

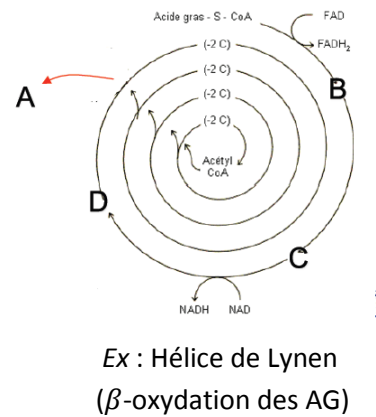
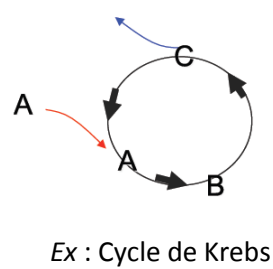
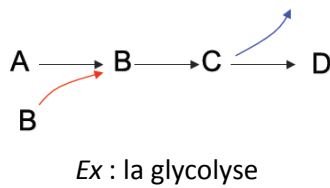
Intégrations du métabolisme

Vue d'ensemble

Définitions

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

L'ensemble des réactions de transformation forme les **voies métaboliques**.



Anabolisme : synthèse des substrats métaboliques nécessaires à la vie de la cellule (de l'organe, du tissu, de l'organisme)

Réactions de réduction coûteuses en énergie (besoins de coenzymes réduites).

Catabolisme : transformation des nutriments et des produits issus de l'anabolisme

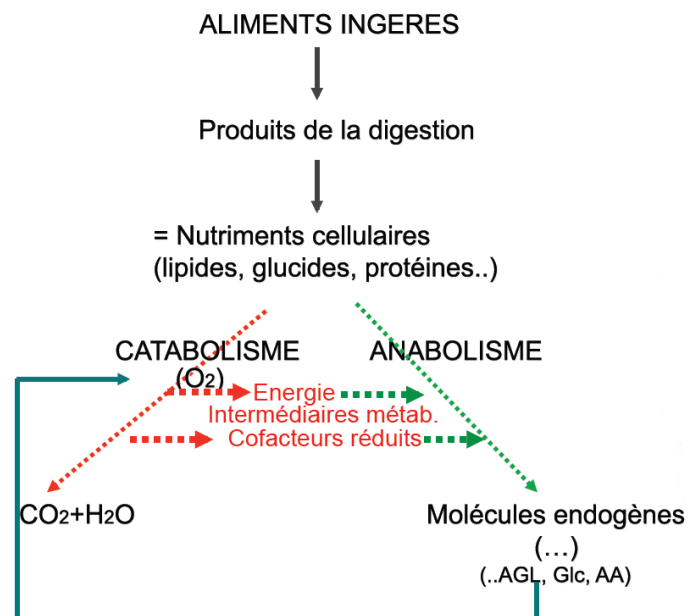
Réactions d'oxydation productrices d'énergie, d'intermédiaires métaboliques et de coenzymes qui servent à l'anabolisme.

Anabolisme et catabolisme sont **image l'un de l'autre dans un miroir**.

Les catabolismes oxydatifs et énergétiques sont indispensables aux anabolismes « énergétivores » sources de vie.

Le métabolisme est un ensemble de voies distinctes, souvent couplées dans un seul but : atteindre un **état d'équilibre** et poser les bases de l'**homéostasie** (aptitude de l'organisme à maintenir ses constantes biologiques).

Bioénergétique : gestion de la quantité d'énergie qui va être transformée par l'organisme



La stratégie du métabolisme

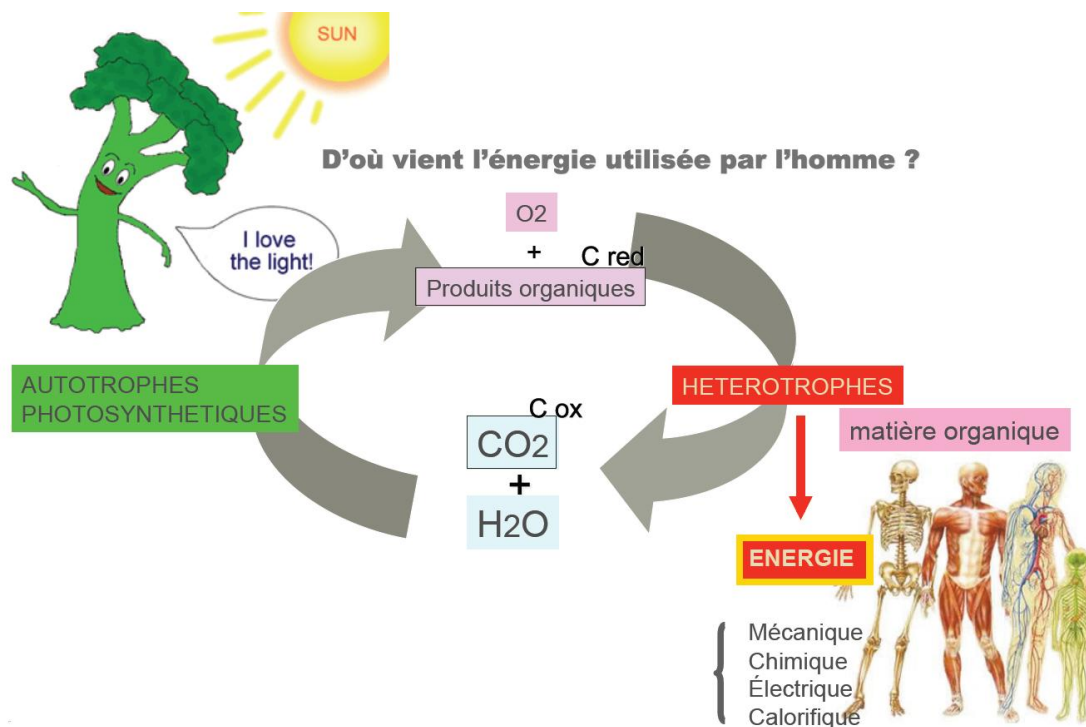
- ⇒ Produire de l'énergie
- ⇒ Produire du pouvoir réducteur
- ⇒ Produire les briques de l'édifice métabolique

Gestion de l'énergie

Autotrophe : production de matière organique à partir de matière minérale (végétaux)

Hétérotrophe : nécessité de se nourrir de matière organique préexistante

L'Homme (hétérotrophe) transforme la matière organique en énergie chimique, électrique, calorifique.



Une cellule vivante ne peut pas créer de l'énergie mais elle **possède la faculté de l'extraire, de la transformer, de l'utiliser et de l'échanger.**

Rappel thermodynamique

- $\Delta G < 0$: réaction exergonique (spontanée)
- $\Delta G > 0$: réaction endergonique (besoin d'énergie)
- $\Delta G = 0$: réaction équilibrée (sans consommation d'énergie)

D'où vient l'énergie utilisée par l'homme ?

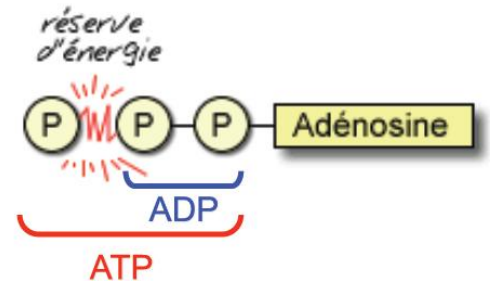
Réaction d'hydrolyse des liaisons « riches en énergie » qui libèrent plus de 6 Kcal/mol.

⇒ Liaisons avec un potentiel énergétique élevé ($\Delta G \ll 0$, réaction très exergonique)

Hydrolyse de l'ATP en ADP + P : libère 7,3 Kcal/mol

Réaction du P-énolpyruvate : libère 12,7 Kcal/mol

Réaction du 1,3-bisP-glycérate : libère 13,6 Kcal/mol



Production d'énergie sous forme d'ATP

L'ATP est un composé à haut potentiel énergétique **le plus abondant** dans la cellule.

ΔG_0 de Gibbs libérée lors de l'hydrolyse de l'ATP est utilisée pour les différents travaux cellulaires.

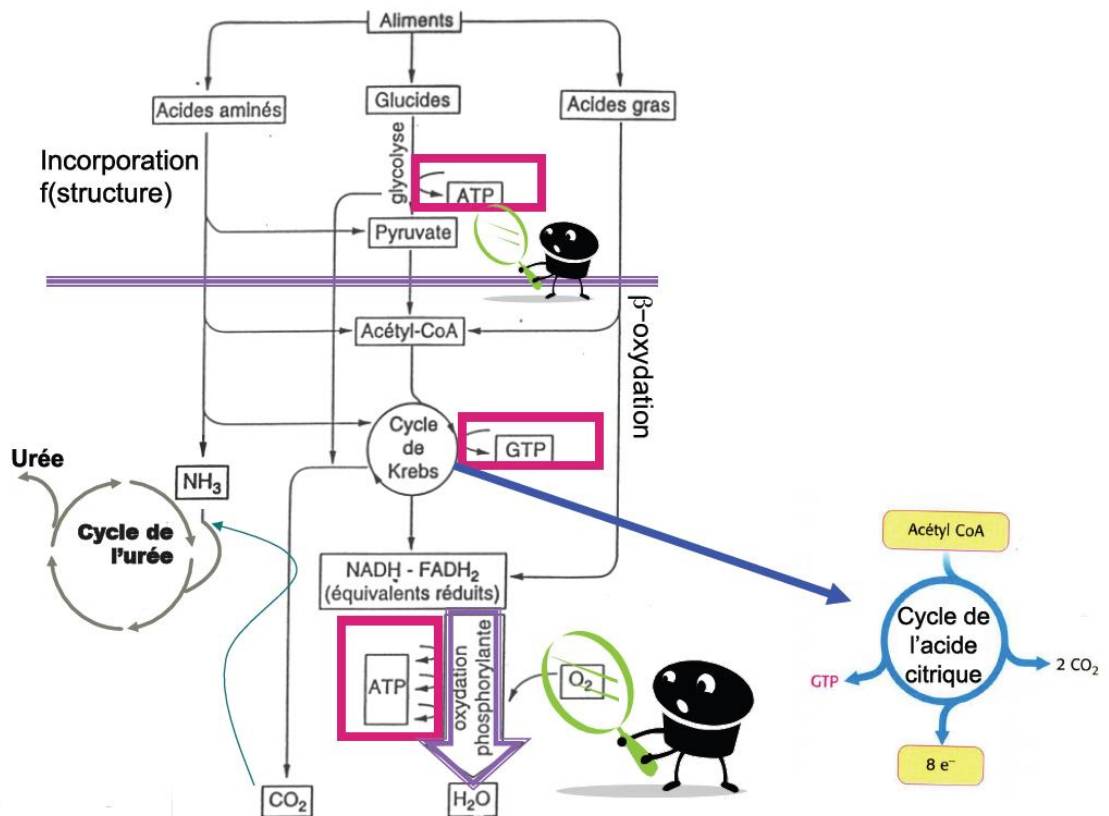
L'hydrolyse des composés à potentiel plus énergétique que celui de l'ATP servent la plupart du temps à la synthèse de l'ATP.

⇒ **Transformation d'ADP en ATP** : transfert de groupements phosphates depuis les donneurs (riches en énergie) vers les accepteurs (ADP, pauvres en énergie).

⇒ **L'énergie chimique contenue dans les aliments** est libérée sous l'effet de l'oxydation des substrats. Elle conduit à la production d'ATP.

Mécanisme de la production d'ATP

- **Etape 1** : dégradation des grosses molécules en petites molécules
- **Etape 2** : production d'un intermédiaire métabolique, l'acétyl CoA (carrefour métabolique)
- **Etape 3** : production d'ATP



Les AA s'incorporent dans le métabolisme en fonction de leur structure.

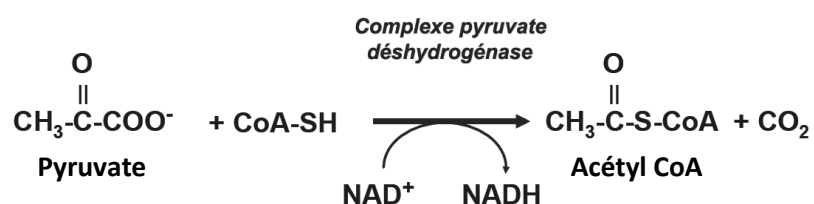
Les produits terminaux du métabolisme sont le **CO₂** et l'**ammoniac** (NH₃ très neurotoxique) qui va utiliser le CO₂ produit pour éliminer par le cycle de l'urée les déchets du métabolisme azoté.

Les voies mitochondriales sont dépendantes de l'oxygène.

Les voies cytosoliques peuvent être indépendantes de l'oxygène.

Réaction de transition : en conditions aérobies, le pyruvate est transformé en acétyl CoA par le complexe **pyruvate déshydrogénase** en pénétrant dans la mitochondrie.

⇒ Réaction de **décarboxylation oxydative**



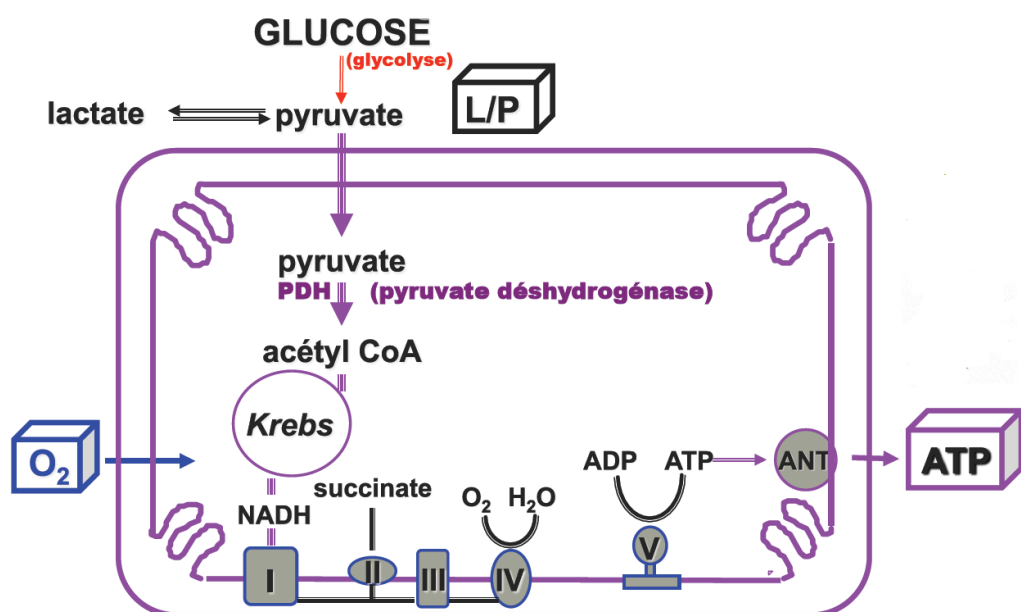
Le **cycle de Krebs** permet de produire en grande quantité des coenzymes réduits : **NADH** et **FADH₂**
La **phosphorylation oxydative** est la plus grande productrice d'ATP.

L'oxydation complète d'une molécule de glucose produit une **trentaine d'ATP**.
(Une molécule d'Acide plamitique produit une centaine d'ATP)

Complexe V : **ATP synthase** (production d'ATP)

Transformation d'énergie chimique (glucide, lipide, ...) en énergie électrochimique (complexe respiratoire) puis en énergie mécanique (ATP synthase).

Dans une cellule au repos, une molécule d'ADP est transformée en ATP **300 fois par jour**.



Production des coenzymes réduits

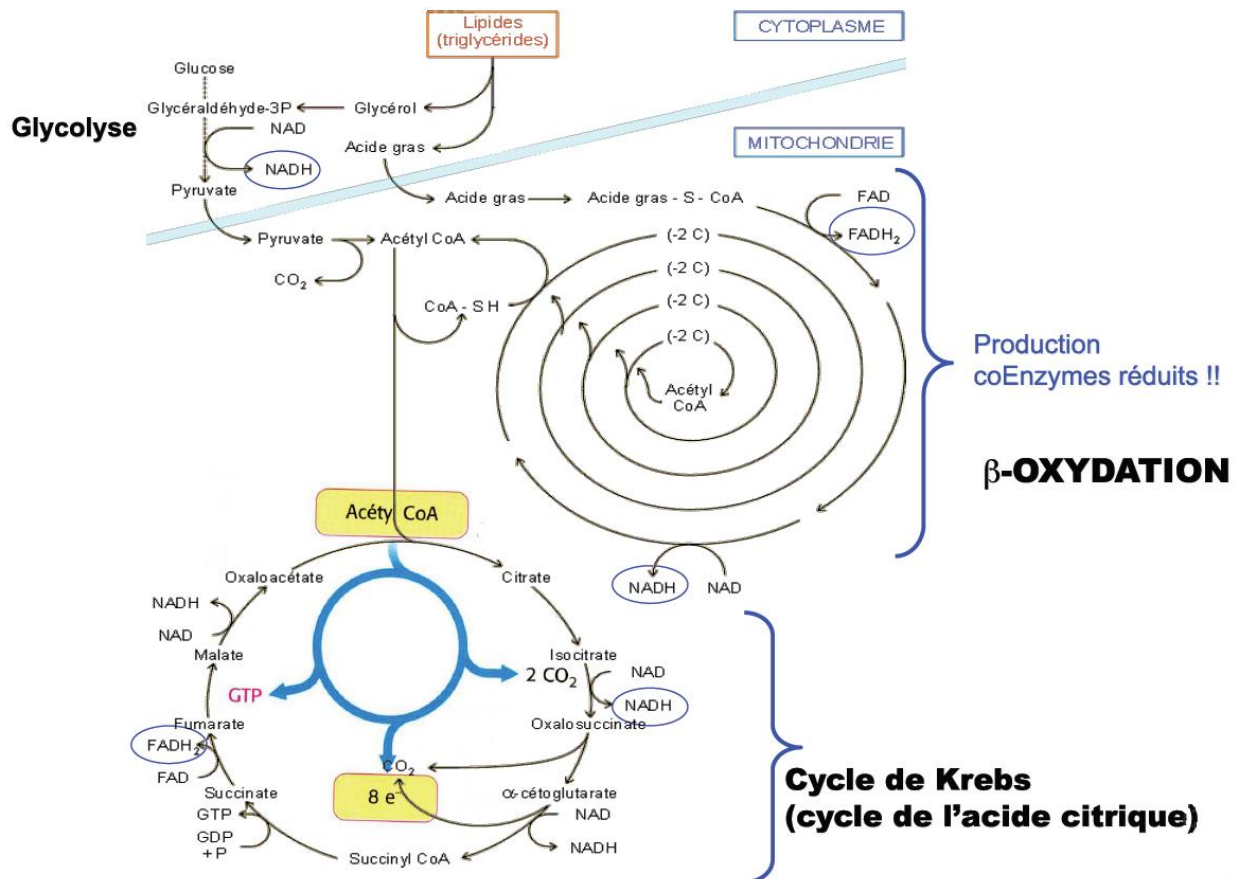
La glycolyse : production de **2 NADH**

La β -oxydation (ou hélice de Lypen) : production de **1 FADH₂** et **1 NADH** par tour d'hélice

Le cycle de Krebs : production de **3 NADH** et **1 FADH₂**

(A retenir : Oxaloacétate + Acétyl CoA → Citrate)

La voie des pentoses phosphates : production de **NADPH**



Le **NADPH** est **LE** pouvoir réducteur de la cellule

- Principales biosynthèses réductrices
- Lutte contre le stress oxydant
- Cofacteurs de la NO synthase (FAD, FMN)

Le **NADH** et **FADH₂** : sert à la respiration mitochondriale, la phosphorylation oxydative et la production d'ATP.

Production des briques de l'édifice métabolique

Molécules simples → Molécules complexes

(Exemple : Acétyl-CoA → Cholestérol)



Les outils de régulation du flux métabolique

Régulation enzymatique

Un contrôle coordonné repose :

Sur une régulation de la quantité d'enzyme

- ⇒ Régulation transcriptionnelle
- ⇒ Régulation traductionnelle

Exemple : régulation transcriptionnelle de l'*HMG CoA réductase* (métabolisme du cholestérol)

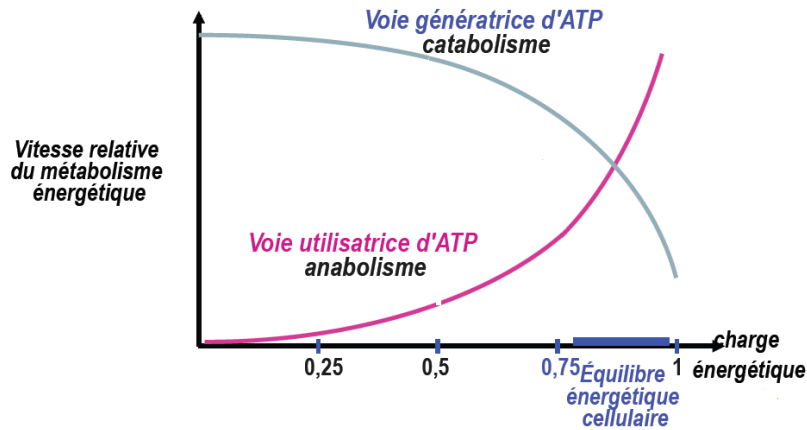
Sur une régulation de l'activité catalytique des enzymes

- ⇒ **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

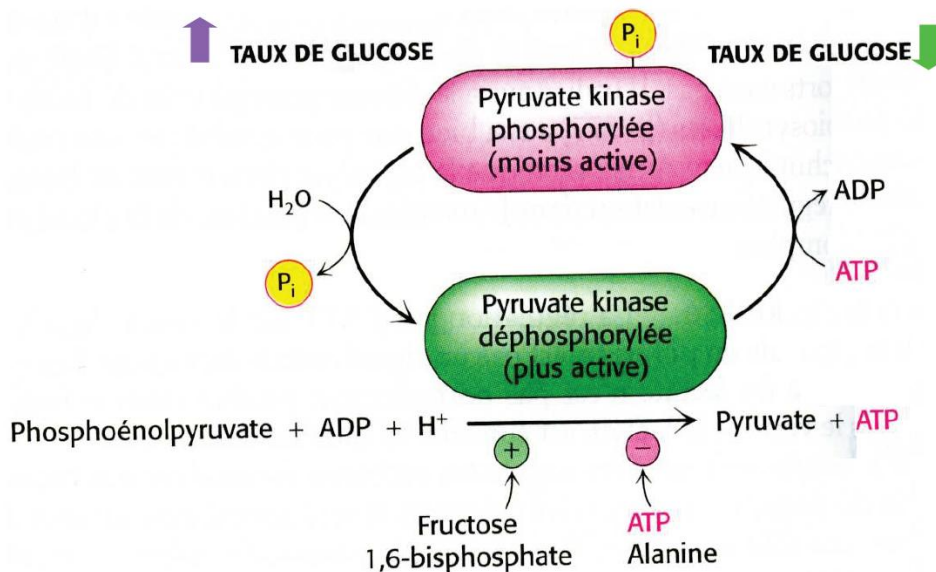
Régulation par l'état énergétique de la cellule

$[ATP] + [ADP] = \text{constante}$, mais le rapport ATP/ADP varie en fonction de l'état énergétique de la cellule.

La charge énergétique de la cellule au repos est entre **0,80 et 0,90**.



Exemple intégré de la pyruvate kinase



L'**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 marchent **jamais en même temps** : les inhibiteurs pour l'une sont les activateurs pour l'autre.

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.

Exemple des Acides gras : synthèse dans le cytosol, dégradation dans la mitochondrie

Ces 2 réactions sont en miroir l'une de l'autre mais ne peuvent se produire en même temps.

- ⇒ Le **malonyl-CoA** est un **régulateur allostérique** négatif de la ***carnitine-palmitoyl-transferase***
- ⇒ La ***carnitine-palmitoyl-transferase*** permet de transférer les AG du cytosol dans la mitochondrie pour la β -oxydation

Dispositifs intrinsèques au fonctionnement des voies métaboliques

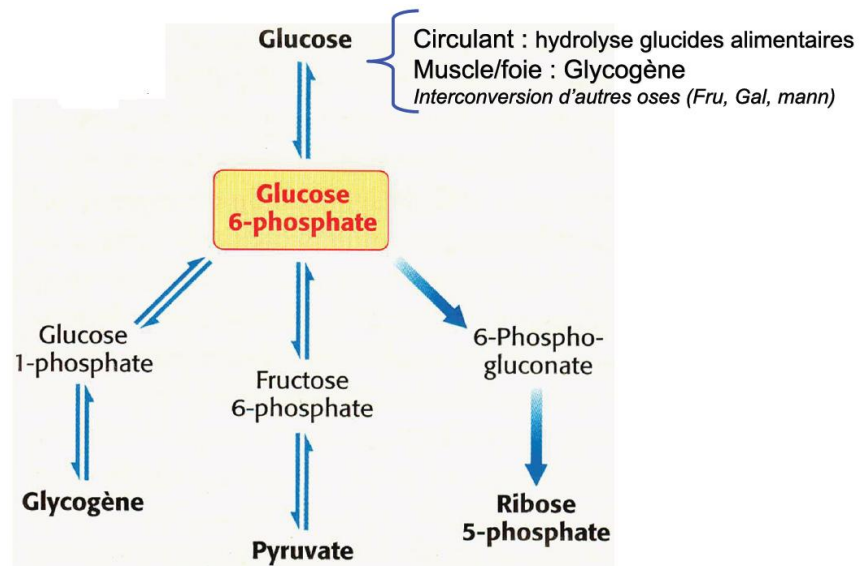
Notion de carrefours métaboliques

- **Le glucose-6-phosphate**

Il s'engage dans la glyco­géno­gène, la glycolyse et la voie des pentoses-phosphates.

Si [glucose] très importante, c'est la voie de la **glyco­géno­gène** qui est prépondérante.

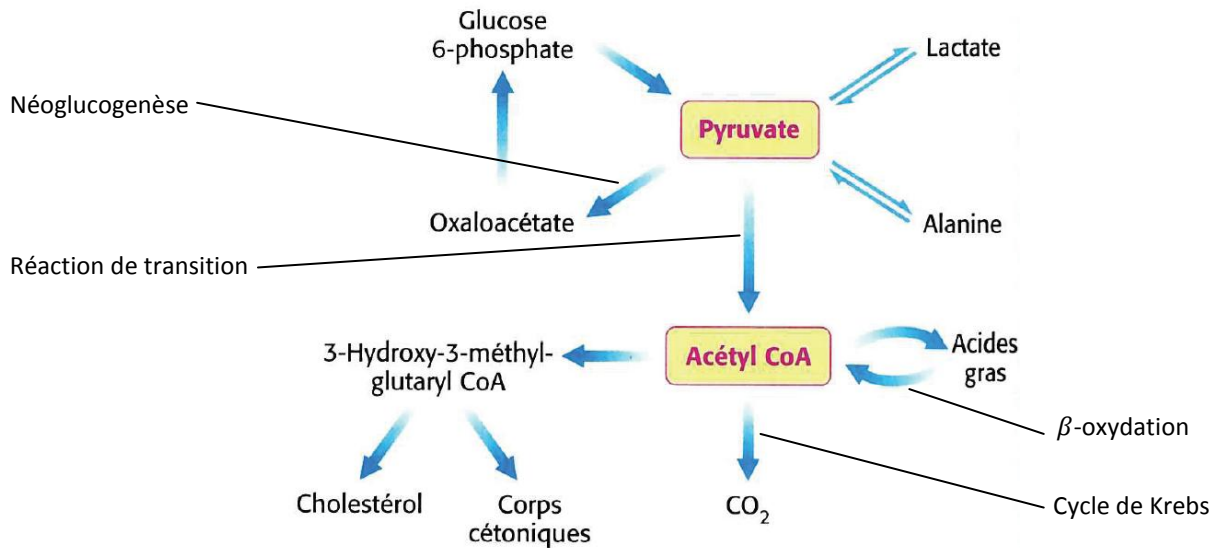
Si [ATP] faible, c'est la voie de la **glycolyse** qui est prépondérante pour pouvoir produire de l'ATP.



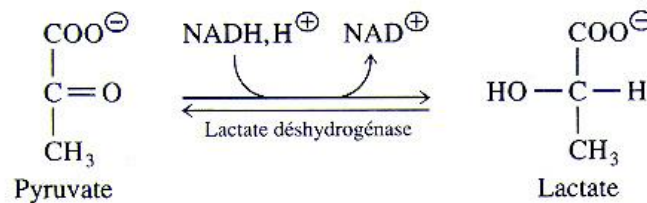
- **Le pyruvate et l'acétyl-CoA**

Si forte alimentation : **production d'Acide gras**

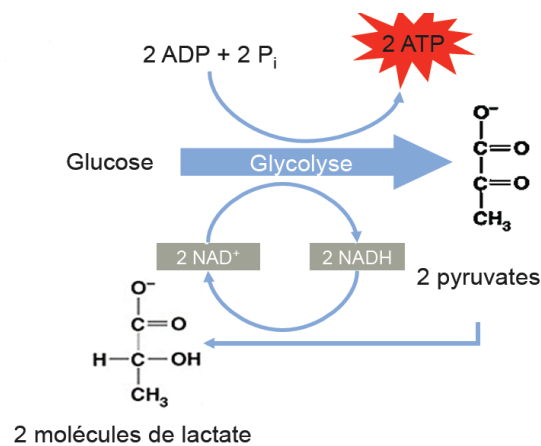
En période de jeûne : **production de corps cétonique**



Le **lactate** produit en excès pourra être mis à disposition dans la circulation sanguine pour des tissus oxydatifs qui n'ont pas eu l'occasion de faire la glycolyse.



Par une voie indépendante de l'oxygène, la plupart des cellules transforment le pyruvate en lactate pour assurer la **réoxydation de NADH en NAD⁺** (permet de faire la glycolyse).



Profils métaboliques d'organe

- **Le cerveau**

Son substrat énergétique préférentiel est le **glucose** ([1 mM], transporté par GLUT 3)

Les **corps cétoniques** sont utilisés comme substrat énergétique en période de jeûne.

Les AG ne passent pas la barrière hémato-encéphalique donc ils ne sont pas un substrat pour le cerveau.

Pas de réserve dans le cerveau : très dépendant du flux de glucose dans la circulation sanguine

Sa consommation en glucose est de **120 g/jour** (pour 180 g/jour de consommation totale)

- **Le muscle strié squelettique**

Ses substrats énergétiques possibles sont le **glucose** (GLUT 4), les **AG libres** et les **corps cétoniques**.

Au repos, ses substrats préférentiels sont les **AG**.

Le MSS contient **plein de réserves en glycogène** (les 3/4), en protéine, ...

C'est un haut lieu de **production des lactates et de l'alanine** : substrat de la néoglucogenèse hépatique

- **Le cœur**

Ses substrats énergétiques sont le **glucose**, les **AG libres**, le **lactate** et les **corps cétoniques** (très modérément).

Ses substrats préférentiels sont les **AG**.

Ses réserves énergétiques sont **minces**.

Exemples d'adaptations métaboliques

Régulation de la glycémie (du post-absorptif au jeûne)

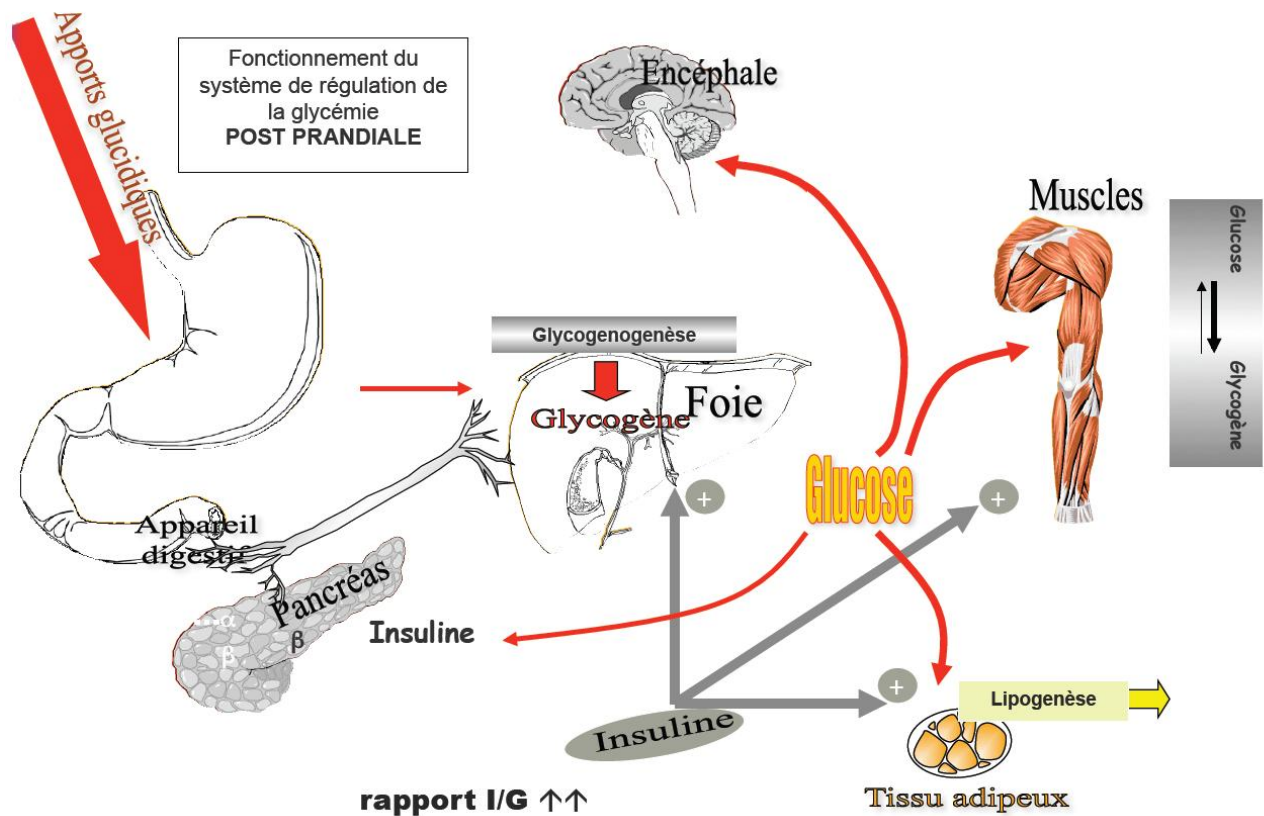
Le pancréas permet la production d'**insuline** (hormone hypoglycémiante).

Le **glucagon** est une hormone hyperglycémiante.

Les 3 organes cibles de l'insuline sont : le **foie**, les **muscles** et le **tissu adipeux**.

Dans une situation **post-prandiale** (juste après le repas), le **rapport insuline/glucagon est très élevé**.

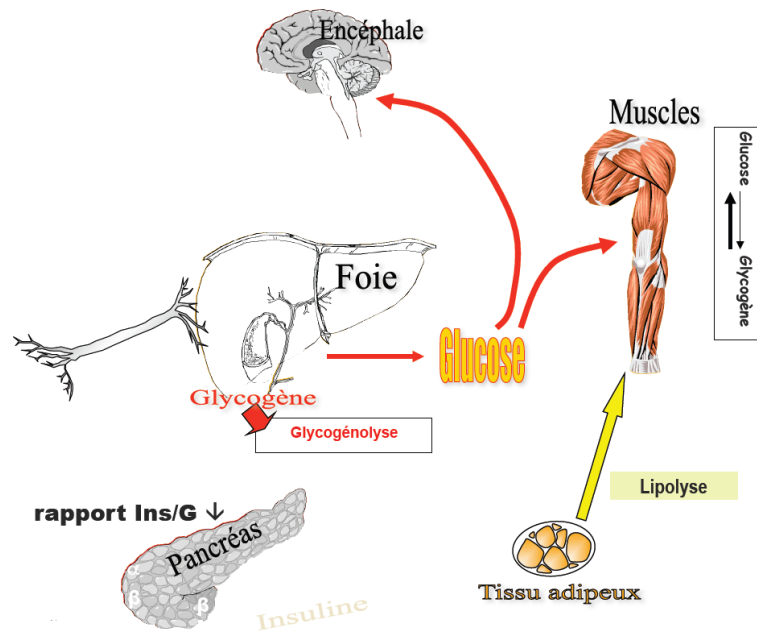
- ⇒ Favorise le **stockage du glucose** : glycogénogenèse au niveau hépatique et musculaire
- ⇒ Favorise la **lipogenèse** au niveau du tissu adipeux (stockage des triglycérides)



Fonctionnement du système de régulation de la glycémie en **période post prandiale tardive**

Le **rapport insuline/glucagon diminue**.

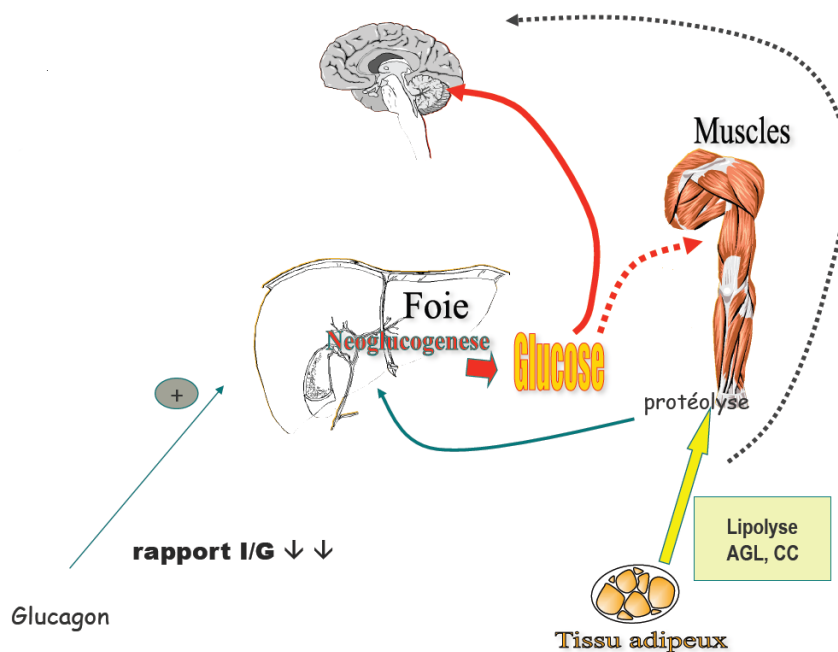
- ⇒ **Glycogénolyse hépatique** : production de glucose
- ⇒ **Lipolyse du tissu adipeux** : production d'AG libres



Fonctionnement du système de régulation de la glycémie en **période de jeûne**

Le **rapport insuline/glucagon est très diminué**.

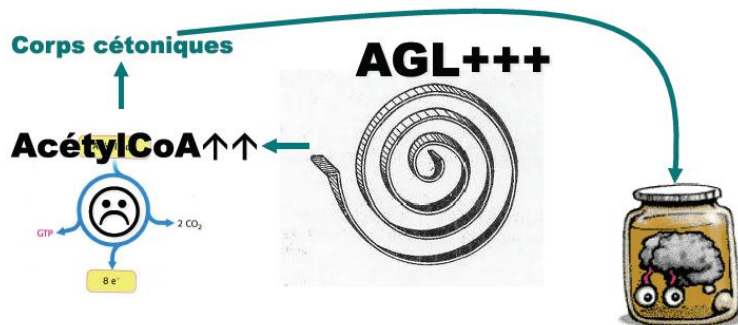
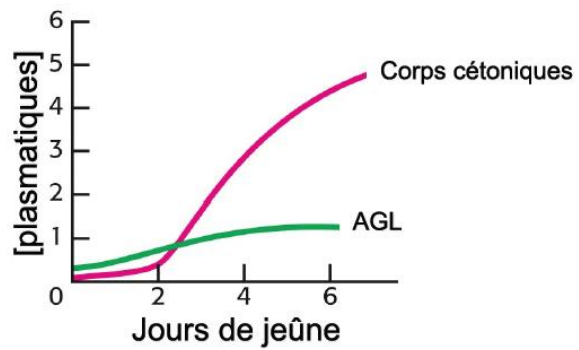
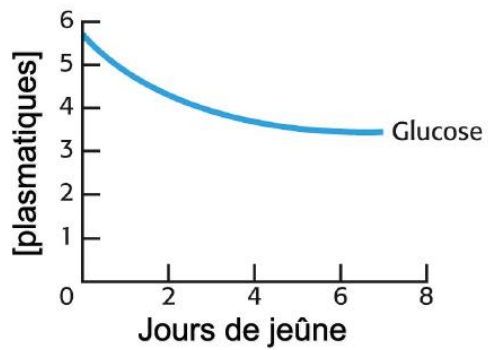
- ⇒ **Néoglucogenèse hépatique** (substrats : lactate et AA glucoformateurs) : production de glucose
- ⇒ **Lipolyse du tissu adipeux** : production d'AG libres et de corps cétoniques (carburants énergétiques du cerveau en période de jeûne)
- ⇒ **Protéolyse du tissu musculaire** : adresse des AA glucoformateurs pour la néoglucogenèse



Le jeûne prolongé

La production de glucose est stoppée : **grande production de corps cétoniques** qui vont se substituer au glucose.

- ⇒ Forte production d'AG libres par la **lipolyse** donc forte production d'acétyl-CoA
- ⇒ Cycle de Krebs saturé : production en excès de corps cétoniques



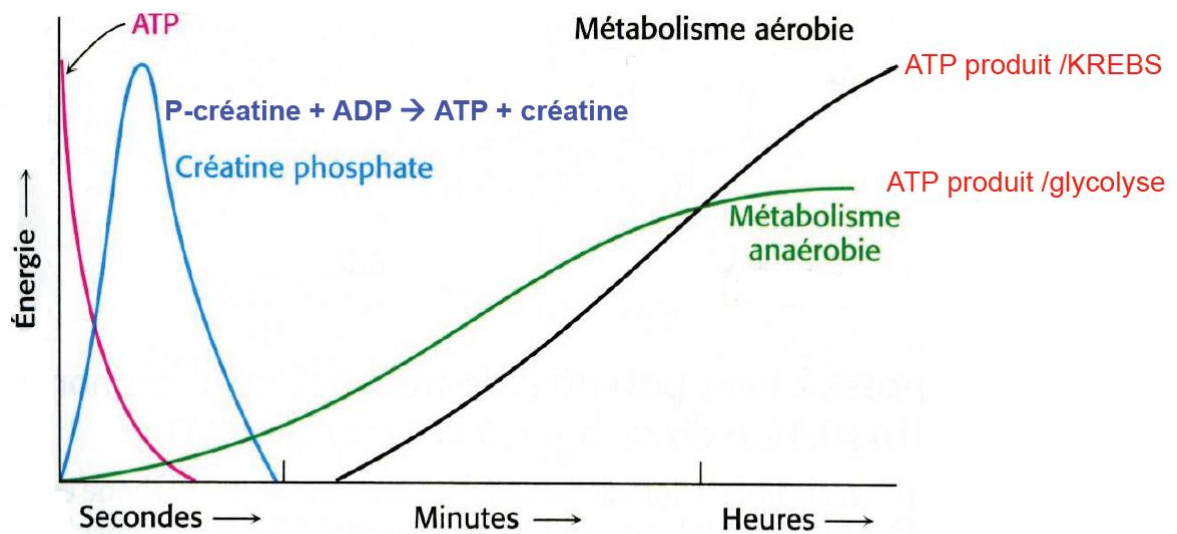
L'exercice musculaire

Dans les premières secondes de contraction musculaire, **tout le stock d'ATP est consommé**.

La **créatine phosphate** est un réservoir important de groupement phosphate musculaire : permet de continuer de produire de l'ATP pour 4 à 5 secondes.

Dès les premières secondes, on engage le **métabolisme anaérobie** : production d'ATP par la glycolyse.

Au bout de quelques minutes, on engage le **métabolisme aérobie** : production d'ATP à partir d'ADP par la mitochondrie.



ATP en stock ↓

P-créatine : 4-5 sec (15 mmoles/kg)

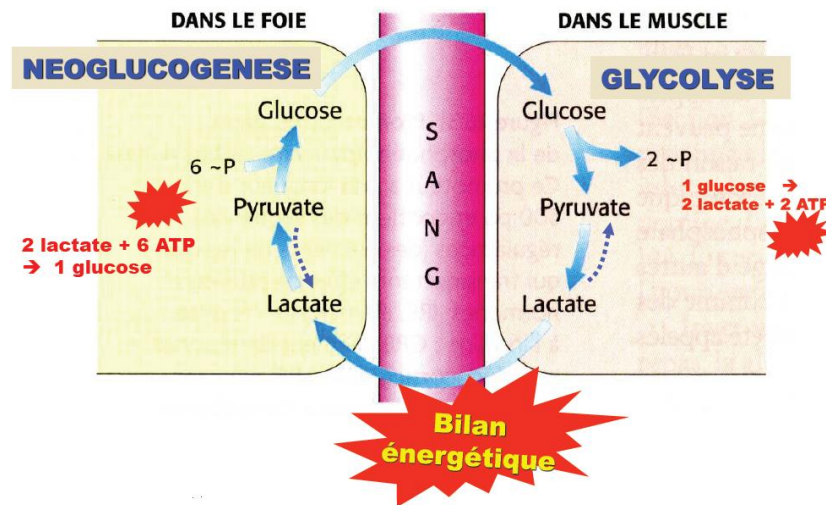
Coopération intercellulaire : le cycle de Cori

Coopération entre le muscle et le foie

Le muscle assure la **glycolyse** : transformation du glucose en pyruvate

Dans les débuts du **métabolisme anaérobie**, la vitesse de la glycolyse est largement supérieure à celle du cycle de Krebs : le pyruvate est transformé en lactate puis ramené vers le foie où il redevient du glucose

⇒ C'est le **cycle de Cori** : permet d'assurer la contraction musculaire



Pour un effort bref et intense (sprint), on privilégie la **glycolyse** et la **glycogénolyse** (**métabolisme anaérobie**) à l'oxydation des lipides.

Pour un effort prolongé (marathon), on met en route le **métabolisme aérobie**.

⇒ Production d'ATP par le cycle de Krebs plus lente mais en plus grande quantité

On privilégie la **dégradation des AG** : production importante d'ATP