

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



Université Abderrahmane Mira de Bejaia
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de biologie physico-chimique

Régulation métabolique

Document destiné aux étudiants de Licence 3 Biochimie

Dr. KHAMTACHE-ABDERRAHIM Sabiha
Maitre de Conférences à l'Université de Bejaia

2020- 2021

Liste des figures

Figure	Titre	Page
Figure 1	Devenirs du pyruvate.....	09
Figure 2	Les étapes du cycle de Krebs.....	11
Figure 3	Régulation de la PFK.....	20
Figure 4	Anomalie de la glycolyse dans le foie et dans le pancréas.	22
Figure 5	La maturation de l'ARN prémessager dans le noyau.	24
Figure 6	La synthèse protéique chez les procaryotes.	26
Figure 7	Carrefour et interaction métaboliques.	40
Figure 8	Différentes glandes endocrines de l'organisme.	43
Figure 9	Anatomie de l'hypothalamus.	44
Figure 10	Complexe hypothalamuo-hypophysaire.	44
Figure 11	Anatomie de l'hypophyse.	45
Figure 12	Anatomie de la glande thyroïde.....	46
Figure 13	La glande thyroïde.	47
Figure 14	Anatomie de la glande parathyroïde.	48
Figure 15	Anatomie des glandes surrénales.	48
Figure 16	Histologie de la glande surrénale.	49
Figure 17	Pancréas.	50
Figure 18	Pancréas glande exocrine.	51
Figure 19	Les ilots de Langherans.	51
Figure 20	Régulation de la glycémie.	53
Figure 21	Thymus.	56
Figure 22	Appareil génital féminin en coupe frontale.	57
Figure 23	Anatomie du testicule.....	58
Figure 24	Les hormones hypothalamiques.	62
Figure 25	Organisation fonctionnelle des hormones Hypophysaires.	63
Figure 26	Hormones adénohypophysaires.	64
Figure 27	Régulation de la glande thyroïde.	68
Figure 28	Hormones de la glande surrénale.	71
Figure 29	Régulation du Cortisol sous la dépendance de l'ACTH hypophysaire et par CRF de l'hypothalamus.....	72
Figure 30	Insuline.....	76
Figure 31	Fonctions de l'insuline.....	77
Figure 32	Sécrétion de l'insuline.....	78
Figure 33	Glucagon.....	79
Figure 34	Cycle menstruel.....	82
Figure 35	Régulation de la sécrétion hormonale sexuell.....	83
Figure 36	Mécanisme d'action des hormones à récepteurs intra membranaires.....	85
Figure 37	Récepteur membranaire du glucagon.....	86
Figure 38	Récepteur membranaire avec ca 2+ messenger secondaire.....	87
Figure 39	Biosynthèse et mécanisme d'action de l'Inositol triphosphate.....	88

Préface

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

Il présente un bref rappel des métabolismes glucidique, protéique et lipidique. De nombreux exemples de mécanismes de régulation sont fournis. En montrant que le métabolisme possède sa logique propre, il facilite l'effort important de mémorisation exigé par l'étude de cette partie de la Biologie.

La rédaction de ce support est un fruit de plusieurs années de travail (2007-2021). Je tiens à rendre un hommage très chaleureux et une reconnaissance fidèle et très spécifique à tous mes enseignants leaders de la Biologie à la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie (Université de Bejaia, Algérie), auxquels revient tout l'honneur et le mérite.

TABLE DES MATIÈRES

Table des matières

Liste des figures

Préface

Introduction	1
---------------------------	----------

Chapitre I : L'interrelation entre les différents métabolismes

I.1/ Le métabolisme glucidique	3
I.2/Régulation du métabolisme glucidique.....	18
I.3/ Le métabolisme protéique.....	24
I.4/ Régulation du métabolisme protéique	26
I.5/ Le métabolisme lipidique	30
I.6/ Régulation du métabolisme lipidique	38
I.7/ Interrelation entre les différents métabolismes	39

Chapitre II : Les glandes endocrines

II.1/ Hypothalamus	43
II.2/ Hypophyse	45
II.3/ Thyroïde	46
II.4/ Parathyroïdes	47
II.5/ Glandes surrénales	49
II.6/ Pancréas	50
II.7/ Thymus	56
II.8/ Ovaires.....	56
II.9/ Testicules.....	57

Chapitre III : Les hormones

III.1/ Généralités.....	60
III.1.1./ Hormones hypothalamiques.....	60
III.3. Les différentes hormones.....	60
III. 3.1./ Hormones Hypophysaires.....	61
III.3.1/ Hormones Adéno-hypophysaires.....	63
III.3.1.1/Hormone de croissance.....	65
III.3.1.2/Corticolibérines	66
III.3.1.3/Gonadolibérines.....	66
III.3.2/ Hormones Post-hypophysaires.....	67
III.3.2.1/ Vasopressine.....	67
III.3.2.2/ Ocytocine	68
III.4/Hormones thyroïdiennes	68
III.5/ Parathormone	69
III.6/ Thyropoïétine	69
III.7/Hormones surrénales.....	70
III.7.1/Hormones de la corticosurrénale.....	70
III.7.2/Hormones de la médullosurrénale.....	72
III.8/Hormones du pancréas.....	73
III.8.1/Insuline.....	75
III.8.2/Glucagon.....	78
III.9/Œstrogènes.....	79
III.10/Progestérone.....	80
III.11/Testostérone.....	81

Chapitre IV : Métabolisme d'une hormone

IV.1/ Biosynthèse	84
IV.2/ Distribution	84
IV.3/ Biotransformation	84
IV.5/ Elimination.....	84
IV.6/Mécanisme d'action.....	85
BIBLIOGRAPHIE.....	89

INTRODUCTION

Introduction

Toute cellule est le siège de milliers de réactions biochimiques. Cet ensemble de réactions s'appelle le métabolisme. Les réactions forment un réseau de voies très ramifiées le long desquelles les molécules, que l'on appelle des métabolites, sont transformées.

L'ensemble de ces réactions se déroulent à une très grande vitesse, bien supérieure à celles qu'elles auraient isolément dans la nature, grâce à des catalyseurs biologiques que sont les enzymes. Certaines voies métaboliques libèrent de l'énergie en décomposant des molécules de structure élaborée en composants élémentaires de structure plus simples pour finir par l'oxydation complète des biomolécules en CO₂ et H₂O. Cet ensemble de processus de dégradation s'appelle le catabolisme.

A l'inverse, l'énergie libérée au cours des processus cataboliques est utilisée pour fabriquer un très large ensemble de molécules complexes à partir de quelques précurseurs simples. Cet ensemble de réactions de biosynthèse s'appelle l'anabolisme.

La régulation du métabolisme implique une succession de trans-conformations des protéines qui contrôlent cette régulation : pour la plupart, ces protéines passent en permanence d'une conformation non active à une conformation active et inversement. Les exemples typiques sont les cascades de phosphorylation ou la fixation de ligands (calmoduline, messagers secondaires ...etc).

La relation structure - fonction des protéines, c'est-à-dire le lien entre la structure (ou l'absence de structure) d'une protéine et sa/ses fonction(s) dans la cellule est donc un aspect important de la régulation du métabolisme.

Avec l'avènement des domaines en "omique", la régulation du métabolisme est intégrée dans un ensemble global qu'est la cellule avec des modèles généraux qui sont à la base de la métabolomique.

A partir de la découverte de la rétro-inhibition d'une enzyme par le produit final de la voie à laquelle elle appartient, les travaux classiques des années 1955-1970 ont donné beaucoup d'information sur les façons de modifier l'activité d'une enzyme dans la cellule. De plus, les études théoriques de cette époque ont donné une bonne compréhension des propriétés moléculaires qui permettent les variations de l'activité enzymatique.

Comprendre la régulation métabolique n'est pas seulement comprendre ses composants. Un système doit être considéré comme un vrai système, et pas seulement comme l'ensemble de ses composants. La théorie du contrôle métabolique développée par Kacser et Burns en Ecosse

(1973) et de Heinrich et Rapoport en Allemagne (1974) peut être conçue comme une réaction contre une insistance excessive sur les rôles des enzymes individuelles. Cette théorie, qui était discutée par plusieurs auteurs dans un livre (Cornish-Bowden et Cárdenas, 1990), et qui est décrite plus récemment dans des articles de Fell (1992) et de Cornish-Bowden (1995), permet de donner une explication à l'insuccès des efforts entrepris pour accroître les rendements des produits utiles par augmentation des activités des enzymes dites limitantes. Ces auteurs estiment que le concept d'enzyme limitante d'une voie métabolique n'a pas de sens. En réalité, chaque enzyme contribue au contrôle du flux dans des proportions qui ne peuvent pas être prévues a priori. De plus, même si une seule enzyme possède une part importante du contrôle total du flux, cette part diminue toujours si l'activité de l'enzyme est augmentée.

Le présent polycopié permettra aux étudiants d'assimiler, d'une part, les différentes voies métaboliques, l'interrelation entre ces différents métabolismes, et d'autre part de développer le mécanisme d'action des hormones sur la régulation du métabolisme en générale.

Dans un souci pédagogique, les cours sont simplifiés et structurés en quatre chapitres :

- ✓ Le premier concerne l'interrelation entre les différents métabolismes et la régulation hormonale des métabolismes glucidique, protéique et lipidique.
- ✓ Le second est consacré à la classification et aux fonctions des glandes endocrines.
- ✓ Le troisième chapitre résume les principales hormones de l'organisme humain.
- ✓ Alors que le dernier chapitre est consacré au mécanisme d'action des hormones.

CHAPITRE I : L'INTERRELATION ENTRE LES DIFFÉRENTS MÉTABOLISMES

I.1. Le métabolisme glucidique

Au niveau de l'intestin on trouve du glucose provenant des glucides, des acides-aminés provenant des protéines et des chylomicrons provenant des lipides.

Le glucose passe ensuite dans la circulation pour rejoindre les cellules du foie ou hépatocytes, dans lesquelles il sera stocké. Il pourra également être utilisé directement par les cellules de l'organisme en manque d'énergie. En effet le glucose est dégradé dans le cytosol puis dans la mitochondrie en CO₂, H₂O et ATP (*Phosphorylation oxydative*).

Dans la lumière intestinale on trouve du glucose, du fructose et du galactose qui iront tous les trois au niveau du foie par le sang où ils seront dégradés. Lors d'une trop grande assimilation de sucres le foie sera saturé obligeant l'organisme à les stockés sous forme de graisse au niveau des tissus adipeux. Par la suite, lorsque l'organisme en aura à nouveau besoin, le foie sera cette fois-ci responsable de la fabrication de glucose à partir de substances non-glucidiques, on parle de la néoglucogenèse.

2) Régulation de la glycémie

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

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

- L'**insuline** est l'**hormone de la phase alimentaire**, dans le sens où elle sera responsable de la régulation de l'augmentation importante de la glycémie qui suit un repas. Cette diminution de la glycémie est la conséquence de la mise en stock du glucose au niveau du foie sous forme de glycogène, on parle de **glycogénogenèse**. L'hyperglycémie sera redevenue normale au bout de 3 heures après la fin du repas.
- Le **glucagon** est l'**hormone du jeûne**, dans le sens où elle sera responsable de la régulation de la diminution progressive de la glycémie entre deux repas due à la consommation des organes. Cette stabilisation de la glycémie est la conséquence d'une libération de glucose par le foie, on parle de **glycogénolyse**. On note que le glucagon n'est pas le seul à avoir une action hyperglycémiant, en effet comme dit précédemment

il agira principalement au niveau du foie et les catécholamines (adrénaline) agiront principalement au niveau des muscles.

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

3) Transport cellulaire du glucose

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

- **GLUT 1** est principalement visible au niveau des érythrocytes et des neurones ;
- **GLUT 2** est principalement visible au niveau des hépatocytes et des cellules β des îlots de Langerhans ;
- **GLUT 3** est principalement visible au niveau des neurones ;
- **GLUT 4** est principalement visible au niveau des cellules musculaire striées et des adipocytes ;
- **GLUT 5** est principalement visible au niveau des entérocytes et des spermatozoïdes.

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

I.2) Catabolisme glucidique

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

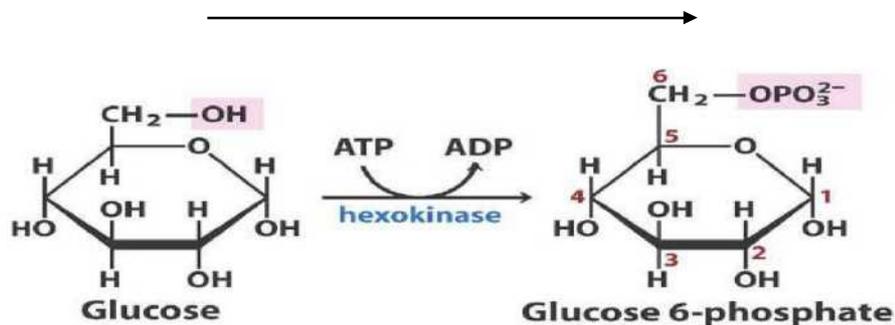
1) La glycolyse (ou voie d'Embden-Meyerhof)

La glycolyse est la première chaîne du catabolisme des glucides, elle s'effectue dans le cytosol par des enzymes solubles et en **anaérobie** (sans apport d'oxygène). Elle a comme fonction la synthèse de molécule riche en énergie, ainsi que la formation de pyruvate qui aura plusieurs destinées.

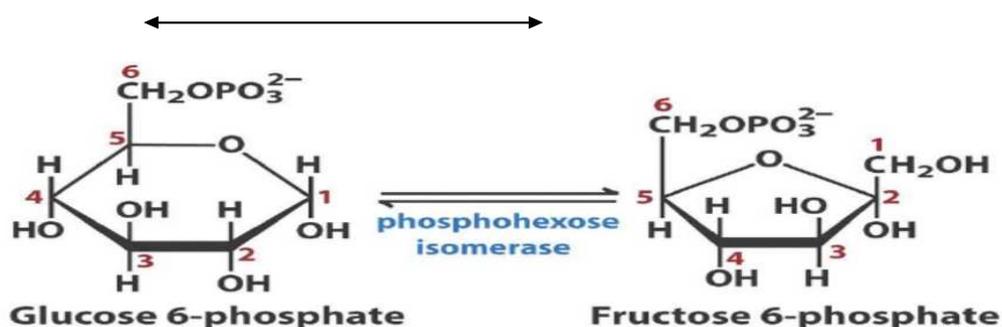
a) Les différentes étapes de la glycolyse

La glycolyse est composée de 10 grandes étapes, faisant intervenir 10 enzymes :

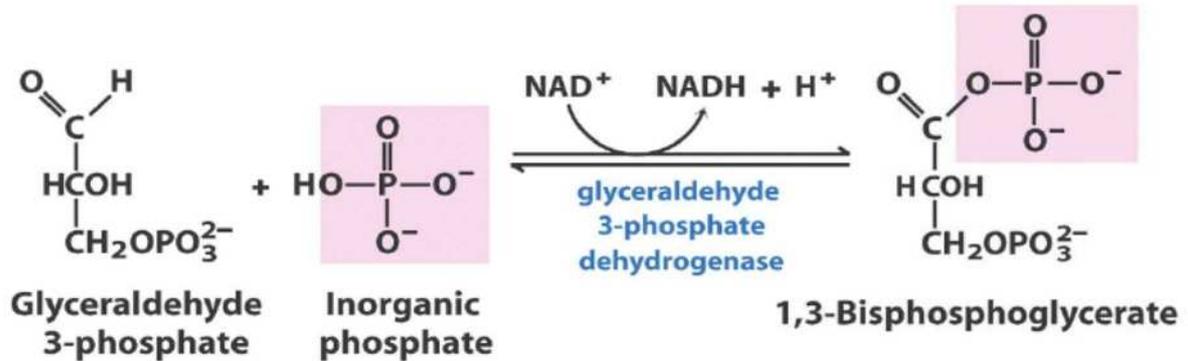
1. Réaction de **transphosphorylation** du glucose en glucose-6-phosphate catalysée par la **glucokinase** au niveau du foie ou par l'**hexokinase** au niveau des autres organes. Cette réaction consomme une molécule d'ATP.



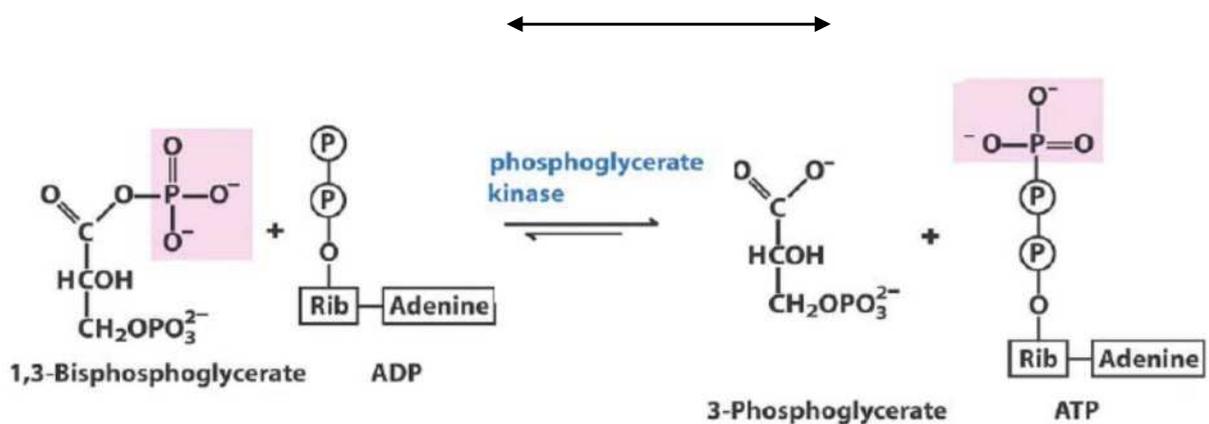
2. Réaction d'**isomérisation** du glucose-6-phosphate en fructose-6-phosphate catalysée par la **6-phosphohexose-isomérase**.



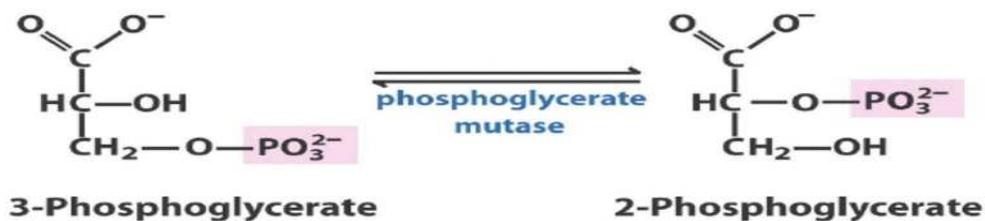
6. Réaction de **phosphorylation** du glycéraldéhyde-3-phosphate en 1,3-bisphosphoglycérate catalysée par la **glycéraldéhyde-3-phosphate-déshydrogénase**. Cette réaction nécessite une molécule de phosphate ; elle permet également la formation de NADH, H⁺ à partir de NAD⁺.



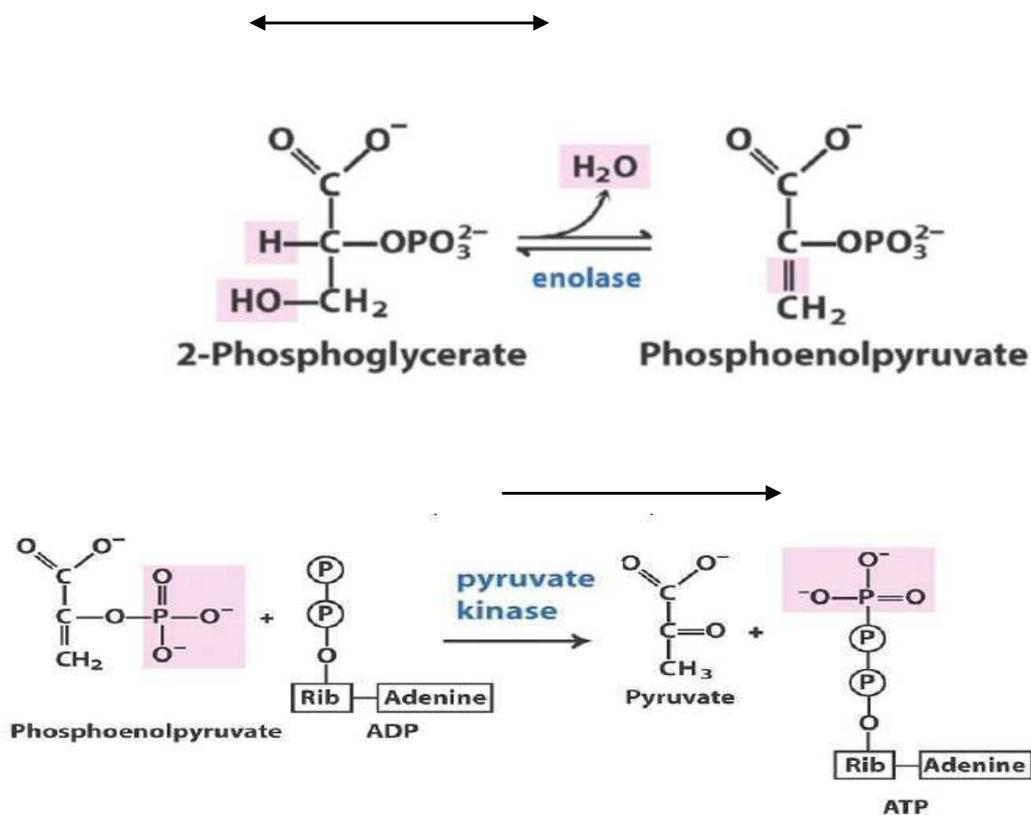
7. Réaction de **transphosphorylation** du 1,3-bisphosphoglycérate en 3-phosphoglycérate catalysée par la **phosphoglycérate-kinase**. Cette réaction permet la formation d'ATP à partir d'ADP.



8. Réaction de **mutation** du 3-phosphoglycérate en 2-phosphoglycérate catalysée par la **phosphoglycérmutase**.



9. Réaction de **déshydrogénation** du 2-phosphoglycérate en phosphoénolpyruvate catalysée par l'**énolase**. Cette réaction relargue une molécule d'H₂O.



5. Réaction de **transphosphorylation** du phosphoénolpyruvate en énoypyruvate catalysée par la **pyruvate-kinase**. Cette réaction permet la formation d'ATP à partir d'ADP.
6. Réaction de **tautomérie cétone-énol** de l'énoypyruvate en pyruvate catalysée par la **pyruvate-kinase**.

b) Bilan énergétique

La glycolyse peut être divisée en trois grandes parties :

1. **Activation du glucose** avec consommation d'énergie (2 ATP) :
 - Le premier du glucose au glucose-6-phosphate.
 - Le deuxième du fructose-6-phosphate au fructose-1,6-biphosphate
2. **Formation du glycéraldéhyde.**
3. Synthèse du pyruvate et **formation de molécules riches en énergie** (4 ATP et 2 NADH, H⁺) :
 - Les deux premiers ATP du 1,3-Biphosphoglycérate au 3-Phosphoglycérate.
 - Les deux derniers ATP du phosphoénolpyruvate à l'énoypyruvate.

- Les deux NADH, H⁺ du Glycéraldéhyde-3-phosphate au 1,3-Biphosphoglycérate ; ils permettront chacun d'eux la formation théorique de 2 ATP chacun (en réalité de 1,5 ATP chacun).

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

2) Métabolisme du pyruvate

Suite à la glycolyse les deux pyruvates, formés à partir d'une molécule de glucose, auront plusieurs destinées :

- En **aérobie** (avec consommation d'O₂), le pyruvate aura différents devenirs suivant les besoins de l'organisme :
 - Le pyruvate entrera dans la mitochondrie pour être transformé en ACoA (Acétylcoenzyme A). Cette étape sera responsable de la synthèse d'un NADH, H⁺. L'ACoA aura lui aussi plusieurs destinées :
 - Il entrera dans le cycle de Krebs.
 - Il jouera le rôle de précurseurs pour des réactions de synthèse.
 - Le pyruvate pourra également jouer un rôle dans la synthèse d'acides aminés.

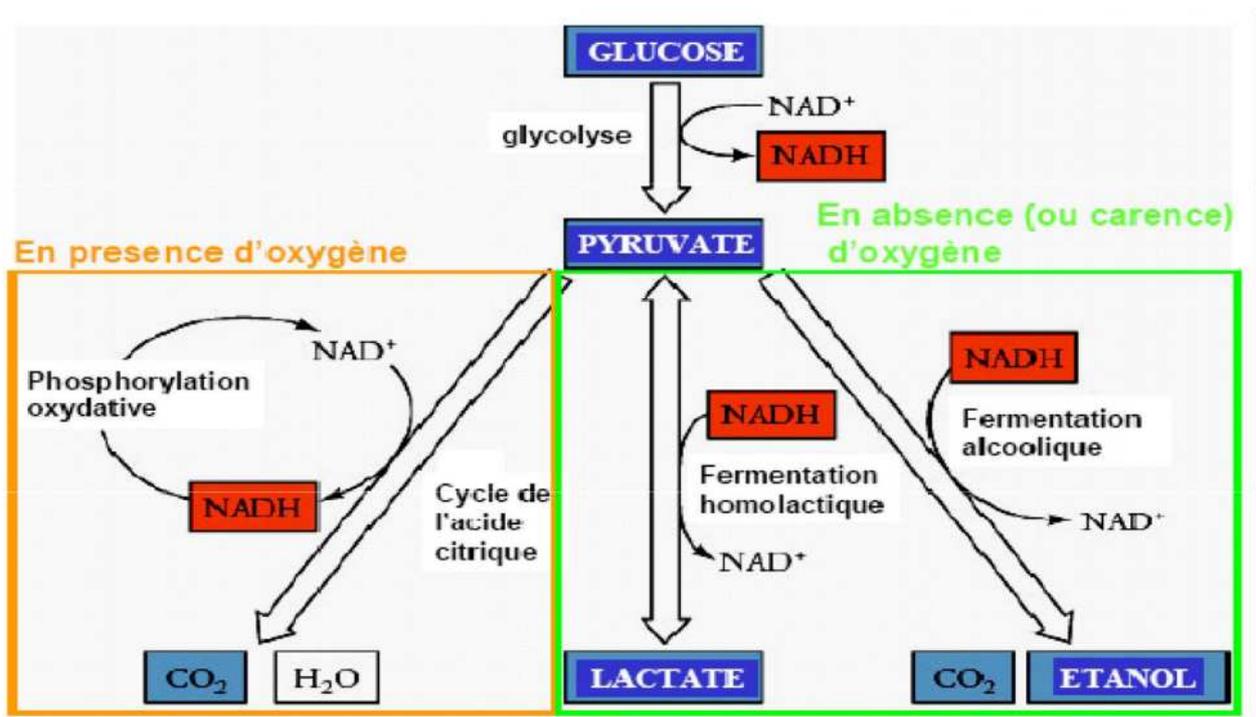


Figure 1 : Devenirs du pyruvate.

- En **anaérobie** (sans consommation d'O₂), le pyruvate aura différents devenir suivant l'organisme dans lequel il se trouve :
 - Chez l'Homme, le pyruvate formera de l'acide lactique (lactate) par la **lactate-déshydrogénase**, avec consommation d'un NADH, H⁺ (formé au niveau de la glycolyse). Le lactate formé est envoyé continuellement vers le foie permettant ainsi une production rapide d'énergie lors d'un effort important ; une partie de lactate sera également éliminé dans les urines.
 - Chez les levures, le pyruvate formera de l'éthanol (fermentation alcoolique) avec également consommation d'un NADH, H⁺.

3) Le cycle de Krebs

Le cycle de Krebs (ou cycle tricarboxylique ou cycle de l'acide citrique) est la plateforme énergétique de la cellule, continuant le catabolisme des glucides après la glycolyse. Il se réalise dans la **matrice mitochondriale** et se fait exclusivement en **aérobie**.

Le cycle a différents rôles :

- la dégradation du substrat (ACoA) en CO₂ grâce à l'oxygène,
- la prise en charge d'hydrogène et d'électrons riches en énergie par les FAD et les NAD⁺,
- la production d'énergie sous forme d'ATP.

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

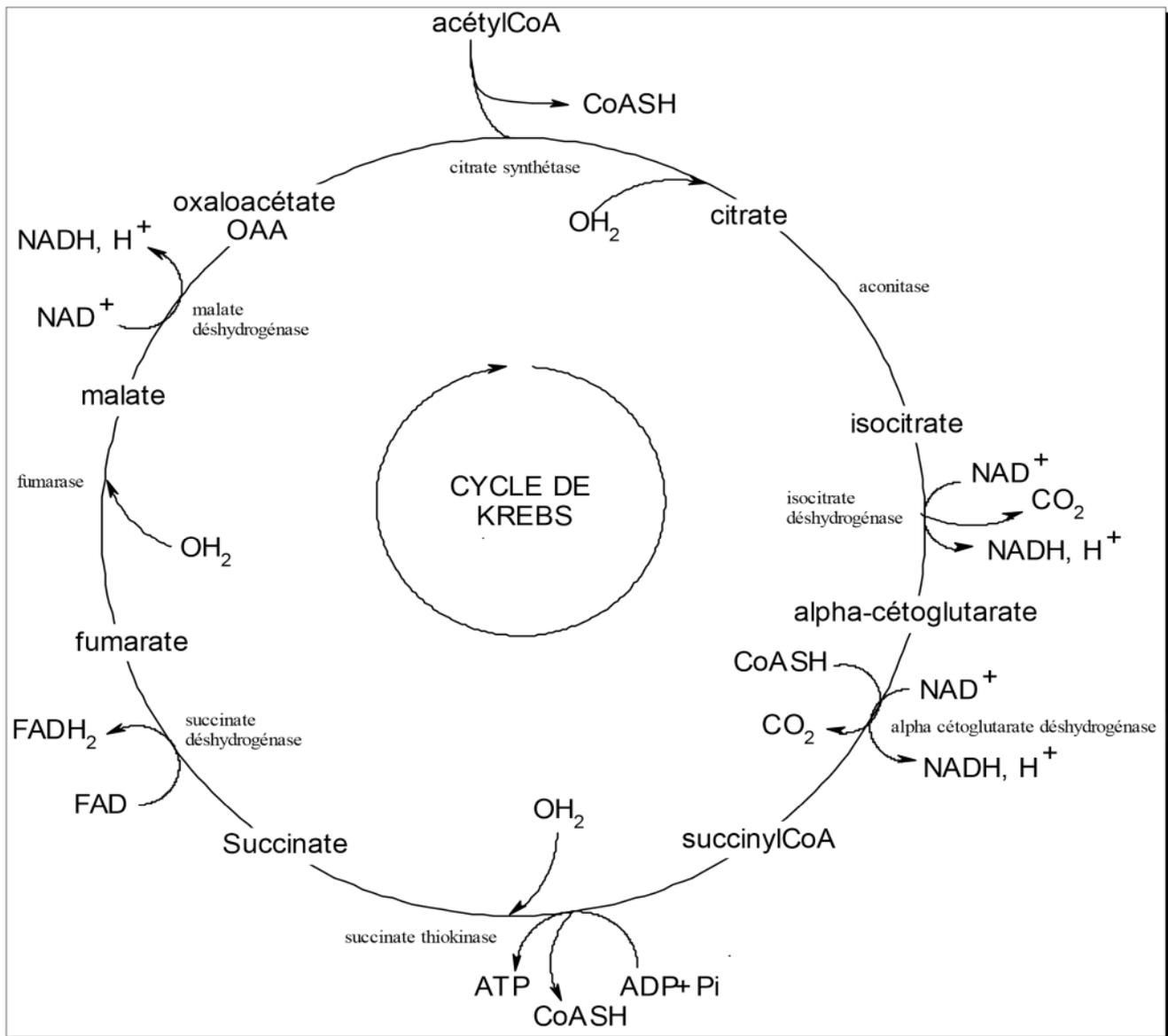


Figure 2 : Les étapes du cycle de Krebs.

a) Les différentes étapes du cycle de Krebs

Le cycle est composé de 9 grandes étapes, faisant intervenir 8 enzymes :

1. Réaction de **condensation** de l'acétylcoenzyme A (ACoA) et de l'oxaloacétate en citrate catalysée par la **citrate-synthase**. Cette réaction nécessite une molécule d' H_2O et relargue une molécule de CoA-SH.
2. Réaction d'**isomérisation** du citrate en isocitrate catalysée par l'**aconitase**.
3. Réaction de **déshydrogénation** de l'isocitrate en oxalosuccinate catalysée par l'**isocitrate-déshydrogénase**. Cette réaction permet la formation de $NADH, H^+$ à partir de NAD^+ .

4. Réaction de **β -décarboxylation non oxydative** de l'oxalosuccinate en α -cétoglutarate. Cette réaction entraîne un dégagement de CO_2 .
5. Réaction de **α -décarboxylation oxydative** de l' α -cétoglutarate en succinyl-CoA catalysée par l' **α -cétoglutarate-déshydrogénase**. Cette réaction nécessite une molécule de CoA-SH et entraîne un dégagement de CO_2 ; elle permet également la formation de NADH, H^+ à partir de NAD^+ .
6. Réaction de **transphosphorylation** du succinyl-CoA en succinate catalysée par la **succinate-thiokinase**. Cette réaction nécessite une molécule de phosphate et relargue une molécule de CoA-SH ; elle permet également la formation de GTP à partir de GDP.
7. Réaction de **déshydrogénation** du succinate en fumarate catalysée par la **succinate-déshydrogénase**. Cette réaction permet la formation de FADH_2 à partir de FAD.
8. Réaction d'**hydratation** du fumarate en malate catalysée par la **fumarase**. Cette réaction nécessite une molécule d' H_2O .
9. Réaction de **déshydrogénation** du malate en oxaloacétate catalysée par la **malate-déshydrogénase**. Cette réaction permet la formation de NADH, H^+ à partir de NAD^+ .

b) Bilan du cycle de Krebs

Comme dit précédemment, en aérobie l'acétylcoenzyme A entre dans le cycle de Krebs. Un tour de cycle, c'est-à-dire l'utilisation d'une molécule d'acétylcoenzyme A permet la formation :

- **3 NADH, H^+** qui permettront théoriquement la formation de 3 ATP chacun au niveau de la chaîne respiratoire, et donc au total la formation de **9 ATP**.
- **1 FADH_2** qui permettra théoriquement la formation de **2 ATP** au niveau de la chaîne respiratoire.
- **1 ATP**.

De cette manière **une molécule d'acétylcoenzyme A** permet la formation théorique de **12 ATP**.

4) Voies annexes**a) La voie des pentoses-phosphates**

La voie des pentoses-phosphates se réalise en parallèle à la glycolyse et permet la formation de **pentose-phosphate** indispensable à la biosynthèse d'acides nucléiques (ADN et ARN) et la formation de **NADPH, H⁺** pour les réactions de biosynthèse.

b) La voie du 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG)

La voie du 2,3-diphosphoglycérate (**2,3-DPG**) se réalise au niveau des érythrocytes (globules rouges) et correspond à une **voie de stockage du glucose** mais dans de moindre mesure que le glycogène.

Elle se met en place à partir de la glycolyse ; on est face à deux situations :

- Lorsque la cellule est en présence d'un **excès de glucose**, on observe une **accumulation de 2,3-diphosphoglycérate**, par transformation du 1,3-diphosphoglycérate en 2,3-diphosphoglycérate, réaction catalysé par une **mutase**.
- D'autre part lorsque les besoins énergétique des érythrocytes le demande, on observe l'activation de la **phosphatase** responsable de la dégradation du 2,3-diphosphoglycérate en 3-phosphoglycérate permettant la poursuite de la glycolyse.

Le 2,3-DPG joue également un rôle dans la régulation du transport de l'oxygène par l'hémoglobine. En effet, le 2,3 DPG étant un anion fortement polaire il se lie à la désoxyhémoglobine et diminue ainsi l'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂.

On peut faire la remarque ici que le pH est un des facteurs qui influencent la teneur en 2,3-DPG des érythrocytes. En effet l'acidose au niveau des poumons, inhibe la glycolyse et donc la synthèse de 2,3-DPG permettant à l'O₂ de se fixer, et inversement au niveau des tissus.

Bilan énergétique du catabolisme glucidique

On considérera ici la dégradation d'une molécule de glucose par la glycolyse et le cycle de Krebs, sans prendre en compte les voies annexes.

1) En anaérobie

- **Bilan de la glycolyse :** formation de 2 ATP et de 2 NADH, H⁺ (qui seront utilisés dans la formation du lactate).
- **Bilan du catabolisme du pyruvate :** catabolisme impossible en anaérobie !
- **Bilan du cycle de Krebs :** en anaérobie le cycle de Krebs ne fonctionne pas !
- **Bilan de la formation de lactate :** les deux molécules de pyruvate formées par la glycolyse sont dégradées en lactate, nécessitant chacune un NADH, H⁺ (ceux formés lors de la glycolyse).

Le bilan global de la dégradation d'une molécule de glucose en anaérobie est donc de **2 ATP** qui sont immédiatement mobilisable.

2) En aérobie

- **Bilan de la glycolyse :** formation théorique de 6 ATP.
- **Bilan du catabolisme du pyruvate :** formation de 3 ATP par molécule de pyruvate en théorie (2,5 en réalité) et donc de 6 ATP en théorie pour une molécule de glucose.
- **Bilan du cycle de Krebs :** en théorie 12 ATP par molécule d'acétylcoenzyme A et donc en théorie 24 ATP pour une molécule de glucose.

Le bilan global théorique de la dégradation d'une molécule de glucose en aérobie est donc de **36 ATP** qui ne sont pas immédiatement mobilisable car la majorité des ATP formés proviennent de la phosphorylation oxydative.

Il est important de préciser ici que certains ouvrages parlent d'un bilan global théorique de **38 ATP** ; cette différence est explicable par le type de navette utilisée.

Réserve glucidique et métabolisme du glycogène**1) Glycogénogenèse**

La glycogénogenèse correspond au stockage du glucose sous forme d'un polysaccharide (polymère de glucose), appelé le **glycogène**. La synthèse du glycogène se réalise au niveau du cytosol par un enzyme appelée la **glycogène-synthase**.

Le glucose est tout d'abord phosphorylé pour donner le glucose-6-phosphate qui sera isomérisé en glucose-1-phosphate, lui-même activé par de l'UTP (uridine triphosphate) entraînant la formation d'UDP-glucose ; ces deux premières étapes consomment **2 ATP**.

Une fois activés les UDP-glucoses se lient les uns après les autres à la chaîne en voie d'élongation. Après la fixation d'un certain nombre de résidus glycosyles, la **glycosyl-4,6-transférase** (ou **enzyme branchante**) transfère un bloc de 5 à 8 unités en C6 d'un résidu d'au moins 11 unités entraînant la formation d'une ramification ; la synthèse reprend ensuite jusqu'à l'obtention du polysaccharide désiré.

Cette réaction de branchement a deux conséquences sur le glycogène :

- L'augmentation de la solubilité.
- L'augmentation du nombre de résidus terminaux permettant un recrutement plus rapide des unités glucidique lors d'un besoin énergétique.

2) Glycogénolyse

a) Tissus impliqués

La glycogénolyse est la réaction inverse de la glycogénogenèse et se réalise principalement dans le foie et dans les muscles, mais à des fins différentes :

- Le **foie** joue un rôle dans le **maintien de l'homéostasie**, et ceci grâce à différentes caractéristiques :
 - La présence de transporteurs du glucose insulino-dépendants,
 - La présence de récepteurs au glucagon,
 - La présence de l'enzyme **glucose-6-phosphatase**. Cette dernière enzyme donne la caractéristique du foie d'être le seul à pouvoir libérer en quantité du glucose dans le sang.
- Les **muscles** stockent le glucose pour une **utilisation ultérieure**. En effet ils ne peuvent en aucun cas reverser du glucose dans le sang pour d'autres organes, ne possédant pas la glucose-6-phosphatase permettant le retour au glucose et les transporteurs membranaires étant spécifiques du glucose ne permettent pas le passage de glucose-6-phosphate. De cette manière tout le glucose entrant dans les muscles est strictement utilisé par les muscles.

b) Etapes de la glycogénolyse

La glycogénolyse se réalise en trois étapes principales :

1. Tout d'abord le glycogène est lesté d'une unité par la **glycogène-phosphorylase**, entraînant la formation de glucose-1-phosphate. Cette étape se fera dans le cytosol.
2. Le glucose-1-phosphate est ensuite isomérisé en glucose-6-phosphate, réaction catalysé par la **phospho-glucomutase**. Cette étape se fera également dans le cytosol.
3. Et finalement le glucose-6-phosphate est transformé en glucose par la **glucose-6-phosphatase**, et ceci au niveau du réticulum endoplasmique des cellules hépatiques, les seules à posséder cette enzyme.

La glycogénolyse permet donc la formation de glucose-6-phosphate **sans consommation d'ATP**.

Remarque :

L'hydrolyse complète du glycogène demande l'intervention d'une transférase et de l' α -1,6-glucosidase (ou **enzyme débranchante**), responsables de la dégradation des nœuds de ramifications formés lors de la glycogénogenèse.

Anabolisme glucidique : néoglucogenèse (ou gluconéogenèse)

La néoglucogenèse est l'inverse de la glycolyse, en effet elle permet la production de glucide et ceci à partir de précurseurs non glucidiques. Elle est réalisée au niveau du cytosol, majoritairement au niveau du foie mais également au niveau du rein (principalement à partir d'acides aminés).

La néoglucogenèse est activée lors d'une période de jeûne prolongé, lorsque les nutriments apportés par la nutrition ainsi que les stocks de glycogène ne permettent plus de satisfaire les besoins énergétiques de l'organisme. On observe dans cette situation un manque d'ATP ainsi que excès d'AMP.

1) Les précurseurs

Les précurseurs non glucidiques sont de différents types :

- Le **lactate** formé au niveau des muscles et transformé en pyruvate par l'action de la lactate-déshydrogénase.
- Les **acides-aminés glucoformateurs** provenant de l'alimentation et de la dégradation des protéines des muscles squelettique. Parmi eux on compte l'alanine (pour 40 à 60%), la sérine, la cystéine, la thréonine, la glycine, la tyrosine, la phénylalanine et l'isoleucine.
- Le **glycérol** provenant de la dégradation des triglycérides au niveau des cellules adipeuses.

Ces précurseurs sont tout d'abord convertis en des intermédiaires de la glycolyse : le **pyruvate** pour le lactate et les acides aminés ; le **dihydroacétone** pour le glycérol.

2) Mécanisme d'action et enzymes clé

La néoglucogenèse n'est en fait pas exactement l'inverse de la glycolyse dans le sens où certaines réactions de la glycolyse sont irréversibles. Afin que la néoglucogenèse fonctionne des alternatives ont dues être trouvées. Dans ce sens il a été mis en place trois mécanismes nécessitant trois enzymes caractéristiques :

1. Le passage du pyruvate au phosphoénolpyruvate catalysé par la **phosphoénolpyruvate-carboxykinase** se fait indirectement. En effet cette réaction est contournée à partir du malate qui a la possibilité de sortir de la mitochondrie par la navette malate-aspartate et d'être retransformé en oxaloacétate au niveau du cytosol. L'oxaloacétate sera lui-même transformé en phosphoénolpyruvate par la phosphoénolpyruvate-carboxykinase.
2. Le passage du fructose-1,6-biphosphate au fructose-6-phosphate catalysé par la **fructose-1,6-biphosphatase** se fait directement.
3. Le passage du glucose-6-phosphate au glucose catalysé par la **glucose-6-phosphatase** se fait directement. Il est important de noter que cette enzyme est uniquement présente au niveau du foie, qui sera donc le seul organe à pouvoir libérer du glucose dans le sang.

I.2. Régulation du métabolisme glucidique**1.2.1. Régulation de la glycolyse****1.2.1.1. Régulation métabolique :**

La glycolyse fournit à la fois de l'ATP, essentiel pour couvrir les besoins énergétiques des organismes anaérobies et des précurseurs biosynthétiques. La vitesse de la glycolyse s'établit de manière à satisfaire ces deux besoins. Dans les voies métaboliques les réactions irréversibles sont souvent les lieux de contrôle. Les 3 sites de régulation se situent au niveau des 3 enzymes allostériques catalysant les réactions irréversibles de la glycolyse à savoir : l'hexokinase, la phosphofructokinase 1 (PFK 1) et la pyruvate kinase.

1^{er} point de contrôle :

La première étape $\text{glucose} \longrightarrow \text{G6P}$ se déroule sous l'action de l'hexokinase qui est une enzyme allostérique. Son action est régulée par la concentration de son produit immédiat, le G6P.

Dans les conditions normales, le sang fournit du glucose à toutes les cellules. La faible K_m de l'hexokinase (0,1mM) signifie que même à basse concentration, le glucose qui pénètre dans une cellule est rapidement converti en G6P, lequel s'engage alors dans la voie de la glycolyse. A mesure que les besoins énergétiques de la cellule se trouvent satisfaits, la concentration du G6P augmente réduisant ainsi l'activité de l'hexokinase. Après un repas riche en glucides, la concentration de glucose augmente car l'hexokinase est complètement saturée. Ceci va augmenter le flux de glucose au contact de la glucokinase hépatique. Cependant celle-ci ne peut opérer à une vitesse proche de sa V_{max} que si les niveaux du glucose sont \geq à 10 Mm de sa K_m .

Ainsi, dans le cas où le glucose se trouve en excès par rapport à la demande normale, l'action réciproque des deux enzymes permet d'assurer sa conversion spécifique dans le foie en G6P lequel est ensuite stocké sous forme de glycogène hépatique.

2^{ème} point de contrôle :

La troisième étape $\text{F6P} \longrightarrow \text{F1,6 BiP}$ se déroule sous l'action de la PFK1 enzyme allostérique qui est régulée de la manière suivante :

Augmentée par l'ADP ou l'AMP :

Lorsqu'une cellule se trouve à faible niveau d'énergie, les quantités d'ADP et d'AMP sont plus élevées que la normale alors que l'ATP est peu abondante. Dans ces conditions l'enzyme est entièrement activée et présente une forte affinité pour son substrat le F6P.

Inhibée par l'ATP, le NADH, H⁺, le citrate :

- Lorsque la cellule se trouve à haut niveau d'énergie, la concentration d'ATP est élevée et celles d'AMP et d'ADP sont faibles. Dans ce cas l'ATP s'attache à un site régulateur de l'enzyme pour ralentir son activité. L'enzyme a maintenant une affinité plus faible pour son substrat et la vitesse de la réaction décroît.
- L'enzyme est également inhibée par le citrate qui est un intermédiaire du cycle de l'acide citrique. Un taux élevé de citrate signifie que les précurseurs biosynthétiques sont abondants et ainsi une quantité supplémentaire de glucose ne doit pas être dégradée dans ce but. Le citrate inhibe la PFK en augmentant l'effet inhibiteur de l'ATP.
- Le NADH, H⁺ inhibe également l'activité de la PFK en potentialisant l'effet inhibiteur de l'ATP. Cette inhibition sera levée dès que le NADH, H⁺ est réoxydé en NAD⁺

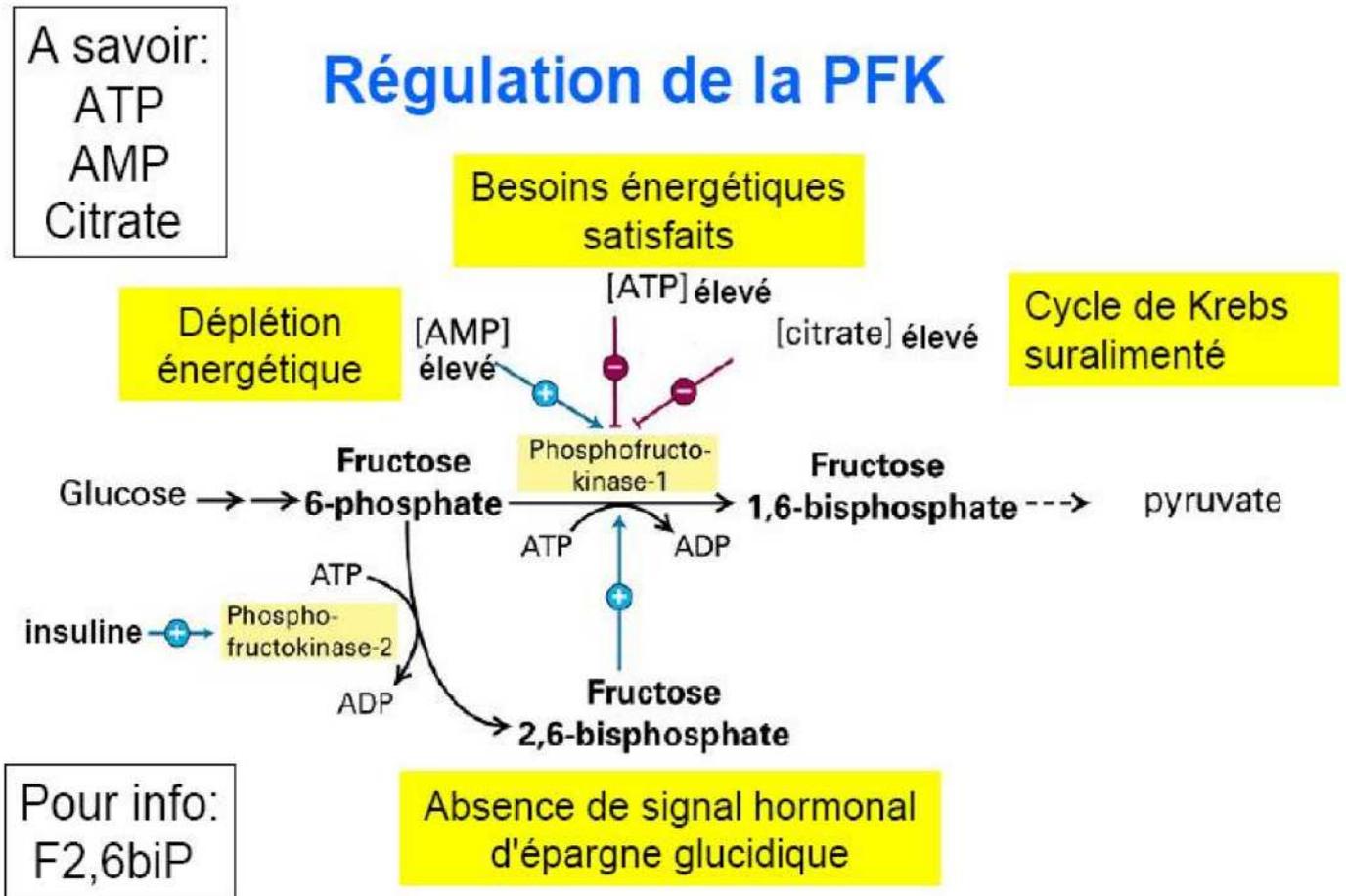
Autre régulateur de la glycolyse : le fructose 2,6 BIP est un activateur très puissant de la PFK1 dans le foie. Il augmente son affinité pour le F6P et diminue l'effet inhibiteur de l'ATP. Ce fructose 2,6 BIP est formé par phosphorylation du F6P grâce à la PFK2. D'autre part, le fructose 2,6 BIP est hydrolysé en F6P par une phosphatase spécifique : la fructose biphosphatase 2.

La PFK 2 et la fructose biphosphatase 2 sont toutes deux présentes dans une seule et unique chaîne polypeptidique appelée enzyme en tandem.

Le F6P accélère la synthèse de F 2,6 BIP et inhibe son hydrolyse. De ce fait, une augmentation de la disponibilité en F6P conduit à une concentration plus élevée de F 2,6 BIP qui elle-même stimule la PFK1.

De plus, les activités de la PFK2 et la fructose biphosphatase 2 sont réciproquement contrôlées par phosphorylation d'un seul résidu sérine.

Quand le taux de glucose est bas, une augmentation dans le sang du glucagon déclenche une cascade de réactions conduisant à la phosphorylation de cette enzyme bifonctionnelle. Cette phosphorylation active la fructose biphosphatase 2 et inhibe la PFK2 diminuant ainsi le taux de F2,6 BIP. Cela signifie que la glycolyse est freinée.



Inversement, quand le taux de glucose est augmenté, l'enzyme perd le groupement phosphate qui lui était attaché, ce qui conduit à une augmentation du niveau de F2,6 BIP et donc à une accélération de la glycolyse

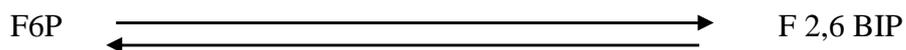


Figure 3 : Régulation de la PFK.

3^{ème} point de contrôle :

Se situe au niveau de la dernière étape de la glycolyse \longrightarrow PEP
PYRUVATE sous l'action de la pyruvate kinase. La pyruvate kinase existe sous 3 formes :

Type L : foie

Type M : muscle et cerveau

Type A : autres tissus

Ces variétés sont appelées isoenzymes : elles ont la même structure architecturale et le même mécanisme catalytique mais diffèrent par leur mécanisme de régulation.

- Les propriétés catalytiques de l'isoenzyme L sont également contrôlées par une phosphorylation réversible : quand le taux de glucose sanguin est bas, le glucagon déclenche une cascade de réactions qui augmente la proportion de pyruvate kinase phosphorylée (forme moins active). Le rôle de cette phosphorylation est d'empêcher le foie de consommer du glucose quand il est beaucoup plus urgent d'en fournir au cerveau et au muscle.
- L'isoenzyme M à l'inverse n'est pas phosphorylée de manière réversible
- L'isoenzyme A est intermédiaire entre M et L dans sa susceptibilité au contrôle par modification covalente.

La pyruvate kinase, enzyme allostérique, est activée par le F 1,6 BIP et le PEP. Elle est inhibée par l'ATP, le citrate et les acides gras à longues chaînes.

L'activité de la pyruvate kinase est régulée de manière analogue à celle de la PFK. Les deux enzymes sont inhibées quand la cellule se trouve dans un état d'énergie élevé ou lorsque sont disponibles d'autres combustibles (AG) que le glucose.

Quand la concentration d'ATP est basse, la PFK est activée ; elle produit le F 1,6 BIP (activateur de la pyruvate kinase) lequel est converti en un second activateur le PEP.

Quand la concentration d'ATP est élevée l'activité de la pyruvate kinase et celle de la PFK sont réduites ce qui entraîne une augmentation de la concentration du F6P, et par là même une augmentation de la concentration du G6P inhibant de ce fait l'hexokinase.

La glycolyse est donc contrôlée dans toutes les cellules par ces trois enzymes. Si des cellules se trouvent à un niveau énergétique élevé ou si le glucose y est abondant, sous l'action de la glucokinase celui-ci est capturé par le foie où il sera stocké sous forme de glycogène.

1.2.1.2. Régulation hormonale :

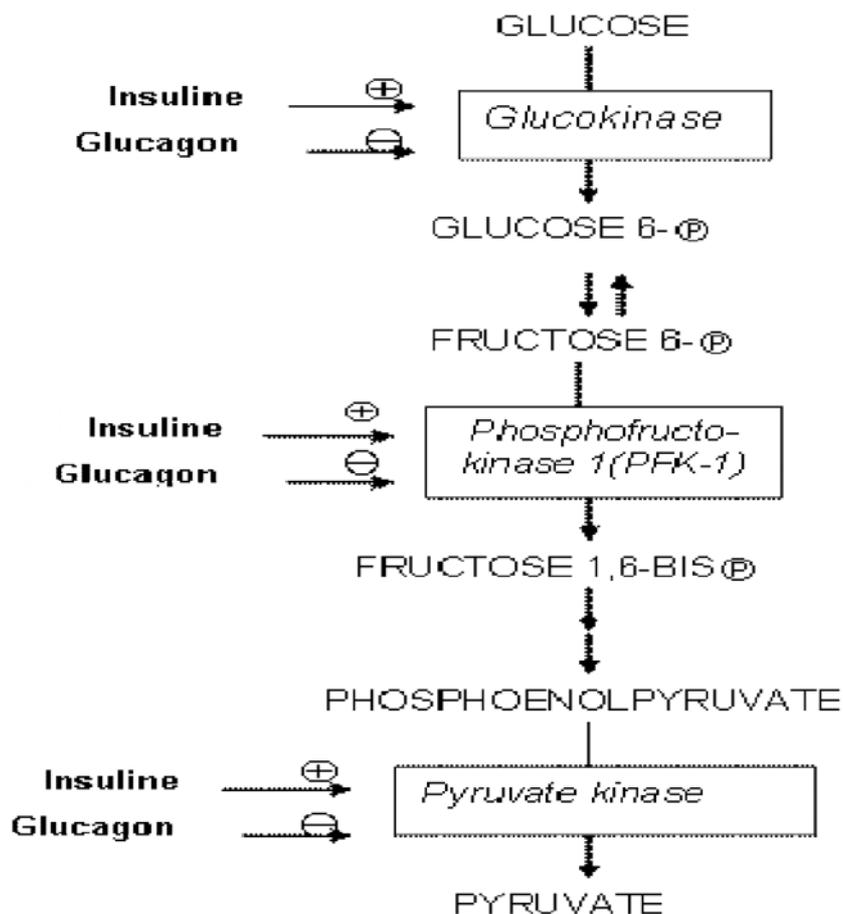


Figure 4 : Anomalie de la glycolyse dans le foie et dans le pancréas.

La découverte de mutations sur le gène de la glucokinase a permis de caractériser un diabète monogénique à début précoce appelé diabète MODY 2 (Maturity Onset Diabetes of the Young, type 2). La diminution de l'activité enzymatique de la glucokinase est associée dans les cellules B du pancréas à une diminution du flux glycolytique pour un niveau glycémique donné. Ce défaut se traduit par l'élévation du seuil glycémique induisant la sécrétion d'insuline ; celle-ci est globalement diminuée de moitié. Dans les hépatocytes, le stockage du glucose en glycogène est diminué et la néoglucogénèse augmentée expliquant l'hyperglycémie. Ce type de diabète est donc à la fois une maladie hépatique et pancréatique.

1.2.2. Régulation du cycle de Krebs

Au niveau du cycle de Krebs on met en évidence essentiellement une réaction soumise à régulation, la réaction de déshydrogénation de l'isocitrate à l'oxalosuccinate catalysée par

l'isocitrate déshydrogénase. Cette enzyme est inhibée par l'excès d'ATP et activée par le NAD et le FAD.

D'autre part la régénération d'oxaloacétate est nécessaire pour que le cycle de Krebs fonctionne à flux constant. En effet l'oxaloacétate joue un rôle dans un certain nombre de métabolisme, son apport régulier au cycle de Krebs est permis par les acides aminés.

1.3.3. Régulation des réserves de glycogène

La glycogénolyse et la glycogénogenèse sont des mécanismes inverses et alternatifs qui sont dirigés par des signaux régulateurs importants qui lorsqu'ils activent l'un, ils inhibent l'autre. La glycogénolyse et la glycogénogenèse ne peuvent donc pas avoir lieu en même temps.

a) Le glucagon et les catécholamines

En effet, les **catécholamines** (adrénaline) au niveau des muscles et le **glucagon** au niveau du foie entraînent l'activation de protéines kinases qui auront deux fonctions différentes mais complémentaires :

- La phosphorylation de la glycogène-synthase active pour la désactiver, stoppant ainsi la glycogénogenèse.
- La phosphorylation de la phosphorylase-kinase inactive pour l'activer, déclenchant ainsi la glycogénolyse.

b) L'insuline

L'**insuline** aura un effet inverse au niveau du foie et ceci en agissant à différent niveau de la mise en réserve du glucose sous forme de glycogène :

- L'insuline et l'augmentation de glucose (et donc de glucose-6-phosphate) entraîne l'activation de la glucokinase (foie), induisant une diminution de la glycémie. On note que l'hexokinase, qui a la même fonction catalytique que la glucokinase, est moins spécifique d'un tissu et est inhibée par le glucose-6-phosphate.
- L'insuline entraîne l'activation de phosphatases qui auront deux fonctions différentes mais complémentaires :

- La déphosphorylation de la glycogène-synthase inactive pour l'activer, déclenchant ainsi la glycogénogenèse.
- La déphosphorylation de la phosphorylase-kinase active pour la désactiver, stoppant ainsi la glycogénolyse.

I.3. Le métabolisme protéique

Une protéine est une molécule comportant de l'azote et composée d'une séquence d'acides aminés (au nombre de 20) reliés par des liaisons peptidiques. La séquence détermine la structure primaire de la protéine, la configuration de la chaîne peptidique dans l'espace détermine les structures secondaires et tertiaires, l'association de plusieurs chaînes peptidiques détermine la structure quaternaire. Par convention, une protéine comportant moins de 50 acides aminés est appelée peptide. La taille d'une protéine est extrêmement variable de quelques centaines à plusieurs millions de kilo-daltons. De même, les protéines ont de très nombreuses fonctions : protéines de structure (collagène...), protéines contractiles (myosine...), protéines de transport (albumine...), protéines immunitaires (immunoglobulines), protéines enzymatiques, hormones, récepteurs, etc.

La synthèse des protéines chez les eucaryotes passe par plusieurs étapes (Figure) :

-La première étape : la transcription des gènes de l'ADN en ARN pré-messager a lieu dans le noyau. Pour chaque gène, un seul brin d'AD est transcrit mais ce brin varie selon les gènes. La synthèse de l'ARN est catalysée par l'ARN polymérase, une enzyme oligomérique. Il en existe 3 types chez les eucaryotes. La transcription s'effectue de l'extrémité 5' vers l'extrémité 3'.

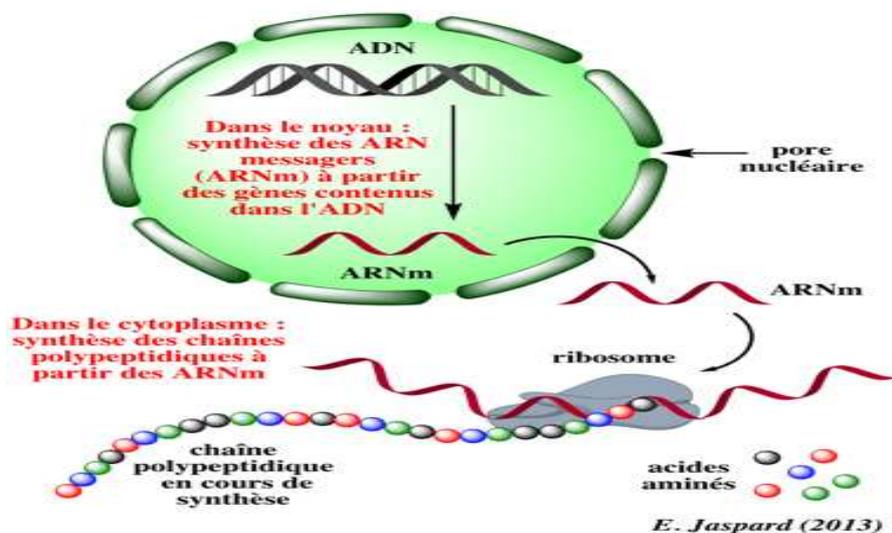


Figure 5 : La maturation de l'ARN pré-messager dans le noyau.

- a. une coiffe de 7-méthylguanosine triphosphate est ajoutée à l'extrémité 5' de l'ARN pré-messager
- b. une queue poly-A (50 à 250 nucléotides d'adénine) est ajoutée à l'extrémité 3' de l'ARN pré-messager

Ces modifications protègent l'ARN messager d'une dégradation trop rapide dans le cytoplasme.

- c. excision des introns (les parties du gène qui ne codent pas un polypeptide) de l'ARN prémessager
- d. épissage des exons (les brins codant) de l'ARN pré-messager.

L'ARN pré-messager ainsi mature devient l'ARN messager (ARNm). L'ARNm est ensuite exporté vers le cytoplasme via les pores nucléaires.

-La troisième étape :

La traduction de l'ARNm en protéine a lieu dans le cytoplasme au niveau des ribosomes et nécessite la présence d'ARN de transfert (ARNt) chargés avec les acides aminés correspondants et d'énergie sous forme de GTP. Les ARNt sont synthétisés dans le noyau.

La synthèse peptidique s'effectue de l'extrémité N-terminale de la protéine vers l'extrémité C-terminale.

-La quatrième étape : (protéines glycosylées et/ou sécrétées) :

Les modifications co-traductionnelles ou post-traductionnelles comme la glycosylation (liaison covalente d'oses aux protéines) ont lieu dans le réticulum endoplasmique et/ou dans l'appareil de Golgi.

Chez les procaryotes, la transcription et la traduction ont lieu dans le cytoplasme et peuvent être simultanées (figure).

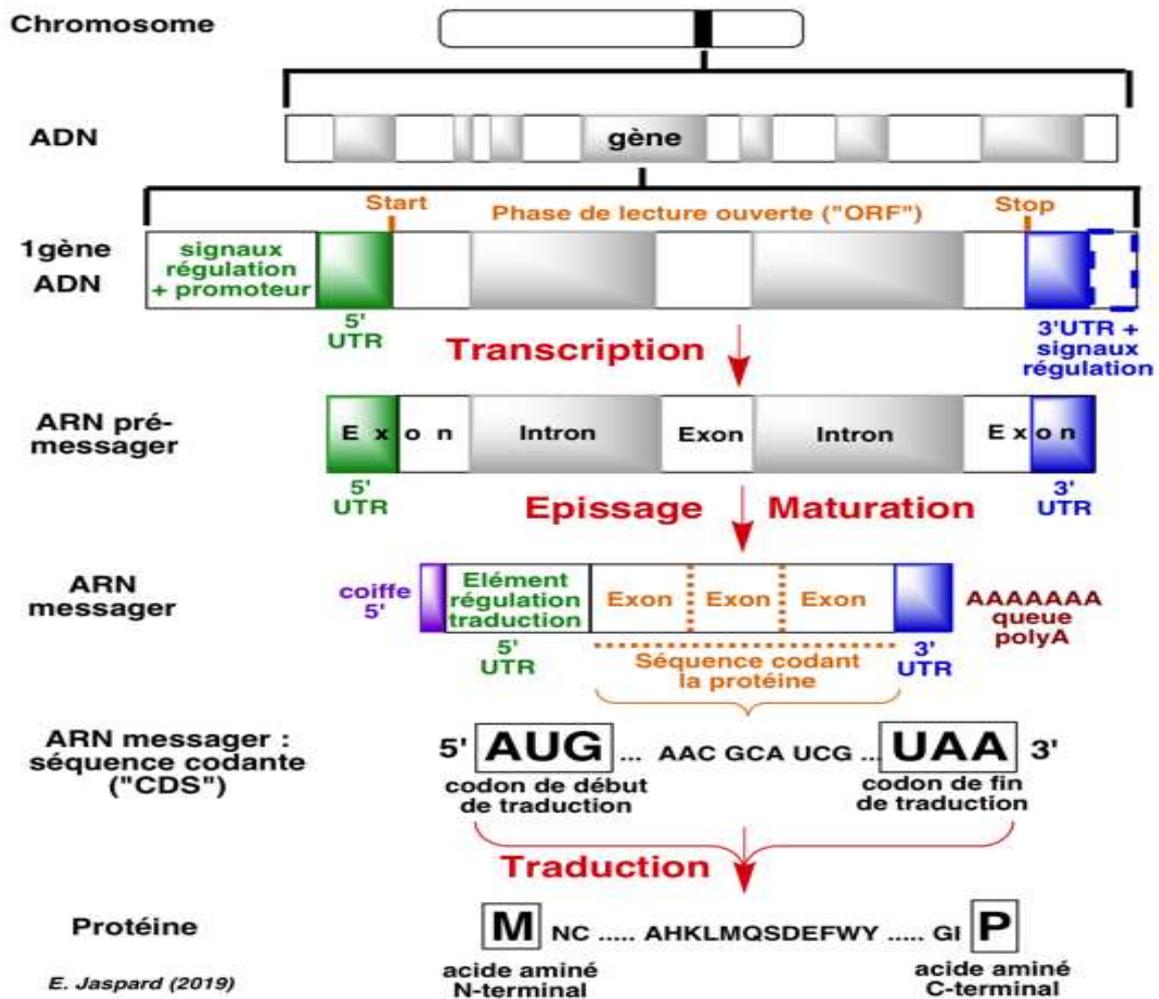


Figure 6 : La synthèse protéique chez les procaryotes.

I.4. Régulation du métabolisme protéique

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

I.4.1. Régulation hormonale

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

L'insuline :

Il s'agit d'une hormone anabolisante indispensable au gain protéique et à la croissance. Son mécanisme d'action en terme de synthèse et de protéolyse continue cependant à faire l'objet d'une vive controverse. Un gain protéique peut en effet être obtenu par augmentation de la synthèse protéique, par réduction de la protéolyse ou par les deux phénomènes combinés. Au niveau cellulaire et moléculaire, l'insuline augmente la synthèse protéique en stimulant la transcription et la traduction.

L'hormone de croissance

Elle est anabolisante essentiellement par un effet stimulant de la synthèse protéique agissant directement et par l'intermédiaire des facteurs de croissance (IGF1). Cette propriété pourrait être exploitée chez l'homme pour prévenir la fonte musculaire du sujet âgé (et de façon illégale dans les milieux sportifs pour augmenter la masse musculaire).

Les hormones thyroïdiennes et le glucagon

Ils ont des effets plus complexes : En ce qui concerne les hormones thyroïdiennes, l'hyperthyroïdie induit une fonte musculaire suggérant une augmentation de la protéolyse et également une réduction des synthèses protéiques dans différents tissus. Cependant, ces phénomènes et en particulier la réduction de synthèse protéique sont retrouvés également dans les situations d'hypothyroïdie et l'on sait également que les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la croissance. Il est donc difficile de classer les hormones thyroïdiennes comme anabolisantes ou catabolisantes et l'on peut dire qu'un niveau optimal moyen d'hormone thyroïdienne est nécessaire à un bon équilibre entre synthèse et dégradation. En ce qui concerne le glucagon, son importance réelle dans la régulation du métabolisme protéique est contestée et semble se situer surtout au niveau du métabolisme splanchnique des acides aminés. Malgré des données contradictoires, un effet catabolisant semble prédominant.

Les cytokines (TNF, interleukines)

Elles sont catabolisantes au niveau du muscle. Leurs effets varient selon les cytokines et les tissus. Les cytokines comme TNF agissent en synergie avec le cortisol et la combinaison de leurs effets provoque une protéolyse rapide et massive à l'origine d'une fonte protéique musculaire.

I.4.2. Régulation nutritionnelle

Elle sera envisagée sous deux aspects :

D'abord la régulation par les substrats eux-mêmes, qu'il s'agisse des acides aminés ou des autres substrats énergétiques, ensuite l'évolution du métabolisme protéique au cours des différentes circonstances nutritionnelles que sont le repas et le jeûne Régulation par les substrats :

a) Les acides aminés

Que ce soit *in vitro* ou *in vivo*, les acides aminés stimulent globalement la synthèse protéique. Cet effet est particulièrement net pour les acides aminés branchés, cette spécificité ne s'étant toutefois pas traduite par une efficacité particulière des solutés enrichis en acides aminés branchés en raison d'une possible compétition entre les acides aminés.

b) Les autres substrats énergétiques

De façon générale, un apport énergétique suffisant est indispensable au maintien d'un bilan azoté neutre ou positif. La source des apports énergétiques n'est pas indifférente et classiquement, les glucides auraient un effet d'épargne azotée supérieur à celui des lipides au moins dans des circonstances d'apport énergétique limité.

- Certains substrats (acides gras à chaîne moyenne par exemple) peuvent avoir un effet spécifique d'activation des enzymes de dégradation des acides aminés.
- Les substrats énergétiques agissent enfin par l'intermédiaire des hormones et en particulier, par l'insuline (glucose → insuline → réduction de la protéolyse).

Régulation du métabolisme protéique au cours de différents états nutritionnels

On définit trois états successifs en physiologie de la nutrition :

● L'état nourri

Correspond à la période pendant laquelle des nutriments ingérés arrivent du tube digestif dans la circulation. Selon le type de nutriments, il dure entre 3 et 8 heures après un repas.

●L'état post-absorptif

Correspond aux 12 à 18 heures suivant l'état nourri, c'est-à-dire le matin à jeun.

●Il est suivi par **le jeûne**, soit court (2 à 3 jours), soit prolongé (supérieur à 3 jours). L'évolution générale du métabolisme protéique est la suivante :

a) À l'état post-absorptif : La synthèse, la protéolyse et l'oxydation sont à leur niveau basal, la protéolyse étant légèrement supérieure à la synthèse et l'organisme étant donc en bilan négatif. Ce niveau basal de renouvellement protéique dépend des apports protéiques des jours précédant, il est accéléré en cas d'apports importants, réduit en cas d'apports faibles. Au niveau tissulaire, dans cette circonstance, le muscle est un producteur net d'acides aminés en quantité modérée.

b) Lors d'un repas (état nourri) : par des mécanismes liés à la fois à l'apport en substrats et à l'hyperinsulinisme, l'organisme est alors en bilan positif. L'oxydation des acides aminés dans le muscle (pour les acides aminés branchés) et surtout dans le foie, augmente massivement ce qui correspond à un azote urinaire élevé. Cette augmentation est proportionnelle aux apports protéiques et correspond pour l'organisme à un moyen d'éliminer les acides aminés excédentaires, le but recherché étant l'obtention à la fin d'un nycthémère (état nourri et état post absorptif) d'un bilan azoté nul. Ceci explique l'impossibilité d'augmenter la masse protéique de l'organisme par simple augmentation des apports protéiques. En ce qui concerne la synthèse et la protéolyse, le gain protéique est obtenu au niveau du foie, essentiellement par réduction de la protéolyse et au niveau du muscle (qui à l'état nourri stocke des acides aminés) par augmentation de la synthèse protéique, au moins chez l'animal jeune en croissance. Au niveau du corps entier, les données restent plus controversées : il existe indiscutablement une réduction de la protéolyse globale au moment du repas et peut être une augmentation modérée de synthèse.

c) L'organisme repasse ensuite à l'état post absorptif puis au jeûne court : De multiples modifications hormonales (diminution de l'insulinémie) et des métabolismes (augmentation de la néoglucogénèse, de la lipolyse puis de la cétogénèse) vont survenir. Lors du jeûne court, la bilan azoté est initialement fortement négatif avec des pertes azotées importantes. À cette phase, la protéolyse est élevée, le muscle fournissant des acides aminés pour la néoglucogénèse et la synthèse protéique diminue lentement.

d) Au cours du jeûne long : L'excrétion azotée va diminuer pour se stabiliser aux environs de 50 mg/kg/jour, ce qui constitue les pertes azotées obligatoires. La protéolyse reste bien sûr supérieure à la synthèse (d'où le bilan négatif) mais, globalement le renouvellement protéique tend à diminuer avec des valeurs de protéolyse qui sont rapidement inférieures à ce qu'elles sont à l'état post absorptif. Cette épargne azotée relative, permettant de minimiser la réduction de la masse protéique, est un mécanisme essentiel de défense au cours du jeûne chez l'homme et les mammifères. Il permet une survie prolongée de 40 à 60 jours, le décès survenant lorsque la masse protéique descend en dessous d'une valeur que l'on peut estimer à 50 %-60 % de la masse initiale. Le mécanisme d'épargne azotée relative reste inconnu, il ne semble pas hormonal, mais dépendrait plutôt des substrats énergétiques privilégiés au cours du jeûne que sont les acides gras et les corps cétoniques.

I.5. Le métabolisme des lipides

Le métabolisme des lipides est l'ensemble des réactions de synthèse (anabolisme) et de dégradation (catabolisme) des lipides au sein de l'organisme.

1.5.1.1. Digestion des lipides et mobilisation des lipides de réserve

1.1. Digestion des lipides alimentaires

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

1.1.1. Les enzymes

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

- L'action complète de la **triglycéride lipase** (pancréatique) conduit à la libération de 2 acides gras et du 2-monoacylglycérol. Seuls les esters des fonctions alcool primaire du triglycéride sont hydrolysés.

- Les **phospholipases** qui hydrolysent les phospholipides sont au nombre de 4 : A1, A2, C et D. Les phospholipases **A1 et A2** (B) libèrent respectivement les acides gras qui estérifient les fonctions alcool primaire et secondaire du glycérol. Les composés privés de ces acides gras sont appelés des lysophospholipides. La phospholipase **C** hydrolyse la liaison ester entre le glycérol et le groupement phosphate. Enfin la phospholipase **D** libère l'alcool qui spécifie le

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

1.1.2. Absorption

Les micelles mixtes contiennent, après l'action complète des lipases, des acides gras et des 2-mono-acylglycérols, Elles sont absorbées par les entérocytes (cellules absorbantes de l'intestin grêle). Une fois entrés dans l'entérocyte, les acides gras sont pris en charge par un transporteur spécifique qui les achemine dans le réticulum endoplasmique lisse. Ils sont rejoints par les 2-monoacylglycérols qui ont la capacité de traverser par diffusion passive. Les acides gras et les 2-mono-acylglycérols sont recombinaés en triglycérides par les enzymes du réticulum endoplasmique.

1.1.3. Les lipoprotéines

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

- Les chylomicrons** synthétisés dans les entérocytes (intestin) : forme de transport des triglycérides alimentaires vers les tissus utilisateurs et le tissu adipeux ;
- **Les VLDL** (very low density lipoproteins) synthétisées dans le foie ;
- **Les LDL** (low density lipoproteins);
- **Les HDL** (high density lipoproteins) synthétisés dans le sang.

C'est sous la forme de triglycérides que les lipides sont transportés vers les tissus adipeux et c'est sous la même forme qu'ils sont acheminés vers les tissus utilisateurs.

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

composés sont utilisés directement dans la β -oxydation ou sont retransformés en triglycérides pour être stockés.

Les VLDL sont transformés en LDL dans les tissus. Ces derniers sont abondants dans la circulation. Ils constituent une source de cholestérol exogène aux tissus. Au cours de leur déplacement dans le flux sanguin ils se fixent sur des récepteurs spécifiques localisés dans des certains sites de la membrane plasmique, appelés “ vésicules recouvertes ”. Lorsque la quantité de récepteurs-ligands est suffisante, la vésicule s’invagine et se ferme sur elle-même donnant un réceptosome inclus dans le cytoplasme ; Ces réceptosomes sont dirigés, à travers des tubulures, vers des lysosomes avec lesquels ils fusionnent. Les enzymes du lysosome libèrent les acides gras, le cholestérol et les récepteurs protéiques qui sont hydrolysés en acides aminés. Le cholestérol est incorporé dans le réticulum endoplasmique. Les HDL circulent sans discontinuer et contiennent une enzyme (la phosphatidylcholine:cholestérol acyltransférase) qui estérifie le cholestérol libre. Ils sont prélevés par les hépatocytes et se retrouvent dans les sels biliaires.

1.2. Mobilisation des triglycérides de réserve

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

2. β -Oxydation des acides gras

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

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

2.2. Hydrolyse des triglycérides

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

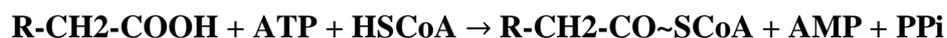
-La première activité hydrolytique, catalysée par la triglycéride lipase, libère un 2-monoacylglycérol et 2 acides gras. Elle est régulée par des hormones comme l'adrénaline, la noradrénaline, le glucagon et l'hormone corticotrope.

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

2.3. Activation et entrée des acides gras dans la mitochondrie

2.3.1. Activation des acides gras par le coenzyme A

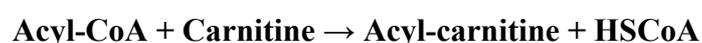
Les acides gras sont activés par leur fixation sur HSCoA. L'activation est catalysée par l'*acyl-CoA synthétase*. La réaction est la suivante :



Au cours de la réaction, l'ATP subit une coupure libérant du pyrophosphate et de l'AMP. Le pyrophosphate est hydrolysé par une *pyrophosphatase* pour apporter l'énergie complémentaire à la formation de la liaison thioester. L'AMP est rephosphorylé ensuite en ADP puis en ATP par Adénylate kinase. Les acides gras à courte chaîne (nombre de carbones au plus égal à 10), peuvent être transportés directement dans la matrice et y subir leur activation par une acyl-CoA synthétase matricielle. En ce qui concerne les acides gras à longue chaîne (nombre de carbones supérieur à 10), l'activation se fait dans l'espace intermembranaire de la mitochondrie par une *acyl-CoA synthétase* liée à la face interne de la membrane mitochondriale externe. Le radical acyle est alors transporté dans la matrice par le système cartine.

2.3.2. Transfert sur la carnitine

Sous la forme d'acyl-CoA, les acides gras à longue chaîne ne peuvent traverser la membrane mitochondriale interne. Leur passage est facilité par la carnitine. Le radical acyle est pris en charge par la carnitine. La réaction est catalysée par l'*acyl-carnitine transférase 1* (située sur la face externe de la membrane interne). L'acyl-carnitine et le HSCoA sont libérés dans l'espace intermembranaire.



2.3.3. Transfert par la translocase

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

2.3.4. Transfert du radical acyle sur le HSCoA matriciel

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

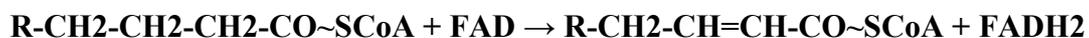


2.4. Etapes de la β -Oxydation des acides gras

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

2.4.1. Première déshydrogénation de l'acyl-CoA

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



2.4.2. Hydratation de la double liaison

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



2.4.3. Deuxième déshydrogénation

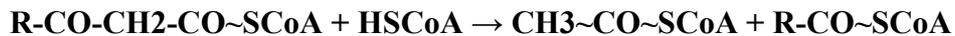
Elle porte sur le 3-hydroxyacyl-CoA. L'accepteur des hydrogènes est le NAD⁺. L'oxydation de la fonction alcool conduit à une fonction cétone. L'enzyme est le 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase et le composé obtenu est le 3-cétoacyl-CoA :



2.4.4. Clivage de l'acide gras

C'est la dernière réaction de la séquence. L'enzyme qui intervient est la *β cétothiolase (lyase)*. Au cours de la thiolase en présence d'un HSCoA il y a libération d'un acétyl-CoA et reformation

d'un acyl-CoA dont la chaîne est privée de 2 carbones. Ce dernier acyl-CoA va servir de substrat pour le tour suivant.



A la fin de chaque tour il y a libération de 1 acétyl-CoA, de 1 FADH₂ et de 1 NADH, H⁺ à l'intérieur de la matrice. Si nous partons d'un acide gras à 2n carbones il faut (n-1) tours pour obtenir la β-oxydation complète de l'acide gras avec la libération de n acétyl-CoA. Dans le cas d'un acide gras à (2n+1) carbones la β-oxydation de l'acide conduit à la libération de (n-1) acétyl-CoA et de 1 propionyl-CoA.

3. Devenir du glycerol, du propionyl-CoA et des Acetyl-CoA

3.1. Devenir du glycerol

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

3.1.1. Phosphorylation du glycérol

La réaction est catalysée par la *glycérol kinase*. Le glycérol formé peut être prélevé pour la synthèse des lipides : Glycérol + ATP → glycérol-3- phosphate + ADP

3.1.2. Déshydrogénation du glycérol 3-phosphate

Elle est catalysée par la *glycérol-phosphate-déshydrogénase*. Il se forme de la 3-èdihydroxyacétone.



3.1.3. Isomérisation en glycéraldéhyde 3-phosphate : L'enzyme qui intervient est la *phosphotriose isomérase* rencontrée dans la glycolyse. Le glycéraldéhyde 3-phosphate peut suivre la voie de la glycolyse ou celle de la néoglucogenèse. 3-Phospho-dihydroxyacétone → glycéraldéhyde 3-phosphate.

3.2. Devenir du Propionyl-CoA

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

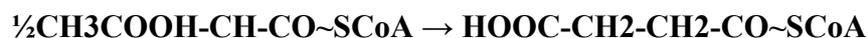
3.2.1. Carboxylation et formation du 2-méthyl malonyl-CoA

La réaction est catalysée par la *propionyl-CoA Carboxylase* :



3.2.2. Isomérisation du 2-méthyl malonyl-CoA

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



3.3. Devenir des Acetyl-CoA

3.3.1. Oxydation dans le cycle de Krebs

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



3.3.2. Précurseurs de biosynthèse des lipides et des phospholipides

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

4. Céto-genèse hépatique

La céto-genèse se déroule exclusivement dans les mitochondries du foie. L'acétyl-CoA est transformé en corps cétoniques (acétoacétate, acétone, et 3-hydroxybutyrate). Les réactions conduisant à l'acétoacétate sont au nombre de 3.

4.1. Formation de l'Acetoacetyl -COA

Elle est catalysée par l'*acétoacétyl-CoA synthase*



4.2. Formation de la 3-hydroxy 3-Methyl Glutaryl-COA (HMG).

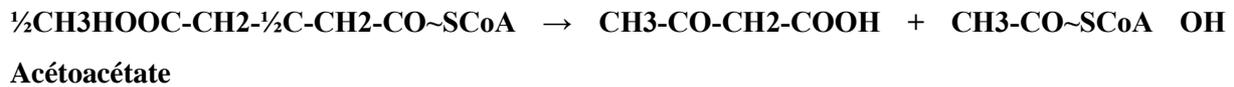
Ce composé est aussi le précurseur de la synthèse du cholestérol. La réaction est catalysée par la *3-hydroxy 3-méthyl glutaryl-CoA synthase* qui condense un autre acétyl-CoA sur l'acétoacétyl-CoA.



4.3. GENERATION DES CORPS CETONIQUES

4.3.1. Formation de l'acétoacétate

Le clivage du 3-hydroxy 3-méthyl glutaryl-CoA par *la 3-hydroxy 3-méthyl glutaryl-CoA lyase*



4.3.2. Formation du 3-hydroxybutyrate et de l'acétone

L'acétoacétate, une fois formé, est réduit en 3-hydroxybutyrate *par 3-hydroxybutyrate déshydrogénase* et/ou décarboxylé en acétone par *l'acétoacétate-décarboxylase* suivant les réactions :



Les corps cétoniques sont des composés énergétiques qui sont libérés dans le sang. Lorsque les glucides sont abondants et que le glucose est fourni sans limitation aux tissus, les corps cétoniques sont en quantité faible dans le sang. Lorsque, par contre, de grandes quantités de triglycérides sont dégradés en réponse à une demande de tout l'organisme, le foie accroît sa cétonogénèse et la quantité de corps cétoniques augmente et peut atteindre 2 à 3 mmol/l dans le sang.

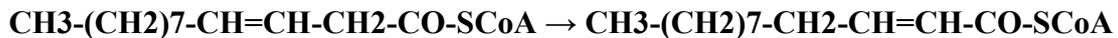
L'acétoacétate et le β -hydroxybutyrate constituent des composés énergétiques de valeur pour les muscles squelettiques et le muscle cardiaque. Ils fournissent environ 10% de l'énergie consommée par ces tissus. En effet ces muscles contiennent une 3-cétoacyl Coenzyme A transférase qui transforme l'acétoacétate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

5. β -Oxydation des Acides Gras Insaturés

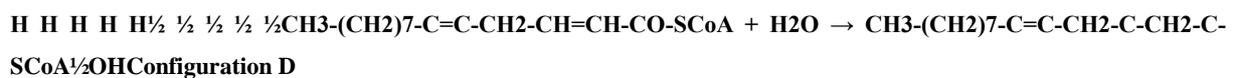
Les acides gras insaturés sont dégradés de la même façon que les acides gras saturés après leur activation et leur liaison au coenzyme A. Cependant deux enzymes, une isomérase et une épimérase sont nécessaires pour l'oxydation complète de ces acides.

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

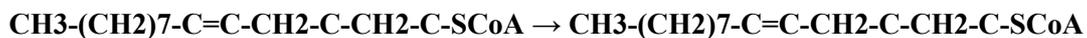
entre C2 et C3. L'isomérase transforme la liaison *cis* en *trans* et la déplace entre C2 et C3, ce qui permet à la β-oxydation de se poursuivre.



Dans le cas des composés insaturés avec des doubles liaisons *cis* en position 6 et 9, les deux premiers tours enlèvent 2 acétyl-CoA. Le composé restant qui a deux doubles liaisons en position 2 et 5 est hydraté sur la première double liaison en donnant un produit de la configuration D qui n'est pas un substrat de la β-oxydation. Il est alors épimérisé en composé L par une épimérase.



L'action de l'épimérase convertit en configuration L. $\text{H} \frac{1}{2} \frac{1}{2} \text{H} \frac{1}{2} \text{H} \frac{1}{2} \text{H} \frac{1}{2} \text{O} \frac{1}{2} \text{H}$



I.6. Régulation du métabolisme des lipides

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

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

La vitesse de l'hydrolyse des triacylglycérols est accélérée par des hormones (glucagon, adrénaline, noradrénaline, etc.) qui se fixent sur la surface de la cellule-cible. La stimulation de l'adényl-cyclase transforme l'ATP en AMPc. Ce dernier active la protéine kinase A. Cette dernière phosphoryle la triglycéride lipase déphosphorylée (inactive dans les adipocytes) en triglycéride lipase phosphorylée (active). La vitesse de l'hydrolyse augmente et ceci est un signal pour l'utilisation des acides gras pour les tissus tels que le coeur, le muscle squelettique et le foie. Dans le foie la β-oxydation et la ré-estérification des acyl-CoA sont possibles. La vitesse de l'oxydation des acides gras est déterminée par le taux d'entrée des acyl-CoA dans la mitochondrie par l'intermédiaire de l'activité de l'acyl-carnitine transférase. Ce taux peut être modifié par le **malonyl-CoA** (produit de carboxylation de l'acétyl-CoA) qui inhibe *l'acylcarnitine transférase 1*.

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

En cas de jeûne la libération des acides gras par le tissu adipeux s'accroît et la céto-genèse s'accélère. Après un jeûne prolongé (supérieur à 2 ou 3 semaines) le taux sanguin en corps

cétogènes est de 8 mmol.l-1, le cerveau s'adapte à l'utilisation des corps cétoniques et 70 % des besoins énergétiques sont assurés par leur soin.

Le diabète sucré sévère est provoqué par une insuffisance de la sécrétion ou d'action de l'insuline. Il provoque une mauvaise utilisation du glucose. Les personnes malades ne peuvent pas synthétiser des acides gras et des triacylglycérols à partir des glucides ou des acides aminés. La vitesse d'oxydation des acides gras et des acides aminés est accrue ainsi que la formation des corps cétoniques. Ces malades perdent donc du poids.

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

L'insuline stimule aussi la synthèse du cholestérol dans le foie provoquant l'activation, par déphosphorylation, de la HMG CoA réductase. L'insuline active les phosphatases aussi bien dans le foie que dans les adipocytes. Dans ces conditions et sous son action, la HMG-CoA réductase active prédomine dans les cellules hépatiques et oriente la synthèse vers le cholestérol alors que la triglycéride lipase est inactivée dans les adipocytes.

I.8. Interrelations entre les différents métabolismes

Les glucides ont différents rôles au sein de l'organisme : production énergétique ou mise en réserve, synthèse de glycoprotéines et de macromolécules (GAG, ...), synthèse des nucléotides (ribose et NADPH), épuration des produits insolubles et toxiques, interrelation métabolique (figure 5).

Métabolisme

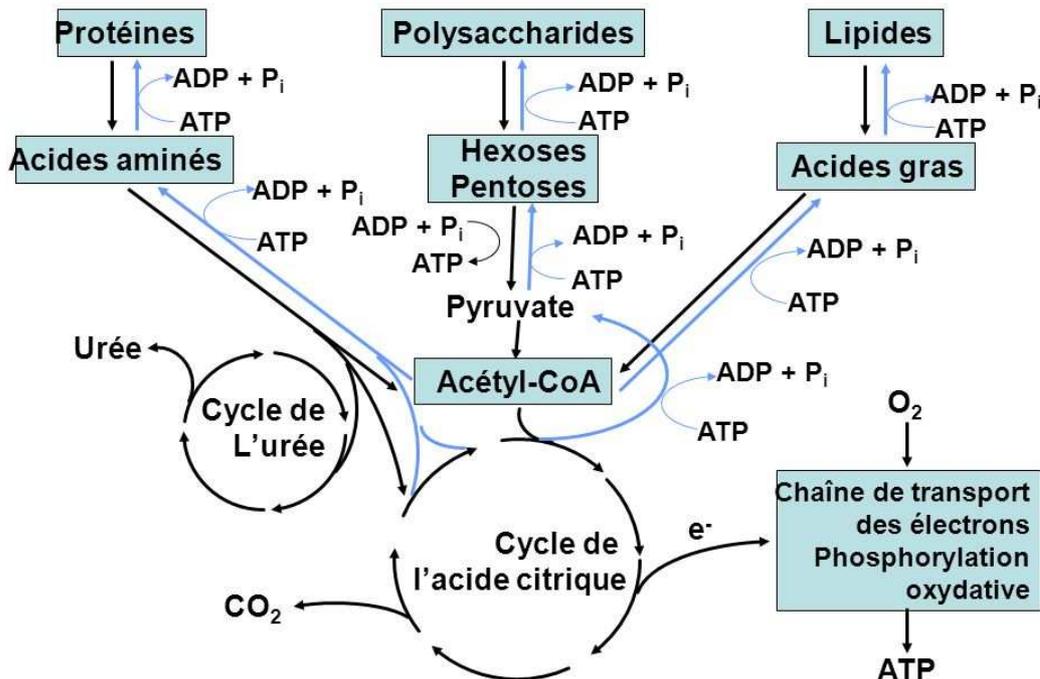


Figure 07 : Carrefour et interactions métaboliques.

Il est important de préciser que les différentes voies métaboliques ne sont pas isolées les unes des autres mais qu'il existe des liens entre elles :

1. Au niveau de la glycolyse

-On observe des **relations avec les stocks glucidiques de la cellule** : la dégradation du glycogène entraîne la formation de glucose-6-phosphate.

-On observe des **relations avec la voie des pentoses-phosphate** :

- Le glucose et le glucose-6-phosphate rentrent dans la voie des pentoses-phosphate ;
- Le fructose-6-phosphate et le glycéraldéhyde-3-phosphate sont synthétisés par la voie des pentoses-phosphates.

-On observe des **relations avec le métabolisme des lipides** : le glycérol formé suite à la dégradation des triglycérides peut former du glycéraldéhyde-3-phosphate (et inversement).

2. Au niveau du cycle de Krebs

-On observe des **relations avec le métabolisme des lipides** : la dégradation des acides gras entraîne la formation d'acétylcoenzyme A.

Il est important de noter ici qu'au niveau du cycle de Krebs le citrate se transforme défavorablement en isocitrate ; de cette manière on sera face à deux situations :

- Un manque d'ATP poussera le cycle de Krebs à se poursuivre ;
- Un excès d'ATP poussera le citrate à sortir de la mitochondrie permettant la reformation d'acétylcoenzyme A qui entrera dans la formation des acides gras. Le citrate aura également un rôle d'inhibition de la 6-phosphofructokinase et donc de la glycolyse.

-On observe des **relations avec le métabolisme des protéines** : la dégradation des protéines peut entraîner la formation de pyruvate, d'acétylcoenzyme A, d' α -cétoglutarate, de fumarate et d'oxaloacétate. Inversement le pyruvate peut également être à l'origine de la formation d'acides aminés. Comme dit précédemment le malate peut traverser la membrane interne de la mitochondrie par la navette malate-aspartate pour aller dans le cytosol et reformer du glucose. Certains acides aminés joueront ainsi un rôle important dans la néoglucogénèse, on parle d'acide aminés glucoformateurs.

Remarque :

Le pyruvate peut être également reformé à partir d'alcools et de lactate.

3. Galactose et fructose

On remarque que le galactose et le fructose ne sont pas stockés dans l'organisme, ils proviennent de l'alimentation et rejoignent le métabolisme du glucide au niveau de la voie de réserve ou au niveau de la glycolyse suivant les tissus. On note également que le galactose et le fructose ne sont pas soumis à une régulation hormonale.

Le **galactose** peut rentrer dans la voie de réserve du glucose, l'UDP-galactose étant en équilibre avec l'UDP-glucose, réaction catalysé par l'**UDP-galactose-épimérase** et peut rentrer dans la voie de la glycolyse par isomérisation entre le galactose-6-phosphate et le glucose-6-phosphate.

Le **fructose** possède un catabolisme beaucoup plus rapide que le glucose, surtout grâce à la fructokinase qui a une activité beaucoup plus importante que la glucokinase. Le fructose peut également participer à la voie de réserve, le fructose-6-phosphate étant en équilibre avec le glucose-6-phosphate, réaction catalysé par la **phospho-hexose-isomérase**. La plupart du fructose est métabolisé au niveau du foie en fructose 1-phosphate qui sera scindé en glycéraldéhyde et en hydroxyacétone.

CHAPITRE II : LES GLANDES ENDOCRINES

II.1. Les glandes endocrines

Le système endocrinien est l'un des deux systèmes de régulation de l'organisme, travaillant en association étroite avec le système nerveux. Le système endocrinien agit par l'intermédiaire d'hormones messagers chimiques déversées par les glandes endocrines directement dans le sang et diffusées ensuite à tout l'organisme.

Les cellules glandulaires endocrines excrètent les hormones dans le sang, les cellules peuvent être rassemblées pour constituer de véritables organes endocrines : hypophyse, thyroïde, parathyroïde, corticosurrénales. Dans le pancréas, ces cellules se groupent en îlots de Langerhans. Les glandes endocrines et système nerveux forment le système neuroendocrinien. Dans les deux cas les cellules excrètent des produits qui agissent souvent à distance sur des cellules cibles.

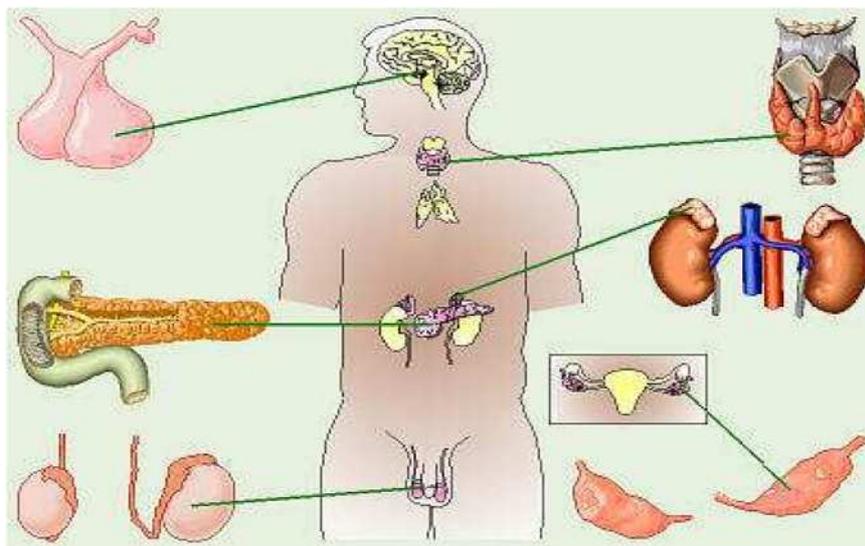


Figure 8 : Différentes glandes endocrines de l'organisme.

II.1.1. L'hypothalamus

De nombreux systèmes endocriniens et nerveux sont coordonnés par l'hypothalamus, air cérébrale constituée d'amas de neurones sécrétant des hormones, les fonctions de l'hypothalamus sont multiples.

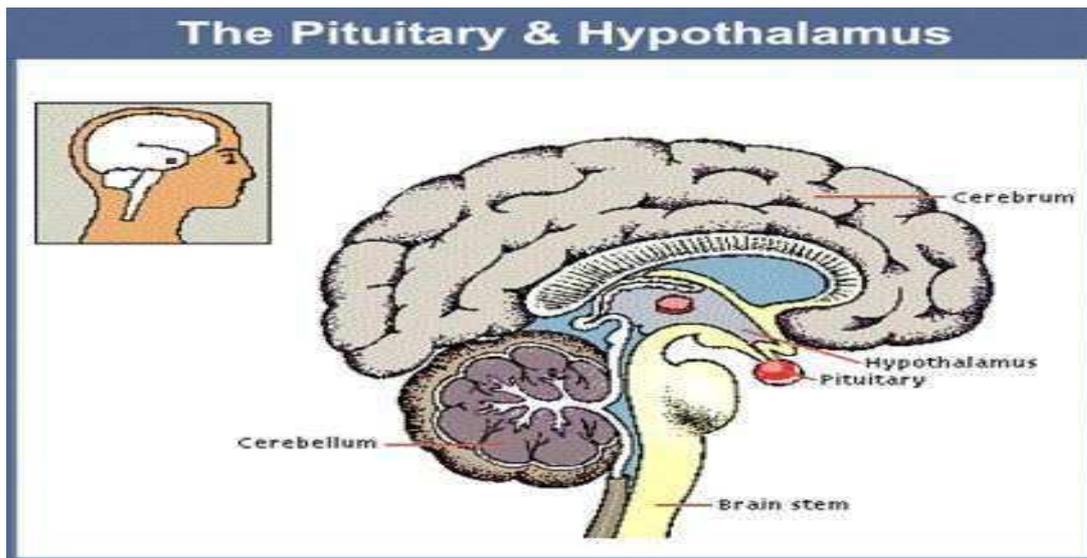


Figure 9 : Anatomie de l'hypothalamus.

-**Fonctions neurométaboliques** (via les systèmes sympathiques et parasympathiques) : Elles sont ainsi contrôlées : La sensation d'appétit, la prise de nourriture, des sécrétions glandulaires, le système cardio-vasculaire, les métabolismes des sucres, lipides et protéines...etc.

-**Fonctions neurohypophysaires** : Stimule l'hypophyse la synthèse des neurohormones ;

-**Fonctions Neuroendocriniennes** : A travers un système de transport d'hormones par voie sanguine.

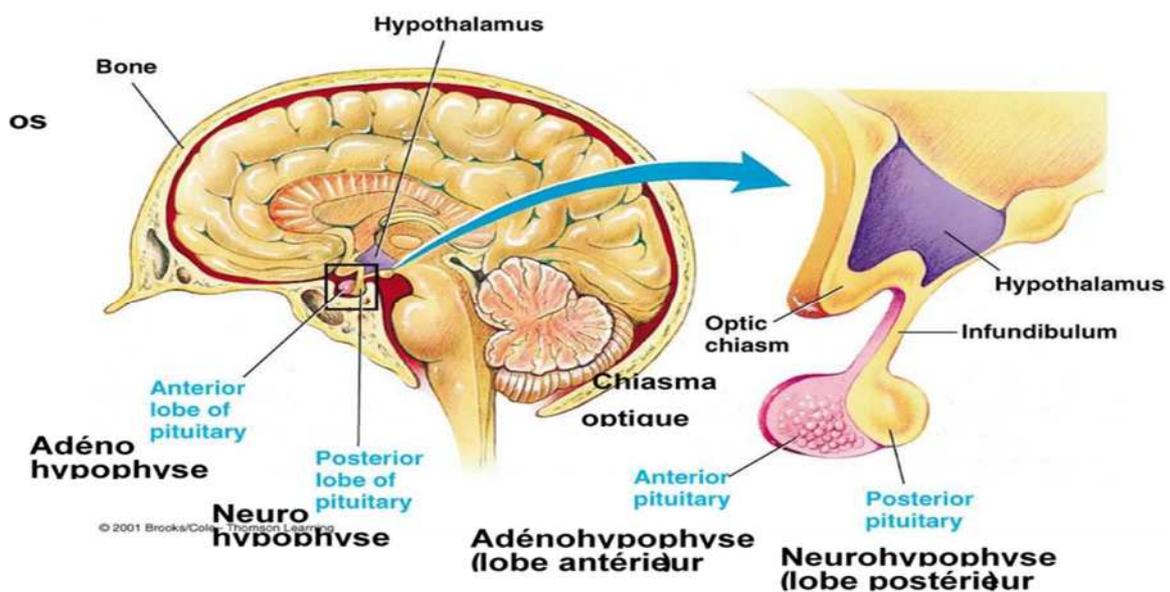


Figure 10 : Complexe hypothalamuo-hypophysaire.

II.1.2.L'hypophyse

C'est une **glande pituitaire**, grossièrement sphérique, elle pèse environ 0,6g chez l'homme, située à la base du cerveau. Dans la selle turcique (petite dépression de l'Os sphénoïde). Elle est sous le contrôle de l'hypothalamus à laquelle elle est attachée. On la qualifie de glande maitresse car elle sert d'agent de liaison entre le système nerveux et le système endocrinien. On distingue :

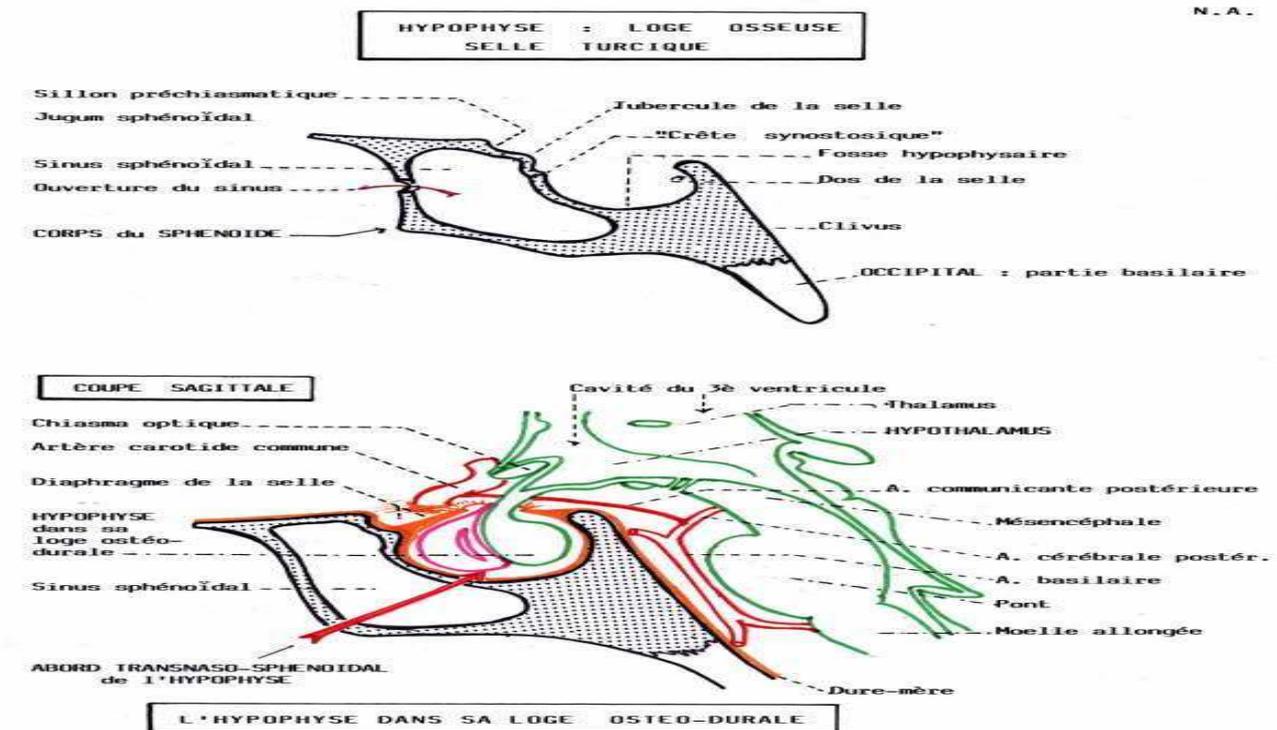


Figure 11 : Anatomie de l'hypophyse.

II.1.2.1. Hypophyse antérieur (adénohypophyse) :

La production des hormones de l'adénohypophyse est contrôlée par des neurohormones provenant de l'hypothalamus.

II.1.2.2. Hypophyse postérieure (Neurohypophyse)

Les neurones synthétisent puis libèrent à leur extrémité axonale diverses substances appelées neurotransmetteurs qui agissent ensuite sur d'autres neurones ou sur des cellules cibles.

L'hypophyse produit plusieurs hormones qui servent à réguler les autres glandes endocrines, mais aussi la rétention d'eau par les reins, une autre déclenche les contractions de l'utérus pendant l'accouchement et stimule ensuite la production de lait par les glandes mammaires.

L'hormone de croissance c'est l'une des hormones pituitaires les plus importantes, elle contrôle la croissance en régulant la quantité de nutriments absorbée par les cellules.

II.1.3. La thyroïde

Elle est située dans la partie antérieure du cou, elle est formée de deux lobes latéraux. La thyroïde est constituée de follicules (20 à 30. 10⁶) séparés les uns des autres par des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

La glande thyroïde comporte 2 lobes latéraux droit et gauche reliés par un isthme elle est rouge brun de consistance assez molle. Elle pèse environ 30 g chez l'adulte ;

-**Les lobes latéraux** : ils ont la forme d'une pyramide arrondie 6 cm de haut du cartilage thyroïdien en haut jusqu'au 6^{ème} anneau trachéal en bas ;

-**l'isthme** est plaqué contre les 2^{ème} et 3^{ème} anneau trachéal en bas ;

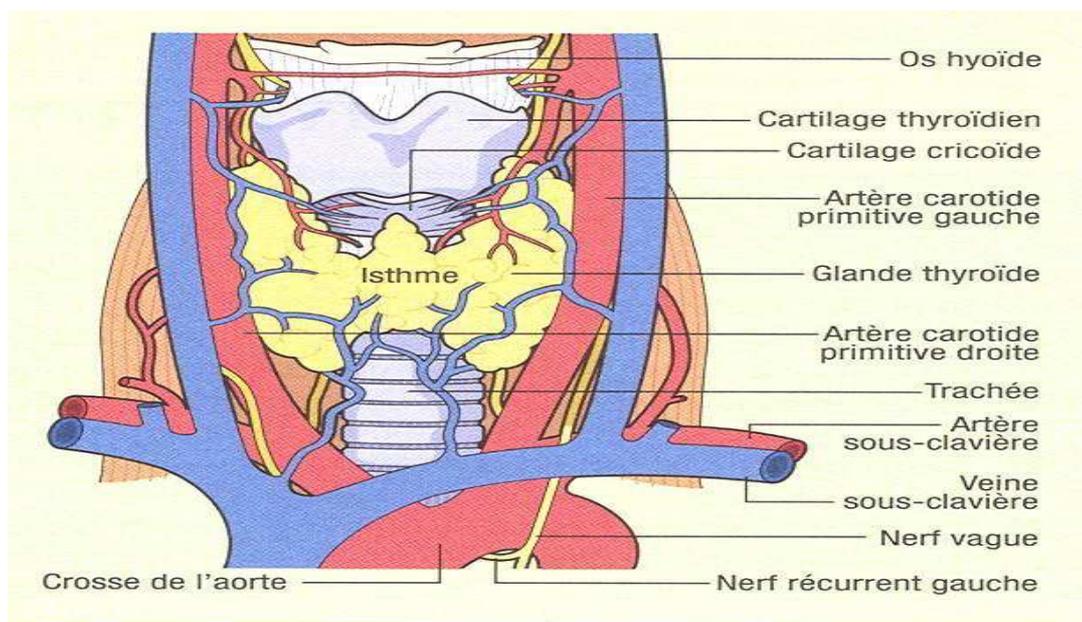


Figure 12 : Anatomie de la glande thyroïde.

-**La trachée**: la thyroïde monte et descend avec les mouvements de la déglutition. Un nodule peut entraîner des troubles respiratoires :

-**L'œsophage**: en arrière de la trachée une tumeur de la thyroïde peut comprimer l'œsophage ;

-**Les nerfs récurrents**: nerfs moteurs des cordes vocales longent l'angle entre trachée et œsophage ;

-**Le larynx**: une compression des nerfs récurrents peut entraîner une paralysie des cordes vocales ;

-**Les parathyroïdes** : accolées à la partie postérieure des lobes thyroïdiens.

La thyroïde est formée de petites vésicules ou **follicules** L'enveloppe de ces follicules est faite de cellules folliculaires ou **thyrocytes** (99.9% des cellules de la thyroïde) qui produisent **la thyroglobuline** qui est stockée dans **le colloïde** qui remplit la cavité centrale des follicules :

Les **cellules C** ou para folliculaires forment un tissu conjonctif situé entre les follicules elles synthétisent et sécrètent **la thyrocalcitonine**.

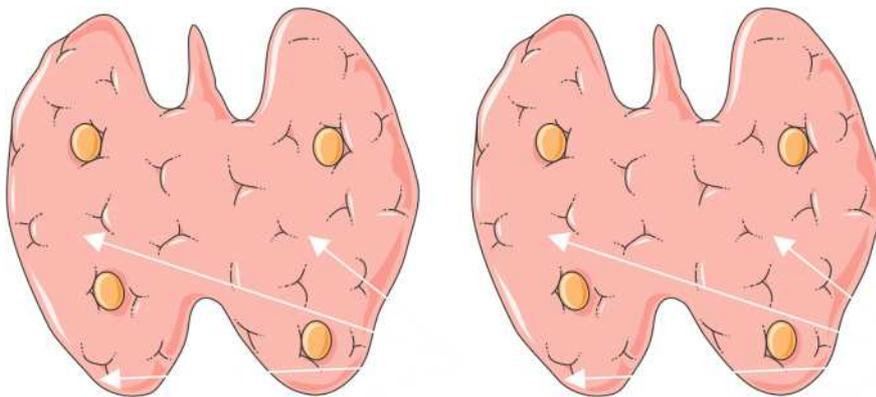
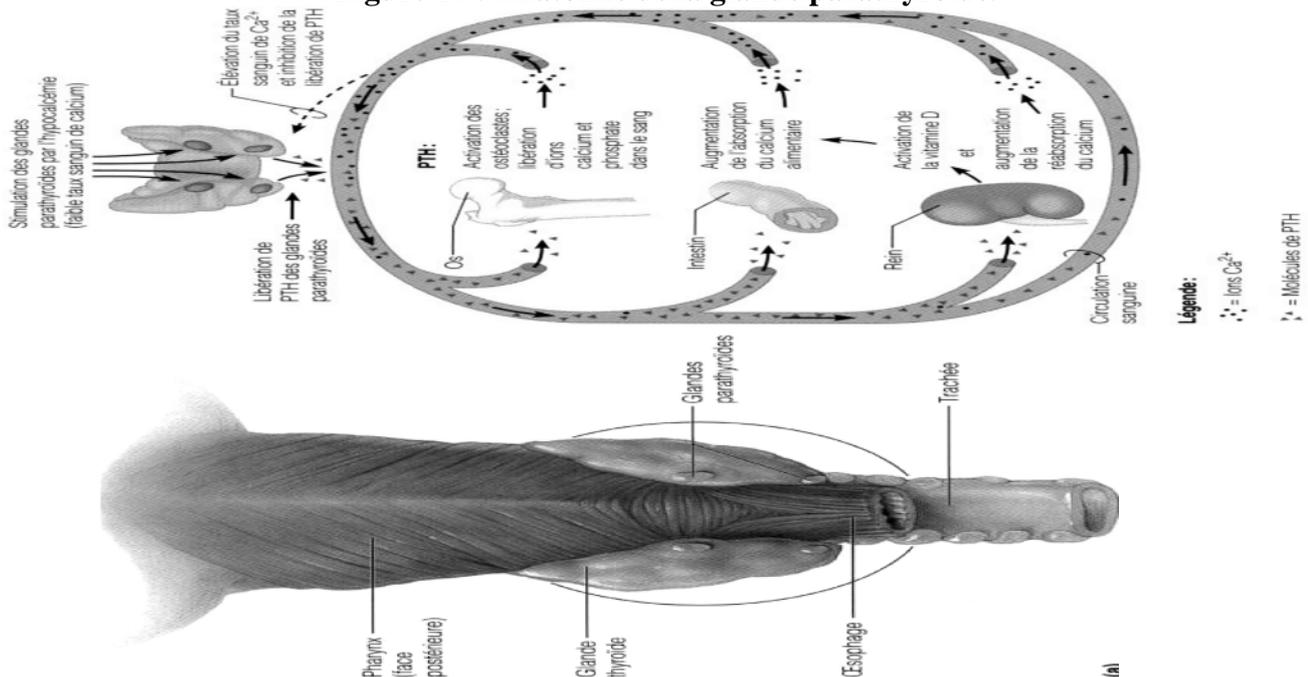


Figure 13 : La glande thyroïde.

II.1.4. Les glandes parathyroïdes

Il existe quatre glandes parathyroïdes deux supérieures et deux inférieures situées en arrière des lobes thyroïdiens, il peut exister des parathyroïdes ectopiques notamment dans le médiastin, derrière le larynx ou l'œsophage. Elles mesurent de 2 à 9 mm de longueur, de 2 à 5 mm de largeur et de 0.5 à 4 mm de hauteur. Poids total de 120 à 145 mg.

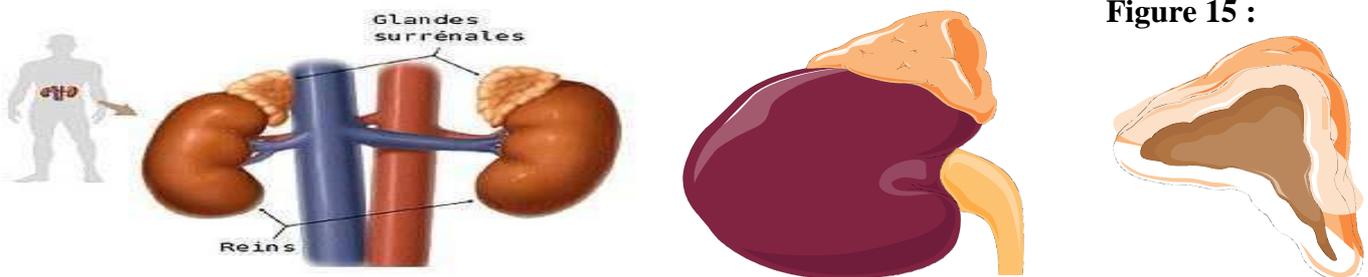
Figure 14 : Anatomie de la glande parathyroïde.



Rapports : rapport essentiel avec la thyroïde, mais les parathyroïdes ont une capsule propre qui permet de les séparer de la thyroïde, vaisseaux et nerfs proches de l'artère et de la veine thyroïdienne inférieure et du nerf récurrent qui commande les cordes vocales.

II.1.5. Les glandes surrénales

Les surrénales sont au nombre de deux, elles sont situées au-dessus des reins. Situées profondément dans l'abdomen proche de la paroi lombaire de chaque côté de la colonne vertébrale, de forme triangulaire elles coiffent le pôle supérieur du rein, elles mesurent 4.5 cm de long, 3 cm de large et 1 cm d'épaisseur, elles pèsent 8 g environ, elles sont composées de 2 parties la corticosurrénale et la médullosurrénale (au milieu).



Anatomie des glandes surrénales.

Rapports : ils sont différents à droite et à gauche la surrénale droite en arrière est proche du rachis D12 en dedans et en avant la veine cave inférieure en dehors le bord externe du rein

droit en haut le foie la surrénale gauche en arrière la paroi lombaire en dedans et en avant le corps du pancréas en dehors le rein gauche en haut le sommet du rein et la rate.

Vaisseaux et nerfs : richement vascularisées les nerfs forment un plexus surrénal

Structure des glandes surrénales

1. Corticosurrénale

Le **cortex surrénal** synthétise environ 30 hormones stéroïdes appelées **corticostéroïdes** (= à partir du cholestérol).

Les cellules corticales sont disposées en 3 zones concentriques :

- **Zone glomérulée** : la plus *externe* ; ses cellules produisent surtout les **minéralocorticoïdes hormones** intervenant dans l'**équilibre hydro-électrolytique du sang**.
- **Zone fasciculée** : *médiane* ; ses cellules produisent surtout les **glucocorticoïdes hormones** intervenant dans le **métabolisme organique**.
- **Zone réticulée** : a plus *interne* (= contiguë à la **médulla surrénale**) ; ses cellules produisent surtout les **androgènes, hormones sexuelles surrénaliennes (Figure)**.

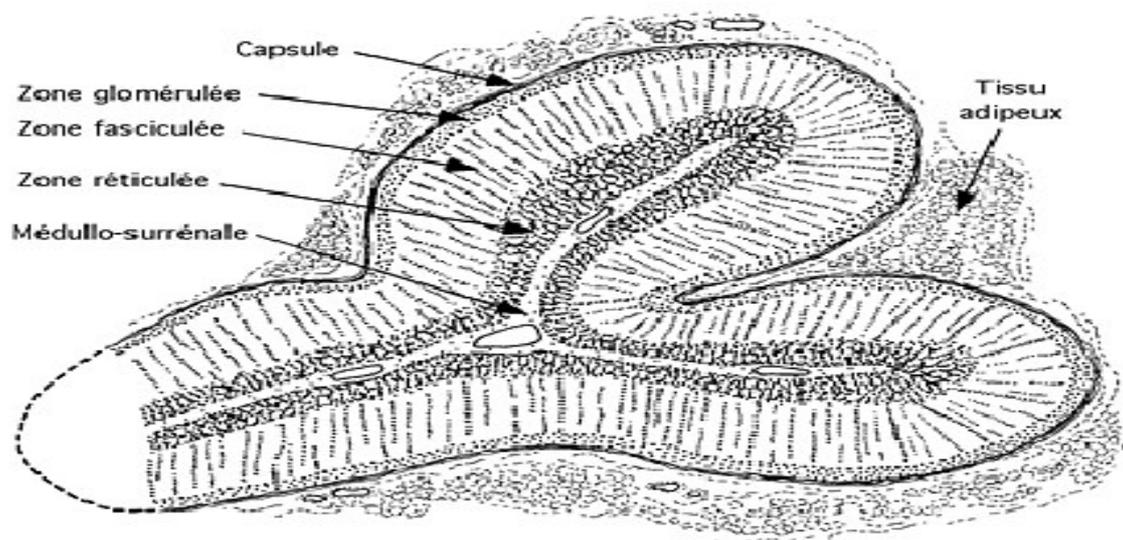


Figure 16 : Histologie de la glande surrénale.

2. La médullosurrénale

Les cellules chromaffines de la médullosurrénale sont des neurones sympathiques modifiés qui synthétisent et sécrètent dans le sang les catécholamines : les deux hormones

qui appartiennent à la catégorie des catécholamines : adrénaline (AD) et noradrénaline (NA).

II.1.6. Le pancréas

De forme triangulaire, situé dans l'abdomen, dans le cadre duodénal, organe rétro péritonéal, une glande annexée au tube digestif, en avant de l'aorte et de la veine cave et des veines rénales, en arrière de l'estomac et du colon transverse devant et au-dessus des reins, on distingue sur sa longueur la tête, l'isthme, le corps et la queue, le cadre duodénal entoure la tête du pancréas.

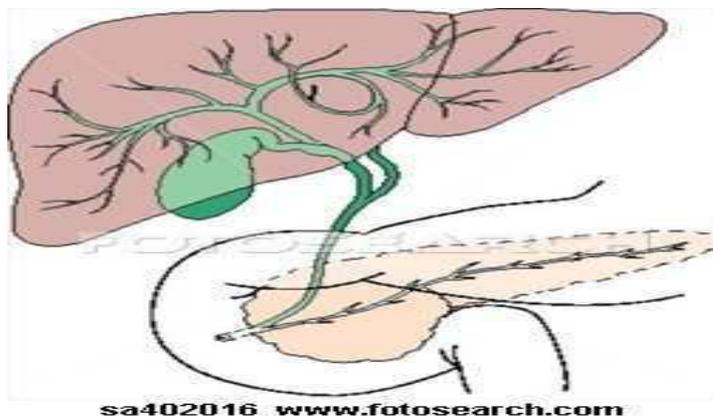


Figure 17 : Pancréas.

Le pancréas est une glande mixte :

II.1.6.1. Glande exocrine

Le pancréas est une glande **exocrine** excretion des enzymes pancréatique vers le duodénum par le canal de Wirsung, le cholédoque pénètre dans la tête du pancréas avant de s'aboucher dans le duodénum par une structure commune avec le canal de Wirsung : la papille duodénale.

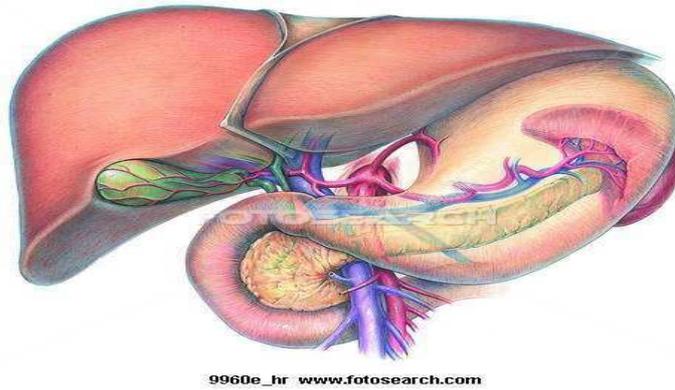


Figure 18 : Pancréas glande exocrine.

II.1.6.2. Glande endocrine

Le pancréas glande endocrine, le pancréas synthétise des produits de sécrétion **les hormones** qui sont libérés dans la circulation sanguine ou ils vont agir à distance vers les cellules cibles, la partie endocrine ne représente que 1 % de la masse du pancréas, les produits synthétisés par le pancréas endocrine au niveau des îlots de Langerhans sont les hormones suivantes :

1. **L'Insuline** seule hormone hypoglycémiant ;
2. **Le glucagon** hormone hyperglycémiant ;
3. **La somatostatine.**

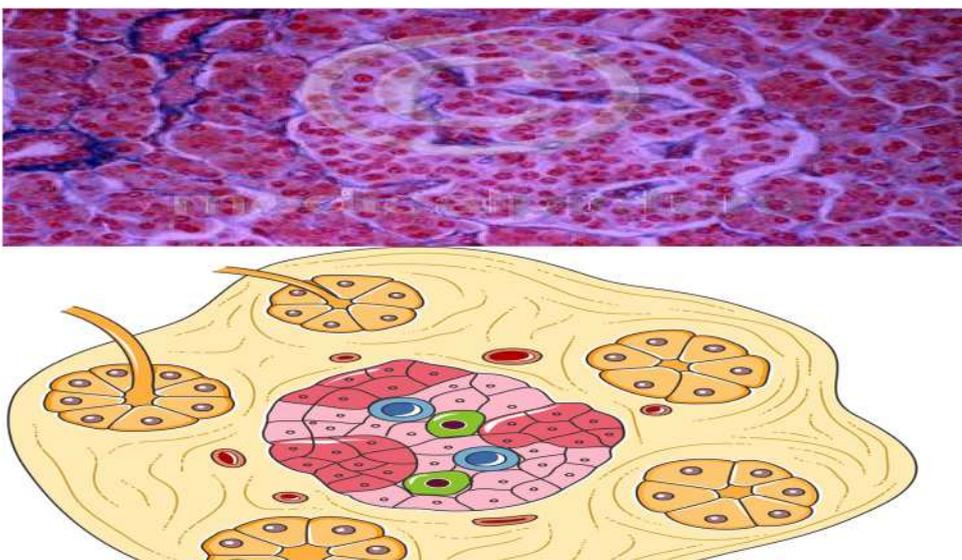


Figure 19 : Les îlots de Langerhans.

-Le glucagon et l'insuline sont deux hormones nécessaires à la régulation de la glycémie. Elles sont produites au niveau des cellules des îlots de Langerhans cellules insulaires A **alpha** pour le glucagon 15 à 20 % des cellules de l'îlot, **B beta** pour l'insuline 80 % des cellules de l'îlot.

-Les cellules D ou delta fabriquent la somatostatine hormone qui a un effet inhibiteur sur l'insuline et de glucagon, représentent 2 à 5 % de l'îlot.

-Aussi les cellules PP sécrétrices de polypeptides pancréatiques.

La régulation de la glycémie

La glycémie est le taux de glucose plasmatique, chez un sujet normal, la glycémie oscille autour d'une valeur moyenne comprise entre 0.8 g.L-1 et 1.2 g.L-1. La glycémie est une constante physiologique d'un milieu intérieur (**Figure**).

En plus des enzymes pancréatiques servant à la digestion et libérées dans l'anse duodénale, le pancréas produit des hormones hyperglycémiantes (glucagon) et hypoglycémiantes (insuline).

Une ablation partielle du pancréas (pancréatectomie) entraîne une augmentation très importante de la glycémie dans le sang circulant puisque l'insuline ne remplit plus son rôle hypoglycémiant.

- Les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas produisent de l'insuline en fonction de la concentration de glucose et d'acides gras libres;
- En cas d'hypoglycémie sévère, le sujet ressent une sensation de faim incoercible (fringale). Cependant, la variation de la glycémie n'est pas le seul facteur déclenchant de la sensation de faim. Les voies de régulation du ratio faim/satiété impliquent des molécules (petits peptides) produites par le tractus digestif avant et après la prise d'aliments, molécules également impliquées (pour partie seulement) dans les voies de régulation de production de l'insuline et du glucagon (hormone hyperglycémiant).

Régulation de la glycémie

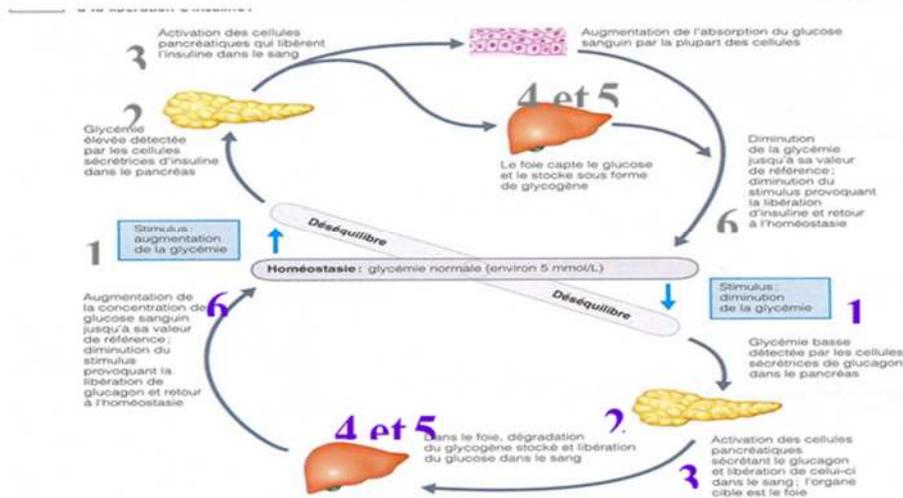


FIGURE 1.5 Régulation de la glycémie par un mécanisme de rétro-inhibition faisant intervenir les hormones pancréatiques.

Figure 20 : Régulation de la glycémie.

Parallèlement à cette régulation que l'on peut qualifier de métabolique, d'autres hormones peuvent intervenir dans la régulation de la glycémie : l'adrénaline, le cortisol et l'hormone de croissance. L'adrénaline est produite par la médullo-surrénale, sa production augmente lors d'un stress, ou d'un effort. En agissant sur la glycogénolyse, elle provoque une hausse de la glycémie et permet un apport rapide en glucose aux muscles lors d'un effort. Le cortisol, produit dans le cas d'un stress émotionnel fort, est hyperglycémiant. L'hormone de croissance est hyperglycémiant.

Action de l'insuline

L'insuline favorise le stockage du glucose et la diminution de sa concentration dans le sang : c'est une hormone hypoglycémiant.

Au niveau de ses cellules-cibles (hépatocytes, adipocytes et cellules musculaires), l'insuline active une enzyme, la phosphatase, qui entraîne l'inactivation de la phosphorylase, responsable de la transformation du glycogène en glucose. L'enzyme ainsi inactivée, le glycogène n'est pas hydrolysé en glucose.

L'insuline active une autre enzyme, la **phosphatase** responsable de la déphosphorylation d'une autre enzyme, la **glycogène synthase** qui, phosphorylée, est inactive. Cette dernière entraîne la synthèse du glycogène (mise en réserve du glucose).

Ces deux phénomènes entraînent une augmentation du glycogène dans le foie (en favorisant la glycogénogenèse, et en inhibant la glycogénolyse).

Dans l'organisme il existe des cellules glucodépendantes et des cellules glucoindépendantes. Les premières ne peuvent utiliser que le glucose comme substrat énergétique comme les cellules du sang, les secondes utilisent indifféremment le glucose et les acides gras. L'insuline agit au niveau des cellules glucoindépendantes en leur permettant d'exprimer un transporteur au glucose. Ainsi en présence d'insuline, ces cellules pompent le glucose dans le sang, en absence d'insuline, seules les cellules glucodépendantes peuvent capter le glucose sanguin.

Action du glucagon

Le glucagon a pour cible les cellules hépatiques (surtout) et les adipocytes, les cellules musculaires étant dépourvues de récepteurs à glucagon. (Medical Biochemistry 3th, Baynes, p 155-170)

Les cellules cibles de l'adrénaline sont les hépatocytes et les cellules musculaires.

Le glucagon (ou l'adrénaline) se fixe sur son récepteur qui change alors de conformation pour interagir avec une protéine Gs. La sous-unité α s de cette protéine se détache pour aller activer une adénylate cyclase. Celle-ci hydrolyse alors l'ATP en AMP cyclique. Les AMPc constituent le messager secondaire, ils se fixent sur la PKA pour en libérer les sous-unités catalytiques. La PKA peut alors initier une réponse rapide ou une réponse lente :

- réponse rapide : La PKA phosphoryle la **phosphorylase synthase**, qui va elle-même phosphoryler la **phosphorylase**. Cette dernière hydrolyse le glycogène en glucose qui est alors utilisable par l'organisme. La PKA phosphoryle également la glycogène synthase, ce qui l'inactive et l'empêche de polymériser le glucose en glycogène ;
- réponse lente : la PKA va dans le noyau de la cellule pour phosphoryler les éléments de réponse CREB. Ceux-ci se dimérisent alors et se fixent sur la séquence CRE dans le promoteur du gène codant la PEPCK. Le dimère de CREB recrute une protéine qui va permettre la transcription du gène. La PEPCK catalyse ensuite la formation de phosphoénolpyruvate à partir d'oxaloacétate. Cette réaction est l'étape limitante de la néoglucogénèse qui permettra à l'organisme de produire du glucose à partir de composés non glucidiques.

Ces deux phénomènes entraînent une consommation du glycogène (en favorisant la glycogénolyse et en inhibant la glycogénogenèse) au niveau du foie. Il se produit donc une

libération de glucose dans le sang : le glucagon et l'adrénaline sont des hormones hyperglycémiantes.

Fonctions de l'insuline

• Métabolisme des glucides

- Au niveau du foie, elle favorise la synthèse du glycogène hépatique aux dépens du glucose. Elle inhibe la glycogénolyse et la néoglucogenèse (synthèse du glucose à partir de précurseurs non glucidiques);
- Au niveau des muscles, elle favorise la pénétration du glucose sanguin dans la cellule et la formation du glycogène musculaire. Il en est de même pour les autres tissus consommateurs du glucose, le tissu adipeux et le foie;
- Au niveau des reins, elle favorise la réabsorption active du glucose.

• Métabolisme des protides

- l'insuline stimule l'entrée active des acides aminés dans le muscle (mais pas dans le foie)
- elle stimule la synthèse et inhibe la dégradation des protéines dans le muscle

• Métabolisme des lipides

- L'insuline diminue l'activité de la lipase dans le tissu adipeux
- Elle augmente la synthèse des triglycérides en favorisant l'entrée du glucose dans le tissu adipeux et donc la formation de pyruvate et glycérol nécessaire à la synthèse des AGL et à leur estérification.

En l'absence d'insuline, les AGL libérés sont convertis en corps cétoniques par le foie, entraînant la cétose observée au cours du diabète insulino-dépendant.

- L'insuline favorise la croissance cellulaire.
- Un apport important d'insuline favorise l'appétit tandis qu'un déficit d'insuline diminue l'appétit. Ce processus se fait par action de l'insuline sur les neurotransmetteurs.

II.1.7. Thymus

C'est une glande bilobée, située dans le thorax. Elle varie de taille et d'activité selon l'âge, elle est plus volumineuse et plus active dans l'enfance, régressant ensuite progressivement. Le thymus sécrète la thymopoiétine et la thymosine dont le rôle concerne l'immunité. Les lymphocytes immatures produits par la moelle osseuse, lors de leur passage dans le thymus, sous l'influence de ces hormones, se divisent rapidement et se transforment en lymphocytes T (Figure).

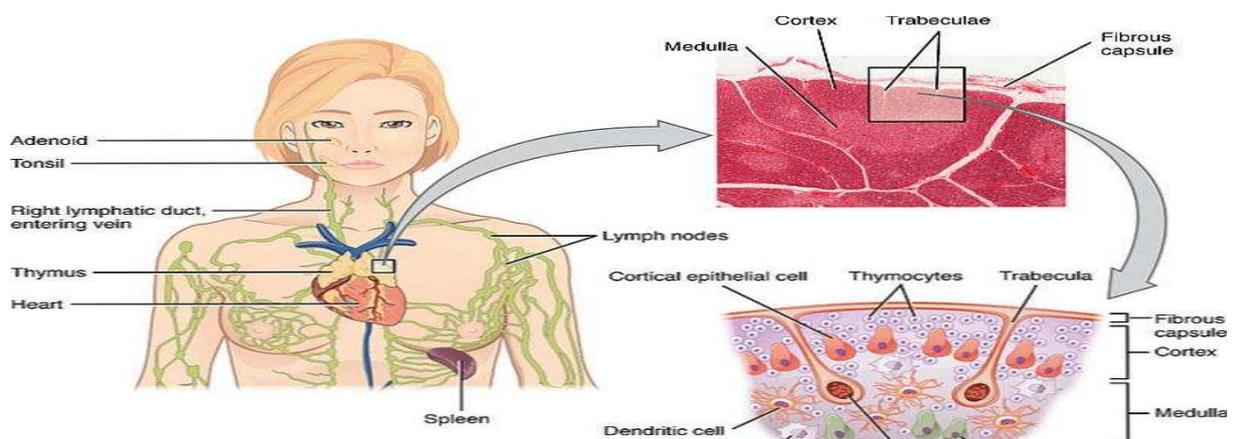


Figure 21 : Thymus.

II.1.8. Ovaires

Elles sécrètent à partir de la puberté des hormones sexuelles : les œstrogènes et la testostérone qui sont responsables de la maturation des organes sexuels, du développement des gamètes et du développement corporel.

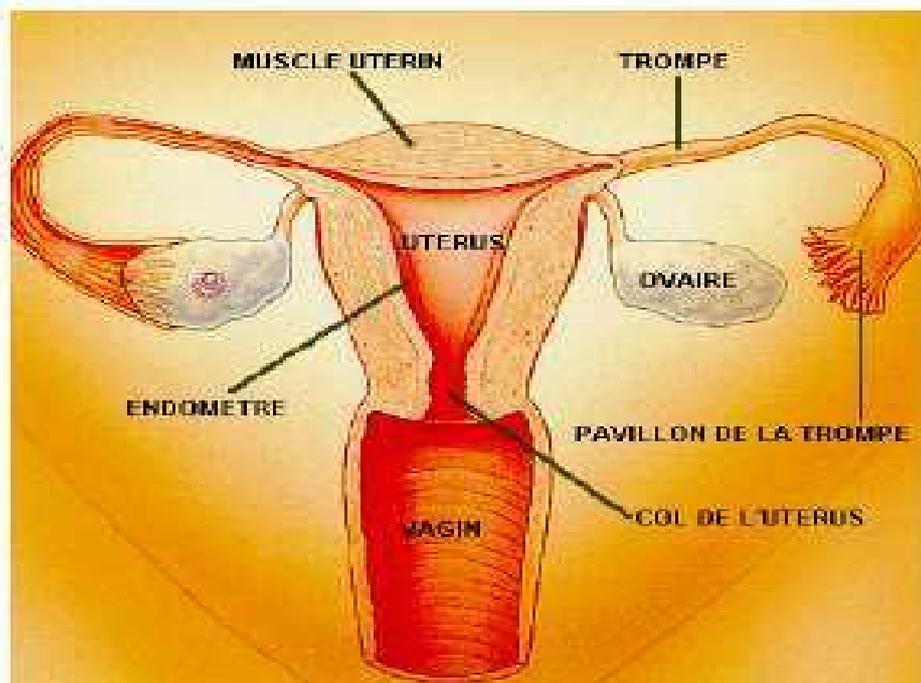


Figure 22 : Appareil génital féminin en coupe frontale.

Les ovaires sont au nombre de deux, de dimensions 5 x 4 x 2 cm, de couleur blanc nacré, situées de chaque côté de l'utérus, reliées à l'utérus par des ligaments utéro ovarien et aux trompes par les ligaments tubo ovariens, de surface marquée par des sillons cicatriciels d'ovulation et saillies des follicules ovariens.

II.1.9. Testicules

Sont au nombre de deux, situés à l'extérieur du corps, à l'intérieur des bourses appelées scrotum le gauche est plus haut que le droit, mesure 3.5 à 5 cm de long 2.5 à 3.5 de large et 1.5 à 2.5 d'épaisseur, poids autour de 20 g.

Principaux rapports avec les enveloppes de la surface à la profondeur on retrouve 7 éléments : la peau, le dartos, tissu cellulaire sous cutané, tunique fibreuse superficielle, le crémaster, la tunique fibreuse profonde, la tunique vaginale.

Avec les organes : l'épididyme organe formé par les canaux efférents situés sur le bord supérieur et le partie externe du testicule du testicule le canal déférent qui achemine les spermatozoïdes depuis le testicule vers les vésicules séminales

Vaisseaux et nerfs nerfs viennent du plexus solaire et du plexus hypogastrique les artères sont issues des branches terminales de l'artère

spermatique. Elaboration des gamètes et sécrétion d'hormones sexuelles males, essentiellement la testostérone.

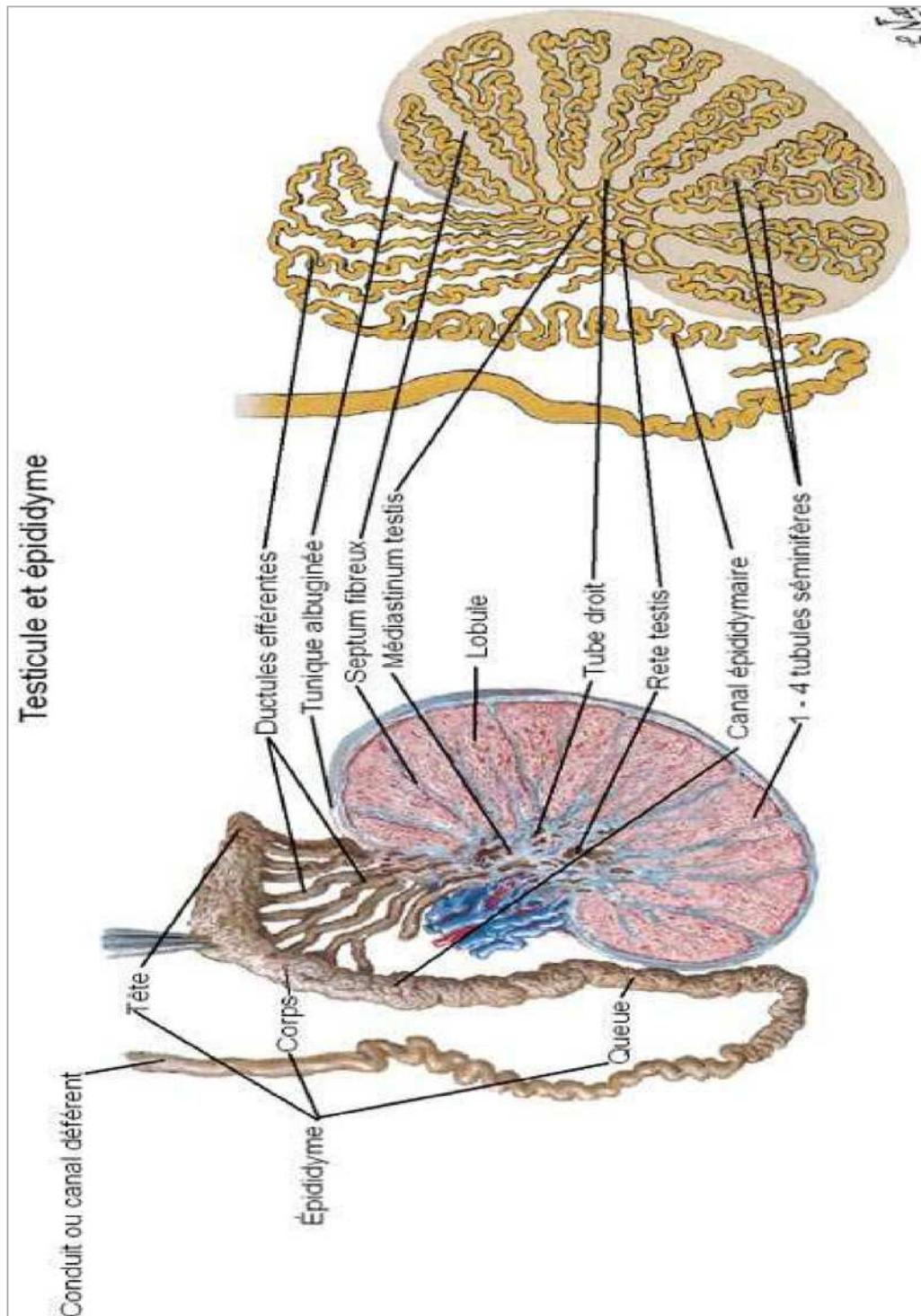


Figure 23 : Anatomie du testicule.

Les testicules comportent 2 types de tissus :

Le tissu interstitiel qui comprend les cellules glandulaires de Leydig qui secrètent les hormones testiculaires ;

Les tubes séminifères qui servent à élaborer et évacuer les spermatozoïdes.

Ils comportent deux types de cellules de Sertoli, cellules de soutien et les gonocytes qui sont responsables de la spermatogenèse.

- Le testicule a 2 fonctions, une fonction de reproduction et une fonction endocrine
- **Fonction de reproduction** assurée par les spermatozoïdes contenus dans le sperme la régulation se fait par la FSH hypophysaire action directe des androgènes sur les tubes séminifères
- **Fonction endocrine** elle s'effectue par l'action des hormones mâles **métabolisme des hormones mâles** : testostérone, Δ^4 androstène dione , dehydroépiandrostenedione (dha)...etc.

CHAPITRE III : LES HORMONES

III. Les hormones

Le terme hormone du grec Ormon signifie mettre en mouvement ou l'excitation, a été adapté par Starling en 1905 pour désigner : les substances qui assurent la liaison entre les divers organes.

Une hormone est une substance chimique sécrétée par une cellule endocrine (glandulaire) qui circule via le sang et qui agit à distance sur les cellules dites cibles car elles possèdent des récepteurs membranaires complémentaires de l'hormone. Cette cellule cible une fois qu'elle a captée l'hormone va répondre physiologiquement, cette réponse peut prendre plusieurs types, sa peut être :

- Une synthèse protéique ou enzymatique ;
- Une multiplication (mitose) ;
- Sa peut être même une mort cellulaire (apoptose).

Cette hormone agit à faible dose qui set de l'ordre de nanomole par litre.

III.1. Classification

On distingue les classes chimiques suivantes :

III.1.1. Hormones dérivés d'amines : qui sont constitués d'un seul acide aminé (la tyrosine ou le tryptophane), exemple : les catécholamines et les hormones thyroïdiennes.

III.1.2. Hormones peptidiques : qui sont des chaines d'acides aminés, donc des protéines appelés peptides pour les plus courtes. Exemples : vasopressine, thyrotrope, insuline, glucagon et hormone de croissance ...etc. III

III.1.3. Hormones stéroïdes : Ces hormones dérivent du cholestérol, il s'agit des hormones provenant généralement de la corticosurrénale et les gonades. Exemple : Œstrogènes, testostérone et cortisol...etc.

1. Hormones à base de lipides et de phospholipides : ces hormones sont dérivées de lipides comme l'acide linoléique(C18) et de phospholipides comme l'acide arachidonique (C20). Exemple : Les Eicosanoides parmi lesquelles on trouve les prostaglandines.

Les hormones peuvent être classées aussi selon le mode d'action chimique, on distingue :

- 1- **Hormone paracrine** : Qui agit dans une zone restreinte.
- 2- **Hormone autocrine** : Lorsque l'hormone agit sur la cellule productrice.
- 3- **Neurohormone** : Ce sont des hormones qui sont libérées par des neurones.

III.3. Les différentes hormones

III.3.1. Les hormones hypothalamiques

L'hypothalamus est le cerveau endocrinien de l'organisme puisqu'il commande la sécrétion de toutes les glandes endocrines du corps

- **TRH (thyreo releasing hormone) qui stimule la sécrétion et la libération de TSH hypophysaire (qui stimule la glande thyroïde)**
- **GnRH (gonadotrophin releasing hormone) qui provoque à la fois la libération de FSH et de LH (qui régulent la sécrétion des glandes sexuelles)**
- **CRF (cortico releasing factor) qui favorise la libération d'ACTH par l'hypophyse et sa synthèse (action sur la glande cortico surrénale qui sécrète du cortisol)**

Les autres hormones hypothalamiques

- **ADH ou hormone antidiurétique ou vasopressine**
- **L'ocytocine**

Ces deux dernières hormones sont sécrétées au niveau de l'hypothalamus puis transportées par la tige pituitaire dans l'hypophyse postérieure ou post hypophyse ou elles sont stockées.

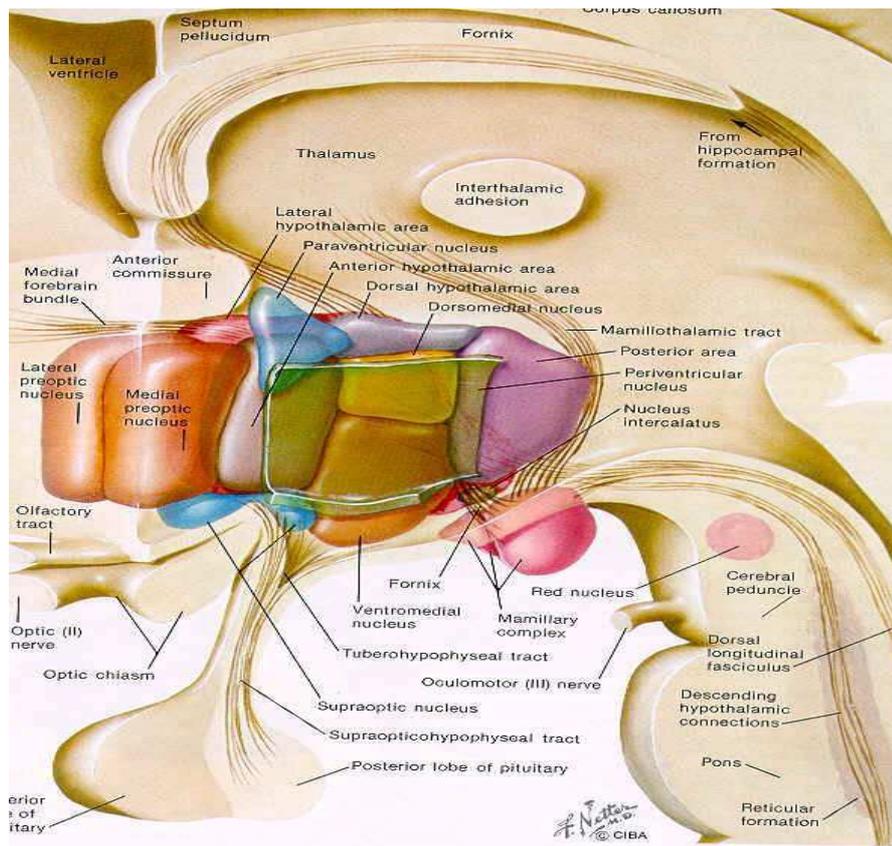


Figure 24 : Les hormones hypothalamiques.

L'hypothalamus est relié à l'hypophyse par l'infundibulum par la tige de connexion ou tige pituitaire, la glande se divise en deux parties:

-l'adénohypophyse ou antéhypophyse partie glandulaire de l'hypophyse qui sécrète six hormones: GH,TSH,FSH, LH, PRL ,

-La neurohypophyse ou post hypophyse partie postérieure qui contient deux hormones ADH et OT ocytocine.

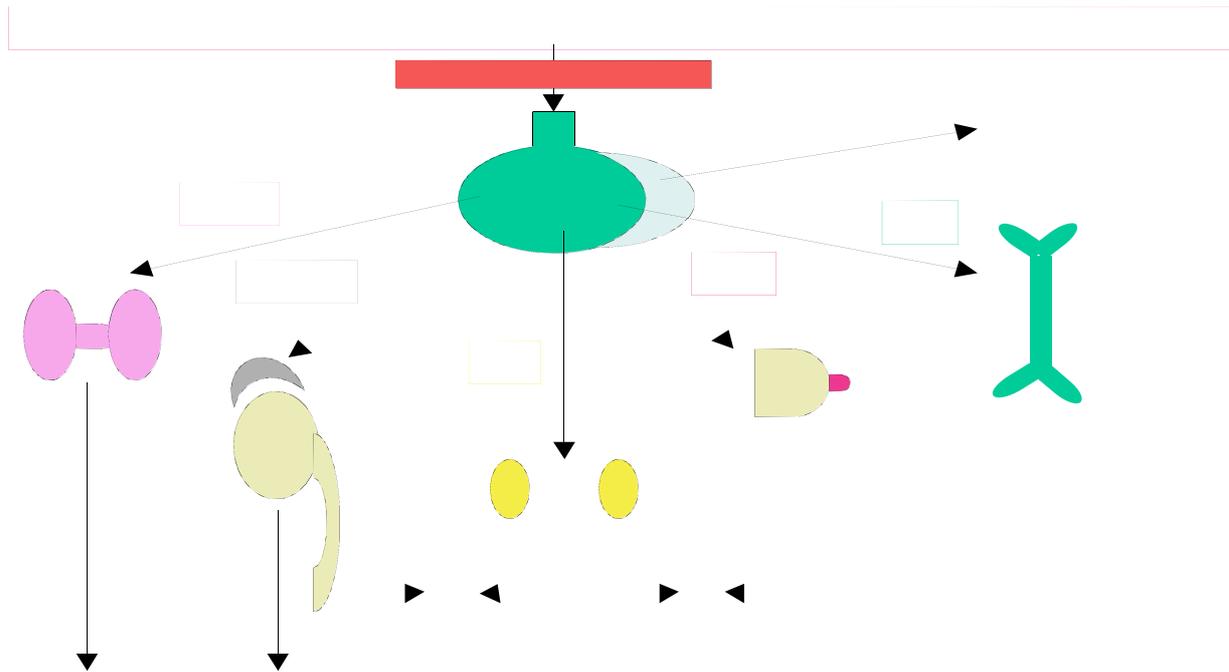


Figure 25 : Organisation fonctionnelle des hormones Hypophysaires.

I. Hormones adénohypophysaires : (lobe antérieur) : Les hormones antéhypophysaires stimulent le fonctionnement hormonal d'autres glandes endocrines.

1. Thyroéotrophine : (Thyroid Stimulating Hormone) : libérée sous l'influence de la TRH (Treleaseing Hormone) hypothalamique stimule le développement et la sécrétion des hormones thyroïdiennes (T3, T4 et calcitonine).

2. Corticotrophine : (AdrenocorticoTrophicHormone) provoque sous l'action du CRF (Corticotrophin Releasing Factor) hypohalamique la libération des hormones corticosurréaliennes.

3. Gonadotrophines : (Follicle Stimulating Hormone) et Luteinizing Hormone) : régissent le fonctionnement des gonades (ovaires et testicules).

La FSH stimule la production des gamètes alors que la LH induit la sécrétion des hormones. La FSH, en synergie avec la LH entraîne la maturation du follicule ovarien, la LH seule

déclenchant l'ovulation et stimulant la sécrétion de la progestérone et des œstrogènes. Chez l'homme la sécrétion de la testostérone.

2. Hormone de croissance : Growth hormone (GH) ou somatotrophine : Elle provoque la croissance et la division des cellules de l'organisme, notamment os et muscles squelettiques. C'est une hormone anabolisante, stimulant la synthèse des protéines et la régulation de la glycémie (lipolyse

1. et production d'énergie à partir des acides gras libres). Son taux maximal journalier est atteint pendant le sommeil.

NB : la sécrétion de la GH est contrôlée par les deux hormones hypothalamiques : la somatocitrine (GH-RH) et la somatostatine (GH-IH).

2. Prolactine (PRL) : stimule la lactation, sous la dépendance du PRF (libération) et du PIF (inhibition), le PIF est prédominant chez l'homme et hors des périodes de lactation chez la femme, contrôlé par de faibles sécrétions d'œstrogènes.

Les taux plus forts d'œstrogènes en fin de cycle conditionne le gonflement des seins, en fin de grossesse, la sécrétion est maximale, renforcée après la naissance.

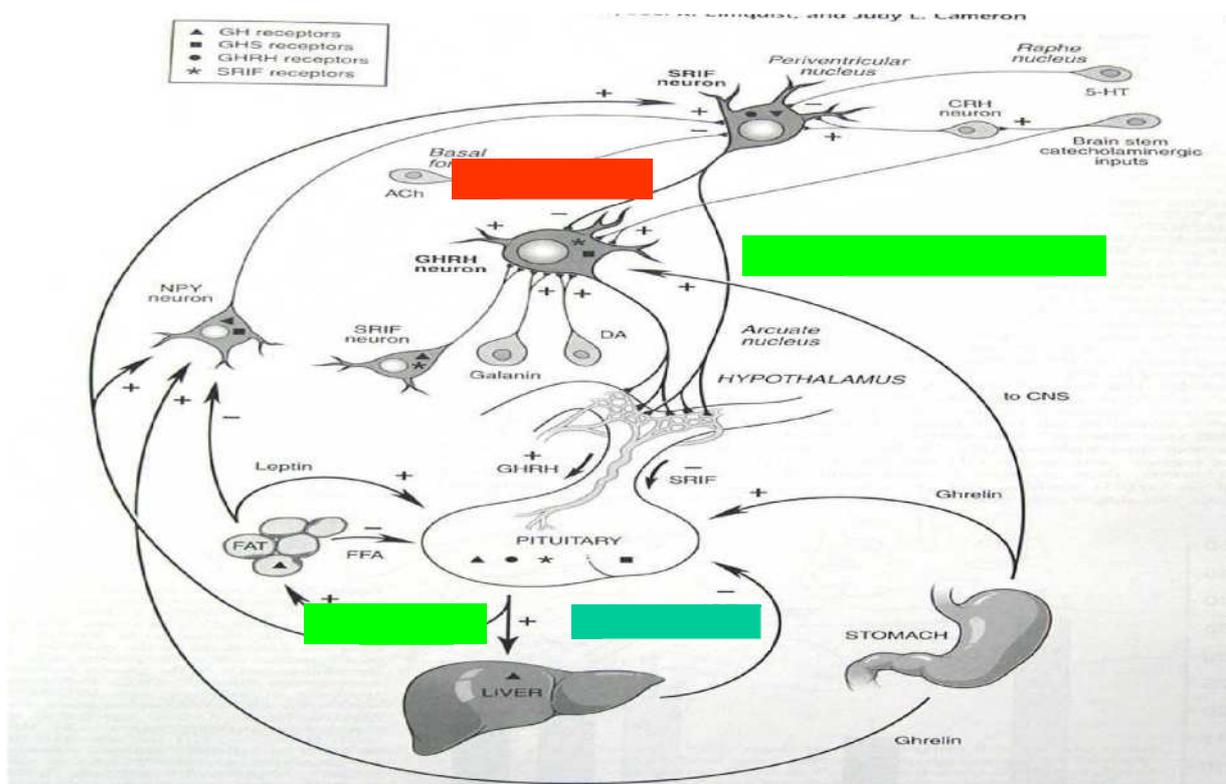


Figure 26 : Hormones adénohypophysaires.

II. Hormones neurohypophysaires (lobes postérieur)

1. Ocytocine : C'est un stimulant des contractions utérines et des fibres musculaires lisses vasculaires et de la sécrétion lactée. Dans l'utérus, le nombre de récepteurs à l'ocytocine augmente en fin de grossesse, rendant toute stimulation de plus en plus efficace.

Les mouvements fœtaux et la pression sur le col utérin provoquent un stimulus nerveux vers l'hypothalamus qui synthétise et libère l'ocytocine, elle-même responsable de l'augmentation des contractions utérines. L'ocytocine provoque l'éjection du lait sécrété sous l'action de la prolactine.

2. Hormone antidiurétique : vasopressine : Elle inhibe la formation de l'urine, en agissant sur les tubules rénaux, qui vont réabsorber plus d'eau et donc former une urine plus concentrée. Le sang va ainsi rester plus riche en eau, ce qui constitue le signal d'arrêt de sécrétion de l'ADH.

III. Hormones thyroïdiennes : Elles sont synthétisées à partir de la thyroglobuline (pré-hormone) au niveau des cellules folliculaires, il s'agit de la thyroxine (T4) et de la triiodothyronine (T3), riches en iode, elles interviennent sur :

- La stimulation d'apport d'oxygène aux cellules, le catabolisme du glucose, la sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline ;

- Métabolisme des lipides, sécrétion hépatique du cholestérol et synthèse des protéines ;

- Sur le système nerveux et le développement fœtal du nourrisson ;

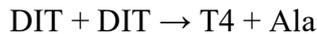
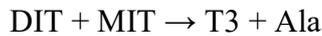
- Sur le cœur, les muscles, le système digestif, le système génital et la peau (par optimisation de la croissance et par la stimulation des différentes fonctions sécrétrices...etc).

Métabolisme des hormones thyroïdiennes : Les iodures, absorbés par l'intestin et transportés par le sang, sont captés par la glande thyroïde.

- La glande thyroïde, activée par la TSH (stimuline), métabolise les iodures pour produire les hormones thyroïdiennes.
- La glande thyroïde synthétise une protéine spécifique : la préthyroglobuline. L'iode, préalablement oxydé par une peroxydase, est substitué aux hydrogènes des noyaux phénol des tyrosines de la préthyroglobuline. Celle-ci comprend alors deux espèces d'acides aminés iodés : la monoiodotyrosine (MIT) et la diiodotyrosine (DIT). Les

cathepsines, protéases intracellulaires, hydrolysent cette protéine et libèrent MIT et DIT dans le cytoplasme.

- Le noyau phénol de ces acides aminés est transféré sur les autres molécules de préthyroglobuline, pour faire les synthèses :



- La synthèse de la thyroglobuline ainsi achevée, elle est conservée dans des vésicules intracellulaires (colloïde).
- Les cathepsines qui hydrolysent la thyroglobuline, libèrent les hormones thyroïdiennes T3 et T4 qui sont sécrétées dans le plasma.
- La thyroxine (prohormone) est le substrat des désiodases qui produisent T3 (hormone active) et rT3. Les désiodases catabolisent ces hormones et libèrent aussi l'iode des acides aminés MIT et DIT pour qu'il soit recapté par le glande thyroïde.

Calcitonine : C'est une hormone qui est produite par les cellules parafolliculaires de la thyroïde, elle abaisse le taux sanguin de calcium en stimulant la construction osseuse.

Synthèse des hormones thyroïdiennes

les hormones thyroïdiennes sont fabriquées à partir de l'iode minéral trouvé dans l'alimentation et les eaux de boisson. Besoins quotidiens de 250 à 300 microg/jour

-l'iode est captée par les cellules thyroïdiennes

-oxydée pour pouvoir être utilisées puis fixé sur des acides aminés :les tyrosines de la thyroglobuline

-les tyrosines sont couplées pour former les hormones thyroïdiennes ou thyronines

Il existe **2 type d'hormone thyroïdienne**

-la tetra iodothyronine ou **T4** ou **thyroxine** qui contient 4 atome d'iode sécrérée par les follicules thyroïdiens en grande quantité mais n'est pas immédiatement active

Action des hormones thyroïdiennes T3 et T4

-la triiodothyronine ou **T3** qui contient 3 atomes d'iode sécrétée par les follicules et formée dans **les tissus cibles** à partir de la thyroxine c'est l'hormone active sur les tissus. Les hormones thyroïdiennes sont sécrétées dans le sang en fonction des besoins

-Elles ciblent presque **toutes les cellules du corps** mais particulièrement

-Sur les métabolismes :

-Glucidique ,augmente le catabolisme du glucose (tendance à l'hyperglycémie)

-Lipidique augmente la lipolyse,

-protidique augmentation du catabolisme azoté ,

-Hydrique ,

6Métabolisme de base, production de la chaleur, effet calorigène.

- Le tissu musculaire : contrôle de la vitesse de conduction (contrôle le fonctionnement normal du myocarde) et de contraction (muscles périphériques)

-Contrôle de la croissance et le développement des tissus, osseux et nerveux.

-Tissus nerveux contrôle de la vitesse de conduction nerveuse.

-Tube digestif : contrôle du temps de transit

-Contrôle du fonctionnement normal des **organes génitaux**.

Action des hormones thyroïdiennes T3 et T4

-La multiplicité des actions et des organes cibles des hormones thyroïdiennes est illustré par la richesse de la symptomatologie de l'hyperthyroïdie comme de l'hypothyroïdie quand elles ont une forme sévère.

-Le modèle de la métamorphose du têtard en grenouille illustre l'importance de hormones thyroïdiennes dans le développement, la maturation et la croissance

Transport

- Les hormones thyroïdiennes après leur libération se lient à **la protéine plasmatique** TBG thyroxine binding hormone qui les transporte dans le sang jusqu'a les cellules cibles
- **La T3 est 10 fois plus active que la T4**, les tissus sont capables de **convertir la T4 en T3 grâce à des enzymes**(séparation d'un atome d'iode).

Modulation de la fonction thyroïdienne

TRH = - libérée par l'hypothalamus, stimule sécrétion et synthèse de TSH

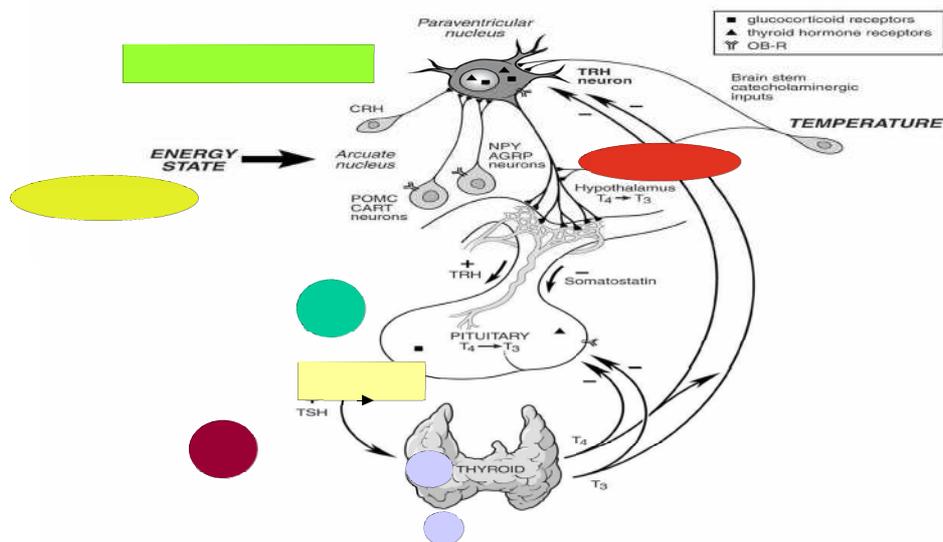
TSH = - Sécrétée par l'hypophyse antérieure

- Augmente la résorption intestinale d'Iode
- Augmente la synthèse d'hormones thyroïdiennes
- Augmente la mobilisation des réserves de T3 et T4 - Si produite de façon continue => hypertrophie de la thyroïde

Le taux d'hormone libre circulant va régler l'activité de la thyroïde = autorégulation

Régulation de la fonction thyroïdienne

- Le taux d'hormones thyroïdienne est très constant dans le plasma régulé par le système hypothalamo hypophysaire
- La TSH hypophysaire stimule la glande thyroïde. Elle est stimulée si le taux d'hormones thyroïdienne diminue et est freiné si ce taux augmente (**rétro inhibition**) ;
- L'hypothalamus produit la TRH qui stimule la TSHation si besoin d'énergie ex: croissance , grossesse, froid prolongé.



Copyright ©2003 Elsevier Science (USA). All rights reserved.

Figure 27 : Régulation de la glande thyroïde.

La Calcitonine

La calcitonine est produite par les cellules parafolliculaires de la glande thyroïde. L'augmentation de la concentration plasmatique d'ions Ca^{2+} est un stimulus de la libération de la calcitonine.

La diminution de la concentration plasmatique d'ions Ca^{2+} permet le retour à la normale, en agissant sur les organes suivants

-Au niveau des OS :

La calcitonine stimule l'augmentation du dépôt de sels de calcium et de phosphate, ce qui induit à la diminution de la résorption osseuse en inhibant l'activité des ostéoclastes.

-Au niveau des Reins :

La calcitonine stimule la diminution de la réabsorption des ions Ca^{2+} par le TCD, ce qui induit à un effet antagoniste de la PTH.

La calcitonine agit surtout pendant l'enfance, chez l'adulte, la CT n'est plus qu'un faible agent hypocalcémiant.

IV. Hormones parathyroïdes : Parathormone

C'est une hormone peptidique régulant le taux de calcium dans le sang en stimulant l'absorption intestinale et la réabsorption par le rein du calcium. Le stimulus de départ est l'hypocalcémie, le mécanisme d'action comprend l'activation des provitamines D.

Synthèse : sécrétée par les cellules principales de la parathyroïde. L'hormone finale la **parathormone** comporte 84 acides aminés

Action de la PTH

Augmente le taux de calcium dans le sang : hormone hypercalcémiant
hypophosphatémiant.

-**Au niveau du rein** : augmente la réabsorption du Ca^{2+} et diminue celle du phosphate.

-**Au niveau de l'os** : augmente la résorption osseuse en activant les ostéoclastes

-*Au niveau de l'Intestin grêle (effet indirect) : la PTH stimule l'activation de la formation de calcitriol à partir de la vitamine D3 par les reins ce qui induit l'absorption d'ions Ca^{2+} par l'intestin grêle.*

Régulation

La PTH est régulée par le taux de calcium et de vitamine D, toute diminution de la calcémie ou de la vitamine D entraîne une augmentation de la sécrétion de la PTH ;

- La diminution de la calcémie provoque une augmentation de la sécrétion de la PTH qui augmente la mobilisation du calcium osseux et diminue l'excrétion urinaire du calcium permettant ainsi le retour de la calcémie à sa valeur d'équilibre.
- A l'opposé une augmentation de la calcémie inhibe la sécrétion de PTH et la mobilisation du calcium osseux, et augmente l'excrétion urinaire du calcium ;

V. Hormones surrénales

V.1. La corticosurrénale : Elle regroupe les minéralocorticoïdes, les glucocorticoïdes et les gonadocorticoïdes.

V.1. Minéralocorticoïdes

- Rôle : Régulation des concentrations d'électrolytes (fonction principale) : surtout des ions Na⁺ et K⁺ dans le sang et le liquide interstitiel
- Le minéralocorticoïde le plus puissant et le plus abondant est **l'aldostérone** : 95% de la production de minéralocorticoïdes.

Le but principal de l'aldostérone est de maintenir l'équilibre des ions Na⁺ ce qui permet la diminution de l'excrétion urinaire du sodium et l'augmentation de la réabsorption des ions Na⁺ au niveau du tubule distal du néphron et du tubule collecteur (retour dans le sang). L'augmentation de la sécrétion des ions K⁺ dans l'urine par les tubules collecteurs (partie corticale) afin de maintenir l'équilibre électrolytique : 1 ion K⁺ sécrété contre 1 ion Na⁺ réabsorbé.

- L'action de l'aldostérone sur les tubules rénaux entraîne aussi indirectement la rétention d'H₂O (associée à celle de Na⁺).

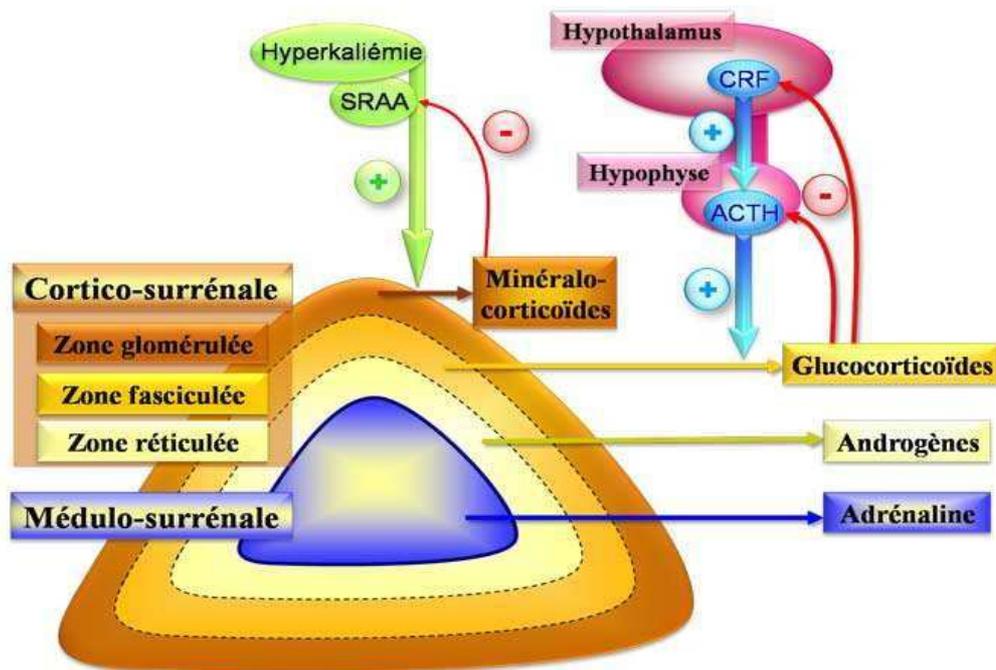


Figure 28 : Hormones de la glande surrénale.

Les facteurs qui stimulent la sécrétion de l'aldostérone.

Système rénine-angiotensine

La diminution de la pression artérielle, du volume sanguin ou de l'osmolarité plasmatique (concentration en solutés) induit la stimulation des cellules de l'appareil juxtaglomérulaire dans les reins, puis la libération de la rénine, ce qui stimule la formation d'angiotensine II, ce qui permet la libération d'aldostérone par les cellules glomérules du cortex surrénal qui va agir sur la concentration plasmatique d'ions Na^+ et K^+ :

-L'augmentation de la concentration de K^+ et la diminution de la concentration de Na^+ induit à l'augmentation de la libération d'aldostérone.

-La diminution de la concentration de K^+ et l'augmentation de la concentration de Na^+ implique la diminution de la libération d'aldostérone.

Corticotrophine (ACTH)

En cas de stress intense, l'hypothalamus stimule l'augmentation de la la sécrétion de corticolibérine CRF, ce stimule la libération d'ACTH par l'adénohypophyse ce qui induit une légère diminution de la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénal.

Les glucocorticoïdes

Sécrétés par la couche fasciculée : Ce sont : le cortisol (hydrocortisone), la cortisone et la corticostérone. La principale hormone sécrétée est **le cortisol**.

Rôle : Contrôle du **métabolisme** : une partie du métabolisme glucidique et hydrosodé, par :

-L'augmentation de la **néoglucogenèse** ce qui induit l'augmentation de la **glycémie** ;

-L'augmentation de l'utilisation des **acides gras** du tissu adipeux (**catabolisme**) afin de produire de l'**énergie** ;

-L'augmentation du **catabolisme** des **protéines** de l'organisme, les **acides aminés** ainsi libérés sont affectés à la réparation des cellules ou à la synthèse d'enzymes du métabolisme par conséquence : permettent à l'organisme de **résister** aux **facteurs de stress** :

Rôles :

- Participation au déclenchement de la puberté et à l'apparition des poils pubiens et axillaires.
- Origines de la libido chez la femme adulte.
- **La libération des androgènes dépend de l'ACTH.**

ACTH = Adreno-CorticoTropin Hormone

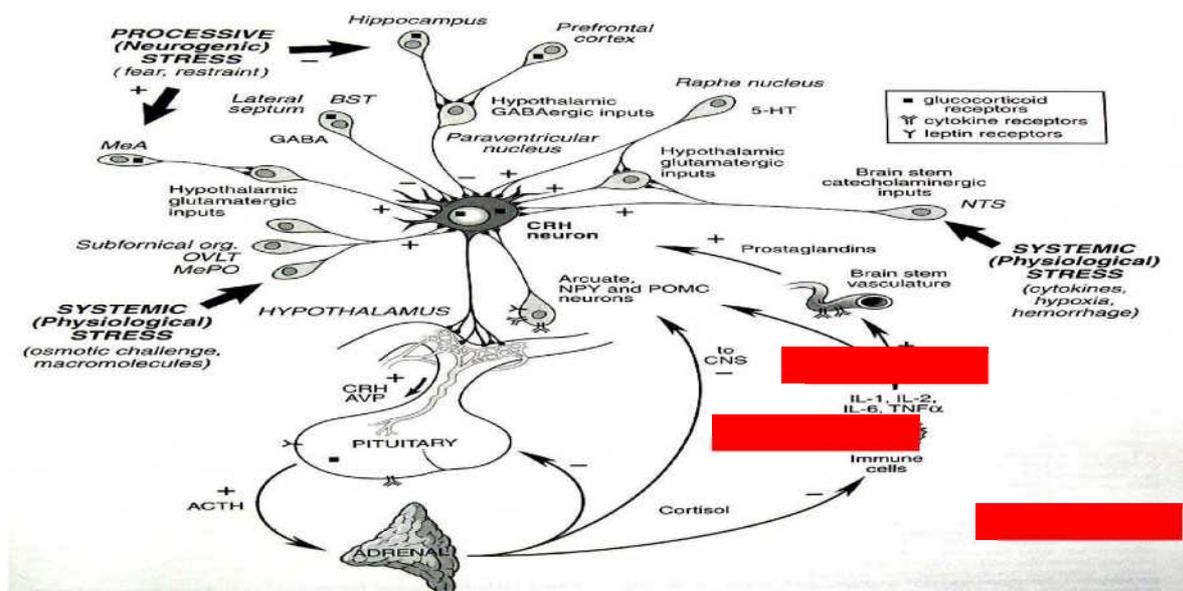


Figure 29 : Régulation du Cortisol sous la dépendance de l'ACTH hypophysaire et par CRF de l'hypothalamus

V.2. Glucocorticoïdes

Cortisol : induit l'augmentation de la glycémie, des acides aminés et des acides gras.

V.3. Gonadocorticoïdes : hormones sexuelles :

- **Testostérone** : la principale hormone androgène, elle contrôle la spermatogénèse et le maintien des caractères sexuels males, elle stimule l'anabolisme protidique.

- **Œstrogènes** : présentent chez les deux sexes, on en trouve une quantité significativement plus importante chez les femmes que chez les hommes, parmi les œstrogènes : l'œstradiol, l'œstriol et l'œstrone. Elles favorisent le développement des caractères sexuels secondaires chez la femme.

- **Progestérone** : Elle intervient dans le maintien de la gestation car elle inhibe les contractions musculaires utérines, intervient également dans l'embryogénèse et dans le cycle menstruel féminin.

V.2. La médullosurrénale : Elle sécrète les catécholamines : adrénaline et noradrénaline.

L'adrénaline est sécrétée en réponse à un état de stress, en vue d'une activité physique, entraînant : une accélération du rythme cardiaque, l'augmentation des contractions du cœur et l'augmentation d'une pression artérielle.

V.2.1. Adrénaline

- L'adrénaline est une catécholamine (noyau aromatique, deux fonctions phénol, chaîne latérale) avec une fonction alcool sur le carbone β , et une amine en bout de chaîne, substituée par un radical méthyle.
- Hormone de réponse au stress, sécrétée par les glandes médullosurrénales, elle augmente le taux de l'AMPc dans les cellules-cibles, ce qui entraîne les effets suivants :
 - Activation de la glycogénolyse
 - Inhibition de la glycogénogénèse
 - Activation de la gluconéogenèse (action antagoniste de celle de l'insuline)
 - Activation de la lipolyse (lipase hormono-sensible)
 - Inhibition de la lipogénèse.

Synthèse : l'anoradrénaline NA et l'adrénaline AD sont synthétisées à partir de la phénylalanine. Les produits intermédiaires sont les métanéphrines et normétanéphrines. La NA est aussi sécrétée par les terminaisons des neurones.

Effets physiologiques : ils agissent sur les récepteurs alpha et beta : les récepteurs alpha entraînent une vasoconstriction, les récepteurs bêta entraînent l'effet contraire les 2 effets majeurs sont l'hypertension et l'hyperglycémie.

En cas de stress : Activation du SNA sympathique ⇒ réaction de lutte ou de fuite :

- Augmentation de la glycémie ;
 - Contraction des vaisseaux sanguins (= sauf dans l'encéphale, le cœur et les muscles squelettiques) ;
 - Augmentation de la fréquence cardiaque ;
 - Dérivation du sang vers l'encéphale, le cœur et les muscles squelettiques dont les vaisseaux artériels se dilatent ;
 - L'adrénaline représente 80% de la quantité de catécholamines libérée.
 - Les catécholamines provoquent des réactions brèves, contrairement aux hormones corticosurrénales qui induisent des réponses prolongées aux facteurs de stress.
- L'adrénaline est aussi sympathomimétique : elle accélère le cœur (effet inotrope positif), ce qui augmente le débit d'Oxygène pour la chaîne respiratoire mitochondriale.

V.2.2. Noradrénaline

La **noradrénaline** ou **norépinéphrine** est un composé organique qui joue le rôle d'hormone adrénergique et de neurotransmetteur. C'est une catécholamine comme la dopamine ou l'adrénaline.

Elle est principalement libérée au niveau du tronc cérébral et par les fibres nerveuses du système nerveux orthosympathique (ou sympathique) et agit comme neurotransmetteur au niveau des organes effecteurs. Elle est également le précurseur métabolique de l'adrénaline (NOR signifiant *Nitrogen ohne Radikal* en allemand, littéralement *azote sans radical* ou *azote libre*).

Elle est aussi libérée en faible quantité (20 %) par les médullosurrénales et agit comme hormone. Elle joue alors un rôle dans l'excitation, l'orientation de nouveaux stimuli, l'attention sélective, la vigilance, les émotions, le réveil et le sommeil, le rêve et les cauchemars, l'apprentissage et le renforcement de certains circuits de la mémoire impliquant un stress chronique⁵.

Que ce soit en tant qu'hormone ou neurotransmetteur, la noradrénaline agit sur les mêmes récepteurs, dits *récepteurs adrénergiques alpha et bêta*, tous couplés aux protéines G trimériques.

VI. Hormones pancréatiques

VI.1. Insuline : Elle est isolée en 1922 par Banting Best et Mac Leod. De 1944 à 1953, Sanger (prix Nobel, 1958), étudie la molécule d'insuline, la purifie et pour la première fois détermine la séquence complète d'une protéine. L'insuline est une hormone protéique hypoglycémisante, constituée de 51 acides aminés, répartis en deux chaînes : **Chaîne A** : 21 acides aminés et **Chaîne B** : 30 acides aminés. L'insuline est produite dans le pancréas sous la forme d'un pré-pro-insuline, de poids moléculaire 12000 codée par un gène dont la séquence est connue depuis 1980.

La séquence pré : est coupée à l'intérieur du réticulum endoplasmique pour libérer la pro-insuline de 86 acides aminés chez l'homme. La pro-insuline est transportée vers l'appareil de Golgi où des enzymes vont la scinder en peptide C (33 acides aminés) et en insuline.

La transformation de la pro-insuline en insuline s'achève dans les vésicules sécrétoires, qui vont libérer par exocytose l'insuline et le peptide C.

Le peptide C : constitué chez le diabétique le meilleur marqueur de l'insuline sécrétion, son dosage étant plus faible que celui de l'insuline.

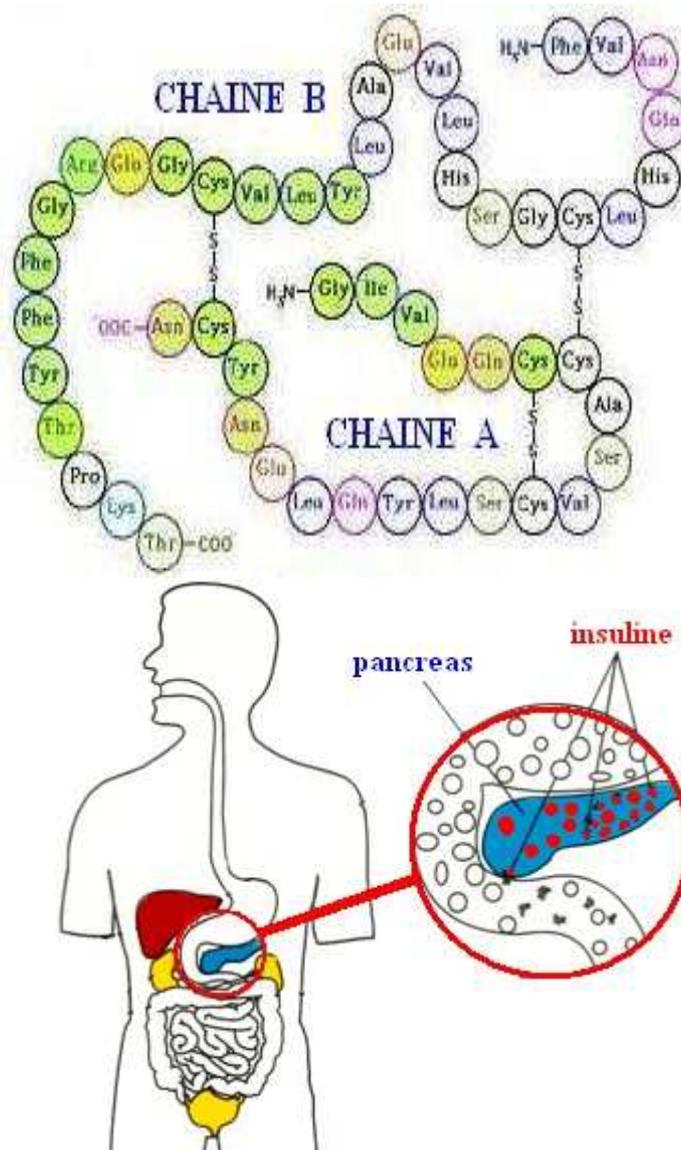


Figure 30 : Insuline.

Les deux chaines sont liées par deux ponts disulfures stables au niveau des cystéines. Ils sont indispensables à l'activité biologique de l'insuline.

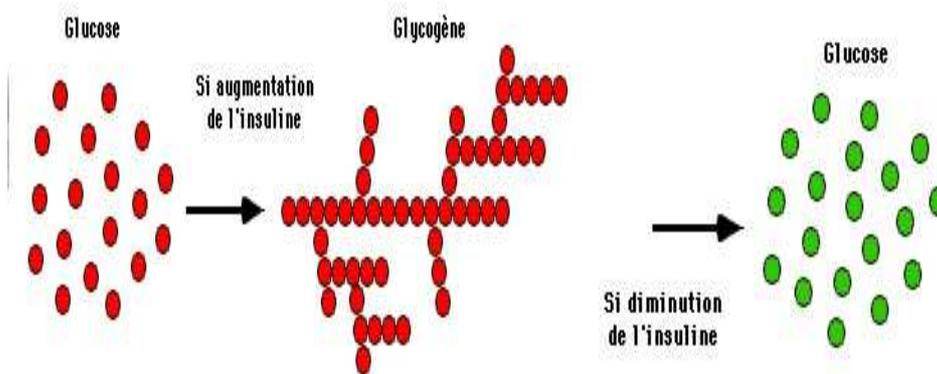
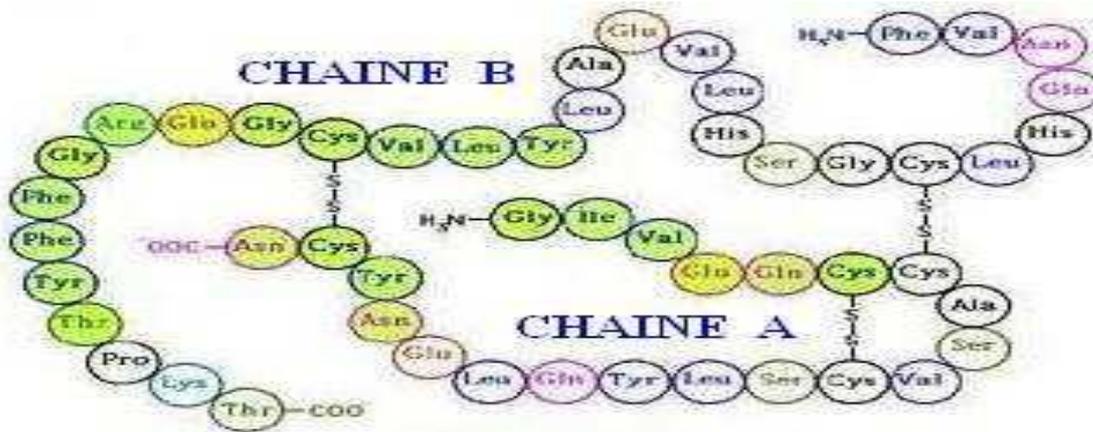


Figure 31 : Fonctions de l'insuline

Physiologie de l'insuline

L'insuline, sert à abaisser la glycémie car l'insuline :

- Permet la transformation du glucose en glycogène, pouvant être stocké au niveau du foie et des muscles
- Permet l'utilisation du glycogène quand cela est nécessaire
- Favorise la conversion du glucose excédentaire en graisse
- Evite l'utilisation des protéines comme source d'énergie Insuline (protéine)
- L'insuline sécrété dans les cellules β
- Stimulée par une hausse de la glycémie

- Cible presque toutes les cellules
- Augmente l'absorption du glucose par les cellules Arrête la libération de glucose dans le sang
- Ce qui entraine
- Diminution du glucose dans le sang = ↓ glycémie, et abaisse le taux de sucre dans le sang

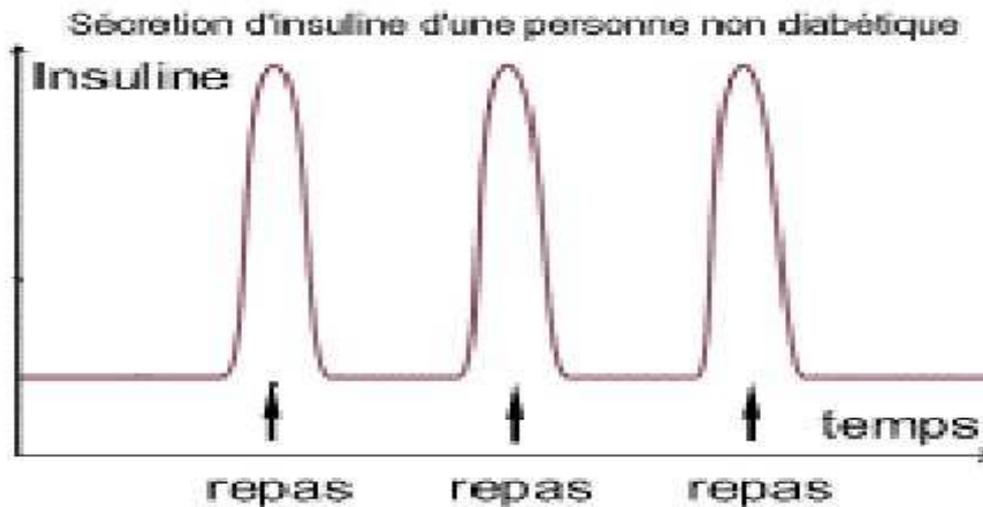


Figure 32 : Sécrétion de l'insuline.

- L'insuline est produite à des taux très variables au cours de la journée
- Le pancréas sécrète ainsi en permanence un peu d'insuline (production basale) pour réguler le taux de sucre dans le sang (glycémie) en dehors des repas.
- Il augmente par contre sa production d'insuline lors des repas (pic prandial) afin d'empêcher une augmentation trop importante de la glycémie. Glucagon (peptide)

VI.2. Glucagon

C'est une hormone sécrétée par les cellules alpha des ilots de langerhans. C'est un polypeptide de poids moléculaire de 3585 chez l'homme, composé de 29 acides aminés. Il est élaboré sous la forme d'un précurseur : pré-proglucagon puis en proglucagon de 37 acides aminés qui se transforme en glucagon par élimination d'un octapeptide à l'extrémité C-Terminal.

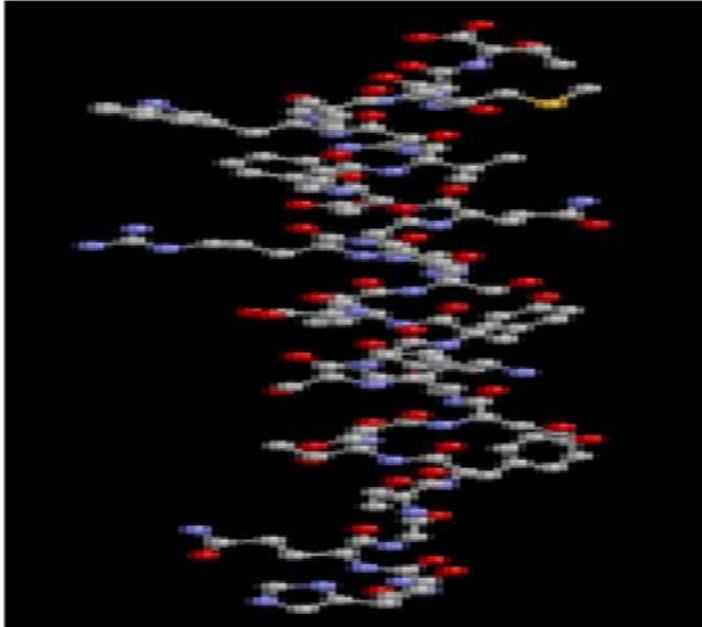


Figure 33 : Glucagon.

Produit dans les cellules α

Stimulé par une baisse de la glycémie, cible le foie stimule la glycogénolyse transformation du glycogène stocké en glucose et dégradation du glycogène en glucose, pour augmenter le taux du glucose dans le sang et le maintien le taux de glucose sanguin pendant le jeune et les privations.

VII. Les hormones sexuelles femelles (ovariennes)

Trois hormones principales

-Hypothalamique **GnRH**: *gonadotropin releasing hormone* ou *gonadolibérine*:

polypeptide

sécrétion **pulsatile** +++ (1 p/90 min)

-Hypophyse: glycoprotéines à deux sous-unités:

FSH: *follicle stimulating hormone*

LH: *luteinizing hormone*

L'axe gonadotrope chez la femme

Rôle des hormones hypophysaires :

Récepteurs sur les cellules de la granulosa et de la thèque interne Permet la **croissance des follicules stimule la production des ovules**

Récepteurs sur les cellules de la granulosa (Figure)

Stimule la production des hormones gonadique (oestrogenes, progesterone) Permet l'ovulation et la transformation du follicule en corps jaune

Rôles des différentes hormones

- La FSH agit en synergie avec la LH ce qui induit la maturation du follicule ovarien.
- La LH déclenche à elle seule l'ovulation.
- Avant la puberté, les gonadotrophines sont absentes.
- Pendant la puberté, les gonadotrophines FSH et LH sont produites par les cellules gonadotropes ce qui stimule de la concentration sanguine de FSH et de LH ce qui favorise la sécrétion des Œstrogènes et du Progestérone.
- **Rôles des Œstrogènes** : maturation des organes génitaux à la puberté ; apparition des caractères sexuels secondaires féminins à la puberté
- **Rôles du Progestérone** :

En association avec les œstrogènes favorise le développement des seins en association avec les œstrogènes favorise les modifications cycliques de la muqueuse utérine (cycle menstruel).

Régulation endocrine de la reproduction chez la femme

En début de cycle, les follicules immatures réagissent à la stimulation par FSH, ce qui provoque leur croissance cellulaire et entraîne, de ce fait, une augmentation de la sécrétion d'œstradiol. Le follicule présentant le seuil de sensibilité le plus bas à la FSH étant le premier à évoluer, il devient rapidement le follicule dominant, celui qui produit le plus d'hormones et qui est responsable du pic préovulatoire d'œstrogènes vers le douzième jour.

Dans le même temps, FSH favorise l'augmentation de récepteurs à LH ce qui permet à cette dernière de participer également à la folliculogénèse en stimulant la synthèse d'androgènes par

les cellules de la thèque interne, puis leur conversion en œstradiol par aromatisation de la testostérone dans les cellules de la granulosa.

Durant toute cette période, la montée progressive du taux d'hormones circulantes exerce un effet freinateur sur les sécrétions hypothalamo-hypophysaires (**rétroaction négative**) mais, à partir d'un certain seuil, le phénomène s'inverse de sorte que le pic préovulatoire d'œstrogènes déclenche une décharge de GnRH (**rétroaction positive**) entraînant à son tour une décharge de FSH et surtout de LH à l'origine de l'ovulation.

Le pic ovulatoire de LH est alors suivi de deux effets : d'une part, il provoque la rupture du follicule mûr à l'origine de la ponte ovulaire et d'autre part, il induit la formation du corps jaune en déclenchant la lutéinisation des cellules de la granulosa. Celles-ci se mettent alors à fabriquer de grandes quantités de progestérone et d'œstrogènes – production soutenue par LH – ce qui bloque à nouveau la libération des gonadostimulines hypophysaires (**deuxième rétroaction négative**).

En l'absence de fécondation, la stimulation du corps jaune par LH cesse progressivement, le taux d'hormones stéroïdiennes circulantes diminue et permet ainsi une reprise de la sécrétion de FSH ce qui a pour effet de stimuler de nouveaux follicules avant même la fin du cycle.

On aboutit donc à une régulation dynamique de la production hormonale particulièrement complexe, d'autant que l'activité génitale féminine n'étant pas continue, toute modification des paramètres centraux peut se traduire par des perturbations du cycle. Ceci explique notamment le fait que **la durée moyenne de 28 jours n'est que théorique**, des facteurs aussi différents que la quantité de lumière perçue, un décalage horaire ou un état de stress pouvant avoir des conséquences sur la période d'ovulation (pic de LH avancé ou retardé) ou l'apparition des menstruations (cycle raccourci, allongé, voire dans certains cas limites bloqué).

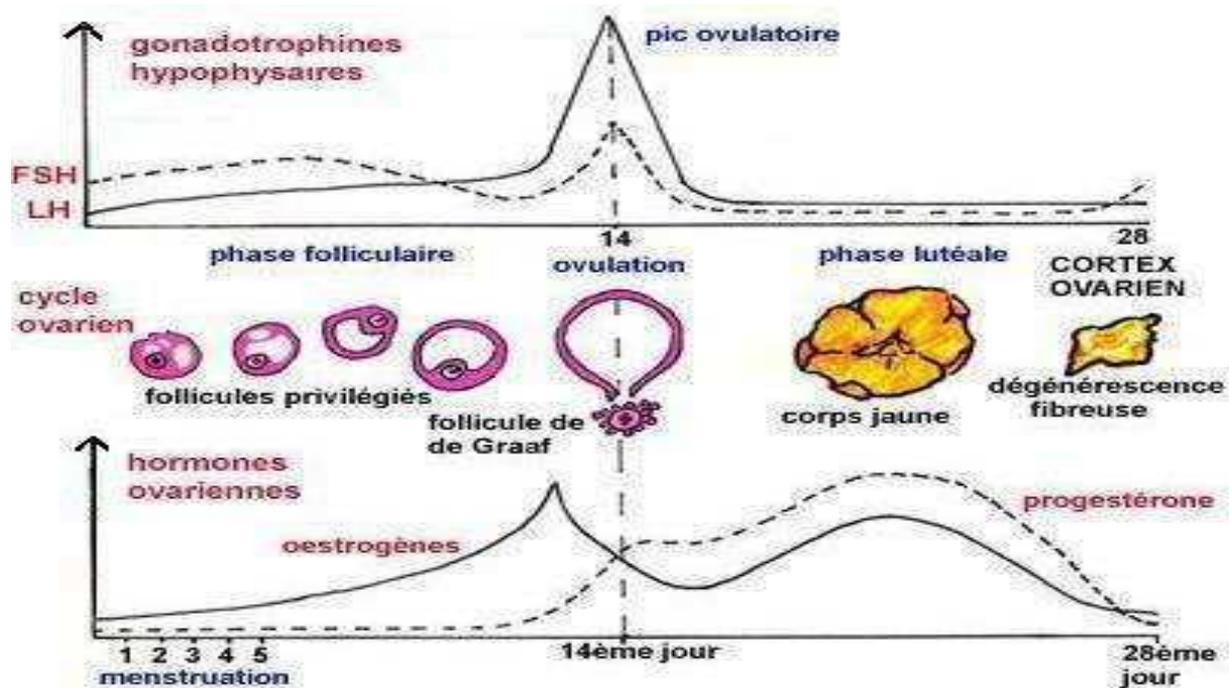


Figure 34 : Cycle menstruel.

VIII. Hormones sexuelles males

Régulation de la sécrétion par les gonadostimulines hypophysaires LH

Qui stimule la sécrétion endocrine de la testostérone *action physiologique des hormones males*, sur le tractus génital chez le fœtus responsable de la masculinisation des organes génitaux externes, après la puberté ils permettent le développement des organes génitaux, des caractères sexuels secondaires : apparition de la pilosité mue de la voix, développement musculaire et squelettiques de type masculin au niveau des tissus actions anabolisantes.

Rôle de la testostérone

- La testostérone est multifonctionnelle
- Elle agit sur les cellules de Sertoli pour favoriser la spermatogénèse
- Elle permet la différenciation et la croissance des organes reproducteurs
- Elle est responsable des caractères sexuels secondaires
- Elle exerce un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse

L'axe gonadotrope chez l'homme

- Deux types cellulaires sont les cibles de l'axe hypothalamo hypophysaire
- Hormone hypothalamique GnRH qui stimule l'hypophyse

- Rôle des hormones hypophysaires : FSH et LH

Récepteurs sur la cellule de Sertoli Stimule la spermatogenèse Récepteurs sur la cellule de Leydig Stimule la synthèse de testostérone Rétrocontrôle négatif par les inhibines et l'estradiol (converti à partir de la testostérone).

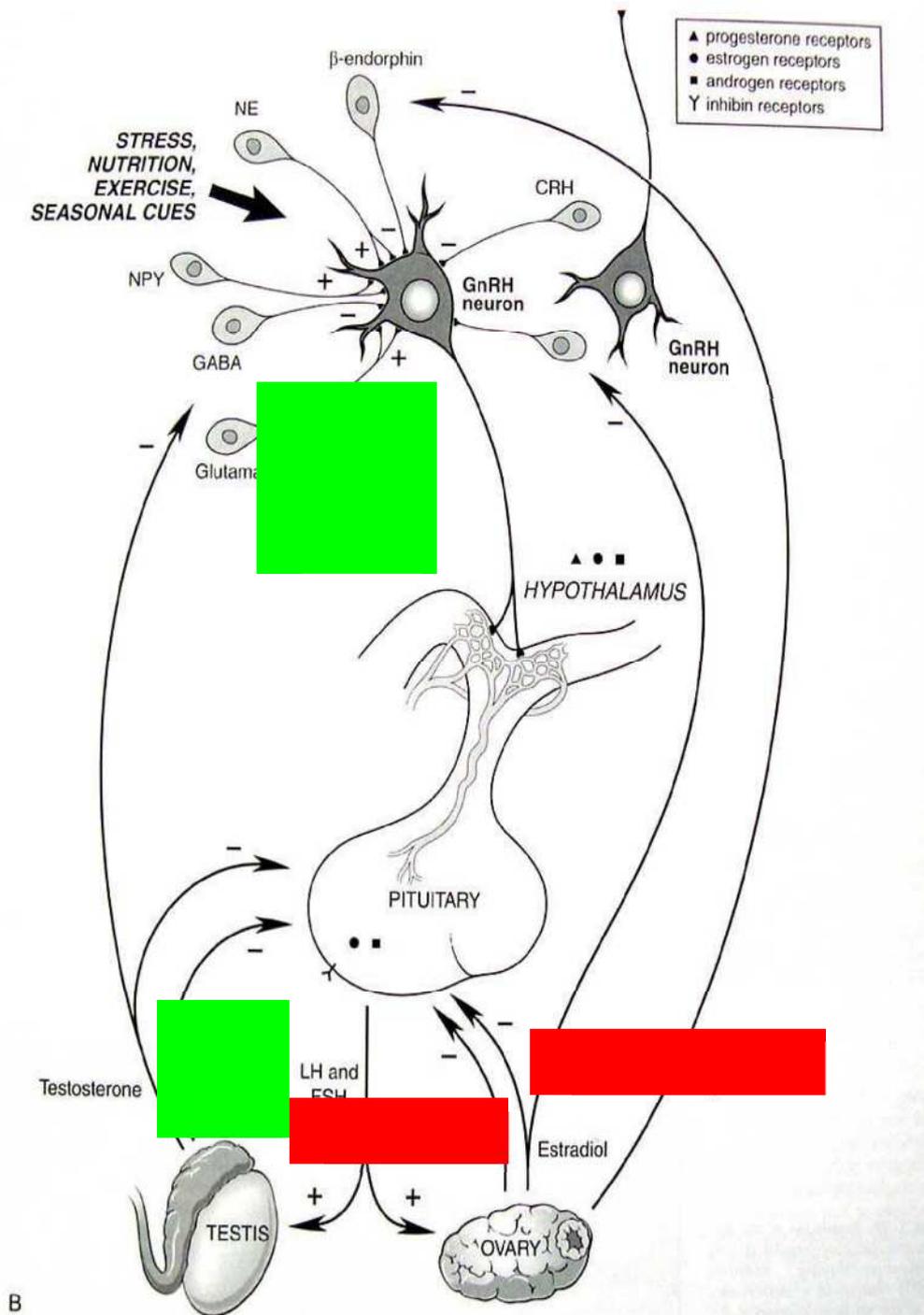


Figure 35 : Régulation de la sécrétion hormonale sexuelle.

CHAPITRE IV : LE MÉTABOLISME D'UNE HORMONE

Métabolisme générale d'une hormone

1. Biosynthèse et sécrétion

-Pour les hormones polypeptidiques ou protéiques, le précurseur de synthèse est celui des protéines, il se déroule au niveau des ribosomes du réticulum endoplasmique granuleux. De la, les hormones sont transférées vers l'appareil de golgi puis vers les granules sécrétoires dont le contenu est expulsé hors de la cellule par exocytose.

-Pour les stéroïdes : le précurseur est constitué par le cholestérol et la transformation s'effectue grâce à des enzymes situées dans les mitochondries et le réticulum endoplasmique.

2. Transport

Les hormones sont déversées dans la circulation sanguine pour leur permettre d'atteindre les cellules cibles. Dans le sang, la plupart des hormones de petit poids moléculaire sont liées à l'albumine ou à des protéines spécifiques : globulines.

-Cortisol : Par CBP : Cortisol Binding Globulin ;

-Thyroxine : Par TBP: Thyroxin Binding Globulin ;

-Testosterone: Par SBP: Sex Binding Globulin.

Cette liaison avec la protéine de transport est réversible.

4. Inactivation et élimination

Dès sa mise en circulation, l'hormone va être l'objet de processus chimiques complexes. Ces processus aboutissent à l'inactivation de l'hormone : attaque des protéines par des enzymes protéolytiques, transformation des stéroïdes après hydroxylation et oxydation en composés glucuro-conjugués et sulfoconjugués. Les dérivés inactifs sont éliminés soit par voie biliaire, soit dans les urines, une quantité très faible d'hormones étant éliminée.

5. Mécanisme d'action d'une hormone

L'hormone transmet un message à distance. Le récepteur reçoit le message et le transmet à la cellule, parmi ces récepteurs, on distingue :

5.1. Récepteurs intracellulaires

Ils concernent les hormones stéroïdes ainsi que les hormones thyroïdiennes.

Les hormones passent à travers la membrane par un mécanisme passif, une fois dans la cellule, les hormones franchissent la membrane nucléaire et interagissent avec l'ADN grâce à des récepteurs protéiques spécifiques.

- Dans le cas des stéroïdes : Ces hormones liposolubles et hydrophobes se fixent sur une protéine réceptrice dans le cytosol et forment un complexe qui ensuite pénètre dans le noyau.
- Par contre, les hormones thyroïdiennes atteignent librement le noyau et reconnaissent des récepteurs nucléaires sur l'ADN cible.

La liaison d'une hormone (stéroïde ou thyroïdienne) sur son récepteur spécifique active celui-ci, le récepteur activé agit alors sur une séquence d'ADN particulière, ainsi ces hormones stimulent ou inhibent la synthèse de protéines spécifiques dans les cellules cibles et transforment leur fonctionnement.

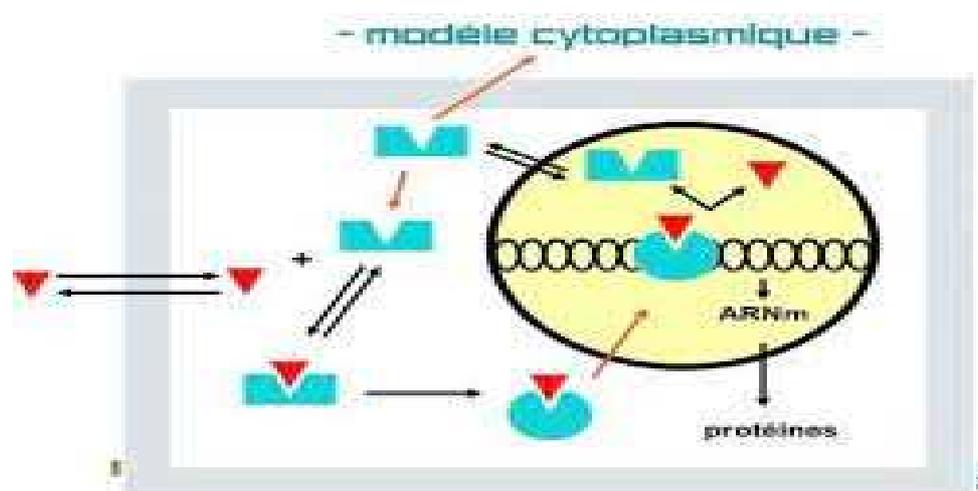


Figure 36 : Mécanisme d'action des hormones à récepteurs intra-membranaires.

5.1. Récepteurs membranaires

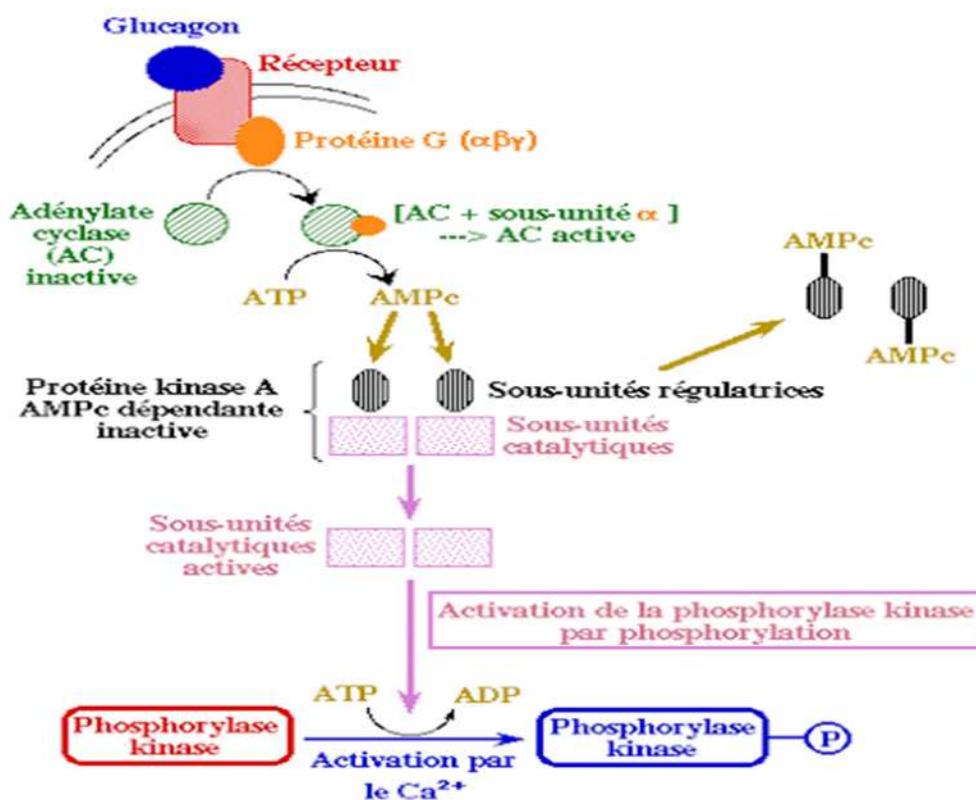
Ils concernent les hormones polypeptidiques et glycoprotéines. Ces hormones se fixent sur un site spécifique du récepteur et transmettent leur message par l'intermédiaire de seconds messagers qui sont :

- AMP Cyclique

La fixation de l'hormone sur le récepteur membranaire active une enzyme intramembranaire : l'adénylate-cyclase par l'intermédiaire d'une protéine G.

Au repos, la protéine G est liée à une molécule (GDP) de guanosine diphosphate, elle est inactive.

Quand l'hormone se fixe sur le récepteur, le récepteur interagit avec la protéine G est produit un changement de structure de la protéine G et produit un changement de structure de la protéine G qui se lie à une molécule de GTP : guanosine tri-phosphate, la sous-unité portant le GTP s'associe à l'adénylate-cyclase, activant l'enzyme qui produit l'AMPC à partir de l'ATP.



E. Jaspard (2006)

Figure 37 : Récepteur membranaire du glucagon.

- Le Ca⁺⁺

Comme second messenger, le niveau du calcium intracellulaire est le résultat de plusieurs processus qui permettent l'entrée et la sortie du ca⁺⁺ du cytoplasme vers le sang ou vers les organites intracellulaires. Le Ca⁺⁺ peut être fixé par une protéine spécifique : la calmoduline.

Si la concentration intracellulaire du ca⁺⁺ augmente, la calmoduline est activée et ainsi elle pourrait agir sur une quinzaine d'enzymes importantes qui dépendent d'elles.

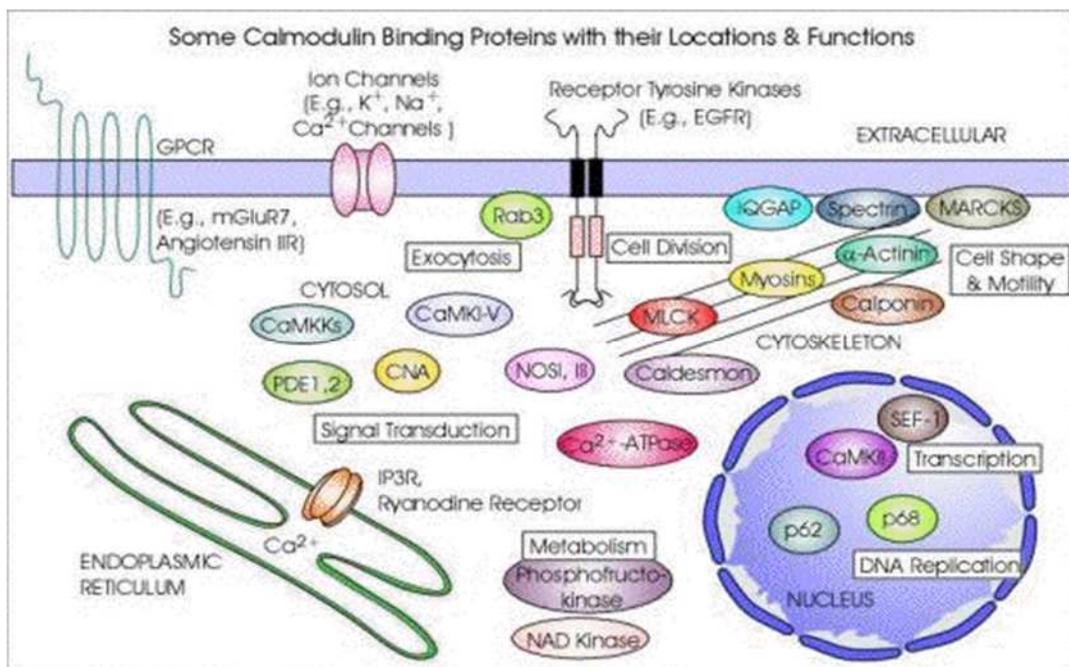


Figure 38 : Récepteur membranaire avec ca²⁺ messenger secondaire.

- Inositol triphosphate (I3P) et acide arachidonique

Des seconds messagers peuvent être formés par l'hydrolyse des phospholipides de la couche interne de la membrane, cette hydrolyse est catalysée par deux enzymes membranaires : la phospholipase C et la phospholipase A2 activée par des protéines G spécifiques.

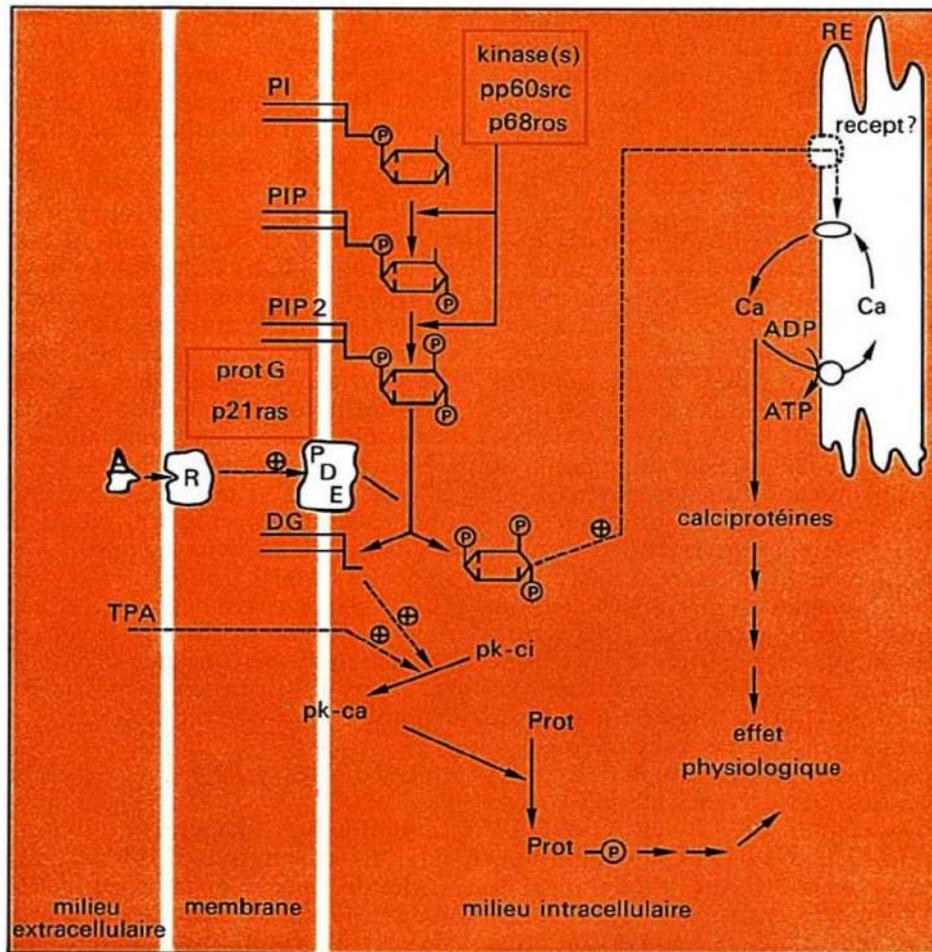


Figure 39 : Biosynthèse et mécanisme d'action de l'Inositol triphosphate.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Audigié. Cl et Zouszain. F. 1991.** Biochimie structurale. 3^{ème} Edition DOIN-Paris. 268 Pages.
- Audigié. Cl et Zouszain. F. 1995.** Biochimie métabolique. Edition DOIN-Paris. 254 Pages.
- Beaumont. A. Cassier. P et Truchot. J.P. 1998.** Biologie et physiologie animales. Cours et Questions de révision. Edition DUNOD. 454 Pages.
- Beaumont. A et Cassier. P. 1983.** Biologie animale des Protozoaires aux Métazoaires épithélioneuriens, Tome 2. Edition DUNOD. 954 Pages.
- Beaumont. A et Cassier. P. 2000.** Biologie animale. Les cordes : Anatomie comparée des vertébrés. 8^{ème} Edition DUNOD. 638 Pages.
- Beaumont. A, Lahlou. B, Mayer-Gostan. N et Payan. P. 2000.** Osmo régulation et excrétion. Edition BELIN-Sup-Sciences. 252 Pages.
- Berthet. J et Costesec. A. 2006.** Physiologie humaine. 2^{ème} Edition DE BOECK. 629 Pages.
- Borg. J et Reeber. A. 2008.** Biochimie métabolique. 2^{ème} Edition ELLIPSES. 285 Pages.
- Cohen G.S. 1971.** Le métabolisme cellulaire et sa régulation. Edition HERMANN COLLECTION-Paris. 303 Pages.
- Clos. J, Coumans. M et Coupé. M. 2007.** Biologie des organismes. Edition ELLIPSES. 800 Pages.
- Corsin.J. 1998.** Biologie animale, structure et fonctions. Edition ELLIPSES. 96 Pages.
- Desagher. S. 1998.** Métabolisme, Approche, Physico-Chimique. Siences de la vie et de la terre. Edition ELLIPSES. 173 Pages.
- Esterl W. M. 2007. Biochimie et Biologie Moléculaire.**
- Florian Horn, Gerd Lindenmeier, Chistian Grillhosl, Isabelle Moc, Silke Berghold, Nadine Schneider et Brigit Munster. 2005. Biochimie humaine.**
- Hecketsweiler B et P. 2012. Voyage en Biochimie : circuits en biochimie humaine, nutritionnelle et métabolique 3^{ème} édition.**
- Ingram.V.M. 1972.** Biosynthèse des macromolécules. Edition INTER. 306 Pages.
- Douste-Blazy. L et MENDY.F. (1988).** Biologie des lipides chez l'Homme. Edition De la commission « Biologie des lipides). Edition LASSAY-LES CHATEAUX. 338 Pages.
- Geneviève Durand et Jean-Louis Beaudoux 2008. Biochimie médicale : marqueurs et perspectives.**
- Moussard. C. 2002.** Biochimie structurale et métabolique. Edition DE BOECK. 324 Pages.
- Nestler .E. J et Greengard. P. 1984.** Protein phosphorylation in the Nervous System. Edition A NUERO SCIENCES INSTITUTE PUBLICATION. 398 Pages.
- Ockner.R.K. 2004.** Integration of metabolism, energetics and signal transduction. Unifying fondations in Cell Growth and Death, Cancer, Atherosclerosis and Alzheimer Disease. Edition KLUWER ACADEMIC-PLENUM PUBLISHER. 387 Pages.
- Pattier. J.Y. 1998.** Croissance et développement des animaux. Edition ELLIPSES. 128 Pages.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Petsko.G.A et Ringe. D. 2009. Structure et fonction des protéines. Edition DE BOECK. 190 Pages.

Radot. V.P, Hamburger.J et Lhermitte.F. 1979. Nutrition, métabolisme et diététique. 2^{ème} Edition FLAMMARION. 337 Pages.

Richter. G. 1993. Métabolisme des végétaux. Physiologie et Biochimie. Edition PRESSES POLYTECHNIQUES ET UNIVERSITAIRES ROMANDES. 526 Pages.