

Régulation de la glycémie

Fiche récap des points que j'estime important parce que 18 pages c'est beaucoup

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**

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 **lipogenèse** en Acide Gras (**AG**) et donc en TG (*parce que un TG = 1 Glycérol + 3 AG*)
- Les lipides sont stockés en **triglycérides** (TG)

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

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)

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 : baaah t'as plus d'enzyme donc plus d'activité #Logik</i>

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 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 et surtout ceux qui sont gluco-dépendants (= besoin forte concentration glucose) comme les **cellules du cerveau**.

Cette glycémie est déterminée dans une situation de jeun (+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 et le glucagon**

→ Ces deux hormones ont un rôle antagoniste et sont toutes les deux sécrétées par les îlots de Langerhans du **PANCREAS**, ce dernier est une glande dite mixte = fonction endocrine et exocrine

Une partie **endocrine** :

- Représente 2% du pancréas
- Correspond aux îlots de Langerhans
- Va sécréter des hormones au niveau du sang

Une partie **exocrine** :

- Plus importante en %
- Va sécréter un certain nombre d'enzymes importantes pour la digestion
- Ces enzymes sont sécrétées dans des canaux

- **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
 - A l'inverse, l'insuline **va inhiber** la **glycogénolyse** et la **néoglucogénèse**
- ⇒ Tout cela pour **diminuer la concentration de glucose**

L'insuline (hormone **polypeptidique**) est synthétisée et sécrétée par les cellules **β** des îlots de Langerhans du pancréas endocrine

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
 - A l'inverse, le glucagon **va inhiber** la **glycogénogénèse** et la **glycolyse**
- ⇒ Tout cela pour aller **produire du glucose**

Le **glucagon** (hormone **polypeptidique**) est synthétisé et sécrété par les îlots **α** de Langerhans du pancréas endocrine *glucAgon <=> cellules Alpha*

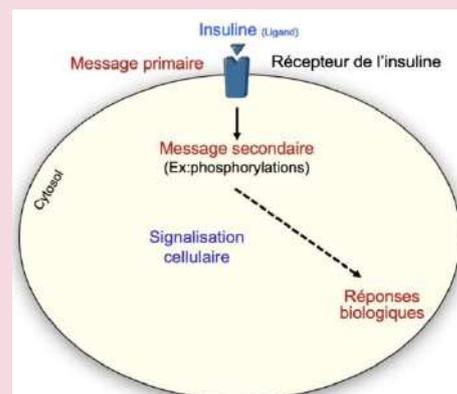
C'est une hormone HYPERglycémiant

A) L'insuline

L'insuline est sécrétée lorsqu'on a **un niveau important de glucose**. On dit que c'est une hormone hypoglycémiant mais seulement en situation de glycémie élevée (*si la glycémie est normale, l'insuline ne va pas l'abaisser*)

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.



B) Les hormones contre-régulation

A. LE GLUCAGON

Le **GLUCAGON** est une hormone contre-régulatrice par rapport à l'insuline, elle sera sécrétée en condition de faible glycémie/post-absorptive/jeune ayant donc une action « **HYP**ERglycémiant » (*que quand la glycémie est faible*)

Comme toutes les hormones, le glucagon va aller agir sur des cellules-cibles principalement au niveau du récepteur (*récepteur à 7 domaines transmembranaires*) des cellules hépatiques qui va le reconnaître et induire la signalisation dans la cellule

Le glucagon 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)

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*)

- 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 hyperglycémiant*) 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
- Stimule la **NGG** et la **lipolyse**

Niveau faible en glucose = Condition post-absorptive/ de jeune

- ⇒ Sécrétion de **glucagon** ou d'**adrénaline** par différentes cellules
- ⇒ Fixation glucagon/adrénaline à des récepteurs à 7 *domaines transmembranaires*
- ⇒ Voie de l'AMPc activée :
 - Protéine G active **Adénylate cyclase**
 - **AMPc synthétisée** à partir d'ATP
- ⇒ Fixation AMPc – sous-unités régulatrices de la Protéine Kinase A
- ⇒ Sous-unités catalytiques de la **PKA actives**
- ⇒ **Phosphorylation** d'autres enzymes

Niveau élevé en glucose = Condition post-prandiale

- ⇒ Sécrétion d'**insuline**
- ⇒ Fixation de l'insuline à des récepteurs à *activité kinase*
- ⇒ **Activation** de phosphatases notamment la protéine phosphatase 1 (**PP-1**) et de **phosphodiesterases**
- ⇒ **Déphosphorylation** d'autres enzymes et **diminution** de la concentration en **AMPc**

III/ Point de régulation réciproque

A) Glycogénolyse / Glycogénogénèse

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

Le **glucagon** va avoir pour objectif de stimuler la **GGL** et inhiber la **GGG**

La PKA (*qui est donc active grâce à la cascade de signalisation induite par le glucagon écrite ci-dessus*) va phosphoryler :

- ⇒ la **phosphorylase kinase** (PhK) qui elle-même phosphoryle la **glycogène phosphorylase**
 - GP ACTIVE = GGL ACTIVE
- ⇒ la **glycogène synthase**
 - GS INACTIVE = GGG INACTIVE

→ Double régulation réciproque : **✗** GGL + **+** GGG = dans le sens de la dégradation du glycogène

L'insuline va avoir pour objectif de stimuler la **GGG** et inhiber la **GGL**

La protéine phosphatase 1 (PP-1) va déphosphoryler :

- ⇒ la **phosphorylase kinase**
- ⇒ la **glycogène phosphorylase** (enzyme clef de la GGL qui donne du G1P *n'est-ce pas !*)
 - GP INACTIVE = GGL INACTIVE
- ⇒ la **glycogène synthase**
 - GS ACTIVE = GGG ACTIVE

→ Double régulation réciproque : **+** GGL + **✗** GGG = dans le sens de la dégradation de glycogène

Vous comprenez qu'il existe donc une régulation réciproque par l'insuline/glucagon sur la GGL/GGG car une des 2 voies ne peut pas être active en permanence

B) Glycolyse / Néoglucogénèse

Il s'agit de 2 voies réciproques ayant un certain nombre de réactions communes mais aussi spécifiques à la GL ou NGG

Ces dernières seront des réactions irréversibles qui peuvent avoir des points de régulation

On va s'intéresser au point de régulation entre le F6P et le Fructose 1,6BisP

#Normalement t'es au point donc tu peux passer mais un rappel ça fait jamais de mal

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 **seulement dans le FOIE**. Ce n'est pas un intermédiaire direct de la GL mais un **régulateur** clef de la NGG et la GL

Le F2,6BiP est synthétisé par la **PhosphoFructoKinase2** (PFK2) qui est une enzyme **bifonctionnelle** *à ne pas confondre avec la PFK-1*

PFK-1 : F6P → F1,6BP (GL)

Fructose 1,6 Bisphosphate : F 1,6 BP → F6P (NGG)

PFK-2 phosphorylé/phosphatase : F2,6BP → F6P (régulateur de la GL et de la NGG)

PFK-2 déphosphorylé/kinase : F6P → F2,6BP (régulateur de la GL et de la NGG)

Le **GLUCAGON** va avoir pour objectif de stimuler la NGG et inhiber la GL
DONC surtout pas avoir de F2,6BiP
(qui est un effecteur positif de la Glycolyse)

Glucagon → prot G → Adénylate Cyclase
→ AMPc → **PKA** → phosphorylation de la PFK2 → PFK2 sous sa forme phosphorylée et son activité **phosphatase**

#LesContrairesS'attirent

Le PFK-2 déphosphoryle le F2,6BiP en F6P
On restitue du F6P important pour la NGG

L'**INSULINE** va avoir pour objectif de stimuler la GL et inhiber la NGG
DONC produire du F2,6 BiP
(toujours effecteur positif de la GL)

Insuline → **Protéine Phosphatase 1 + Phosphodiesterase** → PFK2 sous sa forme déphosphorylée et activité **kinase** +
Diminution de l'AMPc = Diminution de l'activité de la PKA

#LesContrairesS'attirent

La PFK-2 phosphoryle le F6P en F2,6BiP :
effecteur positif de la glycolyse

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*

On voit encore ici un exemple de régulation spécifique et réciproque entre l'insuline et le glucagon/ phosphorylation – déphosphorylation

Soit la GL est stimulée soit c'est la NGG

IV. Cas particulier : Régulation de la glycémie dans le **MUSCLE**

oui c'est moche mais au moins vous l'avez vu 😊

Situation post-prandiale

INSULINE sécrétée → Augmentation de l'expression de GLUT 4 à la membrane du muscle
→ Favorisation de la captation du glucose vers l'intérieur de la cellule musculaire mais aussi

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

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

Situation post-absorptive

En fait, 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

L'ADRENALINE va aller, par la voie AMPc, activer la PKA pour induire la phosphorylation :

- De la GS → inactive
 - De la GP → active
 - 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'ADRENALINE**

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 de **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 ou Conclusion

Si on a une diminution de la glycémie

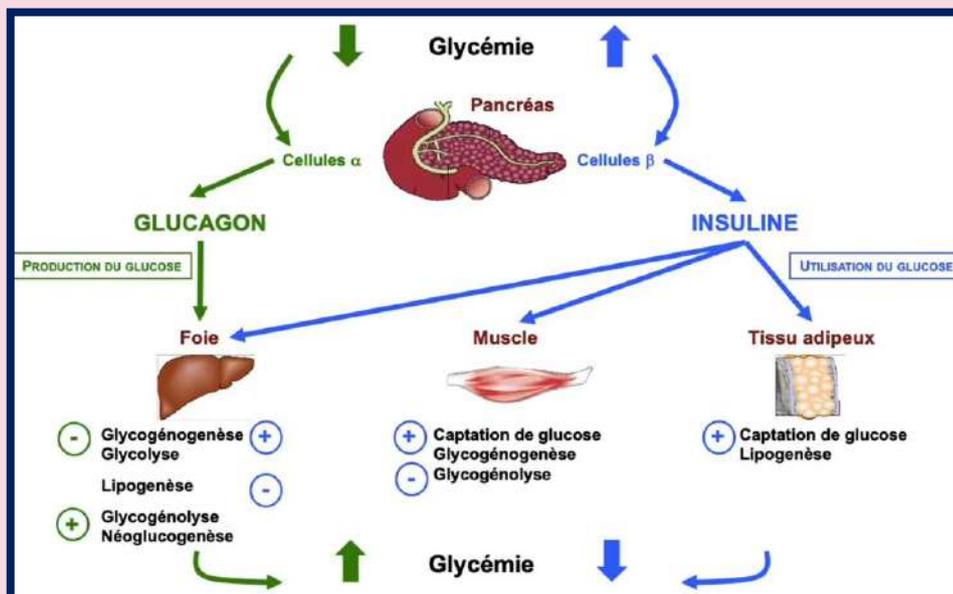
- C'est un signal au niveau du pancréas
 - Sa partie endocrine = les îlots de Langerhans plus précisément les cellules α vont sécréter du **GLUCAGON** dans le sang :
 - o Son objectif est d'aller induire la production de glucose
 - o Son site principal d'action est le foie
 - o Les cellules **hépatiques** 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 glycoséses.

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

Comme promis, je vous ai fait une fiche récap et avec amour !

On passe de 18 pages à 9 pages si c'est pas beau ça !

Comment ?

Juste en enlevant les répétitions, les schémas, les belles phrases de la prof et en raccourcissant les explications parce que j'estime que c'est la base ou c'est juste ce que l'on vient de voir 😊 Lisez 1 fois ou 2 fois la fiche complète et vous verrez que c'est des trucs que vous connaissez déjà (si vous avez bossé les régulations 😊) Bref, je vous fais de gros bisous, vous donne toute ma force pour cette fin d'année, vous êtes des warriors <3