



HAL
open science

Régulation du métabolisme énergétique cardiaque

Anne Garnier, Jérôme Piquereau, Renée Ventura-Clapier, Vladimir Veksler

► **To cite this version:**

Anne Garnier, Jérôme Piquereau, Renée Ventura-Clapier, Vladimir Veksler. Régulation du métabolisme énergétique cardiaque. *Traité de Cardiologie. Biologie et physiopathologie cardiovasculaire et de l'hémostase*, Elsevier Masson, 2019. inserm-04418091

HAL Id: inserm-04418091

<https://inserm.hal.science/inserm-04418091>

Submitted on 25 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Biologie et physiopathologie cardiovasculaire et de l'hémostase

Régulation du métabolisme énergétique cardiaque

Garnier Anne, Piquereau Jérôme, Ventura-Clapier Renée, Veksler Vladimir

Signalisation et physiopathologie cardiovasculaire UMR-S 1180, Université Paris-Sud,
INSERM, Châtenay-Malabry, France

Adresse de correspondance: Dr Anne Garnier
UMR-S -1180
Faculté de Pharmacie, Université Paris-Sud
5 rue J-B Clément tour D4, 92296 Châtenay-Malabry
France
Tel.: (33-1) 46.83.52.49
Fax: (33-1) 46.83.54.75
E-mail: anne.garnier@u-psud.fr

Le myocarde est le tissu le plus oxydatif de l'organisme. Il représente près de 11% de la consommation d'oxygène. Dans les conditions normales de contraction, il utilise environ 1mM ATP/sec, et ses faibles réserves en énergie (\cong 8 mM d'ATP et 15 mM de phosphocréatine (PCr)) ne permettent que quelques secondes d'autonomie. Cela signifie que la cellule cardiaque fonctionne selon le mode économique de "flux tendu". 95% de la production d'énergie cardiaque provient du métabolisme oxydatif. L'O₂ est utilisé pour la synthèse d'ATP par les mitochondries, des organites intracellulaires d'origine endosymbiotique qui occupent 30 à 40 % du volume du cardiomyocyte selon les espèces.

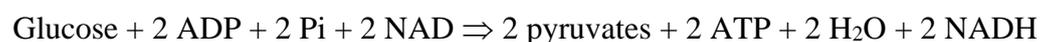
1. Les voies de production d'énergie

L'ATP est produit dans le myocarde par deux voies différentes reliées entre elles: la glycolyse et les phosphorylantes oxydatives (Figure 1).

L'approvisionnement en substrats oxydatifs est essentiel à l'activité du myocarde, celui-ci est donc capable d'utiliser tous les substrats. Dans le myocarde normal, les sources principales d'énergie proviennent de l'oxydation des acides gras, du glucose et du lactate. La vitesse des flux est contrôlée au niveau de l'expression des gènes ainsi que par des mécanismes complexes de régulations allostériques et d'interactions substrats/produits des enzymes.

1.1. La glycolyse

La glycolyse correspond à la série de réactions qui dégradent une molécule de glucose (6 carbones) en deux molécules de pyruvate (3 carbones) dans le cytosol. Le bilan global simplifié de la glycolyse est:



Le flux glycolytique est contrôlé par plusieurs paramètres dont le potentiel rédox cytosolique déterminé par le rapport NAD^+/NADH , la charge énergétique déterminée par le rapport ATP/ADP , et le statut neurohormonal.

1.2. Les phosphorylations oxydatives

La mitochondrie représente le lieu de convergence de la dégradation des glucides et des lipides. Le pyruvate issu de la glycolyse est importé dans la mitochondrie, décarboxylé par le complexe de la pyruvate déshydrogénase (PDH) donnant de l'acétyl-Coenzyme A (acetyl-CoA) et des équivalents réduits (NADH et FADH_2). La vitesse d'entrée des acides gras (AG) dans la cellule est déterminée principalement par leur concentration plasmatique. Ils sont activés dans le cytosol sous forme d'acyls-CoA. Ceux-ci sont importés dans la mitochondrie par les carnitine palmitoyl transférases (CPT-1 et 2). Ils sont alors dégradés par la β -oxydation et donnent des molécules d'acétyl-CoA. L'acétyl-CoA est donc une molécule "carrefour" de la dégradation des sucres et des graisses. Dans le cœur normal l'acétyl-CoA provient de l'oxydation des acides gras pour 60-90% et du pyruvate pour 10-40%. Sa dégradation est effectuée dans la matrice mitochondriale par le cycle de Krebs qui produit des équivalents réduits (NADH et FADH_2) et une petite quantité d'ATP.

Le métabolisme cardiaque est caractérisé par une grande flexibilité métabolique (Figure 2). Il existe une régulation fine de l'utilisation respective des acides gras et des hydrates de carbone ou cycle de Randle (1). L'activité de CPT-1 est fortement inhibée par le malonyl-CoA produit par l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) à partir de l'acétyl-CoA cytosolique. Cette étape est essentielle pour le contrôle de l'utilisation des acides gras par la mitochondrie. L'oxydation du glucose est quant à elle contrôlée par la vitesse d'oxydation des acides gras, à travers la régulation de la PDH par les concentrations intramitochondriales d'acétyl-CoA et de NADH (2). La flexibilité métabolique est fortement compromise dans

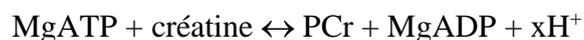
l'insuffisance cardiaque (IC) avec en particulier une diminution de l'utilisation des AGs (1, 3).

La chaîne respiratoire est la voie finale d'oxydation des substrats énergétiques. Les équivalents réduits cèdent leurs électrons à un système de transporteurs qui, par une cascade de réactions d'oxydo-réduction, amène ces électrons jusqu'à l'accepteur final, l'oxygène moléculaire. Les molécules de NADH produites par la β -oxydation et le cycle de Krebs sont oxydées par le complexe I de la chaîne respiratoire. Le complexe II oxyde le FADH₂ produit par la β -oxydation et le cycle de Krebs. L'énergie ainsi libérée est utilisée pour la formation d'un gradient de protons de part et d'autre de la membrane interne. L'énergie libérée lors du retour des protons dans la matrice par l'ATP synthase permet la synthèse d'ATP. L'adénine nucléotide translocase (ANT) est responsable de l'échange ATP/ADP entre le cytosol et la matrice.

Le fonctionnement mitochondrial est altéré dans l'IC et l'ischémie (4).

2. Flux intracellulaires de l'énergie

Il existe au sein des cellules musculaires différents systèmes de transfert de l'énergie (Figure 1). Le principal est la créatine kinase (CK) qui assure de façon réversible le transfert d'une liaison riche en énergie entre l'ATP et la PCr selon la réaction:



Le dimère MM-CK est soit soluble dans le cytosol soit associé aux organites intracellulaires au voisinage des ATPases. La CK mitochondriale est fixée à proximité de l'ANT dans l'espace intermembranaire. Dans le myocarde, 95% des liaisons riches en énergie sortent de la mitochondrie sous forme de PCr. L'ADP formé au cours de la synthèse de la PCr est repris par l'ANT et stimule la respiration grâce à un rapport ADP/ATP local élevé. La

MM-CK associée aux myofilaments et au réticulum sarcoplasmique utilise la PCr pour rephosphoryler localement l'ADP permettant un rapport ATP/ADP élevé au voisinage du site actif des ATPases pour un captage de calcium et des cinétiques de contraction optimaux (5).

La co-localisation des mitochondries avec le réticulum sarcoplasmique et les myofilaments grâce au cytosquelette assure une canalisation directe des nucléotides adényliques (6). La défaillance cardiaque est, caractérisée par une altération profonde des systèmes de transfert intracellulaire de l'énergie (3, 4).

3. Régulation du métabolisme énergétique

Il existe plusieurs niveaux de régulation (Figure 3).

3.1. Régulations à court terme

La cellule cardiaque doit adapter sa consommation d'oxygène à la demande. Ceci se fait sans variation notable des concentrations des composés riches en énergie (ATP et PCr), phénomène appelé «homéostasie énergétique». Il existe une intégration des flux d'énergie cellulaire entre compartiments producteurs et utilisateurs, qui se reflète dans la relation linéaire entre travail cardiaque et consommation d'oxygène.

La coordination entre la consommation et la production d'énergie est contrôlée par plusieurs mécanismes qui incluent le calcium qui active plusieurs étapes des phosphorylations oxydatives dont l'ATP synthétase et certaines déshydrogénases mitochondriales (7), la compartimentation énergétique par l'ADP local contrôlé par les systèmes de transfert d'énergie, et la canalisation directe.

3.2. Régulation à moyen terme

La régulation à moyen terme de l'énergétique cardiaque met en jeu des voies de signalisation impliquant des régulations post-traductionnelles des étapes clés du métabolisme.

L'AMP produit en cas de consommation excessive d'ATP peut activer l'AMP kinase (AMPK). L'AMPK, senseur métabolique de la cellule, phosphoryle des cibles cellulaires, activant les synthèses d'énergie en favorisant par exemple le transport du glucose et l'utilisation des acides gras, et en inhibant des mécanismes d'utilisation d'énergie comme les synthèses protéiques ou la lipogenèse (8).

Les sirtuines sont des déacétylases NAD-dépendantes comptant sept représentants. Ce sont des senseurs importants du statut énergétique et des protecteurs des cellules contre les stress métaboliques. Les isoformes les plus importantes dans le myocarde sont la sirtuine 1 (SIRT1) présente dans le cytosol et le noyau, et la SIRT3 présente dans les mitochondries. Elles sont activées par la privation de nutriments et les changements du potentiel rédox, qui reflète l'état du métabolisme énergétique (9).

3.3. Régulations à long terme

Les régulations à long terme du métabolisme cellulaire mettent en jeu le génome. Elles concernent les voies de transcription impliquées dans la biogenèse des mitochondries et dans la régulation des voies métaboliques. Les co-activateur PGC-1 α et β ((Peroxisome Proliferator Activated Receptor) PPAR γ co-activateurs) jouent un rôle fondamental dans cette régulation (10). Ils co-activent des facteurs spécifiques de la transcription de protéines mitochondriales tels que les PPARs, les NRFs (Nuclear Respiratory Factors) ou les récepteurs apparentés aux estrogènes (ERRs). Le petit génome circulaire des mitochondries code pour 13 sous-unités essentielles de complexes de la chaîne respiratoire. Le reste des protéines mitochondriales (≈ 1000) est codé par le génome nucléaire. Le facteur de transcription mitochondrial mtTFA, sous le contrôle des NRFs, permet la coordination des deux génomes dans les processus de biogenèse mitochondriale.

Une place importante revient à la famille des PPAR(s) dont l'isoforme α est majoritairement exprimée dans le cœur. PPAR α est activé par les lipides et est impliqué dans

le contrôle de l'expression des acteurs du métabolisme des acides gras. PPAR α est co-activé par PGC-1. La biogenèse mitochondriale est altérée dans l'IC (4).

Les découvertes récentes montrent que le métabolisme énergétique cardiaque, et particulièrement des mitochondries, jouent un rôle essentiel dans la physiopathologie cardiaque.

4. Bibliographie

1. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev.* 2005;85(3):1093-129.
2. Hue L, Taegtmeyer H. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism.* 2009;297(3):E578-91.
3. Neubauer S. The failing heart - an engine out of fuel. *The New England journal of medicine.* 2007;356(11):1140-51.
4. Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V, Joubert F. Bioenergetics of the failing heart. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1813(7):1360-72.
5. Guzun R, Kaambre T, Bagur R, Grichine A, Usson Y, Varikmaa M, et al. Modular organization of cardiac energy metabolism: energy conversion, transfer and feedback regulation. *Acta Physiol (Oxf).* 2015;213(1):84-106.
6. Kaasik A, Veksler V, Boehm E, Novotova M, Minajeva A, Ventura-Clapier R. Energetic crosstalk between organelles: architectural integration of energy production and utilization. *Circ Res.* 2001;89(2):153-9.
7. Kohlhaas M, Nickel AG, Maack C. Mitochondrial energetics and calcium coupling in the heart. *The Journal of physiology.* 2017;595(12):3753-63.
8. Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nature reviews Molecular cell biology.* 2017;19(2):121-35.
9. Chang HC, Guarente L. SIRT1 and other sirtuins in metabolism. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM.* 2014;25(3):138-45.
10. Scarpulla RC, Vega RB, Kelly DP. Transcriptional integration of mitochondrial biogenesis. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM.* 2012;23(9):459-66.

Figure 1. Le métabolisme énergétique cardiaque

Les acides gras sont la source d'énergie principale du cardiomyocyte. La mitochondrie produit 95% de l'énergie sous forme d'ATP. Le transfert de l'énergie vers les sites consommateurs est réalisé soit par canalisation directe (CDNA) soit par la navette des CK.

MCT : transporteur du lactate ; GLUT4 : transporteur du glucose, CD36 : transporteur des acides gras ; AATs : transporteur des acides aminés.

Figure 2. Cycle de Randle, compétition entre acides gras et hydrates de carbone

L'acétyl-CoA produit par la β -oxydation des acides gras inhibe la PDH ce qui freine l'oxydation des glucides. Le premier produit du cycle de Krebs (citrate) sort dans le cytoplasme et inhibe la glycolyse. Dans les conditions d'entrée massive du glucose contrôlée par l'insuline, cette dernière favorise la transformation cytosolique du citrate en oxaloacétate et acétyl-CoA. Cela lève l'inhibition de la glycolyse, l'acétyl-CoA se transforme en malonyl-CoA qui inhibe la translocation des acyl-CoAs dans la matrice et donc l'oxydation des acides gras.

Figure 3. Régulation du métabolisme énergétique cardiaque

Trois principaux niveaux de régulation énergétique permettent d'ajuster consommation et production d'énergie : la régulation à court terme par la modulation de l'activité enzymatique, la régulation à moyen terme par les régulations post-traductionnelles, et la régulation à long terme par la modulation de l'expression des gènes régulateurs du métabolisme.

