

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 un polypeptide de 29 acides aminés appartenant à la famille des sécrétines. 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.

BIOSYNTHESE

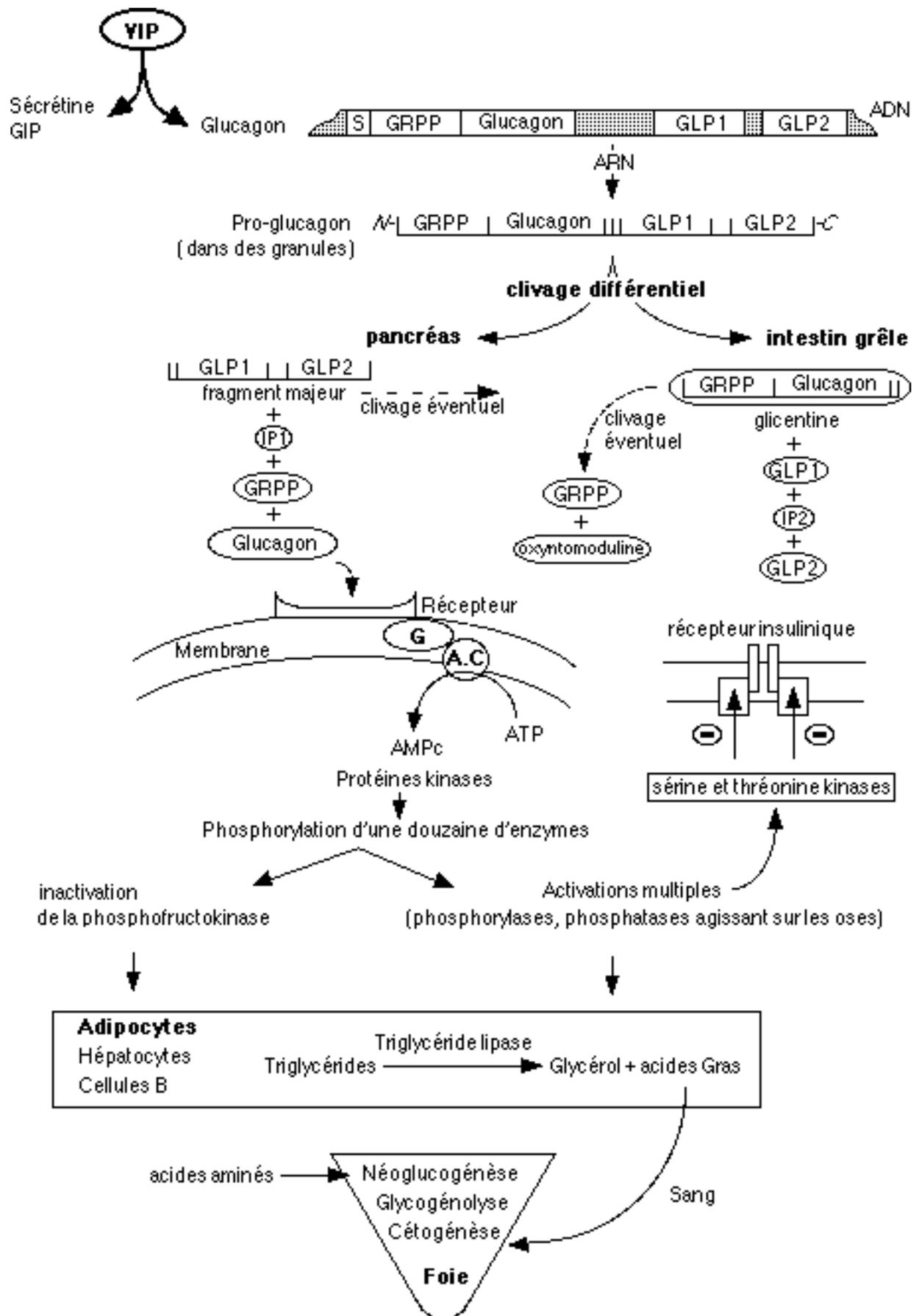
Dans le pancréas humain, la biosynthèse du glucagon aboutit à un ARN messager codant pour le proglucagon (PG), long peptide comportant 160 acides aminés puis à un gros peptide prédominant inactif stocké dans des vésicules de sécrétion, le fragment proglucagon majeur (MPGF) contenant les résidus 72 à 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. 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. Elle 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.



De la biosynthèse à la bio-activité du glucagon

MODE D'ACTION

Le récepteur au glucagon a été caractérisé en 1993. C'est une protéine de 485 AA dont la séquence est identique à 42 % à celle du récepteur du GLP1. Ceci permet d'ailleurs au glucagon de se fixer sur le récepteur au GLP1. Par ces deux récepteurs différents, il exerce son action sur les cellules B. Ce récepteur utilise comme second messenger l'adénylate cyclase et le calcium, donc 2 voies différentes de signalisation intracellulaire.

La fixation du glucagon sur son récepteur provoque l'activation de protéines kinases dépendantes de l'AMP cyclique intracellulaire qui phosphorylent 13 enzymes liées au métabolisme intermédiaire qui sont ainsi, à une exception près, activées. Parmi celles ci, des protéines kinases augmentant la teneur du récepteur à insuline en sérine et thréonine phosphorylée, ce qui s'oppose à son action tyrosine kinase et génère une insulino-résistance transitoire.

PRINCIPALES ACTIONS DU GLUCAGON SUR LE METABOLISME

Cette hormone, comme l'insuline, agit au niveau glucidique, lipidique et protéique. Au niveau glucidique, le glucagon:

- augmente la glycogénolyse hépatique (activation de la phosphorylase)
- diminue la glycogénèse (inactivation de la glycogènesynthase)
- inhibe la glycolyse (inhibition de la 1 - phosphofructokinase)
- stimule la néoglucogénèse par activation de la fructose 1, 6 diphosphatase

Au niveau lipidique, cette hormone augmente la cétogénèse hépatique grâce à l'activation de la triglycéride lipase. Cette dernière 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 accroît la capture des acides aminés par les hépatocytes et favorise ainsi la néoglucogénèse à partir des acides aminés.

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..

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 □ adrénergique
Stimulation vagale
Diminution de la glycémie
Avec basse insulinémie

Inhibent la sécrétion

insuline
somatostatine
sécrétine
acides gras libres
hyperglycémie

Les facteurs activant la sécrétion d'adrénaline, de cortisol, d'hormone de croissance stimulent également la production de glucagon.

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.

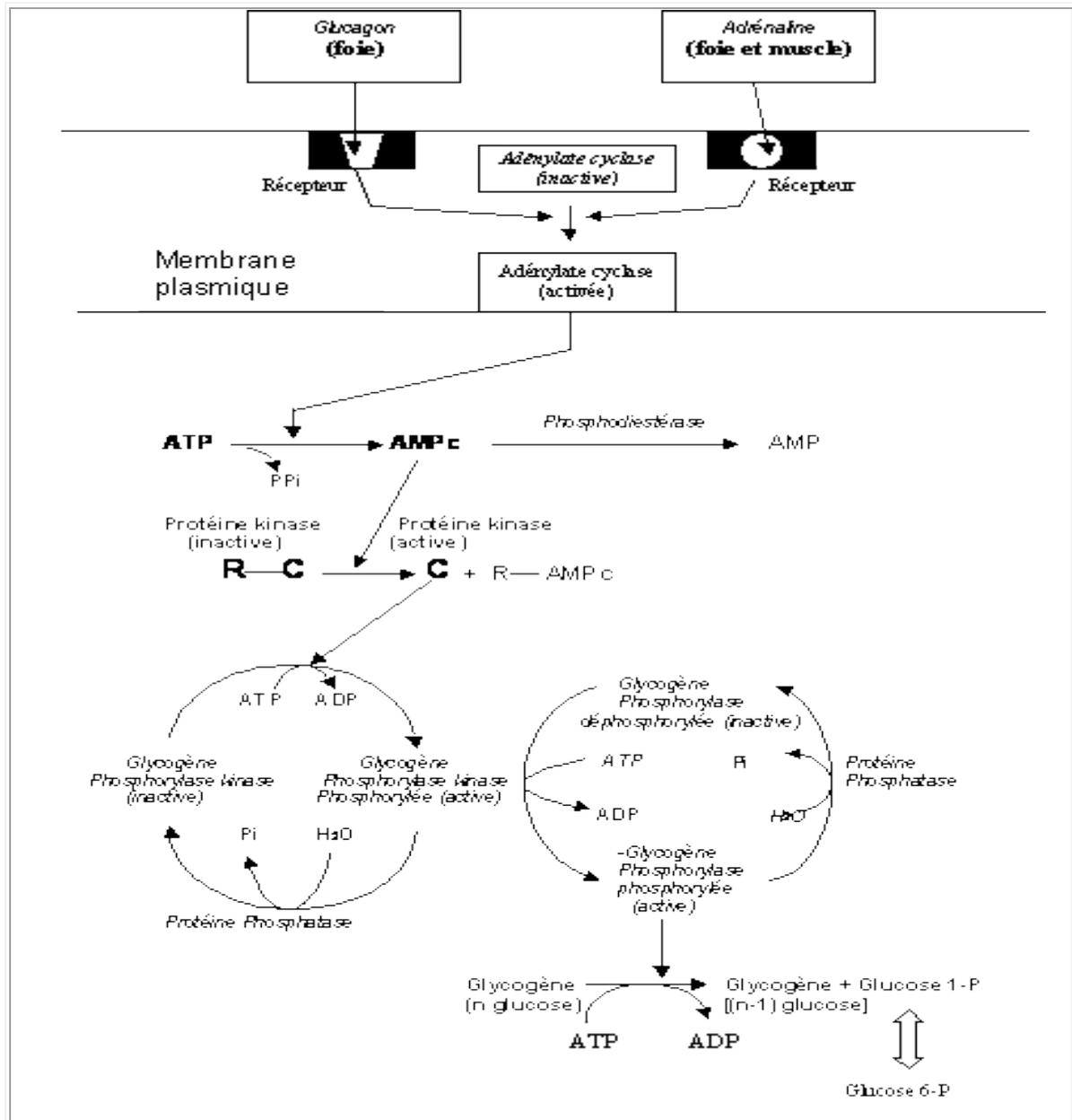
- Après un repas riche en protéines, les acides aminés issus de leur hydrolyse stimulent à la fois la sécrétion du glucagon et celle de l'insuline. Le glucagon contrecarre les effets de l'insuline, qui entraîneraient une hypoglycémie par prélèvement du glucose,
- L'adrénaline, provenant de la médullo-surrénale, 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.

MECANISME D'ACTION

Les effets métaboliques observés sont les résultats de la transduction de l'hormone. Elle consiste en une cascade de réactions:

- 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 messager.
- 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.



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

EFFETS METABOLIQUES

- Le glucagon stimule la néoglucogenèse hépatique et inhibe la glycolyse (voir régulation coordonnée des deux processus dans le foie, chapitre 8). Il stimule la mobilisation (dégradation) du glycogène hépatique par l'activation de la glycogène phosphorylase. La glycogène syntase est inhibée. Il en résulte une augmentation du taux du glucose sanguin. Le glycogène musculaire n'est pas sollicité.
- Le glucagon stimule l'oxydation des acides gras hépatiques et active la formation des corps cétoniques à partir des acétyl-CoA produits. Ses effets sur l'activation de la *triglycéride lipase* et la mobilisation des triacylglycérols des adipocytes est faible chez les humains.

Le glucagon active le prélèvement des acides aminés par le foie et leur désamination. Il en résulte une stimulation de la production de squelettes carbonés glucoformateurs, précurseurs de la synthèse du glucose