

Métabolisme énergétique ou oxydatif du glucose

- **Le glucose est un combustible de premier rang, immédiatement disponible.**
- **Métabolisme ancestral, cytoplasmique.**
- **Métabolisme ubiquitaire.**
-

le métabolisme du glucose est seul capable de donner de l'énergie en l'absence d'oxygène (**fermentation**).

- Certains tissus dépendent étroitement du métabolisme anaérobie du glucose (**Cerveau, Hématie**)

D'autres occasionnellement (**muscle strié** durant l'effort court et violent).

Le foie a un rôle central dans le métabolisme du glucose.

C'est le premier organe traversé.

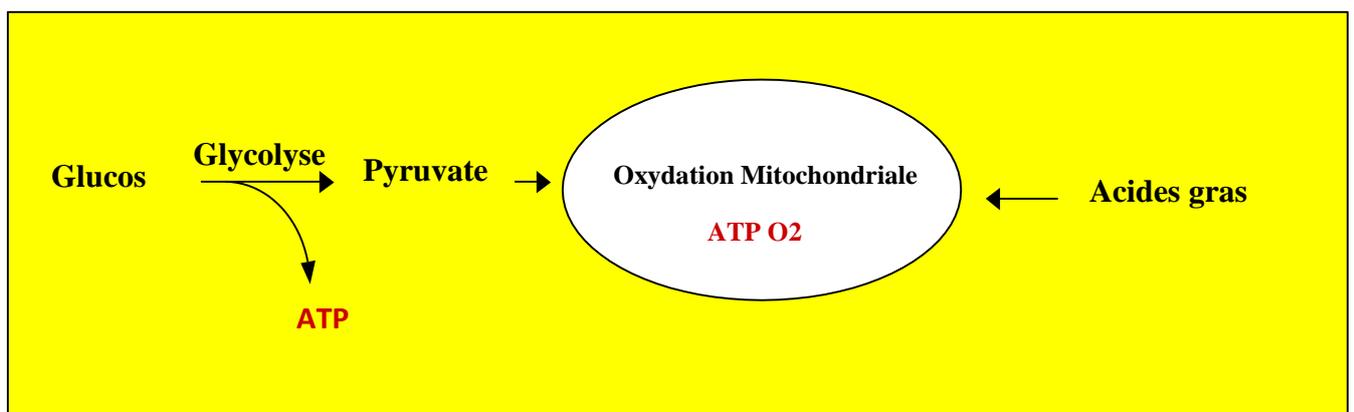
Il stocke le glucose en **glycogène**.

Il synthétise du glucose à partir des autres oses , et de précurseurs non glucidiques (**néoglucogenèse**).

C'est le seul organe (avec le rein) capable de libérer du glucose dans le sang (moteur de la **Glycémie**).

Glucose ———> Tous les tissus (cerveau : 50% de l'utilisation journalière). 200-300 g/jour

Acides gras ———> Muscle, foie (le cerveau n'oxyde pas d'acides gras)



ETAT NUTRITIONNEL ET METABOLISME DU GLUCOSE

AU COURS DU REPAS

Le foie:

- - oxyde le glucose pour produire de l'énergie qui lui est nécessaire.
- stocke le glucose en excès sous la forme de glycogène.
- transforme le glucose en excès en acides gras et glycérol formant des triglycérides relargués dans la circulation sanguine sous la forme de VLDL

EN PERIODE DE JEÛNE COURT

Diminution de la glycémie et de l'insulinémie; augmentation du glucagon sanguin

Le foie libère dans le sang:

- le glucose (glycogénolyse et néoglucogénèse)
- les corps cétoniques (cétogénèse)

Le tissu adipeux libère les triglycérides sous forme

- 1) d'acides gras que le foie utilise pour former des corps cétoniques;
- 2) du glycérol qui constitue un précurseur de la néoglucogénèse

EN PERIODE DE JEÛNE PROLONGE

Le muscle réduit sa consommation de corps cétoniques; le cerveau les utilise préférentiellement. La néoglucogénèse ralentit avec pour conséquence une épargne des protéines musculaires.

États relatifs à la glycémie

a).Etat postprandial

C'est l'état dans lequel se trouve l'organisme dans les heures qui suivent un repas. **Chez l'homme on parle d'état postprandial jusqu'à environ cinq heures après un repas.**

b).Etat absorptif

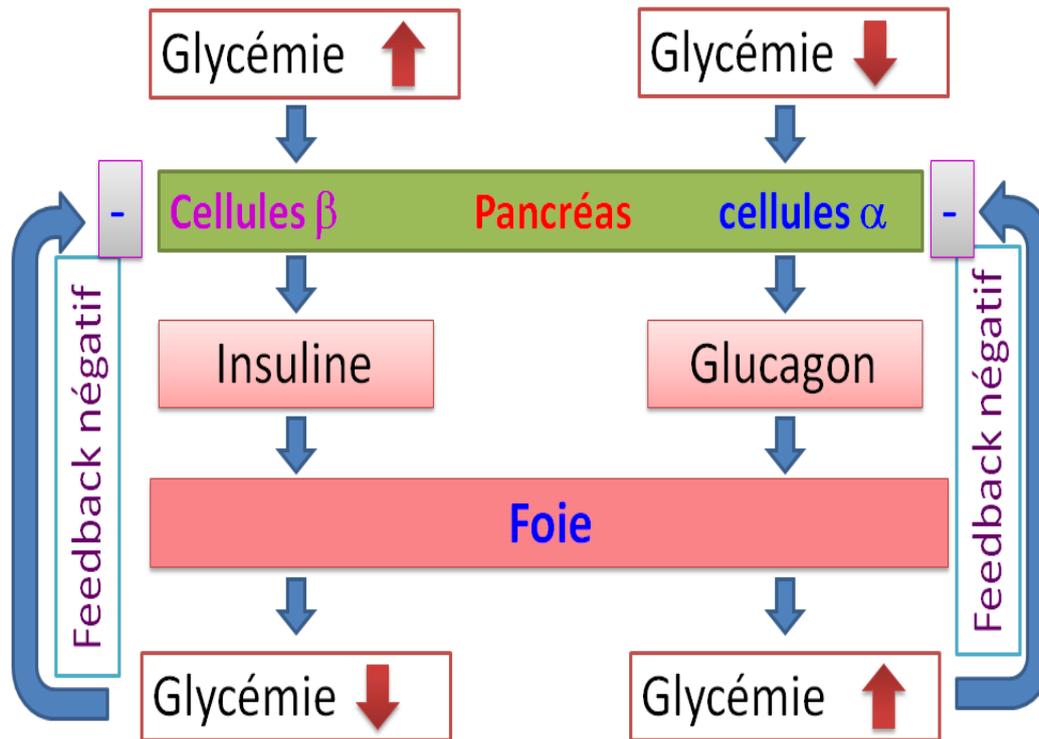
C'est l'état dans lequel se trouve l'organisme à distance du repas. **On le définit classiquement chez l'homme comme l'état après une nuit sans alimentation et avant le petit déjeuner.**

c).Etat de jeun

Le jeûne commence chez l'homme 12 à 18 heures après le dernier repas. A cet effet, maintenir un apport de glucose constant aux tissus dépendant de ce substrat et dont l'activité est continue (cerveau).

En période d'apport élevé : Stocker (glycogène hépatique, lipides)

En période de carence : Mobiliser (glycogénolyse), Produire de novo (gluconéogénèse), Epargner le glucose mobilisant des substrats de remplacement (lipolyse libérant des acides gras).



Equilibre homéostatique entre deux flux

Ex-flux hépatique

- Le foie stocke le glucose alimentaire sous forme de glycogène, et le libère selon les besoins (fonction glycogénique)
- Il peut transformer l'excès de glucose en lipides (néo-lipogenèse)
 - ✓ Influx périphérique (muscle strié, cerveau).
- Le muscle stocke le glucose en glycogène. Il ne l'utilise que pour ses besoins énergétiques
Cependant, la régulation de la glycémie est assurée par deux systèmes hormonaux :
 - Hyperglycémiant (glucagon, adrénaline, cortisol)
 - Hypoglycémiant (insuline)

Alors que le transport transmembranaire des oses est sous trois aspects physiologiques. Ce sont des transports passifs facilités:

- Co-transport avec le Na⁺
- Simple échange
- Transport activé par l'insuline

A. Co transport avec le Na⁺

Il est caractérisé par :

- Ses propriétés «enzymatiques»:

---Spécifique pour le **galactose** et **glucose**

---Couplé avec l'ATPase Na⁺/K⁺ dépendante

Il est localisé dans les bordures en brosse :

---Entérocyte de l'**intestin** grêle

---Cellule du tube contourné proximal du **rein**

B. Simple échange. Il est caractérisé par ses propriétés «enzymatiques» :

---Accepte les **aldohexoses** (pas le fructose)

---Inhibé par la **phlorétine** et la **cytochalasine B**

---Localisé dans les membranes plasmiques de la plupart des organe (en particulier baso-latérale) :

muscles, hématies, tissus adipeux, cerveau, foie, pancréas, rein, intestin, etc.

C. Transport activé par l'insuline:

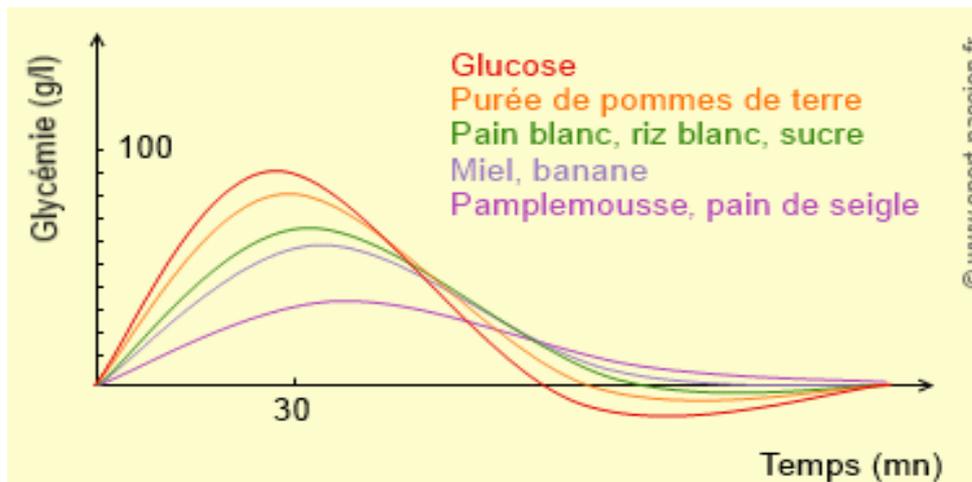
---L'insuline active l'entrée du glucose dans l'**adipocyte** et la **fibre musculaire** squelettique.

---C'est la V_{MAX} (capacité) qui est augmentée.

---Il y a **translocation** de transporteurs du RE à la membrane plasmique.

---Semblable au transport d'eau dans le rein (ADH), et la sécrétion d'HCl gastrique (histamine).

La glycémie est régulée par l'insuline, le glucagon, l'adrénaline, le cortisol (en période de stress), et l'hormone de croissance.



Transport cellulaire du glucose

Le transport du glucose par diffusion facilitée est une étape limitante du métabolisme cellulaire. Les isoformes de transporteurs ont des affinités variables pour le glucose et l'expression de ces isoformes a une certaine spécificité tissulaire. En effet on trouve des isoformes ubiquitaire (GLUT 1 et 3), c'est-à-dire présentent dans tous les tissus, et des isoformes spécifiques (GLUT 2 et 4) :

---GLUT 1: globule rouge et neurones, ubiquitaire; forte affinité (Glc; Gal)

---GLUT 2 : foie, pancréas (cellules β des îlots de Langerhans,), intestin, rein; faible affinité (Glc; Gal; Fru)

---GLUT 3: cerveau (neurones); forte affinité (Glc; Gal).

- GLUT 4: adipocyte, muscle strié. Forte affinité (Glc); insulino-sensible
- GLUT 5: intestin (tube proximal) et spermatozoïdes; faible affinité (fructose).

Le transport transmembranaire du glucose est assuré par :

- Transporteurs de glucose Glut

C'est une famille de transporteurs présents sur toutes les cellules de l'organisme

- Glut 1 à 4 : transporteurs de glucose de la membrane plasmique,
- Glut 5 : transporteur de fructose,

Processus de diffusion facilitée du glucose seul s'effectue selon le gradient de concentration.

Au niveau de la bordure en brosse dirigée vers la lumière intestinale, le glucose rentre dans la cellule par un **transporteur symport glucose-sodium**. Au pôle basal il sera ensuite pris en charge par un **transporteur uniport** afin de passer dans la circulation sanguine. Le sodium quant-à lui ressortira de la cellule par une **pompe sodium-potassium** (Na-K ATPase).

Régulation insuline/ glucagon

1. Taux d'insuline / Taux de glucagon

L'insuline et le glucagon sont des hormones produites par le pancréas (deuxième organe le plus volumineux de l'organisme) et fonctionnent en complémentarité, ainsi, la concentration sanguine en glucose détermine le taux d'insuline et de glucagon.

2. Insuline et glycémie : les mécanismes de stockage

Lorsqu'il y a un apport alimentaire de glucose, le **taux d'insuline** dans le sang est élevé, le corps passe **en mode stockage**. L'insuline en tant que molécule de signalisation de la présence d'aliments dans le tube digestif peut être assimilée à une hormone de l'abondance, signalant le surplus énergétique de glucose et enclenchant la **mise en réserve de l'énergie**. Les sucres en excès sont soit utilisés immédiatement (cas d'un effort physique), soit stockés.

Le type de stockage dépend de l'intensité du pic d'insuline sécrétée :

a. **Si la glycémie augmente doucement**, l'insuline est sécrétée en quantité modérée.

Les glucides restent disponibles plus longtemps dans le sang et sont alors essentiellement stockés sous forme de glycogène dans les muscles et le foie (glycogénogenèse).

Si les besoins d'énergie sont faibles, il s'effectue une mise en réserve du glucose : le stockage se fait sous forme de **glycogène** dans les muscles et dans le foie (la **glycogénogenèse**) ou sous forme de triglycérides (graisses) dans les cellules adipeuses.

b. Si la glycémie augmente fortement, le pancréas libère une quantité importante voir excessive d'insuline Les glucides sont alors stockés principalement sous forme d'acides gras, les **triglycérides (graisses)** dans les cellules adipeuses.

Dans cette situation d'abondance alimentaire, après les repas, l'insuline bloque la production de glucose par le foie. L'insuline en excès et le taux élevé de glucose sanguin inhibe la capacité des hormones à pénétrer dans les cellules et à y remplir leur rôle.

L'abondance, dans notre alimentation, des apports en glucides (ou hydrates de carbones) et particulièrement de sucres inhibe beaucoup l'activité hormonale (glucagon, cortisol, adrénaline-noradrénaline, œstrogènes).

3. La constance de la glycémie (concentration sanguine en glucose) est assurée par les « sucres lents », plus précisément par ceux dont le temps de vidange gastrique est long et dont la digestion intestinale est lente.

Par la mise en stock du glucose alimentaire et l'arrêt de la production de glucose par le foie, la glycémie baisse à distance des repas. La sécrétion de l'insuline diminue et le glucagon est secrété par les îlots pancréatiques, les parois de l'estomac et du duodénum.

4. Le Cortisol est une hormone stéroïde hyperglycémiant. Le cycle de sécrétion du cortisol atteint un pic le matin (favorise le réveil) pour diminuer lentement au cours de la journée. **Des jets de cortisol sont provoqués en complément de la sécrétion d'adrénaline face à un stress, après un effort physique intense ou en cas de jeûne prolongé.**

Le cortisol favorise la production de glucose à partir de substrats non glucidiques, des acides aminés et de l'oxydation des acides gras via la formation de corps cétoniques, pour maintenir une glycémie constante dans le sang.

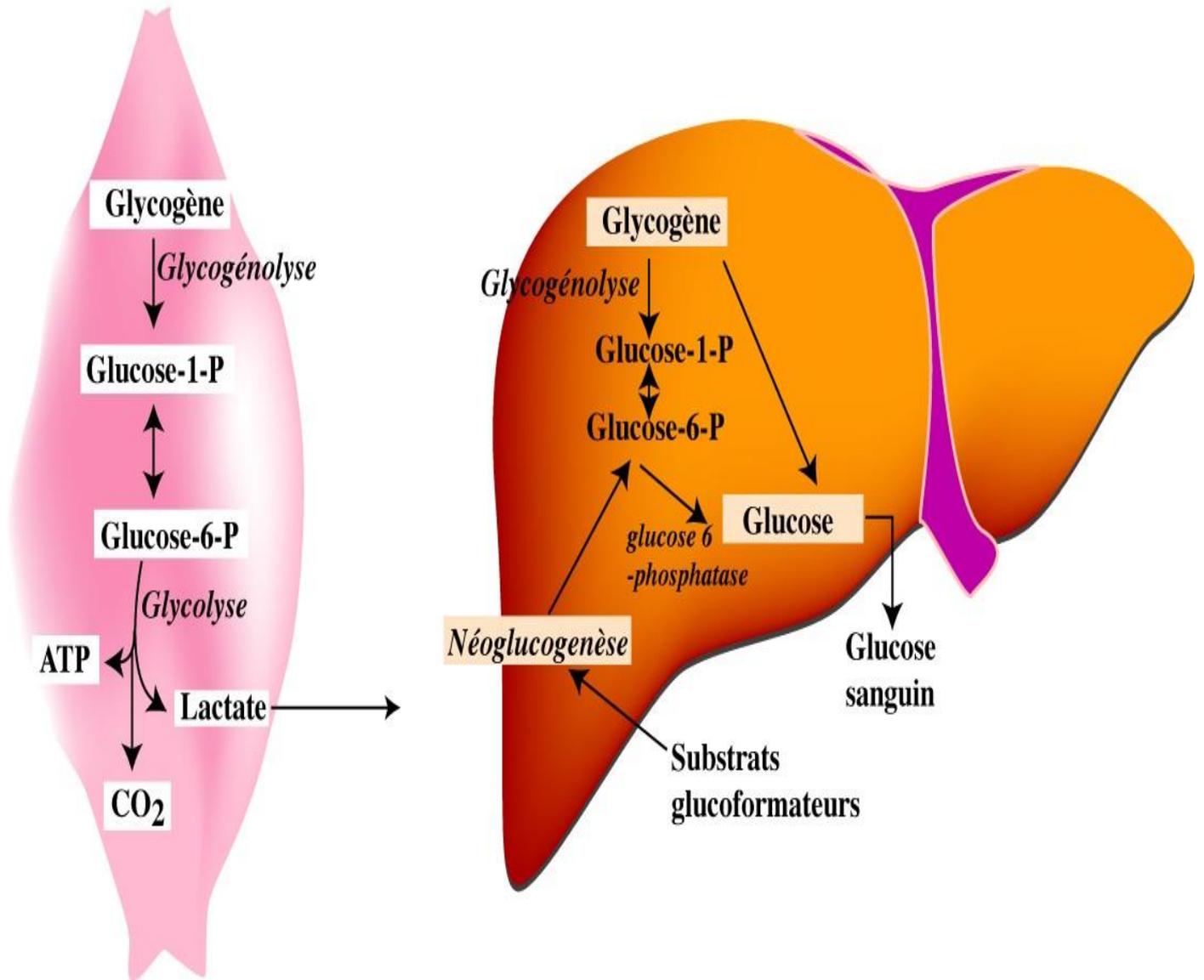
De cette façon le cortisol contribue à reconstituer les réserves hépatiques de sucre utilisées initialement **dans la première réaction au stress sous l'effet de l'adrénaline.**

Le cortisol **affaiblit les défenses immunitaires** de l'organisme en détruisant les tissus lymphoïdes indispensables dans la lutte contre les agents pathogènes. Cette action se traduit au niveau sanguin par une baisse des globules blancs éosinophiles.

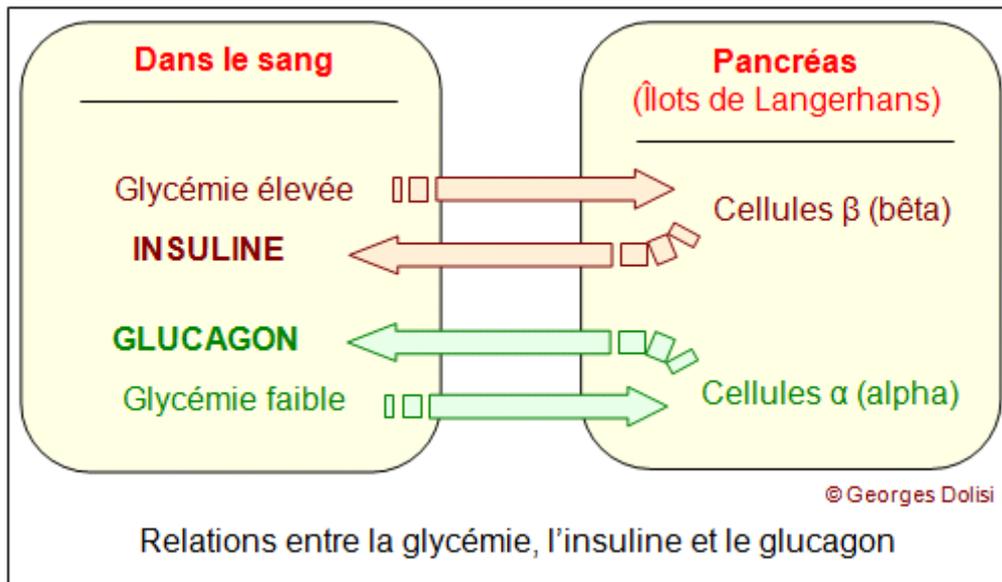
Dans le stress chronique, la sécrétion prolongée du cortisol et des corticoïdes en général provoque un **épuisement progressif des glandes corticosurrénales.**

MUSCLE

FOIE



Utilisation du glycogène hépatique et musculaire

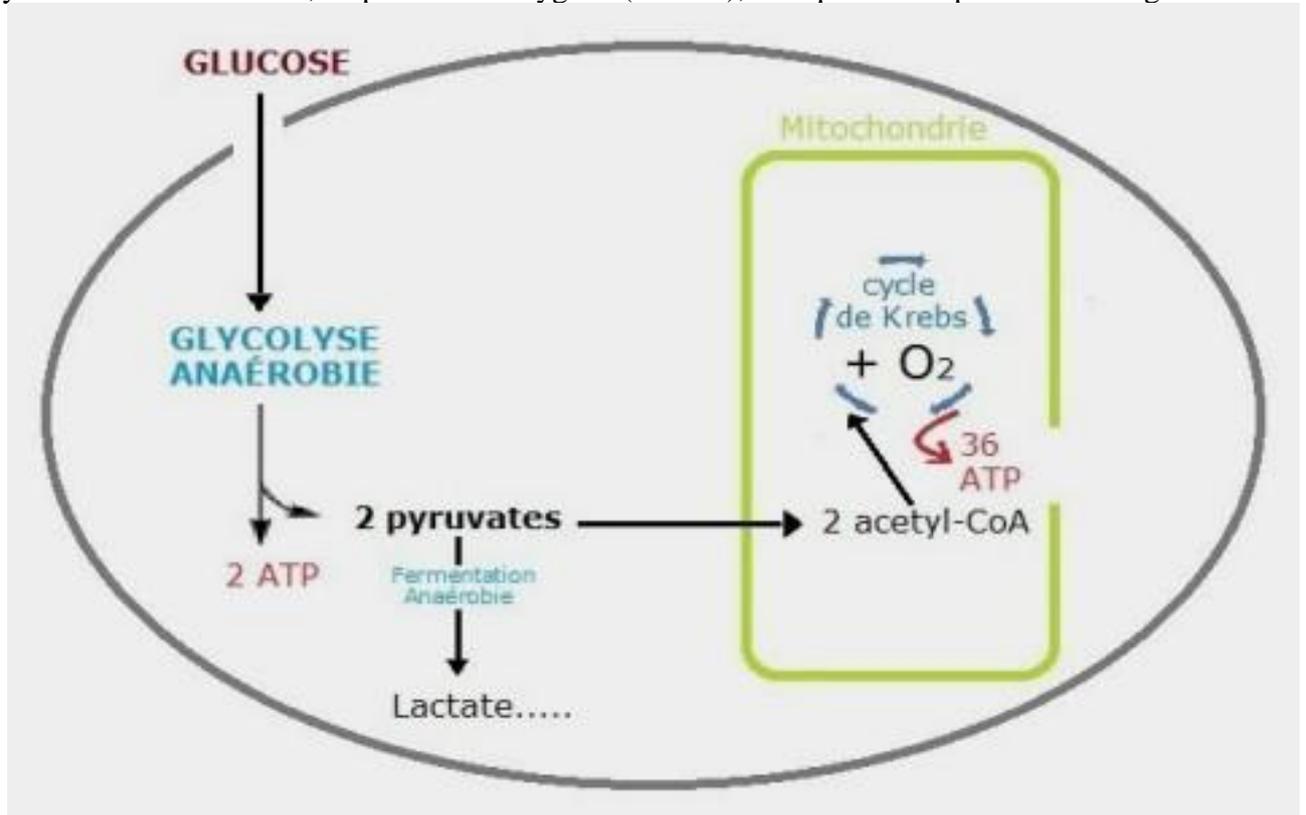


Premier bilan

Le jeûn

La cellule utilise le glucose de l'alimentation pour produire des molécules énergétiques, l'ATP, essentiellement dans la chaîne respiratoire, en présence d'oxygène.

Le glucose est dans un premier temps transformé par la glycolyse, qui est une voie métabolique anaérobie. Elle conduit en la production de Pyruvate en produisant une faible quantité d'énergie (2 ATP). Le pyruvate pourra, soit être métabolisé dans une fermentation anaérobie pour produire du lactate ou pénétrer à l'intérieur de la mitochondrie et être transformé en une autre molécule, l'acetyl-CoA qui pourra être intégré au cycle de Krebs et fournir, en présence d'oxygène (aérobie), une quantité importante d'énergie : 36 ATP.

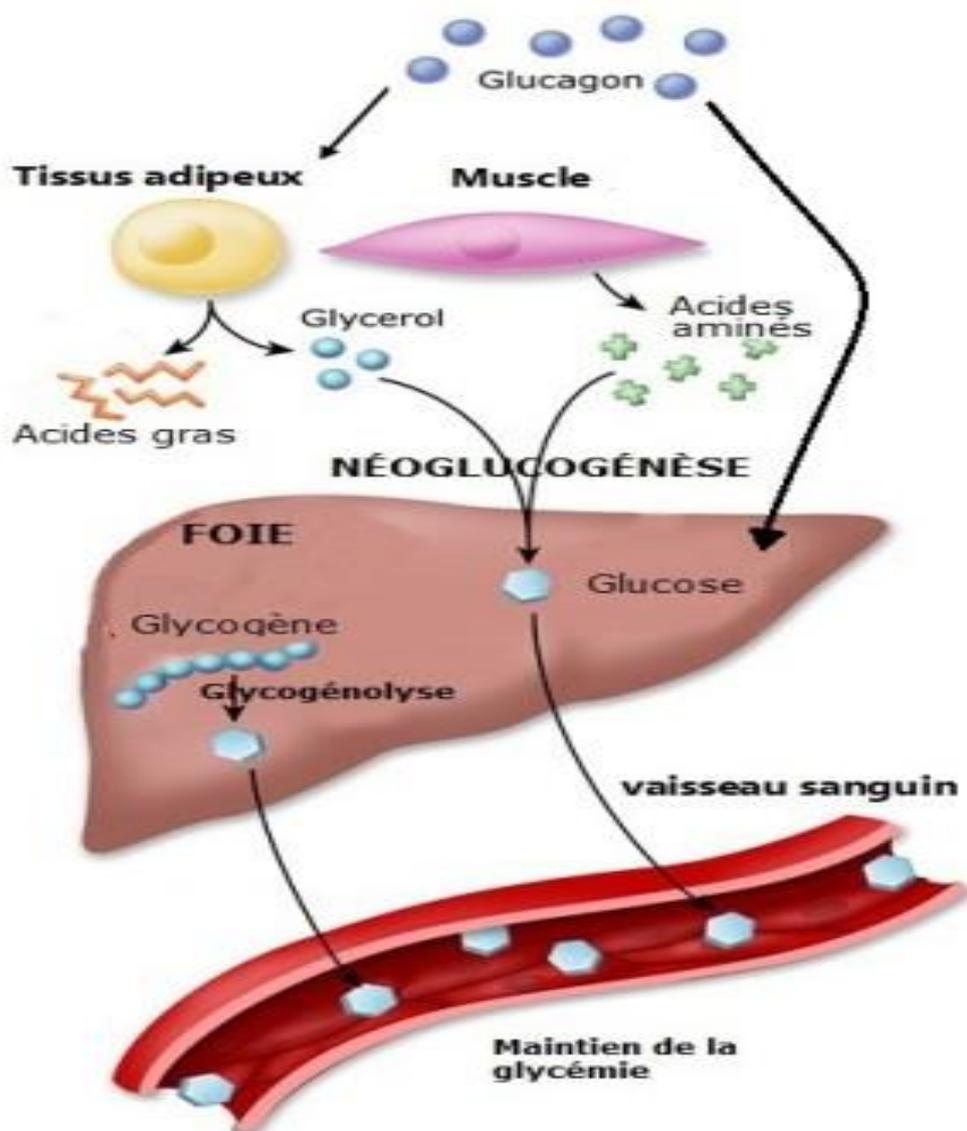


En l'absence d'oxygène, l'acetyl-CoA ne pourra pas intégrer le cycle de krebs et le pyruvate sera dégradé par fermentation.

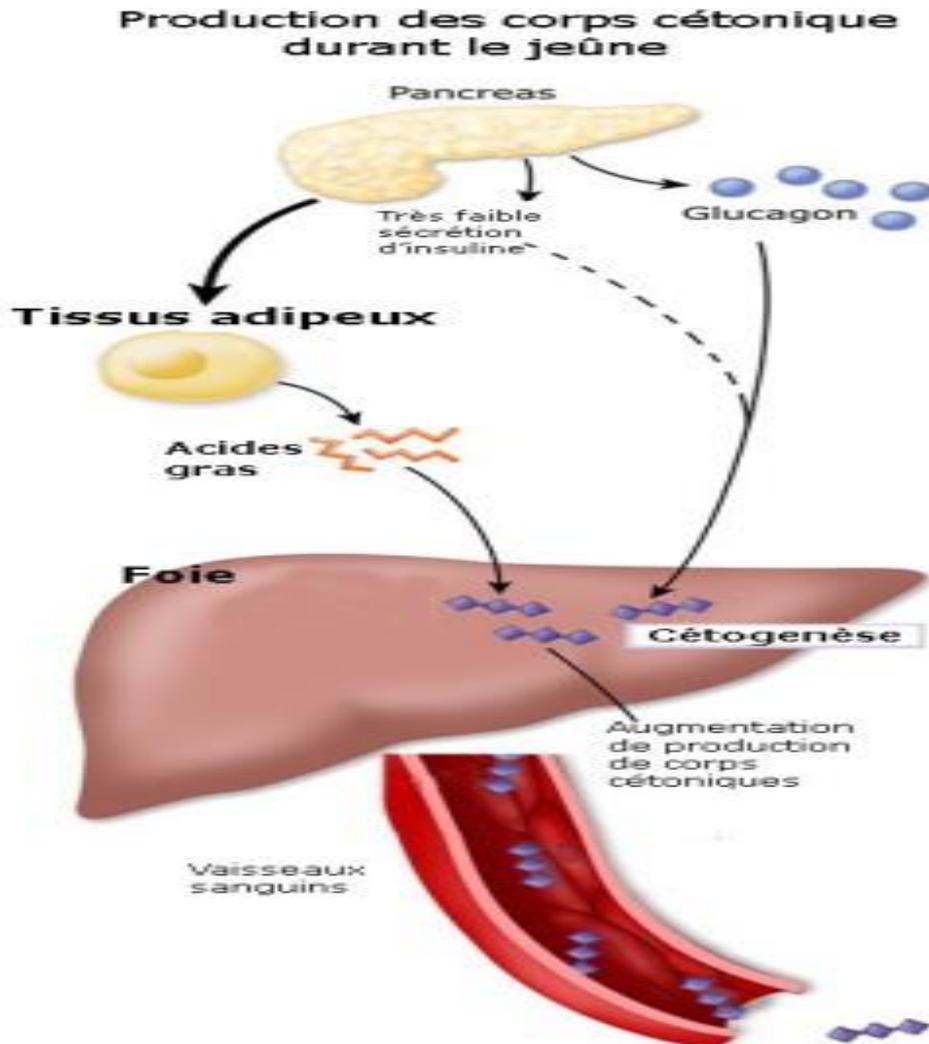
C'est ce qui se passe dans les muscles lors d'efforts très violents où la consommation de glucose sera très importante car l'énergie fournie par voie anaérobie est très faible par rapport à la voie aérobie. A cet effet, l'acide lactique va s'accumuler et devra être éliminé rapidement pour permettre à la cellule musculaire de refonctionner correctement.

Que se passe t-il en l'absence d'alimentation?

Cela permet la production des corps cétoniques qui dérivent des acides gras des tissus adipeux et deviennent les sources principales d'énergie ce qui permet l'épargne musculaire.



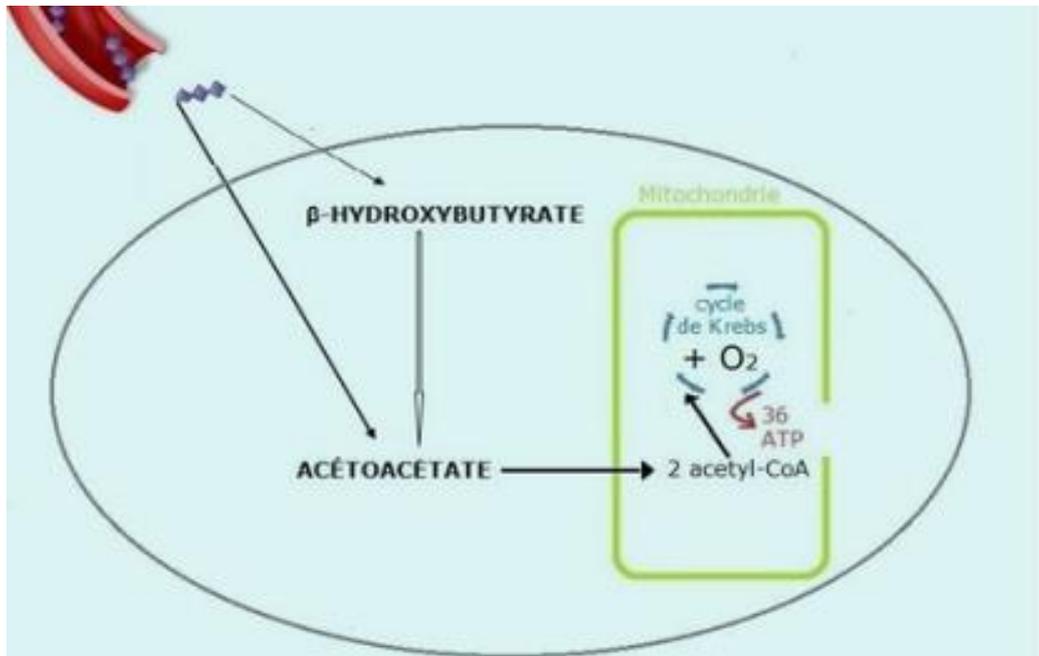
L'organisme, à cet effet, va utiliser ses réserves en acides gras du tissu adipeux, et les transformer dans le foie en corps cétoniques, selon le processus de **la cétogenèse**. Trois molécules vont être synthétisées: le β -hydroxybutyrate (en majorité), l'acétoacétate puis l'acétone (volatil il sera éliminé par les poumons si il est en excès).



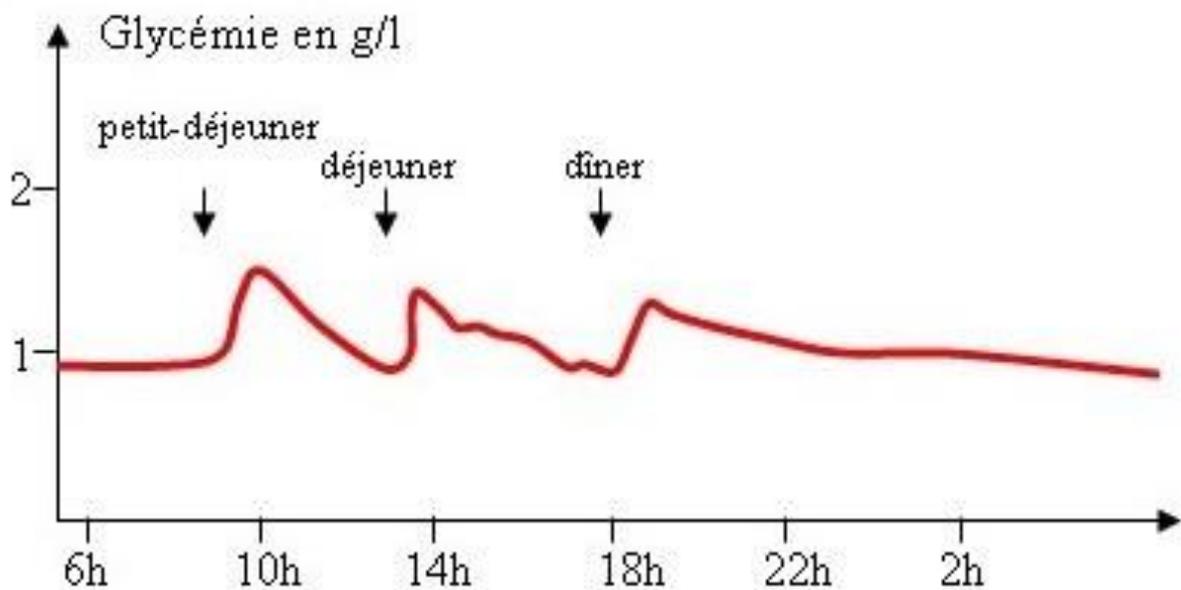
Le cerveau et les muscles sont très avides des corps cétoniques car leur utilisation énergétique est plus rapide que celle du glucose. En effet les corps cétoniques shuntent la glycolyse cytoplasmique et entrent très rapidement dans la mitochondrie pour être transformé en acetyl-CoA et intégrer le cycle de Krebs.

Dans la cellule musculaire, les corps cétoniques fonctionnant exclusivement en aérobose, ne sont pas dégradés en lactate, même lors d'efforts violents. Le muscle sera plus efficace et récupèrera plus rapidement.

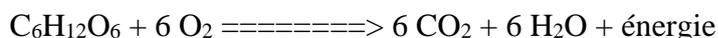
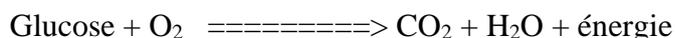
L'utilisation des corps cétoniques est tout aussi efficace : une molécule d'acétoacétate (avec 4 atomes de carbones) va donner 2 molécules d'acétyl-CoA comme le glucose (avec 6 atomes de carbones).



Glycémie au cours d'une journée chez une personne en bonne santé



Le glucose est puisé dans le sang par toutes les cellules de l'organisme et est utilisé comme source d'énergie (c'est la **respiration cellulaire**).



Le foie est le principal organe agissant directement sur la glycémie

L'adrénaline, majoritairement sécrétée par le système nerveux central

La **somatostatine**, aussi appelée **GHIH** (de l'anglais Growth Hormone-Inhibiting Hormone) ou **SRIF** (de l'anglais Somatotropin Release-Inhibiting Factor), est une hormone protéique inhibitrice de l'hormone de croissance.

Rôle du rein

Hormis sa fonction néo-glucoformatrice, le rein peut excréter le glucose du sang si sa concentration circulante est très élevée (diabète sucré), ce qui ne se produit pas chez un sujet sain;

Rôle du système nerveux

Parallèlement à cette régulation que l'on peut qualifier de métabolique, d'autres hormones peuvent intervenir dans la régulation de la glycémie: l'adrénaline, le cortisol et l'hormone de croissance

Action du cortisol :

Le cortisol est une hormone stéroïde hyperglycémiant, qui agit en cas de jeûne prolongé (lors de la néoglucogénèse). Elle est lipophile, synthétisée par la corticosurrénale.

Pendant le jeûne sa sécrétion augmente. Il agit sur le métabolisme glucidique en favorisant, dans un premier temps, la glycogénèse puis la néoglucogénèse. Il agit ensuite sur la stimulation de la lipolyse.

Enfin, le jeûne augmente la concentration sanguine en Sérotonine, l' "hormone du bonheur" qui tout comme les catécholamines, elle joue un double rôle d'hormone et de neurotransmetteur du système nerveux central.

Par contre, durant le jeûne, d'autres molécules vont avoir une concentration plasmatique fortement diminuée: le glucose, l'insuline, l'Insuline Growth factor 1 (IGF-1), le cholestérol, les triglycérides.

Grâce à la cétogénèse, le jeûne est un processus "d'adaptation métabolique mobilisant les réserves d'énergie provenant du tissu adipeux et préservant les protéines viscérales et musculaires".

➤ L'**insuline** est l'**hormone de la phase alimentaire**, dans le sens où elle sera responsable de la régulation de l'augmentation importante de la glycémie qui suit un repas. Cette diminution de la glycémie est la

conséquence de la mise en stock du glucose au niveau du foie sous forme de glycogène, on parle de **glycogénogenèse**. L'hyperglycémie sera redevenue normale au bout de 3 heures après la fin du repas.

➤ Le **glucagon** est l'**hormone du jeûne**, dans le sens où elle sera responsable de la régulation de la diminution progressive de la glycémie entre deux repas due à la consommation des organes. Cette stabilisation de la glycémie est la conséquence d'une libération de glucose par le foie, on parle de **glycogénolyse**. On note que le glucagon n'est pas le seul à avoir une action hyperglycémiant, en effet comme dit précédemment il agira principalement au niveau du foie et les catécholamines (adrénaline) agiront principalement au niveau des muscles.

Il est important de faire la remarque qu'après un repas la diminution de la glycémie entraînée par l'insuline est trop importante (inférieure à la valeur normale). Ceci peut être expliqué par le fait qu'il existe un temps de latence entre la détection de la variation de la glycémie et les sécrétions hormonales responsable de la stabilisation de la glycémie. De cette manière la sécrétion de glucagon arrive avec un temps de latence après la détection de la diminution de la glycémie, l'insuline continuant son action hypoglycémiant.