

**DU SUCRE EN GÉNÉRAL ET DES GLUCIDES EN PARTICULIER**  
**DIGESTION ET ABSORPTION DES GLUCIDES**  
**LE LOGICIEL HÉPATIQUE**  
**LA GLYCOLYSE**  
**VIVE L'ACIDE LACTIQUE**

## **PÉNÉTRATION DU GLUCOSE DANS LES CELLULES ET PHOSPHORYLATION**

Pour franchir les membranes cellulaires, le glucose utilise des transporteurs polypeptidiques qui facilitent son passage dans le cytoplasme. Ces protéines diffèrent suivant les cellules, ainsi que leur sensibilité à l'insuline. Une fois franchie la membrane le glucose est immédiatement phosphorylé par une kinase pour donner du G-6-P qui sous cette forme ne pourra plus sortir de la cellule.

### **I = LES TRANSPORTEURS**

+ **GLUT 1** : Ce transporteur existe dans presque tous les tissus même si son importance diffère d'un organe à l'autre. Il joue ainsi un rôle négligeable dans les tissus hépatique et musculaire, alors qu'il est le principal transporteur pour les érythrocytes.

+ **GLUT 2** : On retrouve ce transporteur dans le foie, les reins, le pancréas et l'intestin. Sa particularité est d'être bidirectionnel, permettant l'entrée mais aussi la sortie du glucose de la cellule. Il joue un rôle très important dans les cellules disposant d'une G-6-Phosphatase (rein et foie) et celles « traversées » par le glucose (entérocytes). Le GLUT 2 est également capable de transporter le Fructose et le Galactose.

+ **GLUT 3** : C'est le transporteur essentiel des neurones. Son  $K_m$  très faible permet une captation très forte de son substrat (le glucose). Ce transporteur assure ainsi un approvisionnement des neurones en glucose même en cas d'hypoglycémie.

+ **GLUT 4** : C'est le principal transporteur du glucose dans les cellules insulino dépendantes (tissu adipeux, muscles). L'expression de ces récepteurs à la surface des cellules est modulée par le taux sanguin d'insuline. Dans une cellule non stimulée ou quand la concentration en insuline est faible, le transporteur insulino-dépendant du glucose GLUT 4 est localisé dans des vésicules de stockage des cellules adipeuses et musculaires. Ces vésicules doivent fusionner avec la

membrane plasmique avant que le glucose ne pénètre dans la cellule. La synthèse et la translocation de GLUT 4 sont entièrement soumises à la sécrétion d'insuline.

**+GLUT 5** : Essentiellement exprimé dans les entérocytes ; c'est le principal transporteur du Fructose alimentaire.

**+GLUT 6** : Essentiellement exprimé dans le cerveau et les leucocytes.

**+GLUT 9** : Transporteur dont l'activité est faible retrouvé dans le foie, le rein et le placenta et assez peu spécifique (transport du Fructose, de l'urée...).

La pénétration du glucose dans les cellules est liée à la présence à la surface de celles-ci de récepteurs cytoplasmiques. Il existe différents types de récepteurs; et l'insuline agit en provoquant l'exocytose de récepteurs GLUT 4 au niveau des cellules qui en sont dotées

## **II =INSULINODÉPENDANCE**

La pénétration du glucose dans la cellule et son utilisation in situ après phosphorylation sont deux mécanismes étroitement intriqués dont dépend l'alimentation de la cellule en glucose.

Schématiquement il existe deux situations différentes.

**Au niveau cellulaire périphérique** le glucose entré dans la cellule ne pourra servir qu'à cette cellule à l'exclusion de toute autre. L'absence de G-6-P phosphatase locale interdit toute restitution de glucose, donc une éventuelle remise à disposition pour les autres cellules.

**Au niveau de la cellule hépatique** existe une G-6-P phosphatase permettant la redistribution du glucose provenant de l'alimentation de la glycogénolyse ou de la néoglucogenèse au plasma pour maintenir la glycémie et alimenter les autres cellules en glucose.

Les cellules peuvent être aisément classées en deux catégories :

### **=2.1 Les cellules non insulino dépendantes**

Cette catégorie regroupe tous les tissus indispensables à la survie de l'organisme.

Le foie, l'intestin et le rein pour le maintien de l'homéostasie énergétique et hydro sodée.

Les glandes endocrines, pancréas, thyroïdes, surrénales....  
Les érythrocytes  
Les cellules nerveuses.

Pour les tissus non insulino-dépendants (foie, neurones, érythrocytes) le glucose diffuse dans la cellule en fonction de la concentration extracellulaire (plasmatique).

En cas d'hyperglycémie itérative, le glucose augmente son taux dans ces cellules. La mesure de l'hémoglobine glycosylée ou glyquée, fraction AbH1c, (glycoprotéine formée d'une molécule d'hémoglobine sur laquelle est fixé un résidu d'ose), permet d'apprécier sur les derniers mois la durée des épisodes hyperglycémiques (donc l'équilibre du diabète)

## =2.2 Les cellules insulindépendantes

Ces tissus, les plus important en terme de masse cellulaire, regroupent tous ceux pouvant se passer momentanément d'apport énergétique sans que l'organisme risque d'en pâtir. Ce sont essentiellement les adipocytes et les cellules musculaires.

*Quand l'absorption du glucose augmente l'insuline se fixe sur son récepteur ce qui active le domaine tyrosine kinase du récepteur. Le récepteur recrute IRS-1 ("Insulin Receptor Substrate") en le phosphorylant. Via sa Tyr phosphorylée, IRS-1 se fixe à son tour sur le domaine SH2 de la kinase PI3 ("phosphatidylinositide 3-kinase" - PI3K).*

## III = PHOSPHORYLATION

La phosphorylation est assurée, dès le passage de la membrane cellulaire, par l'hexokinase dans toutes les cellules de l'organisme, à l'exclusion du foie où cette fonction est assurée par la glucokinase.

Le glucose entrant dans la cellule est immédiatement phosphorylé en G-6-P. Sous cette forme il ne peut ressortir de la cellule.



Ces deux enzymes sont **irréversibles**.

Sitôt la membrane franchie, le glucose est phosphorylé par une kinase, la glucokinase dans le foie et le rein, l'hexokinase dans tous les autres tissus.

Enzyme / Cellule	<u>Insulino-dépendante</u>	<u>Non insulino-dépendante</u>
<b>Hexokinase</b>	<b>muscle, adipocyte</b>	<b>neurones, érythrocytes...</b>
<b>Glucokinase</b>	/	<b>hépatocyte</b>

### = 3.1 Glucokinase

La glucokinase est une enzyme cytosolique hépatique très spécifique dont le mode de fonctionnement diffère sensiblement de celui de l'hexokinase pour sa régulation. Le  $K_m$  élevé de cette enzyme (10-2 mol), donc sa moins grande affinité, permet de moduler les apports de glucose au foie en fonction de la valeur de la glycoctie (les fortes concentrations de glucose intracellulaire augmentent la vitesse de réaction).

Quand la glycémie portale est élevée, après un repas, le foie capte le glucose par diffusion augmentant ainsi la glycoctie.

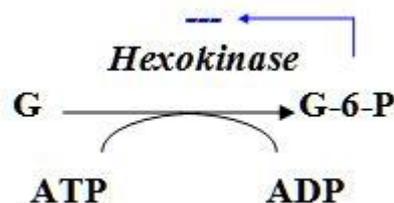
Au contraire, quand la glycémie portale diminue (<5,5mmol/l), à distance d'un repas, le glucose ne peut plus être capté par l'hépatocyte et phosphorylé.

La glucokinase n'est pas régulée par son produit, le G-6-P comme l'hexokinase, mais par son substrat. Sa synthèse peut être induite par l'insuline.



### =3.2 Hexokinase

L'hexokinase est une enzyme peu spécifique. La régulation de cette enzyme est assurée par le G-6-P (rétrocontrôle négatif).



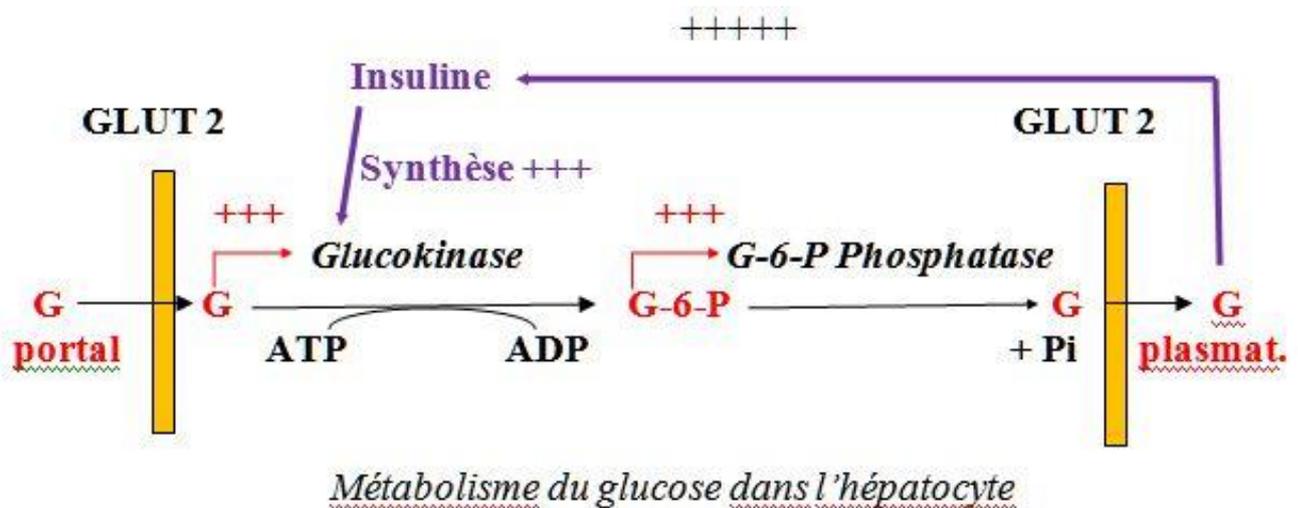
du G-6-P cellulaire se produit lors de l'activation de la glycolyse (exercice musculaire) ou de la glycogénogenèse (phase de récupération après un exercice).

#### IV =EFFETS DE L'INSULINE SUR LA PHOSPHORYLATION

##### =4.1 Glucokinase

La transcription du gène codant la glucokinase est activée par l'insuline. Cette régulation de synthèse accélère donc la rapidité de la phosphorylation du glucose dans l'hépatocyte. Les décharges itératives d'insuline secondaires à un apport répétitif de glucose activent ainsi sa transformation en G-6-P, lui-même activateur de la G-6-P phosphatase.

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 futile mais dont le rôle est essentiel pour orienter le glucose ingéré vers la circulation ou les métabolismes hépatiques (glycogénogenèse, glycolyse). Le glucose mis en circulation provoque une décharge d'insuline qui stimulera la synthèse de la Glucokinase.



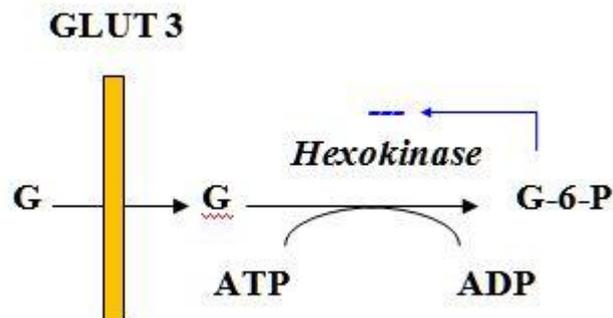
*NB: Bien que l'on ait trouvé des récepteurs GLUT 4 à la périphérie des hépatocytes, leur nombre est insuffisant pour qu'ils puissent jouer un rôle dans la pénétration du glucose dans cette cellule qui n'est donc pas insulino-dépendante comme on peut le lire parfois.*

## =4.2 Hexokinase

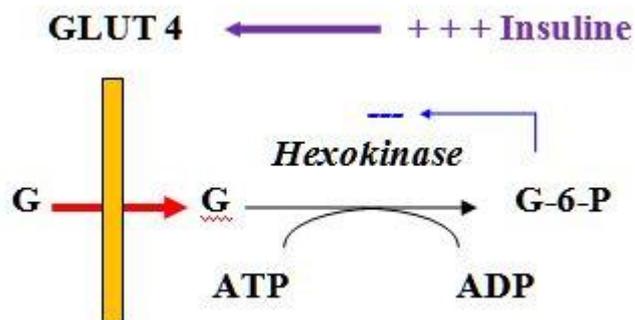
Contrairement à la glucokinase, l'hexokinase n'est pas sensible à l'insuline mais à son produit le G-6-P.

Trois types de cellules sont à considérer :

**4.2.1 Les tissus non insulino dépendants** (Hématies, neurone, érythrocytes...) où la régulation de l'hexokinase n'est gérée que par la concentration de G-6-P cytoplasmique.



**4.2.2 Les tissus insulino dépendants** où l'hexokinase se trouve sous une double dépendance ; l'apport de glucose par les transporteurs GLUT 4 et la concentration de G-6-P, c'est le cas des cellules adipeuses).



**4.2.3 Les tissus insulindépendants** capables de modifier l'apport en glucose (permissivité membranaire accrue) lors de certaines situations métaboliques comme celles entraînées par les contractions musculaires lors de l'activité physique. Dans ce cas très particulier l'apport en glucose est totalement indépendant de l'insulinémie. Ce phénomène présente l'énorme avantage de se manifester uniquement dans les muscles en activité, tandis que les muscles au repos ne peuvent faire pénétrer le glucose dans leur cytoplasme. Cette

pénétration sélective permet une épargne de glucose uniquement transférer dans les muscles en activité.

