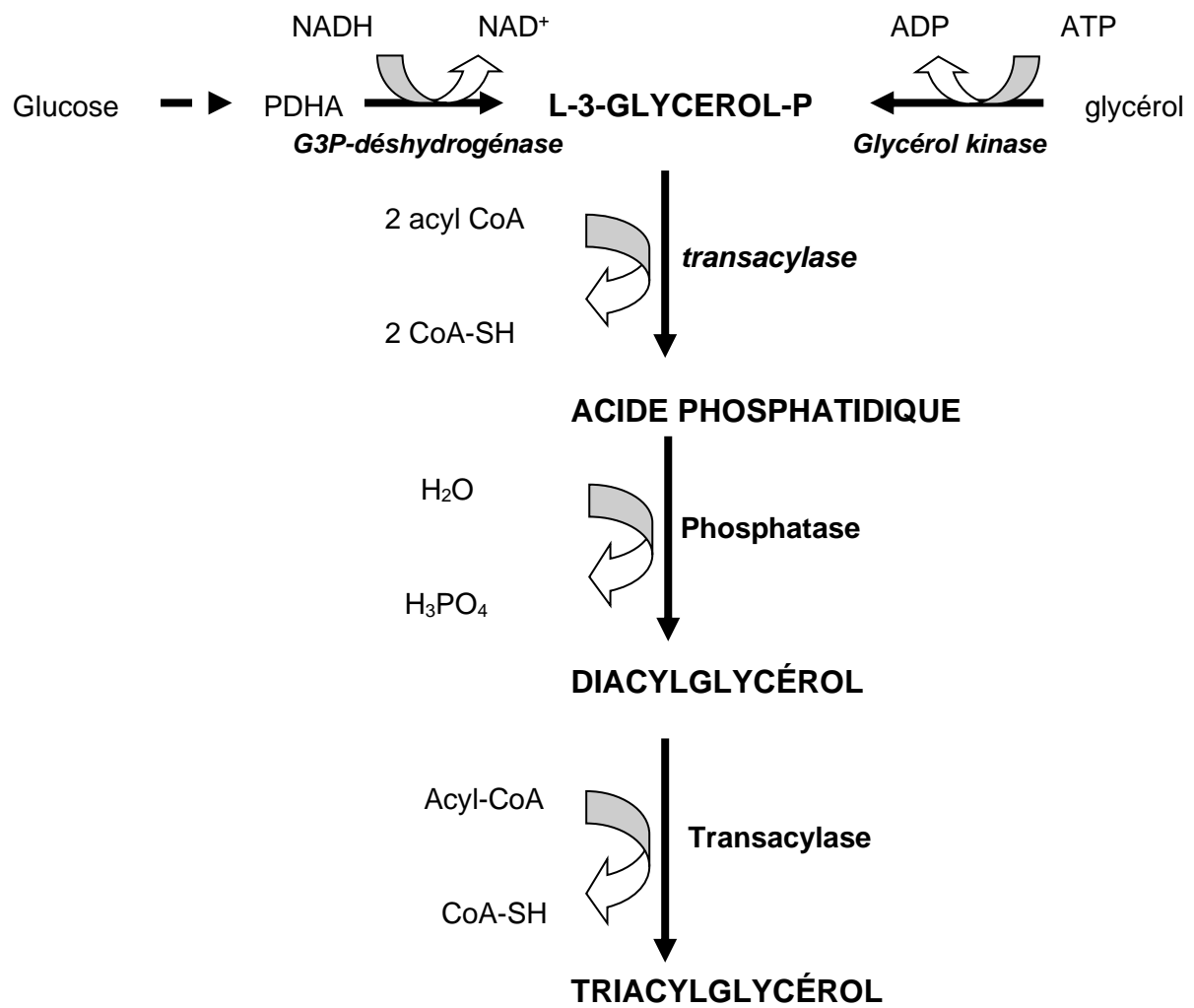
L'activation préalable des acides gras et du glycérol par l'ATP est une condition nécessaire à leur incorporation dans les acylglycérols.

- le carrefour ou facteur limitant de la biosynthèse des triacylglycérols est le L-3 glycérophosphate qui peut provenir :
- dans le foie : de la phosphorylation du glycérol par la glycérol kinase.
- Dans le muscle et le tissu adipeux, où la glycérol kinase est très peu active, le glycérophosphate provient d'un intermédiaire du cycle de la glycolyse : le phosphodihydroxyacétone réduit par le glycérol 3P déshydrogénase en présence de NADH.

Les AG sont activés par l'acyl-CoA synthétase en présence d'ATP et de coenzyme A pour former des dérivés acyl-CoA. .

2 acyl CoA vont réagir avec le glycérol phosphate donnant une molécule d'acide phosphatidique. . Ce processus se fait en 2 étapes :

- La première est catalysée par le glycérol 3 - P- acyl transférase donnant le lysophosphatide.
- La deuxième par la lysophosphatide acyltransférase.
- Le phosphatide est transformé par la suite par une phosphatase en 1-2 diacyglycérol.
- La fixation du troisième acylglycérol est catalysée par une diacyglycérol acyltransférase. Donnant ainsi un triglycéride.



Biosynthèse des triacylglycérols

V- METABOLISME DES GLYCERO PHOSPHOLIPIDES

Les Glycéro phospholipides contiennent du glycérol, du phosphate, des AG et certaines molécules particulières (choline, éthanolamine, inositol, serine). Ce sont respectivement les lécithines, les céphalines les phosphatidylinositol, et les phosphatidylsérine.

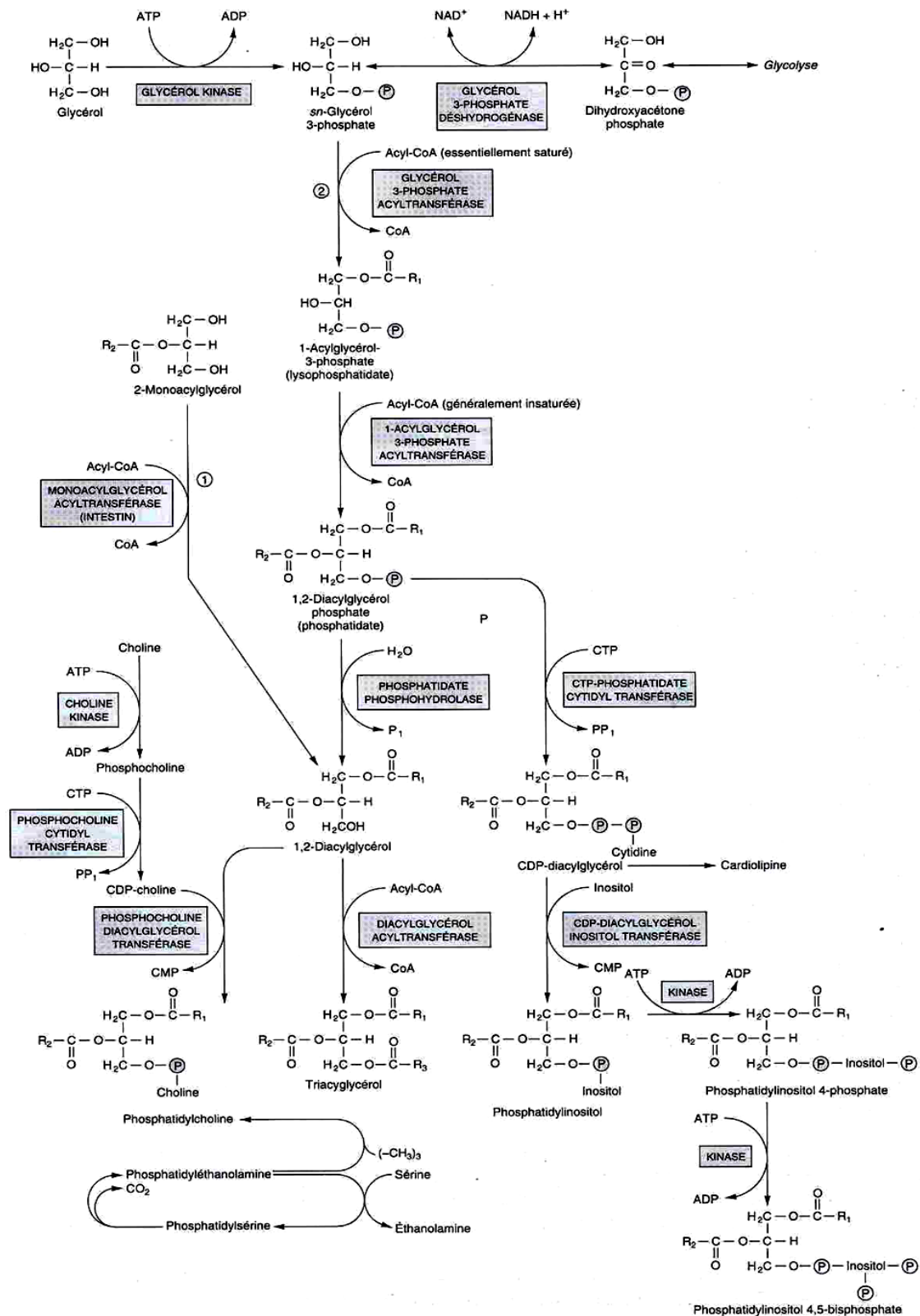
Le rôle majeur de ces glycérophospholipides est la formation des membranes cellulaires. On les retrouve également dans les cellules nerveuses et dans les lipoprotéines, grâce à leur dualité entre un pôle hydrophile et un pôle hydrophobe.

1- synthèse des glycérophospholipides

- pour le phosphoinositol : À partir de l'acide phosphatidique : dont la forme activée est le CDP- diacylglycérol sur lequel se fixe un inositol donnant le phosphatidyl inositol.
- pour la phosphatidyl choline et la phosphatidyl éthanolamine : à partir d'un diacylglycérol sur lequel vient se fixer une choline activée (CTP-choline) ou une éthanolamine activée (CTP- éthanolamine).
- La phosphatidylsérine provient d'une réaction directe entre la phosphatidyléthanolamine et la serine. La phosphatidyl serine peut reformer la phosphatidyl éthanolamine par décarboxylation.

Dans le foie, une autre voie permet de donner la phosphatidylcholine directement à partir de la phosphatidyl éthanolamine par méthylation progressive du résidu éthanolamine.

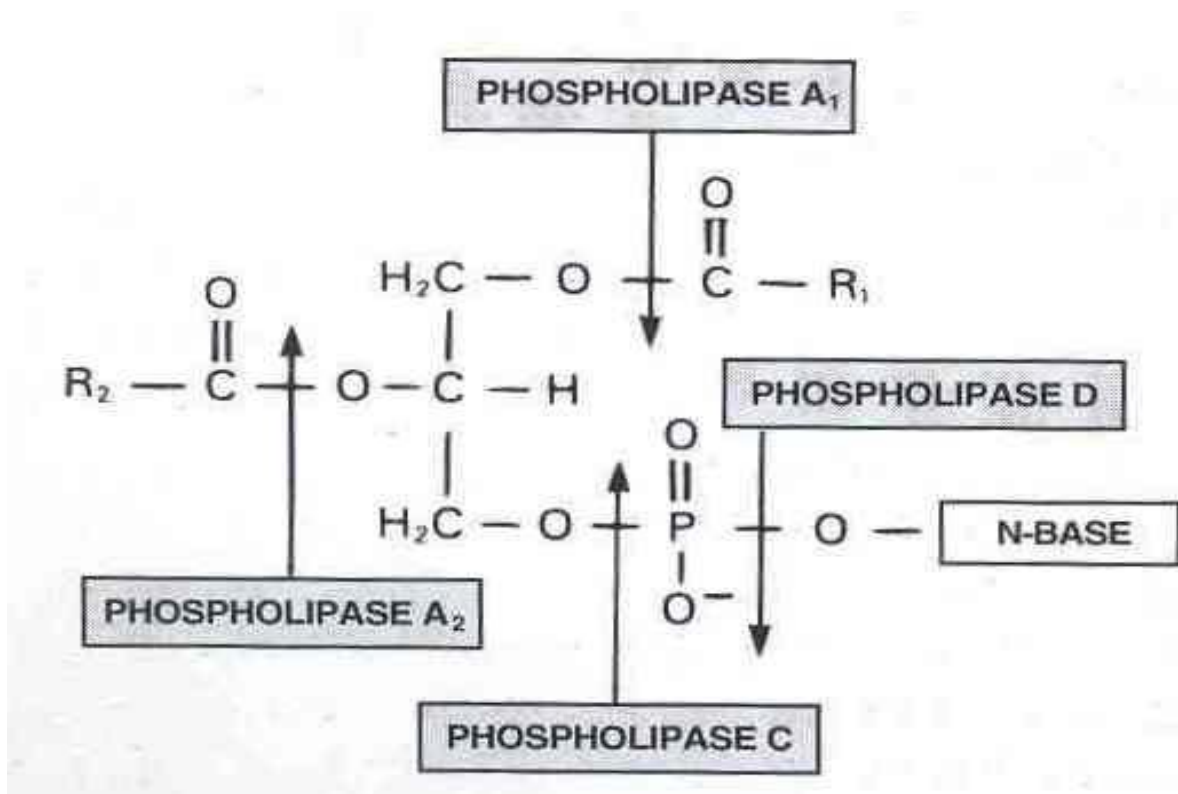
- La cardiolipine, ou diphosphatidyl glycérol , présent dans les mitochondries, est formé à partir du phosphatidyl glycérol lequel est synthétisé à partir du CDP- diacylglycérol et glycérol 3P.



2- dégradation des phospholipides

La dégradation des phospholipides se fait grâce à des phospholipases qui permettent une dégradation partielle du phospholipide. Ainsi :

- La phospholipase A₂ (PLA₂) catalyse l'hydrolyse de la liaison ester en position 2 donnant un AGL et un lysophospholipide . Le lysophospholipide peut aussi subir l'attaque d'une lysophospholipase puis d'une hydrolase.
- La phospholipase A₁ (PLA₁) attaque la liaison ester en position 1. du PL.
- La phospholipase C (PLC) attaque la liaison ester en position 3.



REGULATION DU METABOLISME DES LIPIDES ET DES CARBURANTS TISSULAIRES

I. INTRODUCTION :

Les lipides jouent plusieurs rôles structuraux, métaboliques et énergétiques. C'est à titre de pourvoyeurs d'une grande quantité d'énergie qu'ils exercent leur plus grand impact sur le métabolisme et la santé.

Dans plusieurs tissus, même en période d'alimentation, les AG sont oxydés de préférence au glucose. Ceci est particulièrement vrai en période de jeûne ou de déficit calorifique. Cette préférence permet d'épargner le glucose pour certains tissus gluco-dépendants (cerveau, érythrocytes).

Ainsi, les mécanismes de régulation assurent en tout temps un apport de carburant approprié que ce soit en période d'abondance alimentaire ou de jeûne total.

II. REGULATION DE LA BIOSYNTHESE DES A.G. (LIPOGENESE)

La synthèse des A.G. à longue chaîne est contrôlée :

- à court terme par modification allostérique et covalente des enzymes.
- à long terme par des changements dans le taux de synthèse et de dégradation des enzymes.

1/ Régulation de l'acétyl-CoA carboxylase :

C'est l'enzyme clé de la voie de la lipogenèse : elle est :

- Activée par le citrate.
 - inhibée par les molécules d'acyl-CoA à longue chaîne (rétrocontrôle négatif)
- Les acyl-CoA inhibent également le transporteur mitochondrial des tricarboxylates, empêchant ainsi la sortie du citrate de la mitochondrie vers le cytosol.

2- Régulation de la pyruvate déshydrogénase :

L'augmentation de la concentration d'A.G. libres entraîne une inhibition du mécanisme d'échange entre ATP et ADP au niveau de la membrane mitochondriale interne \Rightarrow il en résulte une augmentation du rapport ATP/ADP intra mitochondrial \Rightarrow inactivation de la pyruvate déshydrogénase..

Ce système pourrait contrôler la disponibilité de l'acétyl-CoA pour la lipogenèse.

3- Régulation hormonale :

- L'insuline : stimule la lipogenèse par plusieurs mécanismes :
 - favorise le transport du glucose dans la cellule ;
 - active la pyruvate déshydrogénase et l'acétyl CoA carboxylase ;
 - inhibe la lipolyse donc réduit la concentration d'acyl-CoA à longue chaîne.
- Le glucagon et l'adrénaline : inhibent l'acétyl-CoA carboxylase (en augmentant la concentration en AMPc).
- Les catécholamines : inhibent également l'enzyme.

4/ Adaptation enzymatique :

Le complexe acide gras synthase et l'acétyl-CoA carboxylase sont des enzymes adaptatives, dont la concentration augmente dans un état nutritionnel normal et diminue au cours du jeûne ; lors de l'ingestion de graisses et dans le diabète.

L'insuline est une hormone inductrice de la biosynthèse de ces enzymes.

III. REGULATION DE L'OXYDATION DES A.G. : LA CETOGENESE

Dans certaines conditions métaboliques associées à un taux élevé d'oxydation des A.G., le foie produit des quantités considérables d'acétoacétate et de 3 hydroxybutyrate qui diffusent alors dans le sang. L'acétoacétate est l'objet d'une décarboxylation spontanée constante et forme ainsi l'acétone. On groupe ces 3 substances sous le nom collectif de **corps cétoniques**. (Fig. n°1)

L'acétoacétate et le 3 OH-butyrate peuvent s'interconvertir de façon réversible par une enzyme : la 3 hydroxybutyrate deshydrogénase.

Chez l'homme, l'excrétion urinaire de ces corps cétoniques est habituellement < 1mg/24 heures.

Des quantités anormalement élevées dans le sang ou dans les urines, produisent selon le cas la cétonémie ou la cétonurie.(Fig. n°2)

Les acides acétoacétique et β -OH butyrique sont des acides modérément forts ; ils sont responsables d'un état dit de « **Cétoacidose** ».

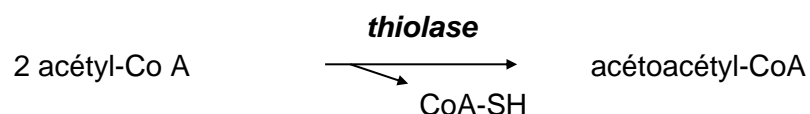
Le jeûne cause la forme la plus simple de cétose et entraîne une diminution des glucides libres et une mobilisation des acides gras libres.

Le même phénomène s'observe, de façon plus importante dans le diabète sucré.

1- Voie de la cétogénèse dans le foie : (Fig. n° 3 et Fig. n°4)

Les enzymes de la voie de la cétogénèse **sont associées à la mitochondrie**.

- La voie de la cétogénèse commence par la formation d'acétoacétyl-CoA, par condensation des acétyl-CoA provenant de la β -oxydation deux à deux, ceci est possible grâce à la réversibilité de la réaction catalysée par la thiolase.

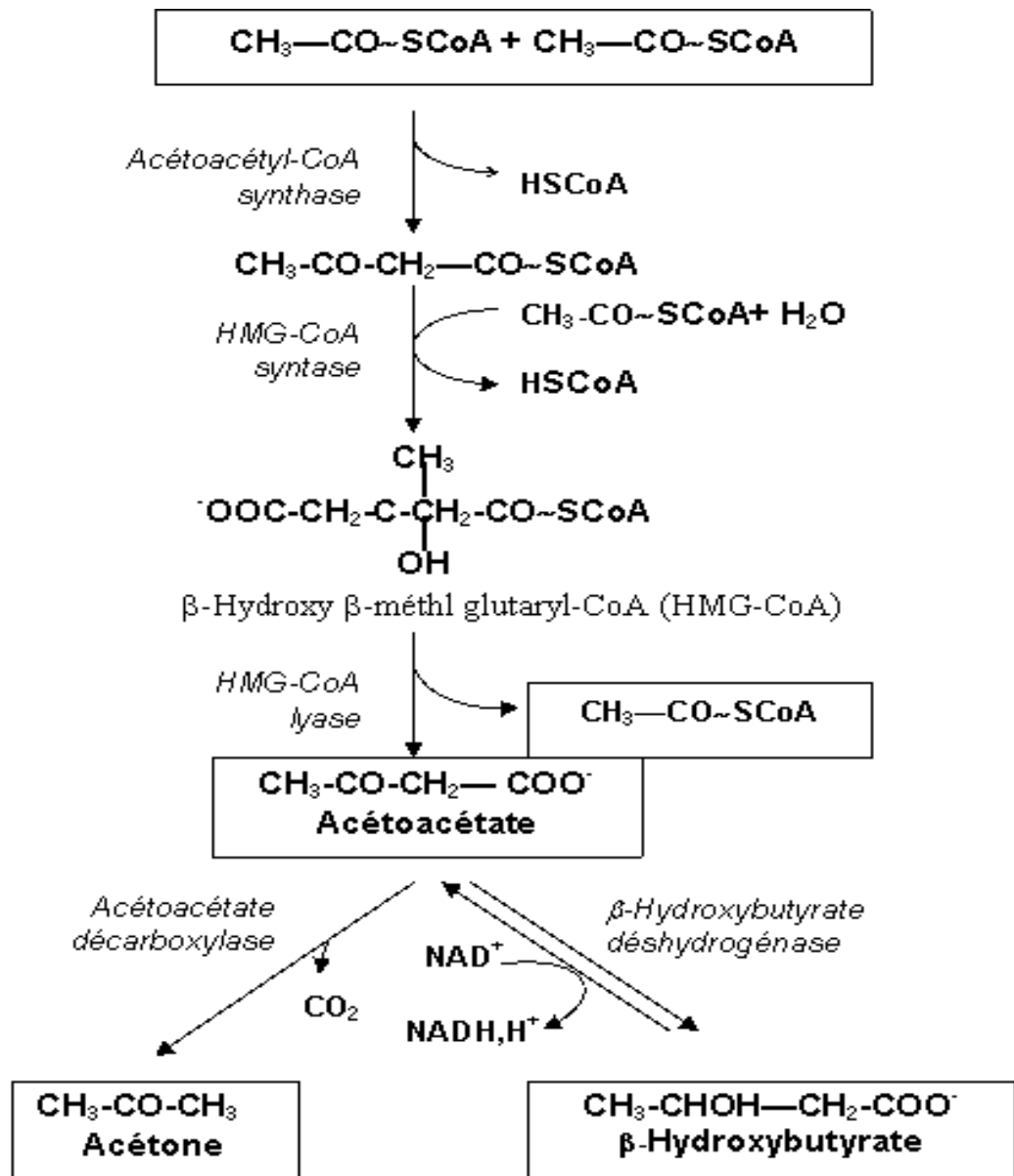


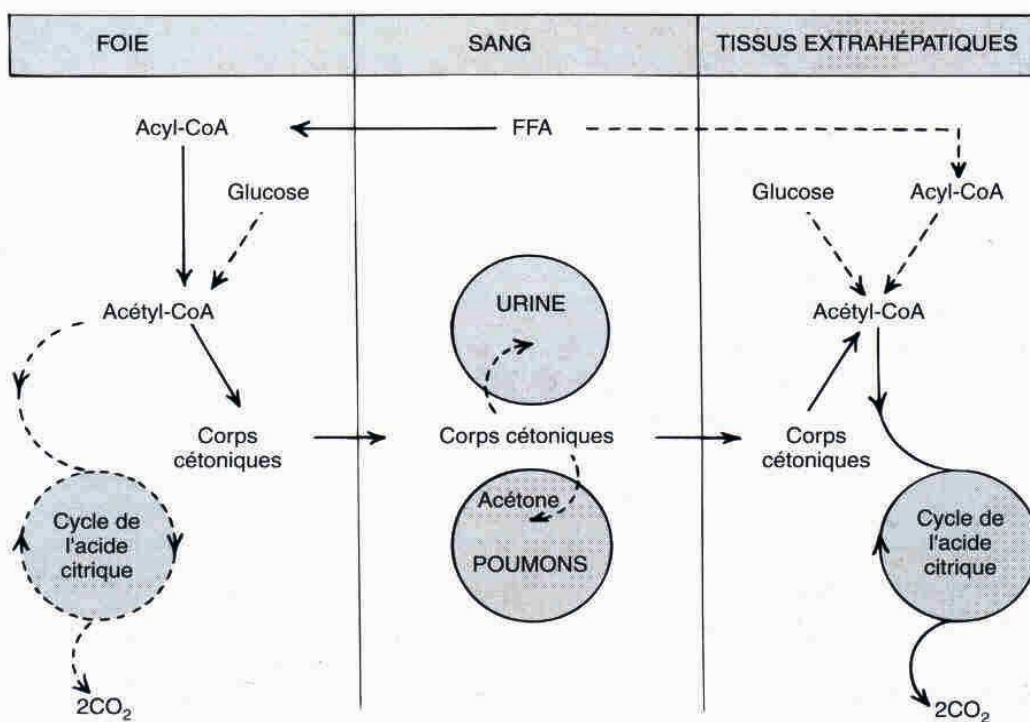
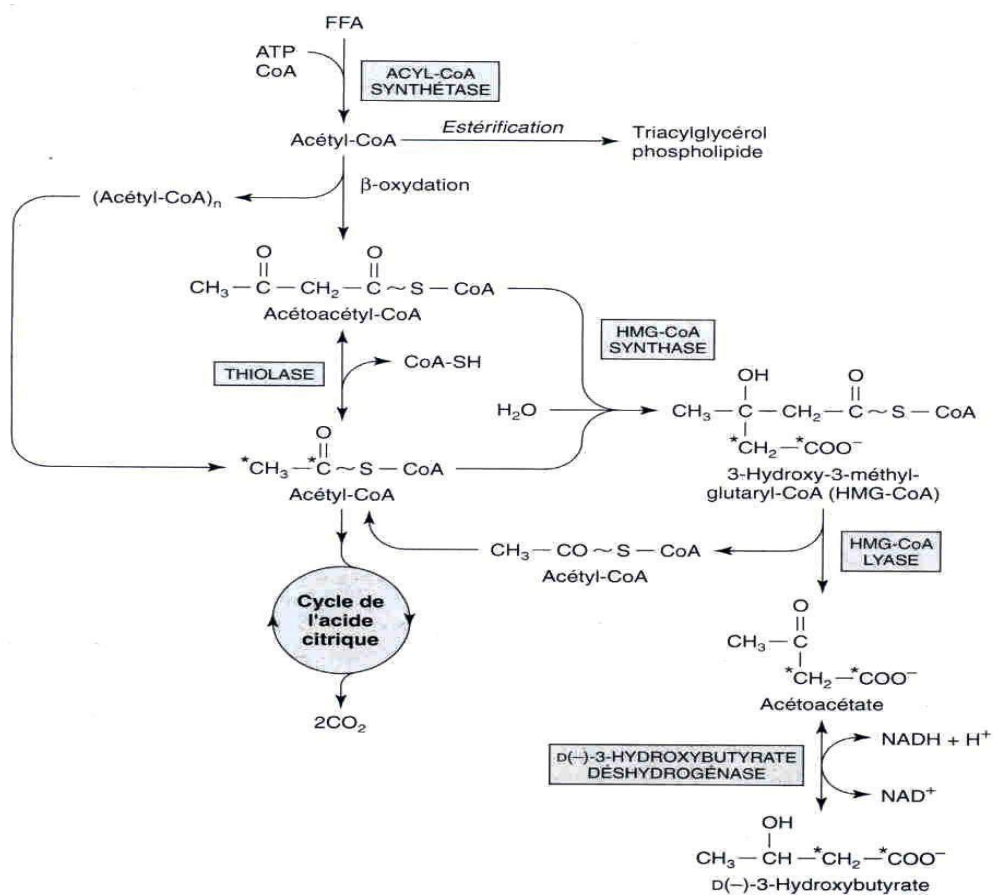
- L'acétoacétyl-CoA donne l'acétoacétate de 2 voies différentes :
 - Soit simple désacylation ;
 - Soit condensation avec une autre molécule d'acétyl-CoA pour former le 3 hydroxy 3 méthylglutaryl-CoA (réaction catalysée par l'HMG-CoA synthase). L'HMG-CoA lyase présente dans les mitochondries permet la dégradation de l'HMG-CoA, libérant l'oxaloacétate.

La présence de ces 2 enzymes dans la mitochondrie est nécessaire à la cétogénèse.

Cette voie, impliquant la formation d'HMG-CoA, est majeure dans la cétogenèse.

- L'acétoacétate peut être transformé en 3-hydroxybutyrate par la 3-hydroxybutyrate deshydrogénase, présente dans plusieurs tissus, dont le foie. Au cours de la cétose, l'hydroxybutyrate est le plus abondant des corps cétoniques présents dans le sang et dans les urines.



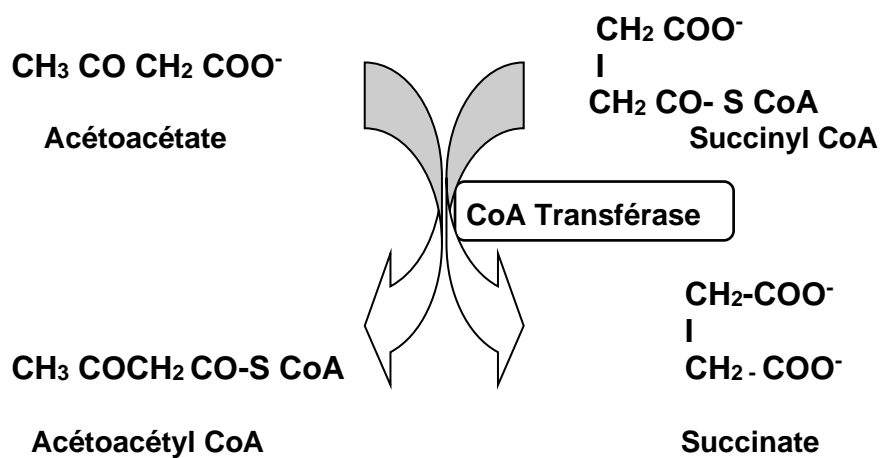


2- Utilisation des corps cétoniques dans les tissus extrahépatiques :

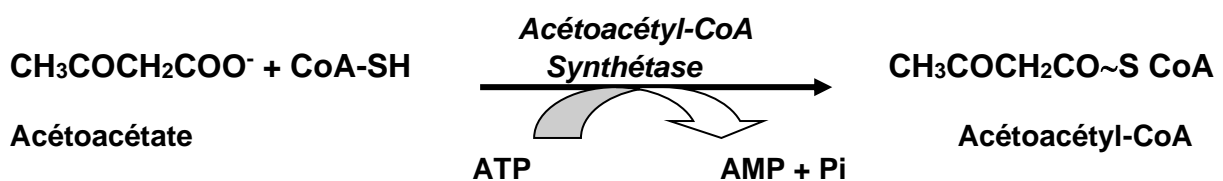
L'acétoacétate produit dans le foie ne peut plus être réactivé (sauf dans le cytosol) ceci explique la production nette de corps cétoniques par cet organe.

L'activation de l'acétoacétate dans les tissus extra-hépatiques a lieu grâce à 2 réactions catalysées par 2 enzymes (absentes dans le foie).

- Soit transfert d'un CoA à partir du succinyl-CoA grâce à la succinyl-CoA acétoacétate CoA transférase (thiophorase).



- Soit activation de l'acétoacétate avec l'ATP en présence de coenzyme A ; réaction catalysée par l'acétoacétyl-CoA synthétase.



L'hydroxybutyrate peut être activé directement dans les tissus extra-hépatiques; cependant, la conversion en acétoacétate, catalysée par la 3 OH butyrate deshydrogénase en présence de NAD^+ , suivie de l'activation en acétoacétyl-CoA est la voie la plus importante.

L'acétoacétyl-CoA formé par ces réactions est dégradé en acétyl-CoA par une thiolase puis oxydé dans le cycle de l'acide citrique. Les corps cétoniques

sont oxydés dans les tissus extra-hépatiques de préférence au glucose et aux acides gras libres.

Si la cétonémie augmente, l'oxydation des corps cétoniques augmente jusqu'à saturation du mécanisme d'oxydation.

3- Régulation de la Cétogenèse :

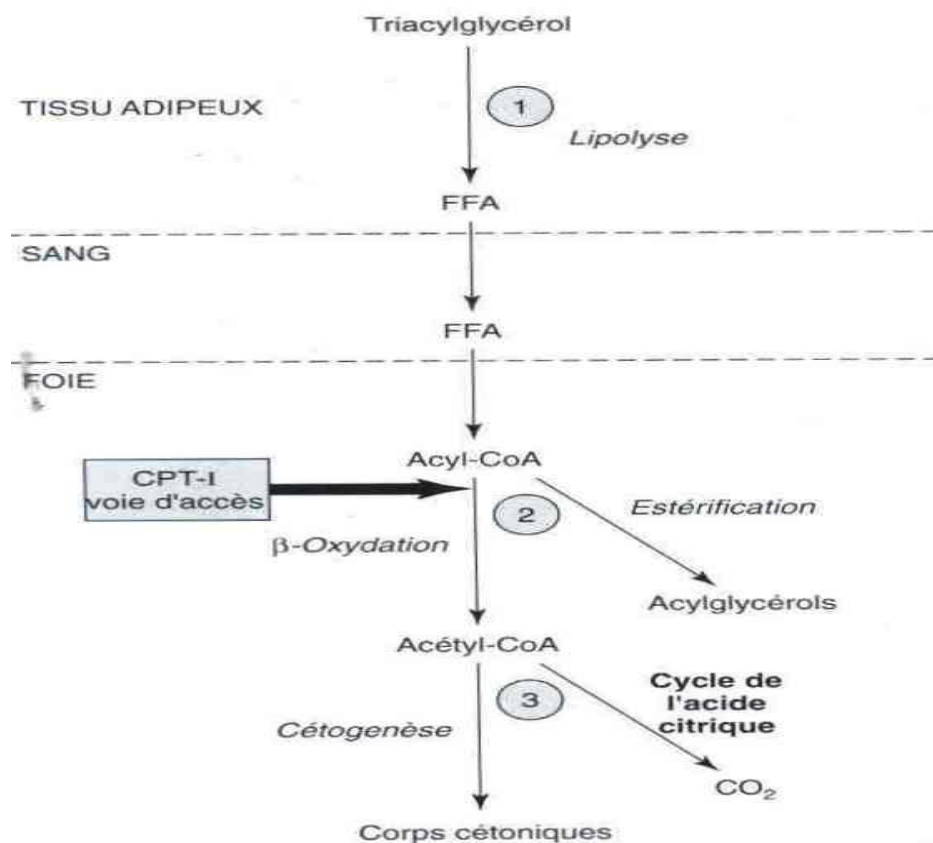
Trois étapes cruciales dans la voie métabolique des AGL déterminent l'importance de la cétogenèse :

❶ La lipolyse : qui fournit les AGL. (Fig. n°5). En effet, l'augmentation de production des corps cétoniques est liée à la présence de quantités importantes d'AGL.

❷ Les AGL, activés en acyl-CoA peuvent être :

- soit estérifiés surtout en triacylglycérols et en phospholipides ;
- soit dégradés par β -oxydation pour donner les acétyl-CoA.

❸ L'acétyl-CoA à son tour peut être soit oxydé dans le cycle de l'acide citrique, soit suivre la voie de la cétogenèse.



La régulation de la voie de la cétogenèse se fait au niveau de l'intégration des A.G. activés dans la mitochondrie par la carnitine palmitoyl transférase 1 :

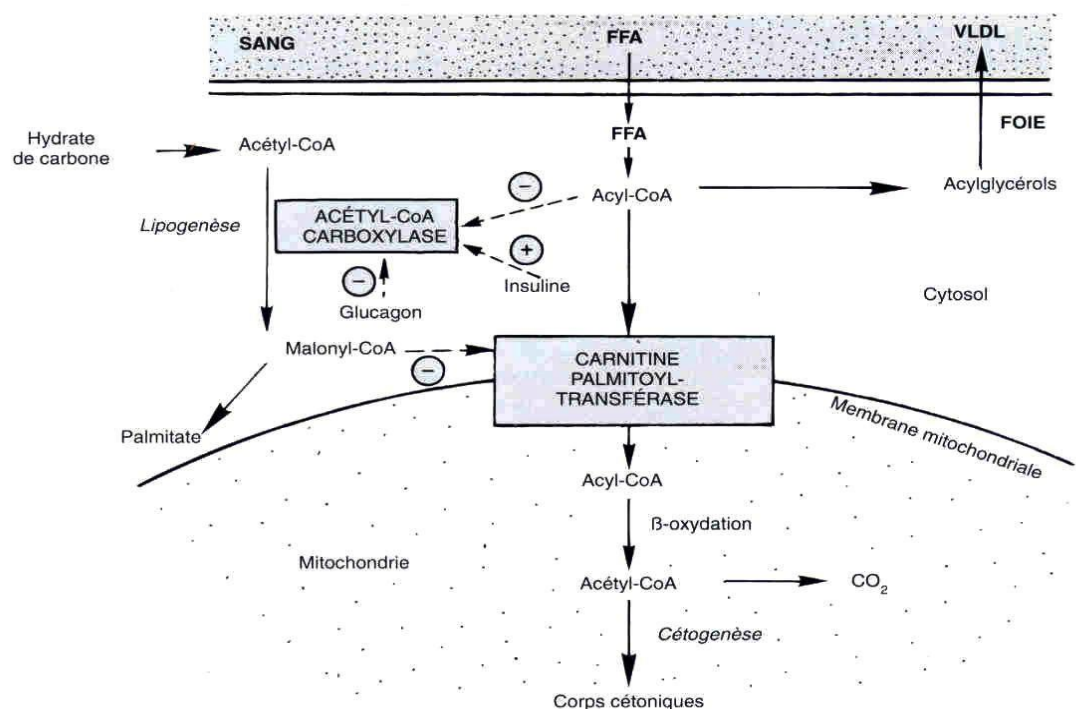
le malonyl-CoA, premier intermédiaire de la biosynthèse des AG, inhibe cette enzyme arrêtant ainsi la β - oxydation.

- A l'état nourri : la lipogenèse est active et la concentration élevée en malonyl-CoA inhibe la β - oxydation (Fig. n°6).

Les AGL entrant dans la cellule hépatique en faible concentration sont estérifiés en acylglycérols et transportés hors du foie par les VLDL.

- A l'état de jeûne : la quantité d'AGL (fournie par les réserves) augmente inhibant l'acyl CoA carboxylase. La concentration en malonyl CoA diminue \Rightarrow levée de l'inhibition sur la carnitine palmitoyl transférase 1.

La voie de la lipogenèse est bloquée et les acyl-CoA sont intégrés dans les mitochondries pour suivre la voie de la β - oxydation. Cette action est renforcée par une diminution du rapport insuline/glucagon \Rightarrow augmentation de la lipolyse dans le tissu adipeux.



- A mesure que la concentration en AGL sérique augmente, plus d'AGL sont transformés en corps cétoniques et moins sont oxydés en CO₂ via le cycle de l'acide citrique : le partage de l'acétyl-CoA entre la voie de la cétogenèse et celle de l'oxydation est régulé de telle sorte que la production totale d'énergie à partir des AGL demeure constante.

Oxydation d'une molécule de palmitate ⇒ 129 ATP

Palmitate ----->acéto-acétate ⇒ 33 ATP

palmitate ----->3OH buturate ⇒ 21 ATP

En Résumé :

La cétose résulte d'une déficience des glucides disponibles. Cette déficience favorise la cétogenèse de diverses façons :

❶ Elle cause un déséquilibre entre l'estérification et la lipolyse dans les tissus adipeux, d'où libération d'acides gras libres (AGL) dans la circulation.

❷ A l'arrivée des AGL dans le foie, l'équilibre entre leur estérification et leur oxydation est contrôlée par la carnitine palmitoyl transférase 1, dont l'activité est augmentée indirectement par la concentration en AGL et l'état hormonal du foie.

❸ A mesure que augmente la quantité d'AG subissant l'oxydation, la formation de corps cétoniques s'accroît et celle de CO₂ diminue.

Tout ceci est régulé de telle façon que la production totale d'ATP demeure constante.

4- Aspects cliniques :

La cétose qui apparaît au cours du jeûne, de l'alimentation riche en graisses ou d'un diabète peu sévère est une cétose modérée, bénigne. Elle s'accompagne d'un taux d'AGL légèrement élevé.

La cétose grave apparaît dans le diabète sucré mal contrôlé.

L'absence ou carence en insuline affecte le tissu adipeux entraînant une libération massive d'AGL.

V. ECONOMIE DU METABOLISME DES GLUCIDES ET DES LIPIDES DANS L'ORGANISME :

1- La nécessité du Glucose :

Plusieurs interrelations entre le métabolisme des glucides et des lipides sont possibles dans divers tissus :

- La transformation du glucose en graisse se produit facilement lorsque les conditions de nutrition sont optimales.
- A l'exception du glycérol, les lipides ne peuvent se transformer en glucose puisque la décarboxylation du pyruvate en acétyl-CoA est irréversible.
- Certains tissus du système nerveux central et érythrocytes ont besoin d'un apport continu en glucose.
- Dans les tissus extra hépatiques, le maintien de l'intégrité du cycle de l'acide citrique nécessite un apport minimum de glucose.

Ceci démontre la nécessité d'oxydation minimale obligatoire de glucose.

Lorsqu'il y a pénurie de glucose, en plus de la gluconéogenèse certains mécanismes vont permettre de l'économie en permettant à d'autres substrats de ménager son oxydation. (Fig. n°7)

2- Utilisation préférentielle des corps cétoniques et des AGL :

Les corps cétoniques et les AGL épargnent l'oxydation du glucose dans le muscle de 4 façons :

- empêchent son entrée dans la cellule musculaire ;
- sa phosphorylation en G6P ;
- inhibent la phosphofructokinase (PFK)
- inhibent la décarboxylation oxydative du pyruvate ;

- l'oxydation des AG entraîne une augmentation du citrate qui inhibe également la PFK.

Lors d'une pénurie en glucides, l'organisme dispose de combustibles qu'il oxyde dans l'ordre de préférence suivant :

- 1 - corps cétoniques
- 2 - AGL
- 3 – glucose.

L'ETAT DE JEUNE :

Lorsque l'organisme est maintenu en état de jeûne, on va assister à deux phases:

- La première phase de début du jeûne pendant laquelle la baisse du glucose disponible va être compensée par une mobilisation du glycogène hépatique. Le taux sanguin d'insuline diminue et celui du glycogène augmente entraînant une mobilisation des graisses à partir du tissu adipeux. Les AGL rejoignent les tissus extra hépatiques où ils sont oxydés ou estérifiés. Le glycérol activé au niveau du foie et du rein en glycérol 3-P va rejoindre le pool des glucides.
- Lorsque le jeûne se poursuit, les réserves de glycogène s'épuisent et le glucose sanguin tend à diminuer. La mobilisation des lipides s'accélère à partir du tissu adipeux pour faire face à 2 obligations :
 - 1- Epargner le glucose par l'utilisation préférentielle des AGL et des corps cétoniques comme carburants tissulaires.
 - 2- Fournir un minimum de substrat pour la voie de la néoglucogenèse : en effet, à ce stade, le ravitaillement en glucose est assuré uniquement à partir des acides aminés glucoformateurs et du glycérol.(Fig. n°8).

METABOLISME DU CHOLESTEROL

I / INTRODUCTION

Le cholestérol est présent dans les tissus et dans les Lipoprotéines plasmatiques sous forme de Cholestérol et de cholestérol estérifié.

- Il est synthétisé dans plusieurs tissus à partir de l'acétyl COA, et éliminé par la bile sous forme de cholestérol et de sels biliaires.
- Le cholestérol est le précurseur de tous les autres stéroïdes de l'organisme: corticostéroïdes, hormones sexuelles, acides biliaires et Vitamine D.

Importance biomédicale

- Le cholestérol est un constituant structural essentiel des membranes et de la couche externe des lipoprotéines plasmatiques.
- Le cholestérol est emmagasiné dans les tissus sous forme d'ester de cholestérol.

Le cholestérol libre est enlevé des tissus par les HDL et transporté au foie pour former les sels biliaires.

Le cholestérol est un constituant majeur des calculs biliaires.

Il intervient dans la genèse de l'athérosclérose d'artères vitales entraînant diverses pathologies: hypertension artérielle, atteintes cerebro-vasculaires, maladie coronarienne.

II / BIOSYNTHESE DU CHOLESTEROL

Environ la moitié du cholestérol de l'organisme est obtenue par synthèse (cholestérol endogène). le reste est apporté par l'alimentation (cholestérol exogène).

La part de cholestérol endogène dépend en fait de la fourniture du cholestérol exogène car il existe des mécanismes de contrôle destiné à

empêcher la fourniture de l'endogène quand l'apport de l'exogène est important, et vice versa.

La synthèse du cholestérol endogène se fait surtout au niveau du foie, de l'intestin, de la peau et des corticosurrénales à partir de l'acétyl - CoA.

1- Les étapes de synthèse du cholestérol :

a) Formation d'isoprène activé

Tous les atomes de la molécule de cholestérol proviennent de l'acétyl CoA.

- La synthèse commence par une condensation de 3 acétyl CoA pour donner l'hydroxyméthylglutaryl CoA. Les enzymes requises pour cette étape sont la thiolase et la HMG CoA synthase.

- Formation d'acide mévalonique :

par double réduction en présence d'NADPH et de l'HMG CoA réductase. Cette étape constitue l'étape clé ou réaction limitante de la synthèse du cholestérol.

- Formation d'isoprène activé (ou isopentenylpyrophosphate) par 3 phosphorylations successives de la molécule de mévalonate, puis décarboxylation et perte d'un phosphate (de la molécule instable créée par la 3ème phosphorylation).

L'isopentenylpyrophosphate est la forme « activée » ou réactive de l'isoprène, composé facilement polymérisable

b) Condensation en squalène (30c)

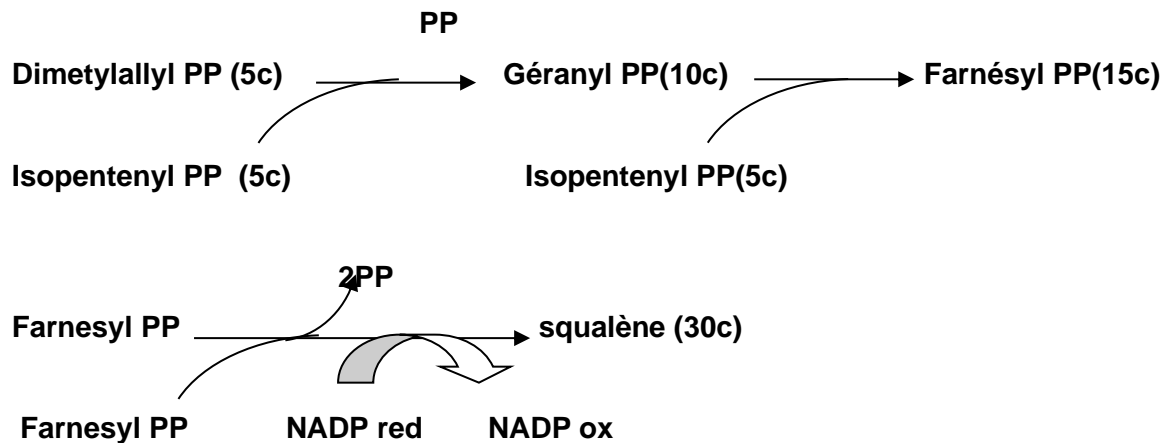
Comporte 2 étapes d'isomérisation et de condensation

- l'isomérisation.

De l'isopentenylpyrophosphate avec déplacement de la double liaison et formation de diméthylallylpyrophosphate.

- Condensation de 3 molécules d'Isopentenyl PP donnant le farnesyl pyrophosphate à 15 atomes de carbone.





2 Farnésyl PP se condensent en joignant leurs bouts PP. en présence d’NADH pour donner le squalène à 30 atomes de carbone avec élimination des radicaux PP.

c) Formation du Zymostérol (27c)

Le squalène possède une structure qui ressemble beaucoup à celle du noyau stéroïde.

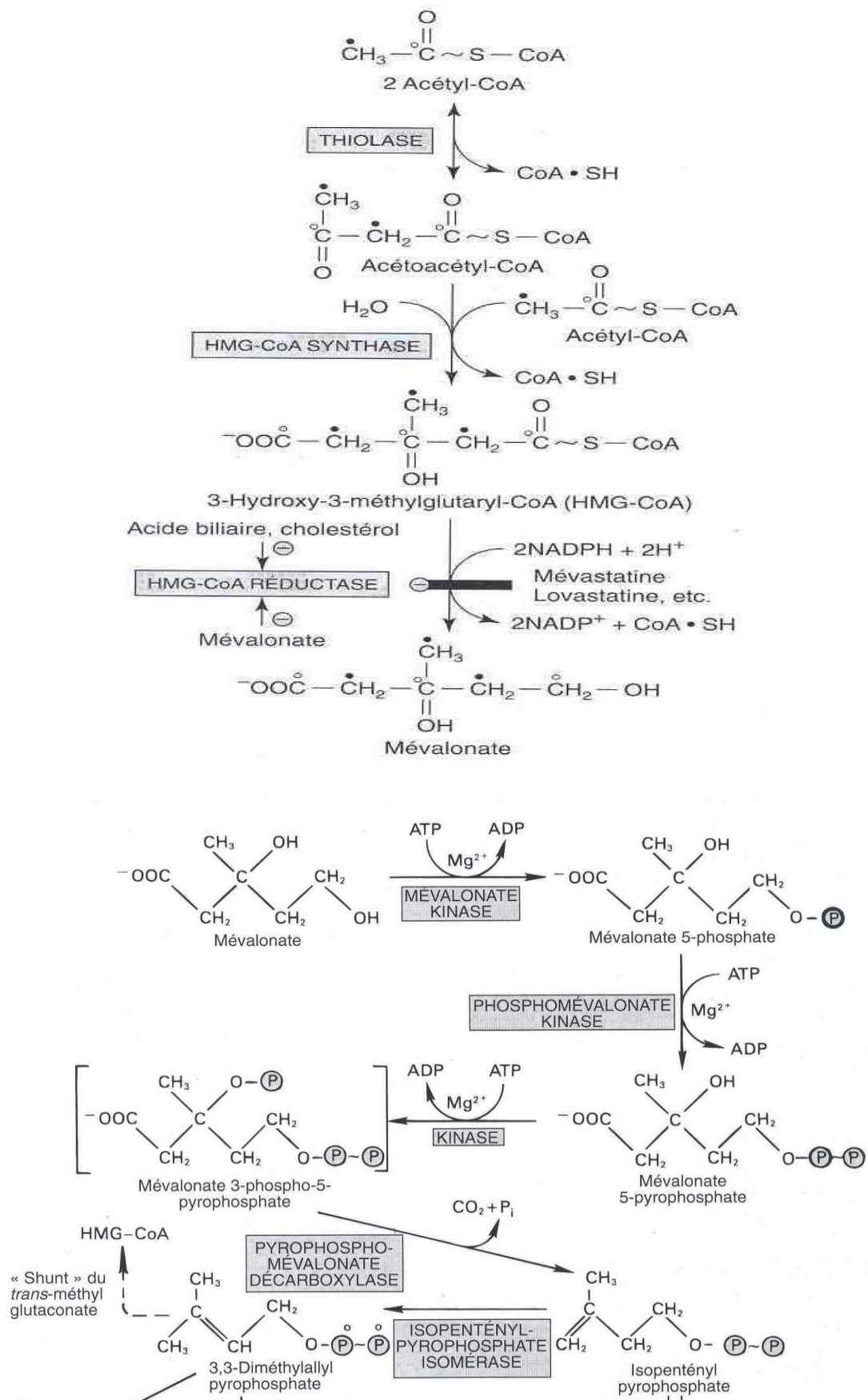
- La première étape est une oxydation par la squalène époxydase donnant le squalène 2-3 époxyde.
- Vient ensuite l’étape de cyclisation catalysée par la lanostérol cyclase: les groupements méthyle • du C₁₄ se fixe sur le C₁₃ et du C₈ se fixe sur le C₁₄
- La dernière étape est la formation de Zymostérol (à 27c) par oxydation du méthyl en C₁₄ et perte de 2 méthyl fixés sur le C₄.

d) Transformation en cholestérol

Le Zymostérol diffère du cholestérol par :

- La position de la double liaison sur le cycle B
- La chaîne latérale qui porte une double liaison.

Grâce à une isomérase et des oxydoréductases, on aboutit au transfert de la double liaison et à une saturation de la chaîne latérale donnant le cholestérol.



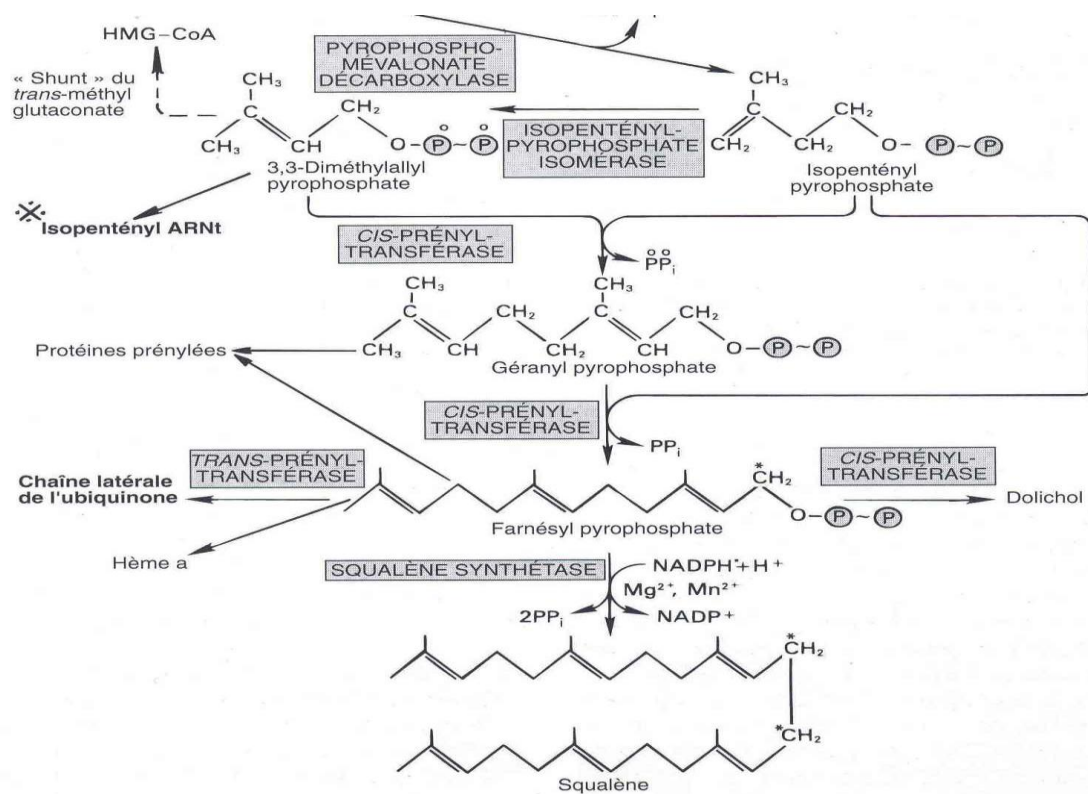


Fig : Condensation en squalène

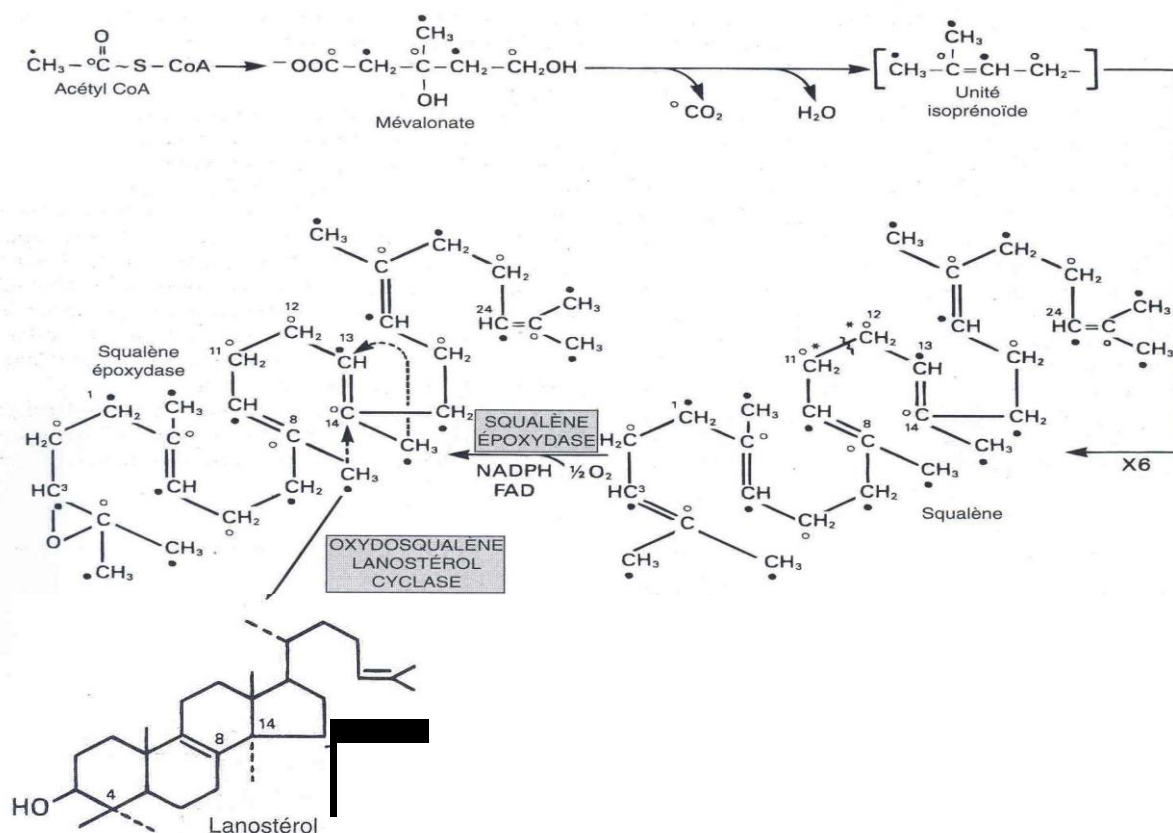


Fig : Formation du Lanostérol

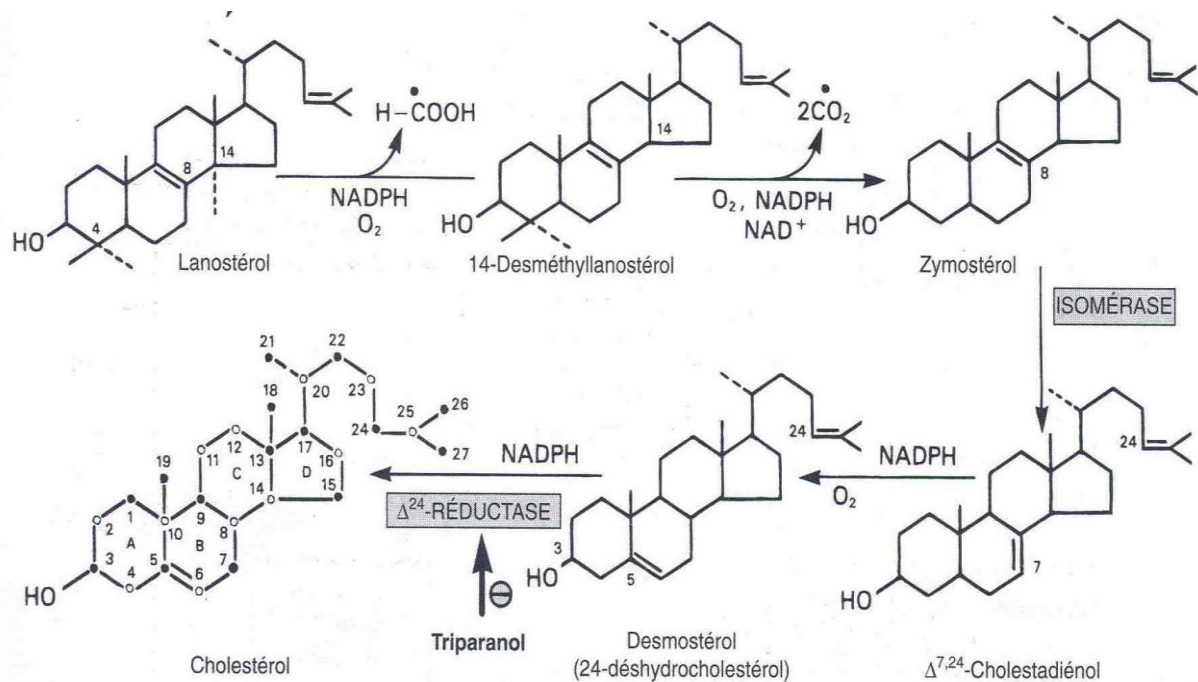


Fig : Transformation en Cholestérol

2) Régulation de la synthèse du cholestérol

Le contrôle de la synthèse du cholestérol s'exerce sur l'HMG-COA réductase qui constitue l'enzyme clé de cette voie métabolique.

- La synthèse de l'HMG-COA réductase est inhibée directement par le cholestérol et ses dérivés, et par les LDL par l'intermédiaire du récepteur à l'apo B₁₀₀.
- l'HMG-COA réductase est une enzyme allostérique qui peut être inactivée par phosphorylation. L'insuline et les hormones thyroïdiennes stimulent l'activité de l'HMG-COA réductase. Le glucagon et les glucocorticoïdes l'inhibent.
- L'augmentation du cholestérol alimentaire inhibe la synthèse hépatique de cholestérol endogène et vice versa.

Cependant, la réduction de l'apport alimentaire peut être efficace pour diminuer, du moins partiellement la cholestérolémie.

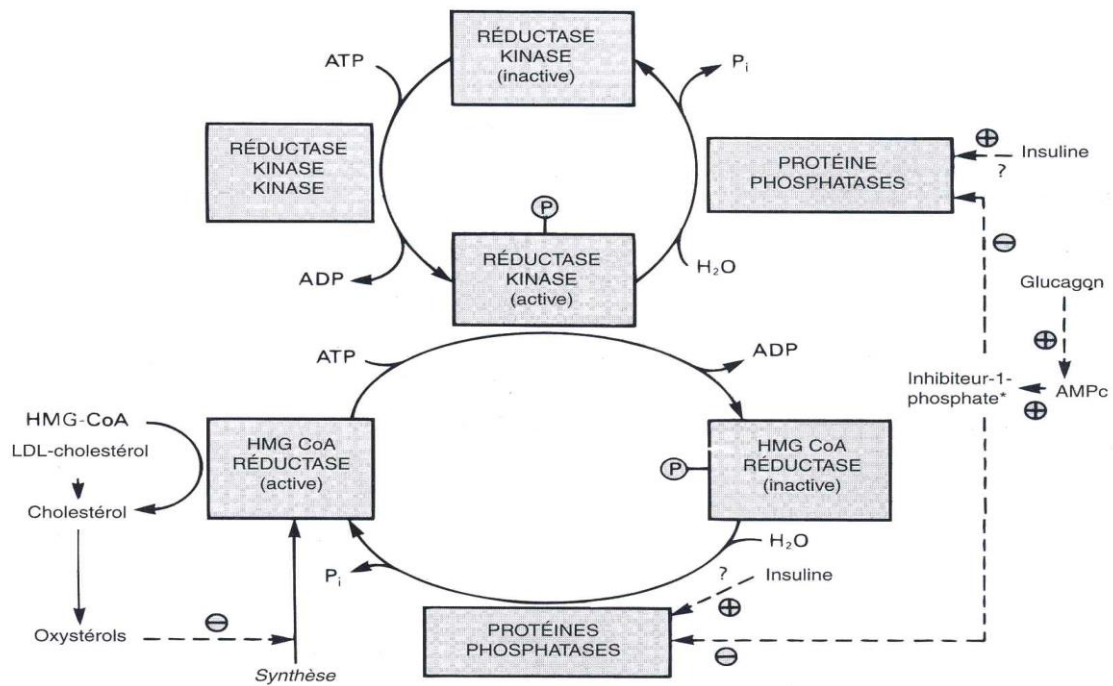


Fig : Contrôle de la synthèse du Cholestérol par l'HMG-CoA réductase

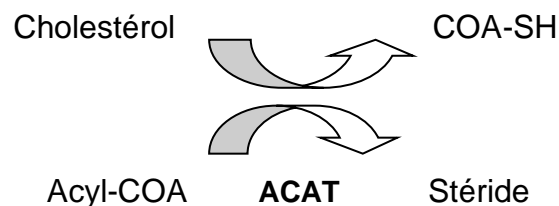
III/ DEVENIR DU CHOLESTEROL

1) Formation de stérides :

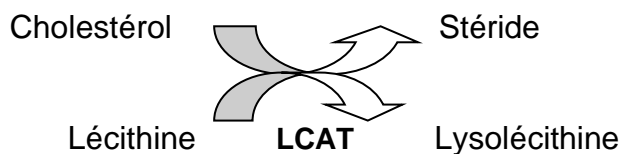
Les stérides ou esters de cholestérol, sont formés par l'association cholestérol. acide gras.

2 voies sont possibles.

- L'estérification par l'acyl COA - acyl transférase (ACAT)



- Transfert d'un AG à partir d'une lecithine sur le cholestérol par la lecithine-cholestérol acyl transférase (LCAT)



Cette 2^{ème} voie, qui est prépondérante chez l'homme, se produit dans les HDL

2) Equilibre du cholestérol dans les tissus.

Au niveau tissulaire, les processus suivants contrôlent l'équilibre du cholestérol dans les cellules :

- **L'augmentation du cholestérol est causée par :**

- La captation de lipoprotéines renfermant du cholestérol par les récepteurs.
- L'incorporation de lipoprotéines sans l'aide de récepteur.
- L'incorporation dans les membranes de cholestérol libre.
- La synthèse de novo du cholestérol.
- L'hydrolyse des esters de cholestérol par la cholestéryl ester hydrolase.

- **La diminution du cholestérol est causée par :**

- L'entrée du cholestérol dans les HDL naissantes ou HDL₃, entrée favorisée par la LCAT.
- L'estérification du cholestérol par l'ACAT;
- L'utilisation du cholestérol pour la synthèse d'autres stéroïdes comme les hormones stéroïdes, ou les acides biliaires dans le foie.

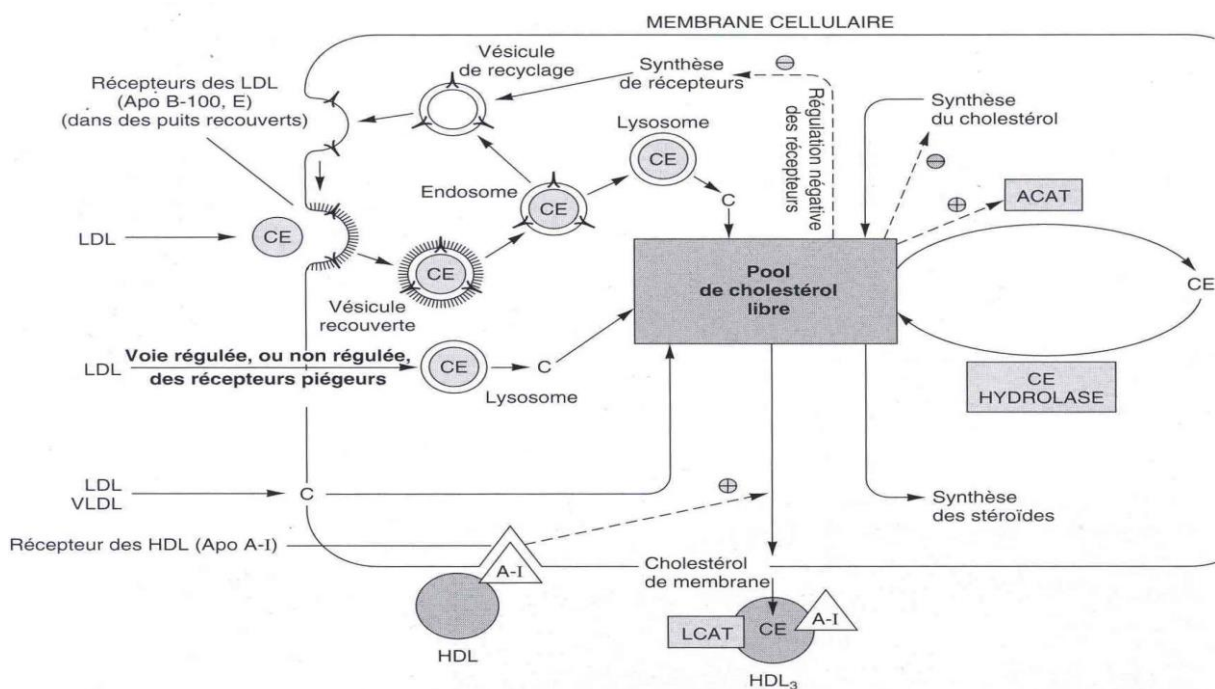


Fig : Equilibre du pool de cholestérol dans les tissus

- **Rôle du récepteur des LDL:**

Au niveau cellulaire, le récepteur des LDL (récepteur de l'apo B₁₀₀) reconnaît l'apoprotéine et les LDL sont englobées par endocytose.

L'arrivée de cholestérol inhibe l'HMG-COA réductase, (donc la synthèse du cholestérol et stimule l'ACAT (estérification)).

Il exerce également un contrôle par diminution du nombre de récepteurs exprimés à la surface de la cellule.

3) Transport du cholestérol entre les cellules

La concentration plasmatique en cholestérol total est d'environ 2g/l. Elle varie énormément d'un sujet à l'autre.

La majeure partie du cholestérol sanguin se trouve sous forme de cholestérol estérifié (CE) dans les LDL et les VLDL.

Le CE alimentaire est hydrolysé en cholestérol libre (CL) et est absorbé en compagnie du cholestérol biliaire (incorporé dans les chylomicrons en majorité sous forme de (CE).

Lors du passage tissulaire, il y'a perte d'environ 5% du CE des chylomicrons. Le reste est amené au foie par les résidus de chylomicrons (récepteur à l'apo E), ou il est transformé en CL.

Les VLDL formées dans le foie transportent le cholestérol dans le plasma essentiellement sous forme de CL. le CE provient de l'action de la LCAT qui est associée à une HDL renfermant l'apo A1. A mesure que le CL→CE, l'HDL soutire le CL des tissus et des autres lipoprotéines. Ainsi la densité des HDL diminue donnant les HDL₂ qui livrent le cholestérol vers le foie.

(Les HDL sont caractéristiques du transport inverse du cholestérol des tissus vers le foie ++).

Une partie du CE dans les HDL est transférée et se rend au foie via les autres lipoprotéines (LDL, IDL et chylomicrons).

Finalement, tout le cholestérol destiné à l'excrétion doit entrer dans le foie pour être excrété dans la bile, soit sous forme de cholestérol, soit sous forme de sels biliaires.

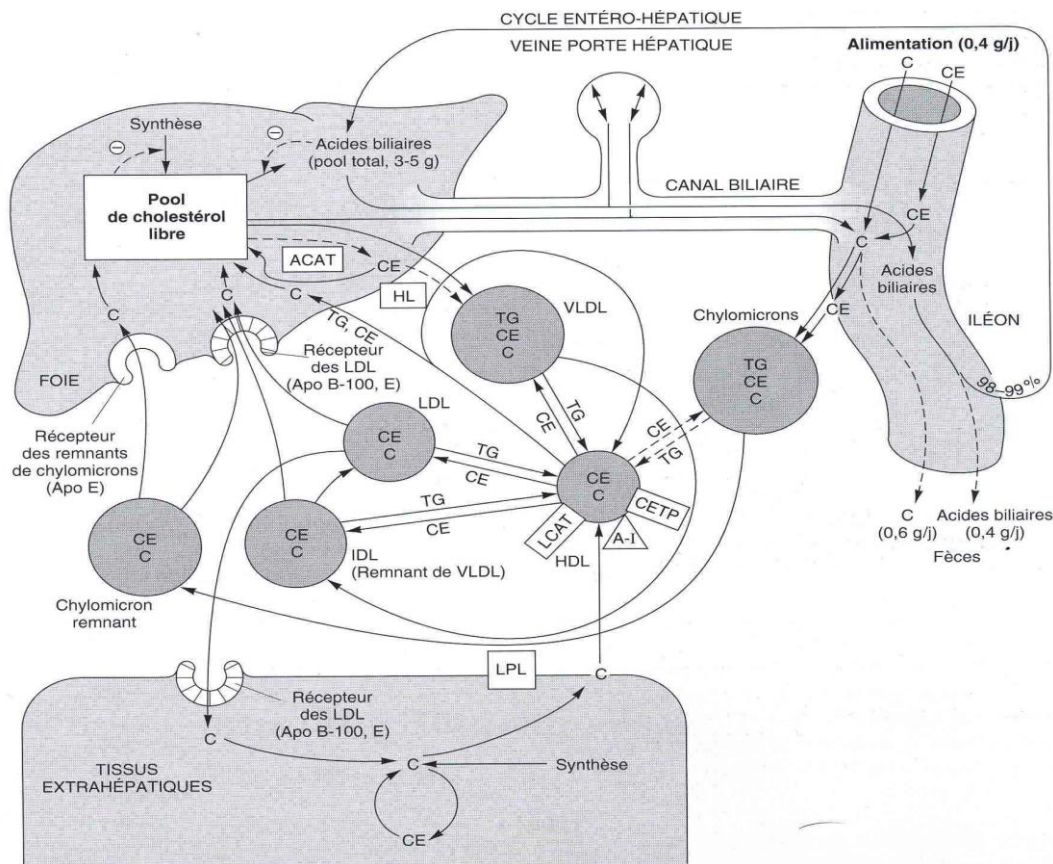


Fig : Transport du cholestérol /Cycle entéro-hépatique

IV/ EXCRETION DU CHOLESTEROL ET FORMATION DES SELS BILIAIRES.

L'organisme élimine environ 1g de cholestérol par jour, sous forme d'acides biliaires de coprostanol (stéroïde neutre produit à partir du cholestérol par les bactéries intestinales).

La majeure partie du cholestérol sert à la production d'acides et de sels biliaires qui sont excrétés, réabsorbés par la circulation porte, pris par le foie et re-excrétés dans la bile : c'est le cycle entéro hépatique.

1- Biosynthèse des acides biliaires

Les acides biliaires primaires sont synthétisés dans le foie à partir du cholestérol.

La formule de l'acide cholique, principal acide biliaire permet de comprendre les transformations:

- 1- hydroxylation en 7α
- 2- hydroxylation en 12α
- 3- Isomérisation de l'OH de 3β en 3α .
- 4- Coupure de la chaîne latérale avec oxydation du C en 24

L'acide cholique et l'acide chénodesoxycholique (OH en 12α manque) sont ensuite conjugués sur le COOH en 24 avec du glycolle ou de la taurine pour former les acides biliaires conjugués

Acide biliaire + Glycolle \rightarrow Acide glycocholique

Acide biliaire + Taurine \rightarrow Ac. taurocholique

Ces acides biliaires sont excrétés dans la bile sous forme de sels d'acides biliaires.

Dans l'intestin, l'action des bactéries intestinales (deconjugaison et 7α hydroxylation) donne les acides biliaires secondaires (acide desoxycholique et acide lithocholique).

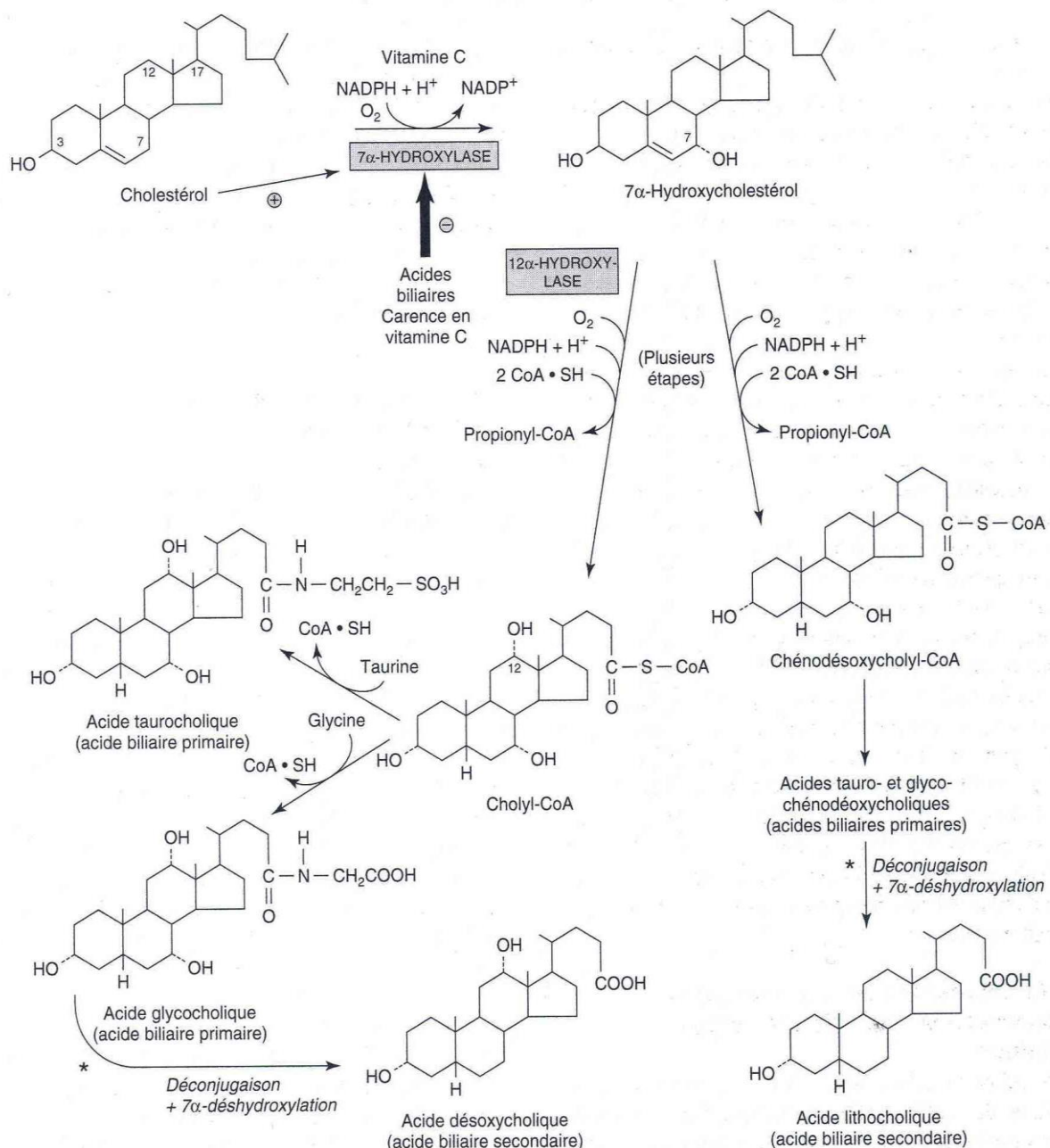


Fig : Catabolisme du cholestérol : Formation des sels biliaires

2- Circulation entérohépatique

Le rôle des acides et sels biliaires est primordial dans la digestion et l'absorption des lipides. La majeure partie est réabsorbée par le cycle entéro hépatique et revient au foie.

Une petite partie d'acides biliaires est éliminée par les fecès. Une quantité équivalente est produite chaque jour à partir du cholestérol.

La régulation de la synthèse des acides biliaires se fait au niveau de la 7α hydroxylase, étape limitante. L'activité de cette enzyme varie dans le même sens que celle de l'HMG-COA réductase.

3- Aspects cliniques

Cliniquement, l'hypercholestérolémie peut être traitée par interruption du cycle entérohépatique soit par une résine qui retient les acides biliaires: la cholestéramine (Questran), soit par voie chirurgicale (exclusion iléale).

L'interruption du cycle entérohépatique lève le rétrocontrôle sur la 7α hydroxylase entraînant une production accrue de sels biliaires qui seront éliminés par voie fécale.

TRANSPORT DES LIPIDES

I/ INTRODUCTION

Les graisses absorbées de la ration alimentaire et les lipides synthétisés par le foie et le tissu adipeux doivent être transportés aux divers tissus et organes pour utilisation et emmagasinage. Ces lipides insolubles dans l'eau doivent être transportés dans un environnement aqueux: le plasma sanguin.

Pour résoudre ce problème, les lipides non polaires (triacylglycérols et esters de cholestérol), sont associés à des lipides amphipatiques (cholestérol et phospholipides) et à des protéines pour former des édifices complexes miscibles à l'eau : les lipoprotéines.

Les lipoprotéines plasmatiques peuvent être séparées en utilisant 2 propriétés:

- Soit l'ultracentrifugation qui sépare les lipoprotéines en fonction de leur densité (qui dépend du rapport Lipides / Protéines).
- Soit l'électrophorèse.

En plus des acides gras libres (AGL), on peut identifier grâce à ces procédés 4 groupes de lipoprotéines qui sont importants physiologiquement et pour le diagnostic clinique :

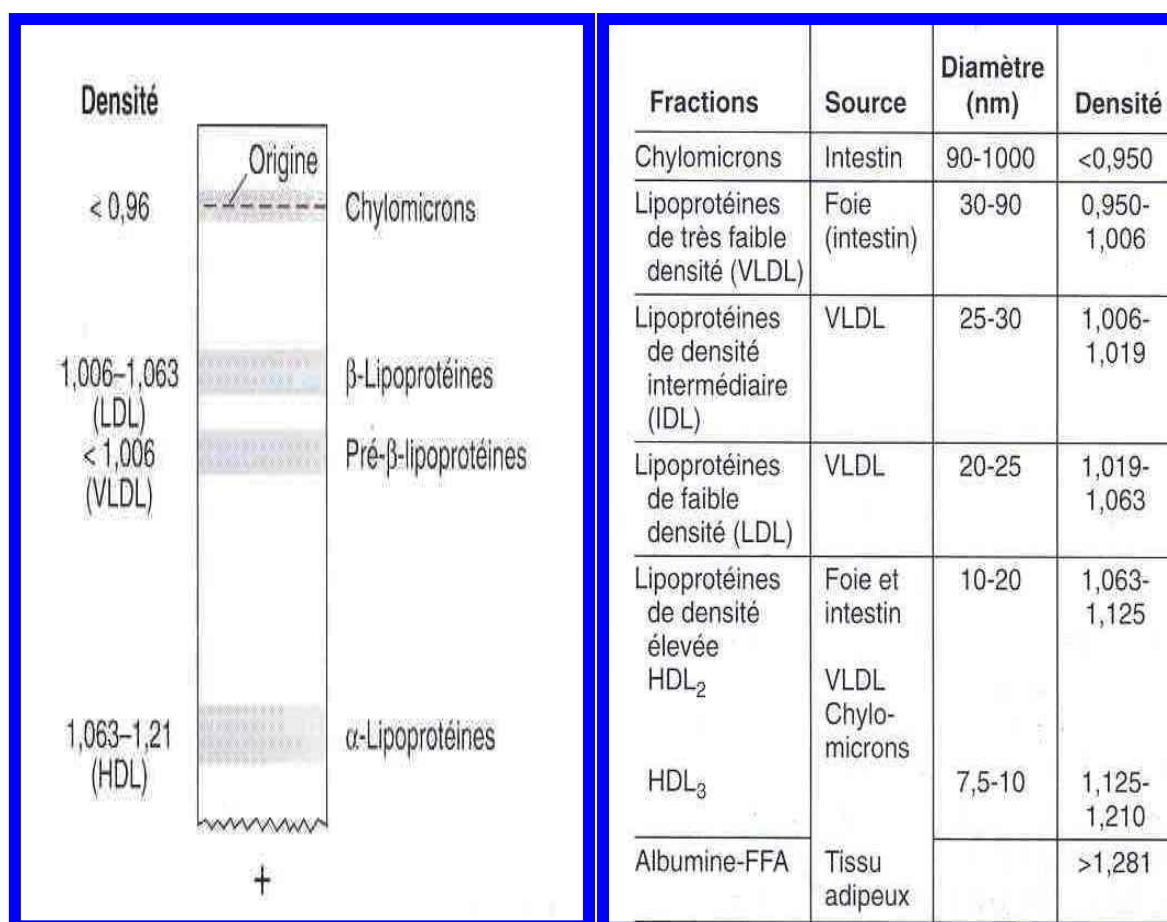
- 1- **Les chylomicrons** : dérivés de l'absorption intestinale des acylglycérols.
 - 2- **Les lipoprotéines de très faible densité** : (VLDL, Very low density Lipoprotéines, ou pré β Lipoprotéines), dérivées du foie et servant au transport des triacylglycérols.
 - 3- **Les lipoprotéines de densité élevée** (LDL Low density lipoproteins, ou β -lipoprotéines) représentent l'étape finale du catabolisme des VLDL.
 - 4- **Les lipoprotéines de faible densité** (HDL , High density lipoproteins, α -lipoprotéines) engagées dans le métabolisme des VLDL et des chylomicrons, et aussi dans le métabolisme du cholestérol.
- Les TG sont les lipides prédominants des VLDL et des chylomicrons.

- Le cholestérol et les PL sont les lipides prédominant respectivement des LDL et des HDL.

Tableau 27-1. Lipides du plasma sanguin humain.

Fraction lipidique	mmol/l	
	Moyenne	Valeurs limites
Triglycérides	1,6	0,9 - 2,0 ²
Phospholipides totaux ¹	3,1	1,8 - 5,8
Cholestérol total	5,2	2,8 - 8,3
Cholestérol libre (non estérifié)	1,4	0,7 - 2,7
Acides gras libres (non estérifiés)	0,4	0,2 - 0,6 ²

Répartition des acides gras : 45 % sont des triacylglycérols ; 35 %, des phospholipides ; 15 %, des esters de cholestérol et 5 %, des acides gras libres. Les valeurs limites peuvent être dépassées dans des situations anormales ou pathologiques.



Lipoprotéines plasmatiques : Caractéristiques physiques

II- STRUCTURE DES LIPOPROTEINES

La fraction protéique des lipoprotéines est appelée apolipoprotéine ou apoprotéine. Elle constitue près de 60% de certains HDL et moins de 1% pour les chylomicrons.

Une lipoprotéine typique est constituée par :

- Un centre lipidique renfermant surtout des lipides non polaires : esters de cholestérol et triacylglycérols.
- Une couche périphérique plus polaire contenant des phospholipides, du cholestérol libre et des apolipoprotéines.

Les apolipoprotéines peuvent être intégrées dans la couche de phospholipides, ou libres pouvant être transférées à d'autres lipoprotéines

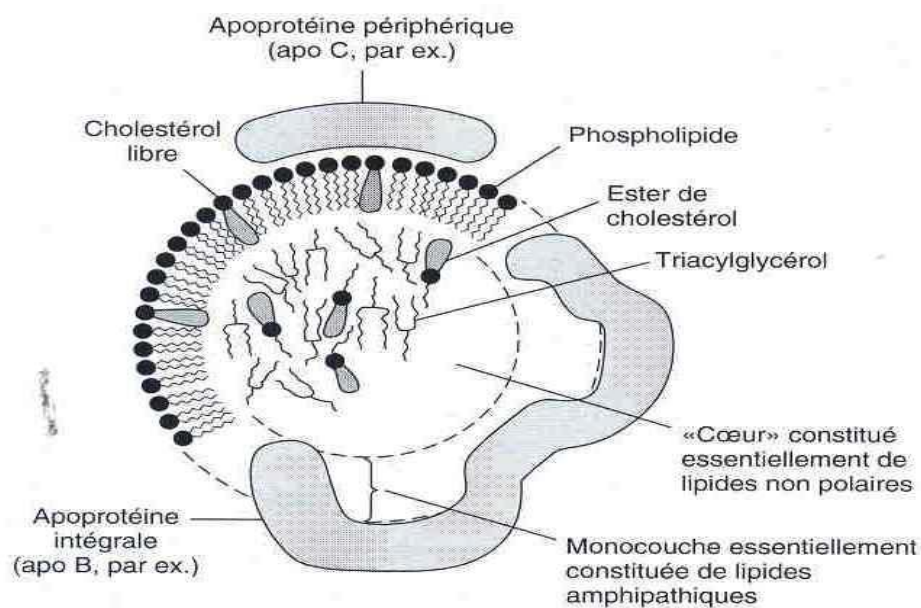


Fig : Structure générale d'une lipoprotéine

LES APOLIPOPROTEINES

Les lipoprotéines sont caractérisées par la présence d'une ou plusieurs fractions protéiques connues sous le nom d'apoprotéines.

- Les 2 apoprotéines des HDL sont respectivement nommées apoA_I et apoA_{II}.
- La principale apoprotéine des LDL est nommée apoB, également présente dans les VLDL et les chylomicrons.

- L'apoB des chylomicrons (apoB48) est synthétisée dans l'intestin et est plus petite que celle des LDL, synthétisée par le foie (apoB100).
- Les apo CI ; CII ; CIII sont des polypeptides plus petits qui peuvent être transférés d'une lipoprotéine à une autre.
- Plusieurs apoprotéines autres que les apoA B ou C sont retrouvées dans les lipoprotéines, parmi elles l'apo E qui est isolée des VLDL.

.Tab : Composition des différentes lipoprotéines

Fractions	Pro- téines (%)	Lipides totaux (%)	Pourcentages des lipides totaux				
			Triacyl- glycérols	Phos- pholi- pides	Esters de choles- téról	Choles- téról libre	Acides gras libres
Chylomicrons	1-2	98-99	88	8	3	1	...
Lipoprotéines de très faible densité (VLDL)	7-10	90-93	56	20	15	8	1
Lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL)	11	89	29	26	34	9	1
Lipoprotéines de faible densité (LDL)	21	79	13	28	48	10	1
Lipoprotéines de densité élevée HDL ₂	33	67	16	43	31	10	...
HDL ₃	57	43	13	46	29	6	6
Albumine-FFA	99	1	0	0	0	0	100

Tab : Les différentes apolipoprotéines

Apolipoprotéine	Lipoprotéine	Masse moléculaire (Da)	Commentaires
Apo A-I	HDL, chylomicrons	28 000	Activatrice de la lécithine : cholestérol acyltransférase (LCAT). Ligand du récepteur des HDL.
Apo A-II	HDL, chylomicrons	17 000	Structure formée de deux monomères identiques liés par un pont disulfure. Inhibitrice de la LCAT ?
Apo A-IV	Sécrétée avec les chylomicrons, mais transférée aux HDL	46 000	Associée à la formation de lipoprotéines riches en triacylglycérols. Fonction inconnue. Synthétisée par l'intestin.
Apo B-100	LDL, VLDL, IDL	550 000	Synthétisée dans le foie. Ligand du récepteur des LDL.
Apo B-48	Chylomicrons, remnants de chylomicrons	260 000	Synthétisée dans l'intestin.
Apo C-I	VLDL, HDL, chylomicrons	7 600	Activatrice possible de la LCAT.
Apo C-II	VLDL, HDL, chylomicrons	8 916	Activatrice de la lipoprotéine lipase.
Apo C-III	VLDL, HDL, chylomicrons	8 750	Plusieurs formes polymorphes dépendant de la teneur en acides sialiques.
Apo D	Sous-fraction des HDL	19 300	Pourrait fonctionner comme protéine de transfert de lipides.
Apo E	VLDL, HDL, chylomicrons, remnants de chylomicrons	34 000	Présente en excès dans la fraction β -VLDL de patients atteints d'hyperlipoprotéinémie de type III. Seule apoprotéine trouvée dans les HDL _c d'animaux de laboratoire soumis à des régimes alimentaires favorisant l'hypercholestérolémie. Ligand du récepteur des remnants de chylomicrons dans le foie et du récepteur des LDL.

III- METABOLISME DES LIPOPROTEINES PLASMATIQUES

1) les acides gras libres

L'apparition des AG dans le plasma est une conséquence de la lipolyse des triacylglycérols au niveau du tissu adipeux, ou le résultat de l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) au moment du passage des triacylglycérols plasmatiques dans les tissus.

Les AG libres vont se lier à l'albumine. On trouve surtout des AG à longue chaîne.

La concentration plasmatique en AGL est très faible. Elle augmente cependant en cas de jeûne, et chez les malades diabétiques mal contrôlés.

2) formation des chylomicrons et des lipoprotéines de très faible densité (VLDL)

- Par définition, les chylomicrons sont retrouvés dans le chyle formé exclusivement dans les vaisseaux qui drainent l'intestin.

La formation de chylomicrons est maximale après un repos, mais s'effectue même durant le jeûne.

Ils sont responsables du transport de 50% des TG et du cholestérol plasmatique.

Les lipides proviennent surtout des sécrétions biliaire et intestinale.

- La plus grande partie des VLDL plasmatiques sont d'origine hépatique et servent au transport des TG depuis le foie jusqu'aux tissus extrahépatiques.

a) Les mécanismes de synthèse des chylomicrons par les cellules intestinales et des VLDL par les cellules hépatiques sont très semblables.

L'Apo B est synthétisée dans le R.E rugueux, et est incorporée aux lipoprotéines dans le RE lisse, principal site de synthèse des TG.

Les LP transistent par l'appareil de Golgi, site probable de l'addition des résidus glucidiques puis les chylomicrons et les VLDL sont libérés depuis les cellules hépatiques ou intestinale par fusion des vésicules de sécrétions avec la membrane cellulaire.

Les chylomicrons gagnent le système lymphatique qui drainent l'intestin. Les VLDL gagnent les capillaires sinusoides du foie . L'entrée dans la circulation générale se fait pour les chylomicrons et les VLDL via le canal thoracique.

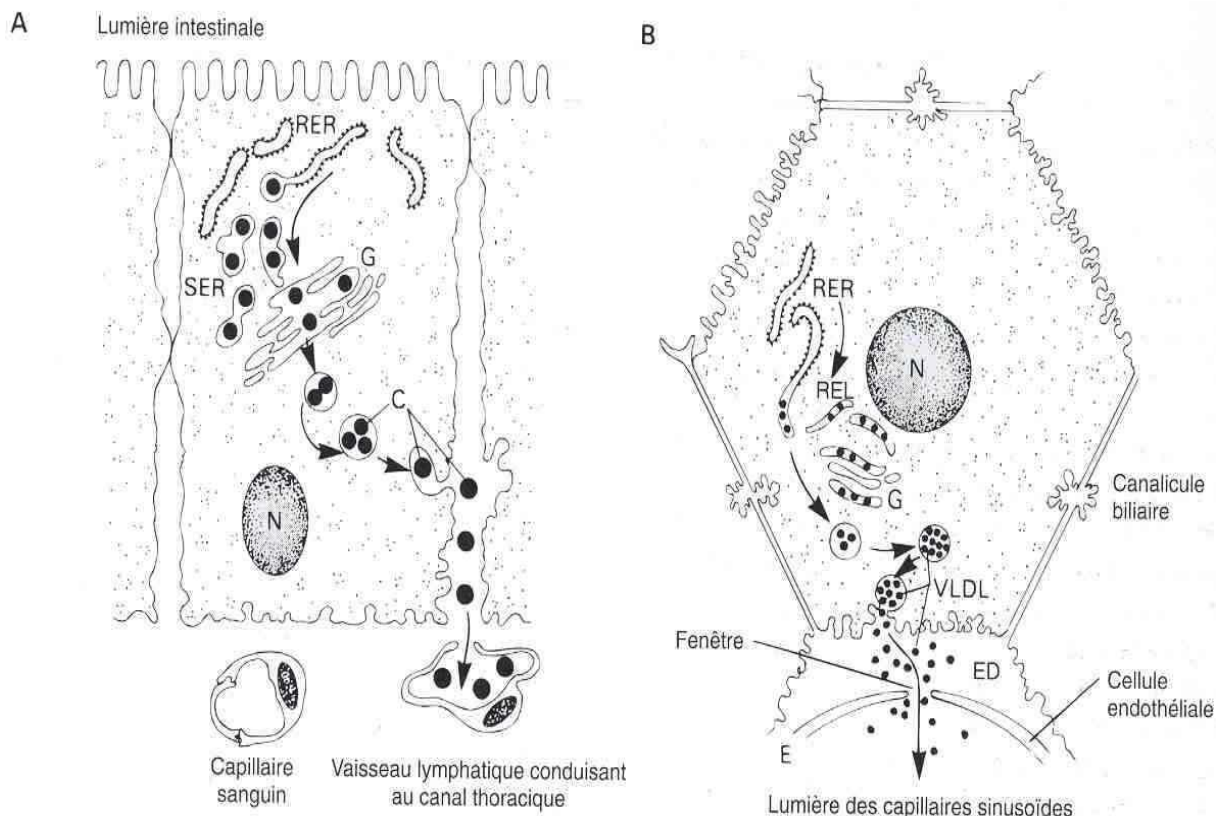


Fig : Formation des chylomicrons et des VLDL

b) Circulation des chylomicrons et des VLDL dans le sang

Les chylomicrons et les VLDL naissantes contiennent l'apoB. Une fois déversés dans la circulation, un complément d'apo C et E sont transférés depuis les HDL.

Remarque : L'apoB est essentielle pour la formation chylomicrons et des VLDL. Dans les abeta lipoproteinémies, maladies génétiques avec absence de synthèse d'Apo B, les gouttelettes lipidiques s'accumulent dans l'intestin et dans le foie.

c) Catabolisme des chylomicrons et des VLDL

La vitesse de disparition des chylomicrons de la circulation est très forte: moins d'une heure. Le catabolisme des chylomicrons a lieu au niveau des tissus extrahépatiques grâce à la lipoprotéine lipase LPL, enzyme logée dans les parois des capillaires sanguins.

L'activité de la LPL nécessite la présence de phospholipides et d'apo CII.

Elle agit en hydrolysant les triacylgcérols en AG et glycérol.

- Certains AGL passant dans la circulation ou ils sont liés à l'albumine.
- La majeure partie des AGL est transportée dans les tissus.

La LPL va entraîner une perte d'environ 90% des TG des chylomicrons et de l'apo C, qui retourne aux HDL.

Ces résidus de chylomicrons ou remnants contiennent de l'apoE, et sont plus riches en cholestérol et CE. Les VLDL subissent des changements semblables avec formation de résidus de VLDL ou IDL (Lipoprotéines de densité intermédiaire).

Les résidus des chylomicrons et environ 50% des IDL sont captés par le foie, grâce au récepteur aux apoE, où les TG et le CE sont hydrolysés et métabolisés. Le reste des IDL va se transformer en LDL.

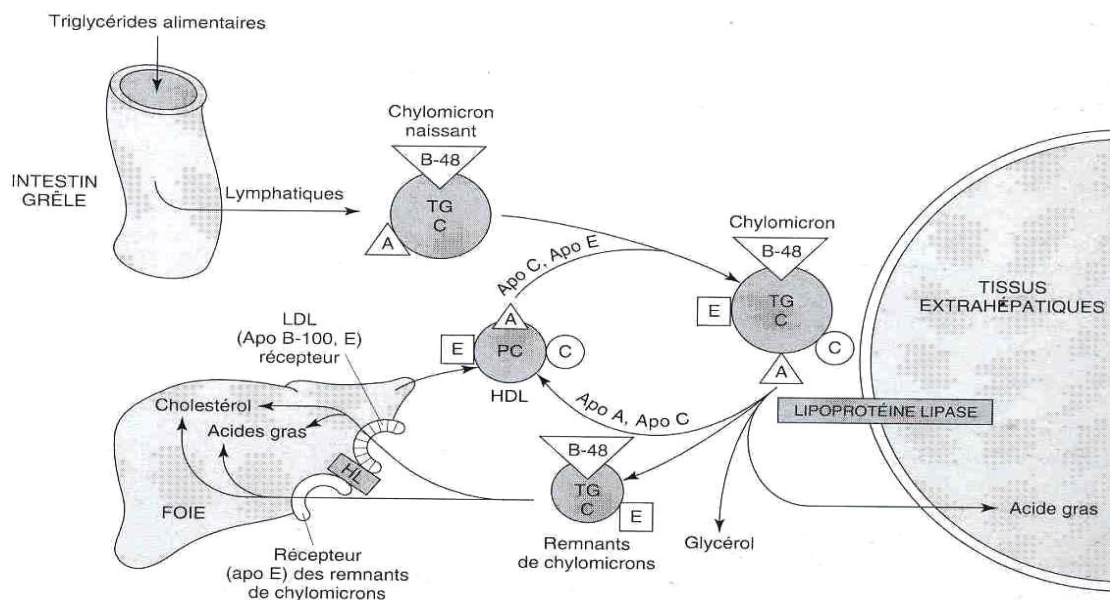


Fig : Voie des lipides exogènes – Métabolisme des chylomicrons

3) METABOLISME DES LDL

La plupart des LDL sont formés à partir des VLDL, mais le foie est également capable d'une production directe de LDL.

50% des LDL sont dégradés dans les tissus extrahépatiques et 50% au niveau du foie grâce aux récepteurs à l'apoB100.

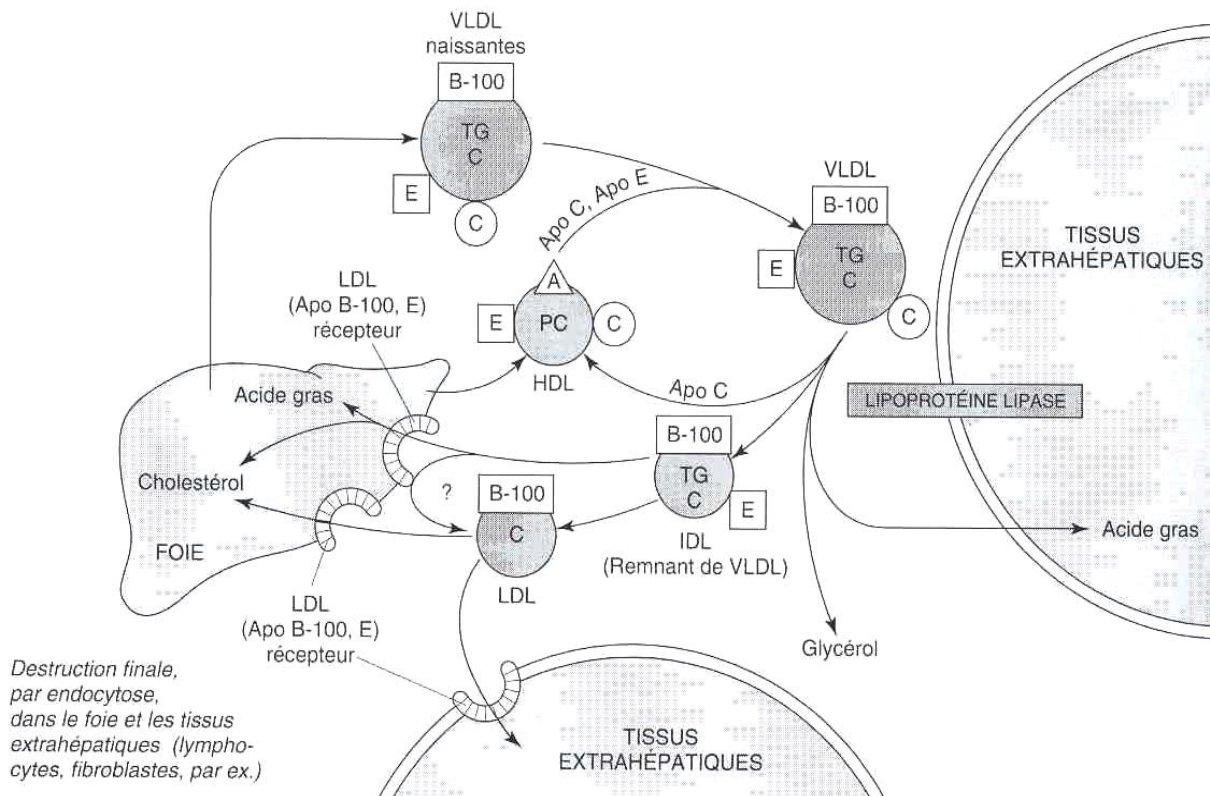


Fig : Voie des lipides endogène – Métabolisme des VLDL et des LDL

4) METABOLISME DES HDL

Le foie et l'intestin synthétisent l'HDL. L'HDL naissante (HDL1) contient l'apoA, une double couche phospholipidique et du cholestérol libre; La lécithine cholestérolacyltransférase (LCAT) catalyse la conversion des PL. et du CL en lysolécithines et C.E (cholestérol estérifié).

Les esters de cholestérol se déplacent au centre de la particule alors que les lecithines sont transportées par l'albumine.

Il se forme ainsi une particule arrondie avec un centre hydrophobe recouvert d'un film superficiel de lipides polaires et d'apoprotéines. Le cholestérol estérifié peut être transporté aux chylomicrons, VLDL et LDL grâce à l'apoD.

Ainsi le système de la (LCAT) et du cycle des HDL assure :

- Une transformation du cholestérol libre en esters de cholestérol moins dangereux.

-
- The diagram illustrates the metabolic pathways of lipids, focusing on the cycle between the liver (FOIE) and the intestine (INTESTIN GRÊLE). Key components and processes include:
- Intestine (INTESTIN GRÊLE):** Site of **Synthèse** (synthesis) of HDL nascent discoidal form (HDL naissante de forme discoïde).
 - Liver (FOIE):** Site of **Synthèse** of HDL nascent discoidal form and **Synthèse** of VLDL. It also receives **C de la bile et des acides biliaires** (bile and bile acids) and **PL + C** (phospholipids and cholesterol) from the liver lipase.
 - HDL Cycle:**
 - HDL naissante de forme discoïde** (nascent discoidal HDL) is synthesized in the intestine.
 - It matures into **HDL₃** (HDL with CE, PL, and A-I).
 - HDL₃** is converted to **HDL₂** (HDL with C, CE, PL, and A-I) via the action of **LIPASE HÉPATIQUE** (hepatic lipase).
 - HDL₂** is then broken down into **Remnants + glycérol + FFA** (remnants, glycerol, and free fatty acids) by **LIPASE HÉPATIQUE**.
 - VLDL Cycle:**
 - VLDL** (very low density lipoprotein) is synthesized in the liver.
 - It is broken down into **Chylomicrons** and **VLDL** by **LIPASE HÉPATIQUE**.
 - Chylomicrons** are then broken down into **Remnants + glycérol + FFA** by **LIPASE HÉPATIQUE**.
 - Other Components:**
 - TISSUS** (tissues) are shown as sites of lipid storage and release.
 - Bicouche phospholipidique** (phospholipid bilayer) is shown as a structural component.
 - LIPOPROTÉINE LIPISE** (lipoprotein lipase) is shown as an enzyme involved in the breakdown of lipoproteins.

144

EXPLORATION DES LIPOPROTEINES PLASMATIQUES

Objectif général

Prescrire et interpréter les différents paramètres du bilan lipidique

Objectifs spécifiques

1. Expliquer les caractéristiques physiopathologiques des principales dyslipidémies
2. Choisir et organiser les tests utiles pour l'exploration des dyslipidémies
3. Reconnaître, sur la base d'arguments cliniques et biologiques, les principales dyslipidémies
4. Expliquer l'intérêt sémiologique du test de crémage
5. Expliquer l'intérêt sémiologique du cholestérol total et des triglycérides plasmatiques
6. Expliquer l'intérêt sémiologique du cholestérol-HDL et du cholestérol-LDL
7. Expliquer l'intérêt sémiologique des apolipoprotéines A1 et B100 plasmatiques
8. Expliquer l'intérêt sémiologique de l'électrophorèse des lipoprotéines sériques

Plan

1. Introduction
2. Anomalies du métabolisme des lipoprotéines plasmatiques

1. Introduction

L'étude des lipoprotéines plasmatiques permet de rechercher les dyslipoprotéinémies qui correspondent aux variations de concentrations des lipoprotéines usuelles (anomalie quantitative) et/ou l'apparition de lipoprotéines anormales (anomalie qualitative).

La mise en évidence et le typage des dyslipoprotéinémies et plus particulièrement des hyperlipoprotéinémies seront fondamentaux pour la bonne adaptation de toute démarche diététique et/ou thérapeutique appropriée.

2. Anomalies du métabolisme des lipoprotéines plasmatiques

Ces anomalies peuvent être primitives (génétiques) ou secondaires à la présence d'une autre maladie (diabète, hypothyroïdie, insuffisance rénale ...).

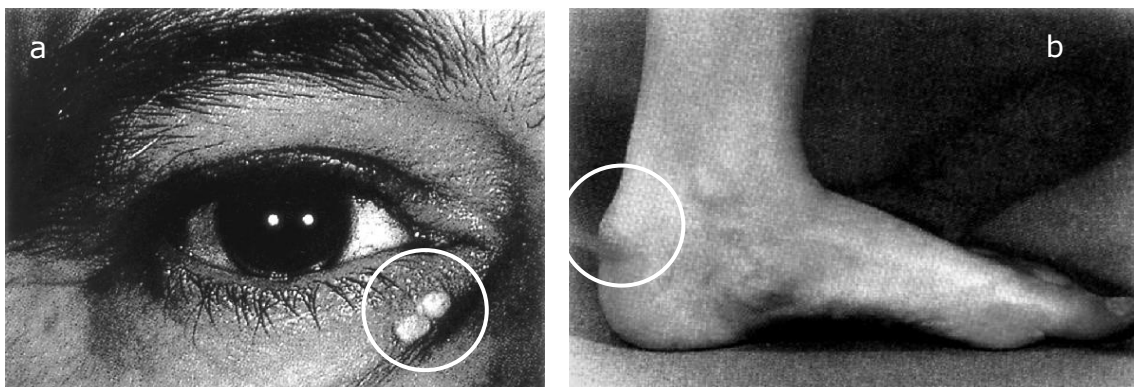
Ces perturbations du métabolisme lipidique (dyslipoprotéinémies) se manifestent par des hyperlipoprotéinémies et ou des hypolipoprotéinémies ainsi que des perturbations qualitatives.

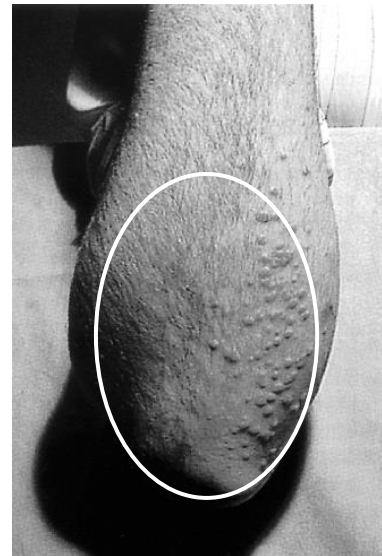
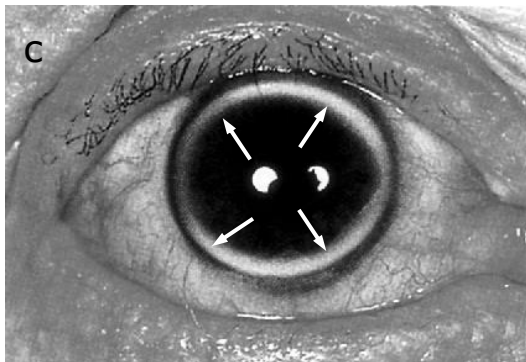
2.1. Les moyens d'étude

L'investigation dans le cadre de ces anomalies repose à la fois sur des éléments cliniques et biologiques.

2.1.1. L'approche clinique

Permet de rechercher des signes d'orientation non spécifiques. En particulier nous rechercherons des dépôts lipidiques sous forme de xanthélasma, d'arc sénile, de xanthome tendineux ou de xanthome éruptif (figures)





a. xanthélasma ; **b.** xanthome tendineux ; **c.** arc cornéen ; **d.** xanthome éruptif

2.1.2. L'approche biologique

L'exploration d'une anomalie lipidique (EAL) comprend la détermination de l'aspect du sérum, du cholestérol total (CT), des triglycérides (TG), du cholestérol-HDL (C-HDL) et du cholestérol-LDL (C-LDL). Les dosages des apolipoprotéines et le lipidogramme apporteront un bon complément notamment en cas d'hypertriglycémie importantes mais ne sont indiqués qu'en deuxième intention. Accessoirement nous aurons recours à l'étude génétique.

2.1.2.1. Le prélèvement

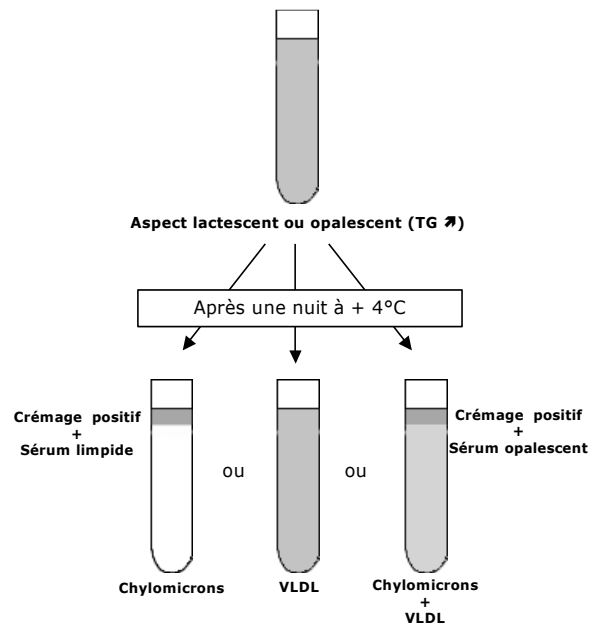
Un prélèvement de sang qui va servir à l'appréciation du statut lipidique devra se faire après **un jeûne de 12 heures** (eau permise), à distance de toute période de stress (infarctus, opération, grippe...). Le sujet ne doit pas modifier ses habitudes alimentaires avant ce prélèvement.

2.1.2.2. Etude de l'aspect du sérum

Un sérum, prélevé à jeun, d'aspect limpide signe une concentration de triglycérides < 2 mmol/l. lorsque celle-ci atteint 3,5 mmol/l, l'aspect devient trouble. Au dessus de 7 mmol/l, le plasma est opaque et ensuite laiteux. Après une nuit à +4°C, la présence des chylomicrons se remarque par un écrémage

des lipides. En présence d'une concentration accrue des VLDL, l'aspect trouble ou opaque persiste uniforme.

NB : La présence d'une forte concentration de LDL ne modifie pas l'aspect limpide du sérum.



Test de crémage

2.1.2.3. Dosage du cholestérol total et des triglycérides totales

Ces dosages sont réalisés par des méthodes enzymatiques avec mesures spectrophotométriques.

Le CT représente la somme du cholestérol présent dans les LDL (C-LDL), les HDL (C-HDL) et les VLDL (C-VLDL).

$$CT = C-LDL + C-HDL + C-VLDL$$

Les triglycérides totaux (TG) représentent la somme des triglycérides présents dans les VLDL (TG-VLDL), les IDL et les chylomicrons.

$$TG = TG-VLDL + (TG-IDL + TG-Chylomicrons)$$

Les taux de cholestérol total et triglycérides sont variables selon l'âge et le sexe et on peut retenir chez l'adulte les seuils suivants :

Tableau I : valeurs souhaitable de cholestérol total et triglycérides

Paramètre	Valeurs souhaitables	Seuil d'intervention
CT	< 5.2 mmol/L	>6.2 mmol/L
TG	<1.7 mmol/L	>2.2 mmol/L

2.1.2.4. Appréciation du cholestérol dans les HDL et dans les LDL

Pour le C-HDL, l'approche consiste à isoler les lipoprotéines HDL des autres lipoprotéines du sérum et de doser le cholestérol dans cet isolat.

Pour le C-LDL l'estimation se fera par calcul selon la formule de Friedewald :

$$\text{C-LDL}_{\text{mmol/l}} = \text{CT}_{\text{mmol/l}} - (\text{C-HDL}_{\text{mmol/l}} + [\text{TG}_{\text{mmol/l}}]/2,2)$$

Le terme TG/2,2 représente une estimation du C-VLDL.

NB : cette formule n'est pas applicable pour un taux de TG > 4 mmol/l

La détermination de C-HDL et C-LDL permet une très bonne appréciation des lipoprotéines correspondantes. Ces paramètres sont essentiels et leurs valeurs, notamment pour C-LDL constituent les seuils d'intervention ou les cibles pour le traitement des hypercholestérolémies (Recommandations de l'Afssaps 2005). Ces seuils sont variables en fonction du risque cardiovasculaire du patient.

2.1.2.5. Electrophorèse des lipoprotéines plasmatiques

Cette étude **qualitative** donne une image instantanée du profil des lipoprotéines. Elle est à la base de la classification de Fredrickson des hyperlipoprotéinémies.

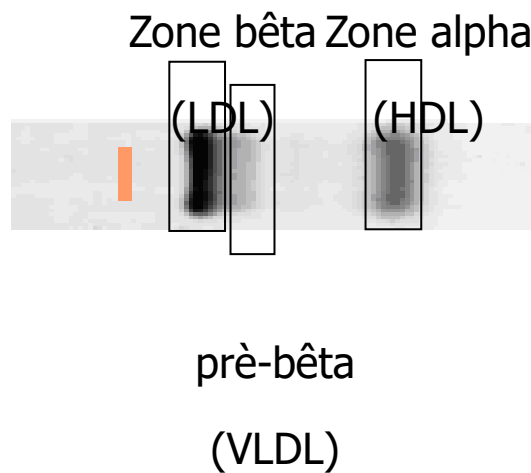


Figure : lipidogramme normal

2.1.2.6. Dosage des apolipoprotéines

En pratique clinique, essentiellement les apolipoprotéines A1 (apoA1) et B100 (apoB100) sont dosées. Le dosage est en général immunologique.

L'apoA1 est présente au niveau des HDL. Sa concentration présente un parallélisme avec celle du C-HDL.

L'apoB100 est présente dans les LDL, VLDL et éventuellement IDL. L'augmentation de la concentration d'apoB100 est synonyme de l'augmentation d'une de ces lipoprotéines.

2.2. Intérêt de l'étude des anomalies du métabolisme des lipoprotéines

2.2.1. Diagnostic d'hypo ou d'hyperlipidémie

2.2.1.1. Les Hyperlipoprotéinémies

2.2.1.1.1. Définition

On désigne par hyperlipoprotéinémie l'augmentation d'une ou plusieurs lipoprotéines normalement présentes dans le plasma ou d'une lipoprotéine anormale.

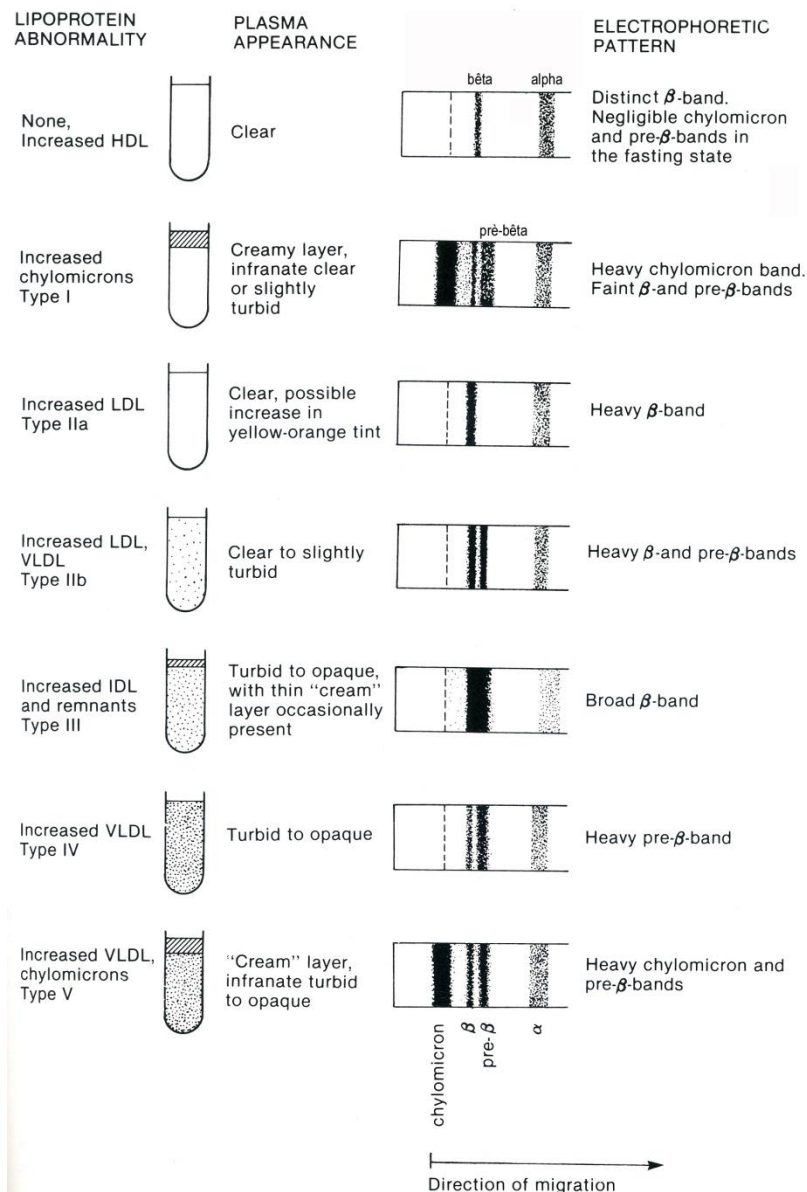
2.2.1.1.2. Classification des Hyperlipoprotéinémies

- **Hyperlipoprotéinémie primitive ou familiale**

- Classification internationale ou de Fredrickson

Est basée sur les différents aspects électrophorétiques de lipoprotéines. On distingue cinq types (I, II, III, IV et V) et deux sous types (IIa, IIb) :

- **L'hyperlipoprotéinémie de type I :** (très rare) ou hyperchylomicronémie dépendante des graisses, caractérisé par une large bande de Chylomicrons (normalement absents d'un sérum à jeun) et une diminution des autres lipoprotéines. La maladie, de transmission autosomique récessive, se caractérise par une xanthomatose cutanée et des poussées de pancréatite.
- **L'hyperlipoprotéinémie de type II a:** (fréquente) se caractérise par une hypercholestérolémie avec une augmentation de LDL et une concentration normale de triglycérides. Elle se traduit par xanthomatose tendineuse et est associée à une athérosclérose précoce. La maladie est liée à un déficit des récepteurs des LDL, transmis selon un mode autosomique dominant.
- **L'hyperlipoprotéinémie de type II b :** (fréquente) se caractérise par une hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie avec une augmentation de LDL ainsi que VLDL. Cette hyperlipoprotéinémie est également associée à une athérosclérose accélérée.
- **L'hyperlipoprotéinémie de type III :** (rare), marqué par une bande anormalement large (broad) soudant les LDL et les VLDL.
- **L'hyperlipoprotéinémie de type IV :** (très fréquent) ou hypertriglycéridémie endogène, traduit par une augmentation isolée des VLDL. Elle est fréquente chez le diabétique et chez l'obèse, se traduit par une hypertriglycéridémie et une hypercholestérolémie lors des poussées.
- **L'hyperlipoprotéinémie de type V :** associe l'augmentation des VLDL et des Chylomicrons, elle est donc la jonction de type I et du type IV. C'est une forme très rare également associée à une athérosclérose accélérée.



Principales hyperlipidémies selon la classification de Fredrickson

- Classification De Gennes

Est basée sur des critères biochimiques et cliniques. Cette classification distingue trois types d'hyperlipoprotéïnémies :

- **Hypercholestérolémie familiale (primaires)**

Une hypercholestérolémie familiale est une élévation isolée de la concentration plasmatique du cholestérol total sans préjuger de son intensité, indépendante de toute cause médicamenteuse, hormonale ou

d'une autre pathologie connue ou non. Elle correspond à la dyslipidémie de type IIa de la classification de Fredrickson.

- **Hypertriglycéridémie**

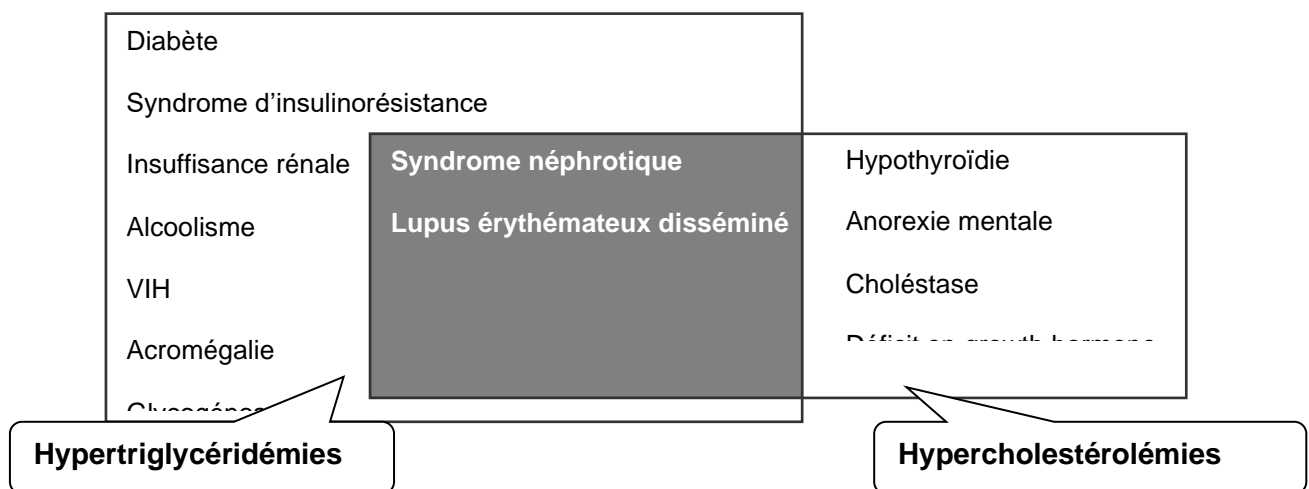
Elle correspond aux dyslipidémies type I, IV et V de classification de Fredrickson.

- **Hyperlipidémies mixtes**

Les hyperlipidémies mixtes sont caractérisées par une augmentation conjointe des concentrations plasmatiques de cholestérol et de triglycérides. Elles correspondent aux dyslipidémies types IIb et III de la classification de Fredrickson.

Hyperlipidémies secondaires

Les dyslipidémies secondaires constituent la plus fréquente des anomalies lipidiques observées chez l'adulte.



Aspects biologiques des dyslipidémies secondaires

2.2.1.2. Hypolipoprotéinémies

Les hypolipoprotéinémies se traduisent par un abaissement du cholestérol plasmatique avec une triglycéridémie également abaissée, très rarement normale ou élevée. Elles sont liées à des anomalies de certaines protéines intervenant dans la structure des lipoprotéines ou leur métabolisme. Elles possèdent plusieurs formes. Les principales sont :

2.2.1.2.1. Hypobêtalipoprotéinémie / abêta-lipoprotéinémie :

Biologiquement ces hypolipoprotéinémies sont caractérisées par une baisse permanente du taux d'apolipoprotéine B (ApoB) et de cholestérol LDL.

Cliniquement, le degré de sévérité est variable. Les formes sévères précoces sont caractérisées par un retard de croissance, une malabsorption, une hépatomégalie et des manifestations neurologiques ou neuromusculaires.

Le diagnostic repose sur le bilan lipidique après 12h de jeûne, effectué chez le patient et ses parents, qui mesure les taux sériques de LDL (<0,25 mmol/L pour la forme sévère ; < 2 mmol/L pour la forme modérée), de triglycérides (<0,22 mmol/L pour la forme sévère ; <0,57 mmol/L pour la forme modérée), et d'ApoB (<0,10 g/L pour la forme sévère ; <0,50 g/L pour la forme modérée).

2.2.1.2.2. Maladie de Trangier :

Cette maladie du jeune enfant est caractérisée par l'apparition d'opacités cornéennes, une augmentation du volume des amygdales caractéristique par leur couleur orangée et une athérosclérose disséminée. Le foie et la rate peuvent être augmentés de volume, et des dépôts de cholestérol peuvent être également observés sur la muqueuse du rectum. L'accumulation disséminée de cholestérol dans les organes contraste avec l'absence de HDL et d'apo A1 dans le plasma.

Cette maladie est due une mutation d'une protéine de la membrane cellulaire ABC1 (ATP Binding Cassette 1) capable d'orienter le cholestérol vers la surface des cellules et de le transférer vers les lipoprotéines HDL.

2.2.2. Surveiller un traitement hypolipémiant

2.2.3. Evaluer un risque.

Un **risque de pancréatite aiguë** devient important lorsque la concentration de TG dépasse les **10 mmol/l**.

Plusieurs facteurs augmentent le **risque cardiovasculaire** (diabète, HTA, sédentarité, hypercholestérolémie, tabagisme...). Il est important de recenser les différents facteurs de risque et d'établir le pronostic du patient.

Chapitre IV

METABOLISME DES BASES PURIQUES ET PYRIMIDIQUES

OBJECTIFS EDUCATIONNELS :

1. Décrire brièvement la voie de synthèse des nucléotides puriques à partir d'intermédiaires amphiboliques
2. Définir l'importance de la PRPP.
3. Reconnaître les inhibiteurs de la biosynthèse des nucléotides puriques.
4. Connaître les réactions de récupération.
5. Expliquer la régulation de la biosynthèse des nucléotides puriques.
6. Comparer la synthèse de novo des purines et des pyrimidines
7. Décrire le catabolisme des purines
8. Reconnaître les maladies liées au catabolisme des purines.

1- RAPPELS: NUCLEOTIDES

Les nucléotides peuvent être soit des éléments constitutifs des AN soit participant à d'autres fonctions vitales tels que :

- réactions de transfert de P
- activation de certains composés (UDP-Glc)
- Régulation par NTP.
- second messagers AMPc et GMPc.
- coenzymes (FAD;NAD⁺;NADP⁺;Coenz A..)

La structure de base des nucléotides est toujours la suivante : Base + Sucre + Phosphate. La base pouvant être purique ou pyrimidique.

2- IMPORTANCE BIOMEDICALE

Les bases puriques et pyrimidiques alimentaires ne sont pas incorporés dans les acides nucléiques ;ils sont catabolisés et éliminés.

- Les être humains synthétisent les bases puriques et pyrimidiques à partir d'intermédiaire amphiboliques.
- Les analogues structuraux des bases pur et pyrimidiques (médicaments ...) administrés par voie parentérale peuvent être incorporés dans l'ADN.
- La biosynthèse des nucléosides triphosphates est régulée en fonction des besoins et au bon moment (division cellulaire par exemple).
- Les maladies liées au métabolisme des bases puriques comportent :
 - goutte
 - Syndrome de Lesh-Nyhan
 - Déficit en adénosine désaminase
 - Déficit en nucléoside phosphorylase
- Les maladies métaboliques des bases pyrimidiques sont rares ; elles peuvent entraîner les aciduries orotiques.
- Les produits du métabolisme des bases pyrimidiques sont très solubles (CO₂ ; NH₄OH ; □□ aminoisobutyrate..),il y a donc moins de maladies importantes.

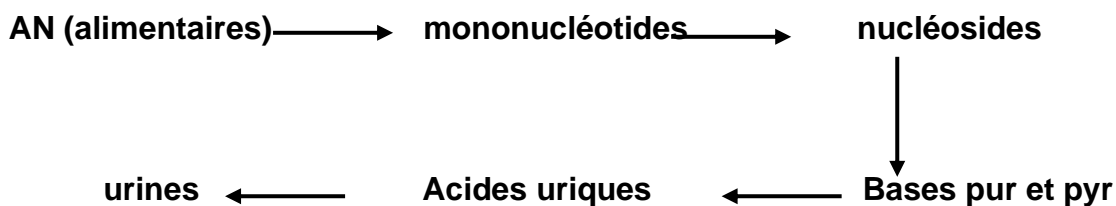
BIOSYNTHESE DES NUCLEOTIDES PURIQUES

1- INTRODUCTION

Les purines et les pyrimidines ne sont pas indispensables sur le plan nutritionnel.

L'Homme peut synthétiser de grandes quantités de purines et pyrimidines de novo.

Les acides nucléiques provenant de l'alimentation sont dégradés en mononucléotides dans le tube digestif ; puis en nucléosides qui sont en faible partie absorbés ou bien continuent à être dégradée en bases puriques et pyrimidiques.



Par contre : les purines et les pyrimidines administrées par voie parentérale sont incorporées dans les AN tissulaires.

2- BIOSYNTHESE

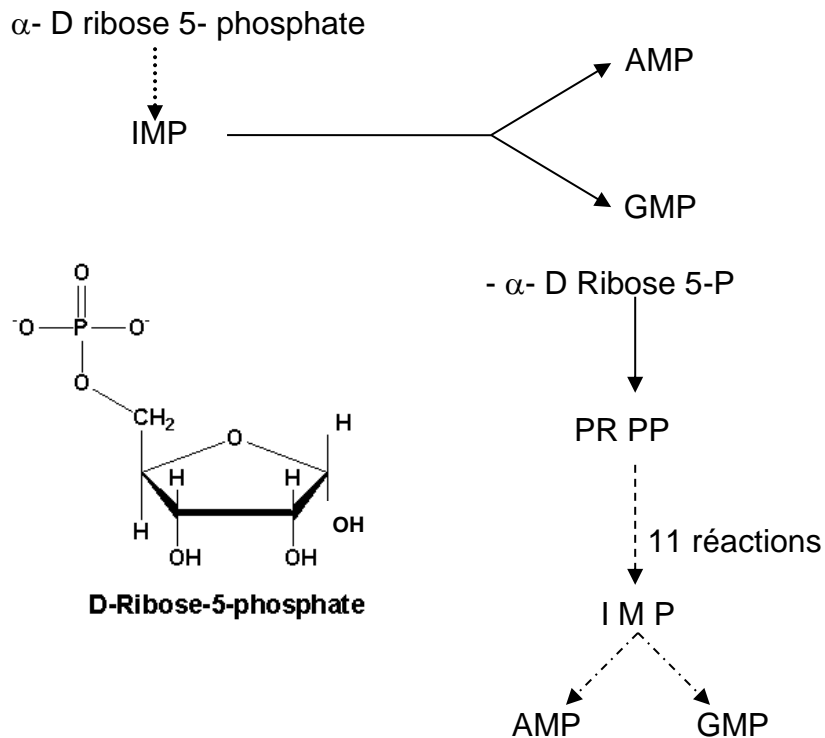
Il existe 3 processus qui sont par ordre d'importance décroissante :

1. synthèse à partir d'intermédiaires amphiboliques (synthèse de novo)
2. phosphoribosylation des purines
3. phosphorylation des nucléosides puriques.

2.1- Synthèse à partir d'intermédiaires amphiboliques (synthèse de novo)

L'inosine monophosphate (IMP) est produite à partir d'intermédiaires amphiboliques

La synthèse de IMP commence à partir de - α - D ribose 5- phosphate



2.1.1-Synthèse de la PRPP

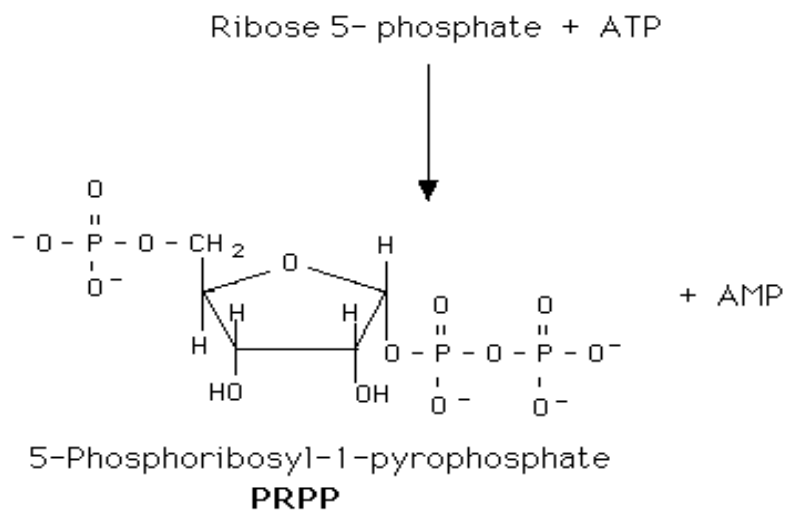


Fig 1 :synthèse de la PRPP

La PR PP : la 5 phosphoribosyl -1- (P-P) est :

- le 1^{er} intermédiaire de la voie de biosynthèse de novo des purines.
- Un intermédiaire de la voie de récupération des purines
- Un intermédiaire dans la biosynthèse de NAD⁺ et du NADP⁺.
- Un intermédiaire de la voie de biosynthèse des pyrimidines.

2.1.2- Passage : PRPP → IMP (voir Fig 3-4)

plusieurs réactions successives

2.1.3- Passage IMP → AMP et GMP

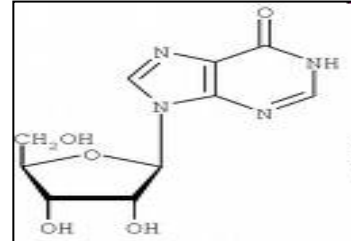
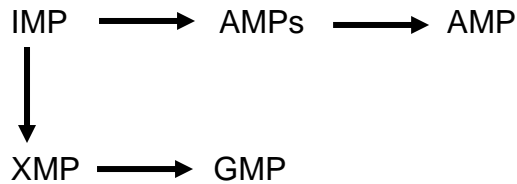
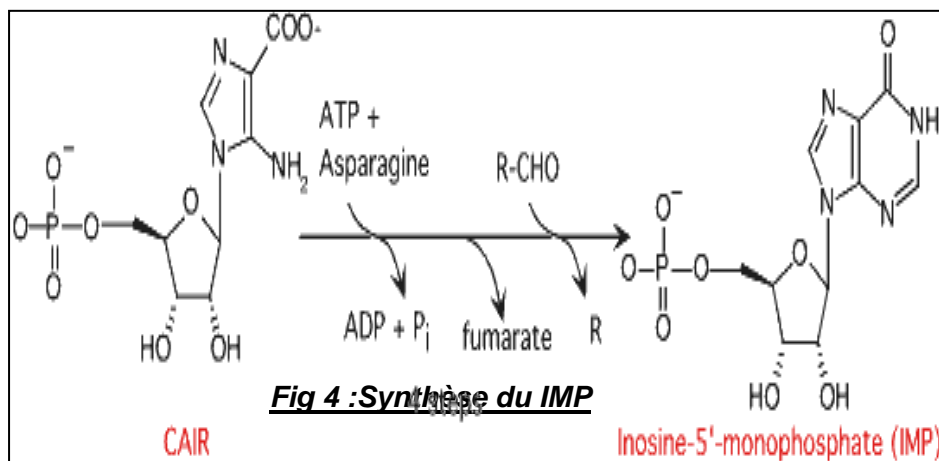
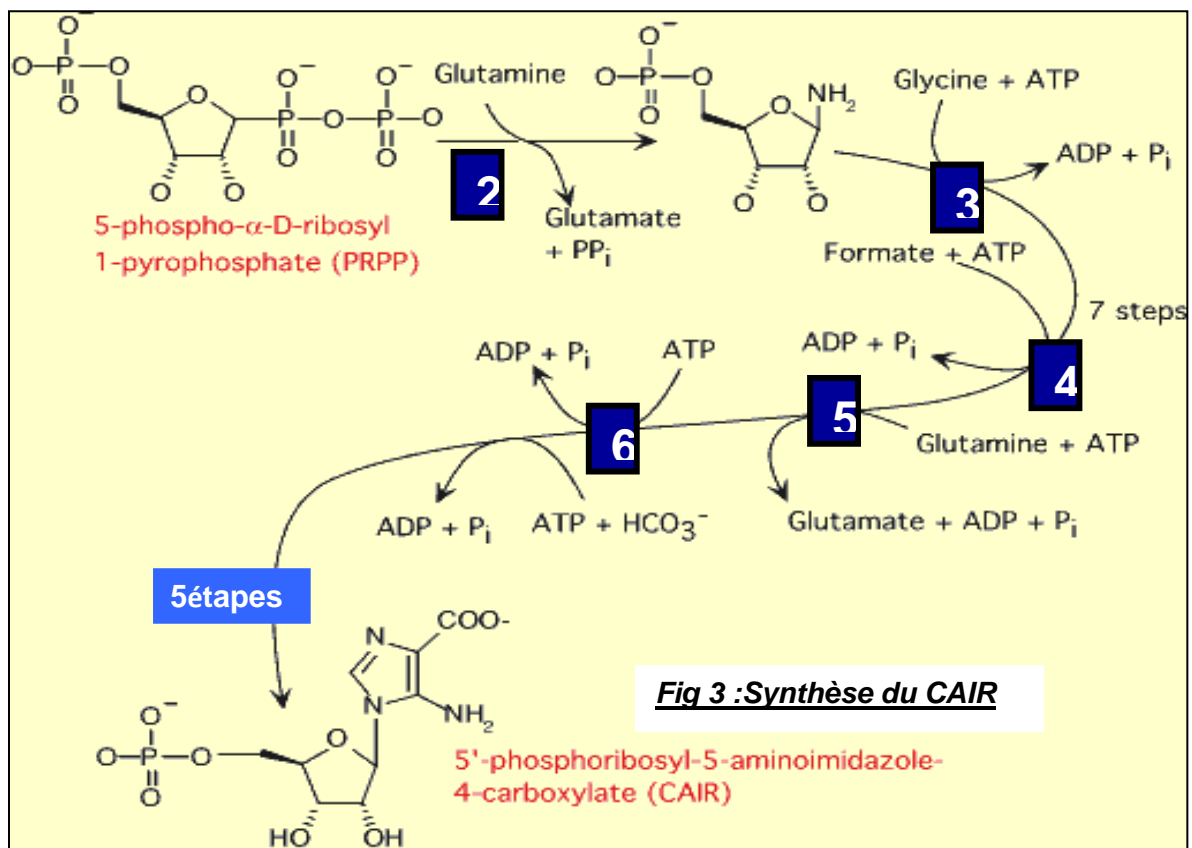


Fig 2 : Structure de IMP



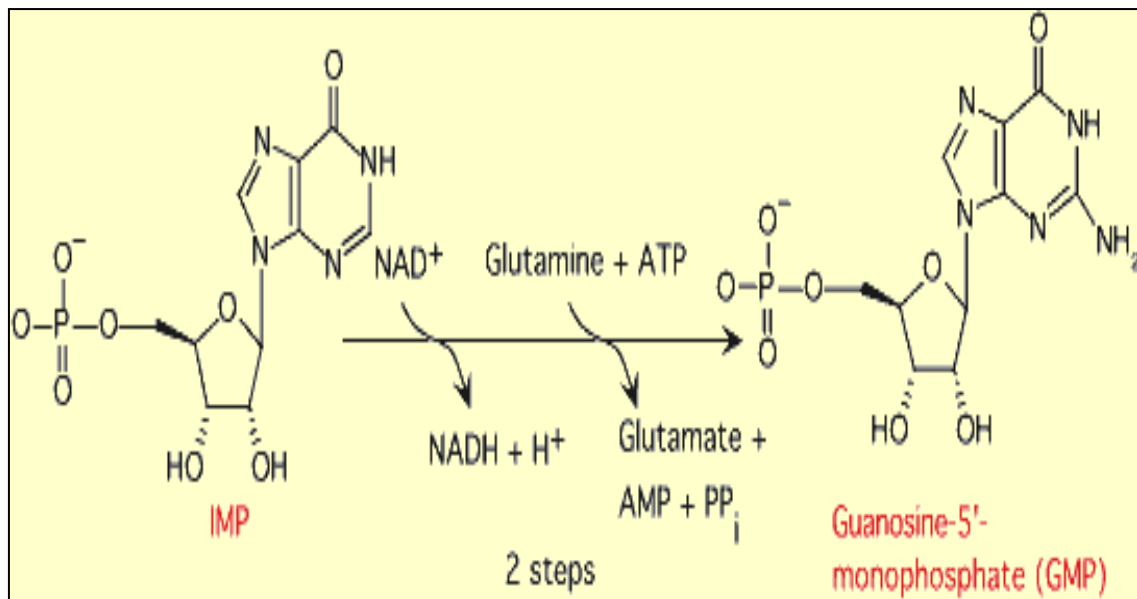


Fig 5 :Synthèse du GMP

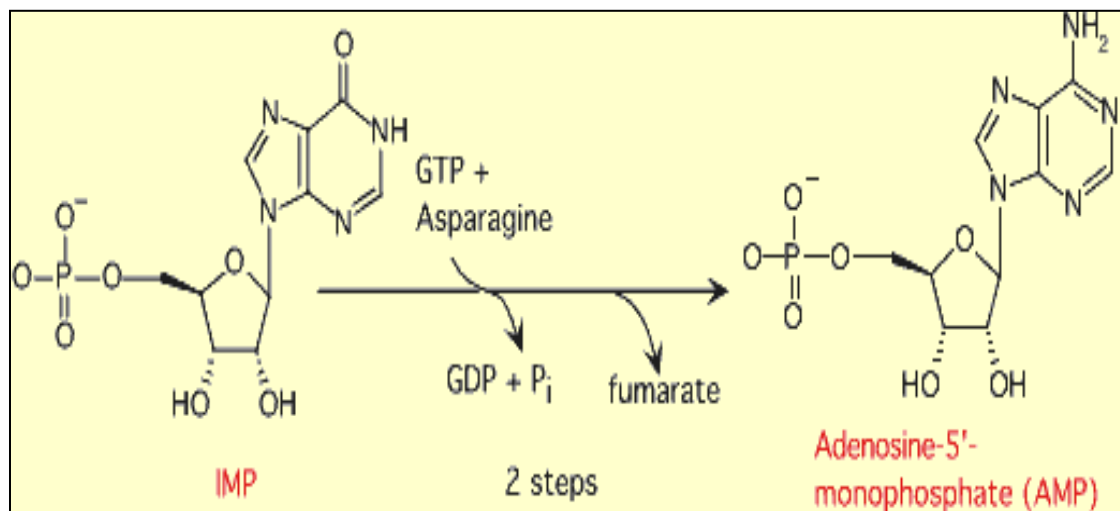


Fig 6 : Synthèse de l'AMP

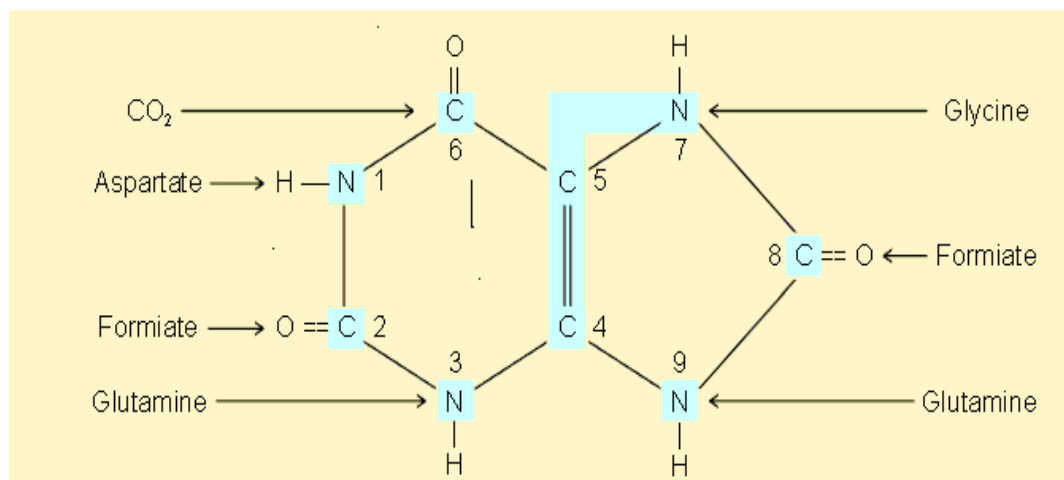
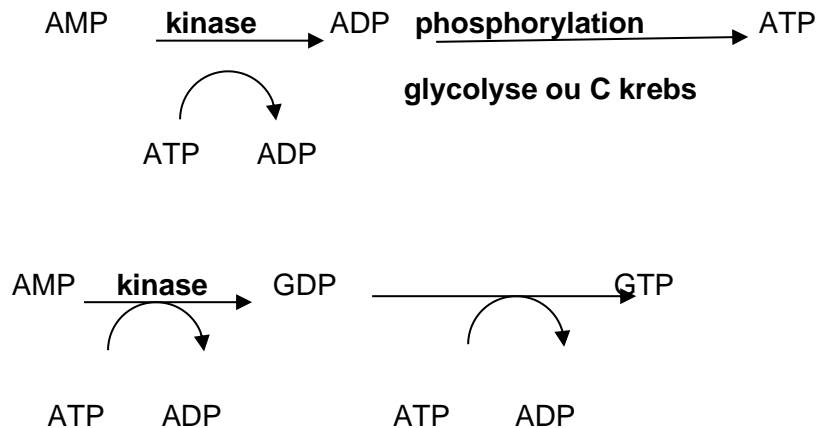


Fig 7 :Origine des atomes de Cet N du cycle purine

2.1.4 - Passage AMP \longrightarrow ATP et GTP

Le transfert du groupement phosphoryle de l'ATP convertit les mononucléotides en mononucléosides Di et Tri (P)




2.1.5 - Les enzymes intervenant

- Des catalyseurs multifonctionnels participent à la biosynthèse des nucléotides puriques.

- Chez les procaryotes chacune des réactions est catalysée par un polypeptide différent.
- Chez les eucaryotes : il ya fusion des gènes \longrightarrow polypeptides simples ayant des fonctions catalytiques multiples.

Exemple : pour la biosynthèse des purines : 3 enzymes multifonctionnelles

catalysent respectivement les réactions **3 4 6** ; **7 8** ; **10 11** 

1 cat 1 cat 1 cat

- Les antifolates ou les analogues de la glutamine inhibent la biosynthèse des nucléotides puriques.

- L'azosérine bloque la réaction **5**
- La diazanoroleucine bloque la réaction **2**
- La 6 – mercaptopurine bloque les réactions 13 et 14
- L'acide mycophénolique bloque la réaction 14

- La carence en purine est rare chez les êtres humains, due à une carence en acide folique (coenzyme de transfert de groupements monocarbonés) et occasionnellement en vit B12.

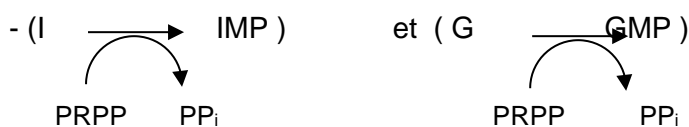
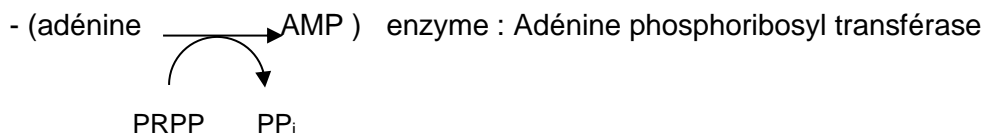
Des réactions de récupération convertissent les purines et leurs nucléosides en mono- nucléotides .Ces réactions nécessitent moins d'énergie que les réactions biosynthèse de novo

2.2- Réactions de récupérations

2. 2.1- *Synthèse à partir de phosphoribosylation des purines.*



Exemples :



Enzymes : Hypoxantine - guanine phosphotransférase

2. 2.2 -*Synthèse à partir de phosphorylation des nucléotides puriques*

- phosphorylation directe d'un ribonucléoside purique (PuR) par l'ATP pour donner un nucléotide purique :PuR -P



Le foie des mammifères, principal site de la biosynthèse des nucléotides puriques, produit les purines et leurs nucléosides qui seront récupérés et utilisés par les tissus incapables de les synthétiser.

Par exemple : le cerveau humain a un faible taux de PRPP amino-transférase et par conséquent , il dépend en partie des purines exogènes de même les

érythrocytes et les leucocytes polynucléaires utilisent aussi des purines exogènes pour synthétiser les nucléotides.

En revanche, les lymphocytes périphériques possèdent une certaine capacité de synthétiser de novo des purines.

3- REGULATION DE LA BIOSYNTHESE DES NUCLEOTIDES PURIQUES

3.1- la taille du pool de PRPP régule la biosynthèse des purines.

La vitesse de synthèse du PRPP dépend à la fois de la disponibilité du ribose 5-P et de l'activité de la PRPP synthétase enzyme qui est sensible aussi bien à la concentration en (P) qu'à celle des ribonucléotides puriques qui agissent comme régulateurs allostériques.

3.2- L'AMP et le GMP rétrocontrôlent la PRPP glutamyl aminotransférase.

La régulation par cette enzyme est probablement moins importante sur le plan physiologique que la régulation de la PRPP synthétase

3.3- L'AMP et le GMP rétrocontrôlent leur formation à partir de l'IMP.

2 mécanismes régulent la conversion de l'IMP en GMP et AMP

- L'AMP contrôle l'adénylo succinate synthétase par rétroaction et le GMP rétro inhibe l'IMP déshydrogénase.

- De plus, la conversion de l'IMP en adénylosuccinate pour aboutir à l'AMP nécessite du GTP, et la conversion de xanthinylate (XMP) en (GMP) requièrent de l'ATP.

Ainsi, une régulation croisée entre les voies du métabolisme de l'IMP permet de diminuer la synthèse d'un nucléotide purique lorsque l'autre nucléotide purique est déficient. L'AMP et le GMP inhibent aussi l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (qui convertit l'hypoxanthine et la guanrine en IMP et GMP

La régulation de la synthèse des purines se fait par elles-mêmes, l'excès de l'un stimulant la formation de l'autre

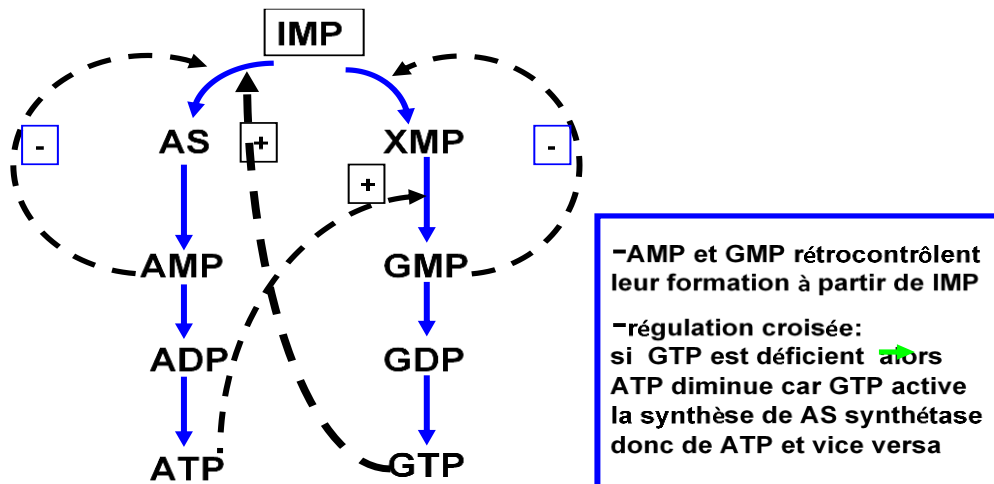
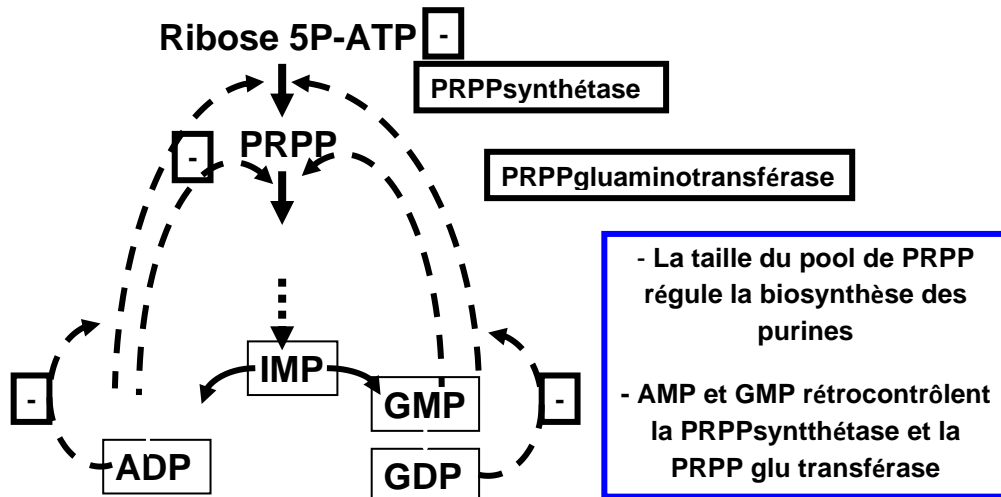
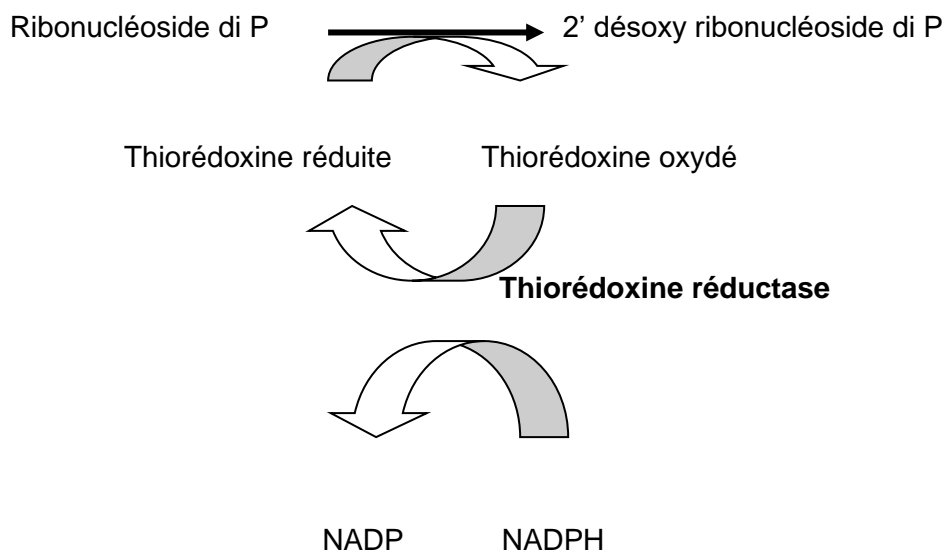


Fig 8 : Régulation de la biosynthèse des nucléotides puriques

4- BIOSYNTHESE DES DESOXYRIBONUCLEOTIDES

- La réduction du carbone 2' des ribonucléotides puriques et pyrimidiques catalysée par le complexe ribonucléotide réductase forme les désoxyribonucléoside diphosphates (d NDP)
- Le complexe n'est actif que quand les cellules synthétisent massivement de l'ADN.
- La régulation est complexe : elle permet une production appropriée de désoxyribonucléotides pour la synthèse de l'ADN



BIOSYNTHESE DES NUCLEOTIDES PYRIMIDIQUES

- Cette voie possède plusieurs précurseurs communs à la voie de biosynthèse des nucléosides puriques
- Mais cette voie diffère de la 1^{ère} par le fait que l'attachement de la partie ribose-(P) à l' N-3 d'une base pyrimidique n'aura lieu que plus tard.

1- BIOSYNTHESE

*Cette biosynthèse commence par la formation de carbamyl phosphate (CP) à partir de la Gln de l'ATP et du CO₂.

Cette réaction est catalysée par la CP synthétase II cytosolique différente de la CP synthétase I mitochondriale de la synthèse de l'urée. La compartimentation fournit donc des pools indépendants de CP pour chaque processus.

10.11.12.13.14

Des protéines multifonctionnelles catalysent les 1^{ères} réductions de la biosynthèse de novo des pyrimidines.

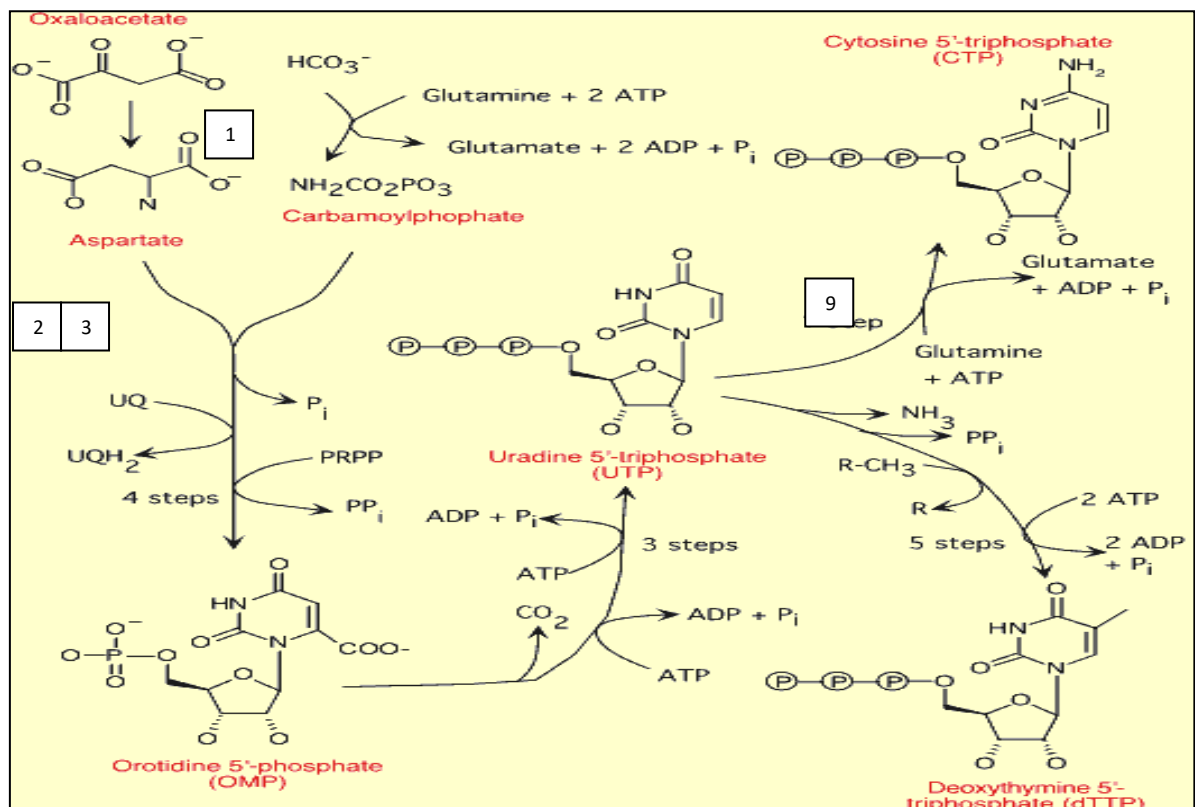


Fig 9 :biosynthèse des nucléotides pyrimidiques

* 1 seul gène code pour la **C A D** (polypeptide unique de 220 Kd) : **C**arbamyle synthéase + **A**spartate transcarbonylase + **D**ihydro orotase . (réactions **②③**)

* 1 autre gène code pour UMP synthéase : orotate P-R transférase + orotidine décarboxylase.(réaction **⑤⑥**)

Les ribo et désoxyribonucléosides de l'uracile et de la cytosine sont récupérés.

Tandis que les cellules de mammifères récupèrent peu de pyrimidine libre les réactions de récupération convertissent 2 ribonucléosides pyrimidiques (U et c) et 2 desoxyribonucléosides (dT et dC) en nucléotides correspondant.

Certains analogues des pyr sont des substrats(inhibiteurs) des enzymes de la biosynthèse des nucléotides pyrimidiques..

Exemple : le 5 fluorouracile, médicament anticancéreux est aussi phosphoribosylé par l'arotate phosphoribosyl transférase. (inhibiteur ⇨ anticancéreux)

2- REGULATION DE LA VOIE DE BIOSYNTHESE DES NUCLEOTIDES PYRIMIDIQUES

L'expression des gènes et l'activité des enzymes sont régulés

- Les deux premières enzymes de la voie de biosynthèse des nucléotides pyrimidiques sont sensibles à la régulation allostérique.

- Carbamyl -P-synthétase II est inhibée par UTP et les nucléotides puriques mais elle est activée par PR PP.
- Aspartate transcarbamylase est inhibée par le CTP et activée par l'ATP.

- Pour les complexes CAD (1+2+3) et (11+13), la régulation se fait au niveau génétique par une répression-dérépression apparemment coordonnées.

La biosynthèse des nucléotides puriques et pyrimidiques sont des processus régulés de façon coordonnée.

Exemple : la réaction catalysée par la PRPP synthétase qui forme un précurseur essentiel pour les 2 processus, est retroinhibée par les nucléotides puriques et pyrimidiques et elle est activée par le PRPP.

Comparison of de Novo Synthesis of Purines and Pyrimidines in Mammals

			Purines	Pyrimidines
Tissue			Liver	Liver , other tissues
Commitment step	Enzyme		PRPP amido-transferase	Carbamoyl phosphate synthase II
	Controls	Substrate availability	PRPP	
		Allosteric inhibition	IMP, GMP, AMP	UTP
Incorporation of ribose 5-phosphate			First step (commitment)	After completion of pyrimidine ring (orotic acid)
Comments			Branched	Linear

CATABOLISME DES PURINES ET DES PYRIMIDINES

1- CATABOLISME DES PURINES

- Les êtres humains convertissent, les nucléotides puriques, l'adénosine et la guanosine en acide urique produit final qui sera excrété.

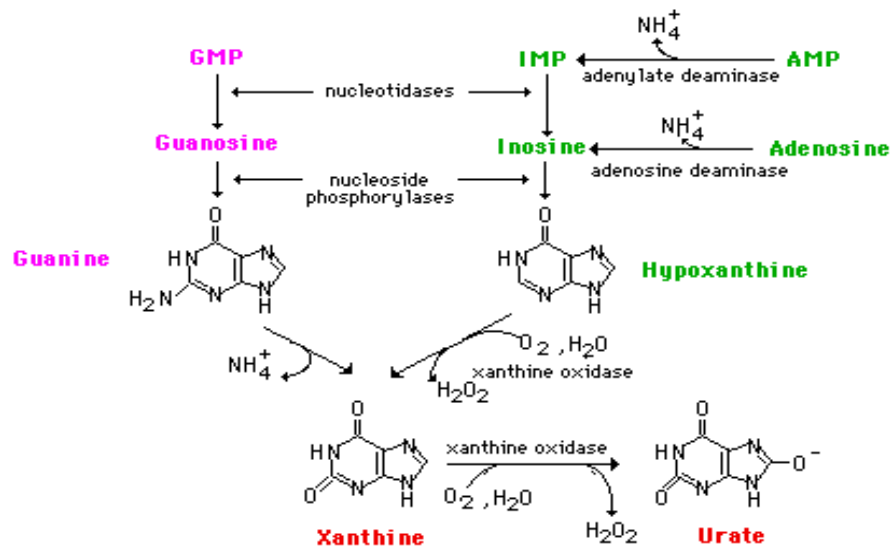


Fig 10 :catabolisme de l'AMP et du GMP

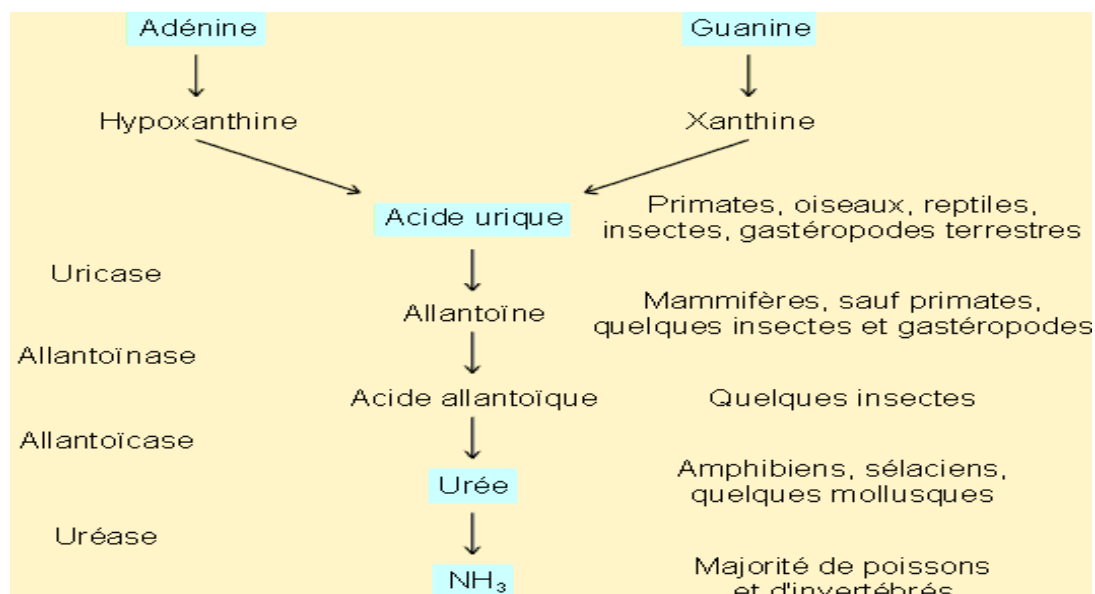


Fig 11 :catabolisme de A et G chez les êtres vivants

- L'excrétion totale d'acide urique chez les sujets normaux est de 400 à 600 mg/24h.
- Chez les mammifères autres que les primates supérieurs, l'uricase clive l'acide urique et forme l'allantoïne produit final très hydrosoluble.
- Chez l'homme (pas d'uricase) le produit final du catabolisme des purines est l'acide urique très peu soluble dans l'eau
- L'acide urique (acide faible) son ($pK_1 = 5,8$ et $pK_2 = 10,3$) le pK_2 et non examiné car les liquides physiologiques n'atteignent pas ce pH.

Ainsi, seuls l'acide urique et son urate monosodique sont présents dans les liquides biologiques.

Les urates sont beaucoup plus hydrosolubles que l'acide urique.

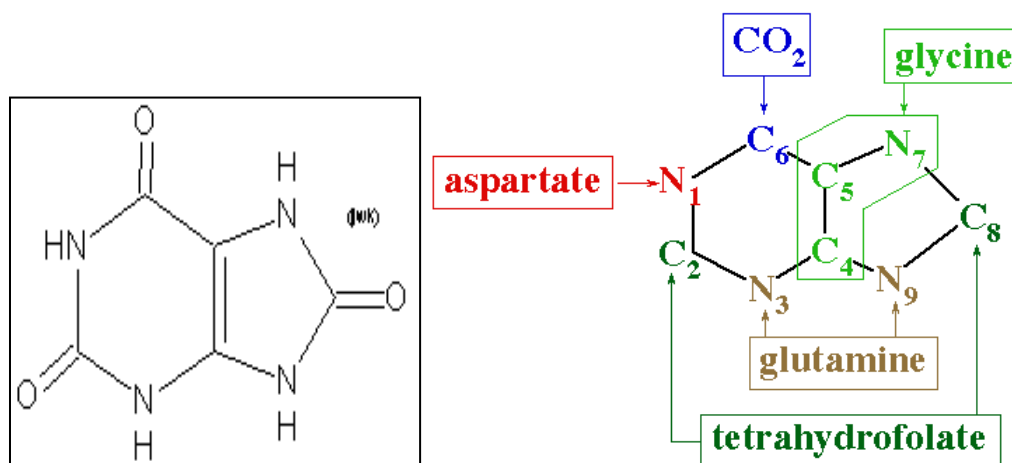


Fig 12 :Origine des atomes de l'acide urique

2- Maladies liées au catabolisme des purines :

2.1- La goutte

Elle est liée à des dépôts tissulaires d'urate de sodium du fait d'une anomalie du métabolisme de l'acide urique. Sa traduction est essentiellement articulaire et rénale.

Elle se voit essentiellement chez **l'homme** (90% des cas) et ne survient chez la femme qu'après la ménopause,

La surcharge urique est essentiellement liée dans la goutte à une exagération de la synthèse endogène des purines, dont l'acide urique est le catabolite ultime.

L'acide urique provient du métabolisme des nucléotides. La première étape de la dégradation des nucléoprotéines est régie par la phosphoribosyl pyrophosphate synthétase (PRPP synthétase). Puis les nucléotides sont transformés en nucléosides, eux mêmes métabolisés en acide urique. L'acide urique provient de la xanthine grâce à la xanthine oxydase. Les purines peuvent être reconverties en nucléotides, en particulier par l'hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase (HGPRT).

Le mécanisme exact du dérèglement métabolique dans la goutte habituelle primitive de l'adulte demeure inconnu bien que l'on suppose une anomalie enzymatique. Par contre des gouttes enzymopathiques sont connues : le déficit en HGPRT conduit à une forme exceptionnelle de goutte qui se voit chez le nourrisson (syndrome de LESCH et NYHAN); et plus rarement d'autres perturbations sont décrites comme l'hyperactivité de la PRPP synthétase

La goutte se traduit par des manifestations aiguës et des manifestations chroniques qu'il faut étudier séparément.

2.1.1- la goutte aiguë.

Les signes inflammatoires locaux sont intenses avec :

- tuméfaction du gros orteil, prédominant sur la métatarso-phalangienne,
- aspect rouge pivoine, luisant,
- augmentation de la chaleur locale,
- oedème local important avec turgescence veineuse.

Les signes biologiques comportent :

- augmentation de la vitesse de sédimentation et légère leucocytose
- et surtout, habituellement, une hyperuricémie.

2.1.2- La goutte chronique

Elle traduit la surcharge uratique des tissus . Elle peut toucher les tissus sous cutanés (ce sont les tophus), articulaires (ce sont les arthropathies uratiques), rénaux (ce sont la lithiase et les néphropathies). Elle est la conséquence d'hyperuricémie chronique non ou mal traitée.



Fig 13 :dépôt d'urate au niveau des tissus

2.2- Syndrome de Lesch-Nyhan

Défaut de synthèse de l'Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase

2.3- Xanthinurie lié à un déficit en xanthine oxydase

Le tableau suivant résume quelques maladies héréditaires du métabolisme des purines et leur origine.

Nom	Transmission	Chromosome Locus	Gène	Enzyme
Syndrome de Lesch-Nyhan	Récessive à l'X	X q26-27.2	AHPRT1	Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase
Déficit immunitaire combiné sévère lié à un déficit en adénosine désaminase	Récessive	20 q13.11	SCID	Adénosine désaminase
Goutte Susceptibilité		4 q23		
Lithiase rénale par déficit en adénine phosphoribosyltransférase	Récessive	16 q24.3	APRT	Adénine phosphoribosyltransférase
Xanthinurie par déficit en xanthine oxydase	Récessive	2 p23-p22	XDH	Xanthine oxydase

3- TRAITEMENT DE LA GOUTTE

3.1- Traitement de la crise aiguë

C'est le traitement symptomatique qui doit être énergique et précoce. Il comprend le repos, le régime et les médicaments.

- Les médicaments reposent sur la colchicine comprimés dosés à 1 mg/jour)
- Elle peut être remplacée (ou associée) par un anti-inflammatoire non stéroïdien tel que l'indo- métacine

3.2- Traitement de fond de la maladie goutteuse

Son but est de ramener l'uricémie au-dessous de 50 mg/l ("uricémie de sécurité"). C'est un traitement à vie. Son institution est impérative en cas de crises répétées et fréquentes.

- Régime hypo-uricémiant
- Colchicothérapie continue
- Médicaments hypo-uricémiants (Uricosuriques : dépresseurs de l'uricosynthèse)

4- CATABOLISME DES PYRIMIDINES

Le catabolisme des pyrimidines produit des métabolites très hydrosolubles (O_2 , NH_3 , β alanine β aminoisobutyrate)

Les pyrimidines sont finalement catabolisés (dégradé) en CO_2 , H_2O , et urée.

-La cytosine peut être décomposée en uracile puis en N-carbamoyl- β -alanine.

-La thymine est décomposée en β -aminoisobutyrate puis en intermédiaires menant par la suite dans cycle d'acide citrique.

⇒ la surproduction des catabolites pyrimidiques est rarement associée à des anomalies cliniques significatives.

Pharmacothérapie

La modulation du métabolisme de pyrimidine a pharmacologiquement des utilisations thérapeutiques.

Inhibiteurs de synthèse de pyrimidine sont employés dans les maladies graves du rhumatisme articulaire et de l'arthrite.

Le tableau suivant résume les quelques maladies héréditaires du métabolisme des pyrimidines.

Nom	Transmission	Chromosome Locus	Gène	Enzyme
<u>Acidurie orotique héréditaire</u> Type 1	<u>Récessive</u>	<u>3</u> q13	UMPS	Uridine monophosphate synthase
<u>Acidurie orotique héréditaire</u> Type 2	<u>Récessive</u>			Orotidylque décarboxylase
<u>Déficit en ornithine carbamyl transférase</u>	<u>Récessive à l'X</u>	<u>X</u> p21.1	OTC	Ornithine carbamyl transférase

Chapitre V

METABOLISME DES ACIDES AMINES

Objectifs educationnels :

1. Définir un acide aminé indispensable et non-indispensable.
2. Situer les intermédiaires métaboliques qui vont donner naissance aux acides aminés non indispensables
3. Décrire la formation de la cystéine par trans-sulfuration
4. Décrire le rôle de la phénylalanine hydroxylase et reconnaître l'erreur innée du métabolisme en rapport avec un dysfonctionnement de cette enzyme : la phénylcétonurie.
5. Identifier et expliquer les circonstances métaboliques qui aboutissent à un catabolisme des acides aminés.
6. Définir et expliquer les circonstances d'un bilan azoté Négatif
7. Définir et expliquer les circonstances d'un bilan azoté Positif
8. Expliquer le rôle de la transamination, de la désamination oxydative du glutamate et de la glutamine synthétase et de la glutaminase dans le devenir de l'azote alpha aminé.
9. Reconnaître une molécule d'urée, et son lieu de biosynthèse et les origines des molécules qui participent à sa biosynthèse (HCO_3^- , et 2 ammoniacs)
10. Décrire à quel niveau se situe la régulation allostérique du cycle de l'urée et par quel effecteur
11. Définir un acide aminé glucogène, un acide aminé cétogène
12. Expliquer le mécanisme général d'une erreur innée du métabolisme
13. Identifier et expliquer le niveau d'un block enzymatique à partir de données cliniques et métaboliques.
14. Expliquer le mécanisme de formation des amines biogènes
15. Identifier les produits spécialisés obtenus à partir de la tyrosine

BIOSYNTHESE DES ACIDES AMINES NON INDISPENSABLES

Tous les vertébrés, y compris les êtres humains, peuvent synthétiser les 10 acides aminés non indispensables sur le plan nutritionnel, à partir d'intermédiaires amphiboliquesⁱ ou bien à partir d'autres acides aminés alimentaires. Cependant, les vertébrés ne peuvent pas synthétiser les 10 acides aminés indispensables.

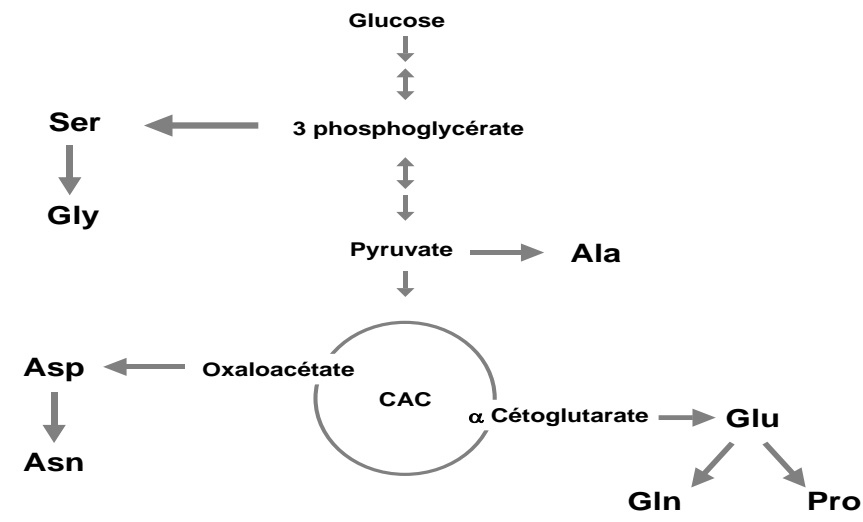
Tableau I : Besoins en acides aminés chez l'Homme

Essentiels	Non essentiels
Arginine¹	Alanine
Histidine¹	Aspartate
Isoleucine	Asparagine
Leucine	Cystéine
Lysine	Glutamate
Methionine	Glutamine
Phénylalanine	Glycine
Thréonine	Proline
Tryptophane	Sérine
valine	tyrosine

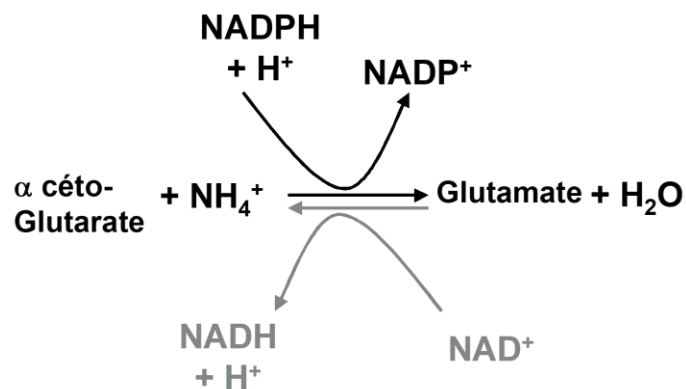
¹ **acides aminés « semi-indispensables » dans l'alimentation. Synthétisés à des taux insuffisants pour assurer la croissance des enfants.**

ⁱ Intermédiaire amphibolique : molécule qui participe à la fois à des voies cataboliques et anaboliques

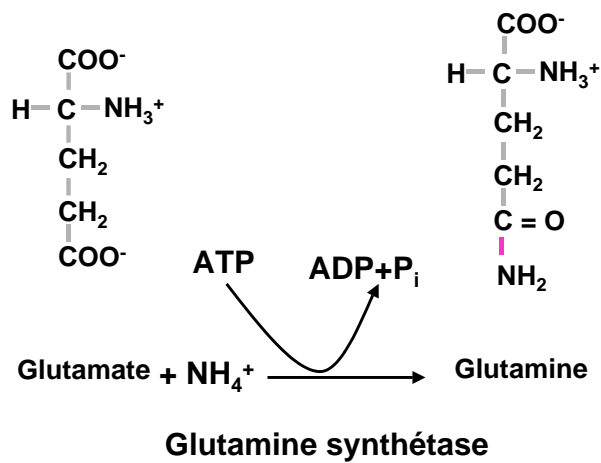
Les intermédiaires amphiboliques de départ et les acides aminés auxquels ils donnent naissance sont les intermédiaires α -céto-glutarate (Glutamate, Glutamine, Proline) et oxaloacétate (Aspartate, Asparagine) du cycle de l'acide citrique, l'intermédiaire glycolytique 3-phosphoglycérate (Sérine, Glycine) ainsi que le pyruvate (Alanine).



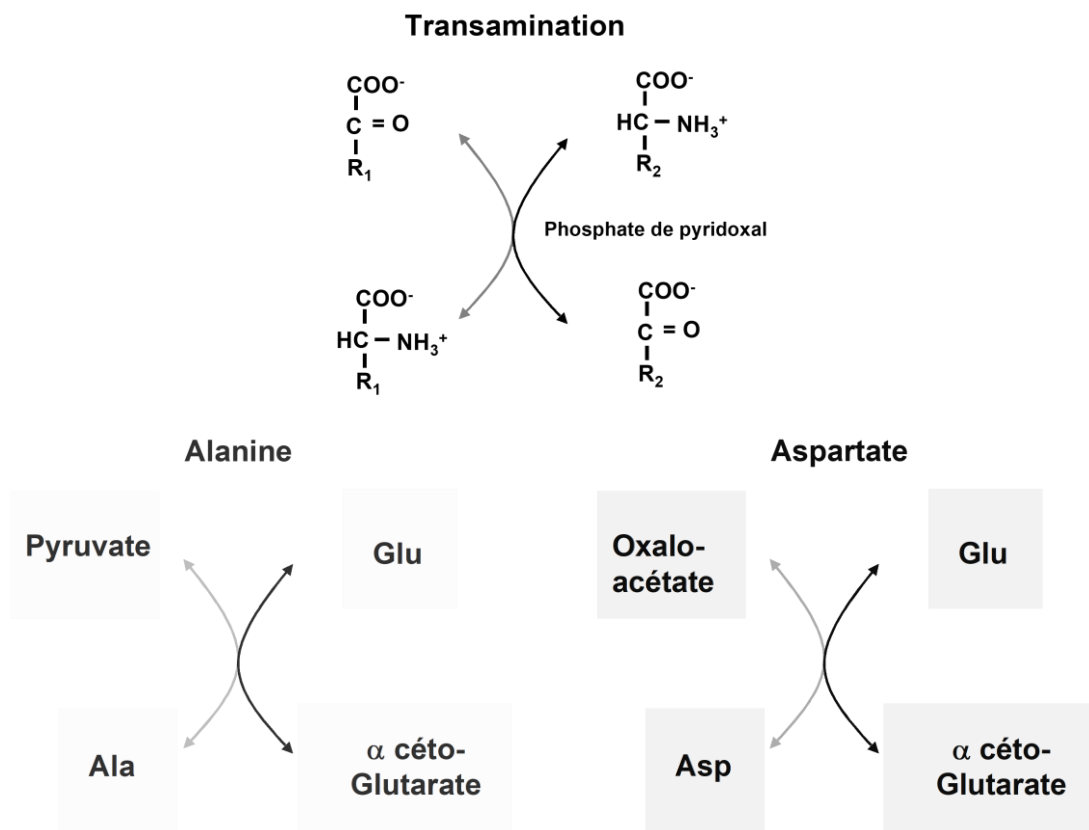
La glutamate déshydrogénase synthétise l'acide Glutamique



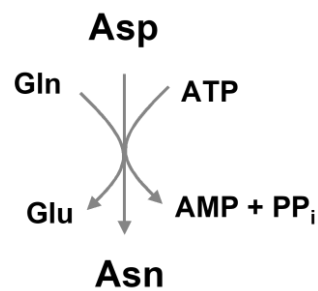
La glutamine est synthétisée à partir du glutamate sous l'action de la glutamine synthétase



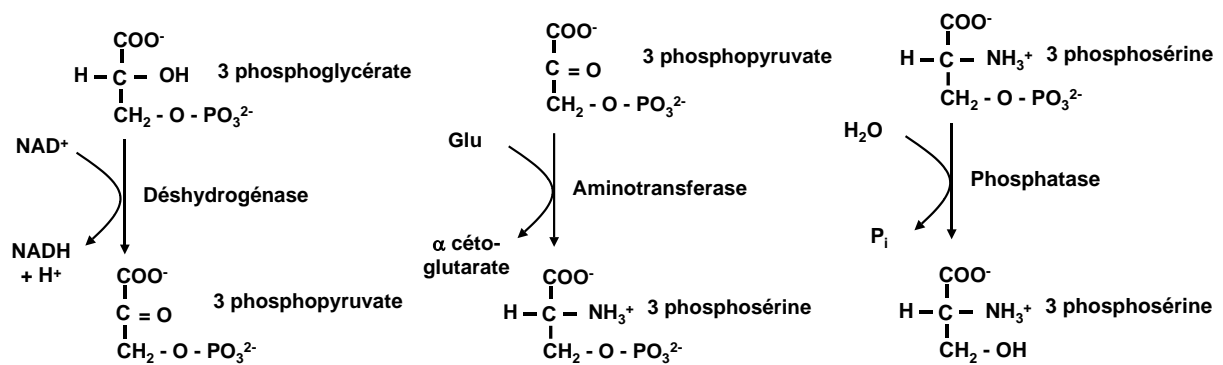
L'alanine et l'acide aspartique dérivent de leurs acides alpha-cétoniques correspondants (respectivement le pyruvate et l'oxaloacétate) par transamination. Cette réaction fait intervenir le couple Glutamate/ α -cétoglutarate. Le phosphate de pyridoxal est le coenzyme de cette réaction



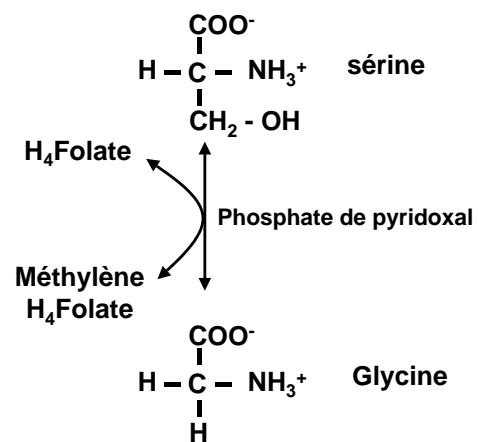
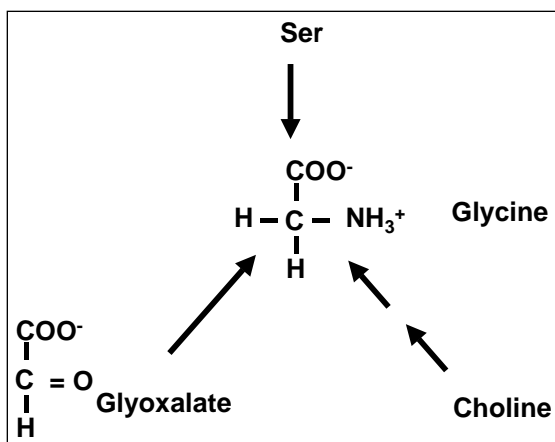
L'asparagine dérive de l'aspartate par l'action de l'asparagine synthétase



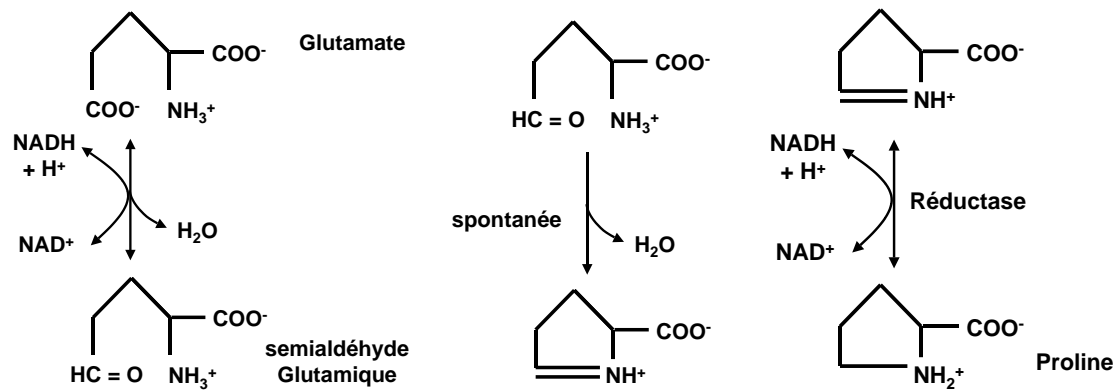
La sérine est synthétisée à partir du 3-phosphoglycérate



La Glycine dérive de 3 sources. De la sérine suite à l'action d'une hydroxyméthyltransférase, du glyoxalate après transamination et de la choline.

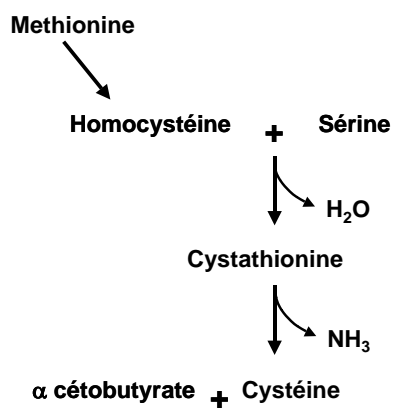


La proline est synthétisée à partir de l'acide glutamique



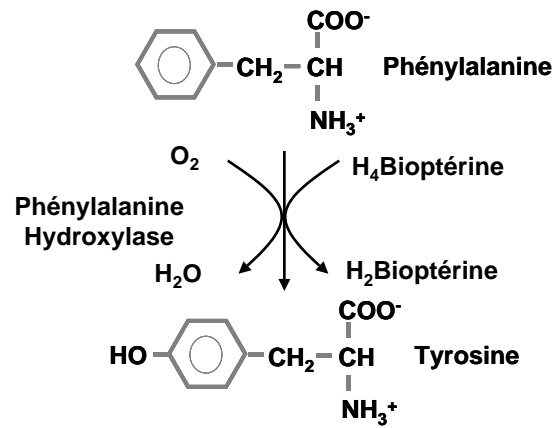
Deux autres acides aminés (Cystéine, Tyrosine) sont formés à partir d'acides aminés essentiels sur le plan nutritionnel.

Pour la biosynthèse de la Cystéine, la Sérine fournit le squelette carboné et l'homocystéine (dérivé de la méthionine) l'atome de soufre.



La cystéine dérive de la sérine et de la méthionine par transulfuration

La tyrosine provient de la conversion de la phénylalanine sous l'action de la phénylalanine hydroxylase. Réaction non réversible. La tetrahydrobioptérine joue le rôle de co-facteur.



CATABOLISME DES ACIDES AMINES

DEVENIR DE L'AZOTE ALPHA AMINE

Afin de caractériser les états de la nutrition azotée, les cliniciens et les nutritionnistes parlent de bilan azoté positif, négatif ou en équilibre.

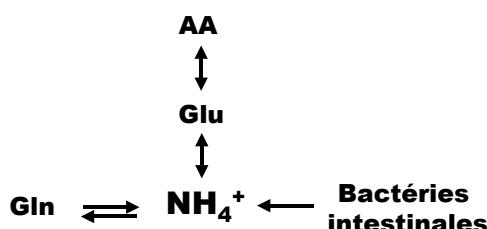
Bilan azoté négatif
Azote ingéré < Azote éliminé
 Malnutrition
 Maladies
 Vieillessement
 Déficit en AA essentiels

Bilan azoté positif
Azote ingéré > azote éliminé
 Croissance
 Grossesse
 Ré-alimentation

Le turn over protéique, c'est-à-dire la synthèse et la dégradation continues des protéines, existe dans toutes les formes de vie. Chaque jour, les êtres humains dégradent 1 à 2% de leurs protéines corporelles, principalement celles des muscles squelettiques.

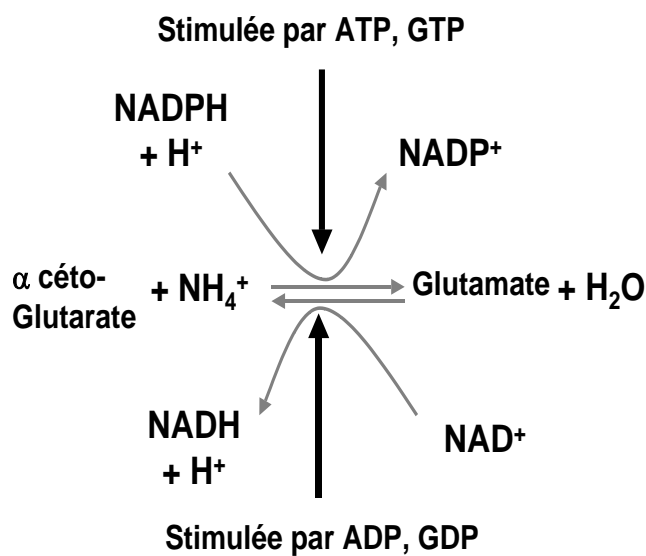
Les acides aminés libérés lors du catabolisme protéique ou ingérés en quantités supérieures aux besoins physiologiques sont dégradés, et non pas stockés.

L'ammoniaque est hautement toxique pour tous les animaux. Tandis que les poissons excrètent directement l'ammoniaque, les oiseaux et les animaux terrestres qui ont besoin de conserver l'eau, ne peuvent éliminer préférentiellement l'azote de cette façon. Les oiseaux détoxifient l'ammoniaque en le convertissant en acide urique. L'Homme et d'autres vertébrés supérieurs transforment l'ammoniac en urée.

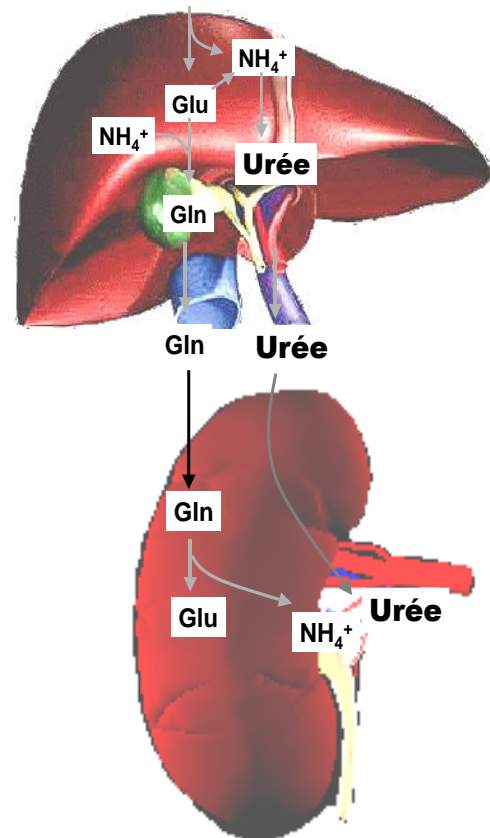
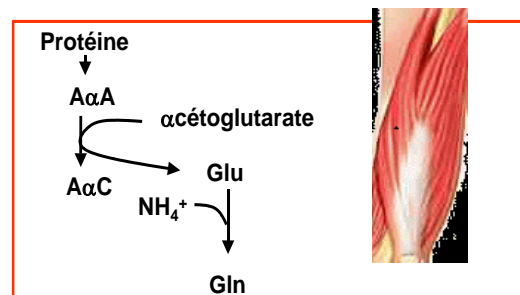


Origines de l'ammoniaque dans l'organisme

La réaction initiale du catabolisme des acides aminés est l'enlèvement du groupe α -aminé par **transamination** (à l'exception de 3 acides aminés : proline, thréonine et lysine), réaction qui nécessite du phosphate de pyridoxal. Ainsi la transamination canalise l'azote des acides aminés vers le glutamate. La L-glutamate déshydrogénase occupe une position centrale dans le métabolisme azoté. L'intoxication par l'ammoniaque peut être mortelle ; la glutamine synthétase convertit l'ammoniaque en glutamine non toxique qui sera transporté au foie. La glutaminase hépatique libère ensuite l'ammoniac de la glutamine pour servir à la synthèse de l'urée.



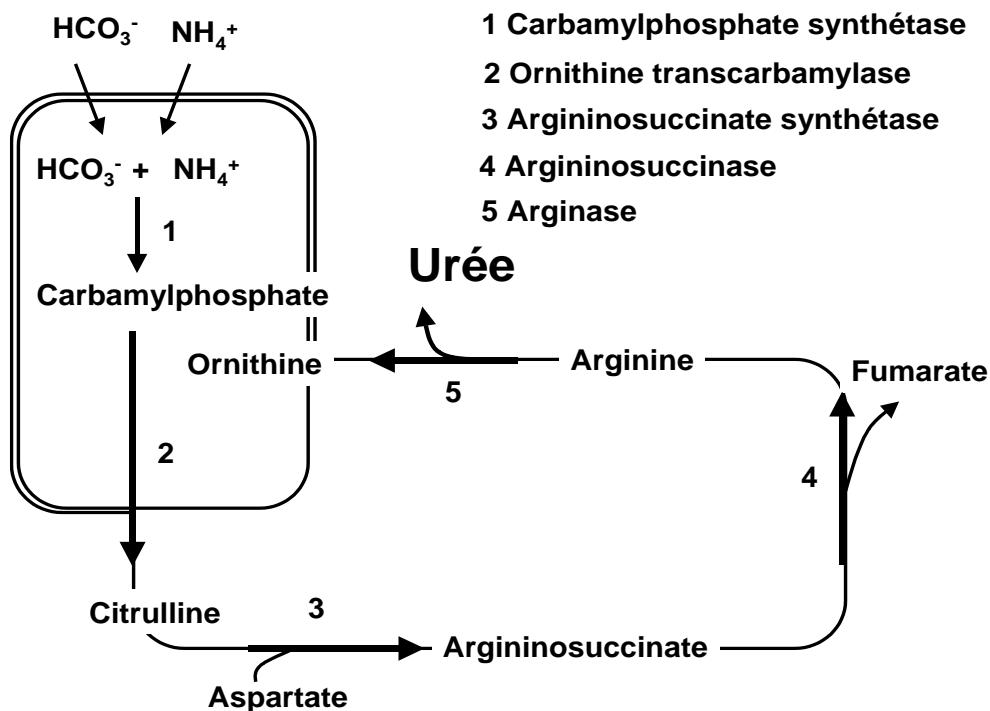
Régulation de l'action de la glutamate déshydrogénase



Transport de l'azote

L'urée, principal produit final du catabolisme de l'azote chez les êtres humains, est synthétisée à partir de l'ammoniac, du dioxyde de carbone (sous forme de bicarbonate) et de l'azote du groupement aminé de l'aspartate. Les réactions ont lieu en partie dans la matrice mitochondriale et en partie dans le cytoplasme. La synthèse du carbamylphosphate à partir de l'ion ammonium et du HCO_3^- a lieu dans les mitochondries hépatiques, ainsi que la condensation du carbamylphosphate avec l'ornithine pour former la citrulline. Les réactions ultérieures se déroulent dans le cytoplasme. La réaction finale catalysée par l'arginase, coupe l'arginine en urée et en ornithine et complète le cycle.

Cycle de l'urée

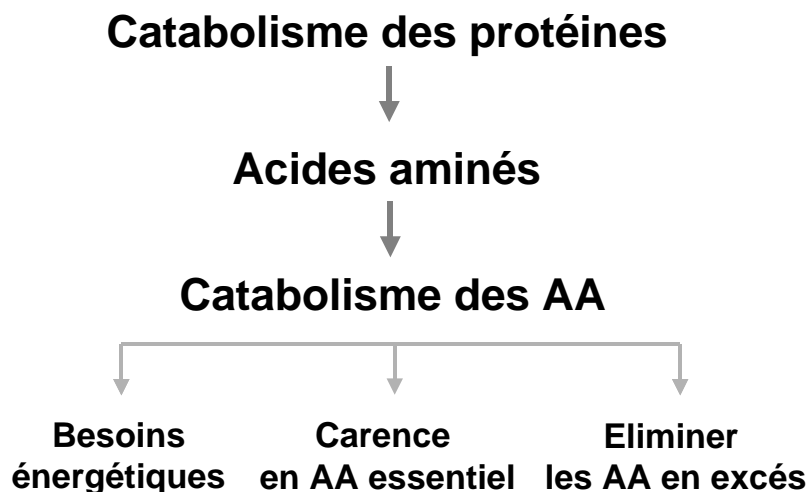


La régulation de la biosynthèse de l'urée fait intervenir des changements à la fois des taux enzymatiques et de la régulation allostérique de l'activité de la carbamylphosphate synthétase par le **N-acétylglutamate**.

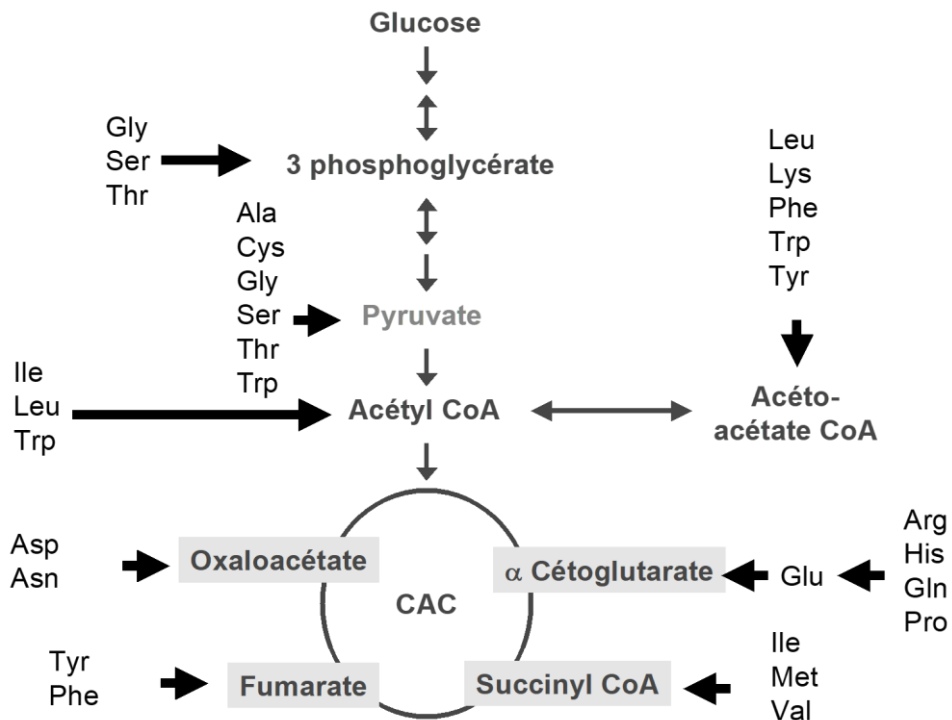
Des erreurs innées du métabolisme sont associées à chaque réaction du cycle de l'urée. Elles comprennent les hyperammoniémies de type 1 et 2, la citrullinémie, l'acidurie argininosuccinique et l'hyperargininémie.

CATABOLISME DU SQUELETTE CARBONE DES ACIDES AMINES

Quand les apports alimentaires en acides aminés dépassent les besoins métaboliques, en cas de dénutrition sévère et en cas de carence en acides aminés essentiels, le squelette carboné des acides aminés est catabolisé en intermédiaires amphiboliques utilisés comme source d'énergie, ou comme substrat pour la biosynthèse des glucides (acide aminé glucogène) et des lipides (acide aminé cétogène).



La plupart du temps, l'enlèvement de l'azote de l'azote α -aminé par transamination est la réaction initiale du catabolisme des acides aminés. Les réactions suivantes enlèvent les autres atomes d'azote et restructurent le squelette carboné restant qui sera converti en intermédiaires amphiboliques tels l'oxaloacétate, l' α -cétoglutarate, le pyruvate, et l'acétyl-CoA. Par exemple, la désamination de l'asparagine produit de l'aspartate qui va être converti ensuite en oxaloacétate. La glutamine et le glutamate donnent de l' α -cétoglutarate au cours de réactions analogues.



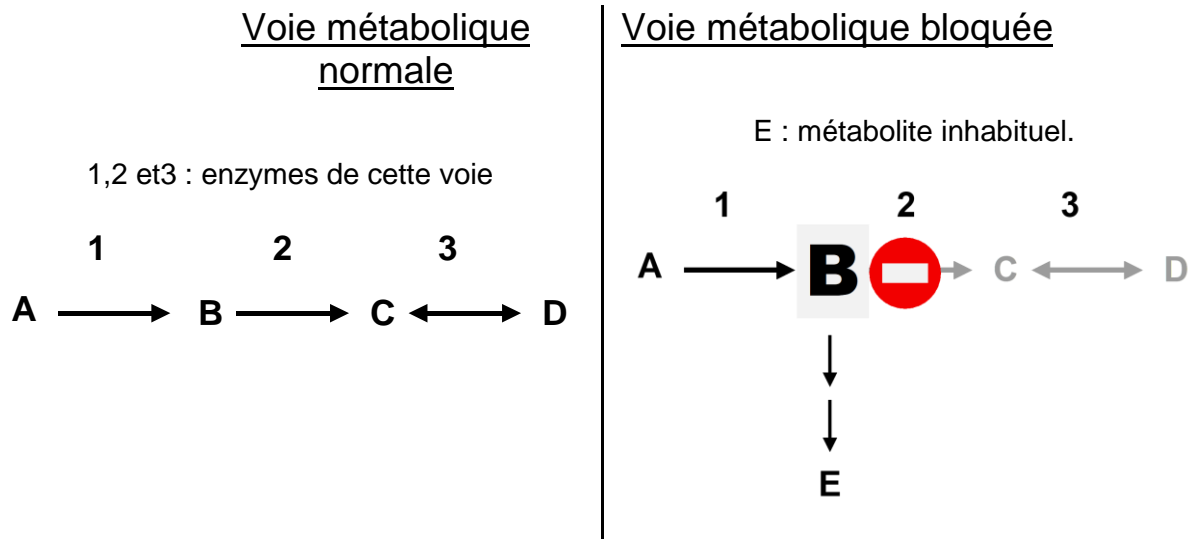
Selon la position de l'intermédiaire amphibolique au niveau de la chaîne métabolique, l'acide aminé précurseur sera glucogène, cétogène ou à la fois glucogène et cétogène.

Devenir des atomes du squelette carboné des acides aminés

Glucogènes	Cétogènes	Glucogènes Cétogènes
Ala	Leu	Ile
Arg	Lys	Phe
Asp		Trp
Cys		Tyr
Glu		Lys
Gly		
His		
Met		
Pro		
Ser		
Thr		
Val		

Plusieurs erreurs innées du métabolisme des acides aminés ont été décrites.
Le mécanisme général est schématisé ci-dessous

Erreurs innées du métabolisme : mécanisme général



Origines possibles du défaut métabolique

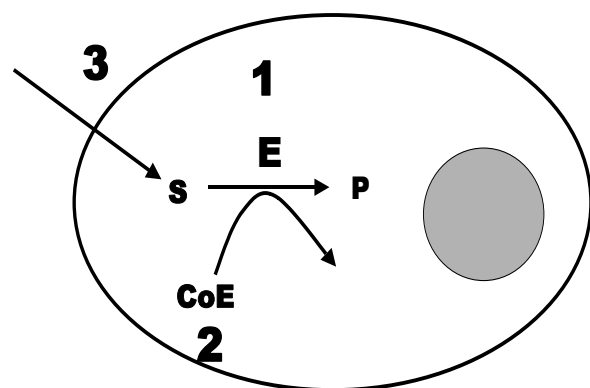
- 1 : défaut ou déficit enzymatique
- 2 : déficit en coenzyme
- 3 : déficit du système de transport

S : substrat

E : enzyme

P : produit

CoE : coenzyme



TRANSFORMATION DES ACIDES AMINES EN PRODUITS SPECIALISES.

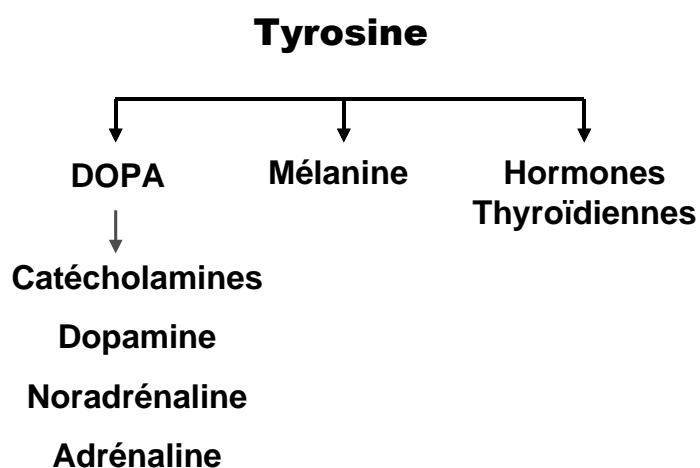
Outre les rôles structuraux et fonctionnels spécifiques dans les protéines et les polypeptides, les acides aminés participent à de nombreux processus biosynthétiques. Par exemple : la glycine participe à la biosynthèse de l'hème, des purines et de la créatine.

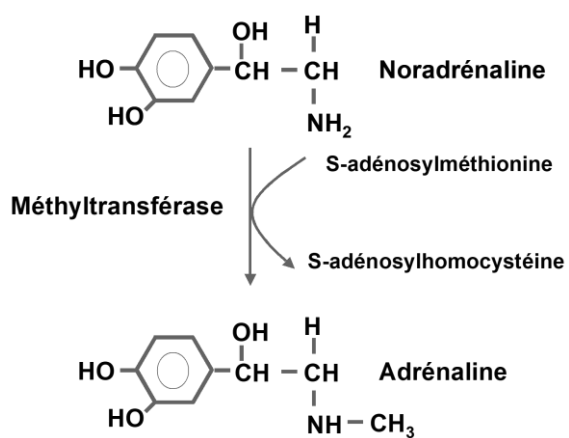
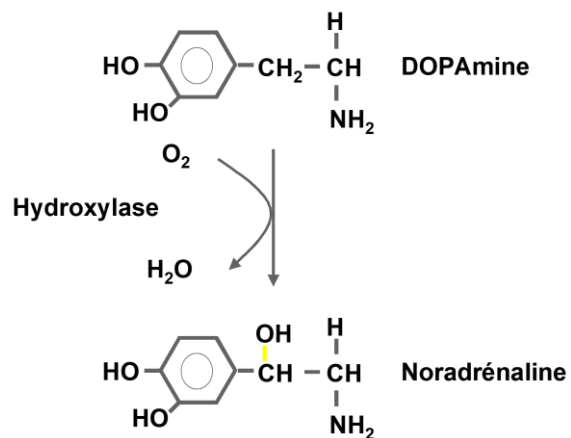
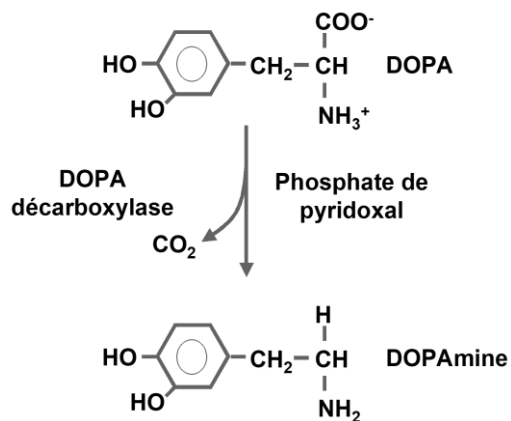
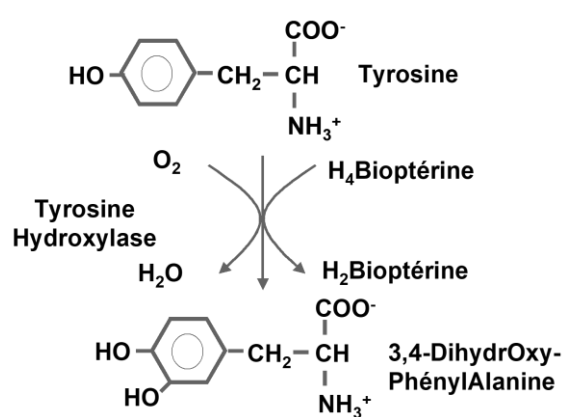
Les amines biogènes sont obtenues par décarboxylation de certains acides aminés. Le glutamate forme un neurotransmetteur, le γ -aminobutyrate (GABA). La décarboxylation de l'histidine donne l'histamine ...

Tableau II : principales amines biogènes.

Acide aminé	Amine	Localisation ou fonction
Glutamate	Acide γ -aminobutyrique	Neurotransmetteur du SNC
Histidine	histamine	Vasodilatateur tissulaire
5 hydroxytryptophane	sérotonine	Vasoconstricteur
Sérine	éthanolamine	phosphatides

La tyrosine donne les mélanines, l'adrénaline et la noradrénaline et son iodation produit les hormones thyroïdiennes.





Chapitre VI

OLIGO-ELEMENTS

Objectifs :

1. Définir les principaux oligo-éléments
2. Décrire les principales étapes du métabolisme des oligoéléments
3. Reconnaître leurs principaux effets biologiques
4. Rappeler la répartition des principaux oligoéléments dans l'organisme
5. Résumer les paramètres clés du métabolisme des principaux oligoéléments
6. Analyser les mécanismes d'une perturbation de l'homéostasie des oligoéléments

Les oligo-éléments sont appelés aussi micro-éléments ou éléments traces. Ils sont des minéraux mineurs dont les besoins quotidiens sont inférieurs à 100mg. Ils jouent des rôles divers dans l'organisme. Ils n'ont pas de valeur énergétique propre.

Les oligoéléments essentiels à risque de carence chez l'Homme sont :

- | | | | | | |
|-------------|------|---------------|------------|------|----------------|
| • Fer | : Fe | (0,06 g/kg) | • Iode | : I | (0,0002 g/kg) |
| • Zinc | : Zn | (0,033 g/kg) | • Chrome | : Cr | (0,00002 g/kg) |
| • Cuivre | : Cu | (0,001 g/kg) | • Fluor | : F | (0,037 g/kg) |
| • Molybdène | : Mo | (0,0001 g/kg) | • Sélénium | : Se | (0,0002g/kg) |

Teneur du corps humain en oligoéléments en g/kg (Schroeder)

1. Définition d'un élément trace essentiel

La définition d'éléments trace essentiels répond à des critères précis : leur concentration dans des tissus vivants doit être relativement constante, leur carence doit se manifester par un défaut structural et/ ou fonctionnel reproductible ; ils doivent intervenir dans une réaction biochimique précise ; les troubles dus à leur carence doivent pouvoir être prévenus ou corrigés par l'apport de ce seul élément.

2. Métabolisme

L'absorption : sa complexité relève de formes chimiques différentes : sels minéraux, complexes organiques (métalloprotéines, acides aminés, vitamines,...). Dans la lumière intestinale, la biodisponibilité des oligo-éléments peut être diminuée ou augmentée par certaines autres substances (phytates, vitamine C, autres minéraux,...). Lors de leur passage à l'intérieur de l'entérocyte, les oligoéléments peuvent être stockés dans des protéines à ce niveau. Le renouvellement de ces cellules peut ainsi contribuer à la perte de cette fraction stockée.

Le stockage est le plus souvent hépatique. Leur excrétion se fait essentiellement au niveau biliaire avec cycle entérohépatique (Cu, Fe) ou au niveau urinaire (Se, Cr, F).

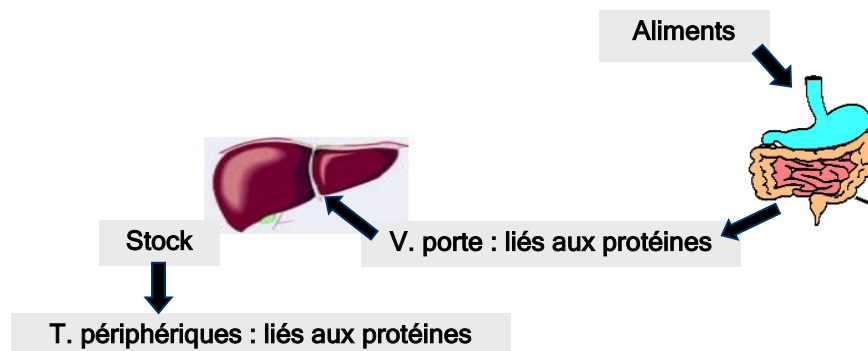


Figure 1 : Métabolisme des oligo-éléments

3. Rôles des oligo-éléments (tableau 2)

Les oligo-éléments jouent plusieurs rôles : structural pour certain tissu, cofacteur d'enzyme, expression des signaux cellulaires, défense immunitaire de l'organisme, rôle antioxydant.

Par ce dernier rôle, les oligo-éléments participent à la lutte contre les dérivés réactifs de l'oxygène, conséquence de la vie aérobie des cellules.

Pour maintenir leur intégrité, nos cellules sont pourvues de molécules capables de piéger ces radicaux libres et de systèmes enzymatiques anti-radicalaires : les superoxydes dismutases à cuivre et à zinc ou à manganèse, les glutathion peroxydases séléno-dépendantes (figure 2).

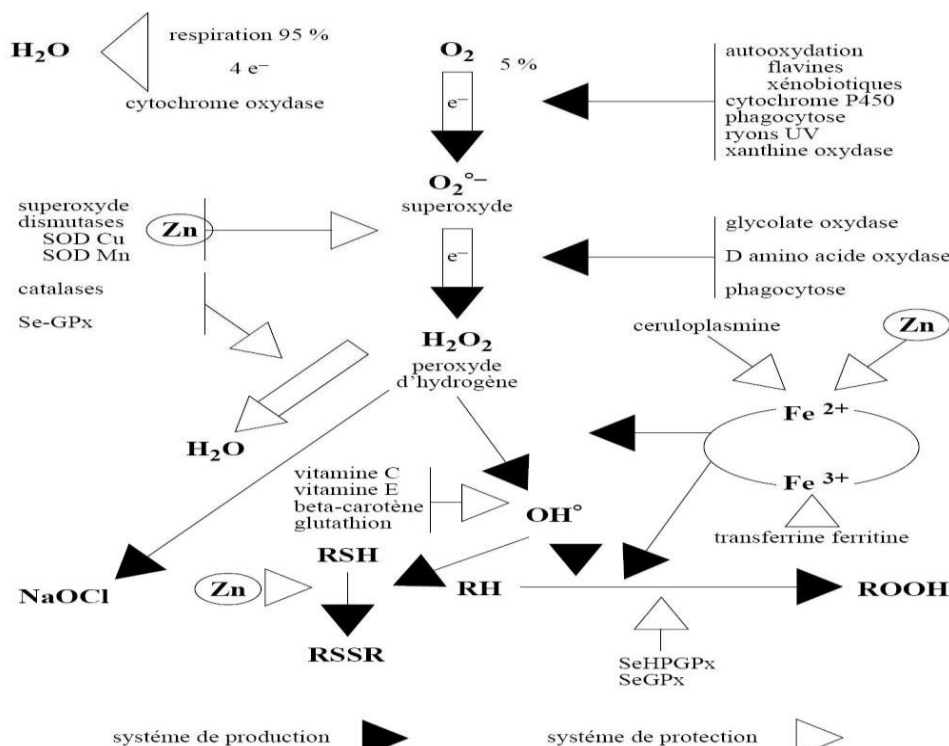


Figure 2 : Systèmes de production/protection des radicaux libres de l'O2 (Collège des enseignants de Nutrition 2010)

4. Besoins en oligo-éléments (tableau 1)

Bien que les besoins en oligo-éléments soit faible (<100mg/J), ces composés jouent un rôle primordial dans le maintien d'un bon état de santé. Aucune source endogène n'est possible, la seule source possible est l'apport alimentaire.

Tableau 1 : Caractéristiques clinico-biologiques des oligoéléments

(Biochimie pathologique Delatre J 2003)

Distribution dans l'organisme, réserves	Rôles physiologiques et métaboliques	Sources alimentaires, ANC pour l'adulte ou apports estimés adéquats (AEA)	Surcharge et carence
Cuivre (Cu)			
Concentré dans le foie, le cœur, l'encéphale et la rate Excrété dans les fèces	Nécessaire à la synthèse de l'hémoglobine Essentiel à la production de mélanine, de myéline et de certains composés de la chaîne de transport des électrons	Foie, fruits de mer, céréales entières, légumineuses, viande Un régime normal fournit de 2 à 5 mg/j ANC : 2 mg	<i>Surcharge</i> : rare ; la maladie de Wilson est due à un stockage anormal <i>Carence</i> : rare
Iode (I)			
Ubiquitaire, mais concentré dans la glande thyroïde Absorption régie par la concentration sanguine d'iode lié aux protéines Excrété dans l'urine	Nécessaire à la synthèse des hormones thyroïdiennes (T ₃ et T ₄) impliquées dans la régulation du métabolisme cellulaire	Huile de foie de morue, sel iodé, fruits de mer, légumes cultivés dans un sol riche en iode AEA : 0,15 mg	<i>Surcharge</i> : inhibe la synthèse des hormones thyroïdiennes <i>Carence</i> : hypothyroïdie ; crétinisme chez le nourrisson ; goitre, myxœdème chez l'adulte ; difficultés d'apprentissage chez les enfants
Chrome (Cr)			
Présent dans tout l'organisme	Nécessaire à la synthèse du facteur de tolérance au glucose (GTF) Potentialise l'effet de l'insuline sur le métabolisme des glucides	Foie, viande, fromage, céréales entières, levure de bière, vin AEA : 0,05 à 0,1 mg	<i>Surcharge</i> : aucun problème connu <i>Carence</i> : entrave l'action de l'insuline ; par conséquent, fait augmenter la sécrétion insulinaire avec risque d'apparition d'un diabète sucré chez l'adulte
Sélénium (Se)			
Stocké dans le foie et les reins	Anti-oxydant. Composant de certaines enzymes Permet d'économiser la vitamine E	Viande, fruits de mer, céréales AEA : 0,05 à 0,1 mg	<i>Surcharge</i> : nausées, vomissements, irritabilité, épuisement, perte pondérale et perte des cheveux <i>Carence</i> : aucun problème connu

ANC : apport nutritionnel conseillé, AEA : apport estimé adéquat

Tableau 1 (suite) : Caractéristiques clinico-biologiques des oligoéléments (Biochimie pathologique Delatre J 2003)

Distribution dans l'organisme, réserves	Rôles physiologiques et métaboliques	Sources alimentaires, ANC pour l'adulte ou apports estimés adéquats (AEA)	Surcharge et carence
Zinc (Zn)			
Concentré dans le foie, les reins et l'encéphale Excrété dans les fèces	Composant de plusieurs enzymes : anhydrase carbonique Rôle structural dans diverses protéines : doigts de zinc, facteurs de transcription, gène suppresseur de tumeur <i>p53</i> Nécessaire à une croissance normale, à la cicatrisation, au goût, à l'odorat et à la spermatogenèse	Crustacés, viande, céréales, légumineuses, noix, germe de blé, levures ANC : 4 mg	<i>Surcharge</i> : difficulté à marcher ; trouble de l'élocution ; tremblements ; empêche l'absorption du cuivre, ce qui peut générer une déficience immunitaire <i>Carence</i> : perte du goût et de l'odorat ; retards de croissance ; difficultés d'apprentissage ; diminution de l'immunité
Manganèse (Mn)			
Surtout concentré dans le foie, les reins et la rate Excrété en bonne partie dans les fèces	Co-facteur d'enzymes impliquées dans la synthèse des acides gras, du cholestérol, de l'urée et de l'hémoglobine Nécessaire au fonctionnement normal des neurones, à la lactation, à l'oxydation des glucides et à l'hydrolyse des protéines	Noix, légumineuses, céréales entières, légumes verts à feuilles, fruits AEA : 3 mg	<i>Surcharge</i> : semble favoriser un comportement obsessionnel et violent ainsi que des hallucinations <i>Carence</i> : aucun problème connu
Fer (Fe)			
60 à 70 p. 100 dans l'hémoglobine, le reste est lié à la ferritine dans les muscles squelettiques, le foie, la rate et la moelle osseuse Seulement 2 à 10 p. 100 du fer alimentaire sont absorbés Éliminé dans l'urine, la transpiration et les pertes menstruelles Perte avec chute de cheveux et desquamation	Constituant de l'hème de l'hémoglobine, qui lie la majeure partie de l'oxygène transporté dans le sang Composant des cytochromes impliqués dans la phosphorylation oxydative	Meilleures sources : viande, foie, fruits de mer, jaune d'œuf, fruits séchés, noix, légumineuses, mélasse ANC : homme : 9 mg, femme : 15 mg	<i>Surcharge</i> : hémochromatose ; lésions hépatiques (cirrhose, cancer), cardiaques et pancréatiques (diabète) <i>Carence</i> : anémie ferriprive, pâleur, léthargie, anorexie, paresthésie, diminution des fonctions cognitives chez les enfants ; troubles de la thermorégulation ; diminution de la bactéricidie phagocytaire
Fluor (F)			
Composant des os, des dents et d'autres tissus Excrété dans l'urine	Important pour la structure des dents ; contribue peut-être à prévenir la carie dentaire (notamment chez les enfants) et l'ostéoporose chez les adultes	Eau fluorée, sel de cuisine fluoré AEA : 2,5 mg	<i>Surcharge</i> : dents tachetées <i>Carence</i> : aucun problème connu

ANC : apport nutritionnel conseillé, AEA : apport estimé adéquat

5. Le fer

Le Fer est un oligoélément indispensable à la vie. Il constitue l'atome central de molécules importantes dans l'organisme.

5.1. Propriétés chimiques du fer

Dans la nature le fer peut exister sous 2 états oxydatifs stables : Fe^{2+} et Fe^{3+} . Dans notre organisme, la solubilité du Fe^{2+} est largement supérieure au Fe^{3+} . La forme Fe^{2+} représente donc la forme labile (libre) et la forme Fe^{3+} est présente au niveau des protéines de transports et de stockage. Le passage vers l'une ou l'autre forme est facilité par un système d'oxydoréduction ou des ferroxidases.

5.2. Métabolisme normal du fer

5.2.1. Répartition du fer dans l'organisme

Un adulte sain possède environ 4 grammes de fer répartis entre :

- fer héminique : intégré dans la structure de l'hème à l'état ferreux (Fe^{2+})
- fer non héminique : à l'état ferrique (Fe^{3+}).

Tableau 2 : Répartition du fer dans l'organisme

FER HEMINIQUE	hémoglobine	2.4 g	60 %
Fe⁺⁺	myoglobine	0.2 g	5 %
	Enzymes respiratoires cellulaires (cytochromes, catalases, peroxydases,...)	0.01 g	0.2 %
FER NON HEMINIQUE	fer plasmatique lié à la transferrine	0.004 g	0.1 %
Fe⁺⁺⁺	fer de réserve / ferritine 2/3, hemosidérine	1.4 g	35 %
	1/3		
Total		4 g	

5.2.2. Cycle du fer dans l'organisme

L'organisme est avare de son fer, la durée moyenne de séjour d'un atome de fer dans l'organisme est estimée à environ 10 ans.

Le fer plasmatique est un carrefour d'un cycle :

- externe : absorption excrétion
- interne : fer des hématies et des réserves.

Pour le cycle interne, le fer plasmatique lié à la transferrine permet des échanges permanents entre 3 tissus : précurseurs érythropoïétiques et hématies, système réticulo-endothélial, et foie. Ce pool plasmatique est renouvelé en moyenne 10 fois par jour par échange entre les différents secteurs.

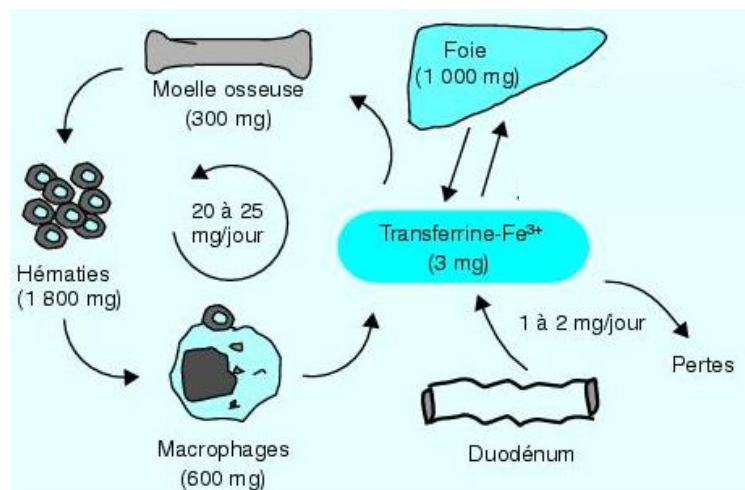


Figure 3 : Les cycles interne et externe du fer (Omar S 2006)

5.2.3. Besoins en fer

Le fer est recyclé dans l'organisme et les besoins doivent juste compenser les pertes : régulières (desquamation des cellules de l'épithélium intestinal)

épisodiques (menstruation, grossesse, allaitement ou hémorragies).

Les besoins quotidiens sont d'environ : 1 mg chez l'homme et 2 mg chez la femme.

Le fer est apporté principalement par le foie, les viandes, les fruits de mer, les œufs, les légumes verts, les lentilles, les fruits secs,...

5.2.4. Absorption intestinale

Elle est maximale au niveau du duodénum. Elle est accélérée par la vitamine C et inhibée par les tannins (café et thé).

Le fer ferreux (héminique, biodisponibilité de 15-35%) est absorbé directement avec l'hème via son récepteur spécifique. Alors que le fer ferrique (origine végétale, biodisponibilité de 2-20%) doit être solubilisé par le pH acide de l'estomac et réduit préalablement en Fe^{2+} pour être pris en charge par un transporteur spécifique de cations divalents DMT1 (Divalent Metal Transporter 1).

Le passage dans le sang se fait grâce à la ferroportine qui le transporte au pôle basal de l'entérocyte où il est oxydé pour être pris en charge par la transferrine.

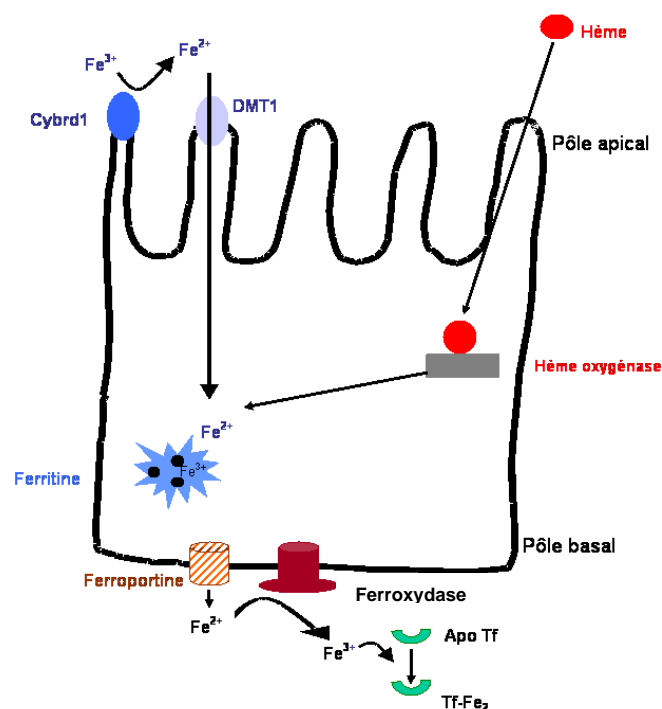


Figure 4 : Absorption intestinale du Fer

5.2.5. Transport plasmatique du fer

La transferrine (TRF = sidérophiline) est une bêta-globuline synthétisée par le foie. Elle transporte la plus grande partie du fer (95 %). Cette molécule possède deux sites de fixation de fer ferrique. A l'état physiologique, la TRF est saturée au 1/3 de sa capacité (CTF). Les 70 % qui demeurent libres définissent la capacité latente de fixation (CLF). Le rapport sidéremie/CTF définit le coefficient de saturation qui est d'environ 30 %.

5.2.6. Métabolisme intra-cellulaire du fer

Le pool labile intra-cellulaire est en équilibre avec le fer entrant dans la cellule et le fer présent dans les molécules fonctionnelles ou de stockage. Sa concentration est contrôlée. En effet sous forme libre, il peut être toxique.

5.2.6.1. Pool fonctionnel

- 80 % du fer transporté par la transferrine est transféré aux érythroblastes de la moelle osseuse pour être incorporé à la protoporphyrine IX et former l'hème.

Ils captent le fer de la TRF via le récepteur de la TRF (RTRF) (75 % du RTRF se trouve sur les érythroblastes et les réticulocytes).

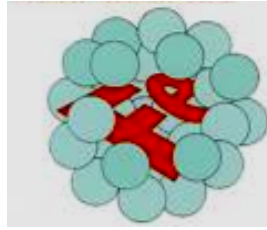
- Le reste du fer cytoplasmique est destinée à la synthèse des autres protéines.

5.2.6.2. Stockage du fer

Les réserves sont localisées principalement au niveau du foie et de la rate sous forme de Fe^{+++} au sein de 2 protéines : la ferritine et l'hémosidérine.

a) La Ferritine : (60% des réserves)

La ferritine est la forme de réserve prédominante dans le foie. Elle est rapidement mobilisable. Elle est formée par :



- Une coque protéique externe : l'apoferritine
- Une cavité centrale contenant le fer inorganique

La libération du fer stocké par la ferritine demande un système d'oxydoréduction de Fe^{3+} à Fe^{2+} . Le fer Fe^{2+} doit être réoxydé par la céruléoplasmine pour être transporté par la TRF.

La ferritine plasmatique est un bon indicateur des réserves martiales.

b) l'Hémosidérine : (30% réserves)

Cette forme de réserve inerte, stable, ne libère que très lentement son fer : elle est considérée comme une forme de dépôt de ferritine.

5.3. Maintien de l'homéostasie du fer

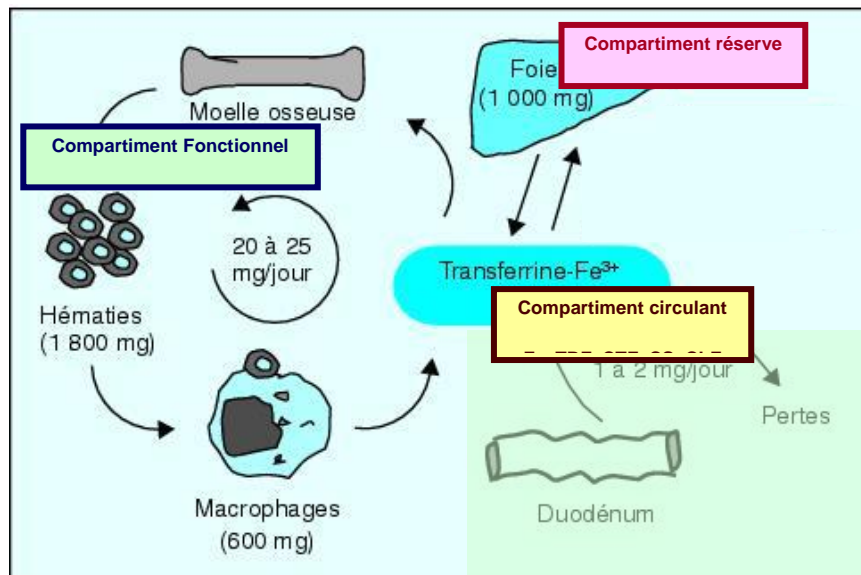
- **L'hépcidine** : peptide produit par le foie. Il inhibe l'absorption intestinale du fer et son relargage par les macrophages en agissant sur la ferroportine.
- **Le pool labile de fer intra-cellulaire** module la synthèse de la ferritine et de la transferrine via des signaux intra-cytoplasmiques

5.4. Exploration biochimique

Les échanges de fer s'opèrent entre 3 compartiments :

Compartiment circulant, Compartiment des réserves et Compartiment fonctionnel.

A chaque compartiment correspond des tests d'exploration spécifiques.



CLF : capacité latente de fixation, CTF : capacité totale de fixation, CS : coefficient de saturation, Fe : fer, FT : ferritine, RsTRF : récepteur soluble de la transferrine, NFS : numération formule sanguine, TRF : transferrine

Figure 5 : les différents compartiments de distribution du fer

5.5. Pathologie du métabolisme du fer

5.5.1. Les hypersidéroses

L'Hypersidérose primaire : Hémochromatose :

Il y a une absorption anormalement élevée de fer par le tube digestif.

Elle entraîne à la longue une accumulation de dépôts tissulaires (Mélanodermie - hépatomégalie évoluant vers la cirrhose - Diabète - Insuffisance cardiaque - Troubles endocriniens).

- Biochimie :

TRF diminuée ; CS > 40 % ; RsTRF diminué ; Ferritine > 300 µg/L ;

- Diagnostic : Test génétique

- Traitement : les saignées, les chélateurs du fer et surveillance de la ferritinémie

Les hypersidéroses secondaires :

Les surcharges secondaires en fer peuvent être dues à :

- Excès d'apport iatrogène : transfusion mal conduite
- Erythropièse inefficace : anémies hémolytiques, ...
- Hépatopathies : hépatites (virale, alcoolique)
- Acéruléoplasminémie

Les hyposidéroses ou carence martiale

Les étiologies sont :

- Carence d'apport, malabsorption
- Pertes accrues : hémorragie ou saignement chronique (digestif ou génital)
- Augmentation des besoins.

6. Fluor

Le fluorure est un élément naturel de l'écorce terrestre (0,06%). Il se trouve principalement dans les minéraux inorganiques présents dans les roches, le sol et l'eau.

6.1. Propriétés chimiques du fluor

Le fluor est un petit atome doté d'une forte électronégativité.

6.2. Métabolisme

6.2.1. Répartition du fluor dans l'organisme

L'essentiel du fluor est apporté par les eaux de boissons. Le reste se trouve principalement dans les crustacés et les poissons, le thé.

6.2.2. Absorption intestinale

L'absorption intestinale du fluor est très rapide et quasi totale. Dans la circulation sanguine, le fluor se trouve sous forme libre, mais disparaît rapidement par suite de son affinité pour les tissus osseux et dentaires (50 % des doses absorbées sont stockés dans le tissu osseux).

L'absorption pulmonaire est aussi possible.

6.2.3. Excrétion

L'élimination des fluorures est essentiellement urinaire et débute rapidement avec l'exposition.

6.3. **Importance du fluor**

Le fluor entre dans la structure des os et des dents, lié à du calcium et du phosphate sous forme de cristaux appelés fluoroapatites. Les fluorures sont de puissants inhibiteurs enzymatiques qui agissent sur plusieurs enzymes de la glycolyse comme l'énolase.

6.4. **Pathologie**

Carence en fluor

La carence est rare, elle peut cependant intervenir en cas de maladie ou d'ablation de l'estomac ou du duodénum.

Excès en fluor

Une fluorose dentaire (taches ou coloration des dents) chez les enfants.
Chez l'adulte, une fluorose osseuse (fragilité osseuse).

7. **Le Zinc**

Le zinc est un des oligoéléments essentiels à l'homme. Il est aussi l'un des plus abondants dans l'alimentation.

7.1. **Propriétés chimiques du zinc**

Les ions Zn^{++} sont hydrophiles. Ils ne diffusent pas passivement à travers la membrane plasmique. Il est inerte sur le plan rédox.

7.2. **Métabolisme normal du zinc**

7.2.1. Répartition du zinc dans l'organisme

Les tissus les plus riches en zinc sont : uvée, prostate, peau, os, cheveux.
Les échanges sont limités entre les tissus

Le zinc est presque en totalité intracellulaire avec :

- 30 - 40% dans le noyau
- 50% dans le cytoplasme, les organites et les vésicules spécialisées
- Faible proportion dans la membrane cellulaire

La faible fraction extracellulaire est fixée à l'albumine dans la circulation sanguine, aux enzymes digestives ou à des structures filamenteuses (kératine)
Notre organisme ne dispose pas de stock en zinc.

7.2.2. L'homéostasie du zinc

Le zinc est apporté par des aliments d'origine animale et végétale : crustacés, viande, céréales, légumineuses, noix, germe de blé, levures.

L'absorption intestinale du zinc se fait sous forme de complexes ou sous forme libre. Son absorption est ralentie par les phytates (hexaphosphates d'inositol) et les fibres.

Un excès de zinc à l'intérieur de l'entérocyte a un effet inducteur sur le gène des métallothionéines en augmentant la teneur intracellulaire en ces protéines.

Les métallothionéines sont des dérivés métalliques d'une protéine riche en soufre nommée thionéine. Elles fixent le zinc en excès dans l'entérocyte, l'empêchant de traverser rapidement pour gagner le sang porte.

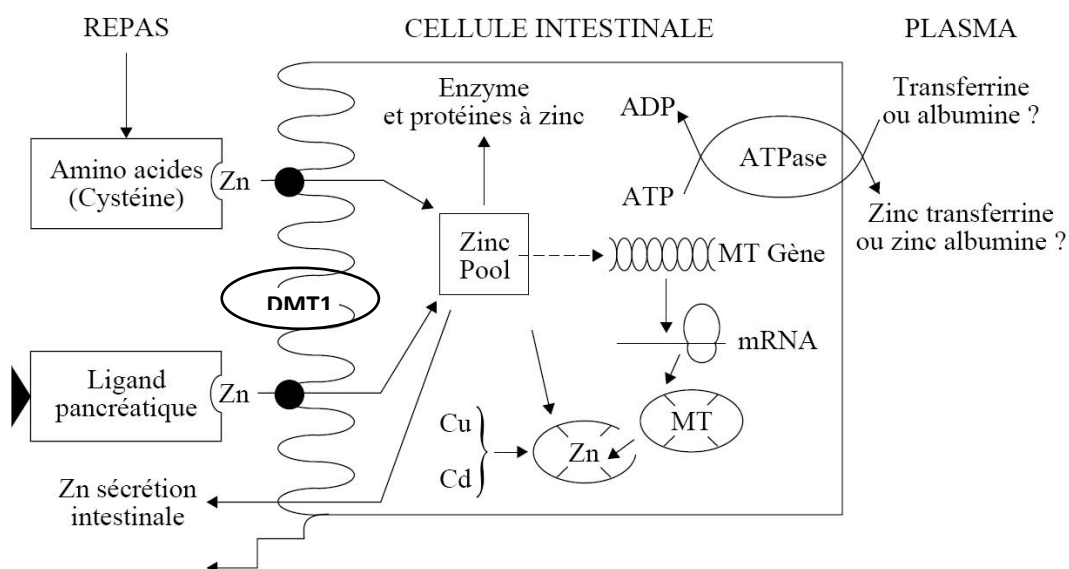


Figure 6 : Régulation du métabolisme du zinc dans l'entérocyte (collège des enseignants de nutrition 2010-2011)

7.3. Importance du zinc

Le zinc intervient dans l'activité de plus de 3000 enzymes. Il joue un rôle dans la catalyse, la co-catalyse et ou dans la structure des protéines. Il est aussi considéré comme un second messenger majeur intervenant dans la signalisation intra et intercellulaire.

Le zinc stimule le système immunitaire (lymphocytes T circulant).

7.4. Pathologie du métabolisme du zinc

Carence en zinc

La carence peut faire suite à un apport insuffisant, un défaut d'absorption, une excrétion accrue, une cause iatrogène. La carence produit un retard de croissance, une dermatite, un déficit immunitaire, des troubles de la reproduction, une altération du goût et des troubles de la vision,...

Surcharge en zinc

Les cas d'intoxications aiguës ou chroniques sont rares. Ils induisent des perturbations du métabolisme du fer, cuivre, des lipides, et du système immunitaire.

8. Cuivre

Le cuivre est un oligoélément indispensable au bon fonctionnement physiologique de nos cellules. Il est impliqué dans plusieurs processus biologiques.

8.1. Propriétés chimiques du cuivre

Dans la nature le cuivre peut exister sous 2 états oxydatifs stables : Cu^{1+} et Cu^{2+} , de solubilité proche. En présence d'oxygène tout comme dans notre organisme, la forme Cu^{2+} est la plus représentée.

8.2. Métabolisme

8.2.1. Répartition du cuivre dans l'organisme

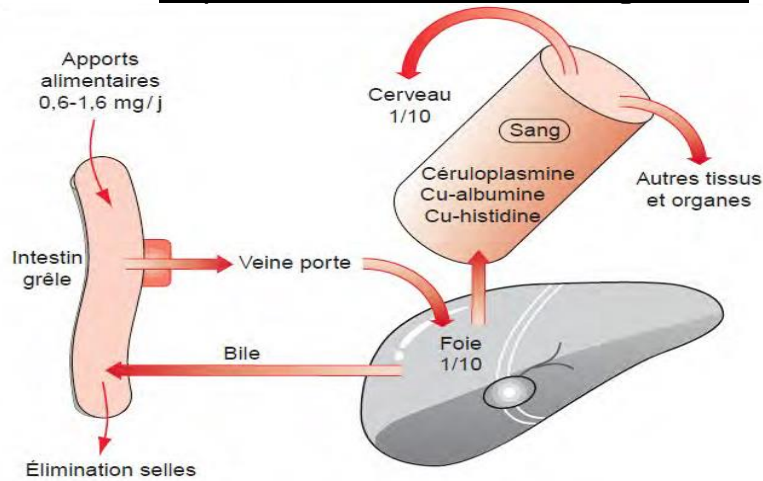


Figure 7 : Distribution du cuivre dans l'organisme (Guiraud 2003)

8.2.2. Absorption intestinale

Le cuivre est apporté par : foie, fruits de mer, céréales entières, légumineuses, et viandes.

Elle se fait principalement au niveau du duodénum où il est pris en charge par un transporteur de type ATPase pour passer dans le sang porte vers le foie.

- les transporteurs de type ATPase : participent à la régulation de la distribution cellulaire du Cu en le transportant à travers la membrane de l'appareil de Golgi assurant ainsi son passage vers le système sécrétoire.
- La métallothionéine : peut fixer le cuivre dans les entérocytes.

8.2.3. Étape hépatique

A ce niveau le Cu va être incorporé au cuproprotéines effectrices : superoxyde dismutase, cytochrome et transporteur de type ATPase (ATP7B).

Ce transporteur de type ATPase assure son incorporation dans la céruléoplasmine.

la céruléoplasmine : glycoprotéine à synthèse hépatique transportant le cuivre circulant. Le cuivre fait partie intégrante de la structure de cette protéine. Sa

fonction essentielle est une activité ferroxidasique, impliquée dans la mobilisation du fer stocké dans les tissus vers la circulation sanguine.

8.2.4. Étape post-hépatique

La céruléoplasmine assure le transport de 95% du Cu vers les tissus périphériques. L'albumine est aussi impliquée dans le transport sanguin du Cu.

8.2.5. Excrétion du Cu

C'est le mécanisme principal de l'homéostasie du Cu au niveau de l'organisme. Il se fait principalement par voie biliaire.

Le Cu circulant doit revenir au foie. A ce niveau le transporteur de type ATPase est recyclé du golgi vers le pôle biliaire en vue d'éliminer ce Cu excédentaire.

8.3. **Importance du cuivre**

Le cuivre est un cofacteur de plusieurs enzymes impliqués dans la synthèse des neurotransmetteurs, dans la formation du tissu conjonctif et dans la chaîne respiratoire.

8.4. **Pathologie**

8.4.1. Carence acquise :

Un déficit acquis en cuivre se manifeste essentiellement par des symptômes neurologiques. Il peut être dû à une malabsorption digestive ou à une prise de médicament chélateur de cuivre.

8.4.2. Maladie de Menkès :

Maladie génétique liée à l'X, caractérisée par une carence en cuivre d'évolution fatale le plus souvent. Elle est due à une mutation au niveau du gène des transporteurs ATPase intestinaux.

Le bilan montre une diminution de : Cu sanguin et urinaire et de la céruléoplasmine.

Le traitement repose sur une administration de Cu par voie parentérale.

8.4.3. Maladie de Wilson :

C'est une intoxication au cuivre autosomique dominante. Elle est due à une mutation au niveau du gène des transporteurs ATPase hépatiques du Cu. Dans cette maladie, il y a une surcharge hépatique et une libération du Cu sous forme libre au niveau du sang. Cette fraction libre du Cu est potentiellement toxique et responsable des manifestations extra-hépatiques en particulier neurologiques.

Le bilan montre une diminution de : Cu sérique total et de la céruléoplasmine et une augmentation du Cu urinaire.

Le traitement consiste à la chélation de l'excès de Cu.

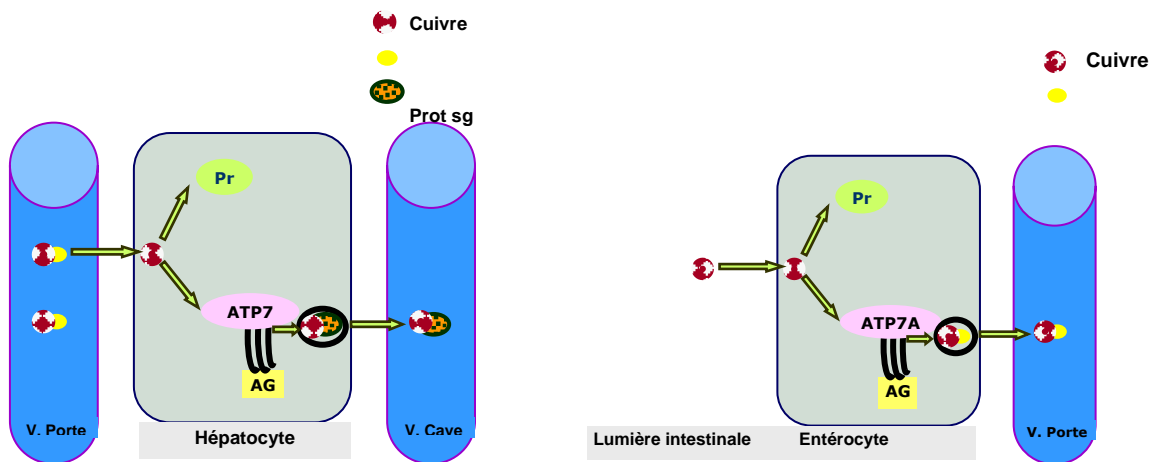


Figure 8 : Métabolisme du cuivre

8.4.4. Acéruléoplasminémie :

Maladie autosomique récessive due à une mutation du gène codant pour la céruléoplasmine.

Le bilan montre une céruléoplasminémie effondrée et une ferritinémie élevée . La diminution de la cuprémie est inconstante.

9. Sélénium

9.1. Propriétés chimiques

Les propriétés physicochimiques du sélénium sont très proche de celles du soufre. Il peut aussi également se combiner au soufre (R-S-Se-H ou R-S-Se-S-R) ou se substituer au soufre dans les acides aminés soufrés pour former les composés analogues sélénisés : sélénométhionine (Se-Met) et sélénocystéine (Se-Cys).

9.2. Métabolisme

9.2.1. Répartition du sélénium dans l'organisme

La teneur en sélénium du corps humain varie de 6 à 12 mg en fonction des apports en sélénium qui sont eux-mêmes fonction de la richesse en sélénium des sols. Il y a 45 à 50% de sélénium dans le muscle, 30% dans le foie, 3,6% dans le rein et 2,3% dans le cerveau. Le plasma contient 3% de Sélénium, dans les érythrocytes le taux est de 4 à 5%.

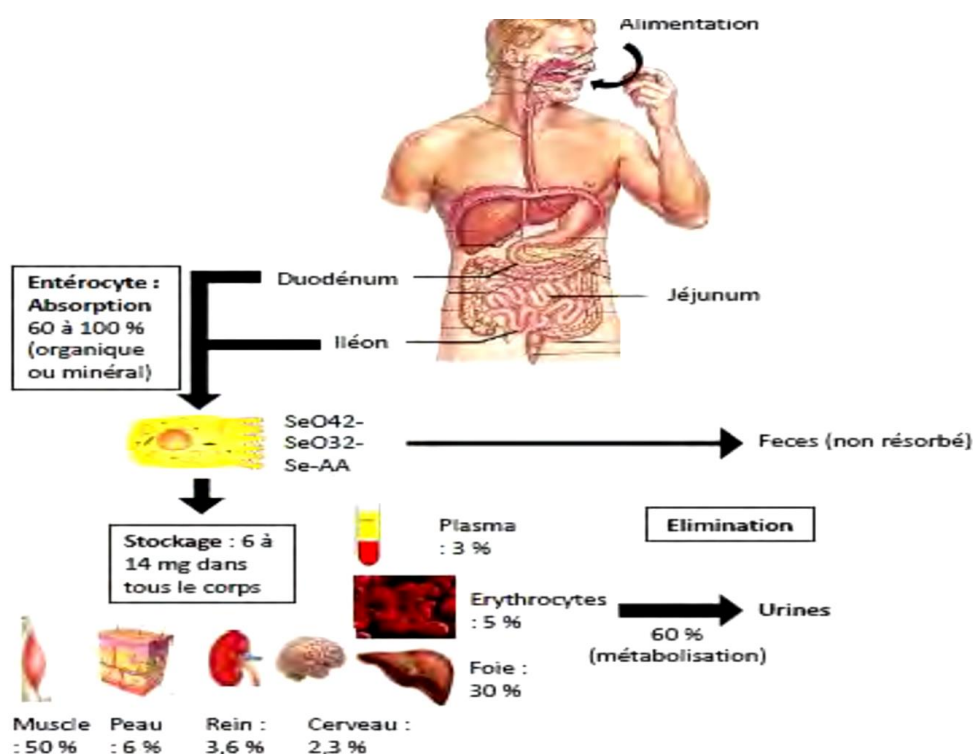


Figure 9 : Répartition du sélénium dans l'organisme (Bordeneuve H 2019)

9.2.2. Absorption intestinale

Ce sont les aliments protéiques (viandes, poissons, crustacés, abats, oeufs, céréales, etc.) qui sont les plus riches en sélénium.

Plusieurs mécanismes encourent à l'absorption selon la forme chimique de l'élément : transport passif, dépendant du Na^+ , ...

9.2.3. Homéostasie du sélénium

Le métabolisme du sélénium n'est pas totalement élucidé mais le foie joue un rôle central. Le sélénium absorbé est réduit à l'état de séléniure (Se^{2-}) puis incorporé dans les protéines.

Le sélénium circule sous forme liée à des protéines (spécifique : sélénoprotéine P, ou non spécifique).

Le sélénite (Se^{4+}) entre dans les cellules par le transporteur des anions puis est rapidement conjugué au glutathion sous forme de sélénodiglutathion.

L'excrétion du sélénium absorbé se fait majoritairement par le rein (environ 60 %). Lors d'un apport élevé ou d'une intoxication, c'est l'élimination fécale qui augmente.

9.3. **Importance du sélénium**

Les sélénoprotéines des mammifères contiennent toutes du sélénium sous forme de sélénocystéines. Ces sélénoprotéines sont organisées en 3 groupes selon leurs propriétés fonctionnelles dépendantes de la sélénocystéine.

- Groupe des glutathion peroxydases : faites de 80 à 250 résidus d'acides aminés avec la sélénocystéine en N-terminal. Différentes iso-enzymes sont responsables de la dégradation des hydroperoxydes.
- Groupe des thiorédoxines qui agissent sur la croissance et la multiplication cellulaire.
- Groupe des 5'-désiodinases qui assurent la désiodation de la thyroxine (T_4) en tri-iodothyronine (T_3) ou en reverse T_3 .

9.4. Pathologie

Carence en sélénium

Les carences vraies en sélénium se rencontrent lorsque les apports alimentaires quotidiens sont très faibles, en particulier pour des raisons géographiques (sols pauvres en sélénium). Dans la carence en sélénium, on observe une macrocytose, une hémolyse, des troubles de l'immunité, des concentrations élevées en T4.

Intoxications au sélénium

Chez l'homme, les intoxications au sélénium sont rares.

10. Molybdène

10.1. Métabolisme

Les aliments ayant les taux les plus élevés en molybdène sont : les pois cassés, les haricots, les céréales et donc les pâtes et les produits de boulangerie. L'air atmosphérique contient du molybdène et on considère que l'homme en inhale quotidiennement 0,1 µg.

La teneur des dérivés de végétaux dépend de la teneur du sol en molybdène.

10.2. Répartition du molybdène dans l'organisme

Il se trouve principalement au niveau du foie, des reins, du tissu adipeux, des glandes surrénales et des os.

10.3. Importance

Les apports recommandés sont de 75-250 µg/jour. Le molybdène participe à l'activité de la xanthine oxydase, de la sulfite oxydase (métabolisme du soufre).

Sa carence se traduit par une intolérance aux acides aminés soufrés, une tachycardie, une perte de la vision nocturne, des troubles de la conscience, une lithiase rénale (xanthine). L'intoxication est associée à une incidence élevée de goutte.

11. Chrome

Le chrome est essentiel à faible dose. Il fait 0.02% de la croûte terrestre.

11.1. Propriétés chimiques

Le chrome se trouve sous plusieurs degrés d'oxydation (ou états de valence), les trois principaux sont :

- 0 auquel correspond le chrome métal d'origine industrielle
- +3 [le chrome trivalent (III)] : c'est le chrome apporté par l'alimentation
- +6 [le chrome hexavalent (VI)] : c'est le chrome industriel

11.2. Métabolisme

11.2.1. Répartition du chrome dans l'organisme

Véhiculé par le sang, le Cr^{3+} est largement distribué dans tout l'organisme.

On peut le retrouver dans : les os, le foie, la rate, les poumons, les reins, les muscles, et les tissus adipeux. Cet oligoélément peut être stocké dans la graisse et les muscles pendant deux semaines environ, et jusqu'à un an dans le foie et la rate.

Le chrome accumulé semble être peu biodisponible.

11.2.2. Absorption intestinale

Le chrome peut être apporté par : foie, viande, fromage, céréales entières,...

L'absorption du Cr^{3+} d'origine alimentaire varie entre environ 0,5 et 2%. Les mécanismes mis en jeu pourraient être similaires à ceux de l'absorption du fer. Le taux d'absorption gastro-intestinale du Cr^{6+} est plus important que celui du Cr^{3+} . Cependant le Cr^{6+} est rapidement réduit dans tous les tissus en Cr^{3+} avec formation de dérivés réactifs toxiques.

11.3. Homéostasie du chrome

Dans le sang, l'élément-trace se lie à la transferrine ; l'albumine peut toutefois le transporter lorsque les taux de saturation de la transferrine sont élevés.

Le Cr^{3+} ne traverse la membrane cellulaire que de façon très limitée, par simple diffusion passive ou pinocytose. Le Cr^{6+} emprunte les transporteurs de phosphates et de sulfates.

Les concentrations en chrome dans les tissus diminuent avec l'âge à l'exception des poumons. Le chrome absorbé est essentiellement éliminé par voie rénale.

11.4. Importance du chrome

Le Cr^{3+} a un effet potentialisateur de l'insuline et joue un rôle clef dans l'homéostasie glucidique. Son mode d'action passe par une augmentation du nombre de récepteurs de l'insuline, une modification de la liaison insuline/récepteur et une augmentation de l'internalisation de l'insuline.

11.5. Pathologie

Carence en chrome : à l'origine d'une baisse de la sensibilité à l'insuline.

Toxicité : irritation du tractus pulmonaire, inflammation massive du tube digestif

.