BIOCHIMIE
PHYSIOLOGIQUE & NUTRITIONNELLE

Version 1.1
décembre 2022

JACQUES BENJAMIN BOISLEVE

- - - - - - - - - - - - - - - - - -
Holosys Éditions
Synthèse pédagogique

AUTRES PUBLICATIONS DE JACQUES B. BOISLEVE

Disponibles sur www.lulu.com/fr/spotlight/Holosys

❍ **La Dynamique Triangulaire de la Vie** (format papier)
Description et fondement d'une globalité ternaire de la vie (matière, énergie, information), selon un modèle systémique, qui sous-tend le concept Santé Vivante.
Holosys Éditions 2017 - Science et santé

❍ **Santé Vivante** (format papier et ebook)
Stratégies de soins innovantes et pragmatiques pour une santé durable.
Description et application d'un concept santé pour une médecine intégrative personnalisée.
Holosys Éditions 2017 - Science et santé

❍ **Les Lumières de Cuzco** (format papier et ebook)
Un roman d'aventure extérieure et intérieure, entre le Pérou moderne et la tradition inca, qui invite à reconsidérer nos valeurs au croisement de la modernité et d'une sagesse millénaire.
Holosys Éditions 2018 - Roman

❍ **Biologie Médicale Intégrative** (format papier)
Co-écrit avec PATRICK COHEN
Un guide pratique, pédagogique dans sa construction, avec un grand nombre d'informations concrètes (accessibles par index) sur les analyses médicales et les bilans biologiques de terrain
Holosys Éditions 2020 - Synthèse pédagogique

❍ **Nutrition Santé Essentielle** (format papier)
Un guide pédagogique dans sa construction, une approche innovante et simplifiée de la nutrition santé sur la base de 15 critères, et un grand nombre d'informations concrètes (accessibles par index).
Holosys Éditions 2021 - Synthèse pédagogique

BIOCHIMIE PHYSIOLOGIQUE ET NUTRITIONNELLE
Première édition - Version 1.1 - 30/12/2022
© 2022 – Jacques Benjamin Boislève
ISBN : 978-2-9573713-2-7

SOMMAIRE

Quatre parties :

A- Bases physicochimiques de la matière et des organismes
B- Éléments chimiques et composants inorganiques
C- Composants organiques
D- Principaux métabolismes

AVANT PROPOS 9

A- BASES PHYSICO-CHIMIQUES DE LA MATIÈRE EST DES ORGANISMES 11

I ~ QUELQUES NOTIONS GÉNÉRALES SUR L'ÉNERGIE 13
II ~ MATIÈRE ET ÉNERGIE EN PHYSIQUE MODERNE 15
III ~ LE MODÈLE CLASSIQUE DE L'ATOME 16
IV ~ LES LIAISONS CHIMIQUES 21
V ~ LES IONS 24
VI ~ LES MOLÉCULES 25
VII ~ PARAMÈTRES PHYSIQUES UTILISÉS EN CHIMIE 26
VIII ~ STRUCTURE DE L'EAU 27
IX ~ RÉACTIONS CHIMIQUES FONDAMENTALES 28
1. Généralités sur les réactions chimiques 28
2. Réactions chimiques classiques et réactions biochimiques 28
3. Réactions acido-basiques et pH 29
4. Réactions d'oxydo-réduction, potentiel redox et rH2 31
X ~ MATIÈRE MINÉRALE ET MATIÈRE ORGANIQUE 34
XI ~ CONFIGURATION SPATIALE DES MOLÉCULES 37
XII ~ RÉACTIONS BIOCHIMIQUES 39
XIII ~ LES STRUCTURES BIOCHIMIQUES ET LEURS PROPRIÉTÉS 40
XIV ~ BIOCHIMIE DE LA CELLULE 41
XV ~ THERMODYNAMIQUE DES RÉACTIONS CHIMIQUES 43
XVI ~ NOMENCLATURE DE LA CHIMIE ORGANIQUE 46
1. Hydrocarbures et radicaux carbonés 46
2. Fonctions chimiques 48
3. Les liaisons entre radicaux 49
4. Structures complexes 50

B - ÉLÉMENTS CHIMIQUES ET COMPOSÉS INORGANIQUES 51

I ~ LES GAZ ATMOSPHÉRIQUES 58

II ~ COMPOSANTS DES STRUCTURES ORGANIQUES 60

❍ LE CARBONE (C) 62
❍ L'HYDROGÈNE (H) 64
❍ L'OXYGÈNE (O) 65
❍ L'AZOTE (N) 67
❍ LE PHOSPHORE (P) 70
❍ LE SOUFRE (S) 73

III ~ PROPRIÉTÉS DE L'EAU 78

1. Propriétés générales de l'eau 78
2. Eau et information 80
3. L'eau et la matière vivante 83
4. L'importance de la qualité de l'eau alimentaire 84

IV ~ LES « MACROMINÉRAUX » OU MINÉRAUX MAJEURS 85

❍ LE CALCIUM (Ca) 86
❍ LE MAGNÉSIUM (Mg) 89
❍ LE SODIUM (Na) 91
❍ LE POTASSIUM (K) 92
❍ LE CHLORE (Cl) 94
❍ Récapitulatif des répartitions intra et extracellulaires 97

V ~ LES « MICROMINÉRAUX » OU OLIGOÉLÉMENTS 98

❍ LE BORE (B) 99
❍ LE BROME (Br) 100
❍ LE CHROME (Cr) 101
❍ LE COBALT (Co) 102
❍ LE CUIVRE (Cu) 104
❍ L'ÉTAIN (Sn) 106
❍ LE FER (Fe) 107
❍ LE FLUOR (F) 110
❍ LE GERMANIUM (Ge) 111
❍ L'INDIUM (In) 112
❍ L'IODE (I) 113
❍ LE LITHIUM (Li) 115
❍ LE MANGANÈSE (Mn) 116
❍ LE MOLYBDÈNE (Mo) 118
❍ LE NICKEL (Ni) 119
❍ LE SÉLÉNIUM (Se) 120
❍ LE SILICIUM (Si) 122
❍ LE VANADIUM (V) 124
❍ LE ZINC (Zn) 125

VI ~ LES MÉTAUX TOXIQUES 127

❍ L'ALUMINIUM (Al) 128
❍ L'ANTIMOINE (Sb) 131
❍ L'ARGENT (Ag) 132
❍ L'ARSENIC (As) 134
❍ LE BÉRYLLIUM (Be) 135
❍ LE BISMUTH (Bi) 137
❍ LE CADMIUM (Cd) 138
❍ LE MERCURE (Hg) 140
❍ L'OR (Au) 144
❍ LE PLOMB (Pb) 146
❍ LE THALLIUM (Tl) 149
❍ AUTRES MÉTAUX 151

C- COMPOSÉS ORGANIQUES 153

I ~ LES GLUCIDES 155
1. Structure 156
2. Classification des glucides 160
3. Digestion et assimilation des glucides 171
4. Intolérances aux glucides 172
5. Métabolisme des glucides 174
6. Rôle des glucides 190

II ~ LES CORPS CÉTONIQUES 191

III ~ LES LIPIDES 195
1. Les acides gras (AG) 196
2. Structure et classification des lipides 199
3. Cycle des lipides dans l'organisme 208
4. Métabolisme des structures lipidiques 215
5. Intolérances 252
6. Rôles physiologiques des lipides 252

IV ~ LES PROTÉINES 253
1. Les acides aminés (AA) 253
2. Métabolisme des acides aminés 266
3. Structure et classification des protéines 273
4. Métabolisme des protéines 276
5. Intolérances aux protéines alimentaires 280
6. Propriétés générales et fonctions des protéines 280
7. Configurations incorrectes des protéines 295

V ~ NUCLÉOTIDES ET ACIDES NUCLÉIQUES 297
1. Structure des nucléotides et des acides nucléiques 297
2. Métabolisme structurel des nucléotides et des acides nucléiques 307
3. Métabolisme fonctionnel des acides nucléiques : biosynthèse des protéines 313
4. Rôle des nucléotides et acides nucléiques 324

VI ~ AUTRES COMPOSÉS ORGANIQUES 325
1. Transporteurs aminés 325
2. Cofacteurs enzymatiques 327
3. Antioxydants 341
4. Vitamines 355
5. Principales hormones 357
6. Neuromédiateurs 360

D - PRINCIPAUX MÉTABOLISMES 369

I ~ BIOÉNERGÉTIQUE, ATP ET COENZYMES REDOX 371
1. Principes généraux de la bioénergétique métabolique 371
2. L'ATP et ses métabolites 372
3. Les coenzymes redox 376

II ~ LES ENZYMES 381
1. Structures et mode d'action des enzymes 381
2. Nomenclature 382
3. Classification des enzymes 383
4. Régulation de l'activité enzymatique 387

III ~ LE MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE 391
1. Catabolisme des nutriments 392
2. Cycle de Krebs (cycle de l'acide citrique) 395
3. Chaîne respiratoire mitochondriale 399
4. Bioénergétique globale, métabolisme basal et thermorégulation 409
5. Métabolisme énergétique et statut pondéral 414
6. Altération de la fonction mitochondriale 418

IV ~ MÉTHYLATION ET MÉTABOLISME DES AA SOUFRÉS 419
1. Fonctions biologiques de la méthylation 419
2. Les différentes séquences du cycle de méthylation 422
3. Régulation et dysfonctionnement des voies du cycle de méthylation 427
4. Conséquences de l'insuffisance du cycle de méthylation 428

V ~ STRESS OXYDATIF ET DÉFENSE ANTIOXYDANTE 429
1. Les composés pro-oxydants 429
2. La protection antioxydante 440
3. Le stress oxydatif 448
4. Alimentation et complémentation 451

VI ~ MÉTABOLISME ACIDE BASE 453
1. Physiologie de l'équilibre acido-basique 453
2. Acidité liée aux éléments minéraux 456
3. Acidité liée aux structures organiques 457
4. Rôle protecteur des minéraux alcalinisants 458
5. Facteurs favorisant l'acidose métabolique cellulaire 459
6. Conséquences de l'acidose cellulaire 460

VII ~ DÉTOXICATION 461
1. Métabolisation par les cytochromes P450 (phase 1) 461
2. Les conjugaisons (phase 2) 465
3. Métabolisation de l'éthanol 467
4. Détoxication des métaux 470
5. Organisation générale de la détoxication 471
6. Notion de toxique « colloïdal » et « cristalloïde » 472

VIII ~ MÉTABOLISME DE L'HÈME ET DES PORPHYRINES 473

IX ~ SYNTHÈSE DES MÉTABOLISMES 477

INDEX 481

A XI ~ CONFIGURATION SPATIALE DES MOLÉCULES

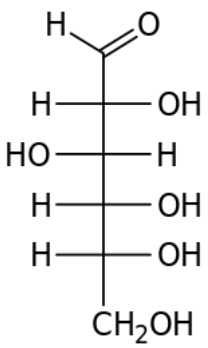
Les molécules sont classiquement représentées en deux dimensions par la schématisation.
Or, elles ont une structure spatiale.
Intégrer la troisième dimension est donc nécessaire pour comprendre certaines de leurs propriétés.

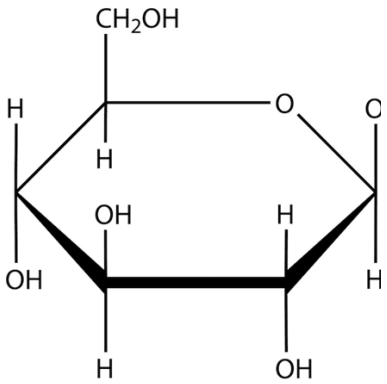
1. Formule chimique et configuration spatiale

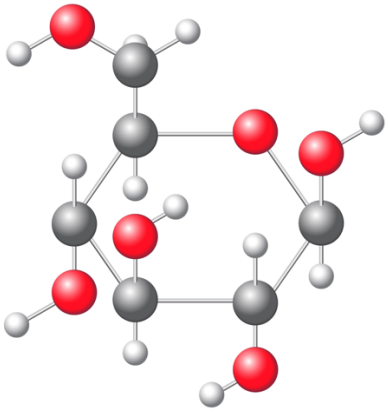
Il est essentiel en biochimie de ne pas confondre :
- La formule chimique brute : l'ensemble des atomes constituant la molécule.
- La formule chimique détaillée : la succession des atomes reliés de manière linéaire.
- La configuration spatiale : la structure de la molécule dans l'espace.

Exemple :
le glucose

$C_6H_{12}O_6$







Pour certaines molécules organiques, une même formule chimique peut donner plusieurs associations d'atomes possibles : ce sont les **isomères**.
Pour certains isomères, plusieurs configurations spatiales sont possibles : ce sont les **stéréo-isomères**.
Au final : **c'est la configuration spatiale qui est responsable de l'activité biologique** !

La **stéréochimie** s'intéresse à la configuration spatiale des molécules.

Les molécules organiques sont concernées par la stéréochimie parce que les 4 liaisons du carbone ne sont pas réparties de manière symétrique autour d'un axe.

On distingue deux types de stéréochimie :
- La **chiralité** donnant deux configurations appelées **énantiomères.**
- La diastéréo-isomérie pouvant donner plusieurs **diastéréo-isomères.**

2. Notion de chiralité

❍ DÉFINITION

Une molécule est chirale dès lors qu'elle ne présente aucune symétrie intrinsèque.
Certaines molécules biologiques, du fait de leur configuration, sont les images l'une de l'autre à travers un miroir. Elles ont de ce fait deux configurations possibles, avec un pouvoir rotatoire de la lumière opposé, qui n'ont pas la même activité biologique. On appelle ces deux isomères des **énantiomères.**

❍ INTÉRÊT EN BIOCHIMIE

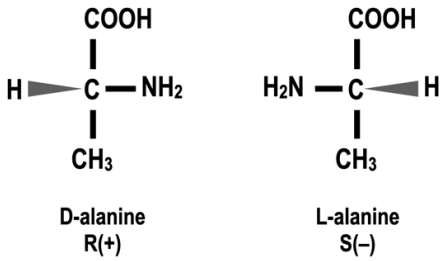
De nombreuses structures du monde biologique sont chirales, notamment les sucres et les acides aminés. Dans les deux cas, un seul des énantiomères se trouve dans la nature et est biologiquement actif. L'autre est inactif, et exerce parfois des propriétés néfastes.

❍ NOMENCLATURE

- Si on observe le trajet de la lumière polarisée lorsqu'elle traverse une solution de l'un ou l'autre des isomères, elle peut être déviée à droite ou à gauche. On parle alors d'effet **dextrogyre** ou **lévogyre**.

– Les chimistes utilisent une nomenclature officielle, avec les deux lettres **R = rectus** (droit) **et S = sinister** (gauche), qui décrivent l'arrangement dans l'espace des atomes fixés sur le carbone.

– La nomenclature de Fisher définit sur des critères arbitraires les isomères **L et D**.



Attention, il n'y a **pas de corrélation directe** entre la nomenclature D et L de Fischer et les propriétés dextrogyre ou lévogyre. La complexité de cette nomenclature entraîne des confusions.

APPLICATIONS :

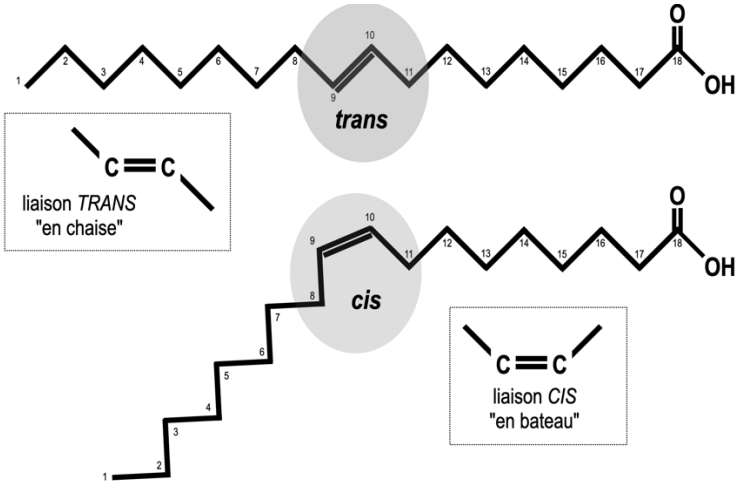
En biologie humaine et en nutrition, on utilise couramment la nomenclature de Fischer :

– Les sucres naturels ont la configuration D : D-glucose, D-mannose…
– La vitamine C naturelle a une configuration L : acide L-ascorbique,
– Les acides aminés naturels ont une configuration L : L-alanine, L-glutamine, acide L-aspartique…

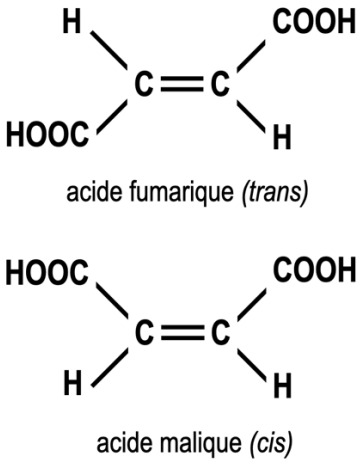
3. Notion de diastéréo-isomères cis et trans

Lorsque deux atomes ou groupements liés à deux atomes de carbone différents se trouvent du même côté du plan, c'est ***l'isomère cis***. S'ils se trouvent de part et d'autre du plan, c'est ***l'isomère trans.***

On trouve ce type d'isomérie sur les composés organiques ayant une double liaison entre deux carbones, notamment les acides gras insaturés et l'acide butènedioïque (maléique/fumarique).



acide gras mono-insaturé à 18 carbones
cis (acide oléique) et *trans* (acide élaïdique)



acide butènedioïque *cis* (acide malique)
et *trans* (acide fumarique)

STÉRÉOCHIMIE ET PRODUITS DE SYNTHÈSE

La synthèse chimique ne sait généralement pas fabriquer un stéréo-isomère spécifique.
Elle produit un mélange contenant autant de composés L que de composés D.
On parle alors de mélange racémique.

Si un seul des stéréo-isomères est actif, le mélange racémique ne possède que 50 % de l'activité attendue. C'est ce qui se passerait si l'acide ascorbique (vitamine C) était synthétisé en pétrochimie.

Ce n'est pas le cas. Un processus d'hémisynthèse (procédé de Reichstein) partant d'un substrat organique naturel (amidon de maïs) fait ensuite intervenir une fermentation lors d'une étape sensible pour orienter la configuration, ce qui permet d'obtenir au final 100% d'acide L-ascorbique.

Il faut cependant être prudent avec la reproduction de molécules naturelles par synthèse. Des stéréo-isomères non physiologiques sont non seulement inactifs, ils peuvent être néfastes !

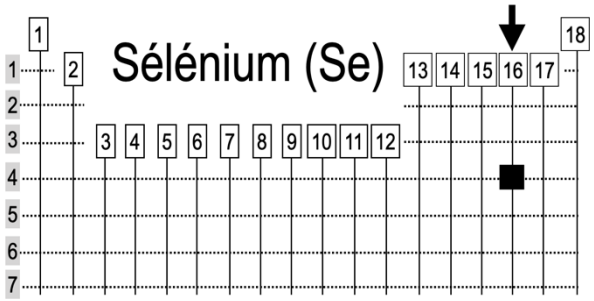
❍ LE SÉLÉNIUM (Se)

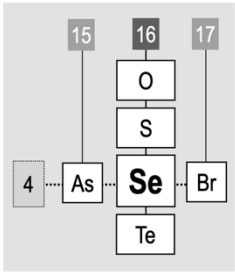
Le sélénium est un élément rare (clarke : 0,1), présent dans différents minéraux sulfures, tels que les pyrites sélénifères, les séléniures de plomb, de fer, de cuivre et de zinc. L'essentiel de sa production provient du retraitement des boues résiduelles de l'exploitation des minerais qui en contiennent. Il se forme alors du sélénium amorphe, qui a diverses applications industrielles, notamment comme semi-conducteur et pour les tambours de photocopieurs.
Il se trouve à l'état de traces dans l'eau de mer, et se concentre dans certaines plantes. Sa présence dans la chaîne alimentaire varie selon les régions et dépend de la richesse des sols.

4ème période & groupe 16 :

- Électrons 6/8 sur la couche de valence.
- Non-métal - chalcogène
- N° atom. : 34 ~ Masse : 79
- Électronégativité : 2,55

Autres éléments du groupe 16 : oxygène (O), soufre (S), tellure (Te)



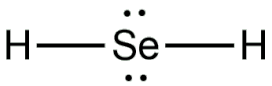


Dans le groupe 16 (anciennement appelés les chalcogènes), la tendance à gagner 2 électrons ou former deux liaisons covalentes est forte. La réactivité diminue progressivement avec l'électronégativité en avançant dans la colonne : O > S > Se.

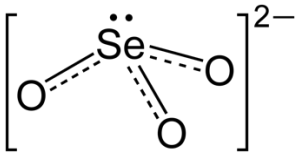
■ Aspects chimiques et exemple de composés

Le sélénium se comporte comme le soufre, en pouvant se stabiliser dans différents états oxydatifs –2, +4 et +6, ce qui permet plusieurs valences dans les liaisons.
Les deux éléments forment des ions aux caractéristiques analogues.
Le sélénium peut aussi remplacer le soufre dans les acides aminés soufrés, afin de constituer des sélénoprotéines.

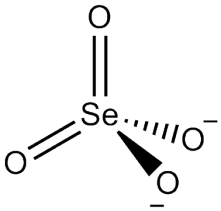
SOUFRE (S)	SÉLÉNIUM (Se)
sulfure : S^{2-}	séléniure : Se^{2-}
sulfite : SO_3^{2-}	sélénite : SeO_3^{2-}
sulfate : SO_4^{2-}	sélén(i)ate : SeO_4^{2-}
cystéine	séléno-cystéine
méthionine	séléno-méthionine



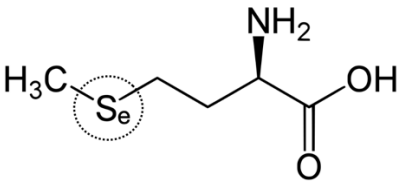
séléniure
état réduit : Se^{2-}



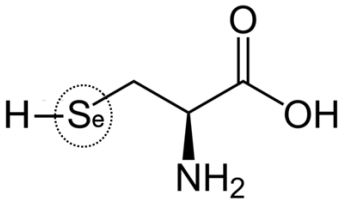
sélénite
état oxydé : Se^{4+}



sélénate ou séléniate
état oxydé : Se^{6+}



sélénométhionine
état réduit : Se^{2-}



sélénocystéine
état réduit : Se^{2-}

■ **Métabolisme**

Le sélénium est apporté par l'alimentation sous forme inorganique oxydée (sélénites, sélénates), ou sous forme organique réduite (sélénométhionine et sélénocystéine). L'assimilation est globalement forte (> 90%), plus faible pour les sélénites.

Les formes organiques en excès sont catabolisées et libèrent du sélénium minéral. Elles pourraient ainsi constituer des formes de réserves. Le sélénium minéral peut se trouver sous forme de sélénite (SeO_3^{2-}), qui peut être réduit en séléniure (Se^{2-}), ou sélénium monohydride (HSe^-).

Le métabolite actif du sélénium, l'acide sélénophosphorique, dissocié en sélénophosphate ($SePO_3^{3-}$), se forme à partir de sélénium minéral réduit et probablement à partir de sélénocystéine libre, en présence de *sélénophosphate synthase*, avec consommation d'un ATP.

La biosynthèse de sélénocystéine s'effectue en cours de traduction, sur une molécule de sérine fixée sur l'ARN de transfert en présence de *sélénocystéine synthase* et de sélénophosphate. En fixant le sélénium la sérine devient sélénocystéine, qui est ensuite directement incorporée dans la protéine en formation.

Le sélénium inorganique excédentaire est éliminé sous forme de sélénite (SeO_3^{2-}), ou après réduction en séléniure (Se^{2-}), qui peut être diversement méthylé (monométhyl-sélénol, triméthyl-sélénonium, séléniure de diméthyle, diséléniure de diméthyle), puis excrété sous ces diverses formes dans les urines.

■ **Fonctions biologiques**

Dans les sélénoprotéines, la sélénométhionine et la sélénocystéine apportent un avantage fonctionnel par rapport aux mêmes protéines contenant la méthionine ou de la cystéine soufrée. Quand les acides aminés séléniés sont déficients, l'organisme hiérarchise ses priorités en privilégiant les protéines fonctionnelles les plus indispensables. Les sélénoprotéines les mieux connues sont :

– Sélénoprotéine P : transport du sélénium jusqu'aux tissus et protection des cellules endothéliales.
– *Glutathion peroxydase* (GPx1, GPx2, GPx3, GPx4) et *thiorédoxine réductase*, des enzymes qui interviennent dans la protection antioxydante.
– *5'-iodothyronine désiodase* : enzyme qui permet l'activation de l'hormone thyroïdienne T4 en T3.
– Séléno-protéines K, S et N qui interviennent dans l'inflammation et réponse immunitaire.
– Sélénoprotéine W nécessaire à la fonction musculaire.
– Sélénoprotéine mitochondriale du spermatozoïde : protection antioxydante et précurseur d'une structure polymérisée qui favorise la stabilité et la motilité des spermatozoïdes matures.

➥ Le sélénium intervient dans la défense antioxydante, l'immunité, la fonction thyroïdienne, la fertilité et la physiologie en général. Il a globalement un effet protecteur vis-à-vis de la cancérisation.

Une autre propriété attribuée au sélénium est la capacité à protéger l'organisme vis-à-vis des métaux toxiques**,** bien décrite pour le mercure chez les oiseaux marins[19] et observée sur deux expérimentations humaines[20]. Le mécanisme reste mal connu. Les ions séléniures (Se^{2-}) peuvent piéger directement le mercure minéral (Hg^{2+}), mais cela serait lié à un stock circulant dans l'organisme qui n'est pas clairement établi. Si l'on envisage un apport externe, aucun complément alimentaire n'apporte la forme séléniure directement active. Il est cependant établi que le sélénium a un effet protecteur vis-à-vis du mercure, du cadmium, du plomb, de l'arsenic et du platine (utilisé en chimiothérapie).

■ **Toxicité**

Pour le sélénium l'écart entre concentration bénéfique pour la physiologie et concentration délétère est faible. Au-delà d'un seuil de tolérance, apparaissent des effets toxiques, notamment liés à la mauvaise proportion S/Se, qui conduit à la perte de capacités fonctionnelles.

L'intoxication se manifeste par une odeur d'ail dans l'air expiré, la sueur et les urines (diméthyl-sélénide), des ongles tachés de blanc, épais et cassants, une chute des cheveux, des dents à l'aspect tacheté, des lésions cutanées et des anomalies du système nerveux. Les signes disparaissent en principe rapidement si l'exposition qui maintient un niveau élevé dans l'organisme cesse.

En complémentation, il est recommandé de ne pas dépasser 400 µg par jour, ce qui est largement au-delà des doses préconisées (20 à 100 µg).

---

[19] Détoxication du Hg par le sélénium chez les oiseaux : https://seaescape.fr/blog/2020/08/28/oiseaux-marins-mercure-selenium/

[20] Détoxication des métaux par les produits naturels : https://www.altheaprovence.com/detoxification-metaux-lourds/

C III ~ LES LIPIDES

1. Les acides gras (AG) 2

1.1. Caractéristiques de la chaîne aliphatique 3
1.2. Nomenclature codifiée 3
1.3. Classification et nomenclature des acides gras 3
1.4. Acides gras cis et trans 5
1.5. Stabilité et fluidité 5
1.6. Acides gras inhabituels des organismes marins 5

2. Structure et classification des lipides 5

2.1. Les acides gras (AG) 6
2.2. Les cérides 6
$CH_3 – [CH_2]_n – CO – O – [CH_2]_n – CH_3$ 6
2.3. Les glycérides ou acylglycérols 6
2.4. Les glycérophospholipides (GPL) 6
2.5. Les sphingolipides 9
2.6. Les sulfolipides 10
2.7. Les lipides polyisopréniques 10

3. Cycle des lipides dans l'organisme 15

3.1. Sources 15
3.2. Digestion 15
3.3. Transport sanguin des lipides : les lipoprotéines 16

4. Métabolisme des structures lipidiques 22

4.1. Biosynthèse des acides gras (voie de Wakil) 24
4.2. Conversions endogènes des acides gras 27
4.3. Catabolisme des acides gras (ß oxydation) 30
4.4. Métabolisme oxygéné des acides gras 33
4.5. Métabolisme des triglycérides (TG) 38
4.6. Métabolisme des phospholipides 39
4.7. Biosynthèse du cholestérol 40
4.8. Estérification du cholestérol 44
4.9. Les oxystérols 45
4.10. Biosynthèse des acides biliaires (AB) 48
4.11. Métabolisme des hormones stéroïdiennes 51
4.12. Métabolisme de la vitamine D 61
4.13. Altération des corps gras alimentaires 62
4.14. Modifications technologiques 63

5. Intolérances 64

6. Rôles physiologiques des lipides 64

4.2. Conversions endogènes des acides gras

Le métabolisme peut modifier la structure des acides gras, à partir de l'acide palmitique produit par synthèse interne, ou de ceux qui sont apportés par l'alimentation.
Il existe plusieurs voies : rétroconversion, élongation, désaturation.
Elle peut se produire dans la mitochondrie, l'AG doit alors y pénétrer, ce qu'il fait facilement en utilisant la navette de la carnitine, ou dans le réticulum endoplasmique (RE).

• Rétroconversion

La biosynthèse des AG va jusqu'à l'acide palmitique, sans relarguer les AG plus courts.
La mise en évidence d'acide myristique (C14 :0) endogène sur expérimentation animale a révélé un processus de rétroconversion, par ß-oxydation partielle de l'acide palmitique dans les mitochondries.
Il a été aussi démontré que l'organisme humain produit de l'acide trans-palmitoléique (C16:1 n-7 trans) par rétroconversion endogène de l'acide trans vaccénique (C18:1 n-7 trans).
La voie de rétroconversion des AG est très peu décrite, car son activité est mineure.
Les AG à chaîne moyenne (laurique et myristique) sont quasi exclusivement d'origine alimentaire.

• Élongation

Elle permet d'ajouter des carbones, par paires, comme dans la biosynthèse, mais par un processus différent. Elle peut se produire dans les mitochondries ou dans le réticulum endoplasmique (RE).

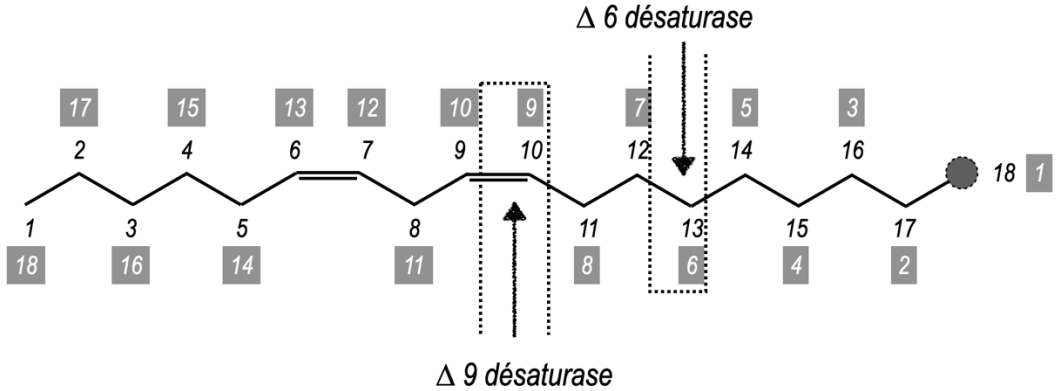
– Dans la mitochondrie, c'est la voie inverse de la ß-oxydation qui se produit, pouvant ajouter des séquences de 2 carbones à partir de l'acétyl-CoA. La seule différence est qu'un NADPH remplace le $FADH_2$ dans la dernière réaction d'oxydo-réduction.

– Dans le RE, c'est un complexe *élongase* qui agit, avec une voie proche de celle de la biosynthèse des AG puisqu'elle passe par le malonyl-CoA et consomme des NADPH.

L'élongation permet de produire des AG saturés à très longue chaîne, comme l'acide lignocérique, qui est un composant essentiel des sphingolipides.
Elle peut aussi, couplée à la désaturation, allonger les acides gras polyinsaturés végétaux (ω6 et ω3) apportés par l'alimentation (détails page suivante).

• Désaturation

Elle se produit dans le RE, en présence d'*acyl-CoA désaturases*, qui sont des monooxygénases particulières faisant intervenir le cytochrome b5.
La réaction consomme du NADPH et de l'oxygène, et elle libère de l'eau.
Les désaturases sont identifiées par le premier carbone de la liaison sur laquelle elles agissent, en partant de l'extrémité carboxyle, c'est-à-dire selon la nomenclature IUPAC, qui va en sens inverse de celle des insaturations ω. Cela crée beaucoup de confusion !



Quand une même désaturase agit sur des acides gras de longueur différente, l'insaturation créée ne se situe pas sur le même carbone du point de vue de la nomenclature ω.

Exemple : Si la Δ*9 désaturase* agit sur l'acide stéarique (C18 :0), on obtient l'acide oléique (C18 :1 n-9) qui appartient à la famille oméga 9.
Si elle agit sur l'acide palmitique (C16 :0), on obtient l'acide palmitoléique (C16 :1 n-7) - famille oméga 7
Si elle agit sur l'acide myristique (C14 :0), on obtient l'acide myristoléique (C14 :1 n-5), très rare

– Les désaturases humaines produisent toujours des insaturations de configuration *cis*. Les formes *trans* proviennent de produits alimentaires venant de ruminants ou de produits ultra-transformés, ou de conversion interne de ces acides gras alimentaires par élongation ou rétroconversion.
– Les désaturases des organismes animaux (en général) ne peuvent introduire une double liaison qu'entre le carbone 9, en partant de l'extrémité carboxyle, et cette extrémité. La biologie animale ne peut donc synthétiser ni les ω3, ni les ω6. On trouve les AG de ces deux lignées uniquement dans les végétaux, ou dans la chaîne alimentaire qui en a consommés. Le métabolisme animal peut cependant allonger (et rarement raccourcir) des chaînes, ou y ajouter des insaturations.

• Conversion des ω6 et ω3

Un organisme humain a besoin pour ses diverses fonctions de plusieurs types d'acides gras polyinsaturés des lignées ω3 et ω6. Comme il ne peut pas produire les insaturations qui créent ces lignées (3 et 6), il doit au minimum disposer des chefs de file de chacune pour synthétiser si besoin les autres structures de ces lignées qui lui sont nécessaires. Ce sont d'ailleurs des AG plus longs et plus insaturés que les précurseurs végétaux qui ont les fonctions les plus importantes.

Les enzymes clef de la transformation interne des ω3 et ω6 sont la *Δ6 désaturase*, la *Δ5 désaturase*, des *élongases*, et une ß oxydation partielle retirant 2 carbones sur des chaînes.

Elles agissent sur les deux lignées, puisque l'insaturation supplémentaire des ω3 est loin du site d'action de l'enzyme et n'influe pas sur sa reconnaissance de la molécule. Ces deux lignées sont donc en compétition, ce qui se traduit, dès lors que l'activité enzymatique est limitée, par la domination de celle dont les précurseurs sont le plus disponibles, généralement les ω6. Les conséquences de cette compétition sur la maturation des omégas 3 sont fréquentes, puisque l'activité de la *Δ6 désaturase*, qui diminue avec l'âge et diverses situations nutritionnelles, atteint facilement sa limite.

Δ6 et *Δ5 désaturases* peuvent agir plusieurs fois, dès lors que la chaîne s'est allongée et a fait apparaître à la position cible de l'enzyme une liaison saturée, et qu'il y a un espace suffixant (trois carbones) avec l'insaturation précédente. Comme les élongations se font par unités de 2 carbones et que la distance entre les insaturations est de 3 carbones, les actions des *Δ6* et *Δ5 désaturases* sont alternées.

Lignée oméga 6		Enzyme	Lignée oméga 3	
LA : acide linoléique	C18 :2 n-6		ALA : acide α linolénique	C18 :3 n-3
GLA : acide γ linolénique	C18 :3 n-6	*Δ6 désaturase*	SA : acide stéaridonique	C18 :4 n-3
DGLA : acide di-homo gamma linolénique	C20 :3 n-6	*élongase*	ETA : acide eicosatétraénoïque	C20 :4 n-3
AA : acide arachidonique (eicosatétraénoïque)	C20 :4 n-6	*Δ5 désaturase*	EPA : acide eicosapentaénoïque	C20 :5 n-3
ADA : acide adrénique * (docosatétranoïque)	C22 :4 n-6	*élongase*	DPA : acide clupanodonique (ou docosapentaénoïque)	C22 :5 n-3
		élongase	Pas de dénomination commune	C24 :5 n-3
acide d'Osbond (docosapentaénoïque)	C22 :5 n-6	*Δ6 désaturase*	THA : acide tétracosahexaénoïque	C24 :6 n-3
		ß oxydation partielle	DHA : acide docosahexaénoïque	C22 :6 n-3

* L'acide adrénique est peu connu et pourtant il est abondant dans le cerveau humain primitif et précurseur de métabolites oxygénés.

Construction des dénominations
eico : 20 ; docosa : 22 ; tétracosa : 24 ; tétra/penta/hexaène : nb d'insaturations
– acide eicosapentaénoïque : 20 carbones et 5 insaturations.
– acide docosahexaénoïque : 22 carbones et 6 insaturations.

• Isomérie

La dénomination d'un acide gras par son nombre de carbones et de doubles liaisons correspond à sa formule chimique brute. Cependant, la localisation des doubles liaisons sur la chaîne carbonée peut donner plusieurs configurations.

Ainsi, certains acides gras des lignées ω3 et ω6 ont le même nombre de carbone et d'insaturations. Ils ont donc la même dénomination chimique. Ce sont des isomères qui diffèrent par la position des insaturations et qui, de ce fait, n'ont pas les mêmes propriétés. Il est préférable dans ce cas d'utiliser la dénomination courante, ce qui est le cas pour les AG les plus usuels, mais pas pour EPA et DHA, du fait qu'ils n'ont pas d'isomère dans la lignée ω6.

Deux exemples d'isomérie :

Dénomination	Lignée ω6	Lignée ω3
acide docosapentaénoïque	acide d'Osbond → C22 :5 n-6	acide clupanodonique → C22 :5 n-3
acide eicosatétraénoïque	acide arachidonique → C20 :4 n-6	ETA → C20 :4 n-3

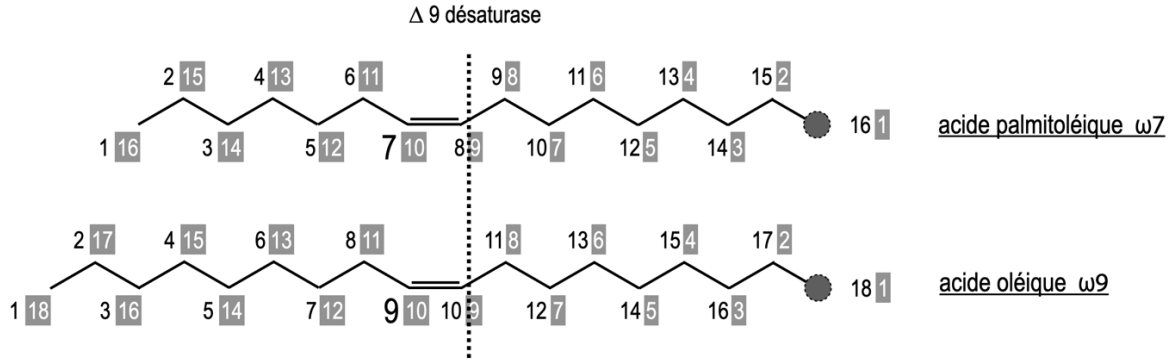
La dénomination chimique seule peut donc être trompeuse.

Dans tous les cas, la formule de nomenclature reste la meilleure identification pour un acide gras.

• Les désaturases

L'organisme humain dispose de trois désaturases : Δ 9, Δ 6 et Δ 5. Elles agissent sur l'insaturation qui commence en 9, 6 ou 5 à partir de l'extrémité carbonyle et peuvent intervenir sur des structures ayant un nombre de carbones et d'insaturations différents, appartenant à des lignées distinctes.

– La *Δ9 désaturase* intervient pour créer des AG monoinsaturés : acide oléique à partir de l'acide stéarique en C18, ce qui donne un ω9 (C18 :1 n-9) ; acide palmitoléique à partir de l'acide palmitique en C16, ce qui donne un oméga 7 (C16 :1 n-7). La *Δ 9 désaturase* peut ainsi créer des ω7 et des ω9.



– *Δ5 et Δ 6 désaturase* interviennent pour allonger les AG des séries ω3 et ω6, afin de fournir des phospholipides membranaires qui en sont les principaux utilisateurs. Elles subissent une régulation au niveau de la transcription ADN en fonction des besoins, mais les choses se compliquent par le fait qu'elles doivent gérer deux lignées aux propriétés différentes, dont les proportions ne sont pas toujours respectées par les apports alimentaires et qui sont en concurrence. La compétition se fait généralement au détriment d'une lignée, les ω3, qui sont les plus rares.

– La *Δ6 désaturase* présente de nombreuses limites et devient facilement un facteur limitant :

. Elle n'est active qu'en présence de certains cofacteurs : vitamines, oligoéléments (zinc).

. Elle est inhibée par des métaux toxiques, des médicaments et divers contextes physiopathologiques (excès alimentaires de glucose, d'alcool, d'acides gras saturés et formes *trans*).

. Son activité diminue naturellement avec l'âge (après 40 ans).

De ce fait, le simple apport de précurseurs LA et ALA, n'est pas toujours suffisant pour obtenir une quantité adéquate d'acides gras hautement insaturés, indispensables au bon fonctionnement de l'organisme, notamment ceux de la série ω3 (EPA, DHA). Diverses évaluations montrent que seulement 5 % des ALA sont transformés jusqu'au stade EPA. C'est pourquoi il est recommandé d'apporter directement ces acides gras par l'alimentation, à partir de poissons gras ou d'animaux terrestres nourris avec des végétaux riches en oméga 3, comme le lin.

C VI ~ AUTRES COMPOSÉS ORGANIQUES

1. Transporteurs aminés 2

1.1. La carnitine 2

1.2. La créatine 2

2. Cofacteurs enzymatiques 4

2.1. Les coenzymes redox 4

2.2. Coenzymes de transfert 11

2.3. Coenzymes de transport 19

3. Antioxydants 20

❍ GLUTATHION 20

❍ VITAMINE C (acide ascorbique) 22

❍ VITAMINE E (tocophérols et tocotriénols) 25

❍ CAROTÉNOÏDES 26

❍ POLYPHÉNOLS 28

❍ Antioxydants soufrés : isothiocyanates 34

❍ Bétalaïnes 34

4. Vitamines 35

4.1. Vitamines hydrosolubles 35

4.2. Vitamines liposolubles 36

5. Principales hormones 37

5.1. Hormones stéroïdiennes 37

5.2. Les neuro-hormones hypothalamiques 37

5.2. Les hormones hypophysaires 38

5.3. Les hormones thyroïdiennes 39

5.4. Les hormones métaboliques et digestives 39

5.5. Les hormones du métabolisme phosphocalcique 39

6. Neuromédiateurs 41

6.1. Principaux neurotransmetteurs 41

6.2. Catécholamines 42

6.3. Sérotonine et mélatonine 43

6.4. Acétylcholine 45

6.5. Acide glutamique et GABA 46

6.6. Histamine 47

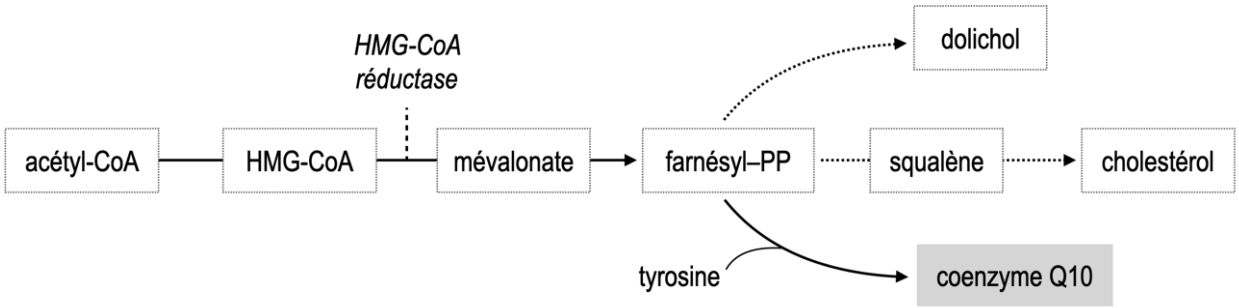
6.7. Autres neuromédiateurs 49

❍ **COENZYME Q10 (UBIQUINONE)**

Le coenzyme Q10 (CoQ10), ou ubiquinone, est une 1,4-benzoquinone (cycle à 6 carbones avec deux insaturations et deux fonctions cétones) sur laquelle sont fixés 1 méthyl, 2 méthyl-éthers et un polymère contenant 6 à 10 unités isopréniques. Il existe différents isomères, selon l'orientation spatiale *cis* ou *trans* des insaturations. La structure naturelle est entièrement *trans*.

• Origine

Le CoQ10 est apporté par l'alimentation et produit par synthèse endogène. Du fait de cette structure isoprénique, la biosynthèse emprunte une partie commune avec celle du cholestérol, et subit la même régulation au niveau de la *HMG-CoA réductase*, y compris l'inhibition par les statines.
La partie cyclique est issue de la tyrosine qui est oxydée, hydroxylée et triplement méthylée.



• Localisation

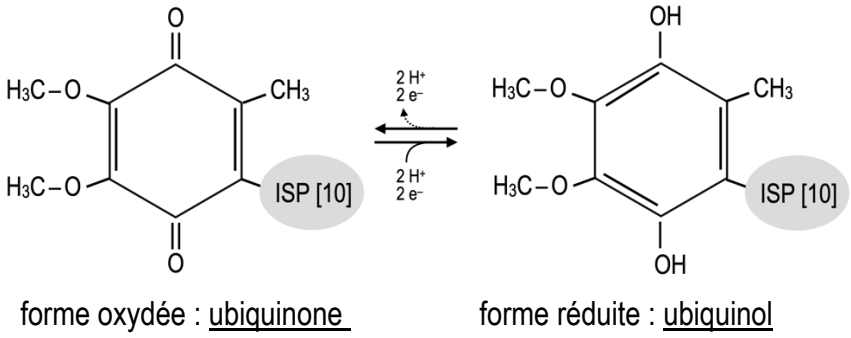
Ce composé liposoluble diffuse librement à travers les membranes cellulaires. Il est présent dans la plupart des cellules eucaryotes, essentiellement dans les mitochondries où il participe à la chaîne respiratoire, dans le cadre de la respiration cellulaire aérobie. On le retrouve aussi dans les membranes cellulaires et dans les lipoprotéines.

Ubiquinone et ubiquinol

Il existe deux formes de CoQ10 :
– oxydée (CoQ) : ubiquinone
– réduite ($CoQH_2$) : ubiquinol

Entre les deux formes, il y a un intermédiaire radicalaire (CoQH•) : le radical ubisemiquinone.

Le couple CoQ/$CoQH_2$ est un cofacteur d'oxydoréduction.



• Rôle dans la chaîne respiratoire

Le coenzyme Q10 est un cofacteur clef de la respiration cellulaire. Il échange de l'hydrogène en passant de sa forme oxydée (CoQ) à sa forme réduite ($CoQH_2$), ce qui transfère des électrons d'un complexe enzymatique à un autre : de la *NADH-déshydrogénase* à la *cytochrome-réductase*.

La réduction du niveau de CoQ10 disponible est liée au vieillissement, à l'effort physique extrême, à des modes de vie défavorables (stress, alcool, tabac…) ou à des traitements (statines). Il en résulte un affaiblissement du potentiel métabolique, avec réduction de la production d'énergie et accroissement de la formation de radicaux libres, ce qui favorise le stress oxydatif.

• Rôle dans les lipoprotéines

Le CoQ10 est présent dans les lipoprotéines où il agit comme protecteur de la peroxydation, en assurant la régénération des tocophérols (vitamine E).

• Rôle antioxydant général

L'implication du CoQ10 dans la chaîne respiratoire produit des radicaux superoxydes (O_2^{-}•).
La *DT diaphorase*, qui régénère le $CoQH_2$ à partir du CoQ, a un rôle déterminant sur le bilan. Le rapport $CoQH_2$/CoQ est d'ailleurs considéré comme un témoin du niveau de stress oxydatif.

Dans les autres membranes cellulaires et dans les lipoprotéines, la forme réduite (ubiquinol) peut neutraliser des dérivés pro-oxydants et protéger les lipides fragiles de l'oxydation.

• Autres fonctions
CoQ10 contribue à la régulation de la glycémie et de la tension artérielle.

• Complémentation
La production par fermentation produit l'isomère tout *trans*, alors que celle par synthèse chimique donne un isomère avec des liaisons *cis*, non conforme à la structure naturelle et inactive.
La forme réduite, ubiquinol, est plus intéressante, car mieux assimilée et directement antioxydante.

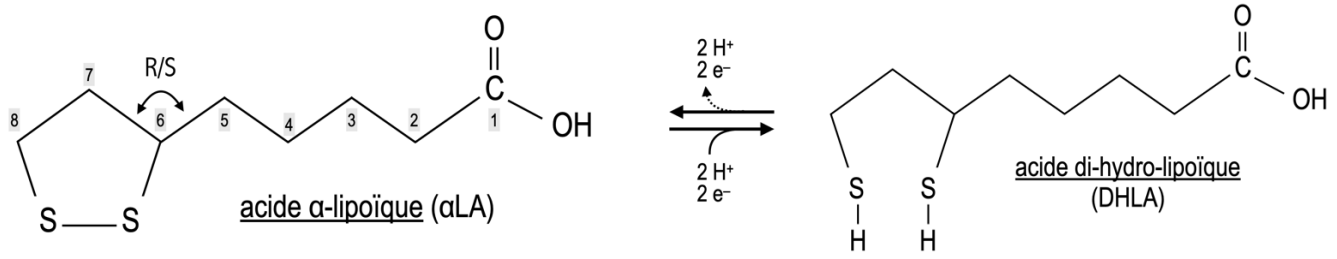
❍ ACIDE α-LIPOÏQUE (LIPOATE)

L'acide α lipoïque est aussi appelé acide thioctique ou acide lipodomique.
La spécification α, habituelle, ne différencie pas d'une autre forme et n'est donc pas nécessaire.

• Structure et isomérie
Sa structure (acide 1,2-dithiolane-3-pentanoïque) dérive d'un acide gras en C8 (l'acide caprylique) dont l'extrémité CH_3 s'est repliée dans un cycle à 5 éléments, avec deux atomes de soufre qui lui donnent des propriétés spécifiques.
Le carbone 6 qui fait la jonction entre le cycle et la chaîne aliphatique est chiral : il peut être orienté de deux manières différentes donnant deux énantiomères : R et S. La forme R est la seule synthétisée par les êtres vivants. La synthèse chimique donne un mélange E/S, la forme S étant peu active.

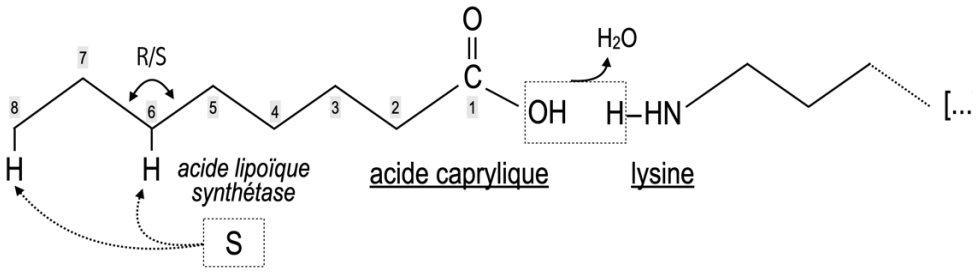
• Origine
L'acide α lipoïque est synthétisé par les plantes et les animaux, y compris les humains. Il est apporté par l'alimentation sous forme de lipoyl-lysine, rapidement absorbée, transportée au niveau intracellulaire où elle libère l'acide α-lipoïque. Il existe une synthèse endogène, dans les mitochondries, en quantité suffisante pour que cette molécule ne soit pas considérée comme une vitamine.

• Acide lipoïque αLA et acide dihydrolipoïque (DHLA)
L'acide lipoïque est réduit par hydrogénation des atomes de soufre, ce qui ouvre le cycle pour former de l'acide dihydrolipoïque (DHLA).
Cette réduction se fait lors de réactions enzymatiques dans lesquelles l'acide lipoïque est un cofacteur.
Dans les mitochondries, la *dihydrolipoamide déshydrogénase*, est une composante active des complexes enzymatiques *pyruvate* et *α-cétoglutarate déshydrogénases*.
Dans le cytosol, la réduction est possible en association avec diverses réductases (*glutathion réductase, thiorédoxine réductase*), en consommant du NADPH.



• Biosynthèse
Elle commence par celle de l'acide gras en C8 (acide caprylique ou octanoïque), qui est transféré sur une protéine cible, en formant une liaison amide avec la fonction amine terminale d'une lysine.
Il y a ensuite remplacement des hydrogènes C6 et C8 par deux atomes de soufre qui forment un pont disulfure et referment le cycle. Cette étape cruciale est catalysée par *l'acide lipoïque synthétase*, une enzyme contenant des agrégats fer-soufre qui agissent comme donneurs de soufre.

La biosynthèse forme de l'acide dihydrolipoïque fixé sur une protéine (dihydrolipoyl-protéine), qui peut être déshydrogénée en lipoyl-protéine et/ou transférée sur un site actif.



• **Métabolisme**

Lorsqu'il est apporté par voie exogène, l'acide lipoïque est assimilé par les cellules et peut être converti en DHLA. Il circule grâce à divers transporteurs, sous les deux formes, majoritairement DHLA.
Il se fixe sur la lysine d'une protéine cible, si besoin, pour son activité. C'est donc un coenzyme de type groupement prosthétique, lié de manière covalente à la protéine.
Issu de la voie endogène, il est synthétisé directement sur la protéine cible, et peut être libéré si besoin.

Son caractère à la fois hydrophile et hydrophobe lui permet de diffuser dans le milieu intra et extracellulaire et dans les membranes. On le retrouve dans tous les tissus, plus particulièrement ceux qui ont un métabolisme intense : le cœur, le foie, les muscles.

• **Fonction**

Les deux atomes de soufre dans cette structure particulière sont responsables des propriétés de l'acide α lipoïque qui exercent plusieurs fonctions :

1. COENZYME REDOX

Il intervient dans plusieurs complexes multienzymatiques mitochondriaux catalyseurs des réactions critiques liées au catabolisme des acides aminés et à la production d'énergie.
Les *α-cétoacide déshydrogénases* décarboxylent les α-cétoacides et activent le résidu en fixant un CoA. Dans cette réaction, l'acide α lipoïque permet la fixation du coenzyme A sur le produit final. Il est réduit en DHLA en récupérant le potentiel réducteur donné par le pyrophosphate de thiamine (vit B1), et se réoxyde en αLA en générant un NADH quand le cycle est complet.
La *lipoamide déshydrogénase* peut aussi réduire αLA en DHLA, indépendamment de ce cycle complet. Elle consomme alors du NADH.
Le mécanisme complexe de la *pyruvate déshydrogénase* a été décrit au chapitre B-I-5.4.
L'acide α lipoïque intervient également dans la méthylation du tétrahydrofolate par décarboxylation de la glycine. Le cycle de méthylation sera décrit au chapitre D-IV.

2. ANTIOXYDANT

Il est qualifié de remarquable, parfois appelé antioxydant universel, ou antioxydant des antioxydants. Ses mécanismes d'action et ses rôles biologiques, complexes, sont souvent décrits de manière confuse et incomplète. Il est prétendu que αLA est lui-même un antioxydant, qu'il peut neutraliser l'oxygène singulet, sans préciser comment, ni en quelle forme il s'oxyde quand il cède ses électrons.

L'activité du couple DHAL/αLA, qui un fort caractère réducteur, est plus claire. Le DHAL peut piéger directement les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de l'azote (RNS). Il peut aussi régénérer les grands systèmes antioxydants : coenzyme Q10, vitamine C, vitamine E, glutathion.
C'est un antioxydant qualitativement efficace, mais quantitativement limité, du fait que le DHAL libre se trouve en concentration relativement faible, et que sa durée de vie est courte.

3. CHELATEUR DE METAUX

La capacité à fixer des métaux toxiques comme le mercure a été observée, mais manque de données pour évaluer son intérêt. La protection vis-à-vis des activités pro-oxydantes du fer et du cuivre est mieux documentée.

4. AUTRES

Diverses autres propriétés de l'acide lipoïque ont été décrites, notamment la protection d'un facteur nucléaire contrôlant l'expression et la régulation des gênes.

❍ CLUSTER (OU PROTÉINE) FER-SOUFRE

Les protéines fer-soufre interviennent dans les séquences de transport des électrons, aussi bien dans la chaîne respiratoire mitochondriale que dans la photosynthèse chez les végétaux.
Le fer est non héminique (libre à l'état d'oxydation +II ou +III) et le soufre sous forme de sulfure (état d'oxydation –II). Le fer et le soufre sont en quantités équimoléculaires. Ils se comportent comme des sous-unités d'un complexe protéique.
Le transport des électrons se fait par changement de valence du fer qui passe réversiblement du fer ferrique (Fe^{3+}) au fer ferreux (Fe^{2+}).

3. Antioxydants

La défense antioxydante est un métabolisme complexe qui sera développé au chapitre D-V.
Elle fait intervenir des métabolites (acide urique, bilirubine), des minéraux (sélénium, cuivre, zinc, manganèse), des cofacteurs déjà évoqués (acide α-lipoïque, coenzyme Q10), des enzymes *(superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase)*, deux vitamines : C et E, ainsi que des composés capables de neutraliser directement les dérivés pro-oxydants, appartenant à plusieurs familles : caroténoïdes, polyphénols, dérivés soufrés et hétérosides. Elle s'appuie enfin sur un tripeptide soufré omniprésent dans la protection face aux oxydations délétères : le glutathion.

❍ GLUTATHION

Le glutathion est un tripeptide formé d'acide glutamique, de cystéine et de glycine.
La cystéine occupe la place centrale et porte la capacité fonctionnelle du composé.

• Structure et synthèse

La particularité du glutathion est une liaison entre la fonction amine de la cystéine et l'acide glutamique qui ne se fait pas sur le groupement acide en α, comme habituellement dans les liaisons peptidiques, mais sur l'autre fonction acide carboxylique du glutamate, en position *γ*.
Cette liaison spécifique est catalysée par *la γ glutamyl-cystéine synthétase,* une ligase qui est l'enzyme limitante de la synthèse. Il y a ensuite fixation de glycine par la *glutathion synthétase.*
Les deux réactions consomment de l'ATP :

– *γ glutamyl-cystéine synthétase* : Glu + Cys + ATP → γ-Glu-Cys + ADP + Pi
– *glutathion synthétase* : γ-Glu-Cys + Gly + ATP → glutathion + ADP + Pi

• Sources de cystéine

Il a été montré sur un modèle de rongeur que le glutathion alimentaire peut-être absorbé intact au niveau du jéjunum. C'est une source potentielle mineure, car il est rare dans les aliments et en grande partie décomposé par la digestion, pour finalement apporter de la cystéine comme une autre protéine. Sa synthèse satisfait complètement les besoins.
L'acide aminé limitant est la cystéine, qui peut être apportée directement par les protéines animales ou végétales, recyclée lors du catabolisme des protéines endogènes, ou se former à partir de la méthionine, dans une branche du cycle de méthylation qui transsulfure l'homocystéine (chapitre D-IV).
Le glutathion est le plus gros consommateur de cystéine, 30 à 50 % du stock total de l'organisme se trouve dans sa structure, et environ la moitié de la cystéine qu'il incorpore provient de la transformation de l'homocystéine. Il y a dans l'organisme 10 à 50 fois plus de glutathion que de cystéine libre.

• Régulation

La régulation s'effectue principalement au niveau de la *γ glutamyl-cystéine synthétase*, qui possède deux sous unités : une lourde qui gère l'activité catalytique et une légère qui régule l'affinité pour les substrats et les inhibiteurs.
L'expression du gène codant pour cette enzyme est activée par l'état de stress oxydatif et les cytokines inflammatoires. Il y a en fait une modulation complexe, sensible à de nombreux stimuli, qui ajuste la synthèse selon les besoins de l'organisme.
Le glutathion exerce lui-même un rétrocontrôle négatif sur sa propre synthèse, pour éviter les excès. Une forte concentration en cystéine a également un effet inhibiteur, dès lors qu'il y a déjà une quantité suffisante de glutathion. On ne peut donc pas forcer la synthèse endogène en augmentant la quantité de précurseur. En revanche, un manque de cystéine et de méthionine peut conduire à une diminution du stock de glutathion, par incapacité à assurer une synthèse suffisante.

• Répartition

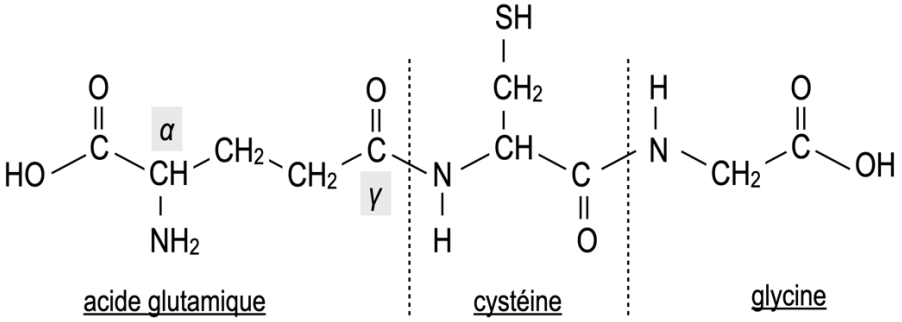
Toutes les cellules sont capables de synthétiser du glutathion, mais ce peptide est principalement produit par le foie, qui l'exporte dans l'ensemble l'organisme.
La synthèse s'effectue dans le cytosol cellulaire où il exerce une partie de son action. Il diffuse dans la matrice mitochondriale pour une autre partie de son activité : la protection de la chaîne respiratoire. Une faible proportion passe dans le milieu extracellulaire dans lequel son rôle est secondaire.

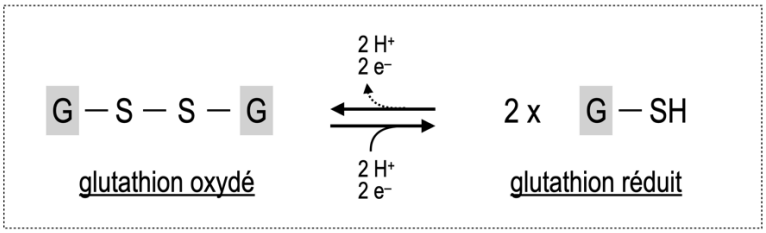
• **Les deux formes du cofacteur**

Le glutathion est un antioxydant qui oscille entre deux formes : une réduite (GSH) et une oxydée (GSSG).

Le passage de l'une à l'autre permet à certaines enzymes d'agir sur l'oxydation ou la réduction d'un autre substrat.

Dans la forme oxydée, deux molécules de glutathion sont associées par une liaison covalente : un pont disulfure entre les deux cystéines : GSSG.





• **LES DIFFÉRENTES FONCTIONS DU GLUTATHION**

La cystéine et sa fonction thiol sont responsables de **5 propriétés essentielles** du glutathion :

– Cofacteur d'oxydo-réduction par passage de la forme glutathion oxydé à glutathion réduit.

– Neutralisation des métaux de transition par chélation en les fixant sur ses atomes de soufre.

– Détoxication en formant un pont sulfure avec le toxique en présence de *glutathion transférase*.

– Cofacteur de la *protéine disulfure isomérase* (protéine chaperon) qui intervient dans la stabilisation de la conformation spatiale des protéines (chapitre C-IV, fin du paragraphe 6.2).

– Transporteur du radical oxyde nitrique (NO•) sous forme de S-nitrosoglutathion (GSNO) qui protège des réactions inadéquates de ce radical et permet son activité dans la signalisation cellulaire.

Le glutathion, **facteur majeur de la défense antioxydante**, est appelé : « le maître des antioxydants ».

– Il est <u>ubiquitaire</u> : présent au niveau du cytoplasme cellulaire, de la matrice mitochondriale (en protégeant la chaîne respiratoire) et secondairement dans le milieu extracellulaire.

– Il agit comme <u>antioxydant direct</u> capable de neutraliser des radicaux libres,
ou sert de <u>cofacteur</u> à la *glutathion peroxydase* qui inactive le pouvoir oxydatif des peroxydes :
R–O–OH + 2 GSH → GSSG + ROH + H_2O ou H_2O_2 + 2 GSH → GSSG + 2 H_2O

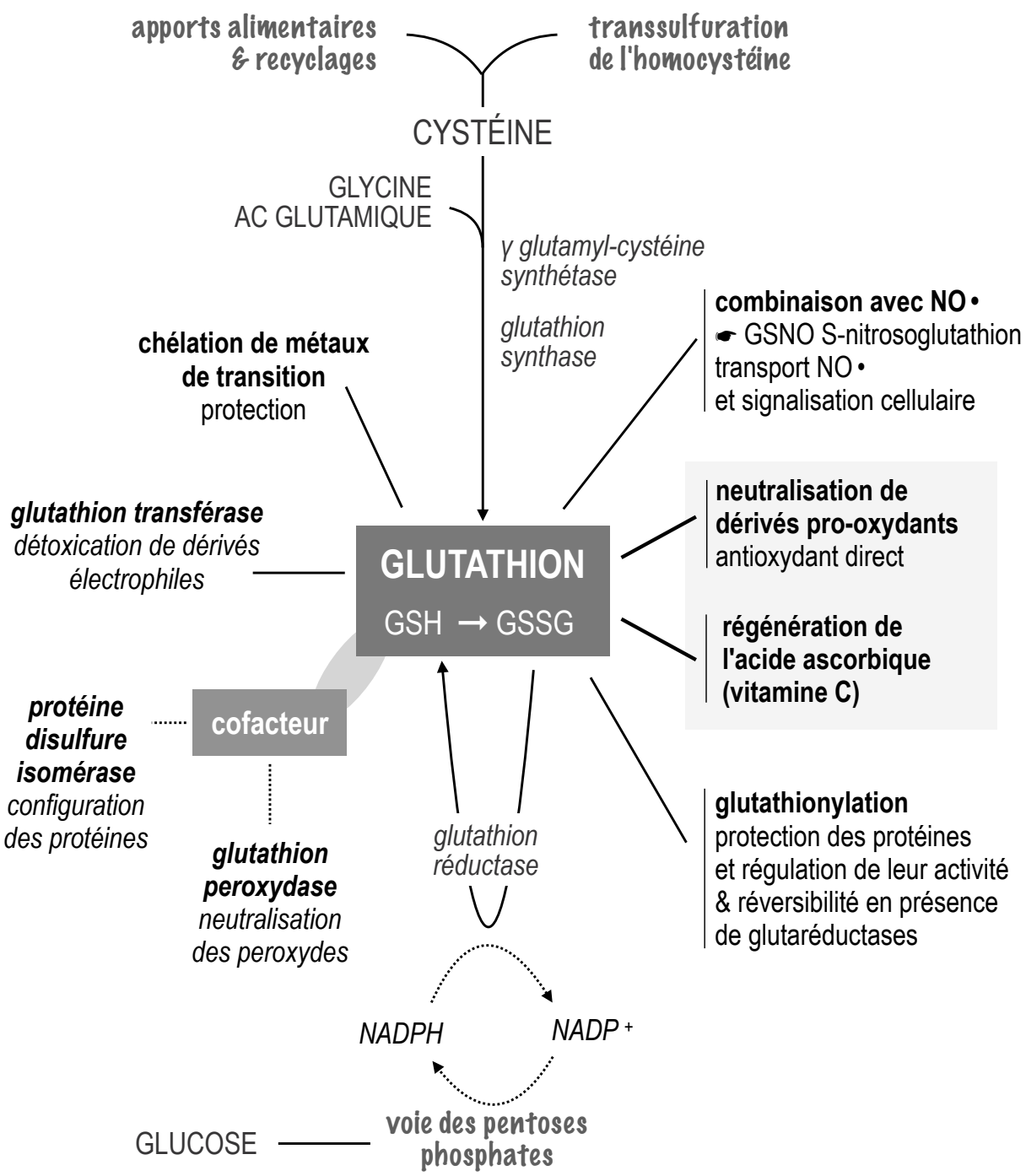
– Il permet la <u>glutathionylation</u> des protéines en se fixant par un pont disulfure sur des résidus cystéines, ce qui les protège de dégâts oxydatifs irréversibles, tout en bloquant certaines fonctions. C'est une modification réversible, en présence de glutarédoxines, qui lièrent le glutathion et restaurent la fonction thiol de la protéine qui retrouve ainsi toute sa fonctionnalité.
Le processus de glutathionylation est ubiquitaire. Il est activé par le stress oxydatif, notamment la présence de peroxydes. Il a un effet protecteur et aussi régulateur en activant ou inactivant la fonction de certaines protéines, (enzymatique ou de signalisation), en fonction de leurs facteurs de régulation.

– Il <u>régénère la vitamine C</u> quand elle s'est oxydée, qui elle-même régénère la vitamine E.

– Il <u>se régénère lui-même</u> par plusieurs voies, principalement celle la *glutathion réductase* dans laquelle il récupère ses électrons auprès du NADPH, qui lui peut être recyclé sans limite par le métabolisme.
GSSG + NADPH + H^+ → 2 GSH + $NADP^+$

La forte capacité de régénération du glutathion maintient un <u>rapport GSH/GSSG</u> élevé, de l'ordre de 100, qui marque une protection antioxydante optimale. Dans les situations de stress oxydatif, le rapport peut descendre jusqu'à 10, ce qui ne permet plus d'éviter les dégâts liés aux oxydations inadéquates.

Du fait de sa position centrale dans la défense antioxydante, il est essentiel de disposer d'une quantité suffisante de glutathion dans tout l'organisme et d'une régénération qui maintient le rapport GSH/GSSG fortement réducteur.



Métabolisme et fonctions du glutathion

• Autres structures soufrées

D'autres structures soufrées, contenant aussi des résidus cystéines, interviennent également dans la protection antioxydante.

La thiorédoxine a un mode d'action comparable à celui du glutathion, avec une régénération par la *thiorédoxine réductase*. C'est un antioxydant au même titre.

Les protéines ayant des résidus cystéines accessibles peuvent aussi jouer ce rôle, mais ce n'est pas leur fonction première, et cela peut altérer leur fonction habituelle. C'est pourquoi ces interventions sont considérées comme un dégât oxydatif, et non comme une véritable protection.

D III ~ LE MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE

1. Catabolisme des nutriments 3

1.1. Glycolyse anaérobie 3

1.2. ß oxydation des acides gras 3

1.3. La cétolyse 3

1.4. Aliments et calories 4

2. Cycle de Krebs (cycle de l'acide citrique) 5

3. Chaîne respiratoire mitochondriale 10

3.1. NADH et $FADH_2$: LES CARBURANTS 10

3.2. Théorie osmotique de peter mitchell 10

3.3. Les composants de la chaîne respiratoire 11

3.4. Les séquences de la chaîne respiratoire 11

3.5. Bilan 14

3.6. Régulation générale de la chaîne respiratoire 14

3.7. Découplage mitochondrial 15

3.8. Chaîne respiratoire et stress oxydatif 18

3.9. Inhibiteurs de la chaîne respiratoire 19

4. Bioénergétique globale, métabolisme basal et thermorégulation 20

4.1. Les diverses formes d'énergie 20

4.2. La place centrale de l'ATP 20

4.3. Thermorégulation 20

4.4. Métabolisme basal et global 23

5. Métabolisme énergétique et statut pondéral 25

5.1. Balance calorique et programme métabolique 25

5.2. Importance du couplage/découplage mitochondrial 26

5.3. Modification du métabolisme lors des prises et pertes de poids 27

6. Altération de la fonction mitochondriale 29

6.1. Effet du vieillissement sur les mitochondries 29

6.2. Les maladies mitochondriales 29

1. Catabolisme des nutriments

Les voies cataboliques des nutriments énergétiques ont été décrites en détail dans les chapitres concernés. Elles sont résumées dans le tableau suivant :

ALIMENT	NUTRIMENT	CATABOLISME	STOCKAGE
LIPIDES	acides gras (AG)	ß oxydation	triglycérides
	AG ➥ corps cétoniques	cétolyse	-
GLUCIDES	glucose (ou fructose)	glycolyse anaérobie + oxydation du pyruvate	glycogène AG → triglycérides
PROTÉINES	AA ➥ glucose		protéines musculaires *
	AA ➥ corps cétoniques	cétolyse	-

* Il ne s'agit pas d'un stockage proprement dit mais c'est malgré tout une réserve dans laquelle le métabolisme va puiser si besoin.

1.1. Glycolyse anaérobie

• C'est un **métabolisme très ancien**, que l'on retrouve dans toutes les cellules vivantes, y compris les plus anciennes. Pour les bactéries anaérobies et les cellules cancéreuses, qui n'utilisent pas l'oxygène, c'est la seule voie de métabolisation du glucose qui conduit à l'acide lactique.

glucose + 2 ADP + 2 Pi → 2 lactate + 2 ATP

Elle produit 2 ATP par glucose. C'est peu, mais suffisant pour alimenter une cellule, qui doit cependant pour cela consommer beaucoup de sucre et rejeter l'acide lactique dans le milieu extérieur (c'est le principe des fermentations lactiques).

• En **milieu aérobie,** la glycolyse prend une autre orientation :

– Le pyruvate n'étant pas réduit en lactate, le NADH produit n'est pas réutilisé et peut donc alimenter la chaîne respiratoire mitochondriale, ce qui peut générer 3 ATP.
– La transformation du pyruvate en acétyl-CoA produit un NADH supplémentaire.
– L'acétyl-CoA peut alors entrer dans le cycle de Krebs qui génère du GMP, du NADH et du $FADH_2$.
– NADH et $FADH_2$ alimentent la chaîne respiratoire mitochondriale qui génère massivement de l'ATP.

Au final, le catabolisme complet du glucose par voie oxydative est beaucoup plus productif en énergie, puisque le bilan passe de 2 à 38 ATP !

1.2. ß oxydation des acides gras

La ß oxydation se déroule dans les mitochondries et permet à toutes les cellules de l'organisme de puiser l'énergie dans les acides gras, avec deux exceptions.

– Les globules rouges qui n'ont pas de mitochondries.
– Les cellules nerveuses, du fait que la barrière hémato-encéphalique permet un passage très limité des lipoprotéines, qui ne peuvent délivrer aux neurones des quantités suffisantes d'acides gras.

Ces cellules sont dites glucodépendantes, c'est-à-dire qu'elles doivent être suffisamment alimentées en glucose ou, à défaut, en corps cétoniques.

Le bilan de la ß oxydation d'un AG saturé à 16 carbones (acide palmitique) est le suivant :

palmityl-CoA + 7 FAD + 7 NAD+ 7 CoA-SH → 8 acétyl-CoA + 7 $FADH_2$ + 7 NADH + 7 H^+

Le bilan énergétique immédiat est nul, aucun ATP n'est généré directement.

En revanche, la réoxydation de $FADH_2$ et NADH par la chaîne respiratoire, ajoutée au catabolisme complet des acétyl-CoA, conduit à un bilan de 129 ATP.

Pour les acides gras insaturés, il y a un $FADH_2$ de perdu (soit 2 ATP) par double liaison.

Pour les acides gras impairs, il y a un résidu propionyl-CoA, qui est ensuite carboxylé en succinyl-CoA pour rejoindre le cycle de Krebs.

La ß-oxydation ne fournit pas d'énergie indépendamment de la chaîne respiratoire mitochondriale, et ne peut donc pas produire d'ATP en anaérobiose (absence d'oxygène).

1.3. La cétolyse

Les **corps cétoniques** sont produits à partir de divers précurseurs pour donner de l'acétoacétate qui peut être réduit en ß-hydroxybutyrate.

acétoacétate + NADH + H^+ ⇆ ß-hydroxybutyrate + NAD^+

La cétogenèse utilise l'énergie déjà présente dans les structures (en particulier l'activation par le coenzyme A pour l'acétyl-CoA), et ne consomme pas d'ATP.

Le NADH nécessaire pour former le ß-hydroxybutyrate est restitué par la réaction inverse lors de la cétolyse, qui reforme l'acétoacétate. Son bilan est donc nul.

La **cétolyse** commence par une activation de l'acétoacétate par le coenzyme A, qui nécessite une hydrolyse complète de l'ATP (soit l'équivalent de 2 ATP)

acétoacétate + ATP + CoA-SH → acétoacétyl-CoA + AMP + 2 Pi

Elle restitue au final deux acétyl-CoA, prêt à entrer dans le cycle de Krebs.

L'utilisation métabolique des corps cétoniques pour produire de l'énergie à un coût supplémentaire, puisqu'il faut au final l'équivalent de 2 ATP pour restaurer deux acétyl-CoA qui étaient là au départ de la cétogenèse complète.

Une fois libéré des corps cétoniques, l'acétyl-CoA peut entrer dans le cycle de Krebs et produire de l'énergie en alimentant la chaîne respiratoire.

L'**intérêt de la cétogenèse/cétolyse** est de créer, à partir des acides aminés ou de l'acétyl-CoA issu des acides gras, un nutriment énergétique alternatif qui se transporte, entre facilement dans les cellules et vient suppléer au manque de glucose, notamment pour les cellules glucodépendantes du cerveau qui sont en danger dans ce contexte.

1.4. Aliments et calories

L'apport calorique des aliments est fonction de la quantité de glucides, lipides, protéines et éthanol.
Pour chaque famille, il a été défini la correspondance suivante, reconnue de manière consensuelle :
glucides : 4 kcal/g ; protéines : 4 kcal/g ; lipides : 9 kcal/g ; éthanol : 7 kcal/g.
Cette correspondance est obtenue par des mesures thermodynamiques, et peut être nuancée par une approche biochimique.

❍ **MESURES THERMODYNAMIQUES**

La bombe calorimétrique mise au point par MARCELLIN BERTHELOT à la fin du XIXème siècle permet de mesurer l'énergie potentielle d'un composé chimique par la chaleur de sa combustion complète.

L'énergie produite par la combustion des aliments dans un organisme peut se calculer par la différence entre la chaleur de leur combustion totale (état initial) et celle des déchets éliminés (état final), qui correspond à ce qui a été libéré par le catabolisme.

Les mesures de l'énergie des nutriments purement lipidiques, glucidiques ou protidiques par la **bombe calorique** ont donné les résultats suivants, exprimés en kilocalories ou en kilojoules :

NUTRIMENT	kcal/g	kJ/g
lipides	9,1	38,6
glucides	4,1	17,4
protides	5,6	23,8

Dans un organisme vivant, les résidus des lipides et des glucides (H_2O et CO_2) sont dépourvus d'énergie. Le rendement énergétique est donc le même.

Pour les protéines : c'est différent.
Dans la bombe calorique, l'azote est transformé en nitrate alors que **dans l'organisme**, il est transformé en urée, un composé qui dégage 1,5 Kcal/g.
L'énergie réellement produite dans l'organisme est donc la différence.

NUTRIMENT	kcal/g
protéines	5,6
urée	1,5
bilan	4,1

C'est ainsi que les valeurs énergétiques des aliments ont été définies :

NUTRIMENT	kcal/g	kJ/g
lipides	9,1	38,6
glucides	4,1	17,4
protides	4,1	17,4

❍ CALCULS BIOCHIMIQUES

Le point de départ est donné par les 4 kcal/g (en arrondi) du glucose, lorsqu'il est totalement catabolisé, ce qui est le cas dans l'organisme :

glucose + 38 (ADP + Pi) + 6 O_2 → 6 CO_2 + 6 H_2O + 38 ATP

La valeur 38 ATP est choisie ici arbitrairement. Elle pourrait aussi être considérée à 36.

Le tableau suivant calcule sur la base du rapport 38 ATP/4 kcal l'équivalent Kcal (densité calorique) en fonction du nombre d'ATP produit par le catabolisme complet.

nutriment	poids moléculaire	catabolisme complet	densité calorique calculée
glucose (C6)	180	38 ATP	4 kcal/g
acide caproïque (C6)	116	46 ATP	7,5 kcal/g
acide stéarique (C18)	284,5	146 ATP	8 kcal/g
éthanol (C2)	46	16 ATP	6,6 kcal/g

Les chiffres obtenus confirment la tendance, tout en apportant des nuances.

• Pour les **protéines**, établir une correspondance considérerait qu'à poids égal, une protéine peut se transformer en glucose avec un bilan énergétique nul. Cela est relativement complexe, car il y a deux facteurs variables selon chaque acide aminé qui viennent moduler le chiffre :

– Les acides aminés sont globalement plus légers que le glucose (moins d'oxygène), ce qui a tendance à accroître leur densité calorique.

– La néoglucogenèse est consommatrice d'énergie (6 ATP et 2 NADH à partir du pyruvate), ce qui diminue le bilan global et abaisse la densité calorique réelle.

La prise en compte de l'énergie non utilisée et éliminée avec l'urée ramène la valeur énergétique des protéines du point de vue thermodynamique à celle des glucides.

Le bilan des deux facteurs de variation, ajouté au fait que les protéines doivent utiliser une part non négligeable de leur énergie pour leur digestion (de l'ordre de 20 % qui sont dissipés en chaleur), fait qu'en réalité, les protéines produisent moins d'ATP que les glucides.

• Les **lipides** sont nettement plus caloriques, et ceci d'autant plus que la chaîne des acides gras est longue et d'autant moins que cette chaîne est insaturée. La densité calorique calculée varie selon la qualité des lipides. Elle est globalement plus faible que les 9 kcal mesurées par la thermodynamique.

• L'**alcool** est théoriquement plus calorique que les glucides s'il est totalement métabolisé par la voie optimale de production énergétique, ce qui n'est généralement le cas, une part importante de son énergie étant directement dissipée sous forme de chaleur (20 à 30 %).

❍ ORIGINE DE LA DIFFÉRENCE

La différence entre les deux approches vient du fait qu'il y a, pour l'énergie contenue dans les aliments, deux destinées : produire de l'ATP qui fait fonctionner l'organisme et permet de stocker des réserves, ou produire de la chaleur (thermogenèse) qui maintient la température corporelle.

Globalement, les protéines et les lipides sont moins efficaces que les glucides pour produire de l'ATP, et dégagent donc plus de chaleur. Il est alors logique que les muscles et le cerveau, qui ont besoin d'ATP et n'ont aucun avantage à trop s'échauffer, utilisent préférentiellement les glucides, alors que la thermogenèse utilise préférentiellement les acides gras.

Ce constat va aussi dans le sens d'un effet plus favorable des glucides sur la prise de poids : ils produisent efficacement de l'ATP qui soutient l'anabolisme et le stockage, ce qui conduit à synthétiser des acides gras et les mettre en réserve, avec l'effet complémentaire de l'insuline sécrétée en présence de glucose.

Le **métabolisme oxydo-réducteur** considère les transferts d'électrons et concerne un vaste ensemble de composés minéraux et organiques, qui oscillent entre un état oxydé (avide d'électrons) et réduit (donneur d'électrons).

Le **métabolisme acide base** considère les transferts de protons (ions H^+). La capacité des substances en solution à les libérer ou les fixer détermine le pH du milieu liquide, qui influe sur l'activité de certains processus biologiques.

L'état acido-basique des liquides biologiques dépend des proportions en minéraux acidifiants, (donneurs de protons) et alcalinisants (neutralisateurs de protons), de l'accumulation éventuelle de composés organiques acides, et de la quantité de dioxyde de carbone (CO_2) retenue, qui, en se dissolvant, est un facteur acidifiant.
Cet état est sous la dépendance de la fonction rénale qui élimine l'excès d'ion H^+, de la fonction respiratoire qui rejette le CO_2, et de l'efficacité métabolique qui dégrade les acides organiques en CO_2 facilement éliminables par les poumons.

*L'acidose métabolique de bas niveau, ou **acidose cellulaire** est largement décrite dans les ouvrages naturopathiques sur la base d'observations de symptômes, et avec des explications peu étayées qui n'entrent pas dans le détail des mécanismes biochimiques. Ce chapitre tente d'apporter cette rigueur, parfois sous forme d'hypothèses à considérer avec réserves, du fait du manque de données fiables sur le sujet.*

BASE DE CONNAISSANCES UTILES	
Réactions acido-basiques, pH et pKa	A-IX-3
Structure et propriétés générales des minéraux	B-II et B-IV

1. Physiologie de l'équilibre acido-basique

1.1. Notion de PH

Le pH (potentiel hydrogène) définit si un milieu est acide (pH < 7), basique (pH > 7) ou neutre (pH = 7). Dans l'organisme, il est différent selon les secteurs. Ainsi, le pH du sang artériel est environ de 7,4 alors que celui des urines varie de 5,2 à 6,4. Celui de la salive est environ de 6.

Le pH est déterminé par l'équation d'Hendersson-Hasselbach :

$$pH = pK_a + \log [HCO_3^-]/[CO_2]$$

Dans l'organisme, il y a un équilibre entre les ions H^+, qui confèrent l'acidité dans les liquides, et le gaz carbonique (CO_2).

$$CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^-$$

dioxyde de carbone + eau — acide carbonique — ion hydrogène (proton) + bibarbonate

Les ions H^+ et le CO_2 sont produits par le métabolisme.
Les ions H^+ s'éliminent par le rein, avec une capacité limitée. Le CO_2 s'élimine par les poumons, avec un potentiel plus élevé, qui peut s'accroître en augmentant la vitesse et l'amplitude de la respiration.

1.2. Mécanisme de la pathologie acido-basique

• La physiologie est optimale dans certaines limites de pH qui définissent la zone d'homéostasie.
L'accumulation d'acidité crée un état d'acidose, et son déficit un état d'alcalose. Les acidoses sont plus fréquentes, l'organisme ayant plus de facilité à produire de l'acidité qu'à l'éliminer.

• Selon la **source d'acidité** et la **voie d'élimination** en cause, ce n'est pas le même facteur d'acidification qui est à l'origine de la perte de neutralité.

– Si l'origine est alimentaire (pour les entrées) ou rénale (pour les sorties), c'est l'ion H^+ qui s'accumule ou fait défaut, et on parle d'acidose ou alcalose métabolique.
– Si c'est le dioxyde de carbone (CO_2) qui s'accumule ou fait défaut, par modification de l'efficacité respiratoire, on parle d'acidose ou alcalose respiratoire.

• **Les deux mécanismes se compensent** l'un l'autre.
– Si des ions H^+ s'accumulent dans le milieu extracellulaire et notamment dans le sang (situation d'acidose métabolique), l'augmentation du rythme respiratoire élimine davantage de CO_2, ce qui favorise une alcalose respiratoire et ramène le pH vers la neutralité.
– En cas d'origine respiratoire, c'est la fonction rénale qui s'adapte pour préserver la neutralité du pH.

• Lorsque surviennent des troubles acido-basiques, les **systèmes de régulation** sont de trois ordres avec des délais d'intervention différents :
– Immédiat par les systèmes tampons (bicarbonates et protéines sanguines), qui neutralisent les excès sans les éliminer.
– Rapide, de l'ordre de quelques minutes, par la régulation pulmonaire de l'élimination du CO_2.
– Retardé de 12 à 24 heures, pour la régulation rénale qui ajuste la réserve en base en retenant ou en éliminant davantage les bicarbonates.

1.3. Les différents niveaux de la pathologie acido-basique

• L'**acidose** et l'**alcalose,** tels qu'ils sont décrits en médecine, concernent le **sang artériel,** où la sortie d'homéostasie a des conséquences marquées, mettant en jeu le pronostic vital, ce qui conduit à des soins d'urgence, voire de réanimation.

• L'**acidité gastrique** est un phénomène local nécessaire à la digestion, compensé au niveau digestif par une alcalinité des sécrétions pancréatiques déversées dans l'intestin. Les troubles d'acidité gastrique ou de reflux de cette acidité dans l'œsophage n'ont pas de lien avec l'acidification globale de l'organisme.

• L'**acidification** décrite en nutrition et en naturopathie est une acidité modérée qui concerne avant tout le milieu intracellulaire, avec des conséquences sur le métabolisme, principalement en favorisant la fuite de minéraux alcalins. Il s'agit d'une perturbation de terrain avec un impact sur les fonctions biologiques qui n'est pas considérée par la médecine comme une pathologie. C'est pourquoi on parle d'acidose métabolique discrète ou latente, ou **d'acidose cellulaire**, pour éviter toute confusion.

1.4. Importance de l'élimination rénale

• La **voie pulmonaire**, sauf perturbation de la fonction respiratoire, s'adapte facilement pour maintenir un niveau de CO_2 adéquat et éliminer les excès, y compris quand ils sont importants.

• La **voie rénale** est plus limitée. Lors de productions importantes d'acidité par l'organisme, il y a une saturation de la capacité d'excrétion, et accumulation d'ions H^+ créant un état d'acidose métabolique qui peut atteindre le sang artériel, avec des conséquences graves nécessitant des soins d'urgence.
Le plus souvent, l'acidose ne concerne que le milieu intracellulaire, sans conséquence perceptible, avec cependant une modification de terrain avec des perturbations fonctionnelles liées notamment à la déminéralisation. C'est l'acidose métabolique cellulaire ou latente.

• L'**excrétion de l'acidité par voie urinaire** fait intervenir 4 paramètres :
– L'acidité libre (AL) correspond aux ions H^+ libres qui déterminent le pH. Elle représente moins de 1% de l'acidité excrétée par le rein.
– Les ions phosphates correspondent à l'acidité titrable (AT), qui représente environ 1/3 de l'acidité excrétée par le rein.
– Les ions ammonium (NH_4^+) éliminent l'excès d'acidité fixée sur l'ammoniaque ($NH_3 + H^+ \rightarrow NH_4^+$) et représentent environ 2/3 de l'acidité excrétée par le rein.
– Les ions bicarbonates excrétés, alcalins, interviennent dans le sens contraire (réduction du pH).

• Le **pH urinaire** représente moins de 1% de l'excrétion acide et peut fluctuer en fonction de divers facteurs. Même mesuré trois fois par jours pendant une semaine, il donne des résultats parfois peu cohérents et sa valeur diagnostique est incertaine. On ne peut pas affirmer ou infirmer une acidose métabolique cellulaire sur ce simple critère.

• Il existe un test beaucoup plus fiable pour cet objectif, **l'excrétion nette d'acides (ENA)**.
C'est la référence médicale pour déterminer l'excrétion acide par les reins. Elle se calcule par la formule suivante, qui fait suite à la mesure des 4 paramètres cités précédemment sur les urines de 24 heures, exprimés en milliéquivalents (mEq), c'est-à-dire le nombre de charges acides, par jour.

$$ENA = AL + AT + [NH_4^+] - [HCO_3^-]$$

Les valeurs fluctuent entre 10 et 150 mEq/jour, selon le type d'alimentation.
Plus l'ENA est élevée, plus on considère que l'alimentation est acidifiante. Si la capacité rénale à éliminer les excès est saturée, il y a alors une accumulation d'acidité dans les cellules ou les tissus, avec des conséquences néfastes sur la santé générale.
Le seul souci, et il est majeur, est qu'il n'y a pas de technique automatisée pour déterminer l'un des paramètres nécessaires au calcul de l'ENA : l'acidité titrable. On ne trouve plus de laboratoires qui acceptent de réaliser des techniques manuelles d'un autre temps ! Et il faut, en plus, prélever les urines de 24h dans l'idéal sur plusieurs jours, ce qui est très contraignant !

• Le niveau d'**ions ammonium** urinaires, le plus fluctuant en fonction de l'excrétion acide, pourrait être un paramètre intéressant.

1.5. Deux catégories de composés acides : fixes et volatils

Les dérivés acides apportés par l'alimentation ou produits par le métabolisme sont de deux types :

– Les **acides volatils**, métabolisables en CO_2, sont ainsi facilement éliminés par voie pulmonaire. Ils ne posent problème qu'en cas d'insuffisance métabolique ou respiratoire.

– Les **acides fixes**, non métabolisables apportent une acidité qui ne peut s'évacuer que par élimination rénale des ions H^+, un processus limité qui peut facilement être débordé en cas d'excès, et encore plus s'il y a insuffisance rénale. Les acides sont minéraux, formés à partir du soufre, du phosphore ou du chlore, ou organiques, principalement l'acide urique issu de la dégradation des purines.

1.6. Hiérarchie du pouvoir acidifiant

Dans le système redox, le potentiel standard des diverses structures donne une hiérarchie dans le pouvoir oxydant. Une structure donnée a le pouvoir d'oxyder celles qui ont un potentiel standard plus faible, et de réduire celles qui ont un potentiel standard plus élevé.

Dans le système acide-base, c'est la même chose avec le pKa : les structures ont un pouvoir d'acidification du milieu, c'est-à-dire d'augmenter le nombre d'ions H^+ libres et diminuer le pH, d'autant plus fort qu'elles ont un pKa faible (allant vers le négatif ou amplifiant la valeur négative). La présence d'une autre substance avec un pKa plus élevé neutralise une partie de ce pouvoir acidifiant, ce qui se traduit par une augmentation le pH.

Il y a donc une hiérarchie du pouvoir acidifiant entre les différents composés minéraux et organiques qui circulent dans les liquides biologiques.
Le pKa se définit pour un couple acido-basique, dans lequel il y a un composant capable de fixer un proton (ion H^+), et l'autre de le libérer.
Les structures qui peuvent libérer plusieurs ions H^+ ont plusieurs pKa, et les composés intermédiaires peuvent agir dans un sens ou dans l'autre selon le pH : ce sont des tampons.

Le tableau proposé page suivante récapitule les pKa des divers composés dans les liquides biologiques. On y constate que :

– Le chlore et le soufre sont les minéraux ayant le pouvoir acidifiant le plus fort. Le chlore, le plus souvent apporté en même temps que le sodium qui le neutralise, a peu d'impact sur l'acidité, alors que le soufre apporté sous forme organique et métabolisé en sulfate quand il se trouve en excès est un facteur important d'acidification cellulaire.

– Le phosphore a un pouvoir acidifiant plus faible. Il est cependant influent car ses apports sont élevés et deviennent couramment excessifs.

– Le CO_2 qui se solubilise en acide carbonique a un pouvoir acidifiant faible, qui peut cependant devenir significatif en cas de forte accumulation.

– Les acides organiques ont globalement un pouvoir acidifiant moyen ou faible, l'acide oxalique étant celui qui a le pKa le plus faible (et donc la capacité d'acidification la plus importante). Leurs effets sur le pH, sauf excès d'apport ou de production, sont facilement neutralisés par les pouvoirs tampons.

COUPLES ACIDO-BASIQUES		pKa1	pKa2	pKa3
Cl	[acide chlorhydrique] $HCl \rightleftarrows Cl^-$ [chlorure]	– 6,3		
S	[acide sulfurique] $H_2SO_4 \rightleftarrows HSO_4^- \rightleftarrows SO_4^{2-}$ [sulfate]	– 3,0	1,9	
N	[acide nitrique] $HNO_3 \rightleftarrows NO_3^-$ [nitrate]	– 1,8		
	[acide oxalique] $H_2C_2O_4 \rightleftarrows HC_2O_4^- \rightleftarrows C_2O_4^{2-}$ [oxalate]	1,2	4,2	
P	[acide phosphorique] $H_3PO_4 \rightleftarrows H_2PO_4^- \rightleftarrows HPO_4^{2-} \rightleftarrows PO_4^{3-}$ [phosphate]	2,1	7,2	12,3
	[acide pyruvique] $C_3H_4O_3 \rightleftarrows C_3H_3O_3^-$ [pyruvate]	2,4		
	[acide citrique] $C_6H_8O_7 \rightleftarrows C_6H_7O_7^- \rightleftarrows C_6H_6O_7^{2-} \rightleftarrows C_6H_5O_7^{3-}$ [citrate]	3,1	4,7	6,4
	[acide fumarique] $C_4H_4O_4 \rightleftarrows C_4H_3O_4^- \rightleftarrows C_4H_2O_4^{2-}$ [fumarate]	3,1	4,6	
N	[acide nitreux] $HNO_2 \rightleftarrows NO_2^-$ [nitrite]	3,3		
	[acide malique] $C_4H_6O_5 \rightleftarrows C_4H_5O_5^- \rightleftarrows C_4H_4O_5^{2-}$ [malate]	3,5	5,1	
	[acide lactique] $C_2H_6O_3 \rightleftarrows C_2H_5O_3^-$ [lactate]	3,9		
	[acide succinique] $C_4H_6O_4 \rightleftarrows C_4H_5O_4^- \rightleftarrows C_4H_4O_4^{2-}$ [succinate]	4,2	5,6	
	[acide acétique] $C_2H_4O_2 \rightleftarrows C_2H_3O_2^-$ [acétate]	4,7		
	[acide urique] $C_3H_4N_4O \rightleftarrows C_3H_3N_4O^-$ [urate]	5,4		
C	[acide carbonique] $H_2CO_3 \rightleftarrows HCO_3^-$ [bicarbonate] $\rightleftarrows CO_3^{2-}$ [carbonate]	6,35		
N	[ion ammonium] $NH_4^+ \rightleftarrows NH_3$ [ammoniaque]	9,2		
	[eau] $H_2O \rightleftarrows OH^-$ [ion hydroxyde]	14		

2. Acidité liée aux éléments minéraux

Certains minéraux, principalement le phosphore (P), le soufre (S), le chlore (Cl) et l'azote (N), apportés directement sous forme d'anions sulfates, phosphates, chlorures, nitrates ou nitrites, ou métabolisés comme tels par le catabolisme des substances organiques qui en contiennent, enrichissent les milieux aqueux en ions H^+ libres et les acidifient, du fait de leur faible pKa.

– Phosphore : H_3PO_4 (acide phosphorique) $\rightleftarrows H^+ + H_2PO_4^-$ (phosphate)

– Soufre : H_2SO_4 (acide sulfurique) $\rightleftarrows 2\ H^+ + SO_4^{2-}$ (sulfate)

– Chlore : HCl (acide chlorhydrique) $\rightleftarrows H^+ + Cl^-$ (chlorure)

– Azote : HNO_3 (acide nitrique) $\rightleftarrows H^+ + NO_3^-$ (nitrate) ou HNO_2 (acide nitreux) $\rightleftarrows H^+ + NO_2^-$ (nitrite)

Ces 4 éléments minéraux n'ont pas le même impact sur l'acidification de l'organisme.

– Le **phosphore** et le **soufre** sont des acidifiants majeurs.

– Le **chlore** se trouvant généralement en quantité à peu près équivalente à celle du sodium : l'un et l'autre se neutralisent mutuellement du point de vue de l'acidité.

– L'**azote** n'a pas d'impact significatif sur l'acidification de l'organisme, parce que les oxyanions associés aux acides (nitrites et nitrates) s'y trouvent en proportion faible, et que la forme azotée réduite, l'ammoniaque (NH_3), est un moyen de fixer l'acidité (ion NH_4^+) et de l'éliminer.

3. Acidité liée aux structures organiques

Le catabolisme complet des structures organiques, destiné à fournir de l'énergie, conduit à la formation de CO_2 facilement éliminé par voie respiratoire. Il n'est donc pas une source d'acidification.
Dans certains cas, des dérivés intermédiaires du métabolisme sont des acides organiques. Ils sont volatils car ils ont la capacité d'être dégradés en CO_2. Ils peuvent néanmoins contribuer à l'acidification s'ils s'accumulent, pour diverses raisons.

La plupart des acides organiques apportés par l'alimentation sont complètement catabolisés, jusqu'au stade CO_2. Ce sont donc des acides volatils. Sauf dans le cas d'une insuffisance métabolique qui ralentit leur transformation, ils ne s'accumulent pas, et ne sont donc pas acidifiants.

Le catabolisme qui dégrade les structures organiques pour leur renouvellement conduit parfois à un produit terminal acide, éliminé par les urines. Il s'agit dans ce cas d'acides fixes. En cas d'accumulation par excès de production ou insuffisance rénale, ils contribuent alors à l'acidification.

3.1. Acides issus du catabolisme énergétique

• Des **acides organiques volatils** sont produits par le métabolisme, principalement celui des glucides. Certains ont une fonction biologique et sont maintenus à un niveau suffisant pour cela (acide citrique, acide malique, acide succinique…). Les excès sont destinés à être complètement dégradés pour former du gaz carbonique (CO_2) qui porte encore l'acidité. Quand il se dissout en acide carbonique (H_2CO_3), il exprime cette acidité. Quand il s'élimine sous forme gazeuse par les poumons, il la fait disparaître.

• L'acidité liée aux acides volatils peut **s'accumuler** dans **plusieurs contextes** :
– Forte production,
– Défaut de métabolisation, ou d'activité respiratoire insuffisante pour une élimination complète.

• **Deux exemples** d'augmentation significative des acides organiques issus du métabolisme :
– L'accumulation d'acide lactique dans les muscles après un effort prolongé, lorsqu'il n'y a plus assez d'oxygène pour cataboliser l'acide pyruvique issu de la glycolyse. Celui-ci n'a alors pas d'autre issue que se transformer en un acide lactique, un cul-de-sac métabolique qui s'accumule.
Ce n'est pas pour autant un acide fixe, car dès que l'oxygénation est suffisante, il y a retour vers l'acide pyruvique qui peut alors aller au bout de son catabolisme.
– L'apport excessif d'alcool éthylique entraîne une consommation abondante de NAD^+ pour sa métabolisation. Cela perturbe le métabolisme glucidique qui ne dispose plus de tous les NAD^+ dont il a besoin, avec accumulation de dérivés intermédiaires acides.
D'autre part, l'oxydation complète de l'éthanol forme de l'acide acétique, qui ne peut généralement pas être totalement activé en acétyl-CoA pour être complètement catabolisé, et qui s'accumule alors.

Dans les deux cas, le phénomène d'acidification est transitoire.

• **Importance de l'alimentation et du terrain biologique**

Les acides volatils d'origine métabolique ne sont généralement pas une source suffisante pour acidifier durablement un organisme, sauf en cas de forte déviance alimentaire. Ils y contribuent plus ou moins.
Ils prennent davantage d'importance chez certaines personnes ayant une faiblesse métabolique[44]. Elles produisent trop d'acides organiques par dégradation incomplète des chaînes carbonées glucidiques, et peinent à les éliminer. Le déficit en vitamine B1 accentue ce phénomène.

3.2. Acides organiques alimentaires (volatils)

Les aliments contiennent des acides organiques, parfois suffisamment pour leur donner un goût acide. Les principaux sont :

– L'**acide oxalique,** présent dans la rhubarbe, l'oseille, les épinards, le cacao… est le plus acidifiant des acides organiques, peu métabolisé dans l'organisme et principalement éliminé par voie urinaire.

– L'**acide citrique** est présent dans les agrumes, (particulièrement le citron) les tomates, les fruits acides (notamment avant maturité). On le trouve aussi comme additif alimentaire (E330).

[44] Par sa capacité à identifier ce terrain et le prendre en charge : la naturopathie a une approche spécifique de l'acidose cellulaire.

C'est un élément clef du cycle de Krebs, aussi appelé cycle de l'acide citrique, par lequel il est transformé en divers composés du métabolisme général. Il peut s'accumuler en cas de ralentissement du cycle, car il n'a pas d'autre voie de métabolisation.

– L'**acide acétique**, présent dans le vinaigre, est également utilisé comme additif alimentaire (E260). Il est aussi produit par le catabolisme de l'éthanol. Il entre dans le métabolisme énergétique en fixant le coenzyme A. L'acétyl-CoA formé est la plaque tournante des métabolismes glucidiques, lipidiques et cétoniques. L'acide acétique s'accumule lorsque son activation par le coenzyme A est incomplète.

De manière générale, les acides organiques d'origine alimentaire n'ont pas ou très peu d'impact sur l'acidification de l'organisme, parce qu'ils sont rapidement inclus dans le métabolisme et leur excès est catabolisé en CO_2, ensuite facilement éliminé.

Certaines personnes supportent assez mal cette acidité, pour des raisons mal élucidées, pouvant être une certaine lenteur à les métaboliser ou les éliminer, ou une autre raison. Les acides volatils peuvent dans ce cas contribuer provisoirement à une acidification, avec de faibles conséquences sur l'acidité générale. L'acide oxalique est celui qui, théoriquement, pourrait poser le plus de problèmes.

3.3. Acides fixes organiques endogènes

Le métabolisme produit des dérivés acides organiques qui sont le stade terminal de la dégradation de certaines molécules endogènes ou exogènes.

Le principal est l'acide urique, produit final du catabolisme des xanthines, sous l'action de la *xanthine oxydase*. Son niveau circulant (uricémie) est principalement dû au catabolisme des bases puriques (adénine, guanine) qui composent les nucléotides, et proviennent soit du recyclage interne, soit de l'apport alimentaire. Les dérivés xanthines du café ou du cacao, lors de diverses expérimentations, n'ont pas provoqué d'augmentation importante de l'uricémie.

L'acide urique a une fonction antioxydante. Sa contribution à l'acidité reste modérée du fait de son pKa. Son excès pose surtout problème par sa capacité à provoquer des inflammations articulaires.

4. Rôle protecteur des minéraux alcalinisants

Les éléments de la première colonne de la classification de Mendeleïev (alcalins) et de la seconde (alcalinoterreux), forment des cations associés à des anions qui s'échangent facilement avec ceux des acides. Ils équilibrent ainsi les charges ioniques négatives à la place des ions H^+, ce qui diminue le nombre de protons libres et augmentent le pH. Ils interviennent également au niveau urinaire avec globalement un effet favorable sur l'élimination des ions H^+. Ils sont considérés comme alcalinisants.

Quatre d'entre eux sont abondants dans les liquides biologiques :

– Métaux alcalins : sodium (sous forme Na^+) et potassium (sous forme K^+).

– Métaux alcalinoterreux : calcium (sous forme Ca^{++}) et magnésium (sous forme Mg^{++}).

• **K^+, Ca^{++} et Mg^{++}**, en plus de leurs fonctions habituelles, forment le socle de la protection antiacide des liquides biologiques.

• Le **sodium,** par nature alcalinisant, se trouve en quantité à peu près équivalente à celle du chlore, ce qui les neutralise mutuellement. En excès jusqu'à obtenir un ratio Na/K > 1, il favorise l'acidification en perturbant la fonction rénale et notamment en augmentant les fuites de calcium.

• Parmi les **métaux de transition**, le manganèse et le fer sont parfois cités comme minéraux alcalinisants. Il s'agit d'un rôle nettement secondaire, comparé à celui la triade K/Ca/Mg.

• Les anions d'acides faibles (bicarbonates, citrates, malates…) apportés sous forme de sels avec un minéral alcalin (sodium, potassium, calcium, magnésium) contribuent également à la protection vis-à-vis de l'acidification, du fait de leur pKa plutôt élevé.

• Certains contextes **augmentent l'élimination** urinaire des **minéraux alcalins,** sans que cela soit une conséquence de l'acidification : l'excès de café et l'excès de sodium favorisent la fuite de calcium, le stress favorise la fuite de magnésium.

Ces pertes contribuent à l'acidification.

5. Facteurs favorisant l'acidose métabolique cellulaire

La qualité de l'alimentation et de l'oxygénation influence la production des composés acides.
Le bon fonctionnement rénal et pulmonaire permet leur élimination.
Le mode de vie est donc plus ou moins favorable à l'acidification d'un organisme.
Une alimentation équilibrée entre composants acidifiants et alcalinisants, des apports hydriques suffisants, une activité physique qui provoque de la transpiration, des séances de sauna ou de hammam, sont des facteurs favorables pour éviter l'installation d'une acidose cellulaire.

5.1. Conditions d'installation d'un état d'acidose chronique

L'acidose tissulaire chronique résulte d'une accumulation de composés acides liée à un mode de vie qui maintient le déséquilibre entre excès d'apport ou de production, et défaut d'élimination.
Les facteurs alimentaires semblent prépondérants.

5.2. Les facteurs alimentaires

Plusieurs facteurs alimentaires contribuent à l'acidification :

1. Apports excessifs d'aliments porteurs de minéraux précurseurs d'acides fixes : principalement le phosphore et le soufre, le chlore dans certains contextes, et secondairement les purines.
Ce sont principalement les aliments d'origine animale, riches en protéines soufrées et en phosphore, qui sont concernés. À un degré moindre, les céréales.
2. Apports insuffisants en minéraux alcalinisants, c'est-à-dire le potassium, le calcium, le magnésium. Ces apports sont directement proportionnels à la quantité de végétaux non transformés dans la ration alimentaire. Les produits laitiers, riches en calcium, ainsi qu'en phosphore et en soufre, ont un effet globalement acidifiant.
3. Augmentation de la production d'acides organiques, favorisée par une consommation excessive de calories glucidiques et/ou d'alcool, combinée ou non à un défaut d'oxygénation. Il y semble y avoir un facteur génétique dans cette tendance à accumuler des composés acides, aggravé par certains déficits nutritionnels (en particulier la vitamine B1), et par une efficacité respiratoire limitée.
4. Les aliments qui contiennent des niveaux significatifs d'acides organiques : acide oxalique, acide citrique, acide acétique… peuvent contribuer, dans certains contextes, à l'acidification.

5.3. L'indice PRAL

L'indice PRAL[45], calculé à partir de la composition biochimique des aliments, indique la capacité de cet aliment à produire des acides fixes (valeurs positives) ou à les neutraliser (valeurs négatives).
C'est un indice imparfait, qui ne prend pas en compte tous les facteurs impliqués dans l'acidification.
L'indice PRAL attribue un coefficient positif aux protéines et au phosphore, et un coefficient négatif au potassium, magnésium et calcium, selon la formule suivante :

PRAL = + [Protéine x 0,49] + [Phosphore x 0,037]
– [Potassium x 0,021] – [Magnésium x 0,026] – [Calcium x 0,013]

On y voit clairement que les produits animaux sont globalement acidifiants et les produits végétaux (en dehors des céréales) alcalinisants.
Une alimentation à la fois riche en produits animaux, céréales raffinées et pauvres en fruits et légumes, comme c'est souvent le cas dans le monde moderne, est globalement acidifiante.

Qu'il provienne d'un surplus d'acides fixes ou volatils, l'excès d'acidité est une menace pour l'organisme, qui gère la situation en dispersant cette acidité dans les zones qui la tolèrent le mieux (l'intérieur des cellules, et, dans certaines limites, la substance fondamentale du tissu conjonctif).
Cette gestion du risque immédiat crée un autre risque, plus supportable et qui devient chronique, en affaiblissant certaines fonctions.

[45] PRAL = *potential renal acid load* : charge acide de l'urine et donc de l'organisme liée à un aliment.

5.4. Tableau récapitulatif des aliments acidifiants

Du fait de l'absence de données fiables sur le sujet, le pouvoir acidifiant est expliqué et évalué selon les mécanismes connus qui produisent de l'acidité et la force du pouvoir acidifiant, ou la capacité à réduire le niveau des minéraux alcalins protecteurs.

Catégorie d'aliment	Exemples	Pouvoir acidifiant
Riches en soufre ou en phosphore	Protéines riches en acides aminés soufrés (produits animaux, céréales) Aliments riches en phosphore : produits laitiers, viandes, additifs	**+++** Fort, dès que les apports conduisent à la formation d'acide sulfurique ou phosphorique
Riches en purines transformées en acide urique	Les produits animaux en général La levure de bière	**+** : L'acide urique est un acide faible (pKa = 5,4) dont une certaine teneur est physiologique. Il faudrait une importante augmentation de sa concentration pour un effet acidifiant significatif
Favorisant la fuite de minéraux alcalinisants	Café Sodium	**+** : Il faut des quantités importantes pour avoir un effet significatif
Glucides, surtout à index glycémique élevé	Céréales raffinées Pomme de terre Sucres ajoutés	**+/++** : Accumulation d'acides organiques (pyruvique, lactique) si la consommation déborde la capacité métabolique Favorisé par la faiblesse métabolique (génétique), le déficit en vit B1 et l'insuffisance en oxygène (effort intense)
Alcool éthylique	Boissons alcoolisées	**+/++** : Accumulation de métabolites intermédiaires acides
Acides organiques	– Citrique : agrumes, tomate, fruits acides, additif E330 – Oxalique : rhubarbe, oseille, épinards, cacao – Acétique : vinaigre, additif E260	**+/–** : En cas d'excès répété et/ou de faiblesse métabolique avec difficulté à métaboliser ces composés acides

5.5. Effets du stress

Il est souvent affirmé que le stress favorise l'acidose, sans fournir une explication biochimique convaincante à ce processus. Au moins deux mécanismes sont favorables à l'acidification :

– L'emballement métabolique qui pourrait conduire à l'accumulation d'acides organiques formés comme dérivés intermédiaires dans le catabolisme des glucides.

– Les fuites excessives de magnésium.

Il est difficile de vérifier l'impact de ces deux mécanismes.

6. Conséquences de l'acidose cellulaire

Différents symptômes sont attribués à l'acidose dans les ouvrages naturopathiques : fatigue, sensibilité au froid, tendance à l'inflammation, amplification des douleurs, etc.

Deux mécanismes principaux peuvent les expliquer :

– Modifications métaboliques liées à l'abaissement du pH.

– Déminéralisation liée à la fuite des minéraux alcalins mobilisés pour neutraliser l'excès d'acidité.

La déminéralisation osseuse liée à la mobilisation du calcium pour neutraliser l'excès d'acidité, puis son élimination urinaire, est la conséquence la mieux connue d'une acidose chronique.

INDEX

A

ACAT 234
acétaldéhyde 468
acétoacétate 192
acétone 192
acétylation 466
acétylcholine 365
acétyl-CoA 182, 395
acide ascorbique 344, 444
acide aspartique 256
acide carboxyglutamique 335
acide cholique 238
acide glucuronique 162, 465
acide glutamique 257
acide glutamique (neuromédiateur) 366
acide hyaluronique 168
acide lipoïque 330, 443
acide neuraminique 161
acide quinoléique 368
acide urique 312, 443
acide δ amino levulinique 474
acides aminés 253
acides aminés (métabolisme) 266
acides biliaires 208, 237
acides D aminés 264
acides fixes et volatils 30, 455
acides gras 196
acides gras (biosynthèse) 216
acides gras (catabolisme) 222
acides gras conjugués 251
acides gras impairs 224
acides gras monoinsaturés 197
acides gras saturés 197
acides nucléiques (métabolisme) 307
acides sialiques 161
acides uroniques 162
acidose et alcalose 454
actine 284
activité enzymatique 387
acyl carrier protein (ACP) 340
adipocytes 229
ADN 302
ADN (réplication) 313
adrénaline 361
AGE *(advanced glycation end products)* 189
alanine 254, 265
albumine 285
aldolases 176
aldostérone 242
alimentation antioxydante 451
aliments acidifiants 460
altération des corps gras 250
aluminium 128
amidon 165
amidons résistants 167
ammonium 69
AMP cyclique 301
amylopectine 165
amylose 165
androgènes 243
anticorps 290
antigènes 290
antimoine 131
antioxydants 341
antioxydants (complémentation) 452
apoprotéines 210
aquaporines 286
argent 132
arginine 255
ARN 305
ARN non codant 320
arsenic 134
ascorbate 344, 444
asparagine 255
aspartate 256
atome 15, 16
ATP 300, 373, 409
ATP binding cassette 287
azote 67

B

béryllium 135
bétalaïnes 354
bilirubine 444, 475
bioénergétique 371
biotine 334
bismuth 137
bore 99
brome 100

C

cadmium 138
calciférol 249
calcium 86
calories 13, 393
calpaïne 279
canaux ioniques 286
carbone 62
carnitine 222, 325
caroténoïdes 204, 347, 445
catalase 441
catécholamines 361
cellule 41
cellulose 165
céramides 202
cérébrosides 202
cérides 199
CETP 234
chaîne respiratoire mitochondriale 399
chiralité 37
chitine 166
chitosane 166
chlore 94
cholécalciférol 249
cholestérol 206
cholestérol (biosynthèse) 231
cholestérol (estérification) 234

choline 365
chondroïtine sulfate 168
chromatine 303
chrome 101
chromosomes 303
chylomicrons 210
cis et trans 38, 198
citrulline 265
clarke 53
classification périodique des éléments 18
cluster fer-soufre 331
coagulation 293
cobalamines 339
cobalt 102
code génétique 317
coenzyme A 333
coenzyme Q10 ..... 329, 442
coenzymes 327
coenzymes redox 376
collagène 281
complément (système) 291
composés pro-oxydants 429
composés pro-oxydants (tableau récapitulatif) 438
conjugaisons 465
conversion des acides gras 219
corps cétoniques 191
cortisol 242
créatine 326
cuivre 104
cycle de Cori 180
cycle de Krebs (acide citrique) 395
cycle de méthylation 422
cycle du carbone 32
cyclodextrines 167
cyclo-oxygénase (cox) 226
cystéine 256, 425
cytochromes 400, 461
cytokines 292
cytosine 297

D

découplage mitochondrial 404
dénominations des acides gras 220
dermatanes 169
désaturases 219, 221
détoxication 461
dextranes 165
dextrines 165
DHEA 243
diamine oxydase (DAO) 367
diastéréo-isomères 38
digestion des lipides 171, 208
digestion des protéines 277
dioxyde de carbone 58
disaccharides 163
dolichols 204
dopamine 361
DT-diaphorase 440

E

eau 27, 78
eicosanoïdes 225
élastine 282
électronégativité 32
électrophorèse des protéines 295
EMOTO (cristaux) 82
énergie 13, 17, 409
énergie libre 43
ENZYMES 381
enzymes (classification) 383
enzymes (nomenclature) 382
enzymes digestives 387
épigénétique 321
ergocalciférol 249
érythritol 162
étain 106
éthanol (détoxication) 467
excrétion nette d'acides (ENA) 455

F

FAD 379
FAD FMN (structure) 328
Fenton (réaction) 435
fer(Fe) 107
fibres alimentaires 166
fibrinogène 293
flavonoïdes 350
fluor 110
FMN 379
FODMAPs 173
folates 337
fructanes 165
fructo-oligosaccharides (FOS) 164
fructose 161

G

G6PD (déficit) 183
GABA 265, 366
galactanes 165
galactose 161
gangliosides 170, 202
gaz à effet de serre 59
gaz atmosphériques 58
gaz rares 58
gènes 304
germanium 111
GLUCIDES 155
glucides (métabolisme) 478
glucides métabolisme) 174
glucocorticoïdes 242
glucose 161
glucuronoconjugaison 465
glutamate 257
glutamine 257
glutarédoxines 442
glutathion 341, 442, 466
glutathion peroxydase 441
glycanes ß 166
glycérides 199
glycérophospholipides 200
glycine 258
glycine-bétaïne 424
glycocolle 258
glycogène 165, 184

glycogénogenèse 184
glycogénolyse 184
glycogénoses 185
glycolipides 170
glycolyse anaérobie 176
glycoprotéines 168, 169
glycosylation 187
glyphosate 258

H

Haber-Weiss (réaction) 435
halogènes 20, 85
HDL 210, 213
hème 473
hémiacétal (groupement) 157
hémoglobine 285
hémoglobine glyquée 189
héparanes 169
héparines 169
hétérosides 168
histamine 366
histidine 258
histones 283
histones (modifications post traductionnelles) 319
homocystéine 423, 426
hormones 357
hormones stéroïdiennes 207
hormones stéroïdiennes (métabolisme) 240
hydrogénation des acides gras 251
hydrogène 64
hydroxybutyrate ß 192
hydroxyle (OH •) 431, 436
hydroxylysine 259, 264
hydroxyproline 261, 264
hypochlorite 431, 436

I

IDL 213
immunoglobulines 290
indice PRAL 459
indium 112
inflammation (protéines) 292
inositol 162
intolérance au fructose 172
intolérance au lactose 173
intolérance aux glucides 172
intolérance aux lipides 252
intolérance aux protéines 280
inuline 164
iode 113
ions 24
isoenzymes 383
isoleucine 259
isoprénoïdes 203
isothiocyanates 354

K

kératanes 169
kératines 283

L

lactate 181
lactitol 162
lactose 163
LCAT 234
LDL 210, 213
leucine 259
leucotriènes 227
liaison covalente 25
liaison de Van der Waals 22
liaison hydrogène 22
liaison osidique 158
liaison peptidique 273
liaison phospho-anhydride 372
liaisons chimiques 21
lignine 166
LIPIDES 195
lipides (métabolisme) 479
lipogenèse 218
lipoperoxydation 250, 448
lipoprotéines 210
lipoxines 228
lithium 115
lutéine 347
lycopène 347
lysine 259
lysophospholipides 200
lysosome 279

M

magnésium 89
maltodextrine 165
maltose 163
manganèse 116
mannitol 162
mannose 161
marésines 228
matière minérale 36
matière organique 34
mélanines 443
mélatonine 363, 443
membranes cellulaires 201
mercure 140
métabolisme acide base 453
métabolisme basal 413
métabolisme énergétique 391
métabolisme global individuel 414
métaux - non métaux 20
métaux alcalins et alcalino-terreux 85
métaux de transition 56
métaux toxiques 127
métaux toxiques (détoxication) 470
méthane 58
méthionine 260
méthylation 419
mévalonate 231
minéralocorticoïdes 242
mitochondrie 418
mitochondrie (structure) 42
modifications post-transcriptionnelles 316
mole 26
molécules 25
molybdène 118
monoamines oxydases (MAO) 362

monosaccharides 160
monosaccharides (métabolisme) 174
myoglobine 285
myosine 284

N

NAD NADP (structure) 328
NAD^+/NADH 377, 399
$NADP^+$/NADPH 218, 378, 442
néoglucogenèse 179
neuromédiateurs 360
neurostéroïdes 245
nickel 119
nitrates nitrites 69
NMDA 366
nombre de masse 17
nomenclature biochimique 46
nomenclature codifiée des acides gras 196
noradrénaline 361
nucléosides et nucléotides 299
nucléosome 303
nucléotides (métabolisme) 307
NUCLÉOTIDES ET ACIDES NUCLÉIQUES 297
numéro atomique 17

O

œstrogènes 244, 444
or (Au) 144
ornithine 265, 268
orosomucoïde 285
osamines 161
oxaloacétate 182, 395
oxydation des acides gras 222
oxydation des corps gras 250
oxyde nitrique (NO) 430, 435
oxydes 65
oxygène 65
oxygène singulet 430, 435
oxystérols 235
ozone 58

P

paracétamol (intoxication) 472
pathologies génétiques et épigénétiques 322
pectines 166
pentoses phosphates (voie des) 183
peptidoglycane 169
perméases 287
peroxydation lipidique 448
peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) 431
peroxyde hydrogène (H_2O_2) 435
peroxynitrite 431, 436
peroxysome 224
pH (potentiel hydrogène) 29, 453
phénylalanine 260
phényléthylamine (PEA) 368
phosphate 70
phosphatidylcholine 201
phosphatidylinositol 201
phospholipides 200
phospholipides (métabolisme) 230
phosphore 70
phytostérols 206
pKa des acides courants 30, 456
plomb 146
polyols 162
polyosides 164
polyphénols 349, 445
pompe à protons 287
pompe Na^+/K^+– ATPase 287
porphyrine 473
potassium 92
potentiel redox 32
potentiel standard 33, 45, 376
PRAL 459
pression osmotique/oncontique 26
prions 295
progestérone 241
proline 261
prostaglandines 226
protéasome 279
protectines 228
protection antioxydante 440
PROTÉINES 253
protéines (métabolisme) 276, 479
protéines (propriétés générales) 280
protéines (structure I II III et IV)) 273
protéines chaperon 294
protéines de choc thermique (HSP) 294
protéines découplantes 405
protéines G 289
protéines glyquées 169
protéoglycanes 168
protéolyse 278
protoxyde d'azote 59
purines 298, 309, 312
pyridoxal (phosphate) 334
pyrimidines 297, 311
pyrimidines) 307
pyrophosphate de thiamine 333
pyruvate 181
pyruvate (métabolisme) 178
pyruvate déshydrogénase 178

Q

quinones 205

R

radicaux libres 429
rancissement butyrique 250
ratios minéraux Na/K Ca/Mg 96
réaction de Maillard 187
réactions acido-basiques 29
réactions biochimiques 39
réactions chimiques 28
réactions d'oxydo-réduction 31
récepteurs 288
récepteurs des lipoprotéines 212
régime cétogène 194
régulation de l'expression des gènes 319
répartition intra/extracellulaire des minéraux 97
résolvines 228
rH2 33
ROS 429

S

saccharose ... 163
S-adénosyl-méthionine (SAM) ... 336, 422
saponifiable et insaponifiable ... 195
scandium ... 151
sécostéroïdes ... 207
sélénium ... 120
sélénométhionine sélénocystéine ... 264
sélénoprotéines ... 121
sérine ... 261
sérotonine ... 363
silicium ... 122
sodium ... 91
sorbitol ... 162
soufre ... 73
sphingolipides ... 202
sphingomyélines ... 202
SPM *(specialized proresolving mediators)* ... 228
squalène ... 232
statines ... 233
statut pondéral ... 414
stéréochimie ... 38
stéroïdes ... 206
stress oxydatif ... 429, 448
stress oxydatif (chaîne respiratoire) ... 407
sulfates sulfites ... 74
sulfoconjugaison ... 466
sulfolipides ... 203
superoxyde ... 430, 435
superoxyde dismutase (SOD) ... 440
surpoids ... 414

T

tableau récapitulatif de la toxicité des métaux ... 152
tanins ... 352
taurine ... 265, 444
tellure ... 150
terpènes ... 204
testostérone ... 243
tétrahydrobioptérine TH4) ... 332
thallium ... 149
thermodynamique ... 14, 43
thermorégulation ... 410
thiorédoxines ... 441
thréonine ... 262
thromboxanes ... 228
thymine ... 297
thyroïde (hormones) ... 113
titane ... 151
tocophérols ... 346, 444
toxicité des éléments chimiques ... 57
toxiques colloïdaux et cristalloïdes ... 472
traduction ... 317
trans (formation) ... 250
transaminases ... 267
transcription ... 314
translocases ... 287
transport des lipides ... 209
transsulfuration ... 424
tréhalose ... 163
triglycérides (métabolisme) ... 229
tryptamine ... 364
tryptophane ... 262
tyrosine ... 263

U

ubiquinone ... 329
ubiquitine ... 279
uracile ... 297
urée ... 268

V

valence des atomes ... 34
valine ... 263
vanadium ... 124
variation d'énergie libre standard (ΔG°') ... 44, 372
vitamine A ... 348
vitamine B1 ... 333
vitamine B12 ... 339
vitamine B2 ... 328
vitamine B3 ... 328
vitamine B5 ... 333
vitamine B6 ... 334
vitamine B8 ... 334
vitamine B9 ... 337
vitamine C ... 344, 444
vitamine D ... 207, 249
vitamine E ... 346, 444
vitamine K ... 335
vitamines (tableau synthétique) ... 355
VLDL ... 212
voie de Lynen ... 222
voie de Wakil ... 216

X

xanthophylles ... 347
xénobiotiques (métabolisation) ... 463
xylitol ... 162

Z

zéaxanthine ... 347
zinc ... 125