

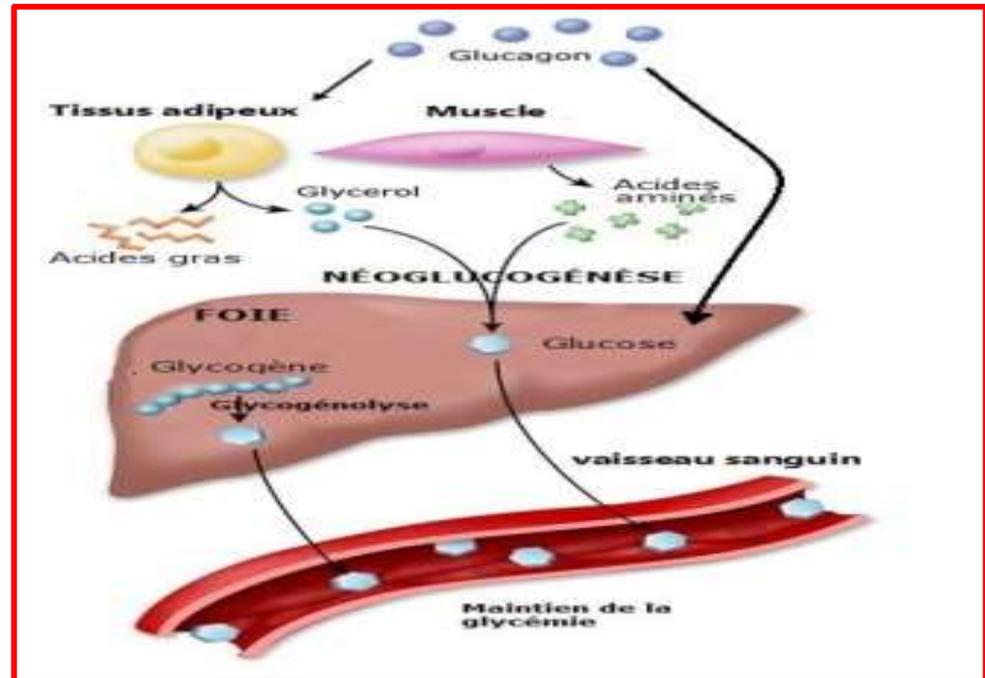
Université Badji-Mokhtar-Annaba  
Faculté de Médecine  
1<sup>ère</sup> année Médecine  
2019-2020

**MODULE: BIOCHIMIE**

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

**Chapitre VII: 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<sup>r</sup> Daroui-Mokaddem H.

# Définition

➤ Le métabolisme regroupe l'**anabolisme** (synthèse) et le **catabolisme** (dégradation). L'ensemble des réactions de transformation forme les voies métaboliques: **Glycolyse, Cycle de Krebs,  $\beta$ -oxydation...etc.**

➤ **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 **compartmentation des voies métaboliques** :
  - La partie importante du catabolisme (Acétyl-CoA => CO<sub>2</sub>) sera strictement **mitochondriale**.
  - Les grandes voies anaboliques siègeront au sein du **cytosol**.
- **NAD<sup>+</sup>/ NADH, H<sup>+</sup>** = Cofacteur essentiel des réactions cataboliques. Il intervient dans des réactions d'**oxydation** de substrats.
- **NADP<sup>+</sup>/ NADPH + H<sup>+</sup>** = 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

**Intestin**

**Cerveau**

**Globules rouges**

**Foie**  
**Glycogène**  
**et**  
**triglycérides**

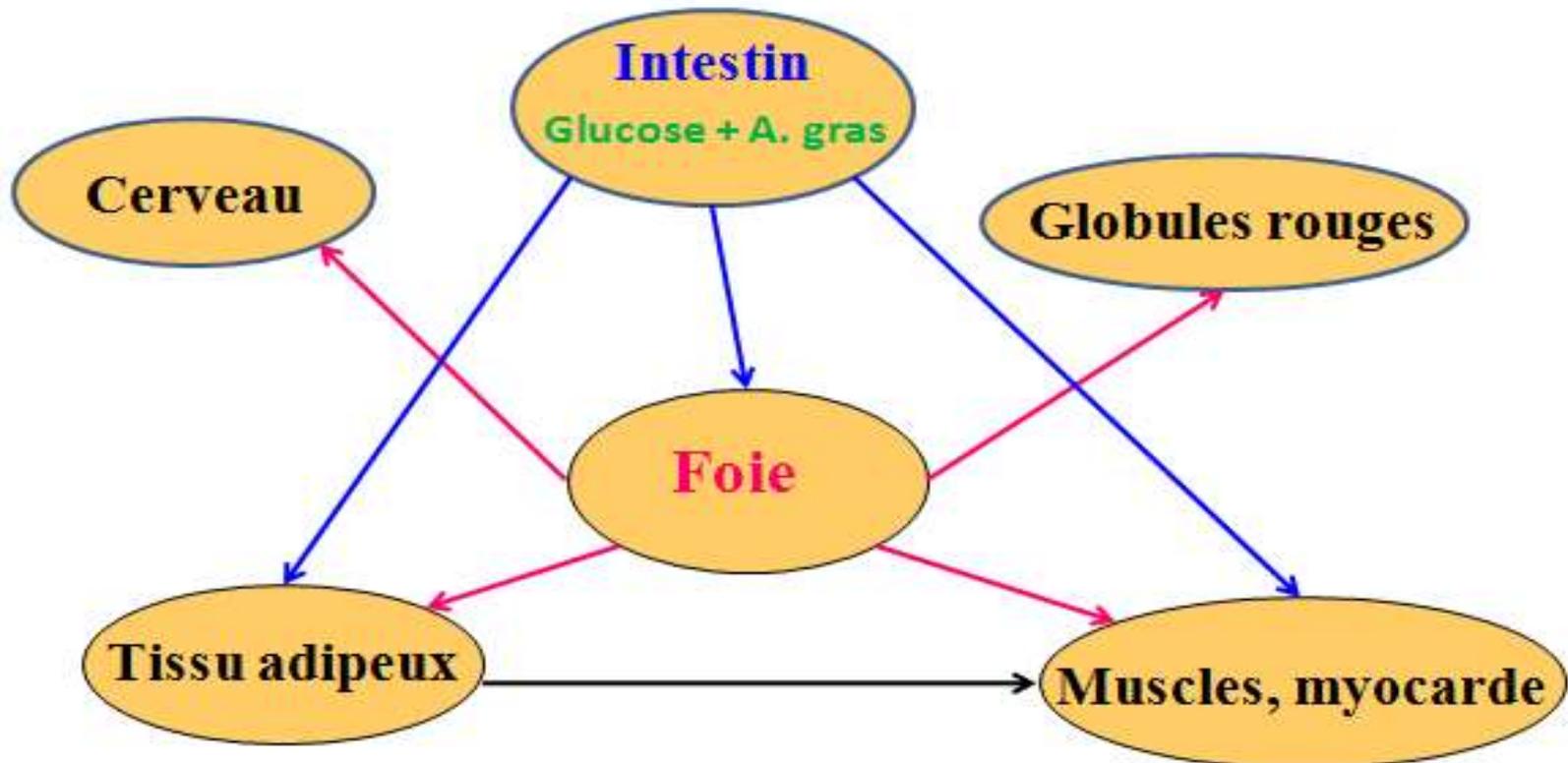
**Tissu adipeux**  
**Triglycérides**

**Muscles**  
**Glycogène**

# 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 néoglucogénèse (formation de glucose).
- La glycolyse et la néoglucogénèse ont des intermédiaires communs. La néoglucogénèse 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:

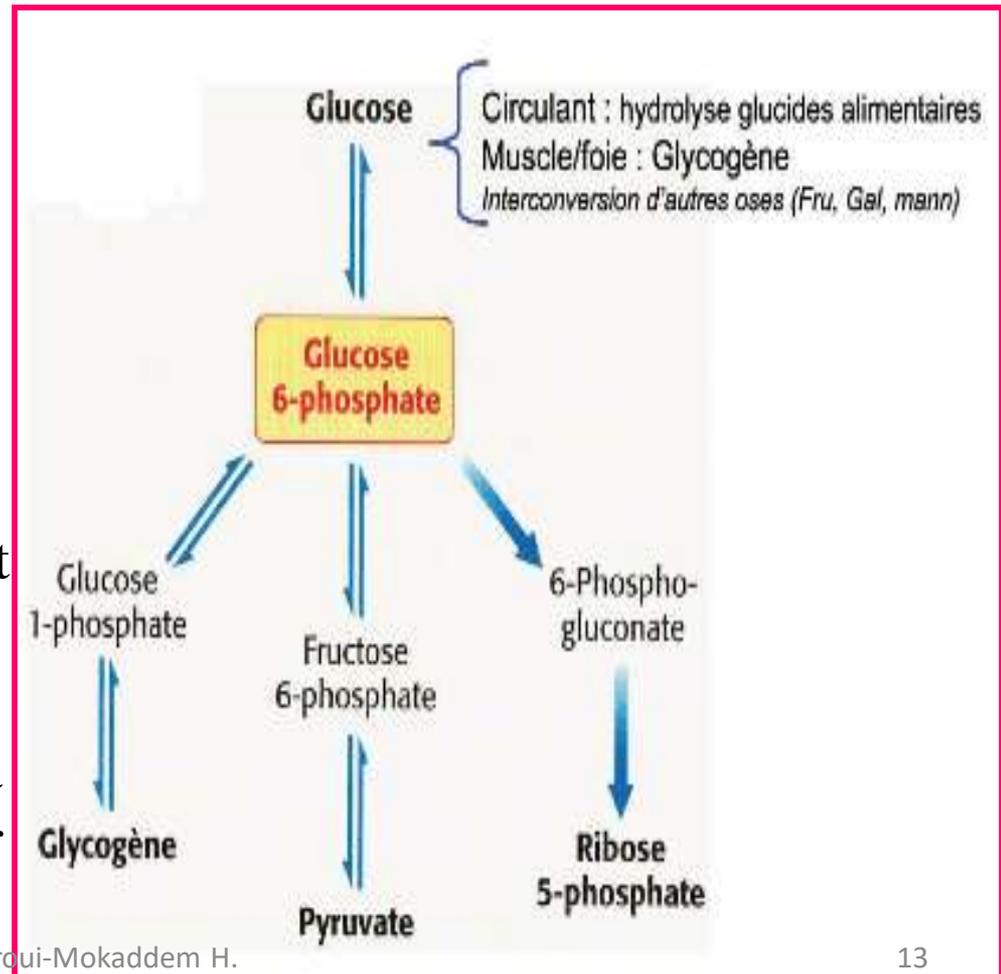
- Le malonyl CoA est un régulateur allostérique négatif de la **carnitine-palmitoyl-transférase**.
- La **carnitine palmitoyl-transférase** permet de transférer les AG du cytosol dans la mitochondrie pour l'oxydation.

# Notion de carrefours métaboliques

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

## Le glucose-6-phosphate

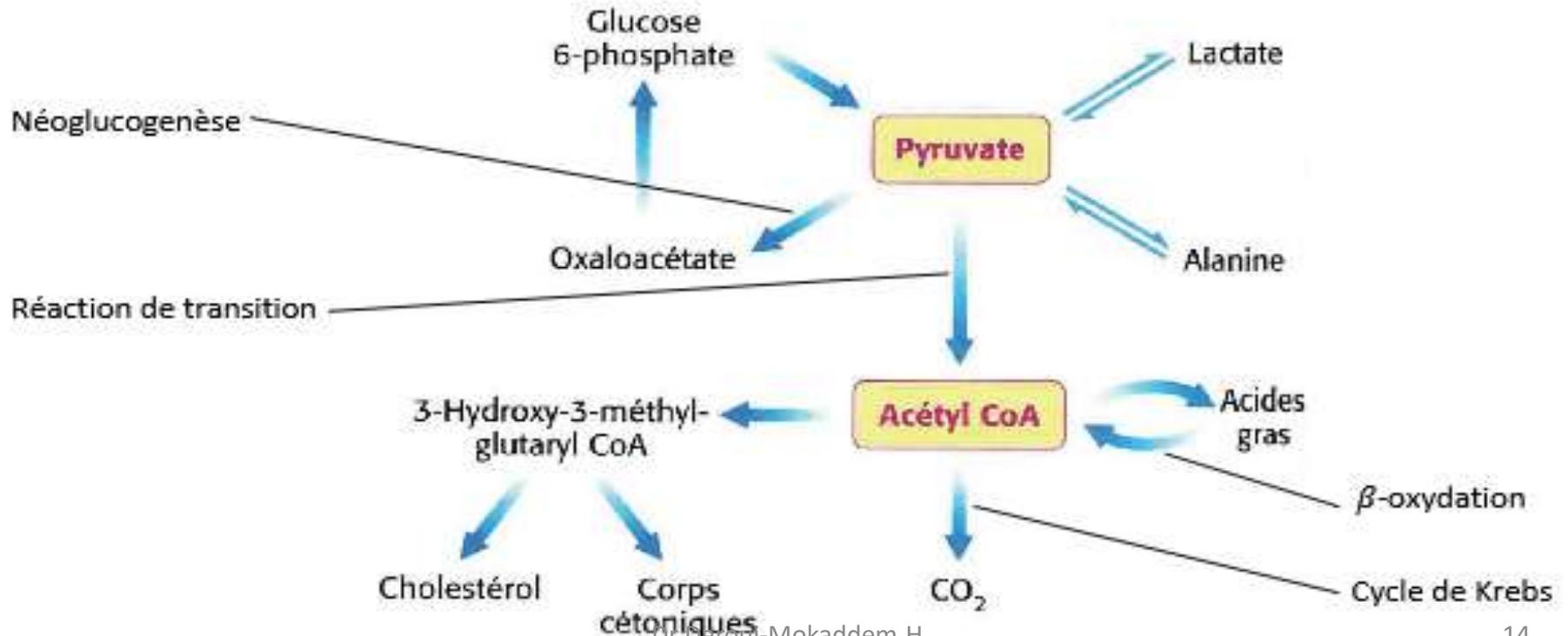
- Intermédiaire de la glycogénogenèse, la glycolyse et la voie des pentoses -phosphates.
- Si [**glucose**] très importante, c'est la voie de la glycogénogenèse qui est prépondérante.
- Si [**ATP**] faible, c'est la voie de la glycolyse qui est prépondérante pour pouvoir produire de l'ATP.



# 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  $\leq 1$  semaine
  - Jeune long  $\geq 1$  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).
- Augmentation de la néoglucogenèse à partir du glycérol et des acides aminés glucoformateurs (protéolyse musculaire induite par le **cortisol**).
- Cétogenèse hépatique.
- Lipolyse du tissu adipeux (déclenchée par le **glucagon**).

# Adaptation aux différentes situations métaboliques (Suite)

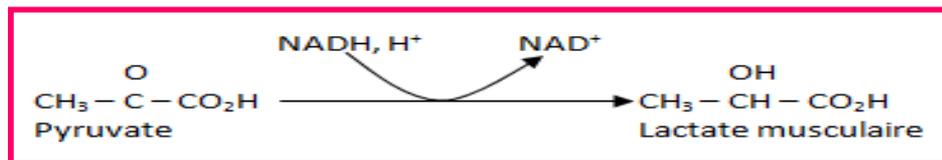
## Situation pathologique, jeune non-physiologique long (> 1 semaine):

- 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

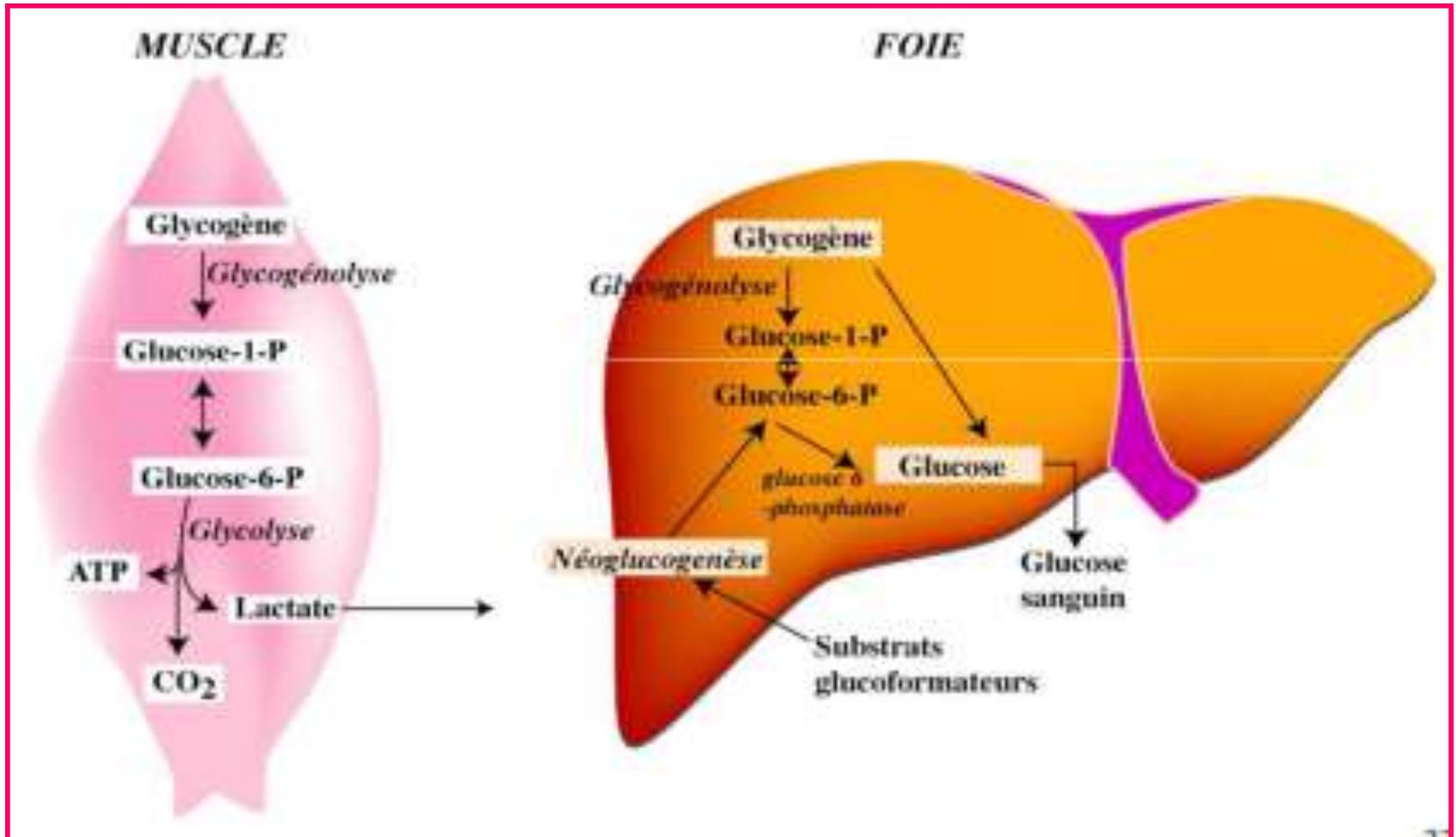
## Période courte et intense (100m)

- 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<sup>ème</sup> étape**, consomme **NAD<sup>+</sup>** et forme du **NADH, H<sup>+</sup>**.
- Le **NADH, H<sup>+</sup>** 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 néoglucogenèse 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



# 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 néoglucogénèse 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.