

Vue globale du métabolisme



Quel type de molécules retrouve-t-on dans un tel repas ?

Les SIMPSON

« Plus jamais je ne toucherai à du chili...Mmmh du chili... Mmmh doonut... »

J'ai tellement mangé que les 7 groupes alimentaires sont dans mon bidon :

- ❖ Les viandes, poissons et œufs
- ❖ Les fruits et légumes
- ❖ Les féculents et céréales
- ❖ Les produits laitiers (sont nos amis pour la vie...)
 - ❖ Les produits sucrés
 - ❖ Les matières grasses
 - ❖ Les boissons

Des Glucides

Polysaccharides :

- **Amidon** +++ : aliments d'origine végétale
- **Glycogène** --- : Aliments d'origine animale (très peu présent car dégradé après la mort de l'animal)

Disaccharides :

- Saccharose
- Lactose
- Maltose

Monosaccharides :

- Glucose : produits sucrés, plantes
- Fructose : fruits, miel
- Galactose : lait
- Mannose, Ribose : peu

Fibres alimentaires, indispensables au transit intestinal : polysaccharides présents chez les végétaux (cellulose, hémicellulose, pectine, gommes ...) non absorbés car non dégradés par les enzymes du tube digestif humain
Fruits, légumes, céréales...

Nous allons étudier le comportement de l'organisme face à l'arrivée de ces aliments

Des Lipides

- ✚ Triglycérides (TAG)
- ✚ Phospholipides
- ✚ Cholesterol/Ester de Cholesterol

- ➔ Contiennent TOUS des AGs :
- Saturés
 - Mono-insaturés (AGMI)
 - Poly-insaturés (AGPI) de type ω-3 et ω-6 ➔ **sources d'AG essentiels !**



Des Protides

Origine animale +++ ou
d'origine végétale
→ Sources d'AA essentiels !

D'autres molécules sont aussi retrouvées :

- Des **Acides Nucléiques** : source de bases azotés et de ribose
- Des **Vitamines** : précurseurs des coenzymes
- Des **Sels Minéraux**
- De **l'Eau** : *solvant de la vie (c'est beau !)* réactif
- De **l'Alcool** (Ethanol) : Molécules énergétiques (> glucides) mais possède des **effets toxiques**



Nous ne nous intéresserons qu'aux Glucides, Lipides et Protides

Ce sont des molécules énergétiques (apportant des calories) → leur dégradation permet la production d'ATP

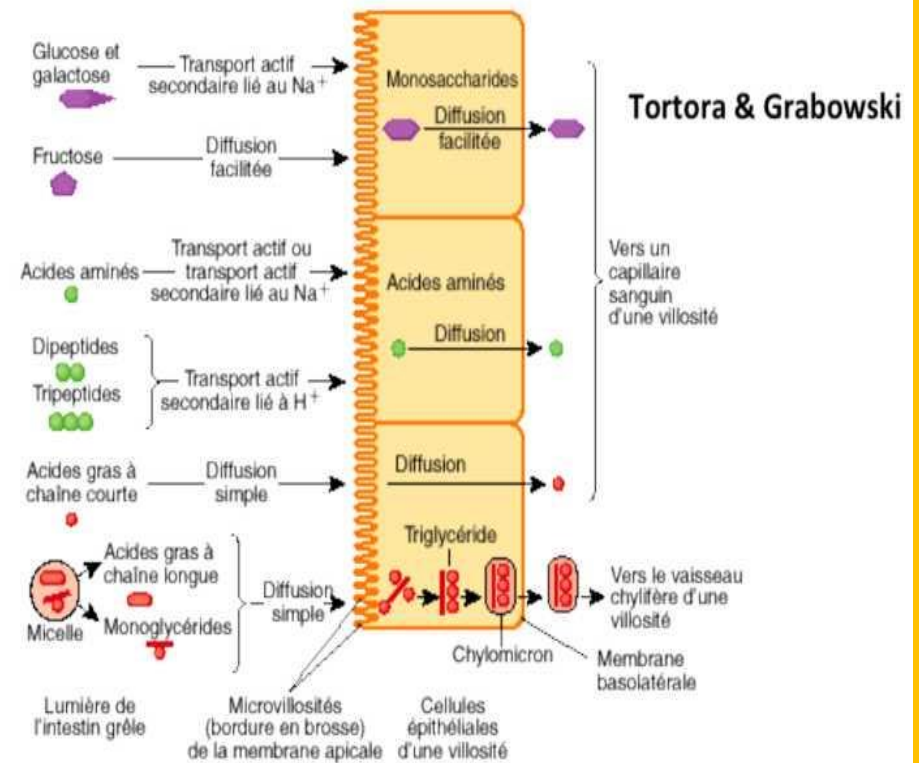
Les Vitamines et Sels Minéraux n'apportent pas d'énergie directement !

Pour information :

- 1g glucides/protides
→ 16,7kJ/mol = 4kcal/mol
- 1g lipides → 37,6kJ = 9kcal/mol

I/ Dégradation et absorption des nutriments

La première étape est la dégradation des aliments dans le tube digestif suivie de leur absorption dans la muqueuse intestinale



(a) Mécanismes par lesquels les nutriments traversent les cellules épithéliales des villosités

1) Les Glucides :

Molécules absorbables : Monosaccharides, Glycérol

⊙ **Polysaccharides :**

Amidon est hydrolysé en Maltose et Iso-Maltose

⇒ Enzymes : Amylase salivaire et pancréatique hydrolysant les liaisons $\alpha 1 \rightarrow 4$

NB : Les enzymes humaines n'hydrolysent pas les liaisons β -Glucose (cellulose +++)

⊙ **Disaccharides :**

- La Maltase hydrolyse le Maltose en Glucose
- La Saccharase (=Sucrase) hydrolyse le Saccharose en Glucose et Fructose
- La Lactase hydrolyse le Lactose en Glucose et Galactose

⊙ **Les Monosaccharides sont maintenant absorbables :**

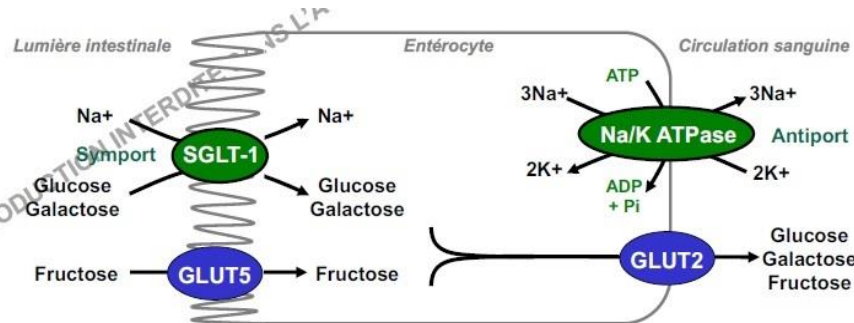
- Glucose et Galactose : entrent dans les entérocytes par un co-transporteur actif (symport) Na/Glucose → nécessite de l'ATP, SGLT1

- Fructose : entre dans les entérocytes par un transport facilité → ne nécessite pas d'ATP, GLUT5

NB : On est situé au pôle apical des entérocytes

⊙ **Passage dans la circulation sanguine :**

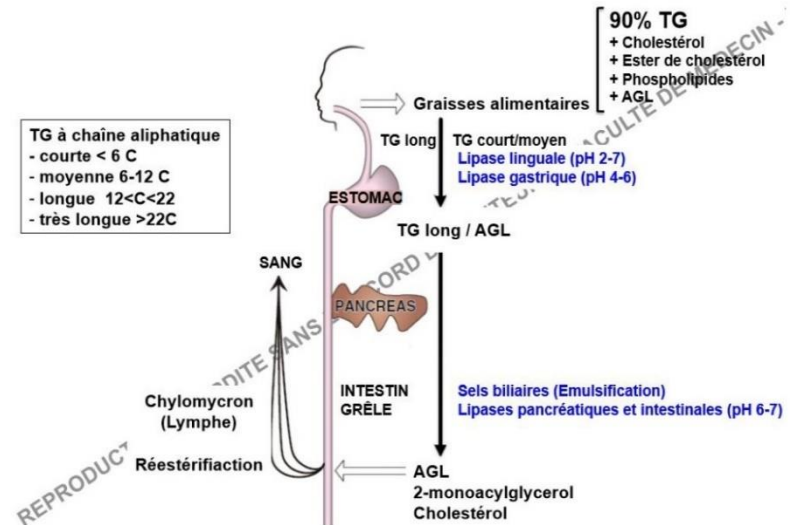
Glucose Galactose et Fructose sortent de l'entérocyte au pôle basal par le transporteur GLUT 2 et rejoigne la veine porte pour atteindre le foie



2) Les Lipides

Molécules absorbables : AG, MAG, Cholesterol, Glycérol

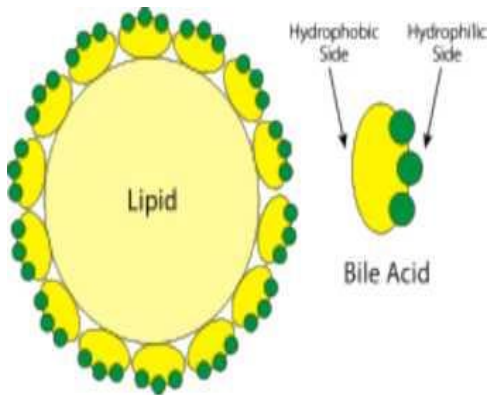
Dans le bol alimentaire, 90% des lipides sont des Triglycérides (TG) (=Triacylglycérols TAG)



Une distinction est faite selon la longueur des chaînes aliphatiques :

- Cavité buccale : Lipases linguales → TG courts et moyens
- Estomac : Lipases gastriques → TG courts et moyens
- Intestin grêle :
 - ⊙ Lipases pancréatiques
 - ⊙ Lipases intestinales
 - ⊙ Sels biliaires : emulsification



Les sels biliaires :

- Composés dérivés du cholestérol (#structurale)
- Synthétisés au niveau du foie, stockés dans la vésicule biliaire, relargués dans le duodénum par la bile
- Fonctionnement détergents / émulsifiants : ils vont entourer les TGs à chaîne longue permettant la formation de micelles mixtes

- Partie hydrophile du côté phase aqueuse du bol alimentaire
- Partie lipophile du côté du lipide

→ Solubilisation des lipides, ce qui rend les accessibles aux lipases

☼ **Dans la lumière intestinale : Hydrolyse des TG :**

La lipase pancréatique hydrolyse la liaison ester en position C1 et C3

→ 2 AGs et un MAG en C2

NB : Une lipase intestinale peut hydrolyser le MAG en AG + glycérol

☼ **Au pôle apical des entérocytes : Produits absorbés par la paroi intestinale par diffusion :**

MAG, AG, Cholesterol, Glycérol

☼ **Dans l'entérocyte :**

Les AG à chaîne longue et les MAG sont retransformés en TG et sont empaquetés avec du cholestérol alimentaire et des protéines spécifiques (ApoProtéine) dans une structure lipoprotéique appelée **chylomicron**

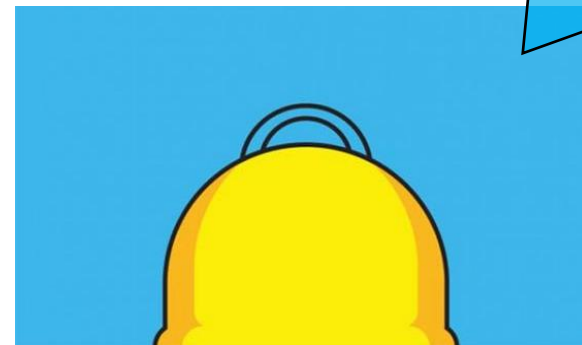
☼ **Au pôle basal de l'entérocyte :**

Les chylomicrons sont sécrétés par exocytose dans la lymphe qui rejoint la circulation veineuse via le canal thoracique

Les AG à courte et moyenne chaîne diffusent directement dans la circulation porte et rejoignent le foie, transportés par les molécules d'albumine

NB : Les lipides sont hydrophobes et doivent donc être transportés dans le sang

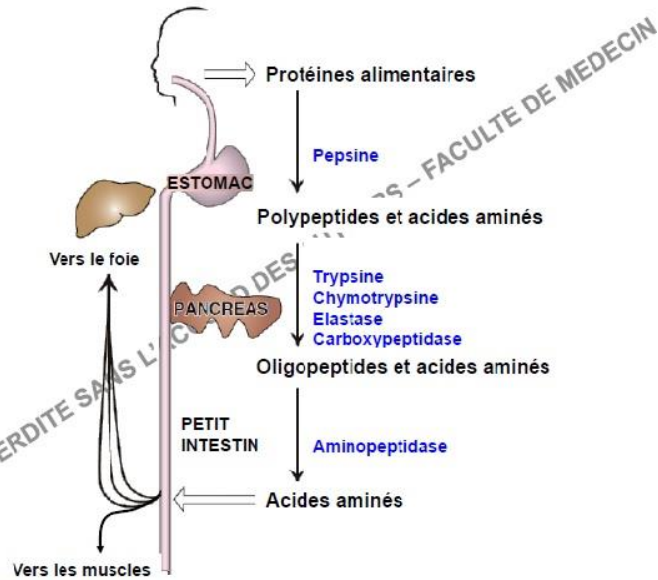
« Pas mes jambes,
je m'en sers tout le
temps, défonce
moi plutôt le crâne
! »



3) Les Protides

Molécules absorbables : AA, di/tri-peptides

DIGESTION DES PROTÉINES EXOGENES



(Absorption des acides aminés via différents systèmes de transport actif)

Les protéines sont dégradées en plus petits peptides et en AA par des peptidases :

Endopeptidases :

- Estomac : Pepsine
- Pancréas : Trypsine, Chymotrypsine, Elastase

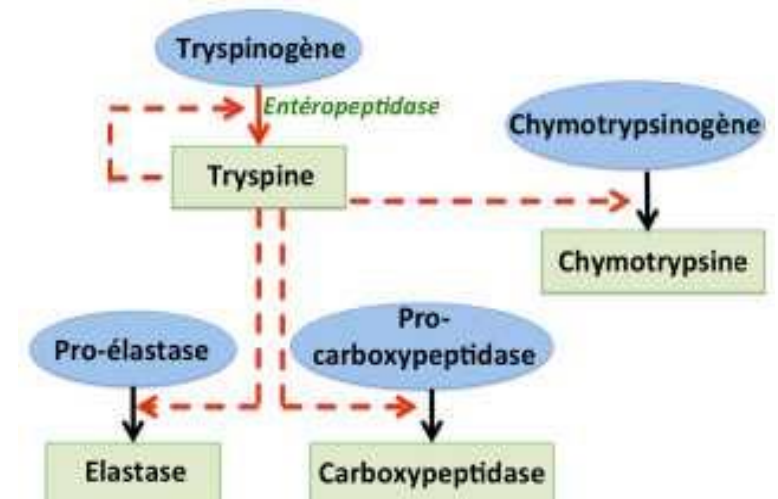
Exopeptidases : Carboxypeptidases et Aminopeptidases

Activation des peptidases pancréatiques :

1. Arrivée du bol alimentaire dans le duodénum → sécrétion du suc pancréatique contenant des zymogènes (précurseurs inactifs d'enzyme) : Pro-Elastase, Pro-Carboxypeptidases, Trypsinogène, Chymotrypsinogène
2. Dans le même temps, les glandes duodénales sécrètent l'**Entéropeptidase**
3. Clivage du Trypsinogène en Trypsine par l'Entéropeptidase → Enzyme active
4. Clivage de la Pro-Elastase, de la Pro-Carboxypeptidase, du Chymotrypsinogène → Enzymes actives



NB : La Trypsine clive aussi le Trypsinogène afin d'amplifier son action !



Les AA entrent dans les entérocytes et sont ensuite sécrétés dans la circulation porte → Foie

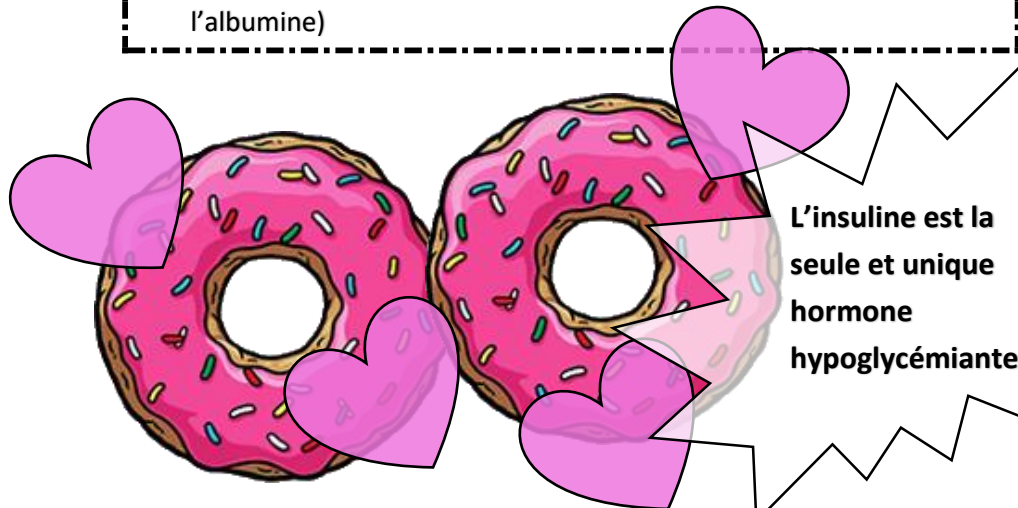
***NB** : En opposition avec les lipides : ils n'ont pas besoin d'être transportés dans la circulation sanguine, cependant, ils nécessitent différents systèmes de transports actifs pour être absorbés par les cellules*

II/ Phases Post Prandiale (de 0 à 5-8h) :

1) Réponse hormonale :

Après la digestion et l'absorption, les aliments ingérés parviennent dans le sang sous forme de :

- ❖ **Glucose**
- ❖ **Acides Aminés**
- ❖ **Chylomicrons** (+ quelques AG a chaine courte/moyenne associées à l'albumine)



L'insuline est la seule et unique hormone hypoglycémiante

L'augmentation de la concentration de glucose dans le sang déclenche la sécrétion **d'insuline** par les cellules β des ilots de Langerhans du pancréas

Insuline	
Type d'hormone	Hormone polypeptidique (hydrophile)
Sécrétée par	Cellules β des ilots de Langerhans du Pancréas
Régulée par	<p>+ : stimulée par l'hyperglycémie</p> <p><i>A titre informatif :</i></p> <p>+ : stimulée par le système nerveux parasympathique (Acétylcholine)</p> <p>- : inhibée par le système nerveux orthosympathique (Adrénaline, Noradrénaline)</p>
Mode d'action	<p>L'insuline se lie à un récepteur membranaire de type Tyrosine Kinase (HP mais on aime la biocell #teamGilson #teamécharpe) qui déclenche :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Régulation de l'activité d'enzymes : modifications covalentes, allostériques • Régulation de la synthèse d'enzymes
Lieu d'action	<p>Foie, Muscle, TA surtout</p> <p>(+ beaucoup d'autres tissus...)</p>

NB : En condition d'**hyperglycémie**, la sécrétion de **Glucagon** par les cellules α du **pancréas** est **inhibée** \rightarrow le rapport **Insuline/Glucagon** augmente

<u>Effets de l'insuline</u>	<u>Mécanisme</u>
Métabolisme Glucidique	
Muscle et TA : Entrée de Glucose dans les cellules	Expression des transporteurs GLUT4 à la membrane
Activation Glycolyse	<p>Muscle et TA : \nearrow de l'afflux de Glucose dans les cellules (GLUT4)</p> <p>Foie : Induction génique de GK et de PK</p> <p>\rightarrow Régulation transcriptionnelle</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <p>Déphosphorylation de l'enzyme bi-fonctionnelle PFK2/FBP2 \rightarrow activité Kinase \rightarrow \nearrow [F2,6-BisP] \rightarrow activation allostérique de PFK-1</p> </div> <p>Déphosphorylation de PK \rightarrow Activation de PK</p>
	<p>\nearrow Transformation</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;"> Pyruvate \rightarrow Acétyl-CoA </div> <p>Déphosphorylation/activation de la PDH par la PDH phosphatase</p>

<p>Foie : Inhibition Néogluconèse</p>	<p>Régulation transcriptionnelle de G6Pase et PEPCK \rightarrow répression de la synthèse</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <p>Déphosphorylation de l'enzyme bi-fonctionnelle PFK2/FBP2 \rightarrow activité Kinase \rightarrow \nearrow [F2,6-BisP] \rightarrow inhibition allostérique de la F1,6BisPase</p> </div>
<p>Foie et Muscle : Activation Glycogénogenèse</p>	<p>Induction génique de la GS</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <p>Dégradation de l'inhibiteur 1 \rightarrow PP1 présente \rightarrow Déphosphorylation/activation de GS</p> </div>
<p>Foie et Muscle : Inhibition Glycogénolyse</p>	<div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <p>Dégradation de l'inhibiteur 1 \rightarrow PP1 présente \rightarrow Déphosphorylation de GP et PhK \rightarrow Inhibition de GP et PhK</p> </div>
<p>Activation voie des PP</p> <p><i>NB</i> : la voie des PP est ubiquiste</p>	<p>Induction génique de la G6P DH</p>

Métabolisme Lipidique	
Muscle et TA : Dégradation des TG extracellulaire (des Chylomicrons et VLDL)	Induction génique de la Lipoprotéine Lipase (LPL)
Foie, TA : Activation Biosynthèse des AG	En amont : Stimulation de la Glycolyse , de la PDH , de l'export du Citrate vers le Cytosol, de la Citrate Lyase Induction Génique + Déphosphorylation/Activation de l'Acétyl-CoA Carboxylase (ACC) Induction génique de l'Acide Gras Synthase
Foie, TA : Activation Biosynthèse des TG	Synthèse de Glycérol-3P (à partir du DHAP fournit par la Glycolyse) Activation des AcylTransférases
TA : Baisse de la dégradation des TG intracellulaire	Activation de PDE → diminuer la concentration d'AMPc → PKA inactive

	Déphosphorylation de la Lipase Hormono Sensible (LHS) et des périlipines → LHS inactive + périlipines bloquent l'accès à la goulette lipidique (métaphore : remparts)
--	--

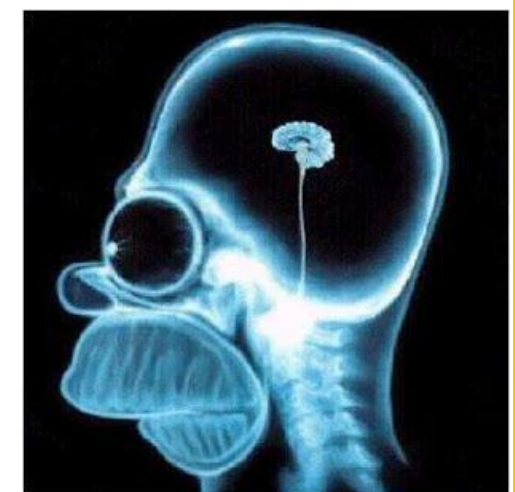


« S'il vous plait ne me
mangez pas, j'ai une
femme et des enfants.
Mangez-les ! »

2) Métabolisme Glucidique :

<p>Foie (Hépatocytes)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Entrée du Glucose via GLUT2 (translocation indépendamment de la présence d'insuline) 2. Phosphorylation du Glucose en G6P via la Glucokinase <p>3. Glycogénogenèse → Glycogène</p> <p>Lorsque les réserves hépatiques de glycogène (100g) sont restaurées, le Glucose excédentaire est converti en AG :</p> <p>4. Glycolyse → Pyruvate → Acétyl-CoA → Lipogénèse</p> <p><i>NB : Le catabolisme total du Glucose en CO₂ + H₂O afin de produire de l'ATP (CK/CRM) est minime dans le foie.</i></p>
<p>MUSCLES (Rhabdomyocytes)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Entrée du Glucose via GLUT4 (translocation insulino-dépendant) 2. Phosphorylation du Glucose en G6P via les HexoKinases (isoformes I, II et III) 3. Deux possibilités : <p>➤ Glycogénogenèse → Glycogène</p> <p>➤ Glycolyse + catabolisme mitochondrial (CK/CRM) en CO₂ + H₂O → ATP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le Glucose est la source d'énergie préférentielle pour le muscle en phase PP

<p>TA (Adipocytes)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Entrée du Glucose via GLUT4 (insulino-dépendant) 2. Phosphorylation du Glucose en G6P via les HexoKinases (isoformes I, II et III) 3. Glycolyse : Pyruvate → Acétyl-CoA : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Soit Dégradation en CO₂ + H₂O → ATP ➤ Soit Lipogénèse <p><i>NB : La Glycolyse fournit aussi du DHAP qui peut être isomérisé en Glycérol-3P → Biosynthèse des TG</i></p>
<p>SNC (Cerveau)</p>	<p>Le Glucose entre via GLUT3 surtout (indépendamment de la présence d'insuline) pour y être catabolisé par la glycolyse et le métabolisme mitochondrial (CK/CRM) : CO₂ + H₂O → ATP</p>
<p>GLOBULES ROUGES (Erythrocytes)</p>	<p>Le Glucose entre via GLUT1 surtout (indépendamment de la présence d'insuline) Et subit la Glycolyse anaérobie → ATP + Lactate</p>



3) Métabolisme Lipidique :

Les **Chylomicrons naissants** produits par les entérocytes sont déversées dans la circulation lymphatique puis rejoignent la circulation sanguine où reçoivent *ApoCII* et *ApoE* des HDL, les **Chylomicrons** alors **matures** circulent jusqu'aux tissus périphériques.

Les Chylomicrons sont composés de :

- **Lipides** (98%) : TG (>90%), Phospholipides, Cholestérol
- **Protéines** (2%) : ApoProtéines

Les **TG** des Chylomicrons sont hydrolysés au niveau des capillaires des tissus musculaires et adipeux par la Lipoprotéine Lipase (LPL) activée par **l'Apo C-II** (Apoprotéine) → Diminution de la taille et de la teneur en TG des **Chylomicrons**

Il en résulte **des Reliquats de Chylomicrons ou Remnants** qui sont captés par le foie grâce à **l'Apo E** et dégradés.

Les **AG** libérés par l'hydrolyse des **TG** contenus dans les **Chylomicrons** pénètrent dans les cellules :

- Par **diffusion libre** à travers la membrane
- Via le transporteur **FAT/CD36**

<p>Foie : (Hépatocytes)</p>	<p>Captage des reliquats de Chylomicrons (remnants) et dégradation grâce à une lipase hépatique spécifique → Libération d'AG, de Cholestérol, de Glycérol...</p> <p>Le Glucose est converti en AG (Lipogenèse) → Les AG néoformés peuvent :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Servir à la synthèse de TG → empaquetés avec du Cholestérol, des Phospholipides et des Protéines dans des Lipoprotéines nommées VLDL → sécrétés dans la circulation sanguine directement (<i>pas de passage via la lymphe ++</i>) • Être stockés in situ (minime comparé au stock du TA)
<p>Muscles : (Squelettiques)</p>	<p>Captent les AG issus de l'hydrolyse des TG contenus dans les Lipoprotéines (Chylomicrons/VLDL) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Production d'ATP (β-Oxydation, CK/CRM)
<p>TA : (Adipocytes)</p>	<p>Captent les AG issus de l'hydrolyse des TG contenus dans les Lipoprotéines (Chylomicrons/VLDL) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biosynthèse de TG → mise en réserve dans les gouttelettes lipidiques : Stock majoritaire +++ • Production d'ATP (β-Oxydation, CK/CRM)
<p>SNC :</p>	<p>N'utilise pas les AG comme substrat énergétique <i>NB : Le SNC est capable d'effectuer la Lipogenèse à partir de Glucose (ou de CC) afin de produire des lipides complexes directement intégrés dans la structure des membranes.</i></p>

4) Métabolisme Protidique

NB : Dans le cadre d'une alimentation équilibrée, les AA ne sont pas utilisés comme substrats énergétiques

Les **AA** sont utilisés comme **précurseurs** d'autres molécules notamment les hormones

En cas **d'excès**, le foie est capable de **dégrader les AA** via des réactions de **transamination** ou de **désamination** en :

- Squelettes carbonés (**α -céto acides**) :
 - ➔ Dégradés en $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ATP}$
 - ➔ Utilisés dans les voies de biosynthèses (Cétogenèse, NGG)
- Ammoniac (**NH_3**) ➔ neutralisé en **urée** via l'uréogénèse, l'urée est sécrétée dans le sang et éliminée par les reins

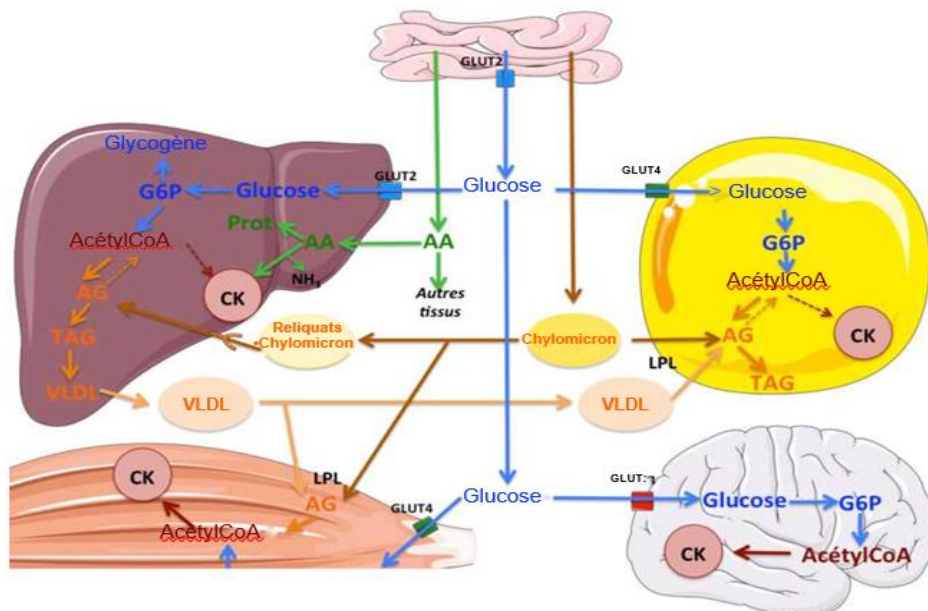
III/ Phase Post Absorptive (de 8 à 16h)

1) Réponse Hormonale

En phase **Post-Ab**, l'apport de nutriment exogènes s'est arrêté : l'organisme doit mobiliser les réserves qu'il a constitué pendant la phase Post-Prandial afin de fournir aux différents organes les substrats énergétiques dont ils ont besoin

- La diminution de Glucose dans le sang déclenche la sécrétion de Glucagon par les cellules α des îlots de Langerhans du pancréas


NB : Alors qu'il n'existe qu'une seule hormone hypoglycémiante, l'insuline, il existe plusieurs hormones hyperglycémiantes ➔ nous allons parler seulement du glucagon et de l'adrénaline



a) Glucagon

<u>Glucagon</u>	
Type d'hormone	Hormone polypeptidique (hydrophile)
Sécrétée par	Cellules α des ilots de Langerhans du Pancréas
Réglée par	<p>+ : stimulée par l'hypoglycémie</p> <p><u>A titre informatif :</u></p> <p>+ : stimulée par le système nerveux orthosympathique (Adrénaline, Noradrénaline)</p> <p>- : inhibée par le système nerveux parasymphatique (Acétylcholine)</p>
Mode d'action	<p>Le Glucagon se lie à un <i>récepteur membranaire de type Rc couplé à une protéine G (HP #teamGilson #teamécharpe)</i> activant la cascade de l'AMPc/PKA</p> <p>Deux types de réponses :</p> <ul style="list-style-type: none"> Régulation de l'activité d'enzymes : modifications covalentes Régulation de la synthèse d'enzymes
Lieu d'action	<p>Foie ++</p> <p>∅ récepteurs au niveau du muscle !!</p>

NB : En condition d'hypoglycémie, la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas est inhibée \rightarrow le rapport Insuline/Glucagon diminue

<u>Effets du Glucagon (Foie)</u>	<u>Mécanisme</u>
Métabolisme Glucidique	
Inhibition Glycolyse 	Régulation transcriptionnelle de PK \rightarrow répression de ses gènes Phosphorylation de l'enzyme bi-fonctionnelle PFK2/FBP2 \rightarrow Activité phosphatase \rightarrow \downarrow [F2,6BisP] \rightarrow Inhibiteur allostérique de PFK 1 Phosphorylation de PK \rightarrow Inhibition de PK
Activation Néoglucogénèse	Régulation transcriptionnelle de G6Pase et PEPCK \rightarrow activation de leurs gènes Phosphorylation de l'enzyme bi-fonctionnelle PFK2/FBP2 \rightarrow Activité phosphatase \rightarrow \downarrow [F2,6BisP] \rightarrow Activation allostérique de F1,6bisPase
Inhibition Glycogénogénèse	Phosphorylation de GS \rightarrow inhibition de GS
Activation Glycogénolyse	Phosphorylation/activation de GP et PhK Synthèse de l' inhibiteur 1 \rightarrow PP1 désactivée



Métabolisme Lipidique

Inhibition **Lipogenèse**

Régulation transcriptionnelle de l'Acétyl-CoA Carboxylase (**ACC**) et de l'Acide Gras Synthase (**AGS**) → Diminution de leur **synthèse**

Phosphorylation/Inhibition de l'ACC

Le **Glucagon** est l'**hormone hyperglycémiant principale**.

En phase **PA**, c'est surtout elle qui permet le maintien de la **normoglycémie** !

Adrénaline

Adrénaline

Type d'hormone	Hormone monoaminée (hydrophile) →
Sécrétée par	Médullosurrénale + Neurones
Régulée par	Surtout sécrétée en condition de stress, d'effort physique et d'hypoglycémie (elle agit en synergie avec le glucagon) → Hormone du stress
Mode d'action	Identique à celui du Glucagon
Lieu d'action	Muscles +++ et TA <i>(+ beaucoup d'autres tissus comme le foie, non détaillé cette année)</i>

Effets de l'Adrénaline

Mécanisme

Métabolisme Glucidique

FOIE	Inhibition Glycogénogenèse	Régulation transcriptionnelle PK → répression de ses gènes Phosphorylation de l'enzyme bi-fonctionnelle PFK2/FBP2 → Activité phosphatase → ↓ [F2,6BisP] → Inhibition allostérique de PFK 1 Phosphorylation/inhibition de PK
	Activation Néogluco-genèse	Régulation transcriptionnelle de G6Pase et PEPCK → activation de leurs gènes Phosphorylation de l'enzyme bi-fonctionnelle PFK2/FBP2 → Activité phosphatase → ↓ [F2,6BisP] → Activation allostérique de F1,6bisPase
FOIE + MUSCLES	Inhibition Glycogénogenèse	Phosphorylation/inhibition de GS
	Activation Glycogénolyse	Phosphorylation/activation de GP et PhK Synthèse de l'inhibiteur 1 → PP1 désactivée

Métabolisme Lipidique	
Inhibition Lipogénèse	Régulation transcriptionnelle de l'Acétyl-CoA Carboxylase (ACC) → Diminution de sa synthèse Phosphorylation/Inhibition de l' ACC
Augmentation de la dégradation des TG intracellulaires	Phosphorylation/Activation de la Lipases Hormono Sensible (LHS) Phosphorylation des Pérlipines qui laissent le champ libre à la LHS

	<p>en Glucose (la réserve hépatique est de 100g)</p> <p>Néoglucogénèse (dans un second temps) : synthèse de Glucose de novo à partir de différents précurseurs (Alanine, Lactate, Glycérol, AGI)</p> <p>Le foie dégrade des AG provenant notamment de ses réserves via la β-Oxydation/CK/CRM en CO₂ + H₂O → ATP</p> <p>La cétogénèse augmente mais reste faible</p>
Muscles	<p>Les cellules musculaires utilisent surtout des AG (provenant notamment de l'hydrolyse des TG adipocytaires) comme substrats énergétiques → Dégradation via la β-Oxydation/CK/CRM en CO₂ + H₂O → ATP</p>
TA (Adipocytes)	<p>Les TG contenus dans les gouttelettes lipidique adipocytaires sont hydrolysés en Glycérol + AG = Lipolyse</p> <ul style="list-style-type: none"> Les AG sécrétés dans le sang se lient à l'Albumine et parviennent aux différents organes Le Glycérol est sécrété dans le sang et parvient au foie qui sert comme

L'adrénaline n'inhibe pas la Glycolyse dans les muscles !!

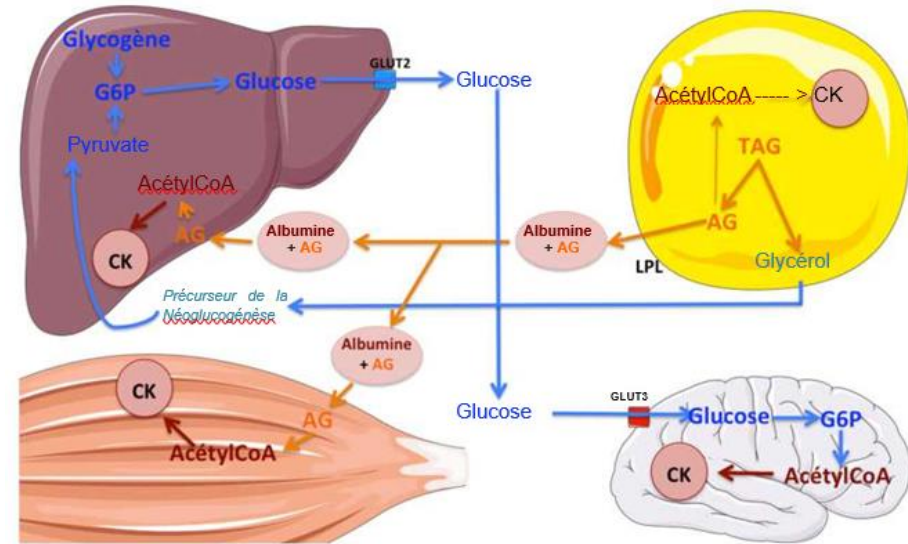
NB : Au contraire, elle la stimule indirectement en augmentant la concentration de Glucose dans les cellules musculaires en stimulant la Glycogénolyse

2) Relations inter tissulaires

Foie (Hépatocytes)	<p>Le foie a pour rôle le maintien de la normoglycémie (afin de fournir du glucose au SNC et aux GR par 2 moyens :</p> <p>Glycogénolyse (dans un premier temps) : Dégradation de Glycogène</p>
---------------------------	--

	<p>précurseur à la Néoglucogénèse</p> <ul style="list-style-type: none"> Certains AG sont dégradés in situ pour fournir de l'énergie au TA via la β-Oxydation/CK/CRM
SNC	<p>Le Glucose entre via GLUT 3 surtout (indépendamment de la présence d'insuline) et subit la Glycolyse aérobie → Glycolyse/CK/CRM en $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ → ATP</p>
Globules rouges (Erythrocytes)	<p>Le Glucose entre via GLUT 1 surtout (indépendamment de la présence d'insuline) et subit la Glycolyse anaérobie → ATP + Lactate</p> <p>Le Lactate est envoyé au foie qui s'en sert comme précurseur de la Néoglucogénèse</p>

NB : Les GR n'ont pas de mitochondries ++

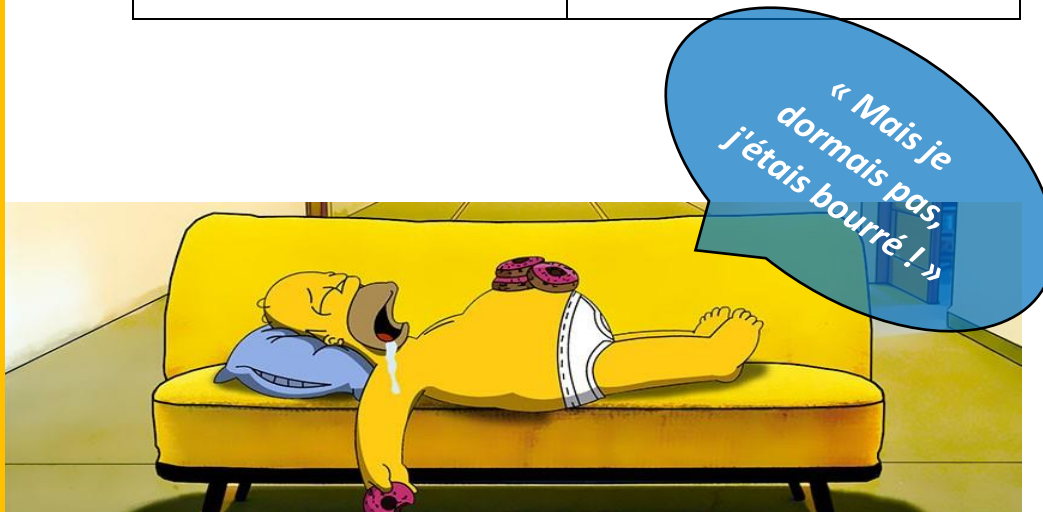


IV/ Jeune prolongé/ non physiologique (au-delà de 16h)

La situation de **jeune prolongé** n'est pas physiologique !

C'est un véritable défi pour l'organisme qui, malgré le déficit en substrats énergétiques, doit tout mettre en œuvre afin de **maintenir les fonctions vitales des organes**

La sécrétion de **Glucagon** augmente et son action est couplée à celle de **l'Adrénaline** notamment (+ d'autres hormones, HP)



a) Jeune non physiologique court (16-48h)

Les réserves de Glycogène hépatique sont épuisées

Deux mécanismes :

- **Néoglucogénèse hépatique puis rénale et intestinale** : à partir du Glycérol, du Lactate et des AA produits par la Protéolyse musculaire
- **Lipolyse adipocytaire**

L'afflux d'AG et d'AA cétoformateur vers le foie amplifie la **Cétogénèse hépatique** → Utilisation par : le **cerveau**, les **muscles**, le **rein**

La protéolyse musculaire libère des **AA** dans le sang (**Glutamine et Alanine ++**) qui sont surtout utilisés en tant que substrat de la **Néoglucogénèse**

Distinction entre situation normale et situation d'acidose :

Normale : l'ammoniac est détoxifié principalement par les hépatocytes **périportaux** (93%) via l'**uréogénèse** où l'urée produite est éliminée par le rein. La glutaminogénèse des hépatocytes périverneux (7%) et l'amoniogénèse rénale fonctionnent au ralenti.

Acidose : l'uréogénèse des hépatocytes périportaux est au ralenti (évite de consommer le bicarbonate). Les hépatocytes **périverneux** prennent le relai avec la **glutaminogénèse** puis le rein avec l'**ammoniogénèse** qui viennent tamponner les protons avec le NH₃ produit et libération de NH₄⁺ dans les urines.

b) Jeune non physiologique long (plusieurs jours/ semaines)

La **Protéolyse musculaire** est dangereuse pour la survie de l'organisme (fonte musculaire, dégâts **irreversibles**) → Diminution de la Protéolyse → Diminution de l'**Afflux d'AA** → Diminution de la **Néoglucogénèse hépatique, rénale et intestinale** → le Glucose est réservé aux **Globules Rouges** surtout et dans une moindre mesure au **SNC** (il consomme des CC)

La **Cétogénèse** se poursuit : Le **SNC (système nerveux central)** consomme de plus en plus de **CC** : 2/3 de ses apports énergétiques proviennent des CC

La Lipolyse se poursuit → Tous les tissus qui le peuvent passent au **régime lipidique strict** (*muscle, cœur, foie, rein*)

V/ Effort Physique



Non,
jamais !

L'effort physique est caractérisé par une **activité musculaire intense** qui nécessite de l'**énergie** et donc une dégradation importante de **substrats énergétiques**

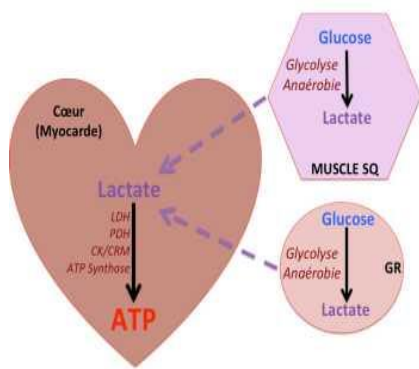
Dès le début de l'exercice, les médullosurrénales sécrètent de l'**Adrénaline**

Le rapport **Insuline/Glucagon** diminue à cause de la **consommation de Glucose plasmatique** et de l'inhibition de la **sécrétion d'Insuline par l'Adrénaline**

1) Métabolisme musculaire

Le **muscle squelettique** en activité utilise **différents substrats énergétiques** en fonction de la durée et de l'intensité de l'effort physique.

Chronologiquement :



1. Le pool **d'ATP** présent dans les cellules musculaires est **hydrolysé**

→ Production **d'énergie** très rapide

2. La voie Anaérobie Alactique se met en place :

→ Synthèse **d'ATP + AMP** à partir de **2 ADP** (Adénylate Kinase)

→ Synthèse **d'ATP + Créatine** à partir de **Créatine-P** et **d'ADP** (CPK)

3. Le métabolisme anaérobie se met en place :
L'Adrénaline stimule la Glycogénolyse musculaire → Le Glycogène musculaire est

dégradé en G6P

Pour l'instant, l'apport en O_2 n'est pas suffisant par rapport aux besoins énergétiques du muscle à l'effort

→ Glycolyse anaérobie : formation de **Lactate + ATP**

4. Le métabolisme aérobie se met en place :

L'organisme s'est adapté à l'effort, le rythme cardiaque et respiratoire a augmenté, les artères musculaires se sont dilatées → **l'Apport musculaire en O_2 est augmenté**

Les muscles squelettiques utilisent alors les substrats suivants :

- Le **Glucose** : issu du Glycogène musculaire ou de la circulation sanguine
- Les **AG** : issu des réserves intramusculaires de TG ou de la circulation sanguine

→ Lors d'un effort physique, les **Glucides** sont utilisés en premier. Les **AG** sont utilisés dès le début de l'effort physique et de manière croissante : ils **remplacent le Glucose lorsque l'effort est de longue durée**

Les **CC** sont utilisés par les muscles en cas **d'effort de longue durée**.

La **Protéolyse** augmente lors de **l'effort de longue durée** → La libération **d'Alanine** dans le sang (et d'autres AA) et l'utilisation des **AA** en tant que substrats énergétiques dans les muscles **augmentent**

Le **muscle cardiaque** capte le **lactate** libéré en grande quantité par le métabolisme musculaire, l'oxyde en Pyruvate qui est catabolisé → **ATP**

NB : Le Lactate est le substrat préférentiel du myocarde lors de l'effort

Dans les muscles squelettiques pendant la phase de récupération :

- La **CRM** phosphoryle **ADP → ATP**
- **L'ATP** est utilisé pour **rephosphoryler AMP → ADP (AK)** et la **Créatine → Créatine-P (CPK)**
- Le **Lactate → Glucose par le foie** (Néoglucogenèse) qui est utilisée pour la reconstitution des stocks de **Glycogène** dans les muscles et le foie
- La Protéosynthèse augmente

2) Origine du Glucose et des AG plasmatiques

Le Glucose plasmatique est capté par le muscle à l'effort, il provient de :

1. La **Glycogénolyse hépatique** (dans un premier temps) : dégradation du **Glycogène hépatique** → **libération dans le sang**
2. La **Néoglucogenèse hépatique** (dans un second temps) : **synthèse de Glucose à partir de Lactate +++** (cycle de Cori), **d'Alanine** et de **Glycérol**

Les **AG** plasmatiques proviennent de la **Lipolyse adipocytaires**



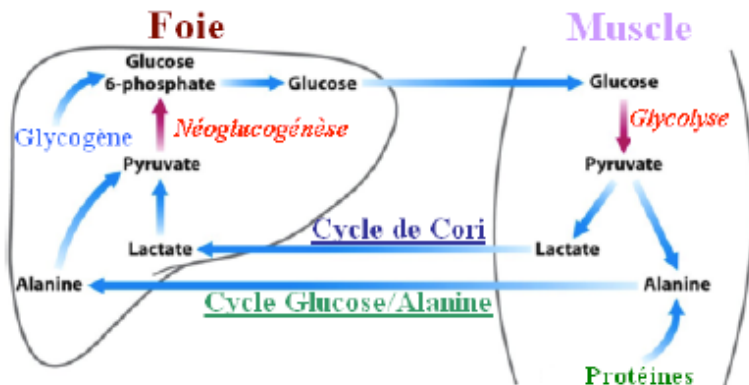
3) Cycle de Cori et Cycle Glucose/Alanine

Lors d'un effort prolongé, **Néoglucogénèse hépatique** et **Glycolyse musculaire** se font de manière simultanée.

Deux cycles se mettent en place entre le foie et les muscles :

- **Le cycle de Cori** : le **Lactate** d'origine musculaire est envoyé au **foie** qui le converti en **Glucose** via la **Néoglucogénèse** → Le Glucose est libéré dans le sang et retourne au muscle
- **Le Cycle Glucose/Alanine** : **l'Alanine** d'origine musculaire est envoyée au **foie** qui le converti en **Glucose** via la **Néoglucogénèse** → Le Glucose est libéré dans le sang et retourne au muscle

NB : ce cycle permet aussi l'export de l'azote vers le foie



VI/ Situation de Stress

Stress physique ou psychique :

- Sécrétion d'**Insuline**
- Sécrétion de **Glucagon**, d'**Adrénaline** et d'autres **hormones**

→ Libération de substrats énergétiques

Problème : effet délétère si individu prédisposé ou atteint de diabète ou de dyslipidémie (surtout si le stress est chronique)

VII/ Un mot sur le diabète

Le diabète est une pathologie liée à la déficience des mécanismes de régulation de la glycémie, conduisant à une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de sécrétion de l'insuline et/ou de l'action de cette hormone. → Glycémie à jeun > 1,26 g/L (7mM)

Quelques chiffres : En France, **3 Millions** de personnes sont atteintes de diabète

Dans le monde, **415 Millions** de personnes atteintes = 1 personne sur 11

Une personne meurt toutes les 6s à cause du diabète soit plus que le sida et la malaria réunis

De plus, ces chiffres augmentent chaque année !



Il existe deux grands types de diabète :

- **Diabète de type 1 (DT1)** : Survient habituellement dans l'enfance. Il est dû à une carence en insuline liée à la **destruction des cellules β du pancréas**. C'est une **maladie auto-immune** → **le système immunitaire du patient est dérégulé et attaque leurs propres cellules**
- **Diabète de type 2 (DT2) ++** (en plein essor): Survient en général à un **âge plus avancé** dans un contexte de **surpoids**. Il est dû à une **résistance à l'insuline** liée à une **anomalie de la signalisation de l'insuline** (par ex : des récepteurs à l'insuline) → Les cellules β répondent en augmentant leur sécrétion d'insuline → Au fur et à mesure, l'Insulinorésistance progresse, les cellules β sécrètent de + en + d'insuline jusqu'à les épuiser → **La sécrétion d'Insuline s'effondre**

Qu'est ce qui cause la dysfonction des récepteurs à l'insuline dans le DT2 ?

Les personnes en surpoids ont un taux d'AG circulants élevés

→ La quantité d'AG pénétrant dans les cellules est plus importante : catabolisme excessif des AG et accumulation anormale de ceux en excès sous forme de TG dans les cellules musculaires

→ La synthèse de TG et le catabolisme excessif des AG conduit à la formation d'intermédiaire (DAG, espèce réactive de l'oxygène...) qui interfèrent avec la voie de signalisation du récepteur à l'insuline → le signal n'est plus transmis

NB : on a une composante environnementale évidente (sédentarité, obésité, vieillissement...) mais il y a aussi une composante génétique

L'accumulation d'AG dans le sang est toxique (Lipotoxicité) responsable des complications du diabète sur le long terme : athéromes, AVC, infarctus, cécité, neuropathies... → **Complications microvasculaires**

La Lipolyse étant activée en permanence, l'afflux d'AG au foie est important est conduit à une **cétogenèse intense** → **Risque d'acido-cétose puis de coma acido-cétonique**

Merci à Alistair pour son implication dans le tutorat (Je me suis grandement inspiré de ses fiches qui datent de maintenant plusieurs années)

Merci à mes co-tutututs qui gèrent plus que jamais, Elise et Amaury, Team Bioch jusqu'à l'infini ...

Et aussi à nos vieux Thomas Ari Pauline, Mika François Shelsea et Nathan ! La Team Bioch c'est une grande famille 😊

Bon courage à tous les primants que je connais, notamment mes fillots officiels et officieux : Yoel, Alex, Pauline, Sarah, Sofiane, Rassim, Chloé et Emma

Aux doublants : c'est bientôt fini les amis ! Dans quelques mois la Paces sera oubliée (véridique) Iona la loca, Nans le loco, Julie la loki, Yasmineh la lokeh, Bastien le zin, Emma et Candice allez Nice, Iris (plus jamais sec le pastis)

Et tous les autres ...

Et voilà, c'est fini !! J'espère que cette fiche a pu vous aider !

Je vous annonce que vous êtes officiellement plus intelligent que le Président des Etats Unis d'Amérique !



GROS GROS BIG UP DE TOUTE LA TEAM BIOCH

Ne lâchez rien, en 3 semaines il est encore possible de prendre beaucoup de places !! (J'ai pris 200 places entre le CCB et le vrai concours) Donc accrochez-vous coute que coute, dans 3 semaines c'est les vacances

Le S2, c'est 100fois mieux 😊

WTF

