Régulation du métabolisme glucidique

Helloooo !!! On se retrouve aujourd'hui pour votre DERNIER cours avec moi... 🥹 Déjà la fin, je suis toute émue !! Aujourd'hui, on s'attaque à un cours long et assez complexe, mais terriblement intéressant : il réunit toutes les voies du métabolisme glucidique ! C'est un peu la consécration de toute la métabo glucidique, et franchement, c'est trop beau quand on arrive à relier toutes les voies entre elles !!

Quelques petits conseils avant de vous lancer :

- *🎀 Je vous conseille de garder vos schémas récapitulatifs des voies métaboliques à côté de vous, ils vous seront très utiles !*
- *🎀 Prévoyez un gros créneau pour ce cours. Personnellement, je l'avais coupé en deux pour le travailler en deux fois, et ça me permettait de mieux assimiler toutes les informations.*
- *🎀 Redessiner moi les 6 voies métaboliques avant ce cours +++ Vous allez vous en servir et comme ça vous révisez (je vous vois faites le vraiment +++)*
- *🎀 Surtout, ne faites pas l'impasse dessus ! C'est un cours important, alors prenez le temps de bien le comprendre.*

J'ai essayé, comme toujours, de vous mettre un maximum d'annotations et d'explications pour vous accompagner au mieux. C'est aussi pour ça que la fiche est assez longue, mais je préfère vous donner toutes les clés pour comprendre plutôt que de vous laisser dans le flou ! Et comme d'habitude, je suis avec vous pendant toute la lecture : je ne vous lâche pas jusqu'au bout !! Plein de courage à vous, vous êtes TOUS capables de le faire ! Vous avez déjà parcouru tellement de chemin depuis le début du semestre, alors soyez fiers de vous. Allez, on respire un grand coup, on sort les schémas, et c'est parti pour le dernier cours ensemble !! 💗

Plan détaillé

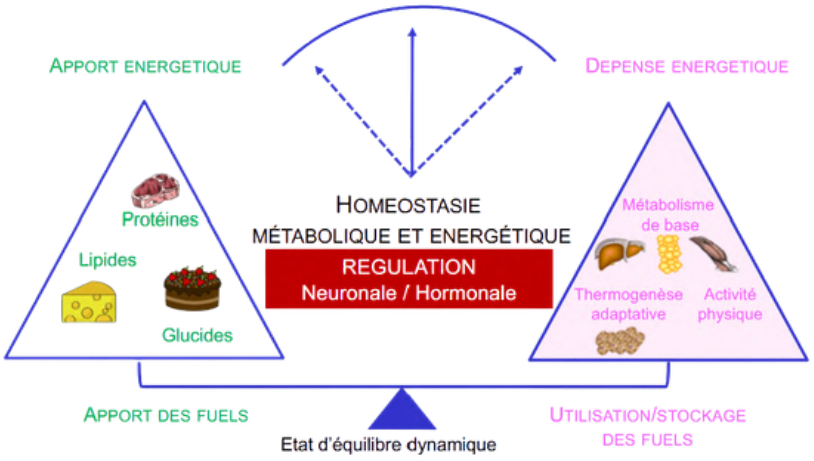
1. Points de régulation du métabolisme
2. Les hormones clés de régulation de la glycémie
   - 2.1 - L'insuline
   - 2.2 - Les hormones contre-régulatrices
3. Points de régulation réciproque de la glycémie
   - 3.1 - Glycogénolyse / Glycogénogenèse
   - 3.2 - Glycolyse / Néoglucogenèse
   - *3.3 - Lipogenèse / Lipolyse*
4. Homéostasie glucidique

Je vous mets ici le plan complet du cours pour que ce soit plus facile pour vous repérer

1. 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.**

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

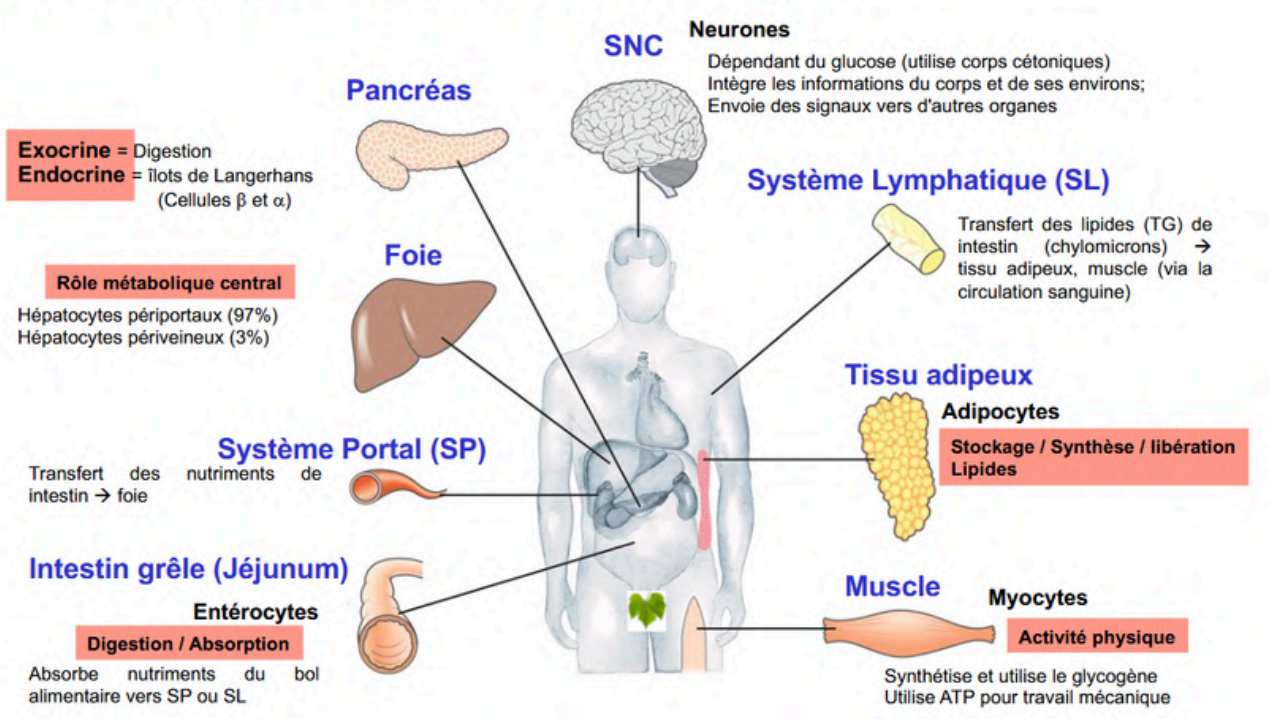


Ce schéma illustre la notion d'équilibre énergétique : un équilibre entre les dépenses énergétiques et les apports énergétiques, régulé par les systèmes neuronal et hormonal

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)** Le SNC a besoin de **glucose** pour fonctionner. Tout le corps va se mettre en bataille pour que le cerveau puisse avoir le glucose nécessaire (ou encore les corps cétoniques) *(Petit rappel : on se souvient que le glucose est le principal substrat énergétique du cerveau en situation habituelle. Les corps cétoniques prennent davantage le relais lors d'un jeûne prolongé, même si le cerveau conserve un besoin en glucose.)*



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

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

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. In fine ils vont arriver au niveau des différents organes, avec un organe qui est central au niveau du métabolisme :

1. Le **FOIE,** qui contient les hépatocytes *(périportaux et périveineux)*

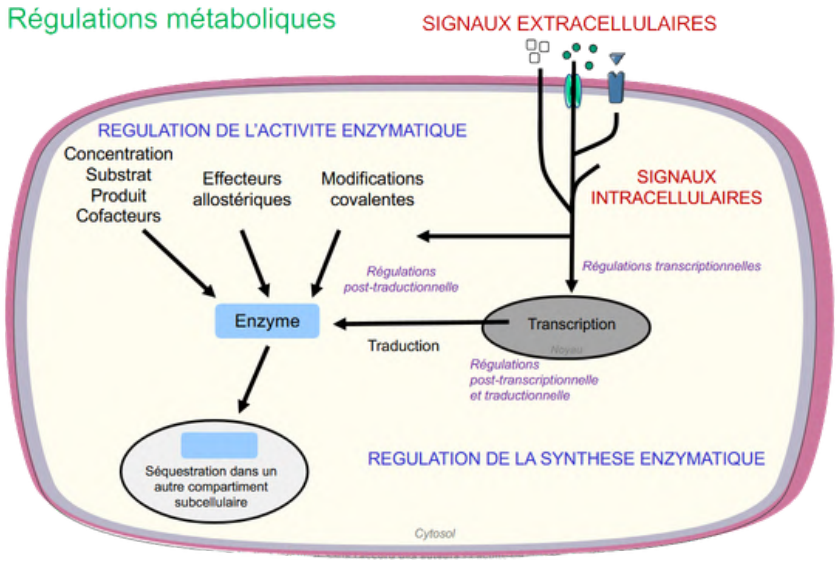
2. Le **pancréas** est également très important car il a un **DOUBLE** rôle :

- 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 *(on le revoit dans la suite du cours).*

3. 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.

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

Chaque cellule va être équipé 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 & 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**.

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

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.
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 plusieurs 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.**
- Les signaux **extracellulaires** proviennent notamment du **système nerveux** et du **système endocrinien**. Ce dernier assure la synthèse et la sécrétion d'hormones dans le sang, qui vont agir de manière ciblée sur des tissus possédant les récepteurs spécifiques.

Les hormones sont classées selon leur nature :

- Les hormones **peptidiques ou polypeptidiques (l'insuline et le glucagon)**
- Les hormones **monoaminées**, comme l'**adrénaline**.
- Les hormones **stéroïdiennes**, comme le **cortisol**.

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.**

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**,
- Les hormones **stéroïdiennes** sont **lipophiles**, elles vont donc passer à travers la membrane plasmique et **trouver leur récepteur dans la cellule**.

- *Hormones peptidiques / polypeptidiques → récepteurs membranaires.*
- *Hormones monoaminées → récepteurs membranaires ou intracellulaires selon leur nature.*
- *Hormones stéroïdiennes → lipophiles → traversent la membrane plasmique → récepteurs intracellulaires.*

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

Au cours des repas, les nutriments sont digérés et absorbés au niveau intestinal, puis transportés vers les différents organes via la circulation sanguine et lymphatique. Plusieurs organes jouent un rôle majeur dans le métabolisme :

- *Foie : organe central du métabolisme, contenant des hépatocytes périportaux et périveineux.*
- *Pancréas : fonction exocrine (digestion) et endocrine (sécrétion d'hormones dans le sang pour réguler le métabolisme).*
- *Tissu adipeux : stockage et libération des lipides selon les besoins énergétiques.*
- *Muscle : consommation d'énergie nécessaire à son activité.*

Chaque cellule possède un bagage métabolique spécifique, adapté à ses besoins : les voies métaboliques activées varient selon le type cellulaire, les compartiments intracellulaires et les signaux reçus.
Ces signaux peuvent être :

- *Extracellulaires : molécules circulant dans le sang, notamment les hormones, qui transmettent des informations aux cellules.*
- *Intracellulaires : signaux présents à l'intérieur de la cellule, participant à la régulation de son activité.*

Les signaux extracellulaires sont reconnus par des récepteurs situés :

- *Sur la **membrane plasmique** ;*
- *À **l'intérieur de la cellule**, lorsque les molécules peuvent traverser la membrane grâce à leur caractère **lipophile**.*

Dans les deux cas, la reconnaissance du signal déclenche une signalisation cellulaire, c'est-à-dire une cascade d'événements aboutissant à une réponse adaptée de la cellule.
Pas besoin de détailler davantage cette partie : vous avez déjà toutes les bases dans le cours d'introduction au métabolisme ! 💗

II. Les hormones clés 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.** La glycémie est normalement déterminée après plusieurs heures de jeûne (> 8 h) et répétée 8 j après. 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.

ça c'est par coeur !

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



La glycémie est contrôlée par l'action antagoniste de l'insuline et du glucagon sécrétées par les îlots de Langerhans du pancréas :

- **Insuline** : seule hormone à action « **hypoglycémiante** », induit les voies de stockage du glucose
- **Glucagon** : hormone à action « **hyperglycémiante** », induit les voies cataboliques de production de glucose.

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.

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

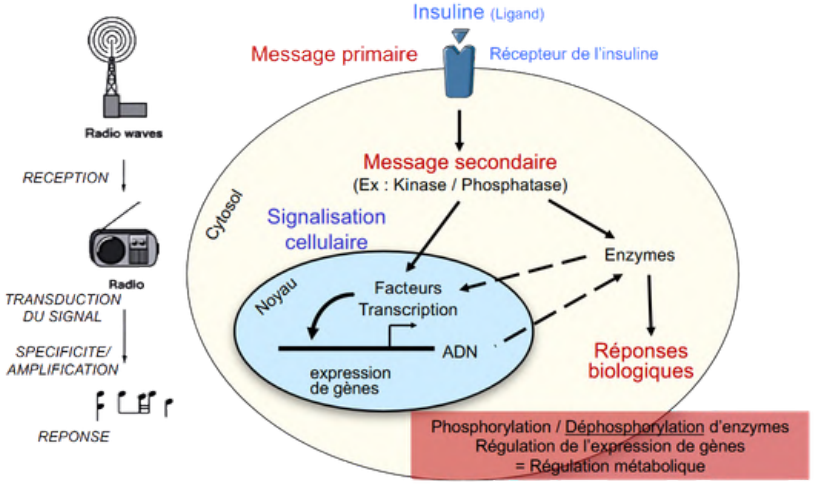
Il y a 2% du pancréas qu'on appelle le pancréas endocrine, qu'on appelle également les îlots de Langerhans. Au sein de ces derniers il y a différents types cellulaires et notamment 2 types cellulaires qu'on appelle les cellules α et les cellules β.



2.1 - L'insuline

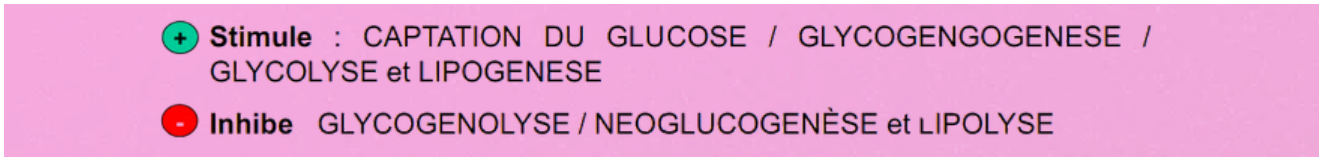
L'insuline est la **SEULE** hormone **hypoglycémiante**. Elle va induire des voies de stockage. Son objectif est de **diminuer** la glycémie, elle va alors activer toutes les voies qui vont permettre de **consommer ce glucose et/ou de le stocker.** Elle va en même temps **inhiber toutes celles qui en produirait**. Elle sera sécrétée lorsqu'il y a des concentrations de glucose qui vont s'**élever** et qui vont être **supérieures** à la normale. Cette hormone est sécrétée par les **cellules β des îlots de Langerhans**. Elle diminue les concentrations de glucose et agit sur les différents types de cellules qui vont exprimer son récepteur qui lui est **spécifique** afin d'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 spécifique membranaire de l'insuline a une **++activité kinase++**. La signalisation de l'insuline va réguler toute **une cascade** de molécules dans 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 **glycogénogenèse** et stimuler la synthèse de lipides, d'AG via la **lipogenèse**. Elle stimule également la **glycolyse**. En même temps qu'elle active ces voies-là, elle s'assure de désactiver les autres. Ella va donc bloquer la dégradation du glycogène par la **glycogénolyse** *(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**. Elle inhibe également la **lipolyse**.



Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

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 messager secondaire *(on va avoir des kinases, des phosphatases pour aller réguler entre autres des enzymes)* pour déclencher réponses biologiques.



RECAP DE VALACTINE - INSULINE : SEULE HORMONE HYPOGLYCÉMIANTE +++

Objectif : ↓ glycémie
Hormone de stockage
Sécrétion si ↑ concentration de glucose (> normale)
Cellules β des îlots de Langerhans

Récepteurs et tissus cibles :
Récepteur spécifique membranaire
Activité kinase
Expression principalement :
Foie
Muscle
Tissu adipeux

Actions métaboliques :
↑ Glycogénogenèse (GGG) → stockage glucose
↑ Lipogenèse → synthèse lipides / AG
↓ Glycogénolyse → blocage dégradation glycogène
↓ Néoglucogenèse → blocage production glucose

Signalisation cellulaire :
Insuline sécrétée dans la circulation sanguine
Fixation sur récepteur membranaire spécifique
Message primaire : insuline
Messagers secondaires : signalisation intracellulaire
Cascade de signalisation :
- *Kinases*
- *Phosphatases*
- *Phosphorylation / déphosphorylation*
- *Régulation des enzymes*
- *→ Déclenchement des réponses biologiques*

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

2.2 - Les hormones contre-régulatrices

3 principales dans le cours :
- *glucagon*
- *adrénaline*
- *cortisol*

a/ Le glucagon

Il agit pour **augmenter** les concentrations de glucose dans le sang *(on se souvient +++ : insuline -> on veut diminuer les concentrations de glucose dans le sang ≠ glucagon -> on veut augmenter les concentrations de glucose)* dans sa 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 **hyperglycémiante**. Son récepteur (à 7 domaines transmembranaires) spécifique 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. Le glucagon agit principalement sur les cellules hépatiques. *(doonc on retient bien : insuline et glucagon ont tous les deux un recepteur different, mais présent au niveau de la membrane plasmique dans les deux cas +++)*

Mémo 🧠 : Pour retenir que l'insuline est sécrétée par les cellules β et le glucagon par les cellules α des îlots, dites-vous que le α est dans le mot glucagon

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

(+) **Stimule** la GLYCOGENOLYSE et la NEOGLUCOGENÈSE

(-) **Inhibe** la GLYCOGENGOGENESE et la GLYCOLYSE

RECAP DE VALACTINE - GLUCAGON : HORMONE HYPERGLYCÉMIANTE +++

Objectif : ↑ glycémie
Contraire de l'insuline :
- *Insuline → ↓ glycémie*
- *Glucagon → ↑ glycémie*

Période post-absorptive + jeûne court
Hormone polypeptidique
Sécrétion par les cellules α des îlots de Langerhans du pancréas

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

Récepteur et signalisation :
Récepteur spécifique membranaire (membrane plasmique)
Récepteur différent de celui de l'insuline
Activation de la voie de l'AMP cyclique (AMPc) +++
Intervention de la protéine kinase A (PKA)

Actions métaboliques :
↑ Glycogénolyse → dégradation du glycogène
↑ Néoglucogenèse → synthèse de glucose
↓ Glycogénogenèse → blocage synthèse glycogène
↓ Glycolyse → blocage consommation du glucose

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 sécrétée par la médullo-surrénale, elle va agir principalement au niveau du **muscle, du tissu adipeux et du foie** *(cellules qui expriment un récepteur spécifique de cette hormone (différents sous- type).* Même chose, elle a besoin d'avoir un récepteur spécifique exprimé à **la membrane plasmique** pour pouvoir propager son signal. Étant donné qu'elle veut augmenter la concentration de glucose, elle va agir de manière **positive** sur la dégradation du glycogène (**glycogénolyse**), mais elle joue aussi un rôle majeur au niveau de la stimulation de la **lipolyse**. Inversement elle va inhiber la synthèse de glycogène (**glycogénogenèse**).

RECAP DE VALACTINE - ADRÉNALINE : HORMONE HYPERGLYCÉMIANTE

Objectif : ↑ glycémie
Situations : stress / effort / jeûne
Hormone dérivée d'une amine
Sécrétion par la médullo-surrénale

Tissus cibles :
- *Muscle*
- *Tissu adipeux*
- *Foie*

Récepteur et signalisation :
Récepteur spécifique membranaire (membrane plasmique)
Propagation du signal

Actions métaboliques :
- *↑ Glycogénolyse → dégradation du glycogène*
- *↑ Lipolyse → dégradation des lipides*
- *↓ Glycogénogenèse → inhibition de la synthèse de glycogène*

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

Stimule la GLYCOGENOLYSE / LIPOLYSE
inhibe la GLYCOGÉNOGENÈSE

c/ Le cortisol

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

RECAP DE VALACTINE - CORTISOL : HORMONE HYPERGLYCÉMIANTE

Hormone stéroïdienne
Sécrétion par la corticosurrénale

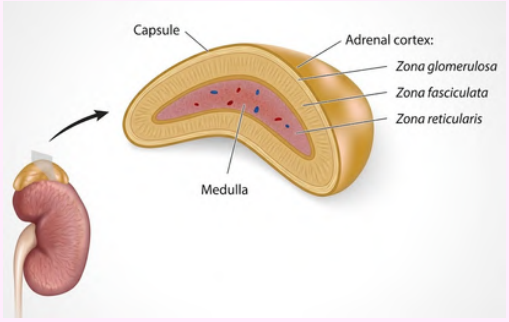
Tissus cibles :
- *Foie*
- *Tissu adipeux*
- *Muscle*

Rôle et actions métaboliques :
- *Potentialise les effets des catécholamines (adrénaline)*
- *↑ Néoglucogenèse → synthèse de glucose*
- *↑ Lipolyse → dégradation des lipides*

Stimule la NEOGLUCOGENESE / LIPOLYSE

💡 *P'tit mémooo de ma vieille !*
Petite astuce pour ne plus confondre les deux :
- *Cortisol → Corticosurrénale (même début : CORTI !)*
- *Adrénaline → Médullosurrénale (par élimination !)*

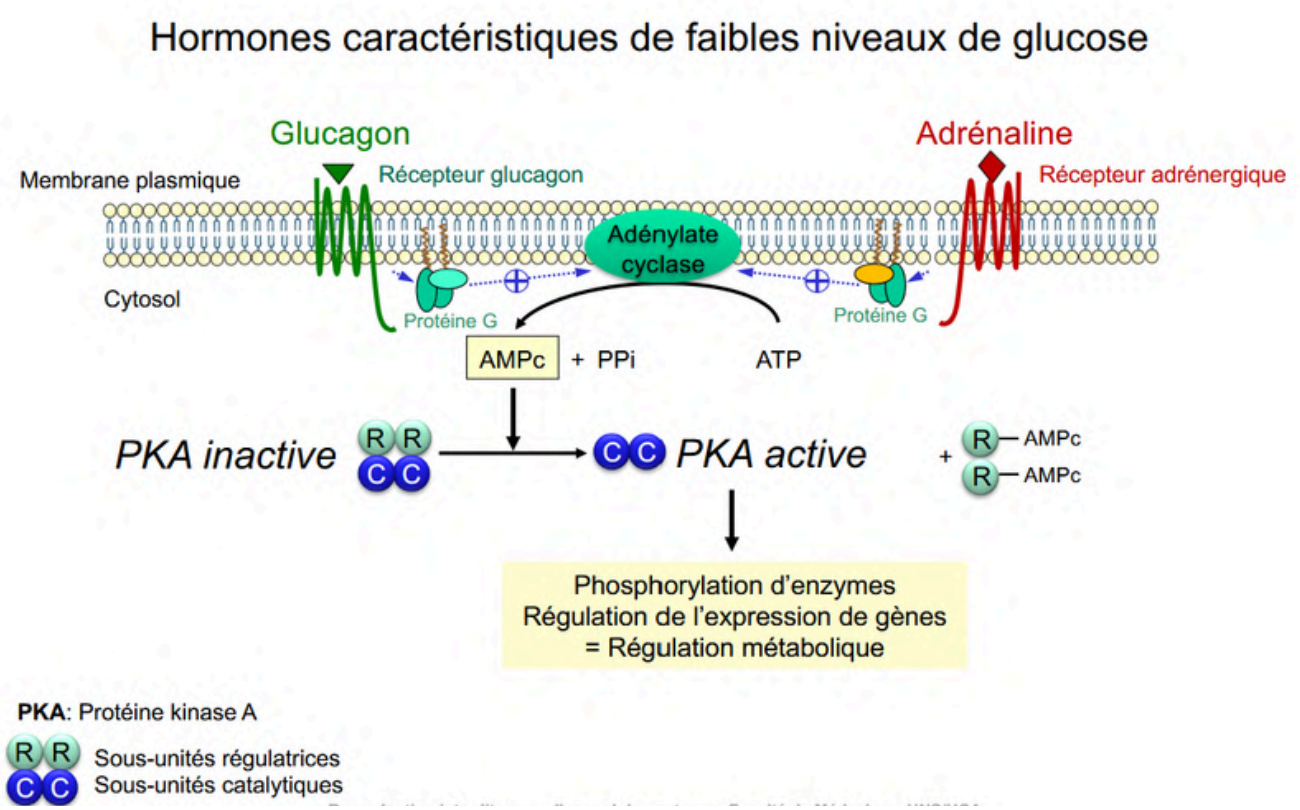
Pour visualiser, la surrénale est composée de deux parties :



- *Médullosurrénale → au centre, à l'intérieur.*
- *Corticosurrénale → autour, en périphérie.*

Alooooors, on attaque maintenant la partie un peu plus technique du cours ! Pas de panique, on va avancer étape par étape.

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.



pour cette page, suivez à 100% le schéma en même temps que vous lisez +++

Pour le **glucagon et l'adrénaline** on peut déjà voir un premier niveau de signalisation cellulaire. 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).**

Lorsque l'hormone fixe son récepteur, cela entraîne un **changement de conformation** de ce dernier. 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 AMP cyclique + 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, mais normalement c'est déjà vu en biocell, l'AMP cyclique active la PKA)*. 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**. La PKA va aller **phosphoryler** différentes molécules à l'intérieur de la cellule pour induire des régulations.

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

Récap de Valactine 💗 - Voie de l'AMPc et de la PKA (répétion à la base de l'apprentissage +++)

1. Fixation de l'hormone au récepteur
Hormones : glucagon + adrénaline
Récepteurs membranaires à 7 domaines transmembranaires
Récepteurs spécifiques de leur hormone
Même famille de récepteurs → activation de la même voie de signalisation intracellulaire : voie de l'AMPc et de la PKA

2. Activation de la protéine G
Fixation de l'hormone → changement de conformation du récepteur
Activation de la protéine G (protéine intermédiaire associée à la membrane, côté intracellulaire)

3. Activation de l'adénylate cyclase
Protéine G activée → activation de l'adénylate cyclase
Enzyme qui catalyse la réaction : ATP → AMPc + PPi

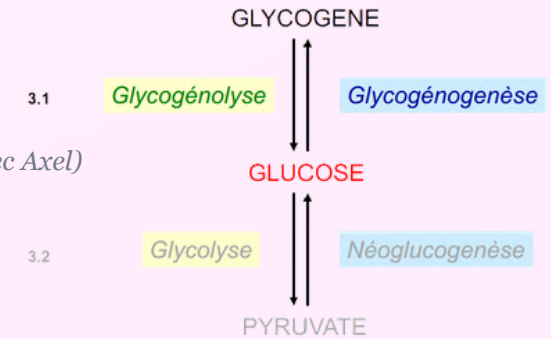
4. Activation de la PKA par l'AMPc
AMPc = messager secondaire intracellulaire
Fixation de l'AMPc sur les sous-unités régulatrices de la PKA
Libération des sous-unités catalytiques → activation de la PKA

5. Action de la PKA
PKA = protéine kinase A
Phosphorylation de différentes molécules intracellulaires
→ Modification de leur activité → régulations cellulaires

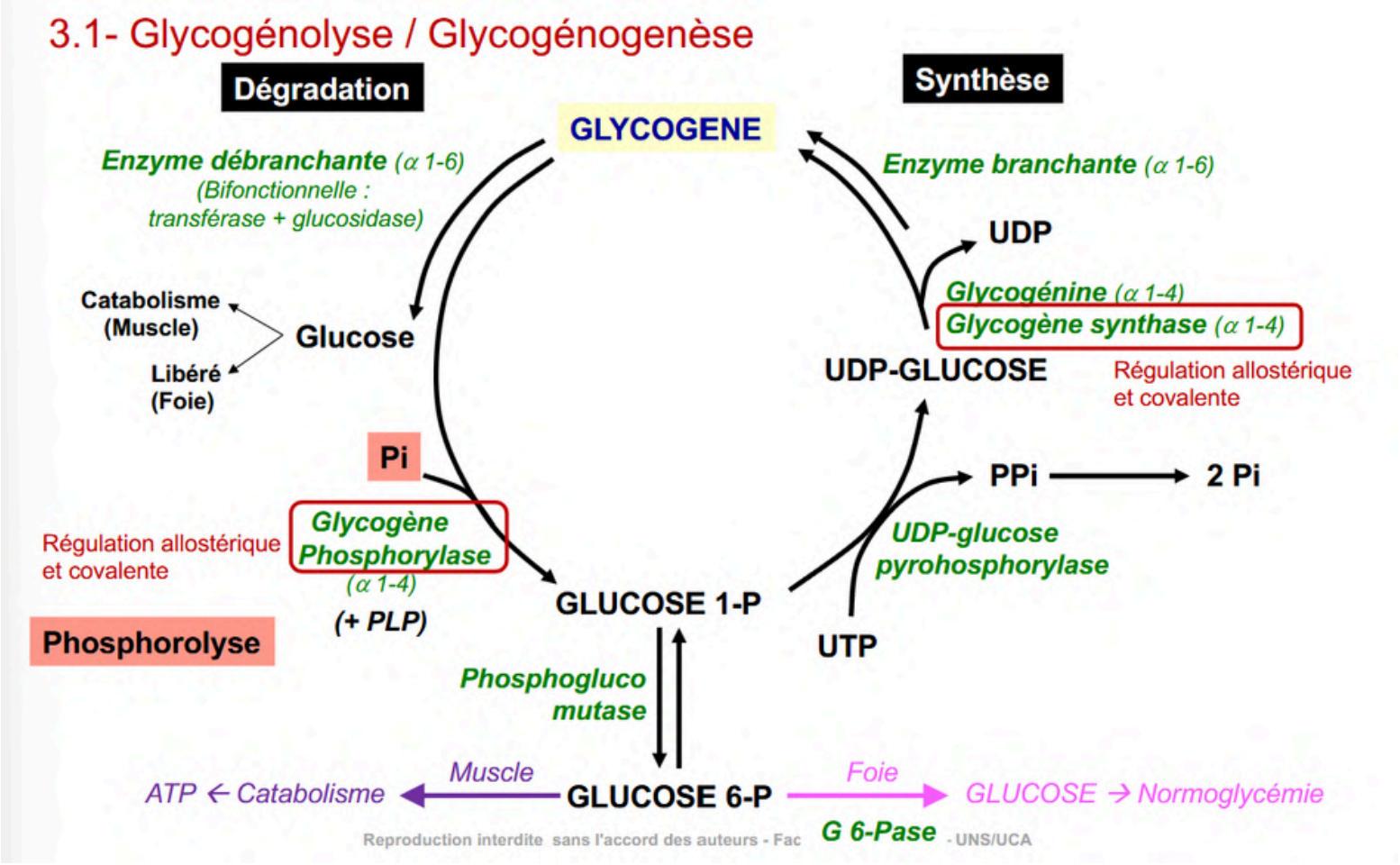
III. Points de régulation réciproque de la glycémie

Franchement, c'est le moment de sortir vos plus beaux stabilos, votre boisson préférée et de vous préparer à faire chauffer vos neurones !! ☕🎀 Les schémas des voies glucidiques +++ vont devenir vos meilleurs alliés pour comprendre toutes ces voies et leurs régulations (alors on les prends sous les yeux encore mieux on les redessine avant de commencer le cours), alors on s'accroche, on relie les étapes entre elles et on se lance à fond !! Vous allez voir, une fois que tout s'emboîte, c'est beaucoup plus satisfaisant (et presque amusant, oui oui !!) 💗
On va maintenant voir ce qu'il se passe en détail au niveau de ces voies métaboliques, je vous remets le petit plan de cette partie :

3. Points de régulation réciproque de la glycémie
3.1 - Glycogénolyse / Glycogénogenèse
3.2 - Glycolyse / Néoglucogenèse
3.3 - Lipogenèse / Lipolyse (dans le cours reg. lipidique avec Axel)



31 - Glycogénogenèse et Glycogénolyse



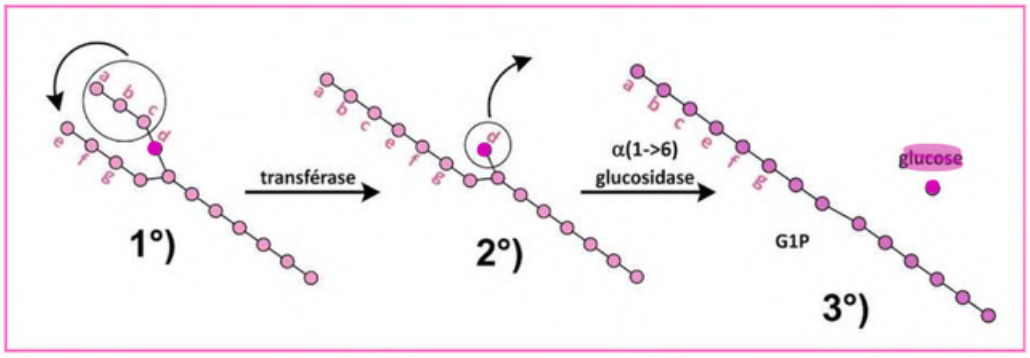
incoyable schéma +++ qui récapitule tout ce qu'on a dit dans les cours sur la GGG et la GGL

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



J'espère que vous vous souvenez de ce schéma du cours de la Glycogénolyse :)

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

Inversement, lorsqu'on veut **synthétiser** du glycogène *(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 des enzymes sont différentes. Une fois qu'on a du G1P, on a besoin de produire cet UDP-glucose par **l'UDP- glucose pyrophosphorylase**.

Pour 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 *(une fois que l'amorce des 8 résidus glucose ait été créée).* Enfin, aura besoin de **l'enzyme branchante** pour faire des **ramifications**

Rappel : Glycogénogenèse (GGG) parce que c'est important +++

1. *Glycogénine → fixation sur l'unique extrémité réductrice (UNIQUE)*

2. *Fixation du 1er résidu de glucose*

3.
- *Glycogène synthase → se fixe sans rien ajouter (attend la glycogénine)*
- *Glycogénine → ajout de 7 autres résidus (8 glucoses au total)*

4. *Glycogène synthase → prend définitivement le relais et ajoute le reste des résidus de glucose.*

⚠️ *À retenir +++ : la glycogène synthase se fixe sans rien ajouter tant que la glycogénine n'a pas fixé les 8 premiers résidus de glucose.*

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

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.**

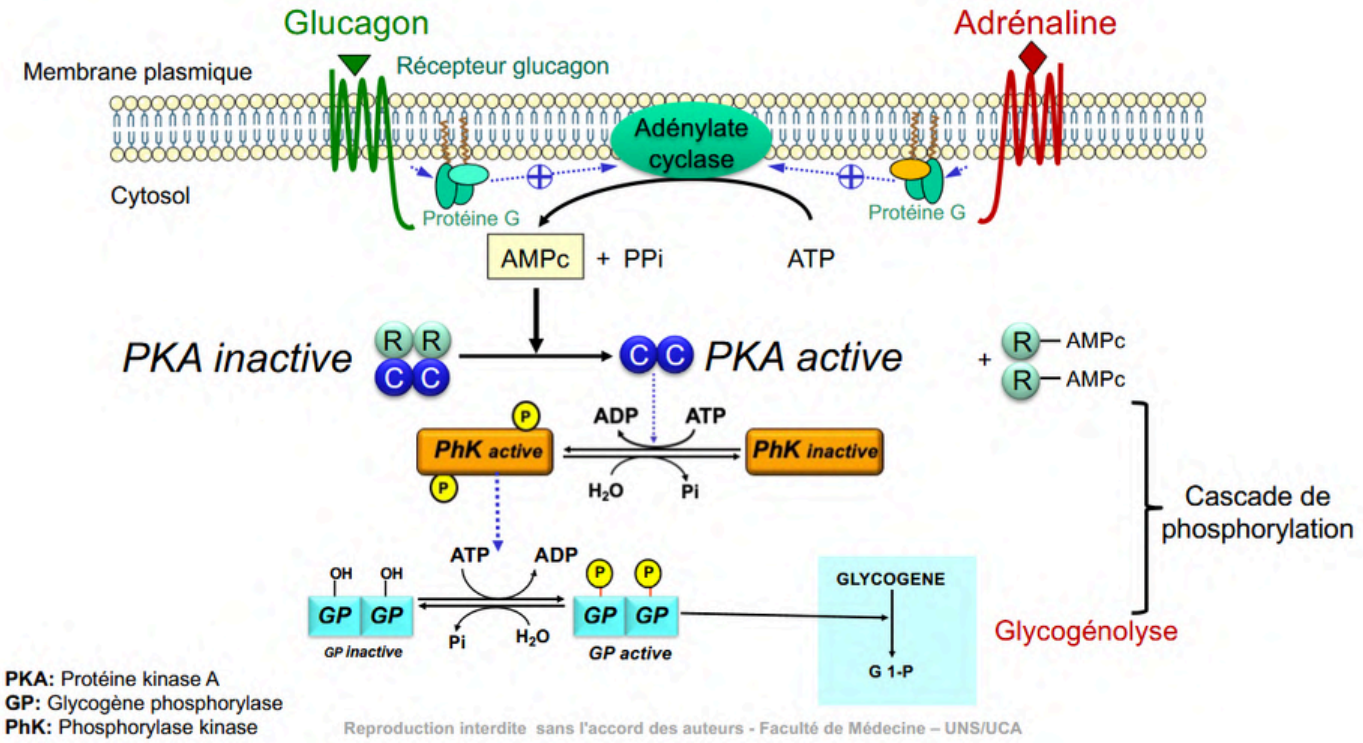
Toutes les 2 vont avoir des régulations dites **allostérique et covalente.**

💡 *Pour retenir de façon SIMPLIFIÉE :*
- *Allostérique = fixation d'une molécule.*
- *Covalente = ajout ou retrait d'un groupement chimique.*

a/ La régulation covalente

→ *Situation où l'organisme a besoin de glucose : on veut augmenter la concentration de sucre dans le sang*

3.1- Glycogénolyse / Glycogénogenèse



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

Toujours pareil on regarde bien le schéma + le texte

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

PKA ACTIVE = PHOSPHORYLATION +++

Mais cette régulation ne se fait pas directement : il y a besoin d'une **étape intermédiaire.** La PKA va bien aller phosphoryler une enzyme : **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** *(car les kinases phosphorylent+++)* la glycogène phosphorylase. Lorsqu'elle est phosphorylée cette dernière est active et peut stimuler la **glycogénolyse**. On a donc un premier niveau de régulation avec déjà une cascade de phosphorylations.

Vous êtes perdu(e)s ? Alors petit récap :

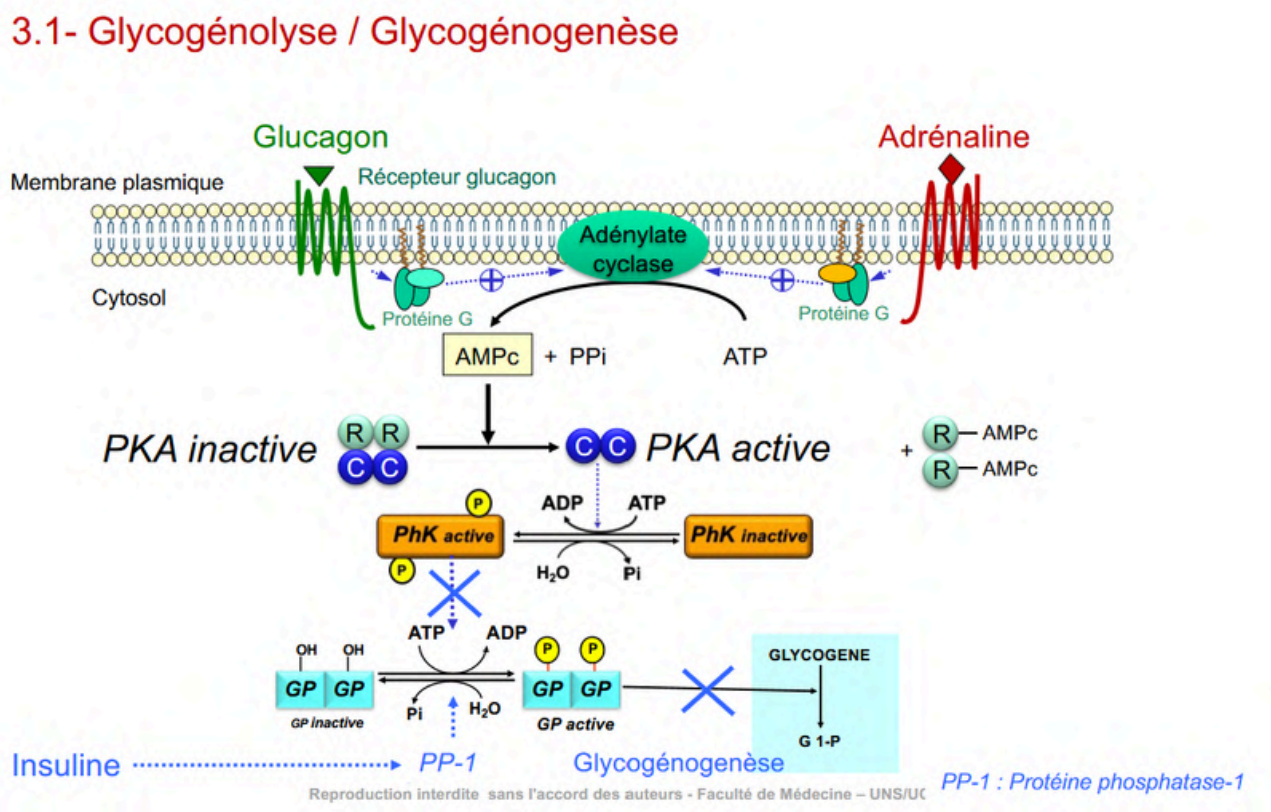
Glucagon/adrénaline → adénylate cyclase → ↗ AMPc → PKA active → PKA phosphoryle la PhK → PhK active → PhK phosphoryle la GP → GP active → dégradation glycogène (Glycogénolyse) → concentration de sucre augmente +++

⚠️ *GP = glycogène phosphorylase ; PhK = phosphorylase kinase ; Protéine kinase A = PKA*

→ Rappels :

- *Au foie → glycogénolyse → libération de glucose dans le sang → ↑ glycémie.*
- *Au muscle → glycogénolyse → glucose utilisé directement par le muscle (pas de libération dans le sang).*

→ maintenant on change de situation : on ne veut plus de glucose on en a trop, ducoup on veut le STOCKER → glycogénosénèse



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

Lorsqu'on est en présence d'**insuline** *(en bleu en bas sur le schéma)* on veut aller **bloquer** la **dégradation** du glycogène. L'insuline va aller **favoriser/stimuler** une **protéine phosphatase (PP1)** qui va **déphosphoryler** *(attention on lit bien DEphosphoryler)* **la glycogène phosphorylase** (GP) et donc **inhiber** la dégradation du glycogène et plutôt favoriser sa **synthèse**.

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-même 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 +++** *(la concentre toi c'est logique, si on veut que la GP (dans la GGL) soit active, on veut forcément que la GS (dans la GGG) 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**, MAIS la glycogène synthase est inactive. Alors, dans **l'autre sens** en présence d'**INSULINE** on va avoir **DÉPHOSPHORYLATION** de ces 3 enzymes par **la protéine phosphatase (PP1).** On favorise la synthèse de glycogène *(parce que du coup OUI si tu as bien suivi la glycogène synthase (GGG) déphosphorylée est ACTIVE alors que la glycogène phosphorylase (GGL) et la phosphorylase kinase (PhK) sont INACTIVES, ça on retient par coeur +++ c'est vraiment la BASE, si vous avez compris ça, vous avez compris toute la régulation de la GGG/GGL, essayez de relire le paragraphe une deuxième fois en notant sur une feuille).*

+++++ À retenir +++++

La phosphorylation ne signifie pas toujours une activation, tout comme la déphosphorylation ne signifie pas toujours une inactivation ! Tout dépend de l'enzyme concernée !

Vous êtes perdu(e)s ? Alors petit récap :

→ 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 + phosphodiestérase activée → GP et GS sous forme DÉPHOSPHORYLÉES →GP inactive MAIS GS active +++ (+PhK INACTIVE)

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

a/ La 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 (PhK) qui n'est pas une enzyme de la dégradation du glycogène mais qui est nécessaire dans cette étape de régulation.

La régulation allostérique est différente au niveau du muscle (1) et au niveau du foie (2)

1/ Au niveau du muscle

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



	Effecteur POSITIF	Effecteur NEGATIF
GP	**[AMP]**	**[ATP]** **G6P**
Phk	**Ca2+**	**//**

Lorsqu'on va être **en forte concentration d'AMP**, c'est à dire 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** dans le muscle. Le G6P quant à lui régule **négativement la GP**

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

💡 *C'est de la LOGIQUE, vraiment +++ Petit récap de comment j'essayais de réfléchir en P1:*

Selon les besoins énergétiques du muscle, on va stimuler ou inhiber la dégradation du glycogène (glycogénolyse = GGL) :

1. Si la concentration en ATP est élevée :
ATP déjà disponible en quantité suffisante
Pas besoin de produire davantage d'énergie
→ Inhibition de la glycogène phosphorylase (GP)
→ ↓ Glycogénolyse (GGL)

2. Si la concentration en AMP est élevée :
AMP élevé = manque d'énergie (ATP consommé)
Besoin de produire de l'énergie +++
→ Activation de la GP
→ ↑ Glycogénolyse (GGL)
→ Production de G6P utilisable dans la glycolyse (GL) pour produire de l'ATP

3. Si la concentration en G6P est élevée :
G6P déjà présent en quantité suffisante
Pas besoin de dégrader davantage de glycogène pour en produire
→ Rétrocontrôle négatif par le G6P
→ Inhibition de la GP
→ ↓ Glycogénolyse (GGL)

4. Si la concentration en calcium (Ca^{2+}) est élevée :
Ca^{2+} élevé = contraction musculaire
Contraction = besoin d'énergie +++
→ Activation de la phosphorylase kinase (PhK) par le Ca^{2+}
→ PhK active phosphoryle la GP
→ GP active
→ ↑ Glycogénolyse (GGL)
→ Production de G6P puis d'ATP via la glycolyse

À RETENIR +++ :
- *AMP ↑ → activation de la GP → ↑ glycogénolyse.*
- *ATP ↑ → inhibition de la GP → ↓ glycogénolyse.*
- *G6P ↑ → inhibition de la GP → ↓ glycogénolyse.*
- *Ca^{2+} ↑ → activation de la PhK → phosphorylation et activation de la GP → ↑ glycogénolyse*

2/ 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 *(inhibition de la GGL)*

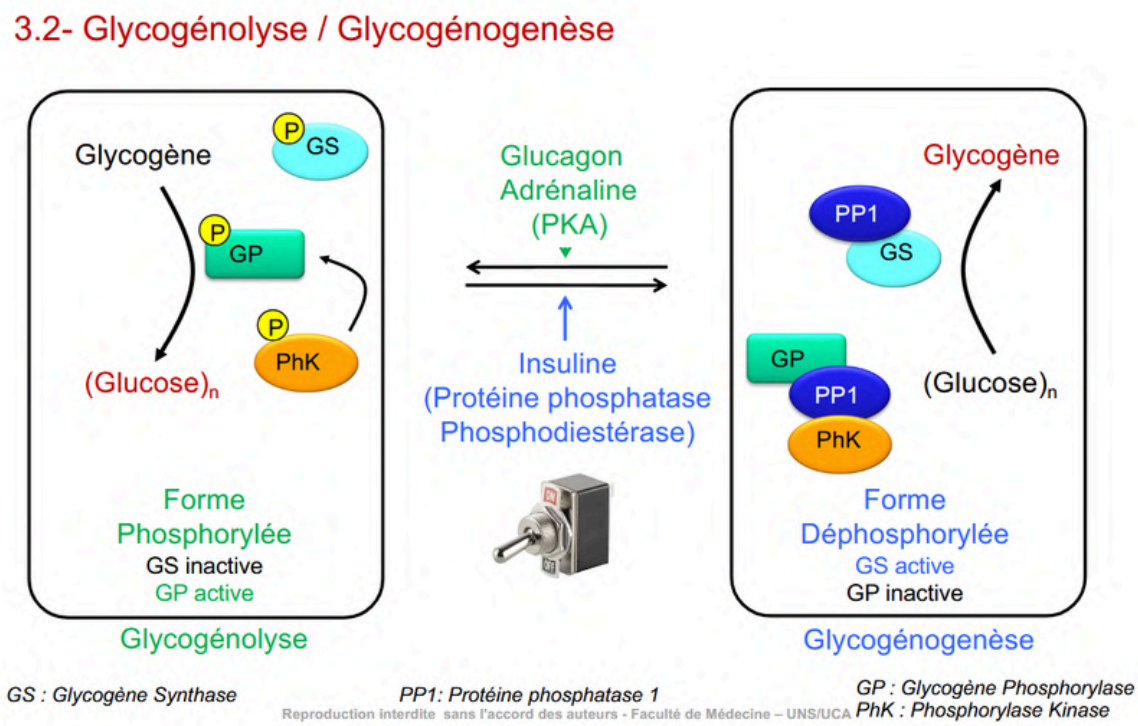
- On pourra aussi avoir **une régulation par le produit**, par le G6P qui va réguler positivement la GS et négativement la GP *(comme au niveau du muscle)*

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

	Enzymes	Phosphorylation	Inhibiteurs allostériques	Activateurs allostériques
Glycogéno-lyse	*(PhK)*	(Active)		(Ca2+ (Muscle))
	GP	Active	ATP, G6P (Muscle) Glucose (Foie)	AMP (Muscle)
GGG	*GS*	Inactive		G6P

**PhK = pas une enzyme de glycogénolyse*

ce tableau c'est ++++, il recapitule touuut 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***



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

Récap de Valactine à retenir par ❤️ +++ (il vous explique comment lire le schéma bilan de la prof)

- Glucagon / Adrénaline → PKA → PHOSPHORYLATION des enzymes :

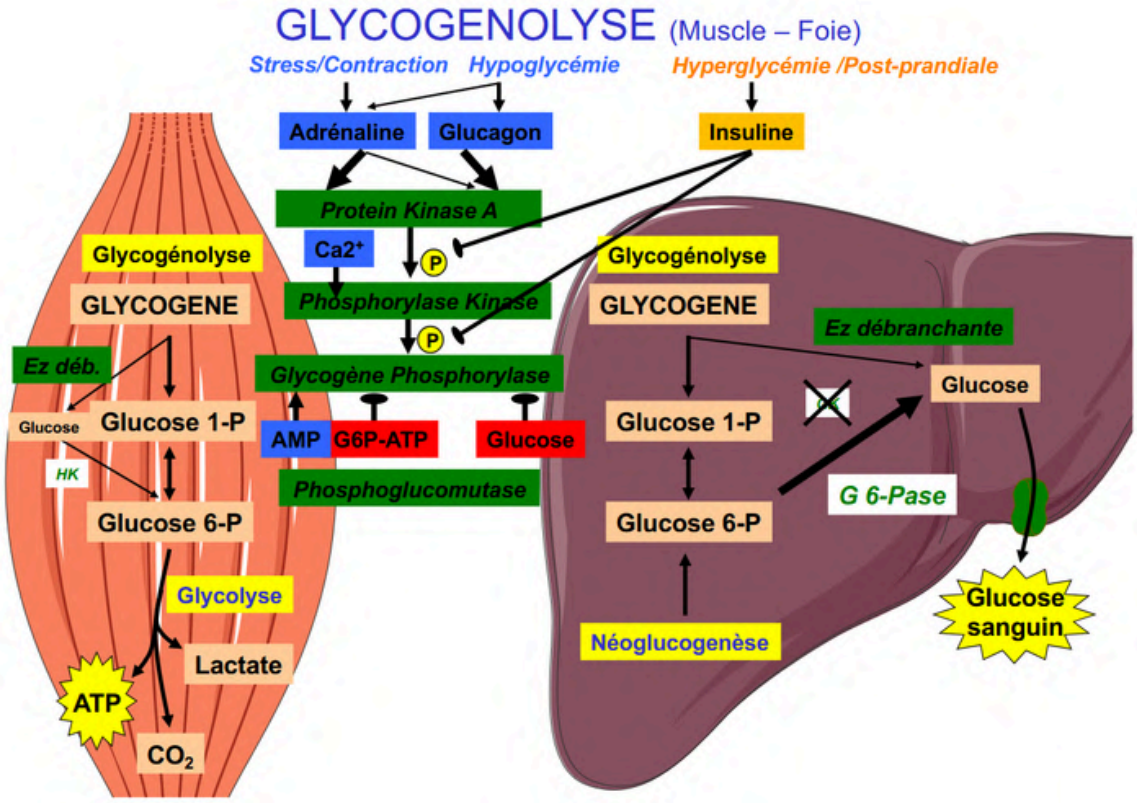
- *GS phosphorylée → inactive*
- *PhK phosphorylée → active*
- *GP phosphorylée → active*
- *→ Glycogénolyse :* ***dégradation du glycogène***

- Insuline → PP1 → DÉPHOSPHORYLATION des enzymes :

- *GS déphosphorylée → active*
- *PhK déphosphorylée → inactive*
- *GP déphosphorylée → inactive*
- *→ Glycogénogenèse :* ***synthèse du glycogène***

⚠️ *Attention : phosphorylation ≠ toujours activation ! Tout dépend de l'enzyme.*

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 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)* est **SEQUESTREE** au niveau du **noyau**.

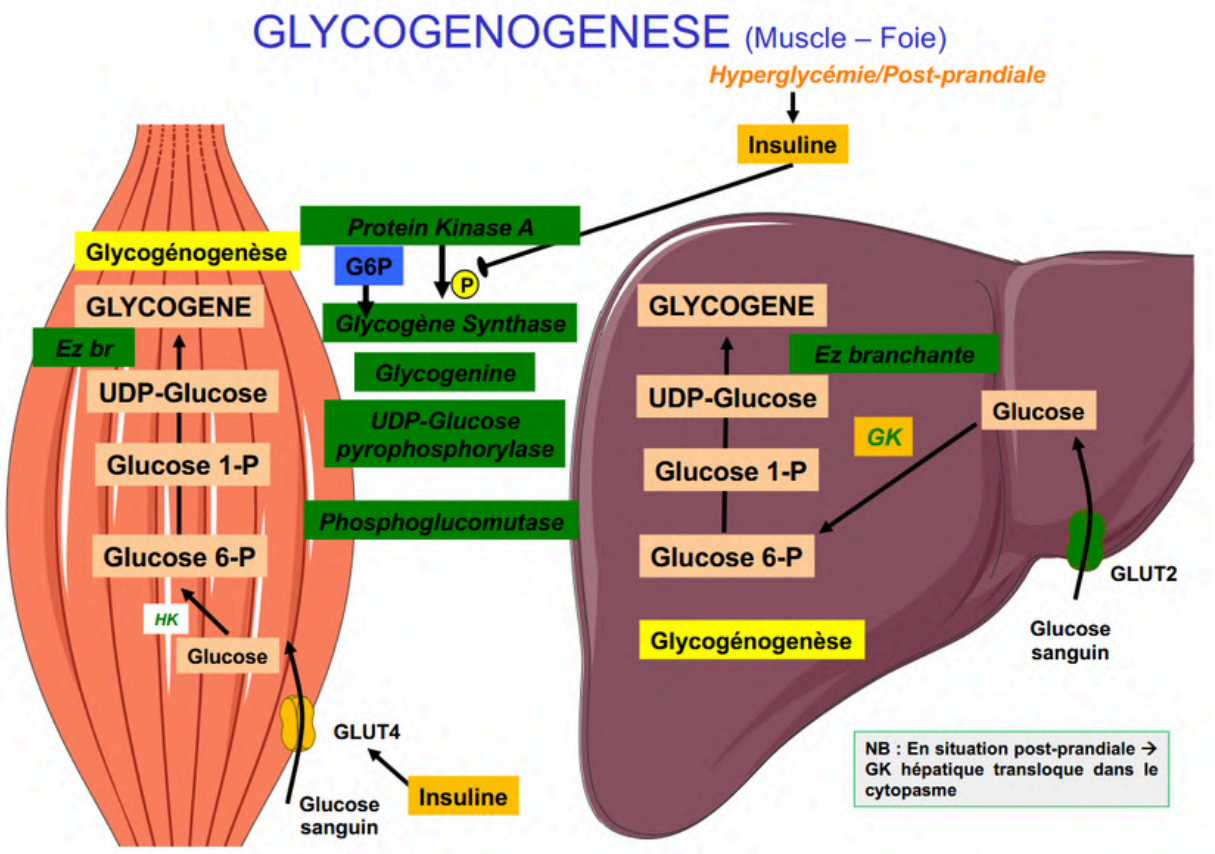
Comme on la **séquestre** dans le noyau, dans tous les cas, elle ne pourra pas phosphoryler le glucose dans la cellule *(parce qu'il faut qu'elle soit dans le cytoplasme pour phosphoryler le glucose étant donné que la GL se déroule uniquement dans le cytoplasme +++).* C'est donc **un autre mécanisme** 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 **adrénergique ou de glucagon** : c'est donc soit un besoin de glucose, soit un besoin d'énergie au niveau du muscle.

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

- 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 : Muscle → Ca^{2+} active la PhK ; état énergétique (AMP, ATP, G6P) régule la GP. Et le Foie → sensibilité de la GP 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)*

Glycogénogenèse



Quand on est dans la situation inverse 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.** Son activation 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.

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

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.**

- *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*

Bon, petit changement de rythme pour la suite : on va s'attaquer à un nouveau morceau qui demande un peu plus de concentration ! Mais pas question de se laisser impressionner, on va prendre le temps de décortiquer tout ça ensemble. 💗
Avant de continuer, profitez-en pour souffler quelques minutes, vous dégourdir les jambes ou boire un petit quelque chose. Et quand vous êtes de retour, on reprend les neurones bien réveillés pour la suite de l'aventure !! 🫶

3.2- Glycolyse et Néoglucogenèse

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** 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...

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 *(rappel glycolyse avec les deux types de flux)*

Retenez :

/!\ Le point de régulation de l'hexokinase N'EST donc PAS un point de régulation SPECIFIQUE de la glycolyse /!

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 +++

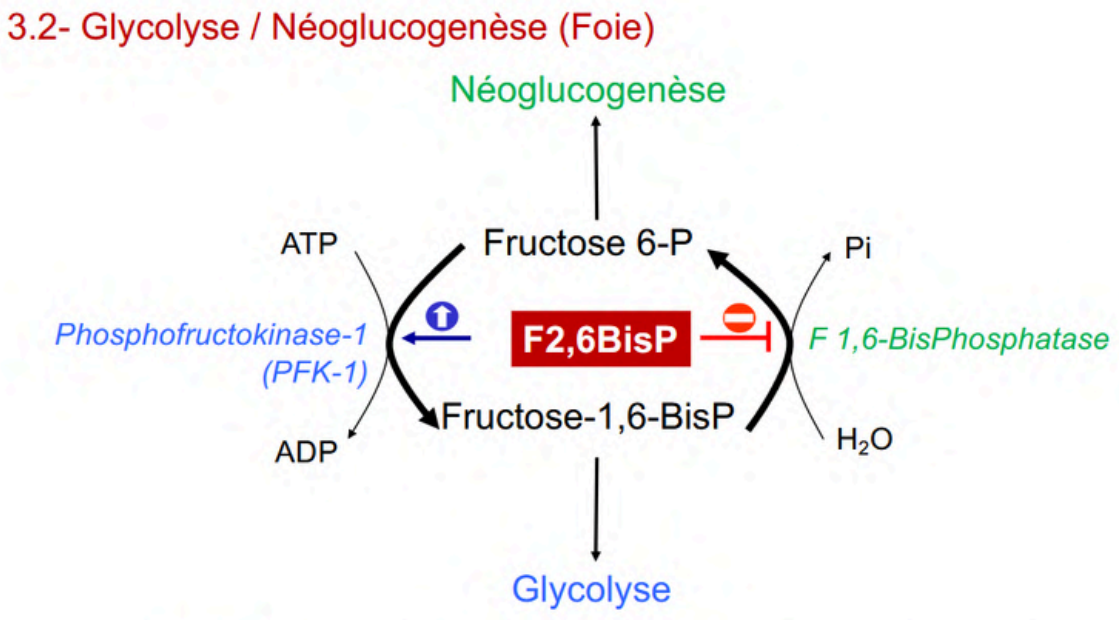
Retenez :

Attention on retient qu'il y a bien une régulation ALLOSTÉRIQUE de l'hexokinase MAIS qu'il n'y a PAS DE RÉGULATION ALLOSTÉRIQUE de la glucokinase au niveau du foie. C'est une régulation par SÉQUESTRATION (retenez bien parce qu'il peut y avoir pleins de pièges sur ça ++++)

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'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 **inhibe 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, en 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

Pour la NGG, on a **4 réactions irréversibles.**

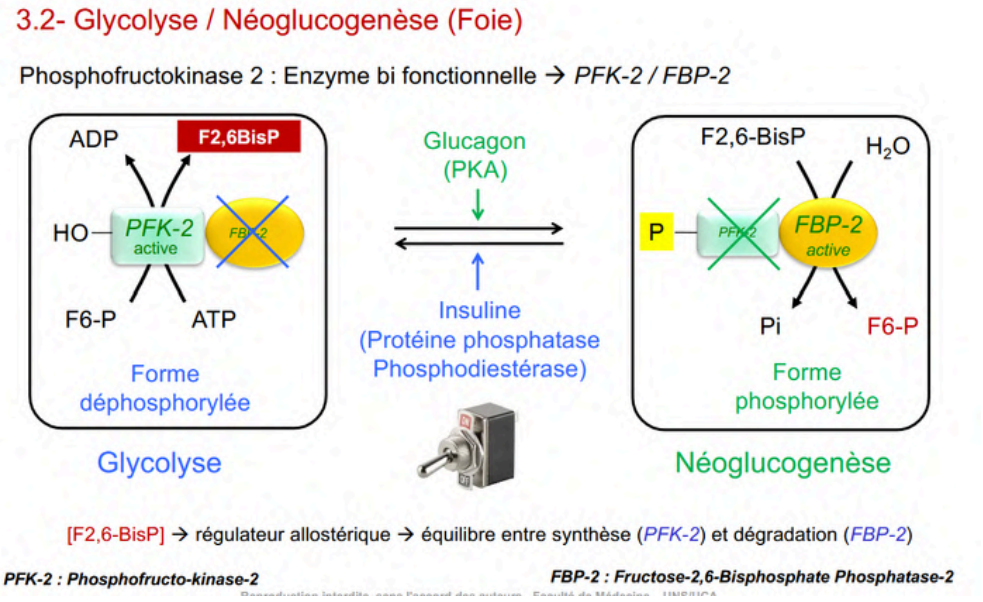
Ce sont donc ces **4 enzymes clés** qui catalysent ces réactions **irréversibles** qui vont être soumises à **régulation**, avec :

- Une **régulation transcriptionnelle** (régulation de l'expression) 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 le voir juste après).* **Cette molécule est activatrice côté GL et inhibitrice côté NGG.** C'est une réaction SPECIFIQUE 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 possède deux activités).*

- Elle a une activité **kinase** *(comme son nom l'indique)*
- Et une activité **phosphatase** *(pour autant elle s'appelle la PFK-2, mais elle a ces deux activités faut bien le retenir)*



Les amis, petite alerte pour cette prochaine partie : il y a pas mal de mécanismes à assimiler, alors gardez bien les yeux sur le schéma de la prof juste au-dessus ! Il va vraiment vous permettre de visualiser les différentes étapes et de faire les liens entre elles. +++ Et surtout, pas de panique devant les appellations : FBP-2 = PFK-2 phosphorylée. C'est simplement le nom qu'elle prend lorsqu'elle est phosphorylée ! 💗

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

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** *(là les loulous on s'accroche, et on lit plusieurs fois la phrase et le schéma : OUI ça peut paraître contre inductif, mais lorsque la PFK-2 est déphosphorylée, elle a une activité kinase (=elle phosphoryle), oui oui oui c'est bien ça, et on retient +++ : quand elle est déphosphorylée elle phosphoryle ++++).*

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** *(= elle DEphsophoryle)* 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 phosphodiestérases qui diminuent la production d'AMPc. Donc on déphosphoryle et on diminue l'AMPcyclique pour désactiver la PKA.

- *Insuline → déphosphorylation → PFK-2 active (kinase) → ↑ F2,6BP → ↑ Glycolyse / ↓ NGG.*
- *Glucagon → phosphorylation par PKA → FBP-2 active (phosphatase) → ↓ F2,6BP → ↓ Glycolyse / ↑ NGG.*

INSULINE	GLUCAGON
"Oulaaa, t'as trop de sucre dans le sang !" • Ton corps veut diminuer cette concentration • Il envoie l'insuline qui va réguler les protéines phosphatases et la phosphodiestérase 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 (qui, dephosphorylé, 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, en faveur des voies de stockage +++ *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 puisuq'elle n'est pas activée. La PFK-2 sera donc déphosphorylée et en faveur des voies de stockage).*	*"Au contraire ton corps veuuut du sucre"* • 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) • *E*lle 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.

DONCCC, gardez bien ces deux mécanismes en tête :

- *Insuline → activation de la PFK-2 → ↑ F2,6BP (à partir du F6P) → stimulation de la glycolyse + inhibition de la NGG → utilisation et stockage du glucose +++*
- *Glucagon → activation de la FBP-2 → transformation du F2,6BP en F6P → ↓ F2,6BP → inhibition de la glycolyse + stimulation de la NGG → production de glucose +++*

💡 *En gros :*
- *Insuline → on utilise et on stocke le glucose.*
- *Glucagon → on produit du glucose.*

3.2- Glycolyse / Néoglucogenèse (**Foie**)

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

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

* *Régulation indirecte (PFK-2 Bifonctionnelle)*

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

Ce tableau est incroyable il résume tout, suivez le quand vous lisez le texte juste en bas

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**.



Régulation des enzymes de la NGG :

Deux types de régulation à distinguer :

- *Régulation transcriptionnelle (expression des gènes) : **PEPCK & G6Pase***
- *Régulation allostérique : **Pyruvate carboxylase & F1,6-BisPase***

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** *(courage c'est vraiment bientôt fini !! Félicite toi d'apprendre ce cours il tombe +++ à l'examen classant et ça peut faire la différence. Revois le plusieurs fois et tu verras que tout se répète <3).*

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)

NB: [H⁺] (inhibiteur non allostérique de la PFK1)

Le tableau est +++ il y a tout dedans !

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

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, suivez avec les schémmmaaas bilan des voies)*

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. **On va 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.**



Retenez :

/!\ 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 *(vous voyez vraiment c'est QUE de la LOGIQUE : on a trop d'energie -> on n'en veut pas + -> on bloque la glycolyse et on va faire la ngg ≠ on n'a pas assez d'energie -> 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 (= **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).

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

Et voilàà, on approche enfin du bout !! Encore un dernier petit morceau (tout mini) pour remettre en ordre tout ce qu'on a vu ensemble et faire un récap global de la séance. Vous allez retrouver pas mal de notions déjà abordées, histoire de bien tout ancrer +++

Et après ça : PAUSE BIEN MÉRITÉE !! (non négociable). Au programme, vous choisissez votre récompense : petit goûter, café, chocolat chaud, série, sport ou même une bonne sieste (oui, tout est autorisé mdrrr même moi j'ai besoin d"une pause après le fichage de ce cours).
En tout cas, une fois ce cours terminé, accordez-vous un vrai moment pour souffler. Vous avez bien travaillé et vous pouvez être fiers de vous !! (moi je le suis) <333

On arrive dans la dernière ligne droite et j'aimerais vraiment vous donner quelques conseils concrets pour ces dernières semaines.
Déjà, ne cherchez pas à avoir des journées parfaites de 12 heures. Ce qui compte maintenant, c'est ce que vous retenez réellement. Relire trois fois un cours sans vous tester vous donnera parfois l'impression de le connaître, mais prenez plutôt le temps de fermer votre cours et de réciter les grandes étapes, les mécanismes ou les notions importantes de mémoire. C'est là que vous verrez ce qui est acquis et ce qui mérite encore un peu de travail.

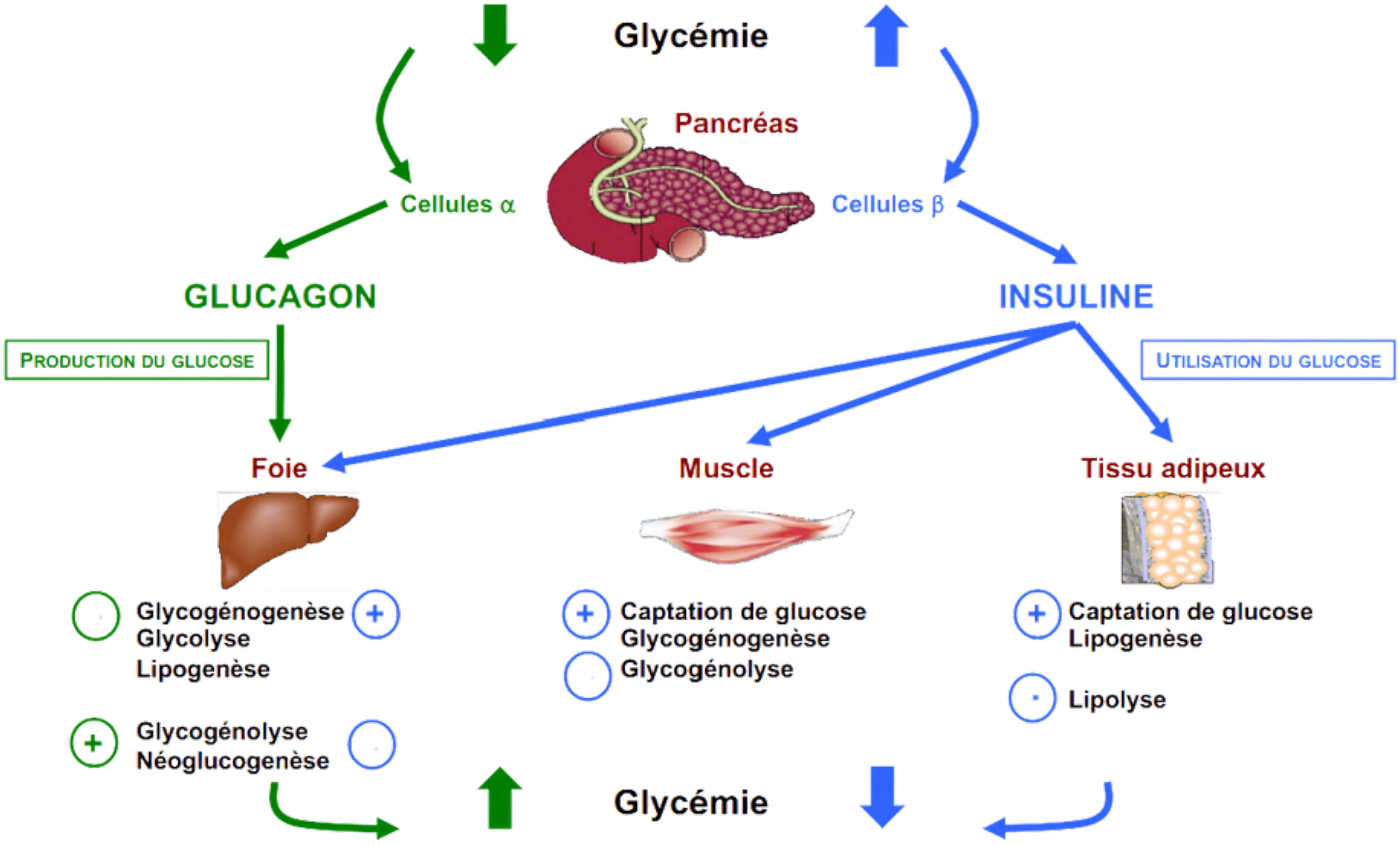
Quelques réflexes qui peuvent vraiment faire la différence :

- *Faites des QCM TOUS LES JOURS, même sur des chapitres que vous pensez maîtriser. Ils permettent de repérer les détails qui vous échappent (annales +++, annatut, DM pré EB, EB ect...Allez même fouiller dans les CT des années précédentes)*
- *Gardez une trace de vos erreurs sur les dernières semaines : notez vos erreurs répétitives dans un petit carnet*
- *Revenez sur les chapitres oubliés, même brièvement. Une petite réactivation vaut mieux que de laisser un chapitre complètement de côté.*
- *Ne passez pas toute votre journée sur un seul point difficile : fixez-vous une limite et avancez. Vous ne pourrez pas tout connaître comme vous le voudrais a la perfection il faut l'accepter.*
- *Gardez des temps de pause et du sommeil +++ Ne vous coupez pas de vos proches !*
- *La veille de l'examen essayez de prendre du temps pour vous, on a toujours tendance à vouloir tout revoir mais évidemment c'est impossible et même contre productif !!*
- *Dernière petite chose : l'impression "d'avoir TOUT oublié" et de ne plus rien avoir dans la tête est NORMAL, je l'ai vécu et plein d'autres P2 aussi. Pas de panique !! Le jour J je peux vous assurer que tout reviens.*

Et surtout, arrêtez de mesurer votre avancée à celle des autres. Vous ne connaissez ni leurs difficultés, ni leur méthode, ni ce qu'ils maîtrisent réellement. Votre seul objectif, c'est d'être un peu plus au point aujourd'hui qu'hier. Vous aurez sûrement encore des moments de doute, des QCM ratés et des chapitres que vous aurez l'impression de ne jamais retenir. Ça ne signifie pas que vous régressez. Ça signifie aussi que vous êtes en train d'identifier ce qu'il vous reste à travailler. Ne cherchez pas à tout savoir parfaitement : cherchez à sécuriser un maximum de points. Chaque erreur comprise, chaque notion revue et chaque entraînement compte. Alors avancez un jour après l'autre, faites confiance au travail que vous fournissez et n'oubliez pas de prendre soin de vous dans cette dernière ligne droite. Vous méritez d'arriver au concours avec vos connaissances, mais aussi avec de l'énergie. Tu as ta place à aller chercher ❤️
Je crois en TOIIIIII !!

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

4- Homéostasie glucidique



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).*

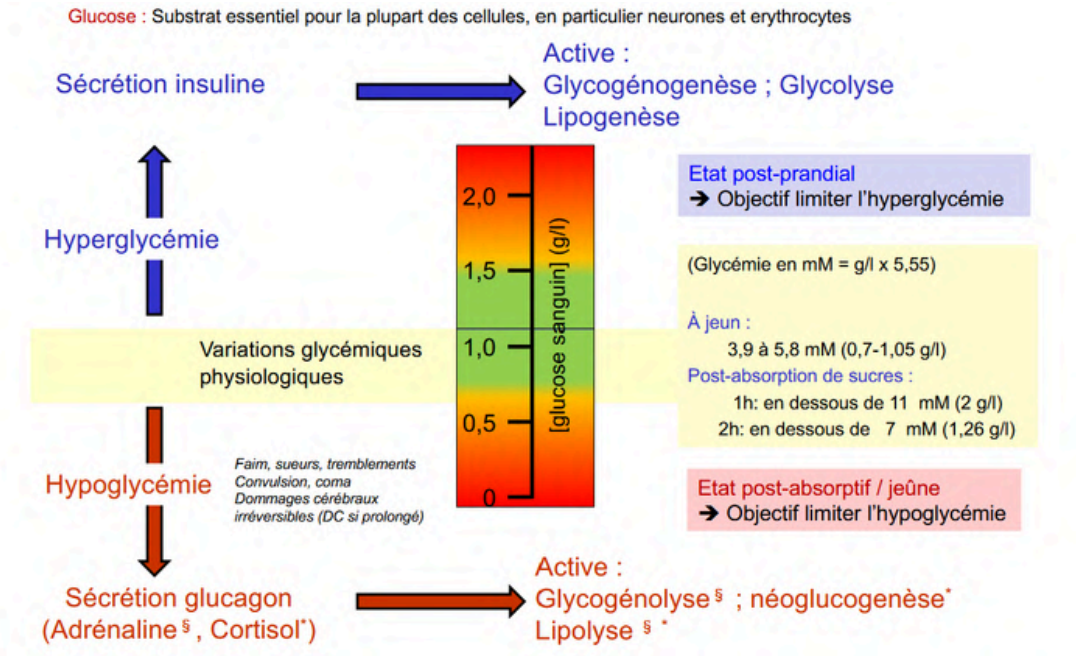
- Le **glucagon** stimule **la production de glucose** au niveau du foie, donc il va aller stimuler la dégradation du glycogène jusqu'à la production de glucose puisque dans le foie il y a **la glucose 6-phosphatase**. Il va aussi stimuler la synthèse de novo de glucose par la NGG et en même temps bloquer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

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

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 dont **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 qu est physiologique *(avec une variation entre 0,7 et 1,05 g/l, attention aux unités car des fois ça peut être en mM dont 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**

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

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.**

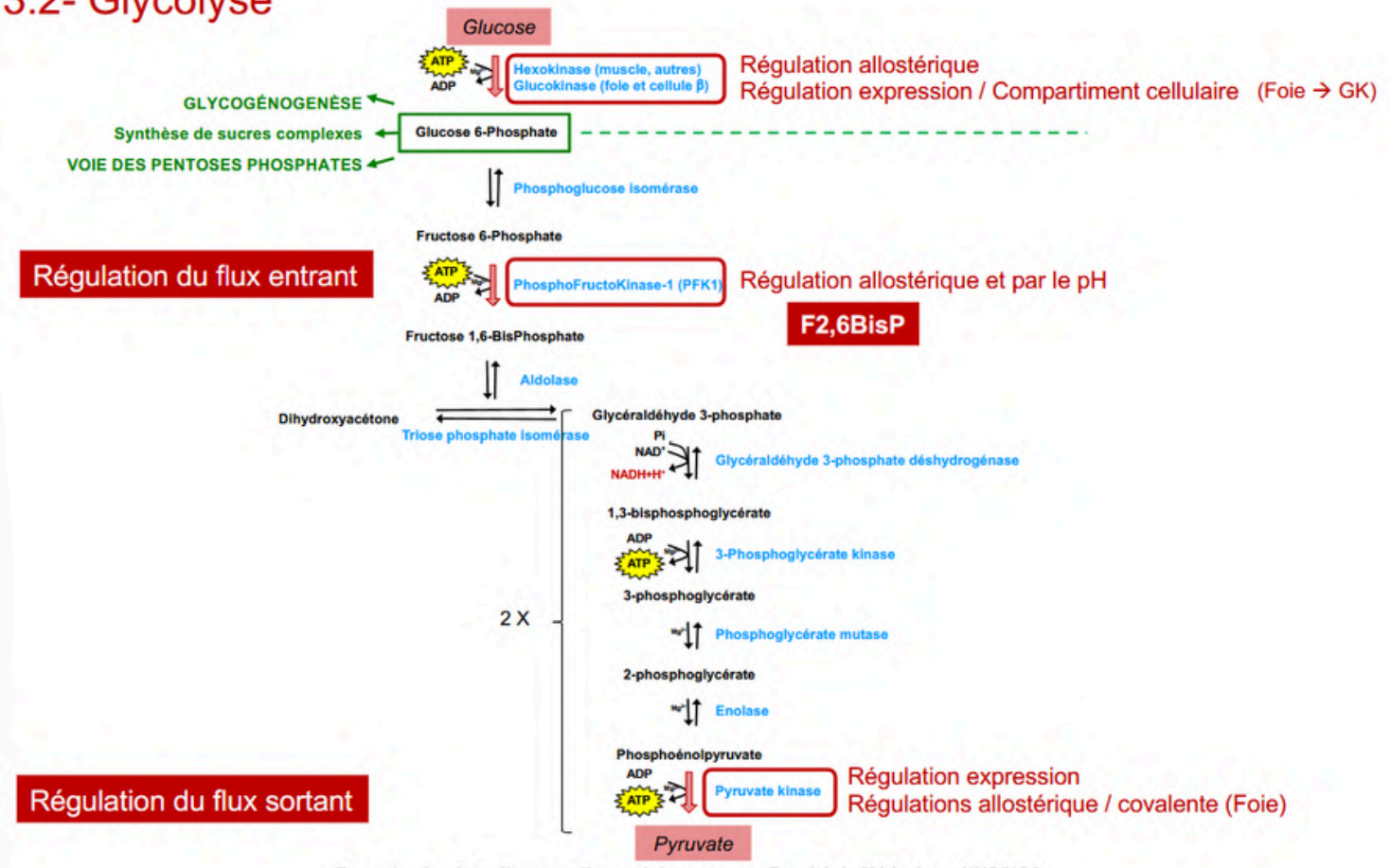
En revanche lorsqu'on est en **hypoglycémie** on a de vrais signes cliniques qui vont être associés. Si on n'a pas de glucose, le cerveau n'est pas capable de fonctionner, donc il va y avoir **des sueurs, tremblements, convulsions, coma…** et selon la durée et l'impact on peut avoir des **dommages cérébraux qui peuvent être irréversibles** si c'est prolongé *(cf cours patho métabo).*

Donc il faut que tout soit contrôlé. 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 re sucrer, alors qu'en hyperglycémie c'est plus subtil.

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

je vous mets les schémas recaps de la profs sur la régu de la GL et de la NGG comme ma vielle, je vous les pose là, ça peut toujours aider +++. Mes dédis (les dernières…) seront dans la fiche actualisée du présentiel

3.2- Glycolyse



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

3.2- Néoglucogenèse (Foie)

