

GRANDES INTÉGRATIONS MÉTABOLIQUES

Rappel des principes de base:

Principes de bases du catabolisme: ATP est produit par l'oxydation des éléments énergétiques principalement dans les CRM. Besoin de donneur d'H, souvent via NADPH. Fonctionne par échange de module élémentaires (CoA).

Ensemble des voies distinctes.

1. Principes de régulation métabolique.

Interaction métabolique, au moment de l'étape d'engagement dans la voie.

Les interactions allostériques permettent de réguler l'entrée dans la voie en fonction de l'environnement. De plus, les interactions allostériques sont plus rapides que les interactions covalentes qui elles, nécessitent quelques secondes ou minutes pour se mettre en place. Ces régulations covalentes sont plus globales.

Rq: ces deux types de régulations ne se substituent pas mutuellement.

Il y a aussi la régulation au niveau de l'expression des gènes des enzymes concernés; encore plus lente que la régulation covalente.

Schéma 1

B. Profil métabolique des organes.

1. Foie: métabolisme des glucides, lipides et acides aminés.

1.a. Métabolisme des glucides.

Quand le foie reçoit des glucides à partir du sang, il absorbe les excédants qu'il met en réserve sous forme de glycogène pour les autres organes. Lorsque le stockage de glycogène arrive à saturation, le foie transforme l'excédant de glucose en AG.

Production de NADPH par la voie des pentoses phosphates.

NGlu → glucose → autres organes via sang.

Rq: Cycle alanine glucose= cycle de Felig.

1.b. Métabolisme des lipides.

AG provenant de la β oxydation sert de nourriture de base au foie.

Le foie effectue la synthèse des AG qu'il renvoie sous forme de VLDL.

Quand jeûne → synthèse de corps cétoniques, qui comme le glucose ne sont pas consommés par le foie.

Les acides-aminés:

Le foie absorbe la majorité des acides-aminés qui circule mais en laisse une partie pour les organes périphériques.

Les acides-aminés sont utilisés pour la synthèse des protéines (de demi-vie équivalent à quelques jours) et protéines plasmatiques (albumine, protéines de transport,...).

Catabolisme des acides-aminés non ramifiés dans le foie → l'azote est évacué sous la forme d'urée.

Rq: le catabolisme des acides-aminés ramifiés se fait dans les muscles.

Les acides-aminés servent à la synthèse des AG ou à la néoglucogénèse.

Au cours du jeûne, le cycle glucose-alanine (= de Felling) se met en route pour lisser la glycémie entre les repas.

2. Cerveau:

C'est 2% de la masse corporelle mais il nécessite un métabolisme respiratoire et énergétique très actif. Il consomme 20% de l'oxygène absorbé (au repos) et ce quelque soit l'activité du cerveau.

Au niveau énergétique (au repos), 60% glucose consommé par l'organisme est attribué au cerveau.

Le cerveau se nourrit de glucose dans les conditions normales (120g/j= stock en glycogène du foie).

Le glucose dans le cerveau sert au maintien du potentiel membranaire du à une pompe, à un antiport sodium-potassium, qui consomme de l'ATP.

Pour 3Na^+ sortant, c'est 2K^+ entrant, avec un ATP consommé pour fournir un ADP.

Le cerveau synthétise les neuromédiateurs et transmetteurs.

Le glucose rentre via des transporteurs à forte affinité (glut 3, doté d'un $K_m=1\text{mM}$).

Les AG ne servent pas de nourriture au cerveau car ils ne peuvent franchir la barrière hémato-méningée.

En jeûne, remplacement partiel du glucose par les corps cétoniques fabriqués par le foie.

3. Muscle squelettique:

Au repos, il consomme 30% de l'oxygène absorbé.

Sources énergétiques diversifiées.

2% d'une cellule musculaire sont constitués de glycogène.

Pas de G6P donc impossibilité d'exporter le glucose, fruit de la dégradation du glycogène.

Le muscle n'a pas de récepteur au glucagon contrairement à l'adrénaline et à l'insuline.

Les muscle a des préférences suivant son activité:

Au repos, il consomme des AG (80% de l'apport énergétique).

En contraction intense:

-pendant une seconde: le stock d'ATP.

-pendant 4s: créatine phosphate + ADP → créatine + ATP. Cette hydrolyse est permise par la CPK. Notons que la réaction inverse se produit dès la fin de l'effort.

C'est durant ces 5s que la vitesse maximale est atteinte, puis, ce n'est qu'une perte de vitesse.

-glycolyse anaérobie pour finir le 100m (le lactate produit se dirige vers le foie).

Rq: la sensation d'épuisement vient du fait que la glycolyse ralentit car le pH diminue. De plus, le lactate n'a pas le temps d'être évacué vers le foie, une partie s'accumule dans les muscles entraînant une baisse du pH, ce qui inhibe la PFK (enzyme de la glycolyse). Cette inhibition permet de protéger le biocyte car si l'on consommait toutes les réserves de la cellule, il y aurait un risque de myolyse. Le lactate qui doit être traité nécessite une respiration forcée tout le temps que le foie et les muscles reconstituent ses réserves de glycogène, et que la néoglucogénèse reprenne.

Plus la durée de l'effort est grande et plus les réserves énergétiques se diversifient:

Pour une course de 20min, la glycolyse aérobie à partir du glucose circulant va prendre le relais.

Pour une course de plus de 20min, c'est la glycolyse aérobie à partir du glycogène qui va prendre le relais.

Rq: La glycolyse aérobie est plus lente que la glycolyse anaérobie.

Pour une course longue (1h): utilisation des AG en grande majorité (encore plus lente que la glycolyse aérobie).

Rq: l'entraînement permet de mixer utilisation d'AG et glycolyse.

4. Muscle cardiaque:

Très peu de réserve de glycogène ou de lipides (pratiquement nulle). Il y a donc utilisation des AG provenant du sang.

En cas de nécessité, le muscle cardiaque peut se contenter de corps cétoniques, qu'il préfère d'ailleurs largement au glucose.

Comme il ne possède pas ses réserves en glycogène, il fonctionne en aérobie et par conséquent, le moindre blocage de la vascularisation entraîne presque immédiatement une nécrose des tissus non vascularisés.

5. Tissus adipeux:

AG → TG nécessite un apport en glucose.

Les adipocytes sont capables de synthétiser des AG mais il se contente chez l'homme de gérer le stock.

6. Rein:

Rôle principal → urine.

Consomme beaucoup d'oxygène.

C'est 0,5% de la masse corporelle, mais il use 10% de l'oxygène absorbé.

Le rein fabrique du glucose pour sa propre consommation, mais, en cas de jeûne, le rein devient un site important de production de glucose pour les autres organes. Ceci implique qu'il a une activité G6Pase, qui lui permet de libérer du glucose dans le sang.

C. Cycle alimentation/jeûne.

Repas → apport de glucose, d'AG et d'acides-aminés → stimule la synthèse d'insuline par les cellules β du pancréas. L'insuline régule l'ensemble de cette période:

Schéma 2

L'insuline stimule tous les processus qui tendent à diminuer la glycémie. Elle stimule l'entrée ou la consommation du glucose dans les organes.

L'entrée du glucose dans les muscles ou les adipocytes est ainsi stimulée.

b) En jeûne.

Quelques heures après un repas, il y a une baisse de la glycémie donc une baisse de la sécrétion d'insuline.

→ sécrétion de glucagon.

Les cellules cibles du glucagon sont surtout le foie et les adipocytes mais certainement pas les muscles.

Foie: stimulation de dégradation du glycogène (Nglu) et inhibition de la glycolyse et de la glycogénogénèse ainsi que de la biosynthèse des AG.

Effet hyperglycémiant: stockage de l'énergie.

Muscles et tissus adipeux: pénétration du glucose diminue; maintien d'une glycémie élevée.

Les AG sont utilisés comme molécules énergétiques.

Le maintien de la glycémie passe par:

-une mobilisation du glucose dans le foie.

-une libération des AG par les adipocytes.

-un déplacement du métabolisme énergétique des muscles et du foie, du glucose vers les AG.

Dégradation des protéines → acides-aminés (source d'énergie).

c) Rénutrition:

Le foie n'absorbe pas tout de suite le glucose.

Glu → tissus nécessitant (= tissus périphériques).

Le foie reste dans un mode néoglucogénique en utilisant les AG.

Le foie restaure ses réserves en glycogène, puis réoriente le glucose en excès vers la biosynthèse des AG.

d) Jeûne prolongé (plusieurs jours à quelques semaines):
Réorientation vers corps cétoniques (après 2 ou 3 jours).

Quelques heures: acides-aminés consommés.

Quelques jours: corps cétoniques.

Après 3j de jeûne, les corps cétoniques sont au maximum de leur consommation, et répondent à 1/3 des besoins du cerveau et à la majorité des besoins du coeur.

Après quelques semaines, le cerveau a divisé sa consommation en glucose par 3, et le reste du corps par 4.

20g de protéines par jour sont consommés.

Le problème intervient quand il n'y a plus de TG. Alors, la seule source énergétique devient les acides-aminés issus de la dégradation des protéines. La dégradation des protéines se cantonne dans un premier temps aux cellules intestinales mais très vite, elle se répand aux autres cellules pouvant entraîner le décès par perte des fonctions.

Rq: L'adrénaline se comporte en général comme le glucagon. C'est une hormone hyperglycémiant produite sous l'effet du stress.

L'adrénaline agit sur beaucoup d'organes dont les muscles où elle stimule la glycolyse.

L'adrénaline oriente tout les réserves énergétiques sur les organes importants.

Deux situations pathologiques:

-Diabète de type 1= diabète sucré= passage de sucres dans les urines.

Ceci correspond à une anomalie du métabolisme dans lequel le glucose produit en excès par le foie est non consommé par d'autres organes car l'insuline est absente (se différencie du diabète de type 2 où l'insuline est juste inefficace).

Schéma 3

L'on constate que l'insuline est absente, voilà pourquoi nous ne considérons que l'action du glucagon.

Chaque cellule va dégrader ses lipides et protéines (= fonte musculaire) pour produire des corps cétoniques. Cette production excessive engendre une acidose.

De plus, l'accumulation du glucose devient toxique à la longue pour certains tissus.

Notons aussi que l'élimination urinaires de sucres et eau peut conduire à une déshydratation.

L'éthanol et le foie:

Schéma 4

La synthèse des AG → stéatose hépatique.

La deuxième voie consomme du NADPH.

Synthèse AG + corps cétoniques → aggrave l'acidose.