




# Coopération Tissulaire

Plan :

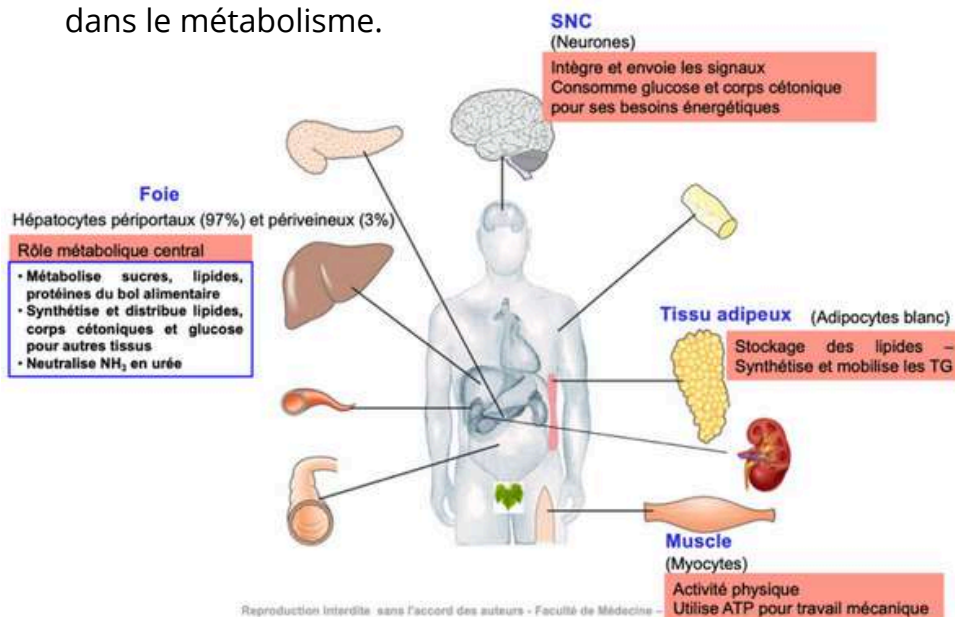
Coucouuuu les loulous ! J'ai la triste nouvelle de vous annoncer que c'est ma dernière fiche ! Mais c'est donc une bonne nouvelle pour vous qui annonce bientôt la fin de la Biochimie. En plus pour finir en beauté avec moi, vous avez le droit à ce cours qui est super sympa, et plutôt chill. Donc c'est parti..... 

Dans cette couleur vous verrez les rajouts du présentiel

Juste en prévision pour la suite, il y a beaucoup de schémas dans ce cours, et ils sont super bien pour comprendre. Donc je vous conseille de d'abord les regarder, essayer de les comprendre puis ensuite lire les explications et en même temps vous suivez sur le schéma.

## I) Introduction

Quand on parle de coopération tissulaire, on a bien à l'esprit quel est le rôle des tissus acteurs dans le métabolisme.



Ce schéma vous l'avez déjà vu dans intro métabo. C'est vraiment un super récap donc vraiment sachez-le

C'est l'équilibre physio de notre corps!



- Le **SNC** intègre et envoie les signaux : il veut du **glucose** pour fonctionner, et s'il n'y a pas de glucose il activera les **corps cétoniques**.
- Le **Foie** : organe métabolique central (cellules = hépatocytes). Il existe 2 différents types d'hépatocytes : les **hépatocytes périportaux** où il y a la majorité des voies métaboliques et les **hépatocytes périveineux** qui prennent le relais sur l'uréogénèse pour faire la glutaminogénèse dans certaines situations.
- Le **tissu adipeux** : organe de **stockage** et de **libération** des **triglycérides** (cellules = adipocytes)
- Le **muscle** : organe **égoïste**, il veut juste les nutriments pour réaliser son travail (cellules = myocytes)

Le Tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite



## II) Le métabolisme hépatique



Au niveau du métabolisme, le foie a besoin d'énergie car il a un rôle majeur dans les voies de synthèses (*Anabolisme = besoin d'énergie*). Pour cela il va **consommer des AGNE** pour leurs apporter l'énergie nécessaire.

Le foie est un organe clé dans le métabolisme puisqu'il est impliqué dans le métabolisme **glucidique**, **lipidique** et **protéique**.

- Pour le **métabolisme glucidique**, il va participer à la **normoglycémie** (il va tout mettre en oeuvre pour que le cerveau puisse avoir le glucose dont il a besoin) .

- En **post prandial** il va répondre face à cet afflux de glucose, et il a un bagage cellulaire qui lui permet de répondre rapidement, avec un transporteur qui n'est pas soumis à la régulation. Il va répondre à l'**insuline**.
- En **post absorptif** c'est l'inverse, le foie veut aller produire du glucose et va répondre au signal du **glucagon** principalement.

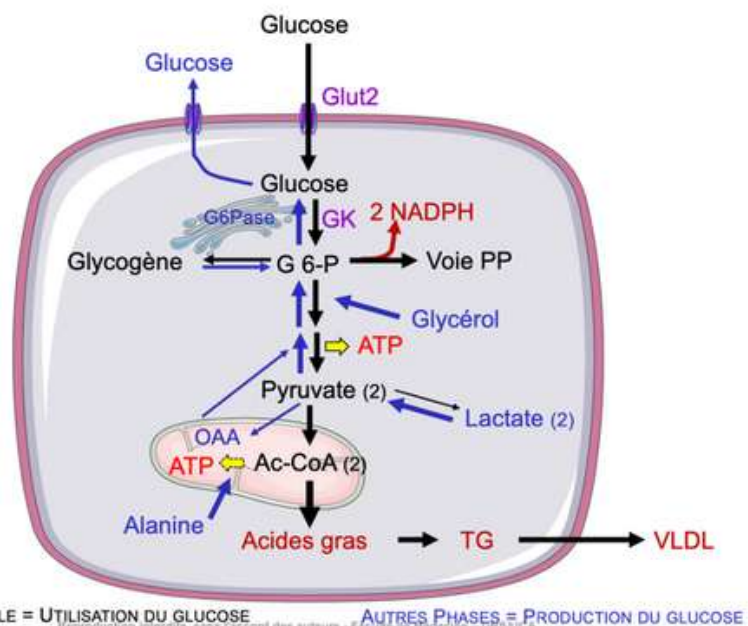
-Au niveau du **métabolisme lipidique**, c'est (*le foie*) un tissu très important pour la **lipogénèse** (*puisque la lipogénèse se fait dans le TA, mais principalement dans le foie*). Les lipides qui sont synthétisés au niveau du foie n'ont pas pour vocation d'être stockés dans le foie (*il en stocke, mais que ce dont il a besoin*), ils sont donc principalement **stockés au niveau du TA**. S'il y a un surstockage au niveau du foie, cela deviendra pathologique.

-Le foie est aussi l'organe qui permet la **synthèse des corps cétoniques** en situation de **jeûne prolongé** pour pouvoir permettre d'alimenter le **cerveau** (*on se rappelle bien que foie synthétise les corps cétoniques SANS être capable de les consommer*)

-Concernant les **protéines**, il a un intérêt majeur au niveau de la **synthèse de l'urée** qui permet l'**élimination de l'azote** (des acides aminés), mais il joue aussi un rôle clé dans la synthèse de la majorité des protéines plasmatiques (90% des protéines de transport et de la coagulation sont synthétisées au niveau du foie).

Foie

En situation **post prandiale**, le glucose rentre dans la cellule grâce au transporteur **GLUT2**. Très rapidement il est phosphorylé par la **glucoquinase** en **G6P**. Le G6P est un carrefour métabolique et son premier objectif est d'aller refaire les **stocks de glycogène** (*engagement dans la voie de la glycogénogénèse*). Il va aussi y avoir un passage par la **voie des pentoses phosphates** où il va pouvoir produire du **NADPH** (nécessaire pour la **lipogénèse**) **BIG WARNING la prof a énormément insisté sur NADPH " si on revient terre à terre avec l'examen : ce n'est pas un jeu de mot de mettre NADH au lieu de NADPH car c'est vraiment important de savoir lequel est présent dans une voie ou une autre "**



Continuez à suivre en même temps le schéma du dessus et les explications

Enfin, il s'engage dans la **glycolyse** pour pouvoir produire du **pyruvate** et de l'**ATP**. Comme on va arriver très rapidement à un niveau énergétique très important, on aura un **rétrocontrôle négatif** pour **inhiber la GL**, et à ce moment-là, l'Acétyl-CoA (*créé à partir de pyruvate*) passe via le citrate côté cytoplasmique et on fait de la **lipogénèse**. On aura des AG, qui seront ré-estérifiés en TG, qui eux-mêmes seront libérés dans la circulation sanguine (*et non stockés dans le foie!*).

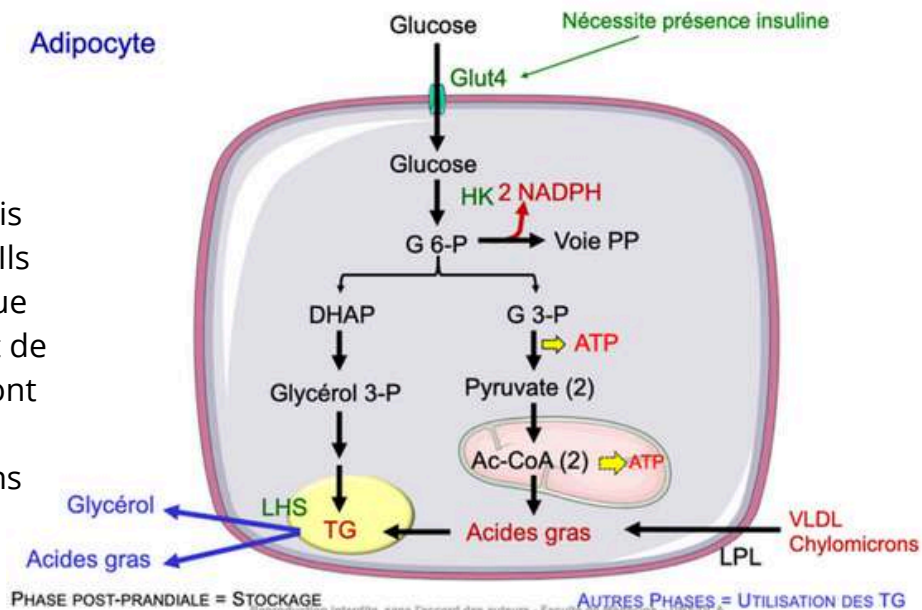
Lorsqu'on est en situation éloignée des repas, ce qu'on veut c'est produire du glucose. On a vu qu'il existe différents précurseurs dans la néoglucogénèse qui sont ciblés vers le foie (que ce soit l'alanine, le lactate ou le glycérol). Ils vont être utilisés et permettront de synthétiser du glucose qui sera libéré dans la circulation sanguine.

### III) Le métabolisme adipocytaire



Le **tissu adipeux** (TA) va dans un premier temps, en situation **post prandiale** récupérer les TG qui ne circulent pas librement dans la circulation sanguine mais qui ont besoin de protéines de transport. Ils sont transportés par les **lipoprotéines**, que sont les **chylomicrons**, lorsqu'ils viennent de l'alimentation ou par les **VLDL** lorsqu'ils sont envoyés par le foie.

Pour passer de la circulation sanguine dans la cellule, on a besoin de la **lipoprotéine lipase** (LPL) qui permet de libérer les AG.



C'est donc bien le TA qui stocke les TG et non le foie. Si le foie se met à stocker les Tg ça va devenir pathologique → stéatose hépatique

Également comme on est en post prandial il (TA) va **consommer le glucose**. Il va rentrer dans la cellule adipocytaire par **GLUT4** pour que l'hexokinase puisse le phosphoryler en G6P. La cinétique de l'hexokinase est différente de celle de la glucokinase dans le foie puisque l'hexokinase va phosphoryler uniquement ce dont elle a besoin alors que la glucokinase dans le foie phosphoryle tout le glucose qu'elle rencontre puisque le rôle du métabolisme hépatique est de rétablir la normoglycémie. Le G6P va s'engager potentiellement dans la **VPP** pour produire le NADPH pour la lipogénèse pour permettre la synthèse des AG.

Lorsqu'on s'éloigne des repas, l'objectif est de mobiliser les réserves, donc mobiliser ces TG. On fait de la **lipolyse** pour libérer du **glycérol** et des **AG** dans la circulation sanguine qui vont pouvoir être utilisés par les organes. Les acides gras peuvent être utilisés par le foie et le muscle et le glycérol va au foie pour être un précurseur de la NGG. **Rappel : le foie fait une distinction entre les AG pairs et les impairs. Puisque les AG impairs seront des précurseurs de la NGG alors que les AG pairs vont alimenter la NGG en terme d'énergie**





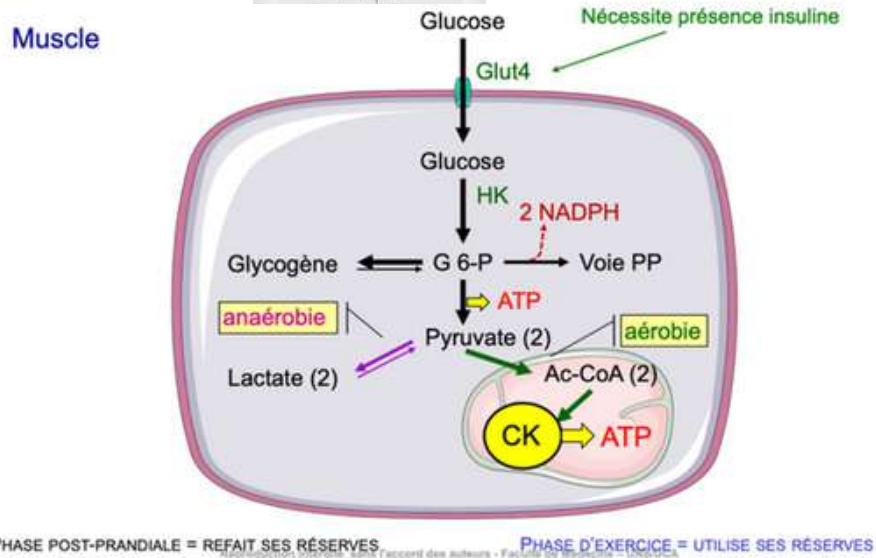
## IV) Le métabolisme musculaire



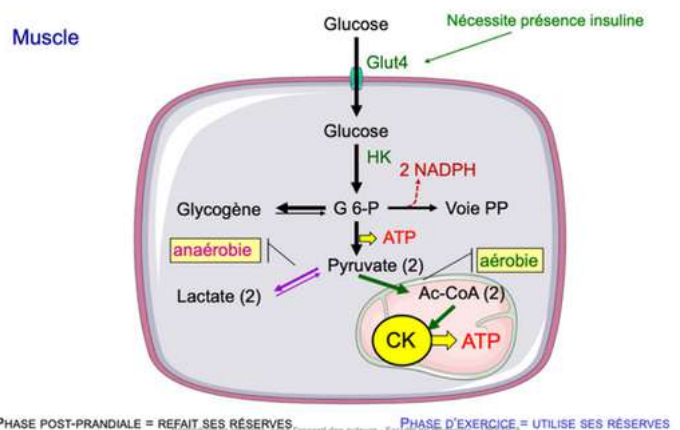
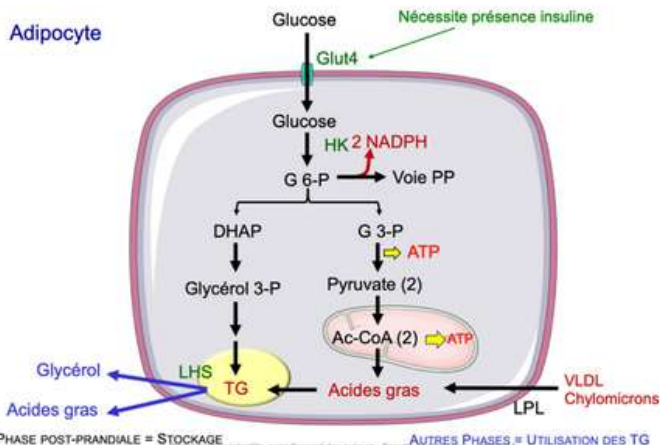
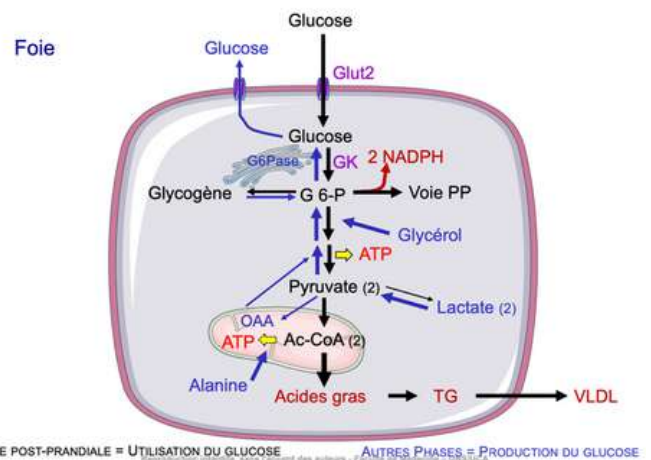
Au niveau du **muscle**, lorsqu'on est en **post prandial**, l'objectif est de **refaire les réserves de glycogène** qu'on a consommées. On fait rentrer le glucose par **GLUT4** en présence d'**insuline**, on le phosphoryle en G6P grâce à l'hexokinase, et on fait majoritairement des stocks de glycogène.

On ira produire de l'énergie en fonction des besoins de la cellule lorsqu'on aura besoin de mobiliser ces réserves.

On a ce que l'on appelle un métabolisme aérobie ( et aller jusqu'au cycle de Krebs) ou anaérobie en présence ou absence d'O<sub>2</sub> en fonction de l'intensité de l'effort qui est produit. Quand on est en **anaérobie**, on va produire de l'**acide lactique** et générer une acidité au niveau de la cellule (sensations de crampes qui vont arriver). On a alors un **verrou** qui se fait au niveau de la **PFK-1** car le **pH acide va venir bloquer la glycolyse**



*Je vous remets les 3 côte à côte comme ça vous pouvez bien les comparer et même vous entraîner dessus sans avoir les explications*



## V) Coopération tissulaire



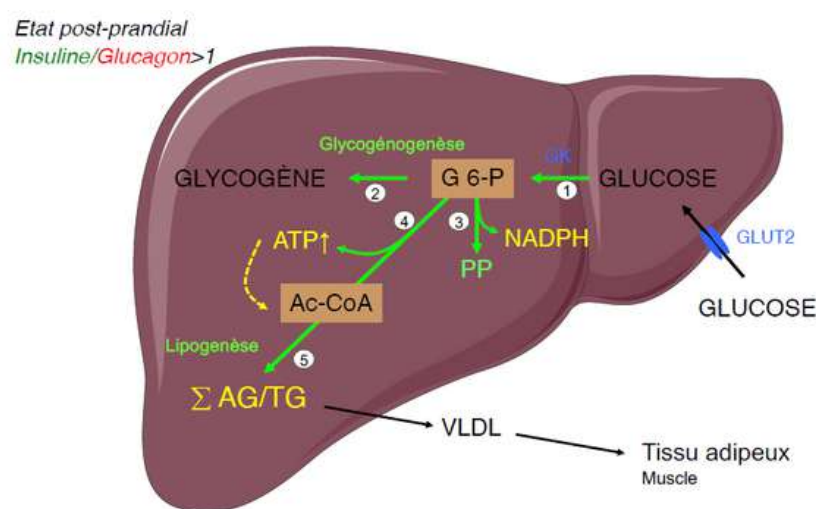
### Foie/TA :

Le **foie** a un rôle de grand **distributeur** de molécules énergétiques :

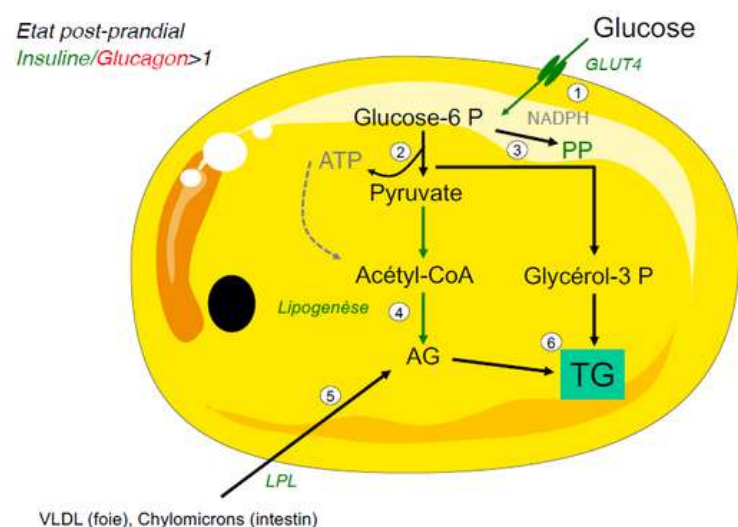
- Il fournit des AGNE/TG aux tissus utilisateurs via la production de VLDL
- Il fournit du glucose (GGL,NGG) au reste de l'organisme
- Il fournit des corps cétoniques en situation de jeûne.

Le **tissu adipeux** est plutôt la réserve énergétique de l'organisme → 1000 fois plus que celles du foie et du muscle réunis

- Il stocke la majorité des TG formés grâce aux AGNE fournis par le foie et l'intestin et au glucose, source de glycérol 3-phosphate
- Il fournit des AGNE aux tissus utilisateurs grâce à l'hydrolyse des TG de réserve
- Les AGNE et le Glycérol fournis au foie lors du jeûne peuvent être transformés en glucose/en Corps cétoniques



Etat post-prandial - dans les 5-8 heures après un repas



VLDL (foie), Chylomicrons (intestin)

En situation **post prandiale** on a **l'insuline** et **PAS de glucagon** !

L'objectif est la consommation de glucose après être rentré dans la cellule hépatique très rapidement. Il rentre par le **GLUT2**, phosphorylé rapidement en G6P par la **glucokinase**. G6P = carrefour métabolique qui peut s'engager dans différentes voies (avec la première chose à faire qui est de réapprovisionner les stocks de glycogène puisque ce sont ces stocks qui seront dégradés en premier en situation post absorptive).

Engagement dans la **VPP** pour produire du **NADPH** qui servira pour faire de la **lipogénèse**. On garde ce qu'on a besoin et on fait passer le reste dans la circulation sanguine par les VLDL jusqu'au TA et jusqu'au muscle s'il y a besoin.

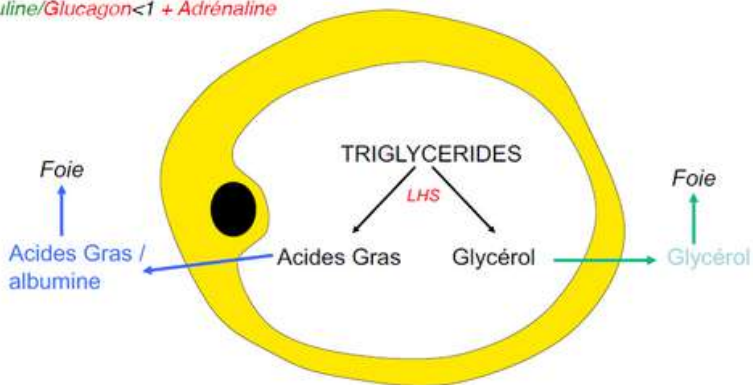
Le TA récupère les VLDL des TG mais aussi ceux qui proviennent des chylomicrons depuis les intestins. Il y a une importance de la **lipoprotéine lipase (LPL)** qui permet d'hydrolyser aux abords de la cellule adipocytaire et à ce moment-là on récupère les AG qui sont aussitôt réestérifiés en TG dans les gouttelettes lipidiques. On a aussi **captation du glucose** qui rentre par **GLUT4** qui est à la membrane en présence d'insuline et on fera de la **lipogénèse** principalement.





Etat post-absorptif → jeun

Insuline/Glucagon &lt; 1 + Adrénaline

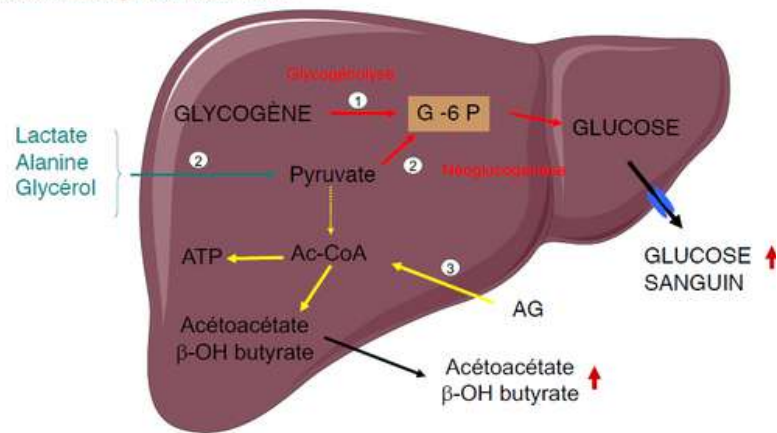


Tissu adipeux :

Hydrolyse des triglycérides par activation de la lipase hormonosensible LHS via ADRÉNALINE (+ levée d'inhibition de l'insuline)

Etat post-absorptif → jeun

Insuline/Glucagon &lt; 1 + Adrénaline



Quand on s'éloigne des repas, on produit du **glucagon** mais aussi de l'**adrénaline**.

En situation **post absorptive** le foie a besoin des AG et du glycérol qu'il a donné au TA en situation post prandiale, donc on aura **hydrolyse des TG**. Cette régulation est vraiment clé et faite par le **couple insuline/adrénaline**. On a besoin de mobiliser les réserves de lipides et ça se fait avec un **signal adrénérique** qui stimule et active la lipase hormonosensible (LHS) (inversement c'est l'insuline qui la bloque). Le **glycérol** ira au foie et les **AG seront transportés par l'albumine** (puisque les AG ne circulent pas librement dans la circulation sanguine contrairement aux AA).

Le foie récupère tous ses précurseurs de la **NGG (alanine, lactate et glycérol)** qui seront transformés en **pyruvate** pour aller jusqu'à la production de **glucose**. A un moment on pourra avoir une **surproduction d'Acétyl-CoA**, donc autre solution, on s'engagera dans la voie de la **cétogenèse** où l'on produit de l'**acétoacétate**, du **β-hydroxybutyrate** et aussi de l'**acétone**. L'**acétone sera éliminée au niveau pulmonaire** et l'**acétoacétate** et le **β-hydroxybutyrate** pourront être utilisés par le **cerveau** et par les **cellules musculaires**.

## Foie/Muscle :

Le **muscle** et le **foie fonctionnent très bien ensemble**.

Le **muscle** est le **gros consommateur** de molécules énergétiques pour fonctionner.

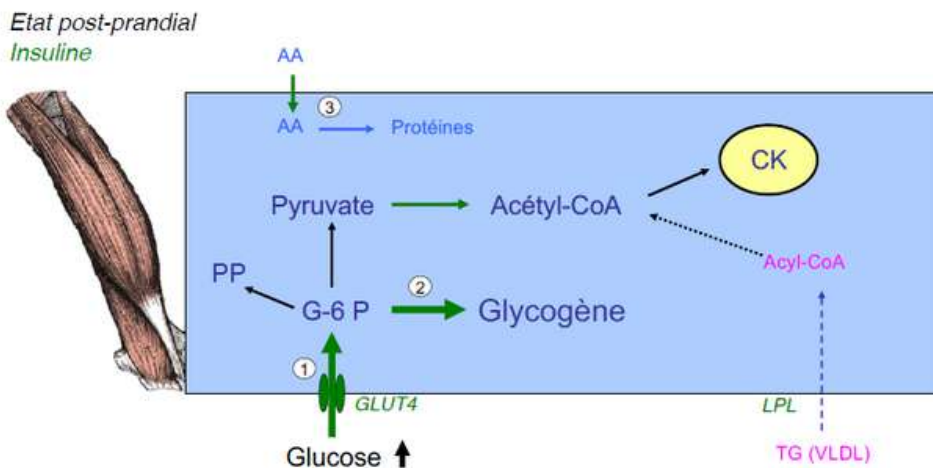
- Il utilise principalement la **Créatine Phosphate** et du **glucose** issu des réserves de glycogène (conditions de contraction musculaire)
- Il utilise essentiellement les **AGNE** quand il est en situation de **repos**
- Lorsqu'il est en situation d'effort, et surtout d'**effort physique prolongé**, il utilise des **corps cétoniques**. Ces corps cétoniques proviennent du foie.

Le **foie** a un rôle de **grand distributeur** de molécules énergétiques :

- Il fournit des **AGNE/TG** aux tissus utilisateurs via la production de VLDL
- Il fournit du **glucose** (GGL,NGG) au reste de l'organisme
- Il fournit des **corps cétoniques** en situation de jeûne.

*C'est la même que la description juste avant*

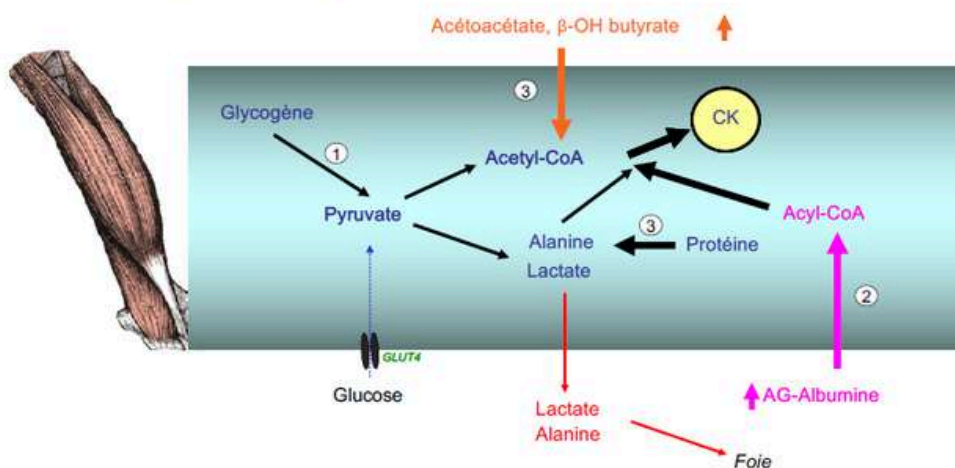




**Sous signal de l'insuline :**

quand on est en **post prandial**, le muscle va pouvoir faire ses **réserves de glycogène** comme on l'a vu toute à l'heure. Le glucose rentre dans la cellule par **GLUT4**. Le G6P s'engage principalement dans la **GGG**, et s'il y a **besoin de faire de l'énergie** il ira jusqu'au **cycle de Krebs**. Le muscle peut dans cette situation-là capter des AG transportés par les VLDL puisqu'il **exprime lui aussi la LPL aux abords de ses cellules**.

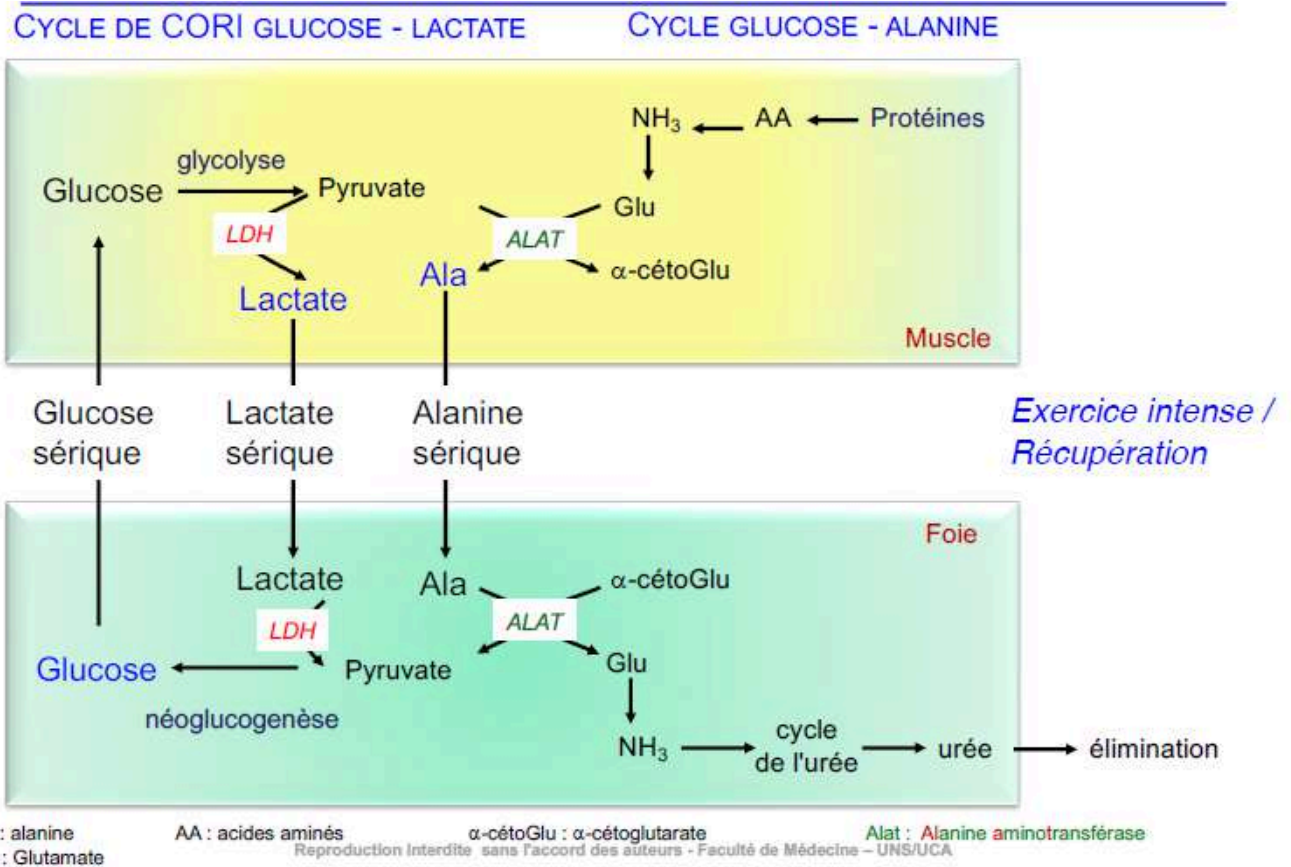
*Etat post-absorptif → Jeun / Effort*



**Utilisation des AG (β-oxydation) et des corps cétoniques**

En situation **post absorptive**, il va capter les précurseurs qui lui sont donnés par le foie que sont l'**acétoacétate** et le **β- hydroxybutyrate** pour s'alimenter (donc les corps cétoniques), et il va «casser » des protéines pour les utiliser dans le **cycle de Krebs**. L'**alanine** et le **lactate** produits vont pouvoir être éliminés et vont être adressés au niveau du foie.





Juste après la phase d'effort (phase de récupération), va se mettre en place le **cycle de Cori = cycle glucose-lactate** qui est un cycle fonctionnant entre le **muscle et le foie +++**. Quand on a eu ces périodes d'exercice intense, on va consommer des protéines, **relarguer beaucoup d'alanine** et on va avoir **beaucoup de lactate**. Le **muscle est incapable de consommer ce lactate** donc il va **l'adresser au foie** pour qu'il soit transformé et épuré. C'est donc une phase de récupération après un exercice intense. Le lactate est relargué dans la circulation sanguine, dirigé vers le foie, et la **lactate déshydrogénase** donne du **pyruvate** qui va ensuite pouvoir donner du **glucose** qui sera libéré dans la circulation sanguine et utilisé par le muscle et le cerveau. (*Attention, ici je n'ai pas utilisé le code couleur du schéma*)

En plus d'avoir une forte production de lactate, on a aussi **libération d'alanine** puisque les acides aminés vont donner de **l'ammoniac (NH<sub>3</sub>)** qui est transformé en **glutamate**, et **l'ALAT redonne de l'alanine**. Cette alanine est la **molécule de transport au niveau sérique**, ça arrive jusqu'au foie.

L'alanine est retransformé par l'ALAT pour donner du glutamate et du pyruvate. Le **glutamate** va permettre de fabriquer de **l'urée** et d'**éliminer des bases azotées**. Le **pyruvate** qui est utilisé va pouvoir donner du **glucose** également. (*Là non plus pas de code couleur en rapport avec le schéma*)

On va donc avoir parallèlement le cycle de Cori = glucose-lactate et le cycle glucose-alanine qui vont permettre **une coopération entre le muscle et le foie**



## Foie/Cerveau :

Le foie **distribue** les molécules énergétiques :

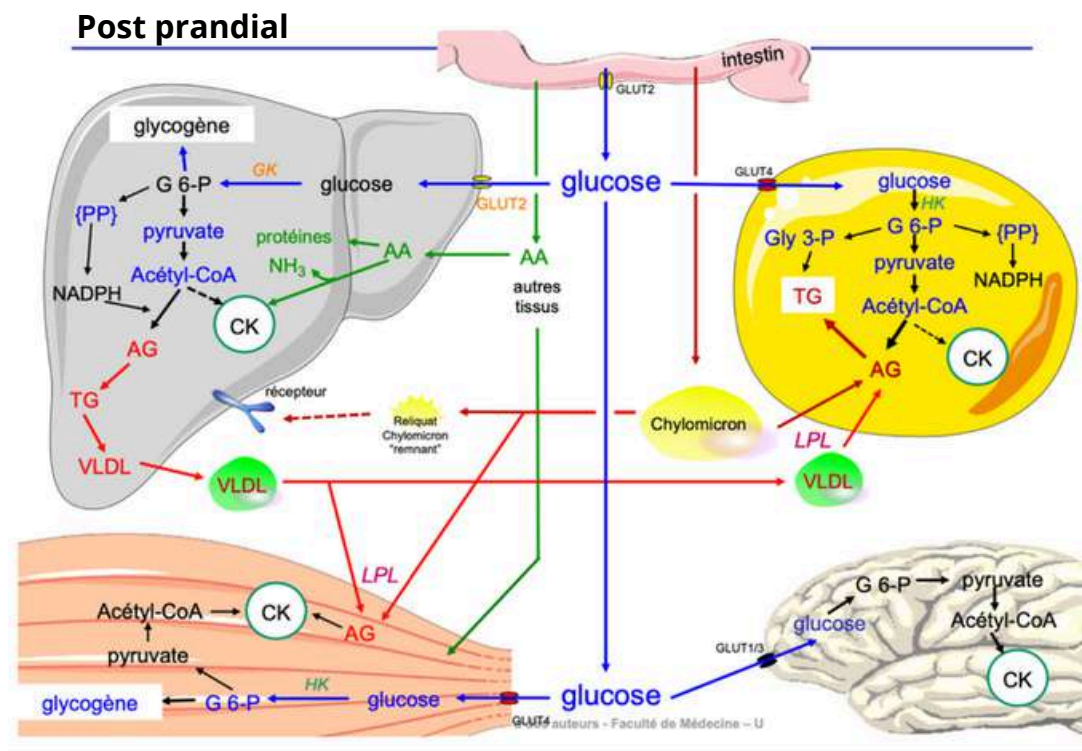
- Il fournit le **glucose** (GGL, NGG)
- Il fournit des **corps cétoniques** pour le **cerveau** lors du jeûne
- Il fournit des **AGNE mais pas au cerveau**

C'est cette balance entre le foie et le cerveau qui va permettre d'être sûr que le cerveau est alimenté . Il ne faut pas que la situation de jeûne prolongé dure trop longtemps, car si on a une production de corps cétoniques depuis trop longtemps et en trop grande quantité (comme le muscle avec le lactate), on finira par être en **situation de cétose**. Il faut donc revenir à un état d'équilibre.

Le cerveau est lui un **grand consommateur** de glucose :

- Il ne consomme que du **glucose** dans les conditions d'alimentation normale
- Les **AG liés à l'albumine ne passent pas** la barrière hémato-encéphalique
- Lors du jeûne (prolongé), les **corps cétoniques** se substituent au glucose

## VI) Relations inter-tissus



Attention j'ai mis pleins de couleur pour vous repérer avec le schéma mais si ça vous perd plus qu'autre chose, ne faites pas attention aux couleurs ce n'est pas important. Comme d'habitude j'ai mis des notions en gras et c'est celles-là les plus importantes

Explication page suivante :)

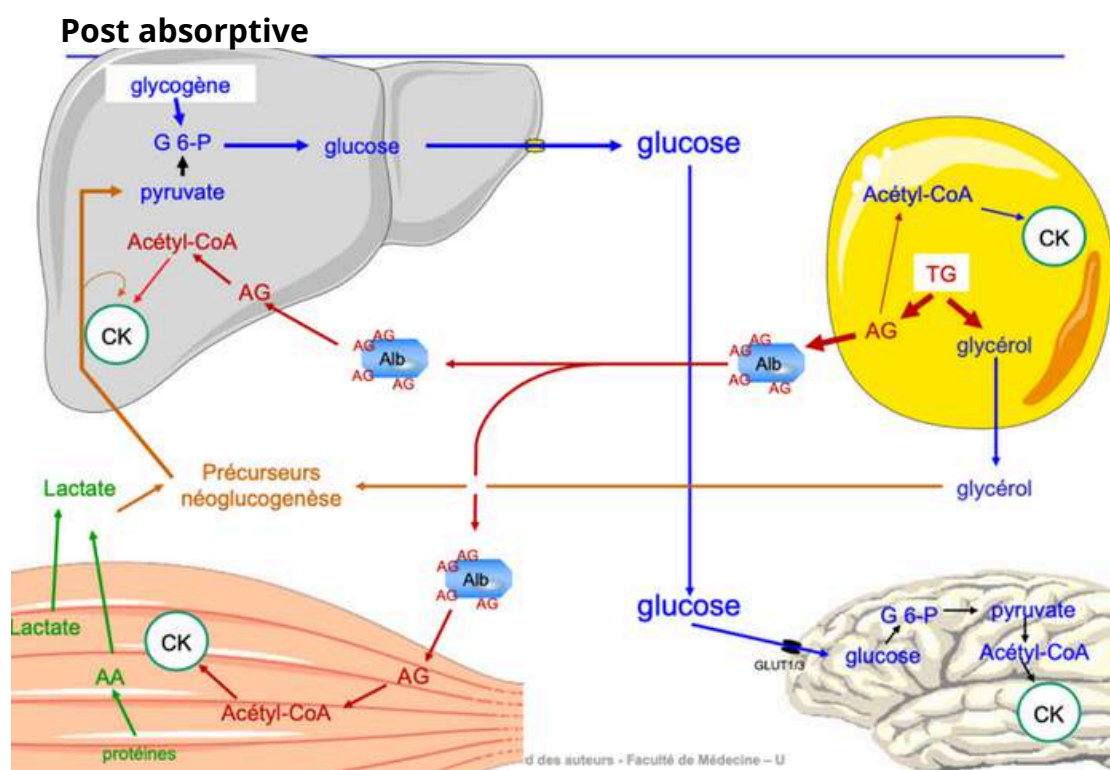


En situation **post prandiale** suite à un bol alimentaire, les aliments sont dirigés, absorbés au niveau des intestins, et si on se focalise sur le **glucose**, il passe dans la **circulation sanguine** via **GLUT2** et il **ira d'abord alimenter le cerveau**. Il faudra ensuite **normaliser la glycémie** et l'organe clé est le **foie**. Le glucose rentre dans la cellule hépatique via **GLUT2** (qui n'a pas de régulation = non saturable), il réapprovisionne les stocks de **glycogène**, il y a ensuite engagement dans la **VPP** pour produire des **NADPH** qui seront nécessaires pour la lipogénèse. Il y aura production d'**AG**, ré-estérifiés en **TG** et seront transportés dans la circulation sanguine via les **VLDL**. Ces VLDL seront acheminés vers le **muscle** (pour consommation) ou vers le **TA** (pour stockage) après utilisation de la **LPL**. Dans le **muscle**, le glucose rentre par **GLUT4**, et il ira réapprovisionner les stocks de **glycogène**.

Au niveau du **TA**, les **AG** qui proviennent du **foie** adressés par les **VLDL** sont ré-estérifiés en **TG** et stockés dans les **gouttelettes lipidiques**.

En même temps, le **glucose** passe dans la **cellule adipocytaire** via **GLUT4** et il y a engagement vers la **lipogénèse**. En plus d'avoir du glucose, on peut aussi consommer du fructose, du galactose, du mannose...

Pour les **AA**, ils seront utilisés, **il n'y a pas de stockage +++**. Donc ce qui n'est pas utilisé sera dégradé, on ira jusqu'au cycle de l'urée pour l'élimination des bases azotées.



En situation **post absorptive**, le **foie** joue un rôle majeur. La première voie mobilisée est la **GGG**, le glucose sera libéré dans la circulation sanguine pour aller alimenter les différents tissus **et surtout le cerveau**. On aura mobilisation des réserves au niveau du **TA** puisqu'on va faire de la **lipolyse** qui permet de libérer des **AG** qui seront **transportés via l'albumine** au niveau de la circulation sanguine et du **glycérol** qui sera lui aussi libéré dans la circulation sanguine. Ils seront adressés au niveau du foie.

Les **AG pairs** donneront de **l'énergie** alors que les **AG impairs** seront les **substrats de la NGG**. ++ Les **AG** peuvent aussi être ciblés au niveau du **muscle**.

Le muscle va casser des protéines et libérer des **AA** **en particulier l'alanine**, produire du **lactate** (qui est lui aussi un précurseur de la NGG)




Bravo, c'est la fin de mon dernier cours...



Mais non restons heureux !! Je serai toujours là pour répondre à vos questions ! Vous avez encore le droit à mes magnifiques QCMs. J'espère en tout cas que mes fiches vous auront plu, qu'elles vous auront servi. Moi j'ai été super contente de vous les faire et de vous aider pour ce premier semestre. Maintenant place à mes dernières dédis et j'espère de tout mon coeur que l'année prochaine ce sera toi qui écrira tes dédis, tu seras passé de l'autre côté ! J'en suis sûre, je crois en toi !

## Dédis !!!!

- Dédi à toi qui as fini cette fiche, et qui en as bientôt fini avec la Biochimie ! Courage plus que 1 mois et tu ne verras plus jamais les cours (même si la matière est incroyable !!)
- Dédi à tout le Tutorat, l'ambiance est juste magique, je vous conseille vivement d'en faire partie, c'est la meilleure expérience possible
- Dédi à Roxane (oui oui une deuxième dédi car elle en vaut la peine !), je suis sûre qu'on va se suivre encore très longtemps
- Dédi aux meilleurs fillots qui existent ! Il m'ont quand même offert un cadeau pour mon anniv !! Encore MERCI beaucoup à vous → Marine, Alizé, Axel, Romain, Camille, Audrey
- Dédi à la team Voltige !!!! Hâte de notre spectacle de fin d'année ! Essayez l'année prochaine, c'est trop bien!!
- Dédi à la P2, une année où tu découvres tout ce qui se cache derrière la P1 → carrément j'ai découvert la vie (aussi bien le début du métier de médecin que la vie étudiante)
- Dédi à Mattéo (j'ai toujours pas compris si ça s'écrit comme ça), qui m'a demandé une dédi, haha
- Dédi à Meleville, votre Tuteur d'éthique qui fait le malin car il n'a rien à faire pour l'instant et qui critique tout le temps la Bioch alors qu'il a une riquiqui matière !!!!!
- Dédi à tous les tuteurs team BU de Valrose → si vous n'avez toujours pas essayé, allez y au moins une fois c'est trop bien pour travailler, même si, il faut bien l'avouer, la BU en P2 c'est plus de pause que de travail !
- Dédi aux D4 qui viennent de passer leur concours de l'Internat, Bravo à eux
- Dédi à ceux qui lisent les dédis avant de lire le cours, hop hop hop, go lire ma super fiche !
- Dédi à ceux qui ne lisent jamais les dédis, je l'avoue au début je les lisais mais au fur et à mesure de l'année je ne les lisais plus, et c'est ok !
- Pour finir merci beaucoup d'avoir utilisé mes supports, je vous fais pleins de bisous. Courage pour la suite ! Vous allez y arriver, vous êtes trop forts d'en être arrivés là. Croyez en vous et ne lâchez pas !! On se retrouve aux EB et le jour J ....

Thank you 

Good luck 