

Intégration du métabolisme tissulaire

Présenté par : Dr RACHID

Intégration du métabolisme tissulaire

- ❑ Considérer le métabolisme cellulaire dans son ensemble.
- ❑ Comprendre, comment les voies métaboliques, pourtant spécifiques et distinctes, s'interconnectent et coopèrent pour maintenir l'homme en vie
- ❑ Répondre à la question : comment le réseau complexe des réactions du métabolisme fonctionne-t-il pour satisfaire aux besoins énergétiques de l'ensemble de l'organisme ?

I. BASES FONDAMENTALES DU MÉTABOLISME TISSULAIRE

- Métabolisme = Voies cataboliques (dégradation) + Voies anaboliques (synthèse).
- Une voie métabolique (catabolique ou anabolique) est un ensemble de réactions chimiques catalysées par des enzymes.
- Le sens de déroulement de la voie est toujours le même. Une fois la première réaction est enclenchée, le produit formé est engagé à poursuivre la voie. Ce sens obligatoire s'explique par l'irréversibilité d'au moins deux enzymes dans chaque voie métabolique.

- Certaines voies métaboliques sont désignées de « principales » car possèdent des collatérales où les produits formés sont déviés pour donner d'autres composés.

Exemple : catabolisme d'un acide aminé = voie catabolique principale + voies accessoires qui génèrent des acides organique.

Ainsi, lors d'une déficience enzymatique, le substrat en amont du bloc s'accumule et prendra le chemin accessoire formant des acides organiques souvent toxiques


- Les voies métaboliques s'effectuent dans les cellules, dans des compartiments précis :
 - Cytosol : Glycolyse, néoglucogenèse, synthèse et catabolisme du glycogène, voie des pentoses phosphates, interconversion des oses
 - Mitochondrie : Cycle de Krebs, oxydation phosphorylante
 - Coopération cytosol et mitochondrie : Cycle de l'urée
 - Membrane du réticulum endoplasmique : Synthèse lipidique
 - Peroxysome : β -oxydation des acides gras, synthèse des acides biliaires, dégradation des prostaglandines
 - Ribosome + Appareil de golgi : Synthèse des protéines
 - Lysosomes : Métabolisme des mucopolysaccharides et celui des sphingolipides

- Les voies métaboliques sont communes à de nombreux organes

| | Foie | Rein | Muscle strié squelettique | Cœur | Tissu adipeux | Cerveau |
|-------------------------------|------|------|------------------------------|------|------------------|---------|
| Glycolyse | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| Néoglucogenèse | +++ | +++ | | | | |
| Voie des pentoses phosphates | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| Glycogénolyse | +++ | +++ | +++ | + | | +++ |
| Glycogénogenèse | +++ | +++ | +++ | + | | +++ |
| β -oxydation | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | |
| Synthèse des acides gras | +++ | +++ | | | +++ | +++ |
| Synthèse des triglycérides | +++ | +++ | + | + | +++ | |
| Synthèse du cholestérol | +++ | | | | | |
| Lipolyse | +++ | +++ | + | + | +++ | |
| Cétogenèse | +++ | +++ | | | | |
| Catabolisme des acides aminés | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| Synthèse d'acides aminés | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| Cycle de l'urée | +++ | | | | | |
| Cycle de Krebs | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| Phosphorylation oxydative | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |

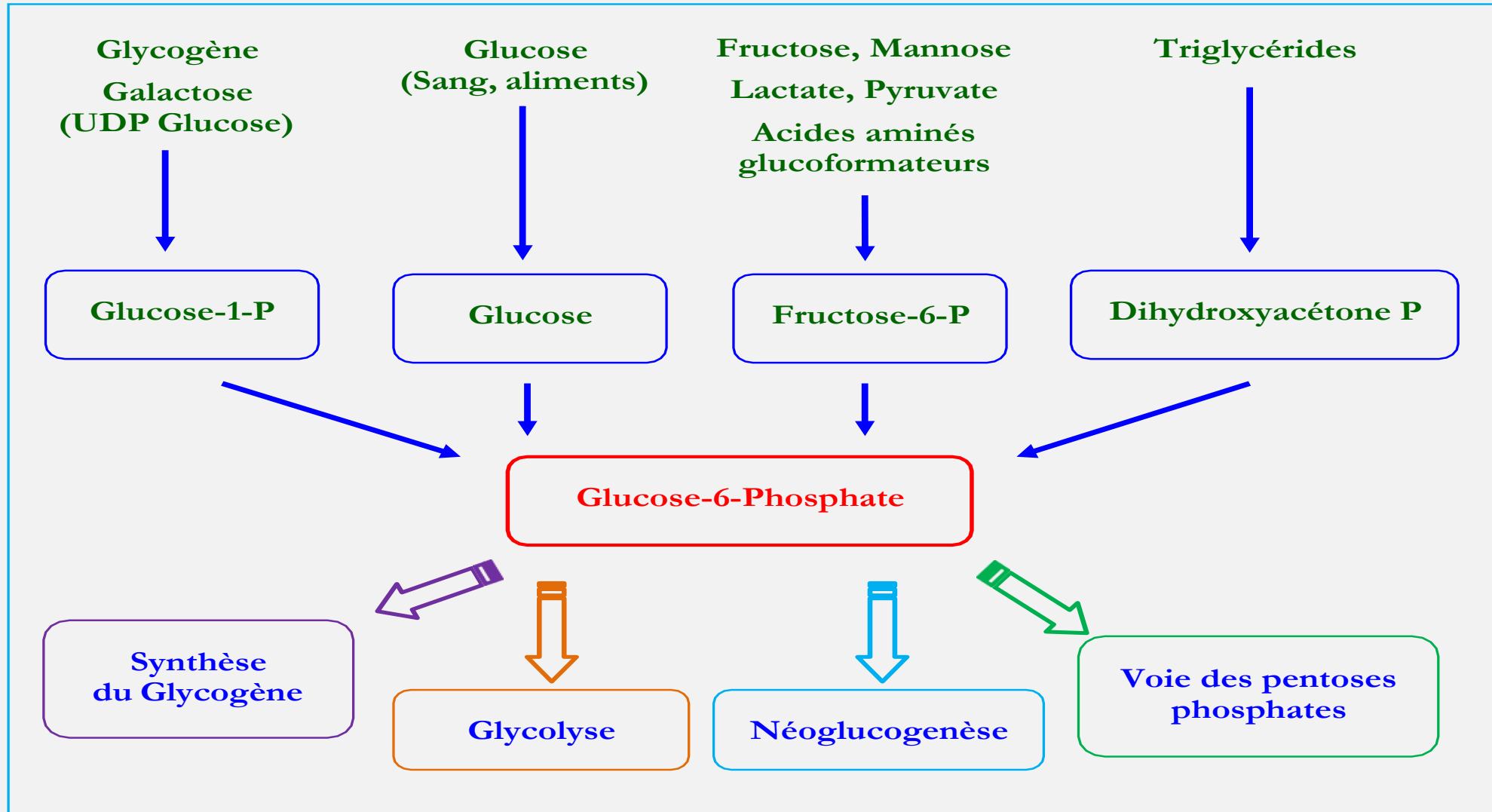
- +++ :Voie métabolique active

- + :Voie métabolique présente mais peu active

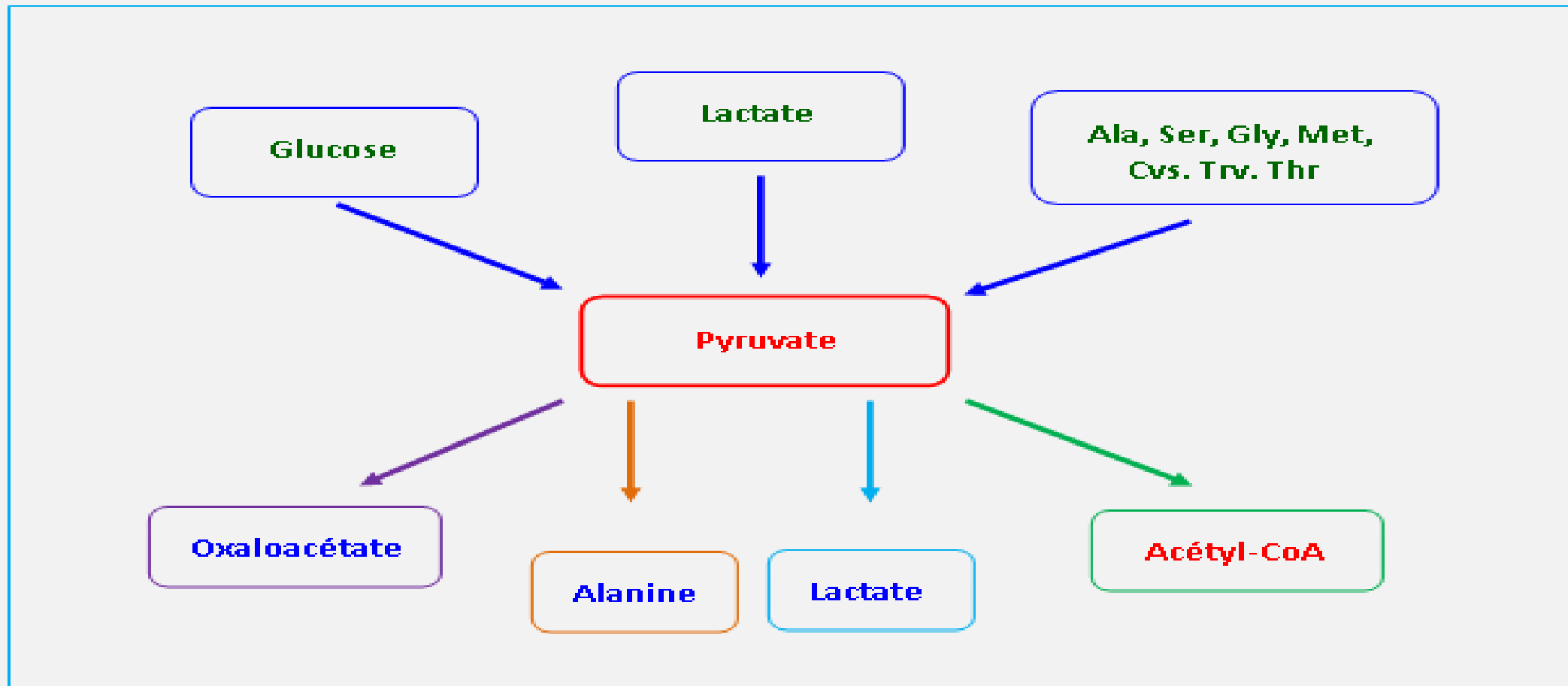
-  :Voie métabolique inexistante (absente)

- Les voies métaboliques sont le siège de régulations (substrat, produit final ou allostérie, hormones, modifications post-traductionnelles, activation ou inhibition transcriptionnelle) afin de s'adapter aux conditions de l'environnement (état nutritionnel ou de jeûne, repos ou exercice physique, altitude, grossesse).
- Dans le métabolisme cellulaire, on peut trouver des composés intermédiaires communs à plusieurs voies différentes. On les appelle carrefours métaboliques. Ce sont des sites d'interconnexion qui permettent de synchroniser les voies métaboliques en fonction des conditions de l'environnement

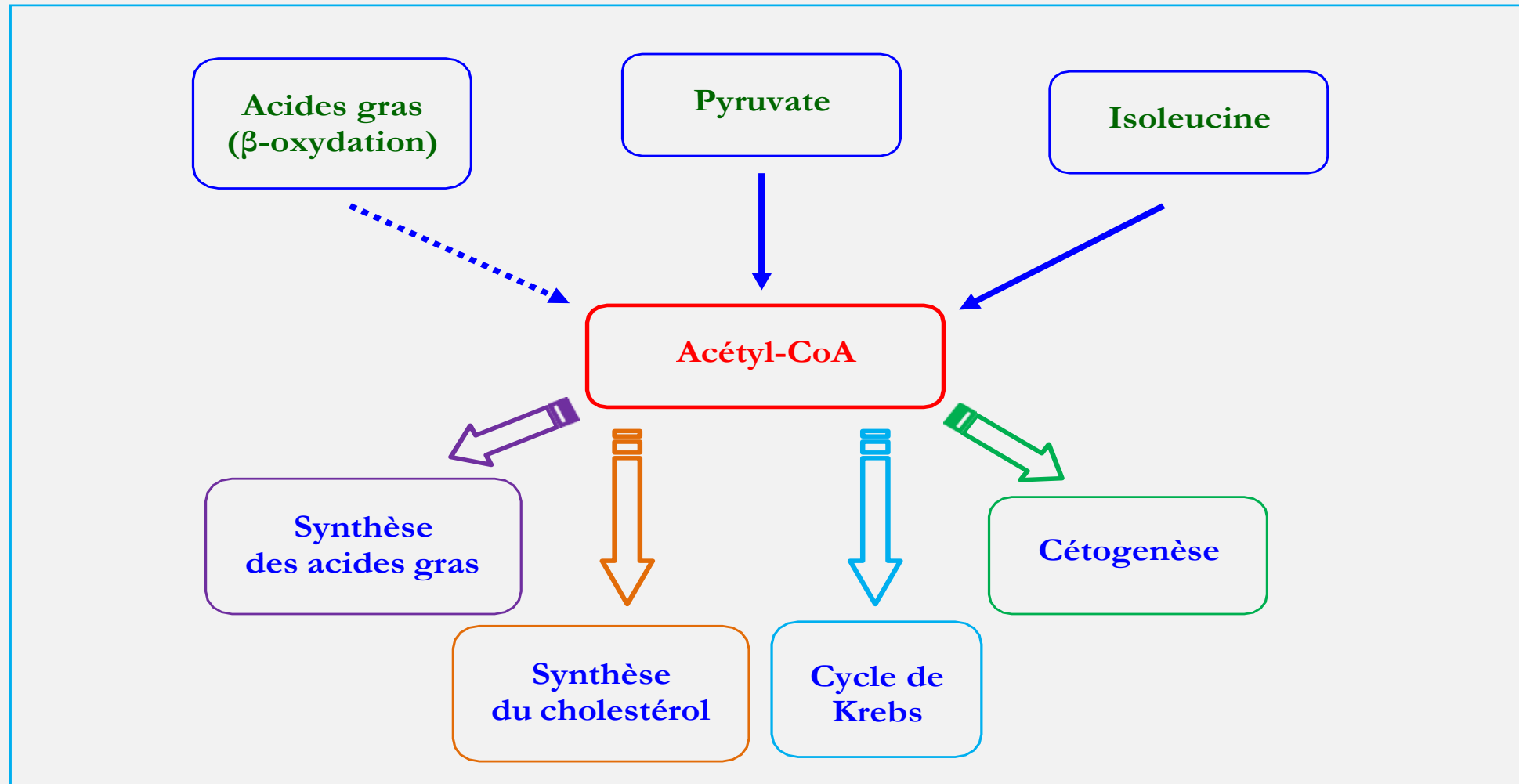
Origine et destinées du glucose-6-phosphate



Origine et destinées du pyruvate



Origine et destinées de l'acétyl-Coenzyme A



II. FONCTIONS DU MÉTABOLISME TISSULAIRE

1. Transformer les aliments en molécules simples utilisables par les cellules : polysaccharides en sucres simples, protéines en acides aminés, les lipides en acides gras et glycérol.
2. Récupérer l'énergie contenue dans les sucres simples, les acides aminés, les acides gras et les pyrimidines. = ATP libérée au cours de la glycolyse, catabolisme des acides aminés, β -oxydation, cycle de Krebs.
3. Générer de l'énergie sous forme d'ATP, par l'oxydation phosphorylante mitochondriale des équivalents réduits (NADH, H^+ et $FADH_2$) produits au cours du cycle de Krebs (principalement) et des autres voies cataboliques.

4. Utiliser l'ATP en la dépensant pour assurer des fonctions vitales :

- Synthèse de glucose (6 ATP à partir de lactate), de l'urée (4 ATP à partir de l'ammoniaque et d'aspartate), de protéines (4 ATP par acide aminé incorporé), de lipides (1 ATP par élongation de 2 carbones).
- Contraction des myofibrilles (Respiration, pompage cardiaque, péristaltisme du tractus digestif, activité physique).
- Transports actifs ATP-dépendants :
 - Transport des différentes molécules (Acides aminés, ions). Maintien des potentiels de membranes
 - Régulation de l'osmolarité

5. Maintien d'une glycémie stable (couplage glycogénolyse, néoglucogenèse, et interconversion des oses).

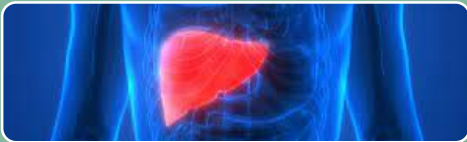
6. Synthèse de macromolécules structurales et de signalisation cellulaire :

- Mucopolysaccharides : architecture de nombreuses substances fibreuses (cartilage, disques vertébraux, cornée, liquide synovial, épithélium du sillon gingivo-dentaire).
- Sphingolipides : constituants des gaines de myéline des axones, des membranes plasmiques des cellules notamment les globules rouges.
- Ces sphingolipides sont impliqués dans l'induction de l'apoptose, la différenciation et la régulation de la croissance cellulaire.

III. LE « CAHIER DES CHARGES » ÉNERGÉTIQUE



- Le cerveau ne consomme que du glucose : il est **gluco-dépendant**
- À défaut, lors du jeûne, le cerveau peut se contenter de **corps cétoniques**



- En période post-prandiale, le foie utilise d'abord du glucose d'origine alimentaire
- Sinon, il consomme de préférence des acides gras



- En période postprandiale, les muscles utilisent d'abord le glucose d'origine alimentaire
- « en routine », ils consomment de préférence les acides gras
- lors d'un exercice de forte intensité et de courte durée ils n'utilisent que du glucose ; et lors du jeûne ils utilisent les corps cétoniques, voire des acides aminés, épargnant le glucose pour les tissus glucodépendants



Le myocarde, plus que les muscles squelettiques, **fait fau de tout bois** : glucose et surtout acides gras ; le cas échéant corps cétoniques et lactate



- En période postprandiale, le tissu adipeux utilise d'abord le glucose d'origine alimentaire
- sinon, il consomme de préférence des acides gras

IV. ORIENTATIONS STRATÉGIQUES DES VOIES MÉTABOLIQUES

En période postprandiale

- L'Augmentation du rapport insuline/glucagon entraîne :
 - L'utilisation du glucose comme substrat énergétique par la plupart des tissus
 - La mise en marche des anabolismes : glycogénogenèse, lipogenèse, synthèse des protéine

En période de jeûne physiologie

- Le niveau normale de la glycémie est maintenu grâce à :
 - La glycogénolyse hépatique
 - La néoglucogenèse hépatique

En période de jeûne non physiologique

- Jeûne non physiologique court
- Jeûne non physiologique long

En période d'activité musculaire

- Activité musculaire de forte intensité et de courte durée
- Activité musculaire d'intensité moyenne et de longue durée

- **En période de jeûne non physiologique court**
- La glycogénolyse hépatique s'épuise très vite , faute de glycogène
- Deux mécanismes adaptatifs s'amplifient:
 - La lipolyse du tissu adipeux
 - La néoglucogenèse hépatique à partir du glycérol et des acides aminés produits par la protéolyse musculaire
- La cétogénèse hépatique se met en marche, les corps cétoniques couvrant une part croissante des besoins énergétiques du cerveau, des muscles, et surtout du myocarde
- La protéolyse musculaire (déclenchée par le cortisol) produit des acides aminés qui pour une grande part sont substrats de la néoglucogenèse, et pour le reste entrent dans le catabolisme énergétique

- **En période de jeune non physiologique long**
- L'exagération de la de la protéolyse musculaire aboutirait à une fonte musculaire telle qu'elle compromettrait la survie de l'organisme.
- ☐ La protéolyse musculaire diminue :
 - le capital protéique est mieux préservé ;
 - la néoglucogenèse ralentit, qui, d'hépatique seulement devient à la fois hépatique et rénale, le glucose produit étant réservé à l'usage des tissus strictement glucodépendants (globules rouges).
- ☐ La cétogenèse hépatique se poursuit, au profit du cerveau qui consomme de plus en plus de corps cétoniques
- ☐ La lipolyse du tissu adipeux s'accroît, presque tous les tissus étant à présent au régime lipidique strict.

- **En période d'activité musculaire**

- L'adaptation métabolique est déclenchée par la noradrénaline et par l'adrénaline sécrétée par les médullosurrénales

- **Activité musculaire de forte intensité et de courte durée :**

- En anaérobiose, les muscles ne consomment que du glucose, glucose issu de leur propre glycogénolyse et de la néoglucogenèse hépatique ; par ailleurs, l'hydrolyse de la créatine phosphate fournit une part importante de l'énergie nécessaire.
- La néoglucogenèse hépatique convertit le lactate issu de la glycolyse musculaire en glucose remis à la disposition des muscles (cycle lactate-pyruvate des Cori).

- **activité musculaire d'intensité moyenne et longue durée (marathonien) :**

- En aérobose, les muscles consomment:
 - ✓ le glucose issu de leur propre glycogénolyse ;
 - ✓ les acides gras d'origine lipolytique (triglycérides adipocytaires, et. à un moindre degré, musculaires) ;
 - ✓ les acides aminés de la protéolyse déclenchée par le cortisol. L'alanine libérée par les muscles est substrat de la néoglucogenèse hépatique (cycle alanine-pyruvate de Felig).
- En fin de compte, cette situation est comparable à celle d'un jeûne prolongé, à la différence près d'une cétogenèse hépatique non mobilisée.

