



Introduction au métabolisme

I-Généralités :

A- Notions de Vocabulaire :

Métabolisme ? Ça signifie quoi ?

Dans l'organisme, **beaucoup de réaction se déroulent**. Nous recevons ainsi de l'énergie et de la matière majoritairement provenant **de l'alimentation** ou de notre propre organisme.

Le corps doit savoir **transformer** et **utiliser** cette énergie **en fonction de nos besoins**.

DÉFINITION :

LE METABOLISME c'est donc l'ensemble des réactions qui ont lieu dans les cellules et qui ne peuvent avoir lieu que par la présence des enzymes.

→ La notion de **BIOÉNERGÉTIQUE** apparaît : grâce à ses transformations, on va avoir un flux d'énergie, de matière qui va se mettre en place

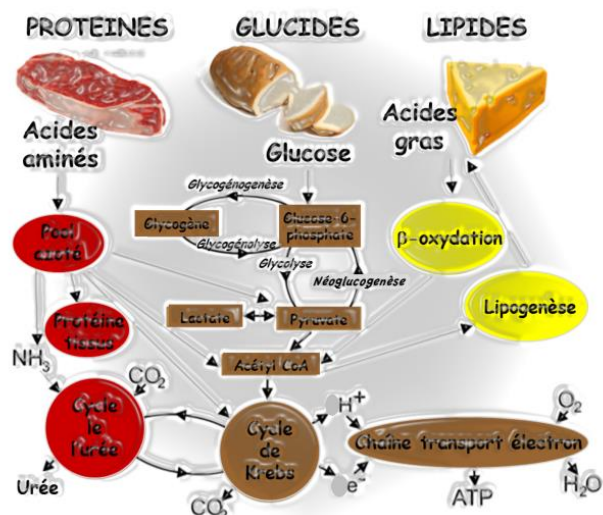
2 VOIES DIFFÉRENTES POUR LE MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE :

✓ **CATABOLISME** : pour produire de l'énergie, on **DÉGRADE** les molécules complexes qui sont utilisées comme combustible.

✓ **ANABOLISME** : En utilisant l'énergie produite précédemment, on fait une **SYNTHÈSE** des grosses molécules endogènes :

→ **Les enzymes** vont **réguler, contrôler** les réactions du métabolisme et permettre qu'elles soient fonctionnelles quand il faut.

On a des molécules complexes : Les **lipides, les glucides, les protéines** qui vont être dégradées avec **différentes voies spécifiques pour produire de l'énergie** →



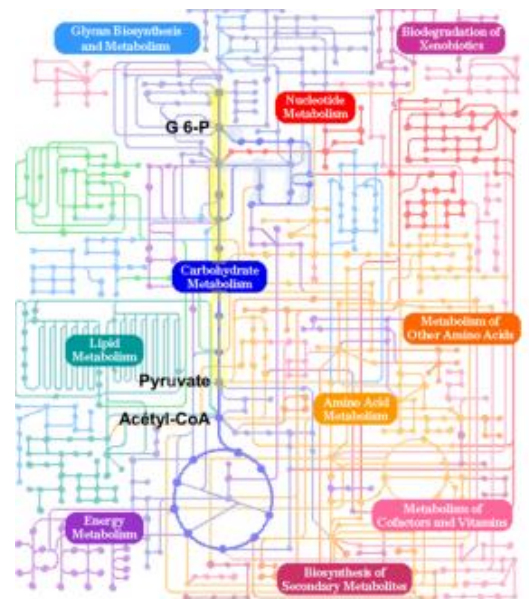


DÉFINITION :

LES VOIES METABOLIQUES constituent un ensemble de réactions **ordonnées et successives** **régulées** par **le système nerveux** et **hormonal (endocrinien)** car les réactions peuvent ne pas fonctionner en même temps et en continu.

CHAQUE **ÉTAPE** correspond à **une réaction biochimique** catalysée par **une enzyme spécifique**.
CHAQUE **INTERMÉDIAIRE DE LA VOIE** correspond à un **métabolite**

- La **capacité métabolique d'une cellule dépend de son équipement enzymatique** (on n'aura pas la toute les enzymes exprimées par la cellule) **et énergétique**.
- La plupart des cellules ont en commun un ensemble des voies métaboliques mais il existe aussi un certain nombre de voies spécifiques de cellules/tissus.
- On voit avec cette carte que les **voies** sont **organisées, interconnectées** : les unes fonctionnent selon les autres



DÉFINITION :

LES CARREFOURS MÉTABOLIQUES sont des molécules communes à plusieurs voies et permettent de passer d'une voie à l'autre en fonction des besoins de l'organisme.

- **Glucose-6-Phosphate**
- **Pyruvate**
- **Ac-Coa**

LES CYCLES MÉTABOLIQUES sont des voies métaboliques où la molécule initiale est resynthétisée en fin de cycle.

- **Cycle de Krebs (=cycle du citrate)**



B- L'Homéostasie métabolique:

TOUTES les voies vont être **régulées** afin de **maintenir un équilibre**, entre voies de synthèses et de dégradation.

Ces deux voies ne peuvent pas fonctionner en continu, alors notre organisme va donc réguler ces voies afin de les utiliser dans les bons moment en fonction de nos besoin énergétique.

DÉFINITION :

L'HOMÉOSTASIE MÉTABOLIQUE est un état physiologique où les concentrations des métabolites sont maintenues **constantes** en fonction des différents types de dépenses énergétiques :

- § Métabolisme **de base** (repos)
- § Métabolisme **post-prandial** (après avoir mangé)
- § Métabolisme **de l'exercice**

L'homéostasie est régulée par le **système nerveux + hormonal**.

Cet équilibre varie selon **L'ÂGE**, **LE SEXE** et **DU CYCLE NYCTHÉMERAL** (on consomme moins la nuit)

BILAN :

Nous avons constamment besoin d'énergie. Notre corps doit ainsi pouvoir **EXTRAIRE, TRANSFORMER, TRANSPORTER** et **UTILISER** l'énergie reçue à travers les nutriments.

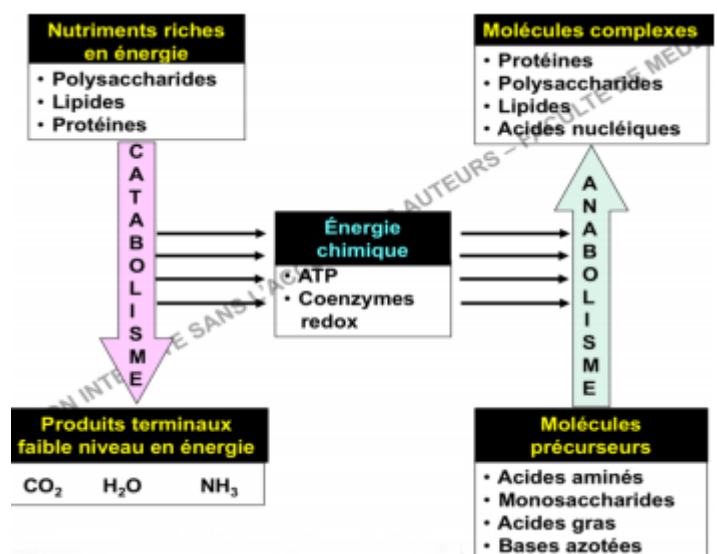
C- Comparaison ANABOLISME/CATABOLISME :

Les glucides, lipides, et protéines que nous ingérons **ne peuvent PAS** être utilisés tels quels par notre organisme.

On aura :

- **Digestions et Dégradations** des molécules complexes (**CATABOLISME**)
- Si **dégradation complète** des nutriments, on aura des **produits terminaux** (CO_2 , H_2O , NH_3) **faibles en énergie**.
- On produit de **l'énergie chimique** : **ATP**, **coenzymes redox** nécessaires aux enzymes pour fonctionner.

==>> A l'inverse, si on veut synthétiser de l'énergie, on utilise des précurseurs ou des molécules intermédiaires pour former des molécules plus complexes. (**ANABOLISME**)





Comparaison catabolisme / anabolisme :

	CATABOLISME	ANABOLISME
OBJECTIFS	Production d'énergie (utilise les réserves)	Synthèse (reconstitue les réserves)
Types de réactions	Oxydations (donneur d'électrons)	Réductions (besoin d'électrons)
Bilan énergétique	Production	Consommation
Matériel de départ	Molécules haut PM Complexes, variables	Molécules simples Peu nombreuses
Matériel d'arrivée	Molécules simples Peu nombreuses	Molécules haut PM Complexes, variables
Coenzymes / Énergie	$ADP \longrightarrow ATP$ $FAD \longrightarrow FADH_2$ $NAD^+ \longrightarrow NADH$	$ATP \longrightarrow ADP / AMP$ $NADPH \longrightarrow NADP^+$



NB : Les coenzymes peuvent être spécifiques de l'anabolisme ou du catabolisme ou être commun aux deux.

II- CONCEPTS GÉNÉRAUX :

A- Quelques types de réactions :

6 grands types de réactions métaboliques :

Réactions Métaboliques :	Commentaires :
RÉACTION D'OXYDO-REDUCTION	<ul style="list-style-type: none"> - Essentielles dans les voies métaboliques. - On <u>donne</u> ou on <u>recupère</u> des électrons selon le sens de la réaction.
RÉACTION DE LIGATION	<ul style="list-style-type: none"> - On <u>forme des liaisons</u> utilisant l'<u>énergie libre</u> produite par <u>clivage de l'ATP</u>.
RÉACTION D'ISOMERISATION	<ul style="list-style-type: none"> - On réarrange certains atomes au sein d'une molécule souvent pour préparer une molécule à des réactions ultérieures telles que les redox. - Elle consomme très peu d'énergie.
RÉACTION DE TRANSFERT DE GROUPE	<ul style="list-style-type: none"> - Importantes pour tout une série de rôles.
RÉACTION D'HYDROLYSE	<ul style="list-style-type: none"> - On <u>clive des liaisons</u> par <u>addition d'eau</u> pour <u>fragmenter les grosses molécules</u>.
RÉACTION OÙ DES GROUPES FONCTIONNEL	<ul style="list-style-type: none"> - Peuvent être <u>ajoutés à des doubles liaisons</u> formant des simples liaisons ou <u>éliminés</u> au niveau de simples liaisons donnant des doubles liaisons.



B-Bioénergétique :

En biochimie, différents types de réactions :

- Une réaction a lieu **spontanément** si elle est **exergonique**.
- **Un système est à l'équilibre si $\Delta=0$**
- Une réaction **ne peut pas se produire spontanément** si la réaction est **endergonique** : l'apport d'énergie est **nécessaire**.

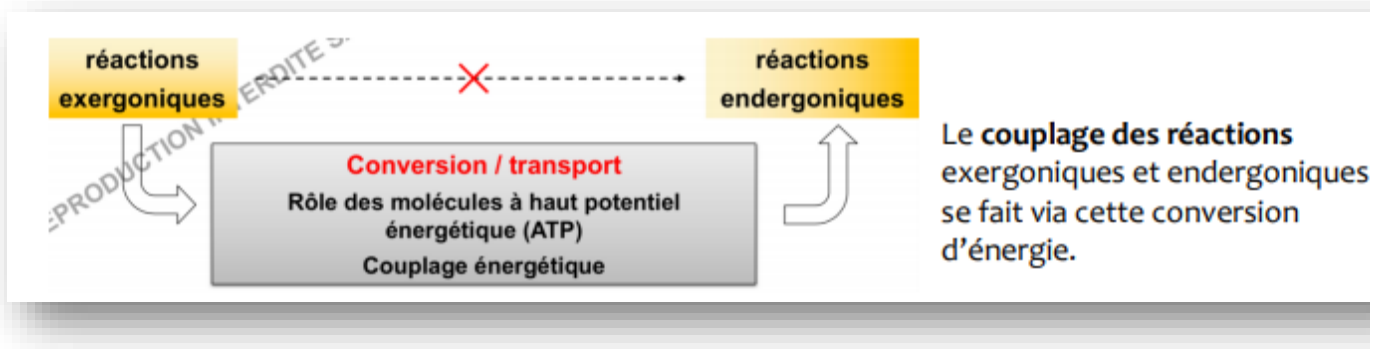
La différence avec les réactions chimiques simple, c'est qu'en biochimie on a **des enzymes** qui peuvent avoir besoin de plus ou moins d'énergie : ainsi pour les réactions thermodynamiquement défavorables, un **apport d'énergie est nécessaire** pour la rendre thermodynamiquement favorable :

C'est le COUPLAGE ENERGETIQUE

Dans une voie métabolique, on part d'une **substance initiale** pour arriver à un **produit final** grâce à des **intermédiaires**

➡ On considère donc l'ensemble de la voie pour faire le bilan énergétique

Même si la réaction est défavorable voire impossible prise isolément, elle pourra avoir lieu en recupérant de l'énergie grâce aux autres réactions qui ont produit de l'énergie en plus.



C-Les molécules clés des voies métaboliques :

~ L'ATP :

- **source universelle d'énergie**
- Relie les voies libérant de l'énergie aux voies requérant de l'énergie.
- Génère par **oxydation de substrats métaboliques** au niveau de la **chaîne respiratoire mitochondriale CRM**.

~ Le NADP⁺ / NADPH + H⁺ :

- **Cofacteur essentiel** des réactions **anaboliques** (*biosynthèses* des AG/ Cholestérol).
- Intervient dans des réactions de **RÉDUCTION** de substrat.

~ Le NAD⁺ / NADH + H⁺ :

- Intervient dans des réactions d'**OXYDATION**.
- **Cofacteur essentiel** des réactions **cataboliques** (*dégradation*).



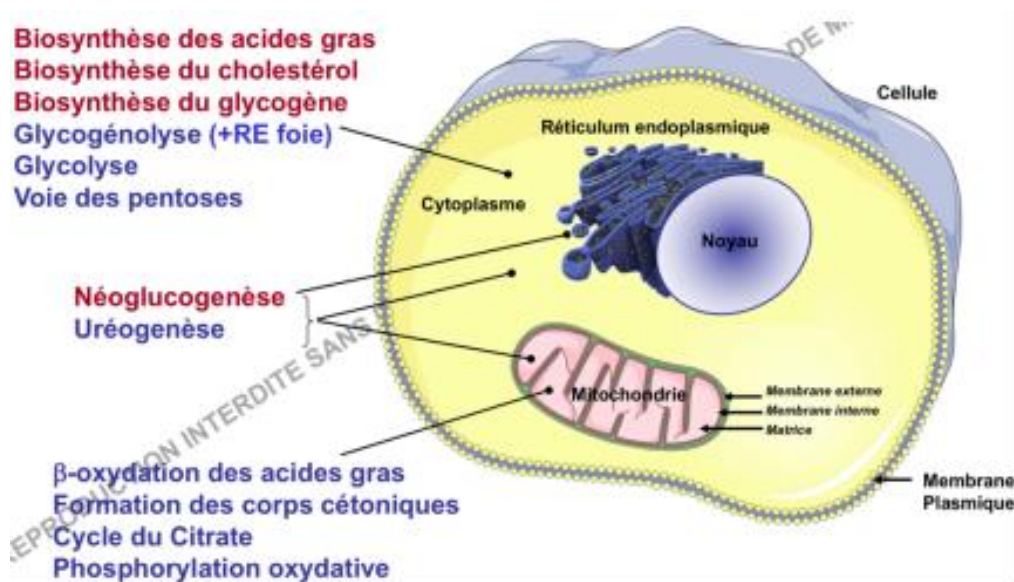
D- Les localisations Intra-cellulaires des voies :

L'ANABOLISME ET **LE CATABOLISME**, ONT DES VOIES PRESQUE TOUJOURS DISTINCTES ET DES LOCALISATIONS CELLULAIRES DIFFÉRENTES. (++)

➤ D'une cellule à l'autre, le bagage enzymatique n'est pas le même, et même si les enzymes sont dans la même cellule, **elles ne sont pas forcément dans le même compartiment cellulaire**.

➤ D'un compartiment à l'autre, on a des **enzymes différentes** et donc des **régulations différentes** :

<u>LE CYTOPLASME</u>	<u>LA MITOCHONDRIE (++)</u>	<u>MIXTES</u>
<p>- On y trouve très souvent les voies de biosynthèses (AG, cholestérol, glycogène).</p> <p>Ex : la dégradation du glycogène (mais pour le foie, on aura besoin du RE pour cette voie).</p>	<p>- C'est <u>une organelle</u> où on va produire la majorité de l'énergie pour produire de l'ATP.</p> <p>- Elle forme les corps cétoniques (CC) et où on oxyde les acide gras (AG)</p> <p>- Le Cycle de Krebs(=citrate)</p> <p>- La phosphorylation oxydative.</p>	<p>- On trouve des voies plus complexes comme :</p> <p>- La Néoglucogenèse (synthèse de novo des molécules de glucose)</p> <p>- L'uréogenèse qui ont besoin de plusieurs compartiments à la fois dans le cytosol, la mitochondrie et le RE.</p>



De plus, il existe des molécules qui vont pouvoir **passer directement** dans la cellule. Cependant, d'autres devront utiliser **des transporteurs** plus ou moins **spécifiques** pour rentrer.



La mitochondrie fonctionne à condition qu'il y est de l'O₂ dans la cellule.
= MÉTABOLISME AÉROBIE

- En cas de **sport intensif**, la concentration d'O₂ **diminue**.
- En cas de **pathologie** (tumeur par ex), il peut y avoir **une hypoxie** (manque d'O₂)

La mitochondrie ne pourra plus fonctionner = MÉTABOLISME ANAÉROBIE,
certaines voies ne pourront plus fonctionner.

🌟* **LES GR (érythrocytes) N'ONT PAS DE MITOCHONDRIES (++++++)** 🌟*

E- Les fonctions métaboliques selon les organes :

En plus d'une compartimentation cellulaire, on a **différentes fonctions métaboliques selon les organes** :

LE CERVEAU : il est **GLUCODEPENDANT**. Il intègre les infos du corps et de l'environnement puis envoie des signaux vers d'autres organes.

L'INTESTIN GRÊLE : au cours d'un repas, c'est lui qui absorbe et redistribue le bol alimentaire dans

- Système **porte** (qui transfère les nutriments au niveau du **foie**)
- Système **lymphatique** (qui transfère les lipides **au tissu adipeux** et **aux muscles**)

LE TISSU ADIPEUX : il va **stocker** et **mobiliser** les triglycérides (TG).

LE PANCRÉAS : il va sécréter **2 hormones** importantes : l'**INSULINE** et le **GLUCAGON** qui régulent la glycémie.

LE FOIE : C'est l'ORGANE du MÉTABOLISME !

- Il **métabolise** les nutriments
- Il **synthétise et distribue** ces nutriments (lipides, CC, glucose) aux autres tissus.
- Il **neutralise** l'ammoniac (NH₃) dans l'**urée**.

. ==> **ORGANE « ALTRUISTE »**.

LE MUSCLE : Il utilise l'énergie pour **un travail physique** (=mécanique). Il **ne participe pas** à l'**homéostasie glucidique** et capte le glucose uniquement pour ses propres réserves. ++++

==> **ORGANE « ÉGOÏSTE »**.

Bilan : Ainsi le foie et le muscle sont capable de stocker le glycogène mais celui-ci n'aura pas du tout la même fonction :

- Dans le muscle : Stocks uniquement pour ces réserves lors d'un travail mécanique
- Dans le foie : Stocks pour maintenir l'homéostasie dans le corps, également redistribue en cas de besoin.



F-Régulation enzymatique et hormonale :

Pour les réactions métaboliques, on a des enzymes différentes qui ont besoin d'être régulées.

1- Régulation enzymatique :

On distingue 2 types d'enzymes :

- Les **enzymes « uniques », simples**
- Les **complexes enzymatiques** qui :
 - Peuvent avoir **différentes sous-unités dissociables** ou de multiples domaines au sein d'une même protéine
 - Peuvent être **associé à la membrane ou être soluble** (isolés) et s'associer ensuite dans la cellule.
 - Permettent à la **réaction de se passer plus rapidement** : ils ciblent les métabolites.

Ces enzymes vont être régulées soit au niveau de leur **activité**, soit au niveau de leur **synthèse**.

a) Régulation au niveau de leur activité :

On peut avoir une régulation par :

- ♦ La **concentration du substrat, du produit, du cofacteur**
- ♦ Les **effecteurs allostériques** qui **se fixent sur l'enzyme** et **changent leurs conformations**
- ♦ Les **modifications covalentes** qui sont des **modifications post-traductionnelles** en rajoutant des groupements sur l'enzyme essentiellement par **phosphorylation**.
- ♦ La **Localisation de l'enzyme** : Il faut que l'enzyme se trouve au bon endroit pour pouvoir fonctionner (Si on veut inhiber une voie, l'enzyme clé peut être séquestrée dans un autre compartiment que celui où elle est fonctionnelle)

ATTENTION : PHOSPHORYLER UNE ENZYME N'IMPLIQUE PAS FORCÉMENT QU'ELLE SERA FONCTIONNELLE !!!!

b) Régulation au niveau de la synthèse :

Les signaux extra-cellulaires sont les signaux provenant du système nerveux et système endocrinien :

DÉFINITION :

LE SYSTEME ENDOCRINIEN, c'est la **synthèse** et la **sécrétion d'hormones** par **glandes endocrines** ; puis **déversées dans le sang** pour porter une action sur le tissu cible à distance.

Les hormones agissent sur des **récepteurs membranaires** (Rc mb) ou **intracellulaires** (IntraC) et n'agissent que si les cellules possèdent ces récepteurs particuliers.

Cela induit un signal à l'intérieur de la cellule pour venir soit :

- Réguler directement l'expression de la synthèse des enzymes
- Jouer sur la **transcription** (au niveau des gènes) ou sur la **traduction** (plus on produit d'enzyme, plus elles pourront être actives).

ATTENTION : TOUTES les enzymes ne sont pas régulées, si elles le sont, elles ne posséderont pas toutes les manières de se faire réguler.

BILAN :

Il y a **divers signaux extracellulaires** : systèmes **nerveux** et **endocrinien** (des glandes synthétisent et sécrètent des hormones qui sont déversées dans le sang pour aller exercer leur action sur le tissu cible)

Il existe différentes natures d'hormones :

- **Peptidiques** (**INSULINE**, **GLUCAGON**)
- **Monoaminées** (**ADRÉNALINE**)
- **Stéroïdiennes** (hormones sexuelles)



2- Régulation hormonale :

POUR COMPRENDRE la suite :

La Glycogénogénèse (GGG)	Synthèse de glycogène à partir de Glucose
La Glycogénolyse (GGL)	Dégradation du glycogène pour obtenir du Glucose .
La Glycolyse (GL)	Dégradation du Glucose en Pyruvate pour fournir de l' <u>énergie</u> .
La Néoglucogénèse (NGG)	Synthèse de Glucose (de novo).
La Lipogénèse	Synthèse d'AG (qui seront stockés dans le TA sous forme de TG).
La Lipolyse	Dégradation des TG puis des AG pour fournir de l' <u>énergie</u> .



Le pancréas est une glande mixte accolée au duodénum qui possède 2 fonctions :

- ❖ **Exocrine** → **sécrétion des amylases** pancréatiques pour la digestion. Dégrade les molécules complexes en molécule simple.
- ❖ **Endocrine** → représenté par les **îlots pancréatiques de Langerhans** (2% du pancréas). Ces îlots synthétisent les 2 hormones régulant la glycémie : **INSULINE** et **GLUCAGON**.

L'INSULINE :

- ✓ Hormone **polypeptidique** synthétisée et sécrétée par les **cellules β** des **îlots de Langerhans** du pancréas endocrine.
- ✓ Caractéristique des **niveaux de glucose élevés**.
- ✓ C'est la **SEULE HORMONE HYPOGLYCÉMIANTE** +++
- ✓ Agit principalement sur les cellules **hépatiques**, **musculaires**, et **adipocytaires**.
- ✓ Stimule les voies anaboliques de stockage d'énergie :
 - Stimule **GLYCOGÉNOGÉNÈSE, GLYCOLYSE, LIPOGÉNÈSE**
 - Inhibe **GLYCOGÉNOLYSE, NÉOGLUCOGÉNÈSE** (dans le foie), **LIPOLYSE**

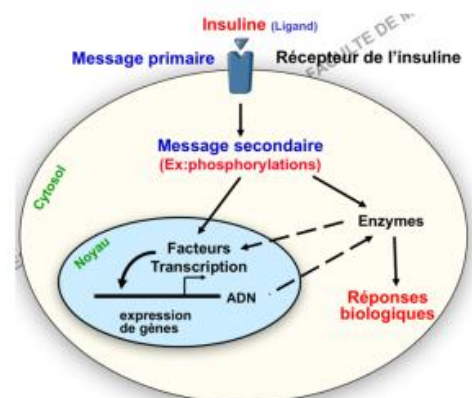
↳ Mécanisme d'action :

1) Lors d'un repas, **le taux de glucose sanguin augmente**. Le pancréas identifie ce changement et va sécréter **l'insuline** dans le but de **bloquer les voies de production** et de **stimuler les voies de consommation de glucose**.

2) **L'insuline** vient se **fixer au récepteur** (à 1 seul domaine transmembranaire)

3) Ce qui va induire un **message secondaire** dans la cellule (souvent une cascade de phosphorylation).

4) Ces signaux vont réguler **des réponses biologiques** de la cellule => c'est la **signalisation cellulaire**.





LE GLUCAGON

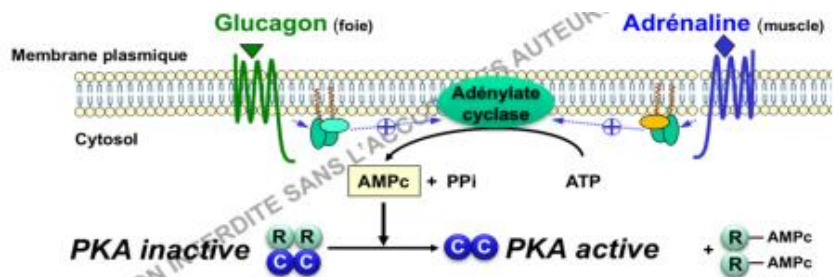
- ✓ Hormone **polypeptidique** synthétisée et sécrétée par les **cellules α** des îlots de Langerhans.
- ✓ Caractéristique des **faibles taux de glucose**, elle a un rôle **HYPERGLYCÉMIANT**
- ✓ Agit principalement sur les **cellules hépatiques** +++
 - Stimule **GLYCOGÉNOLYSE**, **NÉOGLUCOGÉNÈSE**
 - Inhibe **GLYCOGÉNOGÉNÈSE**, **GLYCOLYSE**

L'ADRENALINE

- ✓ Hormone **dérivée d'amine** synthétisée et sécrétée par les **neurones** et la **médullo-surrénale**.
- ✓ Caractéristique des **faibles niveaux de glucose**, elle a un rôle **HYPERGLYCÉMIANT**
- ✓ Agit principalement au niveau des cellules musculaires et adipocytaires.
 - Stimule **GLYCOGÉNOLYSE**, **LIPOLYSE**
 - Inhibe **GLYCOGÉNOGÉNÈSE**

↳ Mécanisme d'action (du **GLUCAGON** et de l'**ADRÉNALINE**)

Les 2 Hormones ont leurs récepteurs propres mais la voie intracellulaire est similaire. Ils exercent leurs actions cellulaires via une augmentation d'AMPc et l'Activation de la **Protéine Kinase A (PKA)** dans l'ordre suivant :



- Le **glucagon** (foie) ou l'**Adrénaline** (muscle) se fixe sur leurs **récepteurs membranaires spécifique** (à 7 domaines transmembranaires, avec un côté extracellulaire qui reconnaît l'hormone et un côté intracellulaire qui induit le signal)
- Après fixation, le **signal intracellulaire** va activer l'**Adénylate cyclase** et par conséquent augmenter le taux d'**AMPc**.
- L'**AMPc** va se fixer au 2 sous-unités régulatrices de la **PKA** pour libérer ses 2 sous-unités catalytiques.
- La **PKA** est active et va permettre la dégradation du glycogène en induisant la **phosphorylation des enzymes**

Récap' régulation hormonale

♦ Glycémie trop basse :

Les **cellules α** des îlots de Langerhans sécrètent le **GLUCAGON** qui :
 Induit la **Glycogénolyse**, la **Néoglucogénèse**
 Inhibe la **Glycogénogénèse**, la **Glycolyse** et la **Lipogenèse**

↑ GLYCEMIE

♦ Glycémie trop haute :

Les **cellules β** des îlots pancréatiques sécrètent l'**INSULINE** :
 Au niveau du **foie** → elle favorise le stockage du glucose (**Glycogénogénèse**)
 Au niveau du **TA** → elle favorise le stockage sous forme de TG (**Lipogenèse**)
 Au niveau du **muscle** → elle favorise la **Glycogénogénèse** (stockage)

↓ GLYCEMIE



III-Les molécules énergétiques :

A- Les substrats énergétiques apportés par l'alimentation :

Le cœur, le cerveau, les reins et le foie nécessitent 60% de l'énergie pour être fonctionnels.

a. Les Glucides

Glucides = Glycogène : Toutes les cellules sont capables de stocker du glycogène pour leur fonctionnement propre mais les 2 tissus majoritaire sont :

- **Le Foie** afin de palier à une différence de concentration de glucose dans le sang.
- **Le muscle** qui utilise ses stocks pour lui-même lors d'un effort physique.

Les glucides possèdent des métabolites qui vont **pouvoir circuler librement dans le sang** :

➤ Le Glucose

- **Maintien de la glycémie à 5,5mM** (1g/l) tout au long de la vie
Il provient de **l'alimentation** (voie exogène), de **la GGL** ou de **la NGG** (voie endogène).

➤ Le LACTATE

- Il provient du **métabolisme du glucose** en **anaérobie** dans le **muscle** ou du **glucose** dans les **globules rouges**, il est **converti** en **glucose** dans le **foie** et est **oxydé** dans le **cœur**.

➤ LE GLYCEROL :

- Il est libéré à partir des **TG** dans les **adipocytes**, il est **converti** en **Glucose** ou en **TG** dans le **foie**.

b. Les Lipides

- Ils apportent **37,6 kJ/g** soit **9 Kcal/g**.
- **Stockés** sous forme de **TG** au niveau du **tissus adipeux** (**stockage le + important**).

Les lipides et leurs dérivés **circulent** sous forme :

➤ Les ACIDES GRAS

- **Hydrophobes**, circulent liés à **l'albumine** (protéine sanguine).

➤ LES CORPS CETONIQUES :

- Formés par le **foie** à partir des AG lors d'un jeûne prolongé.
- Ils sont **solubles** et peuvent être **oxydés** au niveau du **cerveau**, du **rein**, et du **muscle**.

➤ LES TG :

- Ils sont transportés par :
 - Les **chylomicrons** formés dans **l'intestin** en **période postprandiale**,
 - Les **lipoprotéines VLDL** formées dans le **foie**

c. Les Protéines

- Ils apportent **16,7 kJ/g** soit **4 Kcal/g**.
- Elles ne sont pas vraiment stockées mais surtout importantes pour les **muscles** avec un **rôle structurel**.
- Les protéines absorbées circulent sous forme **d'ACIDES AMINÉS**.



B-Les substrats énergétiques et organes :

<u>LE CERVEAU</u>	<u>LES MUSCLES STRIES SQUELETTIQUES</u>	<u>LE MUSCLE STRIE CARDIAQUE</u>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Il est GLUCODÉPENDANT et n'a AUCUNE forme de stockage. ➤ Il consomme environ 120g de glucose par jour (5~6g/heure). ➤ Il peut <u>utiliser</u> les corps cétoniques en période de jeûne mais <u>pas</u> les acides gras (ils ne peuvent pas traverser la barrière hémato-encéphalique). <p>C'est le premier organe desservi en nutriments.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ils sont de motricité volontaire et possèdent des réserves de glucides, lipides, et protéines. <p>Ils sont <u>INSULINODÉPENDANTS</u>.</p> <p>- Ils consomment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Des AG <u>au repos</u> - <u>À l'effort</u> ses réserves de glycogène (<i>on va avoir une diminution de l'apport en oxygène donc la mitochondrie devient de moins en moins fonctionnelle pour l'utilisation des AG.</i>) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Il peut aussi utiliser les corps cétoniques en période <u>de jeûne</u>. 	<p>-Il utilise préférentiellement les AG, du Lactate (Avec la LDH H4).</p> <p>-Il peut aussi consommer des corps cétoniques en période de <u>jeûne</u>.</p>