

HORMONES PEPTIDIQUES

LE GLUCAGON

Cette hormone est connue depuis 1923 mais considérée comme antagoniste de l'insuline, et donc hyperglycémisante, depuis les années 50.

Le glucagon est une molécule de structure simple : c'est un polypeptide de 29 acides aminés sous forme d'une chaîne monocaténaire, d'un PM de 3,5 kDa. Sa séquence est:

his-ser-glu-thr-phe-thr-ser-asp-tyr-ser-lys-tyr-leu-asp-ser-arg-
ala-glu-asp-glu-asp-phe-val-glu-trp-leu-met-asn-thr.

Il ne possède pas de ponts disulfures, sa structure secondaire étant formée d'une seule hélice α . Il ne possède pas de structure tertiaire.

BIOSYNTHESE

Cette hormone est sécrétée par les cellules α des îlots de Langerhans pancréatique. Dans le pancréas humain, la biosynthèse du glucagon aboutit à un ARN messager codant pour le proglucagon (PG), long peptide comportant 160 acides aminés puis à un gros peptide prédominant inactif stocké dans des vésicules de sécrétion, le fragment proglucagon majeur (MPGF) contenant les résidus 72 à 158 du proglucagon, au GRPP (polypeptide lié à la glicentine) inactif correspondant au résidus 1 à 30 du PG, au **glucagon** (position 33 à 61 du PG) et à l'IP1 en position 64 à 69 du PG (**Figure 1**). Lorsque les cellules sont stimulées par une baisse de la glycémie, le MPGF est clivé par un découpage enzymatique (trypsines) en 3 peptides:

- un peptide correspondant aux résidus amides 72 à 107 du PG
- un peptide IP2 correspondant aux résidus 111 à 122 du PG
- le GLP2 comprenant les acides aminés en position 126 à 158 du proglucagon

Ce processus différentiel donne à partir du PG 72 à 108 le produit final biologiquement actif, le glucagon. Cette hormone est contenue dans les granules de sécrétion des cellules A du pancréas. Ces granules sont formés d'un noyau central dense et d'un halo périphérique clair.

Cette hormone est également produite par les cellules endocrines de la muqueuse intestinale. Cependant, le clivage du proglucagon diffère alors de celui qui se produit dans les cellules A : on obtient un gros peptide, la glicentine (PG 1-69) qui est elle-même découpée en GRPP et en **oxyntomoduline** (PG 33-69). Les résidus 78 à 158 du PG sont clivés en trois peptides:

- le **GLP1** correspondant aux résidus 78 à 107 du PG
- l'IP2, petit peptide de 12 acides aminés (PG 111-123)
- le GLP2

Ces différents peptides sont tous sécrétés dans le sang en réponse aux sucres et aux lipides. Cependant, seule l'activité biologique du GLP1 et de l'oxyntomoduline a pu être caractérisée.

MODE D'ACTION

Les effets métaboliques observés sont les résultats de la transduction de l'hormone. Elle consiste en une cascade de réactions, (**figure 1 et 2**) :

- La fixation du glucagon sur son récepteur membranaire spécifique entraîne l'activation d'une **adénylate cyclase** (*adénylcyclase*) membranaire.
- L'**adénylate cyclase** activée catalyse, par hydrolyse de l'ATP, la formation de l'AMP cyclique (AMPC), considéré comme un second messenger.
- L'AMPC se fixe sur la **protéine kinase A** (AMPC dépendante) et la libère de sa sous-unité régulatrice (inhibitrice).

- La **protéine kinase A**, ainsi activée, active à son tour par phosphorylation, en présence de l'ATP, la **glycogène phosphorylase**.
- Enfin cette dernière phosphoryle la **glycogène phosphorylase** en la faisant passer de la forme b à la forme a qui catalyse la phosphorolyse du glycogène.

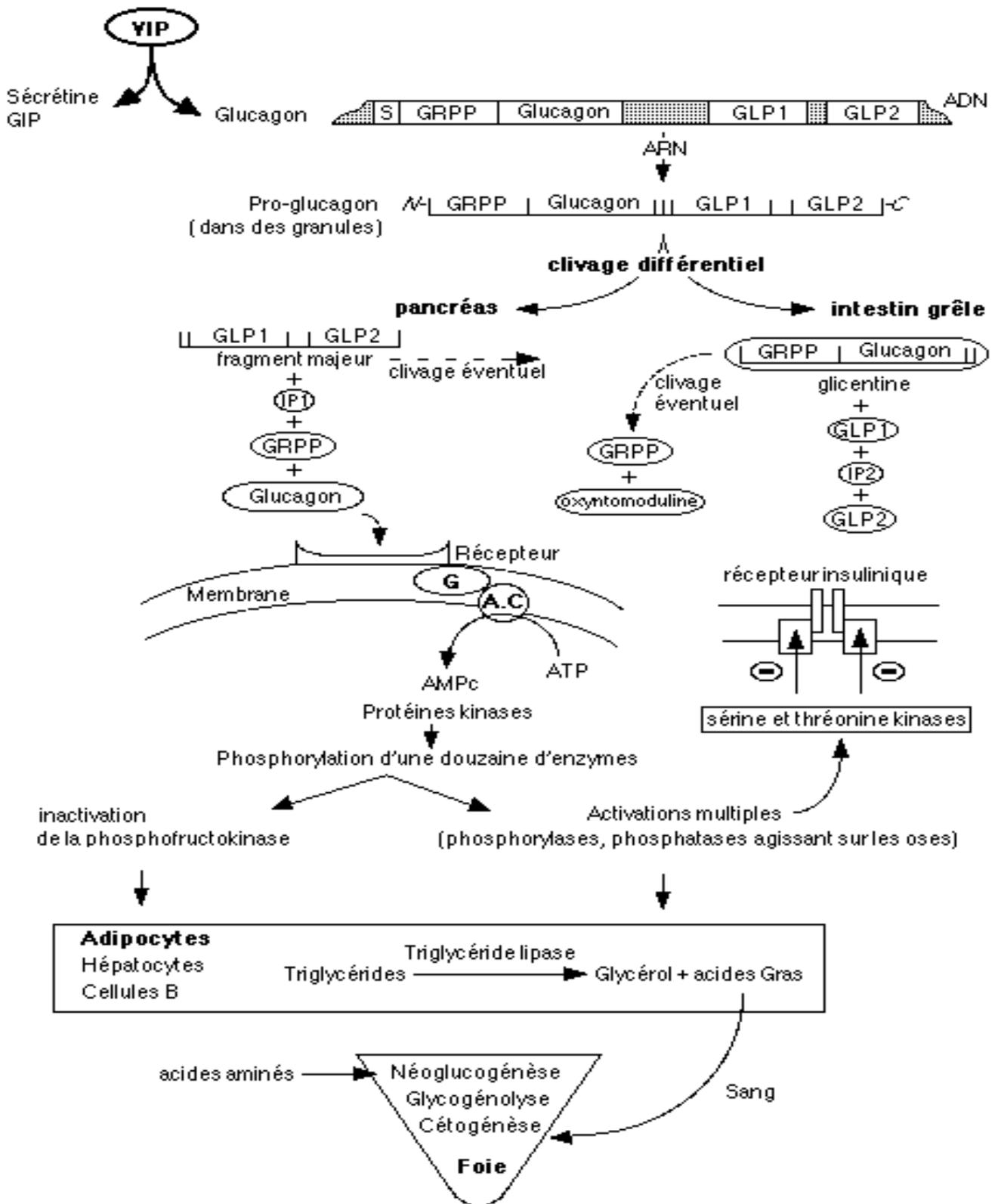


Figure 1 : Biosynthèse et bioactivité du Glucagon

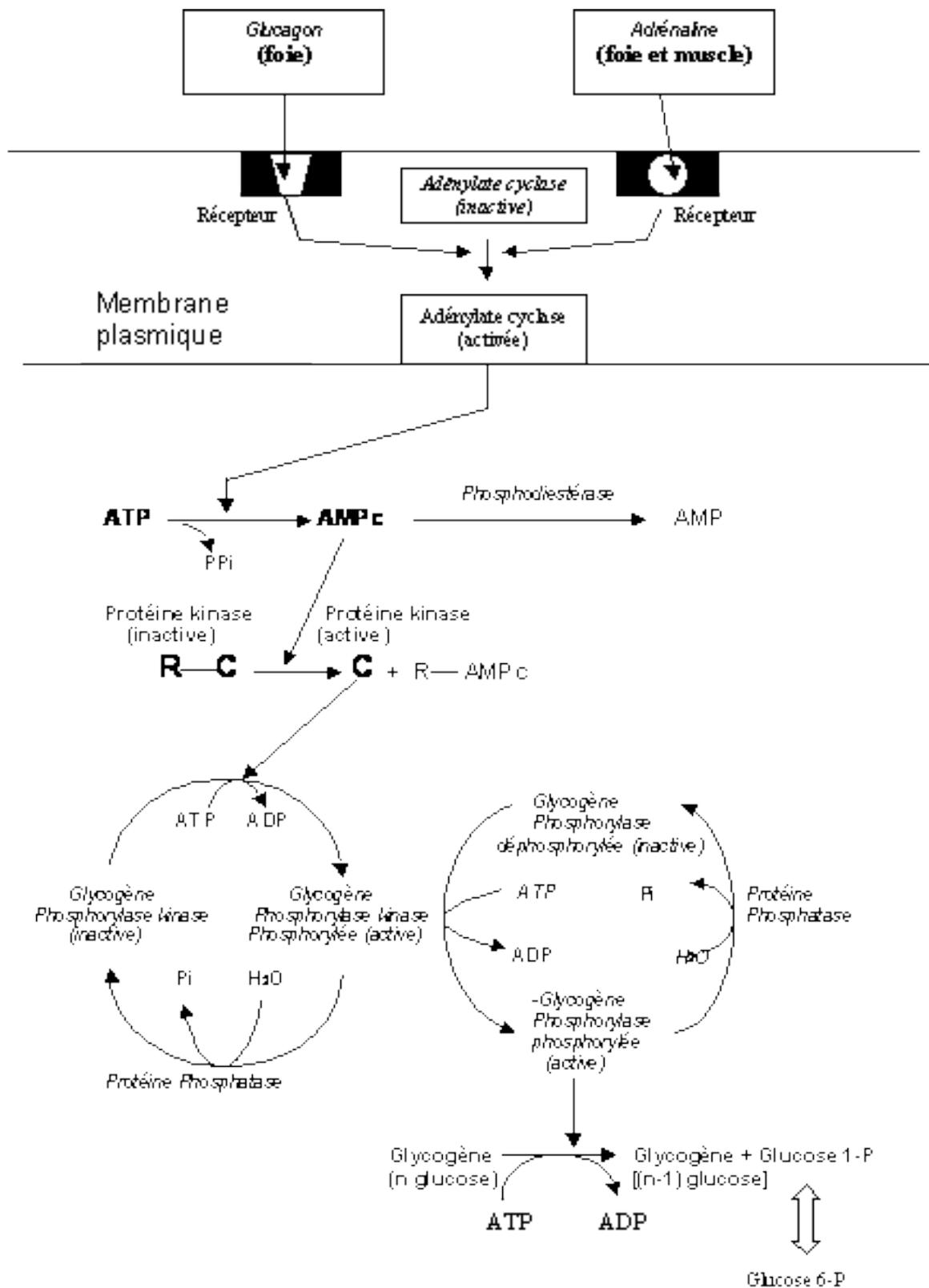


Figure 2 : Mécanisme d'action du glucagon ou de l'adrénaline : On assiste à une cascade de réactions dont l'effet intracellulaire recherché est la libération du glucose dans le sang

STIMULATION ET INHIBITION DE LA SECRETION DU GLUCAGON

Les cellules α répondent à des signaux indiquant une hypoglycémie ou destinés à anticiper des besoins en glucose par la sécrétion du glucagon. Les stimuli sont variés : abaissement du taux du glucose sanguin, acides aminés, adrénaline, etc.

- L'abaissement du taux de glucose plasmatique est le premier stimulus pour la sécrétion du glucagon. Pendant la phase post-absorptive et pendant le jeûne prolongé c'est le glucagon qui permet de maintenir la glycémie à un niveau constant.
- Après un repas riche en protéines, les acides aminés issus de leur hydrolyse stimulent à la fois la sécrétion du glucagon et celle de l'insuline. Le glucagon contrecarre les effets de l'insuline, qui entraîneraient une hypoglycémie par prélèvement du glucose,
- L'adrénaline, provenant de la médullo-surrénale, et la noradrénaline, produite par le système sympathique innervant le pancréas, activent la sécrétion du glucagon. Grâce à l'action de ces deux dernières hormones, le taux élevé du glucagon dans le sang permet à l'organisme de répondre aux besoins en glucose pendant le stress et les traumatismes ou d'anticiper ses besoins en cas d'efforts physiques importants.

La sécrétion du glucagon est inhibée par une forte concentration du glucose dans le sang et par l'insuline après un repas riche en glucides.

EFFETS METABOLIQUES

Cette hormone, comme l'insuline, agit au niveau glucidique, lipidique et protéique.

➤ **Au niveau glucidique**, le glucagon :

- augmente la glycogénolyse hépatique par activation de la **glycogène phosphorylase**.
- diminue la glycogénogenèse : inactivation de la **glycogène synthase**
- inhibe la glycolyse par inhibition de la **1 – phosphofructokinase**.
- stimule la néoglucogénèse par activation de la **fructose 1, 6 diphosphatase**

Il en résulte une augmentation du taux du glucose sanguin. Le glycogène musculaire n'est pas sollicité.

➤ **Au niveau lipidique**, le glucagon stimule la lipolyse par activation de la **triglycéride lipase**, L'oxydation des acides gras hépatiques est stimulée ainsi que la formation des corps cétoniques à partir des acétyl-CoA produits. La **triglycéride lipase** étant également activée dans les adipocytes, le glycérol et les acides gras formés ainsi à partir des triglycérides dans le tissu adipeux sont relâchés dans le sang et peuvent gagner le foie.

➤ **Au niveau protéique**, le glucagon active le prélèvement et la désamination des acides aminés par le foie. Il favorise ainsi la néoglucogénèse à partir des acides aminés en stimulant la production de squelettes carbonés glucoformateurs, précurseurs de la synthèse du glucose.

On peut conclure que les effets précédents combinés du glucagon contribuent à la restauration du taux du glucose dans le sang et à fournir une source d'énergie alternative sous forme de corps cétoniques en cas de besoin pour le foie lui-même et les autres tissus périphériques.

En plus de tous ces effets, le glucagon stimule la production d'insuline, permettant ainsi l'entrée dans les cellules du glucose produit par voie hépatique. Ainsi, il active la synthèse et la libération hépatique de glucose et, indirectement, l'entrée du glucose produit dans les cellules grâce à l'insuline.

La demi-vie du glucagon est de 3 à 6 mn. La majeure partie du pool circulant de cette hormone est détruite par les hépatocytes après internalisation du couple hormone-récepteur. Les cellules tubulaires rénales détruisent les molécules restantes par protéolyse. C'est la raison pour laquelle l'insuffisance rénale ou hépatique ainsi que l'obstruction biliaire prolongent la demi-vie du glucagon. La synthèse et la libération du glucagon sont sous le contrôle des différents substrats métaboliques circulant et du taux d'insulinémie :

Stimulent la sécrétion

gastrine - GIP - VIP - CCK
stimulation β adrénergique
stimulation vagale
diminution de la glycémie
avec basse insulinémie
repas protéique
(asparagine, alanine, glycine)

Inhibent la sécrétion

insuline
somatostatine
sécrétine
acides gras libres
hyperglycémie
état post prandial immédiat

Signalons également que les facteurs activant la sécrétion d'adrénaline, de cortisol, d'hormone de croissance ou de β endorphines (exercice, infection, stress, jeûne) stimulent également la production de glucagon.

ROLES PHYSIOLOGIQUES

Le glucagon est une hormone importante pour maintenir la normoglycémie dans les conditions physiologiques comme le jeûne et l'exercice physique. C'est l'hormone du besoin énergétique. Les cibles cellulaires qui portent le récepteur adéquat sont principalement : l'hépatocyte, l'adipocyte, les cellules β des îlots de Langerhans, l'hypothalamus, le cœur et les reins.

- Au niveau du foie, il augmente la production hépatique de glucose par inhibition de la synthèse de glycogène et en stimulant la glycogénolyse et la néoglucogenèse. Il stimule la cétogenèse et inhibe la lipogenèse hépatique.
- Le glucagon diminue la concentration plasmatique en acides aminés en augmentant leur captation hépatique et leur utilisation dans la néoglucogenèse.
- Ses effets sur le rein sont multiples : augmentation de l'excrétion urinaire des phosphates et du sodium, augmentation du débit de filtration glomérulaire.
- Au niveau du cœur, il a des effets chronotropes et inotropes positifs. Il est un traitement efficace du choc cardiogénique, de l'insuffisance cardiaque aiguë et des défaillances cardiaques liées à un surdosage en β -bloquants, en antagonistes calciques ou en antidépresseurs tricycliques.