

Pr. Hinault **REGULATIONS DU METABOLISME** Lauredose
GLUCIDIQUE

Coucouuuu mes warioooooors !!

Aujourd'hui on se retrouve pour ma dernière fichee, nooon je vais pleurer et vous aussi j'en suis sûre :((

Plus sérieusement vous aller ki - ffer ce cours j'en suis sûre !! MAIS attention avant de le voir, assurez vous bien que vous connaissez vos voies +++ (glycolyse, ngg, ggg et ggf), ça vous aidera énormément à bien comprendre le cours et à tout bien assimiler ++

D'ailleurs il y aura un cours en présentiel dessus début novembre, mais je vous sors cette fiche aujourd'hui pour que vous puissiez commencer à le voir tranquillement de votre côté, donc je vous réactualiserais la fiche avec les potentiels changements après le présentiel, même si le cours devrait rester le même / très similaire : **update, le cours en présentiel a été fait : le cours est resté le même mais je vous ai ajouté dans cette couleur là ses petites remarques en +**

Allez, sur ce je vous laisse me dévorer ce cours comme il se doit, munissez vous de votre meilleur thé / café / tisane (tout dépend de l'heure), et ENJOOOYYY, je vais faire de mon mieux pour vous faire aimer ce cours comme je l'aimais l'année dernière <3

-> pour + de fun, le cours est dispo en **videooo** juste **ici**, allez tcheckkeer +++ 🎬

La prof commence par dire que l'objectif du cours est de voir que les voies métaboliques sont interconnectées entre elles, et qu'elles ont des spécificités de compartiments, elles peuvent être spécifiques d'un tissu ou d'un organe.

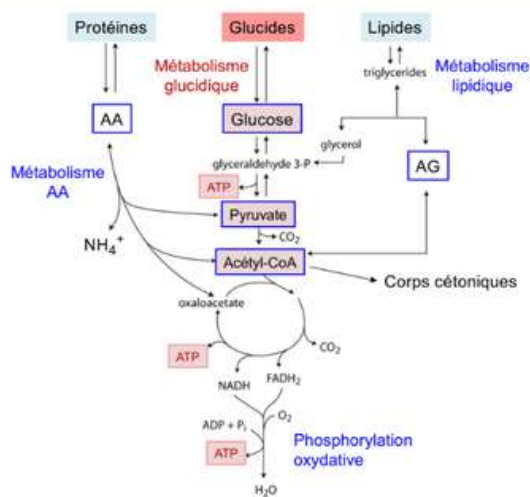
On va voir comment elles fonctionnent entre elles. Il faut savoir qu'elles sont activées en fonction de l'état de la cellule +++

Tout cela va être aussi important pour plus tard, quand vous allez devoir donner un traitement à un patient, il va falloir comprendre à quel endroit agit ce médicament, et surtout si ce patient a des effets secondaires, il faudra changer de traitement et être capable de comprendre à quel endroit et pourquoi. Il va falloir être capable aussi de prescrire le bon examen médical pour savoir quel molécule/paramètre va vous donner la bonne indication, et comment vous allez l'interpréter.

Le métabolisme glucidique, comme vous avez pu le voir, est très connecté que ce soit avec le métabolisme lipidique ou protéique : il est très central donc on va se concentrer dessus aujourd'hui

1] Points de regulation du métabolisme

Métabolisme glucidique central



"Donc ici vous avez le résumé des grandes voies métaboliques que vous avez vues de manière dissociée, que ce soit pour les voies qui concernent les protéines, les glucides ou les lipides. On peut voir que toutes ces voies métaboliques sont interconnectées entre elles" +++

-> Il faut que tout le métabolisme soit à l'**équilibre** : *toutes ces voies ne sont pas actives tout le temps, elles s'adaptent en fonction des besoins. Donc on a besoin d'avoir une homéostasie énergétique et métabolique au sein de notre corps*

-> C'est un équilibre dynamique et nous sommes en perpétuelle harmonie entre les **apports** et les **dépenses énergétiques** : *entre les apports de fuel et les dépenses de fuel. Il faut toujours savoir à quel moment on se trouve : est ce qu'on se trouve juste après un repas en post prandiale, ou est ce qu'on s'éloigne des repas parce que le métabolisme ne sera pas le même car les besoins ne seront pas les mêmes. DONC ces voies métaboliques ne seront pas actives tout le temps, elles vont être régulées (répétition +++)*

-> Tout cela doit fonctionner de manière coordonnée.

-> Il y a **2 systèmes de régulations** très importants :

- Le système **neuronal** (≠ une partie que l'on va aborder dans ce cours)

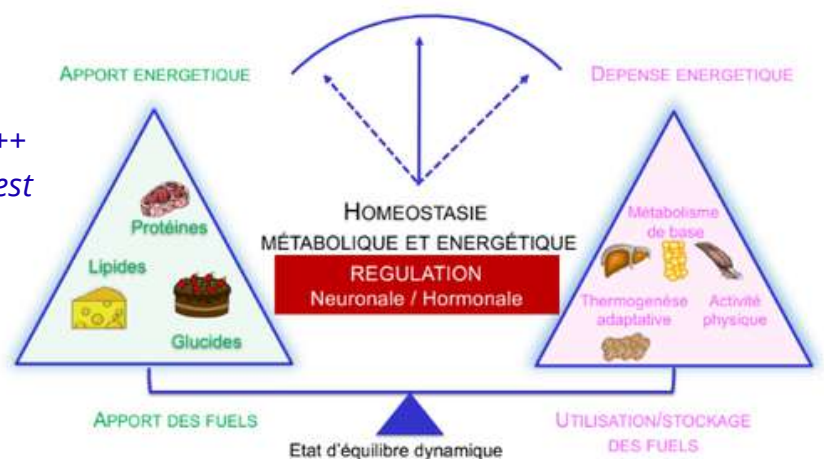
- Le système **hormonal** (c'est ce qu'on va voir aujourd'hui !!)

-> 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 ++, *l'objectif est vraiment d'alimenter le SNC, et donc il y aura forcément en situation de détresse des mécanismes d'adaptation qui vont permettre d'apporter du glucose au SN : il va être très important, et tout le corps va se mettre en bataille pour qu'il puisse avoir le glucose nécessaire, ou encore les **corps cétoniques**. (Petit rappel mais on se souvient bien que la ressource énergétique du cerveau est le glucose ++, les corps cétoniques c'est quand on est en situation de jeune ++)*

Ce schéma illustre bien cette notion d'équilibre +++ entre ce qu'on dépense en énergie et ce qui nous est donné : cet équilibre est régulé par le système neuronal et hormonal +++



-> 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 périveineux)**, *c'est lui qui cense les informations ++*

-> 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 (*ça on va le voir +++ dans la suite du cours*).

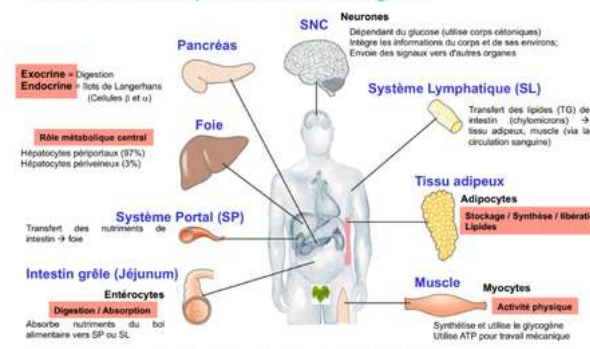


petit point anat by lauredose

-> Le **tissu adipeux** avec ses cellules qu'on appelle les **adipocytes** 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**.

Fonctions métaboliques des différents organes



tout est hyper bien resumé sur cette diapo je vous laisse regarder !

-> 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 cellulaire liés à différents signaux.

-> Ces signaux sont dits **extracellulaires** ou **intracellulaires**.

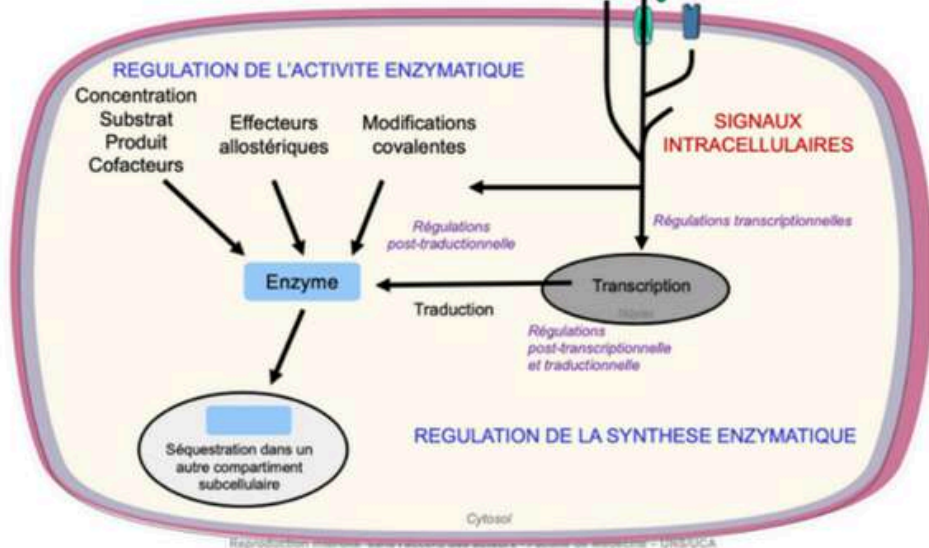
-> Les signaux **extracellulaires** concernent des molécules qui vont se retrouver dans la **circulation sanguine**, notamment des **hormones, ou même du glucose**, et qui vont venir signaler à la cellule qu'ils doivent faire immersion.

-> 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 spécifiques de la cellule** 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'événements qui vont permettre d'arriver à la réponse cellulaire (*activer ou inhiber une voie métabolique*).

on peut avoir des régulations au niveau transcriptionnelles ou post traductionnelles, ou encore des régulations qui vont modifier l'activité de l'enzyme : on parle de modification covalente



je vous mets ce petit schéma qui vous permet de bien comprendre que les signaux extracellulaires peuvent être reconnus par des récepteurs qui se situent :

- sur la **membrane plasmique**

- à l'**intérieur de la cellule** (du coup, dans ce cas, les molécules vont aller traverser la membrane pour aller les rejoindre : elles sont **lipophiles ++**),

=> mais je détaille pas + que ça, vous avez tout dans le cours d'intro au métabo !

-> 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 y a pleins d'autres 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**. : *on a un certain nombre d'effecteurs allostériques : des activateurs ou des inhibiteurs qui sont capables de changer la conformation des enzymes pour les mettre dans un état actif ou inactif, on va avoir une sensibilité à la concentration du substrat, des produits et des cofacteurs.*

-> 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 verra l'exemple de la Glucose 6-phosphatase dans le foie pour réguler la glycémie juste après*) : *c'est la sequestration de l'enzyme dans un autre compartiment, comme on le sait les voies métaboliques ont lieu dans des compartiments cellulaires qui leur sont bien propres, et très souvent, il faut que le substrat aille trouver l'enzyme au bon endroit. Donc un moyen de réguler de manière indirecte l'activité de l'enzyme, c'est qu'elle ne soit pas présente au bon endroit pour que la voie métabolique puisse avoir lieu.*

-> En termes de **signaux intracellulaires**, ce qui va jouer ce sont les **concentrations en métabolites**, les **coenzymes**, les **ions**, le **pH**. *Et pour les signaux extracellulaires il y a le système nerveux mais ce n'est pas l'objectif du cours.*

Système endocrinien : ce sont des molécules sécrétées par des **glandes endocrines** dans la circulation sanguine *et qui vont agir à distance sur un autre organe.*

-> 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 *ou bien au niveau de la membrane* 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** ;

C'est très important de connaître la structure de ces hormones parce que leur voies de signalisation seront différentes et leur fonctionnement globale sera différent

=> 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.

III] LES HORMONES DE RÉGULATION DU MÉTABOLISME

-> Il est important de maintenir une **normoglycémie**, c'est-à-dire une glycémie (= *concentration de glucose dans le sang*) 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.

-> Une glycémie **à jeun $\geq 1,26$ g/l** peut être un signe d'avertissement d'un **diabète** (hyperglycémie chronique). *L'hyperglycémie peut ne pas être pathologique tout de suite : quand on vient de manger, c'est normale que notre glycémie augmente.*

≠

-> Une glycémie **à jeun $\leq 0,50$ g/l** constitue un signe indicatif d'**hypoglycémie** qui elle va par contre *provoquer des effets directs.*

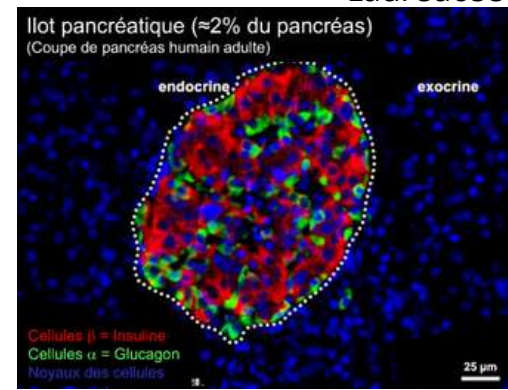
-> On a deux hormones qui sont très importantes et que l'on doit voir comme des hormones de contre-régulation : l'**insuline** (*seule hormone hypoglycémisante*) et le **glucagon** (*hormone hyperglycémisante*).

-> 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 α** et les **cellules β** .



Ici vous avez une coupe de pancréas qu'on a marqué avec des anticorps qui reconnaissent l'insuline et le glucagon : en rouge les Ac qui reconnaissent l'insuline et en vert les Ac qui reconnaissent le glucagon : ce sont des polypeptides vous vous souvenez donc on peut avoir une action ag/ac, et en bleu les noyaux qui sont marqués : on peut donc voir les cellules alpha du glucagon et les cellules bêta de l'insuline : elles sont mélangées à l'intérieur et secrétées en fonction de la concentration de glucose dans le sang



1) L'insuline

-> L'**insuline** est la **seule hormone hypoglycémisante** +++++ : elle va induire des voies de **stockage**.+++ *Donc si l'insuline ne fonctionne pas bien, on va avoir un problème de concentration de glucose trop élevée dans le sang*

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 **produirait**.

Elle sera sécrétée lorsqu'il y a des concentrations de glucose qui vont s'élever et qui vont être supérieures à la normale (*en post prandiale notamment*) Cette hormone est sécrétée par les **cellules β 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. ++

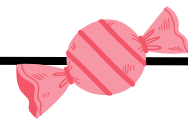
-> Le **récepteur de l'insuline** a une **activité kinase**. La signalisation de l'insuline va réguler toute une cascade de molécules à l'intérieur de la cellule et notamment des **cascades de phosphorylation et déphosphorylation**.

-> Pour **diminuer la glycémie**, l'insuline va favoriser le **stockage de glucose**. Elle va donc stimuler la **synthèse de glycogène** via la **glycogénogénèse** 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 s'assure que le glucose qu'elle fait rentrer dans la cellule ne ressorte pas : contre régulation.*

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'recaap :



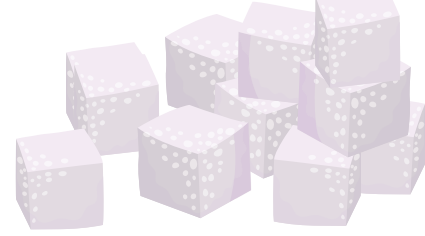
- **l'insuline** stimule la **captation de glucose** via : la **glycogénogénèse**, la **glycolyse** et la **lipogénèse** +++
- **l'insuline** inhibe : la **glycogénolyse**, la **néoglucogénèse** +++

-> 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

a) le glucagon

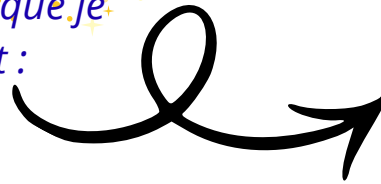
-> Il agit pour **augmenter les concentrations de glucose dans le sang** (*bon je pense que vous avez capté bahaha, c'est toujours la même chose, on se souvient +++ : insuline -> on veut diminuer les concentrations de glucose dans le sang ≠ glucagon -> on veut augmenter les concentrations de glucose*) dans la période **post-absorptive** et durant le **jeûne court**.

C'est une **hormone polypeptidique** sécrétée les **cellules α des îlots de Langerhans du pancréas +++** avec une action **hyperglycémiant** (*logiqueeee +++*).

Son récepteur est lui aussi exprimé au niveau de la **membrane plasmique**.

MAIS attention +++, 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 +++ *son récepteur fait parti des récepteurs à 7 domaines transmembranaires*
doonc on retient bien : insuline et glucagon ont tous les deux un récepteur différent, mais présent au niveau de la membrane plasmique dans les deux cas +++

petit mnémo de mon incroyable vieille que je trouve parfait :



Pour retenir que l'**insuline** est sécrétée par les cellules **β** et le **glucagon** par les cellules **α** des îlots, dites-vous que α est plus proche du "G" de glucagon que du "I" de insuline.

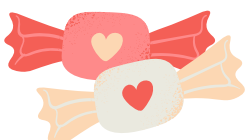


-> Le glucagon va **activer la voie de l'AMPcyclique ++** (*second messenger*), en passant par la **protéine kinase A (PKA)** qui va être capable de phosphoryler les enzymes et de les réguler (*on voit tout ça juste après de toutes façons, je vais détailler +++ no panic*)

-> Puisqu'il veut augmenter la concentration de glucose, il va **stimuler la dégradation du glycogène (la ggl)**, 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 (la glycogénogénèse on coco mtn)**, et **bloquer la glycolyse**.



b) 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 **sécritée par la médullo-surrénale**, elle va agir principalement au niveau du **muscle**, du **tissu adipeux** et du **foie**, *alors que le glucagon a un rôle principal au niveau 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 (ggl)**, mais elle joue aussi un rôle majeur au niveau de la stimulation de la **lipolyse**.

≠

-> Inversement, elle va **inhiber la synthèse de glycogène (ggg)**.

c) 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**.

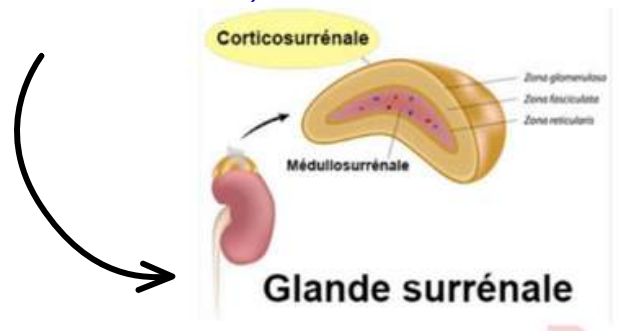
C'est une hormone du stress qui permettra d'augmenter la concentration de glucose dans le sang

~♡~ **tut'heelp :** ~♡~

*ptit mnémooo by lauredose mais moi pour retenir quelle hormone était sécrétée par la corticosurrénale et laquelle était synthétisée par la médullosurrénale, je me disais : **cortisol** -> **corticosurrénale**, et puis après je faisais par élimination donc adrénaline -> médullosurrénale*

+ je suis en train de me rendre compte que vu que vous avez pas encore vu l'incroyable anat pour certains, vous voyez probablement pas trop de quoi je parle mais en gros, au niveau du rein, vous avez deux parties :

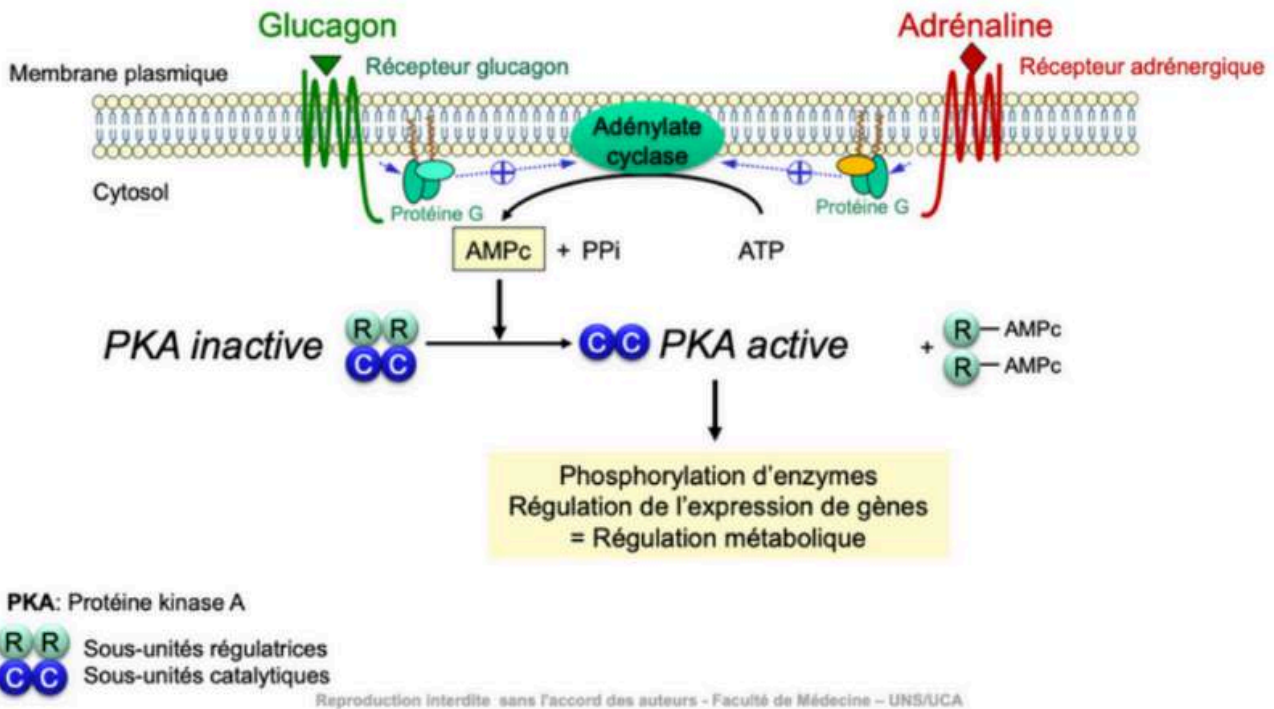
- la médullosurrénale (au centre, la partie **interieure**)
- la corticosurrénale (en périphérie, la partie **exterieure**)



#mesfichesdebiochquisetransformentenfichedanat :)

alors là on arrive à la partie un peu plus technique de ce cours, MAIS VOUS INQUIETEZ PAS, vous allez touuuuuut comprendre, on va y aller pas à pas et vraiment si vous avez une question -> foruum +++

Hormones caractéristiques de faibles niveaux de glucose



alors là, ce que je vous conseille +++++ c'est de suivre avec le schéma en même temps que vous lisez ce qui suit, je vais essayer de decortiquer ça en plusieurs étapes :

-> Pour le **glucagon** et l'**adrénaline** on peut déjà voir un premier niveau de signalisation cellulaire :

1°) 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 qui reconnaît l'hormone** et une partie **intracellulaire qui induit la cascade de signalisation**.

RAPPEL : chaque récepteur est bien **spécifique**, mais ils 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)**. +++++

2°) 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**.

3°) Elle va elle aussi **changer de conformation** et permettre d'activer une enzyme : l'**adénylate cyclase**.

4°) 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** (*supra important, on retient bien : AMP cyclique active la PKA +++*)

5°) 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** +++

6°) La **PKA** va aller **phosphoryler** différentes molécules à l'intérieur de la cellule pour induire des **régulations**.

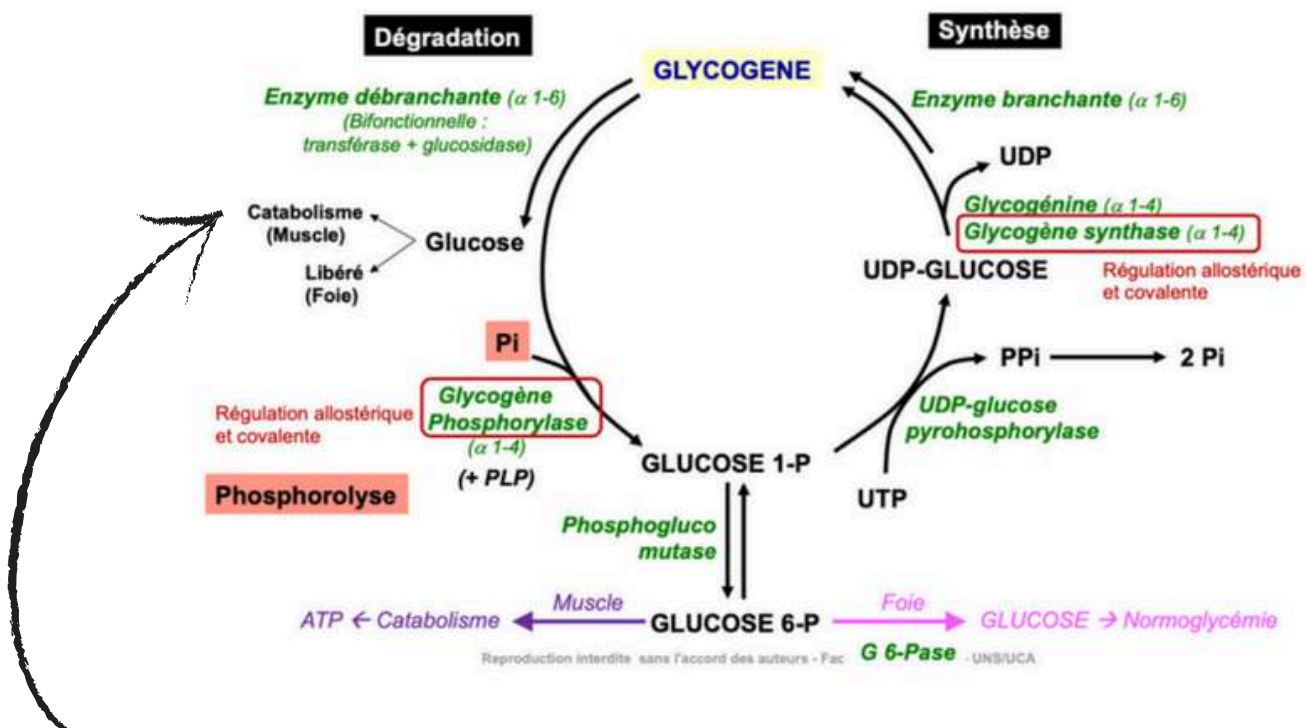
III] POINTS DE RÉGULATION RÉCIPROQUE DE LA GLYCÉMIE

alors c'est là que commence THE biggg récap de ce qu'il se passe vraiment dans toutes les voies glucidiques qu'on a vu, donc focus toi +++, c'est HYPER intéressant en + donc prend ton meilleur café ou thé, ressors moi tes meilleurs schémas de voies et C'EST PAAARTI, que la meilleure partie de ce cours commence !! ✨

=> On va maintenant voir ce qu'il se passe en détail au niveau de ces voies métaboliques :

- on va commencer par la **glycogénolyse** et **glycogénogénèse**,
- puis on verra ce qu'il se passe au niveau de la **glycolyse** et de la **néoglucogénèse**.

1. La glycogénogénèse et la glycogénolyse



incroyable schéma (je suis in love) qui récapitule ce qu'on a dit dans les cours sur la ggg et la ggl

allez on se retrouve sur la page suivante ou je vais vous decortiquer ce fameux schéma qui est vraiment pas si compliqué que ça #schémamariable

-> *On se souvient que le glycogène est composé de liaisons alpha 1-4 (linéaires) et alpha 1->6 (ramifications), et que pour libérer du glucose dans le sang, il faut dégrader toutes ces liaisons*

On se souvient bien : la **dégradation du glycogène** (*quand on fait la glycogénolyse du coup*) se fait par différentes réactions pour arriver à la production de **G1P** et de **G6P**.

Selon l'organe dans lequel à lieu cette dégradation du glycogène, on n'aura pas le même objectif cellulaire puisque :



- au niveau du **muscle**, l'objectif va être de **produire de l'énergie**, donc on va avoir production d'ATP.



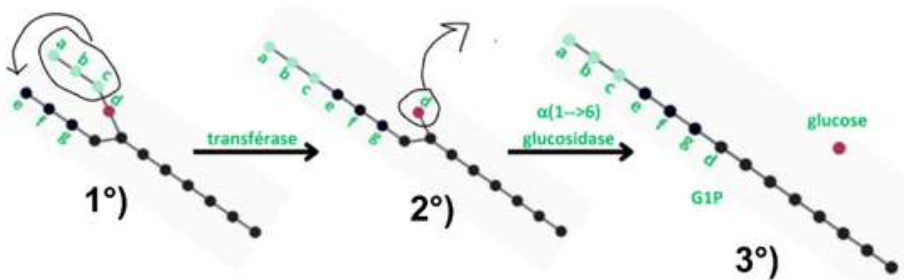
- au niveau du **foie**, l'objectif est d'aller **normaliser la glycémie**. On va donc produire les molécules de glucose.

-> 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 de temps de **transférer les résidus** sur l'autre chaîne grâce à son activité **transférase**,

- et lorsqu'il reste un seul résidu de glucose, elle a son activité **glucosidase** qui va permettre de **libérer la molécule de glucose**.



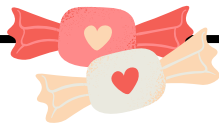
=> Donc quand on est dans le **muscle**, cette molécule de glucose est **directement utilisée** pour le catabolisme et produire de l'**ATP**, et quand on est au niveau du **foie**, le glucose est libéré dans la **circulation sanguine**.

-> Inversement, lorsqu'on veut **synthétiser du glycogène** (*donc quand on fait la glycogénogénèse*), 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, puis, la **glycogène synthase** finira par prendre le relais, et enfin, on aura besoin de l'**enzyme branchante** (*qui elle n'est pas bifonctionnelle comme l'enzyme débranchante mais qui a bien une seule activité*) pour faire des **ramifications**.



tut'help :

là je vais vous faire un petit rappel du cours sur la GGG mais c'est vraiment hyper important à comprendre :
on se souvient bien que pour synthétiser le glycogène :

- 1- la **glycogénine** se fixe au niveau de l'extrémité **réductrice** (l'UNIQUE extrémité réductrice d'ailleurs),
- 2- elle fixe un **premier résidu de glucose**,
- 3- puis la **glycogène synthase** se fixe à son tour **SANS RIEN AJOUTER**, parce qu'elle doit attendre que la **glycogénine** fixe encore **7 autres résidus de glucose**, (donc la glycogénine fixe **8 résidus** en tout),
- 4- et une fois que c'est fait, la **glycogène synthase** pourra définitivement prendre le relais en ajoutant le reste des résidus.

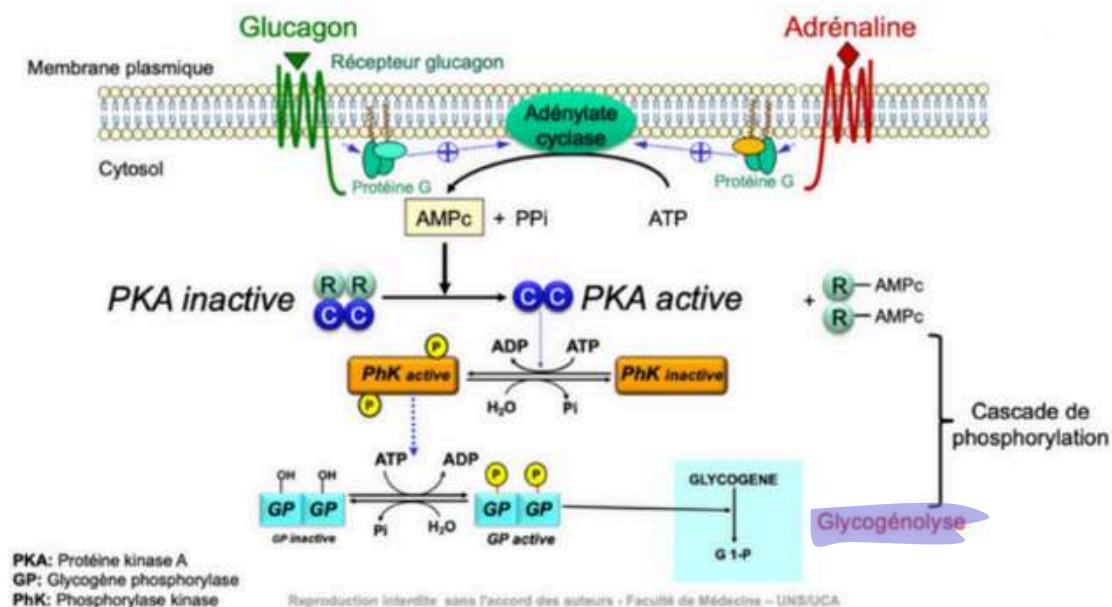
-> On aura seulement **2 enzymes clés** qui seront **régulées** au niveau de ces voies réciproques, ce sont des enzymes qui catalysent des **réactions irréversibles**. +++

- 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** .

a) régulation covalente

-> situation où on veut du glucose, DONC où on va vouloir faire la **glycogénolyse** :



-> Si on veut **dégrader du glycogène**, ce sont ces deux hormones (le **glucagon** et l'**adrénaline**), qui vont réguler les voies métaboliques.

- 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** (*comme on a vu + haut*).

- Elle va donc aller phosphoryler la **glycogène phosphorylase** (*GP pour les intimes*), 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) +++ *vraiment suivez bien avec le schéma, ça vous facilitera la vie* +++

-> 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** aussi +++ et peut **stimuler la glycogénolyse**.

=>On a donc un premier niveau de régulation avec déjà une **cascade de phosphorylations**.

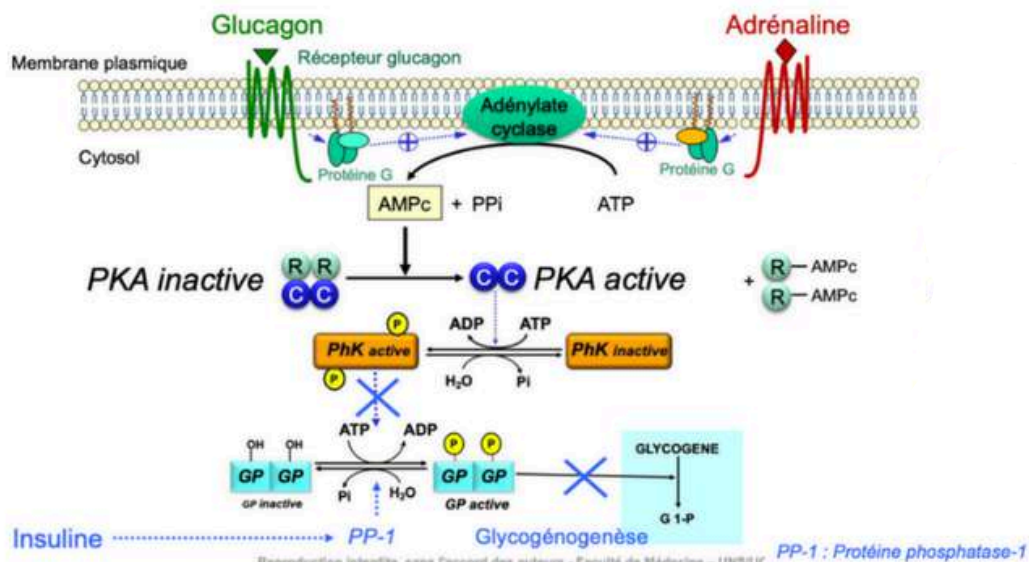


tut'recap :

allez big recap de ce que je viens de vous dire parce que c'est vraiment +++ :

*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 +++***

-> maintenant on change de situation : on ne veut plus de glucose, du coup on veut le STOCKER DONC où on va vouloir faire la **glycogénosénèse** :



-> Lorsqu'on est en présence d'**insuline** (*hormone de contre régulation*), 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**

+ il va y avoir **activation** de la **phosphodiesterase** qui elle **diminue la concentration de l'AMPc** dans la cellule, donc il n'y a **pas** de **phosphorylase kinase (PhK) +++**

=> 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**.

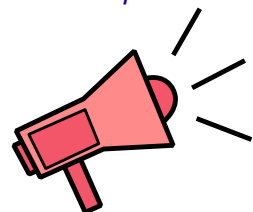
- On vient **phosphoryler** la **phosphorylase kinase (PhK)**, qui elle **phosphoryle** la **glycogène phosphorylase** et donc on favorise la **dégradation du glycogène**.

- Dans cette situation, la PhK **phosphoryle la glycogène phosphorylase** de la **GGL** (donc elle l'active en la phosphorylant je le rappelle +++) ,

- MAIS, elle **phosphoryle** également la **glycogène synthase** de la **GGG** (*on rappelle d'ailleurs que la glycogène phosphorylase et la glycogène synthase sont les deux enzymes régulées dans le métabolisme glucidique +++*) , sauf que lorsque la **glycogène synthase** est **phosphorylée**, elle est **inactive** +++ (*c'est archi logique quand on y pense : si on veut du sucre : on va phosphoryler la glycogène phosphorylase, ce qui va la rendre active, mais on ne veut pas que la glycogène synthase soit active ducoup, sinon ça n'aurait aucun sens, vu que ça donnerait du glycogène alors que nous on veut casser ce glycogène pour avoir du sucre +++ : DONC on va phosphoryler la GS, mais cette fois ci, ça la rendra INACTIVE ++++ : donc en phosphorylant les deux enzymes, on va d'une part activer la GP et d'autre part desactiver la GS +++*)

=> 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 +++** (*eh OUI parce que la glycogène synthase déphosphorylée est active alors que la glycogène phosphorylase et la phosphorylase kinase sont inactives, ça on retient +++ c'est vraiment la BASE, si vous avez compris ça, vous avez compris toute la régu de la GGG/GGL ++++).*



=> DONC vous l'aurez bien compris, **PHOSPHORYLATION NE RIME PAS TOUJOURS AVEC ACTIVATION, ET A L'INVERSE, DEPHOSPHORYLATION NE RIME PAS TOUJOURS AVEC INACTIVATION**, tout dépend de l'enzyme, ++++++ (*je pense que vous avez compris là je pouvais pas faire plus voyant mdr*)



biggg tut'recap :

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

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

≠

=> 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 MAIS GS active +++ (+PhK inactive)



b) 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**. +++

-> 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. (*rappeels*)



=> Au niveau du **MUSCLE** :

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

-> *le muscle est sensible au niveau énergétique, avec le ratio ATP/AMP*

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

-> Lorsqu'on va être en **forte concentration d'AMP**, donc quand on aura **besoin d'énergie**, on va venir **activer** la **GP**.

-> Inversement, quand on aura une **forte concentration d'ATP**, cela va être **inhibiteur**.

-> Le **calcium** jouera un rôle important en **régulant positivement la PhK** également dans le muscle.

-> Le **G6P** quant à lui **régule négativement la GP**.

tut'explique :



C'est que de la LOGIQUE, vraiment +++ regardez :

-> *En fait, selon les **besoin d'énergie** on aura oui ou non une dégradation du glycogène :*

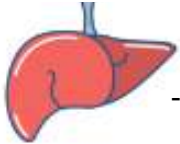
- Si la concentration en ATP est déjà grande, on ne va pas vouloir aller faire la GGL puis la GL pour faire de l'énergie puisqu'on en a déjà assez +++ on a donc une inhibition de la GP, donc une inhibition GGL +++

- MAIS si la concentration en AMP est grande, ça nous montre qu'au contraire on est en manque d'énergie +++ (=ATP a été consommé) on va donc aller activer la GP et donc par la même occasion, activer la GGL +++

=> la suite à la page suivante

- Si on a une forte concentration en Glucose-6-Phosphate (G6P), ça nous montre qu'on a assez de substrat pour aller produire de l'énergie donc on va avoir une boucle de régulation négative \Leftrightarrow un rétrocontrôle négatif par le G6P qui va bloquer les voies de production de G6P (ici, la GGL) : on a assez de G6P, ça nous suffit, on ne veut pas en produire plus

- On remarque aussi la régulation positive sur la phosphorylase kinase (PhK) par de fortes concentrations en calcium, et on peut se demander pourquoi ?? eh bien parce que qui dit calcium, dit on veut contracter le muscle, donc on a besoin de faire la GGL et la GL (production d'énergie +++)



=> Au niveau du **FOIE** :

-> Au niveau du foie, ce sera plutôt le **glucose** qui sera senseur et qui viendra inhiber.

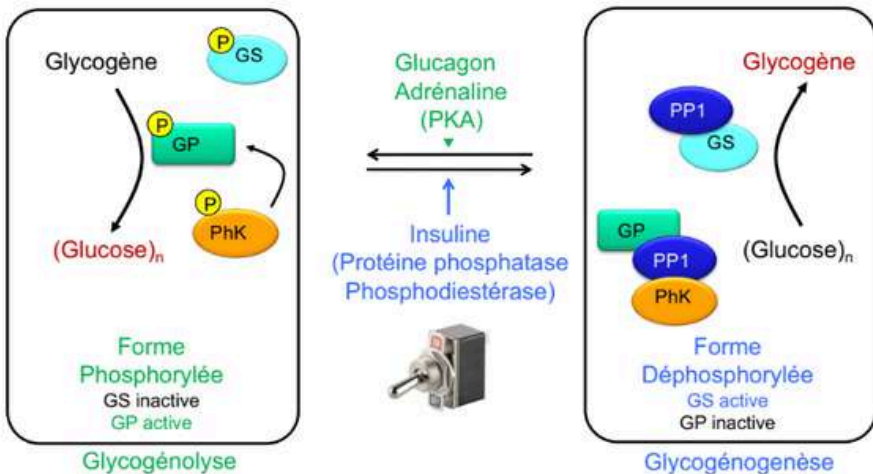
- S'il y a un trop plein de glucose, il n'y a plus d'intérêt à aller stimuler la dégradation du glycogène (*inhibe la ggl*)

- On pourra aussi avoir **régulation par le produit**, par le **G6P** qui va réguler **positivement la GS** et **négativement la GP** (*comme au niveau du muscle*)

	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

ce tableau c'est +++, il recapitule tout ce que je viens de vous dire, donc quand tout est acquis pour vous et que vous avez tout bien compris, regardez ce tableau et vous aurez tout pour la régulation allostérique

+++



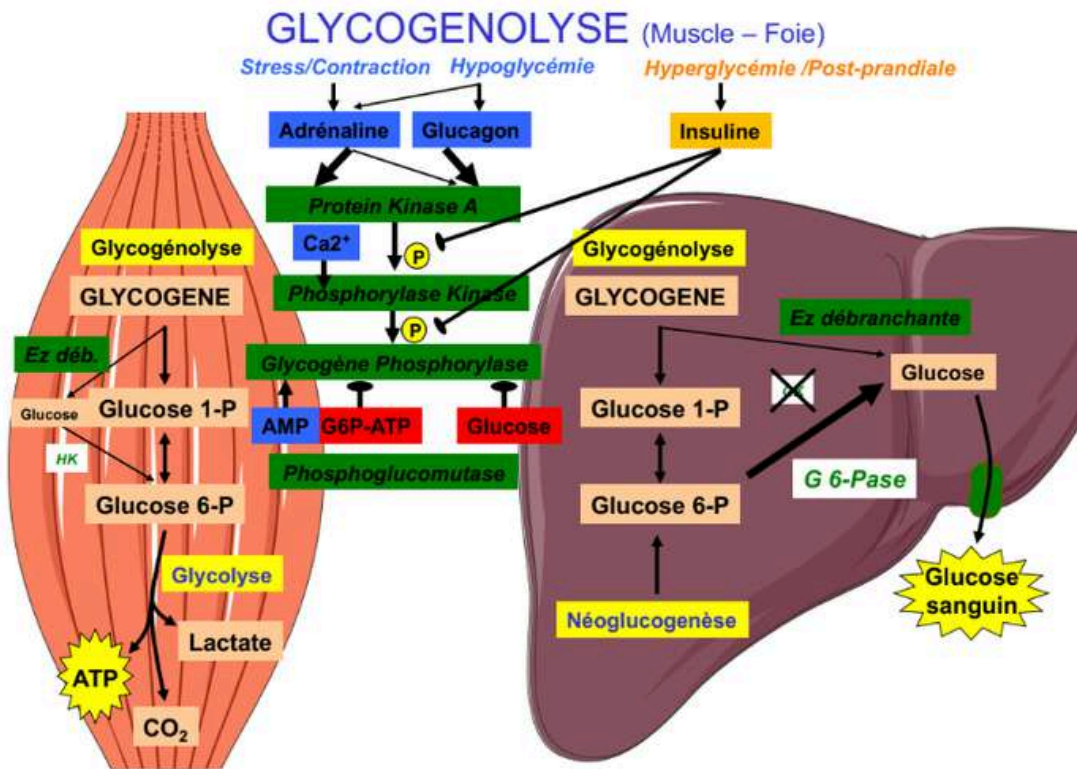
+ je vous mets un petit recap hyper sympa de la prof et qui résume bien la regulation de la GGG et de la GGL

GS : Glycogène Synthase

PP1: Protéine phosphatase 1

GP : Glycogène Phosphorylase
PhK : Phosphorylase Kinase

Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNISUICA



-> 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 et 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 **glucokinase** (*rappel +++ : la glucokinase est l'hexokinase spécifique au glucose : hexokinase IV du coup*) est **séquestrée au niveau du noyau +++** parce qu'on veut surtout pas que le glucose soit phosphorylé en G6P : quand il sort du reticulum, il sera directement libéré dans le sang

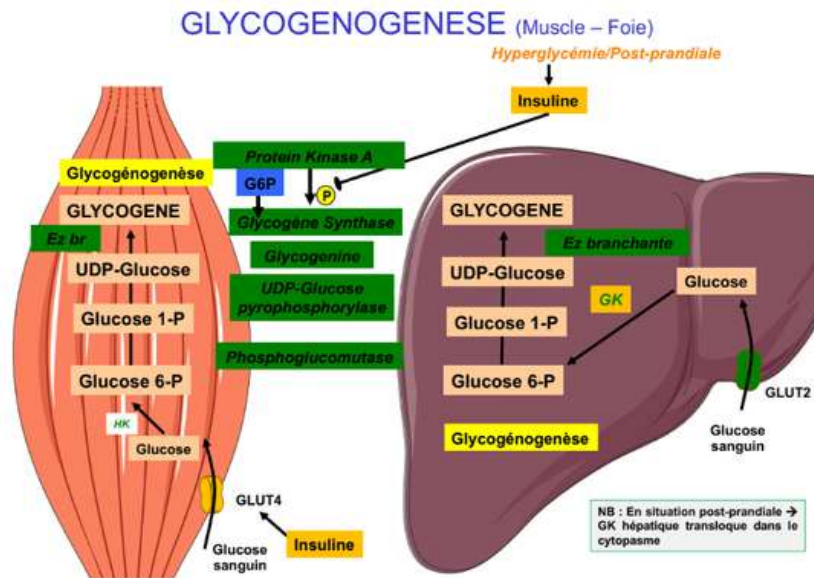
-> Comme on la séquestre dans le noyau, dans tous les cas, **elle ne pourra pas phosphoryler le glucose dans la cellule** (*parce qu'il faut qu'elle soit dans le cytoplasme pour phosphoryler le glucose étant donné que la GL se déroule uniquement dans le cytoplasme +++*).

- 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. (*rappel +++ pcq la repetition est à la base de l'apprentissage les amis*)

-> 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. +++ (*elle répète bcp donc hyper important vraiment*)

=> 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)



-> Quand on est dans la situation inverse (*donc quand on est en hyperglycémie en post prandial, après avoir mangé*), 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** *qui n'est pas exprimé en permanence : c'est le signal de l'insuline qui stimule la captation* ++

- 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 l'insuline**.

tut'recaap :

-> au niveau du **muscle** et du **tissu adipeux** : transporteur **GLUT4** **régulé par l'insuline**

≠

-> au niveau du **foie** : transporteur **GLUT2** **NON régulé par l'insuline**

+++



+ on a aussi une **régulation allostérique par le G6P** au niveau de la **GS musculaire** et quand on est en post prandiale, la **glucokinase hépatique transloque au niveau du cytoplasme**, donc elle est présente dans le bon compartiment pour assurer son rôle.

alors là on va arriver à une partie un peu + délicate que les autres mais **C'EST OKAY** parce que vous allez **touuut comprendre** étant donné que vous êtes les **boosss**, allez c'est partiii si vous êtes **chauds patate**, mais si vous avez besoin d'une **mini pause** allez-y cest **LE moment !!** Et vous revenez après en forme prêts à me **dévor**er cette partie

2. La glycolyse et la néoglycogénèse

-> Dans la glycolyse, 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** (*rappeel GL +++*) 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 qui permet de passer du F6P au F 1,6 bisphosphate** et le **flux sortant** sur la **PK qui permet de passer du PEP au pyruvate**. (*rappeel glycolyse encore une fois +++*)

-> Au niveau de l'**hexokinase** on va avoir des **régulations allostériques**, alors qu'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 ++++

tut'recaap :

On retient +++++ :



- qu'il y a une **régulation allostérique de l'hexokinase**

MAIS

- qu'il n'y a **PAS DE RÉGULATION ALLOSTÉRIQUE de la glucokinase au niveau du foie mais une régulation par séquestration** ++++

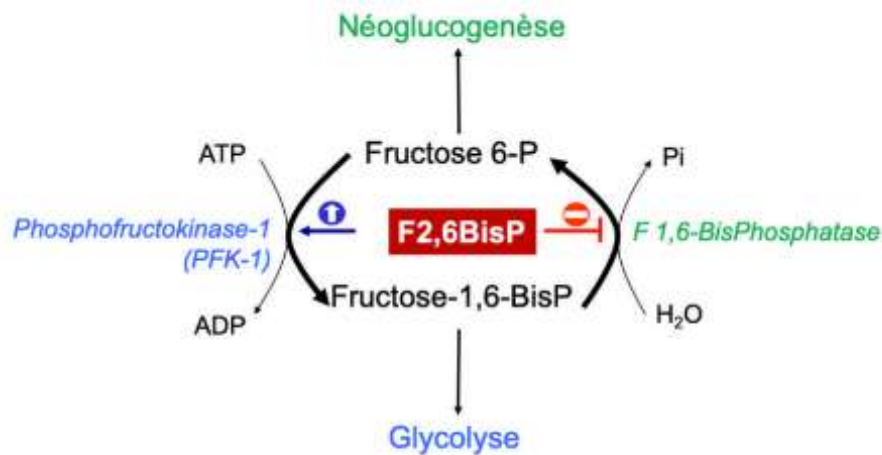
vraiment j'insiste +++ parce qu'il peut y avoir pleins de pièges sur ça ++++ donc retenez +++

-> Pour la **PFK-1**, on va avoir une **régulation allostérique** par le **fructose 2,6-bisphosphate** (F2,6BisP) (*on va en parler +++ après vous inquiétez pas*), 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'O2**, 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** (*ducouuup si on inhibe la PFK-1, on inhibe aussi la GL vu que, je le rappelle, la PFK1 régule le flux entrant de la glycolyse +++ : donc pas de pyruvate de créé, donc plus d'acide lactique, et on est content vu que notre objectif de base était de remonter le pH et de faire ne sorte d'avoir un climat - acide*).

=> 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



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 - UNSICA

-> 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**,
- une **régulation allostérique** pour la **pyruvate carboxylase** et la **fructose 1,6-bisphosphatase** +++

-> 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 bien en parler après no panic*).

- Cette molécule est **activatrice** côté **glycolyse** et **inhibitrice** côté **NGG**. ++++ (*hyyyper important pour la suite ça*)

=> C'est une **réaction spécifique** +++ au niveau du foie.

-> Le **fructose 2,6-bisphosphate** (F2,6BisP) est produit par la **PFK-2** à partir du **F6P**.

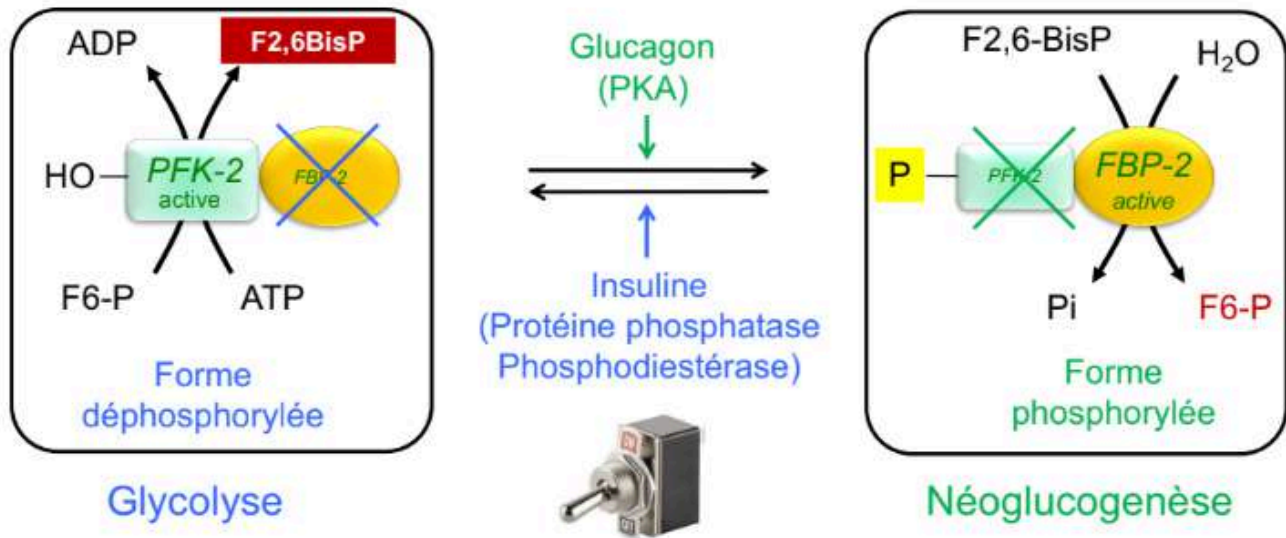
Donc on est vers la **glycolyse**, on a le F6P, et celui-ci peut par la **PFK-2** donner du **F2,6BisP** qui sera un régulateur clé : *régulation spécifique au foie*. +++

-> MAIS il faut savoir +++ que cette enzyme **PFK-2** est **bifonctionnelle** +++ (comme l'enzyme débranchante : *on rappelle que ça veut dire qu'elle a 2 activités différentes*) :

- Elle a une activité **kinase** (*comme son nom l'indique*)

- ET une activité **phosphatase** (*alors oui là pour le coup c'est pas dans le nom je vous l'accorde, mais faut surtout pas oublier qu'en + de son activité kinase, elle a bien une activité phosphatase* +++)

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

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

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

alors là les amis, il va y avoir bcp d'infos super importantes à COMPRENDRE donc suivez +++ avec le schéma de la prof que je vous ai mis juste au dessus, ça aide énormément à comprendre tout ce qu'il se passe +++

+ nooo panic, la **FBP-2** sur le schéma c'est tout simplement le nom que prend la **PFK-2** quand elle est **phosphorylée** +++

-> Lorsque la **forme kinase** de la **PFK-2** est **active**, elle va permettre la production de **F2,6BisP**.

-> Elle est sous sa forme **déphosphorylée**, on va dans le **sens de la glycolyse** +++ (alors OUI ça peut paraître contre intuitif, mais lorsque la PFK-2 est déphosphorylée, elle a une activité kinase, oui oui oui c'est bien ça, et on retient +++ : quand elle est déphosphorylée elle phosphoryle +++). : donc là on est sur une **régulation covalente** (par phosphorylation ou dephosphorylation) pour réguler cet état actif/ inactif de la kinase VS de la phosphatase

≠

-> En revanche, lorsque l'on a arrivée de **glucagon**, la **PFK-2** est **phosphorylée** par la **PKA** (on se souvient, la PFK-2 phosphorylée prend aussi le nom de **FBP-2** +++), 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** +++

=> donc on n'a pas une **régulation covalente directe au niveau de la glycolyse**, mais une **régulation covalente pour aller produire ce fructose 2,6 bisphosphate avec cette enzyme PFK2**

allez je sais que ça fait beaucoup mais je sais que vous êtes des warriors donc traaanquille, on se retrouve à la page d'après pour un biggg recap pour que tout soit okayyy dans vos cerveaux de génies

Le Tutorat est gratuit (et magique). Toute vente ou reproduction est interdite

tut'recaap :

<u>INSULINE</u>	<u>GLUCAGON</u>
<p>-> T'as mangé trop de bonbons, y'a trop de glucose dans ton sang là</p> <p>-> Ton corps veut diminuer cette concentration</p> <p>-> 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)</p> <p>=> notre PFK-2 est sous sa forme déphosphorylée (qui, déphosphorylé, prend le nom de PFK-2). =<=> PFK-2 déphosphorylée = activité kinase</p> <p>=> L'insuline déphosphoryle la PFK-2, entraînant la production de fructose 2,6 BisP et donc favorise notre GL, en faveur des voies de stockage +++</p>	<p>-> au contraire ton corps veut du sucre, donne lui un peu stpp</p> <p>-> Ton corps veut augmenter cette concentration</p> <p>-> Il envoie le glucagon qui va entraîner l'expression de la PKA (donc elle va pouvoir phosphoryler les enzymes)</p> <p>=> elle va phosphoryler notre PFK-2 (qui, phosphorylée prend le nom de FBP-2) =<=> PFK-2 phosphorylée = activité phosphatase</p>

≠

DONNNC retenez +++++ bien +++++ que :

-> **L'insuline** favorise la production de l'effecteur allostérique **F2,6BP** (phosphorylé par la PFK-2 à partir de F6P), et du coup nous emmène à descendre la glycolyse et à aller vers le stockage de glucose +++

-> Le **glucagon** favorise la production de **F6P** (déphosphorylé par la FBP-2 à partir de l'effecteur allostérique F2,6BP), qui au contraire nous emmène vers la NGG vu qu'on remonte clairement la glycolyse : on va produire du glucose de novo +++

=> vraiment cette partie est hyper importante à comprendre donc si vous avez n'importe quelle question =>
FORUUUMMM

La prof précise quelque chose d'hyyper important à comprendre parce que ça vous aidera +++ à retenir : "autant, on vous dit bien que la phosphorylation peut autant activer qu'inactiver l'enzyme, et pareil pour la déphosphorylation, autant il faut bien intégrer qu'à chaque fois on aura : insuline -> déphosphoryle ≠ glucagon -> phosphoryle +++

donc à partir de là vous voyez en fonction du contexte et vous devinez tout seul ce que fait l'enzyme, exemple : on vient de manger : on veut réduire la concentration de sucre dans le sang -> insuline -> on sait que l'insuline déphosphoryle toujours -> elle va déphosphoryler qui ? -> l'enzyme qui permet de dégrader le glycogène parce qu'on veut l'inactiver et qu'on sait que la glycogène phosphorylase déphosphorylée est inactive -> déphospho de la GP par l'insuline -> inactivation de la GGL -> pas de libération de sucre dans le sang.

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)

ce tableau est innnnncroyable il résume tooouutt, suivez bien avec quand vous lisez le texte juste en bas, ça aide ++

-> 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.

-> 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. (rappel ++)

-> Le glucagon va phosphoryler la pyruvate kinase et l'inhiber (on rappelle ++ que lorsque la PK est phosphorylée, elle est inactive ++). : logique parce qu'ici on ne veut PAS faire la glycolyse : on veut faire la NGG vu que qui dit glucagon dit on a besoin de sucre +++

≠

-> 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.

tut'recaaap/rappel :

Les enzymes de la NGG subissent **différents types de régulations** :

=> la **PEPCK** et la **G6Pase** sont régulées au niveau de la **transcription**, donc **au niveau de l'expression du gène**

≠

=> la **pyruvate carboxylase** et la **F1,6-BisPase** sont régulées de façon **allostérique**



*jsuis choquée j'ai trouvée biochibou branchée
metabo glucidique avec sa sucette ça a refait
ma journée sachez le*

-> 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. ++++

Allez maintenant on va voir la **régulation allostérique** (*je vous promets que c'est bientôt fini et que vous avez fait le + dur, vraiment la régu allostérique c'est encore + logique que tout le reste ça va rentrer tout seul, surtout avec des chefs comme vous ;)*)

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

NB: [H⁺] (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)

ok donc là encore je me répète mais suivez +++ avec le tableau il y a TOUT dedans (MERCİ À LA PROF, c'est vraiment la meilleure)

-> Pour la **régulation allostérique**, le **F2,6BisP** va être un **activateur de la PFK-1** et un **inhibiteur de la fructose 1,6bisphosphatase** (donc on se souvient : PFK-1 et fructose 1,6 bisphosphatase catalysent la même réaction mais en sens inverse, et je rappelle aussi qu'il faut faire attention +++ pcq certes, il y a une consommation d'ATP lors de la réaction catalysée par la PFK-1 : transformation présente dans la glycolyse, MAIS il n'y a pas de consommation d'ATP dans le sens inverse : réaction présente dans la NGG +++)

-> Comme pour les voies du glycogène, (*GGG et GGL*) 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**.

- Cela 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**.+++

(et ça c'est teeeellement important à comprendre mes ptites citrouilles (oui moi aussi je craque, malgré le fait que ce cours est incroyable, ça fait 200h que je suis sur cette fiche))

suivez bien avec le tableau +++ toutes les explications de la prof sont dans le tableau +++

-> 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**.+++

=> *Le citrate va jouer au niveau du flux entrant (effecteur neg de la PFK-1, qui va venir freiner la glycolyse) et l'acetyl-Coa va jouer au niveau du flux sortant (en inhibant de manière allostérique la pyruvate kinase, ce qui va freiner la glycolyse aussi) : le citrate et l'acetyl CoA, quand ils sont produits de manière suffisante, ont un rétrocontrôle négatif au niveau de la glycolyse sur la PFK-1 pour le citrate et sur la PK pour l'acetyl-CoA.*

=> *En même temps, l'acetyl-CoA va stimuler la pyruvate carboxylase quand on est dans le sens de la NGG.*

Donc vous voyez qu'au même titre que l'insuline et le glucagon, les effecteurs allostériques peuvent avoir un effet stimulateur sur une voie, et s'assurer que l'autre voie soit inhibée, pour pas qu'elles soient incompatibles l'une avec l'autre.

Vous voyez vraiment c'est QUE de la LOGIQUE : on a trop d'énergie -> on n'en veut pas + -> on bloque la glycolyse et on va faire la ngg ≠ on n'a pas assez d'énergie -> on fait la GL et on bloque la ngg en gros de gros c'est aussi simple que ça +++

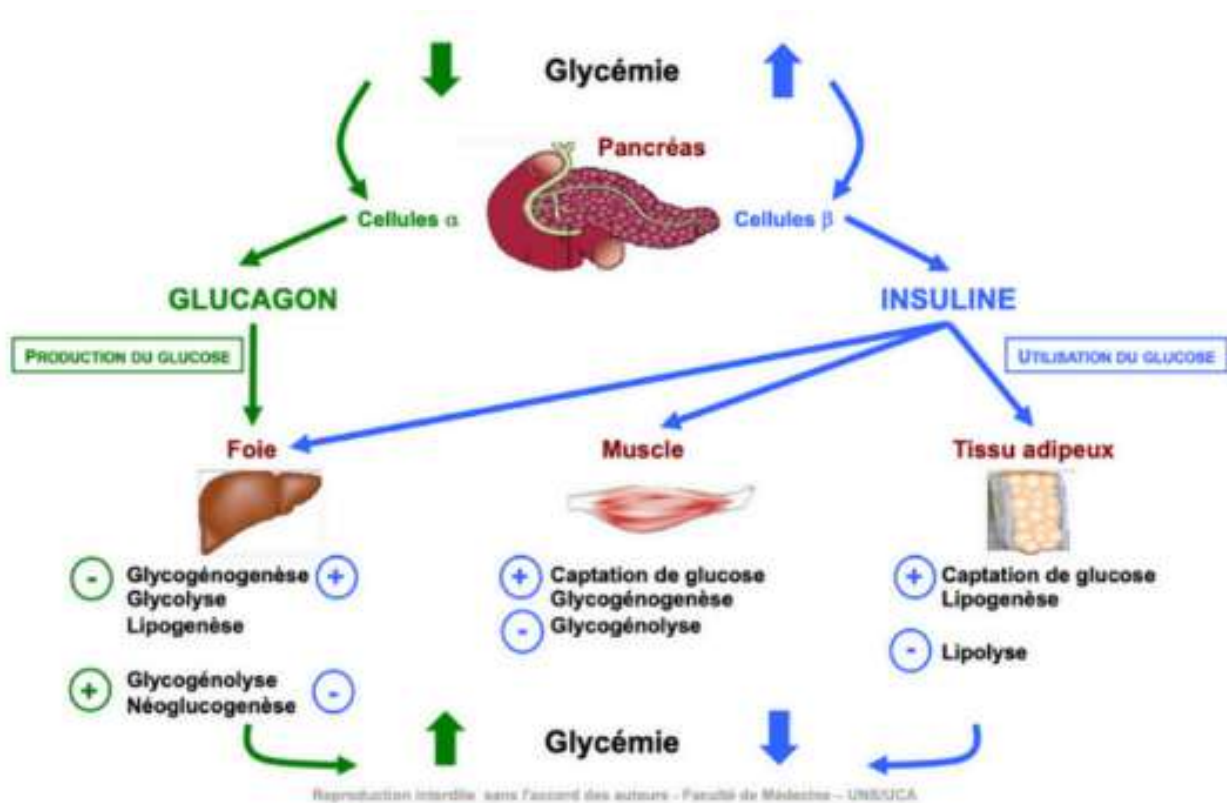
Donc on a :

- Des régulations de l'**expression de certains gènes** régulées par les hormones,
- Des régulations de l'activité (= régulations **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 : *une fois que vous avez compris ça vous avez TOUT COMPRIS mes stars +++*).

ALLEZ je vous promets que cette fois c'est bientôt fini : une dernière mini partie qui recap tout ce qu'on a dit (des répétitions +++) et vous prenez une bonne grosse pause supplément café chocolat chaud netflix sport et gouter (je crois je déraile un peu mais c'est okayyy) bref vous l'avez compris, prenez quand même une petite pause quand vous avez finit ce cours, vous la meritez amplement <3

IV] HOMEOSTASIE GLUCIDIQUE

dans l'ensemble, ça donne ça :



=> 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** (*rappeeeelll +++ VRAIMENT la base*)

-Cela permettra de **rétablir la concentration de glucose dans le sang**. +++

≠

-> Lorsque la **concentration de glucose augmente**, *après un repas*, 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** (*on se souvient du mnémo page 6 +++*) 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**, *et donc on inhibe sa dégradation*, 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 (*rappel: 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*). "*Faites toujours attention aux unités quand vous regardez un bilan biologique, quand vous discuterez avec vos confrères, une valeur seule ça ne veut rien dire, il faut toujours al valeur + l'unité*"

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.

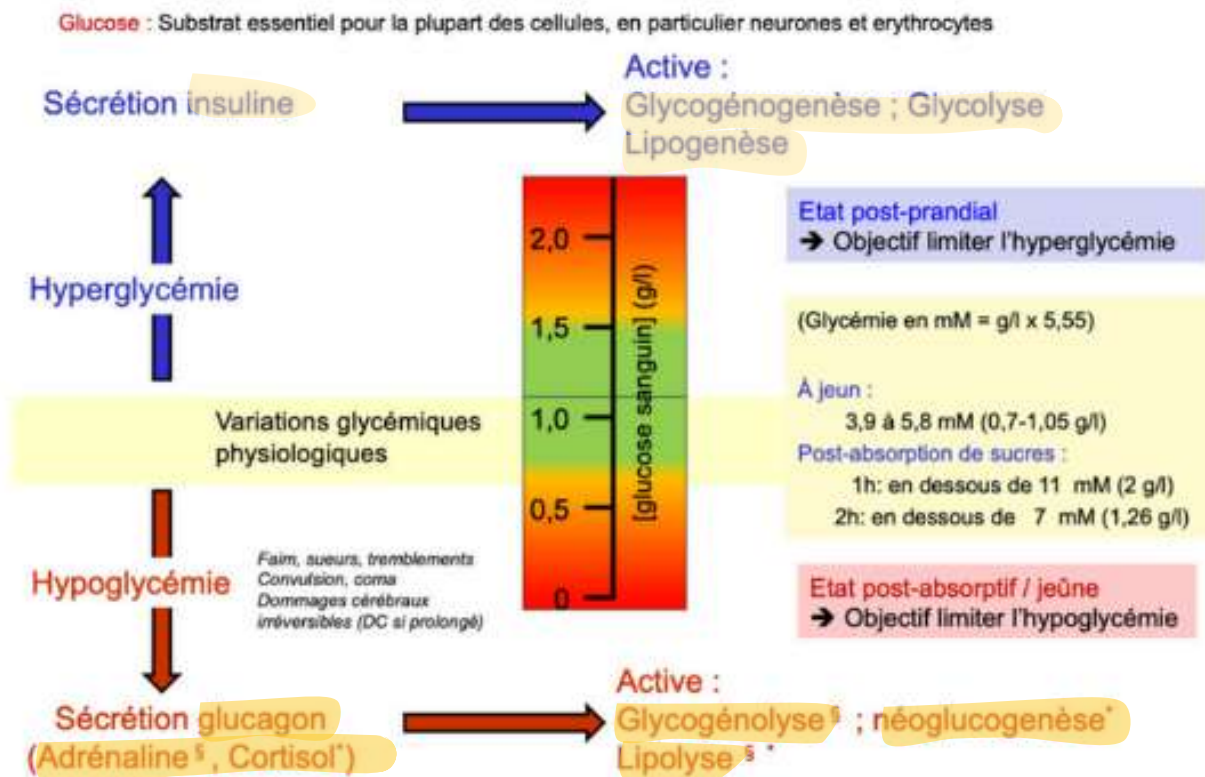
-> En termes de **signes cliniques** lorsque l'on fait de l'**hyperglycémie**, on **ne va pas forcément s'en rendre compte sur l'instant T**. *La prof insiste bien qu'il faut la mesurer à jeun +++ parce que forcément, si le patient vient de manger un paquet de bonbons quant on mesure sa glycémie, elle sera haute*

≠

-> 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** (*que vous verrez hyper bien dans le cours patho métabo de mon co tut, ce cours est INCROYABLE vous allez voir*).

-> 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+++**.

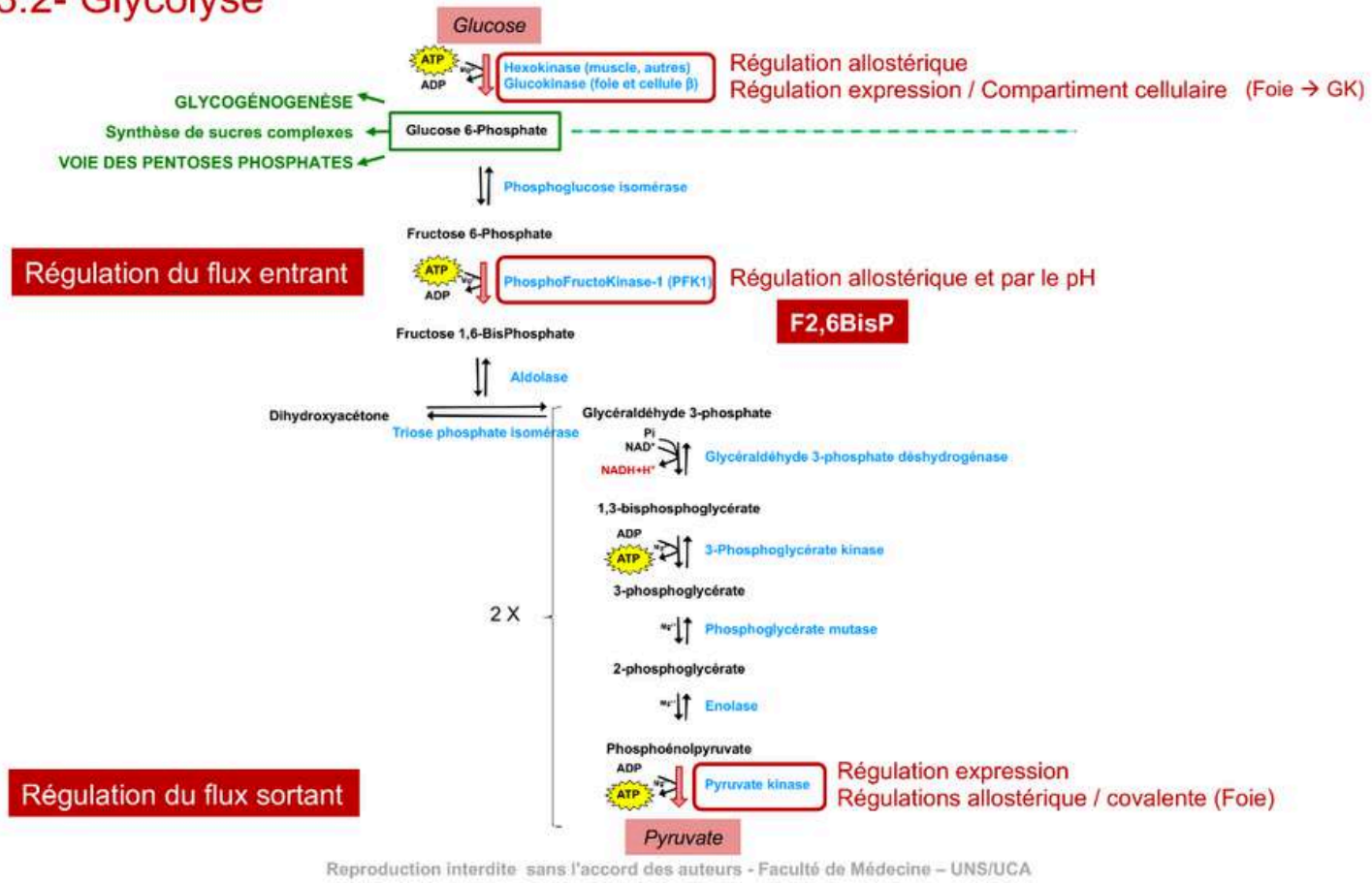
-> Évidemment, avant de comprendre ce qu'il se passe, il est primordial de **resucrer**, alors qu'en hyperglycémie c'est plus subtil. (*Donc retenir : hypoglycémie-> sur le moment ≠ hyperglycémie -> sur le long terme*)



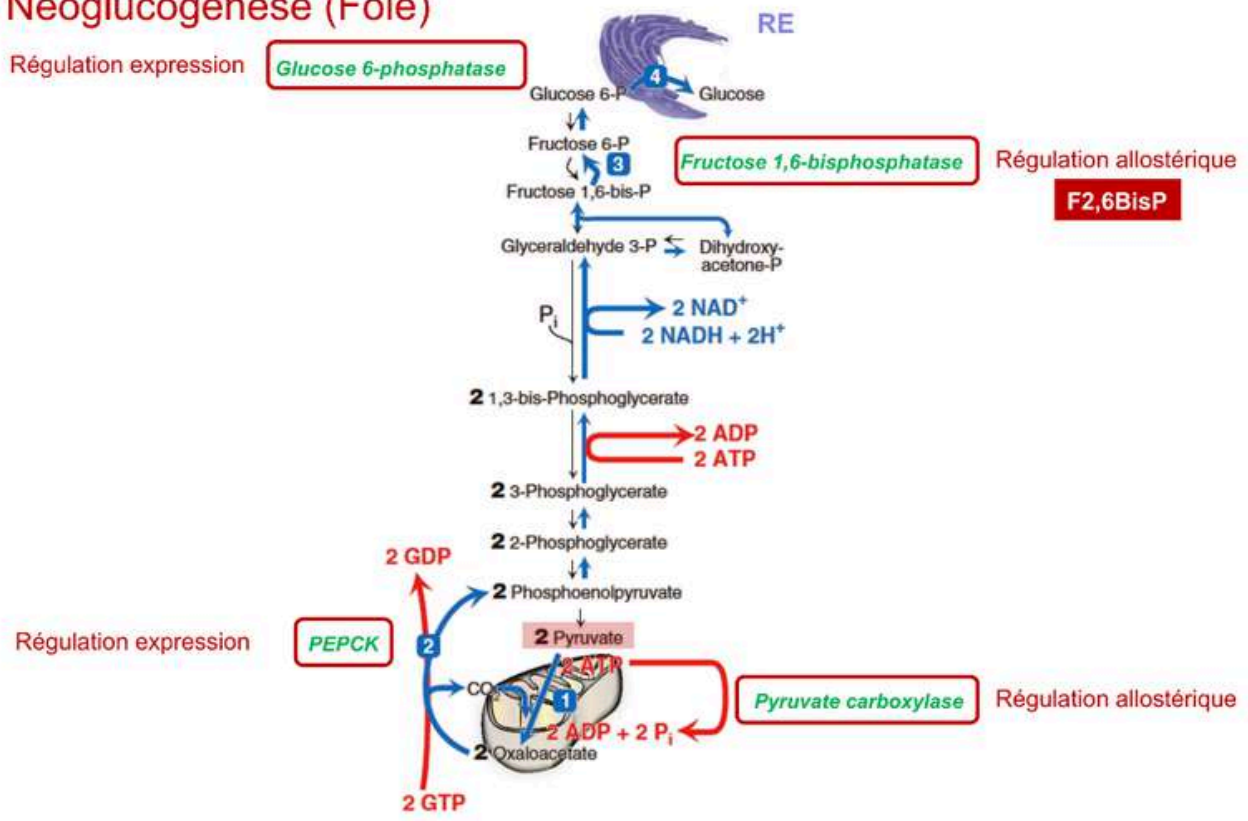
-> *la prof veut que vous reteniez bien que "le glucagon joue principalement au niveau du foie, et que l'insuline joue principalement au niveau du muscle, du foie et du tissu adipeux. Ils ont d'autres rôles, mais dans ce cours aujourd'hui c'est ce qui est important de retenir ++ pour avoir un schéma bien clair de ce qui peut se passer".*

+ je vous mets les schémas recaps de la profs sur la régu de la GL et de la NGG ++, je vous les pose là, ça peut toujours aider +++

3.2- Glycolyse



3.2- Néoglucogénèse (Foie)



OUIII j'ai le plaisir de vous annoncer que vous avez (enfin) terminé ce couuurs !!

Je sais qu'il est assez long, mais comme vous l'avez probablement remarqué, il y a enoormement de répétitions et de LOGIQUE + le cours est HYPER interessant (le meilleur entre nous ;))

En tous cas j'espère que la fiche vous a plu et que le cours vous a plu autant qu'il m'avait plu en P1 et qu'il m'a re plu en faisant cette fiche (même si j'ai câblé à la fin pcq j'avais que des problèmes), j'ai vraiment essayé de vous proposer un max d'aides et de rendre le cours le + digeste, mais n'hesitez VRAIMENT PAS à me poser toooutes vos questions sur le forum, je répondrais avec plaisir <3

Voilà voilà, c'est avec un enoorme pincement au coeur que je vous annonce que c'était ma dernière fiche :(MAIS je sors très bientôt une fiche recaaap des voies glucidiques <3

Sachez que ous êtes vraiment les meilleurs, je sais que c'est une periode où ça devient difficile et où vous êtes fatigués et c'est NORMAL ok, tout le monde passe par là et si vous avez besoin, on est là <3

En tous cas moi je suis persuadée que vous allez tout casser à l'examen, ça fait des mois que vous travaillez comme des rois et des reines, BREF vous êtes les meilleurs et rendez vous en P2 <3

maintenant time tooo... **dédiss** (mes dernières nonnn :()

- > dédi à **VOUS** parce que vous êtes les meilleurs et que j'ai teeeellement aimé vous préparer les fiches,
 - > dédi à la team buv (ça se prononce beuv)
 - > dédi au tutorat parce que c'est vraiment une experience incroyable,
 - > dédi aux m&m's qui ont bien fait monter ma glycémie en P1 pour le coup,
 - > PAS DÉDI à l'enorme pluie que je me suis prise après la séance discord lundi dernier
 - > PAS DÉDI à ma connexion et à mon ordi qui a fait que de bug depuis que j'ai commencé cette fiche :
- dites vous que je devais la finir en 20 min dans le train aujourd'hui, j'ai commencé à 15h il est 20h quand je la fini BREF,
- >PAS DÉDI A LA SNCF

=> allez je vous laisse avec les dédis photooosss special tut qui sont énormes parce que j'en ai fait aucune, donc je me rattrape <3



