



# Intégration du métabolisme tissulaire

# Plan

- Introduction

- I. Définitions

- II. La stratégie du métabolisme

- III. Les outils de régulation du métabolisme

- IV. les carrefours métaboliques

- V. Le profil métabolique d'organe

- VI. Les réserves énergétiques

- VII. Le métabolisme en fonction du cycle alimentation-jeune et activité musculaire

# Introduction

- Chaque être vivant est le siège d'une activité métabolique continue qui se traduit par des échanges permanents de matière et d'énergie avec le milieu extérieur.
- Le métabolisme cellulaire s'organise en 2 types de processus :  
**Anabolisme et Catabolisme** qui comprennent plusieurs voies métaboliques **inter-reliées, adaptées et strictement régulées.**

# Définitions

- L'ensemble des réactions de transformation nécessaires au maintien de la vie est appelé métabolisme.
- Le métabolisme comprend 2 types de processus: Anabolisme et Catabolisme
- Les petites molécules intermédiaires entre l'anabolisme et le catabolisme sont appelés métabolites

The background of the slide features a blue vertical strip on the left side. It contains various chemical structures, including a complex organic molecule at the top, a benzene ring with a methyl group (CH<sub>3</sub>) at the bottom, and other smaller molecular fragments. A hand holding a pen is visible at the top left, appearing to write on the blue background.

# Définitions

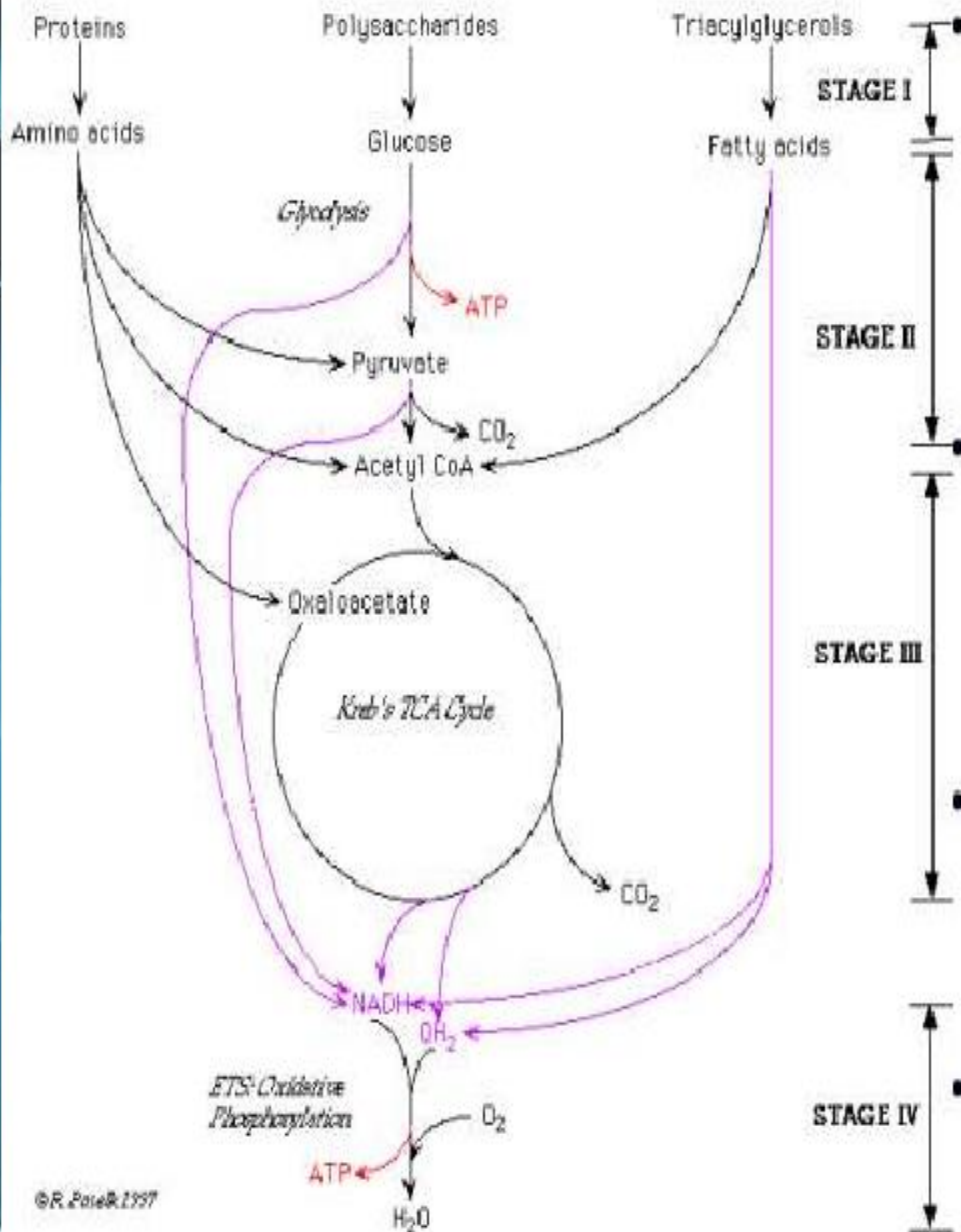
## **Anabolisme:**

- C'est l'ensemble des réactions de synthèse de macromolécules à partir de molécules plus petites.
- Réactions de réduction coûteuses en énergie (besoins d'énergie et de coenzymes réduits).

## **Catabolisme:**

- C'est l'ensemble des processus de dégradation de structures complexes en substances plus simples.
- Réactions d'oxydation productrices d'énergie, d'intermédiaires métaboliques et de coenzymes qui servent à l'anabolisme.

# Catabolisme



**Stade I:** dégradation de macromolécules (polysaccharides, protéines, triglycérides) en leurs monomères de base;

**Stade II:** formation d'acétyl CoA, de pyruvate et d'intermédiaires du cycle de Krebs;

**Stade III:** cycle de Krebs: production d'H<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub> et NADH;

**Stade IV:** production d'ATP via la chaîne de transport d'électrons.

# Anabolisme

**Stade I –**  
Rassemblement des  
éléments de base

**Stade II –**  
Synthèse des  
monomères

**Stade III –**  
Assemblage des  
polymères

**Stade IV –**  
Assemblages de  
structures

- Stade I: Rassemblement des éléments de base
  - $N = NO_3^{-2}$ ,  $C = CO_2$ , sucres, acides aminés, métabolites,  $O = O_2$ ,  $H_2O$
- Stade II: Synthèse des monomères:
  - Glucides, acides aminés, nucléotides, acides gras
- Stade III: Assemblage des polymères:
  - Synthèse des protéines, ADN/ARN, glycogène/amidon, phospholipides
- Stade IV: Assemblage de structures:
  - Membrane cellulaire, ribosomes.

# Comparaison

- **Anabolisme:**

- **Matériel de départ:** molécules de faible masse moléculaire ( $\text{CO}_2$ , acetyl-CoA, intermédiaires du cycle de Krebs, acides aminés, glucides simples)

- **Produit final:** macromolécules (triglycérides, protéines, glycogène, amidon, acides nucléiques);

- **Nécessite l'apport d'énergie (ATP)**

- **But:** fournir les macromolécules essentielles au fonctionnement de base de la cellule.

- **Catabolisme:**

- **Matériel de départ:** macromolécules endogènes ou alimentaires (protéines, triglycérides, amidon, acides nucléiques);

- **Produit final:**  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CO}_2$ , urée

- **But:** production d'énergie sous forme d'ATP.



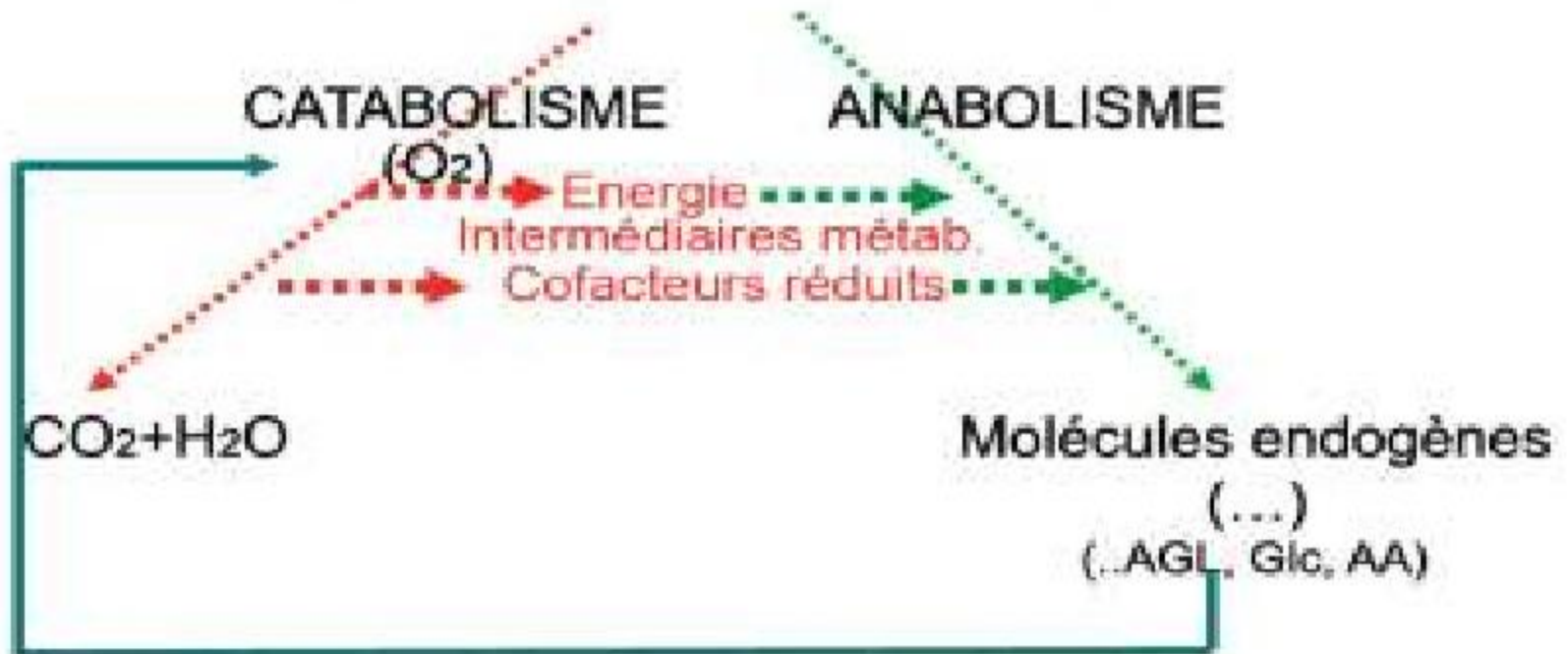
ALIMENTS INGERES



Produits de la digestion



= Nutriment cellulaires  
(lipides, glucides, protéines..)



## Voie linéaire

(a)

3-Phosphoglycerate



3-Phosphohydroxypyruvate



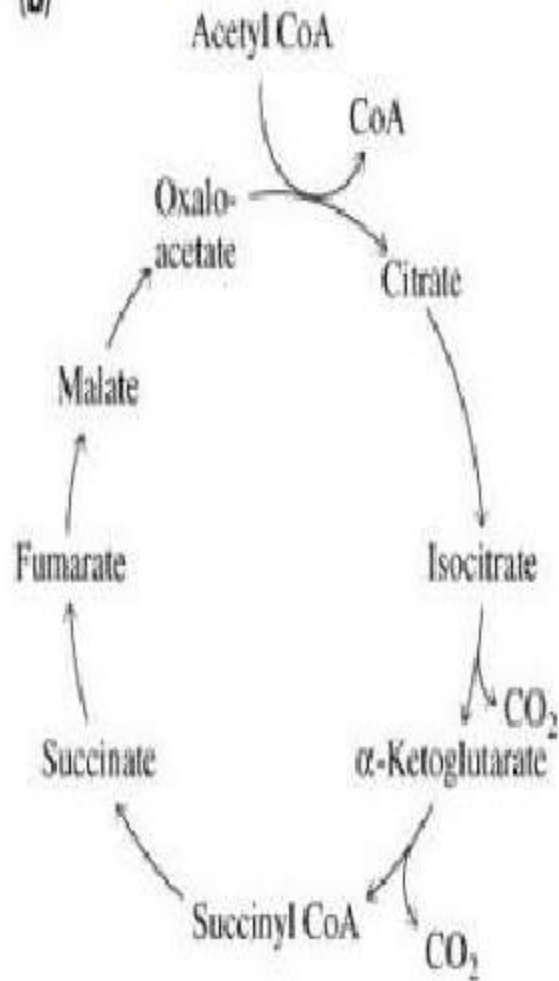
3-Phosphoserine



Serine

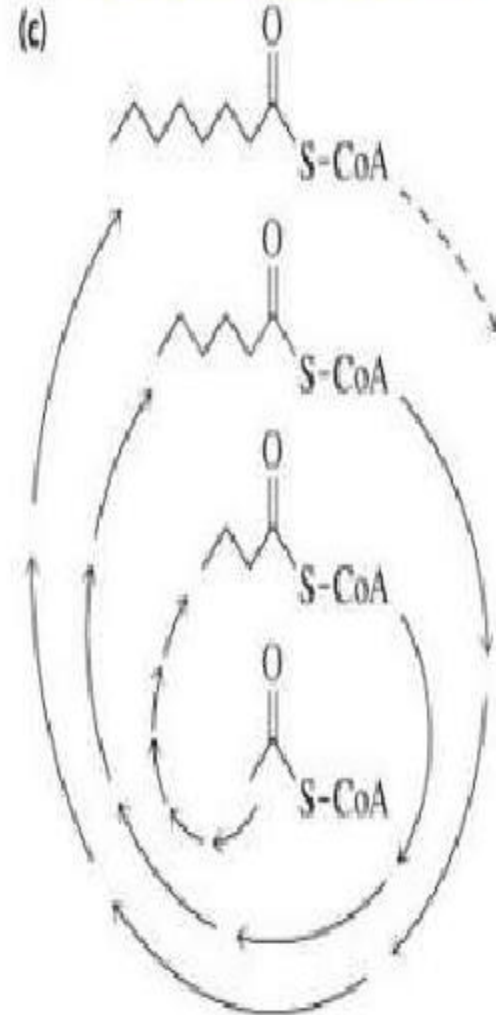
## Voie cyclique

(b)

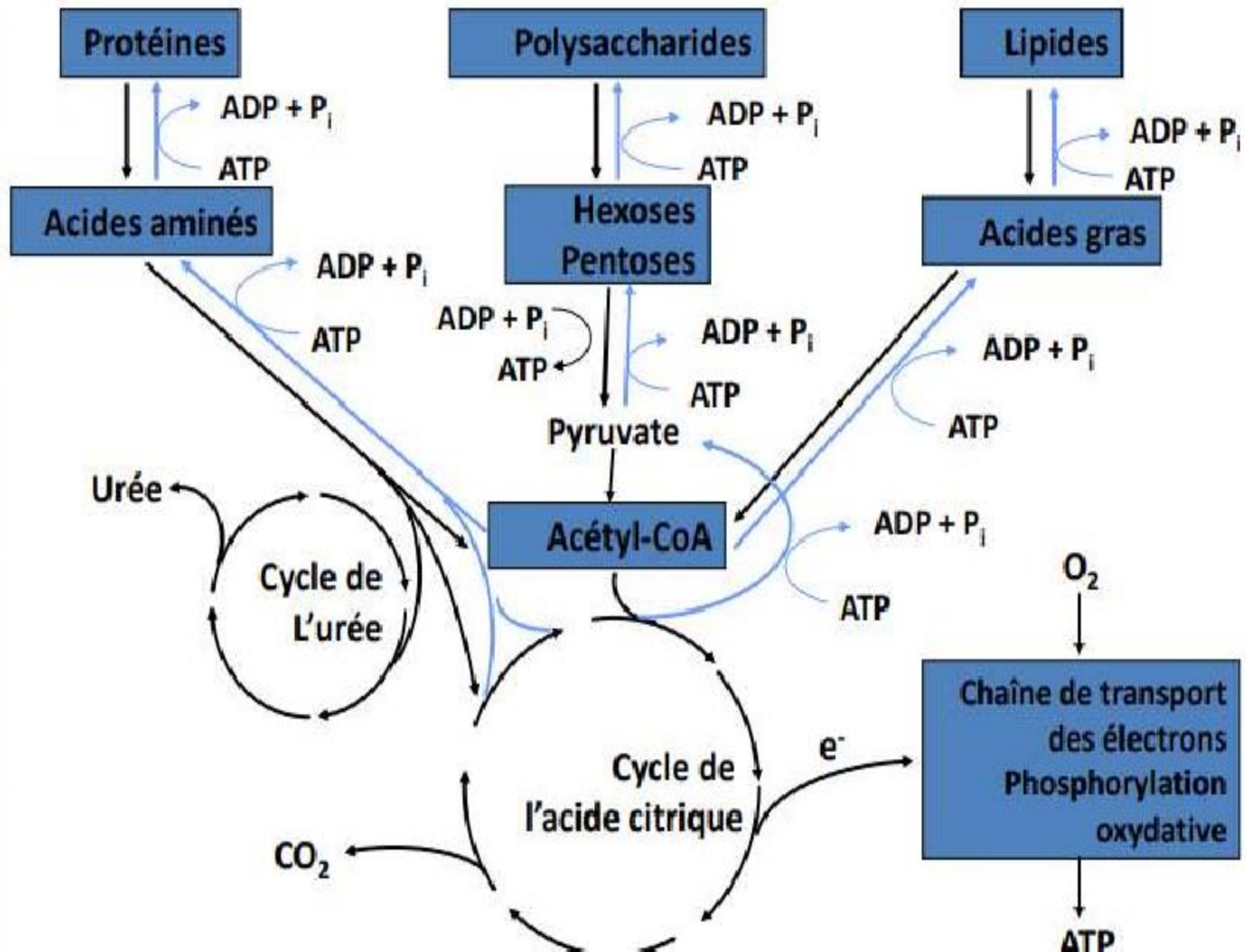


## Voie en spirale

(c)



# PRINCIPALES VOIES MÉTABOLIQUES

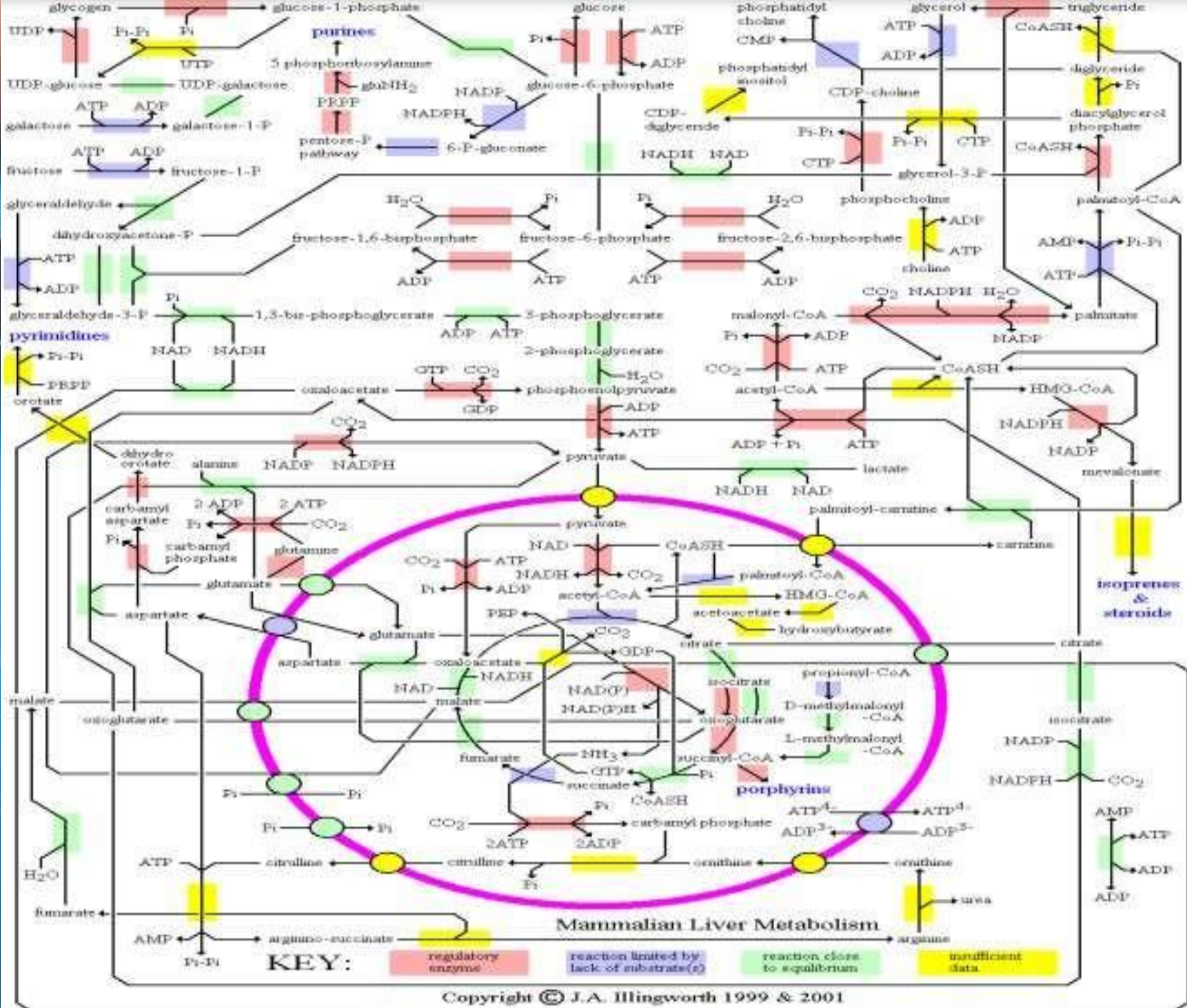


# Définitions

- Les voies métaboliques forment des réseaux inter-reliés
- Les voies métaboliques ne sont pas isolées les unes des autres
- Certaines voies sont le point de convergence de nombreuses réactions métaboliques
- Certaines molécules sont utilisées dans plusieurs réactions différentes

# Définitions

- **Un carrefour métabolique** est une molécule qui peut être le substrat de plusieurs enzymes appartenant à des voies métaboliques différentes.
- **EX: pyruvate, le glucose-6-phosphate , l'acétyl-coenzyme A**



The left side of the slide features a vertical decorative strip. It has a blue background with white chemical structures. At the top, a hand holds a pencil pointing towards the structures. The structures include a complex ring system with methyl groups (CH3), an amide group (NH), and a carbonyl group (C=O). Below this, there's a benzene ring with a methyl group (CH3) and a carbon atom (C) attached. The overall theme is chemistry and biology.

# La stratégie du métabolisme

- 1. Produire de l'énergie**
- 2. Produire du pouvoir réducteur**
- 3. Produire les briques pour les biosynthèses**

# 1. Production de l'énergie

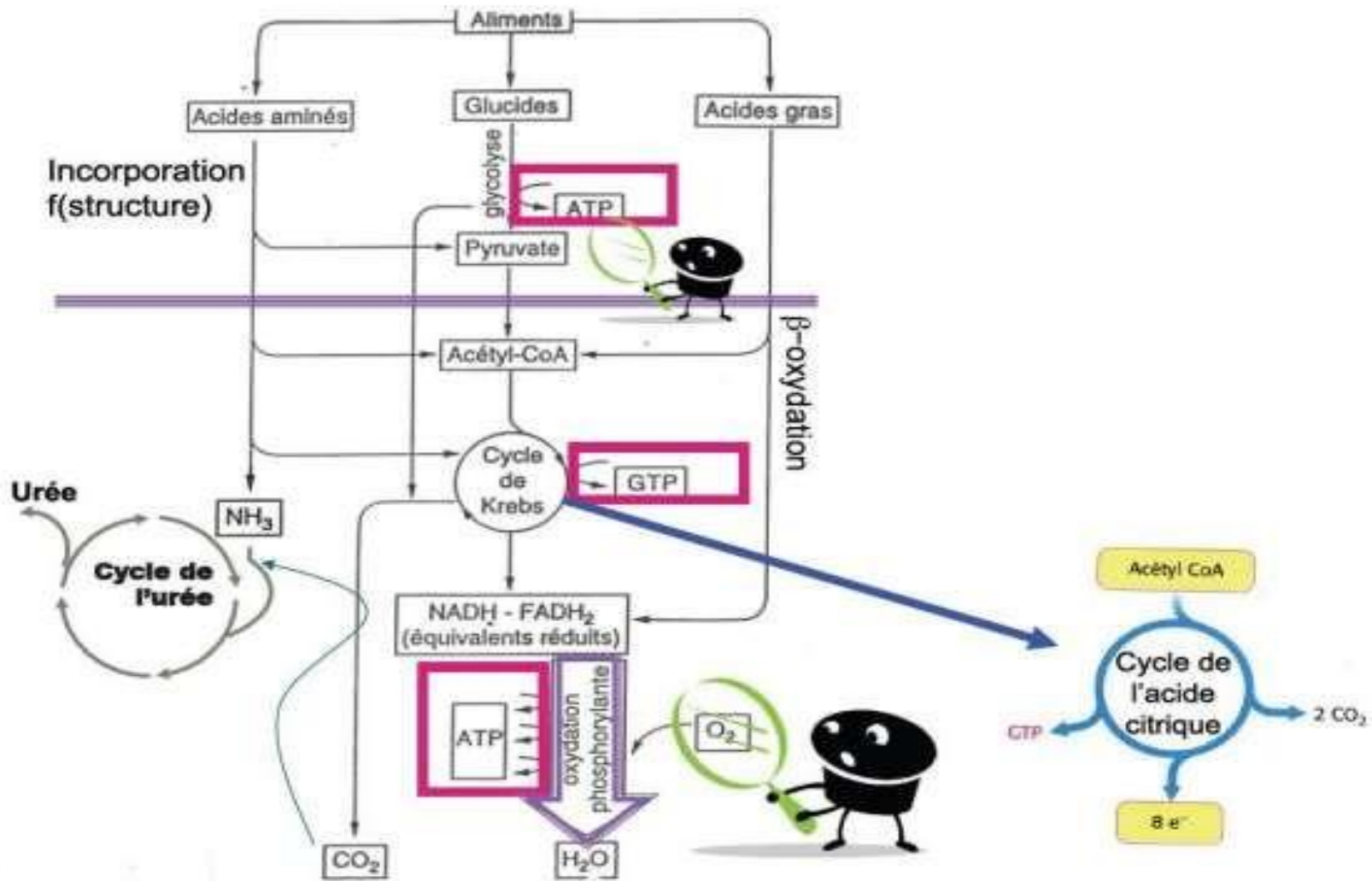
- Une cellule vivante ne peut pas créer de l'énergie mais elle possède la faculté de l'extraire, de la transformer, de l'utiliser et de l'échanger
- l'énergie utilisée par l'homme provient de:
  1. Réaction d'hydrolyse des liaisons «riches en énergie» qui libèrent plus de 6 Kcal/mol.
  2. Hydrolyse de l'ATP en ADP + P



# 1. Production de l'énergie

- L'ATP est l'unité universelle d'énergie
- Le haut potentiel de transfert de groupe phosphorylé de l'ATP permet à ce dernier de servir de source d'énergie dans la contraction musculaire, le transport actif, l'amplification des signaux et les biosynthèses
- Mécanisme de la production d'ATP
  1. Etape 1 : dégradation des grosses molécules en petites molécules
  2. Etape 2 : production d'un intermédiaire métabolique, l'acétyl CoA (carrefour métabolique)
  3. Etape 3 : production d'ATP

# 1. Production de l'énergie

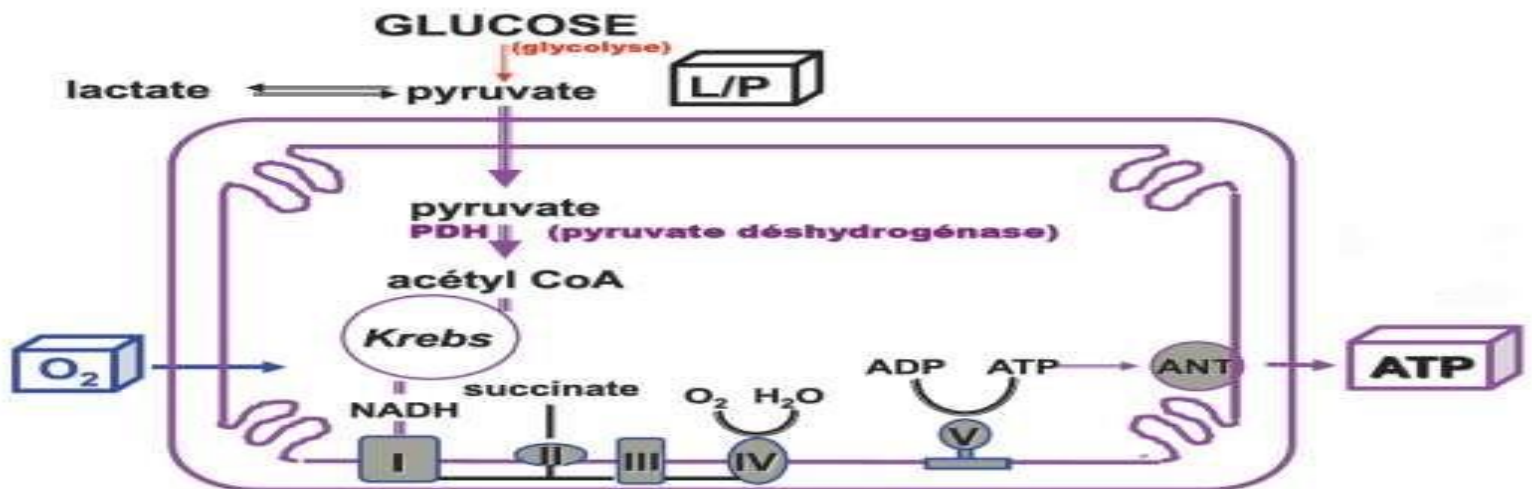


# 1. Production de l'énergie

- **Le glucose** est dégradé en pyruvate via la glycolyse, en conditions aérobies, le pyruvate est transformé en acétyl CoA par le complexe pyruvate déshydrogénase en pénétrant dans la mitochondrie: Réaction de décarboxylation oxydative
- **Les acides gras** sont dégradés en acétyl CoA via le  $\beta$ -oxydation
- **Les AAs** s'incorporent dans le métabolisme en fonction de leur structure. Les produits terminaux du métabolisme sont le  $\text{CO}_2$  et l'ammoniac ( $\text{NH}_3$  très neurotoxique) éliminés par le cycle de l'urée
- **Les voies mitochondriales sont dépendantes de l'oxygène.**
- **Les voies cytosoliques peuvent être indépendantes de l'oxygène.**

# 1. Production de l'énergie

- Le cycle de Krebs permet de produire en grande quantité des coenzymes réduits : NADH et FADH<sub>2</sub>
- Les coenzymes réduits NADH et FADH<sub>2</sub> transfèrent leurs électrons vers la chaîne respiratoire pour former l'ATP
- La phosphorylation oxydative est la plus grande productrice d'ATP.



# 1. Production de l'énergie

- L'oxydation complète d'une molécule de glucose produit une trentaine d'ATP.
- Une molécule d'Acide plamique produit une centaine d'ATP

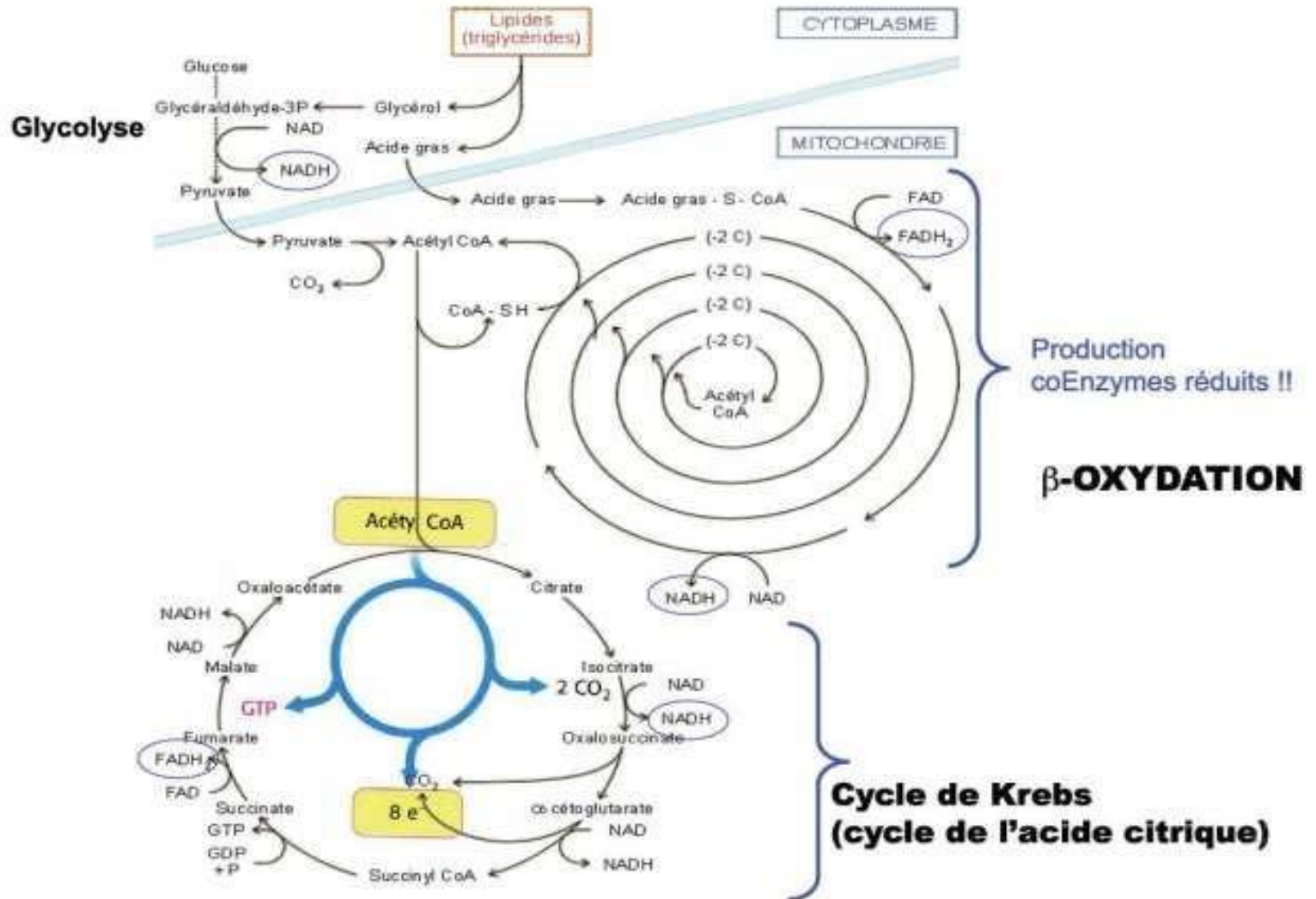
**→ Transformation d'énergie chimique (glucose, lipide, ...) en énergie électrochimique (complexe respiratoire) puis en énergie mécanique (ATP synthase).**

A decorative vertical strip on the left side of the slide. It features a blue background with white chemical structures, including a benzene ring with a methyl group (CH<sub>3</sub>) and a carbonyl group (C=O). A pencil is shown pointing towards the structures. The text '2. Production des coenzymes réduits' is written in a bold, dark grey font.

## 2. Production des coenzymes réduits

- La glycolyse: production de 2 NADH
- La  $\beta$ -oxydation (ou hélice de Lynen): production de 1 FADH<sub>2</sub> et 1 NADH par tour d'hélice
- Le cycle de Krebs: production de 3 NADH et 1 FADH<sub>2</sub>
- La voie des pentoses phosphates: production de NADPH

## 2. Production des coenzymes réduits



## 2. Production des coenzymes réduits

- **Le NADPH est**
  - **Le pouvoir réducteur de la cellule**
  - Principales coenzymes des biosynthèses réductrices
  - Lutte contre le stress oxydant
- **Le NADH et FADH<sub>2</sub>** : sert à la respiration mitochondriale, la phosphorylation oxydative et la production d'ATP.



### 3. Production des briques de l'édifice métabolique

- Les biomolécules sont construites à partir de molécule élémentaires
- Molécules simples → Molécules complexes (Exemple: Acétyl-CoA Cholestérol)



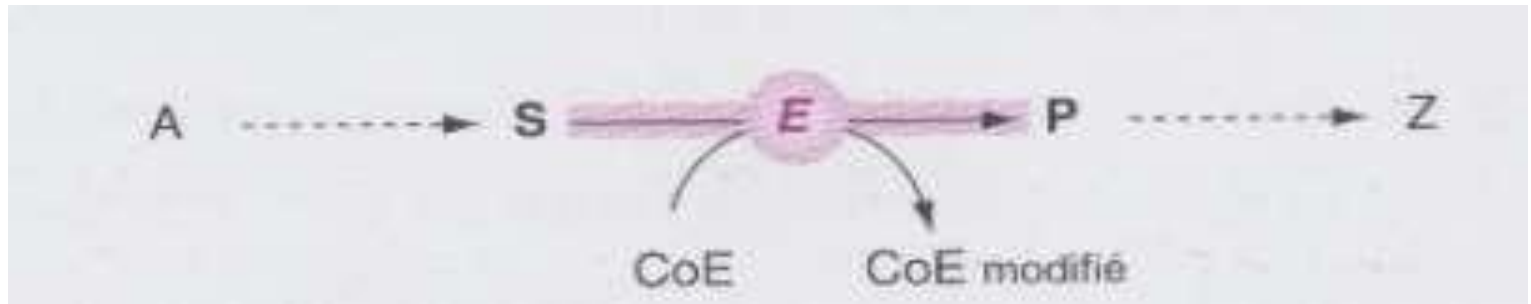
The left side of the slide features a vertical decorative strip. It has a blue background with white chemical structures. At the top, a hand holds a pencil, pointing towards the structures. The structures include a complex ring system with various functional groups like -NH, -CH3, and -C=O. Below that, there's a benzene ring with a -CH3 group and a -C=O group. At the bottom, there's a structure with a benzene ring and a -C=O group.

# Les outils de régulation du flux métabolique

- 1. Régulation enzymatique**
- 2. Régulation par l'état énergétique de la cellule**
- 3. Régulation par la compartimentation cellulaire**

# 1. Régulation enzymatique

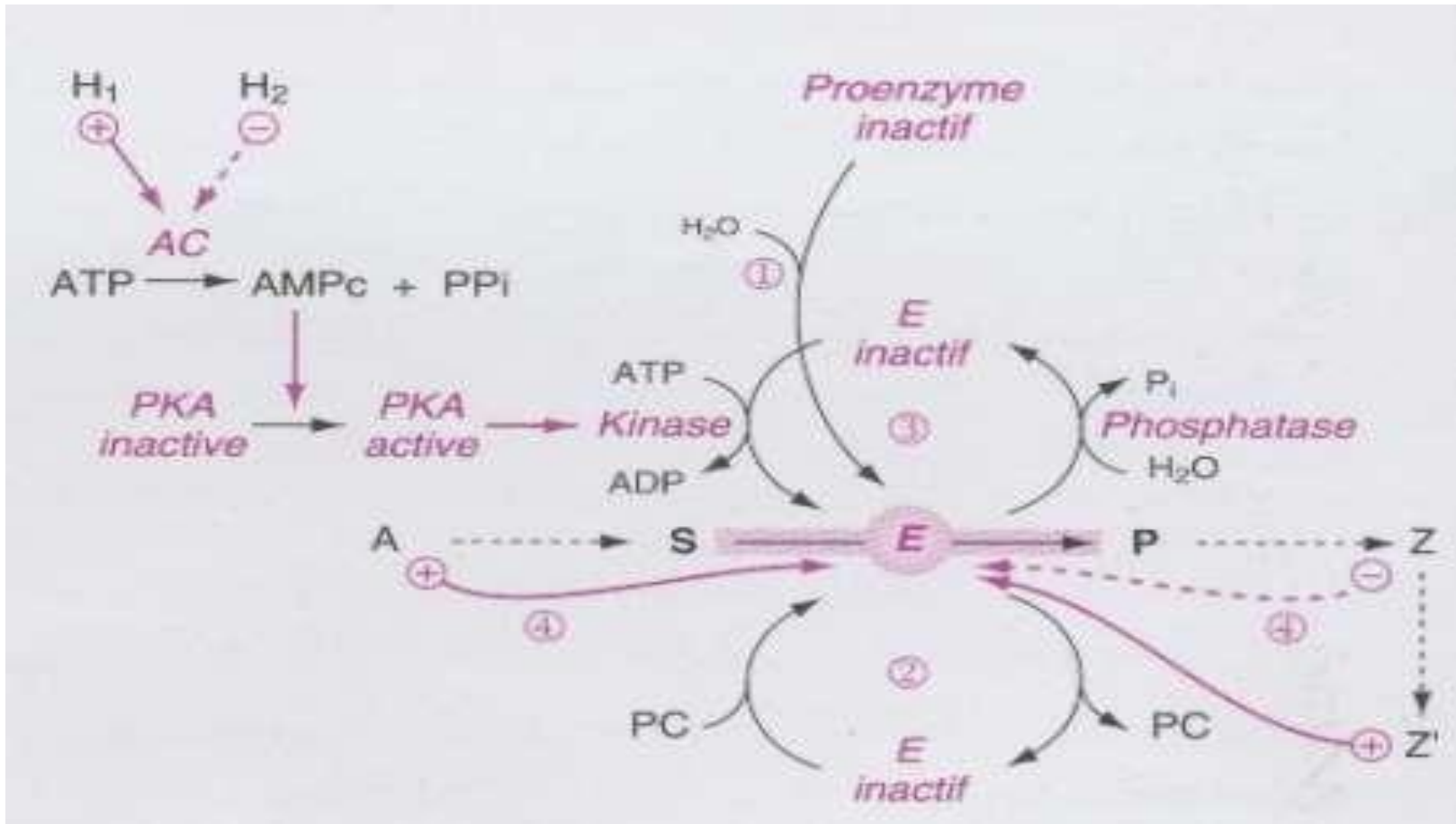
- La vitesse de la réaction limitante est fonction (comme toute vitesse de réaction enzymatique):



- ✓ De la disponibilité en substrat S et de coenzyme CoE
- ✓ De l'activité de l'enzyme E
- ✓ De la concentration de l'enzyme E

# 1. Régulation enzymatique

- L'activité de l'enzyme E





# 1. Régulation enzymatique

- L'enzyme E peut être soumise:
  1. À une activation par protéolyse limitée
  2. À une activation par fixation d'une protéine de contrôle
  3. À un contrôle par modification covalente (phosphorylation /déphosphorylation)
  4. À un contrôle allostérique par liaison non covalente à des effecteurs

# 1. Régulation enzymatique

## 3. Contrôle par modification covalente (phosphorylation/déphosphorylation)

- L'enzyme coexiste sous 2 formes **interconvertible**, phosphorylée et non phosphorylée selon l'enzyme la forme active est phosphorylée ou non (dans l'exemple ci-dessus, la forme active est phosphorylée)

# 1. Régulation enzymatique

- La phosphorylation est catalysée par une **protéine kinase**, la protéine kinase est sous contrôle direct ou indirect de la **protéine kinase A** dépendante de l'AMPc, l'AMPc étant le second messager d'une hormone H1 activatrice ou H2 inhibitrice de l'adénylate cyclase
- La déphosphorylation est catalysée par une **phosphatase**
- Ainsi grâce à cette phosphorylation-déphosphorylation l'activité de l'enzyme E est sous contrôle hormonal



# 1. Régulation enzymatique

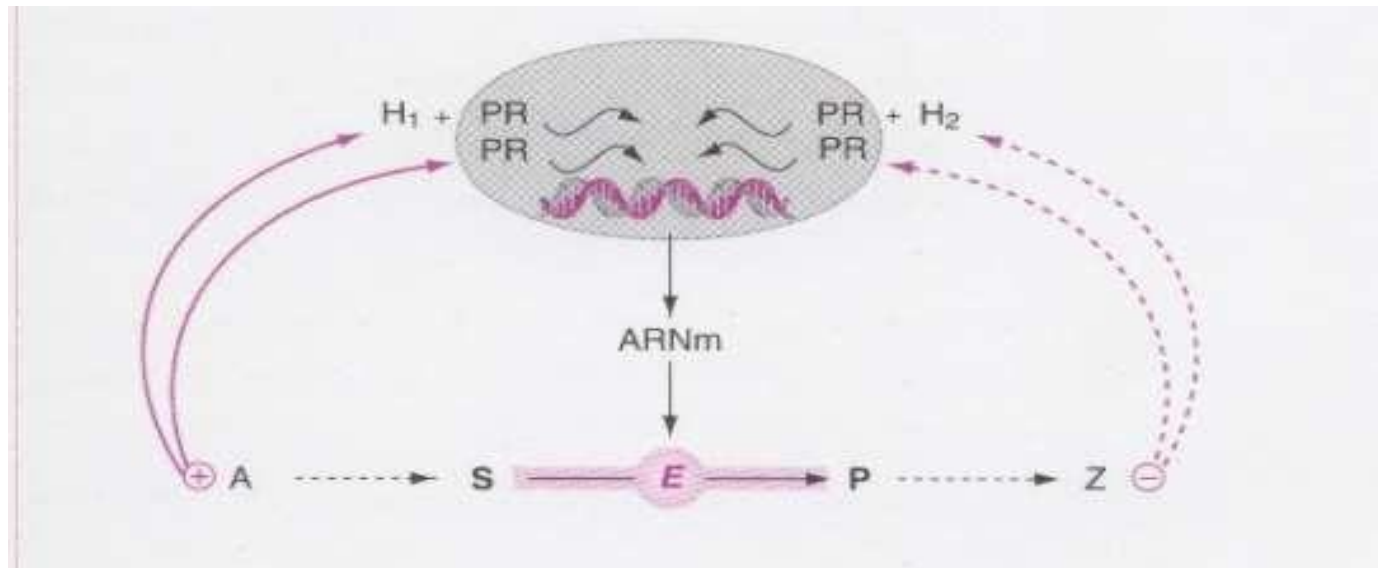
## 4. contrôle allostérique par liaison non covalente à des effecteurs:

- Soit **activateur** généralement un métabolite **en amont** de la réaction ou **lui-même** ou catabolite **Z'** du produit final **Z** témoin de la consommation de **Z**
- Soit **inhibiteur** en général un métabolite **en aval** ou **P** lui-même (rétro inhibition ou feedback négatif)



# 1. Régulation enzymatique

- ✓ **Concentration de l'enzyme E: contrôle transcriptionnel**
- la concentration de l'enzyme dépend de sa vitesse de synthèse et de sa vitesse de catabolisme



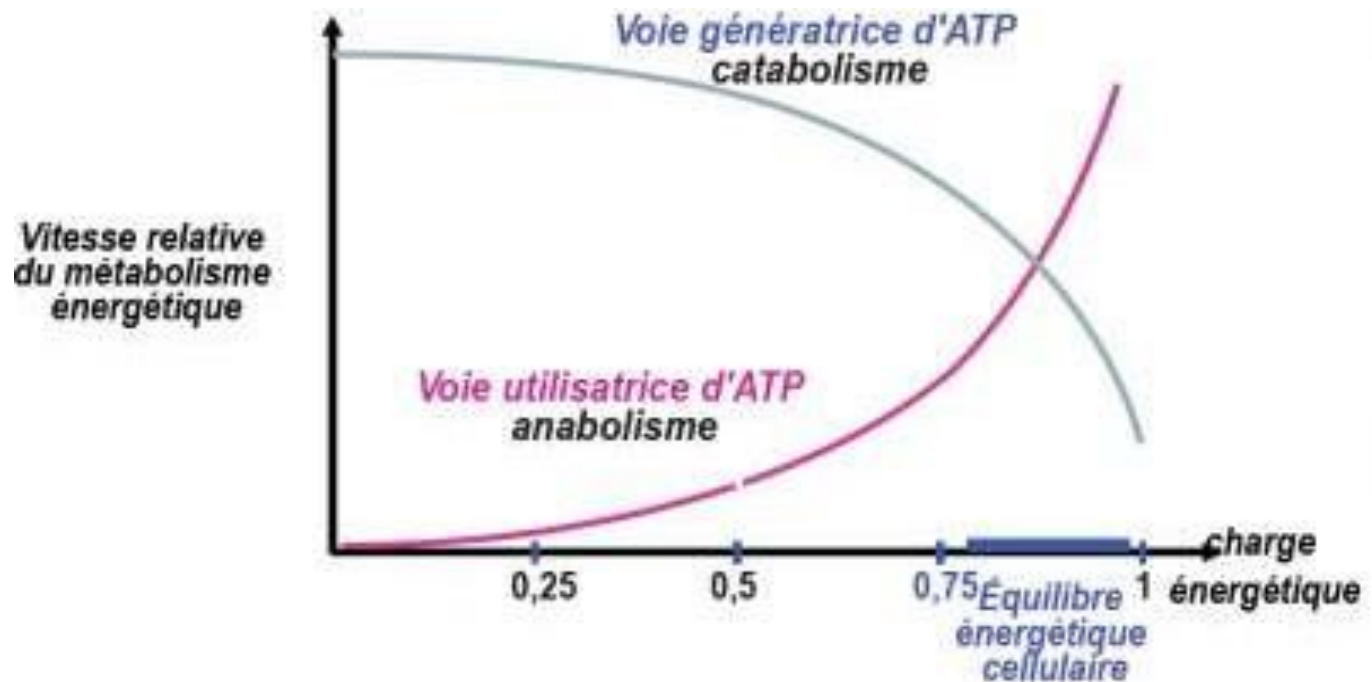
# 1. Régulation enzymatique

- Essai comparatif des 3 modes de contrôle

| Contrôle allostérique   | Contrôle par modification covalente  | Contrôle transcriptionnelle   |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Adaptes la vitesse de la réaction enzymatique aux conditions locales</li><li>• Immédiat et bref (quelques secondes)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Adaptes la vitesse de la réaction enzymatique aux conditions générales</li><li>• Moins immédiat et moins bref (quelques minutes)</li><li>• Permet l'amplification de la réponse au signal hormonal</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Permet une adaptation métabolique à long terme</li><li>• Lenteur d'exécution</li><li>• Économie énergétique</li></ul> |

## 2. 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.



# 3. 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.
  - Exemples des Acides gras: synthèse dans le cytosol, dégradation dans la mitochondrie
- Ces 2 réactions 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 oxydation

A decorative vertical strip on the left side of the slide. It features a blue background with white chemical structures. At the top, a hand holds a pencil pointing towards the structures. The structures include a complex ring system with various functional groups like -NH, -CH3, and -C=O. At the bottom, there is a benzene ring with a methyl group (-CH3) and a carbonyl group (-C=O) attached to it.

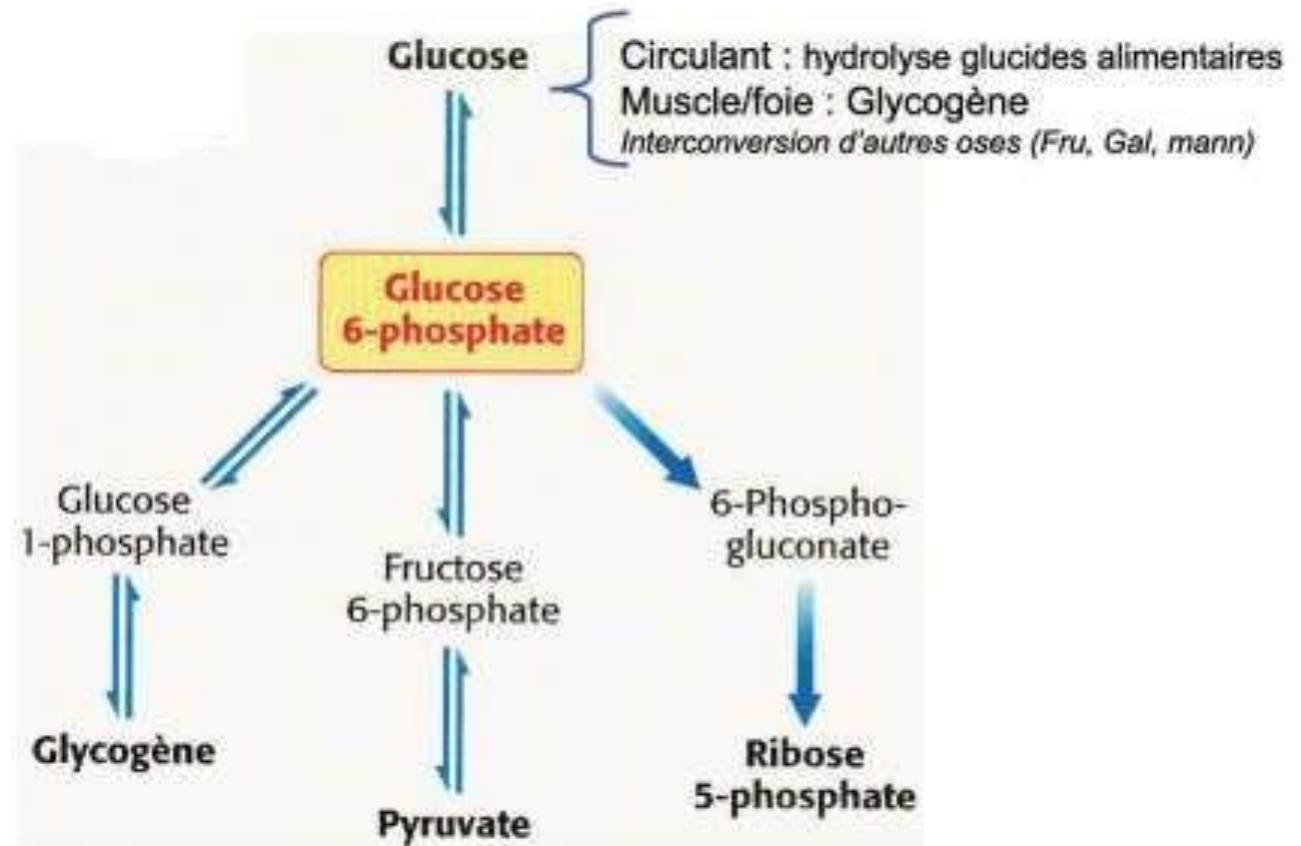
# Carrefours métaboliques

1. **Le glucose 6-phosphate**
2. **Le pyruvate**
3. **L'acétylCoA**

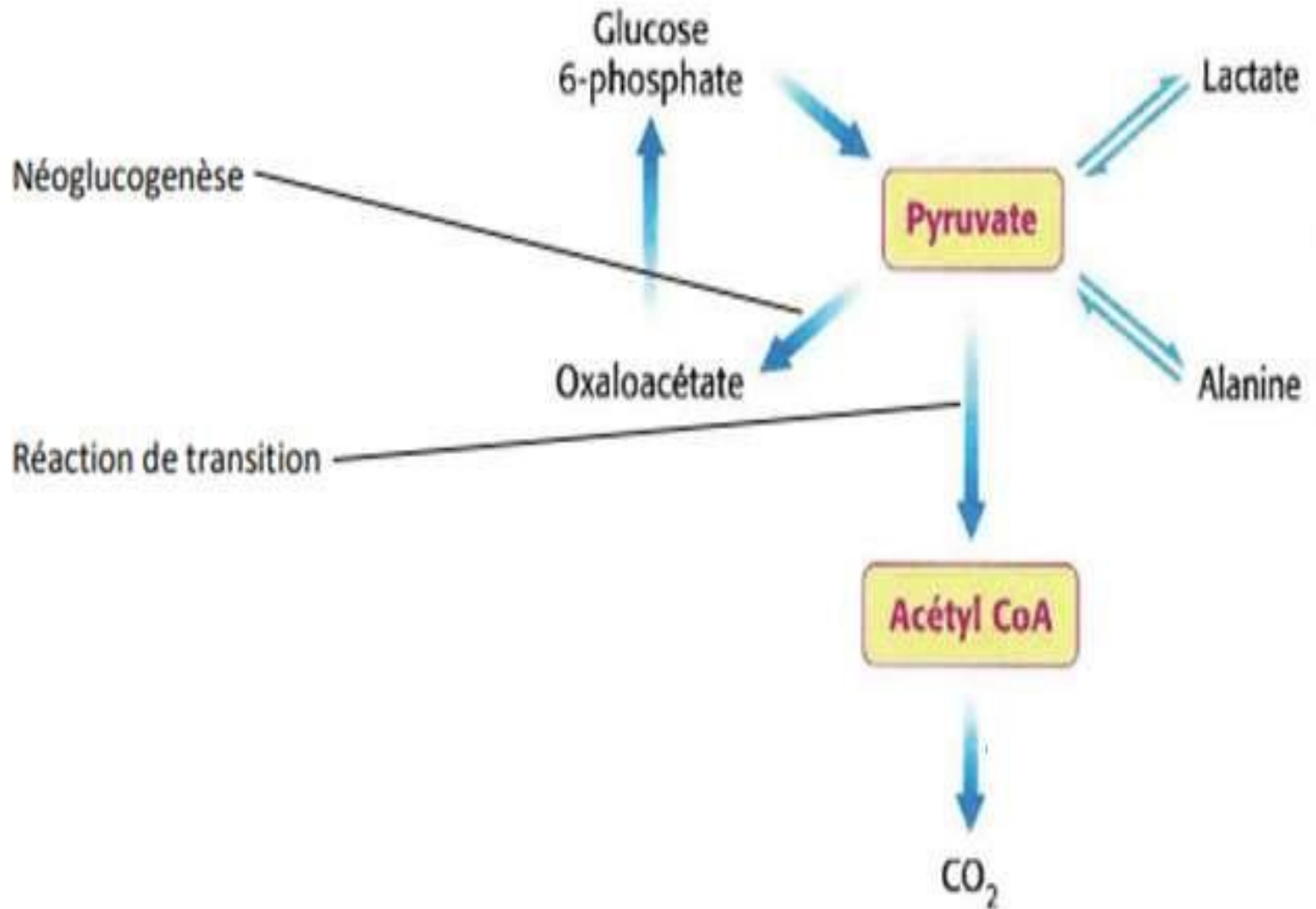
# 1. Le glucose-6-phosphate

- Il s'engage dans 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

# 1. Le glucose-6-phosphate

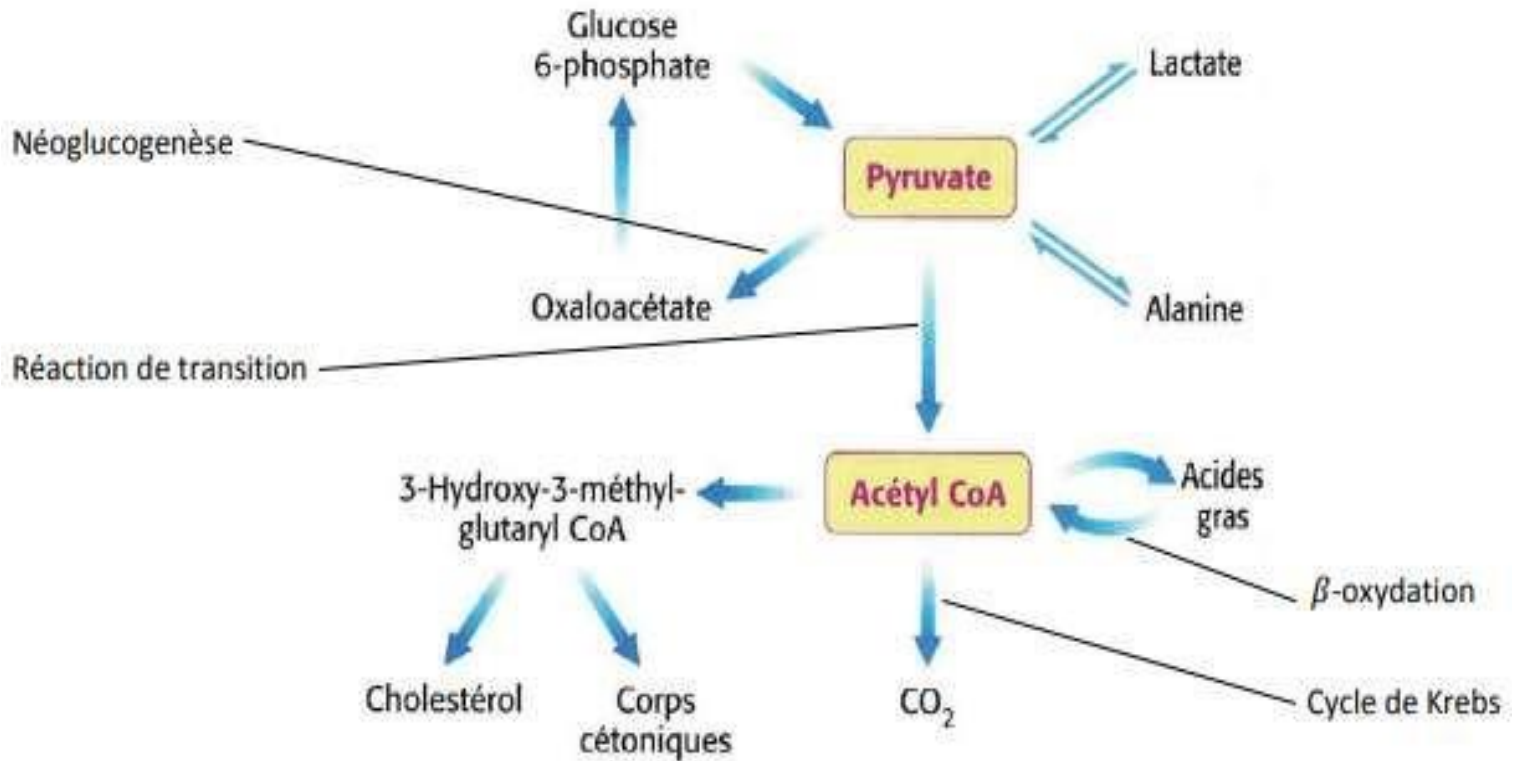


## 2. Lepyruvate





# 3. Acétyl-CoA



A decorative vertical strip on the left side of the slide. It features a blue background with white chemical structures, including a benzene ring with a methyl group (CH3) and a carbonyl group (C=O). A pencil is shown pointing towards the structures. The text 'Profilmétaboliqued'organe' is written in a large, bold, grey font at the top of the slide.

# Profilmétaboliqued'organe

- 1. Lecerveau**
- 2. Lemusclesquelettique**
- 3. Lemyocarde**
- 4. Letissuadipeux**
- 5. Lefoie**

# 1. Le cerveau

- Son substrat énergétique préférentiel est **le glucose**, transporté par GLUT3
- **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)

## 2. Le muscle strié squelettique

- Ses substrats énergétiques possibles sont **le glucose (GLUT 4), les AG libres et les corps cétoniques.**
- Le MSS contient pleins de réserves en glycogène (les 3/4), en protéine, ...
- En période postprandiale les muscles utilisent d'abord le glucose d'origine alimentaire
- A repos, les AG sont la source d'énergie principale

## 2. Le muscle strié squelettique

- **Lors d'un exercice physique** de forte intensité et de courte durée le muscle n'utilise que le **glucose**, la vitesse de la glycolyse excède de loin celle du cycle de Krebs et la plus grande partie du **pyruvate est réduite en lactate** qui passe dans le foie où il est converti en glucose (cycle de Cori)
- **En période de jeûne**, ils utilisent les **corps cétoniques**, voir des **acides aminés** épargnant le glucose aux tissus gluco-dépendants (cerveau, globules rouges ...)
- C'est un haut lieu de production des **lactates** et de l'**alanine**: substrat de la néoglucogenèse hépatique

### 3. Le cœur

Contrairement au muscle squelettique, le myocarde fonctionne presque **exclusivement en aérobiose**

N'ayant **aucune réserve de glycogène**, les **acides gras** sont la **principale source d'énergie**

### 3. Le tissu adipeux

- Les triglycérides mis en réserve dans le tissu adipeux constituent un énorme réservoir d'énergie métabolique
- Ces derniers sont essentiellement apportés aux cellules adipeuses par les VLDL synthétisés au niveau du foie
- **En période postprandiale, le tissu adipeux utilise d'abord le glucose d'origine alimentaire**
- **Sinon il consomme de préférence les acides gras**

## 4. Le foie

- Les activités métaboliques du foie sont essentielles pour l'apport d'énergie au cerveau, aux muscles et aux autres organes périphériques
- Il peut rapidement mobiliser le glycogène et effectuer la néoglucogénèse pour satisfaire les besoins énergétiques en glucose



## 4. Le foie

- Il joue un rôle central dans **la régulation du métabolisme des lipides**, lorsque l'énergie est abondante les acides gras sont synthétisés et estérifiés puis adressés aux tissus adipeux, en période de jeûne prolongé, les acides gras sont convertis en corps cétoniques par le foie
- **En période postprandiale**, le foie utilise le glucose d'origine alimentaire, sinon il consomme de préférence les acides gras mais aussi les  $\alpha$ -cétoacides dérivés de la dégradation des acides aminés

# Les réserves énergétiques

La qualité des réserves énergétiques est variable d'un tissu à l'autre

## → Le glucose:

- Stocké sous forme de glycogène dans le foie (150g) et dans le muscle (300g)
- Les réserves énergétiques glucidiques sous forme de glycogène sont très limitées: l'autonomie énergétique du glycogène hépatique est de 24h

## → Les acides gras:

- Stocké sous forme de TG dans le foie et surtout dans les tissus adipeux (plus de 10% du poids corporel)
- Les réserves énergétiques lipidiques sont quasiment illimitées

# Les réserves énergétiques

## → Les protéines:

- Les protéines musculaires ne constituent pas, d'un point de vue énergétique, un stock d'acides aminés, elles sont dévolues à la contraction
- **Cependant, lors du jeûne prolongé, la protéolyse musculaire produit des acides aminés qui sont utilisés à fin énergétique**



# Le métabolisme en fonction du cycle alimentation – jeûne et activité musculaire

- On distingue trois situations particulières:

1. **La période postprandiale**

2. **La période de jeûne**

3. **La période de l'activité musculaire**

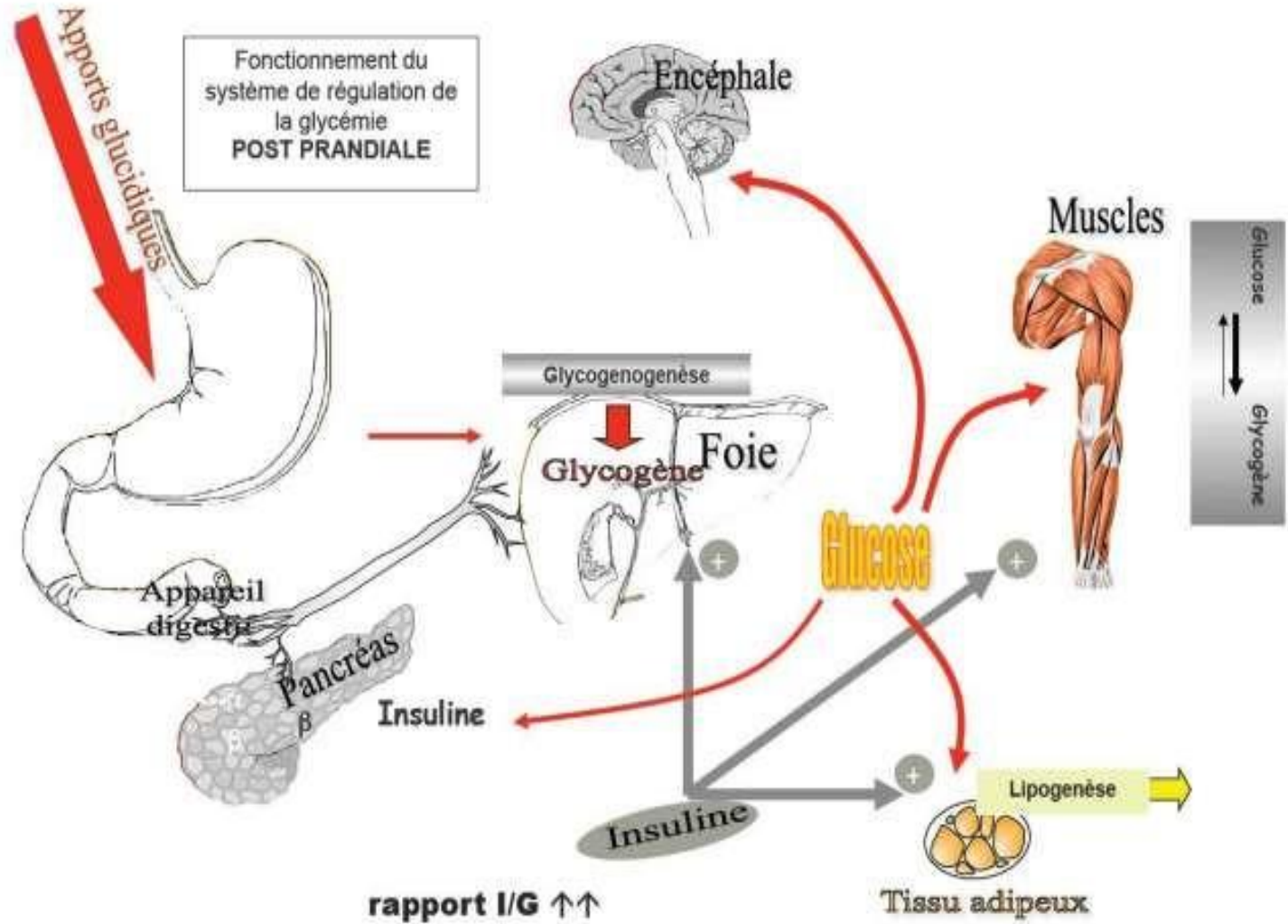
➔ Toutes les adaptations métaboliques ont pour objectif de maintenir l'homéostasie de glucose c'est-à-dire un taux constant de glucose

➔ Dans les deux dernières situations le glucose est plutôt réservé **aux tissus gluco-dépendants**

# 1. Enpost-prandiale

- **Enpost-prandiale, le rapport insuline/glucagon est très élevé:**
- Favorise l'utilisation de glucose comme substrat énergétique par la plupart des tissus
- Favorise la mise en marche de l'anabolisme
- ➔ le stockage de glucose: glycogénogenèse à un niveau hépatique et musculaire
- ➔ la lipogenèse à un niveau du foie et tissu adipeux (stockage des triglycérides)
- ➔ Synthèse des protéines

# 1. Enpost-prandiale



## 2. En période de jeûne

le taux de glucose commence à diminuer plusieurs heures après un repas, ce qui conduit à une diminution de la sécrétion de l'insuline et une augmentation de sécrétion de glucagon (**diminution du rapport insuline/glucagon**) qui signale l'état de jeûne

Le niveau normal de la glycémie est maintenu grâce à :

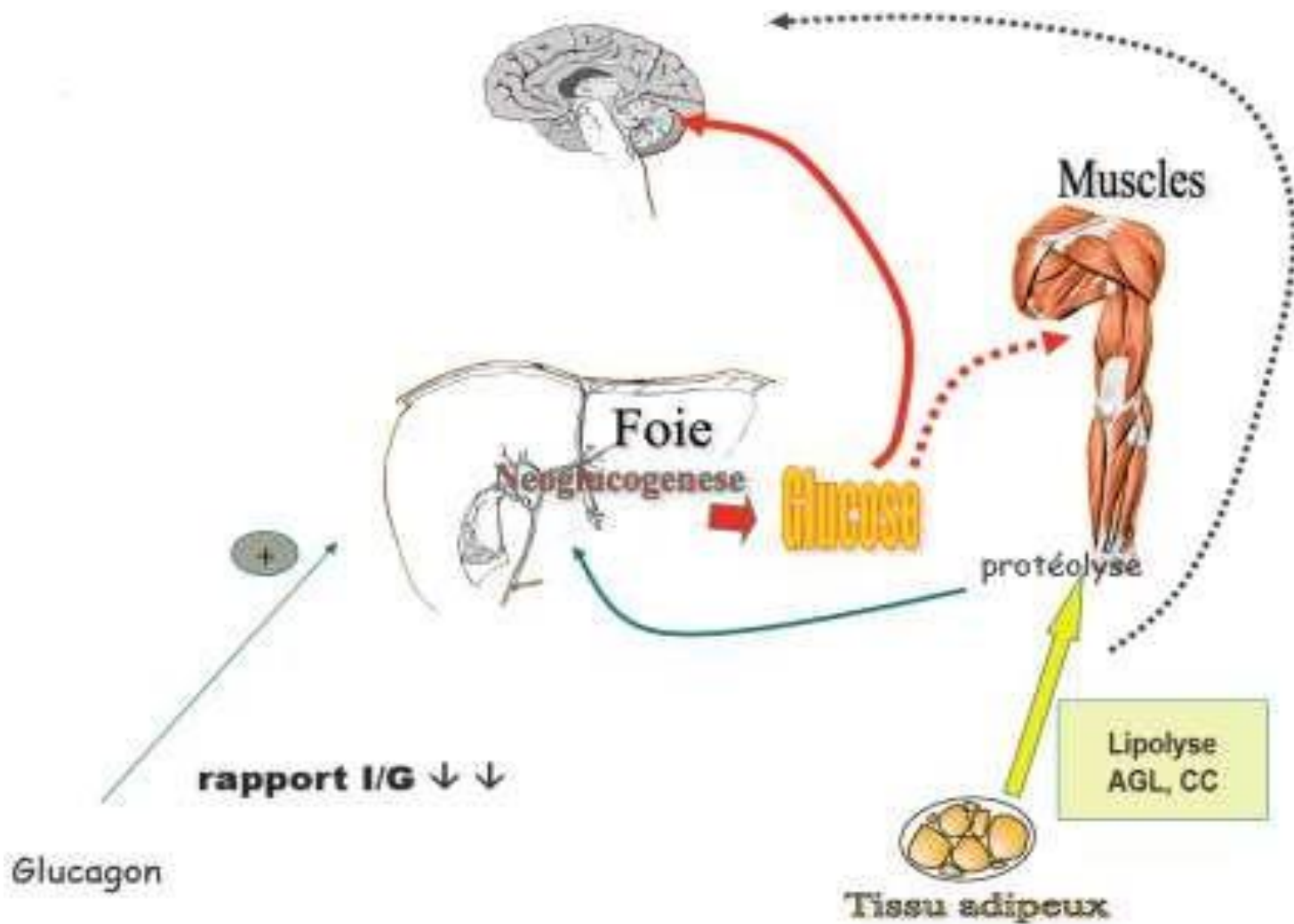
- la glycogénolyse hépatique : production de glucose
- la lipolyse du tissu adipeux : production d'AGlibres
- la gluconéogenèse hépatique (à partir de glycérol)

### 3. En période de jeûne prolongé

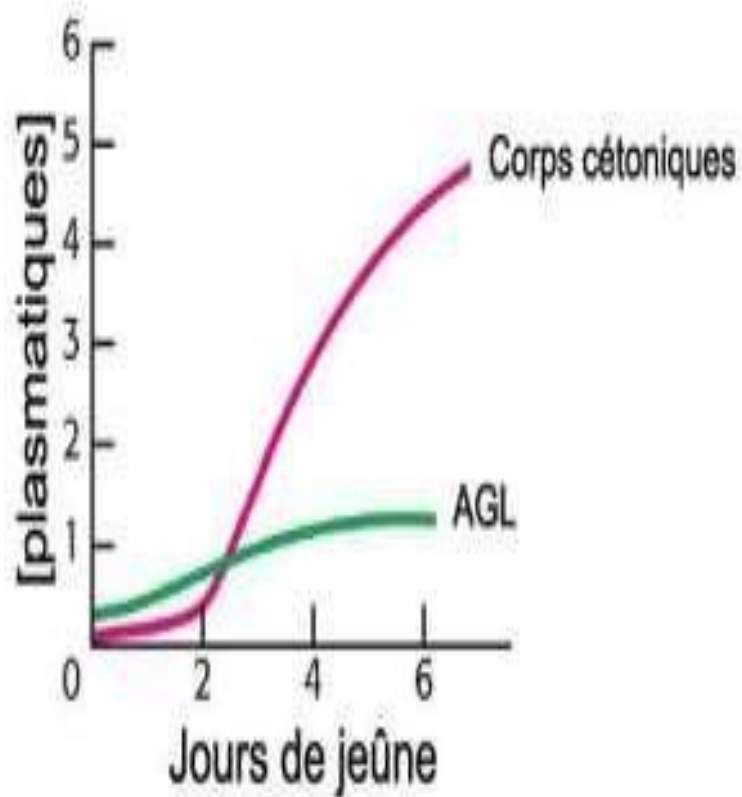
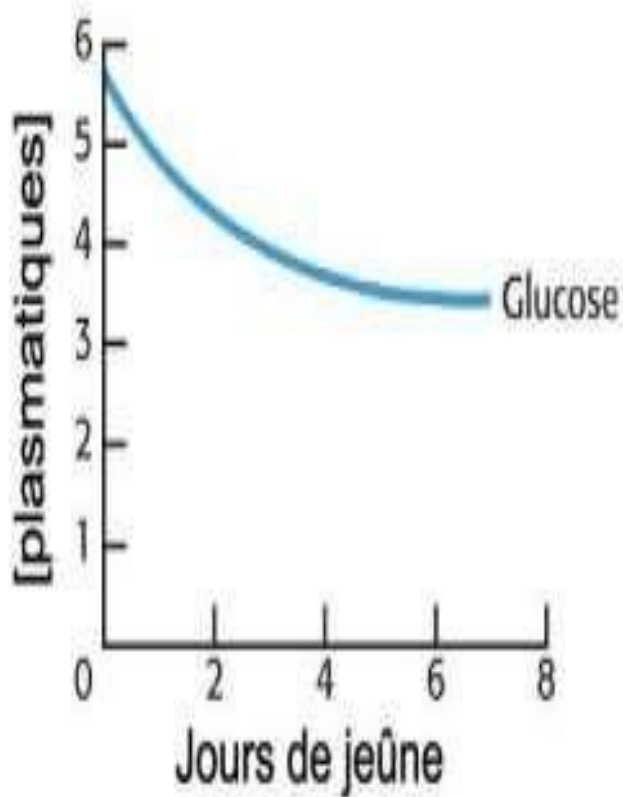
- Lorsque le jeûne se prolonge (au-delà d'un jour):
  - la glycogénolyse s'épuise, faute de glycogène
  - La lipolyse des tissus adipeux s'amplifie
  - La néoglucogénèse hépatique à partir du glycérol et des acétoformates produits par la protéolyse musculaire
  - La cétogénèse se met en marche à partir des AG



### 3. En période de jeûne prolongé



### 3. En période de jeûne prolongé



## 4. En période d'activité musculaire

- L'adaptation métabolique est déclenché par l'**adrénaline** et la **noradrénaline** secrétées en réponse à la diminution de la glycémie
- **activité musculaire de forte intensité et de courte durée**
- Les muscles ne consomment que du **glucose en anaérobiose** issu de leur propre glycogénolyse et celle du foie
  - La néoglucogénèse convertit le lactate issu de la glycolyse anaérobie musculaire en glucose remis à la disposition du muscle (cycle lactate-pyruvate de Cori)

## 4. En période d'activité musculaire

→ **activité musculaire d'intensité moyenne et de longue durée; Les muscles consomment de l'aérobie:**

- Le glucose issu de leur propre glycogène
- Les AGd'origine lipolytique
- Les AA de la protéolyse déclenchés par le cortisol, l'alanine libérée par le muscle est substrat de la néoglucogénèse hépatique (cycle alanine-pyruvate de Felig)



**Merci**  
**pour votre attention**