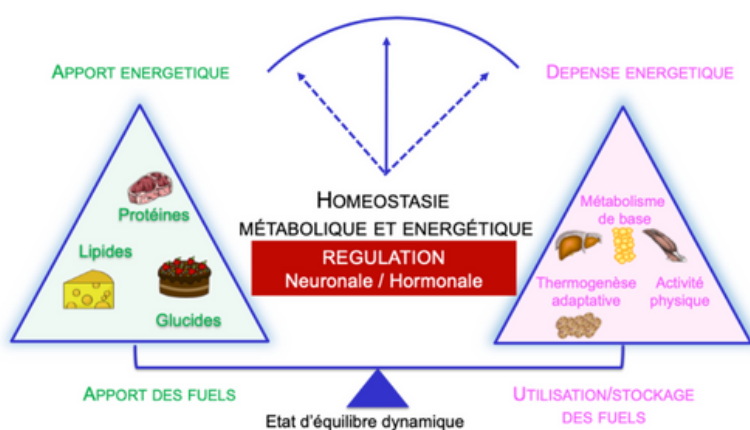


Coucouuu comment ça va depuis la dernière fois qu'on s'est vus ? Fin vous vous me voyez à travers mes fiches mais moi je vous vois pas c'est fort triste (sauf ceux de la BUV je vous ai à l'oeil 👁️). Fiche longue BUT AVANT-DERNIERE fiche de votre tutrice prof (ou pas mais ça je vous en voudrai pas). Dans ce cours il y a beaucoup d'infos c'est vrai, il est pas simple. Mais il est HYPER intéressant. Ce qui le rend pas simple c'est qu'il faut 100% avoir en tête les 4 voies glucidiques majeures (GL, NGG, GGG, GGL). Donc si jamais c'est pas 100% acquis (déjà Ophélie pas contente grr) mais surtout vous pouvez ouvrir en complément de cette fiche mon schéma récap de toutes les voies glucidiques (sur le CT dans métabolisme glucidique). Je vous laisse découvrir, et ne paniquez pas si y'a des endroits où vous vous mélangez, il faut faire ce cours au moins 2 fois (parce que je sais que l'exam approche), 3 c'est encore mieux. Un DM sort viiite ! Bonne lecture ❤️

## I. Points de régulation du métabolisme



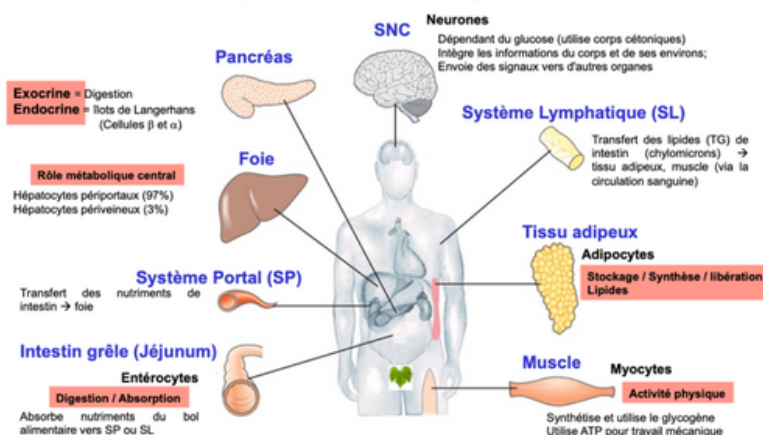
Il faut que tout le métabolisme soit à l'équilibre. C'est un **équilibre dynamique** et nous sommes en perpétuelle harmonie entre les apports et les dépenses énergétiques. Tout cela doit fonctionner de manière coordonnée.

Il y a 2 systèmes de régulations très importants :

- Le **système neuronal** (pas une partie que l'on va aborder dans ce cours)
- Le **système hormonal** (que l'on traitera aujourd'hui)

Au sein de notre organisme, chaque organe va avoir sa **spécificité métabolique**. Les organes clés tels sont le **tissu adipeux**, le **foie**, le **pancréas**... Mais l'**organe majeur en termes de glycémie et régulation du glucose est le système nerveux central (SNC) ++** puisqu'il a besoin de glucose pour fonctionner, et tout le corps va se mettre en bataille pour qu'il puisse (le cerveau) avoir le glucose nécessaire, ou encore les corps cétoniques.

### Fonctions métaboliques des différents organes

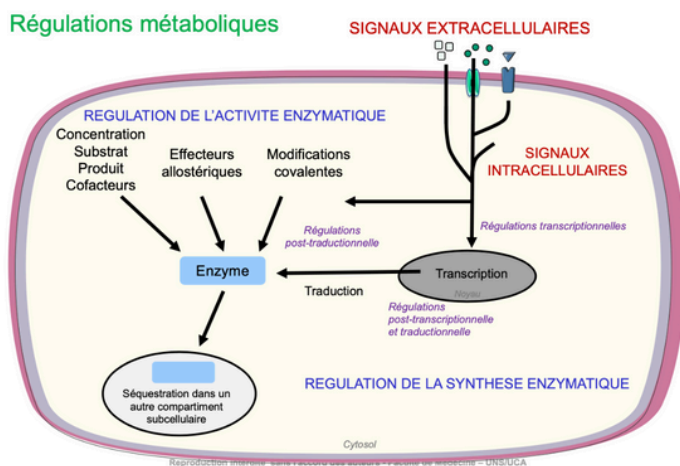


Pour cela, on a un apport énergétique au cours des repas, où les nutriments seront absorbés, digérés, en passant par le système grêle, les entérocytes, le système lymphatique et le système porte pour in fine arriver au niveau des différents organes, avec un **organe** qui est **central** au niveau du **métabolisme** : le **foie**, qui contient les **hépatocytes** (périportaux et péricaveaux).

Le **pancréas** est également très important car il a un **double rôle** : c'est une glande qui est capable d'avoir une **fonction exocrine** (rôle majeur dans la digestion), mais aussi une **fonction endocrine** puisqu'elle est capable de sécréter des hormones dans la circulation sanguine pour aller réguler le métabolisme (*cf plus loin*).

Le **tissu adipeux** joue lui aussi un rôle très important : c'est un **organe de stockage** pour les lipides, et c'est lui qui va les libérer quand on en aura besoin.

Enfin le **muscle** a forcément besoin d'énergie pour son **activité physique**.



Chaque cellule va être équipée de son bagage métabolique spécifique en fonction de ses objectifs, et on aura des voies métaboliques qui auront lieu dans certaines cellules et pas d'autres et dans certains compartiments cellulaires liés à différents signaux. Ces signaux sont dits **extracellulaires** ou **intracellulaires**.

Les **signaux extracellulaires** concernent des molécules qui vont se retrouver dans la **circulation sanguine**, notamment des **hormones**, et qui vont venir signaler à la cellule qu'ils doivent faire immersion. Ces molécules vont être reconnues au niveau de la cellule soit par des **récepteurs** qui se trouvent au niveau de la **membrane plasmique** ; soit ce sont des molécules qui sont capables de passer à travers la **membrane plasmique** parce qu'elles sont **lipophiles**. Elles vont trouver leur **récepteur** à l'intérieur de la cellule.

Dans tous les cas, à l'intérieur de la cellule, il va y avoir ce que l'on appelle une **signalisation cellulaire**, et donc on va avoir une cascade d'évènements qui vont permettre d'arriver à la réponse cellulaire.

**Tut'récap :**

*Les molécules des signaux extracellulaires peuvent être reconnues par des récepteurs qui se situent :*

- *Soit sur la **membrane plasmique** ;*
- *Soit à l'intérieur de la cellule (dans ce cas là, les molécules traversent la membrane --> elles sont lipophiles).*

*Concernant les enzymes sur le schéma de la page 2, je ne détaille pas, tout est expliqué dans le cours intro au métabolisme fait par Virgile <3*

On va avoir des **modifications covalentes** qui sont régulées par les signaux extracellulaires. La modification dont on va parler aujourd'hui c'est la **phosphorylation** (il existe beaucoup de modifications covalentes).

Les mécanismes de **phosphorylation/déphosphorylation** vont venir réguler l'**activité de l'enzyme**. On sait aussi que cette enzyme peut avoir plusieurs conformations, elle peut donc aussi être activée ou inhibée par ce que l'on appelle des **effecteurs allostériques**.

Une dernière chose peut modifier de manière indirecte le fonctionnement de l'enzyme : elle peut être dans un **autre compartiment** que celui dans laquelle elle doit se trouver pour réguler sa voie métabolique (*on donnera l'exemple de la Glucose 6-phosphatase dans le foie pour réguler la glycémie tout à l'heure*).

En termes de **signaux intracellulaires**, ce qui va jouer ce sont les **concentrations en métabolites**, les **coenzymes**, les ions, le pH.

**Système endocrinien** : ce sont des molécules sécrétées par des **glandes endocrines** dans la circulation sanguine. Elles vont trouver une **cellule cible** qui exprime un récepteur qui les reconnaîtront. Les molécules vont alors faire une **signalisation cellulaire** à l'intérieur de la cellule pour arriver à la **réponse cellulaire**.

Les hormones sont classées selon leur **nature**.

- L'**insuline** et le **glucagon** sont des **hormones polypeptidiques** clés dans la **régulation du métabolisme glucidique** ;
- L'**adrénaline** est une **hormone monoaminée** ;
- Le **cortisol** est une **hormone stéroïdienne** ;

La différence entre les hormones **peptidiques**, **monoaminées** et les hormones **stéroïdiennes**, c'est que de par leur nature, elles ne vont pas signaler de la même manière au niveau de la cellule.

Par exemple, les **polypeptidiques** vont avoir des **récepteurs** au niveau de leurs **membranes**, alors que les hormones **stéroïdiennes** sont **lipophiles**, elles vont donc passer à travers la membrane plasmique et trouver leur récepteur dans la cellule.

## II. Les hormones de régulation de la glycémie

Il est important de maintenir une **normoglycémie**, c'est-à-dire une glycémie avec une concentration dans un intervalle de **0,7-1,05 g/l**.

Après un apport alimentaire, il va falloir réguler cette glycémie vers le bas, et lorsqu'on s'éloigne d'un repas, il va falloir ramener la glycémie vers une concentration normale pour le bon fonctionnement de l'organisme (*bon en vrai je vous apprends rien c'est #logique*).

- Une glycémie à jeun  $\geq 1,26$  g/l peut être un signe d'avertissement d'un **diabète (hyperglycémie chronique)**.
- Une glycémie à jeun  $\leq 0,50$  g/l constitue un signe indicatif d'**hypoglycémie**.

On a deux hormones qui sont très importantes et que l'on doit voir comme des **hormones de contre-régulation** : l'**insuline** et le **glucagon**.

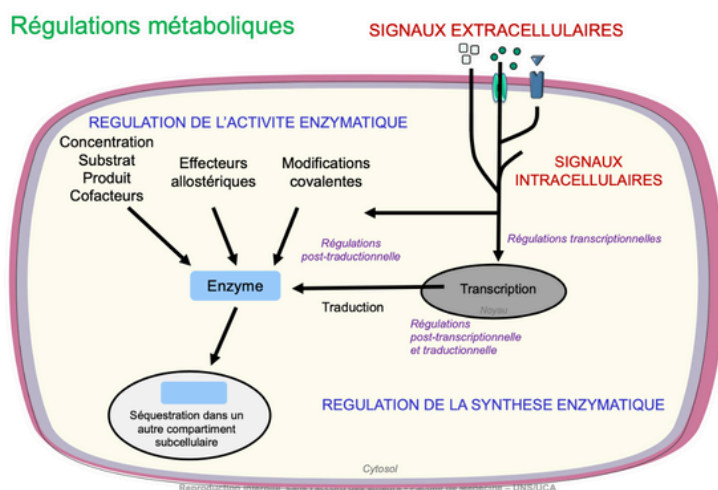
Ces deux hormones sont sécrétées par le pancréas. Le pancréas a deux fonctions : une fonction **exocrine** et une fonction **endocrine**. Il est contenu dans l'anse duodénale et est composé majoritairement de la partie exocrine (à 98%), qui sécrètera les enzymes pour la digestion.

Il y a 2% du pancréas qu'on appelle le pancréas endocrine, qu'on appelle également les **îlots de Langerhans**. Au sein de ces derniers il y a différents types cellulaires et notamment 2 types cellulaires qu'on appelle les **cellules  $\alpha$**  et les **cellules  $\beta$** .

## 1. L'insuline

**L'insuline est la SEULE hormone hypoglycémisante +++** : elle va induire des **voies de stockage**. Son objectif est de **diminuer la glycémie**, donc elle va activer toutes les voies qui vont permettre de consommer ce glucose et le stocker, et en même temps inhiber toutes celles qui en produiraient.

Elle sera sécrétée lorsqu'il y a des concentrations de glucose qui vont s'élever et qui vont être supérieures à la normale. Cette hormone est sécrétée par les **cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans +++**. Elle a une action pour diminuer les concentrations de glucose et agir sur différents types de cellules qui vont exprimer son récepteur qui lui est spécifique pour aller signaler et induire la réponse biologique. Ce récepteur est principalement exprimé sur les **cellules hépatiques**, les **cellules musculaires** et **adipocytaires** puisque ce sont 3 tissus qui jouent un rôle clé dans le métabolisme glucidique.



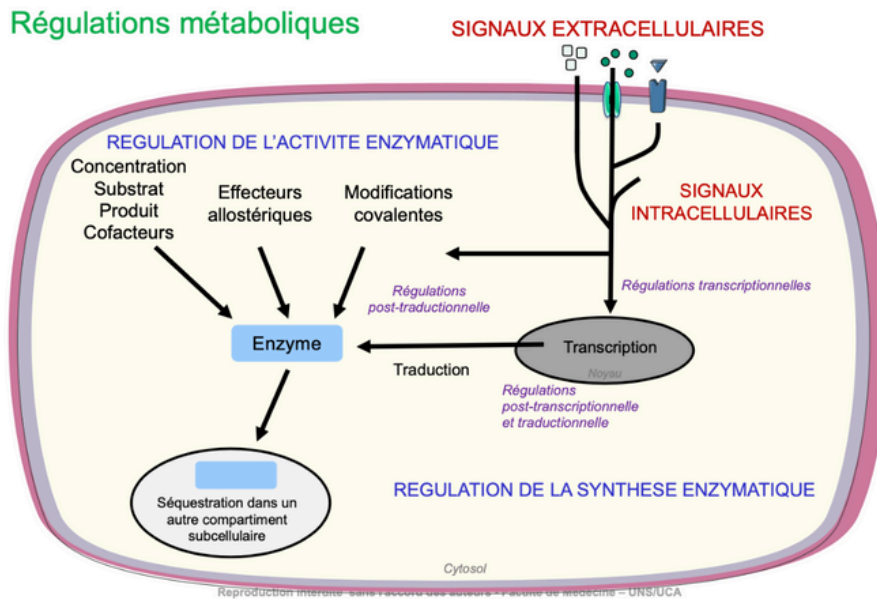
Le récepteur de l'insuline a une activité **kinase**. La signalisation de l'insuline va réguler toute une cascade de molécules à l'intérieur de la cellule et notamment des cascades de **phosphorylation** et **déphosphorylation**.

Pour diminuer la glycémie, l'insuline va favoriser le stockage de glucose. Elle va donc stimuler la synthèse de **glycogène** via la **GGG** et stimuler la synthèse de **lipides**, d'AG via la **lipogénèse**. En même temps qu'elle active ces voies-là, **elle s'assure de désactiver les autres**. Elle va donc bloquer la dégradation du glycogène (*forcément si elle produit du glycogène, elle ne veut pas qu'il soit dégradé aussitôt*), et si elle veut que ce glucose soit consommé, elle ne veut surtout pas en reproduire, donc elle va aller bloquer la néoglucogénèse.

### Tut'récap :

#### Insuline induit :

- **Stimulation** : captation du glucose via **GGG**, **GL** et **lipogénèse**
- **Inhibition** : **GGL**, **NGG** et **lipolyse**



L'insuline est sécrétée dans la circulation sanguine. Lorsqu'elle arrive au niveau de la cellule, il faut qu'elle exprime son récepteur. Son récepteur est au niveau de la **membrane plasmique**, c'est son **message primaire**. Il y aura toute une signalisation cellulaire, on parle de **messenger secondaire** (on va avoir des kinases, des phosphatases pour aller réguler entre autres des enzymes) pour déclencher réponses biologiques.

## 2. Les hormones contre-régulatrices

### Concernant le glucagon :

Il agit pour augmenter les concentrations de glucose dans le sang (*bon j'arrête les répétitions parce que je commence à saigner des yeux là*) dans la période post-absorptive et durant le jeûne court. C'est une hormone **polypeptidique** sécrétée les **cellules  $\alpha$  des îlots de Langerhans du pancréas +++** avec une action **hyperglycémiante**.

Son récepteur est lui aussi exprimé au niveau de la **membrane plasmique**. Mais ce sera un récepteur différent de l'insuline, car **l'hormone et son récepteur ont une action qui leur est spécifique**, donc chacune a son récepteur qui peut appartenir à des familles communes, mais ils auront un motif qui reconnaît le ligand de manière spécifique.

#### **Tut'mnémo :**

*Pour retenir que l'insuline était sécrétée par les cellules  $\beta$  et le glucagon par les cellules  $\alpha$  des îlots, je retenais que  $\alpha$  était plus proche du "G" de glucagon que du "I" de insuline.*

**Le glucagon va activer la voie de l'AMPcyclique ++ en passant par la protéine kinase A (PKA) (tkton va voir ça en détail plus loin).** Puisqu'il veut augmenter la concentration de glucose, il va stimuler la dégradation du glycogène, stimuler la **synthèse de glucose**, c'est-à-dire la néoglucogénèse. Et à l'inverse de l'insuline, il va aller bloquer la synthèse du glycogène, et bloquer la glycolyse.

### Concernant l'adrénaline :

En situations de stress, d'effort, ou de jeûne, l'**adrénaline** pourra agir pour augmenter la concentration de glucose. C'est une hormone qui dérive d'**amine synthétisée**, et elle est **sécrétée par la médullo-surrénale**, elle va agir principalement au niveau du **muscle**, du **tissu adipeux** et du **foie**. Même chose, elle a besoin d'avoir un récepteur exprimé à la membrane plasmique pour pouvoir propager son signal. Etant donné qu'elle veut augmenter sa concentration de glucose, elle va agir de manière positive sur la dégradation du glycogène, mais elle joue aussi un rôle majeur au niveau de la stimulation de la lipolyse. Inversement elle va inhiber la synthèse de glycogène.

### Concernant le cortisol :

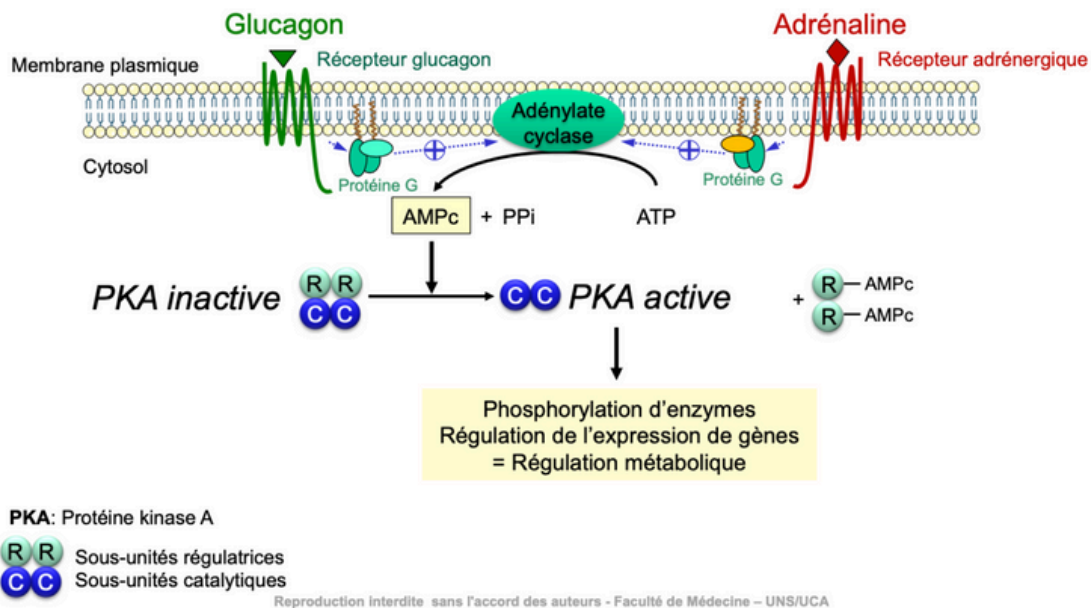
Le **cortisol** est une **hormone stéroïdienne** qui elle est **sécrétée par la corticosurrénale**, elle va agir également sur le **foie** le **tissu adipeux** et le **muscle**. Son rôle est de potentialiser les effets des catécholamines (*donc de l'adrénaline*) et elle va stimuler la néoglucogénèse et la lipolyse.

*Bon là on va rentrer dans le sérieux donc il va falloir se concentrer.*

*Et vu que j'ai pas envie de commencer sur une demi page ce sera petite pause pour vous. Franchement si vous voulez un petit update sur la P2 med, c'est encore plus incroyable que ce que j'imaginai... Les cours sont ultra intéressants, et même si je panique à la vue d'un ECG mdr, ça reste super agréable comme année. Quand j'allais à la BU en P1, je voyais les med et j'avais trop hâte de commencer les colleges... Bon en fait nan ça c'est un peu relou parce qu'il y a un milliard de support et on sait pas trop comment jongler au début bahaha. Mais je me dis que j'ai bien fait d'avoir fait cette las2 parce que je l'aurai vraiment regretté... Les gens sont trop chou, y'a plus d'esprit de compet (et dieu sait que je DETESTAIS vraiment ça), enfin bref, c'est reposant ! Et bientôt, ce sera VOTRE tour (que ce soit cette année ou plus tard).*

*Bon Ophélie tais toi laisse les bosser*

## Hormones caractéristiques de faibles niveaux de glucose



Pour le glucagon et l'adrénaline on peut déjà voir un premier niveau de signalisation cellulaire (*pour cette page, suivez à 100% le schéma en même temps que vous lisez, il est prend pas 1/4 de ma page pour rien*).

Ces deux hormones vont reconnaître les récepteurs au niveau de la **membrane**, et elles ont des récepteurs qui appartiennent à la même famille : ce sont des **récepteurs à 7 domaines transmembranaires**, donc il y a 7 passages dans la membrane plasmique avec une partie extra et une partie intracellulaire. Chaque récepteur est bien spécifique mais appartiennent à la même famille car ils vont aller stimuler la même voie à l'intérieur de la cellule : **c'est la voie de l'AMPcyclique et de la protéine kinase A (PKA à partir de mtn)**.

Lorsque l'hormone fixe son récepteur, cela entraîne un **changement de conformation** de ce dernier, et il va trouver au niveau intracellulaire rattaché à la membrane une protéine intermédiaire qui s'appelle la **protéine G**. Elle va elle aussi changer de conformation et permettre d'activer une enzyme : l'**adénylate cyclase**. L'adénylate cyclase catalyse la réaction qui va permettre de transformer l'**ATP en AMPcyclique + PPi**.

Cet **AMPc** à l'intérieur de la cellule est un **messager secondaire très fort** et qui va réguler positivement la PKA (*ça c'est super important à comprendre les zouzous, mais normalement c'est déjà vu en biocell*).

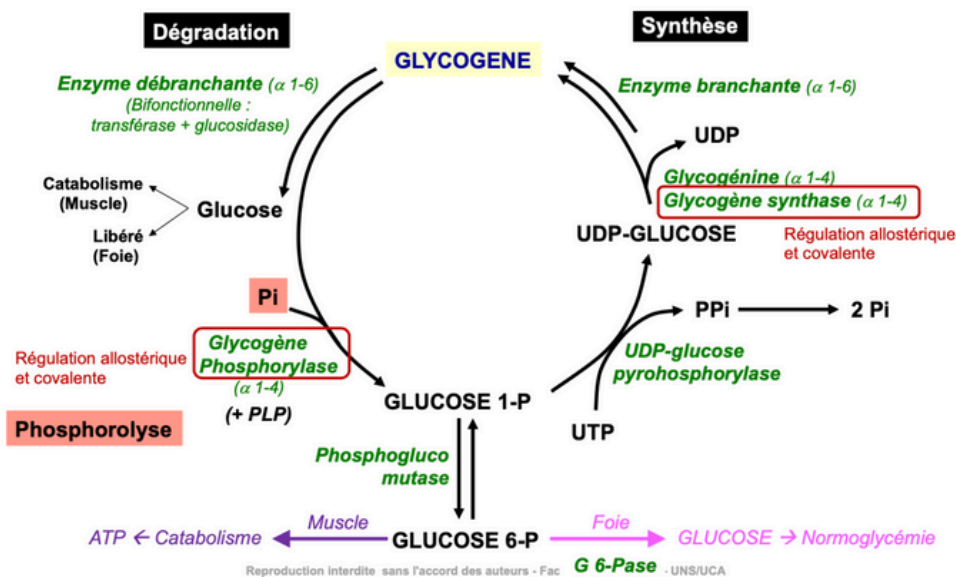
L'AMPc va fixer les sous-unités régulatrices de la PKA et à ce moment-là va l'activer. Comme vous pouvez le voir sur le schéma, ça libère les sous-unités catalytiques ce qui permet d'activer la PKA. Elle va aller (*la PKA*) phosphoryler différentes molécules à l'intérieur de la cellule pour induire des régulations.

### III. Points de régulation réciproque de la glycémie

(Je te conseille fortement de sortir le récap de mes schémas à partir de maintenant pour pas que ton cerveau parte faire la Tecktonik sur une autre planète)

Nous allons regarder en détail ce qu'il se passe au niveau de ces voies métaboliques glycogénolyse/glycogénogénèse et glycolyse/néoglucogénèse.

#### 1. Glycolyse / Glycogénogénèse



Pour rappel, la dégradation du glycogène se fait par différentes réactions pour arriver à la production de G1P et de G6P. Selon l'organe dans lequel a lieu cette dégradation du glycogène, on n'aura pas le même objectif cellulaire puisqu'au niveau du **muscle**, l'objectif va être de **produire de l'énergie**, donc on va avoir **production d'ATP**. Au niveau du **foie**, l'objectif est d'aller **normaliser la glycémie**. On va donc **produire les molécules de glucose**. Les molécules de glycogène qui vont subir des réactions de phosphorolyse, catalysées par la glycogène phosphorylase, afin de permettre de libérer du G1P et de libérer des sous unités. Après ça il y aura besoin de l'action de l'enzyme débranchante (qui est une enzyme bifonctionnelle). Pour rappel, elle a la capacité dans un premier temps de transférer les résidus sur l'autre chaîne, et lorsqu'il reste un seul résidu de glucose, elle a son activité glucosidase qui va permettre de **libérer la molécule de glucose**.

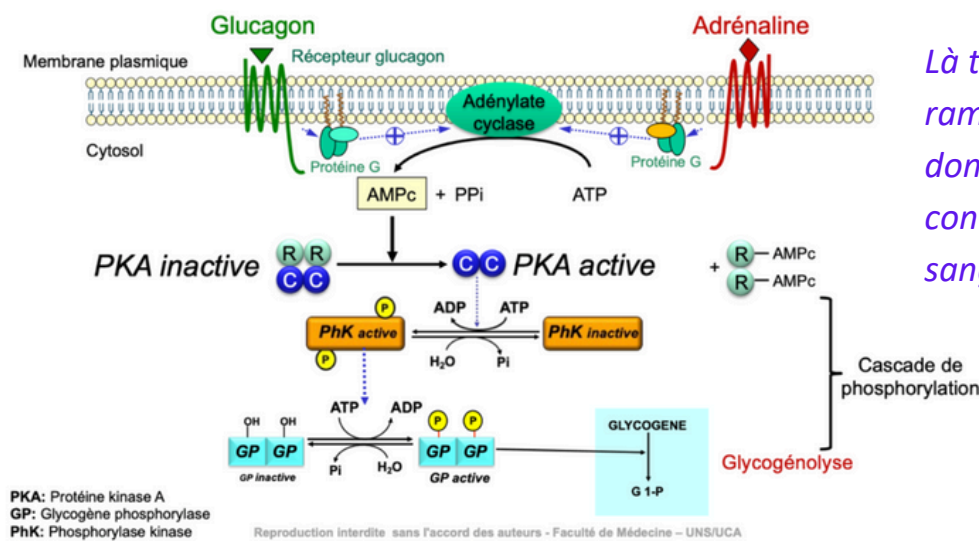
Quand on est dans le **muscle**, cette molécule de glucose est **directement utilisée pour le catabolisme et produire de l'ATP**, et quand on est au niveau du **foie**, le glucose est **libéré dans la circulation sanguine**.

Inversement, lorsqu'on veut synthétiser du glycogène (donc dans la GGG), on a besoin d'avoir d'autres enzymes qui vont intervenir. On a une enzyme commune à la GGL : la **phosphoglucomutase** qui permet de transformer le G6P en G1P (et inversement). Le reste sont des enzymes différentes. Une fois qu'on a du G1P, on a besoin de produire cet UDP-glucose par l'UDP-glucose pyrophosphorylase. Lorsqu'on a besoin d'initier la molécule de glycogène, cet UDP-glucose se fixe sur la glycogénine qui va rester accrochée. La glycogène synthase finira par prendre le relais (*je le rappelle au cas où mais c'est seulement une fois que l'amorce des 8 résidus glucose ait été créée*), puis on aura besoin de l'enzyme branchante pour faire des ramifications.

On aura seulement **2 enzymes clés** qui seront régulées au niveau de ces voies réciproques, ce sont des enzymes qui catalysent des **réactions irréversibles**.

- Pour la **dégradation**, l'enzyme clé est la **glycogène phosphorylase** ;
- Pour la **synthèse**, l'enzyme clé est la **glycogène synthase**.

Toutes les 2 vont avoir des régulations dites **allostérique** et **covalente**.



*Là ton corps est en mode "cousine ramène du sucre c'est la dèche" donc on va augmenter la concentration de sucre dans le sang*

Si on veut dégrader du glycogène, ce sont ces deux hormones qui vont réguler les voies métaboliques (glucagon et adrénaline). Nous avons dit que ces deux hormones passent par des récepteurs qui sont de la même famille et qui vont activer la voie **AMPc-PKA**. Lorsque cette PKA est active elle est capable d'aller phosphoryler (*cf page 8*).

Elle va donc aller phosphoryler la glycogène phosphorylase (*GP sur le schéma*) qui va permettre la dégradation du glycogène.

Mais cette régulation ne se fait pas directement : il y a **besoin d'une étape intermédiaire**, la PKA va bien aller phosphoryler une enzyme, mais c'est la **phosphorylase kinase** (*PhK sur le schéma en dessous*) +++ (*là regardez bien le schéma, c'est hyper important à comprendre*).

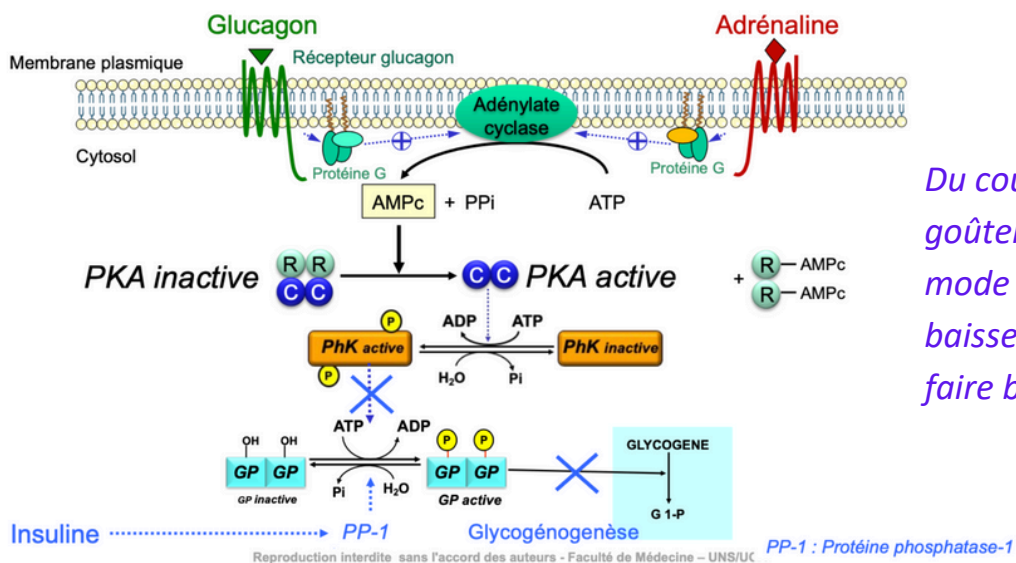
Entre la **PKA** et la **glycogène phosphorylase (GP)**, il y a donc une autre enzyme qui est importante pour la régulation qui s'appelle la **phosphorylase kinase (PhK)**. Elle est **phosphorylée par la protéine kinase A (PKA)**.

Lorsqu'elle est phosphorylée (la PhK), cette enzyme est active, et comme c'est une kinase, elle va aller **phosphoryler la glycogène phosphorylase** qui lorsqu'elle est phosphorylée est active et peut **stimuler la glycogénolyse**. On a donc un premier niveau de régulation avec déjà une cascade de phosphorylations.

**Tut'récap :**

*J'arrive à sentir ta panique d'ici, donc on va faire un petit récap pour désamorcer tout ça :*

*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*



*Du coup là t'as un peu trop abusé du goûter de 16h, ton corps se met en mode "bah dose nan ? Fais moi baisser tout ça" donc on va vouloir faire baisser la glycémie*

Lorsqu'on est en présence d'insuline on veut aller bloquer la dégradation du glycogène, et donc l'insuline va aller favoriser/stimuler une **protéine phosphatase (PP1)** qui va **déphosphoryler la glycogène phosphorylase** et donc inhiber la dégradation du glycogène et plutôt favoriser sa synthèse.

Donc on a d'un côté pour la **dégradation du glycogène** : en présence de **glucagon** ou d'**adrénaline** on stimule la voie de l'**AMPc-PKA**. On vient **phosphoryler** la **phosphorylase kinase (PhK)**, qui elle **phosphoryle** la **glycogène phosphorylase** et donc on favorise la **dégradation du glycogène**.

Dans cette situation, la **PhK phosphoryle** la **glycogène phosphorylase** de la GGL **mais elle phosphoryle également la glycogène synthase de la GGG** (*qui sont pour rappel les 2 enzymes régulées dans le métabolisme du glycogène*), **sauf que lorsque la glycogène synthase est phosphorylée, elle est inactive +++** (*logique, si on veut que la GP soit active, on veut forcément que la GS soit inactive puisqu'elle a une action contraire à la dégradation du glycogène*).

**Donc lorsque la glycogène phosphorylase et la phosphorylase kinase sont phosphorylées elles sont actives, alors que la glycogène synthase est inactive.**

Et donc dans l'autre sens en **présence d'insuline** on va avoir **déphosphorylation de ces 3 enzymes par la protéine phosphatase (PP1)** et donc on favorise la synthèse de glycogène (*donc vous comprenez que la glycogène synthase déphosphorylée est active alors que la glycogène phosphorylase et la phosphorylase kinase sont inactives*).

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

**Tut'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)*

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

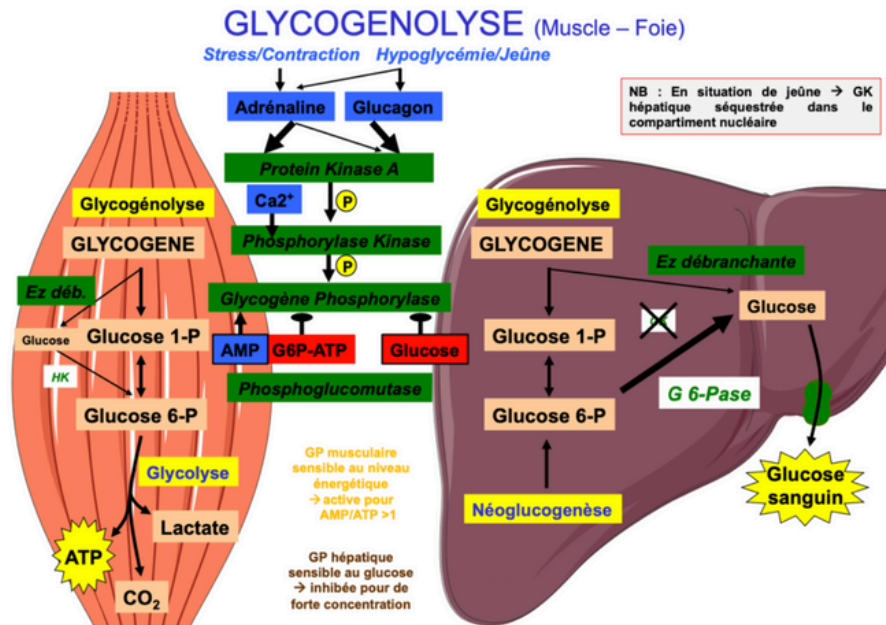
Pour la glycogénolyse et la glycogénogénèse les deux enzymes clés sont la **glycogène phosphorylase** et la **glycogène synthase**. Une est activée par **phosphorylation (GP)** pendant que l'autre est **inactive (GS)**, et on a besoin de la **phosphorylase kinase** qui n'est pas une enzyme de la dégradation du glycogène mais qui est nécessaire dans cette étape de régulation.

En plus des régulations par **phosphorylation (régulation covalente)**, on a aussi une **régulation allostérique (voir tableau)** car la dégradation et la synthèse de glycogène va être sensible au niveau du **muscle par le niveau d'énergie**. C'est-à-dire que lorsqu'on va être en **forte concentration d'AMP**, donc quand on a besoin d'énergie on va venir **activer la GP**. Inversement quand on a une **forte concentration d'ATP** cela va être **inhibiteur**. Le **calcium** jouera un rôle important en régulant **positivement la PhK** également dans le muscle.

Au niveau du **foie** ce sera plutôt le **glucose** qui sera senseur et qui viendra **inhiber**. S'il y a un trop plein de glucose, il n'y a plus d'intérêt à aller stimuler la dégradation du glycogène.

On pourra aussi avoir **régulation par le produit**, par le **G6P** qui va **réguler positivement la GS** et **négativement la GP** (*si on a beaucoup de G6P, c'est qu'il y a beaucoup de glucose qui a été phosphorylé. On inhibe donc la GP puisqu'on veut le dégrader*).

## Activation de la glycogénolyse



Au niveau du **muscle**, on voit les différentes voies de la dégradation du glycogène, avec comme objectif d'alimenter le cycle de Krebs pour produire de l'énergie.

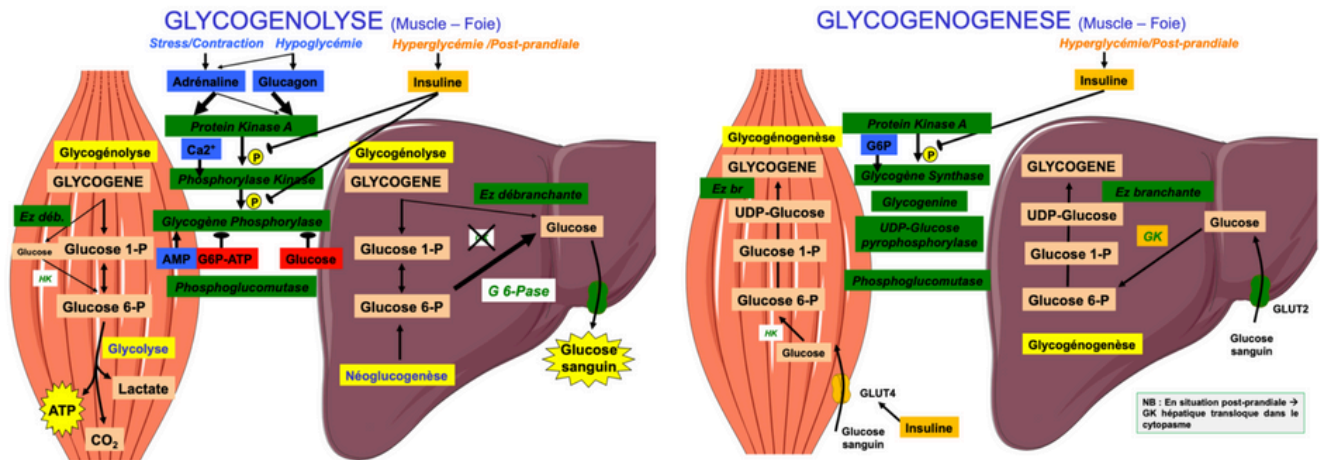
Au niveau du **foie**, ce qu'on veut c'est produire du glucose qu'on va aller libérer dans la circulation sanguine. Dans ce cas-là au niveau du foie **UNIQUEMENT**, il y a un autre mécanisme de régulation qui se met en place pour venir verrouiller les choses : quand on est dans cette situation où on veut produire du glucose, la **gluconokinase** (qui pour rappel est un isoforme spécifique au niveau du foie) est séquestrée au niveau du noyau +++.

Comme on la séquestre dans le noyau dans tous les cas elle ne pourra pas phosphoryler le glucose dans la cellule (parce qu'il faut qu'elle soit dans le cytoplasme pour phosphoryler le glucose étant donné que la GL se déroule uniquement dans le cytoplasme). C'est donc un autre mécanisme qui s'assure que dès qu'on produit du glucose, il ne va pas être réutilisé par la glycolyse.

Pour les régulations par phosphorylation, l'enzyme clé de la régulation est la **glycogène phosphorylase**, qui est régulée par phosphorylation par la **phosphorylase kinase**, qui elle-même est activée par phosphorylation par la **PKA**, et on est sous un signal adrénérgique ou de glucagon. C'est donc soit un besoin de glucose, soit un besoin d'énergie au niveau du muscle (jpp des répétitions).

Pour les **régulations allostériques** : le **calcium** joue un rôle clé au niveau du **muscle** sur la phosphorylase kinase (PhK) ; le **niveau énergétique** joue un rôle très important sur la **GP** toujours au niveau du **muscle**, alors qu'au niveau du **foie**, c'est plutôt une **sensibilité** par rapport au **glucose**. Donc on retrouve les points de régulation qui sont complètement en lien avec les objectifs de chacun des tissus (que ce soit le foie pour le glucose, ou le muscle pour l'énergie).

## Activation de la glycogénogenèse



Quand on est dans la situation inverse (*donc en hyperglycémie en post prandial*), l'insuline va venir **déphosphoryler** les enzymes que ce soit la **GP** ou la **PhK**, bloquer la dégradation du glycogène, **et inhiber la phosphorylation de la GS qui lorsqu'elle est déphosphorylée est active**, et permet à ce moment-là la synthèse de glycogène. Dans cette situation-là, la **glucokinase** qui était tout à l'heure séquestrée dans le noyau est **transloquée vers le cytoplasme**.

L'insuline va également **favoriser l'expression du transporteur GLUT4** (qui est exprimé dans le muscle et dans le tissu adipeux) à la membrane. Comme vous le savez, il y a différents transporteurs de glucose à la membrane qui sont exprimés de manière spécifique dans différentes cellules.

Dans le foie on a un transporteur GLUT2 qui n'est PAS soumis à la régulation par insuline.

*Bon, on a balayé une bonne grosse partie du cours, c'est déjà super ! Soyez au taquet pour la suite, suivez bien au mot à mot et n'hésitez pas à repasser plusieurs fois dessus parce qu'elle est pas évidente. Mais je vous fait confiance, vous êtes les plus forts <3 Evidemment s'il y a des choses pas claires, il ne faut pas hésiter à poser la question sur le forum pour que j'éclaircisse certains points. Allez courage les zouzous, la fin est pas très loin !*

## 2. Glycogénolyse / Néogluogénèse

*Bon là je reprends pas les détails des étapes, vous êtes sensés les connaître à ce stade du semestre*

Dans la GL, nous avons 3 réactions irréversibles. Ce sont sur ces **3 réactions** là que nous aurons des points de **régulation** : notamment une première étape sur l'hexokinase ou la glucokinase (passage du glucose au G6P qui bloque le glucose dans la cellule, c'est déjà un premier verrou pour le métabolisme). Cette étape-là est en amont du G6P, et on se souvient qu'il est un carrefour métabolique car il a la possibilité de s'engager dans la GL, mais il peut aussi s'engager vers la synthèse de glycogène, vers la voie des pentoses phosphates, vers la synthèse des sucres complexes...

**Le point de régulation de l'hexokinase n'est donc pas un point de régulation spécifique de la glycolyse.** Alors que la régulation sur la **PFK-1** et la **pyruvate kinase (PK)** sont **2 régulations spécifiques clés pour la GL** puisqu'à ce niveau-là on va réguler ce qu'on appelle le flux entrant sur la PFK-1 et le flux sortant sur la PK.

Au niveau de l'hexokinase on va avoir des régulations allostériques, et au niveau de la glucokinase, elle sera comme on a dit séquestrée dans le noyau et libérée dans le cytoplasme en fonction de la demande métabolique **(DONC PAS DE REGULATION ALLOSTERIQUE DE LA GLUCOKINASE AU NIVEAU DU FOIE MAIS UNE REGULATION PAR SEQUESTRATION (CRIE-PAS-ILS-SAVENT-LIRE))**.

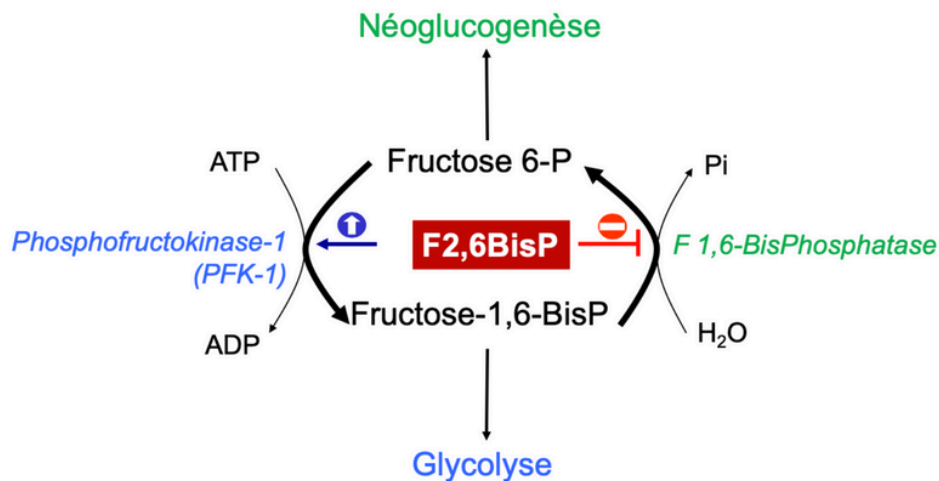
Pour la **PFK-1**, on va avoir à la fois une **régulation allostérique** par la **fructose 2,6-bisphosphate (F2,6BisP)** (*on en parle juste après*), mais aussi une **régulation par le pH**. On se souvient que la GL peut fonctionner en aérobie et en anaérobie, et lorsqu'on est en absence d'O<sub>2</sub>, la finalité sera la production de lactate. Qui dit lactate dit acide lactique, et donc à un moment on va générer un climat acide et donc une **diminution du pH**. La cellule a la capacité de se protéger de cette situation parce que lorsque le pH va diminuer (très forte concentration d'acide lactique), elle va venir inhiber la PFK-1 (*donc si inhibition de la PFK-1, inhibition de la GL, pas de pyruvate de crée, donc plus d'acide lactique, ça tombe bien parce qu'on veut faire baisser le pH*).

Ce n'est pas une régulation allostérique mais une sensibilité par rapport au pH, par rapport à la situation qui est la forte production de lactate.

La **pyruvate kinase** a elle aussi une **régulation au niveau de son expression**, et une **régulation allostérique et covalente** qu'on verra juste après.

Pour la NGG, on a 4 réactions irréversibles.

Ce sont donc ces 4 enzymes clés qui catalysent ces réactions irréversibles qui vont être soumises à régulation, avec une **régulation transcriptionnelle pour glucose 6-phosphatase et la PEPCK** et une **régulation allostérique pour la pyruvate carboxylase et la fructose 1,6-bisphosphatase +++**.



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

*F2,6-BisP: Fructose-2,6-Bisphosphate*  
Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNS/UCA

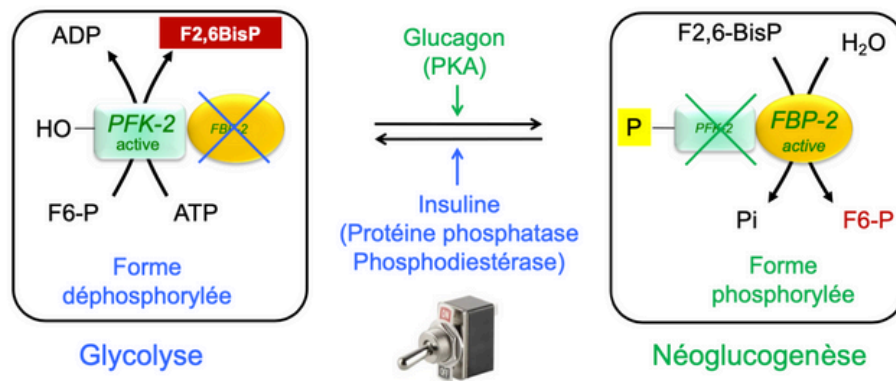
Le régulateur clé entre la glycolyse et la NGG, c'est le **fructose 2,6-bisphosphate**, qui est un **régulateur allostérique**. C'est une molécule qui n'est pas produite par la GL ou la NGG.

La PFK-1 catalyse la production de fructose 1,6-bisphosphate dans la GL, et la **PFK-2** va permettre de **produire du fructose 2,6-bisphosphate** (*on va le voir juste après*). **Cette molécule est activatrice côté GL et inhibitrice côté NGG. C'est une réaction spécifique +++ au niveau du foie.** Le fructose 2,6-bisphosphate (*F2,6BisP maintenant*) est produit par la PFK-2 à partir du F6P. Donc on est vers la glycolyse, on a le F6P, et celui-ci peut par la PFK-2 donner du F2,6BisP qui sera un régulateur clé.

Mais si on s'arrêtait là ce serait presque simple. En fait ce qu'il se passe, c'est que **cette enzyme PFK-2 est bifonctionnelle +++** (comme l'enzyme débranchante). **Elle a une activité kinase et une activité phosphatase** (*pour autant elle s'appelle la PFK-2, mais elle a ces deux activités*).

### 3.2- Glycolyse / Néoglucogénèse (Foie)

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

Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNS/UCA

Lorsque la **forme kinase de la PFK-2 est active** (*suivez bien le schéma*), elle va permettre la **production de F2,6BisP**. **Elle est sous sa forme déphosphorylée, on va dans le sens de la glycolyse** (*là les gars on s'accroche, on respire et on lit plusieurs fois la phrase et le schéma, lorsque la PFK-2 est déphosphorylée, elle a une activité kinase, oui oui quand elle est déphosphorylée elle phosphoryle, c'est comme ça...*).

En revanche, lorsque l'on a arrivée de glucagon, **la PFK-2 est phosphorylée par la PKA** (*la PFK-2 phosphorylée prend aussi le nom de FBP-2, que vous pouvez observer sur le schéma*), et à l'inverse de tout à l'heure, **sous sa forme phosphorylée l'activité kinase est inhibée, et c'est l'activité phosphatase qui va être active**.

Lorsque l'activité phosphatase est active, on vient **déphosphoryler le F2,6BisP, et on produit du F6P** et donc là, on est dans le sens de la NGG. .

Et donc pour déphosphoryler, c'est le signal de l'insuline avec la protéine phosphatase, mais aussi avec les phosphodiesterases qui diminuent la production d'AMPc. Donc on déphosphoryle et on diminue l'AMPcyclique pour désactiver la PKA.

*Bon, je crois pour vous qu'un récap s'impose +++*

## INSULINE = T'as abusé sur le sucre

- Ton corps veut diminuer cette concentration
- Il envoie l'insuline qui va réguler les protéines phosphatases et la phosphodiesterase qui va diminuer le taux d'AMPc et donc bloquer l'expression de la PKA (donc il n'y aura pas de phosphorylation de la PFK-2) --> notre PFK-2 est sous sa forme déphosphorylée (elle prend le nom de PFK-2).
- **PFK-2 déphosphorylée = activité kinase**

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

*On bloque l'expression de la PKA parce que si elle est active, elle pourra phosphoryler des enzymes qui permettent la libération de glucose, et nous c'est tout l'inverse qu'on veut. Donc on l'inhibe, ce qui fait que la PFK-2 ne sera pas phosphorylée par cette dernière puisqu'elle n'est pas activée. La PFK-2 sera donc déphosphorylée et en faveur des voies de stockage).*

## GLUCAGON = File lui du sucre à ton corps

- Ton corps veut augmenter cette concentration
- Il envoie le glucagon qui va entraîner l'expression de la PKA (donc elle va pouvoir phosphoryler les enzymes) --> elle va phosphoryler notre PFK-2 (qui, phosphorylée prend le nom de FBP-2)
- **PFK-2 phosphorylée = activité phosphatase**

**Le glucagon phosphoryle la PFK-2, entraînant l'inhibition du fructose 2,6 BisP et donc favorise notre NGG.**

**Donc :**

- *L'insuline favorise la production de l'effecteur allostérique F2,6BP (phosphorylé par la PFK-2 à partir de F6P) ;*
- *Le glucagon favorise la production de F6P (déphosphorylé par la FBP-2 à partir de l'effecteur allostérique F2,6BP).*

Régulation Hormonale	Effet métabolique	Enzyme cible	
		Transcription	Activité
Insuline	↑ Glycolyse	↑ Glucokinase (GK)	↑ *(PFK2 → F2,6BisP → PFK1)
		↑ Pyruvate kinase (PK)	↑ Pyruvate kinase (PK)
	↓ NGG	↓ G6-Phosphatase (G6Pase)	
Glucagon	↓ Glycolyse		↑ *(FBP-2 → F6P → F1,6BisPase) ↓ Pyruvate kinase (PK)
	↑ NGG	↑ PEP-carboxykinase (PECK)	
		↑ G6-Phosphatase (G6Pase)	

Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNS/UCA

\* Régulation indirecte (PFK-2 Bifonctionnelle)

Si on reprend dans un tableau la régulation hormonale au niveau hépatique entre la GL et la NGG, on a une régulation alternative entre les deux. L'objectif de l'insuline est de stimuler la GL et d'inhiber la NGG, alors que le glucagon veut bloquer la GL et activer la NGG.

**Le régulateur clé est le F2,6BisP qui n'est pas un intermédiaire de la GL** et qui est un régulateur allostérique, mais la régulation se fait **en amont sur la PFK-2**. C'est donc une régulation hormonale insuline/glucagon sur la PFK-2 pour aboutir à une régulation allostérique de la PFK-1.

Ensuite, il y a une régulation par phosphorylation et déphosphorylation **directe** au niveau de la pyruvate kinase (*suivez toujours le tableau en même temps*).

Donc là avec le F2,6BisP, on régule le flux entrant de la GL et sur la pyruvate kinase (PK) on régule le flux sortant.

**Le glucagon va phosphoryler la pyruvate kinase et l'inhiber (comme pour la GGG et GGL tout à l'heure, lorsque la PK est phosphorylée, elle est inactive +++).** A l'inverse, **l'insuline va la déphosphoryler et l'activer.**

On a aussi une régulation au niveau de **l'expression des gènes**, au niveau de la transcription (la quantité d'enzymes). L'**insuline** qui veut favoriser la GL stimule **l'expression du gène de la glucokinase**, et elle stimule également **l'expression du gène de la PK**.

A contrario, elle va **bloquer l'expression du gène de la glucose 6-phosphatase** impliquée dans la déphosphorylation du glucose.

Le **glucagon** va stimuler très rapidement **l'expression du gène de la PECK** et du **gène de la glucose 6-phosphatase** (*on se souvient que la PECK et la G6Pase sont régulées au niveau de la transcription, donc au niveau de l'expression du gène (voir premier paragraphe page 17), et la pyruvate carboxylase et la F1,6-BisPase sont régulées de façon allostérique*).

En régulant l'expression génique des enzymes clés et en régulant leur activité, toutes ces régulations arrivent à la même chose : **elles favorisent une réponse rapide pour aller stocker ou libérer du glucose.**

Voyons maintenant la **régulation allostérique** (*bon je me doute que malgré le fait que ce soit bientôt la fin du cours tu passes un mauvais moment mdr, courage c'est quasi la fin, et en plus à partir de maintenant ça devient tout chill <3*).

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

**NB: [H<sup>+</sup>] (inhibiteur non allostérique de la PFK1)**

Régulation allostérique	Enzymes	Inhibiteurs allostériques	Activateurs allostériques
Glycolyse	Phosphofructokinase-1 (PFK-1)	ATP, Citrate	F2,6BisP AMP
	Pyruvate Kinase (PK)	ATP Acétyl-CoA	AMP
Néoglucogenèse	Pyruvate Carboxylase (PC)		Acétyl-CoA
	Fructose 1,6 Bis-Phosphatase	F2,6BisP AMP	ATP

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

Pour la régulation allostérique, **le F2,6BisP va être un activateur de la PFK-1 et un inhibiteur de la fructose 1,6bisphosphatase** (*donc les 2 enzymes réverses de la GL et de la NGG*) (*vraiment si je vous remets les schémas c'est pas pour faire joli, c'est vraiment un support indispensable donc suivez avec*). Comme pour les voies du glycogène, ce sont des voies qui vont être sensibles au niveau **énergétique**. Quand on va avoir une **très forte concentration en ATP**, on n'a **plus d'intérêt** à aller faire de la **GL**. Ca va donc **inhiber les flux entrant et sortant** (PFK-1 et PK).

Lorsqu'il y a de **fortes concentrations en AMP**, on a un faible niveau d'énergie, donc on peut aller faire de la **glycolyse**.

Dans l'autre sens, si on a un **fort niveau énergétique**, c'est qu'on va dans le sens de la **NGG** puisque la NGG a besoin de forts niveaux énergétiques pour fonctionner. Quand on est en faible niveau énergétique on est inhibiteur pour cette voie.

Donc **GL et NGG** sont **sensibles au niveau énergétique** de la cellule, donc **au ratio entre l'AMP et l'ATP**.

On a également une **régulation par produit**. La **GL** qui produit du **pyruvate** va produire de l'**Acétyl-CoA** et du **citrate**. Lorsqu'on a produit **suffisamment d'Acétyl-CoA et de citrate**, on a **beaucoup d'ATP**, donc on va aller **inhiber la GL**. En parallèle, l'**Acétyl-CoA** va venir **activer la pyruvate carboxylase** et **favoriser la NGG**.

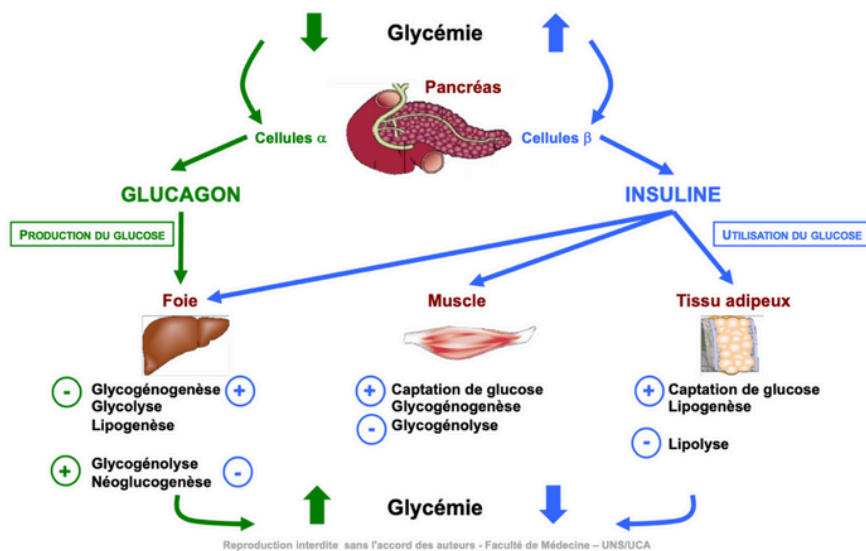
Donc on a :

- Des **régulations de l'expression** de certains gènes régulées par les **hormones** ;
- Des **régulations de l'activité (= covalentes)** où on a vu la **phosphorylation** et la **déphosphorylation** ;
- Des **régulations allostériques inhibitrices** ou **activatrices** : en général ce sont des questions de niveaux énergétiques et de régulations par le produit (forcément si on a produit suffisamment de molécules finales, il n'y a plus besoin d'avoir cette voie métabolique qui soit suractivée).

## IV. Homéostasie glucidique

Nous allons essayer de regarder les choses dans leur ensemble.

*Et c'est reparti pour un tour de répétitions #NiToiNiMoiN'AllonsSauterParLaFenêtreCaVaAller*

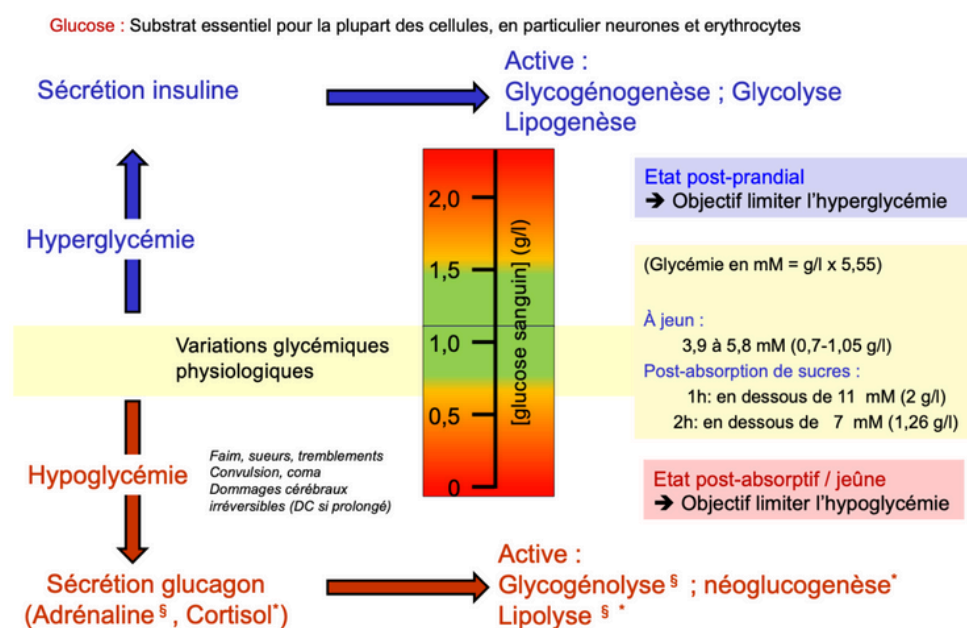


Lorsqu'on a besoin de réguler la glycémie, on a 2 situations :

- Si on est dans une situation où l'on a le glucose qui diminue, on parle d'**hypoglycémie**. Le premier organe qui va réagir est le **pancréas**. Le pancréas va venir sécréter par sa partie **endocrine**, et notamment par les **cellules alpha** le **glucagon**. Son objectif est d'aller **produire du glucose**. Pour produire du glucose il va **cibler** principalement **le foie** (car c'est l'organe qui produit du glucose majoritairement).

Le glucagon stimule la production de glucose au niveau du foie, donc il va aller **stimuler la dégradation du glycogène** jusqu'à la production de glucose puisque **dans le foie il y a la glucose 6-phosphatase**. Il va aussi stimuler la **synthèse de novo de glucose** par la NGG et en même temps **bloquer la synthèse de glycogène**, la **glycolyse** et la **lipogénèse**. Cela permettra de rétablir la concentration de glucose dans le sang.

- Lorsque la concentration de glucose augmente, on est dans une situation d'**hyperglycémie**, le pancréas va à nouveau réagir par sa partie endocrine, mais non pas par ses cellules alpha mais par ses **cellules bêta** qui vont sécréter l'insuline qui a pour objectif de normaliser la glycémie, et donc d'utiliser le glucose par toutes les voies qui lui sont possibles. Elle va aussi jouer un rôle régulateur au niveau du foie, il veut stocker le glucose en premier lieu sous forme de glycogène. Il va donc y avoir réapprovisionnement des stocks de glycogène qui ont été consommés en situation post absorptive et en situation de jeûne. Elle va **stimuler la GL** pour aller faire de la **lipogénèse** pour stocker le surplus de glucose sous forme de triglycérides au niveau du tissu adipeux majoritairement. Inversement il va **bloquer la dégradation du glycogène** et **bloquer la synthèse de glucose** par la NGG. Mais elle ne va pas jouer uniquement au niveau du foie, elle va aussi jouer sur 2 autres tissus qui sont le **muscle** et le **tissu adipeux**. en jouant sur la **captation du glucose** puisque ça **favorise l'expression** du transporteur **GLUT4** à la membrane, qui est exprimé dans ces deux types cellulaires. Donc on fait rentrer rapidement le glucose, et ensuite au niveau du **muscle** on **stimule la synthèse de glycogène** alors qu'au niveau du **TA** on **favorise la synthèse d'AG** par la **lipogénèse**.



Pour résumer, on a une concentration de glucose qui est **physiologique** (avec une variation entre 0,7 et 1,05 g/l) (attention aux unités car des fois ça peut être en mM donc ça peut varier). On doit mesurer sa glycémie à jeun sinon elle est ininterprétable.

**1h** après avoir consommé il faut qu'elle soit **en dessous de 2g/l** ou **11mM**, et après **2h** en dessous de **1,26g/l** ou **7mM**.

Si on est en **hyperglycémie**, on sécrète de l'**insuline** et on active les voies en inhibant les autres en parallèle, et l'objectif est de limiter l'hyperglycémie.

Inversement lorsqu'on est en deçà, on est en **hypoglycémie**, on stimuler les hormones de contre-régulation : principalement le **glucagon** en premier lieu mais aussi l'**adrénaline**, le **cortisol** et d'autres hormones, et on veut aller **produire du glucose**.

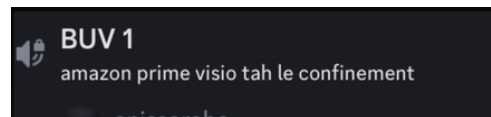
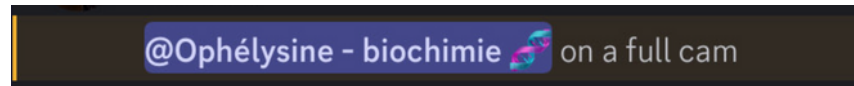
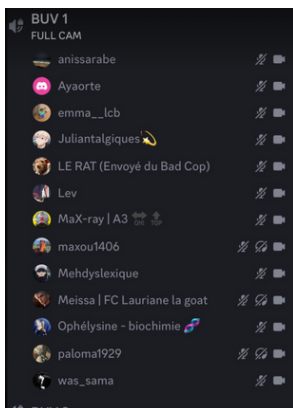
En termes de signes cliniques lorsque l'on fait de l'**hyperglycémie**, on ne va pas forcément s'en rendre compte sur l'instant T. En revanche lorsqu'on est en **hypoglycémie** on a de vrais signes cliniques qui vont être associés. **Si on n'a pas de glucose**, le cerveau n'est pas capable de fonctionner, donc il va y avoir des **sueurs, tremblements, convulsions, coma...** et selon la durée et l'impact on peut avoir des dommages cérébraux qui peuvent être irréversibles si c'est prolongé (*cf cours patho métabo*).

Donc il faut que tout soit contrôlé, mais la situation d'hypoglycémie est vraiment une situation critique à ne pas négliger et qui va devoir être investiguée rapidement. Évidemment avant de comprendre ce qu'il se passe, il est primordial de resucrer, alors qu'en hyperglycémie c'est plus subtil.

Ophelysine

Alors là, je tiens à vous féliciter parce que ce cours c'est pas de la gnognote et il faisait pas 3 pages... Promis, mon dernier cours sera tout mignon, rien à voir avec le pavé qu'est ce cours Si vous lisez cette fiche avant le dernier EB, je vous envoie toutes mes belles ondes. Même si vous n'avez pas eu le temps de voir tout le programme, allez y, c'est vraiment le plus important du semestre ! Vous avez encore du temps avant l'examen donc si tout n'a pas été fait d'ici l'EB C'EST OK (et c'était toujours mon cas d'ailleurs) !

Vient le moment de mes avant dernières dédi, et je vais commencer par une dédi spéciale, témoin d'une soirée très émouvante à mes yeux de tutrice pratiquante de la BUV, la soirée des FULL CAM, la soirée Amazon prime visio, et c'est la plus belle chose que j'ai pu voir dans ma semaine ❤️ Donc ENOOOORMES dédis à Ayaorte, Juliantalgiques, LE RAT (Envoyé du Bad Cop) ton nom me tue de rire à chaque fois, Lev, Lisa, MaX-ray A3, maxou1406 (moi aussi je travaillais en marchant des km dans ma chambre), Mehdyslexique, Paloma1929, Wasabi, Meissa, Anissarabe, Emma\_\_lcb



Dédi à Marie-Lou, Lucas, Emma, Julien, Camille, je suis très fière de vous, je sais combien vous donnez et j'ai confiance en vos capacités ❤️

Dédi à mon copain qui s'en va déjà alors qu'on a eu que 4 jours pour se voir après 2 mois et demi (on se revoit dans 2 mois RIP)

Dédi à la période de Noël (oui je fais partie des personnes pour qui Noël commence le 1er novembre)

Dédi à mon énorme famille, à mes parents, à tous mes frères et soeurs, et comme je suis généreuse je vous nomme par vos plus beaux surnoms, donc dédi à Titia, Dadou, Micha, Kéké et Abi, et dédi à mes amours de nièces et neveu Aïden, Tiana et Jeanne, enfin dédi à mes chats et à ma lapine ❤️

Dédi à Lila mon acolyte avec qui je vis des situations beaucoup trop improbables ❤️

Dédi à Camilia ma 2ème acolyte qui est incapable d'arriver un seul jour à l'heure en cours (sauf quand elle ronéise lol), jtm à part ça ❤️

Dédi au métabolisme glucidique parce que même s'il y a 9385354738 cours et que j'ai moi même du mal à suivre le rythme, ce sont des cours tellement intéressants et que j'adore ficher pour vous

Dédi à ceux qui aiment les films de Noël

Dédi à la pizza chèvre miel

Dédi au surligneur violet pastel (oui j'ai dérapé sur mes dédis j'en pouvais plus de cette fiche interminable)

Dédi à vous tous, bande de stars, dans moins d'un mois vous allez retrouver quelques jours de liberté, et vous allez les savourer comme jamais vous avez savouré une grasse mat

Je vous envoie plein de force les zouzous, croyez en vous et en vos capacités, vous êtes capables de tout ❤️