

Régulation de la Glycémie

Cette fiche reprend les cascades de signalisation de l'insuline et du glucagon que vous avez vu et revu tout au long de l'année. C'est court, beaucoup **trop** de répétitions, super facile à apprendre car en fait vous connaissez déjà tout 😊 Soyez **breufs** svp, restez **pas** longtemps sur cette fiche svp genre 1 lecture complète puis 1 fois fiche récap que j'essayerai de faire ! En fait, juste pour comprendre la cascade et 2/3 infos sur les hormones

Nous allons voir quelles sont les hormones clefs qui vont participer à la régulation de la glycémie et on prendra l'exemple de la régulation réciroque pour le métabolisme :

- Du **GLYCOGENE** : GlycoGénoLyse (GGL) / GlycoGénoGénèse (GGG)
- Du **GLUCOSE** : Glycolyse (GL) / Néoglucogénèse (NGG)

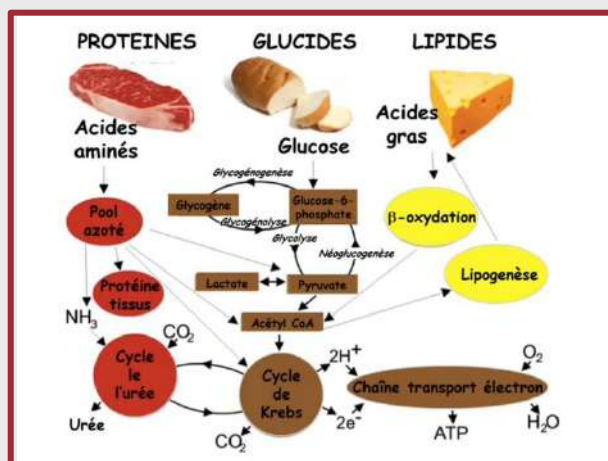
On verra quels sont les organes clefs (*spoiler alert : le foie +++*) qui sont importants dans la régulation de la glycémie pour maintenir l'homéostasie glucidique.

I/ Points de régulation du métabolisme

Lorsqu'on va avoir un bol alimentaire, on va consommer des protéines, des glucides et des lipides pour subvenir à nos besoins et pour maintenir cette **glycémie = concentration de glucose dans le sang**

Parmi les glucides et les lipides qu'on va consommer, ceux en excès seront stockés pour réapprovisionner des réserves qui pourront être utilisées :

- Les **protéines** ne sont **PAS** stockées puisque les Aa vont servir à la synthèse de protéines ou d'autres Aa. Tout ce qui sera en excès devra être dégradé et notamment la partie la partie amino par le Cycle de l'urée (*cf Catabolisme AA*)
- Les **glucides** sont stockés :
 - o Soit sous forme de **glycogène**
 - o Soit sous forme de **lipides** puisque que le **glucose** va pouvoir être transformé via la **lipogénèse** en Acide Gras (**AG**) et donc en TG (*parce que un TG = 1 Glycérol + 3 AG*)
- Les **lipides** sont stockés en Triglycérides (TG)



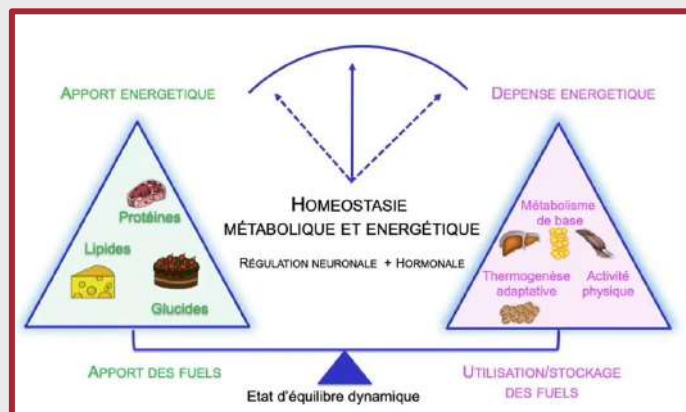
Lorsqu'on va avoir besoin de rétablir la glycémie, par exemple : lorsqu'on s'éloigne des repas (*condition post-absorptive*), on va avoir besoin de **synthétiser du glucose** et pour cela on va :

- o **Dégrader** les réserves / le glycogène
- o **Utiliser** les réserves pour avoir des **précurseurs non glucidiques** de la NGG (Lactate, Alanine & certains **AA**, du **Glycérol** et des **AG** impairs pour donner in fine du **Pyruvate** *mnémotechnique PLAG*) et donc permettre de synthétiser du nouveau glucose et de rétablir cette concentration de glucose dans le sang

Toutes ces voies métaboliques ne peuvent pas fonctionner de manière continue, mais vont être dépendantes de :

- o Des apports énergétiques provenant de l'alimentation (ce qu'on va avoir « consommé »)
- o Des dépenses énergétiques qu'on va avoir

➔ On va donc avoir une balance : **un état d'équilibre** qui va devoir être mis en place au sein de notre organisme pour maintenir ces besoins et maintenir la glycémie



Cette homéostasie métabolique/énergétique se fait par le biais de régulations hormonales et neuronales qui vont venir réguler les enzymes des voies métaboliques/enchaînements de réactions

Toutes les enzymes ne sont pas forcément régulées. Ce sont essentiellement les enzymes qui vont venir catalyser des réactions irréversibles qui vont être régulées. (#Enzymo2)

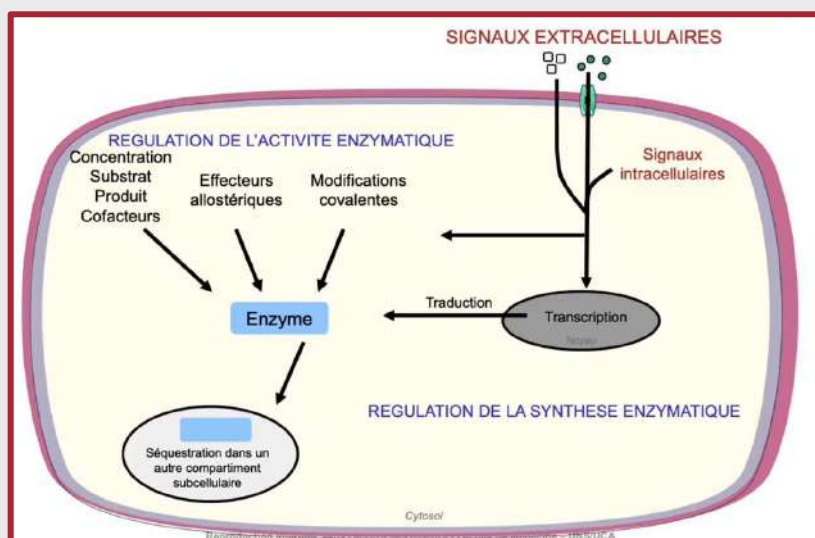
Mais Minh Nhat, comment on régule l'activité d'une enzyme ?

On pourra réguler **l'activité** d'une enzyme ou réguler sa **synthèse**.

#Rappel du gros tableau de la régulation de la GL

Pour réguler l'activité d'une enzyme, la cellule peut jouer sur :	Pour la synthèse , on va avoir des stimuli qui vont stimuler :
Les disponibilités en substrat, produit ou en co-enzyme	la transcription du gène
Des effecteurs allostériques et/ou par modification covalente	la traduction de la protéine
La localisation cellulaire de l'enzyme par rapport à la voie métabolique	➔ Et donc indirectement, réguler son activité <i>Parce-que si t'inhibes la traduction d'une enzyme par exemple : baaaah t'as plus d'enzyme donc plus d'activité #Logik</i>

La base : Comprendre et Distinguer Allostérie et Covalente #EnzymoPartie2



Régulation Allostérique : Liaison d'un effecteur allostérique (= molécule en grandes concentrations) permettant d'activer ou d'inhiber une enzyme allostérique (enzyme possédant 1 SA + 1 site régulateur)

Régulation Covalente : Jeu de phosphorylation/déphosphorylation sur une enzyme indirectement par l'insuline et le glucagon/adrénaline

La régulation de l'activité ou de la synthèse se fait par des signaux :

- o Intracellulaires
- o Extracellulaires

Zoom sur les signaux extracellulaires :

⇒ Régulation par un système neuronal/nerveux et hormonal/endocrinien

DEFINITION d'un système endocrinien

= synthèse et sécrétion d'hormones dans le sang

= action ciblée (tissu/récepteur)

⇒ On va s'intéresser dans ce chapitre à la régulation hormonale

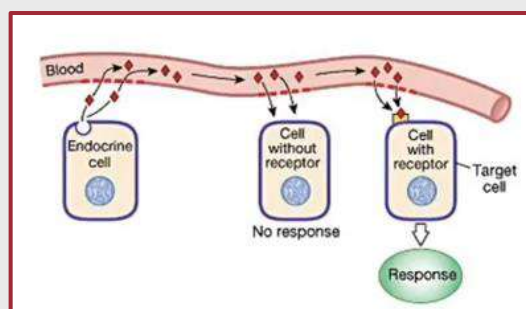
On va avoir des cellules qui vont sécréter des hormones dans le sang pour aller agir sur un tissu et sur une cellule cible. Il existe différentes **hormones** et elles sont classées selon leurs différentes caractéristiques et leur structure :

▪ **Hormones peptidiques ou polypeptidiques** : Insuline, Glucagon

▪ **Monoaminées** : Adrénaline

▪ **Stéroïdiennes** : Cortisol #BDR

Ces hormones sont déversées dans le sang et vont agir sur une cellule spécifique et pour pouvoir agir sur une cellule spécifique, il faut que l'hormone soit reconnue par un récepteur.



La cellule peut exprimer des **récepteurs** (*cf pharmacologie + biologie cellulaire*) :

▪ **Membranaires** : c'est le cas de l'insuline, glucagon et de l'adrénaline

▪ **Intracellulaires** : c'est le cas du cortisol

Dans **tous** les cas, chaque hormone a son récepteur spécifique (soit à la membrane, soit dans la cellule) qui permet de véhiculer le signal pour aller réguler la réponse = activer ou inhiber une réponse biologique.

II/ Les hormones de la régulation glycémique

L'objectif est de maintenir une **glycémie constante** car les tissus ont besoin de glucose pour fonctionner mais parce qu'on a surtout des tissus et des cellules qui vont être gluco-dépendants comme les **cellules du cerveau** qui ont besoin de glucose en forte concentration pour pouvoir fonctionner en continu.

Cette glycémie est déterminée dans une situation de jeûne (+8h) et répétée 1 semaine (~8j) après pour confirmer les résultats. *Lorsqu'on fait un bilan dans un laboratoire par une prise de sang, on va en effet, vous demander d'être à jeun pour être tous dans les mêmes conditions et voir si votre concentration en glucose est normale*

- Une glycémie à jeun **< 0,50 g/L** (chez les hommes) est un signe **d'hypoglycémie**
- Une glycémie à jeun **entre 0,7 et 1,05g/L** est une glycémie **normale**
- Une glycémie à jeun **égale ou supérieure à 1,26g/L** est un signe d'avertissement d'un **diabète (hyperglycémie)**

Il va y avoir besoin d'un système qui va venir réguler cette concentration de glucose dans le sang pour qu'elle ne soit pas trop importante ou qu'elle ne soit pas insuffisante.

--- Les hormones qui vont être très importantes dans la régulation de la glycémie sont : ---

- **L'insuline** sera sécrétée lorsque la glycémie est importante et **va induire** :
 - Des voies de stockage du glucose : **Glycogénogénèse** pour faire du glycogène et/ou
 - Des voies cataboliques : **Glycolyse** pour faire rentrer le glucose dans la cellule SI on a besoin d'énergie
 ⇒ Tout cela pour **diminuer la concentration de glucose**
C'est la SEULE hormone HYPOglycémiant
- Le **glucagon** sera sécrété lorsque la glycémie est trop basse et **va induire**
 - Des voies de biosynthèse : **Néoglucogénèse** pour produire du nouveau glucose et/ou
 - Des voies cataboliques : **Glycogénolyse** pour casser le glycogène
 ⇒ Tout cela pour aller **produire du glucose**
C'est une hormone HYPERglycémiant



→ Ces deux hormones ont un rôle antagoniste et sont toutes les deux sécrétées par les îlots de Langerhans du **PANCREAS**

Le pancréas est composé de 2 parties :

- o Une partie **endocrine** :
 - Représente 2% du pancréas
 - Correspond aux îlots de Langerhans
 - Va sécréter des hormones au niveau du sang.
- o Une partie **exocrine** :
 - Plus importante en %
 - Va sécréter un certain nombre d'enzymes importantes pour la digestion
 - Ces enzymes sont sécrétées dans des canaux

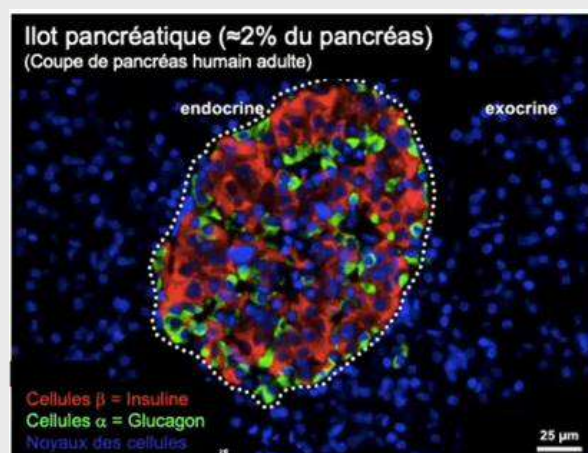
→ Le pancréas est une glande **mixte** (endocrine + exocrine)

Zoom sur la fonction endocrine

vous avez ci-contre une image d'immunohistochimie càd qu'on a fait un marquage avec des anticorps dirigés contre l'insuline et contre le glucagon qui permettent de visualiser

- o Les cellules β qui sécrètent **l'insuline**
- o Les cellules α qui sécrètent le **glucagon**
- o Le **noyau des cellules**

Mnémon : GlucAgon ⇔ cellules Alpha



Grâce à ce marquage d'anticorps couplés à de la fluorescence, on peut bien visualiser la forme des îlots de Langerhans qui sont présents au niveau de la partie ENDOCRINE du pancréas

- ✓ Lorsqu'on a une concentration **élevée** de glucose dans le sang :
 - o L'**insuline** (hormone **polypeptidique**) est synthétisée et sécrétée par les cellules **β** des îlots de Langerhans du pancréas endocrine
- ✓ Lorsqu'on a une concentration **faible** de glucose dans le sang :
 - o Le **glucagon** (hormone **polypeptidique**) est synthétisé et sécrété par les îlots **α** de Langerhans du pancréas endocrine

Ce que l'on vient de dire j'espère que c'est la base pour vous

A) L'insuline

L'insuline est sécrétée lorsqu'on a **un niveau important de glucose** (*après un repas chez mamie aka post-prandial*). Très souvent on parle d'une hormone dite « hypoglycémiante » (la seule)
C'est un abus de langage car :

- o Si les concentrations de glucose sanguines sont normales, l'insuline ne va PAS diminuer ces concentrations en plus basses
- o Par contre, lorsqu'on a une glycémie élevée, elle va être sécrétée pour rétablir les niveaux de concentrations en glucose normales

➔ Elle a bien cet effet hypoglycémiant seulement en situation de glycémie élevée

Cette hormone sécrétée dans le sang va agir sur différentes cellules cibles qui sont principalement **hépatiques**, **musculaires**, **adipocytaires** car ces dernières jouent un rôle important dans le métabolisme.

« Cellules cibles » car elles vont exprimer un récepteur membranaire spécifique (*récepteur à activité kinase*) qui va reconnaître l'insuline pour induire à l'intérieur de la cellule ce qu'on appelle une **signalisation cellulaire** : les voies anaboliques de stockage d'énergie et de stockage de glucose seront induites.

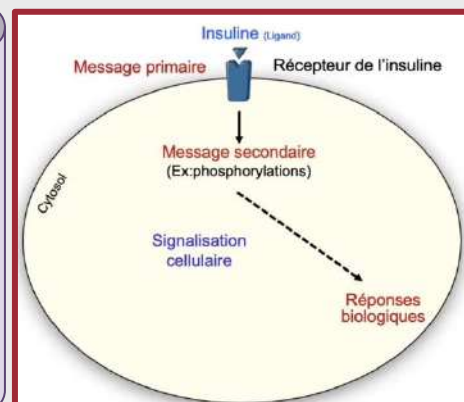
L'insuline va donc aller stimuler :

- o La GGG pour stocker le glucose
- o La GL et la captation du glucose dans certaines cellules

A contrario, elle va :

- o Inhiber la GGL
- o Inhiber la synthèse de glucose (NGG)

*Que de la logique n'apprenez pas par cœur !
Utilisez vos cabezas SVPPP !*



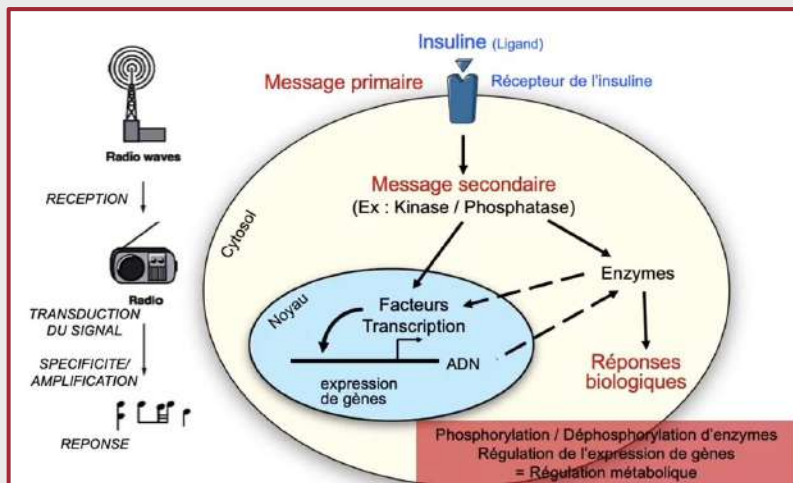
Schématiquement : L'insuline, quand elle va se retrouver aux abords de la cellule, va être reconnue par son récepteur membranaire spécifique.

Une fois que le récepteur a fixé son ligand, l'insuline induit à l'intérieur de la cellule :

- o Un message **primaire**
- o Entraînant un message **secondaire** puis une **cascade de signalisations** à l'intérieur de la cellule, notamment des phosphorylations ou des déphosphorylations pour permettre d'avoir une réponse biologique (*Spoiler alert : l'insuline va activer des phosphatases*)

On va pouvoir activer ou réprimer des kinases ou des phosphatases c-à-d réguler des enzymes au niveau de leur activité et/ou au niveau de l'expression de leur gène pour avoir cette réponse biologique.

Schématiquement : on peut assimiler ce qui passe dans la cellule, à un émetteur radio, vous aller avoir une onde qui va être émise. La radio va capter ce signal et transduire le signal en émettant le son de la musique. On va avoir une spécificité et amplification du signal qui va se faire. C'est exactement la même chose qui va se passer dans la cellule. *Ok si vous voulez madame.*



En résumé : L'insuline passe de la circulation sanguine au récepteur sur la cellule et le signal va être transduit dans la cellule pour obtenir une réponse biologique. Dans le cas de l'insuline, on va induire l'utilisation du glucose.

B) Les hormones contre-régulation

a. Le Glucagon

Lorsqu'on est dans une situation inverse, de **faible glycémie**, on est dans une situation post-absorptive dans 1er temps (voire de jeûne court). L'hormone qui va jouer un rôle important est le **GLUCAGON** : on parle d'une hormone contre-régulatrice par rapport à l'insuline.

- Le glucagon est une hormone **polypeptidique** synthétisée par les cellules α (*glucAgon = Alpha*) et elle a une action « **HYPER**glycémiant » (*Hyperglycémiant = veut augmenter le glucose sanguin quand la glycémie est faible*)
- Comme toutes les hormones, le glucagon va aller agir sur des cellules-cibles principalement au niveau des cellules **hépatiques**
- Son récepteur (*récepteur à 7 domaines transmembranaires*) va le reconnaître et induire la signalisation dans la cellule *#Biocell*

Il a une action au niveau de la cellule parce qu'il va :

- o Augmenter le niveau de concentration en **AMPc** à l'intérieur de la cellule
- o Induire un signal allant activer la **protéine Kinase** (pKA)

Son objectif est de rétablir la glycémie en :

- o Stimulant la dégradation du glycogène et la synthèse de glucose
- o Bloquant la synthèse de glycogène et de bloquer la GL

Toujours de la logique, n'apprenez pas par cœur

On a d'autres hormones contre-régulatrices comme l'**adrénaline** et le **cortisol** qui vont plutôt jouer un rôle plutôt en situation de jeun prolongé. On les désigne aussi comme hormones de stress.

b. L'Adrénaline

L'adrénaline joue un rôle important par rapport à l'effort musculaire (*en plus du jeun et du stress*)

- C'est une hormone dérivée **d'amine** synthétisée et sécrétée par la médullosurrénale
- Elle agit principalement au niveau du muscle, du tissu adipeux (TA) et du foie
- L'adrénaline a un récepteur spécifique (différents sous-types selon le tissu) pour pouvoir induire la signalisation dans la cellule.
- Son objectif comme **elle répond à une faible concentration de glucose** dans le sang (*c'est aussi une hormone hyperglycémiante*) est de :
 - o Stimuler la dégradation du glycogène (GGL)
 - o Inhiber la synthèse de glycogène (GGG)

c. Le Cortisol

- Hormone **stéroïdienne** sécrétée par la cortico-surrénale
- Le cortisol agit principalement au niveau du muscle, du TA et du foie
- Potentialise les effets des catécholamines (*#Physio*)
- Stimule la **NGG** et la **lipolyse**

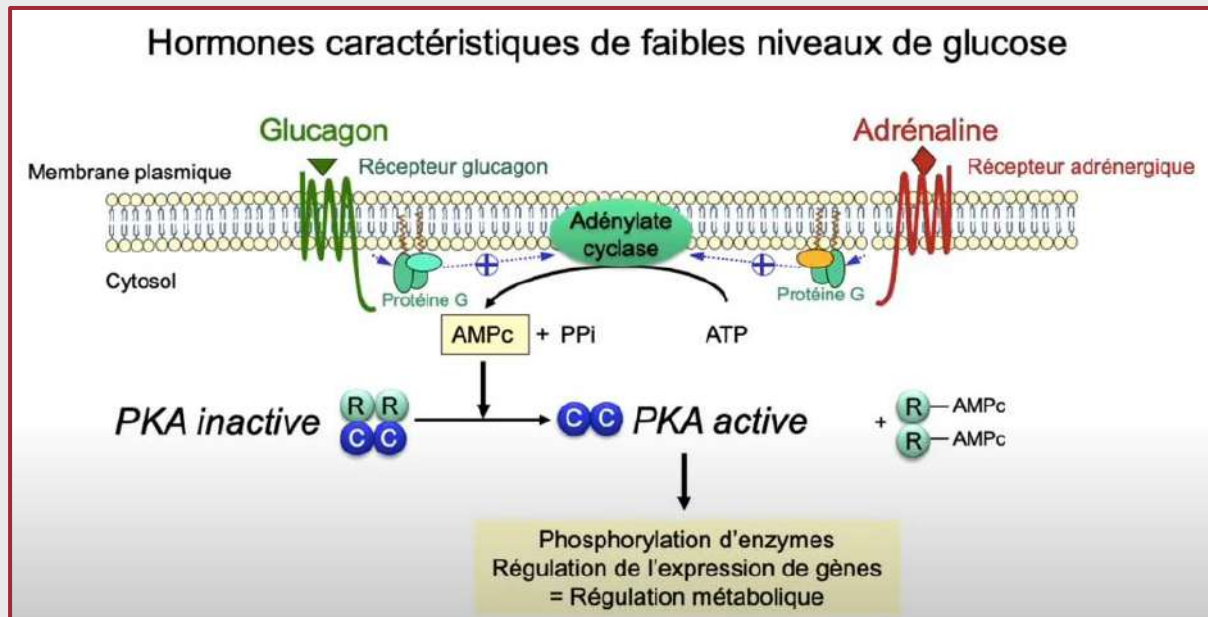
Comment ça marche le glucagon et l'adrénaline ?

Si on se concentre sur une situation où on va avoir des **niveaux faibles en glucose** :

- ✓ On va avoir le **glucagon** et l'**adrénaline** qui vont être sécrétés par différents types cellulaires
- ✓ Les récepteurs spécifiques du glucagon et de l'adrénaline (*récepteurs à 7 domaines transmembranaires*) **activent**, à l'intérieur de la cellule, une même voie de signalisation qui s'appelle **la voie de l'AMPc**
- ✓ Ces récepteurs transmembranaires sont couplés, côté intracellulaire, à ce qu'on appelle une **protéine G** (*#Biocell*) qui va :
 - o Médier la signalisation
 - o Aller **activer** une enzyme qui s'appelle **l'Adénylate Cyclase**
 - o Adénylate Cyclase qui catalyse une réaction dans laquelle on va former de **l'AMPcyclique** à partir de l'ATP
- ✓ L'AMPc va venir se fixer sur les sous-unités régulatrices de la PKA et va permettre de **libérer les sous-unités catalytiques de la PKA**
- ✓ Cette PKA va être **active**, elle va pouvoir aller :
 - o Réguler des enzymes
 - o Induire de la **PHOSPHORYLATION** (parce-que c'est une protéine **kinase A**)
 - o Réguler l'expression de gènes pour avoir une réponse métabolique dans le sens pour le glucagon et l'adrénaline, de rétablir les concentrations en glucose dans le sang.

Récap : Glucagon / Adrénaline → protéine G → Adénylate Cyclase → AMPcyclique → PKA → phosphorylation

Schéma récap de tout ce que l'on vient de dire 😊



III/ Point de régulation réciproque

A) Glycogénolyse / Glycogénogénèse

Si on se focalise maintenant au niveau du **FOIE**, sur le métabolisme du glycogène :

On va voir un exemple de ce que le **glucagon** va pouvoir réguler.

Le glucagon va avoir pour objectif d'induire la dégradation de glycogène et donc de stimuler la GGL.

Il va :

- o Se fixer au niveau de son récepteur présent à la surface des cellules **HEPATIQUES**
- o **Par le biais du couplage de la protéine G et de l'Adénylate Cyclase, induire une augmentation de la concentration en AMPc permettant l'activation de la PKA**
- o La PKA va aller induire des phosphorylations et donc permettre d'avoir :
 - Des phosphorylations de la **glycogène phosphorylase** qui est l'enzyme clef dans la dégradation du glycogène pour donner du G1P (elle catalyse cette étape précisément)

Cette phosphorylation de la glycogène phosphorylase ne se fait pas directement par la PKA, on va avoir intervention de la **Phosphorylase Kinase** (PhK *#Rappel*)

⇒ Là on voit qu'une régulation par phosphorylation, induite par une hormone, peut avoir différents niveaux rendant le mécanisme de régulation complexe.

Récap : Glucagon → Prot G → Adénylate cyclase → AMPc → PKA → Phosphorylase Kinase → Glycogène Phosphorylase → Libération d'un G1P = Dégradation du glycogène = Glycogénolyse

La GGL ne peut pas être active en permanence, là elle va être stimulée par le **glucagon** quand on veut restituer une bonne concentration en glucose.

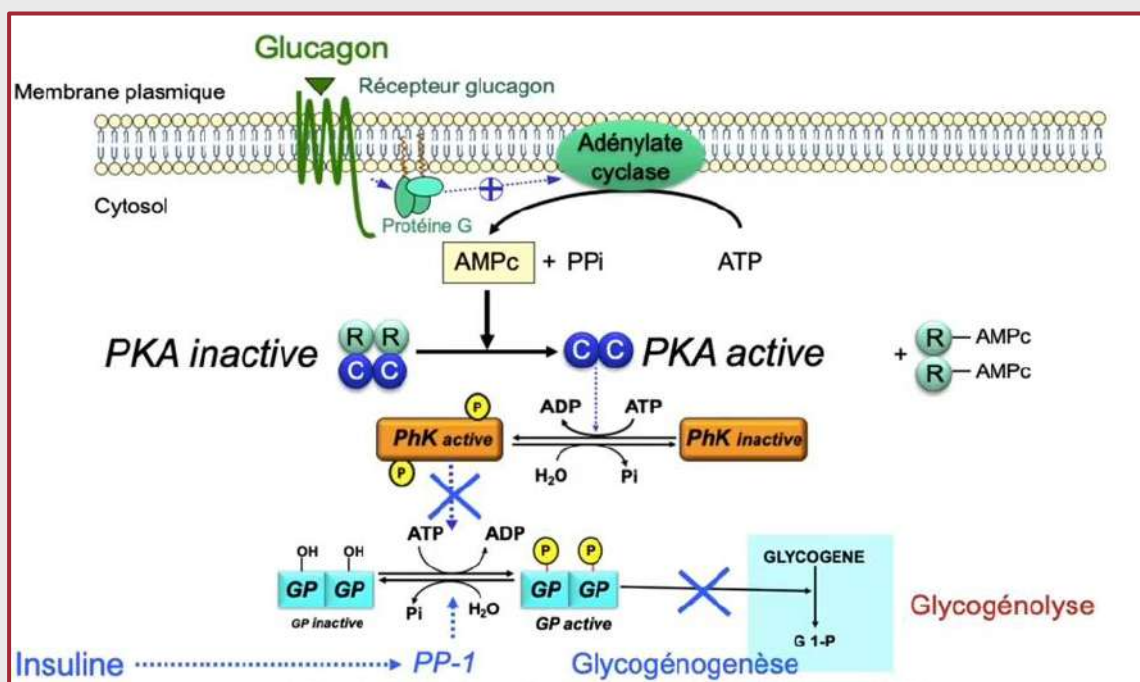
Lorsqu'on aura une **forte concentration en glucose**, c'est **l'insuline** qui va être présente dans le sang et elle va venir :

- o Bloquer la dégradation du glycogène
- o Stimuler la voie de synthèse de glycogène

Pour cela, **l'insuline** va aller réguler et activer des **phosphatases** et notamment la **protéine phosphatase 1 (PP-1)** qui va venir :

- o Déphosphoryler la **glycogène phosphorylase**
- o Déphosphoryler la **phosphorylase kinase**

A ce moment-là, on va diminuer ces enzymes actives et on aura plus de dégradation du glycogène



→ Donc pour ce métabolisme du glycogène on va avoir :

- La **glycogène phosphorylase** qui joue un rôle important pour la dégradation
- On a également la **glycogène synthase** qui est importante pour la synthèse

Comment se fait exactement cette régulation réciproque ?

On vient de voir que le **glucagon**, par la PKA et la phosphorylase kinase va induire la phosphorylation de la glycogène phosphorylase et donc favoriser la dégradation du glycogène. Elle va également induire la phosphorylation de la glycogène synthase.

Ces deux enzymes sont **phosphorylées**, pour autant :

- o La **glycogène phosphorylase** sera ACTIVE (GGL active)
 - o MAIS la **glycogène synthase** sera INACTIVE (GGG inactive)
- ⇒ On est donc dans le sens de la dégradation de glycogène (*normal glucagon = veut + de glucose*)

A la moitié champion !

**ATTENTION : PHOSPHORYLATION NE RIME PAS TOUJOURS AVEC ACTIVATION ET A L'INVERSE
DEPHOSPHORYLATION NE RIME PAS TOUJOURS AVEC INACTIVATION**

Dans la situation inverse, **en présence de fortes concentrations en glucose** :

- On veut stocker le glucose sous forme de glycogène et surtout pas aller libérer du glucose
- **L'insuline** va aller réguler :

- o Les **protéines phosphatases**
- o Les **phosphodiesterases** pour aller induire d'une part la déphosphorylation des enzymes et diminuer la concentration en AMPc

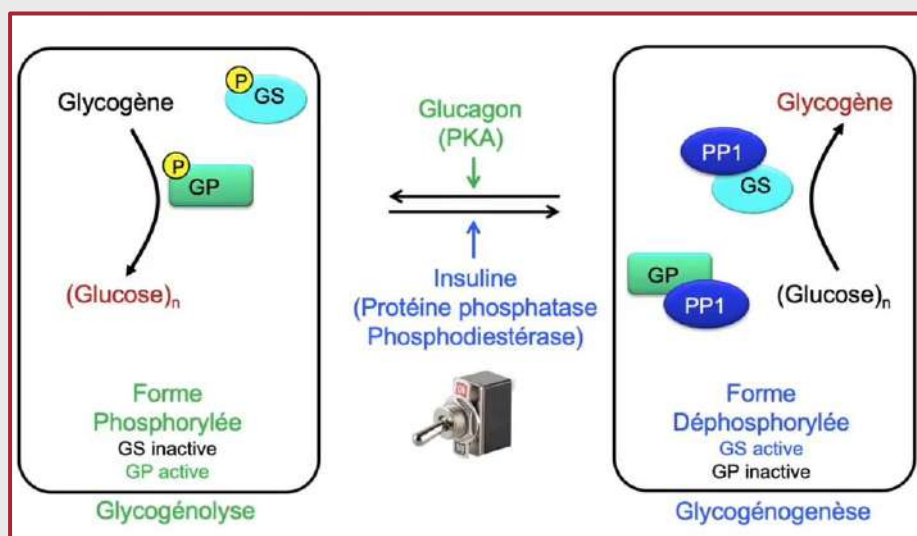
(une phosphodiesterase est une enzyme hydrolysant les liaisons phosphodiester, bref c'est une hydrolase qui doit couper les AMPc ?)

Donc on va avoir déphosphorylation de :

- o La glycogène phosphorylase
- o La phosphorylase kinase
- o La glycogène synthase

Tout ça dans le but d'aller bloquer la GGL et d'aller favoriser la GGG donc favoriser la synthèse de glycogène *(normal parce que l'insuline = veut – de glucose)*

Petit schéma pour ceux que ça intéresse



B) Glycolyse/Néoglucogénèse (FOIE)

Il s'agit de 2 voies réciproques qui ont un certain nombre de réactions communes et certaines réactions qui sont spécifiques à la GL ou à la NGG. Ces dernières seront des réactions irréversibles qui peuvent avoir des points de régulation.

Si on s'intéresse au point de régulation entre le F6P et le Fructose 1,6BisP *#Rappel*

- **Dans le sens de la GL (avec l'insuline)** : on va venir phosphoryler le F6P en F1,6BiP. L'enzyme qui catalyse cette réaction est la PhosphoFructoKinase 1 (PFK1).

- **Dans le sens de la NGG (avec le glucagon)**, c'est une autre enzyme qui catalyse aussi une réaction irréversible et qui s'appelle la : Fructose 1,6 Bisphosphatase *(je vous vois : oui c'est bien 6 😊)*

- ➔ Dans la GL : on phosphoryle avec la phosphofructokinase 1
- ➔ Dans la NGG : on déphosphoryle avec la fructose 1,6 Bisphosphatase

On retrouve un point de régulation important par **L'INSULINE** et le **GLUCAGON**

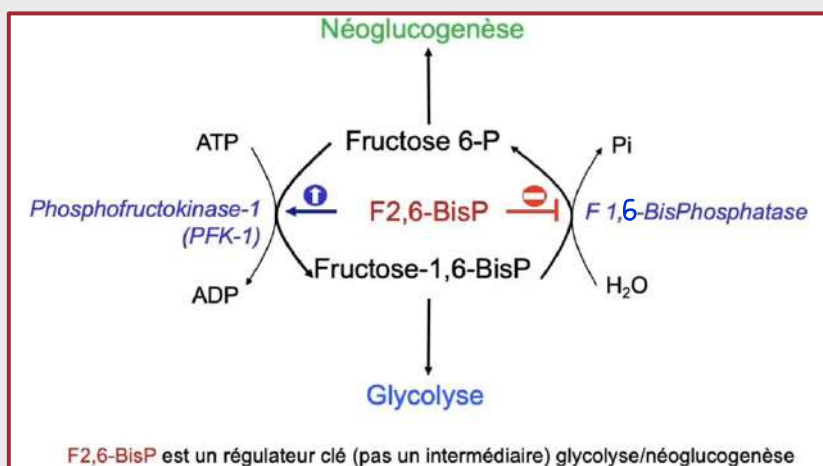
Cette régulation ne se fait pas de manière directe : l'insuline et le glucagon ne viennent pas phosphoryler ou déphosphoryler la PFK1 ou la F1,6Biphosphatase mais ces hormones vont réguler la concentration en F2,6BiP *#GrosRecapIncoming, une révision de la régulation de la GL ça fait pas de mal !*

La molécule de F2,6BiP est un **régulateur** clef de la NGG et la GL
Il ne s'agit **PAS** d'un intermédiaire direct de la GL,
mais il va être synthétisé pour venir réguler ces voies

Le F2,6BiP est synthétisé par la
PhosphoFructoKinase2 (PFK2)

La PFK1 est dans la GL alors que la
PFK2 est l'enzyme qui permet de
synthétiser du Fructose2,6BiP

Cette molécule va être comme un
régulateur allostérique, qui va
permettre de réguler : GL-NGG



**La PFK2 va venir phosphoryler le F6P
mais à ce moment-là, on n'aura pas du F1,6BP mais du F2,6BiP**

La particularité de PFK2 c'est que c'est une enzyme bifonctionnelle = qui a 2 activités enzymatiques :

- o Une activité Kinase
- o Une activité Phosphatase

Ces 2 activités sont portées par la même protéine

- ➔ La PFK1 n'a qu'une seule activité enzymatique vs la PFK2 a 2 activités enzymatiques

➤ **Lorsqu'on est dans le sens de la GL**

On a besoin de phosphoryler le F6P en **F2,6BiP** qui est un régulateur allostérique **positif** pour la **GL** ; la PFK2 est donc active (activité kinase et forme déphosphorylée par les PP-1). Cette régulation est spécifique du **FOIE**. La PFK2 est présente **UNIQUEMENT au niveau du foie** et ce métabolisme de régulation par cette enzyme bifonctionnelle est vraiment très spécifique et très particulier.

*T'AS COMPRIS ? La PFK-2 dans LE **FOIE** : F-O-I-E, the **liver** folks*

*Quel va être le signal qui va dire
si on a une activité kinase ou une activité phosphatase ?*

C'est un signal par **phosphorylation** (*#ModificationCovalente*),
c'est là que **L'INSULINE** et le **GLUCAGON** vont jouer un rôle.

➤ Lorsqu'on est dans le sens de la NGG

Présence de **glucagon** car on veut synthétiser du glucose DONC surtout pas avoir de F2,6BiP (*qui est un effecteur positif de la Glycolyse*)

Le **GLUCAGON** va activer la prot G → Adénylate Cyclase → AMPc → **PKA** → La phosphorylation de la PFK2 = PFK2 sous sa forme phosphorylée et son activité phosphatase

#LesContraireS'attirent

Le PFK2 déphosphoryle le F2,6BiP en F6P
On restitue du F6P important pour la NGG

➤ Lorsqu'on est dans le sens de la GL *#RAPPELencoreetencore*

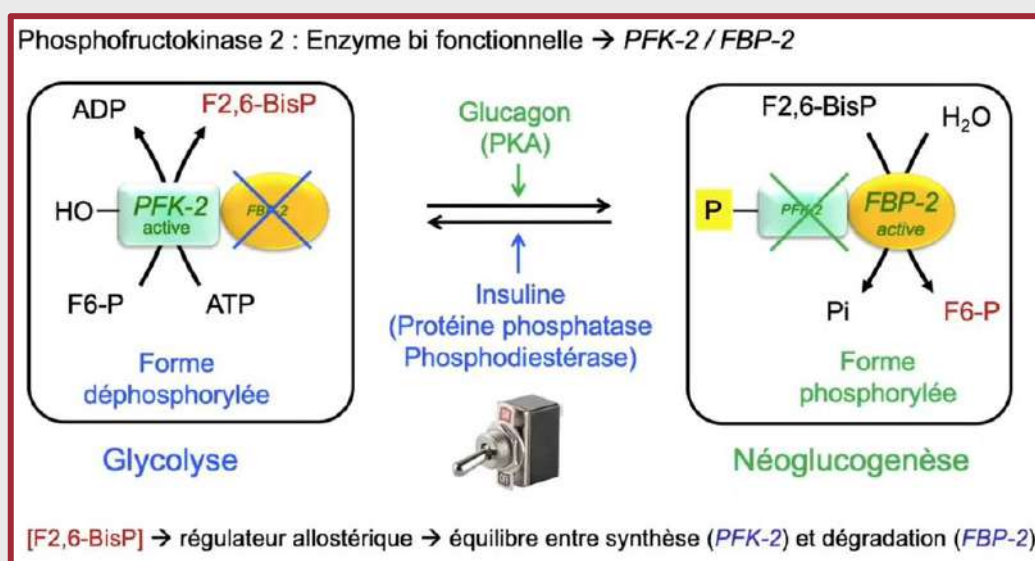
On veut avoir l'activité Kinase de la PFK2 qui soit active pour obtenir du F2,6BiP

L'INSULINE va venir, par l'activation d'une **protéine phosphatase** et de **phosphodiesterase** permettre de diminuer la phosphorylation de la PFK2 :

- Directement par les phosphatases
- Indirectement par les

Phosphodiesterases qui vont diminuer la concentration en AMPc et diminuer l'activité de la PKA

L'insuline induit la déphosphorylation de la PFK2, c'est son activité kinase qui va être active et donc à partir du F6P on va faire du F2,6BiP



petite diapo de rappel mes loulous

On voit donc ici encore un exemple de régulation spécifique et réciproque entre l'insuline et le glucagon, phosphorylation – déphosphorylation pour aller :

- o Soit dans le sens de la production du glucose via le **GLUCAGON** (on phosphoryle)
- o Soit dans le sens de la GL par **L'INSULINE** (on déphosphoryle)

La particularité ici qui en fait la complexité, c'est que cette PFK2 elle a 2 activités enzymatiques (kinase et phosphatase) : *et c'est reparti pour un tour*

o Quand PFK2 est phosphorylée, c'est l'activité phosphatase qui fonctionne, on déphosphoryle le F2,6 BisP en F6P et donc on fait de la NGG puisqu'on a diminuer la concentration en F2,6BiP

o Quand PFK2 est déphosphorylée, c'est l'activité kinase qui fonctionne, on phosphoryle le F6P en F2,6BiP qui est un régulateur allostérique positif pour la GL. En même temps, il va aller inhiber l'enzyme de la NGG et donc bloquer l'activité phosphatase.

Quand on produit du F2,6BiP :

- On active la GL
 - On inhibe la NGG
- ➔ On a toujours cette régulation réciproque

Finalement quand on a le glucagon, comme on va diminuer le F2,6BisP : on aura plus de production de ce régulateur allostérique, on va lever l'activation sur la PFK1, et lever l'inhibition sur la phosphatase et donc aller dans le sens de la NGG.

IV. Organes clés de la régulation de la glycémie

C'est reparti pour des rappels yaaaay tuez-moi

A. Régulation GGG/GGL dans le FOIE

Situation post-prandiale

On a un apport alimentaire, une forte concentration en glucose

Ça va induire un signal au niveau du pancréas endocrine et on va sécréter de **L'INSULINE** par les cellules β

L'insuline va aller jouer sur **les cellules hépatiques** au niveau du récepteur spécifique : le but étant d'aller utiliser le glucose

L'insuline :

- Active la Protéine **Phosphatase** (PP-1)
- Induit la **déphosphorylation** de la glycogène synthase et de la glycogène phosphorylase, donc de la phosphorylase kinase

➔ La GS sera active et la GP sera inactive

On a une double régulation réciproque qui permet d'activer la synthèse de glycogène et en même temps d'inhiber sa lyse.

L'insuline veut stocker le glucose sous forme de Glycogène et éviter la dégradation du glycogène

Situation post-absorptive

On s'éloigne des repas et on a besoin de rétablir une concentration en glucose normale

C'est le **GLUCAGON** qui va être sécrété par les cellules α du pancréas avec pour objectif d'aller dégrader rapidement du glycogène

Le glucagon :

- Active l'AMPc donc la **PKA**
- Inhibe les phosphatases
- Phosphoryle la GSynthase pour l'inactiver
- **Phosphoryle** la Phosphorylase kinase et la GP qui deviennent actives

B. Régulation de la GL/NGG dans le FOIE

Situation post-prandiale

- ❖ **L'INSULINE** va réguler la concentration en **F2,6BiP** puisqu'elle va aller **déphosphoryler la PFK2**

- ⇒ La PFK2 aura une **activité kinase active** et donc va permettre de **phosphoryler le F6P en F2,6BP**
- ⇒ Le F2,6BP **activateur** allostérique de la **PFK1 active la GL**
- ⇒ Le F2,6BP va inhiber la F1,6Biphosphatase et donc **inhiber la NGG**

On active une voie et on s'assure que la voie antagoniste est bloquée

- ❖ En plus, l'insuline va induire la déphosphorylation de la **pyruvate kinase** au niveau hépatique qui est la 2ème enzyme importante de la GL. Elle sera active et on sera dans le sens de la GL

On a un double contrôle : entrée-sortie par phosphorylation directement de la PK et par augmentation de la concentration du F2,6BiP qui est un effecteur allostérique positif pour la PFK1 et aussi on bloque la NGG

Situation post-absorptive

- ❖ Le **GLUCAGON** **phosphoryle** la PFK2, son **activité phosphatase** est **activée** et donc on a plus / **pas de production de F2,6BiP**

- ⇒ On lève l'activation de la PFK1, on va aller dans le sens de l'inhibition de la GL
- ⇒ On lève l'inhibition de la F1,6BiPase donc on favorise l'activation de la NGG

En même temps, le glucagon va induire la phosphorylation de la PK et donc inhibe la GL au niveau du flux sortant

On a bien (tout comme pour l'insuline), une régulation réciproque (insuline-glucagon), on active une voie et on inhibe la voie antagoniste pour s'assurer que l'on va dans le sens souhaité.

C'est-à-dire, pour ici, la dégradation du Glycogène et surtout pas en synthétiser.

On veut produire du glucose et surtout pas l'utiliser.

Rappel : La PFK1 et la pyruvate Kinase sont les deux enzymes clés spécifiques de la GL qui catalysent des réactions irréversibles. La PFK1 à l'entrée de la GL et la Pyruvate Kinase en sortie.

B. Dans le Muscle

Situation post-prandiale

On est en présence **D'INSULINE**, le muscle favorise la captation de glucose dans le muscle puisque dans le muscle, on a présence de l'isoforme **GLUT4** qui permet le transport de glucose à l'intérieur de la cellule au niveau de la membrane.

Cet isoforme GLUT4 voit son expression à la membrane, en présence d'insuline, augmenter *cf intro métabo*

En présence d'insuline, on fait rentrer plus de glucose dans la cellule musculaire. Ce qui n'est pas le cas au niveau hépatique → On n'a PAS de régulation de l'entrée de glucose dans la cellule hépatique

L'insuline favorise l'entrée de glucose **dans la cellule musculaire** et en plus on va aller favoriser le stockage sous forme de glycogène :

- Activation des phosphatases
- Déphosphorylation de la GS, activée (activation de la GGG)
- Déphosphorylation de la GPhosphorylase, inactive (inhibition de la GGL)

Situation post-absorptive

On est plutôt dans une situation de **contraction musculaire** essentiellement pour le muscle dans ce cas musculaire on va plutôt parler de sécrétion **d'ADRENALINE**

On n'a pas d'insuline qui vient réguler les transporteurs GLUT4

Ce qu'on veut faire, c'est dégrader du glycogène car on veut apporter des substrats pour produire de l'énergie.

L'adrénaline va aller, par la même voie AMPc, PKA induire la phosphorylation :

- o De la GS → inactive
- o De la GP → active
- o De la Phosphorylase Kinase → active

⇒ On est bien dans le sens de la dégradation du glycogène

Au niveau de la GL : on n'aura **PAS d'inhibition de la GL musculaire par l'adrénaline**

Bien que l'adrénaline active la même voie que le glucagon (AMPc, PKA), on n'aura pas de régulation de la PK car on n'est pas dans les mêmes objectifs de cellule et donc l'isoforme de la Pyruvate Kinase au niveau du muscle est différent de l'isoforme de la PK au niveau hépatique

Pour ceux qui sont concentrés, ça vous dit quelque chose la phrase :

« **PAS DE REGULATION COVALENTE AU NIVEAU DE LA PYRUVATE KINASE MUSCULAIRE** »

Quand on a **L'ADRENALINE**, ce qu'on veut c'est aller produire de l'énergie, on veut dégrader le glycogène, non pas pour libérer du glucose dans le sang mais pour l'utiliser pour un besoin énergétique

V. Homéostasie glucidique

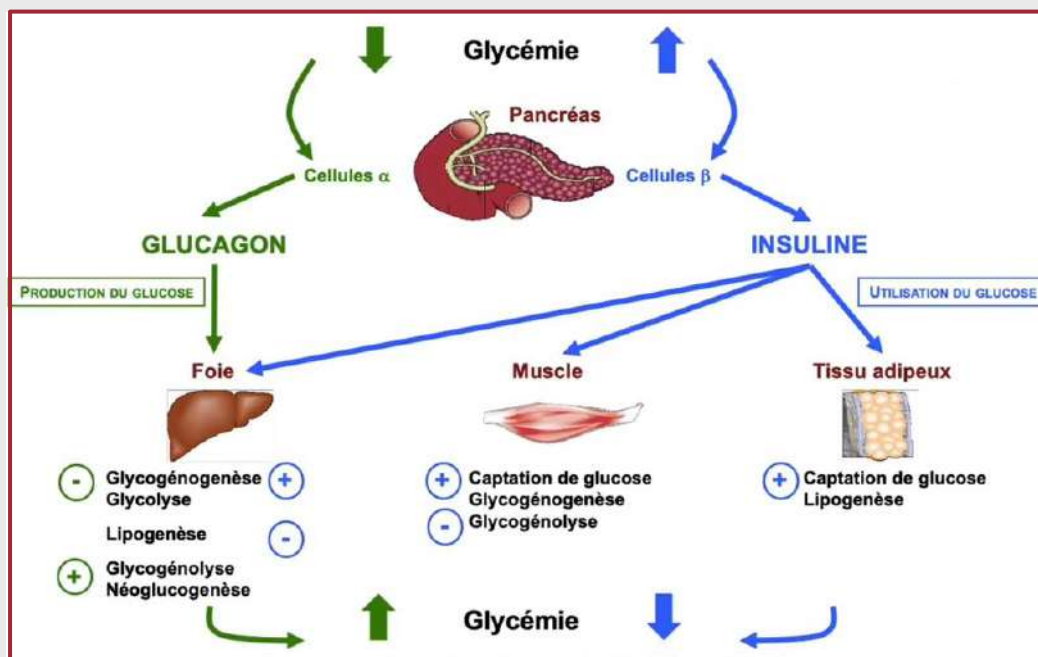
Aka énième rappel, récap, répétition, j'espère vraiment de tout cœur que vous avez compris

Si on a une diminution de la glycémie

- C'est un signal au niveau du pancréas
 - Sa partie endocrine = les îlots de Langerhans plus précisément les cellules α vont sécréter du **GLUCAGON** dans le sang :
 - o Son objectif est d'aller induire la production de glucose
 - o Son site principal d'action est le **foie**
 - o Les cellules **hépatiques** expriment le récepteur du glucagon et vont induire une signalisation cellulaire :
 - Augmentation de la concentration en AMPc
 - Activation de la PKA
 - Ceci va entraîner l'activation des enzymes de la dégradation du glycogène et de la NGG
 - Le foie, en réponse au glucagon :
 - o Stimule la dégradation du glycogène
 - o Stimule la synthèse de novo de glucose
 - o Bloque la GL et bloque la GGL
- ⇒ On est donc sûr de rétablir la glycémie.

Si on a une augmentation de la glycémie

- Le pancréas répond en sécrétant de l'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans
- **L'INSULINE** a pour objectif d'utiliser ce glucose pour qu'on diminue la concentration de glucose dans le sang
 - ✚ Au niveau du **foie**, elle va aller :
 - o Bloquer tout de suite la dégradation du glycogène
 - o Bloquer la synthèse de novo de glucose
 - o Favoriser la synthèse de glycogène et l'utilisation de glucose par la GL
 - o Si les stocks de glycogène sont réapprovisionnés au niveau hépatique, elle va stimuler la lipogenèse. On aura transformation du glucose en AG et en TG pour être stocké.
 - ⇒ On s'assure de vraiment diminuer cette concentration du glucose dans le sang, en jouant au niveau hépatique mais également au niveau du muscle et du TA :
 - ✚ Au niveau du **muscle** et du **TA**, l'insuline va stimuler la captation de glucose en stimulant l'expression de **GLUT 4** transporteur de glucose à la membrane
 - ✚ Au niveau du **muscle**, l'insuline va :
 - o Stimuler la synthèse de glycogène
 - o Bloquer sa dégradation
 - ✚ Au niveau du **TA**, elle favorisera la lipogenèse pour venir stocker le glucose sous forme de TG



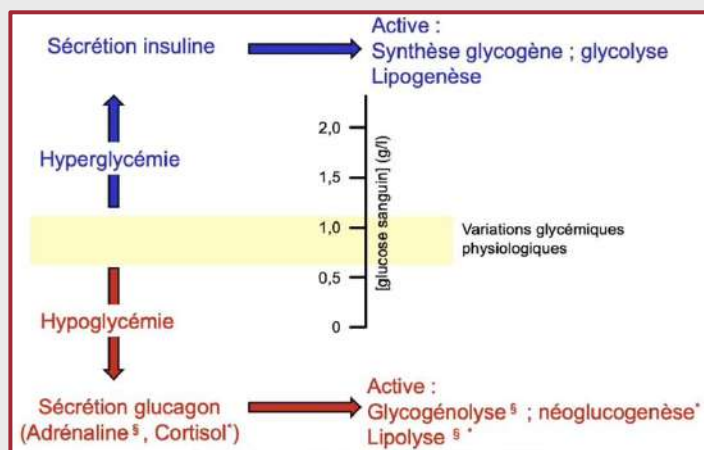
On a vraiment une régulation réciproque entre l'insuline et le glucagon pour maintenir une concentration de glucose dans le sang normale quand on est juste après un repas ou quand on s'éloigne des repas en période interprandiale.

L'objectif est de maintenir une concentration de glucose pour éviter d'être dans des situations d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie.

Donc l'insuline et le glucagon est le 1^{er} important /principal couple mais on a aussi vu un relais Adrénaline-Cortisol comme hormones de contre régulation qui vont jouer un rôle important pour soutenir dans des situations de stress ou de jeun éloigné.

Importance de l'homéostasie glucidique

L'objectif de maintenir ces concentrations en glucose, d'avoir cette homéostasie glucidique avec les concentrations qu'on a pu voir, déterminées à jeun c'est parce que si on est plus capable de maintenir ces concentrations en glucose dans le sang on va être dans des situations pathologiques.



- Si on descend la concentration en glucose dans le sang : on est en **hypoglycémie** :
 o L'hypoglycémie peut avoir des conséquences dramatiques rapidement : si votre cerveau n'a pas un apport suffisant en glucose on peut aller jusqu'à des situations de coma

- Lorsqu'on est dans des situations **d'hyperglycémie** ça peut entraîner :
 o Du diabète
 o Ou si on a des déficiences en enzymes du métabolisme glucidiques on aura aussi des pathologies associées comme le diabète MODY ou sur le métabolisme du glycogène, des glycogénoses.

Ces pathologies seront abordées dans un autre chapitre (*interconversion des oses notamment*)

FINITO PIPO

QUE DES REPETITIONS DANS CE COURS JPP D'AVOIR ECRIT 1000 FOIS QUE L'INSULINE SE DECLENCHE APRES UN REPAS CHEZ MAMIE

Je n'ai jamais appris par cœur toute la partie régulation réciproque sauf les cascades de signalisation : Adénylate kinase → AMPc → PKA entre autres CAR c'est de la logique, si vous savez ce que fait telle voie et que le glucagon est une hormone hyperglycémiante et l'insuline hypoglycémiante (je l'ai dit, répété 10000 fois), vous pouvez réfléchir tout seul.

Exemple : Si on a peu mangé → on veut + de glucose dans le sang → on sécrète du glucagon (HYPER) → on veut favoriser la NGG et la GGL → Glycogène phosphorylase activée // Glycogène Synthase inactivée

Tadaa 2 pages résumées en 2 lignes, c'est pour ça que j'espère que vous ne passez pas 2h sur ce cours !

+++glucagon = PKA = Phosphorylation ET insuline = PP-1 = Déphosphorylation +++

*Dédicace à ma maman,
à mon papa,
à ma petite-sœur qui se maquille
beaucoup trop à 13 ans
et à mon petit frère de 9 ans qui
utilise trop le mot « mec »*

*Dédicace à Jéjé le sang de la
veine qui n'est toujours pas en
médecine (une réorientation
s'impose) mais qui a sa place
dans les fiches de bioch (quel
chanceux !)*

Dédicace à Bryan le GOAT

*Dédicace à Lou aussi douce que
les glucides*

Dédicace au Tutorat

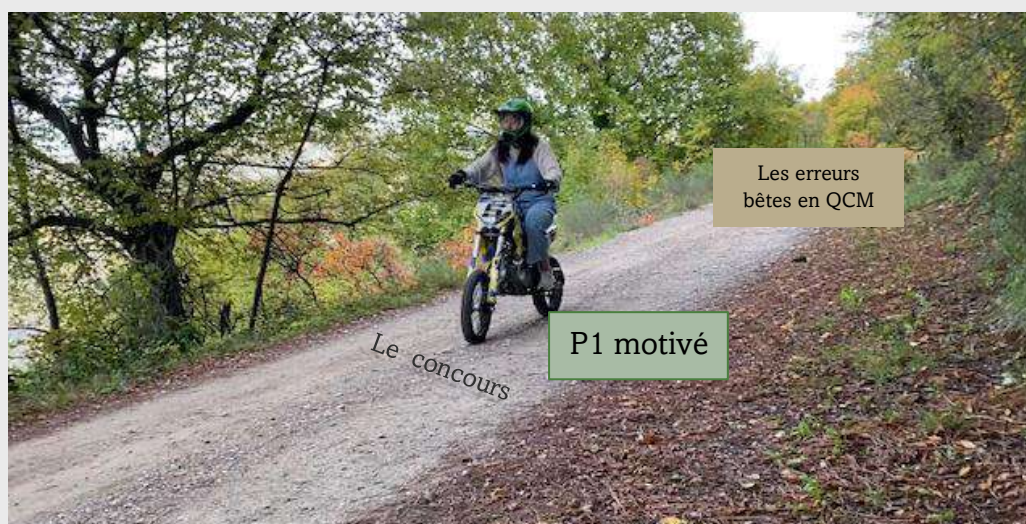
*Dédicace à toi qui bosse la
biochimie, j'espère que nous,
tuteurs, avons pu t'aider et que
l'année prochaine en tant que P2
tu défendras cette matière contre
vents et marées*

*Dédicace à mes poulains : je
vous vois*

*Dédicace à la vie (parce que c
kool)*

*Je vous souhaite bon courage
pour l'EB et plein d'amour*

*Oui c'est
moi sur la
(mini) cross*



*Qu'est-ce
que tu vas
faire ?*

Ma dernière *C'est un clap de fin pour moi, c'était avec grand plaisir que de faire ces fiches pour égayer la bioch'*
J'espère vous avoir servi en tout cas : <3 Love <3 signée *TranSa Minh Xhase*