

Université Badji-Mokhtar-Annaba

Faculté de Médecine

1^{re} année Médecine

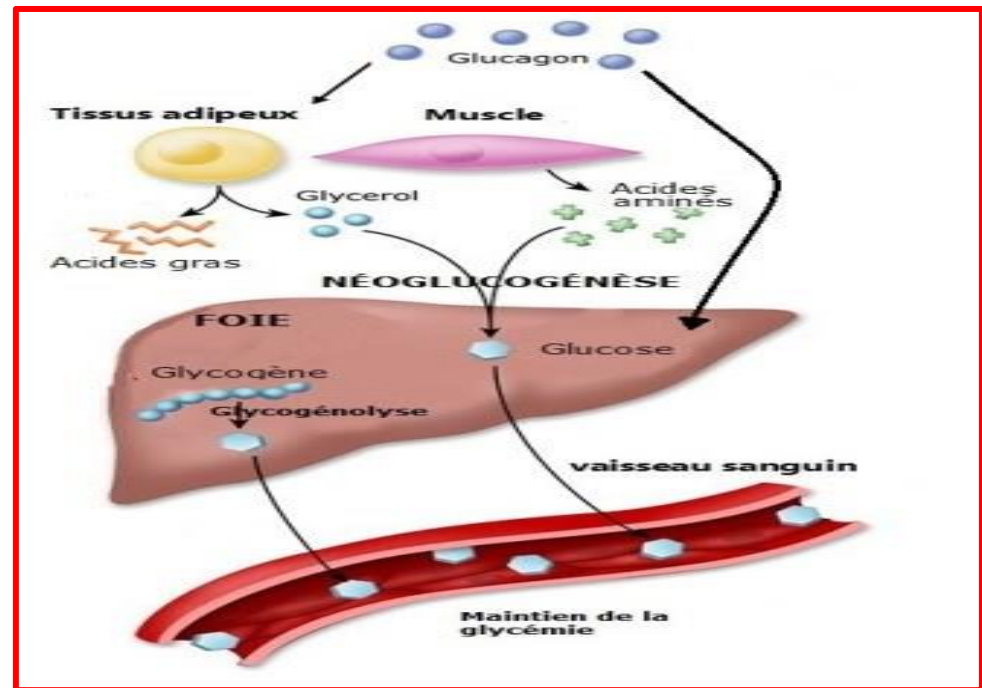
2020-2021

e-mail: daroui.biochmed.annaba@gmail.com

MODULE: BIOCHIMIE

Intégration du métabolisme tissulaire

- Introduction
- Concepts généraux
- Stratégie du métabolisme
- Tissus fondamentaux impliqués
- Outils de régulation du flux métabolique
- Notion de carrefours métaboliques
- Adaptation aux différentes situations métaboliques
- Situation métabolique en période d'activité musculaire.



D^r Daroui-Mokaddem H.

Définition

➤ Le métabolisme regroupe l'**anabolisme** (synthèse) et le **catabolisme** (dégradation).

➤ **Anabolisme** :

- Synthèse des substrats métaboliques nécessaires à la vie de l'organisme.
- Besoins d'énergie et de coenzymes réduites.

➤ **Catabolisme** :

- Réactions d oxydations des nutriments
- Production de l'énergie
- Production d'intermédiaires métaboliques et de coenzymes qui servent à l'anabolisme.

Définition (Suite)

➤ Le métabolisme est donc un ensemble de voies distinctes, souvent couplées dont le but de:

- Atteindre un état d'équilibre et poser les bases de l'**homéostasie**: aptitude de l'organisme à maintenir ses constantes biologiques.
- Gérer la quantité d'énergie qui va être transformée par l'organisme.

Concepts généraux

- Les voies de biosynthèse et de dégradation sont presque toujours distinctes.
- Il existe une **compartimentation des voies métaboliques** :
 - La partie importante du catabolisme (Acétyl-CoA $\Rightarrow$ CO₂) sera strictement **mitochondriale**.
 - Les grandes voies anaboliques siégeront au sein du **cytosol**.
- **NAD⁺/ NADH, H⁺** = Cofacteur essentiel des réactions cataboliques. Il intervient dans des réactions d'**oxydation** de substrats.
- **NADP⁺/ NADPH + H⁺** = Cofacteur essentiel des réactions anaboliques. Il intervient dans des réactions de **réduction** de substrats.
- Les grandes voies métaboliques convergent vers l'**Acétyl-CoA** = principal **carrefour métabolique** de l'organisme.

Stratégie du métabolisme

- Produire de l'énergie: production d'**ATP** (monnaie énergétique).
- Produire du pouvoir réducteur nécessaire pour la plus part des biosynthèse (**NADPH**).
- Produire les briques de l'édifice métabolique (molécules de base) : Acétyl-CoA, glycérol....etc.

Tissus fondamentaux impliqués

Voir la nécessité des **différents tissus**, les états des **réserves** et les **flux entre tissus**.

➤ **Intestin** (produits qui viennent de l'extérieur)

➤ **Foie:**

- En période postprandiale, il utilise d'abord le glucose d'origine alimentaire.
- Sinon il consomme de préférences des acides gras.

➤ **Muscles squelettiques:**

- Réserve de glycogène (3/4).
- Substrats énergétiques possibles: Glucose, ac. gras libres et corps cétoniques.
- Au repos, substrats préférentiels sont les ac. gras.
- Production élevée de lactate et d'alanine: substrats de la néoglucogenèse hépatique.

Tissus fondamentaux impliqués

➤ **Muscle cardiaque = myocarde:**

- Substrats énergétiques : Glucose, ac. gras libres, lactate et corps cétoniques
- Substrats préférentiels: Ac. Gras.

➤ **Cerveau:**

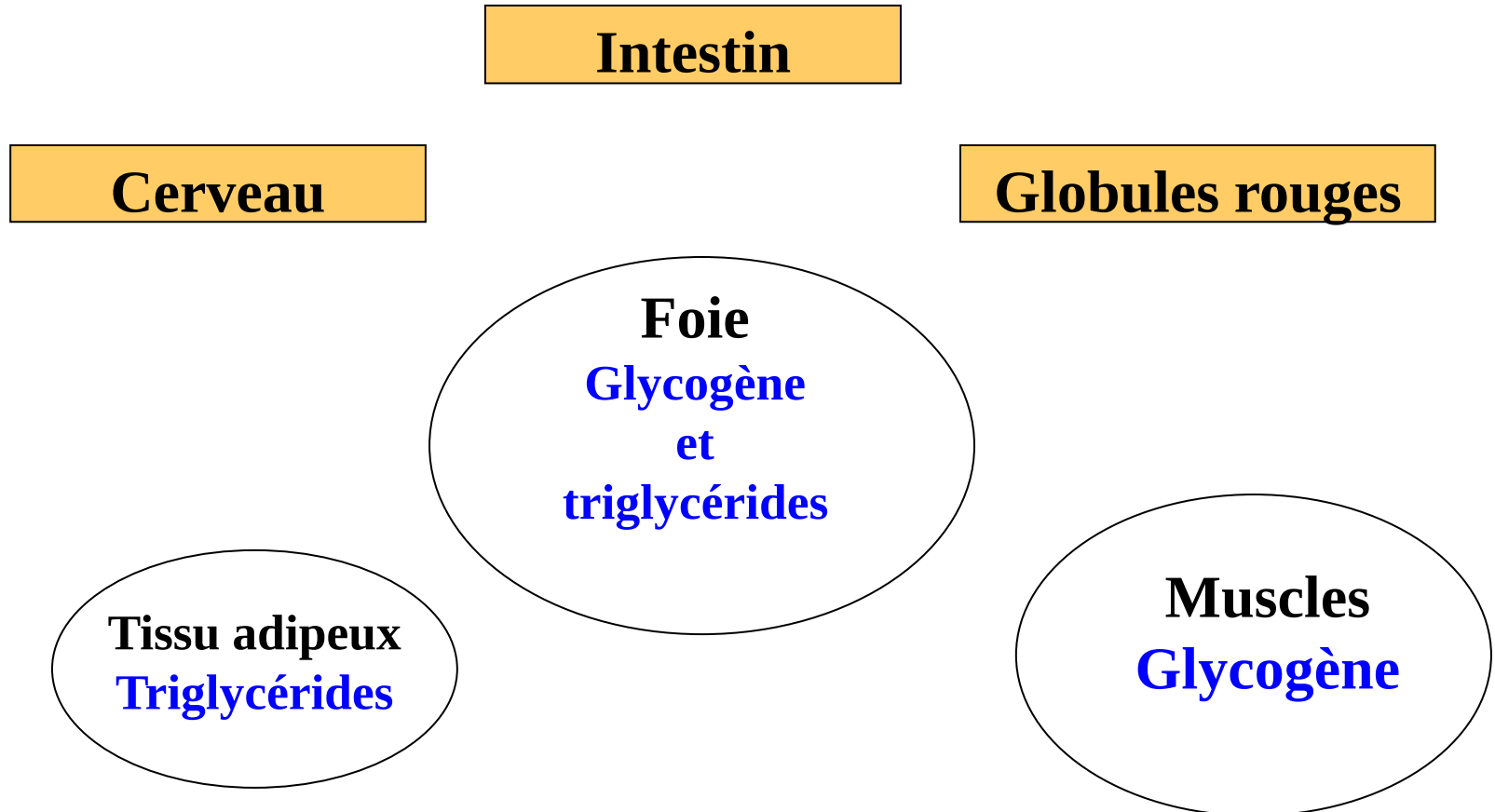
- Très dépendant du glucose: 120 g/jour (Pour 180 g/jour de consommation totale).
- Les corps cétoniques sont utilisés comme substrats énergétiques en période de jeûne.

➤ **Tissu adipeux:**

- Stockage de lipides sous forme de TG.
- En période postprandiale, il utilise d'abord le glucose d'origine alimentaire.
- Sinon il consomme de préférences des acides gras.

Tissus fondamentaux impliqués (Suite)

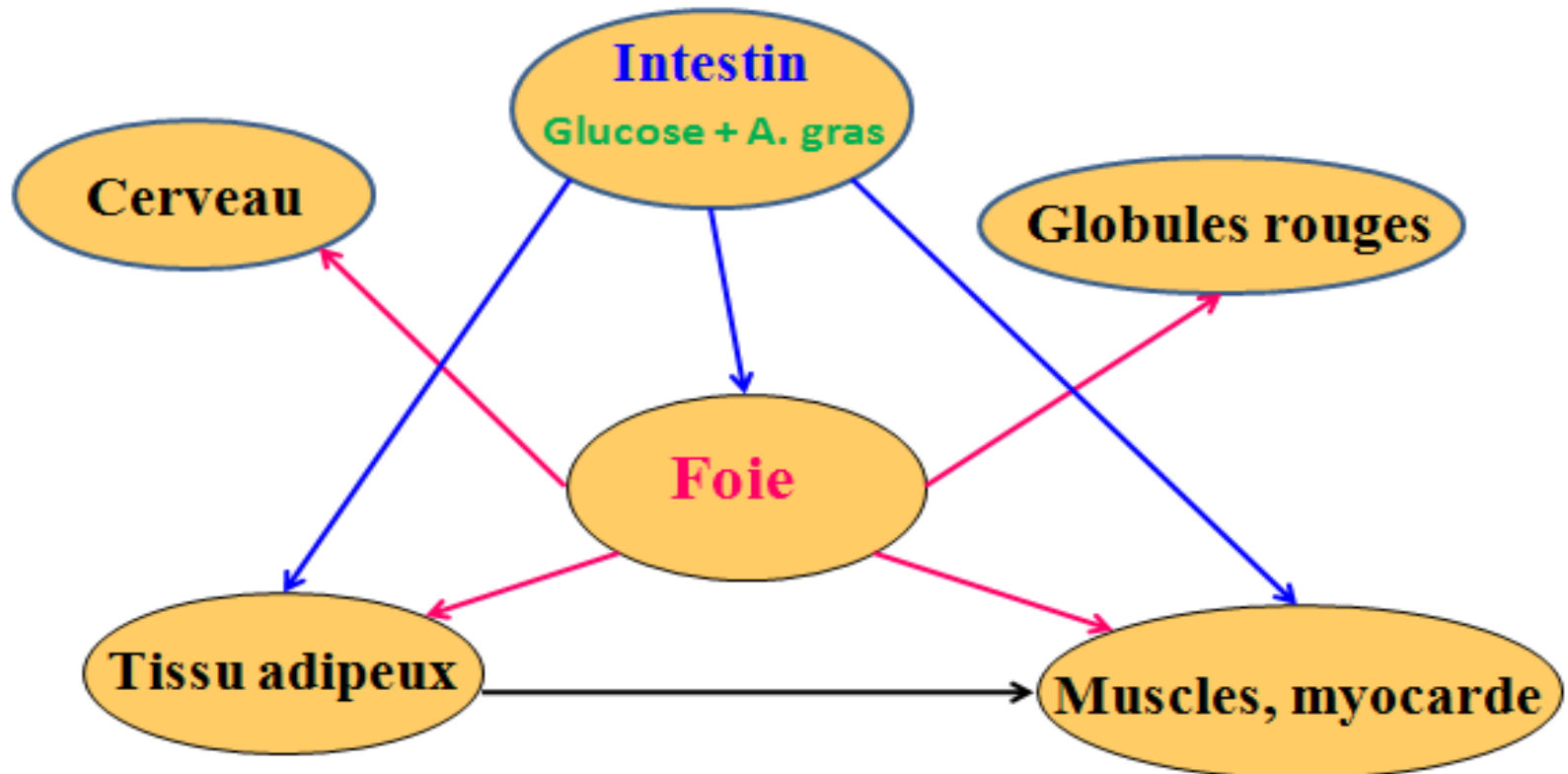
Réserves



Tissus fondamentaux impliqués (Suite)

Flux de distribution

Tient compte de l'apport alimentaire et de la gestion des réserves énergétiques.



Outils de régulation du flux métabolique

Régulation enzymatique

Un contrôle coordonné repose sur:

- Une régulation de la quantité d'enzyme

Régulation transcriptionnelle

Régulation traductionnelle , **EX:** régulation transcriptionnelle de l'HMG CoA réductase (métabolisme du cholestérol)

- Une régulation de l'activité catalytique des enzymes

Régulation allostérique réversible:

- Par le produit final de la réaction (**Ex:** le cholestérol exerce un rétrocontrôle négatif sur l'HMG CoA réductase, c'est un régulateur allostérique négatif)
- Par le substrat (c'est un régulateur allostérique positif)

Régulation covalente réversible

- Phosphorylation/déphosphorylation

Outils de régulation du flux métabolique (Suite)

Régulation par l'état énergétique de la cellule

- $[ATP] + [ADP] = \text{constante}$, mais le rapport ATP/ADP varie en fonction de l'état énergétique de la cellule.
- **Alanine** permet d'engager la cellule vers la néoglucogenèse (formation de glucose).
- La glycolyse et la néoglucogenèse ont des intermédiaires communs. La néoglucogenèse possède 2 substrats originaux: le **lactate** et des AA glucoformateurs (**EX: Alanine**).
- Ces 2 voies ne fonctionnent jamais en même temps: les inhibiteurs pour l'une sont les activateurs pour l'autre.

Outils de régulation du flux métabolique (Suite)

Régulation par la compartimentation cellulaire

Un contrôle coordonné repose sur une régulation de l'accessibilité des substrats: la **compartimentation** permet la **ségrégation** de voies opposées.

Ex: des **acides gras**: synthèse dans le cytosol et dégradation dans la mitochondrie. Ces 2 voies ne peuvent se produire en même temps:

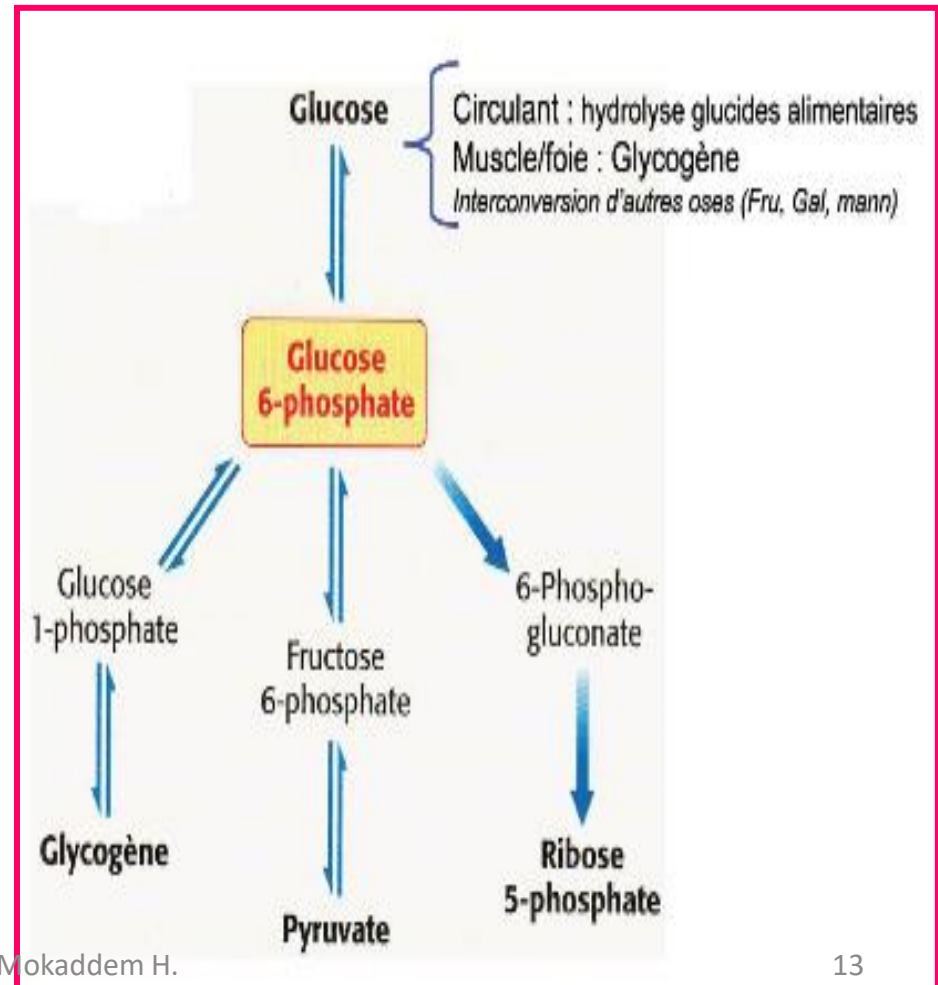
- Le malonyl CoA est un régulateur allostérique négatif de la **carnitine-palmitoyl-transférase**.
- La **carnitine palmitoyl-transférase** permet de transférer les AG du cytosol dans la mitochondrie pour l'oxydation.

Notion de carrefours métaboliques

Il existe trois carrefours: **Glucose-6-Phosphate**, **Acétyl-CoA** et **pyruvate**.

Le glucose-6-phosphate

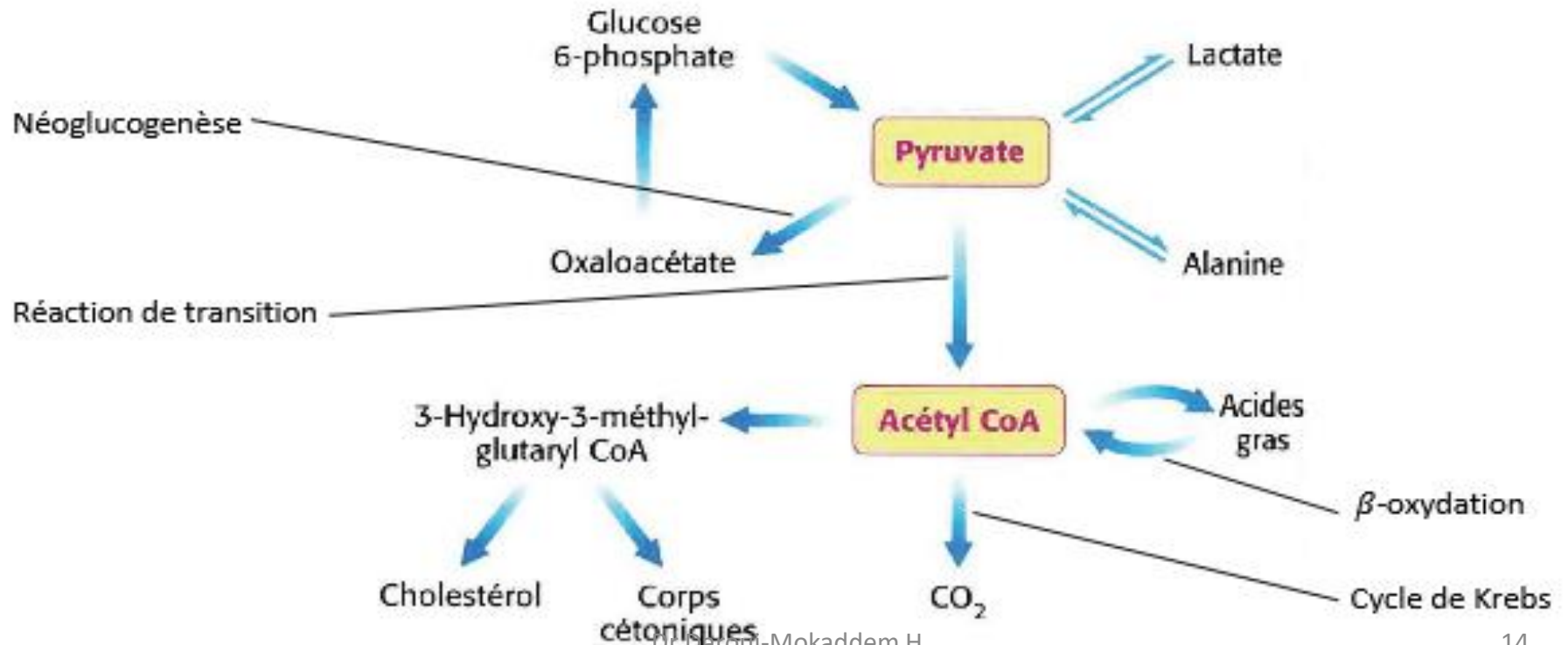
- Intermédiaire de la glycogénogenèse, la glycolyse et la voie des pentoses -phosphates.
- Si **[glucose]** très importante, c'est la voie de la glycogénogenèse qui est prépondérante.
- Si **[ATP]** faible, c'est la voie de la glycolyse qui est prépondérante pour pouvoir produire de l'ATP.



Notion de carrefours métaboliques (Suite)

Pyruvate + Acétyl-CoA

Si forte alimentation : **production d'Acide gras**
En période de jeûne : **production de corps cétonique**



Les exigences tissulaires

Dans une **situation normale**, l'essentiel des exigences sera couvert par les apports extérieurs:

- Le glucose
- Les acides gras
- Les acides aminés
- Les corps cétoniques.

Adaptation aux différentes situations métaboliques

- Situation postprandiale
- Situation de carence alimentaire physiologique (à distance des prises alimentaires).
- Situation non-physiologique (imposée par des contraintes extérieures:
 - Jeune court ≤ 1 semaine
 - Jeune long ≥ 1 semaine
- Situation métabolique en période d'activité musculaire.

Adaptation aux différentes situations métaboliques (Suite)

Situation postprandiale (Après un repas)

- Apport en glucides et en lipides
- Augmentation du rapport insuline/glucagon
- Mise en route de tous les processus anaboliques :
 - Synthèse de glycogène (foie, muscles)
 - Synthèse de triglycérides (foie, tissus adipeux)
 - Synthèses de protéines (muscles).

Adaptation aux différentes situations métaboliques (Suite)

Situation de Jeune physiologique (à distance des repas)

- Glycogénolyse (sous le contrôle du glucagon).
- Lipolyse induite par le glucagon.
- Néoglucogenèse à partir de glycérol.

RQ: *C'est une situation normale: maintient de la glycémie.*

Adaptation aux différentes situations métaboliques (Suite)

Situation pathologique, jeune non-physiologique court (< à 1 semaine):

- Fin de la glyco­géno­lyse: Le glyco­gène est rapide­ment épuisé (envi­ron 20h).
- Lipolyse du tissu adipeux (déclenchée par le **glucagon**).
- Augmentation de la néogluco­gé­nèse à partir du glycérol et des **acides aminés glucoformateurs** (protéolyse musculaire induite par le **cortisol**).
- Céto­gé­nèse hépatique.

Adaptation aux différentes situations métaboliques (Suite)

Situation pathologique, jeune non-physiologique long (> 1 semaine):

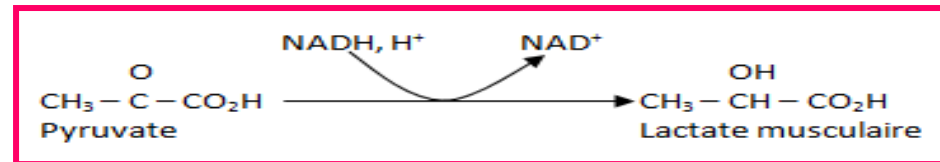
- Les **triglycérides**, à l'impact de synthèse de **glucagon** subit la dégradation en **acides gras** et en **glycérol**:
 - Les acides gras sont mobilisables sur place à des fins **énergétiques**, et pour former des **corps cétoniques**.
 - Le **glycérol** entre dans la **néoglucogenèse**: Le glucose produit alimente les tissus strictement **gluco-dépendants** (cerveau et globules rouges).

- Les **protéines** : ce ne sont pas des réserves énergétiques, mais peuvent être mobilisables. Par protéolyse forment des **acides aminés** qui entrent dans la **néoglucogenèse**.

Situation métabolique en période d'activité musculaire

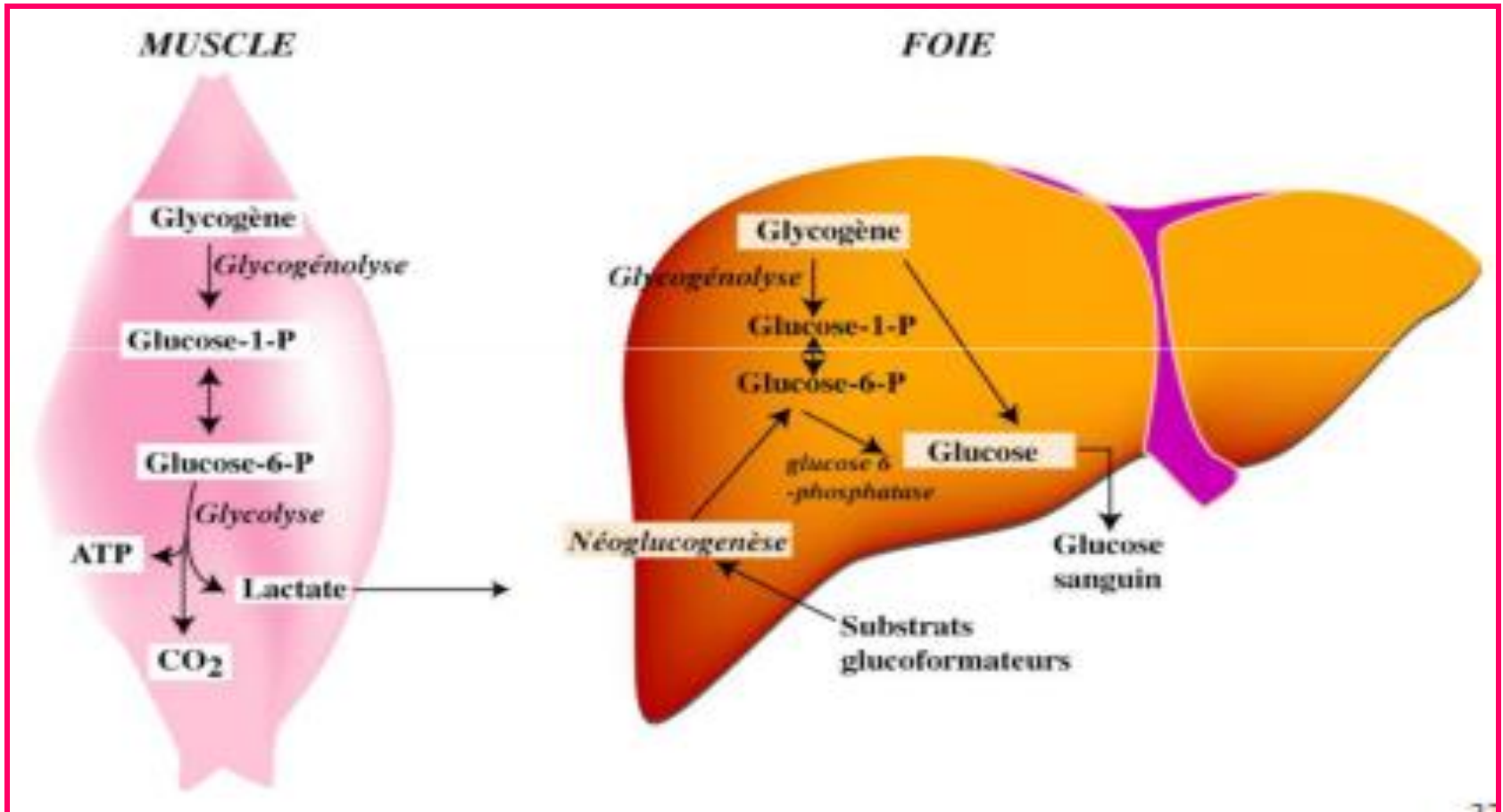
Période courte et intense (100 m)

- La circulation sanguine n'a pas le temps d'alimenter les tissus en **oxygène**: En conditions **anaérobies**, seul le glucose est mobilisé.
- 1 molécule de glucose consommé → **2 ATP** formés.
- La glycolyse, au niveau de sa **6^{ème} étape**, consomme **NAD⁺** et forme du **NADH, H⁺**.
- Le **NADH, H⁺** doit se réoxyder mais en restant dans le cytosol: C'est la **fermentation lactique**.



- Le **lactate** musculaire passe dans la circulation sanguine et rejoint la **néoglucogénèse** au niveau du foie pour la production du glucose qui sera utilisé par les muscles: **Cycle de Cori** (Coopération entre les muscles et le foie).

Situation métabolique en période d'activité musculaire



Cycle de Cori

Situation métabolique en période d'activité musculaire

Période longue et peu intense (ex. Marathon)

- Il y a de l'oxygène: métabolisme **aérobie**.
- Production d'ATP par le cycle de Krebs plus lente mais en plus grande quantité.
- La dégradation des acides gras est privilégiée, production importante d'ATP.
- La protéolyse forme les acides aminés qui entrent dans la néoglucogenèse pour alimenter le cerveau et les globules rouges.
[Alanine] élevée → Foie → (Cycle de Felig).

RQ: *La différence entre cet effort et la situation pathologique est qu'il n'y a pas de mobilisation des corps cétoniques dans le cas de l'effort.*

Cycle de Felig

