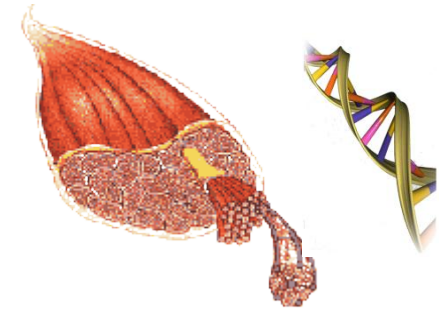


Acides Gras et Signalisation

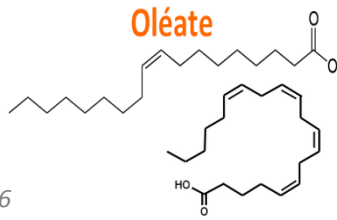


I/ Généralités

a) Rôles et Structure des Acides Gras

Les **AG à chaînes longues** peuvent être :

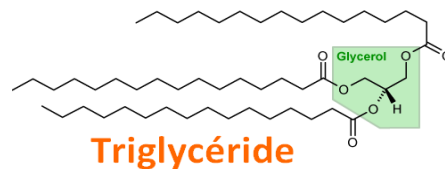
- **Saturés** = Absence de doubles liaisons sur la chaîne hydrocarbonée
Ex : Acide Palmitique, C16 :0
- **Insaturés** = Présence de double(s) liaison(s) sur la chaîne hydrocarbonée
 - **Mono-Insaturés**
Ex : Acide Oléique, C18 :1 (9) ω9
 - **Poly-Insaturés**
Ex : Acide Arachidonique, C20 :4 (5,8,11,14) ω6



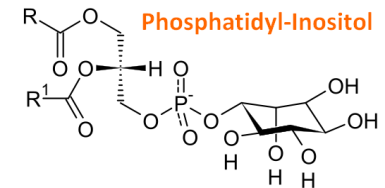
Arachidonate

Les **AG à chaînes longues** sont à l'origine de la formation de lipides plus complexes :

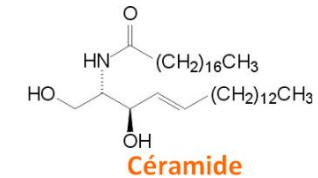
- **Glycérolipides** :
 - **Mono-, Di-, Tri-Glycérides**
 = Glycérol + AG
 ➔ *Energie et Signal*



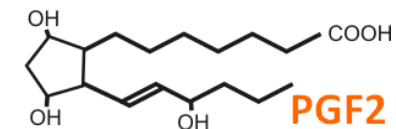
- **Glycérophospholipides** = Acide Phosphatidique + Choline/Ethanolamine/Sérine/Inositol
 ➔ *Structure, Membranes Cellulaires + Signal (Phosphatidyl-Inositols)*



- **Sphingolipides** = Sphingosine + AG (+ Sucre ou Phosphocholine)
Ex : Céramide
 ➔ *Signal, Sphingomyéline, Cérébrosides,...*



Les **AG à chaînes longues** poly-insaturés peuvent aussi être modifiés par des **Cyclo-Oxygénases** et des **Lipo-Oxygénases** en **Prostanoïdes**, **Leucotriènes** et autres molécules jouant un **rôle de signal**.

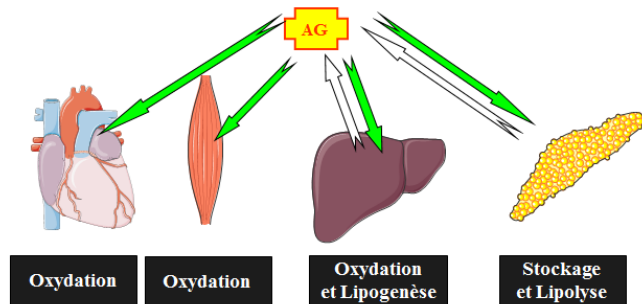


➔ Les **Lipides** sont une **source d'énergie**, des **éléments de structure** et des **éléments de signalisation**.

Les **AG**, en particulier, sont des **nutriments** utilisés en tant que **substrats énergétiques** mais aussi des **signaux biologiques** signalant l'état **nutritionnel** de l'individu.

b) Métabolisme des AG

Le **pool d'AG** de l'organisme est en constant dialogue avec les différents organes :



- Le **Muscle Cardiaque** et les **Muscles Squelettiques** oxydent les AG (β -oxydation) pour produire de l'ATP.
- Le **Foie** oxyde les AG et est capable d'en synthétiser de manière endogène (Lipogénèse).
- Le **Tissu Adipeux** est capable de stocker les AG sous forme de Triglycérides et de les libérer en cas de besoin (Lipolyse).

II/ AG et Syndrome Métabolique

a) Définition du Syndrome Métabolique

Epidémiologie :

- Le **Syndrome Métabolique** touche 280 millions de personnes
→ Epidémie Mondiale
- Le nombre d'adolescents touchés a doublé en 10 ans

2 Facteurs Principaux : Régime Hyperlipide et Sédentarité
+ Facteurs Génétiques



Symptômes :

- **Obésité** : source de problèmes mécaniques (articulaires,...) et métaboliques (dans 80% des cas)
 - **Résistance à l'Insuline** voire **Diabète de type 2 (DT2)**
 - **Dyslipidémie** : forte augmentation des LDL circulants et baisse des HDL circulants
 - **HTA**
- Ces facteurs quand ils sont réunis multiplient par 3 le risque d'Infarctus du Myocarde et diminuent l'espérance de vie de 10 à 20 ans

b) Mécanismes Physiopathologiques

1) Origine

L'origine du problème est une **dysfonction du métabolisme des AG à chaîne longues**.

Le plus souvent, on retrouve **↑ des Lipides nutritionnels** ou d'autres nutriments comme les **Glucides**.

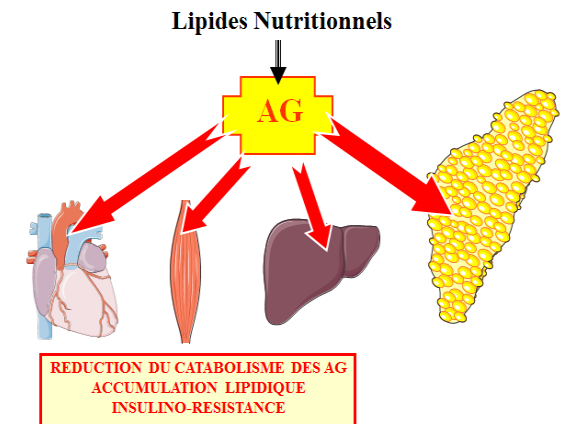
→ **↑ du stock d'AG dans l'organisme**

Rappel : Un surplus de Glucose entraîne une lipogénèse hépatique

😊 **Physio** : Les **AG** sont stockés dans le **Tissu Adipeux** sous forme de **TAG** (on a une hypertrophie et une hyperplasie du Tissu Adipeux)

☹️ **Patho** : Lorsque la quantité d'AG nutritionnels augmente trop, le stockage se fait aussi dans les **Muscles Cardiaque** et **Squelettiques** et dans le **Foie = Accumulation Ectopique d'AG**

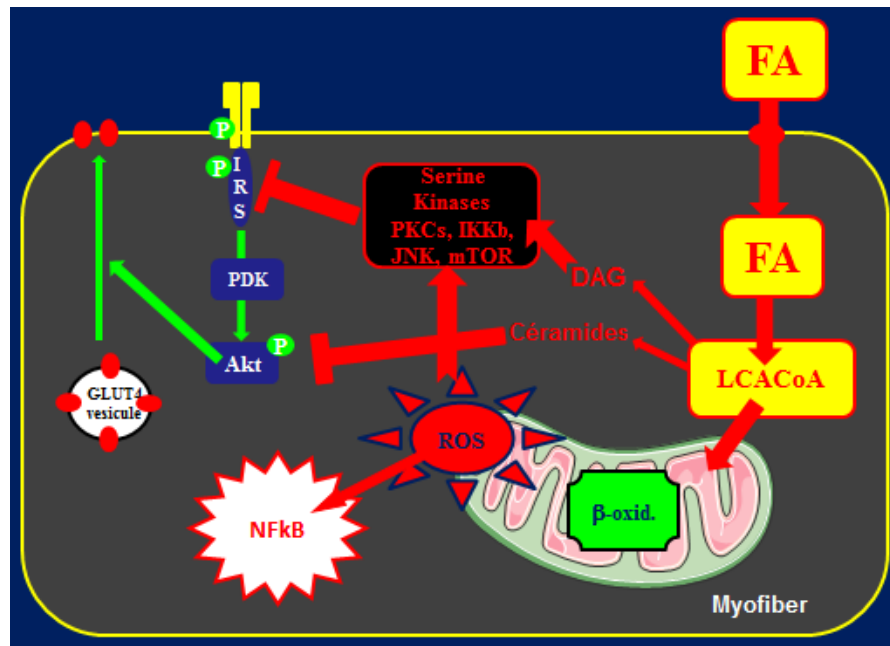
→ **Troubles Métaboliques** : *Insulinorésistance* (DT2, Dyslipidémie, HTA) et *diminution du catabolisme des AG* (↘ du nombre de mitochondries/fibre)



2) Rôle des AG dans le muscle sur la Résistance à l'Insuline

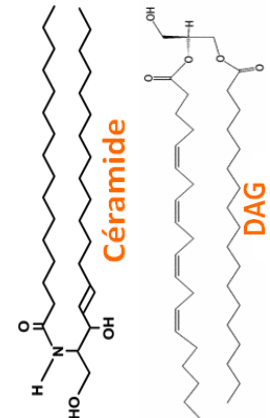
😊 Physiologiquement :

- Les **AG** pénètrent dans les **cellules musculaires**, sont **activés** dans le **cytosol** en **AcylCoA** et subissent la **β-oxydation** dans la **mitochondrie** afin de produire de l'**ATP** nécessaire pour la **contraction musculaire**.
- L'**Insuline** se fixe sur son **récepteur** et active la **voie de la PI3K** → Activation de **PDK1** → Activation de **PKB/AKT** → Exocytose des **vésicules** contenant le **transporteur GLUT4** → GLUT4 présent sur la **membrane des cellules musculaires** → Le **Glucose** entre dans la cellule et subit la **Glycolyse** afin de produire de l'**ATP**.



☹️ Pathologiquement :

1/ Quand une **quantité d'AG trop importante** arrivent dans la **cellule musculaire** et sont activés en **AcylCoA**, une partie est détournée vers la synthèse de **DiAcylGlycérol (DAG)** et de **Céramides** → Ces 2 molécules induisent un **Stress Métabolique**



- Les **Céramides** bloquent l'**externalisation** de **GLUT4** à la membrane en inhibant la **kinase AKT (ou PKB)**.
- Les **DAG** activent des **Sérine Kinases du stress** (qui phosphorylent le récepteur à l'insuline et sa molécule adaptatrice IRS sur des Sérines, ce qui les bloque), des **PKCs, IKKb, JUNK, mTOR** → **Blocage du récepteur à l'insuline** (par interaction avec IRS surtout) → **Résistance à l'Insuline** ↗

2/ La **surcharge lipidique** conduit à un **dysfonctionnement mitochondriale** car elle fonctionne de manière trop rapide

- Production importante de **ROS (ERO)** :
- Activation des **Sérine Kinases du stress**, des **PKCs**, d'**IKKb**, de **JUNK**, de **mTOR** → **Résistance à l'Insuline** ↗
- Activation de la **voie NF-κB** : voie qui contribue à la **génération de ROS** → **Stress Oxydant** ↗



c) Effets de l'activité physique sur l'obésité et le DT2

On peut jouer sur **2 facteurs** : la **restriction de la prise alimentaire** et l'**exercice physique** (« Manger, Bouger »)

Plusieurs études ont montré qu'une **perte de poids modérée** (7% du poids initial) et une **activité physique modérée** (>150 min/sem) ↘ **significativement les risques de développer un DT2 de moitié.** → Plus efficace que le traitement à la **Metformine** (traitement classique)

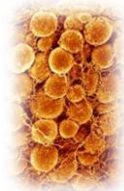


Mais l'augmentation de l'activité physique consomme seulement **200Kcal/j** (càd 5 à 10% du métabolisme de base...) → **L'activité physique doit avoir une autre action que la seule ↗ de la dépense énergétique**

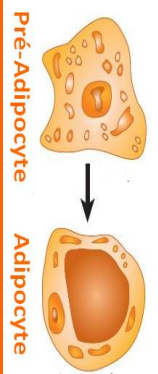
III/ Effets Transcriptionnels des AG

a) Mise en évidence dans le Tissu Adipeux

Les **AG** sont stockés sous forme de **TAG** dans le **Tissu Adipeux (TA)**. Mais ce n'est pas un remplissage passif ! Le TA est capable de **mesurer la quantité d'AG disponible** dans l'organisme.



NB : Près de **50%** des cellules du TA ne sont pas des **Adipocytes** : on y trouve aussi des **Macrophages** et surtout des **Pré-Adipocytes**.
 → Les **Pré-Adipocytes** sont des cellules proches du **Fibroblaste** capables de **proliférer** et de se **différencier** en **Adipocyte** en se remplissant de lipides.



Expérience : Culture de **Pré-Adipocytes** en présence d'**AG saturés, insaturés ou non métabolisables**

Résultat : Augmentation de la **prolifération** des Pré-Adipocytes et de leur **différenciation en Adipocytes**

Mécanisme : ↗ de l'**expression des plusieurs gènes** peu exprimés chez le Pré-Adipocyte codant pour des **transporteurs membranaires d'AG** (FAT = Fatty Acid Transporter), **des protéines de liaison des AG** (ALBP = Adipocyte Lipid Binding Protein), **des enzymes impliqués dans l'activation des AG en AcylCoA** (ACS = AcylCoA Synthase), etc...

Conclusion : Le **Pré-Adipocyte** est capable de **sentir les concentrations d'AG** et de **modifier l'expression de gènes spécifiques** en conséquence.
 → Les AG agissent comme des **hormones** qui contrôlent le **métabolisme lipidique**, la **prolifération des Pré-Adipocytes** et leur **différenciation en Adipocytes matures**.

Il y a donc quelques choses dans le Pré-Adipocyte capable de **mesurer la concentration d'AG...** Un **récepteur nucléaire** ?



b) Structure des PPARs et rôle dans l'Adipogénèse

Les éléments permettant aux **Pré-Adipocytes** de **mesurer la quantité d'AG** et de **modifier l'expression de gènes** sont des **récepteurs nucléaires** de la famille des **PPARs**.

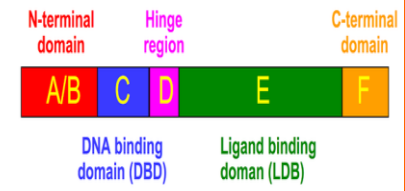
1) Structure des PPARs

Les **Récepteurs Nucléaires** forment une famille de récepteurs situés dans le **cytoplasme** ou dans le **noyau** des cellules. Ils lient des **ligands hydrophobes** (*Hormones Stéroïdiennes, Hormones Thyroïdiennes, Vitamine D, Rétinoïdes, Eicosanoïdes, Acides Gras*).
 Ex : L'Ecdysone est une hormone stéroïdienne impliquée dans les phénomènes de mue chez l'insecte



Les **Récepteurs Nucléaires** comportent **plusieurs domaines** :

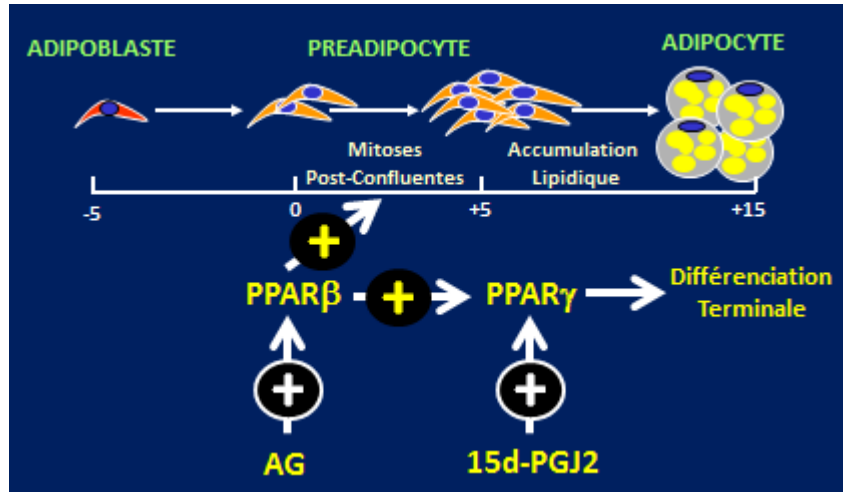
- **A/B** : Domaine comportant une **zone d'activation de gènes (AF-1)**
- **C** : Domaine de **liaison à l'ADN (DBD)**
- **D** : **Séquence de Localisation Nucléaire (NLS)**
- **E** : Domaine de **liaison au ligand (LBD)**
 +Domaine comportant une **zone d'activation de gènes (AF-2)**
- **F** : zone variable



Les **PPARs** représentent une **sous-famille de récepteurs nucléaires**. Il en existe 3 isoformes : **PPARα, PPARβ, PPARγ**.

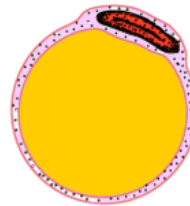
	Ligands Naturels	Ligands Pharmacologiques	Lieux d'expression
PPARα	AG Insaturés LTB4	Fibrates	Foie, Cœur, Macrophages, etc...
PPARβ	AG PGI2	GW1516 GW0742	Muscles, Cœur, Intestin, etc...
PPARγ	15d-PGJ2	Thiazolidinediones	TA, Placenta, etc...

2) Rôle des PPARs dans l'Adipogénèse



1. L'Adipoblaste (dérivé du fibroblaste) se différencie en Pré-Adipocyte.
2. PPARβ est capable de lier les AG qui pénètrent dans le Pré-Adipocyte et d'ainsi mesurer la quantité d'AG.
→ PPARβ induit la prolifération des Pré-Adipocytes (en stimulant les mitoses) et induit l'expression du gène de PPARγ
3. PPARγ lie son ligand : la 15d-PGJ2
→ PPARγ induit la différenciation terminale du Pré-Adipocyte en Adipocyte mature

Il y a donc une ↗ du nombre de Pré-Adipocytes et de leur capacité de différenciation en Adipocyte.
→ ↗ de la capacité de stockage des lipides = Adaptation de la masse du TA en fonction de la concentration en AG nutritionnels



Les Ours (et autres animaux hibernants) mangent de grandes quantités de lipides avant l'hibernation.

→ Les Pré-adipocytes mesurent la quantité d'AG, prolifèrent, se différencient en Adipocytes. Le TA adapte sa masse en fonction de la quantité d'AG.

Ce mécanisme permettait aux hommes de résister à l'hiver, s'ils mangeaient de grandes quantités de lipides pendant l'été. Aujourd'hui les hommes mangent beaucoup de lipides quelle que soit la saison et sont plus sédentaires → Obésité !

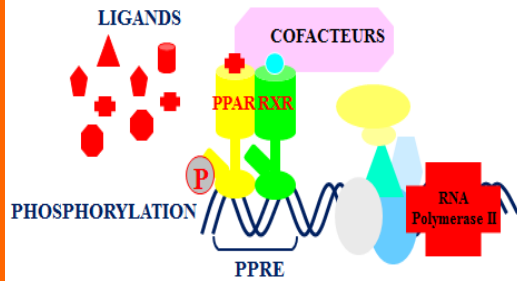
c) Mode d'action des PPARs

Les PPARs ont pour rôle de moduler la transcription de gènes impliqués dans le métabolisme, la prolifération, la différenciation et l'inflammation de plusieurs tissus et types cellulaires.

Les PPARs peuvent agir sur la transcription de deux manières différentes :

CIS-ACTIVATION	Interaction directe avec une séquence élément de réponse (PPRE) sur le promoteur des gènes cibles → ↗ de la transcription du/des gène(s) cible(s) de manière directe
TRANS-REPRESSION OU TRANS-ACTIVATION	Association avec d'autres facteurs de transcription (NFκB, BCL6) et modulation de leur activité sur la transcription → ↗ ou ↘ de la transcription du/des gène(s) cible(s) en modulant l'action d'autres facteurs de transcription

1) Cis-Activation et PPARs



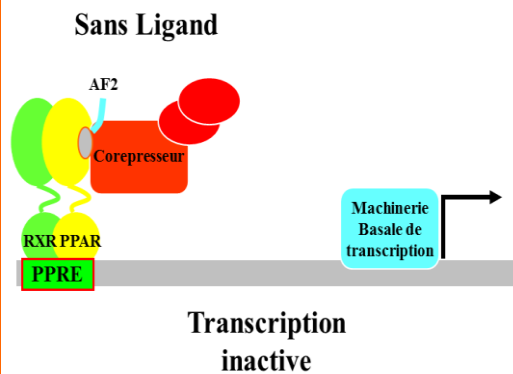
Les **PPARs** forment des hétérodimères avec d'autres récepteurs : les **RXR** (Retinoid X Receptor).
L'hétérodimère se fixe sur un **élément de réponse** situé sur le promoteur de certains gènes, appelé **PPRE**. Il peut interagir avec la machinerie basale de transcription.

Leur **activité** dépend de :

- la fixation ou non du **ligand**
- l'interaction avec des protéines appelées **Cofacteurs (Co-Activateurs ou Co-Répresseurs)**
- l'état de **phosphorylation** (par des Kinases) du récepteur **PPAR**

Les **hétérodimères PPAR/RXR** sont nucléaires et en permanence fixés sur l'ADN.

En Absence de ligand



En l'absence de ligand, la conformation du PPAR (de son domaine LBD et plus particulièrement de sa zone AF-2) est telle que le récepteur interagit avec des **Co-Répresseurs**.

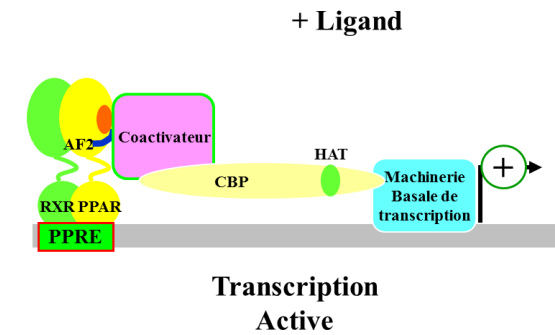
Les **Co-Répresseurs** interdisent la communication entre le récepteur et la **machinerie basale de transcription**

→ La **transcription** du gène est **inhibée**

En Présence de ligand

En présence de **ligand**, la conformation du récepteur PPAR (de la zone LBD et AF-2) change. Le récepteur peut alors interagir avec des **Co-Activateurs** qui communiquent de manière directe ou indirecte avec la **machinerie basale de transcription**.

→ La **transcription** du gène est **stimulée**



Quels sont les gènes ciblés par les récepteurs PPARs ?
→ Gènes impliqués dans le **métabolisme lipidique** et **glucidique**, dans la **prolifération**, la **différenciation**, l'**angiogénèse**, l'**inflammation**,...

Exemple des gènes du Métabolisme Lipidique :

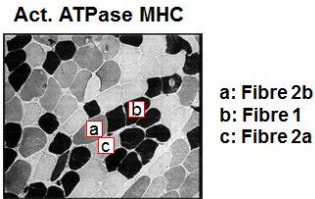
- ▶ Protéines du métabolisme des Lipoprotéines (APO AI, AII et CIII + Lipoprotéine Lipase)
- ▶ Protéines du transport membranaire des AG (FAT/CD36, FATP dans l'**Intestin** et du **TA**)
- ▶ Protéines du transport membranaire des LDL oxydés (FAT/CD36 dans les **macrophages**)
- ▶ Protéines de liaison des AG (ALBP dans le **TA**, L-FABP dans le **Foie** et l'**Intestin**, H-FABP dans le **Cœur** et les **Muscles**)
- ▶ Protéines de la Glycéronéogénèse = voie permettant la synthèse du Glycérol (PEPCK dans le **TA**)
- ▶ Protéines de l'activation des AG (AcylCoA Synthase)
- ▶ Protéine de l'oxydation des AG (AcylCoA Oxydase/DH dans le **Foie**, P450 4A6 et 4A1 dans le **Foie**, CPT1/CAT1 dans le **Cœur** et les **Muscles**)



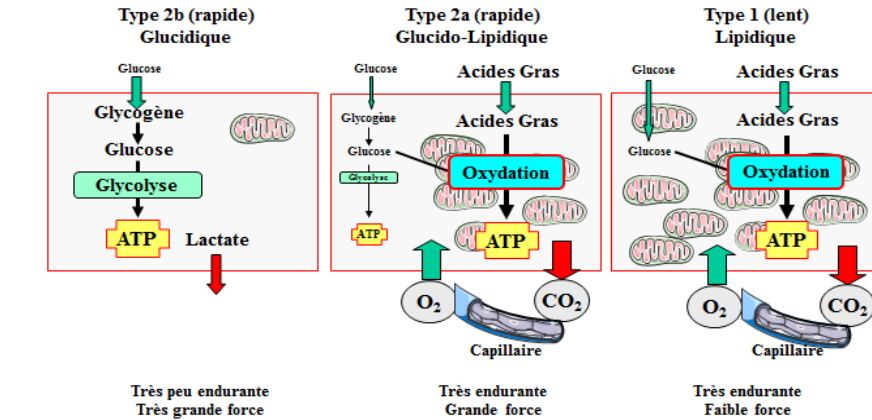
IV/ Réponses Adaptatives du Muscle Squelettiques

a) Diversité Métabolique et Fonctionnelle des myofibres

Les **muscles squelettiques** sont constitués de **fibres musculaires**. Il en existe 3 grands types : **1, 2a et 2b**.
Chacun des 3 types est présent en proportions différentes selon le type de muscle.



	Fibre de type 1	Fibre de type 2a	Fibre de type 2b
Protéines Contractiles	Chaînes lourdes de Myosines (MHC), Troponines, etc... différentes selon le type de fibres musculaires		
Mitochondries	Nombreuses (Cycle de Krebs + CRM)		Rares
Capillaires	Nombreux (pour apporter l'O ₂)		Rares
Métabolisme	Oxydative	Oxydative Glycolytique	Glycolytique
Rapidité	Lente	Rapide	
Endurance	Très endurante	Très endurante	Très peu endurante
Force	Faible force	Grande force	Très grande force



Fibres de Type 2b : Fibres qui n'utilisent **que le Glucose** comme substrat énergétique. Le Glucose entre dans la cellule et subit une **Glycolyse Anaérobie** qui produit de l'**ATP** et du **Lactate**.

→ La **Glycolyse Anaérobie** se fait dans le **cytosol** et ne nécessite **pas de d'O₂**

Fibres de Type 2a : Fibres qui utilise le **Glucose** et les **AG** comme substrat énergétique. Le Glucose subit soit la **Glycolyse Anaérobie** soit l'**oxydation** dans les **mitochondries** via la **Glycolyse Aérobie**. Les AG sont **oxydés** dans les **mitochondries** via la **β-Oxydation**.

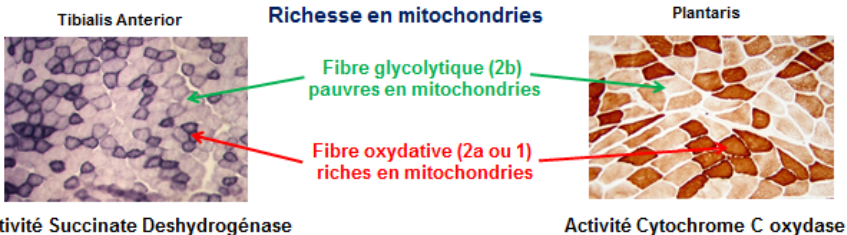
→ Production d'**ATP** et de **CO₂**, besoin en **O₂** pour l'oxydation dans les mitochondries

Fibres de Type 1 : Fibres qui utilisent le **Glucose** et les **AG** comme substrat et les oxydent dans les mitochondries.

→ Production d'**ATP** et de **CO₂** mais fibres totalement **dépendantes de l'O₂**

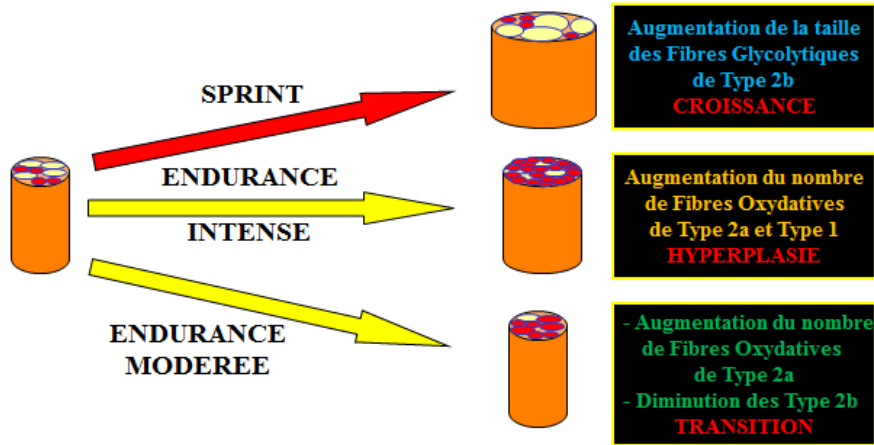
Exemple de distribution des fibres de type 1, 2a et 2b dans différents muscles :

	Soléaire	EDL (Long Extenseur des Orteils)	Tibiale Antérieure
Fonction	Posture	Course	Marche/Endurance
Contraction	Lente/Rapide	Rapide	Rapide
% de fibres	Type 1 : 60% Type 2a : 40%	Type 2b : 80% Type 2a : 20%	Type 2b : 60% Type 2a : 40%
Métabolisme	Oxydatif	Glycolytique	Oxydatif/Glycolytique



b) Adaptations Physiologiques

Le muscle s'adapte au type d'exercice physique lors des entrainements longue durée : **croissance, hyperplasie, transition des fibres.**



Exemple 1 : Marathon (endurance intense) / Musculation (effort de résistance):

Exercice d'ENDURANCE (marathonien)



Exercice de RESISTANCE (musculation)



- Les marathoniens vont développer une musculature très fine mais difficilement fatigable (↗ du nombre de fibres de type 2a et 1 = **Hyperplasie**). Plus adapté au marathon.
- La musculation intense va développer une musculature imposante mais qui se fatigue vite à l'effort prolongé (↗ de la taille des fibres de type 2b = **Croissance**). Plus adapté au sprint.

Exemple 2 : Effort d'endurance modéré chez la souris

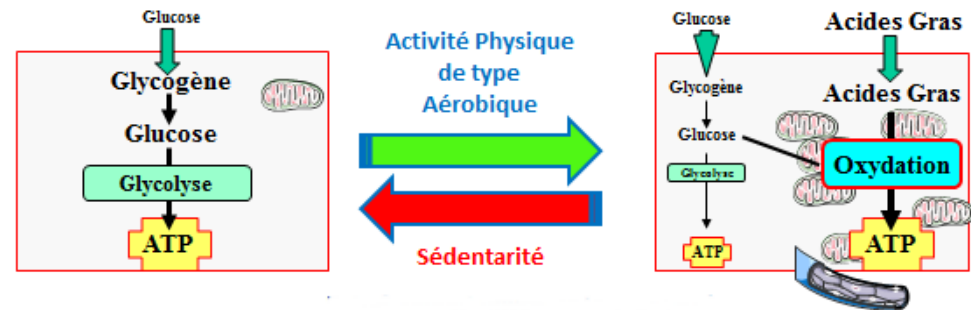
NB : Une souris dans une cage équipée d'une roue d'activité, fait 5 à 7km de course par jour !



Après 4 semaines, on coupe un de ses muscles de la patte et on analyse sa composition.

- ➔ Evolution du nombre de fibres :
 - Type 1 **x1** : car marginal dans ce type de muscle
 - Type 2a **x2,5** : ↗
 - Type 2b **x0,9** : ↘
- ➔ Nombre de **mitochondries** et de **capillaires** ↗

En Résumé

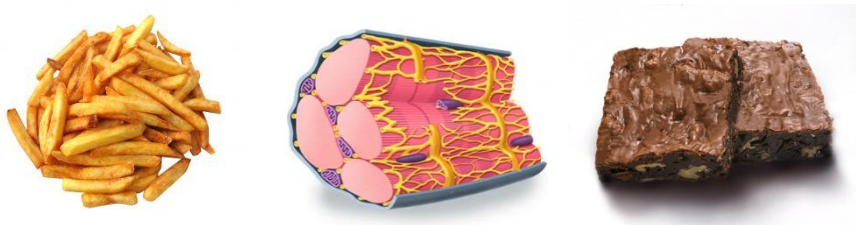


	Activité Physique d'endurance, modérée et aérobie	Sédentarité
Mitochondries	↗	↘
Capillaires sanguins	↗	↘
Capacités Oxydatives	↗	↘
Métabolisme	<ul style="list-style-type: none"> ▶ <u>Translocation</u> des transporteurs GLUT4 et FAT/CD36 ▶ <u>Expression génique</u> des voies d'oxydation des Glucides et des Lipides 	↘ Métabolisme Lipidique +++
Matériel Contractile	Transition 2b → 2a	Transition 2a → 2b

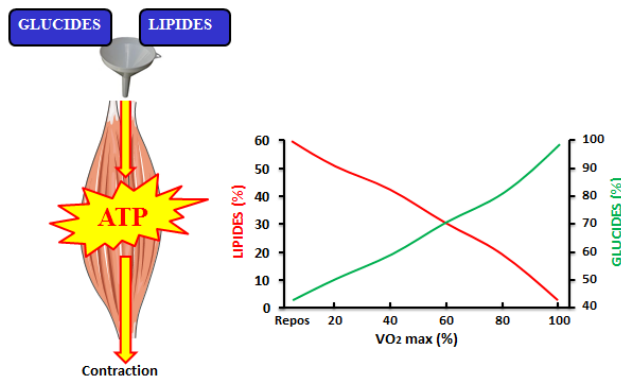
c) Régulation du Métabolisme Energétique Musculaire

Le **muscle squelettique** a besoin d'**ATP** pour se contracter. Il en produit à partir de différents substrats dont les plus importants sont les **Glucides** et les **Lipides**.

→ Comment le muscle va-t-il choisir entre **Lipides** et **Glucides** ?



1) Choix du substrat énergétique en fonction du travail musculaire



Si on fait pédaler un individu jusqu'à 20%, 40%, 60%, 80% puis 100% de sa VO_2 max, **l'utilisation des Lipides** par le muscle décroit alors que **celle Glucides augmentent**.

- Au repos, le muscle utilise plutôt les **Lipides**
- A l'effort, le muscle utilise plutôt les **Glucides**

NB : Quand on entraîne quelqu'un, on retarde l'utilisation du Glucose par le muscle

2) Choix du substrat énergétique en fonction du statut nutritionnel

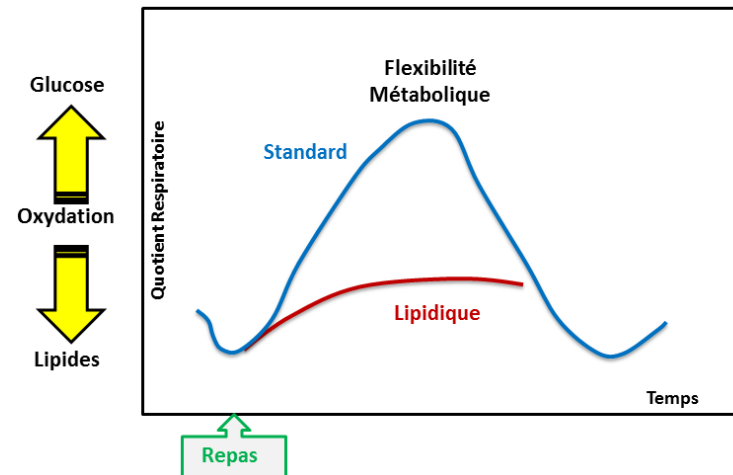
Outil utilisé : Le **Quotient Respiratoire (QR)**

C'est le rapport (CO_2 rejeté)/(O_2 consommé) → Il reflète le type de substrat utilisé

Ex1 : Pour l'oxydation d'une molécule de **Glucose** ($C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \leftrightarrow 6CO_2 + 6H_2O$), le QR est de $6/6=1$

Ex2 : Pour l'oxydation d'une molécule d'**Acide Palmitique** ($C_{16}H_{32}O_2 + 23O_2 \leftrightarrow 16CO_2 + 16H_2O$), le QR est de $16/23 = 0,7$

→ Lors de l'oxydation des **Glucides**, le QR est haut. Lors de l'oxydation des **Lipides**, le QR est bas.



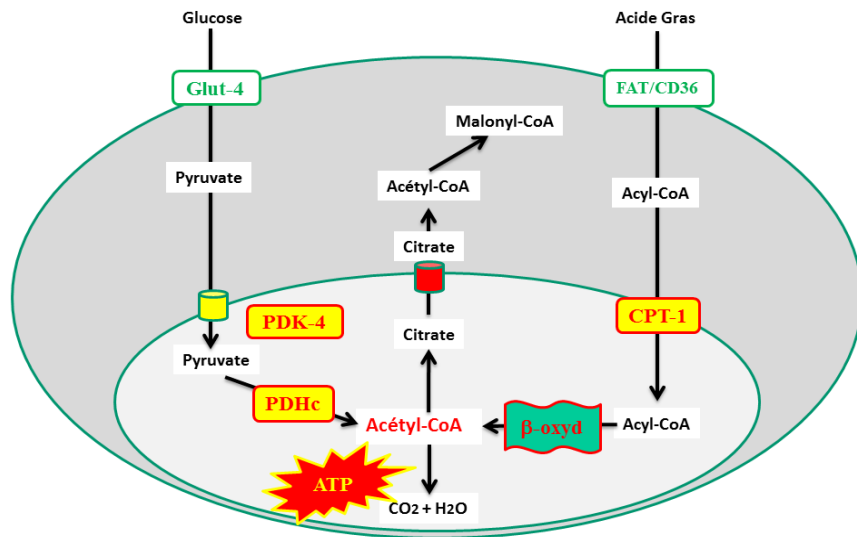
→ Après un repas normal, le muscle va utiliser les **Glucides** comme substrat énergétique

→ A distance des repas, le muscle utilise les **Lipides** comme substrat énergétique

→ Après un repas riche en lipides, le muscle va utiliser plutôt les **Lipides** comme substrat énergétique

Le **Muscle Squelettique** possède un **Flexibilité Métabolique**, lui permettant d'adapter son métabolisme par rapport à l'état nutritionnel ou à son activité

3) Aspects Enzymatiques de la Régulation



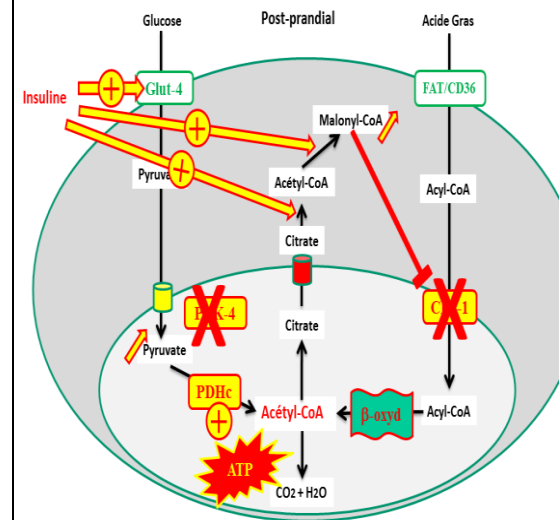
Glucose :

1. Il entre dans la cellule musculaire par le transporteur **GLUT4**
2. Il subit la **Glycolyse** → *Pyruvate*
3. Le *Pyruvate* entre dans la matrice mitochondriale et subit l'action du complexe enzymatique **Pyruvate Déshydrogénase (PDH)** → *AcétylCoA*
4. L'*AcétylCoA* est oxydé dans mitochondrie permet la formation d'**ATP**

Acides Gras :

1. Ils entrent dans la cellule musculaire par le transporteur **FAT/CD36**
2. Il est activé en *AcylCoA*
3. L'enzyme **CPT1/CAT1** permet l'importation de l'*AcylCoA* dans la matrice mitochondriale
4. L'*AcylCoA* y subit la **β-Oxydation** → *AcétylCoA*
5. L'*AcétylCoA* est oxydé dans mitochondrie permet la formation d'**ATP**

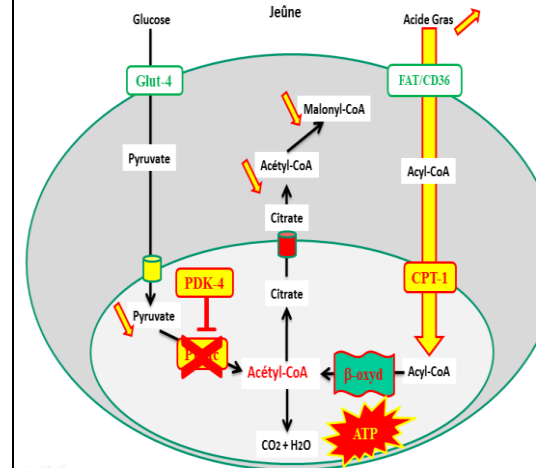
En Phase Post-Prandiale :



catabolisme glucidique et on bloque le catabolisme lipidique

En Phase de Jeûne :

1. Glucose, Insuline, Pyruvate ∅



1. **Glycémie** ↑, **Insulinémie** ↑
2. L'Insuline augmente la densité de **GLUT4** à la membrane : le Glucose entre dans la cellule musculaire
3. **Glycolyse** → *Pyruvate* ↑ et inhibe la **PDK-4** (enzyme qui phosphoryle et inactive la PDH)
4. *AcétylCoA* ↑ → *Citrate* ↑ → Du *Citrate* s'échappe dans le cytosol
5. L'Insuline stimule la formation de *MalonylCoA* à partir du *Citrate*
6. Le *MalonylCoA* inhibe **CPT1/CAT1**

→ En Phase PP, on active le

2. ∅ du *Pyruvate* : active **PDK-4**
3. Phosphorylation = Inhibition de la **PDH** par la **PDK-4**
4. *MalonylCoA* ∅ → Levée de l'inhibition de **CPT1/CAT1**

5. **AG** en quantité +++ entre dans la cellule musculaire grâce au transporteur **FAT/CD36** et sont oxydé via la **β-Oxydation**

→ En Phase de Jeûne, on active le catabolisme lipidique et on bloque le catabolisme glucidique

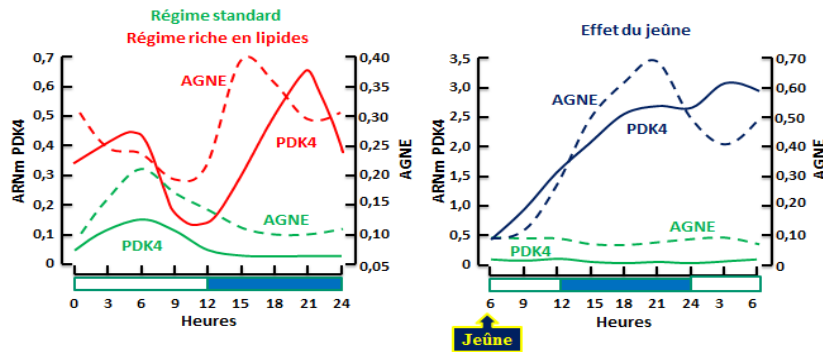
4) Aspects Géniques de la Régulation

Dans les minutes qui suivent la mise en place de la régulation enzymatique, une **régulation transcriptionnelle de gènes** se met en place.

Mise en Evidance dans le muscle soléaire d'un rat :

On observe la variation de la transcription de l'ARNm de la PDK-4

Rappel : La PDK-4 est une enzyme qui est inhibée par de forte concentration de Pyruvate (càd quand le catabolisme glucidique est important). Elle inhibe la PDH et bloque et ainsi bloque le catabolisme glucidique au profit du catabolisme lipidique.



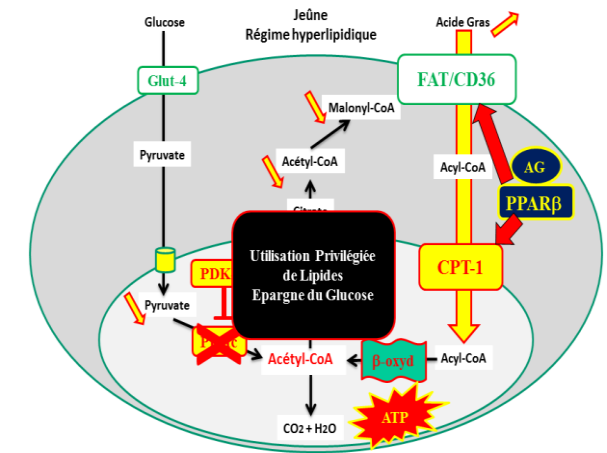
- La journée, le rat *ne mange pas* et l'expression du gène de la PDK-4 ↗ → **Métabolisme Oxydo-Lipidique ↗**
- La nuit, quand le rat *mange un repas standard*, l'expression de la PDK-4 ↘
- Dans le cas d'un régime hyperlipidique, l'expression du gène de la PDK-4 est **haute le jour et la nuit** → **Métabolisme Oxydo-Lipidique ↗**
- En cas de jeûne, l'expression du gène de la PDK-4 est **augmentée** → **Métabolisme Oxydo-Lipidique ↗**

Observation : Toute augmentation de l'expression du gène de la PDK-4 est précédé d'une augmentation de la concentration d'**AG circulants**.

Explication : Le lien entre augmentation des **AG circulants** et augmentation de l'expression du gène de la PDK-4 est le **récepteur PPARβ**

5) Effets des PPARβ sur l'oxydation des AG

1. Activation des **PPARβ** par les **AG à chaîne longue**
2. Stimulation de l'expression des gènes **CPT1/CAT1, PDK-4** et **FAT/CD36**
3. Stimulation du **Métabolisme Oxydo-Lipidique**
4. Utilisation des **AG +++**



Les **PPARβ** ont donc comme action de favoriser l'utilisation des **Acides Gras** dans le **muscle squelettique**.

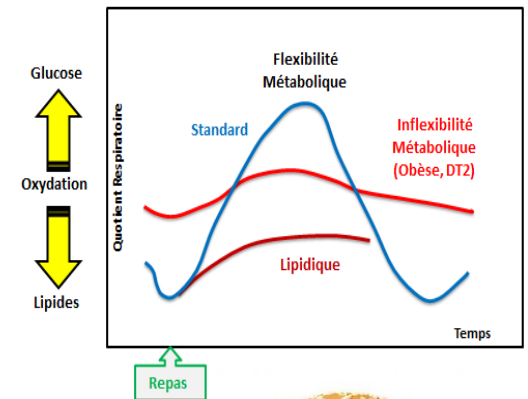
d) Métabolisme du Muscle chez l'Obèse et le DT2

Le **Muscle Squelettique** de l'Obèse ou du Diabétique de Type 2 perd sa **Flexibilité Métabolique** → **Inflexibilité Métabolique**

Le **Muscle** est incapable d'adapter son métabolisme aux conditions qu'on lui présente.

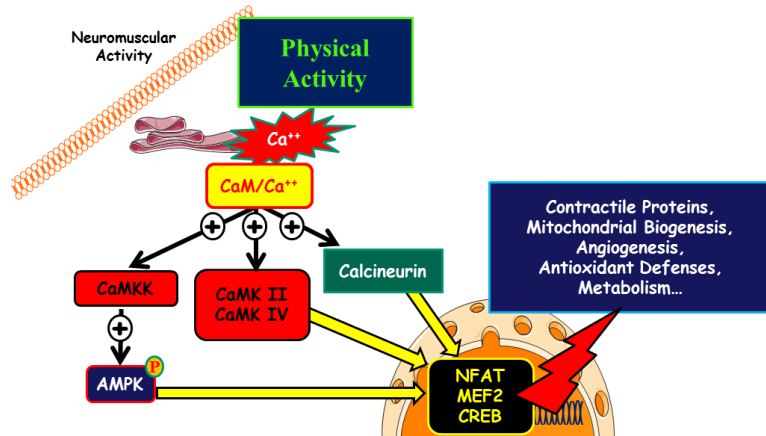
On observe que la variation de Quotient Respiratoire à la suite du repas est quasi nulle.

→ Les patients concernés sont souvent en **hyperglycémie** et **hyperinsulinémie** (paradoxalement) et leur **apport en AG est souvent important**



V/ Les « Exercice-Mimétiques »

a) Effet de l'Exercice Physique sur la Signalisation



L'exercice physique conduit à une \uparrow du Calcium cytosolique
 → Activation de la **Calmoduline**

La **Calmoduline** active :

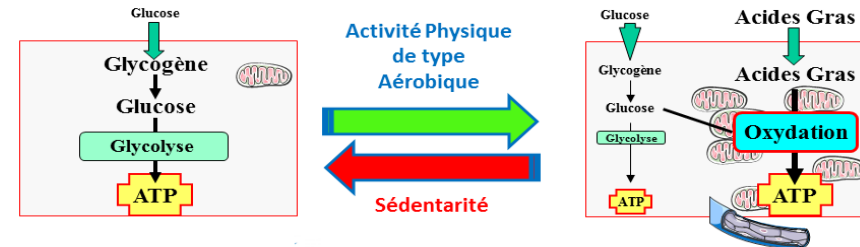
- **Calcineurine**
- **CaMK II et CaMK IV** (CaM Kinases)
- **CaMKK** (CaM Kinase Kinases) qui induit l'activation par phosphorylation de l'**AMPK**

La **Calcineurine**, Les **CaM Kinases** et l'**AMPK** activent des facteurs de transcriptions comme **NFAT, MEF2, CREB**

Ils agissent dans le noyau pour induire l'expression de gènes permettant :

- la synthèse de protéines contractiles
- la biogénèsee mitochondriale
- l'angiogénèse
- le métabolisme
- les protéines anti-oxydantes
- autres,...

L'Exercice Physique, par ces voies de signalisation, permet la transition des fibres musculaires : 2b → 2a



Question : Est-ce que l'on peut trouver des stratégies pharmacologiques capables de mimer les effets morphologiques et métaboliques de l'activité physique ?

b) Présentation des « Exercice-Mimétiques »

Depuis 2003, on connaît des molécules capables de mimer les effets de l'exercice physique : les « **Exercice-Mimétiques** »

→ Les 3 principaux sont : **PPARβ, PGC-1α** et **ERRγ**

	PPARβ	PGC-1α	ERRγ
Activation	<u>Naturelle</u> : AG + PGI2 <u>Pharmacologique</u> : GW1516, GW0742	Récepteur Orphelin (<i>tj actif</i>) <u>Activation par</u> : GSK4716, Bisphenol A	Coactivateur de plusieurs FT : PPARs, ERRs, Myocyte enhancing factors
Distribution Tissulaire	Muscle Squelettique, Cœur, Intestin	Muscle Squelettique, Cœur, Cerveau, Rein	Distribution tissulaire large
Rôle	Contrôle transcriptionnel de gènes impliqués dans le métabolisme, la prolifération, la différenciation et l'inflammation	Contrôle transcriptionnel de gènes impliqués dans le métabolisme et la vascularisation	contrôle transcriptionnel de gènes impliqués dans le métabolisme, la biogénèse mitochondriale et la vascularisation

c) Effets des « Exercice-Mimétiques »

PPARβ est l'isoforme PPAR la plus présente dans le **Muscle Squelettique**.

Son expression ↗ :

- En cas de **Jeûne**
- En cas d'**Exercice Physique**

NB : Observations similaires pour **ERRγ** et **PGC-1α**



L'activation des voies **PPARβ**, **ERRγ** et **PGC-1α** miment le remodelage du muscle induit par l'exercice physique d'endurance.

Chez la souris, il a été prouvé que l'activation pharmacologique de **PPARβ** par **GW1516** ou **GW0742** provoque :

- Une ↗ des fibres oxydative → **Capacité Oxydative** ↗
- Une ↗ du nombre de capillaires



Autres effets de l'activation pharmacologique de PPARβ :

- Réduction des taux d'AG et TAG sanguins
- Réduction des contenus musculaires et hépatiques en lipides
- Réduction de la taille des dépôts adipeux et protection partielle contre l'obésité
- Amélioration de la réponse à l'insuline

NB : Observations très similaires obtenues pour **PGC-1α** et **ERRγ**

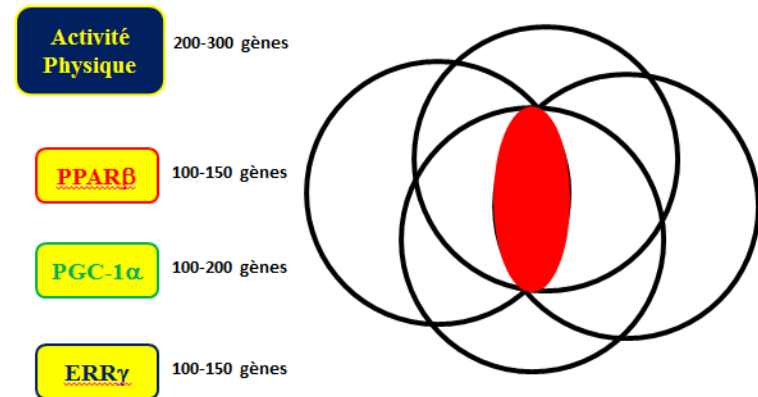
L'activation de PPARβ n'implique pas de modification de :

- la prise alimentaire
- la température corporelle
- l'activité physique volontaire

Conclusion : L'activation de ces voies exerce des **effets bénéfiques** sur l'**obésité** et ses complications métaboliques alors qu'elle ne modifie pas l'activité physique (*personnes âgées, obèses +++*)

d) « Exercice-Mimétique » et Expression Génique

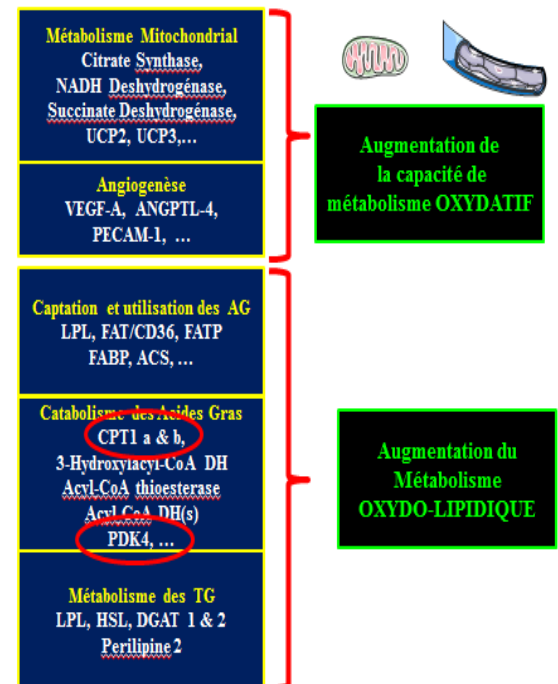
Les voies « **Effort Physique** » et « **Exercice-Mimétiques** » (**PPARβ**, **PGC-1α** et **ERRγ**) ont des signatures géniques différentes mais certains gènes cibles sont communs à toutes ces voies.

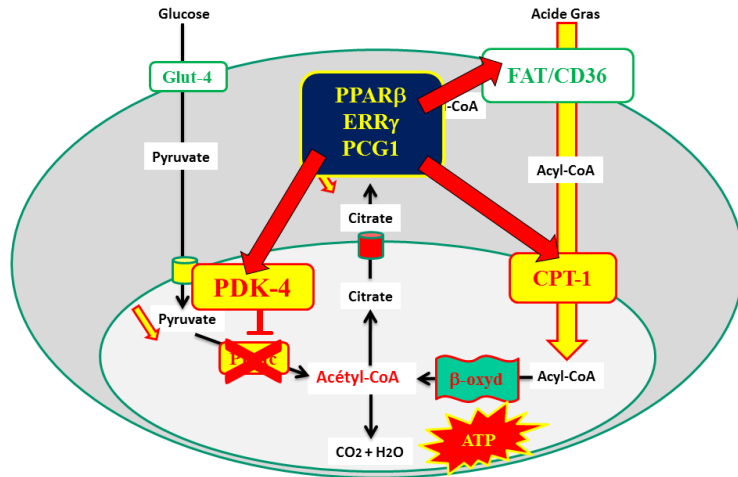


Quels sont les gènes communs à ces voies ?

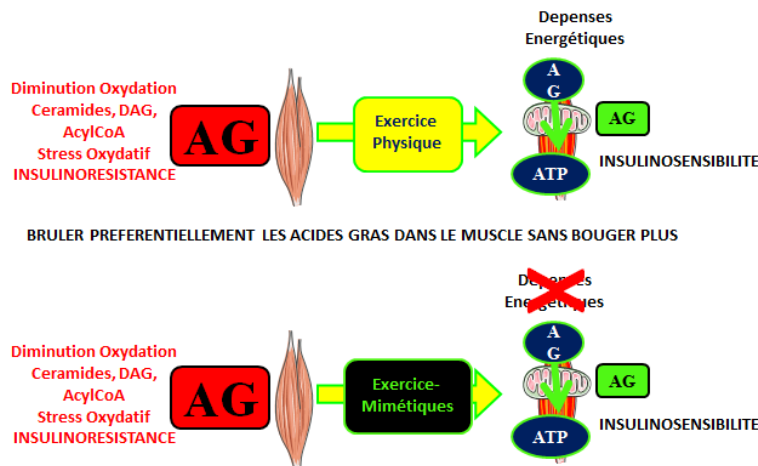
→ Il s'agit de gènes impliqués dans :

- **Métabolisme Mitochondrial**
- **Angiogénèse**
- **Captation et utilisation des AG**
- **Catabolisme des AG**
- **Métabolisme des TAG**





Les « **Exercice-Mimétiques** » stimulent notamment la transcription des ARNm du transporteur **FAT/CD36**, de **CPT1/CAT1**, de **PDK-4**
 → **Catabolisme des AG** dans le **muscle squelettique** pour toutes les activités de la journée



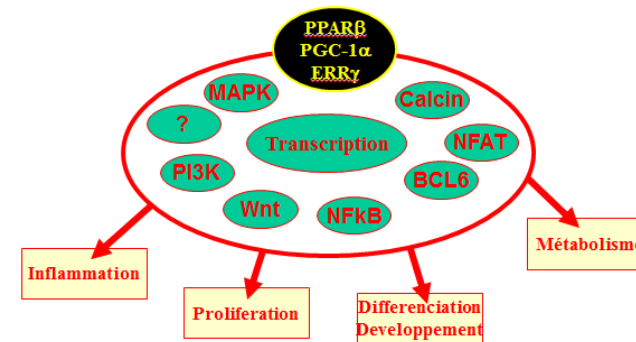
L'augmentation de l'oxydation des **AG** limite alors l'accumulation d'**AG** dans les muscles → Synthèse des **Céramides** et des **DAG**
 → **Insulino-Résistance** → **DT2**

Remarque : L'effet sur le DT2 devrait être délétère car le muscle consomme moins de Glucose !!... Mais ce n'est pas le cas ! → **La régulation du métabolisme lipidique est plus importante que celle du métabolisme glucidique dans le DT2** ☺

NB : Les « **Exercice-Mimétiques** » aurait aussi un **effet bénéfique** sur la **fatigue musculaire**
 → Certains ont été tenté de les utiliser en tant que produit dopant !

GW1516 30mg / 150mg
 On Sale
 GW1516 Buy 1 Get 1 Free
 Product ID : 2000
 \$69.99
 Sale Price: \$41.99

e) Conclusion



Les effets des « **Exercice-Mimétiques** » sont dus à des **modulations de la transcription de gènes** :
 - Par des **mécanismes de modification de la transcription** en **CIS** ou en **TRANS**
 - Par des **interactions avec différentes voies** : comme les voies **Calcineurine/NFAT, CaM/Ca²⁺, BCL6, AMPK, NF-κB**

1) ACTIONS BENEFIQUES MULTIPLES
2) PRATIQUES POUR LES PERSONNES AGEES ET LES OBESES (mode de vie difficilement modifiable)

POSSIBLE EFFETS INDESIRABLES...
1) TRAITEMENTS LONG-TERME
2) AGONISTES PUISSANTS : Prolifération, Angiogénèse, Modification du Métabolisme → RISQUE DE CANCER ???