

Métabolisme azoté

0-10 ans 3,5 à 2 g/kg/j
adultes 1,3 à 1,4 g/kg/j

Protéines
alimentaires

Protéines endogènes

renouvellement chez l'adulte ~ 250-300 g/j
soit 2,5 % de la masse protéique totale

Biosynthèse

catabolisme

anabolisme

ACIDES AMINÉS

Purines (AMP désaminase, muscle)

Ammoniogénèse rénale

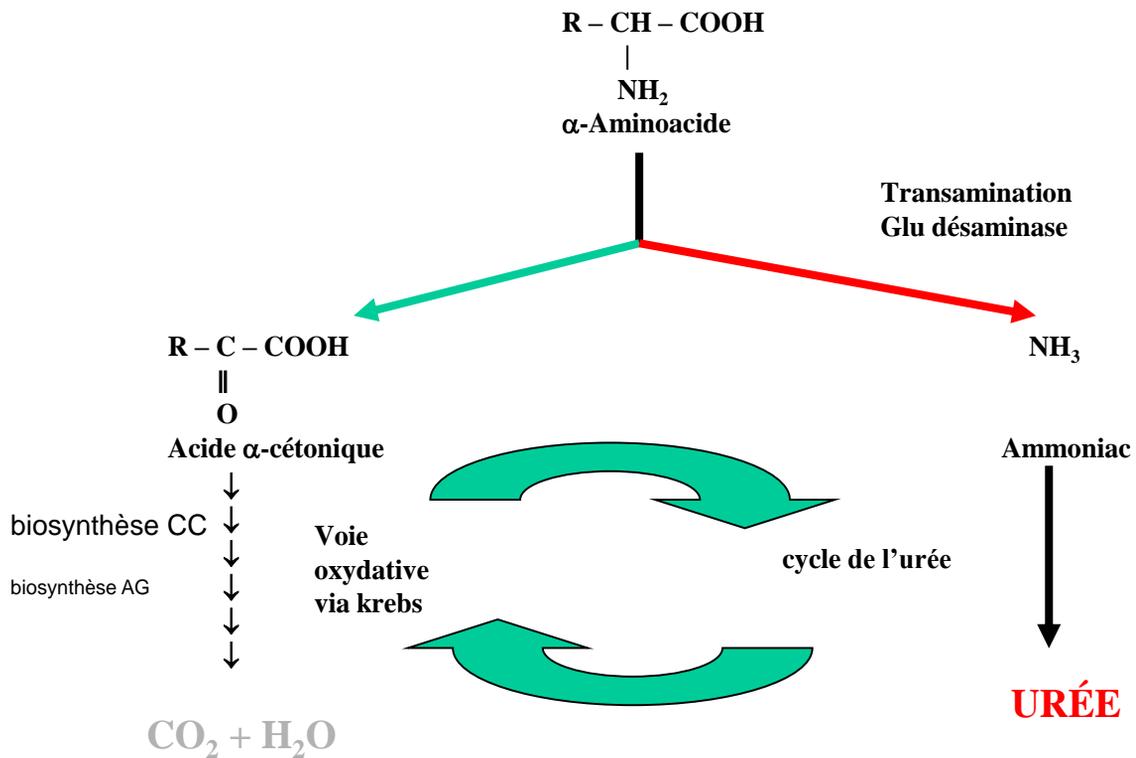
$\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$

uréogénèse
hépatique

UREE

10 à 25 % bactéries uréase positive

CATABOLISME DES ACIDES AMINÉS

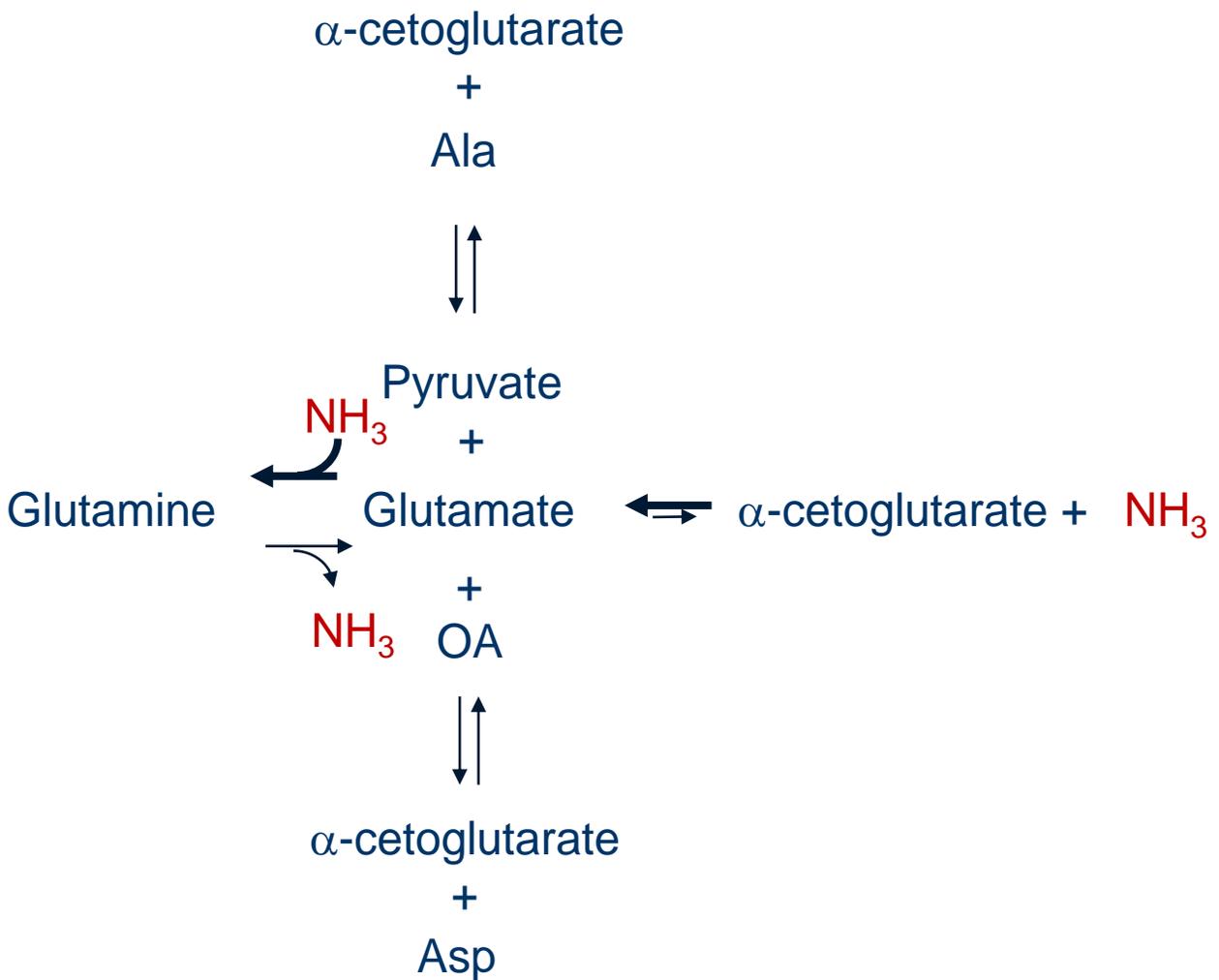


100g de protéine oxydés/jour \rightarrow 1 mole de HCO_3^- et 1 mole de NH_4^+
 \rightarrow 0.5 mole d'urée (30g)

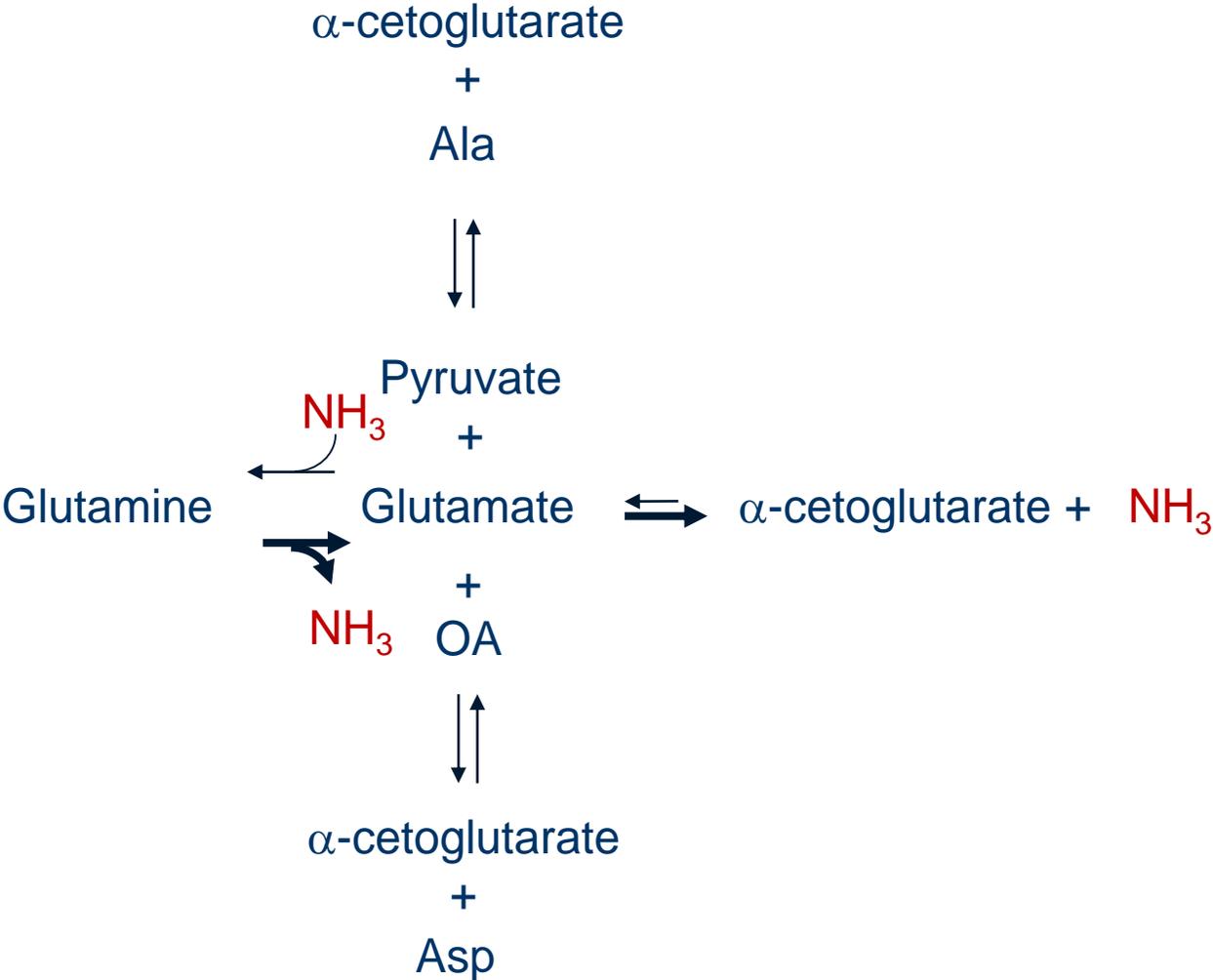
Tissus périphériques :

excès d'azote déplacement aCG → Glu → Gln

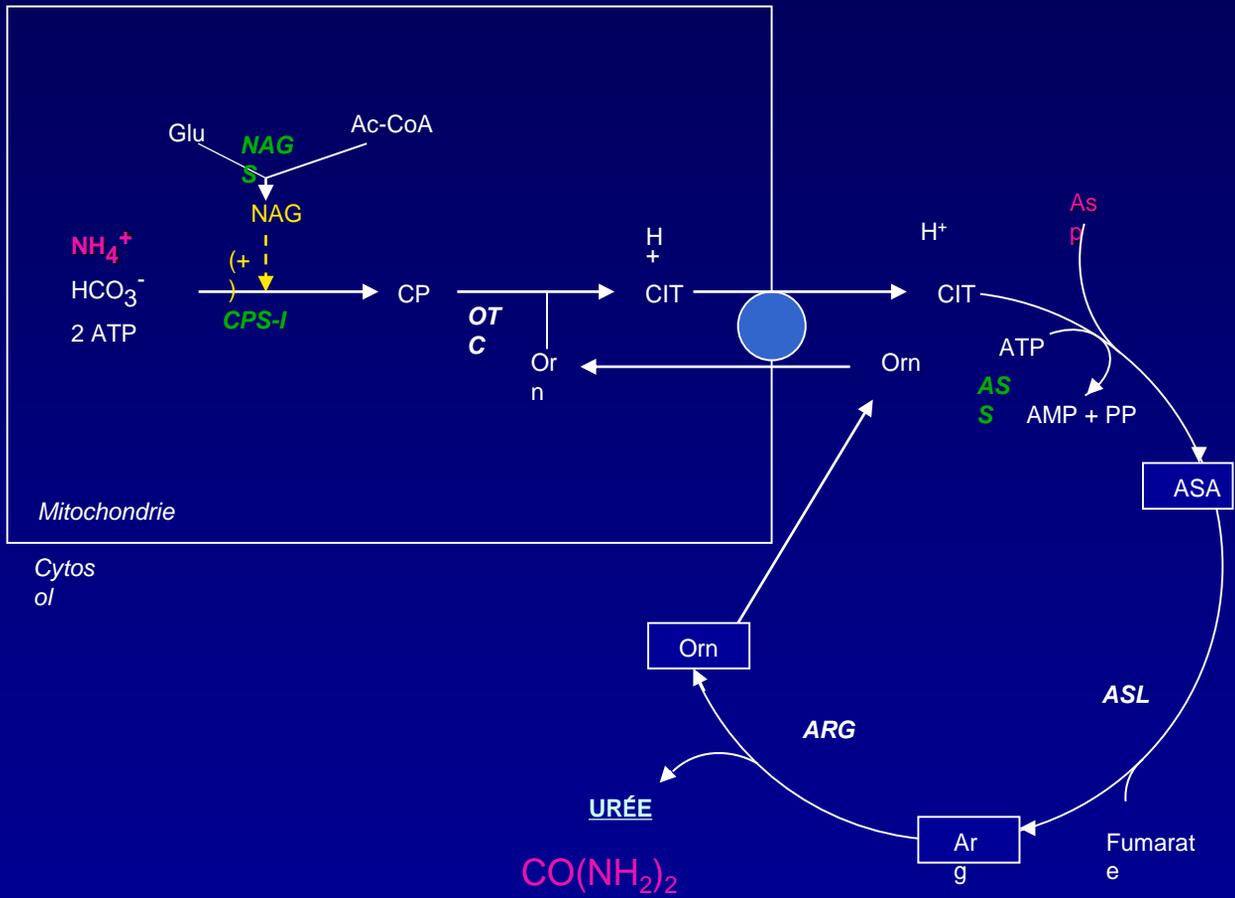
accumulation en Glu → accumulation Ala (Asp)



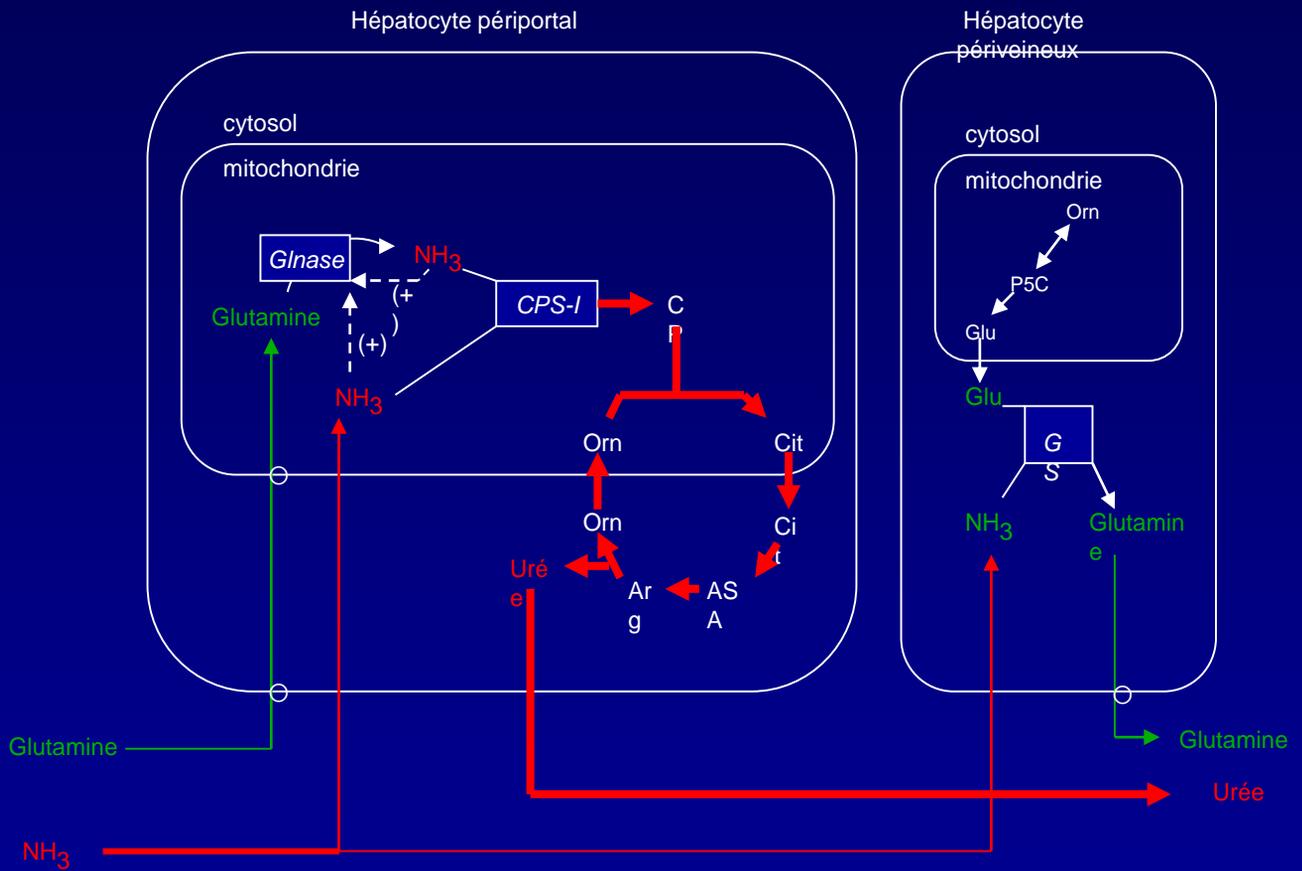
Hépatocytes périportaux mitochondrie: Restitution azote sous forma d'ammoniaque



LE CYCLE DE L'URÉE

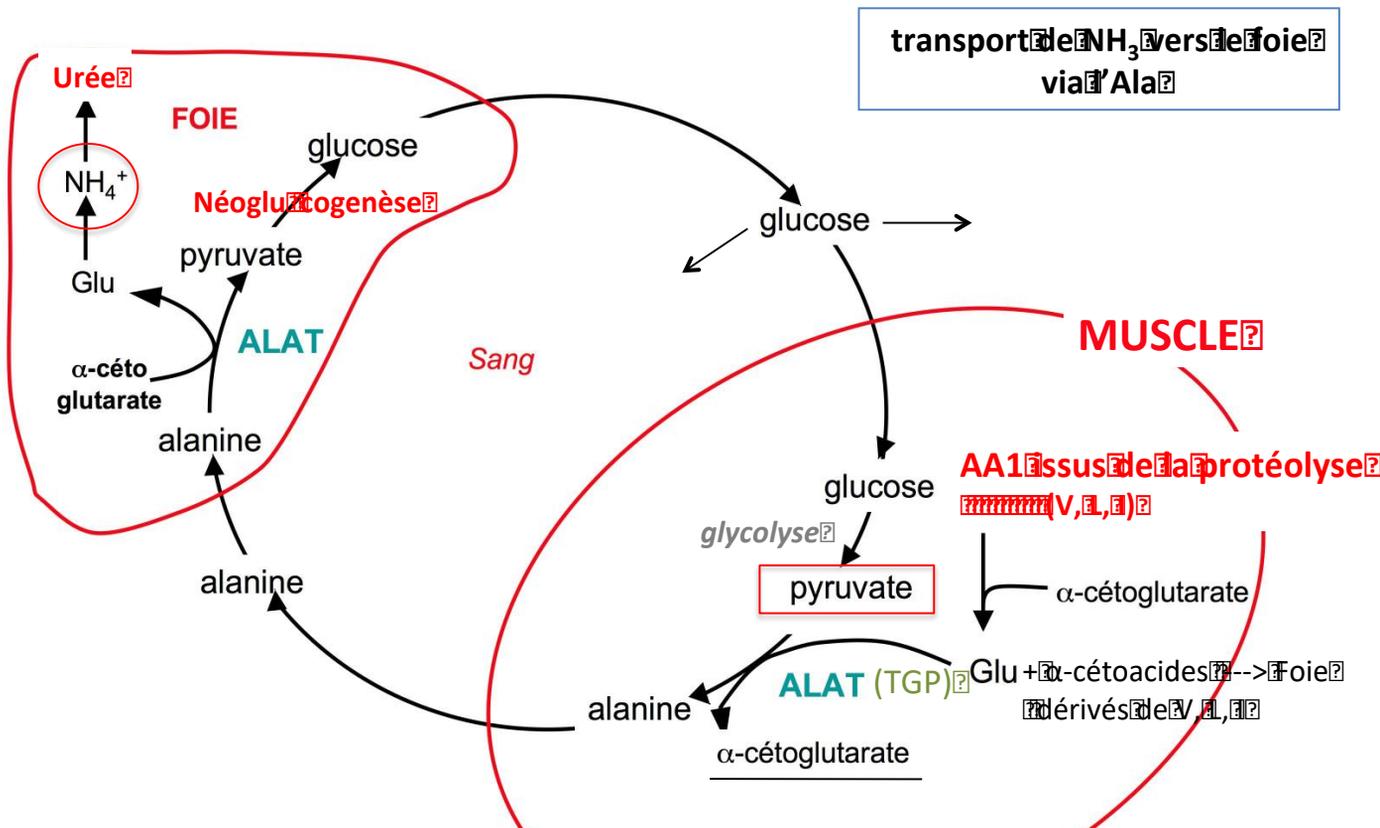


LE FOIE ET LE MÉTABOLISME DE L'AMMONIAC

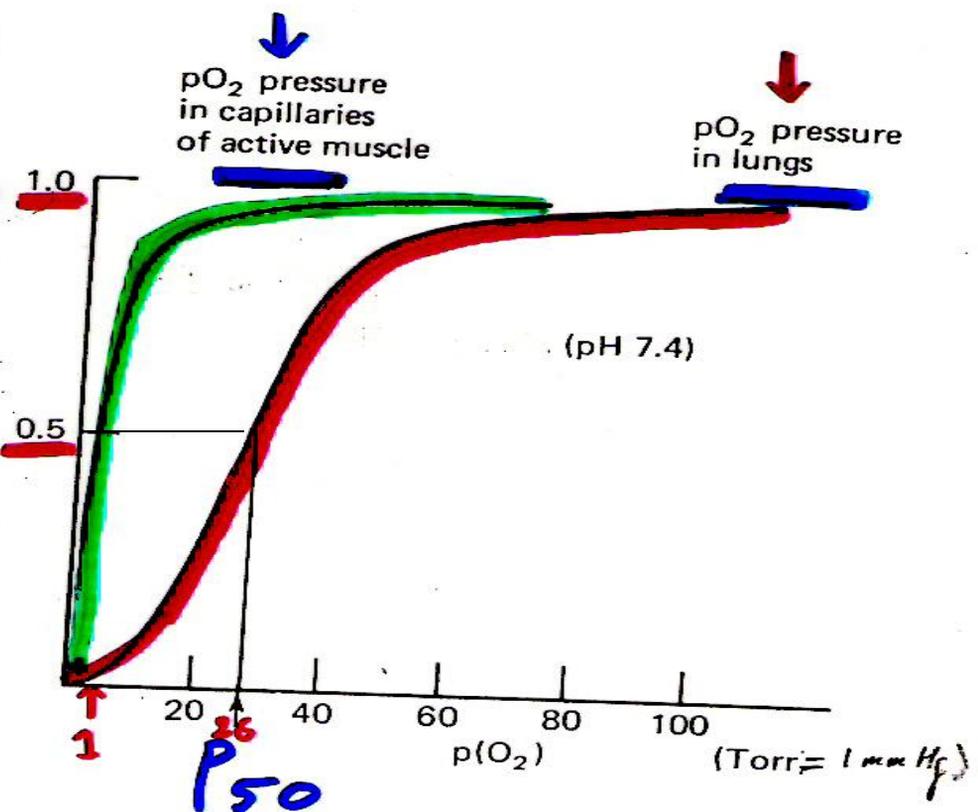


-Echanges inter-organes, situation de jeûne prolongé:

Le cycle Alanine / Glucose ou cycle de Felig



$$Y = \frac{[MbO_2]}{[Mb] + [MbO_2]}$$

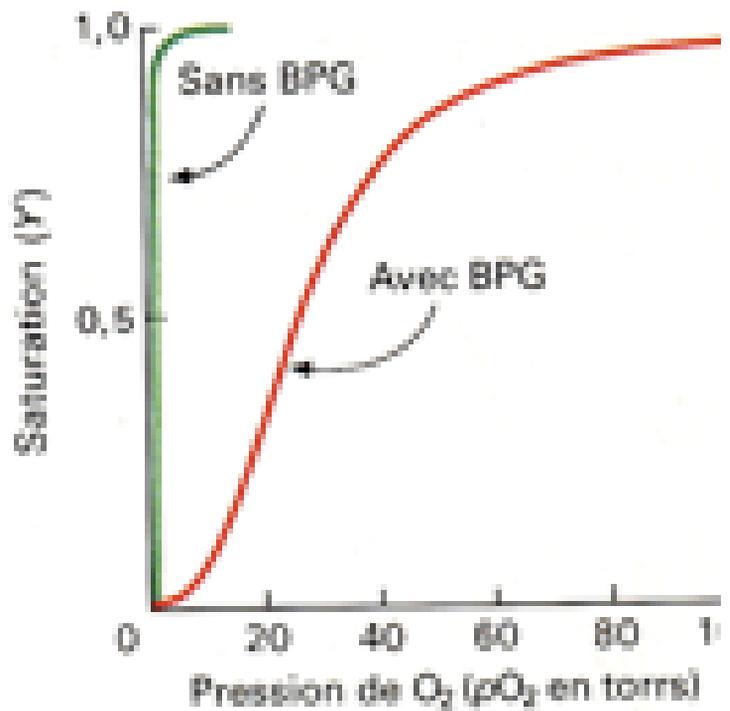
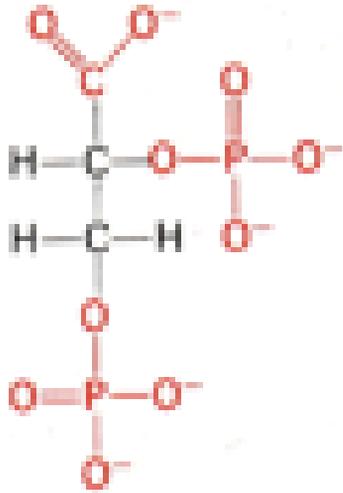


P_{50} = P_{O_2} standard d'Equilibre

$$= \frac{Mb \cdot pO_2}{MbO_2}$$

Mb ●
Hyperbole

Hb ●●
●●
Sigmoide

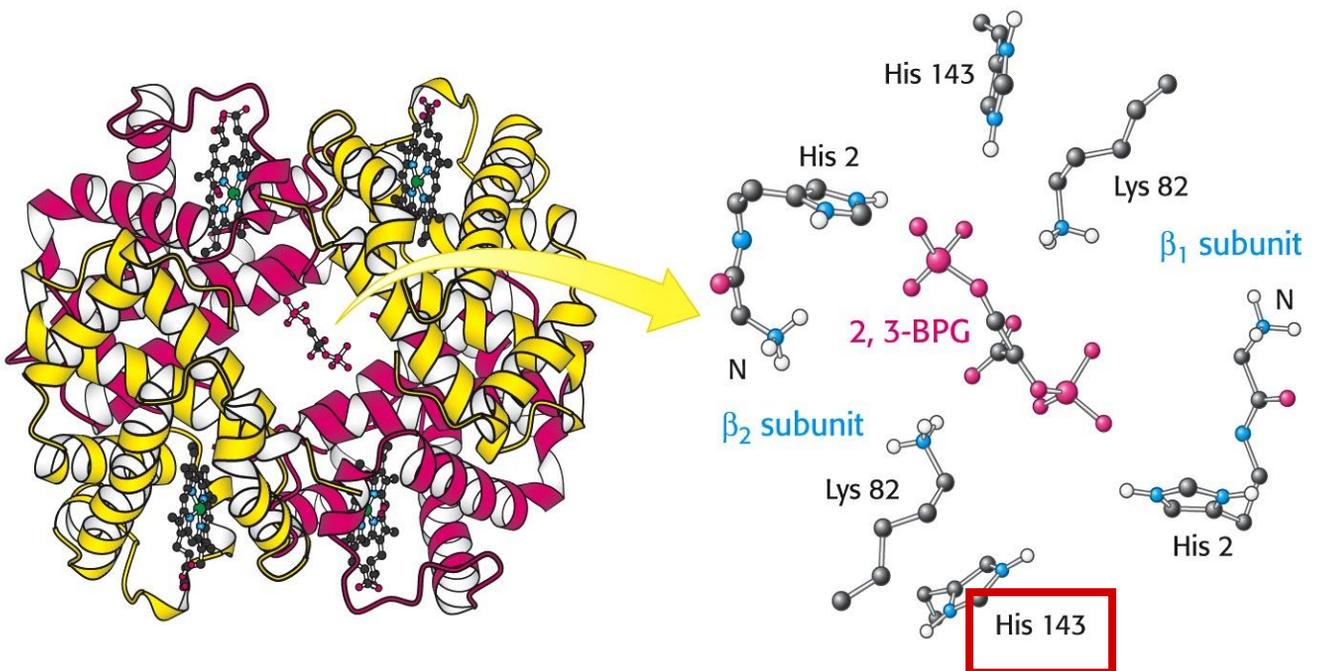


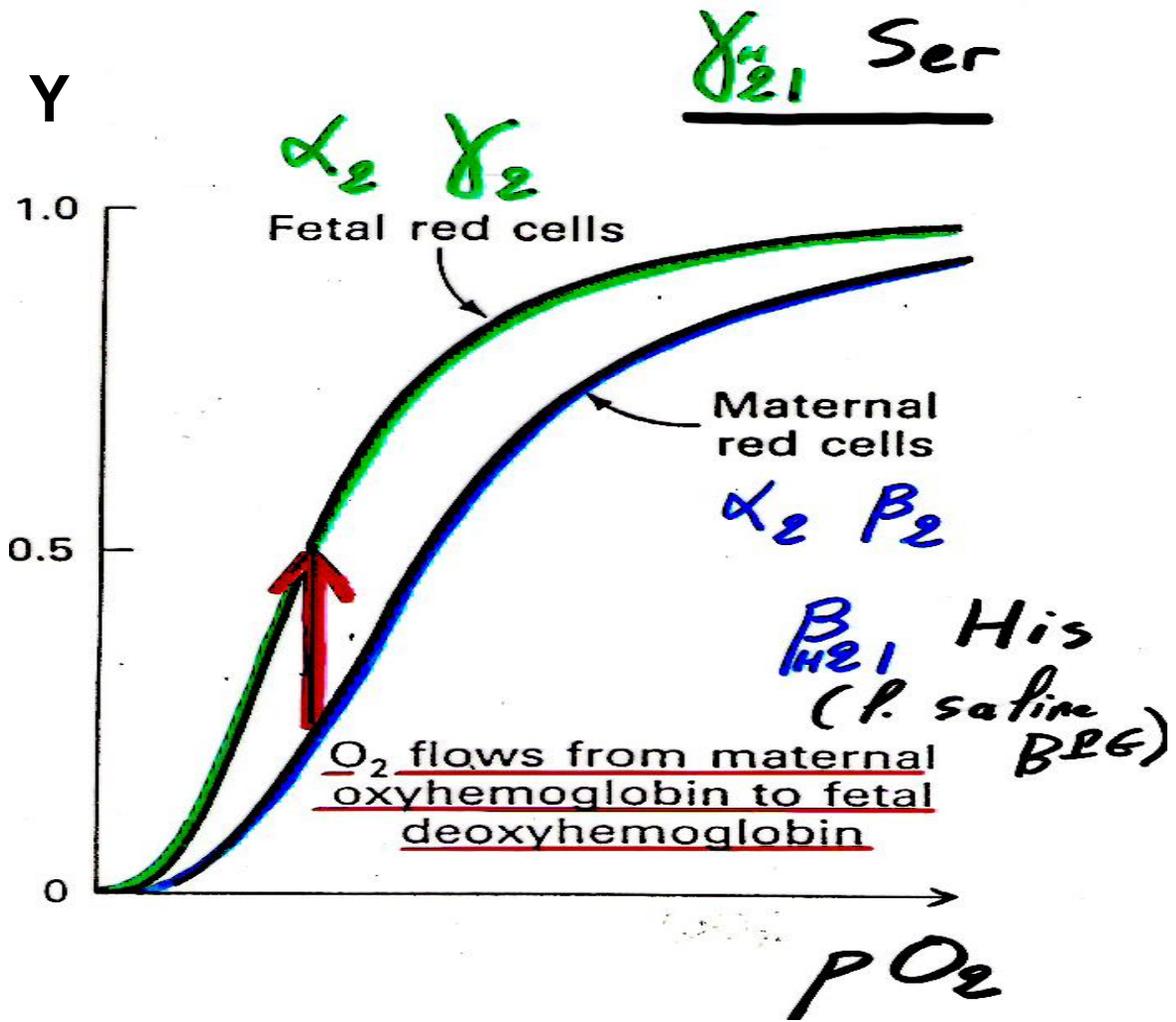
Fixation du 2,3-BPG dans la cavité centrale de la désoxyhémoglobine

Liaisons ioniques avec

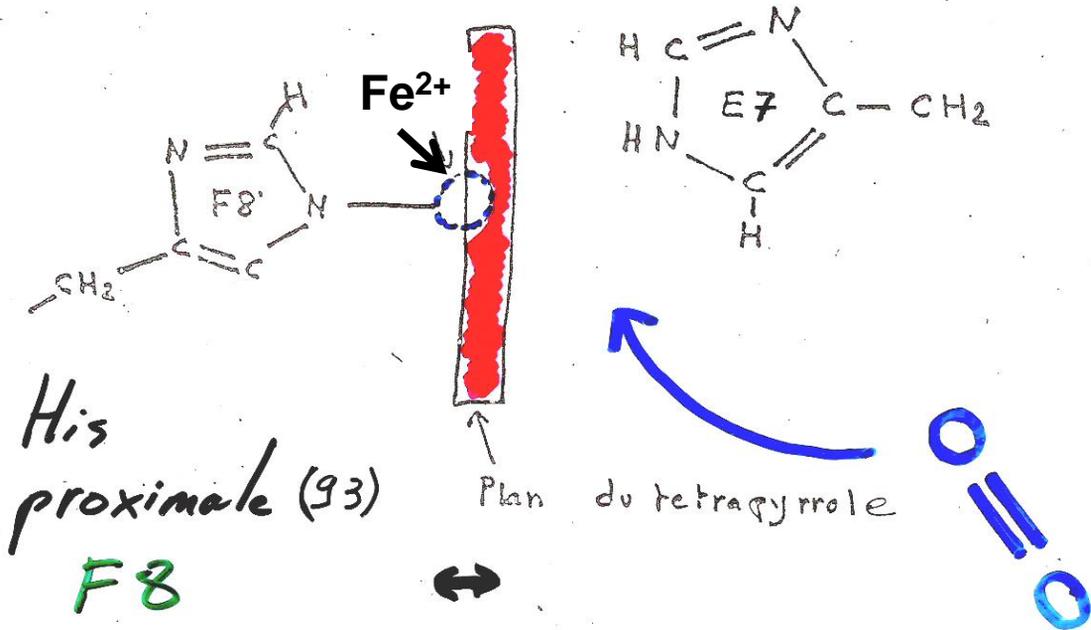
Lys 82 = Lys EF6

His 143 = **His H21 (Dans l'HbF (chaîne γ) l'His est mutée en Ser)**

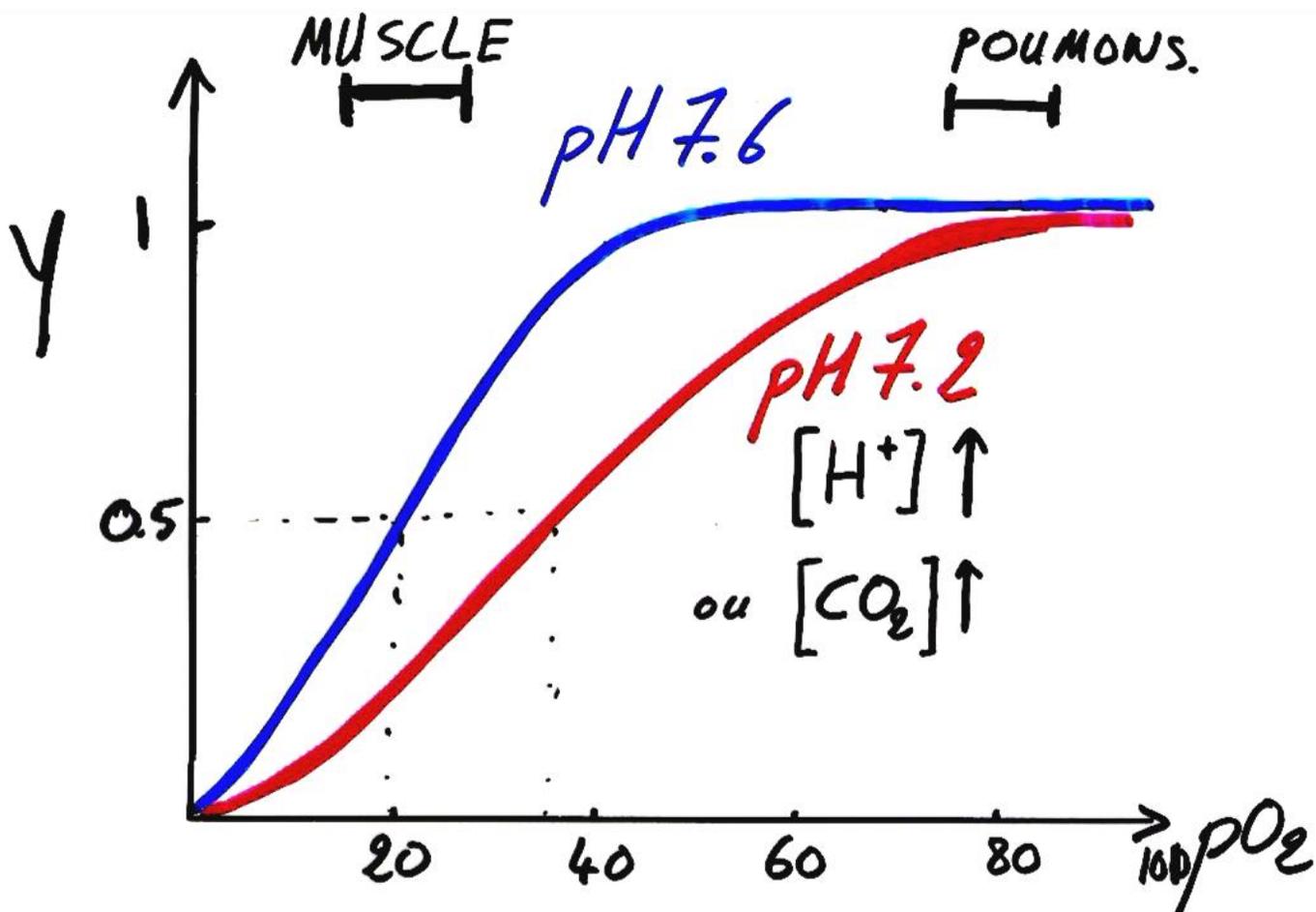




His distale (64)
E7

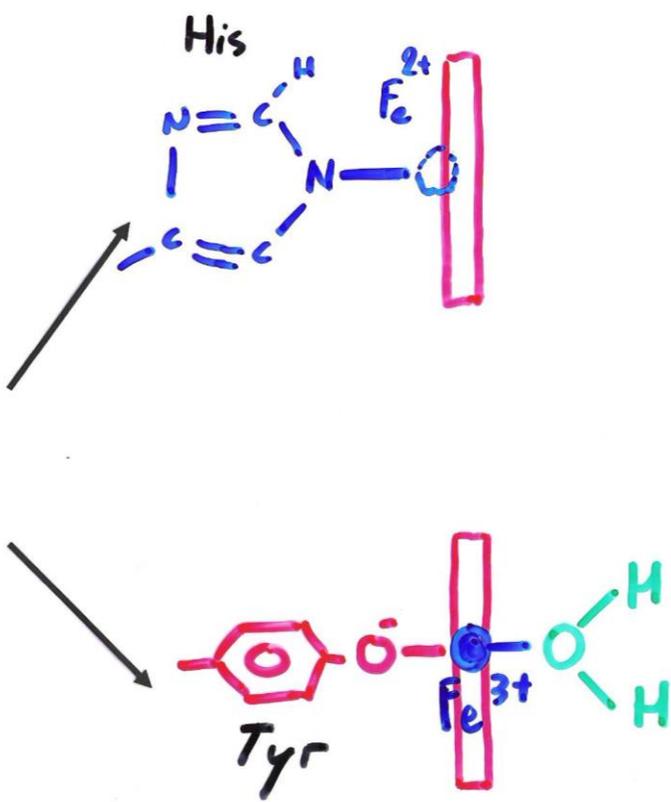


	Fe	5 ^e coord	6 ^e coord
Désoxy Mb	+2	His F8	—
Oxy Mb	+2	His F8	O ₂
Ferri Mb (Met Mb)	+3	His F8	H ₂ O



Exemple de Hb M

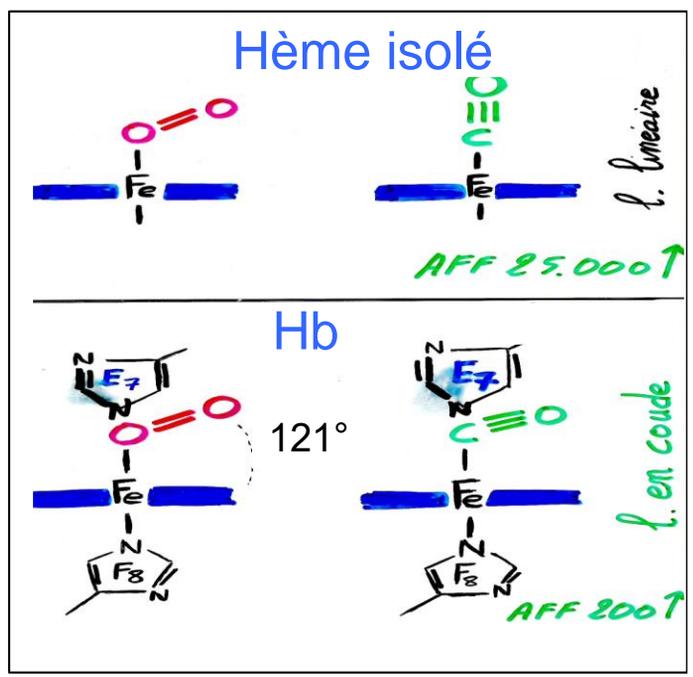
Ac aminé position F8	Codon
His	C A T
Tyr	T A T

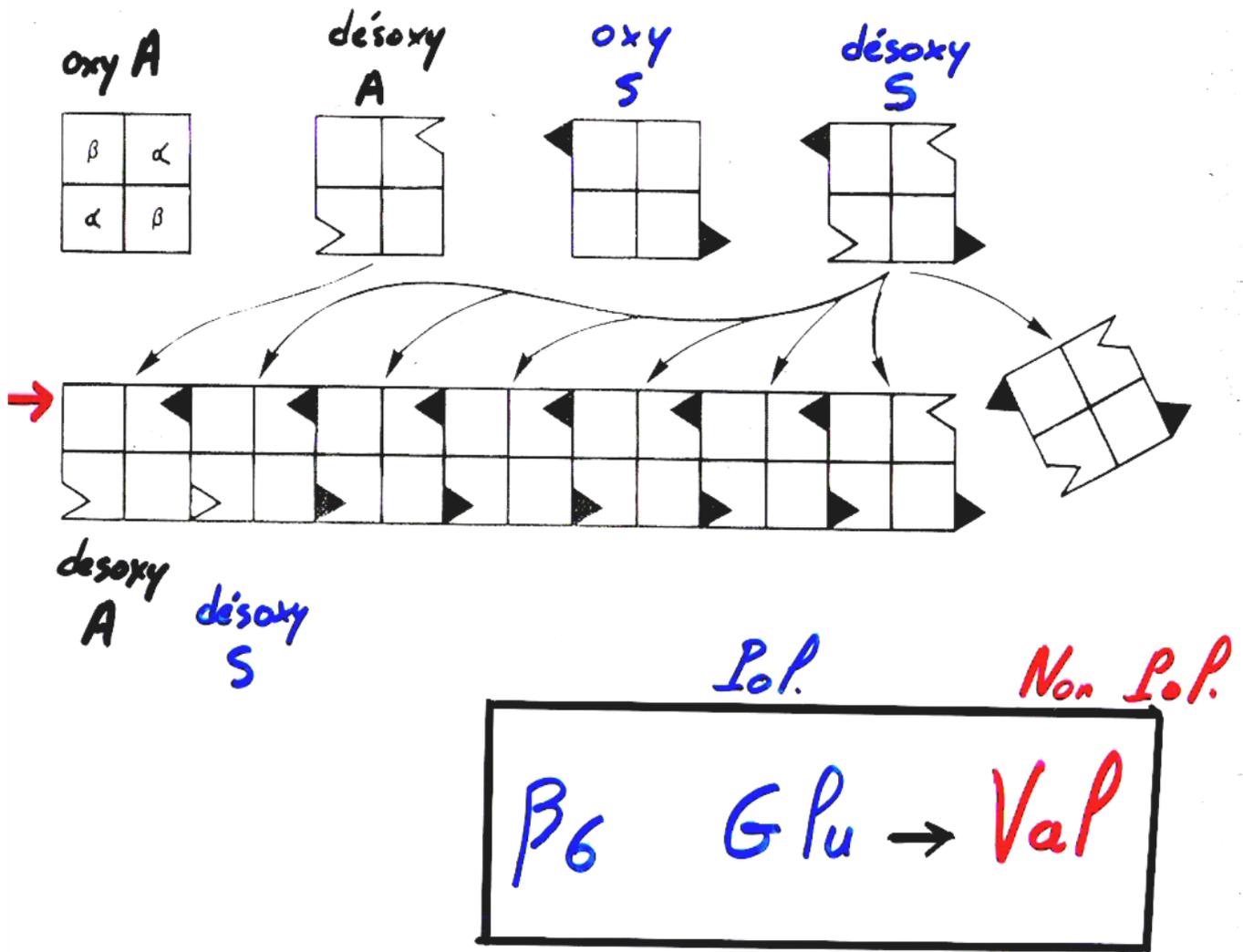


Complexe solide
La chaîne mutée ne fixe pas O₂

Méthémoglobine: le fer est à l'état Fe³⁺, incapable de fixer l'O₂. Il y a plusieurs origines possibles:

- a) Une intoxication caractérisée par un cyanose aiguë (certains mdcts oxydants, polyphénols, nitrobenzène, chlorates, nitrites)
- b) Déficit en méthémoglobine réductase
- c) Hémoglobinose M: substitution d'un résidu d'AA qui entraîne une oxydation permanente du fer de l'hème de la chaîne α ou β (Fe³⁺)





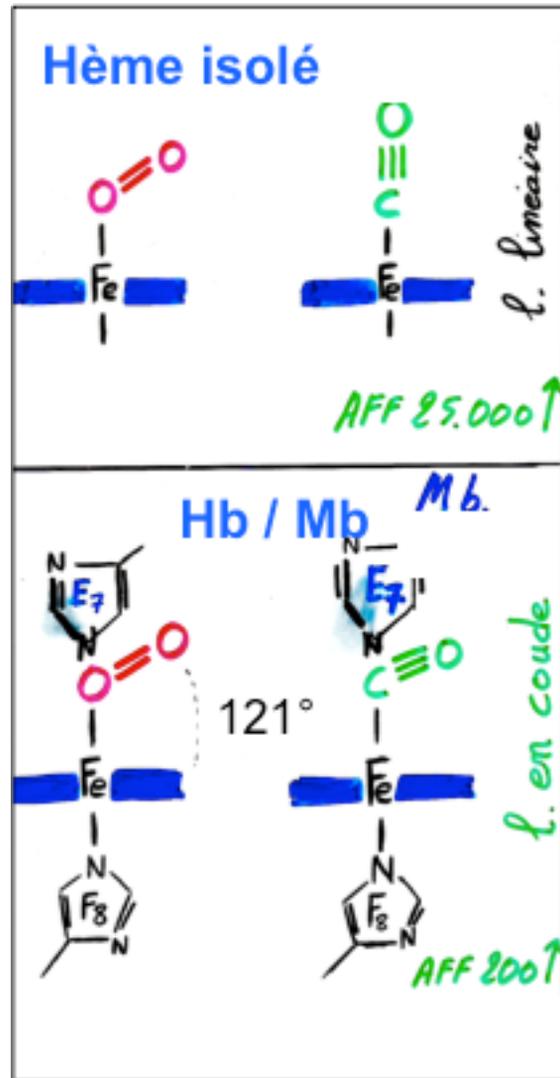
Val crée une région d'adhérence complémentaire de F85 et F88 (chaîne β) exposé à la surface de la désoxyHb

2) L'enveloppe protéique réduit l'affinité de l'hème pour des composés toxiques

-CO a une affinité pour l'hème isolé en solution 25.000 fois supérieure à celle de O₂

-Dans la Mb/Hb, l'His E7 (distale) contraint la liaison C=O à être oblique par rapport au plan de l'hème et à ne pas être dans l'axe de la liaison Fe-N. Ceci réduit l'affinité pour CO.

-L'affinité de Mb/Hb pour CO reste supérieure à celle pour O₂ mais comme la concentration de CO endogène est **très** inférieure à celle de O₂, il y a moins de 1% de Mb bloquée sous forme CO-Mb.



Hétérozygotes

50% A1 50% S

galt pas de symptome
sauf si hypoxie majeure

Haute fréquence en Afrique
(jusqu'à 40%)

confère résistance au paludisme
(une partie du cycle dans le GR)
facteur de sélection pression évolutive

USA 10% Noirs Américains

Homozygotes

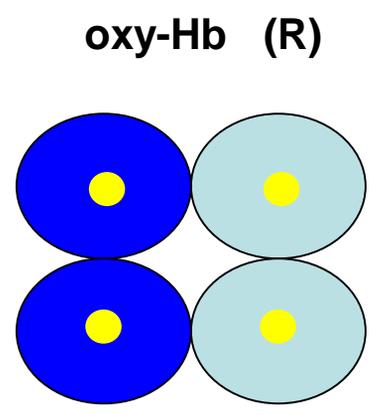
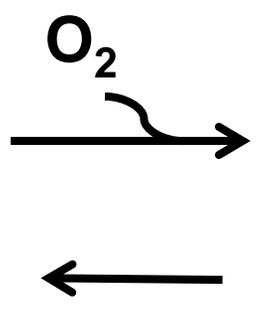
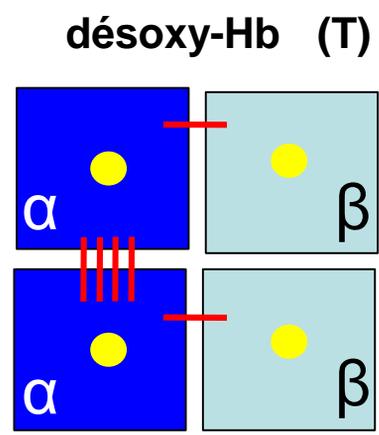
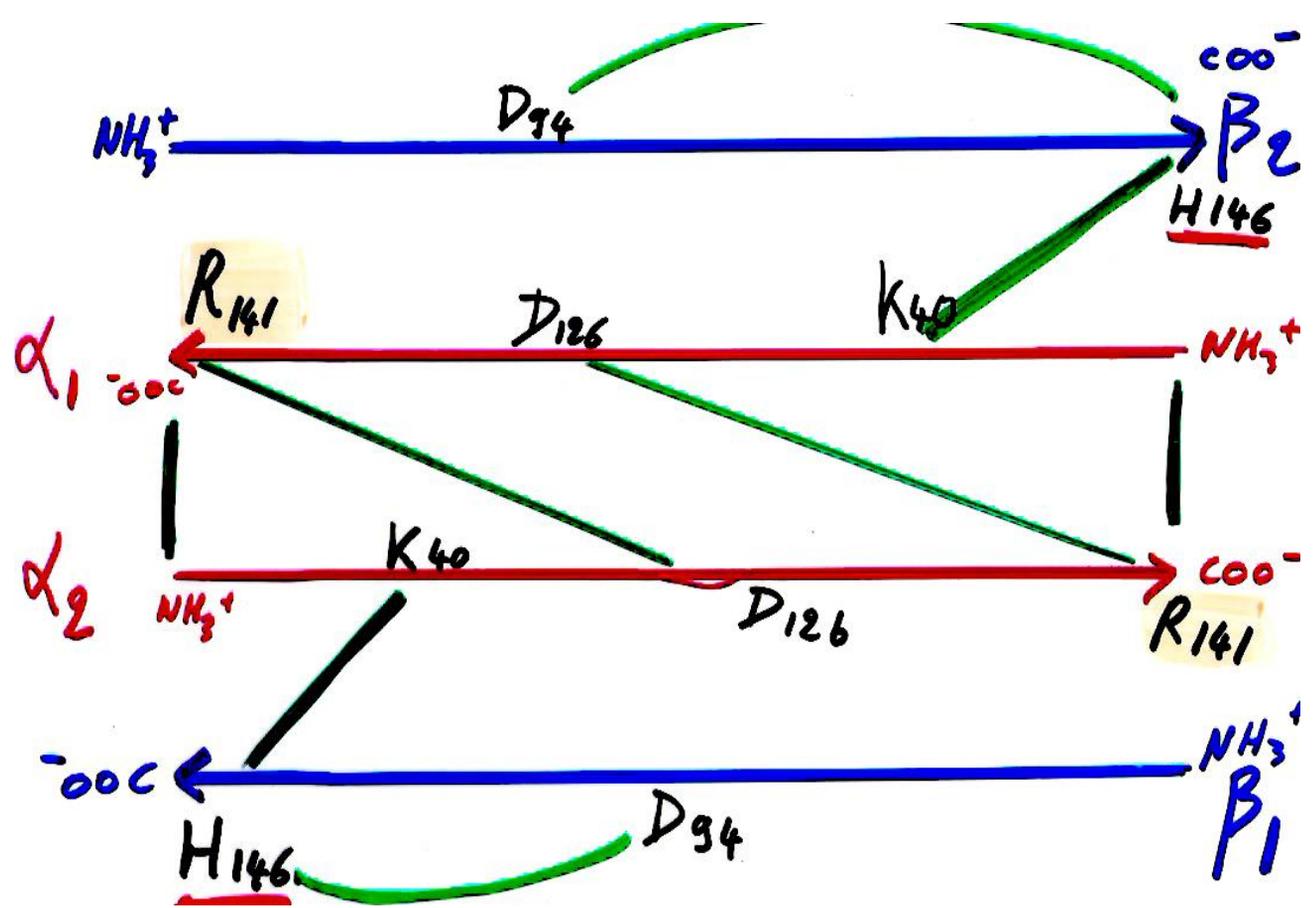
HbS forme majeure

glt létale 30 ans,
insuffisance rénale
thrombose, infection

Anémie falciforme

0,4% des Noirs Américains

La désoxy Hb (Forme Tendue) 8 ponts salins



QCM 1201 C

Lipoprotéine	chylomicrons	Résidus de chylomicrons
Densité (g/cm ³)	0.94	
Taille (nm)	500	
apolipoprotéine	B-48, C, E	B-48, E
% protéine	2	
% lipides	98	
Lipides dominants	L.alimentaires TG 99% CE	L.alimentaires CE
Mécanisme de transport des lipides	Lipases	Récepteurs endocytose hépatique

Lipoprotéine	VLDL	IDL	LDL	HDL
Densité (g/cm ³)	1.006	1.02	1.06	1.2
Taille (nm)	50		25	10
apolipoprotéine	B-100, C, E	B-100, E	B-100	A
% protéine	10		20	50
% lipides	90		80	50
Lipides dominants	L endogènes TG 80%	L endogènes CE	L endogènes CE 75% (3/4 du CT sanguin)	L endogènes PL et CE
Mécanisme de transport des lipides	Lipases	-Récepteurs endocytose hépatique -Conversion en LDL	Récepteurs endocytose hépatique et autres tissus	Transfert de CE aux LDL et VLDL

QCM 1202 B D

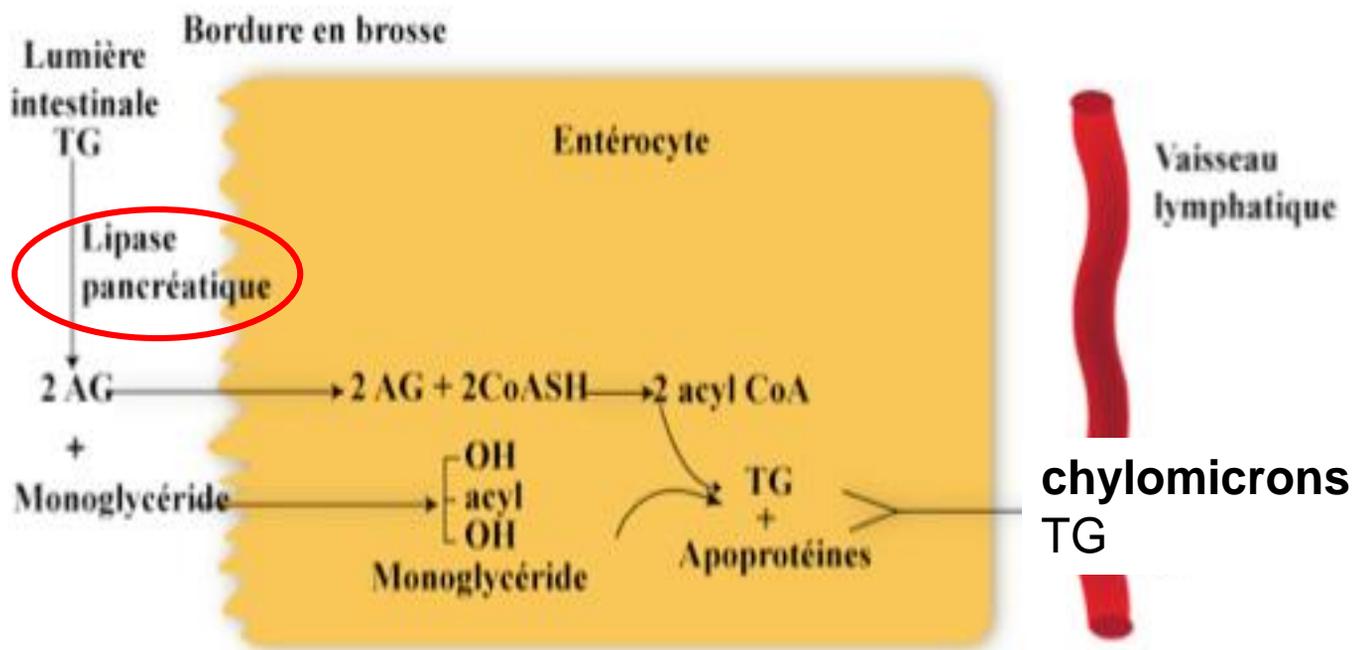
A – Lipogenèse: AG + Glycerol → TG (Tissu Adipeux)

→synthèse des acides gras
(esst Foie et Glande mammaire en lactation,
secondairement TA et reins)

B – Synthèse des AG Normalement faible sauf si Glc almt en excès.

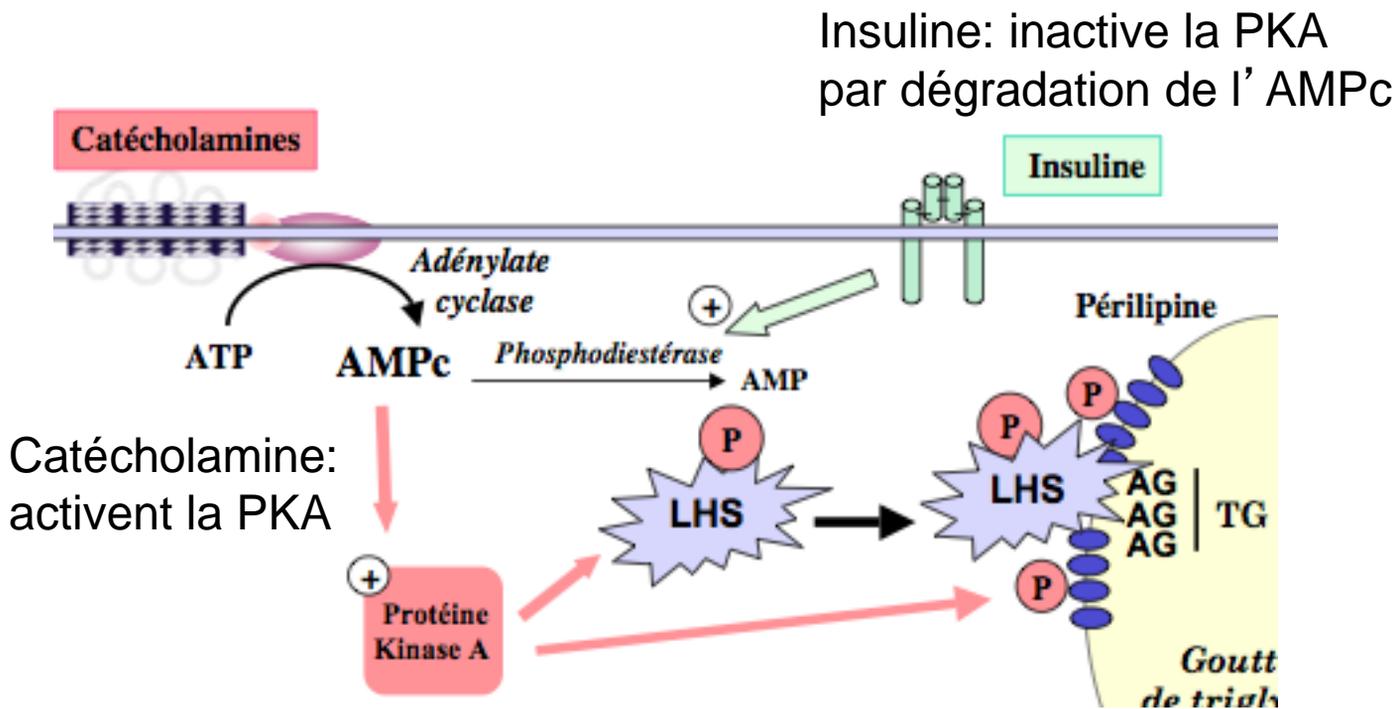
A partir de l' acétyl CoA provenant de l' oxydation du pyruvate (venant du Glc, Fru), et de certains AA

C & D-



QCM 1203 B C D E

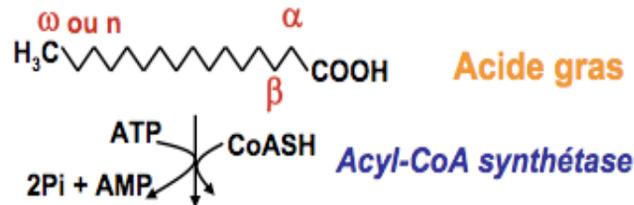
- TG principale réserve énergétique au niveau du TA.
- Hydrolyse assurée par la LHS (régulation hormonale) + autres lipases → Glycérol + 3 AG
- Après une nuit de jeun: augmentation locale des conc d'Adr et norAdr



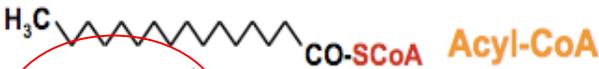
- AG non estérifiés transportés par l' albumine vers cellules musculaires, cardiaques, hépatiques ... oxydation
- Non utilisés par le cerveau (n' entrent pas), le GR (pas de mito), la médullaire rénale (peu d' O₂).
- Le glycérol peut être phosphorylé par une kinase et réutilisé dans le foie (néoglucogénèse)

La β -oxydation (AG saturés à nombre pair de carbonnes)

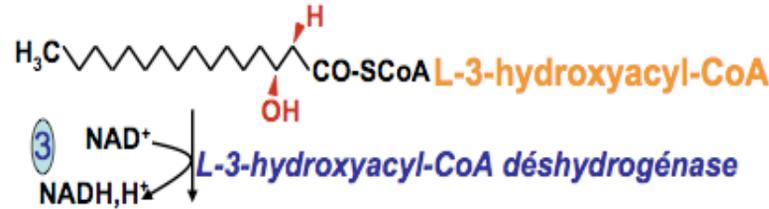
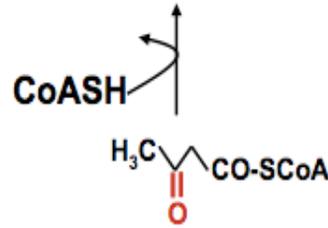
C16:0



extra-mitochondrial

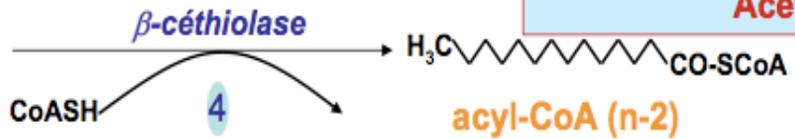


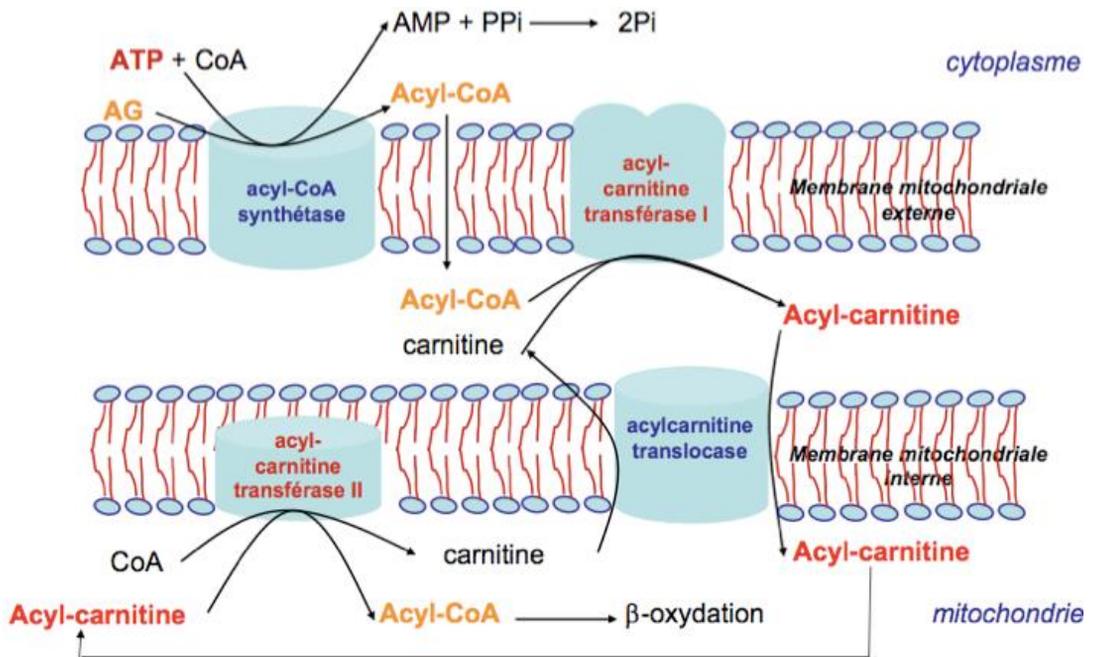
intra-mitochondrial



6 tours de β -oxydation

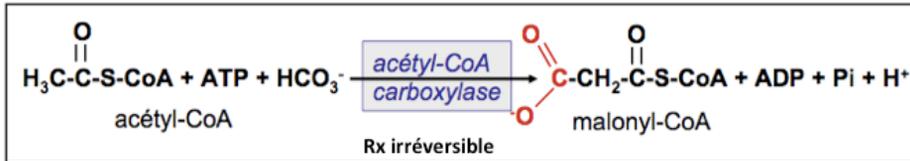
+ $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{SCoA}$
Acétyl-CoA





3-5-2 L'Acétyl-CoA Carboxylase (ACC): un Point de Régulation Majeur qui engage la voie de Biosynthèse des AG

90



Double Contrôle

Allostérique : (+) Citrate et Isocitrate
 (-) Acyl-CoA libre à longue chaîne (C16 et C18)

Modification covalente par Phosphorylation réversible :

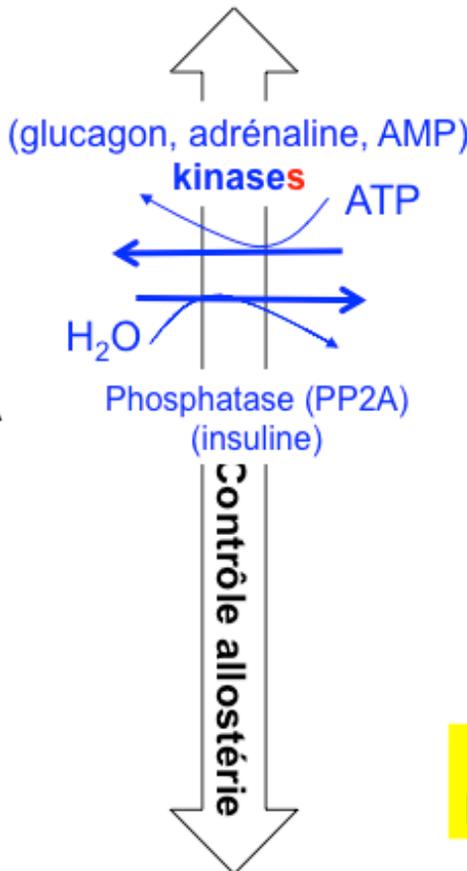
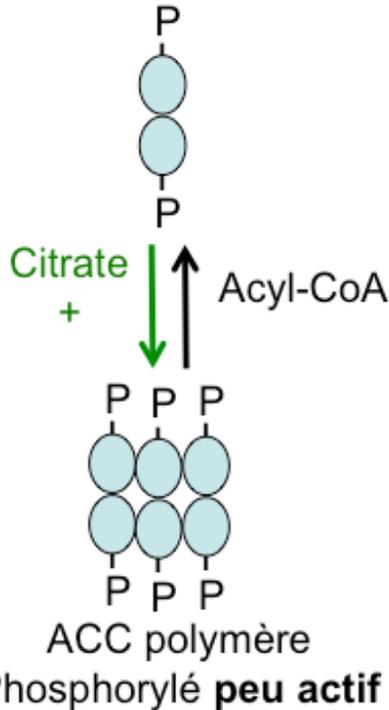
Inactivation par phosphorylation via une **protéine kinase AMP dépendante (AMPK)**, sorte de « sonde » métabolique, activée par l'AMP en réponse à un stress énergétique, déficit en Glc, exercice physique, ischémie

Inactivation par phosphorylation via une protéine **kinase AMPc-dépendante (PKA)** sous contrôle hormonal: Glucagon en période de jeûne ou Adrenaline en période d'activité musculaire

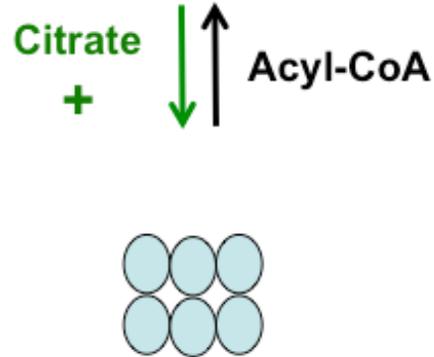
Activation par déphosphorylation (Insuline)

Au repos:

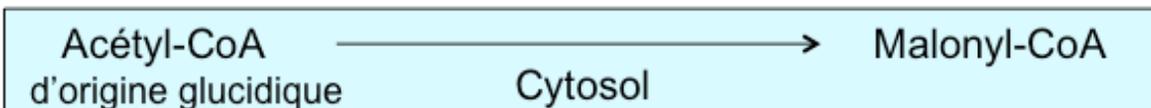
ACC protomère phosphorylé inactif



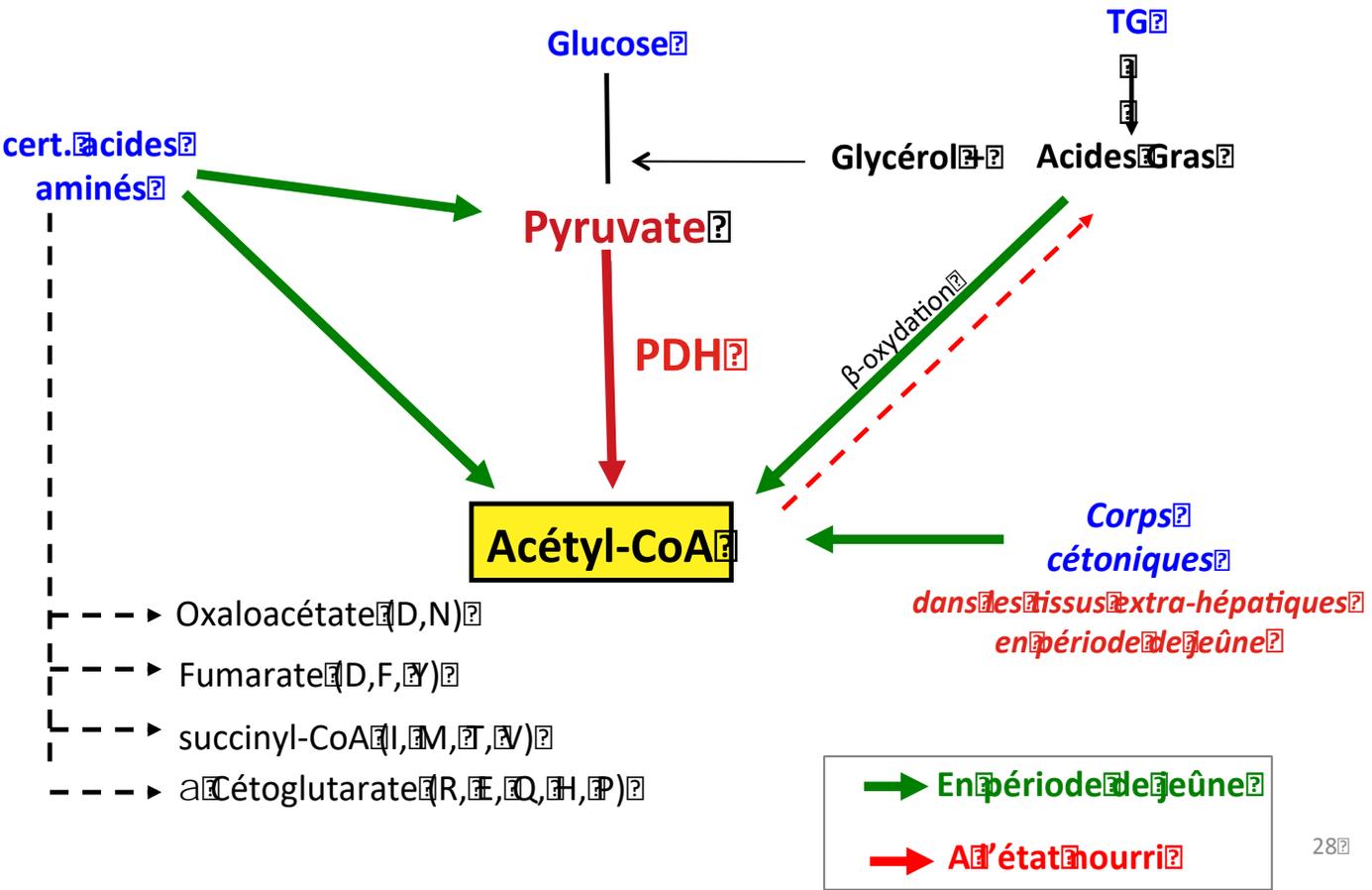
ACC protomère non-phosphorylé inactif



ACC polymère Non-phosphorylé actif



4 origines en fonction de l'état nutritionnel



Devenir de l'Acétyl-CoA

Synthèse de Cholestérol (cytosol, Foie)

Synthèse de Citrate (Krebs)

Synthèse de Malonyl-CoA (Cytosol, synthèse des AG)

Synthèse des Corps cétoniques (Mitochondrie, Foie)

i.i.i- Quelques AG linéaires importants

C6:0 Ac. caproïque Ac. hexanoïque

C12:0 Ac. laurique Ac. dodécanoïque

C14:0 Ac. myristique Ac. tétradécanoïque

C16:0 Ac. palmitique Ac. hexadécanoïque

C18:0 Ac. stéarique

Ac. octadécanoïque

C16:1^{Δ9} Ac. palmitoléique (ω7)

Ac. hexadécénoïque

C18:1^{Δ9} Ac. oléique (ω9)

Ac octadécénoïque

AG essentiels

non-synthétisés par l'homme

apport alimentaire obligatoire

(ex.: Ac linoléique est le précurseur de l'ac arachidonique)

pas d'interconversion entre ω3 et ω6

AG polyinsaturés Familles ω6 et ω3

Apport alimentaire (huiles végétales)

C18:2^{Δ9,12} Ac. linoléique (2ω6)

Ac. octadécadiénoïque

C18:3^{Δ9,12,15} Ac. linolénique (3ω3)

Ac. octadécatriénoïque

C20:4^{Δ5,8,11,14} Ac. arachidonique

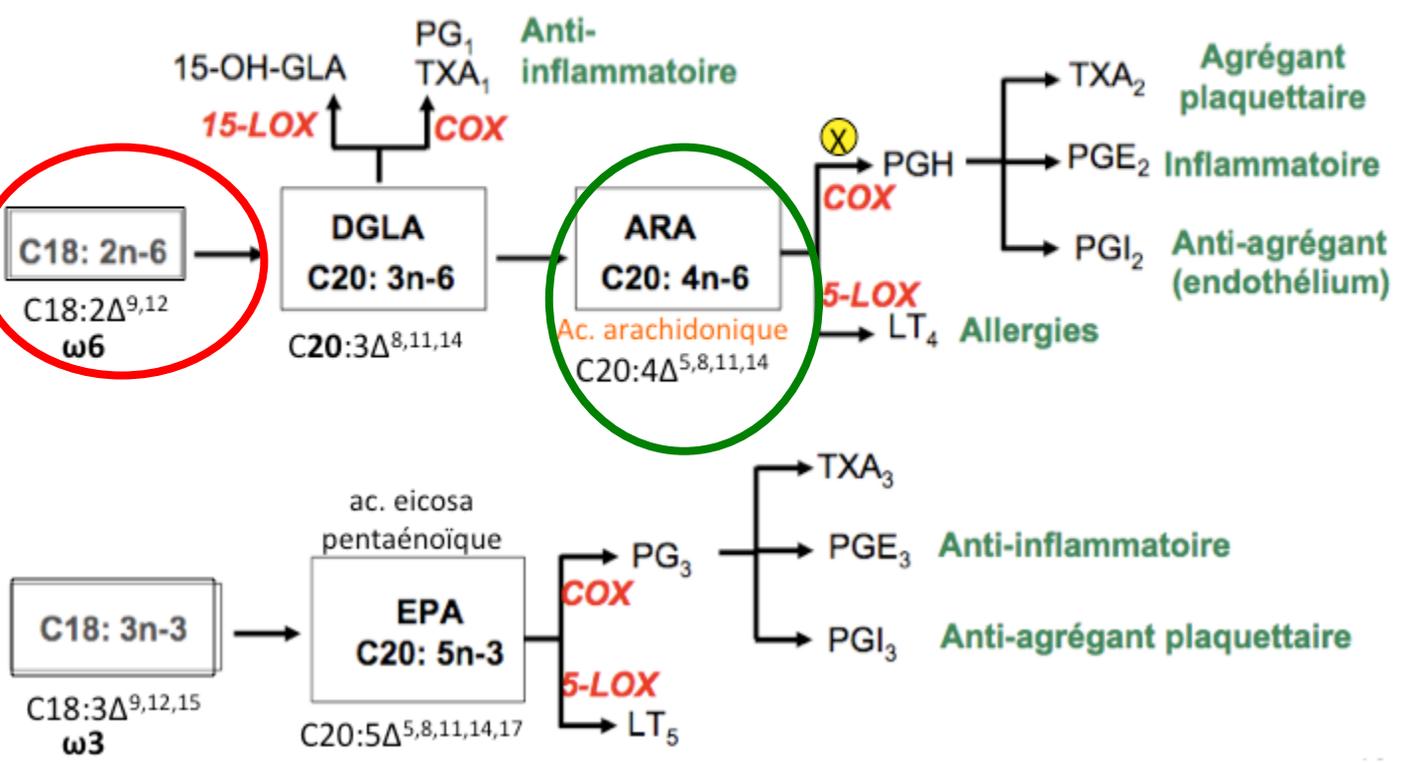
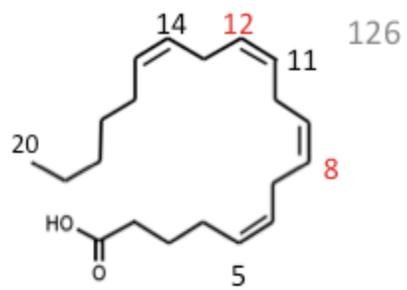
(4ω6)

Ac. eicosatétraénoïque
précurseur des eicosanoïdes

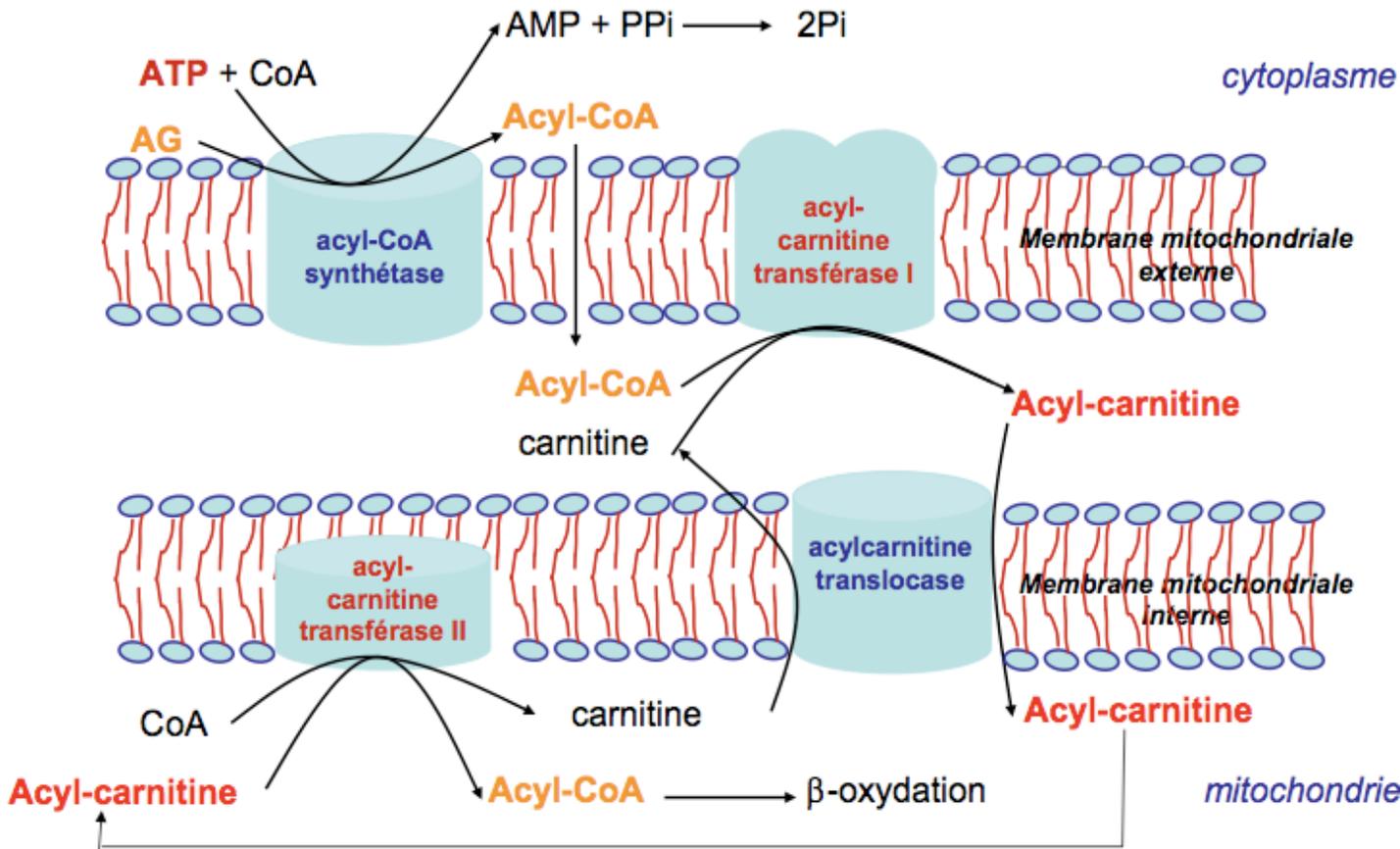
7- AG précurseurs des Eicosanoïdes:

7-1 voies de synthèse

L'Ac arachidonique est le précurseur de plusieurs classes de molécules signales (prostaglandines, prostacyclines, thromboxanes, leucotriènes).



Etape préalable à la β oxydation: Entrée des AG dans la mito et activation (hépatique)



E



*Les TG comportent plus d'atomes de C par unité de poids que les polysides, ils constituent une réserve énergétique plus importante pour un poids bien plus faible (**plus réduits et plus anhydres**)*

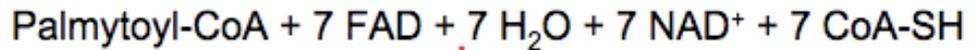
Acide palmitique 16 C

129 ATP

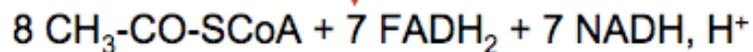
Glc 6C

36 à 38 ATP

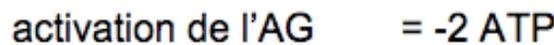
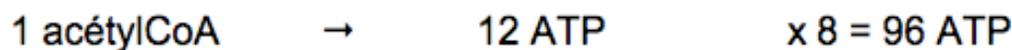
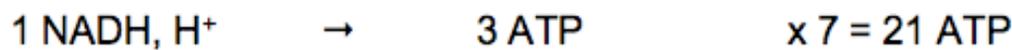
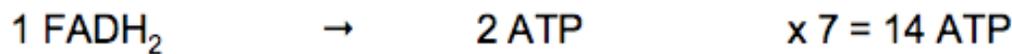
Bilan énergétique de la β -oxydation mitochondriale



7 tours



dans la chaîne respiratoire (oxydations phosphorylantes) et le cycle de Krebs :

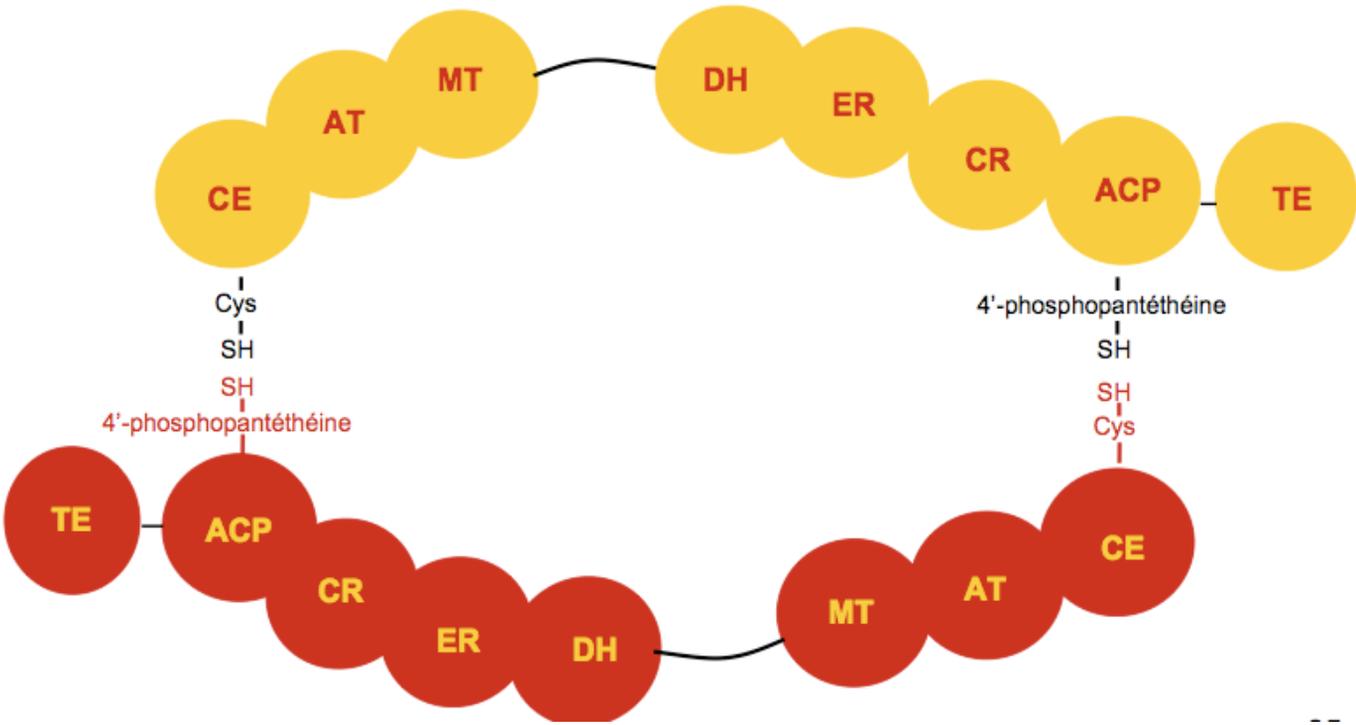


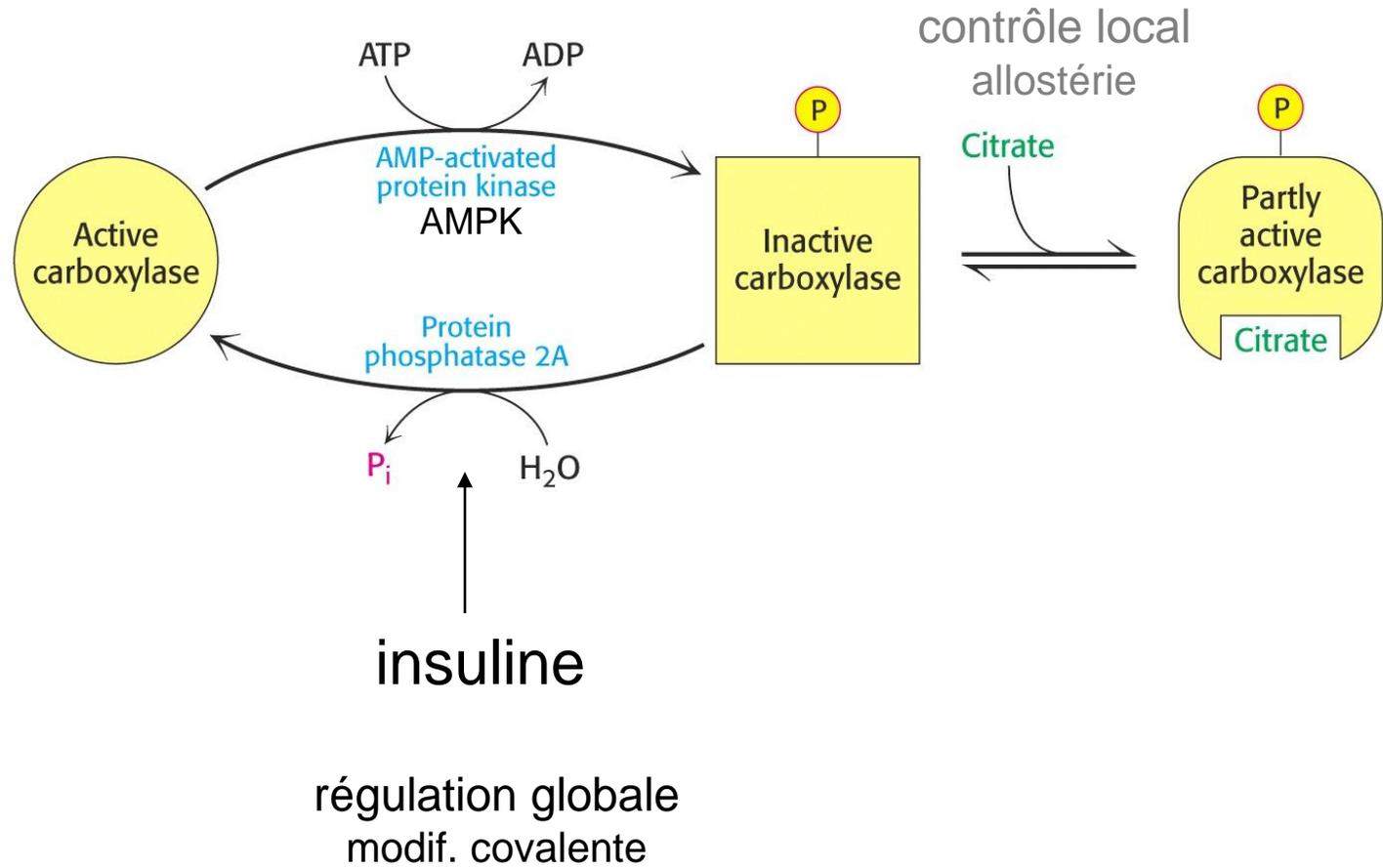
β -oxydation dans les peroxysomes (10% de l'oxydation des AG)

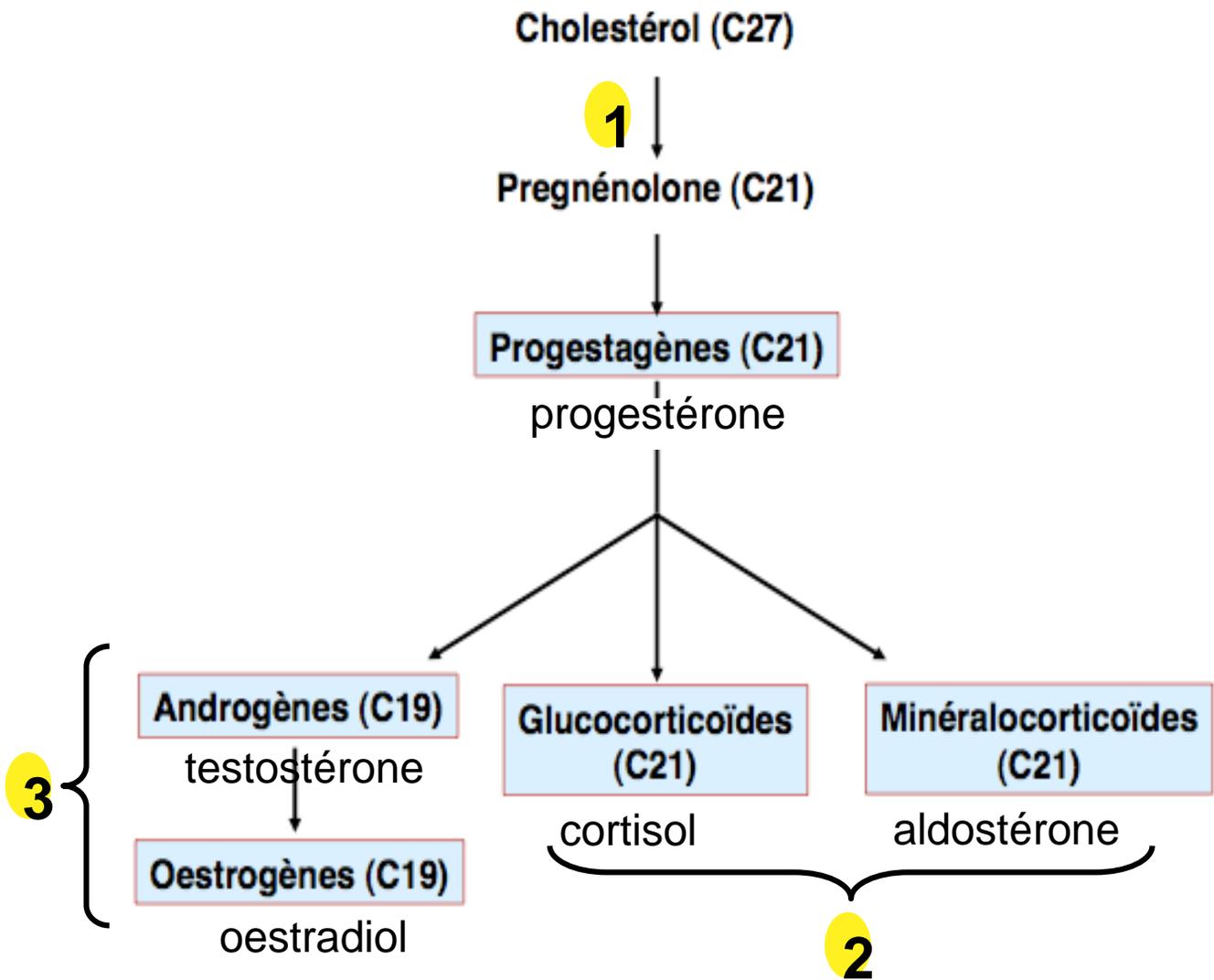
- AG à longues chaînes voire à très longues chaînes (> 22 C)
- Production de peroxyde d'hydrogène H_2O_2
 - ↳ éliminé par les peroxydases et catalases peroxysomiales
- pas de couplage avec la chaîne respiratoire
 - ↳ pas de synthèse d'ATP

- 1) passage dans le cytosol de l'acétyl-CoA: **navette de l'acide citrique.**
- 2) carboxylation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA: l'**acétyl-CoA carboxylase.**
- 3) intervention d'un complexe multienzymatique : l'**AG synthase**
 Élongation via la succession de cycles de 4 réactions enzymatiques
 - Condensation
 - Réduction
 - Déshydratation
 - Réduction
- 4) l'**élongation et insaturations** : processus **microsomial.**

Complexe dimérique en tête à queue





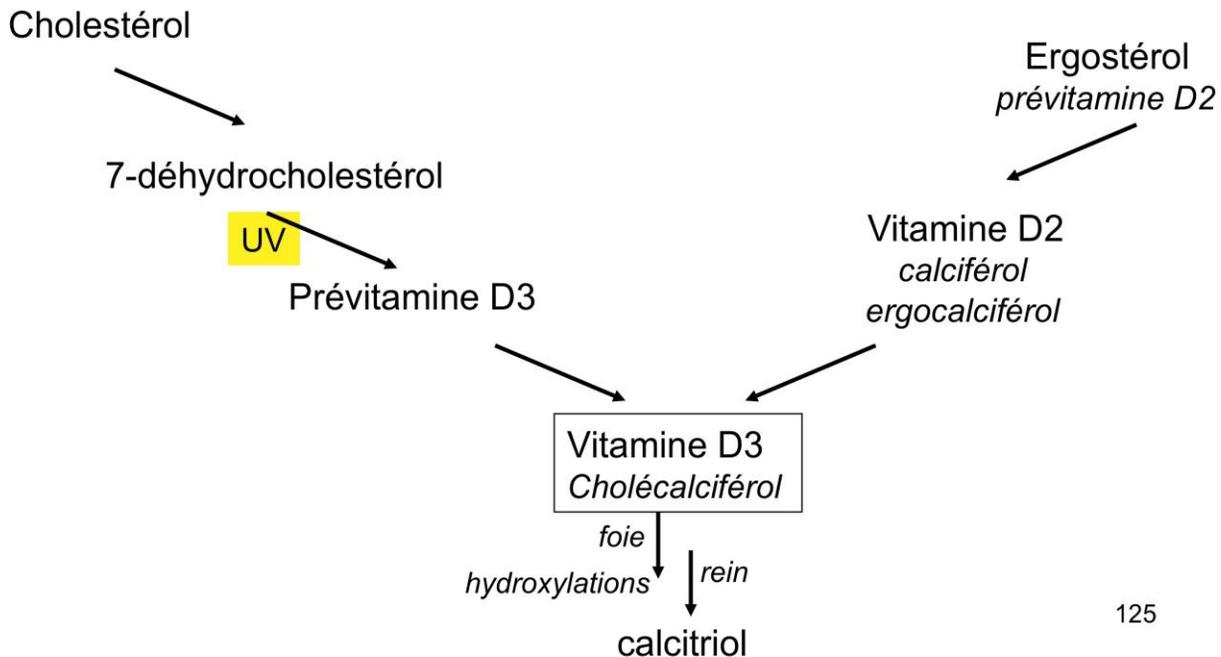


1- Le cholestérol et ses dérivés stéroïdiens:

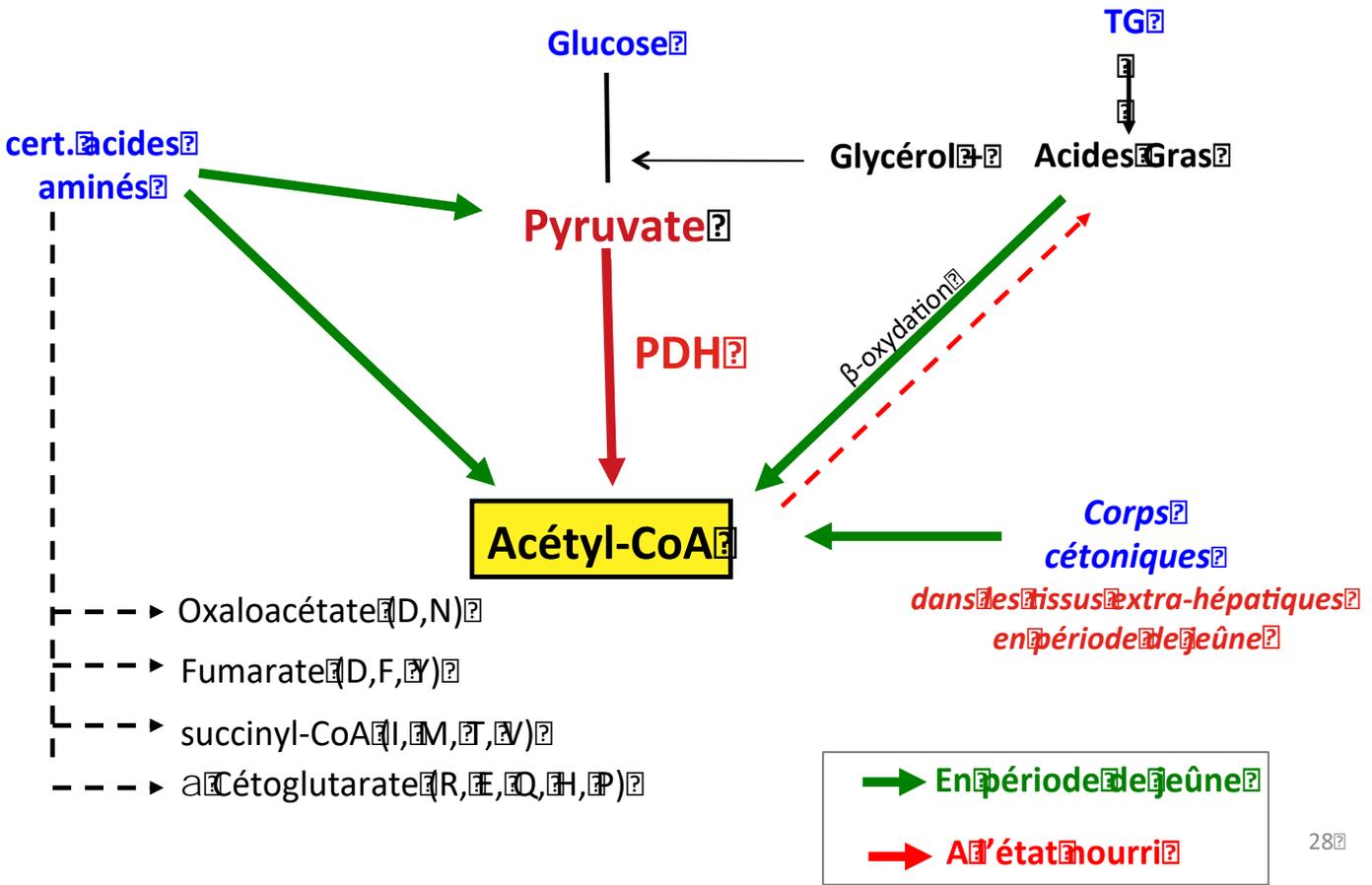
1-3 Les dérivés du Cholestérol

1-3-3 Les vitamines D

Rôle essentiel dans la régulation du métabolisme du calcium et du phosphore
traitement préventif et curatif du **rachitisme** chez l'enfant et de l'**ostéomalacie** chez l'adulte.



4 Origines en fonction de l'état nutritionnel



Devenir de l'Acétyl-CoA

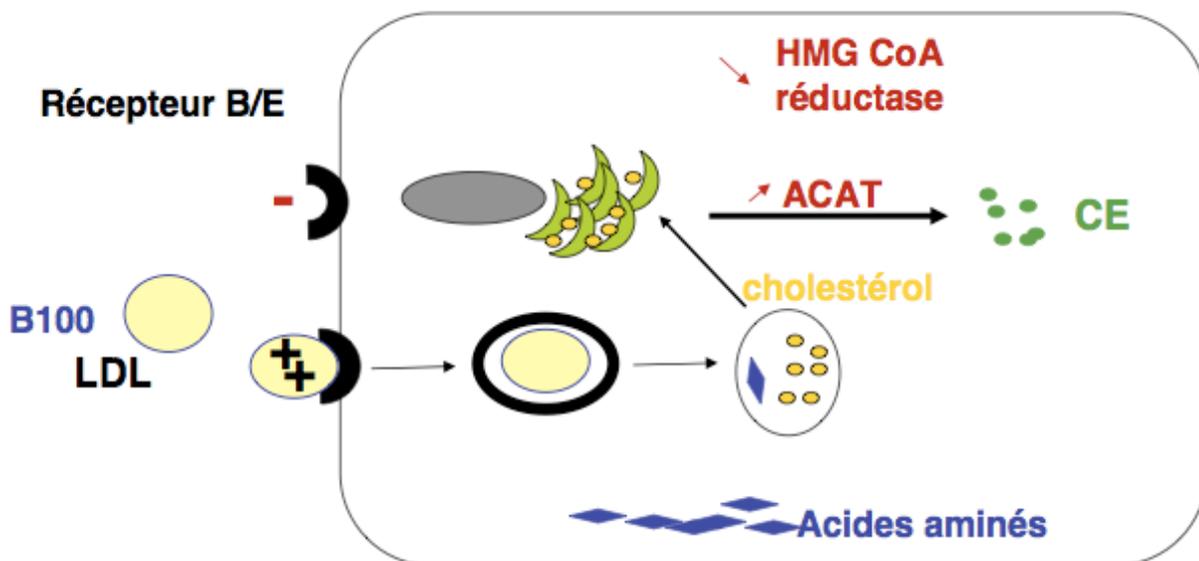
Synthèse de Cholestérol (cytosol, Foie)

Synthèse de Citrate (Krebs)

Synthèse de Malonyl-CoA (Cytosol, synthèse des AG)

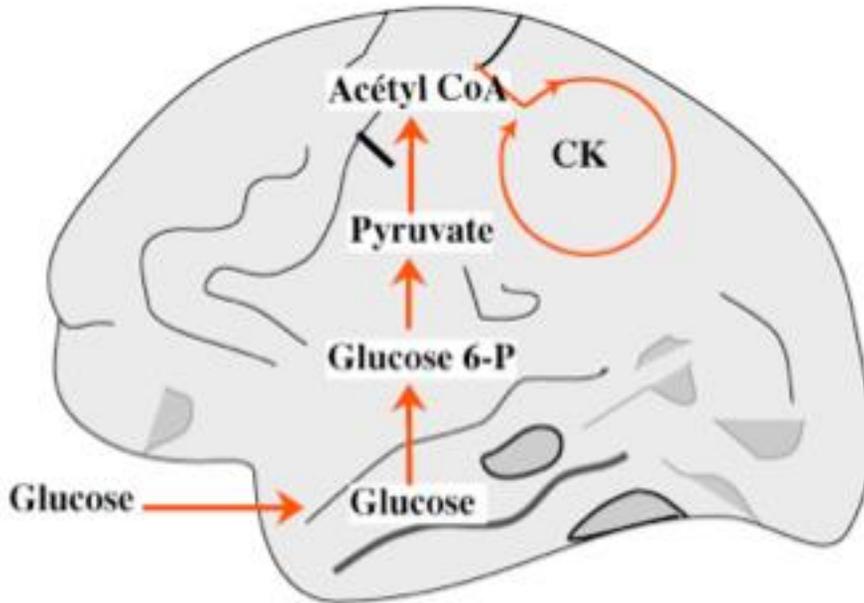
Synthèse des Corps cétoniques (Mitochondrie, Foie)

Lipoprotéine	chylomicrons	Résidus de chylomicrons	VLDL	IDL	LDL	HDL
Densité (g/cm ³)	0.94		1.006	1.02	1.06	1.2
Taille (nm)	500		50		25	10
apolipoprotéine	B-48, C, E	B-48, E	B-100, C, E	B-100, E	B-100	A
% protéine	2		10		20	50
% lipides	98		90		80	50
Lipides dominants	L.alimentaires TG 99% CE	L.alimentaires CE	L endogènes TG 80%	L endogènes CE	L endogènes CE 75% (3/4 du CT sanguin)	L endogènes PL et CE
Mécanisme de transport des lipides	Lipases	Récepteurs endocytose hépatique	Lipases	-Récepteurs endocytose hépatique -Conversion en LDL	Récepteurs endocytose hépatique et autres tissus	Transfert de CE aux LDL et VLDL



Actions régulatrices:

- **inhibition** de la synthèse de l'HMG CoA réductase
- **inhibition** de la synthèse des récepteurs B/E
- **activation** de l'ACAT



Le cerveau a comme **substrat énergétique unique le Glc** environ 120g / 24h.

sauf en période de jeûne: 2/3 des besoins énergétiques sont alors couverts par les **corps cétoniques**.

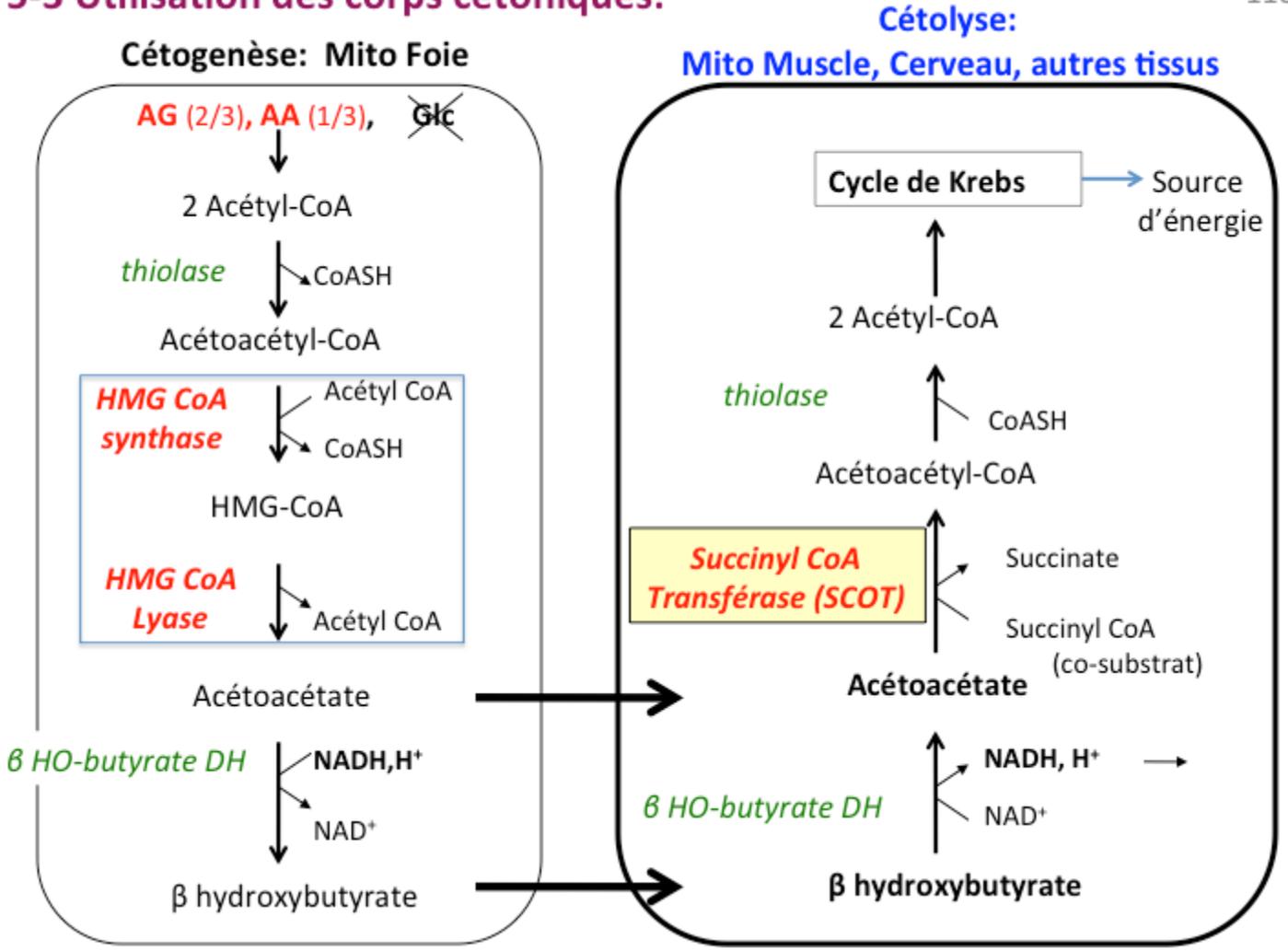
Ceci permet de diminuer les besoins en acides aminés pour la gluconéogenèse et prolonge le temps de survie au jeûne.

Les AG ne franchissent pas la barrière hémato-méningée.

Certains AA sont précurseurs des CC

La néoglucogenèse est hépatique (rénale et intestinale)

5-3 Utilisation des corps cétoniques:



Lorsque l'apport glucidique aux cellules est insuffisant, les corps cétoniques prennent le relais, le glucose étant réservé aux tissus gluco-dépendants: GR, G blancs, médullaire rénale, rétine.

Le **GR** est dépourvu de mitochondrie, paradoxe alors qu'il transporte l'O₂. Il ne respire pas !!! Il tire toute son énergie de la **glycolyse anaérobie**

Il n'y a pas de régulation directe de la céto-genèse mais son intensité dépend du rapport insuline/glucagon.

La diminution de ce rapport provoque la lipolyse dans le tissu adipeux (TLHS activée) et l'apport en AG au Foie, précurseurs majoritaires des corps cétoniques

Mobilisation des Triglycérides dans l'Adipocyte

Activation de la Triglycéride Lipase Hormono Sensible (TLHS) par les Catécholamines

Récepteurs β -adrénergiques
(lipolytiques)

-TG principale réserve énergétique au niveau du TA

Protéines G

-Hydrolyse assurée par la LHS (régulation hormona
+ autres lipases \rightarrow Glycérol + 3 AG

Les Catécholamines
activent la PKA via
l'AMPc

de jeun: augmentation locale des conc
translocation

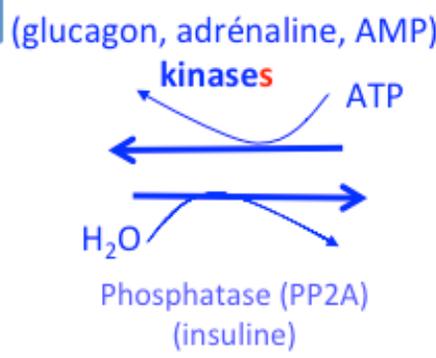
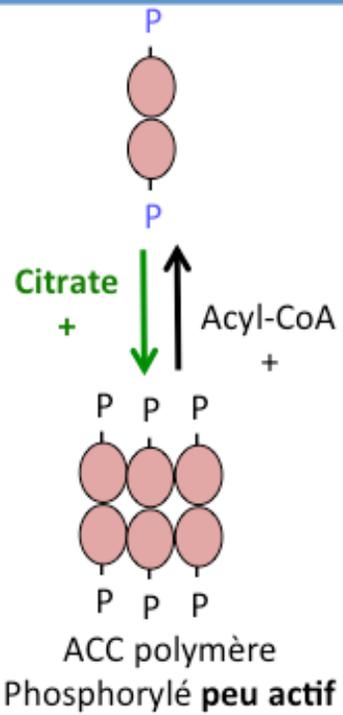
Adr et norAdr

TLHS: Lipase Hormono Sensible
Insuline: inactive
gouttelette de TG

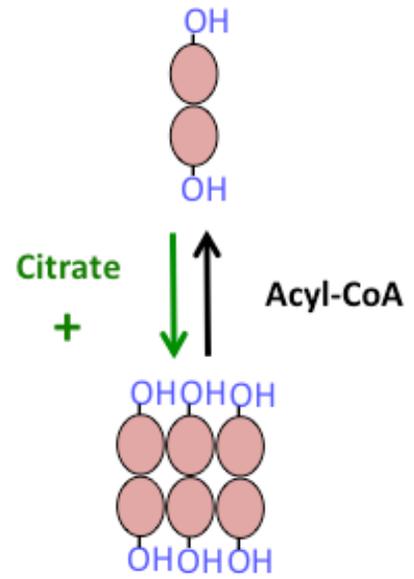
Récepteurs au glucagon: hépatocytes, adipocytes, cellules β ilots de Langerhans, hypothalamus, coeur

Double contrôle: **Modification Allostérique** et **Modification Covalente**

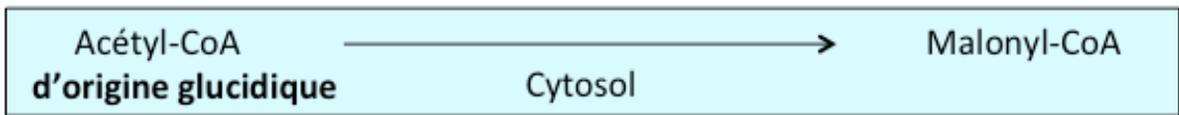
Au repos: ACC protomère phosphorylé inactif



ACC protomère non-phosphorylé inactif



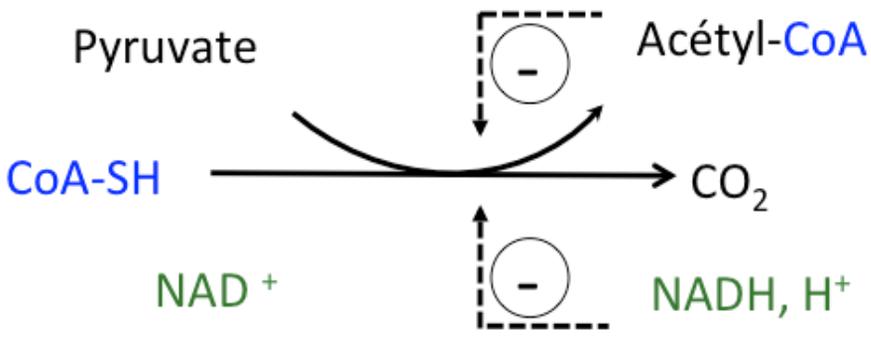
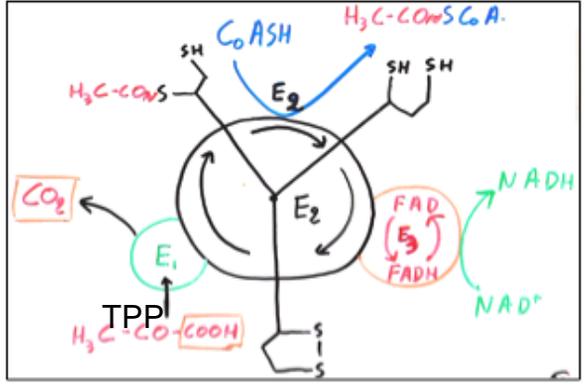
ACC polymère Non-phosphorylé actif



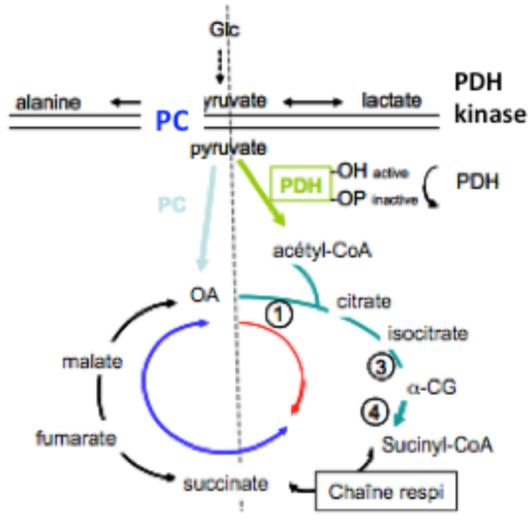
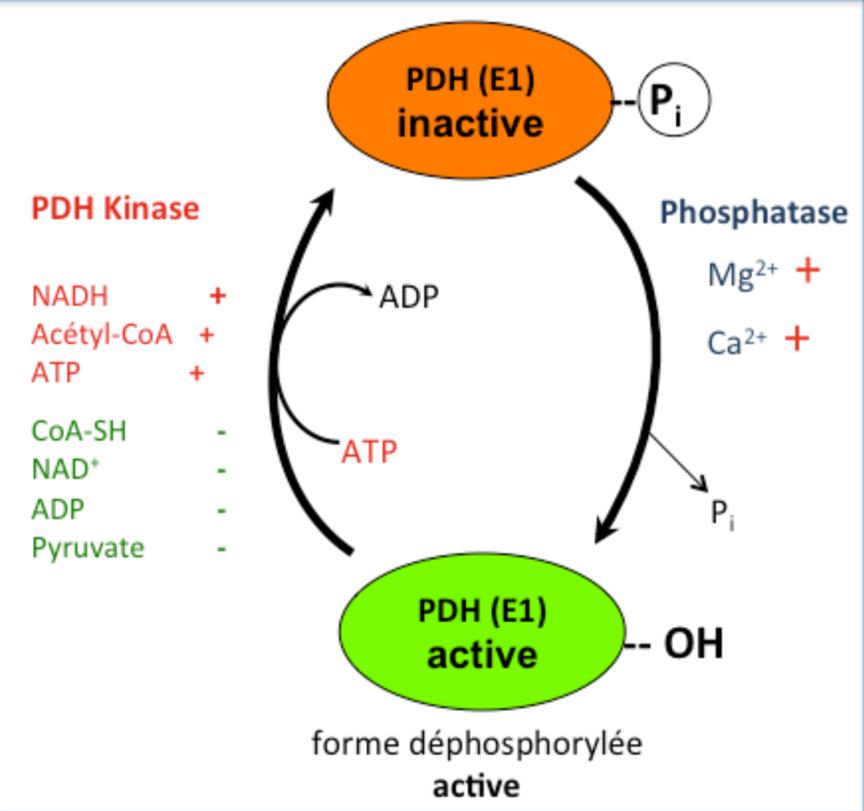
1- Inhibition allostérique

par les deux produits
(Feed back ou Rétrocontrôle)

- Acétyl-CoA inhibe E2
- NADH, H⁺ inhibe E3



2- Contrôle par modification covalente de la sous-unité E1 :



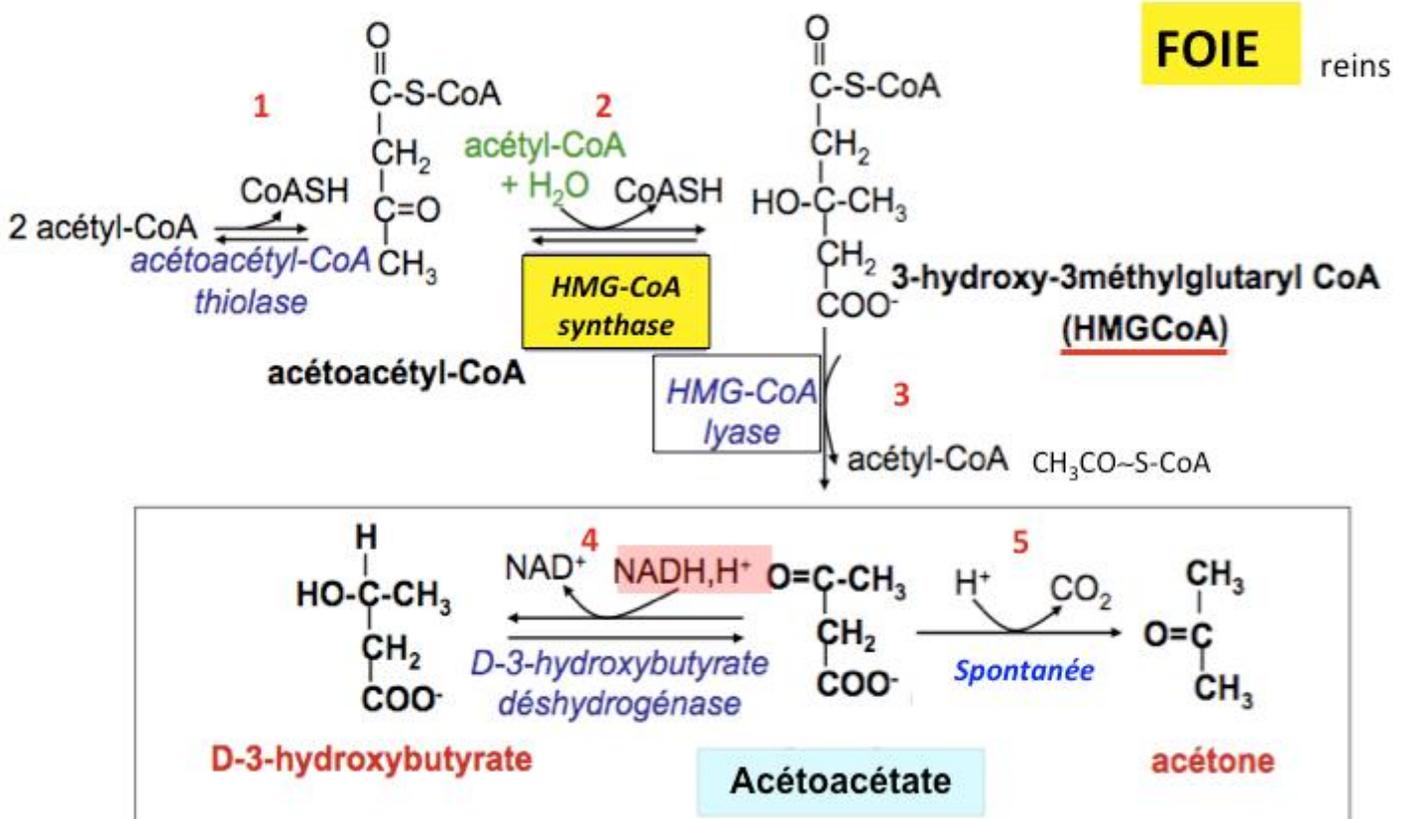
PC et PDH toujours régulées en opposition

QCM 1307 / Zone Sud 2010 Q18

B C D E

5-2- Cétogenèse hépatique:

Réactions dans les mitochondries:



Cétogénèse: Mito Foie

AG (2/3), AA (1/3), ~~Glc~~

2 Acétyl-CoA

thiolase

CoASH

Acétoacétyl-CoA

HMG CoA synthase

Acétyl CoA

CoASH

HMG-CoA

HMG CoA Lyase

Acétyl CoA

Acétoacétate



β HO-butyrate DH

NADH, H⁺

NAD⁺

β hydroxybutyrate



Cétolyse:

Mito Muscle, Cerveau, autres tissus

Cycle de Krebs

Source d'énergie

2 Acétyl-CoA

thiolase

CoASH

Acétoacétyl-CoA

Succinyl CoA Transférase (SCOT)

Succinate

Succinyl CoA (co-substrat)

Acétoacétate

β HO-butyrate DH

NADH, H⁺

NAD⁺

β hydroxybutyrate



Comprendre les besoins de chacun: Le TA

Un seul Rôle: **ENORME** Réserve de lipide énergétique (TG)

- 130 000 kCal, + 15 kg / 70Kg réserve de 3 mois
- **Localisation:** partout (peau, abdomen, muscle squelettique)



Adipocytes

1- En Phase Post-prandiale (<2 h après un repas) Stratégie d'épargne !

→ **Synthèse de substrats énergétiques**

Glycolyse (**GLUT4** inductible, $K_M:5mM$) et synthèse d'**AG** à partir d'acétyl-CoA d'origine glycolytique

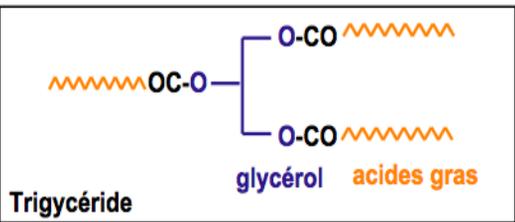
→ **Stockage de substrats énergétiques: Lipogenèse (TG)**

à partir du **glycérol 3-P** synthétisée consécutivement à l'entrée du Glc et des **AG** qui proviennent :

- de l'hydrolyse des TG alimentaires (chylomicrons) et hépatique (VLDL)
- de la synthèse endogène de ces acides gras

2- En Phase de Jeûne On dépense ce qui a été épargné

- 1 Libération des substrats énergétiques (Lipolyse) consécutive à l'activation de la TG lipase (hormonosensible (TLHS)).



- **AG libres** pour le muscle et le cœur
- **Glycérol** pour le foie

QCM 1402 D

QCM 1403 E