

Biochimie métabolique et nutritionnelle

I Présentation du métabolisme

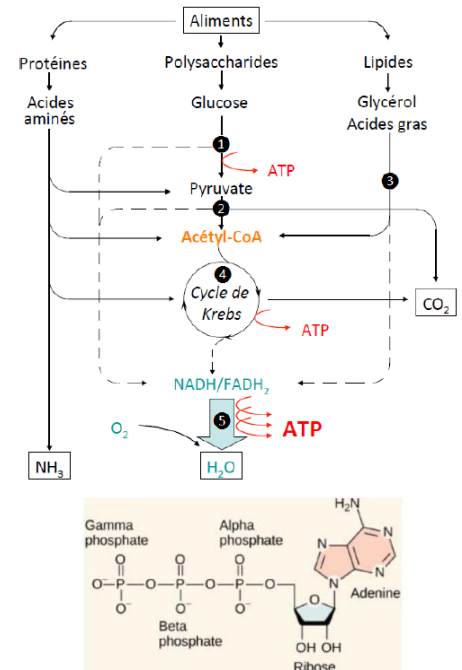
Métabolome = ensemble des **petites molécules** dans un organisme, un tissu, une cellule et/ou un liquide biologique

Régulation des voies métaboliques :

- Par les **propriétés des enzymes** : inhibition par le produit, K_M , V_{max}
- Par des **métabolites en amont** ou en **aval** de la voie ou d'**autres voies**
- Par l'**état énergétique** de la cellule : **ATP vs AMP***
- Par les **hormones, facteurs de croissance**, propriétés des cellules

O₂ + composés riches en énergie (sous forme d'aliments) utilisés par le métabolisme :

- Pour la **production d'énergie**, sous forme d'**ATP** « AdénineTriPhosphate » (= monnaie d'échange universelle avec 2 liaisons anhydrides phosphoriques riches en énergie)
 1. Production de coenzymes réduits (NADH et FADH₂) : glycolyse (1), pyruvate déshydrogénase (2), β -oxydation (3), cycle de Krebs (4)
 2. Transfert des électrons portés par ces coenzymes vers l'O₂ grâce à la CRM permettant la synthèse d'ATP (5)
- Pour la **constitution de réserves** utilisables en cas de besoin



Réserves de l'organisme humain.			
Glycogène	Réserve de glucose	Foie	Réserve de glucose pour l'organisme
		Muscles	Réserve de glucose pour le muscle
Triglycérides	Réserve d'acides gras	Tissu adipeux	Principale réserve de l'organisme
Protéines	Réserve d'acides aminés	Muscles	Utilisation en cas de jeûne

Rôles de l'ATP : 10 millions de molécules d'ATP consommées par seconde par la cellule, reconstitution du pool en 2 min

- Source d'**énergie** : fournit de l'énergie à des fonctions comme le transport d'ions, la conformation de protéines, la traduction
- Signalisation : **phosphorylation** de protéines, substrat pour la **synthèse d'AMPc**
- Substrat pour la **fabrication de macromolécules** comme l'**ARN**

***[ATP] + [ADP] = constante**, mais le rapport **ATP/ADP** varie en fonction de l'état énergétique de la cellule

NB : d'autres nucléotides triphosphates comme le GTP (GuanosineTriPhosphate) comportent des liaisons riches en énergie

Coenzymes d'ox-red : NAD⁺/NADH, H⁺ (Nicotinamide Adénine Dinucléotide [Phosphate]) ; NADP⁺/NADPH, H⁺ ; FAD/FADH₂ (Flavine...=> intermédiaire entre systèmes NAD et systèmes à cytochromes)

- Oxydation : gain d'O, perte d'H et d'électrons
- Réduction : perte d'O, gain d'H et d'électrons

Principes de la thermodynamique :

- Enthalpie libre G : quantité d'énergie contenue dans une molécule susceptible d'être libérée au cours d'une réaction chimique
- Les **réactions** sont **orientées spontanément** dans le sens d'une **variation négative de l'énergie libre ΔG** => les produits formés ont une énergie libre inférieure à celle des réactifs de départ (de la molécule la moins stable à la plus stable)

Réactions de dégradation/oxydation (catabolisme) :

- Sources d'énergie (glucides, lipides, protéines = molécules complexes) = CO₂ + H₂O + énergie utilisable
- ΔG négative => **exergoniques, spontanées**

Réactions de synthèse (anabolisme) :

- Petites molécules (précurseurs simples) + énergie utilisable => molécules complexes
- ΔG positive => **endergoniques, apport d'énergie nécessaire** provenant du couplage avec une réaction à fort ΔG négatif (=> ex : hydrolyse d'ATP)

II Sources énergétiques : glucides, lipides, protéines

II.1 Glucides

II.1.1 Classification, propriétés et rôles

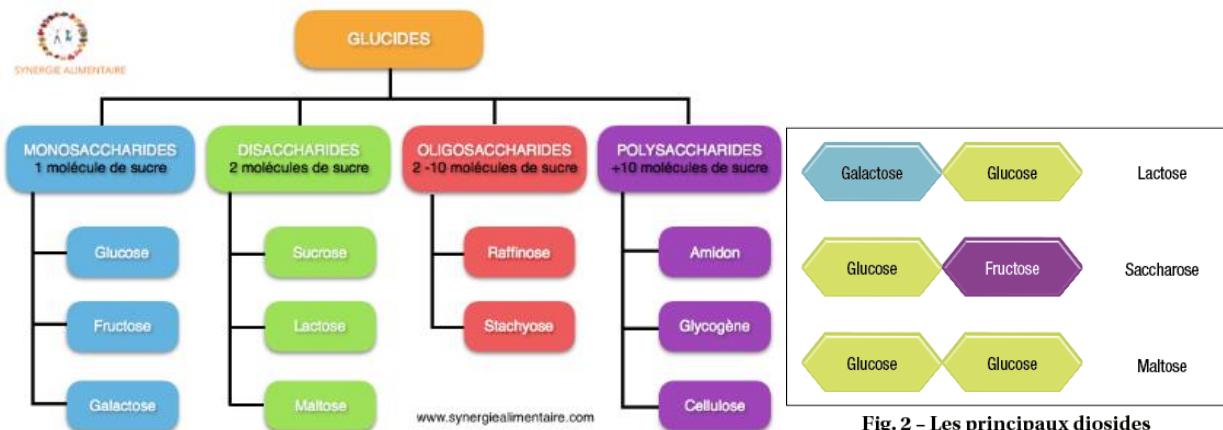


Fig. 2 – Les principaux diosides

Ose (ou monosaccharide) : défini par le **nombre d'atomes de C** (3 à 9) et par la **nature du carbonyle** (aldopentose, cétohexose)

Oside : molécule constituée de **2 ou plusieurs oses** (identiques ou différents)

- **Holosides** : n molécules d'oses => oligosides (jusqu'à une dizaine d'oses), polysides (quelques centaines d'oses)
- **Hétérosides** : oses + molécule aglycone (= partie non sucrée) => liaison à des protéines (glycoprotéines), des lipides (glycolipides), des bases nucléotidiques

Propriétés des glucides : parfois **goût sucré** (fructose, saccharose), **très hydrosolubles** (fonctions alcool), **réducteurs** (aldoses), **interconversion** possible du fructose, galactose, mannose en glucose

Rôles : **énergétique** (production d'ATP), **structural** (soutien, protection, reconnaissance, constituants de molécules fondamentales comme les acides nucléiques, les coenzymes, les vitamines), **fonctionnel** (intercellulaire)

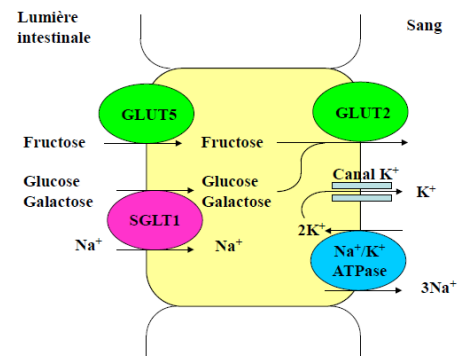
II.1.2 Digestion et absorption

Étapes de la digestion :

1. Cavité buccale : amylase **salivaire** (inhibée par l'acidité gastrique)
2. Duodénum : amylase **pancréatique**
3. Membrane des entérocytes : hydrolases (α -glucosidase ou maltase, β -fructosidase ou saccharase, β -galactosidase ou lactase...) => hydrolyse des oligo et polysaccharides en oses

Transport entérocytaire (spécifique) des oses = absorption :

- **Glucose** et **galactose** capté par **SGLT1** et sorti par **GLUT 2**
- **Fructose** capté par **GLUT 5** et sorti par **GLUT 2**
- Na^+ pour donner énergie de transport (Na^+/K^+ ATPase)



Indice glycémique =
$$\frac{\text{AUC (}\uparrow\text{ glycémie après l'administration de l'équivalent de 50 g de glucides d'un aliment)}}{\text{AUC (même quantité d'un glucide de référence)}}$$

- **Capacité d'un aliment glucidique donné à modifier la glycémie**
- **Plus il est élevé, plus l'absorption sera rapide et plus le taux d'insuline sera haut**
- Dépend de : la nature des glucides, la présence de fibres végétales ($\downarrow$), la présence de protéines et de lipides ($\downarrow$), le moment de consommation, les transformations industrielles et la cuisson ($\uparrow$)

Métabolisme (fermentation) colique des glucides : dégradation $\pm$ complète par la flore colique en **AG volatils à chaîne courte** (SCFA : acétate, butyrate, propionate) et en **gaz** (CO_2 , méthane...)

- Glucides non absorbés (ex : mannitol) ou non digérés (ex : amidon résistant)
- **Fibres alimentaires** (apport souhaitable : **25 g/j**, non couverts aujourd'hui) : β -glucosidase absente chez l'homme
 - Macromolécules glucidiques d'**origine végétale** (dans la paroi cellulaire +++ comme la cellulose ou la pectine ou dans les **tissus de réserve** comme les gommes) => céréales, fruits, légumes, légumes secs
 - Intérêts : **indice glycémique bas** (=> $\downarrow$ glycémie ou **insulinémie post-prandiale**), $\uparrow$ **volume/poids/teneur en eau des selles** par appel d'eau vers la lumière intestinale et contractions du côlon (=> utiles en cas de constipation), sensation de **satiété** (par étirement gastrique), $\downarrow$ **cholestérolémie** à jeun (par $\downarrow$ absorption cholestérol et glucides et $\uparrow$ élimination sels biliaires), favorise le **développement des lactobacilles et autres bactéries probiotiques** (favorables), effets trophiques des SCFA sur la muqueuse intestinale

II.1.3 Apports recommandés

Glucides = 100% - (Lipides % + Protéines %) => environ **40-55%** de l'apport calorique total (50% amidon, 30% saccharose, 20% autres formes)

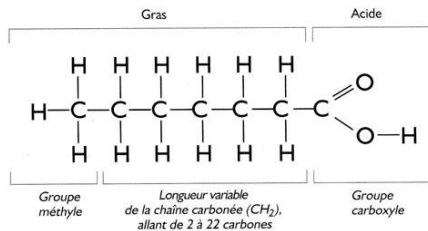
II.2 Lipides

II.2.1 Classification, propriétés et rôles

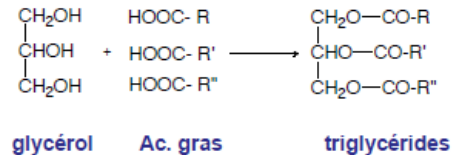
2 types de lipides :

- Lipides **simples** (C, H, O) : acides gras (AG), triglycérides (TG), cécides, stérols

Acide gras : acides carboxyliques à longue chaîne aliphatique



Triglycérides : triesters d'un triol = 1 glycérol + 3 acides gras



- Lipides **complexes** (C, H, O + P, N ou S) : phospholipides (PL)

Distinction des AG en fonction de la chaîne carbonée : chaîne courte (C4-C6), moyenne (C8-C12), longue (C14-C18), très longue (> C20)

Saponification : **hydrolyse en AG et alcool** (en milieu alcalin) => stérols insaponifiables, triglycérides saponifiables

Rôles et propriétés :

- Molécules **peu/pas solubles dans l'eau** (hydrophobes ou amphiphiles), solubles dans les solvants organiques (liposolubles)
- « **Isolants** » : **électrique** (non conducteurs, potentiels de membranes), **mécanique** (membrane cellulaire, protection des organes), **thermique** (au niveau de la peau), imperméable
- **Précurseurs** de nombreuses molécules d'intérêt biologique (**hormones stéroïdes**, **vitamines**, **messagers cellulaires**, **médiateurs** comme les prostaglandines ou les leucotriènes...)
- **Énergétiques** : oxydation complète en CO₂ et H₂O des acides gras très exergonique => **principale réserve d'énergie**, suffisante pour couvrir les besoins énergétiques sur plusieurs semaines, grande capacité de stockage (formes de réserve les + « rentables » car riches en énergie et plus légères car hydrophobes)
- Fonction acide ionisée à pH 7 : COO⁻ (polaire, hydrophile) => formation de micelles en solution aqueuse
- Point de fusion : ↑ avec longueur de la chaîne, ↑ avec le nombre de doubles liaisons

II.2.2 Digestion et absorption

Digestion des TG (lumière intestinale) : **émulsification** débutant dans l'estomac (phospholipides) et se poursuivant dans le duodénum (sels biliaires), **hydrolyse** par la **lipase pancréatique** (pH alcalin, Ca²⁺) en présence de co-lipases **en AG**, **solubilisation micellaire** (formation de micelles entre AG, monoglycérides, phospholipides et lysolécithines)

Absorption des AG (muqueuse intestinale = entérocytes) :

1. **Diffusion des complexes micellaires** à la surface des entérocytes puis **solubilisation dans la phase lipidique membranaire**
2. Transport intracellulaire des AG vers la membrane des réticuli endoplasmiques
3. **Resynthèse des TG** (à partir d'AG et de glycérol) et **phospholipides** et **formation des chylomicrons** (= TG enveloppés par des protéines de la membrane du réticulum endoplasmique = lipoprotéines)
4. **Sécrétion** des chylomicrons dans la **lymphe** (trop volumineux pour rejoindre les capillaires sanguins) qui rejoignent la circulation sanguine au niveau de la veine jugulo-subclavière gauche : leur rôle est de transporter les lipides exogènes de l'intestin grêle vers les tissus adipeux périphériques où ils seront retraités

NB : les **AG à chaîne moyenne ou courte** sont relativement solubles dans l'eau (ne nécessitent pas la présence des sels biliaires) et **ne participent pas à la formation des chylomicrons** => passage direct dans le sang et transport jusqu'au foie sous forme liée à l'albumine

II.2.3 Apports recommandés

35-40% des apports énergétiques dont 90% de triglycérides/phospholipides/esters de cholestérol

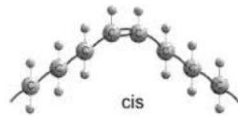
Acides gras saturés (25% des apports) : autrefois considérés comme un ensemble à éviter mais nécessaires à la **synthèse des phospholipides**, des **sphingolipides**, des **triglycérides** et de la **myéline**

- À **chaîne longue** (acides laurique, myristique et palmitique) : les + **athérogènes** connus, huile de coco et huile de palme => **à limiter**
- À **chaîne courte et moyenne** : **pas délétères du point de vue CV** (directement oxydés au niveau hépatique) => l'acide butyrique aurait des propriétés antiprolifératives

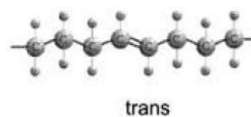
Acides mono-insaturés (50%) : acide oléique, le + abondant de l'alimentation humaine => **neutre sur le plan CV**

Acides gras poly-insaturés (25%) : les **2 seuls AG essentiels** (l'homme est incapable de les former => végétaux et produits de la mer)

- **Oméga 6** = acide linoléique $\omega 6$ (huile de soja, noix, colza) => 4,4 g/j
 - Synthèse de l'**acide arachidonique**
 - **Délétère sur le plan CV et cancer**
- **Oméga 3** = acide α -linoléique (huile de tournesol ou maïs) => 1,8 g/j
 - **Acide eicosapentaénoïque EPA** (poissons gras, huiles de poisson, lait maternel) : précurseur d'une prostaglandine inhibant l'agrégation des thrombocytes, du groupe des thromboxanes ainsi que des leucotriènes (inducteur de l'expression de gènes « anti-inflammatoires »)
 - **Acide docosahexaénoïque DHA** : membranes lipidiques +++ ($\uparrow$ fluidité de la bicouche lipidique favorisant les échanges)
- **Rapport oméga 6/oméga 3 < 5** car **compétition au niveau de la désaturase** (en pratique, insuffisance d'oméga-3)



Origine naturelle



Faible concentration naturelle
Issue de l'hydrogénation partielle
des AGPI +++
Semble délétère sur le plan CV

En pratique :

- Préférer les produits laitiers écrémés ou demi-écrémés
- Remplacer la viande grasse (rouge) par de la viande maigre
- Favoriser la consommation de poissons ou d'huiles ou de compléments riches en oméga 3
- Éviter les fritures et l'adjonction de graisses saturées dans les plats cuisinés (beurre, crème...)

II.3 Protéines

II.3.1 Classification, propriétés et rôles

Cf. macromolécules biologiques

Fonction des protéines : structurelle, contractile, transport, informative (neurotransmetteurs, hormones), catalyse, immunologique, énergétique (**potentiel énergétique important mais pas à proprement parler des réserves énergétiques** => on parle de **pool/capital protéique** => peuvent être mobilisées en cas de carence énergétique mais leur importance biologique première est d'assurer d'autres fonctions)

II.3.2 Digestion et absorption

Digestion :

- **Niveau buccal** : rôle de la **mastication** et de la **salive** dans la **mise en solution des protéines**
- **Niveau gastrique** : action conjuguée de l'**acide chlorhydrique (HCl)** (dénaturation et précipitation des protéines, activation du pepsinogène en pepsine), de la **pepsine** et de la **cathepsine**
- **Niveau duodéal** : endo et exopeptidases pancréatiques
 - Endopeptidases :
 - $\Rightarrow$ **Trypsine**/trypsinogène (**AA basiques**) : activation sous l'action de l'entérokinase ou auto-activation => participe à l'activation des autres zymogènes du suc pancréatique
 - $\Rightarrow$ **α -chymotrypsine**/chymotrypsinogène (**AA aromatiques**)
 - $\Rightarrow$ **Elastase**/proélastase (**AA aliphatiques**)
 - Exopeptidase : **carboxypeptidases A et B**/procarboxypeptidases => digestion des peptides intermédiaires produits par les endopeptidases
- **Niveau intestinal (muqueuse)** : digestion terminale des oligopeptides en AA libres et di- et tri-peptides par des **hydrolases** présentes au niveau de la bordure en brosse

NB : digestion + lente que les autres macronutriments => **effet de satiété + important**

Absorption (au niveau de l'iléon) : sous forme d'AA libres ou de di/tripeptides par des **transporteurs à spécificité limitée** (ex : PEPT1 pour les di/tri-peptides), absorption des peptides + efficace que celle des AA libres

NB : les AA non absorbés peuvent être métabolisés au niveau colique par le microbiote et absorbés sous forme d'ammoniaque

PD-CAAS (Protein Digestibility-Corrected Amino Acid Score) :

- Reflète la **capacité d'une protéine à couvrir les besoins en azote et en AA indispensables en fonction de l'âge**
- Évalue la **qualité des protéines** en fonction de 2 critères : la **teneur en AA essentiels** dans la protéine (**comparée à nos besoins** en ces mêmes AA) et la **digestibilité** de la protéine (dépend de la structure de la protéine, des éventuelles modifications qu'elle a pu subir au cours de la préparation des aliments, des interactions avec d'autres nutriments notamment les fibres et les polyphénols) => échelle principalement théorique car le score d'une protéine indique sa digestibilité par un être humain qui consommerait uniquement cette protéine alors qu'en pratique une personne consomme généralement une variété de protéines (que ce soit à l'intérieur d'un même aliment, d'un même repas ou au cours d'une même journée) => ainsi, la digestion réelle d'une protéine est souvent supérieure à ce qu'indique son score

- Exprimé en % de couverture des besoins par rapport à une protéine de référence couvrant 100% des besoins en chaque AA si apporté au niveau des apports recommandés :
 - Si $> 1 \Rightarrow$ PD-CAAS = 1 (œufs, lait/fromage, viande/poisson)
 - Si $< 1 \Rightarrow$ PD-CAAS = % de couverture des besoins du 1^{er} AA limitant (= AA présent dans la protéine source dans des quantités + faibles que celles recommandées)
- Proposition récente d'abandon de cet indice au profit du **DIAAS (Digestible Indispensable Amino Acid Score)** : repose sur un bilan oro-iléal comparé au PD-CAAS qui repose sur un bilan oro-fécal $\Rightarrow$ + représentatif de la quantité d'AA réellement absorbée inchangée mais recherche + invasive (sondage iléal)

II.3.3 Apports recommandés

Les **protéines** présentes dans la **lumière intestinale** ont **2 origines** :

- Protéines **ingérées** (60-120 g/j) : **10-20%** de l'apport calorique (besoin : 0,66 g/kg/j ; apport recommandé : **0,83 g/kg/j** mais plus élevé chez le nourrisson = 2,2 g/kg/j, chez la femme enceinte/allaitante avec + 5 à 15 g de protéines/j et chez le sujet âgé)
- Protéines **endogènes** (50-70 g/j) : desquamation entérocytes, sécrétions digestives (mucus, enzymes), pertes d'origine plasmatique

AA essentiels (10) : Isoleucine (Ile), Phénylalanine (Phe), Tryptophane (Trp), Histidine (His), Thréonine (Thr), Leucine (Leu), Valine (Val), Lysine (Lys), Arginine (Arg), Méthionine (Met)

- Moyen mnémotechnique : « Il fait trop d'histoires, leur valise d'argent ment »
- Non synthétisés par l'organisme ou de manière trop lente $\Rightarrow$ apport exogène nécessaire
- Apport proportionnellement + important chez le nourrisson ($> 33\%$ contrairement à 10% chez l'adulte) en raison des besoins pour la synthèse protéique

Détermination du besoin en AA :

- Mesure du bilan azoté : des sujets reçoivent une alimentation parfaitement équilibrée contenant tous les nutriments et tous les AA en quantité suffisante à l'exception de l'AA dont on veut mesurer le besoin. En l'absence de cet AA, le bilan azoté est négatif, ce qui illustre le fait que l'absence d'un seul AA suffit à ralentir la synthèse protéique (notion d'AA limitant). L'apport en cet AA est alors progressivement augmenté : lorsque le bilan azote se positive, le besoin est alors couvert.
- Mesure de l'oxydation de l'AA par des méthodes isotopiques : l'oxydation reste minimale tant que les besoins de la synthèse protéique ne sont pas couverts puis augmente régulièrement dès que le besoin est atteint.

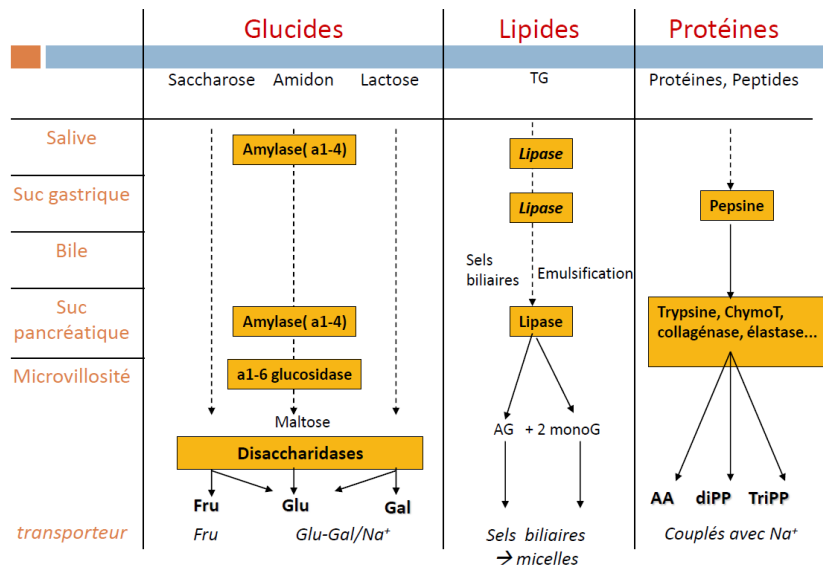
Recommandation : réduire le rapport protéines animales/protéines végétales

	Protéines d'origine animale	Protéines d'origine végétale
Sources	Viande, poisson, œufs, produits laitiers $\approx 60\%$	Céréales, légumes = 40%
Avantages	Bonne digestibilité, bonne teneur en AAE, nombreux micronutriments (apport associé en Ca^{2+} , Zn^{2+} et vitamines liposolubles ADEK), flaveur de l'alimentation	Favorable sur le plan CV (rapport lysine/arginine* + faible que pour les prots animales), effet anti-hypercholestérolémiant, apport lipidique favorable, apport en fibres et minéraux
Inconvénients	Apports associés de lipides saturés, favorisent l'hypercholestérolémie $\Rightarrow$ défavorable sur le plan CV Impact environnemental (5 kg de protéine végétale pour 1 kg de protéine animale), économique et éthique	Pauvre en AAE (surtout lysine et AA soufrés), mauvaise digestibilité (car anti-nutriments : lectines, anti-protéases, anti-amylases, anti-trypsines, phytates...) $\Rightarrow$ malnutritions protéiques* (tiers-monde)
Recommandation	50%	50%

*Il est cependant tout à fait possible d'obtenir un apport en AA essentiels suffisant avec des protéines végétales en prenant simplement soin de combiner des protéines dont l'AA limitant n'est pas le même (protéines de céréales pauvres en lysine mais normalement riches en AA soufrés, protéines de légumineuses pauvres en AA soufrés mais normalement riches en lysine)

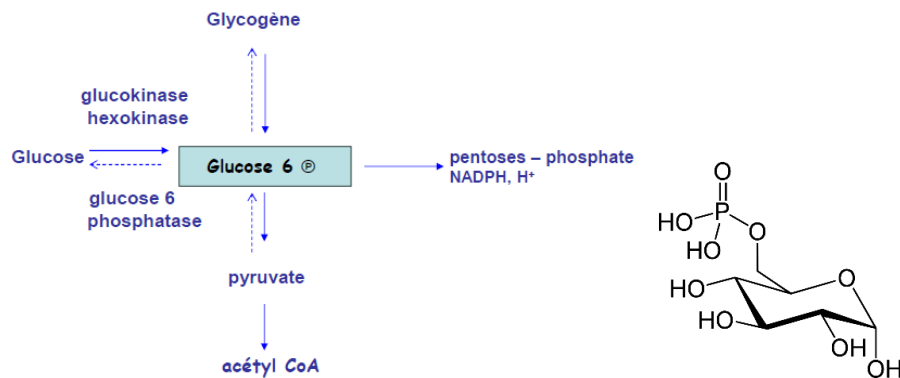
***Problèmes CV $\Rightarrow$ Rapport Arginine/Lysine +++ :**

- Arginine = précurseur spécifique NO $\Rightarrow$ antiathérogène (vasoD, inhibiteur de l'adhérence des éléments sanguins à la paroi)
- Lysine = effet inhibiteur sur le transport membranaire de l'arginine et sur la NO synthétase endothéliale $\Rightarrow$ $\downarrow$ NO
- Protéines végétales = rapport lysine/arginine (0,8) + faible que les protéines animales (1,9-2,5)
 - $\downarrow$ problèmes CV et $\downarrow$ rapport insuline/glucagon
- Éviter produits laitiers riches en lysine et pauvres en arginine, préférer les oléagineux (amandes, noix, noisettes...) car riches en arginine (ou prendre lysine à distance de l'arginine)



III Principaux carrefours et voies métaboliques

III.1 Glucose 6-Phosphate



III.1.1 Glycolyse (toutes les cellules)

Intérêts :

- Production d'énergie sous forme d'ATP en cas de pauvreté énergétique
- Fournit des précurseurs de synthèse (glycogénogenèse, ribose pour les acides nucléiques, glycérol-3P pour les AG)

Bilan anaérobie	1 Glucose (C6) ⇒ 2 Pyruvate (C3)	2 NADH, H ⁺	2 ATP
-----------------	----------------------------------	------------------------	-------

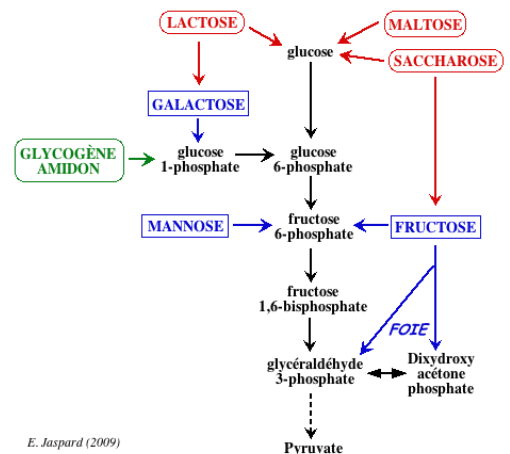
En aérobie, les 2 NADH, H⁺ donnent dans la CRM 2,5 ATP chacun soit 5 ATP en tout

Seule voie métabolique permettant la production d'ATP en absence d'O₂ ⇒ voie **anaérobie cytosolique** (2 ATP par glucose) ⇒ **hématies**

Seule voie utilisable pour le cerveau (car pas d'entrée de lipides = BHE étanche) : 20% de la consommation en O₂ (glycolyse aérobie obligatoire ⇒ pas de lactates !), 60% du glucose au repos (environ 120 g/j)

3 points de régulation :

- **Hexokinase** (ubiquitaire, peu spécifique)/Glucokinase (foie et cellules β du pancréas, spécifique du Glc) : inhibée par le G6P dans le muscle mais non inhibée dans le TA/non inhibée par le G6P dans le foie
- **PFK-1** (PhosphoFructoKinase-1) :
 - Inhibiteurs : ATP, citrate* (foie), créatine-P (muscle), H⁺ (muscle)
 - Activateurs : AMP, fructose 2,6-bisphosphate** (foie)
- **Pyruvate kinase** :
 - Inhibiteurs : ATP, acétyl-CoA, alanine, citrate, glucagon
 - Activateurs : AMP, fructose-1,6-bisphosphate, insuline



E. Jaspard (2009)

*Citrate : provient de la dégradation des AA afin de produire de l'énergie. Ainsi, s'il y a beaucoup de citrate, la cellule a déjà acquis assez d'énergie => inhibition glycolyse

**Fructose 2,6-bisphosphate : concentration régulée par la PFK-2 dont l'activité diffère selon son état de phosphorylation :

- Insuline : déphosphorylation => ↑ fructose 2,6-bisphosphate
- Glucagon : phosphorylation => ↓ fructose 2,6-bisphosphate

III.1.2 Voie des pentoses phosphates

Intérêts : pas de rôle énergétique direct

- Production de **NADPH**, H^+ , dont le pouvoir réducteur est utilisé lors de **biosynthèses (AG, cholestérol)** et pour la **régénération du glutathion** (antioxydant majeur des cellules)
- Production de **ribose-5-phosphate**, utilisé dans la **synthèse des nucléotides**
- Production d'**érythrose-4-phosphate**, précurseur d'**AA aromatiques (Phénylalanine, Tyrosine, Tryptophane)**

Voie indépendante de l' O_2 (se fait aussi bien en aérobiose qu'en anaérobiose dans le cytoplasme) et présente essentiellement dans les cellules des glandes mammaires, du tissu adipeux, du foie et du cortex surrénal dans le cytosol

III.1.3 Glycogénogenèse (foie, muscle +++)

Intérêt : **mise en réserve du glucose** en cas de richesse énergétique, pour **éviter l'hyperglycémie** (alimentation riche en glucides)

Formule : $n C_6H_{12}O_6$ (glucoses) $\rightarrow$ $HO-(C_6H_{10}O_5)_n-H$ (glycogène) + $(n - 1) H_2O$, avec n pouvant atteindre 30 000 => osmotiquement inactif (=> évite à une cellule gorgée de glucose d'exploser)

Régulation : activation par l'insuline, inhibition par le glucagon et l'adrénaline

Remarque : réserves faibles (70 g dans le foie, 150-300 g dans le muscle) car le glycogène étant hydrophile, donc stocké avec de l'eau, est beaucoup plus pesant

III.1.4 Glycogénolyse

Intérêt :

- Dans le foie : apport de glucose de manière systémique (=> glucose circulant)
- Dans le muscle : apport de glucose localement (pas de glucose circulant)

Régulation :

- Activation : glucagon (au niveau du foie, des reins, de l'intestin), adrénaline et ion calcique (au niveau du muscle)
- Inhibition : insuline

III.1.5 Néoglucogenèse ou gluconéogenèse (90% foie en continu, 10% rein en cas de jeûne prolongé)

Intérêt : **régénérer du glucose à partir de métabolites intermédiaires non glucidiques** à des fins énergétiques

Substrats : à partir de l'**oxaloacétate** (provenant du pyruvate*, des intermédiaires du cycle de Krebs et de certains AA) et du **glycérol** (TA, libéré lors de la lipolyse) mais **JAMAIS à partir de l'acétylCoA** (car passage pyruvate => acétylCoA irréversible)

*le pyruvate peut venir de la glycolyse, du lactate et de l'alanine (transportés des muscles au foie via le sang = cycle de Cori), de certains AA

Remarque : seules la leucine et lysine ne sont pas des AA glucoformateurs

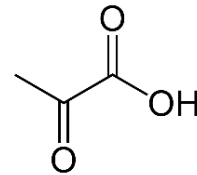
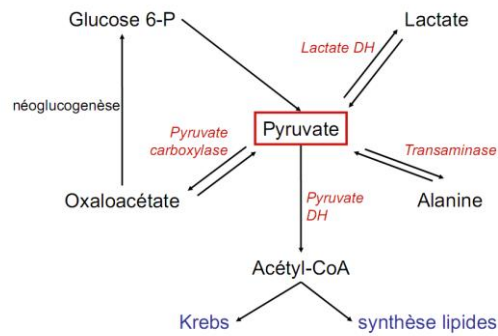
Régulation : les inhibiteurs de la glycolyse sont des activateurs de la néoglucogenèse (et vice versa), activation par le cortisol

Bilan énergétique négatif de la néoglucogenèse (pour assurer l'irréversibilité du processus) : 4 ATP (fournis par la β -oxydation des AG), 2 GTP, 2 NADH, H^+ consommés

Devenir du glucose néosynthétisé :

- **Sortie de la cellule** : G6P hépatique
- **Synthèse d'oses spécifiques** (galactose, lactose...) : nécessite une quantité de glucose importante
- **Synthèse de riboses ou de NADPH**, H^+ (voie des pentoses-phosphate)
- **Glycogénogenèse**

III.2 Pyruvate

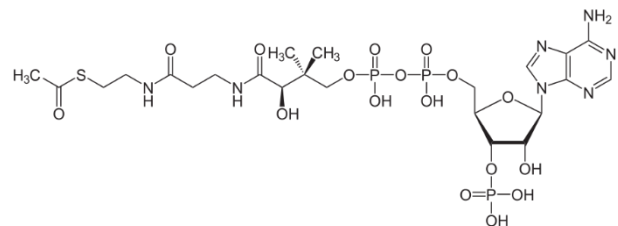
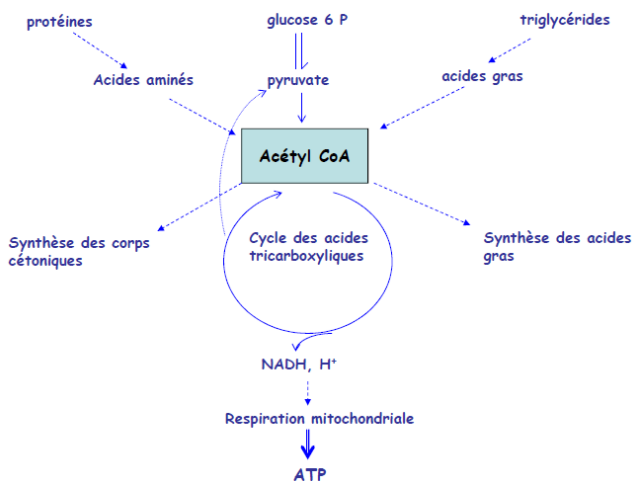


Devenir du pyruvate issu de la glycolyse :

- En **aérobiose** (O_2 , **mitochondrie**) : les 2 pyruvates formés passent dans la mitochondrie et sont transformés en **acétylCoA**
- En **anaérobiose** (sans O_2 , **cytosol**) : le pyruvate est réduit en **lactate** (= **fermentation lactique**)
 - Muscle : situation d'hypoxie ou d'anoxie
 - Globule rouge : pas de mitochondrie ($\Rightarrow$ glucodépendant car glycolyse = seule voie possible)

Transamination : L-alanine créée dans les cellules musculaires à partir du pyruvate en présence de glutamate

III.3 Acétyl-CoA



III.3.1 Lipogenèse (foie, TA +++)

Intérêt : mise en réserve sous forme de TG dans le tissu adipeux à partir de l'excès d'AA, de lipides ou de glucides

1. Biosynthèse des AG (AG synthase : 8 AcétylCoA $\Rightarrow$ PalmitoylCoA) : système cytoplasmique, système mitochondrial (élongation des chaînes), système microsomal (élongation et insaturations par désaturase)
2. Biosynthèse des TG (TG synthétase : AG activés en acyl-CoA + glycérol-3P) : adipocytes (et un peu hépatocytes pour la constitution des VLDL, entérocytes)

Bilan énergétique négatif : **consommation d'ATP**

Régulation :

- Activateurs : insuline (entrée des glucides dans cellules, activation de la TG synthétase), acétyl-CoA, citrate, fructose-2,6-dp, ATP
- Inhibiteurs : glucagon, catécholamines (inhibition TG synthétase), AMP, acyl-CoA, palmitoyl-CoA, citrate

Remarque : énorme réserve d'énergie (130 000 kcal, 15 kg pour un sujet de 70kg, **3 mois** de réserve)

III.3.2 Lipolyse et β -oxydation (tous les tissus sauf les tissus gluco-dépendants stricts : cerveau, hématies)

Intérêt : **dégrader les TG des lipoprotéines (vasculaire) ou du tissu adipeux pour donner des AG** qui subiront une β -oxydation pour **fournir de l'énergie** à partir de l'acétyl-CoA

Lipolyse : catalysée par des enzymes appelées **lipases** (lipoprotéine lipase au niveau extraC, lipase hormonosensible* au niveau intraC)

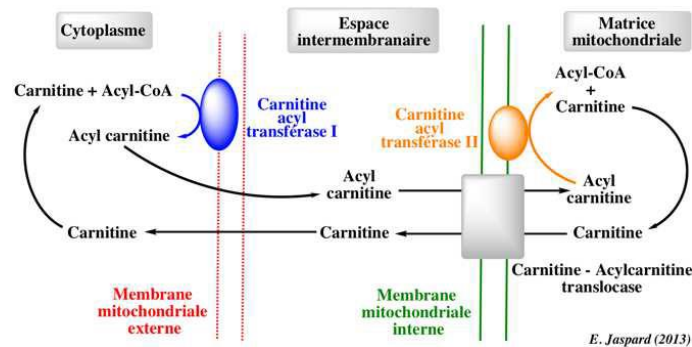
- Activation : (nor)adrénaline, ghréline, hormone de croissance, testostérone, cortisol, glucagon
- Inhibition : prostaglandines, acide nicotinique, β -bloquants, insuline

β-oxydation (tous les tissus mais foie +++): catabolisme oxydatif par enlèvement d'hydrogène (en milieu **aérobie**, dans la **mitochondrie**)

Bilan	$C_n + n/2 \text{ CoA} \Rightarrow n/2 \text{ Acétyl-CoA}$	$(n/2)-1 \text{ NADH, H}^+$ $(n/2)-1 \text{ FADH}_2$	-2 ATP
--------------	--	---	--------

$C_n = \text{AG à } n \text{ atomes de C}$

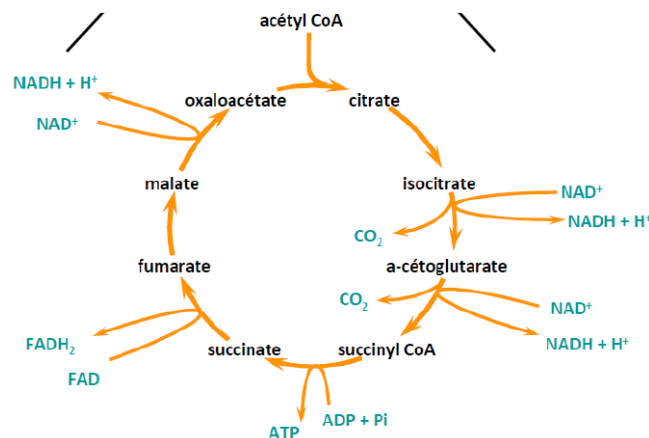
Bilan énergétique : 1 acétyl-CoA $\Rightarrow$ 10 ATP ; 1 NADH, H⁺ $\Rightarrow$ 2,5 ATP ; 1 FADH₂ $\Rightarrow$ 1,5 ATP $\Rightarrow$ total = **6,5n ATP**



Remarque : les AG à chaînes courtes diffusent à travers la membranaire puis sont transformés en acyl-CoA directement dans la mitochondrie alors que les AG à chaînes longues sont d'abord transformés en acyl-CoA puis le groupement acyl est déplacé sur la carnitine et l'acylcarnitine rentre dans la mitochondrie pour redonner de l'acyl-CoA.

Régulation : inverse de la lipogenèse

III.3.3 Cycle de Krebs (ou cycle du citrate)



Intérêt : **extraire l'énergie de l'acétylCoA** (issu de la dégradation des glucides, des graisses, des protéines) $\Rightarrow$ production de **NADH, H⁺** et de **FADH₂** en **aérobiose** dans la **matrice mitochondriale** qui **entrent dans la CRM**

Bilan	$\text{Acétyl-CoA} \Rightarrow 2 \text{ CO}_2 + \text{CoA}$	3 NADH, H⁺ 1 FADH₂	1 GTP (= 1 ATP)
--------------	---	---	----------------------------------

NB : pyruvate et glucose peuvent être reformés à partir d'oxaloacétate

Régulation : coordonnée avec la glycolyse (régulation en parallèle par les mêmes produits énergétiques)

- Activateurs : acétylCoA, ADP, Ca²⁺
- Inhibiteurs : citrate, NADH, H⁺, ATP, succinyl-CoA

III.3.4 Chaîne respiratoire mitochondriale (CRM)

CRM = chaîne de transport d'électrons localisée dans la **membrane interne des mitochondries** et constituée de **4 complexes (I à IV) fixes** **transporteurs d'électrons** et **2 transporteurs mobiles** (ubiquinone ou CoQ10 = lipide, **cytochrome c** = protéine) **reliant les éléments fixes**

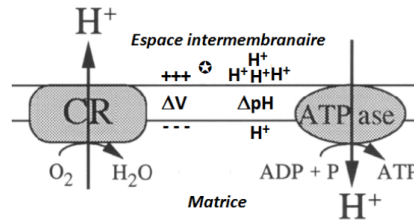
➤ Transport d'électrons séquentiel : **I (ou II) $\Rightarrow$ UQ $\Rightarrow$ III $\Rightarrow$ cytc $\Rightarrow$ IV**

Intérêts : **oxydation des coenzymes réduites** (provenant de la glycolyse, β-oxydation et cycle de Krebs) pour **produire de l'ATP et de l'H₂O**

Production d'ATP et d'H₂O couplées = **phosphorylation oxydative (OXPHOS)** :

- H₂O produit par **transport vers O₂** (activé par cytochrome oxydase) **des hydrogènes (H⁺ et e⁻) des coenzymes réduits** (NADH, H⁺, FADH₂) = respiration cellulaire (chaîne d'oxydo-réduction)

- **ATP** obtenu par **phosphorylation de l'ADP** (par le complexe V ou ATP synthase) grâce à l'énergie produite par la chaîne d'oxydo-réduction (réactions exergoniques) et le gradient électrochimique de H^+ (passage de l'espace intermembranaire vers la matrice mitochondriale +++)



NB : le NADH, H^+ produit dans le cytosol (glycolyse) ne traverse pas la membrane mitochondriale (car nucléotide) => navettes

Régulation :

- **Activateurs** : ADP (↑↑ vitesse), succinate
- **Inhibiteurs** : dinitrophénol DNP (ATP synthétase), arséniate, hormones thyroïdiennes, amytal, roténone (complexe I), antimycine (complexe III), cyanure CN^- (complexe IV), malonate, monoxyde de carbone (CO), oligomycine

A « taille égale », les lipides permettent de produire plus d'énergie que les glucides :

- 1 mole de **glucose** (6 atomes de C) => **≈ 34 moles d'ATP** (estimation car dépend en partie des navettes permettant de transporter le NAD^+ de la glycolyse du cytosol vers la mitochondrie)
- 1 mole d'**acide hexanoïque** (6 atomes de C) => **≈ 45 moles d'ATP**

Quotients respiratoires et alimentaires :

- Variation de la consommation d' O_2 , de la production d'énergie (kcal), de CO_2 et d' H_2O selon le nutriment :
 - 1 g Glucides + 0,75 L d' O_2 => 3,74 kcal + 0,75 L CO_2 + 0,6 g H_2O
 - 1 g Lipides + 2,03 L d' O_2 => 9,5 kcal + 1,43 L CO_2 + 1,09 g H_2O
 - 1 g Protides + 0,97 L d' O_2 => 4,1 kcal + 0,78 L CO_2 + 0,45 g H_2O (+ autres déchets)
- **Quotient respiratoire** = quantité de CO_2 produite (V_{CO_2})/quantité d' O_2 consommée (VO_2) => pratique
 - La mesure du QR indique les nutriments utilisés et permet ainsi d'**adapter les apports aux besoins**
- **Quotient alimentaire** obtenu par la même équation mais par calcul à partir des quantités des aliments ingérés (et en sachant leur composition en macronutriments) => **théorique**

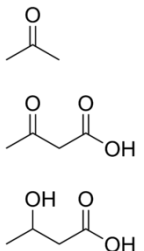
NB : 1 kcal = 1 Calorie = 4,186 kJ= quantité d'énergie permettant d'élever la $T^\circ C$ de 1 kg d'eau de $1^\circ C$

	Equivalence énergétique (kcal/g)	QR = V_{CO_2}/VO_2
Glucides	~ 4	1
Lipides	~ 9	0,7
Protides	~ 4	Entre 0,7 et 1

Remarque : 1 g d'alcool = 7 kcal

III.3.5 Cétogenèse (foie : mitochondrie des hépatocytes) et cétolyse (tissus consommateurs d'énergie)

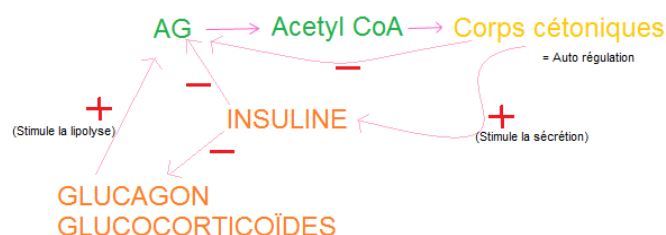
Intérêt : significative en période de **jeûne prolongé** ou en cas de **diabète**, quand l'organisme ne peut utiliser ses réserves de glucose pour produire l'ATP dont il a besoin. En effet, dans ces conditions, le **cycle de Krebs** est ralenti dans le foie car ses **substrats** (oxaloacétate +++) sont utilisés pour la **néoglucogenèse**. Ainsi, l'**acétyl-CoA** issu de la **β-oxydation des AG** rejoint la voie de la cétogenèse pour former des **corps cétoniques** (1 corps cétonique = 2 acétyl-CoA ; médiée par des HMG-CoAses). Ces derniers sont véhiculés par le sang depuis le foie jusqu'aux tissus consommateurs d'énergie (myocarde, muscles, cerveau, reins) où il y aura cétolyse pour redonner de l'acétyl-CoA qui rentrera alors dans le cycle de Krebs.



3 corps cétoniques : acétylacétate (ou acétoacétate), β-D-hydroxybutyrate (ou 3-OH butyrate), acétone

NB : l'acétone est éliminée par voie respiratoire (car volatil => haleine acétonique) ou rénale, les 2 autres par voie rénale (mais forte réabsorption tubulaire)

Régulation :

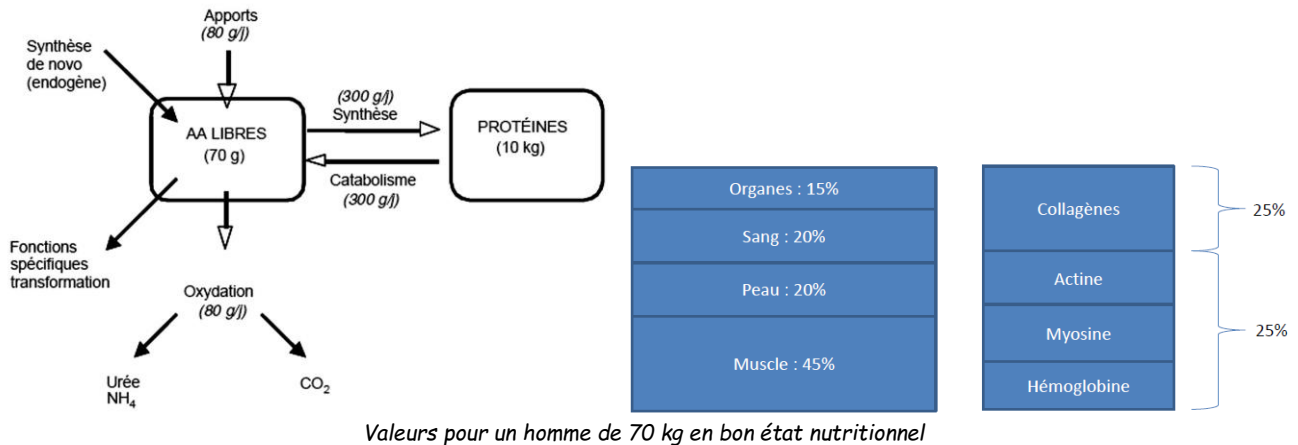


Remarque : AA cétoformateurs = isoleucine, phénylalanine, tryptophane, tyrosine, leucine et lysine

Avantage des corps cétoniques :

- Solubles dans l'eau et pénètrent plus facilement dans les tissus
- Utilisés préférentiellement par certains tissus : myocarde, cerveau (car n'utilisent ni le AG, ni les AA)
- Épargne le glucose circulant disponible pour les tissus exclusivement glucodépendants : peuvent fournir jusqu'à 75% de l'énergie consommée par le cerveau en cas de jeûne prolongé mais le glucose fournit forcément au minimum 25-30% (hexokinase régulée : ↓ glycolyse cérébrale quand glycémie ↓↓ => privilégie les corps cétoniques)
- ↓ Protéolyse = épargne le capital protéique de l'organisme

IV Métabolisme protéique



IV.1 Renouvellement (ou turn-over) protéique : équilibre synthèse protéique-protéolyse

Intérêts :

- Meilleure **adaptation** aux différentes circonstances nutritionnelles et physiopathologiques,
- **Élimination de protéines vieilles/anormales** ne pouvant plus remplir leurs fonctions physiologiques de façon satisfaisante

Synthèse protéique et protéolyse **simultanées** :

- Synthèse > Protéolyse => gain (ou accrétion) protéique, improprement appelé « anabolisme protéique »
- Synthèse < Protéolyse => diminution de la masse protéique
- Un gain (une perte) protéique peut donc être obtenu(e) par ↑ (↓) de la synthèse protéique, par ↓ (↑) de la protéolyse ou par les deux phénomènes combinés.

Variations du renouvellement protéique :

- Selon l'**âge** :
 - Nné : renouvellement protéique bcp + rapide, synthèse > protéolyse (gain ≈ 1 à 1,5 g de protéine/kg/jour)
 - Sujet âgé : renouvellement protéique semble ralenti mais est habituellement normal si la réduction de MM est considérée
- Selon l'**état nutritionnel** : ↓ renouvellement protéique au cours du jeûne (↓ synthèse)
- Selon l'**état pathologique** : syndrome inflammatoire, traumatisme, sepsis => ↑↑ protéolyse (mais synthèse protéique élevée possible)

Synthèse protéique (cf. cellule eucaryote) :

- À partir du **pool d'AA libres** (5% extracellulaire, 95% intracellulaire) de très petite taille (< 1% des AA de l'organisme)
- Consomme de l'énergie sous forme ATP et GTP : représente 15-20% de la DER (1 kcal/g de protéine synthétisée) et + chez l'enfant en phase de croissance
- **mTOR (kinase)** = acteur central phosphorylation de protéines impliquées dans la traduction de l'ARN => synthèse protéique
- Signaux anaboliques : **insuline**, **leucine**, **hormone de croissance** (directement et par l'intermédiaire d'**IGF** Insuline-like Growth Factor), catécholamines ?, AA (particulièrement pour les AA branchés mais efficacité de solutés enrichis en ces AA non prouvée en raison d'une possible compétition entre les AA)

Protéolyse (cf. cellule eucaryote) :

- Catabolisme/dégradation protéique libérant des AA dans le pool => contribue à hauteur de 75% au pool d'AA (25% via l'alimentation)
- Consomme de l'énergie (estimation difficile mais coût probablement élevé)
- Signaux cataboliques : **glucocorticoïdes** (ex : cortisol => ↑ protéolyse et inhibition traduction), **cytokines** (ex : TNFα, IL-1)

Cas des hormones thyroïdiennes : l'**hyperthyroïdie** induit une **fonte musculaire** suggérant une augmentation de la protéolyse et également une réduction des synthèses protéiques. Cependant, ces phénomènes et en particulier la réduction de synthèse protéique sont retrouvés également dans les situations d'hypothyroïdie. Il est donc difficile de classer les hormones thyroïdiennes comme anabolisantes ou catabolisantes et l'on peut dire qu'un niveau optimal moyen d'hormone thyroïdienne est nécessaire à un bon équilibre entre synthèse et dégradation.

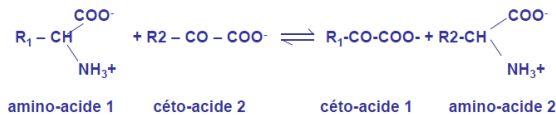
Cas du glucagon : son importance réelle dans la régulation du métabolisme protéique est contestée et semble se situer surtout au niveau du métabolisme splanchnique des AA. Malgré des données contradictoires, un effet catabolisant semble prédominant.

Importance d'un apport calorique (notamment glucidique) adéquat pour un bon renouvellement protéique ?

- **Renouvellement protéique = consommation d'énergie** +++ => une limitation de l'apport énergétique se traduira donc par son ralentissement
- **Compétition entre les AA et le glucose au niveau de l'oxydation mitochondriale** par un mécanisme similaire à celui du cycle de Randle entre glucose et lipides. Un déficit d'apport en glucides se traduira donc par une oxydation plus importante des AA qui ne seront plus disponibles pour la synthèse protéique.

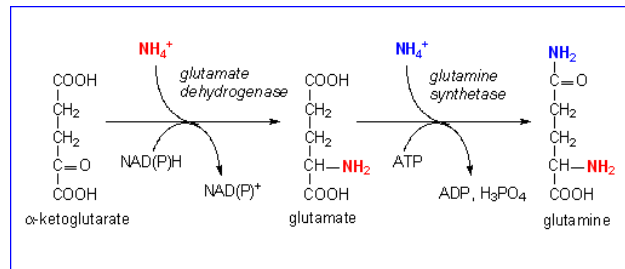
IV.2 Dégradation/catabolisme irréversible des AA

Étape 1 = Transamination : transfert réversible du groupement NH_2 de l'AA sur un céto-acide (transaminase spécifique pour chaque AA : glutamate déshydrogénase ; ALanine AminoTransférase ALAT dans le foie => ↑ en cas de cytolysé hépatique ; ASpartate AminoTransférase ASAT dans les muscles cardiaque et squelettique, le foie, le rein, le cerveau => ↑ en cas d'IDM)

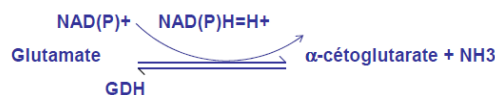


Céto-acide 2 = α -cétooglutarate
Amino-acide 2 = **glutamate** (qui porte et va redistribuer l'amine vers d'autres AA)
Céto-acide 1 => énergie (voie oxydative)

Étape 2 = transport de l'ammoniac NH_4^+ des tissus périphériques : 2 transporteurs = **glutamate** (transformé en glutamine), alanine

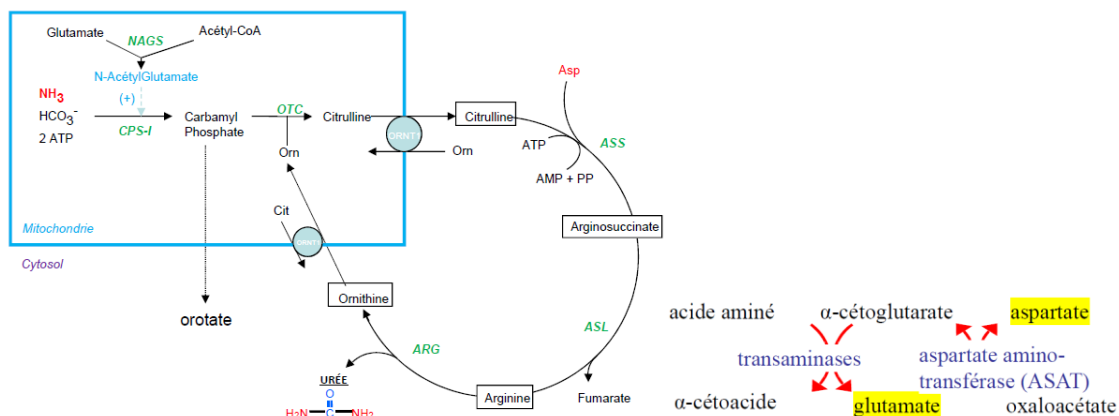
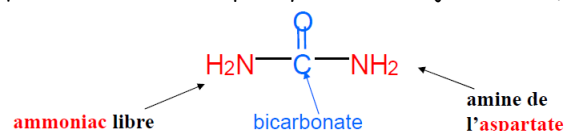


Étape 3 = désamination oxydative dans le foie/rein : la glutamine redonne du glutamate et du NH_4^+ via la glutaminase (foie, intestin, rein) => détoxification hépatique



Étape 4 = élimination du NH_4^+ = cycle de l'urée = uréogénèse (foie uniquement, mitochondrie puis cytosol, voie majoritaire +++)

- Origine de l'ammoniac (NH_4^+) à éliminer :
 - NH_4^+ de la dégradation hépatique d'AA
 - Alanine du cycle glucose-alanine (muscle - foie)
 - Glutamine (glutamine => glutamate + NH_4^+)
 - Asparagine
- **Urée** = faible PM, atoxique, hydrosoluble (transport sanguin à l'état libre, élimination rénale), C=O vient du CO_2 du cycle de Krebs, 2 azotes (1 venant du NH_4^+ et l'autre venant de l'aspartate) => excrétée dans les urines mais peut diffuser en partie dans l'intestin où elle est dégradée par des uréases bactériennes produisant de l'ammoniac qui peut être réabsorbé et revenir au foie = mécanisme de « sauvetage » de l'azote (épargne protéique relative au cours du jeûne prolongé)



NB : l'aspartate provient de l'oxaloacétate ; le fumarate rejoint le cycle de Krebs

- Bilan énergétique : **3 ATP consommés**
- **Consommation de bicarbonates** ($\downarrow$ pH) pour l'élimination $\Rightarrow$ une partie du NH_4^+ est éliminée par **ammoniogenèse*** par le rein pour économiser des bicarbonates
- Niveaux de régulation : activateurs = cortisol (par $\uparrow$ protéolyse), glucagon ($\uparrow$ transport hépatocytaire des AA) ; inhibiteurs = insuline ($\uparrow$ synthèse protéique)
 - Carbamylphosphate synthétase I (CPS-I) : concentration des substrats NH_3 et HCO_3^- , disponibilité en ATP, concentration intramitochondriale du N-acétylglutamate (AcétylCoA + glutamate)
 - Ornithine transcarbamylase (OTC) : disponibilité en ornithine (Glutamine $\Rightarrow$ Glu $\Rightarrow$ Ornithine à l'état de jeûne ; Alimentation $\Rightarrow$ protéines $\Rightarrow$ Arginine à l'état nourri)
 - Argininosuccinate synthétase (ASS) : disponibilité en aspartate et en ATP

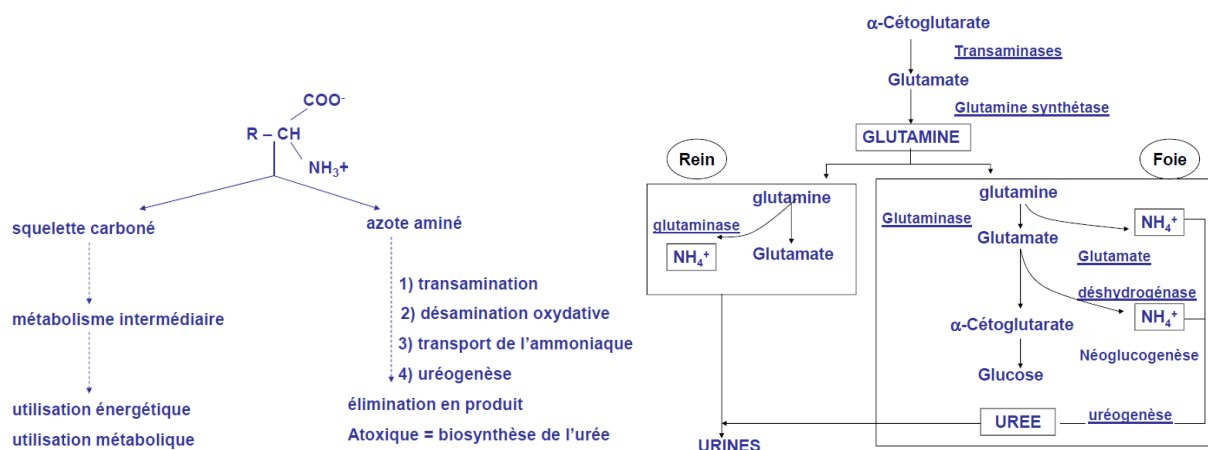
*Ammoniogenèse (voie minoritaire) : Gln $\Rightarrow$ NH_4^+ (urine)

- Rein (TCP, TCD) : Glutamine (venue du sang notamment par $\uparrow\uparrow$ production par le foie ou du filtrat glomérulaire) libère son $\text{NH}_3 \Rightarrow \text{NH}_3 + \text{H}^+$ (favorise l'élimination urinaire de protons et la réabsorption des bicarbonates non utilisés) = **séquestration des NH_4^+** (via des anions) **dans l'urine et élimination**
- Augmente dans les circonstances cataboliques, le jeûne, l'acidose (inhibition glutaminase hépatique) et les insuffisances hépatiques

Destinée des radicaux carbonés des AA : varie selon l'AA et selon les organes mais schématiquement 2 destinées :

- **Réaminié** en un AA identique ou en un autre AA
- **Irréversiblement détruit**, fournissant de l'énergie directement ou indirectement (ses carbones étant incorporés dans d'autres substrats énergétiques, glucose ou corps cétoniques) $\Rightarrow$ **tous les AA sont néoglucogéniques**

NB : une désamination directe (non oxydative) est possible pour certains AA (sérine, thréonine) $\Rightarrow$ obtention directe de NH_4^+



IV.3 Méthodes d'études du métabolisme protéique

IV.3.1 Bilan azoté

Bilan azoté = **apport d'azote** - **perte d'azote** (sur 3-5 jours minimum)

- Apports estimés $\Rightarrow$ $\text{N} = \text{prot}/6,25$
- Pertes estimées $\Rightarrow$ azote urinaire (= 90% de l'excrétion azotée chez l'adulte)
 - Pertes digestives/fécales : protéines non digérées, protéines d'origine entérocytaires $\Rightarrow$ rôle du microbiote intestinal
 - Pertes insensibles : sueur, desquamation, cheveux
 - Pertes urinaires : oxydatives (via transamination puis cycle de l'urée = 80%), autres (AA libres, protéines, ammoniac)

Par définition, le bilan azote indique l'évolution nette de la masse protéique, sous réserve que le compartiment de l'azote non protéique (c'est-à-dire le compartiment d'AA libres et surtout l'urée) reste stable pendant la période de mesure.

Facile à mettre en œuvre mais **difficile d'évaluer avec précision les ingesta** (en dehors des situations de nutrition artificielle) **et ne prend en compte que les pertes urinaires**

IV.3.2 Méthodes dynamiques

Encore réservées au domaine de la recherche car trop invasives et techniques analytiques lourdes

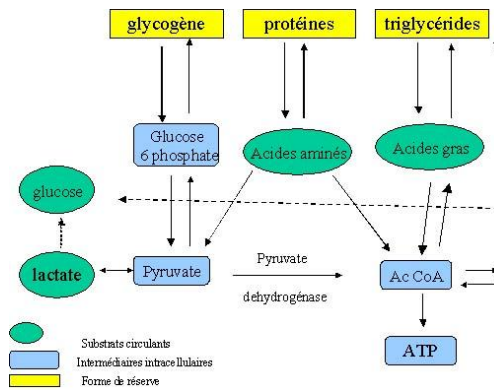
Méthodes dynamiques locales (différences artérioveineuses) :

- Établir un bilan des AA de part et d'autre d'un organe ou d'un tissu : connaissant les concentrations artérielles et veineuses des différents AA ainsi que le débit sanguin, on peut déduire pour chaque AA un bilan net positif ou négatif selon l'état nutritionnel.
- L'adjonction de traceurs permet également l'accès à la synthèse et à la protéolyse musculaire.

Méthodes dynamiques globales : principe de la dilution isotopique

- Elles donnent accès à la synthèse et à la protéolyse au niveau du corps entier ainsi qu'à l'oxydation des AA
- Nécessitent l'utilisation de traceurs qui sont exclusivement des AA marqués avec des isotopes stables non radioactifs (^{13}C , ^{15}N , ^2H => modèle star = ^{13}C Leucine) => ces traceurs, inoffensifs, ont l'inconvénient de nécessiter pour le dosage un spectromètre de masse (complexe et coûteux)
- Calcul du débit de production d'un AA (= la quantité de cet AA arrivant dans le plasma par unité de temps) :
 - Introduction dans le plasma d'un traceur, l'AA marqué, à un débit connu et constant (Débit AA*)
 - À l'équilibre (état stationnaire) : $\frac{\text{Production AA}}{\text{Débit AA}^*} = \frac{\text{AA}}{\text{AA}^*}$ (mesuré par spectrométrie de masse)
- Mesure de l'oxydation d'un AA en collectant le CO_2 marqué récupéré après administration d'un AA marqué au ^{13}C

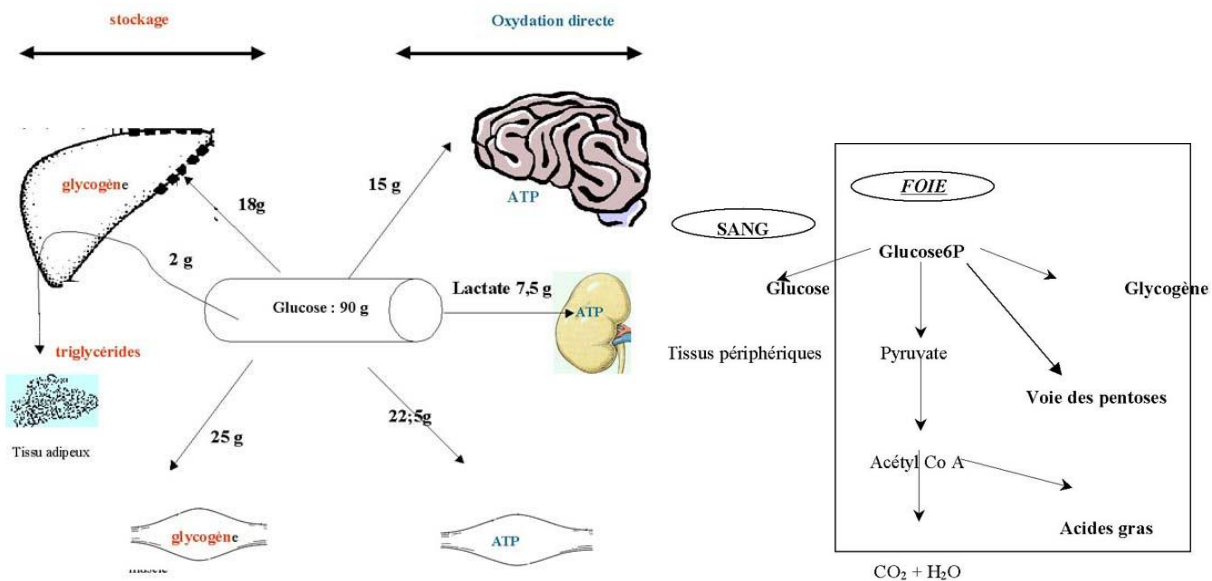
V Adaptations métaboliques en fonction des conditions physiologiques et pathologiques



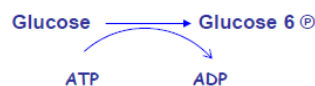
Organe	Réserve énergétique	Substrat préféré	Molécules énergétiques exportées
Cerveau	Aucune	Glucose (corps cétoniques pendant un jeûne)	Aucune
Muscle squelettique (au repos)	Glycogène	Acides gras	Aucune
Muscle squelettique (exercice prolongé)	Aucune	Glucose	Lactate
Muscle cardiaque	Glycogène	Acides gras	Aucune
Tissu adipeux	Triacylglycérols	Acides gras	Acides gras, glycérol
Foie	Glycogène, triacylglycérols	Acides aminés, glucose, acides gras	Acides gras, glucose, corps cétoniques

V.1 Phase nourrie : post-prandiale

V.1.1 Métabolisme post-prandial des glucides



↑ transitoire de la glycémie => ↑ insulinémie => **activation des transporteurs GLUT** qui migrent à la surface membranaire => **pénétration intraC du glucose** et **transformation intracellulaire immédiate du glucose** (estérification par **transphosphorylation** => permet son maintien dans la cellule car rend difficile sa diffusion à travers la membrane cellulaire et entretient un gradient de glucose donc la diffusion continue de nouvelles molécules de glucose)



Tissus périphériques (muscle squelettique, TA) : oxydation du glucose jusqu'à satisfaire les besoins puis stockage

Foie (environ 30% du glucose absorbé) :

- Oxydation : faible car l'énergie est principalement fournie par les AG libres et les AA.
- Stockage : sous forme de glycogène
- Lipogenèse : minime à partir du glucose (principalement hépatique) dans les conditions physiologiques (elle n'est observée qu'en cas d'alimentation très riche en glucides et d'hyperinsulinémie)

Régime **très riche en glucides** : **synthèse de novo de lipides**, épargne des lipides (car conso +++ de glucose), ↓ sensibilité à l'insuline

Régime **trop pauvre en glucides** : ↓ réserves de glycogène dans le muscle (=> ↓ performances physiques), limitation des capacités de récupération, ↓ potentiel à gagner du muscle

V.1.2 Métabolisme postprandial des lipides

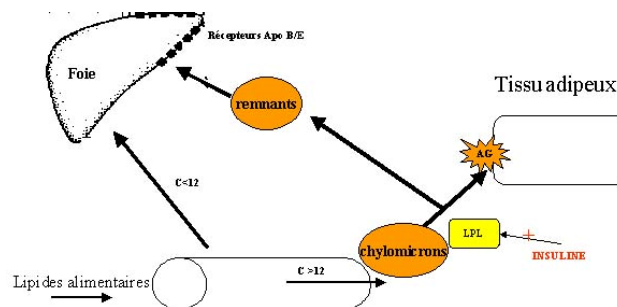
Lipides du repas = essentiellement des TG

Devenir des chylomicrons : dégradés par la lipoprotéine lipase (synthèse dans les tissus adipeux et musculaire, activée par l'insuline, reste fixée aux cellules endothéliales après sécrétion) => hydrolyse des TG en **AG** qui **pénètrent dans les tissus sous-jacents** => les **cellules musculaires** les utilisent comme **substrats énergétiques** et les **cellules adipeuses** les réestérifient sous forme de **TG de réserve**

Devenir des vestiges de l'hydrolyse des chylomicrons (esters de cholestérol + TG... = « remnants ») : dégradés par le foie

Régime **très riche en lipides** : effet inhibiteur des lipides sur l'utilisation périphérique du glucose (effet Randle), **néoglucogénèse hépatique**, **cétogénèse** permettant de réduire l'utilisation néoglucogénique des AA

Régime **très pauvre en lipides** : perturbation de la synthèse d'hormones nécessaires à la récupération



V.1.3 Métabolisme post-prandial des AA

Devenir des AA arrivant au foie :

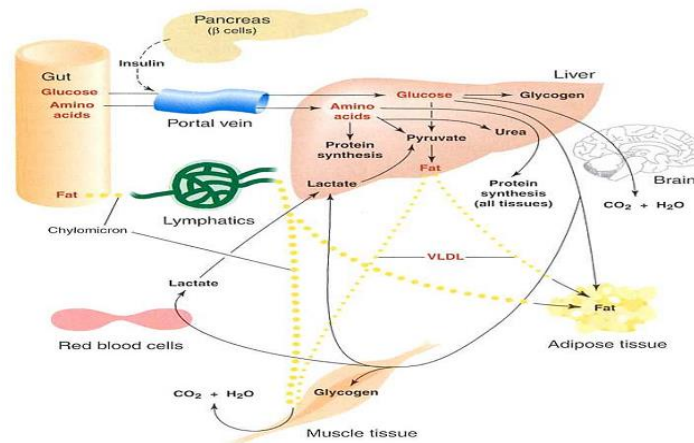
- **Oxydés par désamination** (ex : glutamine et glutamate pratiquement totalement oxydés dans l'entérocyte) : environ 50% des AA consommés sont directement oxydés au niveau hépatique et intestinal car en excès par rapport aux besoins (pas utilisables immédiatement pour la synthèse de protéines) => objectif = bilan azoté nul
- Utilisés in situ pour la synthèse des protéines hépatiques = « **extraction/séquestration splanchnique** » : **rétenion d'AA par les viscères** (foie mais aussi intestins) pour leurs synthèses
 - ↑ avec l'âge (double après 70 ans) => sarcopénie (= fonte musculaire) de la personne âgée (cf. besoins du sujet âgé)
 - Peut être saturée : par l'augmentation des apports protéiques, par une modification du rythme des apports ou encore par l'utilisation de protéines rapidement digestibles
 - Passent dans le sang (ce qui n'est pas retenu par le foie) pour être captés par les tissus périphériques

Devenir des AA au niveau musculaire : synthèse protéique (au moins chez l'animal jeune en croissance, moins vrai chez l'adulte sans stimuli)

Utilisation : 30 % des protéines/AA ingérés destinés aux muscles, 50% destinés aux organes, 20% aux protéines du sang

Régime (**trop**) **riche en protéines** (pas de limite de sécurité fixée pour le moment) :

- **Pas d'effet sur l'augmentation de la masse musculaire** (phénomène de plateau à partir de 1,6 g/kg/j)
- **Contribution accrue des AA au métabolisme énergétique** : glucoformateurs, cétoformateurs, lipidoformateurs
- **Excrétion de l'excès sous forme d'urée**
- **Effet pro-ostéoporétique et effet délétère sur le rein si pathologie pré-existante** mais peu d'éléments convaincants permettant de conclure que l'ingestion de grandes doses de protéines peut entraîner une hyperacidification de l'organisme causant une perte de masse osseuse ou encore cause des complications rénales chez des individus n'y étant pas prédisposés.



Interrelations tissulaires en phase post-prandiale

V.2 Phases de jeûne

Substrat		Tissu de stockage	Energie (kcal)	Poids (g)
Lipides	Triglycérides	Tissu adipeux blanc	108 000	12 000
Glucides	Glycogène	Foie	200	70
		Muscles	400	120
	Glucose	Liquides circulants (sang...)	80	20
Protides	Protéines	Muscles	25 000	6 000

Réserves énergétiques d'un sujet masculin de 70 kg

V.2.1 Phase glucidique

Période interprandiale qui **commence à la fin de la digestion et dure environ 20h** (temps au bout duquel les réserves en glycogène hépatique sont épuisées) => **↑ hormones cataboliques** (glucagon, catécholamines, glucocorticoïdes) et **↓ insuline**

Les substrats oxydés sont :

- **Glucose** : 80 % de l'utilisation du glucose est assurée par les tissus non insulino-dépendant (cerveau, médullaire rénale, intestin, peau, éléments figurés du sang) et 20 % essentiellement dans le muscle squelettique.
 - Stimulation : **glycogénolyse hépatique, néoglucogénèse hépatique et rénale**
 - Inhibition : glycolyse (=> orientation du glucose vers la circulation), lipogénèse
- **AG** (utilisés par tous les tissus en dehors du cerveau et des éléments figurés du sang) : **lipolyse** (TA)

V.2.2 Phase protéique

Entre 1 et 3 jours : la **dépense d'énergie diminue**, en raison d'une **baisse d'activité** et d'une **diminution des interconversions entre substrats**.

La production de corps cétoniques est encore insuffisante.

Les **besoins en glucose du cerveau** sont **entièrement couverts par la néoglucogénèse**, provenant essentiellement des **protéines** (120 g de glucose proviennent de 200 g de protéines => négativation du bilan azoté = perte de protéines corporelles) et du **glycérol** fourni par la lipolyse

Les autres organes oxydent des AG

V.2.3 Phase cétonique

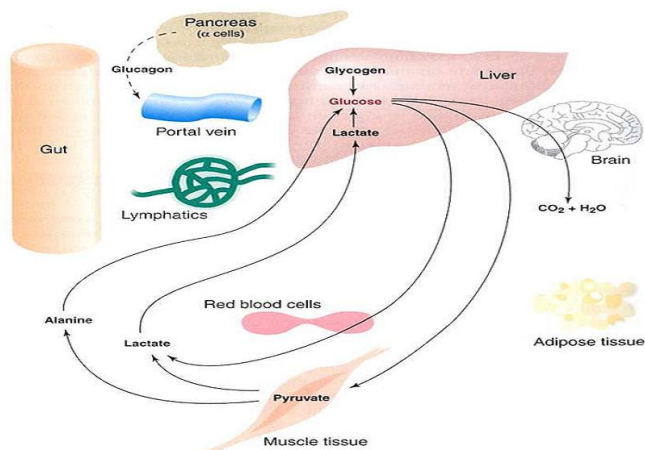
La **fonte protéique** étant trop rapide et incompatible avec une **survie prolongée**, un phénomène d'**épargne protéique** (bilan azoté nul ou faiblement négatif) : les **substrats** sont **principalement fournis par la lipolyse** => **AG oxydés directement** au niveau du foie, du muscle, du tube digestif et du rein ou **transformés en corps cétoniques** au niveau du cerveau et des éléments figurés du sang, mais également au niveau des muscles, du tube digestif et du myocarde.

L'utilisation du **glucose** est **réduite de plus de 50 %** (provient de la néoglucogénèse) (car ↓ glucagon)

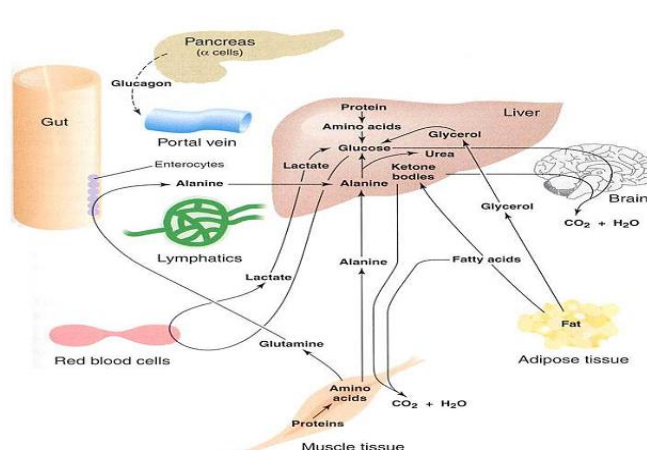
V.2.4 Phase terminale

Les **taux plasmatiques d'AG** et de **corps cétoniques s'effondrent**, tandis que la **glycémie s'élève**, et le **catabolisme protéique augmente** de façon importante pour la **néoglucogénèse**.

Survie possible jusqu'à 90 jours => mort lorsque **perte de 50-60% de la masse protéique initiale**

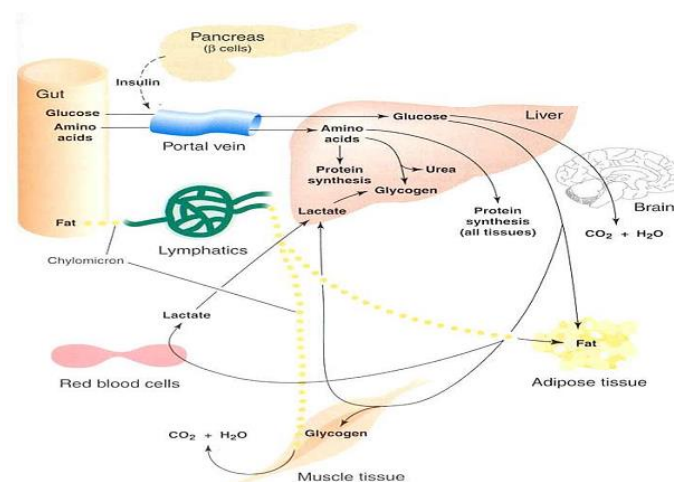


Interrelations tissulaires dans le jeûne précoce



Interrelations tissulaires dans le jeûne prolongé

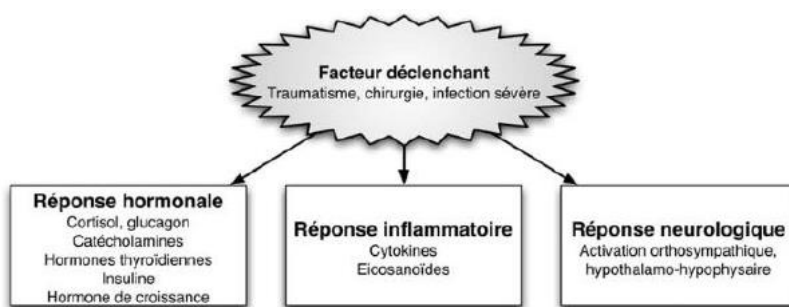
Remarque : dans la 1^{ère} étape de réalimentation le glucose capté par le foie fournit de l'énergie directement au cerveau et aux GR



Interrelations tissulaires dans la première étape de réalimentation

Au cours du jeûne prolongé, le maintien d'une concentration, faible mais présente, d'insuline évite « l'emballement » de la lipolyse et de la cétonogenèse.

V.3 Réponse à une agression

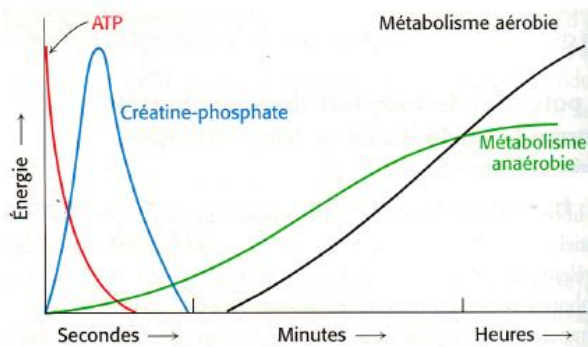


Privilégier les organes vitaux (cœur, cerveau, SI) => « sacrifice » du tissu cutané (=> retard à la cicatrisation), musculaire et adipeux

Tous ces facteurs libérés lors d'une agression provoquent une protéolyse musculaire => utilisation des AA au niveau viscéral (substrats énergétiques, synthèse de bases azotées, de protéines de l'inflammation/anticorps, de glutathion => tout ce qui peut servir à lutter contre l'agression)

	Jeûne	Agression
Type de réponse	Hormonale	Neuro-Immuno-endocrine
Protéolyse	+	+++
Cétogénèse	+++	-
Bilan azoté	-	---
Objectif	Survivre	Combattre

V.4 Effort physique



Différentes sources énergétiques :

- 1) D'abord consommation de l'ATP (fini en 2 s)
- 2) Puis **voie anaérobie alactique** :
 - Créatine phosphate (10 s) : $ADP + C-P \Rightarrow ATP + C$
 - $ADP + ADP \Rightarrow ATP + AMP$
- 3) Puis mise en place de la **glycolyse anaérobie lactique**
- 4) Si ce n'est pas suffisant, passage à une **métabolisme aérobie** (glycolyse, β -oxydation)

Remarque : il est intéressant de signaler que la pratique d'un exercice musculaire sous maximal épargne les stocks de phosphates (ATP et Créatine-P). Ceci rend possible leur utilisation à la fin d'une course de longue durée courue à vitesse relativement lente, le coureur ayant alors la possibilité d'effectuer un sprint.

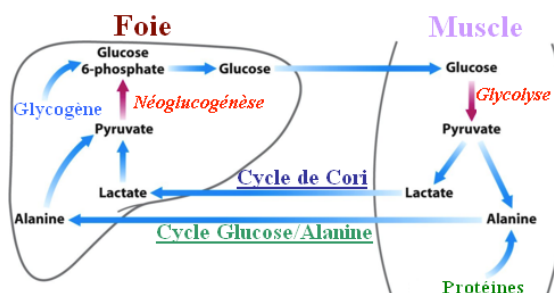
V.4.1 Utilisation des GLUCIDES

Lors d'un effort : catabolisme glucidique élevé par $\uparrow$ besoins en énergie

Obtention de glucose :

- ① AMP (voie anaérobie alactique) et Ca^{2+} (contraction musculaire) $\Rightarrow$ activation Glycogène Phosphorylase (GP) $\Rightarrow$ **glycogénolyse musculaire**
- ② Sécrétion d'adrénaline par les glandes surrénales $\Rightarrow \uparrow$ **glycogénolyse musculaire (+++) et hépatique**
- ③ Sécrétion d'adrénaline, de glucagon et de cortisol $\Rightarrow \uparrow$ **néoglucogenèse hépatique** (à partir d'AA, de lactate, de glycérol, d'AG)

NB : une cellule musculaire au travail renouvelle la totalité du stock d'ATP une fois/minute $\Rightarrow$ **durée de vie très brève**



Lors d'un effort prolongé, néoglucogenèse hépatique et glycolyse musculaire se font de manière simultanée
L'effort augmente la **protéolyse musculaire** $\Rightarrow$ importance +++ du cycle glucose/alanine dans l'export de l'azote vers le foie

Obtention d'ATP à partir du glucose = Glycolyse :

- ① **Glycolyse anaérobie** à partir du **glycogène musculaire** car manque d' O_2 pour l'effort intense à effectuer $\Rightarrow$ **acide lactique + 2 ATP**
 - **Effort limité** dans le temps : cause précise non connue mais certainement liée à un trouble neuromusculaire associé à une acidose importante (cf. article sur le lactate)
 - Devenir du **lactate** : au cours de l'exercice intense et de courte durée, le lactate s'accumule dans le cytosol. Une partie en équilibre avec le pyruvate est oxydée dans la mitochondrie, tandis que la partie restante est transportée à travers le sarcolemme, hors de la fibre musculaire dans le milieu interstitiel et dans les capillaires sanguins. À partir de son transport sanguin, sa destinée est multiple : une partie est oxydée par le myocarde et surtout par les fibres oxydatives des groupes musculaires au repos ou moins sollicités ; une autre partie est utilisée par le foie comme précurseur de la néoglucogenèse.
- ② **Glycolyse aérobie** du G6P à partir du **glycogène musculaire** et éventuellement à partir du **glycogène hépatique** $\Rightarrow \approx 38$ ATP
 - Adaptation de l'organisme ($\uparrow$ rythme cardiaque et respiratoire, $\uparrow$ débit sanguin dans les muscles $\Rightarrow \uparrow O_2 \Rightarrow$ voie aérobie possible)

Remarque : le taux de **glycogène** diminue moins vite chez les individus entraînés

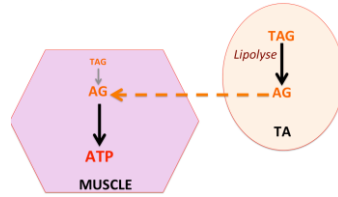
V.4.2 Utilisation des LIPIDES

Au repos : β -oxydation des AG principalement (faible réserve de TG musculaires à la hauteur de 15 g/kg de muscle)

Avantages des lipides par rapport aux glucides : $\oplus$ d'énergie pour $\ominus$ de poids

Adrénaline + Cortisol + Hormone de croissance $\Rightarrow \uparrow$ lipolyse adipocytaire $\Rightarrow \uparrow [AG] \Rightarrow$ captation par les muscles $\Rightarrow \beta$ -oxydation $\Rightarrow$ ATP

Dès le début de l'effort, afin de préserver les réserves de glycogène (muscle + foie, insuffisantes), le muscle dégrade de manière croissante les AG (en effet, les muscles ont leurs propres réserves de TG qu'ils peuvent utiliser pour une production d'énergie + rapide). Toutefois, cette métabolisation des TG musculaires et adipeux est beaucoup plus lente que celle du glycogène.



Leur utilisation dépend de 4 facteurs :

- ① Taux de **glycogène** : ⊕ celui-ci sera élevé, ⊖ (rapidement) les TG seront métabolisés (car moins de « besoins »)
- ② **Intensité** de l'exercice : ↓ part de la dépense énergétique attribuée aux lipides mais ↑ quantité de lipides utilisée (en effet, ⊕ l'intensité augmente, ⊕ le corps va préférer les glucides car c'est une source d'énergie plus rapide mais *in fine* ⊕ le corps va devoir dépenser d'énergie donc ⊕ il va utiliser des lipides, notamment les TG intramusculaires)
 - Quand les taux de glycogène musculaire et de glucose sanguin sont faibles, il faut réduire l'intensité de l'exercice à un niveau qui permet à l'organisme de transformer suffisamment de graisses en énergie, malgré sa capacité limitée. *Attention* : ne prouve pas qu'un exercice de faible intensité constitue le meilleur moyen de diminuer les réserves de graisse des tissus adipeux !
 - *Remarque* : avec un entraînement d'endurance, les athlètes peuvent augmenter nettement la vitesse d'oxydation des graisses par l'organisme (accélération de l'oxydation des TG intramusculaires sans augmenter la mobilisation ni l'oxydation des AG libres dans le sang), ce qui leur permet de s'entraîner plus longtemps avant d'être épuisés en raison de la perte de glycogène.
- ③ **Durée** de l'exercice : ⊕ celle-ci sera élevée, ⊕ les TG seront métabolisés (car ↓↓ glycogène)
- ④ **Dépense journalière totale d'énergie** : la diminution des réserves de masse grasse après un entraînement physique prolongé semble dépendre surtout de la dépense totale d'énergie par jour et pas seulement de la source d'énergie effectivement oxydée pendant l'exercice.

V.4.3 Utilisation des PROTÉINES

L'exercice prolongé induit une **négativation de la balance azotée** (oxydation des AA, excrétion sudorale de l'azote, protéolyse)

À la fin de l'exercice, ↑ rapide et intense des synthèses protéiques

V.4.4 Régulation hormonale

↑ besoins en glucose lors de l'effort => ↓ production d'**insuline** (hypoglycémiant) dès le début de l'activité physique et ↑ production des **hormones hyperglycémiantes** (adrénaline et noradrénaline, cortisol, glucagon, hormone de croissance) => ↑ **lipolyse** (éviter un pic d'insuline avant un effort pour préférer l'oxydation des AG ?), **glycogénolyse et néoglucogénèse** + ↓ utilisation du glucose (notamment adipeuses => pas de formation de TG)

Rôle pivot de l'AMPK = sensor énergétique dont l'activation dépend du rapport AMP/ATP => si ATP faible (ex : au cours d'un effort d'endurance) alors rapport AMP/ATP augmente => activation de l'**AMPK** => **inhibition mTOR et activation protéolyse**

V.4.5 Cas particulier du muscle cardiaque

Particularités : **cellules très riches en mitochondries** (40% du cytosol), besoins énergétiques importants (=> 10% de la consommation d'O₂)

Au repos :

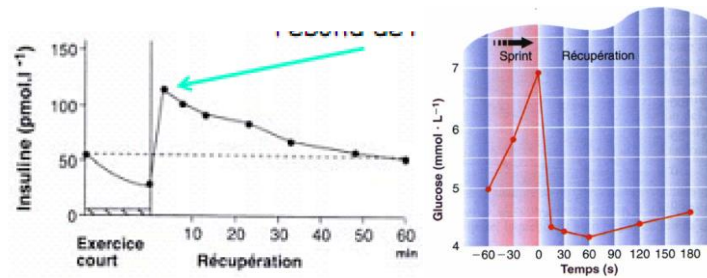
- **β-oxydation des AG** (couvre 80% des besoins) => pool intracellulaire de TG, AG et TG de la circulation (hydrolyse par la LPL du myocarde avec affinité plus élevée que LPL du tissu adipeux)
- **Glycolyse** (couvre 10% des besoins)
- **Lactate** (couvre 10% des besoins)

À l'effort :

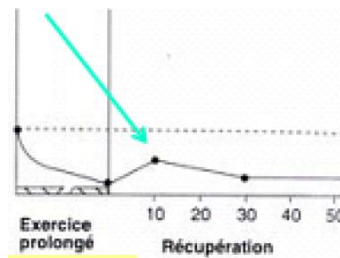
- ① 2 min maximum en hypoxie relative : glycogénolyse, **glycolyse anaérobie** (lactate), libération d'**adénosine** (=> effets vasodilatateurs permettant l'entrée d'O₂)
- ② Phase aérobie : glycogénolyse, **glycolyse aérobie** (assurant 80% des besoins), **β-oxydation des AG** (assurant 20% des besoins)

V.4.6 Évolution de la glycémie après l'effort

Effort bref et intense : libération $\oplus$ importante de glucose qu'il n'est nécessaire $\Rightarrow$ accumulation de glucose dans le sang car le muscle utilise en 1^{er} ses réserves $\Rightarrow$ rebond de l'insulinémie et recaptage du glucose en excès pour reconstitution des stocks en glycogène musculaire.



Effort prolongé de faible intensité : vitesse de libération du glucose fonction de la demande musculaire $\Rightarrow$ peu de variation de la glycémie contrairement à un effort bref et intense (maintien possible de la glycémie constante par produits facilement assimilables pendant l'exercice), $\downarrow$ glycémie vers 120 minutes quand $\downarrow$ [glycogène]_{hépatique}



V.4.7 Reconstitution du potentiel énergétique

- Re-phosphorylation de l'AMP en ADP et de la créatine en créatine-P par l'ATP
- Néoglucogenèse hépatique à partir du lactate $\Rightarrow$ reconstitution des stocks de glycogène (hépatique et musculaire)
- $\uparrow$ Protéosynthèse musculaire

VI Homéostasie énergétique

Définition : équilibre entre apports (prise alimentaire) et dépenses (activité physique, métabolisme basal)

Rendement des transformations assez faible : environ **75% de l'énergie consommée est dissipée sous forme de chaleur** (qui participe au maintien de la T°C corporelle)

VI.1 Composantes de la dépense énergétique (DE)

Dépense énergétique totale (DET) $\approx$ **35 kcal/kg chez un adulte ayant une activité modérée** $\approx$ DER * NAP moyen
 = Dépense énergétique de repos (DER) + DE de thermorégulation + Thermogenèse post-prandiale + DE liée à l'activité physique

DÉPENSE ÉNERGÉTIQUE DE REPOS (DER) OU MÉTABOLISME BASAL	
Définition	Energie utilisée pour accomplir les fonctions de base de l'organisme, mesurée au repos, à jeun, à la T°C de neutralité thermique et à l'état d'éveil
% DET	Habituellement 65-70% de la DET
Facteurs de variation	Taille, poids, âge, sexe $\Rightarrow$ formule de Harris et Benedict, formule de Black et al. Masse maigre (DER = 30-35 kcal/kg/j de masse maigre)
Remarques	$\downarrow$ de 10% durant le sommeil, $\uparrow$ avec grossesse et troubles endocriniens Foie (20%), cerveau (20%), muscles (20%), cœur (10%), reins (10%)
Carence d'apport	$\downarrow$ apport $\Rightarrow$ bilan énergétique négatif $\Rightarrow$ $\downarrow$ DER par perte de masse cellulaire et par ralentissement du métabolisme (adaptation endocrinienne avec notamment une $\downarrow$ de l'activité thyroïdienne) $\Rightarrow$ glycogénolyse, NGG hépatique, catabolisme lipides (AG pour les muscles et corps cétoniques pour le cerveau)
Excès de dépense	$\uparrow$ DER relativement proportionnelle à la sévérité de l'agression (fièvre = + 10% par °C, accélération de certaines voies métaboliques favorisant la lutte contre l'agression) $\Rightarrow$ glycogénolyse, NGG, $\uparrow$ catabolisme (protéolyse musculaire $\Rightarrow$ pas de processus d'épargne lors d'une agression car inhibition de la cétogenèse)

DÉPENSE ÉNERGÉTIQUE DE THERMOREGULATION	
Définition	Énergie dépensée pour maintenir la T°C corporelle
% DET	Très faible habituellement : à la T°C de neutralité thermique, la T°C corporelle est maintenue sans DE Cf. thermorégulation et fièvre

THERMOGÉNÈSE POST-PRANDIALE	
Définition	↑ DE liée à la digestion et au stockage (assimilation) des nutriments , pendant et après le repas
% DET	Habituellement 10-15% de la DET
Facteurs de variation	Quantité et nature des aliments ingérés : coût énergétique de l'ordre de 25% pour les protéines, 12% pour les glucides, 4% pour les lipides
2 composantes	Obligatoire (nécessité métabolique), facultative (↑ métabolisme par stimulation du Σ => phase céphalique)

ACTIVITÉ PHYSIQUE	
2 composantes	Dépenses volontaires (activités physiques et sportives), activités quotidiennes
% DET	≈ 20% chez un individu sédentaire jusqu'à 60-70% pour les sportifs professionnels d'endurance (cyclisme...) Exprimé sous le rapport DET/DER => 1,5 (sédentaire) à 2,1 (sportif) = NAP (= Niveau d'activité physique) Calculée par les MET (équivalents métaboliques) Ex : course à pied = 1 kcal/kg/km => reste sensiblement constante pour toutes les vitesses de course

Remarque : ↓ besoins en énergie ces dernières années dues à la sédentarisation, à la mécanisation du travail et de la vie quotidienne, (sur)chauffage du lieu de travail et l'habitation

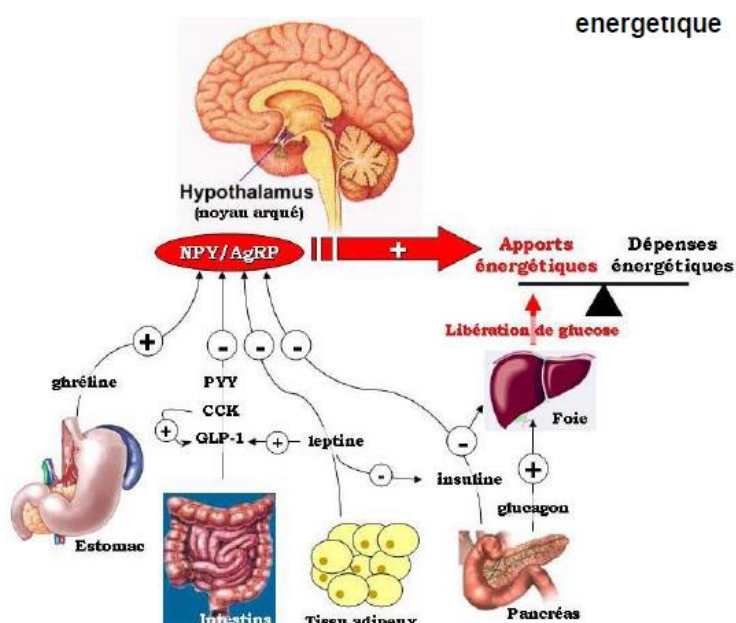
VI.2 Déséquilibre de l'homéostasie énergétique

Apports > Besoins	Stockage énergétique sous forme de graisse = ↑ TG dans le TA essentiellement (réserves hautement expansibles par hypertrophie = ↑ taille et hyperplasie = ↑ nombre irréversible des adipocytes) mais éventuellement aussi dans les muscles et le foie (pathologiques) => ↑ poids	
Apports < Besoins	Dénutrition	↓ réserves lipidiques/protéiques (perte musculaire jusqu'à 1 kg/j soit 200-250 g de protéines) Risque vital engagé si perte de plus de 20% de poids de masse musculaire
	Origine	↓ apports = malnutrition protéino-énergétique (MPE) : marasme, kwashiorkor ↑ besoins = réponse catabolique à une agression = accélération métabolisme
		Mixte (carence d'apport + hypercatabolisme) : cancer, par exemple, où une anorexie (perte d'appétit) accompagne une augmentation du catabolisme (réponse à l'agression) => cachexie cancéreuse

VI.3 Régulation hormonale de l'homéostasie énergétique

L'hypothalamus, inhibé par la **leptine** ou l'**insuline** et stimulé par la **ghréline** ou directement par des neurones capteurs de glucose (sensibles aux variations de la glycémie ou aux taux d'AG libres circulants), exprime les **NPY (neuropeptide Y)** et les **AgRP (agouti related protein)** qui sont **orexigènes** (altérés avec opioïdes => pas faim ?), anxiolytiques, sédatifs, inhibiteurs de la thermogenèse des adipocytes

Autres acteurs : **cholécystokinine (CKK)**, **PYY (peptide YY)**, **GLP-1**, **glucagon**, chémorécepteurs situés le long de l'intestin grêle spécifiques



Organe	Inhibition de la prise alimentaire	Induction de la prise alimentaire
Tractus digestif	Cholécystokinine GLP-1 Insuline PYY	Gréline
Tissu adipeux	Leptine	
Système nerveux central	Mélanocortines CART Sérotonine	Neuropeptide Y AGRP

VI.4 Exploration du métabolisme énergétique

VI.4.1 Évaluation des DE

Individu sain : $\approx 20\text{-}30 \text{ kcal/kg/j}$ (mais variabilité interindividuelle importante !)

Formule de **Harris et Benedict** (utilisée en réanimation) : taille en cm, poids en kg, âge en années

- $H : 66,473 + (5,003 \cdot T) + (13,752 \cdot P) - (6,755 \cdot A)$
- $F : 655,096 + (1,850 \cdot T) + (9,563 \cdot P) - (4,676 \cdot A)$

Etat physiologique		Facteur de correction
Activité physique	nulle	1,0
	Ambulatoire hospitalisé	1,2
	Activité légère	1,3
	Activité modérée	1,6
Etat nutritionnel	Normal	1,0
	Malnutrition	0,8
Pathologie	Fièvre	1,1
	Polytraumatisme	1,3

Formule de **Black et Al** (+ adaptée pour les patients en surpoids)

VI.4.2 Détermination indirecte de la DE

Enregistrement de la **fréquence cardiaque (FC)** : relation linéaire entre la DE et la conso d'O₂, elle-même liée à la FC

Accéléromètres : capteurs mesurant les déplacements (distance et intensité)

Méthode factorielle : enregistrement du type et de la durée des activités pratiquées au cours de la journée, puis, connaissant le coût énergétique unitaire de chaque activité quotidienne, évaluation de la DE par calcul

Catégories d'activité	kcal/h	Catégorie	NAP	Activités
Sommeil, repos en position allongée ou assis	60	A	1	Sommeil et sieste, repos en position allongée
Activités en position assise : TV, ordinateur, jeux de société ou vidéo, repas, lecture, travail de bureau, couture, transports...	90	B	1,5	En position assise : repos, TV, micro-ordinateur, jeux vidéo, jeux de société, lecture, écriture, travail de bureau, couture..., transports, repas
Activités en position debout : toilette, habillage, repas, soins aux enfants, petits déplacements, travaux ménagers, cuisine, achats, vente, conduite d'engins...	120	C	2,2	En position debout : toilette, petits déplacements dans la maison, cuisine, travaux ménagers, achats, travail de laboratoire, vente, conduite d'engins
Femmes : gymnastique, jardinage, marche, activités ménagères intenses Hommes : activités professionnelles manuelles debout et d'intensité moyenne (menuiserie, industrie chimie)	170	D	3,0	Femmes : marche, jardinage ou équivalent, gymnastique, yoga Hommes : activités professionnelles manuelles, debout, d'intensité moyenne (industrie chimique, industrie des machines-outils, menuiserie...)
Hommes : jardinage, activités professionnelles d'intensité élevée (maçonnerie, réparation auto...)	200	E	3,5	Hommes : marche, jardinage, activités professionnelles d'intensité élevée (maçonnerie, plâtrerie, réparation auto...)
Activités sportives (ski, tennis, course à pied, natation, cyclisme), activités professionnelles intenses (travaux forestiers, terrassement...)	>300	F	5	Sport, activités professionnelles intenses (terrassement, travaux forestiers...)

Pour un homme de 25 ans, 75 kg, 1,80 m et ayant en moyenne sur la

semaine : 8 heures de sommeil par jour,

5 heures d'activités B

2 heures d'activités C

6 heures d'activités D

2 heures d'activités E

1 heure d'activités F

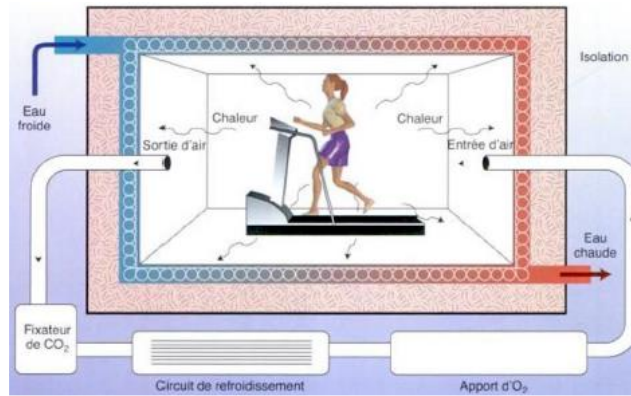
NAP moyen : 2,08

DE moyenne : 3788 kcal

VI.4.3 Mesure des dépenses énergétiques

a) Calorimétrie directe (praticabilité limitée)

Mesure des **transferts thermiques** (= **perte de chaleur**) dans une **enceinte thermiquement étanche** (chambre calorimétrique) dont les parois sont parcourues par de l'eau (la chaleur produite par le sujet est transmise à l'air et aux parois de l'enceinte par radiation/conduction/convection/évaporation) => variations de T°C de l'air et de l'eau circulant autour de la chambre



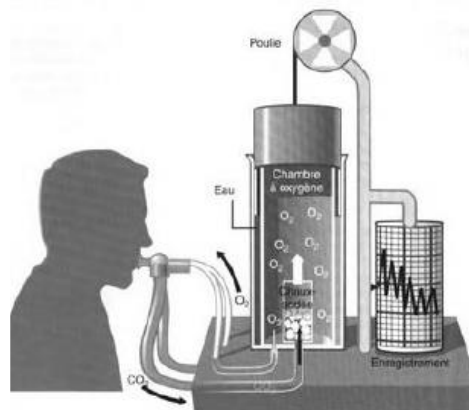
b) Calorimétrie indirecte

Ensemble de méthodes permettant de calculer la DE à partir de la VO_2 , de la VCO_2 et de la quantité de protéines oxydées (= perte d'azote urinaire sous forme d'urée) => on présuppose que tout l' O_2 est complètement et rapidement utilisé dans le métabolisme oxydatif, que tout le CO_2 provient uniquement de l'oxydation des nutriments sans délai lié à la diffusion, sans élimination autre que respiratoire et que les pertes azotées sont connues (on en fait souvent abstraction, ce qui ne conduit qu'à une erreur minime)

Principe du calcul :

- $VO_2 = 0,966 DP + 0,746 DG + 2,029 DL$
- $VCO_2 = 0,782 DP + 0,746 DG + 1,43 DL$
- $DP = 6,25 * Nu$ = dépense protéique (Nu: azote urinaire) => 2 équations à 2 inconnues => détermination DG et DL
- $DE = 3,74 DG + 9,5 DL + 4,1 DP = 3,91 * VO_2 + 1,10 * VCO_2 - 3,341 * Nu$

Méthode en circuit fermé (ancienne, peu utilisée) : utilise un **spiromètre** (contient de l' O_2 pur, avec un absorbant du CO_2 sur le circuit d'expiration) => mesure de VO_2 => or le coefficient thermique de l' O_2 (quantité de chaleur obtenue par combustion d'un aliment par 1L d' O_2) est de 4,6 kcal/L => DE (la conso d' O_2 est égale à la diminution de volume de la cloche du spiromètre)



Méthodes en circuit ouvert (= méthode du canopy) : la tête du sujet est placée dans une cloche transparente modérément adhérente au niveau du cou, évacuation en continu (débitmètre) et analyse de l'air expiré => VO_2 , VCO_2 => DE



Méthode à l'eau doublement marquée : administration d'eau marquée (par des isotopes stables) sur H et O ($^2H_2^{18}O$) et mesure de la cinétique de disparition ou d'apparition de $^2H_2^{18}O$ ou $CO^{18}O$ dans les urines, le sang ou la salive => VCO_2 puis estimation de VO_2 (QA)

Mesures des apports énergétiques :

- Interrogatoire : risque de sous-évaluation ou de surévaluation des apports
- Semainier alimentaire : enregistrement de ce qui est mangé
- Méthode des portions : on sert des portions connues et on regarde ce qui a été mangé
- Méthode des plateaux dupliqués : duplication de ce que mange le sujet d'intérêt, suivie d'analyse de ce qui a été dupliqué
- Régimes standardisés contrôlés : étude des effets de modifications des apports alimentaires
- Nutrition artificielle exclusive : utilisée en réanimation, avec apport par voie IV ou par sonde dans l'estomac/duodénum

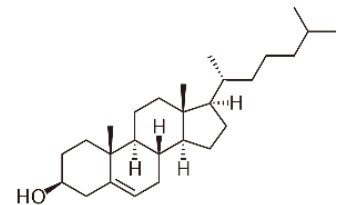
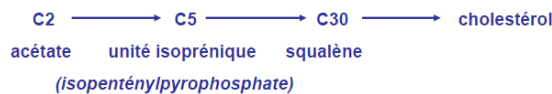
VII Les métabolismes non énergétiques

VII.1 Cholestérol, acides biliaires, lipoprotéines, phospholipides

VII.1.1 Cholestérol

Besoin de l'organisme : origine alimentaire (0,2 g), synthèse endogène (1,0 g)

Synthèse : dans tous les tissus mais 80% dans le foie (15% dans l'intestin) => longue, coût énergétique important, cytosolique, à partir de l'acétyl-CoA (condensation), enzyme fondamentale = **HMG-CoA réductase**



Structure : amphiphile => tête polaire (OH en C3), queue apolaire (chaîne latérale en C17)

Intérêts :

- Précurseur des **acides biliaires** (foie), des **hormones stéroïdes**, de la **vitamine D3** (peau)
- Participe à la structure des **membranes cellulaires** (intercalage entre les PL, rigidification)

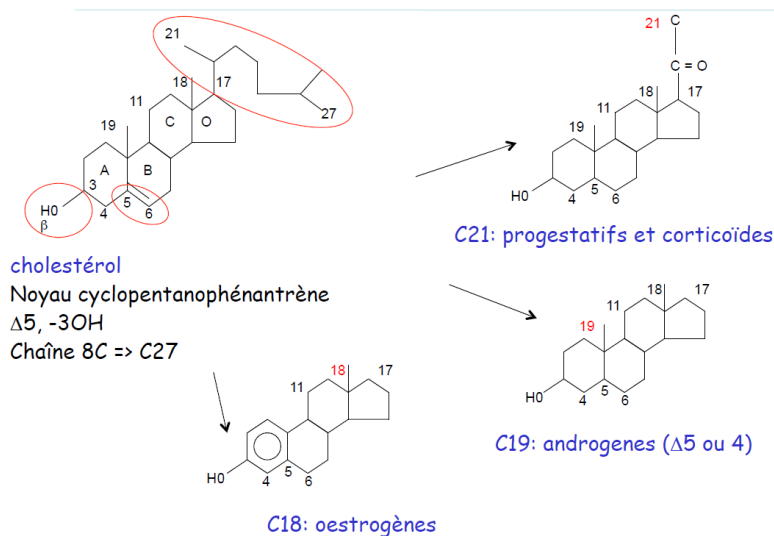


Schéma des voies métaboliques :

- Intestin :
 - Origines : cholestérol libre (ou « libéré ») alimentaire, synthèse, bile (cycle entérohépatique)
 - Devenirs : estérification, incorporation dans les chylomicrons
- Foie :
 - Origines : catabolisme plasmatique de lipoprotéines, cholestérol libre (ou « libéré ») des HDL, synthèse
 - Devenirs : acides biliaires (50%), élimination dans l'intestin par la bile (25%), incorporation dans les VLDL (25%)
- Tissus périphériques : hydrolyse des esters de cholestérol, utilisation ou stockage

Régulation :

- Activateurs : insuline
- Inhibiteurs : glucagon/adrenaline, mévalonate, cholestérol en excès

Réactions d'estérification :

- ACAT (Acyl CoA cholestérol acyltransférase) : estérification du CL en CE (intestin, tissus périphériques, foie)
- LCAT (Lécithine cholestérol acyltransférase) : estérification du CL en CE (plasma)

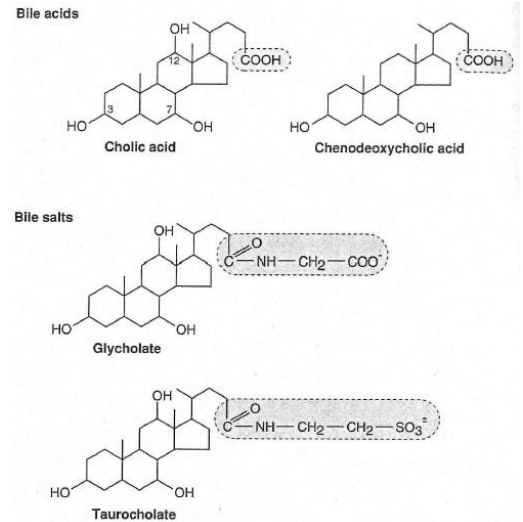
VII.1.2 Acides biliaires

Acides biliaires primaires :

- **Stéroides souvent conjugués dans le foie à des AA** (glycine et taurine) pour donner des glycocholates et des taurocholates => **sels biliaires** (liaison amide avec la glycine ou la taurine, émulsifiant)
- Les acides biliaires primaires (acides cholique et chénodésoxycholique) sont les **seuls à être synthétisés par le foie** (80% des sels biliaires de la bile)

Acides biliaires secondaires :

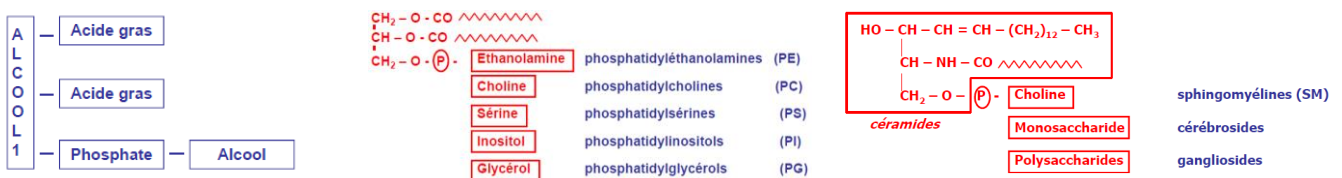
- Les acides biliaires sont **transformés dans l'intestin** (déshydroxylation bactérienne) pour former les acides biliaires secondaires :
 - Acide désoxycholique, résorbé par l'intestin et se retrouvant dans la bile par effet de premier passage
 - Acide lithocholique, peu réabsorbé
- **Cycle entéro-hépatique** : les acides biliaires sont **absorbés par le sang puis retournent vers le foie** qui peut à nouveau les excréter.



Intérêt : propriétés **détergentes** (= amphiphile) => **émulsification des graisses** (= dispersion des lipides sous forme de gouttelettes dans l'eau = micelles) qui permet l'action de la lipase pancréatique et **favorise l'absorption des lipides et des vitamines liposolubles** (A, D, E, K) par la bordure en brosse intestinale

VII.1.3 Phospholipides

Structures :



Propriétés fonctionnelles (caractère amphiphile) :

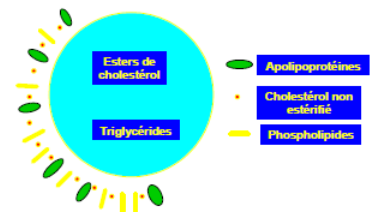
- **Rôle structural** :
 - Constituants des **membranes cellulaires** (30% du poids sec) : organisation en **bicouche** (et non en micelles), interactions avec les autres constituants membranaires (cholestérol, protéines intrinsèques et du cytosquelette)
 - Constituants de la **myéline**
- **Rôle fonctionnel** : **propriétés tensioactives** => émulsion des lipides alimentaires
- **Rôle métabolique** : **précurseurs de synthèse** de molécules biologiques (DAG, IP3, eicosanoïdes...) => inflammation, apoptose...

VII.1.4 Lipoprotéines

Lipoprotéines : association lipido-protéique soluble qui transporte les lipides dans le sang

- Cœur : lipides apolaires (TG + Cholestérol estérifié)
- Enveloppe : lipides amphiphiles (Cholestérol non estérifié + PL) et apolipoprotéines

Remarque : tous les constituants lipidiques sont présents dans toutes les lipoprotéines, mais en proportions différentes (densité, diamètre ≠)



Apolipoprotéines (foie +++) = protéines qui assurent la **cohésion** et la **solubilisation des lipoprotéines dans le sang** et qui ont un rôle dans la **régulation métabolique** (activateur/inhibiteur d'enzymes plasmatiques ou ligands des récepteurs membranaires)

Lipoprotéines transitoires ou exogènes (intestin) = **chylomicrons** (CM)

- Transporte les lipides d'origine exogènes/alimentaires (TG +++, cholestérol...) de l'intestin grêle vers les tissus
- Apolipoprotéine **B48**
- Présents **uniquement en période post-prandiale chez le sujet sain** (=> normalement absents après 12h de jeûne) car catabolisme explosif : Chylomicrons $\xrightarrow{\text{Lipoprotéine lipase LPL}}$ « Remnants » (enrichis en CE car TG hydrolysés) dégradés par le foie

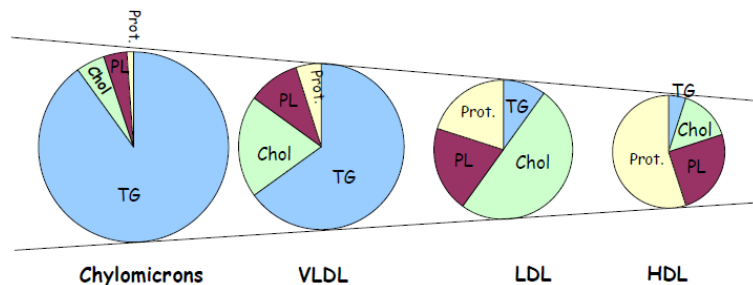
Lipoprotéines permanentes ou endogènes (foie) :

- **VLDL (pré-β-LP)** = Very Low Density Lipoprotein :
 - Quelques heures suivant un repas, lorsque la quantité de CM en circulation est faible, les besoins en TG des tissus périphériques sont assurés par les lipides synthétisés par le foie ou transitant par celui-ci, qui sont alors acheminés par les VLDL : transport des lipides endogènes (Cholestérol + TG hépatiques) vers les tissus
 - Apolipoprotéine **B100**
 - Catabolisme rapide : VLDL $\xrightarrow{\text{Lipoprotéine lipase LPL}}$ IDL $\xrightarrow{\text{Triglycéride lipase hépatique TGLH}}$ LDL
- **IDL** = Intermediate Density Lipoprotein : sans apoCII redonné aux HDL mais avec toujours l'apoE => captés par le foie

- **LDL (β -LP)** = Low Density Lipoprotein : sans apoE
 - Transport de cholestérol aux tissus
 - Catabolisme : cellules périphériques, hépatocytes
 - ⇒ **LDL-R** (ou **récepteurs B/E**) : voie **régulée** (> 75%) => libération de cholestérol libre et d'AG dans la cellule
 - ⇒ **Récepteurs « scavenger »** sur les macrophages endothéliaux : voie **non régulée**
 - Régulation cholestérol libre : ↓ synthèse endogène (inhibition HMG-CoA réductase), ↑ estérification, ↓ synthèse R. LDL
- **HDL (α -LP)** = High Density Lipoprotein :
 - Excrétées par le foie sans cholestérol (seulement apolipoprotéines et PL) : transport de l'excès de cholestérol non estérifié (= libre) des cellules périphériques (et en particulier le cholestérol accumulé au niveau des macrophages) vers le foie après estérification (LCAT)
 - Échanges avec les lipoprotéines : réservoir des apoprotéines E, A et C => participe à la maturation des chylomicrons et VLDL en fournissant l'apoE (= reconnaissance par les Rc hépatiques) et l'apoCII (= activation de la LPL) puis récupération de l'apoCII (chylomicrons et VLDL) et de l'apoE (seulement LDL)
 - Catabolisme : dégradées par le foie

Remarque : les lipoprotéines recaptées par le foie sont recyclées ou dégradées => les TG seront dégradés en AG qui serviront à la resynthèse de nouveaux TG ou à fournir de l'acétyl-CoA et le cholestérol servira à la synthèse d'acides biliaires ou sera éliminé dans la bile.

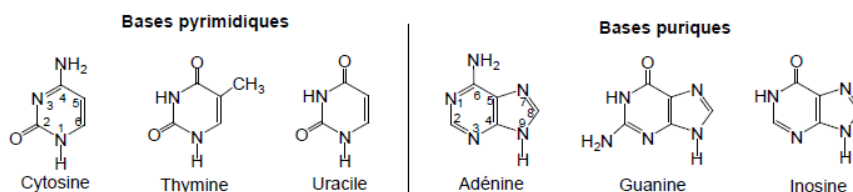
	$\frac{1}{2}$ vie	Présence dans le sérum à jeun normale	Rôle
Chylomicrons	10-20 min	0%	Apport de lipides alimentaires
VLDL	4-6 h	5%	Apport de lipides endogènes
LDL	3-4 jrs	55%	Apport de cholestérol aux tissus périphériques
HDL	3-4 jrs	40%	Échanges avec les lipoprotéines, retour du cholestérol au foie



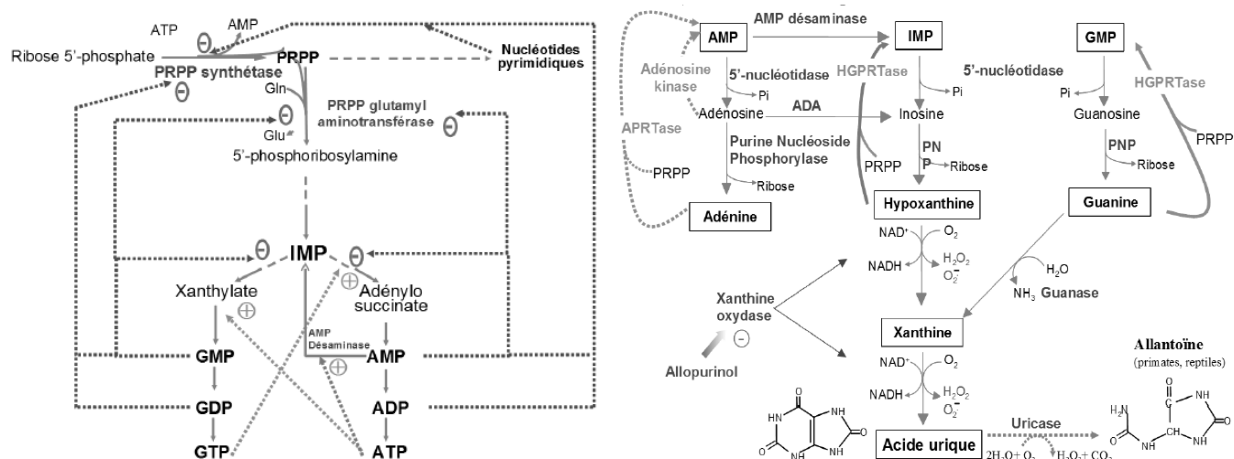
Remarque :

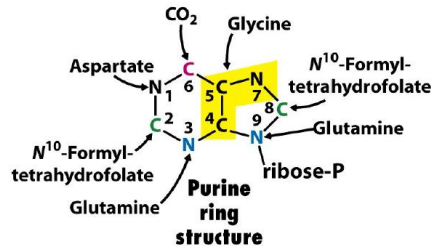
- ✓ L'insuline stimule la LPL => chez un diabétique, les VLDL sont généralement élevés
- ✓ La biosynthèse des LDL est stimulée par la thyroxine et les œstrogènes

VII.2 Purines, pyrimidines



VII.2.1 Nucléotides puriques

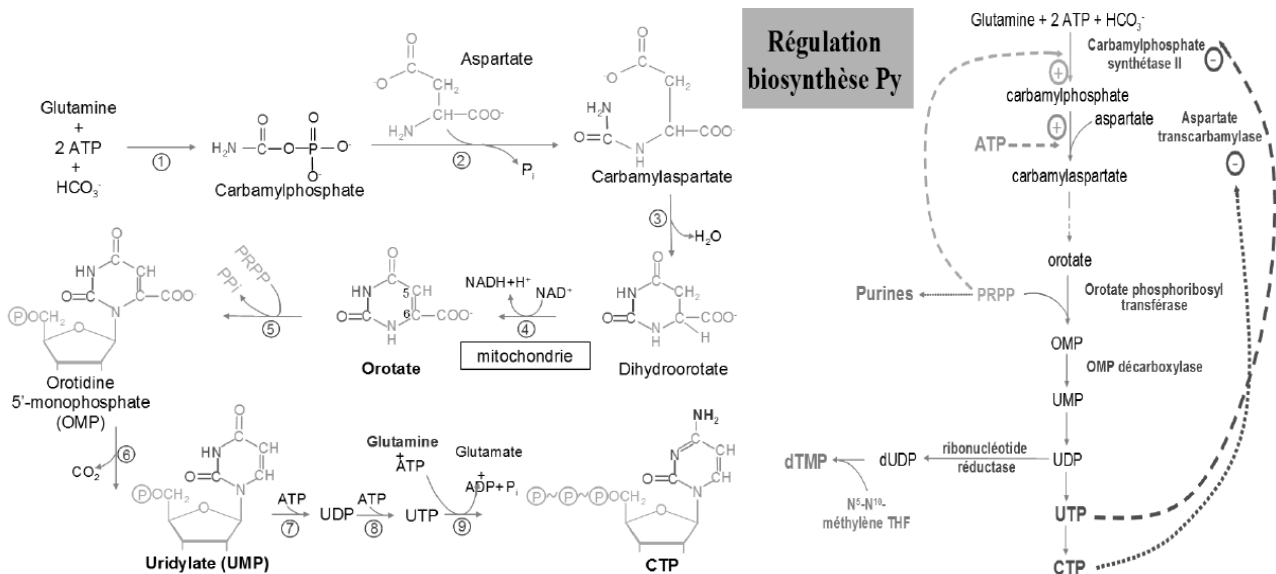




La xanthine et l'hypoxanthine issues de la dégradation du GMP et de l'AMP quittent les tissus périphériques en direction de la circulation sanguine, du foie, des reins et de l'intestin. Au niveau hépatique, l'hypoxanthine redonne l'IMP puis l'AMP puis l'adénosine qui est exportable vers les tissus périphériques.

Devenir de l'acide urique : acide urique $\Rightarrow$ allantoïne $\Rightarrow$ acide allantoïque $\Rightarrow$ **urée** ($\Rightarrow$ 2/3 dans les urines, 1/3 dans la bile)

VII.2.2 Nucléotides pyrimidiques



Uracile $\Rightarrow$ thymidine :

- Besoin d'un **désoxyribose** donc UDP $\Rightarrow$ dUDP (ribonucléotide réductase)
- Besoin d'un **CH₃** donc dUDP $\Rightarrow$ dTMP (**thymidylate synthase**) via THF (**tétrahydrofolate**) régénéré par la **dihydrofolate réductase**

NB : dans le génome, il y a une équreprésentation et des équibesoins des 2 types de bases pour des raisons d'équimolarité. Les bases A et G étant recyclées (parce que leur synthèse et leur catabolisme consomment beaucoup d'énergie), l'organisme doit alors synthétiser *de novo* beaucoup plus de bases pyrimidiques que de bases puriques.