

L2



Date : Mardi 24/01/12

Professeur : Giudicelli

Nombre de pages : 16

UE NUTRITION

Ronéo n° : 4

Intitulé du cours : Biochimie – Aspect intégré du métabolisme

Chef Ronéo : Poiré Emeline

Binôme : Alexis et Xavier

**Corporation des
Carabins Niçois**

UFR Médecine
28, av. de Valombrese
06107 Nice Cedex 2
www.carabinsnicois.com
vproneo@gmail.com



BNP PARIBAS

ASPECT INTEGRE DU METABOLISME

I- Rappels sur les grandes voies métaboliques vues en P1 :

Diapo 2 :

Métabolisme = ensemble des réactions qui se déroulent au sein d'une cellule. Ces réactions s'intègrent dans 2 grandes voies métaboliques : - la voie de **synthèse** = voie anabolique qui consomme de l'énergie
- la voie de **dégradation** des macromolécules (essentiellement exogènes) = voie catabolique qui va produire l'énergie et les précurseurs métaboliques essentiels à la synthèse de l'anabolisme.

Ce qui est important ce sont les intermédiaires oxydo-réducteurs : NAD, NADP, FAD et ATP.

Diapo 3 :

Homéostasie métabolique = état physiologique où les concentrations des métabolites sont maintenues constantes (homéostasie glucidique, lipidique, calcique) par des mécanismes de régulation agissant sur des tissus de l'organisme.

C'est-à-dire que tous les éléments moléculaires d'une cellule, d'un organe, d'un tissu, d'un organisme seront soumis à des mécanismes de régulation de façon à ce qu'à chaque moment il y ait la quantité nécessaire pour la réalisation des réactions nécessaires à la survie de la cellule. Mais juste la quantité nécessaire, jamais moins, jamais trop.

Organes impliqués dans ce métabolisme intégré :

- Le foie : Organe central de régulation de l'homéostasie des métabolites dans le corps humain.

- Le tissu adipeux (TA): fonction de stockage d'énergie sous forme de TG. Mais surtout **organe endocrine** essentiel dans le contrôle de l'homéostasie des acides gras.

Le foie est capable de synthétiser et excréter des hormones spécifiques : les adipokines. Ces adipokines vont être directement impliquée dans l'homéostasie lipidique et dans la régulation de la prise alimentaire.

Le tissu adipeux a donc cette double fonction : - stocke les AG et les met à disposition des tissus qui en auront besoin en fonction de l'évolution métabolique de l'organisme.

- sécrète des adipokines qui interviennent directement dans la régulation homéostasique et dans la régulation du métabolisme énergétique.

En plus, ce tissu adipeux va sécréter des cytokines pro et anti-inflammatoires.

Adaptation métabolique au jeûne -> augmentation de la néoglucogénèse (NGG) + switch glucose vers AG comme source d'énergie.

Diapo 4 :

On repositionne les grandes voies métaboliques. Elles convergent vers l'Acétyl-CoA qui est le principal carrefour métabolique de l'organisme. A partir de cet Acétyl-CoA, la dernière phase sera strictement mitochondrial. L'Acétyl-CoA est totalement impliquée dans les mécanismes de régulation cellulaire.

Diapo 5 :

Concepts généraux :

On rappelle les molécules essentielles de ces différentes voies métaboliques :

- **l'ATP** = source universelle d'énergie. Il est généré par l'oxydation de substrats métaboliques au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale.

- **NAD** = Cofacteur essentiel des réactions cataboliques. Il intervient dans des réactions d'oxydation de substrat.

- Le **NADP** = Cofacteur essentiel des réactions anaboliques (biosynthèse d'AG, du cholestérol). Il intervient dans des réactions de réduction de substrats.

Anabolisme et **catabolisme** ont souvent des localisations cellulaires différentes.

Diapo 6 :

Réserves énergétiques :

Ce qui est important ce sont les molécules à haut potentiel énergétique (HPE) qui vont venir directement de l'alimentation et qui vont apporter les besoins énergétiques à la cellule :

- les **glucides** sous forme de glucose. Ils peuvent être stockés dans le muscle et le foie. Pour le muscle (les 2/3 du glucose) = stocké en glycogène et source d'énergie pour le muscle. Ne sert pas dans la régulation de la glycémie. Dans le foie (le 1/3 du glucose), le glucose servira à l'homéostasie générale et en particulier au maintien de la normoglycémie.

Dans le cadre d'un jeûne, les réserves musculaires sont totalement épuisées en 48h.

Si l'organisme est soumis à un exercice intense et durable, toutes les réserves de glycogène musculaire sont épuisées en 30min.

- les **lipides** sont les molécules qui ont le plus fort potentiel énergétique. Ce sont des molécules hydrophobes, amphiphiles : elles ont une grande partie hydrophobe et une tête hydrophile (le COO⁻). Ces lipides ne peuvent pas se déplacer librement à cause de leur structure hydrophobe. Ce sont des molécules de faible densité (chylomicrons, LDL) caractérisées par un stockage important de lipides.

Comme ils sont stockés dans une structure particulière (TA), ces lipides vont être mobilisés plus tardivement : il faut que l'effort dure au moins 30 min pour que les lipides puissent venir suppléer les glucides. Les lipides prennent toute leur importance dans le cas de jeûne prolongé puisqu'à partir des AG, on va générer de l'Acétyl-CoA qui va produire les corps cétoniques.

- Les **protéines musculaires** ne sont peu ou pas utilisées comme substrat énergétique. Ils sont utilisés seulement si :
-> prise alimentaire très riche en protéines, on a un excès d'AA, le foie va les dégrader et utiliser leur faible capacité énergétique pour produire de l'énergie.

-> jeûne prolongé depuis longtemps, toutes les autres réserves énergétiques ont été épuisées. Toujours pour maintenir la normoglycémie et approvisionner les érythrocytes et le cerveau de substrat énergétique, on ira puiser dans les protéines pour pourvoir les cellules hépatiques en substrat de la NGG.

Sinon, les protéines interviendront essentiellement dans des rôles structuraux (protéines de structures), ou encore toutes les protéines qui vont maintenir l'architecture de la cellule dans sa situation optimale de fonctionnement, les protéines de fonction (enzymes).

Diapo 7 :

Les molécules énergétiques :

Les molécules qu'on va rencontrer dans l'étude du métabolisme (Giudi ne fait que les citer et n'insiste pas sur la diapo) seront :

Glucose provient de l'alimentation.

Lactate ne provient pas de l'alimentation mais sera un métabolite réactionnel important.

Le glycérol ne provient pas de l'alimentation mais de l'hydrolyse des TG au niveau du TA. Ce glycérol pourra être utilisé comme substrat de la NGG.

Diapo 8 :

Concernant les AG, on a vu le rôle important des AG libres (= non estérifiés) en opposition aux AG qui sont stockés sous forme de TG qui eux sont estérifiés à une molécule de cholestérol.

Les corps cétoniques (CC) : indispensables, ce sont des molécules qui dans l'état physiologique sont peu produits et peu utilisés. Ils seront utilisés au niveau du SNC dans des conditions physiologiques pour apporter des substrats de la lipogenèse.

Quand on regarde la cervelle, c'est une structure riche en AG. Or, on sait que les AG circulants ne peuvent pas aller au SNC à cause de la barrière hémato-encéphalique. Donc le SNC est un lieu de synthèse d'AG important pour aboutir à la production de ces lipides complexes (phospholipides, sphingolipides, glycérolipides) qui sont indispensables à la structure des différents éléments composants le SNC et qui sont également utilisés comme médiateurs cellulaires.

Il est donc nécessaire qu'il y ait une activité de lipogenèse importante au niveau du SNC. Pour cela, les cellules du SNC doivent être approvisionnées en intermédiaires moléculaires qui permettent cette lipogenèse. Parmi ces intermédiaires moléculaires qui seront utilisés, il y aura les CC.

C'est pour cela qu'il y aura toujours à l'état physiologique une synthèse de CC. Il y aura également une homéostasie de ces CC, plus particulièrement du beta-hydroxy-butyrate, pour approvisionner les cellules du SNC en substrat de la lipogenèse.

Les CC franchissent sans pb la barrière hémato-encéphalique.

Les triglycérides (TG) sont les formes de stockage des AG non utilisés par l'organisme. On retrouve ces TG à 90% stockés dans la goutte lipidique des adipocytes. On les retrouve aussi au niveau du foie pour servir de réserve énergétique des cellules hépatiques ou pour servir à la synthèse de lipides complexes, à la synthèse de certaines hormones lipidiques.

Diapo 9 :

« Je ne vais pas m'attarder sur cette diapo ». Juste on va parler de la compartimentation qui est un élément clef des mécanismes de régulation. La cellule, afin de maîtriser toutes ces voies métaboliques, va mettre en place une compartimentation. Ainsi, la partie importante du catabolisme, c'est la dernière partie qui va dégrader l'Acétyl-CoA en CO₂ et en H₂O, sera strictement mitochondriale.

Les grandes voies de synthèse (biosynthèse du cholestérol, lipogenèse, synthèse de nombreuses macromolécules) siègeront au sein du cytosol.

II- Métabolisme intégré :

Diapo 10 :

Fonctions métaboliques des différents organes :

L'intestin : il aura pour fonction d'absorber toutes les molécules simples présentes dans le bol alimentaire et qui auront été dégradées : - via le broyage mécanique et enzymatique au niveau de l'estomac
- via la dégradation protéolytique et lipidique suite à l'action des protéases sécrétées par le pancréas exocrine et suite à l'action de la lipase intestinale.

On se retrouve avec des molécules simples (AA, AG, glucose). Ces molécules simples vont intégrer l'entérocyte et vont transiter, pour les AA et glucose, par les entérocytes (rentrer au pôle apical et sortir au pôle baso-latéral), et pour les lipides, ils vont être stockés dans des structures lipoprotéiques (chylomicrons) pour être exportées.

Les systèmes portal et lymphatique :

Ces molécules simples (nutriments) vont converger vers le foie

- via le système portal, on va transporter de l'entérocyte vers le foie, les molécules qui se déplacent librement (AA, glucides).

- via le système lymphatique pour les chylomicrons qui amènent les AG sous forme de TG.

Le foie : Organe central du métabolisme intégré. Il régule toutes ces molécules exogènes provenant de l'alimentation. Il va être le siège essentiel de l'homéostasie. Il va y avoir un apport désordonné de toutes ces molécules et le foie va tout structurer de façon à ce qu'après l'étape hépatique, tous ces éléments soient régulés une fois qu'ils seront délivrés dans la circulation sanguine.

Le pancréas : Pour suppléer le foie, pour mettre en marche toute la machinerie qui sera nécessaire à la mise en place de ces voies de régulation, on va faire appel à des hormones spécialisées dans l'activation des voies métaboliques spécifiques à chacune de ces étapes de régulation. Certaines de ces hormones (notamment celles qui sont spécialisées dans l'homéostasie lipidique et glucidique) vont être produites par le pancréas endocrine. Ce seront :

- le **glucagon** synthétisé par les cellules alpha des îlots de Langerhans du pancréas endocrine.

- l'**insuline** synthétisée par les cellules beta (cellules majoritaires des îlots de Langerhans du pancréas endocrine).

Une fois transitées par le foie, les molécules vont se retrouver dans la circulation sanguine à des concentrations bien définies. Cet intervalle de concentration (« normales physiologiques ») est relativement étroit : **0,9 à 1,05 g/L**.

Ces molécules vont être apportées par la circulation sanguine vers des lieux de stockage (muscle pour le glucose, TA pour les AG) jusqu'à ce que l'organisme fasse appel à elles pour produire de l'énergie.

Rappel : le SNC et les érythrocytes ne peuvent pas utiliser les AG circulants comme fuel énergétique. Les érythrocytes car ils n'ont pas de mitochondries, le SNC à cause de la barrière hémato-encéphalique.

Le SNC : sa fonction principale est d'intégrer les informations qui lui proviennent de la périphérie (= informations afférentes) et libérer d'autres informations qui vont aller vers les différents tissus périphériques pour mettre en place

l'homéostasie générale. C'est que chaque tissu, chaque organe est spécialisé dans une fonction propre et l'intégration de tous ces organes pour la mise en place de l'homéostasie énergétique se fera au niveau du SNC.

Donc le SNC va toujours avoir un apport constant d'informations qui va provenir de tous les organes périphériques. Il va intégrer ces informations et libérer des commandes qui vont participer au maintien de cette homéostasie énergétique.

C'est ce travail continu qui va faire que le SNC sera un des organes les plus consommateurs d'énergie avec le foie. Le pb du SNC, c'est qu'il ne stocke pas l'énergie. Il va puiser l'énergie au fur et à mesure des travaux qu'il réalise. Il puise son énergie dans les fuels énergétiques que vont lui apporter la circulation sanguine : le glucose jusqu'à un shunt avancé où il substituera le glucose par les CC.

Un des éléments essentiels de consommation d'énergie du SNC, c'est maintenir le potentiel de membrane puisque les informations vont se propager par des chocs électriques.

Diapo 11 :

Métabolisme intégré : profil métabolique du SNC

Le SNC est essentiellement composé de neurones et d'un système capillaire très développé (25% de la circulation sanguine s'effectue au niveau du SNC).

Le SNC comporte environ 100 milliards de neurones. Le transfert d'information se fait essentiellement par des signaux électriques. Ceci nécessite des dépolarisations de la membrane, la présence de canaux permettant l'export de K, de Ca...

Tout ceci consomme de l'énergie. Au total, l'énergie consommée par le SNC correspond (pour une personne d'environ 70kg) à 120g de glucose par jour c'est-à-dire 60-70% de la consommation journalière de glucose.

Ce glucose est apporté par le système sanguin qui va franchir la barrière hémato-encéphalique sans pb et sera apporté aux différentes structures neuronales par des micro-capillaires.

Diapo 12 :

Le glucose va être le pourvoyeur principal d'énergie. Il est catabolisé via la glycolyse et le cycle de Krebs en CO₂ + H₂O et va fournir des molécules d'ATP qui vont apporter l'énergie soit pour le fonctionnement de ces canaux, soit pour la mise en place des voies métaboliques.

Ces voies métaboliques seront à la base de l'intégration des signaux afférents au SNC et qui seront à la base de la production de ces signaux électriques qui porteront les informations aux tissus périphériques.

En gros : voies métaboliques => signaux afférents au SNC => signaux électriques qui envoient des infos aux tissus.

Exemple : une cellule musculaire qui se met à travailler : le signal qui est apporté à la cellule musculaire et qui commande le travail est un influx nerveux. Ce signal est la conséquence d'informations qui étaient remontées jusqu'au cerveau et qui avaient apporté l'information comme quoi la cellule musculaire devait réaliser un travail. Tout ceci consomme de l'énergie. Cette énergie sera essentiellement apportée par le catabolisme du glucose. Dans des conditions de jeûne, quand le glucose va commencer à manquer, les CC vont se substituer au glucose pour apporter cette énergie. **Il n'y a pas de structures de stockage !**

Diapo 13 :

Métabolisme intégré : profil métabolique musculaire

C'est un organe consommateur d'énergie impliqué dans l'homéostasie énergétique. Les cellules musculaires doivent réaliser immédiatement un travail qui sera commandé par le SNC et elles peuvent réaliser ce travail sur des périodes longues. Il y a donc plusieurs voies métaboliques qui vont coexister au sein de la cellule musculaire :

- **consommation de l'ATP.** Très important car à la base de l'ATP y'a l'AMP. On verra que tout ce qu'on a vu l'an dernier sur l'AMP n'était pas tout à fait vrai...

- **La créatine phosphate.** ATP-créatine phosphate c'est le cycle alactique.

- **La voie anaérobie de dégradation du glucose** c'est la **glycolyse** (qui produira du lactate).

- **La dégradation aérobie.** Que ce soit aérobie ou anaérobie, cette double dégradation se fera à partir du glucose provenant des réserves énergétiques = le glycogène.

- Par la suite, **au bout d'une vingtaine de minutes** se mettront en place les **dégradations des AG.**

Diapo 14 :

Tout part du cycle de l'ATP. L'ATP va permettre la réalisation du travail mécanique pour redonner de l'ADP.

- Si on a une activité faible et durable, on va utiliser essentiellement le glucose puis les AG libres, et si on est en phase post absorptive et qu'on manque de glucose, on va voir apparaître le CC dans la circulation sanguine et ces CC seront utilisés.

Cependant c'est rare que les cellules musculaires fassent appel aux CC. Il faut qu'on soit dans une phase de jeûne déjà relativement importante.

- Si on est dans une phase d'activité intense immédiate qui va durer peu de temps, on fera appel au cycle alactique + à la glycolyse anaérobie car le cycle lactate-glucose va se mettre en place.

Le cycle lactate-glucose est le cycle de Cori : le muscle, va produire du lactate par la glycolyse anaérobie. Ce lactate va remonter au foie, il va régénérer du glucose qui sera à son tour utilisé par la cellule musculaire.

Par ailleurs, le lactate est un excellent substrat pour les cellules cardiaques car c'est celui qui va apporter le plus d'énergie pour un volume d'O₂ le moins important.

Si l'activité doit se poursuivre dans le temps, on basculera de la glycolyse anaérobie à la glycolyse aérobie, puis les AG dès qu'ils seront en concentration suffisamment importante se substitueront au glucose comme substrat énergétique.

Diapo 15 :

Métabolisme intégré : profil métabolique de l'adipocyte

Ce qui va compter dans l'homéostasie des AG, ce sera **le cycle des TG**. Ce cycle va permettre un turnover entre la dégradation des TG en AG et la synthèse des TG à partir des AG. Ce turnover se fera en fonction de la concentration en AG libre associés à l'albumine ou en fonction de l'apport des AG exogènes (qui vont être stockés sous forme de TG et qui vont transiter dans la circulation sanguine via les LDL).

On a dit que le TA était essentiel dans l'homéostasie énergétique, que le TA était une pièce maîtresse dans la discussion avec le SNC pour la maîtrise de la prise alimentaire.

Il ne faut donc plus considérer le TA comme une cellule constituée d'un type de cellules qui sert à stocker les AG, mais comme une structure complexe où l'adipocyte n'a pas qu'un rôle de stockage mais aussi un rôle endocrinien essentiel dans la prise alimentaire.

Diapo 16 :

Quand on parle de TA, on ne doit pas réduire ce TA uniquement à l'adipocyte, mais à une population hétérogène de cellules où on va retrouver :

- **l'adipocyte mature** caractérisée par la goutte lipidique.

- **des pré-adipocytes** qui sont des précurseurs fibroblastiques qui sont là à attendre le signal pour se transformer en adipocyte et pouvoir stocker les TG qui vont arriver. Ces précurseurs d'adipocytes sont essentiels dans la mise en place de l'obésité : au fur et à mesure qu'on va apporter les TG au niveau du TA, quand les adipocytes matures seront saturés, un signal de différenciation va être apporté à ces précurseurs qui vont se différencier en adipocyte et dès qu'on est un adipocyte, on n'a qu'un seul souhait : « qu'on nous apporte des TG ! »

« C'est pour ça qu'une personne qui va prendre de l'importance, qui s'assoit dans la société et qui est caractérisée par une ceinture abdominale de plus en plus importante, quand elle va décider de maigrir, elle va pouvoir maigrir, mais elle va très rapidement reprendre le poids parce qu'une fois que le précurseur a été différencié en adipocyte, un besoin de stockage de TG se met en place. »

- **les macrophages résidants**, très importants dans l'obésité et les conséquences pathologiques associées à l'obésité. L'adipocyte va soit avoir un phénomène d'atrophie, soit avoir un phénomène d'hypertrophie. En fonction de la taille que vont prendre les adipocytes matures, une communication paracrine va se mettre en place entre l'adipocyte mature et les macrophages résidants : les macrophages résidants vont être activés en macrophages pro-inflammatoires. Le syndrome inflammatoire qui est associé à l'obésité va trouver sa source au niveau du TA.

- **les cellules endothéliales**. Le TA va être pourvu en O₂ par le développement des cellules endothéliales qui, en présence de VEGF, vont développer tout le réseau sanguin au milieu de ces cellules.

Le rôle de l'adipocyte est complexe :

- il est impliqué dans le métabolisme lipidique
- il participe à l'augmentation de la sensibilité à l'insuline. Il ne va pas modifier l'effet de l'insuline sur la cellule cible. Il va apporter une molécule qui va synergiser l'effet de l'insuline.
- il participe à des phénomènes d'angiogenèse comme on l'a dit avec le développement de micro-capillaires qui vont servir à approvisionner en O₂ et en nutriments toutes ces cellules.
- il participe à la réponse inflammatoire via les macrophages résidents
- il participe à la défense de l'immunité.

Ce qui est important pour nous, c'est que le TA (=tous les types de cellules précitées), va participer à l'ensemble de la régulation de l'homéostasie énergétique.

Diapo 17 :

Première fonction :

Stockage des TG par activité de lipogenèse et libération d'AG associés à l'albumine dans la circulation sanguine par une activité de lipolyse. La lipogenèse est insulino-dépendante. Les TG sont libérés sous forme d'AG quand l'insuline est basse.

Diapo 18 :

Deuxième fonction : le TA comme organe sécrétoire

Les adipocytes matures vont sécréter des **adipokines**. Il existe une vingtaine d'adipokines. Les principales sont :

- **la leptine** : c'est l'hormone de la satiété. Le TA intervient dans la prise alimentaire via la synthèse et la sécrétion de leptine.
- **l'adiponectine** : elle va venir synergiser l'effet de l'insuline. Le TA peut augmenter la sensibilité à l'insuline au travers de l'adiponectine.
- **la résistine** : elle a un effet antagoniste à l'adiponectine. La résistine va participer à l'aggravation de la résistance à l'insuline. C'est-à-dire à la résistance du tissu insulino-dépendant au signal apporté par l'insuline.

C'est le mécanisme de régulation de ces adipokines qui est important. On ne va pas sécréter en même temps de l'adiponectine et de la résistine... Il existe un mécanisme de régulation (qui n'est pas encore totalement décrypté) qui va réguler la sécrétion de ces différentes adipokines. De façon macroscopique, c'est la taille de la goutte lipidique qui va définir la nature des adipokines qui vont être sécrétées par le TA.

Si la goutte lipidique est petite = on a peu de réserves énergétiques = on a peut-être des pb énergétiques importants => on ne va pas sécréter d'hormone de satiété (leptine), on va sécréter de l'adiponectine qui va synergiser l'effet de l'insuline et permettre le stockage d'énergie. En effet, l'insuline par son effet hypoglycémiant favorise le stockage de l'énergie. On n'aura alors peu ou pas de sécrétion de résistine et on aura un niveau basal de sécrétion de leptine qui sera juste modifié après la prise du repas (on va le voir plus tard).

Si on est gros = hypertrophie des adipocytes, on va avoir une inversion de la sécrétion des adipokines : on va sécréter essentiellement de la leptine. En effet, comme on a beaucoup de réserves énergétiques, on n'a pas besoin d'un apport exogène de molécules énergétiques par l'alimentation et on va sécréter l'hormone de la satiété : la leptine !

Mais on va également sécréter de la résistine. Si on sécrète de la résistine, on ne va plus sécréter d'adiponectine... On va donc mettre en place une molécule dans la circulation sanguine qui va venir jouer un rôle antagoniste à l'effet de l'insuline. Ce rôle antagoniste à l'insuline va mettre en place une résistance à l'insuline : la résistance à l'insuline est la première étape vers le développement d'un diabète.

L'adipocyte ne va pas sécréter seulement des adipokines. Il va aussi sécréter des chimiokines et des cytokines pro-inflammatoires. C'est-à-dire que la taille de l'adipocyte va déterminer si cette cellule va sécréter ou non des cytokines ou des chimiokines pro-inflammatoires. Plus l'adipocyte va être hypertrophié, plus il va être stimulé à la synthèse de cytokines pro-inflammatoires.

En plus, certaines chimiokines vont aller directement agir sur les macrophages résidents et induire une polarisation des macrophages de type N1 c'est-à-dire macrophages de type pro-inflammatoires. C'est ainsi qu'avec l'hypertrophie de la goutte lipidique, la réquisition des précurseurs d'adipocytes en adipocytes, on va avoir la mise en place d'un syndrome pro-inflammatoire de bas grade qui sera typique de l'obèse. Ce syndrome pro-inflammatoire de bas grade va participer à la mise en place d'une résistance à l'insuline qui va aboutir au diabète. Un grand pourcentage d'obèse va donc développer un diabète à moyen terme.

Diapo 19 :

Métabolisme hépatique :

Le métabolisme hépatique est essentiel dans la régulation de toutes ces homéostasies énergétiques puisqu'il va intervenir dans la régulation des lipides, des glucides et des protéides

Tout ceci se traduit par une forte activité métabolique : le métabolisme hépatique représente 20% de la dépense énergétique au repos (DER) c'ad de la DE basale.

L'énergie utilisée par la cellule hépatique provient essentiellement du catabolisme des AG (dans certains cas : alimentation riche en glucides ou en protéides, on aura du glucose (très peu) ou des AA comme substrats énergétiques).

Le rôle est de maintenir l'homéostasie des différents éléments figurés de la circulation sanguine et en particulier de la glycémie.

Période post prandiale : afflux important de nutriments. Essentiellement régulée par l'insuline.

Période post absorptive : aucun apport nutritif => activité métabolique du foie qui maintient l'homéostasie du glucose et des AG. Il y aura mise en place de la NGG (substrats = lactate qui provient du travail musculaire et des érythrocytes / glycérol qui provient de la lipolyse adipocytaire / les AA quand on aura épuisé toutes les autres ressources énergétiques, sauf l'alanine qui est définie par le cycle glucose-alanine) et de la glycogénolyse pour maintenir la normoglycémie.

Diapo 20 :

On positionne juste toutes les voies du métabolisme du glucose qui peuvent se mettre en place dans le foie pour maintenir la normoglycémie.

On rappelle le **glucose 6-phosphate** qui va représenter le deuxième carrefour métabolique le plus important après l'Acétyl-CoA.

Diapo 21 :

Métabolisme lipidique :

Au niveau du foie, on aura une activité de lipogénèse à partir de l'Acétyl-CoA qui va provenir essentiellement de l'excédent de glucose apporté par le bol alimentaire. Ces lipides vont être stockés sous forme de TG.

Synthèse des CC :

Les CC vont prendre leur importance si on se trouve dans une situation de jeûne. Dès lors, on a une insulïnémie basse, on aura un excédent d'Acétyl-CoA qui provient d'une activité de lipolyse du TA qui va apporter des AG au niveau du foie. La dégradation de ces AG par la bêta-oxydation va augmenter la concentration d'Acétyl-CoA qui va prendre la direction de la cétogénèse.

Quand on regarde le profil métabolique au niveau du sérum, on s'aperçoit qu'au départ, dans des conditions normales, on est à 1g/L (= 5,5 mM sur le graphique...), et puis, plus on va s'éloigner de la dernière prise alimentaire, plus en va tendre vers une hypoglycémie qui peut devenir dramatique quand elle va atteindre des valeurs proches de 0,3g/L = 0,5mM (sur le graphique on dirait pas que c'est 4mM, mais c'est ce que dit Giudi...).

On s'aperçoit que quand l'hypoglycémie commence à perdurer dans le temps, il va y avoir :

- d'une part une forte activité de lipolyse qui va faire augmenter le taux d'acides gras circulants qui est un reflet direct de l'activité lipolytique du TA.
- d'autre part la production de CC qui peuvent atteindre de fortes concentrations dans le cas d'un jeûne de longue durée.

Ces CC seront essentiels pour venir suppléer le déficit de glucose dans le sang au niveau des cellules gluco-sensibles du SNC.

Diapo 22 :

Ces CC vont avoir une importance différente en fonction de l'âge du patient :

- indispensables chez le nouveau-né chez qui le taux de CC augmente très rapidement, en opposition à
- l'adulte où les CC ne deviennent significatifs qu'au bout d'1 ou 2 jours.

Il y a beaucoup de CC chez les nouveau-nés car il faut préserver le glucose pour la voie de pentoses-phosphates pour la production d'acides nucléiques mais surtout de NADPH parce qu'on a beaucoup de voies anaboliques qui sont mises en places chez le nouveau-né et chez les enfants. Ces voies anaboliques sont associées à leur phénomène de croissance.

Diapo 23 :

On positionne le cholestérol et les sels biliaires. On voit que l'Acétyl-CoA, qui provient de la dégradation par α beta-oxydation des AG, ne servira pas uniquement aux CC. Il servira aux CC quand on est en déficit d'activité catabolique des glucides c'est à dire quand on a un déficit d'oxaloacétate. L'Acétyl-CoA va être un précurseur à la synthèse de cholestérol, des sels biliaires et hormones stéroïdiennes (ce sera détaillé par Mengual normalement...snif :- ().

Diapo 24 :

Pour les protéines, on a vu que les AA ne sont pas utilisés en tant que substrat énergétique. Elle vont servir uniquement dans leurs fonctions de structures ou leurs fonctions biologiques.

90% des protéines de la circulation sanguine vont être produites au niveau du foie. Le foie va permettre de réguler la synthèse des protéines des différents tissus en régulant les différents AA qui seront amenés à ces tissus.

III- Les mécanismes de régulation

Diapo 25 :

En phase PP c'est l'insuline qui prend toute son importance. En phase PA, c'est le glucagon qui prend son importance.

Dans les cellules musculaires, dans le cas d'un stress consécutif à un effort intense et durable, une hormone hyperglycémisante vient s'ajouter : l'adrénaline. Ce n'est pas la seule hormone, on a aussi l'hormone de croissance (GH) et le cortisol qui sont des hormones hyperglycémisantes qui vont participer à toutes ces voies qui sont associées : la glycogénolyse, la NGG, la lipolyse, la cétogenèse, la cétolyse et la protéolyse.

Diapo 26 :

Signification d'une glycémie :

La glycémie, c'est la concentration de glucose dans le sang.

D'après les normes de l'OMS, la glycémie est définie par la mesure de la concentration de glucose dans le sang suite à un jeûne d'au moins 8h.

La valeur de la glycémie ne sera confirmée que si on refait une mesure 8 jours après dans les mêmes conditions. Ce n'est que la répartition des 2 valeurs qui sera le reflet de la glycémie.

Si on vous fait une prise de sang et qu'on trouve une valeur $> 1,15\text{g/L}$, on va vous demander de venir refaire le dosage une semaine après. Si on retrouve la même valeur, c'est une hyperglycémie, on va aller un peu plus loin dans l'exploration biologique car il y aura un signe d'avertissement d'un diabète.

Ca commence à $1,15\text{g/L}$, mais si c'est au-dessus d' $1,26\text{g/L}$, on regarde obligatoirement.

Si c'est $< 0,50\text{g/L}$, on demandera une deuxième contrôle, c'est une situation d'hypoglycémie, il faudra vérifier et trouver pourquoi vous avez une telle valeur.

On a parlé d'hyperglycémie PP, c'est la mesure de la concentration de glucose dans les 2 heures qui suivent la prise d'un repas. On peut monter jusqu'à $1,45\text{g/L}$. Donc quand on trouve une valeur de glycémie anormalement élevée, on demande bien au patient s'il était bien à jeun.

La glycémie est régulée par l'action antagoniste de 2 hormones : insuline et glucagon.

Dans le diabète on va observer des taux augmentés de glycémie = hyperglycémie chronique et généralement, elle est la conséquence d'un dysfonctionnement de l'insuline.

2 types de diabète :

- diabète de type 1 = maladie auto-immune. L'organisme va fabriquer des Ac dirigés spécifiquement contre les cellules beta des îlots du pancréas qui sont spécialisées dans la synthèse et la sécrétion de l'insuline. Du coup, le taux de cellules beta ne sera plus suffisant pour produire l'insuline nécessaire au maintien de la normoglycémie et l'hyperglycémie se mettra en place.

- diabète de type 2 = le pancréas fonctionne normalement, on a une sécrétion d'insuline normale. Ce seront les cellules insulino-dépendantes qui vont mettre en place une résistance à l'insuline. C'est à dire qu'à la concentration d'insuline présente dans la circulation sanguine, la cellule insulino-dépendante n'aura pas la réponse attendue. La cellule va agir comme si la concentration était beaucoup plus faible. Donc dans un premier temps, chez les intolérants au glucose, l'organisme va sécréter plus d'insuline pour avoir la réponse biologique attendue : le maintien de la normoglycémie. On les appelle « intolérants au glucose », ce sont des personnes qui ont une résistance à l'insuline,

qui petit à petit son entrain d'installer un diabète de type 2, mais chez lesquels au dosage de la glycémie simple, on va retrouver une valeur normale (normoglycémie) qui se fera au prix d'une hyperinsulinémie.

Diapo 27 :

Contrôle hormonal du métabolisme glucidique :

Si on est en phase d'hypoglycémie, jusqu'à 0,5 g/L on aura peu ou pas d'effets physiologiques significatifs. A partir de 0,5 g/L, on va avoir des sueurs, des tremblements. A 0,3 g/L, on risque de faire des convulsions, un coma acido-cétonique et ensuite, des dommages cérébraux irréversibles risquent de se mettre en place. Ca peut aller jusqu'au décès.

Diapo 28 :

A l'inverse, si on est dans une situation d'hyperglycémie, va se développer la pathologie associée : le diabète. Suite à l'hyperG PP, l'hormone qui va agir est l'insuline.

Diapo 29 :

Régulation de la sécrétion d'insuline par les cellules beta-pancréatiques :

On a une cellule beta pancréatique qui est caractérisée par des vésicules de stockage d'insuline. L'insuline est sous forme de précurseur : pro-insuline. Les vésicules attendent le moindre stimulus pour être déversée dans la circulation sanguine sous forme d'insuline. En effet, dès que l'information arrive, les enzymes présentes dans les vésicules de stockage vont activer la pro-insuline en insuline et déverser cette dernière dans la circulation sanguine.

C'est la variation de concentration de glucose extérieur la cellule (donc présente dans la circulation sanguine) par rapport à la concentration de glucose intracellulaire qui va déterminer la sécrétion d'insuline.

En effet, les cellules beta pancréatiques expriment un isoforme de transport du glucose particulier : GLUT2. C'est un transporteur non-saturable qui fonctionnera même à des fortes concentrations de glucose. GLUT2 est associé un isoforme d'exokinase qui est la glucokinase qui elle aussi travaille à de fortes concentrations de glucose pour donner du G 6-P et n'est pas inhibée par le G 6-P.

Ainsi, GLUT 2 + glucokinase (GK) constituent un glucosensor.

On est en phase PP = concentration de glucose qui va augmenter car le système porte passe près du pancréas et l'information de concentration de glucose va être apporté aux cellules pancréatiques.

Comment cette information va être apportée ?

-> Il va y avoir un déficit de concentration de part et d'autre de la membrane. Comme GLUT 2 est un transporteur passif, il va laisser passer le soluté jusqu'à l'équilibre de concentration de part et d'autre de la membrane.

Donc le glucose va rentrer dans la cellule beta pancréatique chaque fois que la concentration en glucose dans la circulation sanguine (en particulier le système porte) sera supérieure à la concentration intracellulaire en glucose.

Le glucose va immédiatement être pris par la GK (qui n'est pas saturable) pour donner du G 6-P. Le G 6-P ne peut plus sortir de la cellule car il n'existe pas de transporteurs de G 6-P.

Le G 6-P va entrer dans la glycolyse => on va avoir une augmentation du ratio ATP/ADP (puisque la glycolyse produit de l'ATP). C'est l'augmentation de l'ATP qui va être le messenger secondaire du glucose.

Donc augmentation du glucose => augmentation G 6-P => augmentation ATP.

Donc l'augmentation de l'ATP sera le reflet direct de la quantité de glucose présente dans la circulation sanguine.

L'ATP va directement se fixer sur un canal potassique ATP-dépendant. Ce canal est constitué de 2 sous unités. Il a pour fonction d'externaliser les ions K⁺ de façon à maintenir une polarisation normale de part et d'autre de la membrane.

En se fixant sur ce canal potassique, l'ATP va bloquer la fonction de ce canal, il va bloquer l'export du potassium. Il y a création d'une dépolarisation. Cette dépolarisation entraîne l'ouverture d'un canal calcique voltage-dépendant. C'est le gradient électrique qui ouvre ce deuxième canal.

Tant qu'on a, à l'extérieur de la cellule, une concentration de glucose supérieur à la concentration intérieure, on va produire de l'ATP. Tant qu'on produit de l'ATP on bloque le canal potassique et dès lors, on va ouvrir le canal calcique.

Le calcium va venir via la calmoduline qui va aller se fixer à une enzyme qui elle, va donner le signal de l'exocytose des vésicules de stockage de l'insuline et ainsi, déverser l'insuline dans la circulation sanguine.

L'insuline va aller agir sur les tissus insulino-dépendants qui vont consommer le glucose de l'hyperglycémie et on va retourner vers la normoglycémie.

Quand on va retourner à la normoglycémie, on n'aura plus de gradient, donc l'ATP va retourner à la normale, donc le canal potassique s'ouvrira et la cellule retrouvera son niveau basal.

Par ce mécanisme, la cellule beta pancréatique sera informée de la concentration de glucose à tout moment. La quantité et la durée de sécrétion de l'insuline sera directement dépendante de la quantité et de la durée de l'hyperglycémie.

Diapo 30 :

Ce canal potassique est constitué de 2 sous unités :

- la sous unité SUR1 qui est transmembranaire.
- la sous unité Kir6.2 qui est une protéine qui vient s'associer à SUR1 et qui aura la sélectivité de l'export du potassium.

C'est par le blocage de l'export du potassium que va se créer la dépolarisation. L'ATP va venir se fixer sur les 4 sous unités SUR1, il va encombrer le pore et empêcher le potassium de sortir.

Le traitement des diabétiques se fait avec des dérivés de sulfonurés qui vont venir se fixer sur Kir6.2. En se fixant sur Kir6.2, ils vont empêcher la sortie des ions K⁺ et maintenir fermé le canal potassique. Ils trompent ainsi la cellule beta pancréatique qui va croire qu'elle est en phase d'hyperglycémie car elle a son canal potassique fermé. Du coup la cellule va sécréter plus d'insuline ! Donc ces dérivés sulfonurés sont toujours utilisés en 1^{ère} intention car ils vont (en mimant la fermeture du canal potassique) utiliser un moyen physiologique pour provoquer une hyperinsulinémie qui rétablira la normoglycémie.

Diapo 31 :

Mode d'action de l'insuline :

L'insuline est une hormone hypoglycémisante, anti-apoptotique, elle favorise la prolifération cellulaire, elle favorise les défenses contre le stress oxydant. Sa fonction première est le maintien de la normoglycémie.

On va voir la voie de signalisation de l'insuline de manière très simple, en vrai, elle est beaucoup plus compliquée.

Le récepteur de l'insuline est un hétéro-tétramère (constitué de 4 sous-unités différentes). En fait, on peut aussi dire que c'est un hétérodimère car il est constitué :

- de 2 sous unités alpha qui sont des protéines non intégrales c-à-d non associées à la membrane plasmique
- de 2 sous unités beta qui sont transmembranaires.

Le récepteur à l'insuline est constitué de façon stable en hétérotétramère car les sous unités alpha sont associées à leur sous unités beta transmembranaires par des ponts disulfures qui maintiennent la structure alpha-beta. Cette structure alpha-beta est maintenue à une autre structure alpha-beta par des ponts disulfures.

Donc la structure hétérotétramère 2 alpha 2 beta est stable dans le temps car elle est conservée par des ponts disulfures.

Les sous unités alpha rapprochées l'une de l'autre vont permettre la mise en place du site de liaison à l'insuline. Quand les sous unités alpha sont séparées, le site de liaison n'est pas exprimé. Quand l'insuline va se fixer sur son récepteur, elle va impliquer les 2 sous unités alpha !

Il existe 2 sites de fixation de l'insuline au niveau de la sous unité alpha : un site (de haut et ?) de faible affinité : c'est la fixation de l'insuline sur l'un ou l'autre de ces sites qui va réprimer l'autre site.

On n'aura systématiquement qu'une molécule d'insuline qui se fixera par récepteur.

La fixation de l'insuline sur les sous unités alpha va induire des modifications structurales qui vont se propager le long des 2 sous unités beta.

Le récepteur de l'insuline fait partie des récepteurs à activité Tyrosine-kinase. C'est donc un récepteur-enzyme. Ainsi, quand l'insuline se fixe sur le récepteur, elle va conférer au récepteur une activité enzymatique. Quand l'insuline n'est pas fixée au récepteur, cette activité enzymatique n'est pas exprimée.

Ce sont les modifications de conformations, conséquences de la fixation de l'insuline sur son site de fixation porté par les sous unités alpha, qui vont permettre l'expression de l'activité tyr-kinase du récepteur.

Cette activité se met en place par des mécanismes de phosphorylation qui vont porter sur différents résidus tyrosine portés par les 2 sous unités beta du récepteur.

Dès que la sous unité beta est phosphorylée, l'activité tyrosine-kinase est démasquée. Les 2 sous unités beta seront phosphorylées sur différents points.

Certains résidus tyrosine phosphorylés vont participer au maintien de l'activité tyrosine kinase, d'autres vont constituer des points d'ancrage. Ces points d'ancrage vont servir à certaines protéines pour qu'elles puissent venir s'associer au récepteur activé.

Parmi ces protéines, il y a les protéines IRS (Insulin Receptor Substring) qui sont les protéines cibles du récepteur activé. IRS vient se fixer sur les résidus phosphorylés de la sous unité beta du récepteur, en contrepartie, la sous unité beta du récepteur va phosphoryler IRS.

IRS n'est pas une enzyme. IRS est une « docking protein ». C'est une protéine d'ancrage qui va permettre (une fois phosphorylée par le récepteur) à des protéines kinases (enzymes) de venir s'associer sur les résidus phosphorylés d'IRS. Ces kinases, seront activées quand elles seront associées à IRS.

Parmi ces kinases on trouve PI3K (Phosphatidylinositol-3-Kinase) qui est constituée de 2 sous unités. En rouge = la sous unité régulatrice va se fixer sur 2 résidus phosphorylés d'IRS. Quand la sous unité régulatrice se fixe sur ces 2 résidus phosphorylés, elle va permettre à l'activité kinase d'être exprimée.

Cette activité kinase est une activité lipide-kinase (d'où PI3K). Elle va aller phosphoryler un lipide de la membrane : le PIP2 (Phosphatidylinositol 2-Phosphate) qui est naturellement présent sur la membrane. Cette lipide-kinase va phosphoryler sur le résidu 3 pour donner le PIP3 (Phosphatidylinositol 3-Phosphate).

Le messager secondaire à la fixation de l'insuline sur son récepteur sera la production de PIP3. En l'absence d'insuline il n'y a pas de PIP3 sur la membrane (y'a un antagoniste qui le déphosphoryle automatiquement). Le PIP3 n'est présent que lorsque l'insuline est fixée à son récepteur et PIP3 est présent tout le temps où l'insuline est fixée à son récepteur.

La quantité de PIP3 sur la membrane sera directement proportionnelle à la quantité de récepteur qui auront fixé l'insuline et à la durée pendant laquelle cette insuline va rester accrochée au récepteur.

PIP3 est le reflet de l'information portée par l'insuline.

PIP3 est un point d'ancrage à des sérine-kinases qui normalement sont solubles dans le cytosol et inactives. Dès le moment où le PIP3 voit sa concentration augmenter, il y a un signal d'information qui est émis et qui va attirer ces kinases qui vont venir s'ancrer à la membrane et ainsi être activées.

La première de ces kinases est PDK1. Quand il va venir s'accrocher au PIP3, PDK1 va s'auto-activer et devient une sérine-kinase.

Rappel de P1 : il existe 3 formes de kinases : tyrosine, sérine, thréonine. Leur rôle est de phosphoryler respectivement les résidus tyrosine, sérine et thréonine. Généralement, les sérine-kinases ont une double spécificité pour certaines : elles pourront phosphoryler des sérines ou des thréonines.

Ici, PDK1 phosphoryle une deuxième kinase qui est venue s'accrocher à la membrane : PKB (Protein Kinase B en opposition à la PKA qu'on avait vu en P1 et qui était activée par le glucagon).

PKB est inactive si elle n'est pas phosphorylée. PKB va être activée par phosphorylation par PDK1 sur la thréonine³⁰⁸.

Il existe un complexe intracellulaire qui, en réponse à l'insuline, va être lui aussi activé : c'est le complexe mTORC2. mTORC2 va venir phosphoryler PKB sur la sérine⁴⁷³.

=> L'activation de PKB sur ses 2 résidus sérine et thréonine va se traduire par l'expression de l'activité sérine-kinase de PKB mais surtout par son décrochage de la membrane pour aller exercer son activité là où elle devra l'exercer pour que la transduction du signal apporté par l'insuline puisse se traduire par un effet métabolique.

L'insuline, au niveau des cellules insulino-sensibles (cellules musculaires et TA), va exercer son effet hypoglycémiant en augmentant la concentration du transporteur GLUT 4 qui est stocké dans des vésicules de stockage péri-membranaires et en augmentant l'activité de stockage du glucose sous forme de glycogène.

Maintenant, il faut transformer le signal porté par l'insuline en un effet biologique. Cet effet biologique est apporté par PKB. PKB activé va venir phosphoryler une kinase : la GSK3 (Glycogène Sérine Kinase isoforme 3).

La GSK3 est active quand elle est déphosphorylée. Elle est inactive quand elle est phosphorylée.

A l'état basal, quand PKB n'est pas activée, GSK3 n'est pas phosphorylée donc elle est active => elle phosphoryle la GS (Glycogène Synthase) => la GS phosphorylée est inactive.

Attention, là c'est hard !

L'insuline a fini par activer PKB => PKB phosphoryle GSK3 (= inactive GSK3) => GSK3 inactive ne peut plus phosphoryler la GS => la Protéine Phosphatase 1 (PP1) va pouvoir exercer son action de déphosphorylation de GS

=> Comme GSK3 est inactive en réponse à la phosphorylation induite par PKB, on ne peut plus rephosphoryler la GS qui devient active ! => GS va permettre le stockage de glucose sous forme de glycogène => youpiiii ! :-D

Rappels P1 : L'insuline favorise l'activation de PP1 et va inhiber l'enzyme qui régule, par phosphorylation, l'activité de la GS.

Maintenant il faut expliquer l'augmentation de la densité de GLUT4...

L'augmentation de la densité de GLUT4 sera apportée par PKB.

PKB va phosphoryler AS160 (160 car elle a un poids moléculaire de 160 car protéine A Substrat de PKB...).

Quand AS160 n'est pas phosphorylée, elle inhibe l'export de GLUT4 vers la membrane et maintient GLUT4 associé à ses vésicules de stockage.

Quand PKB va être activée en réponse à l'insuline, elle va phosphoryler (=activer) AS160. AS160 phosphorylée devient une protéine d'ancrage : la protéine 14-3-3 va venir s'accrocher à AS160 et empêcher le rôle inhibiteur d'AS160 vis-à-vis des vésicules de stockage. Le rôle inhibiteur étant levé, les vésicules de stockage de GLUT4 vont pouvoir exercer une exocytose à la membrane plasmique et apporter les molécules de GLUT4 à la membrane.

Grâce à toute cette cascade, on active une kinase clef en réponse au messager secondaire. Cette kinase clef va jouer à la fois sur le stockage de glucose sous forme de glycogène, sur l'expression de GLUT4 à la membrane et sur l'activation de la PP1 !

Quand la vésicule de stockage va aller à la membrane parce qu'AS160 est bloquée par la protéine d'ancrage 14-3-3, les GLUT4 vont aller à la membrane et vont y rester uniquement le temps où l'insuline est accrochée au récepteur. Dès le moment où l'insuline va se dissocier du récepteur, les GLUT4 vont être ré-endocytés dans des vésicules de stockage.

Quand PKB est doublement phosphorylé, qu'il se dissocie de la membrane, il va exercer dans le cytosol cette double action (*finalement triple action puisque le prof a aussi parlé de PP1 qui n'était pas dans ses diapos*). Mais quand il est dissocié, PKB peut également aller au noyau (important pour la deuxième partie du cours).

Diapo 32 :

On voit ici l'insuline qui est sur son récepteur. Dans un premier temps elle va donner le signal d'exocytose des vésicules de stockage qui vont augmenter la densité de GLUT4 sur la membrane plasmique qui va devenir poreuse au glucose. Tout le glucose va se retrouver à l'intérieur de la cellule et la GS va pouvoir exercer son activité.

Truc que le prof avait oublié de dire plus tôt : PKB va également activer la voie de la glycolyse pour produire de l'Acétyl-CoA qui permettra la lipogénèse ou la dégradation via le cycle de Krebs.

Quand l'insuline va se dissocier de son récepteur, les vésicules vont endocyter, elles vont se retrouver dans des endosomes précoces qui vont fusionner et vont ré-aboutir aux vésicules de stockage.

C'est donc un mouvement continu de fusions et de fissions qui va expliquer pourquoi la cellule musculaire ou l'adipocyte va capter du glucose et à un moment donné ne pourra plus capter de glucose.

Diapo 33 :

Tous les effets métaboliques au niveau de l'insuline :

Transport du glucose au niveau du muscle, du TA et à un degré moindre au niveau du foie. En effet, en réponse à l'hyperglycémie, au niveau du foie on va avoir l'expression de GLUT2 qui va être augmentée, c'est-à-dire qu'ici on aura une régulation génique qui va permettre une synthèse de novo de GLUT2 si nécessaire pour faire face à l'hyperglycémie (mais c'est très accessoire).

On augmente la synthèse de glycogène dans le foie et le muscle.

On diminue la dégradation de glycogène.

On augmente la glycolyse pour la production d'Acétyl-CoA dans le foie et le muscle.

PKB va bloquer AS160 donc permettre l'exocytose de GLUT4.

PKB va permettre l'activation de la GS au travers de l'inhibition de GSK3.

PKB va participer à l'activation de PFK-1 (donc favoriser la glycolyse).

Ici la synthèse parce que PKB va favoriser l'activation de l'Acétyl-CoA carboxylase (revoir cours sur la lipogénèse...).

Mais tout ceci n'est toujours pas exact. Il y a parfois des situations particulières qui sont totalement extérieures ou indépendantes de l'homéostasie énergétique et qui font qu'on doit pouvoir moduler ces voies.

Il existe donc un autre sensor dans toutes les cellules (y compris les cellules nerveuses !) qui lui, est uniquement dépendant de l'énergie. Ce sensor énergétique est plus fort que l'effet de l'insuline et du glucagon ! Ce sensor est impliqué dans la régulation de la prise alimentaire. Ce sensor est une kinase : l'AMPK (5'-Adenosine-Monophosphate-activated Protein Kinase).

Diapo 34 :

AMPK :

C'est une kinase qui va être régulée par le niveau énergétique. C'est un hétérotétramère : 3 sous unités (alpha, beta, gamma) (*du coup ça m'étonnerait que ce soit un hétérotétramère... ^^*).

- La sous unité alpha est la sous unité catalytique.
- Les sous unités beta/gamma sont les sous unités régulatrices.

Les effecteurs qui vont réguler cette activité kinase sont :

- L'AMP = activateur.
- L'ATP = inhibiteur.

L'an dernier, quand on parlait de cellule musculaire, on disait toujours : ce qui est important dans le cytosol, c'est l'AMP. L'AMP est l'indicateur énergétique. L'AMP est important car c'est lui l'activateur principal de l'AMPK !

Un fois activée, l'AMPK va donner une seule priorité à la cellule : activer les voies cataboliques productrices d'ATP. Elle va mettre la cellule hors-circuit de l'homéostasie énergétique (la cellule s'en fout de savoir si elle doit faire un peu de NGG, de lipogenèse, de voies de synthèse...), on ne fait que des voies cataboliques et on inhibe les voies anaboliques !

L'AMPK est directement dépendante du ratio AMP/ATP. La priorité catabolique perdurera tant que le rapport AMP/ATP sera déséquilibré en faveur de l'AMP. Dès le moment où ce rapport sera équilibré ou déséquilibré en faveur de l'ATP, l'AMPK va s'éteindre et le fonctionnement classique qu'on avait décrit jusqu'à présent va reprendre sa place.

Donc cette AMPK est également sous la dépendance de l'insuline mais aussi sous la dépendance de ces fameuses adipokines sécrétées par le TA. On verra que cette AMPK, via l'action de la leptine au niveau du SNC, sera à la base de la régulation de la satiété.

Diapo 35 :

Activation de l'AMPK :

Son mécanisme de régulation est simple. On réalise un exercice physique => on est dépleté en ATP et on a besoin de cet ATP. Du coup on court-circuite tous les mécanismes de régulation classiques et on donne priorité au développement des voies cataboliques pour produire cet ATP qui est nécessaire au maintien de l'exercice physique => donc on va activer l'AMPK !

L'activation de l'AMPK va se faire directement par l'augmentation anormalement élevée de l'AMP. L'AMP se fixe sur la sous unité gamma. En se fixant sur la sous unité gamma, elle rend déjà active l'AMPK.

Ensuite, en réponse à des stimuli hormonaux, l'AMPK va voir sa sous unité alpha phosphorylée. Quand la sous unité gamma a fixé l'AMP et la sous unité alpha est phosphorylée, l'AMPK va exercer sa pleine activité : inhiber les voies anaboliques et favoriser les voies cataboliques. Là on ne parle pas de glucose ou d'AG, c'est uniquement le terme métabolique : tout ce qui va être anabolique va être bloqué, tout ce qui est catabolique sera favorisé.

Diapo 36 :

Action de l'AMPK sur différents tissus :

Quand on regarde ce qui se passe quand l'AMPK est activée :

- au niveau du foie : on bloque la NGG, on bloque la lipogenèse, on favorise les voies de production de l'ATP c'est-à-dire, dans le foie, la beta-oxydation.
- au niveau du TA : on va favoriser uniquement la lipolyse. On bloque la lipogenèse et on bloque la production de TG.
- au niveau du muscle : on augmente la captation du glucose. Ce glucose ne pourra pas aller vers de la glycogénèse (*je pense qu'il veut dire glycogénogénèse*) parce que c'est une voie anabolique qui sera inhibée. Le glucose ira uniquement vers la dégradation oxydative c'est-à-dire pour produire de l'ATP.

Mais en même temps, le muscle pourra également dégrader des AG. Les voies oxydatives sont fortement activées par l'AMPK car l'AMPK augmente la biosynthèse des mitochondries, donc on va augmenter de mitochondries et de ce fait, favoriser l'activité aérobie de la dégradation oxydative du glucose et des AG.

Au niveau des AG, on va favoriser la dégradation des AG. On doit bloquer la lipogenèse. Pour cela, il suffira que l'AMPK inhibe l'Acétyl-CoA carboxylase.

Diapo 37 :

AMPK et régulation du métabolisme énergétique :

Au niveau du pancréas :

L'AMPK bloque l'insuline. C'est normal puisque l'insuline est une hormone qui favorise les voies anaboliques (lipogenèse, glycogénogenèse). Donc l'AMPK va bloquer temporairement la sécrétion d'insuline pour qu'elle ne vienne pas l'embêter au niveau des tissus cibles.

Au niveau du muscle :

L'AMPK favorise l'oxydation des AG. Elle favorise l'incorporation de glucose et son métabolisme et $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$.

Au niveau du TA :

L'AMPK va bloquer la synthèse des AG et leur stockage sous forme de TG. Elle va favoriser la lipolyse.

Au niveau du foie :

L'AMPK va bloquer tout ce qui est anabolique, y compris la synthèse de cholestérol et les hormones stéroïdes et les hormones lipogènes.

Diapo 38 :

Activité lipogénique du foie suite à un repas riche en calories :

Le point central est double. Le point central TA (on ne parle plus d'adipocytes mais de TA car plusieurs cellules différentes). On le reverra plus tard. Le point central du foie.

Le glucose, quand il arrive (provenant d'une alimentation riche en glucides), il va être métabolisé par le SNC car il en est le substrat principal.

« Couleurs bleues et vertes des flèches sur la diapo car c'est dépendant de l'insuline (en vert) ».

Ce glucose va être transformé en AG via la lipogenèse, puis stocké sous forme de TG au niveau du TA. Ce stockage de TG aura pour conséquence l'effet d'hypertrophie sur le TA, mais aussi des conséquences sur l'activité sécrétoire = sur l'activité endocrine du TA comme on l'a déjà vu.

Au niveau du muscle, le glucose sera soit stocké sous forme de glycogène, soit dégradé au cours d'un métabolisme aérobie ou anaérobie.

Au niveau du foie, le glucose qui va arriver directement via le système porte va être dégradé en Acétyl-CoA pour être utilisé (via la lipogenèse) pour donner des AG qui seront stockés sous forme de TG dans des VLDL pour être exportés au niveau du TA. Ces VLDL participeront donc aux phénomènes d'atrophie et d'hypertrophie du TA.

Diapo 39 :

On zoom au niveau d'un tissu cible comme les cellules musculaires.

Si on a un apport de glucides, l'insuline va favoriser l'activation de l'Acétyl-CoA carboxylase (ACC).

Donc le citrate (qui est un indicateur énergétique fort) va s'exporter dans le cytosol. Il va pouvoir donner du malonyl-CoA et bloquer toute consommation catabolique d'AG.

De ce fait, la cellule musculaire va pouvoir (tant qu'il y aura de l'insuline et le GLUT4 à la membrane) favoriser le glucose comme substrat énergétique pour produire de l'ATP.

L'ATP est produit non pas car il est un bon substrat énergétique, mais parce que cette cellule doit participer au retour vers la normoglycémie.

Donc temporairement, tant qu'on est en hyperglycémie, la cellule musculaire va brûler du glucose. Elle va brûler du glucose par cet effet à la fois sur l'expression de GLUT4 (qui est PKB-dépendant) mais également, PKB va venir jouer sur l'Acétyl-CoA carboxylase pour l'activer et permettre la production de malonyl qui va inhiber CPT1 (=CAT1). En inhibant CPT1, on n'utilisera plus les AG. Donc on ne va favoriser qu'une seule voie.

Diapo 40 :

L'AMPK est plus forte que l'insuline. On n'a besoin d'énergie => l'AMPK va bloquer la voie anabolique qui est caractérisée par l'activation de la GS. Donc l'AMPK bloque cette voie anabolique et favorise les voies cataboliques en activant la glycogénolyse.

Elle participe à la phosphorylation de la phosphorylase kinase (PK) qui va phosphoryler la glycogène phosphorylase (GP).

Elle va également activer la production de PFK-2 qui est un activateur de PFK-1.

Donc d'une part elle active la glycogénolyse, et d'autre part elle va activer la glycolyse.

Donc l'AMPK fait abstraction de l'action des hormones et favorise, tant que la cellule est déprimée en ATP, ces voies cataboliques.

Diapo 41 :

Activité lipogénique du foie suite à un jeûne :

L'objectif va être de puiser en particulier dans les réserves de glycogène du foie qui va servir uniquement au maintien de la normoglycémie en favorisant la NGG.

Pour la NGG, on va récupérer tous les substrats de la NGG :

- le lactate
- le glycérol qui provient de l'activité lipolytique du TA. Puisque cette lipolyse va automatiquement se mettre en place parce qu'on est en déficit d'insuline, on va favoriser à la fois la NGG et la formation des CC. Les CC vont, à un moment donné, se substituer au glucose comme substrat énergétique.

Diapo 42 :

Comment le tissu périphérique va-t-il s'adapter pour favoriser l'utilisation des AG au dépend du glucose ?

On augmente la concentration des AG circulants (AGL = Libres). Ces AG vont être privilégiés par la cellule car CAT-1 (=CPT-1) sera active et la beta-oxydation va pouvoir se faire.

Si la beta-oxydation se fait, on va produire beaucoup d'Acétyl-CoA. Cet Acétyl-CoA est un inhibiteur de PDH. Donc on va bloquer toute activité en aval de la glycolyse.

Mais, quand l'ATP sera en quantité suffisante, on va avoir un excédent d'Acétyl-CoA qui va entrer dans le cycle de Krebs. Mais l'isocitrate déshydrogénase étant inhibé par l'ATP, le citrate va sortir.

Le citrate est un inhibiteur de PFK-1, donc toute utilisation du glucose sera impossible car :

- il n'y aura pas GLUT4 à la membrane
- PFK-1 sera inhibée
- PDH sera inhibée.

Diapo 43 (et 42 aussi) :

Donc le glucose non utilisé sera réservé au SNC et aux érythrocytes. Par contre, ACC sera inhibée par l'AMPK.

En effet, dans ces conditions de jeûne, l'AMPK, qui va être activée par la présence d'un taux important d'AGL, va inhiber l'ACC.

Cette ACC étant inhibée, la malonyl-CoA carboxylase (MCD) va être activée par l'expression d'un facteur de transcription (qu'on verra plus tard) et on aura toute la voie de la glycolyse qui sera privilégiée pour arriver à la beta-oxydation.

De ce fait, on n'ouvrira qu'une seule route au niveau de ces cellules consommatrices de substrat énergétique : les AG.

Diapo 44 :

Les diabétiques c'est soit un déficit en insuline, soit une résistance à l'action de l'hormone.

Au niveau du foie, on va avoir une dégradation importante des protéines qui vont donner les AA car on va favoriser la voie de la NGG. Donc il y aura tout cet ammoniac qui sera éliminé via le cycle de l'urée.

Le glucose va être exporté dans des conditions importantes et sera utilisé par le SNC.

Le cycle de substrat sera utilisé mais faiblement utilisé car on va favoriser la NGG puisque les cellules périphériques seront résistantes à l'action de l'hormone.

Dès lors, on va favoriser l'incorporation des AG qui vont être catabolisés en Acétyl-CoA L'Acétyl-CoA sera en partie dégradé, mais une va donner les CC.

Ces CC vont être produits en quantité anormalement élevée. Comme ce sont des molécules acides, on va aboutir à un coma acido-cétonique.

Généralement, ce coma est le signe de primo-détection des diabétiques de type 1. Le diabète de type 1 se déclenche chez l'enfant entre 6 et 13 ans. Et souvent, le premier signe clinique du diabète de type 1, quand plus de 90% des cellules beta auront été dégradées, sera ce coma acido-cétonique. L'enfant est apporté à l'hôpital en réa. Il est rétabli très rapidement.

On fait des dosages des marqueurs de l'état de dégradation des cellules beta au travers des auto-anticorps. Il y a 2 types d'auto-Ac, et en fonction des taux d'auto-Ac, on diagnostique très rapidement un diabète de type 1. Le patient sera ensuite traité par de l'insuline exogène.

Voilà, c'est terminé. Donc on retient que PKB (protéine sérine thréonine kinase) est la clef de voute de l'action de l'insuline. C'est elle qui va transduire le message porté par l'insuline en effet métabolique.

On sait aussi maintenant que tout ce qu'on a vu l'année dernière sur la régulation en fonction du taux AMP/ATP se fait grâce à un sensor métabolique qui est l'AMPK et qui est capable de shunter les différentes voies de régulation pour n'ouvrir que des voies cataboliques et répondre au besoin urgent de production d'ATP.