

T3B3 Le contrôle des flux de glucose

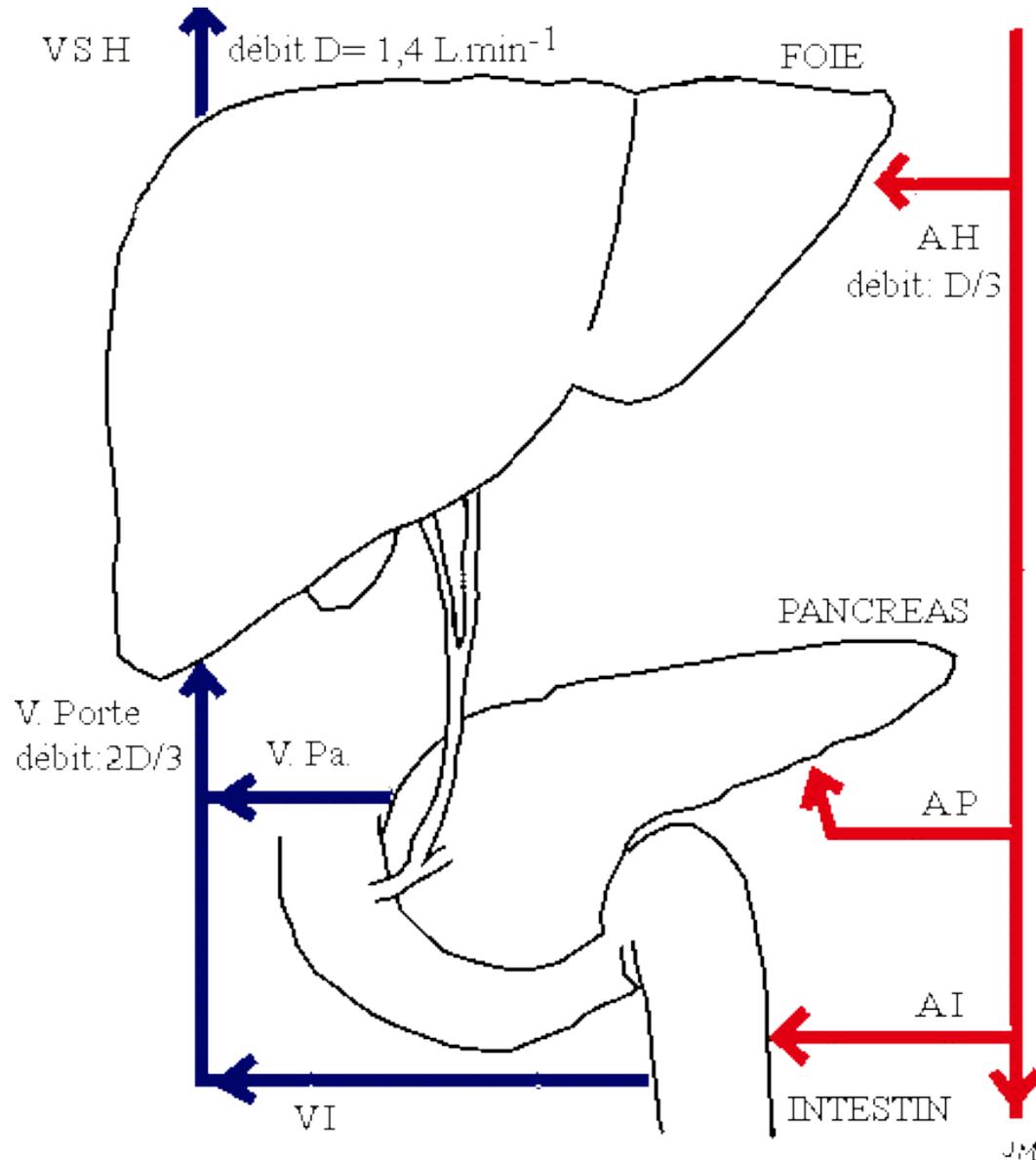


Schéma des relations sanguines entre le foie, le pancréas et l'intestin chez l'Homme. AI: artère intestinale, AP: artère pancréatique, AH: artère hépatique, VI: veine intestinale, VPa: veine pancréatique; VSH: veine sus-hépatique.

T3B3 Le contrôle des flux de glucose

"Organic Chemistry is the Chemistry of carbon compounds. Biochemistry is the study of carbon compounds that crawl. "
Lauric R H Etienne 2013

Avertissements :

1- le présent document est exclusivement destiné aux élèves de terminale S du lycée J H Fabre et a donc un but pédagogique et une diffusion restreinte

2- certains éléments peuvent ne pas être libres de droits, l'auteur n'est pas responsable de l'usage qui peut en être fait

3-

[...]

P. Mueller et D. Oppenheimer ont évalué les deux groupes de participants une semaine après le cours. Là encore, ceux qui avaient pris des notes à la main ont obtenu les meilleures performances. Ces notes, qui incluent les propres mots et l'écriture des étudiants, semblent rappeler plus efficacement les souvenirs, en recréant aussi bien le contexte (les processus de pensée, les émotions, les conclusions) que le contenu (notamment les données factuelles) de la session d'apprentissage.

Ces résultats ont des implications importantes pour les étudiants qui se fondent sur du contenu mis en ligne par les enseignants. Quand ils ne prennent aucune note, ils n'organisent pas les informations et ne les synthétisent pas dans leurs propres mots. Ainsi, ils ne s'engagent pas dans le travail mental qui favorise l'apprentissage.

...]

Pam Mueller, de l'Université de Princeton, et Daniel Oppenheimer, de l'Université de Californie à Los Angeles, 2014

4- Un cours de TS ça se mérite! (anonymes 2012)

T3B3 Le contrôle des flux de glucose

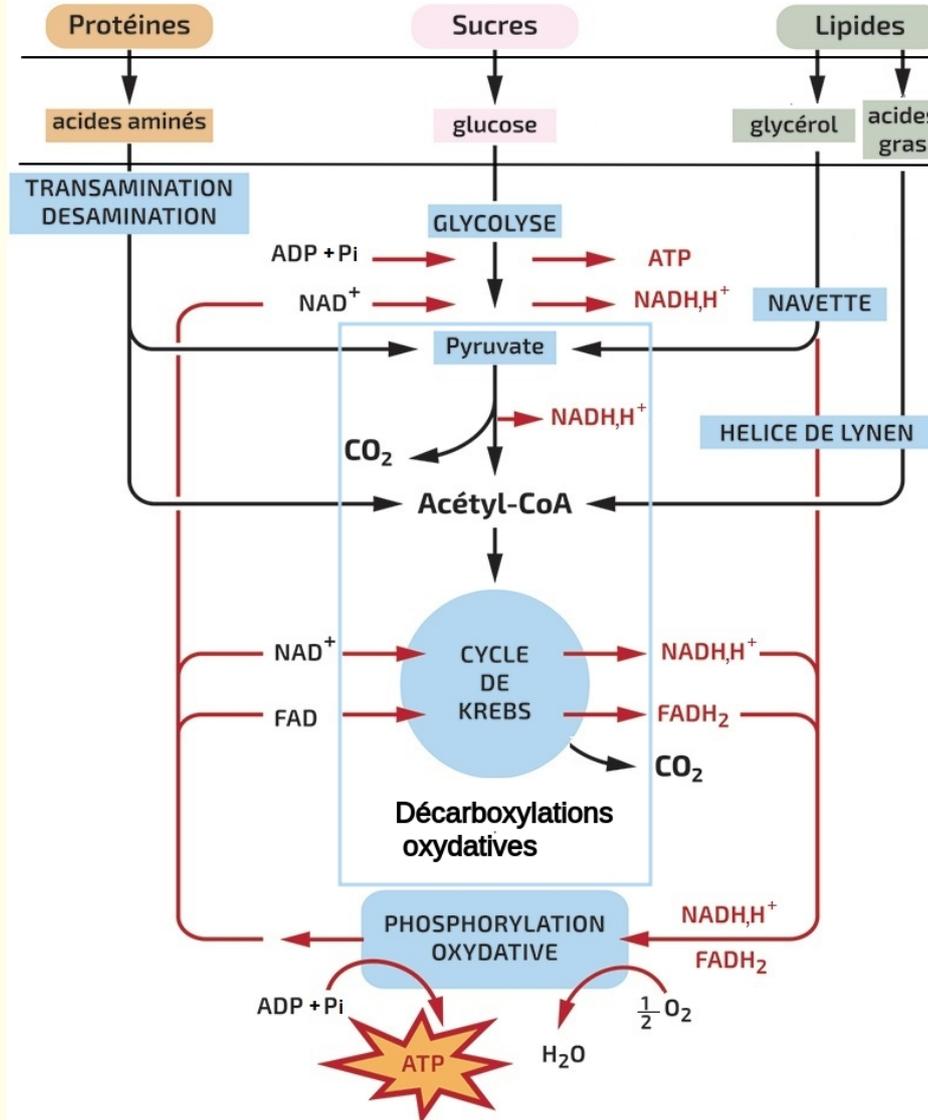
Introduction: Informations sur l'alimentation et le métabolisme des sucres

Aliments



Assiette

Nutriments



Sang et Lymphe

Cellule

Mitochondrie

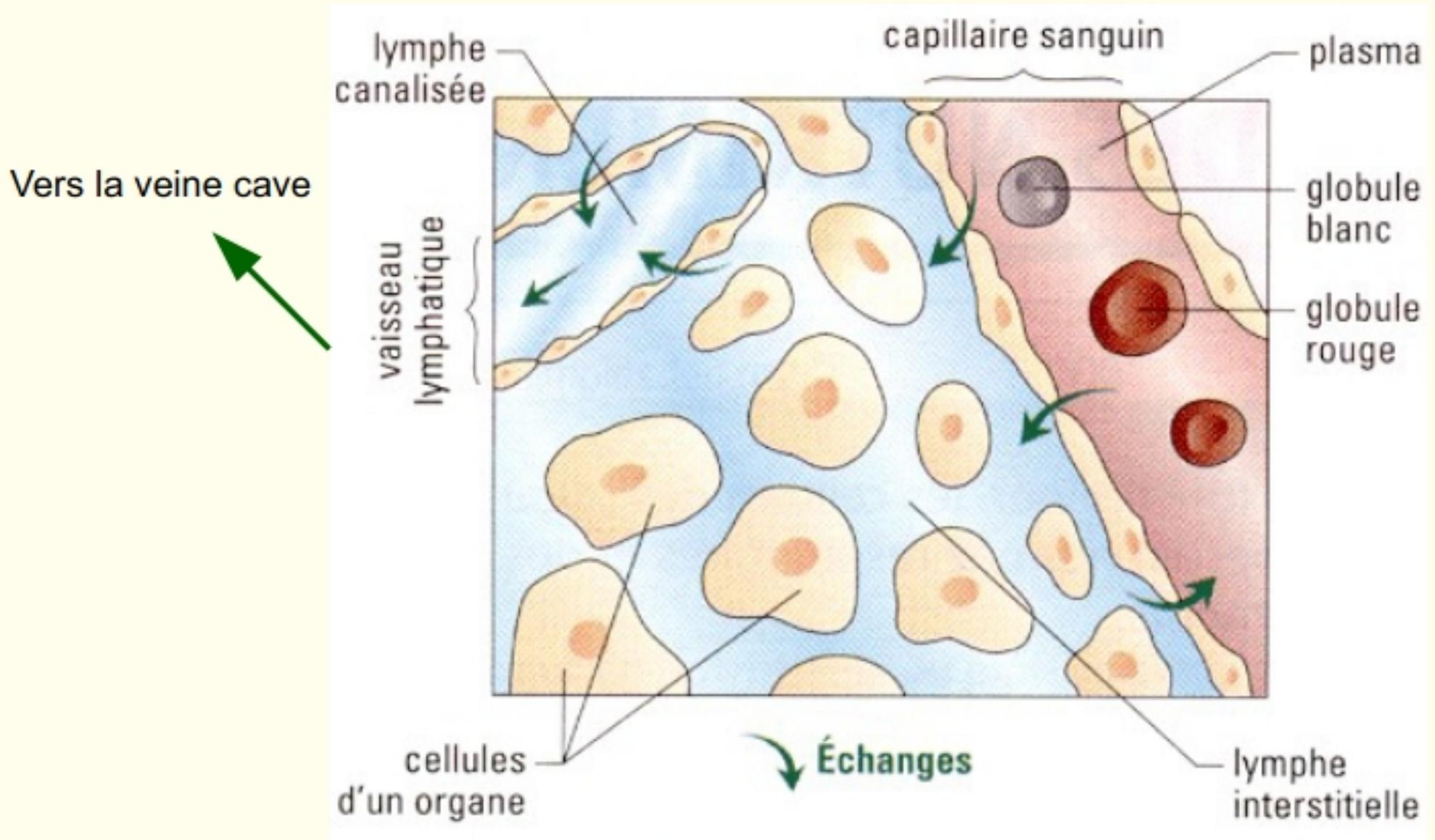
j/m modifié d'après https://mbio.upmc.fr/Biochimie_metabolisme

T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Le milieu intérieur et la régulation de la glycémie

La fixité du milieu intérieur est la condition d'une vie libre et indépendante [...] C Bernard XIX^{ième}

Le milieu intérieur = sang + lymphe interstitielle + lymphe endiguée



T3B3 Le contrôle des flux de glucose

La glycémie et ses perturbations

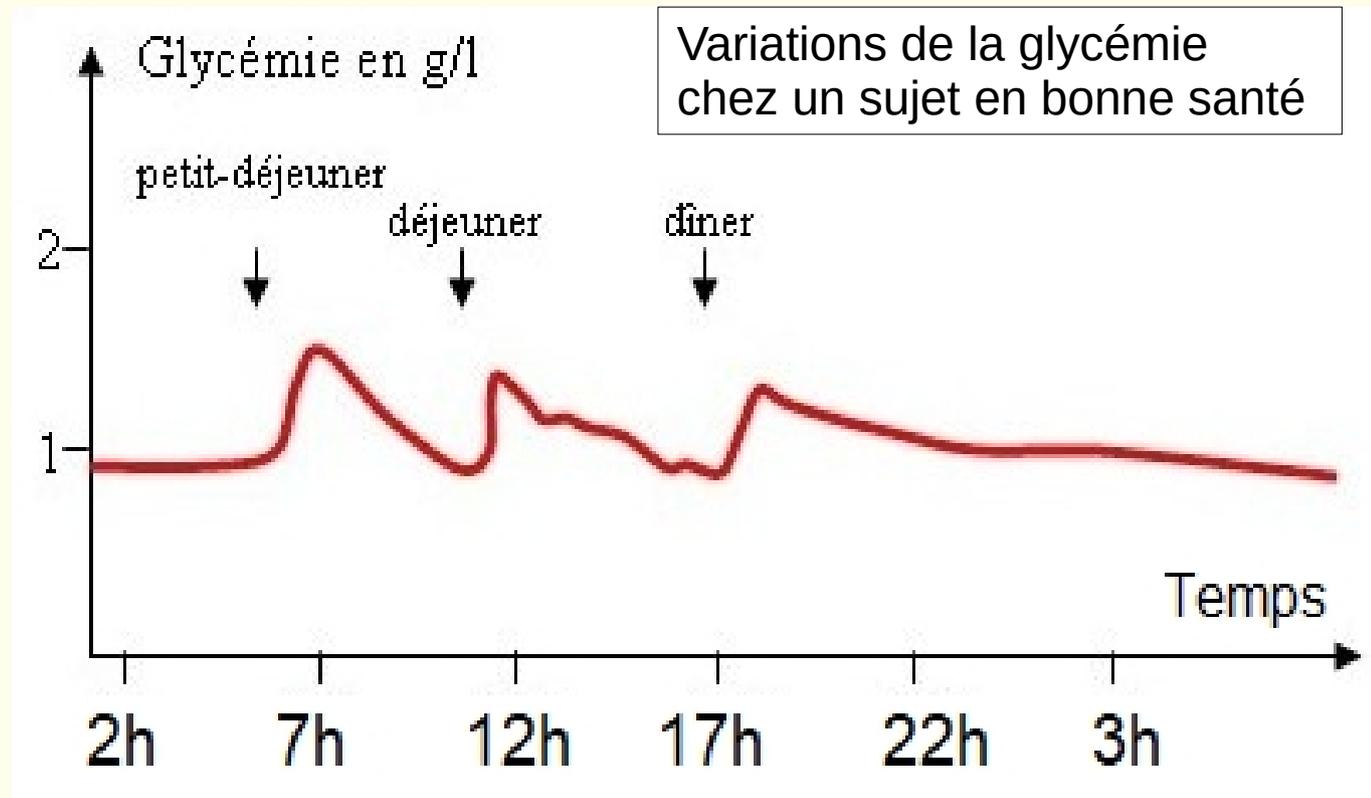
Glycémie = concentration en glucose du sang (en g.L^{-1} ou en mMol.L^{-1})

Hyperglycémie $> 1,26 \text{ g.L}^{-1}$

Normoglycémie = glycémie normale = $1 \pm 0,25 \text{ g.L}^{-1}$

Hypoglycémie $< 0,70 \text{ g.L}^{-1}$

Glucose :
 $180,156 \text{ g.Mol}^{-1}$



T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Le rôle du foie

Une vascularisation particulière!
Le système porte hépatique

=>

Tout le sang venant de l'intestin
passe d'abord par le foie

=>

Le foie reçoit tous les nutriments
absorbés après la digestion
(enzymatique) des aliments

=>

**H0: Le foie participe à la
régulation de la glycémie
après un repas et lors
d'un jeûne**

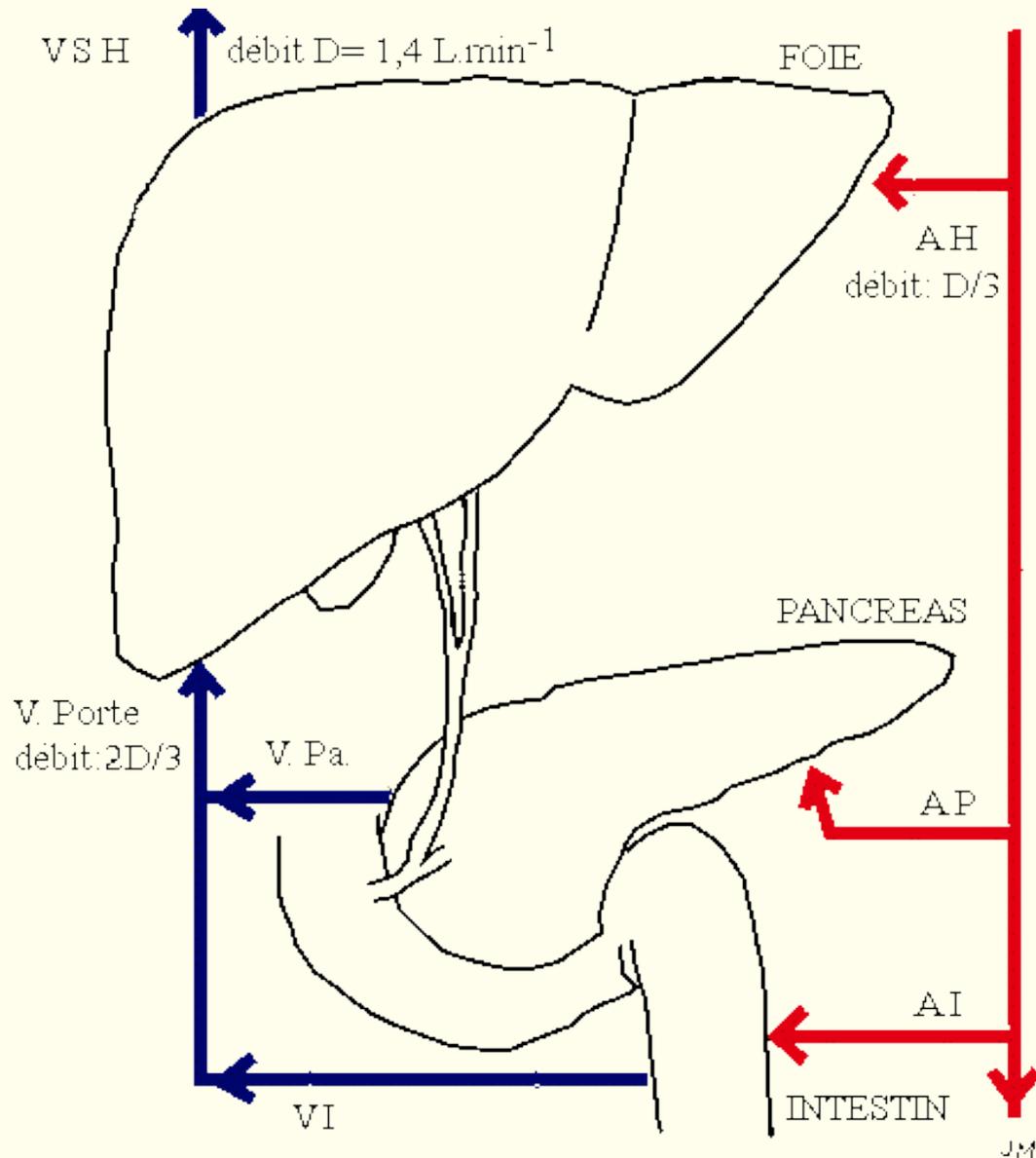


Schéma des relations sanguines entre le foie, le pancréas et l'intestin chez l'Homme. AI: artère intestinale, AP: artère pancréatique, AH: artère hépatique, VI: veine intestinale, VP: veine pancréatique; VSH: veine sus-hépatique.

T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Le rôle du foie

Le foie est une source de glucose

Gros organe 1,4 Kg & vascularisation particulière

- Expérience du foie lavé de C BERNARD 1855 cf TP
- Belin 2020 Doc 3 p 454

À jeun: $1/3 [AH] + 2/3 [VPH] = 0,33 + 0,07 = 0,4$ [sang reçu]
De plus $[VSH] = [\text{sang reçu}] + d(\text{gluc-foie})$

or $[VSH]$ mesurée = $0,95 \text{ g.L}^{-1}$

donc à jeun le foie libère du glucose dans le sang sortant
($d(\text{gluc-foie}) = + 0,55 \text{ g.L}^{-1}$).

Le foie est donc une source de glucose.

T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Le rôle du foie

Le foie est un puits (réservoir) de glucose

Gros organe 1,4 Kg &
vascularisation particulière

- Belin 2020 Doc 3 p 454

30 min après un repas: $1/3 [AH] + 2/3 [VPH] = 0,33 + 1,9 = 2,23$ [sang reçu]

De plus $[VSH] = [\text{sang reçu}] + d(\text{gluc-foie})$

or $[VSH]$ mesurée = $0,95 \text{ g.L}^{-1}$

donc après un repas le foie prélève du glucose dans le sang entrant ($d(\text{gluc-foie}) = - 1,28 \text{ g.L}^{-1}$).

Le foie est donc un puits (réservoir) de glucose.

T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Le rôle du foie

Le foie est un puits (réservoir) de glucose

Gros organe 1,4 Kg & vascularisation particulière

Mise en réserve ou synthèse *de novo* ? :

Hypothèse = mise en réserve sous forme de polyholoside (autres possibilités hors programme)

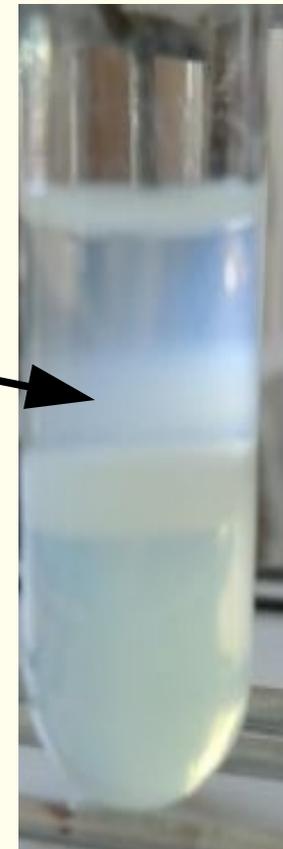
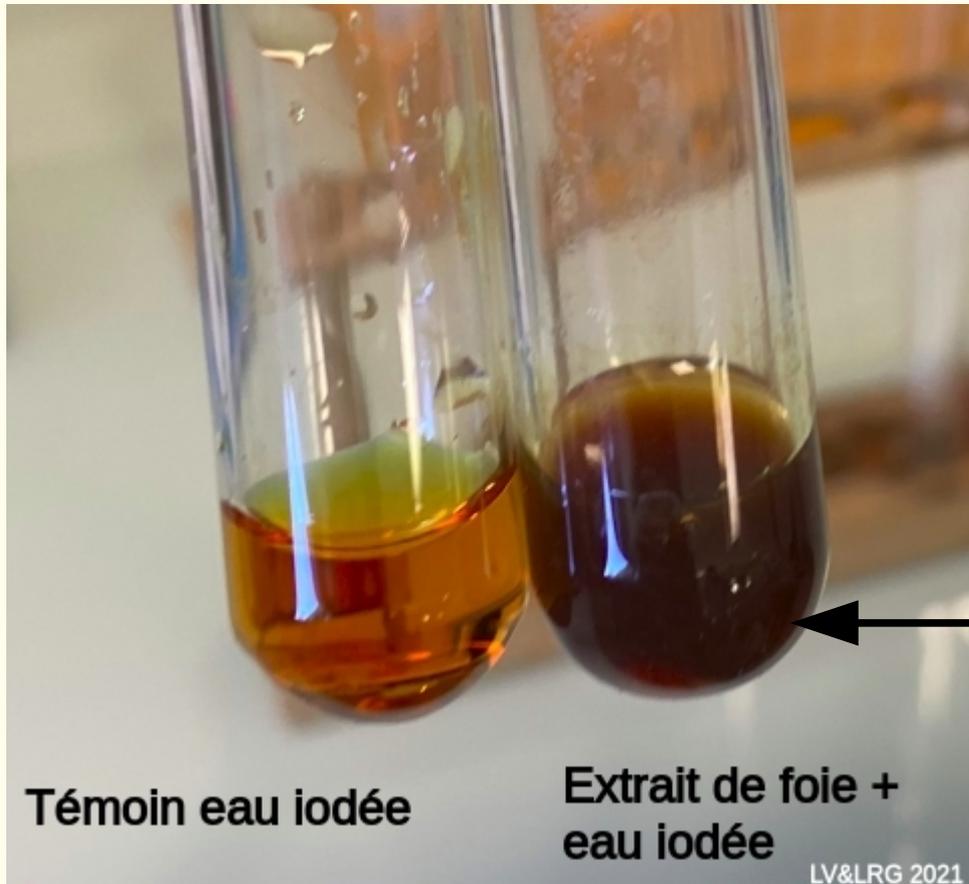
Polyholosides connus ?

Nature chimique des réserves du foie:

Vu en TP →

Halo blanchâtre =
précipitation du
glycogène à
l'interface avec
l'alcool

Autre test possible
Coloration brun-acajou
à l'eau iodée



SNV Jussieu

T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Le rôle du foie

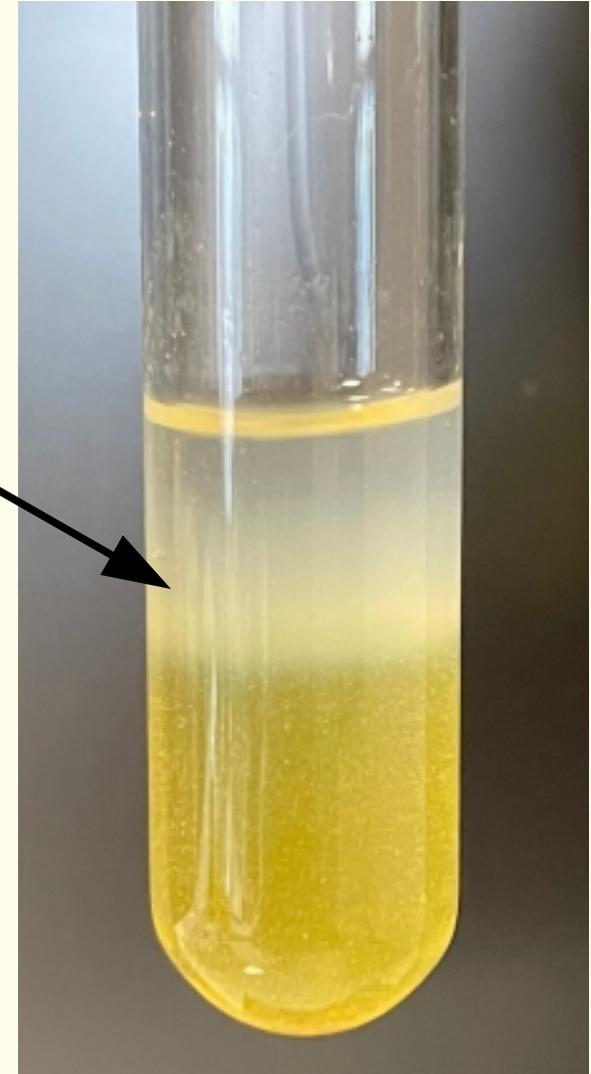
Le foie est un puits (réservoir) de glucose

Nature chimique des réserves du foie: Vu en TP



Autre test possible
Coloration brun-acajou
à l'eau iodée

Halo blanchâtre =
précipitation du
glycogène à
l'interface avec
l'alcool

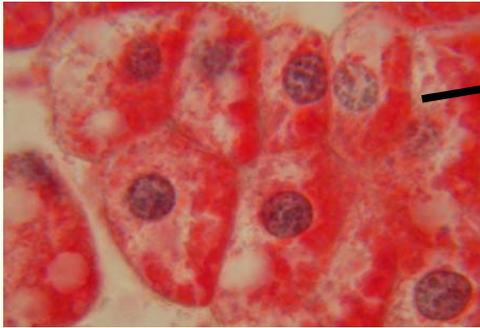


T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Le rôle du foie

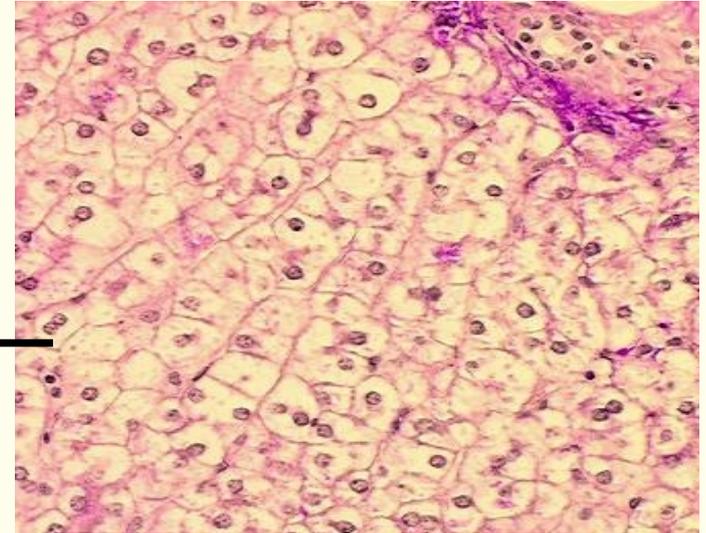
un réservoir de glycogène

Coloration Carmin /PAS /Lugol → Rouge / rose/ brun resp.

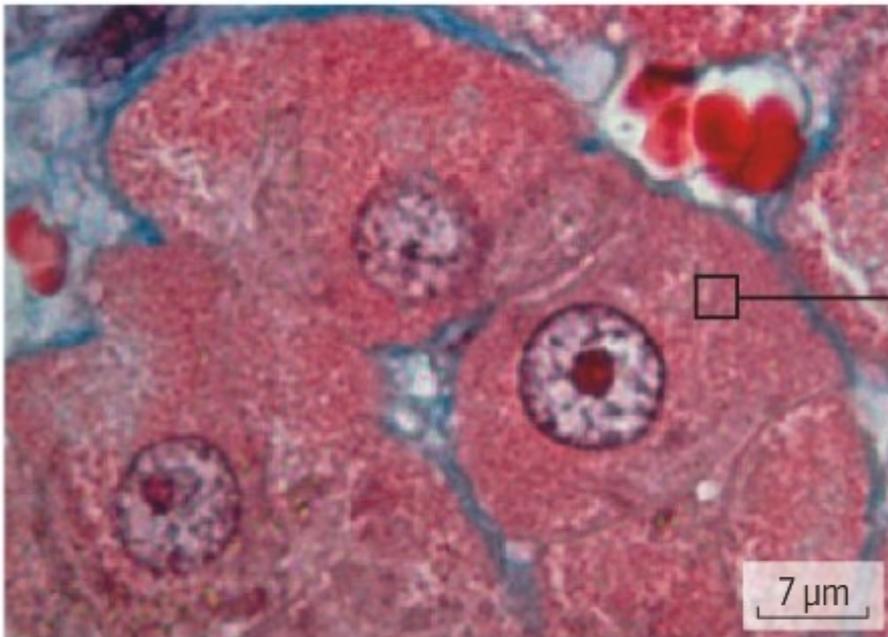


Foie sain

Foie pathologique
(Anorexie mentale)

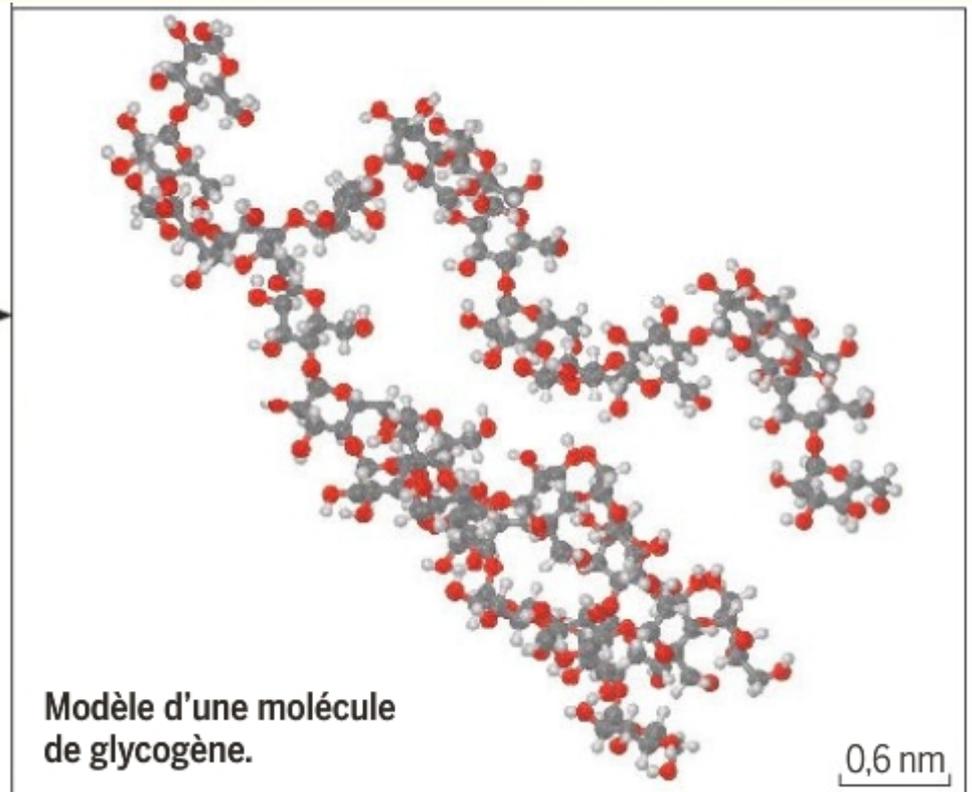


Hépatocytes, MO Carmin ou PAS



Hépatocytes MO, coloration PAS (?)

Bordas SVT 2nd, 2010



Modèle d'une molécule
de glycogène.

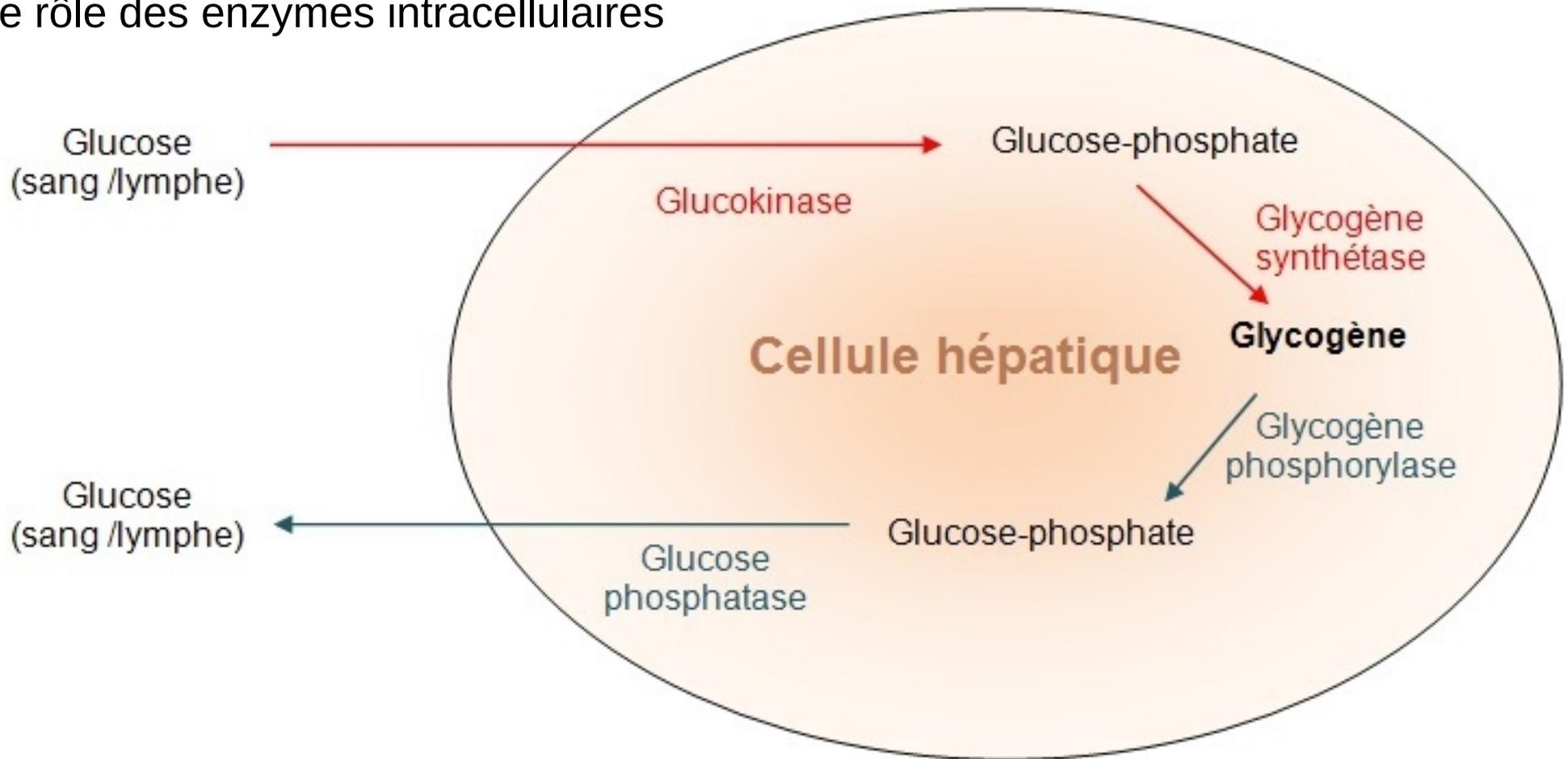
0,6 nm

T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Le rôle du foie: § physiologie de l'hépatocyte

La membrane cellulaire est peu perméable au glucose et imperméable au glucose-phosphate

Le rôle des enzymes intracellulaires



En rouge : **glycogénogenèse** En bleu : **glycogénolyse**

Mise en réserve et libération du glucose par la cellule hépatique

T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Exclu d'une question de cours, peut faire l'objet d'un exercice

Le rôle du foie: § physiologie de l'hépatocyte

Le rôle des enzymes intracellulaires (Glucokinase Hexokinase = isoenzymes)

Tableau pour comparaison des enzymes phosphorylantes du glucose

Caractéristique	Hexokinases	Glucokinase
Expression tissulaire	Nombreux tissus, faible expression dans le foie et le pancréas	Forte expression (Foie) Expression (Pancréas)
Substrat	Divers hexoses	Glucose
Km avec le glucose	0,1 à 0,4 mM	10 mM
Produit avec le glucose	Glucose 6 Phosphate	Glucose 6 Phosphate
Inhibition par G6P	Oui	Non

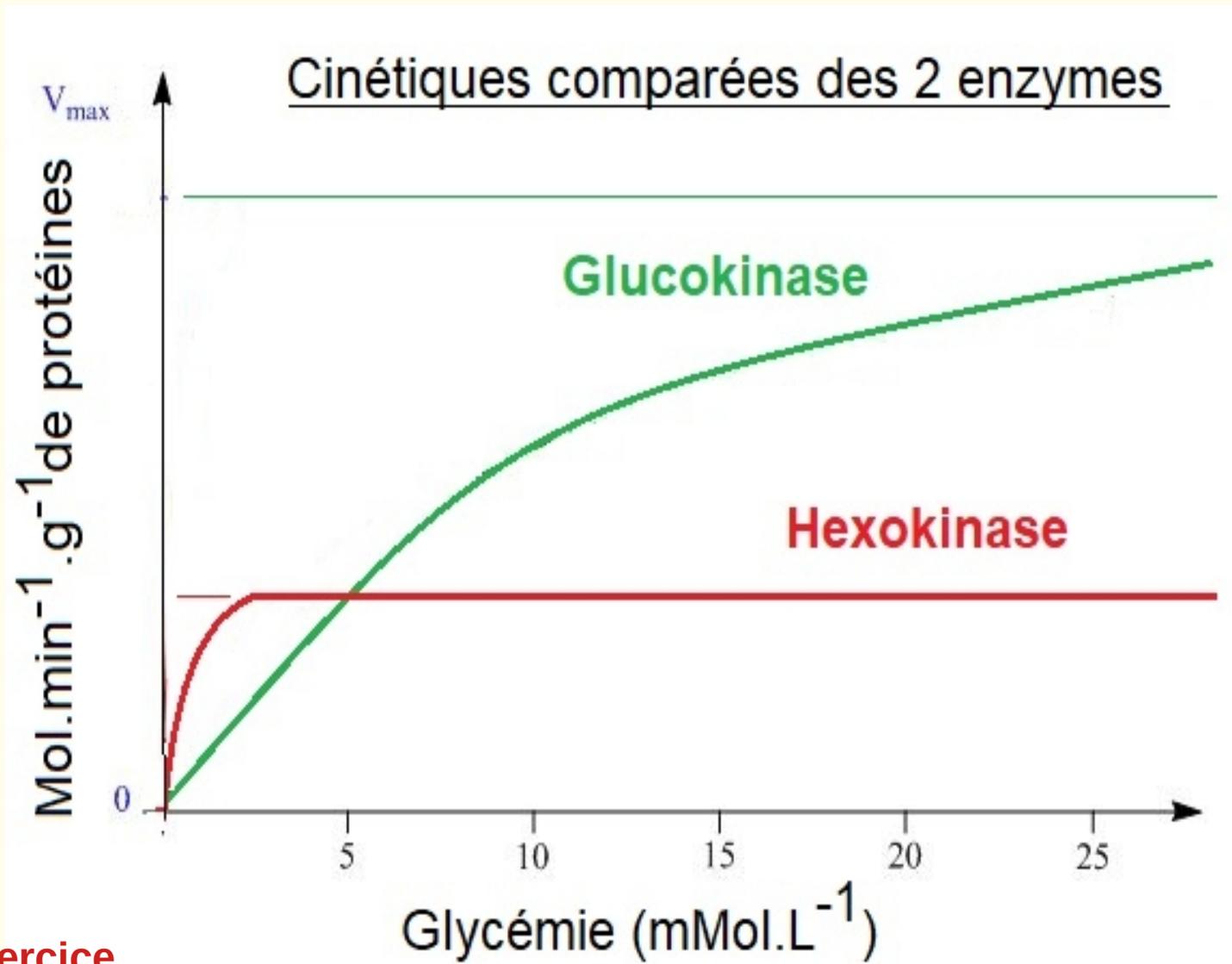
T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Exclu d'une question de cours, peut faire l'objet d'un exercice

Le rôle du foie: § physiologie de l'hépatocyte

Le rôle des enzymes intracellulaires (Glucokinase Hexokinase = isoenzymes) ?

Normoglycémie? Glucose : $180,156 \text{ g.Mol}^{-1} \rightarrow 4 \text{ à } 7 \text{ mM}$



Fin de l'exercice

T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Le rôle du Pancréas – Rappel: le pancréas est aussi une glande exocrine

Le pancréas endocrine

Expériences classiques en physiologie cf doc TP: Ablation / Greffe / Injection d'extrait

Belin 2020 doc 1 & 2 p 458:

Mering & Minkowski 1890

Ablation du pancréas =>

diabète (Hyperglycémie → polyurie, glycosurie)

=> Le pancréas intervient dans l'homéostat glycémique

Hédon, 1894

Ablation + **greffe délocalisée** + ablation => contrôle humoral

Banting & Best 1924

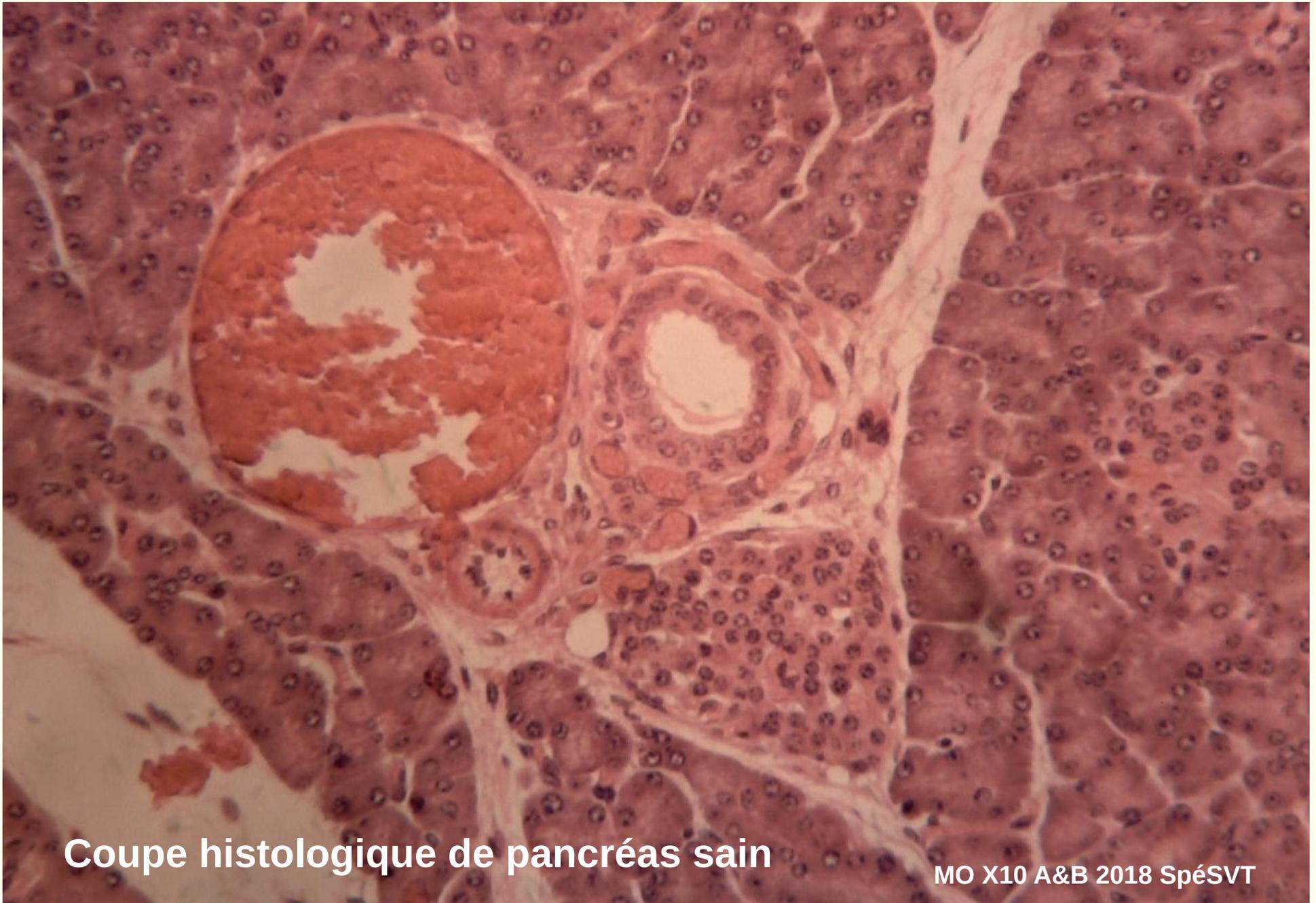
Injection d'extraits de pancréas (dégénéré) après ablation =>

Normoglycémie => une substance active est libérée dans le sang et agit sur la glycémie.

Bilan: le pancréas exerce une action hypoglycémiante par l'intermédiaire d'une hormone => le pancréas est une glande mixte : endocrine et exocrine

T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Le pancréas est une glande mixte

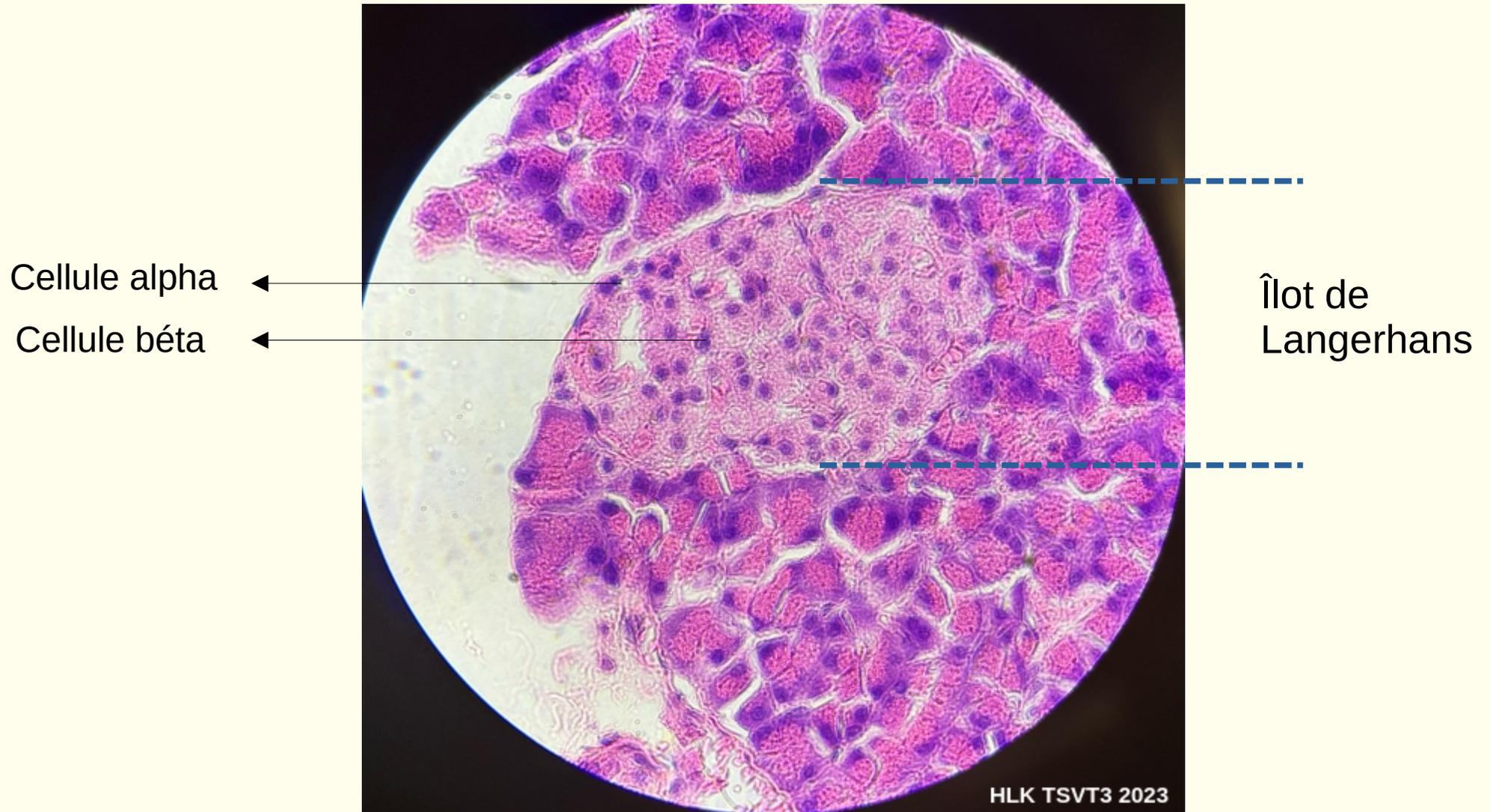


Coupe histologique de pancréas sain

MO X10 A&B 2018 SpéSVT

T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Le pancréas endocrine



Coupe histologique de pancréas sain X?

T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Les cellules endocrines des îlots de Langerhans

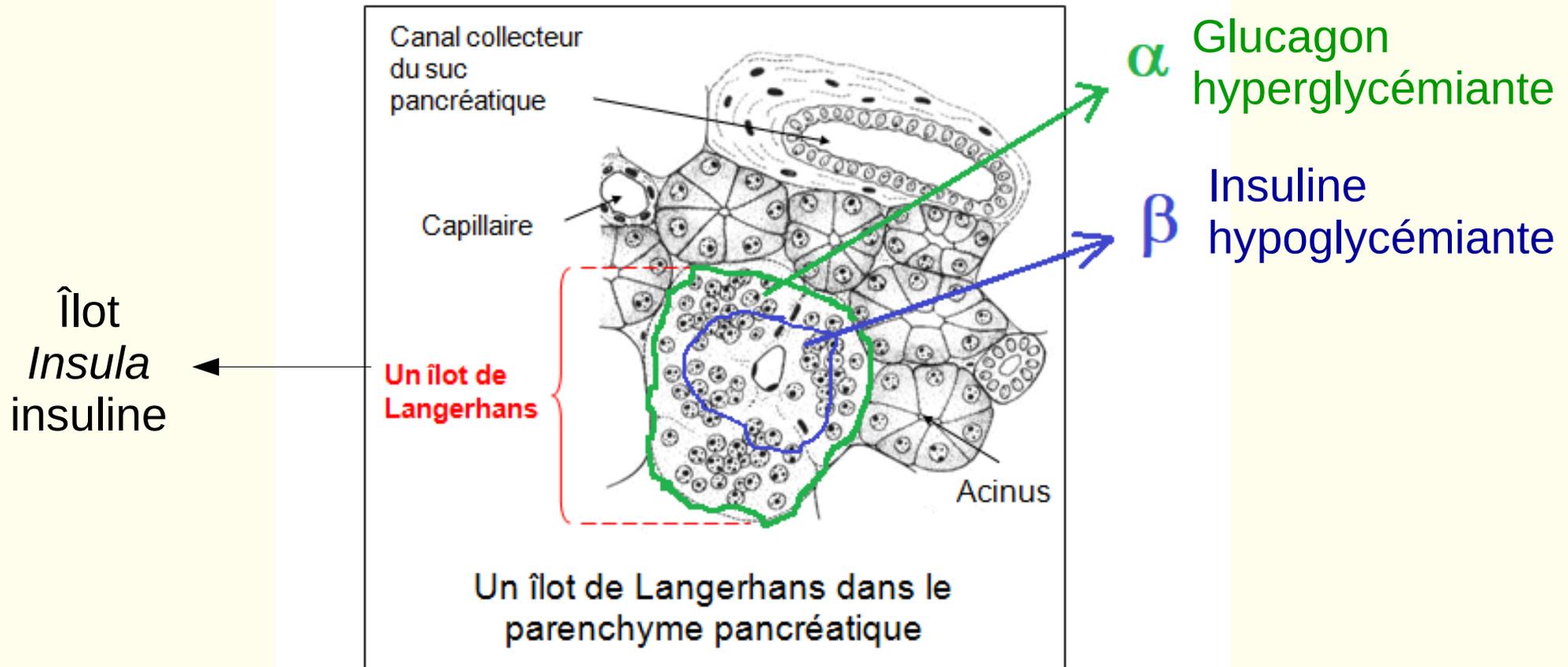
Belin 2020, doc 1 p 458 Murlin 1923

Injection d'extraits pancréatiques =>

Hyper puis Hypoglycémie => 2 effets antagonistes

=> ? 2 médiateurs antagonistes ?

Traitement alloxane => destruction spécifique des cellules centrales de l'îlot => extrait entraîne une hyperglycémie



T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Les cellules endocrines des îlots de Langerhans

Nature des 2 hormones : Traitements dénaturants les protéines => perte des effets => **Insuline et Glucagon sont des protéines**

Belin 2020 doc 3 p 458

Confirmation de leur lieu de synthèse

Belin 2020 doc 7 p 459

Effet du glucose sur des cellules isolées

=> Régulation de la sécrétion des 2 hormones par les cellules insulaires.

Bilan: Les cellules insulaires sont à la fois le capteur du paramètre (glycémie) et la source du signal de régulation de ce paramètre (glycémie).

T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Modulation de l'activité des **cellules cibles** par les horm. pancréatiques

Belin 2020 doc 2 p 460 Rôle de l'insuline sur la réserve en glycogène hépatique

Absence de pancréas => réserve de glycogène diminuée
=> pancréas n'est pas nécessaire à la glucogénèse hépatique

Injection d'insuline => stimulation de la glycogénogénèse

Belin, 2020 doc 1 p 460

Sur foie présent chargé en glycogène, Glucagon => glycogène diminuée

Remarque : Si glycogène hépatique épuisé, Glucagon sans effet sur la glycémie => pas de synthèse „de novo“ du glucose

Belin 2020 doc 3 p 460. Les hormones pancréatiques contrôlent l'activité des enzymes des cellules hépatiques.

Autres cellules effectrices

- * Neurone n'est pas une cible des hormones pancréatiques
- * Nombreuses cellules cibles dont adipocyte et myocyte
- * Glucagon n'agit que sur l'hépatocyte

T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Modulation de l'activité des **cellules cibles** par les horm. pancréatiques

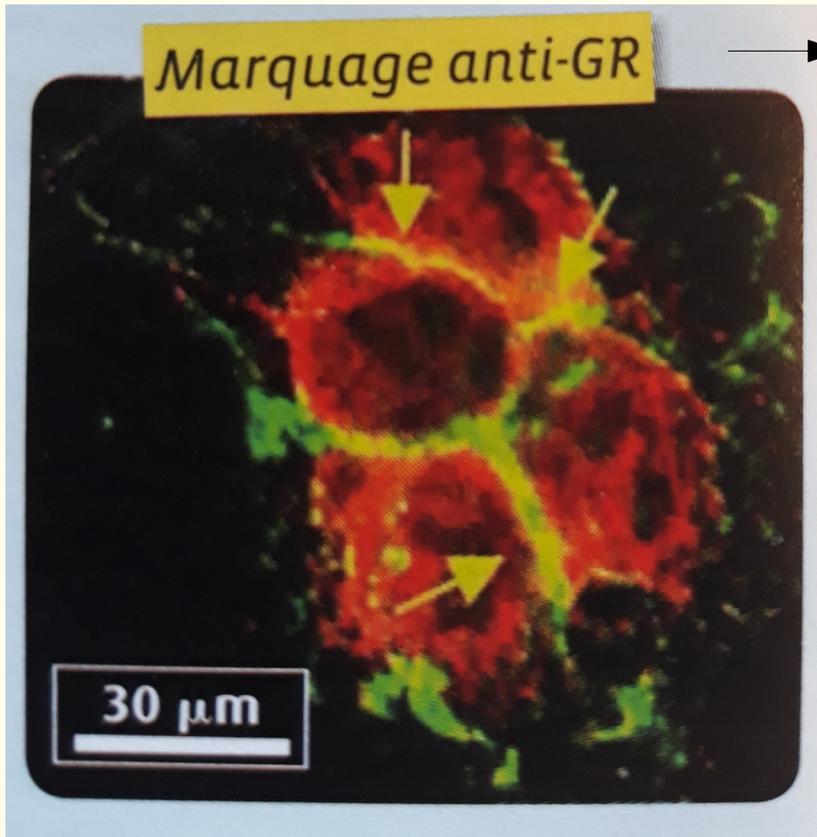
Les récepteurs membranaires:

IR / nombreuses cellules

GR seulement sur hépatocyte

Ceci explique le spectre d'action de chacune des hormones

Belin SpSVT
2012 Doc 6 p 175



Rouge → une protéine cytoplasmique
Jaune → anticorps anti-GR couplé à une molécule fluorescente jaune

Radioactivité membranaire après injection d'hormone radioactive (*)

Type de cellule	Insuline *	Glucagon*
Hépatocyte	+++	+++
Myocyte	+++	-
Adipocyte	+++	-
Neurone	-	-
Autres cellules	+	+

Mutations géniques / insuline ou /IR => certains diabètes

Belin 2020 p461

T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Modulation de l'activité des **cellules cibles** par les horm. pancréatiques

Les canaux transmembranaires GLUT

Nom	Localisation	Caractéristiques
GLUT2	Foie Pancreas 	Insuline indépendant Bidirectionnel
GLUT3	Neurone Spermat. 	Insuline indépendant Unidirectionnel flux entrant
GLUT4	Myocyte Cardiomyo. Adipocyte 	Insuline dépendant Unidirectionnel flux entrant
GLUT _n

Glut2 très efficace mais insulino-indépendant

Glut4 moins efficace, insulino-dépendant, unidirectionnel entrant

Localisation membranaire de Glut4 doc 5 p 461

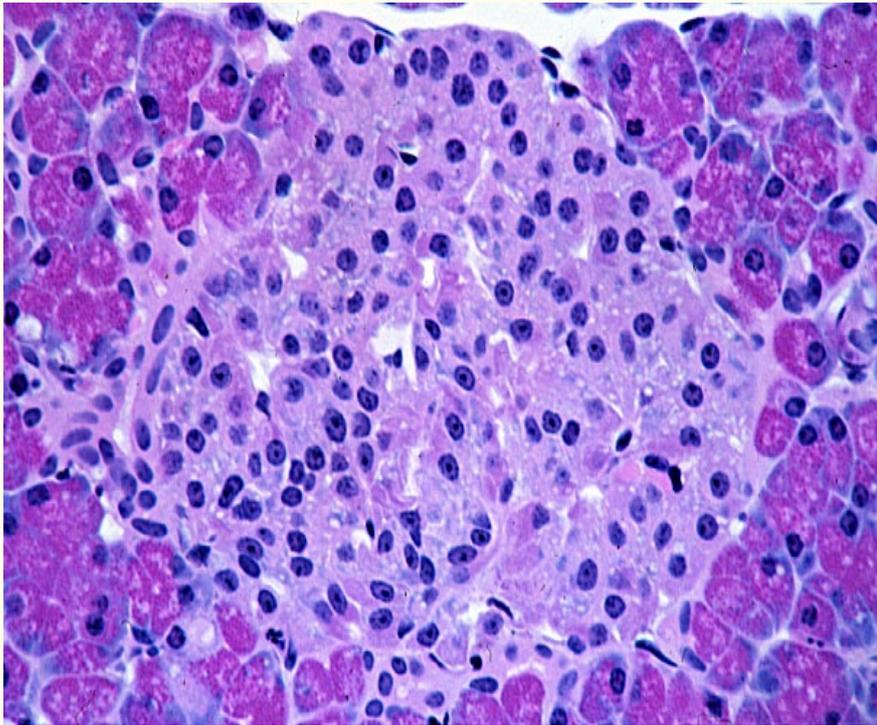
T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Modulation de l'activité des **cellules cibles** par les horm. pancréatiques

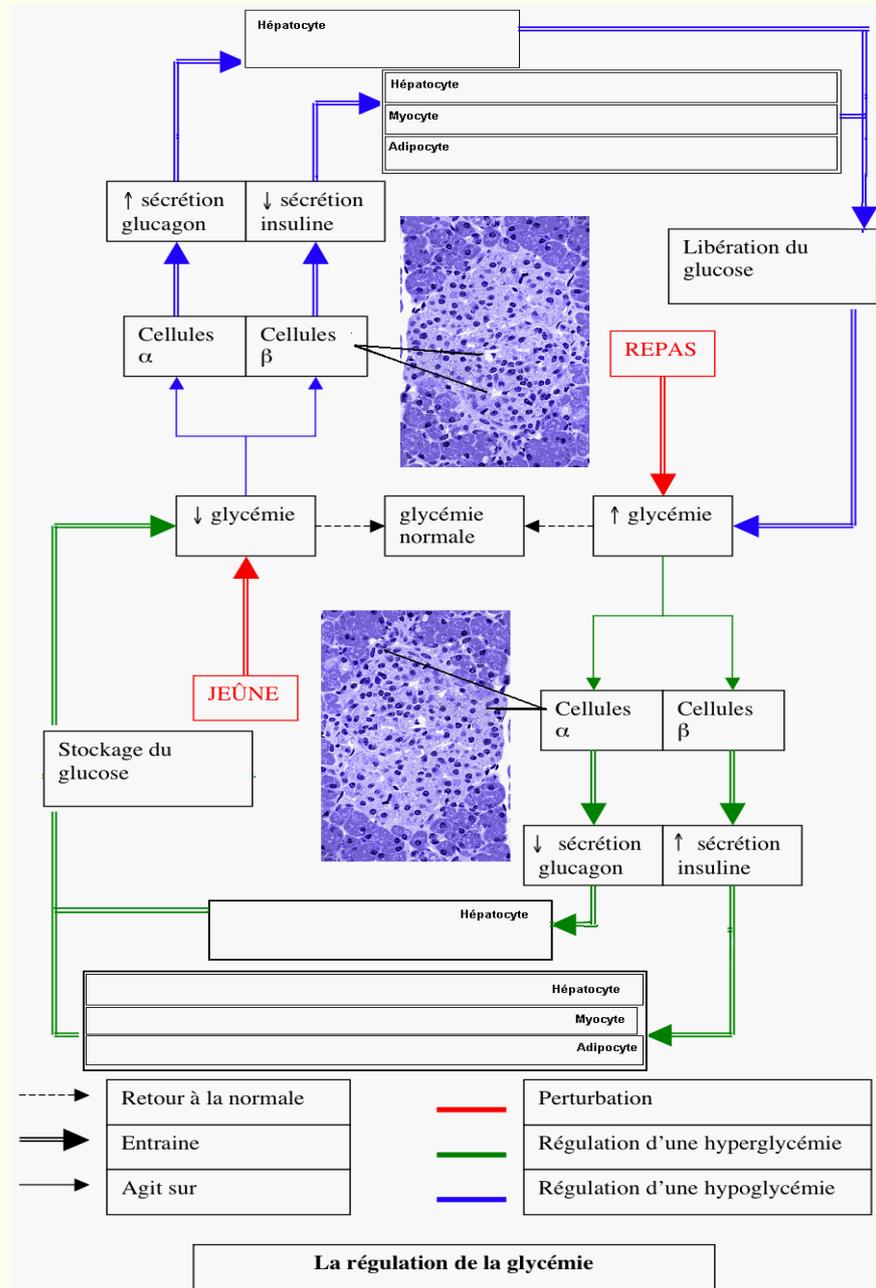


T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Bilan: l'Homéostat glycémique

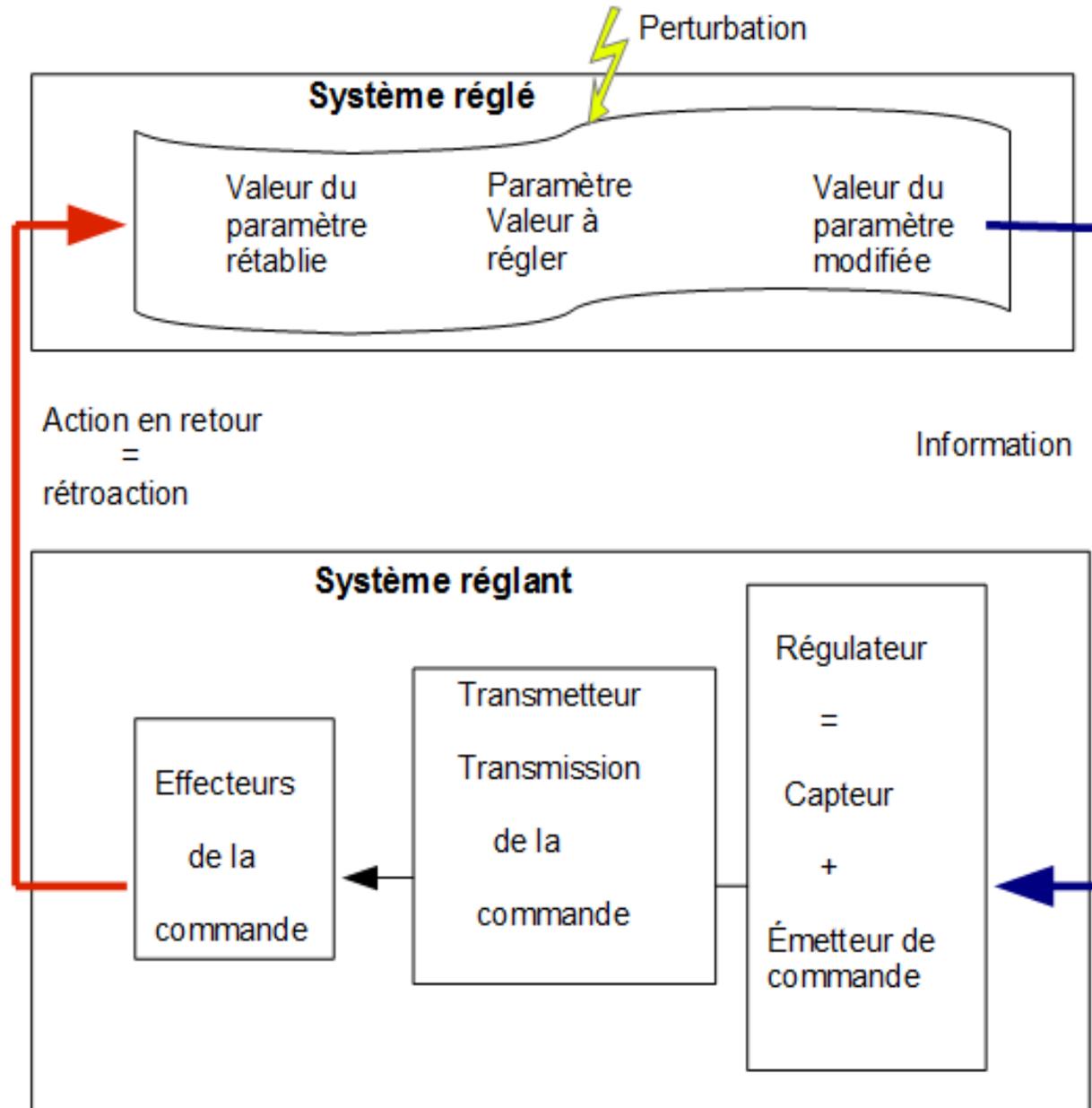


Îlot de Langerhans: capteur et émetteur de la commande de régulation MO x?
 Coloration? Une cellule # 35 µm



T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Bilan: Notion générale d'homéostat



T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Les diabètes

Introduction:

Trois mots de vocabulaire médical ... utiles aussi en phytopathologie

Symptôme = un signe clinique (observable au lit du malade) qui est, peut être la manifestation d'une maladie.

Syndrome = ensemble de symptômes qui se présentent simultanément et sont souvent corrélés. Plus généralement = ensemble de signes.

Diagnostic = raisonnement menant à l'identification et à l'explication (la compréhension) d'une maladie (ou d'un ensemble de symptômes, de signes).

T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Introduction:

Les **diabètes sucrés**

Diabetes mellitus : 'traverser' + 'doux comme le miel', l'eau traverse le corps et les urines sont sucrées. Maladie identifiée depuis l'antiquité.

Définition d'après les **principaux symptômes:**

- * **urines abondantes (polyurie)**
- * **urines sucrées (glycosurie) * examen complémentaire**
- * **soif excessive, intense (polydipsie)**

Épidémiologie: étude de l'influence de divers facteurs (âge, génétique, milieu social, mode de vie, climat...) sur la fréquence, la distribution et les causes des maladies.

Deux paramètres utiles en épidémiologie (**à connaître**):

Prévalence: nombre de cas avérés dans une population définie à un instant donné.

Incidence: nombre de nouveaux cas dans une population définie au cours d'une période donnée.

T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Les diabètes

Les apports de l'épidémiologie

Le risque génétique

Jumeaux monozygotes!

Types de diabètes	Nombre de paires de jumeaux		
	concordance ⁽¹⁾	discordance ⁽¹⁾	total
Diabète de type 1	67	80	147
Diabète de type 2	48	5	53
Total	115	85	200

(1) La concordance correspond au cas où l'autre jumeau est également devenu diabétique, la discordance est le cas contraire.

L'étude des données permet d'observer que chez les vrais jumeaux si l'un est atteint, dans le cas du **diabète de type 1**, le risque d'être atteint pour l'autre est de **40 à 50%**, dans le cas du **diabète de type 2**, le risque d'être atteint pour l'autre est de **90%**.

T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Les diabètes

Les apports de l'épidémiologie

Le diabète de Type 1: Risque génétique et infection virale

**Méthode: comparer aux
sommés marginales!
Théorème de Bayes**

	Enfants ayant développé un DT1	Enfants n'ayant pas développé de DT1	
Présence d'une infection par entérovirus	11	2	13
Pas d'infection par entérovirus	38	103	141
	49	105	

Dans cette population de 154 individus:

Risque de dévelop. un DT1 sans avoir été atteint par l'entérovirus est de $38/141 = 27\%$

Risque de dévelop. un DT1 après avoir été atteint par l'entérovirus est de $11/13 = 85\%$

L'infection par l'entérovirus multiplie par 3,15 le risque de développer un DT1!

Critique: certains effectifs sont très faibles

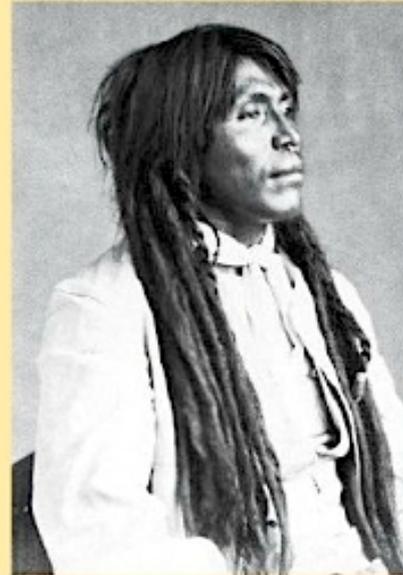
T3B3 Le contrôle des flux de glucose

Les diabètes

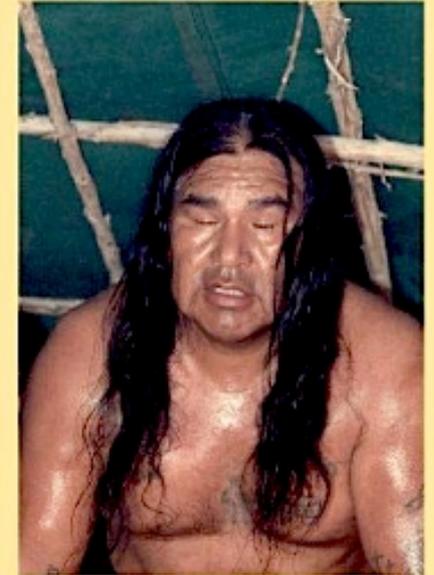
Les apports de l'épidémiologie

Le diabète de Type 2: Risque génétique et mode de vie; Le cas des indiens Pima

Les Indiens Pima vivent en Arizona et au Mexique. C'est une population génétiquement homogène et présentant un très fort taux de DT2. En 1962, un chercheur a expliqué ce taux par la possession de gènes permettant un stockage des graisses plus performant que chez les Européens (c'est ce qu'il a appelé le génome de l'épargne). Le même phénomène se retrouve dans des populations polynésiennes également très touchées par le diabète de type 2.



Indien Pima vers 1860 : à cette époque, les tribus connaissaient de fréquentes périodes de famines.



Indien Pima aujourd'hui : la nourriture est disponible avec un mode de vie très occidentalisé.

Lire aussi la publication INSERM : Diabète et obésité : qu'avons-nous appris de l'étude des Indiens Pimas ? [médecine/sciences 2000 ; 16 : 1057-62](#)

Programme 2020

Les cellules musculaires ont besoin de nutriments, principalement de glucose et de dioxygène, puisés dans le sang.

Les réserves de glucose se trouvent sous forme de glycogène dans les cellules musculaires et dans les cellules hépatiques. Elles servent à entretenir des flux de glucose, variables selon l'activité, entre les organes sources (intestin et foie) et les organes consommateurs (dont les muscles).

La glycémie est la concentration de glucose dans le sang, maintenue dans un intervalle relativement étroit autour d'une valeur d'équilibre proche de 1g.L^{-1} .

Elle dépend des apports alimentaires et est régulée par deux hormones (insuline et glucagon) sécrétées par le pancréas.

L'insuline entraîne l'entrée de glucose dans les cellules musculaires (et hépatiques) et le glucagon provoque la sortie du glucose des cellules hépatiques, grâce à des protéines membranaires transportant le glucose.

Un dysfonctionnement de la régulation de la glycémie entraîne des complications qui peuvent être à l'origine de diabètes.

Notions fondamentales : hormones hyper et hypo glycémiantes, système de régulation, organisation fonctionnelle du pancréas endocrine, récepteurs à insuline et à glucagon, diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant.