

Chapitre 3

Coordination du métabolisme à l'échelle de l'organisme

Points clés

- Une grande part de la régulation métabolique implique une communication entre les tissus et les organes. Par exemple, lorsque nous prenons un repas, un signal doit être envoyé au foie, au tissu adipeux et aux muscles pour qu'ils stockent les nutriments reçus. Lorsque nous commençons une activité physique, notre tissu adipeux a aussi besoin d'un signal pour initier la mobilisation des réserves lipidiques nécessaires aux muscles. Une grande partie de cette communication implique des molécules de signalisation, les hormones, qui voyagent dans la circulation sanguine d'un tissu à l'autre. (Le système nerveux peut également être impliqué et est abordé au [chapitre 6](#).)
- Les échanges entre les organes et les tissus qui les composent s'effectuent par les vaisseaux sanguins qui les irriguent (la « circulation »). Les artères conduisent le sang vers les organes et il revient au cœur par les veines, après un passage dans les capillaires fins, au niveau desquels s'effectue l'essentiel des échanges avec les tissus environnants. Il existe également des vaisseaux lymphatiques qui drainent le liquide des tissus et jouent un rôle dans l'immunité.
- Les hormones sont des molécules de signalisation qui sont généralement présentes à des concentrations beaucoup plus faibles que les métabolites dont elles contrôlent le flux. Elles sont sécrétées par des glandes « endocrines » spécialisées et agissent en se liant à des récepteurs spécifiques au niveau de leurs cellules cibles. Les hormones peuvent être des glycoprotéines, des peptides, des dérivés d'acides aminés, des stéroïdes ou des composés d'une autre nature.
- Leurs récepteurs, qui sont tous des protéines, peuvent être répartis en quelques groupes importants. La liaison d'une hormone à son récepteur entraîne des modifications du métabolisme par une série de changements intracellulaires, souvent appelés chaîne de signalisation. L'existence de cette chaîne de signalisation permet d'amplifier le signal.
- De nombreuses chaînes de signalisation affectant le processus métabolique impliquent une phosphorylation ou une déphosphorylation séquentielle des enzymes, ce qui modifie leur activité, comme décrit au [chapitre 2](#).
- Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) sont intégrés dans la membrane cellulaire et émettent des signaux par l'intermédiaire de protéines liées au GTP. Les RCPG entraînent généralement des changements rapides dans le flux métabolique. Nombre d'entre eux sont liés à l'adénylate cyclase et affectent la production d'adénosine 3',5'-monophosphate cyclique (AMP cyclique ou AMPc). Les signaux de mobilisation des substrats stockés impliquent souvent une élévation des concentrations d'AMPc. De nombreux métabolites émettent également des signaux par l'intermédiaire des RCPG.
- Les récepteurs nucléaires sont des protéines intracellulaires qui sont également des facteurs de transcription, une fois qu'ils se sont liés à leur hormone spécifique ou à une autre molécule. Ils agissent à l'intérieur du noyau pour influencer sur la transcription des gènes.
- L'insuline, une hormone sécrétée par le pancréas en période d'alimentation, agit par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique de la surface cellulaire lié au lipide membranaire phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate (PIP₃), pour provoquer à la fois des changements rapides dans le flux métabolique et des changements à plus long terme obtenus par la modification de l'expression génique. Cette dernière implique un certain nombre de facteurs de transcription, dont la protéine de liaison à l'élément de régulation des stéroïls, isoforme 1c (SREBP-1c).

3.1 La régulation du métabolisme implique une communication entre les tissus

Au [chapitre 2](#), nous avons examiné les changements qui peuvent se produire dans les cellules au fil du temps, soit rapidement, soit à plus long terme, pour leur permettre de modifier leur métabolisme en fonction des besoins de l'organisme. Mais nous avons également vu que ces changements nécessitent la coordination de plusieurs types de cellules, voire de plusieurs organes. Par exemple, lorsque le glucose est présent en concentrations accrues dans la circulation après un repas riche en glucides, les muscles réduisent l'utilisation des acides gras afin de pouvoir privilégier le glucose. Ce résultat est obtenu par une adaptation du tissu adipeux, responsable de la libération d'acides gras dans la circulation. La libération des acides gras est interrompue par l'insuline, de sorte que les muscles n'ont plus la possibilité d'utiliser les acides gras. Un autre exemple est la nécessité pour les muscles d'activer rapidement la production d'ATP au début de l'exercice. Si l'effort dure plus de quelques minutes, les muscles devront être alimentés en substrats par d'autres tissus, par exemple les acides gras du tissu adipeux. Là encore, une coordination entre les tissus est nécessaire.

Cette coordination est assurée par divers procédés, mais deux mécanismes importants sont la signalisation par les hormones et la signalisation par le système nerveux. Les hormones sont des substances produites et libérées par un tissu, qui affectent le comportement d'un autre tissu. Dans ce chapitre, nous examinons les principes généraux de l'action des hormones ; au [chapitre 6](#), nous reviendrons sur ce sujet et examinerons plus spécifiquement un certain nombre d'hormones qui régulent le métabolisme. La régulation du métabolisme par le système nerveux peut impliquer des mécanismes similaires, bien que le signal soit différent : là encore, nous reviendrons plus en détail sur ce sujet au [chapitre 6](#).

Dans ce chapitre, nous examinons les concepts physiologiques régissant la manière dont les tissus

interagissent : n'hésitez pas à passer au chapitre suivant si ces notions vous sont familières.

3.2 Comment les tissus communiquent-ils ?

L'accent mis dans cet ouvrage sur l'intégration du métabolisme dans différents tissus et organes est plus étroitement lié à la physiologie qu'à la biologie moléculaire. Ce court paragraphe a pour but de compléter certains concepts physiologiques pour les personnes ayant une formation plus biochimique.

3.2.1 Circulation, capillaires, liquide interstitiel

Le sang est propulsé dans tout le corps par le cœur ([figure 3.1](#)). *Stricto sensu*, le sang est pompé par le ventricule gauche, puis passe dans l'aorte – l'artère principale – et ses différentes branches, qui apportent le sang aux tissus. Au sein des tissus, les vaisseaux artériels qui véhiculent le sang se divisent en vaisseaux de plus en plus petits, et finalement en *capillaires* – des petits vaisseaux dont la lumière intérieure a un diamètre d'environ 0,01 mm, juste assez grand pour que les globules rouges puissent y passer en file indienne.

La densité des capillaires (nombre de capillaires par unité de surface lorsque le tissu est examiné en coupe au microscope) varie d'un tissu à l'autre, mais dans la plupart des tissus, il y a au moins un capillaire à proximité de chaque cellule. Les parois internes des capillaires sont tapissées de cellules endothéliales plates (voir plus loin, paragraphe 5.7, pour plus de détails sur les cellules endothéliales), mais dans la plupart des tissus, il existe des espaces entre les cellules endothéliales et/ou des fenestrations (passages) à travers les cellules endothéliales, pas assez grandes pour laisser passer les globules rouges, mais suffisamment pour laisser passer les protéines et d'autres molécules telles que les métabolites et les hormones. À l'extérieur des capillaires, autour des cellules du tissu, se trouve un milieu aqueux appelé liquide interstitiel. Pour l'essentiel, les substances diffusent des cellules vers les capillaires à travers le liquide interstitiel, et

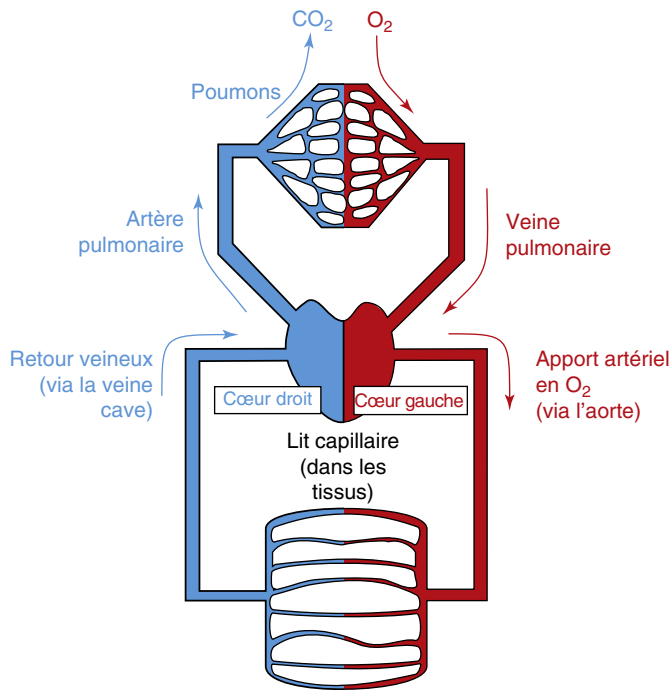


Figure 3.1. Le système circulatoire.

Le sang oxygéné des poumons retourne dans les veines pulmonaires vers le cœur gauche, d'où il est propulsé dans l'aorte et ses différentes branches (artères) vers les tissus et les organes. Il revient des tissus et est acheminé vers les poumons pour la réoxygénation et l'expiration du CO_2 . La caractéristique essentielle, du point de vue de l'intégration du métabolisme, est que le sang qui revient de tous les tissus (et des glandes endocrines) est mélangé au niveau du cœur et des poumons, puis redistribué aux tissus. Ainsi, le flux sanguin (« la circulation ») agit comme un moyen efficace d'échange de nutriments, de métabolites et d'hormones entre les tissus.

inversement, en suivant des gradients de concentration (figure 3.2). Ainsi, l'oxygène, dont la concentration est la plus élevée dans la circulation sanguine à l'extrémité artérielle du capillaire, diffuse vers les cellules qui l'utilisent, réduisant ainsi sa concentration locale dans le liquide interstitiel ; le dioxyde de carbone diffuse des cellules qui le génèrent, créant ainsi une concentration locale élevée, vers les capillaires où sa concentration est plus faible parce qu'il est continuellement éliminé par la circulation sanguine. Pour certaines substances, cela n'est pas tout à fait vrai, en particulier les acides gras non estérifiés ; nous y reviendrons plus en détail ultérieurement.

Il existe différents types de capillaires : ceux qui présentent des fenestrations abondantes dans les cellules endothéliales se trouvent dans les tissus où les échanges avec les cellules sont importants, par

exemple la muqueuse (paroi absorbante) de l'intestin grêle, où des substances sont absorbées, et les tissus endocriniens où la sécrétion d'hormones est rapide. Dans le cerveau, les cellules endothéliales sont étroitement liées les unes aux autres, ce qui constituerait la base structurelle de la « barrière hémato-encéphalique » ; un certain nombre de substances, y compris les acides gras non estérifiés et de nombreux médicaments, n'ont donc pas accès aux cellules du cerveau.

Les capillaires conduisent à leur tour à des vaisseaux de plus en plus grands, qui fusionnent pour former les veines principales, par lesquelles le sang retourne au cœur. Le sang qui revient pénètre dans le ventricule droit, d'où il est propulsé à travers les poumons, recueillant l' O_2 et perdant le CO_2 ; il retourne ensuite dans le cœur gauche et recommence son voyage.

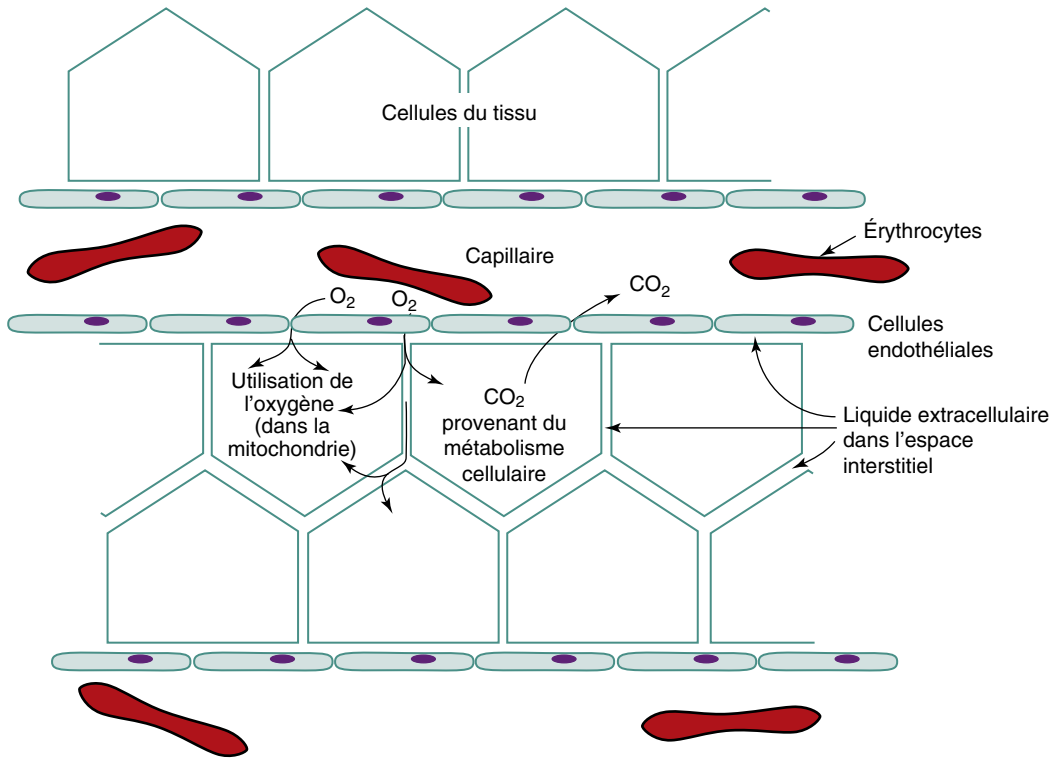


Figure 3.2. Diffusion de substances chimiques dans le liquide interstitiel.

Un tissu type est représenté (schématiquement) en coupe transversale. La diffusion de l'oxygène des érythrocytes vers les cellules du tissu est illustrée à titre d'exemple. L'oxygène diffuse le long d'un gradient de concentration, depuis les érythrocytes, via le plasma et le liquide interstitiel, jusqu'aux cellules, où sa concentration est réduite car il est utilisé dans l'oxydation mitochondriale. Le CO_2 diffuse à nouveau dans le plasma de la même manière. Le liquide interstitiel occupe l'espace entre les cellules appelé espace extracellulaire ; il ne s'agit pas d'un véritable espace vide, car il est en réalité occupé par des glycoprotéines et d'autres molécules qui rejoignent les cellules. Il offre néanmoins une voie de diffusion des substances.

La circulation sanguine est le principal moyen de transport des substances d'un tissu à l'autre – par exemple, elle transporte les acides gras non estérifiés libérés par le tissu adipeux vers d'autres tissus où ils seront oxydés, et elle transporte les hormones des organes endocriniens vers leurs tissus cibles. Le terme *circulation* est souvent utilisé pour signifier « la circulation sanguine » ; on parle d'une substance transportée dans la circulation, ou même de *glucose circulant* (par exemple), c'est-à-dire de glucose dans la circulation sanguine. Dans les schémas métaboliques largement utilisés dans la suite de cet ouvrage, la zone claire dans laquelle se trouvent les différents organes et tissus

est censée représenter la circulation sanguine, et l'on peut supposer que les substances seront transportées efficacement à travers ces espaces vides d'un tissu à l'autre.

3.2.2 Sang, plasma sanguin et sérum

Le sang lui-même est un milieu aqueux, composé d'un liquide, le *plasma* – une solution de sels, de petites molécules organiques telles que le glucose et les acides aminés, et d'une grande variété de peptides et de protéines –, et des cellules sanguines, principalement des globules rouges (*érythrocytes*).

La membrane des érythrocytes est perméable à certaines molécules, mais pas à d'autres, ou possède des transporteurs pour ces molécules. Le glucose, par exemple, s'équilibre partiellement de part et d'autre de la membrane érythrocytaire. Sa concentration est un peu plus faible à l'intérieur de la cellule qu'à l'extérieur, car l'érythrocyte en utilise une partie pour la glycolyse, et le transport à travers la membrane cellulaire doit être de ce fait quelque peu limité. Néanmoins, le glucose et certains acides aminés sont transportés à la fois dans les cellules sanguines et dans le plasma. En revanche, les molécules lipidiques sont exclues des globules rouges et transportées dans le plasma. Globalement, on utilise le terme « dans le plasma » pour les substances confinées dans ce compartiment, et « dans le sang » ou « dans la circulation sanguine » pour celles qui sont transportées dans les deux compartiments.

Si on laisse le sang coaguler et qu'on le centrifuge, un liquide jaune peut en être extrait : c'est le *sérum*. Il ressemble au plasma mais ne contient pas la protéine *fibrinogène*, qui est utilisée dans le processus de la coagulation. Le sérum est souvent prélevé chez les patients pour mesurer la concentration de cholestérol ou de triglycérides, principalement parce qu'il est pratique de laisser le sang coaguler. Le terme « cholestérol sérique », par exemple, fait alors simplement référence à la concentration de cholestérol dans le sérum ; elle est en fait presque exactement la même que la concentration de cholestérol dans le plasma.

3.2.3 Lymphes et vaisseaux lymphatiques

Le liquide interstitiel est formé par la filtration du plasma sanguin à travers l'endothélium (paroi des vaisseaux), comme décrit précédemment. Une partie du liquide quitte ainsi la circulation sanguine et retourne naturellement dans les vaisseaux sanguins, mais une autre partie est drainée hors des tissus par une autre catégorie de vaisseaux, les vaisseaux lymphatiques. Ces derniers sont pour la plupart plus petits que les vaisseaux sanguins. Le liquide qu'ils contiennent, la lymphe, ressemble à un ultrafiltrat du plasma, c'est-à-dire qu'il

est semblable au plasma, mais sans les globules rouges ni certaines de ses plus grosses protéines. Les vaisseaux lymphatiques fusionnent, forment des vaisseaux plus grands et finissent par déverser leur contenu dans la circulation sanguine. Nous nous intéressons à une branche particulière du système lymphatique, celle qui draine les parois de l'intestin grêle. Les produits de la digestion des lipides pénètrent dans ces vaisseaux lymphatiques, qui se rassemblent et forment un canal remontant à l'arrière du thorax, appelé *canal thoracique*. Le canal thoracique déverse son contenu dans la circulation sanguine dans la partie supérieure du thorax. Le système lymphatique joue également un rôle important dans la défense contre les infections, mais cette fonction immunologique dépasse le cadre de cet ouvrage.

3.3 Les hormones et leurs récepteurs

Une *glande* est un organe qui produit une sécrétion, telle une hormone, qui peut passer dans la circulation sanguine, un suc qui passe dans le tube digestif ou une substance comme la sueur qui pénètre dans l'environnement extérieur. Les termes *endocrine* et *exocrine* sont également utilisés dans ce contexte, l'endocrinie faisant référence aux sécrétions internes (c'est-à-dire les hormones) et l'exocrinie à la production de sucs destinés au milieu extérieur. Le tube de l'intestin est considéré comme un milieu extérieur, puisqu'il y est relié à chaque extrémité.

Le terme *hormone* vient du grec ὁρμάω (*hormao*), qui signifie inciter ou exciter. Les hormones sont libérées dans la circulation sanguine à partir d'un tissu et provoquent un effet dans un autre tissu. La manière dont elles exercent leur effet doit être distinguée de celle d'un métabolite – le glucose, par exemple. Ce métabolite est également produit dans un organe (le foie) et provoque un effet (absorption et oxydation) dans un autre, par exemple le muscle squelettique. Mais l'essentiel de l'action hormonale réside dans le fait que l'hormone affecte d'autres substances qu'elle-même, généralement en provoquant la régulation d'une

Encadré 3.1**Différence entre un métabolite et une hormone**

L'insuline est une hormone produite par le pancréas : elle régule le métabolisme du glucose (ainsi que celui des lipides et des protéines).

Au [chapitre 7](#) (paragraphe 7.2.1, [figure 7.1](#)), nous verrons que les concentrations plasmatiques classiques de glucose et d'insuline après un jeûne d'une nuit sont respectivement de 5 mmol/L et de 50-100 pmol/L. Pour mémoire, 5 mmol/L correspond à 5×10^{-3} mol/L ; 50 pmol/L correspond à 50×10^{-12} mol/L, ou 5×10^{-11} mol/L. Par conséquent, la concentration molaire du glucose est environ 10^8 fois celle de l'insuline : dans un millilitre de plasma, il y a 100 000 000 fois plus de molécules de glucose que de molécules d'insuline. Essayez de bien vous représenter cela ! On peut se demander comment une molécule (l'insuline) présente en si petites quantités peut réguler si puissamment le destin métabolique du glucose. Cela nous amène à la clé de l'action hormonale : les cascades de signaux intracellulaires qui, comme décrit dans ce chapitre (paragraphe 3.4), amplifient l'effet de la liaison de l'hormone au récepteur.

Cependant, il est également important de dire que les hormones et les métabolites ne sont pas aussi distincts que nous le pensions auparavant. Nous savons maintenant qu'il existe des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) (voir [encadré 3.2](#) ci-dessous) qui répondent à de nombreux métabolites et composés apparentés (voir [tableau 3.1](#)).

voie métabolique. Les hormones et les métabolites diffèrent également, en général, par leur niveau de concentration dans le sang ([encadré 3.1](#)). Le système nerveux ([chapitre 6](#)) transmet également des signaux provenant d'organes à distance (souvent du cerveau) qui peuvent modifier les flux métaboliques, et il existe de nombreux parallèles entre l'activité du système nerveux et l'action hormonale.

Les hormones sont de diverses natures chimiques : peptides, glycoprotéines, stéroïdes et autres petites molécules, pour la plupart des dérivés d'acides aminés. Dans le *tissu cible*, elles agissent en se liant à des *protéines réceptrices* spécifiques (ou simplement à des *récepteurs*). Les récepteurs hormonaux sont toujours des protéines. La liaison de l'hormone d'une manière spécifique entraîne un changement allostérique dans le récepteur (voir [tableau 2.4](#)) qui conduit à d'autres événements, décrits ci-dessous. Pour les hormones peptidiques et glycoprotéiques, le récepteur est toujours une protéine intégrale de la membrane cellulaire (et dans de nombreux cas, il s'agit d'un récepteur couplé à une protéine G, RCPG, décrit plus loin). Pour les hormones stéroïdes et les hormones thyroïdiennes, le récepteur se trouve généralement à l'intérieur de la cellule ; le complexe hormone-récepteur hormonal pénètre dans le noyau (ou se forme dans le noyau) et module la transcription de l'ADN, donc la synthèse de protéines spécifiques (comme décrit plus en détail ci-après, [paragraphe 3.5.2](#)). Ces récepteurs intracellulaires, qui sont également des facteurs de transcription, sont appelés *récepteurs nucléaires*. (Les androgènes, et plus particulièrement, chez l'homme, l'hormone masculine testostérone, émettent des signaux à la fois par l'intermédiaire d'un récepteur nucléaire, le récepteur des androgènes (RA), et par l'intermédiaire d'un RCPG de la membrane cellulaire).

En général, mais pas exclusivement (voir l'insuline et le contrôle de l'expression des gènes ci-dessous, [paragraphe 3.5.1](#)), les récepteurs de la surface cellulaire entraînent une régulation à court terme du métabolisme, par des effets directs sur les enzymes et d'autres composants de cette voie. Toutes les hormones qui agissent par l'intermédiaire des récepteurs nucléaires exercent leurs effets sur l'expression des gènes et sont donc impliquées dans la régulation à plus long terme du métabolisme. La famille des récepteurs nucléaires est décrite plus en détail plus loin ([paragraphe 3.5.2](#), [encadré 3.5](#)). Les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR), décrits au chapitre précédent ([paragraphe 2.4.2.2](#)), appartiennent à la même famille de récepteurs nucléaires.

Tableau 3.1. Récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) activés par des métabolites et des molécules apparentés.

Nomenclature RCPG	Autres noms	Nom du gène	Ligand	Expression tissulaire (principaux tissus)	Rôle physiologique et commentaires
GPR40	FFA1, FFAR1 (récepteur d'acides gras libres 1)	FFAR1	AG dont la longueur de chaîne est comprise entre 12 et 16 carbones	Cellules bêta du pancréas	Potentialisation de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose
GPR41	FFA3, FFAR3	FFAR3	AG à chaîne courte (voir paragraphe 4.4)	Tissu adipeux, tractus GI (cellules entéroendocrines)	Stimulation de la production de leptine ; stimulation de la sécrétion d'hormones intestinales
GPR43	FFA2, FFAR2	FFAR2	AG à chaîne courte (voir paragraphe 4.4)	Tissu adipeux, tractus GI (cellules entéroendocrines)	Adipogenèse, inhibition de la lipolyse ; stimulation de la sécrétion d'hormones intestinales
GPR81		HCAR1 (récepteur 1 de l'acide hydroxycarboxylique)	Lactate	Adipocytes	Supprime la lipolyse. Semble répondre au lactate produit par les adipocytes plutôt qu'à la concentration systémique de lactate ; fait partie du mécanisme par lequel l'insuline supprime la lipolyse
GPR109A	HM74A, NIACR1	HCAR2	3-hydroxybutyrate	Adipocytes	Identifié initialement comme le récepteur de l'acide nicotinique (un composant de la vitamine B3 ou niacine), utilisé à fortes doses pour traiter les hypertrigycéridémies (voir paragraphe 10.4.3). Supprime la lipolyse adipocytaire. Le 3-hydroxybutyrate étant un produit de l'oxydation hépatique des acides gras, il s'agit d'une boucle de rétroaction
GPR119	Récepteur de l'oléoyléthanolamide	GPR119	Oléoyléthanolamide et autres lipides contenant de l'acide oléique, par exemple le 2-oléoylglycérol	Cellules β du pancréas, tractus GI	L'oléoyléthanolamide a une action de suppression de l'appétit (bien que ce ne soit pas entièrement par l'intermédiaire de la GPR119). Il est lié aux cannabinoïdes endogènes. La stimulation par le 2-monoacylglycérol dans le tractus GI peut augmenter la sécrétion de GLP-1 (avec le GPR40)
GPR120		FFAR4	Acides gras polyinsaturés (AGPI) n-3	Macrophages, tractus GI, tissu adipeux, cerveau (hypothalamus)	Susceptible de moduler les effets anti-inflammatoires des AGPI n-3. Variabilité génétique associée à l'obésité et à la résistance à l'insuline chez l'homme

(Suite)

Tableau 3.1. Récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) activés par des métabolites et des molécules apparentés. (suite)

Nomenclature RCPG	Autres noms	Nom du gène	Ligand	Expression tissulaire (principaux tissus)	Rôle physiologique et commentaires
GPR131	GPBAR1 (récepteur 1 d'acides biliaires couplé à la protéine G), TGR5	GPBAR1	Acides biliaires	Foie, tissu adipeux, intestin, vésicule biliaire	Régule le remplissage de la vésicule biliaire par la bile, la motilité intestinale et la sécrétion des hormones du tube digestif
	CB ₁ , CB ₂	CNR1, CNR2	Cannabinoïdes endogènes (molécules de signalisation liées à la drogue cannabis)	CB ₁ : cerveau, neurones CB ₂ : cellules immunitaires Également, pour le tissu adipeux et le muscle	Répondent aux cannabinoïdes endogènes (liés à la drogue cannabis) libérés par les cellules voisines (agissant de manière paracrine ou autocrine). Il a été démontré que l'activation de CB ₁ réduisait l'obésité mais avait des effets secondaires indésirables
GPR26 (LPA ₁), GPR23 (LPA ₄), GPR92 (LPA ₅)	LPAR ₁₋₆	LPAR1-LPAR6	Acide lysophosphatidique (LPA)	Largement répandue, y compris les cellules sanguines et immunitaires, les cellules des parois des vaisseaux sanguins, les fibroblastes	Potentiellement neuf LPAR au total. Ils répondent au LPA produit localement à partir de la lysophosphatidylcholine. Les effets biologiques comprennent l'activation immunitaire et bien d'autres encore
	SIP ₁₋₅	SIPR1-SIPR5	Sphingosine 1-phosphate	Largement répandue, y compris dans les cellules vasculaires et immunitaires	Les SIPR répondent à la sphingosine 1-phosphate produite localement (au niveau intracellulaire) par la phosphorylation de la sphingosine, dérivée de la désacylation du céramide. Effets biologiques très larges

AG : acide gras ; tractus GI : tractus gastro-intestinal ; LPA : acide lysophosphatidique.
Lorsque chaque RCPG a été découvert pour la première fois, un numéro séquentiel lui a été attribué. Toutefois, au fur et à mesure de l'identification de leurs ligands, les RCPG se sont vu attribuer d'autres noms liés à leur fonction. Certains n'ont jamais été numérotés.
Il convient de noter que la plupart des récepteurs des eicosanoïdes sont également des RCPG (non répertoriés ici).
Source : reproduit de Gurr, M. I., Harwood, J. L., Frayn, K. N., Murphy, D. J. & Michell, R. H. (2016). Lipids - Biochemistry, Biotechnology and Health. 6th edn. Oxford : Wiley, avec quelques ajouts.

3.4 Hormones et contrôle à court terme de l'activité enzymatique

Dans ce paragraphe, nous examinons plus particulièrement la façon dont les voies métaboliques sont contrôlées de façon rapide par des hormones agissant par l'intermédiaire de récepteurs à la surface des cellules. Il existe une grande famille de récepteurs impliqués dans la régulation du métabolisme, les RCPG : ils sont décrits en détail dans l'[encadré 3.2](#). Des RCPG spécifiques répondent également aux métabolites, ce qui leur confère la capacité d'émettre un signal comme une hormone. Certains RCPG qui répondent aux métabolites sont énumérés dans le [tableau 3.1](#).

La plupart des voies métaboliques se déroulent à l'intérieur des cellules (bien que certaines

supposent le transport de substances à travers la membrane cellulaire : par exemple, la synthèse du glycogène nécessite le transport du glucose dans la cellule). Par conséquent, la liaison de l'hormone à son récepteur situé dans la membrane cellulaire provoque des événements à l'intérieur de la cellule, qui modifient le flux métabolique. Les liens entre la fixation de l'hormone et les effets métaboliques induits sont connus sous le nom de *chaînes de signalisation* ou de *transduction du signal*. Les molécules qui participent à ces chaînes de signalisation sont parfois appelées « *seconds messagers* ». Les chaînes de signalisation sont généralement complexes. Les [encadrés 3.3](#) et [3.4](#) décrivent certains des composants communs à de nombreuses chaînes de signalisation et illustrent les événements impliqués en examinant quelques chaînes de signalisation bien connues. Les chaînes de signaux présentées à titre d'exemple dans

Encadré 3.2

Récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Les RCPG constituent la plus grande famille de récepteurs, plus de 800 codés dans le génome humain. Les ligands naturels d'environ 200 d'entre eux ont été identifiés. Environ 40 % des médicaments utilisés en clinique ciblent les RCPG. Les RCPG partagent une structure similaire, avec sept régions hydrophobes qui serpentent à l'intérieur et à l'extérieur de la membrane cellulaire – d'où les termes alternatifs de récepteurs serpentins ou, plus prosaïquement, de « 7 TM » (c'est-à-dire avec sept domaines transmembranaires). Le domaine N-terminal est extracellulaire et, avec certaines parties des régions transmembranaires, est responsable de la fixation du ligand. Le domaine C-terminal est intracellulaire et interagit avec l'une des familles de protéines hétérotrimériques qui lient et hydrolysent la guanosine trisphosphate (GTP), d'où leur nom de *protéines G*.

Les protéines G sont composées de trois sous-unités, α , β et γ . Lorsqu'un agoniste se lie au récepteur, le guanosine diphosphate (GDP) est déplacé de son site de liaison sur la sous-unité α . Le GTP se lie alors, ce qui entraîne la dissociation de la sous-unité α (avec le GTP lié) et des

sous-unités β et γ combinées. La sous-unité α se déplace à l'intérieur de la membrane et interagit avec une enzyme (par exemple l'adénylate cyclase) pour provoquer un changement d'activité. Les sous-unités β et γ combinées peuvent avoir des fonctions de signalisation supplémentaires (*via* des canaux ioniques). La signalisation prend fin lorsque l'activité GTPase intrinsèque de la sous-unité α hydrolyse le GTP : la sous-unité α liée au GDP se réassocie alors aux sous-unités β et γ et au RCPG ([figure 3.2.1](#)). (Dans les prochaines figures de ce livre, ce système n'est représenté que de façon très schématique [par exemple, [figure 3.4.2](#), [encadré 3.4](#)]).

Il existe trois types différents de protéines G impliquées dans le métabolisme énergétique : les protéines G stimulantes, Gs, qui activent l'adénylate cyclase ; les protéines G inhibitrices, Gi, qui inhibent l'adénylate cyclase ; et Gq, les protéines G qui activent la phospholipase C. Un quatrième type, Gt ou *transducine*, est impliqué dans la vision et répond à l'activation de la rhodopsine (un RCPG) lorsqu'elle est activée par la lumière. (La spécificité est une propriété de la sous-unité α .)

(Suite)

Encadré 3.2 (suite)

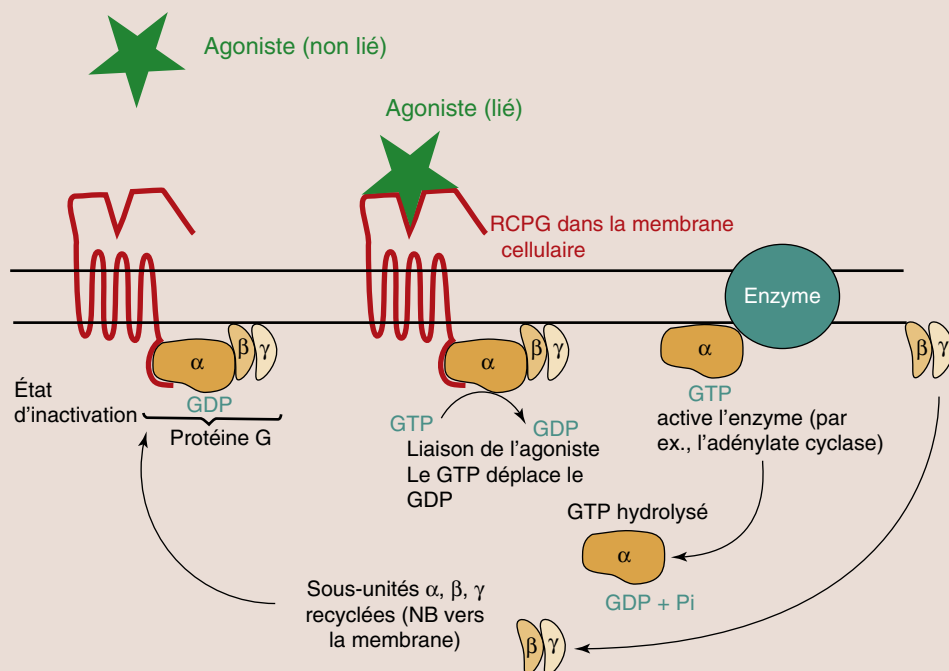


Figure 3.2.1.

Il a été mentionné dans l'encadré 3.1 que certains composés que nous considérons comme des métabolites ont également des fonctions de signalisation, souvent par l'intermédiaire de RCPG spécifiques. La différence avec les « vraies hormones » réside dans le fait que ces métabolites émettent généralement des

signaux à des concentrations beaucoup plus élevées – micromolaires, voire millimolaires, par rapport aux concentrations picomolaires ou nanomolaires caractéristiques des hormones. Certains de ces RCPG et les métabolites auxquels ils répondent sont énumérés dans le tableau 3.1.

l'encadré 3.4 font ressortir un point important. Une seule molécule d'enzyme peut entraîner la transformation de nombreuses molécules de substrat correspondant. Par conséquent, les chaînes de signalisation offrent la possibilité d'une « amplification » du signal hormonal au sein d'une cellule, chaque étape successive impliquant un nombre de plus en plus important de molécules. Ce phénomène est également souvent décrit comme une « cascade » d'événements suivant la liaison d'une hormone à son récepteur.

De nombreux événements/mécanismes moléculaires de la transduction d'un signal sont

médiés par la phosphorylation ; les résidus sérine, thréonine ou tyrosine des protéines sont phosphorylés (à l'aide d'ATP) ou déphosphorylés par des enzymes spécifiques (kinases et phosphatases respectivement) (voir tableau 2.4). En général, la phosphorylation de la tyrosine joue un rôle dans la fonction des récepteurs et au début des chaînes de signalisation. Lorsque les enzymes sont régulées par la phosphorylation, celle-ci concerne principalement les résidus sérine. Parfois, l'activité enzymatique est intrinsèque à une protéine ayant une autre fonction : par exemple, le récepteur de l'insuline a une activité tyrosine kinase, qui est