

HOMÉOSTASIE ÉNERGÉTIQUE ET MÉTABOLISME GLUCIDO-LIPIDIQUE : POURQUOI DEUX SUBSTRATS DIFFÉRENTS?

Xavier Leverve

Résumé

La couverture des besoins énergétiques de l'homme est principalement assurée par deux classes de nutriments les glucides et les lipides, même si les protéines jouent également un rôle quoique plus complexe. De manière un peu paradoxale, le stockage prédominant est représenté par les lipides dans le tissu adipeux, tandis que les glucides représentent une fraction importante du métabolisme énergétique alors que l'homme ne peut pas synthétiser de glucose à partir des acides gras. En fait les propriétés respectives de ces deux classes de nutriments, du point de vue énergétique, sont tout à fait complémentaires et en fonction des situations métaboliques, physiologiques ou pathologiques, chacun de ces deux substrats peut présenter des avantages ou des inconvénients en termes de rendement ou de vitesse de production. L'étude comparée de ces deux voies métaboliques et de leurs caractéristiques est particulièrement instructive, à une époque où les excès de disponibilité conduisent au diabète pour les glucides, ou à l'obésité pour les lipides avec une prévalence particulièrement importante.

Introduction

Les maladies dites « de surcharge » ont pris progressivement une place prédominante dans les préoccupations de santé publique des pays occidentaux puisque les altérations pathologiques qui sont associées à ces situations de pléthore représentent une proportion considérable de la morbidité et de la mortalité de leurs populations. D'un autre côté, le désordre nutritionnel le plus fréquemment rencontré sur notre planète est sans conteste la dénutrition par carence d'apport alimentaire, quelle qu'en soit la cause. Certes la dénutrition est un fléau qui touche simultanément pays occidentaux et émergents et la lutte contre celle-ci est une préoccupation majeure dans les deux cas, mais il faut bien reconnaître que les causes en sont bien différentes : la maladie dans un cas et la pauvreté dans l'autre. L'évolution actuelle renforce encore davantage ce contraste entre pléthore et carence lorsque l'on constate la coexistence de dénutrition par carence et d'obésité par pléthore dans les pays émergents, non seulement dans différentes contrées géographiques mais aussi dans une même ville, témoignant du poids des aspects économiques, sociaux et politiques dans ces désordres métaboliques.

L'autre facette de ce contraste entre surcharge et pénurie correspond aux aspects de régulation métabolique, tels qu'ils ont été mis en place progressivement au cours de l'évolution et qui permettent d'ajuster en permanence, et au plus près, besoins et disponibilités. Si le manque de nutriments peut être cruel car particulièrement délétère, le stockage de ceux-ci, réponse théoriquement adaptée à la prévention de pénurie, n'est pas non plus complètement anodin car en dehors du coût qu'il représente, il peut s'avérer réellement néfaste. En cherchant à serpenter au mieux entre pléthore et déficience, l'évolution a sélectionné des voies métaboliques multiples, concurrentes, complémentaires et intriquées, au service d'une finalité commune, la Vie, tout en respectant des contraintes strictes de gestion des risques, liées à la prévention du manque comme au coût des réserves et de leur gestion. Ces éléments se situent naturellement dans une vision de compétition entre espèces et individus imposant une optimisation permanente. Au sein de la trilogie métabolique fondamentale en macronutriments sur laquelle repose la Vie : protéines, sucres et lipides, les deux derniers substrats semblent tellement complémentaires au plan de leur capacité à couvrir les besoins énergétiques dans leur voie finale commune (cycle de Krebs et oxydation phosphorylante) que l'on pourrait les penser redondants. Et pourtant l'évolution a soigneusement entretenu leurs similitudes et leur concurrence ! Cet aspect est un intéressant sujet de réflexion à une époque où les deux plus grands désordres métaboliques morbides, le diabète et l'obésité, résident dans des anomalies liées à leur excès de disponibilité survenant après des millénaires de tentative de prémunition contre leur insuffisance éventuelle !

Situation dans le monde du vivant.

Dans l'ensemble du monde vivant les trois classes majeures de substrats que représentent glucides, lipides et protéines sont simultanément des substrats plastiques (matériaux de synthèse) et énergétiques (synthèse d'ATP). Ils représentent également les éléments fondamentaux d'un système extraordinairement complexe de signalisation permettant le partage d'informations à toutes les échelles de la vie depuis la cellule et ses différents constituants jusqu'aux populations et leurs individus. Ce dernier élément est particulièrement important à considérer à une époque de biologie moléculaire et de décryptage du génome, car les effets d'un substrat donné ne sont certainement pas liés aux seules capacités métaboliques propres mais aussi à la batterie de signaux que celui-ci peut envoyer, renseignant notamment sur le contexte métabolique, endogène comme exogène. C'est dans ce cadre que ces substrats, et notamment les lipides et les glucides qui nous concernent ici jouent un rôle fondamental dans la régulation de l'expression du génome permettant une extrême plasticité phénotypique, base de l'adaptation métabolique à des contraintes externes variables, condition essentielle de survie.

Le monde vivant repose sur des transductions successives d'énergie permettant d'utiliser l'énergie de la lumière (photosynthèse) ou de la matière (fermentation, oxydation) pour assembler des molécules organiques, caractéristique de la vie. Le monde végétal possède la propriété d'utiliser l'énergie de la lumière pour fixer des molécules de carbone, constituées par le CO_2 de l'atmosphère, en structures hydrocarbonées complexes de plus ou moins grande taille. Parmi la multitude de composés organiques synthétisés par les plantes, les sucres représentent une famille importante du fait de sa taille, de sa variété et de son importance pour la survie de toutes les autres espèces. Si le glucose possède dès le règne végétal un rôle métabolique central, le saccharose (disaccharide composé d'un glucose et de son isomère le fructose) joue le rôle de réelle plaque tournante entre voies de stockage et d'utilisation et surtout de transfert entre espèces dans la chaîne alimentaire. Le glucose est à la base de toutes les réactions de fermentation qui permettent la synthèse d'ATP dans un contexte anaérobie c'est-à-dire en l'absence d'oxygène ou de mitochondries. Ainsi le glucose représente le fondement énergétique de la vie anaérobie, avec des produits finaux potentiellement aussi variés que lactate, éthanol ou autres alcools, glycérol, etc... selon les espèces.

Avec l'apparition de l'oxydation phosphorylante mitochondriale, l'énergie redox devient utilisable pour la synthèse d'ATP en utilisant l'oxygène comme accepteur final d'électrons et aboutissant à la production d'eau et de CO_2 comme déchets métaboliques finaux. Cette nouvelle forme de vie, la vie aérobie, a été rendue possible par l'apparition de l'oxygène dans l'atmosphère, résultat de milliards d'années de photosynthèse, elle a également permis d'utiliser beaucoup d'autres substrats comme source d'énergie. En effet, sous condition que les voies métaboliques qui les concernent conduisent à la formation d'acétylCoA, point d'entrée du cycle de Krebs, tous les substrats sont des précurseurs énergétiques potentiels pouvant permettre une synthèse d'ATP. C'est ainsi que cette nouvelle possibilité métabolique a permis l'utilisation des lipides et des protéines comme sources énergétiques, rôle jusque-là dévolu aux seuls glucides. De ce fait, la dualité glucides-lipides, en tant que sources énergétiques complémentaires, n'existe que pour les cellules possédant à la fois des mitochondries et un métabolisme oxydatif significatif. Dans les autres cas (hématies, tissus transparents de l'œil, cellules de la médullaire rénale, cellules immunologiquement compétentes, etc.), le glucose reste le substrat énergétique indispensable et irremplaçable car seule possibilité de synthèse nette d'ATP. On peut également souligner que si l'utilisation des lipides comme source énergétique représente un avantage potentiel considérable, toutes les cellules restent fondamentalement toujours capables d'utiliser le glucose comme premier substrat énergétique.

Les réserves métaboliques

Si l'on considère l'homéostasie énergétique de l'homme, c'est-à-dire conjointement l'état des réserves et des dépenses (Tableau 1), on est frappé par une caractéristique remarquable : le glucose qui est un substrat énergétique très important est très faiblement stocké. Ce constat autorise deux sortes de conclusions : soit le risque de pénurie d'apport exogène en glucose est faible et il n'est pas besoin de s'en prémunir, soit l'autonomie de notre organisme vis-à-vis de ce substrat est grande, car assurée par une capacité de synthèse endogène suffisante. Il est clair que l'oxydation du glucose représente une source énergétique à la fois quantitativement et qualitativement importante, principalement pour le cerveau (les 4/5 du glucose oxydé en H_2O et CO_2 le sont à ce niveau), tandis que les réserves sont extraordinairement faibles. En effet, le glycogène musculaire ne permet pas de maintenir la glycémie, et par là d'alimenter l'ensemble de l'organisme, le muscle étant dépourvu de glucose 6-phosphatase, et le glycogène hépatique qui représente moins d'une centaine de grammes, n'assure qu'une autonomie de quelques heures. L'équipement enzymatique des mammifères n'autorise pas la synthèse de glucose à partir des acides gras, et de ce fait les réserves lipidiques ne représentent pas une source pour la synthèse endogène de glucose, celle-ci étant principalement assurée par les acides aminés libérés lors de la dégradation des protéines contractiles endogènes. Ainsi, le glucose qui est un substrat énergétique majeur, quantitativement comme qualitativement, n'est que très peu stocké, tandis que les lipides qui sont abondamment stockés ne constituent pas une source potentielle de glucose chez les mammifères.

Tableau I : Réserves énergétiques
et consommation quotidienne (sujet sain de 70 kg)

	Stockage	Consommation	
Glucose	680Kcal	700 Kcal/jour	175 g
Lipides	100 000 Kcal	860 Kcal/jour	100g
Protéines	25 000 Kcal	240 Kcal/jour	50g

L'intérêt du stockage énergétique sous forme de triglycérides chez les mammifères doit être considéré sous deux angles : quantitatif (quantité d'énergie stockée par unité de masse) et qualitatif (réserves de constituants essentiels pour les structures cellulaires). La densité énergétique du tissu adipeux est considérable pour deux raisons : le contenu énergétique des lipides est très élevé du fait de leur degré de réduction important (environ 9 Kcal/g à comparer à 4 Kcal /g pour les hydrates de carbone) et leur nature hydrophobe responsable de l'absence de stockage d'eau concomitant. De fait, si la totalité de l'énergie stockée dans le tissu adipeux des mammifères l'était sous forme de glycogène, cela se traduirait par une élévation considérable de la masse de l'organisme considéré du fait du stockage d'eau nécessité par les contraintes osmotiques du stockage de glycogène. De ce point de vue, il est intéressant à remarquer que le stockage énergétique est principalement effectué sous forme d'hydrates de carbone (amidon) dans le règne végétal, immobile par définition, et sous forme de triglycérides dans le règne animal, qui lui est mobile. On peut penser qu'avec l'acquisition du mouvement dans le règne animal, l'évolution a sélectionné le meilleur compromis entre la nécessité de constituer des réserves, rendues encore plus obligatoires par le coût supplémentaire de l'activité locomotrice, et les impératifs de limitation de la masse à transporter. Bien sûr, ce compromis n'a été possible que grâce à l'acquisition de différentes voies métaboliques permettant de combiner les avantages et gérer au mieux les contraintes respectives liées au métabolisme parallèle des glucides et des lipides.

Similitudes et différences métaboliques

Il n'est pas question dans ce bref survol des caractéristiques métaboliques de ces deux familles de substrats d'envisager la question avec une quelconque idée d'exhaustivité mais plutôt d'éclairer tel ou tel aspect dans l'optique de mettre en relief certaines similitudes ou différences particulièrement significatives.

On peut mettre en parallèle différentes grandes étapes du métabolisme du glucose et des acides gras, des points de contrôle et de convergence, mais la différence fondamentale, à la base des caractéristiques spécifiques de ces deux substrats et de leur métabolisme réside dans leur différence de solubilité dans l'eau. En effet, si le glucose est très hydrophile, les acides gras sont hydrophobes (lipophiles), et ce d'autant plus qu'ils sont saturés et à longue chaîne.

La première étape de contrôle métabolique est dans les deux cas une étape de transport cellulaire et d'activation. Pour le glucose, naturellement hydrosoluble, le transport membranaire est assuré par une famille de protéines (GLUT) dont les caractéristiques spécifiques et la régulation sont assez bien connues. L'activation par phosphorylation, avec la consommation d'une liaison phosphate : $ATP \Rightarrow ADP$, est assurée par une famille d'enzyme, les hexokinases. Le fait intéressant est qu'une fois phosphorylés, ces composés ne peuvent plus franchir la membrane cellulaire et de ce fait tous les intermédiaires de la glycolyse, du glucose-6-phosphate au phosphoenolpyruvate, sont piégés dans le cytoplasme de la cellule. De manière parallèle, les acides gras sont également activés après avoir pénétré dans la cellule, et cette activation en acylCoA (au prix de deux liaisons phosphate : $ATP \Rightarrow AMP$) rend l'acide gras à la fois hydrosoluble mais aussi imperméable aux différentes membranes cellulaires. De nombreuses similitudes caractérisent ces deux voies métaboliques : activation des métabolites, « *piégeage* » dans le cytoplasme, succession de déshydrogénations et produit final identique : l'acétylCoA.

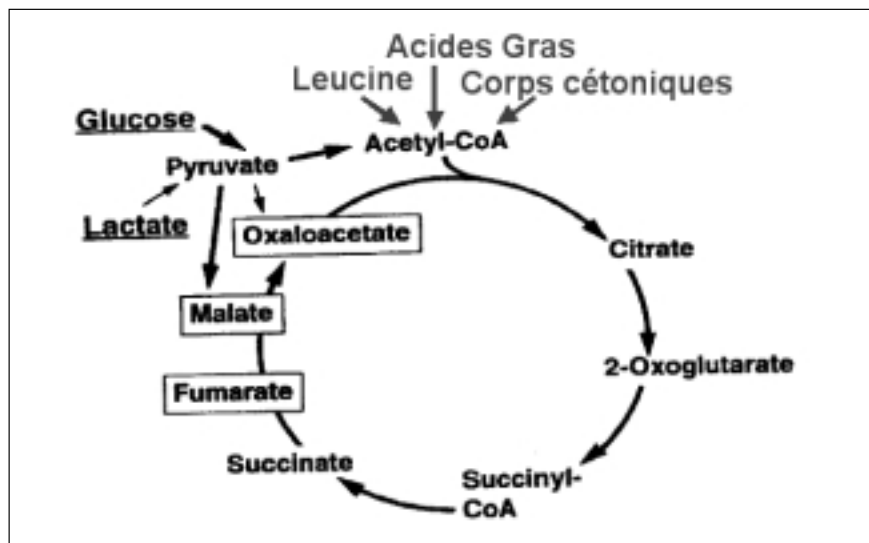
Par contre trois différences majeures :

- la localisation cellulaire : cytoplasme pour le glucose, matrice mitochondriale pour les acides gras ;
- l'existence d'une synthèse nette d'ATP dans la glycolyse seulement et
- la nature des cofacteurs impliqués dans les réactions d'oxydoréduction : NADH dans le cas du glucose, NADH et FADH₂ pour la beta-oxydation.

Le devenir de l'acétylCoA dans le cycle de Krebs est bien évidemment le même quelle qu'en soit l'origine. Cependant alors que les acides gras, (comme certains acides aminés cétogènes : leucine et lysine) ne peuvent entrer dans le cycle de Krebs que via l'acétylCoA, les glucides (et les acides aminés glucoformateurs) peuvent entrer dans le cycle de Krebs de deux manières : l'acétylCoA et l'oxaloacétate (Figure 1). Cette différence est cruciale car le cycle de Krebs comporte deux étapes de décarboxylation, ce qui fait que l'acétylCoA, composé à deux carbones est entièrement dégradé en CO₂ et protons (H₂O ultérieurement). Ce composé ne peut donc pas permettre de bâtir les différents intermédiaires du cycle de Krebs. De plus l'acétylCoA ne peut pas non plus servir de précurseurs à la synthèse de glucose. Ainsi, les acides gras ne peuvent-ils être oxydés en l'absence complète d'hydrates de carbone. Cette caractéristique métabolique des glucides est appelée « *anapleurèse* », et elle a permis de dire que « *les lipides brûlent au feu des glucides* ». Les lipides ne peuvent pas non plus servir de précurseurs à la gluconéogenèse, tandis que les glucides sont de bons précurseurs à la synthèse de lipides. Cette asymétrie métabolique est d'une grande importance dans la régulation réciproque de la balance entre glucides et lipides en termes d'oxydation et de stockage.

Si les deux voies métaboliques distinctes (glycolyse et beta-oxydation) et leur voie finale commune (cycle de Krebs) sont constituées principalement d'une succession de réactions d'oxydo-réductions, le résultat n'est pas strictement identique. En effet, le bilan redox en termes de cofacteurs réduits n'est pas le même : 8 NADH et 2 FADH₂ pour le glucose et 12 NADH et

Figure 1 : Anapleurèse



6 FADH₂ pour les lipides (équivalent 6 carbones). Cette différence est quantitative et qualitative, puisque le rapport NADH-FADH₂ n'est pas le même : 4/1 pour le glucose et 2/1 pour les lipides. Là encore, il s'agit d'une différence essentielle entre ces deux voies : les lipides « contiennent » davantage d'énergie utilisable pour la synthèse d'ATP, mais leur utilisation nécessite davantage d'oxygène. Ainsi, un gramme de lipide fournit davantage d'ATP qu'un gramme de glucide, mais à l'opposé la combustion d'un litre d'oxygène fournit davantage d'ATP s'il sert à oxyder des glucides que des lipides. Ceci a de réelles implications en physiologie comme en pathologie. À titre d'exemple, il est intéressant à considérer que physiologiquement, le muscle cardiaque consomme majoritairement des lipides (80% des dépenses énergétiques) sans doute du fait de leur contenu énergétique important. Cependant une limitation en oxygène peut modifier cette préférence : des sherpas, dont l'organisme est acclimaté à des altitudes très élevées, sont capables de renverser cette priorité métabolique en couvrant 80% de leurs dépenses énergétiques cardiaques par l'oxydation des glucides. Comme le rendement oxydatif de l'oxydation des lipides est inférieur à celui des glucides, en situation d'hypoxie, l'oxydation quasi exclusive de glucides est la seule possibilité métabolique pour maximaliser l'utilisation de l'oxygène (Tableau II).

Tableau II : Métabolisme oxydatif des nutriments.

		Glucose	Acide palmitique	Protéine standard
Masse molaire (g)		180	256	2257,4
O ₂ consommé (l/g)		0,747	2,013	1,045
CO ₂ produit (l/g)		0,747	1,4	0,864
H ₂ O produite (g/g)		0,6	1,125	0,427
Quotient respiratoire		100	0,70	0,83
Energie potentielle (Kcal/g)		3,87	9,69	4,704
Equivalent énergétique (kcal/l)	O ₂	5,19	4,81	4,5
	CO ₂	5,19	6,92	5,44
ATP synthétisé	Mol/mol	38	129	450
	Kcal/mol	456	1548	5400
	Rendement	0,65	0,62	0,51

Complémentarité glucides-lipides : aspects intégrés.

Deux situations physiologiques extrêmes, montrant toutes deux les avantages respectifs et les limites de ces deux substrats, peuvent expliciter l'étendue de cette complémentarité métabolique.

Le manchot royal constitue des réserves lipidiques considérables afin de supporter un jeûne total de très longue durée dans un climat polaire complètement hostile. Ce jeûne est en rapport avec un processus de reproduction très particulier : la couvée des œufs par le mâle dans un site où toute vie est quasiment impossible, sans doute pour éviter les prédateurs. Pendant ce processus, ces oiseaux peuvent perdre jusqu'à 50% de leur masse corporelle ce qui fait que la capacité de stockage lipidique et l'adaptation au jeûne conditionne la reproduction et donc la survie de l'espèce. Cependant, si pour une raison quelconque le partenaire (femelle) n'est pas revenu, après une certaine durée de jeûne le parent ayant jeûné (le mâle) abandonne le poussin, le condamnant ainsi à mourir, pour retourner se nourrir vers la mer, parce qu'il est, lui, en danger de mort par dénutrition. Ceci intervient alors qu'il reste pourtant des réserves lipidiques conséquentes et le signal d'abandon n'est pas lié à un réel défaut de réserve énergétique, mais semble davantage en rapport avec la perte de masse protéique. Cet exemple du jeûne chez le manchot est intéressant pour le parallèle possible avec le traitement de l'obésité. En effet, les réserves adipeuses, même considérables, ne permettent pas une autonomie totale au cours du jeûne, et de ce fait le risque de dénutrition protéique représente la véritable limite métabolique des traitements restrictifs sévères, qui de ce fait ne peuvent représenter seuls une stratégie thérapeutique adéquate.

L'autre exemple est celui du rat du désert « *psammomys obesus* », qui est en fait une gerbille adaptée à un environnement tout aussi inhospitalier, mais cette fois chaud (au moins le jour !), le désert. Cet animal, qui ne connaît pas l'eau et donc ne boit jamais, doit sa survie à la consommation de plantes particulières dites « halophiles » qui lui apportent tous les éléments nutritifs indispensables mais utilisables au prix d'une adaptation métabolique remarquable. En effet, cet animal ne consomme pratiquement pas d'hydrates de carbone, de sorte que la quasi-totalité du glucose circulant et métabolisé est le fruit de la gluconéogenèse endogène, une adaptation très proche de celle des ruminants. Son surnom, *obesus*, vient du fait que malgré ces conditions nutritionnelles apparemment très défavorables, du moins quantitativement, il est capable de développer un stockage lipidique tout à fait conséquent. L'importance de ce stockage est sans doute en rapport avec la précarité des conditions alimentaires. L'une des principales caractéristiques métaboliques de cet animal est une insulino-résistance marquée, qui contraste avec une glycémie très basse (la moitié de celle d'un rat normal). De manière très intéressante, si on place cet animal dans un environnement métabolique de « *rat normal* », c'est-à-dire avec une alimentation basée sur des croquettes contenant une large proportion d'hydrates de carbone, l'animal majore tout d'abord son stockage adipeux et son obésité devient considérable, puis il aggrave l'insulino-résistance, avant de devenir franchement hyperglycémique puis insulinopénique le conduisant à mourir d'acidocétose. Cet exemple montre qu'un mammifère peut vivre dans des conditions nutritionnelles totalement dépourvues de glucides et par là qu'il est capable de satisfaire la totalité de ses besoins par synthèse interne, en même temps qu'une intense activité lipogénique lui permet de constituer des réserves énergétiques adéquates. L'insuline élevée permet d'activer ce processus de lipogenèse de novo, tandis que l'insulinorésistance limite l'oxydation du glucose, molécule précieuse car fournie par la synthèse endogène, aux tissus insulino-indépendants. L'absorption d'hydrate de carbone en quantité avec le régime « *croquette* » va déstabiliser ce subtil équilibre métabolique, contribuant à élever la glycémie dans un contexte d'insulinorésistance, à développer la glucotoxicité, à dégrader les îlots beta pour mourir de diabète insulinopénique. Ces deux exemples montrent bien le rôle que joue la complémentarité glucides-lipides dans l'adaptation à des conditions réellement extrêmes.