

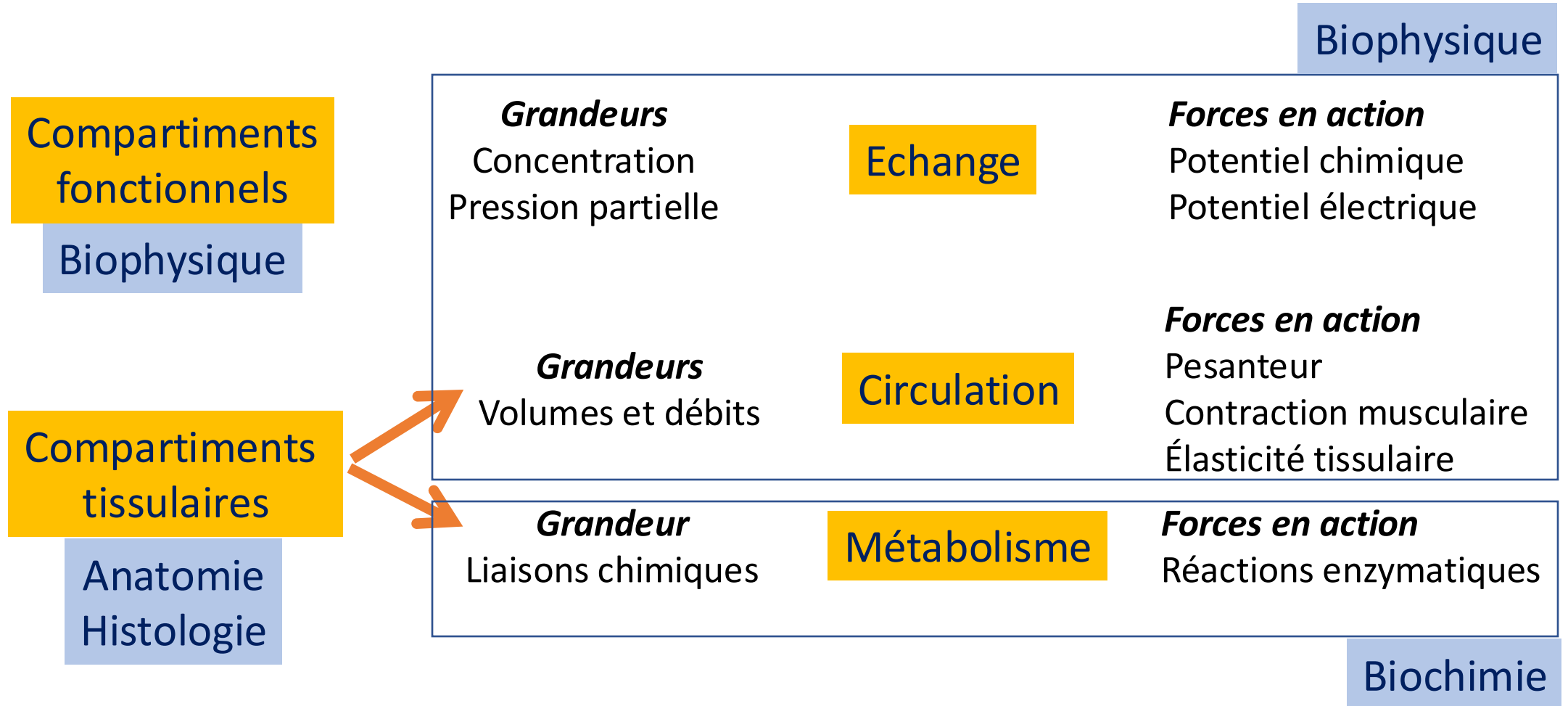
Cours présentiel 3

Compartimentation fonctionnelle des métabolismes



Pr Guillaume Favre

Plan d'étude de la Physiologie



PLAN DU COURS

- A. Liaisons covalentes
- B. Digestion et absorption
- C. Voies métaboliques
- D. Anabolisme hépatique
- E. Trafic des lipides
- F. Catabolisme hépatique
- G. Métabolisme des myocytes striés
- H. Anhydrase carbonique
- I. Bilan énergétique

A - Propriétés chimiques des atomes

Colonne = capacité similaire à céder ou accepter des électrons (réactivité)

Éléments dont la couche électronique externe est saturée

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
¹ H																		² He
³ Li	⁴ Be											⁵ B	⁶ C	⁷ N	⁸ O	⁹ F	¹⁰ Ne	
¹¹ Na	¹² Mg											¹³ Al	¹⁴ Si	¹⁵ P	¹⁶ S	¹⁷ Cl	¹⁸ Ar	
¹⁹ K	²⁰ Ca	...Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	
...																		

1 ← Nombre de couches d'électron (ou de périodes)
 2
 3
 4
 ... ← Dernière période
 7

⁶C Nombre d'électrons (≠ numéro atomique)

Éléments des colonnes 1,2 et 13 à 18 de la ligne 2 = couche externe saturée avec 8 électrons
 Réactivité : tendance à saturer la couche externe

A - Réactivité = formation de liaison covalente

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

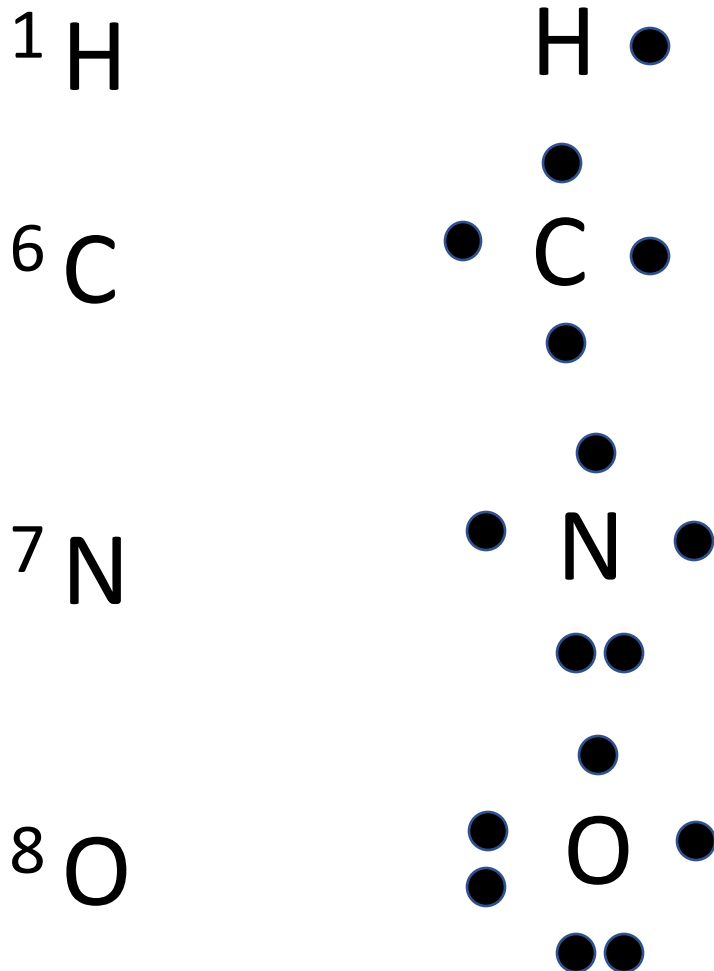
Unité

Kcal / mol

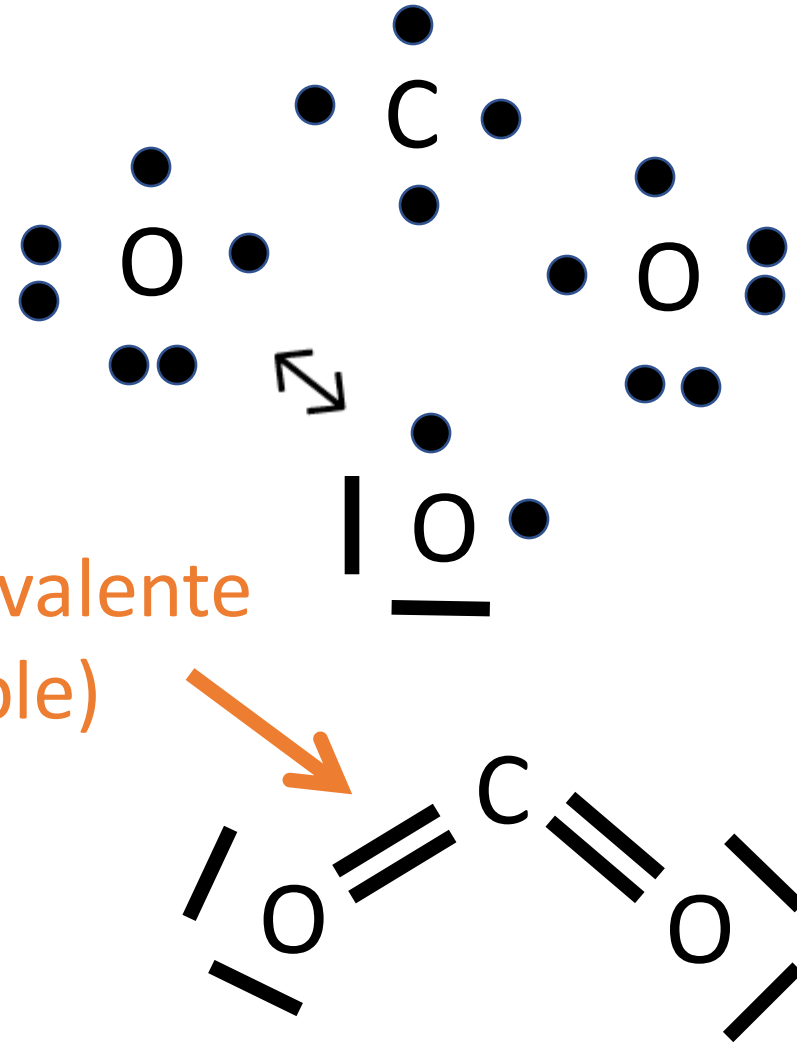
A - Représentation des liaisons covalentes

(diagramme de Lewis)

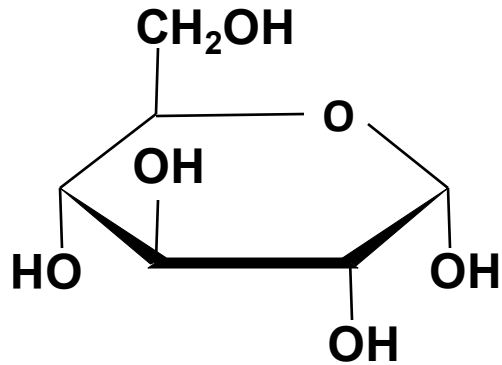
Electrons de valence (couche électronique externe)



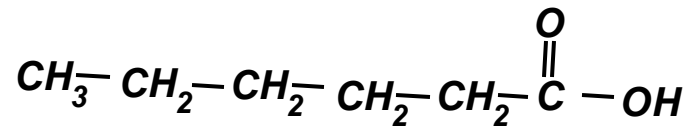
Liaisons covalentes
(molécule de CO₂)



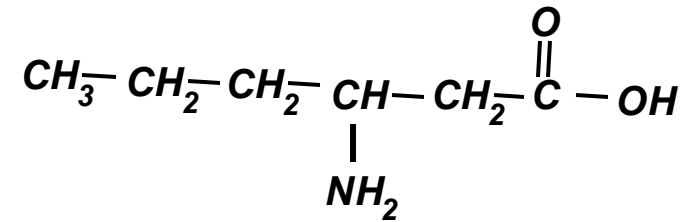
A - Composition des molécules simples



Glucide
carbone \approx oxygène
hydrophile



Lipide
carbone > oxygène
hydrophobe



Acide aminé
carbone, oxygène, azote
Plutôt hydrophile

A - Energie de liaison des molécules simples de l'organisme

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.

A - Capital énergétique de l'organisme

Liaison covalente = énergie chimique mobilisable

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

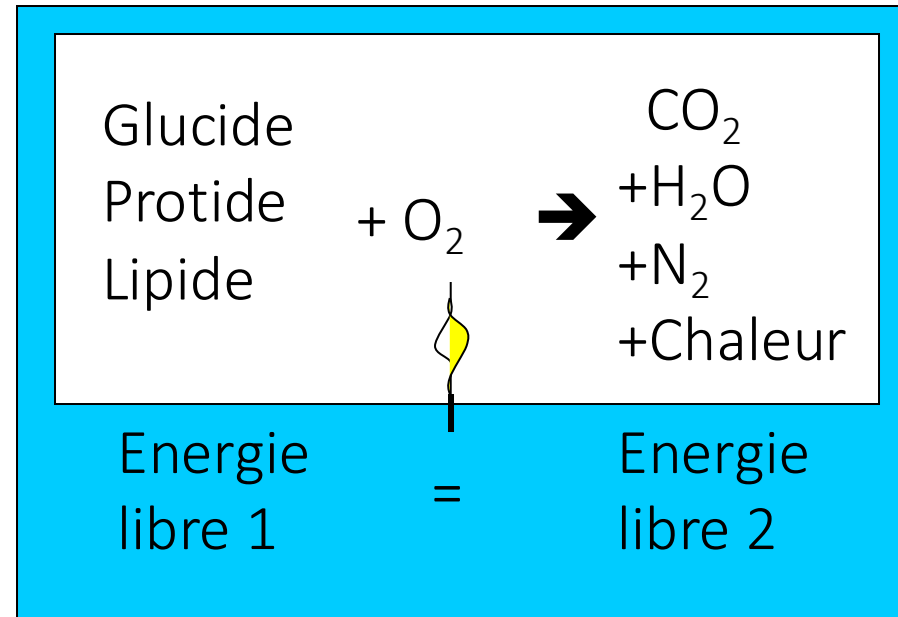
Les différentes sources d'énergie sont mobilisées ensemble dans des proportions variables selon les situations, et non à tour de rôle

A - Dégradation par oxydation

- ↘ capital énergétique
- Raccourcissement des radicaux carbonés
- NAD^+ = agent oxydant (accepteur de H)
- Oxygène
- Voies métaboliques : glycolyse, glycogénolyse, lipolyse, protéolyse

A - Mesure de l'énergie de liaison des molécules simples

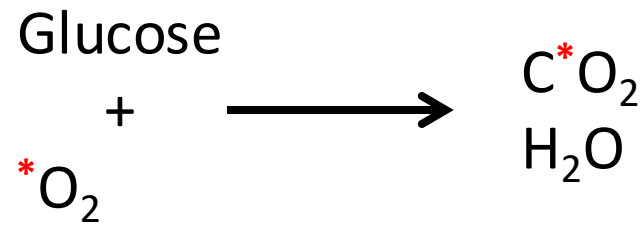
Bombe calorimétrique de Berthelot



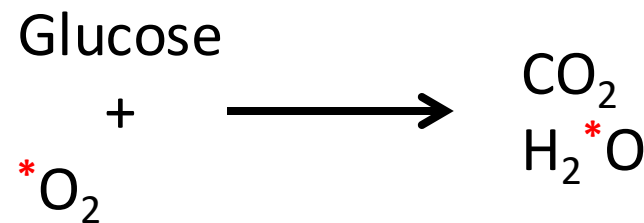
A - Mesure de l'énergie de liaison des molécules simples

Energie libre sous forme de chaleur

Combustion



Oxydation
biologique



Energie libre sous forme de chaleur
et d'ATP

A - Apport par la digestion

- Nutriments = molécules capables de rentrer dans le milieu intérieur
- Entrée des nutriments dans le foie par la veine porte

Glucides : glucose, fructose, galactose

Protéines : acides aminés dont 9 essentiels, petits peptides

Lipides : acides gras dont 2 essentiels, cholestérol, lécithine

A - Synthèse par réduction

- ↗ capital énergétique
- Allongement des radicaux carbonés
- NADPH = agent réducteur (donneur de H)
- ATP
- Voies métaboliques
 - Néoglucogénèse
 - Glycogénogénèse
 - Lipogénèse
 - Synthèse de protéines

A - Contrôle du capital énergétique

Absorption intestinale

Digestion

Synthèse

Réduction

Dégradation

Oxydation

B – Digestion et absorption

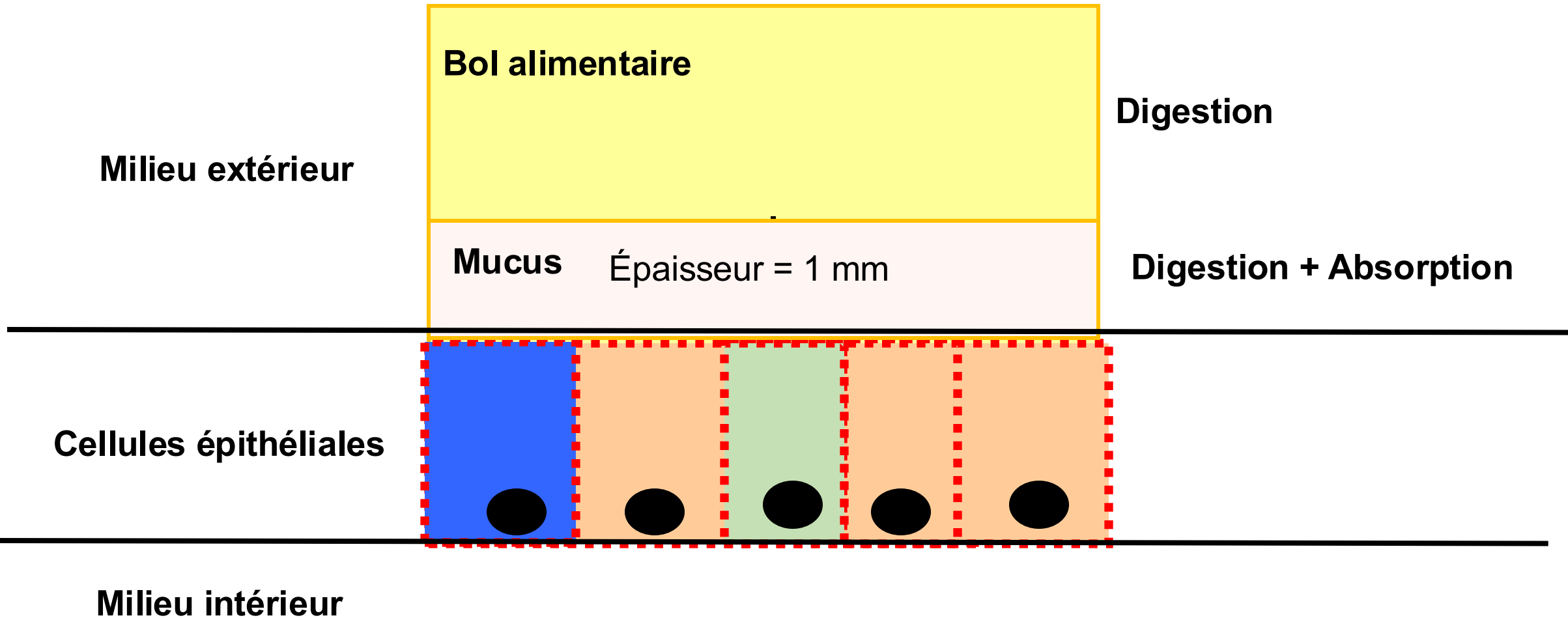
Digestion : transformations des aliments pour libérer des nutriments

Aspect mécanique: broyage, brassage

Aspects chimiques dans le tube digestif:

- dilution
- ajustement du pH
- découpage en nutriments (enzymes)

B - Schéma fonctionnel du tube digestif

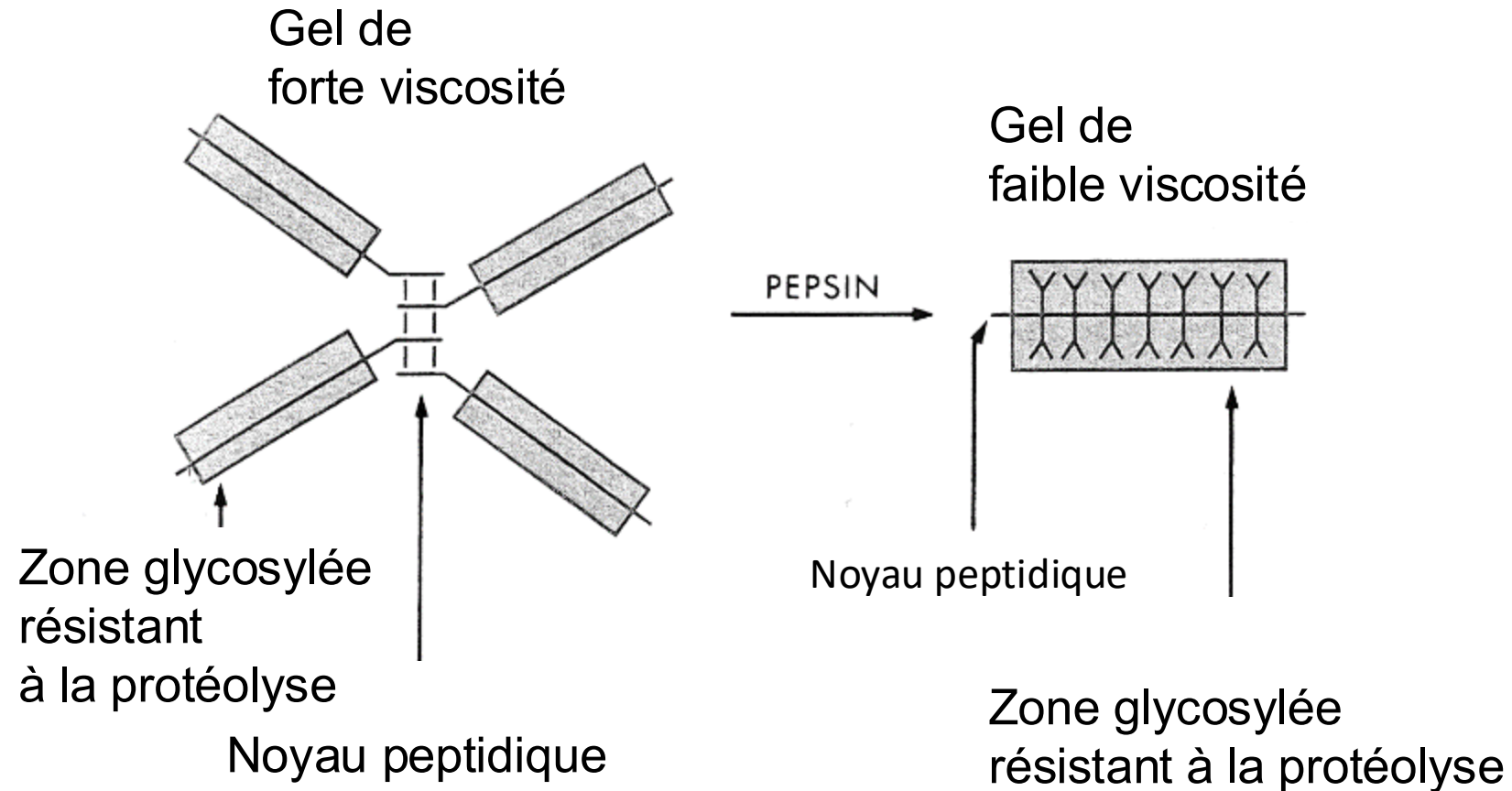


B - Structure du mucus

Glycoprotéines : 85 % d'hydrates de carbone

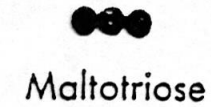
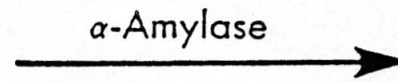
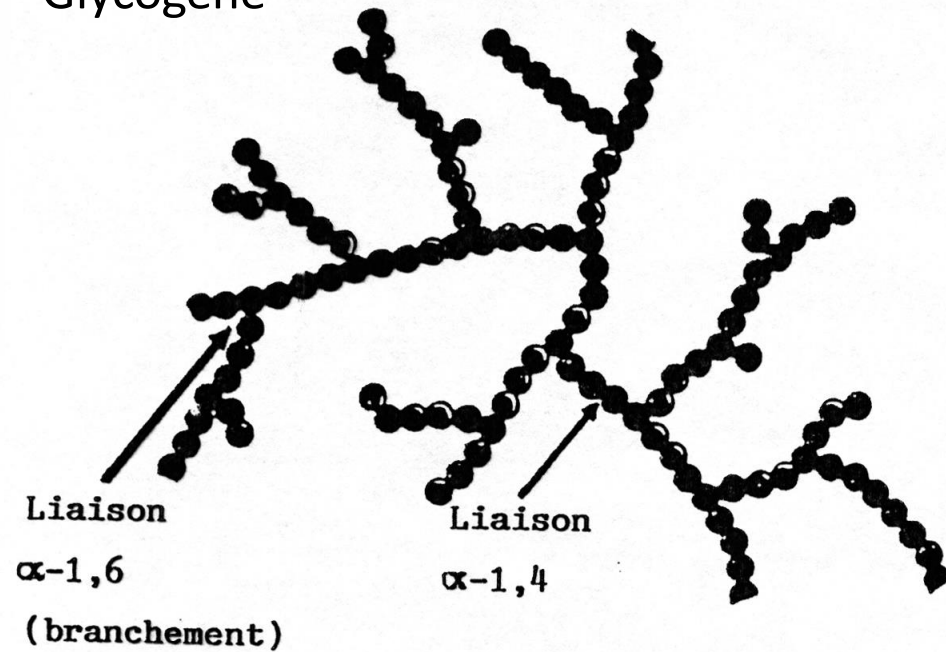
(65 % galactose et N-acétylglycosamine)

PM : 2 000 000 Da ; haute viscosité ; concentration 50 g/l



B - Digestion des glucides

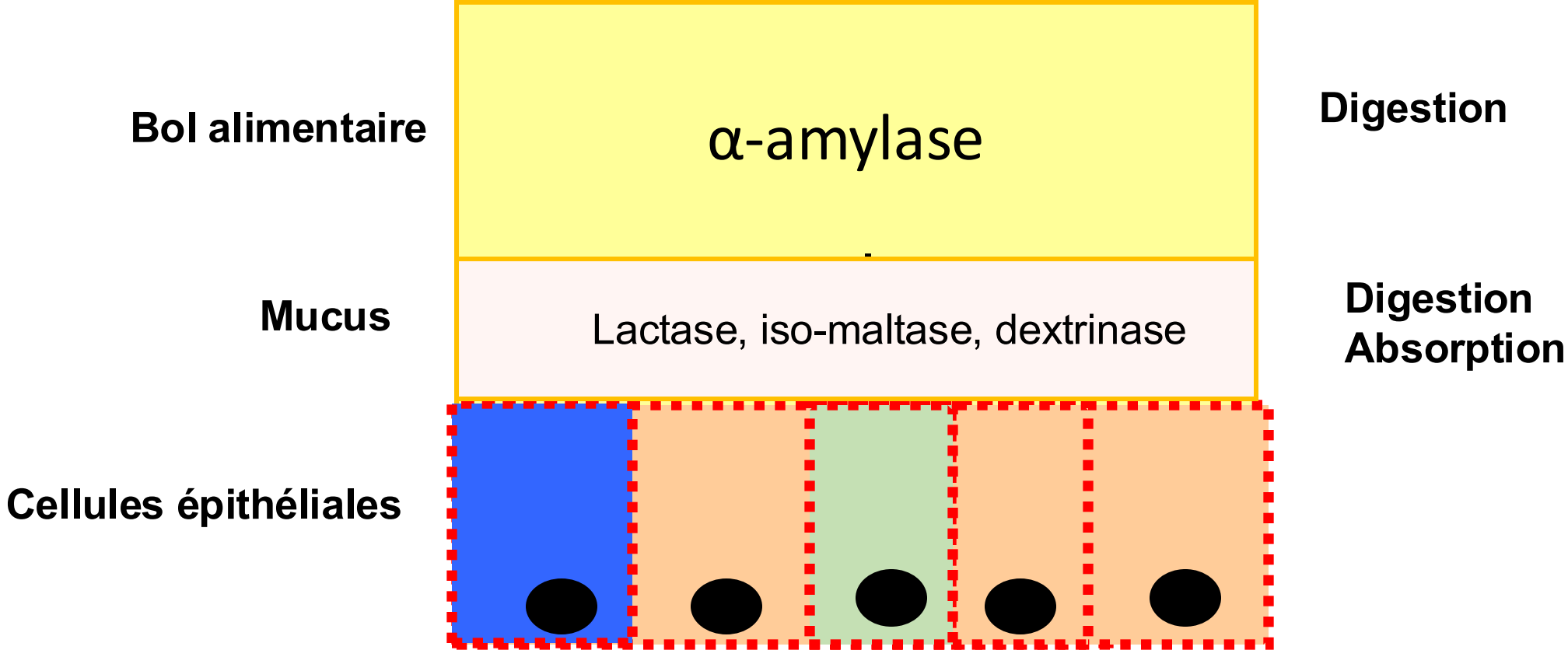
Amidon
Glycogène



α -Limit dextrins
(5 à 9 glucoses)

Actions de l' α amylase :
Hydrolyse les liaisons α 1,4 intracaténaire
N'hydrolyse pas les liaisons α 1,6

B - Digestion des glucides

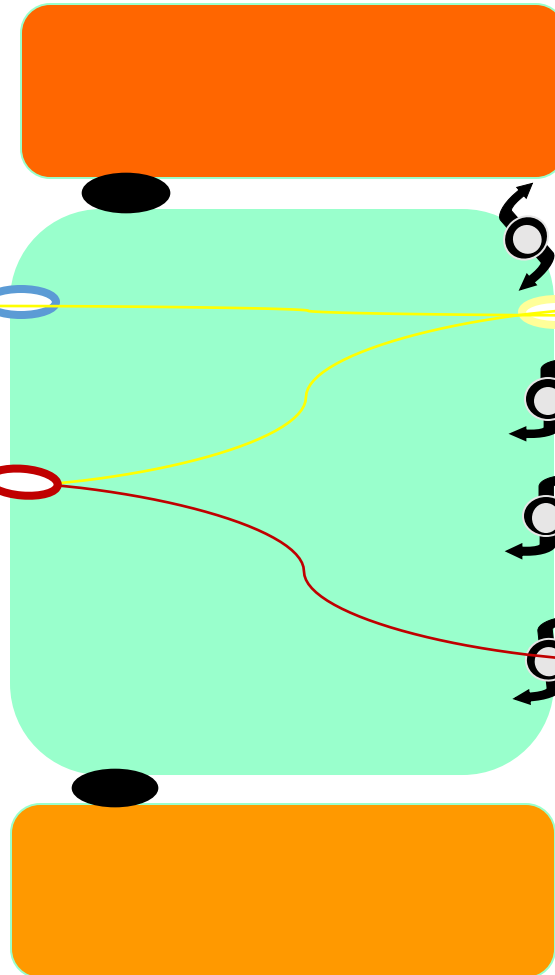


B - Absorption des glucides

**Milieu extérieur
(liquide intestinal)**

Glut 5 (fructose)
Co-transporteur
Na-glucose
Na-galactose
(SGLT1)

Pôle luminal



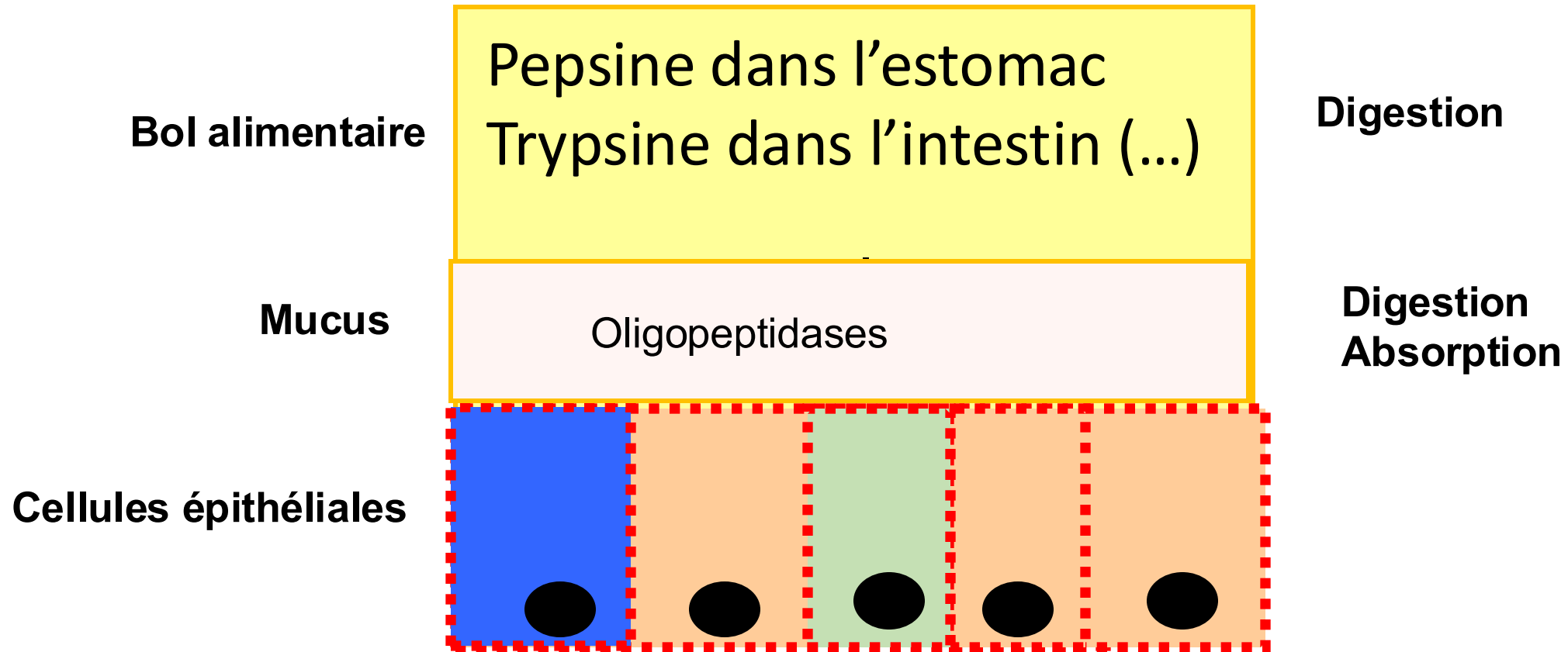
**Milieu intérieur
(liquide interstitiel)**

Canal à glucose fructose, galactose
(Glut 2)

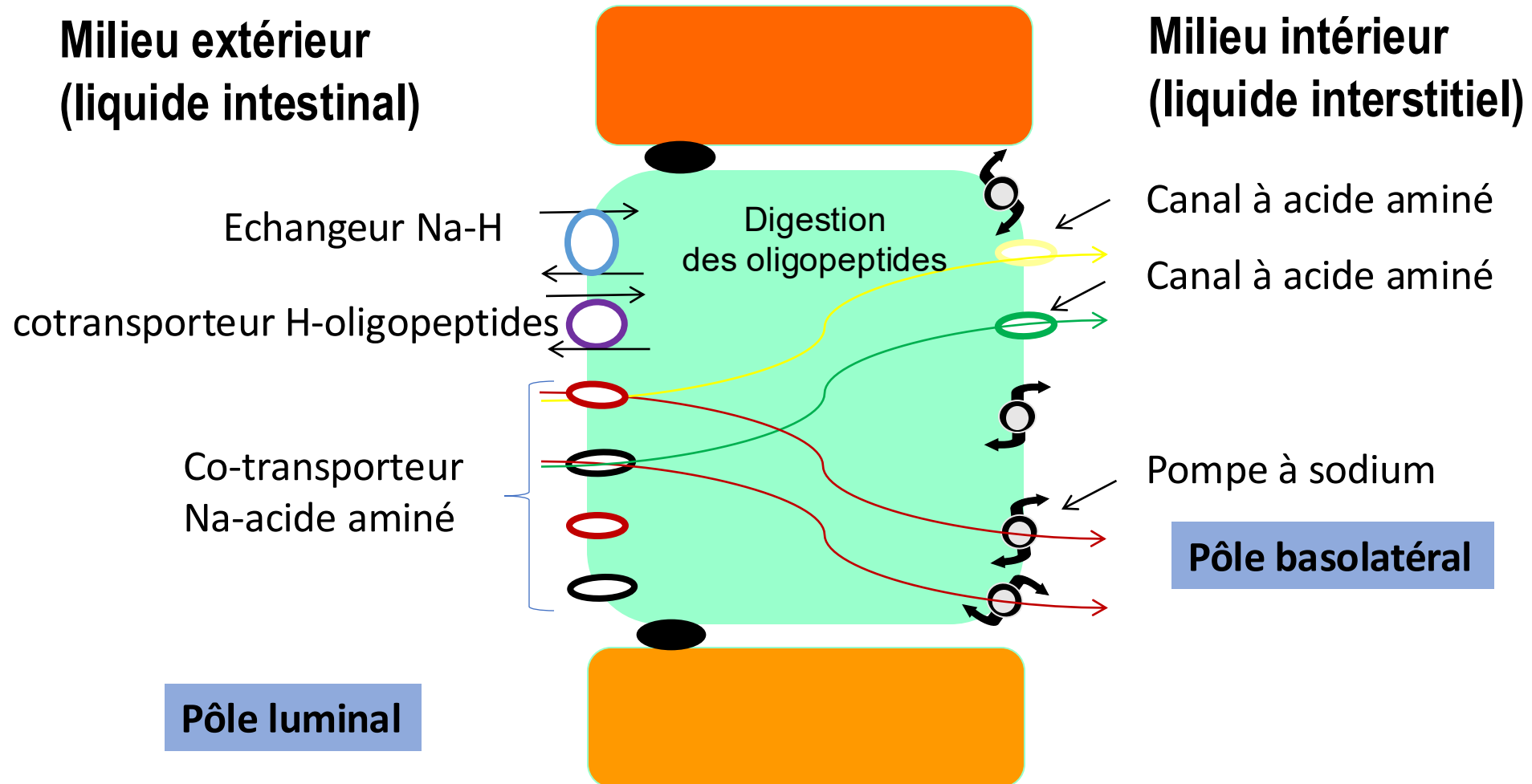
Pompe à sodium

Pôle basolatéral

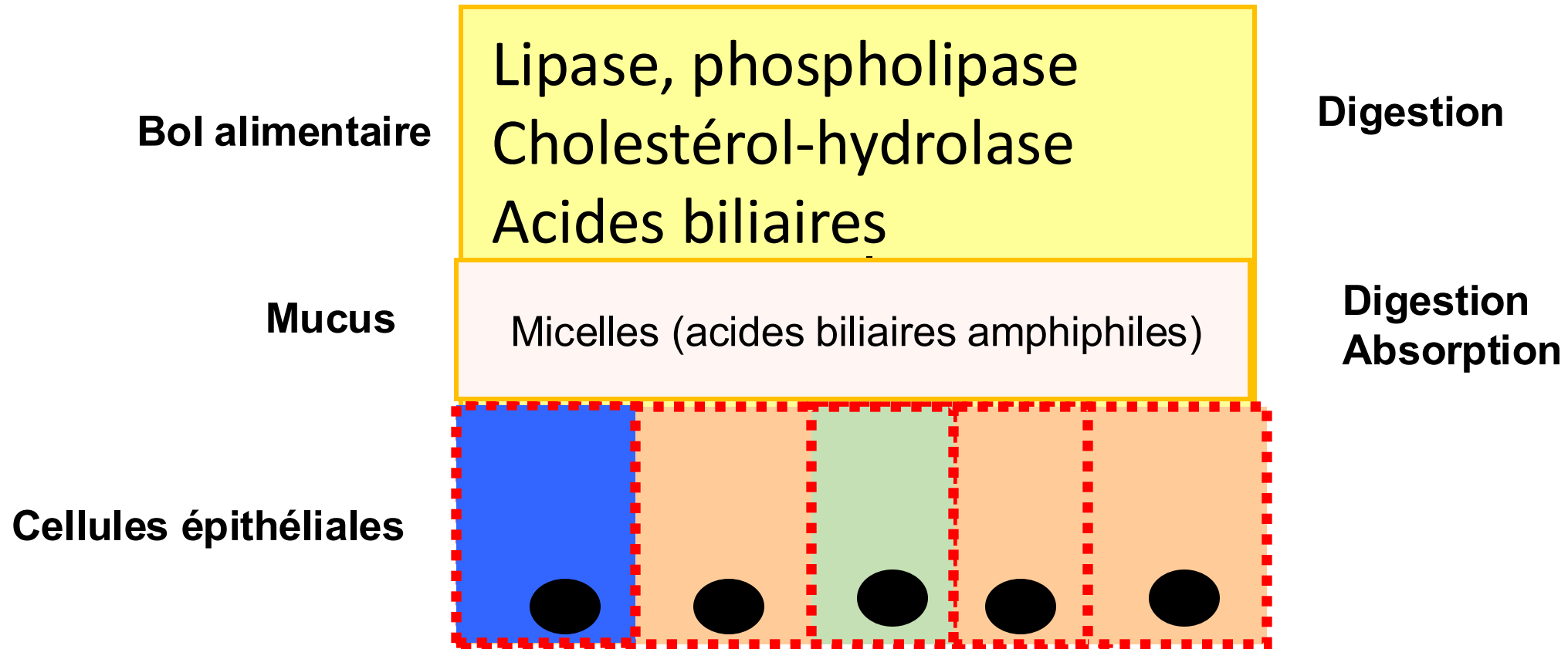
B - Digestion des protides



B - Absorption des peptides

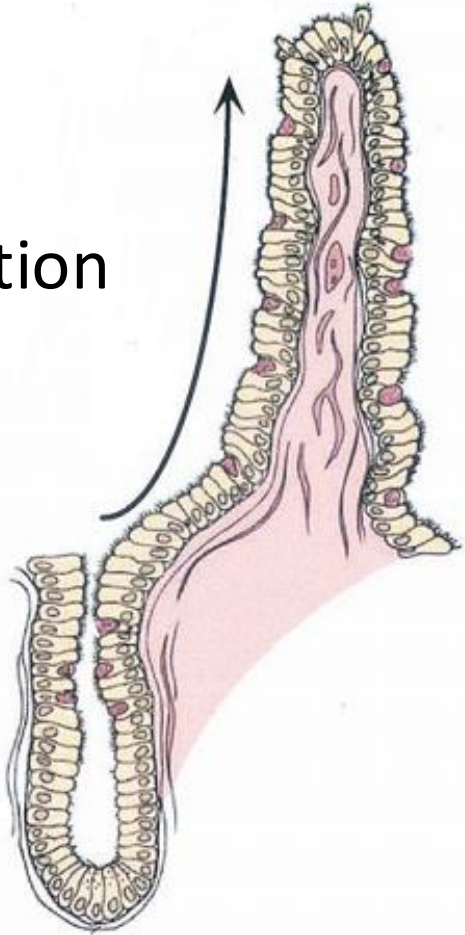


B - Digestion et absorption des lipides



B - Zonation de l'absorption des nutriments sur la villosité intestinale

Vascularisation
ascendante



Cellules apicales

Peu d'oxygène

Diffusion passive des lipides

Cellules latérales

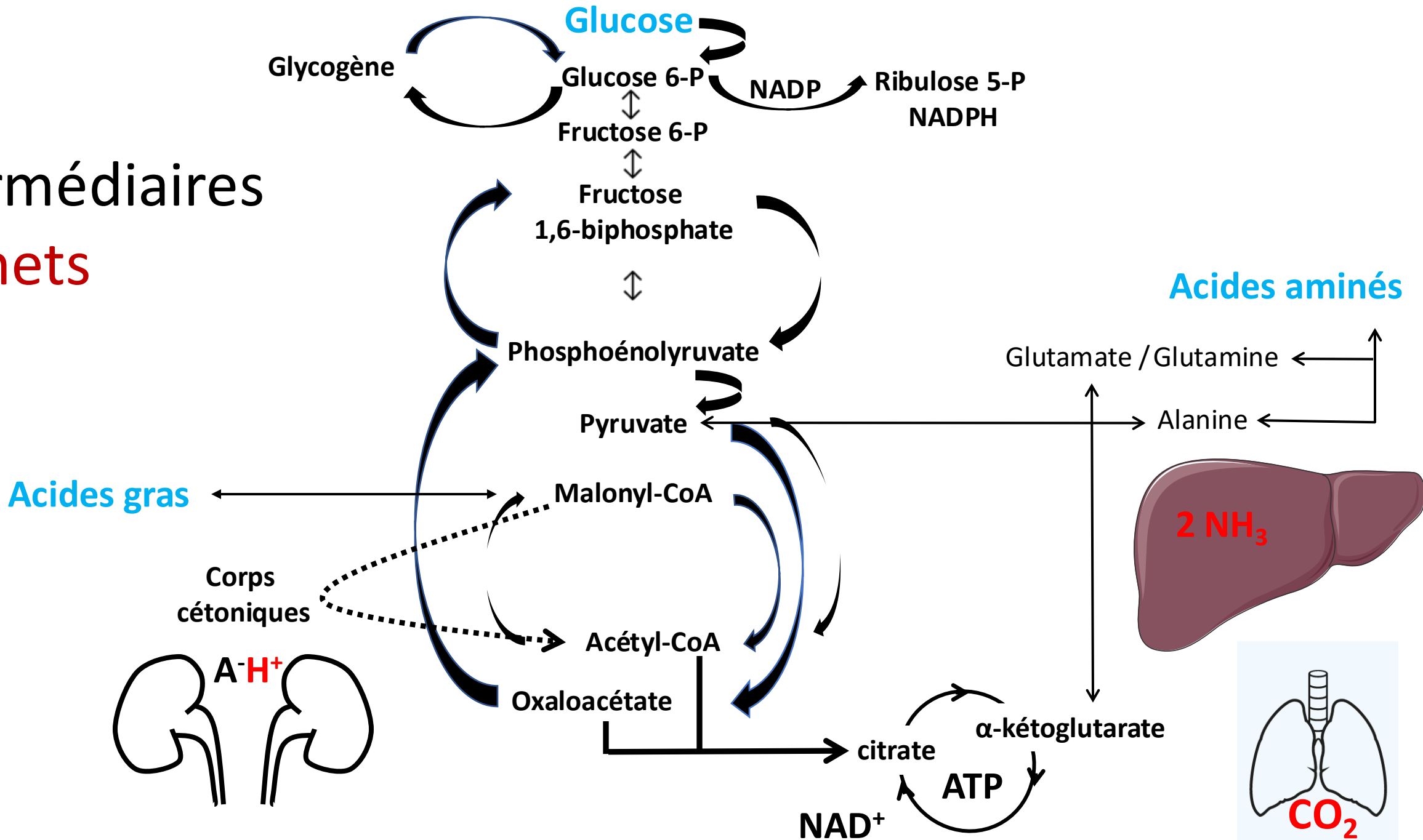
Beaucoup d'oxygène (ATP)

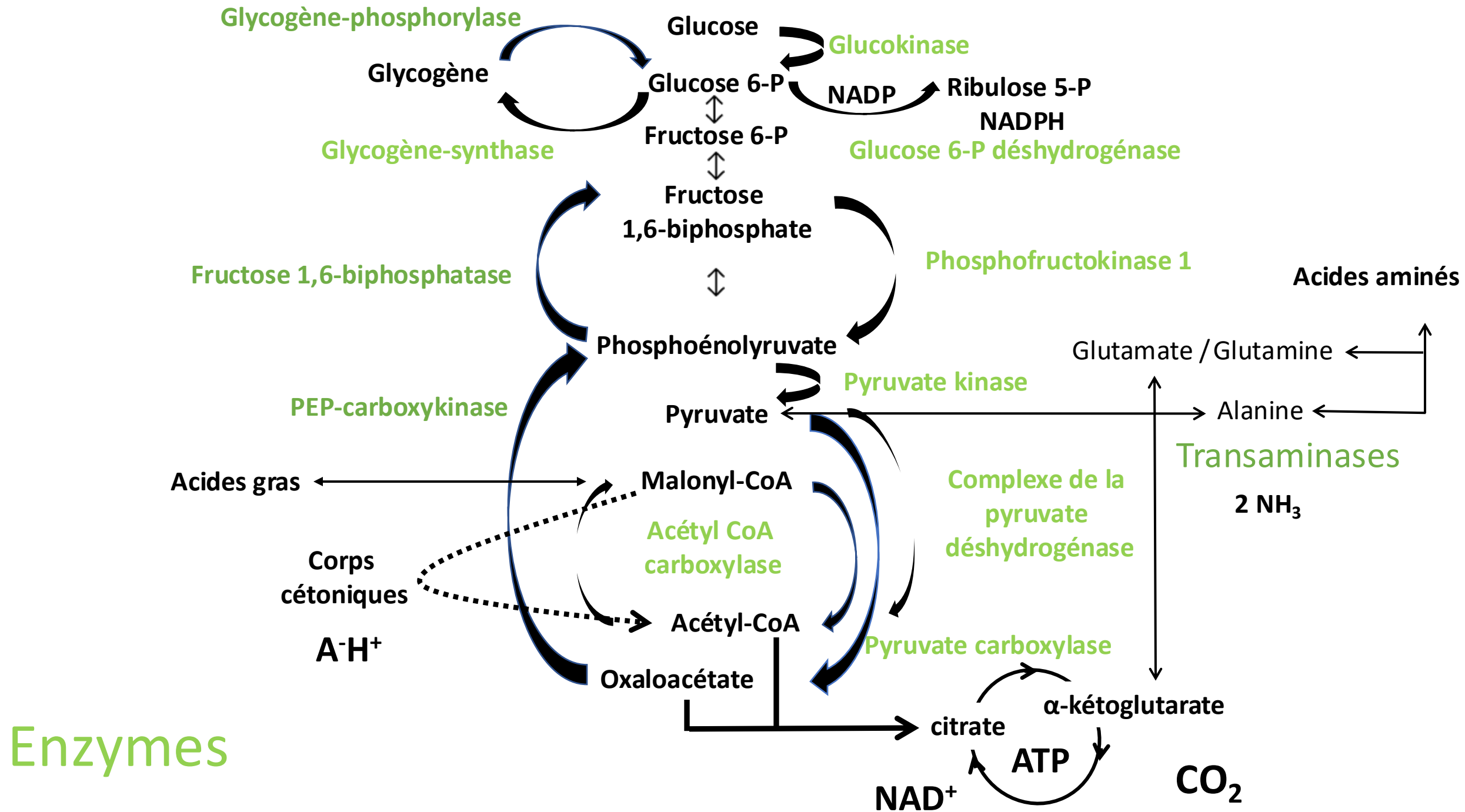
Diffusion facilitée (acides aminés, glucides)

C - Synthèse et dégradation = voies métaboliques

- Intermédiaires identiques
- Enzymes différentes
- Voies métaboliques ubiquitaires (dans toutes les cellules)
- Régulations propres à un organe (foie, muscle)

Intermédiaires Déchets

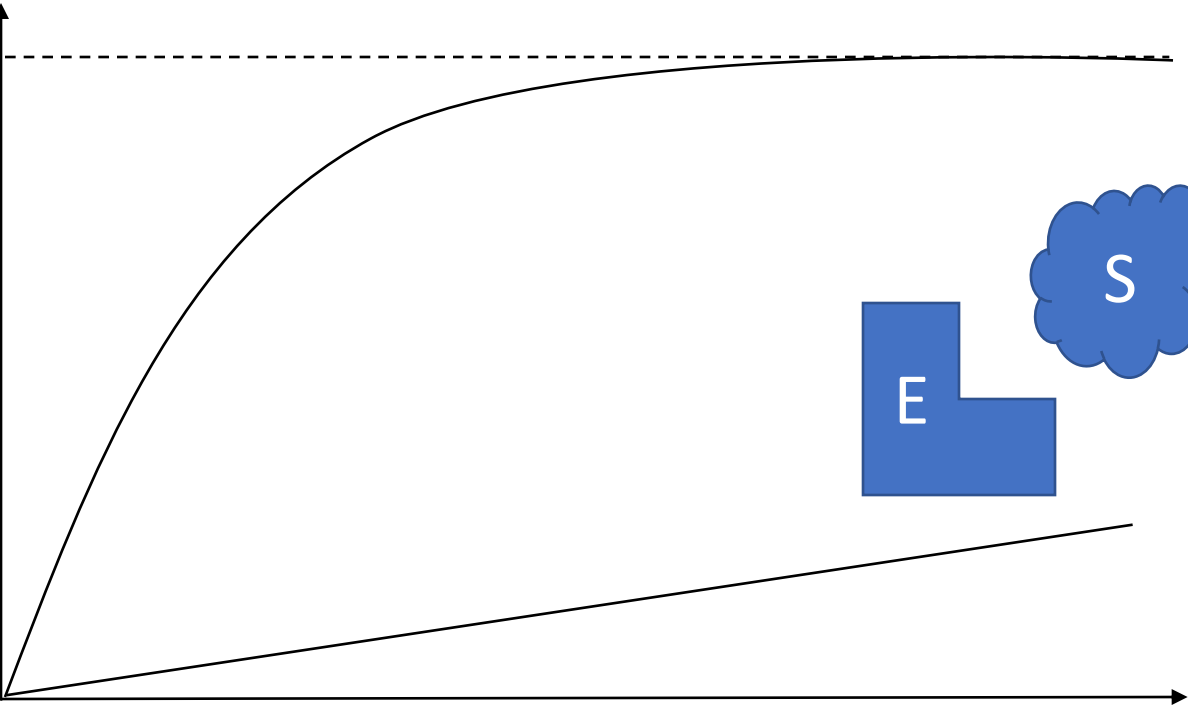




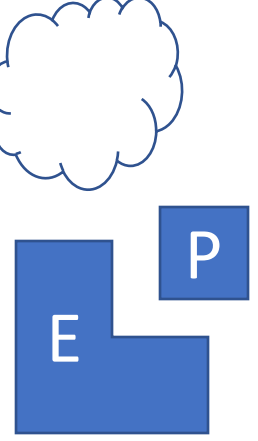
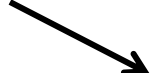
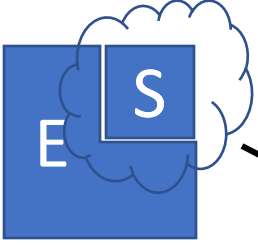
C - Transformations chimiques accélérées par les enzymes

Vitesse de réaction

100%



Avec enzyme



Sans enzyme

[Substrat]

C - Contrôle hormonal des enzymes

Récepteur membranaire
Second messenger
Kinase/phosphatase



Millisecondes

Récepteur cytoplasmique
Facteur de transcription
Liaison à l'ADN

Transcription

Minutes, heures

C - Contrôle hormonal des enzymes

Synthèse

Insuline > glucagon, cortisol, adrénaline, noradrénaline

Dégradation

Insuline < glucagon, cortisol, adrénaline, noradrénaline

D - Glycogénogenèse et synthèse de NADPH dans le foie

insuline > glucagon, cortisol, catécholamines

Glycogénogenèse

Glycogène

Glycogène-synthase

Glucose

Glucose 6-P

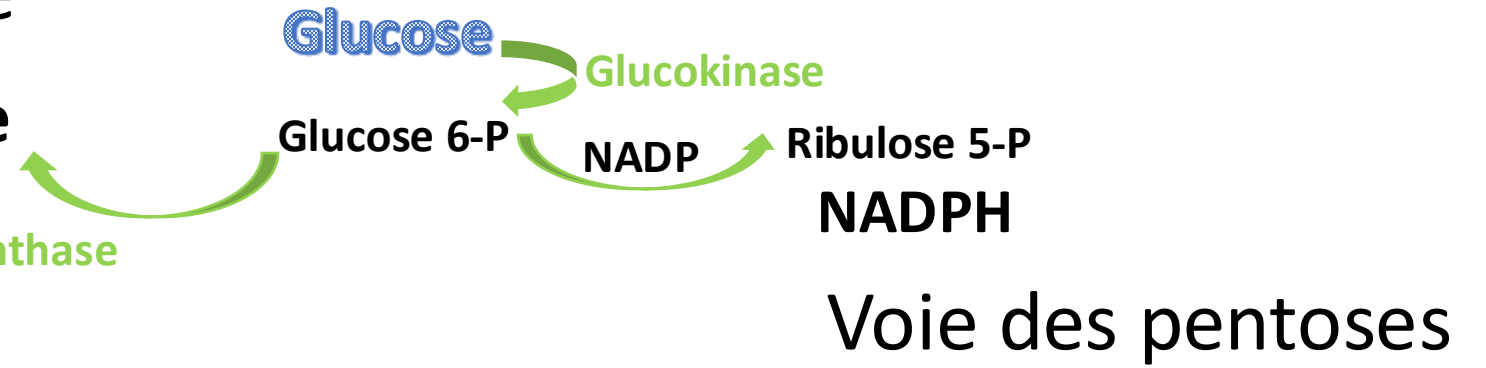
Glucokinase

NADP

Ribulose 5-P

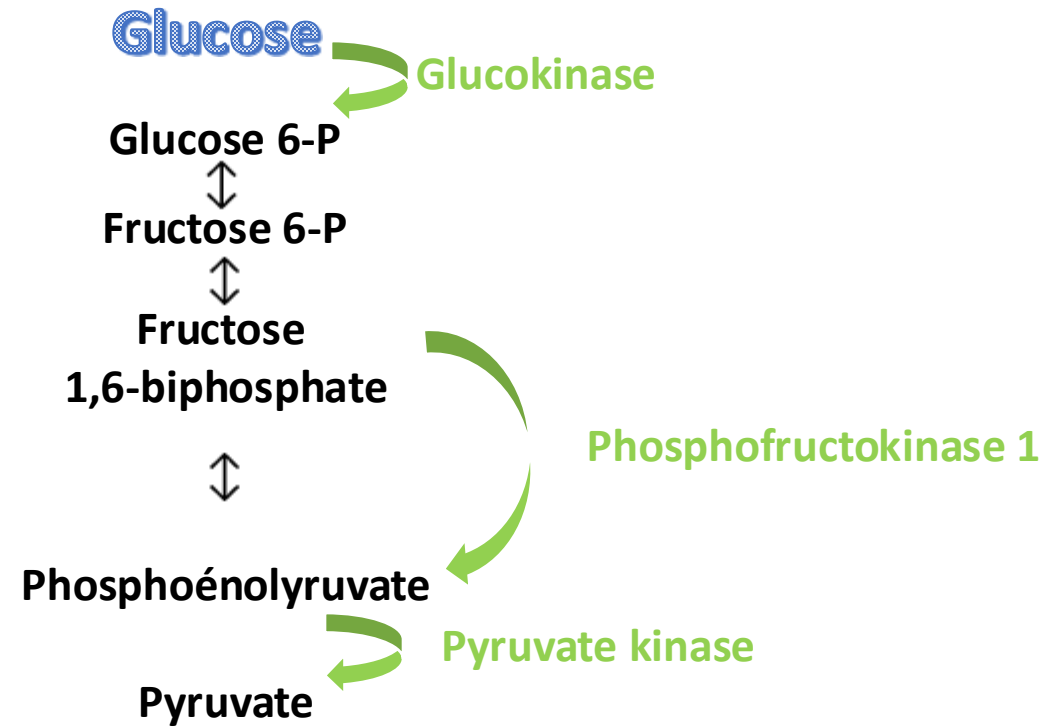
NADPH

Voie des pentoses



D – Glycolyse dans le foie

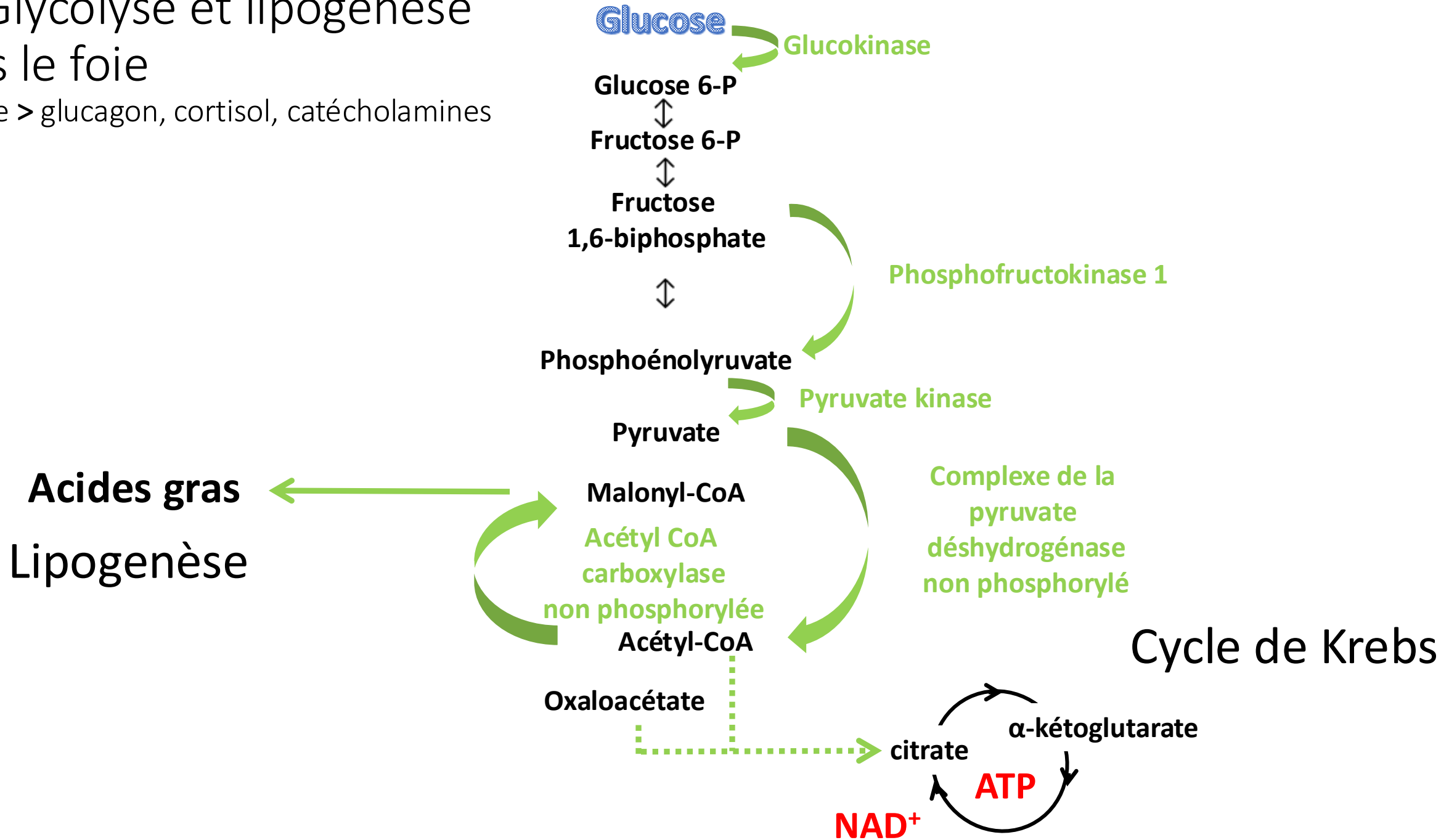
insuline > glucagon, cortisol, catécholamines



Glycolyse

D - Glycolyse et lipogenèse dans le foie

insuline > glucagon, cortisol, catécholamines



E - Distribution des acides gras (et du cholestérol) dans les différents organes

Lipoprotéines

CHYLOMICRONS

HDL

VLDL

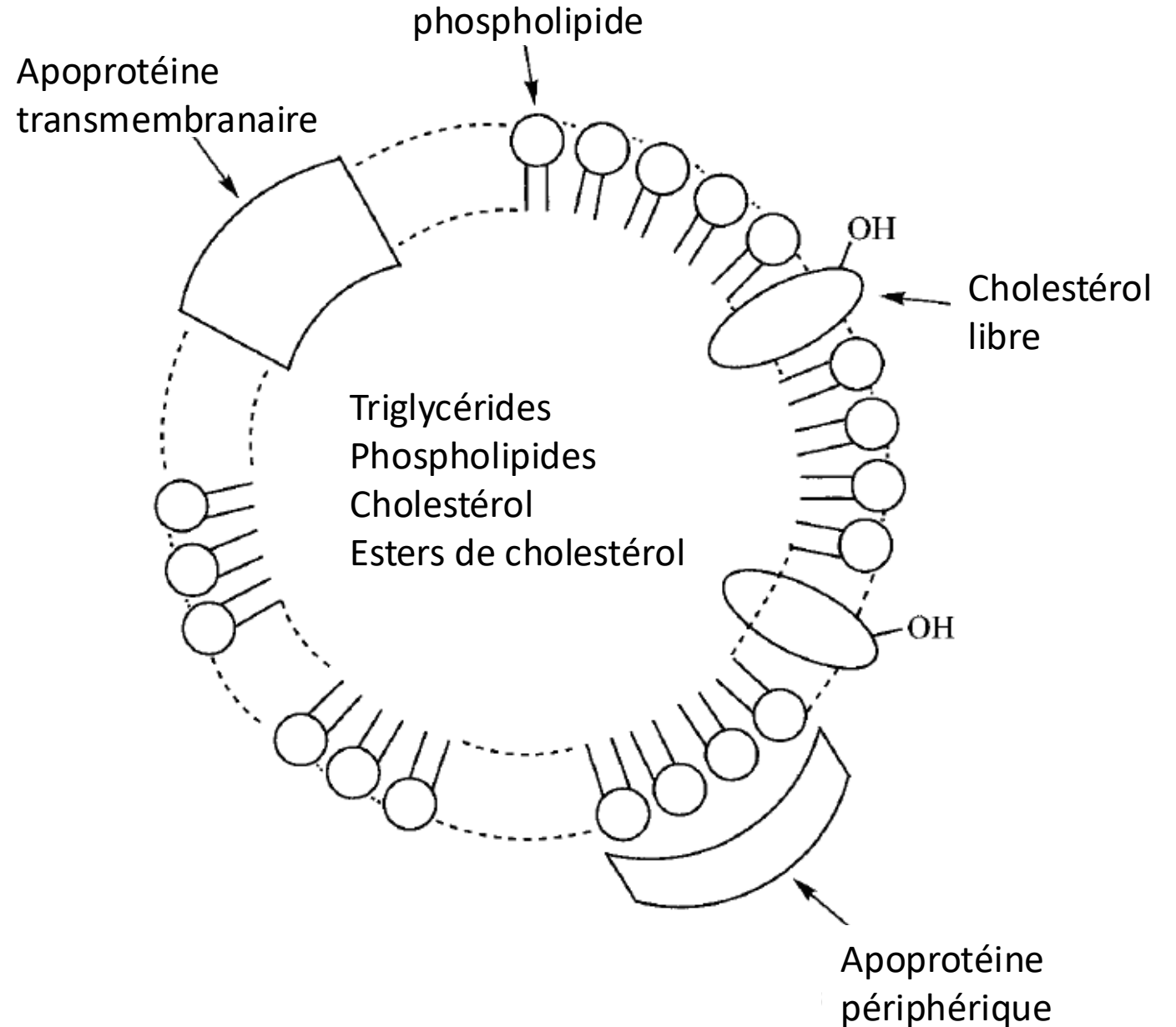
REMNANTS

LDL

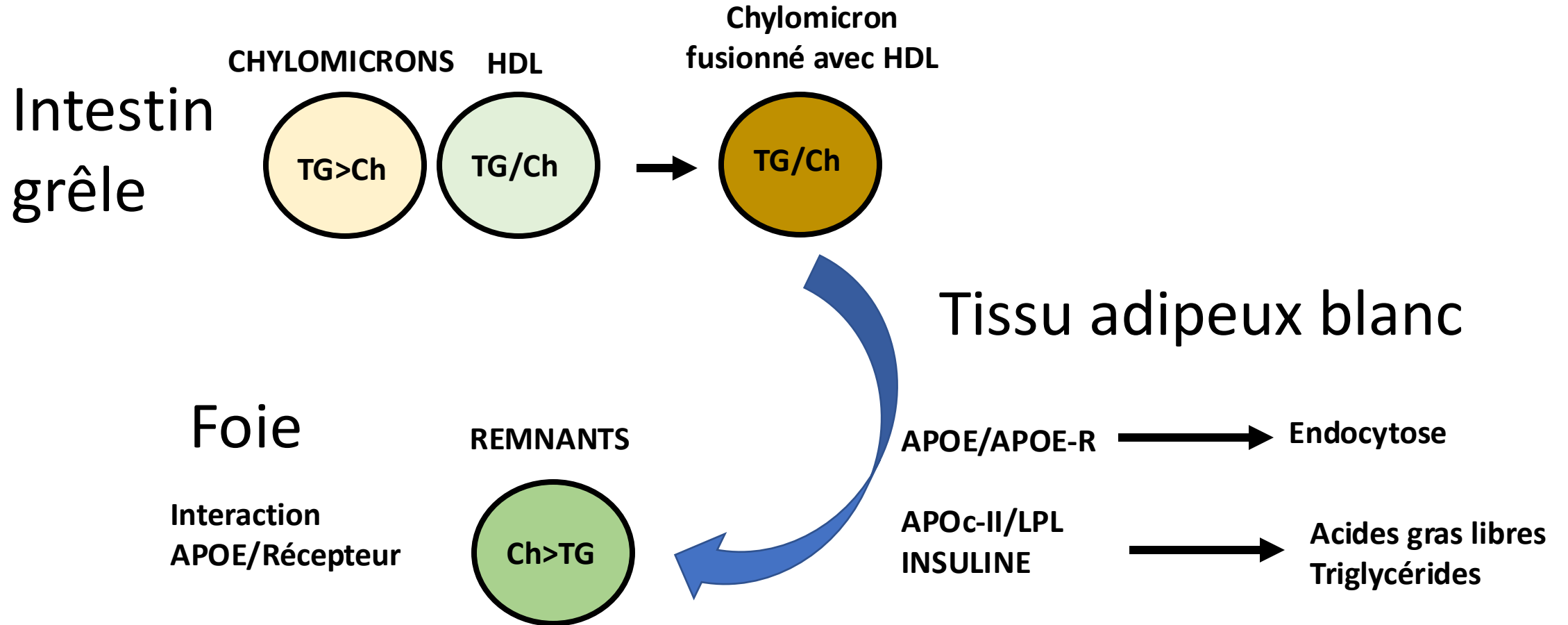
Apoprotéines :

-Reconnaissance des lipoprotéines
par des récepteurs membranaires

-Stabilisation des lipoprotéines



E - Chylomicrons (absorption intestinale)

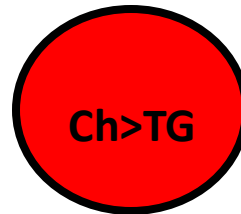
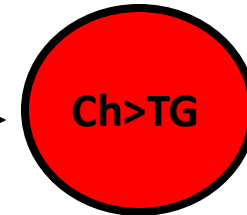
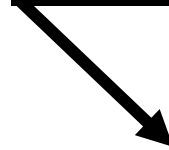
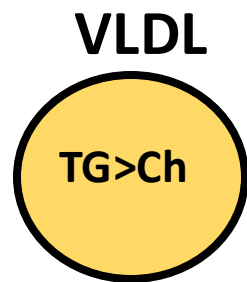


E - VLDL / LDL

Foie

Sang

Tous les organes
sauf le foie



macrophage
APOB/SC-A

APOB100/récepteur



Endocytose

E – localisation pathologique du cholestérol = plaques d'athérome

« Bon cholestérol » dans les HDL

➔ Flux de cholestérol sortant des cellules pour aller vers le foie (apoE/récepteur apoE)

« Mauvais cholestérol » dans les LDL

➔ Flux de cholestérol entrant dans les cellules (apoB/récepteur apoB)

➔ Flux de cholestérol entrant dans les macrophages (apoB/scavenger receptor A) formant les cellules spumeuses (foam cells) des plaques d'athérome

F - Glycogénolyse hépatique

insuline < glucagon, cortisol, catécholamines

Glycogène-phosphorylase
phosphorylée

Glycogène



Glucose 6-P

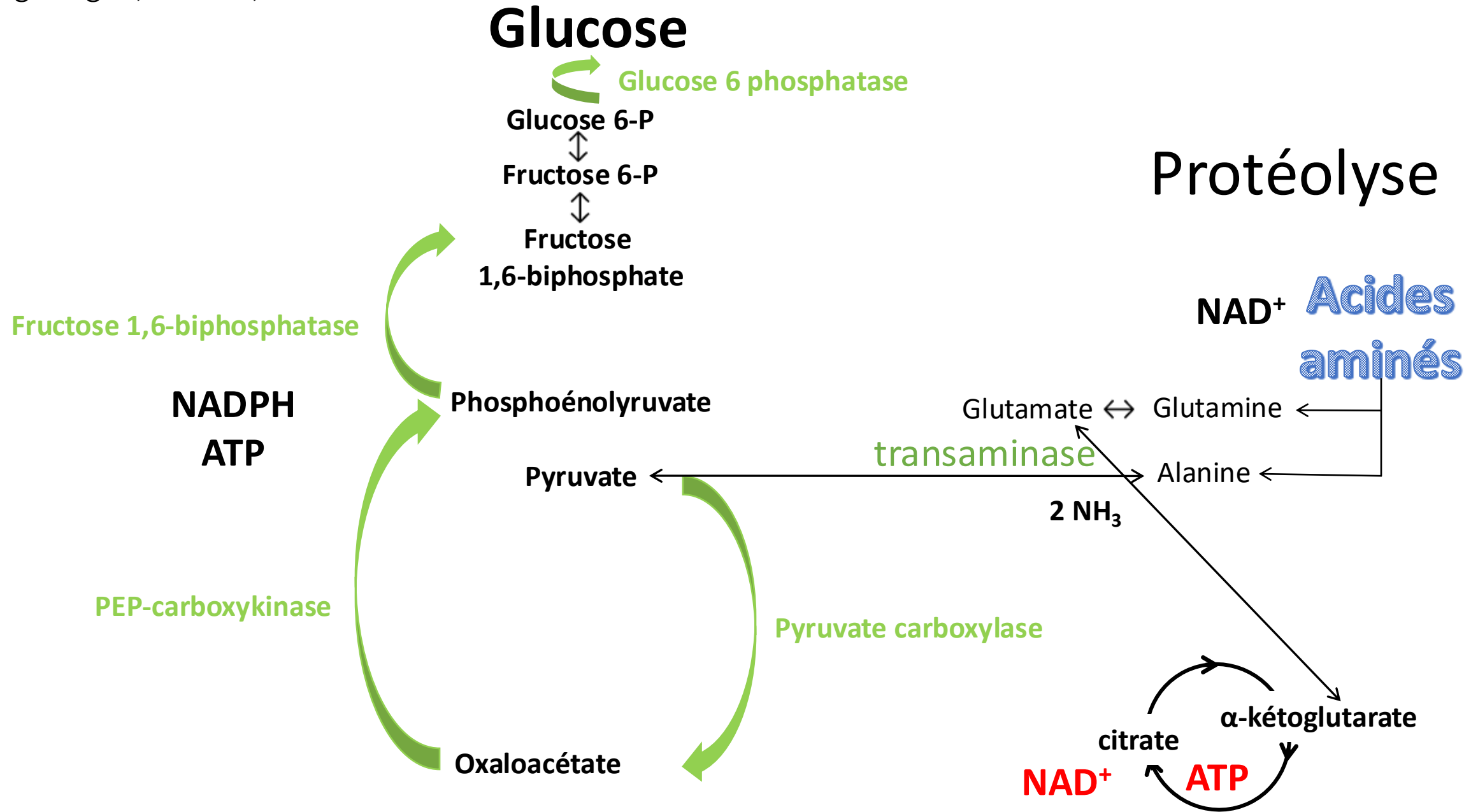
Glucose

Glucose 6 phosphatase



F - Néoglucogénèse hépatique

insuline < glucagon, cortisol, catécholamines

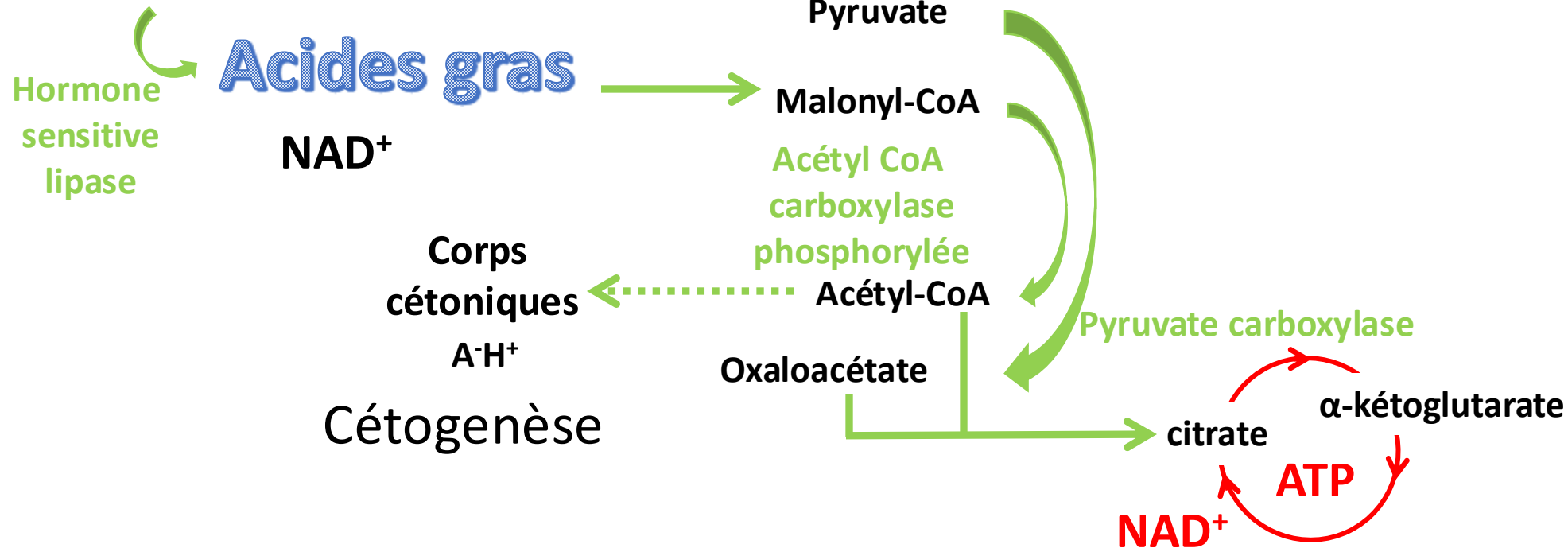


F - Lipolyse hépatique

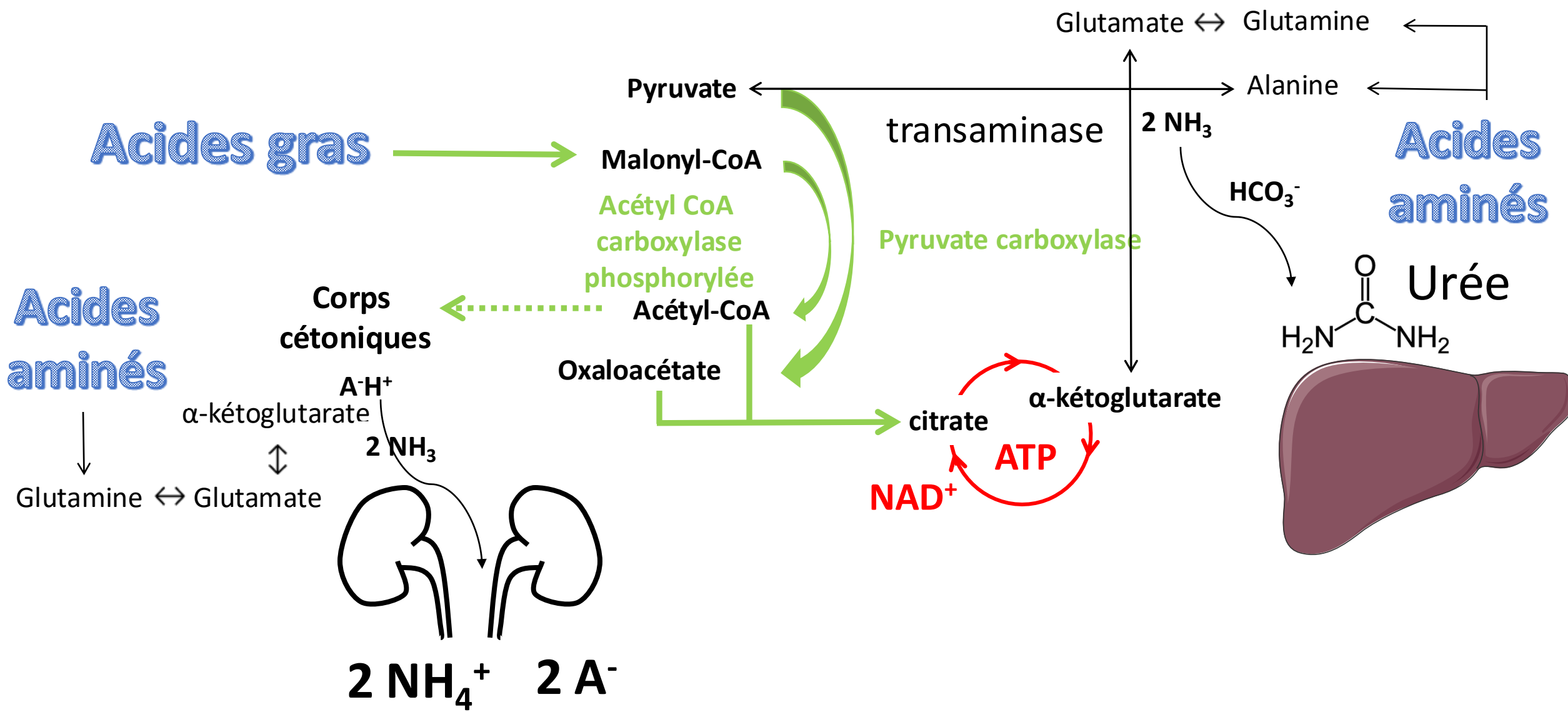
insuline < glucagon, cortisol, catécholamines

Lipolyse

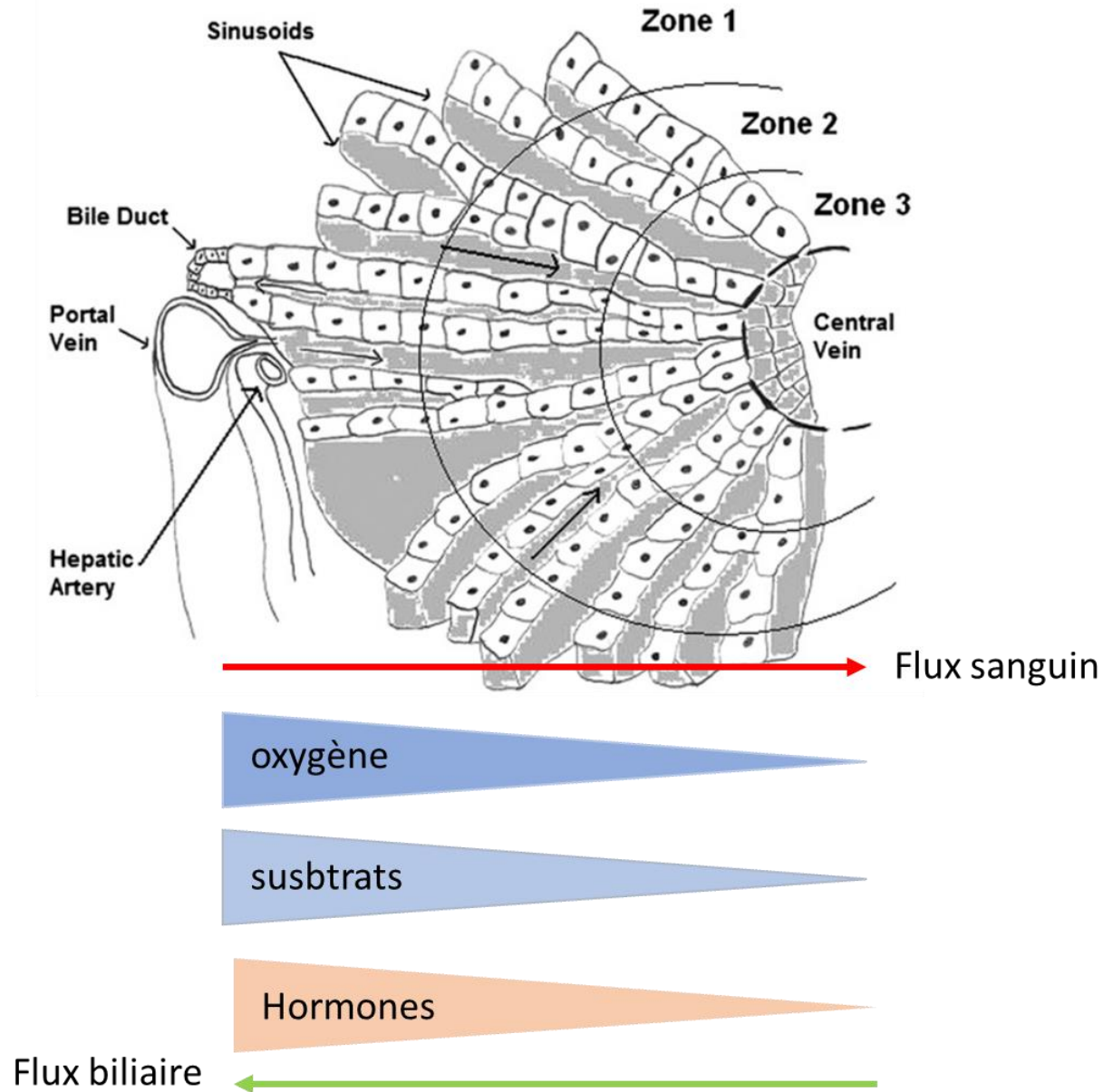
Triglycérides
(tissu adipeux blanc)



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



F - Zonation de l'activité hépatique



Zone 1

Lipolyse pour l'ATP

Néoglucogenèse

Synthèse des protéines

Lipogenèse

Glycogénogenèse

Synthèse de l'urée

Synthèse du cholestérol

Zone 3

Glycolyse

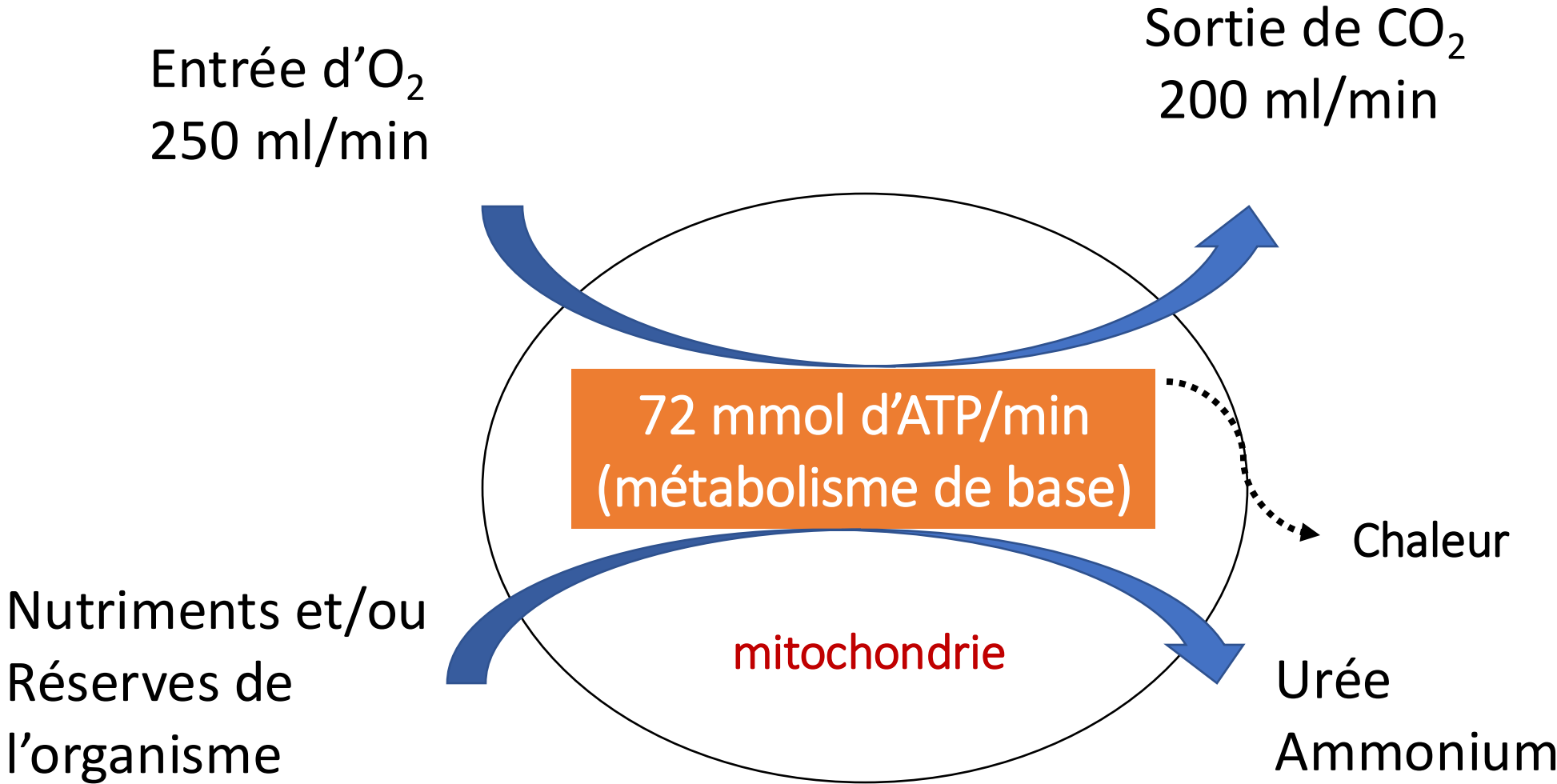
Lipolyse

} pour l'ATP

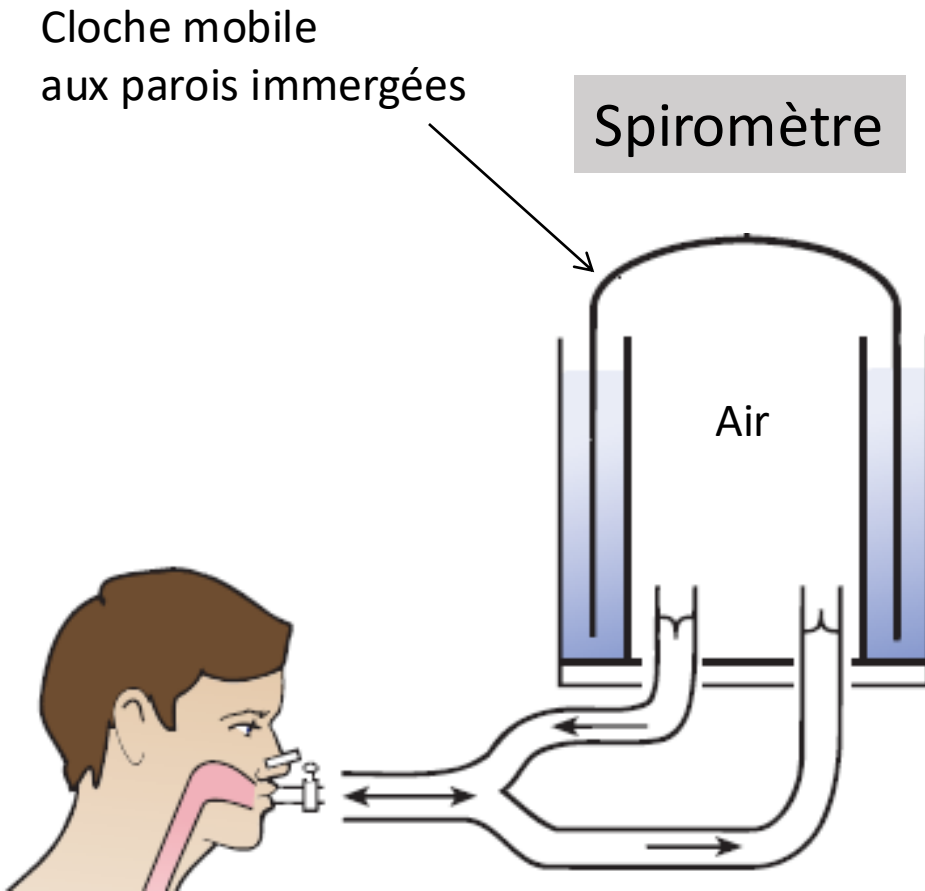
Élimination des xénobiotiques

Production d'acides biliaires

G - Respiration cellulaire



G - Respiration

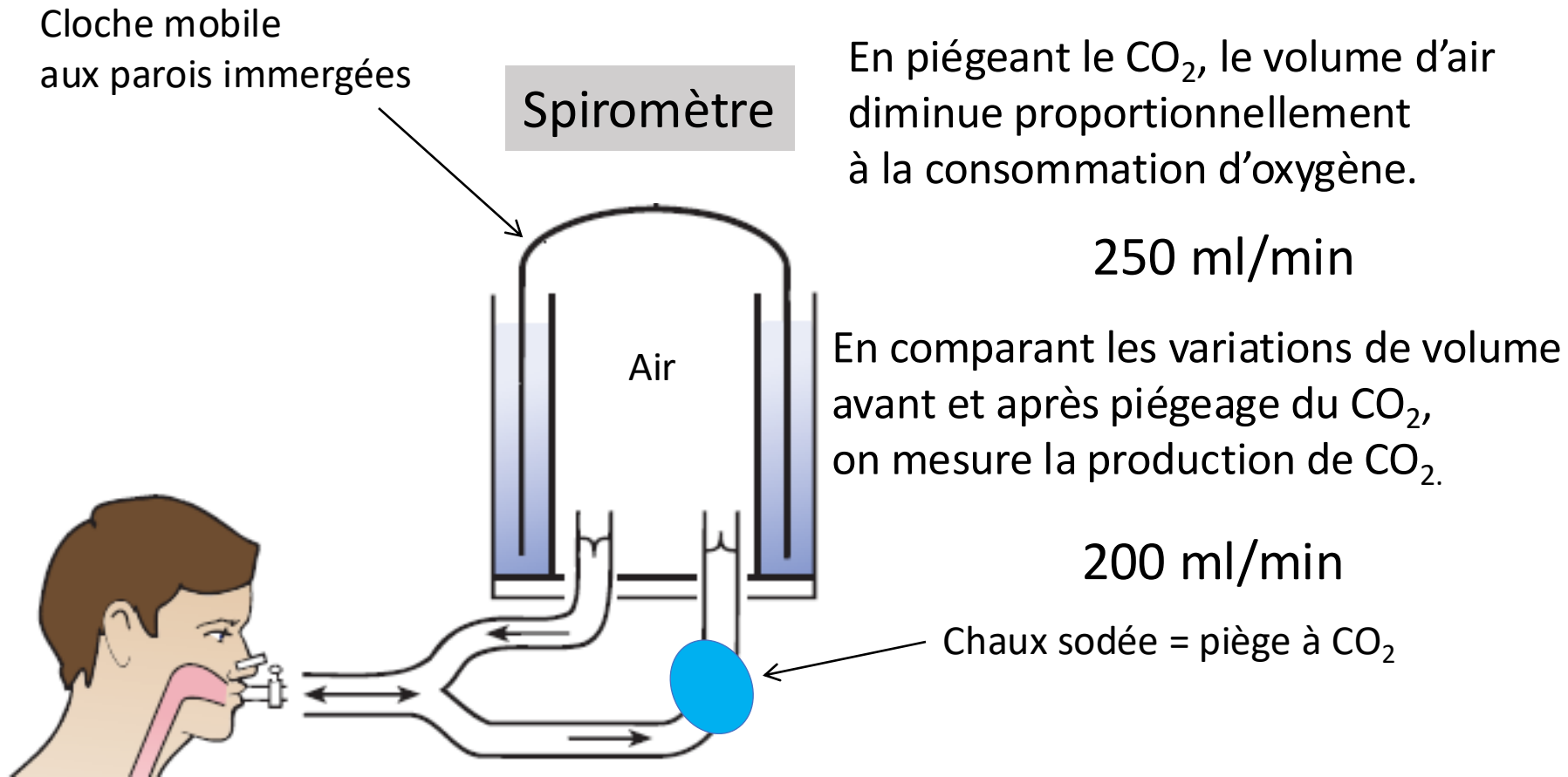


Respiration

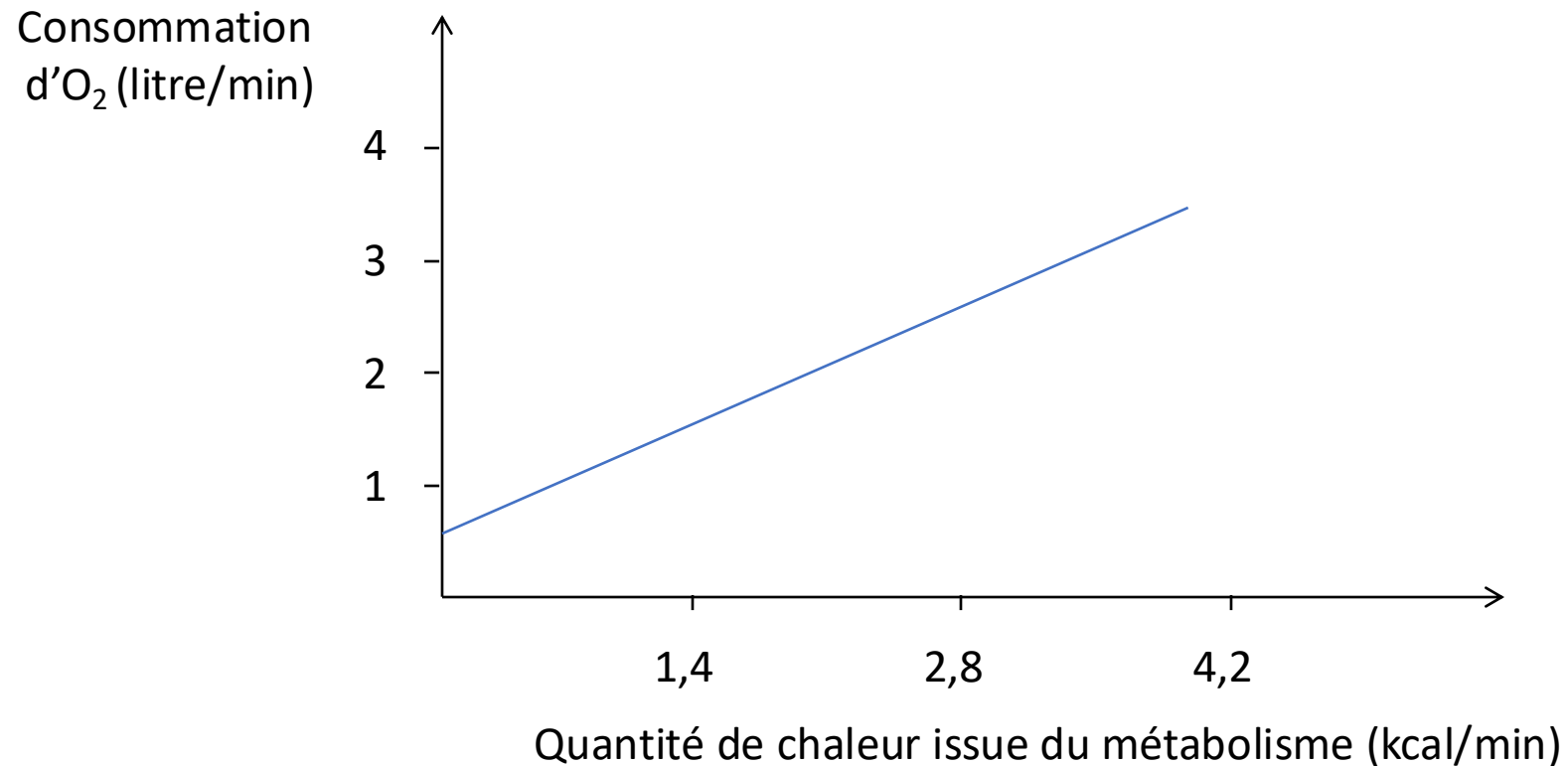
Consommation d' O_2 =
↘ du volume sous cloche

Production de CO_2 =
↗ du volume sous cloche.

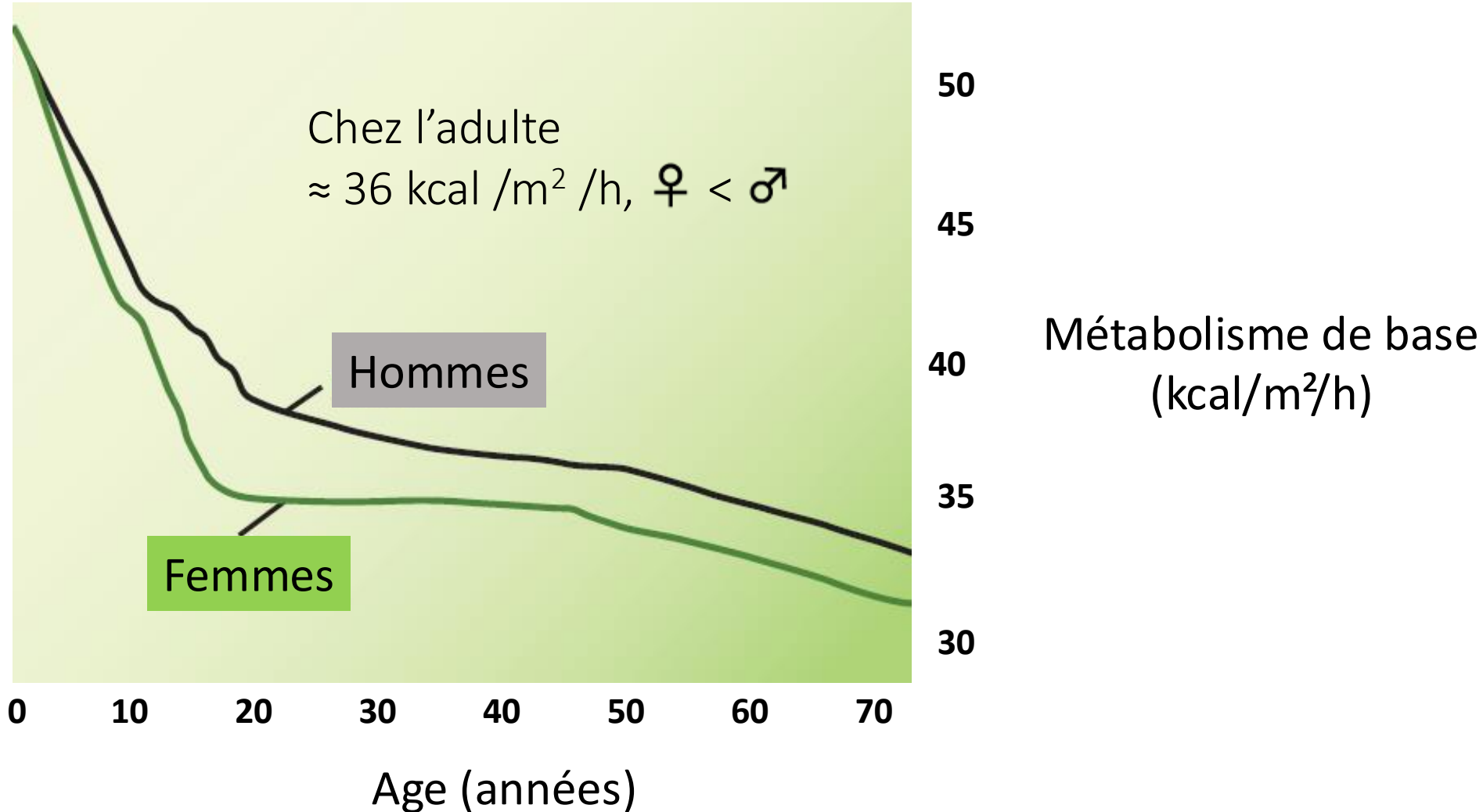
G - Respiration



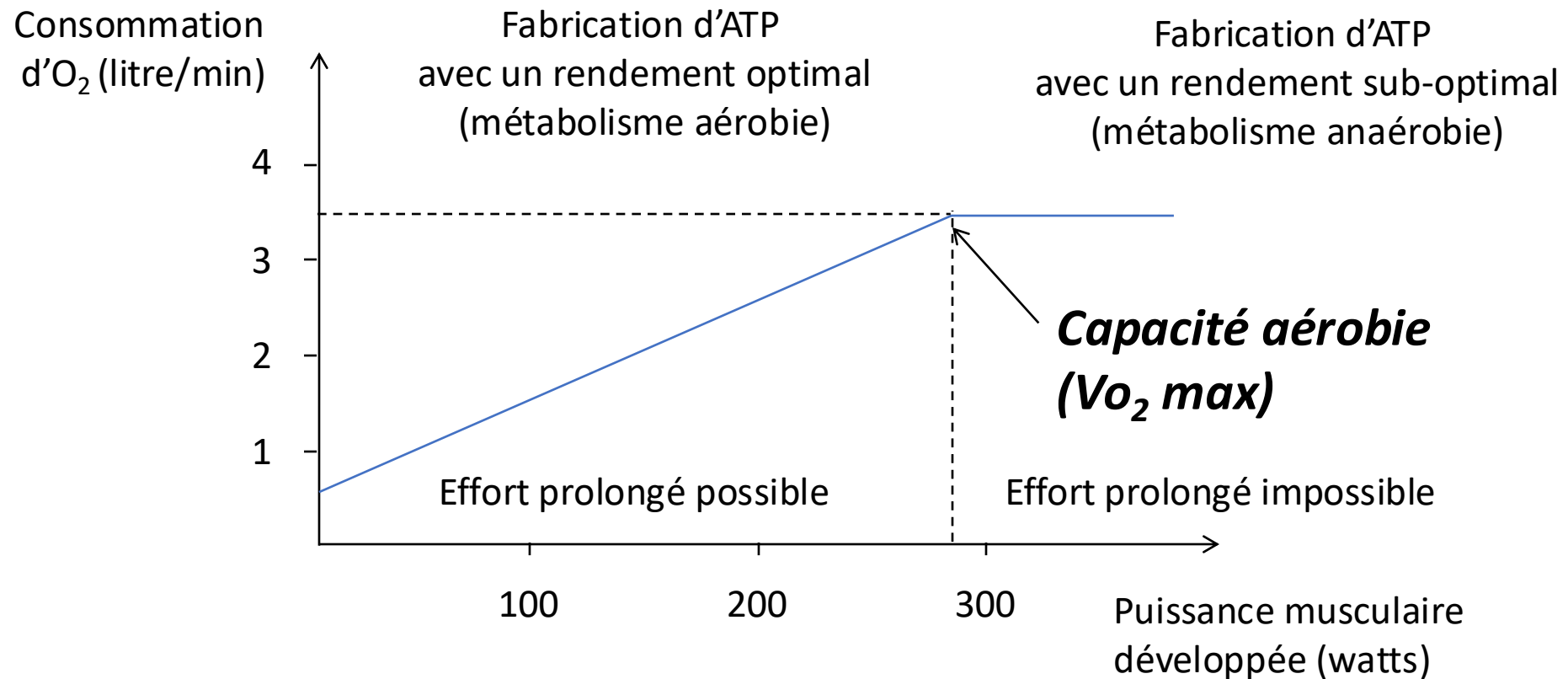
G - Consommation d'oxygène et intensité du métabolisme mesurée par l'émission de chaleur (dissipation d'énergie)



G - Métabolisme de base = dépense énergétique inéluctable



G - Effort musculaire et consommation d'oxygène



G – Activation de la glycolyse lors de l'effort musculaire

Consommation d'ATP pour la contraction musculaire

↘ Ratio ATP/ADP

Activation de l'AMP kinase

Adressage de Glut-4 à la membrane et entrée de glucose

Stimulation de la glycolyse via PFK-1

G - Dépolarisation membranaire = entrée de calcium

Calcium / troponine

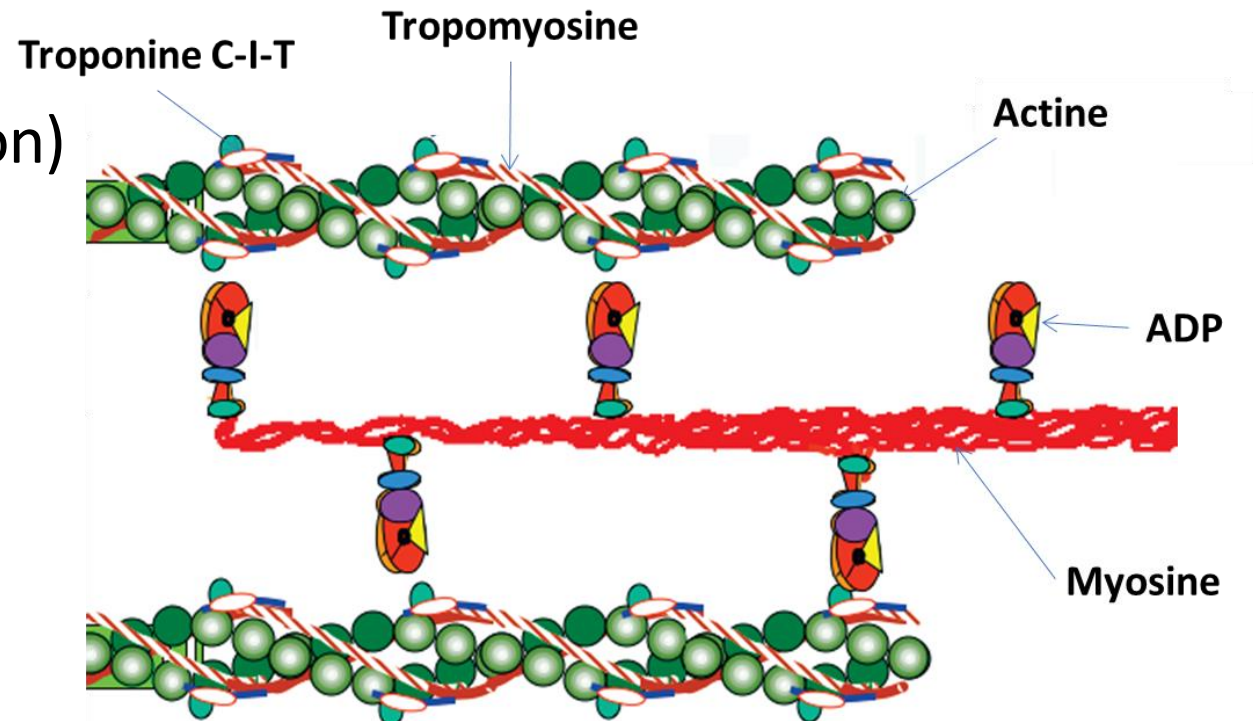
Fixation « calcium / troponine » sur la tropomyosine

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

Fixation de la myosine

Hydrolyse de l'ATP

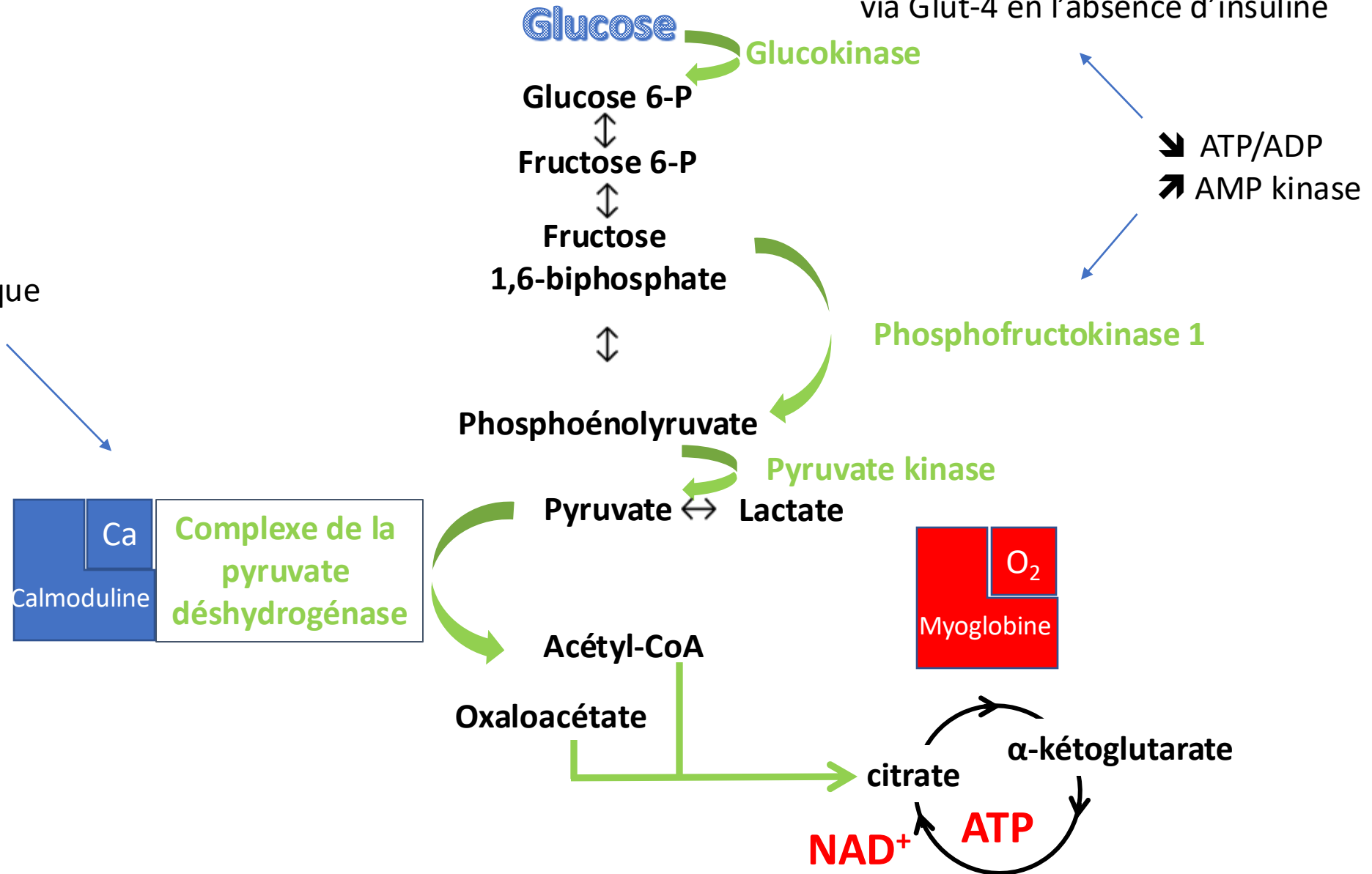
Bascules des têtes de myosine (contraction)



G- Glycolyse en l'absence d'insuline dans les muscles striés squelettiques

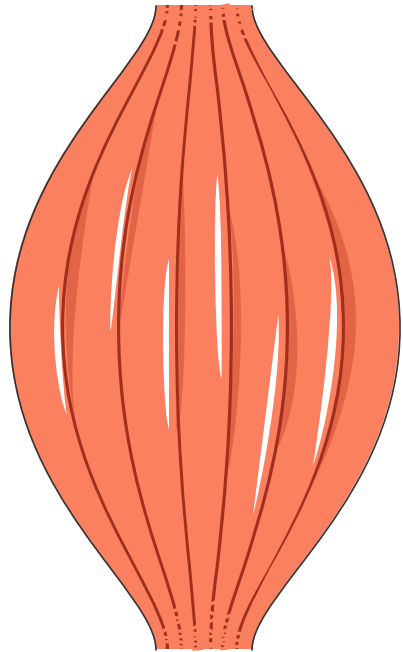
Glucose issu de la néoglucogenèse hépatique et entrant dans la cellule musculaire striée via Glut-4 en l'absence d'insuline

Régulation allostérique



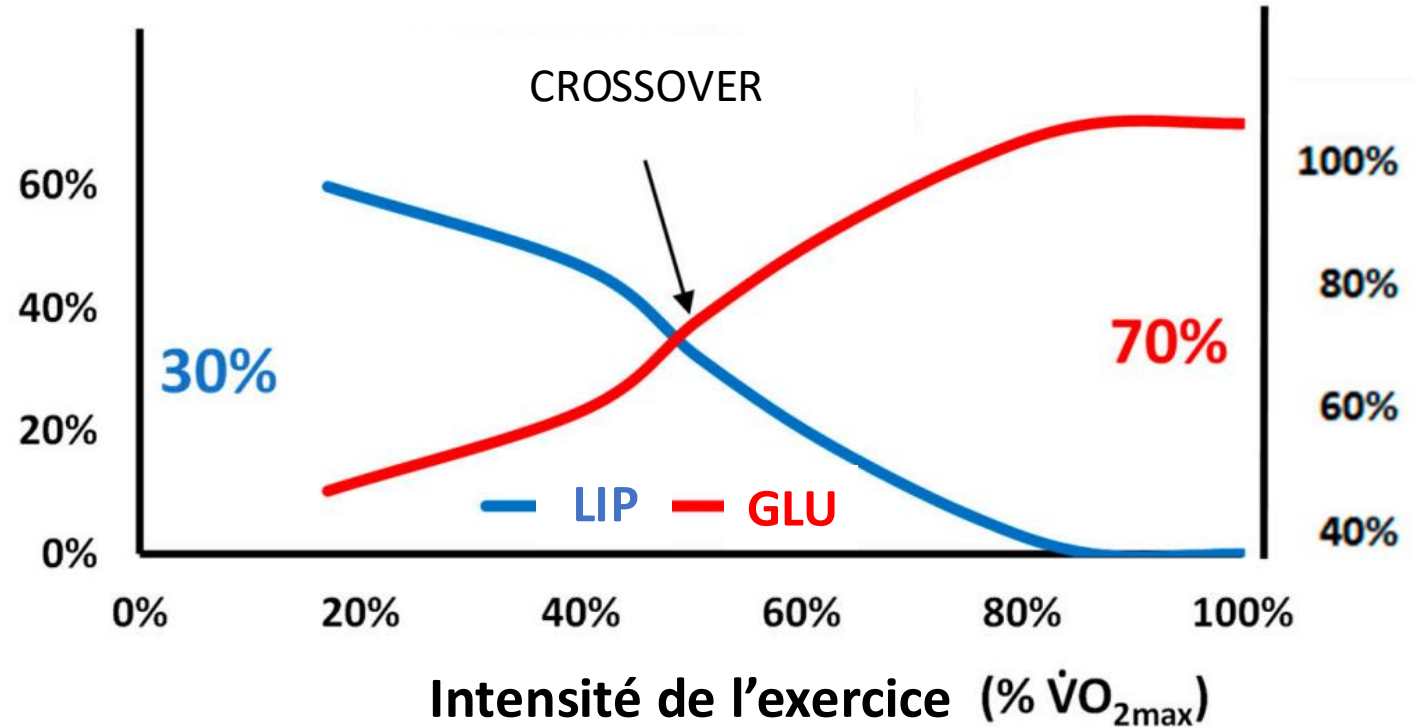
G - Muscle strié squelettique

Insuline < glucagon, cortisol, catécholamines



% d'énergie issue de l'oxydation des lipides

% d'énergie issue de l'oxydation des glucides



H - L'anhydrase carbonique = enzyme de multiples compartiments

Sécrétion épithéliale (régulation du pH du tube digestif)

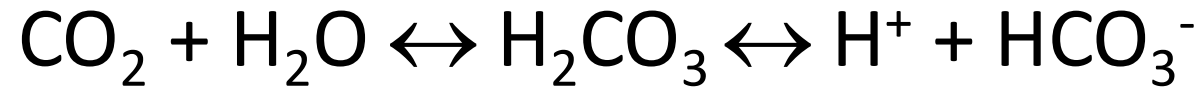
Transport du gaz carbonique

Rappel des cours précédents

HCO₃⁻ et H⁺ proviennent
de l'hydratation du CO₂
en acide carbonique

Réaction d'hydratation

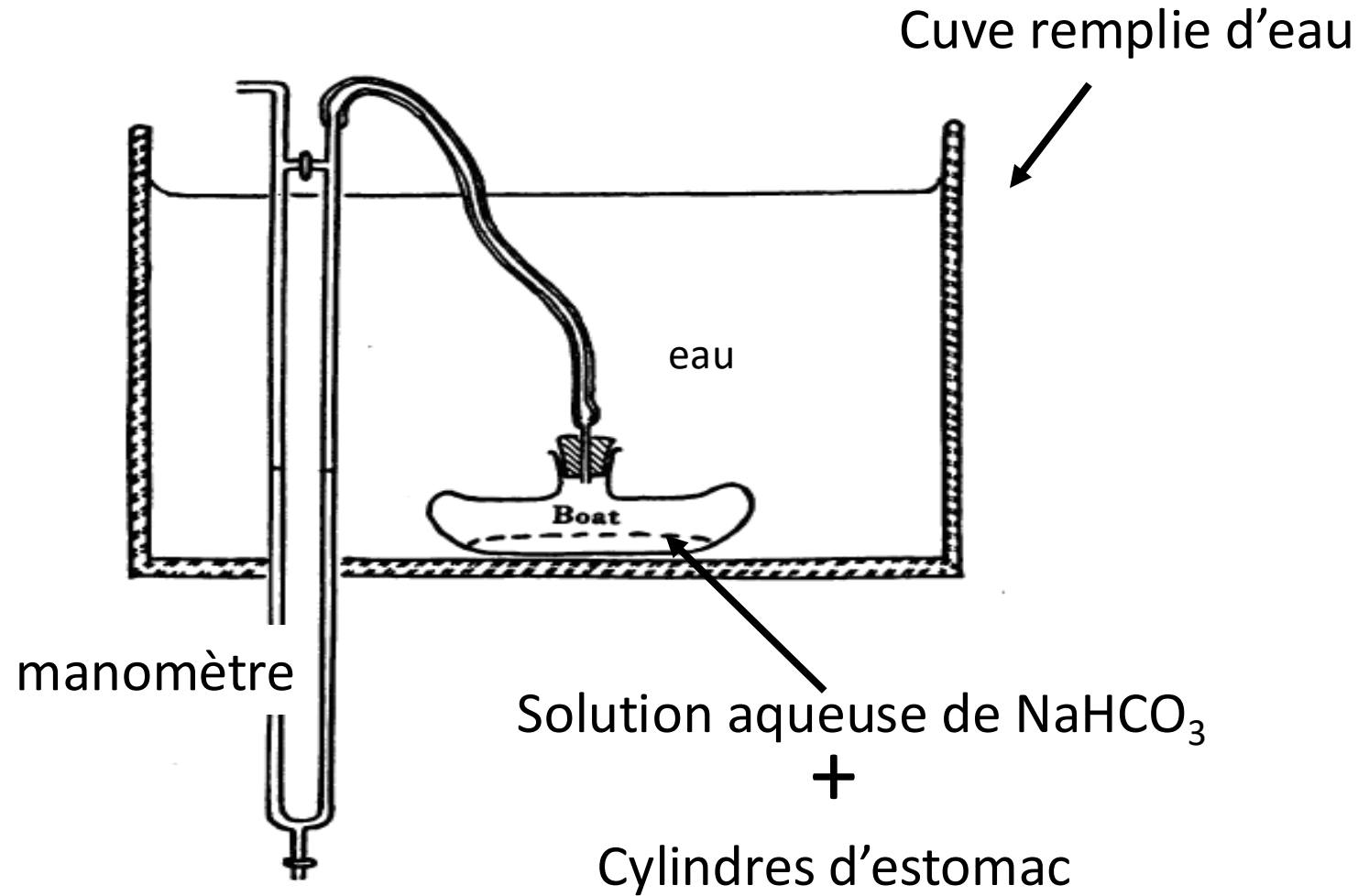
Dissociation
ionique



Histoire de la découverte de l'anhydrase carbonique

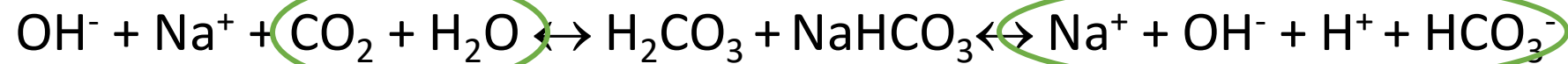
D'après les travaux de Meldrum, Roughton et Davenport
publiés dans *Journal of Physiology* en 1933 et 1939

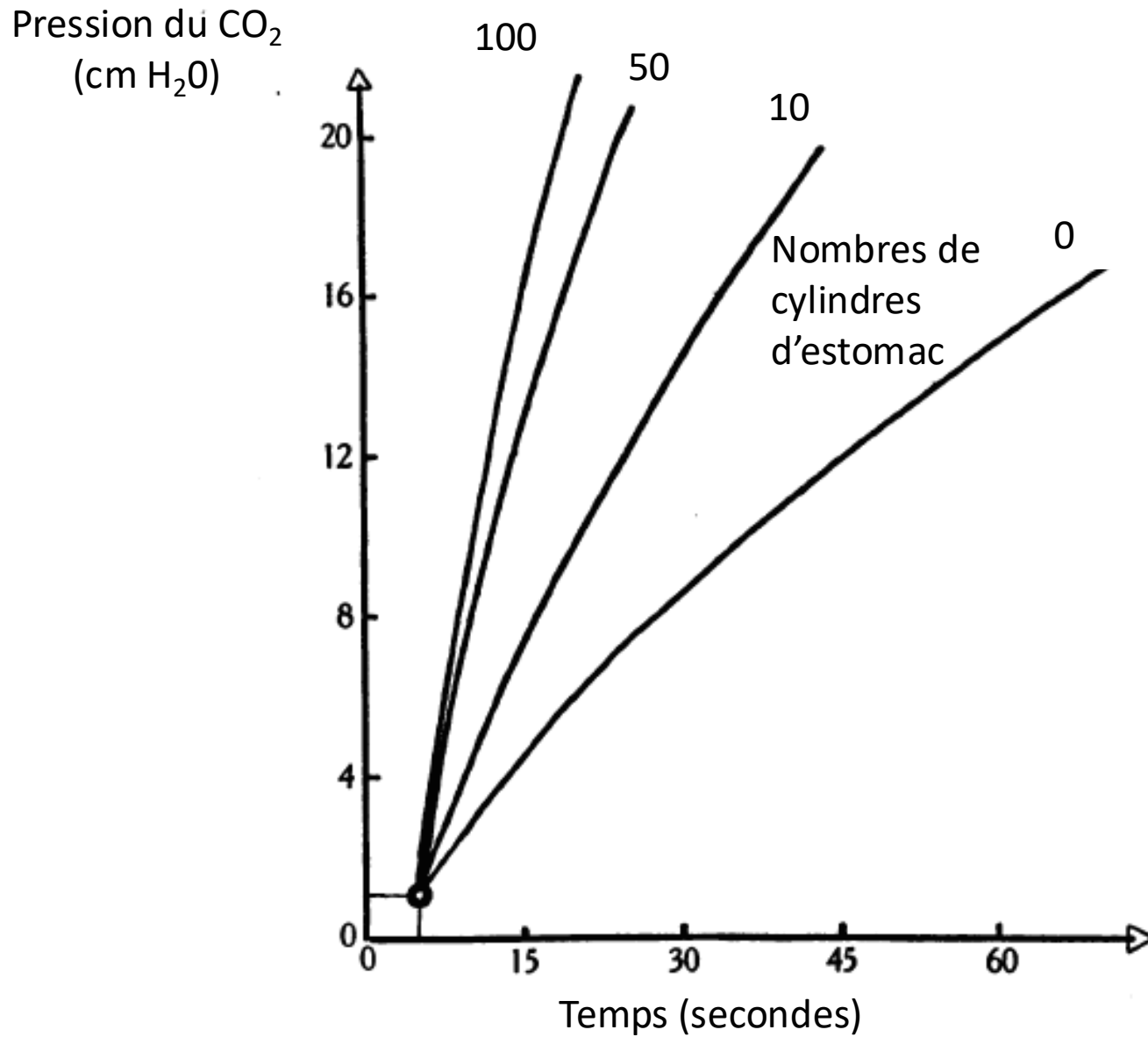
H - Montage expérimental



Réaction d'hydratation

Dissociation ionique



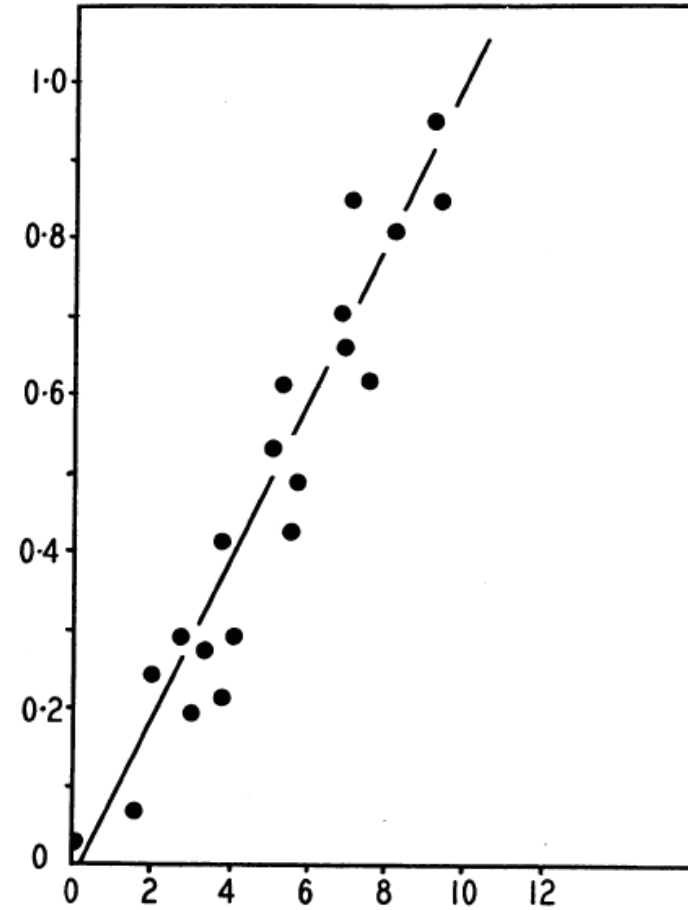
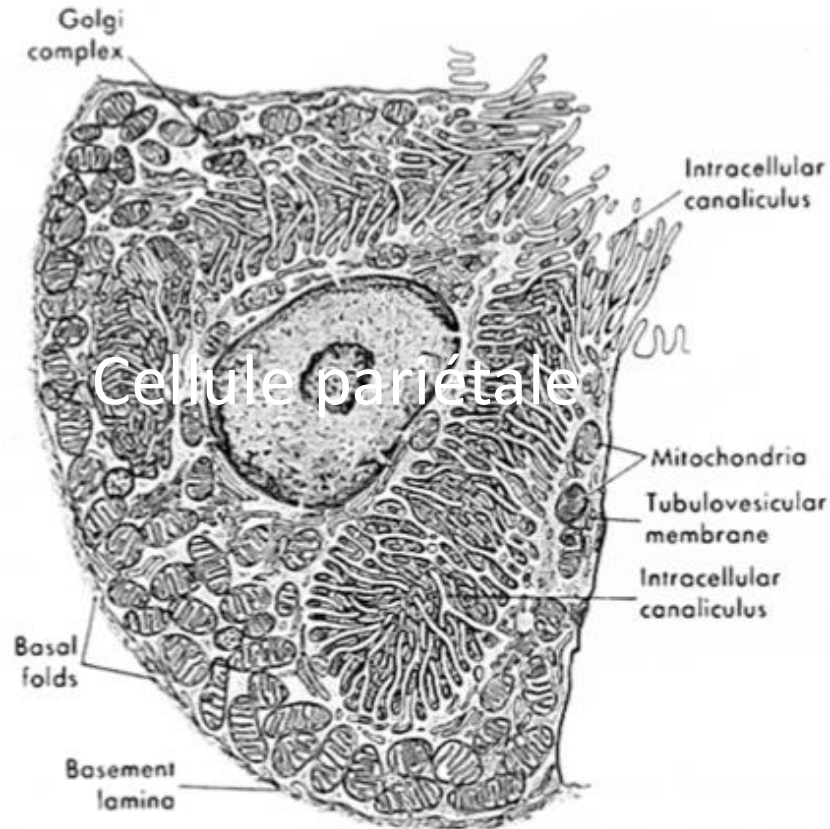


Mesure manométrique de la production de CO₂

Estimation de l'activité enzymatique des cylindres d'estomac

Quelle cellule gastrique produit l'enzyme ?

Activité enzymatique
d'un cylindre d'estomac
calculée à partir de la
pression en CO_2
dans le manomètre



Nombres de cellules pariétales
par cylindre d'estomac (x 1000)

Est-ce une protéine qui favorise la production de CO₂ ?

Cylindres gastriques à 60° pendant 30 minutes

→ disparition de l'accélération de la réaction d'hydratation

Nature protéique de l'accélérateur → anhydrase carbonique

Réaction d'hydratation
accélérée par AC

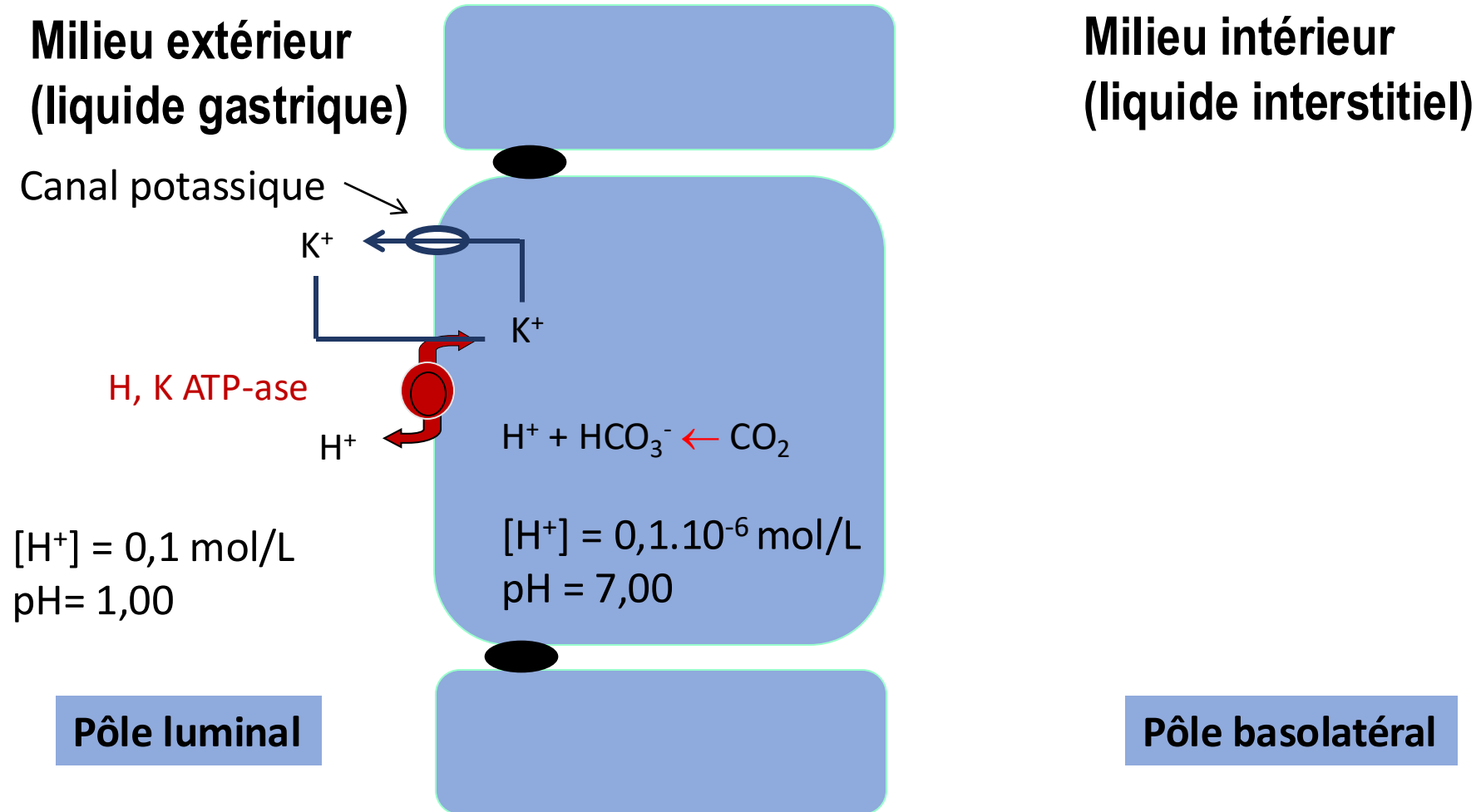
Dissociation
ionique



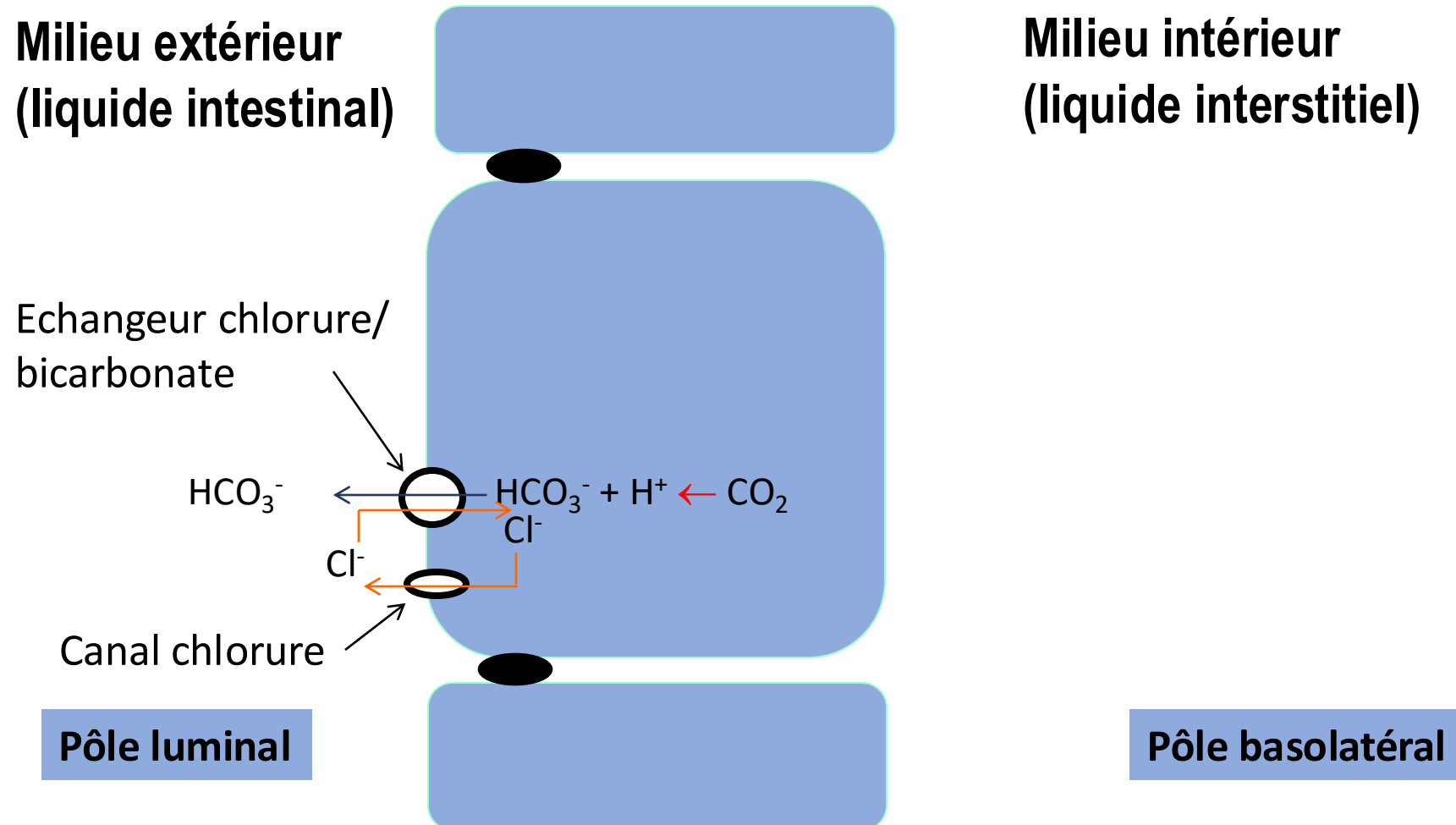
H- Rôle de l'anhydrase carbonique dans le tube digestif

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 0,5 1,5	Hypertonique	8
Jejunum distal et en aval	Suc intestinal	faible	Isotonique	neutre

H - Sécrétion d'HCl gastrique



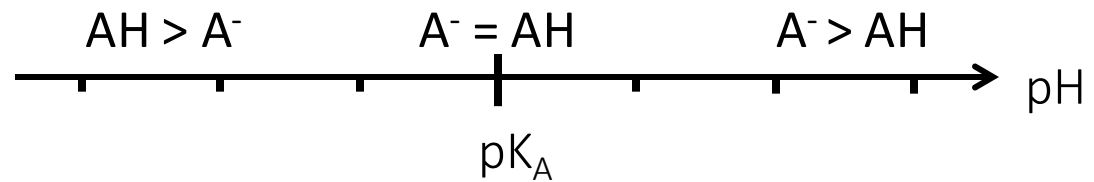
H - Sécrétion pancréatique de bicarbonate dans le duodénum



H - Ajustement du pH de la lumière digestive

Intestin grêle

Tamponner l'acidité gastrique

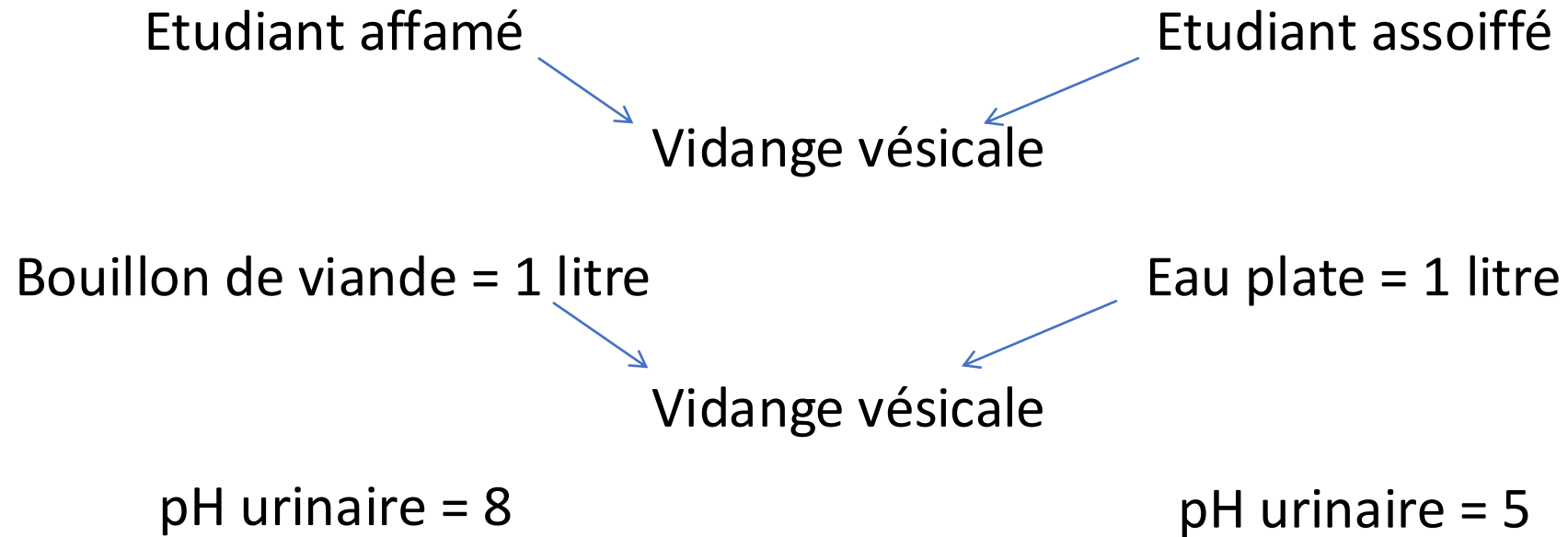


$$pK_A = 6,10$$



H - Une expérience sans danger...

→ La régulation du pH intestinal modifie le pH du milieu intérieur



Vague alcaline postprandiale

H - Conséquences médicales

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

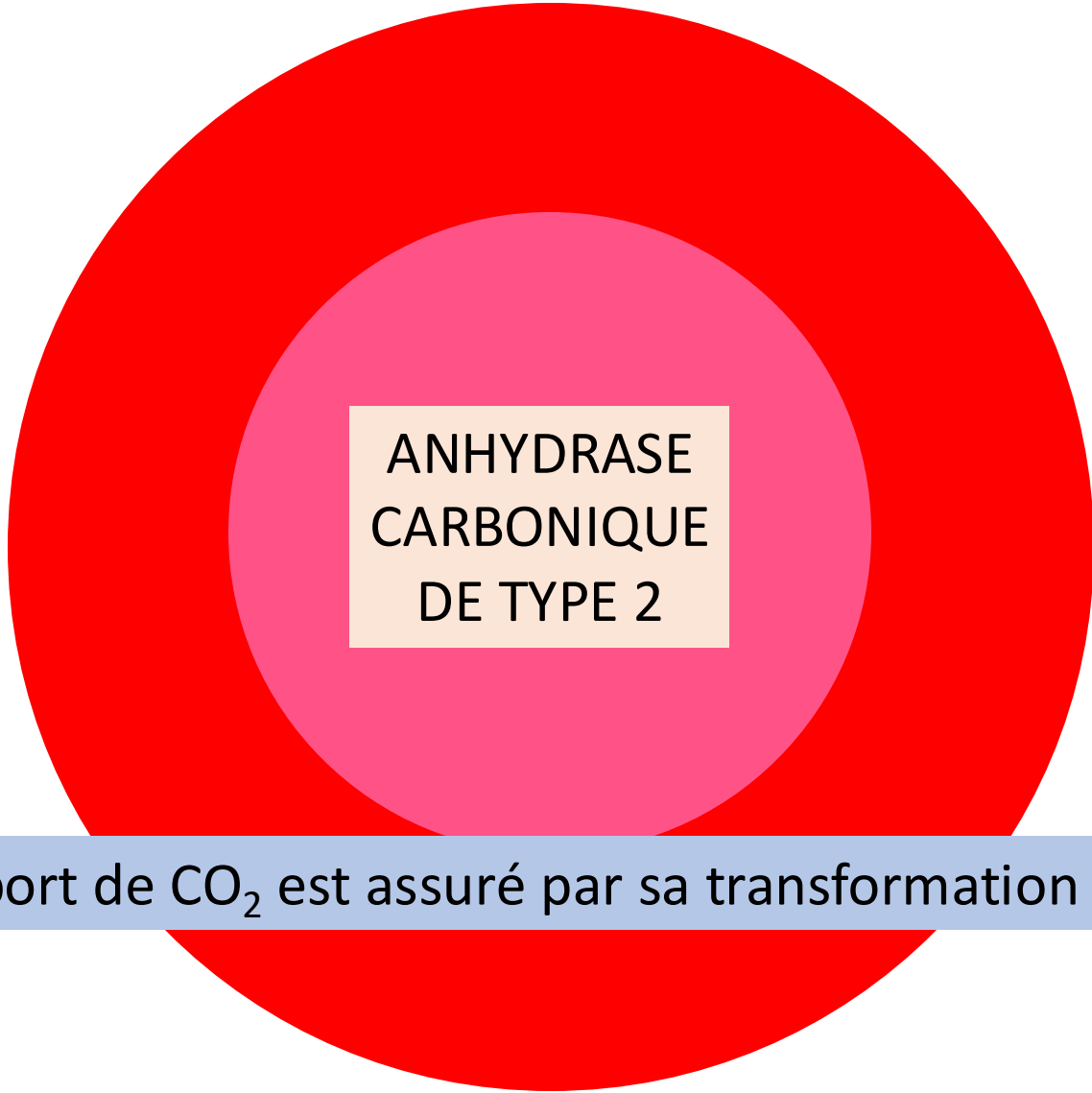
Perte de bicarbonates

Diminution de la concentration de bicarbonate dans l'intestin;

Augmentation de leur production et de celle des protons.

→ *Acidification du milieu intérieur*

H - Rôle de l'anhydrase carbonique dans les hématies

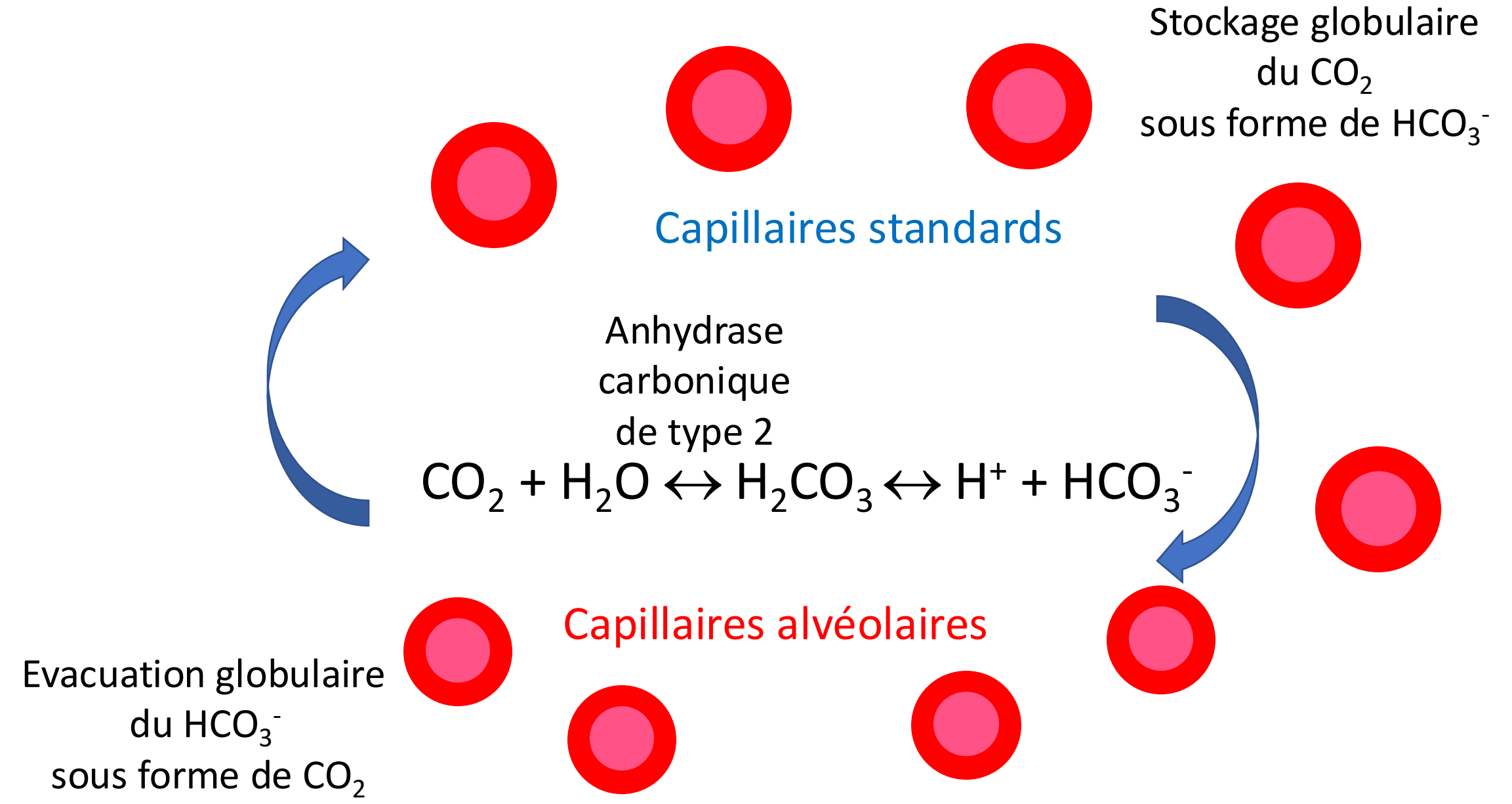


ANHYDRASE
CARBONIQUE
DE TYPE 2

The diagram consists of two concentric circles. The outer circle is red, representing the cell membrane. The inner circle is a lighter shade of pink, representing the cytoplasm. In the center of the inner circle is a light yellow rectangular box containing the text 'ANHYDRASE CARBONIQUE DE TYPE 2'.

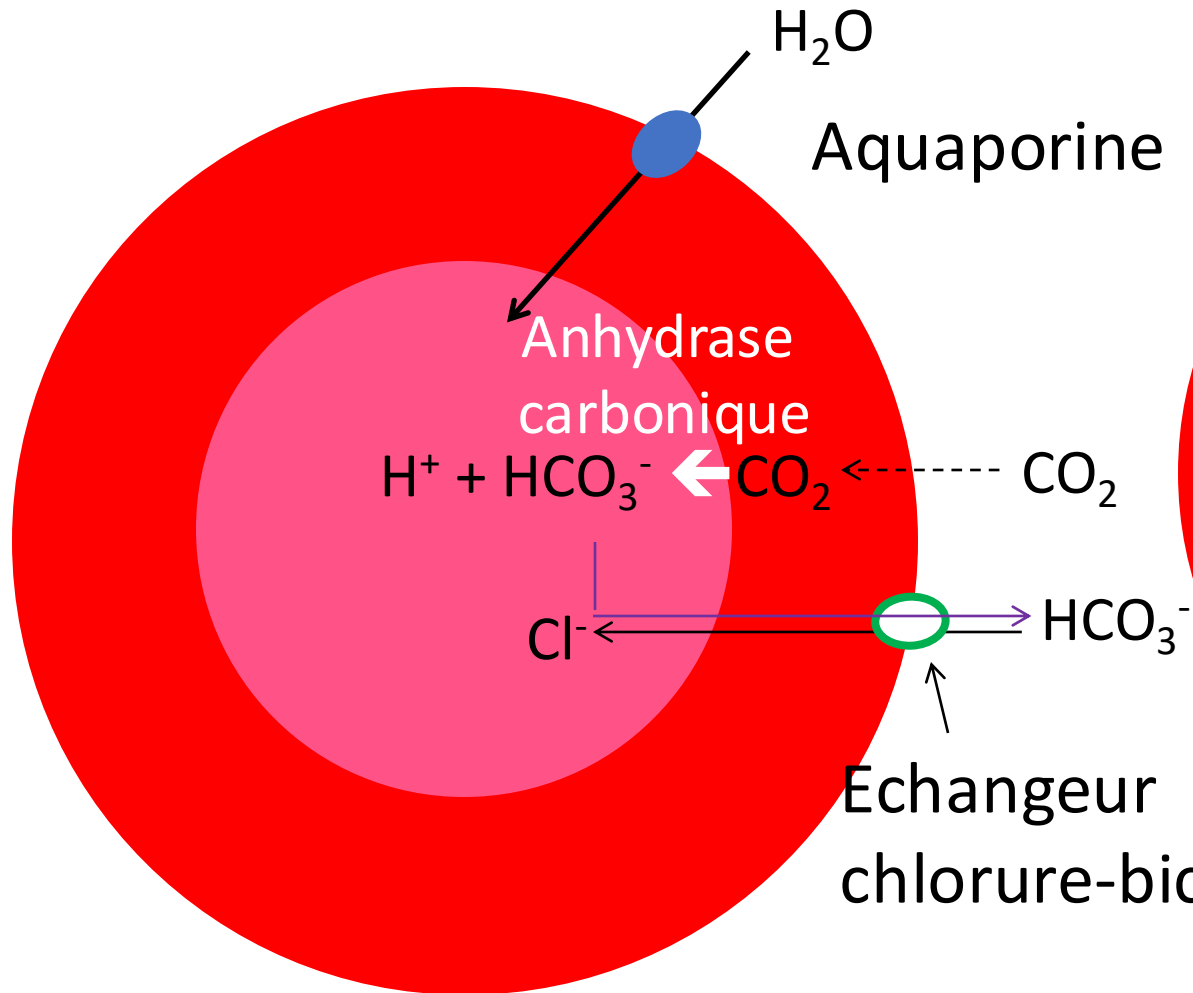
Le transport de CO_2 est assuré par sa transformation en bicarbonate

H - Rôle de l'anhydrase carbonique dans les hématies

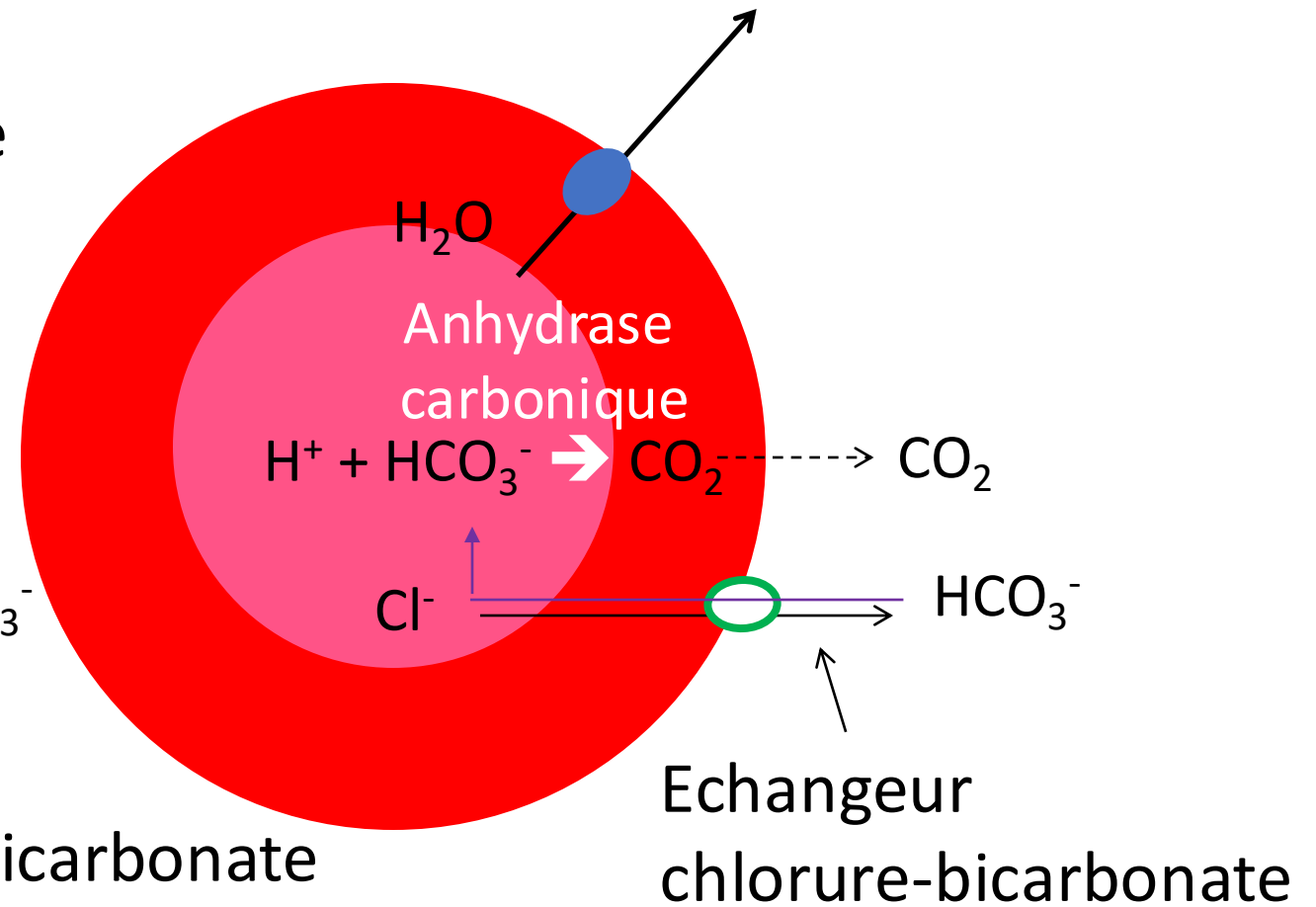


H - Transport de CO₂ par les hématies

Capillaires standards
(systémiques)



Capillaires alvéolaires



I - Bilan énergétique

- 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 : $400 \text{ g} \times 9 \text{ kcal/g} = 3600 \text{ kcal}$

I - Bilan énergétique

- 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 $643,2 \text{ L/j} \times 4,82 \text{ kcal/L} = 3100 \text{ kcal/jour}$.

I - Bilan énergétique

- 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.

I - Alimentation équilibrée

- 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.

I - Poids du corps : normal selon la taille

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

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

Merci pour votre attention !

Prochain cours présentiel :
valeurs normales ou adaptées, potentiométrie, révision

