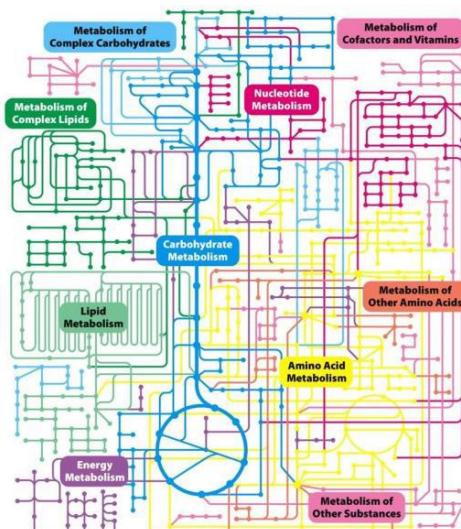


INTRODUCTION AU METABOLISME



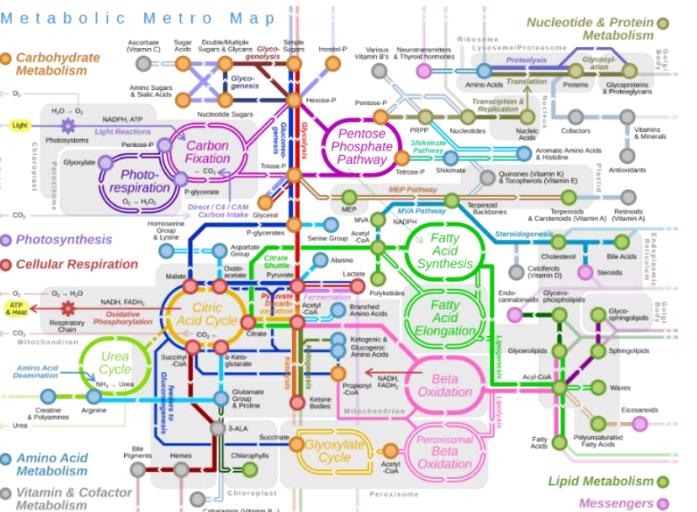
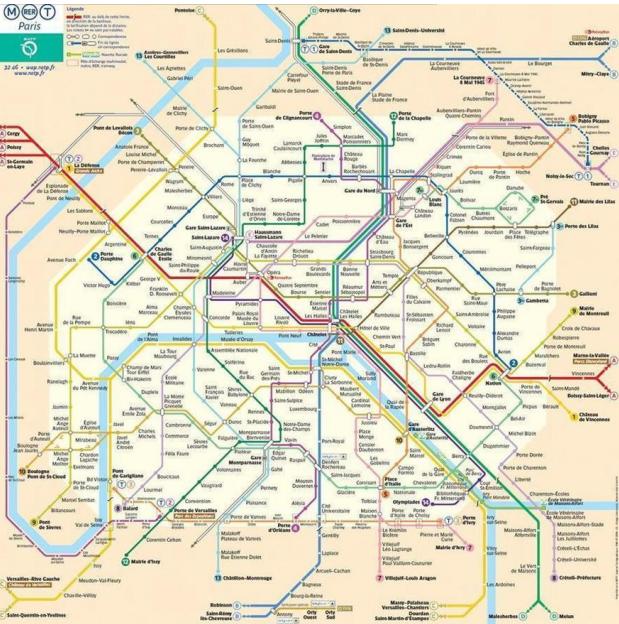
Florence Roucher-Boulez

UE Biochimie BM

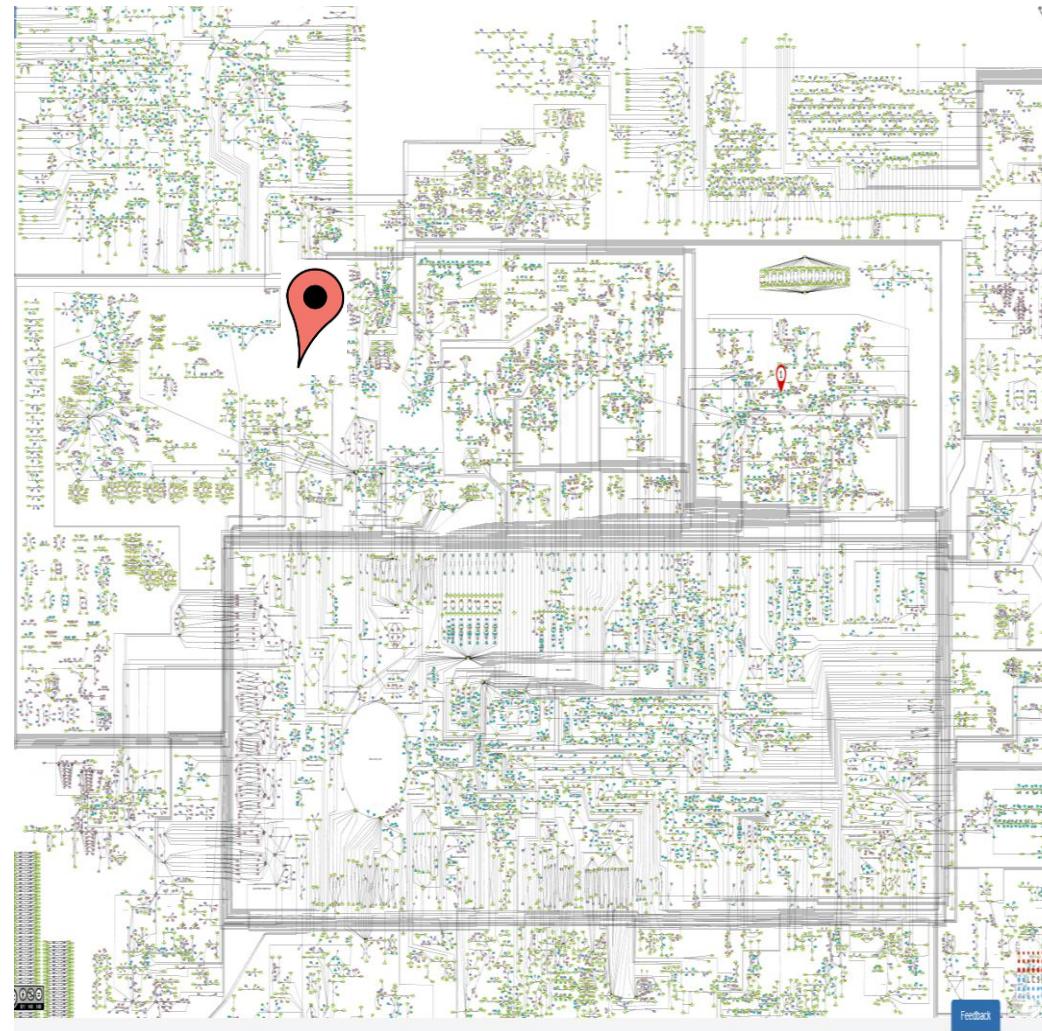
Objectifs d'apprentissage



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



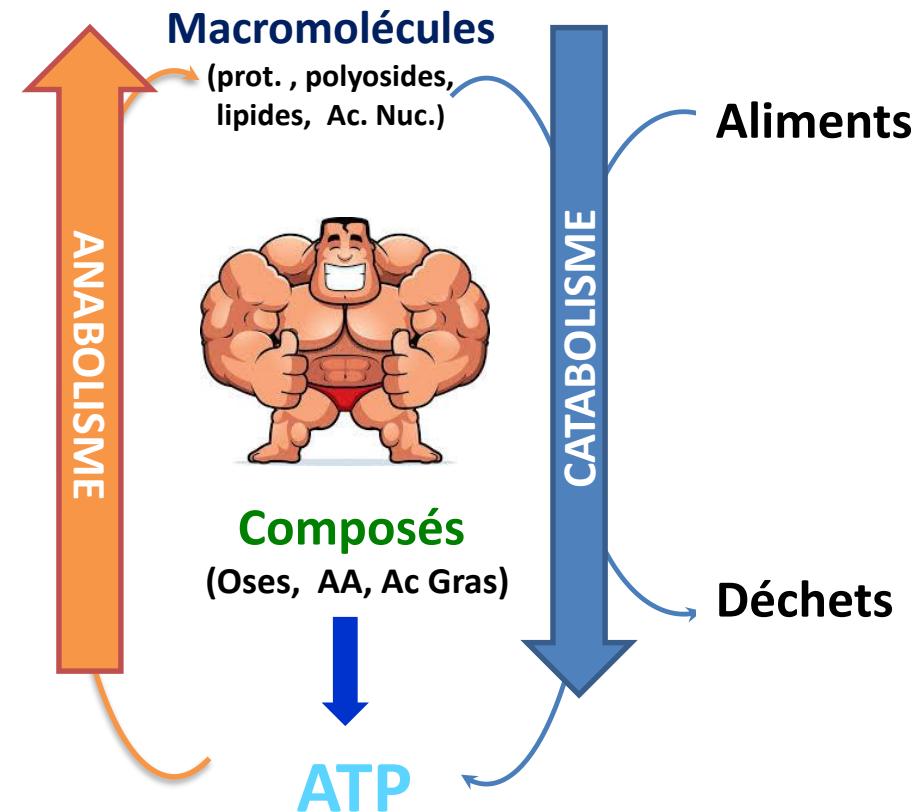
- La google map du métabolisme



- **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 synthèse de macromolécules, biomolécules

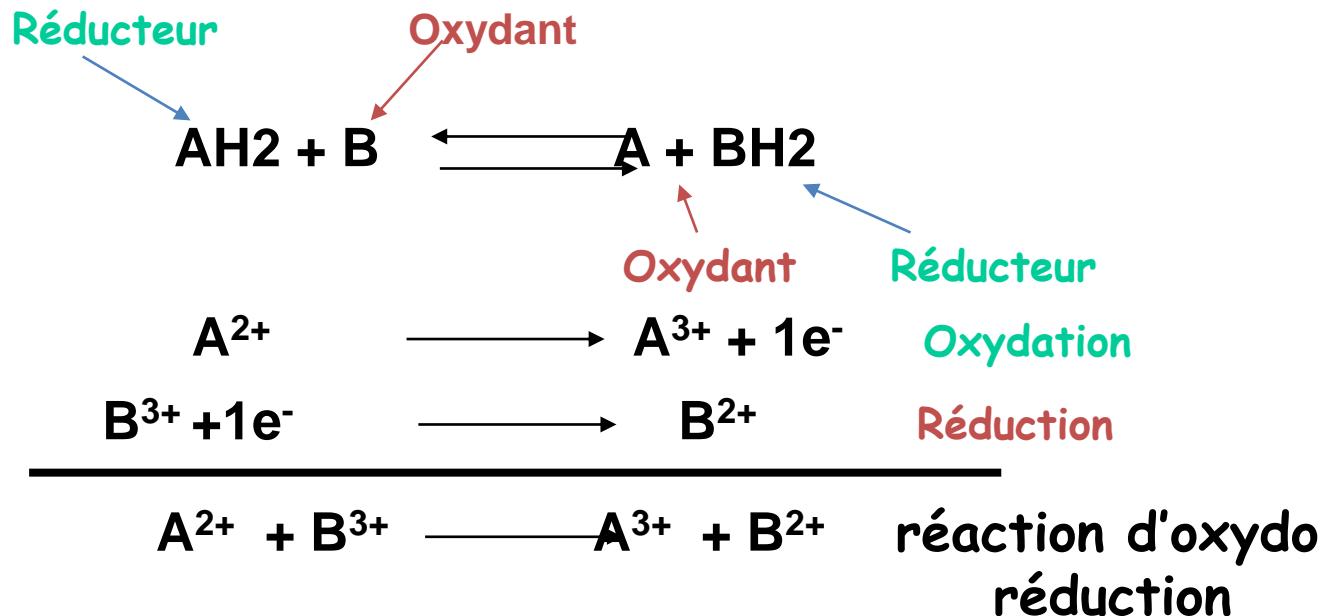
- **Oxydation, réduction**

- 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

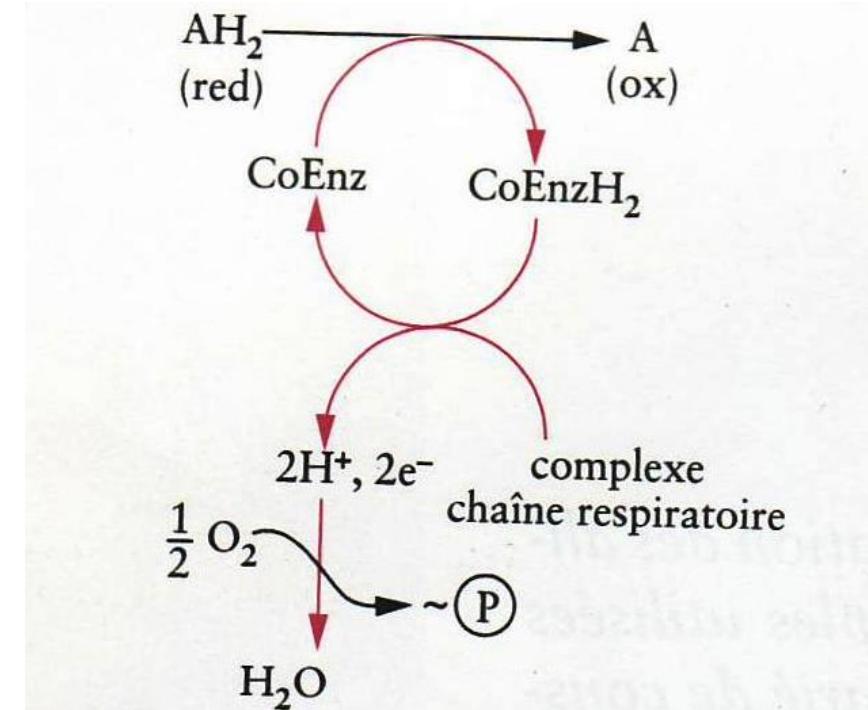
Réduction = gain H

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**



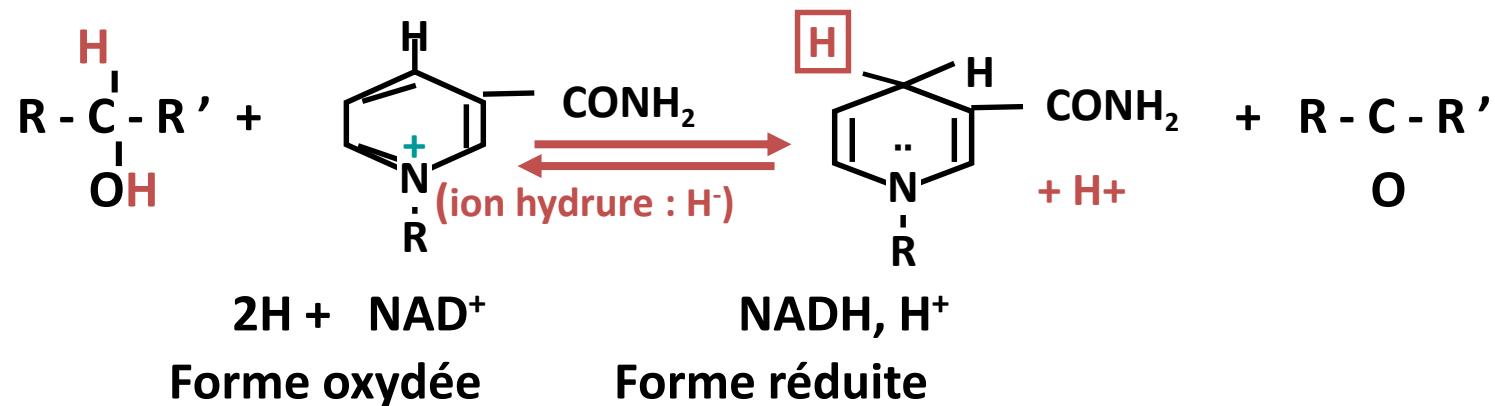
Quelques notions...

- Les coenzymes transporteurs d'électrons

Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NAD^+)

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

Coenzyme des déshydrogénases

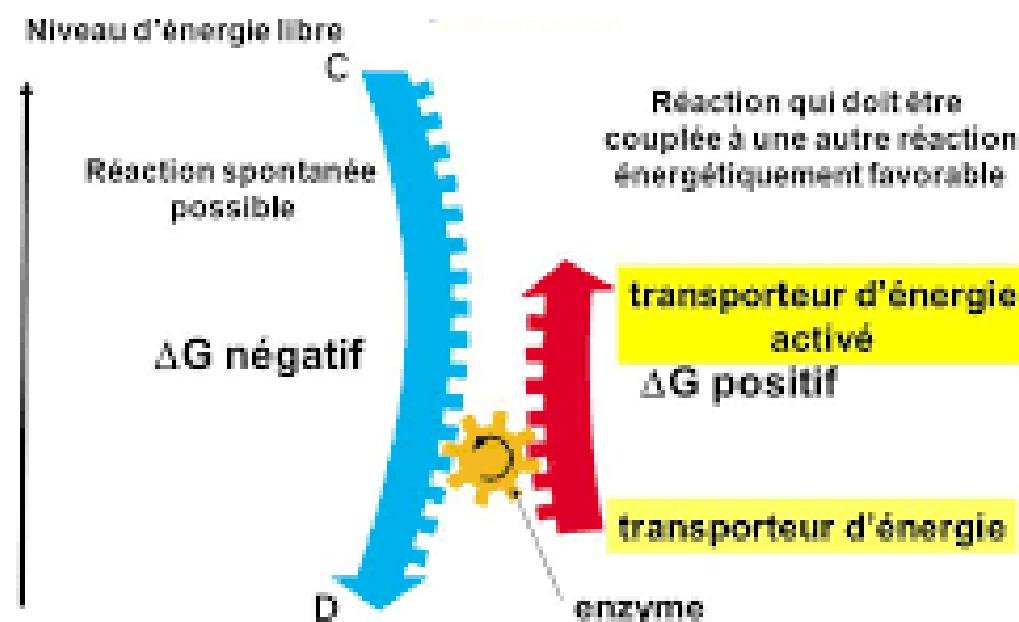
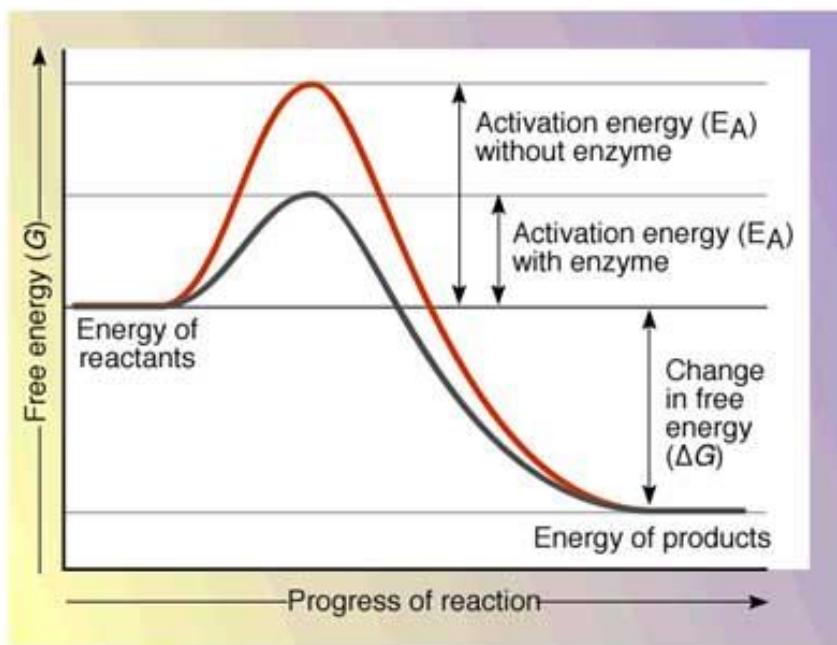


Flavine adénine dinucléotide (FAD) et Flavine Mononucléotide (FMN)

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



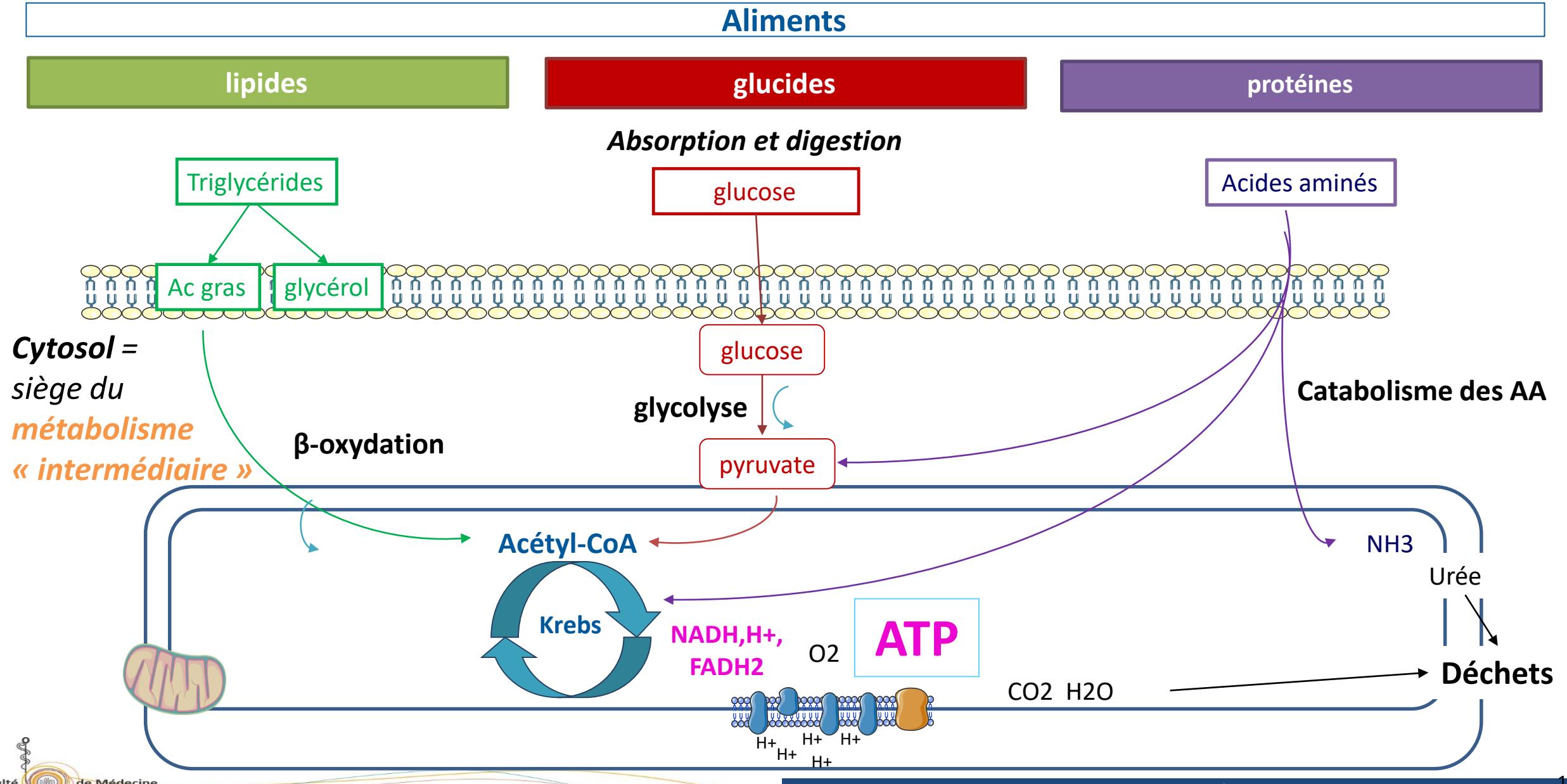
- I/ Le métabolisme énergétique
- II/ En période alimentaire
- III/ En période de jeûne
- IV/ Des carrefours métaboliques
- V/ Régulation
- VI/ Spécialisation d'organes



I- Le métabolisme énergétique

- Le stade ultime du métabolisme des nutriments est la production d'énergie indispensable au fonction 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

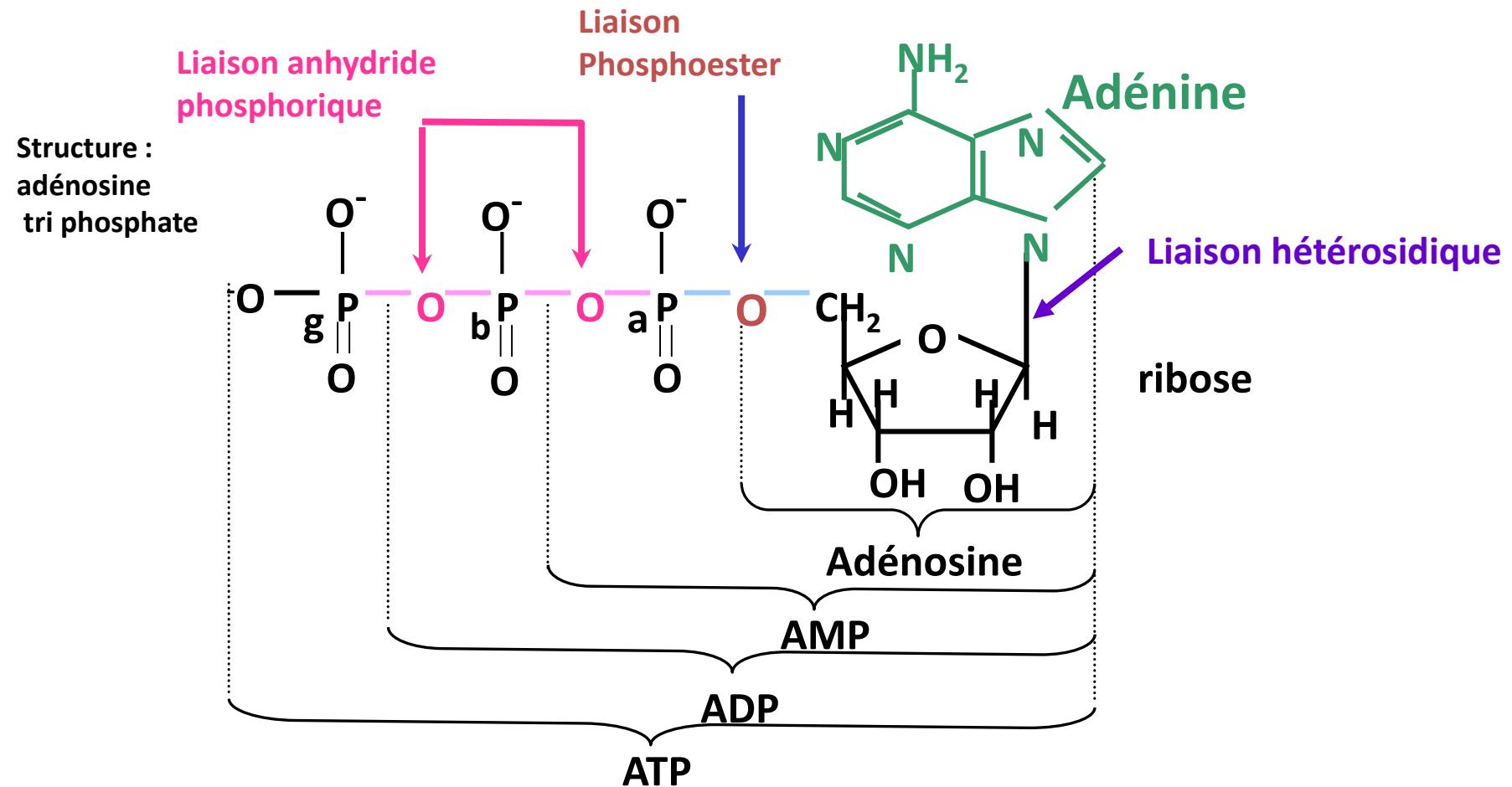
I- Le métabolisme énergétique



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

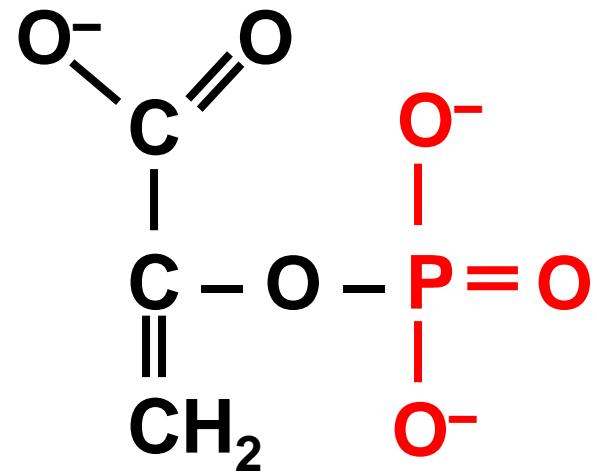
L'ATP est la principale forme de transport énergétique de la cellule = monnaie énergétique



- Energies libres stockées dans d'autres composés phosphores



Phosphoénolpyruvate
Carbamoyl phosphate
Créatine phosphate
Glucose 1-phosphate
Glucose 6-phosphate
Glycérol 3-phosphate

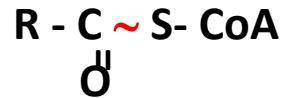


PEP
Phospho-énol-pyruvate

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

■ Autres liaisons riches

Thioesters

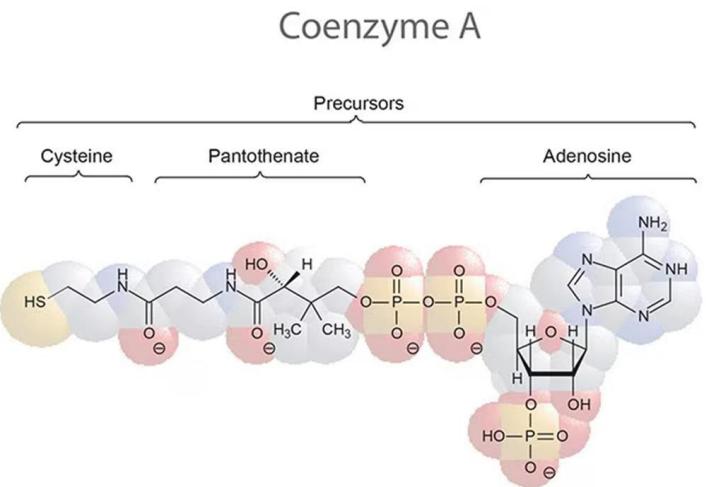


Exemples : Acétyl CoA : $CH_3 - CO \sim S - CoA$
 Acyl CoA : $CH_3 - (CH_2)_{n-2} - CO \sim S - CoA$

$$\Delta G^\circ' = -7,5 \text{ kcal/mol}$$

S-adénosylméthionine

Transfert de groupement CH_3



Nucléoside-diphosphate-oses

Exemple : UDP-glucose (glycogénogenèse)

Hiérarchie des composés riches en énergie

- Donneurs de phosphate :
 $\Leftrightarrow \Delta G^\circ' < -5 \text{ kcal/mol}$
- Accepteurs de phosphate :
 $\Leftrightarrow \Delta G^\circ' > -5 \text{ kcal/mol}$

ATP = ACCUMULATEUR D'ENERGIE

- Degré de phosphorylation = niveau de charge énergétique
- principal transporteur du groupe phosphoryle
- 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

I- Le métabolisme énergétique

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

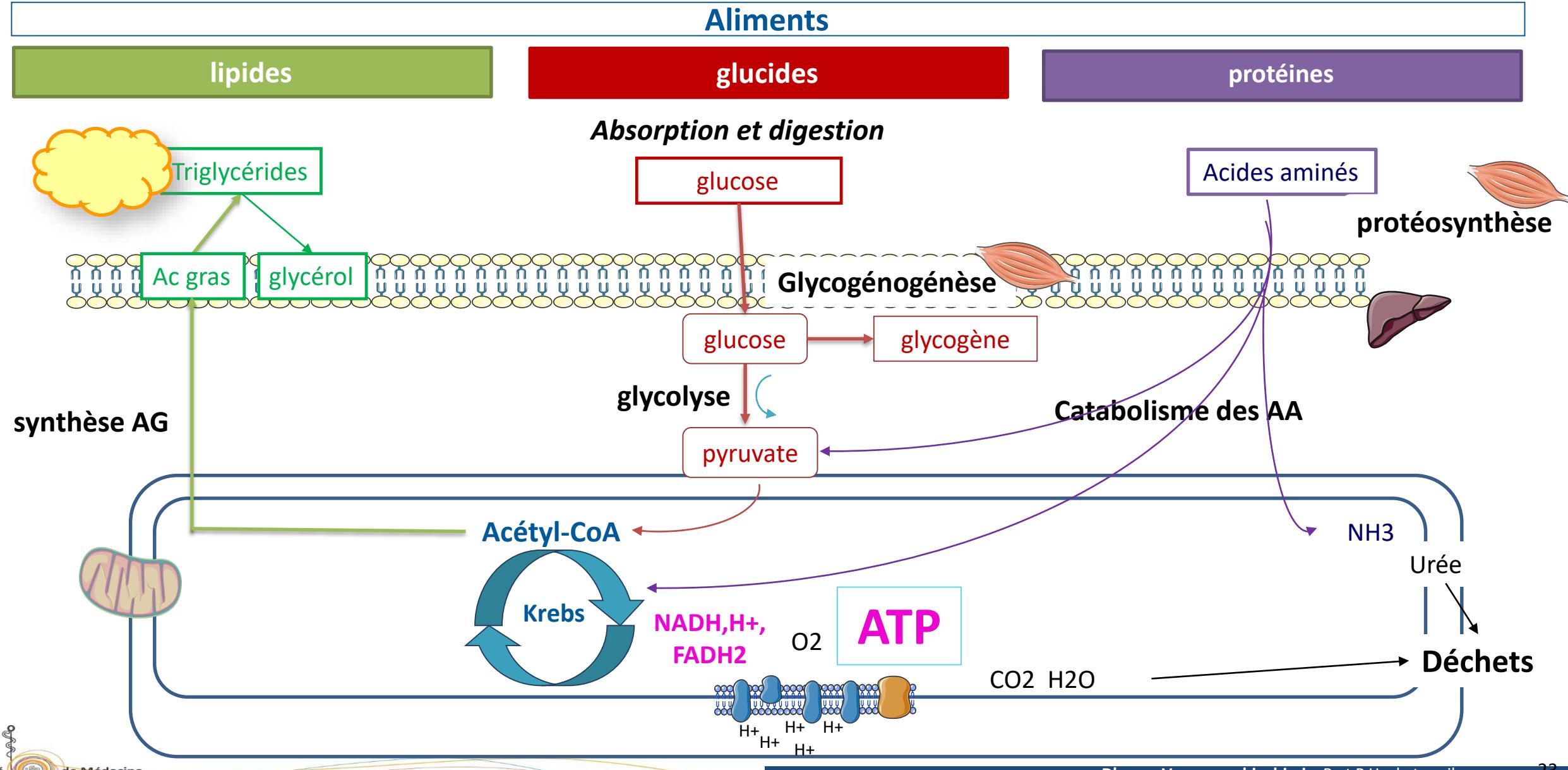


- I/ Le métabolisme énergétique
- II/ En période alimentaire
- III/ En période de jeûne
- IV/ Des carrefours métaboliques
- V/ Régulation
- VI/ Spécialisation d'organes



II- En période alimentaire

en post prandiale – hyperglycémie - insuline



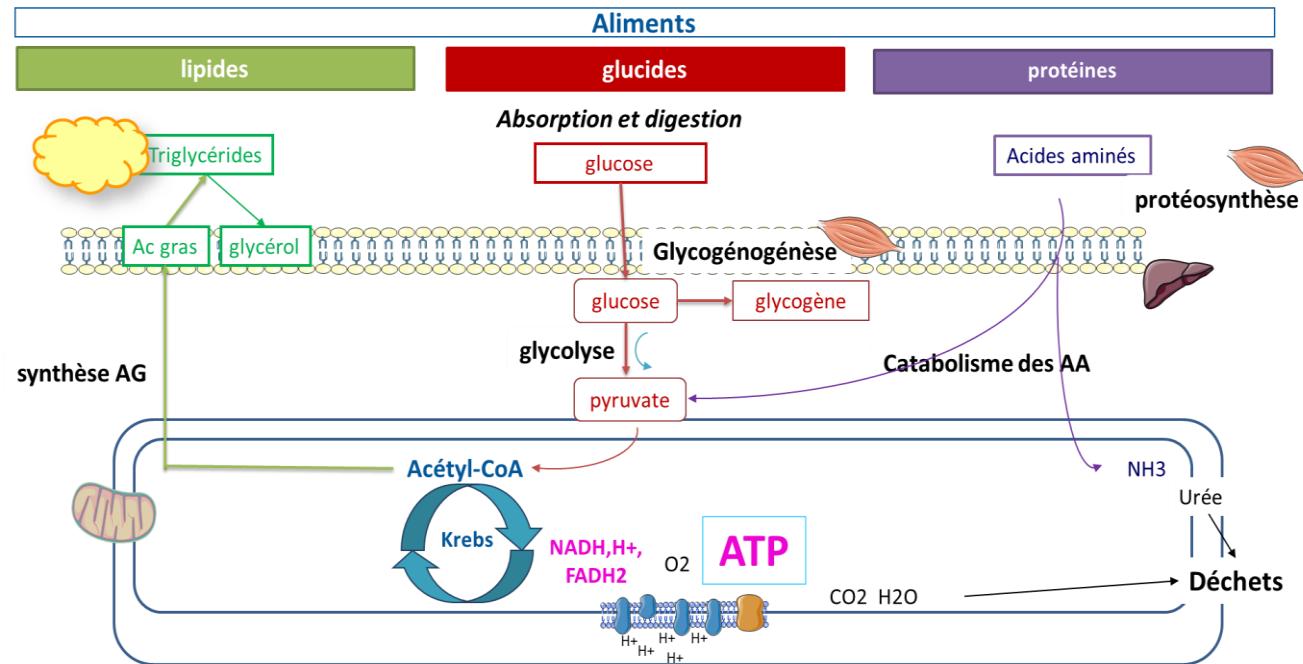
II- En période alimentaire

Absorption glucides

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

Utilisation :

- Glycogène (foie #100g et muscle #300g)
- Glycolyse - Production ATP
- Formation AG stockage TG via l'acétylCoA



II- En période alimentaire

Absorption lipides

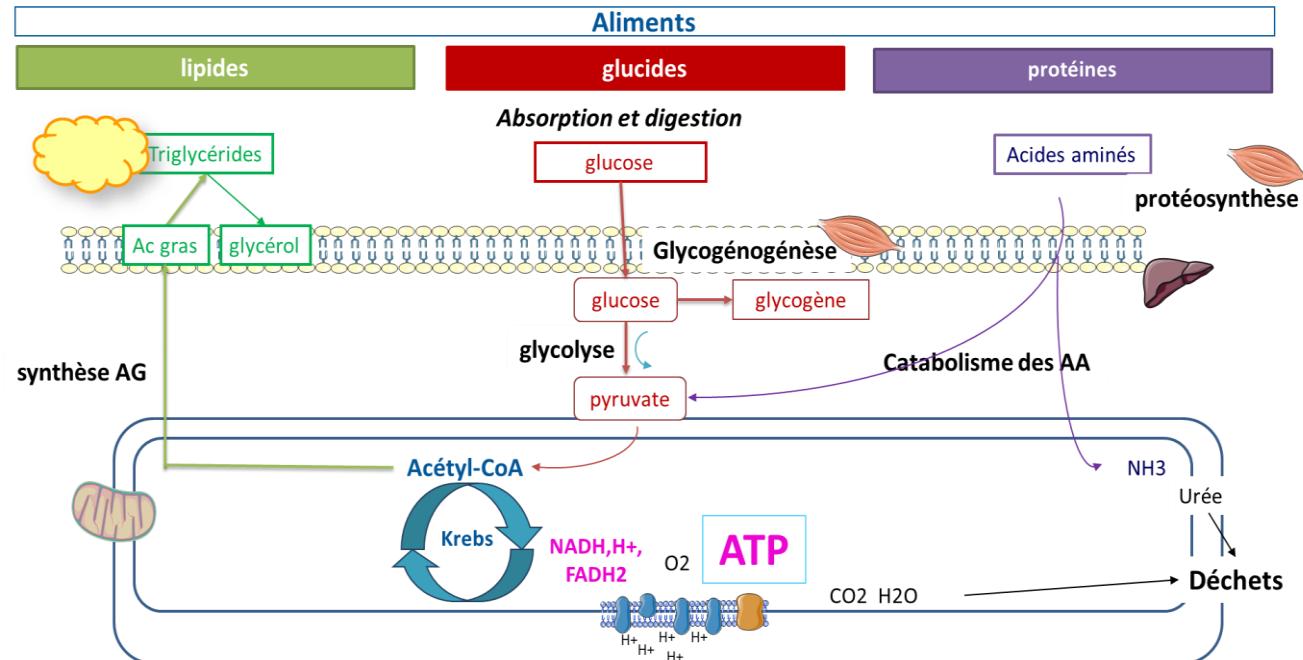
- solubilisés en micelles
- hydrolyse des lipides composés

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)

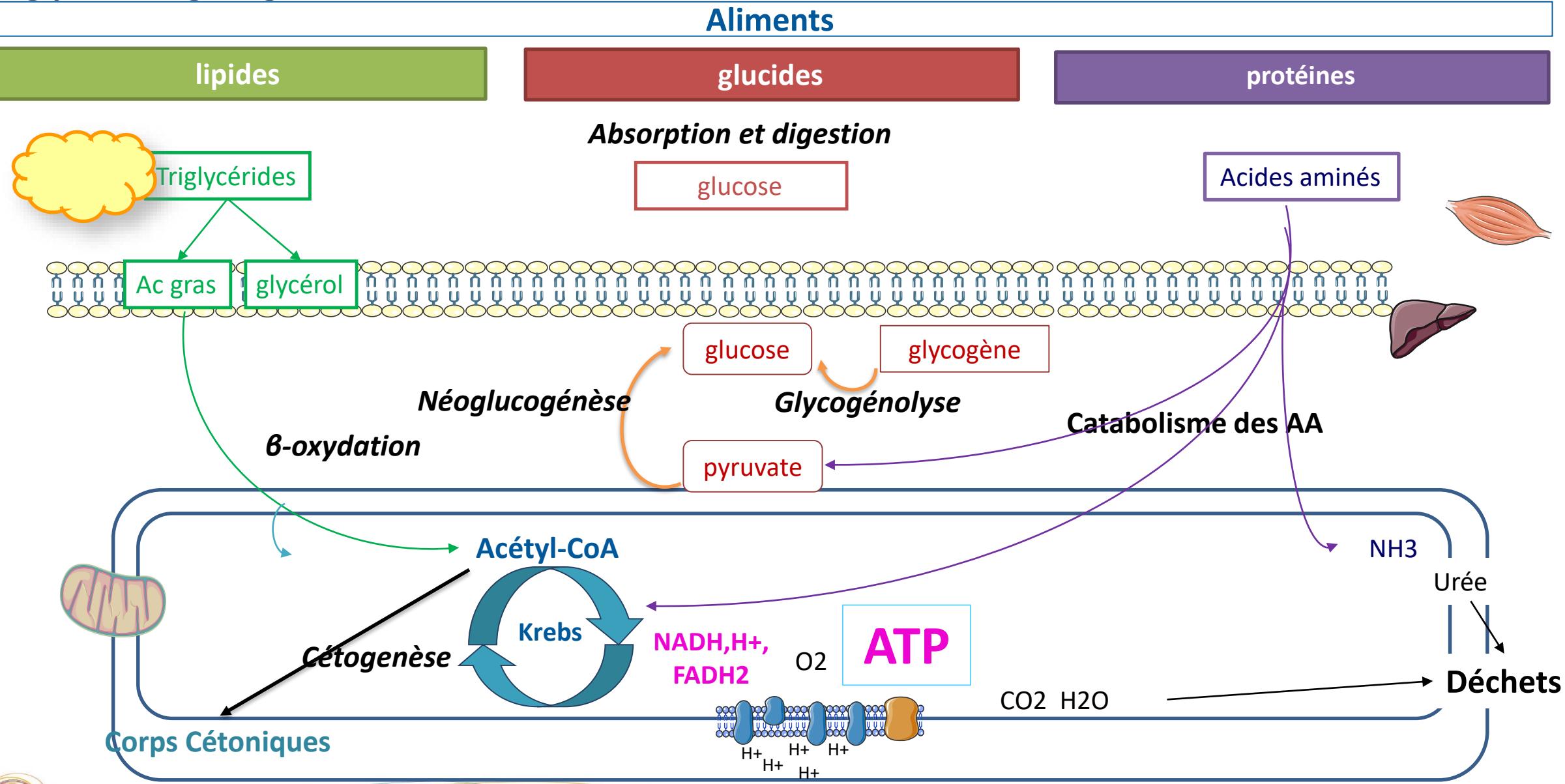


- I/ Le métabolisme énergétique
- II/ En période alimentaire
- III/ **En période de jeûne**
- IV/ Des carrefours métaboliques
- V/ Régulation
- VI/ Spécialisation d'organes



III-En période de jeûne

hypoglycémie - glucagon





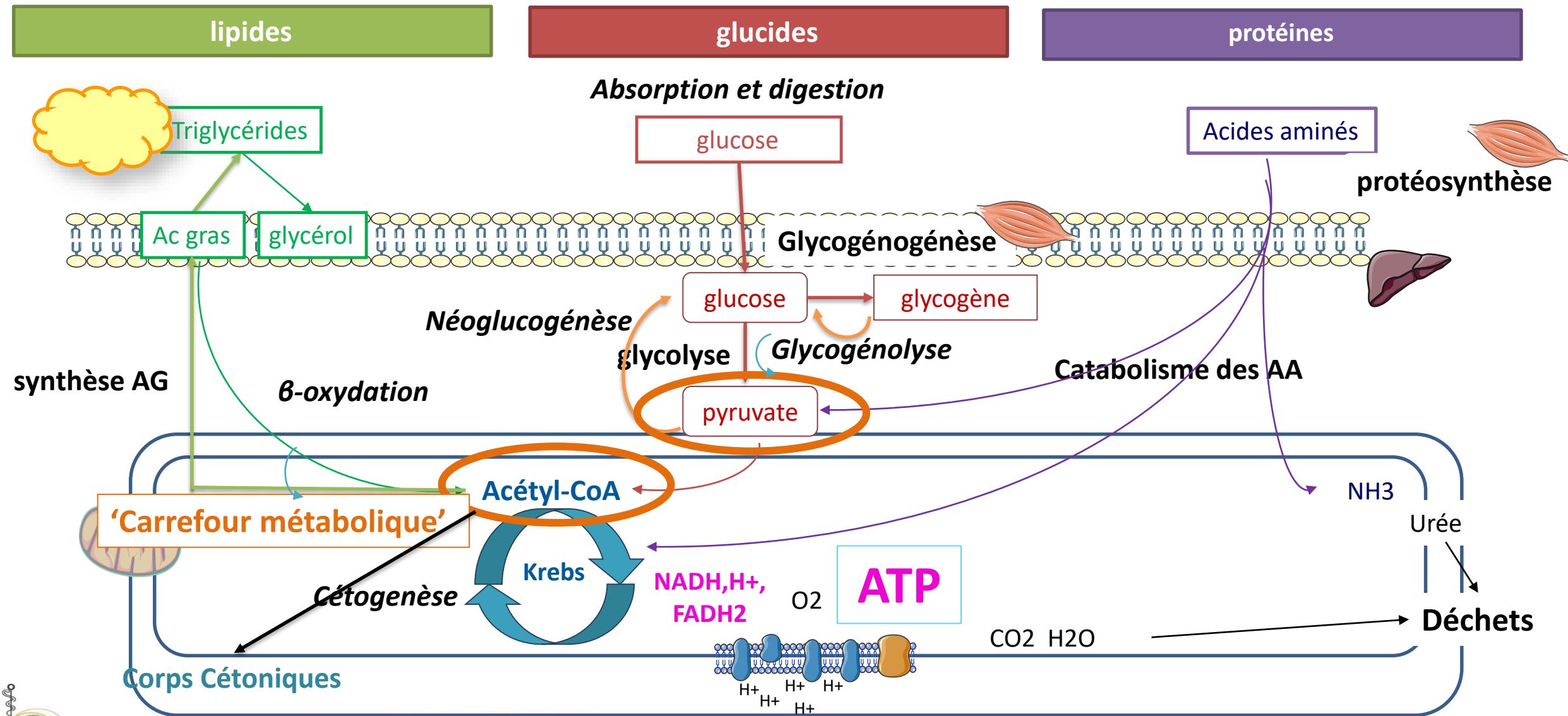
- I/ Le métabolisme énergétique
- II/ En période alimentaire
- III/ En période de jeûne
- IV/ Des carrefours métaboliques
- V/ Régulation
- VI/ Spécialisation d'organes



IV/ Des carrefours métaboliques

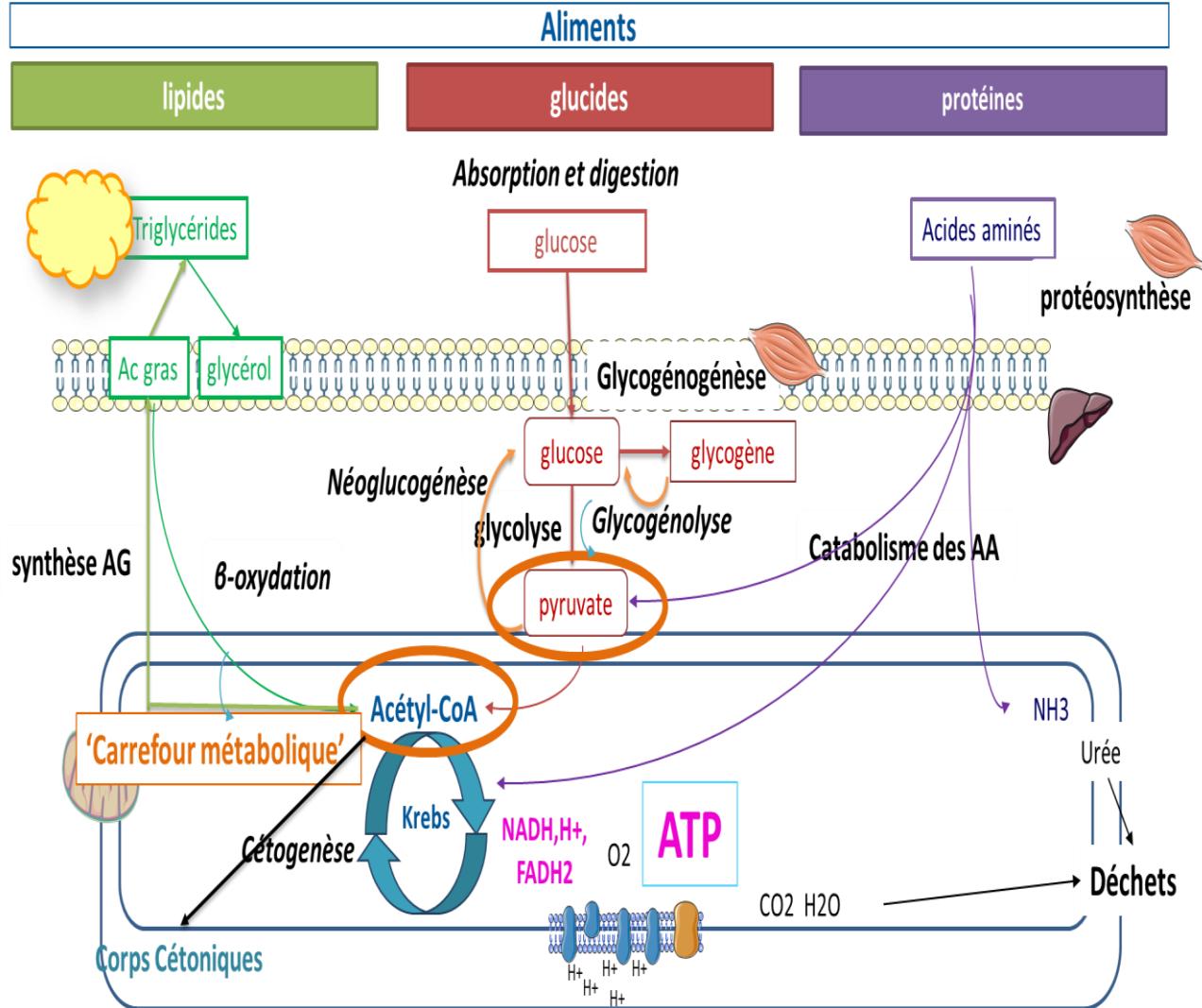
Carrefour métabolique

Régulations réciproques : Insuline (adrénaline) / glucagon Aliments



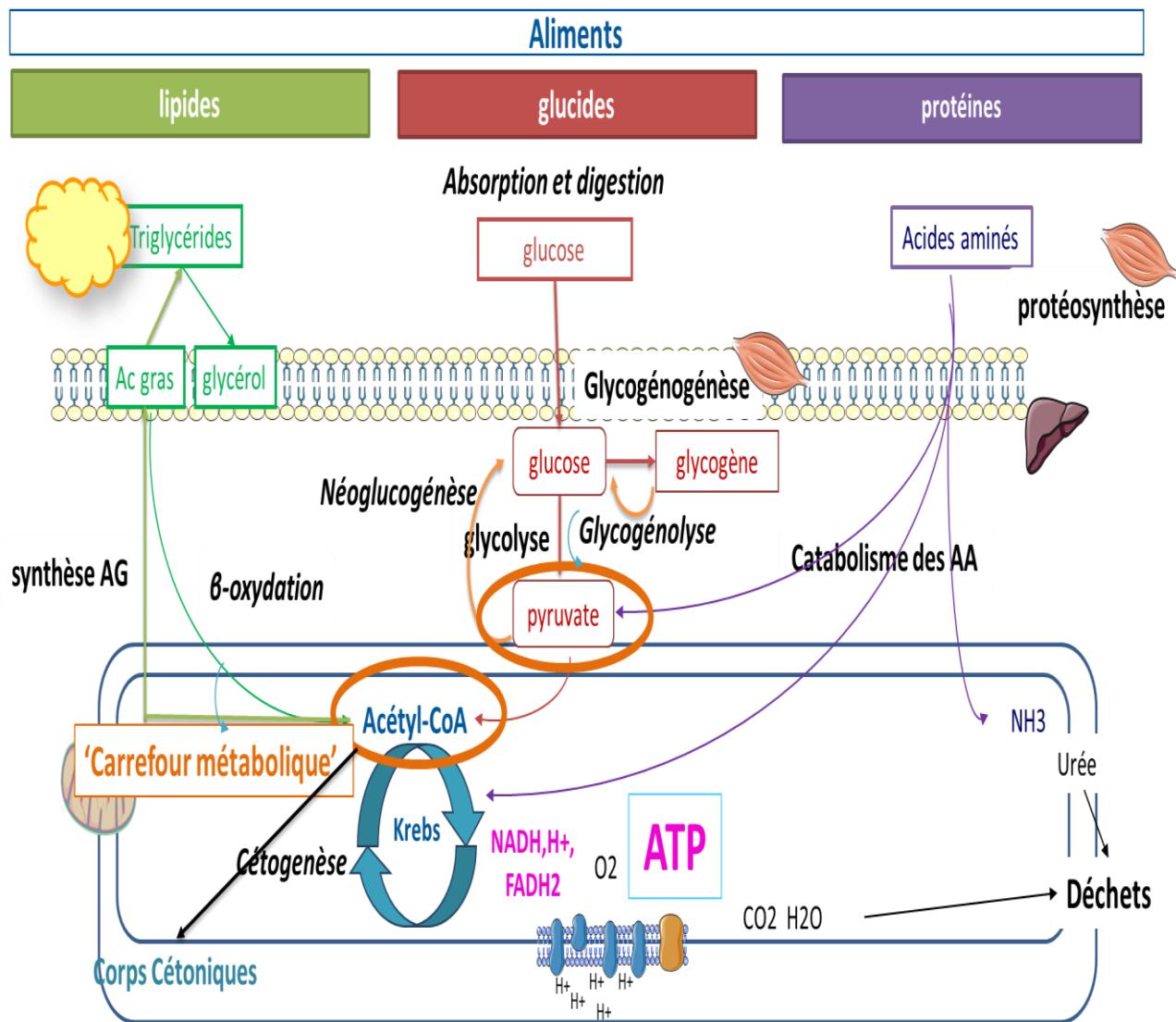
• Acétyl-CoA

- 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: cétogenèse



• 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**
 - Allostéries**
Modifications covalentes réversibles, ex. **phosphorylations**
 - Charge énergétique**
 - **Disponibilité en coenzymes**
 - Etapes irréversibles ...

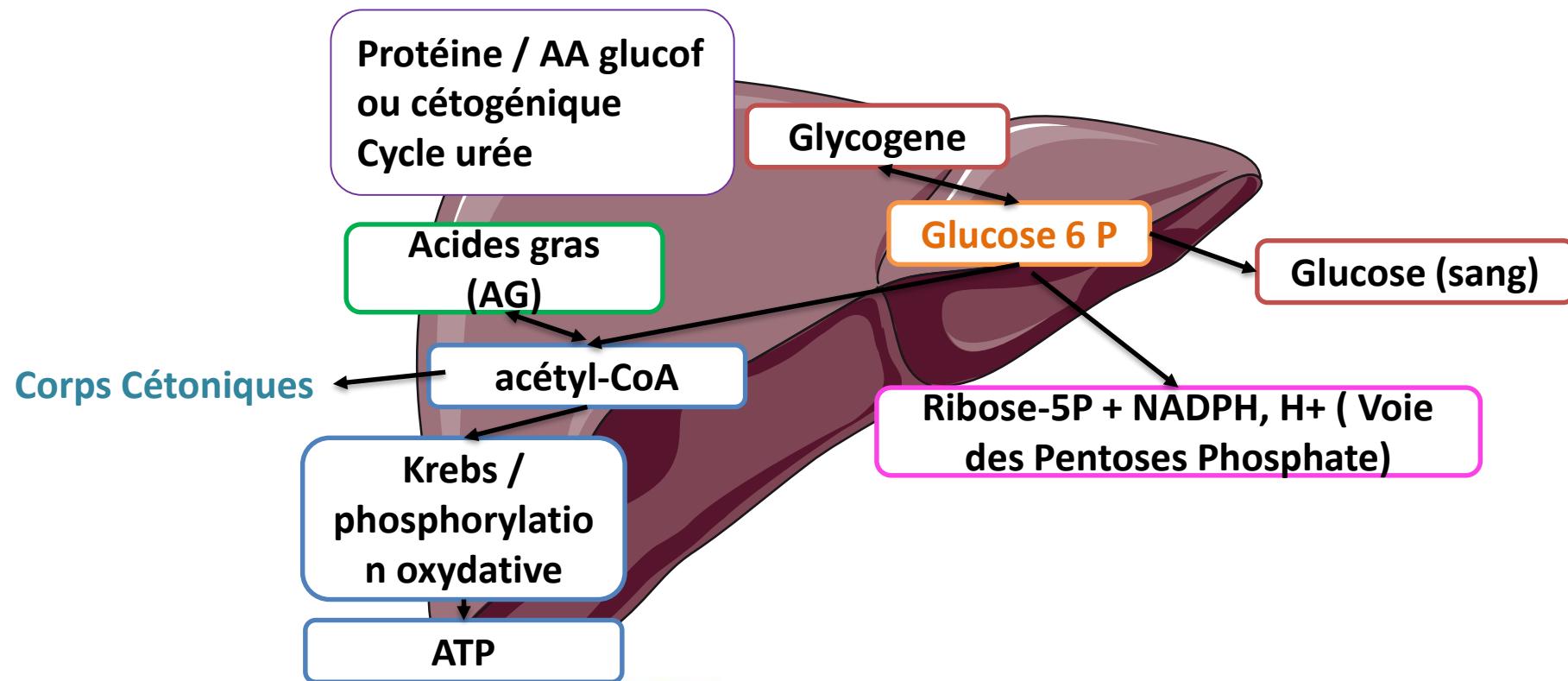


- I/ Le métabolisme énergétique
- II/ En période alimentaire
- III/ En période de jeûne
- IV/ Des carrefours métaboliques
- V/ Régulation
- VI/ Spécialisation d'organes



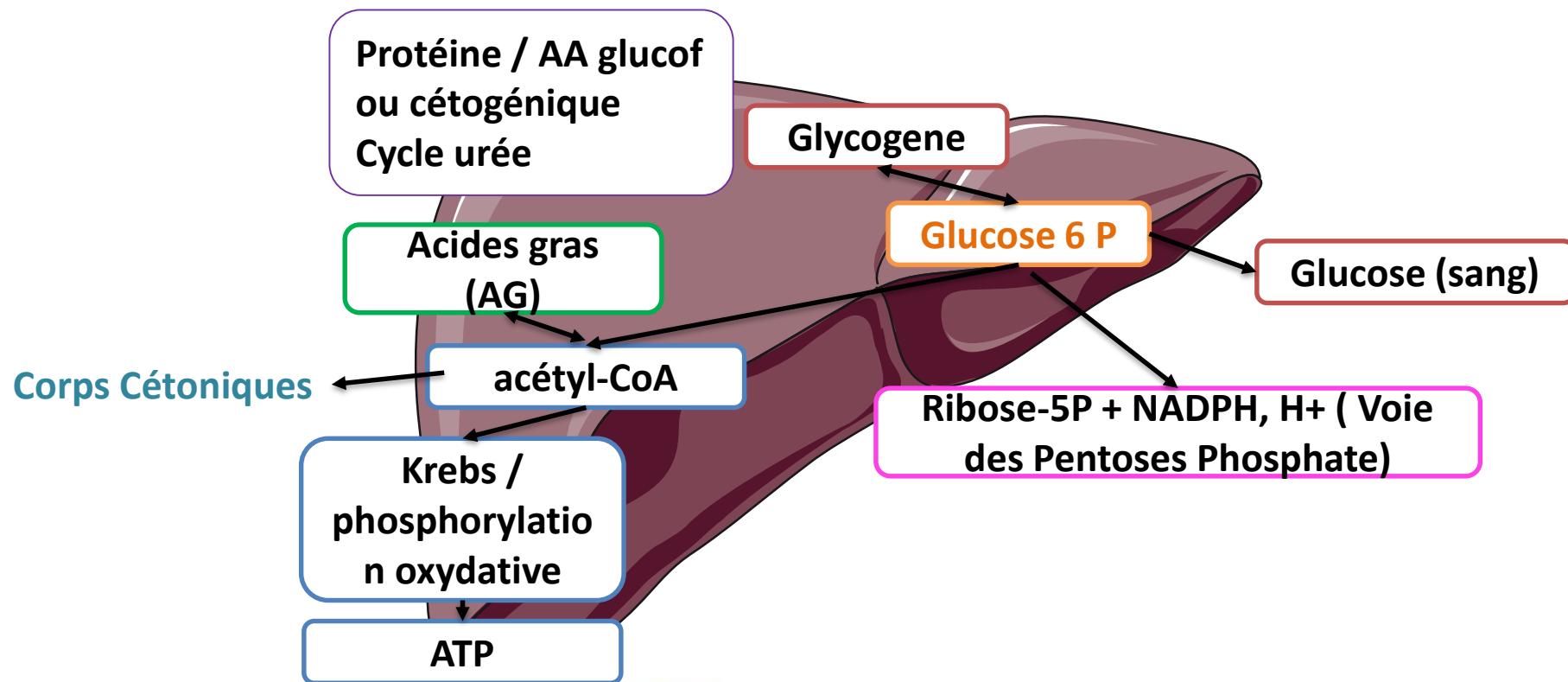
Rôle du foie

- 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/néoglucogénèse 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 : nombreuse inter relations métaboliques

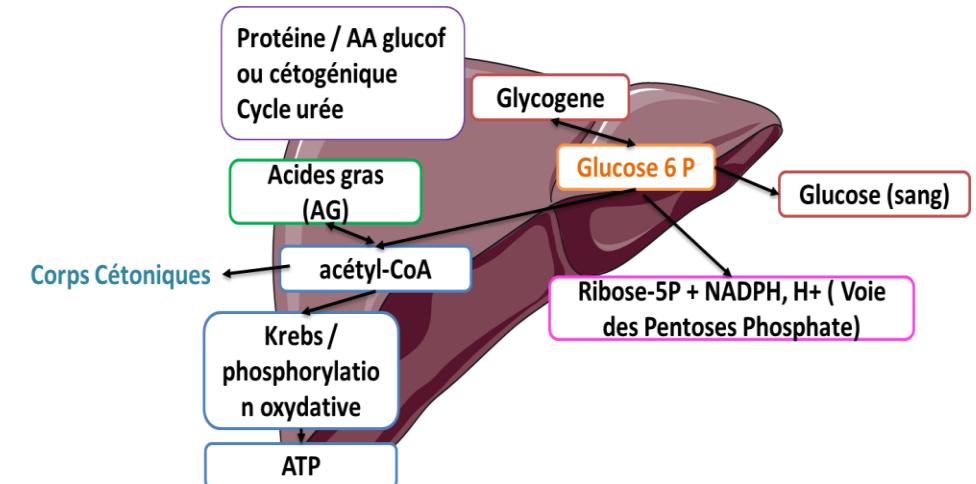


FOIE ET TRIGLYCERIDES

Destinée des AG:

- normalement béta 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

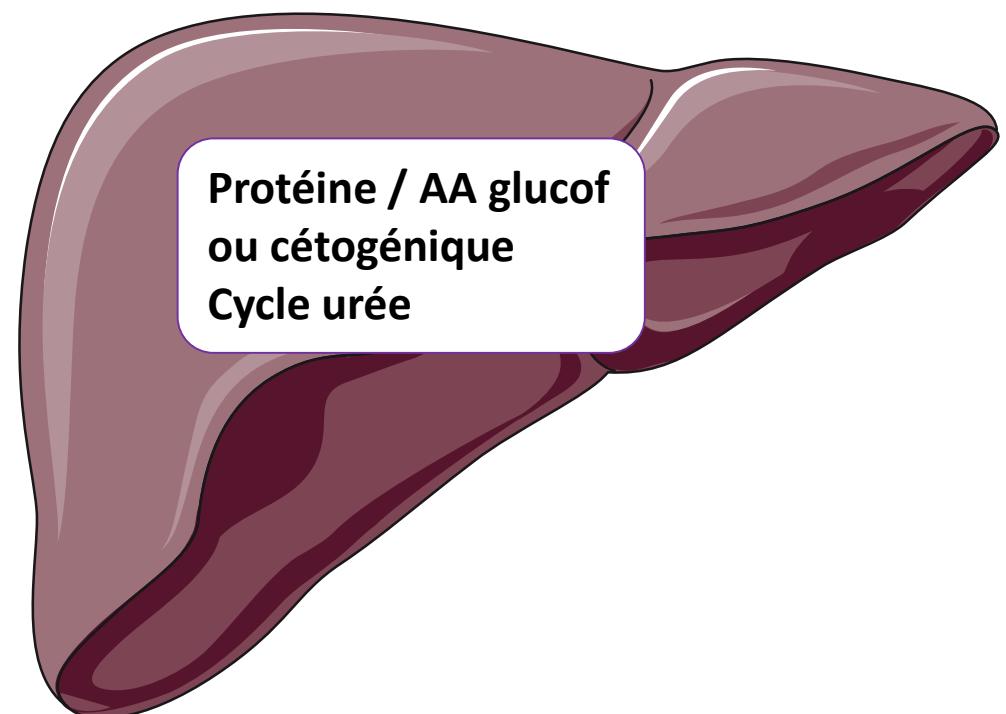
- **Aminoacides entrants:**

- biosynthèse des protéines hépatiques
- précurseurs nucléotides, hormones
- **les chaines carbonées** dégradés en acétylCoA ou intermédiaires Krebs

- **En situation de jeun :**

- AA **glucoformateur** (type Alanine)
- AA **cétogènes** : Ile en AcétylCoA puis corps cétoniques (CC)

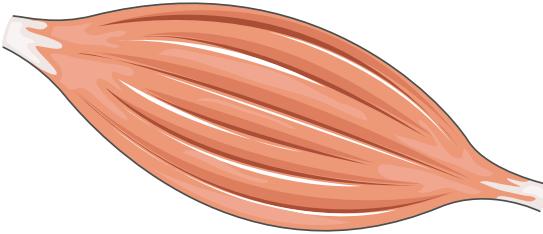
Les fonctions azotées éliminé sous forme d'urée (cycle de l'urée dans le foie) ou d'ammonium (NH_4^+ formés dans les reins)



FOIE et ETHANOL

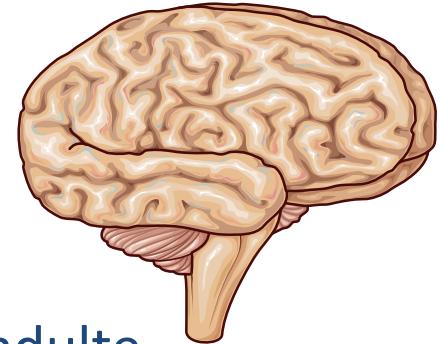
- Ethanol en excès → NADH + H⁺ (éthanol et acétaldéhyde déshydrogénases)
 - effet calorifique
 - ralentissement de la gluconéogénèse, formation lactate
 - augmente la réponse insulinique à une charge orale de glucose
 - ralentissement de la β-oxydation et activation de la lipogénèse ; augmentation triglycérides (d'où stéatose)

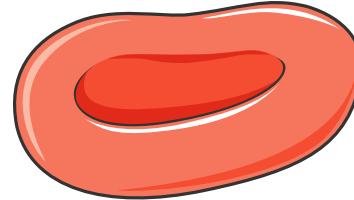
Le muscle squelettique



- Utilise le glucose, les AGs et les corps cétoniques
- Reserve 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



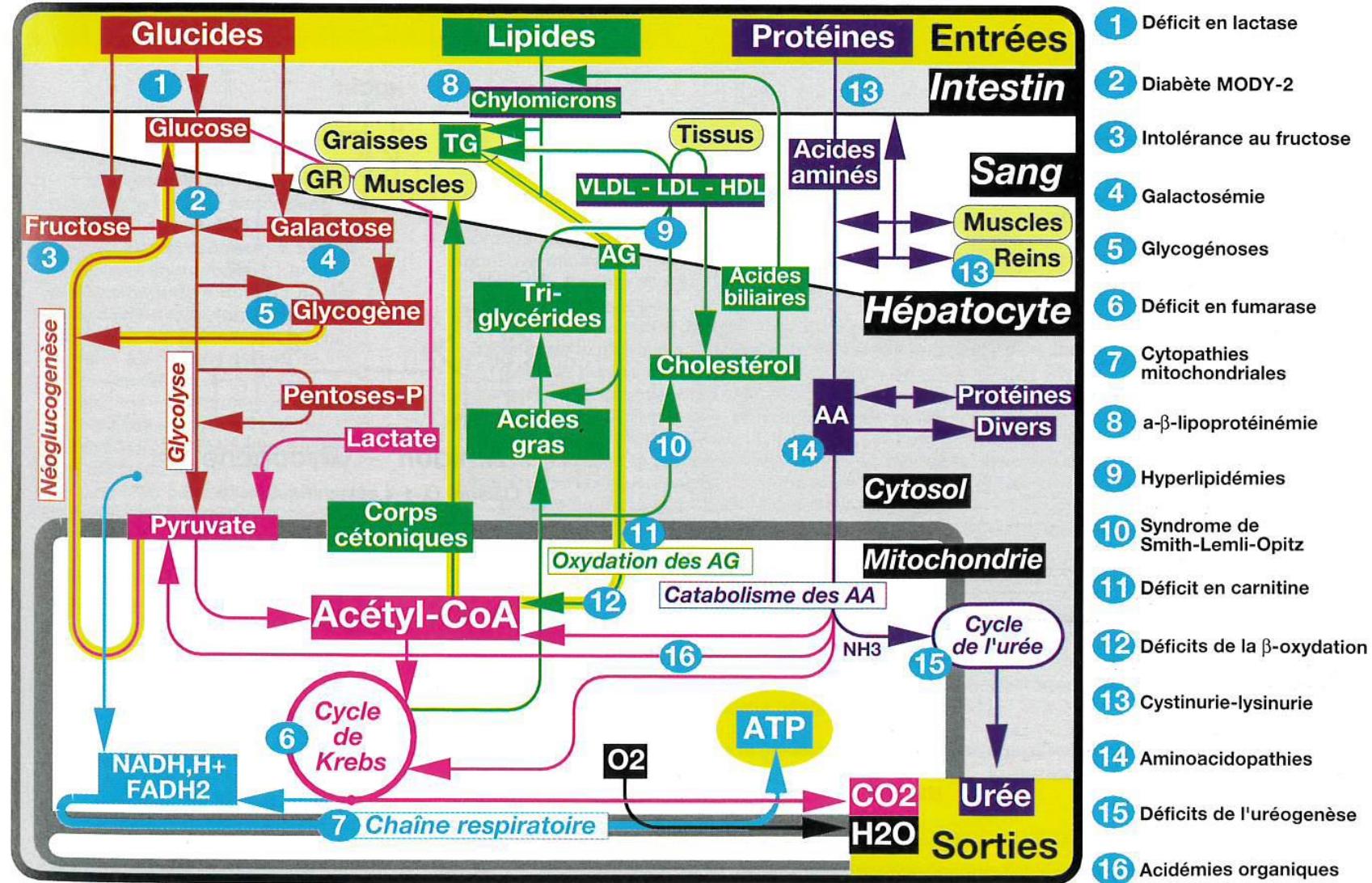


- Transport de l' O_2 des poumons vers les tissus
- **Utilise exclusivement le glucose comme substrat**
- Besoins constants
- **Pas de mitochondries : donc GLYCOLYSE ANAEROBIE**
- En période de jeûne, le lactate produit par le GR capté par le foie
→ néoglucogénèse (cycle lactate-glucose entre foie et GR)

Illustration en pathologie



Quelques exemples de maladies héréditaires du métabolisme



Take home messages



Carrefour métabolique

Régulations réciproques : Insuline (adrénaline) / glucagon Aliments

