

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche  
Université " " Oran  
Annexe de Tiaret  
Département de médecine

# Intégration du métabolisme tissulaire

Dr YAZA.M Ep MEZIOU  
Spécialiste en biochimie médicale

2023/2024

# 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'E 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

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 writing on the structures. The text 'Définitions' is written in a large, bold, grey font at the top of this strip.

# Définitions

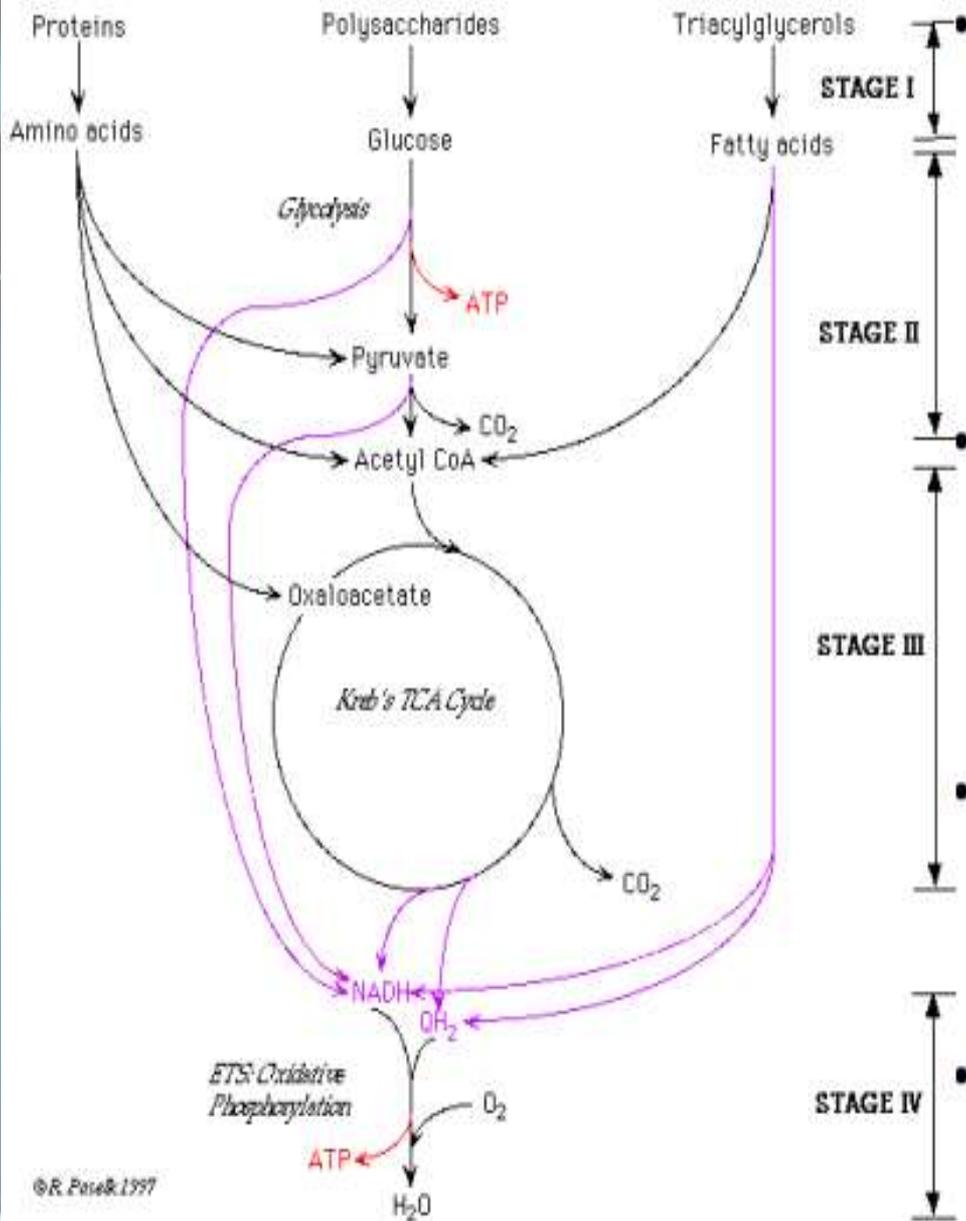
## **Anabolisme :**

- 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 =  $\text{NO}_3^{-2}$ , C =  $\text{CO}_2$ , sucres, acides aminés, métabolites, O =  $\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$
- 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.

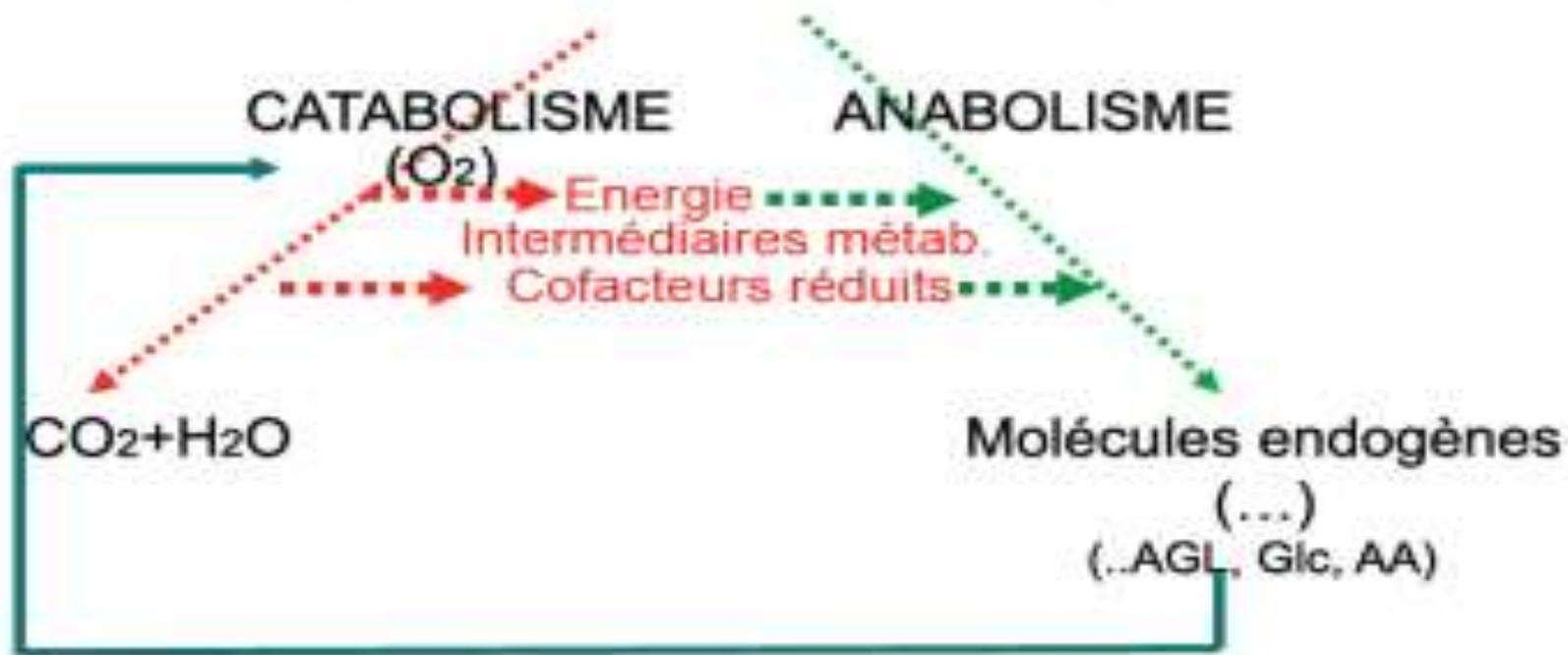
ALIMENTS INGERES



Produits de la digestion

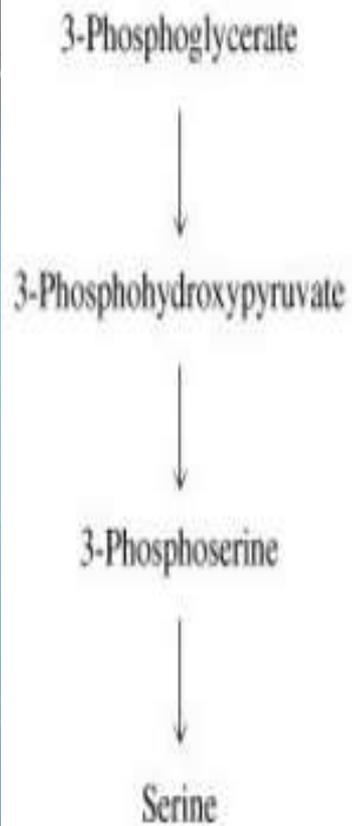


= Nutriment cellulaires  
(lipides, glucides, protéines..)



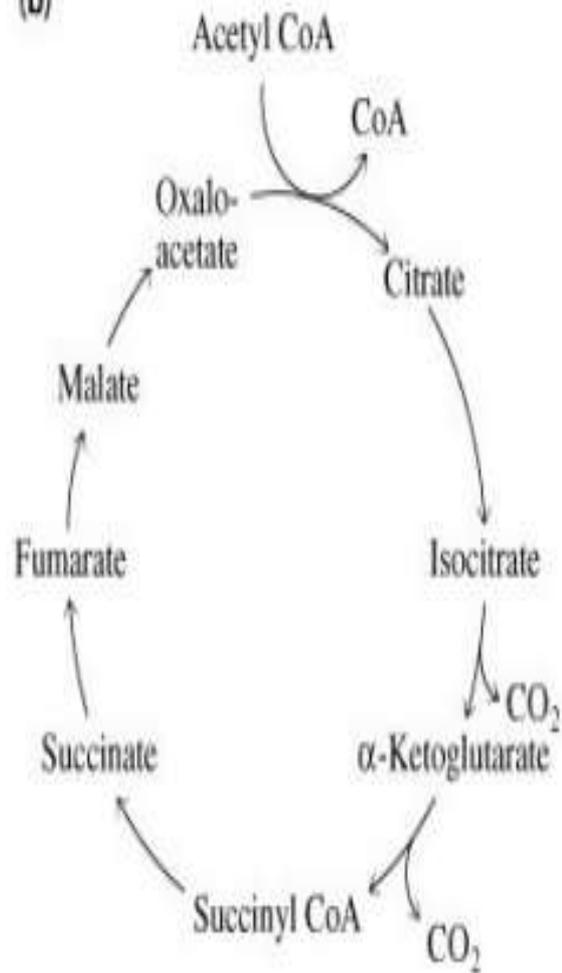
## Voie linéaire

(a)



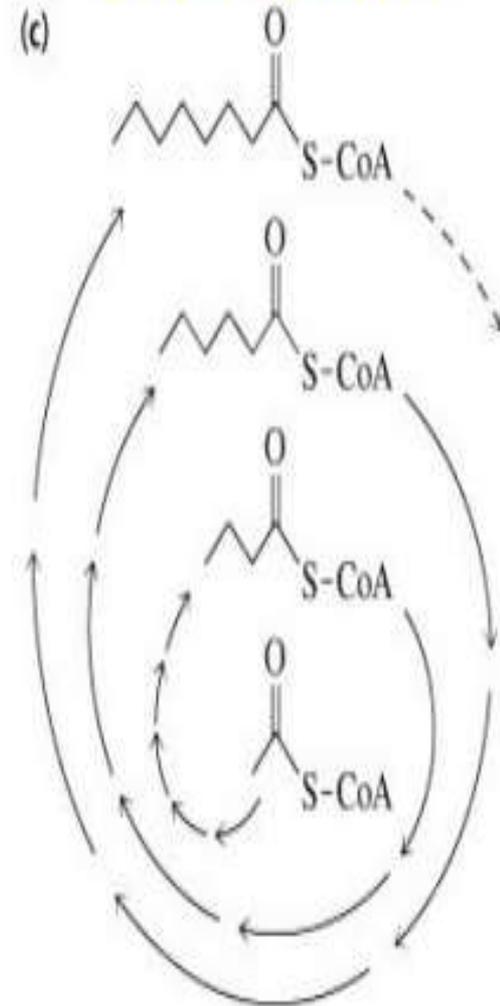
## Voie cyclique

(b)

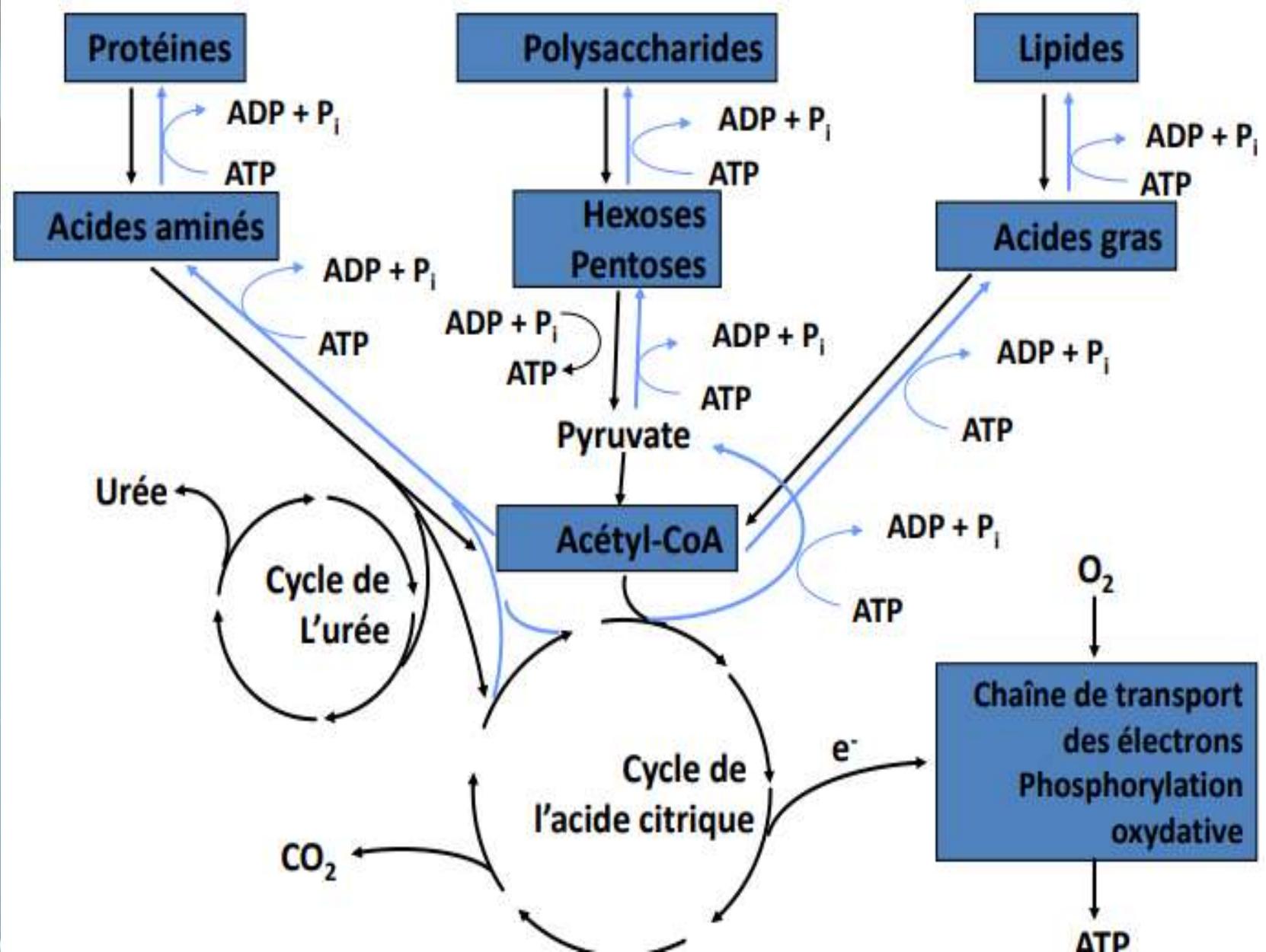


## Voie en spirale

(c)



# PRINCIPALES VOIES MÉTABOLIQUES

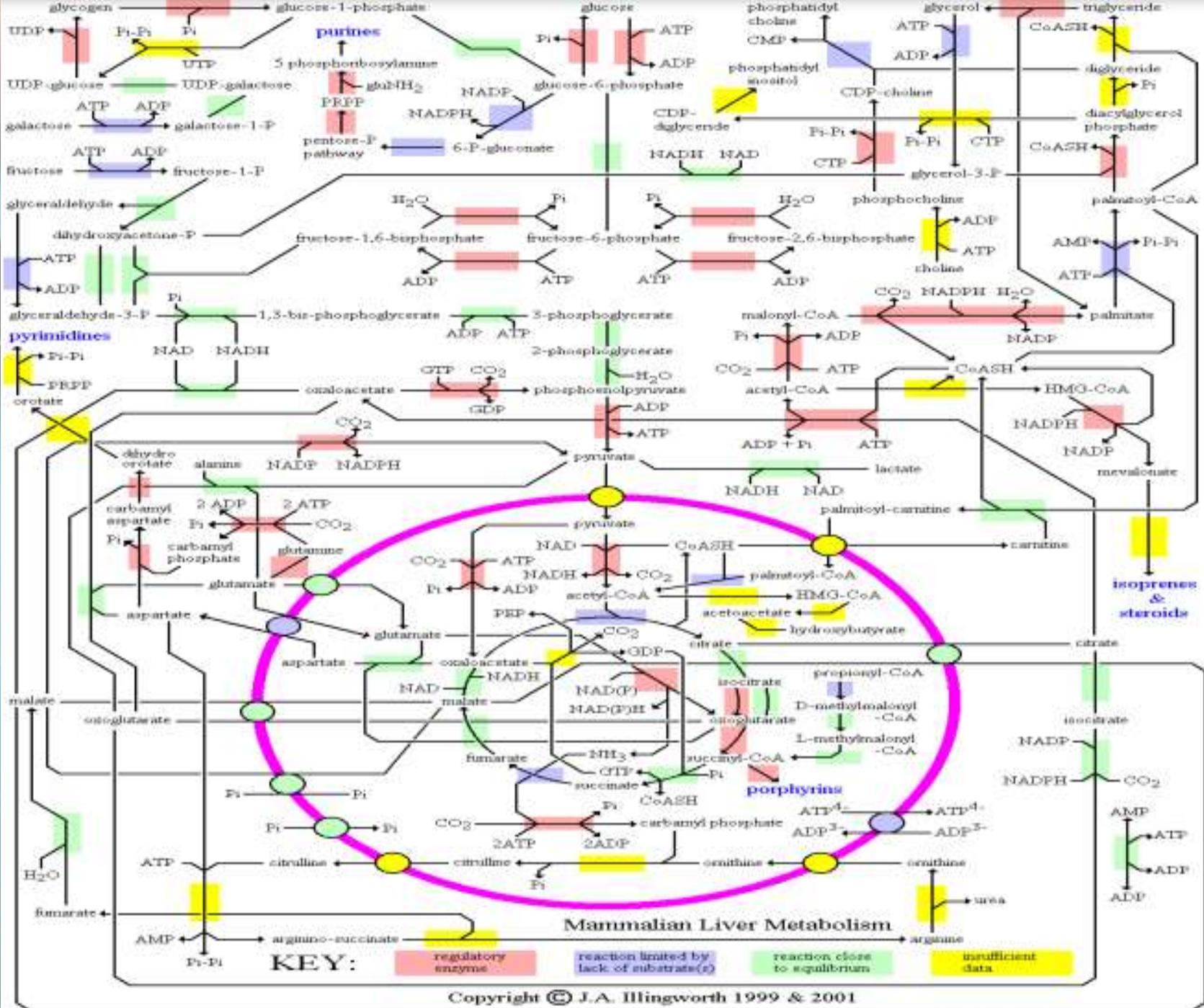


# Définitions

- 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**



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 methyl (CH3) and amine (NH) groups, and a benzene ring with a methyl group (CH3) and a carbon atom (C) attached.

# 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

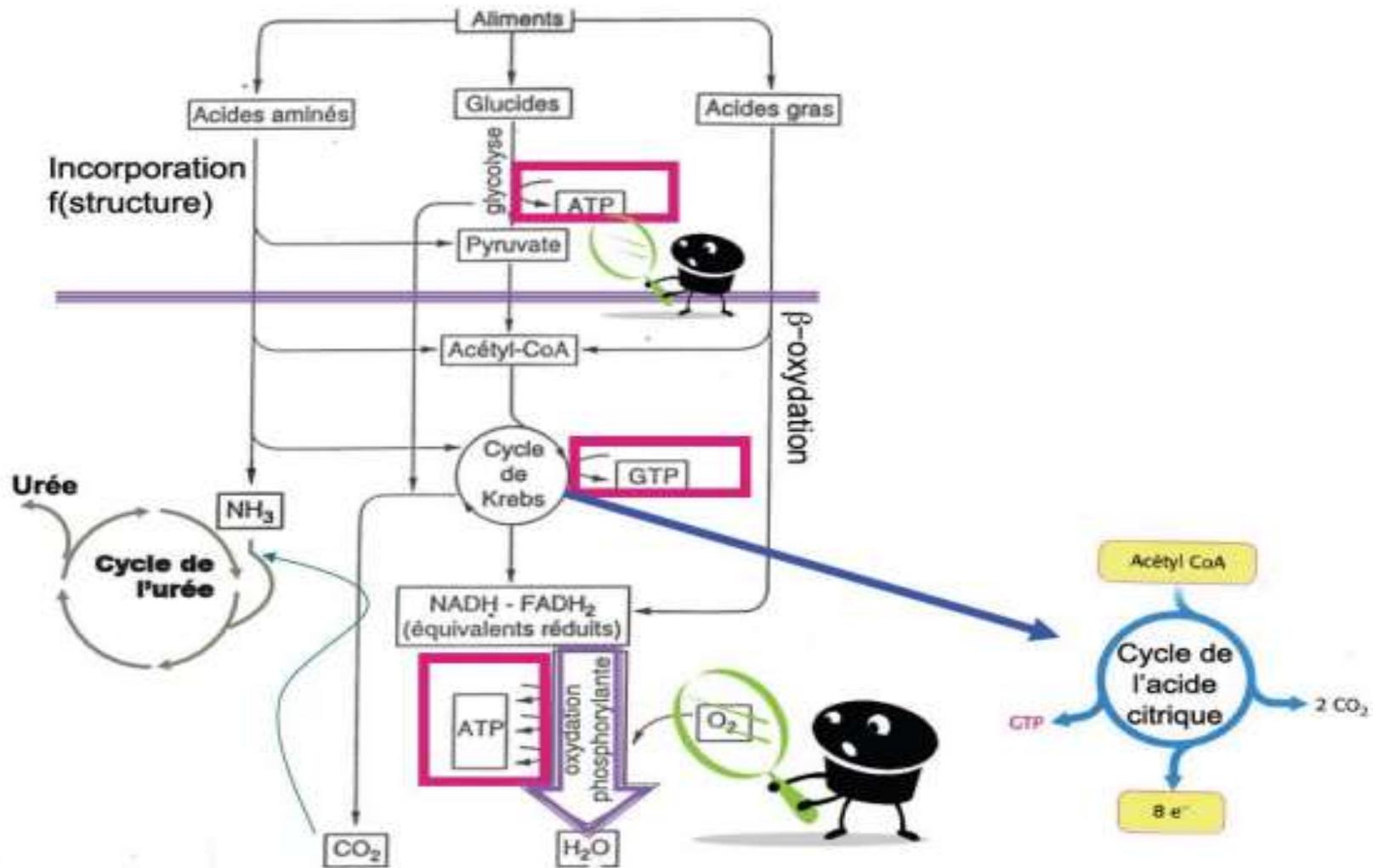
- Une cellule vivante ne peut pas créer de l'énergie mais elle possède la faculté de l'extraire, de la transformer, de l'utiliser et de l'échanger
- l'énergie utilisée par l'homme provient de:
  1. Réaction d'hydrolyse des liaisons « riches en énergie » qui libèrent plus de 6 Kcal/mol.
  2. Hydrolyse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

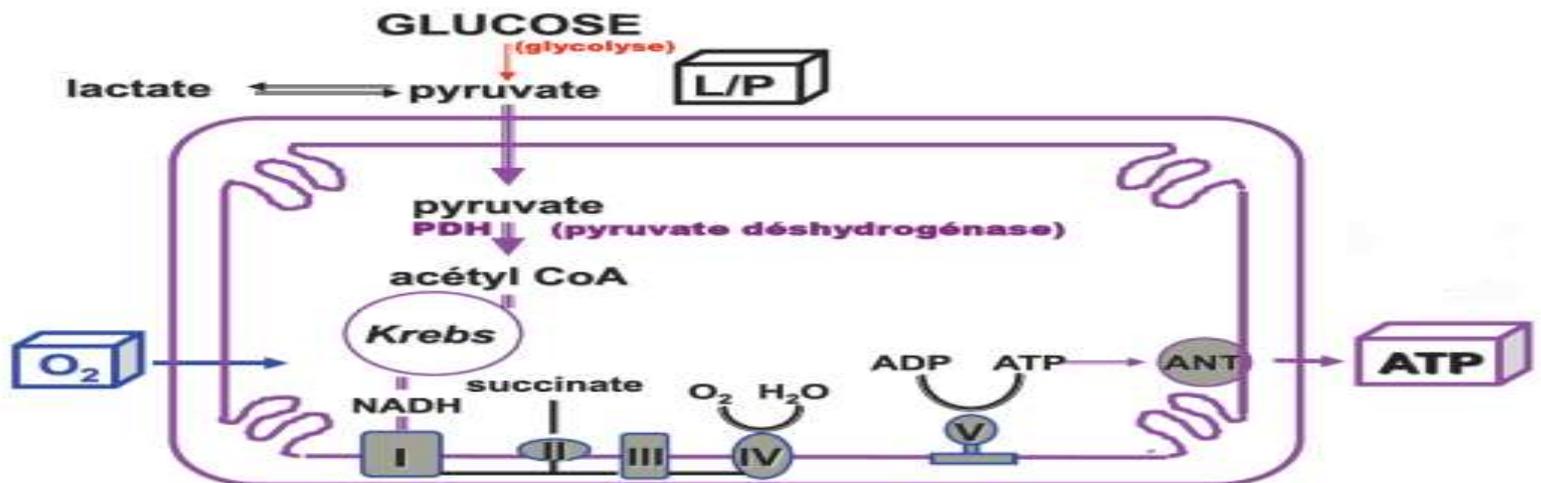


# 1. Production de l'énergie

- **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 dégradé en acétyl CoA via la  $\beta$ -oxydation
- **Les AA** s'incorporent dans le métabolisme en fonction de leur structure. Les produits terminaux du métabolisme sont le CO<sub>2</sub> et l'ammoniac (NH<sub>3</sub> 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

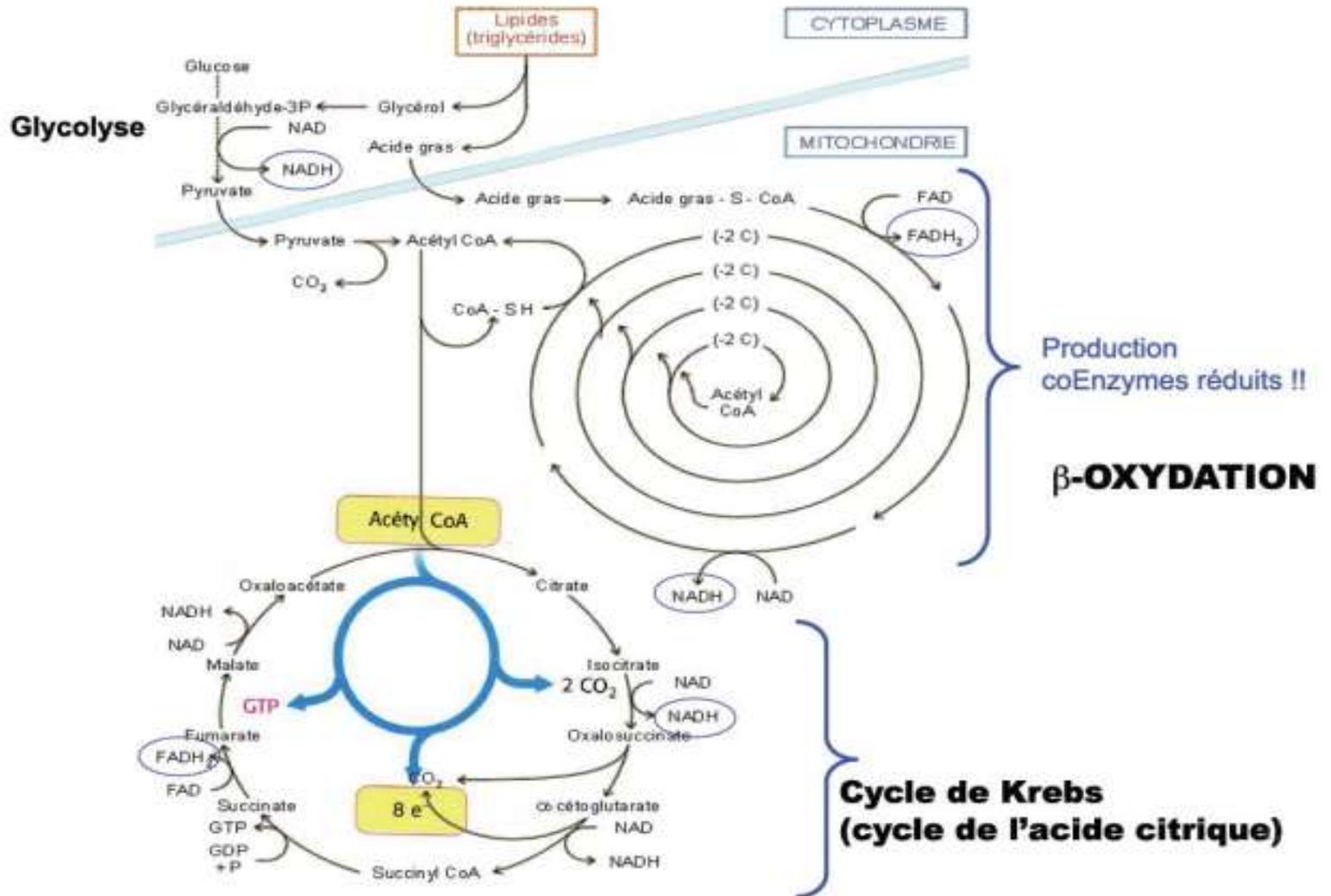
- L'oxydation complète d'une molécule de glucose produit une trentaine d'ATP.
  - Une molécule d'Acide plamitique produit une centaine d'ATP
- ➔ Transformation d'énergie chimique (glucide, lipide, ...) en énergie électrochimique (complexe respiratoire) puis en énergie mécanique (ATP synthase).**

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 large, 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 coenzyme 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)



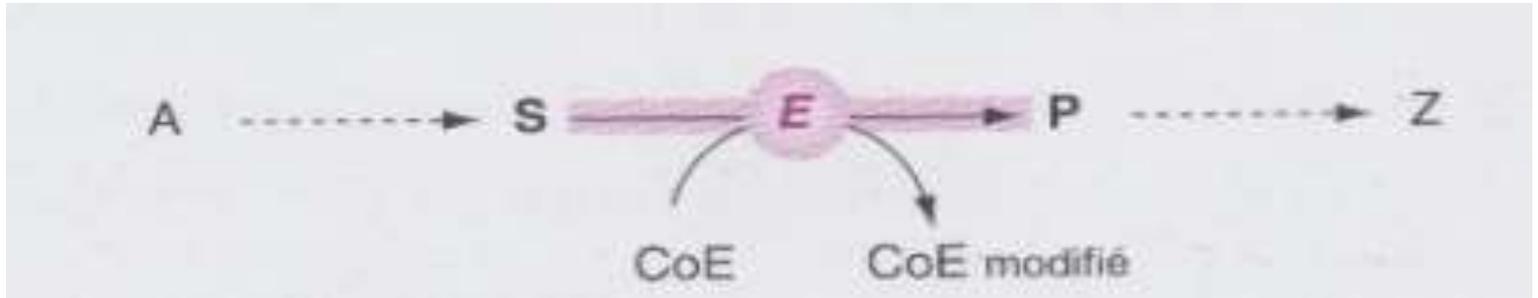
The left side of the slide features a vertical decorative strip with a blue background. It contains several chemical structures in white, including a complex organic molecule at the top, a benzene ring with a methyl group (CH<sub>3</sub>) and a carbonyl group (C=O) at the bottom, and a pen nib pointing downwards. The overall theme is scientific and related to metabolism.

# 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

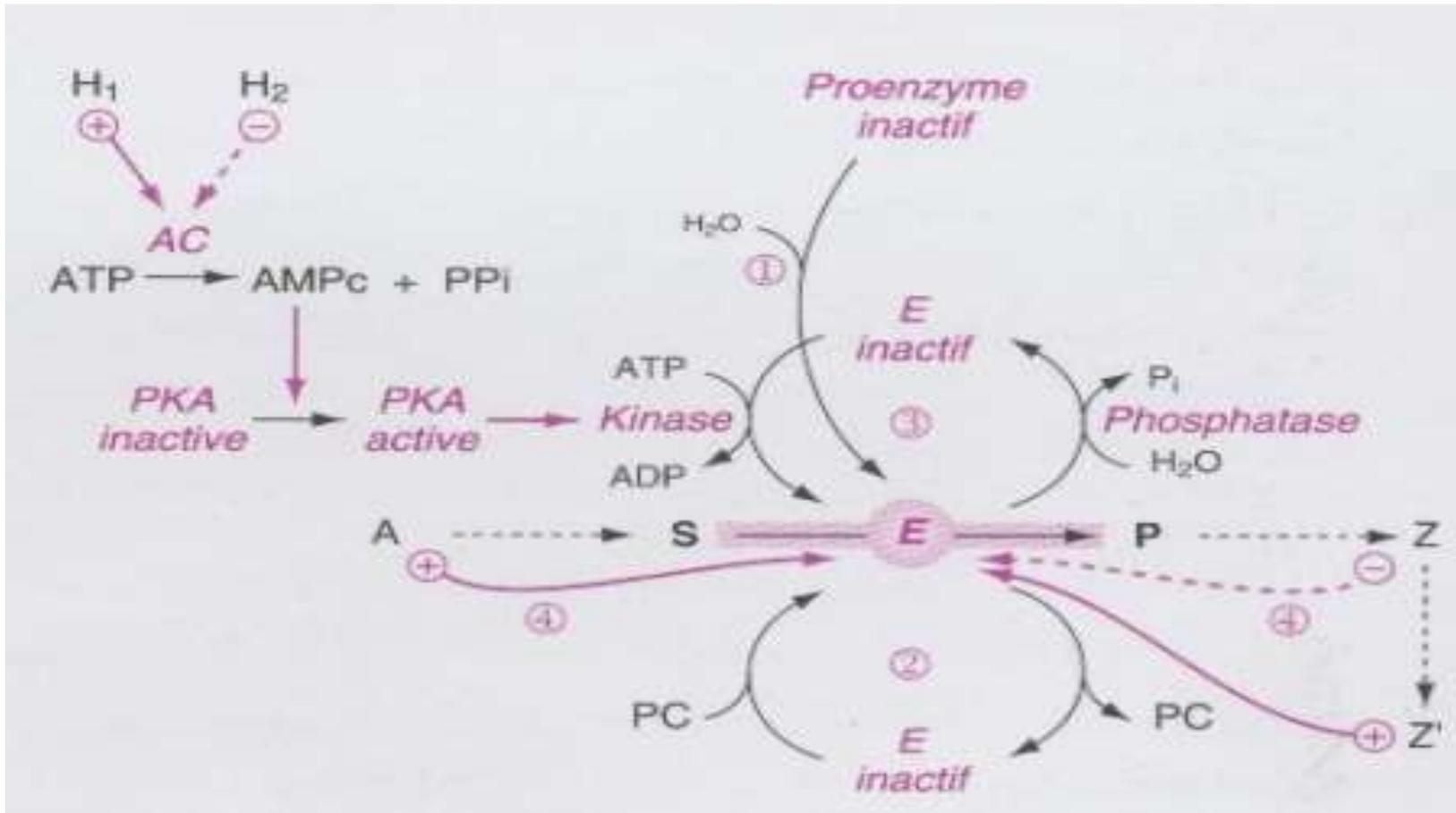
- La vitesse de la réaction limitante est fonction (comme toute vitesse de réaction enzymatique):



- ✓ 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 soumis:
  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**, phosphorylé et non phosphorylé 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 directe ou indirecte 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

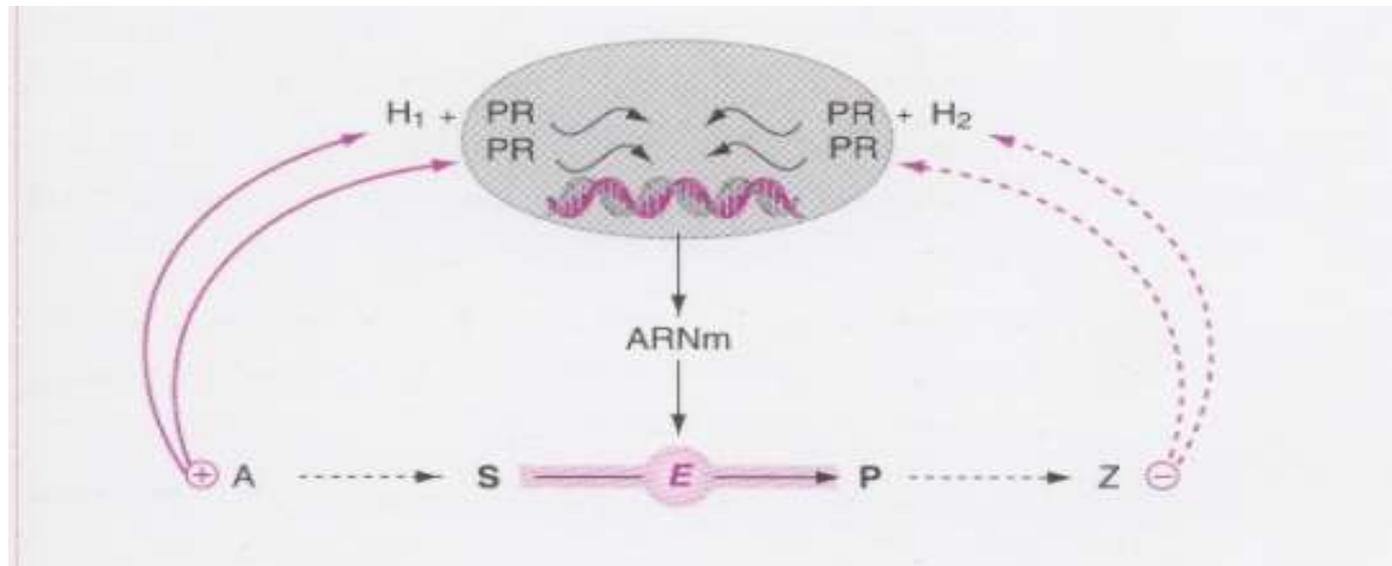
# 1. Régulation enzymatique

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

- Soit **activateur** généralement un métabolite **en amont** de la réaction ou **S** 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



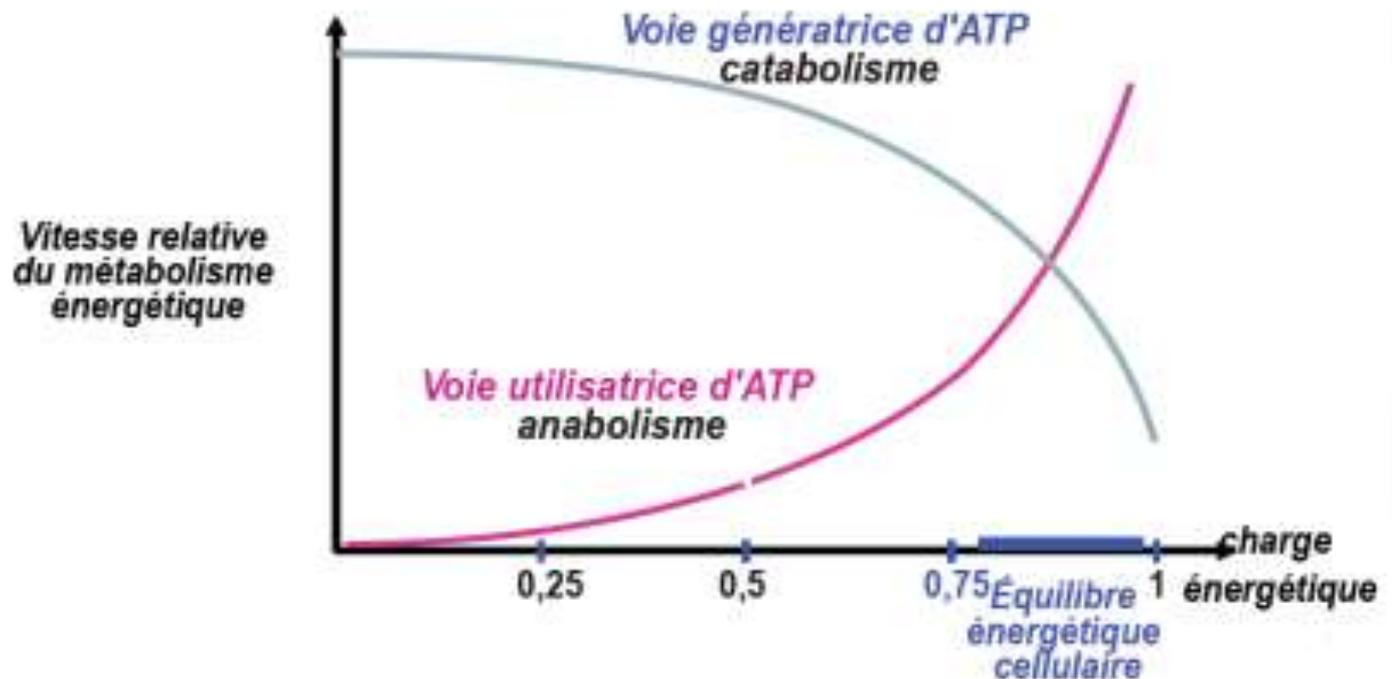
# 1. Régulation enzymatique

- 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 (qlq 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 ( qlq 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.
  - Exemple 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 organic molecule with a ring and various functional groups, and a benzene ring with a methyl group (CH3) and a carbonyl group (C=O) attached. The text 'Carrefours métaboliques' is written in a large, grey, sans-serif font across the top of the slide.

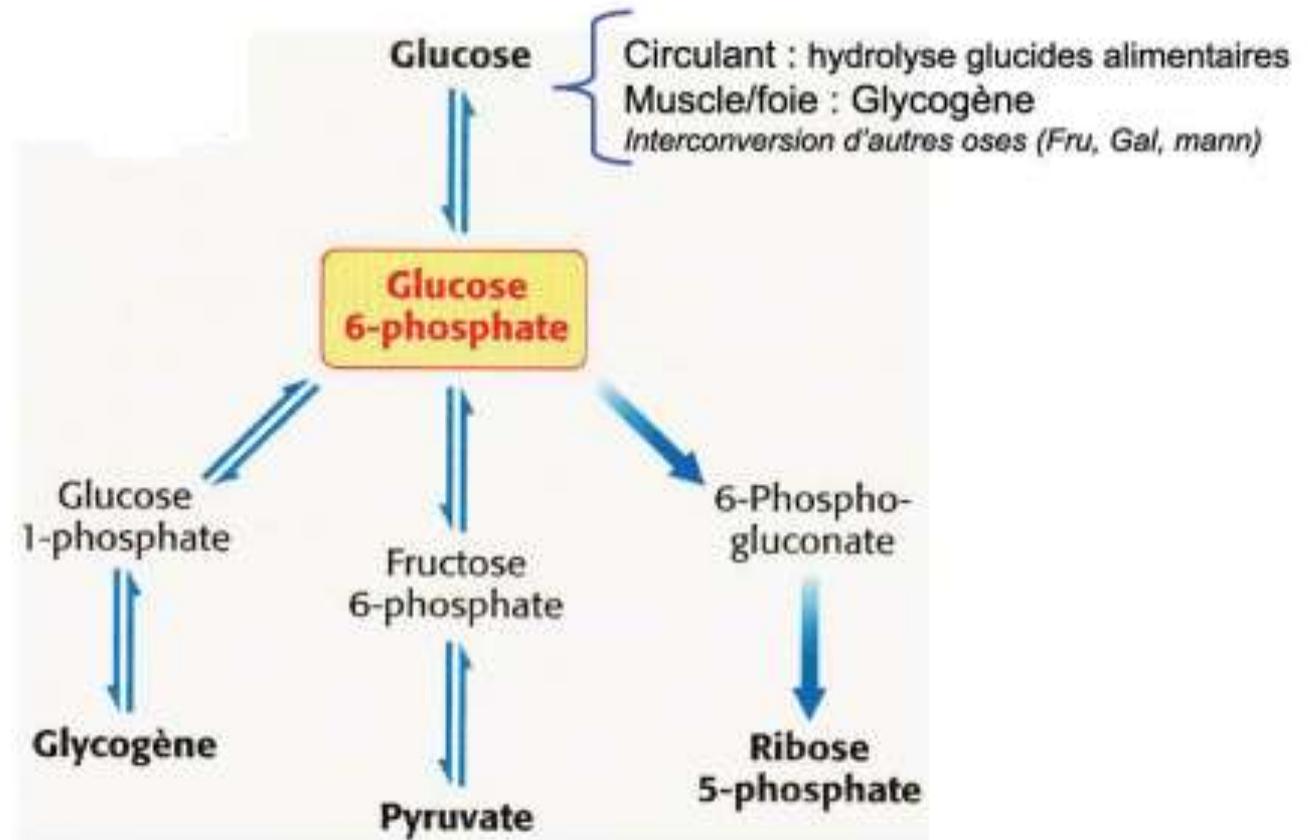
# Carrefours métaboliques

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

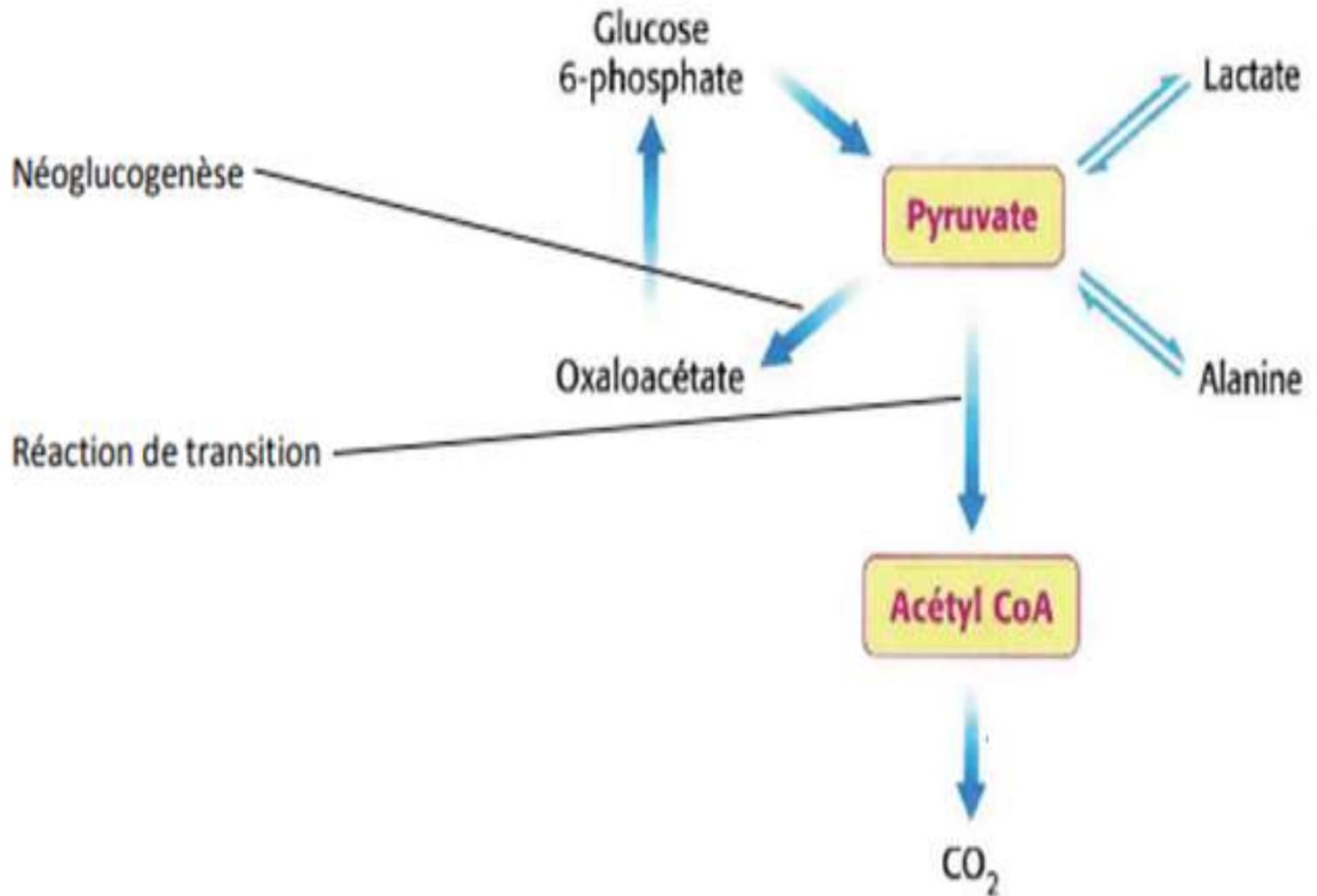
# 1. Le glucose-6-phosphate

- 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

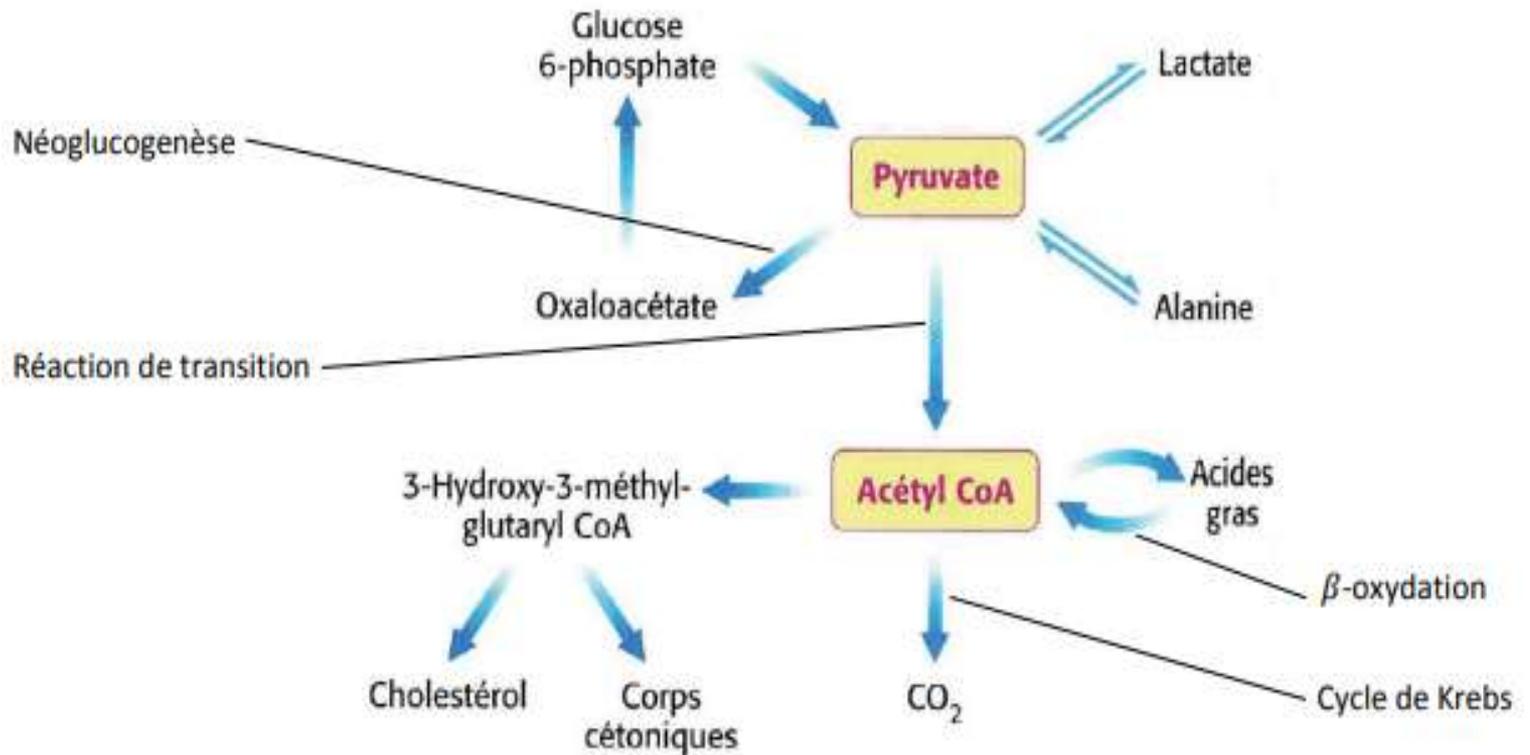
# 1. Le glucose-6-phosphate



## 2. Le pyruvate



# 3. Acétyl-CoA



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 methyl groups (CH3), an amide group (NH), and a carbonyl group (C=O). Below this, there is a benzene ring with a methyl group (CH3) and a carbon atom (C) attached to it.

# Profil métabolique d'organe

- 1. Le cerveau**
- 2. Le muscle squelettique**
- 3. Le myocarde**
- 4. Le tissu adipeux**
- 5. Le foie**

# 1. Le cerveau

- Son substrat énergétique préférentiel est le **glucose**, 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)

## 2. Le muscle strié squelettique

- Ses substrats énergétiques possibles sont **le glucose (GLUT 4), les AG libres et les corps cétoniques.**
- Le MSS contient plein de réserves en glycogène (les 3/4), en protéine, ...
- En période postprandiale les muscles utilisent d'abord le glucose d'origine alimentaire
- Au 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 ou il est converti en glucose (cycle de Cori)
- **En période de jeune**, ils utilisent **les corps cétoniques, voir des acides aminés** épargnant le glucose aux tissus glucodépendant ( 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 néoglucogenèse 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  $\alpha$ -cétoacide dérivés de la dégradation des acides aminés

# Les réserves énergétiques

La qualité des réserves énergétique 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:

- Stockés sous forme de TG dans le foie et surtout dans le tissu 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 jeune prolongé, la protéolyse musculaire produit des acides aminés qui sont utilisés à fin énergétique



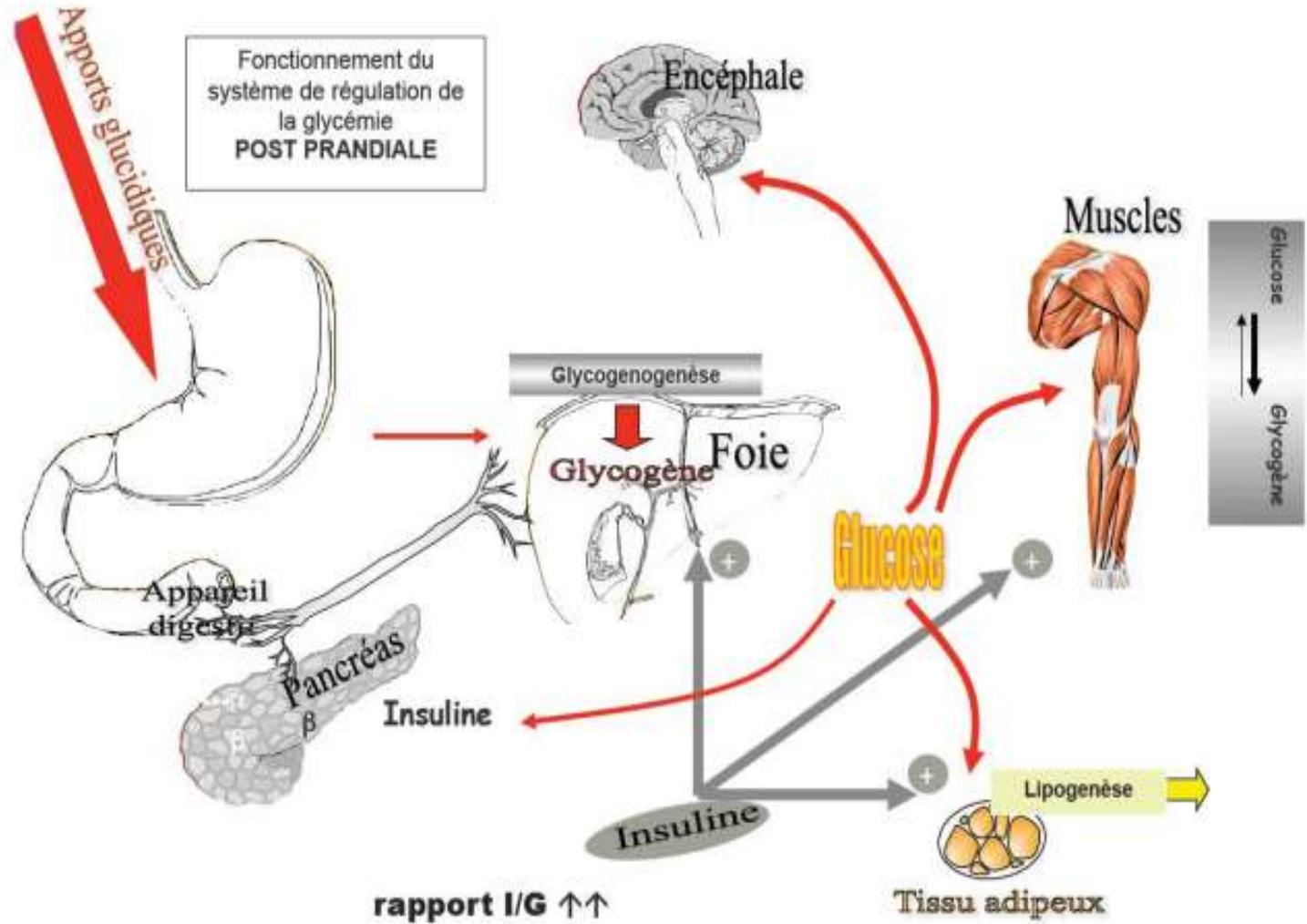
# Le métabolisme en fonction du cycle alimentation –jeune et activité musculaire

- On distingue trois situations particulières:
  1. **La période postprandiale**
  2. **La période de jeune**
  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. En post-prandiale

- **En post-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 des anabolisme
- ➔ le stockage du glucose : glycogénogenèse au niveau hépatique et musculaire
- ➔ la lipogenèse au niveau du foie et tissu adipeux (stockage des triglycérides)
- ➔ Synthèse des protéines

# 1. En post-prandiale



## 2. En période de jeune

**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 jeune

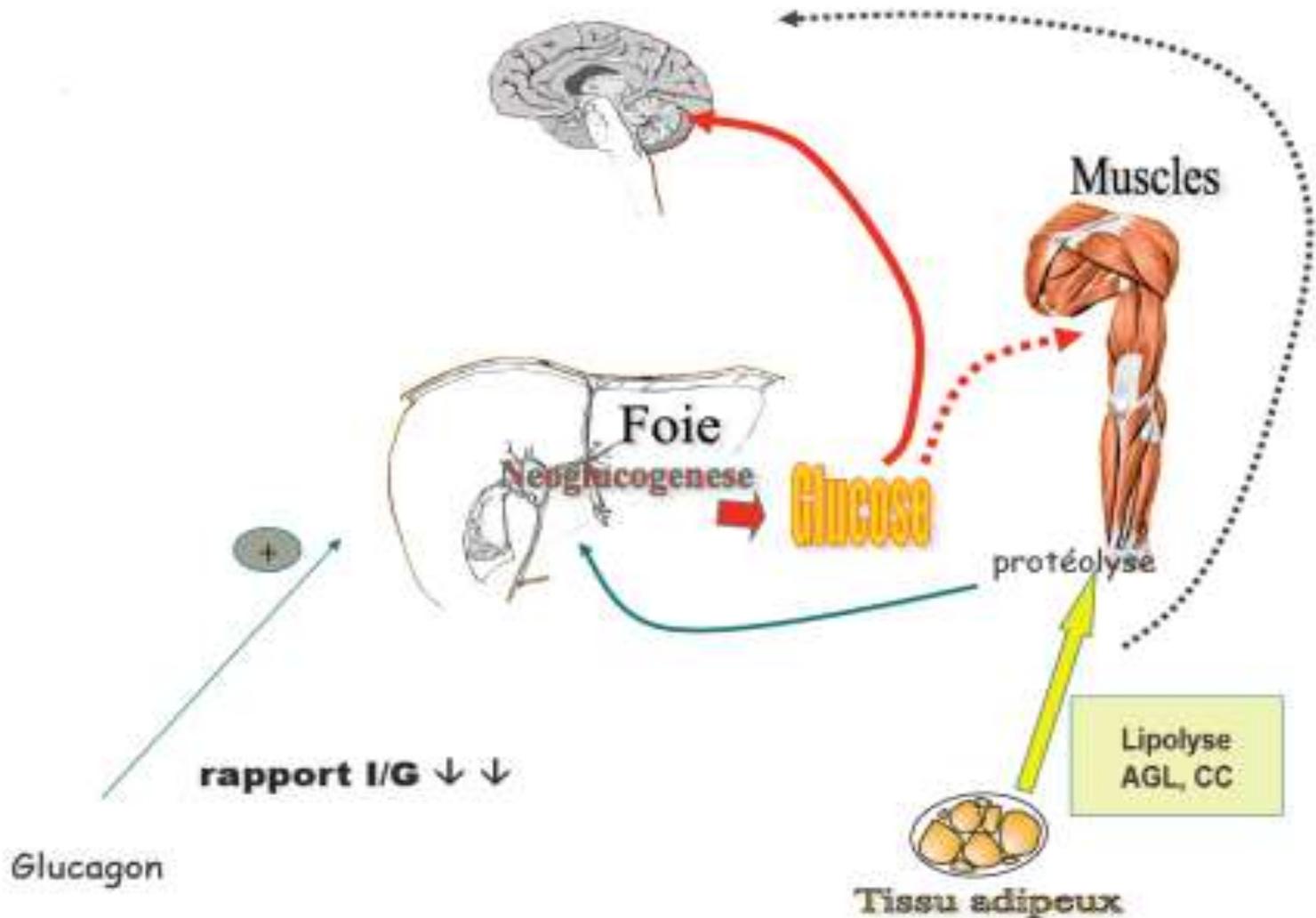
Le niveau normal de la glycémie est maintenu grâce à :

- ➔ **la glycogénolyse hépatique : production de glucose**
- ➔ **la lipolyse du tissu adipeux : production d'AG libres**
- ➔ **la gluconéogénèse hépatique (à partir de glycérol)**

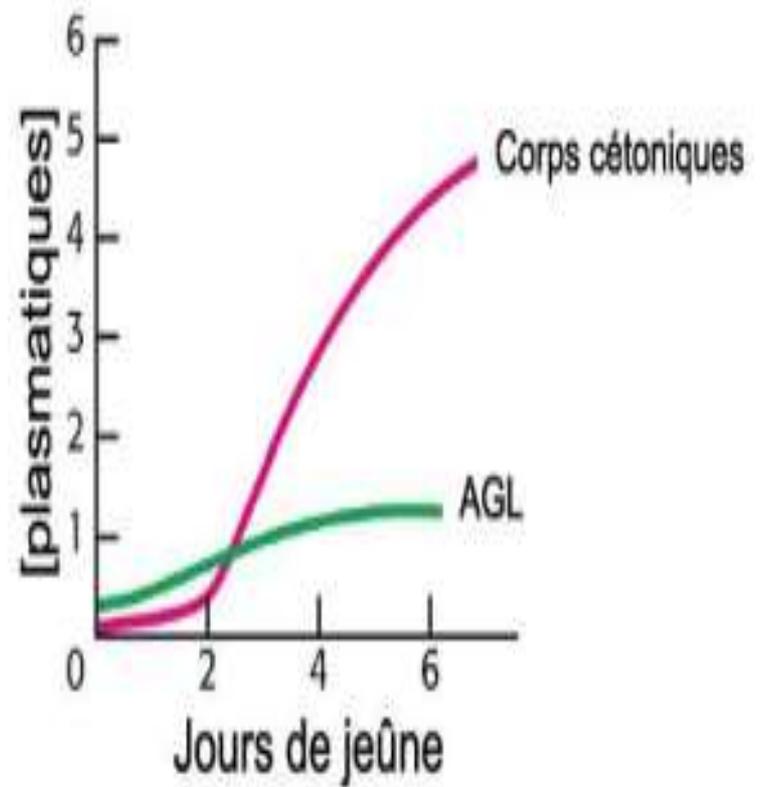
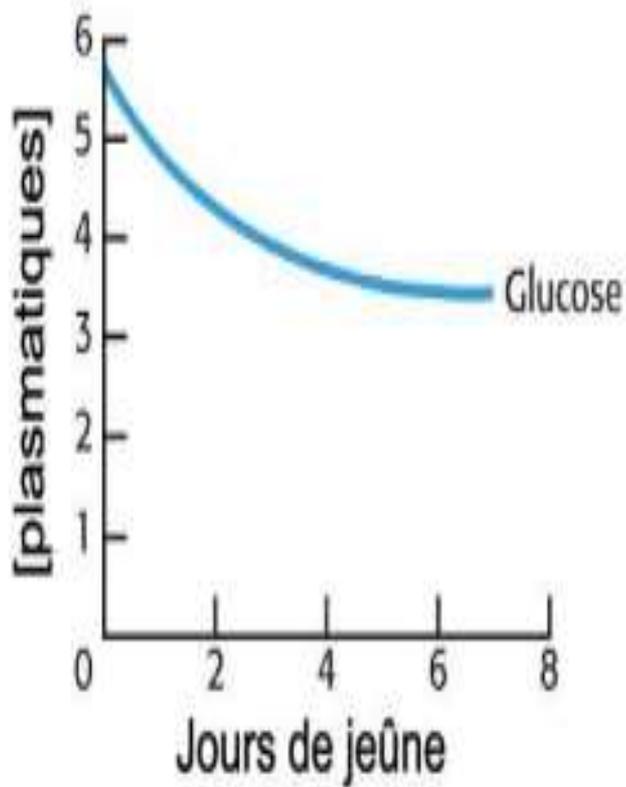
### 3. En période de jeune prolongé

- Lorsque le jeune se prolonge (au-delà d'un jour):
  - ➔ la glycogénolyse s'épuise, faute de glycogène
  - ➔ La lipolyse du tissus adipeux s'amplifie
  - ➔ La néoglucogénèse hépatique à partir du glycérol et des aa glucoformateurs 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 muscle ne consomment que du **glucose en anaérobiose** issus 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 en aérobie:**

- Le glucose issu de leur propre glycogénolyse
- Les AG d'origine lipolytique
- Les AA de la protéolyse déclenché par le cortisol, l'alanine libéré par le muscle est substrat de la néoglucogénèse hépatique (cyle alanine-pyruvate de Felig)



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