

# Métabolisme Hépatique



## I/ Introduction

Le **Foie** est un organe abdominal faisant office d'*usine de l'organisme* aux multiples fonctions : **capture des éléments nutritifs**, **maintien de la normoglycémie**, **stockage** (glucides, lipides, vitamines,...), **biosynthèses** (protéines comme les facteurs de coagulations, glucides, lipides, ...), **biotransformations**, **détoxification**, **épuration**, **excrétion de composés par la bile**, **défense**, ...

→ Il joue un rôle central dans le métabolisme

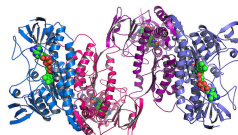
### 1) Substrats Energétiques

En toute circonstance, le **foie** possède un substrat énergétique quasi unique : les **Acides Gras**.



**Cas des Acides Aminés** : Le foie peut utiliser les **AA** comme **substrats énergétiques** dans deux conditions :

- le jeûne prolongé : les **AA libres du pool cellulaire** et les **AA provenant de la Protéolyse** peuvent y être dégradés
- une alimentation très riche en protéine : les **AA** ne pouvant être stockés, le Foie est contraint de dégrader l'excès d'AA alimentaires



**Cas du Glucose** : Le **Glucose n'est pas vraiment un substrat énergétique pour le Foie**. Son **catabolisme mitochondrial** en  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$  est très faible...

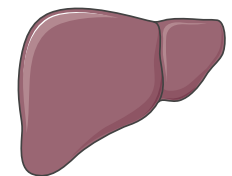


En phase PP, le **Glucose** en excès participe à la formation d'**ATP** dans le **Foie** (*Glycolyse*) mais **il est très peu catabolisé intégralement dans le Cycle de Krebs**.

L'**AcétylCoA** formé à partir du **Glucose** sera en très grande majorité exporté dans le cytosol (*grâce au système d'export passant par le Citrate*) afin de participer à la **Lipogénèse**, à la **biosynthèse du Cholestérol** ou encore à **d'autres voies de biosynthèse**.

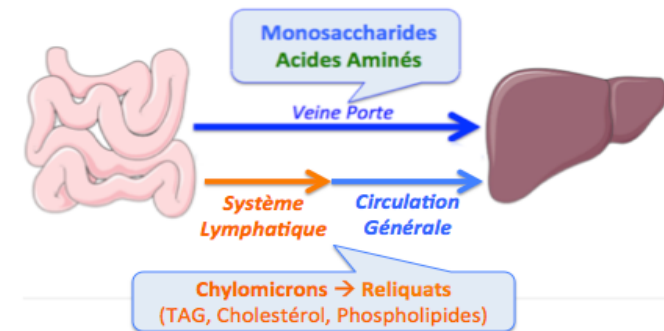
### 2) Réserves Energétiques

- **Glycogène** : **100g** pour maintenir la normoglycémie en cas de besoin et fournir aux organes extra-hépatiques le **Glucose** dont ils ont besoin. **Il ne consomme pas le Glucose issu de ses réserves Glycogène !**
- **Triglycérides** : pour son propre usage puisque les **AG** sont son seul véritable substrat énergétique (dans le cadre d'une alimentation équilibrée)



### 3) Voies Métaboliques

	OUI	NON
Glycogénogénèse	X	
Glycogénolyse	X	
Glycolyse	X	
Néogluco-génèse	X	
Voie des Pentoses Phosphates	X	
Biosynthèse des AG	X	
Biosynthèse des TAG	X	
β-Oxydation	X	
Lipolyse	X	
Cétogénèse	X	
Cétolyse		X
Protéosynthèse/Protéolyse	X	
Biosynthèse/Dégradation d'AA	X	
Cycle de l'Urée	X	
Cycle du Citrate	X	
CRM+ATP Synthase	X	



Hyperglycémie Post Prandiale → **Sécrétion d'Insuline** (Pancréas)

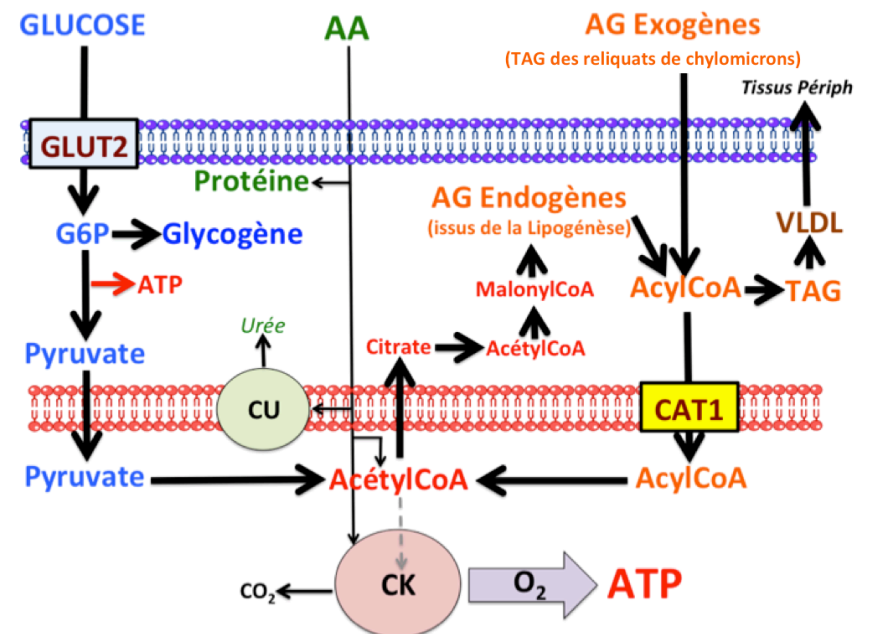
Substrat Préférentiel → **Acides Gras**

Rôle du Foie en phase PP → Prendre en charge l'important afflux de molécules d'origine alimentaire : surtout le **Glucose** et les autres **monosaccharides** mais aussi les **Lipides**, les **AA**,...

## I/ Le Foie en Situation

### 1) Phase Post Prandiale (PP)

Suite à la prise alimentaire, les **nutriments** provenant de la dégradation des aliments sont **absorbés** par les **cellules intestinales**. Les **Monosaccharides**, les **Acides Gras à chaîne courte** et les **Acides Aminés** sont directement envoyés au **Foie** via la **Veine Porte**. Les **Lipides** sont empaquetés dans des **Chylomicrons**, puis déversés dans la **circulation lymphatique** qui rejoint la **circulation générale**. Les **chylomicrons** sont dégradés dans les **capillaires du tissu adipeux et musculaire** et leurs **reliquats** sont, in fine, **captés par le foie**.



a) Métabolisme Glucidique



Effets de l'Insuline	Mécanisme
<b>Activation Glycolyse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Induction génique de <b>GK</b> et <b>PK</b></li> <li>• Déphosphorylation de l'enzyme bi-fonctionnelle <b>PFK2/FBP2</b> → <b>Activité Kinase</b> → Production de <b>F2,6bisP</b> → <b>Activation allostérique de PFK1</b></li> <li>• Déphosphorylation/Activation de <b>PK</b></li> </ul>
<b>➔ Transformation du Pyruvate en AcétylCoA</b>	Déphosphorylation/Activation de la <b>Pyruvate Déshydrogénase (PDH)</b> par la <b>PDH Phosphatase</b>
<b>Inhibition Néogluco-génèse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Régulation transcriptionnelle de <b>G6Pase</b> et <b>PEPCK</b> : ⚡ <b>transcription</b> de leur gènes</li> <li>• Déphosphorylation de l'enzyme bi-fonctionnelle <b>PFK2/FBP2</b> → <b>Activité Kinase</b> → Production de <b>F2,6bisP</b> → <b>Inhibition de la F1,6bisPase</b></li> </ul>
<b>Activation Glyco-génogénèse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déphosphorylation/Activation de la <b>Glycogène Synthase</b></li> <li>• Induction génique de la <b>Glycogène Synthase</b></li> <li>• Dégradation de l'<b>Inhibiteur I</b></li> </ul>
<b>Inhibition Glyco-génolyse</b>	Déphosphorylation/Inhibition de la <b>Glycogène Phosphorylase</b>
<b>Activation Voie des Pentoses-P</b>	Induction génique de la <b>G6P DH</b>

L'Insuline active toutes les voies métaboliques permettant la prise en charge des Glucides alimentaires.

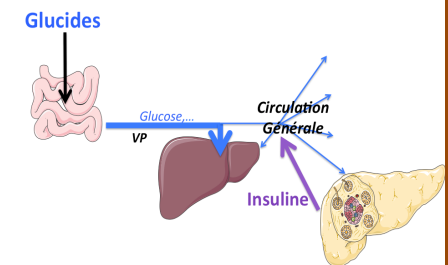
Dans le Foie en Phase PP :

1. **Entrée massive de Glucose alimentaire** via les transporteurs **GLUT2**
2. **Glycogénogénèse** : reconstitution des réserves de Glycogène
3. **Glycolyse** : si excès de Glucose → dégradation en Pyruvate + formation de Glycérol3P (après réduction du DHAP)
4. **Action de la PDH** : Transformation du Pyruvate en AcétylCoA
5. **Action de la Citrate Synthase** : condensation de l'AcétylCoA et de l'Oxalo-Acétate → Citrate
6. **Export du Citrate hors de la Mitochondrie, vers le Cytosol**
7. **Utilisation du Citrate pour la biosynthèse d'AG/Cholestérol**

Le Foie capte la majorité du **Fructose** et du **Galactose** alimentaire :  
 - **Fructose** : catabolisme en  $CO_2/H_2O/ATP$ , Synthèse d'AG, Ø synthèse de **Glycogène** (en réalité, possible après conversion en Glucose via la **NGG** → HP PAES !!)  
 - **Galactose** : synthèse de **Glycogène**, d'AG ou catabolisme en  $CO_2/H_2O/ATP$

Chronologie du déclenchement de la sécrétion d'Insuline :

1. Le Foie capte environ **30 à 40%** du **Glucose alimentaire**, le reste **échappe au foie** et se retrouve dans la **circulation générale** → **Hyperglycémie Post Prandiale**
2. **Entrée de Glucose** dans les **cellules β des ilots de Langerhans du pancréas** via les transporteurs **GLUT2** → **Réaction = Sécrétion d'Insuline**



3. **Action de l'Insuline** sur le Foie (gestion de l'afflux de Glucose Alimentaire) et sur les **muscles striés + Tissu Adipeux** (gestion de l'hyperglycémie Post Prandiale)



**Pourquoi le Glucose n'est-il presque pas dégradé par le Cycle de Krebs dans le foie?**

En phase PP, le niveau énergétique du Foie est haut :

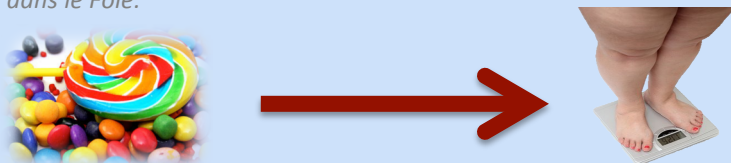
- il dispose d'une grande quantité d'**AG** (*reliques de chylomicrons, AGNE plasmatiques, réserves hépatiques*) qu'il peut cataboliser si besoin → **ATP**
  - il capte une partie des **oses alimentaires** (*Glucose, Fructose, Galactose*) dont le catabolisme cytosolique permet la production d'**ATP**
  - il capte une partie des **AA alimentaires** et les catabolise si excès → **ATP**
  - il capte d'autres substances énergétiques (alcools,...)
- **Inhibition du CK** au niveau de l'Iso-Citrate DH

Dans le foie, le **Glucose alimentaire** est d'abord stocké sous forme de Glycogène.

Le **Glucose** en excès est ensuite dégradé par la **Glycolyse** → **Pyruvate**.  
Le **Pyruvate** entre dans les mitochondries et subit l'action de **PDH** → **AcétylCoA**.  
La **Glycolyse** fournit aussi du **Glycérol3P** nécessaire à la **biosynthèse des TAG**.

L'**AcétylCoA** provenant du **Glucose** entre dans le **CK** → Formation de **Citrate**  
L'inhibition de l'**Iso-Citrate DH** bloque le **CK** → **Accumulation mitochondriale de Citrate** → **Export vers le Cytosol** → **Biosynthèse d'AG et de Cholestérol**

*NB : Lorsque le niveau énergétique du foie baisse suite à une lipogénèse importante, l'inhibition du CK est levée et l'AcétylCoA est de nouveau dégradé pour produire de l'ATP. On ne peut pas exclure qu'une partie de l'AcétylCoA provienne du Glucose... Néanmoins le catabolisme complet du Glucose reste très faible dans le Foie.*



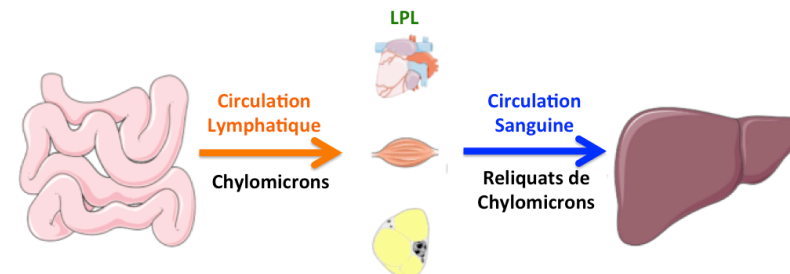
→ La dégradation du **Glucose** en excès dans le Foie a surtout pour but d'alimenter la synthèse d'**AG** puis de **TAG** ou de **Cholestérol**

**b) Métabolisme Lipidique**

Effets de l'Insuline	Mécanisme
<b>Activation Biosynthèse de AG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En amont : Stimulation de la <b>Glycolyse</b>, de la <b>PDH</b>, de l'<b>export du Citrate</b> vers le Cytosol, de la <b>Citrate Lyase (CL)</b></li> <li>• <b>Induction Génique + Déphosphorylation/Activation</b> de l'<b>AcétylCoA Carboxylase (ACC)</b></li> <li>• <b>Induction Génique</b> de l'<b>Acide Gras Synthase</b></li> </ul>
<b>Activation Biosynthèse des TAG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Synthèse de <b>Glycérol3P</b> (à partir du <b>DHAP</b> fournit par la <b>Glycolyse</b>)</li> <li>• Stimulation de la synthèse d'<b>AG</b></li> </ul>

**Captation des AG alimentaires par le foie :**

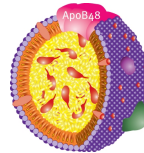
Les **Chylomicrons** (**TAG+++**) produits par les **entérocytes** sont déversés dans la circulation lymphatique puis rejoignent la circulation sanguine générale. Leur **TAG** sont hydrolysés au niveau des capillaires du tissu musculaire et adipeux (**LPL**) → **Diminution de la taille** et de la **teneur en TAG** des **Chylomicrons** → **Formation de Reliquats de Chylomicrons** ou **Remnants** → **Captation par le Foie**  
Une **lipase spécifique** (**TAG Lipase Hépatique**) des **hépatocytes** dégrade les **TAG** des **Chylomicrons** en **AG + Glycérol**.



**Utilisation des AG alimentaires dans le foie :**

Les **AG exogènes** (provenant des Reliquats de Chylomicrons) sont :

- surtout utilisés pour la **biosynthèse de TAG** qui sont stockés dans les hépatocytes ou empaquetés dans des **VLDL** puis sécrétés dans le sang. Les TAG contenus dans les **VLDL** sont hydrolysés au niveau des capillaires du tissu adipeux et musculaire (**LPL**).



**NB :** La biosynthèse des TAG nécessite du **Glycérol3P**. Le Glycérol3P a deux origines dans le foie :

- 1) **Phosphorylation du Glycérol** issu de la **dégradation des TAG** provenant des **Chylomicrons** et des **VLDL** par la **Glycérol Kinase**
- 2) **Réduction du DHAP** issu de la **Glycolyse** par la **Glycérol3P DH**

- si besoin dégradés via la **β-Oxydation**  
→ Production d'**AcétylCoA**, de **NADH** et de **FADH<sub>2</sub>** → **ATP**



**Lipogénèse et biosynthèse de TAG :**

- **Excès de Glucides :**

**Glycolyse + PDH** → **AcétylCoA mitochondriale**

Dans le foie, le **Glucose** est d'abord stocké sous forme de **Glycogène**. Lorsque les réserves de Glycogène sont reconstituées, les **glucides** en excès sont convertis en **AG** ou en **Cholestérol**

- **Excès d'AA :**

Les **squelettes hydrocarbonés** de tous les **AA** en excès peuvent conduire à la production d'**AG** ou de **Cholestérol**

- les **AA Cétoformateurs** et **Mixtes** (L, K, W, I, F, Y) → **AcétylCoA**
- les **AA** dont la dégradation fournit du **Pyruvate** (A, C, G, S, W, T) → **AcétylCoA**
- les **AA** dont la dégradation peut fournir du **Malate** (directement ou via le CK). Enzyme **Malique** : **Malate** → **Pyruvate**. Puis, **Pyruvate** → **AcétylCoA** (M, Q, N, E, D, V, R, H, I, F, Y, T, P)

En phase PP, le **niveau énergétique** du Foie est haut  
→ **Inhibition du cycle du citrate au niveau de l'Iso-Citrate DH**

**AcétylCoA + Oxalo-Acétate** → **Citrate** → migration vers le **cytosol**

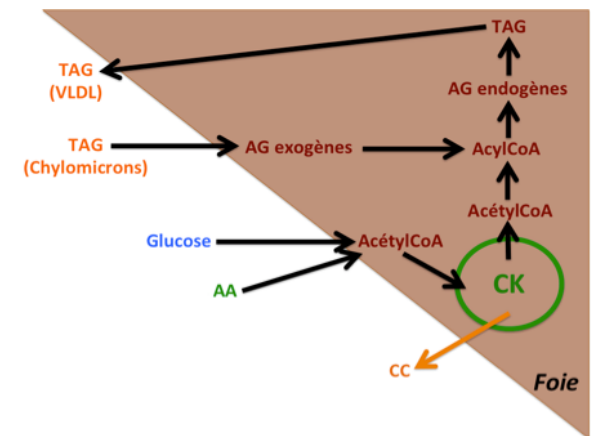
Action de la **Citrate Lyase** et de l'**AcétylCoA Carboxylase** :

**Citrate** → **AcétylCoA** → **MalonylCoA**

L'**AcétylCoA** et le **MalonylCoA** sont utilisés pour la production d'**AG** par l'**Acide Gras Synthase**.

Les **AG endogènes** (provenant de la lipogénèse hépatique) et les **AG exogènes** (provenant des reliquats de chylomicrons) sont **stockés** sous forme de **TAG**.

Les **TAG** peuvent être :  
- **stockés dans le foie**  
- **envoyés vers les tissus extra-hépatique** via les **VLDL**



**NB :** Les **TAG** des **VLDL** contiennent des **AG endogènes** et **exogènes**

Les **AG** présents dans le foie en phase PP peuvent aussi être utilisés pour la synthèse de **lipides complexes** (phospholipides, glycolipides,...)

**Synthèse physiologique de Corps Cétoniques :**

Les mitochondries des hépatocytes sont riches en **AcétylCoA** (grâce aux **AG, AA, Glucose**) : il existe une **faible activité** de **Cétogénèse** en phase PP.

La **production physiologique** de **Corps Cétonique** est **quantitativement faible** mais elle fournit des substrats pour la **biosynthèse d'AG et d'autres lipides** dans le **cerveau** (en particulier chez les nouveau-nés)



**Catabolisme Lipidique vs Anabolisme Lipidique en phase PP**

Les **AG** représente la **source quasi unique d'énergie** pour le foie, quel que soit la période alimentaire. Pourtant le foie possède aussi une **forte activité de lipogénèse** lors de la phase PP.

■ Lorsque le niveau énergétique du foie est **suffisamment haut**, l'**AcétylCoA** est **exporté vers le cytosol** (par l'intermédiaire du Citrate) → **Lipogénèse** → Production de **MalonylCoA** → **inhibition de la β-Oxydation** au niveau de **CAT1** → **⬇️ Dégradation des AG, ⬆️ Synthèse d'AG**

■ Lorsque le niveau énergétique du foie **diminue**, l'inhibition du **CK** est **levée** → L'**AcétylCoA** n'est plus exporté, il est **consommé** → **⬇️ synthèse de MalonylCoA** → **Levée de l'inhibition de la β-Oxydation** → **⬆️ Dégradation des AG, ⬆️ Synthèse d'AG**

Dans le foie, **β-Oxydation** et **Lipogénèse** ne se font pas en même temps dans une même cellule !

Les cellules font de la **Lipogénèse** quand leur niveau énergétique est **haut** puis de la **β-Oxydation** quand il **diminue** (suite à une **activité lipogénique importante par exemple**). Cela se fait de manière **alternative** selon les **besoins énergétiques de l'hépatocyte**.

→ A un moment donné de la phase PP, certains hépatocytes feront de la **Lipogénèse** tandis que d'autres feront de la **β-Oxydation** (le foie est un **tissu hétérogène, chaque cellule fonctionne à son rythme**)

**c) Métabolisme Protidique**

Les **AA issus de l'alimentation** sont absorbés par les cellules intestinales et sont véhiculés par la **Veine Porte** jusqu'au **Foie**

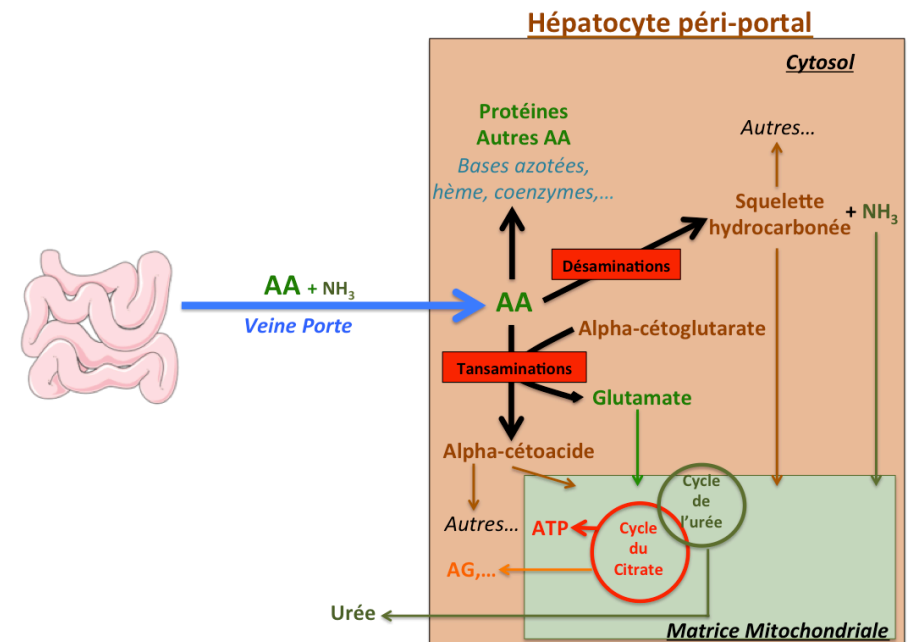
→ **Protéosynthèse** : **synthèse de protéines** (protéines hépatiques, facteurs de la coagulation, protéines sanguines,...)

→ **Synthèse de molécules diverses** (bases azotées, coenzymes, créatine, carnitine, hème, glutathion,...)

→ **Remaniement du pool d'AA issu de l'alimentation** (synthèse de nouveaux AA à partir d'AA alimentaires par transfert de groupements,...)



Une partie des **AA** échappe au foie et se retrouve dans la circulation générale ou ils sont **captés par les différents organes** → **Protéosynthèse, Synthèses d'autres molécules, Dégradation si excès** (*V, I et L sont préférentiellement catabolisés dans les muscles*)



**Cas de l'excès d'AA :**

Les **AA en excès ne peuvent pas être stockés** par l'organisme, ils sont soit dégradés pour produire de l'**énergie directement utilisée**, soit convertis en **lipides**.



**Selon le type d'AA :**

- **Transamination** : formation de l'**alpha-cétoacide** correspondant et de **Glutamate** à partir d'**Alpha-cétoglutarate**  
Le **Glutamate** pénètre dans les mitochondries. Il est :
  - soit **désaminé** en **Alpha-cétoglutarate** + **Ammoniac NH<sub>3</sub>** par la **Glutamate DH**
  - soit **transaminé** en **Alpha-cétoglutarate** avec conversion d'**Oxalo-Acétate** en **Aspartate** grâce à **ASAT**
- **Désamination** : formation du **squelette hydrocarboné** correspondant + **Ammoniac NH<sub>3</sub>**
- **Autres réactions** : aboutissant à la formation de **Glutamate**

**Les squelettes hydrocarbonés peuvent être utilisés pour :**

- Biosynthèse d'**AG**, de **Cholestérol**, de **Corps Cétoniques**,...
- Catabolisme complet dans le CK → **CO<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O + ATP**

**L'Azote est pris en charge par le Cycle de l'Urée ou Uréogénèse :**

**En phase PP :**

- l'absorption des aliments provoque une **alcalose métabolique** (pH sanguin > 7,4) par **excès de bicarbonates HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** dans le sang
- le **catabolisme des AA alimentaires** conduit à la production d'**Ammoniac**

Pour éviter toute accumulation, l'**Ammoniac** et les **bicarbonates** sont **neutralisés** dans les **hépatocytes péri-portaux** grâce au **Cycle de l'Urée** → Formation d'**Urée** → **Libération dans le sang** → **Élimination rénale**

**Régulation :**

- Dégradation des AA → production de **Glutamate +++**
- Haut niveau énergétique → production d'**AcétylCoA +++**
- Production de **N-AcétylGlutamate +++** (stimulée par l'**Arginine**) :
- **Activation de la Carbamylphosphate Synthétase-1 (CPS-1)**
- **Induction Génique** des enzymes de l'**uréogénèse**

Il se produit alors :

- une **augmentation de l'uréogénèse** : élimination des bicarbonates HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>
- une **diminution de la glutaminogénèse et de l'ammoniogénèse rénale** : préservation des protons H<sup>+</sup>

**2) Phase Post Absorptive (PA)**

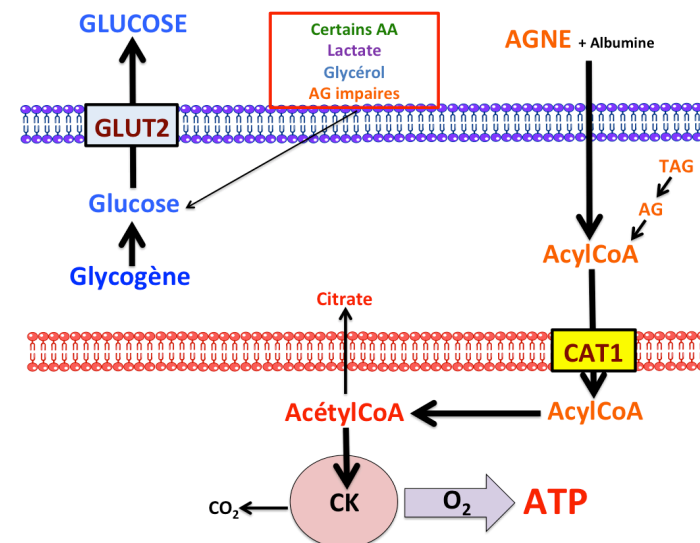
En Phase PA, l'apport de substrats d'origine alimentaire cesse et l'organisme vit sur les réserves qu'il a constitué lors de la Phase PP.

Le foie est l'organe permettant le maintien de l'homéostasie glucidique : il est capable de maintenir la normoglycémie par la production du Glucose grâce à la **Glycogénolyse** et la **Néoglucogénèse**, qu'il sécrète ensuite dans le sang. Il permet ainsi d'assurer l'approvisionnement des organes gluco-dépendants (Cerveau, Globules Rouges, Medulla Rénale, Rétine,...) en **Glucose**.

**Lutte contre l'Hypoglycémie → Sécrétion de Glucagon** (Pancréas)

**Substrat Préféréntiel → Acides Gras**

**Rôle du Foie en phase PA** → Assurer le maintien de la normoglycémie pour la survie des organes gluco-dépendants



## a) Métabolisme Glucidique



Effets du Glucagon	Mécanisme
<b>Inhibition Glycolyse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Régulation transcriptionnelle de <b>GK</b> et <b>PK</b> : <math>\downarrow</math> <b>transcription</b> de leur gènes</li> <li>Phosphorylation de l'enzyme bi-fonctionnelle <b>PFK2/FBP2</b> <math>\rightarrow</math> <b>Activité Phosphatase</b> <math>\rightarrow</math> Diminution du <b>F2,6bisP</b> <math>\rightarrow</math> <b>Baisse de l'activité de PFK1</b></li> <li>Phosphorylation/Inhibition de <b>PK</b></li> </ul>
<b>Activation Néoglucogénèse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Régulation transcriptionnelle de <b>G6Pase</b> et <b>PEPCK</b> : <math>\uparrow</math> <b>transcription</b> de leur gènes</li> <li>Phosphorylation de l'enzyme bi-fonctionnelle <b>PFK2/FBP2</b> <math>\rightarrow</math> <b>Activité Phosphatase</b> <math>\rightarrow</math> Diminution du <b>F2,6bisP</b> <math>\rightarrow</math> <b>Levée de l'Inhibition de la F1,6bisPase</b></li> </ul>
<b>Inhibition Glycogénogénèse</b>	Phosphorylation/Inhibition de la <b>Glycogène Synthase</b>
<b>Activation Glycogénolyse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Phosphorylation/Activation de la <b>Glycogène Phosphorylase</b></li> <li>Synthèse de l'<b>Inhibiteur I</b></li> </ul>

L'**Adrénaline** est aussi sécrétée (par la médullosurrénale) en condition d'hypoglycémie et a globalement les **mêmes effets sur le Foie**.

Les **réserves de Glycogène** permettent de libérer du Glucose dans le sang pendant **environ 24h**. Au fur et à mesure de la dégradation du Glycogène, la **Néoglucogénèse** se met en marche et augmente jusqu'à devenir l'unique source de Glucose pour l'organisme lors du jeûne prolongé.

Dans le Foie en Phase PA :

- Activation de la Glycogénolyse** : Fixation du **Glucagon** à son **récepteurs**  $\rightarrow$  **Activation de l'Adénylate Cyclase**  $\rightarrow$  **Libération d'AMPc**  $\rightarrow$  **Activation PKA**  $\rightarrow$  **Phosphorylation / Activation de la Phosphorylase Kinase**  $\rightarrow$  **Phosphorylation / Activation de la Glycogène Phosphorylase**
- Début de la Néoglucogénèse** : À partir du **Glycérol** provenant de la **Lipolyse Adipocytaire**, du **Lactate** provenant de la **Glycolyse Anaérobie des Globules Rouges**, de la dégradation des **AG à nombre impaire de C**, de **certains AA**

Mécanismes d'inhibition du catabolisme glucidique dans le Foie

1) La **dégradation du Glucose** est bloquée à tous les niveaux :

- La **Glycolyse** est inhibée au niveau de :
  - **PFK1** :  $\downarrow$  F2,6bisP et  $\uparrow$  Citrate
  - **PK** : phosphorylation
- La **PDH** est inhibée par le haut niveau énergétique du foie dû à une intense  **$\beta$ -Oxydation**

2) La **Phosphorylation du Glucose en G6P** par la **GK** (*première étape de la Glycolyse et de la Glycogénogénèse*) est bloquée :

$\rightarrow$  En cas de **faible quantité de Glucose** dans les hépatocytes, la **GK** se lie à une **protéine régulatrice (GKRP)** qui l'inactive et la séquestre dans le noyau des hépatocytes  $\rightarrow$  **Le Glucose libéré par la Glycogénolyse ne peut pas être phosphorylé en G6P**  $\rightarrow$  **Libération dans le sang pour les autres organes**

**b) Métabolisme Lipidique**



Effets du Glucagon	Mécanisme
<b>Inhibition Lipogénèse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phosphorylation/Inhibition de l'AcétylCoA Carboxylase (ACC)</li> <li>• Régulation transcriptionnelle de l'ACC et de l'Acide Gras Synthase :                      ↘ <b>transcription</b> de leur gènes</li> </ul>
<b>Stimulation de la β-Oxydation</b>	Indirectement : par <b>activation</b> de la Lipolyse Adipocytaire

L'Adrénaline est aussi sécrétée (par la médullosurrénale) en condition d'hypoglycémie et a globalement les mêmes effets sur le Foie.

**En Phase PA :**

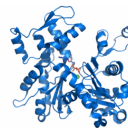
1. **Levée de l'inhibition de la Lipolyse Adipocytaire** en l'absence d'Insuline
2. **Libération d'AGNE liés à l'Albumine** dans le sang
3. **Captation des AGNE par le foie**
4. **β-Oxydation** → CK → CRM/ATP Synthase → **ATP**



NB : Le foie peut utiliser les AG provenant de ses propres réserves de TAG  
 → La Cétogénèse s'accélère tout au long de la Phase PA, mais reste faible.

**c) Métabolisme Protidique**

La Protéolyse et la dégradation d'AA sont faibles dans tous les organes → Catabolisme hépatique des AA (Alanine, Glutamine,...) et Uréogénèse faibles



**3) Phase de Jeûne Prolongé**

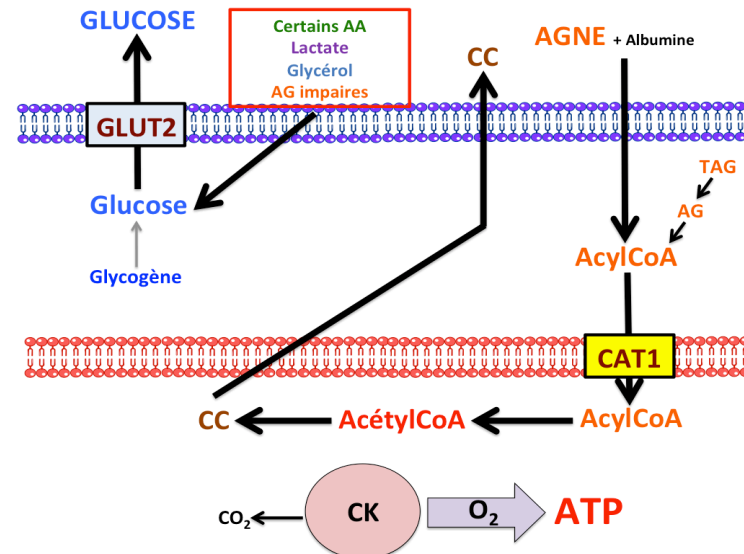
En Phase de Jeûne Prolongé (pathologique), les réserves hépatiques de Glycogène sont épuisées.  
 La Néoglucogénèse est intense après 18h de jeûne et devient la seule et unique source de Glucose pour l'organisme.  
 Le Glucose se faisant rare, le foie pratique une Cétogénèse intense pour produire des Corps Cétoniques utilisables par de nombreux organes comme substrats énergétiques alternatifs au Glucose.



Hypoglycémie = Danger → **Sécrétion de Glucagon** (Pancréas)

Substrat Préférentiel → **Acides Gras**

Rôle du Foie en phase PA → Fournir des **substrats énergétiques** aux organes gluco-dépendants (surtout)



**Blocage de Cycle du Citrate hépatique en phase de jeûne**

En Phase de Jeûne, **tout l'Oxalo-Acétate** sort des mitochondries pour participer à la **Néogluco-génèse** → La **première étape du CK** (*catalysée par la Citrate Synthase*) ne peut plus se faire → L'**AcétylCoA** s'accumule dans la mitochondrie...

**Le CK ne peut plus se faire entièrement (tour complet)...**

Les réactions en aval de la première étape peuvent néanmoins se produire si la cellule leur fournit des **substrats** (via les **AA Glucogènes / Mixtes, AG impaires**) → Production de d'**Oxalo-Acétate** qui sort aussi tôt de la mitochondrie.

**a) Métabolisme Glucidique**

La **Glycogénolyse** se fait jusqu'à épuisement des réserves en **Glycogène** (après environ 24 heures de jeûne).

La **Néogluco-génèse** d'intensifie grâce au **Glucagon**, au **Cortisol**, à l'**Hormone de Croissance (GH)** et à l'**Adrénaline**. Elle se fait à partir :

- **du Lactate** : produit de la **Glycolyse Anaérobie** dans les **Globules Rouges** et les **Muscles Squelettiques** (à l'effort). Il est **oxydé** par la **LDH** → **Formation de Pyruvate**
- **des AA Glucogènes/Mixtes** : ils sont dégradés en **intermédiaires du CK** ou en **Pyruvate**
- **du Glycérol** : issu de l'intense **Lipolyse Adipocytaire**. Il est phosphorylé par la **Glycérol Kinase** → **Formation de Glycérol3P**
- **des AG à nombre impaire de C** : production de **PropionylCoA** → **SuccinylCoA**

*NB : La néogluco-génèse est d'abord uniquement hépatique puis hépatique et rénale*

**Entrée des substrats dans la Néogluco-génèse :**

- **A partir du Pyruvate** : Action de la **Pyruvate Carboxylase** des mitochondries, activée par les concentrations élevées en AcétylCoA → **Oxalo-Acétate** → **Néogluco-génèse**
- **A partir des intermédiaires du CK** : Action des **enzymes du CK** → **Oxalo-Acétate** → **Néogluco-génèse**
- **A partir du Glycérol3P** : Action de la **Glycérol3P DH** → **DHAP** → **Néogluco-génèse**

**D'où provient l'énergie nécessaire à la Néogluco-génèse ?**

L'énergie nécessaire à la **Néogluco-génèse** est fournie par la **β-Oxydation** ou par la **dégradation des AA Glucogènes et Mixtes** par le **CK**.

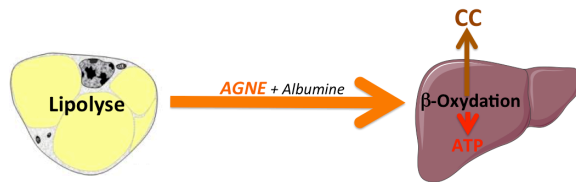
*NB : Si le niveau énergétique d'un hépatocyte diminue trop, le cycle du citrate se remet en marche pour rétablir un haut niveau énergétique.*

**b) Métabolisme Lipidique**

En Phase de Jeûne, la **Lipolyse Adipocytaire** est intense → **Libération d'AGNE** utilisés par le **foie** comme substrat énergétique → **Intense β-Oxydation** → Production d'**AcétylCoA**, de **NADH** et de **FADH<sub>2</sub>**

La **synthèse de Corps Cétoniques** devient intense grâce à deux conditions :

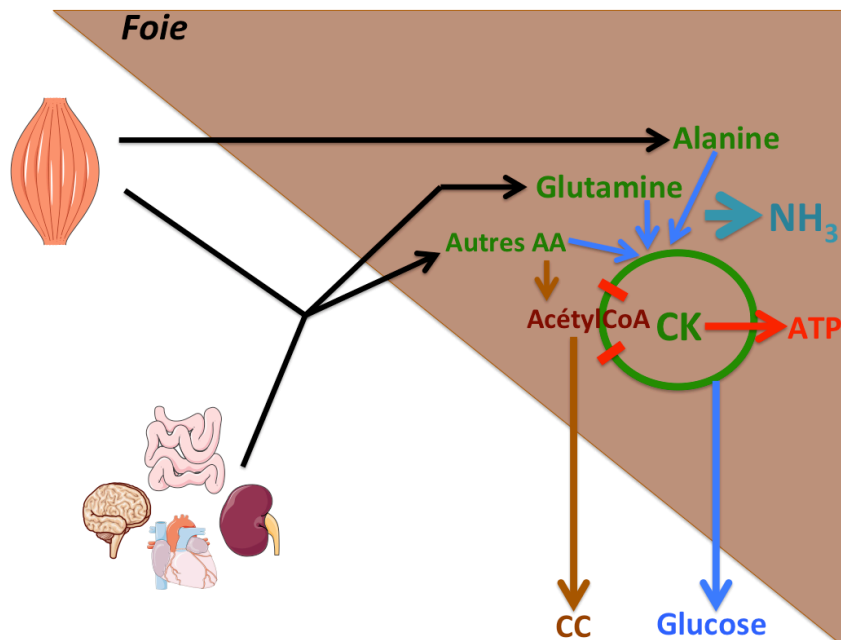
1. **Une activité Lipolytique intense dans les adipocytes** : Production importante d'**AcétylCoA** dans les mitochondries
2. **Une Néogluco-génèse intense** : fuite de l'**Oxalo-Acétate** vers le Cytosol  
→ **Accumulation d'AcétylCoA dans les mitochondries**



Afin d'éviter la surcharge d'**AcétylCoA** mitochondrial, celui-ci est orienté vers la voie de la **Cétogénèse**.

Les **Corps Cétoniques** sont une source d'énergie importante pour de nombreux organes (cerveau, muscles, reins,...) puisqu'elle peut se substituer au **Glucose**.

Pendant le Jeûne Prolongé, le **cerveau** va donc se mettre à consommer des **Corps Cétoniques** afin préserver le **Glucose**, seul et unique substrat pour les **Erythrocytes**.



### c) Métabolisme Protidique



En Phase de Jeûne, la **Protéolyse** est très active : elle est essentiellement musculaire (dégradations des protéines musculaires) mais peut toucher tous les tissus si le **jeûne** se prolonge sur une longue durée.

La **Protéolyse hépatique** est aussi importante (protéines plasmatiques +++).

La **Foie** capte différents **AA** :

- **Glutamine** : dans les **tissus périphériques** (cerveau, muscle, intestin,...), le catabolisme des AA (et des acides nucléiques) libère de l'**Ammoniac** qui est stocké sous forme de **Glutamine** (grâce à la **Glutamine Synthétase**). La **Glutamine** est libérée dans le sang.
- **Alanine** : dans le **muscle à l'effort** (surtout), le catabolisme des AA conduit au stockage de l'**azote** sous forme d'**Alanine** (grâce à **ALAT**). L'**Alanine** est libérée dans le sang.
- **Autres AA** (peu) : issus de la **protéolyse musculaire** et sécrétés dans le sang ou issus du catabolisme protéique hépatique

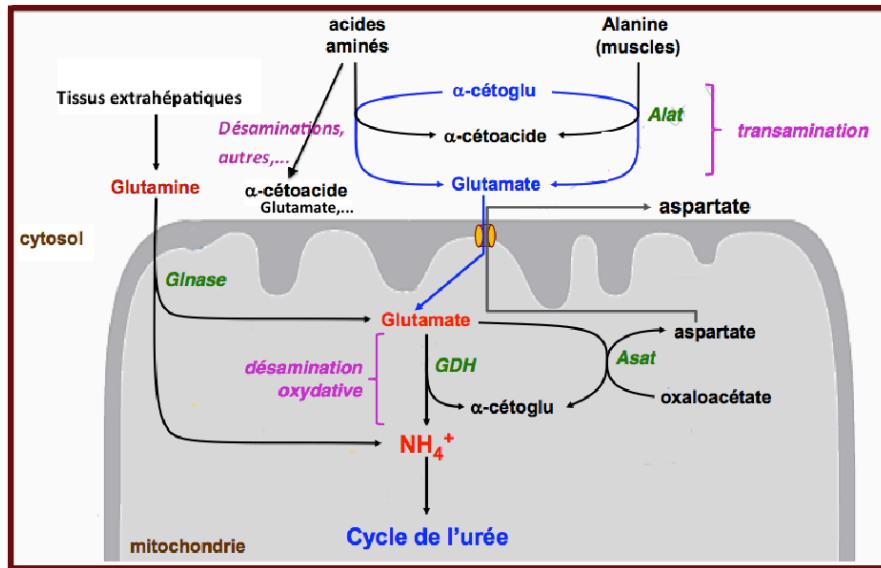
Dans le Foie :

- La **Glutamine** est désaminée par la **Glutaminase** (mitochondries) → **Glutamate** + **NH<sub>3</sub>**
- L'**Alanine** est transaminée par **ALAT** (cytosol) → **Pyruvate** + **Glutamate**
- Les **autres AA** sont soit :
  - transaminés par des **transaminases** → **alpha-cétoacide** + **Glutamate**
  - désaminés (ou autre) → **alpha-cétoacide** + **NH<sub>3</sub>**
  - convertis en **Glutamate**

Le Glutamate peut être :

- désaminé par la **Glutamate DH** (mitochondries) → **Alpha-cétoglutarate** + **NH<sub>3</sub>**
- transaminé par **ASAT** → **Alpha-cétoglutarate** + **Asparate**

*Selon les besoins de la cellule et les conditions métaboliques...*

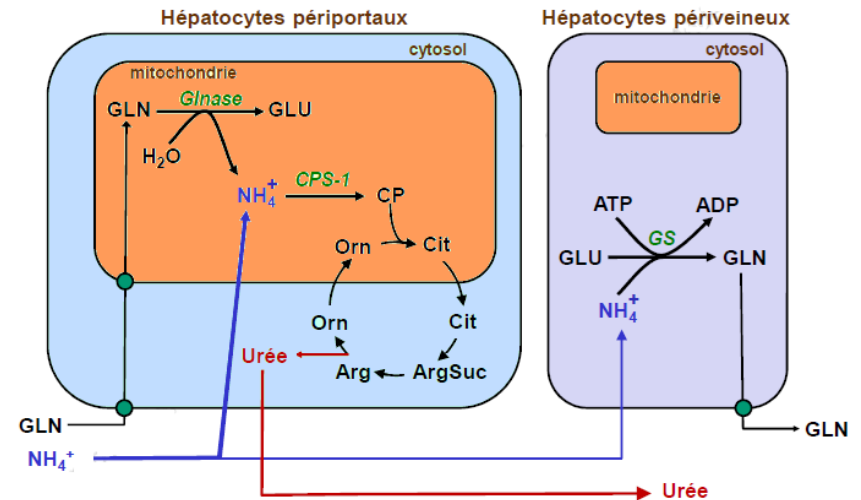


**Utilisation des squelettes hydrocarbonés dans le foie :**

- **Néoglucogénèse** : A partir des **squelettes hydrocarbonés** des **AA Glucogènes/Mixtes** comme l'**Alanine** (formation de **Pyruvate** grâce à **ALAT**), la **Glutamine** (Après action de la **Glutaminase** → **Glutamate** puis de la **Glutamate Déshydrogénase** → **Alpha-Cétoglutarate**) ou d'**autres AA** (après transaminations, désaminations,...)
- **Cétogénèse** : A partir des **squelettes hydrocarbonés** des **AA Cétogènes/Mixtes** (dont la dégradation aboutit à l'**AcétylCoA** ou à l'**Acéto-AcétylCoA**)
- **Production d'énergie via le CK et la CRM/ATP Synthase**
- *Autres...*

AA glucoformateur purs : A, V, G, M, P, G, E, N, Q, S, R, H, C  
 AA cétoformateurs purs : L, K  
 AA mixtes : W, I, F, Y, T

**Neutralisation de l'Ammoniac par le Cycle de l'Urée ou par Glutaminogénèse :**



- **Uréogénèse dans les hépatocytes péri-portaux** (= proches de la veine porte et de ses branches) : L'**Ammoniac** libre dans le sang et l'**Ammoniac** libéré par la dégradation des AA dans le foie est neutralisé sous forme d'**Urée** par le **Cycle de l'Urée** → **Libération dans le sang** → **Elimination rénale (urine)**
- **Glutaminogénèse dans les hépatocytes péri-veineux** (=proches de la circulation veineuse générale) : L'**Ammoniac** libre dans le sang est surtout **stocké** sous forme de **Glutamine (Glutaminogénèse)** grâce à l'action de la **Glutamine Synthétase** → **Libération de Glutamine dans le Sang** → La **Glutamine** est capté par les Reins → Action de la **Glutaminase** et le **Glutamate DH** → **Ammoniac NH3** → **Sécrétion dans l'urine** → **Fixation de H+** → **Ammonium NH4+** → **Excrétion = Ammoniogénèse Rénale**



En situation de jeûne, il existe une **acidose métabolique** ( $pH$  sanguin < 7,4) → L'organisme doit éliminer l'excès de protons  $H^+$

Il se produit alors :

- une **diminution de l'uréogénèse** : préservation des bicarbonates  $HCO_3^-$
- une **augmentation de la glutaminogénèse et de l'ammoniogénèse rénale** : élimination des protons  $H^+$

#### 4) Comportement du Foie pendant l'effort

Le **Foie** est sollicité en cas d'efforts de longue durée. Il fournit du **Glucose** aux muscles squelettiques en contraction lorsque leurs propres réserves en Glycogène sont menacées.

La sécrétion d'**Adrénaline** par les glandes surrénales est stimulée lors d'un **effort musculaire**.

La sécrétion de **Glucagon** par le pancréas est stimulée lorsque la **glycémie baisse**

→ Activation de la **Glycogénolyse Hépatique**

Dans un second temps, la **Néogluco-génèse Hépatique** (puis *Rénale*) se met en place grâce à :

- l'**Adrénaline** : via l'AMPc → Induction Génique des enzymes de la Néogluco-génèse
- le **Glucagon** : via l'AMPc → Induction Génique des enzymes de la Néogluco-génèse
- le **Cortisol (Glucocorticoïde)** : Activation de facteurs de transcription → Induction Génique des enzymes de la Néogluco-génèse

→ Libération de **Glucose** dans le sang, utilisable par les muscles à l'effort



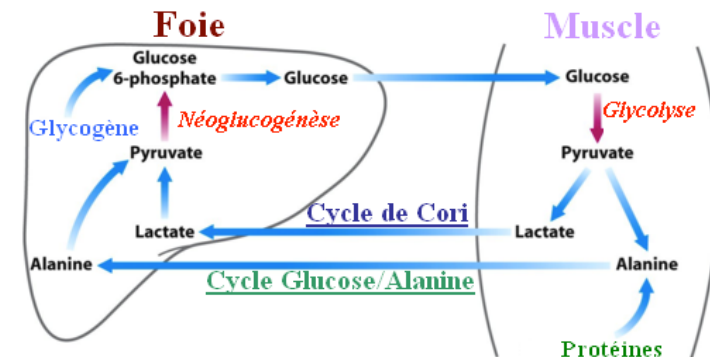
Pendant l'activité physique de longue durée, la **Néogluco-génèse Hépatique** est couplée à la **Glycolyse Musculaire** → optimisation de l'utilisation du **Glucose**.

Le **Cycle de Cori (Cycle du Lactate)** et le **Cycle Glucose/Alanine** se mettent en place.

**1. le Cycle de Cori** : Le Muscle fait la **Glycolyse** et forme du **Pyruvate** à partir du **Glucose** → Le **Pyruvate musculaire** est réduit en **Lactate** grâce à la **LDH** → Le **Lactate** est envoyé au Foie → Le **Lactate hépatique** est oxydé en **Pyruvate** grâce à la **LDH** → Le Foie fait la **Néogluco-génèse** et forme du **Glucose** à partir du **Pyruvate** → Le **Glucose** peut retourner vers le muscle → ...

**2. le Cycle Glucose/Alanine** : Le Muscle fait la **Glycolyse** et forme du **Pyruvate** à partir du **Glucose** → Le **Pyruvate musculaire** est transformée en **Alanine** grâce à **ALAT** → L'**Alanine** est envoyé au Foie → L'**Alanine hépatique** est transformée en **Pyruvate** grâce à **ALAT** → Le Foie fait la **Néogluco-génèse** et forme du **Glucose** à partir du **Pyruvate** → Le **Glucose** peut retourner vers le muscle → ...

*NB : ce cycle permet au muscle d'exporter l'azote vers le foie et de stimuler la néogluco-génèse hépatique*



Pendant la phase de récupération, les **réserves de Glycogène** sont en parties **régénérée** à partir du **Lactate** après sa conversion en **Glucose**.