

The background of the slide features a soft-focus photograph of a person's legs in light-colored pants, with a pineapple placed between them. The top of the slide has a solid teal header bar.

# Intégration du métabolisme énergétique

**Introduction**

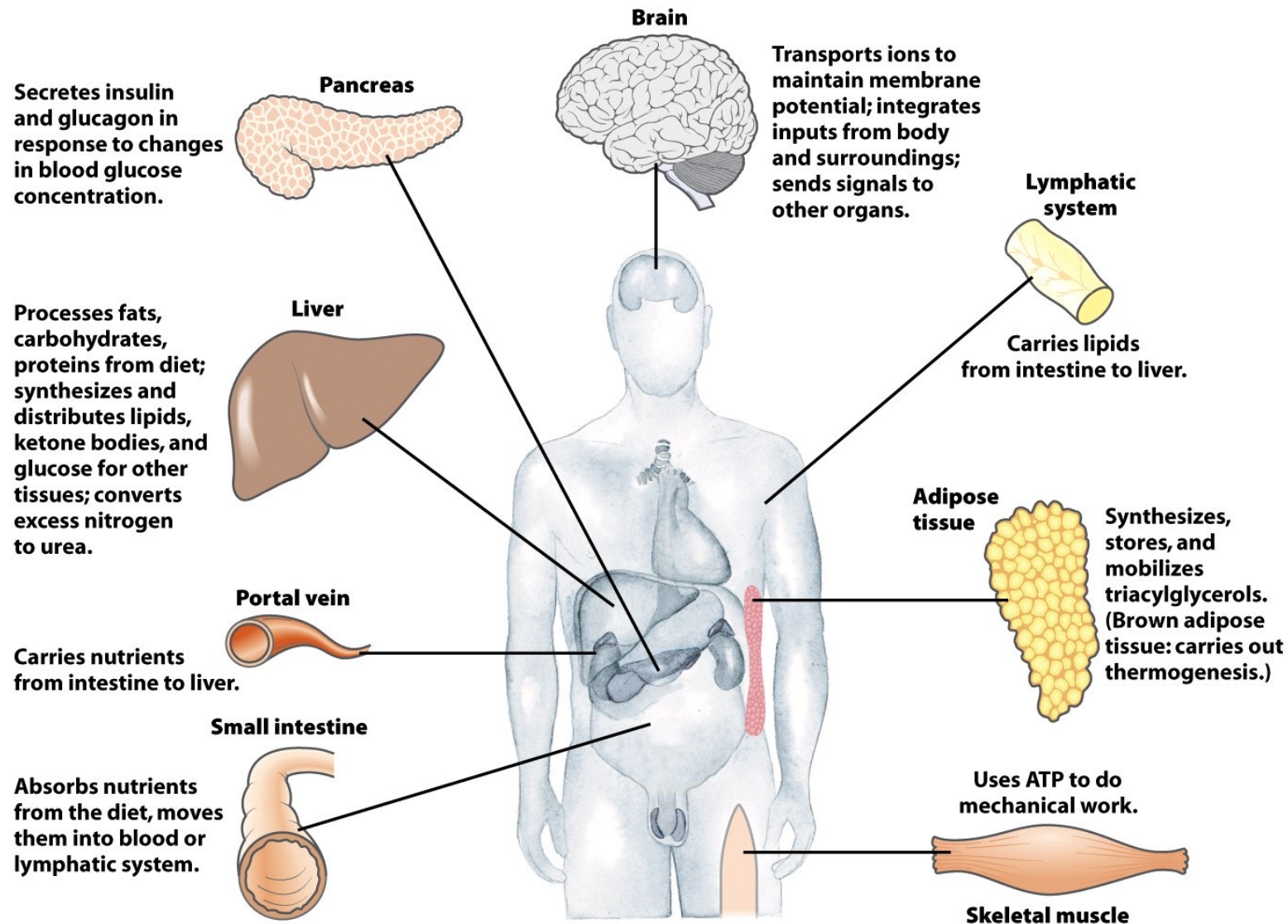
**Rôle intégrative des hormones**

**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

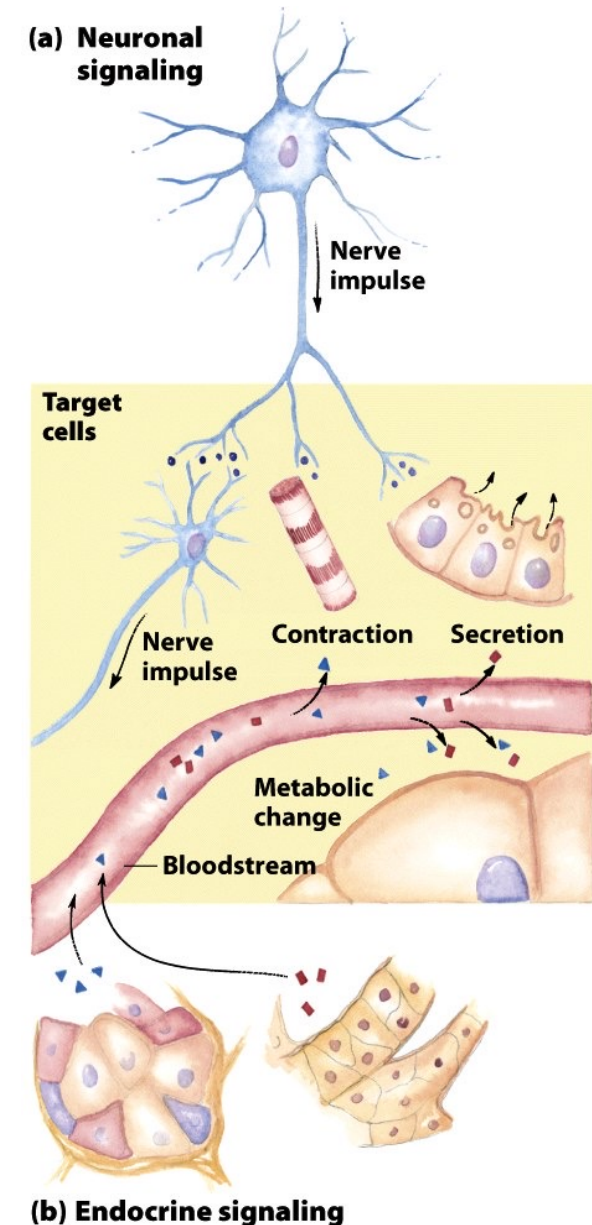
# Le système neuroendocrinien

## 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* ( $< \mu\text{M}$ )

## 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*



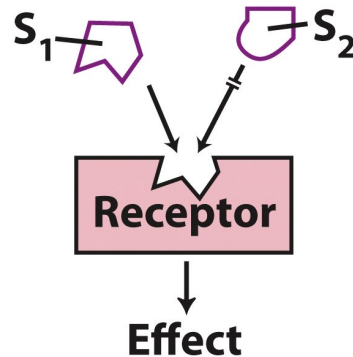


# Les hormones régulent l'intégration du métabolisme

## 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.



- **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)

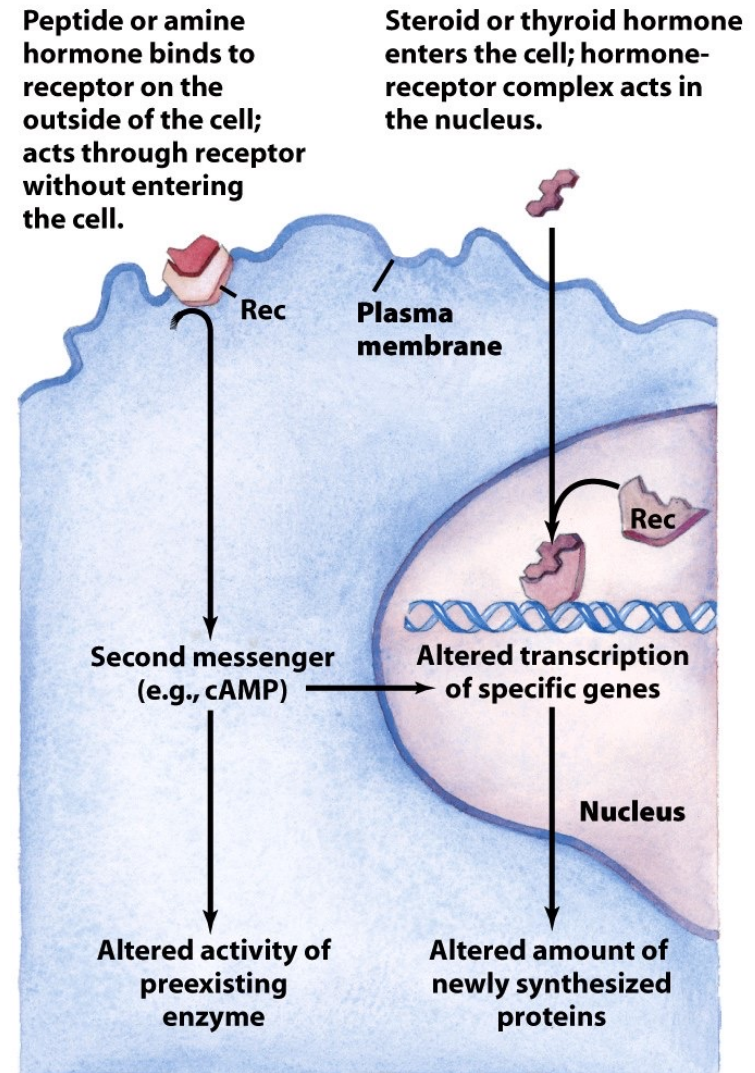


Figure 23-4  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

## 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.

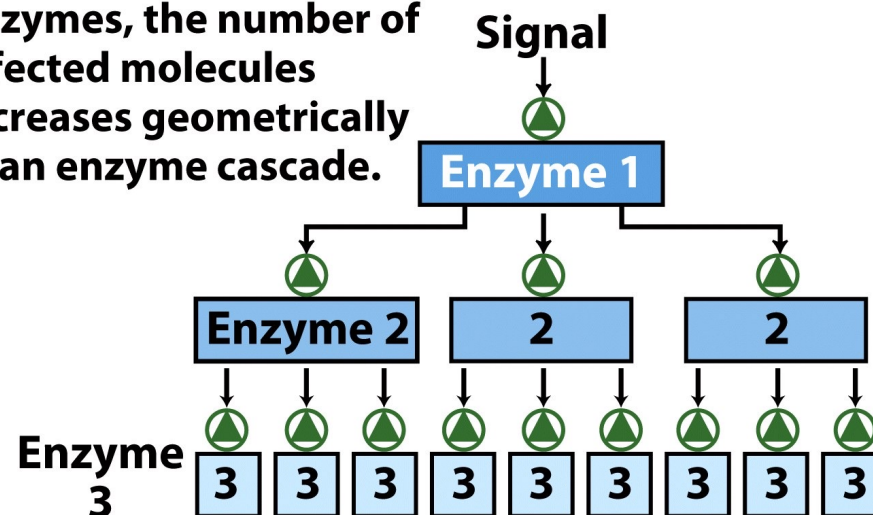


Figure 12-1b  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

### 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	Plasma membrane receptors; second messengers
Catecholamine	Epinephrine	From tyrosine	
Eicosanoid	PGE <sub>1</sub>	From arachidonate (20:4 fatty acid)	
Steroid	Testosterone	From cholesterol	Nuclear receptors; transcriptional regulation
Vitamin D	1,25-Dihydroxycholecalciferol	From cholesterol	
Retinoid	Retinoic acid	From vitamin A	
Thyroid	Triiodothyronine (T <sub>3</sub> )	From Tyr in thyroglobulin	Cytosolic receptor (guanylyl cyclase) and second messenger (cGMP)
Nitric oxide	Nitric oxide	From arginine + O <sub>2</sub>	

**Table 23-1**

*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*

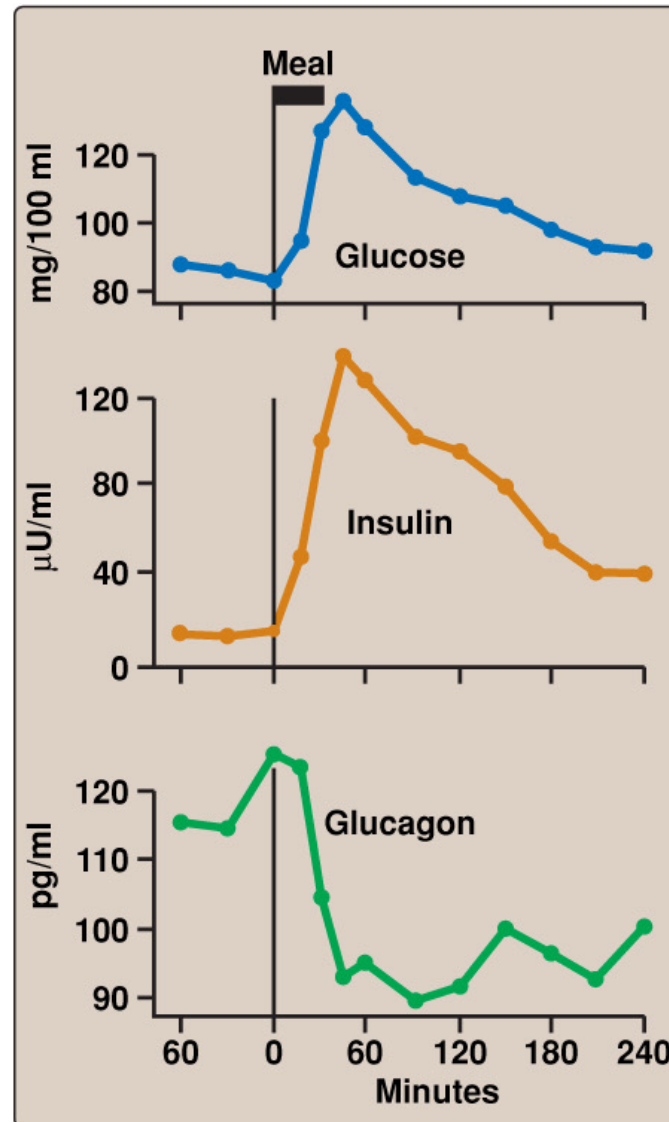
© 2008 W. H. Freeman and Company

———— : régulation aiguë du **cycle alimentation - jeûne**

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

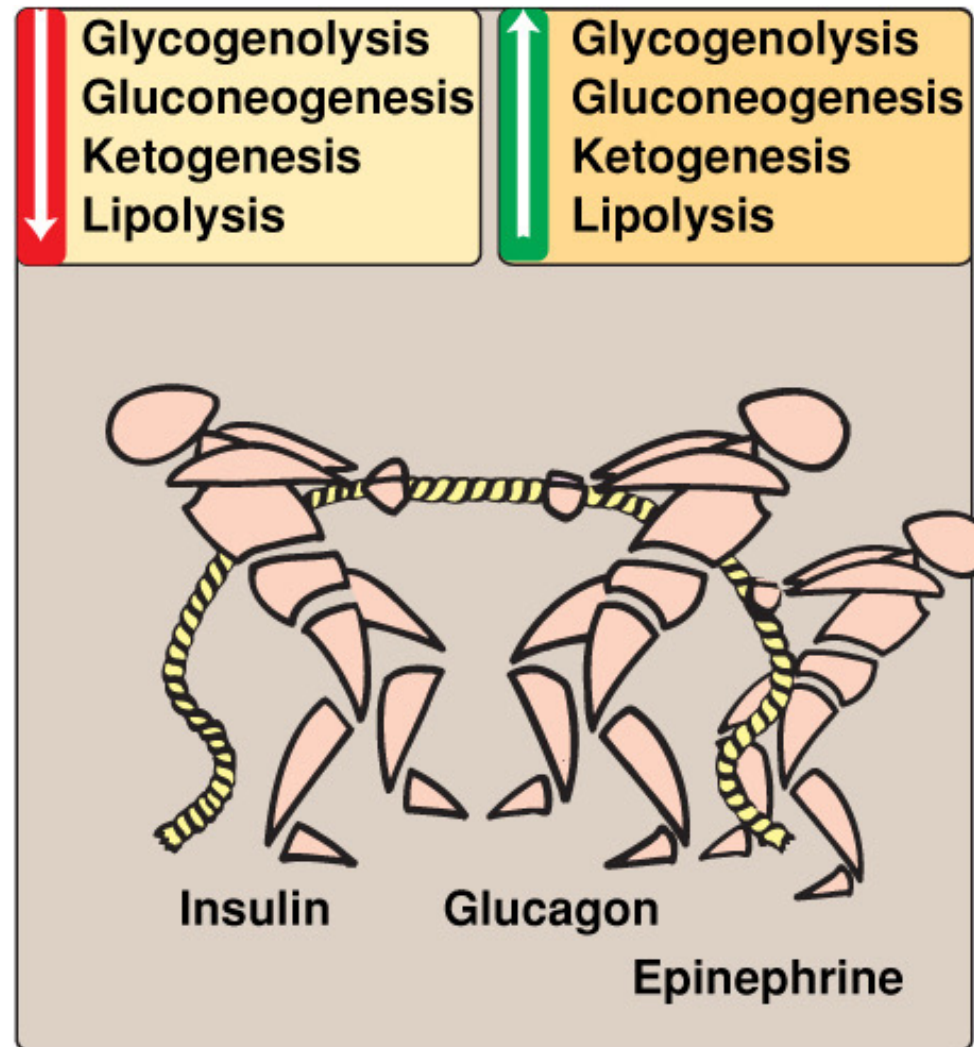
- - - - - : régulation chronique du métabolisme énergétique

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



Copyright © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

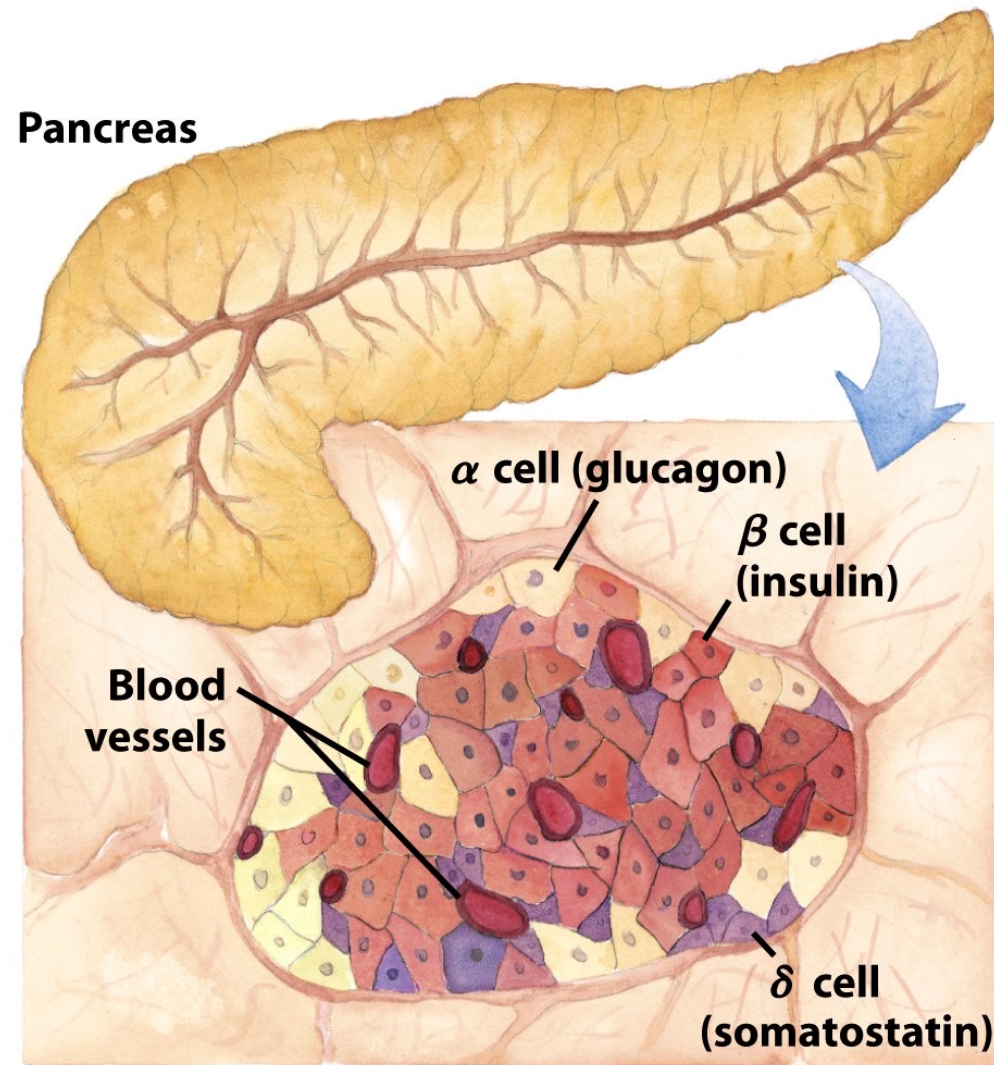
# Effets métaboliques opposés de l'insuline et glucagon / épinéphrine





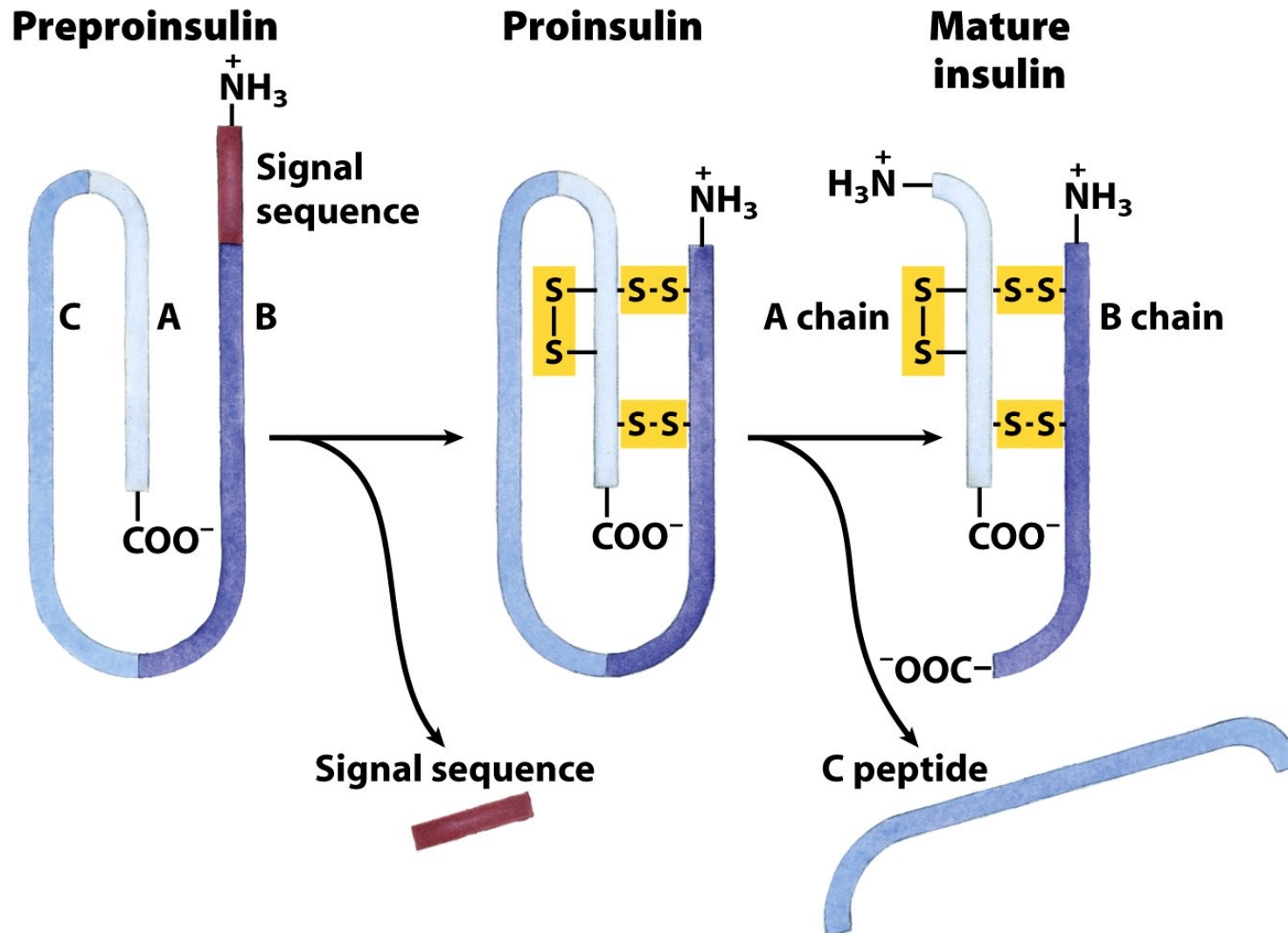
# Les îlots de Langerhans produisent de l'insuline et du glucagon dans différents types de cellules

---



**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 $\beta$ du pancreas

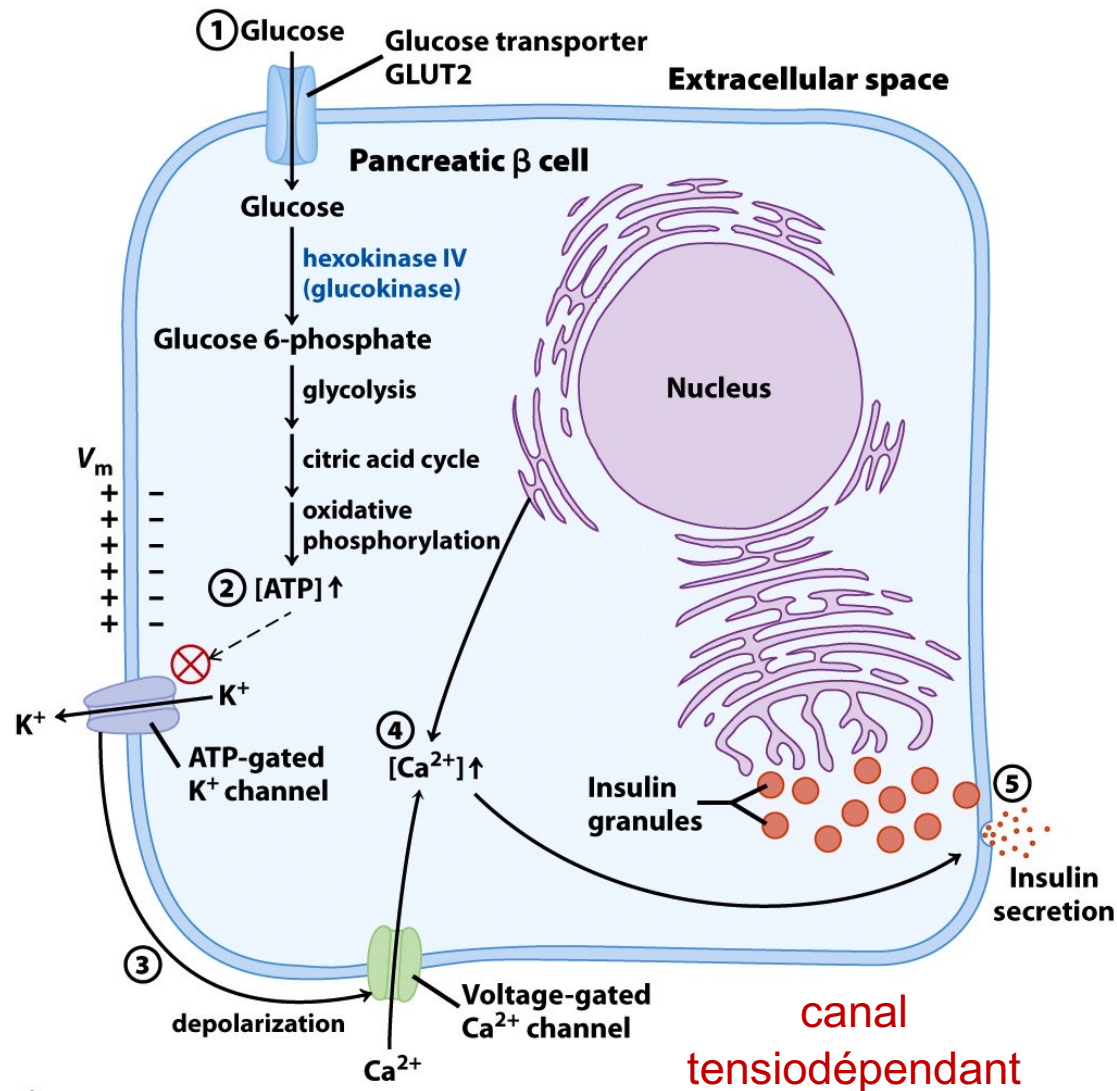


Figure 23-28  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company



# Effets métaboliques de l'insuline

## Stockage d'énergie

<b>TABLE 23-3      Effects of Insulin on Blood Glucose: Uptake of Glucose by Cells and Storage as Triacylglycerols and Glycogen</b>	
<b>Metabolic effect</b>	<b>Target enzyme</b>
↑ <b>Glucose uptake (muscle, adipose)</b>	↑ <b>Glucose transporter (GLUT4)</b>
↑ <b>Glucose uptake (liver)</b>	↑ <b>Glucokinase (increased expression)</b>
↑ <b>Glycogen synthesis (liver, muscle)</b>	↑ <b>Glycogen synthase</b>
↓ <b>Glycogen breakdown (liver, muscle)</b>	↓ <b>Glycogen phosphorylase</b>
↑ <b>Glycolysis, acetyl-CoA production (liver, muscle)</b>	↑ <b>PFK-1 (by ↑ PFK-2)</b> ↑ <b>Pyruvate dehydrogenase complex</b>
↑ <b>Fatty acid synthesis (liver)</b>	↑ <b>Acetyl-CoA carboxylase</b>
↑ <b>Triacylglycerol synthesis (adipose tissue)</b>	↑ <b>Lipoprotein lipase</b>

**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'intérieure des cellules: le rôle des protéines GLUT

## GLUT: transporteurs de glucose

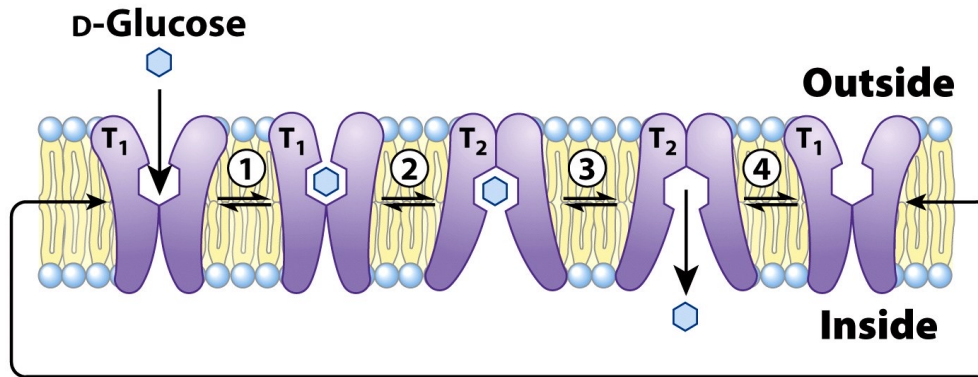


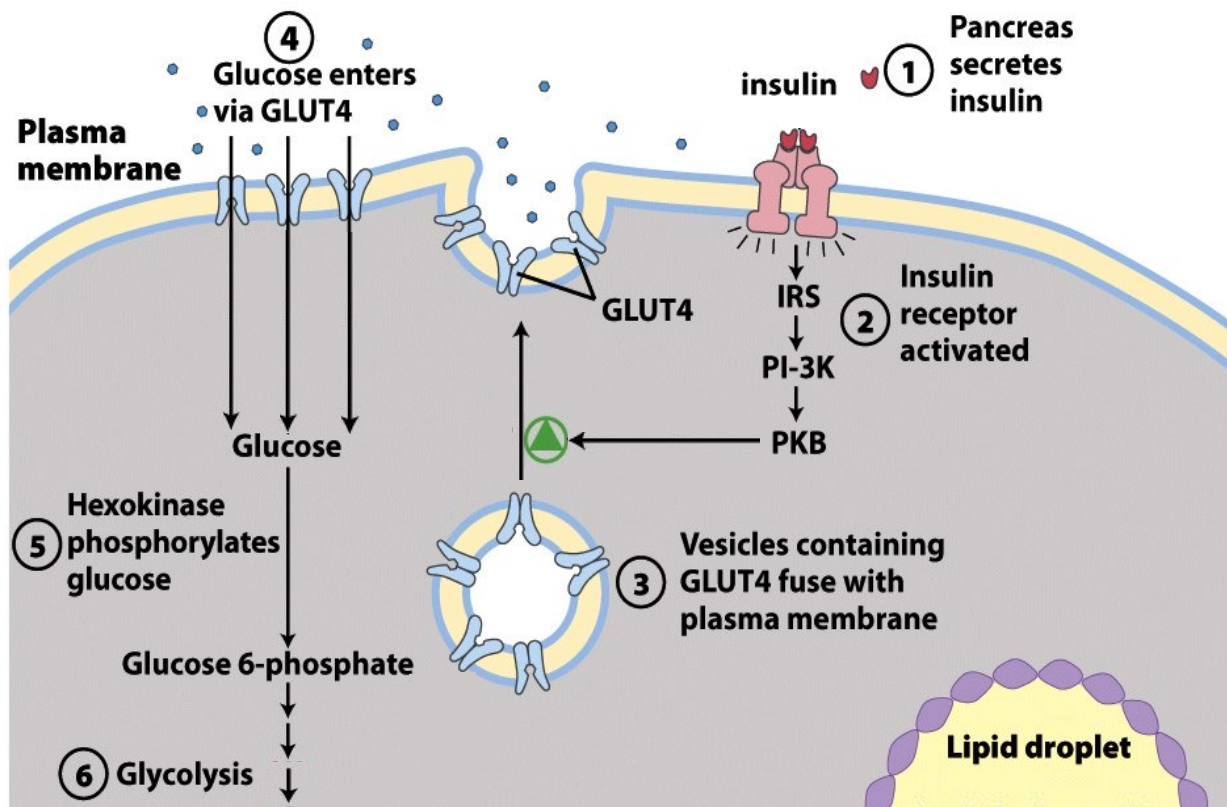
Figure 11-31  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

## GLUT-1 à – 14 !

- Protéines membranaires transportant le glucose par **diffusion facilitée** (sans Na<sup>+</sup>)
- 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)

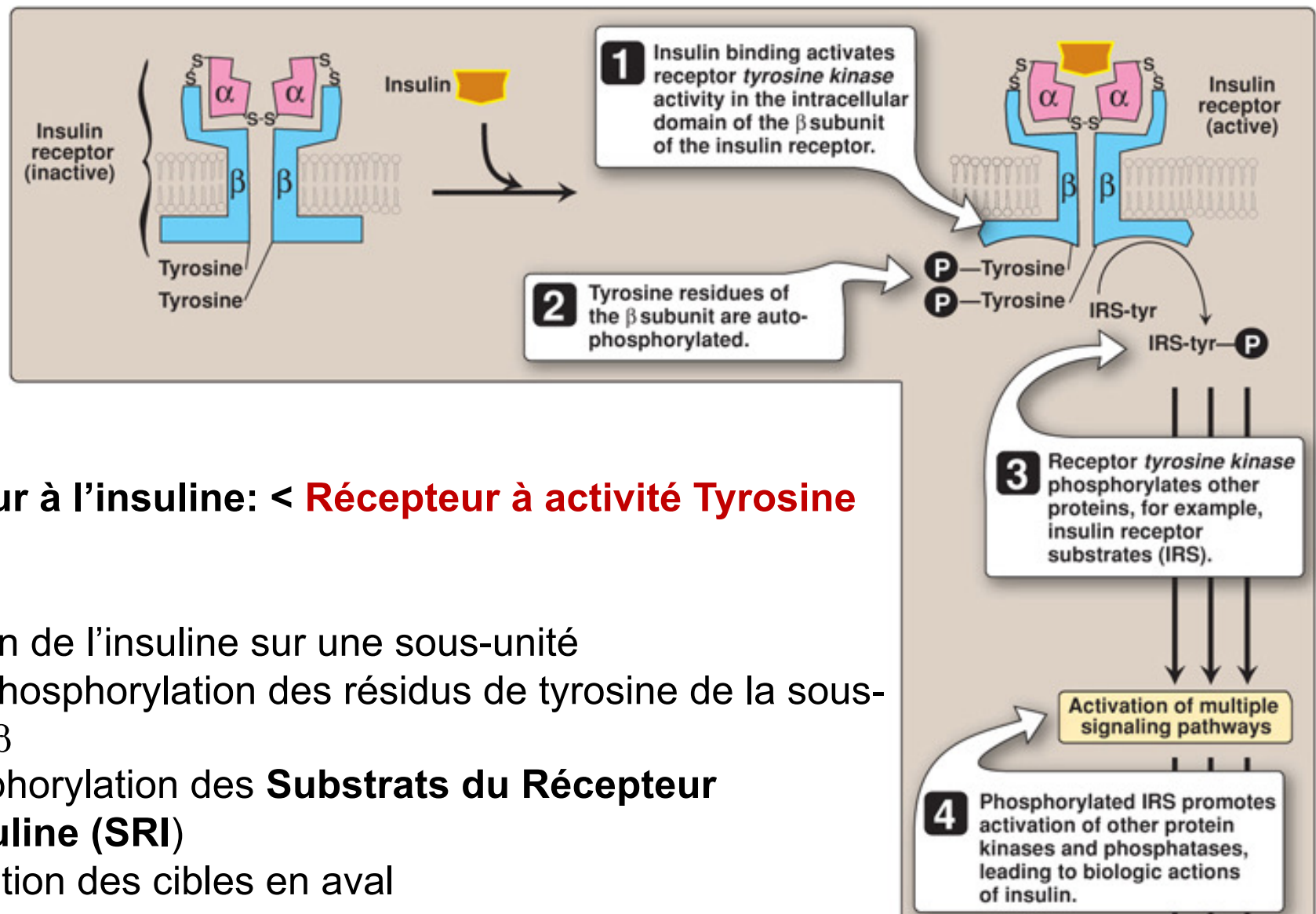
# L'absorption du glucose dans les organes répondant à l'insuline est conditionnée par la présence de GLUT4 à la membrane plasmique

- 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



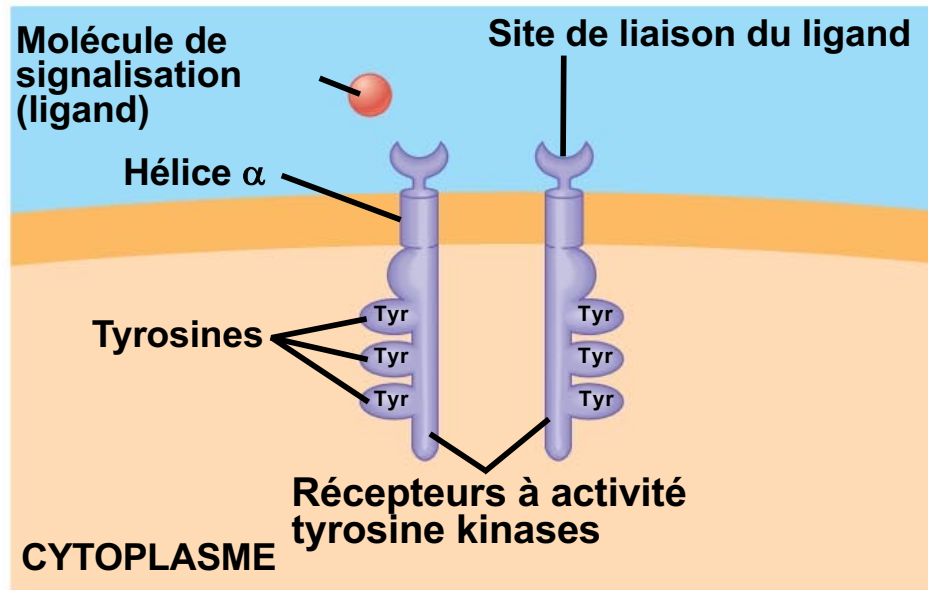
- En l'absence d'insuline (en période de jeûne), GLUT4 n'est PAS présent à la membrane plasmique → il n'y a PAS d'absorption de glucose

# Mécanisme d'action de l'insuline

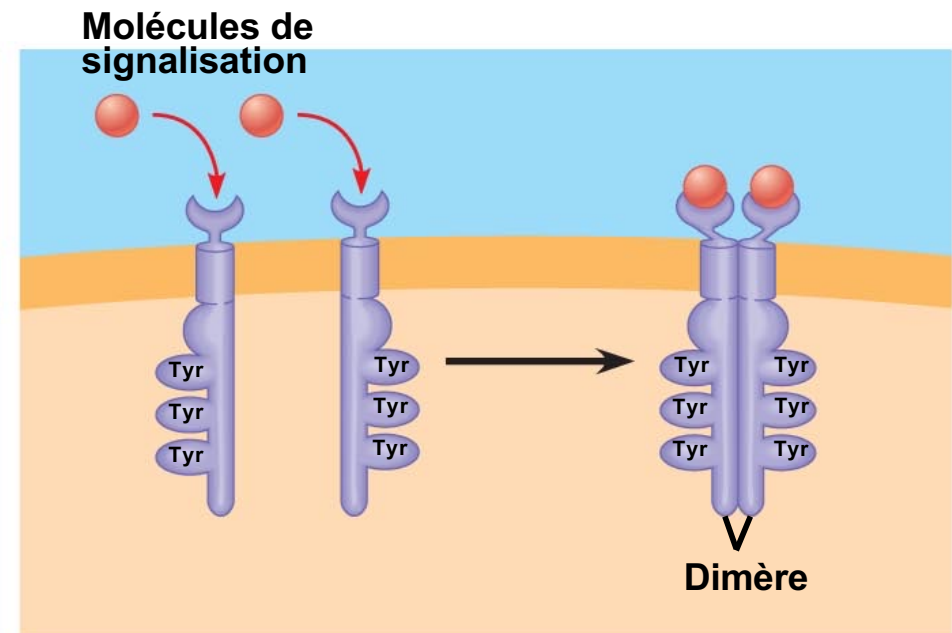


## Récepteur à l'insuline: < Récepteur à activité Tyrosine Kinase

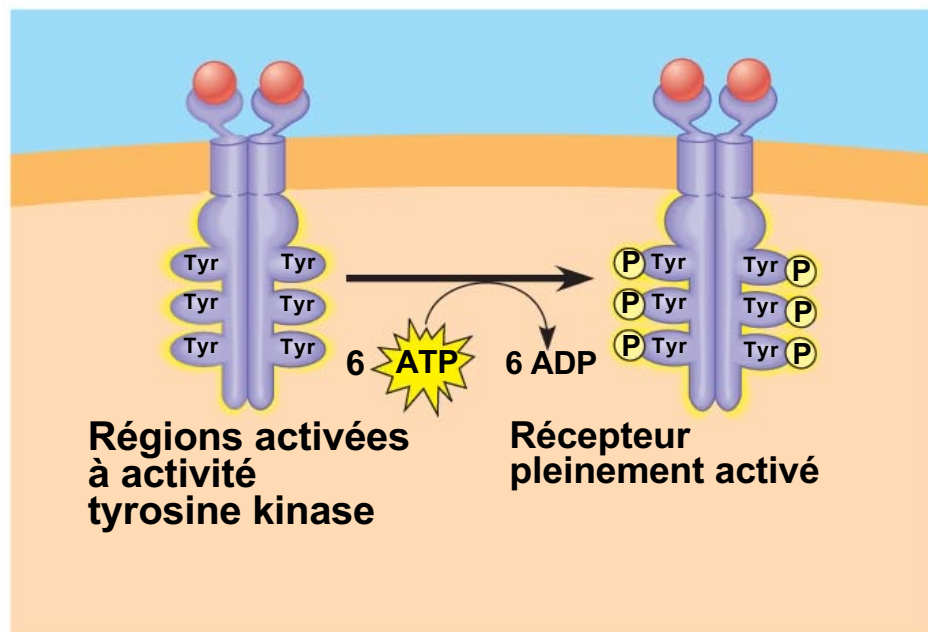
1. Liaison de l'insuline sur une sous-unité
2. Autophosphorylation des résidus de tyrosine de la sous-unité  $\beta$
3. Phosphorylation des **Substrats du Récepteur d'Insuline (SRI)**
4. Activation des cibles en aval
5. Effets biologiques



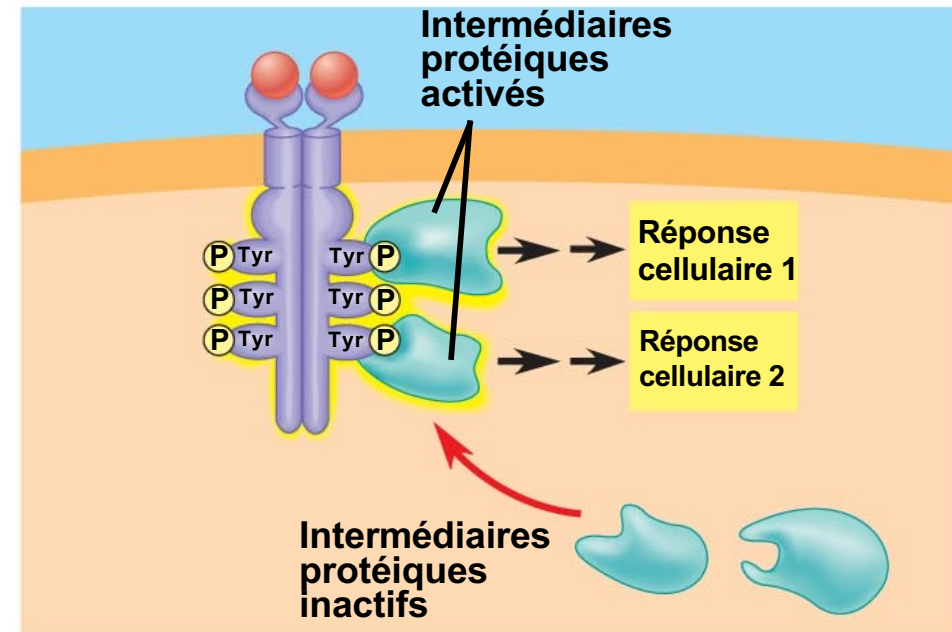
1



2



3



4

Fig. 11-7c



# Exemple: Activation de la *glycogène synthase* par l'insuline

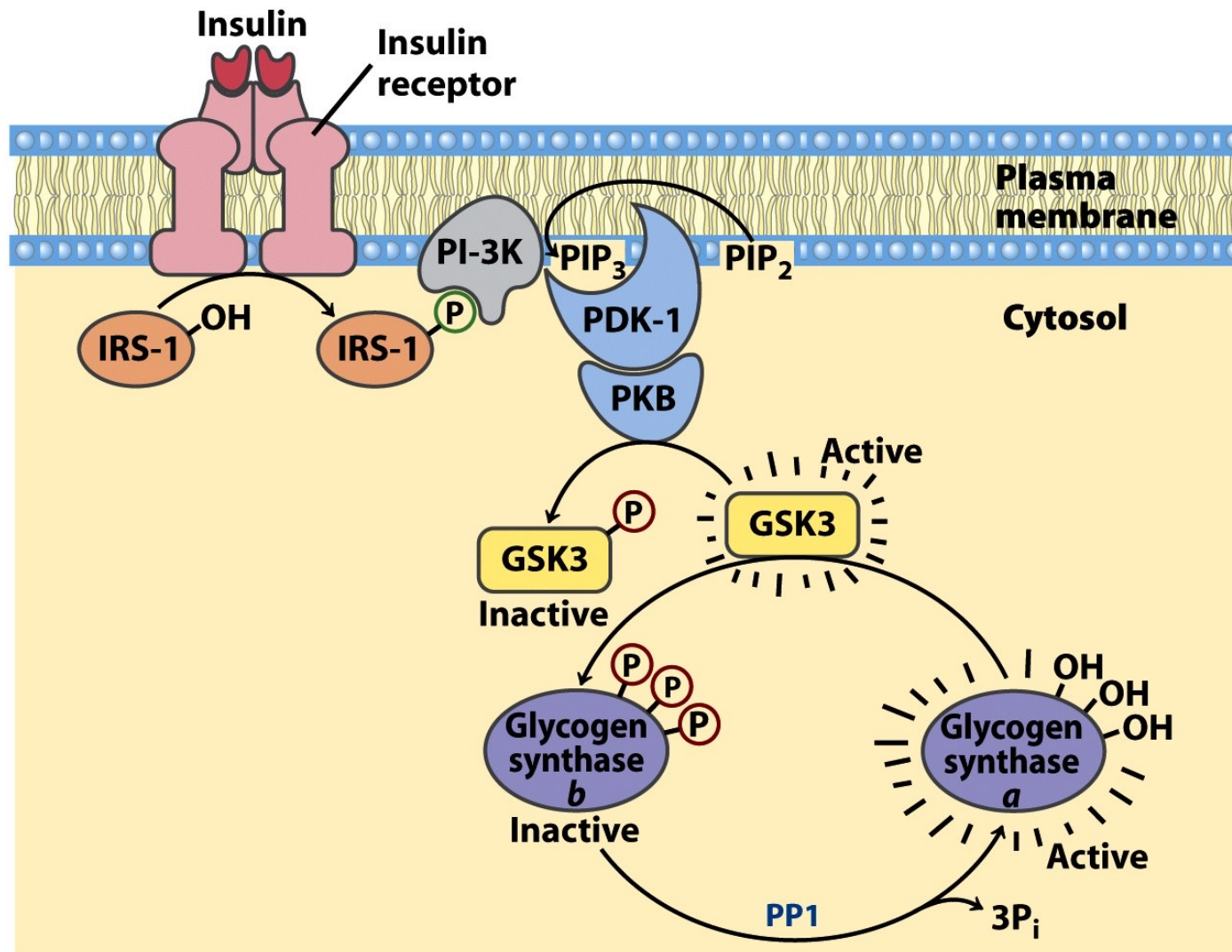
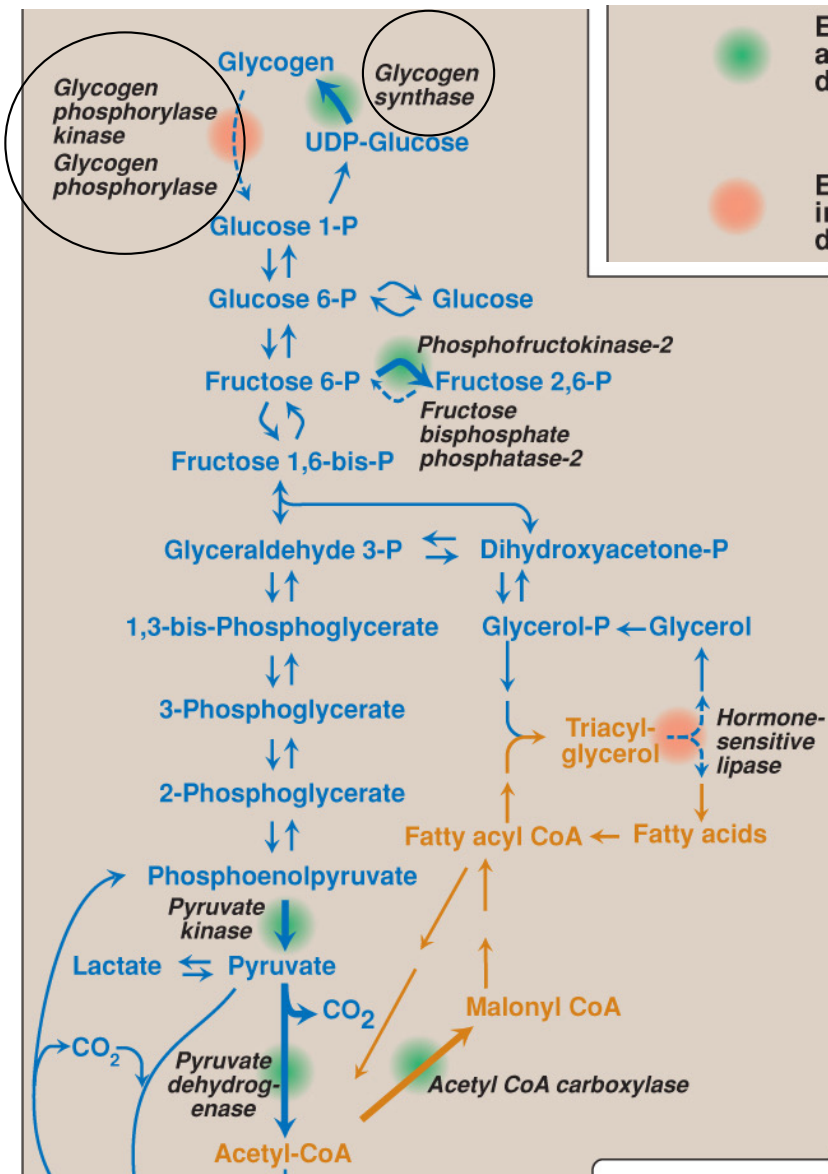


Figure 15-39  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

# Régulation des enzymes du métabolisme intermédiaire par les mécanismes de phosphorylation



Enzymes which are active in their dephosphorylated state

Enzymes which are inactive in their dephosphorylated state

• 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

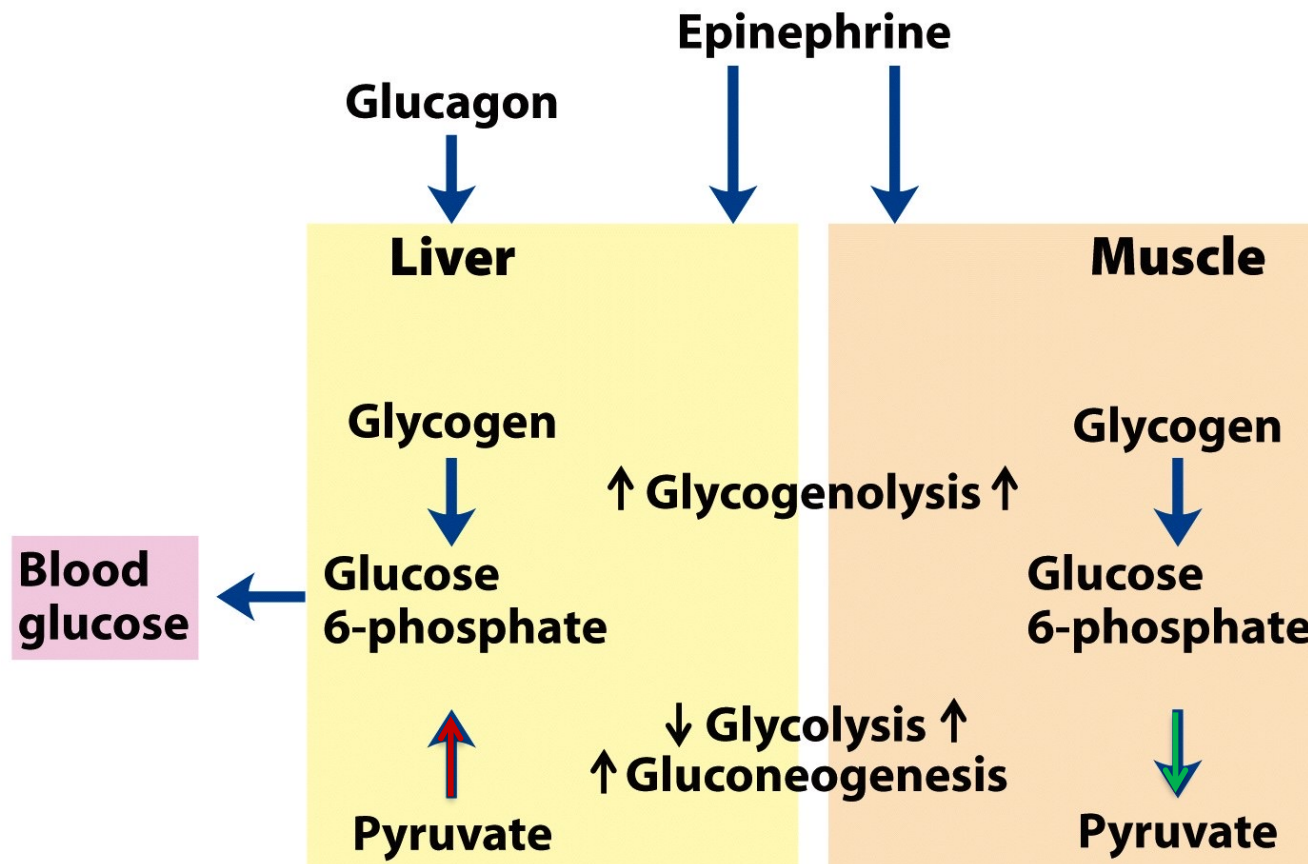
## Mobilisation d'énergie et synthèse *de novo* du glucose

TABLE 23-4 Effects of Glucagon on Blood Glucose: Production and Release of Glucose by the Liver		
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)	<div> <div> Amino acids Glycerol Oxaloacetate </div> <div> } → glucose </div> </div>	↑ 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

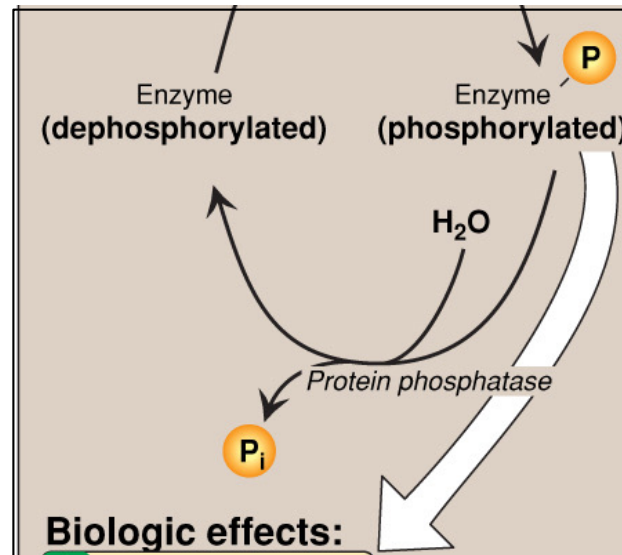
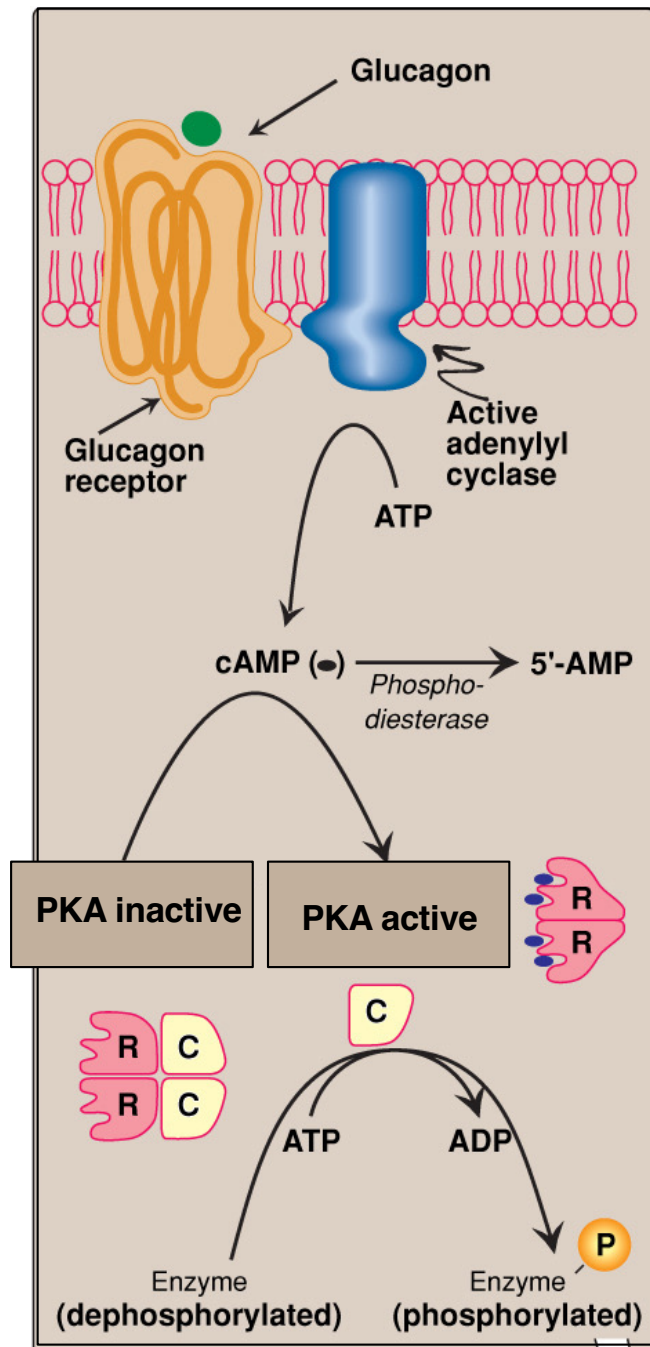
# Divergence dans la régulation du métabolisme des glucides dans le foie et muscle



**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 $\beta$ -adrénergique sont des récepteurs couplés à la protéine $G_s\alpha$

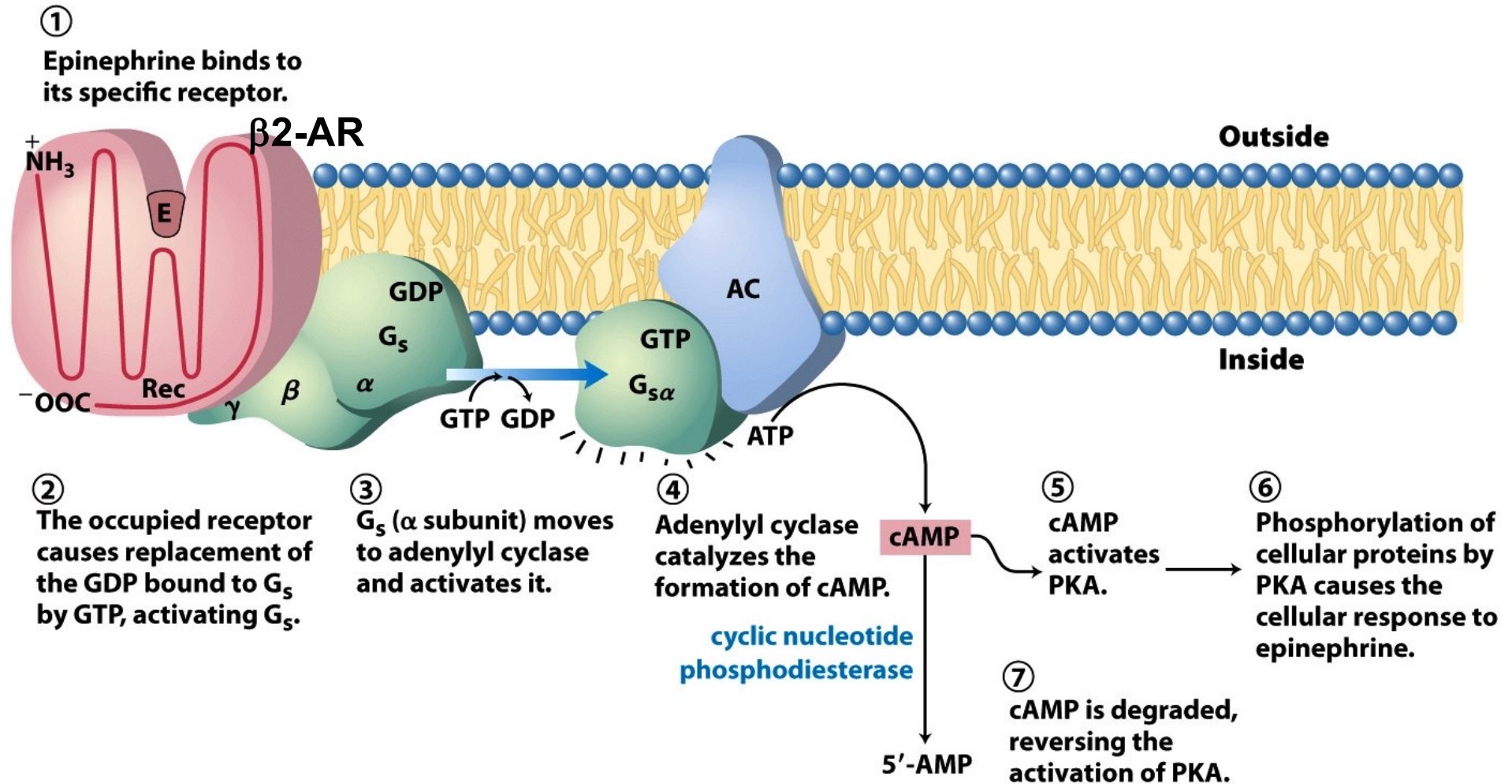
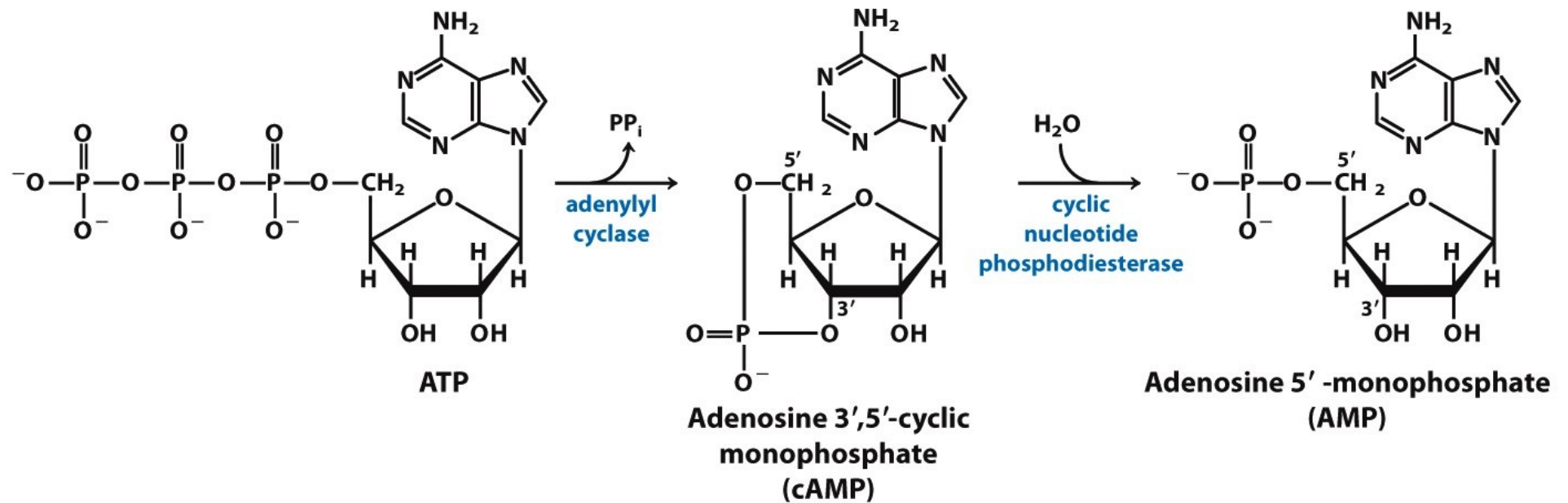


Figure 12-4a

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

# Synthèse et dégradation de l'AMP cyclique

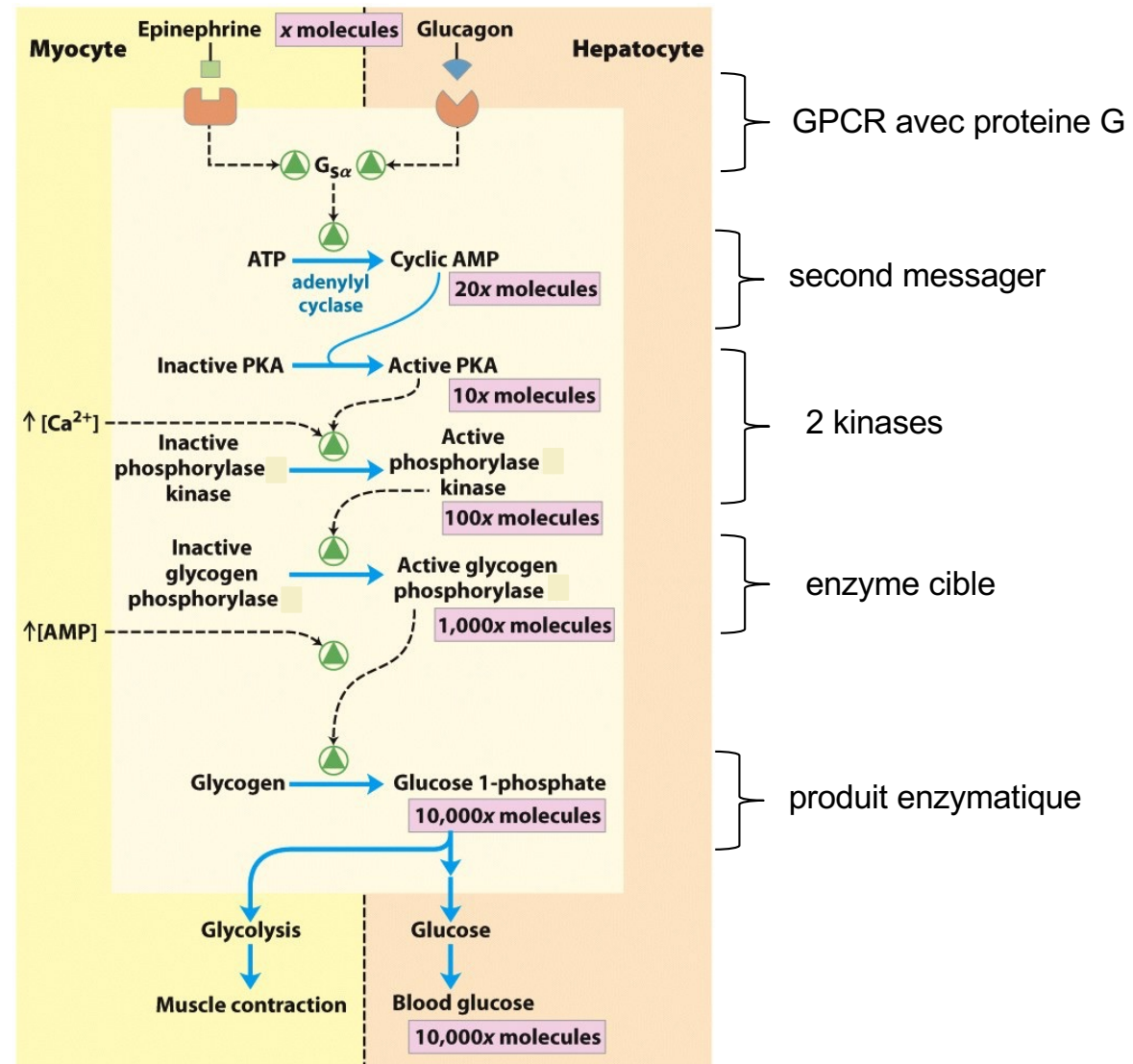


**Figure 12-4b**

*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

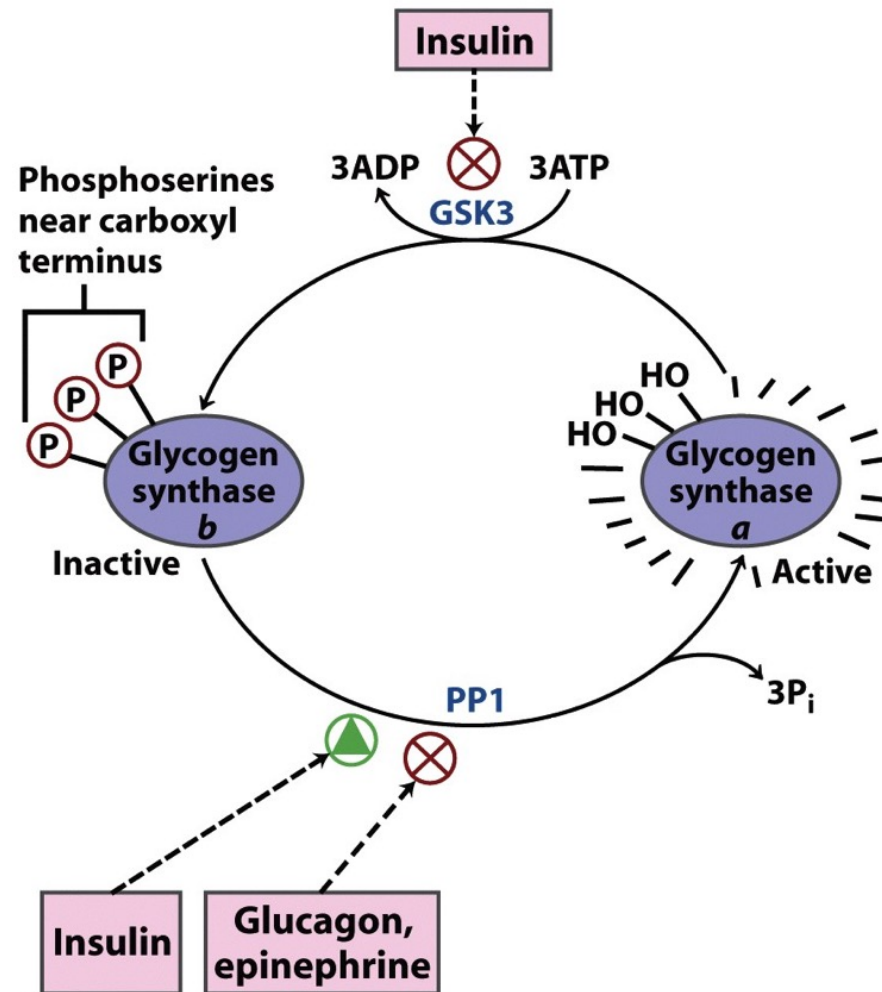
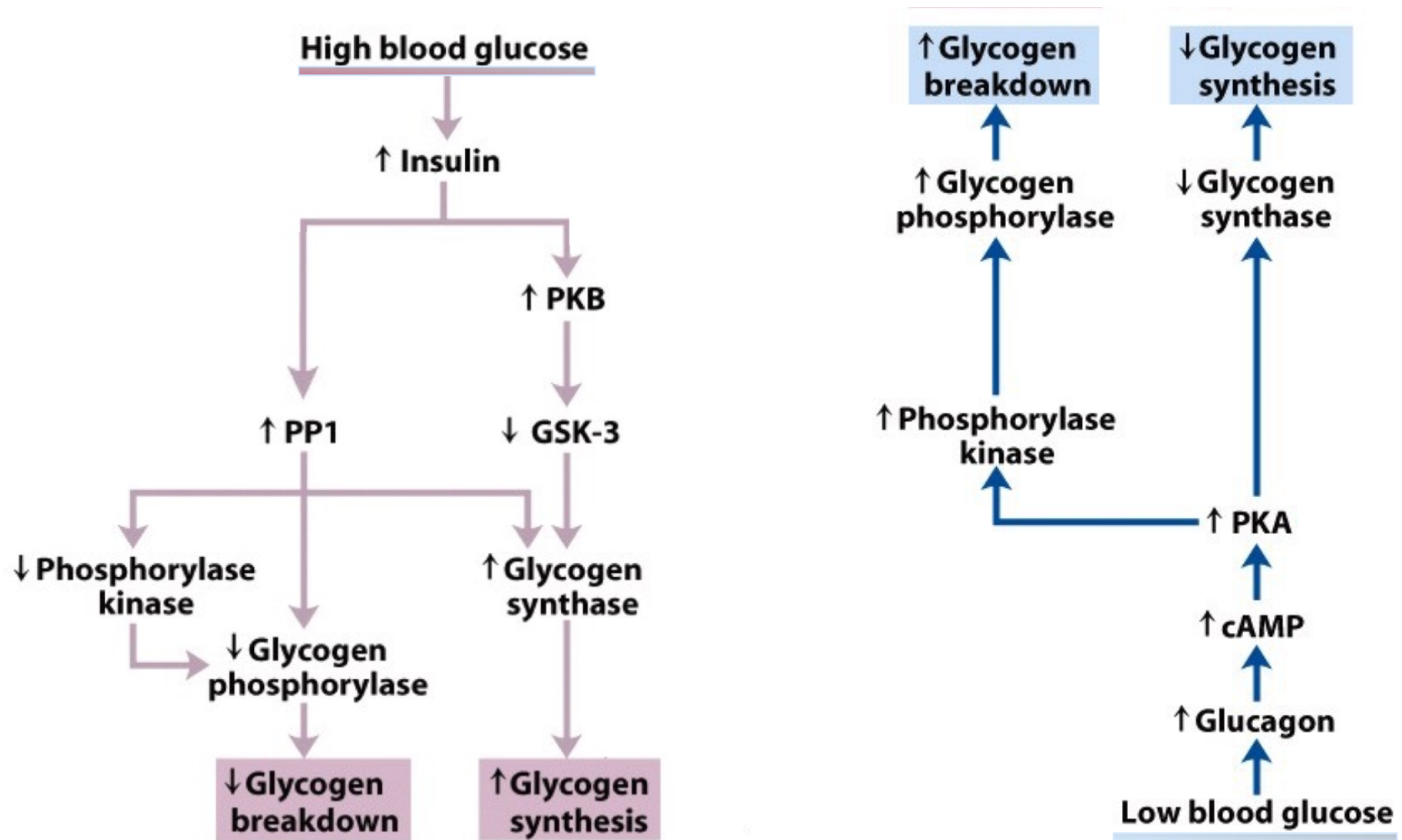


Figure 15-37  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

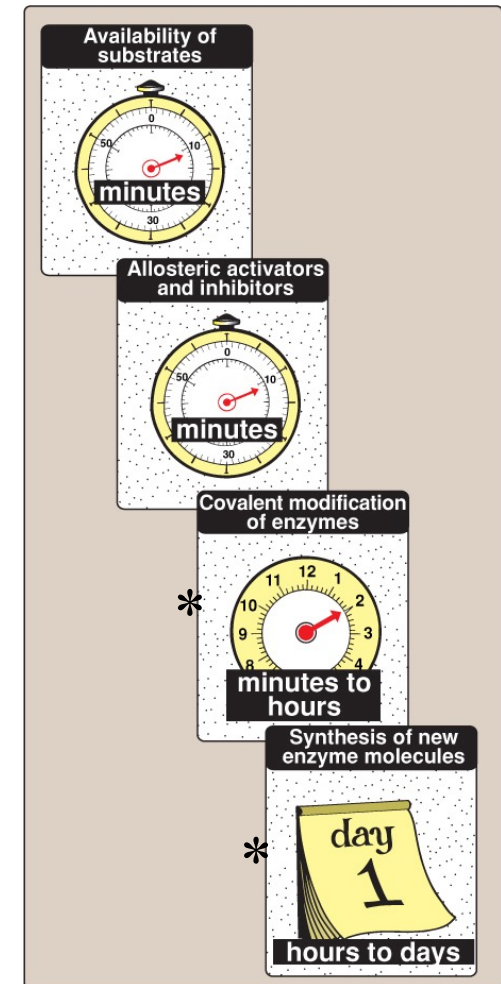
# La signalisation de l'insuline et du glucagon et son effet sur le métabolisme de glycogène



# 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

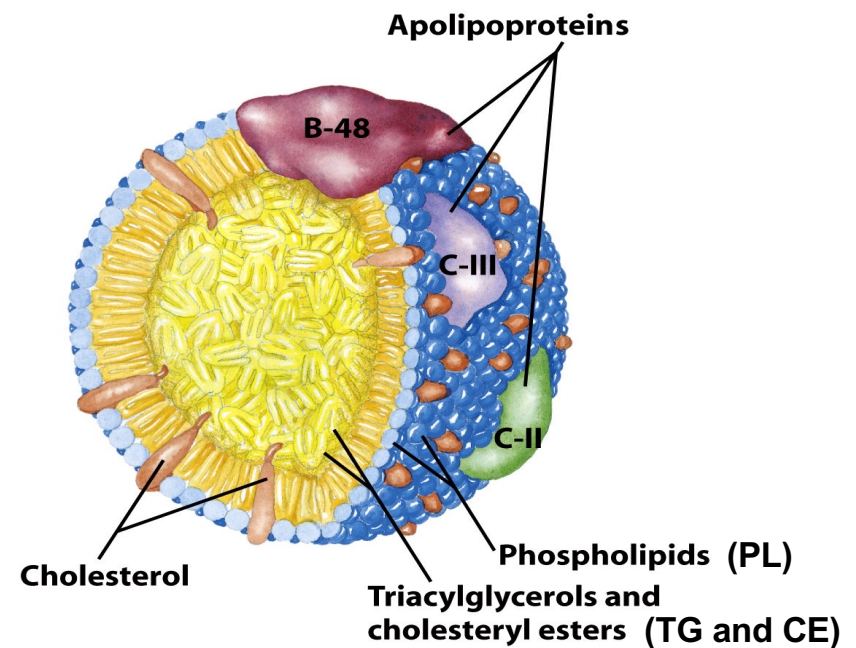
Les chylomicrons produits dans l'intestin après un repas (gras) donnent au plasma une apparence laiteuse.



**Blood plasma after fast**      **Blood plasma after meal**

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

## Chylomicrons

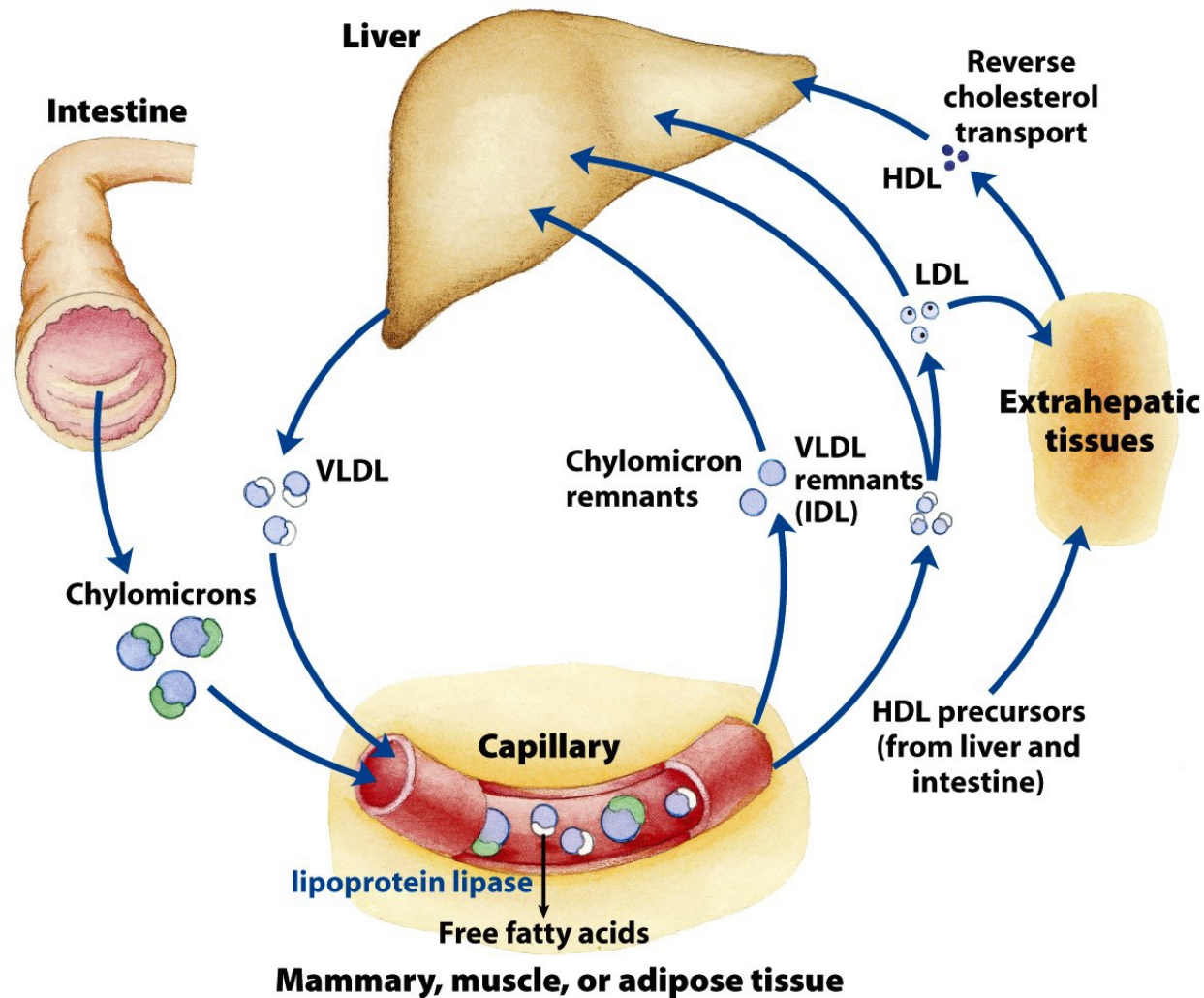


**Figure 17-2**  
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*  
© 2008 W. H. Freeman and Company

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



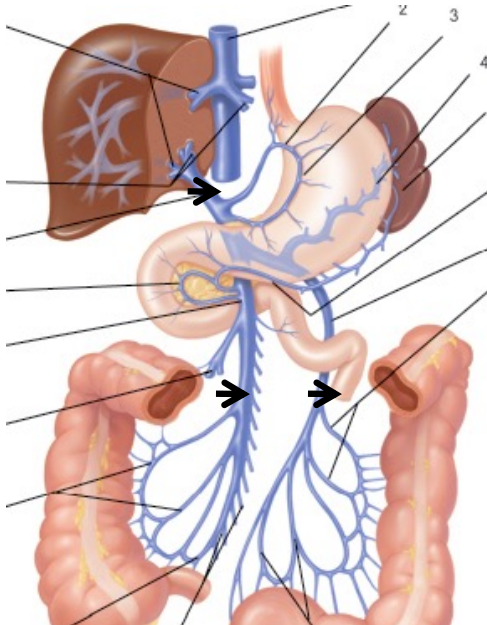
# Les lipoprotéines et le transport des lipides: redistribution par le foie grâce à la sécrétion de VLDL



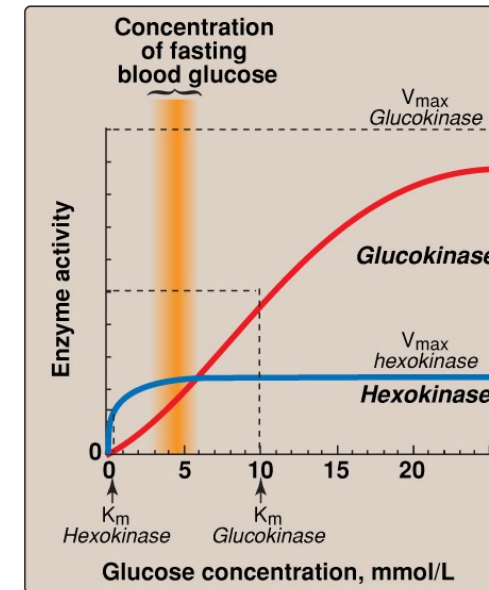
**Figure 21-40a**  
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*  
© 2008 W. H. Freeman and Company

## 2. Le foie: le centre de distribution des nutriments

- **Veine porte:** un 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

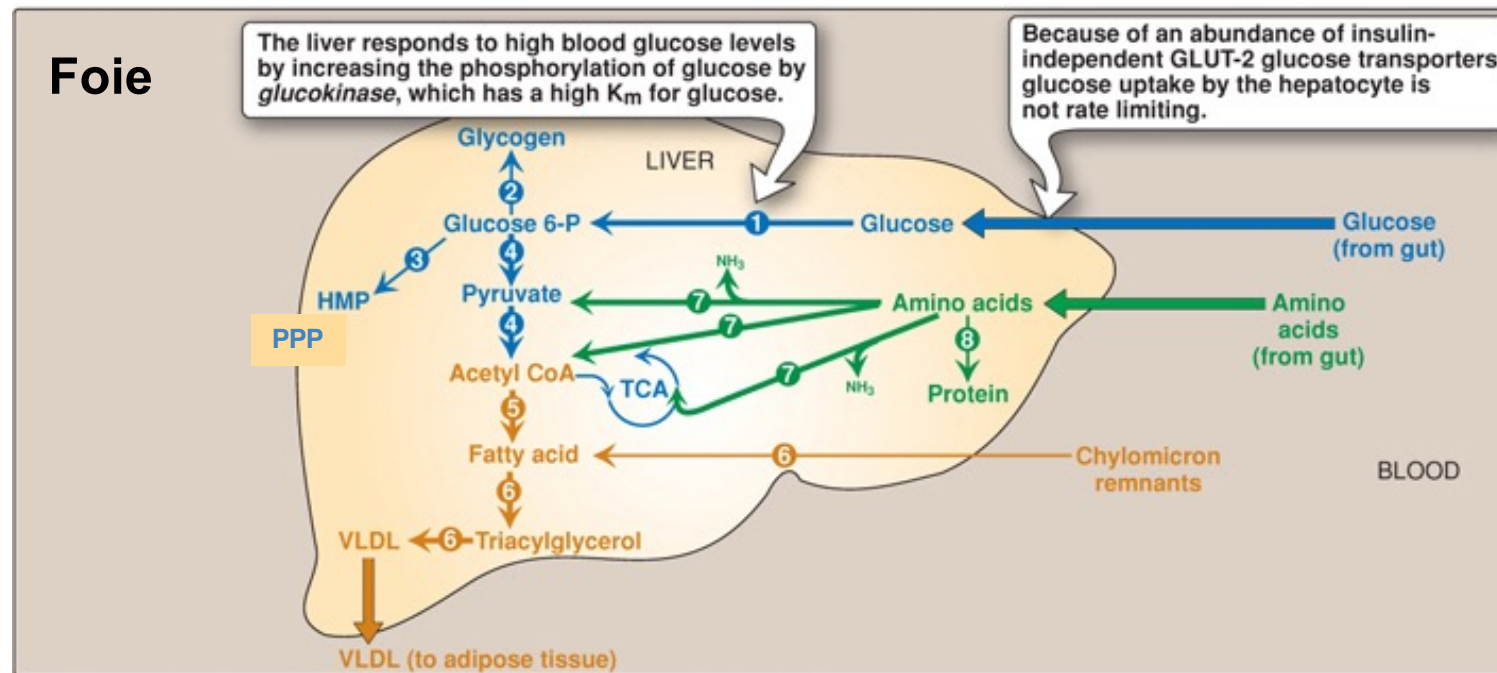


Copyright © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

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

### *Carbohydrate metabolism*

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



Copyright © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

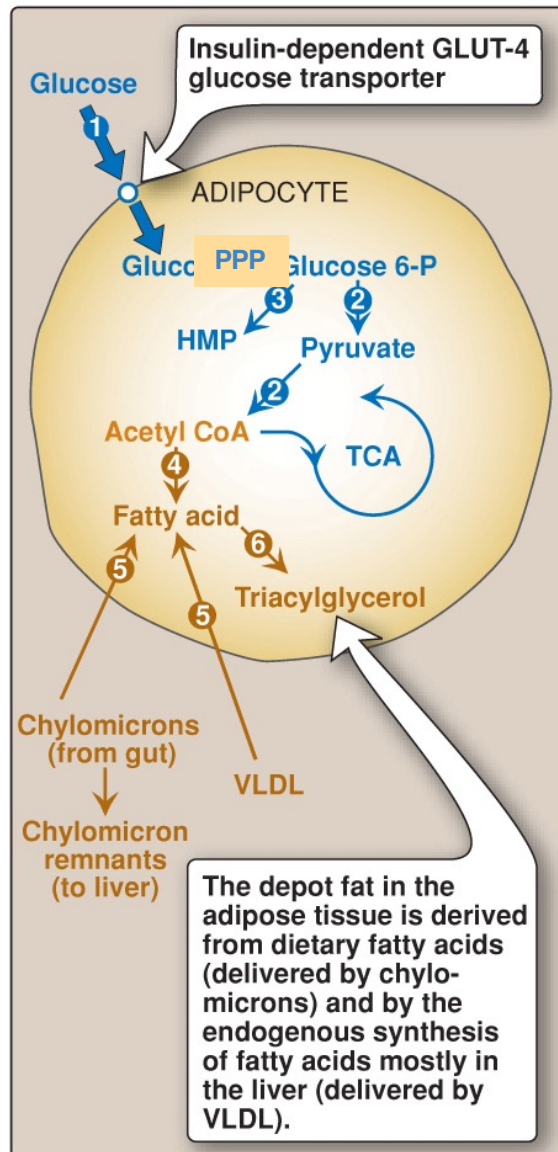
### Métabolisme des graisses

- ↑ 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*

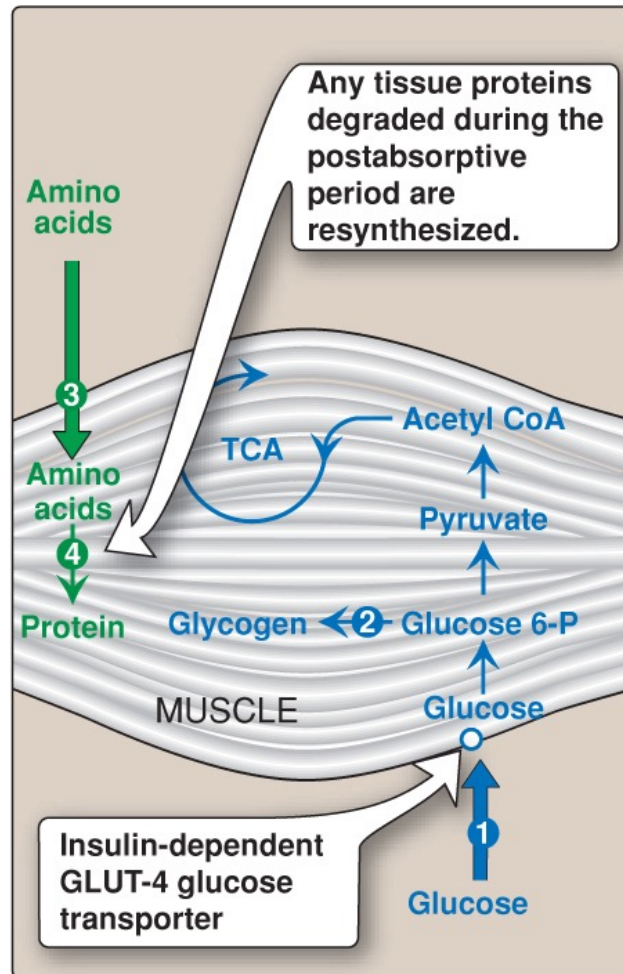
- ↑ Transport du glucose
- ↑ Glycolyse
- ↑ NADPH (PPP)

#### *Métabolisme des graisses*

- ↑ Synthèse d'AG *de novo* (peu, environs 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

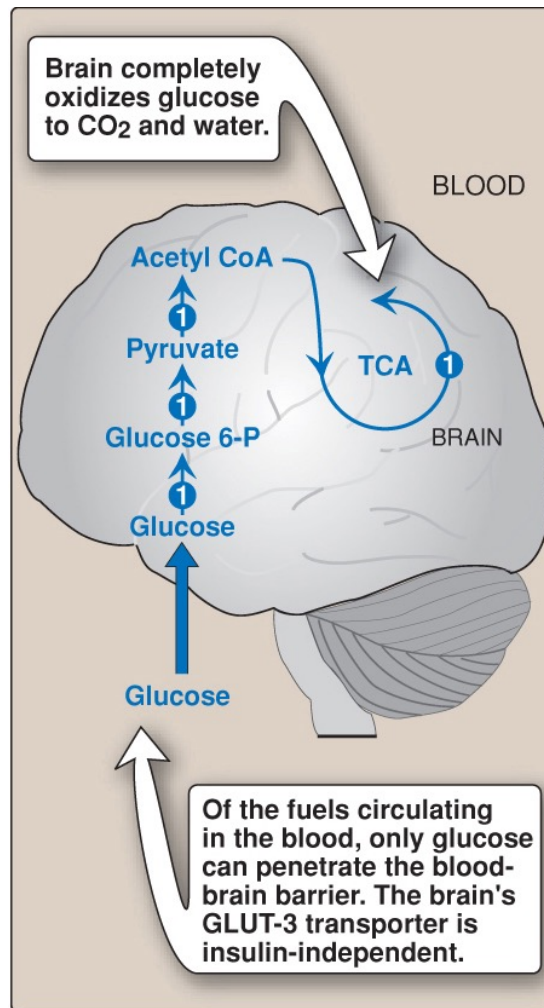
### *Métabolisme des graisses*

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



Copyright © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

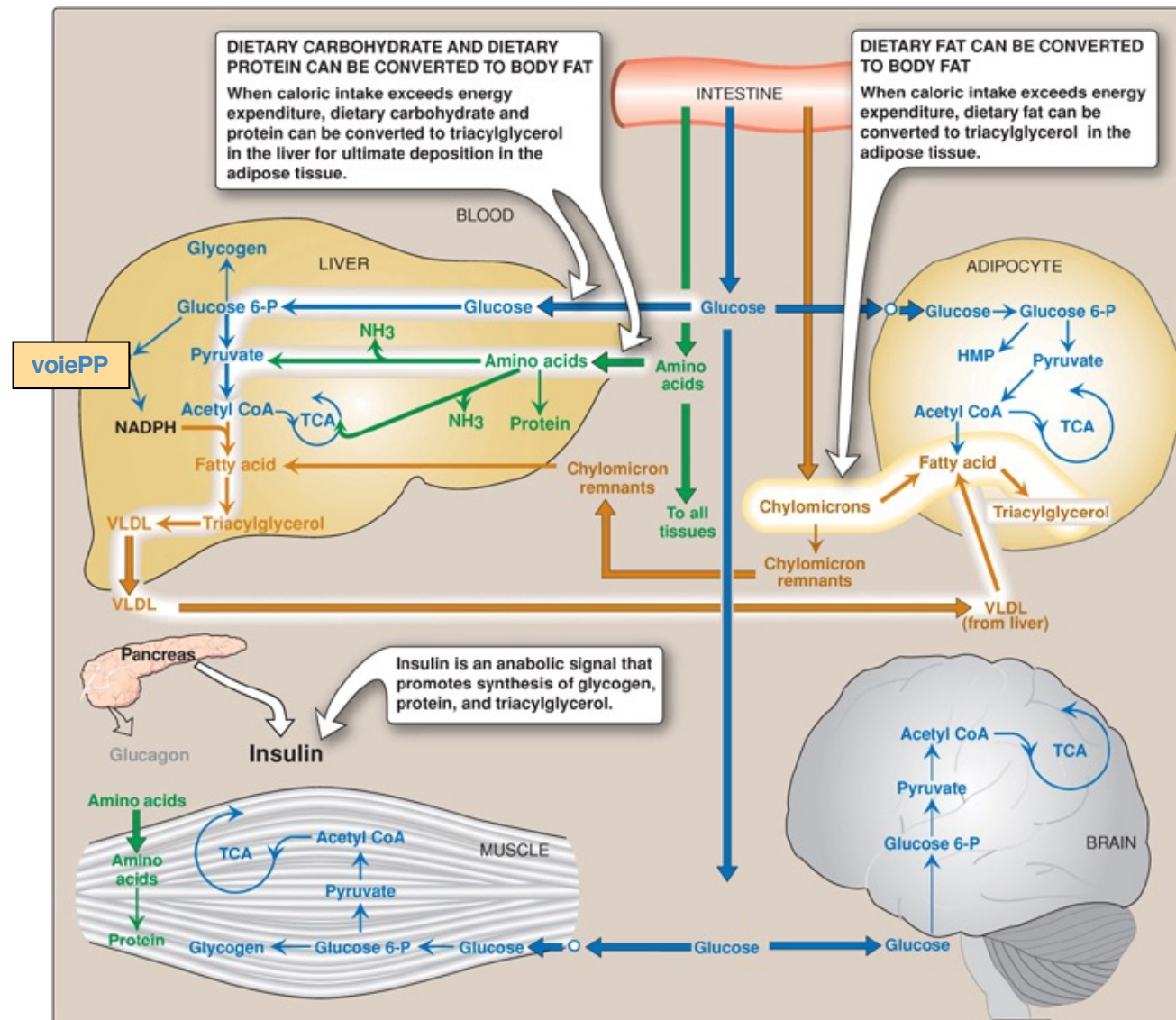
### *Métabolisme du glucose*

- Le glucose est le carburant exclusif à l'état post-prandial (production de CO<sub>2</sub>: 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-encéphalique.

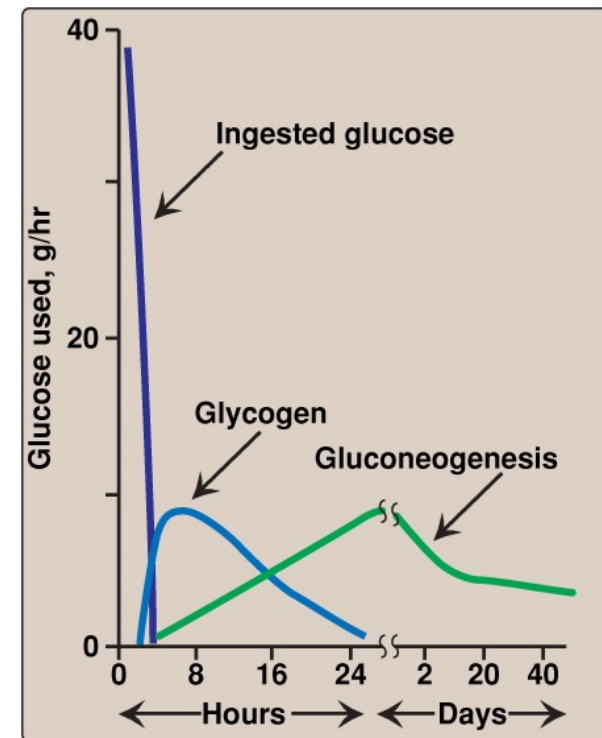
# Carte des organes: échanges de métabolites durant l'état postprandial



# L'état de jeûne

## 1. Overview

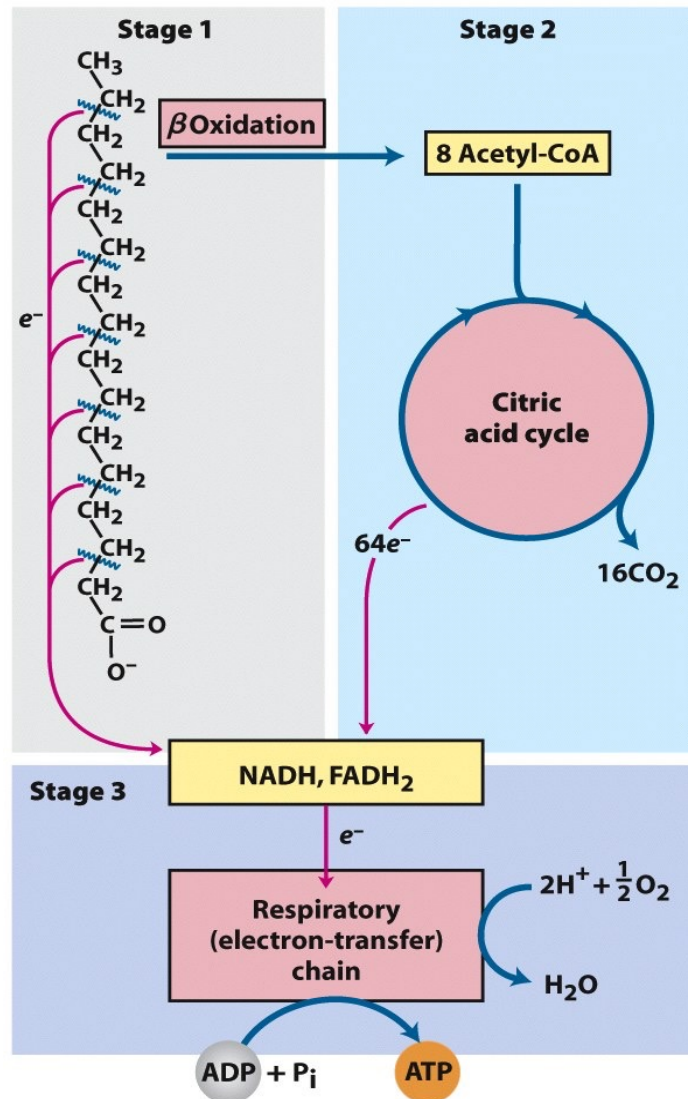
- Baisse des substrats plasmatiques (glucose, AA, TG)
- Absence de l'insuline, augmentation du glucagon (plasma)
- **Période catabolique** (dégradation du glycogène, TG, protéines (max. 1/3 de la teneur total en protéines))
- Les tissus utilisent soit du **glucose, AG** ou **des corps cétoniques** comme **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



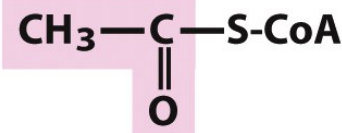
Copyright © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins



# 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

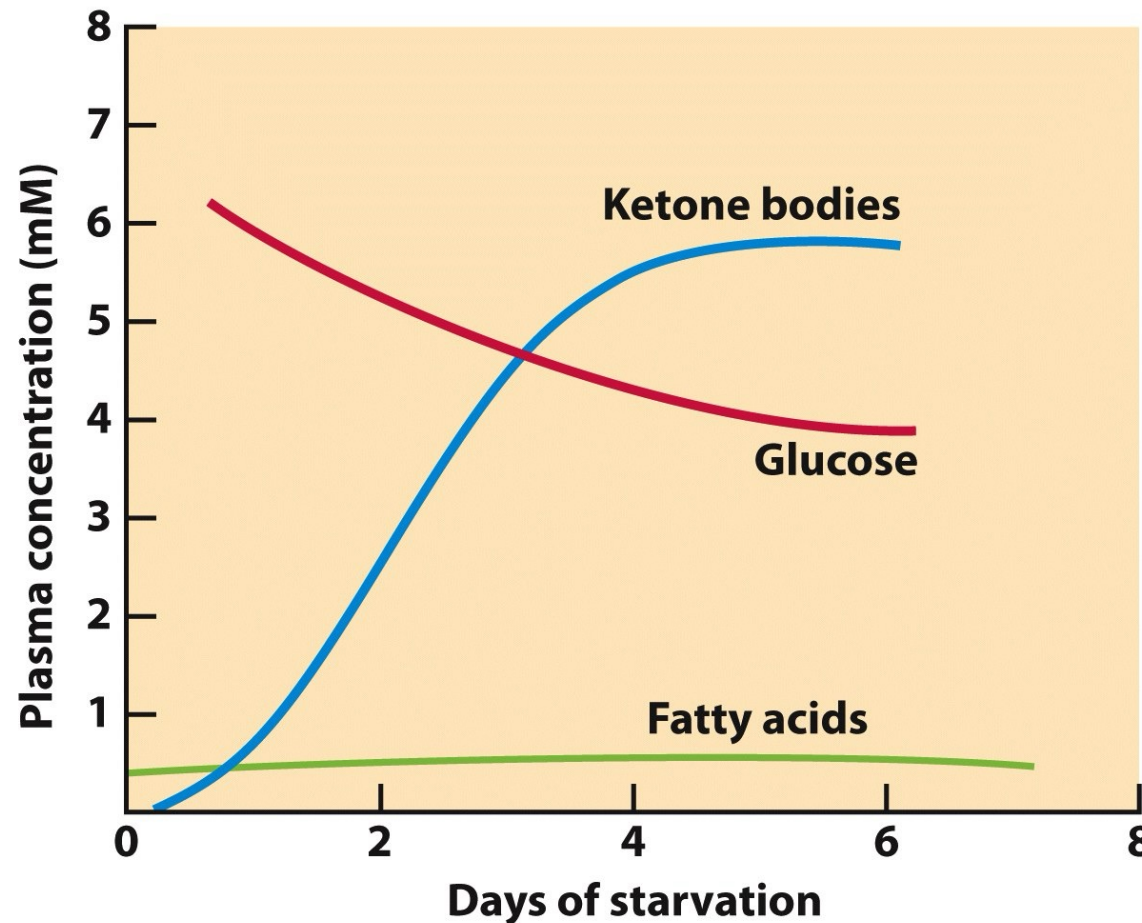
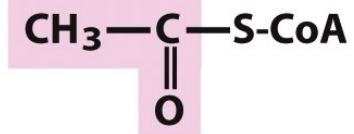


Figure 23-32  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

## Etat de jeûne prolongé



Acetyl -CoA



**Les corps cétoniques solubles dans l'eau**

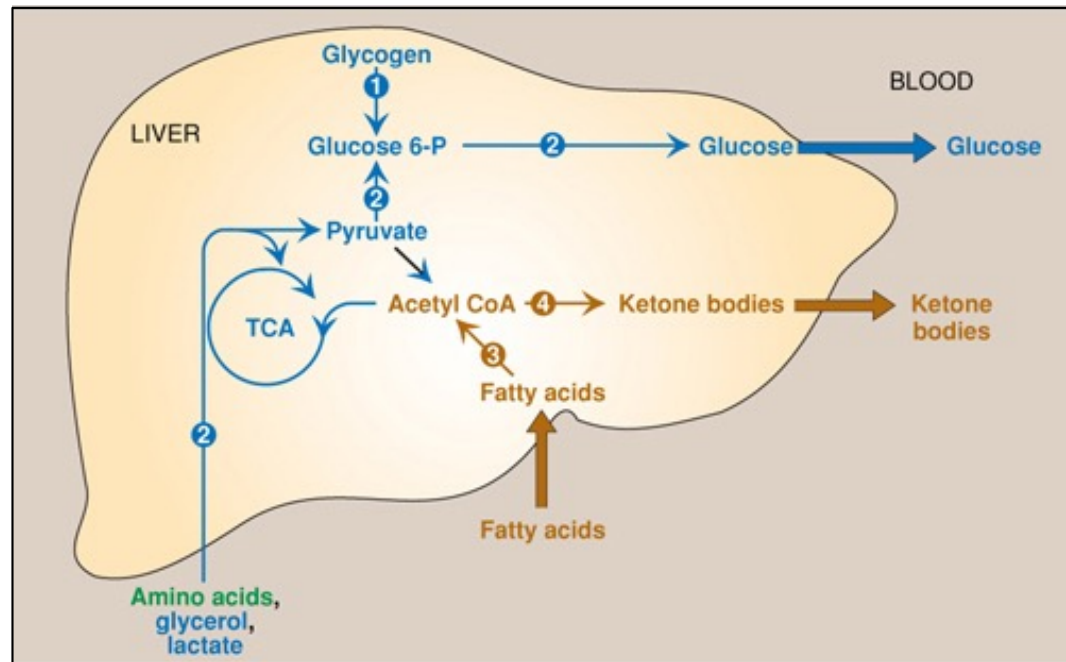
- acétoacétate
- $\beta$ -hydroxybutyrate



**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

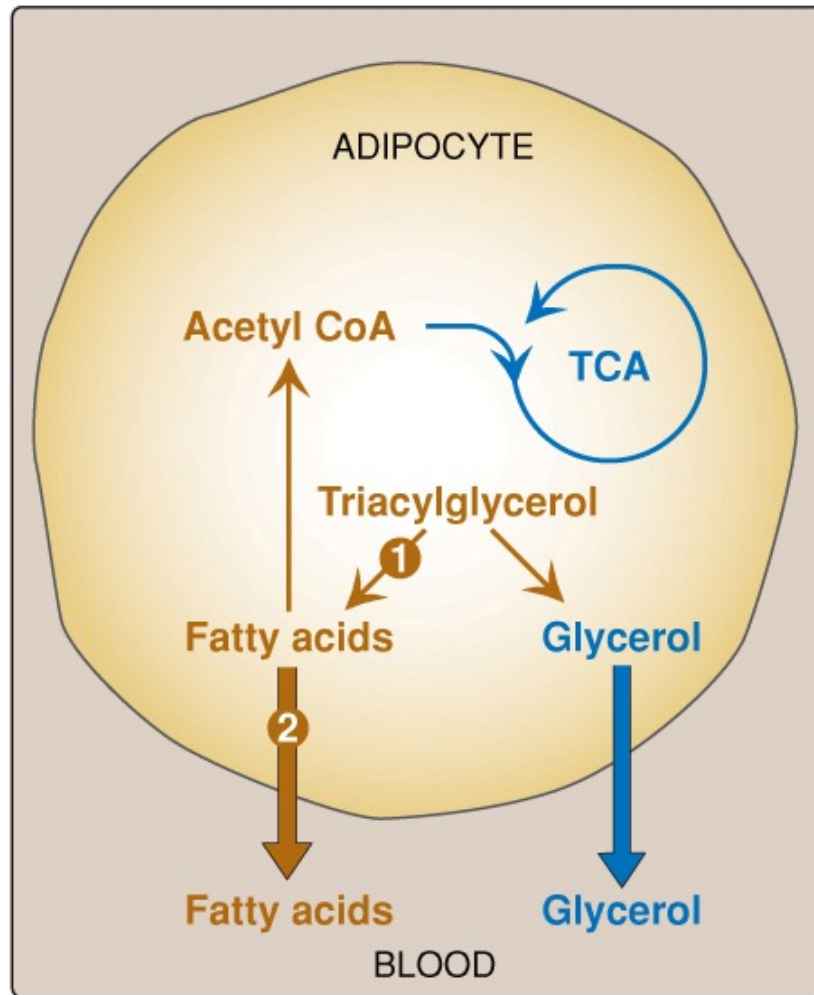
### *Métabolisme des graisses*

- ↑ 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

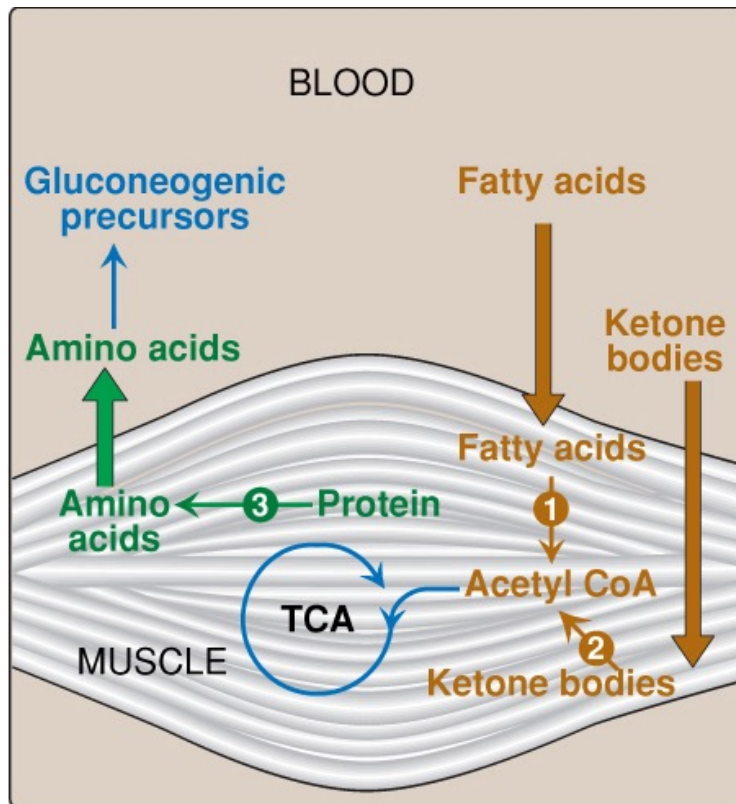
#### *Métabolisme des graisses*

- ↑ 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)

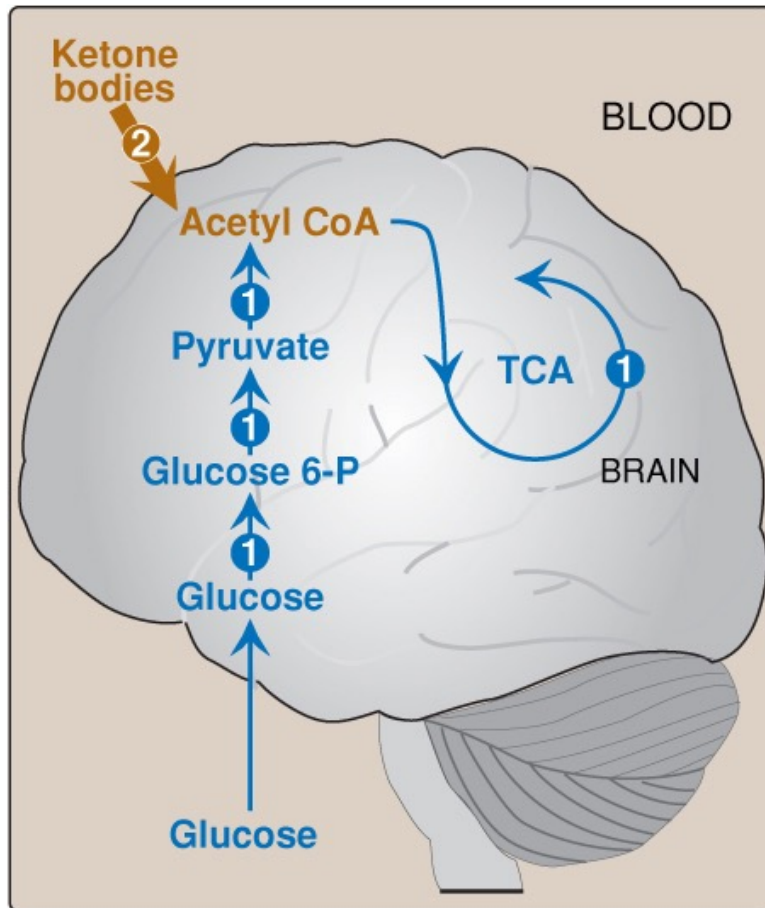
### *Métabolisme des graisse*

- ↑ 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

