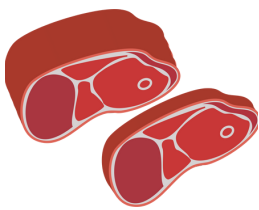
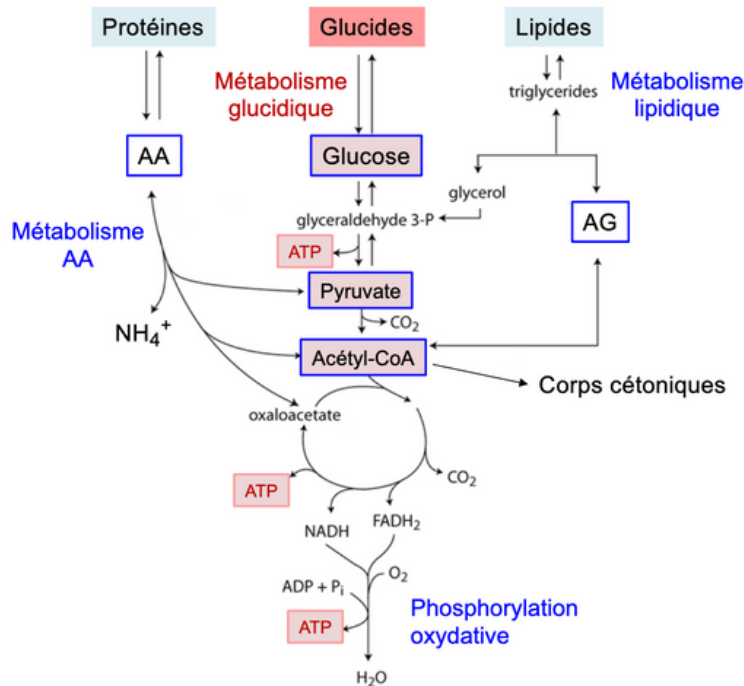


Point clé de la régulation de la glycémie

#famous new cours ++++

I- Point 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.



Protéine

- PAS stockées +++
- AA sert à la synthèse de protéines ou d'autres AA
- Tout excès sera dégradé par le Cycle de l'urée



Glucide

- stockés sous forme de glycogène ou de lipides

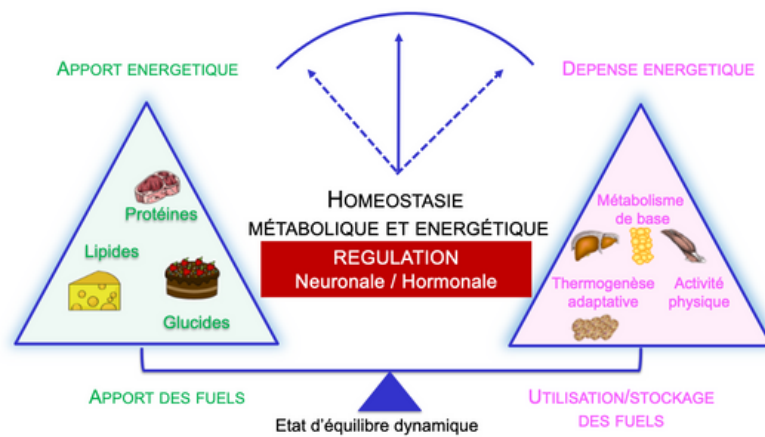


Lipides

- stockés en Triglycérides (TG)

-> Besoin de rétablir la glycémie = lorsqu'on s'éloigne des repas (condition post-absorptive), on va avoir besoin de **synthétiser du glucose pour rétablir cette concentration de glucose dans le sang**, on va :

- o Dégrader les réserves (glycogène)
- o Utiliser les réserves pour avoir des précurseurs non glucidiques de la NGG (certains AA, Glycérol et des AG impairs) pour donner in fine du Pyruvate



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

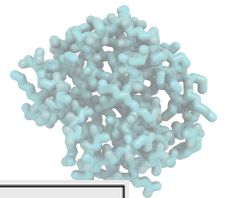
→ **balance** : un état d'équilibre qui va devoir être mis en place au sein de notre organisme pour maintenir ces besoins et maintenir la glycémie

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 +++

Régulation de l'activité enzymatique :

#skip cette partie fais moi confiance tu le sais déjà

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



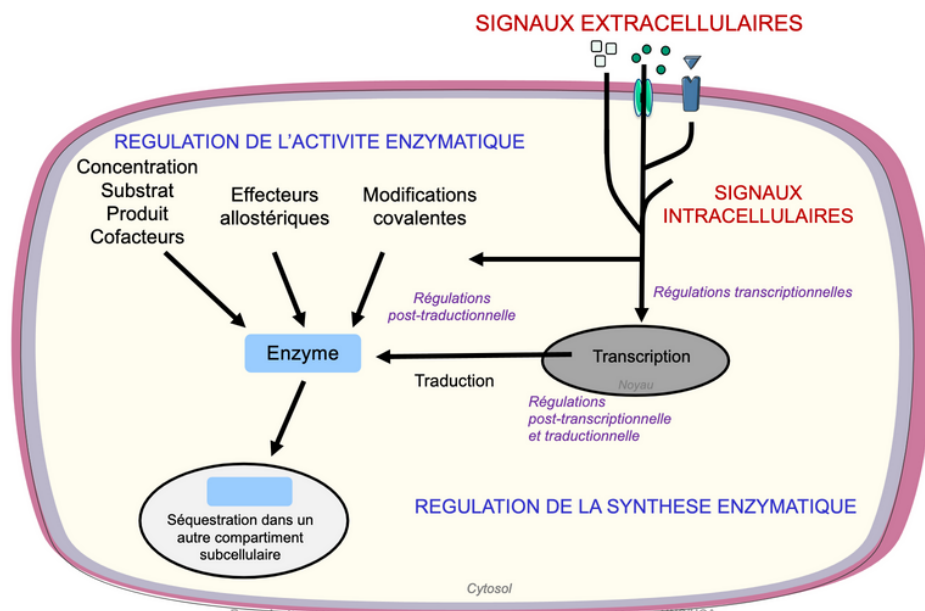
Pour réguler l'activité d'une enzyme, la cellule peut jouer sur :	Pour la synthèse , on va avoir des stimuli qui vont stimuler :
Les disponibilités en substrat, produit ou en co-enzyme	la transcription du gène
Des effecteurs allostériques et/ou par modification covalente	la traduction de la protéine
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>

#p'tit rappel intéressant à comprendre :

- **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**



#je ne remets rien de l'explication de ce schéma, tout est dans intro du métabolisme

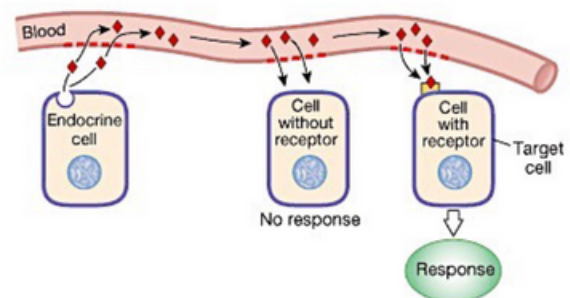
Zoom sur le signaux extracellulaires :

SIGNAUX EXTRACELLULAIRES

- ✓ Système nerveux
- ✓ **Système endocrinien** → synthèse et sécrétion d'HORMONES dans le sang = action ciblée (tissu/récepteur)

Système endocrinien = synthèse et sécrétion d'hormones dans le sang avec une action ciblée (tissu/récepteur)

=> On va s'intéresser dans ce chapitre à la régulation hormonale *#insuline/glucagon*



Il existe différentes hormones et elles sont classées selon leurs différentes caractéristiques et leur structure :

- ✓ Peptidiques ou polypeptidiques (*Insuline, Glucagon*)
- ✓ Monoaminées (**Adrénaline**)
- ✓ Stéroïdiennes (**Cortisol**)

Ces hormones sont déversées dans le sang et vont agir sur une **cellule spécifique** et a donc besoin d'être reconnue (l'hormone) par un **récepteur**.

La cellule peut exprimer des récepteurs :

- **Membranaires** => *insuline, glucagon et de l'adrénaline*
- **Intracellulaires** => **cortisol**

Dans tous les cas, chaque hormone a son récepteur spécifique 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** (ex : cellules du cerveau).

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.

#on s'en tape en pl

Une glycémie à jeun :

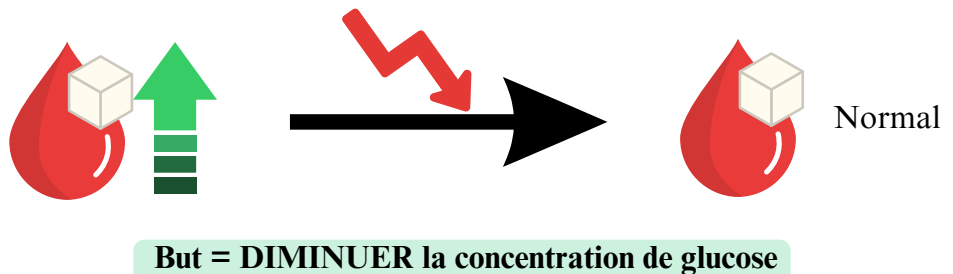
- **< 0,50 g/L (chez les hommes) = signe d'hypoglycémie**
- **entre 0,7 et 1,05g/L = glycémie normale**
- **≥ à 1,26g/L = signe d'avertissement d'un diabète (hyperglycémie)**

#+++

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 *#je souffle, aron ne souffle pas devant mes commentaires laisse moi m'exprimer*

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

INSULINE

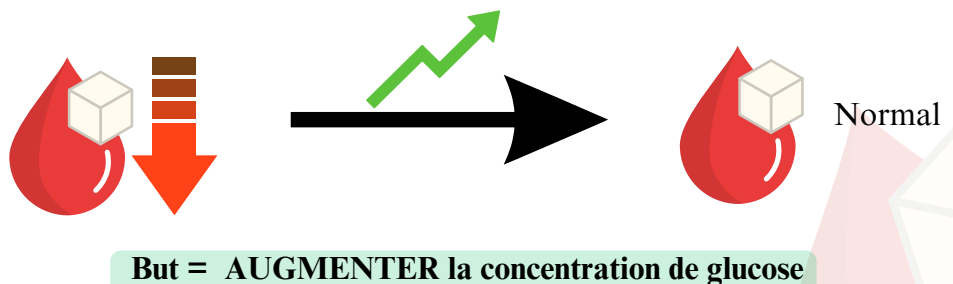


Induit :

- voies **stockage glucose** = GGG pour faire du glycogène et/ou
- voies **cataboliques** = GL

C'est la **SEULE hormone HYPOglycémisante +++**

GLUCAGON



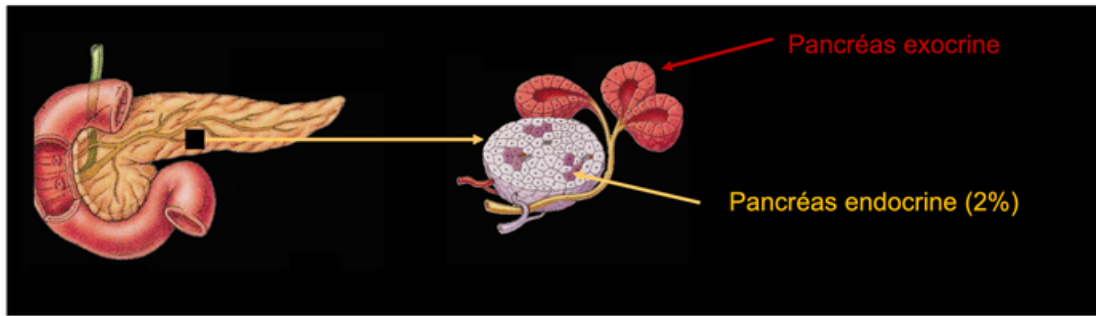
Induit :

- voies de **biosynthèse** : NGG u
- voies **cataboliques** : GGL

C'est une **hormone HYPERglycémisante +++** *#PAS LA SEULE*

Ramification

Ces 2 hormones ont un rôle antagoniste et sont toutes les 2 sécrétées par les **îlots de Langerhans** du **PANCREAS +++**

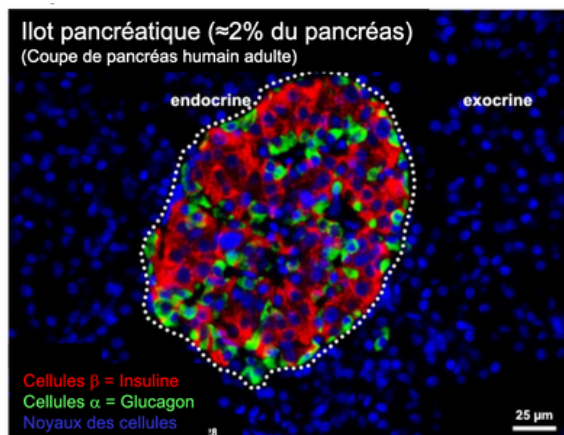


Le pancréas est composé de 2 parties :

- 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 des enzymes importantes pour la digestion
 - Ces enzymes sont sécrétées dans des canaux

Pancréas = glande mixte (endocrine + exocrine)

Zoom sur la partie endocrine :



Vous avez ci-contre une image d'**immunohistochimie** = marquage avec des anticorps dirigés contre l'insuline et contre le glucagon qui permettent de visualiser : [#cf biocel](#) 🧠

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

Grâce à ce marquage d'anticorps couplés à de la fluorescence, on visualise bien 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 :

- L'**insuline (hormone polypeptidique)** = 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 :

- Le **glucagon (hormone polypeptidique)** = synthétisé et sécrété par les **cellules α** des îlots de Langerhans du pancréas endocrine

[#par <3 ça](#)

A) L'insuline *#je vous préviens j'enlève TOUTES les répétitions désormais*

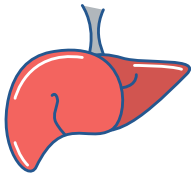
Situation prandial +++

C'est une hormone dite « hypoglycémiante » = abus de langage car :

- Si concentrations de glucose sanguines sont normales = l'insuline ne va PAS diminuer ces concentrations en plus basses
- 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** *#bon, tej l'explication c logique*

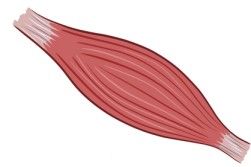
Cette hormone sécrétée dans le sang va agir sur différentes **cellules cibles** qui sont principalement :



Hépatique



Adipocytaires



Musculaires

On dit « 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 une signalisation cellulaire qui stimule principalement des voies anaboliques de stockage d'énergie.

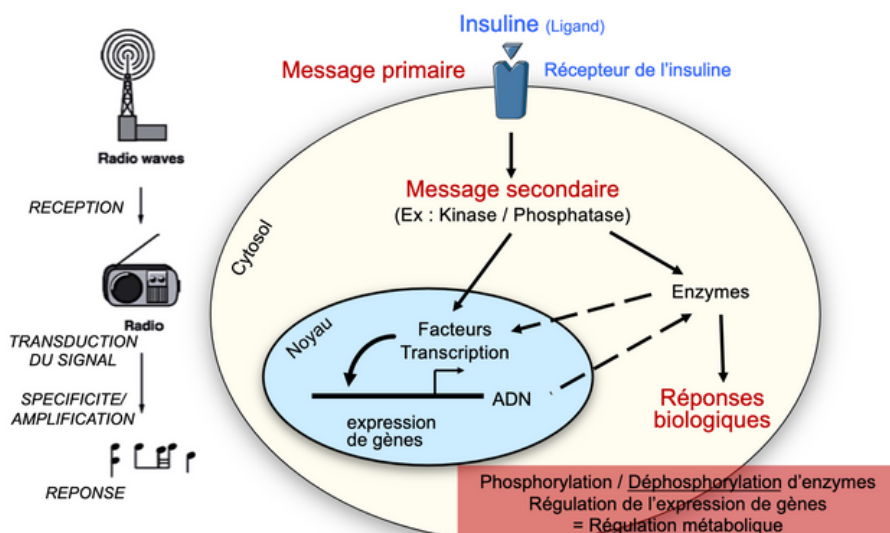
INSULINE

STIMULE :

- GGG = stocke le glucose
- GL + captation du glucose dans certaines cellules *#avec glut*

INHIBE :

- GGL
- NGG



Schématiquement : L'insuline va être reconnue par son récepteur membranaire spécifique aux abords de la cellule.

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

- Un **message primaire**
- Entraînant un **message secondaire** puis une **cascade de signalisations** à l'intérieur de la cellule = phosphorylations ou des déphosphorylations pour permettre d'avoir une réponse biologique

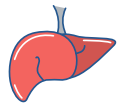
On va pouvoir activer ou réprimer des kinases ou des phosphatases càd **réguler des enzymes au niveau de leur activité et/ou au niveau de l'expression de leur gène pour avoir cette réponse biologique +++**

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. *#explication inutile tej moi ça*

B) Les hormones contre-régulatrices

1) GLUCAGON

Situation faible glycémie = **situation post- absorptive et jeune court +++**. Elle agit sur des cellules-cibles principalement au niveau des **cellules hépatiques**.



Son **récepteur à 7 domaines transmembranaires** va le reconnaître et induire la signalisation dans la cellule

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

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

GLUCAGON

STIMULE :

- GGL
- NGG

INHIBE :

- GGG = stocke le glucose
- GL + captation du glucose

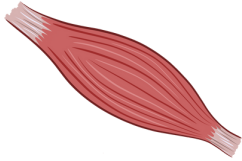
On a d'autres hormones contre-régulatrices comme l'adrénaline et le cortisol qui vont plutôt jouer un rôle plutôt en **situation de jeun prolongé, d'effort intense ou de situation de stress**. On les désigne aussi donc comme les **hormones du stress**.

2) L'ADRENALINE

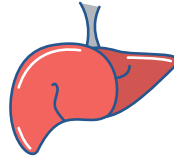
Rôle important par rapport à l'**effort musculaire**

- Hormone **dérivée d'amine synthétisée**
- sécrétée par la **médullosurrénale**
- Récepteur spécifique (différents sous-types selon le tissu) pour pouvoir induire la signalisation dans la cellule

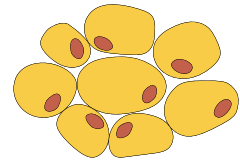
Elle agit principalement au niveau :



Musculaire



Hépatique



Tissu adipeux (TA)

Son objectif = répondre à une **faible concentration de glucose** dans le sang = hormone **hyperglycémiante** :

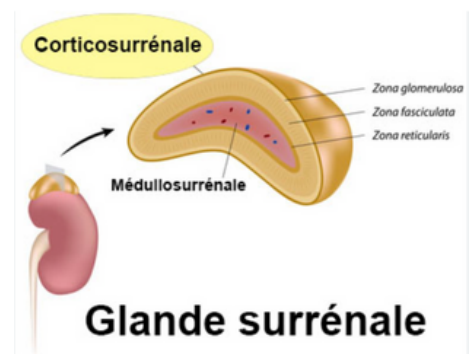
- Stimule dégradation glycogène (GGL)
- Inhibe synthèse glycogène (GGG)

3) Cortisol

- Hormone **stéroïdienne**
- Sécrétée par la **cortico-surrénale**
- agit principalement au niveau du **muscle, du TA et du foie**
- Potentialise les effets des catécholamines
- **Stimule NGG + lipolyse**

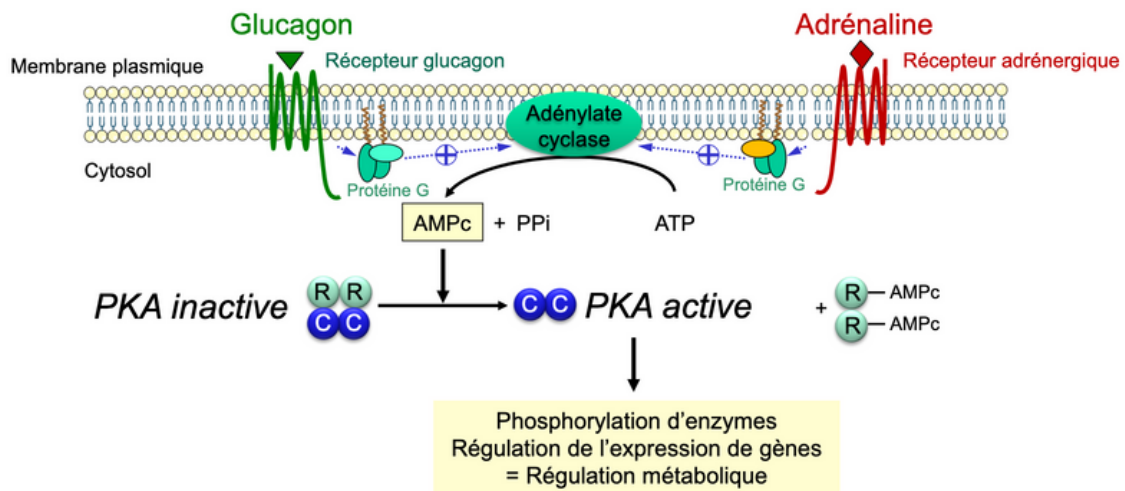
#vu que vous n'avez pas encore fait de l'anatomie en gros vous avez votre rein, il a 2 partie :

- la **corticosurrénale** = la partie extérieure
- la **médullosurrénale** = la partie intérieure



#la prof aime l'adrénaline et le glucagon donc on va voir comment se déroule la régulation avec eux. Comprenez le pavé qui arrive et vous allez même pas avoir besoin de l'apprendre tellement c logique ... enfaite ce cours c'est que de la COMPRÉHENSION

Hormones caractéristiques de faibles niveaux de glucose



Situation de **niveaux faibles en glucose** :

- ✓ glucagon + l'adrénaline sécrétés par ≠ types cellulaires
- ✓ Récepteurs spécifiques du glucagon + l'adrénaline (récepteurs à 7 domaines transmembranaires) activent, à l'intérieur de la cellule, une même voie de signalisation = la **voie de l'AMPc**

- ✓ Ces récepteurs transmembranaires sont couplés, côté intracellulaire, à une protéine G qui va :
 - o Médier la signalisation
 - o Aller activer une enzyme = **l'Adénylate Cyclase**
 - o Adénylate Cyclase 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 :
 - Réguler des enzymes
 - Induire PHOSPHORYLATION
 - 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

Recap :

Glucagon/adrénaline -> récepteur à 7 domaine -> activation de l'Adénylate cyclase -> production AMPc -> fixation AMPc sur sous-unités régulatrices PKA -> PKA ACTIVE -> phosphorylation

#bon c pas si simple en vrai, on va le voir après de manière plus précise

Dernier P2 dentaire by Ramifié :

#je boucle toutes les histoires que j'ai ouvertes dans mes autres fiches

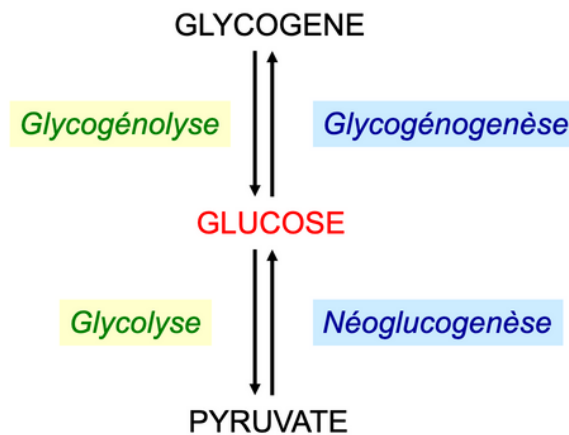


J'aime biennn mais je m'attendais à qq chose d'idéalisé dans ma tête. Les TP h24 noté ça fou un de c stressss c chiant au bout d'un moment mais en plus ils sont bad sévères dans les notes ... ça enlève bcp du plaisir à les faire. Les cours en soit ça va même si y a des matières on souffle (du sport obligatoire svp pk faire ??). Sinon venez c'est sympaaaaa je regrette absolument pas mon choix :) la charge de travail est large trql (pour l'instant)

III- Points de régulation réciproque de la glycémie

#la partie qui change un peu miammmmm

#p'tit rappel du MB glucidique et lets go

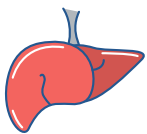


A) Glycogénolyse / Glycogénogenèse

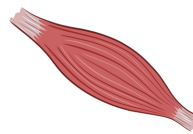
rappel Pour dégrader le glycogène en glucose, besoin de => glycogène phosphorylase, de l'enzyme débranchante et la phosphoglucumutase pour arriver au G6P.

Pour synthétiser du glycogène, besoin de => glycogène synthase. On aura besoin aussi au préalable du UDP glucose, du pyrophosphorylase et puis de l'enzyme branchante.

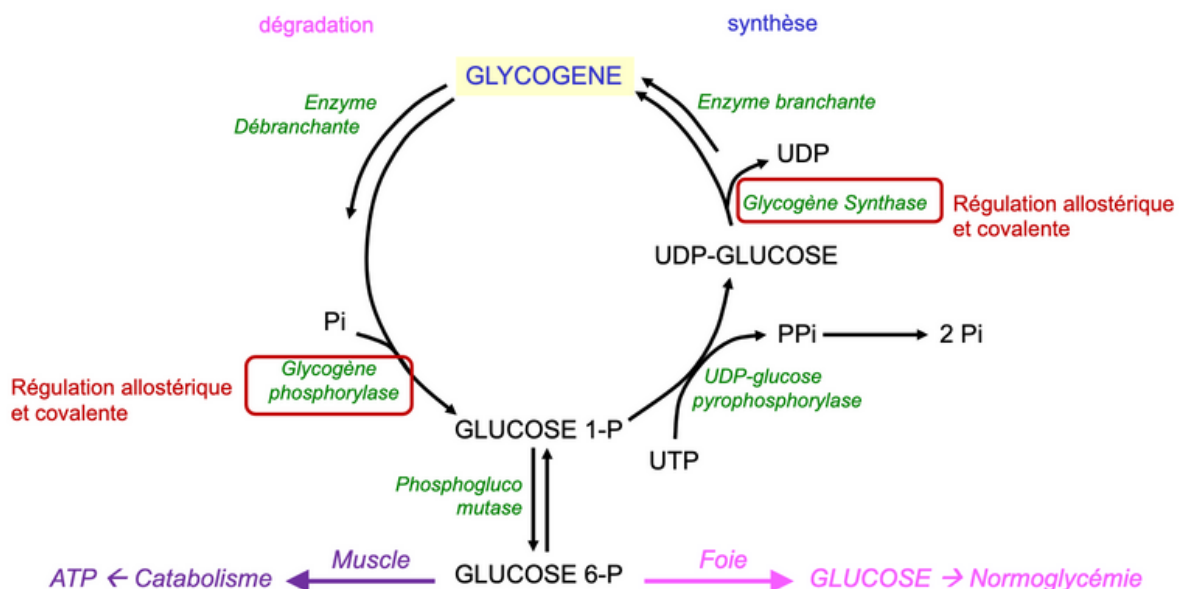
La glycogénolyse n'a pas le même objectif dans le foie que dans le muscle puisque :



Aller produire les molécules de glucose pour **rétablir la glycémie**



« **tissu égoïste** » = production G6P pour aller faire la GL et pour aller produire de l'énergie



Ramification

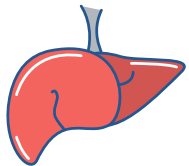
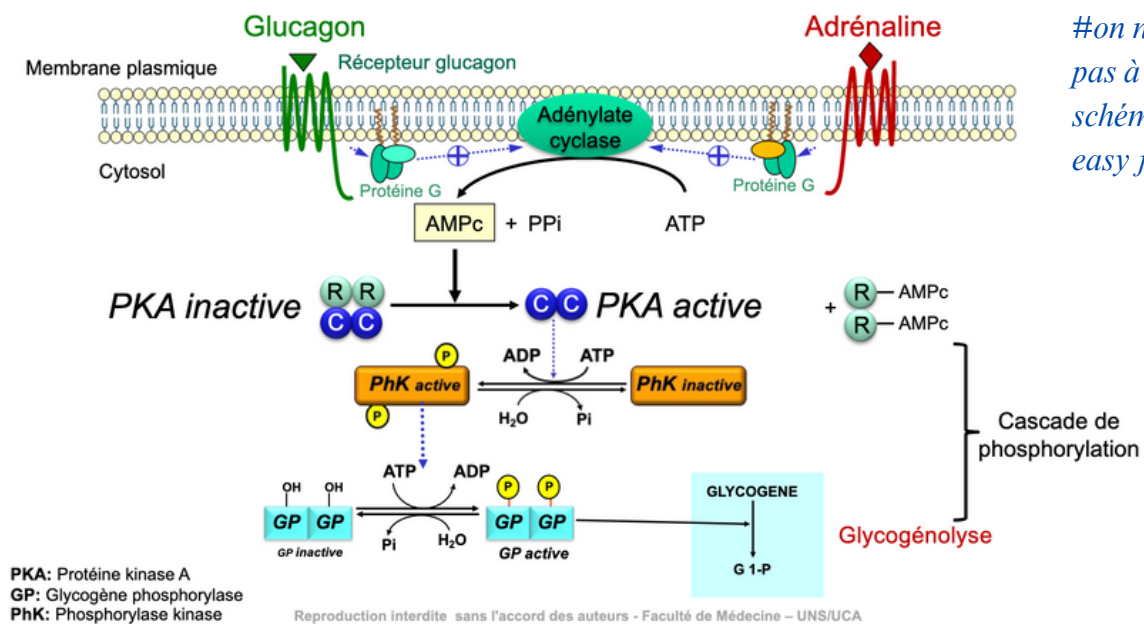
Donc, qu'il s'agisse de la dégradation ou de la synthèse de glycogène, on va avoir 2 enzymes clés :

- **glycogène phosphorylase (GP)**
 - **glycogène synthase (GS)**
- } 2 points de régulation

On va avoir une régulation **ALLOSTÉRIQUE** et une régulation **COVALENTE**.

1) Régulation covalente

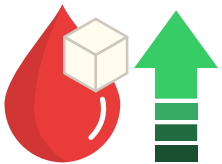
Le glucagon a une action principalement hépatique et l'adrénaline a une action hépatique mais surtout au niveau du muscle +++



DANS LE FOIE :

#situation : on est en manque de sucre, le corps se dit "EHHH ?? il me faut du sucre" -> il envoie le glucagon et l'adrénaline (=hormone hyperglycémiante) -> active la dégradation du glycogène pour libérer du sucre et on va voir ça plus en détails

But : **activer la dégradation**



On va réguler la GP mais cette activation par phosphorylation ne va PAS se faire directement par la PKA = on va avoir un **intermédiaire la Phosphorylase Kinase (PhK)**. En effet, la PKA va venir changer l'état de conformation/phosphoryler/activer la Phosphorylase Kinase (PhK).

Cette **PhK** viendra à son tour **phosphoryler/activer la GP** = cascade de phosphorylation qui permet de réguler.

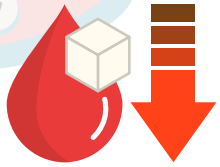
Donc la régulation covalente de la dégradation du glycogène se fait au niveau de la Glycogène phosphorylase avec un intermédiaire, la Phosphorylase Kinase (PhK)+++

Recap :

Glucagon/adrénaline → adénylate cyclase → ↑ AMPc → PKA active → PKA phosphoryle la PhK → PhK active → PhK phosphoryle la GP → glycogène phosphorylase active → dégradation glycogène → concentration de sucre augmente

Ramification

But : bloquer dégradation



#situation : y a trop de sucre, le corps se dit "Wshhh y a trop enlève" -> insuline rentre en action -> bloque dégradation glycogène en régulant l'enzyme associée = la GP

Pour venir réguler ces enzymes qui sont phosphorylées, on va avoir action d'une **phosphatase** et on aura donc une **déphosphorylation**. Le glucagon & l'adrénaline vont phosphoryler la GP et la PhK = actives, l'insuline va alors venir les **déphosphorer en activant la PP1 (protéine phosphatase 1) +++** et donc bloquer la dégradation du glycogène.

Récap :

Insuline → PP1 activée + phosphodiesterase activée (cette dernière diminue la concentration de l'AMPc dans la cellule donc il n'y a pas de PhK)

On veut + de glucose dans le sang = dégradation glycogène :

- Glucagon/adrénaline → **PHOSPHORYLATION** glycogène phosphorylase ET la glycogène synthase → **GP active** & **GS inactive** +++ (+ **PhK active**)

#logique, régulation réciproque, on active une voie tout en inhibant la voie inverse, le corps est bien fait

On ne veut pas de glucose dans le sang = synthèse de glycogène :

- Insuline → PP1 activée + phosphodiesterase activée → **GP et GS sous forme déphosphorylées** → **GP inactive** & **GS active** +++ (+ **PhK inactive**)

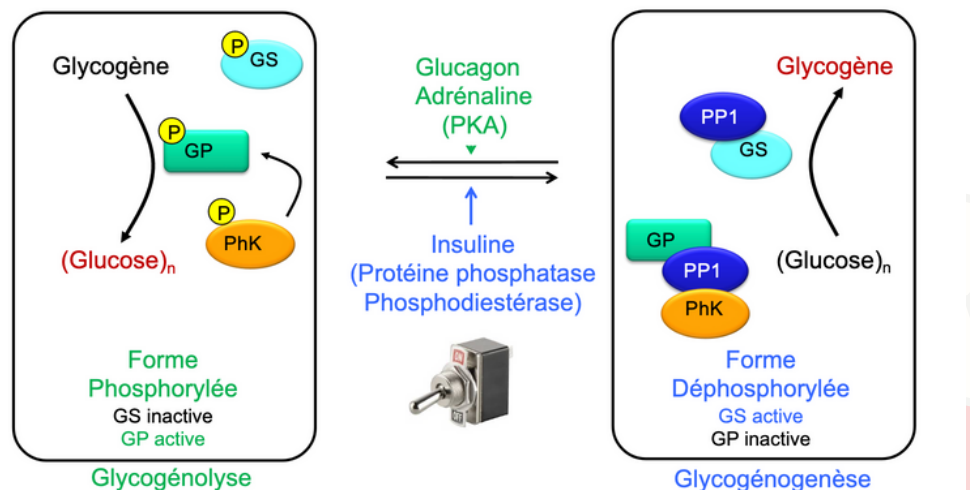
On a donc 3 enzymes qui sont importantes pour GGL/GGG :

- Glycogène Phosphorylase (GP)
 - Glycogène Synthase (GS)
 - Phosphorylase Kinase (PhK)
- } enzymes des voies métaboliques du glycogène

#vous voyez donc que

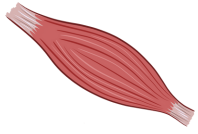
+++ PHOSPHORYLATION NE RIME PAS TOUJOURS AVEC ACTIVATION ET A L'INVERSE
DEPHOSPHORYLATION NE RIME PAS TOUJOURS AVEC INACTIVATION +++

#y a r à apprendre dans tout ça c
logique : manque surce = **glucagon**
= **phosphorylation** =
activation/inactivation enzymes
selon logique de ce qui manque au
corps
et l'insuline = **déphosphorylation** =
activation/inactivation enzymes
des voies qui diminuent le sucre
dans le sang.
Syppp comprenez ça.



2) Régulation allostérique

En plus de la régulation covalente, on va avoir une régulation par **effecteur allostérique**. Cette dernière n'est pas la même que l'on soit dans le foie ou dans le muscle pour la simple et bonne raison que leur objectif n'est pas le même.



Au niveau du **MUSCLE** :

Dégradation du glycogène = besoin d'aller produire de l'énergie +++

	Effecteur POSITIF	Effecteurs NÉGATIF
GP	[AMP]	[ATP] G6P
PhK	Ca ²⁺	//

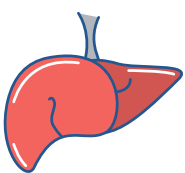
Explication by Ramifié & MN :

-> Selon les besoin d'énergie on aura oui ou non une dégradation du glycogène :

- si la concentration [ATP] est grande, pk aller faire la GGL puis la GL pour faire de l'énergie alors qu'on a déjà assez ? on a donc inhibition GP = inhibition GGL
- mtn si la concentration en [AMP] est grande, cela prouve qu'il manque de l'énergie (=ATP a été consommé) = activation GP = activation GGL

-> Forte concentration en Glucose-6-Phosphate (G6P) montre qu'on a assez de substrat pour aller produire de l'énergie donc on va avoir une boucle de régulation dite négative = un **rétrocontrôle négatif par le G6P** qui va dire stop stop à la ~~violence~~ aux voies de production de G6P (ici GGL)

-> Régulation positive sur la phosphorylase kinase (PhK) par de fortes concentrations en calcium qui vont avec la nécessité et le besoin de faire une contraction musculaire. (si on a bcp de Ca²⁺, càd qu'on veut une contraction muscu = on a besoin de faire la GGL & GL = PhK active)



Au niveau du **FOIE** :

C'est le **niveau de glucose** qui va venir réguler le fait qu'on veuille dégrader du glycogène ou pas +++

De **forte concentration en glucose** vont avoir un rôle d'**inhibiteur allostérique sur la Glycogène Phosphorylase (GP)**

Par contre, pour la synthèse de glycogène/ glycogène synthase dans les 2 tissus, l'objectif est le même : réapprovisionner les stocks de glycogène donc de **forte concentratione en G6P active la GS**.

#une fois compris, tu revois seulement ce tableau et c nickel +++

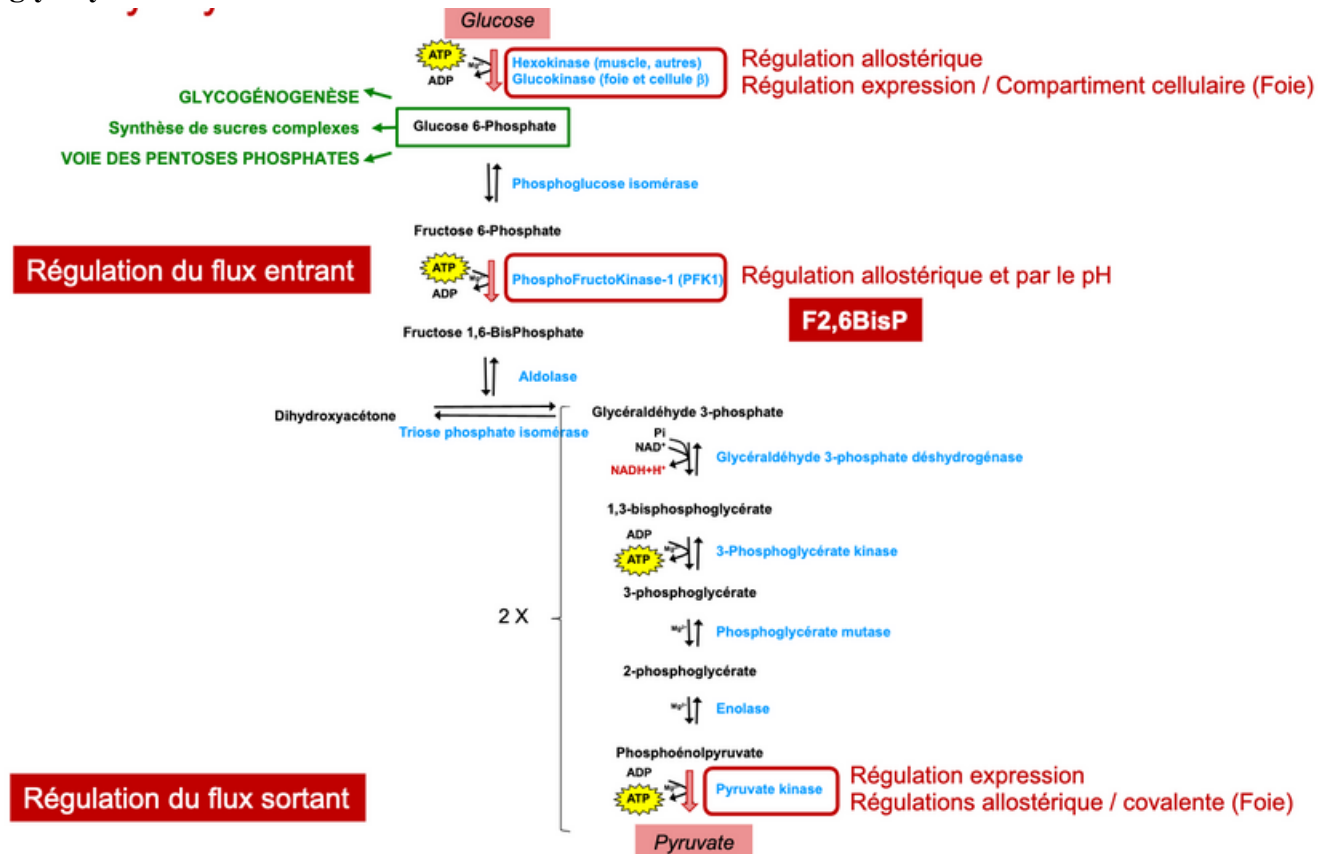
	Enzymes	Phosphorylation	Inhibiteurs allostériques	Activateurs allostériques
Glycogéno-lyse	(PhK)	(Active)		(Ca ²⁺ (Muscle))
	GP	Active	ATP, G6P (Muscle) Glucose (Foie)	AMP (Muscle)
GGG	GS	Inactive		G6P

B) Glycolyse / Néoglucogenèse

#j'enlève les récap dsl je considère ça comme acquis à ce stade là du semestre

Glycolyse

Les 3 étapes qui sont des réactions irréversibles vont être les **3 points de régulations de la glycolyses** ++++



1) Régulation des Hexokinases +++

a) Hexokinase I, II et III

Des fortes concentrations de G6P régule négativement ces enzymes pour bloquer la consommation de glucose car on en a suffisamment.

G6-P = rétrocontrôle négatif / inhibe l'enzyme qui permet sa synthèse +++

b) Glucokinase (=hexokinase IV)



PAS de régulation négative par le produit (G6-P), ça n'aurait pas de sens, ici l'objectif est différent +++

L'objectif est de phosphoryler rapidement et au maximum du glucose.

On aura cependant une régulation par :

- **compartiment cellulaire** (par translocation de l'enzyme)
- **expression du gène** (par l'insuline)

**forte concentration de glucose
dans le sang**



**Le glucose va venir stimuler la
translocation de l'enzyme du
noyau vers le cytoplasme**

De cette manière, la glucokinase sera bien active pour glycolyse. En revanche, lorsqu'on est dans la voie inverse (NGG), la **glucokinase est séquestrée/ bloquée au niveau du noyau**, pour s'assurer qu'elle ne va pas consommer les molécules glucose qui sont produites.

→ régulation par compartiment cellulaire

L'insuline peut stimuler l'expression de la glucokinase car sa volonté est de consommer et d'utiliser rapidement le glucose.

→ régulation par expression du gène

Ce point de régulation au niveau des hexokinases régule la 1ère réaction de la glycolyse mais il n'est pas spécifique de la glycolyse puisque lorsqu'on arrive à la production de G6P = carrefour métabolique qui une fois produit peut s'engager dans la glycolyse mais aussi dans la GGG ou la VPP.

Les 2 points de régulation spécifiques de la glycolyse sont la PFK1 et sur la Pyruvate Kinase permettant de réguler respectivement le flux entrant et sortant de la glycolyse.

2) Régulation de la PFK-1

Elle possède :

- une **régulation allostérique**
- une **régulation par le pH**

Le fructose 2,6 biphosphate = régulateur allostérique clé de la PFK-1. On le retrouve aussi au niveau de la NGG *#on y revient après tkt*

→ régulation allostérique

La GL fonctionne en situation aérobie et anaérobie = en absence d'oxygène dans la cellule, on n'ira pas jusqu'à la production d'ATP via le Cycle de Krebs. (on n'aura seulement 2 ATP en anaérobie).

Ce pyruvate sera transformé en lactate et si on a une trop forte production de celle-ci

= **augmentation de la situation acide puisque le lactate se transforme en acide lactique.**

Cela modifie donc le pH et cela va venir **bloquer la glycolyse = système de verrou qu'a trouvé la cellule pour se protéger de l'acidité.**

→ régulation par le pH

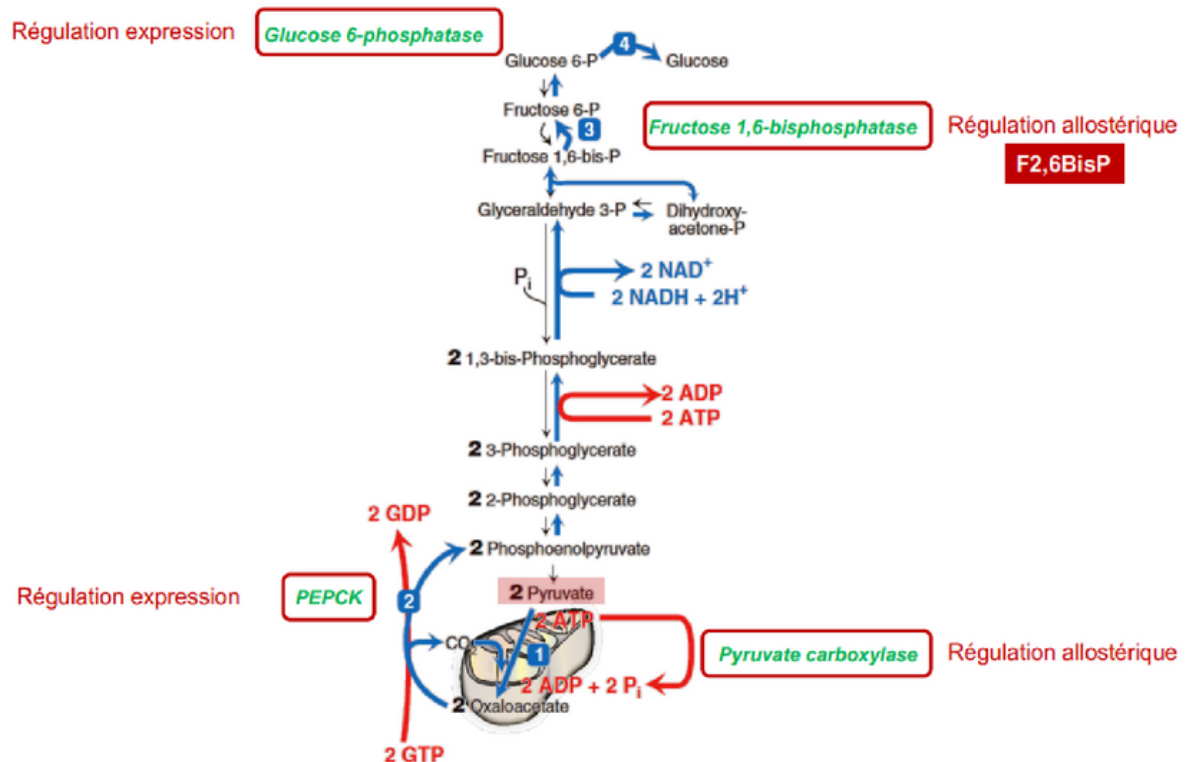
3) Régulation de la PK

On a une :

- régulation covalente
- allostérique
- d'expression du gène

NGG

3.2- Néoglucogenèse (Foie)



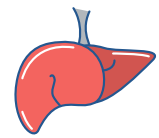
NGG = production du glucose. On se rappelle les **4 étapes irréversibles de la NGG** :

- **Pyruvate -> PEP** = on a besoin d'une étape intermédiaire induisant la production OAA et de 2 enzymes, la **pyruvate carboxylase (PC)** et le **phosphoenolpyruvate carboxylase (PEPCK)**. Cette étape intermédiaire requiert un passage par la mitochondrie.
- **F1,6-BisP -> F6P** = réaction inverse de la PFK 1, c'est la **Fructose 1,6 biphosphatase**
- **G6P -> glucose** = dans le cadre du foie, on va venir déphosphoryler le G6P par **glucose 6 phosphatase**.

Ce sont ces **4 enzymes** qui permettront de faire la réversion de la glycolyse jusqu'au bout pour produire du glucose au **niveau hépatique** = **4 points de régulation** :

- Pour la **PC + F1,6 biphosphatase** = **régulation allostérique +++**
- Pour la **PEPCK + G6-phosphatase** = **régulation de l'expression de ces enzymes +++**

a) Régulation par le F 2,6-Bisphosphate (dans le FOIE UNIQUEMENT +++)



Le fructose 2,6 bisphosphate (F2,6BP) = régulateur clé entre la GL et la NGG.

La PFK-1 et la PFK-2 sont tous 2 des isoenzymes, toutes 2 interviennent sur la glycolyse :

- PFK-1 = enzyme clé de la Glycolyse
- PFK-2 = enzyme de régulation +++

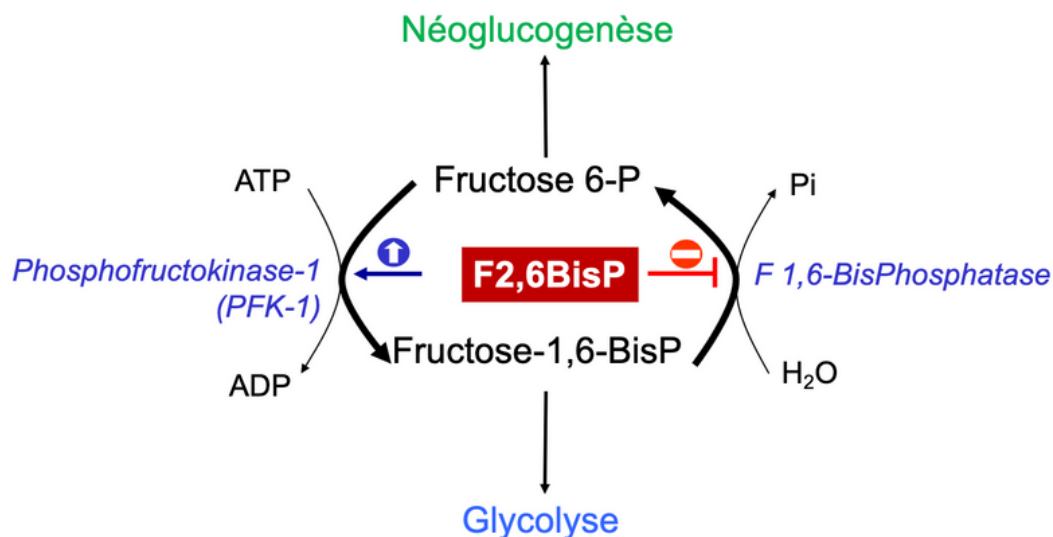
Le F2,6BP :

- **régulateur positif de la GL +++**
- **régulateur négatif pour la NGG +++**

= notion d'interrupteur : on active la glycolyse et on inhibe la néoglucogenèse

Le F2,6BP est produit par la PFK-2 à partir du F6P

3.2- Glycolyse / Néoglucogenèse (Foie)



F2,6-BisP est un régulateur clé (pas un intermédiaire) glycolyse/néoglucogenèse

F2,6-BisP: Fructose-2,6-Bisphosphate

Zoom sur la PFK-2 :

La PFK-2 possède 2 activités enzymatiques = Bi-fonctionnelle : une activité kinase et une activité phosphatase :

- Quand elle a son **activité kinase** = **production de F2,6BP** = **stimulation de la PFK-1 dans le sens de la GL +++**
- Quand elle a son **activité phosphatase** = **pas de production de F2,6BP** qui sera retransformé en F6P = **favorisera NGG +++**

Lorsque la PFK 2 = phosphorylée = FBP-2 = l'enzyme est active sous sa forme phosphatase

Lorsque la PFK-2 = déphosphorylée = l'enzyme est active sous sa forme kinase

INSULINE = quant tu as trop bouffé de sucre

- > Ton corps est en panique et il veut diminuer tout ça
- > il envoi l'insuline qui va aller réguler des protéines phosphatases et la phosphodiesterase qui va diminuer le taux d'AMPc et donc bloquer l'expression de la PKA (donc la phosphorylation) = notre PFK-2 déphosphoryler se nomme PFK2 aussi
- > **PFK-2 déphosphoryler = activité kinase** *#je me disais que les opposées s'attirent, n'essaye même pas d'appliquer ça avec tes ex foireux en espérant qu'ils reviennent*

=> L'insuline déphosphoryle la PFK-2, entraînant la production de fructose 2,6 BisP et donc favorise notre GL +++

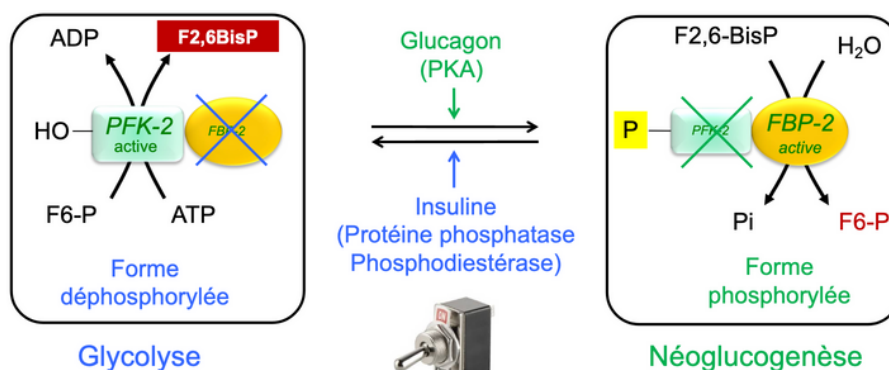
GLUCAGON = quand tu as pas assez bouffé de sucre

- > Ton corps est en panique et il veut augmenter tout ça
- > il envoi le glucagon qui va entrainer l'expression de la PKA (donc la phosphorylation) = notre PFK-2 phosphoryler se nomme FBP-2 aussi
- > **PFK-2 phosphoryler = activité phosphatase**
- => Le glucagon phosphoryle la PFK-2, entraînant l'inhibition de fructose 2,6 BisP et donc favorise notre NGG +++

Récap :

- L'insuline favorise la production de l'effecteur allostérique F2,6BP +++
- Le glucagon favorise la transformation de l'effecteur allostérique F2,6BP en F6P +++

Phosphofructokinase 2 : Enzyme bi fonctionnelle → PFK-2 / FBP-2



[F2,6-BisP] → régulateur allostérique → équilibre entre synthèse (PFK-2) et dégradation (FBP-2)

PFK-2 : Phosphofructo-kinase-2

FBP-2 : Fructose-2,6-Bisphosphate Phosphatase-2

Remarque : l'insuline favorise la déphosphorylation des enzymes alors que le glucagon et l'adrénaline favorisent leur phosphorylation +++

Attention, c'est vrai pour les exemples du cours mais ce n'est pas toujours vrai.

« Essayez de rester simple et de donner que des exemples dans ce sens-là » *#Hinault dit les termes*

b) Régulation covalente & allostérique

Les 2 enzymes spécifiques de la GL sont :

- PFK-1 = régule le flux entrant
- pyruvate kinase (PK) = régule le flux sortant

Les 2 enzymes spécifiques de la NGG sont :

- fructose 1,6 Biphosphatase
- pyruvate carboxylase

Les voies hépatiques fonctionnent en sens opposé et de manière alternative en fonction de la situation nutritionnelle

		COVALENTE	ALLOSTÉRIQUE	
	Enzymes	Phosphorylation	Inhibiteurs allostériques	Activateurs allostériques
Glycolyse	PFK-1		ATP, Citrate [H ⁺] (inhibiteur non allostérique)	AMP, F 2,6-BisP (Foie)
	PK	Inactive (Foie)	ATP, Alanine (Foie), Acétyl-CoA	AMP, F 1,6-BisP
Néogluco-Genèse (Foie)	Pyruvate carboxylase			Acétyl-CoA
	Fructose 1,6 Bis-Phosphatase		AMP, F2,6-BisP	ATP

Régulation réciproque via PFK2 / F2,6-BisP (Foie)

#go vous expliquer le tableau en détails pour que ça soit LOGIQUE pour vous <3 je change totalement la mise en forme par rapport à la ronéo car je trouve ça trop confus ... de rien

Glycolyse

Régulation de la PFK-1 :

EFFETS	EFFECTEURS	MECANISMES	
ACTIVATION PFK-1	AMP	Rôle de adénylate kinase (2 ADP → ATP + AMP)	ALLOSTÉRIQUE
	Fructose 2,6-BisP (foie)	Relation Glycolyse et Néoglucogenèse	
INHIBITION PFK-1	ATP	Contrecarre l'effet AMP	
	Citrate (intermédiaire du CK)	Intermédiaire de CK	
	[H ⁺] pH acide	Prévient formation Lactate et toute acidose	pH

Ramification

La glycolyse sera régulée par le niveau énergétique puisque son objectif est de produire de l'énergie et ensuite aller, pour le foie par exemple, jusqu'à la lipogenèse.

Donc :

- **forte concentration en AMP = faible niveau énergétique → favorise la GL = active PFK-1**
- **fortes concentrations en ATP → inhibe la GL = inhibe PFK-1**
- **fortes concentrations en citrate (Cycle de Krebs = Fabrication d'ATP) = niveau d'énergie important → inhibition de la PFK-1**

En terme de pH : **diminution du pH = augmentation de protons suite à une forte production de lactate → inhibition PFK-1** (protection de la cellule)

Régulation de la PK :

Régulation général donc dans le foie ou muscle	Effecteur POSITIF de la PK (POUR la GL)	Effecteur NÉGATIF de la PK (CONTRE la GL)
Régulation de <u>L'EXPRESSION GÉNÉRIQUE</u>	INSULINE <i>#logikk, elle veut faire entrer le sucre dans la cellule pour faire la GL donc elle encourage la PK</i>	GLUCAGON <i>#logikk la même mais dans le sens inverse, elle encourage la sortie du sucre de la cellule pour qu'il aille dans le sang</i>
Régulation <u>ALLOSTÉRIQUE</u>	[AMP] (rôle de l'adénylate cyclase) <i>#logik aussi, AMP -> faible énergie -> on veut faire la GL enft</i> F 1,6-BisP	[ATP] (rôle de l'adénylate cyclase) Acétyl-CoA <i>#si ya de l'Acétyl-CoA -> GL a fait du pyruvate qui devient de l'acétyl-coA par la PDH = en gros la GL marche donc on veut la stop</i> Alanine (foie)
Régulation <u>COVALENTE</u> (FOIE SEULEM)	//	Phosphorylée -> Enzyme moins active

#quand vous avez compris vous me tej les 2 tableaux et vous revoyez uniquement celui du début ou y a aussi la régu de la NGG

#pov : jppp de ce cours, c super long à ficher j'espère que vous bosserez dessus même si je vais la sortir à moins de 20J de l'examen mais bon

PAS DE RÉGULATION COVALENTE +++

En terme de régulation par effecteurs allostériques, la NGG sera aussi régulée par le **niveau énergétique** mais ce sera l'inverse de la GL :

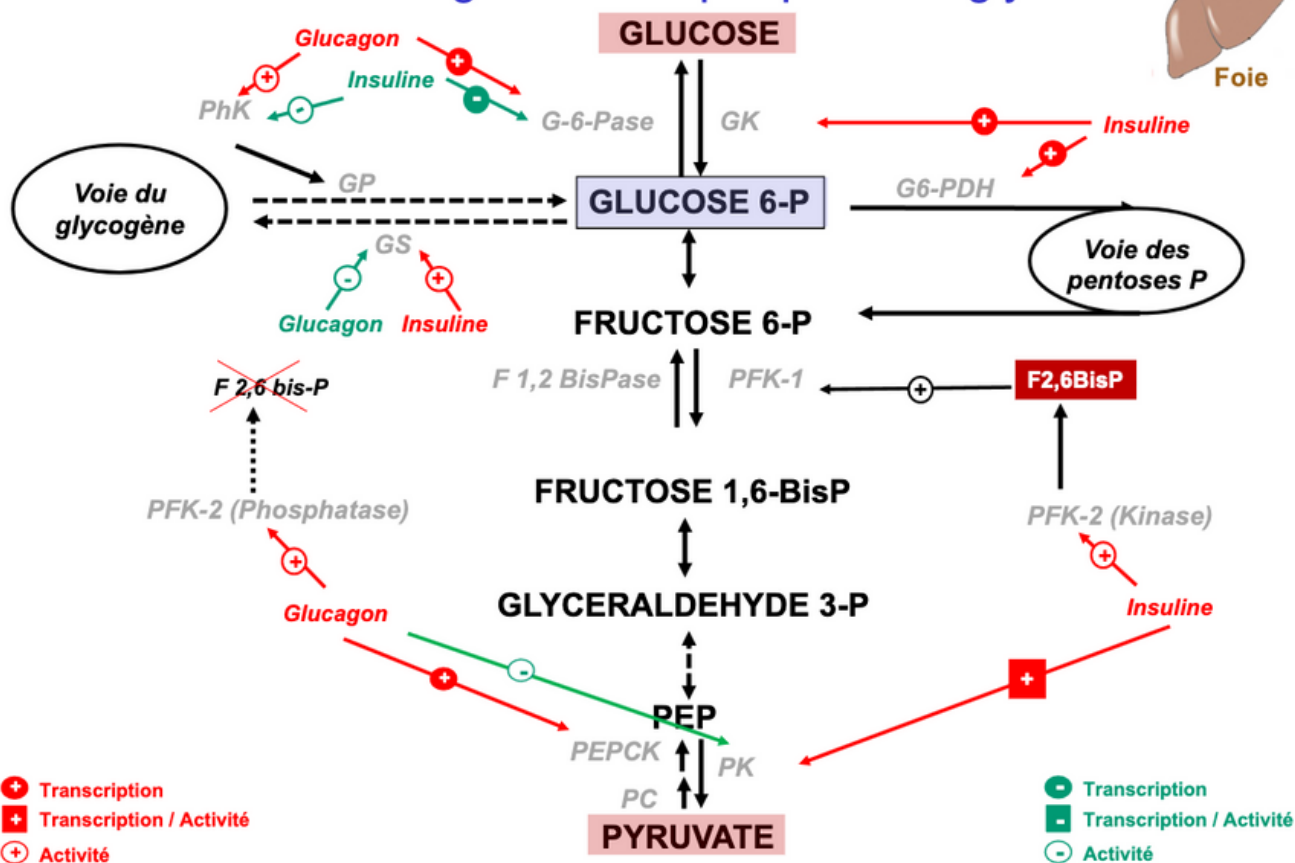
- **fortes concentrations ATP → activateur Fructose 1,6 Biphosphatase** (car la NGG est une voie de synthèse qui a besoin de beaucoup d'énergie pour fonctionner)
- **fortes concentrations en AMP → inhibiteur Fructose 1,6 Biphosphatase**
- **fortes concentrations en Acétyl-CoA = plus besoin de faire GL → activateur pyruvate carboxylase**

On retrouve le **Fructose 2,6 Biphosphate (F2,6BP) → inhibe la Fructose 1,6 Biphosphatase** car lorsqu'il sera produit c'est qu'on veut faire de la GL donc on stimule la PFK1 et on bloque l'enzyme reverse.

Donc à chaque fois, on a un **double verrou** pour activer la voix d'intérêt et bloquer la voie opposée pour que lorsqu'on produit quelque chose il ne soit pas réutilisé tout de suite ou si on veut le stocker justement qu'il soit pas dégradé à nouveau. Il faut voir ces **double verrou dans un sens de coopération** entre ces différentes voies métaboliques.

c) Conclusion

3. Points de régulation réciproque de la glycémie



#et c parti pour un dernier récap PFFFFFFF

INSULINE

Situation : veut diminuer concentration de glucose dans le sang, elle :

-> favorise stockage glucose (= glycogène) en déphosphorylant la phosphorylase kinase (PhK) et la glycogène synthase (GS) = **activation GGG**

-> **bloque transcription glucose 6 phosphatase** puisqu'elle veut surtout pas que le G6P redonne du glucose

-> **favorise engagement G6P vers la VPP** en venant **stimuler la transcription de glucokinase et de la G6PDH** (glucose 6 phosphate déshydrogénase = enzyme clé dans l'engagement dans la VPP)

-> **favorise GL** en régulant la PFK-2 = en favorisant production de **F2,6BP qui est l'effecteur allostérique positive de la PFK-1**

-> **favorise GL** en venant déphosphoryler la **PK** et en **régulant l'expression de son gène**

GLUCAGON

Situation = veut augmenter concentration glucose dans le sang, elle :

-> **favorise les enzymes de la dégradation** : la phosphorylase kinase, la glycogène phosphorylase (GGL)

-> **inhibe glycogène synthase**

-> **favorise la NGG** en **stimulant la transcription du gène au niveau de la glucose 6 phosphatase hépatique** : on s'assure que le gène est exprimé pour déphosphoryler ce G6P en glucose

-> **inhibe la GL** en **phosphorylant la PFK-2** = activité phosphatase = **on diminue concentration du F2,6BP = production F6P pour la NGG**

-> **favorise l'expression du gène de la PEPCK** et va venir phosphoryler la **Pyruvate kinase**

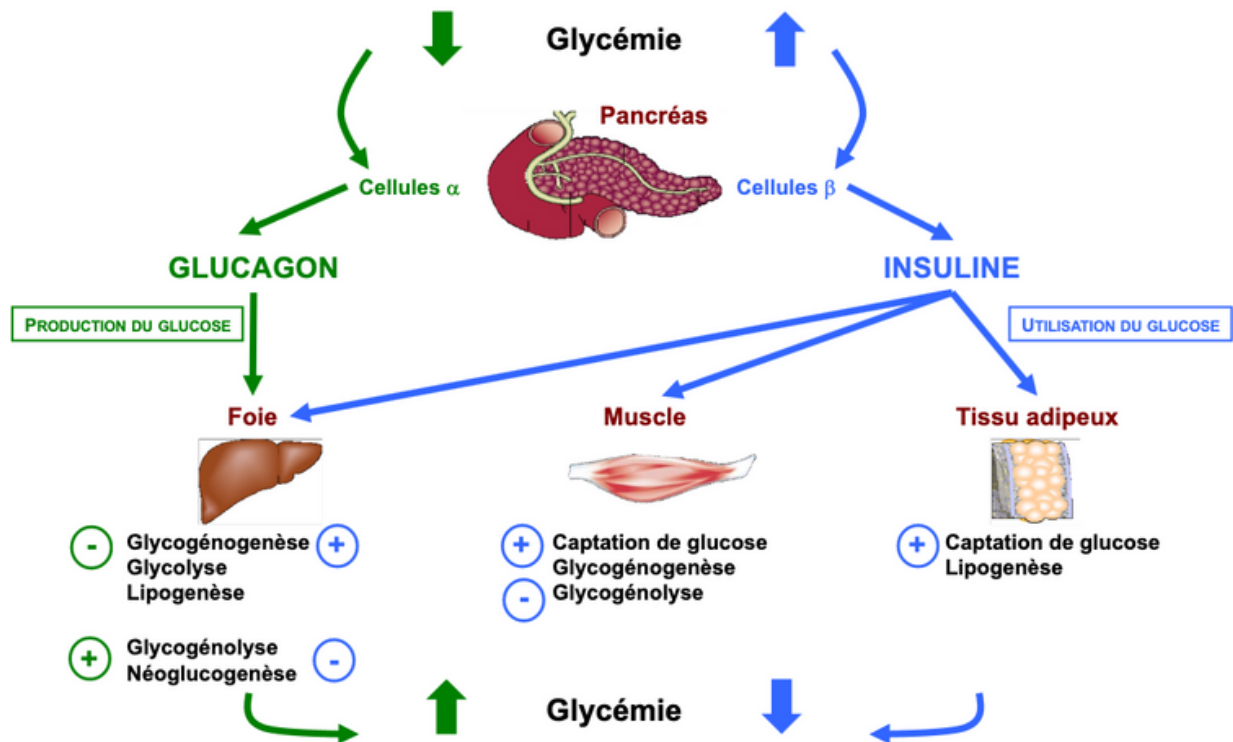
A chaque fois, on a une **contre-régulation** entre l'insuline et glucagon / déphosphorylation et phosphorylation mais également sur certaines enzymes- clés des régulations de l'expression du gène (qui sont très rapides).

#tu vois cette page ? si j'étais toi je la comprends une fois et je la tej car elle sert à rien si tu as compris

#allez reste plus rien, je suis tout aussi fatigué que vous de ce cours ...

IV- Homéostasie glucidique

#ma parole je vais pleurer de nerf laaaaa madame wsh ya pas à autant répéter les trucs 😞



Lorsqu'on a une **diminution de la glycémie** (=de la concentration de glucose dans le sang), les organes qui vont sentir en première instance, c'est le **pancréas et le foie**. Le pancréas va répondre en stimulant la sécrétion de glucagon par les cellules alpha++

→ le **glucagon stimule GGL + NGG**

Dans les 2 cas, on aura production de molécules de glucose

Puisqu'on est dans la production glucose, on **bloque** :

- **synthèse de glycogène**
- **glycolyse**
- **lipogenèse**

= On rétablira la glycémie

Lorsqu'on a une **forte concentration de glucose dans le sang**, le pancréas va induire la sécrétion d'insuline dans le sang au niveau des cellules bêta.

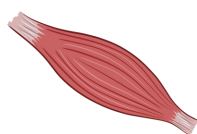
Il a un rôle majeur au niveau du foie en venant :

- **favoriser GGG**
- **favoriser GL pour aller jusqu'à la lipogenèse**
- **bloquer GGL**
- **bloquer NGG hépatique**

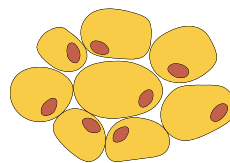
= pour rétablir la concentration du glucose dans le sang au niveau normal

Ramification

L'insuline ne va pas que jouer que au niveau du foie, elle va aussi jouer au niveau :



musculaire



TA

Dans ces 2 tissus, l'insuline va favoriser la captation du glucose puisqu'elle va favoriser l'expression à la membrane du transporteur GLUT 4 qui permet de rentrer le glucose dans ces cellules ++++++ *#enfin une nvl notion youhou*

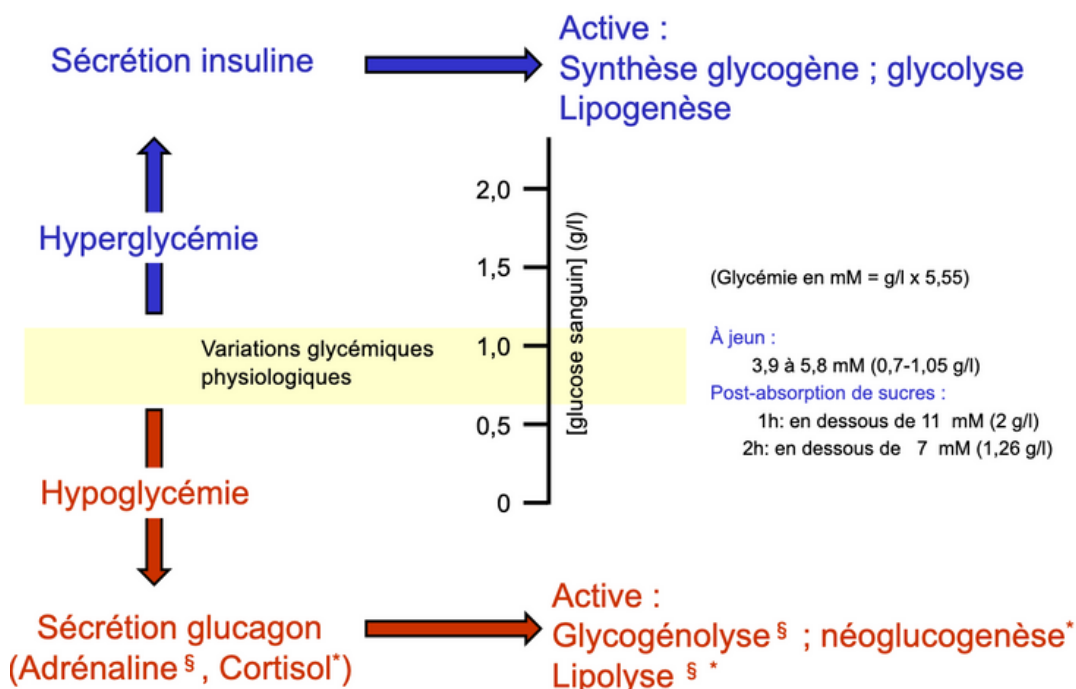
Cela permet de favoriser :

- stockage par la lipogenèse sous forme d'AG + TG au niveau du TA
- stockage par GGG sous forme de glycogène au niveau du muscle

Remarque : Dans le foie, on a un autre isoforme GLUT 2 qui n'est pas soumis à régulation par l'insuline +++

Le schéma qui suit est une vue d'ensemble sur la régulation de la glycémie en prenant les 2 hormones clés : insuline & glucagon. Elles agissent sur des tissus cibles :

- glucagon cible le tissu hépatique
- alors que l'insuline cible à la fois = le foie, le muscle et le tissu adipeux



Ces 2 hormones ont pour objectif de limiter les variations glycémiques dans une certaine zone dite **physiologique** dont vous avez les valeurs à titre indicatif (zone normale entre 0,7 et 1 g par litre) *#qui dit indicatif dit à ne pas apprendre lets goooo*

Ramification

- Hyperglycémie = sécrétion d'insuline = joue sur la synthèse de glycogène, de la lipogenèse mais aussi sur la glycolyse
- Hypoglycémie = sécrétion de glucagon = favorise dégradation de glycogène et NGG

Et puis on aura aussi ces hormones de stress qui vont s'ajouter pour s'assurer qu'on soit capable de rétablir la concentration de glucose dans le sang avec sécrétion d'adrénaline et de cortisol :

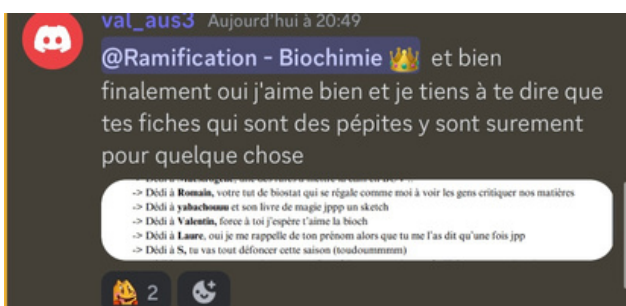
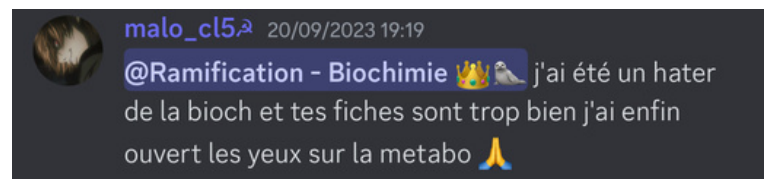
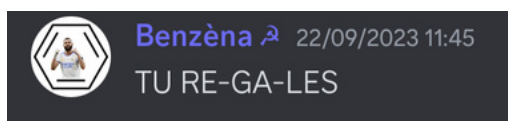
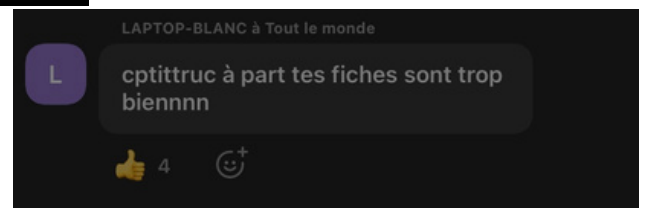
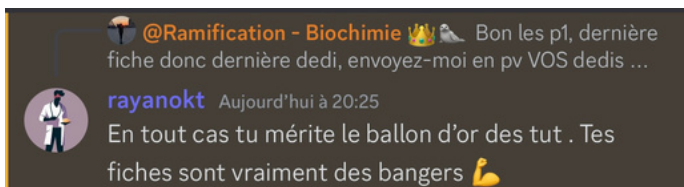
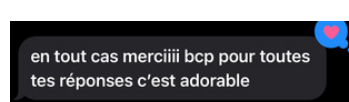
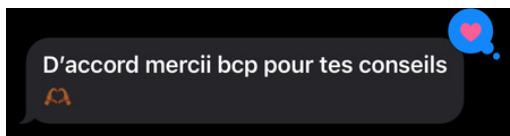
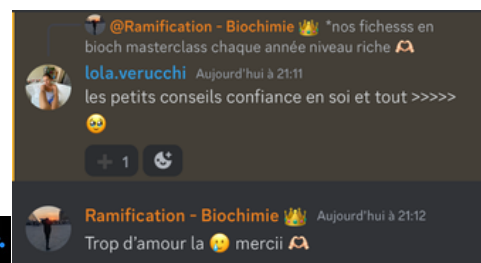
✓ L'adrénaline va jouer sur la GGL et la lipolyse dont elle est l'hormone clé

✓ Le cortisol va jouer sur la NGG et la lipolyse aussi

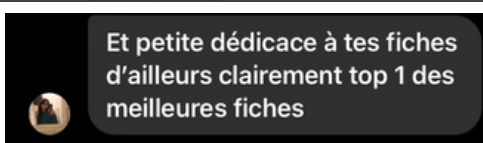
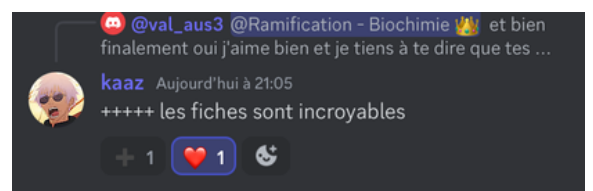
#genre c finit ? je parle pas seulement de la fiche mais aussi de mon mandant de tuteur ... pour marquer le coup prenez une pause de 5min et lisez la suite de la fiche svp pour une fois que je vous le demande mdrrr

Moment décl : (*#sortez les violons je fais jamais ça normalement ...*).

Je voulais vous dire **merci pour tout** <3 vous m'avez tellement apporté en qql mois. J'ai bcp aidé dans ma vie mais c une des premières fois que j'ai eu qql chose en retour :

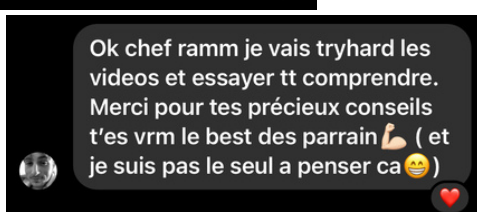


Sinon merci encore Ramification pour tes sublimes fiches, vraiment un plaisir de voir la métabo avec toi ❤️



Mais ramm tu es **incroyable**, je sais pas si je te l'ai déjà dit??

J'adore te poser les questions sorties de mon cerveau cassé, tu t'en sors super bien à chaque fois ❤️



#c pas que des mots pour moi ❤️ je vous aime

Dédi de certains P1 (avant gout de quand vous serez tut <3):

#avec mes coms quand mm hehe

Dédi de **Maewen** :

- dédi au cholestérol
- dédi aux gens qui en avaient marre de voir aron partout aussi, même ses potes s'en sont plaint *#humour la team*
- dédi aux msg de motivations que ce soit dans les bio discord des tuts ou à la fin des qcm/fiches, vous êtes adorables *#orhh <3*



#ce fut un discord chère drôle cette année jpppp

Dédi d'**Ausmoldrey** :

- dédi à Alice, Sasha et Qs ; ce sont des personnes incroyables et malgré qu'ils soient discrets, je trouve qu'ils méritent une dédis pour ceux qu'ils sont et ce qu'ils font *#ne jugez jamais les personnes discrètes et seules la team, ce sont souvent les prsn avec le plus bon fond <33*

Dédi de **Sofia** :

- dédi à mon meilleur pote qui a fuit la guerre en ukraine comme moi mais qui, malgré l'énorme distance entre nous, m'a aidée à ne pas devenir folle cette année *#c trop touchant <3 courage*

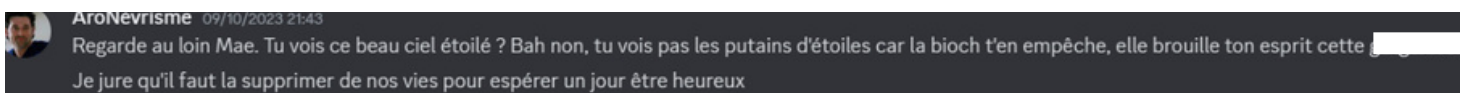
Dédi de **Pierre** :

- dédi à la team du co learning >>>>

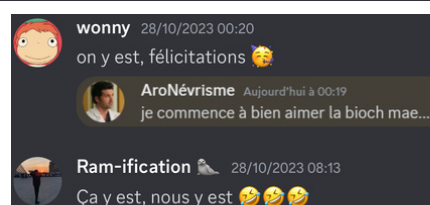
#vous avez eu le groupe de travail que je voulais tant en p1, j'espère que vous réussirez ensbl <3



Dédi d'**Aron** : (#je les faits à sa place, il est trop airgi pour)



#j'ai tjrs raison, tôt ou tard il allait aimer la bioch <3



Dédi de Benzena :

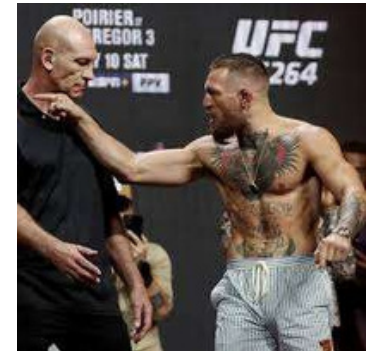
- Dédi à moi qui a voulu ses 3 combattants les + inspirants :

-> Dédi à Khabib Nurmagomedov "God save me everything !"



-> Conor McGregor (contradictoire je l'avoue) "if you disrespect a person kindness and take it as weakness, you must pay the 30 november, the exam will pay with HIS LIFE"

#jppppp, joyeux hunger gamessss pour plus d'amour



-> Léon edwards "They All Doubted Me, Said I Couldn't Do It, LOOK AT ME NOW"

#ce sont des vraies quotes qui l'ont motivé pendant le semestre, comme quoique usez votre force de n'importe ouuu l'important c de rien lâchez

Mes dernières dédi :

- > Dédi à mes **potes tuteursss** et à mes co-tus **Marine** et **Elly** on a grv gérée
- > Dédi à mes **potes en dentaire** <333 ils se reconnaîtront c fou
- > Dédi aux prsn qui ne se sont pas arrêté à ce que je parait et qui ont continué de creuser, jvm
- > Dédi à **Shirel.G** qui était une tutorat fan haha
- > Dédi à **guizmo** et **caryocinèse** lâchez riennn
- > Dédi à **Alice** et **Thomas** mes fillots en las2 <33 je vous attends forttt en dentaire je crois en vousss
- > Dédi à **Aminata** et **Inès** mes fillotes en las1, donnez touttt je crois en vous aussi <3
- > Dédi à **Kaaz**, tu ne repasses pas le s2 donc défonce tout mtn
- > Dédi à **Sara**, je crois en toi tu n'as pas fait tout ça pour rien
- > Dédi aux **p1** qui m'ont bien fait **golori sur le discord**, venez au s2 je compte biennn faire des séances chill
- > et enfin dédi à **moi**, merci d'avoir mis ma timidité de coté pour vivre cette expérience incroyable qu'est le **TUTORAT** ❤️



#j'aime troppp cette photo, la P2 en vaut la peine donnez tout



https://www.youtube.com/watch?v=Ueli94gd_I

#je pense à cette vidéo avec ses dédi de fin laaa alors que je reste encore 1 semestre jpp

End. *#jsuis vrmt une drama mdr, bref c ciao*