

# METABOLISME DES GLUCIDES

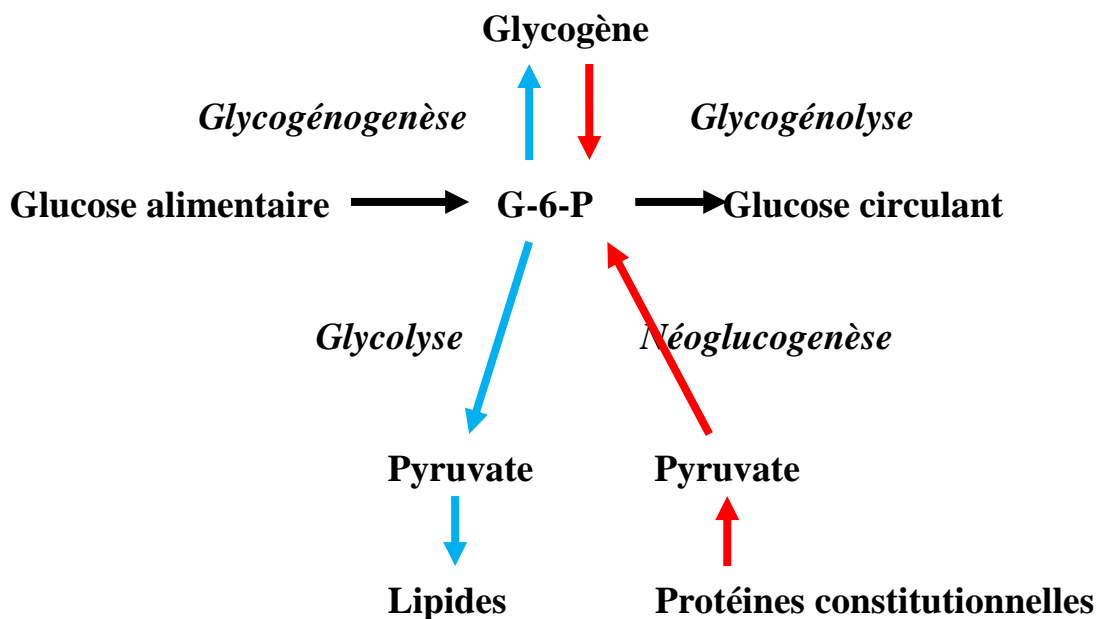
## Du sucre en général et des glucides en particulier

### Digestion et absorption des glucides

#### LE LOGICIEL HEPATIQUE

Le foie es la plaque tournante du métabolisme énergétique glucidique, d'un côté en captant tous les glucides absorbés par l'intestin et transitant par la veine porte, d'un autre côté en gérant par le biais des hormones pancréatiques (insuline, glucagon), et des catécholamines surrénaliennes (adrénaline et noradrénaline), les flux des différentes voies métaboliques (glycolyse, glycogénogenèse, glycogénolyse, néoglucogenèse) afin d'assurer la stabilité de la glycémie.

Le Glucose 6 Phosphate (G-6-P) se trouve au carrefour du métabolisme hépatique des hydrates de carbone.



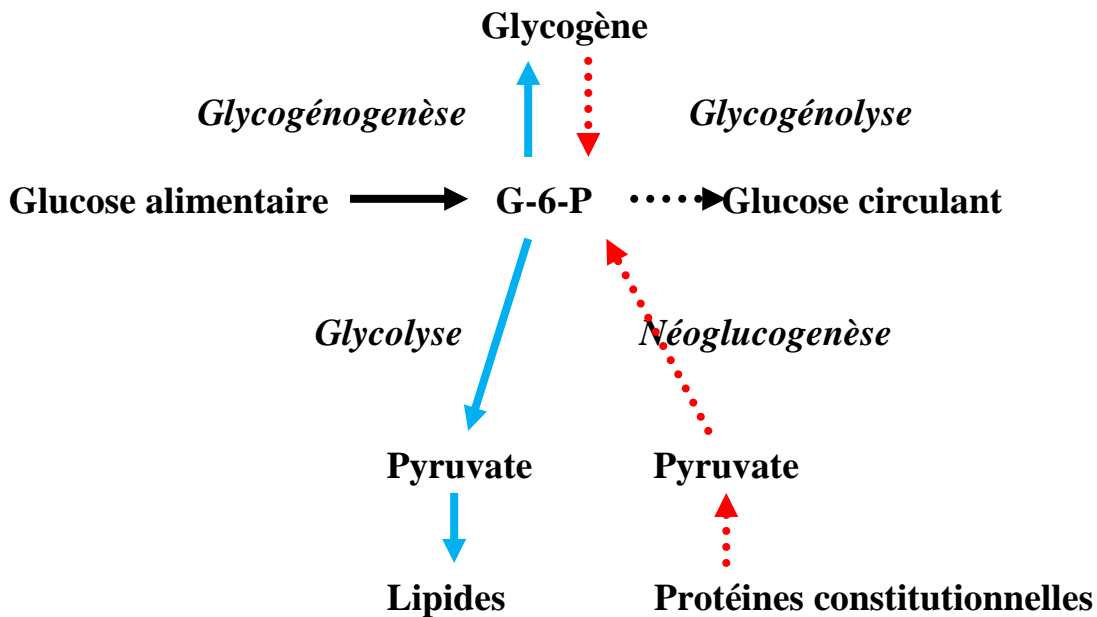
Formation de G-6-P → Voies d'utilisation du G-6-P →

Grâce aux systèmes de régulation, ces différentes voies ne peuvent fonctionner dans les deux sens opposés en même temps. (Absence de cycle futile\*).

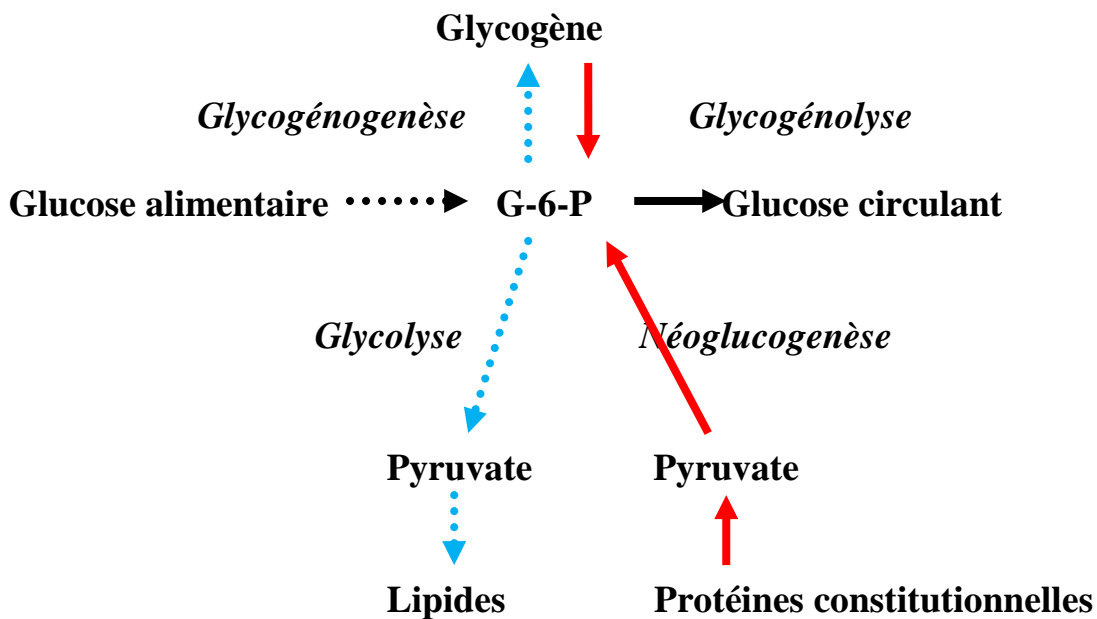
*Un cycle futile revient à former et à détruire une même substance simultanément. Par exemple dans le cas du G-6-P à faire fonctionner en même temps la glycogénogenèse et la glycogénolyse.*

Au niveau du foie, il existe donc deux situations distinctes :

= soit l'organisme a besoin de maintenir la glycémie (jeune, exercice physique),  
 = soit l'apport d'hydrate de carbone alimentaire est supérieur aux besoins et le foie détourne cet excès vers ses réserves de glycogène et vers la production de gras.



*Modèle correspondant à un apport important d'hydrates de carbone*



*Modèle correspondant à un état de jeûne ou à la pratique d'un exercice physique intense.*

Le seul impératif de ce métabolisme est de **maintenir la glycémie dans des valeurs physiologiques**

## **1= PHOSPHORYLATION DES SUCRES ALIMENTAIRES (FORMATION DU G-6-P)**

L'hépatocyte dispose dans sa membrane de phosphorylases spécifiques pour chacun des glucides circulant dans la veine porte.



Ces *kinase* (du grec, mouvement), utilisent une liaison phosphoryle riche en énergie de l'ATP (Adénosine tri phosphate).

Il s'agit d'une réaction IRREVERSIBLE.

Une fois synthétisé dans l'hépatocyte, le G-6-P ne peut plus ressortir de la cellule sous cette forme car la membrane est imperméable aux molécules phosphorylées, interdisant ainsi tout retour dans le système porte ou passage immédiat dans la circulation générale.

Bien que théoriquement il soit possible de synthétiser du G-6-P à partir des autres oses (Fructose, Mannose, Galactose), seul le glucose ingéré joue un rôle important sur la concentration intra-hépatocytaire de ce métabolite.

### **1-1= PHOSPHORYLATION DU GLUCOSE ALIMENTAIRE**

#### **1-1-1 Le glucose alimentaire a pour origine :**

L'amidon (plus des deux tiers de l'apport)  
Le saccharose et le glucose (moins d'un tiers dans l'ensemble des populations mondiale, près de la moitié chez les populations occidentales américaines).

De manière beaucoup plus modeste, l'isomérisation du fructose, du galactose et du mannose.

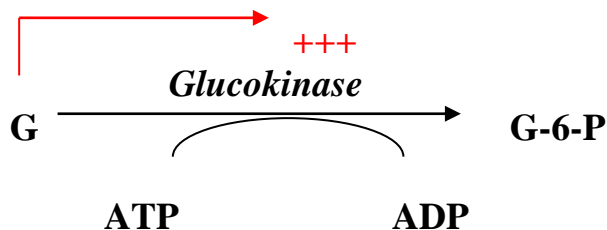
### 1-1-2 Phosphorylation par la *glucokinase*

La *glucokinase* est une enzyme cytosolique hépatique très spécifique dont le mode de fonctionnement diffère sensiblement de celui de l'hexokinase (cellules périphériques) pour sa régulation. Elle obéit à trois types de régulation :

- = L'affinité du site actif pour le glucose
- = Son activation par son substrat, (le glucose) qui augmente la vitesse de la réaction.
- = Sa concentration locale

1-1-2-1= Le  $K_m$  élevé de cette enzyme ( $10^{-2}$  mol) (affinité faible), permet de moduler les apports de glucose au foie en fonction de la valeur de la concentration de glucose portal (**plus la concentration de glucose intracellulaire augmente, plus rapide est la fixation sur le site actif**).

1-1-2-2= La *glucokinase* n'est pas régulée par son produit, le G-6-P comme l'*hexokinase* et la majorité des enzymes, **mais par son substrat** (le Glucose). **Après un repas glucidique, l'augmentation de la concentration de glucose portal, augmente la vitesse de de la *glucokinase*.**

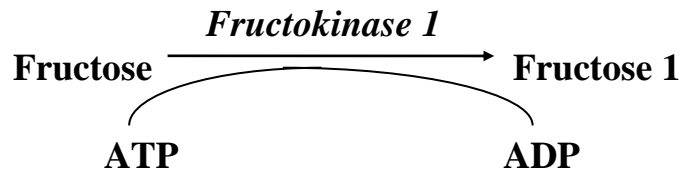


1-1-2-3= **La synthèse de cette enzyme (donc sa concentration locale) est induite par l'insuline**, ce qui signifie que la prise répétée de glucides et l'hyperinsulinisme qui en résulte, augmente la concentration locale de *glucokinase*.

Ces trois mécanismes vont dans le même sens, l'augmentation de l'efficacité de la phosphorylation du glucose.

### 1-2 PHOSPHORYLATION DU FRUCTOSE

La *fructokinase* est présente dans le foie, l'intestin et le rein. Il s'agit d'une enzyme très spécifique pour le fructose. ( $K_m$  0.5 mM) et dont la vitesse de réaction est très grande (jusqu'à 10  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$  de tissu)



La régulation de cette synthèse est assurée par l'ADP produit par la réaction. L'administration d'une dose importante de fructose est responsable d'une déplétion hépatique en ATP du fait de la grande activité de cette voie métabolique et d'une augmentation de l'ADP.

*La déficience en Fructokinase 1 kinase est un trouble rare du métabolisme du fructose, autosomique récessif. Elle se caractérise par une fructosémie et une fructosurie anormalement élevées après ingestion de fructose et de sucres associés (sucrose, sorbitol). La fructosurie essentielle est cliniquement asymptomatique et anodine, et une restriction alimentaire n'est pas indiquée.*

Le Fructose-1-P est essentiellement utilisé par la glycolyse hépatique donc comme précurseur de lipides après avoir été clivé par l'Aldolase B

Le déficit de cette enzyme est responsable de l'intolérance héréditaire au fructose.

### ***Aldolase B***

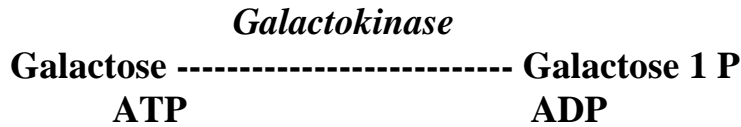
**Fructose 1 P ----- GA + P di OH acétone ----- Glycolyse**

*La fructosémie, ou intolérance héréditaire au fructose, a été mise en évidence cliniquement en 1956. C'est une maladie congénitale/héréditaire interdisant l'absorption de fructose et de tous les sucres en contenant (saccharose, sorbitol). Elle est liée à un déficit en Aldolase B. Cette enzyme, localisée dans le foie, l'intestin grêle et les reins, clive le fructose-1-Phosphate en DHAP et en glycéraldéhyde afin de permettre la suite de la glycolyse. Il en résulte une accumulation de fructose-1-Phosphate dans le foie et les reins. Cette molécule ne pouvant pas suivre une autre voie métabolique, elle s'accumule et devient toxique pour ces organes.*

*Le traitement des symptômes repose sur la suppression totale du fructose, du sorbitol et du saccharose. Le traitement doit être poursuivi à vie. Les formes les plus graves ne permettent toutefois pas d'éviter une atteinte hépatique progressive.*

### 1-3 PHOSPHORYLATION DU GALACTOSE

Le galactose est capté et phosphorylé au niveau hépatique par une enzyme spécifique, la galactokinase.



Cette enzyme est adaptative, son activité augmente lors de l'ingestion importante de galactose.

Le Galactose circulant est immédiatement capté par le foie. Physiologiquement la galactosémie doit être nulle. L'apparition d'une galactosémie et d'une galactosurie chez l'adulte (passage direct du galactose non phosphorylé dans la circulation sanguine) signe soit une hyperconsommation lactée dépassant les possibilités métaboliques hépatique, soit un déficit en *galactokinase*.

Le Galactose-1-P est essentiellement utilisé pour la synthèse du glycogène.

*La galactosémie par déficit relatif en Galactokinase est une forme rare et légère de galactosémie (voir ce terme) caractérisée par une cataracte à début précoce et par l'absence des signes habituels de la galactosémie classique (difficultés alimentaires, croissance staturo-pondérale faible, léthargie et ictère).*

Cette pathologie ne doit pas être confondue avec la galactosémie congénitale, maladie grave mettant en danger la vie du nouveau-né.

*La galactosémie du nouveau-né (1 nouveau-né sur 35 000 en Europe), entraîne des manifestations graves pouvant menacer la vie de l'enfant atteint en l'absence de traitement. Ces troubles sont : le refus de boire, des vomissements, une diarrhée, une insuffisance hépatique liée à une hépatomégalie avec décompensation ascitique, ictère, œdèmes et troubles de la coagulation, un état léthargique, un œdème. L'anorexie entraîne une chute rapide de la courbe de poids, une croissance insuffisante.*

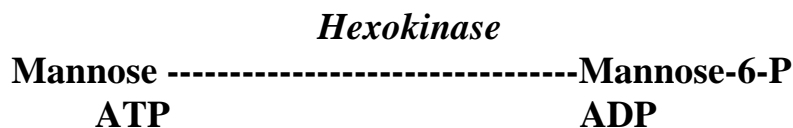
*Non traitée, l'affection évolue rapidement vers la défaillance hépatocellulaire et rénale avec septicémie à bactérie gram négatif accompagné d'une cataracte nucléaire, non réversible.*

*Le traitement consiste à proposer une alimentation pauvre en lactose et galactose avant les dix premiers jours de vie. Mis en place rapidement, le traitement fait disparaître la plupart des symptômes et évite l'apparition de complications. Malgré un traitement adapté, les enfants atteints de galactosémie ont un risque augmenté de retard de développement mental, de troubles de la parole et de troubles moteurs. Les filles ont un risque augmenté de ménopause précoce.*

Rappelons que l'homme est le seul mammifère à boire du lait après le sevrage, situation plus ou moins bien prise en compte par le foie qui perd de manière physiologique ses capacités à digérer le lactose après le sevrage. Si la consommation de fromages fermentés trouve un intérêt majeur pour l'apport calcique, la consommation de lait frais qu'il soit de vache, d'ânesse ou de jument, ne présente aucun intérêt à l'âge adulte.

#### **1-4 PHOSPHORYLATION DU MANNOSE**

Le mannose est phosphorylé sur son carbone 6 en mannose 6 P grâce à l'hexokinase.



La quantité de Mannose ingérée étant de faible importance, cet ose ne présente pas de rôle fondamental dans le métabolisme hépatique des sucres. Le Mannose-6-P est transformé en Glucose-6-P par une isomérase.

#### **2= METABOLISME DU G-6-P**

Le glucose phosphorylé peut s'engager dans trois voies :

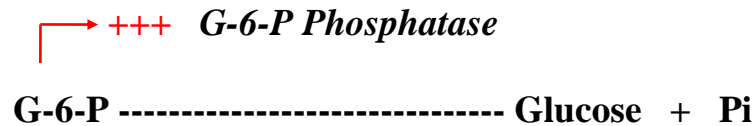
= La déphosphorylation pour redonner du glucose à la circulation sanguine

= La Glycogénogenèse destinée à stocker localement des molécules de glucose sous forme de glycogène

= La Glycolyse qui transformera l'excès de glucose en lipides pour stocker l'énergie excédentaire en triglycérides dans les adipocytes.

## 2-1 DEPHOSPHORYLATION EN GLUCOSE

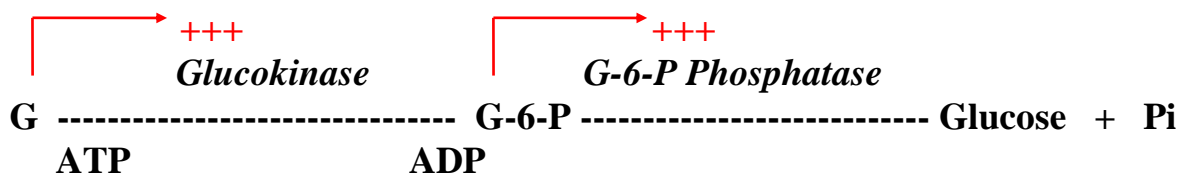
Cette réaction est sous la dépendance de la *G-6-P phosphatase*. Il s'agit d'une enzyme **irréversible activée par son substrat**.



Quand la concentration locale de G-6-P est élevée la G-6-P Phosphatase hépatique est stimulée, de grandes quantités de glucose sont mises en circulation.

### 2-1-1 Effet d'une absorption de glucose

Lors d'une arrivée massive de glucose par la veine porte, la *Glucokinase*, activée par son substrat produit de grandes quantités de G-6-P. Celui-ci active à son tour la G-6-P Phosphatase qui redonne du glucose pour l'ensemble de la circulation. Il s'agit donc dans ce cas d'un cycle pouvant paraître futile, mais dont le rôle est essentiel pour orienter le glucose ingéré vers la circulation ou les métabolismes hépatiques.



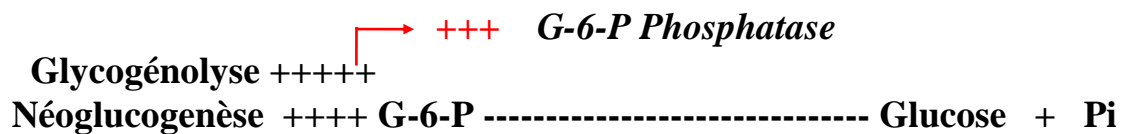
Le glucose mis en circulation, après une ingestion massive, passe donc d'abord sous la forme de G-6-P avant d'être transformé à nouveau en glucose.

**Cette libération de glucose dans la circulation augmente très significativement la glycémie et stimule la libération d'insuline pancréatique (on parle de pic d'insulinémie).**

### 2-1-2 Effet du jeûne

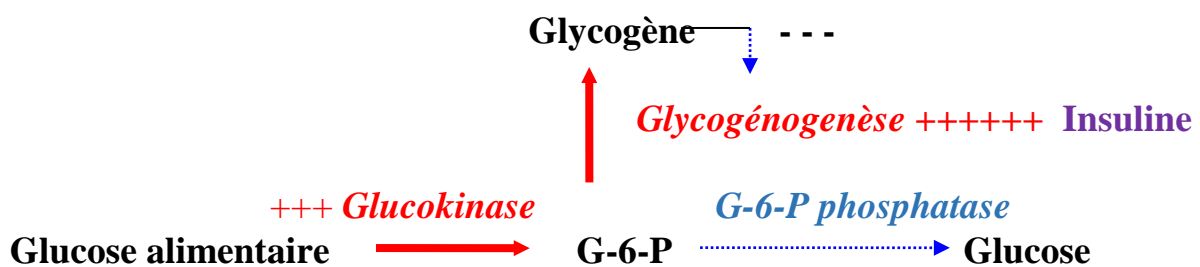
Lors du jeûne, le G-6-P est produit en grande quantité par la glycogénolyse et la néoglucogenèse (substrats : acides aminés, glycérol), il active la G-6-P Phosphatase qui libère le glucose pour maintenir la glycémie.





## 2-2 GLYCOGENOGENESE

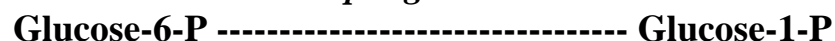
La *glycogénogenèse* permet, à partir du glucose-6-P, la synthèse du glycogène, source principale des réserves hydrocarbonées de l'organisme. Bien que cette filière soit commune à de nombreux tissus (foie, muscle, rein ...), la régulation est différente suivant la cellule concernée.



Le glucose provenant de l'alimentation est dans un premier temps phosphorylé par la *glucokinase* puis converti en glucose-1-P par la *phosphoglucomutase*.

NB : La *glycogénogenèse* n'est activée que s'il existe une déplétion préalable de glycogène (jeûne, activité physique)

### *Phosphoglucomutase*



Le glucose-1-P est ensuite combiné à l'uridine-di-P-glucose (UDPG). Cette molécule peut également provenir de l'UMP Galactose.

*Le glucose fixé à l'UDPG peut alors être transféré sur un glucose terminal d'une chaîne d'amylose (formant ainsi une nouvelle liaison 1-4. Cette réaction est catalysée par la glycogène synthétase. La synthèse du glycogène est réalisée par le transfert de fragment comprenant 6 à 7 glucoses sur des carbones 6. Cette liaison est assurée par la transglycosylase.*

*La régulation de cette chaîne enzymatique est assurée par la glycogène synthétase dont il existe deux formes : a et b. L'activation de la forme a ou I des anglo-saxons (forme active) est indépendante du G-6-P alors que la forme b ou D (forme inactive) nécessite la présence de cette molécule pour être active. Le*

passage de l'une à l'autre de ces formes est sous la dépendance de différentes kinases (protéine kinase AMPc dépendante, glycogène synthétase kinase, caséine kinase, calmoduline kinase) et d'une glycogène phosphatase qui réalise l'étape inverse (déphosphorylation).

La forme b, ou forme phosphorylée, est inactive quand les six sites sont phosphorylés. La forme a, déphosphorylée, est active quand au moins trois sites sont libres.

**AU TOTAL** : La glycogénogenèse est stimulée :

Localement par les fortes concentrations en G-6-P  
Au niveau de l'organisme par l'hyperinsulinisme

La glycogénogenèse est freinée :

Au niveau de l'organisme par les taux élevés de Glucagon  
Localement par une réserve élevée en Glycogène

## 2-3 GLYCOLYSE HEPATIQUE

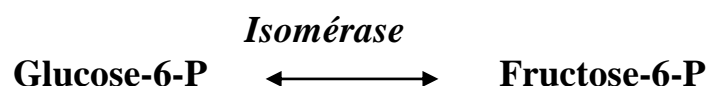
La glycolyse est une chaîne enzymatique qui permet la dégradation du **glucose-6-P en pyruvate**. Elle est présente dans le cytoplasme de toutes les cellules de l'organisme, y compris les érythrocytes. Elle permet, **même en l'absence d'oxygène**, la synthèse de deux ATP, d'où son appellation de « voie anaérobie ».

Il est habituel de donner pour origine à cette chaîne le G-6-P, c'est-à-dire le glucose déjà phosphorylé par l'hexokinase ou la glucokinase.

### 2-3.1. Chaîne glycolytique

La première réaction consiste à isomériser le G-6-P en F-6-P. Cette transformation facilitera la scission hydrolytique de la troisième réaction.

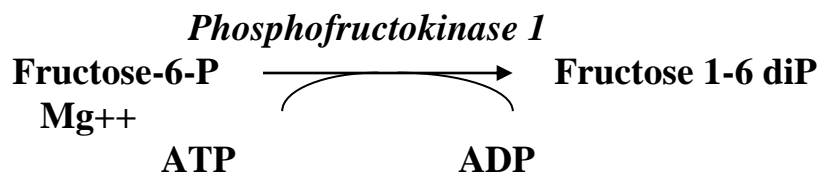
#### 2-3.1.1 Isomérisation du glucose-6-P en fructose-6-P



Il s'agit d'une réaction réversible qui marche dans le sens glucose - fructose au niveau musculaire mais peut s'inverser lors de la néoglucogenèse hépatique.

### 2-3.1.2 Phosphorylation

La *phosphofructokinase 1* permet la fixation d'une liaison phosphate riche en énergie sur le carbone 1 du Fructose. C'est une enzyme **allostérique** ubiquitaire (trouvée dans toutes les cellules de l'organisme) responsable de la fixation d'un phosphate riche en énergie sur le fructose 6 phosphate (F 6 P). Il s'agit d'une kinase irréversible.



C'est l'**enzyme clé de la glycolyse**. Comme telle, elle est soumise à de très nombreuses régulations, hormones du métabolisme énergétique (glucagon, catécholamines, insuline ...), produits de la glycolyse (citrate, ATP, H<sup>+</sup>, 2-3 DPG). Ces **régulations sont différentes suivant le type de cellule concernée**.

**Foie :**                    **Glucagon, catécholamines, insuline, citrate**  
**Muscle :**                **Catécholamines, insuline, ATP, H<sup>+</sup>, citrate**  
**Erythrocyte :**        **H<sup>+</sup>, 2-3 DPG**

La vitesse catalytique de la PFK1, en dehors de toute stimulation, n'est que de quelques pour cent de sa vitesse maximale théorique.

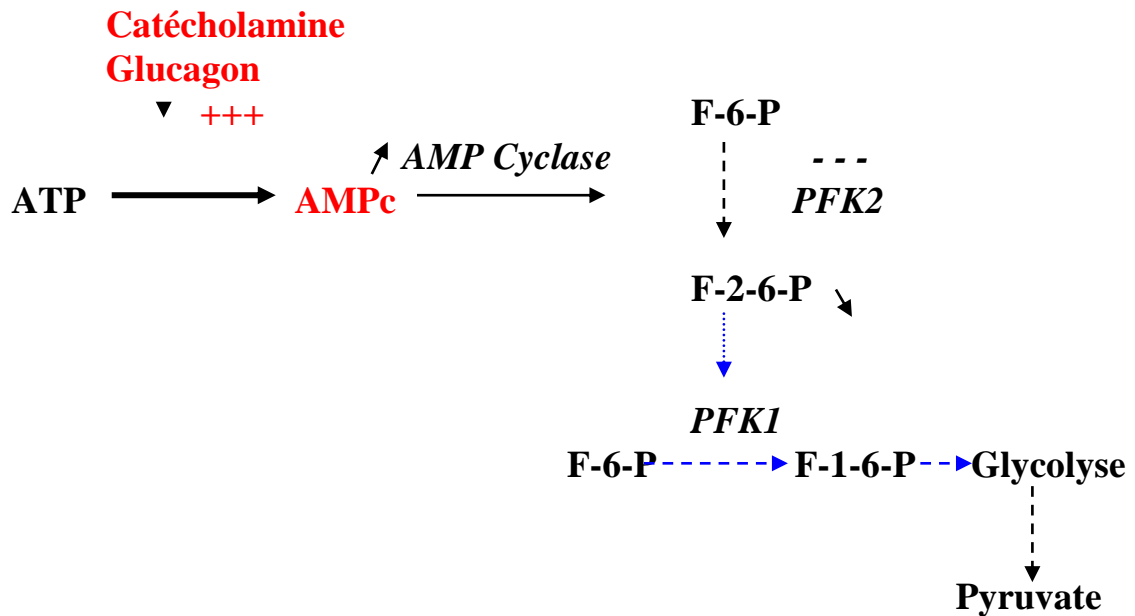
#### Au niveau hépatique

Au niveau hépatique la PFK 1 est essentiellement régulée par un système covalent, et à un moindre niveau par le système allostérique.

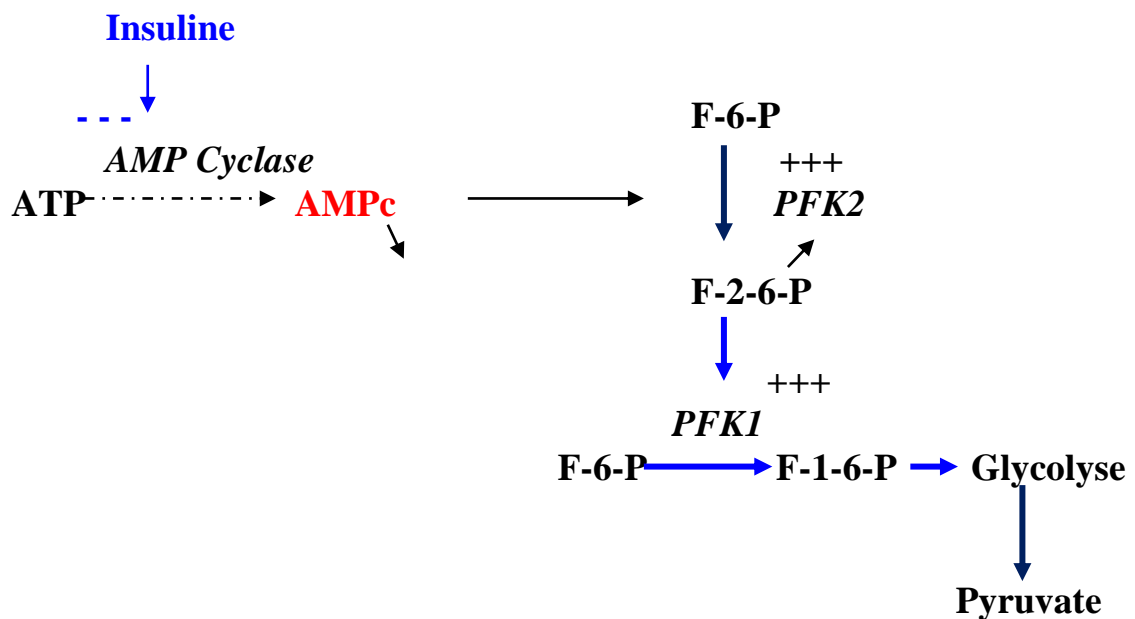
#### \* Régulation covalente

La PFK1 est activée par le Fructose 2-6 P via l'AMPc. Cette régulation est sous la dépendance du glucagon, des catécholamines et de l'insuline.

Le F-2-6 P est obtenu grâce à l'action de la PFK2 qui fixe une liaison riche en énergie sur le carbone 2 du F-6-P.



**Les catécholamines et le glucagon freinent la glycolyse hépatique**



**L'insuline est un activateur de la glycolyse hépatique**

Toute augmentation de l'AMPc freine la synthèse de fructose 2-6 di P donc la vitesse de la glycolyse (c'est le cas pour les catécholamines et le glucagon). Inversement, l'insuline, en diminuant le taux d'AMPc intracytoplasmique, accélère la vitesse de la glycolyse hépatique.

### \* Régulation allostérique

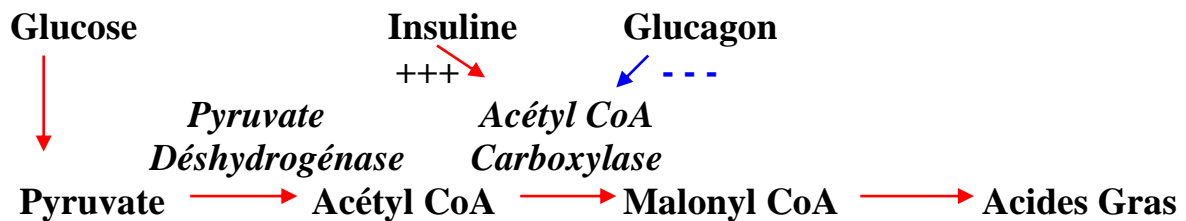
Elle joue un rôle moins important au niveau hépatique que la régulation covalente. La PFK 1 est activée par le fructose 6 P, les phosphates inorganique, l'alcalose (NH<sub>4</sub>). Elle est inhibée par le citrate, l'ATP et l'acidose (ces deux derniers effecteurs sont peu modifiés au niveau hépatique).

### \* Régulation de synthèse

L'insuline est responsable d'une induction de synthèse de cette enzyme.

### 2-3-2 Devenir des pyruvates

Au niveau du foie, la décarboxylation du pyruvate en **Acétyl CoA** constitue la première étape de la lipogénèse. Ce mécanisme est mis en route lors de l'ingestion itérative de glucides. Les décharges d'insuline stimulent la **l'Acétyl CoA Carboxylase**, enzyme clé de la lipogénèse, activée par l'insuline.



**Contrairement à un certain nombre d'idées reçues, cette voie métabolique n'est pas accessoire chez l'homme. Elle est à l'origine des hyper- triglycémies et des obésités aux hydrates de carbone.**

## 3= VOIES DE SYNTHÈSE DU G-6-P HEPATHIQUE

### 3-1 GLYCOGENOLYSE HEPATHIQUE

Le foie contient de 80 à 200 g de glycogène suivant l'état métabolique du sujet. Il s'agit d'une réserve destinée à maintenir la glycémie. Une déplétion trop importante de glycogène hépatique entraîne systématiquement le décès du sujet par hypoglycémie irréversible.

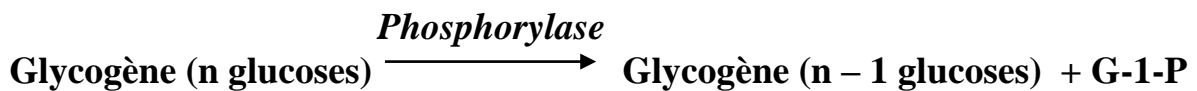
La glycogénolyse permet la dégradation *in situ* du glycogène de réserve ; elle donne du Glucose-6-P. Sa régulation est sous la dépendance des hormones gérant le métabolisme énergétique (insuline, glucagon au niveau hépatique).

**La glycogénolyse est réalisée par trois types d'enzymes :**

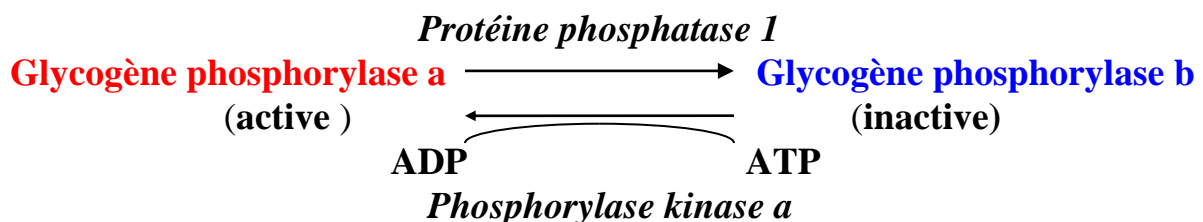
*La phosphorylase chargée de couper les liaisons 1-4,*

*La glucane transférase qui déplace des résidus glucoses des branches latérales sur la branche principale (longueur minimale de 6 résidus)*

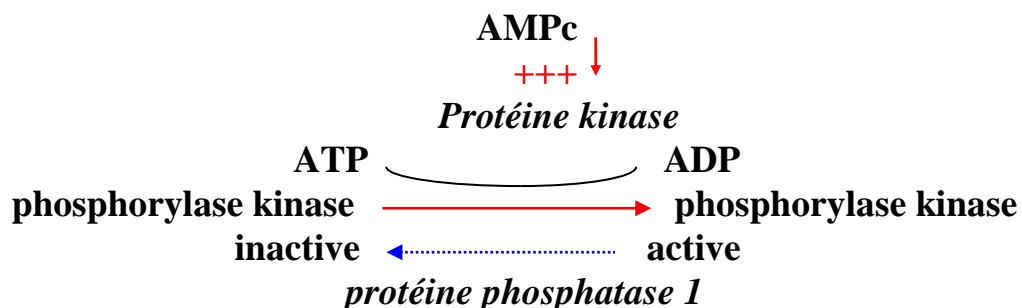
*L'enzyme débranchante qui scinde les liaisons 1-6. La régulation de ce système est assurée au niveau de la phosphorylase qui constitue l'étape limitante.*



*La phosphorylase peut se trouver sous forme active ou inactive suivant qu'elle est phosphorylée (active) ou déphosphorylée (inactive). Cette réaction est catalysée par la phosphorylase kinase qui elle aussi existe sous deux formes, active ou inactive et la protéine phosphatase 1.*



*La phosphorylase kinase est elle-même activée par une protéine kinase AMPc dépendante.*



*Comme pour la glycogénogenèse, la protéine kinase active est sous la dépendance de l'AMPc et des hormones régulant l'adénylcyclase (catécholamines, insuline, glucagon).*

La protéine phosphatase 1 est également sous la dépendance de la protéine kinase active, mais elle se trouve inhibée quand cette dernière est activée.

Dans le foie et dans le muscle les deux voies métaboliques (glycogénogenèse et glycogénolyse) ne peuvent être activées en même temps. Quand l'une est activée l'autre est nécessairement à l'arrêt complet, il n'existe pas de cycle futile à ce niveau.

**Glycogénolyse +++ (Jeûne, activité physique)**

**Glycogène ----- Glucose-6-P**

**Glycogénogenèse +++ (Apport de glucose alimentaire)**

**Glucose-6-P ----- Glycogène**

### 3-2 NEOGLUCOGENESE

La **néoglucogenèse** ou gluconéogenèse correspond à la **formation de glucose** à partir de précurseurs issus des acides aminés, du glycérol et de l'acide lactique. Bien que le rein présente la capacité d'utiliser cette voie, notamment lors des états d'acidose, le foie est pratiquement le seul organe susceptible de fournir des quantités appréciables de glucose néoformé à l'ensemble de l'organisme.

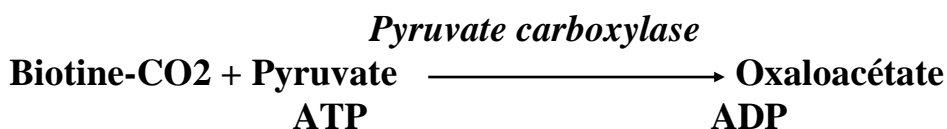
**La néoglucogenèse ne peut en aucun utiliser des acides gras pour synthétiser du glucose**

La néoglucogenèse suit le trajet inverse de la glycolyse (du pyruvate au glucose) excepté au niveau des trois étapes irréversibles (glucokinase, phosphofructokinase, pyruvate kinase).

#### 3-2-1 Voie de la néoglucogenèse

##### 3-2-1-1 Contournement de la pyruvate kinase

Le pyruvate cytoplasmique issu de l'acide lactique, des acides aminés ou du glycérol (jamais du glucose) franchit la barrière mitochondriale pour être transformé en oxaloacétate par la **Pyruvate carboxylase**, réaction nécessitant du CO<sub>2</sub>, de la biotine et un ATP.

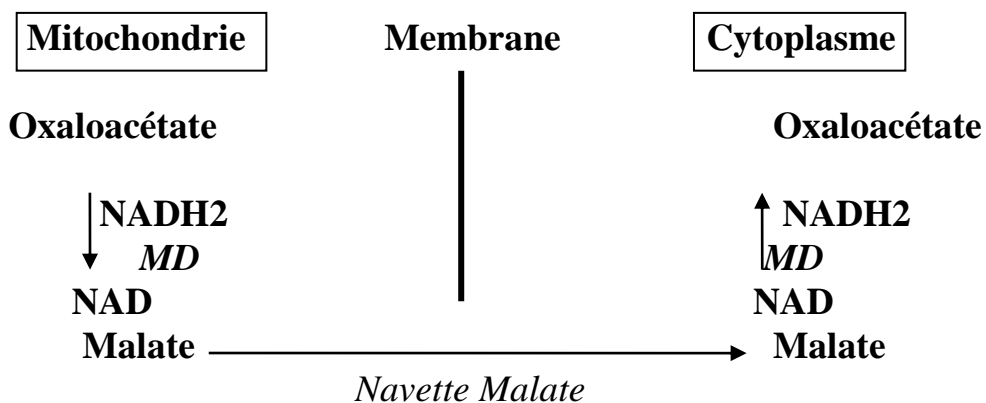


La membrane mitochondriale étant **imperméable** à l'oxaloacétate celui-ci est transformé en malate grâce à la malico-déshydrogénase (MD) et à un NADH2. Ce dernier franchit facilement la membrane pour gagner le cytoplasme où il redonnera de l'oxaloacétate grâce à la même enzyme. Ce système est connu sous le nom de navette malique.

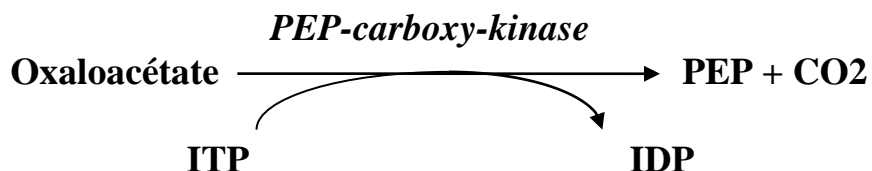
La navette a pour **principal objet de sortir de la mitochondrie de l'oxaloacétate en vue de sa transformation en phosphoénolpyruvate (PEP) pour la néoglucogenèse.**

Cette navette est particulièrement **active lors de l'exercice physique et du jeûne.** La stimulation des récepteurs hépatiques par le glucagon et l'adrénaline provoque une stimulation de la néoglucogenèse et une dégradation du pyruvate issu de l'alanine ou de l'acide lactique en oxaloacétate

La sortie de l'oxaloacétate s'accompagne d'une **libération cytoplasmique de NADH2** (modification du potentiel redox du cytoplasme) qui sera utilisé par la néoglucogenèse pour régénérer le 3 PGA.



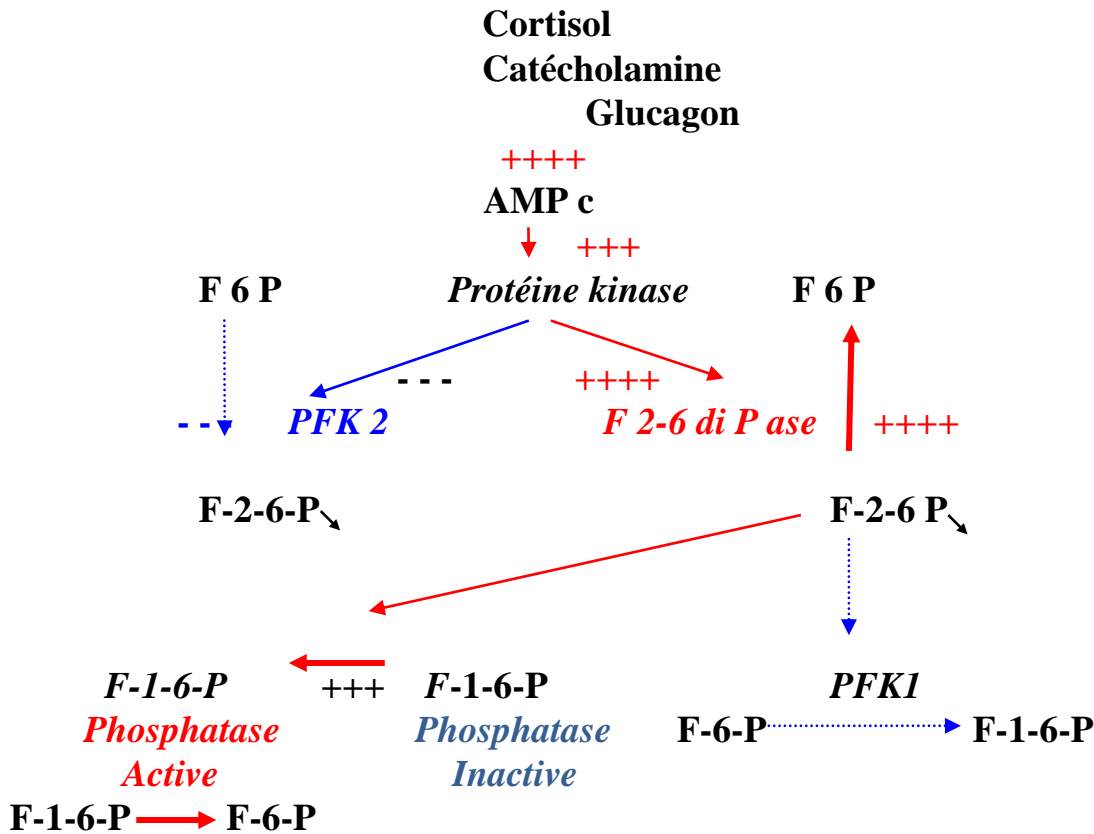
Dans le cytoplasme l'oxaloacétate est transformé en Phospho-Énol Pyruvate (PEP) grâce à la **PEP-carboxy-kinase**, enzyme irréversible nécessitant la consommation d'une liaison riche en énergie.





### 3-2-1-2 Contournement de la PFK

Cette réaction s'effectue grâce à une phosphatase. Cette enzyme très peu active constitue l'étape limitante de la néoglucogenèse, elle est soumise à plusieurs régulations dont notamment celle du fructose 2-6 di P.

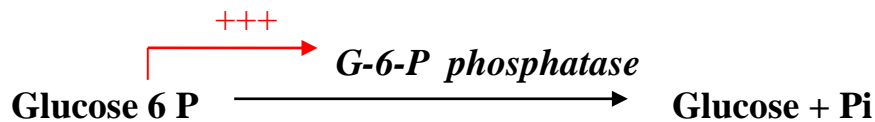


### 3-2-1-3 Contournement de la glucokinase

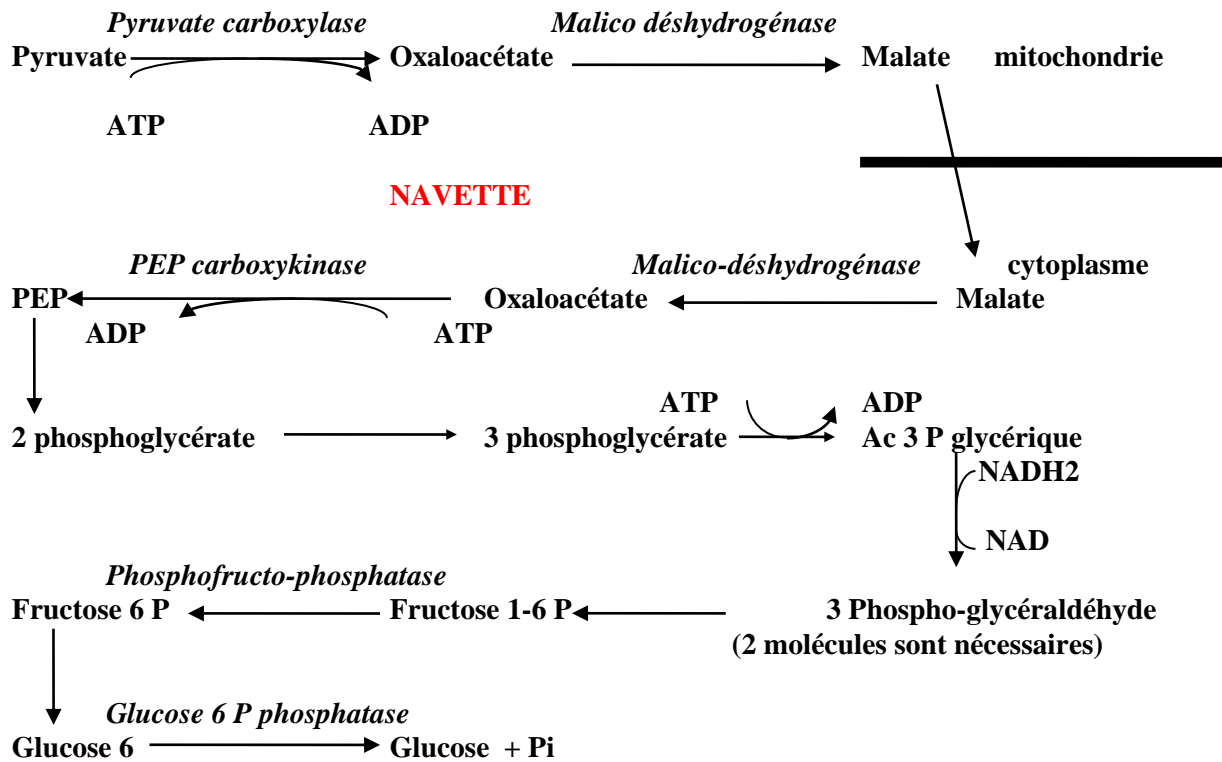
Le glucose 6 P ne pouvant franchir la membrane cellulaire de l'hépatocyte, il doit au préalable être déphosphorylé. Cette opération est réalisée par la **Glucose 6 Phospho Phosphatase**, enzyme présent dans les cellules pourvues d'une néoglucogenèse (foie et rein).

La glucose 6 phosphatase se trouve du côté luminal des canalicules endoplasmiques et ne peut donc agir que sur le G-6-P qui a traversé la membrane grâce à un transporteur spécifique. Ce système constitue le facteur limitant.

Le G-6-P ne traverse cette première partie de la membrane que pour des concentrations élevées (activité intense de la néoglucogenèse).



### 3-2-2 Résumé de la néoglucogenèse



### 3-2-3 Bilan de la néoglucogenèse :

**Il s'agit d'une synthèse donc d'un bilan négatif. Deux molécules de pyruvate (triose) ne donnent qu'une seule molécule de glucose (hexose). Sur le plan énergétique 6 ATP sont nécessaires ainsi que deux NADH<sub>2</sub>.**

### 3-2-4 Régulation de la néoglucogenèse

La néoglucogenèse ne peut se dérouler qu'en présence d'une **concentration élevée d'ATP**, elle est **impossible en présence d'AMP ou d'ADP par défaut de charge énergétique**. Heureusement, la très **grande stabilité de la charge énergétique hépatocytaire**, même dans des conditions d'exercice musculaire très violent, permet à cette voie métabolique de fonctionner dans d'excellentes conditions.

**Cette fonction est assurée localement par l'ATP et l'acétyl CoA mais surtout par l'insuline, les catécholamines, le glucagon et les glucocorticoïdes.**

### **Hormones régulatrices**

Elles sont au nombre de quatre, l'insuline, les catécholamines, le cortisol et le glucagon.

#### **= Insuline**

**L'insuline réprime (diminution de la synthèse protéique enzymatique) et inhibe la néoglucogenèse.**

Cette inhibition porte sur la voie métabolique (AMPc) mais aussi sur les substrats (moins grande dégradation des acides aminés). La diminution de la concentration d'insuline pendant l'exercice lève cette inhibition. Cependant, même dans le cas où la chute de l'insulinémie ne se produit pas, erreur diététique, mauvaise qualité de l'entraînement, pendant l'exercice physique, un taux très élevé d'insuline (100 \*UI/ml) ne parvient pas à inhiber l'activation induite par les catécholamines.

**Lors de l'exercice la chute de l'insulinémie lève l'inhibition.**

#### **= Catécholamines**

**Les catécholamines activent la néoglucogenèse via l'AMPc.**

Lors de l'exercice les catécholamines circulantes inhibent la glycolyse et activent la néoglucogenèse.

#### **= Glucagon**

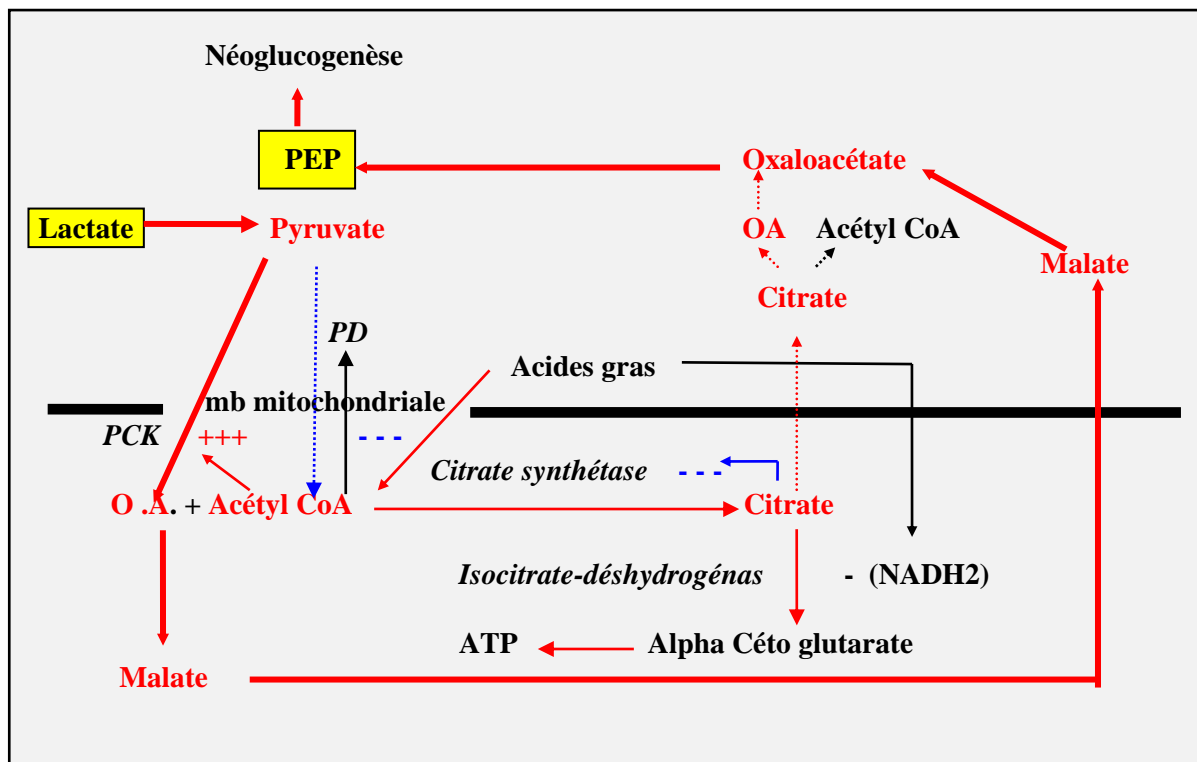
Le glucagon est un puissant activateur dont l'action hyperglycémiant est rapide. Il agit en favorisant la captation de certains acides aminés (alanine, glycine, arginine, lysine, phénylalanine), et en augmentant la synthèse de PEP. **Il active d'autre part la fructose1-6 di phosphatase, diminuant ainsi la concentration en F 1-6 P.** A plus long terme le glucagon induit la synthèse par réplication de l'ARNm des enzymes de la néoglucogenèse.

**Le glucagon intervient essentiellement à jeun pour maintenir la glycémie à un taux normal. Son rôle pendant l'activité physique est très discuté.**

**= Cortisol**

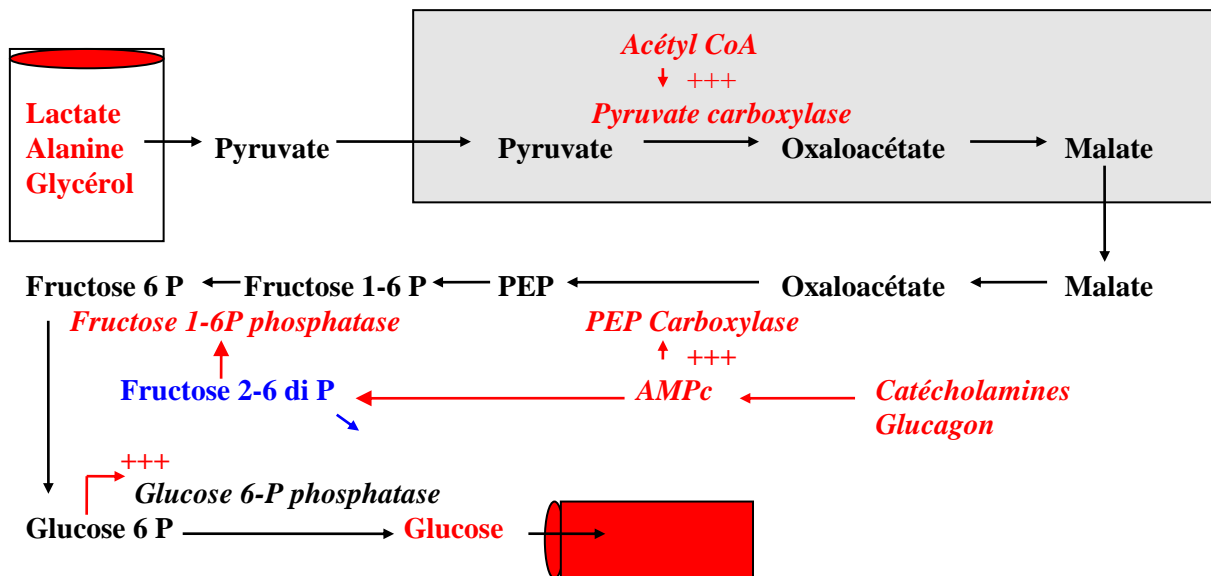
**Les glucocorticoïdes induisent la synthèse des enzymes clés de la néoglucogénèse (Glucose 6 Phosphatase, Fructose 1-6 di Phosphatase, PEP Carboxykinase, Pyruvate Carboxylase, GOT).** Ces synthèses sont très rapides (une à deux heures). Il semble que leur action soit indispensable à l'activation des catécholamines et du glucagon. De plus, le catabolisme protidique et la lipolyse induits par les glucocorticoïdes, augmentent la quantité de substrat disponible.

**Lors de l'exercice physique, l'augmentation de la cortisolémie active la néoglucogénèse.**



### Glucokinase

Cette enzyme fonctionne quand la concentration de glucose cytosolique est élevée. Dans le cas de la néoglucogénèse c'est la concentration de G-6-P qui est forte et freine ainsi la glucokinase.



### 3-3 Rendement

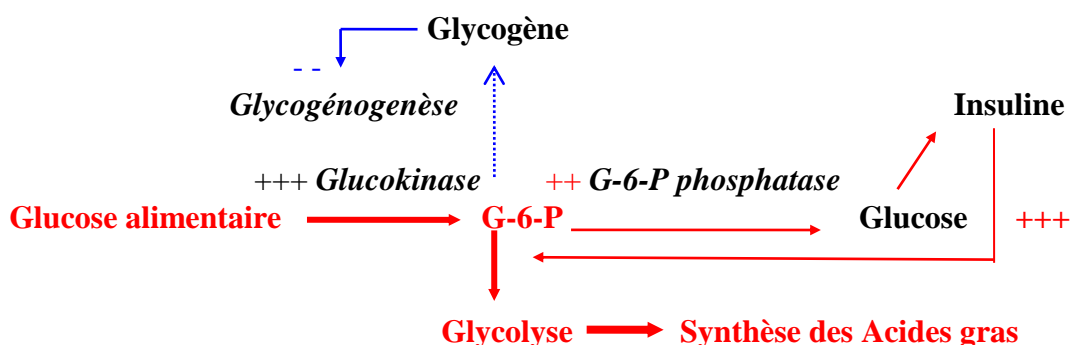
**Au repos** un gramme d'**acide aminé** donne environ 0.65 g de glucose, la production de glucose originaire de cette voie est faible (<0.5 g/h).

Pendant un exercice cette valeur peut être multipliée par 10 pour le glucose provenant des acides aminés et par 50 pour le glucose provenant du lactate.

## 4=FONCTIONNEMENT DU LOGICIEL HEPATHIQUE

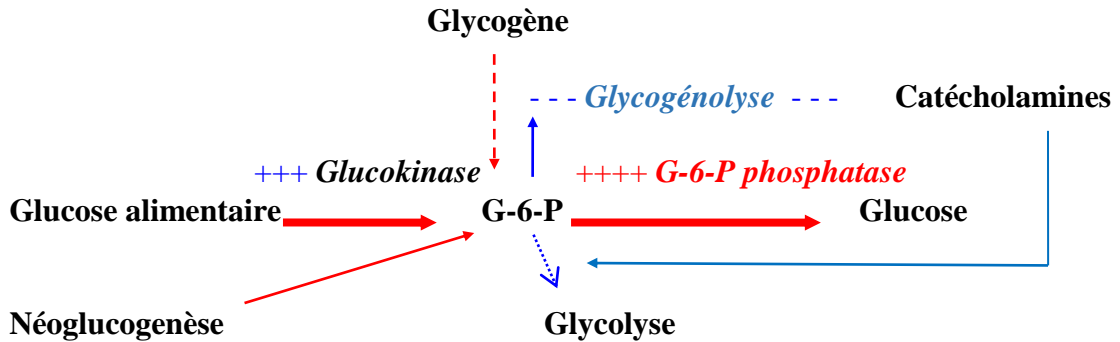
### 4-1 PRISES ITERATIVES DE GLUCOSE AU REPOS

L'ingestion répétée d'hydrates de carbone ne permet en aucun cas de surmultiplier les réserves de glycogène hépatique. Au niveau de l'hépatocyte la *glucose-6-P phosphate* est donc activée et délivre de grandes quantité de glucose dans la circulation. Cette hyperglycémie a pour effet de provoquer un hyperinsulinisme et de ce fait la stimulation des acides gras hépatiques via la glycolyse.



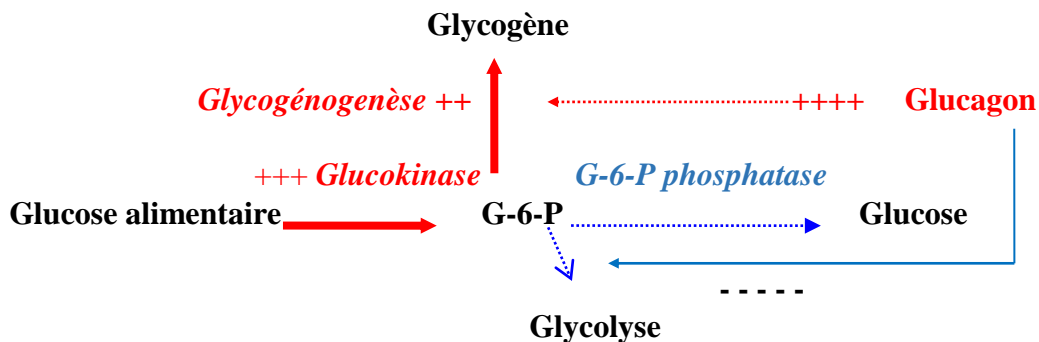
## 4-2 PRISE DE GLUCOSE PENDANT L'ACTIVITE PHYSIQUE

L'arrivée massive de glucose par la veine porte stimule la *glucokinase* qui synthétise du G-6-P. Celui-ci s'additionne au G-6-P provenant de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse et freine par rétrocontrôle le glycogénolyse induisant ainsi une **épargne de glycogène hépatique**.



## 4-3 PRISE DE GLUCOSE APRES L'ACTIVITE PHYSIQUE

Après l'activité physique les réserves glycogéniques hépatiques sont excessivement basses. La *glycogénogenèse* est activée, le G-6-P est immédiatement intégré dans cette voie, son taux hépatocytaire reste donc peu élevé, la *G-6-P phosphatase* est très peu activée.



## 4-4 JEUNE

