Régulation du métabolisme glucidique

Version Présentiel

*Helloooo !!! **Lisez bien ce petit texte, c'est important** +++*

*On se retrouve aujourd'hui pour votre DERNIER cours avec moi, et cette fois-ci en version PRÉSENTIEL 🥹 Déjà la fin, je suis toute émue !! Avant de commencer, je vous conseille vivement de prendre avec vous la fiche **« Avant présentiel »**, qui est également disponible sur le forum. Pour cette version présentiel, j'ai vraiment voulu vous proposer une retranscription la plus fidèle possible au cours de la prof (j'ai mis **10h** a taper tout le cours jpp), presque mot pour mot, afin que ceux qui n'ont pas pu se déplacer puissent avoir accès à toutes les informations, dans un format style ronéo. J'ai également ajouté toutes les photos du diaporama de la prof pour que vous puissiez retrouver les supports utilisés pendant le cours. En revanche, je n'ai pas eu le temps de vous préparer une fiche aussi travaillée que les précédentes, avec autant d'annotations et d'explications. C'est justement pour cela que je vous conseille **de garder les deux versions à côté de vous** ! Elles sont **complémentaires** sur certains points et la version « Avant présentiel » vous apportera les explications supplémentaires pour mieux comprendre certains passages.*

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 l'aboutissement 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 :

- *🎀 Prenez la version « Avant présentiel » à côté de vous pour profiter de ses explications et annotations !*
- *🎀 Gardez vos schémas récapitulatifs des voies métaboliques à portée de main : ils vous seront très utiles tout au long du cours.*
- *🎀 Prévoyez un gros créneau pour ce cours. Personnellement, je l'avais coupé en deux pour le travailler en plusieurs fois, ce qui me permettait de mieux assimiler toutes les informations.*
- *🎀 Redessinez-moi les 6 voies métaboliques AVANT de commencer +++ Vous allez énormément vous en servir et, en plus, c'est une excellente occasion de les réviser. Je vous vois, alors faites-le vraiment !!*
- *🎀 Surtout, ne faites pas l'impasse dessus ! C'est un cours important, alors prenez le temps de bien le comprendre.*

Plein de courage à vous, vous êtes TOUS capables d'y arriver ! 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 notre 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

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

Introduction

la prof fait une petit introduction pour reposer des concepts de base

Le concept de base repose sur le fait que les **molécules** présentes dans notre organisme sont des molécules **complexes** qui ne peuvent pas être consommées directement. Elles doivent donc subir un certain nombre de réactions permettant leur **dégradation** en molécules plus petites. Ces réactions permettent ensuite **de produire de l'énergie** ou **des substrats** qui pourront être utilisés pour **constituer des réserves**. Dans le métabolisme, on distingue **deux** grands types de voies : les voies **cataboliques** *(=Dégradation)* et les voies **anaboliques** *(=Synthèse)*. Ces deux types de voies peuvent parfois **se croiser**.

- 1°) Le **catabolisme** correspond à la **dégradation** des molécules. Son objectif est de **produire de l'énergie**, notamment sous forme d'ATP.
- 2°) L'**anabolisme** correspond à la **synthèse** de molécules, qui nécessite **l'utilisation d'énergie.**

Ces voies reposent sur des **réactions biochimiques** catalysées par des **enzymes**. Les enzymes jouent **un rôle essentiel** dans le déroulement de ces réactions. Celles-ci peuvent nécessiter de l'énergie ou, au contraire, en produire, notamment sous forme d'**ATP**.

Il faut également comprendre que toutes les voies métaboliques **ne peuvent pas fonctionner simultanément.** En effet, il n'est pas possible de **produire** du glucose et de chercher à le **consommer** en même temps. Il est donc nécessaire de **RÉGULER** l'ensemble de ces voies. Les enzymes jouent un rôle essentiel dans cette régulation, puisque certaines réactions ne peuvent pas se dérouler sans leur intervention. Cette régulation peut se faire de différentes manières :

- **Régulation allostérique** *(changement de forme/conformation de l'enzyme)*
- **Régulation au niveau enzymatique** *(modification de son activité)*
- **Phosphorylation, qui correspond à une modification post-traductionnelle** *(ajout d'un groupement phosphate sur l'enzyme)*

Les voies métaboliques fonctionnent selon un système dans lequel un signal vient **stimuler** une voie métabolique. Celle-ci se déroule alors et remplit sa fonction. Une fois que le besoin a été satisfait, l'organisme revient à un état **d'ÉQUILIBRE**. C'est tout l'intérêt des mécanismes de régulation, qui reposent notamment sur des **rétrocontrôles**. Lorsque la quantité nécessaire a été atteinte, **un nouveau signal** est envoyé pour indiquer que la production est suffisante et qu'il n'est plus nécessaire de poursuivre. Parmi les molécules qui jouent un rôle particulièrement important dans ces mécanismes, on retrouve les **HORMONES**. Aujourd'hui, nous allons principalement étudier **l'insuline, le glucagon et l'adrénaline.**

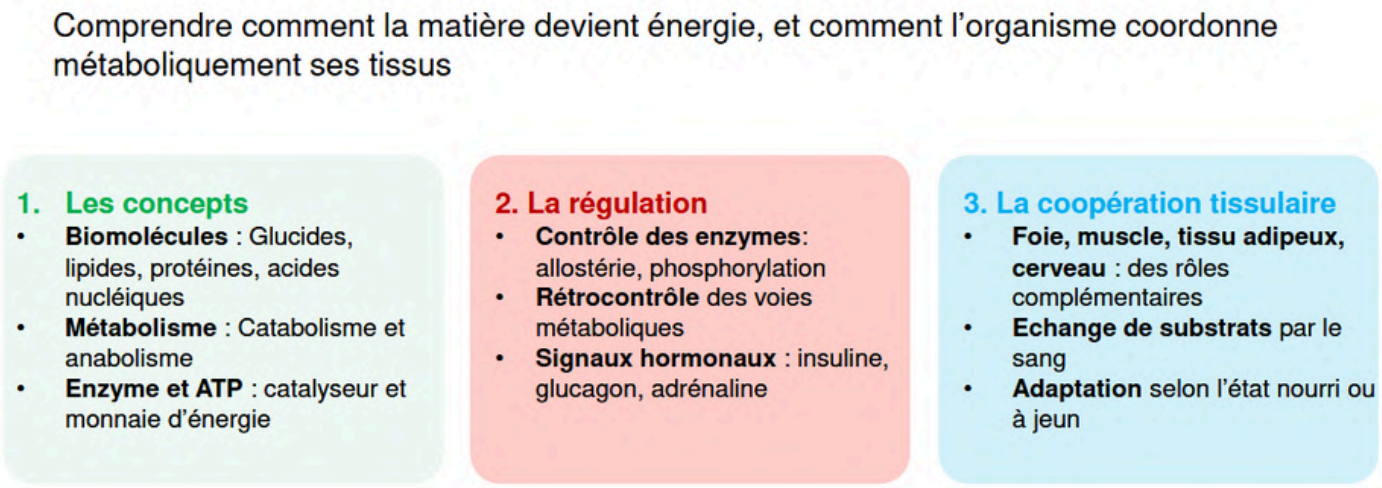
Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

L'objectif aujourd'hui est de nous focaliser principalement sur ces **trois hormones**. Nous aborderons également brièvement le **cortisol.**

Parenthèse prof : Pour cette année, je vous demande de ne pas aller trop loin dans ces recherches, car le programme est déjà suffisamment complexe. Contentez-vous du cours et des voies métaboliques étudiées : elles suffisent largement pour comprendre le fonctionnement de ces hormones ainsi que les différents points de régulation qui seront présentés.

L'autre notion fondamentale à prendre en compte est celle de la **coopération tissulaire** *(cours à part traité en présentiel aussi)*. En effet, les différents tissus de l'organisme présentent **des besoins et des fonctions spécifiques.**

Comme vous l'avez vu dans les cours précédents, nous allons principalement nous intéresser aujourd'hui **au foie, au muscle, au tissu adipeux et au cerveau**. Cela ne signifie pas que les autres tissus ne peuvent pas intervenir, mais nous allons nous concentrer sur ces quatre tissus, qui possèdent des fonctions **complémentaires**. **Ils échangent des substrats en fonction de leurs besoins et adaptent leur fonctionnement** selon l'état de l'organisme, notamment selon que celui-ci se trouve en



Une notion importante à retenir à partir de cette diapositive concerne les questions qu'il faut **systématiquement** se poser pour comprendre le métabolisme :

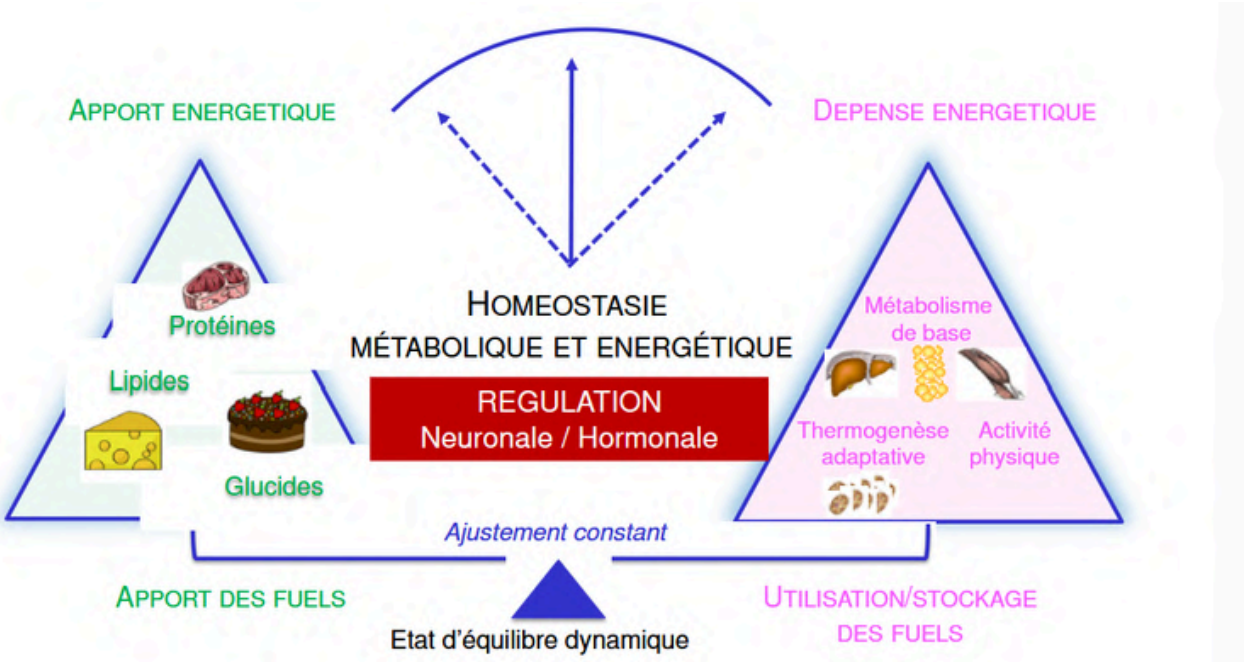
- ***Dans quel état se trouve l'organisme ? Est-il en état nourri ou en état de jeûne ?***
- ***Dans quel organe se déroule-t-on ?***

Ces questions permettent de progresser dans la compréhension des différentes voies métaboliques. Il faut également prendre en compte les différents compartiments subcellulaires : **la membrane plasmique, le cytosol, le noyau et la mitochondrie.** Certaines voies métaboliques se déroulent **exclusivement** dans **un seul** compartiment subcellulaire, tandis que d'autres nécessitent l'intervention de **plusieurs compartiments.**

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

Il est donc essentiel de comprendre le fonctionnement de ces différentes voies, de savoir quels compartiments interviennent et où se déroulent les réactions au sein de la cellule. Ces connaissances vous permettront notamment, face à **des signes cliniques ou à une pathologie**, d'essayer de déterminer à quel niveau se situe le **problème**.

I. Points de régulation du métabolisme

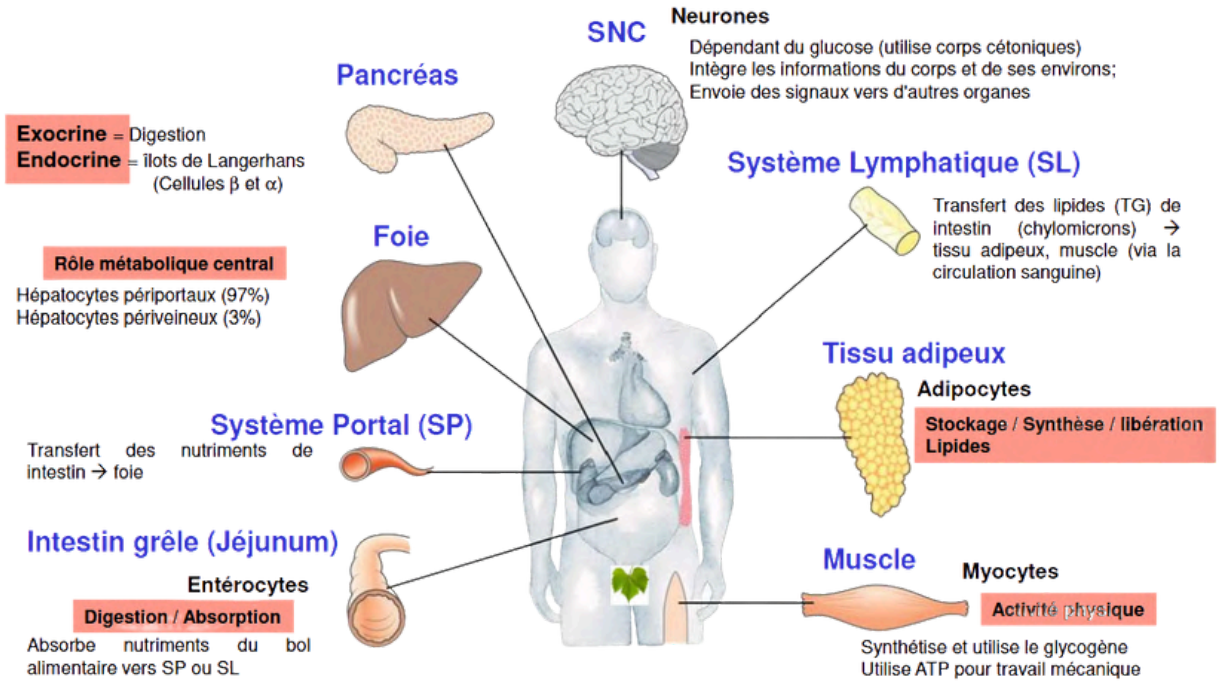


Ce schéma, que vous avez déjà dû voir, permet de rappeler une notion essentielle : l'existence d'une **BALANCE énergétique entre les APPORTS et les DÉPENSES**. L'organisme doit maintenir une **homéostasie** (=maintien de l'équilibre interne de l'organisme malgré les variations extérieures), c'est-à-dire un état d'**équilibre**. Les apports alimentaires font pencher la balance **d'un côté**, tandis que les dépenses énergétiques la font pencher **de l'autre**. Il existe ainsi un **ajustement** constant entre les apports et les dépenses. Il s'agit donc d'un système **dynamique et thermodynamiquement OUVERT.**

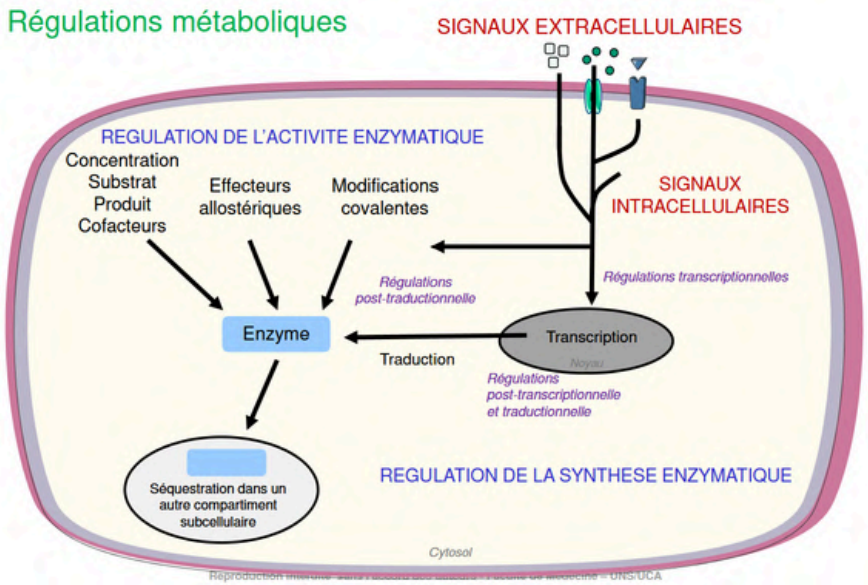
Son fonctionnement implique différents organes, que vous avez déjà étudiés et que nous allons revoir. **Après** un bol alimentaire, plusieurs éléments vont être apportés à l'organisme. L'objectif principal est notamment d'apporter du **glucose** au **CERVEAU**, qui en est **dépendant**. Lorsque la concentration en glucose devient particulièrement **faible+++**, le cerveau est également capable de **consommer des corps cétoniques**. Cependant, il est nécessaire de lui apporter un **flux énergétique en permanence**, et notamment du glucose, afin qu'il puisse fonctionner et intégrer les informations. Pour assurer cet apport, différents organes vont donc intervenir et fonctionner de manière **coordonnée**. A la suite du bol alimentaire, il faut d'abord **digérer** et **absorber** les nutriments. Les macromolécules sont transformées en molécules de petite taille, capables de traverser les entérocytes pour rejoindre **la circulation sanguine.**

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

Certaines passent également par **le système lymphatique**, comme vous avez pu le voir avec les chylomicrons.



Le premier organe atteint par les nutriments via **le système porte** est le **FOIE+++**. C'est un **organe central** qui reçoit les premières informations et intervient dans la **régulation** de la glycémie. Il va notamment **capter** le glucose et **déterminer** ce qu'il va en faire. En parallèle, le **pancréas** intervient également et joue un rôle très important puisqu'il sécrète **DEUX hormones essentielles** à cette régulation : **l'insuline et le glucagon**. Vous vous souvenez également qu'au niveau du foie, on retrouve **majoritairement** des hépatocytes **périportaux** et environ **3 %** d'hépatocytes **périveineux**, qui présentent des fonctionnements métaboliques différents. Après avoir reçu les nutriments, le foie va assurer son rôle métabolique : il va **synthétiser** les molécules nécessaires, **approvisionner** les autres tissus et leur **fournir** des réserves. Il va notamment communiquer avec **le tissu adipeux,** dont le rôle principal est de **stocker** les lipides, ainsi qu'avec **les muscles**, qui ont besoin d'énergie pour assurer leur **activité physique.**



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

Comme je vous l'ai indiqué, nous allons parler de **régulation**. Il faut donc connaître les différents points de contrôle de la régulation métabolique. On distingue **DEUX grands types de signaux** :

- **les signaux extracellulaires** *(=Messages venant de l'extérieur de la cellule)*
- **et les signaux intracellulaires** *(Messages produits ou transmis à l'intérieur de la cellule)*

Les signaux **extracellulaires** peuvent notamment être **des hormones**, qui vont se fixer sur des récepteurs situés soit au niveau **de la membrane plasmique**, **soit à l'intérieur de la cellule**. Cette fixation va ensuite engendrer un **SIGNAL**.

La régulation peut également dépendre de la **concentration** de certaines molécules, comme le **glucose** dont nous avons parlé, ou encore du **calcium**. Ces éléments vont générer un **signal à l'intérieur de la cellule**, qui pourra **stimuler** ou **inhiber** différentes étapes, notamment au niveau **transcriptionnel,** au niveau de la **traduction** ou directement au niveau de **l'activité enzymatique**.

Concernant la régulation de l'activité enzymatique, que vous avez déjà étudiée, on peut notamment retrouver des effecteurs **allostériques**, qui vont **activer ou inhiber** l'enzyme. Ils entraînent des changements de **configuration et de conformation** de l'enzyme, lui permettant de passer d'un état **actif à un état inactif**, et inversement. La régulation dépend évidemment également de **la concentration et de la disponibilité des enzymes et des substrats.**

Enfin, il existe des modifications **post-traductionnelles**. Dans ce cours, nous allons uniquement aborder **la phosphorylation (déphosphorylation) +++**, même s'il existe **d'autres types** de modifications **post-traductionnelles.**

+++ **Un point TRES IMPORTANT à retenir : une enzyme phosphorylée n'est pas nécessairement une enzyme active. A l'inverse, une enzyme déphosphorylée n'est pas nécessairement une enzyme inactive +++**

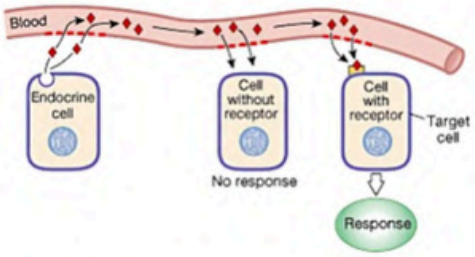
La phosphorylation est une modification **post-traductionnelle** qui correspond à un état de l'enzyme. Cependant, à la suite de cette modification, **l'enzyme peut être aussi bien active qu'inactive.**

Un autre mécanisme de régulation, qui agit indirectement sur l'activité enzymatique, repose sur la **LOCALISATION** *(elle aime bien cette notion)* **de l'enzyme dans les compartiments cellulaires**. En effet, si une enzyme **ne se trouve pas** dans le bon **compartiment**, elle peut être **séquestrée** +++ dans un autre compartiment et ne pas pouvoir exercer son activité. Nous reverrons un exemple de ce mécanisme. *Si l'enzyme n'est pas dans le bon compartiment, elle est séquestrée et ne peut pas agir : son activité est donc indirectement régulée (inhibée).*

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

SIGNAUX INTRACELLULAIRES

✓ [Métabolites]
✓ [Coenzyme]
✓ [Ions]
✓ pH



SIGNAUX EXTRACELLULAIRES

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

- Hormones peptidiques ou polypeptidiques (Insuline, Glucagon)
- Hormones monoaminées (Adrénaline)
- Hormones stéroidiennes (Cortisol)

Comme nous l'avons vu, les signaux **intracellulaires** peuvent notamment correspondre à la concentration **en ions ou encore au pH**. Vous avez également étudié, dans les voies métaboliques et dans les cours consacrés aux enzymes, que certaines enzymes ont parfois besoin de **coenzymes** pour fonctionner.

Concernant les signaux extracellulaires, ils peuvent provenir du **système endocrinien**, avec les hormones, mais également **du système nerveux.** Je ne développerai pas le système nerveux dans ce cours, mais sachez que ces deux systèmes participent à la régulation.

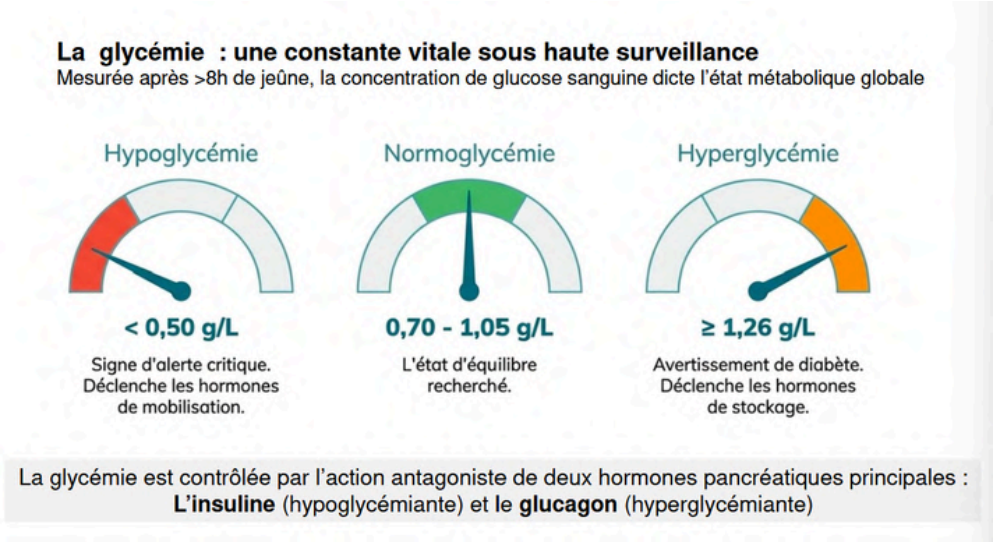
Au niveau du système **endocrinien**, les hormones sont des molécules sécrétées par des organes appelés **glandes endocrines**. Elles sont libérées dans la **circulation sanguine** et peuvent ainsi agir à **DISTANCE**. Elles sont reconnues par **des récepteurs SPÉCIFIQUES**, qui peuvent être situés soit au niveau **de la membrane plasmique, soit à l'intérieur de la cellule** +++

Aujourd'hui, nous allons étudier principalement :

- **L'insuline et le glucagon**, qui sont des hormones **peptidiques ou polypeptidiques.**
- L'**adrénaline**, qui est une hormone **monoaminée**.
- Le **cortisol**, qui est une hormone **stéroïdienne**.

Ca c'est par ❤️ c'est la base et facilement interchangeable

II. Les hormones clés de régulation de la glycémie



L'objectif est de maintenir une **normoglycémie**, c'est-à-dire une concentration de glucose dans le sang considérée comme normale. Cette concentration se situe **entre :**

0,7 et 1,05 g/L

Lorsque nous mangeons ou, au contraire, lorsque nous sommes en situation de carence alimentaire, la concentration de glucose dans le sang va **varier**. Nous pouvons ainsi nous retrouver en situation **d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie**. Cependant, être en hypo- ou en hyperglycémie **n'est pas nécessairement pathologique.**

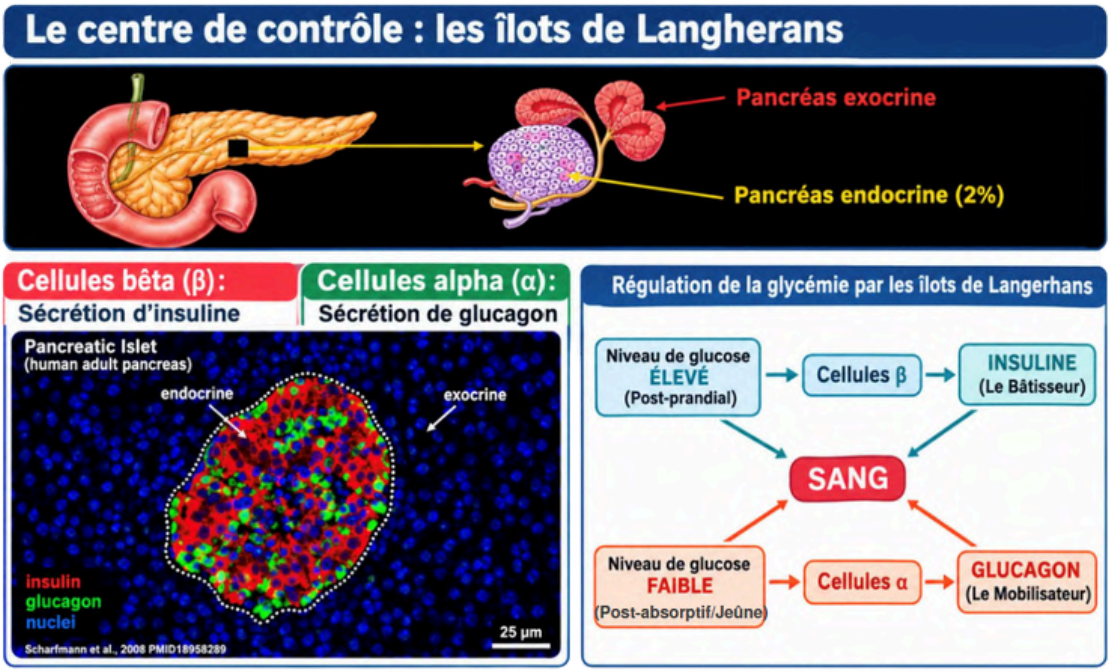
En effet, lorsque l'on s'éloigne d'un repas, il est normal que la concentration de glucose **diminue**. À l'inverse, après avoir mangé, elle **augmente**. C'est pourquoi l'organisme doit être capable de **réguler la glycémie +++**

Ce qui devient **pathologique**, c'est lorsque l'on reste **TROP longtemps** en situation d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie.

- L'**hypoglycémie** est effectivement la situation **la plus critique +++**. Lorsque la concentration de glucose devient trop faible, le cerveau ne dispose plus de suffisamment de glucose pour assurer ses besoins énergétiques. On se retrouve alors dans une situation **critique**. Il s'agit d'un véritable **signal d'alarme**, qui peut entraîner différentes complications et aller jusqu'au coma. **En dessous de 0,5 g/L, la situation commence à devenir préoccupante.**

- L'**hyperglycémie** est, quant à elle, définie par une glycémie **supérieure à 1,26 g/L** à jeun. Elle peut entraîner **différentes complications**. La situation **n'est pas nécessairement problématique** dans l'immédiat, mais une hyperglycémie prolongée va progressivement engendrer différents problèmes.

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



Les deux hormones qui jouent un rôle essentiel dans la régulation de la glycémie sont **l'insuline et le glucagon**. Elles ont un fonctionnement véritablement **+antagoniste+** *(=leurs effets sont opposés).*

Comme indiqué précédemment, l'organe qui joue un rôle central dans cette régulation est le **pancréas**. Il va détecter la concentration de glucose, **juste après le foie**, puis déterminer, en fonction de cette concentration, s'il doit sécréter de **l'insuline ou du glucagon.**

Le pancréas se situe dans l'anse duodénale. Il est principalement composé de tissu **exocrine**, qui intervient notamment dans la **digestion**. Cependant, au sein de ce tissu , on retrouve aussi une partie **endocrine** qui représente environ **2 %** du pancréas. Celle-ci est organisée sous forme de structures appelées **îlots de Langerhans, ou îlots pancréatiques.**

Ces îlots correspondent à de petits **amas de cellules.** Sur l'image en bas à gauche, qui est une image en immunofluorescence, on distingue :

- En **bleu** : les **noyaux** des cellules.
- En **rouge** : les cellules qui sécrètent l'**insuline**
- En **vert** : les cellules qui sécrètent le **glucagon**

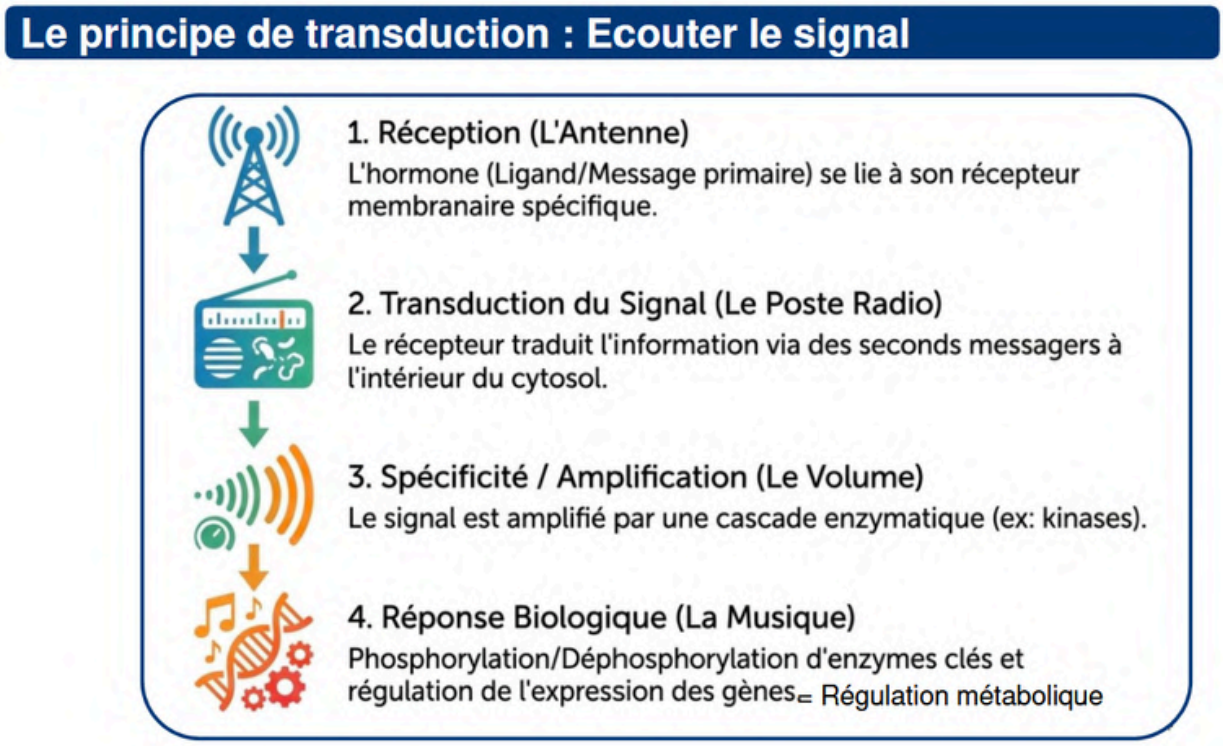
Au sein de ces îlots, les différentes cellules sont mélangées. Il existe également d'autres types cellulaires. Pour aujourd'hui, ce qu'il faut surtout retenir, c'est que dans cette petite partie endocrine du pancréas, qui représente environ **2 % de l'organe**, on retrouve deux types de cellules majoritaires :

On n'inverse pas !

- **Les cellules alpha (α), qui sécrètent le glucagon**
- **Les cellules bêta (β), qui sécrètent l'insuline**

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

Ces deux types cellulaires répondent à la concentration de glucose dans le sang, selon que celle-ci augmente ou diminue. En fonction de la situation, ce sera donc **l'un ou l'autre** de ces types cellulaires qui sera sollicité pour sécréter son hormone dans le sang.



À la suite de la **fixation** de l'hormone sur son **récepteur**, un **signal** va être émis : c'est ce que l'on appelle **la transduction du signal**. Il faut imaginer ce mécanisme comme une transmission sonore qui aboutit à la diffusion d'une musique. On distingue plusieurs étapes :

- **La réception du signal** : l'hormone, appelée également **ligand**, va se fixer sur un récepteur qui lui est spécifique et qui appartient à une famille de récepteurs particulière.
- **La transduction du signal** : à la suite de cette fixation, une **cascade de signalisation** va se mettre en place à l'intérieur de la cellule. Il s'agit d'une succession de **relais** permettant de transmettre le signal.
- **L'amplification et la spécificité du signal** : le signal peut être **amplifié** plus ou **moins fortement.** Cela est représenté par le volume sonore dans l'analogie.
- **La réponse biologique** : l'ensemble de ces étapes aboutit finalement à une réponse biologique, qui correspond à la musique dans notre exemple.

C'est cette représentation simplifiée qu'il faut garder à l'esprit pour comprendre comment fonctionne la signalisation cellulaire et comment elle permet la régulation du métabolisme.

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

L'insuline

Hormone caractéristique de niveaux de glucose élevés (post-prandial)

L'insuline : hormone **polypeptidique** synthétisée et sécrétée par les **cellules** β des îlots de Langerhans du pancréas endocrine en réponse à une augmentation de la glycémie

Seule hormone ayant une action « HYPOGLYCEMIANTE »

Agit principalement sur les cellules hépatiques, musculaires et adipocytaires, cellules qui expriment un récepteur spécifique membranaire de cette hormone (Récepteur à activité kinase)

Signalisation cellulaire complexe

Stimule principalement des voies anaboliques de stockage d'énergie

(+) **Stimule** : CAPTATION DU GLUCOSE / GLYCOGENOGENESE / GLYCOLYSE et LIPOGENESE

(-) **Inhibe** : GLYCOGENOLYSE / NEOGLUCOGENÈSE et LIPOLYSE

L'**insuline** est sécrétée lorsque la concentration de glucose dans le sang **AUGMENTE**. On dit qu'elle est **hypoglycémiante**, mais ce terme est à nuancer : **en l'absence d'hyperglycémie**, l'insuline **ne** va **pas** diminuer **spontanément** la concentration de glucose dans le sang. C'est donc le signal d'hyperglycémie qui déclenche sa sécrétion. Elle permet alors de diminuer la concentration de glucose pour revenir à une valeur normale, **sans pour autant la faire descendre en dessous de la normale.**

L'insuline est l'hormone **majoritaire** ayant une action **hypoglycémiante**, tandis que plusieurs autres hormones peuvent avoir une action hyperglycémiante. Elle est sécrétée par **les cellules bêta du pancréas** et agit principalement sur les tissus impliqués dans le métabolisme du glucose : **le foie, le muscle et le tissu adipeux**. Elle peut également agir dans d'autres tissus, mais il faut surtout retenir ces trois tissus. Son action nécessite la présence **d'un récepteur spécifique**, capable de reconnaître l'insuline et d'induire une cascade de signalisation.

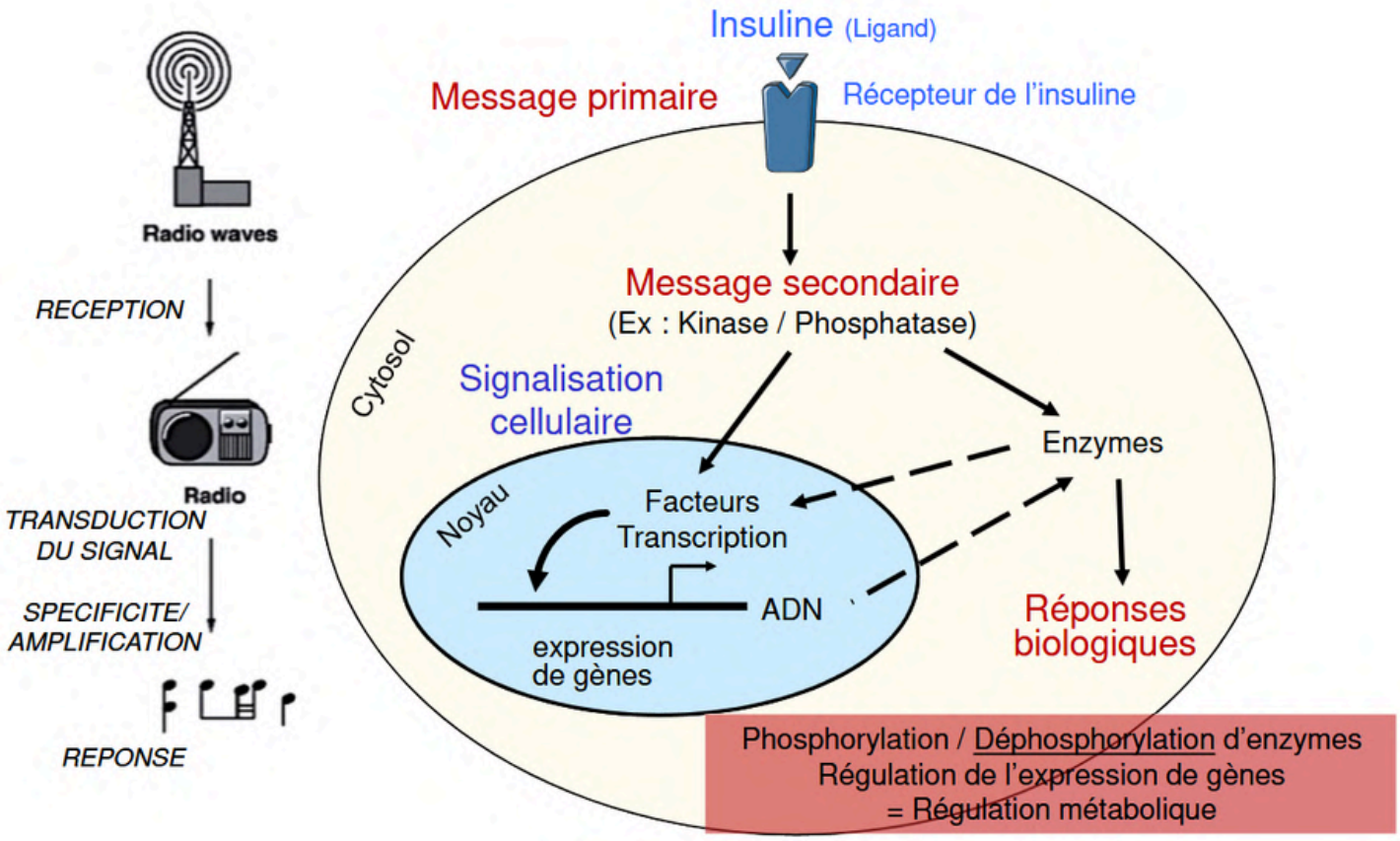
L'objectif de l'insuline est de diminuer la concentration de glucose dans le sang. Pour cela, elle agit sur les tissus importants pour le métabolisme du glucose et **stimule notamment sa captation**. Au niveau du muscle et du tissu adipeux, elle agit sur le transporteur **GLUT4+++** en favorisant **sa translocation** vers la membrane plasmique. Cela permet **d'augmenter l'entrée du glucose dans les cellules**. Une fois le glucose entré dans les cellules, l'insuline favorise son stockage. Elle **stimule** ainsi :

- **la synthèse de glycogène (glycogénogenèse)**
- **la glycolyse**
- **la synthèse des lipides (lipogenèse)**

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

En parallèle, lorsqu'elle stimule les voies de stockage, elle **inhibe** les voies de dégradation. Elle va donc :

- **inhiber la dégradation du glycogène (glycogénolyse)**
- **inhiber la synthèse de glucose de novo (néoglucogenèse)**
- **inhiber la lipolyse**



En reprenant le schéma de la transmission du signal jusqu'à la diffusion de la musique, l'insuline correspond au **ligand**. Elle se fixe sur **son récepteur spécifique** situé au niveau de **la membrane plasmique**, ce qui induit une cascade de signalisation **intracellulaire**. Cette cascade permet de réguler les enzymes et **d'induire une réponse biologique.**

L'insuline peut également réguler la **transcription** de différents gènes au niveau du **noyau**.

Concernant les mécanismes que nous allons détailler aujourd'hui, nous allons notamment aborder **la phosphorylation et la déphosphorylation**. Dans les exemples que nous allons voir pour l'insuline, son action va notamment induire une **DEphosphorylation+**. Elle peut également **réguler l'expression des gènes.**

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

Le glucagon

Hormones caractéristiques de faibles niveaux de glucose
(Post-absorptif – Jeûne court)

Le glucagon : hormone **polypeptidique** synthétisée et sécrétée par les **cellules** α des îlots de Langerhans du pancréas endocrine

Action « HYPERGLYCEMIANTE »

Agit principalement sur les cellules hépatiques, cellules qui expriment un récepteur spécifique de cette hormone (Récepteur à 7 domaines transmembranaires)

Exercent leurs actions cellulaires via une augmentation d'AMPcyclique et l'activation de PKA

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

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

À l'opposé de l'insuline, lorsque la concentration de glucose **diminue**, notamment dans des situations **de stress, de jeûne ou d'effort important**, c'est le **glucagon** qui va être sécrété. Ces situations correspondent à **un état post-absorptif**, pouvant évoluer jusqu'à **l'état de jeûne**. Le **glucagon** est sécrété par **les cellules alpha** des îlots de Langerhans. Il possède une action **hyperglycémiante** et agit principalement sur les **cellules hépatiques**, qui expriment un **récepteur spécifique** permettant d'induire sa cascade de signalisation.

+++**À l'intérieur de la cellule, son objectif est d'augmenter la concentration d'AMP cyclique (AMPc) et d'activer une protéine appelée protéine kinase A (PKA)**+++

L'objectif du glucagon est d'augmenter la production de glucose. Pour cela, il va **stimuler** :

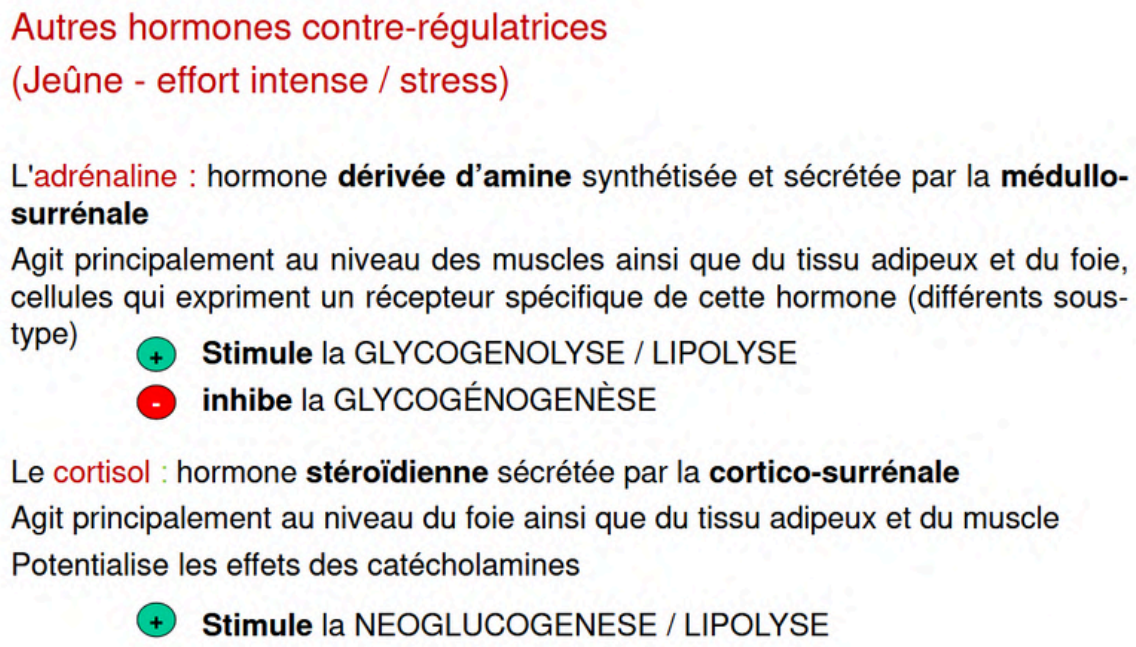
- **la néoglucogenèse**
- **la dégradation du glycogène (glycogénolyse)**

À l'inverse, il va **inhiber** :

- **la synthèse de glycogène (glycogénogenèse)**
- **la glycolyse**

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

Adrénaline / Cortisol



Le glucagon **n'est pas la seule hormone** à avoir une action **hyperglycémiante**. Il existe également deux autres hormones de contre-régulation : **l'adrénaline et le cortisol.**

L'adrénaline est synthétisée par la **médullosurrénale**. Elle agit principalement au niveau du **muscle**, mais également au niveau **du tissu adipeux et du foie.**

Elle **stimule** :

- **la glycogénolyse**
- **la lipolyse**

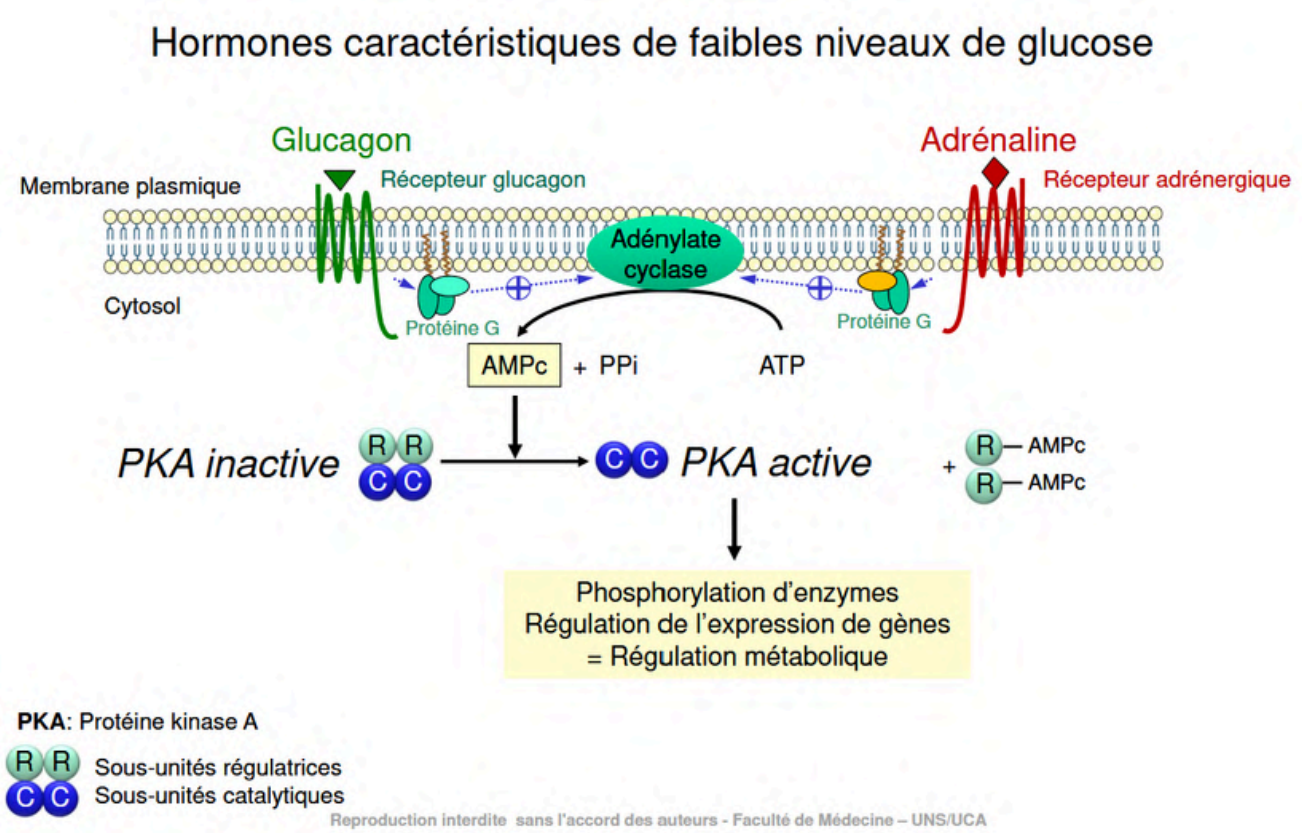
En contrepartie, elle **inhibe la synthèse de glycogène (glycogénogenèse).**

On retrouve donc toujours cette logique de régulation et de contre-régulation entre une voie de synthèse et une voie de dégradation.

Le cortisol est une hormone **stéroïdienne** synthétisée par la **corticosurrénale**.
Il agit principalement au niveau du **foie**, mais également au niveau **du tissu adipeux et du muscle**. Il stimule :

- **la néoglucogenèse**
- **la lipolyse**

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



Au niveau de la signalisation, **le glucagon et l'adrénaline** ont globalement **les mêmes objectifs cellulaires** : favoriser la production de glucose et la dégradation du glycogène. Ces deux hormones appartiennent à **la même famille de récepteurs**. Elles sont reconnues par des récepteurs membranaires à **sept domaines transmembranaires**, représentés symboliquement par un récepteur qui traverse sept fois la membrane plasmique. Bien qu'ils appartiennent à la même famille, ces récepteurs reconnaissent **chacun leur ligand SPECIFIQUE : le glucagon ou l'adrénaline.**

À l'intérieur de la cellule, ils induisent **la même voie de transduction du signal**, dont l'objectif est de **produire de l'AMP cyclique (AMPc)**. Une fois que le récepteur a fixé son ligand, il interagit avec une protéine située **au niveau de la membrane**, du côté **intracellulaire** : **la protéine G**. Cette interaction entraîne un changement de conformation de la protéine G, qui va alors **stimuler l'adénylate cyclase.**

L'adénylate cyclase est l'enzyme qui permet de transformer **l'ATP en AMP cyclique (AMPc) et en pyrophosphate (PPi)**. L'adrénaline emprunte **le même mécanisme de signalisation** que le glucagon. Ainsi, le glucagon et l'adrénaline :

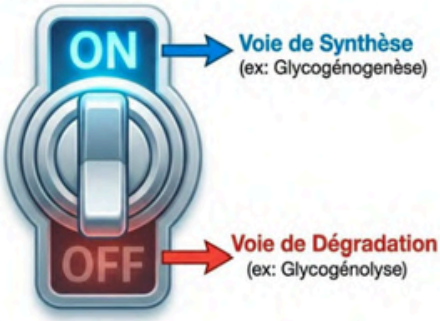
- **possèdent des récepteurs de la même famille, à sept domaines transmembranaires ;**
- **activent les protéines G ;**
- **stimulent l'adénylate cyclase ;**
- **entraînent la production d'AMPc.**

L'AMPc constitue **un second messager intracellulaire.** Il va se fixer sur les sous-unités **régulatrices** de **la protéine kinase A (PKA)**, ce qui entraîne la libération des sous-unités **catalytiques** de cette enzyme. Ces dernières vont alors **phosphoryler** et réguler les enzymes du métabolisme.

Hormone	Origine	Déclencheur	Action Globale	Voies Stimulées (ON)	Voies Inhibées (OFF)
Insuline (Polypeptide)	Pancréas (β)	Hyperglycémie	Hypoglycémiante (Stockage)	Captation glucose, Glycogénogenèse, Glycolyse, Lipogenèse	Glycogénolyse, Néoglucogenèse, Lipolyse
Glucagon (Polypeptide)	Pancréas (α)	Hypoglycémie	Hyperglycémiante (Mobilisation)	Glycogénolyse, Néoglucogenèse	Glycogénogenèse, Glycolyse
Adrénaline (Amine)	Médullo-surrénale	Jeûne, Effort, Stress Hypoglycémie	Mobilisation rapide (Muscle/Foie/Adipeux) *Hyperglycémiante*	Glycogénolyse, Lipolyse	Glycogénogenèse
Cortisol (Stéroïde)	Cortico-surrénale	Stress prolongé Hypoglycémie	Potentialisateur (Foie/Adipeux/Muscle) *Hyperglycémiante*	Néoglucogenèse, Lipolyse	(Agit en synergie avec les catécholamines)

III. Points de régulation réciproque de la glycémie

Le concept d'interrupteur réciproque



Le Problème : Le Cycle Futile

Si une cellule active simultanément la synthèse et la dégradation d'une même molécule (ex: fabriquer et détruire le glycogène en même temps), elle **hydrolyserait de l'ATP en pure perte**, créant uniquement de la **chaleur**.

La Solution : Régulation Covalente Coordonnée

Une même modification chimique (la phosphorylation) aura des **effets opposés** sur les enzymes clés des deux voies.

Activer une voie nécessite d'inhiber activement son exact opposé

- *Interrupteur 1 : Le métabolisme du glycogène*
- *Interrupteur 2 : Le métabolisme hépatique du glucose*
- *Interrupteur 3 : Le métabolisme des lipides*

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

Maintenant que nous avons vu les différents niveaux de régulation ainsi que les hormones qui vont nous intéresser aujourd'hui, nous allons entrer un peu plus en détail dans les mécanismes de régulation.

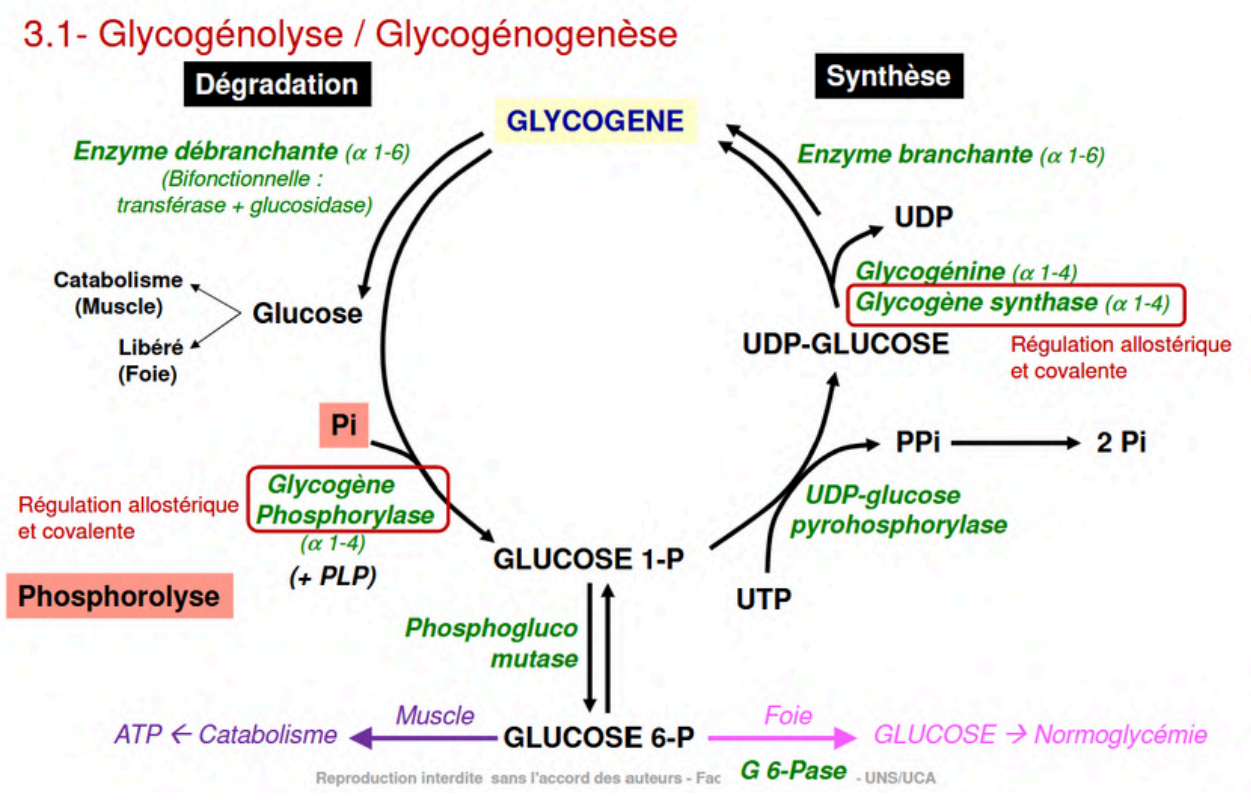
Nous avons déjà abordé ces mécanismes à travers plusieurs exemples, mais il faut garder à l'esprit cette **notion d'interrupteur**. En effet, si l'**objectif** est de **synthétiser** du **glucose**, notamment dans une situation de **jeûne**, la cellule **n'a aucun intérêt** à ce que les voies d'utilisation du glucose soient activées en même temps. Cela créerait un **cycle futile**, sans intérêt pour la cellule. Il faut donc **stimuler** la synthèse du glucose et, en contrepartie, **inhiber** les voies qui le consomment.

Cette régulation permet de s'assurer que les voies métaboliques sont efficaces et fonctionnent dans le bon sens. On retrouve ainsi une régulation **coordonnée**, reposant sur deux effets opposés.

Nous allons étudier trois exemples :

- **le métabolisme du glycogène**
- **le métabolisme du glucose, avec une régulation spécifique au niveau du foie**
- **le métabolisme lipidique** *(avec Axel dans la reg. lipidique)*

3.1- Glycogénogenèse et Glycogénolyse



Pour le métabolisme du glycogène, il faut distinguer **deux voies** :

- **la synthèse du glycogène, appelée glycogénogenèse**
- **la dégradation du glycogène, appelée glycogénolyse**

Le glycogène est une molécule **complexe et ramifiée**. Il est dégradé par une voie métabolique permettant de produire principalement du **glucose-6-phosphate (G6P)** au niveau du **muscle** et du glucose au niveau du **foie**. En effet, ces deux tissus **n'ont pas les mêmes objectifs** :

- Le foie a pour objectif de maintenir la **normoglycémie**.
- Le muscle a un fonctionnement plutôt égoïste : il a **besoin d'énergie** pour assurer son propre fonctionnement. Il ne va donc pas produire du glucose destiné aux autres organes, car ce n'est pas son intérêt.

1. Les enzymes de la dégradation du glycogène :

Plusieurs enzymes interviennent dans la dégradation du glycogène.

- La **glycogène phosphorylase** : elle réalise une réaction de phosphorolyse en coupant les liaisons α(1→4) du glycogène. Cette réaction permet de libérer du glucose-1-phosphate (G1P).
- La **phosphoglucomutase** : elle transforme le G1P en G6P.
- L'enzyme **débranchante** : le glycogène étant une molécule ramifiée, une enzyme supplémentaire est nécessaire pour éliminer ses ramifications. Cette enzyme est dite **bifonctionnelle**, car elle possède deux activités :
  - elle transfère trois résidus glucosyl sur une autre chaîne ;
  - elle clive ensuite la liaison α(1→6) restante, ce qui permet de libérer une molécule de glucose.

Ces enzymes sont donc essentielles à la dégradation du glycogène.

2. Les enzymes de la synthèse du glycogène :

À l'inverse, lorsque l'on souhaite **synthétiser** du glycogène, on utilise le **G6P**, qui est transformé en G1P grâce à la **phosphoglucomutase**. Cette enzyme catalyse une réaction **réversible**. Le G1P permet ensuite de produire de l'**UDP-glucose**.

Grâce à la **glycogène synthase**, les résidus glucosyl sont ajoutés les uns à la suite des autres par des liaisons α(1→4). La première molécule qui permet de démarrer la synthèse est la **glycogénine**, qui **reste attachée** au glycogène tout au long du processus. La **glycogène synthase** assure ensuite l'élongation de la chaîne. Il faut également former des ramifications : c'est le rôle de l'enzyme **branchante**, qui crée des liaisons α(1→6). **Contrairement** à l'enzyme débranchante, l'enzyme branchante ne possède **qu'une seule fonction** : elle n'est donc pas bifonctionnelle. Toutes deux sont régulées à la fois par **régulation allostérique et par régulation covalente.**

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

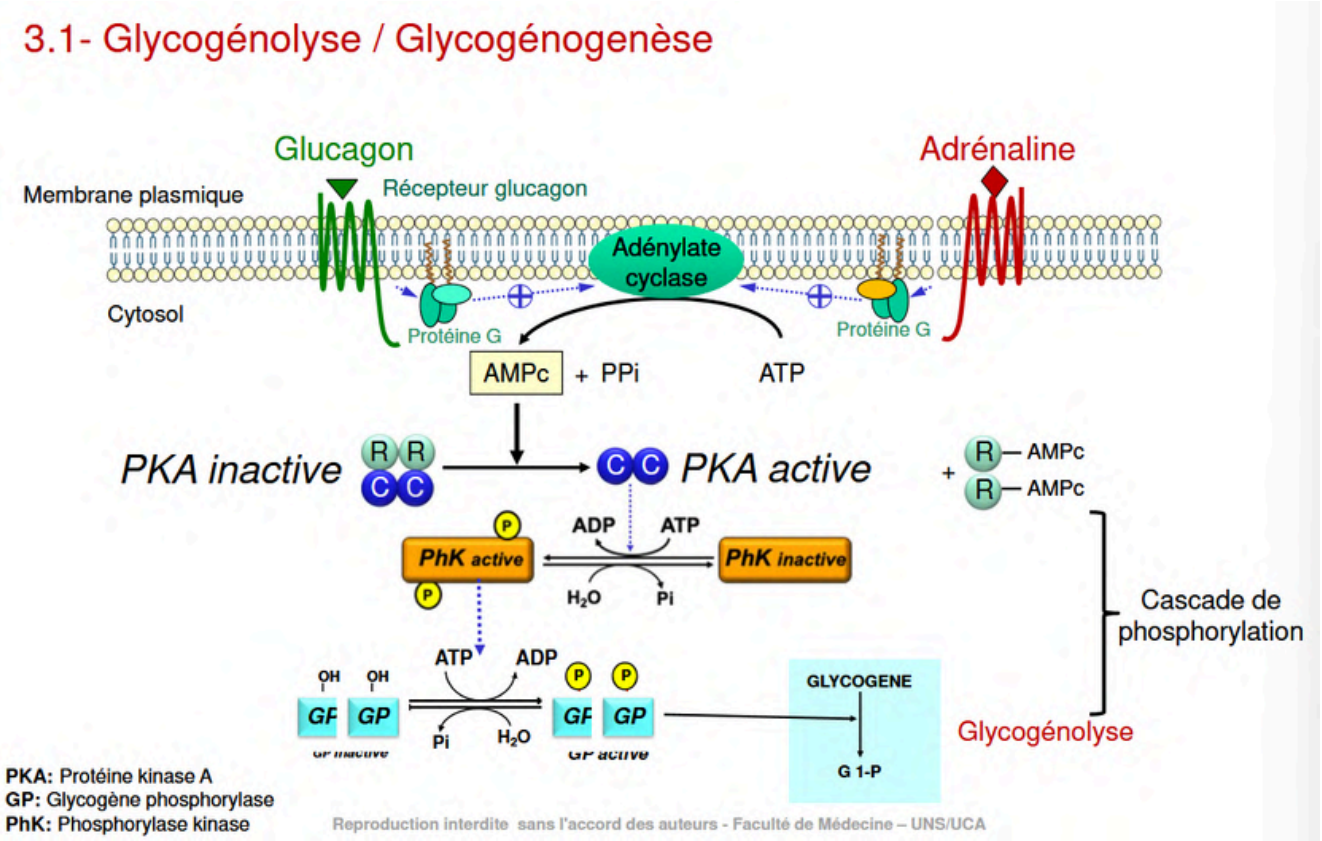
3. Les enzymes clés de la régulation :

Nous avons donc identifié les enzymes importantes pour la synthèse et la dégradation du glycogène. En général, les enzymes régulées sont celles qui contrôlent des réactions **irréversibles**.

Deux enzymes vont jouer un rôle particulièrement important dans cette régulation :

- La **glycogène synthase**, qui intervient dans la synthèse du glycogène.
- La **glycogène phosphorylase,** qui intervient dans sa dégradation.

Toutes deux sont régulées à la fois par régulation **allostérique** et par régulation **covalente**.

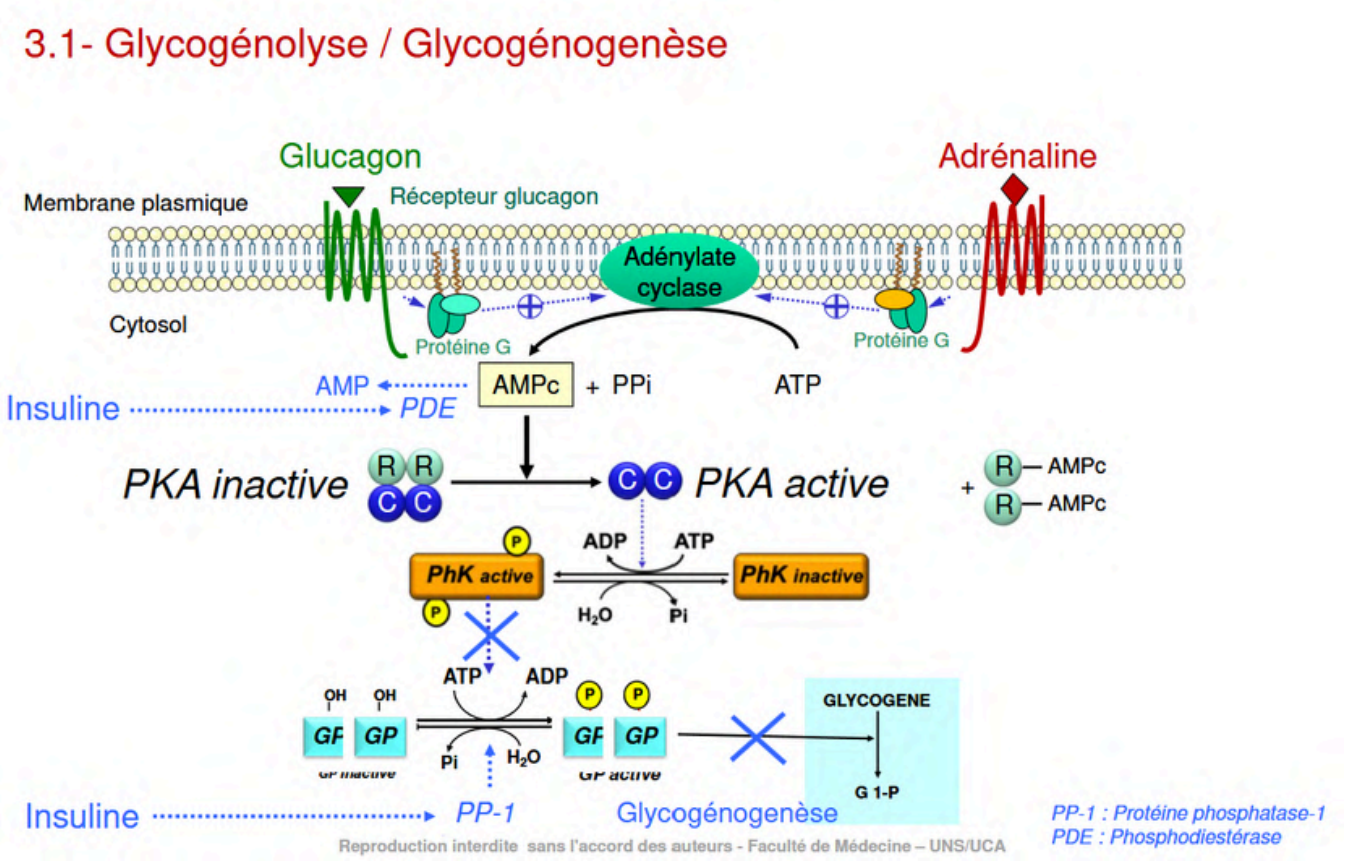


Si l'on reprend le schéma de signalisation du **glucagon et de l'adrénaline**, nous étions arrivés jusqu'à la protéine kinase A (PKA). Celle-ci devient active grâce à la forte concentration d'AMPc, qui entraîne **la libération de ses sous-unités catalytiques.**

Comme nous l'avons vu, cette activation va induire des **phosphorylations** permettant de réguler le métabolisme. Dans ce cas, l'objectif est **de dégrader le glycogène**. L'enzyme importante à réguler est donc **la glycogène phosphorylase.**

Cette enzyme va être **phosphorylée**, mais la régulation ne se fait pas directement. La cellule ajoute un intermédiaire : **la phosphorylase kinase.**

La PKA va d'abord **phosphoryler** la phosphorylase kinase, ce qui la fait passer d'un état **inactif à un état actif**. La phosphorylase kinase active va ensuite phosphoryler la glycogène phosphorylase. Une fois **phosphorylée**, la glycogène phosphorylase devient **ACTIVE** et permet d'enclencher la dégradation du glycogène. On a donc une cascade de phosphorylations : dans cet exemple, les enzymes sont activées lorsqu'elles sont phosphorylées, ce qui permet finalement de **stimuler la glycogénolyse.**



Dans la situation inverse, lorsque l'**insuline** est présente, on va favoriser la **déphosphorylation**. L'insuline va notamment favoriser l'action de la **protéine phosphatase PP1** *(une phosphatase étant une enzyme qui permet de retirer un groupement phosphate)*. La PP1 va donc :

- **déphosphoryler la glycogène phosphorylase ;**
- **déphosphoryler la phosphorylase kinase.**

En parallèle, l'insuline va également agir sur **la phosphodiestérase (PDE)**, qui transforme **l'AMPc en AMP**. L'objectif de l'insuline est d'éviter que le glycogène qu'elle vient de faire synthétiser soit immédiatement redégradé. Elle **bloque** donc les voies de **dégradation** en favorisant **la déphosphorylation** des enzymes et en transformant l'**AMPc en AMP**, ce qui permet **d'éteindre le signal**. Ainsi, l'insuline **bloque la dégradation du glycogène (glycogénolyse).**

Entre la dégradation du glycogène et sa synthèse, deux enzymes jouent un rôle essentiel :

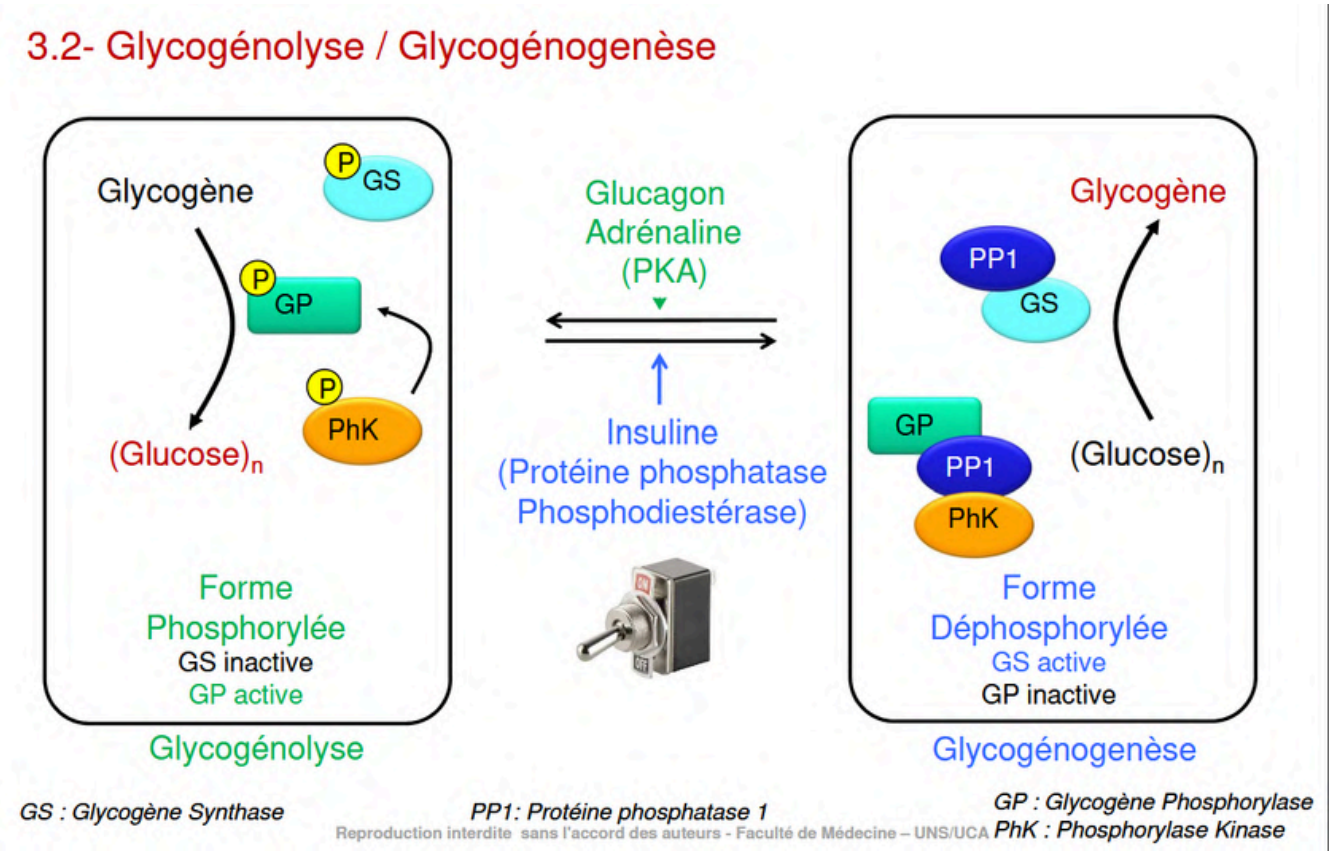
- **la glycogène phosphorylase, impliquée dans la dégradation ;**
- **la glycogène synthase, impliquée dans la synthèse.**

Lorsque la cellule a besoin de **dégrader** du glycogène, elle est sous l'influence du **glucagon et/ou de l'adrénaline**. La protéine kinase A (PKA) joue alors un rôle important dans la voie de signalisation impliquant l'AMPc. La PKA phosphoryle la phosphorylase kinase, qui va ensuite phosphoryler la glycogène phosphorylase. Cette dernière **devient alors active**, ce qui **permet de dégrader le glycogène.**

D'autres enzymes interviennent également, mais il s'agit ici du point clé de régulation. En parallèle, **la glycogène synthase** est également **phosphorylée**. C'est ici que l'on retrouve la notion abordée précédemment : **une phosphorylation ne signifie pas nécessairement une activation de l'enzyme.** Dans ce cas, la **phosphorylation** de **la glycogène synthase** entraîne son **inhibition**.

La prof "À retenir pour simplifier dans ce cours" :

- *Glucagon et adrénaline → phosphorylation*
- *Insuline → déphosphorylation*



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

En revanche, le **glucagon** favorise la **phosphorylation** des trois enzymes. **La phosphorylase kinase (PHK) et la glycogène phosphorylase (GP)** deviennent alors **actives**, ce qui permet de **dégrader le glycogène.** À l'inverse, lorsque la **glycogène synthase (GS)** est **phosphorylée**, elle devient **inactive**.

On retrouve donc une **double régulation** : on active la dégradation du glycogène tout en inhibant sa synthèse. À l'inverse, l'insuline favorise la **déphosphorylation** de ces enzymes et **diminue la concentration en AMPc** en favorisant sa transformation en **AMP**, **qui est inactif** dans cette voie de signalisation. Lorsque ces enzymes sont **déphosphorylées**, **la phosphorylase kinase et la glycogène phosphorylase** deviennent **inactives**, tandis que **la glycogène synthase** devient **active**. Pour résumer, concernant les enzymes de la glycogénolyse (GGL) et de la glycogénogenèse (GGG) :

- **La glycogène synthase et la glycogène phosphorylase sont des enzymes directement impliquées dans les voies métaboliques.**
- **La phosphorylase kinase, quant à elle, n'est pas une enzyme de la voie de dégradation du glycogène, mais intervient dans sa régulation.**

Lorsqu'elles sont phosphorylées, la **PHK et la GP** sont **actives**, alors que **la glycogène synthase** est **inactive**. Nous avons donc vu la régulation covalente par phosphorylation. Il existe également une régulation **allostérique**.

	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

Les régulateurs allostériques vont modifier **la conformation de l'enzyme** afin de favoriser son **activation** ou, au contraire, son **inhibition**. Leur action dépend également des besoins de l'organisme et de l'organe concerné.

Au niveau du muscle, un **activateur** important est **le calcium (Ca^{2+}).**

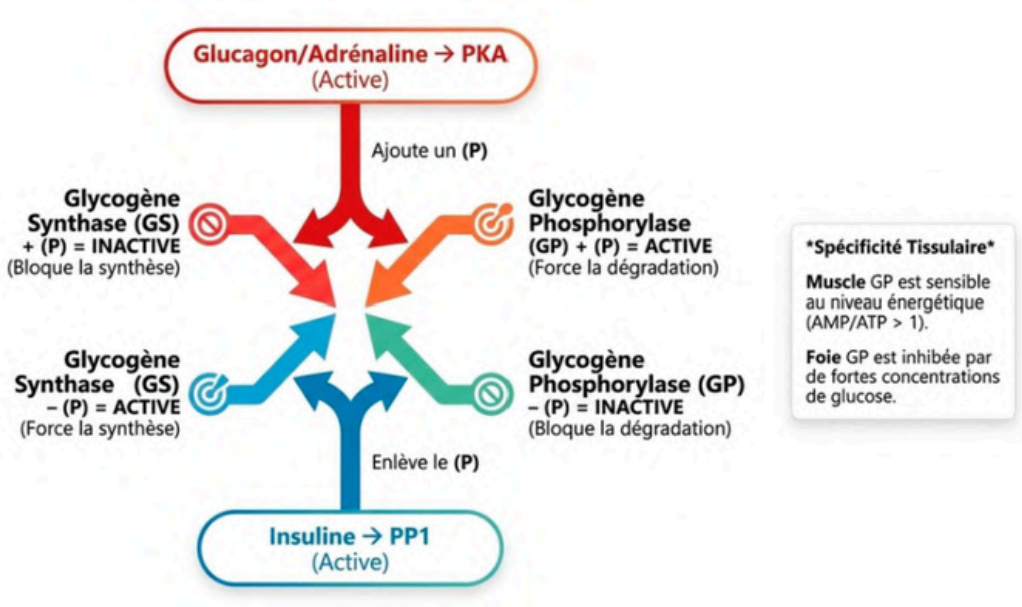
Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

En effet, l'objectif est de favoriser la **dégradation du glycogène** afin de produire de l'**énergie**. Le **calcium** va donc exercer **une régulation positive** sur **la phosphorylase kinase.** À l'inverse, lorsque les concentrations en **G6P et en glucose** sont **élevées**, la dégradation du glycogène va être **inhibée**, car la cellule n'en a pas besoin :

- **Au niveau du muscle, c'est le G6P qui intervient**
- **Au niveau du foie, c'est le glucose qui intervient**

Cette différence s'explique par les objectifs métaboliques propres à chaque tissu.

Le G6P exerce également **un effet inhibiteur** sur **la glycogène phosphorylase**, tandis qu'il exerce **un effet activateur** sur **la glycogène synthase.**



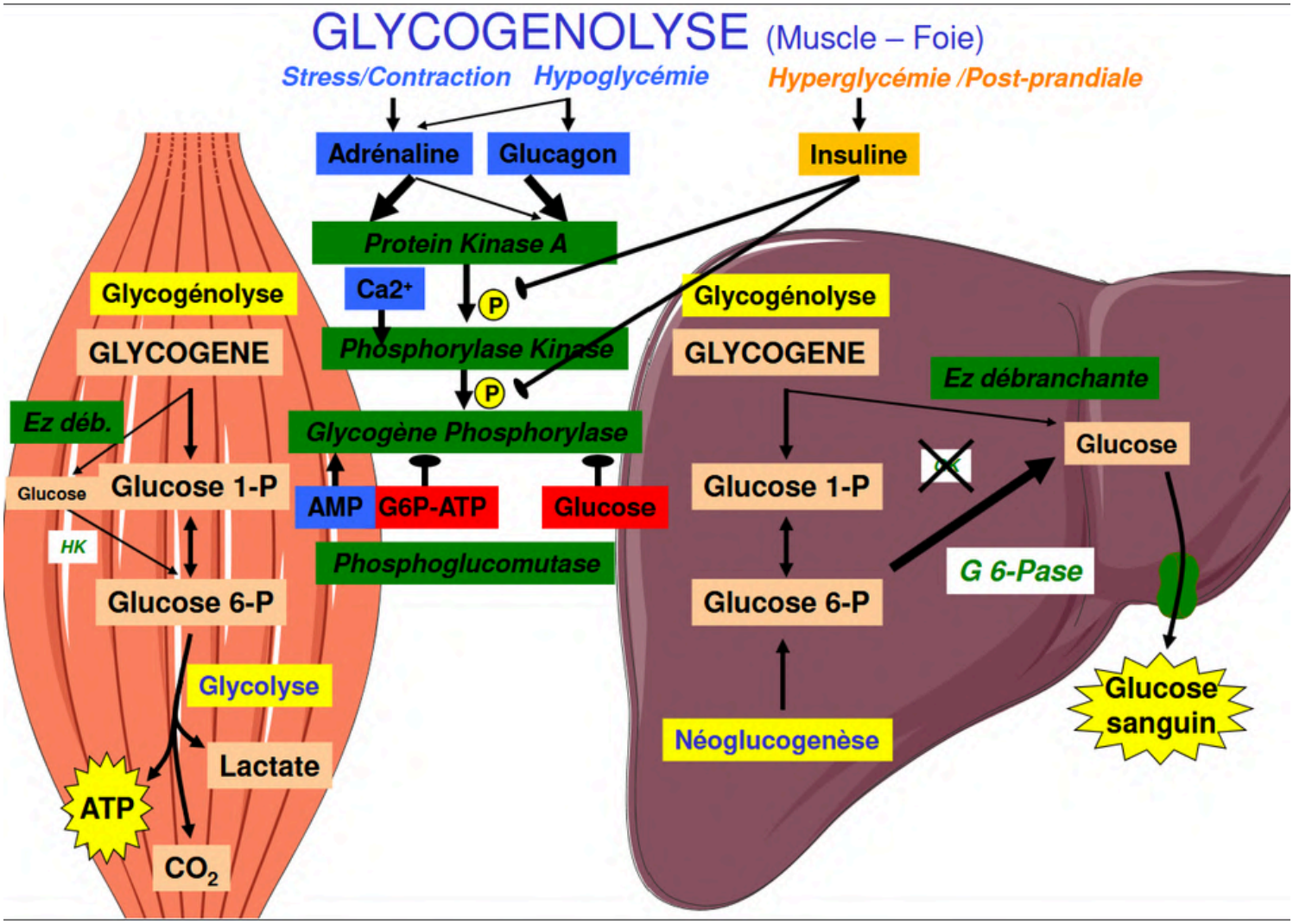
Il faut conserver cette notion **d'interrupteur :**

- Glucagon et adrénaline, d'un côté
- Insuline, à l'opposé

Ces hormones régulent le métabolisme du glycogène grâce aux mécanismes de **phosphorylation et de déphosphorylation,** qui permettent d'activer ou d'inhiber les enzymes selon les cas. Il faut surtout retenir **la spécificité tissulaire :**

- **Le muscle est sensible à son état énergétique, notamment aux concentrations en AMP et en ATP**
- **Le foie, quant à lui, est sensible à la concentration en glucose**

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



Si l'on reprend le schéma des différentes voies métaboliques et de leurs points de régulation, il faut distinguer la régulation au niveau du muscle et au niveau du foie, car ces deux organes n'ont pas les mêmes objectifs.

1. Au niveau du muscle : produire de l'énergie

Lors de la dégradation du glycogène dans le muscle, l'objectif est de produire de l'énergie sous forme d'ATP. Le muscle ne cherche donc pas à produire des molécules de glucose destinées à être libérées dans le sang. Les molécules de glucose libérées par **l'enzyme débranchante** sont **phosphorylées par l'hexokinase**, puis entrent dans **la glycolyse afin de produire de l'énergie.**

2. Au niveau du foie : produire du glucose

Au niveau du foie, l'objectif est différent : il s'agit de **produire du glucose pour le libérer dans le sang** et ainsi maintenir la **normoglycémie**. Le glycogène est également dégradé, mais une étape va être différente : l**e G6P ne va pas entrer dans la glycolyse.** Il va être **déphosphorylé** par **la glucose-6-phosphatase**, située au niveau du **réticulum endoplasmique (RE)**, afin de produire du glucose qui pourra être libéré dans **la circulation sanguine.**

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

Un autre point de régulation intervient au niveau du foie : la **glucokinase**. En effet, lorsque le foie produit du glucose, il **ne faut surtout pas** que celui-ci soit à nouveau **phosphorylé**. Or, au niveau hépatique, c'est principalement la **glucokinase** qui est exprimée parmi les **hexokinases**. Son rôle est justement de **phosphoryler le glucose**. **Si elle restait active dans cette situation, cela irait à l'encontre de l'objectif du foie.**

Il existe donc un mécanisme de régulation supplémentaire : dans cette situation, la **glucokinase** est **+++séquestrée+++** dans **le noyau** grâce à une protéine régulatrice.

À retenir : en situation de jeûne, la glucokinase n'est pas dans le cytoplasme, mais dans le noyau. Elle ne peut donc pas venir phosphoryler le glucose qui vient d'être produit. Celui-ci peut alors être libéré dans la circulation sanguine.

Au niveau du foie, on retrouve une enzyme supplémentaire : **la glucose-6-phosphatase,** qui permet de **déphosphoryler** le G6P au niveau du réticulum endoplasmique (RE) afin de produire du glucose. Le glucose produit n'est pas à nouveau phosphorylé, car la **glucokinase** est **séquestrée** au niveau du noyau et n'est donc pas disponible dans le cytoplasme.

Nous avons vu que le principal point de régulation covalente se situe au niveau de la **glycogène phosphorylase**, mais que sa phosphorylation ne se fait pas directement. On passe par un intermédiaire : la phosphorylase kinase, qui est elle-même phosphorylée par la protéine kinase A (PKA). On retrouve donc une cascade de phosphorylations, induite sous l'effet **d'un signal adrénergique ou du glucagon**. Ces signaux interviennent notamment en réponse à une **hypoglycémie**, **au jeûne, au stress**, ainsi qu'à la **contraction musculaire** lors d'un effort physique.

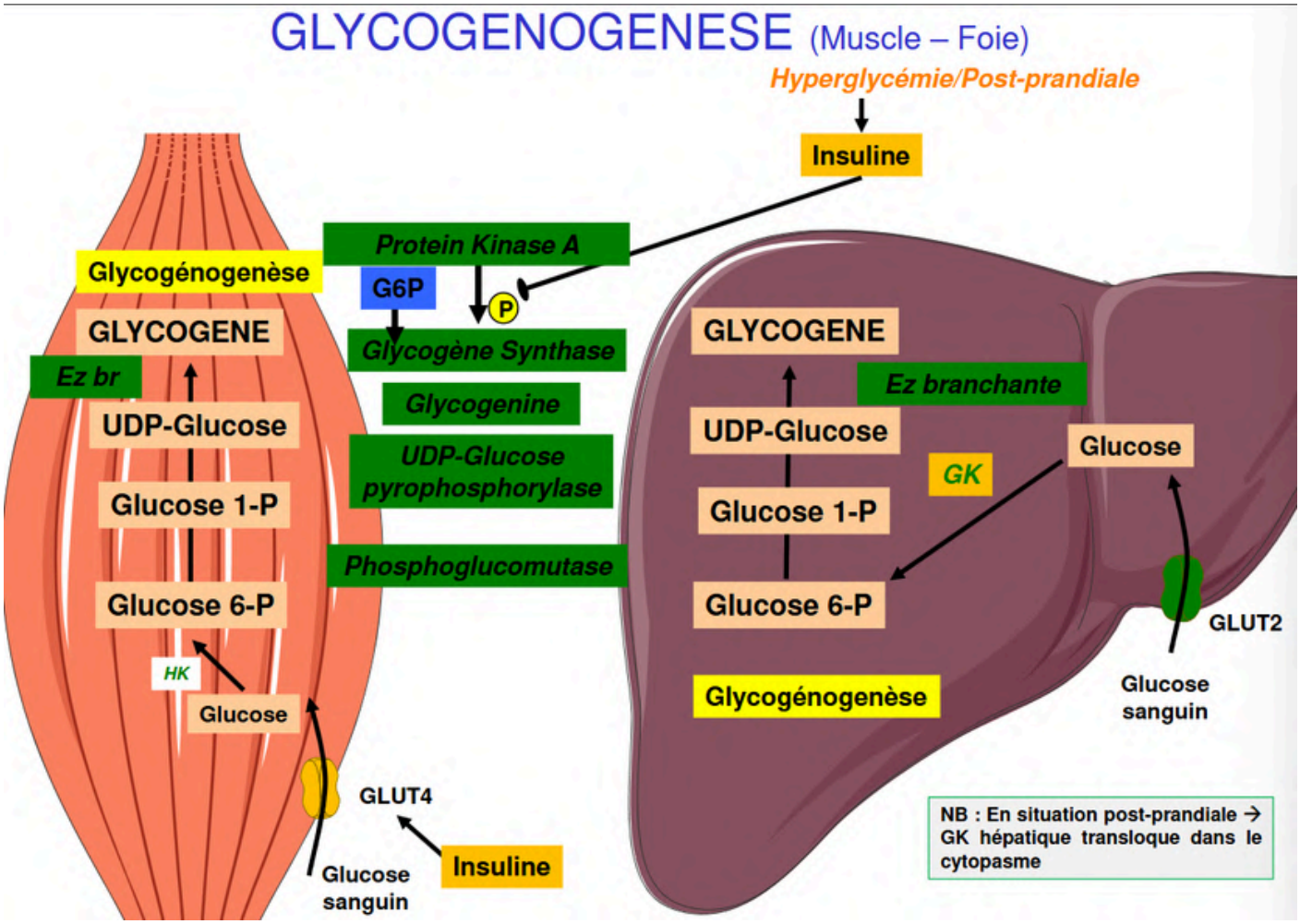
Nous avons également vu qu'il existait une régulation **allostérique**. Ainsi, lors d'une contraction musculaire, l'augmentation de **la concentration en calcium (Ca^{2+})** va exercer **une régulation positive** sur la phosphorylase kinase et favoriser la dégradation du glycogène. Enfin, nous avons vu que **la glycogène phosphorylase** possède **plusieurs régulateurs allostériques**.

Au niveau du muscle, **la glycogène phosphorylase** est sensible à l'état énergétique de la cellule. **Une forte concentration en AMP** signale **un besoin énergétique** : il faut donc **dégrader** le glycogène afin de produire de l'énergie. À l'inverse, de **fortes concentrations en ATP et en G6P** exercent un effet **inhibiteur** sur cette enzyme.

Au niveau du foie, c'est principalement **le glucose** qui joue un rôle régulateur. Une forte concentration en glucose indique que les apports sont suffisants et qu'il n'est plus nécessaire de poursuivre la dégradation du glycogène.

Ainsi, le muscle est sensible à son état énergétique, tandis que le foie est sensible à la concentration en glucose.

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



En situation **post-prandiale**, lorsque la glycémie augmente, on retrouve **un signal insulinique.** Celui-ci **active la protéine phosphatase PP1**, qui entraîne la **déphosphorylation** de **la glycogène phosphorylase et de la phosphorylase kinase**. Ces enzymes deviennent alors **inactives** : la dégradation du glycogène est donc inhibée, aussi bien au niveau musculaire qu'au niveau hépatique.

Par ailleurs, le signal insulinique favorise **la translocation de la glucokinase vers le cytoplasme**, où elle peut **phosphoryler** le glucose capté par le foie. Celui-ci peut alors être utilisé **pour réapprovisionner les réserves de glycogène**.

Au niveau du muscle, l'insuline **stimule** également **la translocation des transporteurs GLUT4** vers la membrane plasmique. Cela **favorise** la captation du glucose par les cellules musculaires et permet, là aussi, **de reconstituer les stocks de glycogène.**

Pour rappel, au niveau du **foie**, on ne retrouve pas le même isoforme de transporteur : il s'agit de **GLUT2**, **dont l'activité n'est pas régulée par l'insuline**. En situation de signal insulinique, on observe également des **déphosphorylations**, notamment celle de **la glycogène synthase**. Lorsqu'elle est déphosphorylée, cette enzyme se trouve sous sa forme **active**.

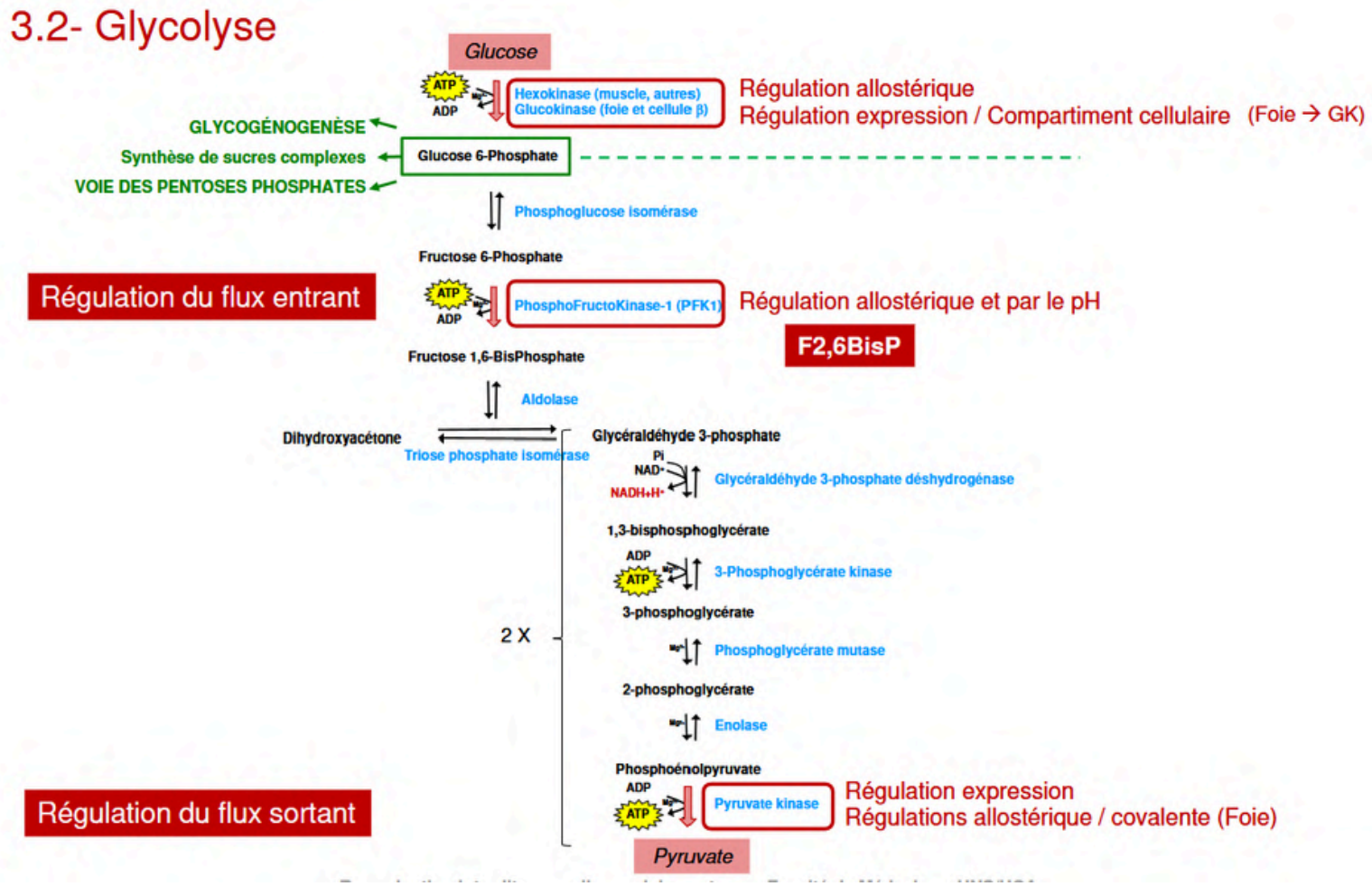
Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

Tous les signaux sont donc réunis pour favoriser la synthèse de glycogène et permettre le réapprovisionnement des réserves. À ce moment-là, **la concentration en G6P** exerce également **un effet positif** sur **la glycogène synthase** : il s'agit d'un **effecteur allostérique activateur**.

Cela résume la régulation du métabolisme du glycogène, en situation d'**hypoglycémie** ou d'**hyperglycémie**, mais également lorsque les besoins énergétiques augmentent, notamment à la suite d'un effort musculaire. Il s'agit d'un premier niveau de régulation : nous avons vu le rôle **antagoniste** de l'insuline et du glucagon.

Selon le signal hormonal, une voie métabolique est activée tandis qu'une autre est inhibée. Les principaux effecteurs allostériques permettent quant à eux d'adapter l'activité enzymatique aux besoins de la cellule, en fonction de son rôle.

3.2- Glycolyse et Néoglucogenèse



Nous allons maintenant aborder un deuxième point de régulation, qui concerne la **glycolyse et la néoglucogenèse**. Nous n'allons pas reprendre l'ensemble de ces deux voies métaboliques. Le schéma reprend ici les différentes étapes de la glycolyse, depuis la consommation d'une molécule de glucose jusqu'à la production de deux molécules de pyruvate, avec toutes les réactions intermédiaires.

Au début de la voie, le glucose est tout d'abord **phosphorylé** en glucose-6-phosphate (G6P) par les **hexokinases**, comme nous l'avons vu précédemment. **L'isoforme IV de l'hexokinase, appelée glucokinase**, est exprimée au niveau **du foie et des cellules bêta du pancréas**. Elle est **spécifique** du glucose et permet sa **phosphorylation** rapide.

La **glucokinase** possède une faible affinité pour le glucose et **n'est pas saturée** aux concentrations physiologiques habituelles de glucose. Lorsque le glucose est **phosphorylé**, il est alors piégé dans la cellule et ne peut plus en ressortir directement. C'est le premier objectif de cette phosphorylation. Cependant, le **G6P** constitue un **carrefour métabolique** : il ne s'engage pas nécessairement dans la glycolyse. Au niveau du foie et du muscle, il peut tout d'abord être utilisé pour réapprovisionner les réserves de glycogène, comme nous venons de le voir. Il peut également s'engager dans la **voie des pentoses phosphates**, qui permet notamment de produire des sucres complexes, mais aussi du NADPH. Ce dernier joue un rôle très important dans la **lipogenèse**, notamment au niveau **du foie et du tissu adipeux.**

Le G6P peut entrer dans la glycolyse, où il va suivre les différentes réactions que vous connaissez. Deux enzymes jouent alors un rôle particulièrement important dans la régulation de cette voie : **la phosphofructokinase-1 (PFK-1) et la pyruvate kinase.** Ces deux enzymes, tout comme la **glucokinase**, catalysent des réactions **irréversibles**. On retrouve donc trois points de contrôle majeurs de la glycolyse, correspondant aux réactions catalysées par ces trois enzymes.

Le petit trait situé sous la première réaction indique que la régulation de l'**hexokinase** n'est pas spécifique de la glycolyse. En effet, le G6P étant un carrefour métabolique, sa régulation **ne concerne pas uniquement cette voie**. Il s'agit donc bien d'un point de régulation, mais contrairement à celui de **la PFK-1 et de la pyruvate kinase**, il n'est pas spécifique de la glycolyse. Ces deux dernières enzymes permettent de réguler directement **le flux entrant dans la glycolyse et le flux sortant de la glycolyse.**

Concernant la **glucokinase**, nous avons vu qu'elle possède une régulation au niveau de **sa localisation cellulaire+++**. Cette régulation est **SPECIFIQUE** du tissu **hépatique** et dépend de la concentration en glucose. Ainsi, lorsque l'organisme n'a pas besoin de consommer du glucose et doit au contraire en produire, **la glucokinase est séquestrée dans le noyau**. À l'inverse, lorsque l'on souhaite favoriser la glycolyse, elle se retrouve dans **le cytoplasme**, où elle peut phosphoryler le glucose. **Cette régulation par compartimentation concerne uniquement le foie+++**

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

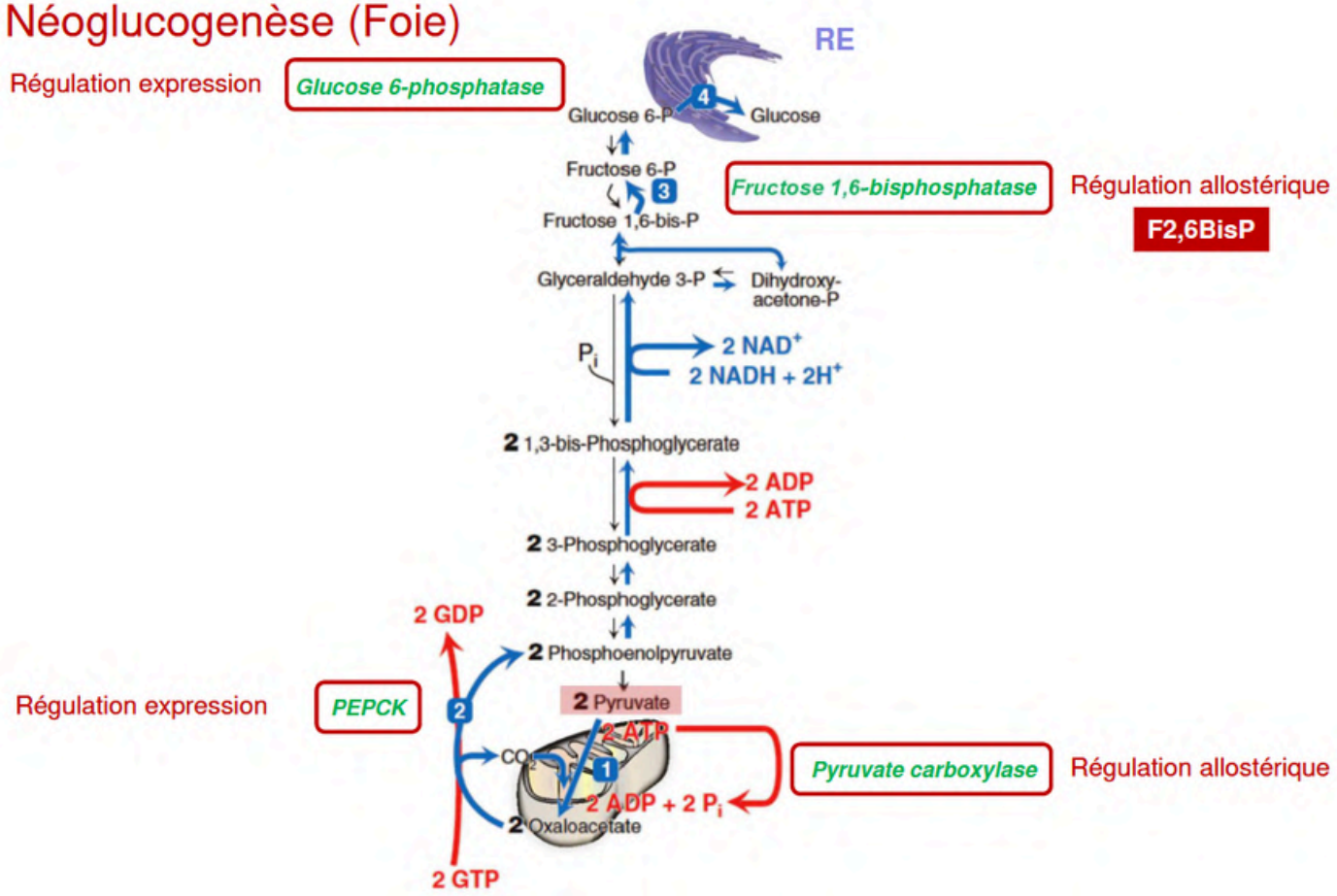
On retrouve ensuite une régulation de l'**expression** : l'**insuline** est capable de stimuler la **transcription du gène** codant la glucokinase, et donc d'augmenter son expression. Enfin, au niveau du muscle, l'**hexokinase** possède **une régulation allostérique** par le **G6P**. Si l'on se focalise spécifiquement sur la glycolyse, ce sont principalement **la PFK-1 et la pyruvate kinase** qui vont jouer un rôle important dans sa régulation.

On retrouve :

- **Une régulation allostérique de ces deux enzymes.**
- **Une régulation par le pH au niveau de la PFK-1.**
- **Une régulation covalente et une régulation de l'expression au niveau de la pyruvate kinase.**

Nous allons tout d'abord nous concentrer sur **la PFK-1**, dont le régulateur allostérique est **le fructose-2,6-bisphosphate (F2,6BP)**. Attention, il ne s'agit pas d'un jeu de mots ni d'un piège : il faut absolument faire la différence entre **le fructose-1,6-bisphosphate (F1,6BP)**, qui est un métabolite de la glycolyse, et **le fructose-2,6-bisphosphate (F2,6BP)**, qui **n'est pas un métabolite de cette voie**, mais qui constitue un puissant régulateur positif de la glycolyse. Nous allons voir son rôle plus en détail juste après.

3.2- Néoglucogenèse (Foie)



En parallèle de la glycolyse, on retrouve **la néoglucogenèse (NGG)**. Elle reprend les mêmes réactions que la glycolyse, **mais dans le sens inverse**. Cependant, vous vous souvenez que trois réactions de la glycolyse sont **irréversibles**. Il faut donc nécessairement faire intervenir trois autres enzymes pour contourner ces réactions. La glycolyse se déroule dans **le cytoplasme**, tandis que la néoglucogenèse fait intervenir **plusieurs compartiments cellulaires.**

Au niveau **hépatique**, nous avons vu que la **déphosphorylation** du G6P nécessite la **glucose-6-phosphatase**, présente au niveau du **réticulum endoplasmique (RE).** La première étape de contournement est catalysée par **la pyruvate carboxylase**, qui transforme **le pyruvate en oxaloacétate (OAA)**. Cette enzyme est présente dans la **mitochondrie**. L'OAA doit ensuite rejoindre **le cytoplasme** pour être pris en charge par une autre enzyme : **la PEPCK (phosphoénolpyruvate carboxykinase)**, qui permet de former du **phosphoénolpyruvate (PEP)**. À partir de cette étape, la voie peut remonter les réactions de la glycolyse. Ainsi, au niveau du foie, la néoglucogenèse fait intervenir **trois compartiments cellulaires :**

- **La mitochondrie, où intervient la pyruvate carboxylase.**
- **Le cytoplasme, où se déroulent la majorité des réactions.**
- **Le réticulum endoplasmique, où intervient la glucose-6-phosphatase.**

La néoglucogenèse fait donc intervenir **trois enzymes supplémentaires** pour **contourner** les réactions **irréversibles** de la glycolyse, ainsi qu'une réaction supplémentaire liée à la compartimentation cellulaire. Il s'agit d'une voie de synthèse, qui nécessite **un apport énergétique** important pour produire du glucose. À l'inverse, la glycolyse **permet de produire de l'énergie**. Les enzymes clés de la régulation de la néoglucogenèse sont **les quatre enzymes** qui interviennent au niveau des réactions **irréversibles** :

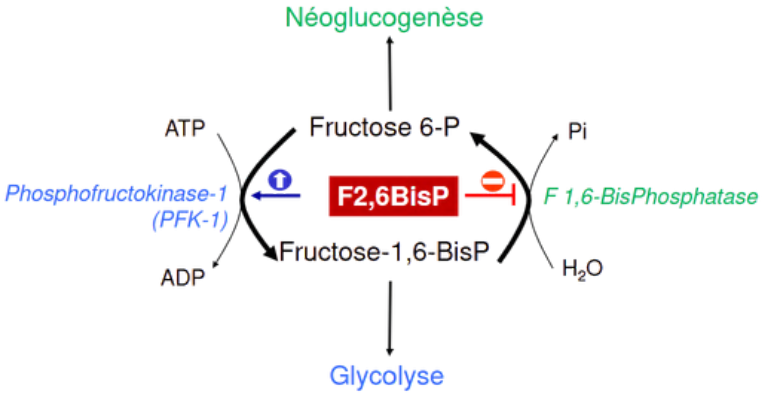
- **La fructose-1,6-bisphosphatase et la pyruvate carboxylase possèdent une régulation allostérique.**
- **La glucose-6-phosphatase et la PEPCK sont régulées au niveau de leur expression génique.**

Rôle du **fructose-2,6-bisphosphate** :

On retrouve ici le **fructose-2,6-bisphosphate (F2,6BP)**, qui, comme nous l'avons vu, n'**est pas directement synthétisé** au cours de la glycolyse. Il constitue un **régulateur** important de deux enzymes :

- **La PFK-1, au niveau de la glycolyse.**
- **La fructose-1,6-bisphosphatase, au niveau de la néoglucogenèse.**

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



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

On retrouve donc une nouvelle fois une contre-régulation entre la glycolyse et la néoglucogenèse, qui fonctionnent comme un interrupteur : lorsque l'une des voies est activée, l'autre est inhibée. Reprenons l'étape concernée **dans le sens de la glycolyse** : le **fructose-6-phosphate (F6P)** est transformé en **fructose-1,6-bisphosphate (F1,6BP)**. Cette réaction irréversible est catalysée par la phosphofructokinase-1 (PFK-1). Lorsque l'on se trouve **dans le sens de la néoglucogenèse**, c'est la **fructose-1,6-bisphosphatase** qui intervient. Elle permet de consommer du fructose-1,6-bisphosphate **pour produire** du **fructose-6-phosphate (F6P)**. Le régulateur allostérique de ces deux enzymes est **le fructose-2,6-bisphosphate (F2,6BP).** Il exerce :

- **Un effet positif sur la PFK-1, et stimule donc la glycolyse.**
- **Un effet négatif sur la fructose-1,6-bisphosphatase, et inhibe donc la néoglucogenèse.**

Nous montons ainsi encore d'un niveau dans la complexité de la régulation. Nous avons parlé de la PFK-1 : lorsqu'une enzyme porte le chiffre 1 dans son nom, cela signifie qu'il existe généralement d'autres isoformes ou enzymes apparentées. On retrouve ainsi une autre enzyme appelée **PFK-2**. La **PFK-2** **n'est pas une enzyme de la glycolyse**. Elle permet de produire **le fructose-2,6-bisphosphate**, qui constitue **un régulateur clé de la glycolyse et de la néoglucogenèse.**

La PFK-2 produit le F2,6BP à partir du F6P. Ainsi, lorsque la cellule se trouve dans une situation **favorable** à la glycolyse, le **F6P** peut être utilisé par la **PFK-2** pour produire du **F2,6BP**, en parallèle de son utilisation par la **PFK-1.** Mais la régulation présente encore un niveau de complexité supplémentaire : la protéine PFK-2 est une enzyme **bifonctionnelle**. Malgré son nom, elle possède deux activités enzymatiques :

- **Une activité kinase.**
- **Une activité phosphatase.**

En situation favorable à la glycolyse, c'est l'activité **kinase** qui est active. Elle permet alors de transformer le **F6P en F2,6BP**. Dans cette situation, l'enzyme est **déphosphorylée**.

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

Lorsque la protéine **bifonctionnelle** est **phosphorylée**, notamment sous l'effet du glucagon au niveau du foie, la PKA, activée en amont par l'AMPc, intervient pour **phosphoryler** cette enzyme.

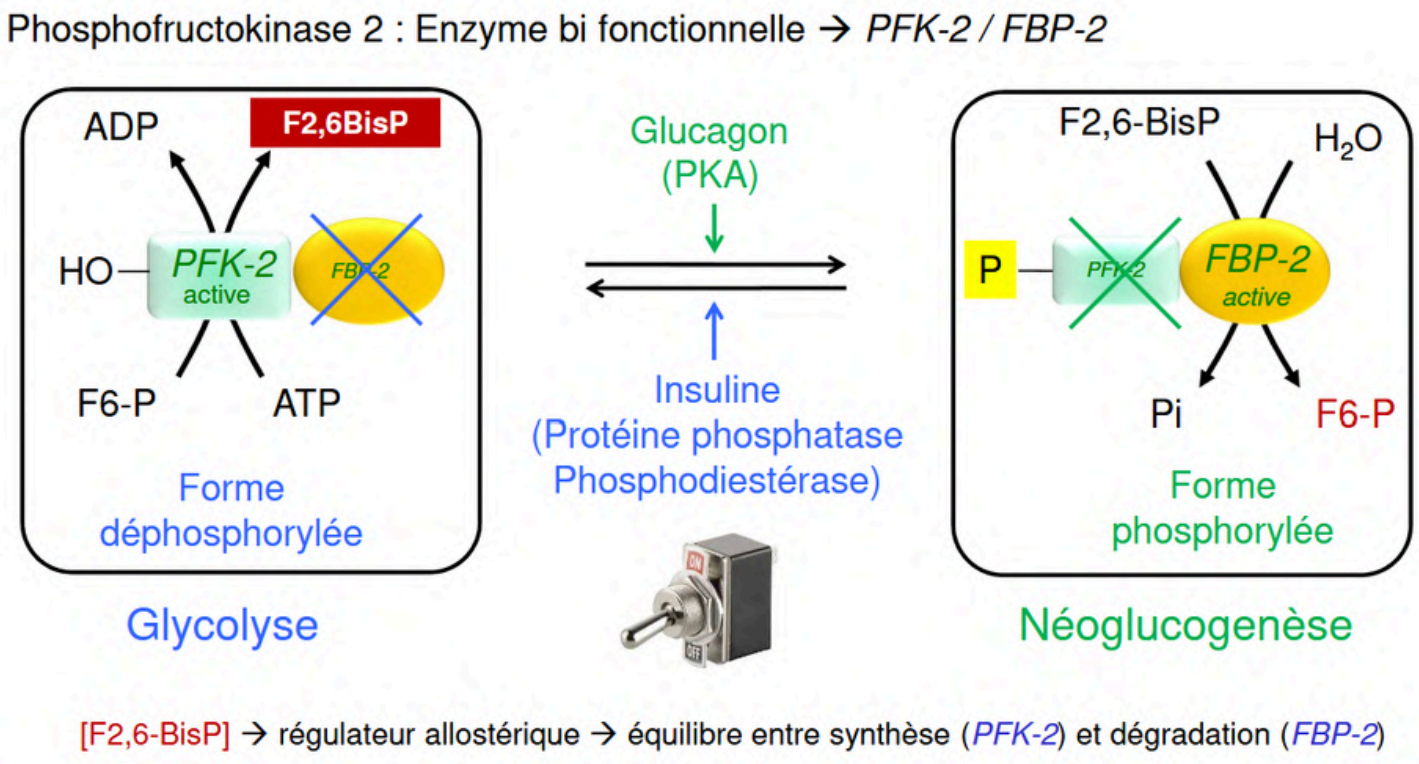
Lorsque la **PFK-2** est phosphorylée, son activité **kinase** est **inhibée** et son activité **phosphatase** est **activée**. C'est donc l'activité FBPase-2 qui prédomine. À ce moment-là, le **fructose-2,6-bisphosphate** est utilisé pour reformer du F6P. Cela permet de diminuer la concentration en **F2,6BP**, puisque l'objectif est de favoriser la néoglucogenèse.

À l'inverse, pour **déphosphoryler** cette enzyme bifonctionnelle, on retrouve le signal **insulinique**. Celui-ci active des **phosphatases** et stimule également la **phosphodiestérase**, qui permet de diminuer la concentration en AMPc.

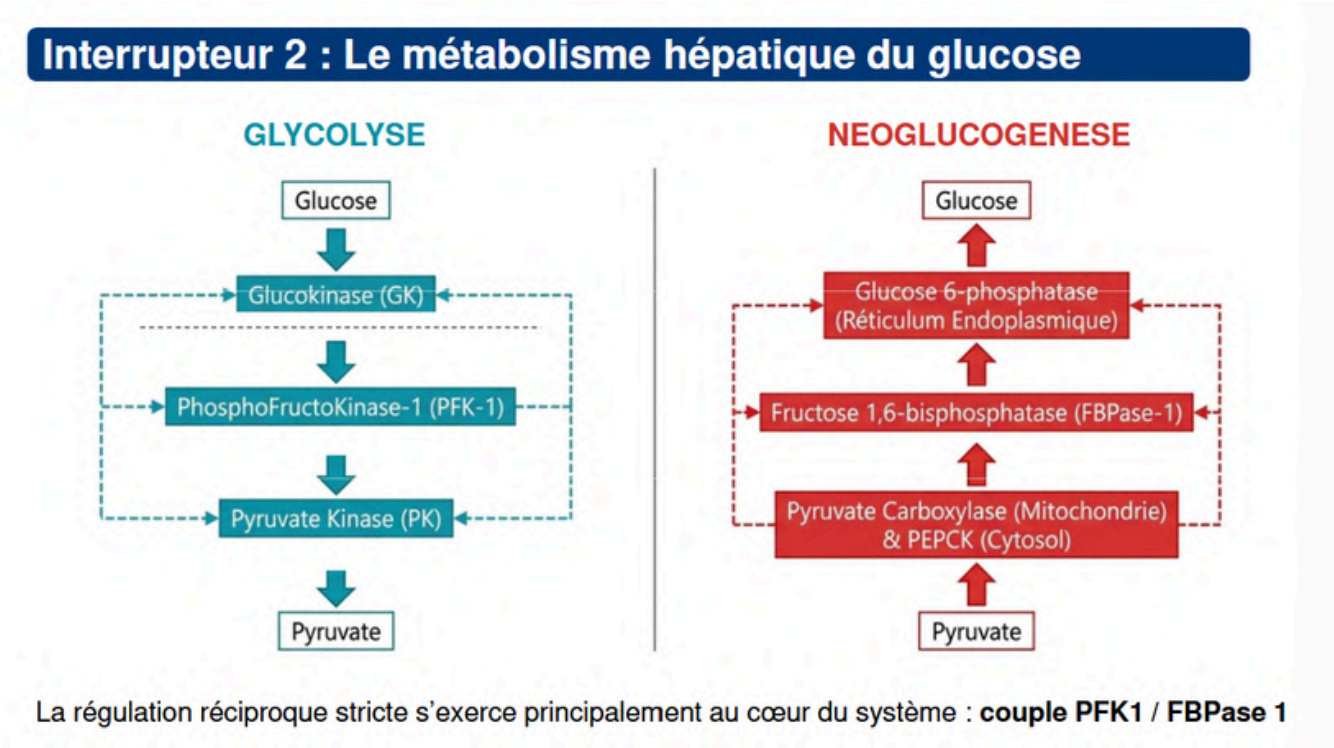
On retrouve donc une nouvelle fois une contre-régulation entre **l'insuline et le glucagon**, par l'intermédiaire d'une régulation **covalente** de la **PFK-2** :

- **Enzyme phosphorylée :** sous l'effet du glucagon, l'activité phosphatase (FBPase-2) prédomine. La concentration en F2,6BP diminue, ce qui favorise la néoglucogenèse.
- **Enzyme déphosphorylée :** sous l'effet de l'insuline, l'activité kinase (PFK-2) prédomine. La production de F2,6BP augmente, ce qui favorise la glycolyse.

Ce point de régulation est **spécifique du foie** et permet de réguler rapidement et de manière coordonnée la **glycolyse et la néoglucogenèse** au niveau **hépatique**.



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



La régulation réciproque stricte s'exerce principalement au cœur du système : **couple PFK1 / FBPase 1**

Ces différentes enzymes impliquées dans la glycolyse et la néoglucogenèse sont soumises à plusieurs points de régulation. Le couple **PFK-1 / fructose-1,6-bisphosphatase** joue notamment un rôle très important, grâce à l'action du **fructose-2,6-bisphosphate.**

Régulation hormonale : insuline et glucagon :

Reprenons les différents points de régulation en nous focalisant tout d'abord sur la régulation hormonale par l'insuline et le glucagon, au niveau du foie. Lorsque l'on est sous signal insulinique, l'objectif est d'utiliser le glucose pour constituer des réserves. L'insuline va donc **stimuler** la glycolyse et **inhiber** la néoglucogenèse.

Pour cela, elle favorise la production de **fructose-2,6-bisphosphate**, qui est un régulateur **allostérique**. Elle permet cette production en activant la **PFK-2** : vous vous souvenez que l'insuline entraîne sa **déphosphorylation**, ce qui active son activité kinase. **Le fructose-2,6-bisphosphate** produit va alors stimuler la **PFK-1** par régulation allostérique et favoriser ainsi la glycolyse.

À l'inverse, lorsque la concentration en **fructose-2,6-bisphosphate** diminue, cette stimulation de la **PFK-1** diminue également. La glycolyse est alors moins favorisée et la néoglucogenèse peut prédominer.

On retrouve également une régulation au niveau de **la pyruvate kinase (PK)** :

- **Le glucagon entraîne sa phosphorylation, ce qui l'inactive**
- **L'insuline entraîne sa déphosphorylation, ce qui l'active**

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

Il s'agit donc d'un point de régulation direct de l'activité enzymatique. À l'inverse, la régulation de la PFK-1 est **indirecte** : elle passe par la PFK-2 et la production de fructose-2,6-bisphosphate.

En plus de cette régulation de l'activité enzymatique, on retrouve une régulation **transcriptionnelle**. Comme nous l'avons vu précédemment, l'insuline est capable de réguler **positivement** l'expression du gène codant la glucokinase. Elle stimule également l'expression du gène codant la pyruvate kinase. **L'insuline régule donc positivement à la fois le flux entrant et le flux sortant de la glycolyse.**

En effet, stimuler l'entrée du glucose dans la voie sans favoriser sa sortie ne serait pas efficace : il faut que les deux étapes soient coordonnées. L'insuline agit donc à la fois sur **l'activité des enzymes** et sur **leur expression**. De la même manière, le glucagon régule principalement **l'expression des gènes codant la PEPCK** et **la glucose-6-phosphatase**. Puisqu'il favorise la néoglucogenèse, il permet de s'assurer que ces deux enzymes soient produites en quantité suffisante.

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 allostérique :

On retrouve ensuite une régulation allostérique, dont nous avons déjà parlé avec le fructose-2,6-bisphosphate. Une forte concentration en F2,6BP favorise la glycolyse en activant la **PFK-1.** À l'inverse, lorsque sa concentration diminue, cette stimulation est levée. De plus, une forte concentration en **F2,6BP inhibe** la fructose-1,6-bisphosphatase, ce qui freine la néoglucogenèse. On retrouve également une régulation en fonction de l'état énergétique de la cellule et de ses besoins :

- Une forte concentration en **AMP** indique un besoin énergétique. Elle favorise donc la glycolyse.
- Une forte concentration en **ATP** indique que les besoins énergétiques sont satisfaits et favorise la néoglucogenèse.

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

En effet, au niveau du foie, l'ATP n'est pas nécessairement utilisé pour répondre à un besoin de contraction musculaire : il peut notamment être utilisé pour fournir l'énergie nécessaire à la néoglucogenèse. Nous avons donc différents activateurs et inhibiteurs allostériques, qui viennent compléter la régulation hormonale par l'insuline et le glucagon, avec **le fructose-2,6-bisphosphate** comme régulateur clé.

Régulation par le pH :

Enfin, on retrouve un autre point de régulation au niveau de la PFK-1 : **le pH.**

Lorsque le **pH diminue**, cela traduit une situation **plus acide**. Cette acidification entraîne une **inhibition de la PFK-1**. Il s'agit d'un mécanisme de protection permettant de limiter la glycolyse. Cette situation peut notamment être rencontrée au niveau du muscle lors d'un effort intense, qui s'accompagne d'une production importante de lactate et d'une acidification du milieu. La **diminution du pH** va alors **inhiber la PFK-1 et freiner la glycolyse.**

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

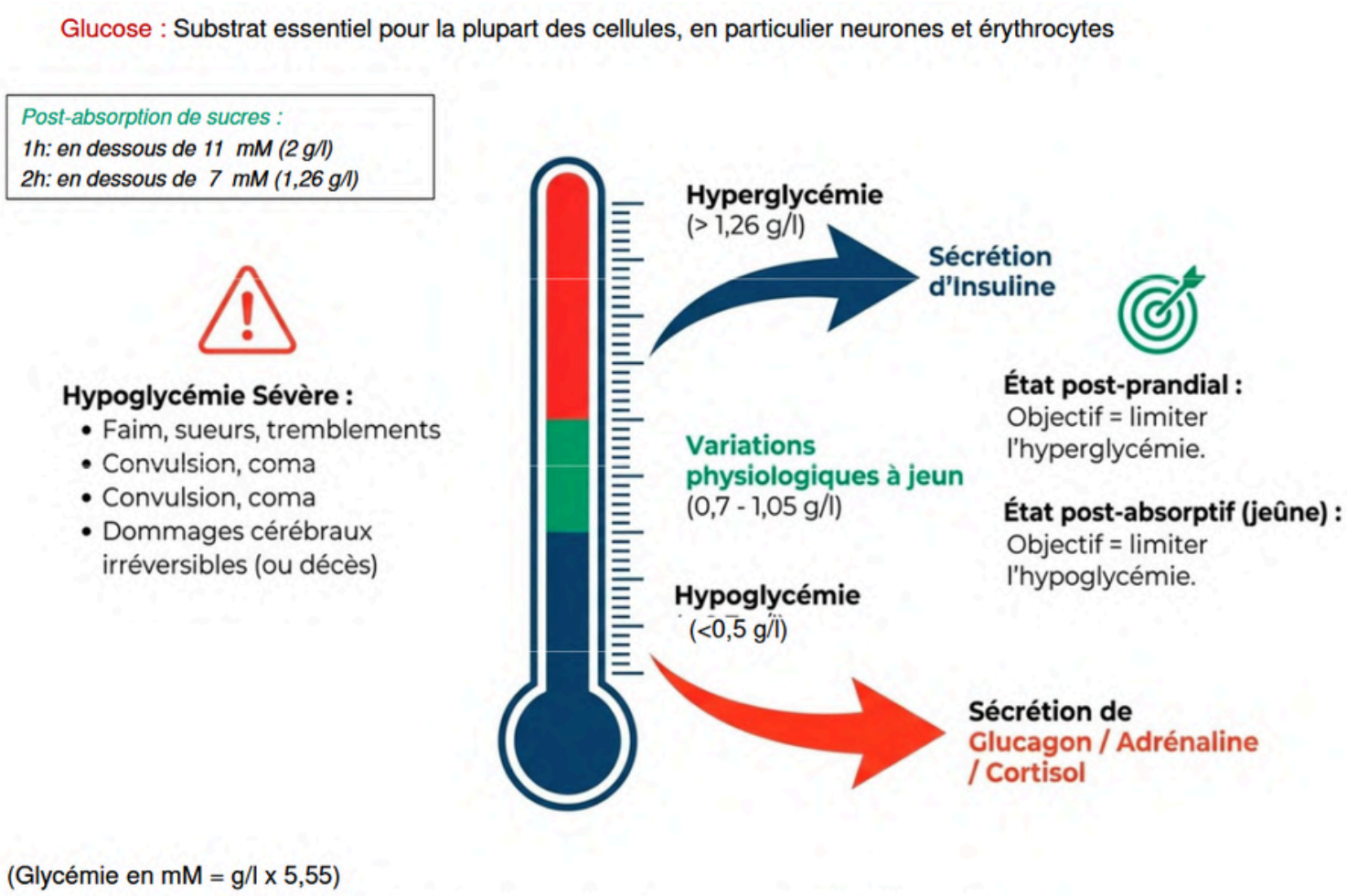
Régulation réciproque via PFK2 / F2,6-BisP (Foie)

Nous avons donc étudié la régulation de la synthèse et de la dégradation du glycogène, en nous intéressant aux enzymes clés et en comparant le foie et le muscle, qui poursuivent deux objectifs différents.

Nous avons ensuite abordé un autre point de régulation majeur, en nous focalisant sur le foie : la régulation de la glycolyse et de la néoglucogenèse, notamment grâce à la production de fructose-2,6-bisphosphate, qui constitue un régulateur allostérique clé de la PFK-1.

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

4- Homéostasie glucidique



L'objectif reste toujours le maintien d'une **homéostasie glucidique**, avec une concentration de glucose sanguin qui varie normalement entre **0,7 et 1,05 g/L**. Même lorsque l'on est à jeun, on souhaite éviter les situations extrêmes d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie.

Lorsque l'on parle de concentration en glucose dans le sang, il faut garder à l'esprit que les dosages **ne peuvent pas être réalisés à n'importe quel moment** de la journée et dans n'importe quelles conditions. Cette règle s'applique d'ailleurs à la plupart des dosages réalisés en biologie médicale.

Il est donc essentiel de connaître les conditions dans lesquelles le dosage doit être effectué : **après ou avant un repas, à jeun ou non, le matin ou le soir...** Les valeurs de référence peuvent également varier en fonction de différents critères, **comme le sexe, l'âge ou encore les facteurs de risque.** Tous ces éléments doivent être pris en compte lors de la réalisation et de l'**interprétation** d'un bilan biologique.

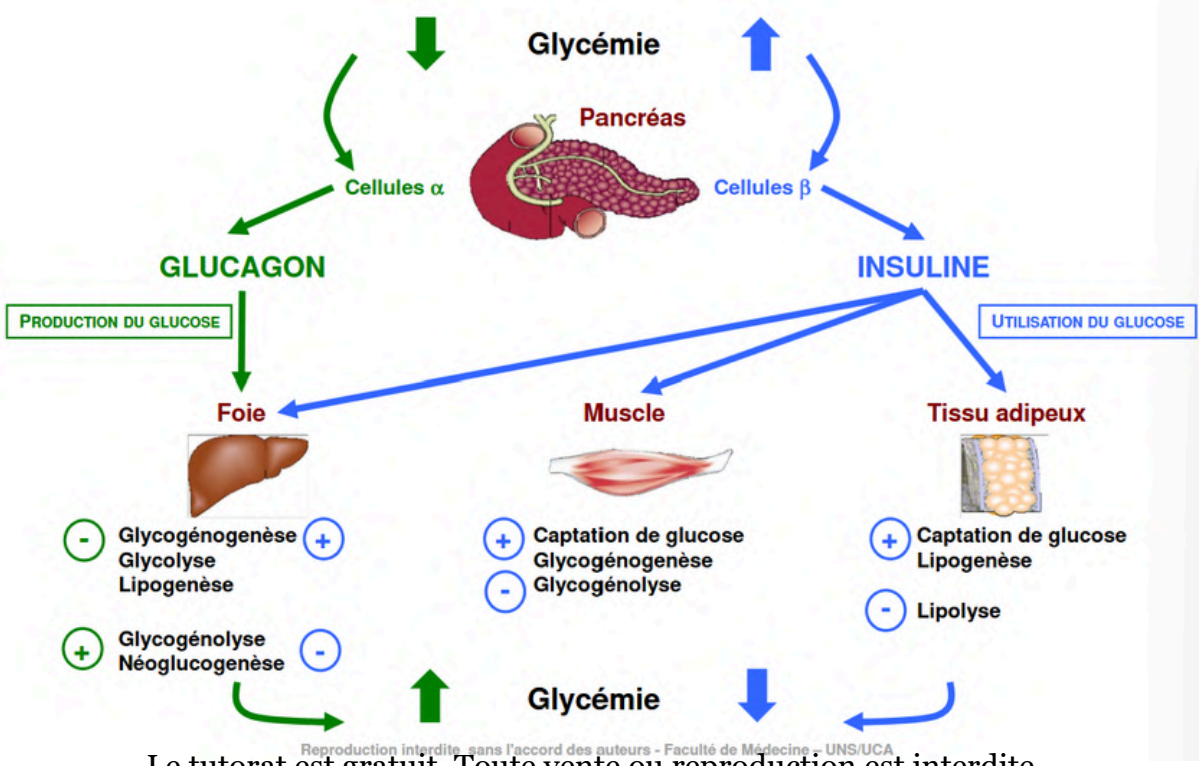
Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

Pour mesurer la concentration de glucose dans le sang à jeun, on considère généralement qu'il faut avoir respecté **au moins 8 heures de jeûne**. Dans ces conditions, la glycémie attendue se situe entre **0,7 et 1,05 g/L**. Si la concentration est **supérieure** à ces valeurs, il faut alors s'interroger et éventuellement réaliser **un nouveau dosage à distance**. En période **post-prandiale**, c'est-à-dire après un repas, les valeurs attendues sont différentes :

- Environ **1 heure après le repas**, la glycémie doit généralement rester **inférieure à 2 g/L.**
- **2 heures après le repas**, elle doit être **inférieure** à **1,26 g/L.**
- Une glycémie de **3 g/L**, par exemple, constitue donc une **valeur préoccupante**.

Lorsque l'on se trouve en situation d'**hypoglycémie**, notamment lorsque la glycémie devient inférieure à **0,5 g/L**, la situation devient préoccupante. On peut alors retrouver les différents signes de l'hypoglycémie : **sueurs, tremblements, confusion, pouvant évoluer jusqu'au coma** et entraîner des **lésions cérébrales importantes**. En cas d'hypoglycémie, la première action consiste à **re sucrer** le patient, avant même de chercher à comprendre précisément l'origine de cette hypoglycémie. L'objectif de l'organisme est donc de maintenir la glycémie dans les valeurs normales.

Lorsque la concentration en glucose **diminue**, notamment lorsque l'on s'éloigne des repas, cela induit un signal au niveau du **pancréas**. Les cellules **alpha** répondent à cette diminution de la glycémie en sécrétant du **glucagon** dans le sang. L'objectif principal du glucagon est simple : **produire du glucose**. C'est ce qu'il faut retenir pour cette année. Cette production permet de rétablir une glycémie normale, d'assurer un apport suffisant en glucose au cerveau et de permettre le fonctionnement normal du métabolisme. À l'inverse, lorsque la glycémie augmente trop après un repas, ce sont les cellules **bêta** du pancréas qui répondent en sécrétant de **l'insuline.**



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

Dédicaces (les dernières snif🥺)

Et voilà... C'était officiellement ma DERNIÈRE fiche !! 🥺
Je suis hyper émue en écrivant ces quelques mots, parce que sachez que j'ai été sincèrement honorée de pouvoir faire ce petit bout de chemin à vos côtés. Je suis d'autant plus heureuse d'avoir pu être votre tutrice de biochimie que c'était mon premier choix ! Cette expérience m'a permis, à ma petite échelle, de rendre à cette matière et cette année tout ce qu'elles m'ont apporté. J'espère sincèrement avoir pu vous aider à travers mes cours, vous accompagner dans cette aventure et, qui sait, vous avoir ne serait-ce qu'un tout petit peu fait aimer la biochimie !

Un immense merci à tous ceux qui m'ont envoyé des messages au fil du semestre. Vous n'imaginez pas à quel point ça me touche et à quel point vos petits mots me font plaisir. ❤️ Et sincèrement, si vous avez un jour l'occasion de faire partie du Tutorat, FONCEZ !!! C'est une expérience incroyable, qui permet de faire des rencontres inoubliables, de vivre des moments géniaux et surtout de donner un peu de soi pour aider les autres. C'était particulièrement important pour moi de contribuer, à mon échelle, à ce que chacun puisse avoir les mêmes chances de réussir, peu importe son parcours ou ses moyens.

Mais alors, qu'est-ce que je peux bien vous souhaiter pour cette fin de semestre ?

De la MOTIVATION et surtout de la CONFIANCE EN VOUS. Ces deux dernières semaines vont être intenses, parfois difficiles, remplies de doutes, de remises en question et sûrement de quelques moments où vous aurez envie de tout envoyer balader. Mais vous êtes LARGEMENT capables d'y arriver. Et je veux vraiment que vous sachiez une chose : j'ai confiance en chacun d'entre vous. Si j'ai réussi à arriver jusqu'ici, alors vous aussi, vous en êtes capables. Ne vous mettez pas vous-mêmes des barrières. Travaillez, accrochez-vous, ne lâchez rien : les petites vacances bien méritées arrivent bientôt !!

Et surtout, quelques petits rappels de votre tutrice préférée (je l'espère) :

- *MANGEZ des QCM (et je le dis haut et fort : FAITES LES ANNALES !!!).*
- *Dormez suffisamment, mangez correctement (la base quand même, je vous surveille 👀).*
- *Accordez-vous des moments avec votre famille, vos amis, prenez l'air, continuez à vivre en dehors des révisions.*
- *Et surtout, quand ça ne va pas, rappelez-vous POUR QUI et POURQUOI vous faites toutes ces études. Ça vaut parfois toute la motivation du monde.*

Et puis, le jour du concours, allez-y la tête haute et avec confiance. Même si vous avez l'impression d'avoir tout oublié, que vos connaissances se sont envolées et que c'est le trou noir complet... C'EST NORMAL !!! Je l'ai vécu, et croyez-moi, vous êtes loin d'être les seuls. Ne laissez surtout pas cette sensation vous faire perdre vos moyens. Faites-vous confiance, vous en savez bien plus que vous ne le pensez !

Alors voilà, l'heure est venue pour moi de tirer ma révérence... J'espère sincèrement vous revoir TOUS l'année prochaine, dans vos filières respectives !! Je vous envoie des tonnes de bonnes ondes, de courage et de force pour cette dernière ligne droite. Et je vous le dis : profitez aussi de cette période, parce que je vous jure qu'en P2, vous serez presque nostalgiques de tout ça (oui oui, même de la biochimie !!).
Et pour finir, je ne disparais pas complètement : je reste disponible sur Messenger si vous avez besoin d'un petit coup de boost, un coup de mou ou simplement envie de discuter.

Prenez soin de vous, soyez fiers du chemin parcouru et surtout, CROYEZ EN VOUS !!

Valactine 💗

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

Dédicaces (les dernières snif🥺)



















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