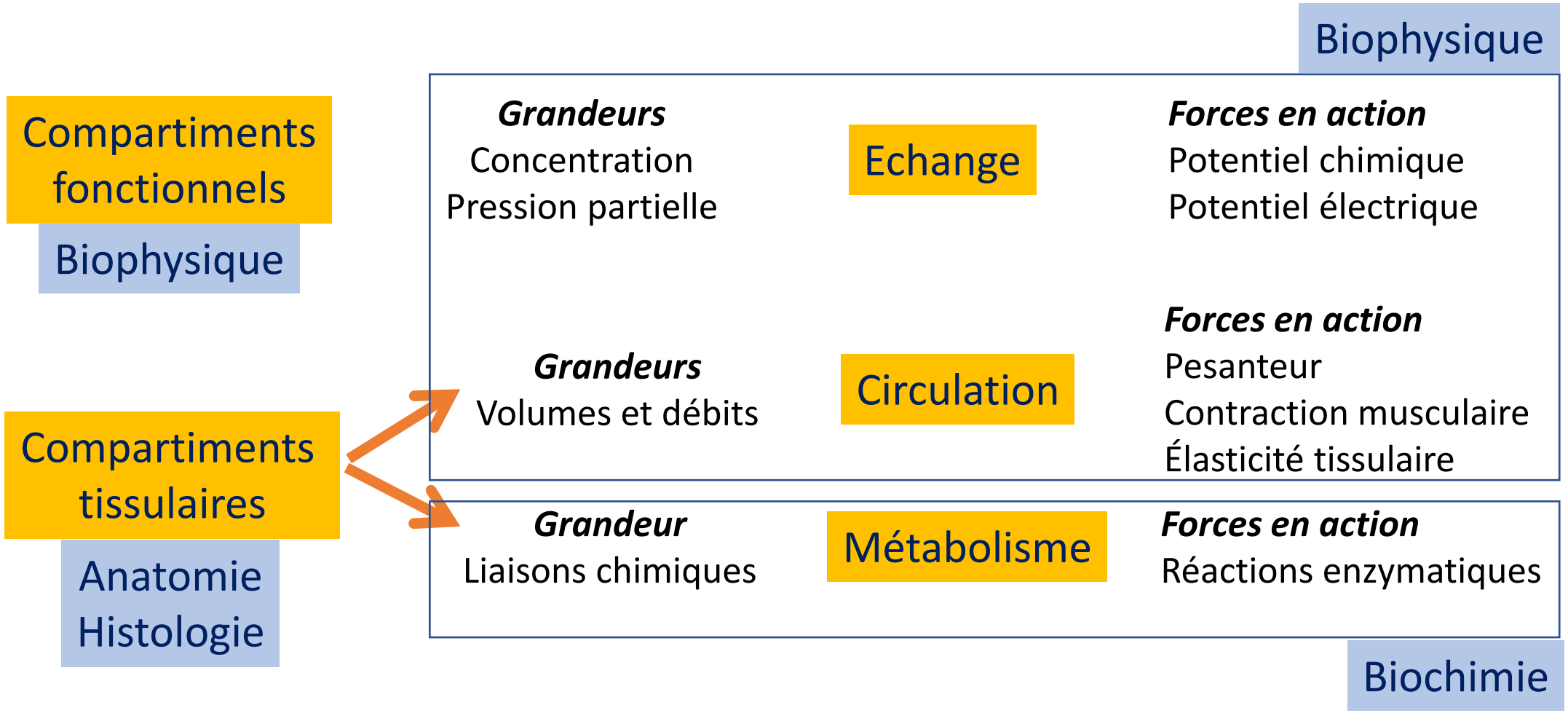
Cours présentiel 3

Compartimentation fonctionnelle des métabolismes

Pr Guillaume Favre

Plan d'étude de la Physiologie



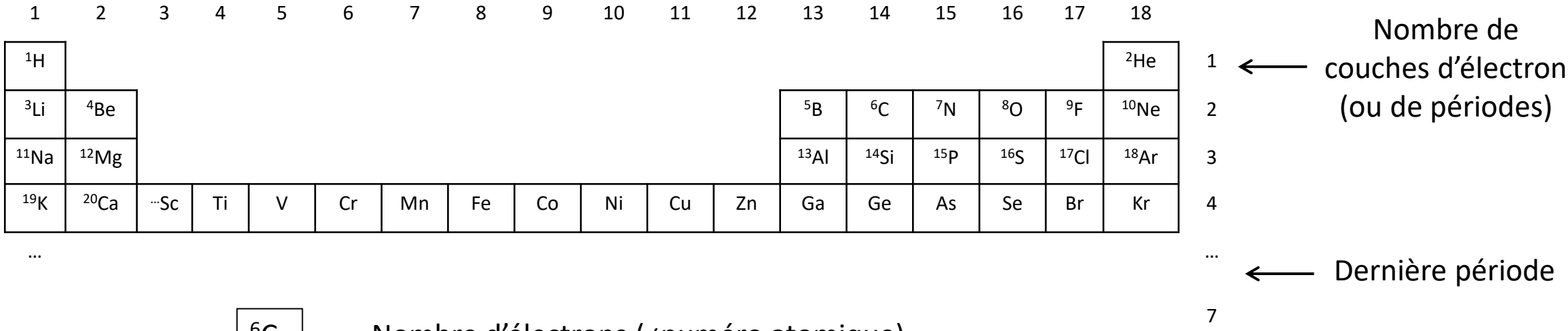
PLAN DU COURS

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

A - Propriétés chimiques des atomes

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

Eléments dont la couche électronique externe est saturée



^{6}C 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

A - Réactivité = formation de liaison covalente

Réactivité

Tendance à la saturation de la couche électronique externe (stabilité)

Partage d'électrons de valence = liaison covalente

Energie libre

Energie chimique des liaisons covalentes

Quantité d'énergie

Liaison simple < double liaison < triple liaison

Unité

Kcal / mol

A - Représentation des liaisons covalentes

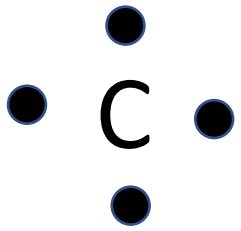
(diagramme de Lewis)

Electrons de valence (couche électronique externe)

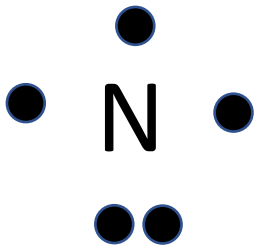
^{1}H



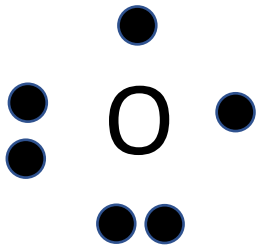
^{6}C



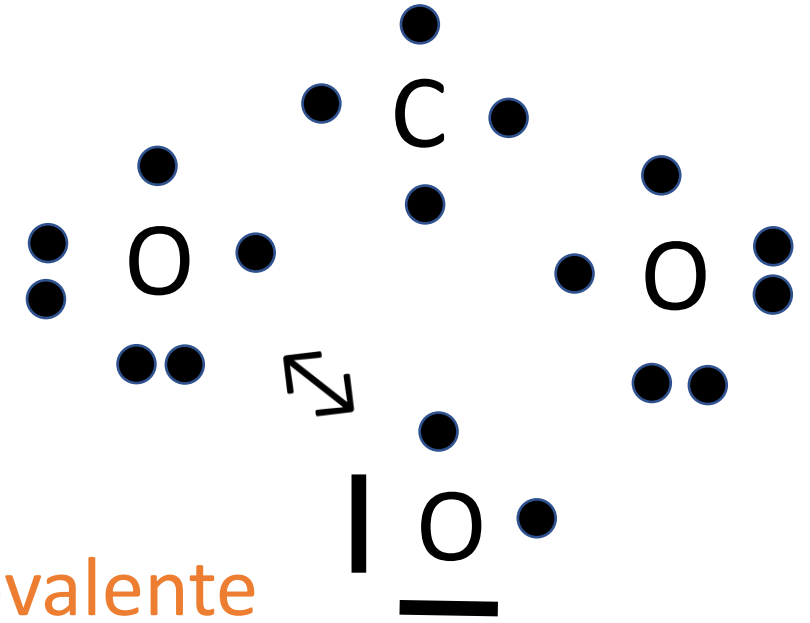
^{7}N



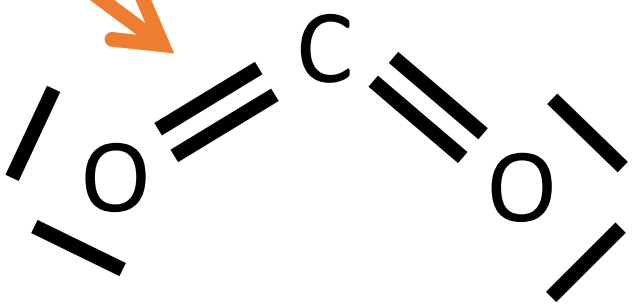
^{8}O



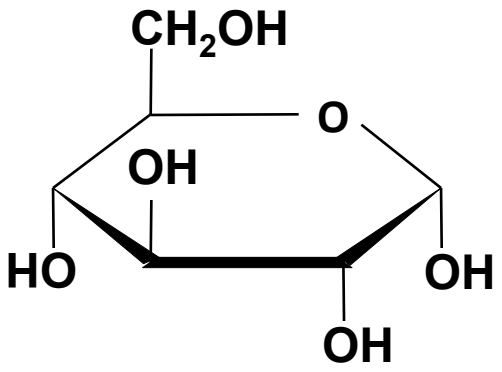
Liaisons covalentes (molécule de CO_2)



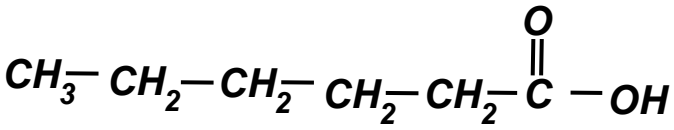
Liaison covalente (double)



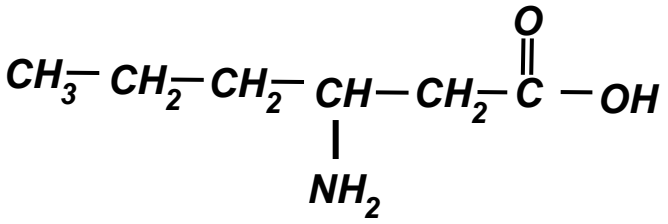
A - Composition des molécules simples



Glucide
carbone ≈ oxygène
hydrophile



Lipide
carbone > oxygène
hydrophobe



Acide aminé
carbone, oxygène, azote
Plutôt hydrophile

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

Combustion dans la bombe calorimétrique de Berthelot :

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

Oxydation dans l'organisme :

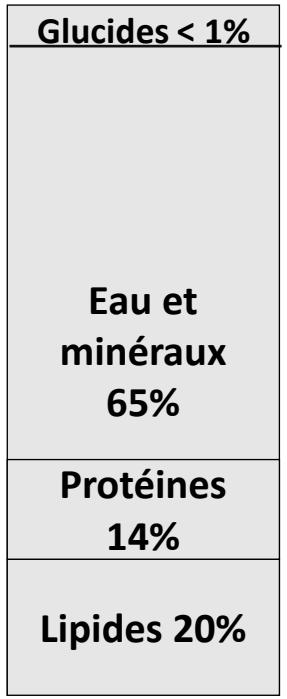
1 gramme de glucide = 4 kcal
1 gramme de lipide = 9 kcal
1 gramme de protide = 4 kcal

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

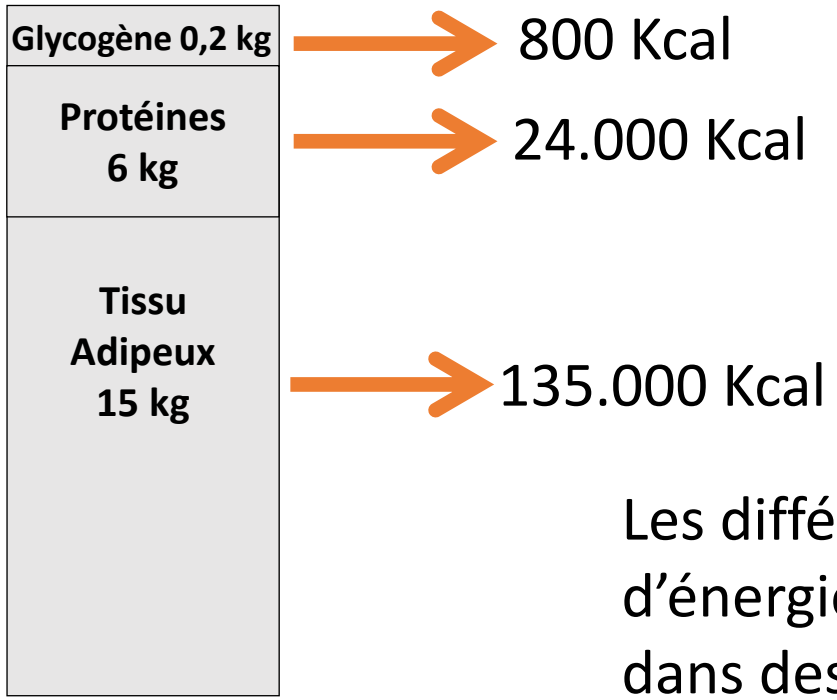
A - Capital énergétique de l'organisme

Liaison covalente = énergie chimique mobilisable

Poids corporel des tissus



Réserve d'énergie libre



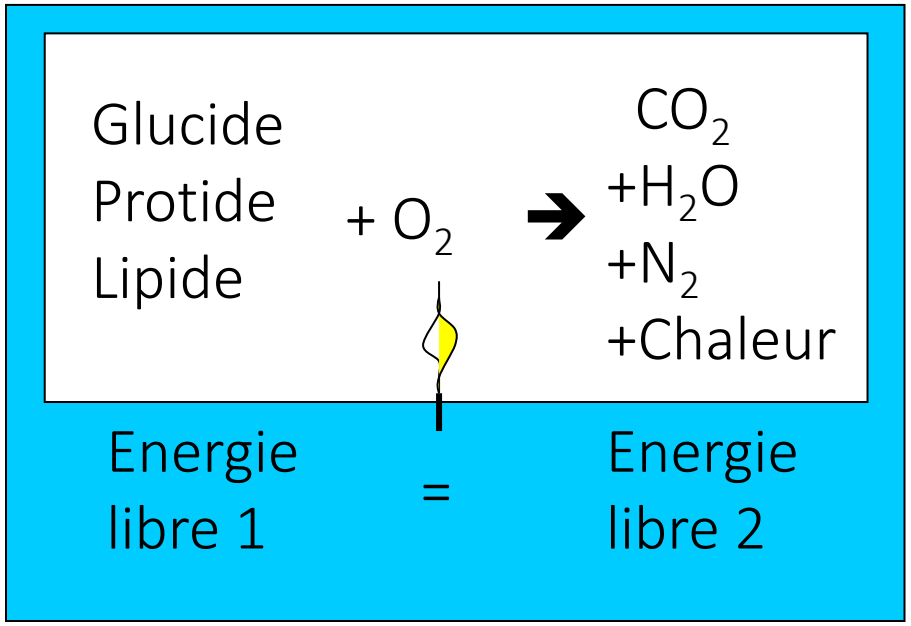
Les différentes sources d'énergie sont mobilisées ensemble dans des proportions variables selon les situations, et non à tour de rôle

A - Dégradation par oxydation

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

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

Bombe calorimétrique de Berthelot



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

Energie libre sous forme de chaleur

Combustion

Glucose + $^{*}O_2$ → $C^{*}O_2$ + H_2O

Oxydation biologique

Glucose + $^{*}O_2$ → CO_2 + $H_2{}^{*}O$

Energie libre sous forme de chaleur et d'ATP

A - Apport par la digestion

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

Glucides : glucose, fructose, galactose

Protéines : acides aminés dont 9 essentiels, petits peptides

Lipides : acides gras dont 2 essentiels, cholestérol, lécithine

A - Synthèse par réduction

- ↗capital énergétique
- Allongement des radicaux carbonés
- NADPH = agent réducteur (donneur de H)
- ATP
- Voies métaboliques
  - Néoglucogenèse
  - Glycogénogenèse
  - Lipogenèse
  - Synthèse de protéines

A - Contrôle du capital énergétique

Absorption intestinale

Digestion

Synthèse

Réduction

Dégradation

Oxydation

B – Digestion et absorption

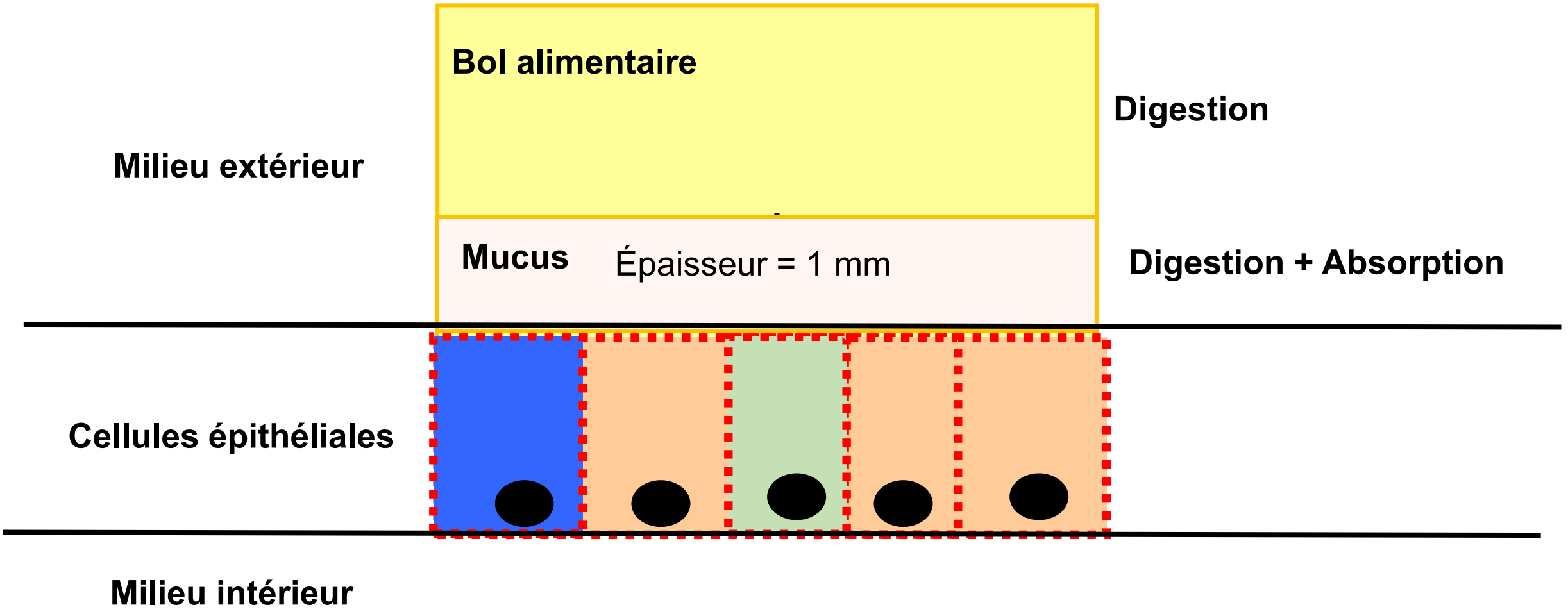
Digestion : transformations des aliments pour libérer des nutriments

Aspect mécanique: broyage, brassage

Aspects chimiques dans le tube digestif:

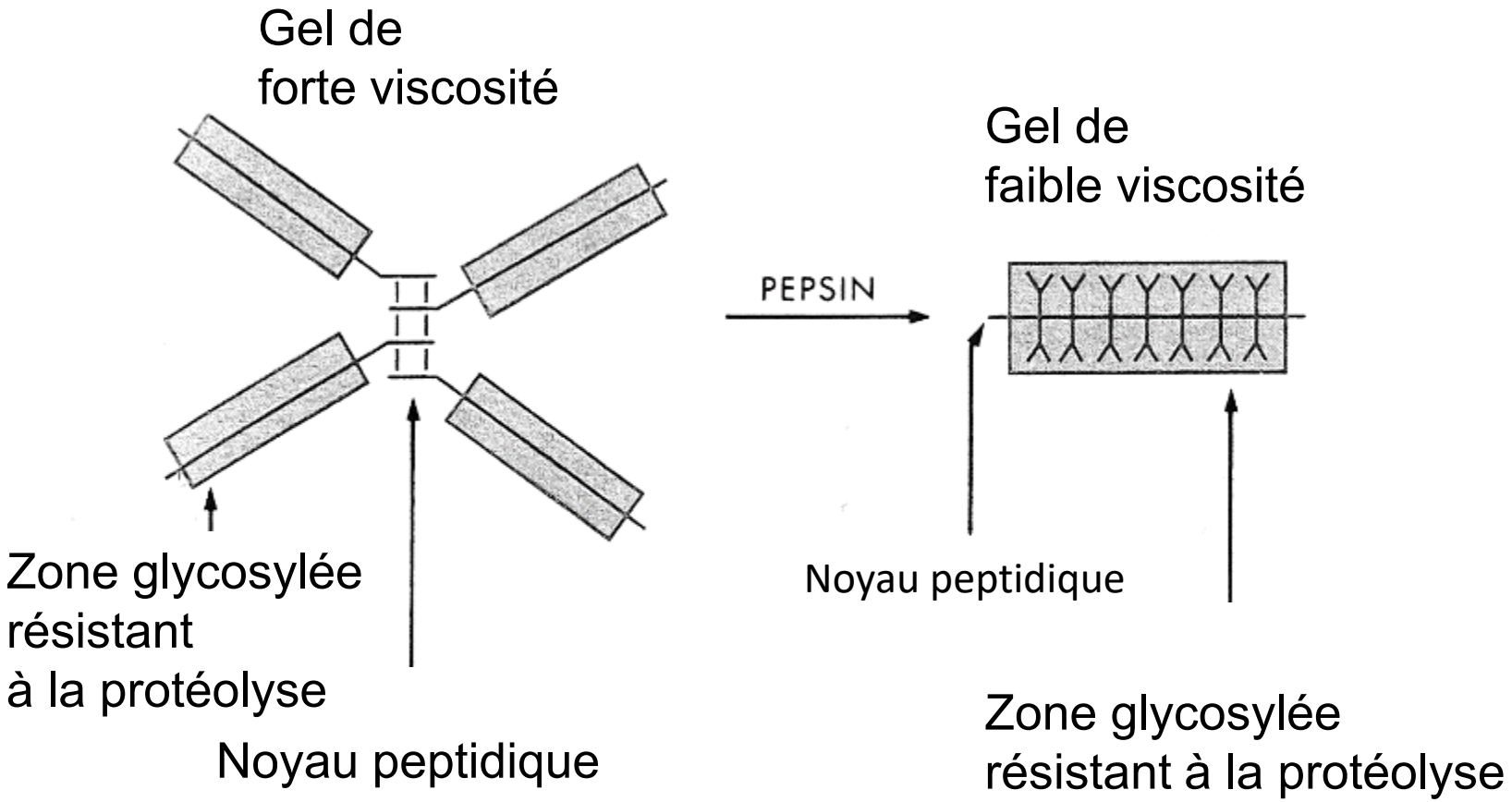
- dilution
- ajustement du pH
- découpage en nutriments (enzymes)

B - Schéma fonctionnel du tube digestif

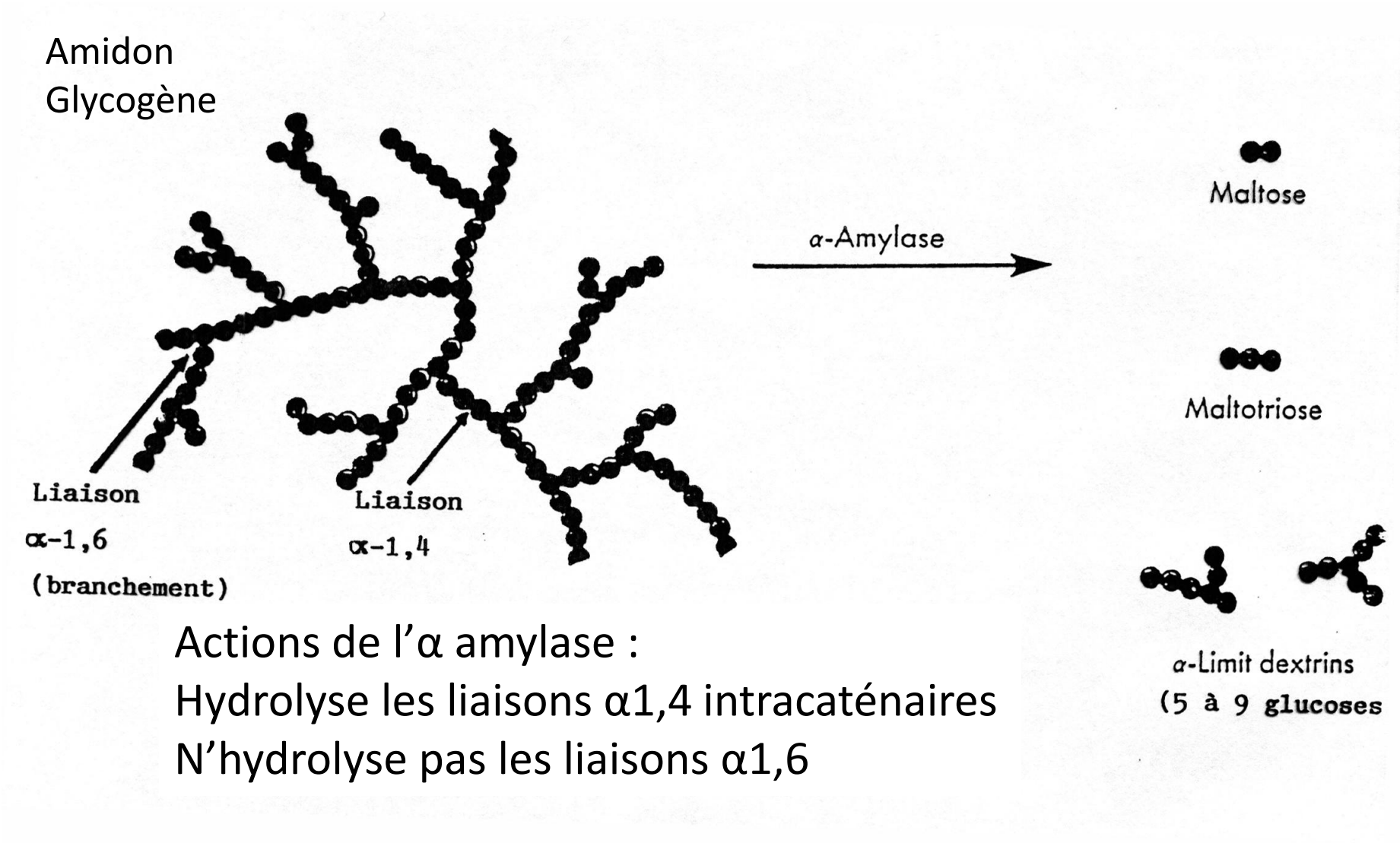


B - Structure du mucus

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



B - Digestion des glucides

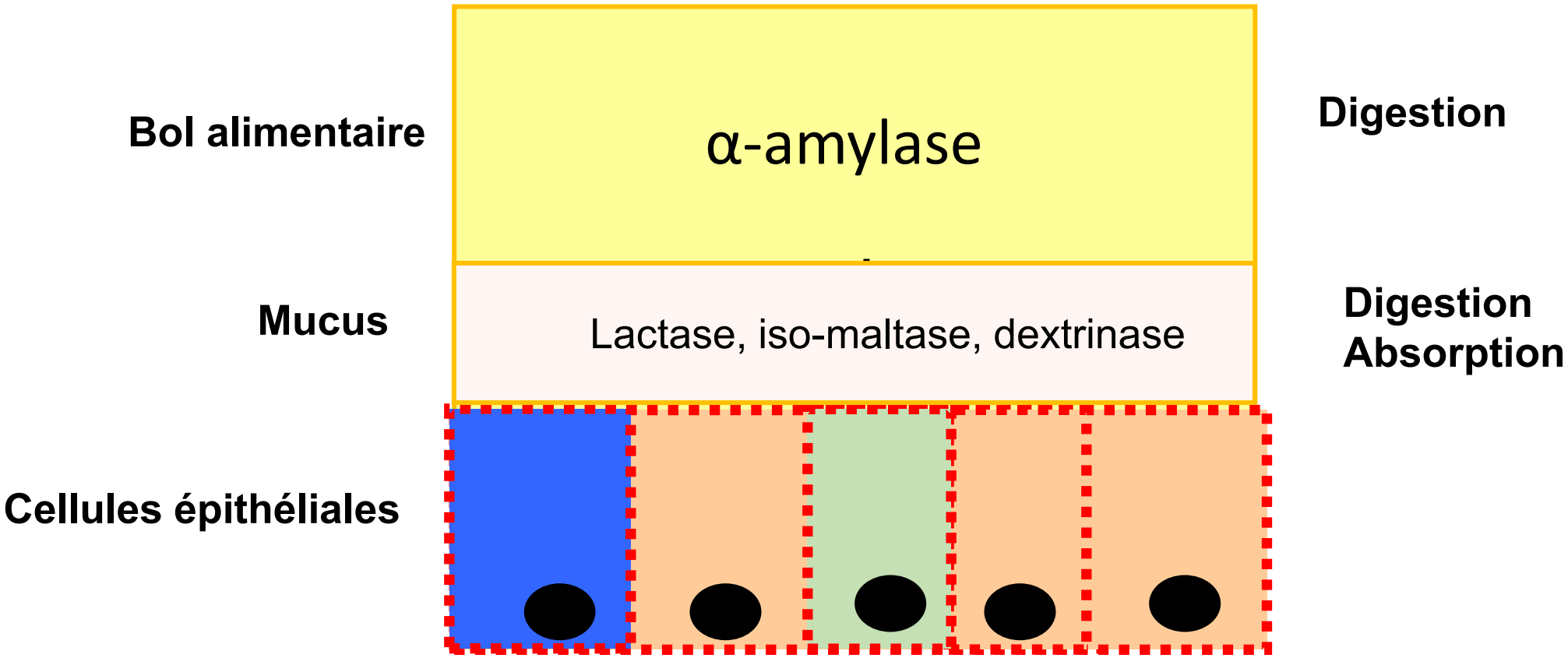


Actions de l'α amylase :

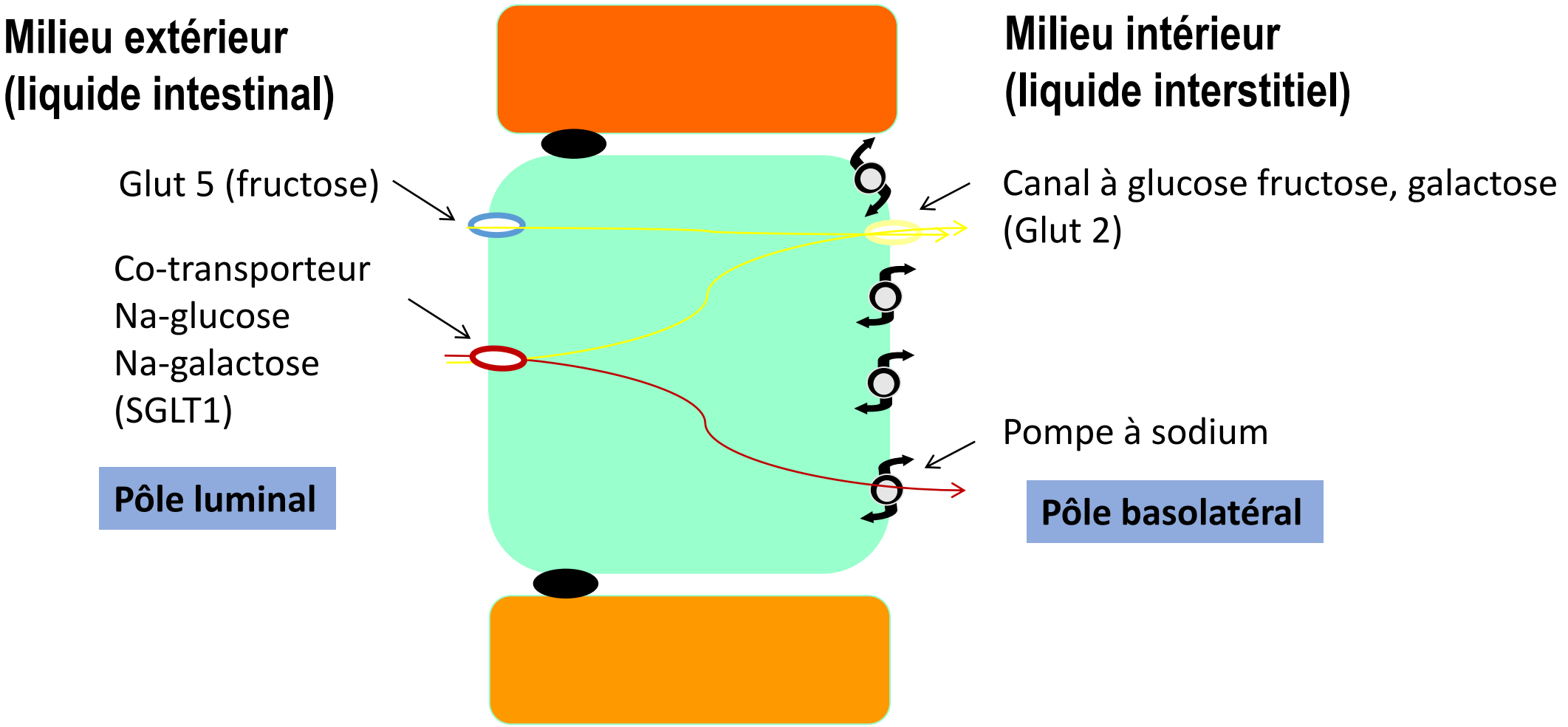
Hydrolyse les liaisons α1,4 intracaténaires

N'hydrolyse pas les liaisons α1,6

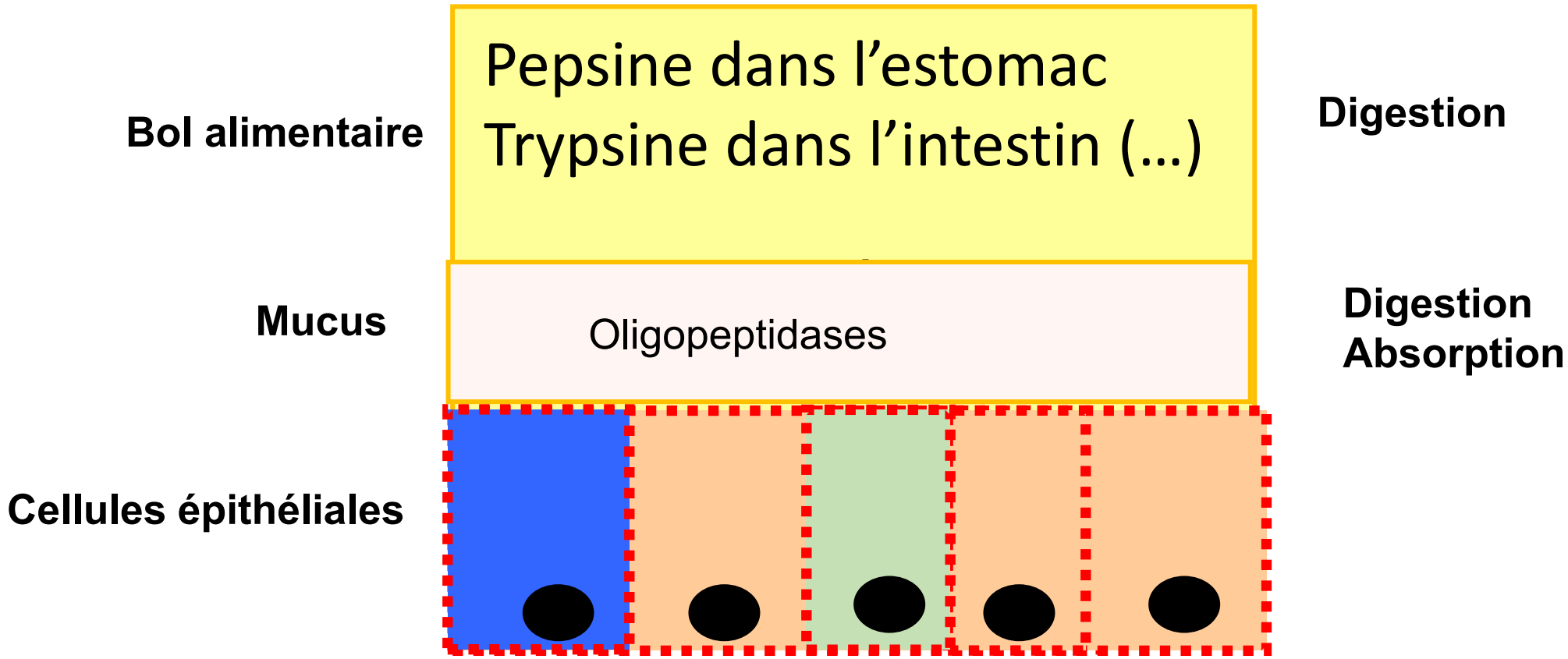
B - Digestion des glucides



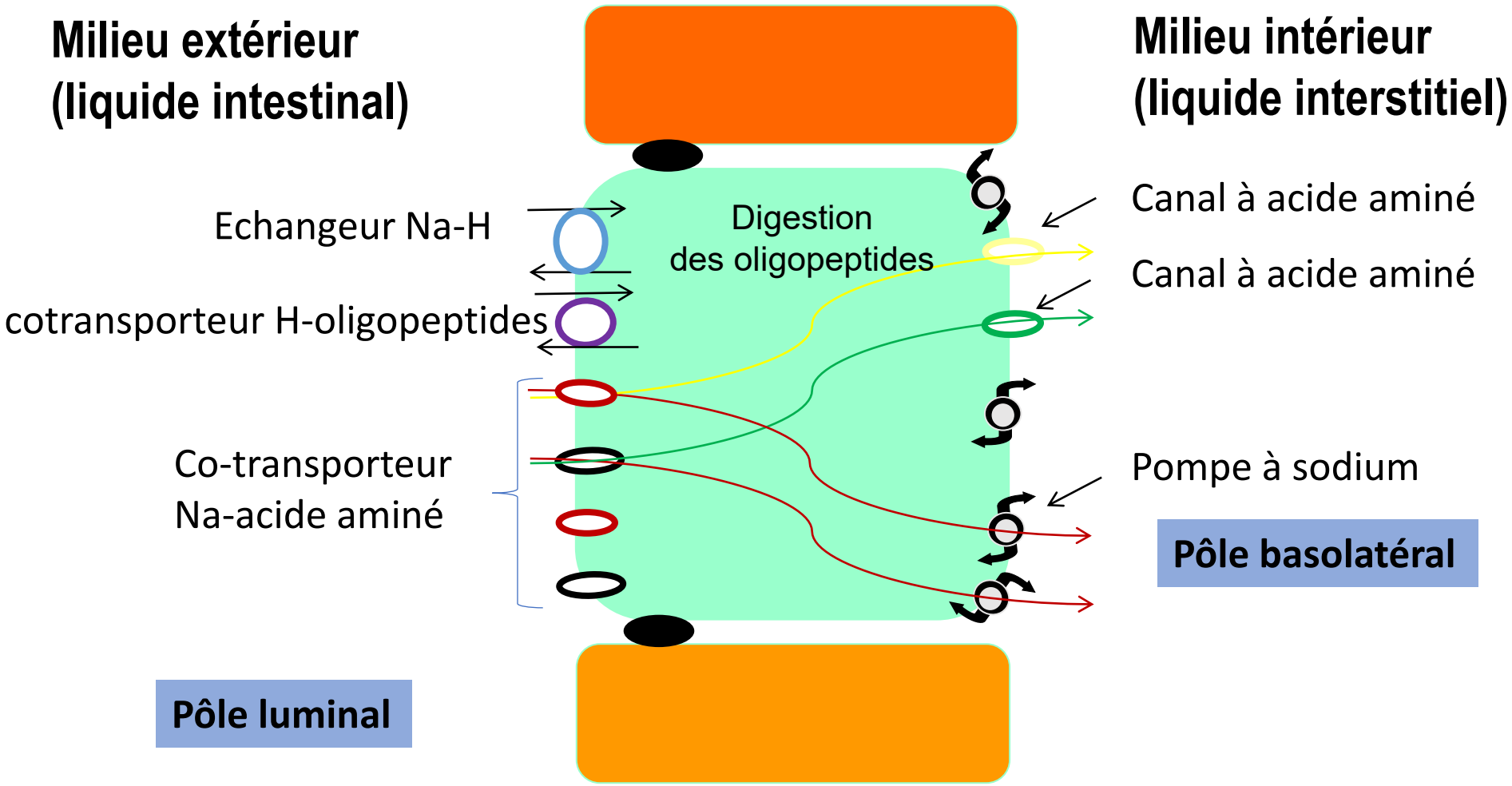
B - Absorption des glucides



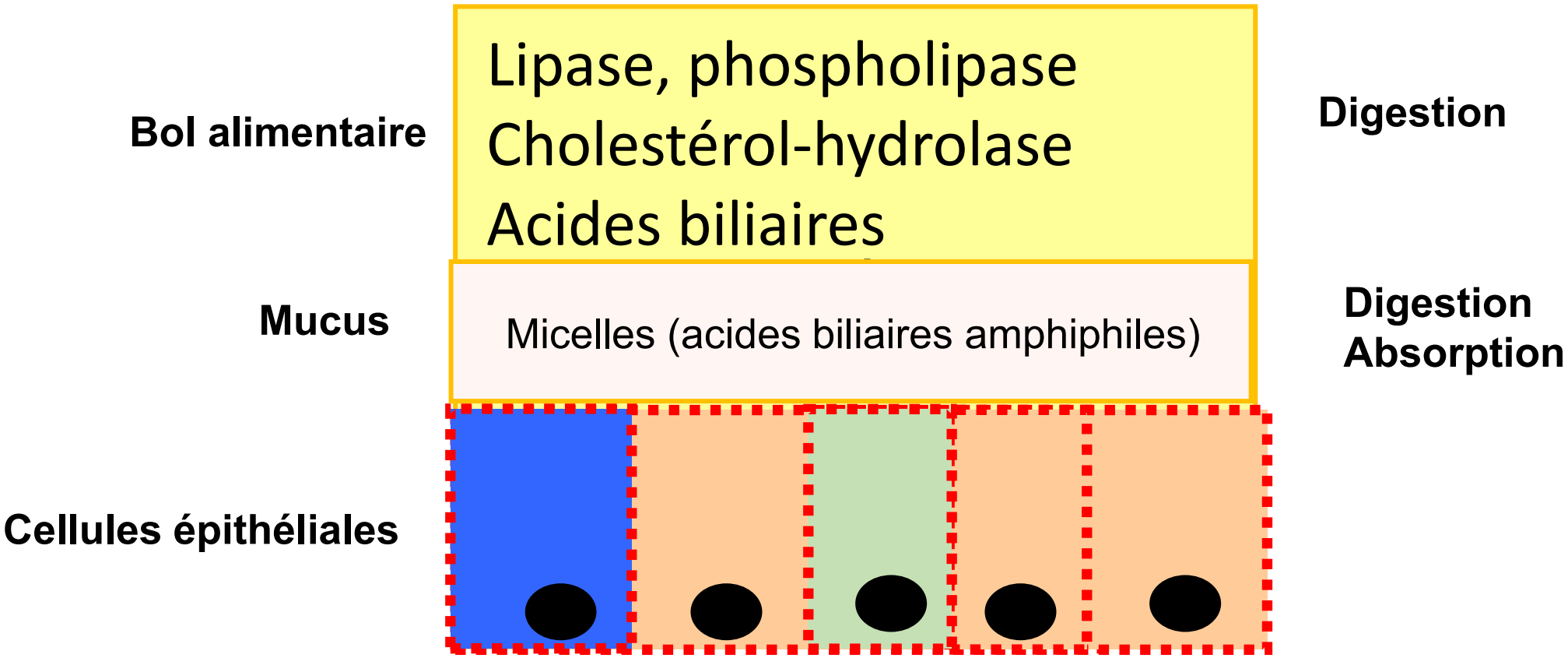
B - Digestion des protides



B - Absorption des peptides

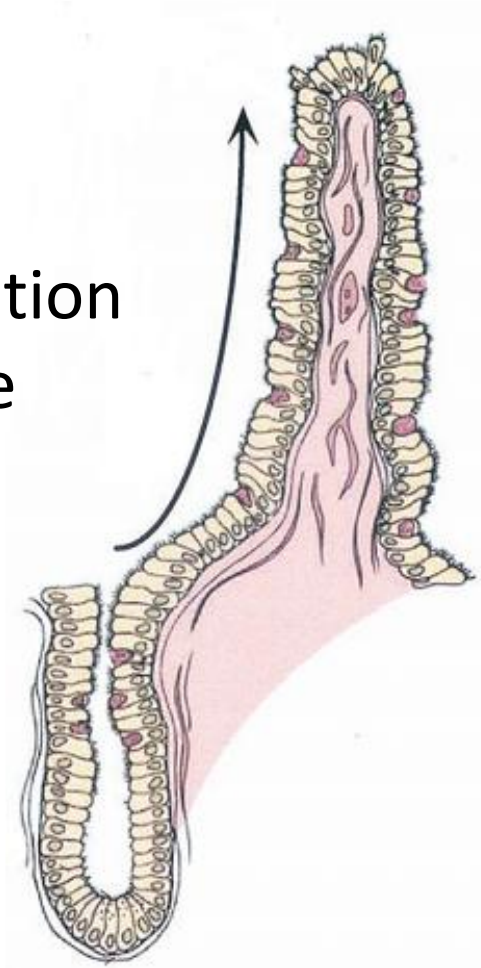


B - Digestion et absorption des lipides



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

Vascularisation ascendante



<u>Cellules apicales</u>

Peu d’oxygène

Diffusion passive des lipides

<u>Cellules latérales</u>

Beaucoup d’oxygène (ATP)

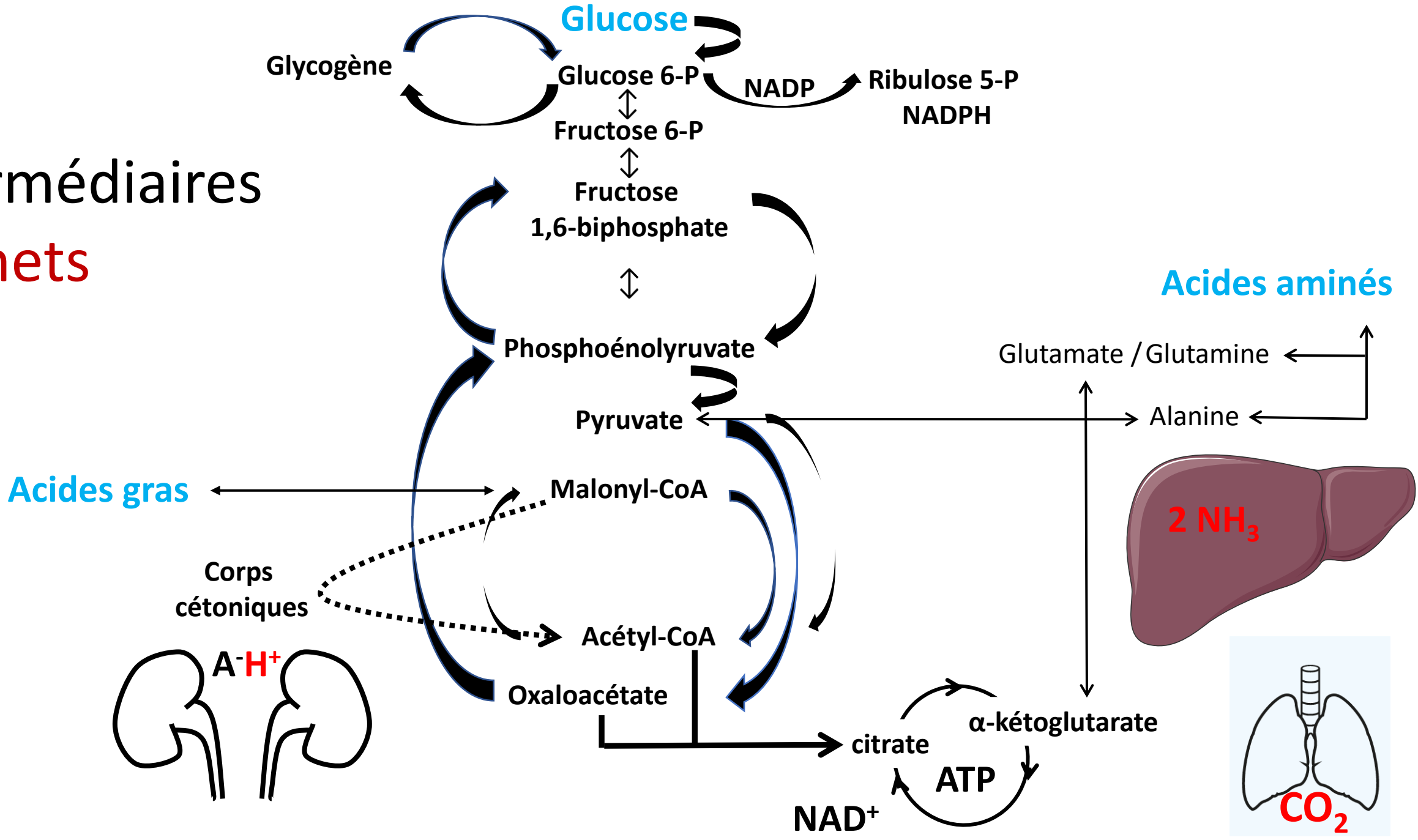
Diffusion facilitée (acides aminés, glucides)

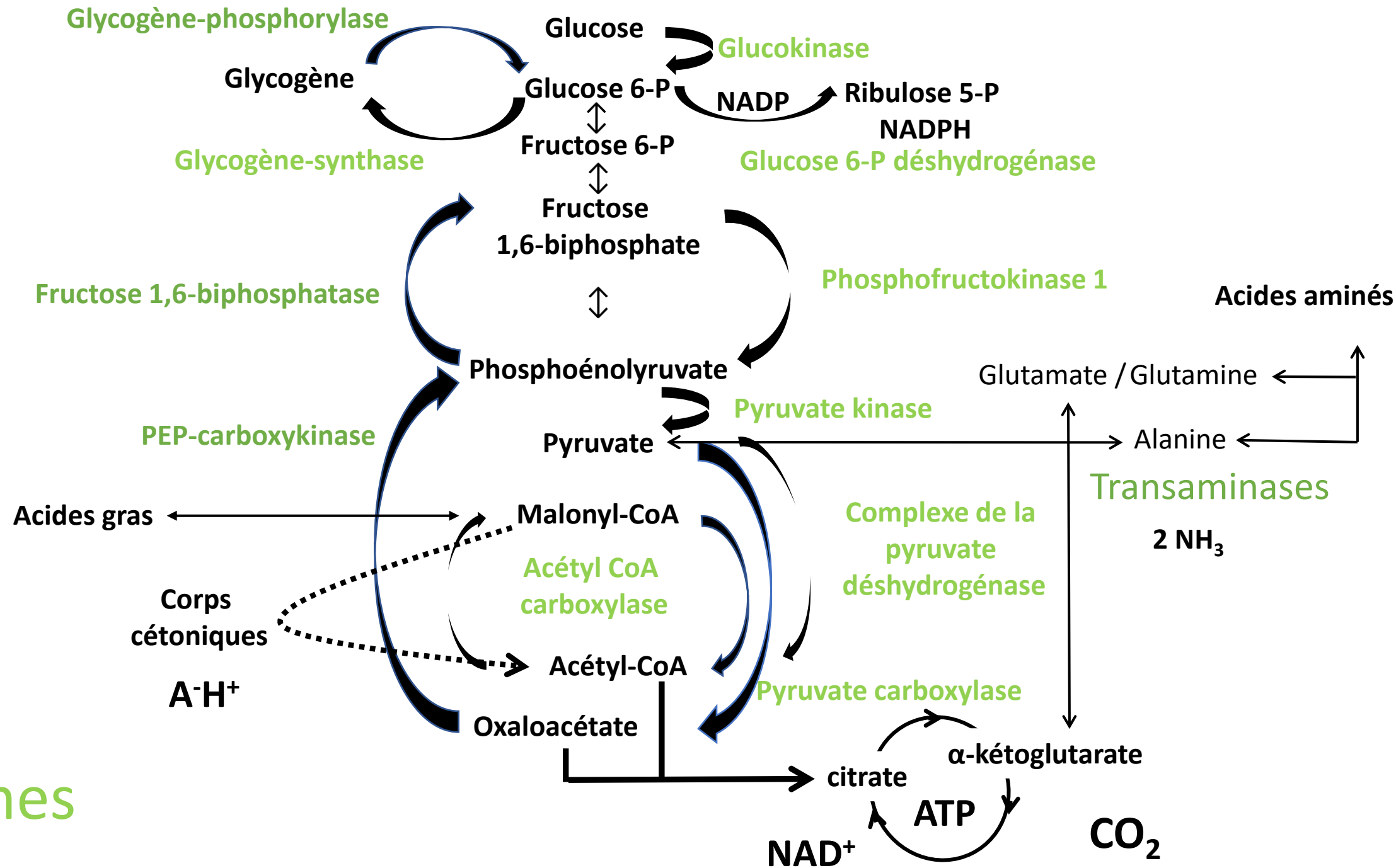
C - Synthèse et dégradation = voies métaboliques

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

Intermédiaires

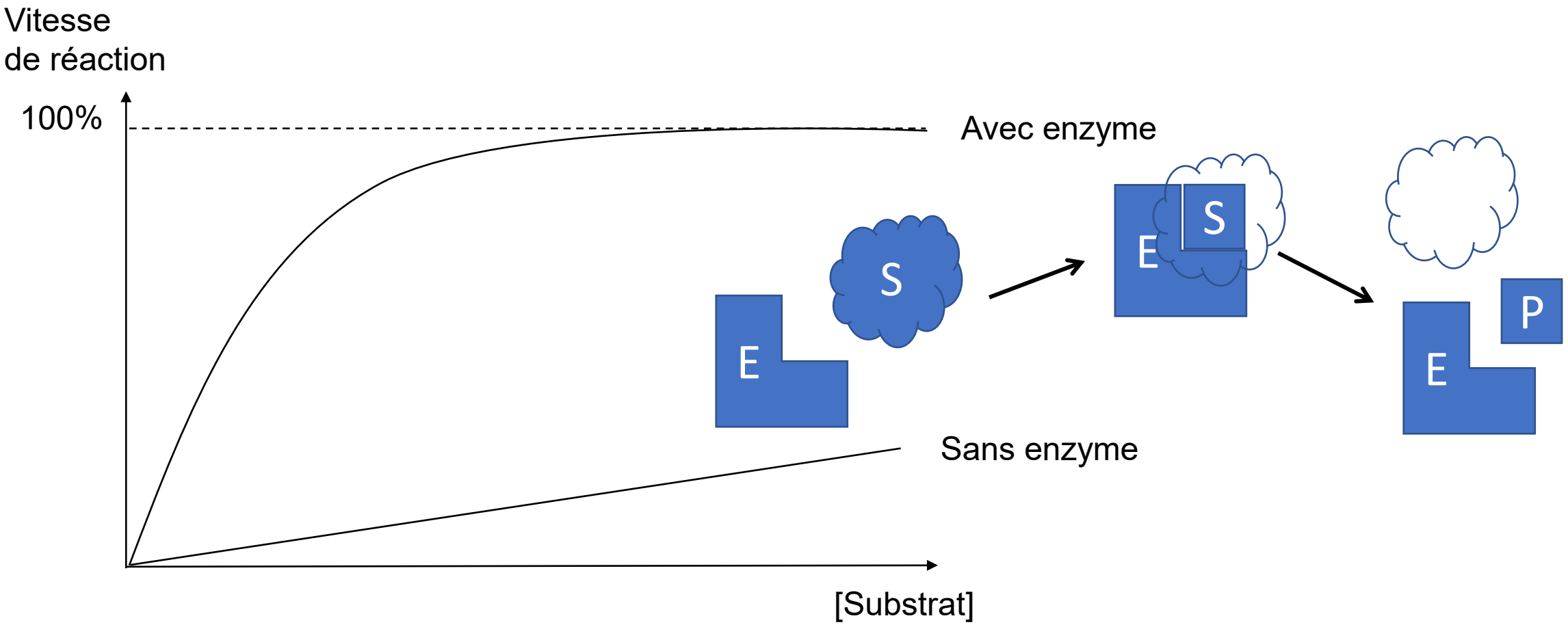
Déchets




Glycogène-phosphorylase
Glycogène
Glucose
Glucokinase
Glucose 6-P
NADP
Ribulose 5-P
NADPH
Glycogène-synthase
Glucose 6-P déshydrogénase
Fructose 6-P
Fructose
1,6-biphosphate
Fructose 1,6-biphosphatase
Phosphofructokinase 1
Acides aminés
Phosphoénolyruvate
Glutamate / Glutamine
Pyruvate kinase
PEP-carboxykinase
Pyruvate
Alanine
Transaminases
2 NH3
Acides gras
Malonyl-CoA
Complexe de la
pyruvate
déshydrogénase
Acétyl CoA
carboxylase
Corps
cétoniques
A-H+
Acétyl-CoA
Pyruvate carboxylase
Oxaloacétate
α-kétoglutarate
citrate
ATP
NAD+
CO2

Enzymes

C - Transformations chimiques accélérées par les enzymes



C - Contrôle hormonal des enzymes

Récepteur membranaire
Second messager
Kinase/phosphatase

$\pm HPO_3^-$

Millisecondes

Récepteur cytoplasmique
Facteur de transcription
Liaison à l'ADN

Transcription

Minutes, heures

C - Contrôle hormonal des enzymes

Synthèse

Insuline > glucagon, cortisol, adrénaline, noradrénaline

Dégradation

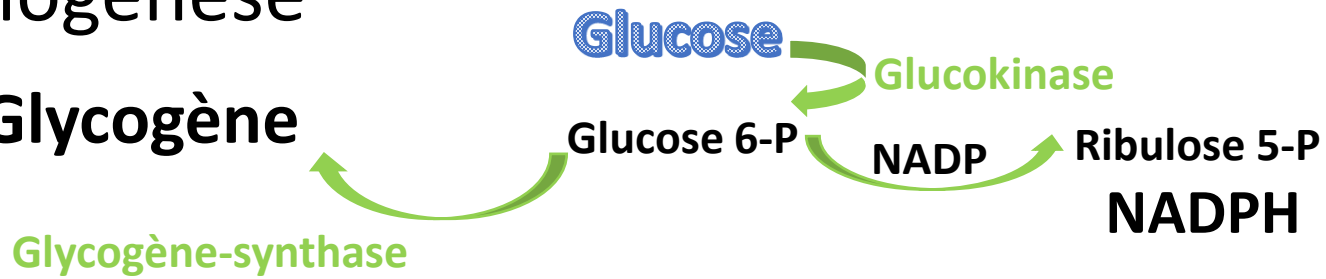
Insuline < glucagon, cortisol, adrénaline, noradrénaline

D - Glycogénogenèse et synthèse de NADPH dans le foie

insuline **>** glucagon, cortisol, catécholamines

Glycogénogenèse

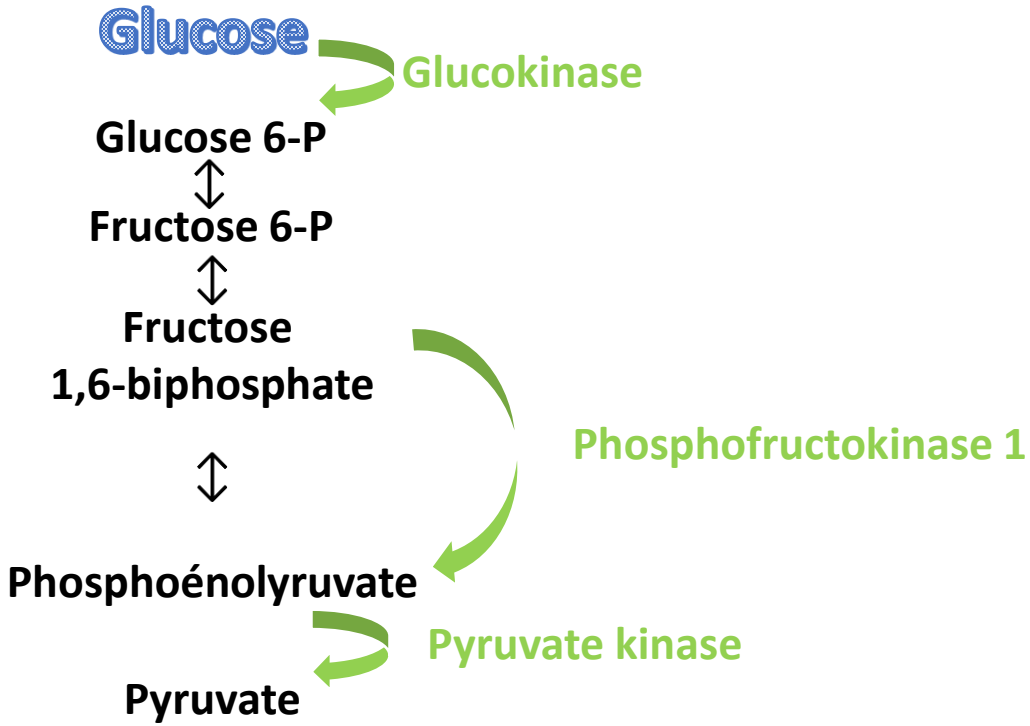
Glycogène



Voie des pentoses

D – Glycolyse dans le foie

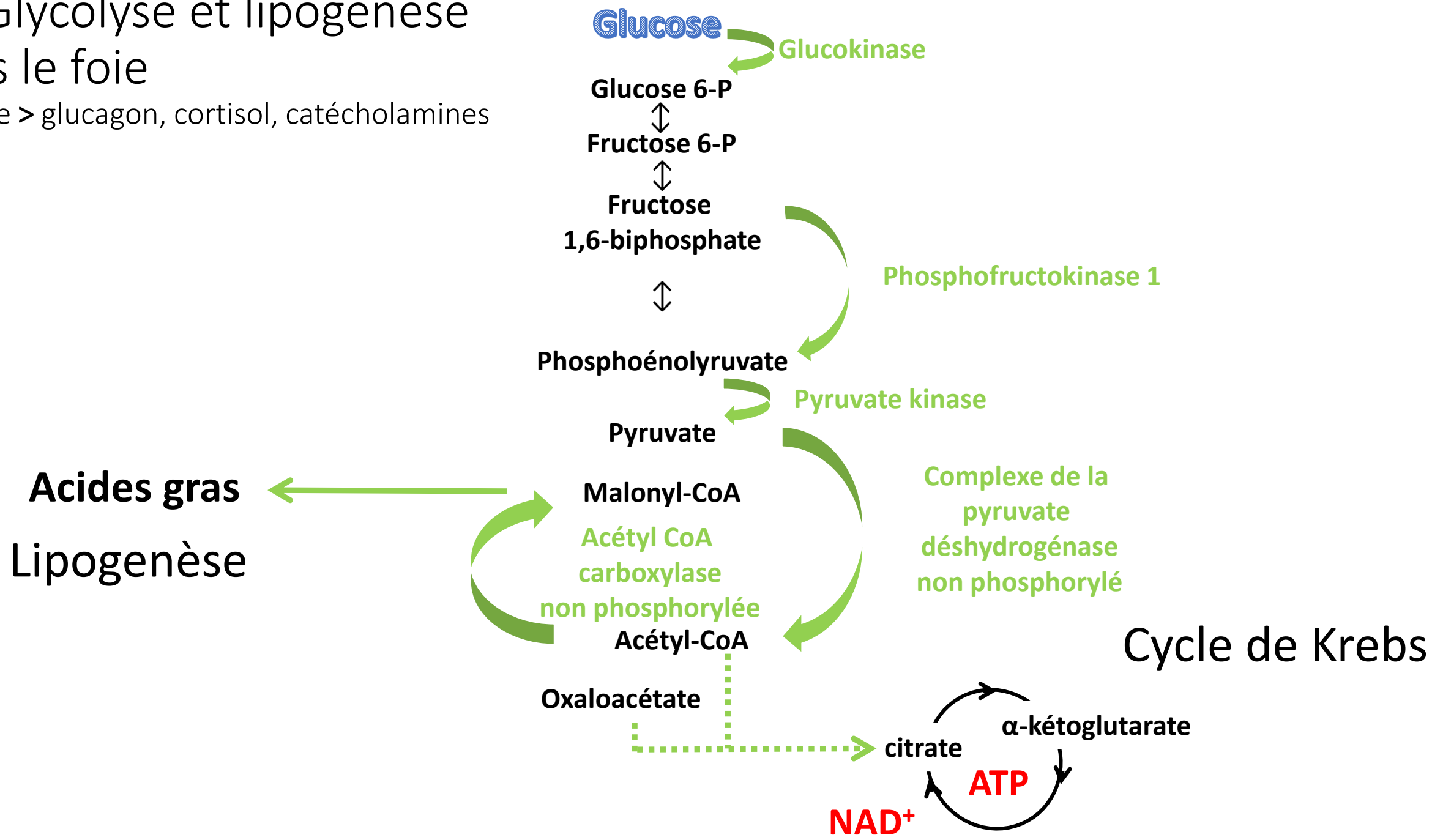
insuline **>** glucagon, cortisol, catécholamines



Glycolyse

D - Glycolyse et lipogenèse dans le foie

insuline **>** glucagon, cortisol, catécholamines



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

Lipoprotéines

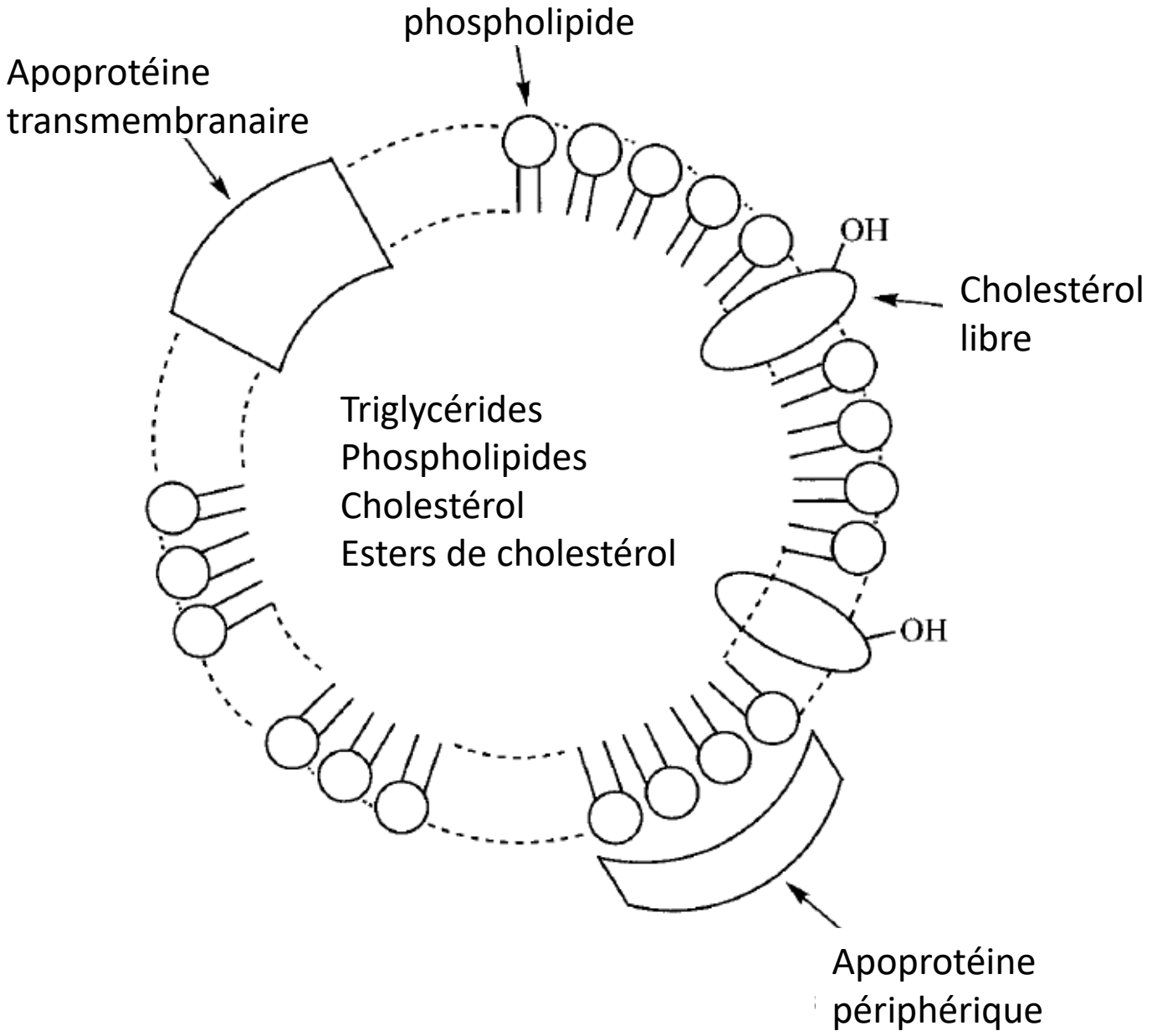
CHYLOMICRONS

HDL

VLDL

REMNANTS

LDL

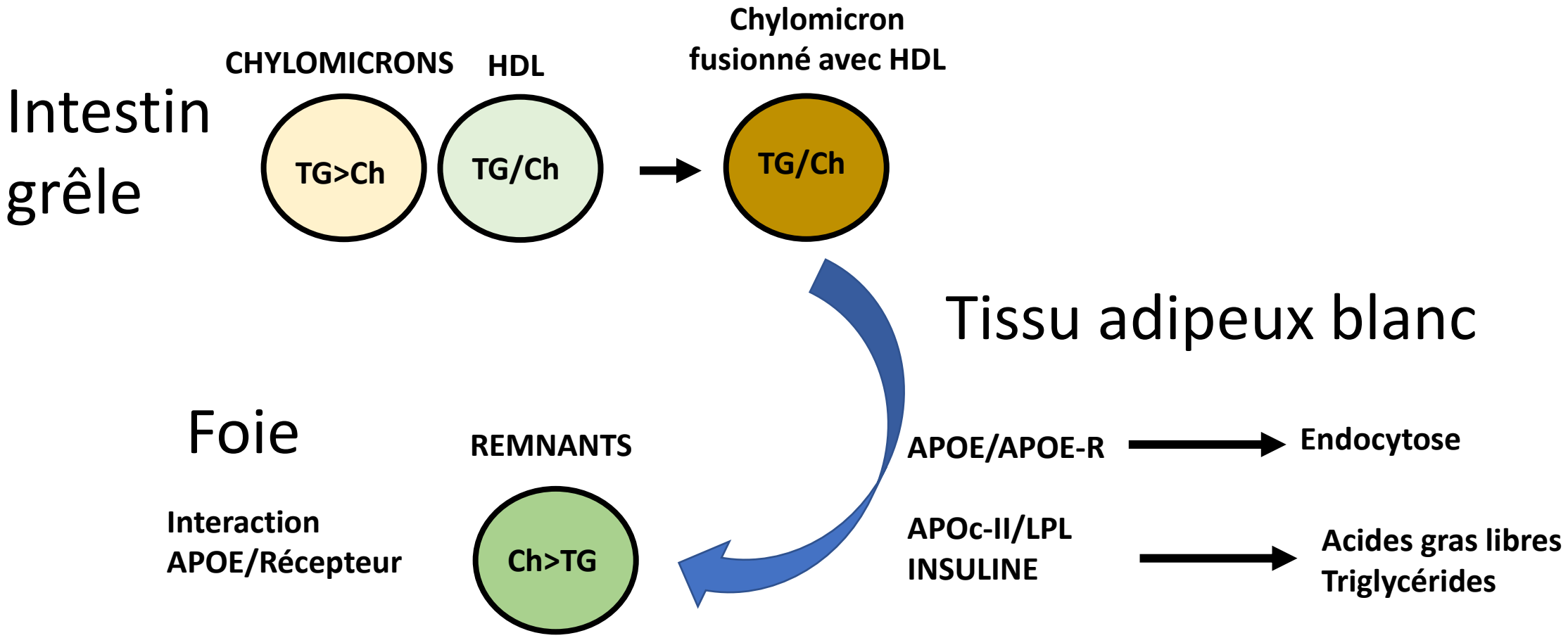


Apoprotéines :

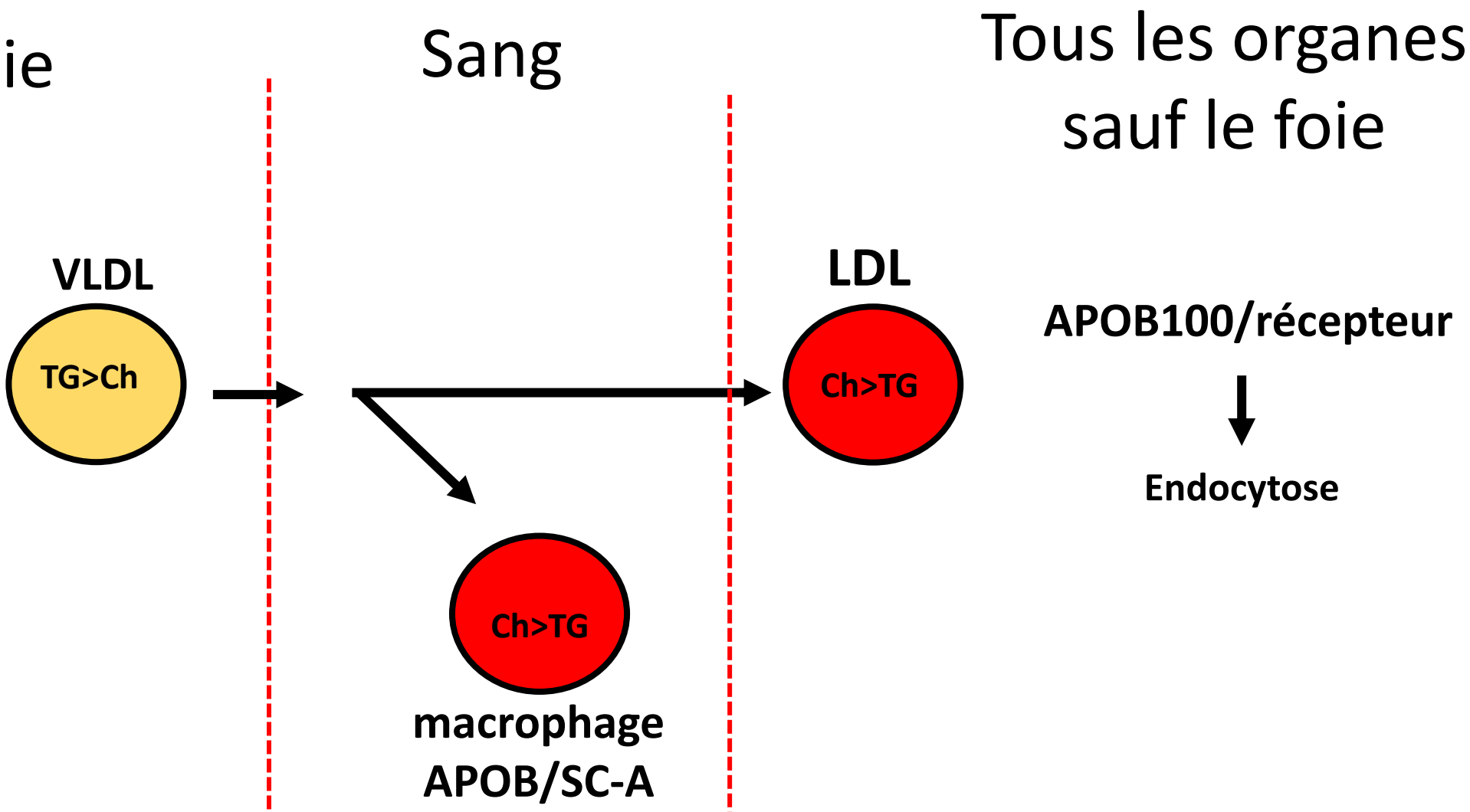
-Reconnaissance des lipoprotéines par des récepteurs membranaires

-Stabilisation des lipoprotéines

E - Chylomicrons (absorption intestinale)



E - VLDL / LDL


Foie
Sang
Tous les organes sauf le foie
VLDL
TG>Ch
LDL
Ch>TG
APOB100/récepteur
Endocytose
Ch>TG
macrophage
APOB/SC-A

E – localisation pathologique du cholestérol = plaques d'athérome

« Bon cholestérol » dans les HDL

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

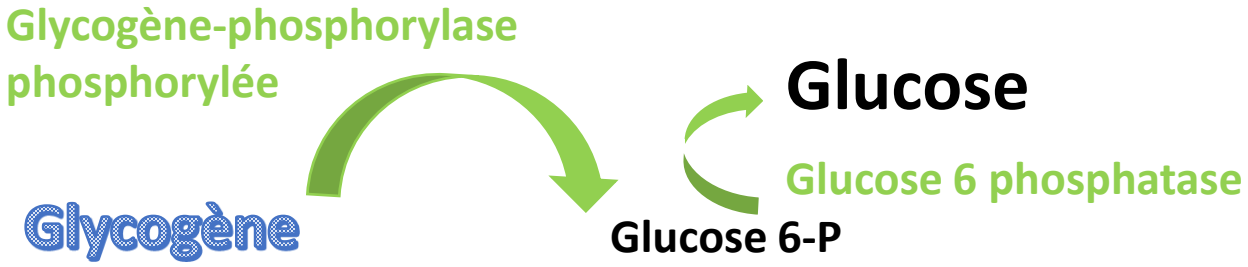
« Mauvais cholestérol » dans les LDL

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

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

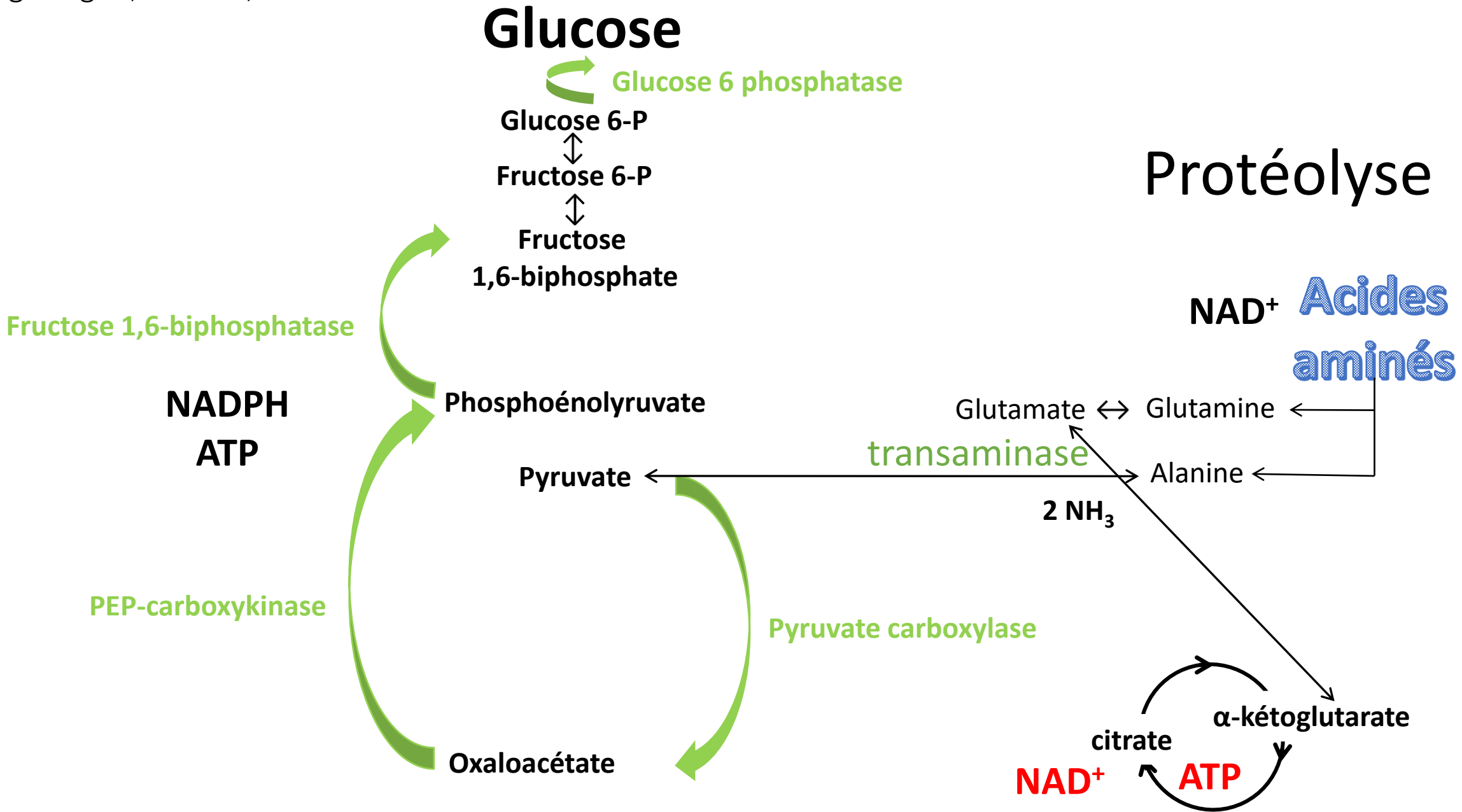
F - Glycogénolyse hépatique

insuline < glucagon, cortisol, catécholamines



F - Néoglucogenèse hépatique

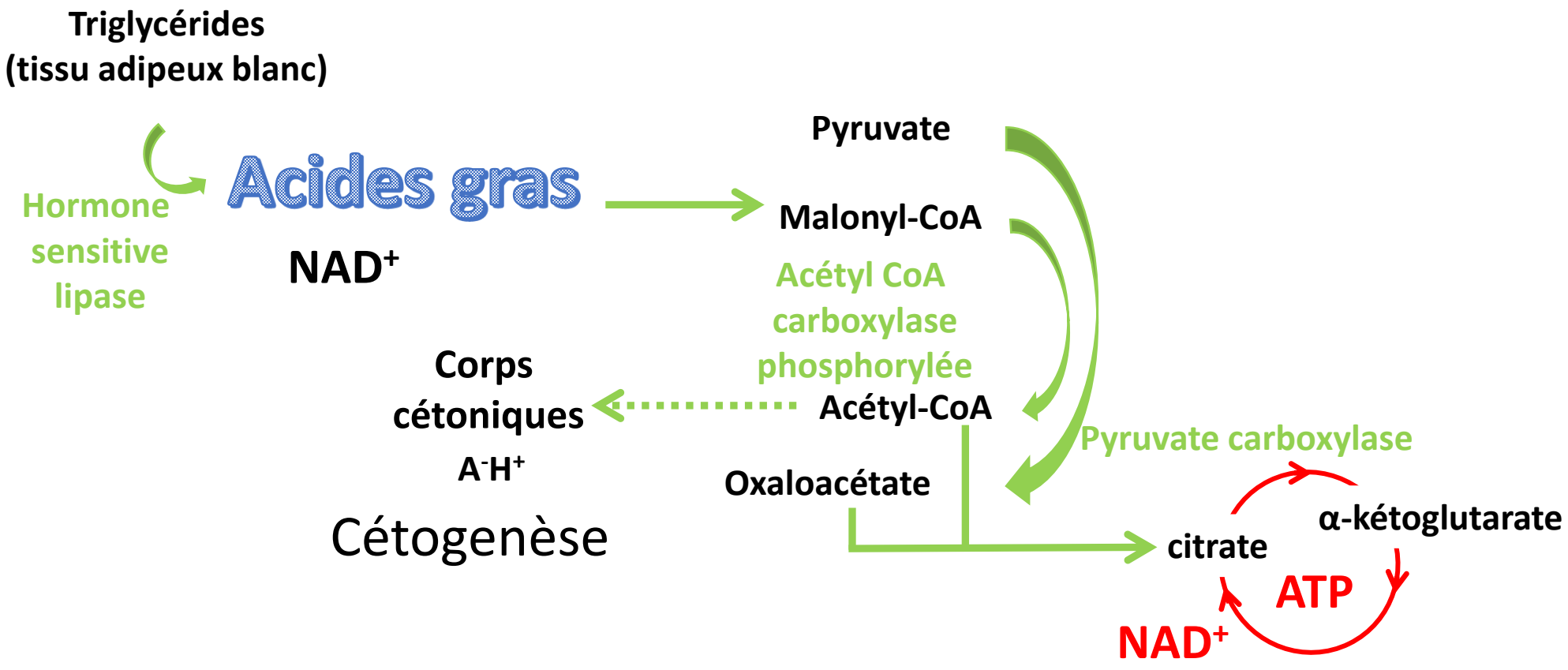
insuline < glucagon, cortisol, catécholamines



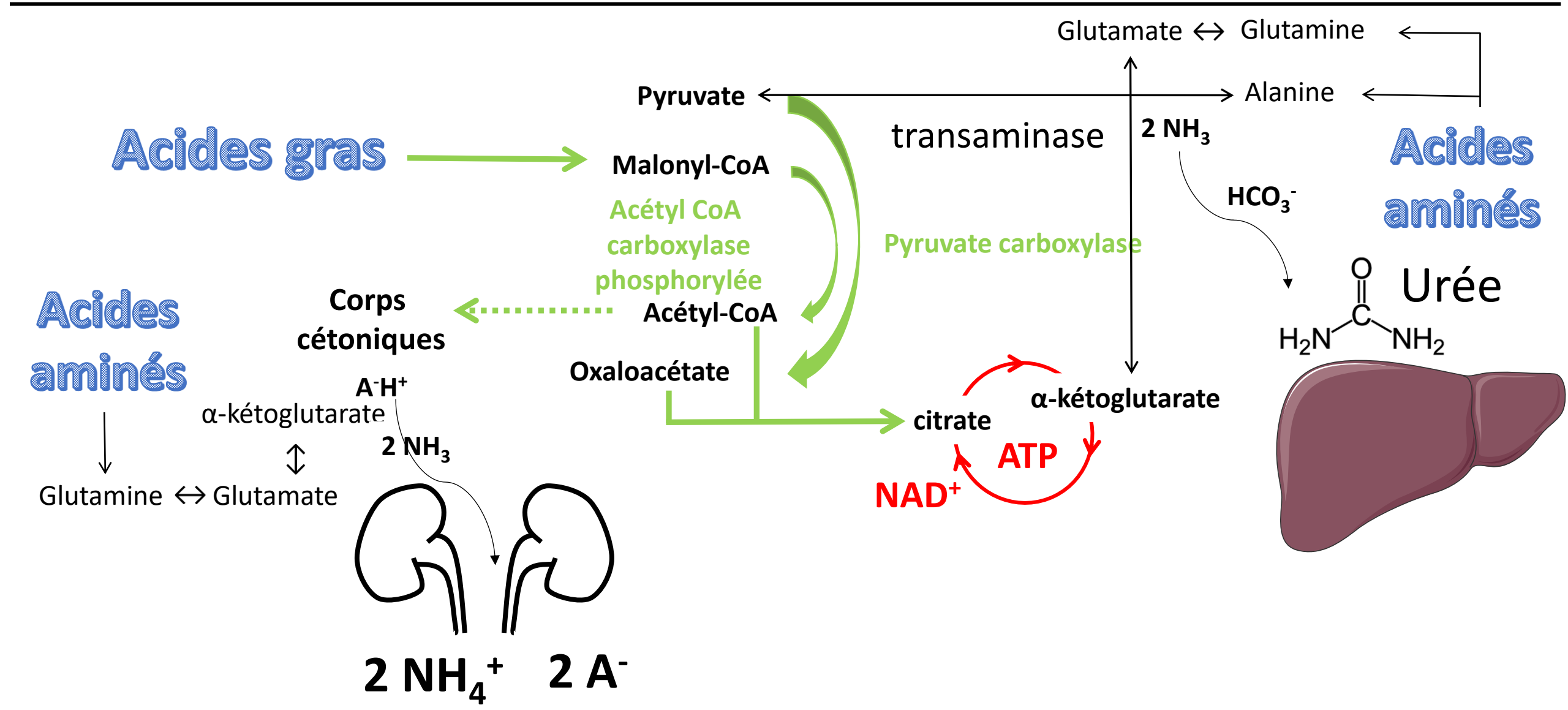
F - Lipolyse hépatique

insuline < glucagon, cortisol, catécholamines

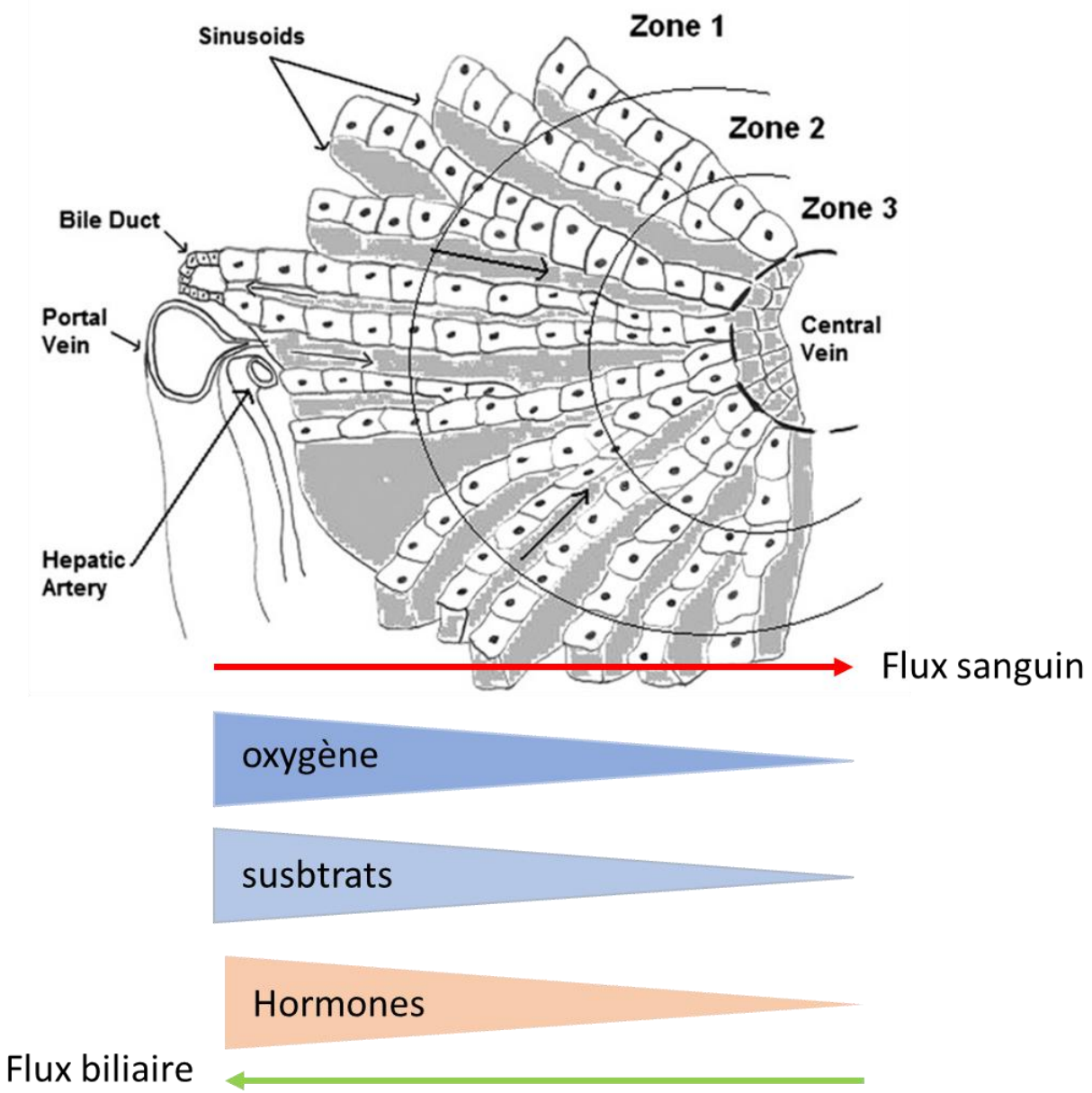
Lipolyse



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



F - Zonation de l'activité hépatique



Zone 1

Lipolyse pour l'ATP

Néoglucogenèse

Synthèse des protéines

Lipogenèse

Glycogénogenèse

Synthèse de l'urée

Synthèse du cholestérol

Zone 3

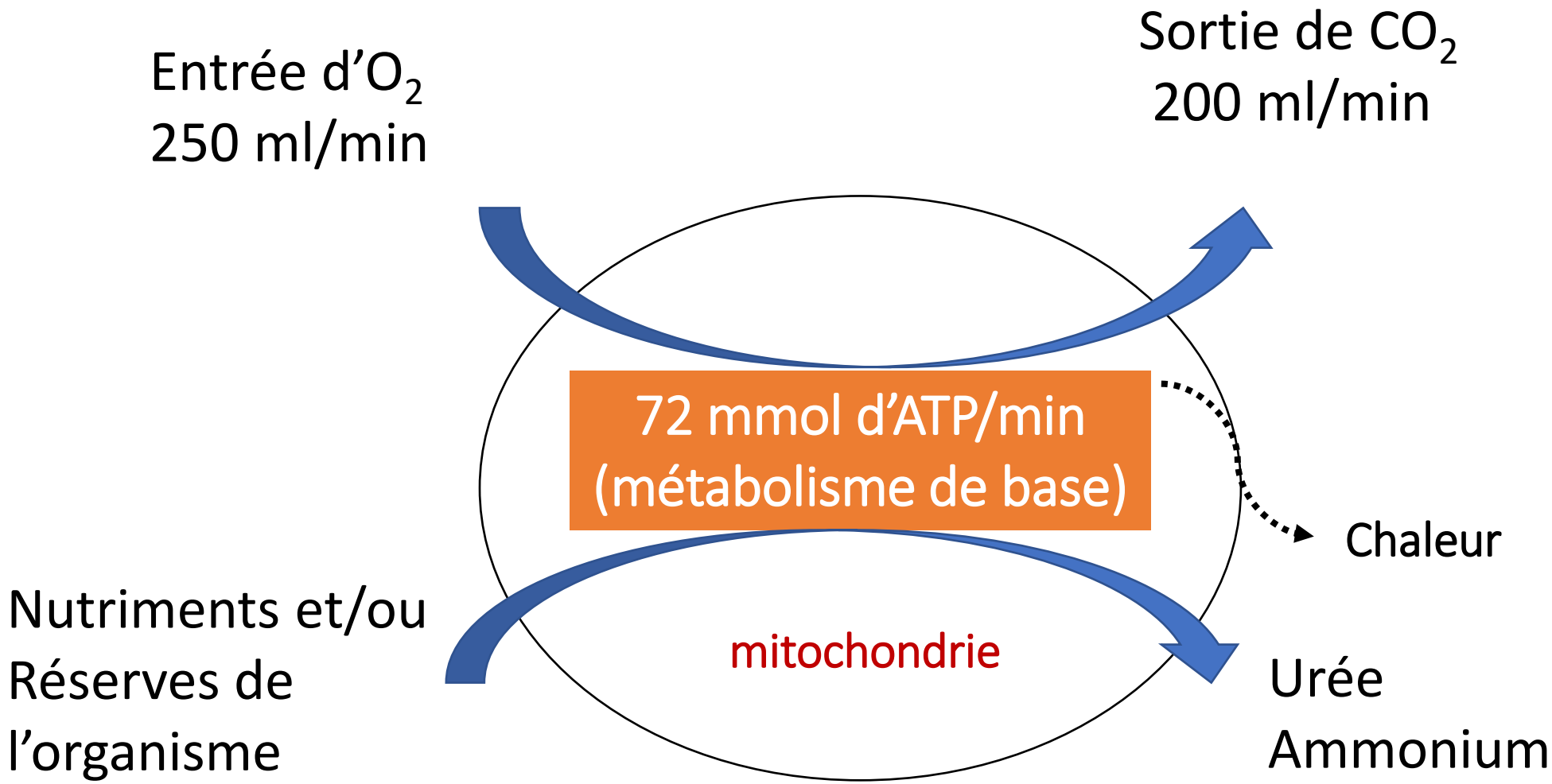
Glycolyse } pour l'ATP

Lipolyse }

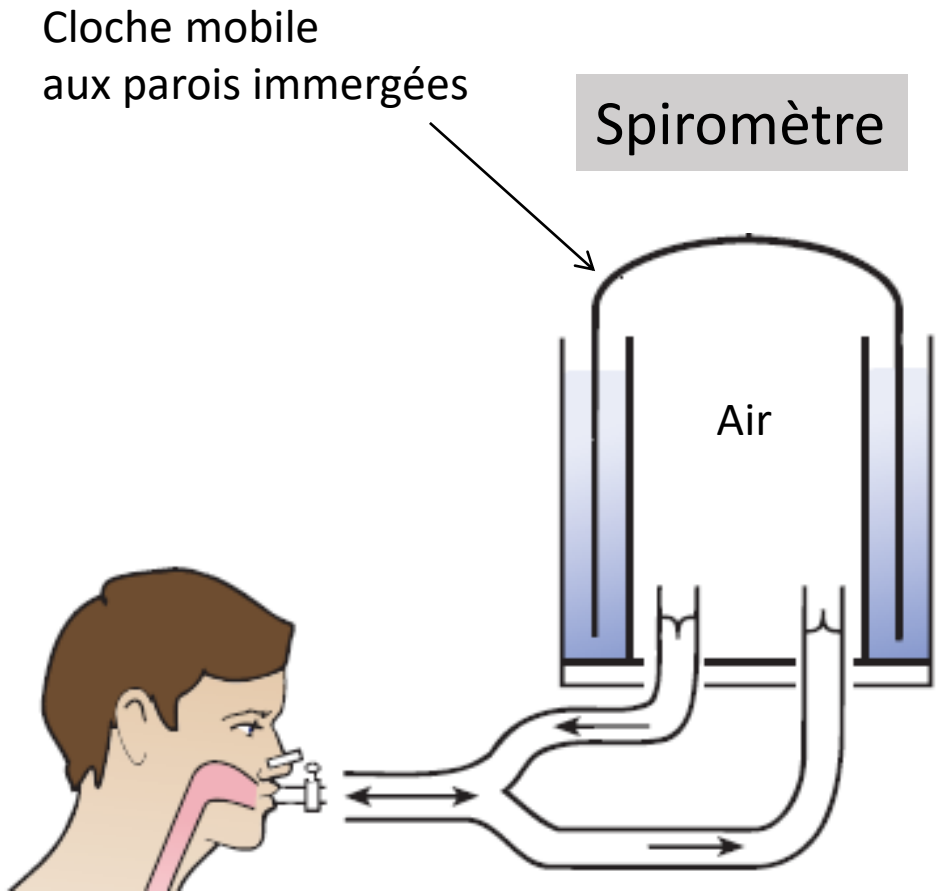
Élimination des xénobiotiques

Production d'acides biliaires

G - Respiration cellulaire



G - Respiration



Respiration

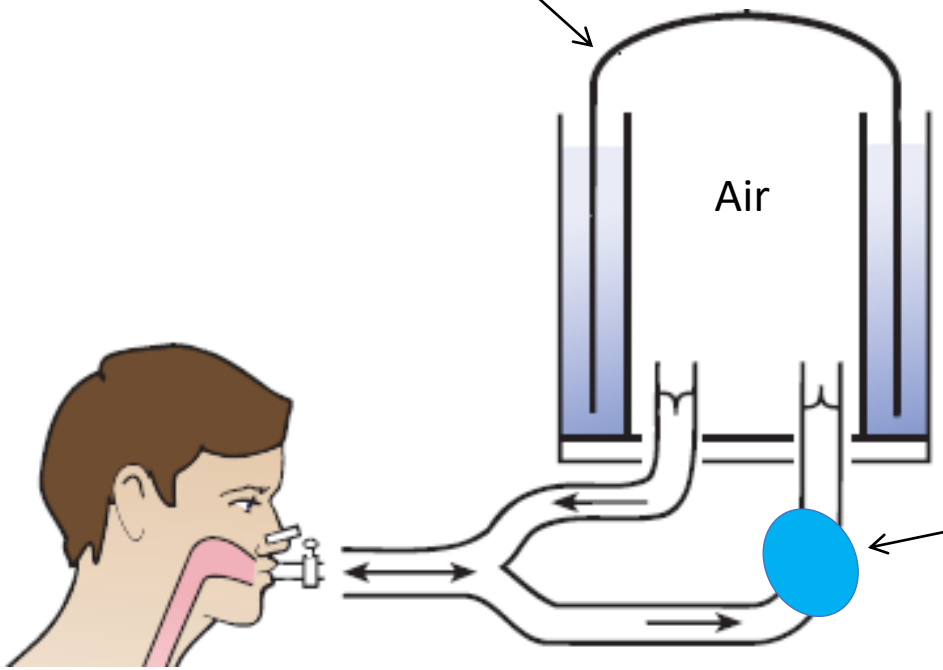
Consommation d'O_2 =
↘ du volume sous cloche

Production de CO_2 =
↗ du volume sous cloche.

G - Respiration

Cloche mobile
aux parois immergées

Spiromètre



Chaux sodée = piège à CO_2

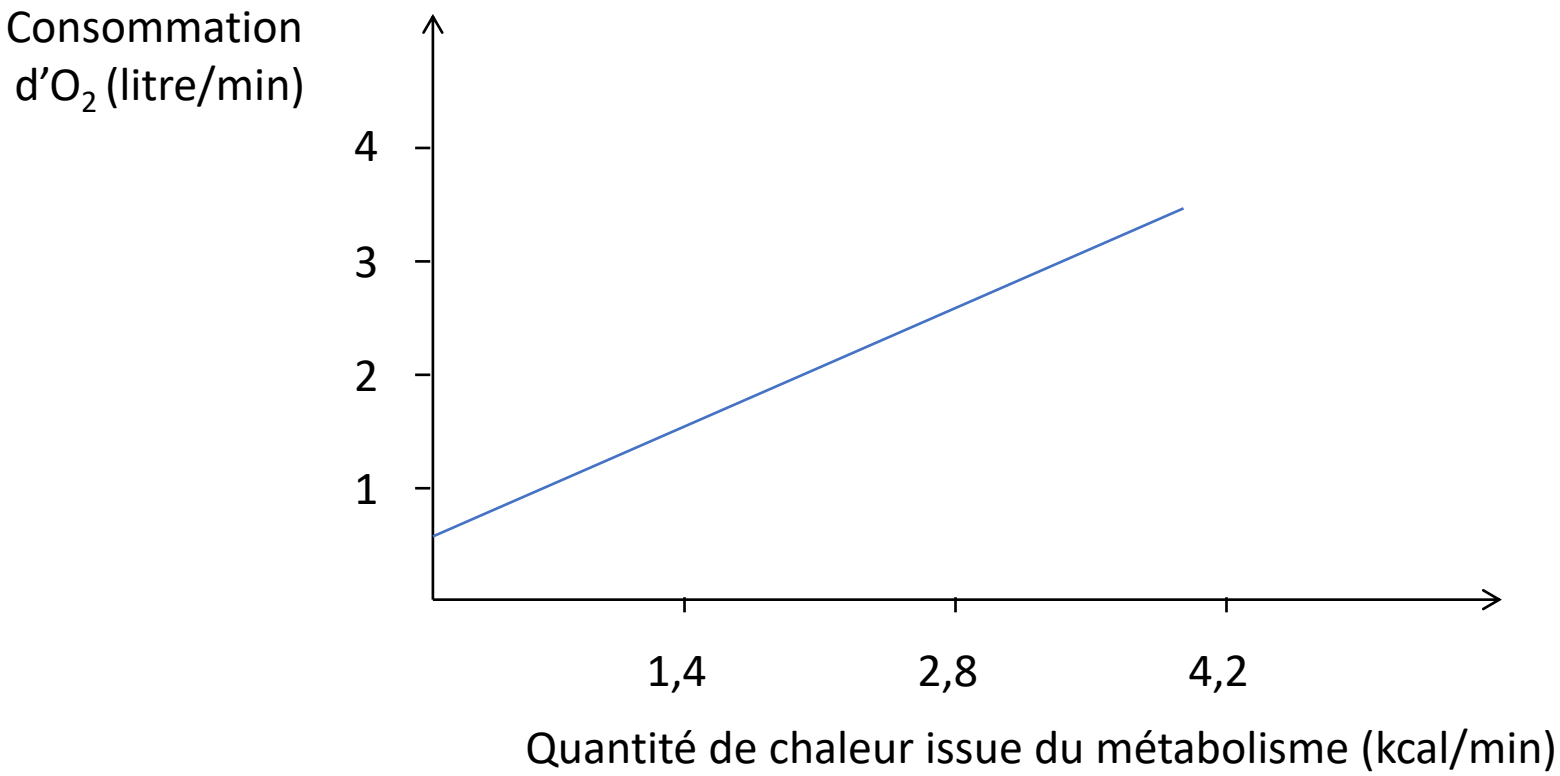
En piégeant le CO_2, le volume d'air diminue proportionnellement à la consommation d'oxygène.

250 ml/min

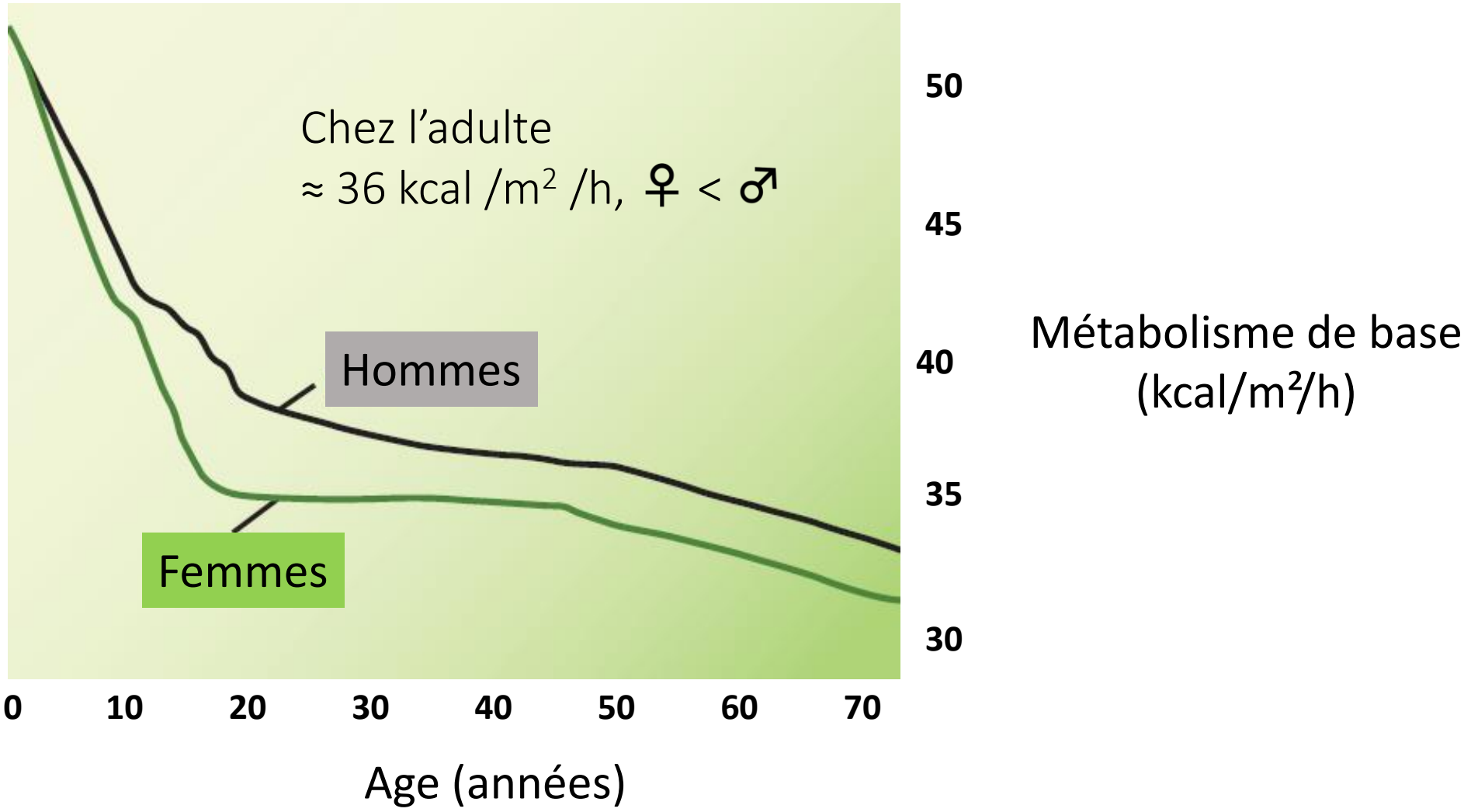
En comparant les variations de volume avant et après piégeage du CO_2, on mesure la production de CO_2.

200 ml/min

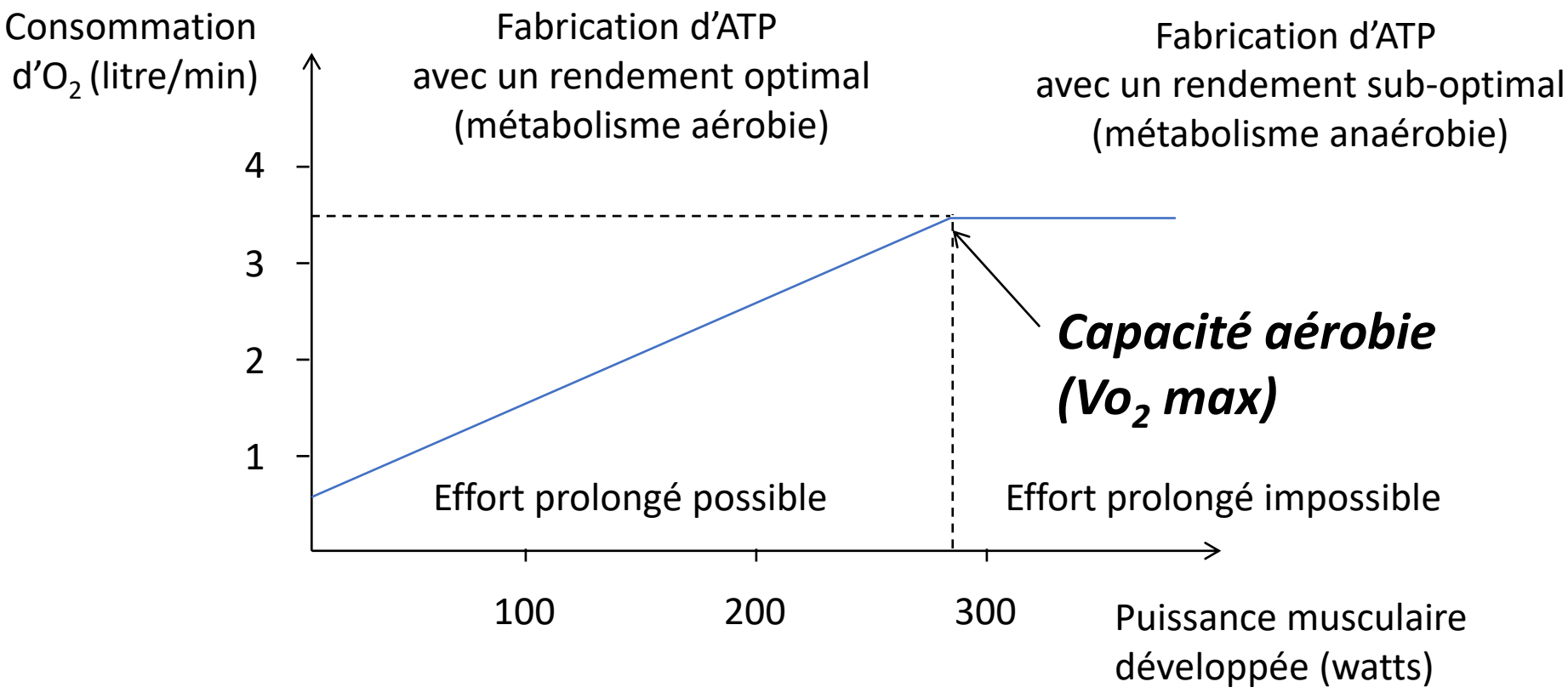
G - Consommation d'oxygène et intensité du métabolisme mesurée par l'émission de chaleur (dissipation d'énergie)



G - Métabolisme de base = dépense énergétique inéluctable



G - Effort musculaire et consommation d'oxygène



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

Consommation d'ATP pour la contraction musculaire

↘ Ratio ATP/ADP

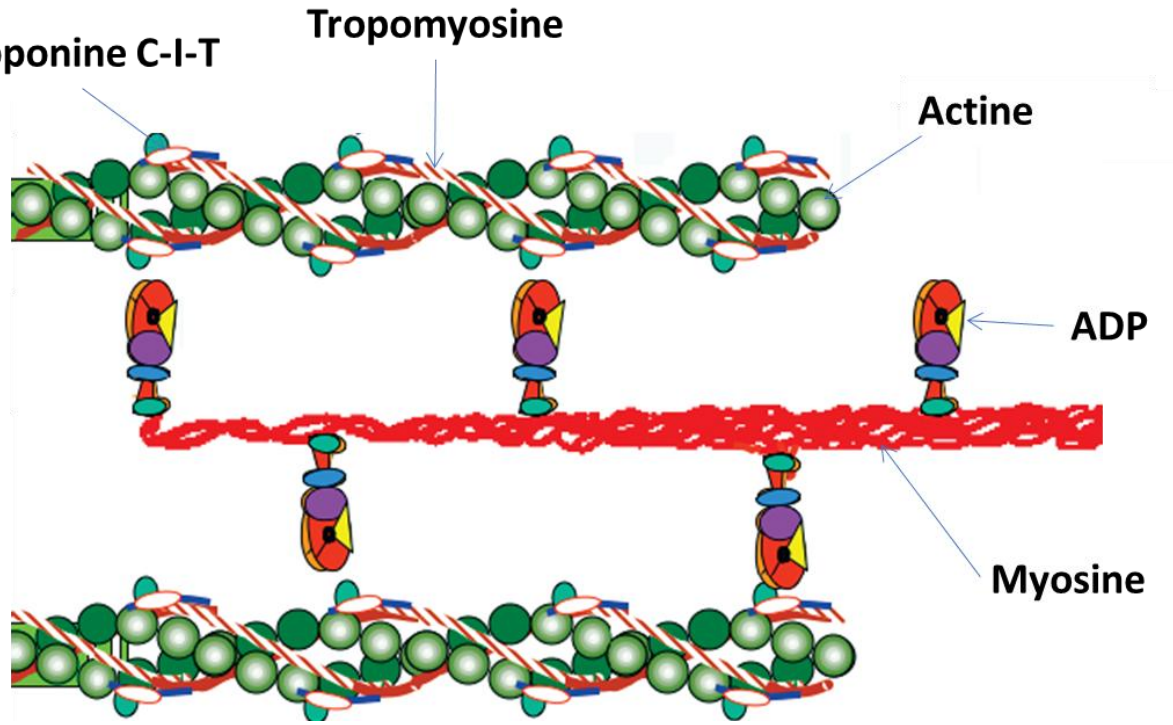
Activation de l'AMP kinase

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

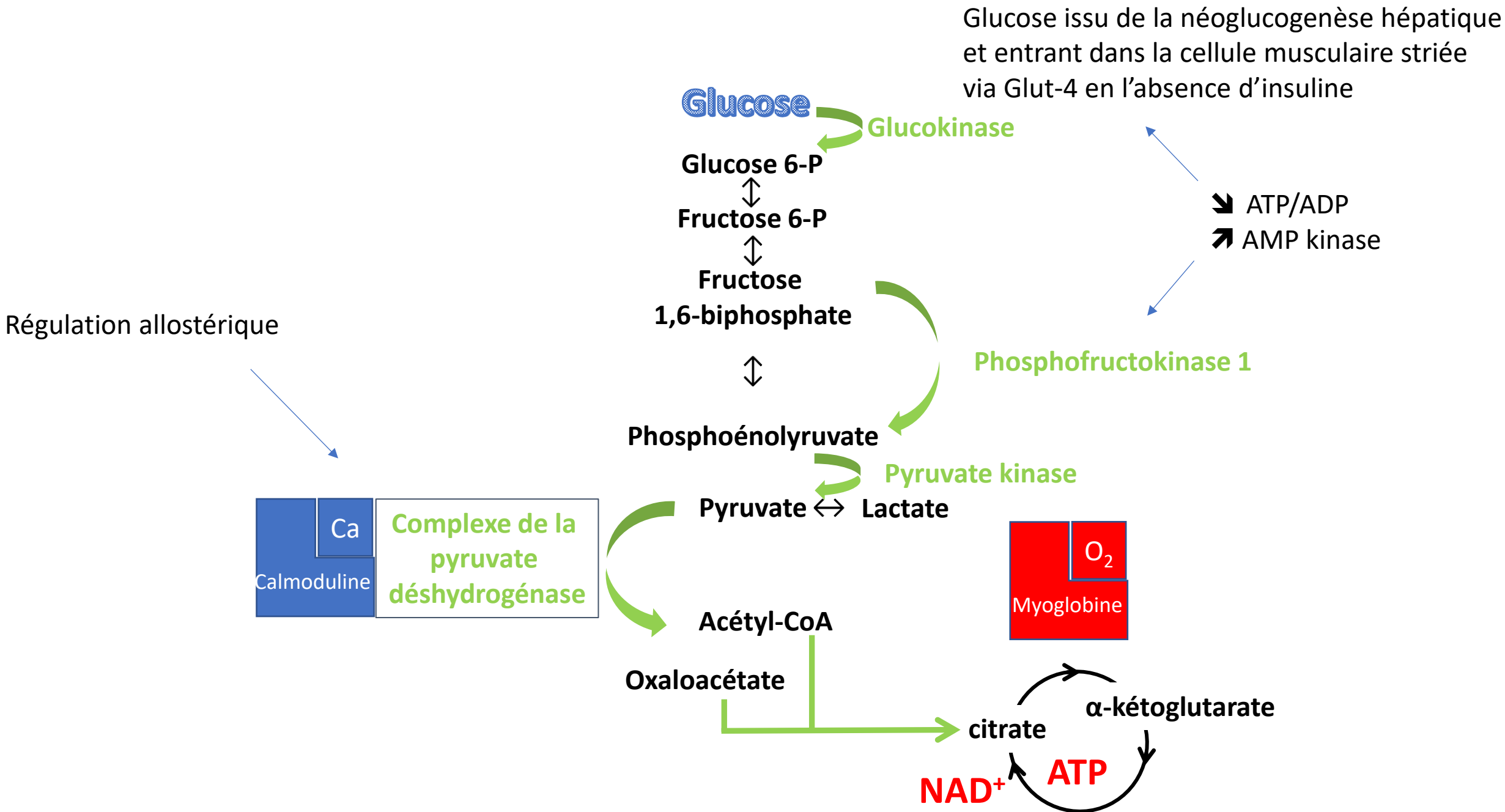
Stimulation de la glycolyse via PFK-1

G - Dépolarisation membranaire = entrée de calcium

Calcium / troponine
Fixation « calcium / troponine » sur la tropomyosine
Libération des sites de fixation de l'actine pour la myosine
Fixation de la myosine
Hydrolyse de l'ATP
Bascules des têtes de myosine (contraction)

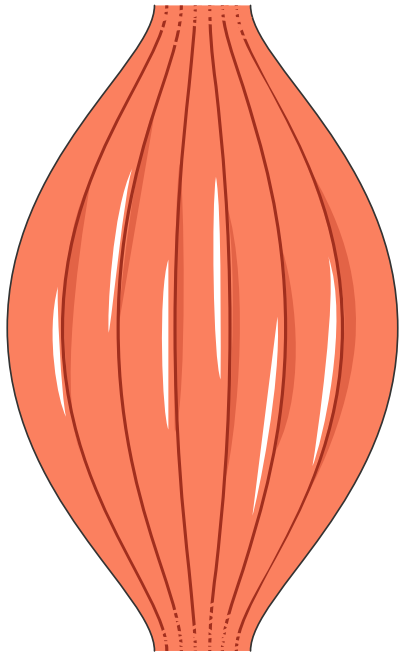


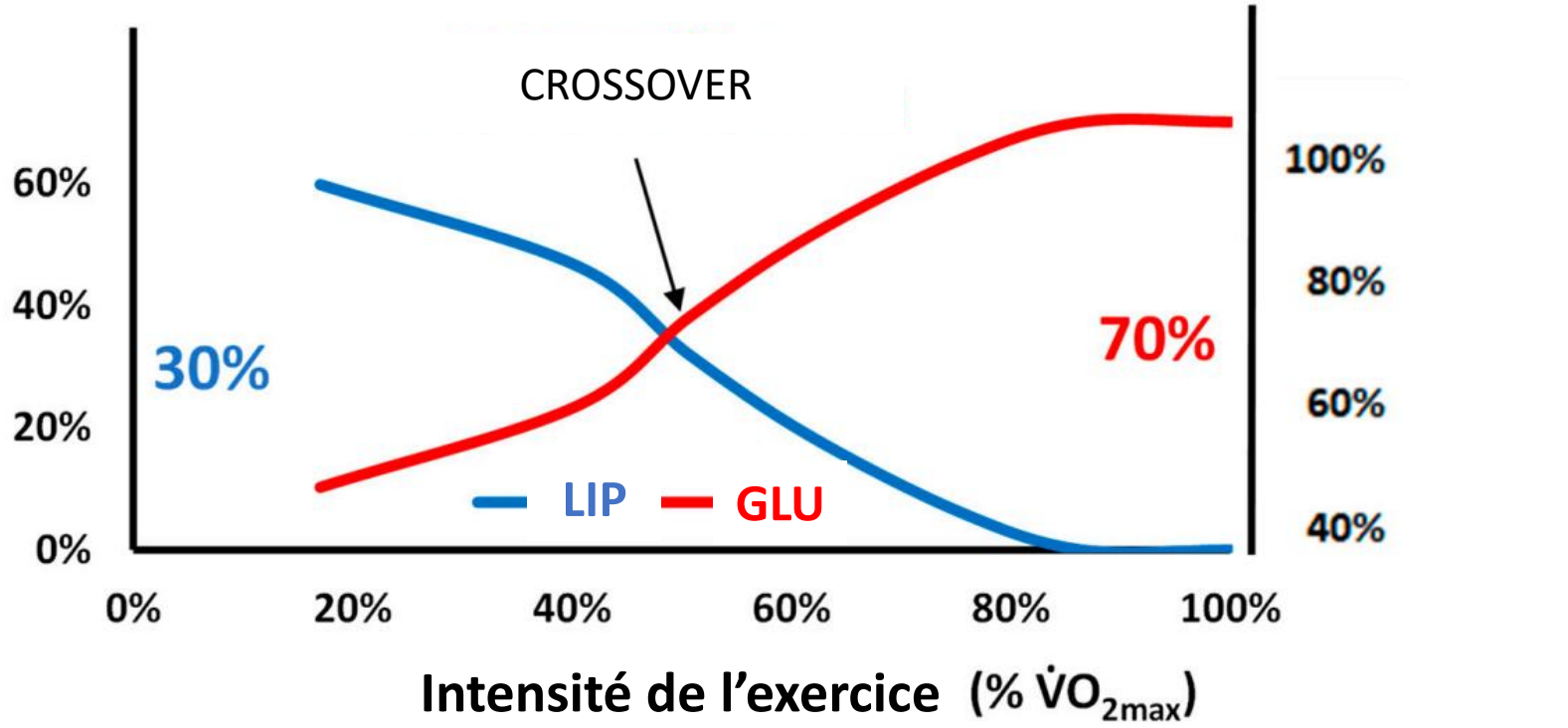
G- Glycolyse en l'absence d'insuline dans les muscles striés squelettiques



G - Muscle strié squelettique

Insuline<glucagon, cortisol, catécholamines





H - L’anhydrase carbonique = enzyme de multiples compartiments

Sécrétion épithéliale (régulation du pH du tube digestif)

Transport du gaz carbonique

Rappel des cours précédents

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

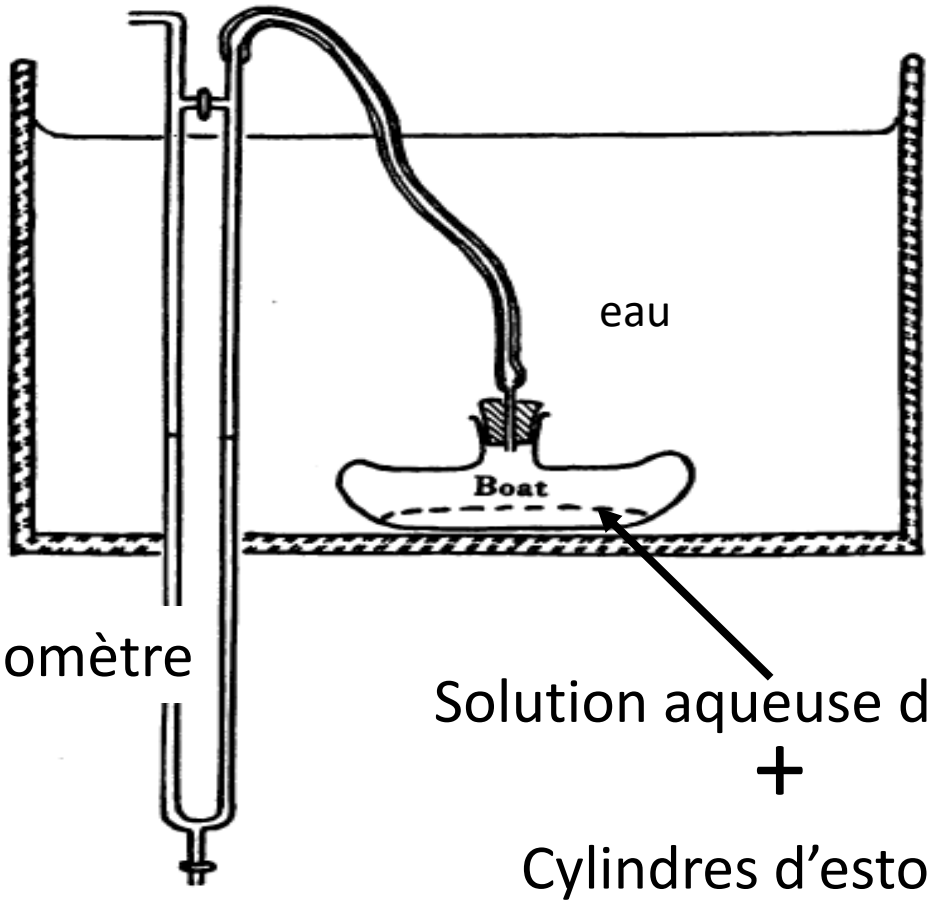
Réaction d'hydratation — Dissociation ionique

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

Histoire de la découverte de l'anhydrase carbonique

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

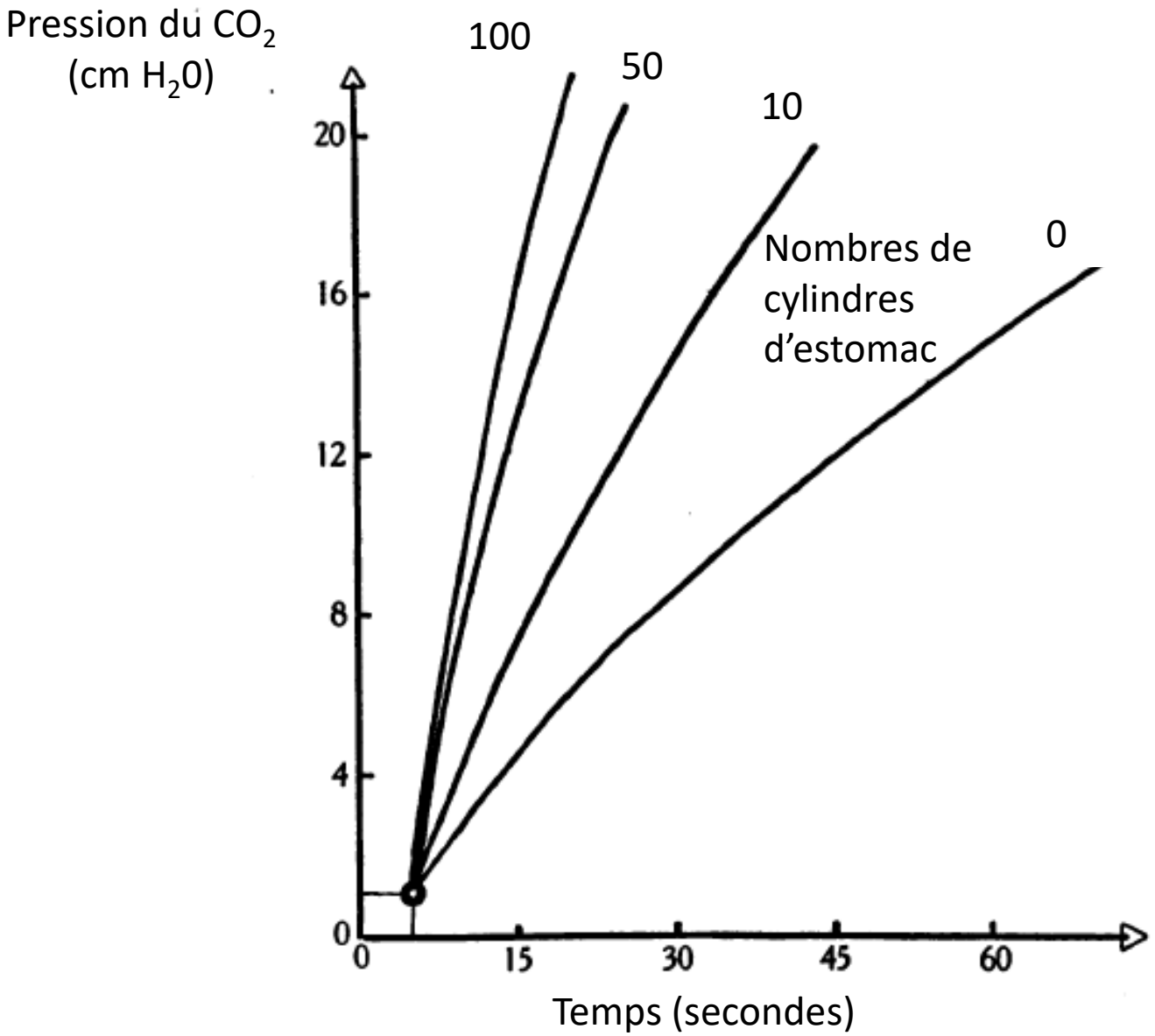
H - Montage expérimental



Réaction d'hydratation

Dissociation ionique

$$OH^- + Na^+ + CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 + NaHCO_3 \leftrightarrow Na^+ + OH^- + H^+ + HCO_3^-$$

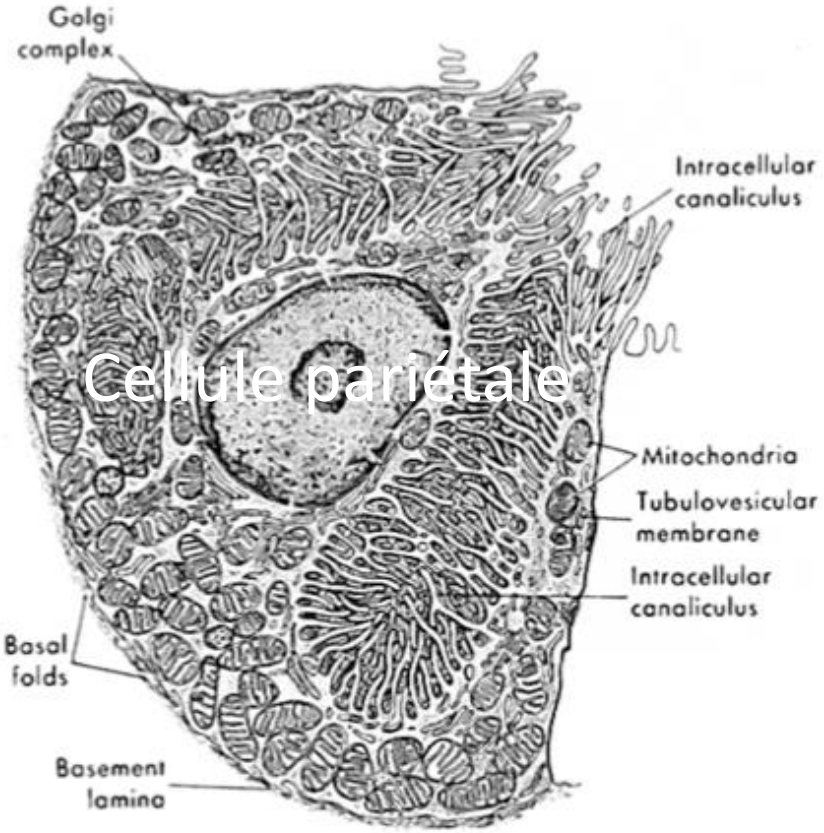


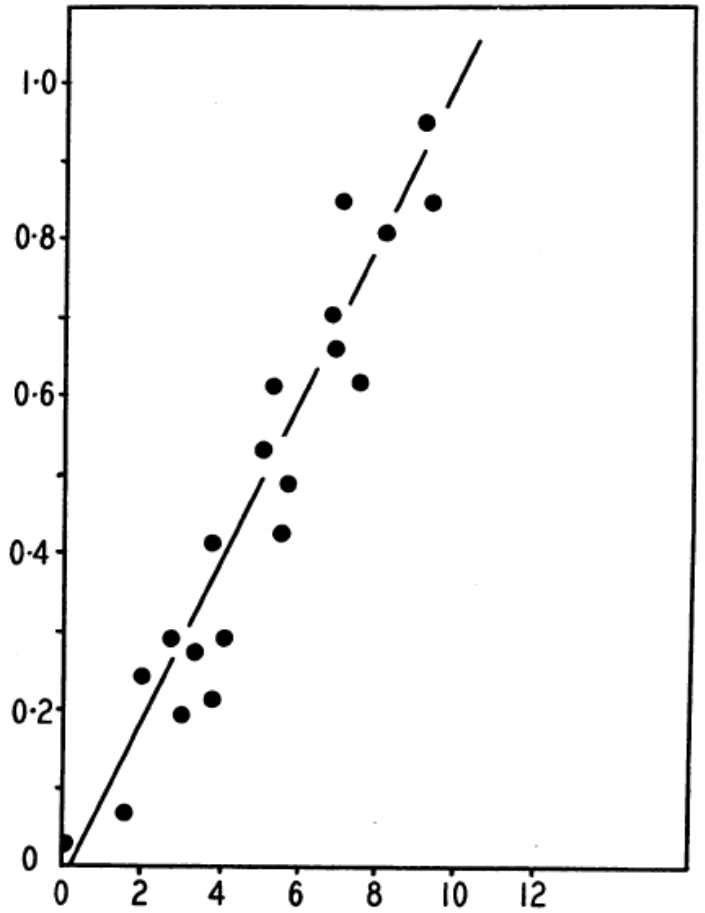
Mesure manométrique de la production de CO_2

Estimation de l'activité enzymatique des cylindres d'estomac

Quelle cellule gastrique produit l'enzyme ?

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





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

Est-ce une protéine qui favorise la production de $C0_2$?

Cylindres gastriques à 60° pendant 30 minutes

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

Nature protéique de l'accélérateur ➔ anhydrase carbonique

Réaction d'hydratation accélérée par AC

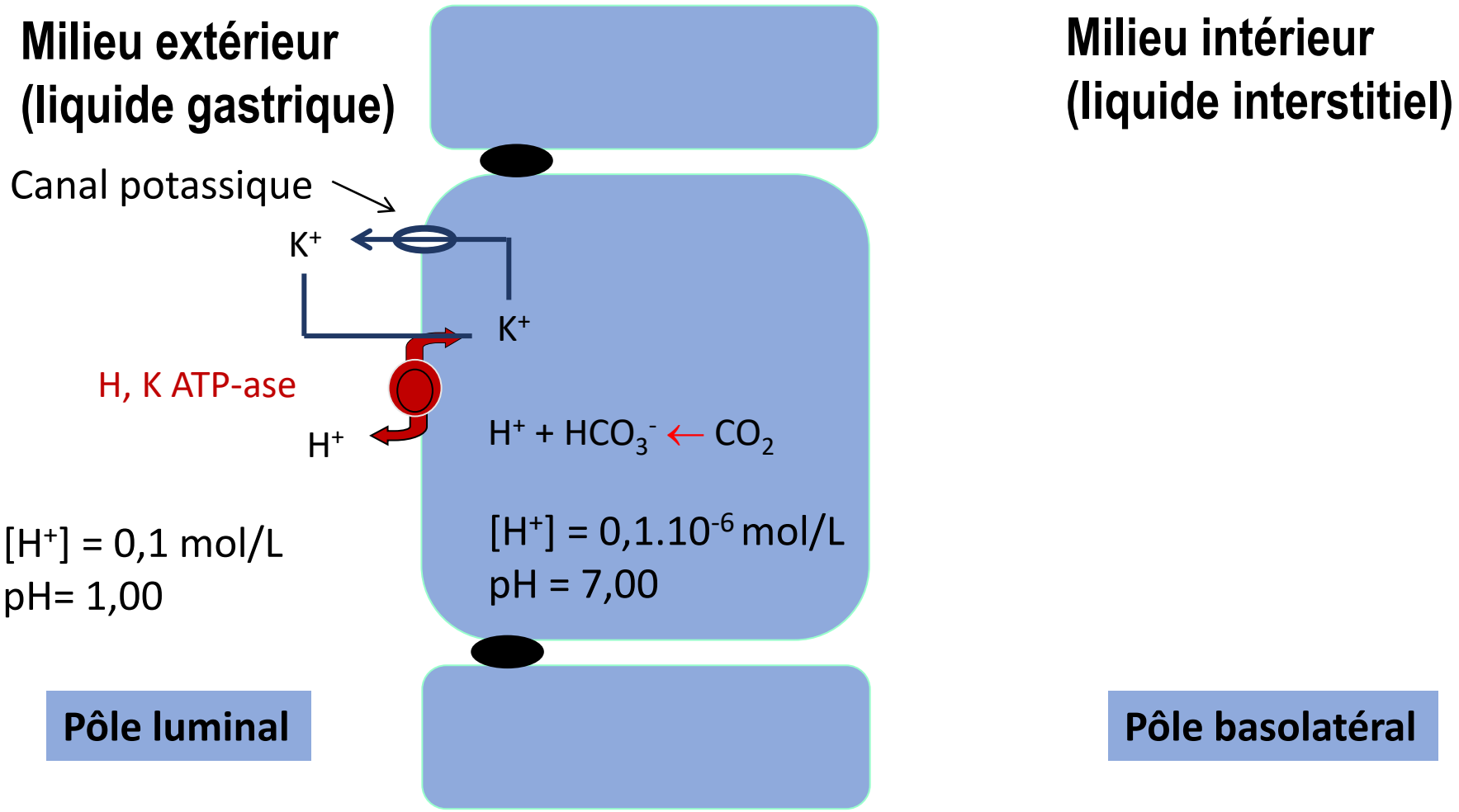
Dissociation ionique

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

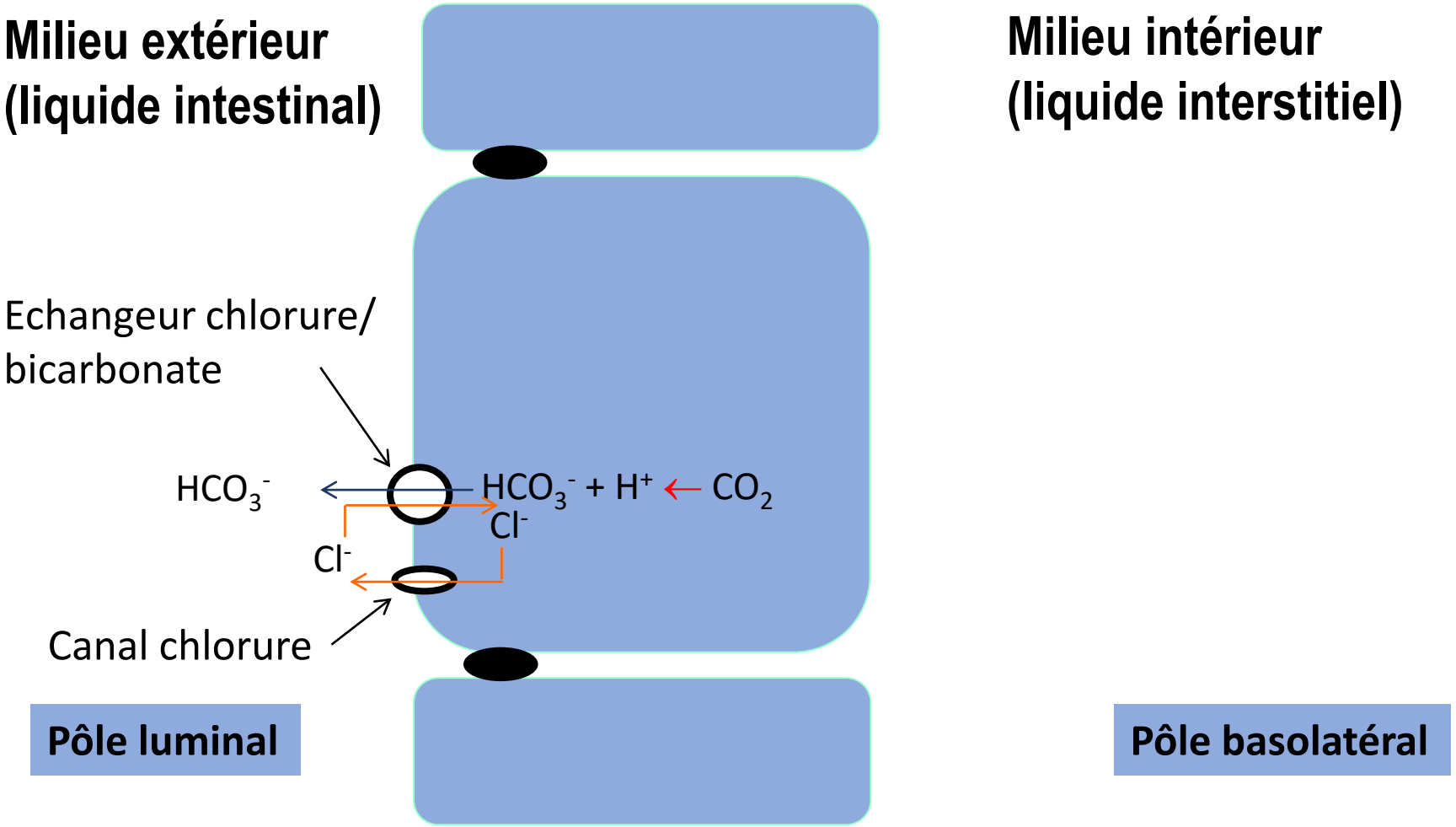
H- Rôle de l’anhydrase carbonique dans le tube digestif

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

H - Sécrétion d'HCl gastrique



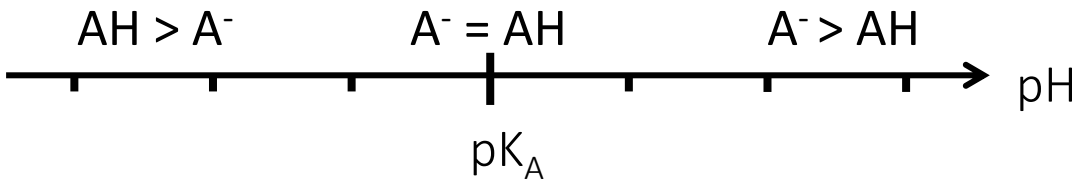
H - Sécrétion pancréatique de bicarbonate dans le duodénum



H - Ajustement du pH de la lumière digestive

Intestin grêle

Tamponner l'acidité gastrique



$pK_A = 6,10$

$H^+ + HCO_3^- \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H_2O + CO_2$

H - Une expérience sans danger…

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

Etudiant affamé → Vidange vésicale ← Etudiant assoiffé

Bouillon de viande = 1 litre → Vidange vésicale ← Eau plate = 1 litre

pH urinaire = 8 pH urinaire = 5

Vague alcaline postprandiale

H - Conséquences médicales

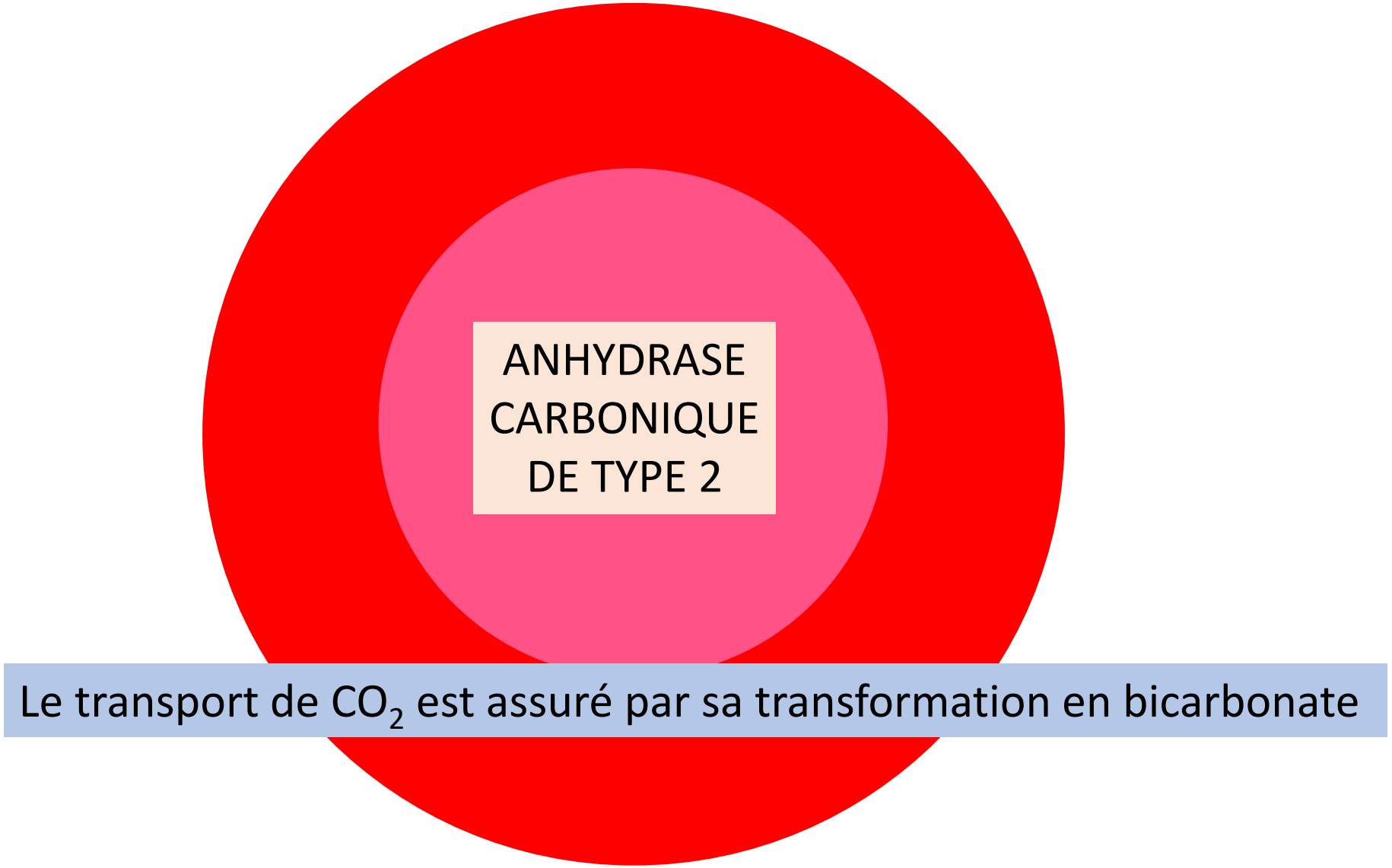
Vomissements

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

Diarrhée

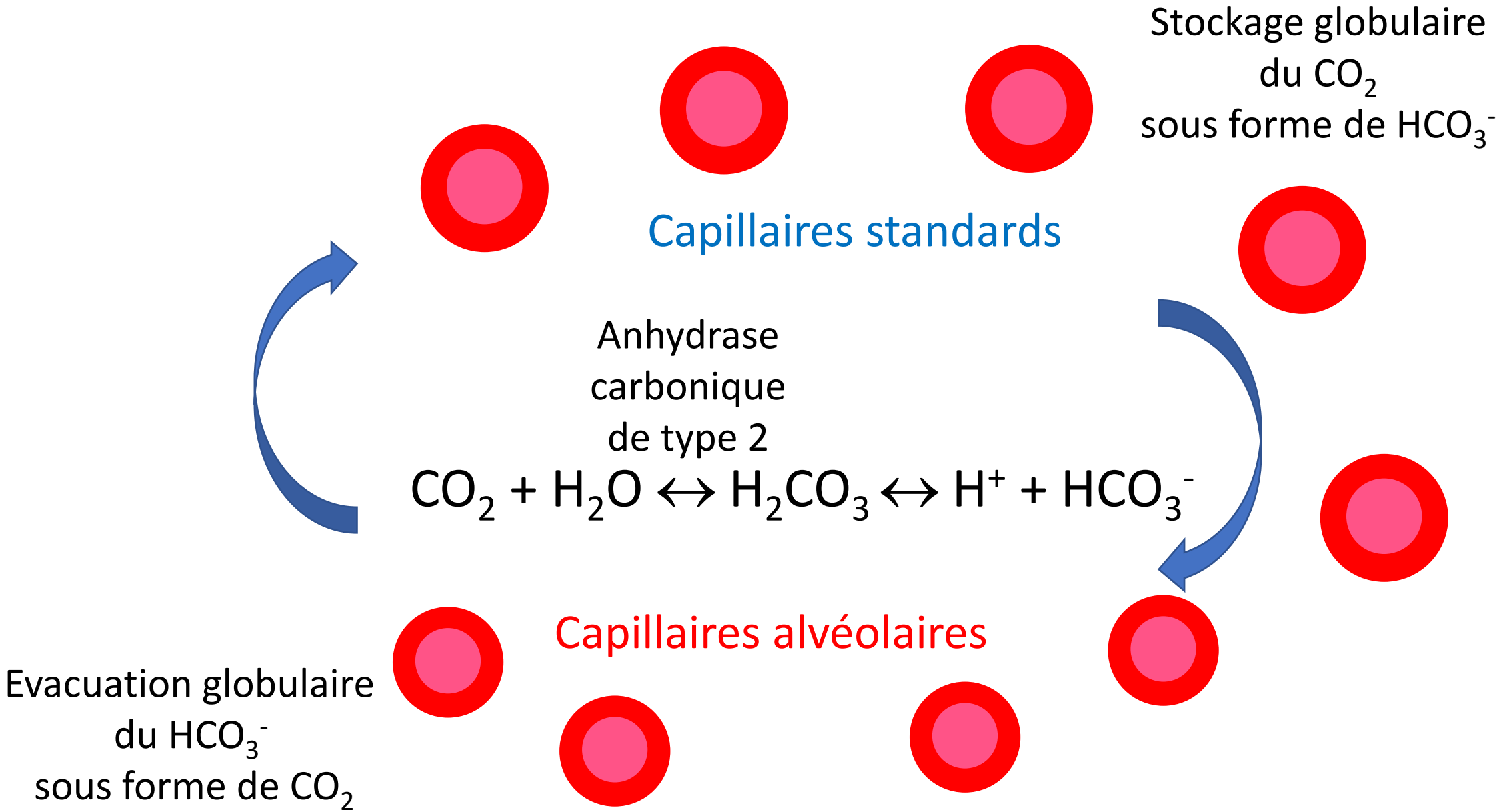
Perte de bicarbonates
Diminution de la concentration de bicarbonate dans l'intestin;
Augmentation de leur production et de celle des protons.
$\rightarrow$ *Acidification du milieu intérieur*

H - Rôle de l’anhydrase carbonique dans les hématies

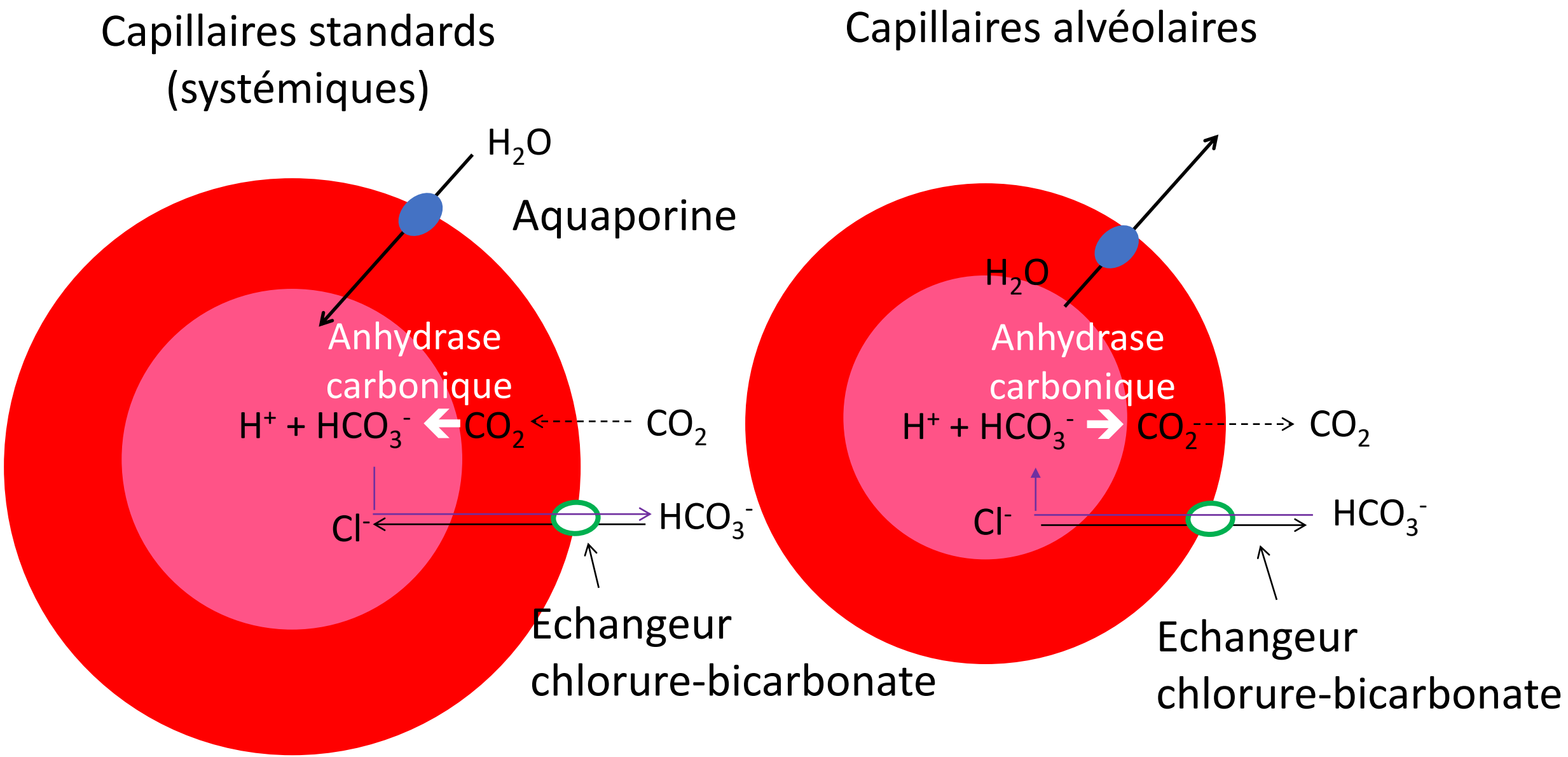


Le transport de CO_2 est assuré par sa transformation en bicarbonate

H - Rôle de l'anhydrase carbonique dans les hématies



H - Transport de CO_2 par les hématies



I - Bilan énergétique

- Prise de poids de 400 g en 15 jours
- Accumulation de tissu adipeux
- L’énergie libre correspondante est de 3600 kcal.
- L’énergie libre d’un gramme de lipide 9 kcal/g
- Ici : 400 g x 9 kcal/g = 3600 kcal

I - Bilan énergétique

- Energie libre d’origine alimentaire : 3100 kcal/jour
- Donnée calculée en mesurant la consommation d’oxygène (643,2 L/j)
- Coefficient thermique de l’oxygène : 4,82 kcal/L
- Calcul 643,2 L/j X 4,82 kcal/L = 3100 kcal/jour.

I - Bilan énergétique

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

I - Alimentation équilibrée

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

I - Poids du corps : normal selon la taille

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

Poids normal ➔ $20 \leq IMC < 25$ kg/m²

Surpoids ➔ $25 \leq IMC < 30$ kg/m²

Maigreur ➔ $IMC < 20$ kg/m²

Obésité ➔ $IMC \geq 30$ kg/m²

Merci pour votre attention !

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

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR | FACULTÉ DE MÉDECINE