

Introduction au métabolisme

2^{ème} année

Pr Thierry BROUSSEAU

Données générales

Métabolisme = Anabolisme + Catabolisme

Anabolisme	Synthèse des biomolécules Exemple : glucose, acides gras, acides aminés, protéines... Objectif : assurer le fonctionnement cellulaire, constituer des réserves Contrainte : consommateur d'énergie
Catabolisme	Dégradation des biomolécules apportées par l'alimentation ou issues de la synthèse endogène Exemples : glucose, acides gras, acides aminés, protéines... Objectif : apporter des précurseurs essentiels et produire de l'énergie

Catabolisme fournit l'énergie nécessaire à l'anabolisme

Contrainte de l'anabolisme : consommation d'énergie

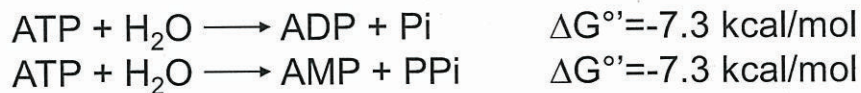
Une réaction est possible si la variation d'enthalpie libre est négative ($\Delta G^{\circ} < 0$)
une R° possible si elle libère NRG

Exemple :	$A \rightarrow C$	$\Delta G^{\circ} = +5 \text{ kcal/mol}$	Réaction impossible
	$B \rightarrow B'$	$\Delta G^{\circ} = -8 \text{ kcal/mol}$	Réaction possible

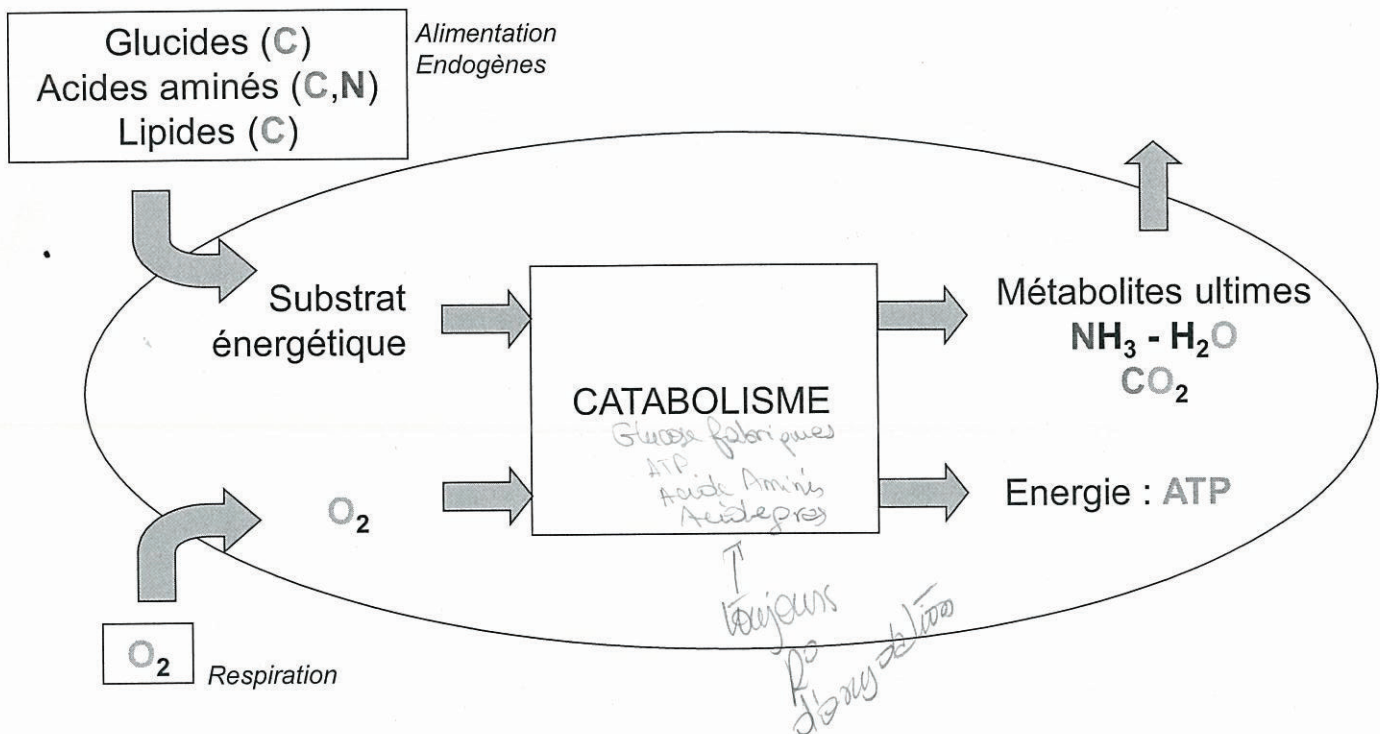
Couplage des deux réactions :

$A + B \rightarrow C + B'$	$\Delta G^{\circ} = -3 \text{ kcal/mol}$	Réaction possible
Enzyme		Réaction rapide

Couplage à l'ATP :



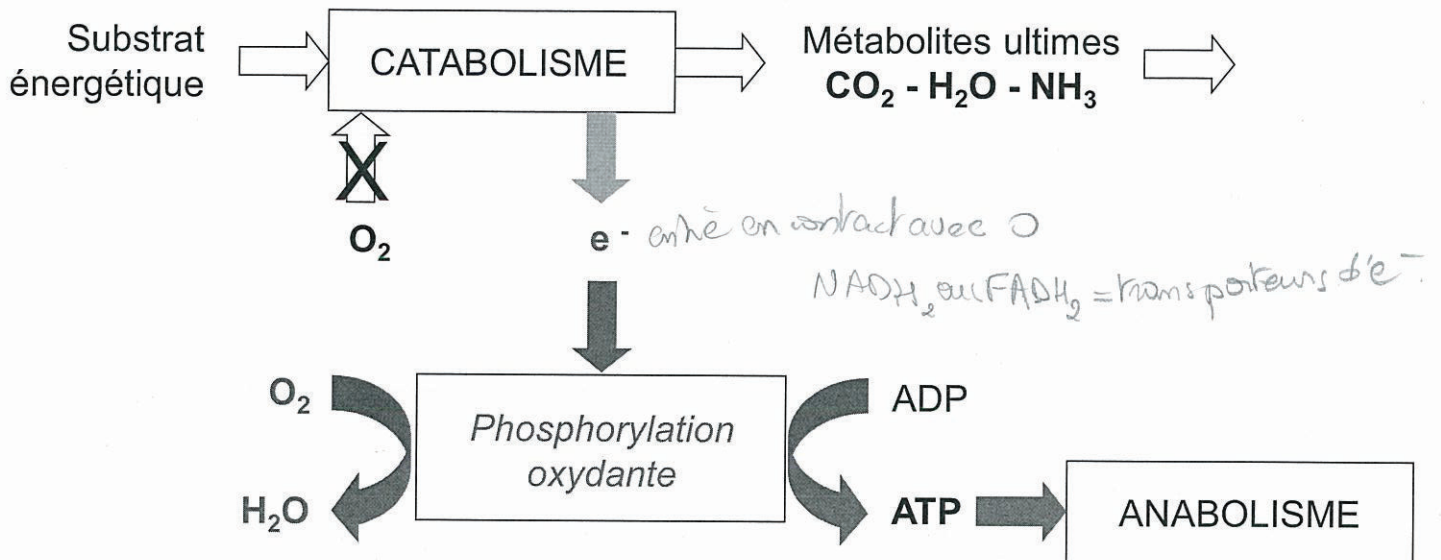
Contrainte du catabolisme : produire l'énergie



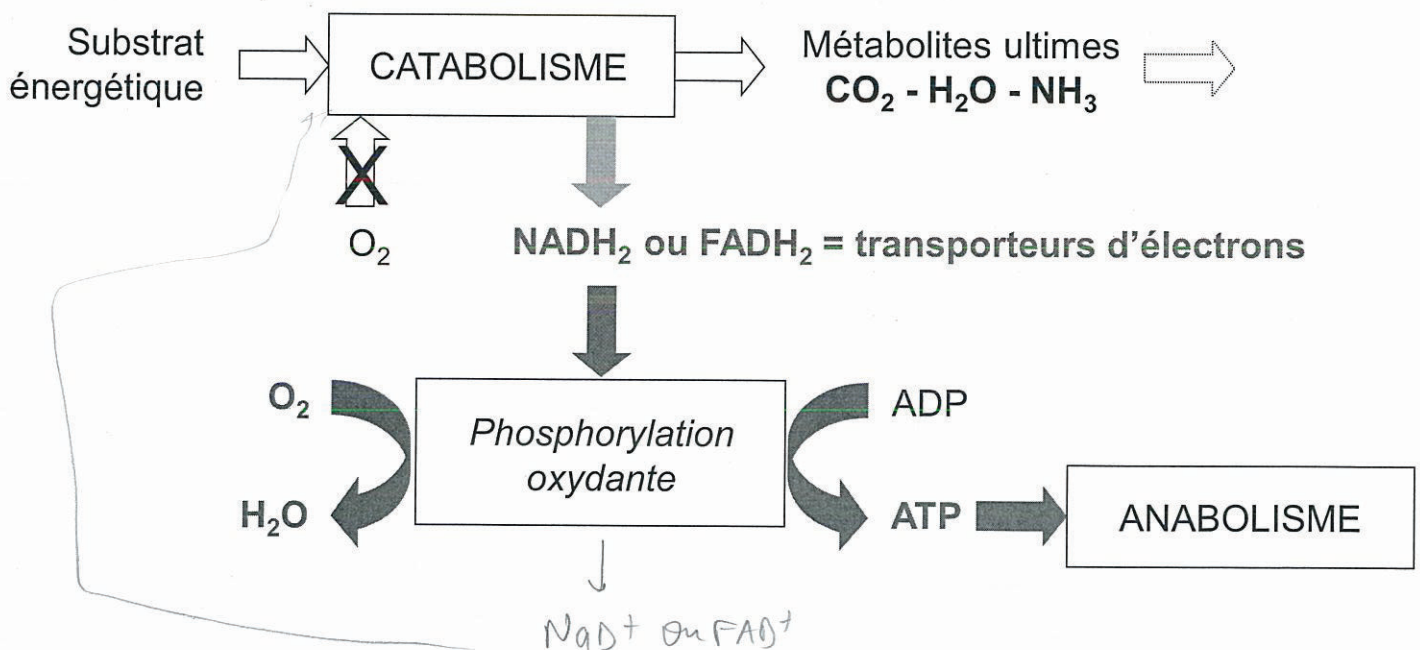
Catabolisme = réactions d'oxydation + Transport d'électrons + Synthèse d'ATP

Métabolisme : catabolisme -> production d'énergie -> anabolisme

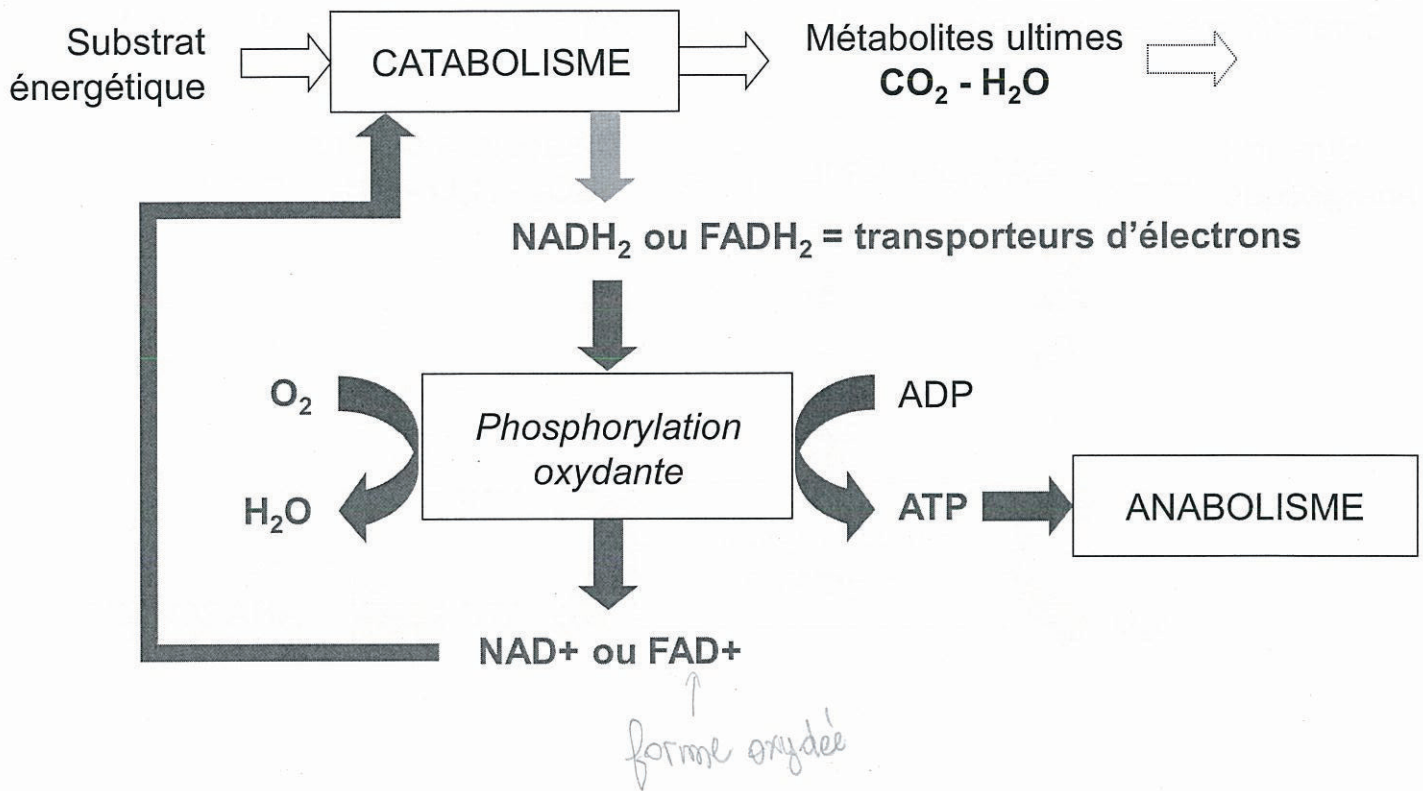
Catabolisme = réactions d'oxydation -> Transport d'électrons -> Synthèse d'ATP



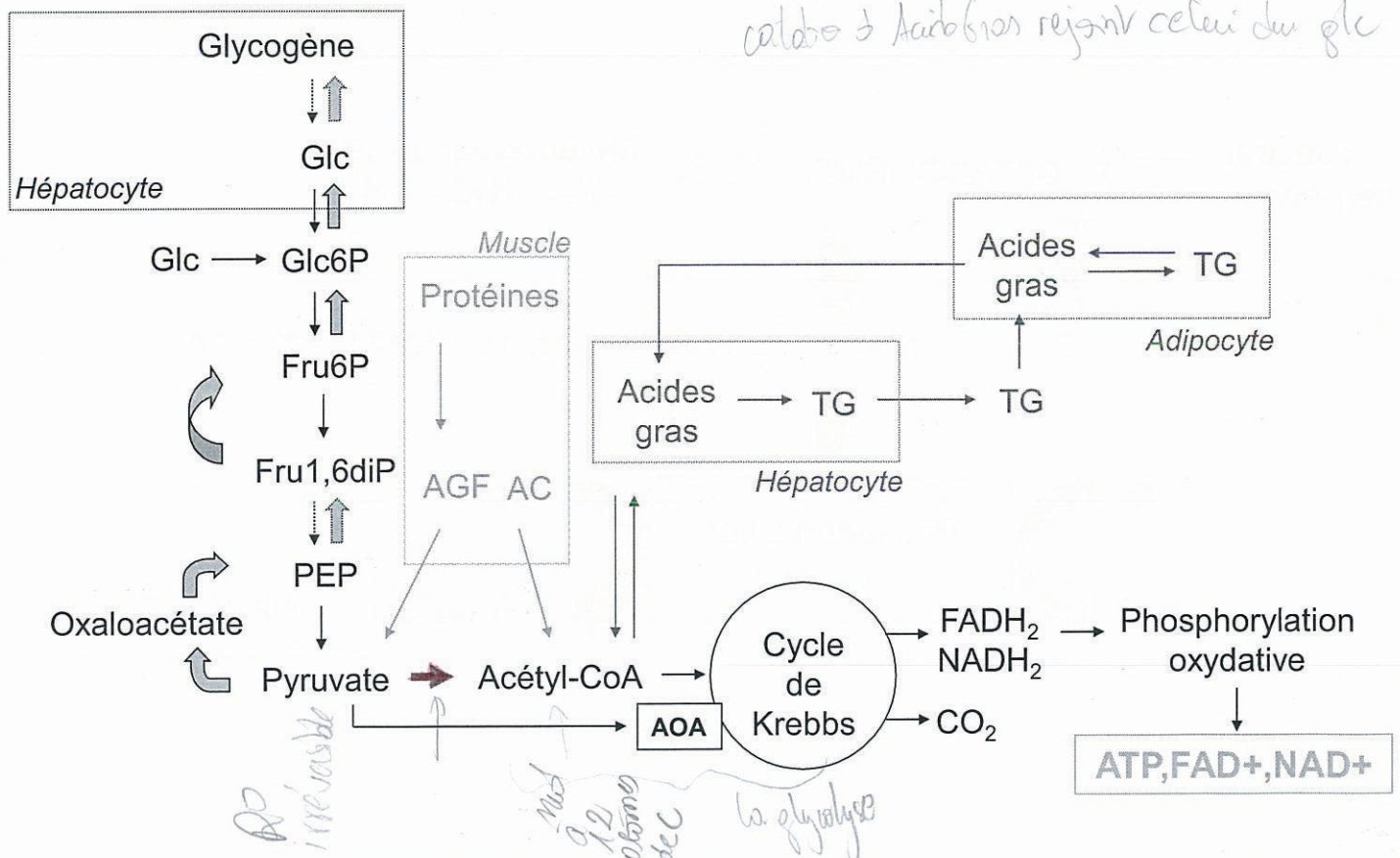
Métabolisme (2)



Métabolisme (3)

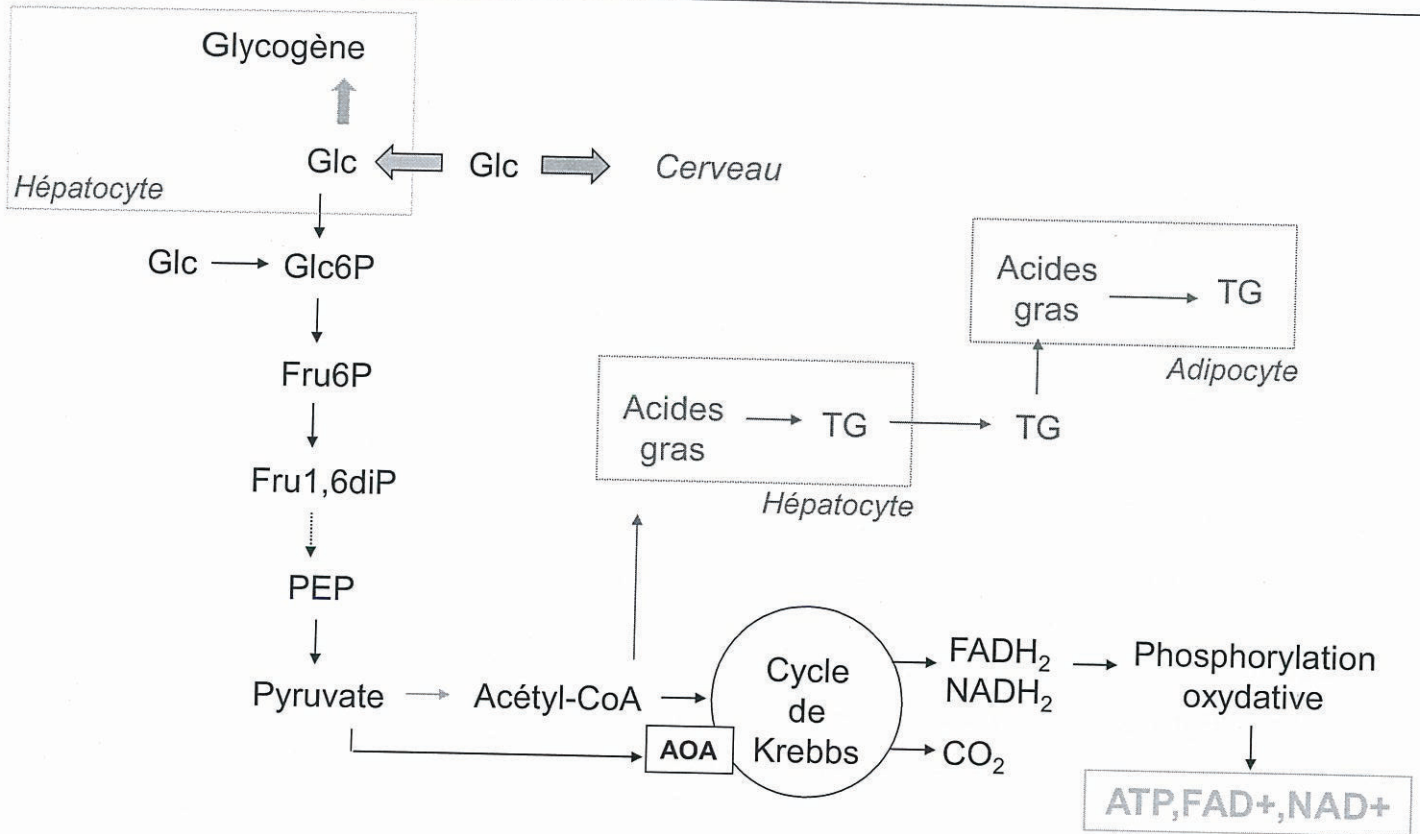


Métabolisme (4)

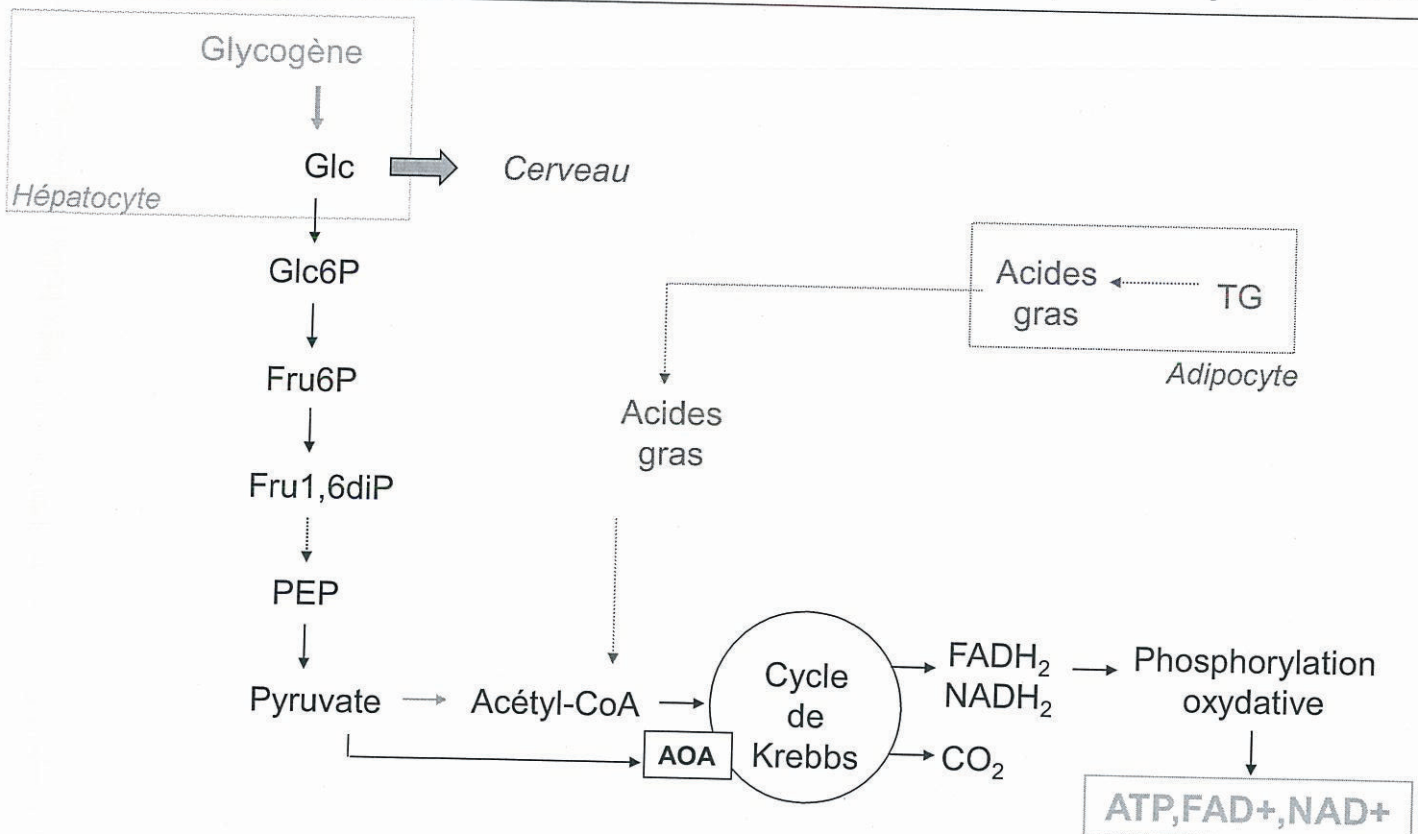


! Acides gras et protéines ne peuvent jamais fr du glc

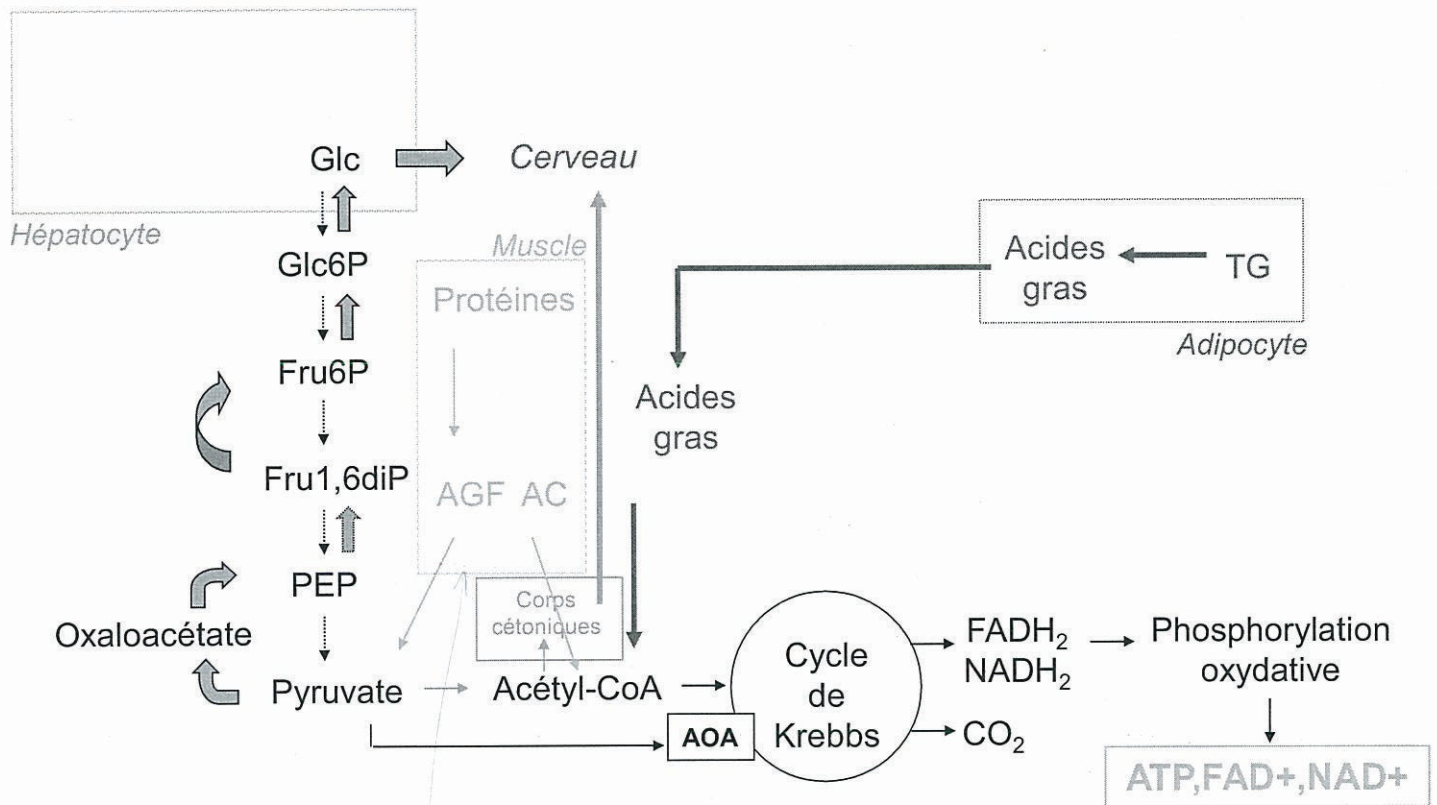
Métabolisme en période post-prandiale



Métabolisme après un jeûne court



Métabolisme après un jeûne prolongé



Hépatocytes
font la néoglucogénèse
des corps céloniques peuvent
être 3° par le cerveau
pour une substance glycéro
Synthé de lipides pour les corps
céloniques sont ceux qui le
pH sanguin → l'acide célonique
qui peut être mortel.
T₁ → glyc + insuline

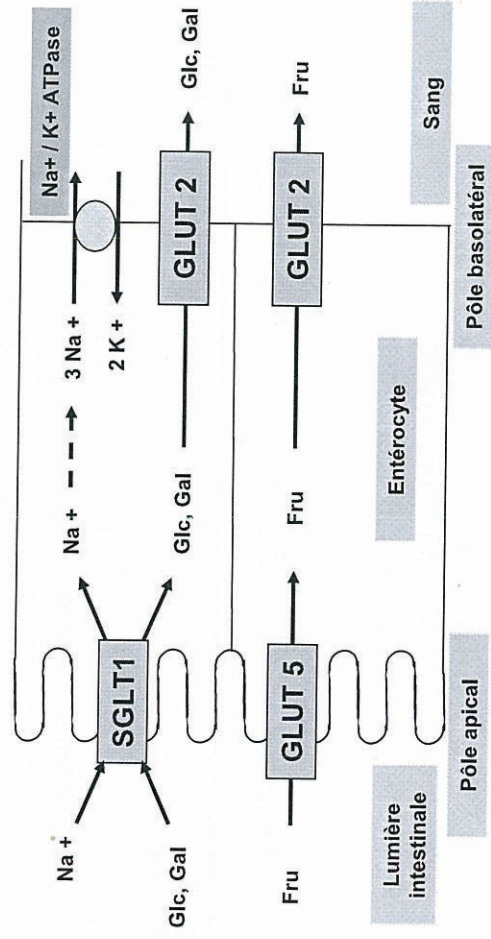
Métabolisme des glucides

Pr. Anne Muhr-Tailleux
2011-2012

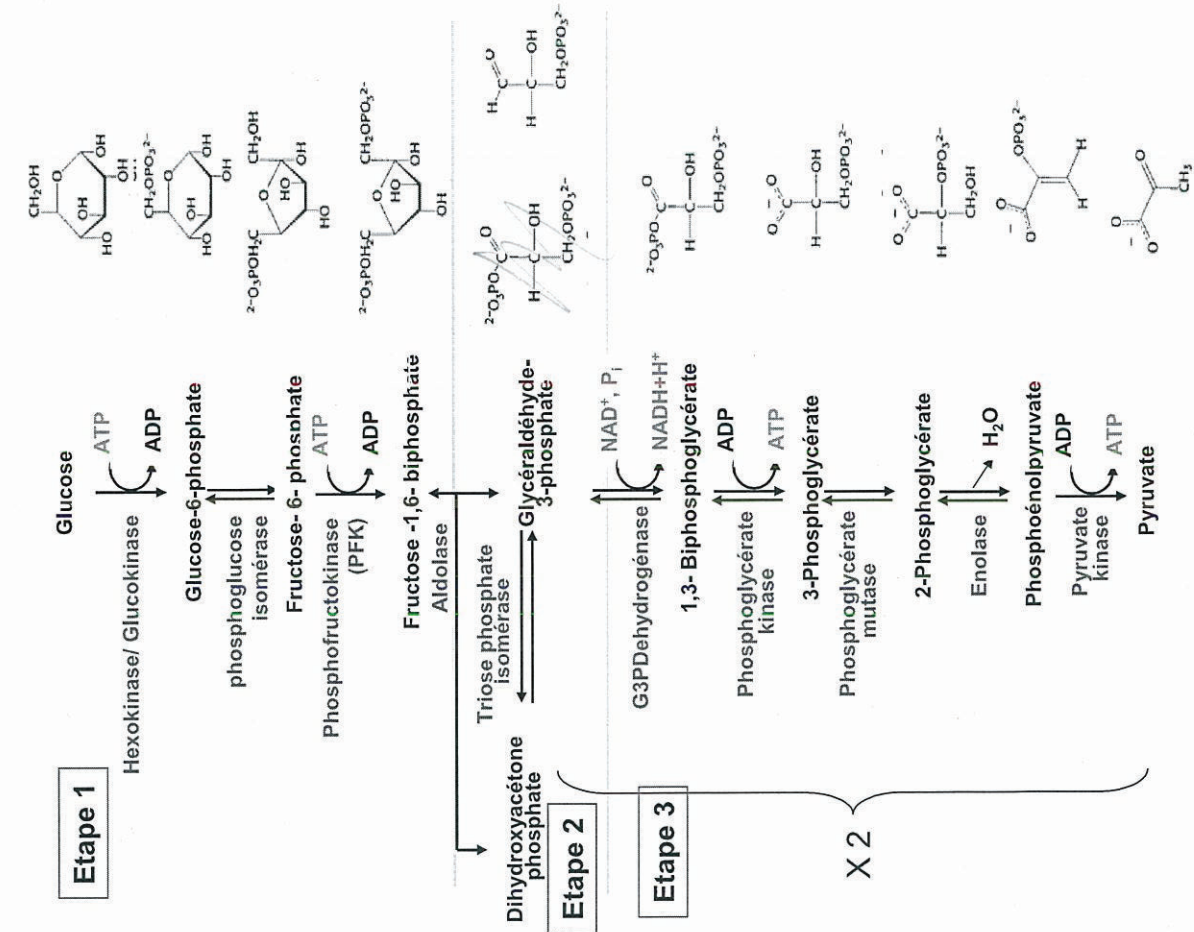
Digestion des glucides :

<u>Bolus</u> <u>Alimentaire</u>	<u>Glandes</u> <u>Salivaires</u>	<u>Pancreas</u> <u>Exocrine</u>	<u>Surface</u> <u>entérocyte</u>	<u>Lumière</u> <u>intestinale</u>
amidon	α -amylase	α -amylase	α -glucosidase maltase	maltose, maltotriose, dextrines limites $\rightarrow$ Glc
saccharose			saccharase	Glc + Fru
lactose			lactase	Glc + Gal

Absorption intestinale des glucides :



Voie de la Glycolyse

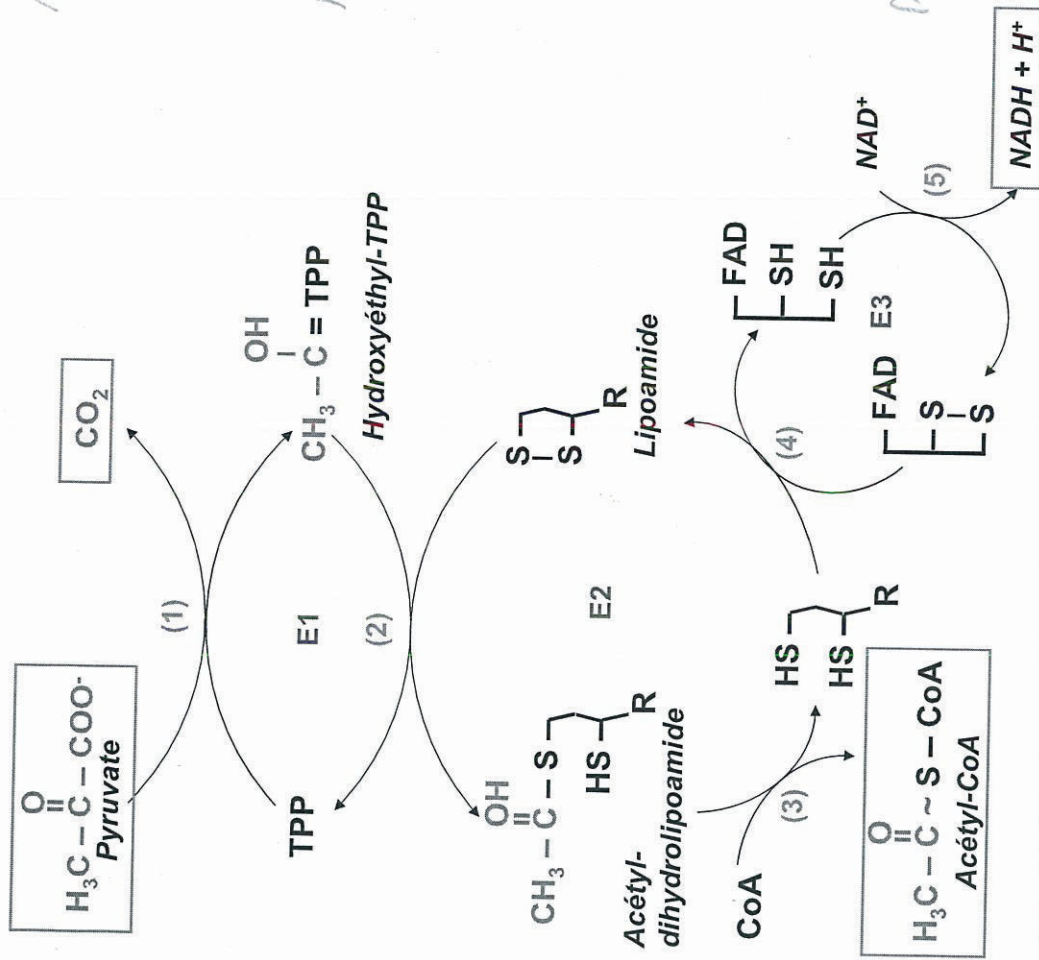


Pyruvate déshydrogénase
 complexe multi-enzymatique
 3 enzymes, 5 coenzymes

<u>Enzyme</u>	<u>Cofacteur</u>	<u>Réaction catalysée</u>
E1 Pyruvate DHase	TPP	Décarboxylation oxydative
E2 Dihydrolipoyl transacétylase	Lipoamide	Transfert du groupe acétyl au CoA
E3 Dihydrolipoyl déshydrogénase	FAD	Régénération de l'acide lipoiqque

(D)

Mécanisme d'action de la Pyruvate déshydrogénase



E1 liée à la thiamine pyrophosphate (TPP) ; catalyse les réactions 1 et 2
 (décarboxylation du pyruvate)
 E2 liée à la lipoamide ; catalyse la réaction 3 (transport du groupe acétyle)
 E3 liée à FAD et contient un groupement S-S ; catalyse les réactions 4 et 5
 (réoxydation de la lipoamide, réoxydation de E3 par NAD)

Cycle de l'acide citrique (cycles des acides tricarboxyliques Cycle de Krebs)

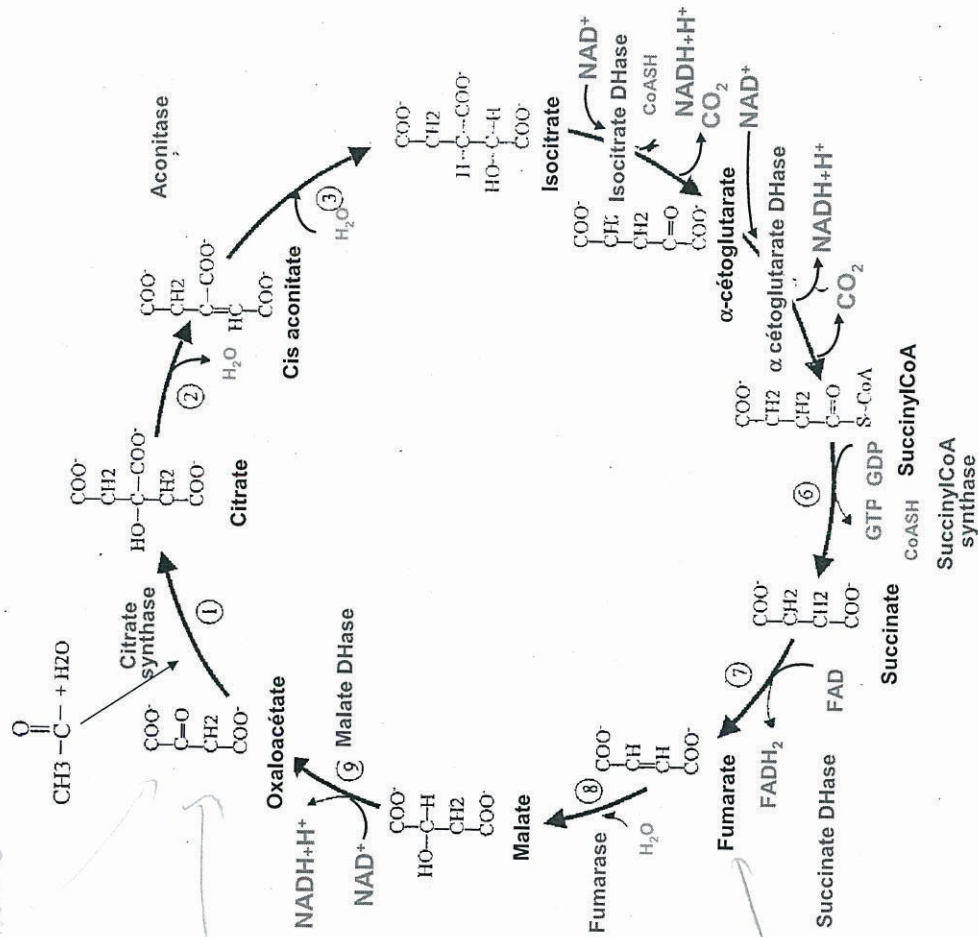
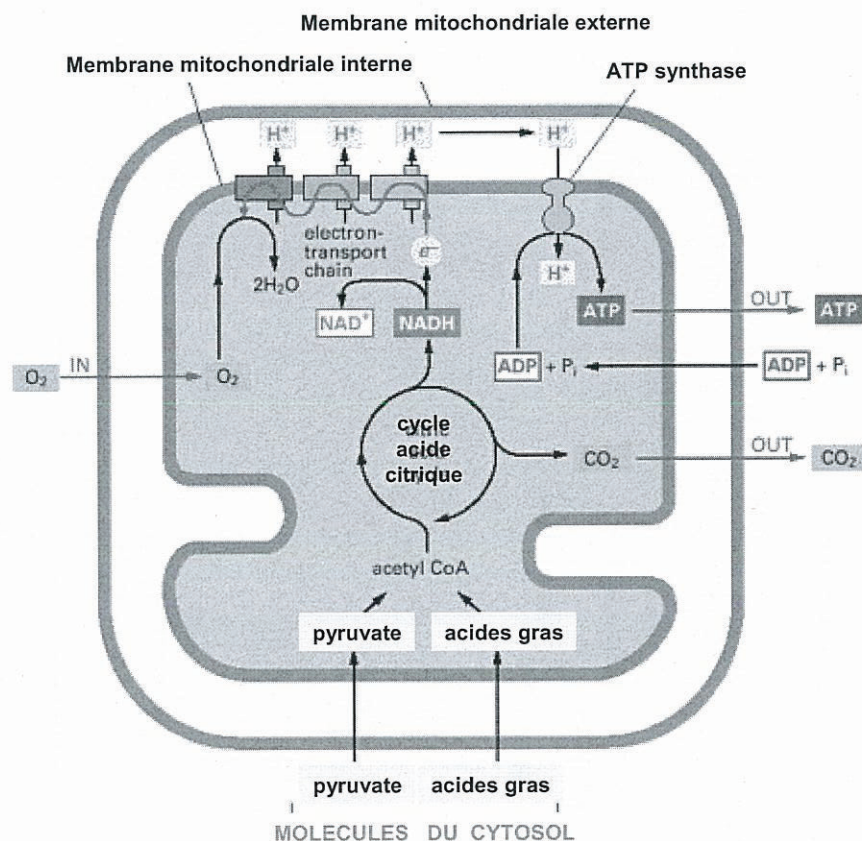


Schéma général de production de l'énergie dans la mitochondrie

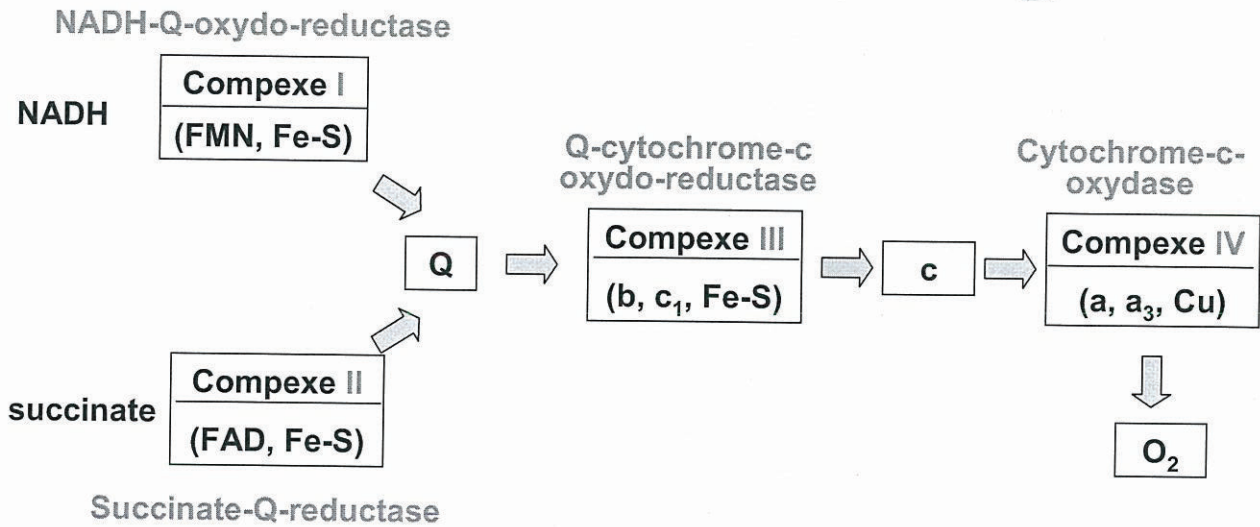


Potentiels redox des composants de la chaîne respiratoire

Oxydant	Réducteur	n	E'o (V)
NAD ⁺	NADH + H ⁺	2	- 0.32
Fumarate	Succinate	2	+ 0.03
Ubiquinone oxydée	Ubiquinol	2	+ 0.10
Cyt b (3+)	Cyt b (2+)	1	+ 0.07
Cyt c (3+)	Cyt c (2+)	1	+ 0.22
Cyt a (3+)	Cyt a (2+)	1	+ 0.29
1/2 O ₂ + 2H ⁺	H ₂ O	2	+ 0.82

Les complexes de la chaîne respiratoire

potentiel redox (Affinité pour les e- croissant)

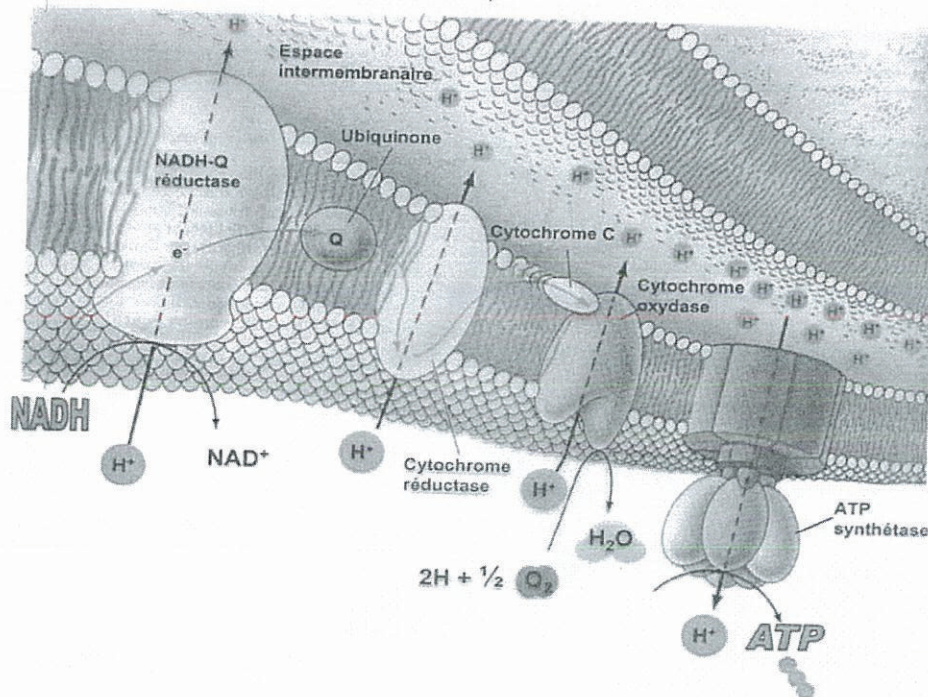


(-0,32V)

(+0,82V)

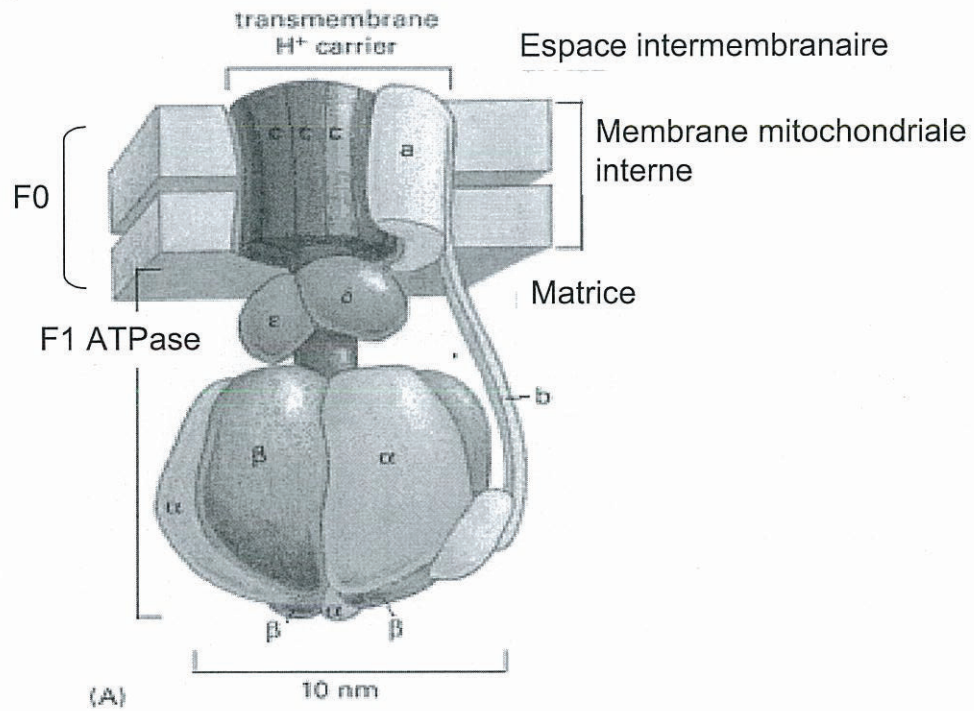
Le mécanisme chimio-osmotique

Mitchell, 1961



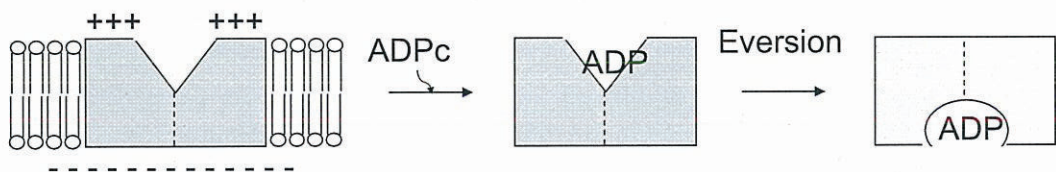
Transfert des e- ==> Sortie de protons ==> Gradient de protons, potentiel électrique
= FORCE PROTOMOTRICE

Structure de l'ATP synthase

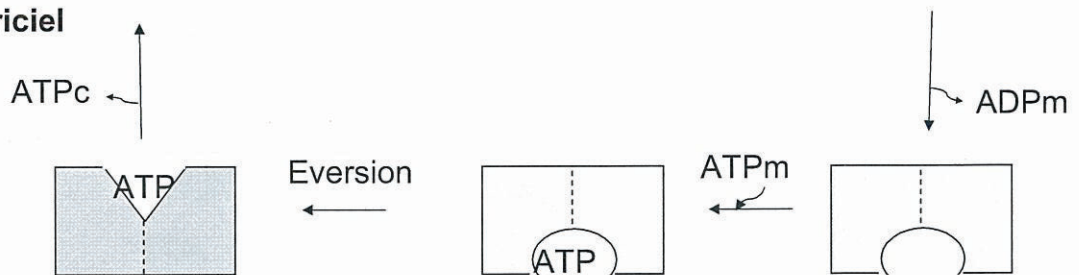


Mécanisme de l'ATP-ADP translocase mitochondriale

Côté cytosolique



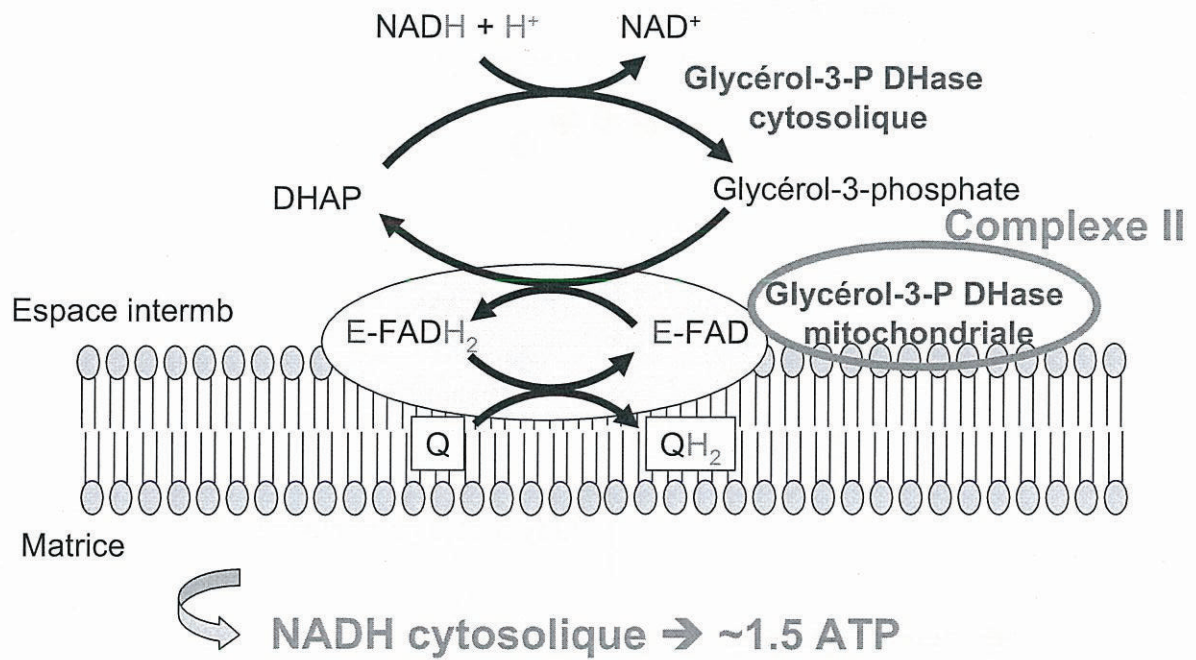
Côté matriciel



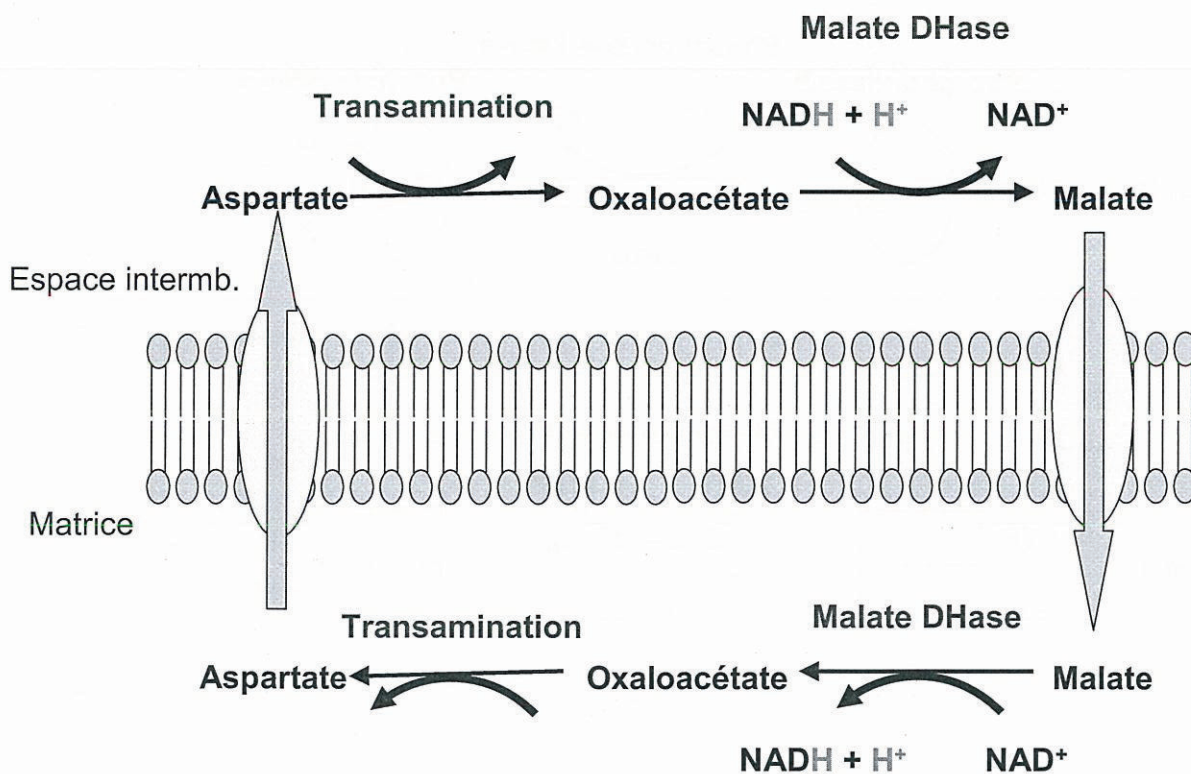
! Diminution du potentiel de membrane

Les navettes mitochondriales

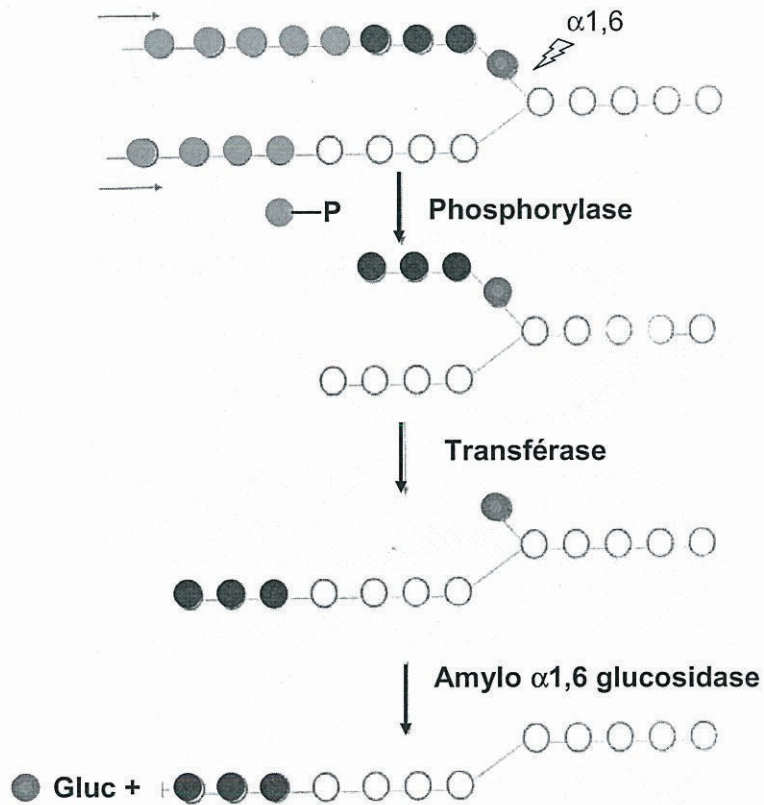
Navette du glycérol-3-phosphate



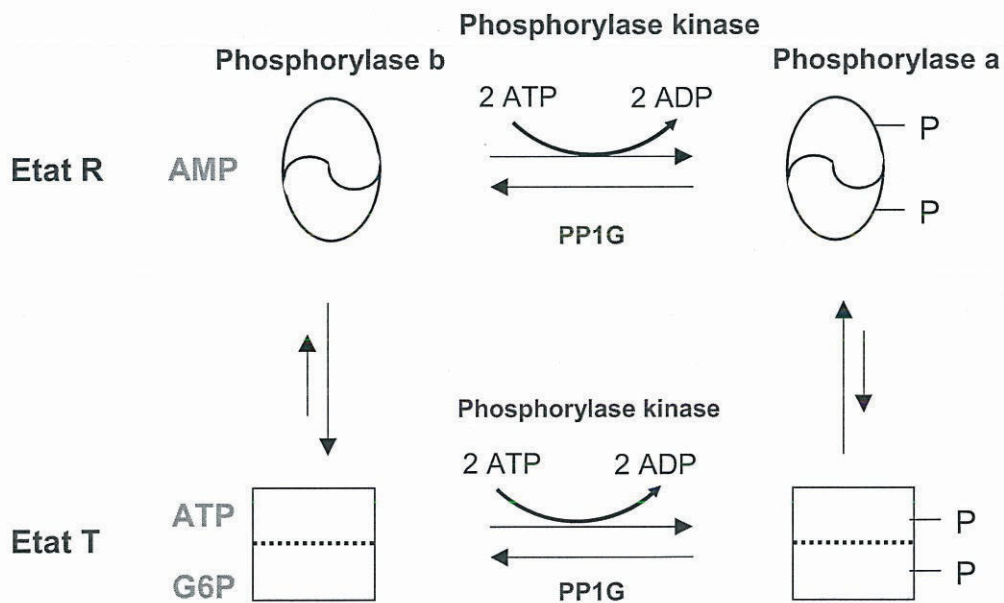
Navette Malate - Aspartate



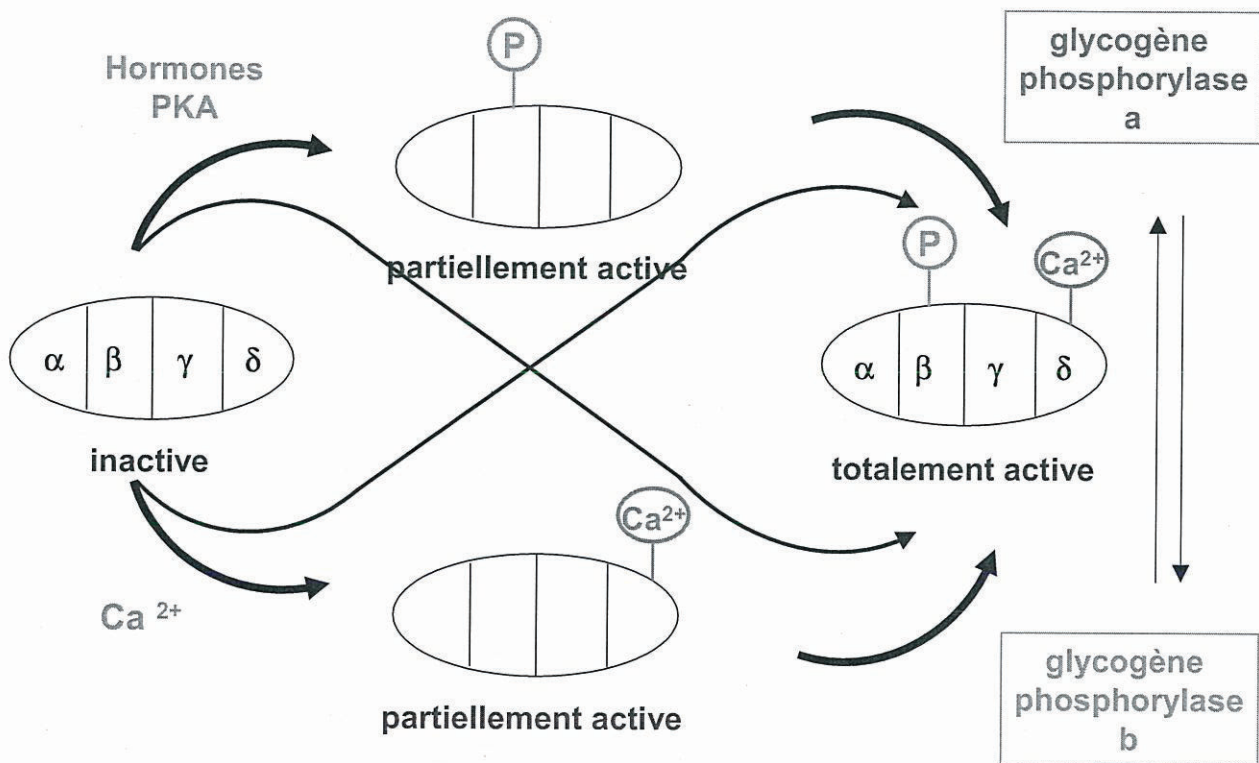
Etapes de la glycogénolyse



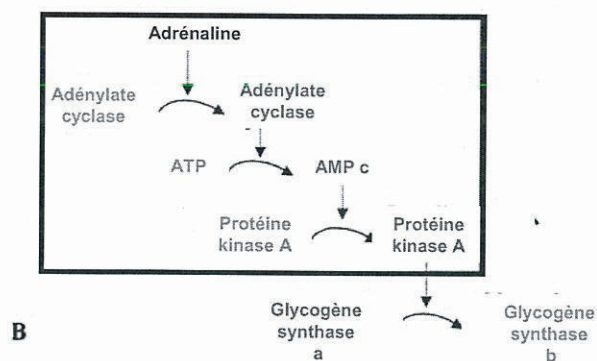
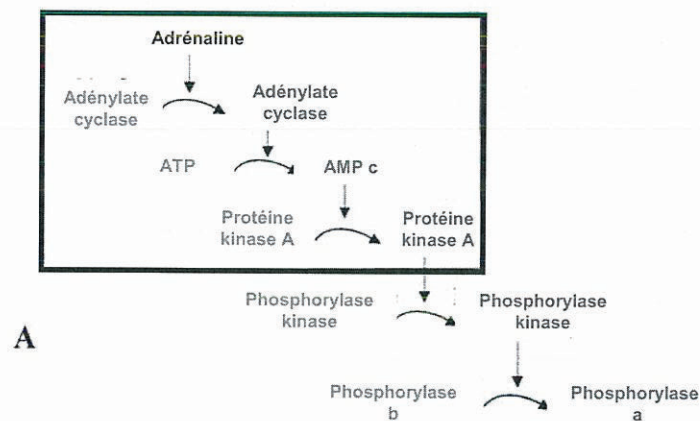
Glycogène phosphorylase du muscle squelettique



Glycogène phosphorylase : régulation par la phosphorylase kinase



Régulation hormonale de la dégradation et de la synthèse du glycogène

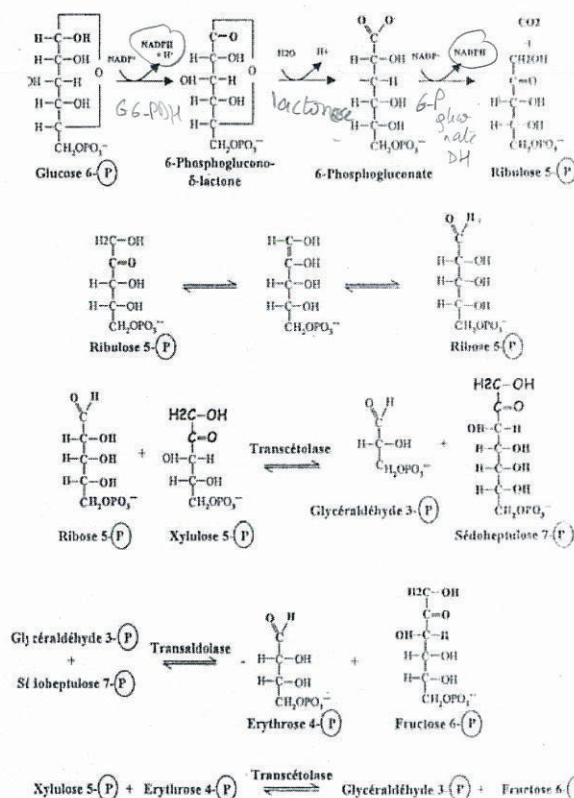


Les maladies de stockage du glycogène ou glycogénoses

Type	Enzyme défectueux	Organe affecté	Glycogène dans l'organe affecté	Signes cliniques
I Maladie de von Gierke	Glucose 6-phosphatase	Foie et rein	Quantité augmentée; structure normale	Augmentation massive du volume du foie. Sévère hypoglycémie, cétose, hyperuricémie, hyperlipidémie
II Maladie de Pompe	α -1,4-glucosidase (lysosomal)	Tous les organes	Augmentation massive en quantité; structure normale	Détresse cardiorespiratoire provoquant la mort, habituellement avant l'âge de 2 ans
III Maladie de Cori	Amylo-1,6-glucosidase (enzyme débranchant)	Muscle et foie	Quantité augmentée; les ramifications externes sont courtes	Comme le type I, mais signes cliniques moins graves
IV Maladie d'Andersen	Enzyme branchant (α -1,4 $\rightarrow$ α -1,6)	Foie et rate	Quantité normale; très longue chaîne ramifiée	Cirrhose hépatique progressive, insuffisance hépatique provoquant la mort, habituellement avant l'âge de deux ans
V Maladie de McArdle	Phosphorylase	Muscle	Augmentation modérée en quantité; structure normale	Limitation de réalisation d'exercices intenses en raison de crampes musculaires très douloureuses. Les patients sont par ailleurs normaux et bien développés
VI Maladie de Hers	Phosphorylase	Foie	Quantité augmentée	Comme le type I, mais signes cliniques moins graves
VII	Phosphofructokinase	Muscle	Quantité augmentée; structure normale	Comme le type V
VIII	Phosphorylase kinase	Foie	Quantité augmentée; structure normale	Foie modérément augmenté en volume. Hypoglycémie modérée.

e : Les types I à VII sont des maladies à transmission autosomique, le type VIII est lié au sexe.

Voie des pentoses phosphate



2 phases :

1) Phase oxydative, synthèse de NADPH

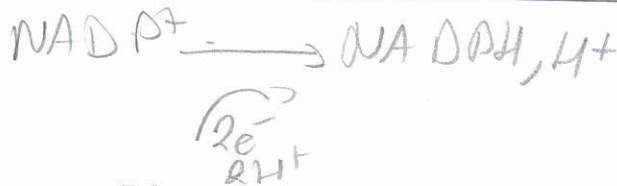
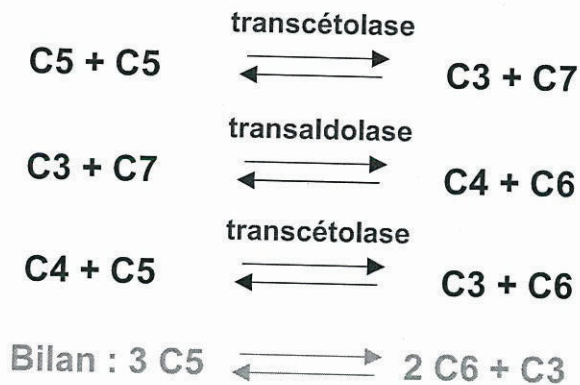
- G6PDH

2) Phase non oxydative, d'interconversion d'oses

- transcétolase (unité à 2 C) (TPP)

- transaldolase (unité à 3 C)

Cétose : donneur
Aldose : accepteur



Réserves énergétiques d'un homme de 70 kg

Energie disponible en kilojoules (kcal)

Organe	Glucose ou glycogène	Triacylglycérols	Protéines mobilisables
Sang	250 (60)	200 (45)	0 (0)
Foie	1 700 (400)	2 000 (450)	1 700 (400)
Cerveau	30 (8)	0 (0)	0 (0)
Muscle	5 000 (1 200)	2 000 (450)	100 000 (24 000)
Tissu adipeux	330 (8)	560 000 (135 000)	170 (4)

CHOIX DES MOLECULES ENERGETIQUES AU COURS D'UN EXERCICE

Sources d'énergie pour la contraction musculaire

Sources d'énergie	Vitesse maximale de production d'ATP (mmol/s)	~P totales disponibles (mmol)
ATP musculaire		223
Créatine phosphate	73,3	446
Conversion glycogène musculaire jusqu'au lactate	39,1	6 700
Conversion glycogène musculaire jusqu'au CO ₂	16,7	84 000
Conversion glycogène hépatique jusqu'au CO ₂	6,2	19 000
Conversion des acides gras du tissu adipeux jusqu'au CO ₂	6,7	4 000 000

The diagram illustrates the metabolic pathways of glycolysis and gluconeogenesis, showing the interconversion of various sugars and their phosphorylated forms, along with the chemical structures of the molecules involved.

Glucose is converted to **Glucose 6-phosphate** by the enzyme **Glucose 6-phosphatase**, releasing P_i and H_2O .

Glucose 6-phosphate is converted to **Fructose 6-phosphate** by the enzyme **phosphoglucose isomérase**.

Fructose 6-phosphate is converted to **Fructose 1,6-bisphosphate** by the enzyme **Fructose 6-phosphatase**, releasing P_i and H_2O .

Fructose 1,6-bisphosphate is converted to **DHAP** and **G3P** by the enzyme **Aldolase**.

DHAP and **G3P** are interconvertible by the enzyme **Triose phosphate isomérase**.

G3P is converted to **1,3 Biphosphoglycérate** by the enzyme **G3PDHase**, using NAD^+ and P_i and producing $NADH$.

1,3 Biphosphoglycérate is converted to **Phosphoglycérate** by the enzyme **Phosphoglycérate kinase**, using ADP and producing ATP .

Phosphoglycérate is converted to **3 phosphoglycérate** by the enzyme **Phosphoglycérate mutase**.

3 phosphoglycérate is converted to **2 phosphoglycérate** by the enzyme **Enolase**, releasing H_2O .

2 phosphoglycérate is converted to **phosphoenolpyruvate** by the enzyme **Phosphoenolpyruvate Carboxykinase (PEPCK)**, using GDP and CO_2 and producing GTP .

phosphoenolpyruvate is converted to **oxaloacétate** by the enzyme **Pyruvate carboxylase**, using $ADP + P_i$ and ATP, CO_2 .

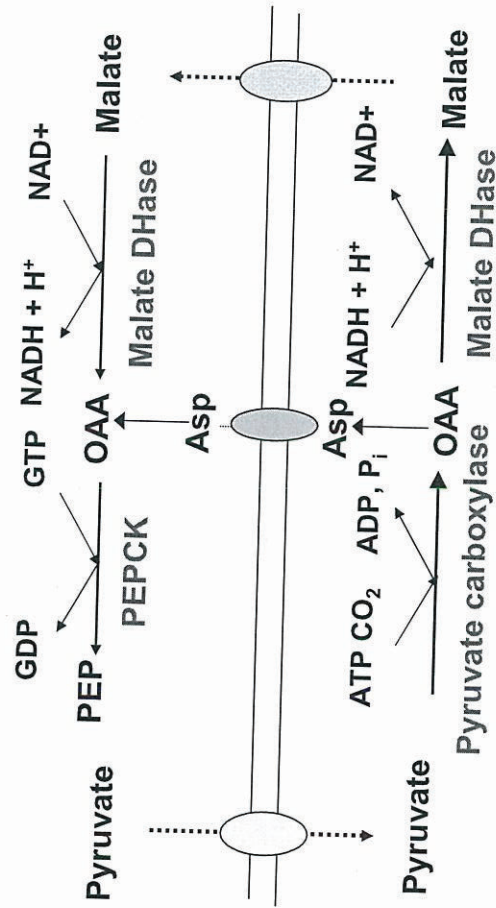
oxaloacétate is converted to **pyruvate** by the enzyme **Pyruvate carboxylase**, using $ADP + P_i$ and ATP, CO_2 .

pyruvate is converted to **Lactate** by the enzyme **Certaines acides aminés**.

Chemical structures shown:

- Glucose**: C(C1C(C(C(C(O1)O)O)O)O)O
- Glucose 6-phosphate**: C(C1C(C(C(C(O1)O)O)O)O)OP(=O)([O-])[O-]
- Fructose 6-phosphate**: C(C(C(C(C(CO)O)O)O)O)OP(=O)([O-])[O-]
- Fructose 1,6-bisphosphate**: C(C(C(C(C(CO)O)O)OP(=O)([O-])[O-])O)OP(=O)([O-])[O-]
- DHAP**: C(CO)C(=O)OP(=O)([O-])[O-]
- G3P**: C(CO)C(=O)O
- 1,3 Biphosphoglycérate**: C(COP(=O)([O-])[O-])C(=O)OP(=O)([O-])[O-]
- Phosphoglycérate**: C(COP(=O)([O-])[O-])C(=O)O
- 3 phosphoglycérate**: C(COP(=O)([O-])[O-])C(COP(=O)([O-])[O-])C(=O)O
- 2 phosphoglycérate**: C(COP(=O)([O-])[O-])C(COP(=O)([O-])[O-])O
- phosphoenolpyruvate**: C(C=CC(=O)OP(=O)([O-])[O-])C(=O)O
- oxaloacétate**: C(C(=O)C(=O)C(=O)C(=O)OP(=O)([O-])[O-])C(=O)O
- Lactate**: C(C(=O)C(=O)O)C(=O)O

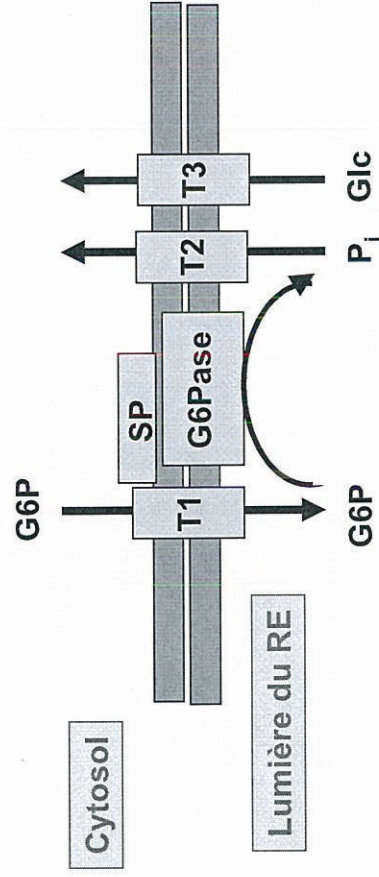
Esp. intermb



Matrice mitochondrie



- Foie, (rein)
- Membrane du RE



Bilan néo GG



METABOLISME DES OSES

AUTRES QUE LE GLUCOSE

OSSES NEUTES : Gal, Fru, Man

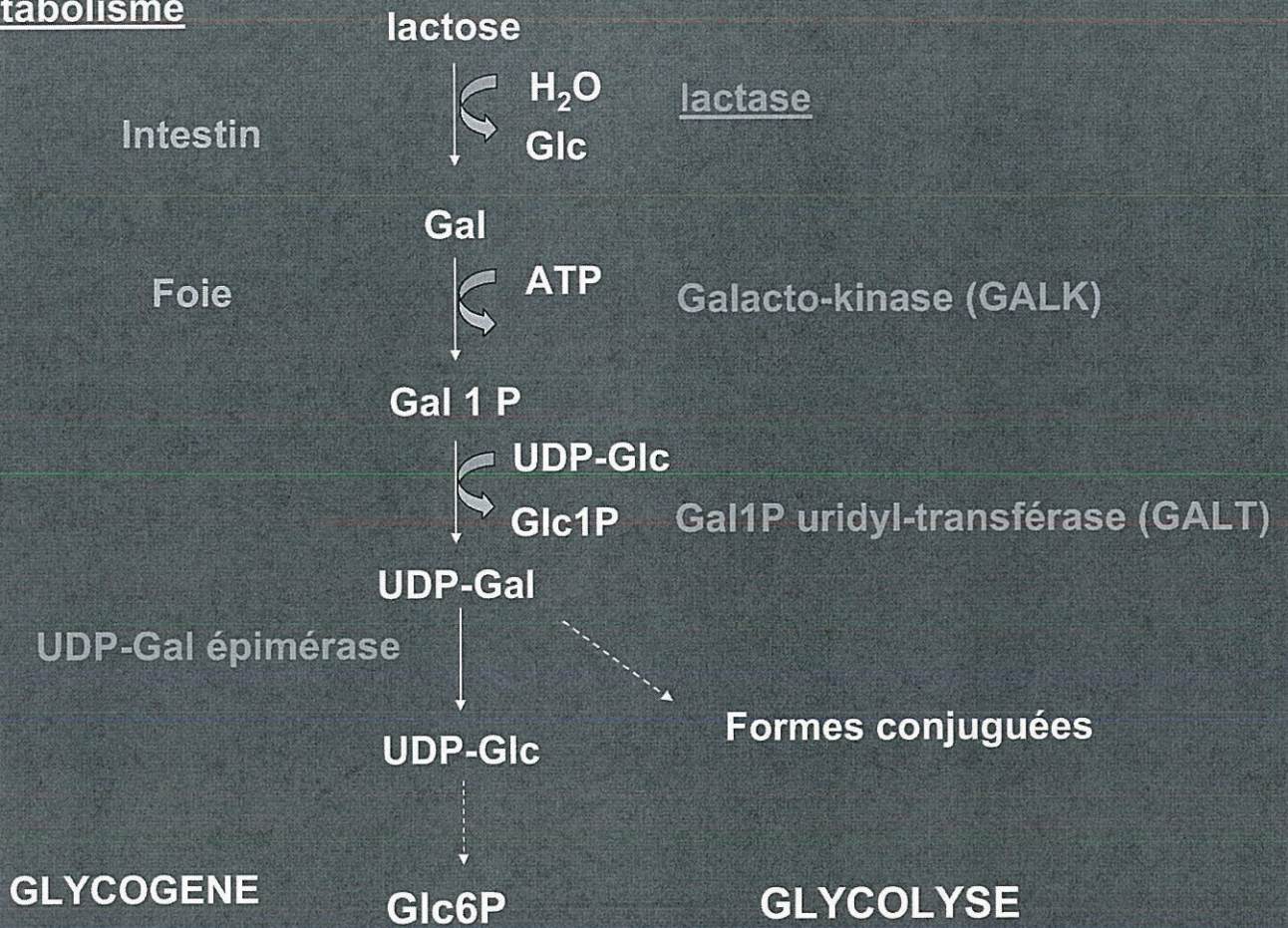
Le galactose

Gal β 1,4 Glc

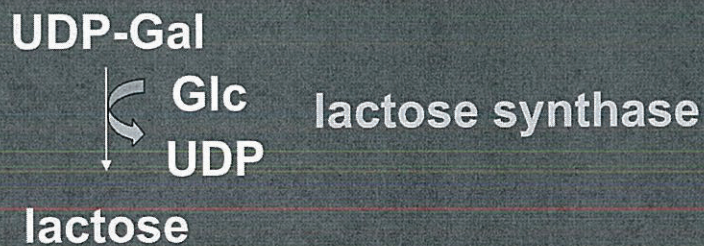
1) Intérêt

- Structural : glycolipides, glycoprotéines, polysaccacharides
- Nutritionnel : lactose (70 g/L)

2) Métabolisme



3) Synthèse du lactose (lactation)



Lactose synthase : 2 protéines

- galactosyl transférase
- α -lactalbumine

$\uparrow$ Prolactine $\rightarrow$ α -lactalbumine $\rightarrow$ lactose

4) Anomalies métaboliques

Déficiência en lactase, intolérance au lactose :

- congénitale (rare)
- secondaire ; diminution avec l'âge, TRES FREQUENT
- Accumulation de lactose dans la lumière intestinale
- Ballonnements, nausées, crampes, diarrhée, ...
- Ttt : éliminer (diminuer) lait et aliments lactés

Diagnostic :

- Test génétique
- Test de tolérance au lactose
- Mesure de l'hydrogène expiré

4) Anomalies métaboliques

Galactosémie

- Déficit enzymatique congénital : GALK
UDP-Gal épimérase
GALT +++
- Transmission autosomique récessive
- Fréquence : 1/35 000 (Europe)
- Clin. : dès les 1ers jours. vomissements, ictère, hépatomégalie
- Accumulation de Gal1P : TOXIQUE (lésions)
- Absence de ttt : défaillance hépatique et rénale
- Ttt : élimination du Gal de l'alimentation
- Complications neurologiques et endocriniennes

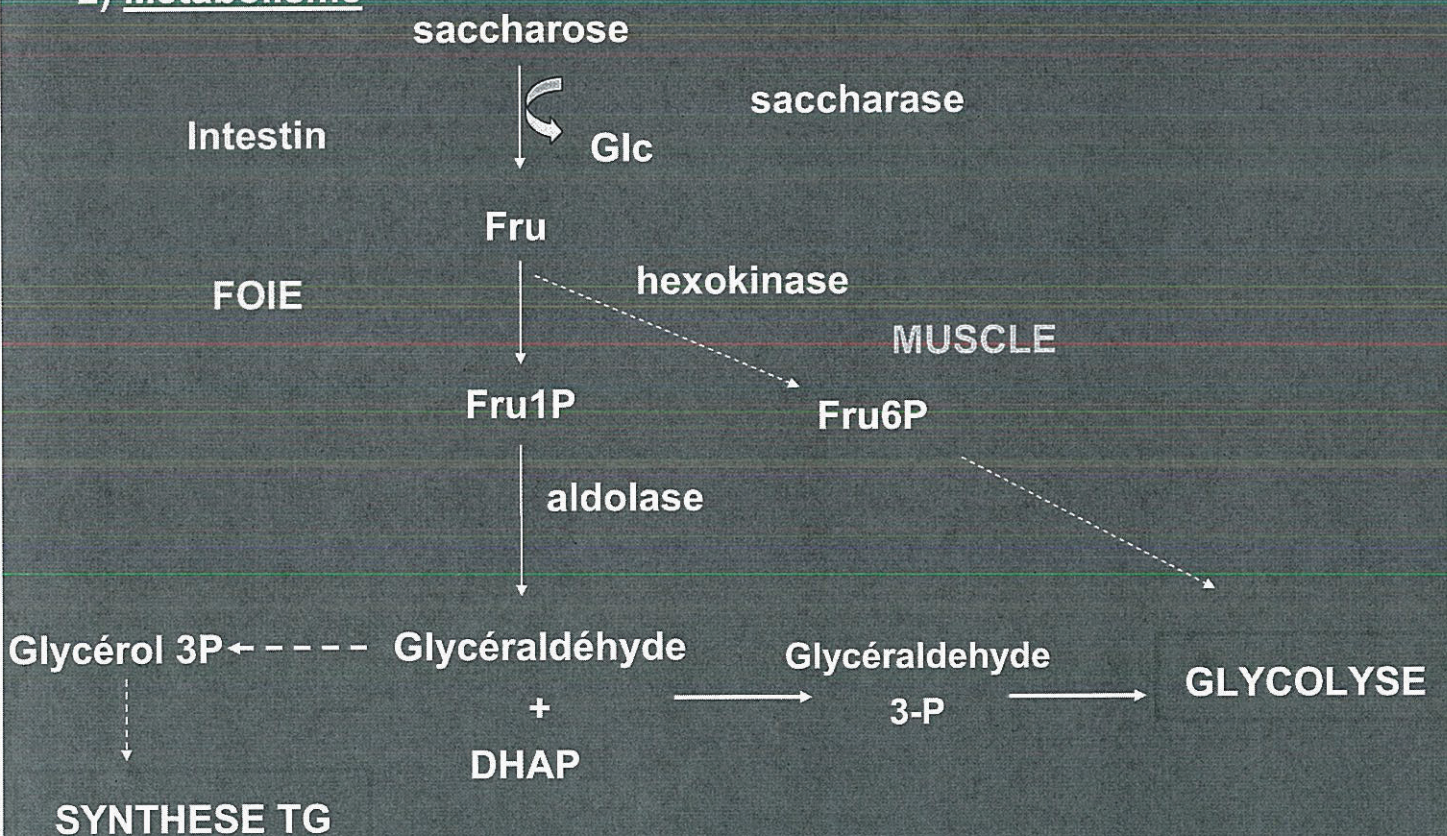
Le fructose

1) Intérêt

- Nutritionnel : sous forme de saccharose
~ 100 g /jour

- (Rôle Structural)

2) Métabolisme



3) Anomalie métabolique

Fructosémie :

- Déficience en aldolase
- ~ 1/40 000 (rare)
- Transmission autosomique dominante
- Accumulation de Fru1P, toxique (lésions hépatiques)
- Clinique : troubles digestifs, hypoglycémie ...
- Ttt : non

Diététique. Exclusion totale et à vie du fructose,
saccharose,
sorbitol de l'alimentation

Le mannose

1) Intérêt

- (Nutritionnel)
- Rôle Structural :
 - * glycoprotéines
 - * précurseur du Fuc
 - * Man6P marqueur Golgi $\Rightarrow$ lysosome

2) Métabolisme

Man $\rightarrow$ Man 6P $\rightarrow$ Man 1P $\rightarrow$ GDP-Man $\rightarrow$ GDP-Fuc

↓
Fru6P $\rightarrow$ GLYCOLYSE

Formes conjuguées

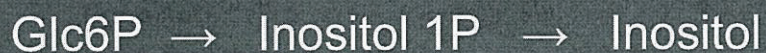
L'inositol

1) Intérêt

- Rôle Structural :

- PL membranaires
- Précurseur de l'inositol 3P (2d messenger)

2) Synthèse



Les osamines

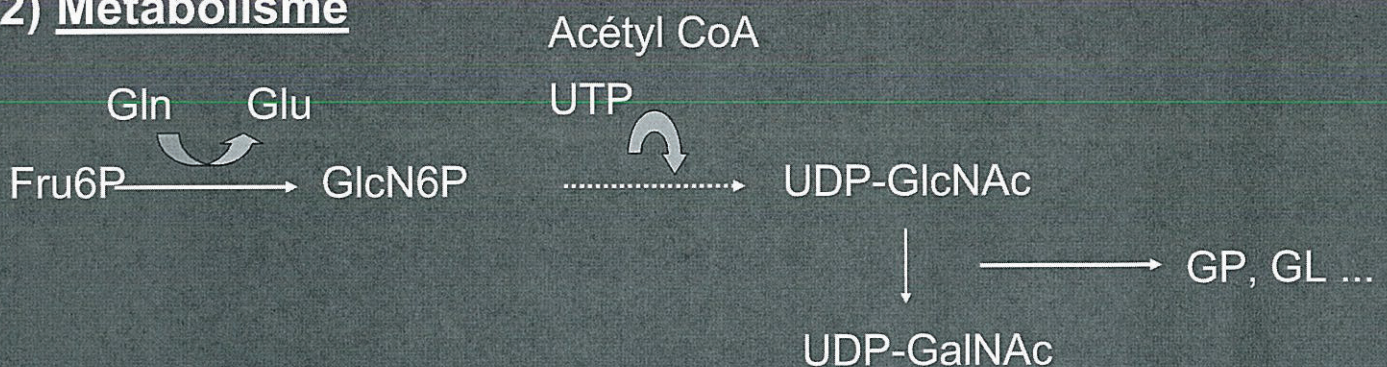
1) Intêret

Rôle structural

GlcNAc, GalNAc

GP, GL, GAG

2) Métabolisme



L 'acide sialique

1) Structure

ManNAc + PEP

2) Intêret

- Rôle structural
 - GP, GL
 - En particulier : GL du SN (gangliosides),
GP du tube digestif (mucines)
- Information biologique : durée de vie de certaines GP déterminée par la présence d 'un AS

Les acides uroniques

1) Structure

GlcUA, GalUA, ManUA

2) Intêret

- Rôle structural
 - GAG, protéoglycannes, MEC
 - détoxication,
glucurono-conjugués solubles
 - $\text{GlcUA} + \text{X (H.stéroïde, bilirubine)} \Rightarrow \text{GlcUA-X}$
- Enzyme : glucuronyl-transférase

L 'acide ascorbique = vitamine C

- Chez l 'Homme, apportée par l 'alimentation
- Vitamine hydro-soluble
- Pouvoir réducteur puissant, anti-oxydant puissant
- Coenzyme de la prolyl-hydroxylase (formation d 'OH-Pro, collagènes, stabilisation de la triple hélice)
- Carence : scorbut

Métabolisme des lipides

2^{ème} année

Pr Thierry BROUSSEAU

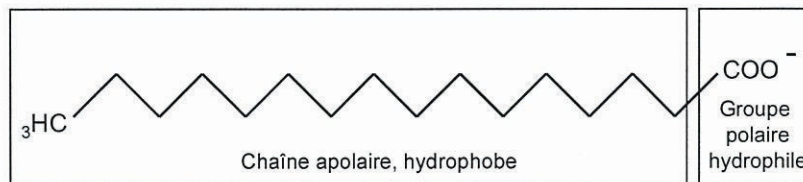
Métabolisme des lipides

1. Rappels de structure

1. Rappels : structure des acides gras

Acides gras saturés (AGS)

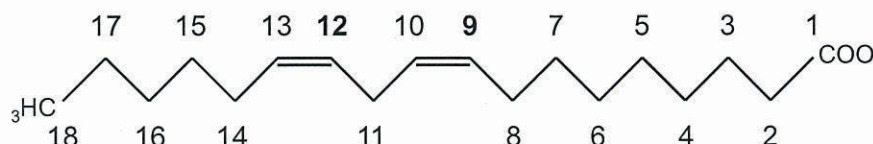
Exemple : acide palmitique, $C_{16} : 0$



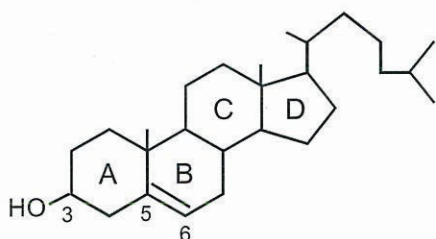
Acides gras insaturés (AGI)

Présence de doubles liaisons $\text{C}=\text{C}$: monoinsaturés (AGMI/MUFA), polyinsaturés (AGPI/PUFA)
Configuration *cis* autour des doubles liaisons

Exemple : acide linoléique, $C_{18} : 2 \Delta^{9,12}$

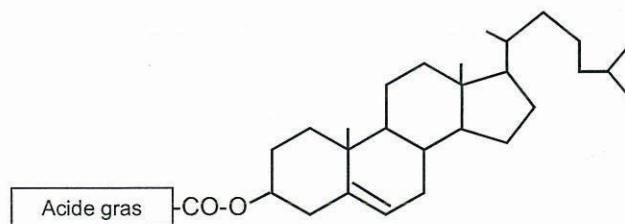


1. Rappels : structure des lipides complexes



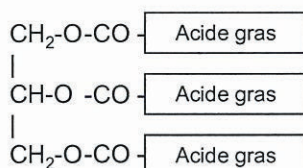
Cholestérol libre

Constituant des membranes
Précurseur métabolique : hormones stéroïdes,
acides biliaires, vitamine D



Cholestérol estérifié

Forme de stockage intracellulaire
et de transport plasmatique (lipoprotéines)

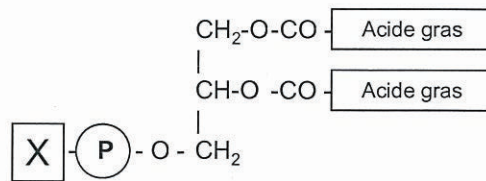


Triglycérides

Forme de stockage et de transport plasmatique
des acides gras

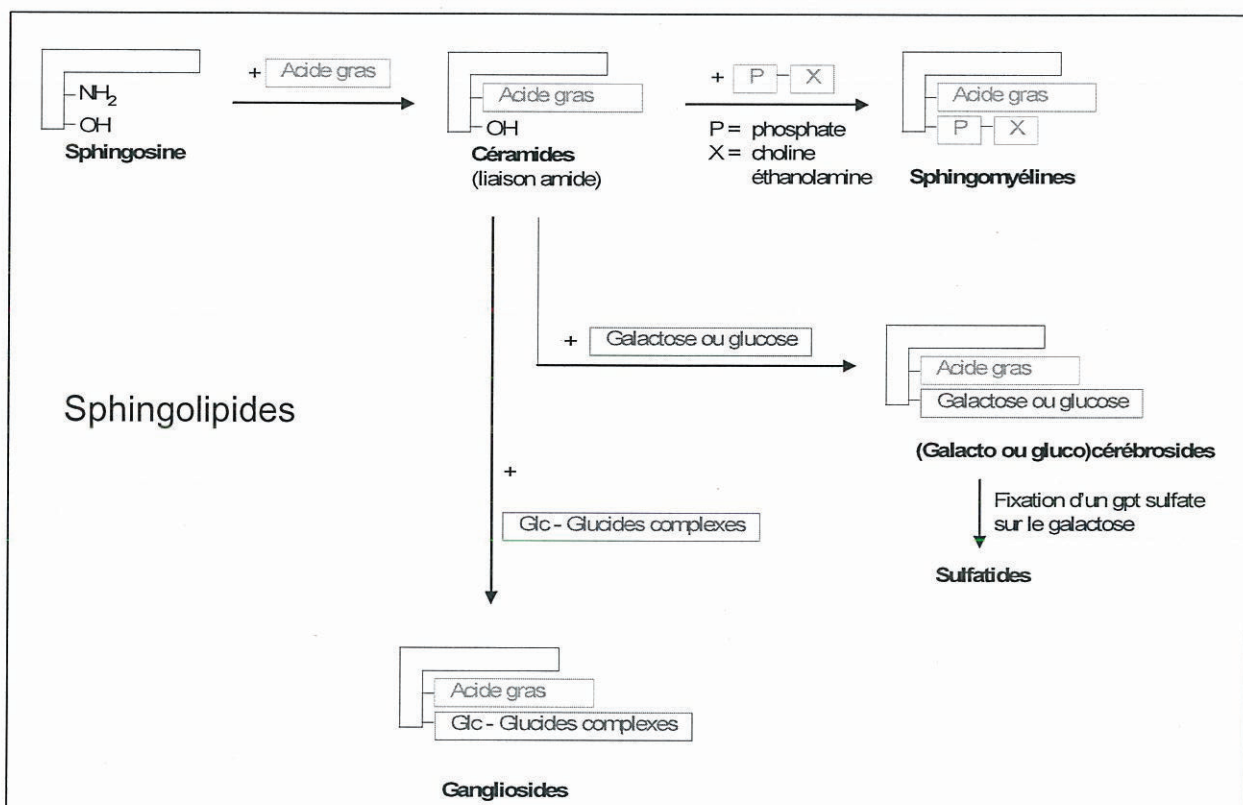
1. Rappels : structure des lipides complexes

Glycérophospholipides



	Nom	X
	Acides phosphatidiques	Ø
<i>Lécithines</i>	Phosphatidylcholines	$(\text{CH}_3)_3\text{-N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$
<i>Céphalines</i>	Phosphatidyléthanolamines	$^+\text{NH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$
	Phosphatidylsérines	Sérine
	Phosphatidylinositols	Inositol
	Phosphatidylglycérols	Glycérol

1. Rappels : structure des lipides complexes

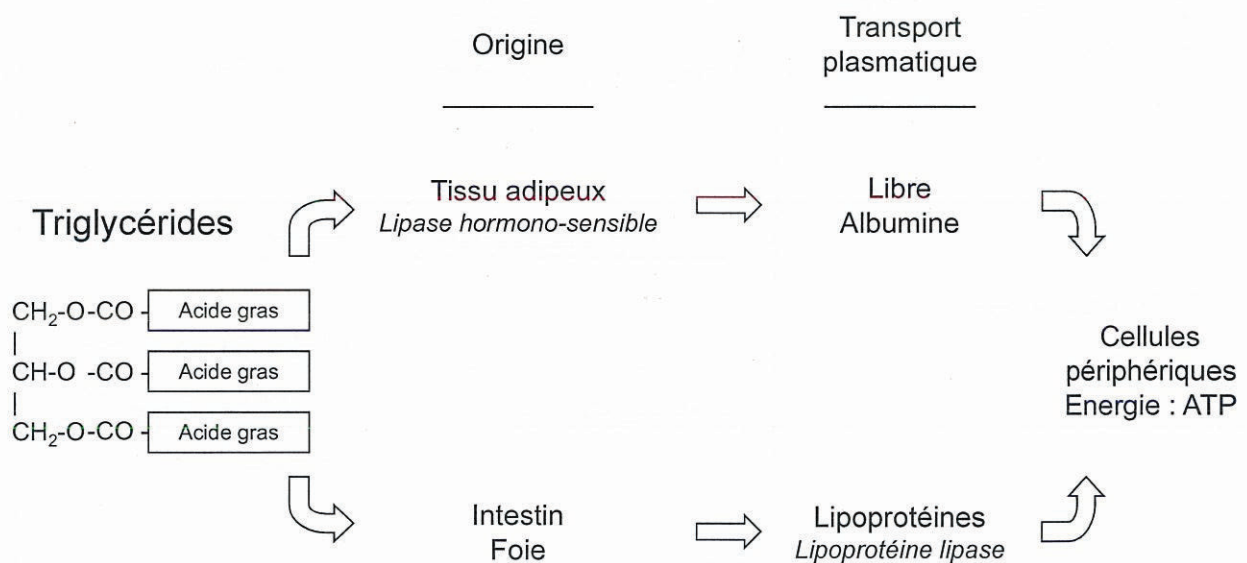


Métabolisme des lipides

2. Métabolisme des acides gras

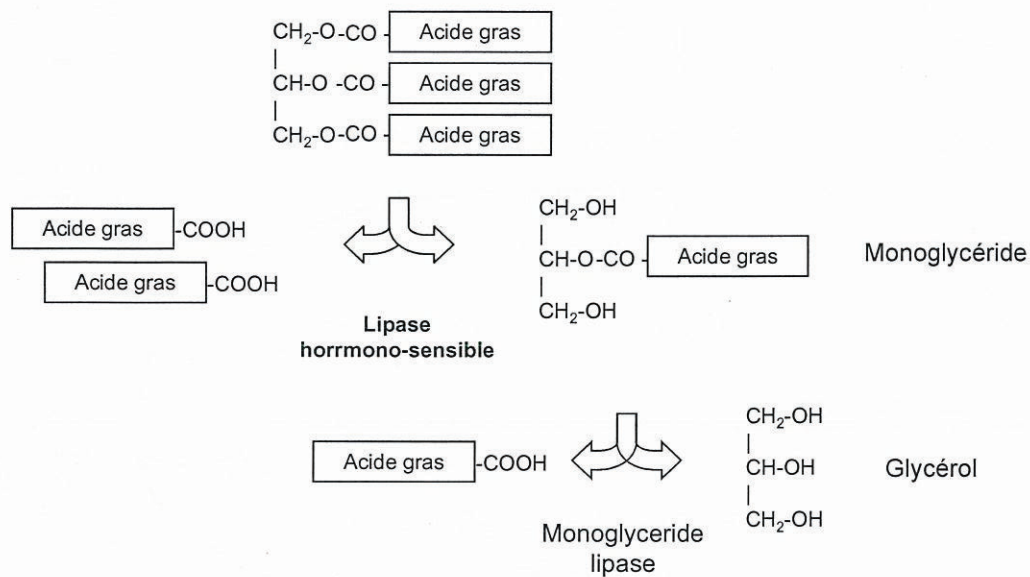
2.1. Catabolisme des acides gras saturés à nombre pairs d'atomes de carbone β -oxydation

Principales origines métaboliques des acides gras



Catabolisme des acides gras : de l'adipocyte aux cellules périphériques

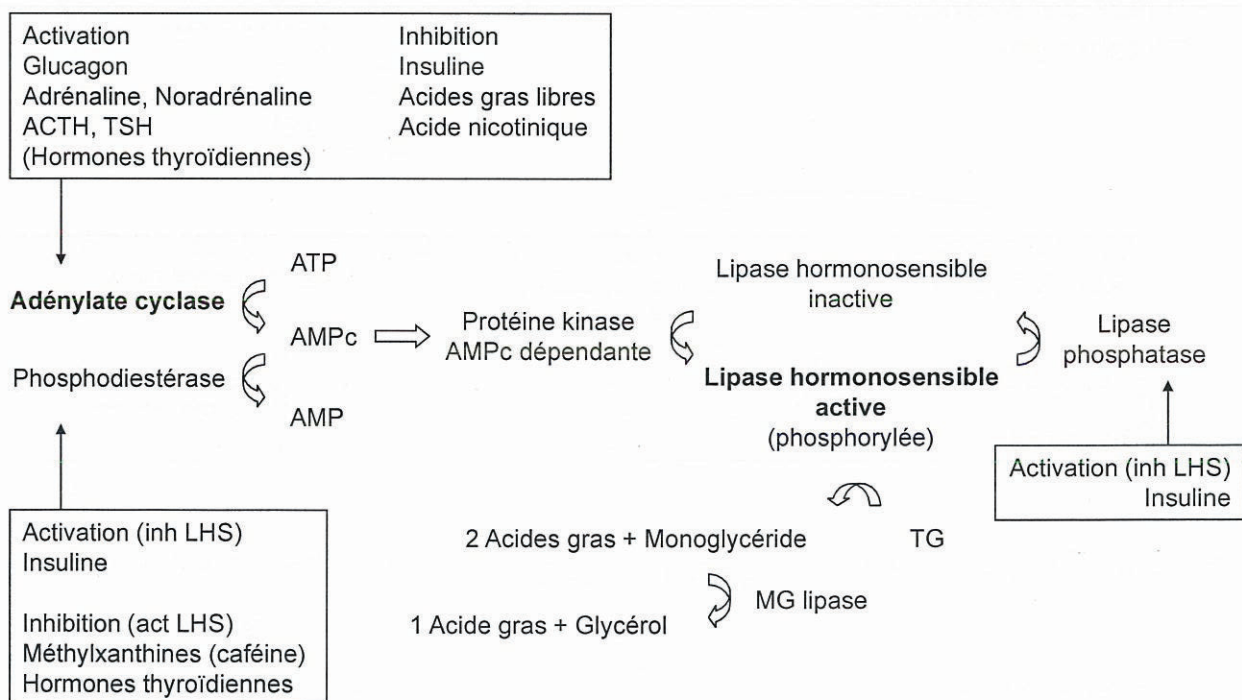
Dans l'adipocyte



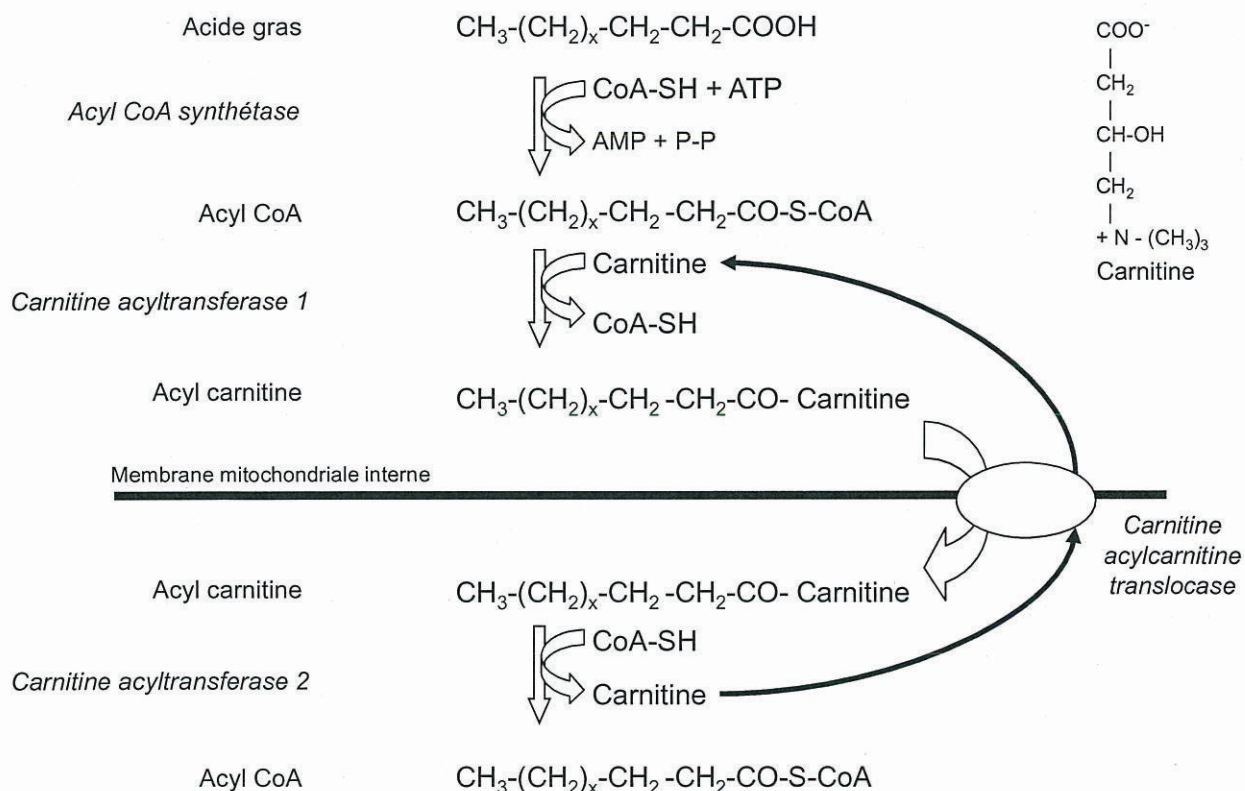
Transfert intracellulaire : FATPs (Fatty Acid Transport Proteins)
Passage transmembranaire : FABP-pm (Fatty Acid Binding Protein-plasma membrane)

Catabolisme des acides gras : de l'adipocyte aux cellules périphériques

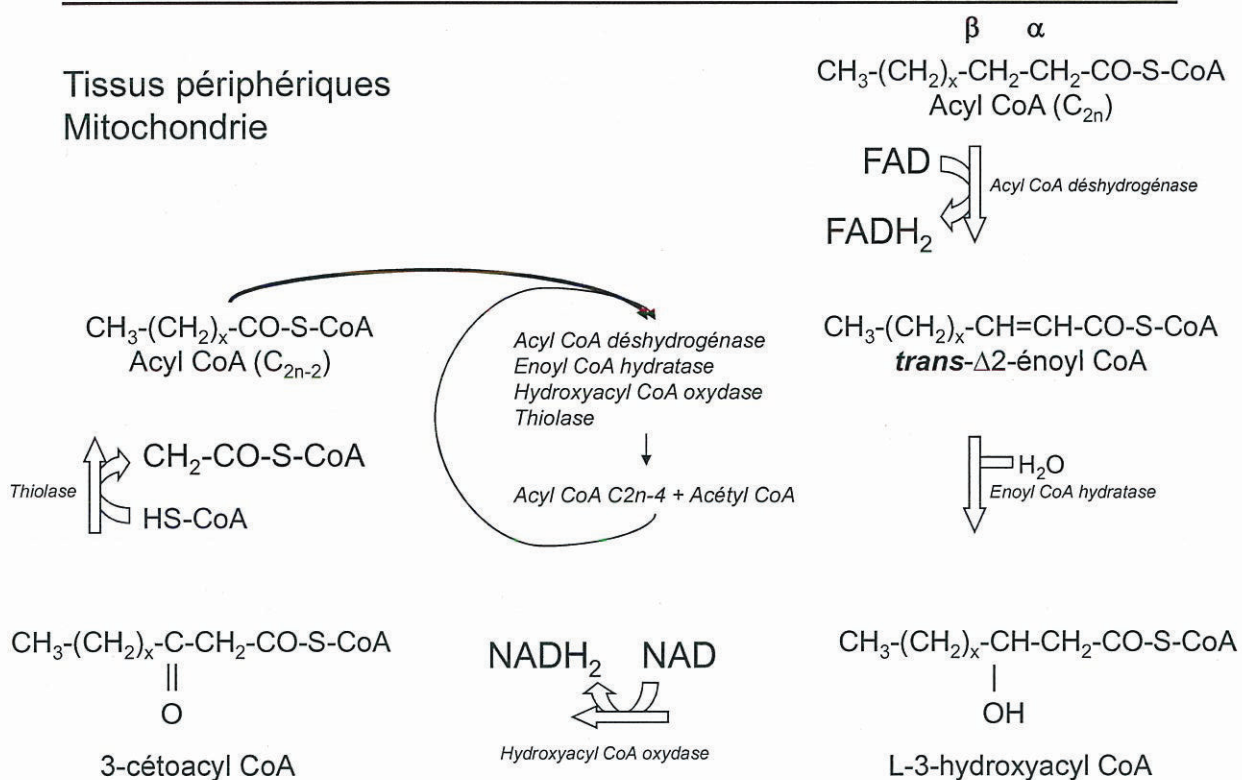
Régulation de la lipase hormonosensible



Catabolisme des acides gras : du cytoplasme à la mitochondrie

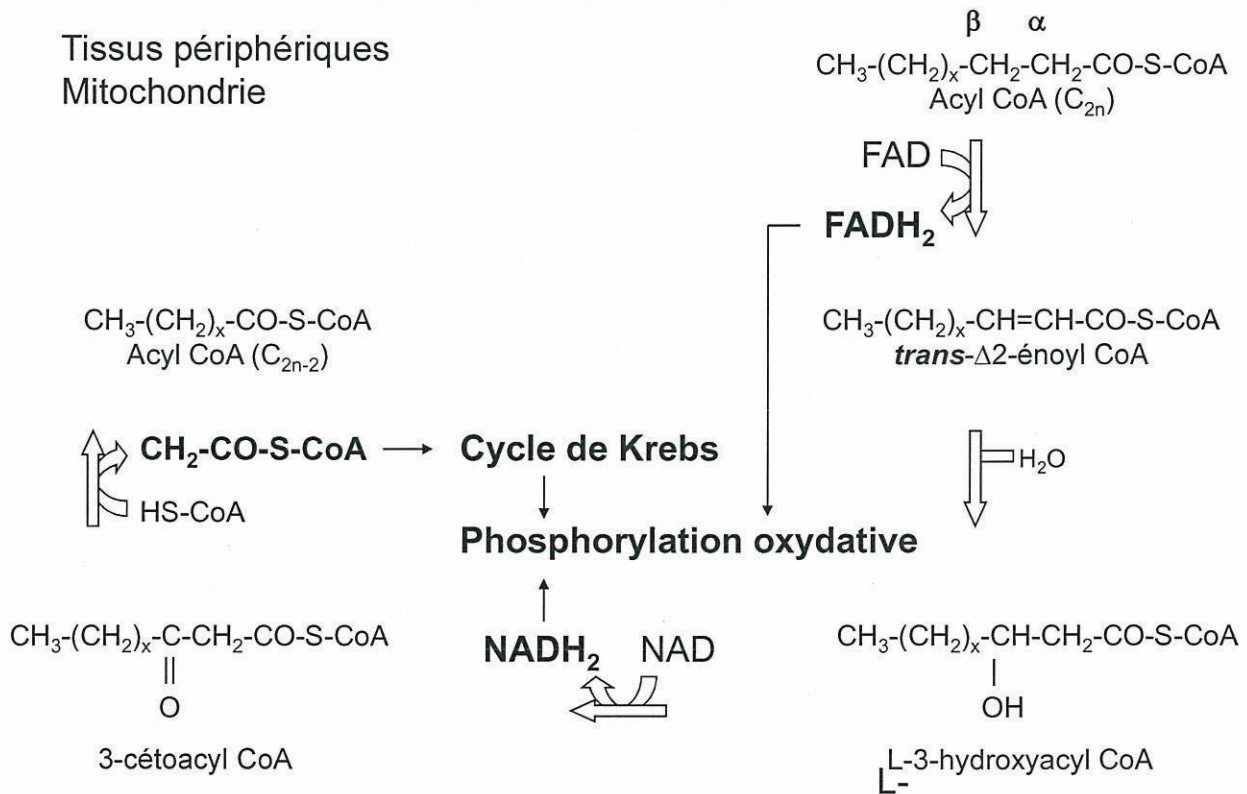


Catabolisme des acides gras C_{2n} saturés : β -oxydation



Catabolisme des acides gras C_{2n} saturés : β-oxydation

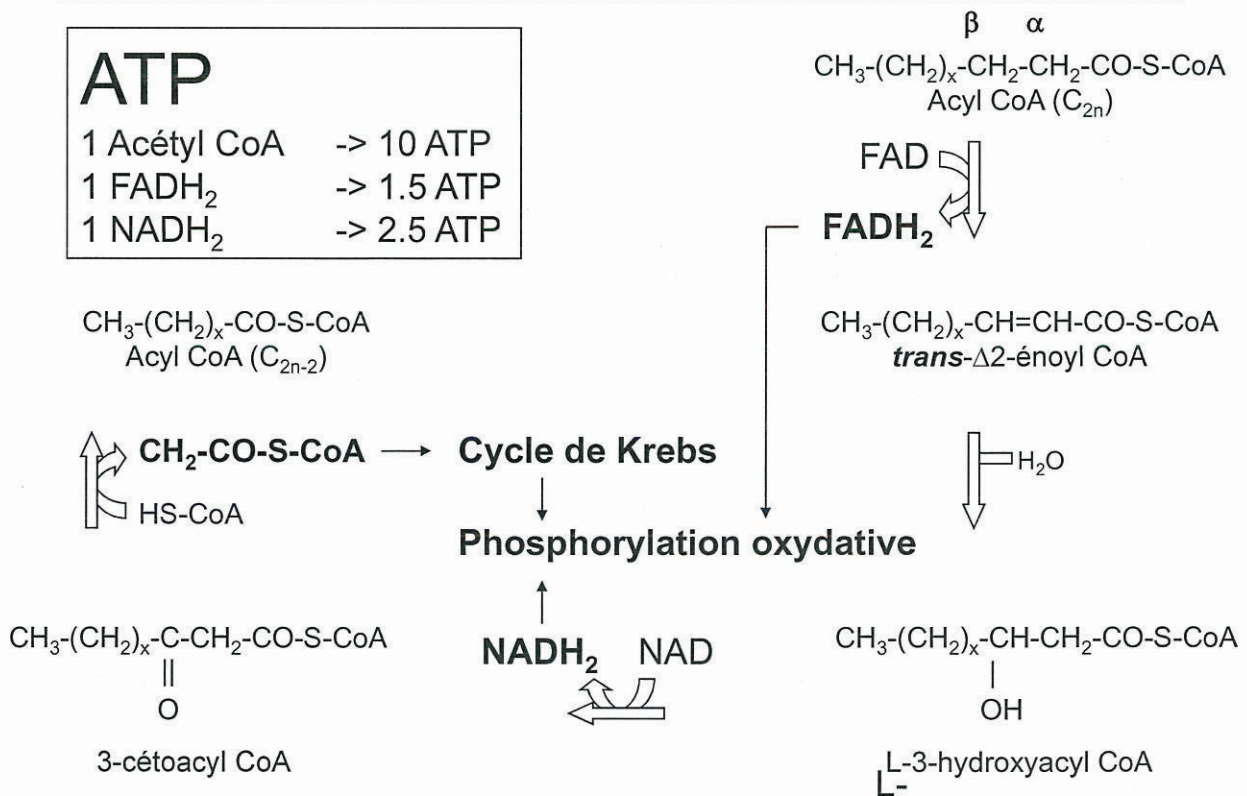
Tissus périphériques
Mitochondrie



Catabolisme des acides gras C_{2n} saturés : β-oxydation

ATP

1 Acétyl CoA → 10 ATP
 1 FADH₂ → 1.5 ATP
 1 NADH₂ → 2.5 ATP



Bilan de la β -oxydation d'un acide gras C_{2n} saturé

Exemple : acide palmitique $C_{16} : 0$

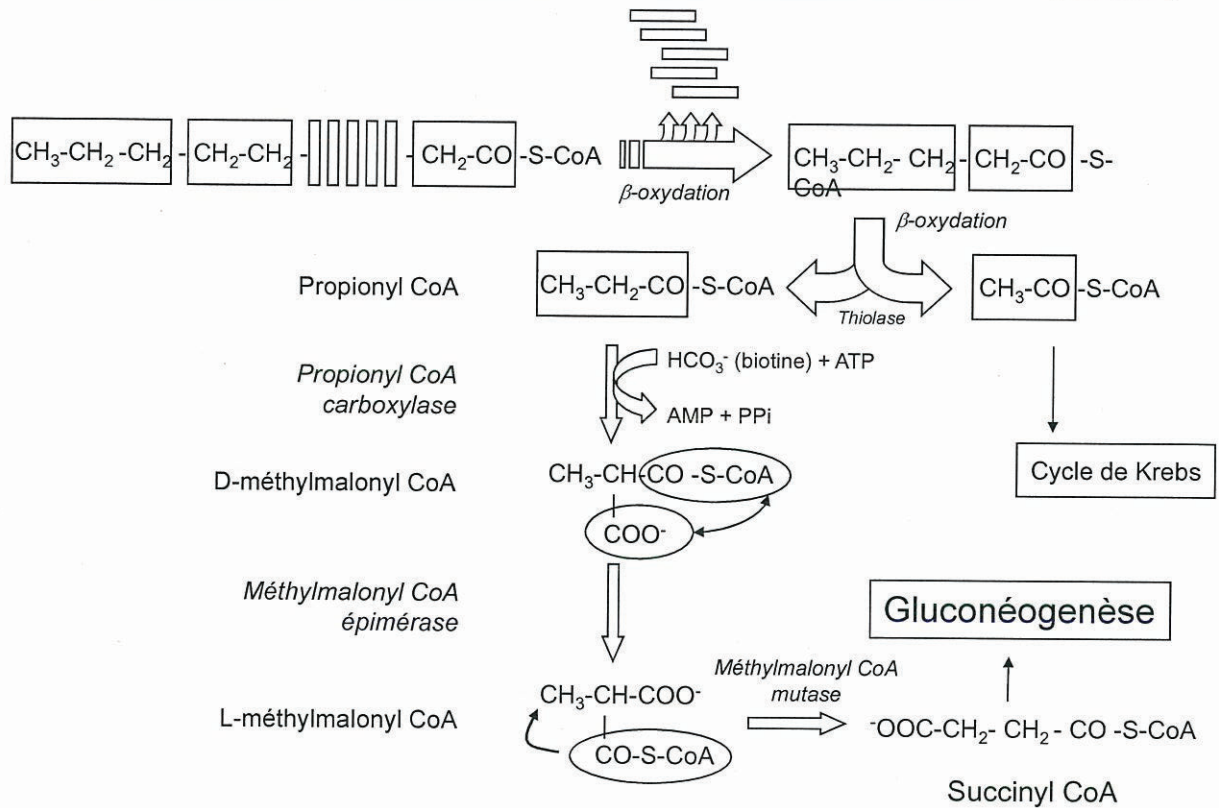
$C_{16:0}$	$C_{16:0} (n=8)$	C_{2n}	Bilan énergétique
 Ac+F+N			
$C_{14:0}$	7 cycles	$n-1$ cycles	
 Ac+F+N	8 Acétyl CoA	n Acétyl CoA	$10n$ ATP
$C_{12:0}$	7 FADH ₂	$n-1$ FADH ₂	$1.5 (n-1)$ ATP
 Ac+F+N	7 NADH ₂	$n-1$ NADH ₂	$2.5 (n-1)$ ATP
$C_{10:0}$			
 Ac+F+N			$14n-4$ ATP
$C_{8:0}$			
 Ac+F+N	Coût du transfert dans la mitochondrie		-2 ATP
$C_{6:0}$			
 Ac+F+N	Bilan énergétique		$14n-6$ ATP
$C_{4:0}$			
 Ac+F+N	Soit 106 ATP par molécule d'acide palmitique		
Acétyl CoA	Soit 36 ATP pour un acide gras à 6 C (> glucose : 30 ATP)		

Métabolisme des lipides

2. Métabolisme des acides gras

2.2. Catabolisme des acides gras saturés à nombre impairs d'atomes de carbone

Catabolisme des acides gras C_{2n+1} saturés

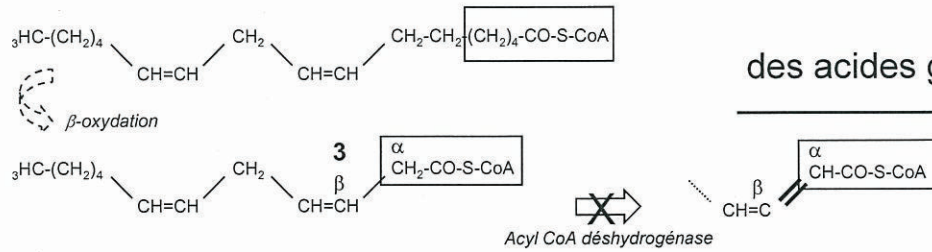


Métabolisme des lipides

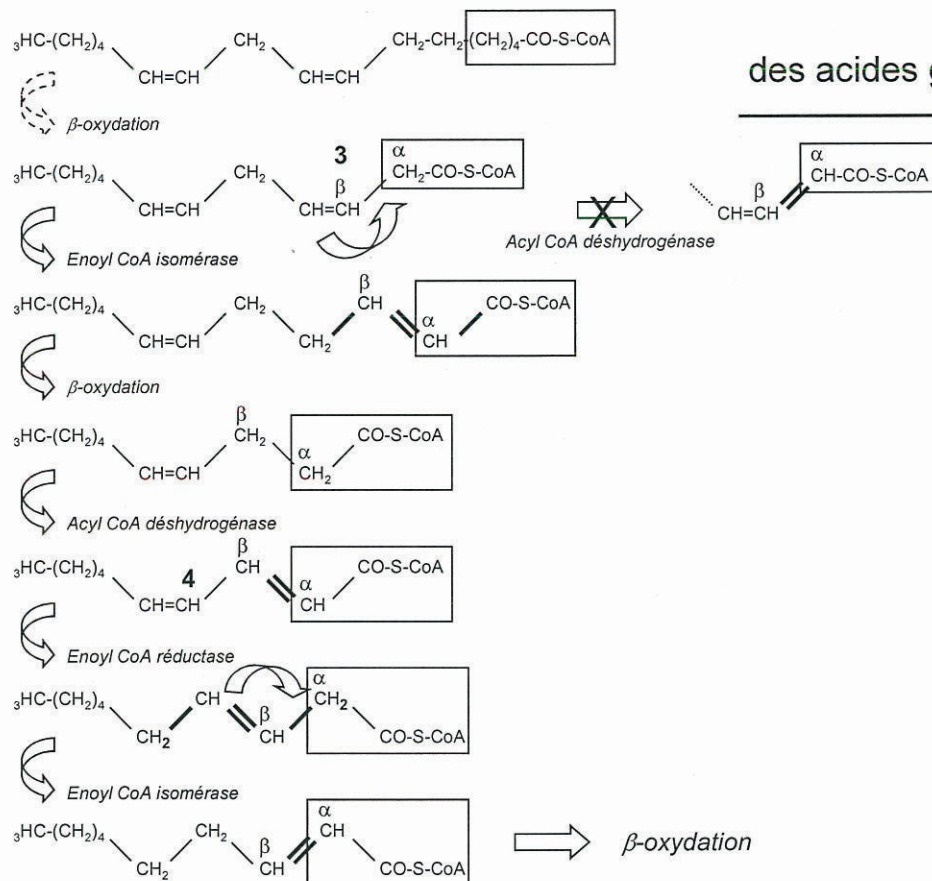
2. Métabolisme des acides gras

2.3. Catabolisme des acides gras insaturés

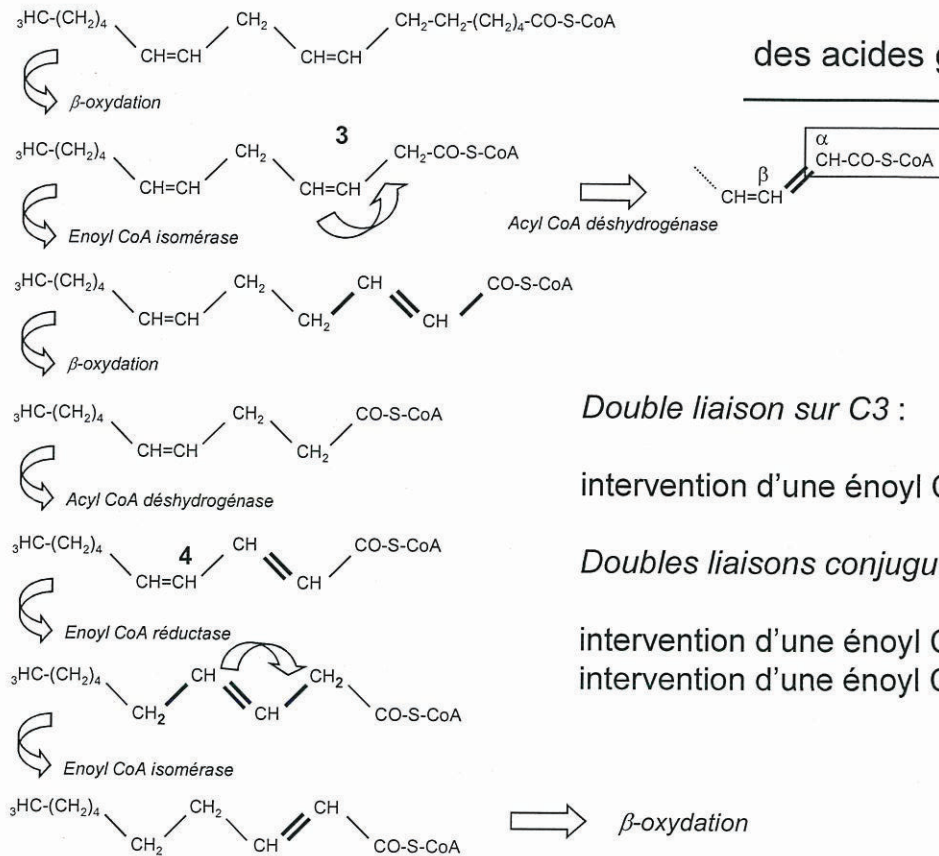
Catabolisme des acides gras insaturés



Catabolisme des acides gras insaturés



Catabolisme des acides gras insaturés



Double liaison sur C3 :

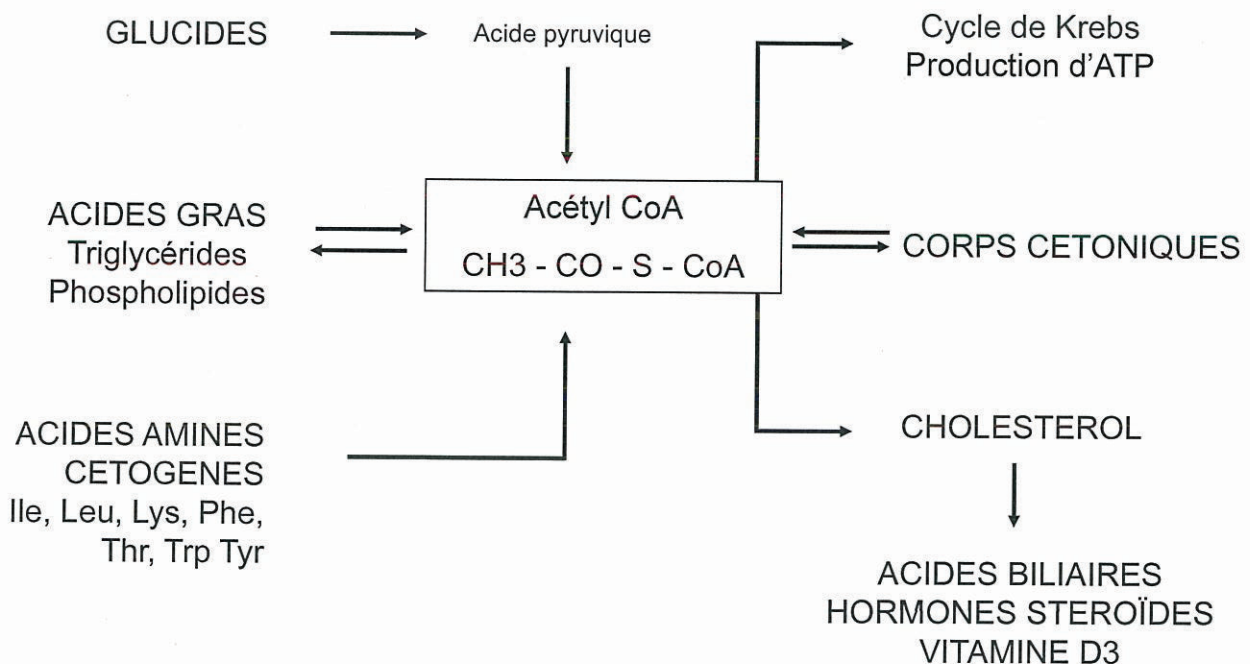
intervention d'une ényl CoA isomérise

Doubles liaisons conjuguées sur C2 et C4 :

intervention d'une ényl CoA réductase

intervention d'une ényl CoA isomérise

L'acétyl CoA : carrefour métabolique

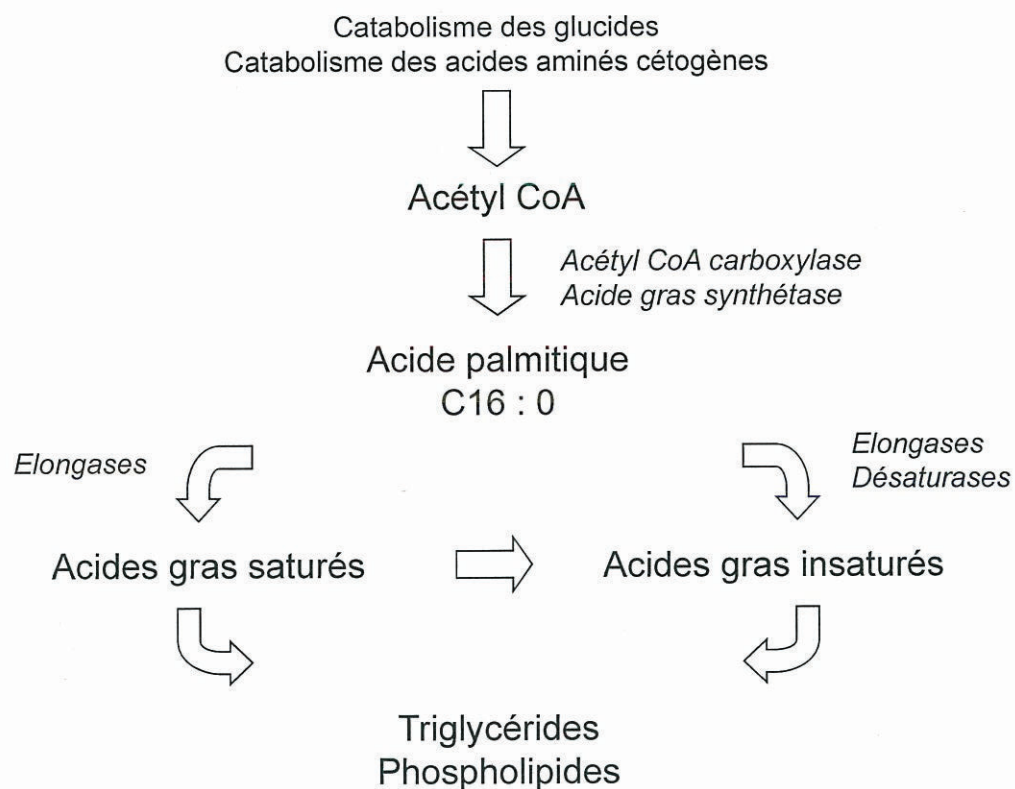


Métabolisme des lipides

2. Métabolisme des acides gras

2.4. Biosynthèse

Biosynthèse des acides gras : vue générale

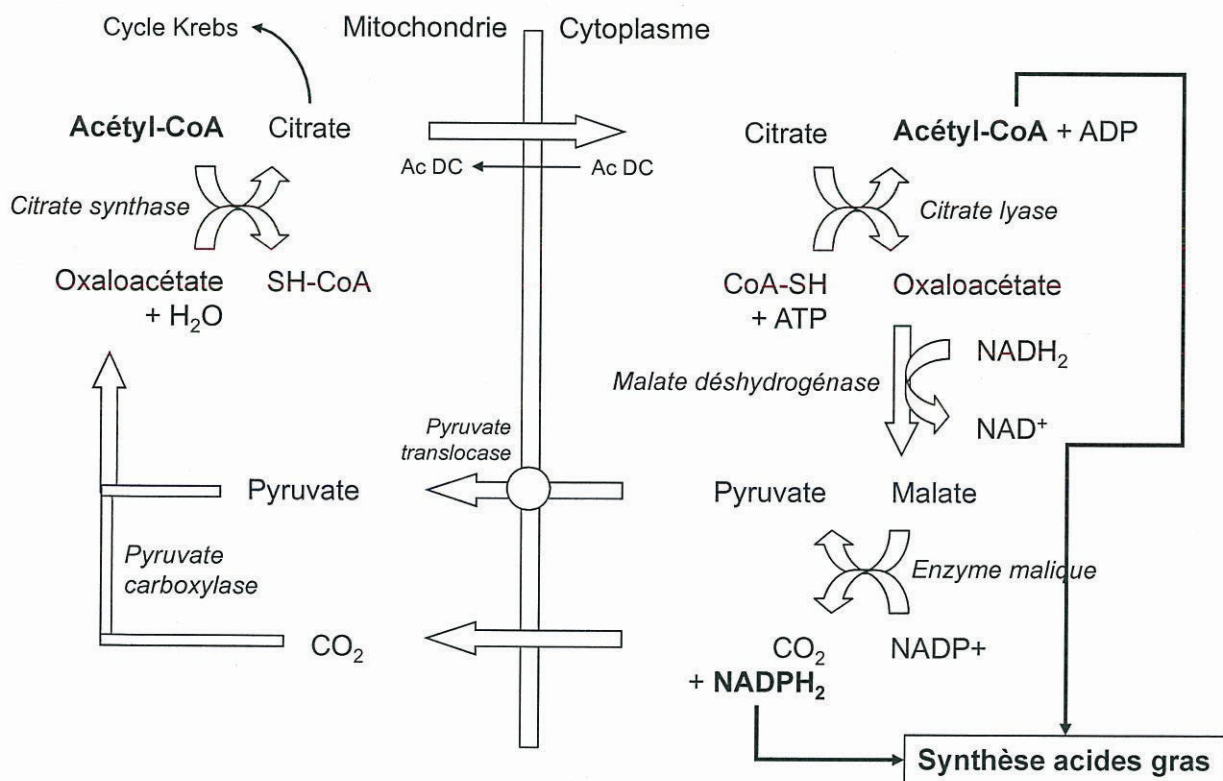


Métabolisme des lipides

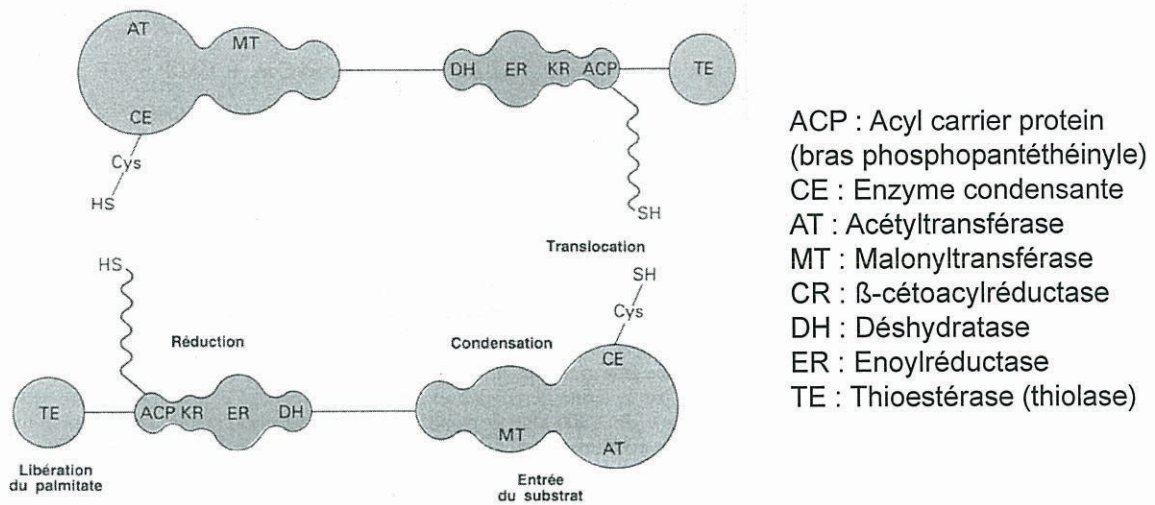
2. Métabolisme des acides gras

2.4. Biosynthèse de l'acide palmitique, C16:0 et élongation

Transfert de l'acétyl CoA de la mitochondrie vers le cytoplasme

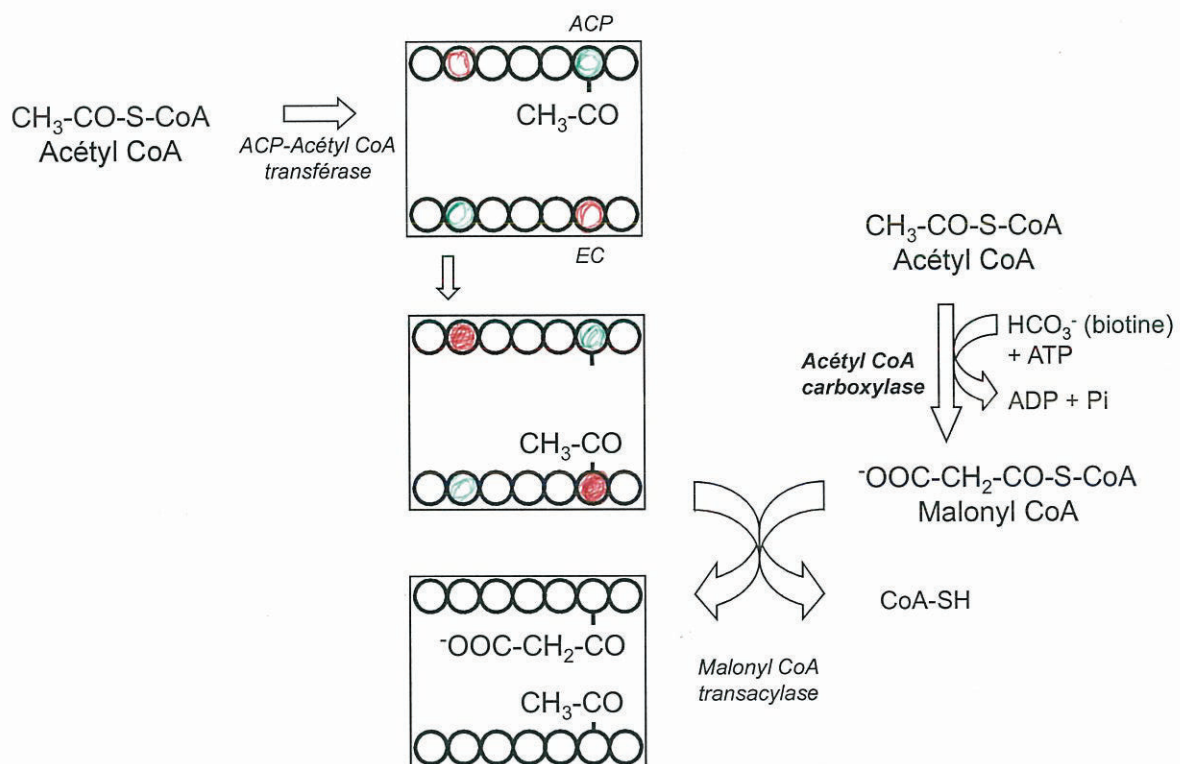


Biosynthèse des acides gras : modèle de l'acide gras synthétase



Hépatique
Cytoplasme

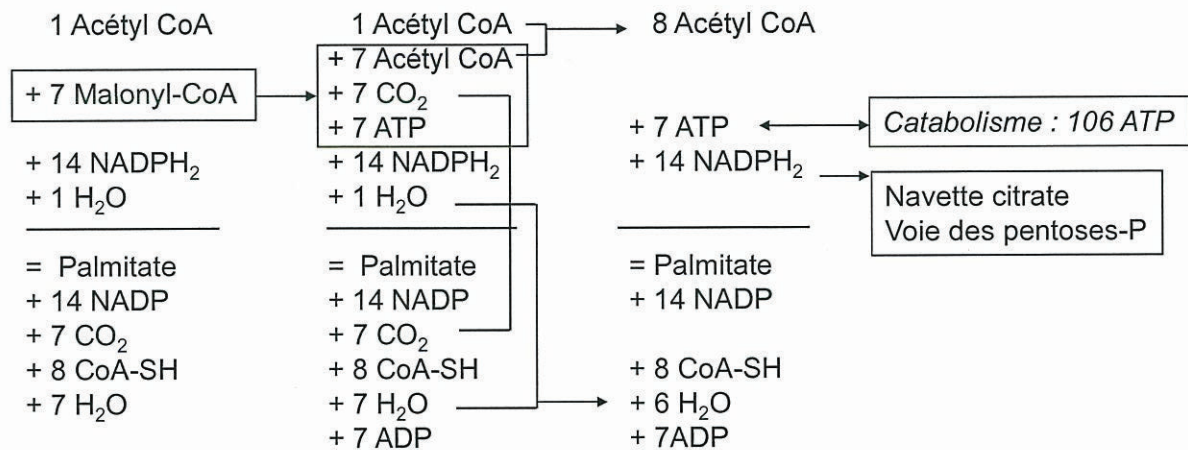
Biosynthèse de l'acide palmitique : initiation



Biosynthèse de l'acide palmitique : bilan

7 cycles sont nécessaires à la synthèse de l'acide palmitique C16:0

Bilan :



Métabolisme des lipides

2. Métabolisme des acides gras

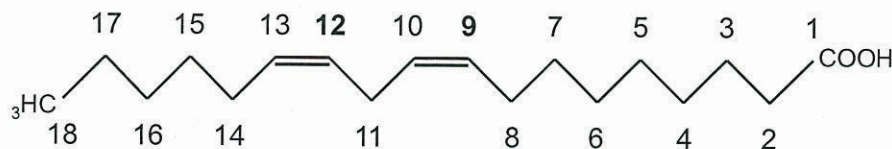
2.5. Biosynthèse des acides gras insaturés : désaturation des acides gras

1. Rappels : structure des acides gras insaturés (AGI)

Présence de doubles liaisons C=C : monoinsaturés (AGMI/MUFA), polyinsaturés (AGPI/PUFA)
Configuration *cis* autour des doubles liaisons

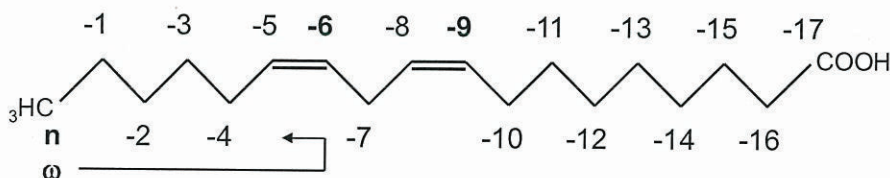
Exemple : acide linoléique

Nomenclature chimique



C18 : 2 $\Delta^{9,12}$
C18 : 2 (9,12)

Nomenclature biochimique



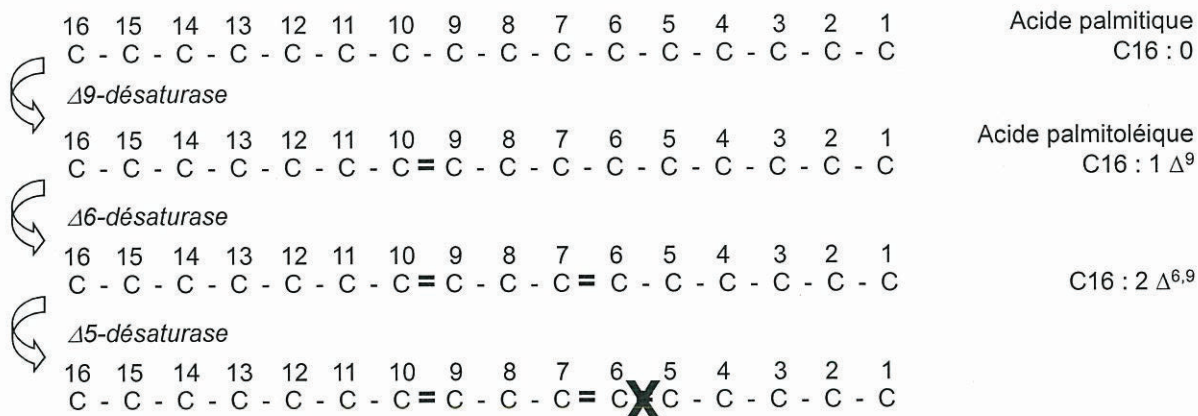
C18 : 2, n-6
C18 : 2 ω (-) 6

Rappels : structure et nomenclature des acides gras insaturés (AGI)

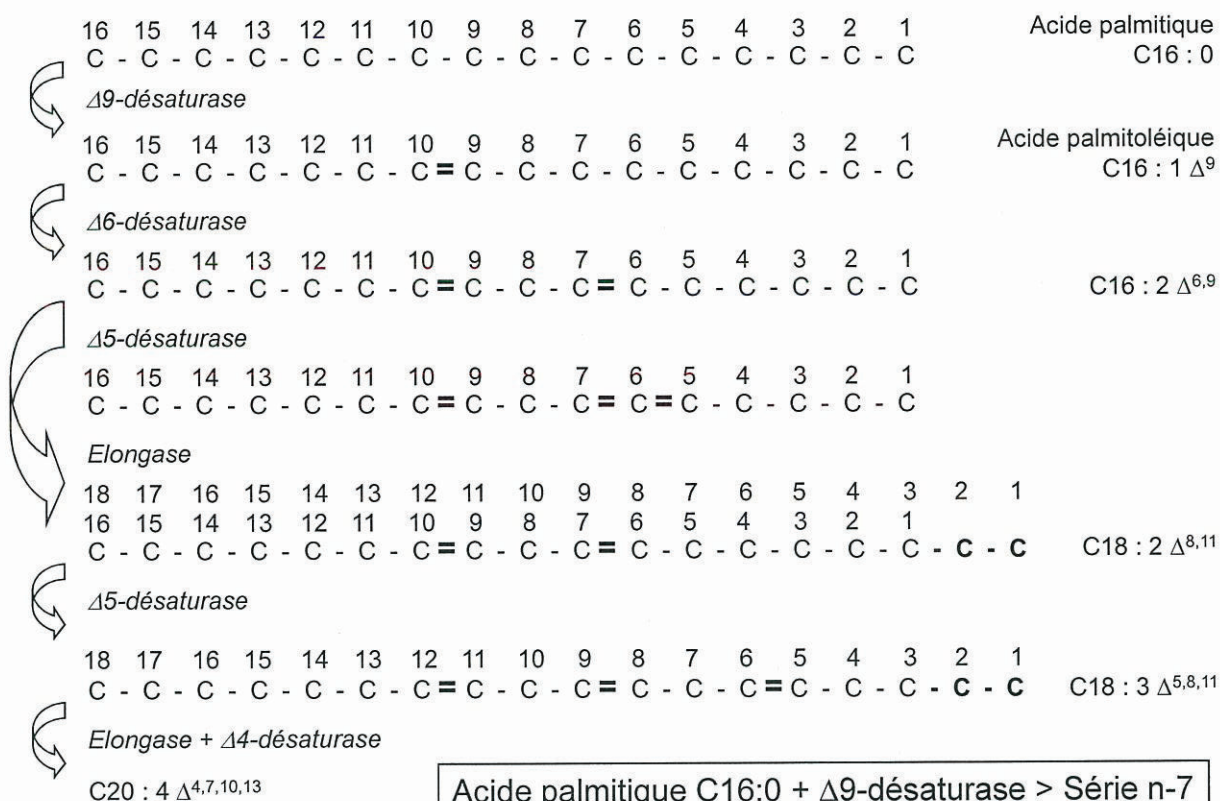
Acide oléique	C18 : 1 Δ^9
Acide nervonique	C24 : 1 Δ^{15}
Acide palmitoléique	C16 : 1 Δ^9
Acide vaccénique	C18 : 1 Δ^{11}
Acide linoléique	C18 : 2 $\Delta^{9,12}$
Acide γ -linoléique	C18 : 3 $\Delta^{6,9,12}$
Acide arachidonique	C20 : 4 $\Delta^{5,8,11,14}$
Acide linolénique	C18 : 3 $\Delta^{9,12,15}$
Acide clupadonique	C22 : 6 $\Delta^{4,7,10,13,16,19}$

C18 : 1 (n-9)	Série oléique
C24 : 1 (n-9)	(n-9)
C16 : 1 (n-7)	Série palmitoléique
C18 : 1 (n-7)	(n-7)
C18 : 2 (n-6)	
C18 : 3 (n-6)	Série linoléique
C20 : 4 (n-6)	(n-6) / ω 6
C18 : 3 (n-3)	Série linolénique
C22 : 6 (n-3)	(n-3) / ω 3

Biosynthèse des acides gras insaturés



Biosynthèse des acides gras insaturés



Acide palmitique C16:0 + Δ^9 -désaturase > Série n-7

Le problème des séries ω -6 et ω -3

Acide palmitique C16 : 0



Série n-7

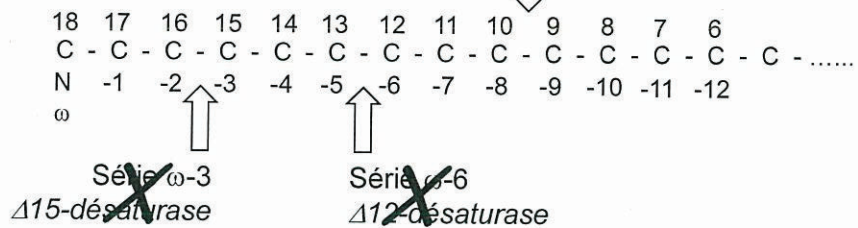
Acide stéarique C18 : 0



Série n-9

$\Delta 9$ -désaturase

$\Delta 9$ -désaturase



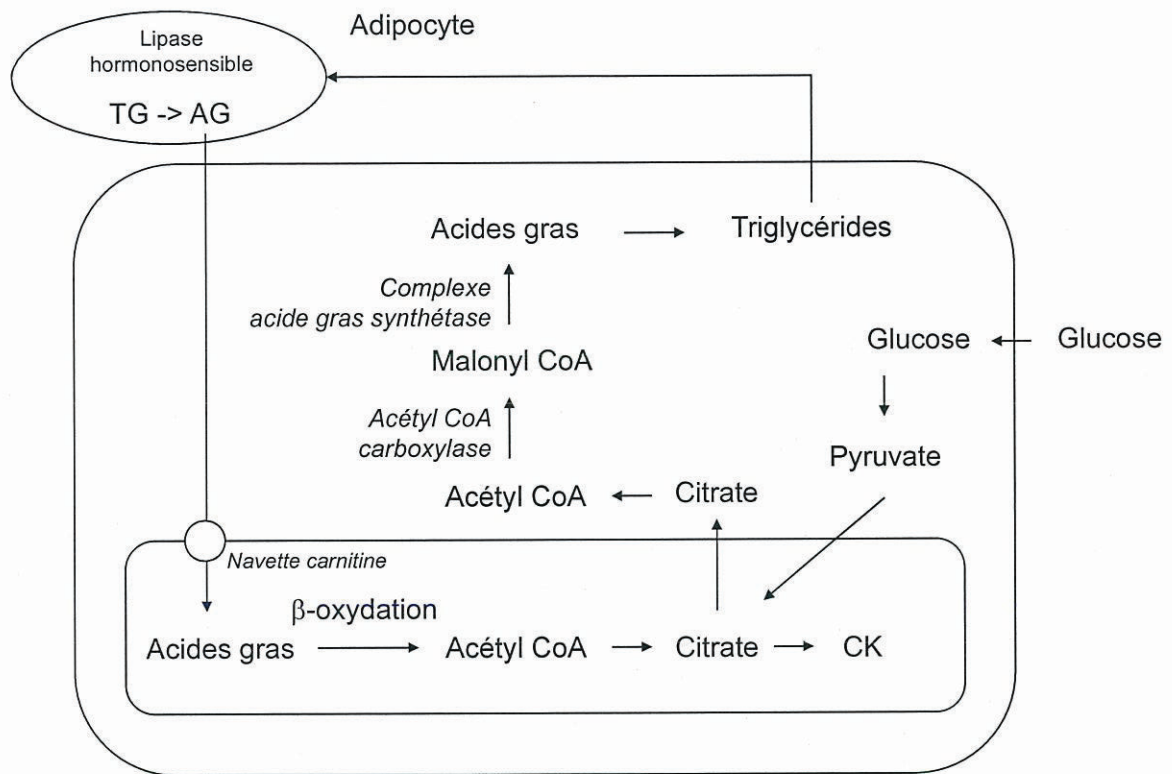
Les précurseurs insaturés ω -3 et ω -6 doivent être apportés par l'alimentation
L'acide linoléique (ω -6) et l'acide linoléique (ω -3) sont *essentiels*

Métabolisme des lipides

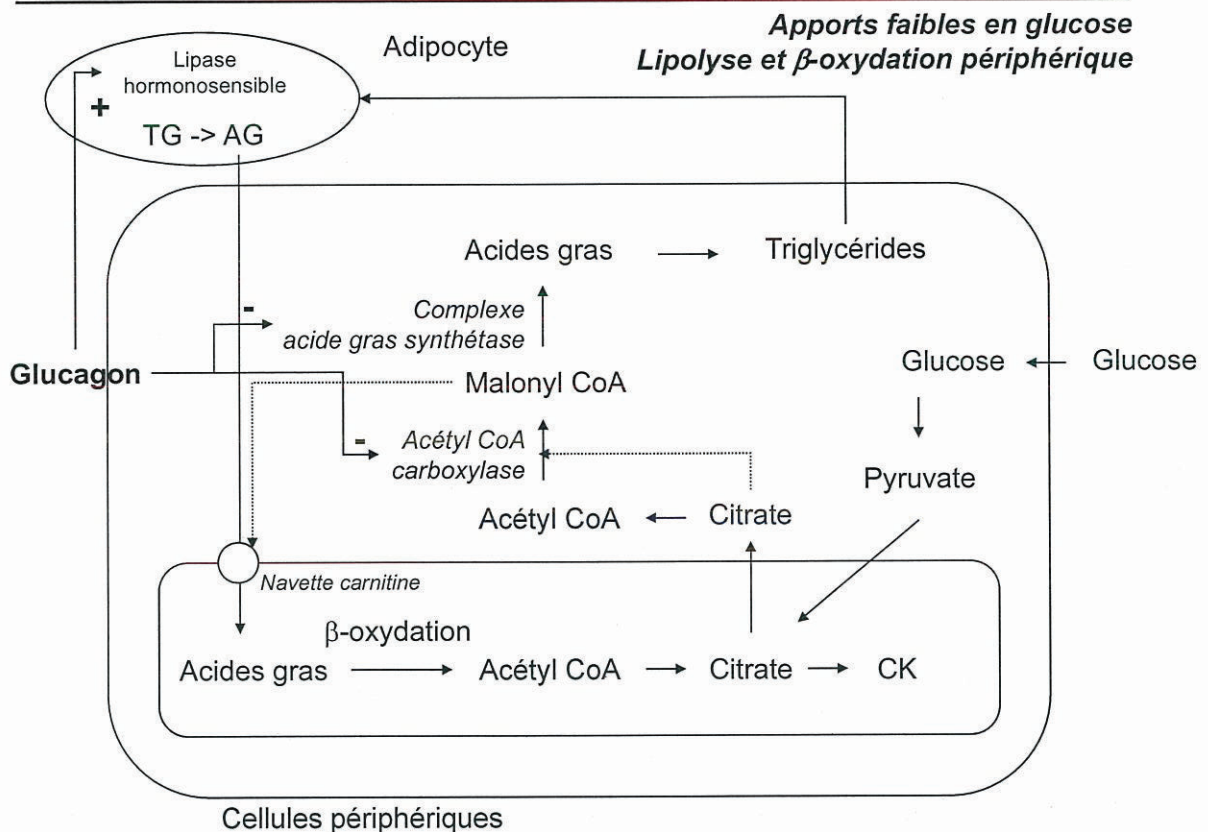
2. Métabolisme des acides gras

2.6. Régulation coordonnée de la biosynthèse et du catabolisme

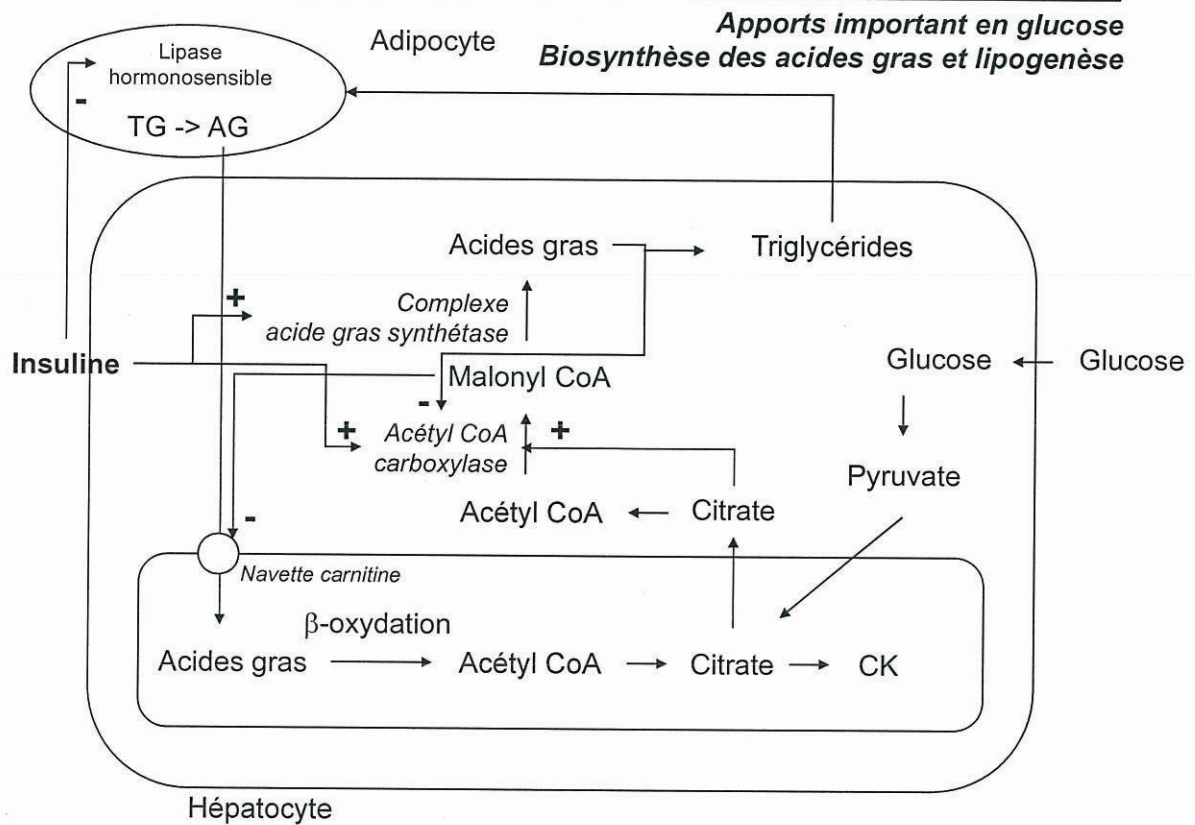
Métabolisme des acides gras : régulation coordonnée de la biosynthèse et du catabolisme



Métabolisme des acides gras : régulation coordonnée de la biosynthèse et du catabolisme



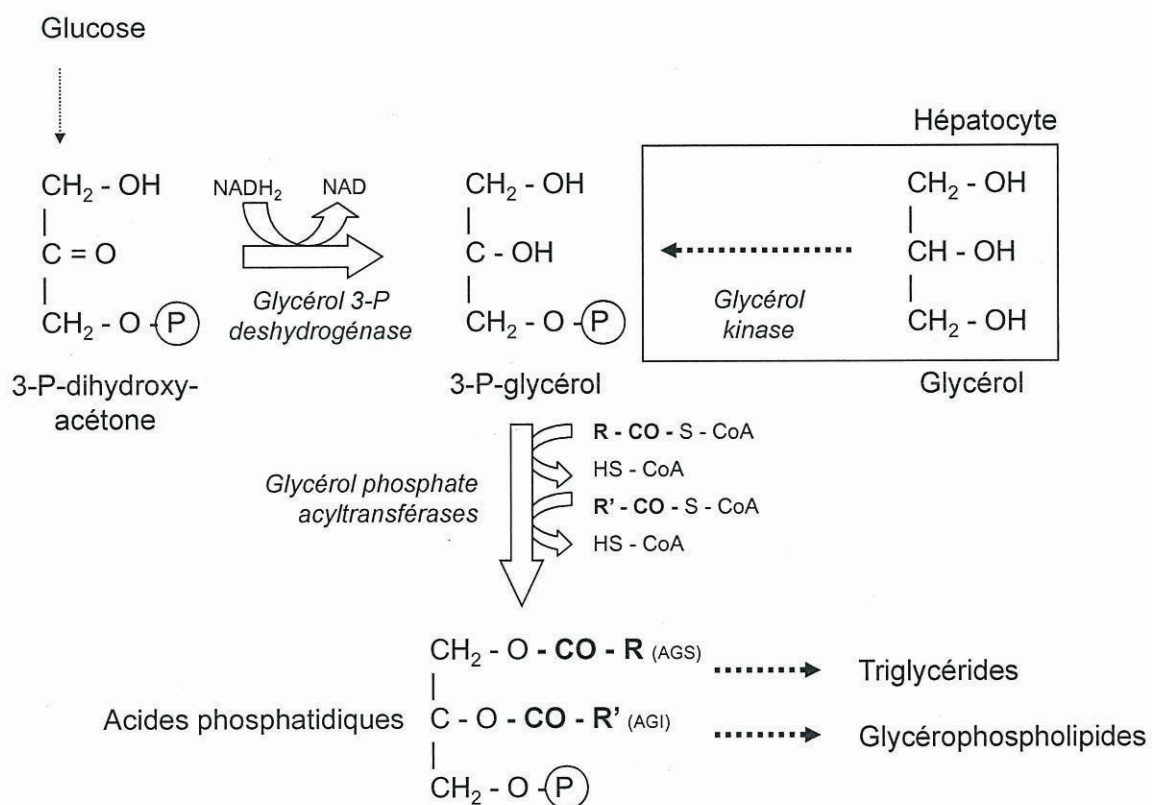
Métabolisme des acides gras : régulation coordonnée de la biosynthèse et du catabolisme



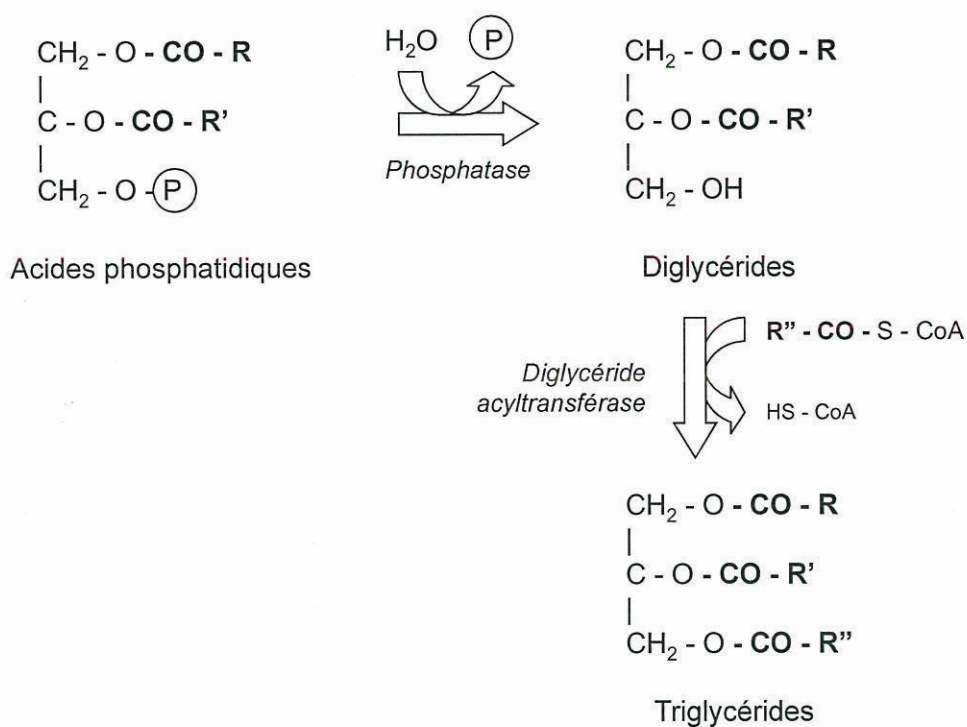
Métabolisme des lipides

3. Synthèse des triglycérides et des glycérophospholipides

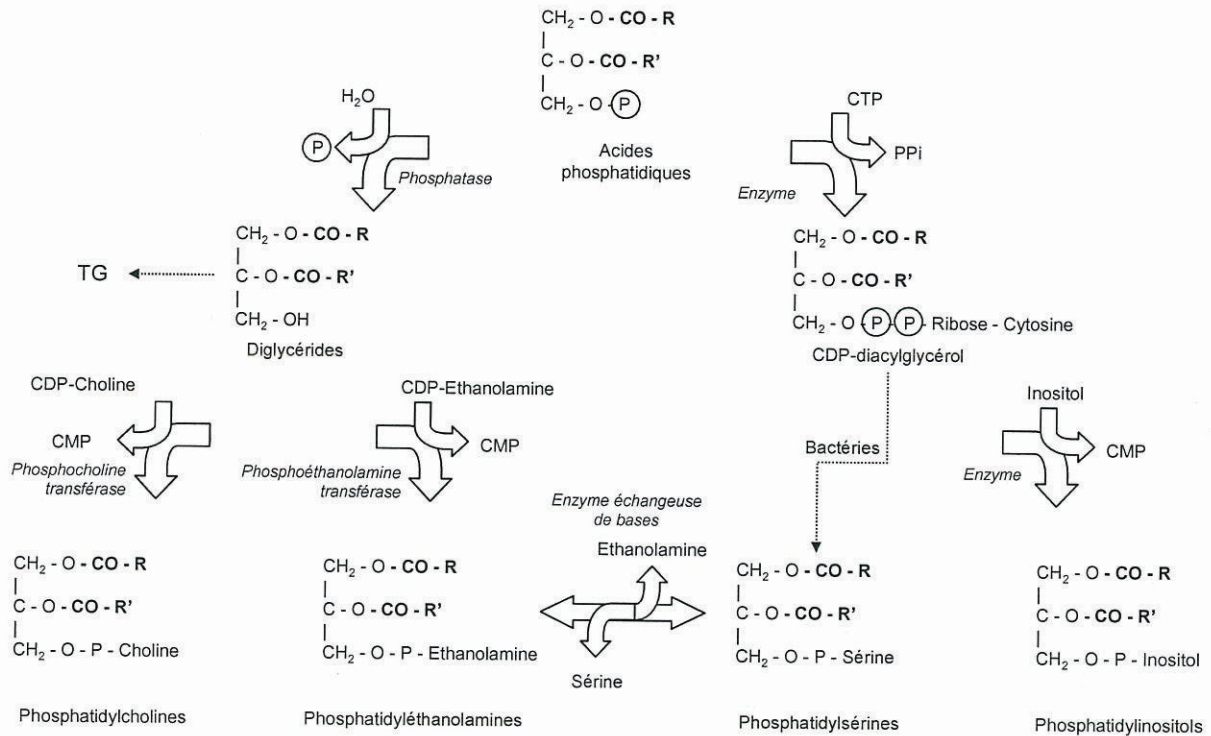
3.1. Étape commune



3.2. Synthèse des triglycérides



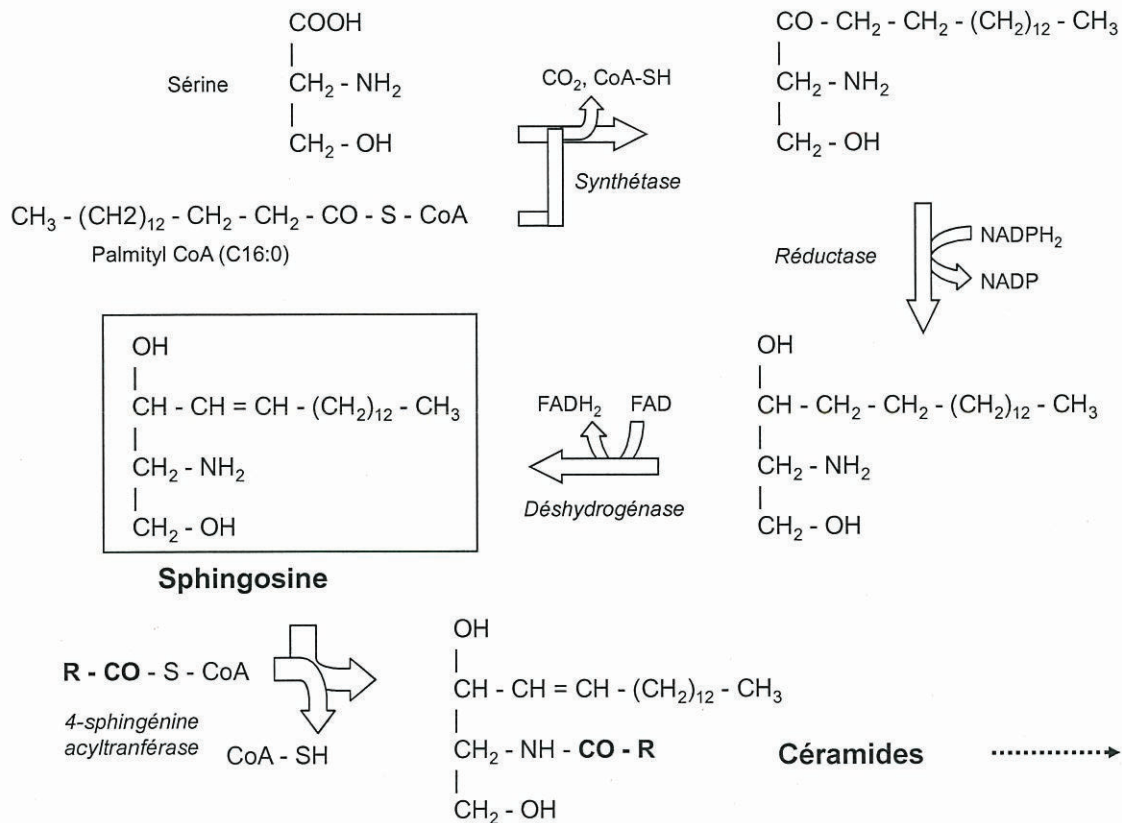
3.3. Synthèse des glycérophospholipides



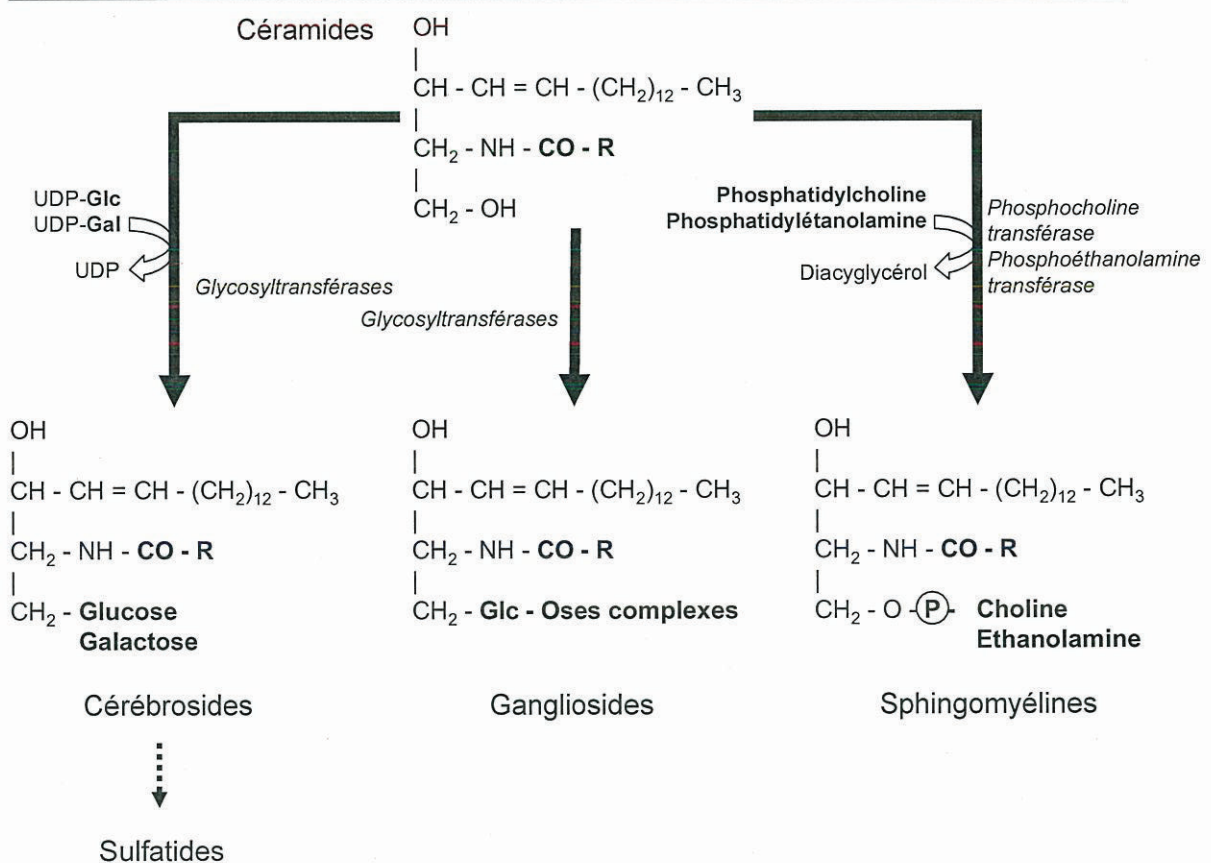
Métabolisme des lipides

4. Synthèse des sphingolipides

4.1. Étape commune



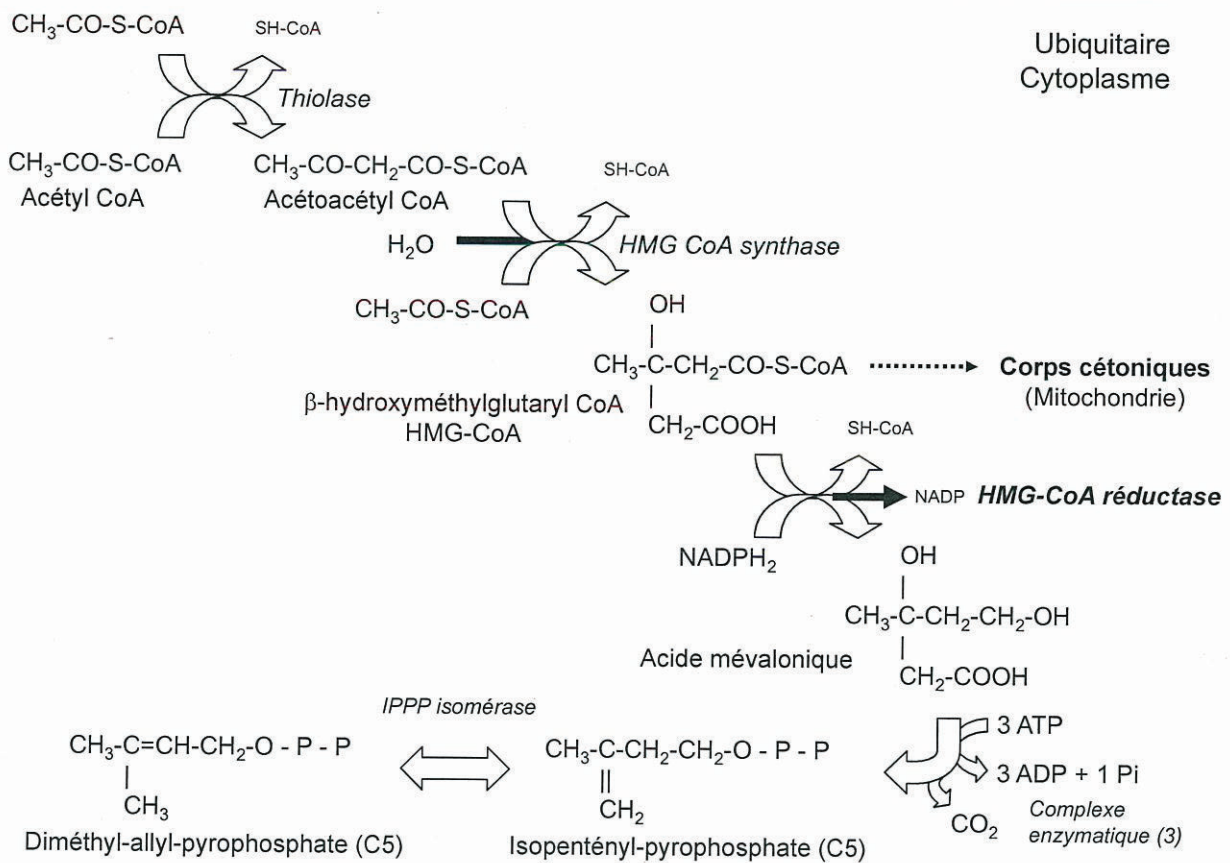
4.2. Synthèse des sphingolipides



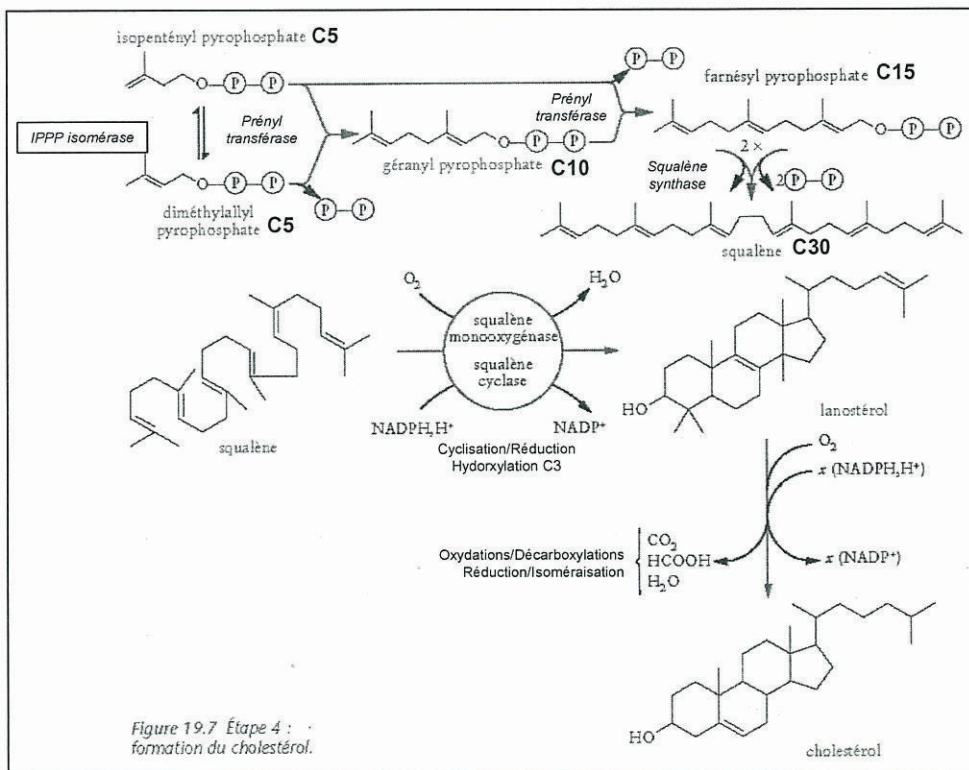
Métabolisme des lipides

5. Métabolisme du cholestérol

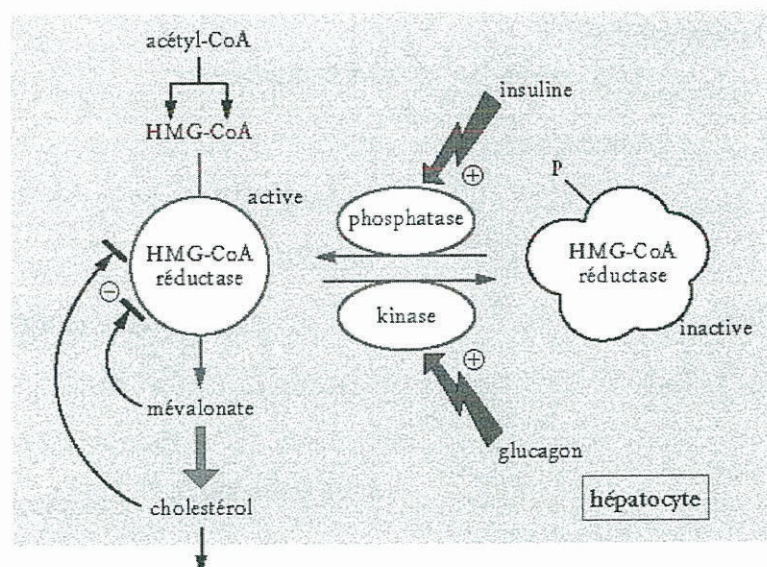
5.1. Biosynthèse du cholestérol



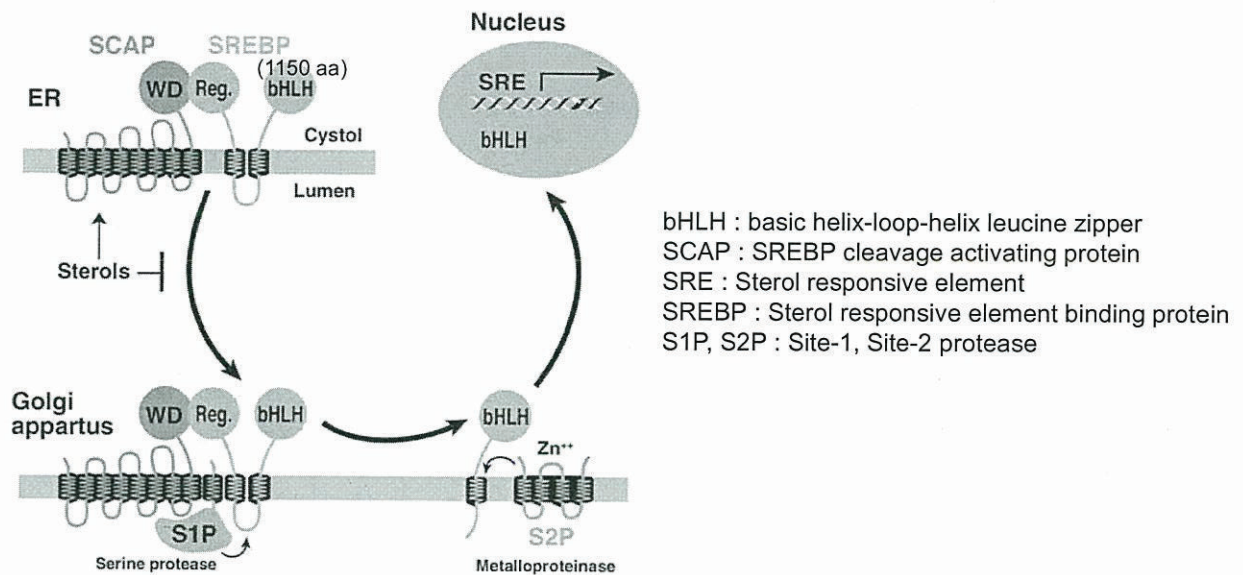
5.1. Biosynthèse du cholestérol



5.1. Biosynthèse du cholestérol : Régulation des activités enzymatiques



5.1. Biosynthèse du cholestérol : Régulation de l'expression du gène de l'HMG-CoA par la voie SCAP/SREBP

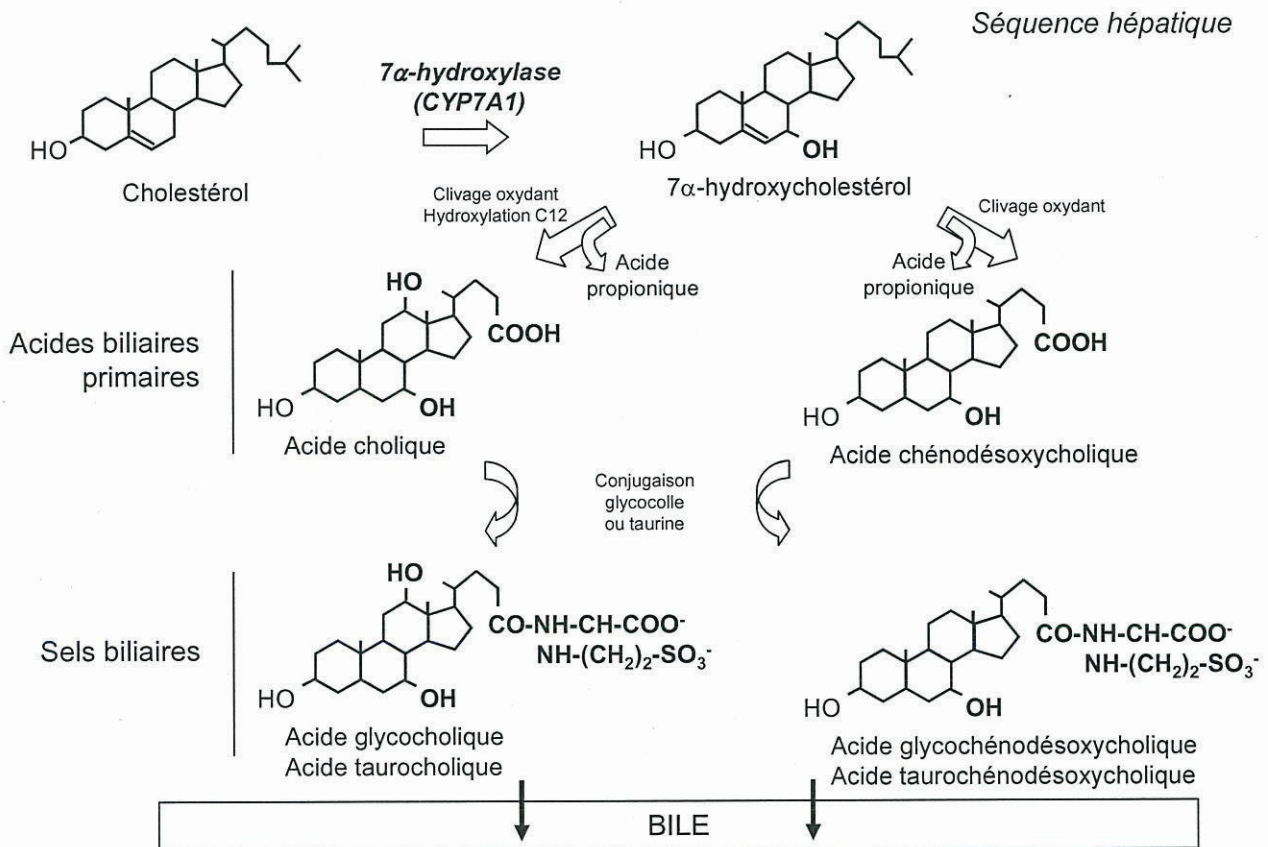


Métabolisme des lipides

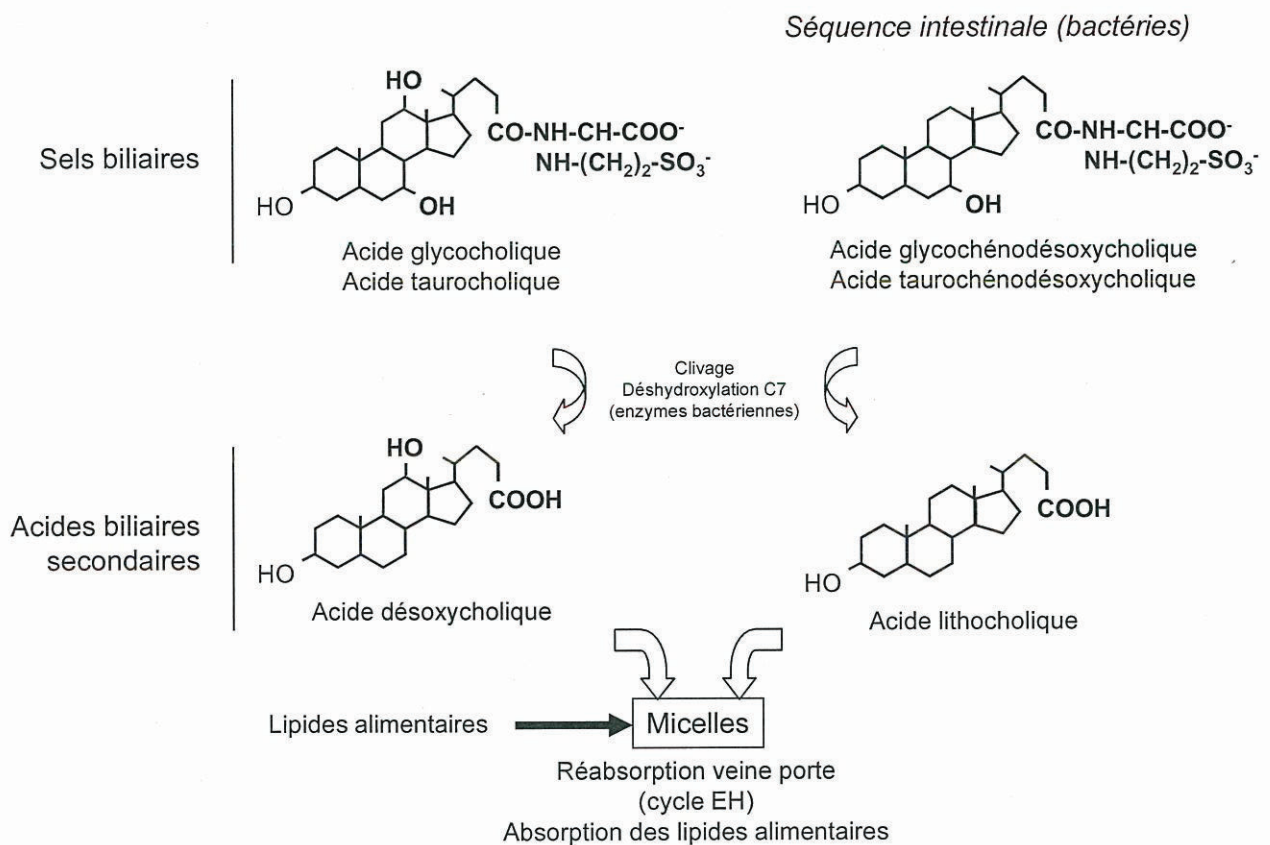
5. Métabolisme du cholestérol

5.2. Catabolisme du cholestérol : synthèse des acides biliaires (voie majeure)

5.2. Catabolisme du cholestérol : synthèse des acides biliaires



5.2. Catabolisme du cholestérol : synthèse des acides biliaires



6. Métabolisme des corps cétoniques

Diagram illustrating the metabolic pathways of ketone bodies and their regulation by HNF1A:

Hépatique Mitochondriale (Liver Mitochondrial):

- Thiolase:** Catalyzes the reversible reaction of two Acetyl CoA ($\text{CH}_3\text{-CO-S-CoA}$) to form Acetoacetyl CoA ($\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-CO-S-CoA}$) and release SH-CoA .
- HMG CoA synthase:** Catalyzes the irreversible reaction of Acetoacetyl CoA and H_2O to form β -hydroxymethylglutaryl CoA (HMG-CoA) and release $\text{CH}_3\text{-CO-S-CoA}$.
- HMG CoA réductase:** Catalyzes the irreversible reduction of HMG-CoA to β -hydroxybutyryl CoA ($\text{CH}_3\text{-C(OH)(CH}_2\text{-CO-S-CoA)CH}_2\text{-COOH}$).

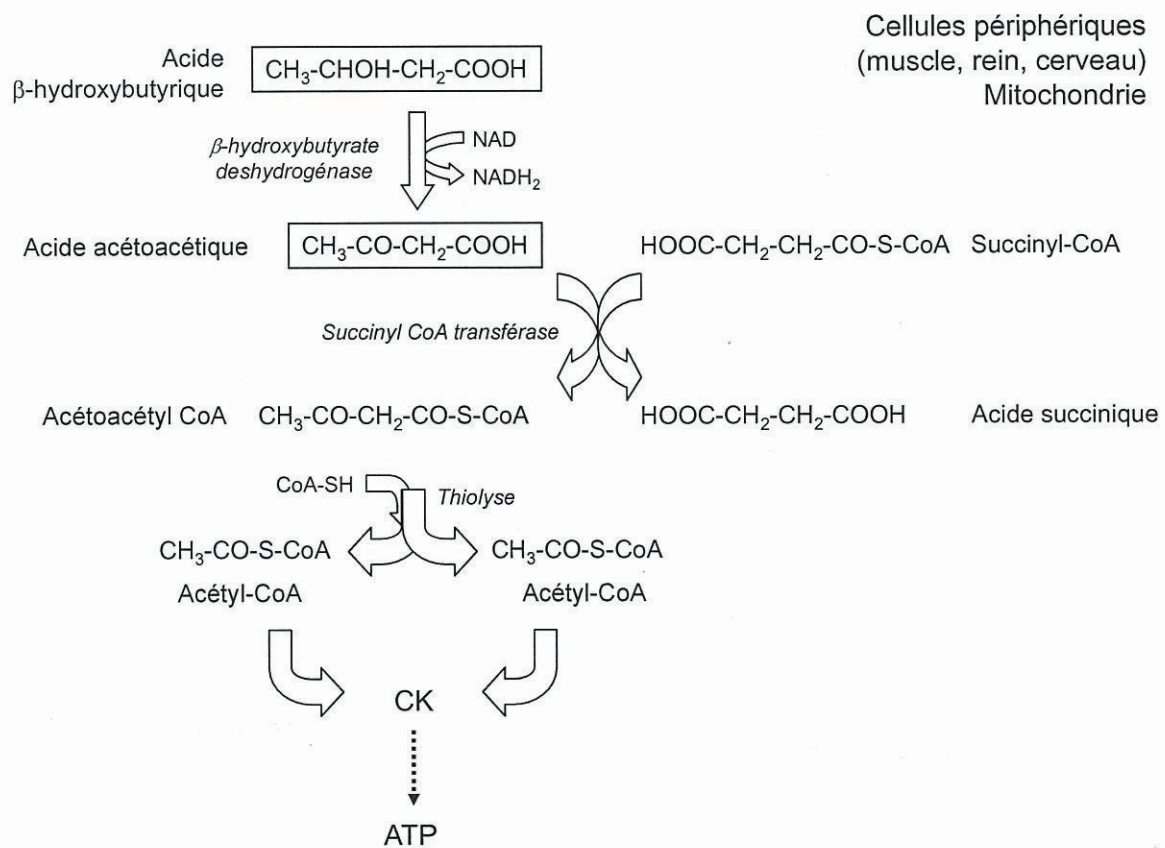
Cytoplasmique (Cytoplasmic):

- HMG CoA lyase:** Catalyzes the irreversible cleavage of β -hydroxybutyryl CoA into Acetoacetic acid ($\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-COOH}$) and $\text{CH}_3\text{-CO-S-CoA}$.
- β -hydroxybutyrate deshydrogénase:** Catalyzes the reversible conversion of Acetoacetic acid to β -hydroxybutyric acid ($\text{CH}_3\text{-CHOH-CH}_2\text{-COOH}$), involving NADH_2 and NAD .

Excretion and Regulation:

- Acétoacétique (Acetoacetic acid):** Can be converted to Acetone ($\text{CH}_3\text{-CO-CH}_3$) in the **Poumons (Lungs)** via decarboxylation (CO_2 release).
- Acide β -hydroxybutyrique (β -hydroxybutyric acid):** The final product of ketogenesis, which can be excreted in the urine.

6.2. Consommation périphérique des corps cétoniques



Intégration et coordination du métabolisme

FCB 2ème année – Biochimie Métabolique
Pr. A. Muhr-Tailleux

Stratégies de bases du catabolisme = générer :

- de l'ATP
- du pouvoir réducteur (NADPH)
- des éléments de base pour les biosynthèses

Différents niveaux de régulation de la réaction enzymatique :

- Quantité d'enzyme :
 - synthèse : régulation transcriptionnelle (~ heure)
 - dégradation
- Activité catalytique :
 - contrôle allostérique (le + rapide ~ ms)
 - contrôle par modification covalente (phos° réversible)(rapide ~ s)
- Régulation par la charge énergétique (allostérique), par le statut métabolique et hormonal (modif. expression génique + modif. activité par phos° réversible)
- Régulation par la disponibilité en substrat et par l'accessibilité en substrat
=> compartimentation

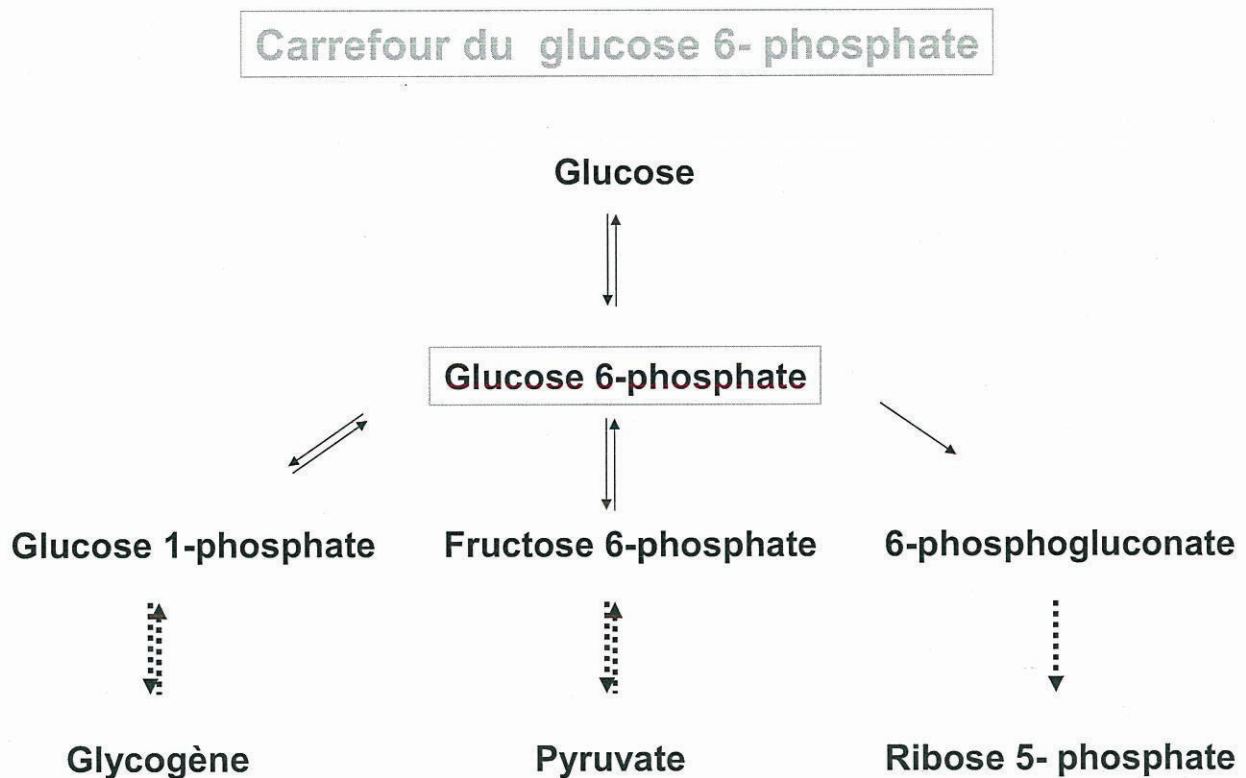
Le métabolisme est constitué de voies
hautement interconnectées

- Voies métaboliques essentielles :

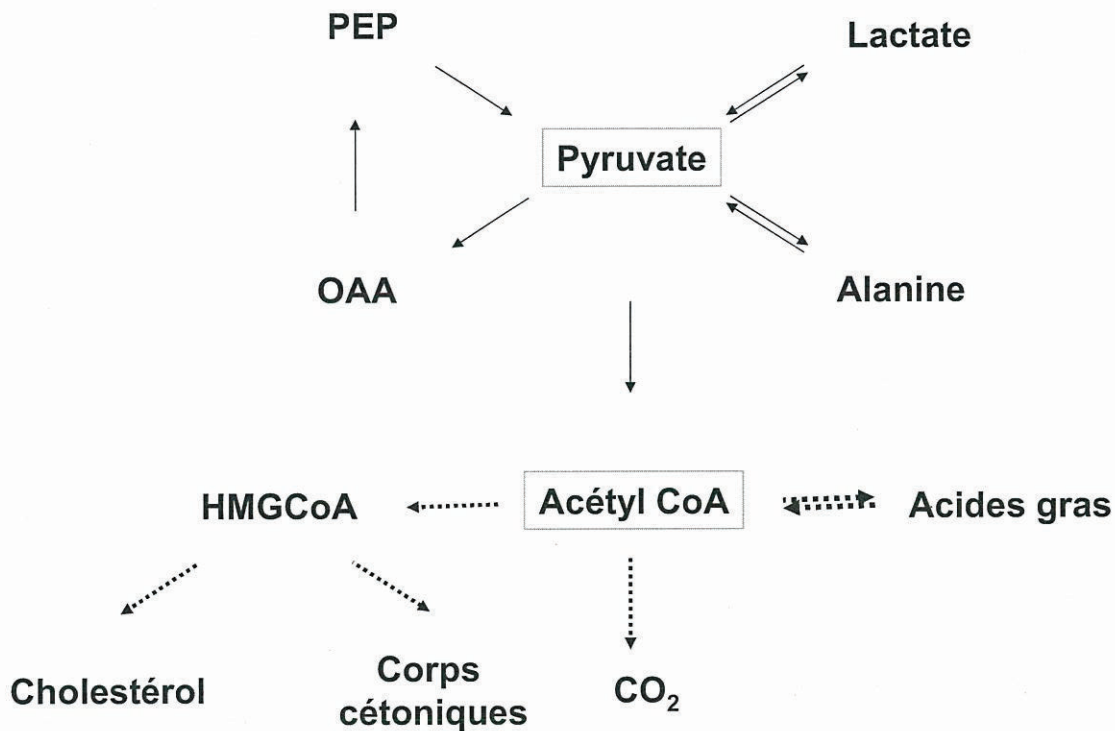
glycolyse, cycle acide citrique, CR, PO, voie des pentoses,
néoglycogénèse, glycogénogénèse, glycogénolyse,
synthèse des AG, β oxydation des AG, synthèse des corps
cétoniques

- Carrefours métaboliques clés :

- Glucose 6-phosphate
- Pyruvate
- Acétyl CoA



Carrefour du pyruvate et de l'acétyl CoA



Chaque organe a un profil métabolique spécifique (1/2)

Cerveau

- Source En = glucose (corps cétoniques)
- Pas de réserve
- Conso. ~120 g/jour
- GLUT 3 (Km bas ~ 1mM)
- Tissu insulino-indépendant

Muscle squelettique

- Source En = AG, glucose, corps cétoniques
- Réserve = glycogène
- Muscle au repos: AGs source principale d'En (85 % des besoins)
- Muscle en activité : glucose (glycolyse aérobie, anaérobie) +/- AGs
- GLUT 4 (Km ~ 5 mM ~ glycémie)
- Tissu insulino-dépendant

Chaque organe a un profil métabolique spécifique (2/2)

Muscle cardiaque

- Aérobiose essentiellement
- Source En = AG (corps cétoniques)

Tissu adipeux

- TG = réserve
- Glycérol 3 P + AG $\rightarrow$ TG $\rightarrow$ glycérol + AG
- Glucose = déterminant pour le stockage / la libération des AG
- GLUT 4
- Tissu insulino-dépendant

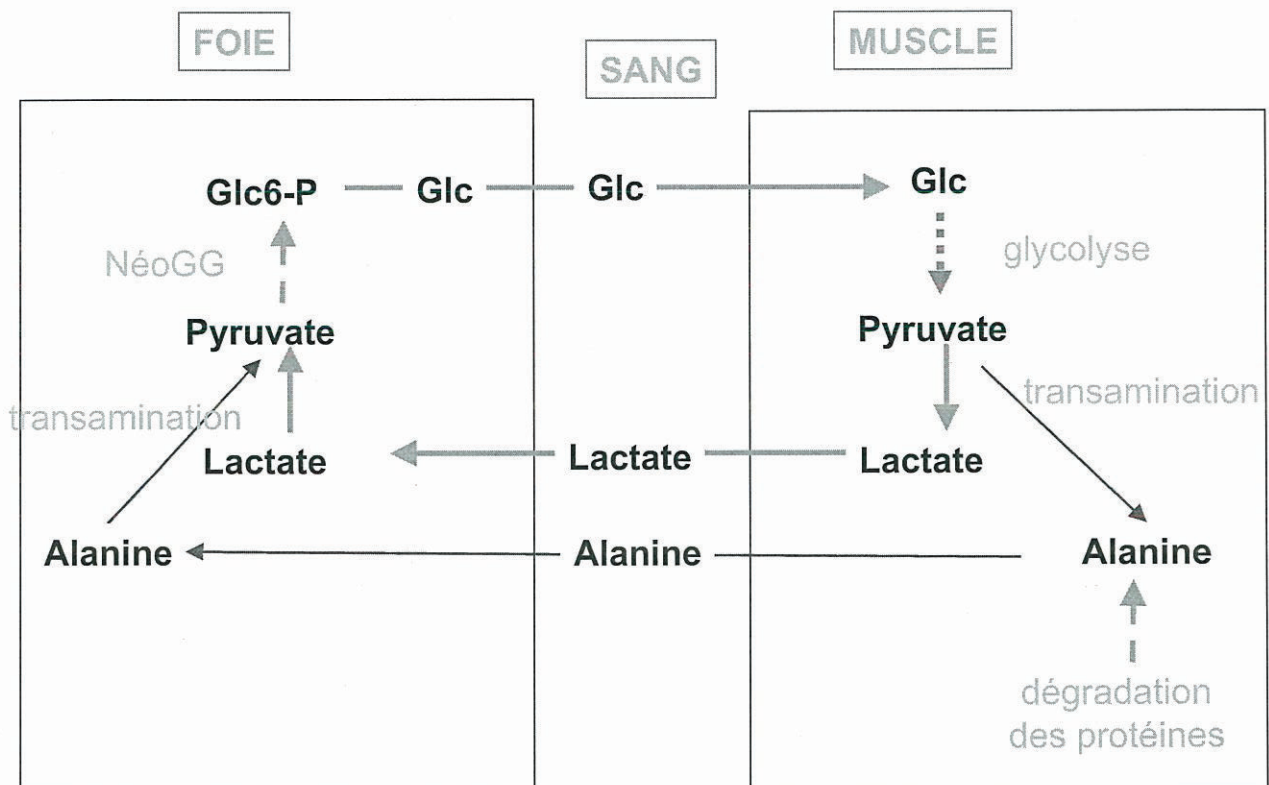
Rein

- Conso En ++
- Néoglucogénèse (G6Pase)

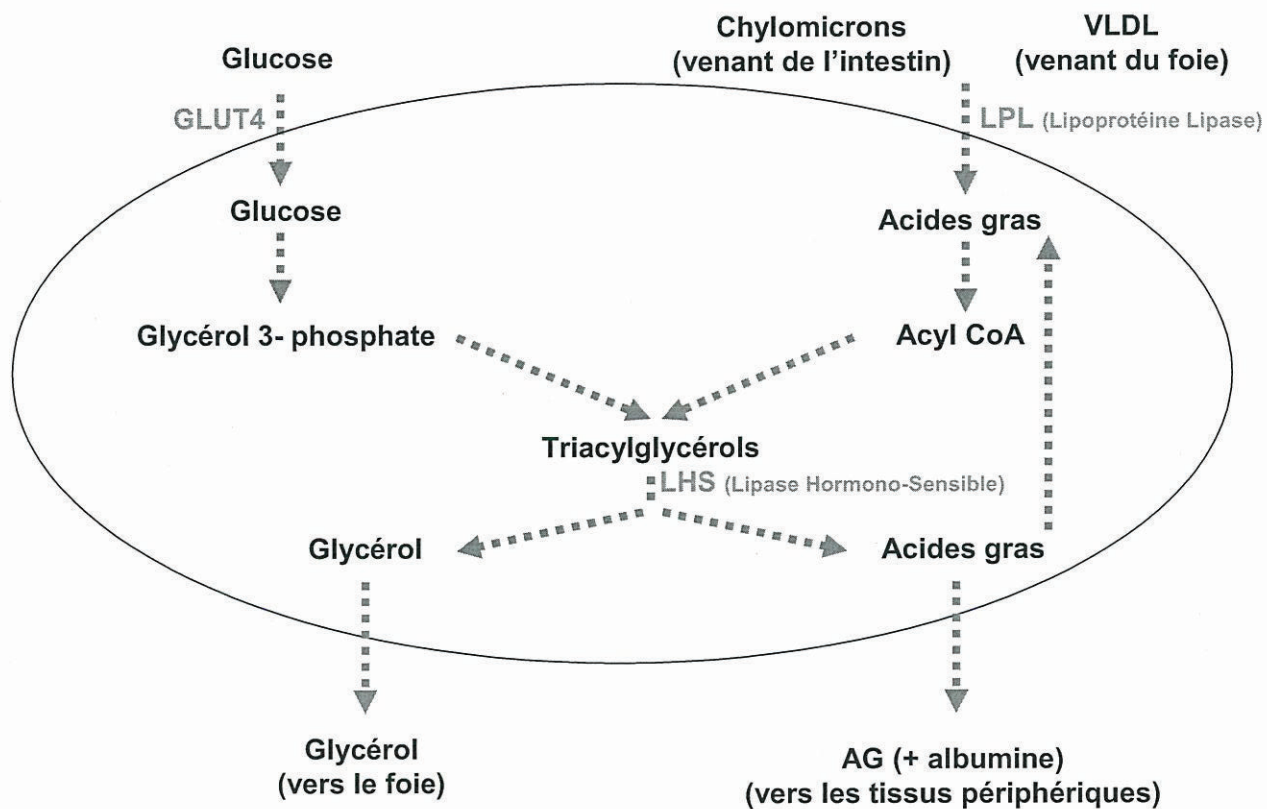
Foie

- Homéostasie glycémie
- Abondance : glycogène ; AG $\rightarrow$ TG $\rightarrow$ VLDL
- Jeûne : néoGG ; AG $\rightarrow$ CC
- GLUT 2 (Km élevé $\sim$ 20mM)
- Tissu insulino-dépendant

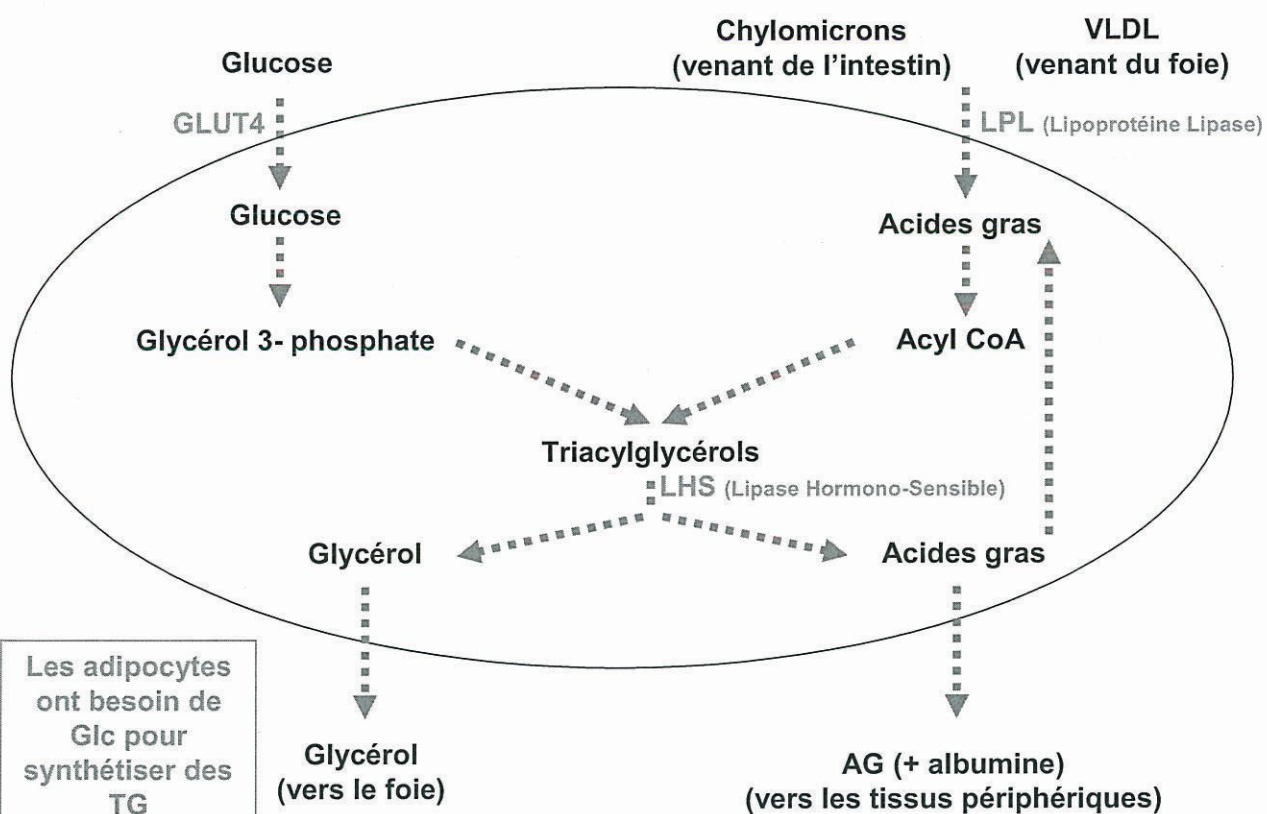
Echanges métaboliques entre le muscle et le foie



Synthèse et dégradation des TG dans le tissu adipeux

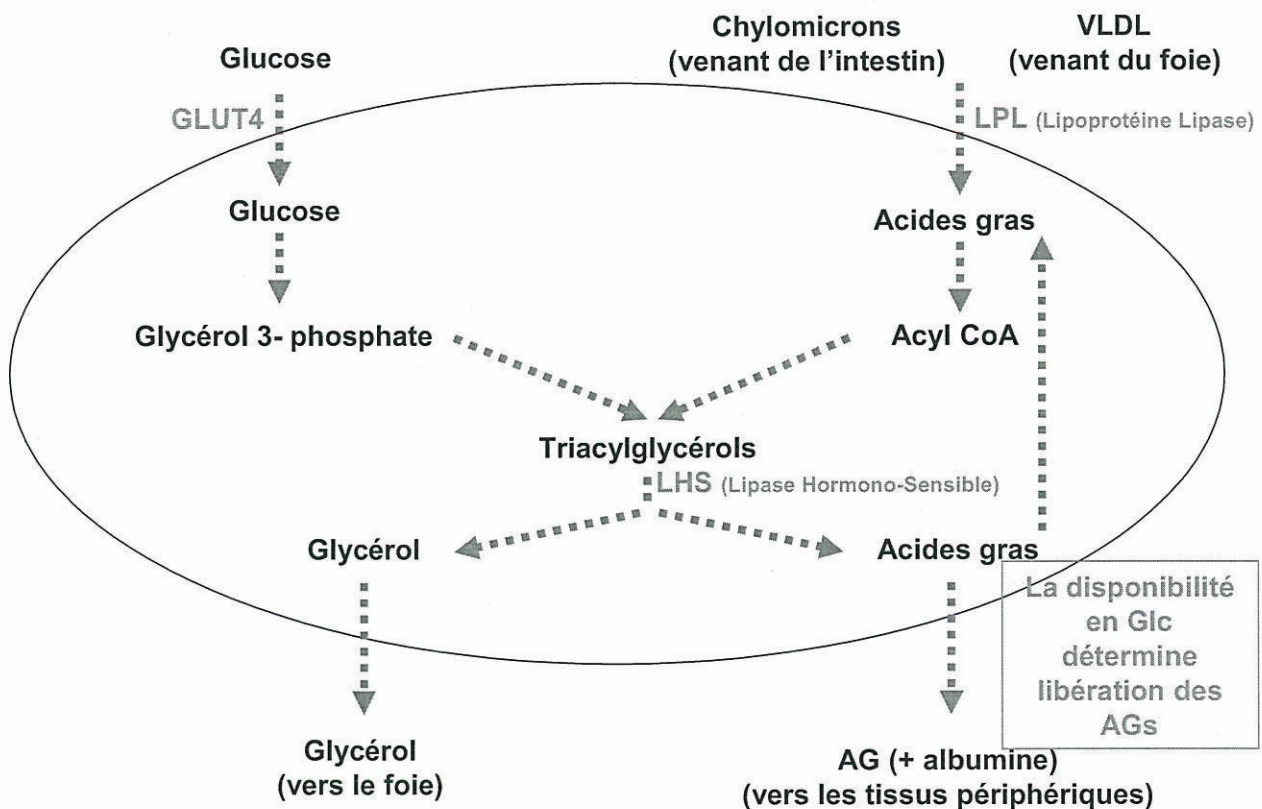


Synthèse et dégradation des TG dans le tissu adipeux



Les adipocytes ont besoin de Glc pour synthétiser des TG

Synthèse et dégradation des TG dans le tissu adipeux



Réserves énergétiques d'un homme de 70 kg

Energie disponible en kilojoules (kcal)

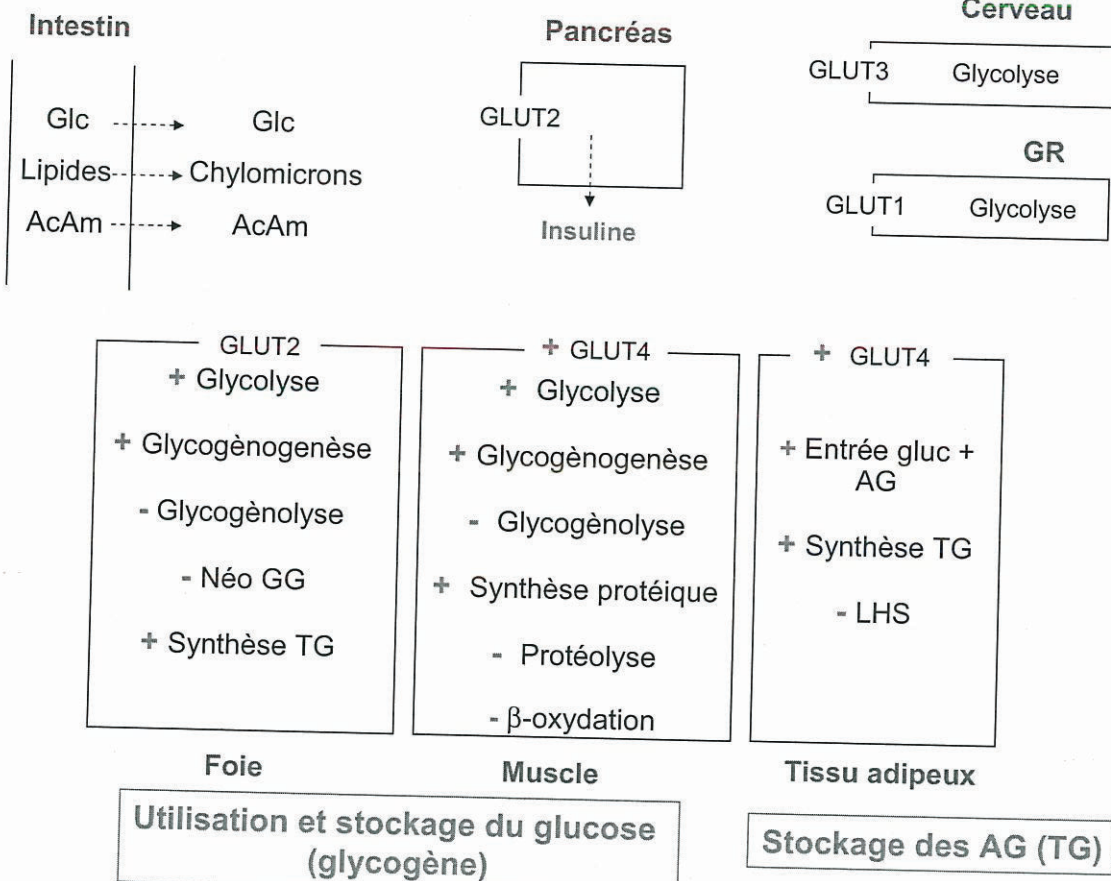
Organe	Glucose ou glycogène	Triacylglycérols	Protéines mobilisables
Sang	250 (60)	200 (45)	0 (0)
Foie	1 700 (400)	2 000 (450)	1 700 (400)
Cerveau	30 (8)	0 (0)	0 (0)
Muscle	5 000 (1 200)	2 000 (450)	100 000 (24 000)
Tissu adipeux	330 (8)	560 000 (135 000)	170 (4)

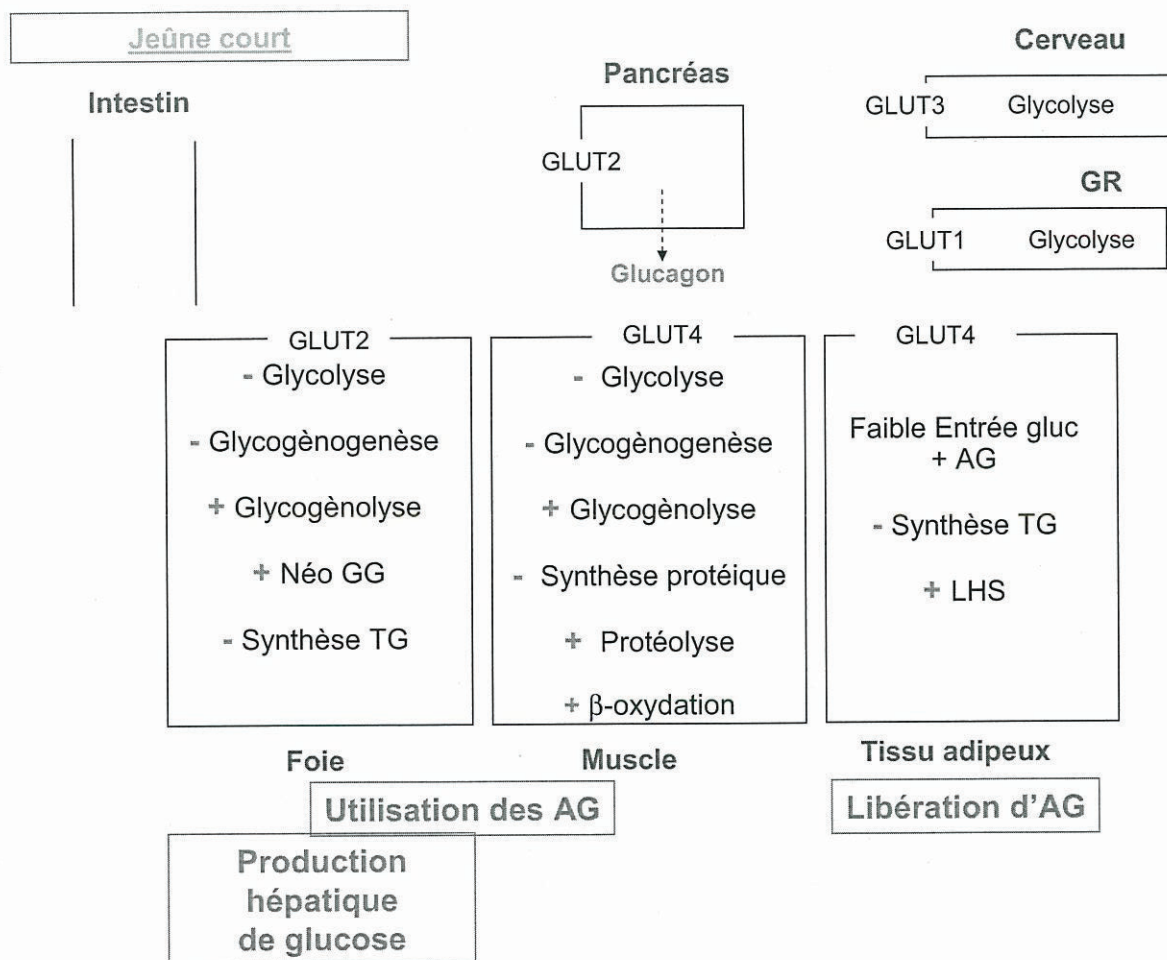
CHOIX DES MOLECULES ENERGETIQUES EN FONCTION DES CONDITIONS METABOLIQUES

Cycle alimentation / jeûne

- 1- Etat post-prandial
- 2- Etat de jeûne court (jeûne nocturne)
- 3- Etat de jeûne prolongé

Etat post-prandial





Métabolisme énergétique lors du jeûne prolongé

	Quantité formée ou consommée par 24 h (gramme)	
	3ème jour	40ème jour
Energie utilisée par le cerveau		
Glucose	100	40
Corps Cétoniques	50	100
Autres utilisation de glucose	50	40
Mobilisation de l'énergie		
Lipolyse du tissu adipeux	180	180
Dégradation des protéines du muscle	75	20
Production d'énergie par le foie		
Glucose	150	80
Corps Cétoniques	150	150

Jeûne prolongé (1/2)

2 priorités :

- 1) Fournir suffisamment de glucose au cerveau, et autres tissus absolument dépendants
- 2) Préserver les protéines.

Réalisé en déplaçant la source d'En du glucose vers les AG et les CC.

Durant le 1er jour de jeûne :

- Changements métaboliques semblables au jeûne court (dégradation TG, néoGG – foie et muscle utilisent les AG, cerveau et GR utilisent le glucose).
- Progressivement : protéolyse : AcAm → foie → transamination → acides α cétoniques intermédiaires de la néoGG → glc
- Comment limiter la protéolyse ?

Jeûne prolongé (2/2)

Après 3 jours de jeûne :

- Production hépatique des CC : Acides gras du tissu adipeux → foie, β oxydation → acétylCoA → CC.
- CC utilisés par le cerveau (et le coeur)

Après plusieurs semaines de jeûne :

- CC = source d'En essentielle
- Le cerveau n'utilise plus que ~ 40 g (au lieu de 120g)
- Diminution des besoins en glucose → par conséquent protéolyse moins importante que pendant les premiers jours du jeûne.
- **Le temps de survie d'un individu est essentiellement déterminé par l'importance de ses réserves en TG**
- Après déplétion complète des TG : **protéolyse massive**, perte des fonctions vitales (cardiaques, hépatiques, rénales, ... cérébrales), mort.

CHOIX DES MOLECULES ENERGETIQUES AU COURS D'UN EXERCICE

contraction musculaire = besoin en ATP

**1) Quelles sont les sources d'ATP utilisées en fonction de
l'intensité / la durée de l'exercice ?**

2) Quels organes seront sollicités ?

CHOIX DES MOLECULES ENERGETIQUES AU COURS D'UN EXERCICE

Sources d'ATP dans le muscle :

1) ATP en réserve (<<, contraction ~ 1 s)

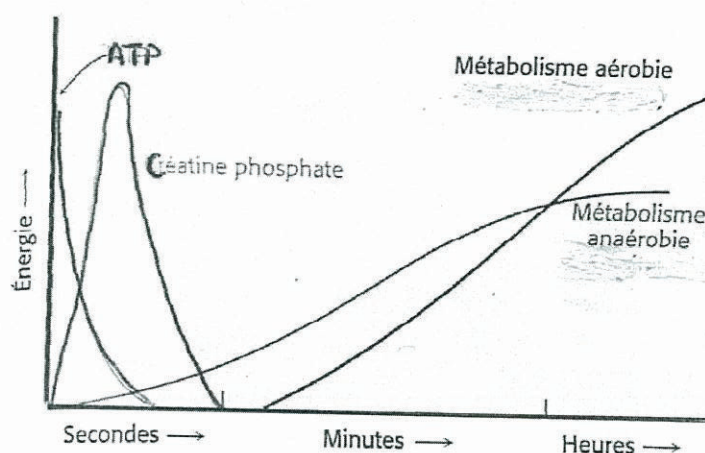
2) Créatine – phosphate

- Molécule à haut potentiel de transfert de groupement phosphoryle
- Créatine-P + ADP → ATP + créatine
- Créatine kinase
- Créatine-P = réservoir de groupement P pouvant produire de l'ATP
- Contraction ~ 4 - 5 s

3) ATP produit par le métabolisme anaérobie / aérobie

- Glycolyse anaérobie : production très rapide d'ATP, mais faible (2 ATP/glc)
- Glycolyse aérobie : production plus lente d'ATP, mais potentiel plus élevé (~ 30 ATP/Glc)
- Oxydation des AG : production beaucoup plus lente d'ATP, mais potentiel beaucoup plus élevé (~ 130 ATP/AG)

Sources d'ATP au cours d'un exercice



Dans les premières secondes d'un exercice, l'énergie est apportée par les composés à haut potentiel de transfert de phosphoryle disponibles (ATP et créatine-phosphate). Ensuite, l'ATP doit être généré par les voies métaboliques (anaérobies, aérobies).

CHOIX DES MOLECULES ENERGETIQUES AU COURS D'UN EXERCICE

Sources d'énergie pour la contraction musculaire

Sources d'énergie	Vitesse maximale de production d'ATP (mmol/s)	~P totales disponibles (mmol)
ATP musculaire		223
Créatine phosphate	73,3	446
Conversion glycogène musculaire jusqu'au lactate	39,1	6 700
Conversion glycogène musculaire jusqu'au CO ₂	16,7	84 000
Conversion glycogène hépatique jusqu'au CO ₂	6,2	19 000
Conversion des acides gras du tissu adipeux jusqu'au CO ₂	6,7	4 000 000

CHOIX DES MOLECULES ENERGETIQUES AU COURS D'UN EXERCICE

Sprint 100 m :

- ATP réserve,
- Créatine-P
- Glycolyse anaérobie du glycogène musculaire
- Coopération muscle / foie

Pendant un sprint d'~ 10 secondes :

- Taux d'ATP dans le muscle : 5,2 → 3,7 mM
- Taux de créatine-P : 9,1 → 2,6 mM
- Lactate sanguin : 1,6 → 8,3 mM
- pH sanguin : 7,42 → 7,24

→ la vitesse ne peut être maintenue plus longtemps aussi élevée, parce que le lactate provoquerait une acidose, et parce que la glycolyse ralentit nécessairement.

→ Le vainqueur est celui 1) qui atteint la vitesse initiale la plus haute et 2) qui ralentit le moins.

CHOIX DES MOLECULES ENERGETIQUES AU COURS D'UN EXERCICE

Sprint 1000 mètres :

- ATP réserve,
- Créatine-P
- Glycolyse anaérobie du glycogène musculaire
- ↑ Glycolyse aérobie du glycogène musculaire,
- Coopération muscle / foie

CHOIX DES MOLECULES ENERGETIQUES AU COURS D'UN EXERCICE

Marathon 42 200 mètres :

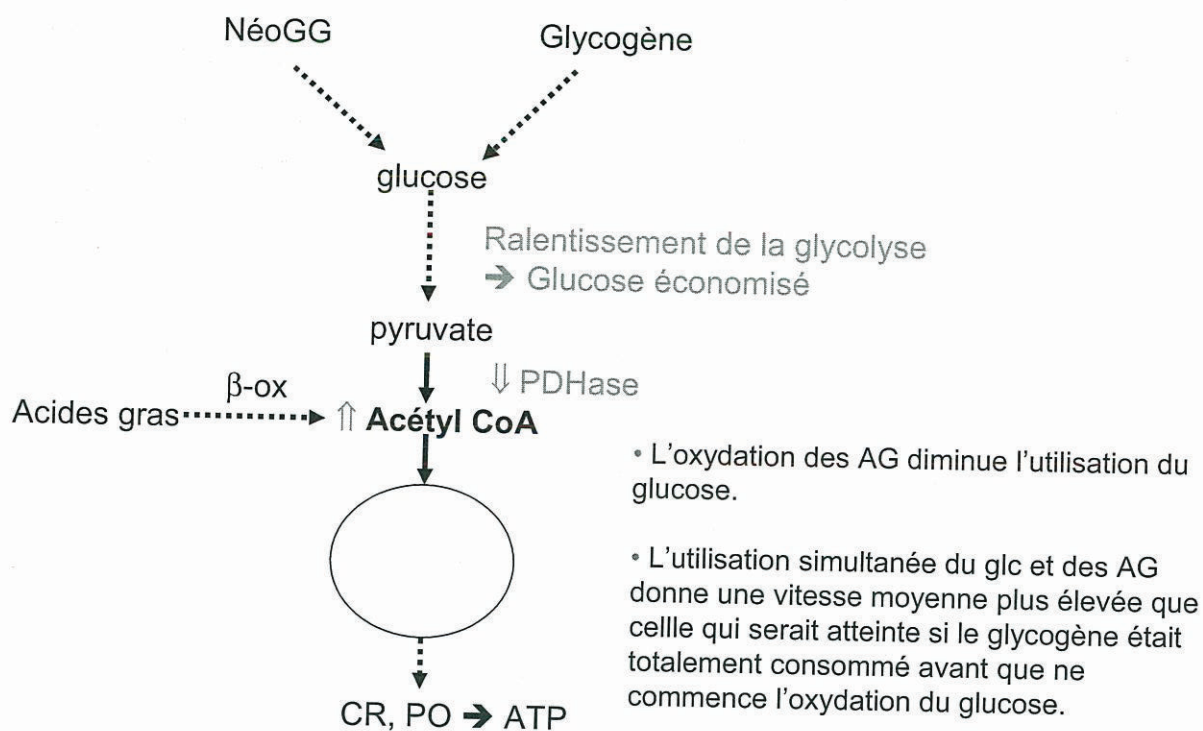
- ~ 2 - 3 heures
- Nécessite 150 moles d'ATP
- Coopération muscle / foie / tissu adipeux
- Mobilisation :
 - du glycogène hépatique,
 - et des AG du TA

La production d'ATP à partir des AG est essentielle pour une course > 30 minutes.

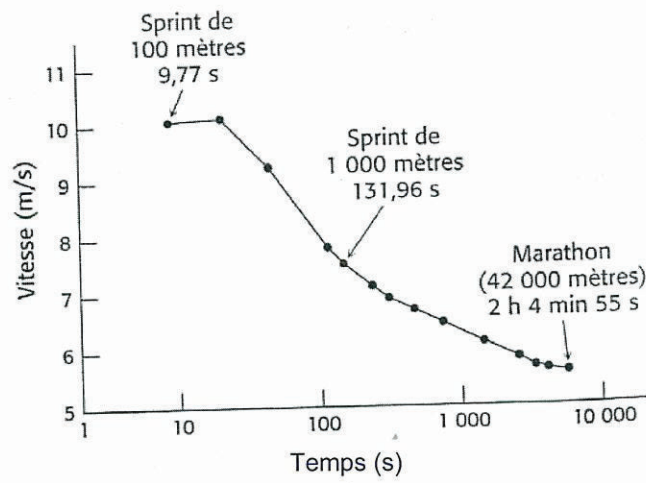
- Consommation ~ égale de glucose et d'AG pour atteindre une vitesse ~ 5 m/s.

Comment obtenir une utilisation optimale des 2 molécules ?

CHOIX DES MOLECULES ENERGETIQUES AU COURS D'UN EXERCICE



Relation entre la vitesse d'une course et sa durée



Courir vite ou longtemps, ... il faut choisir !!!