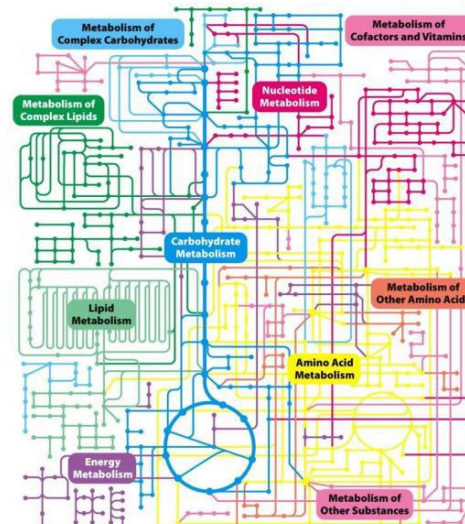


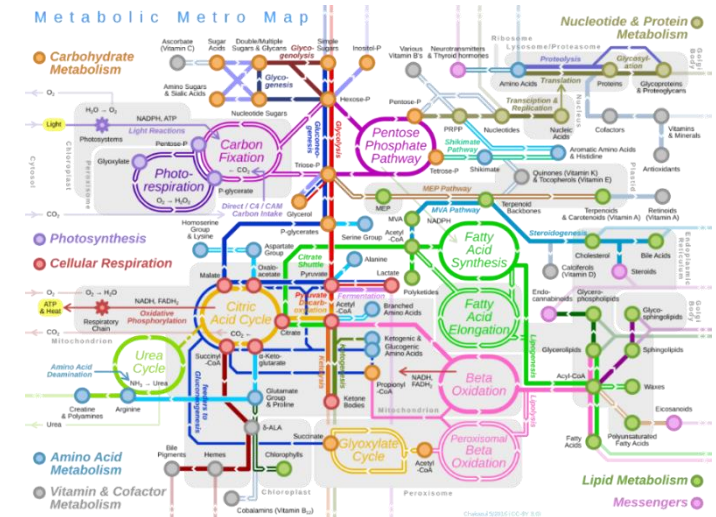
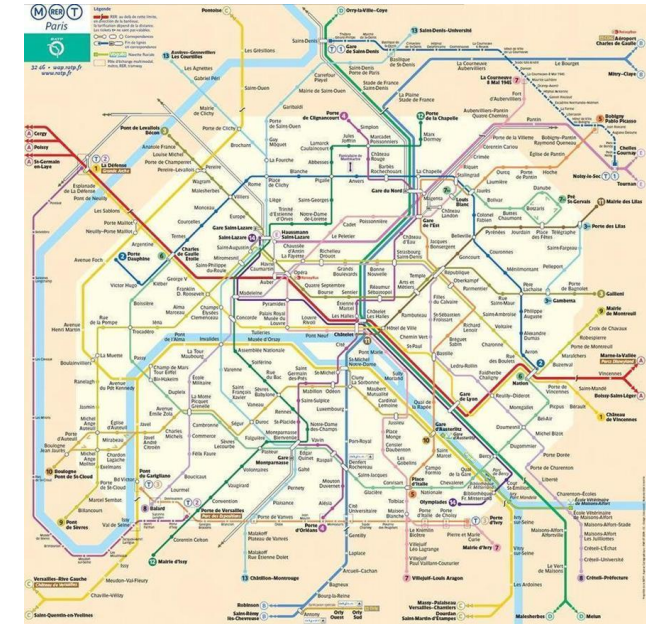
INTRODUCTION AU METABOLISME



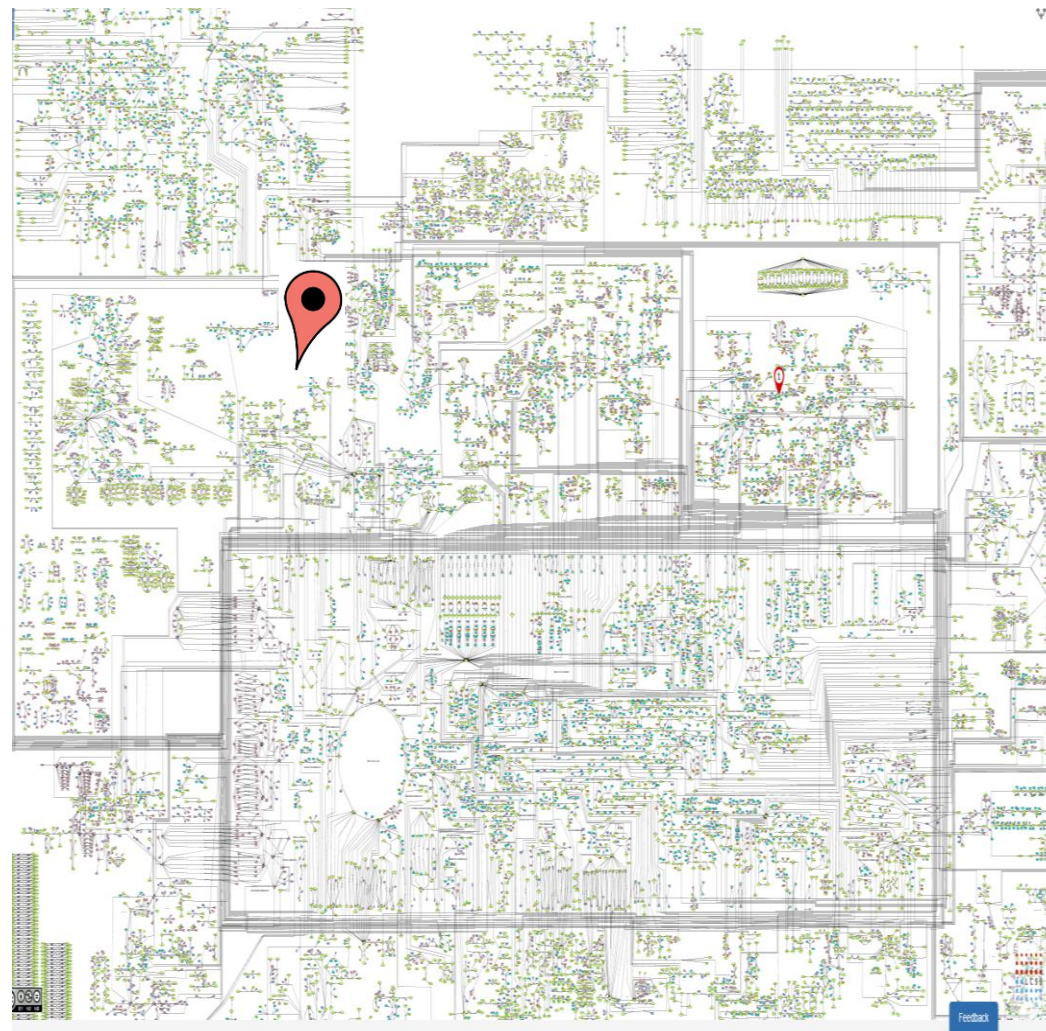
Florence Roucher-Boulez



- Vision globale de l'utilisation des nutriments
- Equilibre = homéostasie entre l'anabolisme et le catabolisme
- Transformation en énergie
- Spécificité d'organes



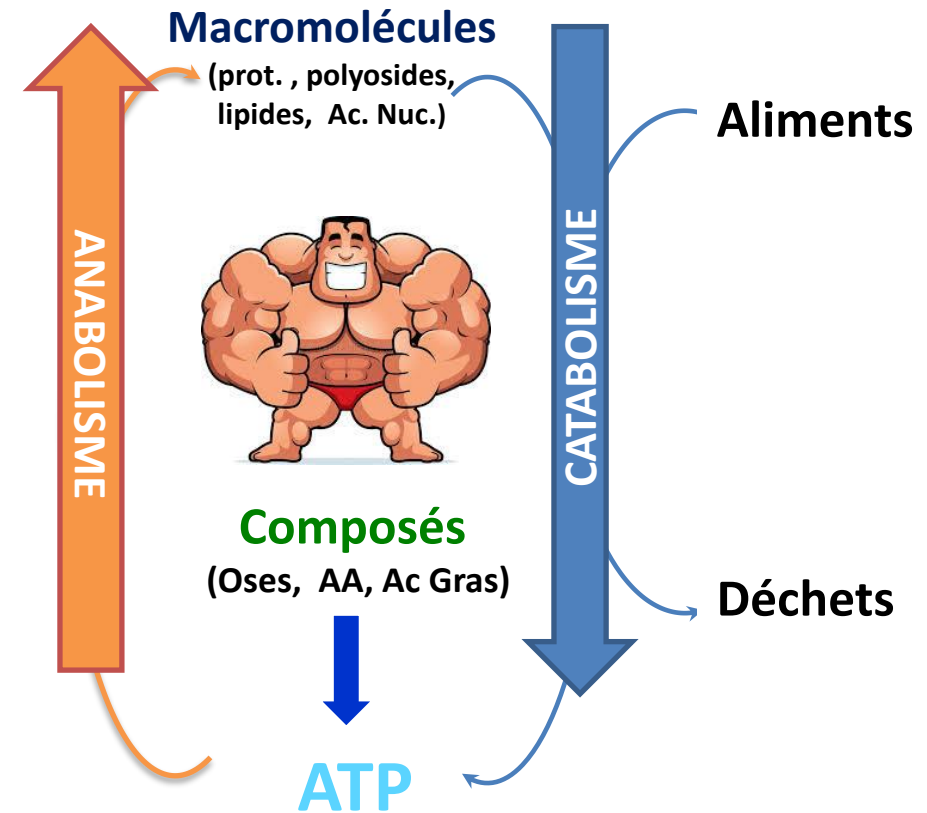
- La google map du métabolisme



- **Métabolisme** = transformation des aliments (macronutriments) en molécules permettant échange et construction nombreux constituants
- Il est constitué de nombreuses réactions couplées et interconnectées
- **Macronutriments: substrats nécessaires à la vie**
 - Glucides
 - Lipides
 - Protéines

- **Equilibre - homéostasie**

- entre apports et dépenses
- **anabolisme** = les voies de biosynthèse
consommation d'énergie
- **catabolisme** = les voies de dégradation
transformation en **énergie** des nutriments
intermédiaires
- sous forme de liaison phosphate à haute
énergie: **ATP (Adénosine-Triphosphate)**
- des équivalents réduits (**NADH,H+, FADH2**)
Nicotinamide adénine dinucléotide / Flavine adénine dinucléotide



contraction musculaire, mvt cellulaires
Le transport actif de molécule et d'ions
La synthese de macromolécules, biomolécules

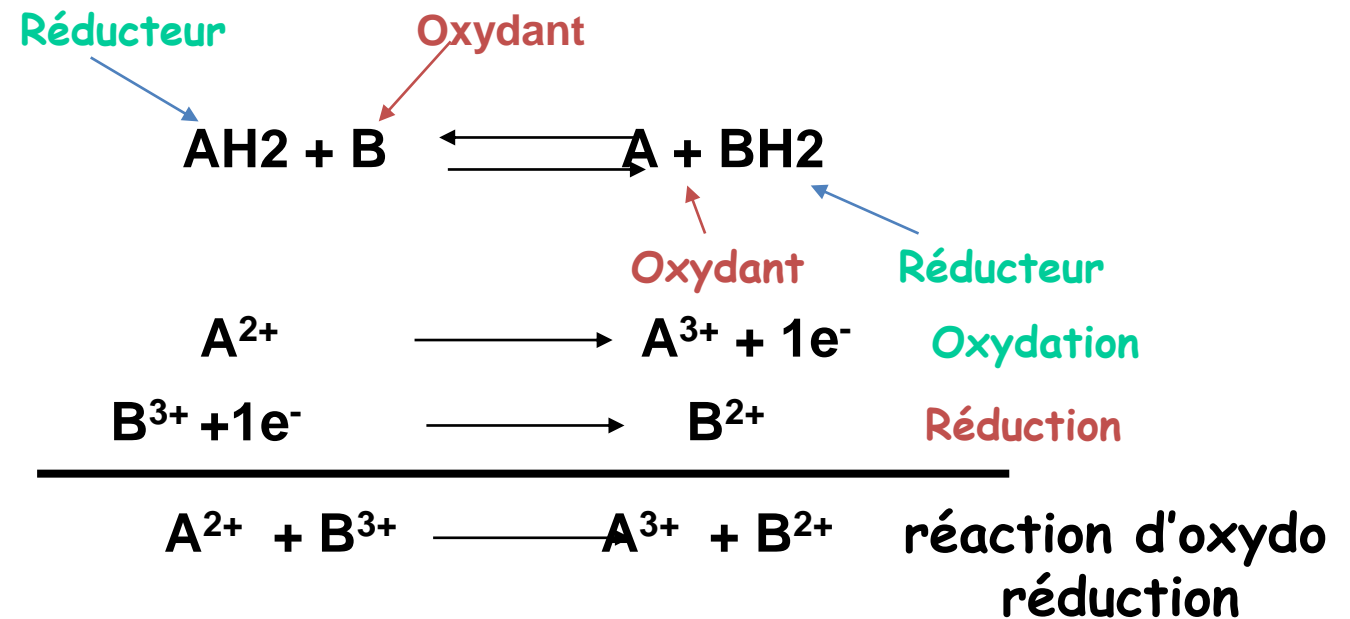
- **Oxydation, réduction**

- Une molécule qui s'oxyde cède des électrons
- Une molécule qui se réduit fixe des électrons
- Dans le métabolisme = échanges d'H

Oxydation = perte H

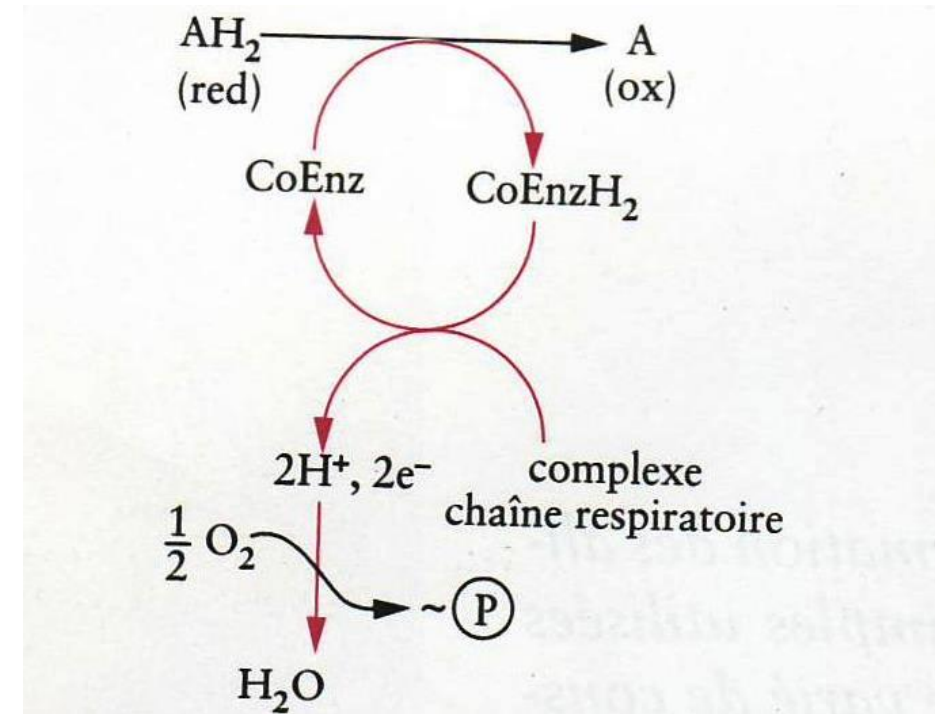
Réduction = gain H

Réactions d'oxydo-réduction



Quelques notions...

- Mitochondrie: complète oxydation des produits intermédiaires → CoE réduits (**NADH + H⁺** et **FADH₂**) → e haute énergie (chaîne respiratoire):
phosphorylations oxydatives



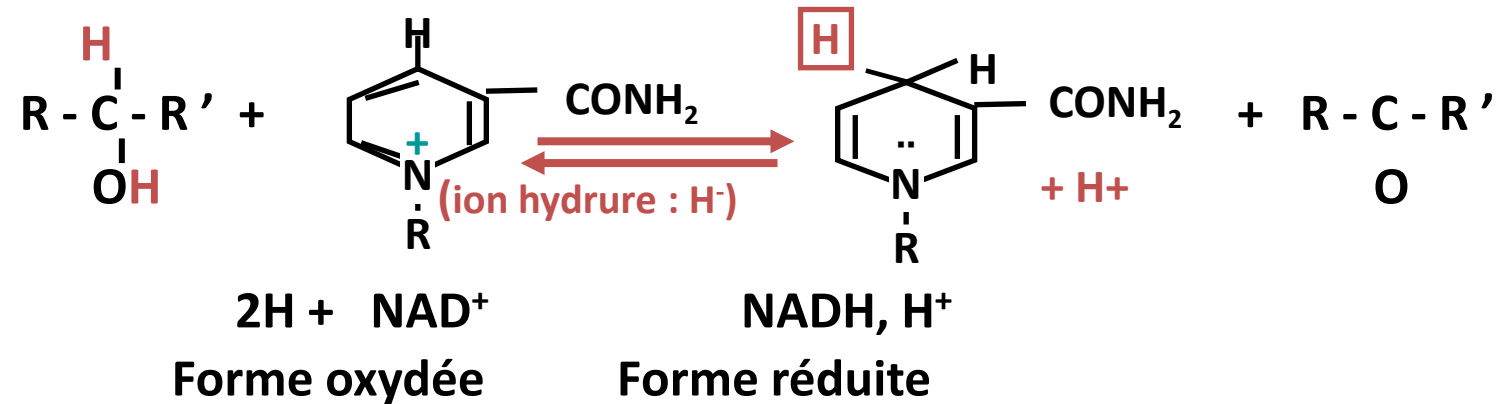
Quelques notions...

- Les coenzymes transporteurs d'électrons

Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NAD⁺)

Coenzyme libre : liaison réversible aux enzymes. Deux pools intracellulaires : cytosolique et mitochondrial

Coenzyme des déshydrogénases

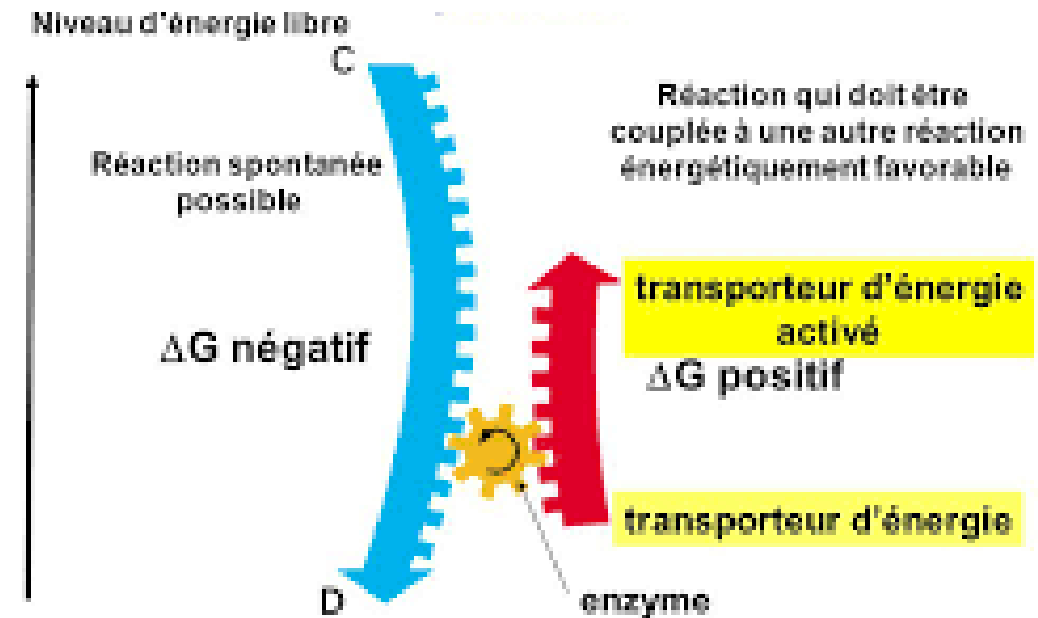
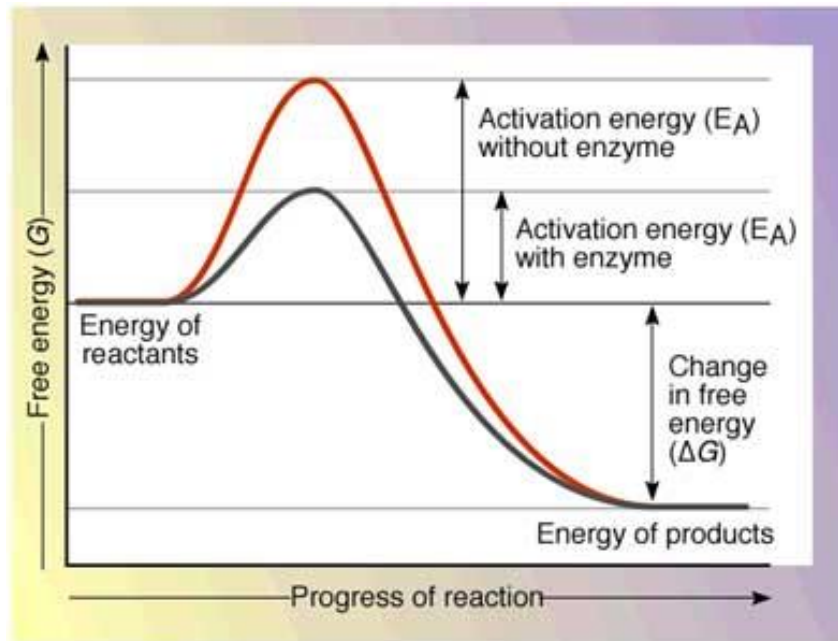


Flavine adénine dinucléotide (FAD) et Flavine Mononucléotide (FMN)

Coenzyme liée à des flavoprotéines et localisée dans la membrane interne de la mitochondrie

Quelques notions...

- $\Delta G < 0$ libération d'énergie – réaction exergonique
- $\Delta G > 0$ réaction endergonique



- **Voie métabolique:** ensemble des transformations successives d'un substrat initial en produit final
- **Cycle:** succession d'évènements souvent catalytiques complémentaires avec plusieurs entrées de substrats et plusieurs sorties de produits
= rond points de voies métaboliques
- **Voies (cycles) amphiboliques = carrefours entre catabolisme et anabolisme**
 - Ex du cycle de Krebs = cycle de l'acide citrique

- **Régulations +++ enzymes clés**
 - Mécanismes hormonaux pancréatique: insuline glucagon
 - Autres hormones : adrénaline

- **estomac – intestin- pancréas – foie – cerveau- muscles**



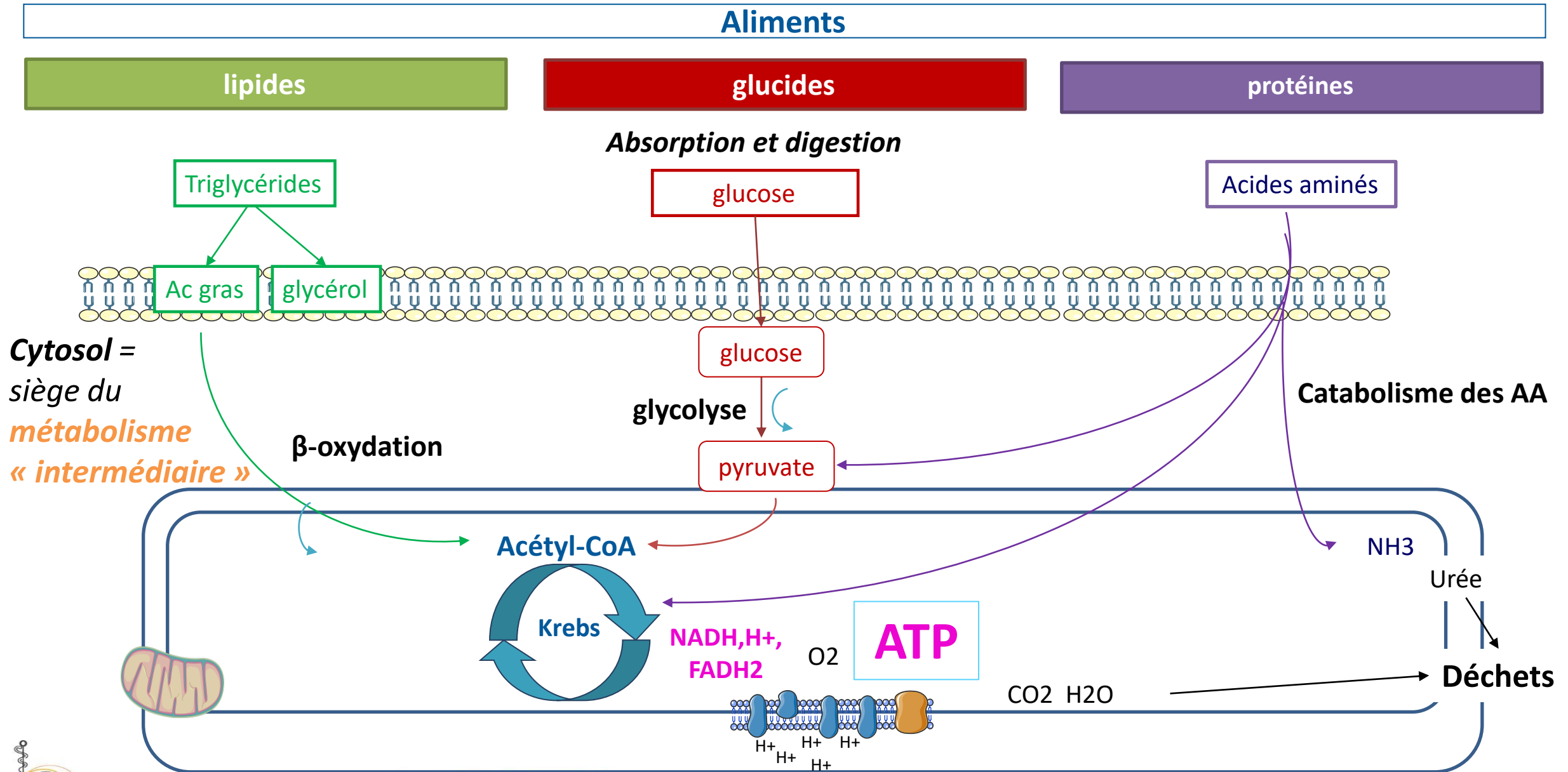
- I/ Le métabolisme énergétique
- II/ En période alimentaire
- III/ En période de jeûne
- IV/ Des carrefours métaboliques
- V/ Régulation
- VI/ Spécialisation d'organes



- **I/ Le métabolisme énergétique**
- II/ En période alimentaire
- III/ En période de jeûne
- IV/ Des carrefours métaboliques
- V/ Régulation
- VI/ Spécialisation d'organes

- Le stade ultime du métabolisme des nutriments est la production d'énergie indispensable au fonctionnement d'une cellule
- Cytosol = siège du **métabolisme « intermédiaire »** qui consiste à la dégradation progressive des nutriments en molécules plus petites
- Ces métabolites intermédiaires seront impliqués dans les fonctions de synthèse et de réserve qui constituent l'anabolisme
- Les mitochondries sont au centre du **catabolisme énergétique**

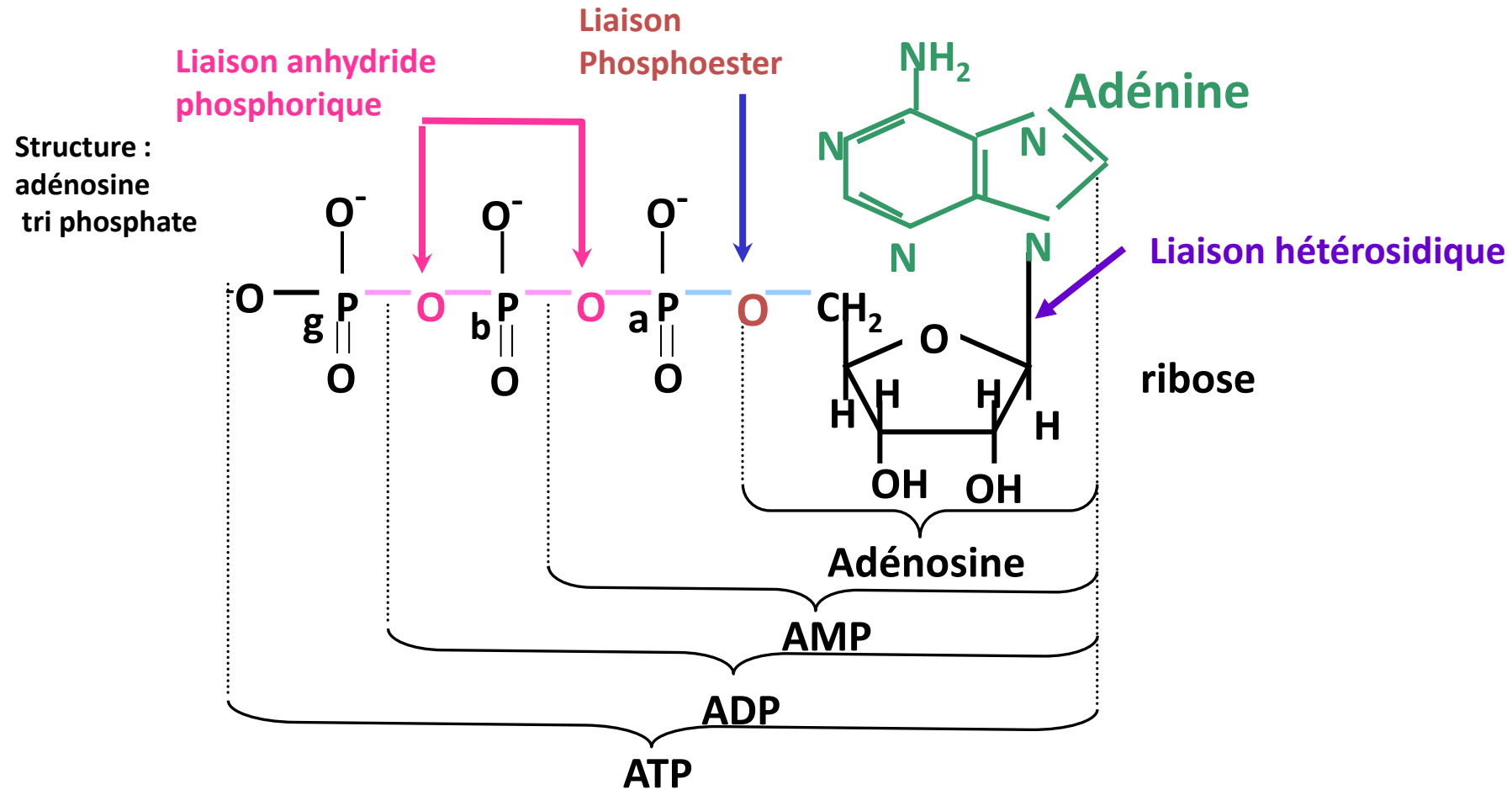
I- Le métabolisme énergétique



ATP = ACCUMULATEUR D'ENERGIE

- L'ATP est la principale forme de transport énergétique de la cellule = monnaie énergétique
- Degré de phosphorylation = niveau de charge énergétique
- principal transporteur du groupe phosphoryle

L'ATP est la principale forme de transport énergétique de la cellule = monnaie énergétique



durée de vie très brève (1 min)

(consommation au cours d'un exercice violent : 0.5 kg/min !)



- Energies libres stockées dans d'autres composés phosphorés



Phosphoénolpyruvate

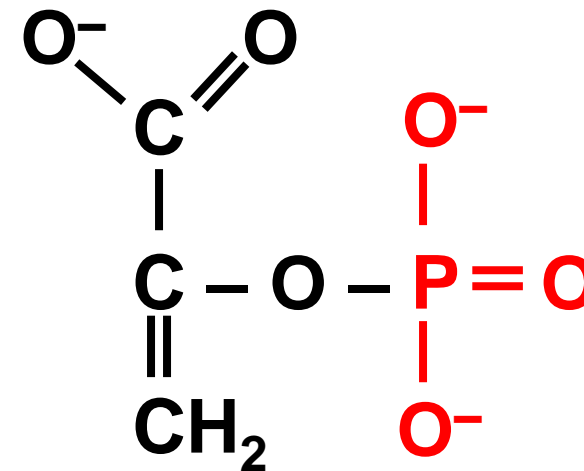
Carbamoyl phosphate

Créatine phosphate

Glucose 1-phosphate

Glucose 6-phosphate

Glycérol 3-phosphate



PEP

Phospho-énol-pyruvate

$\Delta G^{\circ'} = - 14,8 \text{ kcal/mol}$

ATP = ACCUMULATEUR D'ENERGIE

- Degré de phosphorylation = niveau de charge énergétique
- principal transporteur du groupe phosphoryl
- Charge énergétique maintenue constante = régulations métaboliques

- ATP, ADP = effecteurs allostériques d'enzymes

- **MAIS:**
 - donneur immédiat d'énergie (pas réserve)
 - Turn over rapide
 - Un homme au repos consomme environ 40 kg d'ATP en 24h
 - Exercice intense peut atteindre 0.5 kg par minute

Oxydation complète

- d'un AG 9 kcal/g
- des glucides et des protéines 4 kcal/g

1 g de graisse presque anhydre stocke 6 fois plus d'énergie qu'1 g de glycogène hydraté

Réserves énergétiques d'un homme de 70 kg :

- 40 kcal dans son glucose
- 600 kcal dans son glycogène
- 25 000 kcal dans ses protéines (muscles)
- 100 000 kcal dans les TG (11 kg) Si TG remplacé par glucides +55 kg

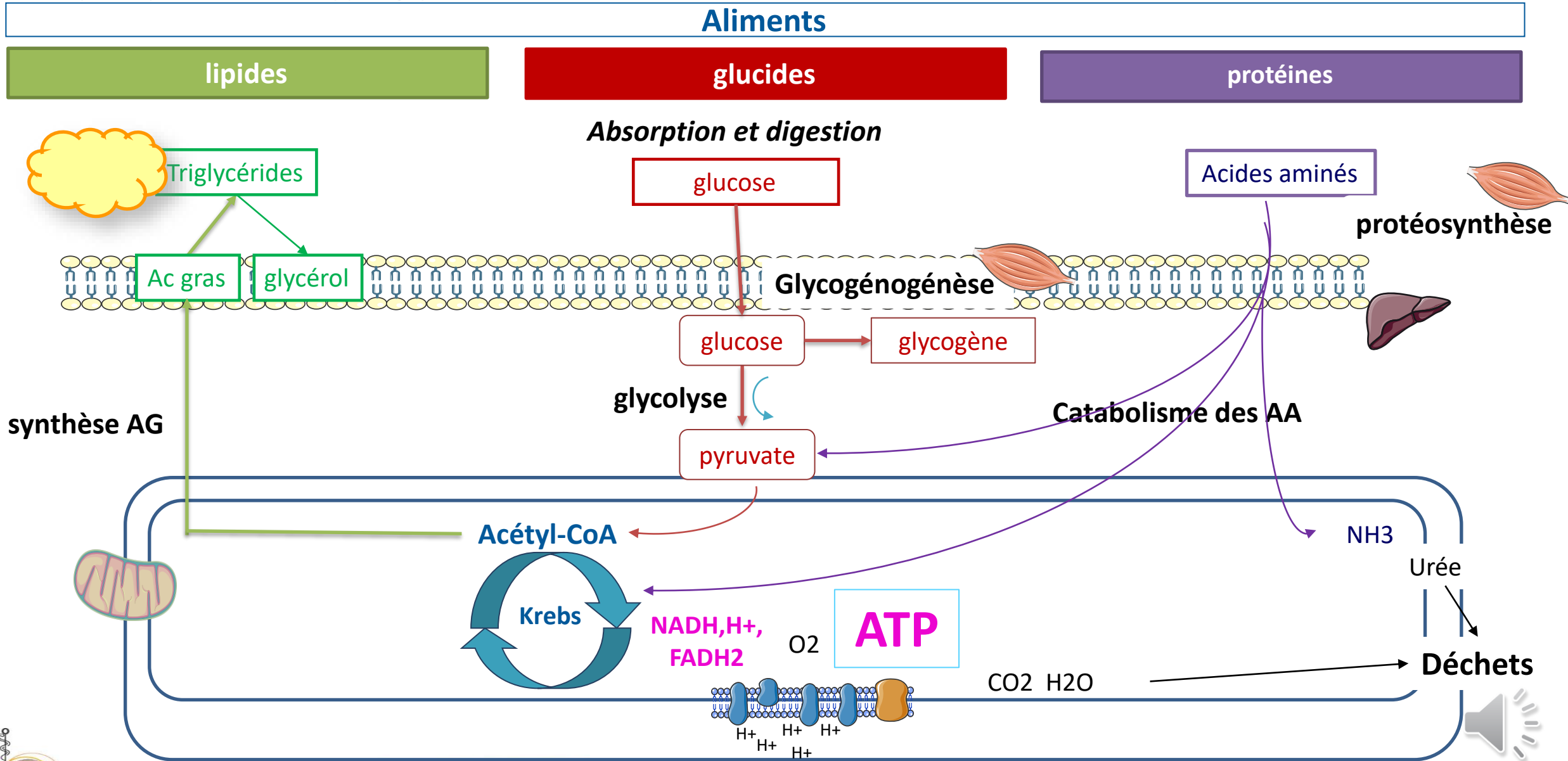




- I/ Le métabolisme énergétique
- **II/ En période alimentaire**
- III/ En période de jeûne
- IV/ Des carrefours métaboliques
- V/ Régulation
- VI/ Spécialisation d'organes

II- En période alimentaire

en post prandiale – hyperglycémie - insuline



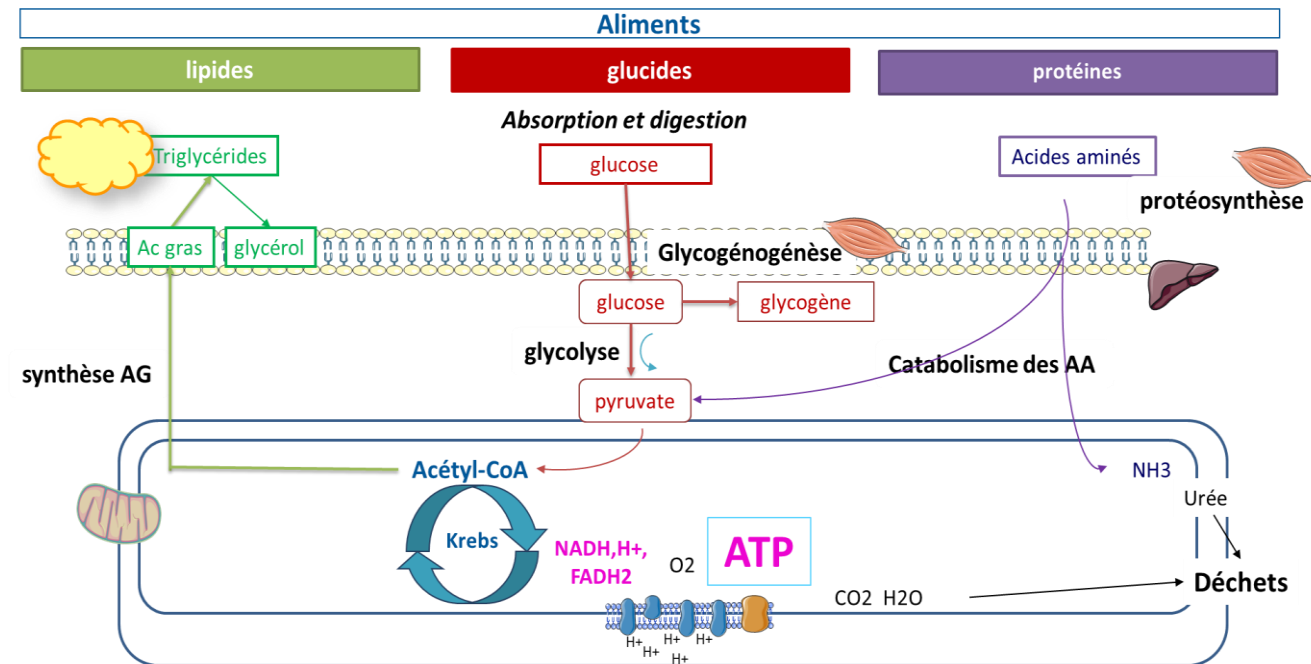
II- En période alimentaire

• Absorption glucides

- Présence dans aliments: polymères: glycogène, amidon
- Absorption après hydrolyse diholosides, oligosides
- Echanges tissu/sang: oses simples avec transporteur spécifique

Utilisation :

- Glycogène (foie #150g et muscle #300g)
- Glycolyse - Production ATP
- Formation AG stockage TG via l'acétylCoA



II- En période alimentaire

• Absorption lipides

- solubilisés en micelles
- hydrolyse des lipides composés

Utilisation :

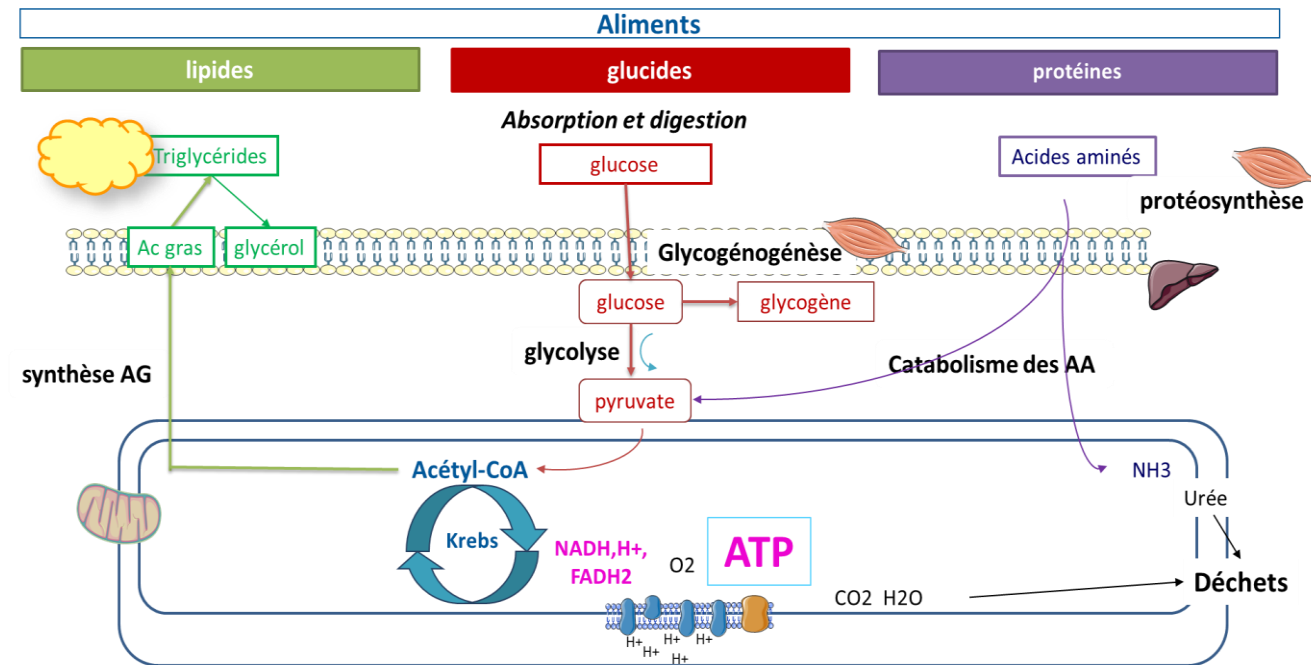
- stockage TG (#11kg)

• Absorption protéines

- dégradées par hydrolases
- échange à partir du sang par transporteur
- récepteur pour protéine fonctionnelle

Utilisation :

- Renouvellement constant (#11kg)
- Lipides
- urée
- (AA essentiels)

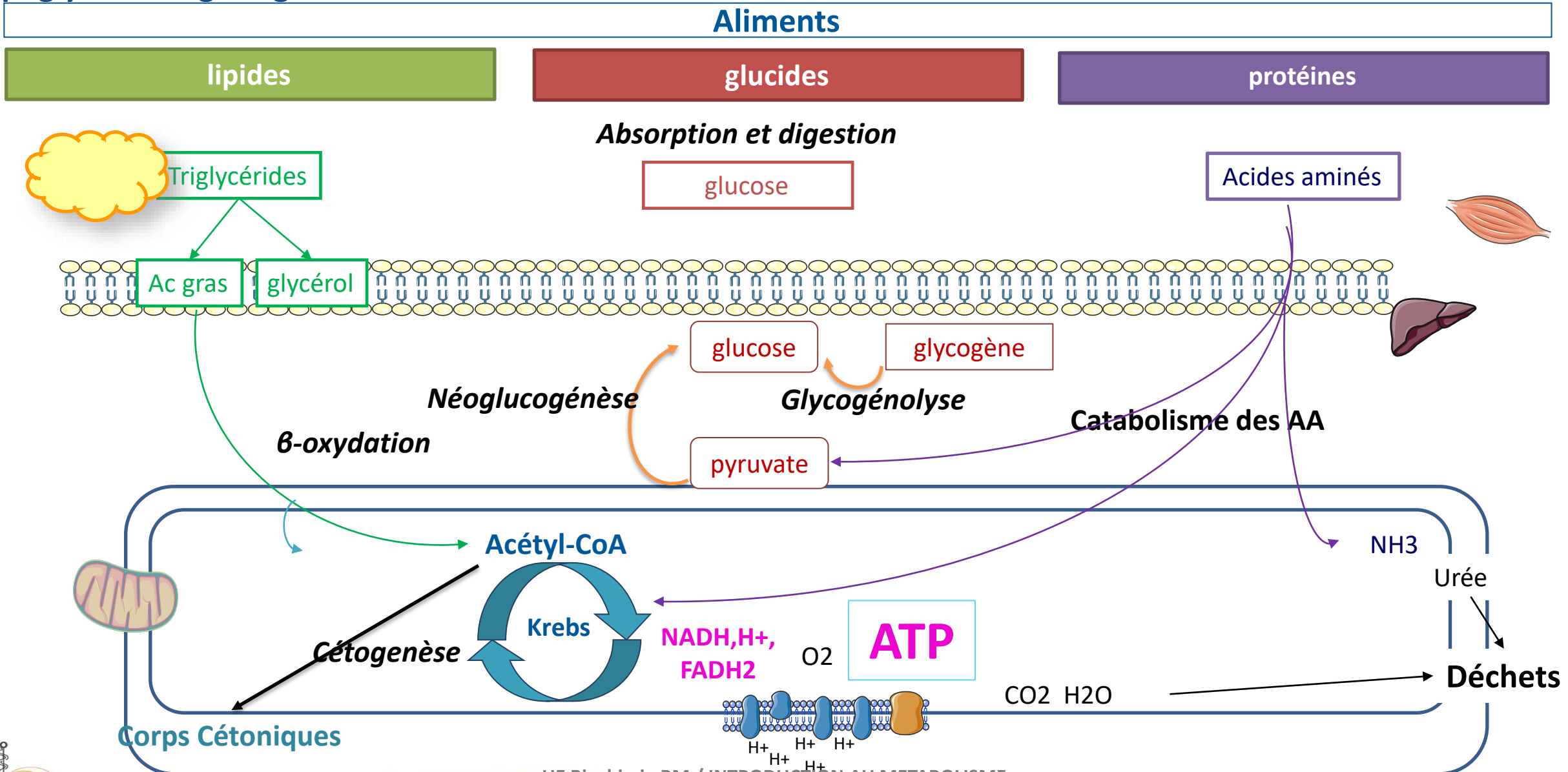




- I/ Le métabolisme énergétique
- II/ En période alimentaire
- **III/ En période de jeûne**
- IV/ Des carrefours métaboliques
- V/ Régulation
- VI/ Spécialisation d'organes

III-En période de jeûne

hypoglycémie - glucagon





- I/ Le métabolisme énergétique
- II/ En période alimentaire
- III/ En période de jeûne
- **IV/ Des carrefours métaboliques**
- V/ Régulation
- VI/ Spécialisation d'organes

IV/ Des carrefours métaboliques

Carrefour métabolique

Régulations réciproques : Insuline (adrénaline) / glucagon

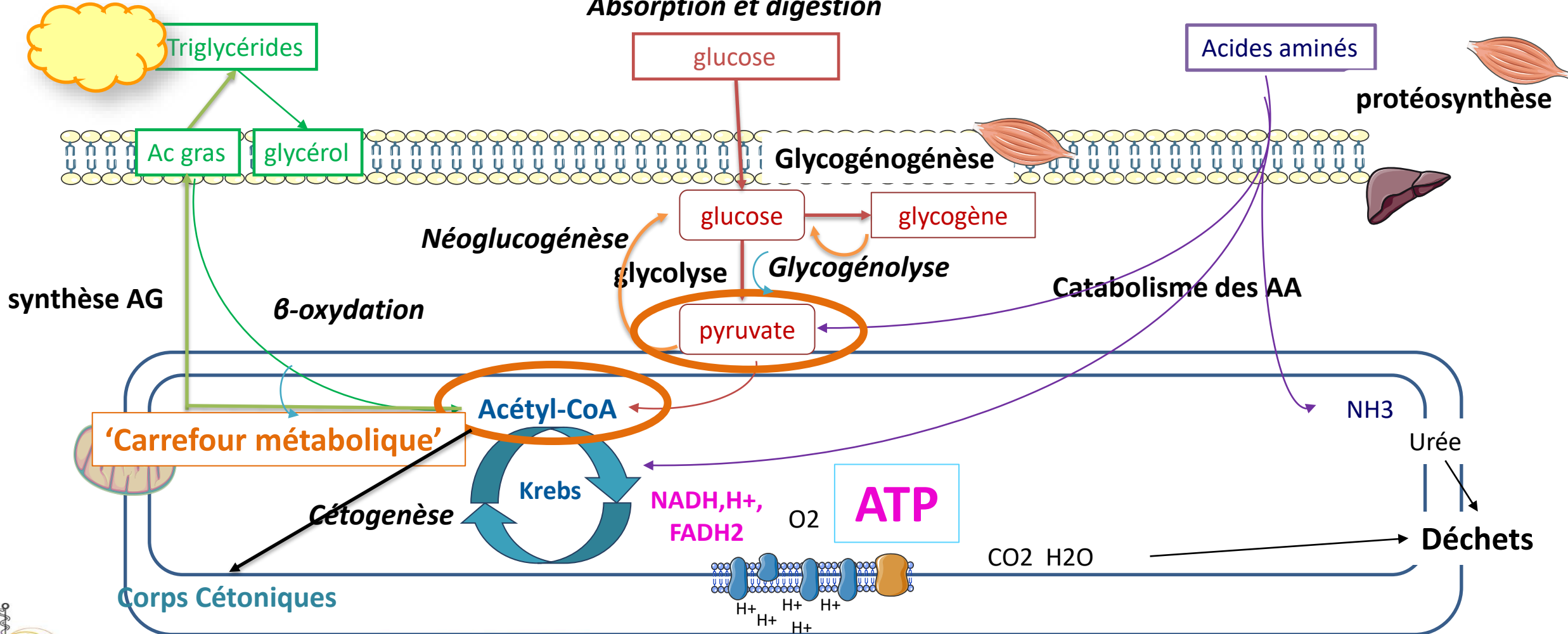
Aliments

lipides

glucides

protéines

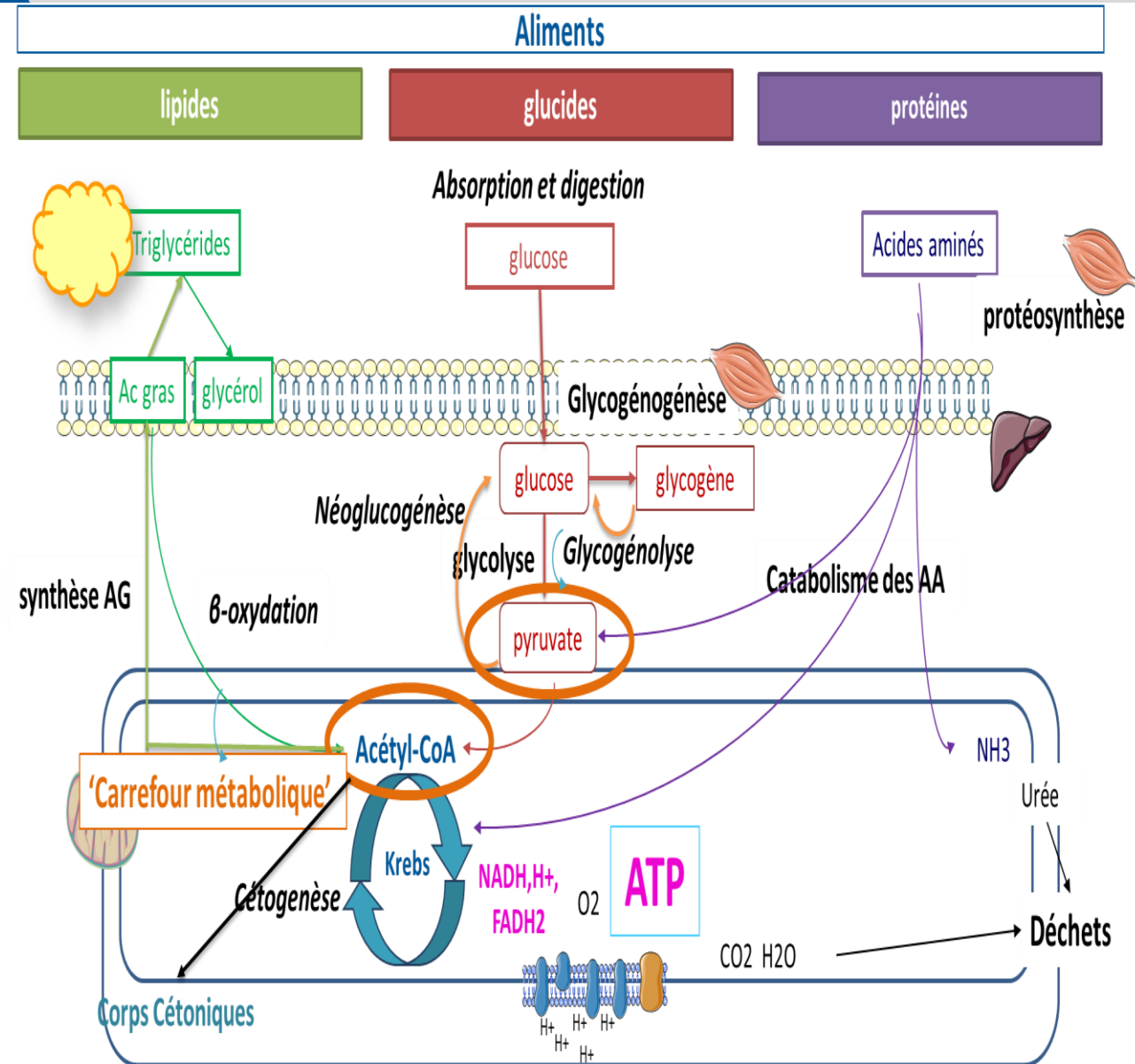
Absorption et digestion



IV/ Des carrefours métaboliques

● Acétyl-CoA

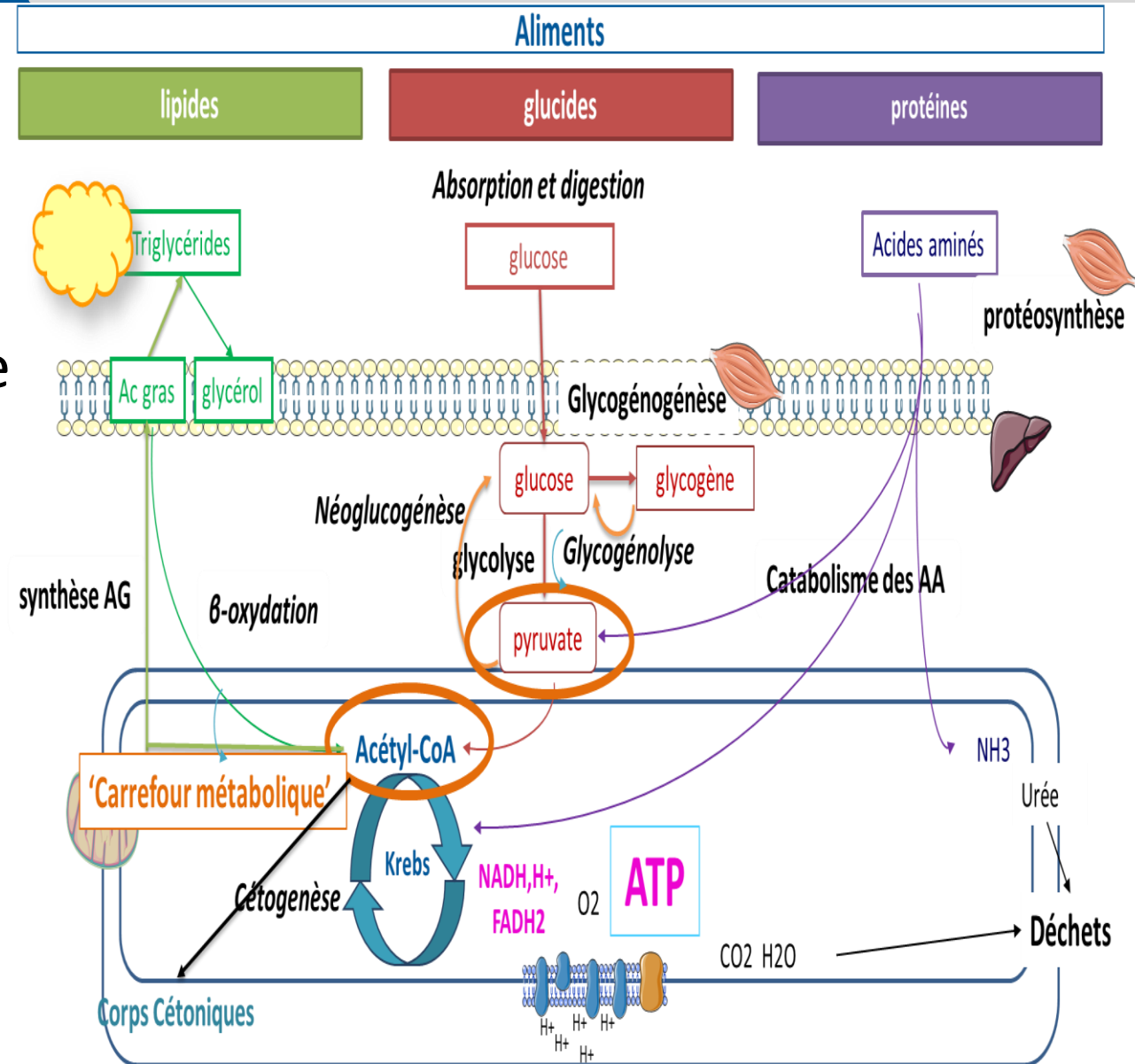
- produit de dégradation commun: sucres, lipides, protéines
- Devenir:
 - Niveau énergétique bas: oxydé (CO_2 et H_2O) via Krebs et oxydations phosphorylantes
 - niveau énergétique haut: synthèse AG
 - *cas particulier: cétogénèse*



IV/ Des carrefours métaboliques

● Pyruvate

- produit de la glycolyse, oxydation lactate dégradation de certains aminoacides
- Devenir:
 - dégradation oxydative → acétylCoA
 - donne oxaloacétate
 - Krebs
 - néoglucogénèse





- I/ Le métabolisme énergétique
- II/ En période alimentaire
- III/ En période de jeûne
- IV/ Des carrefours métaboliques
- **V/ Régulation**
- VI/ Spécialisation d'organes

Les voies anaboliques ne sont pas l'inverse des voies cataboliques

- **Flux métabolique**

- Limitation: **disponibilité en substrat**
- Affinité des enzymes pour leur substrat
- Accessibilité au substrat : localisation intracellulaire (ex: oxydation des AG dans mt , biosynthèse dans le cytosol)

- **Régulations enzymatiques: et activité catalytique**

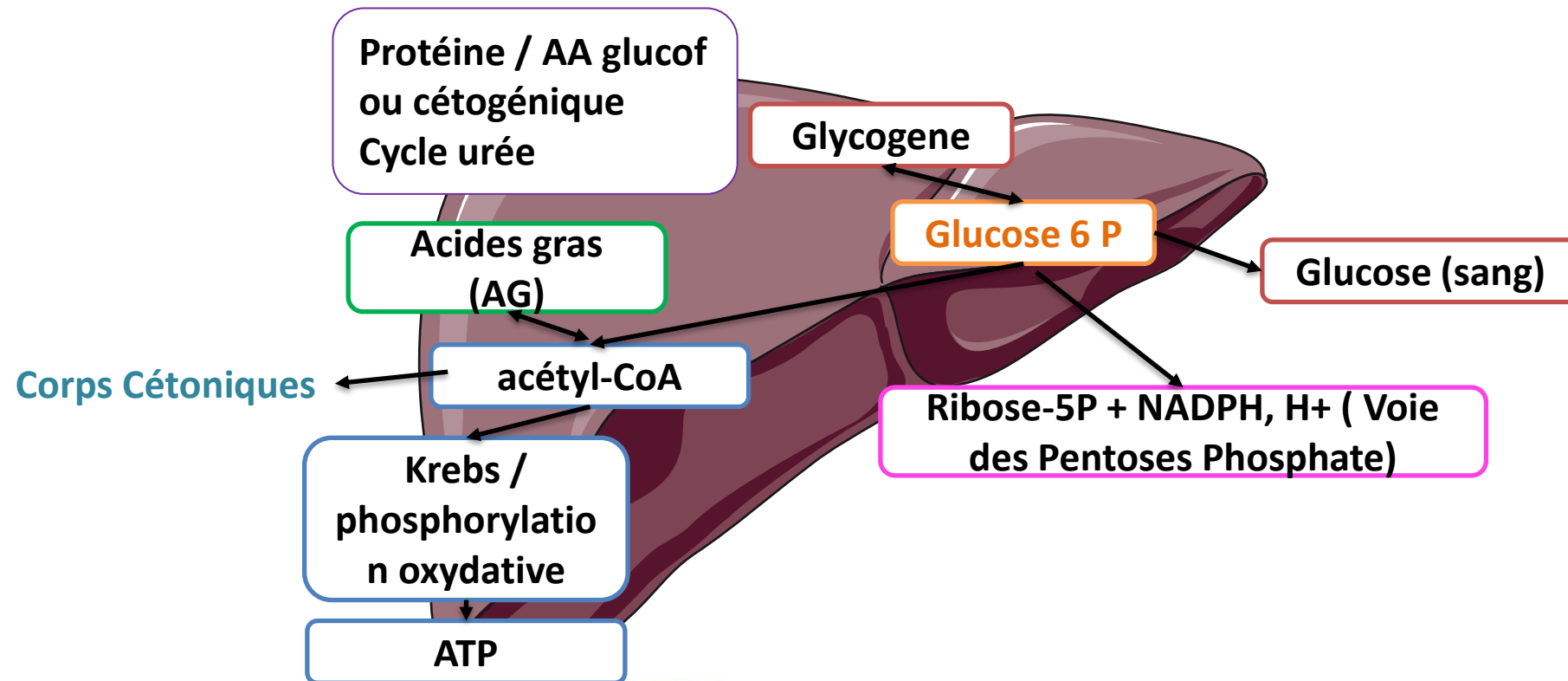
- **Quantité des enzymes** - Régulation expression des gènes
- **L'activité catalytique** Notamment via les hormones
 - Allostérie
 - Modifications covalentes réversibles, ex. phosphorylations
 - Charge énergétique
- Disponibilité en coenzymes
- Etapes irréversibles ...



- I/ Le métabolisme énergétique
- II/ En période alimentaire
- III/ En période de jeûne
- IV/ Des carrefours métaboliques
- V/ Régulation
- **VI/ Spécialisation d'organes**

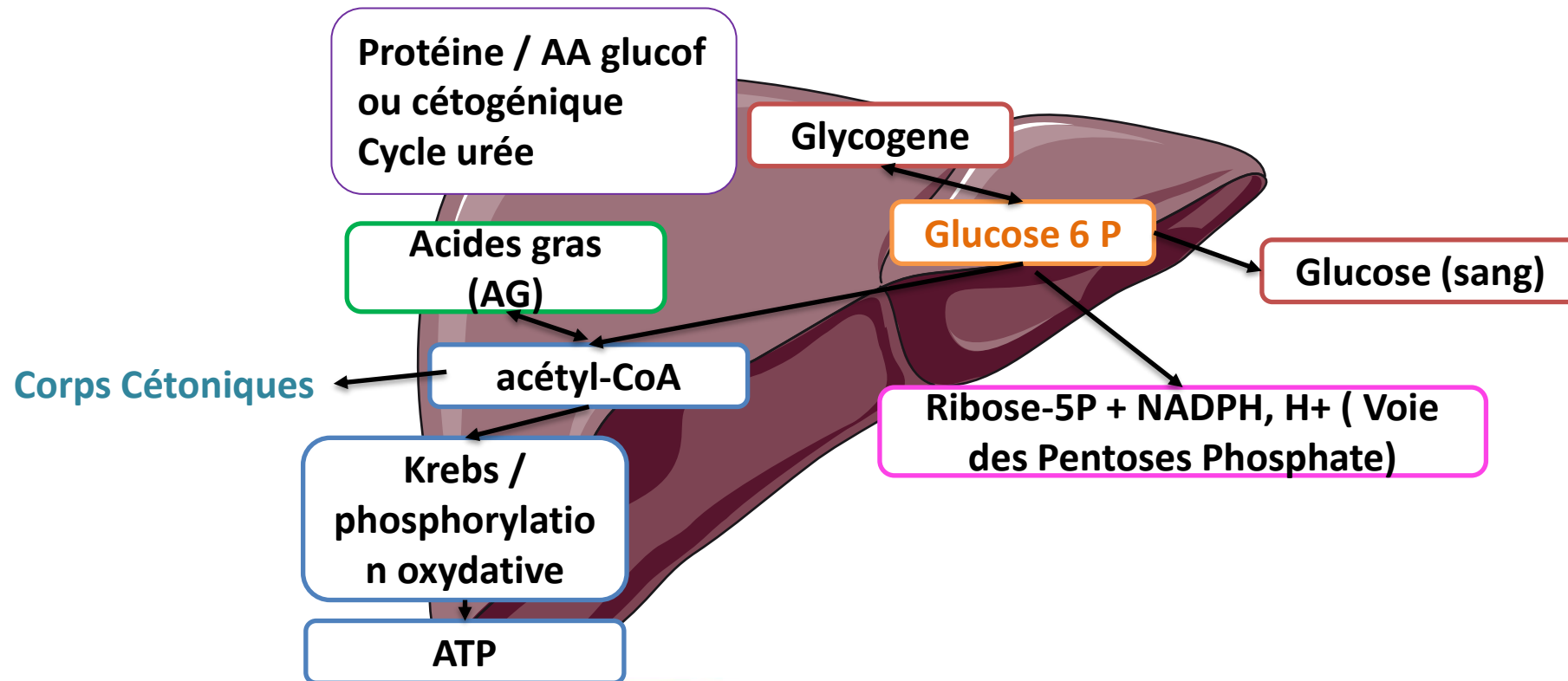
Rôle du foie

- **Plaque tournante = centre de triage**
- Veine porte apporte nutriments
- Oxydation partielle des nutriments
- Contient voies de stockage (ex: glycogène)
- fournisseur des substrats énergétiques pour les autres cellules lors du jeûne (glucose/néogluco-génèse et corps cétoniques)



FOIE ET GLUCOSE

- Prend ou libère du glucose selon les besoins énergétiques
- Régulation hormonale: insuline, glucagon, adrénaline
- Rôle pivot du glucose 6 P : nombreuses inter relations métaboliques



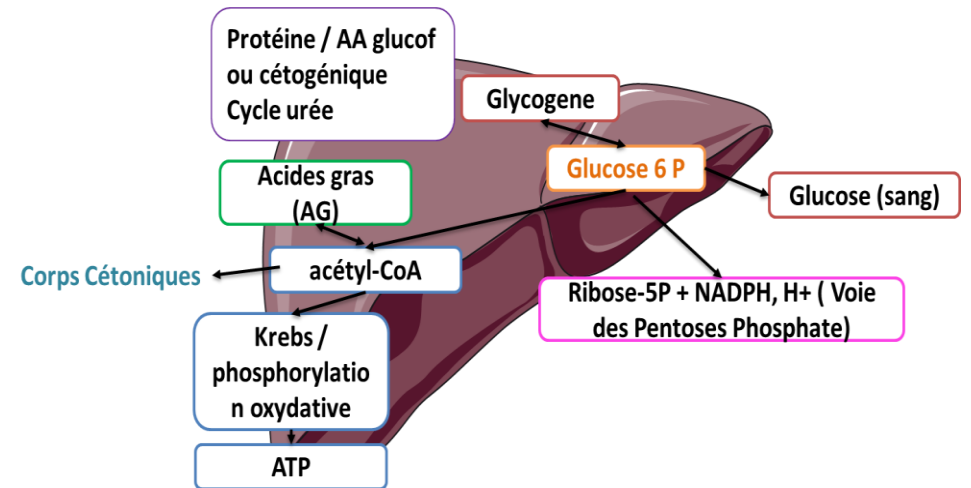
FOIE ET TRIGLYCERIDES

Destinée des AG:

- normalement bêta oxydation, production d'ATP, et conversion en acétylCoA
- excès d'acétylCoA -> corps cétoniques

principal substrat énergétique et production de corps cétoniques disponibles pour les autres organes (surtout en période de jeûne) cœur (30%) et cerveau (70%)

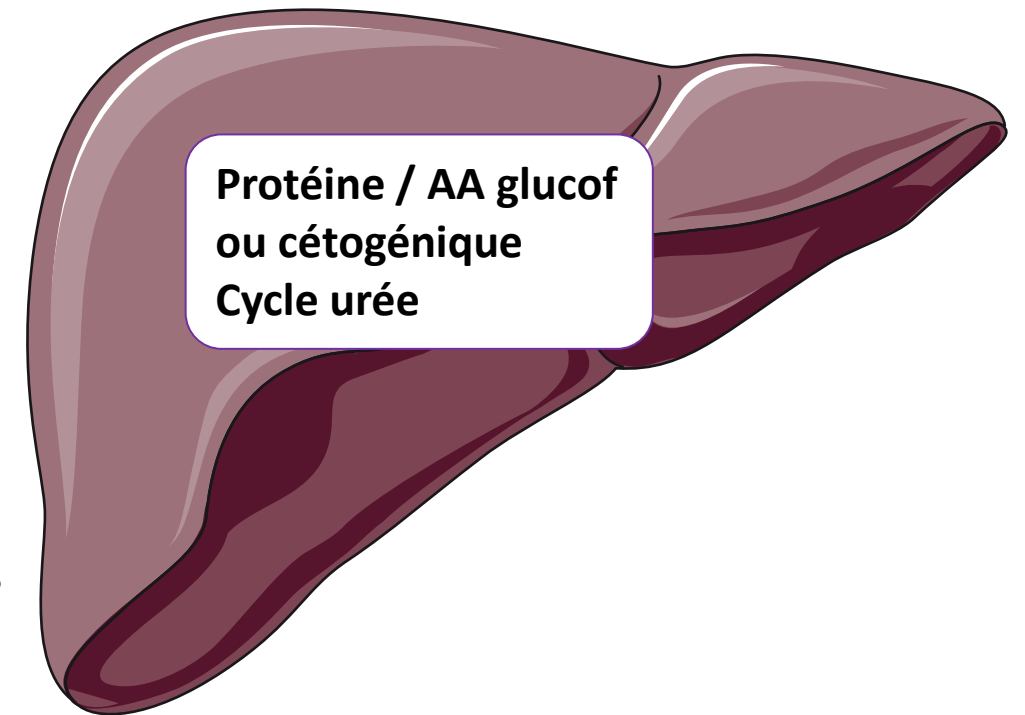
si demande énergétique faible -> synthèse triglycérides (VLDL)



FOIE ET AMINO ACIDES

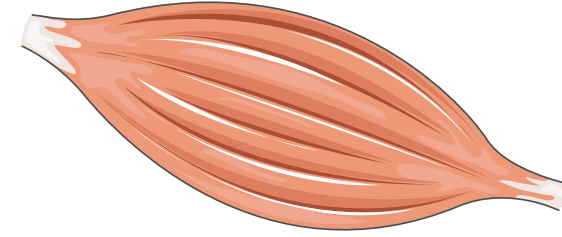
- **Aminoacides entrants:**
 - biosynthèse des protéines hépatiques
 - précurseurs nucléotides, hormones
 - **les chaînes carbonées** dégradés en acétylCoA ou intermédiaires Krebs
- **En situation de jeun :**
 - AA **glucoformateur** (type Alanine)
 - AA **cétogènes** : Ile en AcétylCoA puis corps cétoniques (CC)

Les fonctions azotées éliminé sous forme d'urée (cycle de l'urée dans le foie) ou d'ammonium (NH_4^+ formés dans les reins)



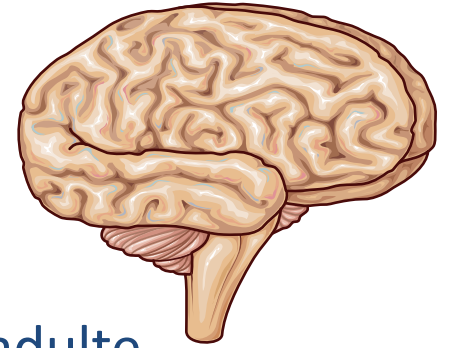
FOIE et ETHANOL

- **Ethanol en excès → NADH + H⁺ (éthanol et acétaldéhyde déshydrogénases)**
 - effet calorifique
 - ralentissement de la gluconéogénèse, formation lactate
 - ralentissement de la β -oxydation et activation de la lipogénèse ; augmentation triglycérides (d'où stéatose)

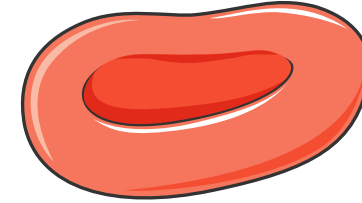


- **Utilise le glucose, les AGs et les corps cétoniques**
- Réserve de glycogène
- Pas de synthèse de glucose dans le muscle





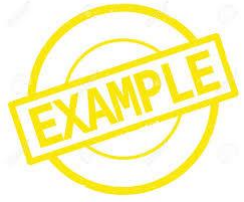
- **Substrat énergétique = glucose +++**
 - 2% en poids mais consomme 20% du glucose à l'état de repos
 - corps cétoniques lors du développement pas physiologiquement chez adulte
- **Pas de réserve en glycogène**
- Consommation énergétique régulière
- Fonctionnement Na/K ATPase pour le maintien potentiel de membrane



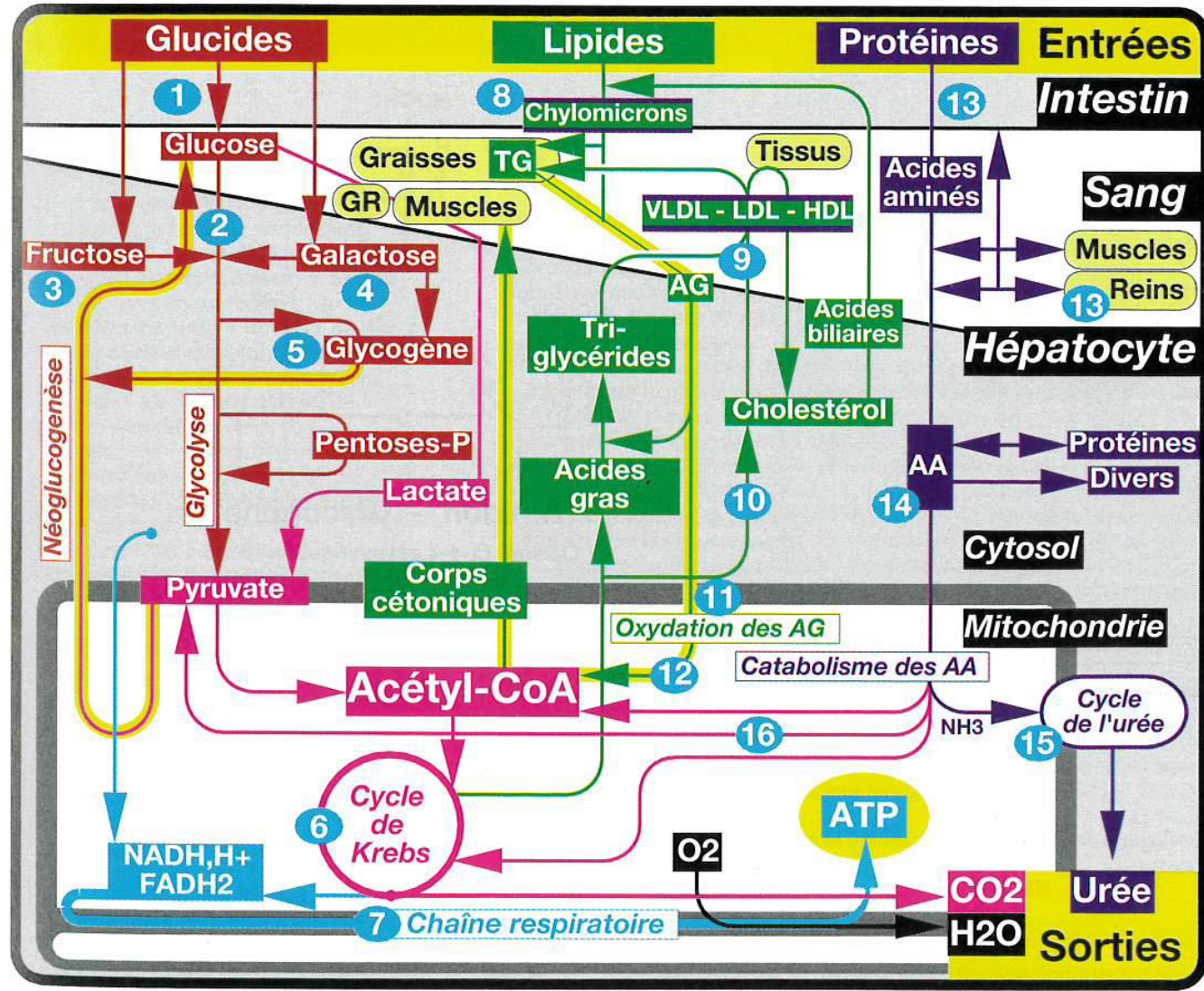
- Transport de l'O₂ des poumons vers les tissus
- **Utilise exclusivement le glucose comme substrat**
- Besoins constants
- **Pas de mitochondries : donc GLYCOLYSE ANAEROBIE**
- En période de jeûne, le lactate produit par le GR capté par le foie →néoglucogénèse (cycle lactate-glucose entre foie et GR)



Illustration en pathologie



Quelques exemples de maladies héréditaires du métabolisme



- 1 Déficit en lactase
- 2 Diabète MODY-2
- 3 Intolérance au fructose
- 4 Galactosémie
- 5 Glycogénoses
- 6 Déficit en fumarase
- 7 Cytopathies mitochondriales
- 8 α - β -lipoprotéïnémie
- 9 Hyperlipidémies
- 10 Syndrome de Smith-Lemli-Opitz
- 11 Déficit en carnitine
- 12 Déficiences de la β -oxydation
- 13 Cystinurie-lysineurie
- 14 Aminoacidopathies
- 15 Déficiences de l'uréogénèse
- 16 Acidémies organiques

Take home messages



Carrefour métabolique

Régulations réciproques : Insuline (adrénaline) / glucagon

Aliments

lipides

glucides

protéines

Absorption et digestion

