



COMPARTIMENTALISATION FONCTIONNELLE DES MÉTABOLISMES

PHYSIO C

Le fameux, le seul, l'unique et tant redouté cours physio C. Le dernier cours présentiel de l'année mais aussi celui qui agite les dernières discussions de p1 le temps d'une pause à la bu. Ce cours n'est pas comme les autres : il mérite un zeste de notre attention. Certains y verront 43 pages d'une langue qui n'est pas la leur, d'autres y verront la synthèse d'une matière et des schémas sur lesquels il vaut la peine de s'attarder. Soyez du deuxième groupe.

De plus, si vous aimez ce cours vous aurez accès à un meeting privé, un groupe télégram ou je partage tous mes investissements, une formation d'un mois sur le sens de la vie qui m'entraîne, une édition limitée de mon e-book, une Ferrari, mon respect, une place réservée au ru tous les midis pour pas faire la queue ainsi qu'une sauce au pesto Barilla, et ce pour la modique somme de 0.99e / mois non surtaxé.

Bref, ce cours, l'essayer c'est l'adopter, sérieusement il était pas du goût de tout le monde en p1 mais personnellement je l'aimais beaucoup et je le trouvais plutôt rentable déjà parce qu'on a eu pas mal de questions dessus notre année, parce qu'il fait beaucoup de rappels aux autres cours de physio et parce que je le trouve vraiment bon pour résumer rapidement la bioch et en revoir une bonne partie en l'espace d'un seul cours. Allez, je vous accompagne, je reste avec vous jusqu'à la fin

LIAISONS COVALENTES

PROPRIÉTÉ CHIMIQUE DES ATOMES

Chaque ligne est une période, et chaque période correspond à une couche électronique :

- 1ère ligne = 1 couche électronique,
- 2ème ligne = 2 couches électroniques et ainsi de suite...

La colonne de droite du tableau contient l'ensemble des électrons maximums pour une couche. C'est ce vers quoi tendent tous les atomes. C'est-à-dire à accumuler le nombre d'électrons maximums pour atteindre leur **stabilité** → **saturer leur couche de valence** qui correspond à la couche électronique externe.

Ce tableau prédit la **réactivité des atomes**.

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

Eléments 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	
...																		

← Nombre de couches d'électron (ou de périodes)

← Dernière période

⁶C Nombre d'électrons (= numéro atomique)

Eléments 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

Par exemple : l'**azote** (7N), l'**oxygène** (8O), le **carbone** (6C) doivent se retrouver avec 10 électrons, c'est-à-dire 2 sur la première couche et 8 sur la deuxième. Cela va permettre de pouvoir **expliquer** nos réactions chimiques.

FORMATION DE LIAISONS COVALENTES

La réactivité d'un atome c'est cette tendance à combler 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 utilisable** ailleurs dans l'organisme : l'**ATP** qui va être orientée selon les besoins (*donc les sources d'énergies sont dans les liaisons covalentes*)

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 (en kcal/mol) → c'est en **dégradant la molécule que l'on crée de l'énergie**

Donc liaison :

simple, double, triple

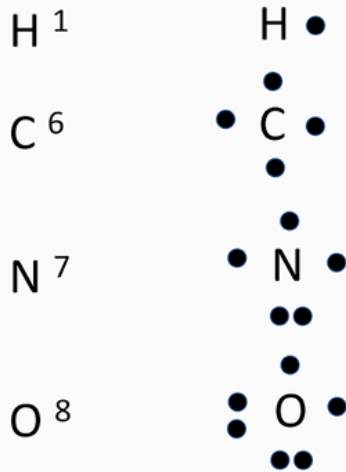
→
énergie

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**)

A - Représentation des liaisons covalentes

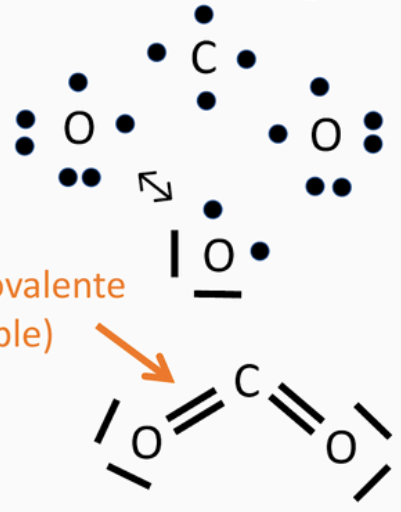
(diagramme de Lewis)

Electrons de valence (couche électronique externe)



Liaisons covalentes
(molécule de CO₂)

Liaison covalente
(double)



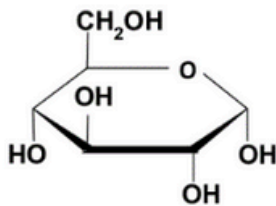
COMPOSITION DES MOLÉCULES SIMPLES

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

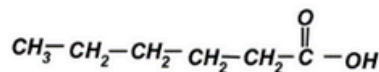
Glucides : autant d'oxygène que de carbone, les rendant hydrophiles → car ils ont beaucoup d'oxygène qui a tendance à devenir des radicaux hydrophiles en se ionisant.

Lipides : plus de carbone en grosses chaînes, les rendant hydrophobes.

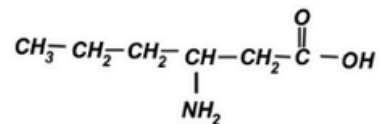
Acides aminés : azote, carbone, oxygène : sont plutôt hydrophiles que hydrophobes en fonction de leur composition respective dans les différents éléments → affinité pour l'eau variable.



Glucide
carbone ≈ oxygène
hydrophile



Lipide
carbone > oxygène
hydrophobe



Acide aminé
carbone, oxygène, azote
Plutôt hydrophile

ÉNERGIE DE LIAISONS DES MOLÉCULES SIMPLES (RAPPEL)

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

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.

par coeur ces valeurs-là, ce sont des points gratuits

Dans l'organisme, l'utilisation de l'énergie de liaison ne passe pas par la combustion mais par l'**oxydation** qui se fait dans l'eau.
Les lipides sont beaucoup plus calorifiques.

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. L'oxydation des protides s'arrête donc avant dans l'organisme humain.

Ainsi, on évacue l'azote sous forme d'urine (dans l'urée, dans l'ammonium...).
En effet, l'azote est éliminé sous forme d'urée dans l'urine et va servir aux bactéries du microbiote pour proliférer et nous aider à digérer.

COMPOSITION CORPORELLE

Si on regarde le capital énergétique d'un individu standard, il a à peu près 6 kg de protéines, 15 kg de tissus adipeux et 200 g de glycogène dans le foie et le muscle.

En réalité, on a bien plus de 6 kg de protéines dans notre organisme puisqu'on a 40 kg de muscles lorsqu'on est un individu standard.

Cela signifie que l'on ne va pas pouvoir utiliser toutes nos protéines à visée énergétique → **ces 6 kg de protéines représentent la quantité de protéines que l'on peut utiliser sans mettre en danger l'organisme.**

- Le poids corporel des tissus est composé d'une grande proportion (= 65%) d'eau (dépendant de l'âge et du sexe) et minéraux . Pour rappel, l'organisme est principalement fait d'eau et de sel (ce dernier présent dans le plasma et le liquide extracellulaire).
- En pourcentage de poids corporel, l'eau et les minéraux sont prédominants mais ils n'ont aucune valeur énergétique contrairement aux protéines, aux tissus adipeux et au glycogène.

→ **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

Lors d'un effort musculaire, l'organisme va puiser **simultanément** glycogène, lipides et glucides.

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** (présence d'oxygène + air + flamme) et équation de Thermodynamique : principe de l'oxydation

Berthelot, célèbre chimiste du 19^{ème} siècle, a mis au point la **bombe calorimétrique**

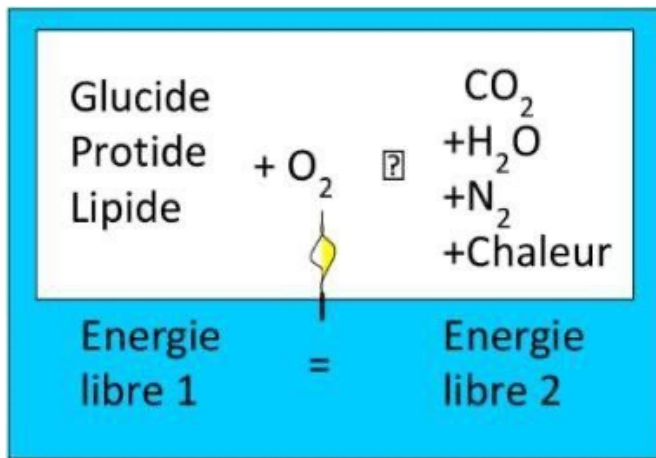
(rappel encore, ici ce qui important à comprendre en soit c'est surtout c'est la différence entre combustion et oxydation)

On introduit de l'énergie sous forme de chaleur dans une cuve complètement isolée thermiquement dans laquelle on peut mettre un certain nombre de molécules et mesurer ensuite ce qu'elles deviennent.

C'est comme cela qu'on a déterminé l'énergie contenu dans 1 g de protides, de glucides et de lipides.

L'oxydation et la combustion produisent toutes les deux du gaz carbonique et de la chaleur (c'est une réaction avec un rendement inférieur à 1).

Cependant, l'oxygène qui sert à oxyder les molécules va se retrouver :



- Dans le cas de la combustion, dans le gaz carbonique,
- Dans le cas de l'oxydation, dans la molécule d'eau.

Lors de l'oxydation, il y aura la formation d'ATP.

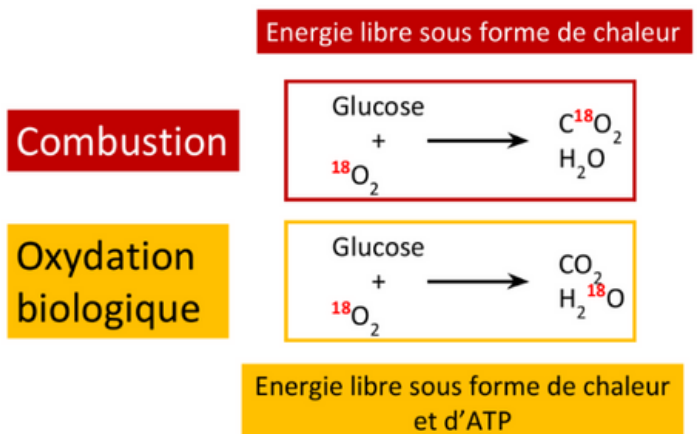
L'énergie dans les molécules de gauche est égale à celle contenue dans les molécules de droite.

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)



APPORTS PAR LA DIGESTION

Les aliments sont obligatoirement dégradés sous forme de nutriments.
De manière générale, très peu de molécules sont capables de passer la barrière intestinale, en voici une liste :

- Dans l'intestin, notre membrane épithéliale est capable d'absorber 3 sucres différents : le **glucose**, **fructose** et le **galactose**.
- Notre membrane intestinale est capable d'absorber des acides aminés et des tout **petits peptides de 2/3 acides aminés (protéines)**. Parmi ces acides aminés, certains sont fabriqués par l'organisme et d'autres qui sont obligatoirement ingérés. Ils sont dits essentiels.
- De la même manière, certains **acides gras** sont essentiels et d'autres qui sont absorbés.

- 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

Les transporteurs (de l'épithélium mésentérique notamment) jouent un rôle déterminant pour la sélection de ce qui peut rentrer dans l'organisme.

Nous sommes par exemple incapables d'ingérer de la cellulose, il faut inévitablement la découper en plusieurs molécules de glucose.

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.

Les nutriments sont des molécules capables de rentrer dans le milieu intérieur.

RÉDUCTION

On a une capacité d'utilisation de nos réserves énergétiques mais aussi une capacité de production de ces réserves. A l'aide de tous les nutriments apportés, le foie va créer des acides gras, des glucides à chaînes de plus en plus longues et complexes.

Il va augmenter le capital énergétique en allongeant les radicaux carbonés en utilisant de l'ATP et 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.

Le bilan énergétique est l'équilibre entre l'absorption intestinale (la dégradation d'un capital énergétique) et la capacité à régénérer ce capital par des réactions de :

- **Synthèse pour la réduction**,
- **Dégradation pour l'oxydation**.

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.

DIGESTION ET ABSORPTION

Digestion : transformation des aliments pour libérer des nutriments

Il y a des aspects mécaniques évidents, comme le **brassage** et le **malaxage** (→ contractions pariétales de la poche gastriques, → intestin grêle avec contractions en anneaux), le broyage (→ mastication de la bouche)

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

On a un pH neutre au niveau de la salive, un pH acide au niveau de l'estomac (*rappel*).

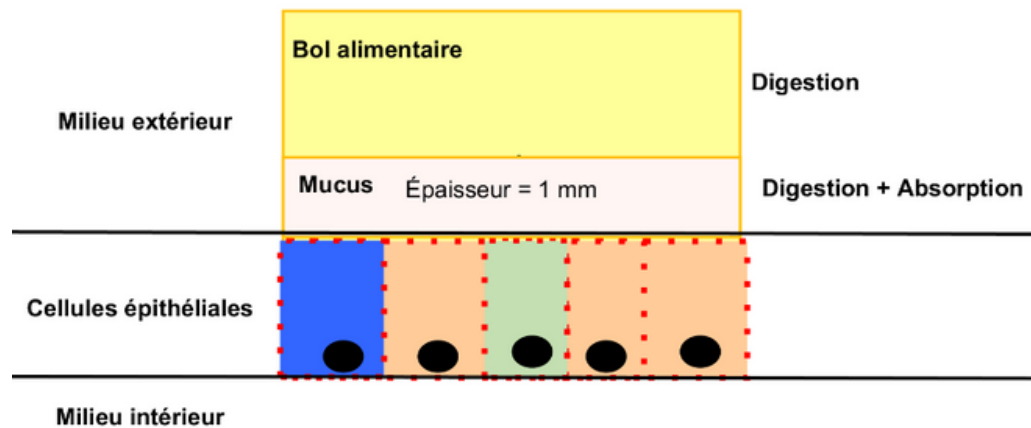
Ces actions chimiques sont séquentielles puisqu'elles vont intervenir selon la dilution et avec un ajustement du pH.

Dans l'intestin grêle, on sécrète énormément de liquide extra cellulaire (9 L/j) qui sont produits et réabsorbés à l'intérieur de l'intestin grêle.

C'est le volume d'eau qui est nécessaire pour mettre en solution de manière adéquate les éléments qui commencent à être dissociés en nutriments.

Exemple : le pancréas et le duodénum qui sécrètent des bicarbonates, les enzymes présentes à ce niveau (intestin) fonctionnent donc à un pH plutôt basique → pH = 8
L'estomac étant acide, les enzymes qui y fonctionnent ont besoin nécessairement d'un pH acide → pH = 1

Schéma fonctionnel du tube digestif :



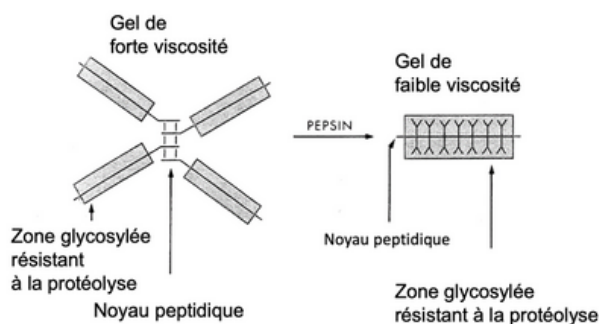
Au niveau de l'épithélium de l'intestin grêle, on a les cellules épithéliales, le milieu intérieur, le milieu extérieur de l'organisme.

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.

→ **barrière de protection**

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



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.

Un gel c'est une substance constituée d'eau et de petites molécules qui diffusent librement comme dans le cytoplasme des cellules.

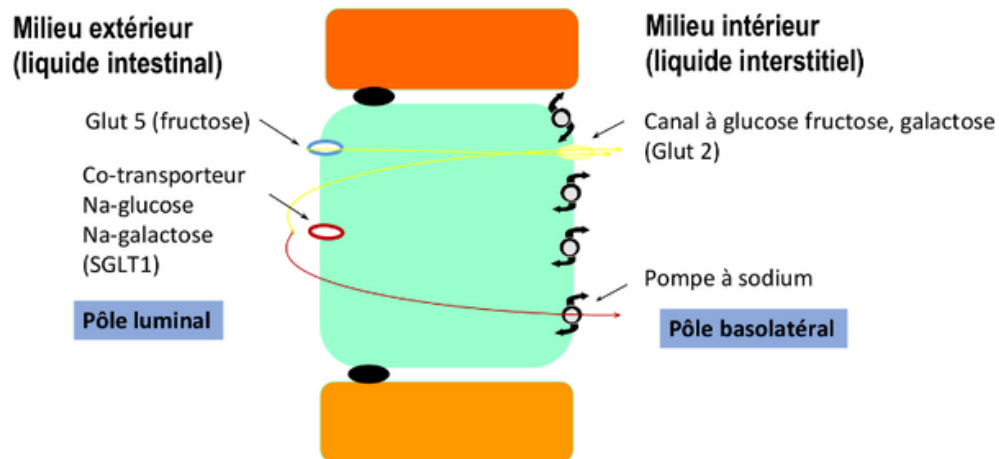
Il est constitué de **glycoprotéines** qui sont des protéines qui ont des **résidus glycosylés** composés de galactose, N-acétylglucosamine.

Ce sont des molécules qui vont avoir une forte capacité à retenir l'eau et à fixer cette zone de transport/diffusion hydrique sur la face apicale des cellules épithéliales.

Ces glycoprotéines résistent à la protéolyse des enzymes digestives (→ non digéré) et créent donc une **interface**, une **surface d'échange fluide** entre le bol alimentaire et l'épithélium. Cette interface va donc permettre la digestion et l'absorption.

Ces-derniers devront pénétrer l'épithélium par l'intermédiaire de transporteurs :

- le **SGLT-1 (sodium glucose transporter 1)** spécifique du **glucose** et du **galactose**
- le **GLUT 5** spécifique du **fructose**.



L'entrée dans la cellule de ces sucres se fait sous l'effet du gradient chimique (différence de concentration), 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

La trypsine (qui se trouve en dessous) travaille à pH alcalin dans l'intestin grêle. Elle est **beaucoup plus puissante** que la pepsine.



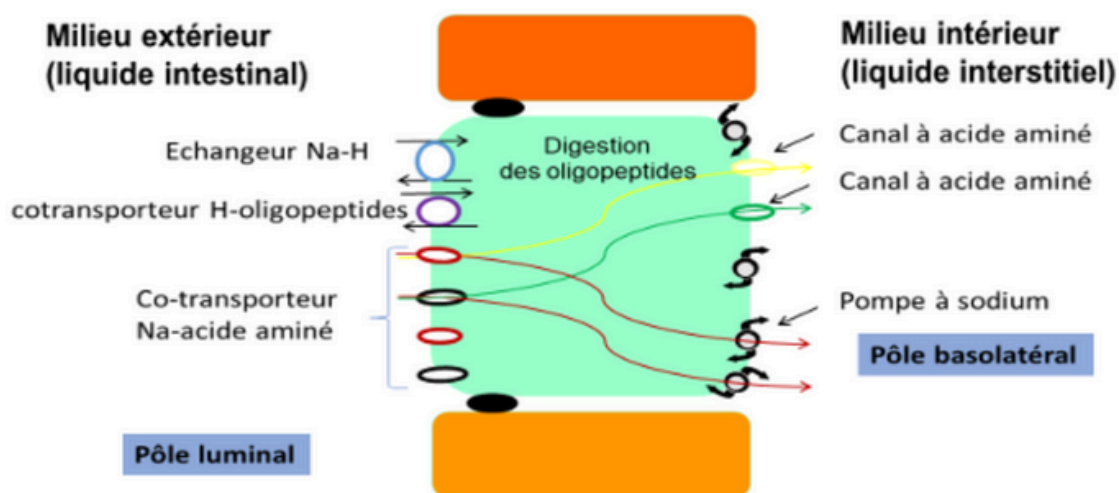
Il y a des oligopeptidases qui sont des enzymes ancrées à leur membranes qui vont finir de découper en acides aminés élémentaires les peptides pour permettre leur absorption grâce à la présence de molécules de transports qui sont essentiellement des co-transporteurs d'acides aminés et de sodium.

La concentration de sodium est maintenue très faible dans le cytoplasme ce qui fait que le sodium a toujours tendance à rentrer et ainsi, les acides aminés le suivent. Ils sont évacués du côté basolatéral par des petites canaux/pores qui les laissent rentrer dans le milieu intérieur.

Oligopeptides = très petits peptides

Ici on a une très grande variété de transporteurs :

On a un autre système de transport qui échange les protons contre les oligopeptides et il est couplé avec un échangeur sodium/proton.



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/proton.

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

Les cellules intestinales sont capables de construire des molécules qu'elles vont porter par exocytose de l'autre côté (il n'y a pas uniquement des transports élémentaires).

L'absence de l'un de ces co-transporteurs peut aboutir à des maladies congénitales avec un déficit d'absorption sélectif.

ABSORPTION DES LIPIDES

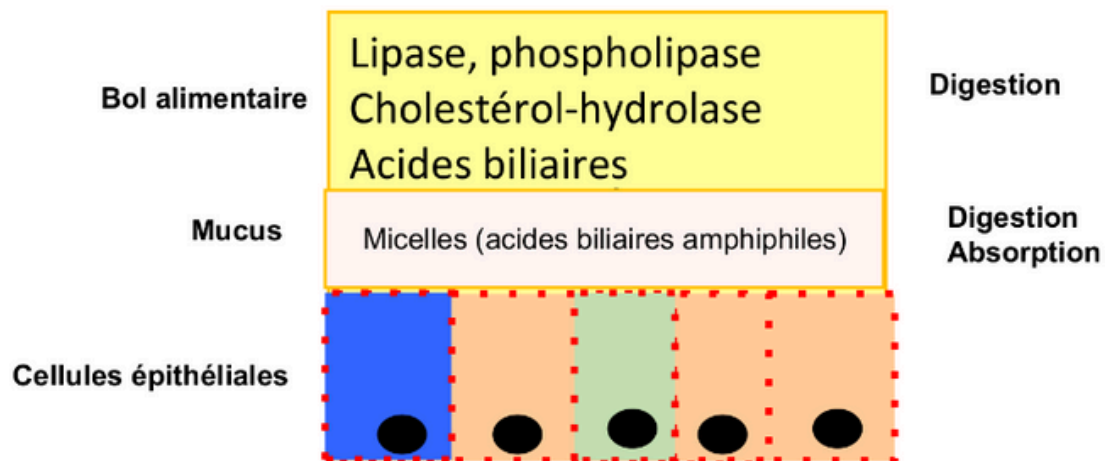
Pour les lipides, le mécanisme est différent.

Les membranes basales sont lipophiles donc les lipides les traversent par **diffusion** (il n'y a pas de transporteurs moléculaires).

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.

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)



On va transformer ces substances lipophiles en substances amphiphiles (à la fois hydrophiles et hydrophobes) grâce aux sels biliaires.

Important : l'**acide biliaire** (la bile) est sécrété par le **foie** (et uniquement stocké par la vésicule biliaire, ainsi 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).

Ces micelles ont une surface hydrophile qui est au contact de l'eau et un intérieur hydrophobe contenant les lipides.

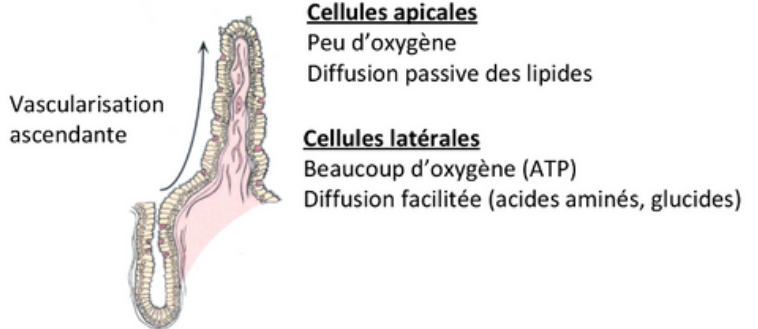
Lorsque ces gouttelettes contenant les acides gras arrivent au contact des épithélia, elles s'ouvrent et elles libèrent les lipides dans l'épithélium. Les lipides vont ensuite rentrer dans la cellule par gradient de concentration.

L'acide biliaire est donc essentiel.

Le transport des graisses consomme peu d'oxygène puisqu'il se fait par diffusion passive.

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) → c'est un système très dynamique.



Les 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.**

SYNTHÈSE ET DÉGRADATION : VOIES MÉTABOLIQUES

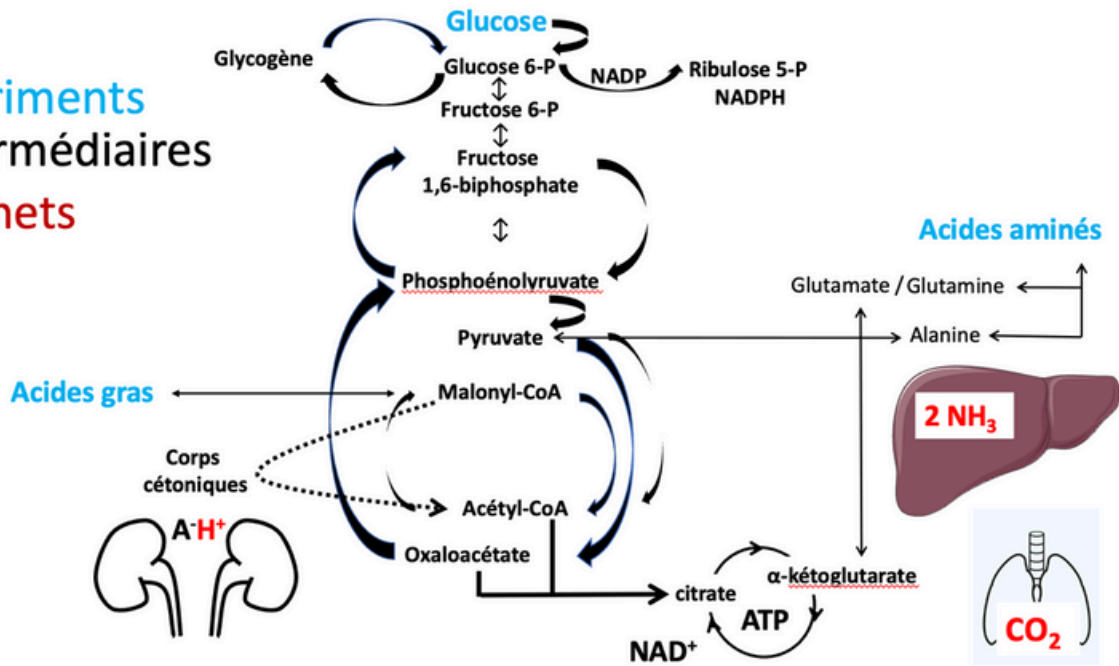
Les voies métaboliques de synthèses et de dégradation :

- sont souvent **couplées**
- 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 (par exemple le muscle ne possède pas la glucose-6-phosphatase ce qui ne lui permet pas de transformer le glucose)

A la suite on va voir deux représentations schématiques des voies métaboliques

ok alors personnellement j'adore ces schémas, ils sont bons pour avoir une vue d'ensemble de la bioch, pour moi si y'a vraiment un schéma à apprendre par coeur au S1 c'est celui là car il vous permet de relier les différentes voies métabo que vous voyez. Je trouve qu'ils m'ont vraiment aidé à connecter les voies métabo, ça me paraissait plus clair après les avoir appris, surtout le deuxième schéma.

Nutriments
Intermédiaires
Déchets

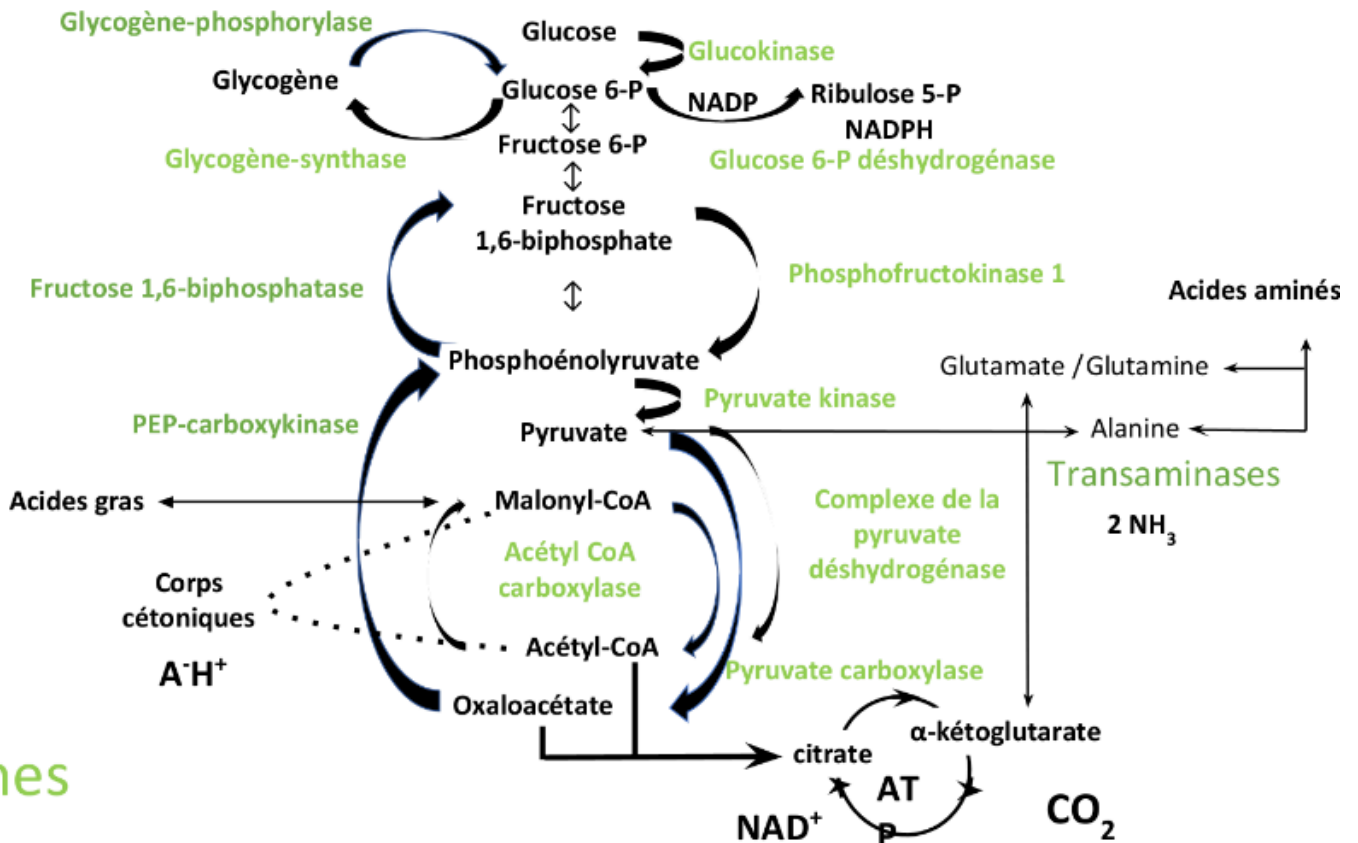


Légendes :

En **bleu** → les **nutriments** (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,
- tout le **gaz carbonique**, fabriqué de manière proportionnelle à l'oxygène, par les poumons.



Enzymes

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

En **vert** → les **enzymes** (pyruvate kinase...) ont chacune une régulation particulière

L'intérêt de cette image est de les **replacer dans une dynamique d'organes** (*en d'autres termes replacer dans son contexte, le contexte de la fonction de l'organe*).

Par exemple, si vous faites de l'exercice et que vous utilisez la néoglucogénèse dans les muscles, vous allez faire marcher vos transaminases musculaires pour aboutir à la formation de pyruvate puis d'énergie.

Si vous êtes en phase d'assimilation des aliments, vous allez faire fonctionner les enzymes au niveau du foie (à gauche sur le schéma) et vous allez fabriquer du NADPH, faire la glycolyse pour fabriquer de l'énergie afin de former des acides gras qui vont être stockés.

ENZYMES

Les éléments les plus fondamentaux en physiologie sont :

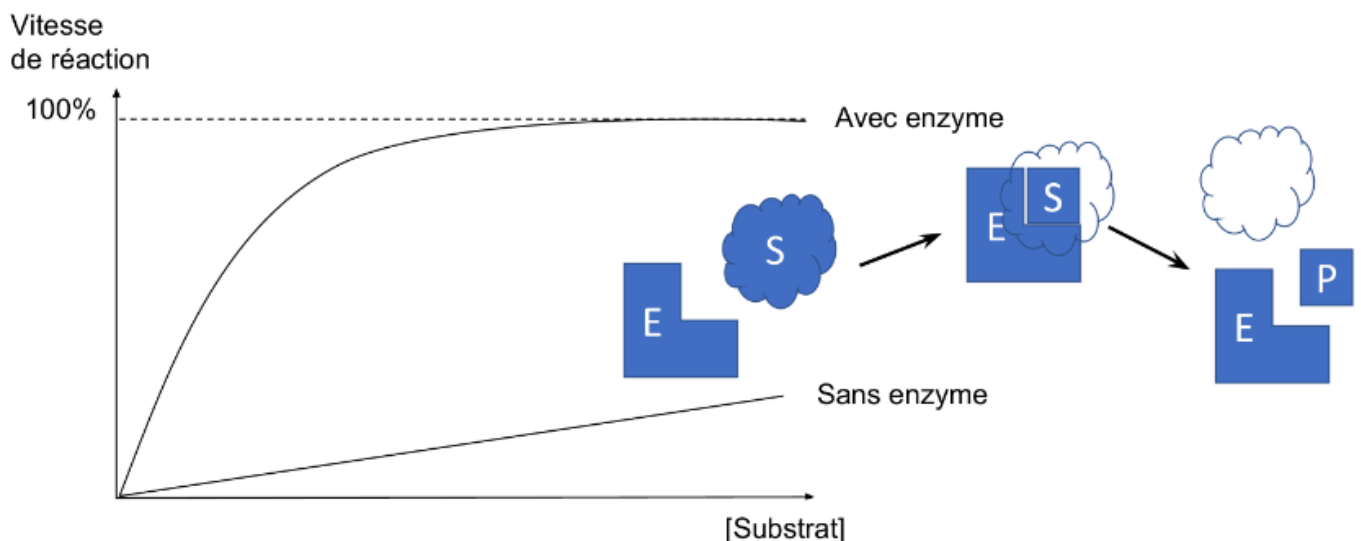
- La **dynamique des cellules** : les transports membranaires avec les systèmes de potentiels chimiques et de potentiels électriques,
- Le **métabolisme des cellules** qui est accéléré par les enzymes. +++

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 enzymes sont très contrôlées et les voies ne fonctionnent pas en même temps, on a donc besoin d'un **contrôle hormonal**.

2 types de contrôle :

- Les enzymes sont capables d'être **phosphorylées ou déphosphorylées** par des kinases ou par des phosphatases ce qui va les rendre actives.
- Les autres hormones sont des **hormones stéroïdes** qui vont agir sur les **systèmes de transcription** comme l'aldostérone ou le cortisol. En augmentant la transcription d'hydrogène pour augmenter le nombre d'enzymes.

Récepteur membranaire
Second messenger
Kinase/phosphatase



Millisecondes

Récepteur cytoplasmique
Facteur de transcription
Liaison à l'ADN

Transcription

Minutes, heures

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.

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

- Soit la veine porte apporte des éléments et on se retrouve dans une situation de **synthèse** (le **glucagon**, le **cortisol**, l'**adrénaline**, la **noradrénaline** sont réprimés et l'**insuline** est sécrétée)
- Soit dans les situations où l'on est à jeun, et donc on est dans une situation de **dégradation** (le **glucagon**, le **cortisol**, l'**adrénaline**, la **noradrénaline** sont sécrétés et l'**insuline** est réprimée).

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).

Synthèse +++

Insuline > glucagon, cortisol, adrénaline, noradrénaline

Dégradation +++

Insuline < glucagon, cortisol, adrénaline, noradrénaline

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

- Le foie
- Le muscle strié

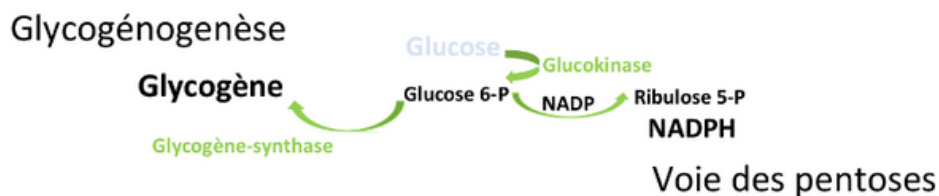
ANABOLISME HÉPATIQUE

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.

Donc le G6P peut rentrer soit dans la voie des pentoses, soit dans la GGG : c'est un carrefour métabolique;

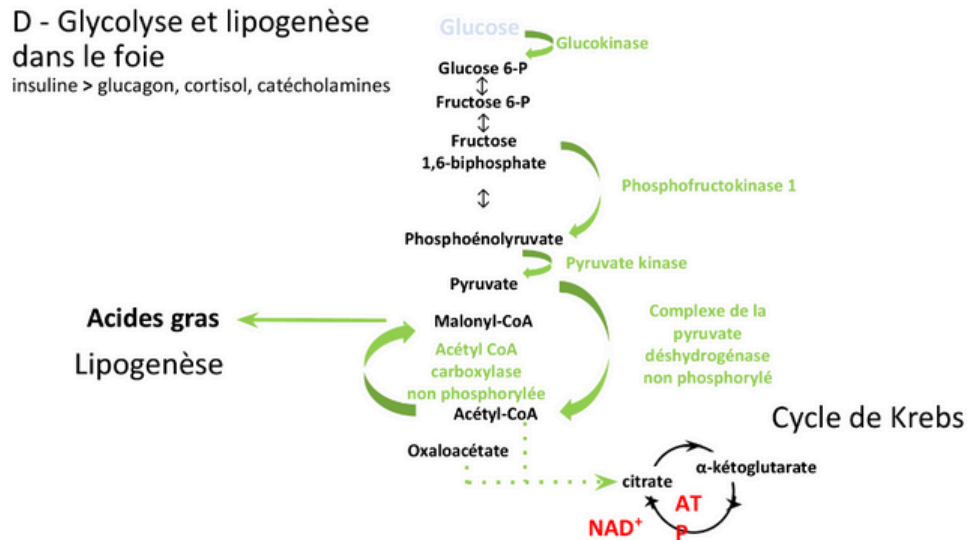


GLYCOLYSE ET LIPOGÉNÈSE

Lors de la phase de synthèse (lorsque des nutriments sont apportés au foie par la veine cave), le foie réalise la glycolyse. Cette voie consiste en la formation d'ATP principalement. Ce qui est important à comprendre c'est que le foie participe également à la fabrication d'acides gras puisque lorsque l'on mange du glucose, on participe à la formation de tissu adipeux.

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.



TRAFIC DES LIPIDES

LIPOPROTÉINES

Les AG (acides gras) étant hydrophobes ils ne circulent pas tous seuls dans l'organisme (même s'il existe une faible fraction libre dans le plasma), 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

Rappel :

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

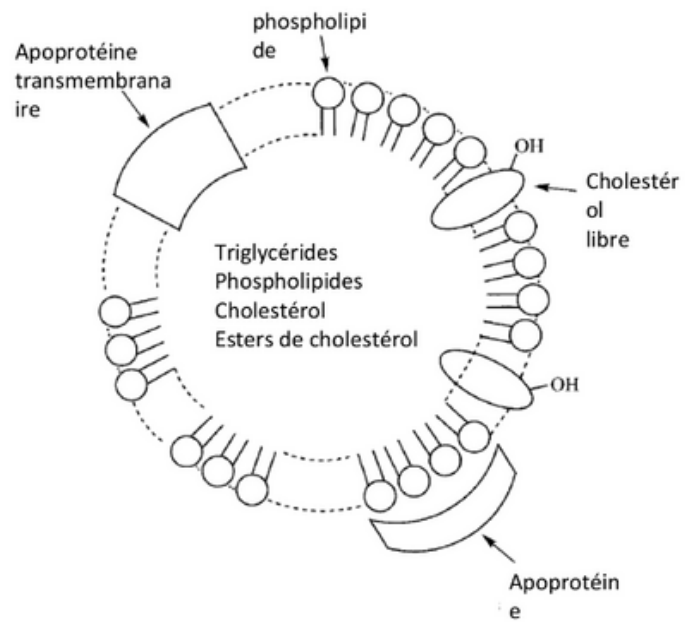
Chylomicron = Lipoprotéine qui transporte les lipides d'origine alimentaire notamment dans la lymphe

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**.
- Des **phospholipides** sont également présents à l'extérieur. Ils permettent de solubiliser les micelles dans le plasma.
- **TG, cholestérol et autres molécules hydrophobes** = à l'intérieur des lipoprotéines → ce qui permet le stockage des graisses.

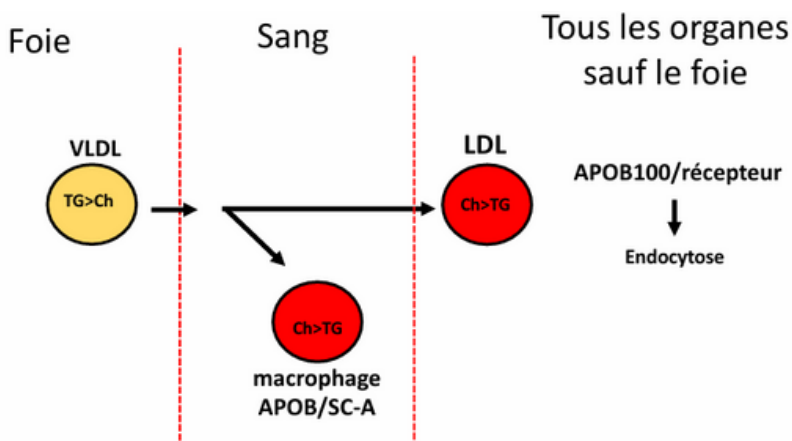


(on les classe par centrifugation par gradient de densité, cf bioch)
 En surface on obtient les chylomicrons, les HDL, les VLDL.
 Et dans le fond les LDL.

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). Ces chylomicrons vont être produits en post-prandial.
- 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...)



(je vous conseille de bien observer les schémas, il résumet bien les gros pavés au-dessus en dessous, ça les rends un peu plus digestes)

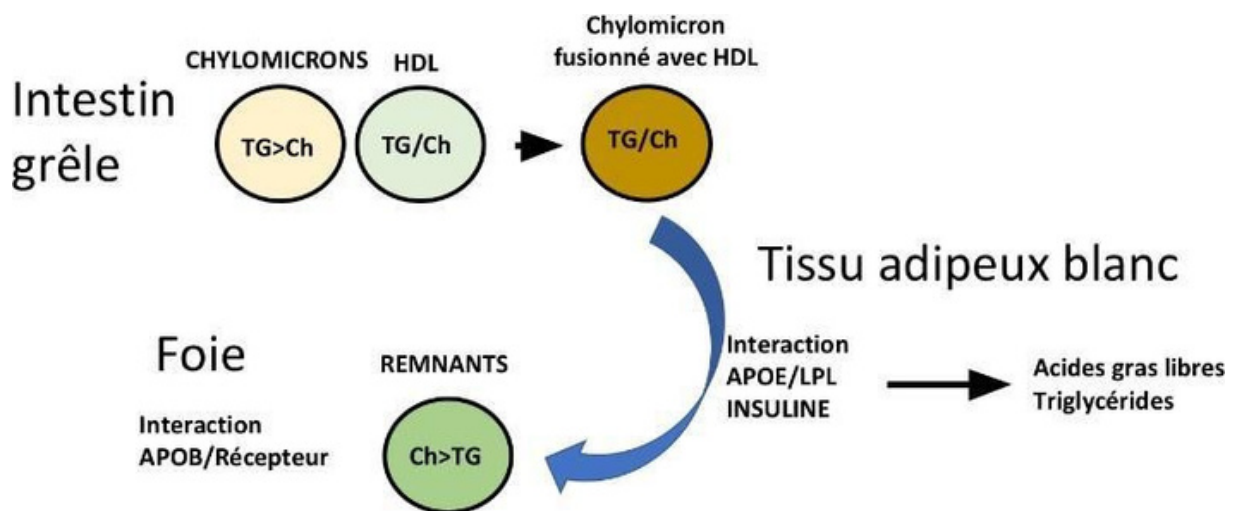
Le chylomicron va rencontrer un HDL, fusionner avec ce dernier.

Grâce à cette fusion, le chylomicron + HDL, va posséder une APOE et une APOC2. L'APOE permet d'être endocyté dans le tissu adipeux blanc et l'APOC2 permet d'activer la lipoprotéine lipase en présence d'insuline.

Ce qui fait qu'au contact du tissu adipeux blanc, les triglycérides sont dégradés en acides gras qui rentrent dans les adipocytes. Une fois à l'intérieur des adipocytes, les acides gras sont reformés en triglycérides qui sont stockés.

Ensuite, la vésicule continue son chemin et devient une vésicule résiduelle qu'on appelle remnant (cette vésicule contient principalement du cholestérol). Elle va retourner vers le foie qui va la capter par l'intermédiaire du complexe APOE / récepteur.

Ceci est dans les cas où des TG qui viennent de l'intestin.



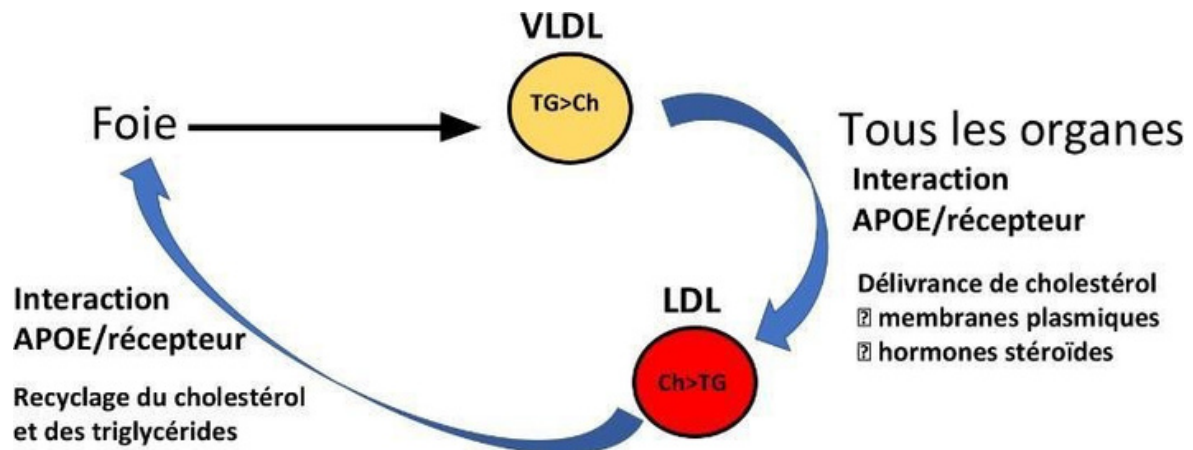
Le foie, à partir des acides gras qu'il reçoit, fabrique des TG et du cholestérol. On a une plus grande proportion de TG que de cholestérol. Une grande partie du cholestérol de l'organisme est fabriqué par le foie.

En effet, le foie fabrique les VLDL qui contiennent plus de TG que de cholestérol. Il les envoie dans la circulation pour interagir avec les différents organes.

Ces VLDL ont un double devenir :

- Soit ces VLDL sont en faible quantité et vont suffire à alimenter en cholestérol et en TG tous les organes qui ont besoin de ces molécules tels que des glandes endocrines, les ovaires, les glandes surrénales (qui vont fabriquer des hormones stéroïdes).

Grâce à un récepteur APOV porté par les VLDL, il va y avoir endocytose de certains 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. (encore vu en bioch)*

Vous savez qu'il existe un bon et un mauvais cholestérol.

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

Mauvais cholestérol : LDL (dans le cas de VLDL en excès), flux de cholestérol entrant dans les cellules avant d'aller vers le foie. Il transforme les macrophages en cellules spumeuses qui forment les plaques d'athérome.

CATABOLISME HÉPATIQUE

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

GLYCOGÉNOLYSE

Cette voie se déroule en situation de **jeune** (à distance d'un repas) contrairement à la **glycogénogenèse** qui a lieu en situation **post-prandiale**.

Dans une situation de jeûne, la glycémie a tendance à atteindre des valeurs basses donc l'insuline va être produite.

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 fabrication de glucose, par la dégradation d'acides aminés : la néoglucogenèse.



NÉOGLUCOGÉNÈSE

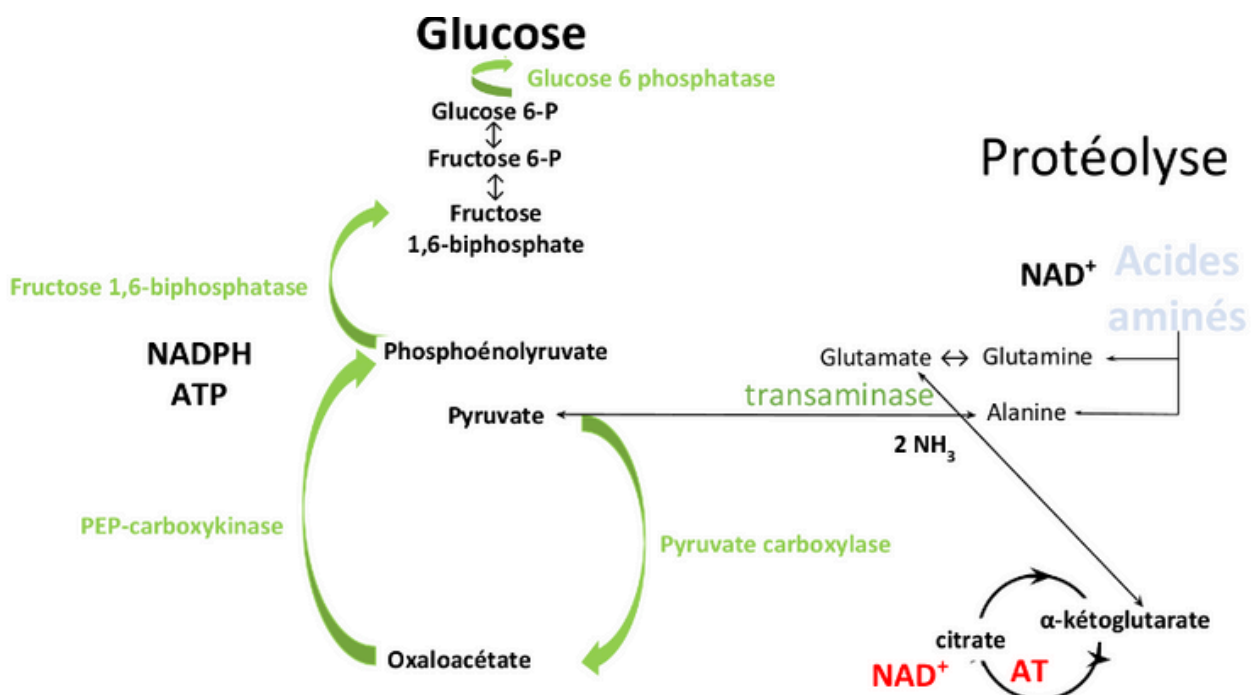
La néoglucogénèse hépatique est basée sur la protéolyse (environ 6 kg de protéines disponibles sont utilisés sur 40 kg au total).

Les acides aminés proviennent des protéines qui sont découpées (=protéolyse), qui donneront des acides aminés dit « navettes » → glutamine et alanine 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) et par les **désaminases** (groupe amine transformé en urée dans le foie)
- Le **pyruvate** rentre dans la voie de synthèse du glucose et va être transformé en oxaloacétate, puis en phosphoénolpyruvate (et ainsi de suite...) jusqu'à former du glucose.

→ De ce fait, en phase de jeûne, le foie envoie en permanence du glucose dans la circulation.

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



LIPOLYSE

On peut également fabriquer de l'énergie en utilisant les acides gras dans cette situation de jeûne.

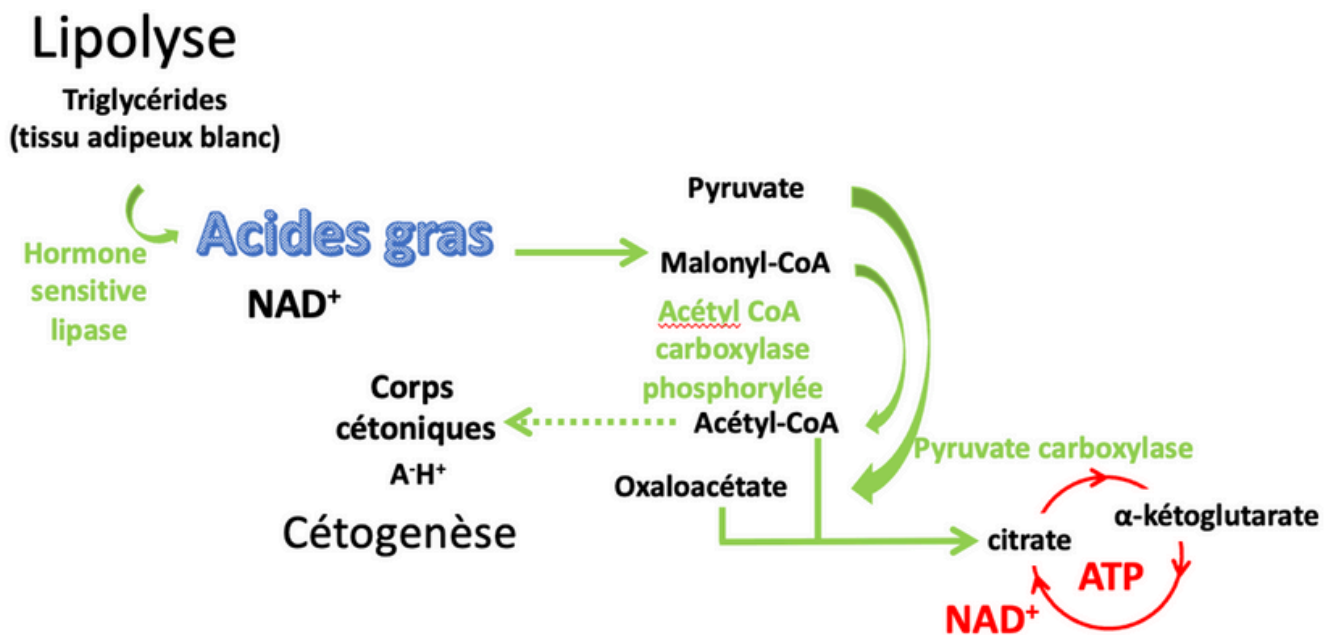
Les acides gras sont donc stockés dans le tissu adipeux.

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 et sous l'influence des hormones **glucagon, catécholamines et cortisol**.

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.



La **cétogenèse** est une **voie dérivée de la lipolyse** et qui y est obligatoirement associée. Elle va donc produire une petite partie de corps cétoniques (=acides faibles), 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 DÉCHÊTS

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

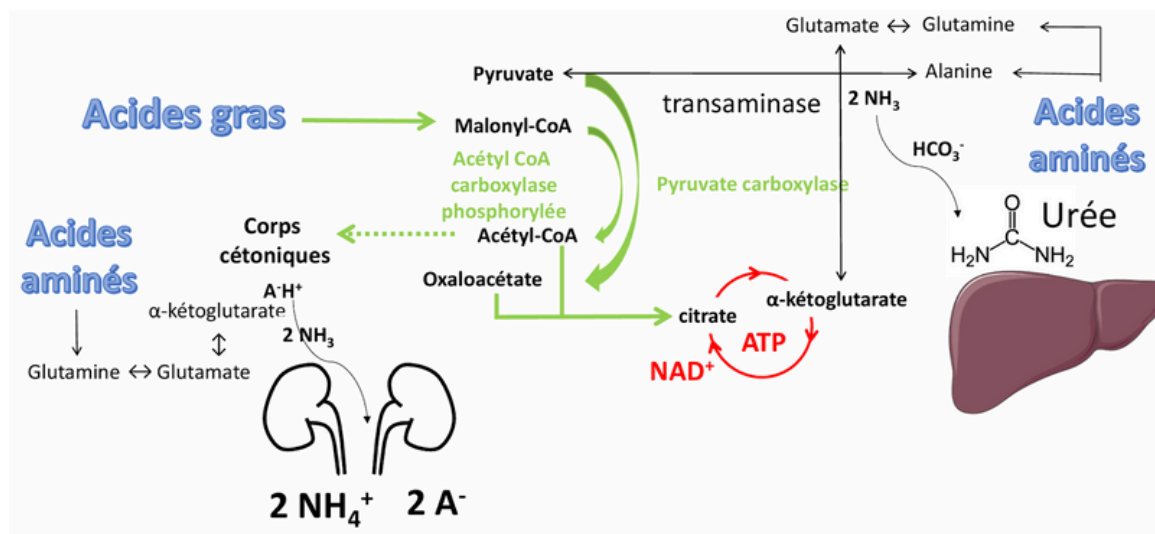
Il y a deux mécanismes qui sont couplés pour éliminer les déchets (déchets azotés + protons) puisqu'il y a 2 organes clés qui interviennent dans cette élimination : le **foie et le rein**.

→ **Le foie transforme les radicaux libres en urée** : les AA navettes (glutamine alanine) libèrent du NH_3 , qui s'associe avec une molécule de bicarbonate pour ainsi former de l'urée.

→ Dans les reins, des **radicaux amines sous forme de gaz (= ammoniac)** vont être **fabriqués**. Ils sont obtenus par les mêmes procédés de désamination que dans le foie. Il y a donc une NGG qui se déroule dans le rein.

Ces molécules d'ammoniac vont diffuser dans le rein et vont se lier au protons (eux aussi sécrétés par le rein) et former de **l'ammonium**, qui est une forme soluble qui pourra être éliminée dans l'urine.

C'est la principale forme d'élimination d'acide rénal.



ACTIVITÉ HÉPATIQUE

Le foie a des unités fonctionnelles qui vont **dépendre du niveau d'oxygénation et d'imprégnation hormonale**.

Dans le foie, il y a comme dans les villosités rénales, une **zonation ++** et les unités fonctionnelles sont les lobules hépatiques. 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.

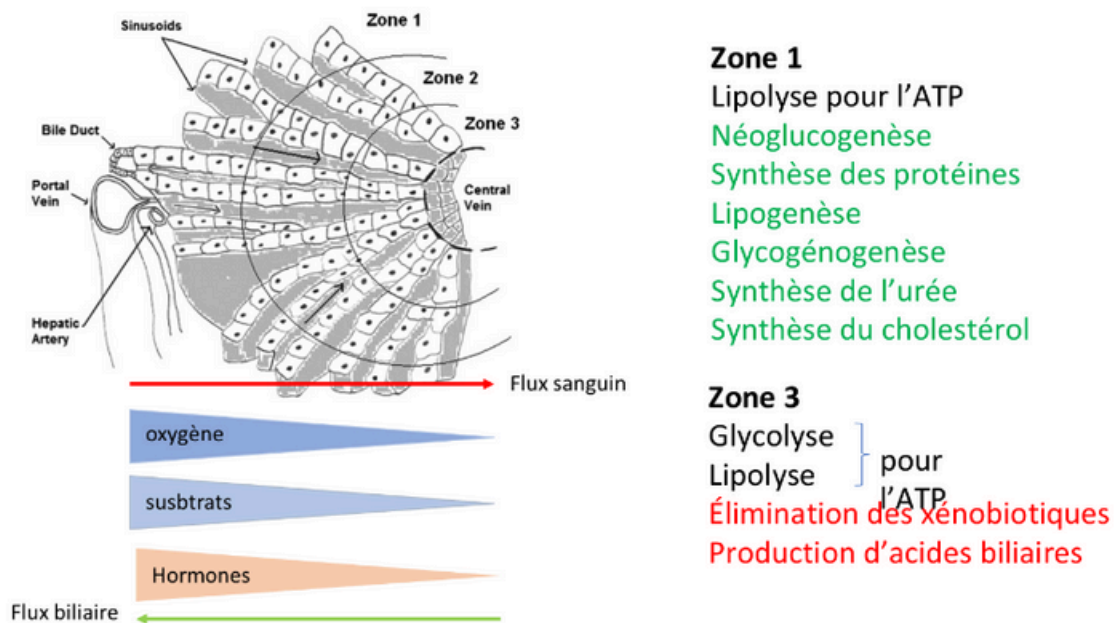
Si on prend la veine centrale du lobule hépatique qui conduit le sang vers le cœur (à droite sur le schéma), elle est reliée à la veine porte qui part des capillaires sinusoides. Donc le sang circule dans les capillaires sinusoides, puis dans la veine porte jusqu'au cœur en passant par la veine centrale.

Le flux sanguin est un mixte de flux portal et de flux artériel. Le foie reçoit du sang artérialisé et du sang veineux qui provient de la veine porte. Ce sang va ensuite passer dans les capillaires sinusoides.

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 (en effet le maximum d'oxygénation a lieu sur la gauche du schéma).

De ce fait, dans la zone 1 est particulièrement active puisque c'est à cet endroit qu'ont lieu les synthèses : lipolyse, NGG... +++

Dans la zone 3, il y a production d'acides biliaires et élimination des xénobiotiques (molécules étrangères).



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.

MÉTABOLISME DES MYOCYTES STRIÉS

LA RESPIRATION CELLULAIRE (RAPPEL)

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.

Cette respiration cellulaire se déroule dans les mitochondries qui sont des organites cellulaires.

Les réactions d'oxydation phosphorylante n'ont pas un rendement parfait. Celui de la fabrication d'ATP est de l'ordre de 40% et donc 60% de chaleur que vous dégagez.

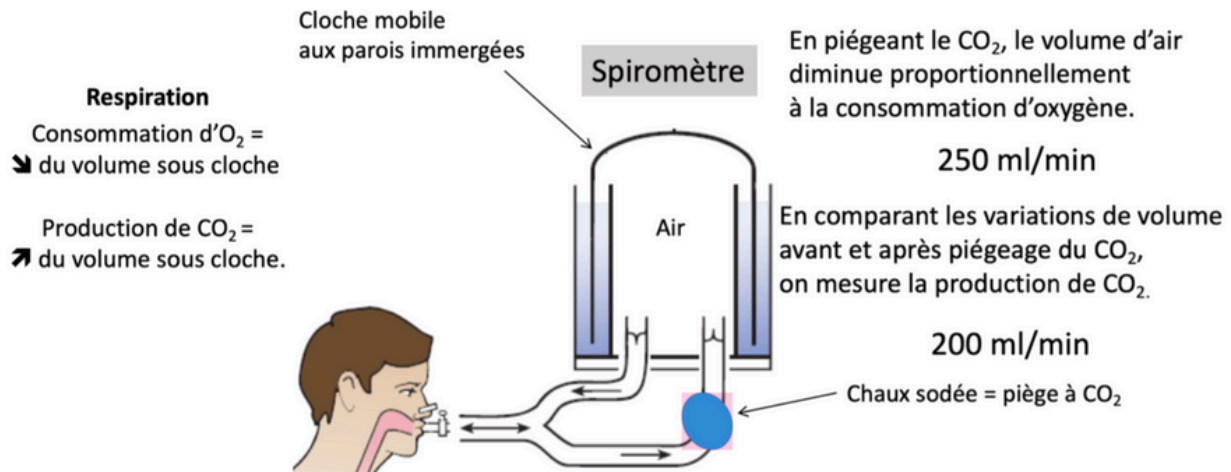
On peut caractériser très précisément cette respiration à l'échelle de l'individu et déterminer les volumes d'oxygène et de gaz carbonique nécessaires pour assurer le métabolisme de base.

Le métabolisme de base est la quantité d'énergie dont a besoin un individu qui est dans une situation de neutralité thermique, au repos musculaire (=allongé), qui n'est pas en cours de digestion.

Un individu standard fabrique 72mmol d'ATP par minute. Pour cela, il consomme 250mL/min d'oxygène et relargue 200ml/min de CO₂.

Pour quantifier cette consommation d'oxygène et mesurer la production de CO₂, 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 CO₂ donc le volume sous la cloche va changer.

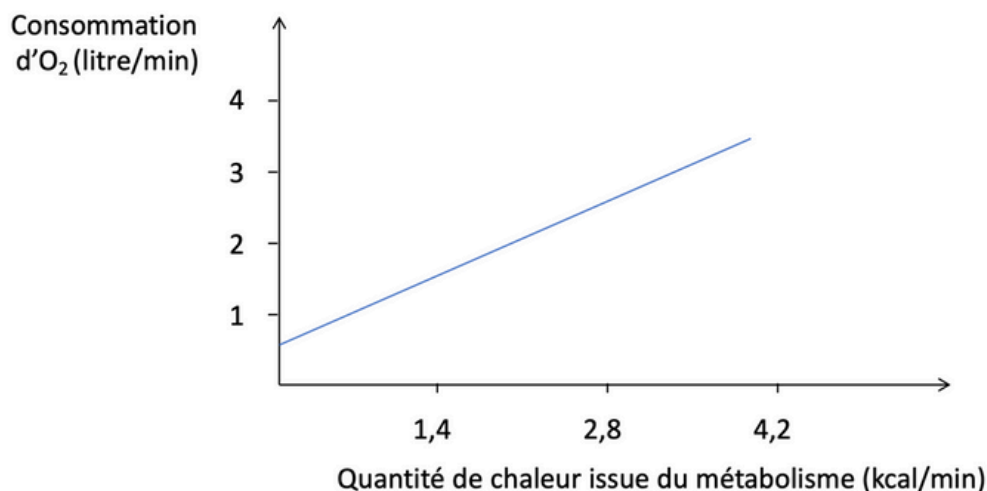
Si vous ajoutez un piège à CO₂ sous forme de chaux sodée, vous êtes capable de remarquer la variation de volume qui est liée à la production de CO₂ et à la consommation d'oxygène.



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 a ici une relation entre la consommation d'oxygène (sur l'axe des ordonnées) et la quantité de chaleur issue du métabolisme (sur l'axe des abscisses).

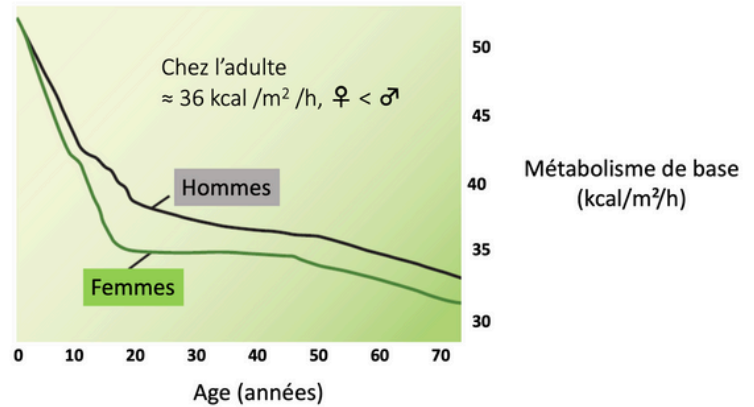
On sait qu'une fabrication d'ATP au repos produit 60% de chaleur → RENDEMENT INFÉRIEUR À 1

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 (m²) qu'on a ci-dessous, qui varie chez la femme et chez l'homme, en fonction de l'âge.



Ce qui est remarquable, c'est que métabolisme de base est extrêmement élevé chez les enfants jeunes avant l'âge de la puberté (les enfants sont une « petite chaudière thermique »). 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.

On peut retenir que, chez l'adulte (homme ou femme), la quantité de chaleur est d'environ 36kcal/m²/h.

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 m² 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.

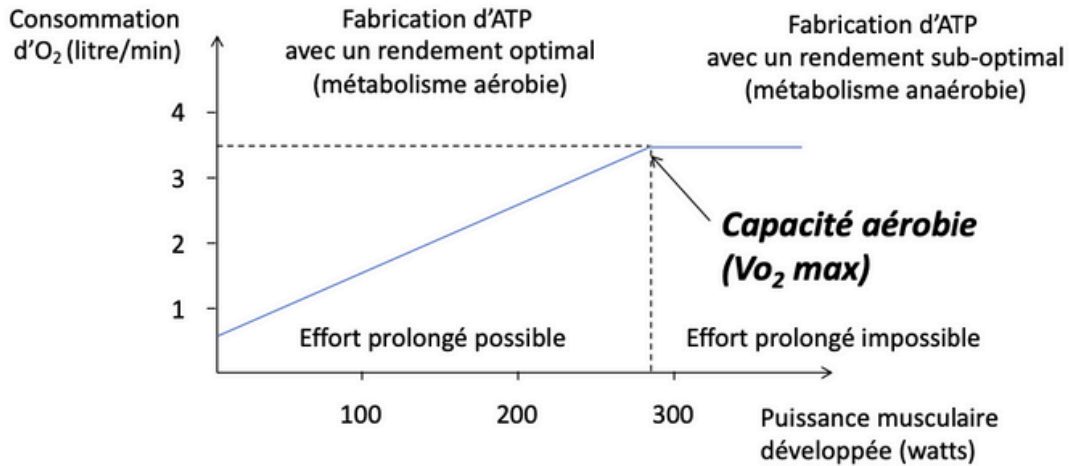
On a aussi besoin de normaliser un paramètre anthropométrique permettant de comparer un individu de petite taille et un individu de grande taille.

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

EFFORT MUSCULAIRE ET CONSOMMATION D'OXYGÈNE (RAPPEL)

En effet, plus on est capable de développer de la puissance à un niveau d'oxygène bas, plus nos mitochondries musculaires et notre système cardiovasculaire vont être efficaces et plus on va être très proche d'un athlète.

On a tendance à mesurer la VO_2 du max qui est la capacité aérobie d'oxygène maximale (= le point d'intersection entre la partie ascendante et le début du plateau de la courbe). On va mesurer cette VO_2 max à différentes phases de l'entraînement pour voir s'il y a un progrès musculaire.

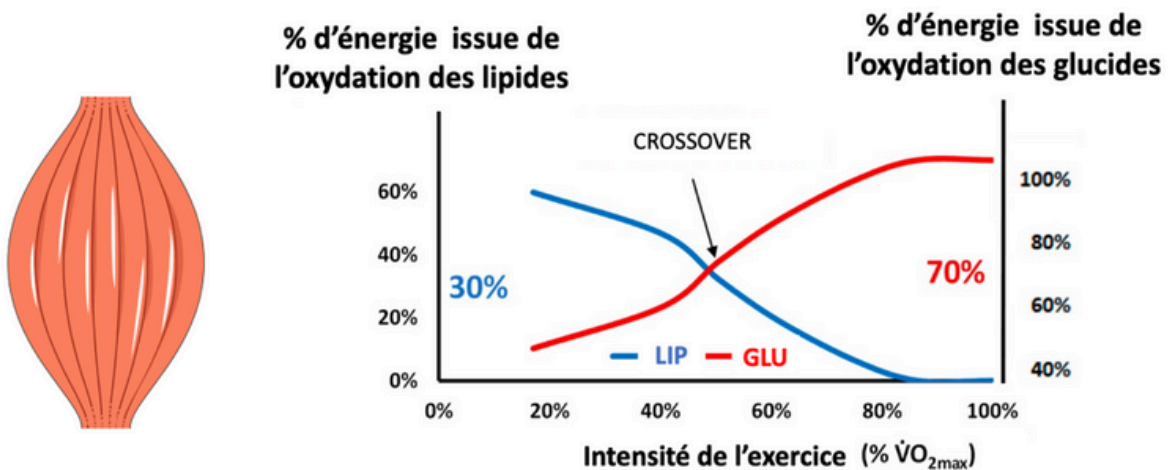


Regardez ci-dessus, vous êtes au repos et votre VO_2 max est à 0%, vous commencez à pédaler et votre VO_2 max augmente de gauche à droite.

Lorsque le métabolisme fonctionne au-delà de sa VO_2 max, on va avoir une production d'ATP en anaérobie et l'effort va être limité dans le temps (c'est moins le cas lorsqu'on est en dessous du seuil de VO_2 max).

Nous ne sommes pas tous égaux sur la valeur de cette VO_2 max.

La nature des composés qui vont permettre de fabriquer de l'énergie change en fonction du niveau d'effort.



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.

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.

(Le glucose provient de la protéolyse et les AG sont disponibles suite à la lipolyse).

→ 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 ?

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

Nos muscles sont moins efficaces après avoir mangé puisque l'intestin va avoir besoin d'un gros flux sanguin pour digérer.

A ce moment-là, le sang ne va pas dans nos muscles donc ils sont moins efficaces. Les performances sont donc plus élevées à jeun.

L'entrée de calcium dans la cellule va avoir un effet sur la contraction musculaire et sur l'activation du métabolisme énergétique.

Vous vous rappelez que lorsque le muscle se **contracte** il y a un **influx nerveux** qui **dépolarise** le muscle et provoque un afflux de **calcium** dans les réticulum endoplasmiques de la cellule (cf histo du S2).

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.

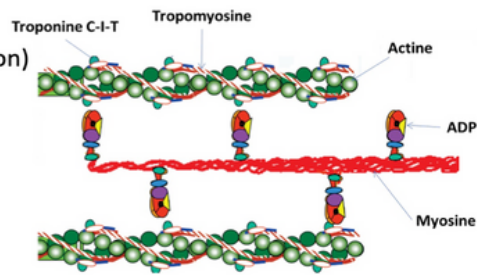
C'est justement ce **calcium** qui va déclencher les **mouvements des microfilaments d'actine et de myosine en libérant les sites de fixation de l'actine** pour la myosine et en permettant l'**hydrolyse de l'ATP** qui est associée à la bascule de la tête de myosine. Cette bascule correspond à un raccourcissement du muscle puisque l'actine et la myosine glissent l'un contre l'autre de manière séquentielle.

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**.

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.

- 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)



GLYCOLYSE ET GLYCOGENOLYSE

En même temps que le calcium permet l'interaction actine myosine, il se fixe sur la calmoduline (qui est une protéine de transport du calcium dans la cellule) et il active la glycogène phosphorylase, le **complexe de la pyruvate déshydrogénase**. Cela va donc permettre l'utilisation du glucose (qui est contenu dans le glycogène) et l'utilisation du **phosphoénolpyruvate**.

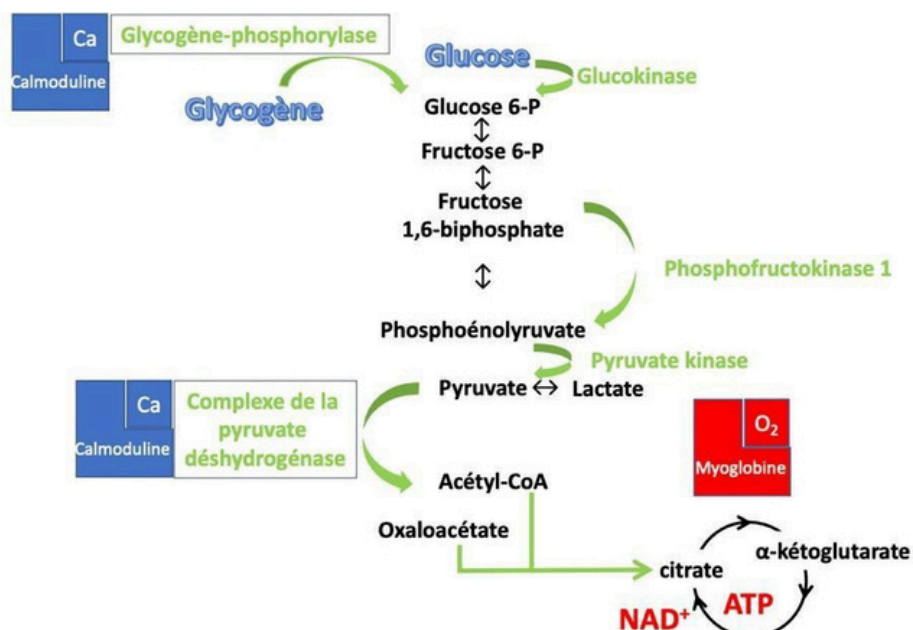
Donc, le calcium est producteur de la contraction musculaire et apporte le substrat énergétique nécessaire à la libération d'ATP.

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).

L'insuline est nécessaire pour faire rentrer du glucose dans le muscle lorsque l'on est au repos.

Mais à l'effort, on n'en a pas besoin puisqu'on découpe le glycogène et on utilise des acides aminés pour former du glucose.

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.



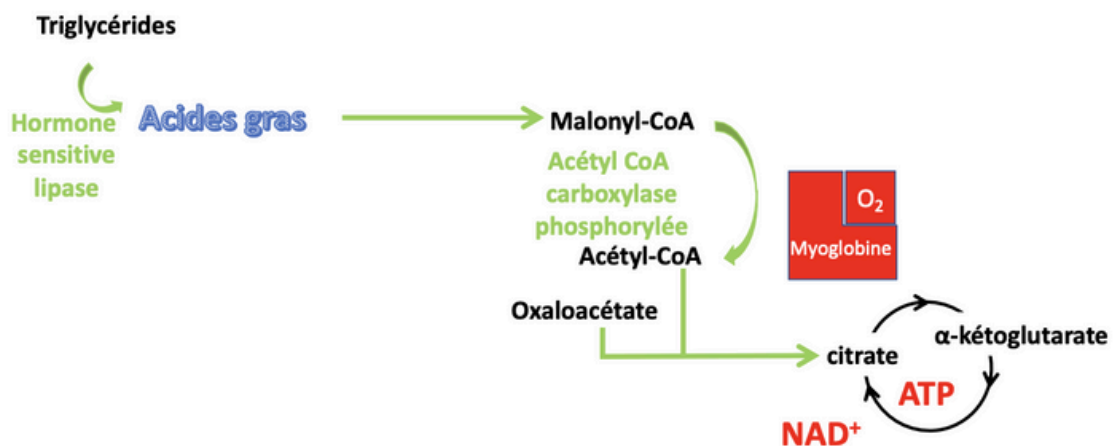
LIPOLYSE

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 sensitive 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.



→ RECAP +++

Glycolyse et glycogénolyse → **Régulation allostérique (Ca²⁺ et calmoduline)**
 Lipolyse → **Insuline < glucagon, cortisol, catécholamines**

L'intérêt de vous présenter indépendamment le foie et le muscle avec les mêmes voies de régulation est de vous montrer que quand on vous dit « la glycolyse fonctionne sous l'effet d'insuline » c'est très bien car globalement oui, mais dès qu'on rentre dans la physiologie ce n'est pas le cas.

Dans le muscle, par l'absence d'insuline à l'effort, ça fonctionne très bien. C'est même la majorité de l'ATP qui est formée par la glycolyse.

On va sortir des métabolismes, on a vu les compartiments foie et muscles. Maintenant, on va suivre une enzyme qui se distribue dans différents compartiments, qui est l'anhydrase carbonique.

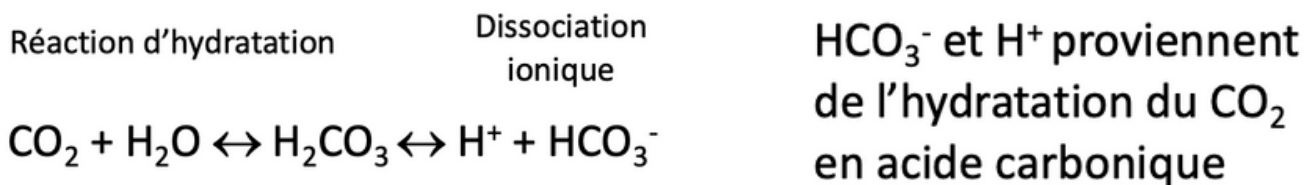
ANHYDRASE CARBONIQUE = ENZYME DE MULTIPLES COMPARTIMENTS (RAPPEL)

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 secrétée par les épithéliums.

Dans un cas elle va réguler le pH du tube digestif et dans l'autre elle transporte le gaz carbonique des tissus actifs (les muscles) vers les alvéoles pulmonaires pour l'évacuer (pour maintenir l'effort et permettre la respiration des cellules).

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 → en effet, cette enzyme hydrate le CO_2 et permet d'accumuler des bicarbonates et des protons dans certains compartiments de l'organisme.

La réaction d'hydratation transforme chimiquement le CO_2 et H_2O en H_2CO_3 qui est ensuite dissocié en H^+ et HCO_3^- . (H_2CO_3 est en quelque sorte « virtuel » dans l'organisme car il se dissocie instantanément)

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

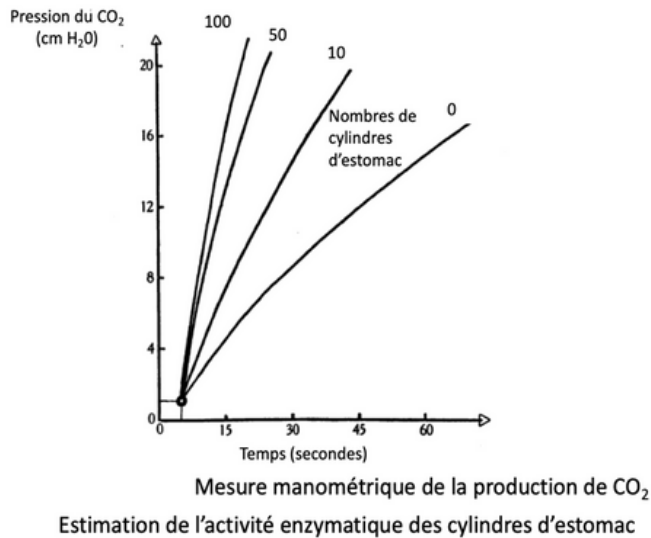
Dans une cuve, on met de l'eau et de la soude.

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.

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 le nombre de cylindres est élevé, plus la production de gaz carbonique augmente. La production de CO₂ est totalement proportionnelle à la quantité de cylindre.

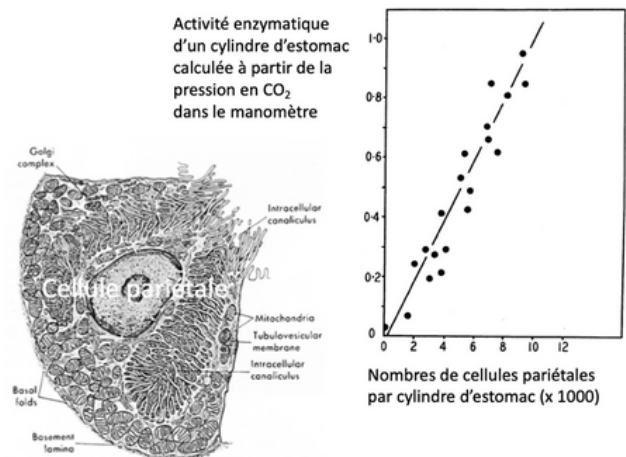
Ça vous indique que votre tissu vivant contient une substance qui fabrique du gaz carbonique.

On a donc bien une activation enzymatique dans ces cylindres d'estomac

Quelle cellule gastrique produit l'enzyme ?

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

Pour savoir quelle cellule produit l'enzyme, nous allons compter le nombre de cellules pariétales que possède un cylindre d'estomac et on s'aperçoit que la relation entre le volume de CO₂ produit et le nombre de cellules pariétales est 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 sécrètent 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

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

C'est cette anhydrase carbonique a différents rôles et c'est notamment elle qui est capable de réguler 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.

L'ESTOMAC : SÉCRÉTION D'HCL

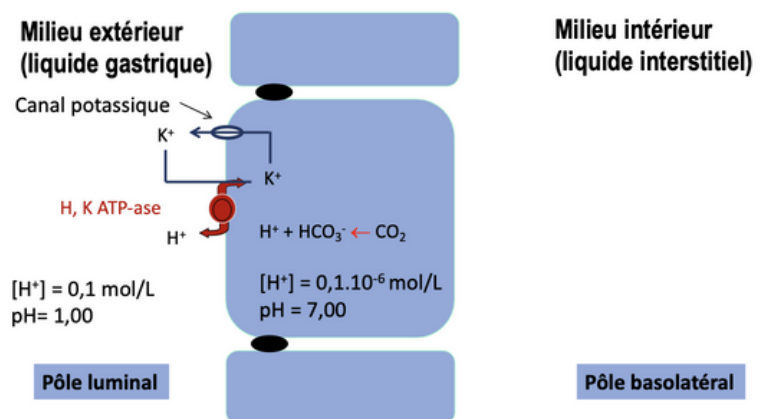
Dans l'estomac, on a la lumière de l'estomac et le pôle basolatéral.

Pour avoir un $\text{pH}=1$, il faut envoyer beaucoup de protons dans la lumière gastrique.

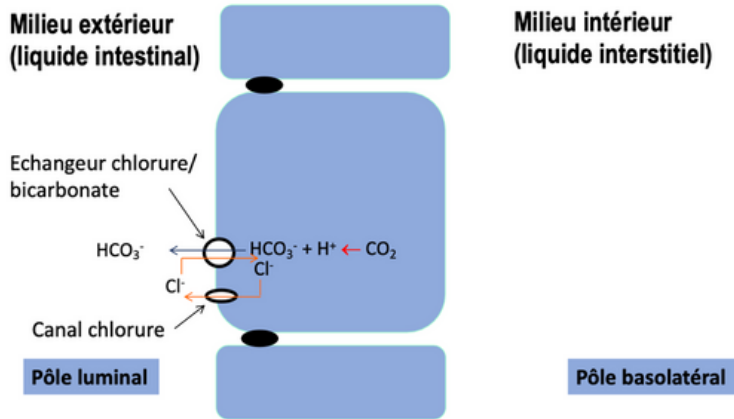
C'est le rôle de la pompe H, K ATPase , à condition qu'il y ait des substrats pour cette pompe. Le potassium ne pose pas trop de problèmes (c'est le cation intra-cellulaire principal) mais le proton c'est différent.

Les protons sont produits en grande quantité par l'acide carbonique qui va produire du CO_2 .

Ce CO_2 se dissipe pour alimenter la pompe (réaction d'hydratation du gaz carbonique grâce à l'anhydrase carbonique).



LE DUODÉNUM : SÉCRÉTION DE BICARBONATES



Dans le duodénum et le jéjunum proximal (pH=8).

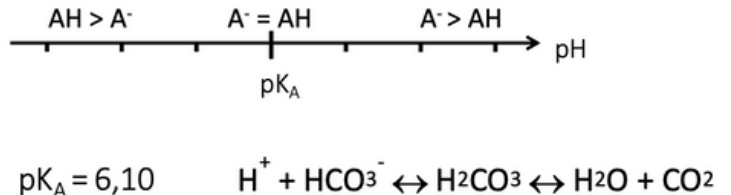
Vous avez votre anhydrase carbonique qui va permettre la production d'acide carbonique à partir de CO₂ ce qui va permettre une libération de protons et de bicarbonates.

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.

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

Le pH de la lumière digestive va être en permanence ajusté en fonction du couple bicarbonate/acide carbonique qui a un pK_a=6,10 → grâce à l'anhydrase carbonique.



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 mais par contre celle-là est importante*)... **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 vidange 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 ++**

- IL de bouillon de viande → **protons** dans l'estomac → **bicarbonates** dans le sang → urine **alcaline** (pH=8)
- IL d'eau plate → aucune modification → urine à un pH=5 (normal quoi)

L'anhydrase carbonique a une puissance extrêmement importante et lorsque vous fabriquez des protons, vous rejetez des bicarbonates.

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 l'estomac va en fabriquer. 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 parle d'**acidose métabolique**.

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.

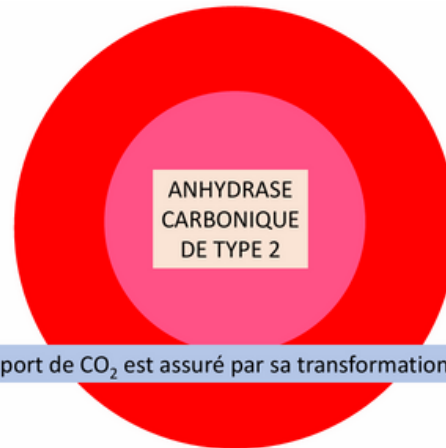
→ **RECAP +++ (super important)**

Vomissements	Diarrhée
Perte de chlore et de protons = Diminution de la concentration de protons dans l'estomac; Augmentation de leur production et de celle des bicarbonates. → <i>Alcalinisation du milieu intérieur</i>	Perte de bicarbonates Diminution de la concentration de bicarbonate dans l'intestin; Augmentation de leur production et de celle des protons. → <i>Acidification du milieu intérieur</i>

Rôle de l'anhydrase carbonique dans les hématies (RAPPEL)

Dans les globules rouges qui sont les cellules les plus nombreuses du sang (plusieurs millions par litre de sang) 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).

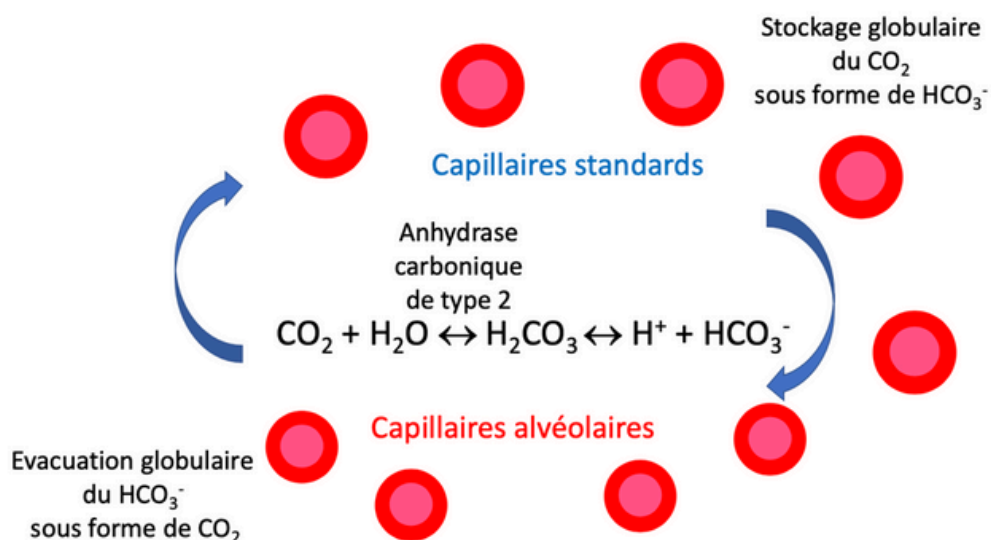


- Le transport de CO₂ est assuré par sa transformation en bicarbonate
- Les globules rouges circulent dans tout l'organisme : ils sont à la fois proche des alvéoles pulmonaires (avec beaucoup d'oxygène et peu de gaz carbonique) et des tissus actifs (qui respirent et donc rejettent beaucoup de gaz carbonique).

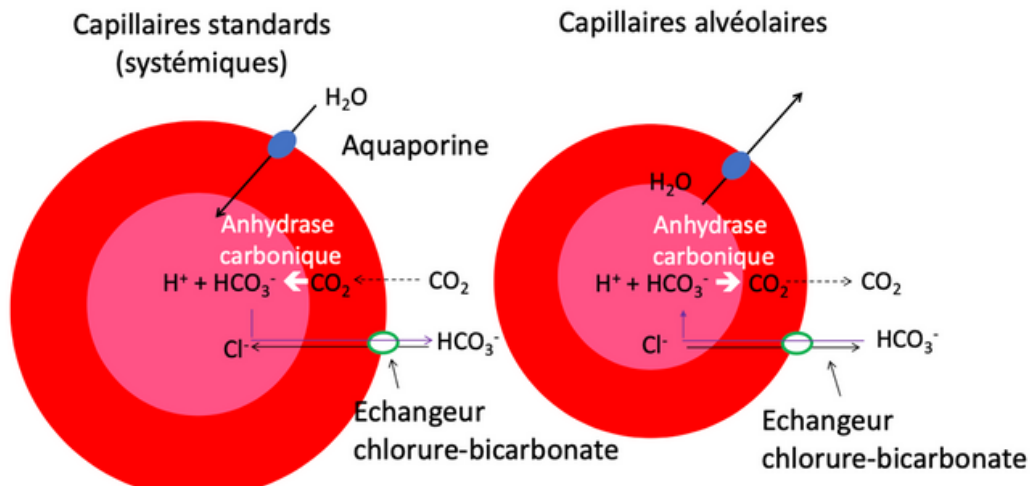
Selon la localisation GR dans l'organisme, l'anhydrase carbonique va fonctionner dans un sens ou dans l'autre.

→ Dans les capillaires alvéolaires, il y a une évacuation des bicarbonates sous forme de gaz carbonique.

→ Dans les capillaires standards qui sont proches des tissus actifs, il y a un stockage de gaz carbonique sous forme de bicarbonates (qui est un anion qui va pouvoir rester à l'intérieur).



Cette façon de transporter sous forme ionique le gaz carbonique est extrêmement efficace et a également des conséquences sur la taille du GR.



Dans les capillaires standards, les hématies ont grossi puisqu'elles se trouvent dans les tissus actifs gorgés de CO₂.

Les cellules des tissus actifs respirent et rejettent du CO₂. Celui-ci diffuse librement à travers la membrane plasmique des hématies. Une fois à l'intérieur, le CO₂ est hydraté et transformé en bicarbonates et protons.

Le bicarbonate est produit en telle quantité qu'il y a un effet osmotique. La pression osmotique est augmentée ce qui fait rentrer de l'eau dans l'hématie.

→ Il y a des systèmes de compensation pour réguler le volume de votre globule rouge tel que l'échangeur chlorure/ bicarbonate qui va réguler cette absorption d'eau. Cependant, l'effet est tellement rapide que l'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, 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 CO₂, ce CO₂ qui est ensuite évacué.

L'anhydrase carbonique, qui accélère la transformation du bicarbonate en CO₂, est absolument essentielle pour permettre l'élimination de ce CO₂.

→ En absence de l'anhydrase carbonique, le poumon tel qu'il est, ne permettrait pas la vie humaine.

BILAN ÉNERGÉTIQUE

Un bilan énergétique est une vision très limitée mais utile de ce qu'il se passe chez un individu qui est à poids constant, qui grossit ou qui maigrit.

Prenons un sujet qui prend 400 grammes en 15 jours. Cet individu a fabriqué du tissu adipeux (puisqu'on considère qu'il ne fait pas de sport et qu'il est au repos).

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

L'énergie libre c'est 400g de tissu adipeux multiplié par 9 → le facteur de conversion (9,1 kcal/g)

On obtient 3600 kcal qui ont été stockées.

3600 kcal sont d'origine alimentaire donc l'énergie libre est d'origine alimentaire. L'énergie libre d'origine alimentaire peut être estimée en mesurant la consommation d'oxygène de ce même sujet.

On mesure ceci avec un masque pendant 10 min, puis on extrapole pour obtenir l'équivalent de consommation de sur une journée. On déduit qu'il a consommé de 643 L/j d'oxygène.

Grâce au coefficient thermique d'oxygène → 4,82 kcal/L, on peut calculer sa consommation de kcal/j.

On en déduit qu'il brûle 3100 kcal par jour.

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

Il a donc mangé 3600 kcal/j pendant 15 jours et il en brûle 3100 par jour.

Ici, le retour au poids antérieur nécessite un bilan négatif.

S'il fait du sport et qu'il mange la même quantité, il va stabiliser son poids.

S'il fait du sport et qu'en plus il diminue ses apports alimentaires, il va perdre du poids.

Donc le bilan énergétique permet de donner une petite idée des conseils que l'on peut donner à un individu au niveau de la prise, la perte ou la stabilisation du poids.

Il va devoir avoir un bilan négatif quotidien de 240 kcal/jour pour stabiliser son poids et 480 kcal/j pendant 15 j pour retourner au poids antérieur. Avec ici, une baisse des apports alimentaires et une augmentation des dépenses énergétiques.

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**.

- 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.

ALIMENTATION ÉQUILIBRÉE

Une alimentation équilibrée est définie par un apport calorique réparti dans les 3 classes énergétiques → proportion calorique glucidique, lipidique et protéique :

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

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 oligopeptides qui sont présents en petite quantité.

Ces oligoéléments qui sont indispensables, l'iode, le fer sur l'hémoglobine pour capter l'oxygène, le cuivre dans certains métabolismes hépatiques notamment le cytochrome, et puis les minéraux.

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.



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.

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

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

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

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

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

→ DEDIS

dédis à p&p, beaucoup trop de monde pour que je les cite un par un, avec qui j'ai partagé une sacré dose de plans bourbiers au lycée, je n'en regrette pas un, et qui m'ont permis de rattraper le temps perdu pendant la pause de pl

dédis à ma pauvre guitare qui a tellement pas été utilisée en pl que les cordes ont explosé au premier concert de reprise (j'ai gagné le record du monde de vitesse de changement de corde). AH OUI et tellement peu utilisée que les parents s'en servaient de porte manteau svp respectez un minimum

dédis à la natation, pour décompresser en pl c'est exceptionnel

dédis à chacune des personnes du tutorat, y'a trop de monde pour que je fasse une dédi à tout le monde mais vous êtes tous incroyables

bon. je crois qu'il est temps pour moi de commencer à vous faire mes adieux. c'était ma dernière fiche.

Jusque là, parce que c'est pas encore complètement fini, j'adore cette expérience qu'est le tutorat. J'ai adoré vous donner cours, j'ai adoré vous rencontrer et j'adore pouvoir vous aider parce qu'on est passé par chacun des doutes que vous traversez avant. C'est aussi une occasion de vous rappeler que je suis là pour n'importe qui aurait besoin, venez me voir pour quoique ce soit. On sait que cette période où l'examen classant approche est dure, et le mot n'est pas assez fort pour décrire ce que vous pouvez ressentir. D'ailleurs je ne pense pas qu'il existe de mot pour exprimer ce qu'une las fait ressentir à un premier année. Chacun de vos maux, chacune de vos larmes, chacun de vos pétages de câbles devant vos cours feront que votre fierté sera aussi grande que tout ce qui vous aura fait galérer et mal cette année.



J'ai adoré aussi rencontrer tous mes cotuts cette année et je suis fier de l'équipe que l'on forme.

Je ne vous demande pas une salve d'applaudissement, je ne vous demande pas de m'appeler monsieur dans la rue, ni de me ramener une boîte de chocolat comme à la maîtresse à la fin de l'année (même si le chocolat en sah...)

Non, la seule chose que je demande, c'est savoir si j'ai réussi à vous donner envie de faire tuteur.

Sur ce je rends l'antenne, c'était Nicolasthme une dernière fois, j'entends mes articulations commencer à craquer de vieillesse. Je suis fier d'avoir pu faire partie d'une génération de tuteurs comme tant d'autres avant moi. Et j'espère avoir pu rendre fier les premiers tuteurs de physio qui nous observent depuis le haut du CHU.

Merci