

Faculté de Médecine
Laboratoire de Biochimie

Intégration du métabolisme tissulaire

Pr S .A.HAMMA

Plan du cours

I-Introduction

II- Interconnexion des voies métaboliques

- 1- Motifs récurrents de la régulation métabolique
- 2- Voies métaboliques essentielles
- 3- Carrefours métaboliques

III- Profil métabolique des différents organes

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

IV- Les réserves énergétiques

- 1- Le glucose
- 2- Les acides gras
- 3- Les acides aminés

V- Le métabolisme en fonction du cycle alimentation-jeûne et de l'activité musculaire

Références bibliographiques

I-Introduction

Dans les systèmes vivants de nombreuses voies métaboliques fonctionnent simultanément. Chacune d'elles doit être capable de détecter l'état des autres afin de fonctionner de façon optimale et de satisfaire les besoins d'un organisme. Quels sont les principes de base d'intégration du métabolisme tissulaire ?

II- Interconnexion des voies métaboliques

La stratégie de base du catabolisme est de créer de l'ATP, du pouvoir réducteur et des modules élémentaires pour les biosynthèses.

- 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.
- L'ATP est produit par l'oxydation de molécules énergétiques telles que le glucose, les acides gras et les aminoacides. L'intermédiaire commun de la plupart de ces oxydations est l'acétyl CoA lequel est complètement oxydé en CO_2 par le biais du cycle de l'acide citrique avec formation concomitante de NADH et FADH_2 . Ces derniers transfèrent leurs électrons vers la chaîne respiratoire pour former de l'ATP.
- Le NADPH est le principal donneur d'électrons dans les biosynthèses réductrices. La voie des pentoses phosphate fournit l'essentiel du NADPH nécessaire.
- Les biomolécules sont construites à partir d'un groupe relativement restreint de modules élémentaires.
- Les voies de biosynthèse et de dégradation sont presque toujours distinctes. Cette séparation permet aux voies de biosynthèse et de dégradation d'être thermodynamiquement favorable à tous les instants. La séparation des voies de biosynthèse et des voies de dégradation contribue grandement à l'efficacité du contrôle métabolique.

1- Motifs récurrents de la régulation métabolique

L'anabolisme et le catabolisme doivent être coordonnés de façon précise. Le métabolisme est contrôlé de différentes façons :

- Interactions allostériques : Les enzymes qui catalysent les étapes d'engagement des voies métaboliques sont régulées allostériquement (cas de l'acétyl CoA carboxylase dans la synthèse des acides gras). Ces interactions leur permettent d'ajuster leur activité en fonction des signaux détectés.
- Modification covalente : Certaines enzymes régulatrices sont contrôlées par modification covalente (exemple phosphorylation), en plus de leurs interactions allostériques.
- Taux d'enzyme
- Compartimentation.
- Spécialisation métaboliques des organes.

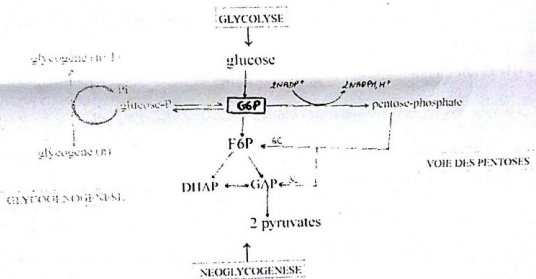
Des voies opposées telles la gluconéogenèse et la glycolyse sont soumises à des régulations réciproques de telle façon qu'habituellement une voie est quiescente quand l'autre est très active.

2- Voies métaboliques essentielles

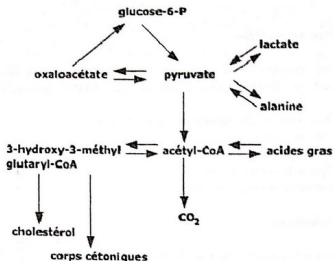
- Glycolyse : voie cytosolique, convertit une molécule de glucose en deux molécules de pyruvate avec production concomitante de deux ATP et de deux molécules de NADH.
- Cycle de l'acide citrique et phosphorylation oxydative.
- Voie des pentoses phosphates.
- Gluconéogenèse.
- Synthèse et dégradation du glycogène.
- Synthèse et dégradation des acides gras.

3- Carrefours métaboliques

Il existe trois carrefours clé : le glucose 6-phosphate, le pyruvate et l'acétylCoA.



Destinées métaboliques du glucose 6-phosphate



Principales destinées métaboliques du pyruvate et de l'acétyl CoA

III- Profil métabolique des différents organes

Les exigences énergétiques cellulaires sont variables d'un tissu à l'autre.

1- Le cerveau

Le glucose est pratiquement la seule molécule énergétique du cerveau humain, il est gluco-dépendant. Il ne possède pas de réserves énergétique. Il consomme environ 120g /jour, ce qui correspond à 60% de la consommation de glucose par l'ensemble de l'organisme à l'état de repos.

Le glucose est apporté aux cellules du cerveau par le transporteur non insulino-dépendant de glucose GLUT3,

Lors du jeûne, les corps cétoniques remplacent partiellement le glucose comme source d'énergie.

2- Le muscle

Les principales molécules énergétiques du muscle sont le glucose, les acides gras et les corps cétoniques. C'est le lieu de stockage des 3/4 du glycogène du corps.

En période post-prandiale, les muscles utilisent d'abord le glucose d'origine alimentaire.

Au repos, les acides gras sont la source d'énergie principale qui satisfait 85% des besoins énergétiques.

Lors d'un exercice de forte intensité et de courte durée, ils n'utilisent que le glucose. La vitesse de la glycolyse excède de loin celle du cycle de l'acide citrique 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).

Lors du jeûne, ils utilisent les corps cétoniques, voire des acides aminés, épargnant le glucose pour les tissus gluco-dépendants (globules rouges, globules blancs, la médullaire rénale, la rétine...).

3- Le myocarde

Contrairement au muscle squelettique, le myocarde fonctionne presque exclusivement en aérobiose. N'ayant aucune réserve de glycogène, les acides gras sont la source principale d'énergie en plus des corps cétoniques, le lactate mais en moindre degré le glucose.

4- 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 synthétisées au niveau du foie.

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

5- 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 gluconéogenèse pour satisfaire leurs besoins en glucose.

Il joue un rôle central dans la régulation du métabolisme des lipides. Lorsque l'énergie est abondante les acides gras sont synthétisés, estérifiés, puis adressés au tissu adipeux. Dans l'état de jeûne, cependant, les acides gras sont convertis en corps cétoniques par le foie.

En période post-prandiale, le foie utilise d'abord le glucose d'origine alimentaire, sinon il consomme de préférence les acides gras mais aussi les α -cétoacides dérivés de la dégradation des acides aminés.

IV- Les réserves énergétiques

La qualité et les réserves énergétiques sont variables d'un tissu à un autre.

6- Le glucose

- Le glucose est 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.

7- Les acides gras

- Les acides gras sont stockés sous forme de triglycérides dans le foie et surtout dans le tissu adipeux (plus de 10% du poids corporel).
- Les réserves énergétiques lipidiques sont quasiment illimitées.

3- Les acides aminés

- 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.

V- Le métabolisme en fonction du cycle alimentation-jeûne et de l'activité musculaire

On distingue trois situations particulières :

- **La période post-prandiale** : Ce sont les 4 heures qui suivent la prise d'un repas
- **La période de jeûne**
- **La période d'activité musculaire.**

Toutes les adaptations métaboliques ont pour objectif le maintien de l'homéostasie du glucose, c'est-à-dire un taux constant de glucose sanguin. Dans les deux dernières situations, le glucose est plutôt réservé aux tissus gluco-dépendants, tandis que les autres carburants énergétiques (acides gras et corps cétoniques) sont proposés aux tissus moins exigeants quant à la nature du substrat énergétique.

En période post-prandiale

Suite à la prise d'un repas, le glucose, les acides aminés et les acides gras sont transportés de l'intestin vers le sang. Ceci entraîne grâce à l'augmentation du rapport insuline/glucagon (l'insuline est sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas endocrine en réponse à l'augmentation de la glycémie, le glucagon par les cellules α en réponse à la diminution de la glycémie) :

- L'utilisation du glucose comme substrat énergétique par la plupart des tissus.
- La mise en marche des anabolismes (mise en réserve des molécules énergétiques) :
 - glycogénogénèse dans le foie et les muscles (à partir du glucose et des acides aminés glucoformateurs,
 - lipogénèse dans le foie et le tissu adipeux (à partir du glucose et des acides aminés),
 - synthèse des protéines.

En période de jeûne

Le taux de glucose sanguin commence à diminuer plusieurs heures après un repas, ce qui conduit à une diminution de la sécrétion de l'insuline et une augmentation de la 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.
- à la gluconéogénèse hépatique (en particulier à partir du glycérol).
- à la lipolyse du tissu adipeux.

Lorsque le jeûne se prolonge (au-delà d'un jour) la glycogénolyse s'épuise, faute de glycogène, la lipolyse du tissu adipeux s'amplifie, de même que la gluconéogenèse hépatique à partir du glycérol et des acides aminés produits par la protéolyse musculaire déclenchée par le cortisol.

La cétonogenèse se met en marche à partir des acides gras lipolytiques. Les corps cétoniques couvrant une part croissante des besoins énergétiques du cerveau, le muscle et surtout du myocarde.

En période d'activité musculaire

L'adaptation métabolique est déclenchée par l'adrénaline (sécritée par la médullo-surrénale) et la noradrénaline (aux terminaisons nerveuses du système sympathique) sécrétées en réponse à la diminution de la glycémie.

- Activité musculaire de forte intensité et de courte durée (Sprinter)

- Les muscles ne consomment que du glucose en anaérobiose issue de leur propre glycogénolyse et celle du foie.
- La gluconéogenèse hépatique convertit le lactate issu de la glycolyse musculaire en glucose remis à la disposition du muscle (cycle lactate-pyruvate de Cori).

- Activité musculaire d'intensité moyenne et de longue durée (Marathonien)

Les muscles consomment en aérobie :

- Le glucose issu de leur propre glycogénolyse.
- Les acides gras d'origine lipolytiques.
- Les acides aminés de la protéolyse déclenchée par le cortisol. L'alanine libérée par le muscle est substrat de la gluconéogenèse hépatique (cycle alanine-pyruvate de Felig).

Références bibliographiques

1. Ch.Moussard, La Biochimie : Biochimie structurale et métabolique, 2^e édition. Paris, De Boeck Université, 2010. 284 pages.
2. L.Stryer et al ; Biochimie, 6^e édition. Paris, Medecine-Sciences, Flammarion , 2007.