

Intégration du métabolisme énergétique

Introduction

Rôle intégrative des hormones

Hormones du métabolisme énergétique

Métabolisme postprandial

Métabolisme à l'état de jeûne

Le métabolisme spécifique des tissus: la division du travail

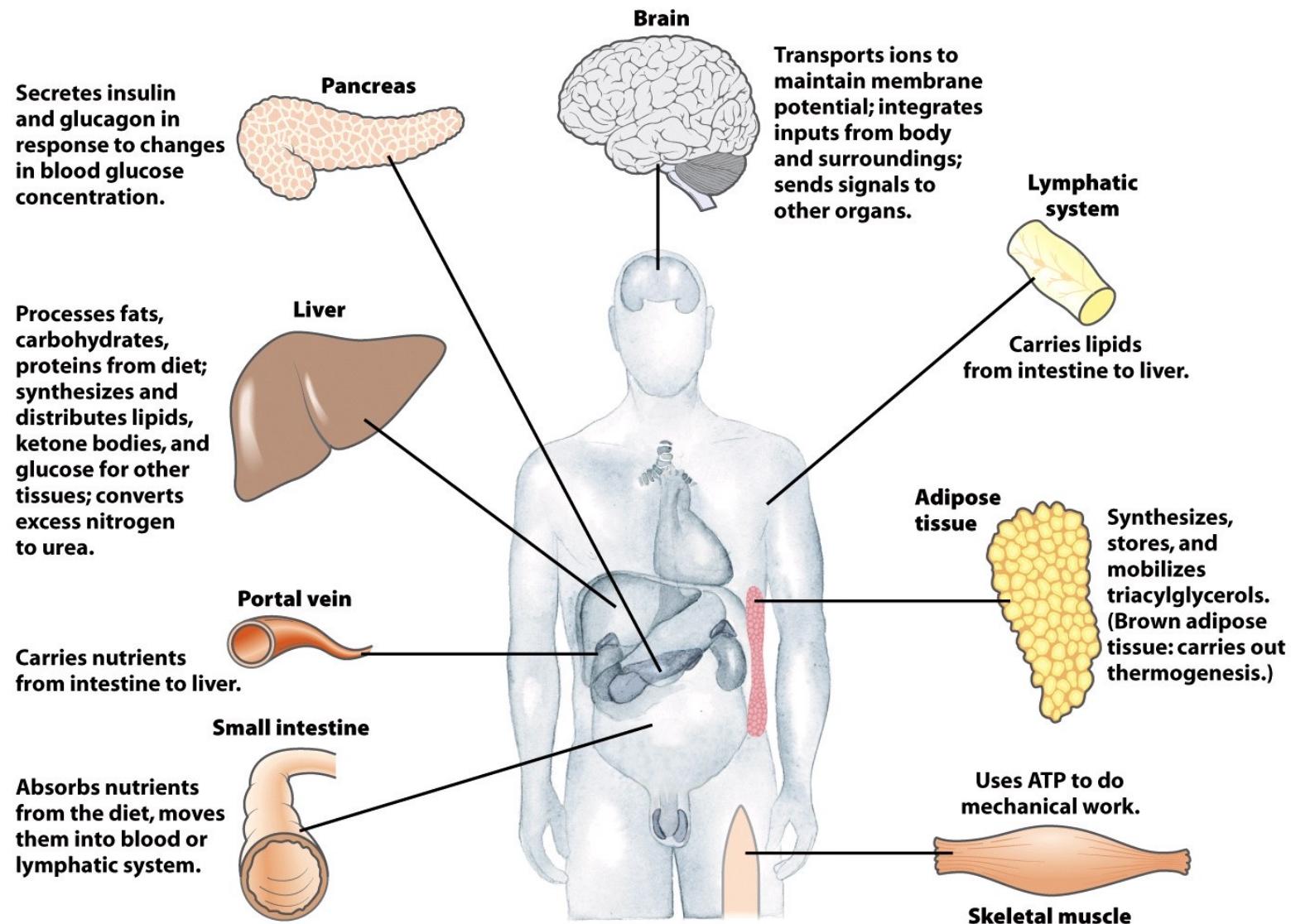


Figure 23-12
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

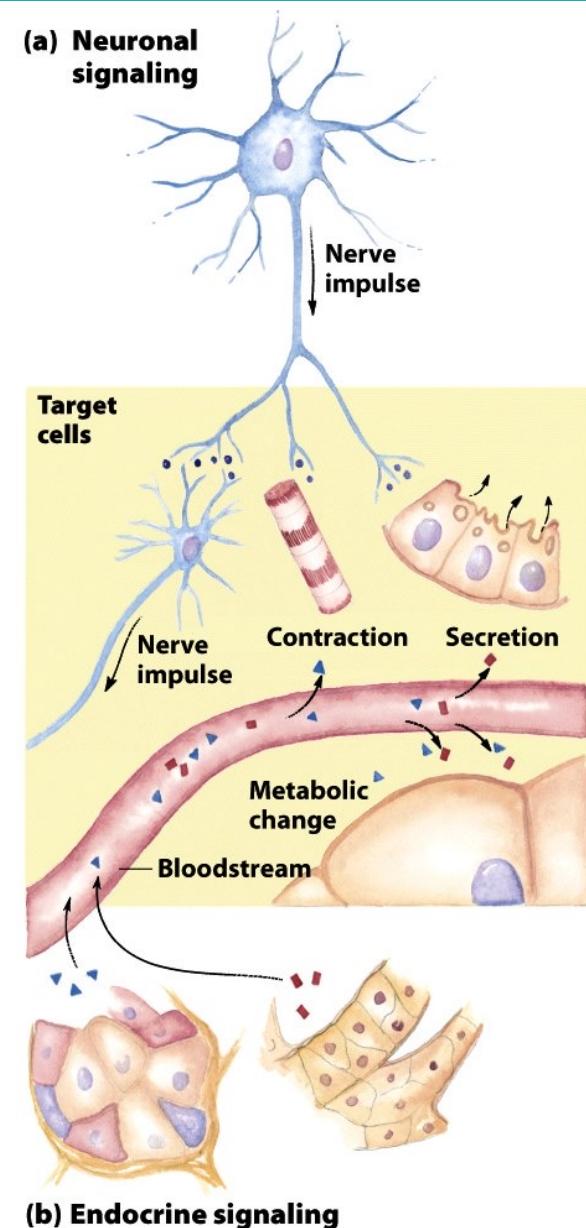
Le système neuroendocrinien

1. Signalisation neuronale

- Les **neurotransmetteurs** (NT) transmettent le signal électrique d'un neurone à une cellule cible
- *Action paracrine*, NT atteint la cellule cible par diffusion
- *Courte distance* (< μM)

2. Signalisation endocrinienne

- Les **hormones** transmettent à distance le signal biologique à une cellule cible
- *Action endocrine*, l'hormone atteint la cellule cible par la circulation sanguine
- *longue distance*

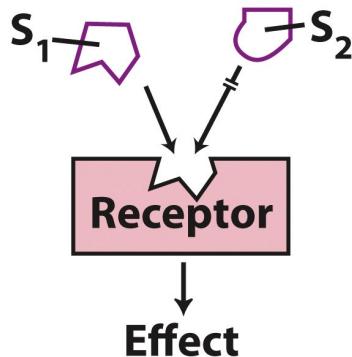


Les hormones régulent l'intégration du métabolisme

1. Les hormones transmettent les signaux par liaisons avec leurs récepteurs

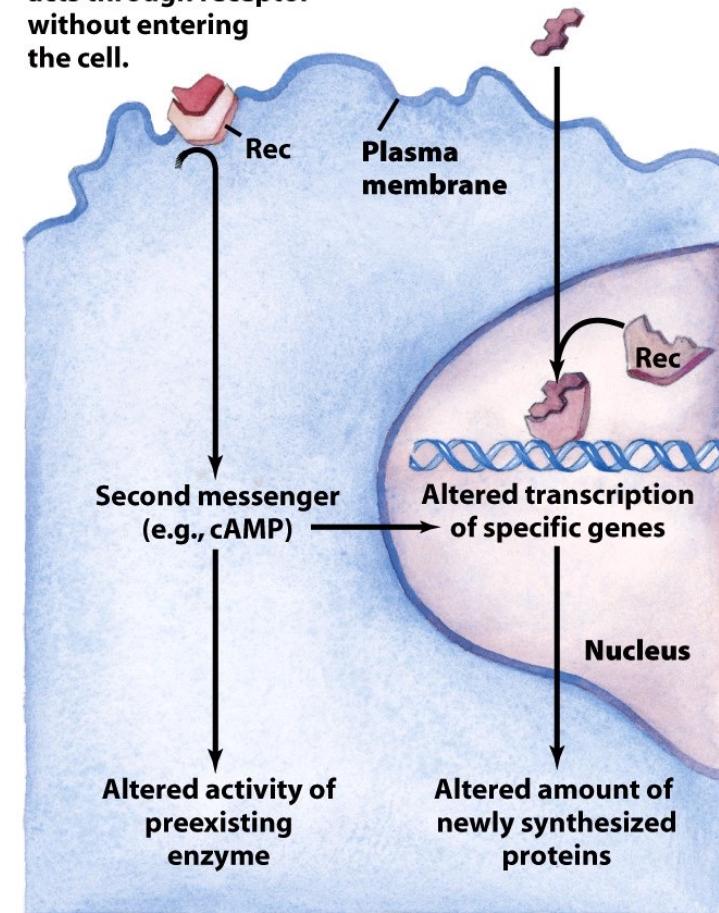
Specificity

Signal molecule fits binding site on its complementary receptor; other signals do not fit.



Peptide or amine hormone binds to receptor on the outside of the cell; acts through receptor without entering the cell.

Steroid or thyroid hormone enters the cell; hormone-receptor complex acts in the nucleus.



- **Récepteurs membranaires**
 - Peuvent altérer l'activité des enzymes
 - Induisent un processus biologique rapide (sec)
- **Récepteurs nucléaires:**
 - Modifient l'expression des gènes
 - Induisent un processus biologique plus lent (heures)

Figure 23-4
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

2. Les hormones amplifient leur signal en activant une série d'enzymes en cascade.

Amplification

When enzymes activate enzymes, the number of affected molecules increases geometrically in an enzyme cascade.

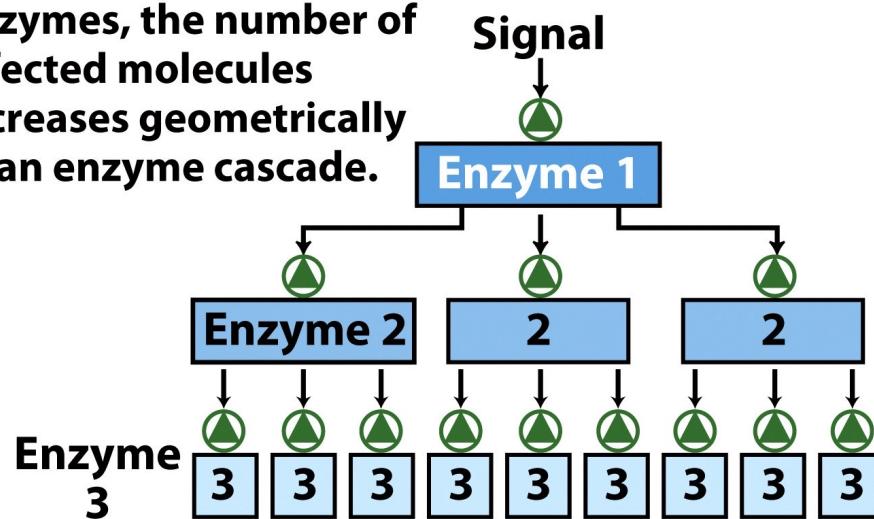


Figure 12-1b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Exemple:

Régulation de la dégradation du glycogène par le glucagon et l'épinéphrine

Les hormones du métabolisme énergétique

TABLE 23–1 Classes of Hormones			
Type	Example	Synthetic path	Mode of action
Peptide	Insulin, glucagon	Proteolytic processing of prohormone From tyrosine From arachidonate (20:4 fatty acid)	Plasma membrane receptors; second messengers
Catecholamine	Epinephrine		
Eicosanoid	PGE ₁		
Steroid	Testosterone	From cholesterol From cholesterol From vitamin A From Tyr in thyroglobulin	Nuclear receptors; transcriptional regulation
Vitamin D	1,25-Dihydroxycholecalciferol		
Retinoid	Retinoic acid		
Thyroid	Triiodothyronine (T ₃)		
Nitric oxide	Nitric oxide	From arginine + O ₂	Cytosolic receptor (guanylyl cyclase) and second messenger (cGMP)

Table 23-1

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

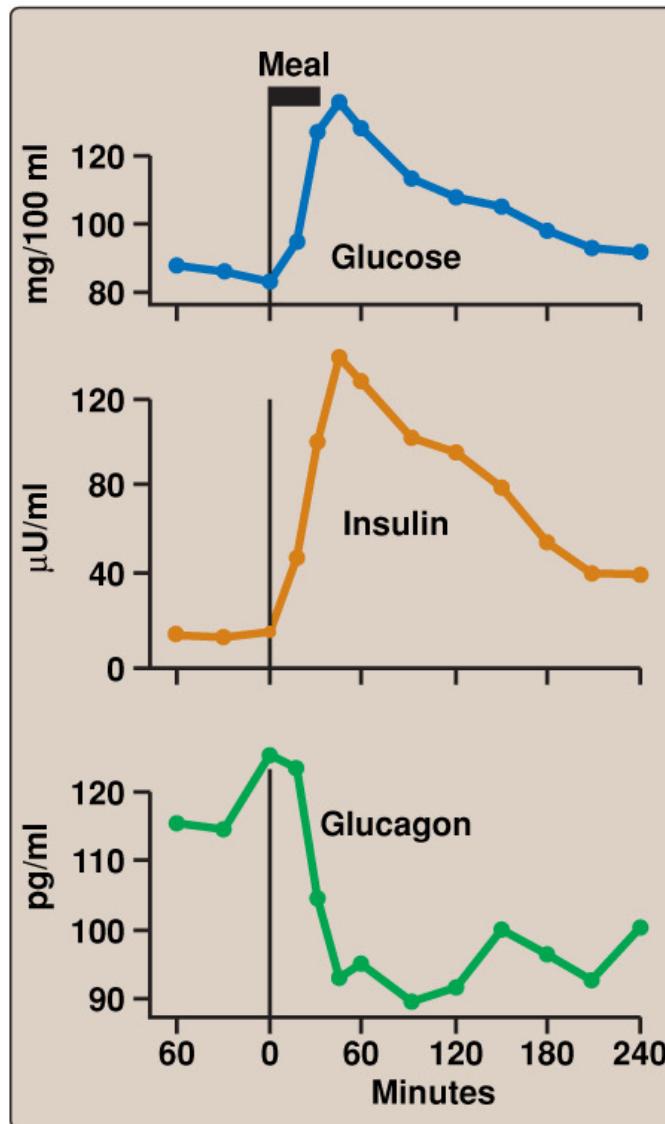
© 2008 W.H. Freeman and Company

— : régulation aiguë du cycle alimentation - jeûne

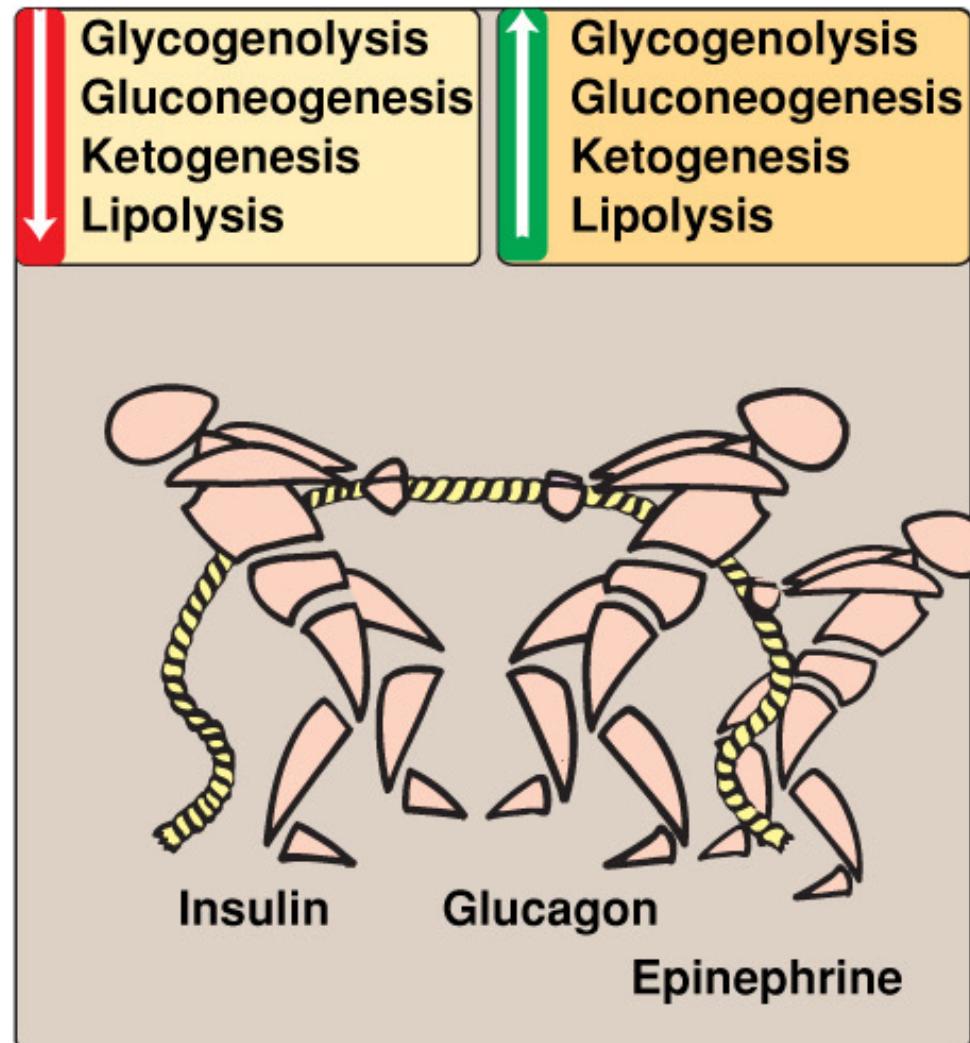
— : régulation aiguë du stress (blessure, infections, danger (réaction “combat ou fuite”))

----- : régulation chronique du métabolisme énergétique

Niveaux d'insuline et de glucagon dans le plasma après un repas riche en glucides



Effets métaboliques opposés de l'insuline et glucagon / épinéphrine



Les îlots de Langerhans produisent de l'insuline et du glucagon dans différents types de cellules

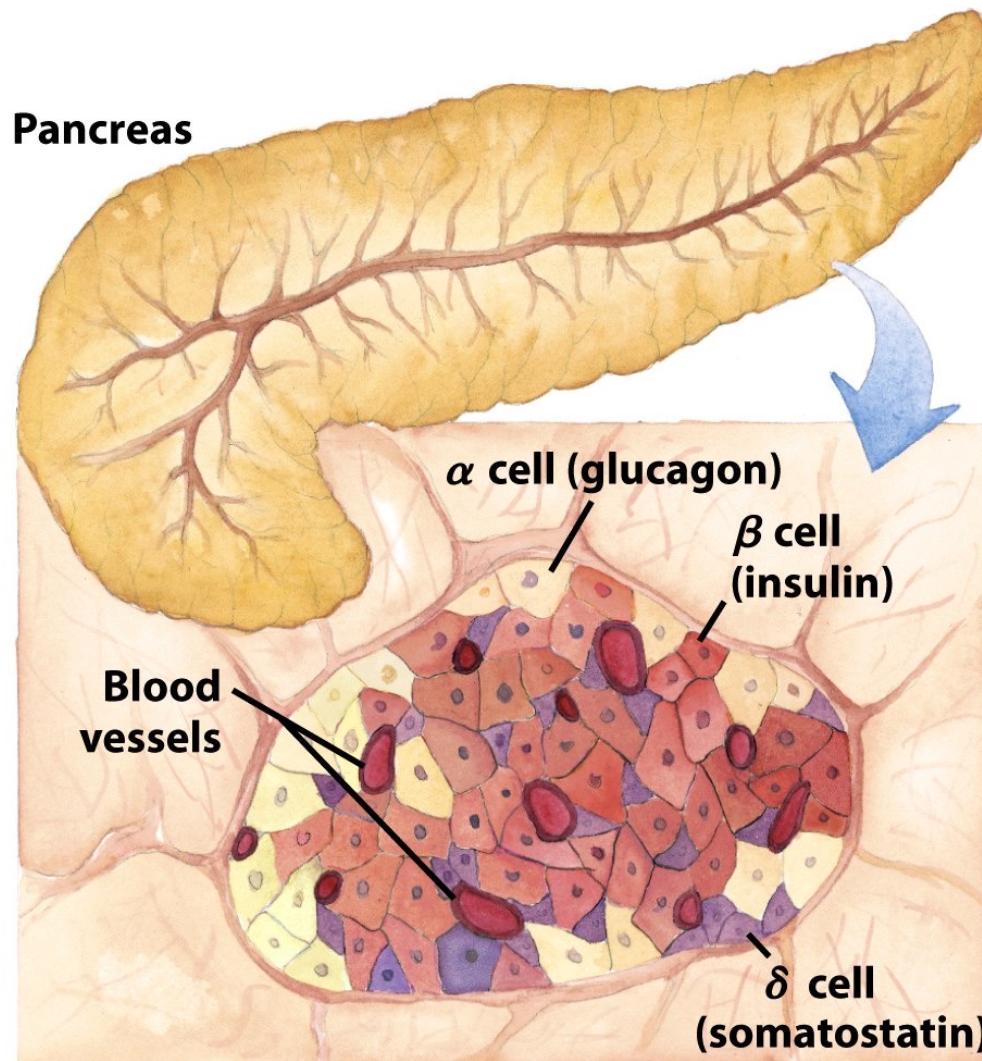


Figure 23-27
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Synthèse et maturation de l'insuline

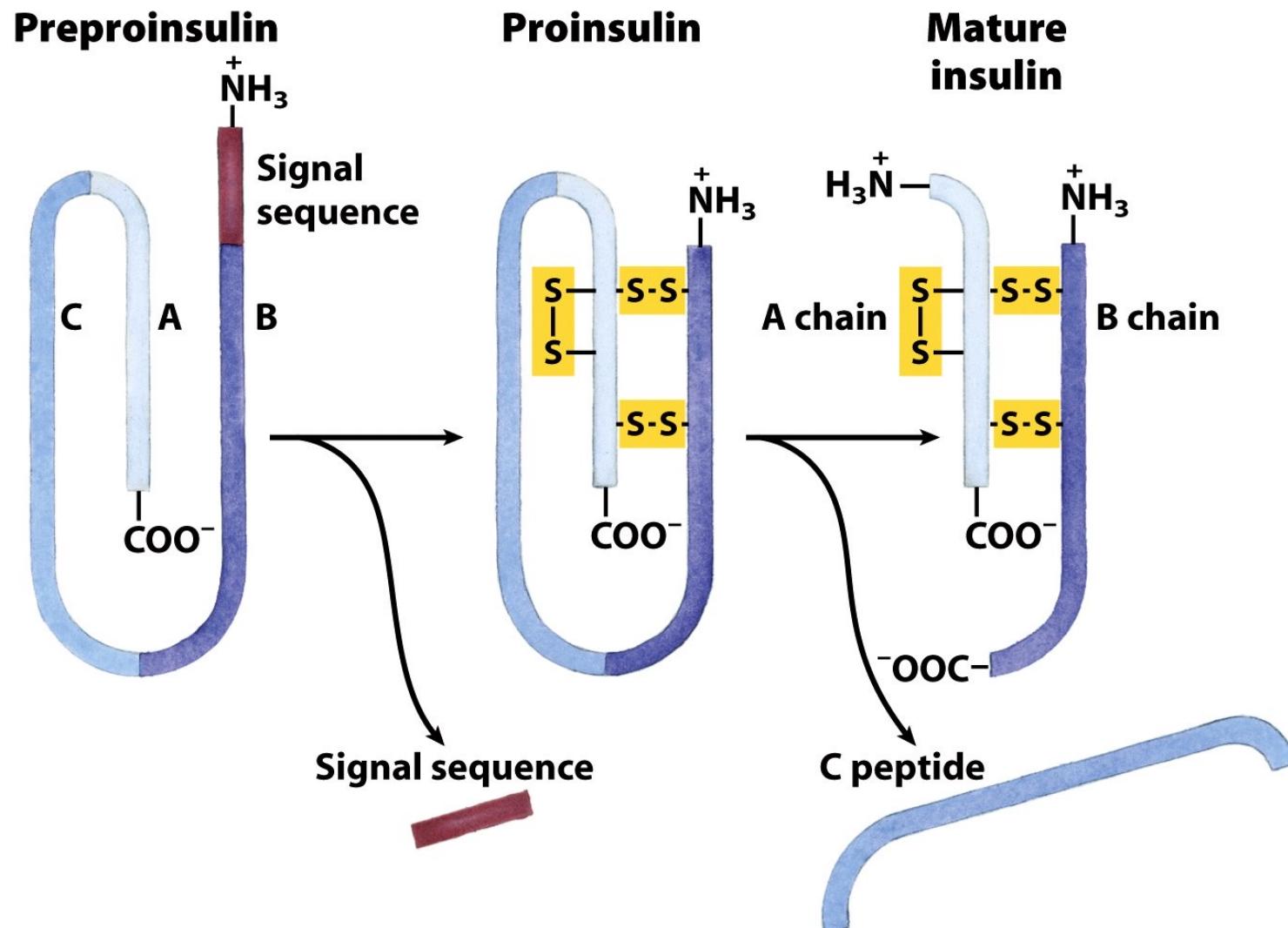


Figure 23-5
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Régulation de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose par les cellules β du pancreas

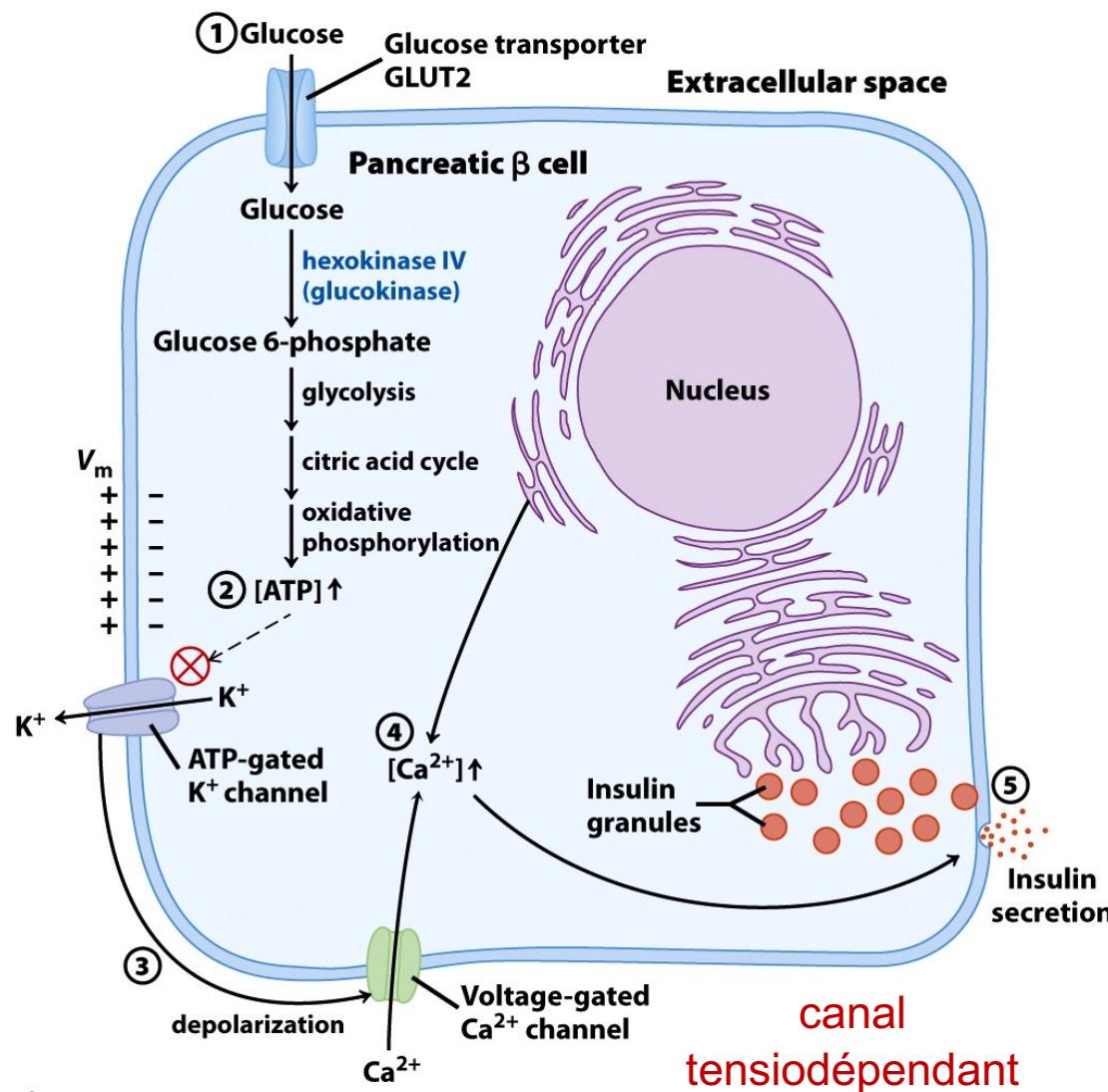


Figure 23-28
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Effets métaboliques de l'insuline

Stockage d'énergie

Metabolic effect	Target enzyme
↑ Glucose uptake (muscle, adipose)	↑ Glucose transporter (GLUT4)
↑ Glucose uptake (liver)	↑ Glucokinase (increased expression)
↑ Glycogen synthesis (liver, muscle)	↑ Glycogen synthase
↓ Glycogen breakdown (liver, muscle)	↓ Glycogen phosphorylase
↑ Glycolysis, acetyl-CoA production (liver, muscle)	↑ PFK-1 (by ↑ PFK-2) ↑ Pyruvate dehydrogenase complex
↑ Fatty acid synthesis (liver)	↑ Acetyl-CoA carboxylase
↑ Triacylglycerol synthesis (adipose tissue)	↑ Lipoprotein lipase

Table 23-3
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Principaux organes cibles de l'insuline: muscle, tissu adipeux, foie

Le transport du glucose à l'intérieur des cellules: le rôle des protéines GLUT

GLUT: transporteurs de glucose

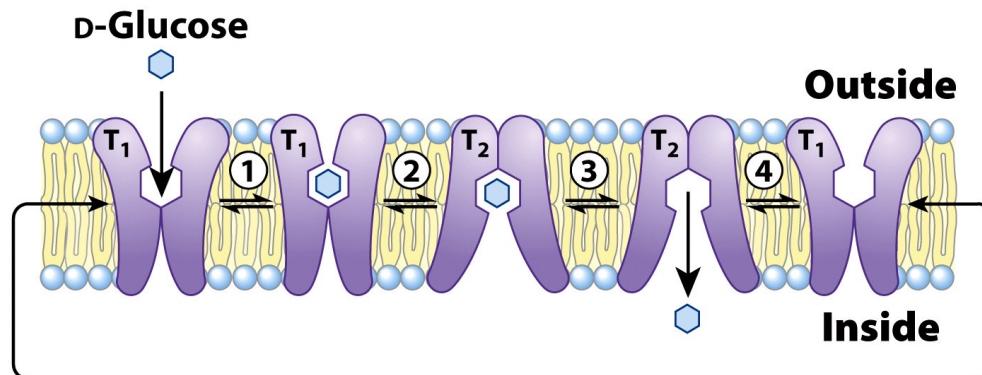


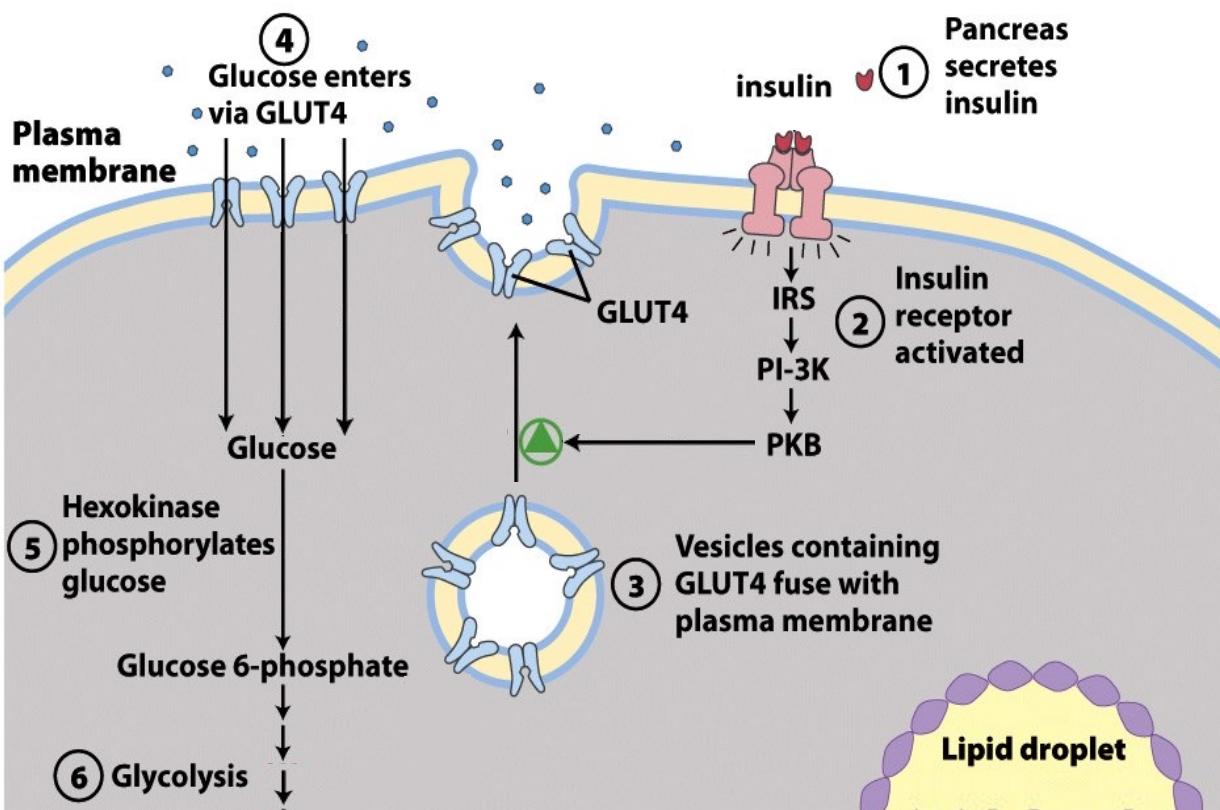
Figure 11-31
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

GLUT-1 à – 14 !

- Protéines membranaires transportant le glucose par **diffusion facilitée** (sans Na⁺)
- Isoformes exprimées de manière spécifique dans certains tissus
- Des isoformes avec fonctions spécialisées (GLUT2 (foie, **pancréas**) et GLUT4 (tissus adipeux et muscle) jouent un rôle important dans le métabolisme spécialisé des tissus)

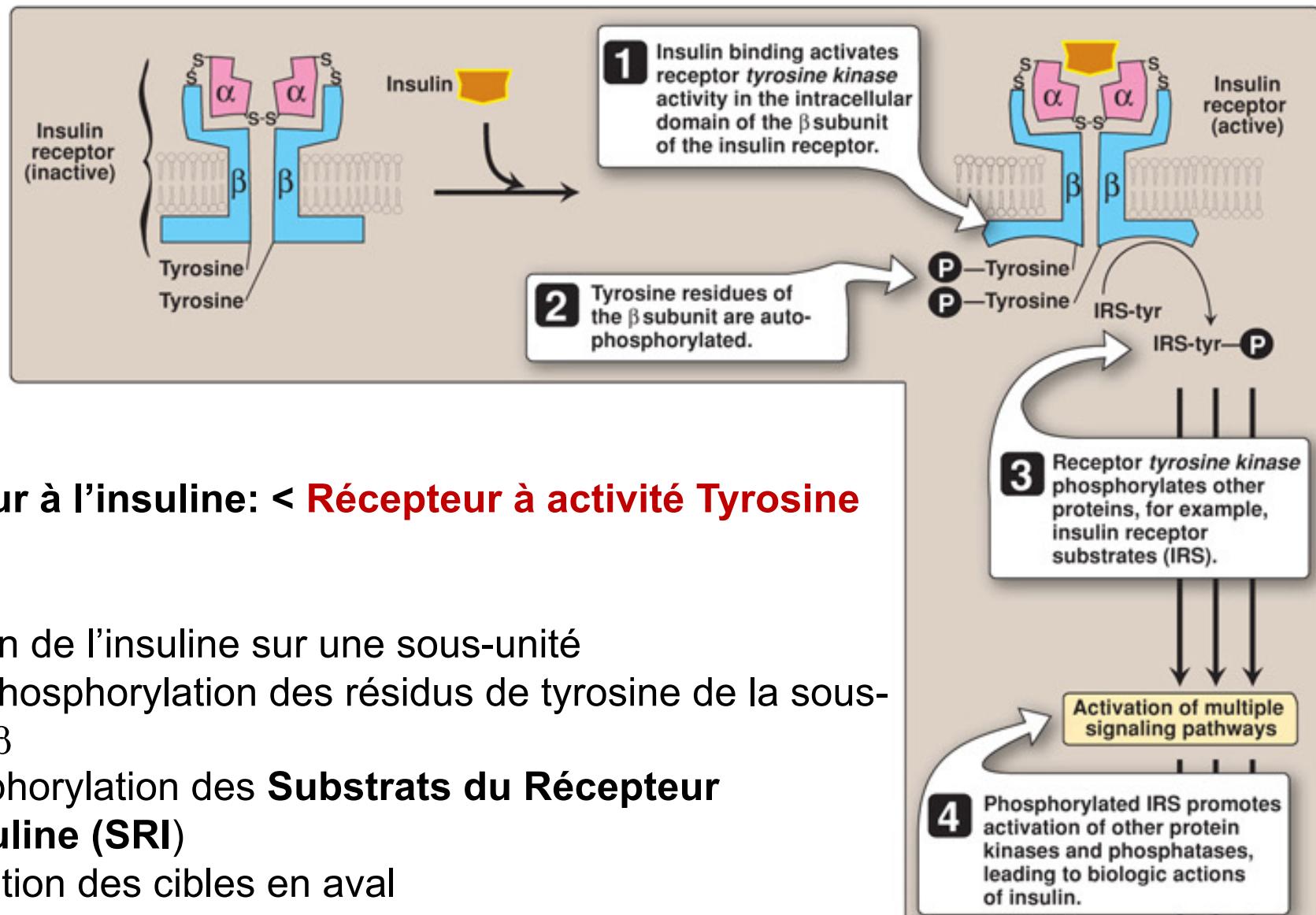
L'absorption du glucose dans les organes répondant à l'insuline est conditionnée par la présence de GLUT4 à la membrane plasmique

- L'insuline déclenche l'insertion des transporteurs GLUT4 dans la membrane plasmique en activant la fusion de vésicules contenant GLUT4 avec la membrane plasmique. Ceci permet l'absorption du glucose présent dans le sang



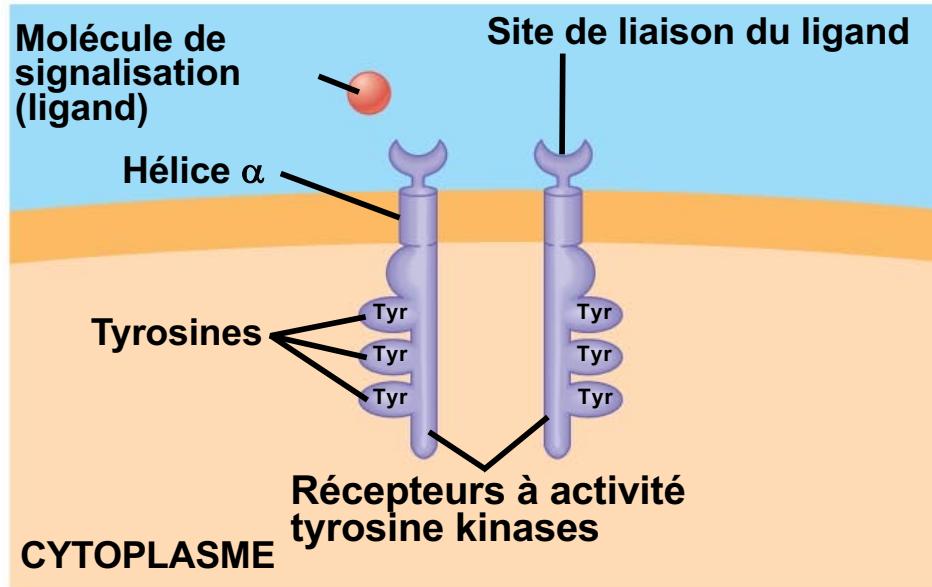
- En l'absence d'insuline (en période de jeûne), GLUT4 n'est PAS présent à la membrane plasmique → il n'y a PAS d'absorption de glucose

Mécanisme d'action de l'insuline

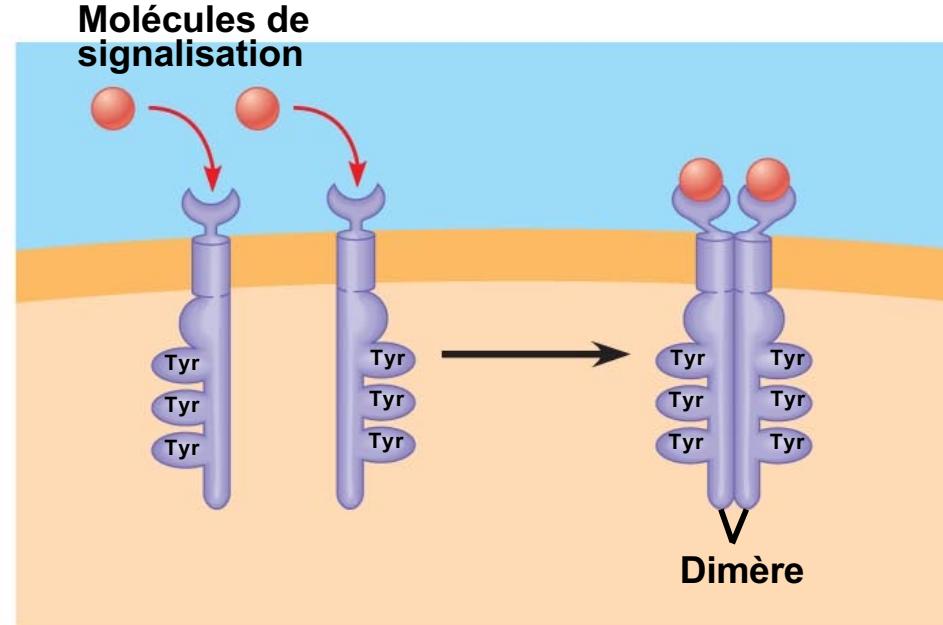


Récepteur à l'insuline: < Récepteur à activité Tyrosine Kinase

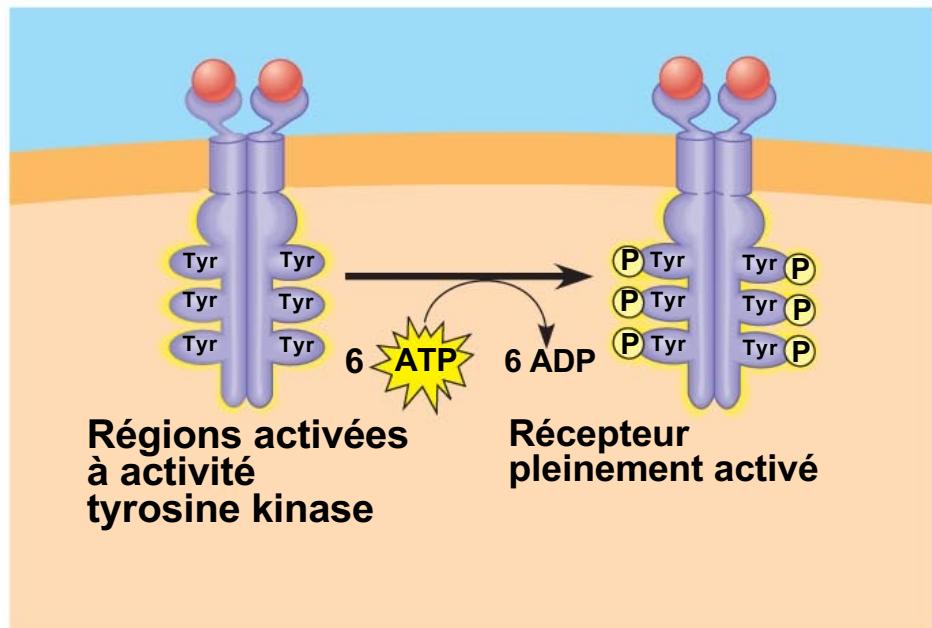
1. Liaison de l'insuline sur une sous-unité
2. Autophosphorylation des résidus de tyrosine de la sous-unité β
3. Phosphorylation des **Substrats du Récepteur d'Insuline (SRI)**
4. Activation des cibles en aval
5. Effets biologiques



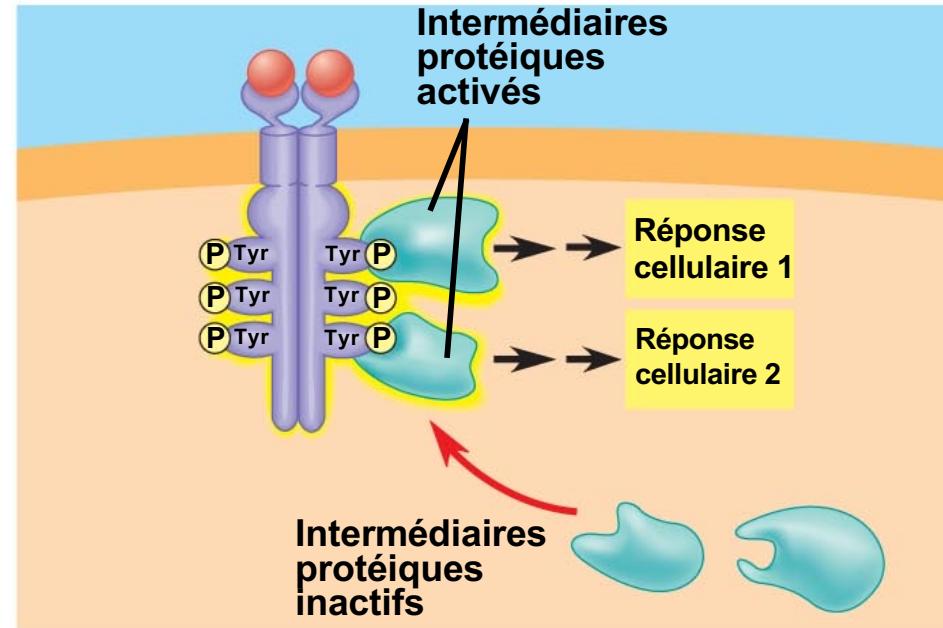
1



2



3



4

Fig. 11-7c

Exemple: Activation de la glycogène synthase par l'insuline

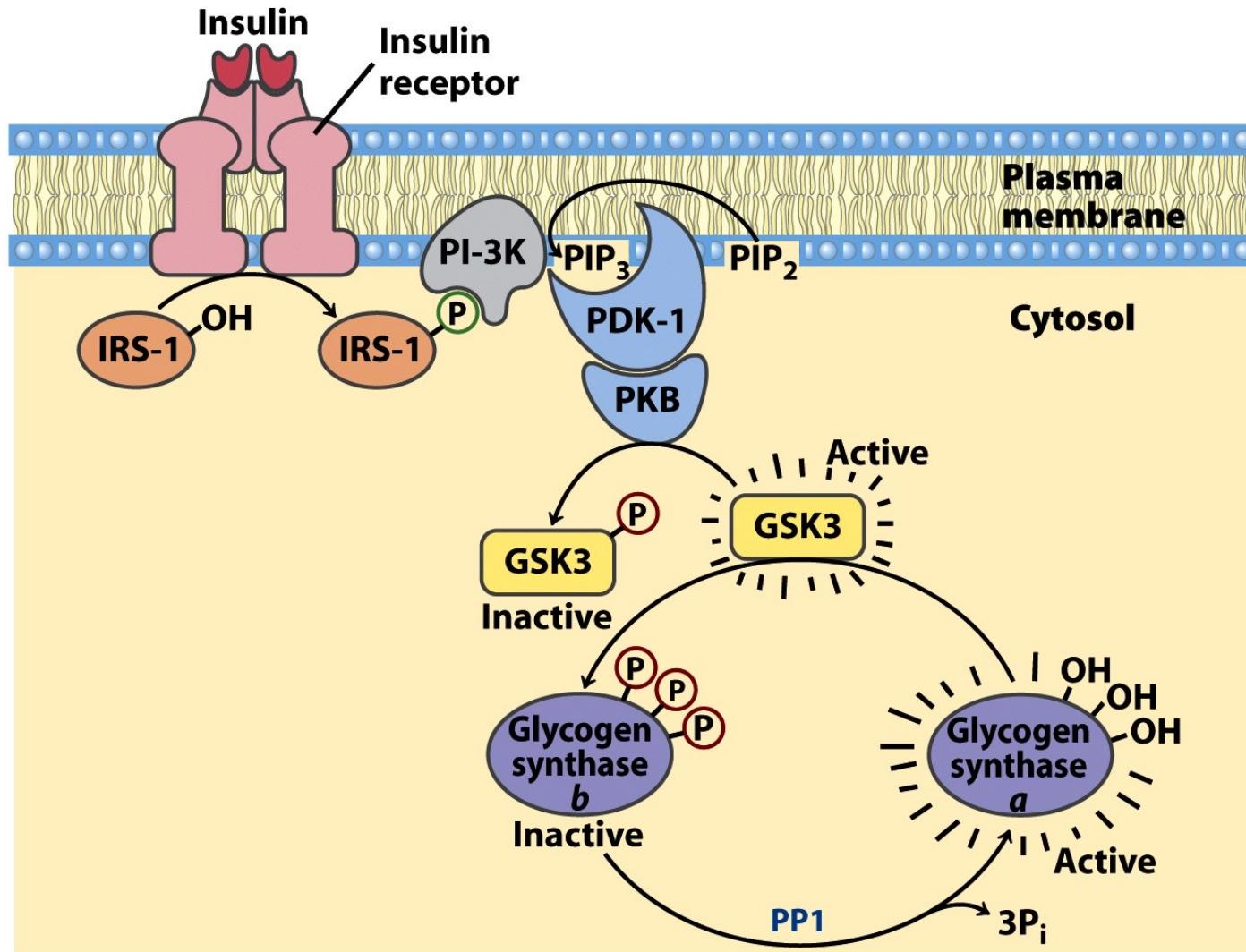
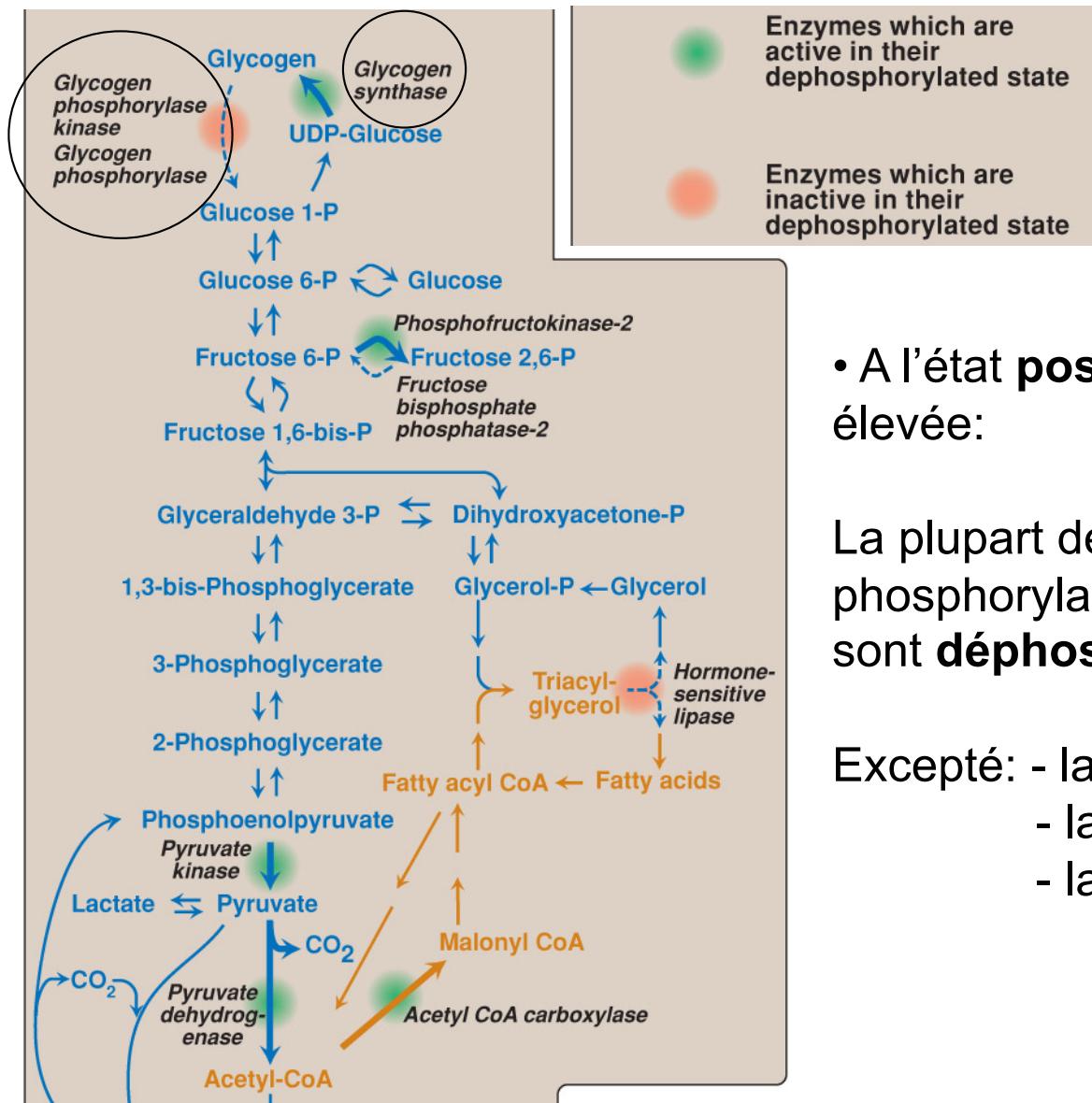


Figure 15-39

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W.H. Freeman and Company

Régulation des enzymes du métabolisme intermédiaire par les mécanismes de phosphorylation



- A l'état **postprandial**, lorsque l'insuline est élevée:

La plupart des enzymes régulées par phosphorylations sont actives lorsqu'elles sont **déphosphorylées**,

Excepté: - la phosphorylase kinase
- la glycogène phosphorylase *
- la lipase hormonosensible (LHS)

Effets métaboliques du glucagon

Mobilisation d'énergie et synthèse *de novo* du glucose

Metabolic effect	Effect on glucose metabolism	Target enzyme
↑ Glycogen breakdown (liver)	Glycogen → glucose	↑ Glycogen phosphorylase
↓ Glycogen synthesis (liver)	Less glucose stored as glycogen	↓ Glycogen synthase
↓ Glycolysis (liver)	Less glucose used as fuel in liver	↓ PFK-1
↑ Gluconeogenesis (liver)	Amino acids Glycerol Oxaloacetate } → glucose	↑ FBPase-2 ↓ Pyruvate kinase ↑ PEP carboxykinase
↑ Fatty acid mobilization (adipose tissue)	Less glucose used as fuel by liver, muscle	↑ Hormone-sensitive lipase ↑ PKA (perilipin—P)
↑ Ketogenesis	Provides alternative to glucose as energy source for brain	↓ Acetyl-CoA carboxylase

Table 23-4
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Principal organe cible du glucagon: le foie

Divergence dans la régulation du métabolisme des glucides dans le foie et muscle

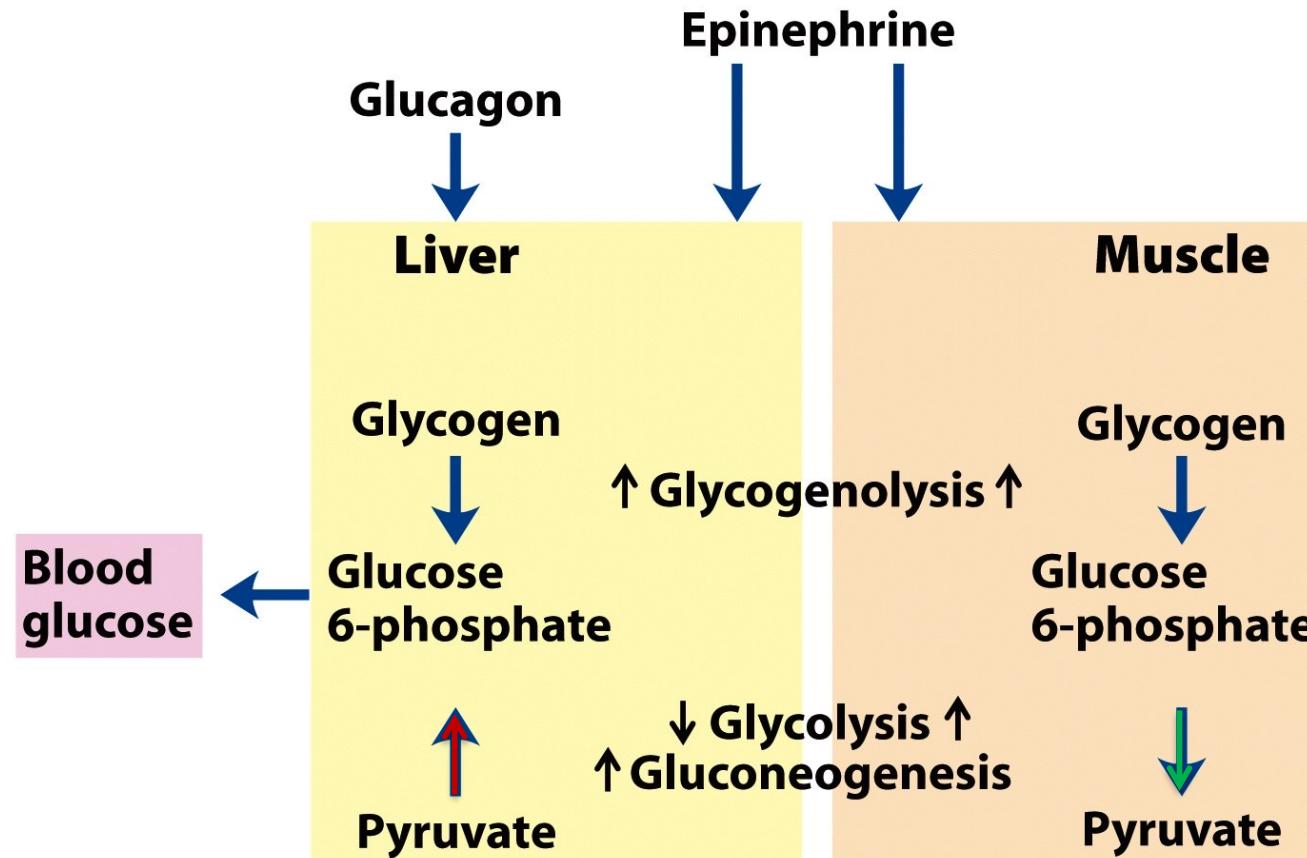
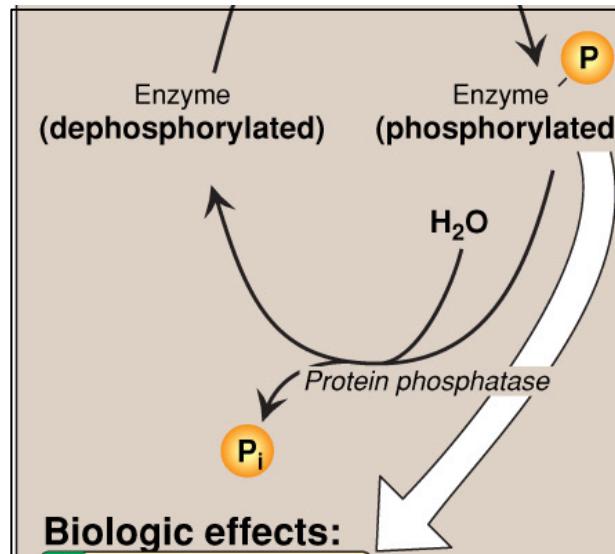
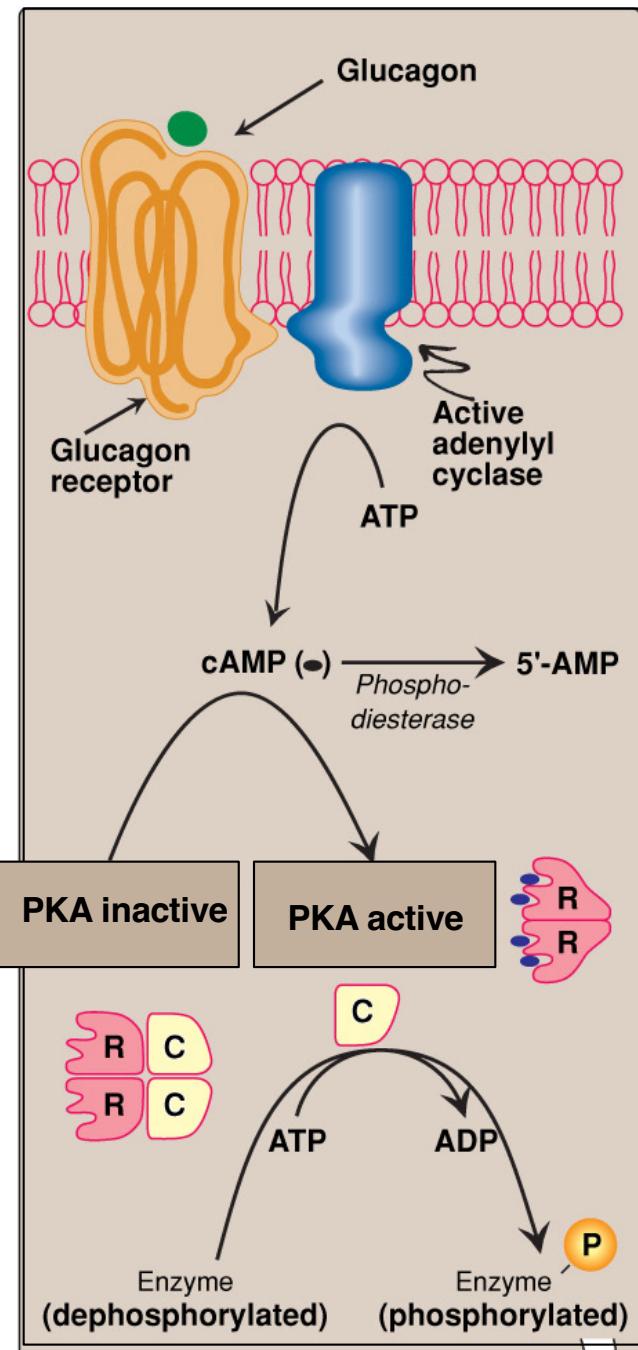


Figure 15-42
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Mécanisme d'action du glucagon



Récepteur du glucagon: < Recepteur Couplé à la Protéine G (GPCR)

1. La liaison de glucagon à son GPCR active l'enzyme adénylyl cyclase (AC)
2. Activation de l'AC → augmentation de l'AMPc
3. AMPc → activation de la protéine kinase A (PKA)
4. Régulation des cibles en aval
5. Effets biologiques

Le récepteur du glucagon et le récepteur β -adrénergique sont des récepteurs couplés à la protéine G_s α

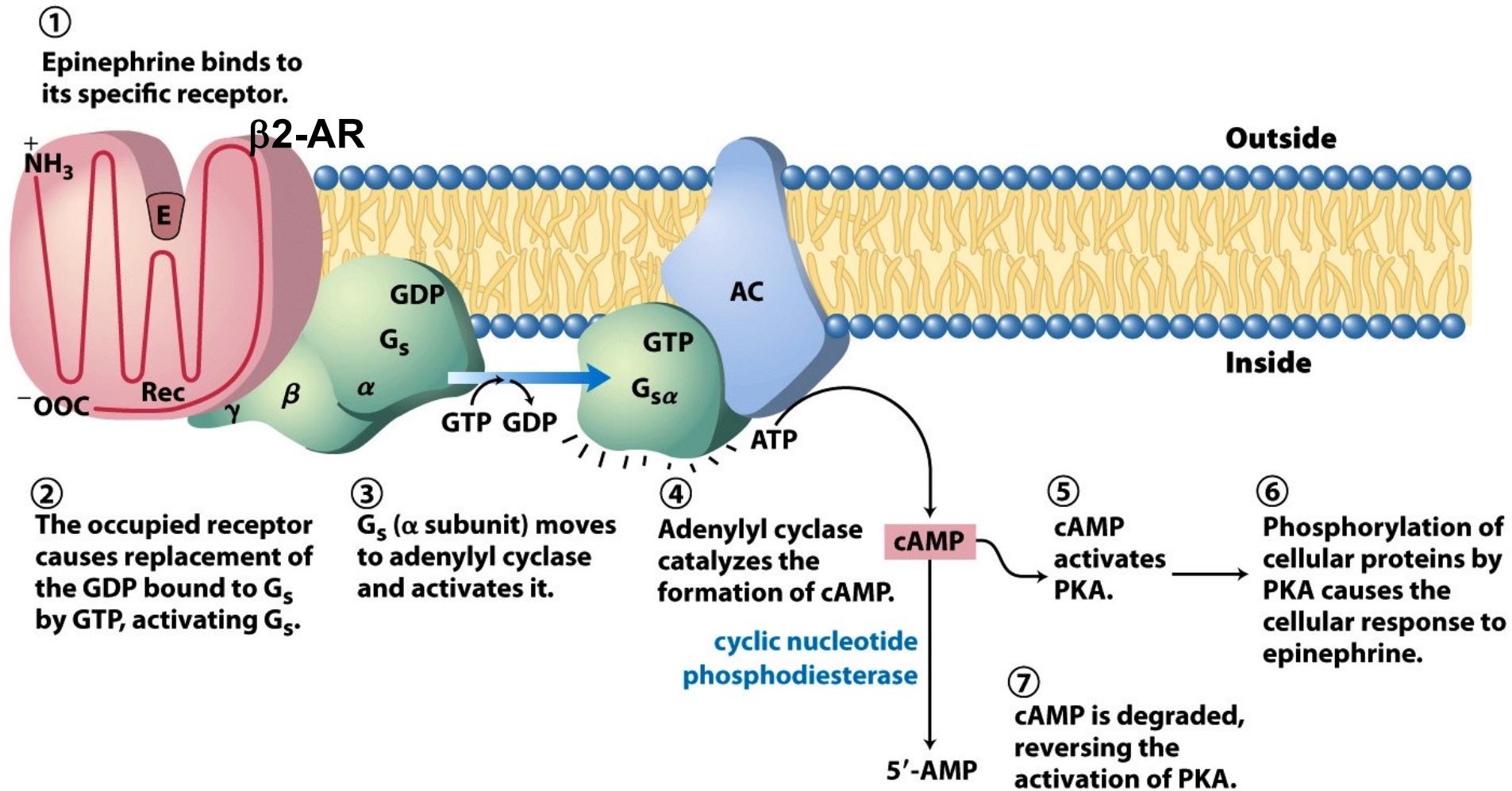


Figure 12-4a

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W.H. Freeman and Company

Synthèse et dégradation de l'AMP cyclique

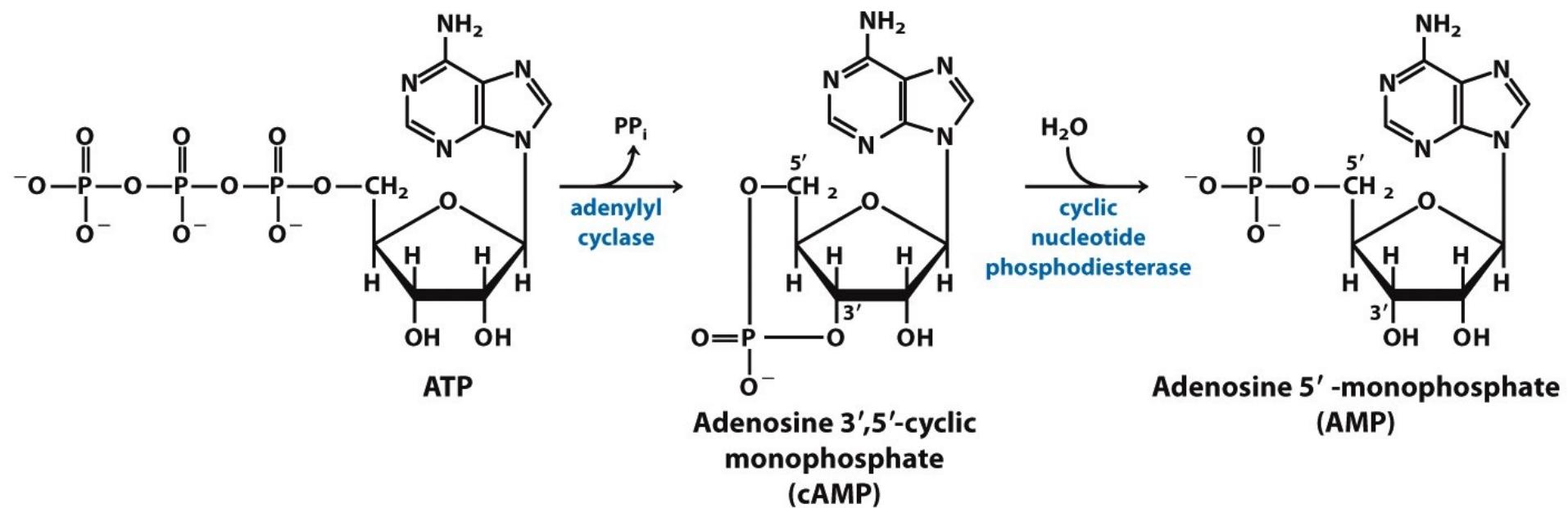


Figure 12-4b

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W.H. Freeman and Company

Glucagon et épinéphrine: processus de l'amplification de son signal

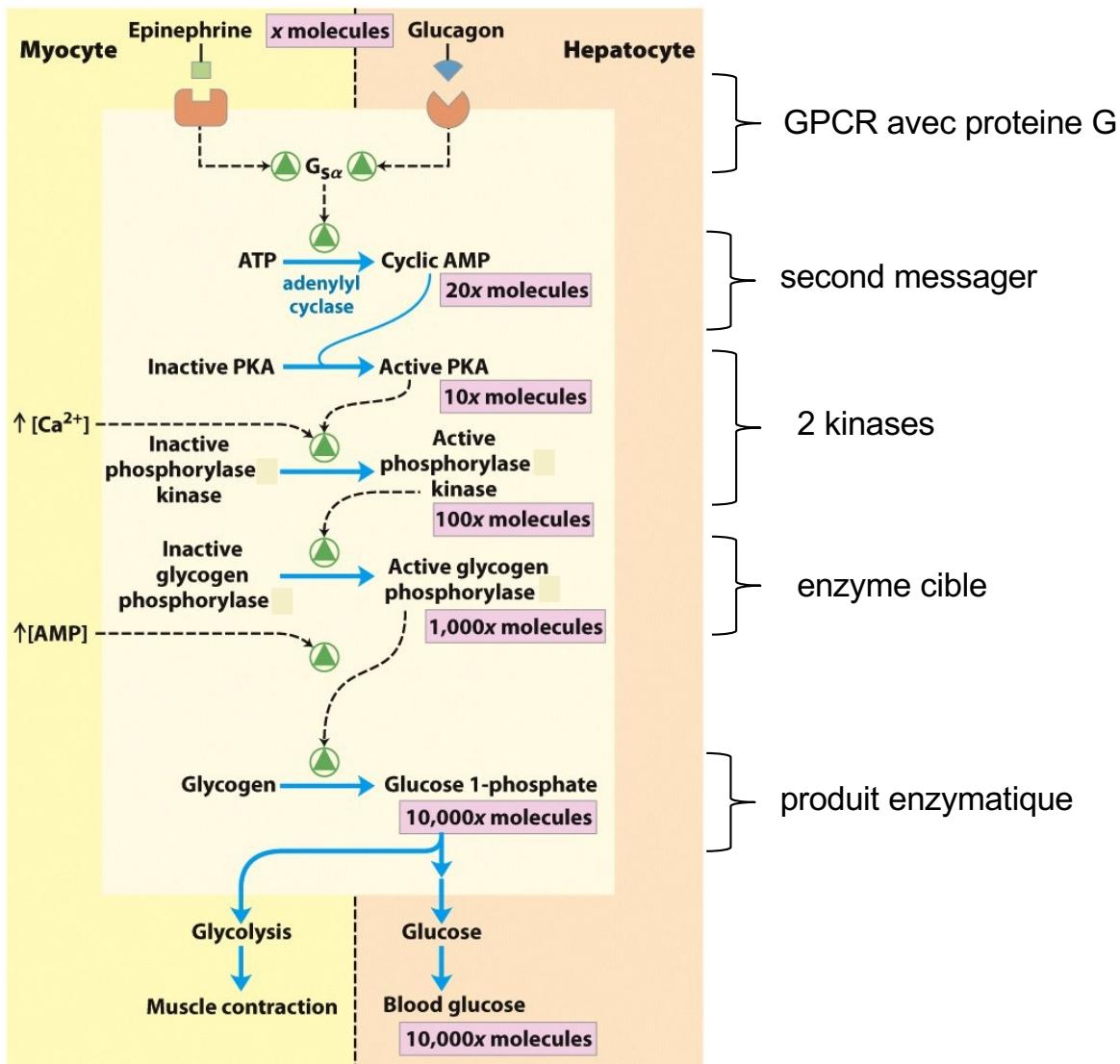


Figure 15-35
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

La glycogène synthase est une cible de l'insuline et le glucagon/épinéphrine

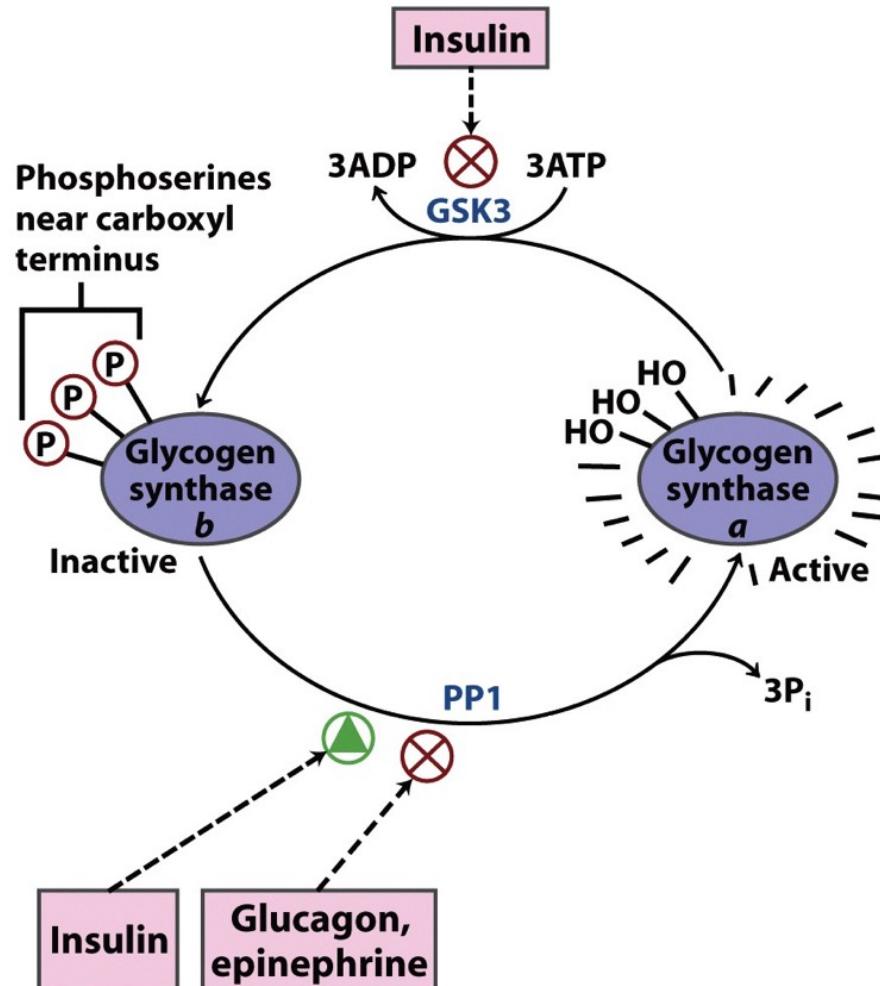
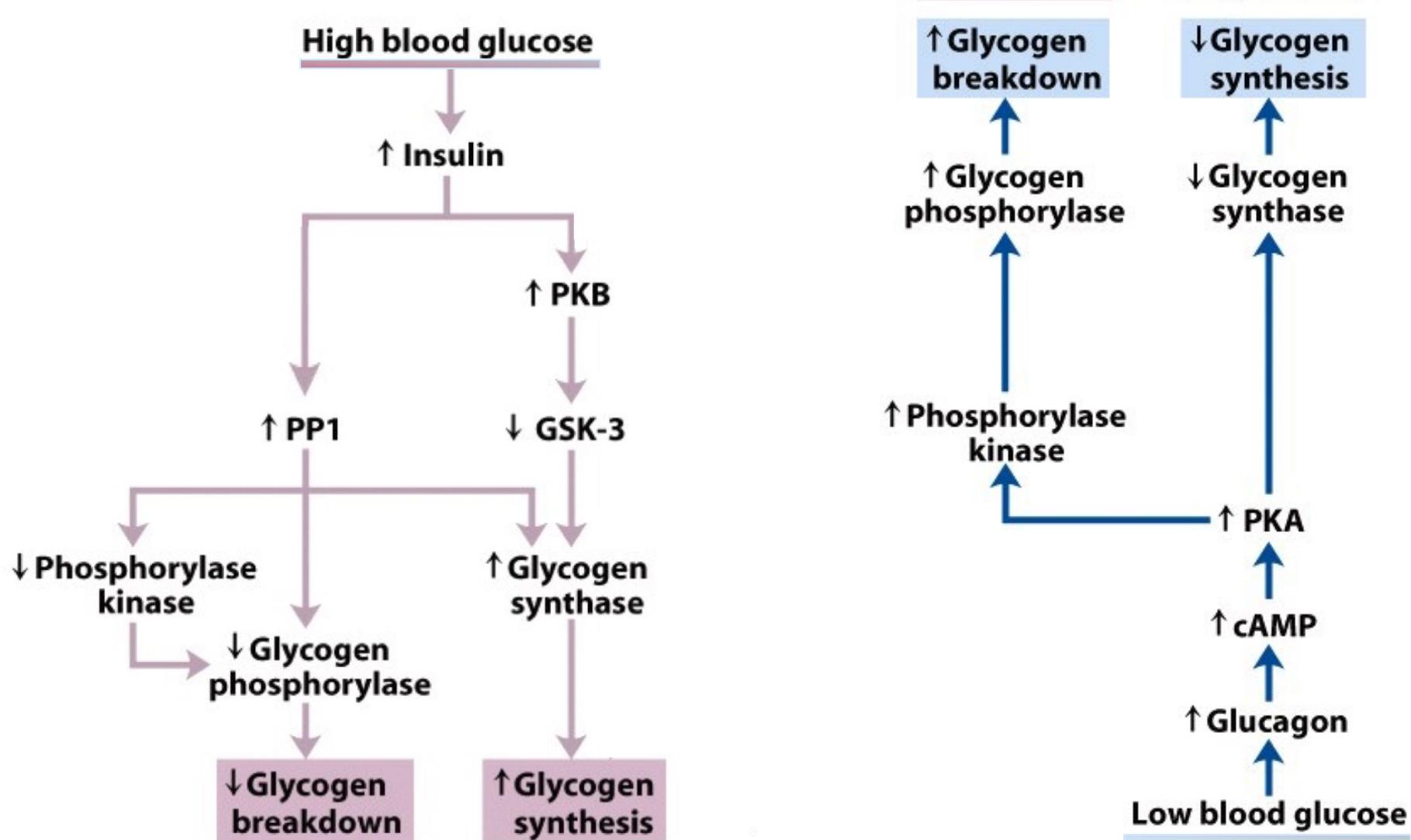


Figure 15-37
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

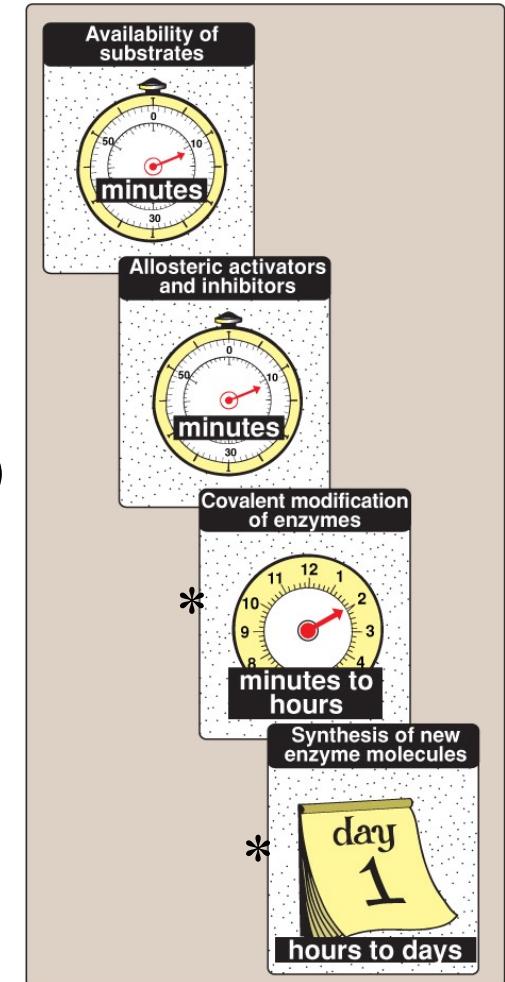
La signalisation de l'insuline et du glucagon et son effet sur le métabolisme de glycogène



L'état postprandial

1. Overview

- **Après un repas**
 - Augmentation des substrats dans le plasma:
(glucose, AA, TG)
 - Augmentation de l'insuline dans le plasma
- **Période anabolique** (synthèse de glycogène, TG, protéines)
- Tous les tissus utilisent le **glucose** comme **carburant**
- Les modifications enzymatiques sont régulées par 4 mécanismes qui fonctionnent à une échelle de temps différente



Copyright © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

*: régulé par l'insuline

Les lipides d'origine alimentaires durant l'état postprandial: la production et sécrétion des chylomicrons

Les chylomicrons produits dans l'intestin après un repas (gras) donnent au plasma une apparence laiteuse.



Figure 21-40b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Chylomicrons

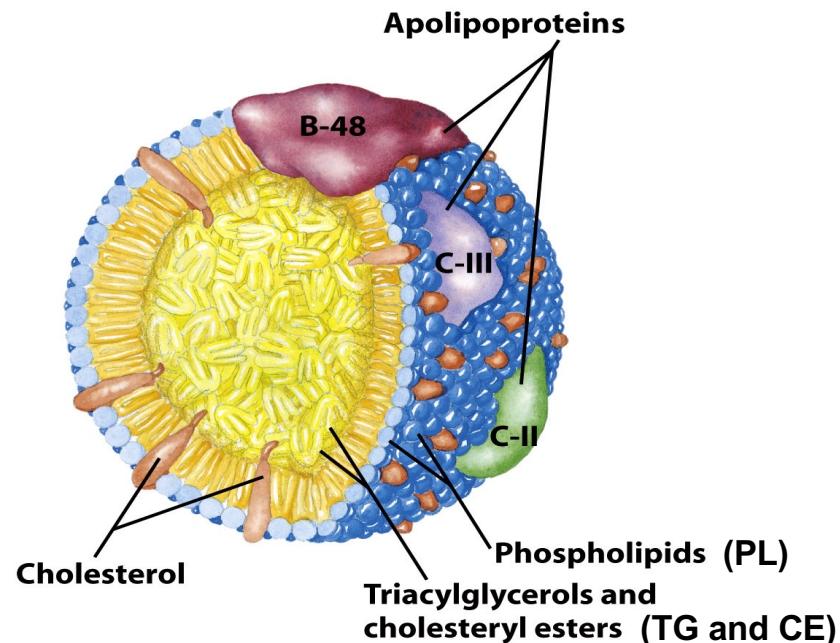


Figure 17-2
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

- Le cœur se compose de lipides neutres
- La surface se compose de phospholipides et d'apolipoprotéines (pour permettre leur absorption)

Les lipoprotéines et le transport des lipides: redistribution par le foie grâce à la sécrétion de VLDL

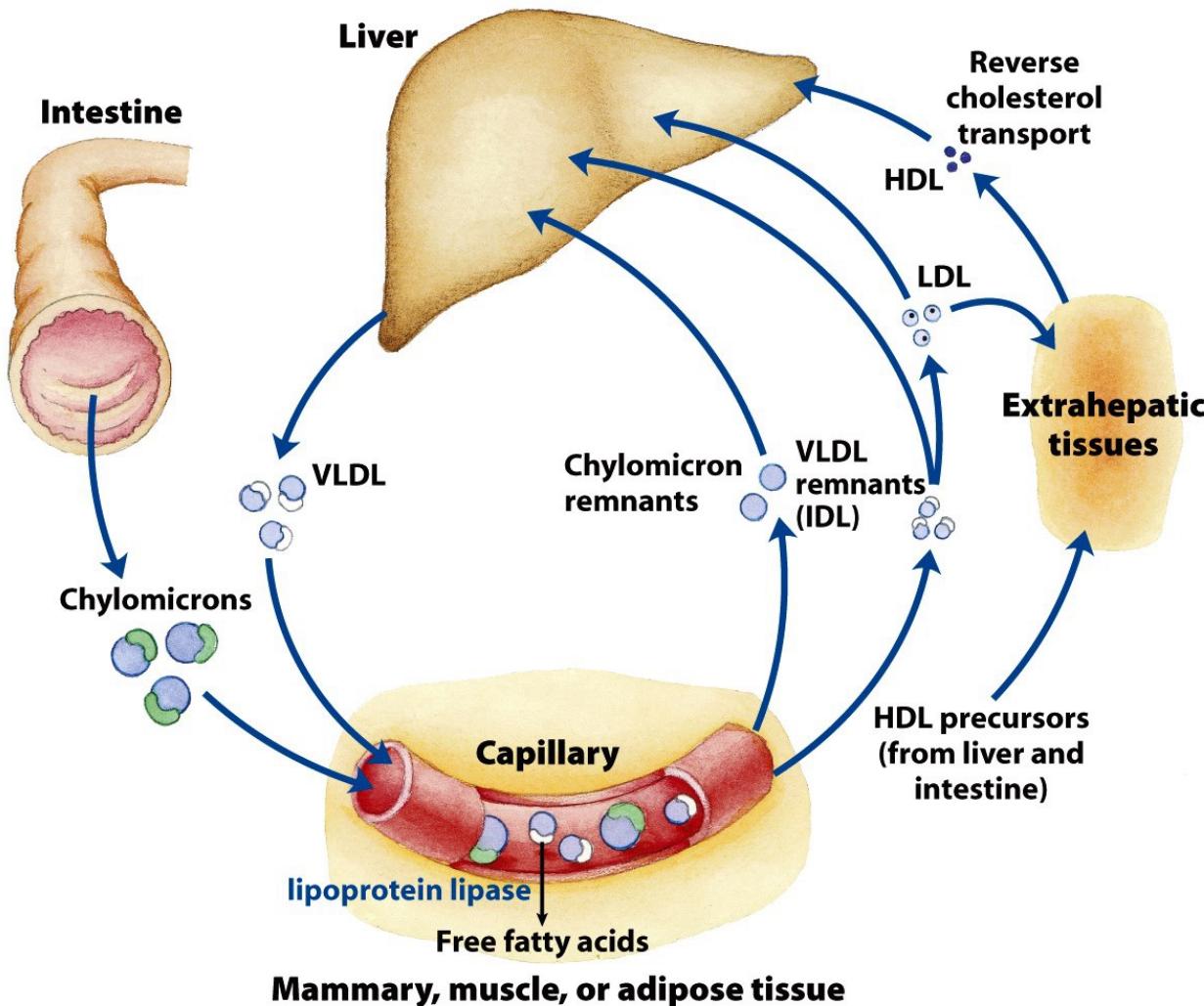
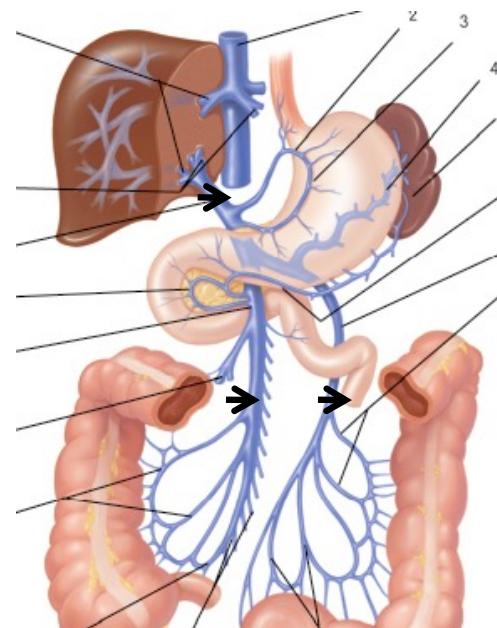


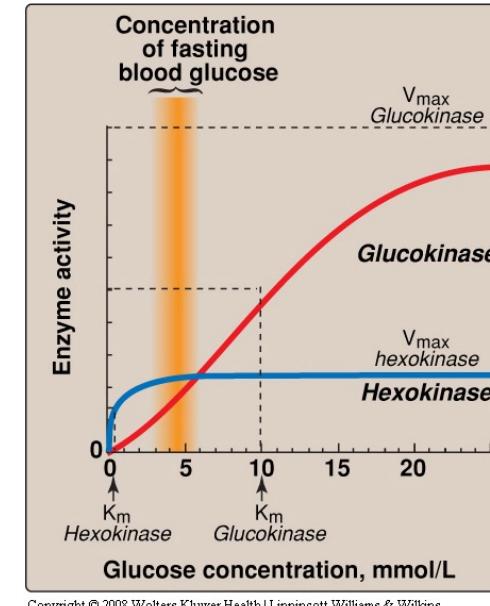
Figure 21-40a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

2. Le foie: le centre de distribution des nutriments

- **Veine porte:** une vaisseau qui draine le sang du tractus gastro-intestinal et de la rate vers le foie



- Après un repas, les nutriments sont absorbés par le foie, métabolisés, stockés ou acheminés vers des tissus extrahépatiques

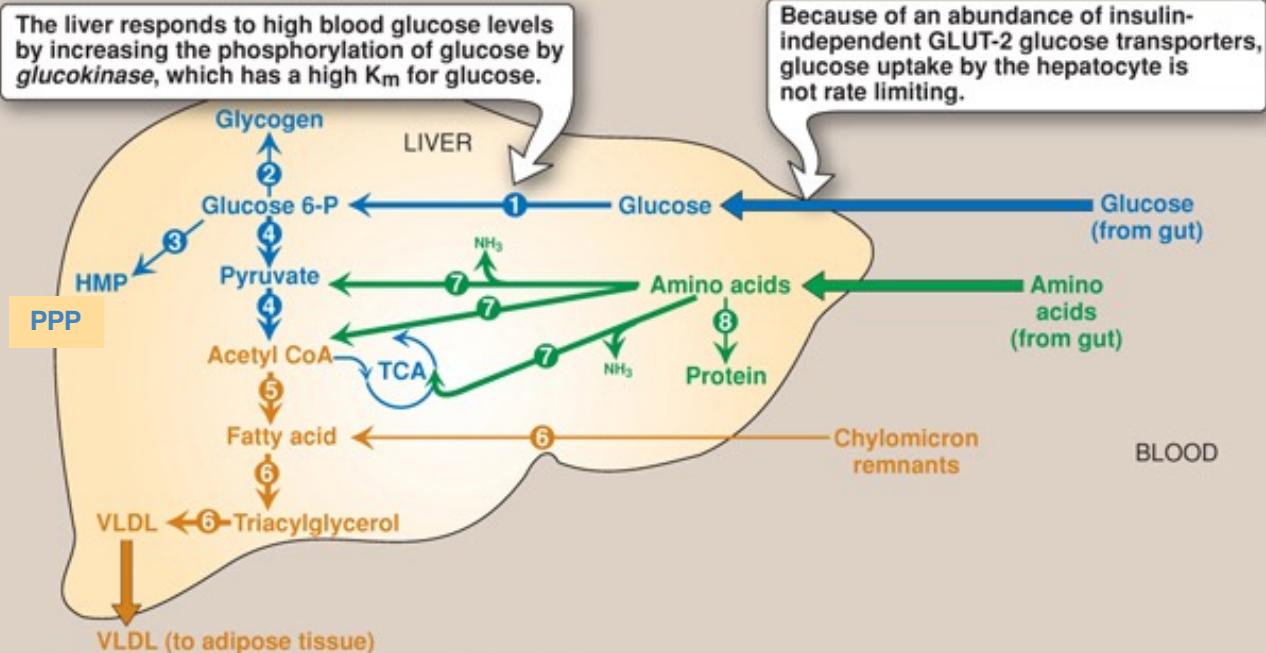


- **Effets métaboliques dans le foie (après manger):**

Carbohydrate metabolism

- ↑ Glucose-6P (Fig)
- ↑ Synthèse de glycogène
- ↑ Voie du pentose phosphate (PP)
- ↑ Glycolyse
- ↓ Gluconéogenèse

Foie



Copyright © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

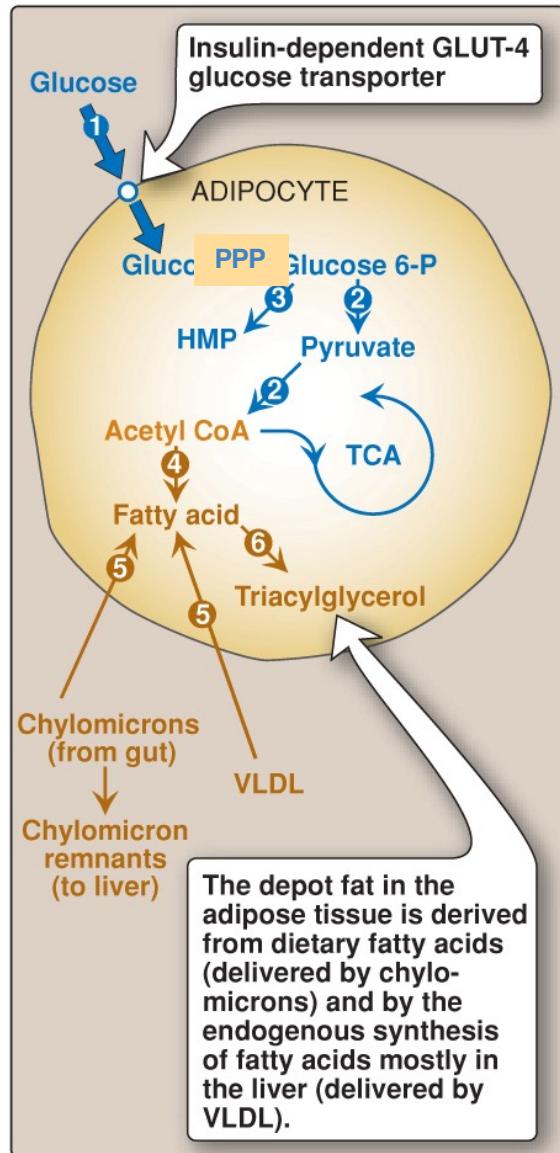
Métabolisme des graisses

- ↑ Synthèse des acides gras (AG)
- ↑ Synthèse des triglycérides (TG)
- ↑ Synthèse des lipoprotéines de très basse densité (VLDL)

Métabolisme des AA

- ↑ Dégradation des acides aminés (AA) d'origine alimentaire -> pour production ATP ou AG
- ↑ Synthèse des protéines

3. Le tissu adipeux: dépôt d'énergie



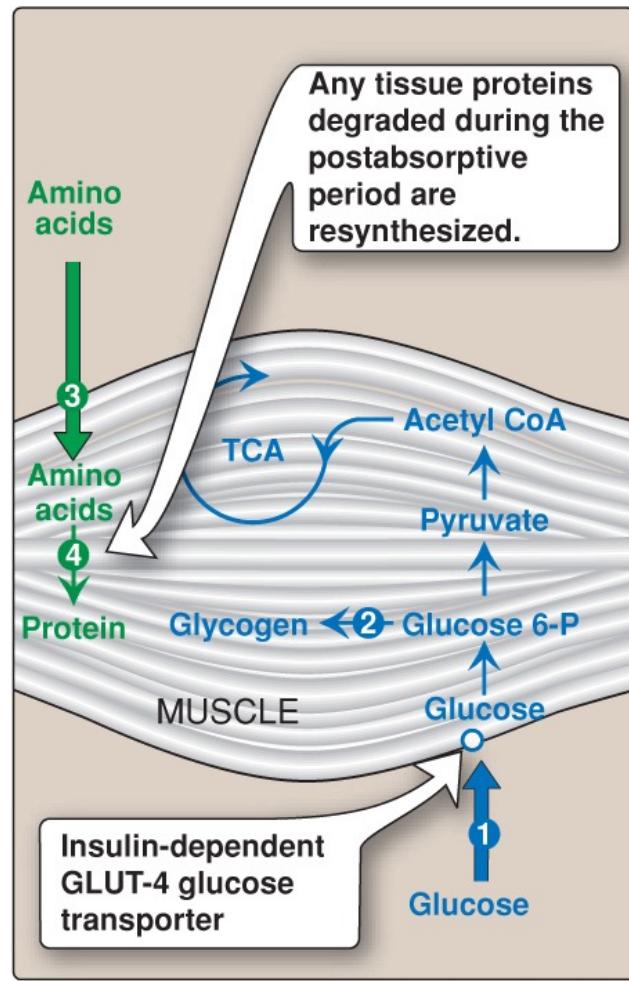
Métabolisme des glucides

- ↑ Transport du glucose
- ↑ Glycolyse
- ↑ NADPH (PPP)

Métabolisme des graisses

- ↑ Synthèse d'AG de novo (peu, environ 5%)
- ↑ Synthèse de TG (beaucoup; AG provenant de l'alimentation et du foie))
- ↓ Dégradation de TG

4. Le muscle squelettique au repos



Copyright © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Métabolisme du glucose

- ↑ Transport du glucose
- ↑ Synthèse du glycogène

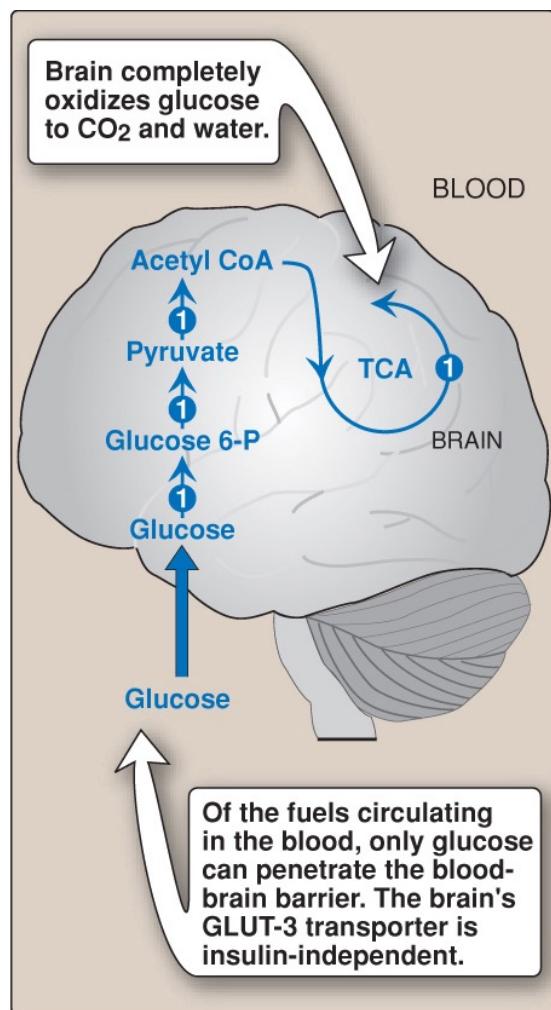
Métabolisme des graisses

Le glucose, et non les AG, sont utilisés comme source principale de carburant dans le muscle squelettique

Métabolisme des acides aminés

- ↑ Synthèse des protéines

4. Le cerveau



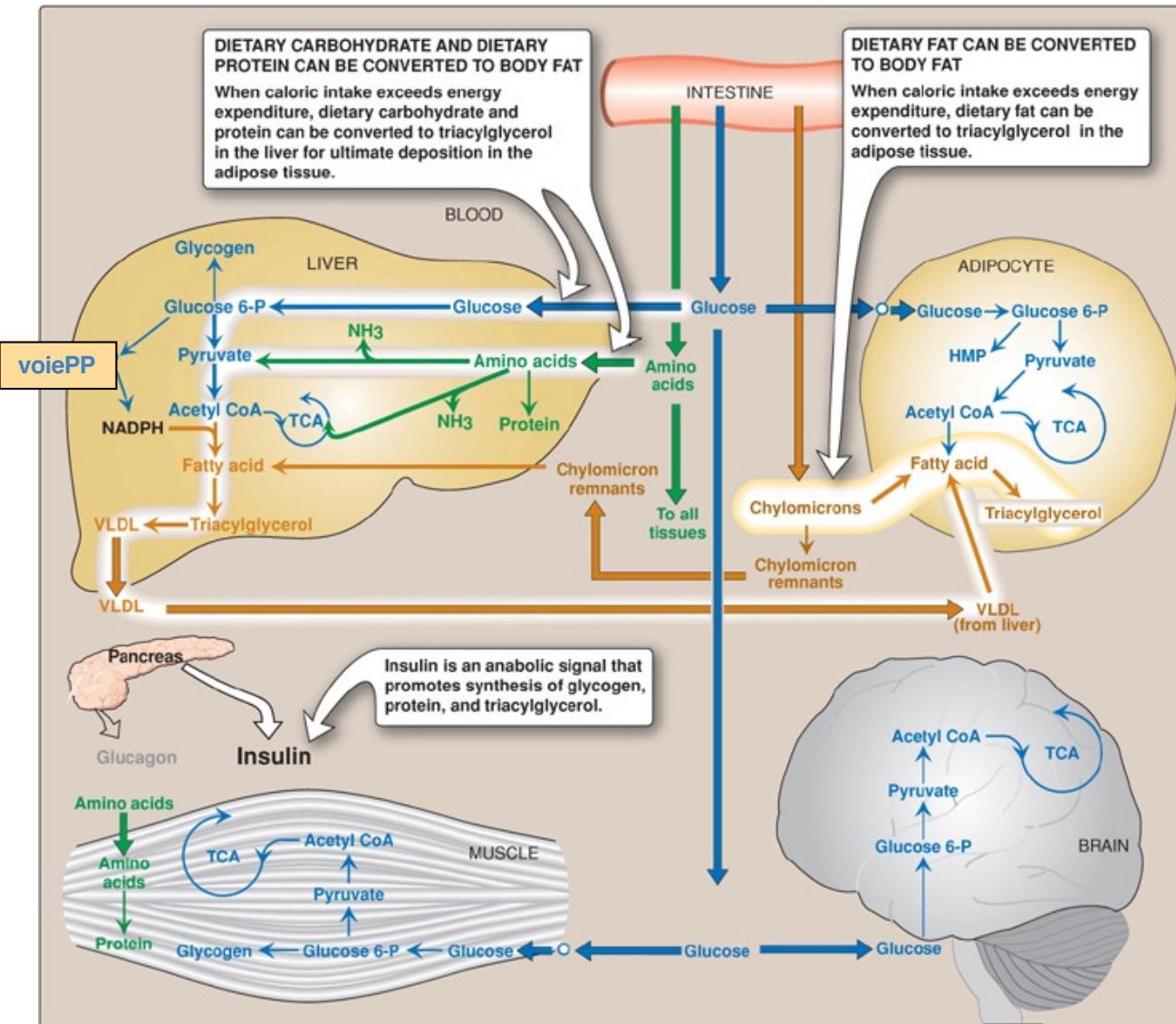
Métabolisme du glucose

- Le glucose est le carburant exclusif à l'état post-prandial (production de CO₂: 140 g/jour)

Métabolisme des graisses

- Les neurones n'utilisent pas des acides gras comme carburant pour leur métabolisme énergétique, même si certaines acides gras de petite taille passent la barrière hémato-encephalique.

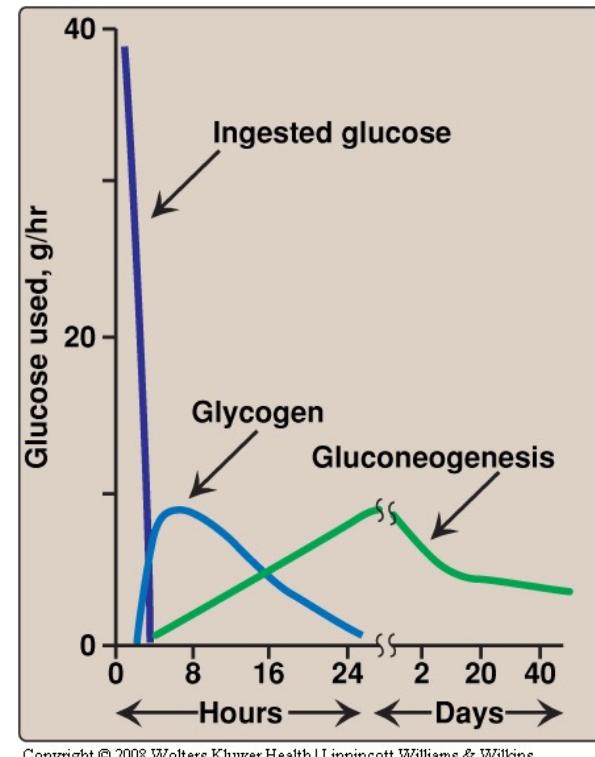
Carte des organes: échanges de métabolites durant l'état postprandial



L'état de jeûne

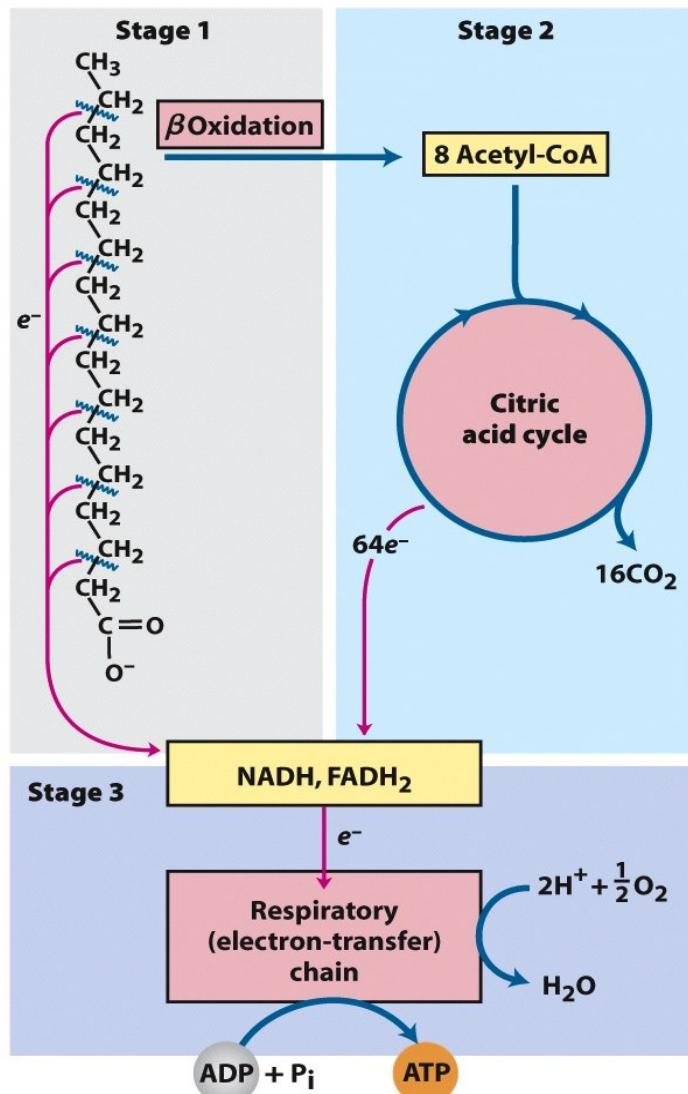
1. Overview

- Baisse des substrats plasmatiques (glucose, AA, TG)
- Absence de l'insuline, augmentation du glucagon (plasma)
- **Période catabolique** (dégradation du glycogène, TG, protéines (max. 1/3 de la teneur total en protéines))
- Les tissus utilisent soit du **glucose, AG ou des corps cétoniques** comme **carburant** (en fonction du type cellulaire)
- Similaire à l'état post-prandial, les changements enzymatiques sont régulés par **4 mécanismes** qui fonctionnent à une échelle de temps différente

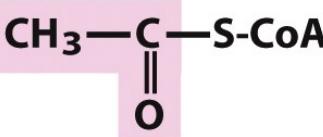


Copyright © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

L'état de jeûne: dégradation des lipides par beta-oxidation



Etat de jeûne modéré
(par exemple durant la nuit):



Acetyl -CoA



Source
d'énergie
pour le foie → Gluconéogenèse

Figure 17-7

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W.H. Freeman and Company

L'état de jeûne prolongé: production et sécrétion par le foie de corps cétoniques

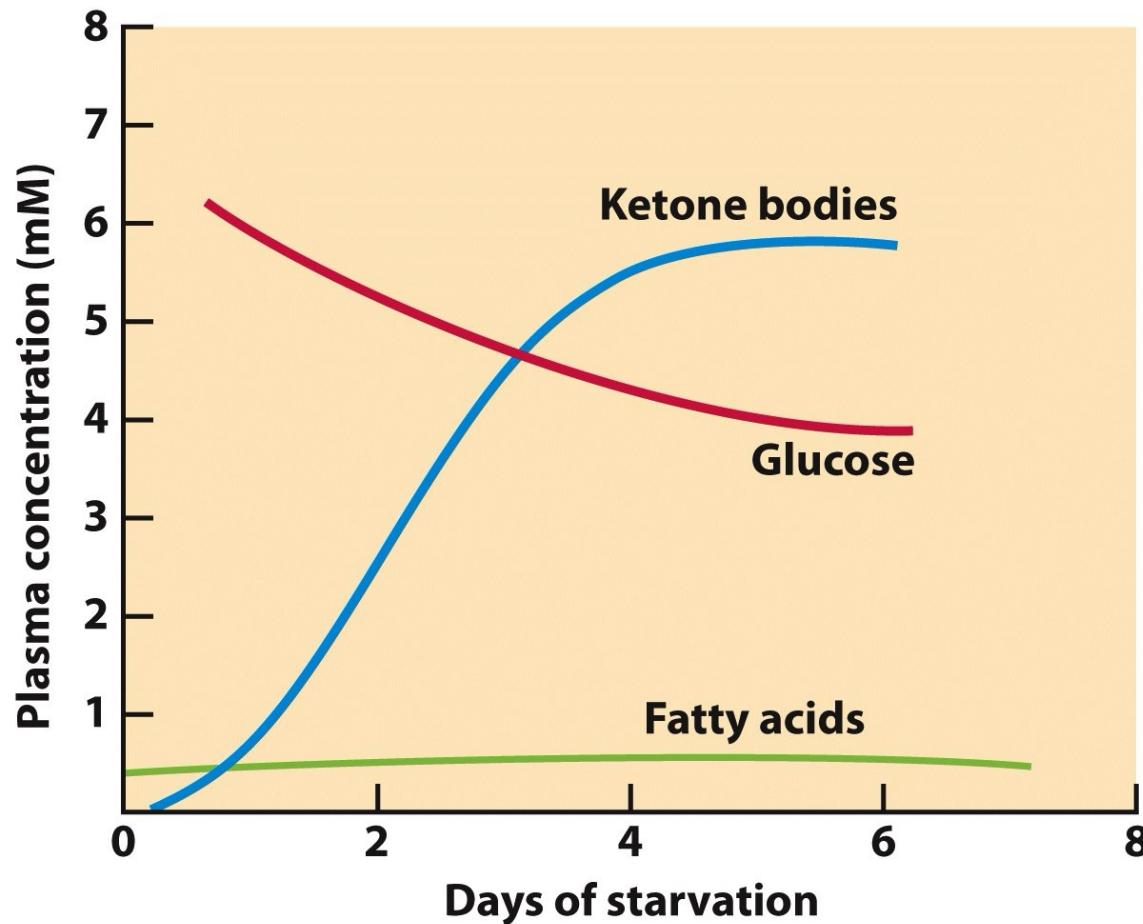
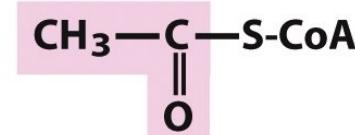


Figure 23-32
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Etat de jeûne prolongé



Acetyl -CoA



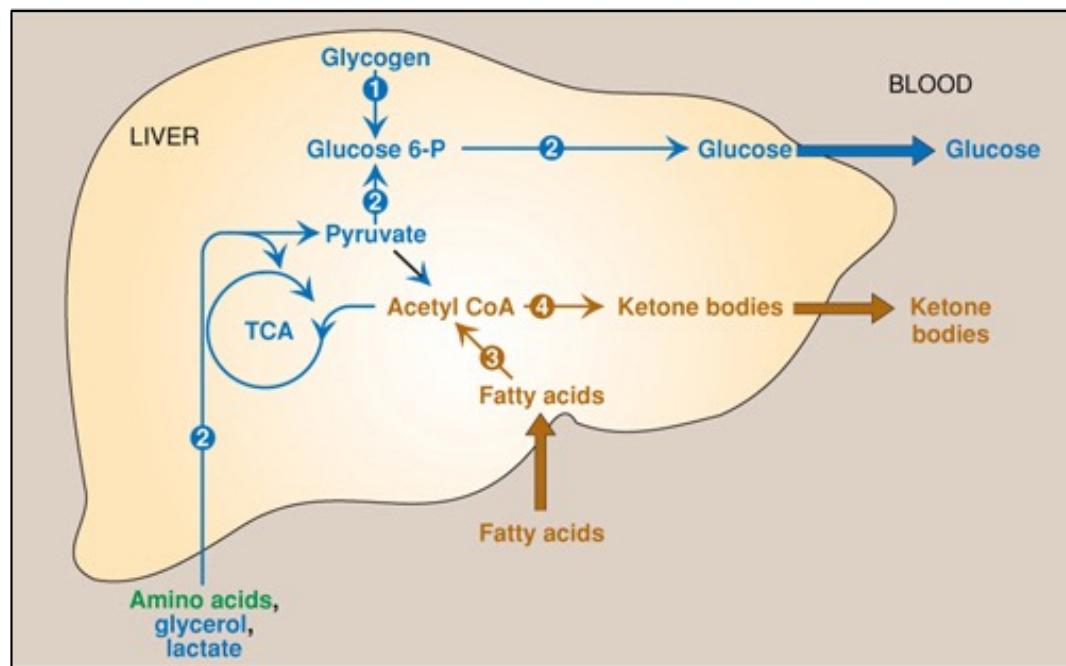
Les corps cétoniques solubles dans l'eau
- acétoacétate
- β -hydroxybutyrate



Source d'énergie pour les autres tissus, en particulier le cerveau

2. Le foie pendant le jeûne

Fonction principale: contrecarrer une hypoglycémie dangereuse (potentiellement mortelle) en stimulant la gluconéogenèse



Métabolisme du glucose

- ↑ Dégradation du glycogène
- ↑ Gluconéogenèse

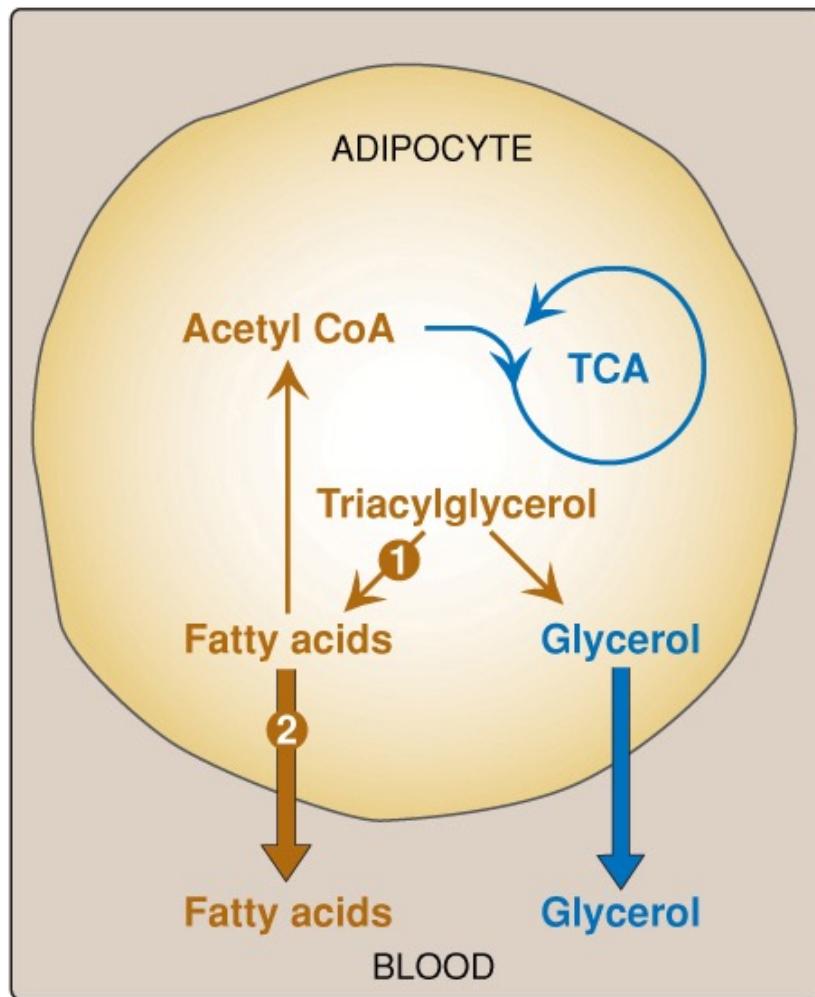
Métabolisme des graisses

- ↑ Oxidation des AG
- ↑ Production de corps cétoniques

Métabolisme des AA

- ↑ AA (origine endogène)
dégradation -> Production d'ATP ou de glucose

3. Le tissu adipeux pendant le jeûne



Copyright © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Métabolisme du glucose

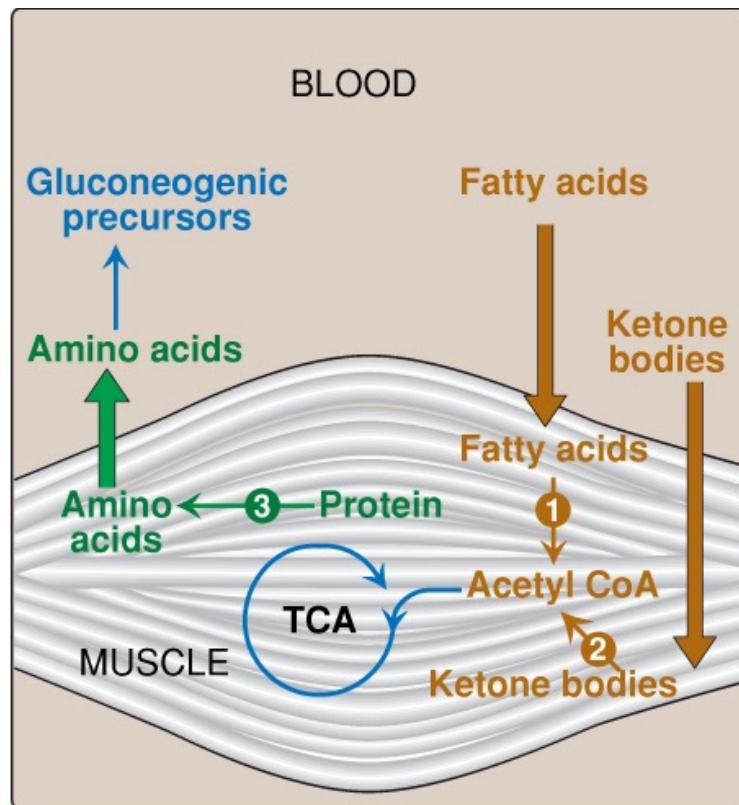
- Pas d'absorption de glucose (pas de GLUT4 sur la membrane)
- Pas de synthèse d'AG et de TG à partir du glucose

Métabolisme des graisses

- ↑ Dégradation des TG
- ↑ Libération des AG (mobilisation)
- ↓ Pas d'absorption d'acides gras

4. Le muscle squelettique au repos durant le jeûne

Principales sources de carburant: AG et corps cétoniques



Copyright © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Métabolisme du glucose

- Pas d'absorption du glucose (pas de GLUT4 dans la membrane plasmique)

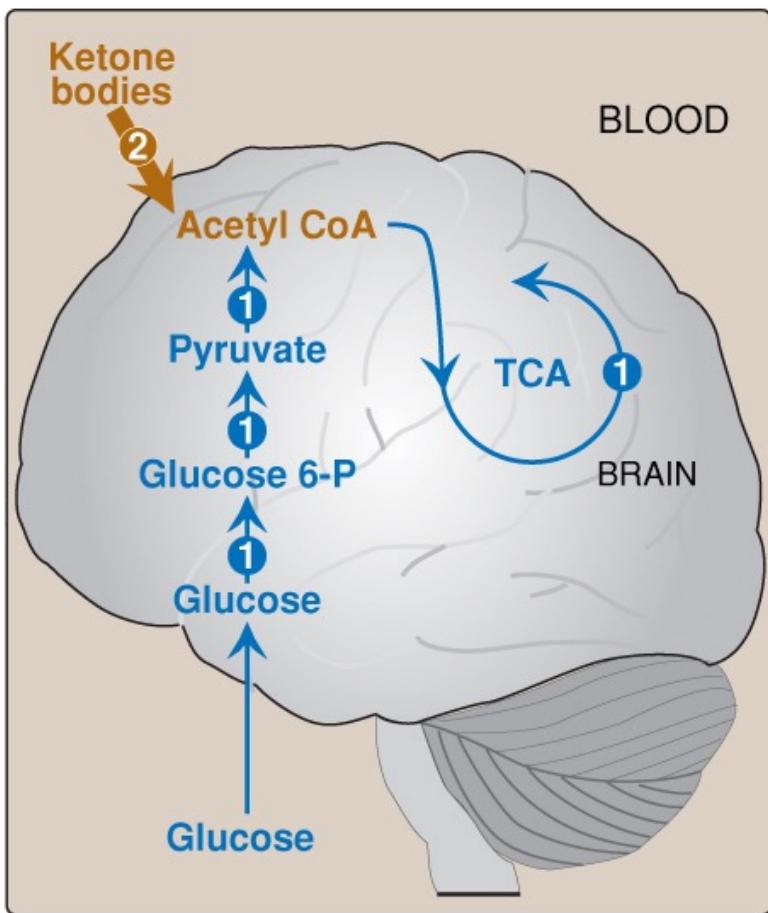
Métabolisme des graisse

- ↑ AG utilisé comme carburant (> tissu adipeux)
- ↑ Corps cétoniques utilisés comme carburant (> foie)

Métabolisme des AA

- ↑ Dégradation des protéines musculaires pour le gluconéogenèse dans le foie (premiers jours élevés, baisse lorsque les corps cétoniques sont fabriqués dans le foie)

5. Le cerveau lors du jeûne



Copyright © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

- Début de jeûne: utilisation exclusive de glucose, maintenue par la gluconéogenèse dans le foie
- Durant un jeûne **prolongé**: les corps cétoniques remplacent le glucose -> moins de dégradation des protéines pour la gluconéogenèse

Carte des organes: échanges de métabolites durant le jeûne

