

Éléments de métabolisme intégratif

- Dans le corps, bien q'on peut être identifiés **des voies métaboliques distinctes**, ces voies **travaillent simultanément, interdépendantes et coordonnées**.
- Il est difficile de faire une distinction entre les deux côtés généraux du métabolisme, l'anabolisme et le catabolisme,
- **Le catabolisme produit de l'ATP, des équivalents réducteurs et des précurseurs simples pour toutes les synthèses de l'anabolisme**
- **⇒ l'anabolisme est une poursuite du catabolisme, ou le catabolisme est une étape initiale de l'anabolisme.** Dans les deux variantes, l'intersection totale des voies métaboliques est mise en évidence.
- Par exemple, la majorité des voies métaboliques qui catabolisent les composants alimentaires de base (glucides, lipides, protéines) génère de **l'acétyl-CoA**, mais ce composé est aussi le précurseur de la synthèse des acides gras, du cholestérol ou des prostaglandines.
- **Une caractéristique est le fait que tous les moyens de synthèse ont lieu dans une seule direction, exergonique, par le couplage d'hydrolyse de suffisantes molécules d'ATP.**

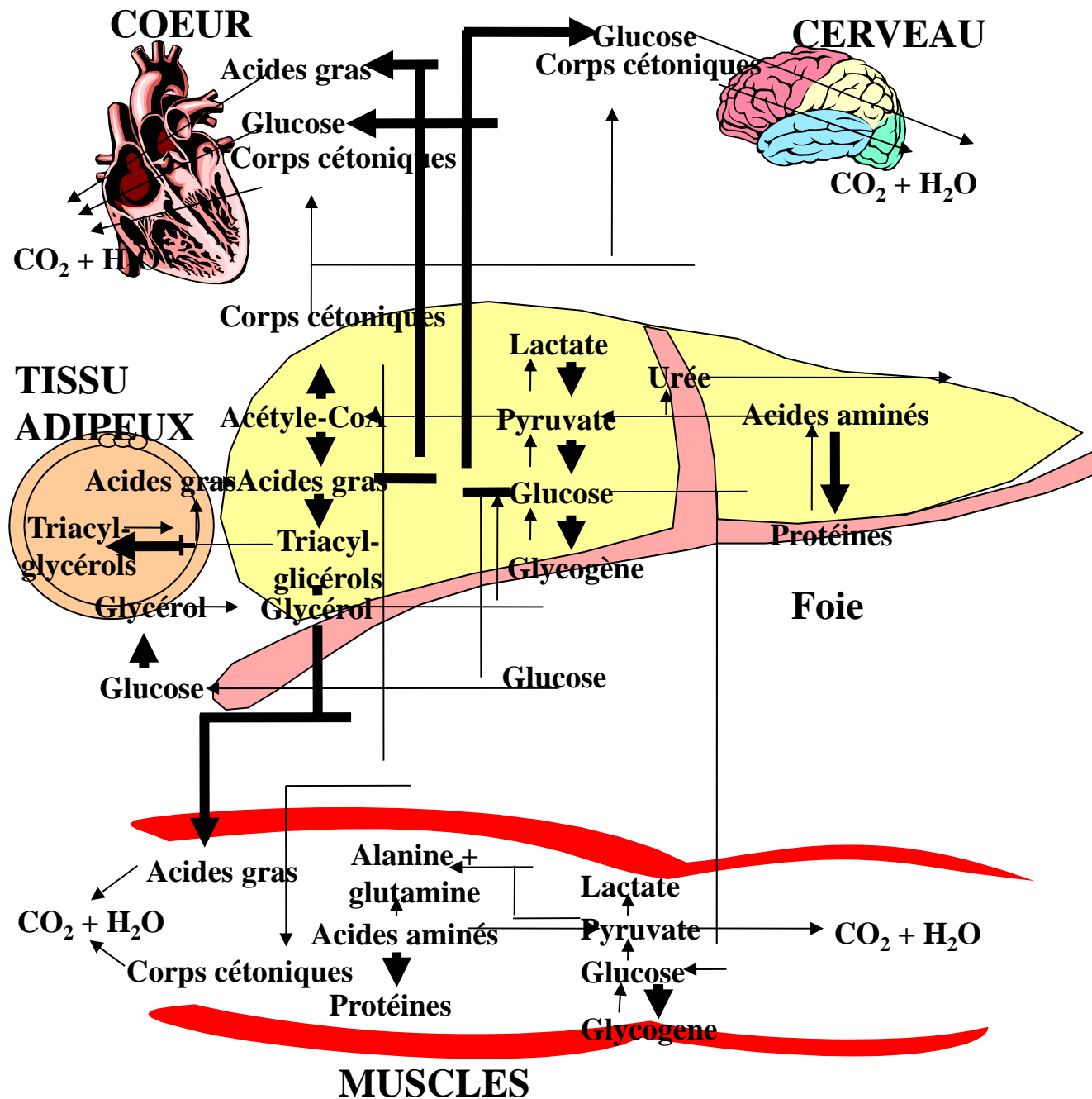
- **Le contrôle** des voies métaboliques est réalisé essentiellement par le contrôle de **l'activité des enzymes**, en particulier de ceux qui catalysent **la première étape** de la voie métabolique.
- Ce contrôle est réalisé par:
 - **régulation allostérique** - rétroaction négative par le produit final (réglage rapide de quelques millisecondes à quelques secondes) ou
 - **phosphorylation - dephosphorylation** (réglage pour une période plus longue, de quelques secondes à quelques minutes).
- Les voies de biosynthèse et celles du catabolisme sont presque toujours distinctes.
- Ce résultat est obtenu en utilisant des **enzymes différentes** dans les deux processus et des **différents compartiments dans la cellule** (par exemple la synthèse des acides gras se produit dans le cytoplasme, et l'oxydation dans les mitochondries).
- Il y a des **points clés** où il y a des jonctions entre les différentes voies métaboliques, tels qu'au niveau du **glucose 6-phosphate, acétyl-CoA, l'acide mévalonique, l'acide arachidonique**, etc.), qui **permettent l'augmentation de l'efficacité de la régulation métabolique**.

Le métabolisme énergétique dans les principaux organes

- Dans les organismes multicellulaires complexes, les organes ont évolués afin de parvenir à des fonctions physiologiques spécifiques.
- Pour ça, chaque organe a un certain nombre de voies métaboliques selon la destination physiologique.
- Cette spécialisation dépend de la coordination des responsabilités métaboliques de multiples organes, de sorte que le corps prospère dans son ensemble.
- La réserve majeure d'énergie dans les animaux est:
 - le glycogène dans le foie et le muscle,
 - les triacylglycérols (graisses) dans le tissu adipeux et
 - les protéines des muscles squelettiques.
- L'ordre d'utilisation préférentielle des dépôts d'énergie est :

glycogène > triacylglycérols > protéines

Organe	Réserve énergé- tique	Substrat de base	Source énergétique exportée
Cerveau	N'est pas le cas	Glucose (corps cétoniques dans la famine)	N'est pas le cas
Muscle squelettiques (en repas)	Glycogène	Acides gras	N'est pas le cas
Muscle squelettiques (en exercice prolongé)	N'est pas le cas	Glucose	Lactate
Muscle cardiaque	Glycogène	Acides gras	N'est pas le cas
Tissu adipeux	Triacylgly- cérol	Acides gras	Acides gras, glycérol
Foie	Glycogène, Triacylgly- cérol	Acides aminés, glucose, acides gras	Acides gras, glucose, corps cétoniques



Les flèches épaisses indiquent les voies métaboliques postprandiale précoce

A. Le cerveau

Il a deux caractéristiques remarquables du métabolisme:

- **son métabolisme respiratoire est très haut.** Au repos, chez l'adulte, environ 20% de l'oxygène consommé est utilisé par le cerveau, même s'il ne représente que 2% du poids corporel. Fait intéressant, la consommation d'oxygène n'est pas influencée par l'activité intellectuelle, en continuant pendant le sommeil.
- **ne dispose pas de réserves énergétiques importantes.** Normalement, le cerveau **utilise le glucose** comme source d'énergie (120 g par jour), en **devenant totalement dépendante d'un débit sanguin adéquat**. L'interruption de l'alimentation du glucose, même pour une courte période (par exemple accident vasculaire cérébral) peut conduire à une perte irréversible des fonctions cérébrales. Le glucose est utilisé par le cerveau pour la synthèse de l'ATP par la respiration cellulaire. La plus grande quantité de l'ATP est nécessaire pour **la pompe Na^+/K^+ -ATPase** qui assure le **potentiel de membrane**, essentiel pour la transmission de l'influx nerveux.

- Pendant une **famine prolongée**, les réserves énergétiques en glycogène du corps sont épuisées.
- Dans ces conditions, le cerveau commence à utiliser comme source d'énergie **l'acétoacétate et le β -hydroxybutyrate (corps cétoniques)**, en les transformant en acétyl-CoA qui est ensuite transformé par le cycle citrique et fournit de l'ATP.
- Bien que le cerveau **ne peut pas utiliser directement les acides gras ou les lipides** du sang comme source d'énergie, la conversion de ces substances dans les corps cétoniques dans le foie fournit l'utilisation des réserves de graisse comme source d'énergie pour le cerveau.
- Cette adaptation énergétique fonctionne jusqu'à l'épuisement complet des réserves de graisse.
- On a découvert récemment que le cerveau peut utiliser **le lactate** comme source énergétique et quelques types de cellules peuvent faire de petit dépôt de **glycogène** (pendant le sommeil)

B. Les muscles

- Les muscles squelettiques sont responsables de 30% d'oxygène utilisé par le corps au repos. Au cours de l'exercice intense, le taux d'utilisation d'oxygène est proche de 90% du total.
- Le métabolisme musculaire est principalement dédié à la **production de l'ATP** comme source d'énergie pour **la contraction musculaire et la relaxation**. La quantité d'énergie sous forme d'ATP, consommée au cours de la relaxation est approximativement égale à celle consommée au cours de la contraction musculaire.
- Parce que la contraction musculaire est un processus qui se produit par intermittence sur la demande, le métabolisme du muscle est adapté pour répondre à la demande transitoire.
- **Au repos, le muscle utilise des acides gras libres, du glucose ou des corps cétoniques** comme source d'énergie pour la production d'ATP par phosphorylation oxydative.
- Le muscle au repos possède une **réserve de glycogène** d'environ 2% et une quantité de **phosphocréatine**, qui fournit une quantité suffisante de l'ATP pour 4 secondes d'exercice physique.

- Pendant une **activité physique intense** comme un sprint de 100 m, après la consommation de la phosphocréatine, le muscle **ne dépend que des réserves de glycogène**, en obtenant de l'ATP par la glycolyse.
- Contrairement au cycle citrique et la phosphorylation oxydative, la glycolyse est capable d'une croissance explosive de son activité de telle sorte que le flux du glucose-6-phosphate par cette voie peut s'augmenter 2000 fois presque instantanément! Les déclencheurs de cette activation sont le **Ca²⁺ et l'adrénaline**.
- **La fatigue musculaire** est l'incapacité à maintenir un travail musculaire effectué.
- Au cours d'une activité musculaire intense la fatigue se produit après environ 20 secondes.
- La fatigue n'est pas une conséquence de la consommation des réserves de glycogène ou de l'accumulation du lactate, mais elle **est due à l'abaissement du pH musculaire**, produite par les protons générés par la glycolyse. L'abaissement du pH provoque une diminution de l'activité de la **phosphofructokinase**, donc une réduction du flux d'hexoses vers la glycolyse et, en conséquence, l'apparition de la fatigue.
- L'inhibition de la phosphofructokinase a le rôle de sauver les réserves d'ATP et d'éviter les conséquences plus graves de l'épuisement des réserves d'ATP.

- Au cours du jeûne ou de l'exercice excessif, les protéines musculaires squelettiques sont hydrolysées en acides aminés dont le squelette hydrocarboné est utilisé comme source d'énergie.
- La plupart des squelettes hydrocarbonés sont convertis en pyruvate qui est transaminés en alanine, qui est après exportée en circulation.
- L'alanine est transportée vers le foie où elle est transaminée à l'inverse en pyruvate, qui sert de substrat pour la gluconéogenèse. Le glucose sera exporté vers d'autres tissus
- Bien que les protéines musculaires peuvent être utilisées comme source d'énergie, ce solution n'est pas économique pour le corps et les protéines sont donc utilisées comme un dernier recours.

C. Le cœur

- le myocarde montre une **activité soutenue et rythmique**.
- Le cœur fonction comme un **organe exclusivement aérobie**, très riche en mitochondries. Environ la moitié du volume du cytoplasme de la cellule musculaire est occupé par les mitochondries.
- Dans des conditions normales, le cœur **préfère les acides gras** comme source d'énergie, en oxydant l'acétyl-CoA dans le cycle citrique et en produisant de l'ATP (nécessaire pour la contraction du muscle) par la phosphorylation oxydative.
- Le tissu cardiaque **dispose de réserves énergétiques minimales**: une petite quantité de **phosphocréatine et du glycogène**.
- **En conséquence, le myocarde doit être alimenté en permanence avec de l'oxygène, des acides gras, du glucose ou des corps cétoniques.**

D. Le tissu adipeux

- Environ 65% de la masse du tissu adipeux se compose de **triacylglycéroles**, stockés dans les adipocytes.
- Un adulte normal de 70 kg a une réserve de TG pour assurer la production d'énergie pour 3 mois, mais à condition que les carences en minéraux ou en vitamines ne se produisent pas.
- Les adipocytes ont un **métabolisme élevé, en synthétisant et dégradant les triacylglycérols** continuellement \Rightarrow la durée de vie moyenne d'une molécule de TG est de quelques jours.
- Les adipocytes transforment le glucose en énergie par la glycolyse, le cycle citrique et la phosphorylation oxydative. **Si la quantité de glucose est élevée, il est convertie en acétyl-CoA, nécessaire à la synthèse des acides gras.**
- Mais normalement, les acides gras libres nécessaires pour la synthèse des triacylglycérols sont obtenus dans le foie.

- Parce que **les adipocytes manquent de la glycérol kinase**, ils ne peuvent pas recirculer le glycérol des triacylglycérols et **sont dépendantes de la conversion glycolytique du glucose dans le dihydroxyacétone phosphate et son réduction dans le glycérol-3-phosphate**, nécessaire pour la biosynthèse des triacylglycérols.
- **⇒ Le glucose joue un rôle central dans les adipocytes.**
- Si le niveau de glucose est approprié, on obtient par glycolyse du glycérol-3-phosphate et les acides gras libres, dérivés de la dégradation des triacylglycérols sont ré-estérifiés avec du glycérol-P pour former de nouvelles quantités de triacylglycérols.
- Si le niveau de glucose est faible, la quantité de glycérol-3-phosphate est réduite aussi et les acides gras libres sont déversés dans la circulation sanguine.
- **L'insuline joue un rôle essentiel dans le métabolisme des graisses.** **En son absence, on ne peut avoir lieu la synthèse des triglycérides, mais leur hydrolyse, les acides gras et le glycérol formés étant déchargés dans le sang.**

- **La leptine** est une hormone de nature protéique, produite principalement par les adipocytes.
- Cette protéine, injectée quotidiennement chez les souris obèses, entraîne une réduction de la quantité des aliments ingérés et de la masse corporelle d'environ 40% en un mois.
- Normalement, quand **les dépôts de graisse dans les adipocytes augmentent, la quantité de leptine produite augmente**, la quantité libérée dans le sang étant de plus en plus élevée de manière significative.
- **Les taux sanguins de leptine dans le sang signalent au système nerveux central le niveau des triacylglycérols des adipocytes, en déclenchant des changements dans l'appétit.**
- **Si le niveau de leptine dans le sang est diminué, l'appétit augmente, et vice versa.**
- Les corps obèses sont soit déficitaires en production de leptine ou sont résistants à cette protéine.
- Les récepteurs leptiniques sont situés dans **l'hypothalamus** et la liaison au récepteur spécifique **inhibe la libération (dans l'hypothalamus) de la neuropeptide Y, substance orexique** (qui stimule l'appétit)
- **La leptine agit ainsi comme un agent anorexique.**

E. Le foie

- Le foie est l'organe central du métabolisme.
- Sauf les triacylglycérols, qui sont principalement métabolisés dans le tissu adipeux, la plupart des nutriments qui proviennent de l'intestin sont transportés à travers la circulation portale dans le foie où ils sont transformés et distribués.
- L'activité majeure du foie est de métaboliser le glucose-6-phosphate, qui est:
 - transformé en glycogène,
 - libéré sous forme de glucose dans le sang,
 - utilisé pour générer du NADPH et de la pentose par la voie de pentoses phosphates ;
 - catabolisé en acétyl-CoA nécessaire pour la synthèse des acides gras, corps cétoniques, ou pour cholestérol
 - catabolisé en acétyl-CoA nécessaire pour la production d'énergie par la phosphorylation oxydative.
- La majeure partie du glucose-6-phosphate provient d'hydrates de carbone de l'alimentation, de la dégradation de réserves de glycogène ou du lactate musculaire entrant la gluconéogenèse.

- **Le foie joue un rôle central dans la régulation du métabolisme par le maintien de la glycémie.** Le tissu hépatique a deux enzymes pour la phosphorylation du glucose ; la **hexokinase** et la **glucokinase**. Contrairement à l'hexokinase, la glucokinase a une faible affinité pour le glucose (K_m élevé). Lorsque la glycémie est élevée, l'activité de la glucokinase augmente la phosphorylation du glucose, la première étape conduisant à la formation des réserves de glycogène.
- **L'adrénaline, le glucagon et l'insuline influencent le métabolisme du glucose dans le foie, en maintenant le niveau de la glycémie relativement constant.**
- Le foie est un élément central du **turnover des acides gras**.
 - **Lorsque la demande d'énergie est accrue**, les triacylglycérols sont hydrolysés en acides gras qui sont catabolisés en acétyl-CoA dans le foie pour former de **corps cétoniques**, exportés vers les tissus comme le cœur, le cerveau et d'autres.
 - **Si la demande d'énergie est faible**, les acides gras sont incorporés dans les **triacylglycérols**, qui sont transportés (**VLDL**) et stockés dans le tissu adipeux comme substrat de réserve.
 - **Le cholestérol** est également synthétisé dans le foie à partir d'acétyl-CoA.

- Le foie peut également utiliser des **acides aminés** comme source d'énergie en les convertissant en α -cétoacides par l'action des aminotransférases.
- Le groupe amino est converti en **l'urée, selon le cycle d'uréogénèse**.
- Le squelette hydrocarboné d'acides aminés glucogéniques peut être utilisé pour la **synthèse du glucose**, tant que les acides aminés cétogéniques produisent des **corps cétoniques**.
- Le tissu hépatique est également le principal organe responsable de la **détoxification de l'organisme**.
- **Le réticulum endoplasmique de l'hépatocyte est riche en enzymes qui convertissent, par hydroxylation et la conjugaison avec l'acide glucuronique, les substances exogènes tels que les médicaments, les substances toxiques en des produits moins toxiques qui peuvent être éliminés dans l'urine ou la bile.**