

Ciao amico mio come stai? 🍷 Aujourd'hui on se retrouve à un mois de l'examen pour mon dernier cours de physio, avant-dernier cours de la matière. J'ai mis un thème vert forêt pour faire plaisir à ceux qui voulaient que nos t-shirts tut' ressemblent aux tenues des employés de chez Gamm' Vert. Il a été tant demandé, redouté, appréhendé par beaucoup d'entre vous. Il a semé la terreur l'année dernière mais ne vous inquiétez pas, vous allez finir cette fiche en l'aimant. Il porte pour certains le nom de « le cours de bioch là ? », pour d'autres « physio C », son nouveau nom est QCM 2-esque, je vous présente la...

COMPARTIMENTATION FONCTIONNELLE DES MÉTABOLISMES

Petit mot du prof : on va attaquer des aspects plus biochimiques de la physiologie. Il faut bien faire le lien entre les différentes matières : biophysique, biochimie, physiologie, dans les systèmes fonctionnels, et ce cours permettra de rassembler toutes les différentes notions.

Les forces qui sont utilisées aujourd'hui sont celles des liaisons covalentes, dont les enzymes sont les moteurs des systèmes métaboliques.

On va obtenir un découpage assez clair, histologique et organique, puisque les grandes fonctions sont rassemblées dans des tissus. Contrairement à ce qu'on a vu dans les compartiments fonctionnels, avec milieu intérieur et extérieur.

I. LIAISONS COVALENTES

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES DES ATOMES

(cf. chimie)

Chaque **ligne** est une **période**, et chaque **période** correspond au nombre de **couches électroniques** que possède l'atome, 1^{ère} ligne = 1 couche électronique, 2^{ème} ligne 2 couches et ainsi de suite...

La **colonne de droite** du tableau contient l'ensemble des électrons *maximus* pour une couche, c'est ce vers quoi tendent tous les atomes, c'est à accumuler le nombre d'électrons maximums pour leur stabilité = **saturer leur couche de valence**.

C'est en fait un **système prédictif** des **réactions chimiques** (on sait comment les éléments seront susceptibles de réagir parce qu'on connaît la configuration vers laquelle ils tendent).

Tableau périodique

Tableau périodique des éléments chimiques, coloré par groupes :

- Métaux alcalins (bleu clair)
- Métalloïdes (jaune)
- Actinides (orange)
- Métaux alcalino-terreux (rouge)
- Non-métaux réactifs (bleu foncé)
- Propriétés inconnues (gris)
- Métaux de transition (violet)
- Gaz nobles (rose)
- Métaux de post-transition (vert)
- Lanthanides (bleu foncé)

Par exemple : l'**azote** (${}_{7}\text{N}$), l'**oxygène** (${}_{8}\text{O}$), le **carbone** (${}_{6}\text{C}$) doivent se retrouver avec 10 électrons *en tout*, dont 8 sur leur couche de valence, c'est 2 sur la première couche et 8 sur la deuxième (c'est la fameuse règle de l'octet que vous avez due voir au lycée). En sachant ça, on va pouvoir expliquer nos réactions chimiques.

➤ La **tendance à la saturation** c'est le nerf de cette table périodique

FORMATION DE LIAISONS COVALENTES

Définitions

La **réactivité** d'un atome c'est cette tendance à **comblar ses couches externes** afin qu'il se stabilise, et les électrons qui sont sur cette couche sont des **électrons de valence** qui font des **liaisons covalentes**.

Les liaisons covalentes contiennent des formes **d'énergie**, cette énergie est **chimique** et c'est celle-ci qui va être mise en œuvre dans l'organisme, quand on va **couper** une liaison covalente, on va **dégager une énergie chimique** qui va être orientée selon les **besoins**.

Les liaisons covalentes peuvent être **simples, doubles, triples**, chaque fois elles ont une énergie chimique plus importante, et on peut quantifier tout ça précisément, en termes **d'unité de chaleur**.

Réactivité

Tendance à la saturation de la couche électronique externe (stabilité)
Partage d'électrons de valence = liaison covalente

Energie libre

Energie chimique des liaisons covalentes

Quantité d'énergie

Liaison simple < double liaison < triple liaison

Unité

Kcal / mol

Pour représenter les liaisons covalentes, vous avez deux manières de faire, soit vous dessinez uniquement les électrons de la deuxième couche/période, (sauf pour l'hydrogène qui n'est que sur la première période), soit on note les liaisons covalentes par 1 trait ou un double point. (cf : *structure de Lewis*)

Exemples :



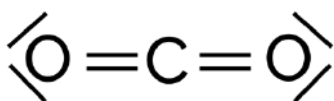
Carbone : il y a électrons, càd 2 qui saturent la première couche, et 4 sur la deuxième couche, il a donc besoin de 4 autres électrons pour se stabiliser (*il fait 4 liaisons*).



Azote : Il a 7 électrons *donc 5 sur sa couche externe*. Il fait un doublet non-liant et a besoin de 3 électrons supplémentaires (*il fait 3 liaisons*).



Oxygène : il a 8 électrons *dont 6 sur sa couche de valence*. Il fait 2 doublets non-liants donc en a besoin de 2 autres *pour faire 2 liaisons*.



Dioxyde de carbone (CO₂) : Il remplit tous les critères de stabilité à la fois avec son carbone et ses 2 oxygènes (*le C fait bien 4 liaisons, 2 avec un oxygène et 2 avec l'autre*).

Tut'rappelles

La **couche de valence** est la couche la **plus superficielle** du nuage électronique. C'est **celle qui va réagir** avec d'autres atomes pour former des **liaisons covalentes**. On ne compte pas les électrons des couches les plus internes parmi les électrons de valence, mais bien ceux de **LA COUCHE** (et pas sous-couche) la **plus externe**. Exemple de configuration électronique (cf. chimie) : ${}_6\text{C} \rightarrow 1s^2 2s^2 2p^2$: couche de valence = 2^e couche ; nombre d'électrons de valence : 4 → le carbone a **4 électrons célibataires** sur sa couche de valence, il peut faire soit 4 liaisons simples, soit 2 liaisons simples et une double liaison, soit 2 doubles liaisons, soit une triple liaison et une liaison simple.

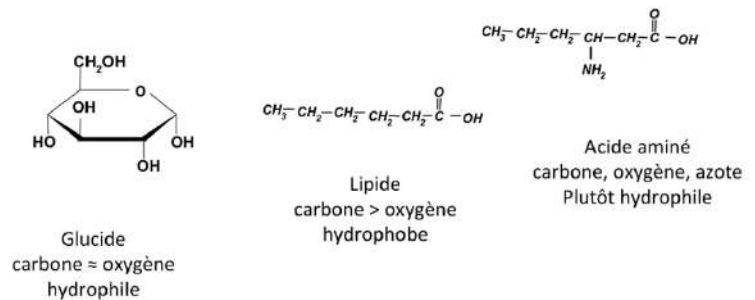
COMPOSITION DES MOLÉCULES SIMPLES

On voit ici des molécules simples, **glucides**, **lipides**, **acides aminés** :

Glucides : autant d'oxygène que de carbone, les rendant **hydrophiles**

Lipides : plus de carbone en grosses chaînes, les rendant **hydrophobe**

Acides aminés : azote, carbone, oxygène : **affinité pour l'eau variable**



ÉNERGIES DE LIAISON DES MOLÉCULES SIMPLES

Si on retourne au **XIX^{ème} siècle**, et qu'on fait brûler dans une **bombe calorimétrique (de Berthelot)**, 1g de lipides, 1g de glucides et 1g de protides, cet outil permet de mesurer la **quantité de chaleur** dégagée par la **combustion** d'une masse précise de chacun de ces composants.

Les **lipides** sont beaucoup **plus calorifiques** ++

Combustion dans la bombe calorimétrique de Berthelot :

1 gramme de glucide = 4,1 Kcal
1 gramme de lipide = 9,3 Kcal
1 gramme de protide = 5,6 Kcal

Oxydation dans l'organisme :

1 gramme de glucide = 4 kcal
1 gramme de lipide = 9 kcal
1 gramme de protide = 4 kcal

le catabolisme des protides s'arrête à l'urée : énergie libre 1,5 kcal/g.

Dans l'organisme, dès qu'on **brûle nos graisses** et nos nutriments, c'est une **analogie** avec ce qu'il se passe dans la bombe calorifique de Berthelot, c'est à peu près le même ordre de grandeur en termes d'énergie dégagée.

- Il y a une différence pour les **protides**, due aux atomes d'azote présents dans leurs chaînes, car nous sommes **incapables** (contrairement aux bactéries) **d'utiliser l'azote** pour en faire de l'énergie. Ainsi, on évacue l'azote sous forme **d'urine** (*dans l'urée, dans l'ammonium...*).

COMPOSITION CORPORELLE

- **Eau (dépendant de l'âge et du sexe) et minéraux = 65%** c'est la **majeure** partie du poids du corps
- **Protéines et lipides = supérieur aux glucides** en pourcentage du poids du corps
- **Tissu adipeux (TA)** (blanc, contrairement au TA brun qui consomme l'énergie) = **source d'énergie** du corps humain pour fabriquer de **l'ATP** +++ alors qu'on utilise beaucoup moins les glucides et les protéines

Poids corporel des tissus

Glucides < 1%
Eau et minéraux 65%
Protéines 14%
Lipides 20%

Réserve d'énergie libre

Glycogène 0,2 kg	800 Kcal
Protéines 6 kg	24.000 Kcal
Tissu Adipeux 15 kg	135.000 Kcal

Les différentes sources d'énergie sont mobilisées ensemble dans des proportions variables selon les situations, et non à tour de rôle

- Pour faire fonctionner **toutes les voies** du métabolisme, l'organisme va puiser, tour à tour, et parfois simultanément plusieurs de ces compartiments.

On distingue 2 types de réactions : **l'oxydation** et la **réduction** (cf. bioch)

OXYDATION

Les **chaînes carbonées** sont **oxydées** dans l'organisme en présence **d'oxygène**, et en présence également d'un **accepteur de protons**, principalement le : **NAD⁺** qui les attrape dans les **mitochondries**.

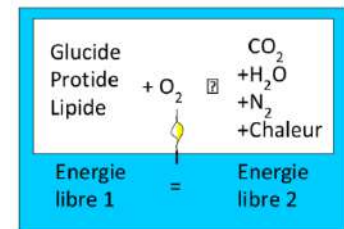
Oxydation = dégradation qui fonctionne en **raccourcissant les molécules**, un AG va être raccourci, les énergies des liaisons cassées vont ainsi être transférées dans des molécules comme **l'ATP**.

Exemples : la glycolyse, glycogénolyse, lipolyse, protéolyse (lyse = on **casse**)

Bombe calorimétrique et équation de Thermodynamique : principe de l'oxydation

En présence d'oxygène + air + flamme :

L'énergie dans les molécules de **gauche** est égale à celle contenue dans les molécules de **droite + chaleur** (rien ne se perd, rien ne se crée, tout se transforme n'est-ce pas)



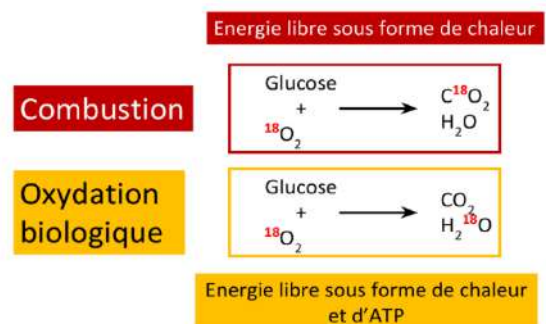
$$E1 = E2$$

Dans un liquide biologique :

Sensiblement la même chose, **radicaux carbonés + oxygène = gaz carbonique + eau + énergie** (chaleur mais cette fois ci **sous forme d'ATP**, puisque l'on est dans le corps humain)

Marquage aux isotopes radioactifs :

Explications : le marquage de l'O₂ se retrouve, pour la **combustion** dans le **CO₂**, et pour **l'oxydation** dans l'eau (**H₂O**)

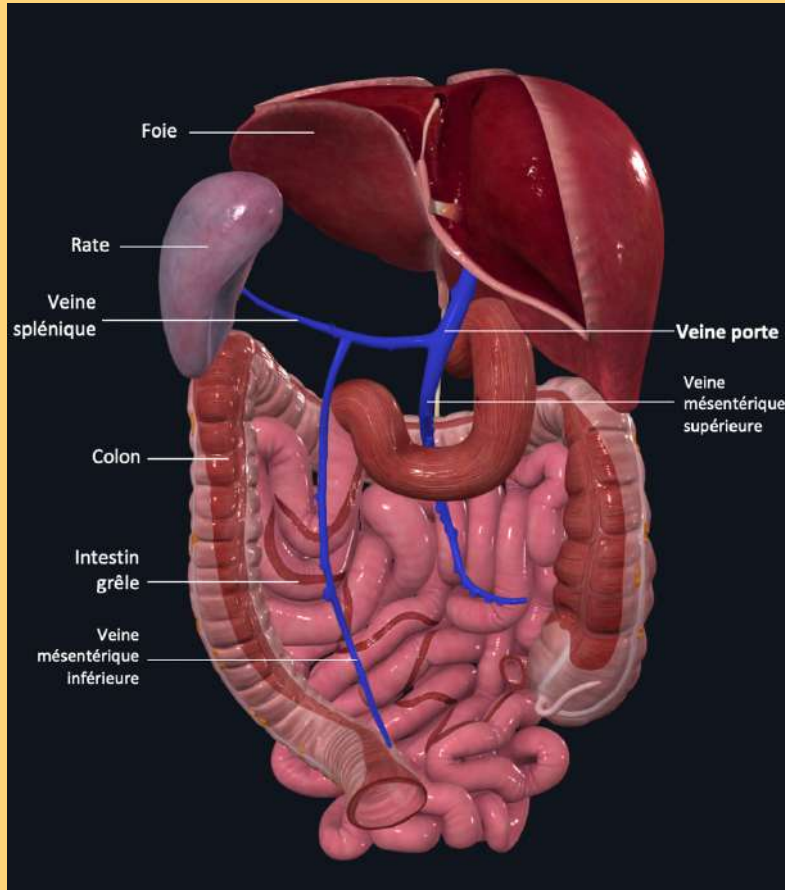


APPORT PAR LA DIGESTION

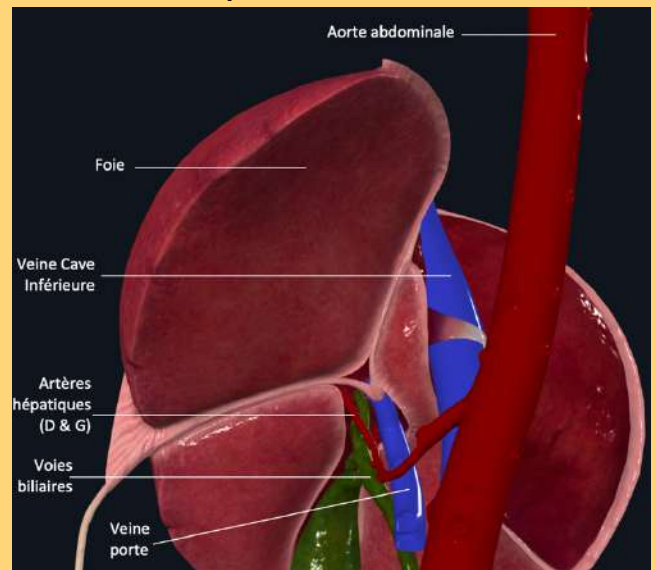
Les molécules **ingérées** sont **digérées**. Le **foie** qui est un organe clé dans ce processus va recevoir tout ce que l'on ingère par l'intermédiaire de la veine porte (qui « porte » au foie du coup), c'est l'entrée pour les molécules absorbées dans l'intestin par le foie. Toutes les veines mésentériques se drainent dans la veine porte, qui rentrent avec l'artère hépatique dans le foie et qui [la veine porte] livre ainsi les substances assimilables (= *nutriments*).

Tut'explication

Tout ça vous le verrez en anat au S2, donc c'est normal si vous ne comprenez pas grand-chose. Je vous ai quand même bricolé 2 schémas pour essayer de mieux visualiser.



À gauche vous pouvez voir les **veines mésentériques** (sup et inf) qui drainent l'**intestin grêle et le colon**. Ce sont elles qui absorbent les **nutriments** lors de la digestion. Elles rejoignent la veine splénique (qui draine la rate) pour former la **veine porte**.



Ici vous pouvez voir la **veine porte** qui entre dans le **foie** au même endroit que l'**artère hépatique**.

Donc le sang est chargé de **nutriments** dans les **intestins** (veine **porte**), entre dans le foie pour y être **filtré** puis drainé par les **veines hépatiques** (pas sur les schémas car elles sortent du foie sur sa face antérieure). Celles-ci s'abouchent dans la **veine cave** intérieure (VCI), qui, elle, rejoindra le **cœur** pour **oxygéner** le sang dans la **petite** circulation. Une fois oxygéné (poumons) et chargé de nutriments (intestin), le sang est **pompé** par le cœur **gauche** pour aller **nourrir** tous les organes.

Récap :

INTESTIN > VEINES MÉSENTÉRIQUES > VEINE PORTE > FOIE (> VEINES HÉPATIQUES > VCI > CŒUR)

Le but c'est de transformer nos **aliments** en **nutriments** qui sont des éléments **assimilables** par l'organisme et qui pourront intégrer le **milieu intérieur**. Car on n'y rentre pas comme ça (notamment grâce aux épithélia qui contiennent des transporteurs).

- Les **nutriments** sont des molécules capables de **rentrer** dans le milieu **intérieur** +++

Nous sommes par exemple **incapables** d'ingérer de la **cellulose**, il faut inévitablement la découper en plusieurs molécules de **glucose**. De manière générale, **très peu** de molécules sont capables de passer la **barrière intestinale**, en voici une liste :

Glucides : glucose, fructose, galactose

Protéines : acides aminés dont 9 essentiels, petits peptides

Lipides : acides gras dont 2 essentiels, cholestérol, lécithine

Toutes les cuisines du monde que vous mangez, se résument pour les épithéliums à ces quelques composés très « basiques ».

Résumé : on **oxyde** pour produire de **l'ATP**, et on se nourrit pour apporter des **nutriments** et synthétiser nos propres **molécules**, en augmentant notre **capital énergétique** et en allongeant les **radicaux carbonés**.

RÉDUCTION

On va créer des **acides gras**, des **glucides** à chaînes de plus en plus **longues et complexes**. Cela nécessite de **l'ATP** (il répète++), mais également un agent **donneur de protons** (d'atomes d'hydrogène) : le **NADPH**, qui va contribuer à apporter les radicaux supplémentaires, sur le **glucose** par exemple.

Ces processus sont : la néoglucogenèse, glycogénogenèse, lipogenèse, synthèse de protéines, ils permettent donc d'alimenter l'organisme.

La NGG est un peu particulière car on fabrique du glucose à partir d'acides aminés

Résumé : Synthèse = RÉDUCTION ; Dégradation = OXYDATION

→ Donc, c'est en **digérant**, en **dégradant** et en **synthétisant** qu'on répond à nos besoins énergétiques.

II. Digestion et absorption

Digestion : transformation des aliments pour libérer des **nutriments**

Il y a des aspects **mécaniques** évidents, comme le **brassage** (estomac, intestin grêle avec contractions en anneaux), le **broyage**.

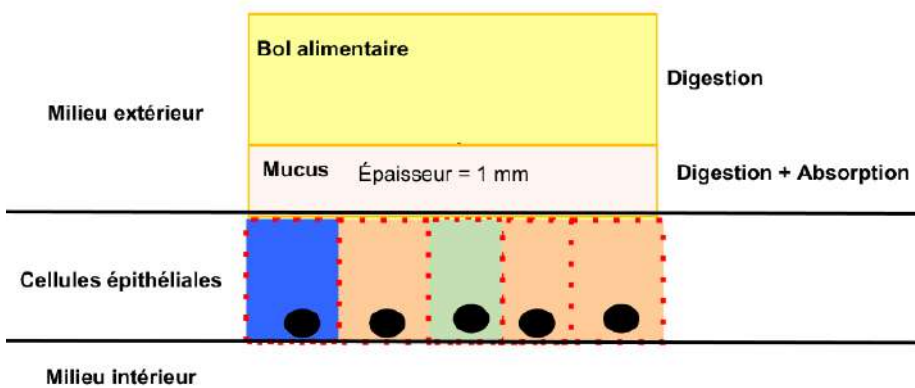
Il y a également des aspects **chimiques** : le découpage des aliments à l'aide **d'enzymes** dans des conditions optimales en contrôlant le **pH**.

Exemple : le **pancréas** et le **duodénum** qui sécrètent des **bicarbonates**, les **enzymes** présentes à ce niveau fonctionnent donc à un pH plutôt **basique**.

L'estomac étant **acide**, les enzymes qui y fonctionnent ont besoin nécessairement d'un pH **acide**.

L'aspect général de la digestion et de l'absorption nous donne un schéma **reproductible** à tous les composés alimentaires.

Schéma fonctionnel du tube digestif :

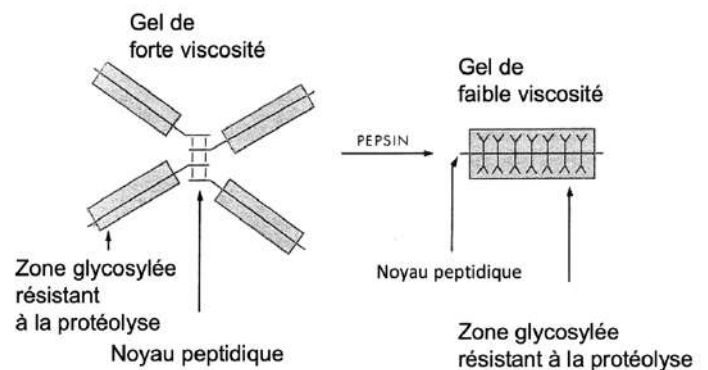


Les cellules épithéliales sont séparées du bol alimentaire, par une **couche muqueuse**, comme un **gel**, dans laquelle les molécules alimentaires doivent passer pour être **absorbées**.

STRUCTURE DU MUCUS

C'est un **gel** (ex : gelée décorative des gâteaux), à l'intérieur il y a un certain nombre de **molécules d'eau** et d'autres composés. Ce mucus ne va **pas** être **digéré**, mais va **résister aux enzymes** pour créer une **surface d'échange fluide** entre le **bol alimentaire** et **l'épithélium**. Le mucus est composé de **glycoprotéines**. Leurs zones glycosylées leur permettent de résister à la protéolyse (*je pense que les données chiffrées ne sont pas à connaître*).

Glycoprotéines : 85 % d'hydrates de carbone
(65 % galactose et N-acétylglycosamine)
PM : 2 000 000 Da ; haute viscosité ; concentration 50 g/l

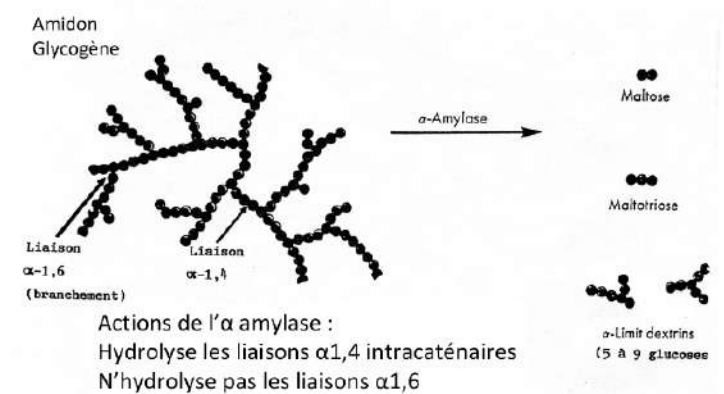


ABSORPTION DES SUCRES

Quand de **l'amidon** (composé principal des féculents) arrive à l'intérieur de ce mucus, ce dernier est découpé par différentes **enzymes**.

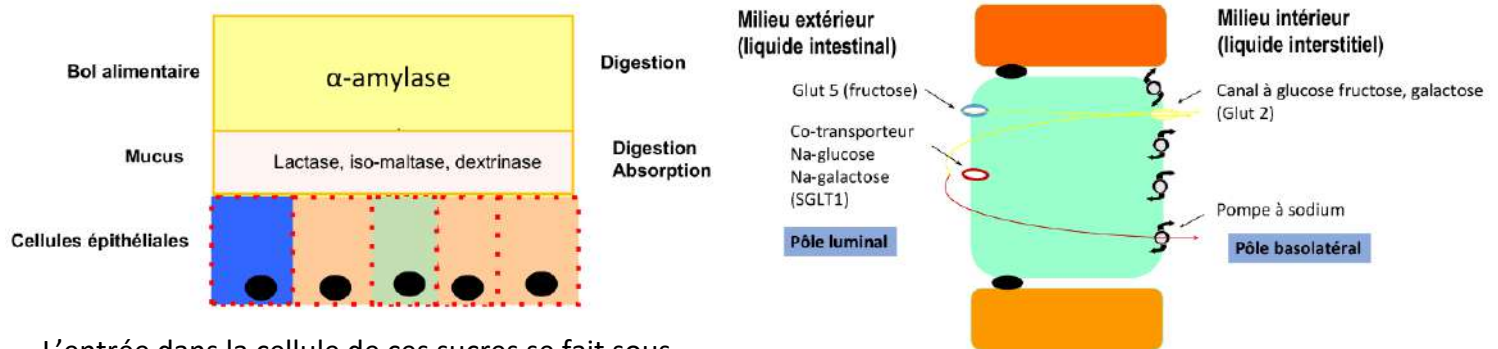
La **mutation** de certaines de ces enzymes peut provoquer des **maladies graves**.

D'abord, **l' α -amylase** hydrolyse les liaisons **$\alpha 1,4$** intracaténaires de l'amidon et du glycogène. Les liaisons $\alpha 1,6$ seront hydrolysées par d'autres enzymes.



On se retrouve avec des molécules de **lactase**, **d'iso-maltase** et de **dextrinase** notamment dans le **mucus**. Elles vont ainsi pouvoir dégrader, **entre autres**, le maltose et la dextrine en glucides simples.

Ces-derniers devront pénétrer **l'épithélium** par l'intermédiaire de transporteurs : le **SGLT-1** (sodium glucose transporter 1) spécifique du **glucose** et du **galactose**, et le **GLUT 5** spécifique du **fructose**.



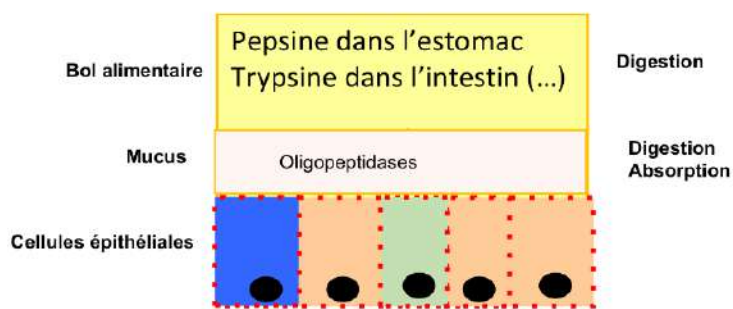
L'entrée dans la cellule de ces sucres se fait sous l'effet du **gradient chimique**, c'est-à-dire qu'il y a une accumulation de sucres à la face **luminale**.

La molécule de transport permet le passage de la gauche vers la droite, c'est le cas du **fructose**. Et vous savez que la **pompe à sodium**, crée surtout un **gradient entrant** pour le **sodium**, et ce-dernier étant associé au **glucose/galactose**, dynamise l'absorption.

De l'autre côté basolatéral on a le canal **GLUT 2** pour les sucres.

Les **mutations** de ces molécules peuvent entraîner des **maladies**.

DIGESTION DES PROTIDES



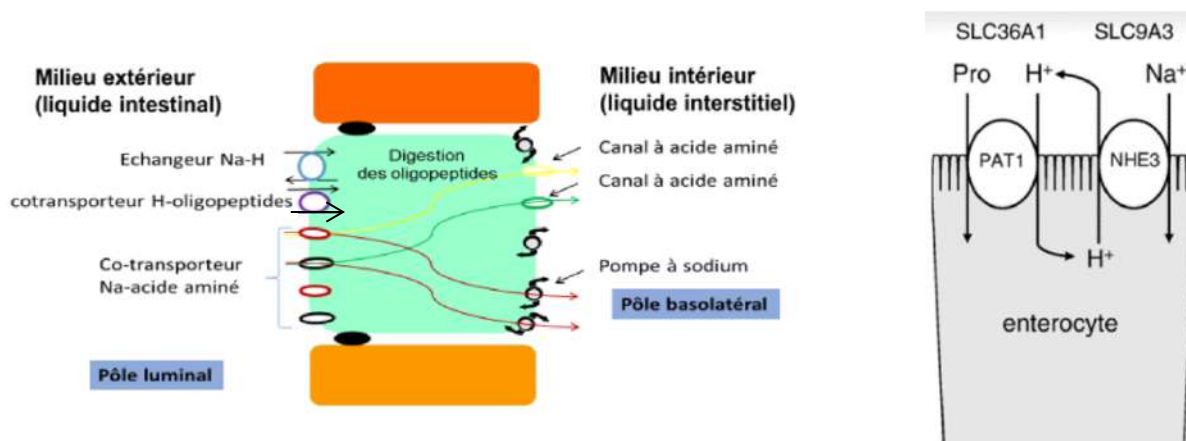
Enzymes :

Pepsine dans l'**estomac**

Trypsine dans l'**intestin grêle**

Oligopeptides = très **petits** peptides

Ici on a une très grande variété de transporteurs :



Les **co-transporteurs** permettent d'utiliser la **pompe à sodium** du côté basolatéral pour aspirer les substances présentes dans la lumière du **tube digestif**.

Un de ces **co-transporteurs** transporte les **protons** avec les **oligopeptides** et il est **couplé** avec un **échangeur sodium protons**. (à l'oral, comme vous pouvez le voir dans la ronéo, le prof dit « échangeur » mais il m'a confirmé que c'est une **erreur** : il y a bien un **co-transporteur** protons-oligopeptides)

Tut'explication → EXPLICATION ERRONÉE DANS LA RONÉO

À COMPRENDRE ABSOLUMENT : La pompe à sodium située au pôle basolatéral de la cellule épithéliale crée un gradient en faveur de **l'entrée de sodium dans la cellule**. Ainsi, l'échangeur sodium/proton fait **rentrer un sodium** en échange d'un **proton** (qui **sort** de la cellule). Ce proton est recyclé et re-rentre dans la cellule via le co-transporteur proton-oligopeptide. Cela permet de faire **entrer les oligopeptides** dans la cellule épithéliale. Ces-derniers sont digérés/dégradés en acides aminés (AA) dans la cellule. Les AA peuvent alors entrer dans le milieu intérieur (*interstitium PUIS circulation sanguine*) en empruntant les **canaux à acides aminés** présents au pôle basolatéral de la cellule épithéliale.

Rappel : la membrane épithéliale mesure **200 m²** et le temps de contact est extrêmement long donc la diffusion des peptides se fait lentement, et est très **efficace**. La **réduction** de cette surface peut aboutir à des problèmes de **malabsorption** et de **carences**.

(cela peut subvenir si on doit enlever un gros bout d'intestin grêle par exemple)

ABSORPTION DES LIPIDES

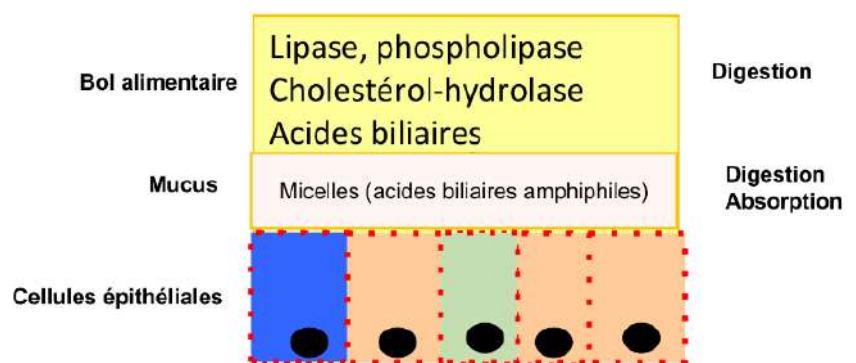
Les **lipides** (cholestérol, triglycérides...) passent **directement** la paroi épithéliale du côté **luminal**, à condition d'avoir été **émulsifiés**, pour que leur caractère **hydrophobe** ne les desserve pas. Ils sont découpés par différents systèmes.

Tut'explication

Les lipides étant **hydrophobes**, ils ne se mélangent pas bien au bol alimentaire. Cela pourrait alors compromettre leur transport et surtout leur **mélange** au **mucus** de la paroi intestinale. Les sucs **biliaires** (et **pancréatiques**) permettent **l'émulsion** de ces lipides. Ils peuvent alors se mélanger au bol alimentaire et au mucus et ainsi se faire découper par des enzymes (notamment des **lipases**). Ayant été capables de traverser le mucus, les lipides peuvent se mettre au contact direct de l'épithélium intestinal. Ils traverseront ce-dernier par **diffusion simple** (étant donné que la membrane plasmique des cellules est également **hydrophobe**).

Important : **l'acide biliaire (la bile)** est **sécrété** par le **foie** (et **uniquement stocké** par la vésicule biliaire, ainsi *#funfact on peut tout à fait vivre sans vésicule biliaire*). Il va être capable d'attraper les molécules **hydrophobes** qui sont les **lipides**, et les mettre à l'intérieur de **gouttelettes** (= **micelles**), lorsque ces gouttelettes contenant les acides gras arrivent au contact des **épithélia**, elles **s'ouvrent** et elles **libèrent** les lipides dans l'épithélium.

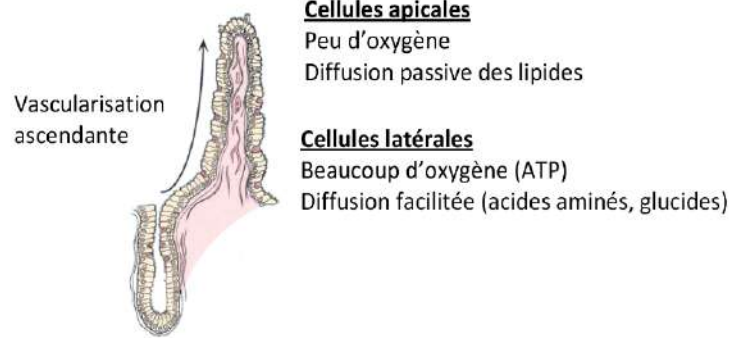
➤ **L'acide biliaire** est donc **essentiel**++



VILLOSITÉS INTESTINALES

Si on regarde les **villosités intestinales**, on observe une **crypte**, dans laquelle les **cellules souches intestinales épithéliales** renouvellent régulièrement l'épithélium de manière **ascendante** (= de bas en haut). Ces villosités sont axées sur des **tiges vasculaires** ; plus on est en **hauteur** sur la villosité, **moins** on a de circulation sanguine et donc **d'oxygène**.

On a donc des **fonctions différentes** selon la **hauteur** de la villosité à laquelle on se trouve. Avec une **absorption maximale** au niveau de la **base**, et une **diffusion passive** des **lipides** au **sommet** de la villosité.



Et l'absorption de l'eau dans tout ça ? Quand on mange, on a une **accumulation** des molécules du côté **basolatéral** de l'épithélium intestinal, créant un **gradient chimique**. L'eau passe donc (par des canaux spécifiques appelés **aquaporines** ou entre les cellules *par des jonctions lâches*), du côté où il y a le **moins** d'osmoles **vers** le côté où il y en a le **plus**. L'absorption d'eau est donc **entièrement dépendante de l'absorption d'osmoles**. Si on veut **hydrater** quelqu'un il faudra donc lui injecter du **glucose** et du **sodium** en particulier, sous forme de soluté. C'est ce qu'on fait pour le **choléra** ou lors de **diarrhées** trop importantes (*on parle de soluté de réhydratation*).

III. Synthèse et dégradation = voies métaboliques

Les voies métaboliques :

- Ont des **intermédiaires** qui sont **identiques** dans un sens ou dans l'autre,
- Elles possèdent des **enzymes différentes** (*ce sont elles qui vont orienter les réactions*)
- Elles sont **ubiquitaires** (dans toutes les cellules),
- Ont une **régulation** propre à un organe (foie : 1,5kg, muscle : + d'1kg)

Représentation schématique des voies métaboliques :

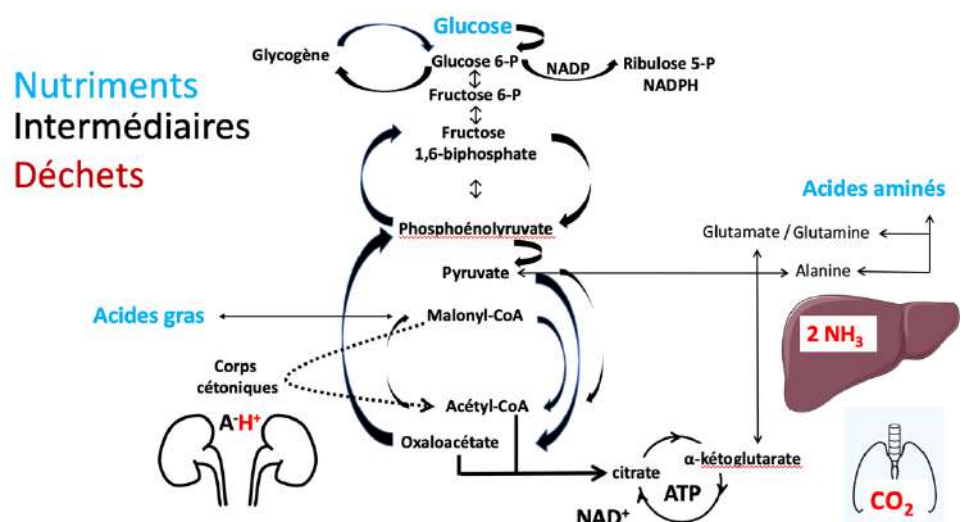
(que nous allons aborder dans ce cours)

Légendes :

En bleu = les **nutriments** (on voit pas les couleurs mais c'est : **AG, AA, glucides**)

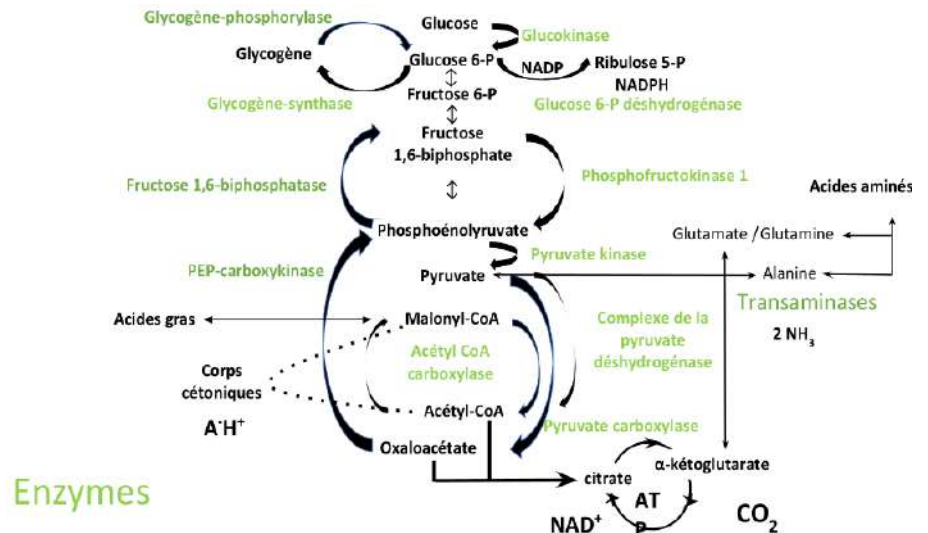
Les déchets = l'organisme va se nourrir de ces nutriments, et va **éliminer des déchets** : **radicaux aminés** à travers le **foie** sous forme **d'urée**, les **protons des corps cétoniques** qui dérivent de l'épuration des AG par les **reins**, et tout le **gaz carbonique**, fabriqué de manière proportionnelle à l'oxygène, par les **poumons**.

En noir = les **intermédiaires**, sur lesquels portent les **régulations enzymatiques** (F6P, pyruvate...)



En vert = les **enzymes** (pyruvate kinase...)

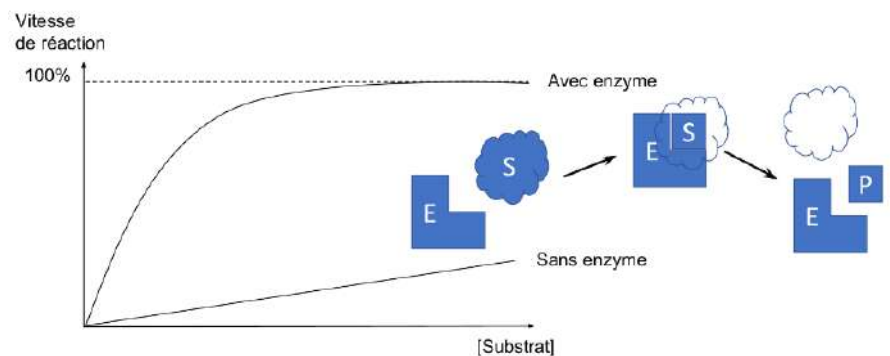
(le prof décrit brièvement la diapo d'au-dessus)



ENZYMES

Une **enzyme** accélère 10^3 à 10^{12} fois une réaction chimique.

Si on compare la **vitesse de réaction** ici sur la ligne horizontale sans enzymes, plus on augmente la **quantité de substrat**, plus on augmente la **vitesse de réaction**.



Et avec une enzyme, on voit que c'est beaucoup plus rapide. L'enzyme se lie à son **substrat** et elle libère son **produit** de réaction.

- Les **enzymes** sont des **accélérateurs de transformations** chimiques rendant les voies métaboliques **efficaces +++**

CONTRÔLE HORMONAL

Les voies ne fonctionnent **pas en même temps**, on a donc besoin d'un contrôle **hormonal**.

2 types de contrôle :

Exemple :

- **L'insuline** fait les deux ! Selon les tissus, elle va

phosphoryler son récepteur à l'aide d'une

kinase, et elle va également augmenter la **production** (donc la transcription) des exokinases, qui sont des enzymes clés dans la glycolyse notamment.

Récepteur membranaire
Second messager
Kinase/phosphatase



Millisecondes

Récepteur cytoplasmique
Facteur de transcription
Liaison à l'ADN

Transcription

Minutes, heures

Ce qui est intéressant sur le plan fonctionnel, c'est qu'on a deux catégories de voies, régulées par ces hormones :

Synthèse

Insuline > glucagon, cortisol, adrénaline, noradrénaline

Dégradation

Insuline < glucagon, cortisol, adrénaline, noradrénaline

En gros, **l'insuline** favorise les voies de **stockage (anabolisme)** tandis que le **glucagon, le cortisol et les catécholamines** favorisent les voies de **dégradation (catabolisme)**.

Mais il y a des cas où les organes vont être régulés de manière bien particulière :

- Le **foie**
- Le **muscle strié**

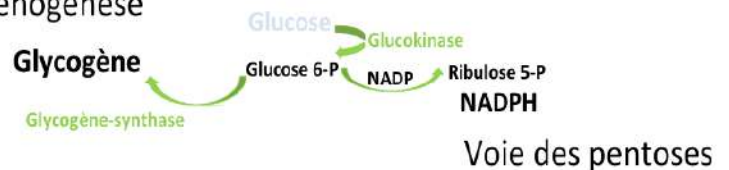
IV. Anabolisme hépatique

GLYCOGÉNOGÉNÈSE

Synthèse = fabrication de **glycogène**

Le glucose est **phosphorylé** en G6P par une **kinase** afin de rentrer dans le métabolisme de production du **glycogène**, et il fabrique du **NADPH** (provient de la voie des pentoses, utilisée lors de la synthèse), pour donner son **proton/hydrogène**.

Glycogénogenèse



En gros le G6P peut rentrer soit dans la voie des pentoses, soit dans la GGG : c'est un carrefour métabolique (cf. bioch → régulation de la glycolyse).

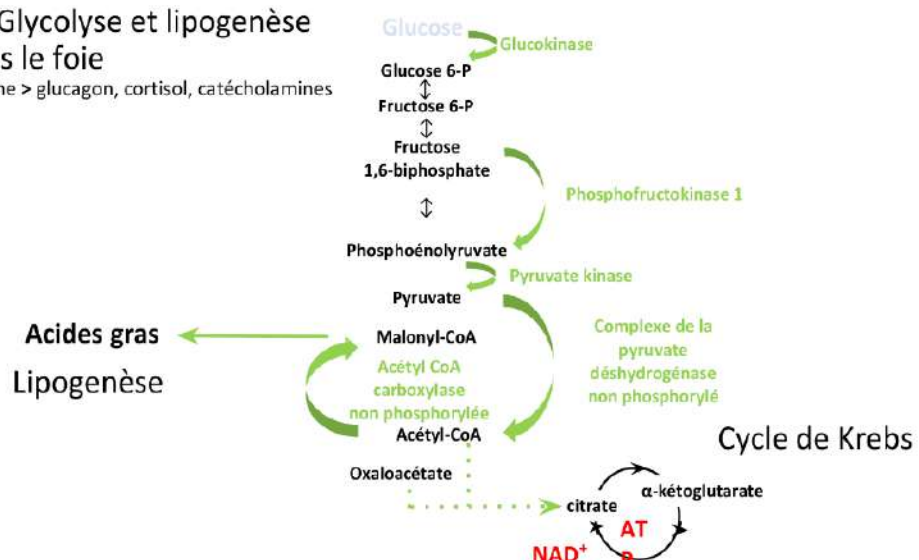
GLYCOLYSE ET LIPOGÉNÈSE

Ce qui est important à comprendre c'est que le **foie** participe également à la fabrication d'**acides gras**.

Conclusion : le foie fabrique du **gras**, du **glycogène**, du **NADPH** et beaucoup d'autres choses qui ne nous intéressent pas dans ce cours. Toute cette synthèse est sous la dépendance dominante de **l'insuline**, qui va agir un peu à toutes les étapes de cette cascade.

D - Glycolyse et lipogénèse dans le foie

insuline > glucagon, cortisol, catécholamines



V. Trafic des lipides

LIPOPROTÉINES

Les **AG** (acides gras) étant **hydrophobes** ils ne circulent pas tous seuls dans l'organisme, ils sont intégrés dans des **micelles** qu'on appelle : **lipoprotéines** dans le sang, équipées de **molécules signaux** qui permettent **l'adressage** des AG dans les différents tissus. Elles sont les : **Chylomicrons, HDL, VLDL, Remnants, LDL**

📖 Défini'tut 📖

HDL = *High Density Lipoprotein* = Lipoprotéines de **haute densité** (+ de protéines que de lipides → le « bon cholestérol »)

LDL = *Low Density Lipoprotein* = Lipoprotéines de **faible densité** (+ de lipides que de protéines → le « mauvais cholestérol »)

VLDL = *Very Low Density Lipoprotein* = Lipoprotéines de **très faible densité** (encore + de lipides que les LDL)

Ces 3 lipoprotéines sont classées selon leur **densité après centrifugation**

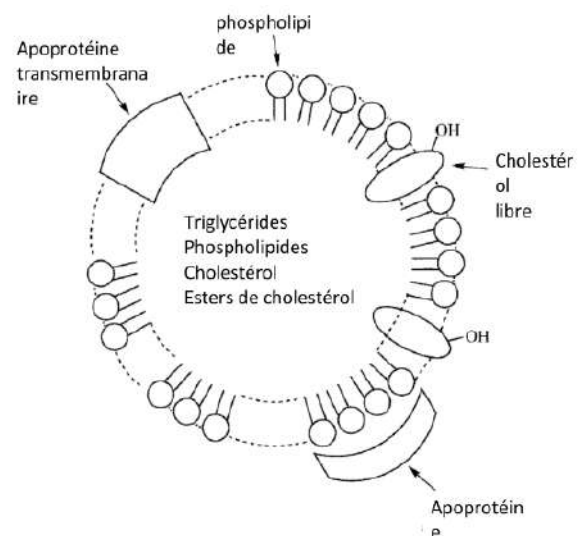
Chylomicron = Lipoprotéine qui transporte les lipides d'origine alimentaire notamment dans la lymphe

Remnant = lipoprotéine résiduelle qui persiste après le dépôt des TG dans le TA

Cf. bioch → transport et stockage des lipides

Structure des lipoprotéines :

- **Apoprotéines** = spécifiques des récepteurs membranaires ou qui déclenchent des **réactions** enzymatiques, elles sont soit en surface des **lipoprotéines** soit transmembranaires, soit périphériques.
- **TG, cholestérol et autres molécules hydrophobes** = à l'intérieur des lipoprotéines



On regarde leur mobilité :

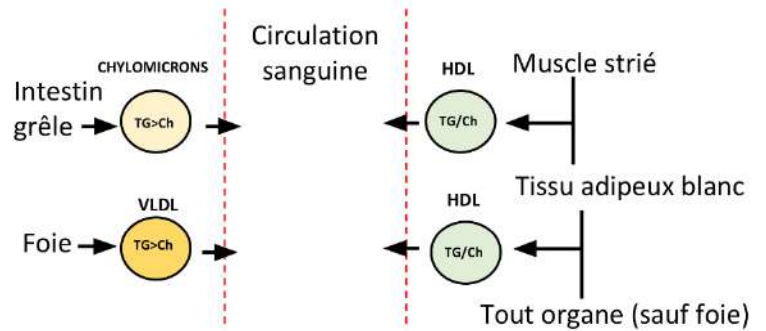
Les **TG** et le **cholestérol** sont absorbés par les **villosités intestinales** et vont devenir ce que l'on appelle des **chylomicrons**, dans la **lymphe** (*chyle = lymphe ; microns = petites vésicules*).

La **circulation lymphatique** rejoint la **circulation veineuse**, et cela va revenir dans la **circulation sanguine**, après le passage dans **l'intestin grêle**.

Le **foie**, lui, fabrique des **VLDL**, qui contiennent des **TG** et du **cholestérol**, mais la particularité des TG et des **chylomicrons** c'est d'avoir **plus de TG que de cholestérol**.

Dans la **circulation sanguine** on a des cellules périphériques au foie et au tube digestif, elles vont renvoyer des **HDL** contenant une proportion **variable** de **TG** et de **cholestérol**, (muscle strié, TA blanc...)

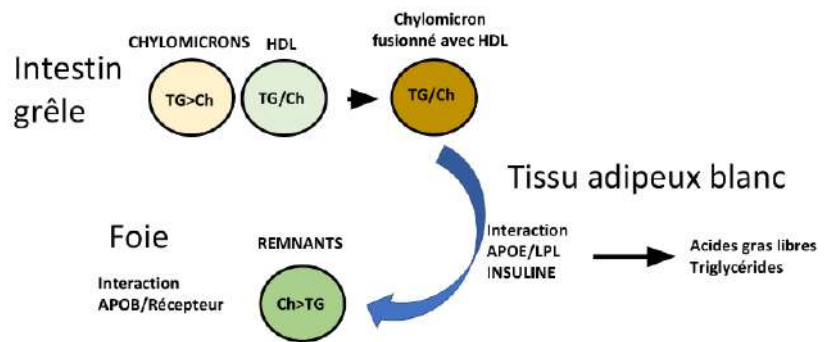
Le **chylomicron** va rencontrer un **HDL**, fusionner avec ce dernier et alimenter en **TG et cholestérol** essentiellement le **TA blanc** par l'intermédiaire de l'**APOE** qui va se **lier au TA blanc**, et de la **LPL** (*lipoprotéine lipase, une enzyme*) qui va découper les **TG en AG** qui vont ensuite se retrouver dans le **TA**.



La **LPL** devient **résiduelle**, contenant ainsi plus de cholestérol que de TG.

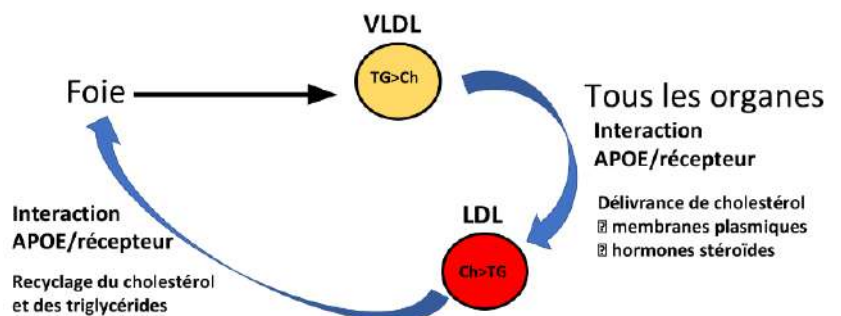
C'est finalement le **foie** qui récupère les **LPL résiduelles** par l'interaction entre les récepteurs présents sur les hépatocytes et l'**APOE**

- Les **TG** de l'**IG** (*intestin grêle*) arrivent au **TA** qui les stocke, et une certaine proportion de ces **TG** repart vers le **foie**, ainsi qu'une majorité de **cholestérol**



Le **foie** fabrique les **VLDL** et les envoie dans la circulation pour interagir avec les différents organes.

Puis les **VLDL** relarguent leur **cholestérol non utilisé** dans des **LDL**. Ainsi les **LDL** qui suivent les **VLDL** deviennent riches en cholestérol.



Les **LDL** se redirigent vers le **foie**, et ainsi de suite.

Le **LDL** a comme propriété d'essentiellement apporter le cholestérol et les TG aux différents organes, le **cholestérol** étant un précurseur des **hormones stéroïdes** (testostérone, œstrogènes...)

Mais l'excès de cholestérol a des effets **délétères**, on a le **bon** et le **mauvais cholestérol** : +++

Mauvais cholestérol : **LDL**, flux de **cholestérol entrant** dans les cellules avant d'aller vers le foie.

Au cours du **trajet** de ces **lipoprotéines** se forment des plaques **d'athérome**, du gras qui se dépose à la surface des artérioles et des artères

Bon cholestérol : **HDL**, flux de cholestérol sortant des cellules pour aller **vers le foie**

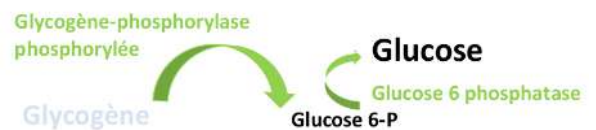
Aparté : On le voit dans les **prises de sang** notamment. Le **taux de cholestérol** (*plus précisément le rapport LDL/HDL*) constitue un facteur de risque de développer des **pathologies cardiovasculaires**.

VI. Catabolisme hépatique

Le **foie** va **dégrader**, mais cette fois-ci avec des hormones telles que le **glucagon**, le **cortisol** ou encore les **catécholamines** (adrénaline et noradrénaline).

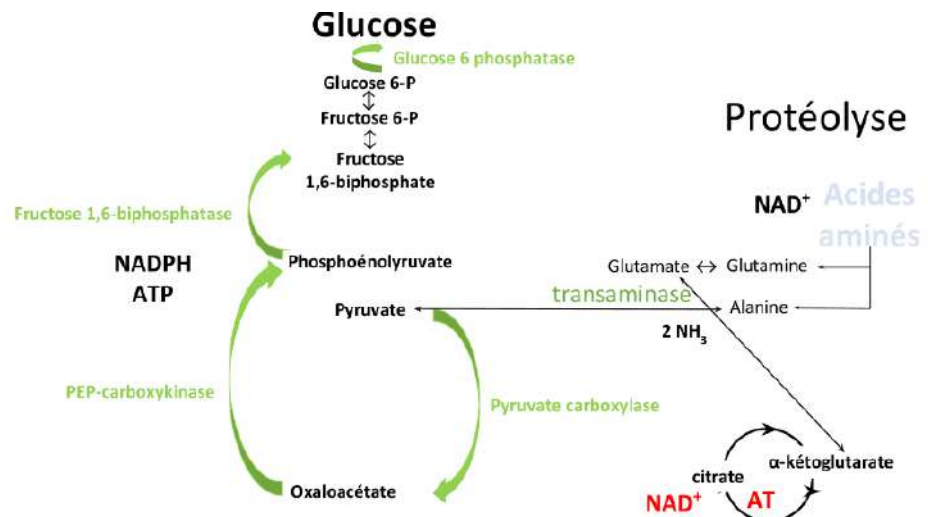
GLYCOGÉNOLYSE

Le **glycogène** est transformé en **glucose-6-Phosphate** et le foie possède une **phosphatase spécifique** qui va permettre de relarguer le **glucose** dans la circulation sanguine. C'est un mécanisme de **maintien de la glycémie**, l'autre mécanisme étant la **fabrification de glucose**, par la dégradation d'acides aminés : la néoglucogenèse.



NÉOGLUCOGENÈSE

Les **Acides aminés** proviennent des **protéines** qui sont découpées, qui donneront des acides aminés dit « **navettes** », car ils pourront être transportés et entrer dans le métabolisme.



- Les **modes d'entrée** dans la NGG sont : **Glutamine et Alanine**,
 - La **modification des AA** passe par : l'ablation des radicaux aminés par les **transaminases** (l'ALAT et l'ASAT, cf. bioch) qui « sautent » d'AA en AA (*en gros elles font passer les radicaux amine d'un AA à l'autre*)
 - Le **pyruvate** est alimenté par la **protéolyse**, c'est-à-dire la **dégradation des protéines en AA**
 - Les **deux enzymes clés** de la NGG sont : **Fructose 1,6-biphosphatase** et **PEP-carboxykinase (PEPCK)**, qui vont permettre d'arriver au précurseur du glucose : le **F6P**
-
- ```

graph TD
 Oxaloacétate -- PEP-carboxykinase --> Pyruvate
 Pyruvate -- Pyruvate carboxylase --> Citrate
 Citrate -- AT --> alphaKetoglutarate
 alphaKetoglutarate -- NAD+ --> Citrate

```

Une **partie des AA** est détournée vers le **cycle de Krebs** pour produire de l'énergie, de **l'ATP** afin d'alimenter ces réactions de **synthèse**.

Ces deux voies permettent de maintenir le niveau de **glycémie** dans le sang.

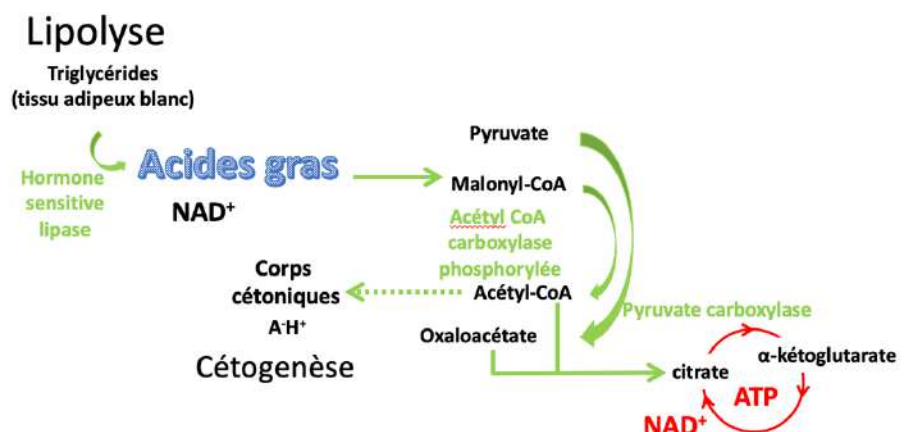
## LIPOLYSE

C'est l'utilisation des **TG** par le **TA blanc**. Le **TA** libère les **TG** par l'action de l'**hormone sensitive lipase**, qui s'active en l'**absence d'insuline**.

C'est cette **lipase** qui libère les **AG** aussi dans les **hépatocytes** du foie.

Une fois dans le **foie**, les **AG** deviennent de **l'Acétyl-CoA** par l'intermédiaire du Malonyl-CoA, grâce

à l'enzyme **Acétyl-CoA carboxylase**, seulement une fois qu'elle est **phosphorylée**. Elle est donc régulée par une **kinase**. La **kinase** étant stimulée par les hormones (glucagon...)



L'**Acétyl-CoA** rentre dans le **cycle de Krebs** pour former de l'**ATP**, et une petite partie va donner des **corps cétoniques**, obligatoires et de faible quantité, qui sont des molécules utilisables par le **cerveau** et par les **reins** entre autres.

Ils possèdent un **proton** qui va perturber l'équilibre acido-basique (ils contribuent à la charge acide permanente, et quand ils sont en excès, notamment dans le diabète, on parle d'**acidocétose**).

## ÉLIMINATION DES DÉCHETS

Il y a deux mécanismes qui sont couplés pour éliminer les déchets :

**Lipolyse** et **NGG** sont nécessairement **couplés** : si vous voulez éliminer les **protons** des **corps cétoniques**, vous devez dégrader les **AA** par la **NGG**.

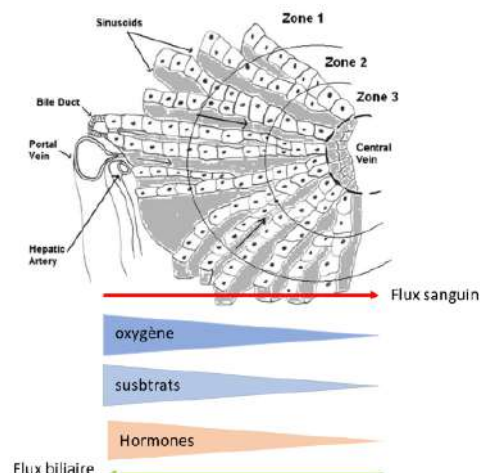
Dans les **reins** on a la **NGG rénale**, qui va libérer à partir des AA, des molécules **d'ammoniac**, qui vont se lier aux protons et donner de l', qui est une forme soluble qui pourra être éliminé dans l'urine.

De l'autre côté vous voyez comment l'**urée** est formée par le **foie** : les AA navettes (glutamine alanine) libèrent du **NH<sub>3</sub>**, qui s'associe avec une molécule de **bicarbonate** pour ainsi former de l'urée, dans le **foie**.

## ACTIVITÉ HÉPATIQUE

Dans le **foie** il y a, comme dans les villosités rénales, une **zonation**. Si vous prenez l'unité hépatique en forme d'hexagone, vous avez l'arrivée du **sang artériel**, à la périphérie à l'opposé de la **veine centrale**. On a un gradient d'activité maximal au pôle artério-portal, en rapport avec le niveau **d'oxygénation**, la présence de **substrats** et la présence des **hormones** que nous avons abordées.

- **Zone 1** : lieu de « bonnes » synthèse : lipolyse, NGG...
- **Zone 3** : production d'acides biliaires et élimination des xénobiotiques (molécules étrangères).



### Zone 1

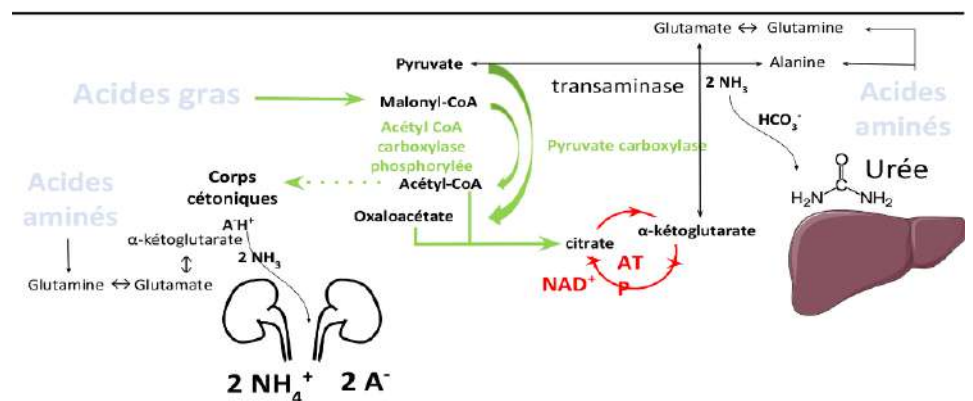
Lipolyse pour l'ATP  
Néoglucogenèse  
Synthèse des protéines  
Lipogenèse  
Glycogénogenèse  
Synthèse de l'urée  
Synthèse du cholestérol

### Zone 3

Glycolyse  
Lipolyse  
Élimination des xénobiotiques  
Production d'acides biliaires

*pour l'ATP*

F - Elimination des déchets azotés et des protons des corps cétoniques



## Tut'explication

On a constaté que différentes zones du foie avaient des **activités différentes**. Ainsi, on l'a vraiment « découpé » en **zones fonctionnelles**. La **zone 1**, proche du **pédicule hépatique** (artère hépatique et veine porte). Ainsi, cette zone, riche en **oxygène** et en **nutriments**, sera le lieu privilégié de nombreuses voies **métaboliques**, notamment de **synthèse**. La **zone 3**, elle, proche de la **veine centro-lobulaire** qui rejoindra les veines hépatiques, **drainant** le foie, est plus propice à l'**élimination** des déchets (**xénobiotiques** = molécules étrangères → ex : médicaments, toxines). Elle est également le siège de la production de bile, puisque la **bile** est fabriquée au centre du foie et fait le trajet jusqu'à l'extérieur du foie, vers les conduits biliaires hépatiques et la vésicule biliaire.

**Conclusion** : le **foie** est un organe **volumineux** donc les zones effectuent des **métabolismes** bien particuliers, selon la disponibilité en **oxygène** et en **substrats**. Les **hormones** étant déterminantes dans l'**activation** de ces différentes voies.

*Tous les organes ne captent pas le glucose en permanence, tous n'ont pas besoin d'une quantité équivalente pour leurs activités propres, notamment les MSS et le cerveau.  
On va plus voir les aspects de l'exercice musculaire que le fonctionnement cérébral.*

## VII. Métabolisme des myocytes striés

### Les aspects de l'exercice musculaire

*Il commence par vous rappeler ce qu'est la respiration cellulaire.*

### LA RESPIRATION CELLULAIRE

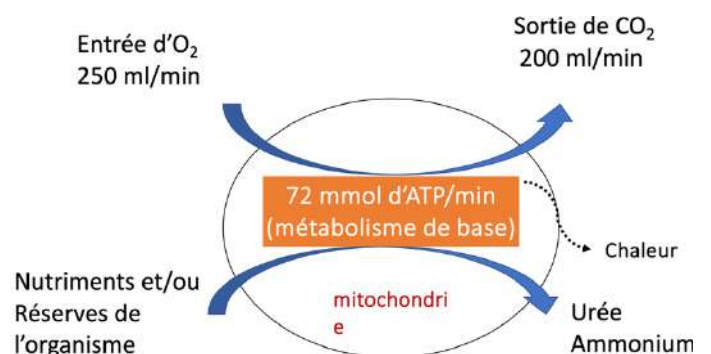
C'est la **fabrication d'ATP permanente** liée à l'**oxydation** des nutriments ou du capital énergétique, elle passe par la consommation d'**oxygène**, la production de **gaz carbonique** et la production de **déchets**.

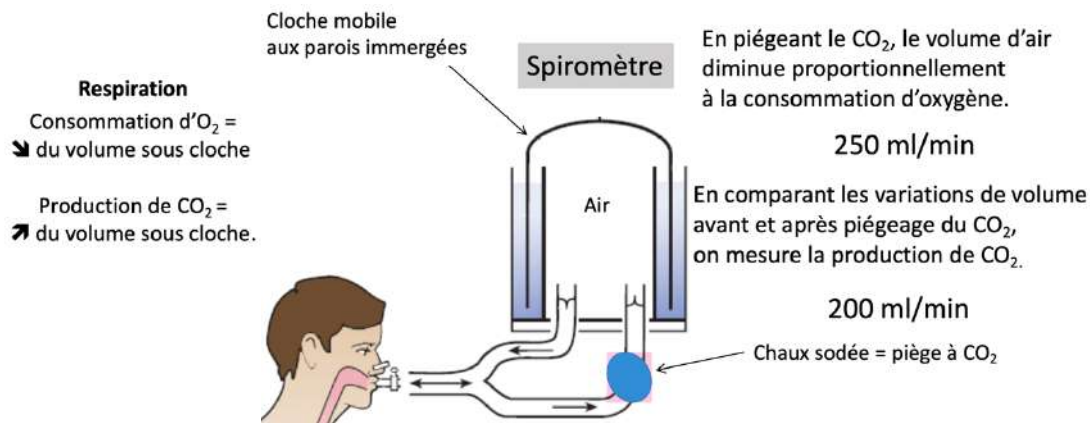
Le **rendement** de la fabrication d'ATP est de l'ordre de **40%** et donc **60% de chaleur** que vous dégagez.

On peut caractériser très précisément cette respiration à l'échelle de l'individu.

Il suffit que vous vous reliez à un **Spiromètre** de Tissot. Vous respirez en **circuit fermé** dans une cloche qui comporte de l'**air atmosphérique** isolé. Lorsque vous respirez, vous consommez de l'oxygène et vous produisez du CO<sub>2</sub> donc le **volume** sous la cloche va **changer**.

Si vous ajoutez un **piège à CO<sub>2</sub>** sous forme de chaux sodée (*qui se rappelle les expériences avec l'eau de chaux en physique-chimie la team ??? où quand tu souffles l'eau se trouble à cause du CO<sub>2</sub> ???*), vous êtes capable de remarquer la **variation de volume** qui est liée à la production de CO<sub>2</sub> et à la consommation d'oxygène.

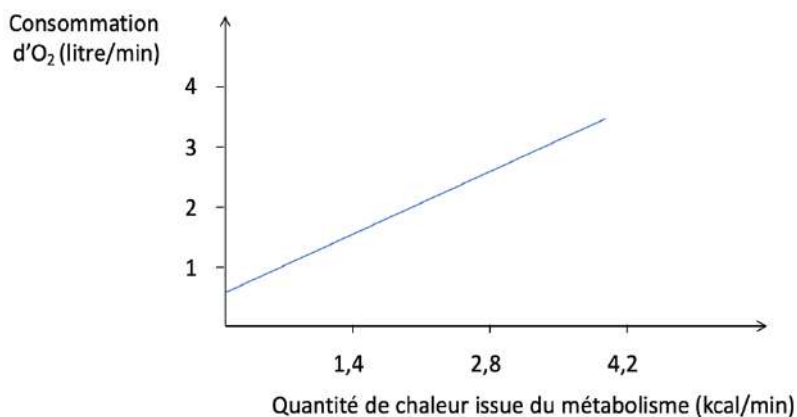




Ces spiromètres de Tissot ont permis de caractériser la **respiration cellulaire**.

On l'utilise toujours aujourd'hui pour **mesurer la consommation d'oxygène** dans une situation particulière (par exemple des exercices musculaires chez les sportifs) ou pour caractériser le métabolisme de base (cf. *cours métabolisme*).

### Consommation d'oxygène et intensité du métabolisme mesurée par l'émission de chaleur (dissipation d'énergie)



On sait qu'une **fabrication d'ATP** au **repos** produit **60% de chaleur**.

Si vous mettez quelqu'un au repos dans une chambre où vous enregistrez tout ce qui rentre, tout ce qui sort et les variations thermiques vous obtenez une association entre la **consommation d'oxygène** et la **production de chaleur** de l'organisme qui est absolument **linéaire**. Cela correspond simplement au mécanisme de dégradation et de synthèse qu'on a vu tout à l'heure.

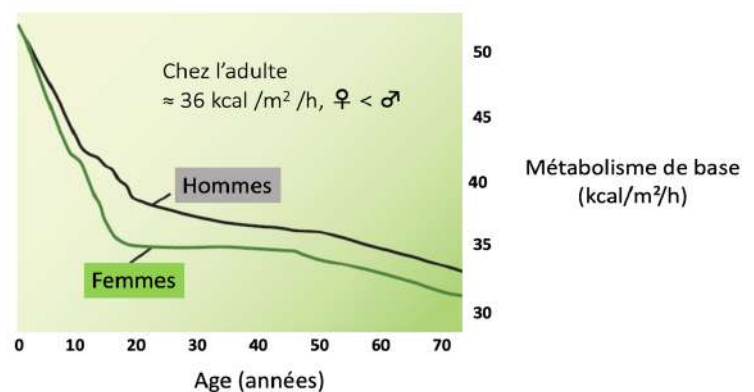
### Métabolisme de base = dépense énergétique inéluctable +++

Ce constat amène à définir le **métabolisme de base**. En fait, c'est une **quantité de chaleur** (exprimée en kilocalories) rapportée à une **surface corporelle** qu'on a ci-dessous, *qui varie* chez la femme et chez l'homme, en fonction de l'âge.

(femme=courbe du bas et homme=courbe du haut)

Ce qui est remarquable, c'est que métabolisme de base est **extrêmement élevé chez les enfants jeunes** avant l'âge de la **puberté**.

L'intensité des réactions chimiques lorsque l'organisme est en croissance se traduit par une déperdition de calorie sous forme de chaleur.



Et puis, à l'**adolescence** apparaît une **différence entre les hommes et les femmes**. Cette différence s'explique par une **distribution corporelle tissulaire différente** : les femmes ont plus de tissu adipeux à poids équivalent que les hommes. Le tissu adipeux étant un tissu moins métaboliquement actif. Donc vous voyez que la quantité de chaleur à la puberté chez une femme est inférieure à celle d'un homme.

La **différence persiste** ensuite toute la vie entre les femmes et les hommes pour **décroître globalement avec l'âge**, c'est ce qu'on appelle la **sénescence** (métabolisme moins générateur).

On rapporte ça au **m<sup>2</sup> de surface corporelle** puisque qu'on **évacue la chaleur par radiation** et c'est cette **surface** qui détermine la capacité d'évaluation de cette radiation.

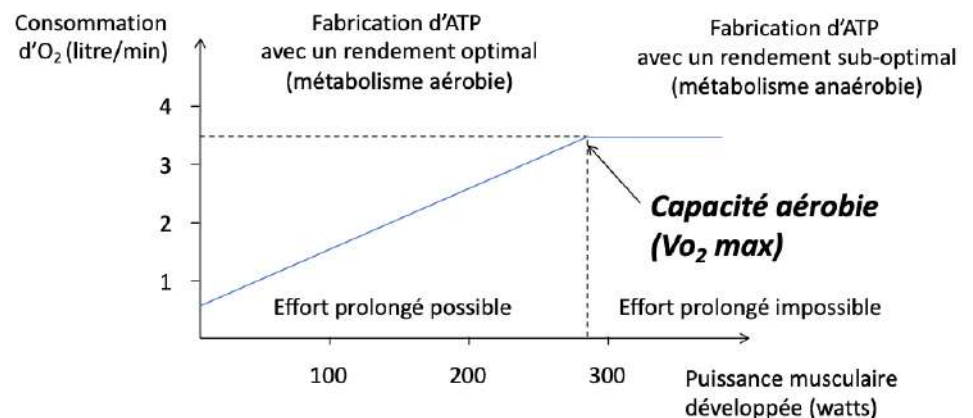
On a aussi besoin de normaliser un **paramètre anthropométrique** permettant de comparer un individu de petite taille et un individu de grande taille.

Il y a le métabolisme de base et il y a un **métabolisme d'effort**.

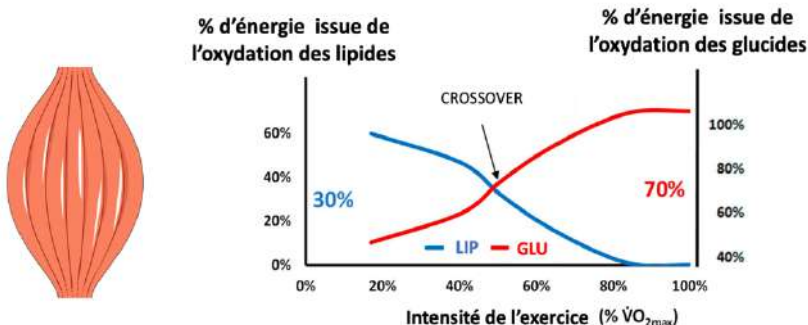
## EFFORT MUSCULAIRE ET CONSOMMATION D'OXYGÈNE

Si vous mettez quelqu'un sur une bicyclette, que vous lui faites faire un effort que vous mesurez en Watt pendant un temps donné et que vous mesurez avec un spiromètre de Tissot sa consommation en oxygène, vous allez voir que sa **consommation en oxygène va tendre vers un plateau**.

Selon une fourchette d'effort plus ou moins grande et selon son niveau d'entraînement, on va définir ainsi une **capacité aérobie** qui est le point d'**intersection** entre la partie ascendante et le début du plateau de la courbe. Elle s'appelle la **VO<sub>2</sub> max = la consommation d'oxygène maximale**.



Regardez ci-dessous, vous êtes au repos et votre VO<sub>2</sub> max est à 0%, vous commencez à pédaler et votre **VO<sub>2</sub> max augmente** de gauche à droite.



Pour faire cet effort, il y a des composés qui sont **oxydés** par les mitochondries et qui sont d'origine **lipidique** en bleu donc prédominant au **début** d'effort.

(**lipides** : courbe bleu en haut à gauche/en bas à droite)

(**glucides** : courbe rouge en bas à gauche/en haut à droite)

- Dans le **début** d'effort les **lipides** sont utilisés, et les **glucides** un peu **moins**.

Et vous voyez qu'il y a un niveau **d'effort charnière** pour lequel on va **inverser la proportion** de **lipides** et de **glucides**. Autour de **50% sur ce schéma de  $VO_2\max$** , on va commencer à avoir **plus besoin de glucides** que de lipides. C'est finalement pour vous montrer que le muscle va développer des **stratégies d'alimentation différentes** en fonction du **niveau d'effort**.

Au passage, vous pouvez en conclure que si vous voulez **perdre du poids** au détriment de la **masse grasse**, c'est plus intéressant de fournir un **effort prolongé** à un niveau **d'intensité relativement modeste** plutôt que de faire quelque chose de très intense (si ce qui vous intéresse c'est de perdre de la masse grasse !!).

### Comment ces voies métaboliques sont-elles activées dans le muscle ?

Vous vous rappelez que lorsque le muscle se **contracte** il y a une **dépolarisation** de la paroi et une modification des **concentrations**, en particulier, de **calcium**.

Donc la **dépolarisation** du myocyte, ou du cardiomyocyte comme vous l'avez étudié, va passer par **l'entrée de charges positives** dans la cellule, qui est d'habitude chargée négativement.

C'est justement ce **calcium** qui va déclencher les **mouvements des microfilaments d'actine et de myosine en libérant les sites de fixation de l'actine** pour la myosine et en permettant **l'hydrolyse de l'ATP** qui est associée à la bascule de la tête de myosine.

Le schéma est compliqué et précis, l'objectif n'est pas de vous interroger en détail là-dessus, mais c'est de vous montrer que le **calcium est essentiel** à la **libération des sites de fixation** de l'actine.

Il se trouve que c'est justement **l'afflux de calcium** qui déclenche la cascade d'utilisation du **glucose** ou du **glycogène** dans la cellule musculaire striée.

#### Calcium / troponine

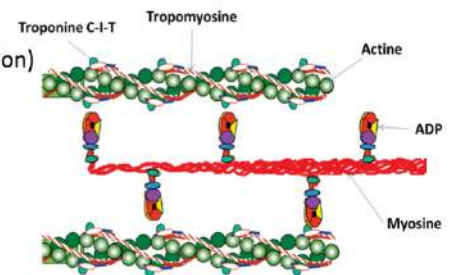
Fixation « calcium / troponine » sur la tropomyosine

Libération des sites de fixation de l'actine pour la myosine

Fixation de la myosine

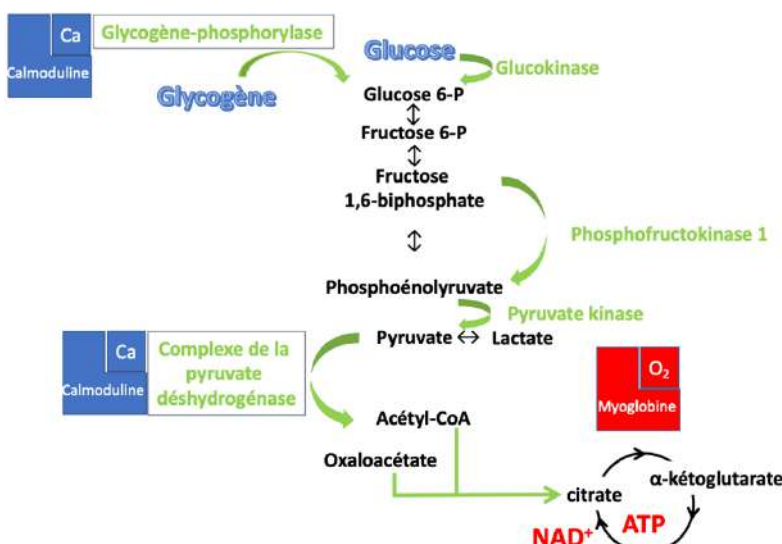
Hydrolyse de l'ATP

Bascules des têtes de myosine (contraction)



Le **contexte hormonal**, qui est absolument **fondamental** pour le foie, n'est **pas déterminant pour le muscle** qui va réagir au changement de la concentration calcique dans ses myocytes.

### Glycolyse et glycolyse



En cas **d'absence d'insuline**, le glucose peut **rentrer dans la cellule musculaire** par l'intermédiaire de **GLUT4**.

Le glycogène donne également du **glucose-6-phosphate**. On a donc une possibilité d'oxyder les glucides sous l'effet de la **fixation du calcium à la calmoduline** qui est une protéine de transport du calcium dans la cellule, elle va **activer la glycogène-phosphorylase** et le complexe de la **pyruvate déshydrogénase**.

Donc, le calcium agit à **deux niveaux** sur cette voie de la **glycolyse** et cela met en route la

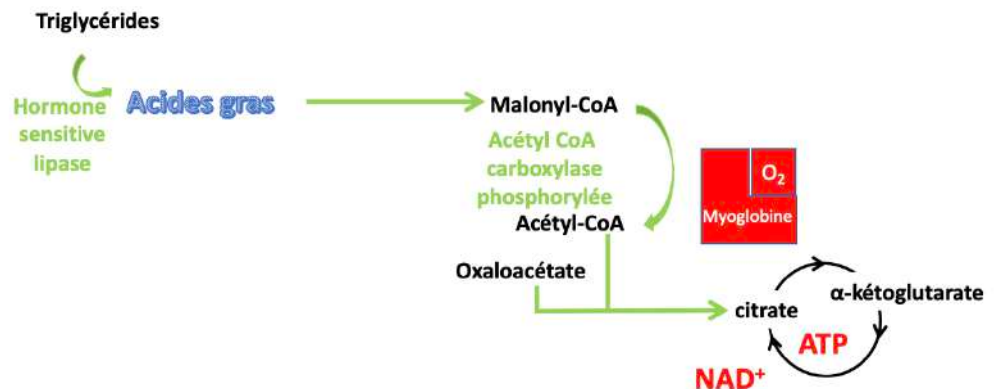
**production d'ATP** dans la cellule qui en a besoin (parce qu'elle est pleine de calcium suite à la contraction musculaire et donc active).

La **myoglobine** est aussi représentée, c'est une protéine qui est à l'**intérieur des cellules musculaires**. Elle est comme l'hémoglobine qui transporte l'oxygène or elle ne le transporte pas mais le **fixe** dans le muscle, elle constitue donc une **réserve locale en oxygène** qui est intéressante pour le mécanisme oxydatif quand on parle du glucose.

## Lipolyse

La **lipolyse**, elle, est activée par le **système hormonal de stress**.

Vous vous rappelez que la lipolyse dans le **foie** a lieu en **absence d'insuline**. La lipolyse dans le **muscle** c'est **pareil**, c'est en **absence d'insuline** que ça se déclenche. Là les hormones sécrétées à l'**effort**, les **catécholamines** en particulier (ainsi que le **cortisol** et le **glucagon**), vont la mettre en route. Les **triglycérides** des **tissus adipeux** sont **évacués** par l'**hormone sensible lipase** qui s'active en l'**absence d'insuline**. L'**acide gras** arrive dans la **circulation**, rentre dans les **muscles** qui ont une certaine quantité d'acide gras à l'intérieur de leurs myocytes.



## RÉCAP

|                                                                                                        |                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>Glycolyse et glycogénolyse</b><br>Régulation <b>allostérique</b> ( $\text{Ca}^{2+}$ et calmoduline) | <b>Lipolyse</b><br><b>Insuline</b> < glucagon, cortisol, catécholamines |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|

Dans le **muscle**, par l'**absence d'insuline** à l'effort, la **glycolyse fonctionne** très bien (grâce à la régulation allostérique). C'est même la **majorité de l'ATP** qui est formée par la **glycolyse**.

« Ça me semble important d'insister là-dessus ».

Quand vous faites un **exercice prolongé et intense** vous savez qu'on a de **boissons** particulières qui contiennent de l'eau, des minéraux et du glucose.

Ce **glucose** va être utilisé pour alimenter les mécanismes **oxydatifs**.

On peut se dire que, au bout d'un moment, ce qui alimente en glucose la voie de la glycolyse est épuisé (le glycogène musculaire est évidemment épuisable). La **néoglucogénèse** qui entretient la glycémie se fait au **détriment des acides aminés** donc si vous faites de la protéolyse en même temps que vous faites de l'exercice musculaire, vous coupez la branche sur laquelle vous êtes assis. (En gros ça ne sert pas à grand-chose de faire du sport en étant totalement affamé car votre muscle va s'autodigérer pour produire de l'énergie)

Une des manières de permettre des exercices **prolongés** dans le temps, c'est d'apporter du **glucose** par les boissons.

## VIII. L'anhydrase carbonique = enzyme de multiples compartiments

On va suivre une enzyme **ubiquitaire**. Elle va faire des choses qui n'ont rien à voir les unes avec les autres alors que sa **réaction reste toujours la même**.

L'anhydrase carbonique est sécrétée **par les épithéliums**.

Dans un cas elle va **réguler le pH** du tube digestif et dans l'autre elle **transporte le gaz carbonique**.

**Rappel** : l'**acide carbonique**  $H_2CO_3$  peut se dissocier de manière **spontanée** en **protons et bicarbonates**. Il peut aussi être transformé chimiquement en **gaz carbonique**.

Cette réaction est accélérée par l'**anhydrase carbonique**.

La particularité de cette enzyme, c'est qu'elle joue dans **deux sens**. Il n'y a pas de gap énergétique à franchir plus important dans un sens que dans l'autre, elle va accélérer la réaction en fonction des **substrats**.

S'il y a **+ de gaz carbonique**, elle va favoriser la formation **d'acide carbonique**.

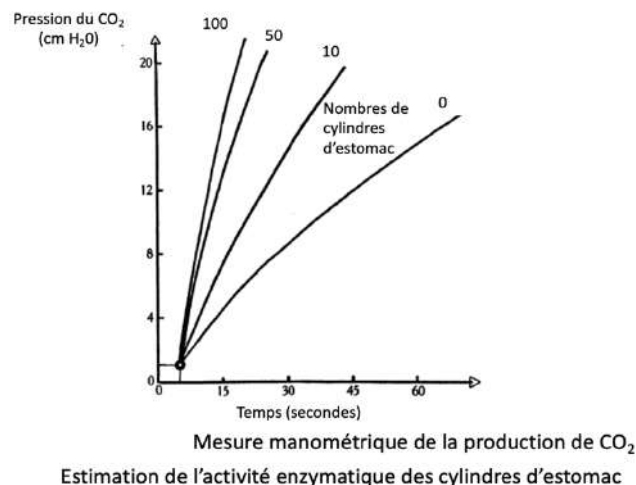
S'il y a **+ de bicarbonates et de protons** (qui vont du coup s'associer spontanément en  $H_2CO_3$ ), elle va favoriser la réaction dans **l'autre sens**.

On s'intéresse finalement à une réaction qui va transformer le gaz carbonique en acide carbonique (= **hydratation**).

Si on se base sur le fait que le gaz carbonique, lorsqu'il est produit, met sous pression un système fermé comme ici le petit flacon (boat) dans la cuve, on va pouvoir mesurer la **production d'acide carbonique** simplement en regardant le manomètre.

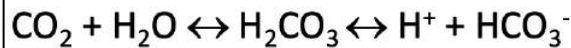
Si vous avez un liquide qui monte sur le manomètre, c'est que vous fabriquez du gaz carbonique à l'intérieur (dans la mesure où on contrôle ce qu'on a mis à l'intérieur).

Là, on va mettre des tissus humains (ou animaux), ici des **morceaux d'estomac** parce qu'on pense qu'il y a une enzyme intéressante qui intervient dans la fonction qu'on cherche à étudier et on va donner les substrats nécessaires pour permettre cette réaction.



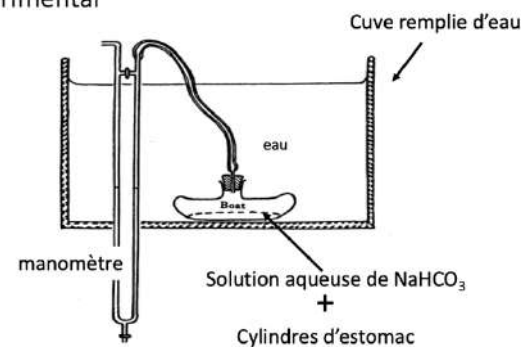
Réaction d'hydratation

Dissociation ionique



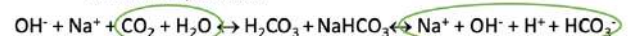
$HCO_3^-$  et  $H^+$  proviennent de l'hydratation du  $CO_2$  en acide carbonique

Montage expérimental



Réaction d'hydratation

Dissociation ionique



Ce qu'on observe, c'est que plus on va mettre de **cylindres d'estomac** dans notre bouteille (ce sont les différentes courbes), plus vous allez avoir de **pression de gaz carbonique** dans votre manomètre sur la gauche en fonction du temps.

Plus on met de cylindres plus ça augmente.

Ça vous indique que votre **tissu** vivant contient une **substance** qui fabrique du **gaz carbonique**.

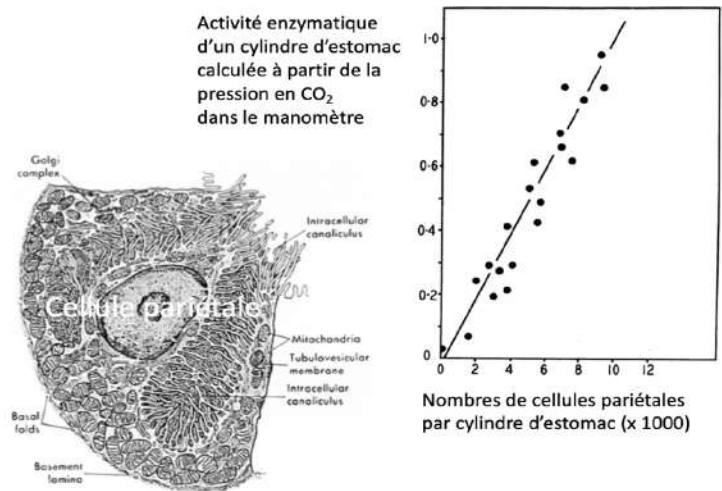
## Quelle cellule gastrique produit l'enzyme ?

Dans l'estomac, l'épithélium gastrique contient plusieurs types de cellules (**pariétales** notamment).

Si on s'intéresse à la cellule particulière qui contient l'enzyme capable de produire du gaz carbonique, on l'isole et on reproduit cette expérience.

Ici, on voit que c'est le **nombre de cellules pariétales par cylindre** d'estomac qui va être relié de manière **linéaire** et directe à la pression partielle en gaz carbonique.

On met donc en évidence que les **cellules pariétales** sont les cellules qui produisent l'**anhydrase carbonique**, si elles produisent l'anhydrase carbonique, c'est qu'elles **secrètent les protons**.



## Qu'est ce qui favorise la synthèse de gaz carbonique dans cette cellule ? Est-ce que c'est une protéine ?

Une **protéine**, c'est comme un blanc d'œuf, quand on **chauffe ça coagule**. On chauffe donc les cylindres gastriques à 60° pendant 30min, et on fait la même expérience.

On observe une **dénaturation de protéines** à la chaleur.

On déduit de cette simple expérience que la molécule qui fabrique le gaz carbonique **est bien une protéine**. C'est en l'occurrence une enzyme (caractérisée plus tard) qui est capable d'hydrater l'acide carbonique.

## Rôle de l'anhydrase carbonique dans le tube digestif

On voit ci-dessus les différents rôles, les différents **pH** qu'on observe dans le tube digestif, en partant de la bouche jusqu'au niveau distal de l'intestin grêle.

On peut caractériser les **compartiments neutres** que sont le compartiment **buccal** et l'intestin grêle sur sa partie proche du colon.

Ainsi que les **parties actives** sur le plan digestif qui vont avoir des **pH opposés** : **acide** dans l'**estomac** et **alcalin** dans le **duodénum** et le **jéjunum proximal**.

| Cavité digestive             | sécrétion                               | Volume (litre)    | osmolarité   | pH     |
|------------------------------|-----------------------------------------|-------------------|--------------|--------|
| Bouche                       | Salive                                  | 1,5               | Hypotonique  | neutre |
| Estomac                      | Suc gastrique                           | 2                 | Isotonique   | 1      |
| Duodenum et jejunum proximal | Sucs pancréatique, biliaire, intestinal | 1,5<br>0,5<br>1,5 | Hypertonique | 8      |
| Jejunum distal et en aval    | Suc intestinal                          | faible            | Isotonique   | neutre |

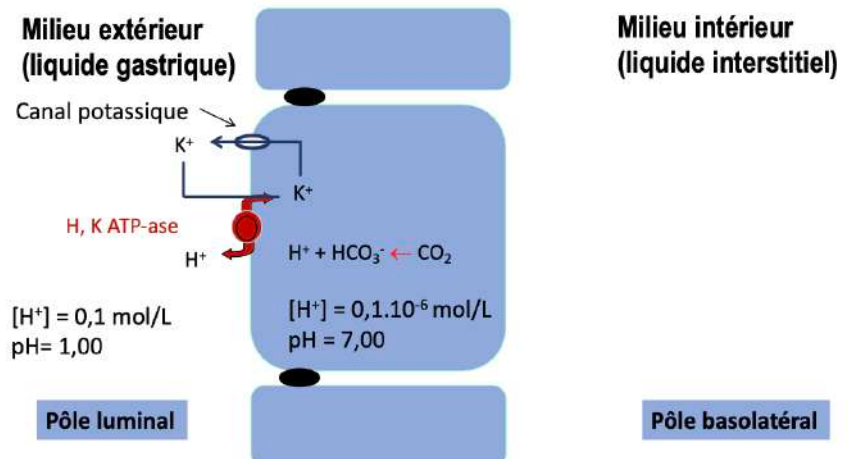
## L'ESTOMAC : SÉCRÉTION D'HCL

Dans l'**estomac**, on a la lumière de l'estomac et le pôle basolatéral.

Pour avoir un **pH=1**, il faut envoyer beaucoup de **protons** dans la **lumière** gastrique. C'est le rôle de la **pompe H-K-ATPase**, à condition qu'il y ait des substrats pour cette pompe. Le potassium ne pose pas trop de problèmes (c'est le cation intracellulaire principal) mais le proton c'est différent.

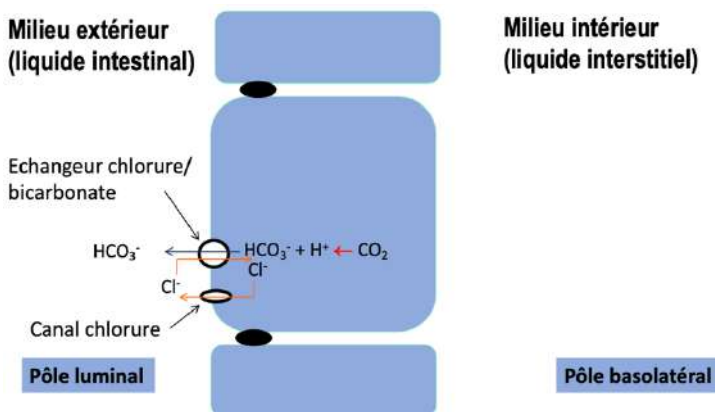
Les protons sont produits en grande quantité par l'**acide carbonique** qui va produire du  $\text{CO}_2$ .

Ce  **$\text{CO}_2$  se dissipe** pour alimenter la pompe.



(Il explique beaucoup mieux tout ça dans le cours Homéostasie)

## LE DUODÉNUM : SÉCRÉTION DE BICARBONATE



Dans le **duodénum** et le **jéjunum proximal**, vous avez votre anhydrase carbonique qui va permettre la **production d'acide carbonique** à partir de  $\text{CO}_2$  ce qui va permettre une libération de **protons** et de **bicarbonates**.

Le bicarbonate va être échangé par l'intermédiaire d'un **échangeur chlorure/bicarbonate**, dans la partie luminale.

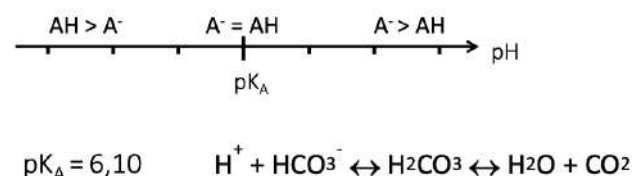
Ce qui permet donc **d'alcaliniser** le tube digestif.

Il n'a pas présenté ce qu'il se passe à l'autre pôle, mais vous l'avez dans les autres cours.

L'essentiel est de vous montrer qu'avec la **même** anhydrase carbonique, selon l'**endroit** où elle se trouve, vous **alcalinisez** ou vous **acidifiez**.

Le **pH** de la lumière digestive va être en permanence **ajusté** en fonction du couple bicarbonate/acide carbonique qui a un  $\text{pK}_a=6,10$ .

Lorsque le pH est **au-dessus** du  $\text{pK}_a$  vous avez une forme **alcaline prédominante** et au contraire quand vous êtes **en-dessous** c'est l'**acide qui domine** (voir le cours sur l'équilibre acido-basique++).



Lorsque vous **mangez**, vous allez **sécréter** plus ou moins de **protons** et de bicarbonates dans votre **tube digestif**. En miroir, vous allez envoyer dans le **milieu intérieur** plus ou moins de protons et de bicarbonates.

Qui dit milieu intérieur, dit aussi **urine**, puisque le plasma filtré produit de l'urine.

Faisons une expérience (*oui encore*)... on va donner à boire à des étudiants en médecine, soit de l'**eau**, soit un **bouillon de viande**, et on va mesurer le **pH dans l'urine**.

Si on donne un litre de bouillon de viande ou un litre d'eau plate à des étudiants après avoir fait une **vi-dange de leur vessie**, ils vont produire une nouvelle urine. C'est cette deuxième urine qu'on va analyser.

Si je mesure le **pH de l'urine** des étudiants qui ont bu le bouillon de viande par rapport à ceux qui ont bu de l'eau plate, est-ce que je vois une **différence** ? Oui

Quand on boit de l'eau, il n'y a vraiment aucune raison pour que la sécrétion du tube digestif soit modifiée.

Quand on mange de la **viande**, on **sécrète de l'acidité** gastrique.

Qui dit acidité gastrique, dit **bicarbonate** qui va dans le **sang** (les bicarbonates sont équimolaires).

On va avoir un **pH alcalin** chez les gens qui ont avalé un **bouillon de viande** puisqu'ils ont sécrété des protons dans leur estomac et en miroir ils ont éliminé les **bicarbonates dans l'urine**, le pH va augmenter.

+++++ C'est la **vague alcaline post-prandiale** +++++

## RECAP

1L de bouillon de **viande** → **protons** dans l'**estomac** → **bicarbonates** dans le **sang** → urine alcaline (**pH=8**)

1L d'eau **plate** → **aucune** modification → urine à un **pH=5** (*normal quoi*)

## Conséquences médicales des vomissements : est-ce que ça va modifier votre pH plasmatique ?

Vous **éliminez du liquide gastrique** en grande quantité, de l'acide chlorhydrique est perdu dans les vomissements.

Plus vous **perdez de protons**, plus vous en fabriquez. Vous perdez du liquide donc vous en fabriquez plus, et vous **fabriquez plus de bicarbonates** en miroir.

Du coup, votre **pH sanguin va être alcalin**.

## Conséquences médicales de la diarrhée

Si vous avez la diarrhée, avec l'accélération du transit, vous **perdez beaucoup de liquide de l'intestin grêle** qui est **alcalin**

Vous éliminez du bicarbonate en grande quantité et donc vous en **fabriquez plus**. Vous fabriquez aussi plus de **protons en miroir** → Vous allez avoir un **pH sanguin acide**.

On conclut que les **troubles digestifs modifient l'équilibre acido-basique** de l'organisme par l'intermédiaire de l'anhydrase carbonique qui de toute façon est là pour renforcer la quantité des protons ou de bicarbonates.

## RECAP

## Vomissements

Perte de chlore et de protons =  
Diminution de la concentration de protons dans l'estomac;  
Augmentation de leur production et de celle des bicarbonates.  
→ *Alcalinisation du milieu intérieur*

## Diarrhée

Perte de bicarbonates  
Diminution de la concentration de bicarbonate dans l'intestin;  
Augmentation de leur production et de celle des protons.  
→ *Acidification du milieu intérieur*

## Rôle de l'anhydrase carbonique dans les hématies

Dans les globules rouges l'anhydrase carbonique est essentielle parce qu'elle va favoriser le **stockage du gaz carbonique** sous forme de **bicarbonates** dans la cellule.

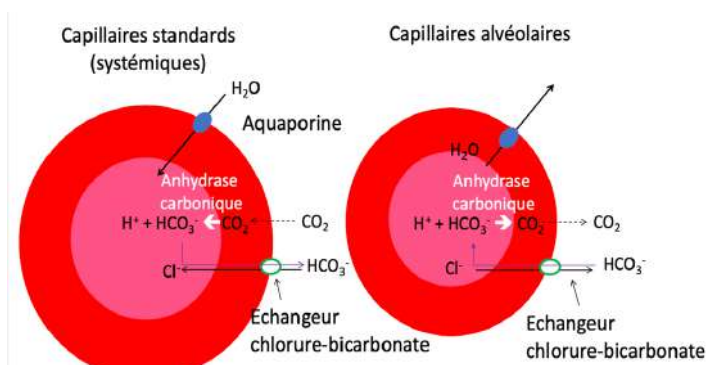
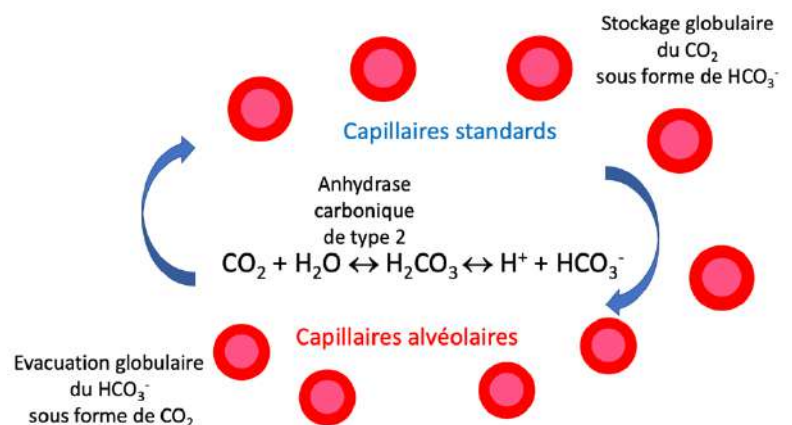
Il y en a plusieurs types (AC de type 1 et de **type 2**).

➤ **Le transport de  $\text{CO}_2$  est assuré par sa transformation en bicarbonate**

Lorsque le globule rouge se trouve dans des endroits où il y a **beaucoup de gaz carbonique**, dans les **capillaires standards** par exemple (en haut du schéma), ce gaz carbonique diffuse, passe dans l'hématie et va être **transformé en bicarbonate** qui est un anion qui va pouvoir rester à l'intérieur.

Le sang circule, les hématies passent de la circulation veineuse systémique à la **circulation capillaire-pulmonaire** et à ce moment-là, on se trouve dans des conditions complètement différentes : on a une pression partielle en gaz carbonique dans l'air alvéolaire qui est basse donc le gaz carbonique a tendance à s'échapper de l'hématie.

L'**anhydrase carbonique** permet au **bicarbonate** de fabriquer du  **$\text{CO}_2$** , ce  **$\text{CO}_2$**  qui est ensuite **évacué**.



vous avez un **échangeur chlorure/ bicarbonate** qui va réguler. N'empêche que l'effet est tellement rapide que votre **hématie grossit**.

Lorsqu'elle circule et qu'elle arrive au niveau des capillaire alvéolaires, le contraire se passe. Le **gaz carbonique va ressortir** et à ce moment-là, la **pression osmotique va baisser** puisqu'il y a moins de bicarbonate.

Donc vous avez une **variation du volume des hématies** tout à fait **proportionnelle** à cette capacité de transport du **gaz carbonique**.

Donc l'anhydrase carbonique, selon où on la trouve, a des fonctions intéressantes.

Quand on la **bloque avec des médicaments** il faut faire attention parce que si elle ne **transporte pas le gaz carbonique**, ça peut être **ennuyeux**. Il faut donc tester vos médicaments.

Il y a des **inhibiteurs** de l'anhydrase carbonique qu'on utilise en médecine, qui sont tout particulièrement des molécules **acidifiantes** et **diurétiques**.

## IX. Le bilan énergétique

A force de travailler en première année de médecine et de rester assis, on prend du poids (*merci Pr Favre*). Là, 400 grammes en 15 jours, ça devient critique. Si vous calculez à quoi correspond 400g de tissu adipeux (multiplier par le facteur de **conversion** (9,1 kcal/g)), vous arrivez à 3600 kcal.

Si vous avez une idée de ce que vous mangez par jour, ce n'est pas 3600 kcal. Même si on peut être très actif pour consommer ça, c'est plutôt la moitié. Donc ces 3600 kcal, vous les avez accumulés dans un temps assez long. Ça veut dire que vous avez moins bougé et plus mangé dans les 15 derniers jours.

Diapo :

- Prise de poids de 400 g en 15 jours
- Accumulation de tissu adipeux
- L'énergie libre correspondante est de 3600 kcal.
- L'énergie libre d'un gramme de lipide 9 kcal/g
- Ici :  $400 \text{ g} \times 9 \text{ kcal/g} = 3600 \text{ kcal}$

Si maintenant vous considérez que vous avez une énergie d'origine alimentaire de 3100 kcal/jour, vous pouvez mesurer votre **consommation d'oxygène au repos** et vous dire que vous avez besoin d'un certain volume d'oxygène pour **oxyder** vos 3100 kcal/jour.

Vous avez besoin ici, si vous prenez un **coefficient thermique** d'oxygène, de 643 L/j d'oxygène pour vos 3100 kcal par litre.

Diapo :

- Energie libre d'origine alimentaire : 3100 kcal/jour
- Donnée calculée en mesurant la consommation d'oxygène (643,2 L/j)
- Coefficient thermique de l'oxygène : 4,82 kcal/L
- Calcul  $643,2 \text{ L/j} \times 4,82 \text{ kcal/L} = 3100 \text{ kcal/jour}$ .

Premier message : quand on **prend du poids rapidement** comme ça, c'est un **déséquilibre** alimentaire et le gras est extrêmement calorique donc il stocke les calories.

Deuxième message : qui veut **oxyder ses calories** consomme de l'oxygène. Il y a une **proportionnalité** qui est liée à cette relation **linéaire** entre émission de chaleur et consommation d'oxygène.

Si vous voulez **stabiliser le poids**, ici dans le cas du sujet qui a pris ses 400g, il va falloir un **bilan négatif** quotidien de 240 kcal/jour et 480kcal/j pendant 15j pour retourner au poids antérieur. Avec ici, une **baisse des apports alimentaires** et une **augmentation des dépenses** énergétiques.

Diapo :

- Stabilisation pondérale = bilan négatif de 240 Kcal par jour
- Retour au poids antérieur = bilan négatif de 480 Kcal/ pendant 15 jours
- Bilan négatif = ↓ apports alimentaires ou ↑ dépense énergétique ou les deux.

Donc, bien sûr c'est extrêmement **simplifié** parce qu'avec ça vous n'avez pas la réponse à pourquoi certaines personnes sont obèses, pourquoi d'autres sont très maigres. On est moins touché par la complexité du vivant ici mais ce sont néanmoins les bases du raisonnement.

Vous savez qu'il y a le **microbiote** par exemple qui est dans l'intestin, avec un colon qui va beaucoup déterminer la **condition** corporelle. Vous savez que certains ont un **métabolisme** plus actif que d'autres.

## ALIMENTATION ÉQUILBRÉE

Néanmoins, on peut définir des grandes catégories aussi. On considère équilibrée une alimentation qui apporte une proportion calorique glucidique, lipidique et protéique : il faut

- **50 à 60%** de **glucides**,
- **30 à 40%** de **lipides**,
- **10 à 20%** de **protides** dans une assiette sur 24h.

A condition également qu'on retrouve des **éléments essentiels** qu'on ne trouve pas dans l'organisme : ce sont les **acides aminés** et les **acides gras essentiels**, les **vitamines**.

Les vitamines c'est la contraction du mot vitale et amine = ce sont les **acides aminés essentiels**.

Les **oligopeptides** qui sont présents en petite quantité, **l'iode**, le **fer** sur **l'hémoglobine** pour capter l'oxygène, le **cuivre** dans certains métabolismes hépatiques notamment le cytochrome, et puis les minéraux.

Diapo :

- Apport calorique → 50 à 60% glucides, 30 à 40% lipides, 10 à 20% protides
- Vitamines, acides aminés et acides gras essentiels
- Minéraux, eau, oligo-éléments (iode, cuivre, fer) appelés ainsi car nécessaires en faible quantité.

## POIDS DU CORPS : NORMAL SELON LA TAILLE (IMC)

Le **poids** n'est **pas** un facteur très **précis** pour définir un état de composition corporelle, on va un peu plus loin quand on rapporte le **poids à la taille au carré**, c'est **l'indice de masse corporelle**.

Indice de masse corporelle (IMC) = poids / (taille)<sup>2</sup>

Poids normal →  $20 \leq \text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$

Surpoids →  $25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$

Maigreur →  $\text{IMC} < 20 \text{ kg/m}^2$

Obésité →  $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$

Ça nous permet de **définir des critères de poids normal**, de poids insuffisant, de surpoids ou d'obésité, mais ça reste encore très imprécis.

Si vous prenez le rugbyman de l'équipe de France qui fait 37,5 kg par mètre carré, il n'est pas obèse, il est au contraire extrêmement **musclé**.

La **composition corporelle** est mal caractérisée par l'indice de masse corporelle.

**BRAVOOOOOO À TOI !!!!! C'ÉTAIT UN BIG FAT COURS (et j'ai mis du temps à le sortir haha désolée la team)  
TU PEUX ÊTRE FIER(E) DE TOI !!!!**

*Dédi à vous tous ! Vous êtes sur la bonne voie, c'est la dernière ligne droite*

*Dédi à Carla Dridi, aka Dr Dri, aka ma besta sista de microbio qui fait partie de la team discord de physio 🏽 J'ai fini cette fiche en facetime avec elle et j'aurais pas eu la motivation de le faire autrement (donc dites tous merci à carla et n'hésitez à l'@ !!!!)*

*Dédi à la super quocuoteam physio, on est une équipe de fou*

*#soyezpasgênéspourunefoisjedisdestrucgentilssurmescotut*

*Dédi à JP qui a eu l'initiative de faire une fashion week tut la semaine dernière, merci pour ces moments c'était trop rigolo*

*Dédi à Houcine et Yacine qui ont sûrement un logement secondaire à Ikea et qui mériteraient d'être rémunérés pour leur présence idiopathique en ces lieux*

*Dédi à Guezrein mon co-élu de promo qui est un peu aigri parfois*

*Dédi à Camnésie, tut de chimie retraitée qui est super drôle et a un flow de ouf*

*Enfin dédi à mes copines du lycée qui sont toujours à mes côtés même si elles ont toutes fait leurs études à perpette les bains*

*Dédi à EMMA AMIAR AKA AKEMI votre tut d'embryo que j'aime tant, je t'ai promis cette dédi alors quitte à sortir une nouvelle version de la fiche, la voilà. On rigole beaucoup ensemble et elle devrait être certifiée sur capcut, si un jour vous voulez un édit de quelqu'un pour un évènement quelconque contactez-la*

*Dédi à tout le tutorat, c'est une super expérience*

*Et voilà, ma dernière fiche est sortie, force à vous les boss, ne cessez jamais de croire en vos capacités et souvenez-vous que RIEN n'est joué jusqu'au jour J*

*Bisous bisous ❤️*

