



Tut'Rentrée 2013 - Biochimie

Cours 2 – Métabolisme Glucidique et Muscle

Généralités :

Molécules énergétiques :

Les glucides, sous formes :

- ✓ **Glucose**, provient de l'alimentation, la glycogénolyse et la néoglucogenèse
- ✓ **Lactate**, provient du métabolisme du glycogène dans le muscle et du glucose dans les GR
- ✓ **Glycérol** provient de la dégradation des triglycérides (TG). Converti en glucose ou TG dans le foie

Les lipides, sous 3 formes :

- ✓ **Acides gras** (AG), circulant liés à l'albumine car hydrophobes
- ✓ **Corps cétoniques** (CC) formés à partir d'AG dans le foie lors d'un jeûne prolongé. Oxydés par cerveau, rein, muscle
- ✓ **TG**, transportés par les chylomicrons dans l'intestin en PP et par les VLDL produites par le foie pour rejoindre les adipocytes.

Les protéines, circulent sous forme d'**AA**.

Les **lipides** apportent le plus d'énergie (37,6 kJoules/g), alors que les protéines et les glucides ont un apport énergétique équivalent (16,7 kJoules/g).

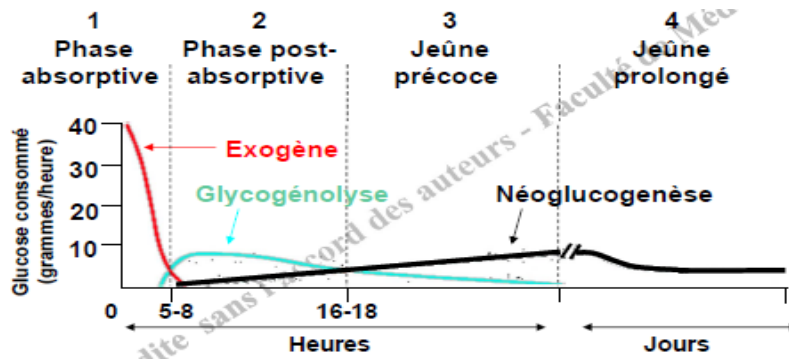
Rappel :

- **Cerveau** : Aucun stockage, consomme 120g glucose/j, CC (corps cétoniques) si jeûne.
- **Muscle squelettique** : réserve de glucides, lipides, protéines. Consomme glucide si insuline, des AG (acides gras), et CC si jeûne
- **Muscle cardiaque** consomme AG et lactate, et CC si jeûne

► L'objectif est de maintenir un apport de glucose constant et suffisant aux tissus gluco-dépendants (GR et cerveau).

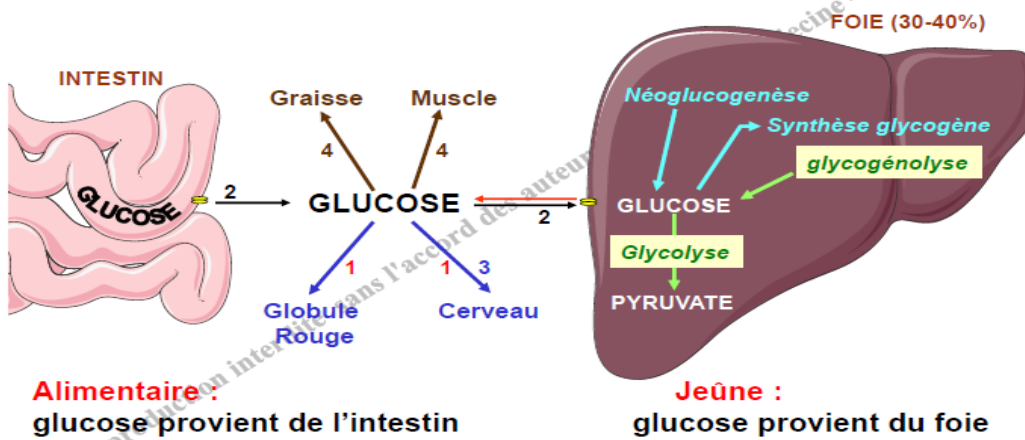
- ⇒ **Apport** : constituer réserves : lipogenèse et glycogénogénèse
- ⇒ **Carence** : mobiliser les réserves (glycogénolyse) + produire de novo du glucose (néoglucogenèse) + utiliser des substrats de remplacement : AG, CC



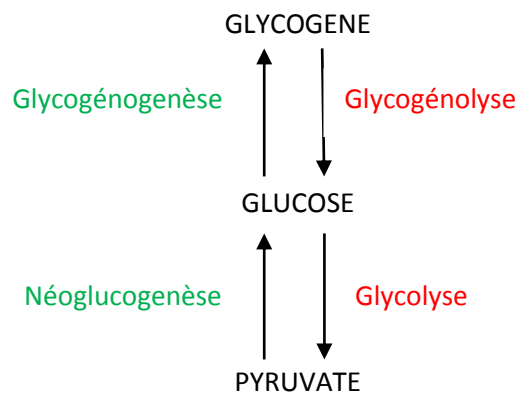


Vision d'ensemble du métabolisme glucidique

SANG : [glucose] = 1 g/l ou 5.5 mM



1 à 4 : identification des isoformes GLUT



I- Période Post-Prandiale

➤ Principe

► Vue générale : Après un repas, le taux de glucose augmente fortement dans le sang : situation d'**hyperglycémie**.

Le rôle du foie est de tout faire pour revenir à une glycémie normale. Il va commencer par capter 30 à 40% du glucose sanguin. Il laisse volontairement s'échapper du glucose en excès dans la circulation pour aller stimuler la **sécrétion d'insuline au niveau des cellules β du pancréas**. Le reste du glucose sera capté par les muscles squelettiques (il constituera ses propres réserves de glycogène qu'il gardera pour lui, c'est un organe égoïste), le TA, le cerveau et les globules rouges.

► **Captation du glucose** : Il existe différents transporteurs du glucose dans l'organisme. Au niveau du foie, on retrouve le transporteur **GLUT2**, qui a pour caractéristique d'être **exprimé en permanence** (contrairement à Glut4 (muscle) qui nécessite la présence d'insuline pour être exprimé).

| Organe | Type | Km | Propriétés |
|--|--------------------|-------|--|
| Foie, Cellule β (pancréas) | GLUT 2 | 60 mM | Faible affinité Haute capacité |
| Tissus adipeux, Muscle | GLUT 4 | 5 mM | Haute affinité Faible capacité Régulé par l'insuline |
| Cerveau | GLUT 3 / GLUT 1 | 1 mM | Haute affinité Faible capacité |

Plus Km est petit, plus le Rc reconnaît le glucose.

Km \uparrow : Affinité \downarrow

mM = mmol / L

► **Devenir du glucose** :

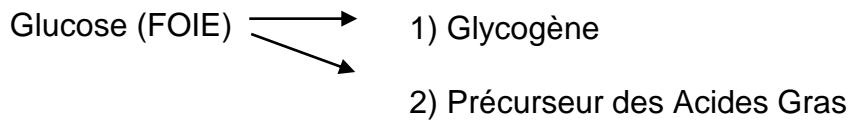
Dans le muscle : Le muscle capte le glucose pour le **stocker sous forme de glycogène**.

Dans le foie : Une fois le glucose entré dans les cellules hépatiques, il va être utilisé pour reformer les réserves de glycogène : c'est la **glycogénogenèse** (anabolisme). Le foie n'utilisera **jamais le glucose** (ou glycogène) **comme substrat énergétique**, il rejettera le glucose dans le sang pour alimenter les autres organes. Quand les stocks de glycogène sont pleins, le glucose est engagé dans une autre voie pour être dégradé, et fournir des **précurseurs aux AG et aux TAG** : le glucose est dégradé par la **glycolyse** (catabolisme). Les intermédiaires (**DHAP**) et le produit de la voie (**Pyruvate**) sont ensuite redirigés vers la **lipogenèse** (anabolisme).

Synthèse : Lors d'un repas, le foie se retrouve face à un excès de substrats énergétiques. Il peut donc se permettre d'utiliser de l'énergie pour **former des stocks** et pour **synthétiser des molécules complexes** à partir de l'excès de glucose qu'il reçoit. Nous sommes ici face à deux choix métaboliques :

- **Conservation du glucose sous sa forme initiale et polymérisation pour le stocker sous forme de glycogène ;**

- Dégradation du glucose afin de fournir des molécules aptes à la synthèse de lipides.



➤ Insuline

L'insuline est une **hormone polypeptidique**.

(RAPPEL : on distingue deux types d'hormones :

- les hormones polypeptidiques, qui ne traversent pas la membrane de la cellule. Elles se lient à des récepteurs extracellulaires.

- les hormones stéroïdiennes, qui traversent les membranes et se lient à un récepteur cytoplasmique. Le complexe hormone-récepteur va aller agir directement dans le noyau au niveau de l'ADN.)

L'insuline est sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Sa sécrétion est stimulée par l'hyperglycémie, et elle a pour rôle de faire baisser le taux de glucose dans le sang → C'est la **seule hormone hypoglycémiante** de l'organisme. Elle agit sur cellules hépatiques, musculaires et adipocytaires.

L'insuline se lie aux cellules via un **récepteur de type Tyrosine Kinase**. Deux réponses possibles :

- Régulation de l'activité de l'enzyme : par **modifications covalentes** (l'action de l'insuline se traduit principalement par la déphosphorylation de l'enzyme concernée (retrait d'un phosphate) via la **Protéine Phosphatase 1**)
- Régulation de la synthèse d'enzyme (induction ou répression de la transcription du gène de l'enzyme).

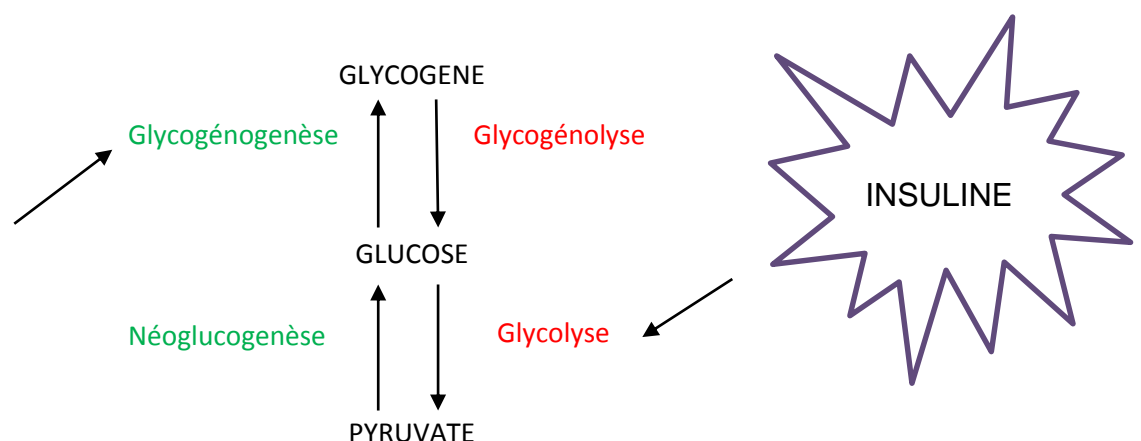
➤ Rôle de l'insuline

Comment l'insuline favorise-t-elle ces voies métaboliques ?

Elle stimule voies anaboliques de stockage d'énergie :

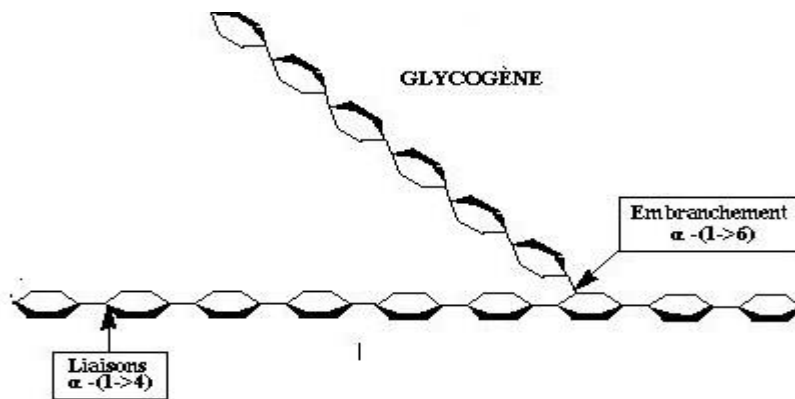
L'insuline stimule la **GLYCOLYSE** et la **GLYCOGÉNOGÈSE**

Inhibe la **GLYCOGENOLYSE** et la **NEOGLUCOGENÈSE** (Foie)

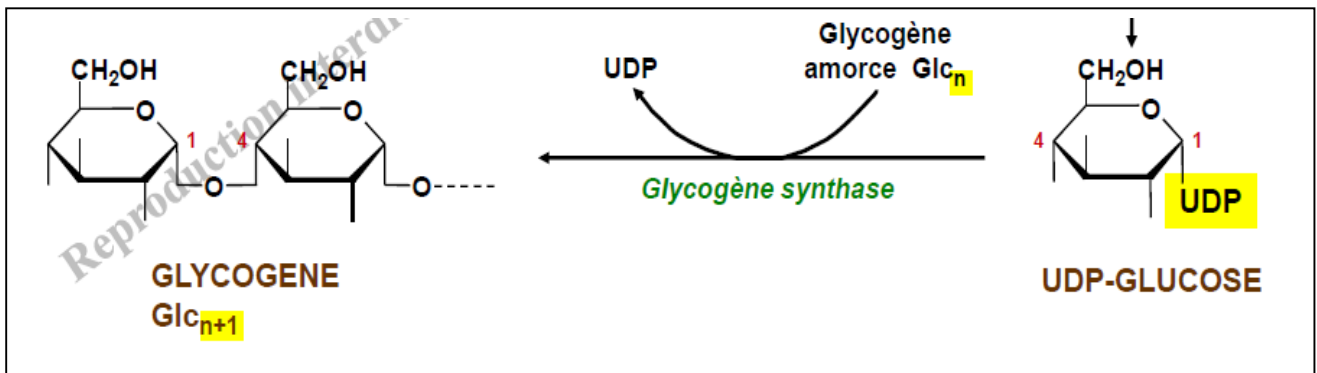


❖ Activation GLYCOGENOGENESE

Le glycogène est la seule forme de stockage des glucides de l'organisme. C'est un monomère du glucose. Il est formé d'une chaîne principale liant les glucoses entre eux par des liaisons $\alpha 1,4$, et de chaînes latérales liant leur premier glucose à celui de la chaîne principale par une liaison $\alpha 1,6$.



Rôle de l'insuline :



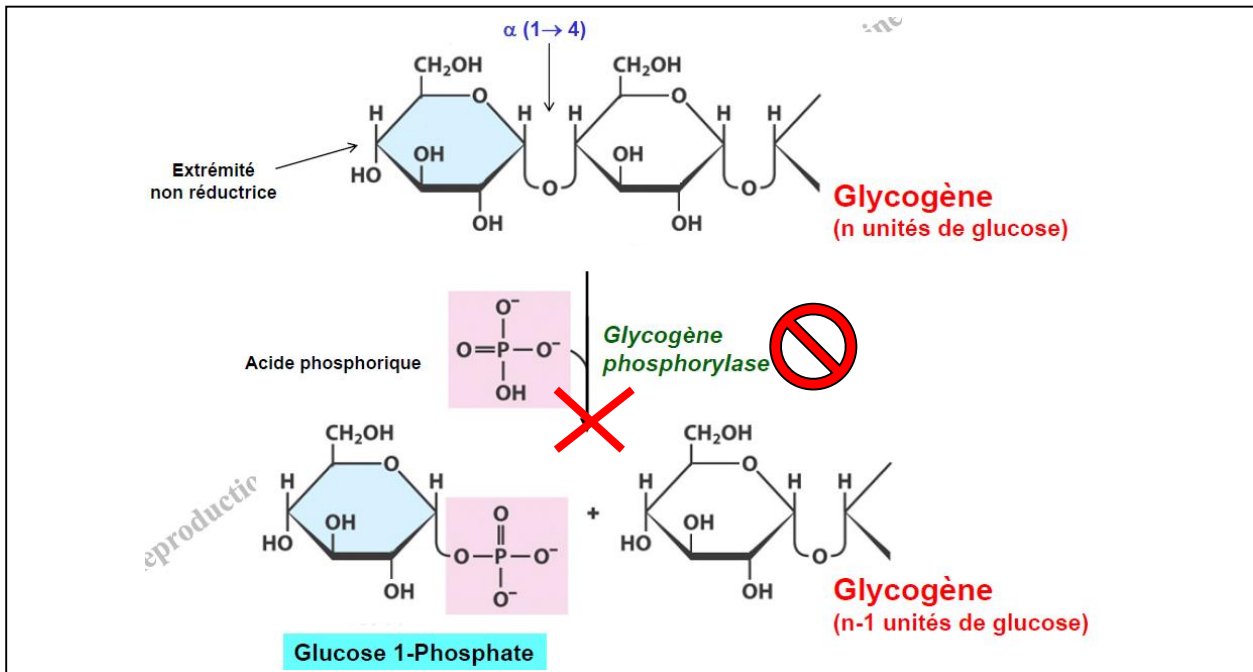
L'UTP (uridine triphosphate) est un nucléotide, tout comme l'ATP, il permet le transport des oses dans l'organisme en les activant.

En présence d'insuline, la **glycogène synthase** est déphosphorylée, donc plus active. Ainsi, en présence d'insuline, la formation de glycogène est favorisée.

Synthèse :

Insuline → Glycogène synthase déphosphorylée (activée) → Glycogénogenèse activé

❖ Inhibition GLYCOGENOLYSE



Le glycogène est dégradé par la **glycogène phosphorylase**. Le glycogène se dégrade principalement en **glucose 1-P** (et environ 1/10^{ème} de glucose).

La glycogène phosphorylase non phosphatée est inactive. Ainsi, en présence d'insuline, le glycogène n'est pas dégradé.

Synthèse :

Insuline \rightarrow Glycogène phosphorylase déphosphorylée (désactivée) \rightarrow Glycogénolyse inhibée

❖ Activation GLYCOLYSE

Présentation :

Molécule de départ : **Glucose** (6C)

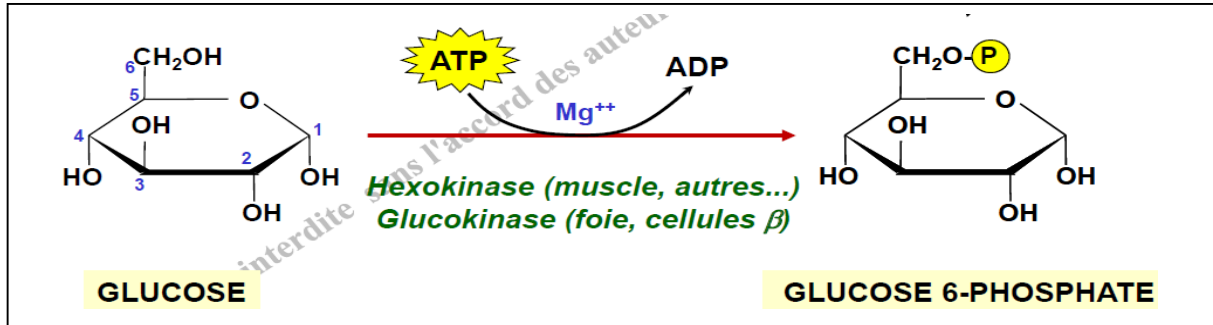
Molécule finale : **Pyruvate** (3C)

Le but de la glycolyse est de dégrader le squelette carboné du glucose afin de produire de l'énergie. On part d'une molécule à 6C et on en obtient deux à 3C. La glycolyse est une voie amphibolique : hormis certaines réactions, elle peut participer au catabolisme (dégradation du glucose) ou à l'anabolisme (production du glucose), alors nommée Néoglucogénèse.

L'insuline agit à 3 niveaux sur la glycolyse.

Les enzymes dont nous allons parler sont soumises à de nombreuses autres régulations que nous n'allons pas aborder ici. Le but n'est pas d'être exhaustif mais de comprendre la logique du métabolisme.

✓ **Point de régulation n°1 :**



Le G6P est un carrefour métabolique : la régulation des enzymes à ce niveau-là est donc très importante pour définir dans quelle voie le G6P va s'engager.

Hexokinase : Cette enzyme existe dans le corps humain sous différentes isoformes.

Les isoformes I, II et III sont retrouvées dans tous les organes, sauf le foie qui possède l'isoforme IV, appelée **Glucokinase**.

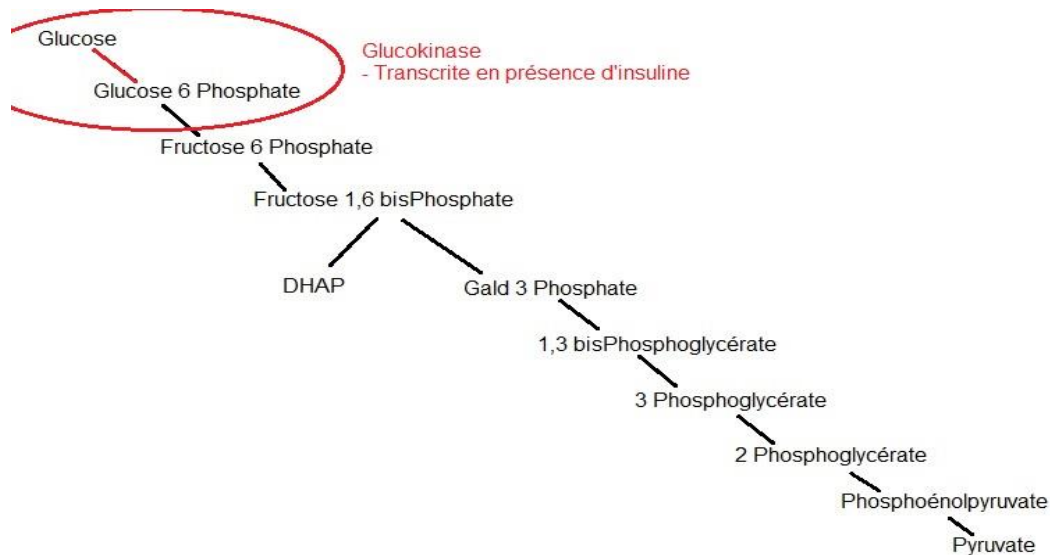
L'Hexokinase ne subit pas de régulation consécutive à l'insuline. En effet, dans le muscle ou ailleurs, lorsqu'on a besoin d'énergie, il faut être capable de dégrader le glucose indépendamment de la période alimentaire.

Dans le foie, au contraire, l'insuline induit la transcription du gène de la Glucokinase. Ce qui signifie ; qu'en période PP, la Glucokinase est exprimée, le glucose est dégradé en G6P → Le foie joue son rôle hypoglycémiant.

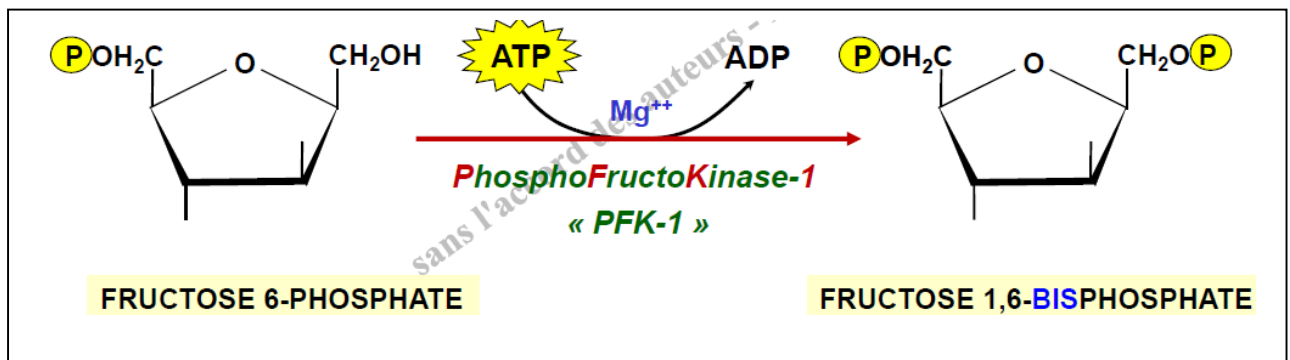
En l'absence d'insuline, c'est-à-dire en période PA, le gène de la Glucokinase n'est pas transcrit : le foie ne peut pas dégrader le glucose en G6P, ce qui tombe bien puisqu'il doit produire le glucose et l'envoyer dans le sang → Il joue son rôle hyperglycémiant.

Synthèse :

Au niveau du foie, l'insuline permet l'expression de la Glucokinase : consommation du Glucose et transformation en G6P → Glycolyse activée



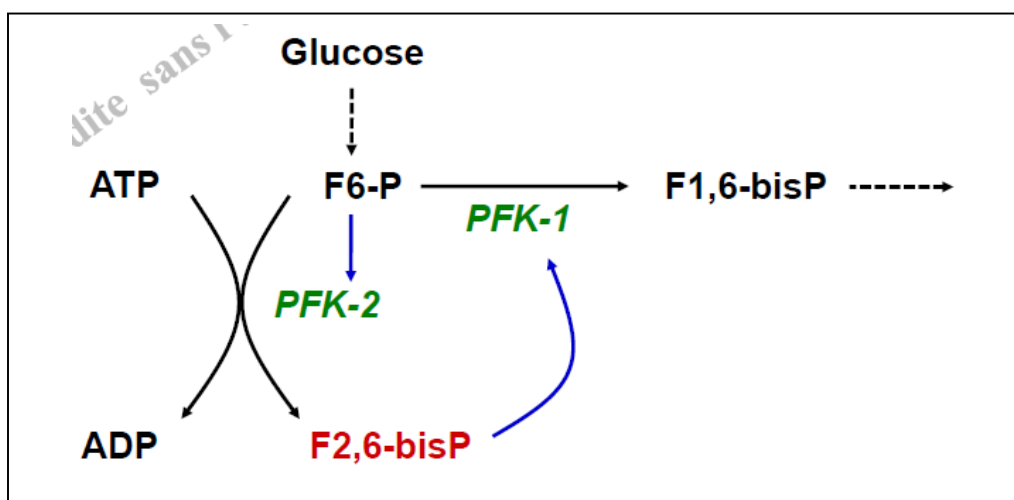
✓ Point de régulation n°2 :



Après avoir converti le G6P en F6P, ce dernier va être phosphorylé par la PFK1 afin d'être ensuite coupé en deux molécules.

Dans le foie :

L'activité de la PFK1 est favorisée par la molécule **F2,6bisP** (qui n'est pas un intermédiaire de la glycolyse !). Elle est obtenue par la **PFK2** à partir du **F6P** **F6P** → **F2,6bisP**, par la PFK2.



La PFK2 est une enzyme particulière : elle possède une **double activité** suivant si elle est phosphorylée ou non. **Phosphorylée**, elle a une action **phosphatase** (hydrolyse

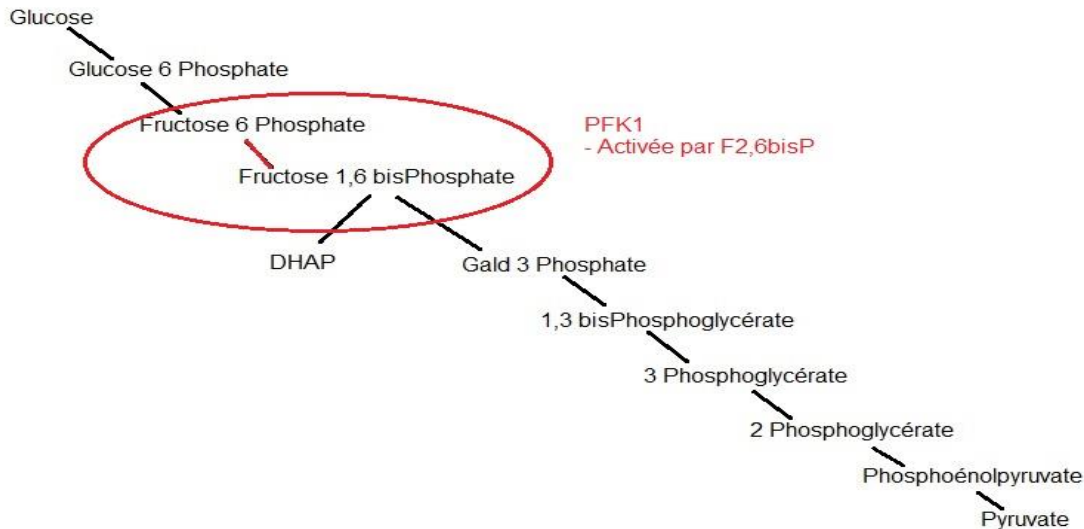
des P), alors que **déphosphorylée**, elle exprime son activité **kinase** (elle ajoute des P sur son substrat).

En présence d'insuline, la PFK2 est sous forme déphosphorylée (régulation covalente).

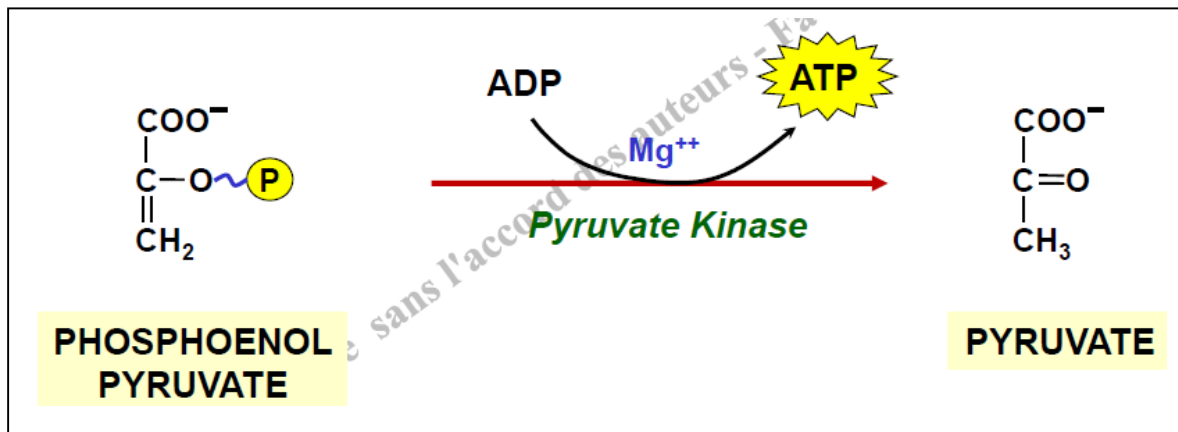
Synthèse :

Insuline → PFK2 déphosphorylée → Production de F2,6bisP → Activation de la PFK1 → Production de F1,6bisP qui continue la glycolyse

Cette régulation n'existe QUE DANS LE FOIE !



✓ Point de régulation n°3 :



Les composés au squelette composé de 3C ont été transformés suite à de nombreuses réactions pour devenir des composés riches en énergie : **Le Phosphoénolpyruvate (PEP)**. La **pyruvate kinase** hydrolyse le phosphate du PEP (libérant beaucoup d'énergie et permettant la formation d'un ATP), ce qui forme le Pyruvate.

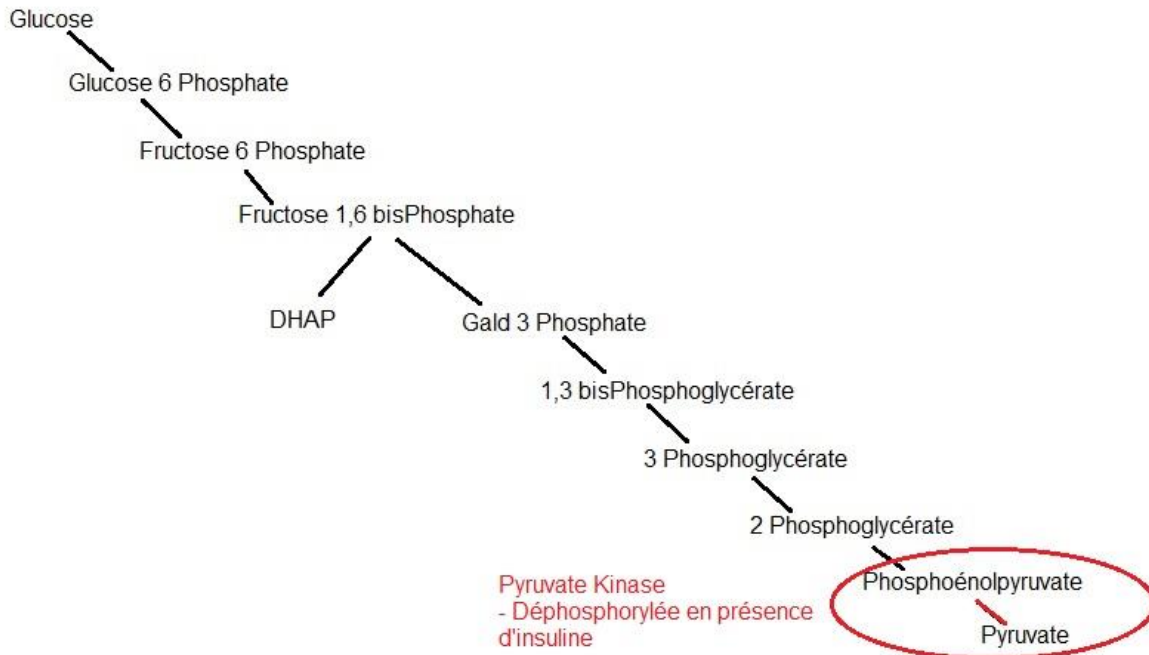
La régulation à ce niveau-là est très importante : le pyruvate est un **carrefour métabolique**. Suivant les besoins de la cellule, il va donc falloir l'orienter avec précision dans la voie métabolique adéquate.

L'insuline entraîne la **déphosphorylation** de l'enzyme : C'est sa conformation la plus active.

Cette régulation n'existe pas dans le muscle ! En effet, comme pour la PFK1, le muscle gère la glycolyse en fonction de ses besoins en cas d'effort, non pas en fonction de la glycémie.

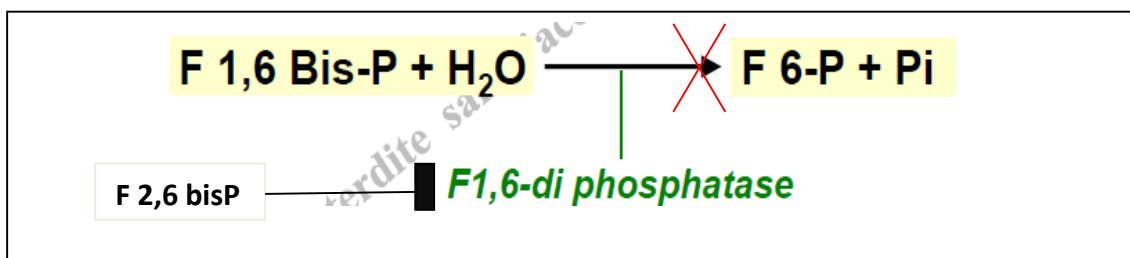
Synthèse :

Insuline → Pyruvate Kinase déphosphorylée → Glycolyse activée



❖ Inhibition NEOGLUCOGENESE

La NGG est une voie métabolique qui permet la production de glucose. Elle n'a lieu quasiment que dans le foie (pas dans les muscles !)

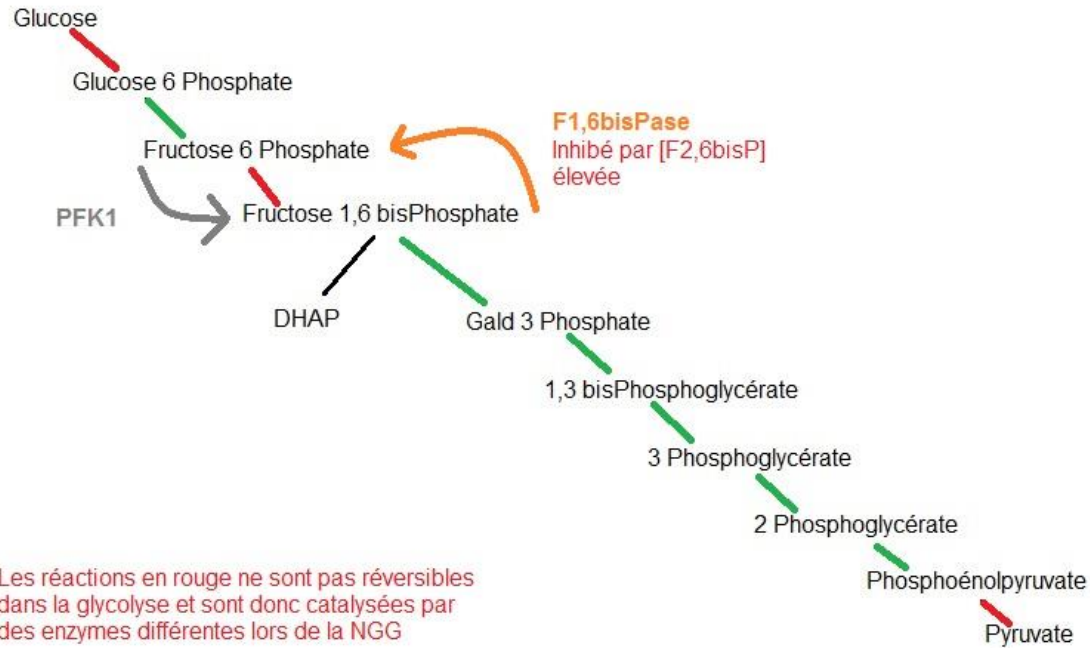


L'insuline entraîne la formation de F 2,6 bisP grâce à la déphosphorylation de la PFK-2 (vu dans la régulation de la glycolyse).

Le F2,6 bisP entraîne une inhibition de la F1,6-di phosphatase, et empêche ainsi la néoglucogénèse.

Synthèse :

Insuline → PFK-2 déphosphorylée → Production F2,6 bisP →
Inhibition de la F1,6 bis P → Néoglucogénèse inhibée



II- Période Post-Absorptive

Quelques heures après un repas, on va devoir

- Mobiliser les réserves (glycogénolyse)
- Produire de novo du glucose (néoglucogénèse)
- Utiliser des substrats de remplacement (AG, CC)

1) Glucagon

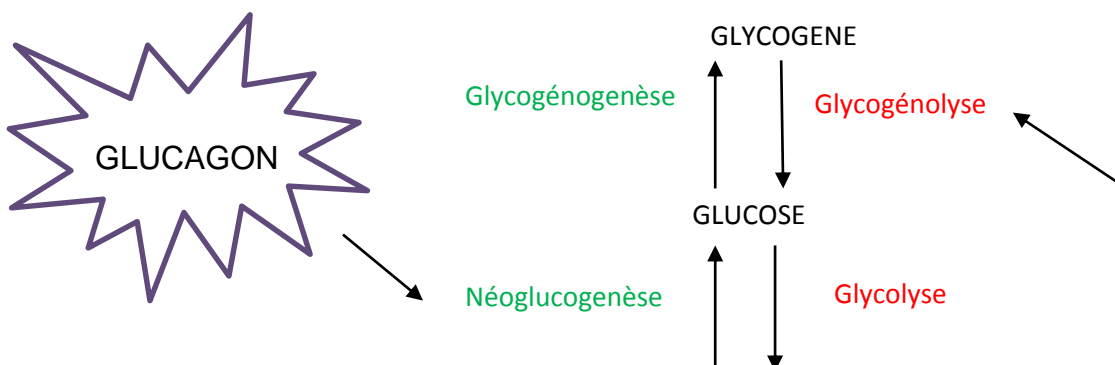
Le glucagon est une hormone polypeptidique synthétisée et sécrétée par les cellules α des îlots de Langerhans du pancréas endocrine lors d'une hypoglycémie.

Il agit sur les cellules hépatiques (foie), cellules qui expriment un récepteur spécifique de cette hormone : Récepteur couplé à une protéine G.

On ne trouve pas de récepteur au glucagon au niveau des muscles squelettiques !

Le glucagon stimule la **GLYCOGENOLYSE** et la **NEOGLUCOGENÈSE** : on produit du glucose.

Inhibe la **GLYCOLYSE** et la **GLYCOGÉNOGENÈSE** : on évite sa dégradation/polymérisation car on en a besoin.



PYRUVATE

a) Actions du Glucagon❖ Inhibition GLYCOGENOGENESE :

Phosphorylation de la **GS** (glycogène synthase) => inhibition

Synthèse :

Glucagon → GS phosphorylée (inactivée) → Glycogénogenèse inhibée

❖ Activation GLYCOGENOLYSE :

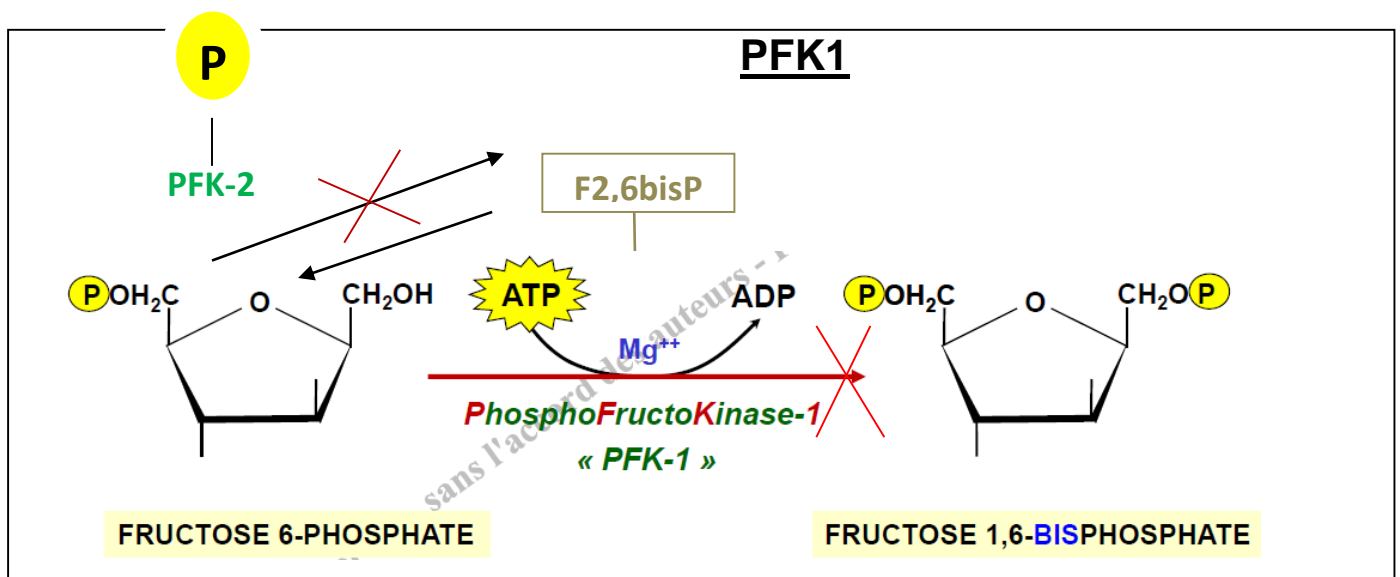
Phosphorylation de la **GP** (glycogène phosphorylase) => activation

Synthèse :

Glucagon → GP phosphorylée (activée) → Glycogénolyse activée

❖ Inhibition GLYCOLYSE :✓ Point de régulation n°1 :

Phosphorylation de l'enzyme PFK2 → activité phosphatase → diminution de F2,6diP → Diminution activité PFK1

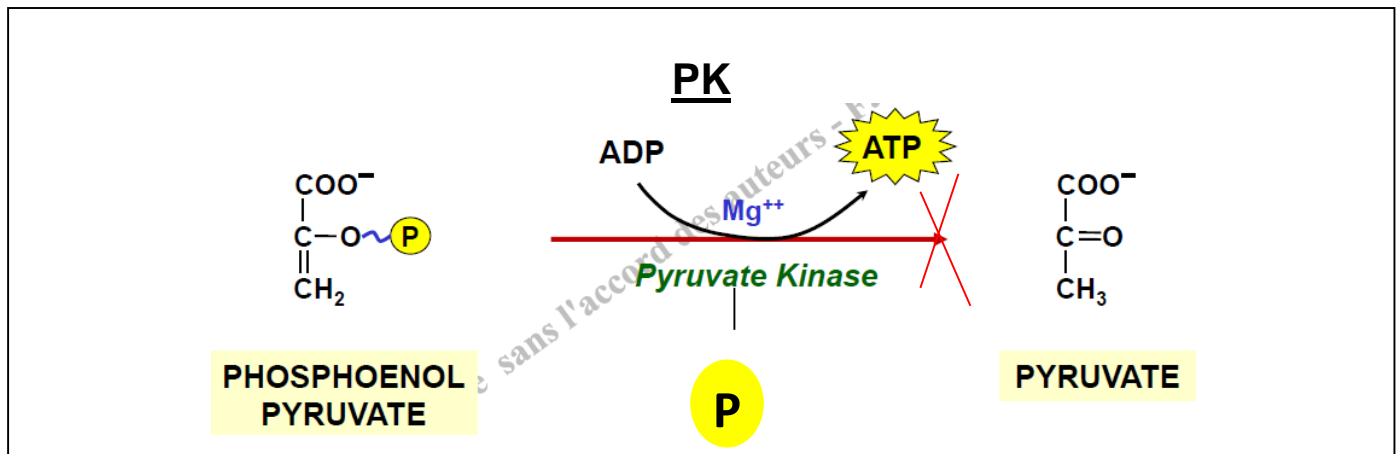


Synthèse :

Glucagon → PFK-2 phosphorylée (phosphatase) → Inhibition de F2,6 bisP →
Inhibition de PFK-1 → Glycolyse inhibée

✓ Point de régulation n°2 :

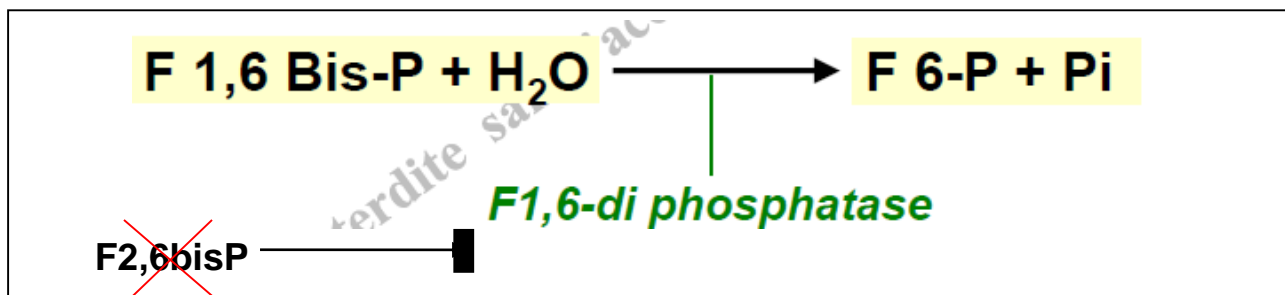
Phosphorylation de PK (inhibition)

Synthèse :

Glucagon → PK phosphorylée (inactivée) → Glycolyse inhibée

❖ Activation néoglucogénèse

Phosphorylation de PFK2 : ↓F2,6bisP → levée de l'inhibition de la F1,6bisPase

Synthèse :

Glucagon → PFK-2 phosphorylée (phosphatase) donc inactive → Absence de
F2,6bisP → Activation de F1,6-di phosphatase → Néoglucogénèse activée

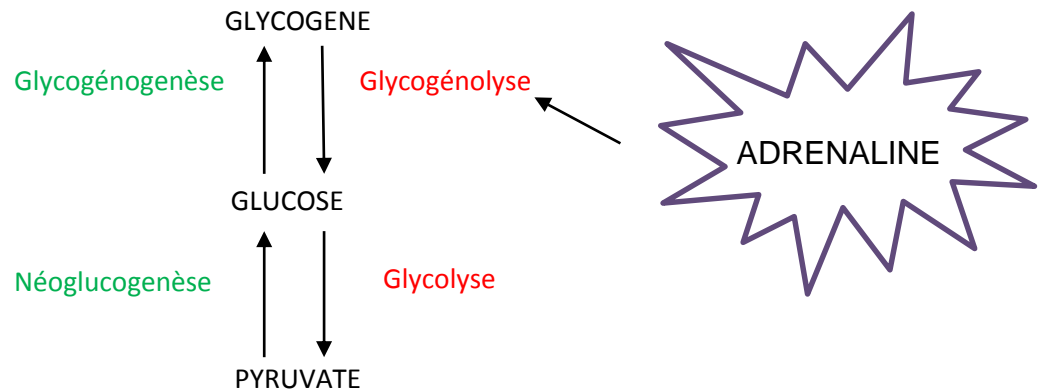
2) Adrénaline

L'adrénaline est sécrétée par la glande médullosurrénale. Elle agit principalement au niveau des muscles, cellules qui expriment un récepteur spécifique de cette hormone.

L'adrénaline stimule la **GLYCOGENOLYSE** (pas de néoglucogénèse car on est dans le muscle).

Inhibe la **GLYCOGÉNOGÈSE** (n'inhibe pas la glycolyse car le muscle devra l'utiliser s'il produit un effort).

L'adrénaline (**hyperglycémiant**) est sécrétée en condition de stress, d'effort physique et d'hypoglycémie.



L'adrénaline inhibe/active les enzymes cibles de la **même façon que le glucagon** (phosphorylation).

Il inhibe donc la **glycogénogenèse** et stimule la **glycogénolyse** en agissant exactement de la même façon (mêmes enzymes etc.) que le glucagon.

3) Mode d'action du glucagon et de l'adrénaline :

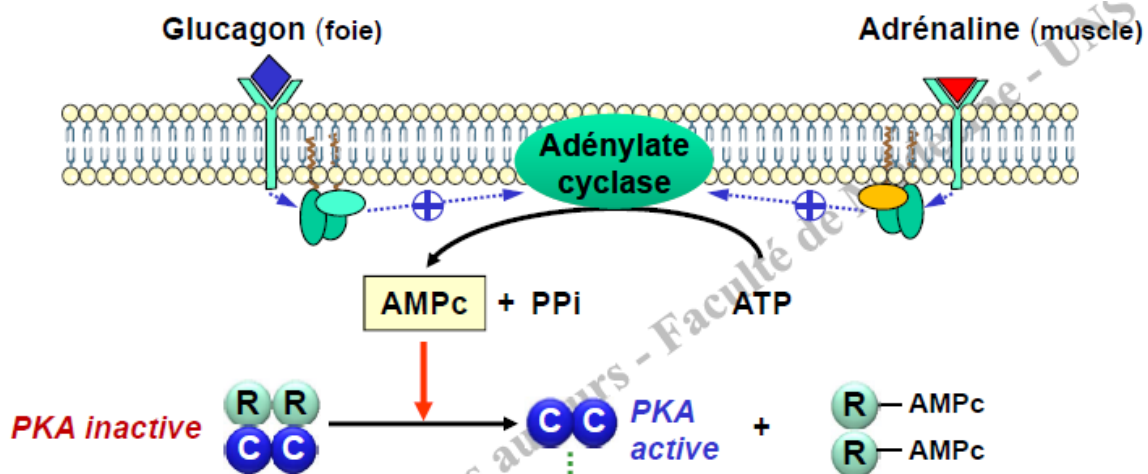
Tout comme l'insuline, ces hormones peuvent agir par :

- Régulation d'activité de l'enzyme : modification covalente
- Régulation de la synthèse d'enzyme

Modifications covalentes liées au glucagon et à l'adrénaline :

Phosphorylation des enzymes concernées par la **Protéine Kinase A**, elle-même activée par l'augmentation de la concentration d'AMPc dans la cellule suite à la liaison du glucagon/adrénaline sur son récepteur extra cellulaire.

Soit : **Glucagon/Adrénaline** → ↑ [AMPc] → **Activation de PKA** → **Phosphorylation des enzymes**



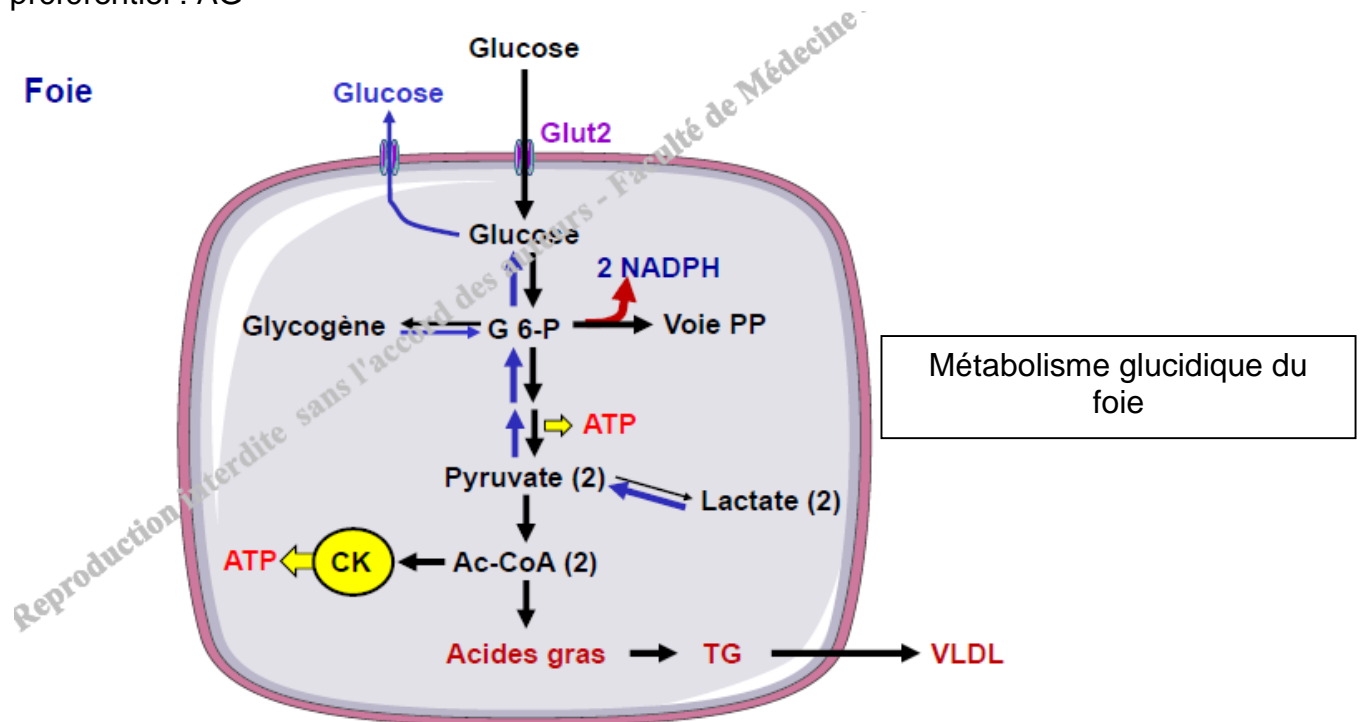
Phosphorylation des enzymes cibles

III) SYNTHÈSE

1) Le foie

Son rôle est le maintien de la normoglycémie.

En PA, le glucagon va permettre le passage de glucose dans le sang et ainsi permettre aux tissus gluco-dépendants (cerveau, GR) d'en consommer. Son substrat préférentiel : AG



2) Le muscle

Une fois la PP passée, le muscle ne pourra plus capter de glucose exogène (GLUT 4 nécessitant insuline). Il consommera donc des AG.

Lors d'un effort il consommera son propre glucose (sans jamais en distribuer aux autres organes)

