

GRANDES INTÉGRATIONS MÉTABOLIQUES

Rappel des principes de base:

Principes de bases du catabolisme: ATP (unité universelle d'énergie) 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.

NADH, H⁺ (→ CRM).

NADPH, H⁺ (→ Biosynthèse).

1. Principes de régulation métabolique.

Régulation allostérique, covalente, [e⁻] et [S].

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.

L'insuline s'active quand le glucose est en excès.

Le glucagon s'active quand la glycémie est < 4 mM. Les tissus cibles sont foie et adipocytes. Le glucagon stimule la Nglu et la lipolyse mais inhibe la glycolyse hépatique.

L'adrénaline: tropisme musculaire et stimule la glycolyse musculaire.

Cortisol: oriente les protéines vers leur catabolisme et inhibe leur synthèse/

Schéma 1

B. Profil métabolique des organes.

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

Régule l'activité métabolique de l'ensemble du corps.

1.a. Métabolisme des glucides.

Capte les 2/3 du glucose → glycogène ou AG ou voie des pentoses.

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 → cholestérol (précurseur des hormones stéroïdes et sels biliaires).

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. En effet, le foie ne possède pas de thiophorase, il ne peut donc pas consommer les cc.

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 Felig) 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.

Ce glucose est utilisé à 70% pour le maintien du potentiel neuronal nécessaire à la transmission d'informations, et à 30% à la synthèse de neuromédiateurs.

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 $K_m=1mM$).

Si glycémie < 2,2mM, glycolyse ralentit, apport en glucose ne sont plus suffisant. AG ne traverse pas la barrière hémato-méningée donc use de cc.

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.

Notons qu'il y a en permanence synthèse et dégradation de TG.

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.

Les lipides regroupés dans chylomicrons via le système lymphatique regagne le sang.

Glut 2 (fort Km), glucokinase activée.

G6P formé et mis en réserve sous l'action de l'insuline (qui stimule la glycogène synthase et inhibe la phosphorylase kinase).

Stimule la mise en réserve sous forme de lipides.

Stimule l'oxydation du pyruvate.

Cycle de Krebs ralentit.

L'ACoA est orienté vers la synthèse d'AG transportés vers les adipocytes sous forme de VLDL.

Fructose assimilé va être traité vers foie puis pour la synthèse d'AG.

Au niveau musculaire, l'insuline stimule l'entrée du glucose en augmentant le nombre de récepteurs GLUT 4, stimule la synthèse de glycogène et de protéines.

Dans les adipocytes, l'insuline stimule l'entrée de glucose.

L'insuline inhibe la lipase hormono-sensible.

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 diminuée; 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).

En bref:

Les molécules sont mises en réserves et vont être utilisées de façon à conserver la glycémie à 5 mM.

Mobilisation de glycogène et libération de glucose par le foie.

Quelques heures après le repas, glycémie diminue donc l'insuline diminue et le glucagon augmente.

Stimule la glycogénolyse, la Nglu et inhibe la synthèse d'AG.

Active la lipase hormono-sensible.

Captation du glucose diminue alors qu'AG pénètrent librement.

Déplacement du métabolisme énergétique des muscles.

Inactivation de la pyruvate DH donc diminution d'ACoA et donc pyruvate, lactate et alanine exportés vers le foie.

Maintien de l'apport énergétique au cerveau et tissu gluco-dépendants.
Baisse du glycogène, Nglu s'installe mais pas suffisant donc utilisation du glycérol et protéines.

Sources de protéines: à renouvellement rapide (épithélium intestinal par exemple).

Utilisation coûteuse, de mauvais rendement et destructive.

Les cc vont devenir la molécule énergétique importante pour le cerveau et les muscles.

1/3 des besoins énergétiques du cerveau sont apportés au bout de 3j de jeûne.

Après plusieurs semaines de jeûne, cc comme source majoritaire pour le cerveau (avant 120 g de glu sont passé maintenant à 40 g).

Quand l'ensemble des TG est utilisé, la mort survient assez vite.

c) Renutrition:

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 hyperglycémisante 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.

NOUVEAU COURS

Voie anaérobie alactique (?): utilise créatine.

Créatine phosphate dans muscle. La créatine est issu de la fusion de glycine, méthionine et arginine.

Créatine déshydratée en créatinine.

Créatine phosphate kinase fait passer de créatine à créatine phosphate (ou l'inverse).

Myokinase: prend 2 ADP → ATP + AMP.

a. Effort bref:

ATP: 1s.

Créatine phosphate: 4s.

Glycolyse anaérobie: qq minutes.

Ainsi, V_{max} tant que ATP et créatine phosphate présentes (5 à 6s).

Glycolyse anaérobie → lactate → baisse du pH → inhibe la glycolyse (d'où sensation d'épuisement).

Phase de respiration intense pour réapprovisionner en O_2 et ATP.

L'ATP va traiter le lactate (→ NGLu) puis reconstitution du stock.

Le glycogène au niveau musculaire.

b. Effort prolongé:

Glycolyse aérobie (qq minutes) à partir du glucose circulant.

Glycolyse anaérobie: à partir du glycogène (qq minutes): pour une course d'environ 15 minutes.

Glycolyse aérobie du glycogène (en h).

AG (plusieurs h).

Sportif de haut niveau se garde du glucose tout au long de la course.

Augmentation de la sécrétion de glucagon qui pousse à la consommation des AG (qui entrent dans le muscle). Production d'ACoA ce qui inhibe la glycolyse.

Hypoglycémie → coma.

I. L'hémoglobine.

Contient de l'hème (= groupement prosthétique): structure tétrapyrrolique (porphyrine qui + Fe = hème) qui transporte l' O_2 .

Allostérie.

Coopérativité.

Myoglobine (dans muscle).

Effet Bohr.

2,3 bis phosphoglycérate (intermédiaire entre le 2 et le 3 phosphoglycérate): ligand de la désoxyhémoglobine.

Monoxyde de carbone (CO): ligand de l'hémoglobine.

200 x + d'affinité pour l'hémoglobine que l' O_2 .

Hémoglobine peut fixer CO_2 (radical carbamyl).

Myoglobine: 1 seule chaîne (au lieu de 4) donc pas allostérique.

Cinétique Mickaélienne (hyperbole).

Dans cellules musculaires principalement.

Prend en charge l' O_2 apporté par l'hémoglobine.

Activité non régulée.