

## I- Rappels :

**Homéostasie métabolique** = état physiologique où les concentrations des métabolites sont maintenues constantes par des mécanismes de régulation agissant sur des tissus de l'organisme.

### 1) Concepts généraux :

Les voies de biosynthèse (**anabolisme**) et de dégradation (**catabolisme**) sont presque toujours distinctes.

Il existe une **compartmentation des voies métaboliques** :

- la partie importante du **catabolisme** (Acétyl-CoA  $\Rightarrow$  CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O) sera strictement **mitochondriale**.
- les grandes **voies anaboliques** siègeront au sein du **cytosol**.

- **NAD<sup>+</sup> / NADH + H<sup>+</sup>** = Cofacteur essentiel des réactions **cataboliques**. Il intervient dans des réactions **d'oxydation** de substrat.

- **NADP<sup>+</sup> / NADPH + H<sup>+</sup>** = Cofacteur essentiel des réactions **anaboliques**. Il intervient dans des réactions de **réduction** de substrats.

- Les grandes voies métaboliques convergent vers **l'Acétyl-CoA = principal carrefour métabolique** de l'organisme.

### 2) Réserves énergétiques :

**- Les glucides = glycogène :**

2/3 musculaire : usage spécifique à la cellule, pas pour la normoglycémie.

1/3 hépatique : usage général, maintien normoglycémie.

Réserves musculaires épuisées en 48h de jeûne ou 30 min d'exercice.

**- Les lipides = TG du tissu adipeux (TA) :**

Molécules qui ont les plus fort HPE.

Molécules hydrophobes (amphiphiles exactement), faible densité (chylomicrons, LDL).

Plus difficile à mobiliser (effort > 30min, jeûne prolongé)

Si jeûne prolongé : AG  $\rightarrow$  Acétyl-CoA  $\rightarrow$  Corps Cétoniques (CC).

**- Les protéines musculaires :**

2/3 de poids en eau

Dans les conditions physiologique : non impliquées dans métabolisme énergétique. Elles ont d'autres fonctions (Ez, protéines de structure...)

Peu ou pas utilisées comme substrat énergétique. Utilisées seulement si :

-> **prise alimentaire très riche en protéines,**

-> **jeûne prolongé depuis longtemps.** (Pour maintenir la normoglycémie et approvisionner les érythrocytes et le cerveau en glucose, on ira puiser dans les protéines pour pourvoir les cellules hépatiques en substrat de la NGG.)

### 3) Les molécules énergétiques :

Les **glucides et leurs métabolites** : **glucose, lactate, glycérol**

Les **lipides** circulent sous 3 formes :

**- AG et/ou AGNE (AG Non Estérifiés) = AGL (AG Libres):**

Circulent liés à l'albumine.

**- CC :**

Formés par le foie à partir des AG lors du **jeûne prolongé**.

Peuvent être oxydés au niveau du **cerveau**, du **rein** et du **muscle**.

Franchissent la barrière hémato-encéphalique.

Utilisés à l'état physio au niveau du SNC pour apporter des substrats de la lipogenèse  $\rightarrow$  Cerveau riche en AG malgré la barrière hémato-encéphalique !

**- Triglycérides (TG) :**

Formes de **stockage des AG** non utilisés par l'organisme.

Les **chylomicrons** formés dans l'intestin en période post prandiale (PP).

Les lipoprotéines (**VLDL**) produites au niveau du foie.

## II- Métabolisme intégré :

### 1) Fonctions métaboliques des différents organes :

**- Le foie :** Organe central de **régulation** de l'homéostasie des métabolites dans le corps humain.

Une fois transitées par le foie, les molécules vont être apportées par la circulation sanguine vers des lieux de stockage (muscle pour le glucose, TA pour les AG) jusqu'à ce que l'organisme fasse appel à elles pour produire de l'énergie.

L'intervalle de concentration de la glycémie est relativement étroit : **0,9 à 1,05 g/L.**

- **Le TA** : fonction de **stockage d'énergie** sous forme de TG. Mais surtout **ORGANE ENDOCRINE** essentiel dans le contrôle de l'homéostasie des AG.

Le **TA** a donc cette double fonction :

- **stocke les AG** et les met à disposition des tissus qui en auront besoin.
- **sécrète des adipokines** qui interviennent directement dans la régulation du métabolisme énergétique.

En plus, ce tissu adipeux va sécréter des **cytokines pro et anti-inflammatoires**.

**Adaptation métabolique au jeûne** →  $\nearrow$  néoglucogénèse (NGG) + switch glucose vers AG comme source d'énergie.

**L'intestin** : absorbe les nutriments du bol alimentaire vers le système portal (SP) ou le système lymphatique (SL).

**Les systèmes portal et lymphatique** : Ces molécules simples (nutriments) vont converger vers le foie.

- via le **système portal**, on va transporter de l'entérocyte vers le foie, les molécules qui se déplacent librement (AA, glucides).
- via le **système lymphatique** pour les **chylomicrons** qui amènent les **AG** sous forme de **TG**.

**Le pancréas** : Secrète :

- le **glucagon** ( $\phi$   $\alpha$  des ilots de Langherans).
- l'**insuline** ( $\phi$   $\beta$  =  $\phi$  majoritaires des ilots de Langherans).

**Rappel** : le **SNC** et les **érythrocytes** ne peuvent pas utiliser les AG circulants comme fuel énergétique. Les **érythrocytes** car ils n'ont **pas de mitochondries**, le **SNC** à cause de la **barrière hémato-encéphalique**.

**Le SNC** : Le SNC va toujours avoir un **apport constant d'informations** qui va provenir de tous les organes périphériques. Il **va intégrer ces informations** et **libérer des commandes** qui vont participer au **maintien de l'homéostasie énergétique**.

Le **maintien du potentiel de membrane** coûte beaucoup d'énergie au SNC puisque toutes les infos se propagent par choc électrique.

## 2) Profil métabolique du SNC

Le cerveau ne possède **pas de forme de stockage d'énergie** → utilise au moins 120g de glucose / jour (= 60 à 70% de la consommation journalière).

Le glucose sanguin est apporté aux neurones via le système des **microcapillaires**.

**L'insuline n'a pas d'effet** sur le métabolisme glucidique du cerveau.

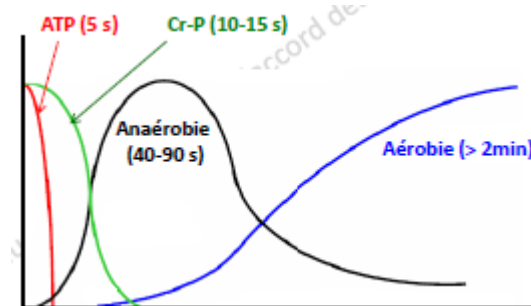
Dans des conditions physiologiques normales, le cerveau, à la différence des autres organes, **dépend exclusivement du glucose** pour fournir l'énergie nécessaire à la synthèse d'ATP.

Au cours du **jeûne** → **CC** se substituent au glucose.

## 3) Profil métabolique musculaire

20 à 80% de la production énergétique de l'organisme  
Réserve de protéines  
Réserve de glucose pour son propre usage.

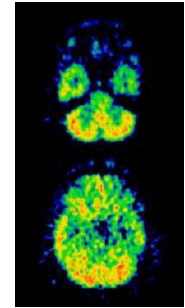
**Substrats énergétiques :**



- **Glucose** en présence d'**insuline**.
- **AG** dans les autres circonstances.

Les  $\phi$  musculaires doivent réaliser immédiatement un travail qui sera commandé par le SNC et elles peuvent réaliser ce travail sur des périodes longues. Il y a donc **plusieurs voies métaboliques** qui vont coexister au sein de la cellule musculaire :

- **consommation de l'ATP** (5s).
- **La créatine phosphate**. ATP-Cr Phosphate = **cycle alactique** (10-15s).
- **La voie anaérobie de dégradation du glucose** c'est la **glycolyse** (qui produira du lactate, 40-90s).
- **La dégradation aérobie**. (après 2min) *Que ce soit aérobie ou anaérobie, la dégradation se fera à partir des réserves énergétiques = le **glycogène**.*
- Les **dégradations des AG** (au bout d'une vingtaine de minutes.)



Le taux élevé du métabolisme du glucose sont représentatifs de l'activité cérébrale

Aspect intégré du métabolisme - Ronéo 4

- Activité faible et durable : utiliser essentiellement le **glucose** puis les **AGL**.

Mais si on est en phase post absorptive (PA) et manque de glucose : on va voir apparaître les **CC** dans la circulation sanguine et ces CC seront utilisés.

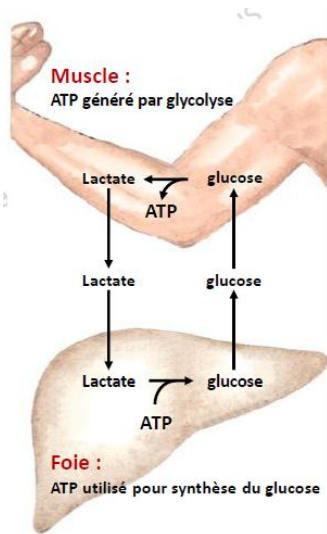
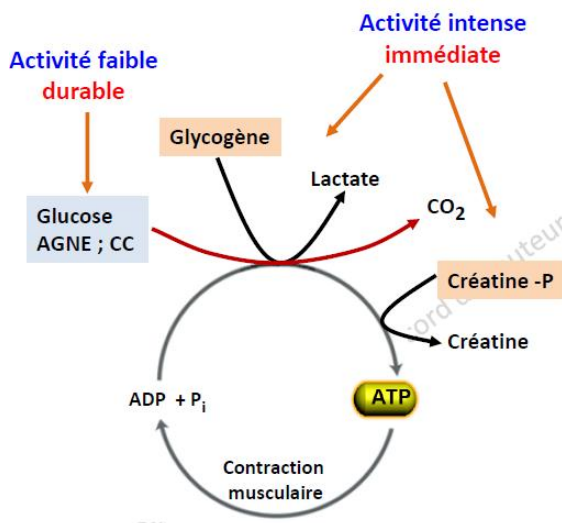
Cependant c'est rare que les  $\phi$  musculaires fassent appel aux CC. Il faut qu'on soit dans une **phase de jeûne déjà relativement importante**.

- Activité intense immédiate : **cycle alactique + glycolyse anaérobie** car le **cycle lactate-glucose** va se mettre en place.

**Cycle lactate-glucose = cycle de Cori** : le muscle va produire du lactate par la **glycolyse anaérobie**. Ce lactate va remonter au foie, il va régénérer du glucose qui sera à son tour utilisé par la  $\phi$  musculaire.

Si l'activité se poursuit dans le temps, on basculera de la glycolyse anaérobie à la **glycolyse aérobie**, puis les **AG** dès qu'ils seront en concentration suffisamment importante.

**Principaux fuels énergétiques** : glucose, AG, CC.  
**Glucose** utilisé pour activité intense immédiate → production de lactate (anaérobie).  
**AGNE** utilisés pour muscles au repos / muscle cardiaque (aérobie).



**Cycle des TG** : il permet la **circulation des AGNE et TG entre TA et foie**. Il permet un **turnover** entre la dégradation des TG en AG et la synthèse des TG à partir des AG en fonction de la concentration en AG libre associés à l'albumine ou en fonction de l'apport des AG exogènes.

**Double fonction du TA :**

- **Stocke et libère les AG** des adipocytes en réponse aux besoins métaboliques
- **Organe endocrine** qui sécrète des hormones peptidiques appelées **adipokines** impliquées dans l'intégration du métabolisme. Le TA est essentiel dans l'homéostasie énergétique : discussion avec le SNC pour la maîtrise de la prise alimentaire.

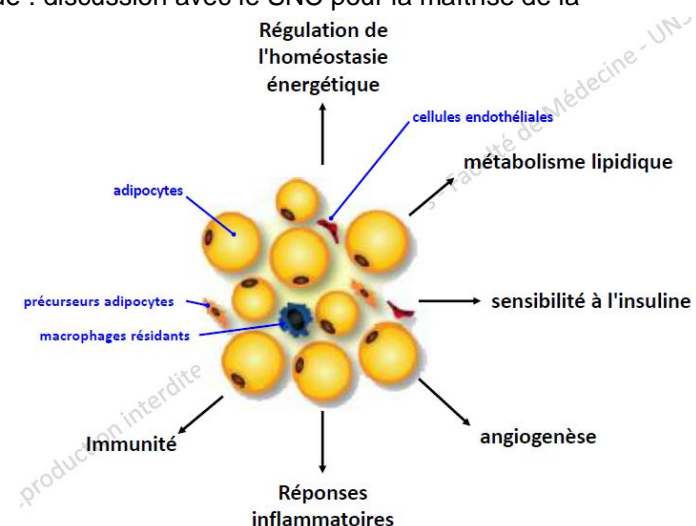
Le TA est constitué d'une population hétérogène de cellules où on va retrouver :

- **l'adipocyte mature** caractérisée par la goutte lipidique.

- **les pré-adipocytes** : précurseurs fibroblastiques attendant le signal pour se transformer en adipocyte et pouvoir stocker les TG qui vont arriver (obésité ++).

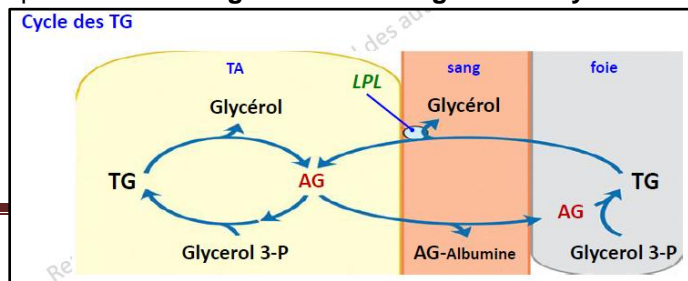
- **les cellules endothéliales** : le TA va être pourvu en O2 par le développement des cellules endothéliales → réseau sanguin.

- **les macrophages résidents** : très importants dans l'obésité et les conséquences pathologiques associées à l'obésité. L'adipocyte est soit atrophié, soit hypertrophié. Obésité → hypertrophie → mise en place d'une **communication paracrine** entre **macrophages résidents et adipocytes** → **transformation des macrophages résidents en macrophages pro-inflammatoires** → **syndrome inflammatoire associé à l'obésité** au niveau du TA.



**4) Profil métabolique de l'adipocyte**

Le **TA** est responsable de la **régulation inter-organes du cycle des TG**.



Rôles de l'adipocyte :

- il est **impliqué dans le métabolisme lipidique**.
- il participe à l'**augmentation de la sensibilité à l'insuline**. Il va apporter une molécule qui va synergiser l'effet de l'insuline.
- il participe à l'**angiogenèse** (développement de micro-capillaires qui vont servir à approvisionner en O<sub>2</sub> et en nutriments toutes ces φ).
- il participe à la **réponse inflammatoire** via les *macrophages résidents*.
- il participe à la **défense de l'immunité**.

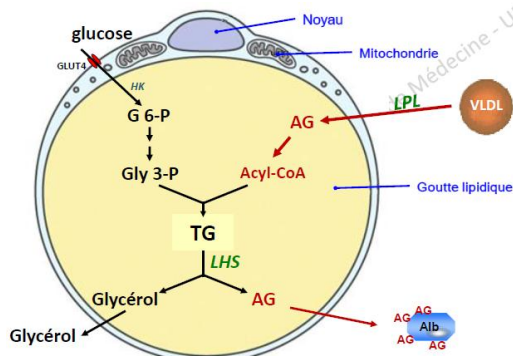
**Le TA (=tous les types de cellules précités), va participer à l'ensemble de la régulation de l'homéostasie énergétique.**

Première fonction :

**Stockage des TG** par activité de **lipogenèse** et **libération d'AG** associés à l'albumine dans la circulation sanguine par une activité de **lipolyse**.  
La **lipogenèse** est **insulino-dépendante**.

Les **TG** sont **libérés** sous forme d'AG quand l'insuline est basse.

- Sources d'énergie :**
- **Glucose** si insuline.
  - **AG** dans les autres circonstances.



Deuxième fonction : le TA comme organe sécrétoire

Les adipocytes matures vont sécréter des **adipokines**. Les principales sont :

- **la leptine : hormone de la satiété**. Le TA intervient dans la prise alimentaire via la synthèse et la sécrétion de leptine.
- **l'adiponectine : synergise l'effet de l'insuline**. Le TA peut augmenter la sensibilité à l'insuline au travers de l'adiponectine.
- **la résistine : antagoniste de l'adiponectine**. Participe à l'**augmentation de la résistance à l'insuline**. C'est à la résistance du tissu insulino-dépendant au signal apporté par l'insuline.

Macroscopiquement, c'est la **taille de la goutte lipidique** qui va définir la nature des adipokines qui vont être sécrétées par le TA.

**Goutte lipidique petite** → peu de réserves énergétiques → possibles pb énergétiques importants → **pas de sécrétion de leptine (ou niveau basal de sécrétion) + sécrétion d'adiponectine** → synergise l'effet de l'insuline et **permet le stockage d'énergie** (l'insuline favorise le stockage de glucose pour faire baisser la glycémie) → peu ou **pas de sécrétion de résistine**.

**Si on est gros** → hypertrophie des adipocytes → inversion de la sécrétion des adipokines : **sécrétion de leptine + sécrétion de résistine + pas de sécrétion d'adiponectine** → présence dans la circulation sanguine de résistine → **résistance à l'insuline = première étape vers le développement d'un diabète**.

L'adipocyte va aussi sécréter des **chimiokines** et des **cytokines pro-inflammatoires**. Plus l'adipocyte va être **hypertrophié**, plus il va **synthétiser des cytokines pro-inflammatoires**.

Certaines **chimiokines** vont agir sur les **macrophages résidents** : transformation en macrophages de type N1 = **macrophages pro-inflammatoires**.

Hypertrophie de la goutte lipidique → réquisition des précurseurs d'adipocytes en adipocytes → mise en place d'un syndrome pro-inflammatoire de bas grade qui sera typique de l'obèse.  
Il participe à la mise en place d'une résistance à l'insuline → diabète.

5) Métabolisme hépatique :

- Métabolisme essentiel dans la **régulation** du **métabolisme** des **lipides**, des **glucides** et des **protéines**.
- Forte activité métabolique : **20%** de la dépense énergétique au repos (DER).
- Energie nécessaire à son déroulement provient surtout du **catabolisme des AGNE**.
- Participe au maintien de la glycémie :

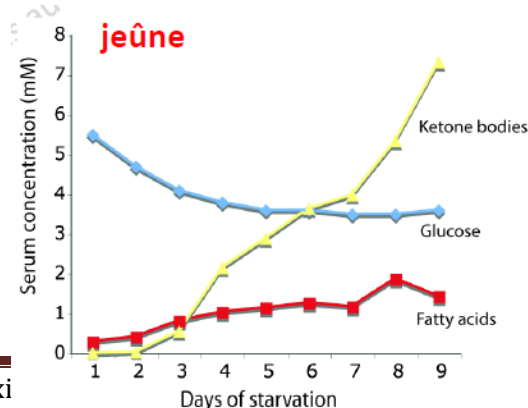
Période post prandiale : afflux important de glucose via la veine porte → **↑ insuline** et **↓ production** hépatique de **glucose**.

Période post absorptive : aucun apport nutritif → activité métabolique essentiellement hépatique : **NGG** (substrats = lactate, glycérol, AA) et **glycogénolyse**.

a) Métabolisme lipidique :

Lipogenèse :

Synthèse de novo d'AG à partir de la glycolyse :  
- **favorisé** par un régime riche en **glucides**  
- **inhibé** par un régime riche en **lipides** (AGNE).  
AG stockés sous forme de TG.



Aspect intégré du métabolisme - Ronéo 4

**Synthèse des CC :**

**Jeûne** → **insulinémie basse** → **lipolyse** du TA qui apporte des AG au foie → dégradation des AG par la **bêta-oxydation** → **↑ [Acétyl-CoA]** qui va vers la **cétogenèse**.

Si l'hypoglycémie persiste, CC essentiels pour suppléer le déficit de glucose dans le sang au niveau des cellules gluco-sensibles du SNC.

Ces CC vont avoir une importance ≠ en fonction de l'âge du patient :

- indispensables chez le nouveau-né chez qui le taux de CC augmente très rapidement, en opposition à
- l'adulte où les CC ne deviennent significatifs qu'au bout d'1 ou 2 jours.

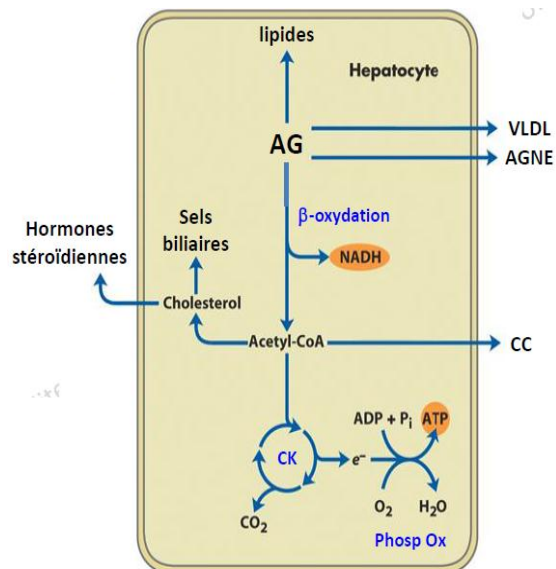
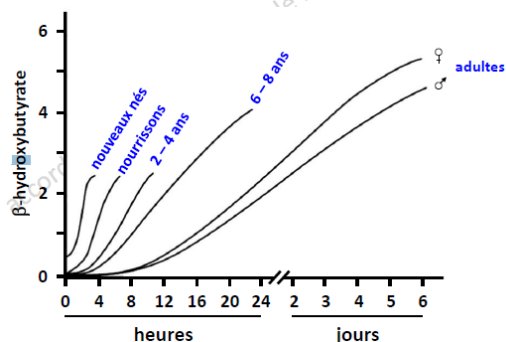
Beaucoup de CC chez les nouveau-nés car il faut préserver le glucose pour la voie de pentoses-phosphates → production d'acides nucléiques mais surtout de NADPH qui servira à l'anabolisme essentiel pour la croissance du nourrisson.

- L'Acétyl-CoA, qui provient de la beta-oxydation des AG servira :
- aux CC quand on est en déficit d'activité catabolique des glucides càd quand on a un déficit d'oxaloacétate.
  - à la **synthèse de cholestérol**, des **sels biliaires** et **hormones stéroïdiennes** dans les autres cas.

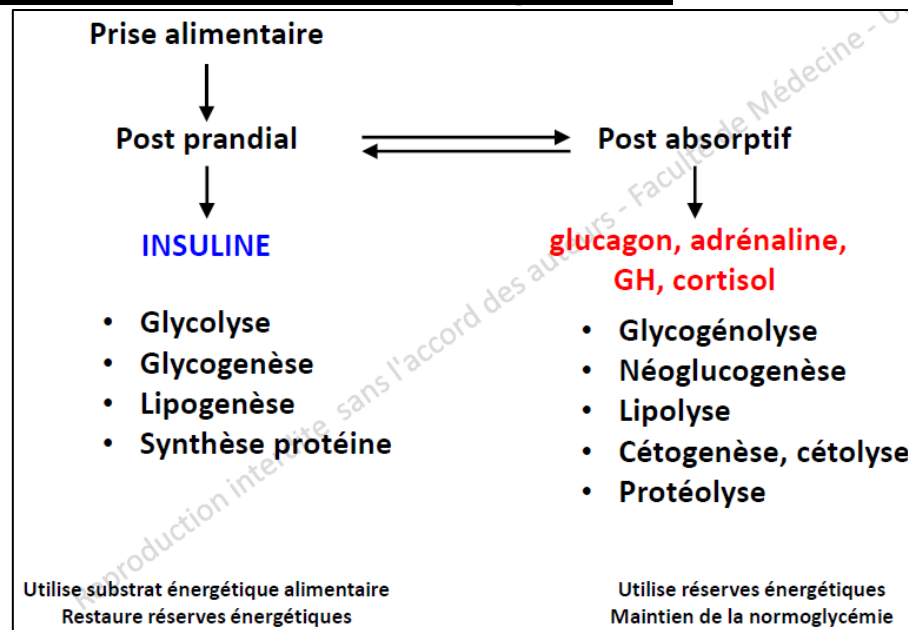
**b) Métabolisme des protéines :**

**Les AA :**

- pas utilisés en tant que **substrat énergétique**
- fonctions **structures** / fonctions **biologiques**.
- **90%** des protéines de la circulation sanguine sont **produites dans le foie**.
- Le **foie régule la synthèse des protéines des ≠ tissus** en régulant les ≠ AA qui seront amenés à ces tissus.



**III- Les mécanismes de régulation**



**Dans les muscles**, si effort intense et durable, sécrétion en plus d'**adrénaline**, de l'**hormone de croissance (GH)** et de **cortisol**.

Ce sont des **hormones hyperglycémiantes**.

Elles participent aux voies associées : **glycogénolyse, NGG, lipolyse, cétogenèse, cétolyse et protéolyse**.

**1) Glycémie :**

La glycémie se mesure à jeun, avec 2 mesures espacées d'une semaine.  
**Glycémie à jeun ≥ 1,26 g/L** → avertissement d'un diabète type 1 / 2 (DT1 / DT2).  
**Glycémie à jeun < 0,50 g/L** → hypoglycémie.  
 Glycémie PP peut atteindre 1,45 g/L.

- DT1 = **maladie auto-immune**. Fabrication d'**Ac contre α β** → **hyperglycémie**.

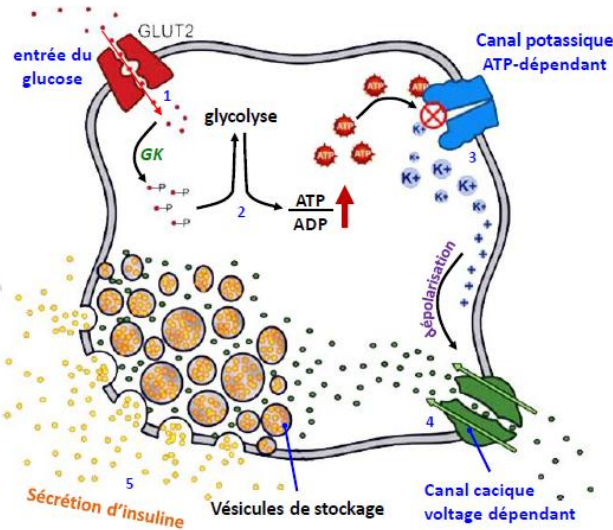
- DT2 = **pancréas fonctionnel**. C'est une **résistance à l'insuline**. Dans un premier temps : ↑ sécrétion d'insuline pour maintenir la normoglycémie → **normoglycémie mais hyperinsulinémie**.

**Hypoglycémie < 0,5 g/L** → sueurs, tremblements.

**Hypoglycémie < 0,3 g/L** → risque de convulsions, coma acido-cétonique puis dommages cérébraux irréversibles et décès.

**2) Régulation de la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$ -pancréatiques :**

- 1 - entrée du glucose
- 2 - activité glycolytique production ATP
- 3 - fermeture du canal  $K^+$
- 4 - dépolarisation membrane
- 5 - ouverture du canal  $Ca^{2+}$
- 6 - augmentation  $Ca^{2+}$  → signal sécrétion insuline



- **Pro-insuline** dans les vésicules. **Stimulus** → **activation** de la pro-insuline en **insuline** et **exocytose** dans la circulation sanguine.  
 - La **variation de concentration de glucose** extérieur à la cellule par rapport à la concentration de glucose intracellulaire détermine la sécrétion d'insuline.

- **GLUT2** : **transporteur non-saturable**.

- **Glucokinase (GK)** : travaille aussi à de fortes concentrations de glucose, non inhibée par G 6-P. **Transforme glucose en G 6-P**.

- **GLUT 2 + GK = Glucosensor**.

Si [glucose] circulation sanguine (= système porte) > [glucose] intracellulaire : glucose rentre dans la cellule  $\beta$ -pancréatique jusqu'à l'équilibre des concentrations.

Glucose immédiatement pris par la GK et donne du G 6-P.  
 Le G 6-P va entrer dans la glycolyse → **↑ du ratio ATP/ADP**.

**↑ glucose** → **↑ G 6-P** → **↑ ATP**.

**↑ d'ATP** = **reflet** direct de la quantité de **glucose** présente dans la **circulation sanguine**.

- **L'ATP se fixe sur un canal potassique ATP-dépendant**. Ce canal externalise les  $K^+$  pour maintenir une polarisation normale de part et d'autre de la membrane.

- En se fixant sur le canal, l'ATP **bloque l'export du  $K^+$**  → **dépolarisation**.

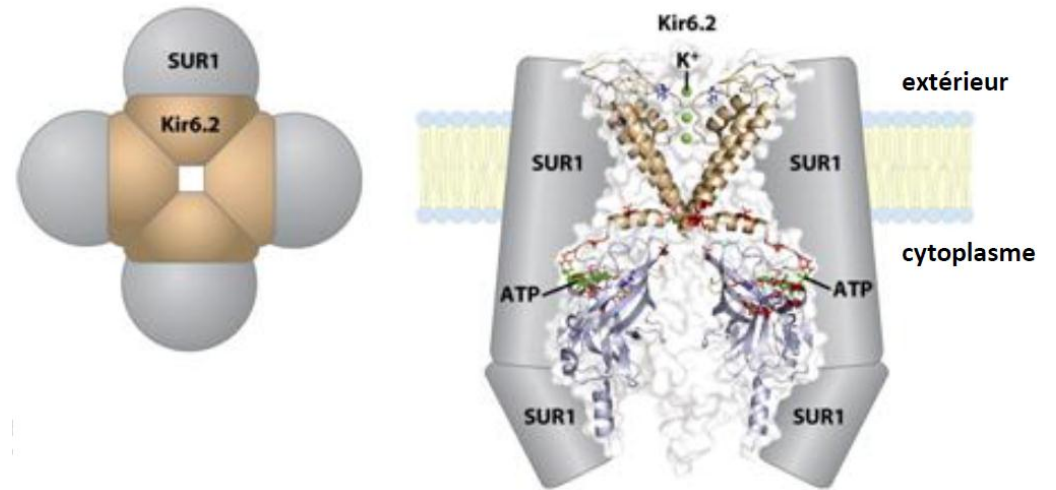
- Dépolarisation entraîne l'**ouverture d'un canal calcique voltage-dépendant**.

- **Calcium se fixe à une Ez** via la calmoduline.

- L'Ez donne le signal de l'**exocytose de l'insuline**.

*L'insuline va aller agir sur les tissus insulino-dépendants qui vont consommer le glucose de l'hyperglycémie et on va retourner vers la normoglycémie. Normoglycémie → disparition du gradient de glucose → ↓ ATP → ouverture canal potassique →  $\phi$  retrouve son niveau basal.*

**La quantité et la durée de sécrétion de l'insuline sera directement dépendante de la quantité et de la durée de l'hyperglycémie.**



**Canal potassique** → **2 sous unités (s.u.)** :

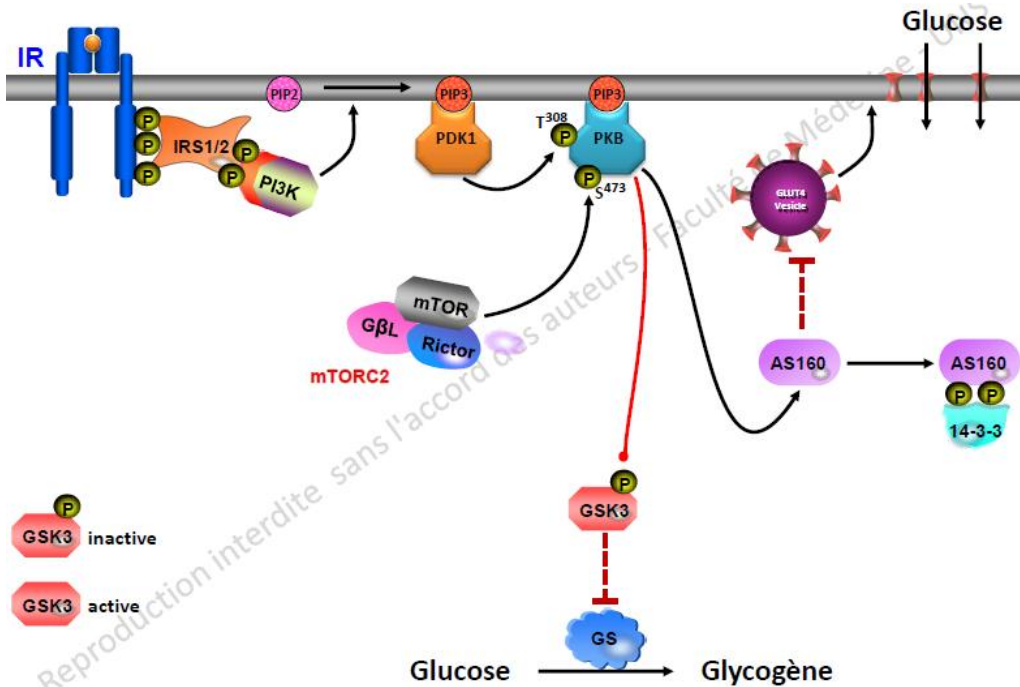
- **SUR1** → *transmembranaire*.
- **Kir6.2** → *sélectivité* de l'export du potassium.

L'ATP se fixe sur les 4 s.u. SUR1 → empêche la sortie de  $K^+$ .

**TTT diabète** : - **dérivés de sulfonurés** qui se fixent sur **Kir6.2**.

- Empêche la sortie des ions  $K^+$ .
- La  $\phi$   $\beta$ -pancréatique croît à une d'hyperglycémie car canal potassique fermé.
- **↑ sécrétion d'insuline !**

**3) Mode d'action de l'insuline (muscle / TA) :**

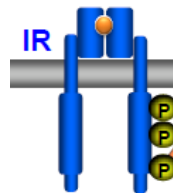


Insuline = hormone hypoglycémisante.

**Récepteur de l'insuline (IR) : hétéro-tétramère** stable car ponts disulfures entre les s.u. On peut aussi dire que c'est un hétéro-dimère car il est constitué de :

- 2 s.u.  $\alpha$  : protéines non intégrales = **non associées à la membrane plasmique**
- 2 s.u.  $\beta$  **transmembranaires**.

Quand les 2 s.u.  $\alpha$  sont séparées → **site de liaison pas exprimé**.

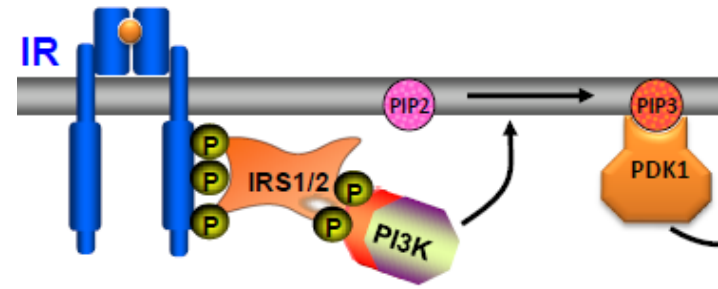


**IR = récepteur (Rc) à activité Tyrosine-kinase (Tyr-K).**

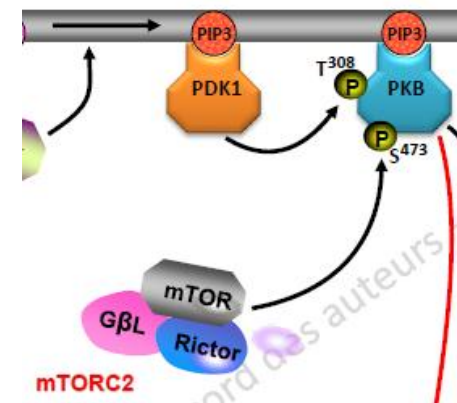
- Insuline se fixe à IR.
- Modifications de conformations.
- L'activité Tyr-K du Rc s'exprime → phosphorylations sur les Tyr des s.u.  $\beta$  → activation de l'activité Tyr-K → phosphorylation → activation...

Les résidus Tyr phosphorylés des 2 s.u.  $\beta$  vont :

- soit participer au **maintien de l'activité tyrosine kinase**
- soit constituer des **points d'ancrage** pour que d'autres protéines puissent venir s'associer au Rc activé.



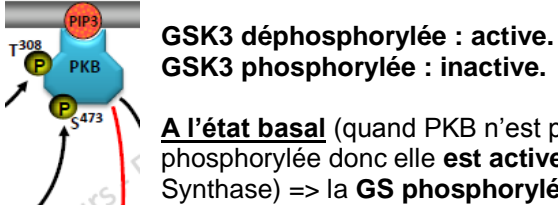
- Parmi ces protéines : **IRS** (Insulin Receptor Substring) = protéines cibles du récepteur activé. **IRS se fixe** sur les résidus phosphorylés de la s.u.  $\beta$  de **IR**. En contrepartie, la s.u.  $\beta$  de **IR va phosphoryler IRS**. **IRS** est une « **docking protein** » = **protéine d'ancrage** (pas une Ez). Permet à des protéines kinases de venir s'associer sur les résidus phosphorylés d'IRS. Ces kinases, seront activées quand elles seront associées à IRS.
- Parmi ces **kinases** : **PI3K** (Phosphatidylinositol-3-Kinase) constituée de 2 s.u. En rouge = la s.u. régulatrice. Elle va **se fixer** sur 2 résidus phosphorylés d'**IRS** → **expression de l'activité kinase**.
- **PIP2** (Phosphatidylinositol 2-Phosphate) est un **lipide de la membrane**. **PI3K phosphoryle PIP2** sur le résidu 3 pour donner **PIP3**.
- **PIP3** est le **messager secondaire** à la fixation d'insuline sur IR. En l'absence d'insuline : pas de PIP3 sur la membrane. **PIP3 est le reflet de l'information portée par l'insuline**. **PIP3 = point d'ancrage à des sérine-kinases**. Une fois ancrées, les Ser-K sont **actives**.
- La première de ces **Ser-K** est **PDK1**. C'est aussi une **thrénine-kinase**. **PDK1 phosphoryle** une **deuxième kinase** qui est venue s'accrocher à la membrane : **PKB** (Protein Kinase B en opposition à la PKA qu'on avait vu en P1 et qui était activée par le glucagon).
- Le **complexe mTORC2** est **activé en réponse à l'insuline**. **mTORC2 phosphoryle PKB sur la sérine<sup>473</sup>**.
- **PKB : inactive si non phosphorylée**. **Activation de PKB sur ses 2 résidus sérine et thrénine implique :**
  - Expression de l'**activité Ser-K de PKB**
  - **Décrochage de la membrane** va exercer son activité là où il faut.



Aspect intégré du métabolisme - Ronéo 4

- Au niveau des  $\phi$  insulino-sensibles (muscle / TA), l'insuline va exercer son effet hypoglycémiant en :
  - $\nearrow$  [transporteur GLUT 4] qui est stocké dans des vésicules de stockage péri-membranaires
  - $\nearrow$  stockage du glucose en glycogène.

- PKB activé phosphoryle GSK3 (Glycogène Sérine Kinase isoforme 3).



Note : j'aime pas trop le signe du schéma entre GSK3-P et GS. On a l'impression que GSK3-P inhibe la GS, c'est faux. Comme dit dans l'encadré, GSK3-P est inactive et du coup, elle ne pourra pas inhiber la GS en la phosphorylant.

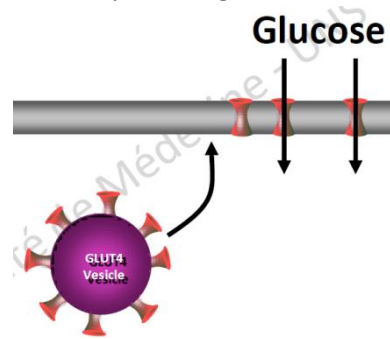
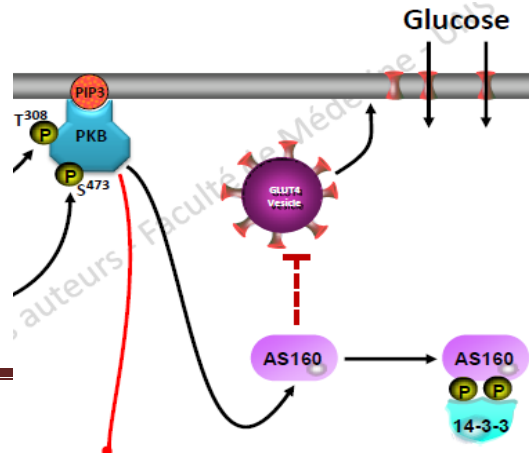


L'insuline a fini par activer PKB  $\rightarrow$  PKB phosphoryle GSK3 (= inactive GSK3)  $\rightarrow$  GSK3 inactive ne peut plus phosphoryler la GS  $\rightarrow$  la Protéine Phosphatase 1 (PP1) va pouvoir exercer son action de déphosphorylation de GS  $\rightarrow$  Comme GSK3 est inactive en réponse à la phosphorylation induite par PKB, on ne peut plus rephosphoryler la GS qui devient active !  $\rightarrow$  GS va permettre le stockage de glucose sous forme de glycogène  $\rightarrow$  youpiiii ! :-D

Rappels P1 : L'insuline favorise l'activation de PP1 et va inhiber l'enzyme qui régle, par phosphorylation, l'activité de la GS.

**PKB va induire l'augmentation de la densité de GLUT4 :**

- AS160 non phosphorylée maintient GLUT4 associé à ses vésicules de stockage.
- Quand PKB est activée en réponse à l'insuline, elle phosphoryle (=active) AS160.



- AS160 phosphorylée est une protéine d'ancrage. La protéine 14-3-3 va venir s'accrocher à AS160 et empêcher le rôle inhibiteur d'AS160 vis-à-vis des vésicules de stockage.
- Les vésicules de stockage de GLUT4 vont pouvoir exercer une exocytose à la membrane plasmique  $\rightarrow$  molécules de GLUT4 à la membrane. Les GLUT4 restent à la membrane uniquement le temps où l'insuline est accrochée au Rc.
- PKB active aussi la glycolyse  $\rightarrow$  production d'Acétyl-CoA  $\rightarrow$  lipogenèse ou dégradation via cycle de Krebs.

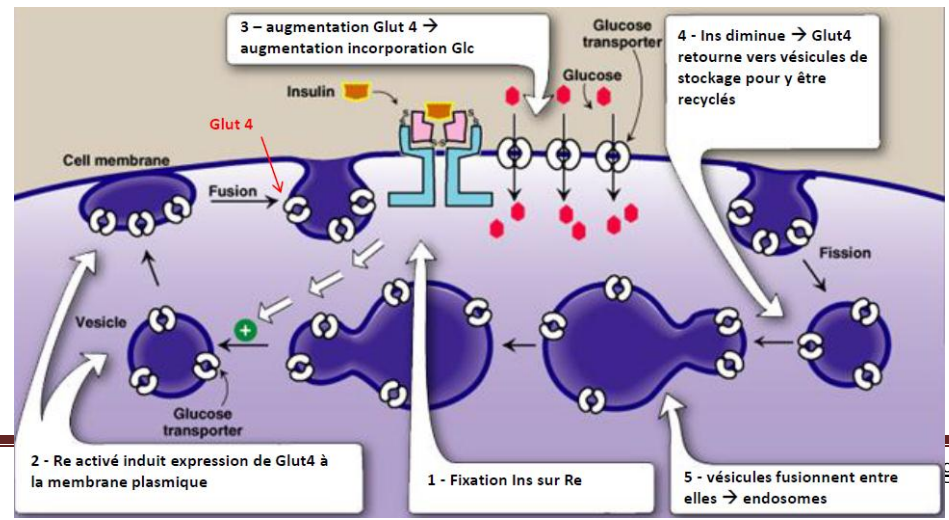
Grâce à toute cette cascade, on active une kinase clef (PKB) en réponse au messenger secondaire. PKB va jouer à la fois sur :

- le stockage de glucose sous forme de glycogène
- sur l'expression de GLUT4 à la membrane
- sur l'activation de la PP1 !

Quand PKB est doublement phosphorylé, qu'il se dissocie de la membrane, il va exercer dans le cytosol cette double action (finalement triple action puisque le prof a aussi parlé de PP1 qui n'était pas dans ses diapos). Mais quand il est dissocié, PKB peut également aller au noyau (important pour la deuxième partie du cours).

**4) Effets de l'insuline sur GLUT4 (muscle / adipocytes)**

1. Fixation Insuline sur Rc.
2. Rc activé induit l'expression de GLUT4 à la membrane plasmique.
3.  $\nearrow$  GLUT4 à la membrane  $\rightarrow$   $\nearrow$  incorporation glucose  $\rightarrow$  Activation GS.
4. [Insuline]  $\searrow$   $\rightarrow$  Dissociation Rc / Insuline  $\rightarrow$  GLUT4 retourne vers vésicule de stockage pour y être recyclé.
5. Les vésicules fusionnent entre elles  $\rightarrow$  endosome  $\rightarrow$  vésicules de stockage.



### 5) Effets métaboliques de l'insuline :

#### Transport du glucose vers muscle, TA (et foie)

Hyperglycémie → régulation génique dans le foie qui va permettre une synthèse de novo de GLUT2 → ↓ glycémie (mais c'est très accessoire).

↗ **synthèse de glycogène (foie / muscle).**

↘ **dégradation de glycogène.**

↗ **glycolyse → ↗ d'Acétyl-CoA (foie / muscle).**

**PKB bloque AS160 → exocytose GLUT4.**

**PKB inhibe GSK3 → activation GS.**

**PKB active de PFK-1 → favorise glycolyse.**

**Activation Acétyl-CoA Carboxylase (ACC).**

Là j'ai fiché ce qu'a dit le prof, je vous et quand même la diapo que j'ai traduite :

Effets de l'insuline sur le glucose sanguine : Consommation du glucose par les $\epsilon$ et stockage en TG et glycogène	
Effets Métaboliques	Enzyme cible
↗ consommation du glucose (muscle / adipocyte)	↗ GLUT4
↗ consommation du glucose (foie)	↗ GK (expression augmentée)
↗ synthèse de glycogène (foie / muscle)	↗ GS
↘ dégradation glycogène (foie / muscle)	↘ Glycogène Phosphorylase (GP) <i>revu en p12</i>
↗ Glycolyse, production d'Acétyl-CoA (foie / muscle)	↗ PFK-1 (via ↗ PFK-2) <i>revu en p12</i> ↗ Pyruvate Déshydrogénase (PDH)
↗ synthèse AG (foie)	↗ ACC
↗ synthèse TG (TA)	↗ Lipoprotéine lipase

Parfois, il y a **des situations particulières** qui sont totalement **indépendantes de l'homéostasie énergétique** et qui font qu'on doit pouvoir moduler ces voies.

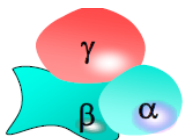
Il existe donc un autre **sensor** dans toutes les cellules qui est **uniquement dépendant de l'énergie : l'AMPK** (kinase).

**L'AMPK est plus fort que** l'effet de l'insuline et du glucagon ! Ce sensor est impliqué dans la **régulation de la prise alimentaire**.

### 5) AMPK :

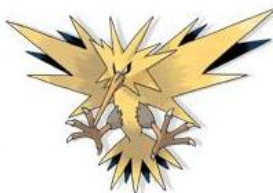
Kinase régulée par le niveau énergétique. Hétérotrimère :

- $\alpha$  = s.u. catalytique.
- $\beta / \gamma$  = s.u. régulatrices.



Les effecteurs qui vont réguler cette activité kinase sont :

- **L'AMP** = activateur.
- **L'ATP** = inhibiteur.



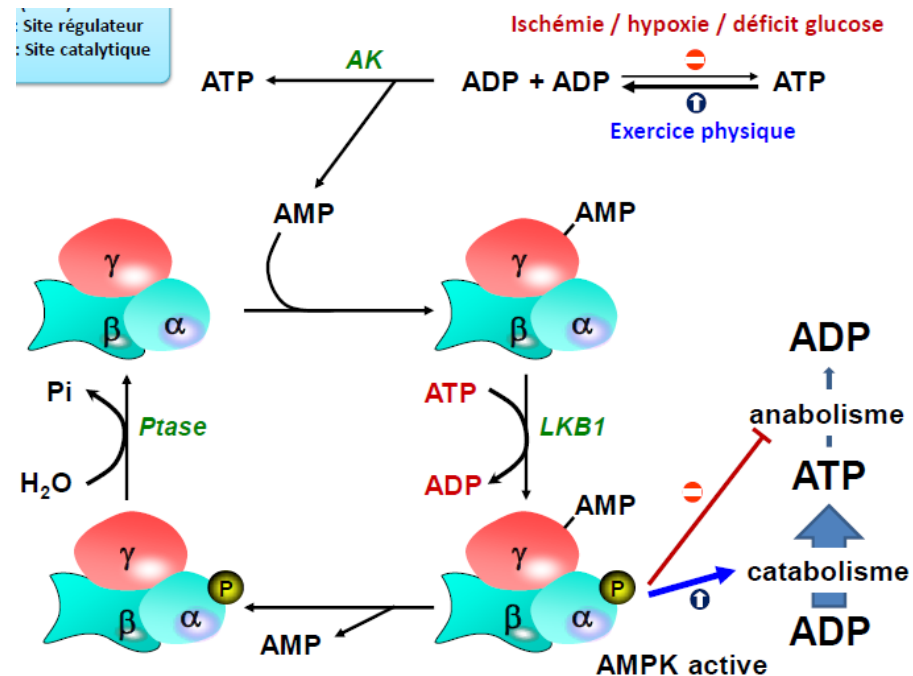
**L'AMP** est très important : c'est l'activateur principal de l'AMPK !

Une fois activée, l'AMPK :

- **Active les voies cataboliques génératrices d'ATP**
- **Inhibe les voies anaboliques consommatrices d'ATP, la croissance  $\epsilon$ , la prolifération.**

AMPK sous la dépendance de diverses hormones : insuline, adipokines sécrétées par le TA (leptine, adiponectine) par exemple.

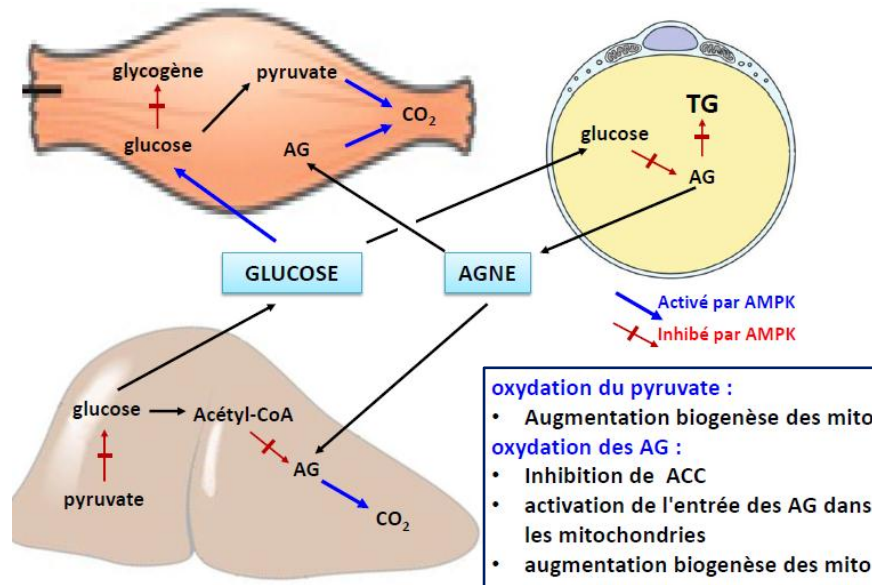
#### a) Activation de l'AMPK :



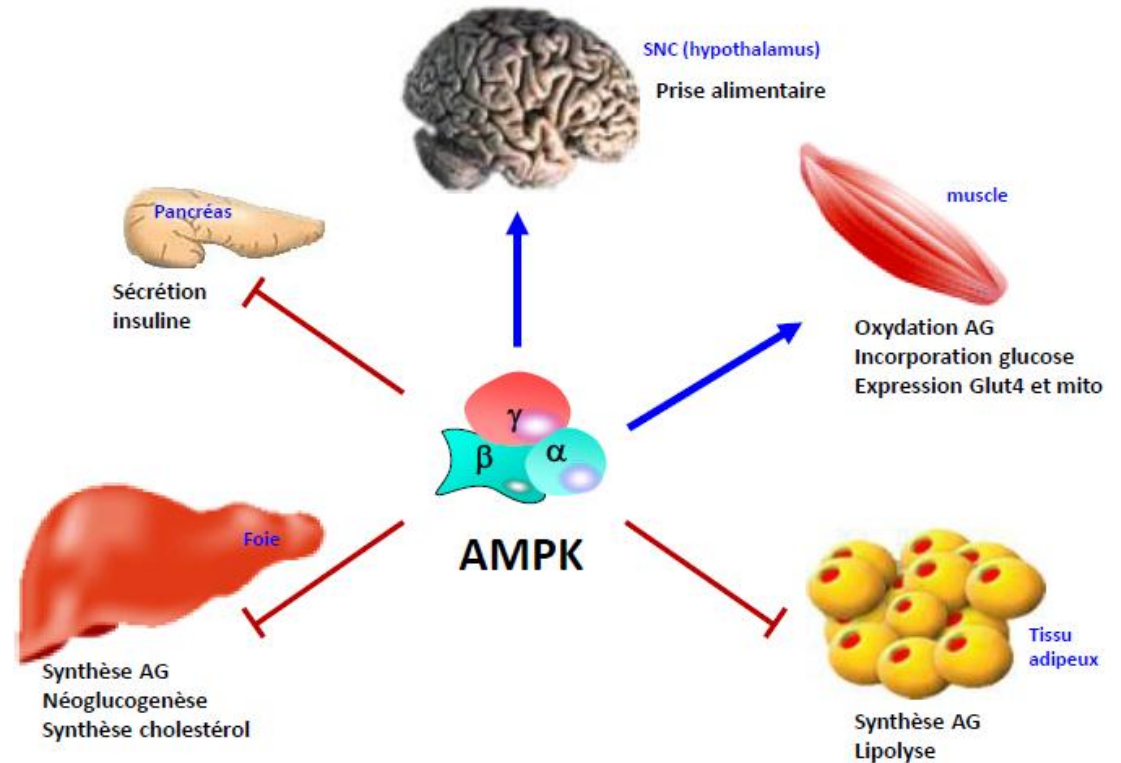
Exercice physique → ↓ ATP → On court-circuite tous les mécanismes de régulation classiques → priorité aux voies cataboliques → ↗ ATP nécessaire au maintien de l'exercice physique → donc on va **activer l'AMPK !**

- **L'AMP se fixe** sur la s.u.  $\gamma$ . → **Activation AMPK.**
- **Phosphorylation** s.u.  $\alpha$  de **l'AMPK.**  
→ **AMPK totalement active** : - **inhibe les voies anaboliques**  
- **favorise les voies cataboliques.**

**b) Action de l'AMPK sur différents tissus :**



**c) AMPK et régulation du métabolisme énergétique :**



Quand APMK activée :

- **Foie :** ↘ **NGG**, ↘ **lipogenèse**, ↗ **β-oxydation** (↗ ATP).
- **TA :** ↘ **lipogenèse**, ↘ production de **TG**, ↗ **lipolyse**,
- **Muscle :** - ↘ captation du **glucose**. ↘ **glycogénogenèse**.  
 - ↘ **lipogenèse** : **AMPK inhibe** Acétyl-CoA carboxylase (**ACC**). *Revu avant-dernière diapo, p12-13)*  
 - ↗ **dégradation oxydative glucose / AG**.

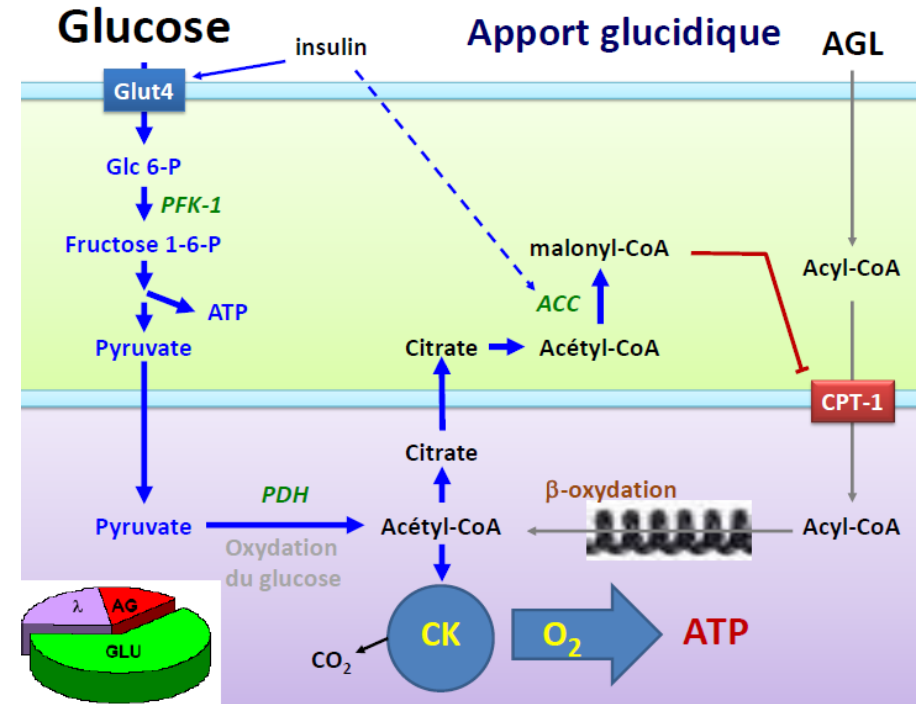
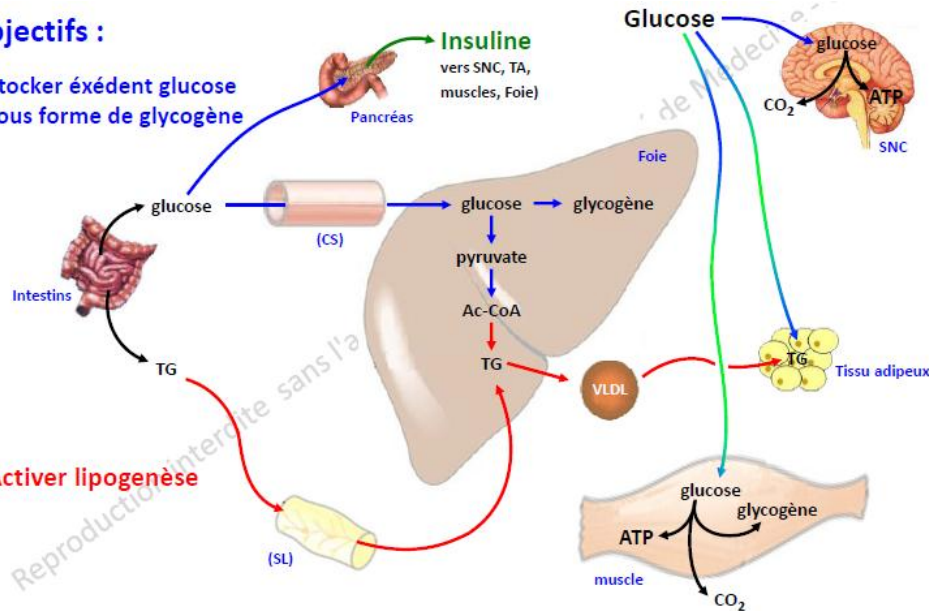
<p><b>Pancréas :</b></p> <p>- AMPK <u>inhibe l'insuline</u>. (Insuline favorise les voies anaboliques : lipogenèse, glycogénogenèse).</p>	<p><b>Muscle :</b></p> <p>- AMPK <u>favorise l'oxydation des AG</u>.                  - Elle favorise <u>l'incorporation de glucose et son métabolisme</u> et CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O.</p>
<p><b>Foie :</b></p> <p>- AMPK <u>bloque tout ce qui est anabolique</u>, y compris la synthèse de cholestérol et les hormones stéroïdes et les hormones lipogènes.</p>	<p><b>TA :</b></p> <p>- AMPK <u>bloque la synthèse des AG</u> et leur stockage sous forme de TG.                  - Elle <u>favorise la lipolyse</u>.</p>

**6) Activité lipogénique du foie suite à un repas riche en calories :**

**Objectifs :**

● Stocker excédent glucose sous forme de glycogène

● Activer lipogénèse



<p><b>- SNC :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glucose arrive et va être métabolisé par le SNC car il en est le substrat principal.</li> <li>- Flèches bleues et vertes à la fois sont un peu vertes car c'est régulé par l'insuline.</li> </ul>	<p><b>- Muscle :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glucose soit stocké (glycogène), soit dégradé (métabolisme aérobie ou anaérobie).</li> </ul>
<p><b>- Foie :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glucose arrive via système porte → dégradé en Acétyl-CoA → AG (via lipogénèse) qui seront stockés sous forme de TG dans des VLDL → exportation au TA.</li> <li>- Les LVDL participent aux phénomènes d'atrophie et d'hypertrophie du TA.</li> </ul>	<p><b>- TA :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Glucose</b> → <b>AG</b> (via la lipogénèse) → <b>stocké</b> en TG dans le <b>TA</b> → hypertrophie du TA → conséquences sur l'activité sécrétoire endocrine du TA.</li> </ul>

Apport glucidique au tissu cible (ex : muscle) → l'insuline active l'ACC.

- Exportation du **citrate** (= indicateur énergétique fort) dans le **cytosol**.  
 - Dans le cytosol : citrate → **malonyl-CoA** → **↓ dégradation des AG** (via inhibition CPT-1 = CAT-1).

- Tant qu'il y a **insuline + GLUT 4** à la membrane : le muscle favorise le **glucose comme substrat énergétique**.

L'ATP est produit non pas car il est un bon substrat énergétique, mais parce que la **ϕ musculaire doit participer au retour vers la normoglycémie**.

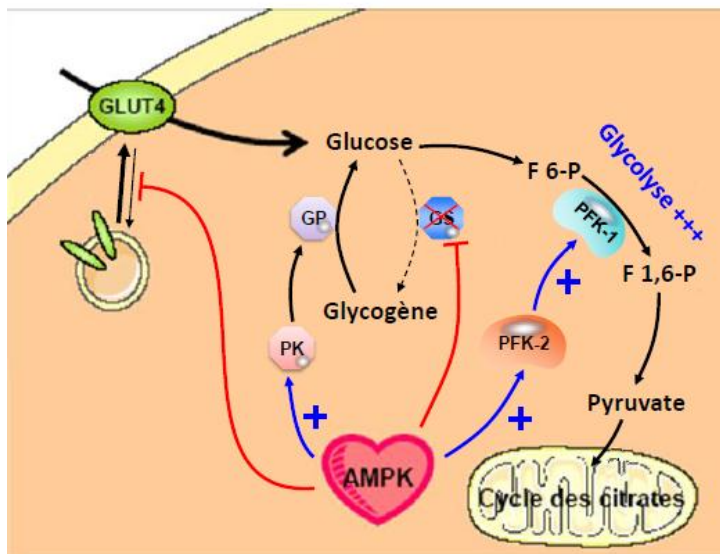
Hyperglycémie : ϕ musculaire brûle du glucose. Comment ?

- Expression de **GLUT4** (PKB-dépendant).
- **PKB active ACC** → **↑ malonyl-CoA** → **↓ CPT1** → **↓ dégradation AG**.

# Apport glucidique

intégré du métabolisme - Ronéo 4

Comment le tissu périphérique va-t-il s'adapter pour favoriser l'utilisation des AG au dépend du glucose ?



**AMPK plus forte que l'insuline.**

Besoin en énergie : → AMPK bloque glycogénogenèse (inhibition GS)  
 → AMPK favorise catabolisme : glycolyse.

## 7 glyco-génolyse :

AMPK participe à la phosphorylation de la PK qui va phosphoryler la GP.

## 7 glycolyse :

AMPK active production PFK-2 qui active PFK-1

L'AMPK fait abstraction de l'action des hormones et favorise ces voies cataboliques tant que la cellule est déprimée en ATP.

## 7) Activité lipogénique du foie suite à un jeûne :

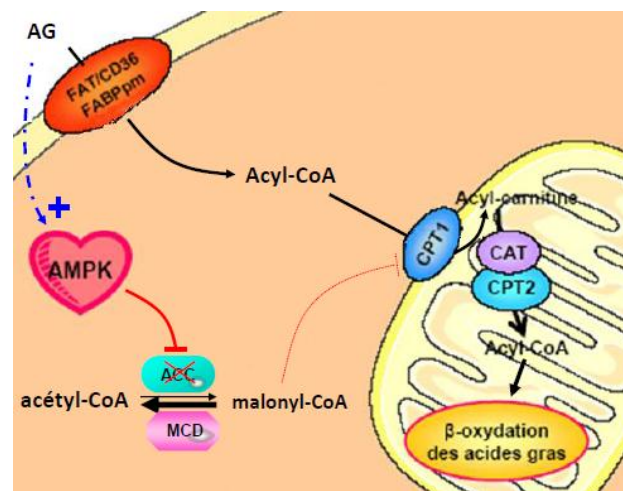
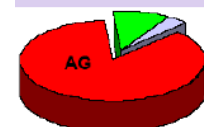
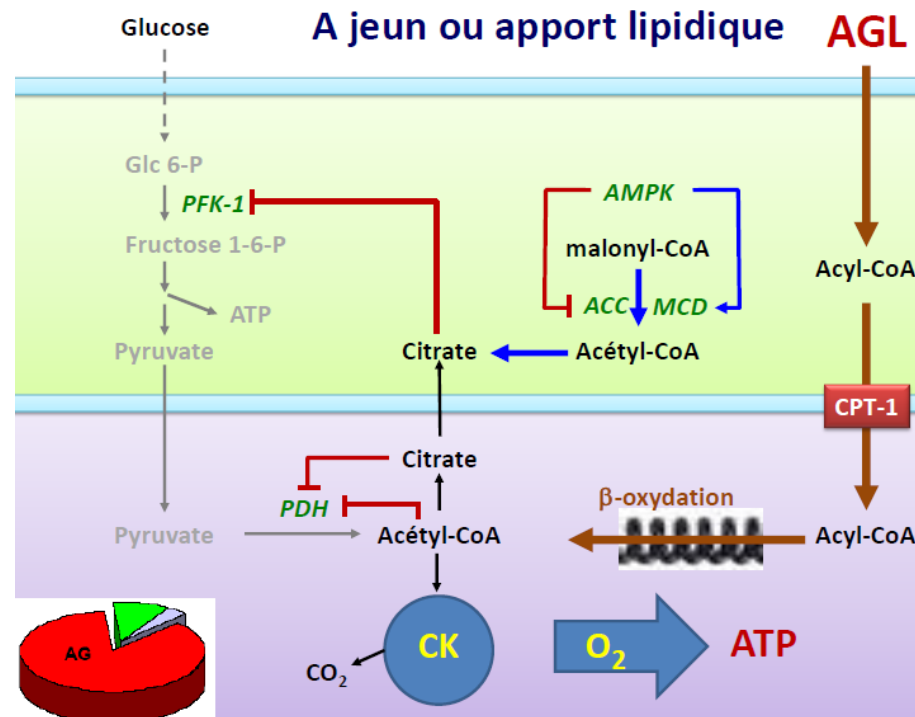
- Convertir glycogène et pyruvate en glucose → Glycolyse + NGG.
- Convertir AG en CC → Cétogenèse.

Substrats de la NGG :

- lactate
- glycérol (provient de la lipolyse dans le TA).

Jeûne → sécrétion d'insuline → 7 NGG + 7 lipolyse + 7 CC.

Les CC vont finir par se substituer au glucose comme substrat énergétique.



7 [AGL]. La  $\phi$  privilégie les AG car CAT-1 (=CPT-1) activée →  $\beta$ -oxydation.

$\beta$ -oxydation → production Acétyl-CoA → Acétyl-CoA inhibe PDH → On bloque toute activité en aval de la glycolyse.

Quand ATP en quantité suffisante → on va avoir un excédent d'Acétyl-CoA.

L'Acétyl-CoA va :

- dans le cycle de Krebs.
- mais l'isocitrate déshydrogénase étant inhibée par l'ATP, le citrate sort de la mitochondrie et va dans le cytosol.

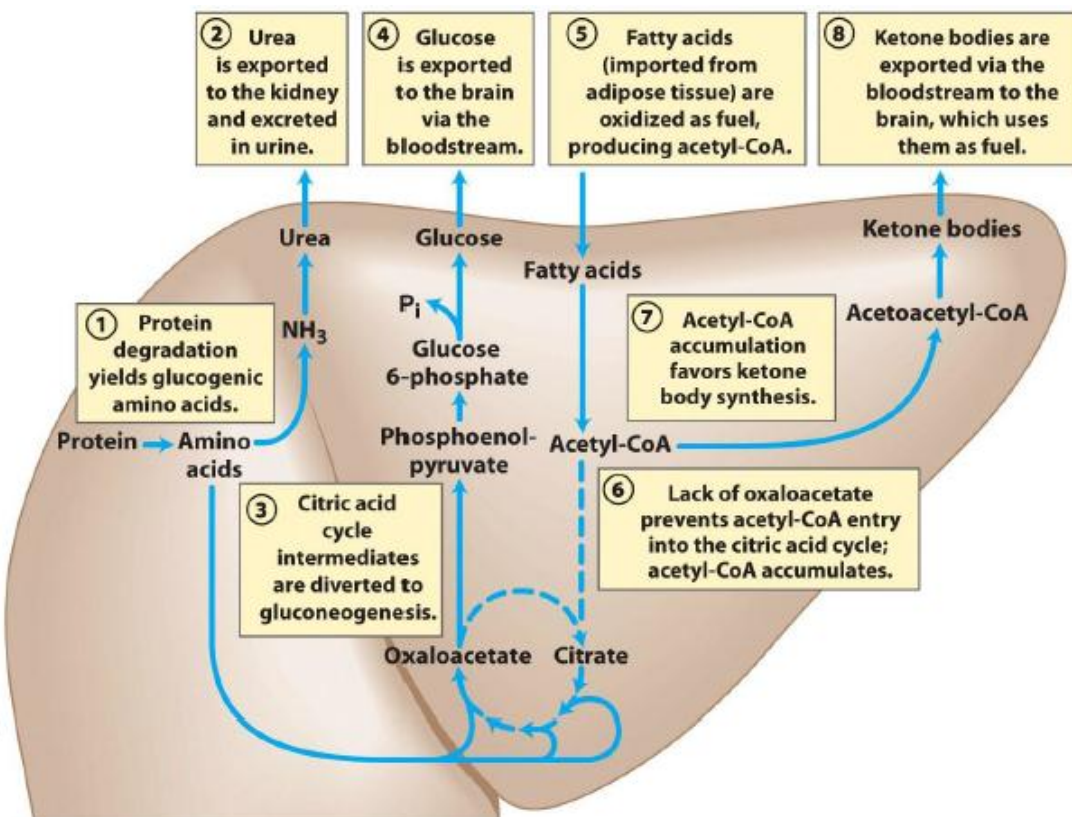
**Citrate = inhibiteur de PFK-1** → toute utilisation du glucose sera impossible car :  
 - il n'y aura **pas GLUT4** à la membrane  
 - **PFK-1** sera **inhibée**  
 - **PDH** sera **inhibée**.

**Glucose non utilisé réservé pour SNC / érythrocytes.**

Jeûne → ↑ taux d'AGL → **activation AMPK** qui **inhibe l'ACC** → activation MCD (malonyl-CoA carboxylase) → **bloque lipogenèse** et **favorise la lipolyse** pour arriver à la **β-oxydation**.

On n'ouvre qu'une seule route dans les φ consommatrices de substrat énergétique : les AG.

**8) Jeûne ou diabète :**



Les diabétiques c'est soit un déficit en insuline, soit une résistance à l'action de l'hormone.

**Dégradation** importantes dans le foie des **protéines en AA** (1). On va **favoriser la NGG** (3). Tout cet **ammoniac** sera **éliminé** via le **cycle de l'urée** (2).

**Export du glucose** et consommation par le **SNC** (4).

Le cycle de Krebs sera faiblement utilisé car on va favoriser la NGG puisque les φ périphériques seront résistantes à l'action de l'insuline.

Dès lors, on va **favoriser l'incorporation des AG** qui vont être **catabolisés en Acétyl-CoA** (5). L'Acétyl-CoA sera en partie **dégradé** (6), mais une partie va **donner les CC** (7).

Ces CC vont être produits en quantité anormalement élevée. Comme ce sont des molécules acides, on va aboutir à un **coma acido-cétonique**.

*Généralement, ce coma est le signe de primo-détection des DT1. Le DT1 se déclenche chez l'enfant entre 6 et 13 ans. Et souvent, le premier signe clinique du DT1, quand plus de 90% des φ β auront été dégradées, sera ce coma acido-cétonique. L'enfant est apporté à l'hôpital en réa. Il est rétabli très rapidement.*

*On fait des dosages des marqueurs de l'état de dégradation des φ β au travers des auto-Ac. Il y a 2 types d'auto-Ac, et en fonction des taux d'auto-Ac, on diagnostique très rapidement un DT1. Le patient sera ensuite traité par de l'insuline exogène.*

Fin !

On retient que **PKB** (protéine sérine thréonine kinase) est la clef de voute de l'action de l'insuline. C'est elle qui va **transduire le message porté par l'insuline en effet métabolique**.

On sait aussi maintenant que tout ce qu'on a vu l'année dernière sur la régulation en fonction du taux AMP/ATP se fait grâce à un **sensor métabolique** qui est **l'AMPK** et qui est capable de shunter les différentes voies de régulation pour n'ouvrir que des voies cataboliques et répondre au besoin urgent de production d'ATP.