Compartimentalisation fonctionnelle des métabolismes

– Physio C –

Mesdames et messieurs, force et honneur pour ce dernier cours de la grande Physiologie ! Ne prenez pas peur face au nombre de pages : il y a énormément de révisions et peu de découvertes !

Ce cours est génial pour se replonger dans plein de notions différentes et voir si on les a vraiment comprises, c'est une espèce de session révision pratique, d'une pierre deux coups !

Je vous accompagne une dernière fois pour voyager dans ce superbe S1... Longue vie à la dynastie physiologie !



June flamboyante, Frederic Leighton, 1895

I. Liaisons covalentes

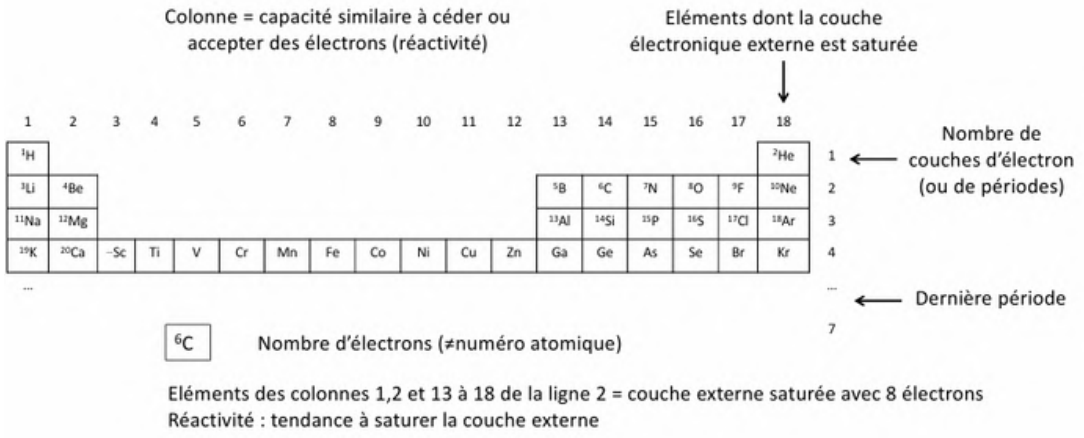
1) Propriétés chimiques des atomes

On va voir ensemble quelques rappels de chimie (top 2 matière du S1)…

Chaque ligne du tableau périodique est une période et chaque période correspond à une couche électronique :

- 1ère ligne = 1 couche électronique
- 2ème ligne = 2 couches électronique (*et ainsi de suite…*)

La colonne toute à droite du tableau contient des éléments dont la couche externe est **complète**. C'est ce vers quoi tendent tous les atomes : accumuler le nombre d'éléctrons maximums au niveau de leur couche pour atteindre une **stabilité** → saturer leur couche de **valence** qui correspond à la couche électronique externe. Ainsi, ce tableau prédit la **réactivité** des atomes.



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.

2) Formation de liaisons covalentes

La **réactivité** d'un atome c'est cette tendance à combler ses couches externes afin de se **stabiliser** et les électrons qui sont sur cette couche sont des électrons de VALENce qui forment des liaisons **coVALENtes**.

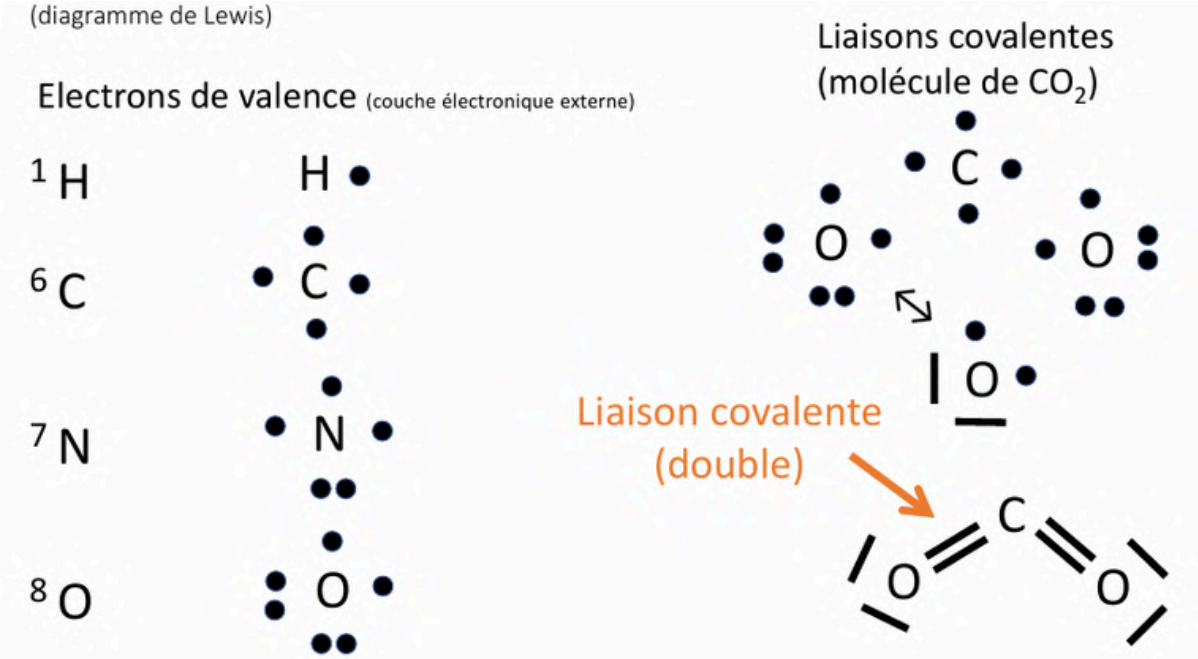
Les liaisons covalentes contiennent des formes **d'énergie**, cette énergie est **chimique** et c'est celle-ci qui va être mise en œuvre dans l'organisme, quand on va couper une liaison covalente, on va dégager une énergie **utilisable** ailleurs dans l'organisme : **l'ATP**, qui va être orientée selon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

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

Ces dernières 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 (*c'est ce que vous voyez en chimie avec la fameuse structure de Lewis*).



3) Composition des molécules simples

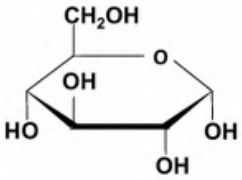
On va s'attarder dans cette partie à des molécules simples que vous avez surement croisés dans d'autres matières : glucides, lipides, acides aminés (*three headed goat*)

- Glucides : ils comportent de nombreux atomes d'oxygène, notamment dans les groupes **hydroxyle** (–OH). Ces groupes peuvent former des **liaisons hydrogène** avec l'eau, ce qui explique le caractère **hydrophile** des glucides, comme le glucose.

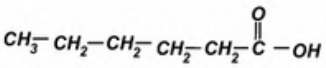
- Lipides : plus de carbones en grosse chaînes, les rendant ainsi **hydrophobes** (*c'est une question de polarité*).

- Acides aminés : ils contiennent notamment du carbone, de l'oxygène et de l'azote. Leur affinité pour l'eau **varie** principalement selon la nature de leur chaîne latérale, qui peut être **hydrophile** ou **hydrophobe**.

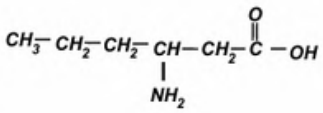
Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite



Glucide
carbone ≈ oxygène
hydrophile



Lipide
carbone > oxygène
hydrophobe



Acide aminé
carbone, oxygène, azote
Plutôt hydrophile

4) Energie de liaisons des molécules (Rappel)

Si on retourne au XIXème siècle, et que l'on fait brûler dans un système **calorimétrique** → bombe calorimétrique (de Berthelot), 1g de lipides, 1g de glucides et 1g de protides cela 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.

Dans l'oragnisme, l'utilisation de l'énergie de liaison ne passe pas par une **combustion** mais par **l'oxydation**, qui se produit dans l'eau. A noter que les lipides sont beaucoup plus calorifiques !

Dès que l'on brûle nos graisses et nos nutriments, c'est une analogie de 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.

A savoir : Il y a une différence avec les **protides**, en effet la présence d'atomes **d'azotes** (*au niveau des radicaux amines*) dans leurs chaines implique que l'oxydation ne sera pas totale dans notre organisme car nous sommes incapable (*contrairement aux bactéries*) d'utiliser l'azote pour en faire de l'énergie !

On va donc évacuer l'azote sous forme **d'urines** (*dans l'urée, dans l'ammonium…*) et va servir aux bactéries du microbiote pour proliférer et nous aider à digérer.

5) Composition corporelle

Si on regarde le **capital énergétique** d'un individu standard, il a à peu près 6kg de protéines, 15kg de tissus adipeux et 200g de glycogène dans le foie et le muscle. En réalité, on a bien plus de 6kg de protéines dans notre organisme puisqu'on a 40kg de muscles lorsqu'on est un individu standard !

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

Ainsi, Cela signifie que l'on ne va pas pouvoir utiliser toutes nos protéines à visée **énergétique**. Ces 6kg 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 **d'eau** et de **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 : supérieurs aux glucides en pourcentage du poids du corps
- Tissu adipeux (blanc, contrairement au TA brun qui consomme de l'énergie) : source d'énergie du corps humain pour fabriquer de **l'ATP** +++ tandis que l'on utlise beaucoup moins les glucides et 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 ses compartiments

IMPORTANT : on distingue **deux** types de réaction → **l'oxydation** et la **réduction**

6) Oxydation

L'oxydation c'est l'utilisation du **capital énergétique**. Les chaînes carbonées sont oxydées (*dégradées*) 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**.

L'oxydation est une dégradation qui fonctionne en **raccourcissant** les molécules : Un AG (*acide gras*) va être raccourcis et les énergies des liaisons cassées vont ainsi être transférées dans des molécules comme l'ATP.

Exemples : la glycolyse, la glycogénolyse, la lipolyse, la protéolyse (*lyse vient du grec ancien lusis qui veut dire "action de delier"*)

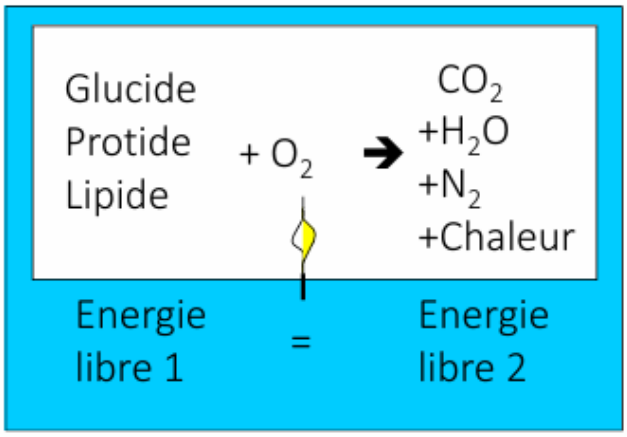
- Bombe calorimétrique et équation de Thermodynamique : principe de l'oxydation

Berthelot, célèbre chimiste du 19ème siècle, a mis au point la bombe calorimétrique !
Mais comment ca marche ?

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

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 que l'on a déterminé l'énergie contenu dans 1g 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

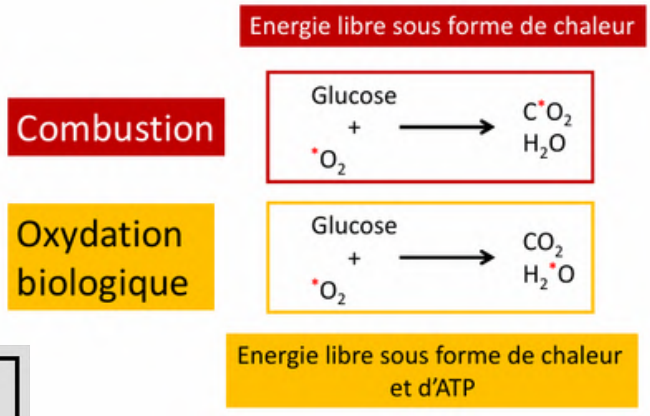
Lors de l'oxydation, il y aura la formation d'**ATP**. L'énergie dans les molécules de gauche est égale à celle dans les molécules de droites.

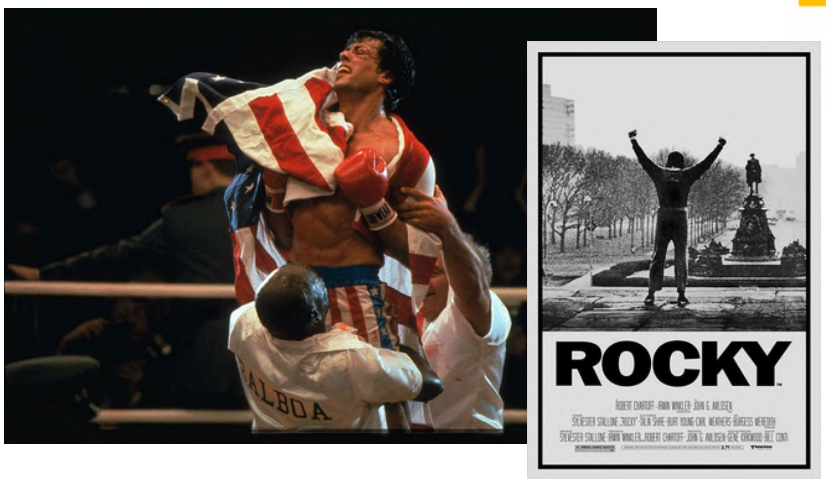
- Dans un liquide biologique :

Il se passe 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*)

Sur cette diapo, on a un marquage aux isotopes radioactifs.

Le marquage de l'O2 se retrouve pour la combustion dans le CO2 et pour l'oxydation dans l'H2O





Soyez comme Rocky face à l'exam qui approche, même dans la difficulté le goat ne lache rien !

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

7) Apport par la digestion :

Les aliments sont **obligatoirement** dégradés sous forme de **nutriments**. De manière générale, très peu de molécules/nutriments 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**.

Glucides : glucose, fructose, galactose
Protéines : acides aminés dont 9 essentiels, petits peptides
Lipides : acides gras dont 2 essentiels, cholestérol, lécithine

Les transporteurs jouent un rôle **déterminant** pour la sélection de ce qui peut rentrer dans l'organisme. Par exemple, nous sommes incapable 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. Ainsi, on dit que les nutriments sont des molécules capablent de rentrer dans le milieu intérieur !

Le **foie** est un organe clé dans ce processus, ce dernier va recevoir TOUT ce que l'on ingère par l'intermédiaire de la **veine porte** (*vous reverrez tout ça bien mieux en anat G*)

Trajet des aliments :

Veine porte → capillaires sinusoïdes (dans le foie) → veine sus hépatique → veine cave inférieure → circulation systémique

Petit résumé :

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

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

8) 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 protéines et 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**.

Ces processus sont : la néoglucogenèse, glycogénogenèse, lipogenèse, synthèse de protéines.

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**.

A savoir : la NGG est un peu particulière car on fabrique du glucose à partir d'acides aminés

Si on veut se faire un rapide résumé on peut retenir que : synthèse = REDUCTION ; dégradation = OXYDATION

Finalement, c'est en **digérant**, en **dégradant** et en **synthétisant** que l'on répond à nos besoins énergétiques

II. Digestion et absorption

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

Il y a des aspects **mécaniques**, tels que le broyage (*avec la bouche*), le brassage et malaxage (avec l'estomac → contractions pariétales de la poche gastrique, et avec intestin grêle → contractions en anneaux).
Il y a également des aspects **chimiques** : le découpage des aliments à l'aide **d'enzymes** dans des conditions optimales en contrôlant le pH. A savoir que l'on a un pH neutre au niveau de la salive, un pH acide au niveau de l'estomac.

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 adéquates les éléments qui commencent à être dissociés en nutriments.

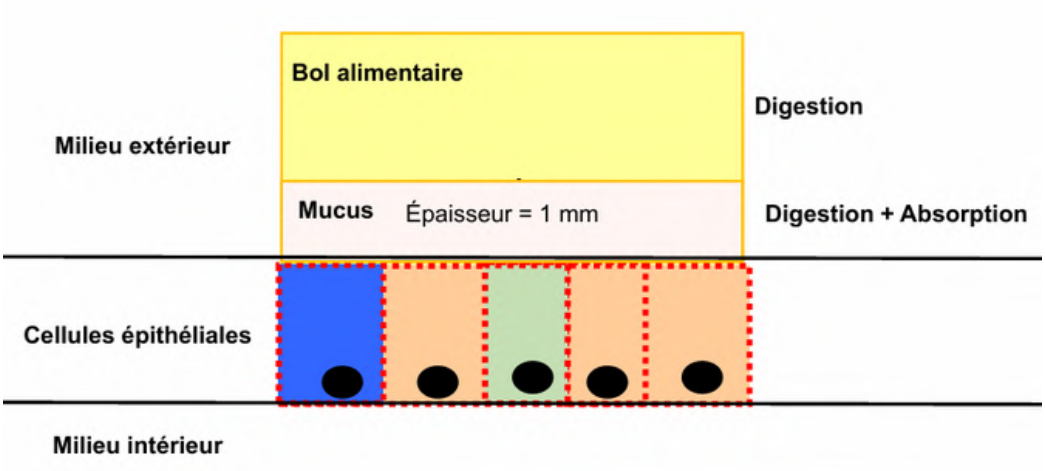
Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

Pour que les enzymes de notre organisme puissent agir, on a des pH qui sont **régulés** :

- pH = 7 dans la bouche
- pH = 1 dans l'estomac
- pH = 8 dans l'intestin grêle

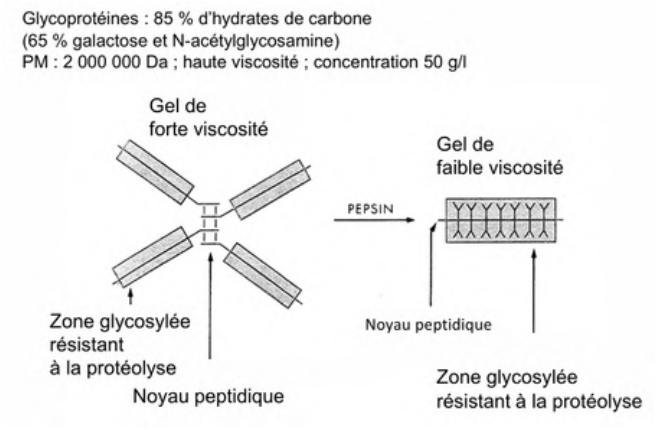
Schéma fonctionnel du tube digestif :

La le prof fait quelques rappels du cours sur les flux transépithéliaux…



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 asser pour être absorbées (*comme une barrière de protection*).

1) Structure du mucus :



C'est un **gel**, à l'intérieur il y a un certain nombre de molécules d'eau et d'autres composés. Un gel 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. Ces molécules 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 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**.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

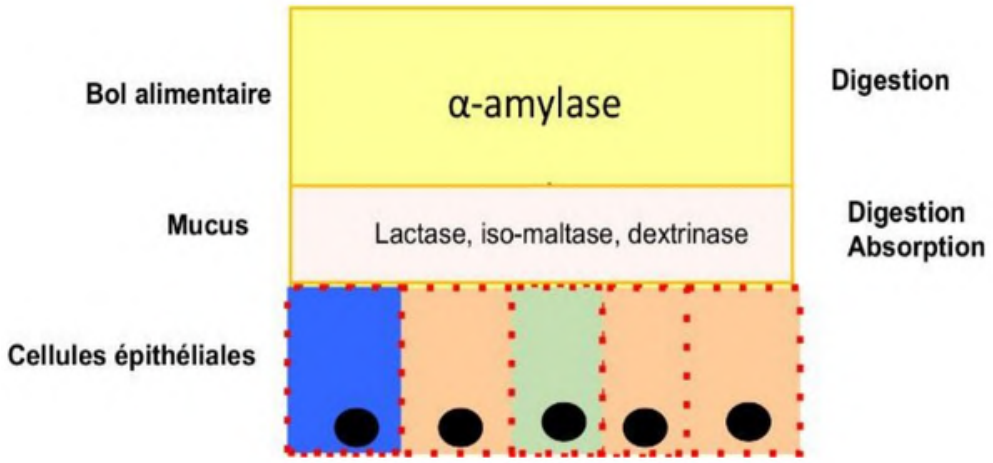
2) Absorption du sucre

Avant de commencer cette partie du cours, vous devez savoir que L'amidon (=glycogène) est un ensemble de molécules de glucose **ramifiées**.

Quand à l'intérieur de ce mucus arrive de l'amidon, ce dernier est **découpé** par différentes enzymes. Il y a tout d'abord l'**α-amylase** qui est capable de découper les liaisons α-1,4 et qui va simplifier cette grosse molécule en 2/3 molécules de glucose. Elles vont ensuite être dégradées en maltase (*2 molécules de glucose*), maltotriose (*3 molécules de glucose*). Les liaisons α-1,6 ne sont pas hydrolysées par l'α-amylase.

IMPORTANT : L'α-amylase est dans la partie **circulante** du bol alimentaire. Elle est sécrétée par des **glandes** et elle se mélange aux aliments.

Les petites enzymes qui vont finir le découpage des molécules sont fixées sur la paroi apicale des cellules épithéliales. Ce sont des enzymes branchées, ancrées à la membrane qui vont **découper** les nutriments juste au bon endroit leur permettant de libérer le **glucose** à la surface de cette membrane dans le gel muqueux ce qui favorise l'absorption en cette endroit-là puisqu'on augmente la concentration de glucose juste devant une cellule qui dispose d'un **transporteur**.

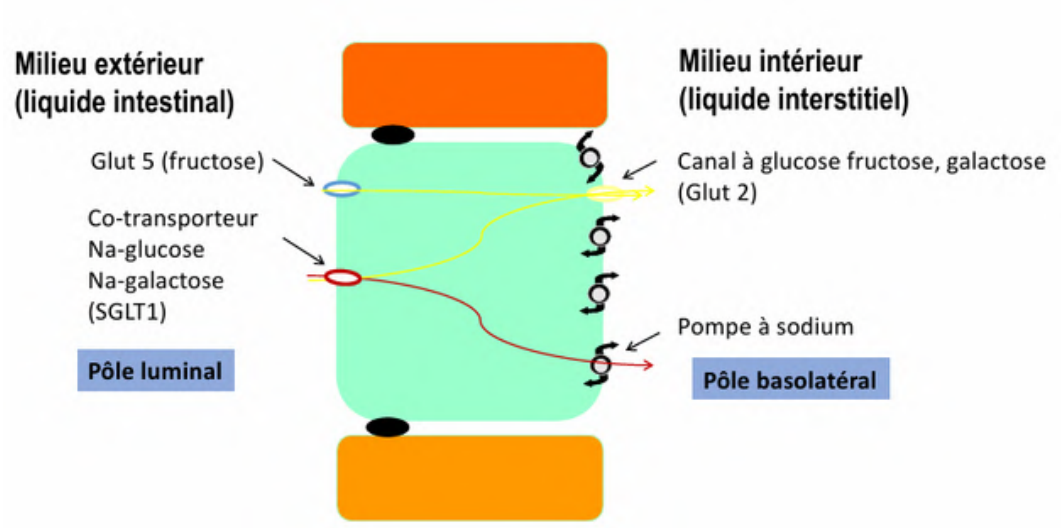


Voila ce que ca donne en illustrant avec le schéma que l'on a vu auparavant…

Les nutriments devront pénétrer l'épithélium par l'intermédiaire de **transporteurs** :

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

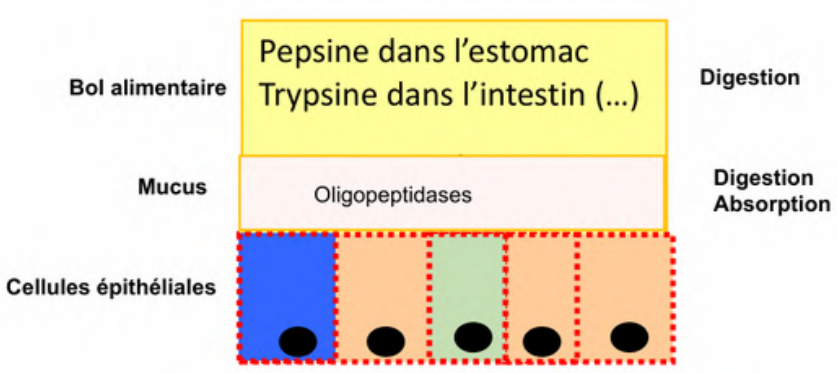
Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite



L'entrée dans la cellule de ces sucres se fait sous l'effet d'une différence de **concentration** entre l'intestin et le cytoplasme mais aussi par **asservissement** de la pompe à sodium (*vous avez déjà vu tout ça dans le cours sur les flux transépithéliaux*).

La mutation des molécules de transports peut ainsi entrainer des **maladies** !

3) Digestion des protides



En terme d'enzymes on retrouve :

- La **pepsine** : dans l'estomac
- La **trypsine** : dans l'intestin grêle

La trypsine travaille à pH **alcalin** dans l'intestin grêle. Elle est beaucoup plus **puissante** que la pepsine !

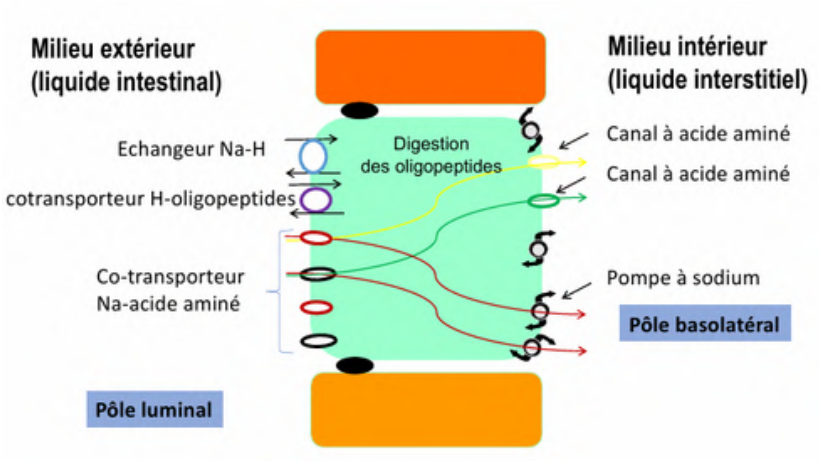
Il y a des **oligopeptidases**, qui sont des enzymes ancrées à la membrane apicale des cellules épithéliales de l'intestin grêle, qui vont finir de **découper** les peptides en acides aminés élémentaires pour permettre leur absorption grâce à la présence de molécules de transports qui sont essentiellement des co-transporteurs d'acides aminés et de sodium !

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

Encore une fois, vous voyez que c'est beaucoup de rappel de cours que vous avez déjà vu !

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

Il existe également un autre système de transport, un **co-transporteur protons-oligopeptides** qui est couplé avec un **échangeur sodium/proton**.



Les co-transporteurs permettent d'utiliser la pompe à sodium du côté **basolatéral** pour aspirer les substances présentent dans la lumière du **tube digestif**. Un de ces co-transporteurs transporte les protons avec les oligopeptides et il est couplé avec un échangeur sodium-protons.

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*).

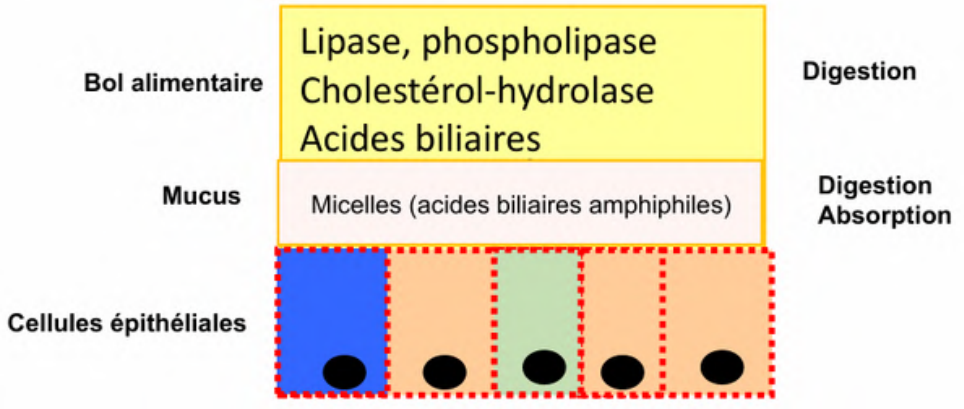
A savoir : L'absence de l'un des co-transporteurs que l'on a mentionné plus tôt peut aboutir à des **maladies congénitales** avec un **déficit** d'absorption sélectif (*plutôt logique*).

4) Absorption des lipides

Attention, 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 donc directement la paroi épithéliale du côté luminal, à condition d'avoir été **émulsifiés** dans l'intestin, afin que leur caractère hydrophobe ne les deserve pas.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite



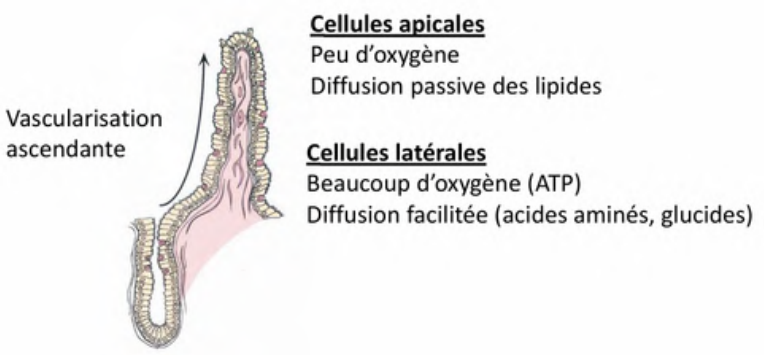
Les lipides étant **hydrophobes**, ils ne se mélangent pas bien au bol alimentaire. Cela pourrait alors **compromettre** leur transport et surtout leur mélange au mucus de la paroi intestinale. Les **sucs biliaires** (et pancréatiques) permettent l'émulsion de ces lipides. Ils peuvent alors se mélanger 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**.

L'acide biliaire (la bile) est sécrété par le foie (*et uniquement stocké par la vésicule biliaire, c'est pour cela que l'on peut très bien vivre sans elle*). Il va être capable d'attraper les acides gras qui sont des molécules hydrophobes et de les mettre sous forme de **micelles** (*des gouttelettes cf cours FT pt2*). 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 épithéliums, elles **s'ouvrent** et libèrent les lipides dans l'épithélium. Les lipides vont ensuite rentrer dans la cellule par **gradient de concentration**.

On comprends bien que l'acide biliaire est **essentiel** à l'absorption des lipides !! Finalement, le transport des graisses consomme peu d'oxygène puisqu'il se fait par **diffusion passive**.

5) 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 (*il s'agit d'un système très dynamique*).

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

Ces villosités sont axées sur des **tiges vasculaires**, plus on est en hauteur sur la villosité, moins on a d'oxygène et de circulation sanguine. 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 (diffusion facilitée des AA et glucides), et une diffusion **passive** des lipides au sommet de la villosité.

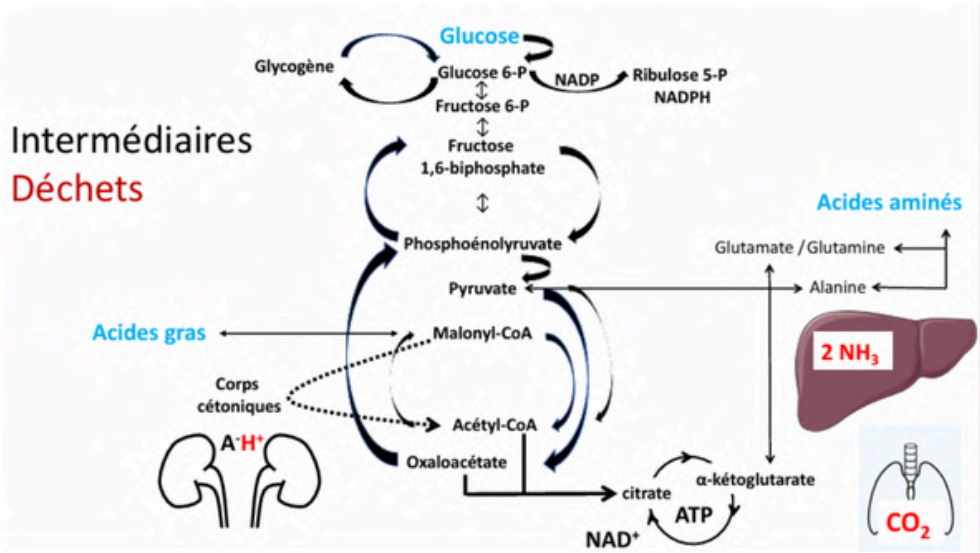
III. Synthèse et dégradation : voies métaboliques

On attaque le dur, pour ceux qui aiment la bioch (très bon gout car excellente matière) vous aller surfer sur cette partie, pour les autres prenez ça comme un bon moyen de réviser !

Les voies métaboliques de **synthèse** et de **dégradation** :

- Sont souvent **couplées**
- Ont des intermédiaires qui sont **identiques** dans un sens ou dans l'autre
- Elles possèdent des enzymes **différentes**
- 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)

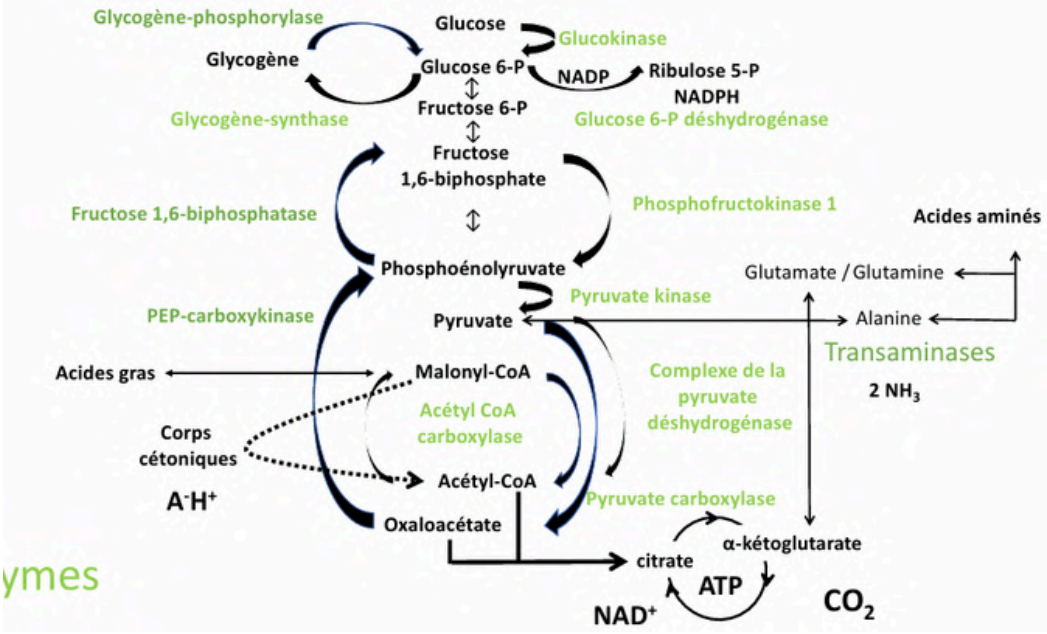
Nous allons désormais voir deux représentations schématiques des voies métaboliques :



-En bleu → Les nutriments (AA,AG,glucides)
-Les déchets → L'organisme va se nourrir de ces nutriements et va donc éliminer des déchets :

- Radicaux aminés (NH2 et NH3) vont être éliminé à travers le **foie** et associé à des **bicarbonates** pour former de **l'urée**
- Les **protons** des corps cétoniques qui dérivent de l'épuration des AG par les reins
- Tout le gaz carbonique (formé lors du cycle de Krebs), fabriqué de manière proportionnelle à l'oxygène, par les poumons

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite



-En noir → Les principaux intermédiaires, sur lesquels portent la régulation enzymatiques (F6P, pyruvate…)
-En vert → Les enzymes (pyruvate kinase, glucokinase…) qui ont chacune une régulation **particulière**

L'intérêt de ces images est de les replacer dans une dynamique d'organes (*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 !

1) Les enzymes

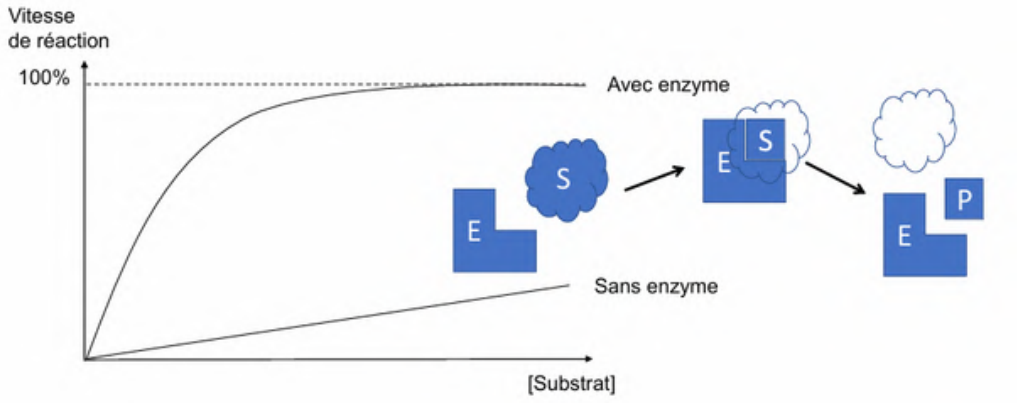
Les éléments les plus **fondamentaux** en physiologie sont :

- **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**

Ainsi, une enzyme accélère 10^3 à 10^{12} fois une réaction chimique (*vous vous rendez bien compte d'a quel point c'est énorme !*)

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

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. Avec une enzyme, on voit que c'est beaucoup plus rapide. L'enzyme se lit à son substrat et elle libère son produit de réaction.
→ Les enzymes sont des accélérateurs de transformations chimiques rendant les voies métaboliques **efficaces**.



Encore une fois tout ça ce sont des rappels de BIOCH notamment de l'horrible cours sur les enzymes que je DETESTAIS l'année dernière (mais bon grosse dédicace à l'équipe de bioch que j'adore !)

2) Contrôle hormonal

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

Tout ceci se fait sous le contrôle d'hormones qui vont aller se mettre sur des **récepteurs cellulaires** et **modifier** la conformation de ces enzymes qui vont se mettre soit à agir plus ou au contraire à freiner leur action.

A savoir ; Il y a 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 messager Kinase/phosphatase	Récepteur cytoplasmique Facteur de transcription Liaison à l'ADN
± HPO_3^-	Transcription
Millisecondes	Minutes, heures

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

L'honnorable professeur Favre vous donne ensuite un 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 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).

Pour résumer on peut dire que **l'insuline** favorise les **voies de stockage** (anabolisme) tandis que le **glucagon**, le **cortisol** (*toujours rester low cortisol*) et les **catécholamines** favorisent les **voies de dégradation** (catabolisme).

Synthèse

Insuline > glucagon, cortisol, adrénaline, noradrénaline

Dégradation

Insuline < glucagon, cortisol, adrénaline, noradrénaline

A noter qu'il y a des cas où les organes vont être régulés de manière bien particulière :

- Le foie
- Les muscules striés

IV. Anabolisme hépatique

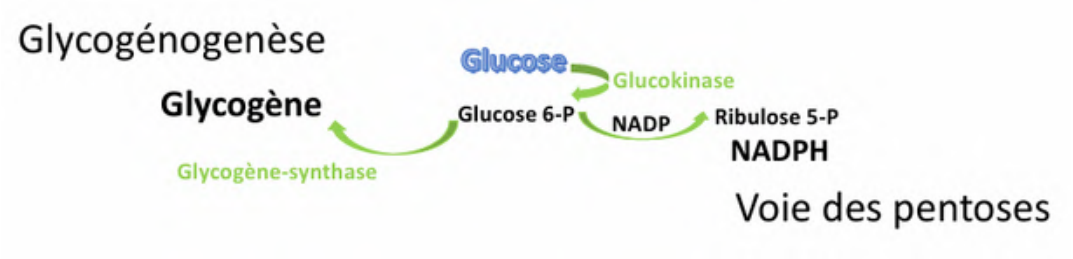
1) Glycogénogénèse

Synthèse = fabrication de **glycogène**

Le glucose est **phosphorylé** par une kinase, afin de rentrer dans le métabolisme de production du glycogène, et il fabrique du **NADPH** (*provient de la voie des pentoses, utilisé 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 !

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

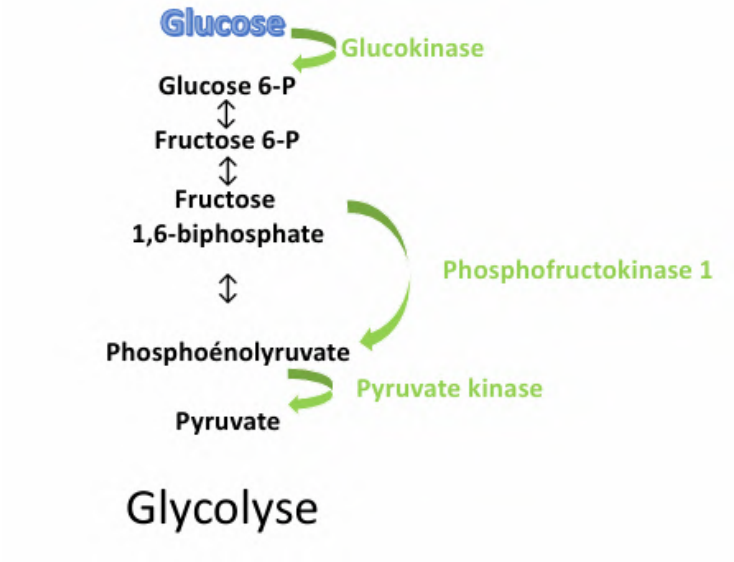


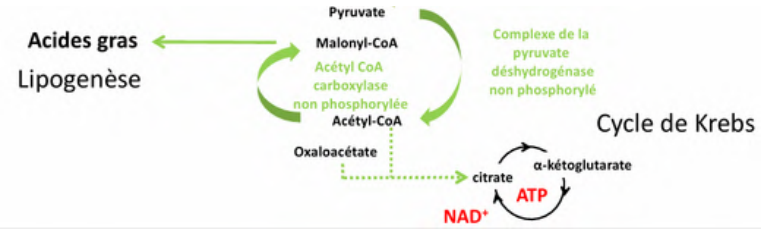
2) Glycolyse et lipogénèse

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.

Finalement, 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.





V. Trafic des lipides

1) Lipoprotéines

Les AG (acides gras) étants **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 : Chylomicrons, HDL, VLDL, Remnants, LDL

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

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

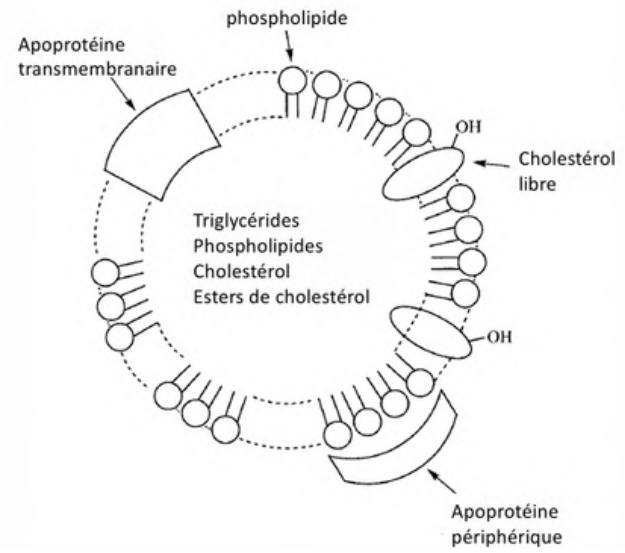
Petit rappel que j'empreinte à mon excellent vieux Nicolasthme !

A présent, zoomons sur la 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**, **cholésterol** 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** :

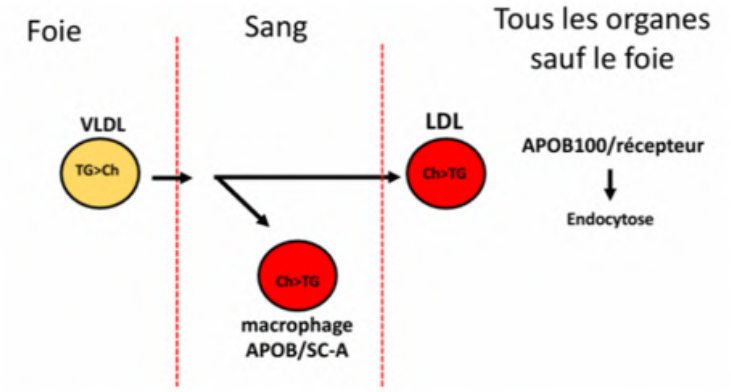
-Les TG et le cholestérol sont **absorbés** par les villosités intestinales et vont devenir ce que l'on appelle des **chylomicrons**, dans la lymphe (*chyle = lymphe ; chrome = petites vésicules*). Ces chylomicrons vont être produits en **post-prandial**.

-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 est d'avoir plus de TG que de cholestérol.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

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…*)



N'hesitez pas à vous poser entre chaque parties du cours pour refléchir et voir si vous avez bien compris, les schémas sont important pour la compréhension, ne les négligez pas !

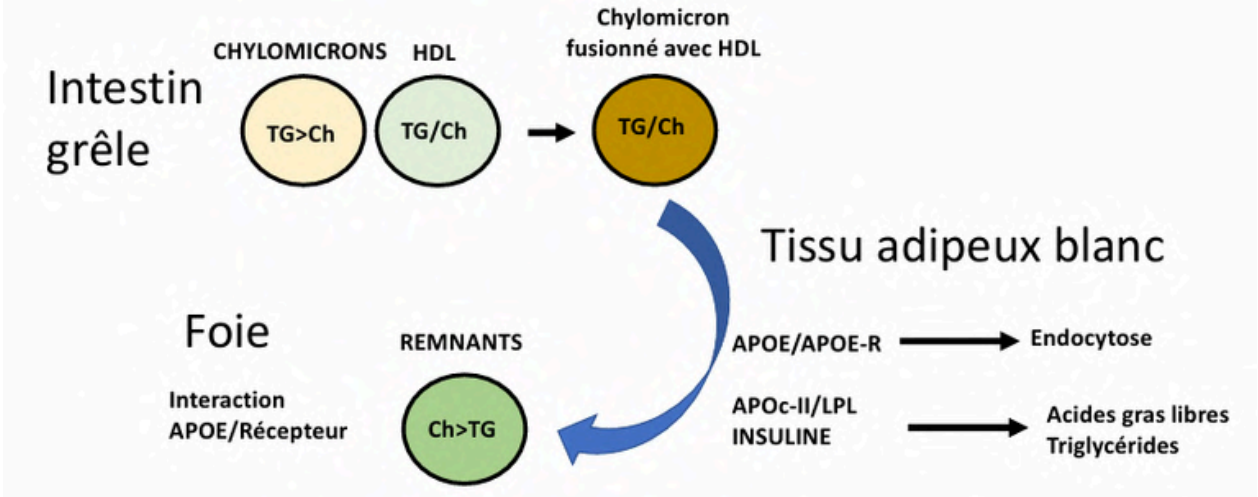
Le chylomicron va rencontrer un HDL et **fusionner** avec ce dernier.

Grace 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 **rémnant** (*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 tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

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.

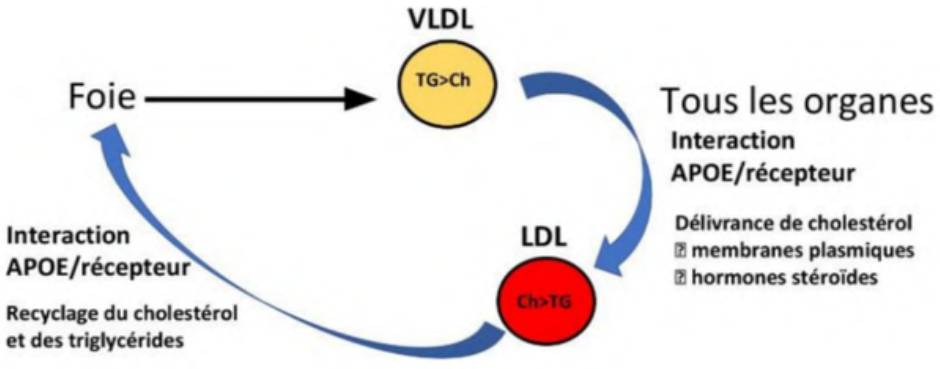
Ces VLDL ont un **double devenir** :

- 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** (*qui vont fabriquer des hormones stéroïdes*), les ovaires, les glandes surrénales.

Grace à un récepteur APOV porté par les VLDL, il va y avoir endocytose de certains organes.

- Lorsqu'il y a un **excès** de fabrication de VLDL par le foie, il y a cette APOV qui agit sur les macrophages (*qui disposent d'un challenger receptor de type 1*) qui vont se transformer en **cellules spumeuses** et deviennent athérogènes.

Il y a donc formation de **plaques d'athéromes** qui se déposent sur les parois des vaisseaux.



A savoir : 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.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

VI. 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*).

1) 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 jeune, la glycémie a tendance à atteindre des valeurs basses donc l'insuline va être **produite**.

Le glycogène (*qui est au début hépatique*) est transformé en **glucose-6-Phosphate**, puis en glucose puisque le foie possède une phosphatase spécifique. Elle va donc 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 aminé : la **néoglucogénèse**



2) Néoglucogénèse

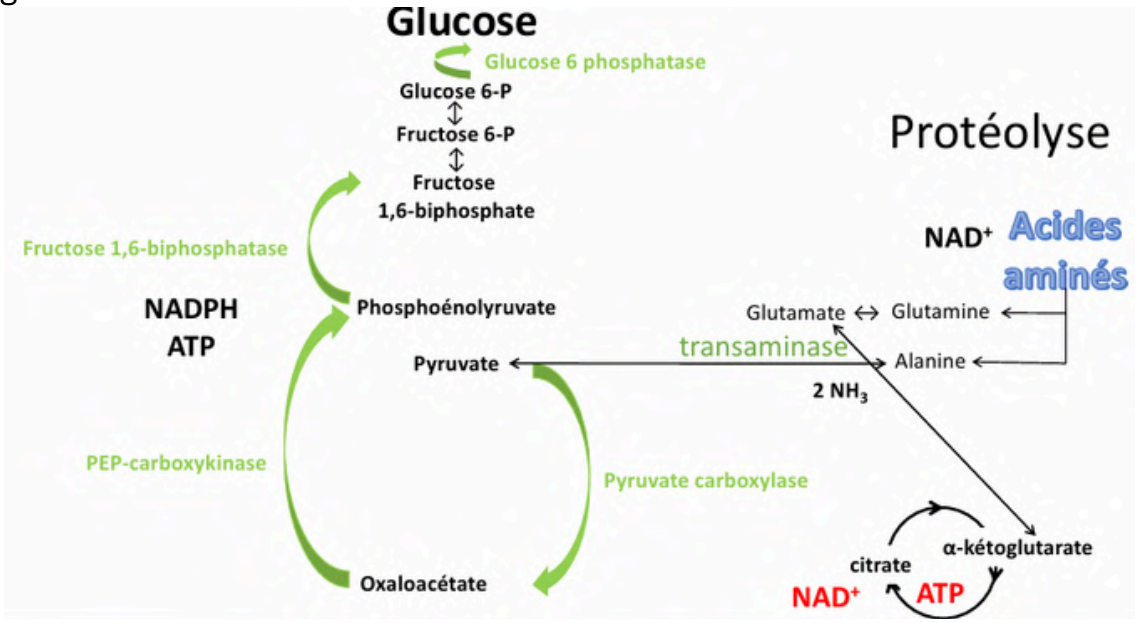
La néoglucogenèse hépatique est basée sur la **protéolyse** (*environ 6 kg de protéines disponibles sont utilisés sur 40kg au total*).
Les acides aminés proviennent des protéines qui sont découpées (= protéolyse). Ils sont transformés en **glutamine** et **alanine** qui donneront des acides aminés dit « navettes », car ils pourront être transportés et entrer dans le **métabolisme**.

- Les modes d'entrée dans la NGG sont : **Glutamine** et **Alanine**
- La modification des AA passe par : l'ablation des radicaux aminés par les **transaminases** (l'ALAT et l'ASAT, cf. bioch) qui « sautent » d'AA en AA (en gros elles font passer les radicaux amine d'un AA à l'autre) 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**.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

Ainsi, en phase de jeune, le foie envoie en permanence du **glucose** dans la circulation.

On comprend donc que ces deux voies permettent de **maintenir** le niveau de glycémie dans le sang.

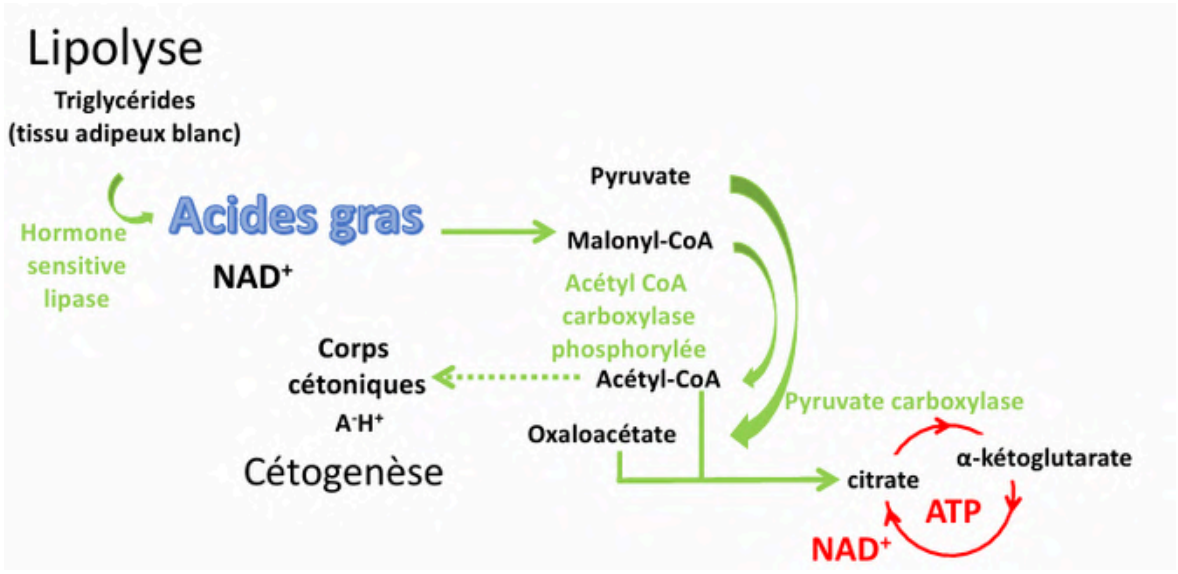


3) Lipolyse

On peut également fabriquer de l'énergie en utilisant les acides gras dans cette situation de jeune : 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 sous l'influence des hormones **glucagon**, **catécholamines** et **cortisol** et en l'absence **d'insuline**.
C'est cette lipase qui libère les AG aussi dans les hépatocytes du foie. Une fois dans le foie, les AG deviennent de l'Acétyl-CoA par l'intermédiaire du Malonyl-CoA, grâce à l'enzyme Acétyl-CoA carboxylase, seulement une fois qu'elle est phosphorylée. Elle est donc régulée par une kinase. La kinase étant stimulée par les hormones (glucagon...).

L'Acétyl-CoA rentre dans le cycle de Krebs pour former de l'ATP.



Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

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*).

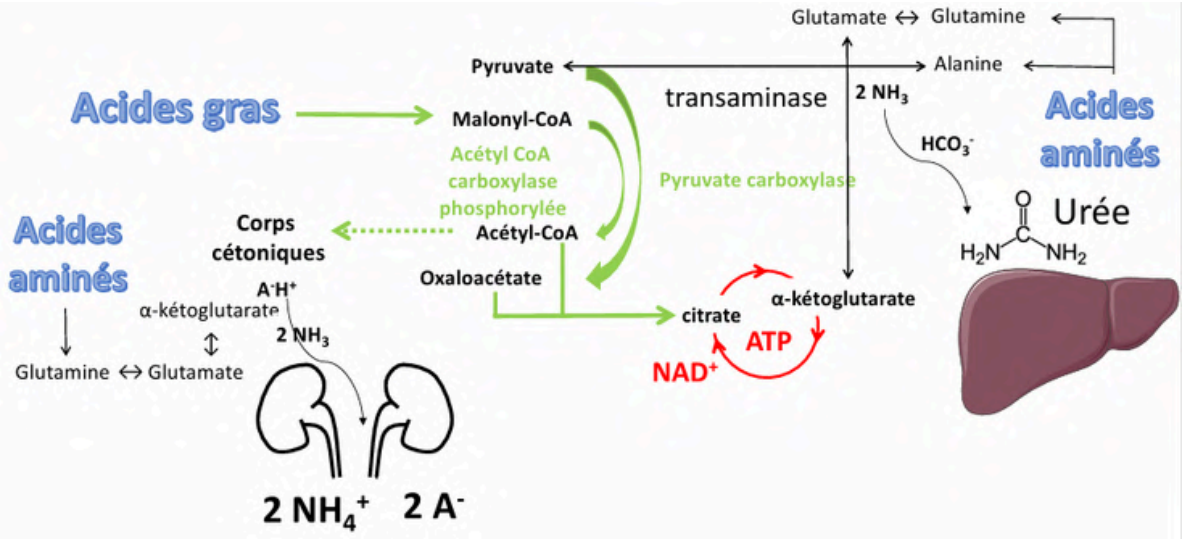
4) Elimination des déchets

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 NH3, 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 fabriqué. 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 et former de **l'ammonium**, qui est une forme soluble qui pourra être **éliminé** dans l'urine. C'est la **principale forme d'élimination d'acide rénal.**



5) Activité hépatique

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

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

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.

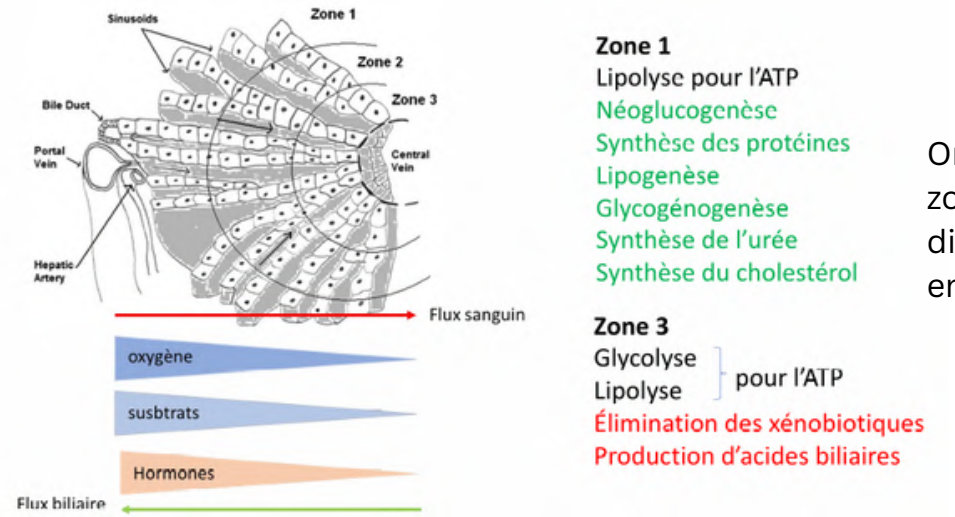
Si on prend la veine centrale du lobule hépatique qui conduit le sang vers cœur (*à droite sur le schéma qui est plus bas*), elle est reliée à la veine porte qui part des capillaires sinusoïdes. Donc le sang circule dans les capillaires sinusoïdes, puis dans la veine porte jusqu'au cœur en passant par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

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, on l'a donc "découpé" en **zones fonctionnelles**.

- **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**.

- **Zone 3** : 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.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

Pour conclure, on peut dire que le foie est un organe **volumineux** dont 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. On va plus voir les aspects de l'exercice musculaire que le fonctionnement cérébral.

VII. Métabolisme des myocytes striés

1) La respiration cellulaire

C'est la fabrication d'ATP **permanente** liée à **l'oxydation** des nutriments ou du capital énergétique. Elle passe par la consommation d'oxygène, la production de gaz carbonique et la production de déchets.
Cette respiration cellulaire se déroule dans les **mitochondries** qui sont des **organites** !

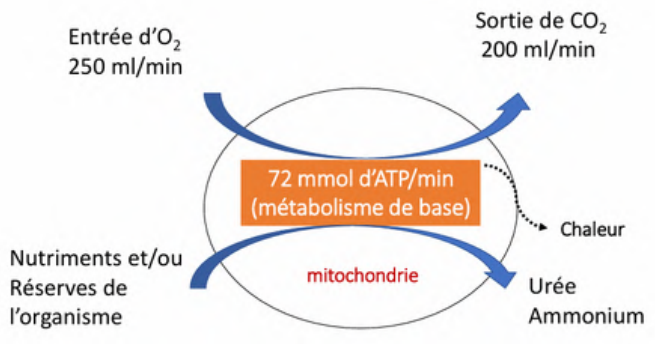
Les réactions d'oxydation phosphorylantes n'ont pas un rendement **parfait**. Celui de la fabrication d'ATP est de l'ordre de **40%** et donc **60% de chaleur que vous dégagez**.

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.

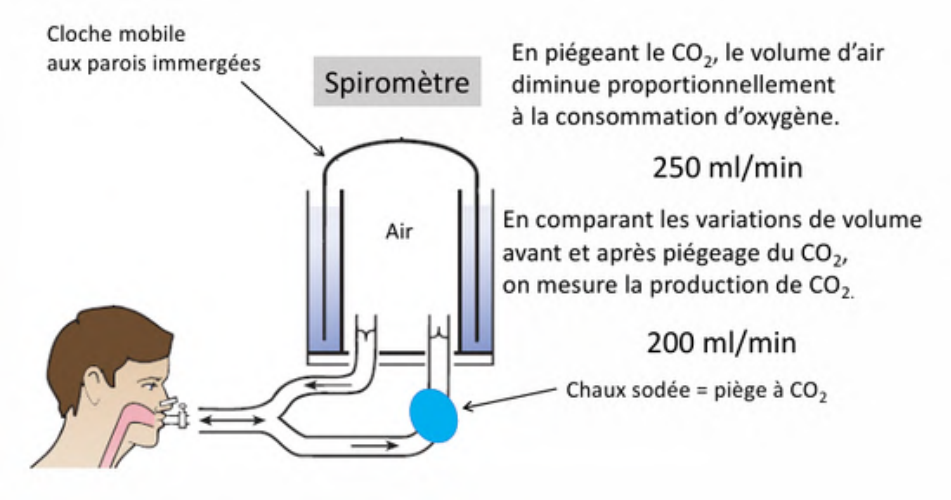
Le métabolisme de base est la **quantité d'énergie** dont a besoin un individu qui est dans une situation de **neutralité** thermique, au repos musculaire (=allongé), qui n'est pas en cours de digestion (*définition importante et à connaitre !*). Un individu standard fabrique **72 mmol d'ATP par minute**. Pour cela, il consomme **250mL/min** d'oxygène et relargue **200 ml/min** de CO2.

Pour quantifier cette consommation d'oxygène et mesurer la production de CO2, il suffit d'utiliser un **Spiromètre de Tissot**. Un individu au repos respire en circuit fermé dans une cloche qui comporte de l'air atmosphérique **isolé**. Lorsqu'il respire, il consomme de l'oxygène (250ml/min) et il produit du CO2 (200ml/min) donc le volume sous la cloche va **changer**.

Si on ajoute un piège à CO2 sous forme de chaux sodée, on va être capable de remarquer la **variation** de volume qui est liée à la production de CO2 et à la consommation d'oxygène.

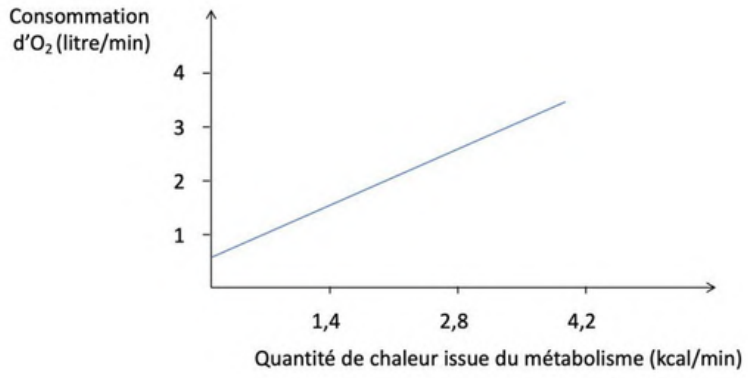


Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite



Ce spiromètre de Tissot a permis de **caractériser** la respiration cellulaire. A savoir qu'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.

Maintenant, concentrons nous sur la consommation d'oxygène et l'intensité du métabolisme mesurée par l'émission de chaleur (dissipation d'énergie)

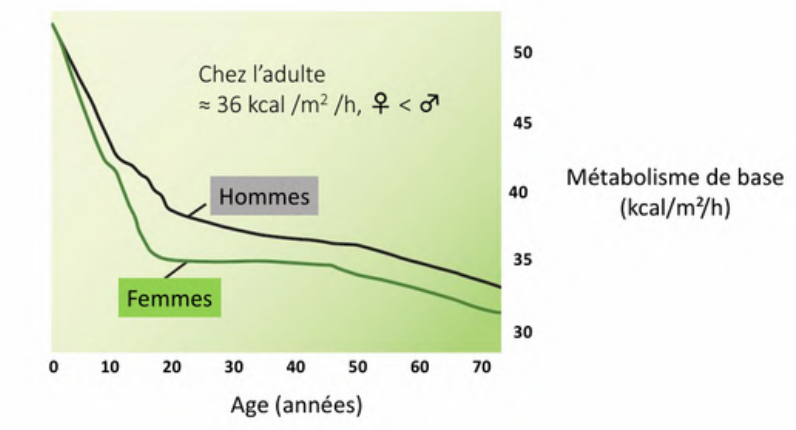


On a ici une relation entre la consommation d'oxygène (*sur l'axe des ordonnées*) et la quantité de chaleur issue du métabolisme (*sur l'axe des abscisses*). Comme l'oxydation phosphorylante a un rendement **inférieur à 1**, on sait qu'une fabrication d'ATP au repos produit 60% de chaleur !

Ainsi, 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.

Connaissant tout cela on est maintenant amené à définir ce qu'est le métabolisme de base → C'est une quantité de chaleur (*en kilocalories*) rapportée à une surface corporelle qu'on a ci-dessous, chez la femme et chez l'homme, en fonction de l'âge.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite



Ce qui est remarquable, c'est que le 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.

Ensuite, 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.

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

La différence persiste ensuite tout le long de notre vie pour **décroitre** globalement avec l'âge, c'est ce qu'on appelle le phénomène de sénescence (*métabolisme moins générateur*).

On rapporte ça au m^2 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 !

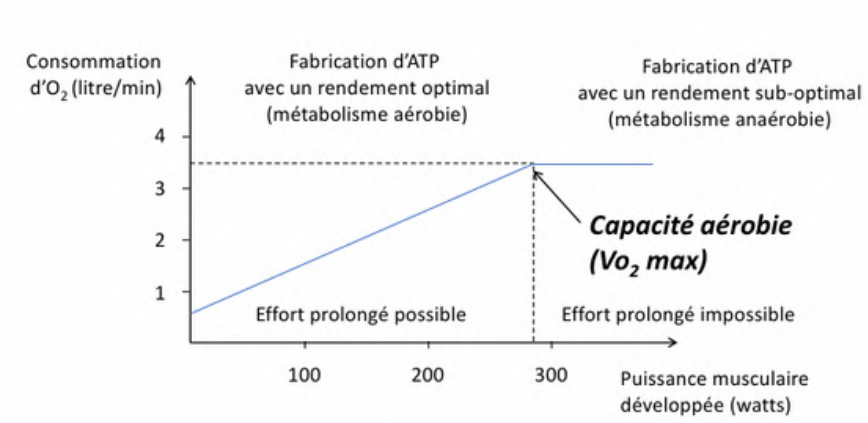
2) Effort musculaire et consommation d'oxygène

On peut aussi caractériser métabolisme d'effort en mesurant la **puissance** qu'il développe en Watts par rapport à sa consommation d'oxygène. Ainsi, le rapport entre les deux nous montre son degré d'entrainement !

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 efficients et plus on va très proche d'un athlète.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

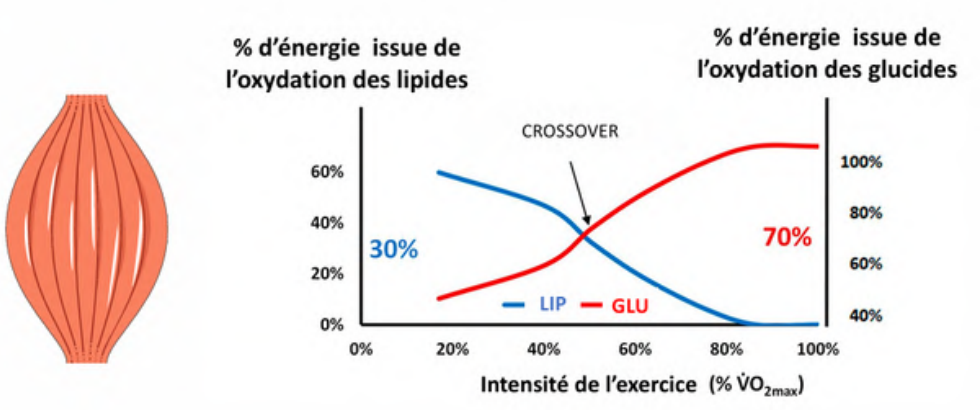
On a tendance à mesurer la **VO2 du max** qui est la capacité aérobie d'oxygène maximale (*le point d'intersection entre la partie ascendante et le début du plateau de la courbe*).
On va mesurer cette VO2 max à différentes phases de l'entrainement pour voir s'il y a un progrès musculaire.



Regardez ci-dessus, vous êtes au repos et votre VO2 max est à 0%, vous commencez à pédaler et votre VO2max augmente de gauche à droite.

Lorsque le métabolisme fonctionne au-delà de sa VO2 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 VO2 max*). A noter que nous ne sommes pas tous égaux sur la valeur de cette VO2 max *(logique mdrr c'est pour ça que mon frère m'éclate à la course...*)

La nature des composés qui vont permettent de fabriquer de l'énergie **change en fonction du niveau d'effort**. Dans le tissu musculaire, au 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 VO2max, on va commencer à avoir plus besoin de glucides que de lipides.
On voit donc que pour un effort maximal, on utilise plus de glucides que de lipides.
(*Le glucose provient de la protéolyse et les AG sont disponibles suite à la lipolyse*).

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

C’est finalement pour vous montrer que le muscle va développer des **stratégies** d'alimentation différentes en fonction du niveau d'effort.

Finalement, 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 d’avoir un niveau d’effort maximal.

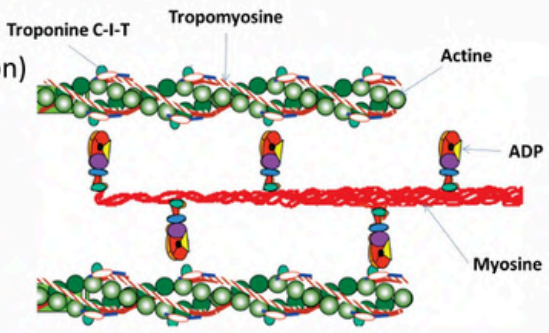
Mais alors, comment ces voies métaboliques sont-elles activées dans le muscle ?

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 (*cF cours du beau Nolan*) et provoque un afflux de calcium dans les réticulums endoplasmiques de la cellule. C'est justement ce calcium qui va se lier à la **troponine** et va déclencher les mouvements des microfilaments **d'actine** et de **myosine** en libérant les sites de fixations 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**.

Trigger warning : *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)



Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

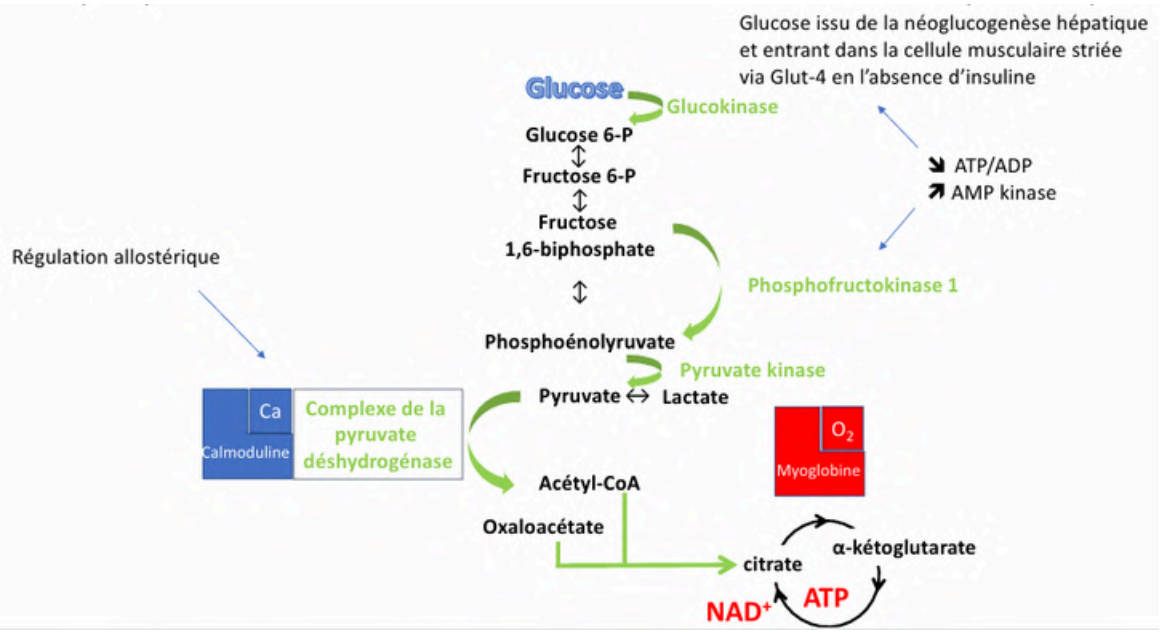
Glycolyse et glycogenolyse

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.

ce dernier 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 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.

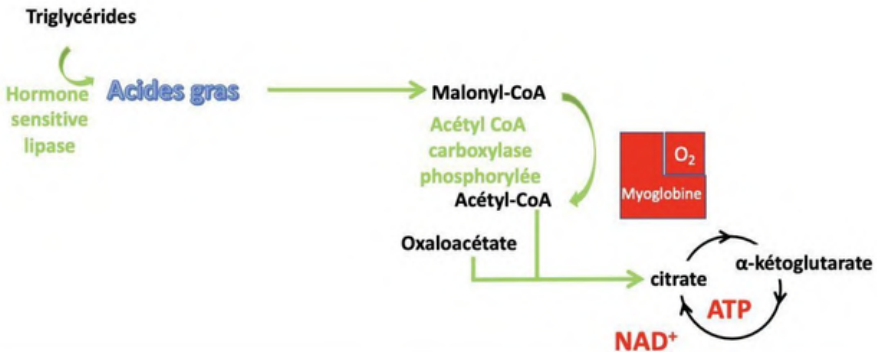


Lipolyse

La lipolyse 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. Les hormones sécrétées à l'effort, les catécholamines en particulier (*Cortisol, 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.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

L'acide gras arrive dans la circulation, rentre dans les muscles et sont transformés en **acétyl-CoA** puis rentrent dans le **cycle de Krebs**.



Recap :

Glycolyse et glycogénolyse	Lipolyse
➔ Régulation allostérique	➔ 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**.

VIII. L'anhydrase carbonique = enzyme de multiples compartiments

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

L'anhydrase carbonique est 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*).

Leger rappel d'acide base : **l'acide carbonique H2CO3** peut se dissocier de manière **spontanée** en protons et bicarbonates, il peut aussi être transformé **chimiquement** en gaz carbonique.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

Réaction d'hydratation — Dissociation ionique

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

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

La réaction qui ammene le CO2 à se transformer en acide carbonique est **accelérée** par l'anhydrase carbonique : cette enzyme **hydrate** le CO2 et permet **d'accumuler** des bicarbonates et des protons dans certains compartiments de l'organisme.

La réaction d'hydratation transforme chimiquement le CO2 et H2O en **H2CO3** qui est ensuite **dissocié** en H+ et HCO3- (*H2CO3 est en quelque sorte « virtuel » dans l'organisme car il se dissocie instantanément*).

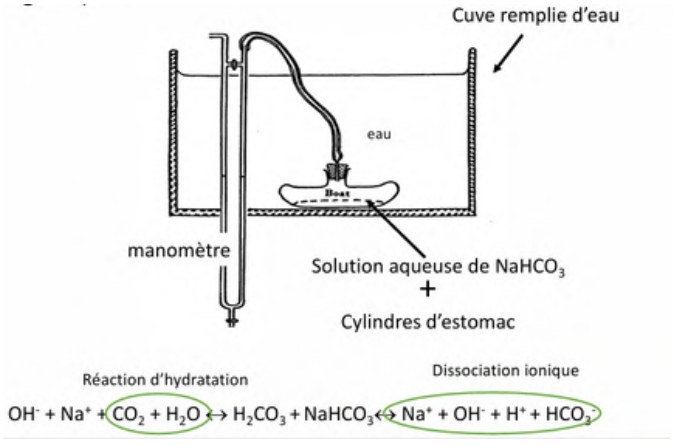
On s'intéresse finalement à une réaction qui va **transformer le gaz carbonique en acide carbonique !**

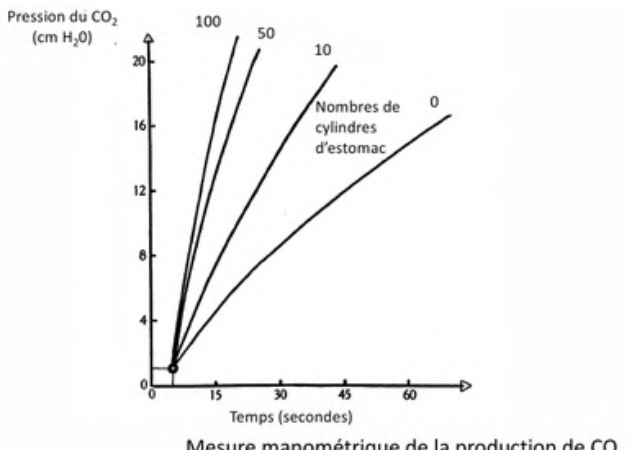
Dans une cuve, on met de **l'eau** et de la **soude**. Si on se base sur le fait que le gaz carbonique, lorsqu'il est produit, met sous pression un système fermé comme ici le petit flacon (boat) dans la cuve, on va pouvoir mesurer la pression d'acide carbonique dans la fiole en regardant le **manomètre** (*cela va se traduire par une variation de la hauteur de l'eau*). 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*).

On va mettre des tissus humains (ou animaux), ici des morceaux d'estomac (cylindre 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.

Donc lorsqu'on met des cylindres d'estomac en présence de soude, il va y avoir production de gaz carbonique. Plus le nombre de cylindres est élevé, plus la production de gaz carbonique augmente, ainsi la production de CO2 est totalement proportionnelle à la quantité de cylindre.

Cela 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





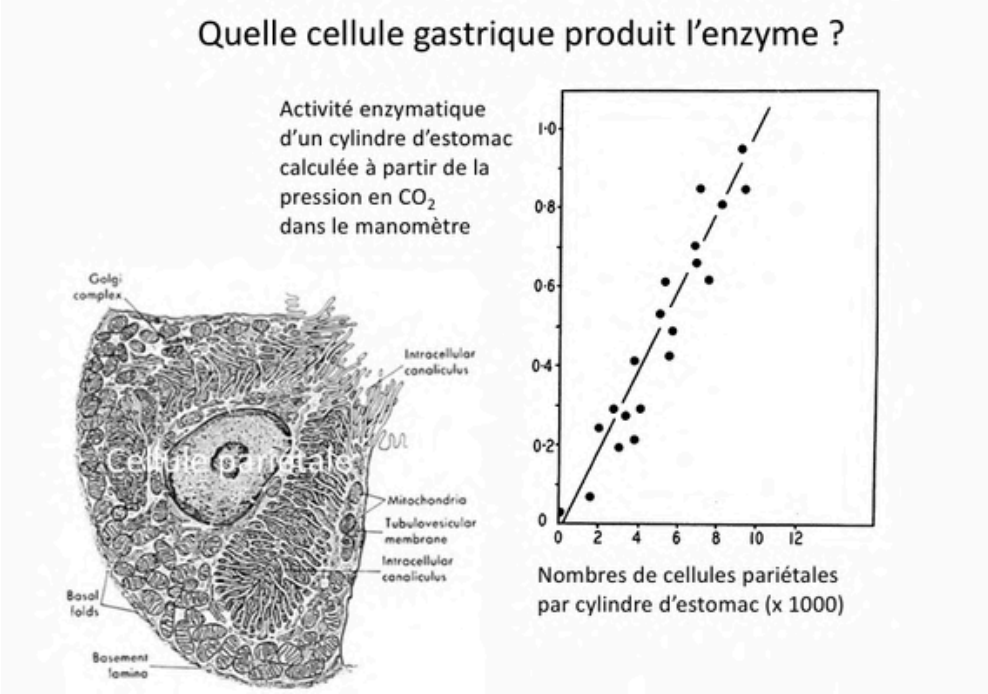
Mesure manométrique de la production de CO_2

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

Mais alors, 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**.

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



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

Une **protéine**, c'est comme un blanc d'œuf, quand on chauffe ça **coagule**. On chauffe donc les cylindres gastriques à 60° pendant 30min, et on fait la même expérience. On observe une **dénaturation** de protéines à la chaleur. Alors on déduit de cette simple expérience que la molécule qui fabrique le gaz carbonique est bien une **protéine/enzyme**.

C'est en l'occurrence une enzyme (*caractérisée plus tard*) qui est capable d'hydrater l'acide carbonique.

Si il y a une baisse de motivation : https://youtu.be/_YYmfM2TfUA

je regardais cette vidéo dans le bus en allant à la BU de Carlone le matin #matrixé, Rocky n'a rien au début mais il garde sa determination, sans lui je n'aurais pas réussi ma P1 je rigole pas

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

Role de l'anhydrase carbonique dans le tube digestif

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 **buccale** et **l'intestin grêle sur sa partie proche du colon**. Ainsi que les parties actives sur le plan digestif qui vont avoir des pH opposés : acide dans **l'estomac** et alcalin dans le **duodénum et le jéjunum proximal**.

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

Bientôt le grand jour... La victoire n'est pas gratuite mais le travail va payer !

imaginez vous en train de gagner, levez la tête, soyez fier de ce que vous avez accompli !



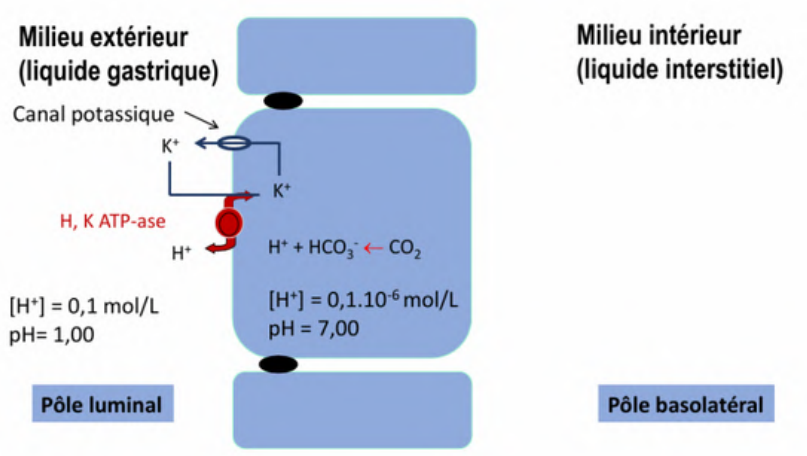
Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

1) L'estomac : sécrètion de HCl

Dans l'estomac, on a la lumière de l'estomac et le pôle basolatéral. Pour avoir un **pH=1**, il va falloir envoyer beaucoup de **protons** dans la lumière gastrique (*logique...*)

C'est le rôle de la **pompe H-K-ATPase** (*qui se trouve au pôle apical de la cellule*), 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.

Ainsi, les protons sont produits en grande quantité par l'acide carbonique qui va produire du CO2. Ce CO2 se dissipe pour alimenter la pompe (*réaction d'hydratation du gaz carbonique grâce à l'anhydrase carbonique*).

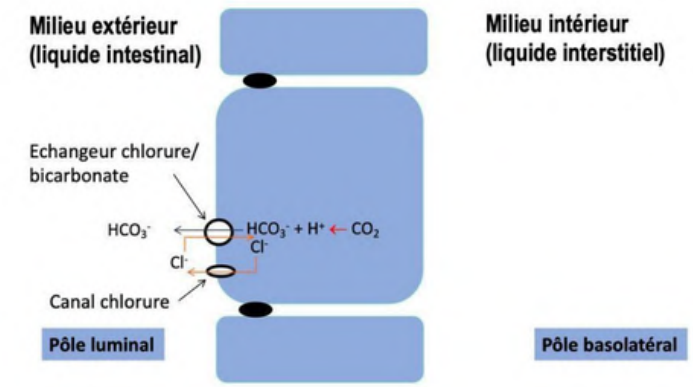


la normalement vous connaissez bien étant donné que c'est litteralement un extrait de mon cours sur les flux transépitheliaux...

2) Duodénum : sécrétion de bicarbonates

On s'intéresse maintenant au duodénum et au 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.

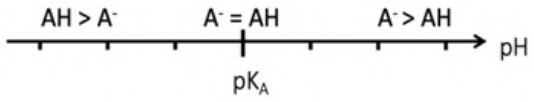


Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

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

IMPORTANT : Le pH de la lumière digestive va être en **permanence** ajusté grâce à l'anhydrase carbonique.

Le pH de la lumière digestive va être en permanence ajusté en fonction **du couple bicarbonate/acide carbonique** qui a un pKa=6,10. Lorsque le pH est au-dessus du pKa vous avez une forme **alcaline** prédominante et au contraire quand vous êtes en-dessous c'est l'acide qui domine (*voir le cours sur l'équilibre acido-basique++*).



$pK_A = 6,10$ $\quad H^+ + HCO_3^- \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H_2O + CO_2$

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.

Dans l'estomac, lorsqu'on sécrète des protons dans la lumière de l'estomac, les bicarbonates ont tendance à aller dans le sang.

Faisons une **expérience**, 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 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. Tandis que lorsque l'on mange de la viande, on **sécrète** de l'acidité gastrique. Ces étudiants ont donc mis en route leur anhydrase carbonique. Qui dit acidité gastrique, dit **bicarbonate qui va dans le sang** (*les bicarbonates sont équimolaires*). On va avoir un pH urinaire **alcalin** chez les gens qui ont avalés un bouillon de viande puisqu'ils ont **sécrété** des protons dans leur estomac donc les bicarbonates sont passées dans le sang. Ils sont ensuite éliminés dans l'urine dont **le pH va augmenter**.

Ici, c'est vraiment important de comprendre la logique !!

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

C'est ça **la vague alcaline post-prandiale !**

Recap :

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

1L d'eau plate → aucune modification → urine a un pH=5

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.

Finalement, 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.

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

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

Rôle de l'anhydrase carbonique dans les hématies

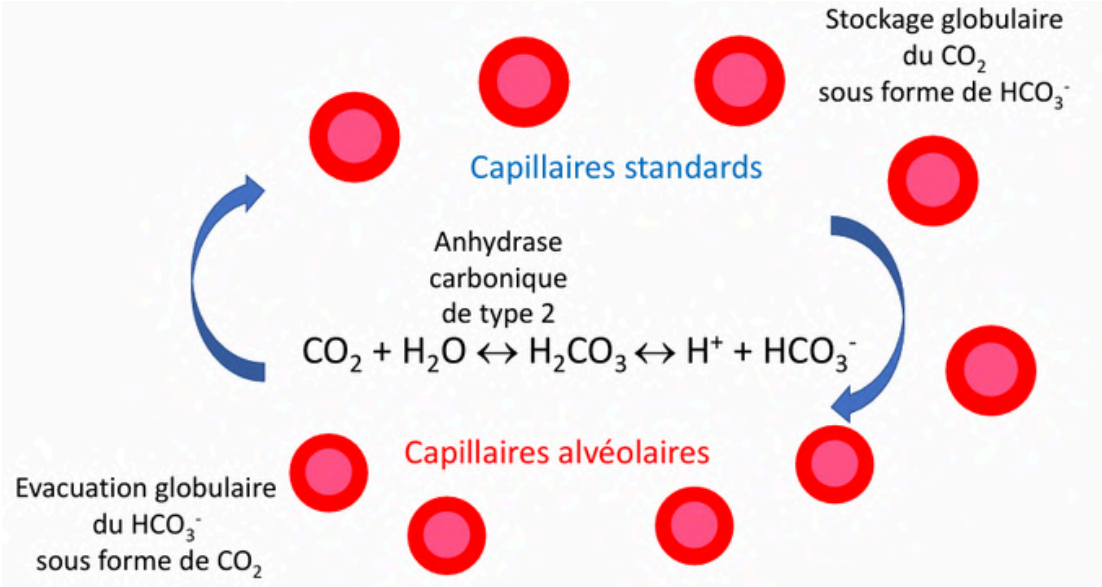
L'anhydrase carbonique est une enzyme **ubiquitaire**.

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 bicarbonate dans la cellule.
Il y en a plusieurs types (AC de type 1 et de type 2).



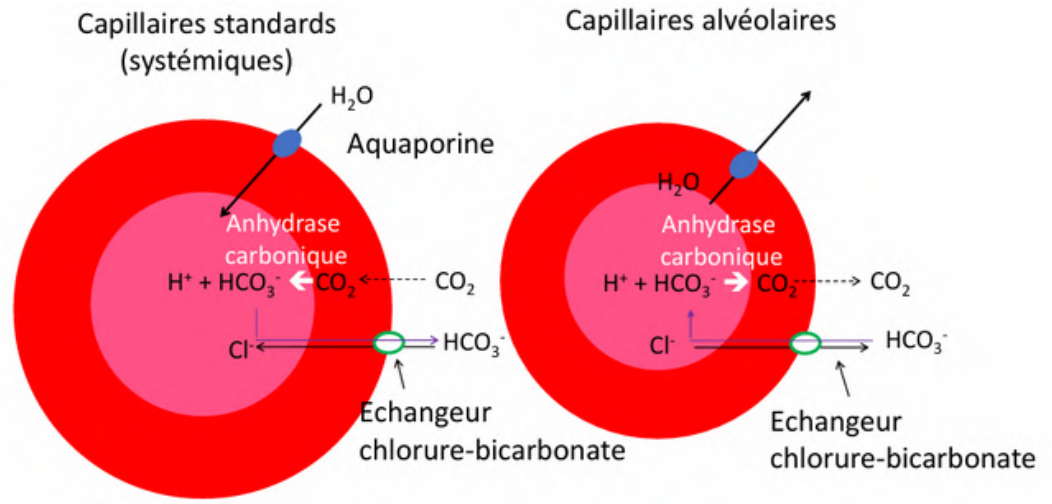
Le transport de CO2 est assuré par sa **transformation** en bicarbonate. Les globules rouges circulent dans tout l'organisme : ils sont à la fois proche des **alvéoles pulmonaires** (*avec beaucoup d'oxygène et peu de gaz carbonique*) et des tissus **actifs** (*qui respirent et donc rejettent beaucoup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

Selon la **localisation** des 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. Le globule rouge se trouve dans des endroits où il y a beaucoup de gaz carbonique, dans les capillaires standards par exemple, ce gaz carbonique diffuse, passe dans l'hématie et va être transformé en bicarbonate qui est un anion qui va pouvoir rester à l'intérieur.



Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

Cela se passe avec une **variation de taille des hématies.**



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**.

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, c'est 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 d'anhydrase carbonique, le poumon tel qu'il est, **ne permettrai pas la vie humaine**. Dans les capillaires alvéolaire, les hématies vont retrouver leur **forme initiale** puisqu'elles vont **libérer** l'eau. Donc vous avez une variation du volume des hématies tout à fait **proportionnelle** à cette capacité de transport du gaz carbonique.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

IX. Le bilan énergetique

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*). L'énergie libre c'est 400g de tissu adipeux multiplié par 9 kcal/. On obtient **3600 kcal** qui ont été **stockées**.

- 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

3600 kcal sont d'origine **alimentaire** donc l'énergie libre est d'origine alimentaire. Cette dernière peut être estimée en mesurant la **consommation d'oxygène** de ce même sujet. On mesure ceci avec un masque pendant 10min, puis on **extrapole** pour obtenir l'équivalent de consommation sur une journée. On déduit qu'il a consommé 643 L/j d'oxygène. Grace au coefficient thermique d'oxygène, 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 L/j X 4,82 kcal/L = 3100 kcal/jour.

Il a donc mangé 3600 kcal/j pendant 15jours 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.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

Il va devoir avoir un bilan **négatif** quotidien de **240 kcal/jour** pour stabiliser son poids et **480kcal/j pendant 15j** 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 d'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.

1) Alimentation équilibrée

Une alimentation **équilibrée** est définie par un apport calorique répartit dans les 3 classes énergétiques de cette manière :

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

Il faut aussi qu'on retrouve dans cette alimentation des acides aminés, des acides gras essentiels et des vitamines.
Les **oligopeptides** qui sont présents en très **faible** quantité. Ces oligoéléments qui sont indispensables sont l'iode, le zinc, le fer sur l'hémoglobine pour capter l'oxygène, le cuivre dans certains métabolismes hépatiques notamment le cytochrome, et puis les minéraux.

- 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.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

2) 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**.

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

Poids normal → 20 ≤ IMC < 25 kg/m²

Surpoids → 25 ≤ IMC < 30 kg/m²

Maigreur → IMC < 20 kg/m²

Obésité → IMC ≥ 30 kg/m²

Si vous prenez le rugbyman de l'équipe de France qui pèse 35 kg/m2 , il n'est pas obèse, il est au contraire extrêmement musclé.

La composition corporelle est **mal caractérisée** par l'indice de masse corporelle.
On a donc des individus qui ont des IMC élevé mais qui sont musclés et d'autres qui ont des IMC élevé et qui sont plutôt gras !

Bravo à tous le cours est terminé !! Pas si terrible finalement non (un peu quand même on va pas se mentir) ?

Ce cours est sympa car il permet de revoir plein de notions de différents cours (même différentes matières...) d'un coup ! J'éspère que cette dernière fiche (et que les autres) vous a plu et surtout qu'elle vous aura aidé à maitriser la physio !!

we made it

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite

Page dédi comme d'hab (en laurent...) :

première dédi pour Sirine qui m'a trouvé la couleur ET le tableau pour ce cours, je dois avouer que ca rend bien donc merci !!

dédi au tutorat niçois (reeeee pull up) c'est vraiment la famille bref je vais pas me repeter...

dédi aux soirées belote chez Valentine et Morgane (+ dédi à Safa et Sirine + dédi au capot que j'ai mis à Valentine avec JA au wei mdrr)

dédi à la famille qu'est la team physio : grosse grosse dédi à Déllène et Nolan, Dieu merci je suis tombé avec eux ! Très fort comme co-tut

dédi à toutes les com floppesque que j'ai fait

dédi à l'horrible gaumont pathé

dédi au miteux voyage en Pologne (sur dédi à la nuit du mardi...)

dédi à ce bon vieux Wassim

dédi à tous mes potes encore une fois

dédi aux colleges que j'ai pas encore commencé

dédi à ce cours que j'ai mis 10 ans à finir

dédi à la BU de Carlone encore une fois

dédi à mes excellents vieux de physio et à toute la longue famille physio + anti dédi à la fois ou je n'ai pas dit bonjour à Nicolas qui se trouve etre un brave mdrr je suis nuuuul

dédi aux ******* que Nolan me doit (je ne l'oublierai pas)

dédi aux week ends en med

dédi à l'enchainement voyage en Pologne miteux-WEC c'etait un classique

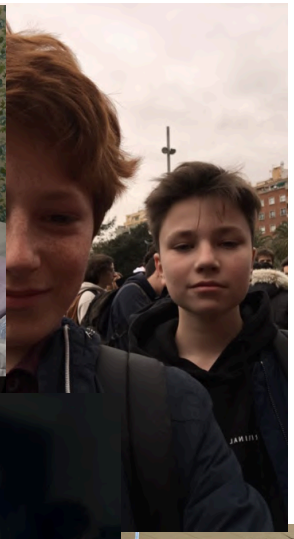
dédi + anti dédi au dernier live discord de physio qui était un semi flop...

dédi à tous les truc que j'ai oublié en dédi

dédi finale à vous, qui travaillez dur pour accomplir votre rêve, je suis de tout coeur avec vous et j'éspère sincerement que vous reussirez, ne laissez jamais rien vous détourner de votre but ! On se bat toujours au maximum... La fin approche tenez bon, on ne fait jamais tout ça pour rien !

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite









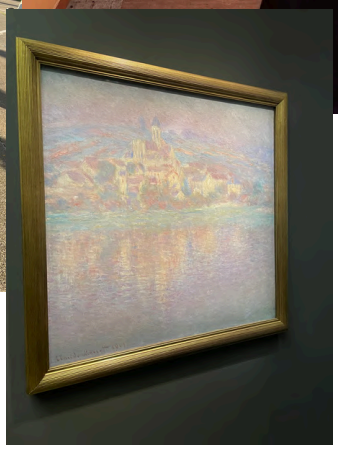













Bon et bien voila c'était ma dernière fiche...

J'ai été honoré et très heureux d'être votre tuteur cette année, la physiologie était ma matière de coeur en p1, j'espère lui avoir rendu sa grandeur à travers mon humble travail !

Le tutorat c'est une très belle aventure au cours de laquelle j'ai fait de superbes rencontres... Si j'ai pu en motiver ne serait-ce qu'un seul d'entre vous à prendre nos places pour la prochaine année alors ma mission aura été réussie !

Dans un système qui laisse certains de côté, il est primordial de maintenir un service qui offre à tout le monde une bonne préparation pour aller se battre comme il se doit le jour de l'exam.

Bon courage à tous, je suis à fond derrière vous ! La physio vous aime ! Défoncez-moi cet examen !!

https://youtu.be/J9RP-KfvdKc
spoil breaking bad

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction est interdite