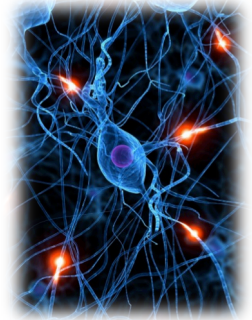


Métabolisme des Organes Glucodépendants



A – Métabolisme du Système Nerveux Central

I/ Introduction

Le **Système Nerveux Central (SNC)** est composé du cerveau, du tronc cérébral, du cervelet et de la moelle spinale. Il a pour rôle d'intégrer les informations provenant du **milieu extérieur** (sensibilités extéroceptive et organe des sens) ainsi que du **milieu intérieur** (sensibilités intéroceptive et proprioceptive) ; et de coordonner l'**activité** des différentes parties du corps (motricité).

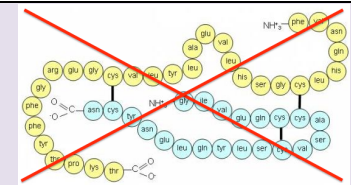
Le tissu nerveux est composé de différents types cellulaires : des **neurones** (unités fonctionnelles du SN), des **macrogliaocytes** (**astrocytes** et **oligodendrocytes**, assurant le soutien nutritionnel et mécanique des neurones), des **microgliaocytes** (macrophages résidents) et des **cellules épendymaires** (tapissant les cavités du SNC). Le SNC est séparé du compartiment sanguin par la **barrière hémato-encéphalique (BHE)** que de nombreuses substances toxiques, pharmacologiques ou nutritionnelles (comme les **acides gras**) ne peuvent pas franchir.

1) Substrats Energétiques

- **Glucose** : substrat principal → 120g/j
 - **Corps Cétoniques** : en condition de jeûne prolongé
 - **Acides Aminés** : marginal, en condition de jeûne prolongé
- 20 à 25% de la production quotidienne d'ATP (maintien du potentiel de membrane grâce aux pompes Na/K ATPase, libération de neurotransmetteurs,...)



En condition normale de nutrition, Le SNC ne consomme que du **Glucose**, indépendamment de la présence d'Insuline



! Le SNC n'utilise **jamais** les **Acides Gras** comme substrat énergétique car ces derniers **ne** passent **pas** la **barrière hémato-encéphalique**



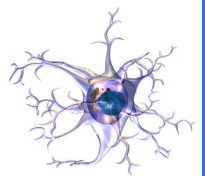
2) Réserves Energétiques

Le SNC n'a pratiquement **aucune réserve énergétique** : il ne stocke pas de **lipides** et les **protéines** sont très faiblement dégradées. Les **Astrocytes** stockent du **glycogène** mais en faible quantité...

La **voie alactique anaérobie** (faisant intervenir les enzymes **CPK** et **AK**) ne permet de fournir de l'ATP que pendant quelques secondes seulement (lors d'une augmentation de l'activité neuronale par exemple).

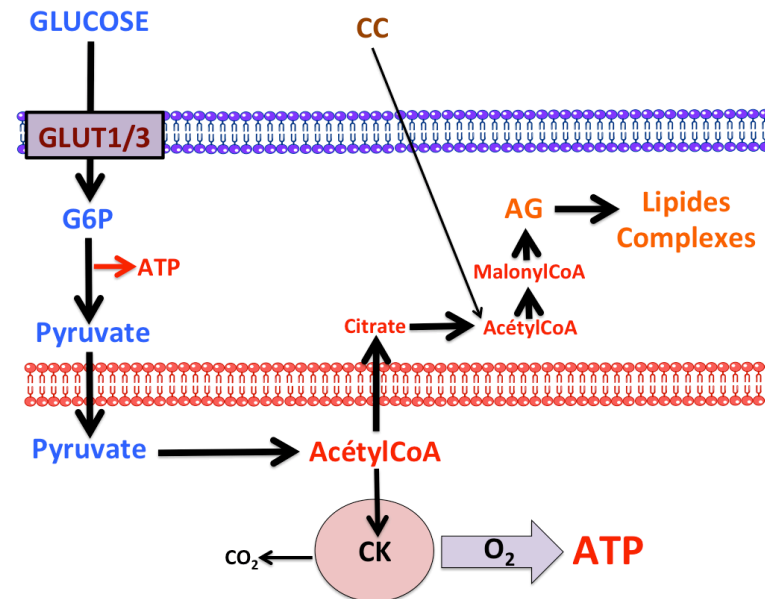
→ Le cerveau est dépendant du **glucose sanguin**

L'organisme doit absolument maintenir la **glycémie** dans un intervalle de valeurs normales afin d'assurer un **apport constant de glucose au SNC**.



3) Voies Métaboliques

	OUI	NON
Glycogénogénèse	X (Hors Progr.)	
Glycogénolyse	X (Hors Progr.)	
Glycolyse	X	
Néogluco-génèse		X
Voie des Pentoses Phosphates	X	
Biosynthèse des AG	X	
Biosynthèse des TAG		X
β-Oxydation		X
Lipolyse		X
Cétogénèse		X
Cétolyse	X	
Protéolyse/Protéosynthèse	X	
Dégradation/Biosynthèse d'AA	X	
Cycle de l'Urée		X
Cycle du Citrate	X	
CRM+ATP Synthase	X	



Dans le SNC en Phase PP :

1. **Entrée de Glucose** dans les cellules via **GLUT3 (ou GLUT1)**
2. **Glycolyse** : dégradation du Glucose en Pyruvate
3. **Catabolisme mitochondrial du Pyruvate** → **ATP** : Cycle du Citrate → CRM → ATP Synthase

II/ Le SNC en Situation

1) Phase Post Prandiale (PP)

Hyperglycémie Post Prandiale → **Sécrétion d'Insuline** (Pancréas)

Substrat Préféréntiel → **Glucose**

→ **L'Insuline ne** contrôle **pas** la captation et l'utilisation du Glucose par le SNC

Le **Glucose** fournit au **SNC** des **précurseurs de la lipogénèse** → Utilisation pour la **synthèse d'AG** (puis de **lipides complexes**) ou de **Cholestérol**

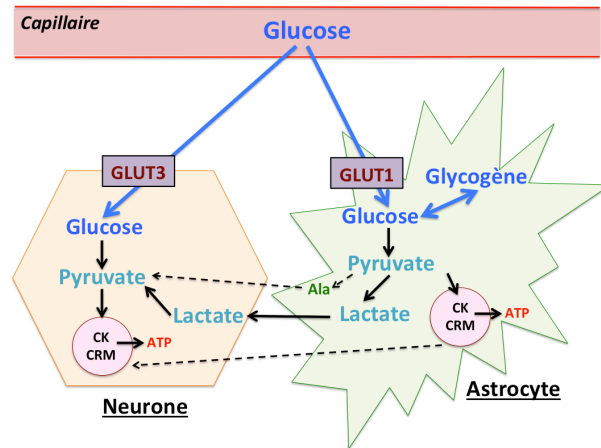
Les **Corps Cétoniques** sont produits en **faible** quantité par le foie en phase PP → Entrée de **CC** dans les **cellules du SNC** → Utilisation pour la **synthèse d'AG/Cholestérol** (peu important chez les adultes, chez les nouveau-nés surtout qui ont des taux de CC très élevés)



III/ En savoir plus sur le SNC...

/!\ Hors programme de PAES /!

1) Relations Neurone-Astrocyte



En réalité, les **Astrocytes** stockent du **Glycogène** dans leur cytoplasme. Le **Glycogène Astrocytaire** semble jouer le rôle de soutien à l'activité neuronale. Le **Glucose** est le substrat quasi-unique du **SNC**, mais sa gestion à l'intérieur du SNC est plus complexe...
 → Le **Glucose** entrent dans les **Astrocytes** via **GLUT1** et dans les **Neurones** via **GLUT3**

Gestion du Glucose dans le SNC

Dans les **Astrocytes**, il peut être **stocké** sous forme de **Glycogène** en condition de **faible activité neuronale** (*Glycogénogenèse*) ou **dégradé** (*Glycolyse Aérobie*) pour fournir de l'**énergie** aux **Astrocytes** (qui ont pour rôle de soutenir l'activité neuronale et d'assurer l'homéostasie du milieu extracellulaire)

Le **Glycogène** est **dégradé** en **Glucose** lorsque l'activité neuronale augmente ou dans des conditions d'hypoglycémie et d'ischémie afin de **soutenir l'activité des neurones** (*Glycogénolyse*)

NB : il existe des hypothèses selon lesquelles une des causes de la fatigue (fatigue centrale) est la diminution de la quantité de Glycogène astrocytaire

Hypothèse la + récente : Astrocyte-Neuron Lactate Shuttle (ANLS)

Lorsque l'activité neuronale augmente, la **Glycogénolyse** est activée dans les **Astrocytes** → **Glucose** → **Glycolyse Anaérobie** → **Pyruvate** → **Lactate** (LDH) → Transfert de **Lactate** aux **Neurones** via les pieds astrocytaires → Entrée du **Lactate** dans les **Neurones** → **Pyruvate** (LDH) → Entrée dans le **CK+CRM** → **ATP**
 → Le **Lactate** devient le substrat énergétique préférentiel des **Neurones**

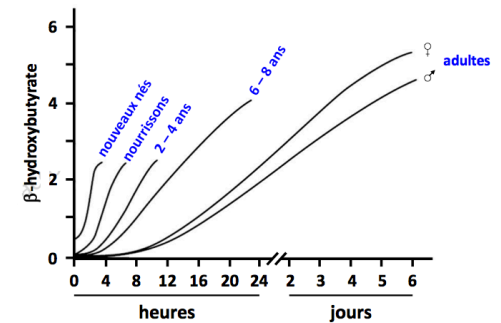
NB : L'Astrocyte fournit aussi de l'Alanine et des intermédiaires du CK (α-cétoglutarate,...) aux neurones → Dégradation → ATP

2) Lipogénèse à partir de CC

+++ chez les **nouveau-nés/nourrissons**, qui possèdent des **taux plasmatiques de CC** très élevés → **Intense lipogénèse cérébrale** → **Développement cérébral**

La **Lipogénèse** se fait à partir d'**AcétylCoA cytosolique**, qui provient surtout du **Glucose** ou des **CC**. Deux voies :

- **Glucose/β-Hydroxy Butyrate** : transformation en **AcétylCoA** → Entrée dans la mitochondrie → **Citrate** → Sortie dans le cytosol → **Lipogénèse**
- **Acéto-Acétate** : il existe une enzyme cytosolique nommée **Acéto-AcétylCoA Synthase** catalysant la condensation 1 Acéto-Acétate + 1 CoA-SH = AcétoAcétylCoA. Une **Thiolase cytosolique** clive l'Acéto-AcétylCoA en 2 AcétylCoA → **Lipogénèse**

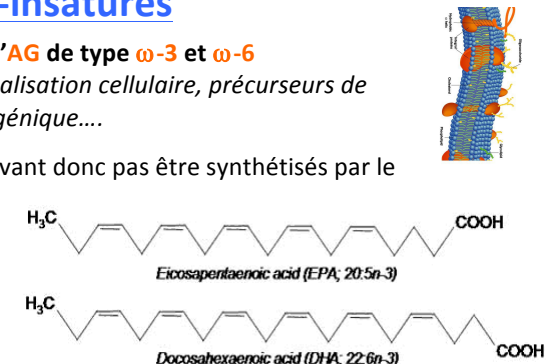


3) BHE et Acides Gras poly-insaturés

Le **cerveau** est l'organe contenant le **plus d'AG de type ω-3 et ω-6**

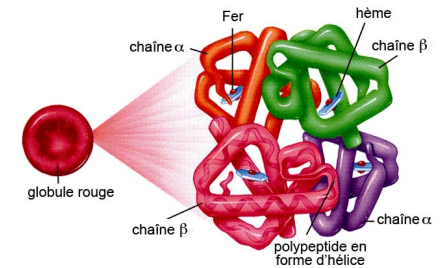
→ **Structure et fluidité des membrane, signalisation cellulaire, précurseurs de molécules anti-inflammatoires, régulation génique...**

Pourtant, ce sont des **AG essentiels** ne pouvant donc pas être synthétisés par le cerveau... → **Explication** : Contrairement aux autres **AG**, les **ω-3/ω-6** passent la **barrière hémato-encéphalique (BHE)** grâce à des mécanismes peu connus...





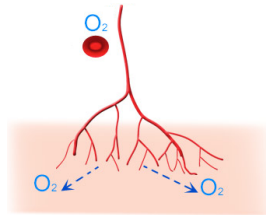
B – Métabolisme des Erythrocytes



I/ Introduction

Les **érythrocytes** (ou **hématies**, ou **globules rouges**) font partie des **éléments figurés du sang**. Ce sont des **cellules anucléées** et pratiquement **dépourvues d'organites**, en forme de **disques biconcaves** dont la production est assurée par la **moelle osseuse hématopoïétique**.

Le rôle des érythrocytes est le **transport du dioxygène (O₂)** dans le **sang** depuis les **poumons** jusqu'aux **différents tissus de l'organisme**, grâce à une protéine nommée **hémoglobine** (présente dans leur cytoplasme). Leur durée de vie est d'environ **120 jours**, à l'issue desquels ils deviennent **sénescents** et sont éliminés par les **macrophages** de la **moelle osseuse**, du **foie** et de la **rate**.



1) Substrats Energétiques

Absence de mitochondrie → **Impossibilité** d'utiliser les **AG** et les **AA**
Glucose plasmatique = seul substrat utilisable par les érythrocytes



2) Réserves Energétiques

Aucune forme de stockage de substrats énergétiques : ∅ *Glycogène*

2) Voies Métaboliques

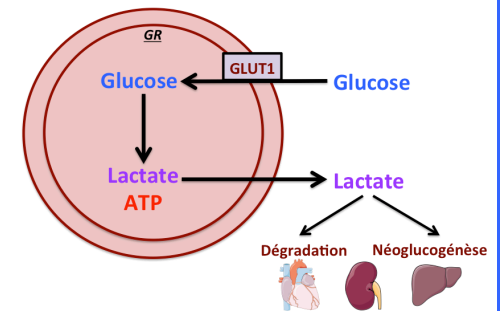
Glycolyse Anaérobie + Shunt du 2,3 BPG + Voie des Pentoses Phosphates

II/ Métabolisme

→ Les **érythrocytes** ne consomment **que du Glucose**, qu'ils prélèvent directement du **sang** grâce à leur **transporteurs GLUT1**

- Entrée du Glucose** dans l'érythrocyte via le **transporteur GLUT1**
- Glycolyse Anaérobie** → **Lactate** + **ATP**

Le **Lactate** est libéré dans le sang, il peut être **capté et dégradé** par divers organes (**cœur, rein,...**) ou servir de **substrat** à la **Néoglucogénèse** (**foie, rein**)



Importance de la Voie des Pentoses Phosphates dans les GR

Le **métabolisme des cellules nucléées** aboutit à la formation d'**espèces réactive de l'oxygène (=ERO)** tels que :

- L'**ion Superoxyde O₂⁻** (*peu toxique*)
- Le **Peroxyde d'Hydrogène H₂O₂** (*peu toxique*)
- Le **Radical Hydroxyle HO[•]** (*très toxique*)



Ils sont produits de **manière physiologique** au niveau de la **CRM (+++)**, des **peroxysomes**, des **microsomes**,...

→ **Rôle essentiel** dans la **signalisation** mais **risque d'oxydation des protéines** (*enzymes, canaux,...*), **des lipides** (*membranes*) et **des acides nucléiques** (*mutation de l'ADN*) si leur quantité est **trop élevée (= stress oxydant)** → **Systèmes de neutralisation des ERO**



Dans les cellules nucléées :

1. L' $O_2^{\cdot -}$ est produits à partir de l' O_2 (CRM+++)
2. L' $O_2^{\cdot -}$ est neutralisé en H_2O_2 par les **Superoxydes Dismutases**
3. L' H_2O_2 est capable de se transformer en **HO \cdot très toxique...** Il faut donc le neutraliser \rightarrow 2 systèmes :
 - **Glutathion Peroxydase + Glutathion Réductase** : enzymes cytosoliques réduisant l' H_2O_2 en H_2O (eau) grâce à l'oxydation de 2 molécules de Glutathion. Le **NADPH** est nécessaire pour permettre le turn over du Glutathion réduit.
 - **Catalase** : enzyme peroxysomale neutralisant l' H_2O_2 en $O_2 + H_2O$. Le **NADPH** n'est pas nécessaire au fonctionnement de l'enzyme.

Les **érythrocytes** doivent se protéger contre les **ERO exogènes** (provenant des cellules nucléées) et **endogènes** (provenant de l'oxydation de l'hémoglobine par l' O_2)

Problème : **pas de peroxysomes = pas de Catalase**
 \rightarrow Seul le système de la **Glutathion Peroxydase** est capable de neutraliser les ERO \rightarrow **Besoins en NADPH +++** \rightarrow **Importance de la voie des Pentose Phosphates +++**



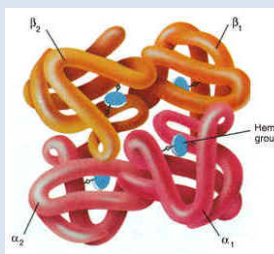
L'**accumulation d'ERO** dans les érythrocytes conduit à :

- L'oxydation de l'**ion ferreux (Fe $^{2+}$)** de l'**Hémoglobine** en **ion ferrique (Fe $^{3+}$)** \rightarrow **Méthémoglobine**
- fragilise leur **membrane** (oxydation des lipides et protéines)
 \rightarrow **Hémolyse = Destruction des GR**

Liaison de l' O_2 à l'hémoglobine

L'**hémoglobine** est une protéine tétramérique composés de 4 chaînes polypeptidiques nommées **Globines** (2 α + 2 β). Chaque Globine contient une molécule d'**Hème** (=porphyrine + ion Fer).

L'**Hème** contient un atome de Fer sous forme d'**ion ferreux Fe $^{2+}$** capable de lier l' O_2 .



L'**hémoglobine** fixe l' O_2 dans les poumons et le libère au niveau des tissus sous l'effet :

- du **CO $_2$** (rejeté par le métabolisme cellulaire)
- d'une \searrow **du pH** (ex : fermentation lactique au niveau musculaire)
- du **2,3 BisPhosphoGlycérate = 2,3 BPG**

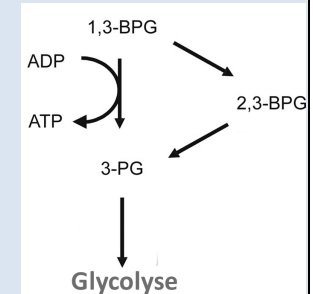
Le **2,3 BPG** est un effecteur allostérique négatif de l'**hémoglobine** :

\searrow **affinité de l' O_2 pour l'hémoglobine** \rightarrow **Libération de l' O_2 favorisée au niveau tissulaire**

Shunt du 2,3 BPG :

A partir d'un métabolite de la Glycolyse, le **1,3 BPG** :

1. Isomérisation en **2,3 BPG** grâce à la **1,3 BPG Mutase**
2. Retour vers la Glycolyse : déphosphorylation en **3 PG** par la **2,3 BPG Phosphatase**



\rightarrow Le **shunt du 2,3 BPG** est une voie détournée de la glycolyse

\rightarrow L'étape catalysée la **PGK** et permettant le **production d'une molécule d'ATP** est court-circuitée

!/\! Le bilan de la glycolyse en ATP est alors nul !/\!
 balance entre production d'ATP et production de 2,3 BPG

NB : La **production de 2,3 BPG** est augmentée dans les érythrocytes dans les cas où l'**air est pauvre en O $_2$** (ex : adaptation à l'altitude)

C – Autres Organes

D'autres organes ont pour substrat unique ou quasi-unique le **Glucose** : la **médulla rénale** (partie centrale du rein), la **rétine**, les **leucocytes**, la **peau**, les **testicules**,...

