

**Université De Sétif**  
**Faculté De Médecine De Sétif**  
**Laboratoire De Biochimie**  
**Année Universitaire 2023/2024**



# **LE GLUCAGON**

## **STRUCTURE ET METABOLISME**

1

**Cours Destinés Aux Étudiants En 2 Ème Année Médecine**

# PLAN DU COURS

- I. Introduction**
- II. Définition**
- III. biosynthèse**
- IV. catabolisme**
- V. Régulation**
- VI. Mode d'action**
- VII. Rôle physiologique**
- VIII. conclusion**

# I. INTRODUCTION:

- L'homéostasie du métabolisme intermédiaire est finement régulée par des hormones synthétisées par les différentes glandes endocrines
- Sécrétées dans le sang ; ces hormones agissent sur leurs organes cibles via des récepteurs qui leur sont spécifiques
- Le pancréas est une glande à sécrétions endocrines et exocrines
- Elle contribue via l'insuline et le glucagon à la régulation du métabolisme des glucides ; protéines et lipides

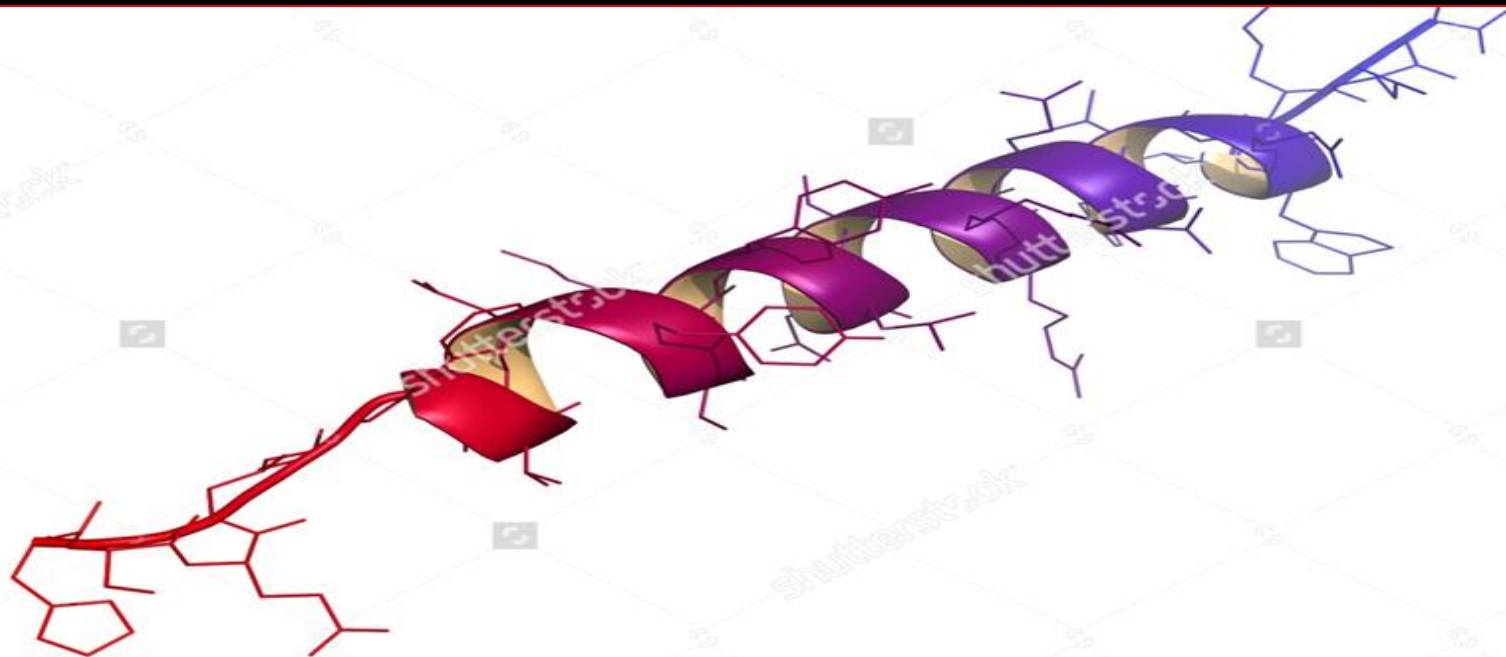
## II. DÉFINITION ET STRUCTURE

- Le glucagon est une hormone polypeptidique de 29 aa.
- PM=3,5 KDa
- Sous forme d' une chaine monocatenaire.
- Une seule hélice  $\alpha$
- Pas de ponts disulfures
- Sécrétée par les cellules  $\alpha$  des ilots des Langerhans pancréatiques
- Circule sous forme non liée
- $\frac{1}{2}$  vie  $\approx$  6 mn (5-9mn)
- Méthodes de dosage: immunométrie
- VN à jeun : 10 – 150 pg/ml

3485



Glucagon



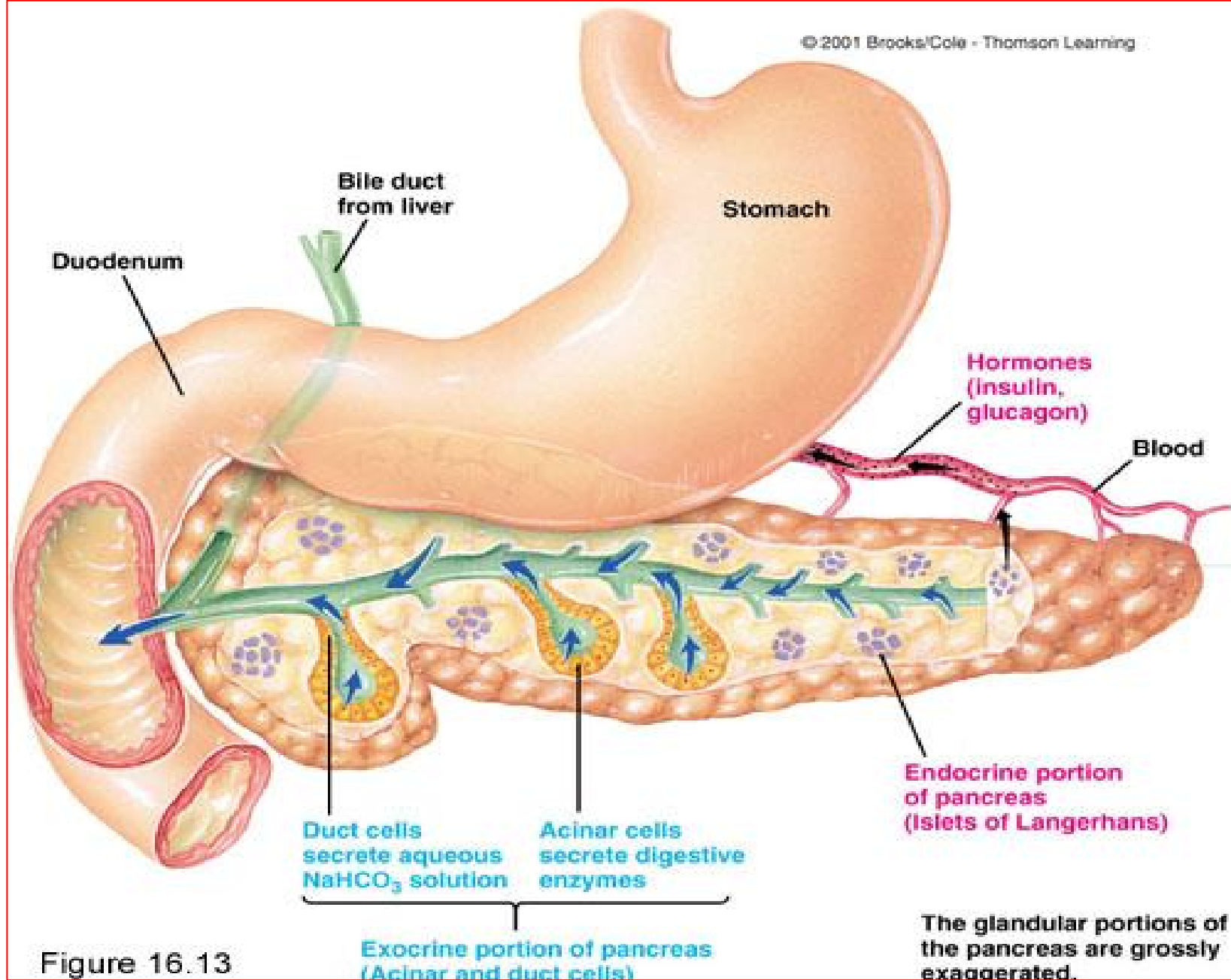
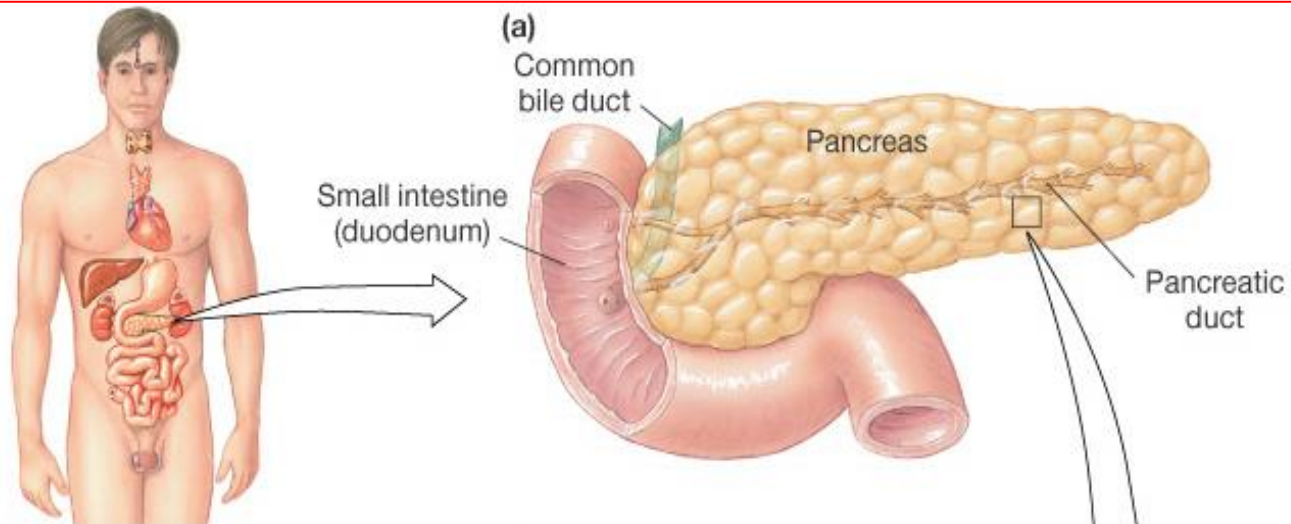
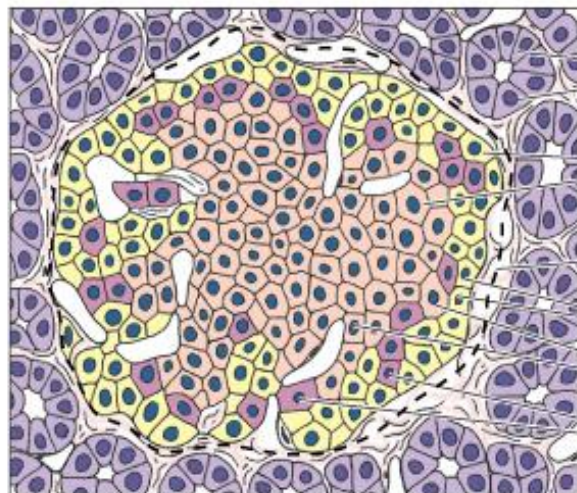


Figure 16.13

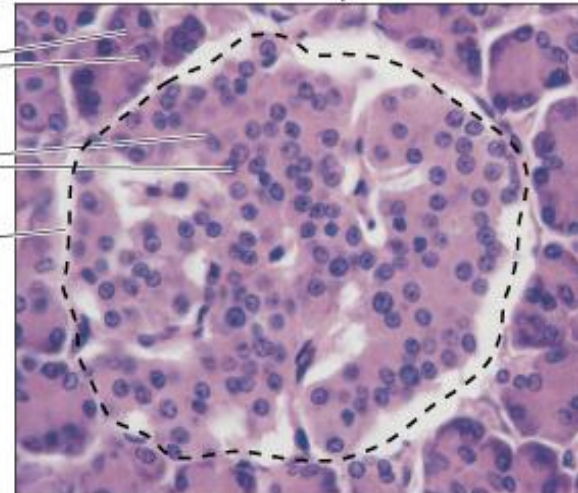


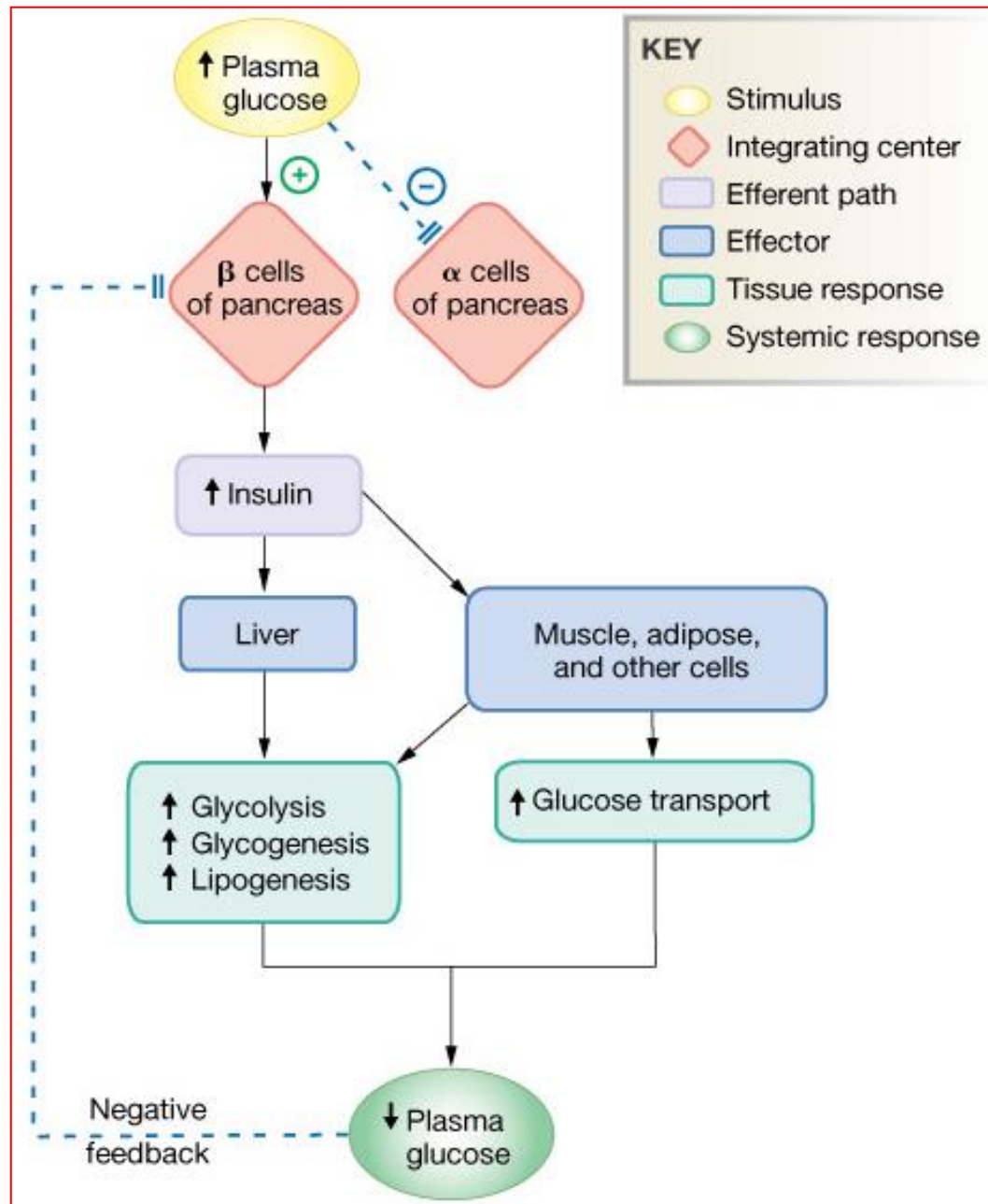
CELL	SECRETES:
Alpha cells	Glucagon
D cells	Somatostatin
Beta cells	Insulin, amylin

(b)

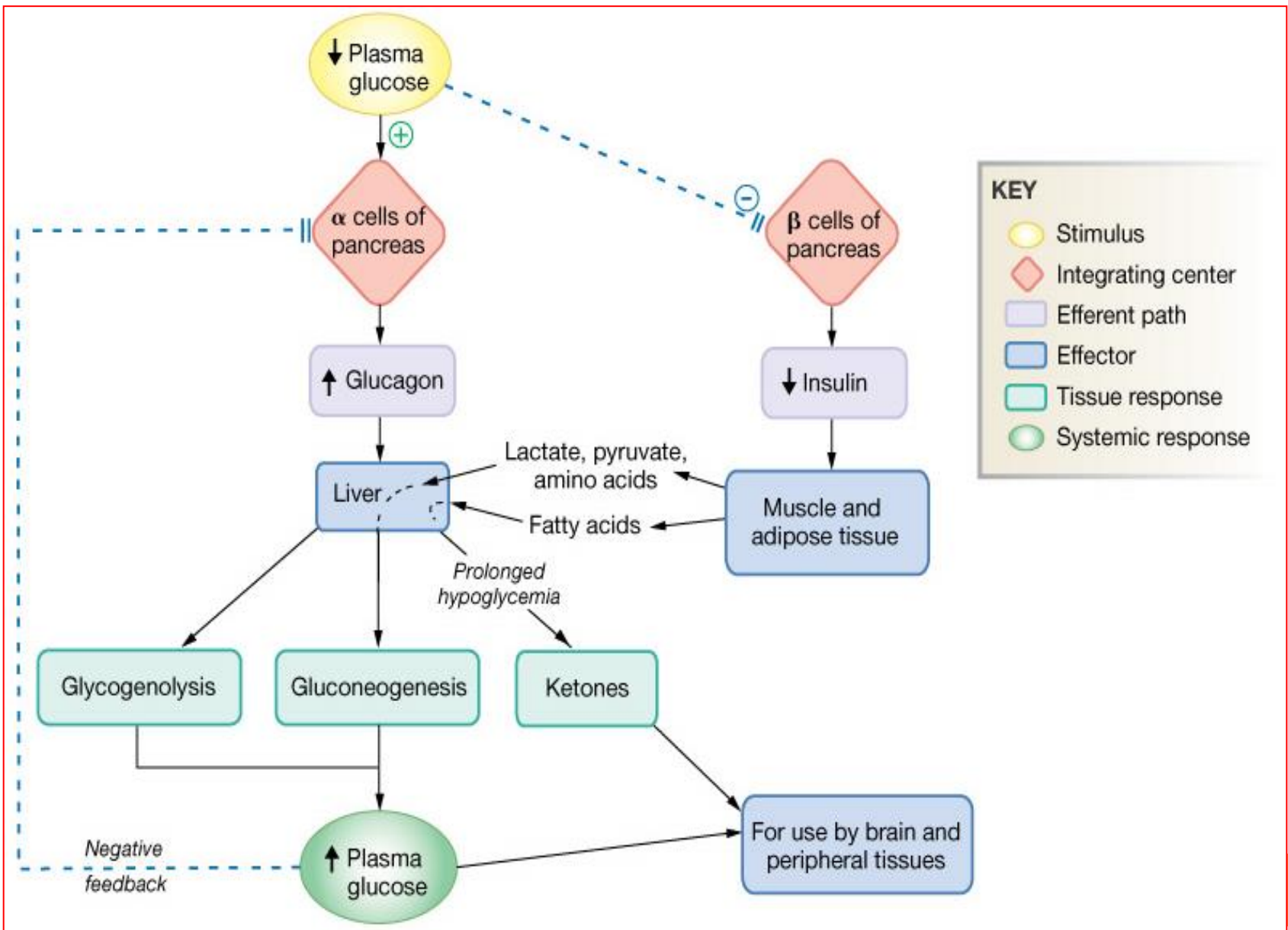


(c)





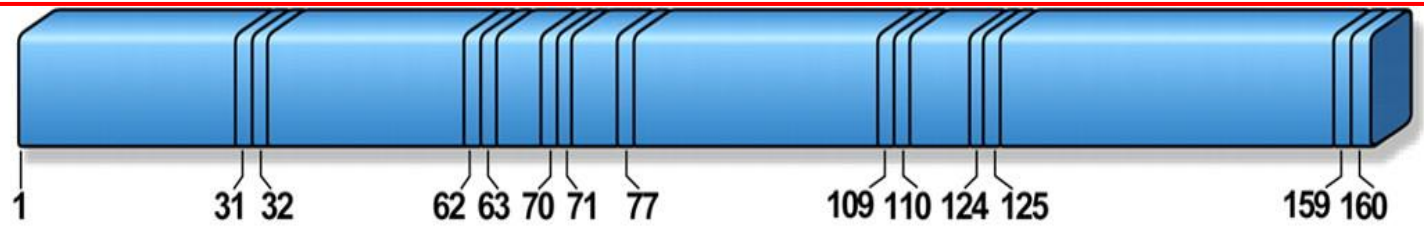




# III. BIOSYNTHÈSE:

- ARN messenger codant pour le **proglucagon**, long peptide, de 160 aa qui en fonction de l'organe subit un clivage par des prohormones convertases (PC) :
- ❖ Au niveau du pancréas (PC2):
  - **Proglucagon majeur (MPGF)**, gros peptide prédominant **inactif**, (résidus 72-158 du PG),
  - **GRPP**, polypeptide lié à la glicentine, **inactif** (résidus 1-30 du PG),
  - **Glucagon** (résidus 33-61 du PG)
  - **IP1**(position 64-69 du PG)
- ❖ les cellules L de l'intestin et le SNC (PC1).
  - **Glicentine**(1-69 du PG)qui est découpée en **GRPP** et **Oxyntomoduline** ( role inconnu)
  - Les résidus 78-158 du PG sont clivés par **la trypsine** en:
    - **GLP1** puissant stimulant de la sécrétion d'insuline.
    - **IP2**
    - **GLP2**

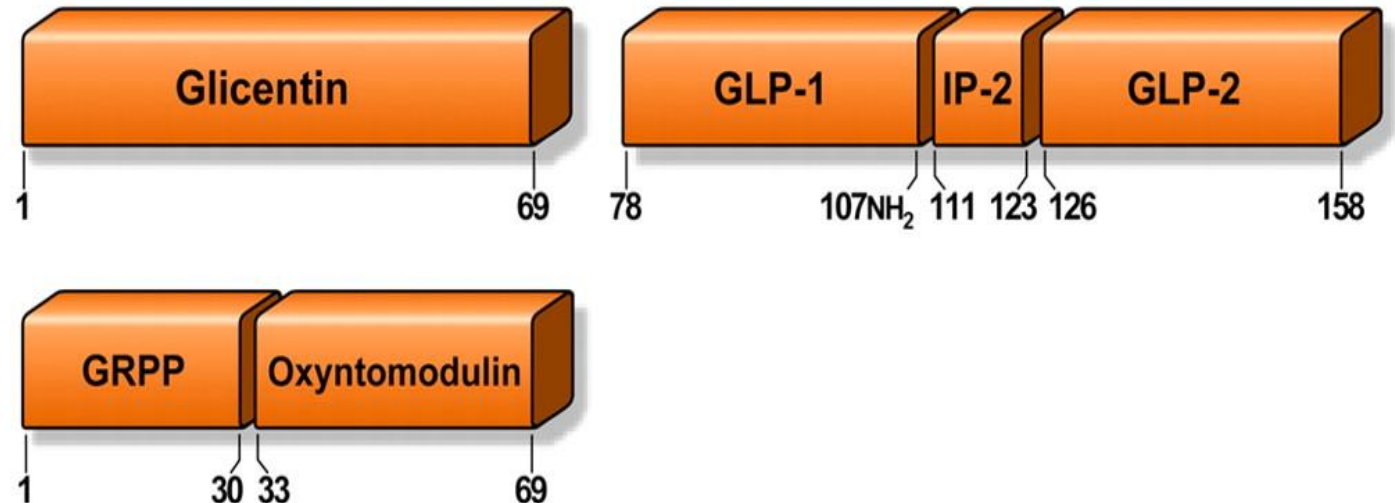
## Proglucagon



## Pancreas



## Gut/ Brain



## IV.CATABOLISME DU GLUCAGON:

- La majeure partie est détruite par les hépatocytes après internalisation du couple hormone-récepteur
- Les cellules tubulaires rénales détruisent les molécules restantes par protéolyse
- L'insuffisance rénale ou hépatique ainsi que l'obstruction biliaire prolongent la demi-vie du glucagon.

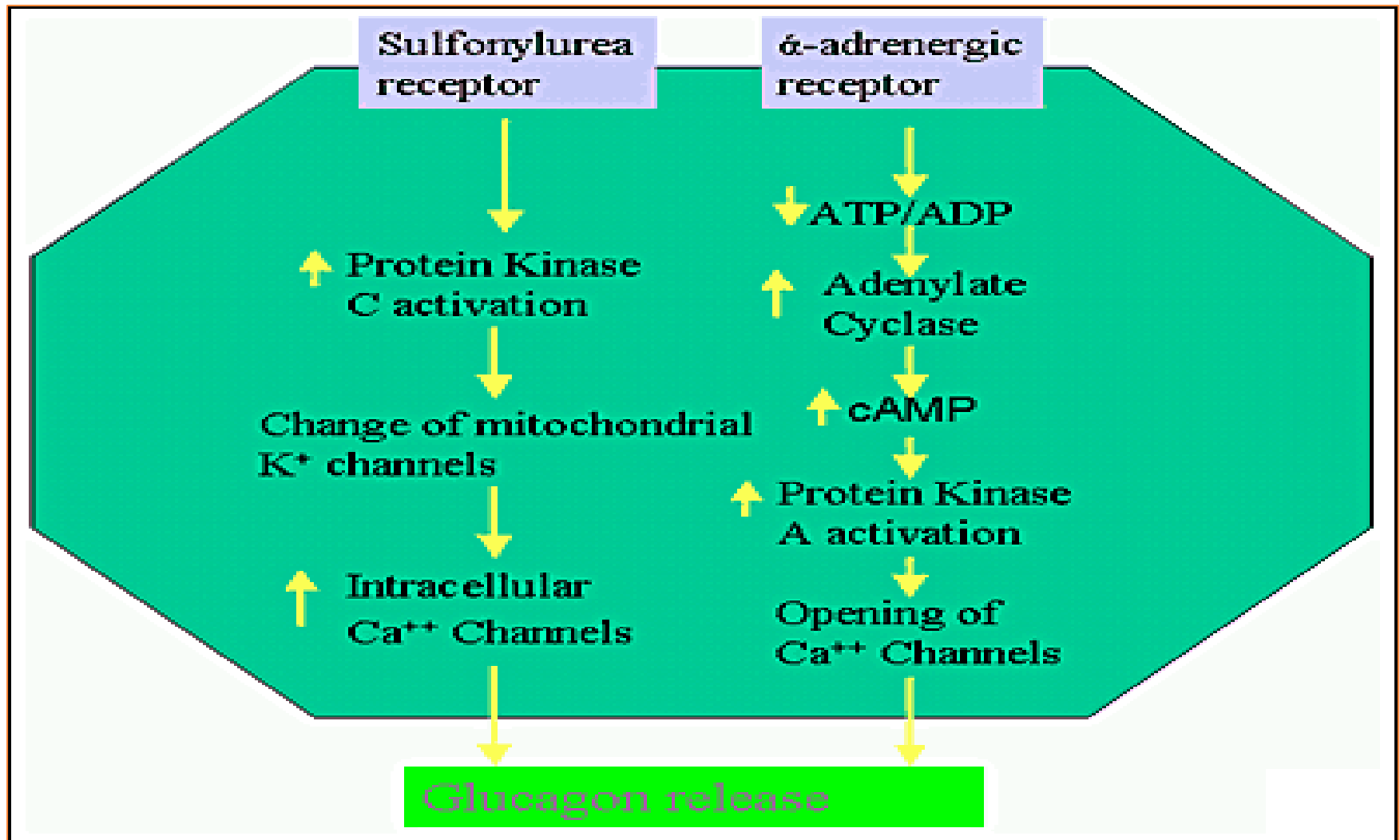
## V. RÉGULATION:

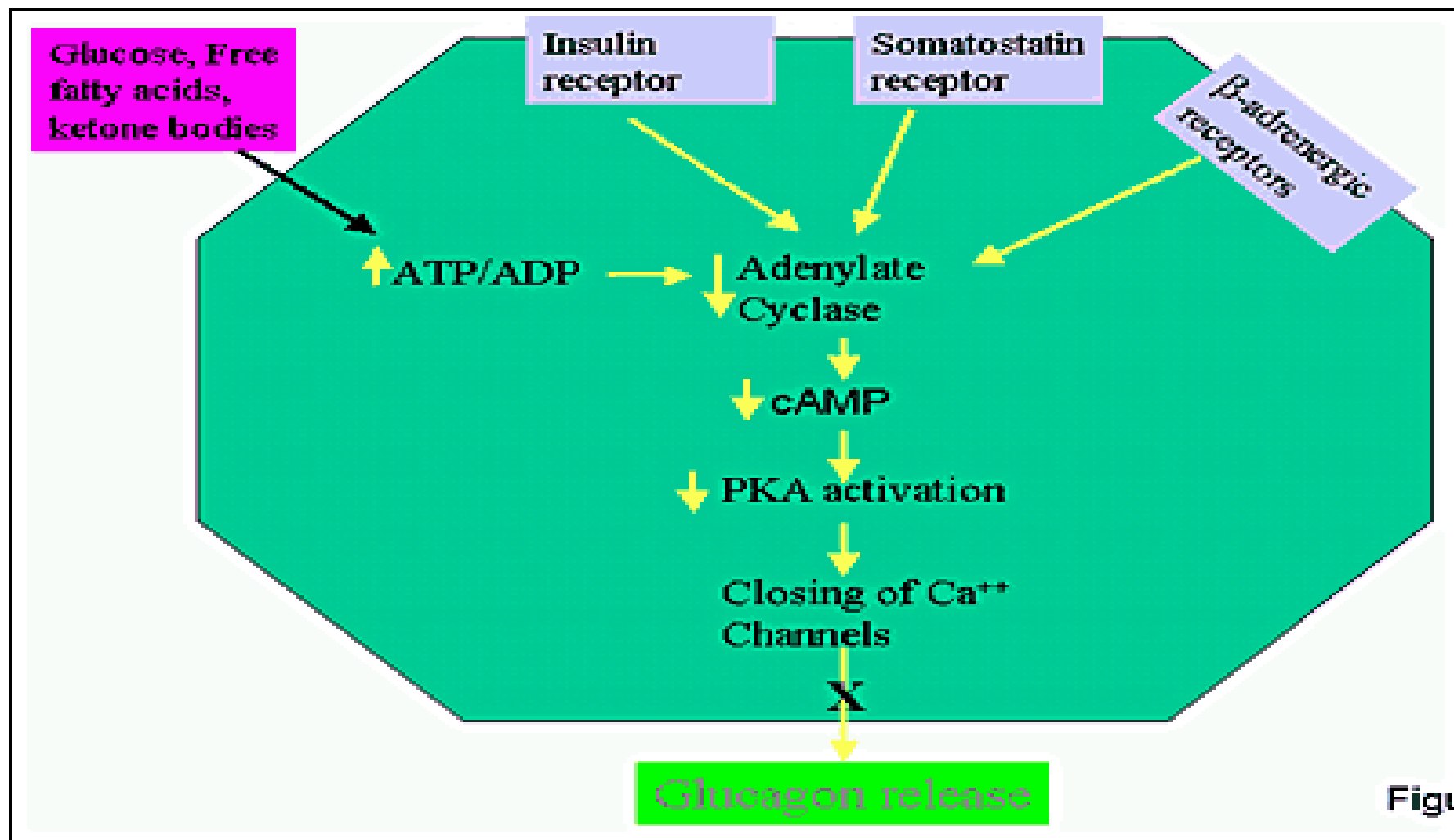
### ❖ Stimulation:

- l'hypoglycémie
- stimulation  $\beta$  adrénergique
- stimulation vagale
- repas protéique (asparagine, alanine, glycine)

### ❖ Inhibition:

- L'hyperglycémie
- Acides gras libres
- Etat post prandial
- L'insuline l'inhibe, elle inhibe également l'expression du gène du glucagon par conséquent sa biosynthèse
- La somatostatine inhibe aussi bien la sécrétion du glucagon que celle de l'insuline
- Sécrétine

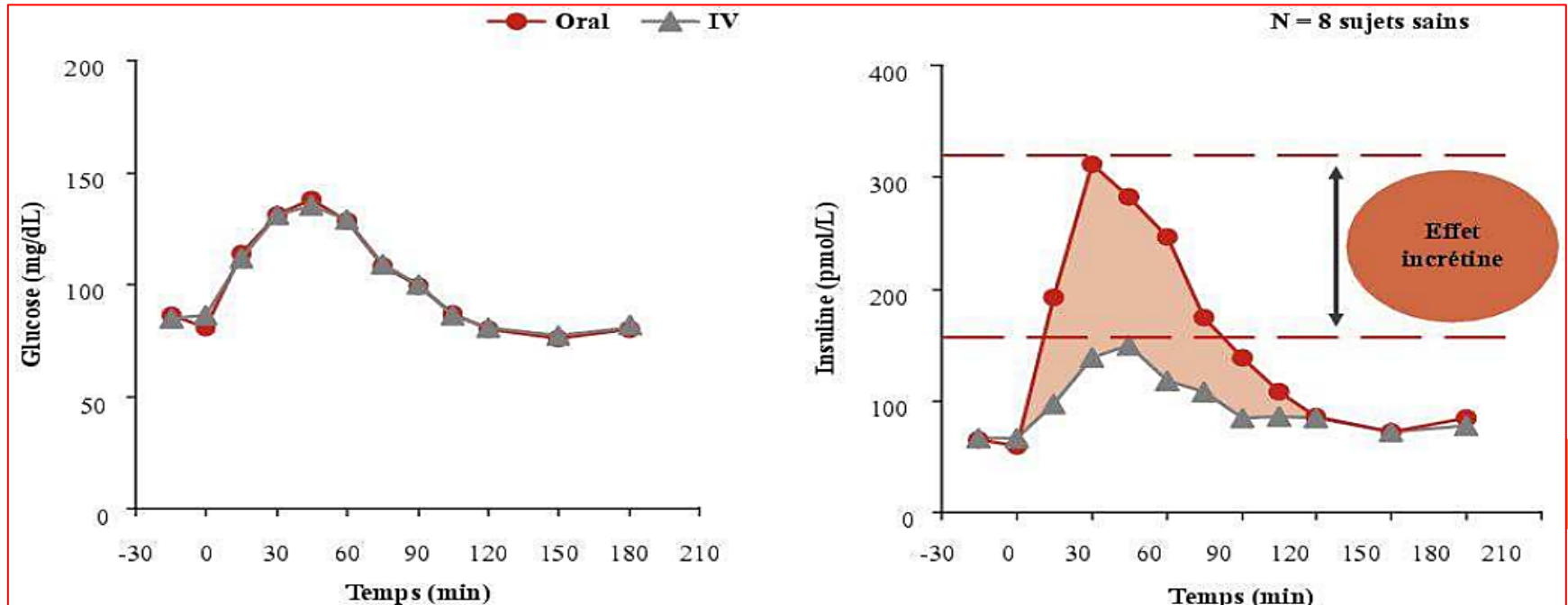




Figure

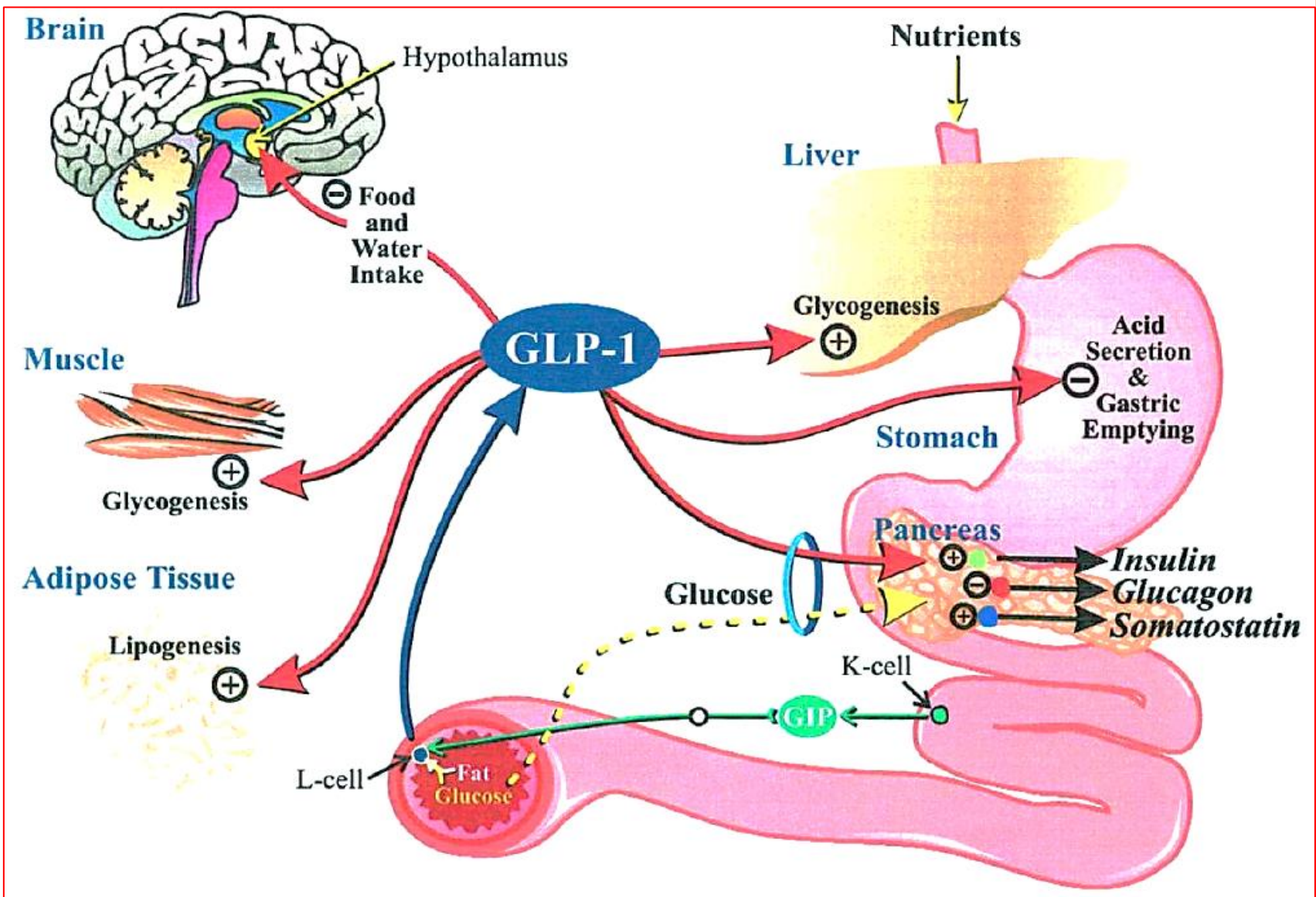
## ❖ Incrétines:

- **Effet « incrétine »:** amplification de l'insulinosécrétion après administration du glucose par voie orale comparée à la voie intraveineuse.
- Environ 60 % de la sécrétion d'insuline après un repas est liée à l'effet « incrétine » chez le non-diabétique
- celui-ci ne permet qu'une potentialisation d'environ 8 % chez le diabétique

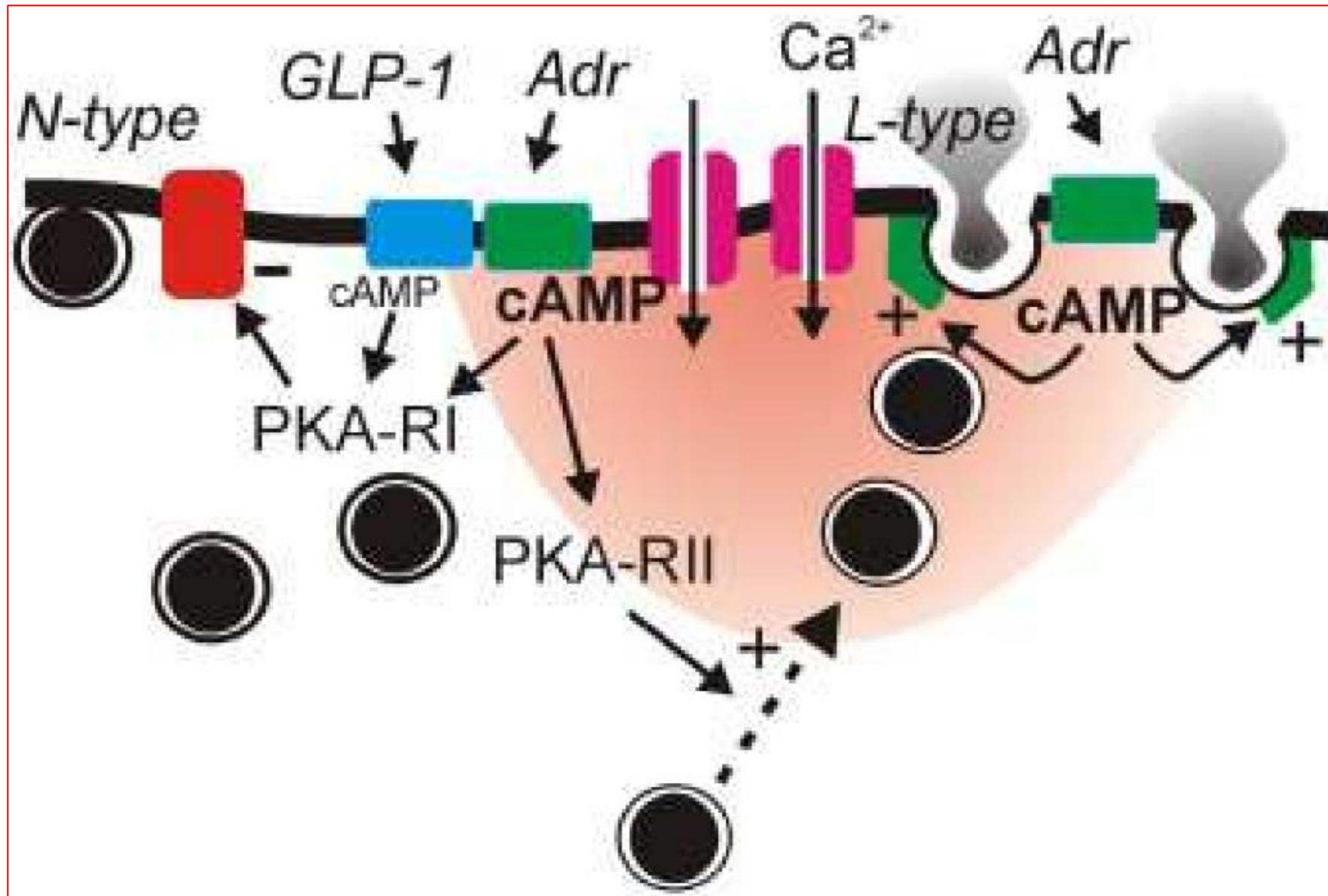




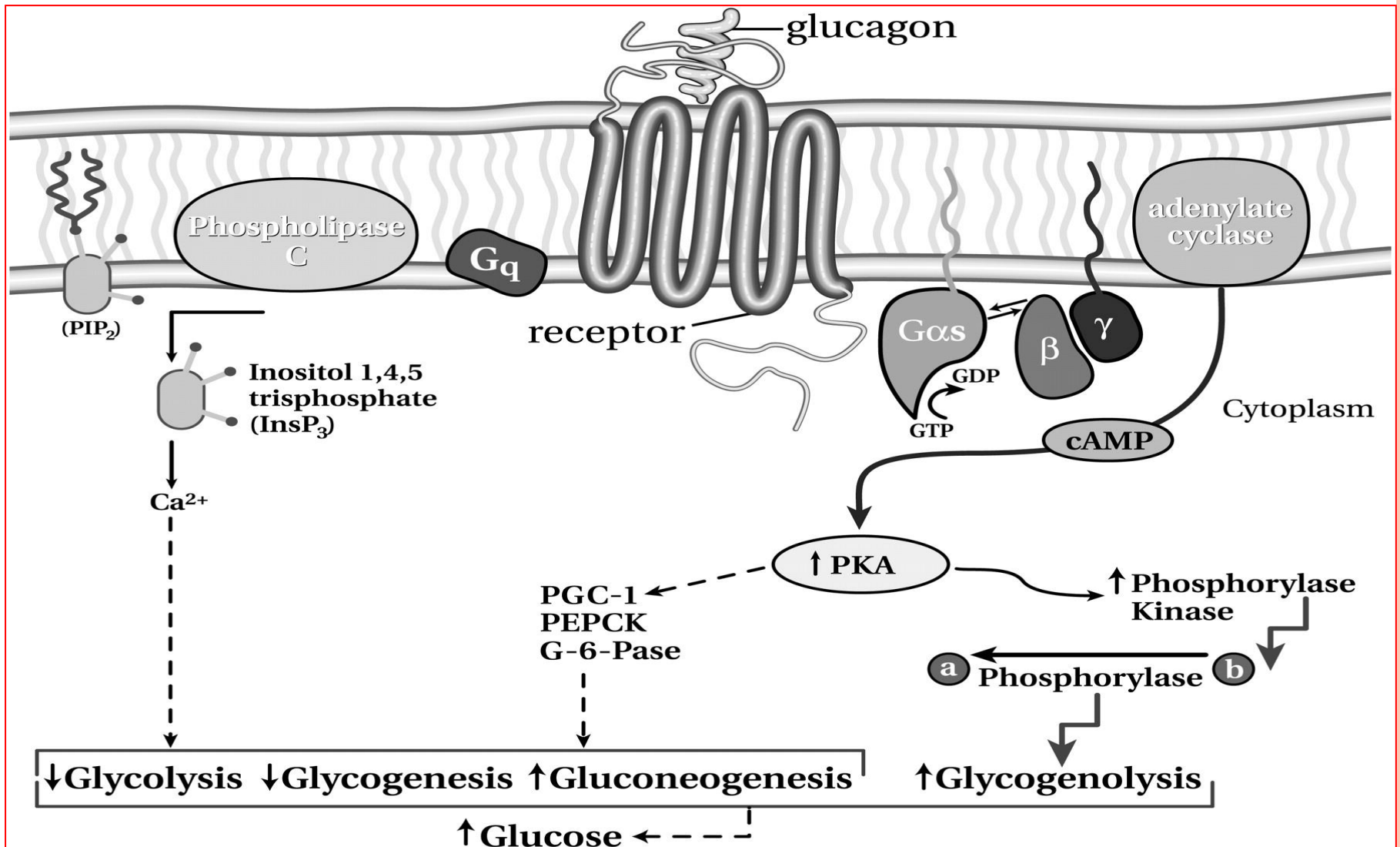
- Les **incrétines** sont des **peptides** produits par des cellules du tube digestif en présence de **glucose**.
  - le GLP-1 (Glucagon Like Peptide 1); secrétée par les cellules **L entéroendocrines** qui se trouvent dans l'iléon distal et le colon,
  - le GIP (Glucose-dependent Insulino-tropic Peptide), synthétisée par les cellules **K entéroendocrines** qui se trouvent au niveau du duodénum de l'iléon,



- Effets du GLP-1 sur la sécrétion du glucagon par les cellules  $\alpha$  du pancréas :
  - Fixation du GLP-1 → Augmentation de l'AMPc → Activation de la PKA de type I → Inactivation des canaux Ca de type N → inhibition de la sécrétion de glucagon
  - A l'inverse quand l'adrénaline se fixe sur ses récepteurs l'augmentation de l'AMPc induit l'activation de la PKA de type II qui elle active les canaux Ca L ce qui entraine une sécrétion de glucagon.



## VI. MODE D'ACTION DU GLUCAGON:



Glucagon

Adenylate Cyclase

cAMP

PKA activation

Phosphorylation of phosphophorylase b

glycogenolysis

Glucose

Phosphorylation of F6P2-kinase

F2,6-P

Gluconeogenesis

Glucose

lipolysis

Free fatty acids

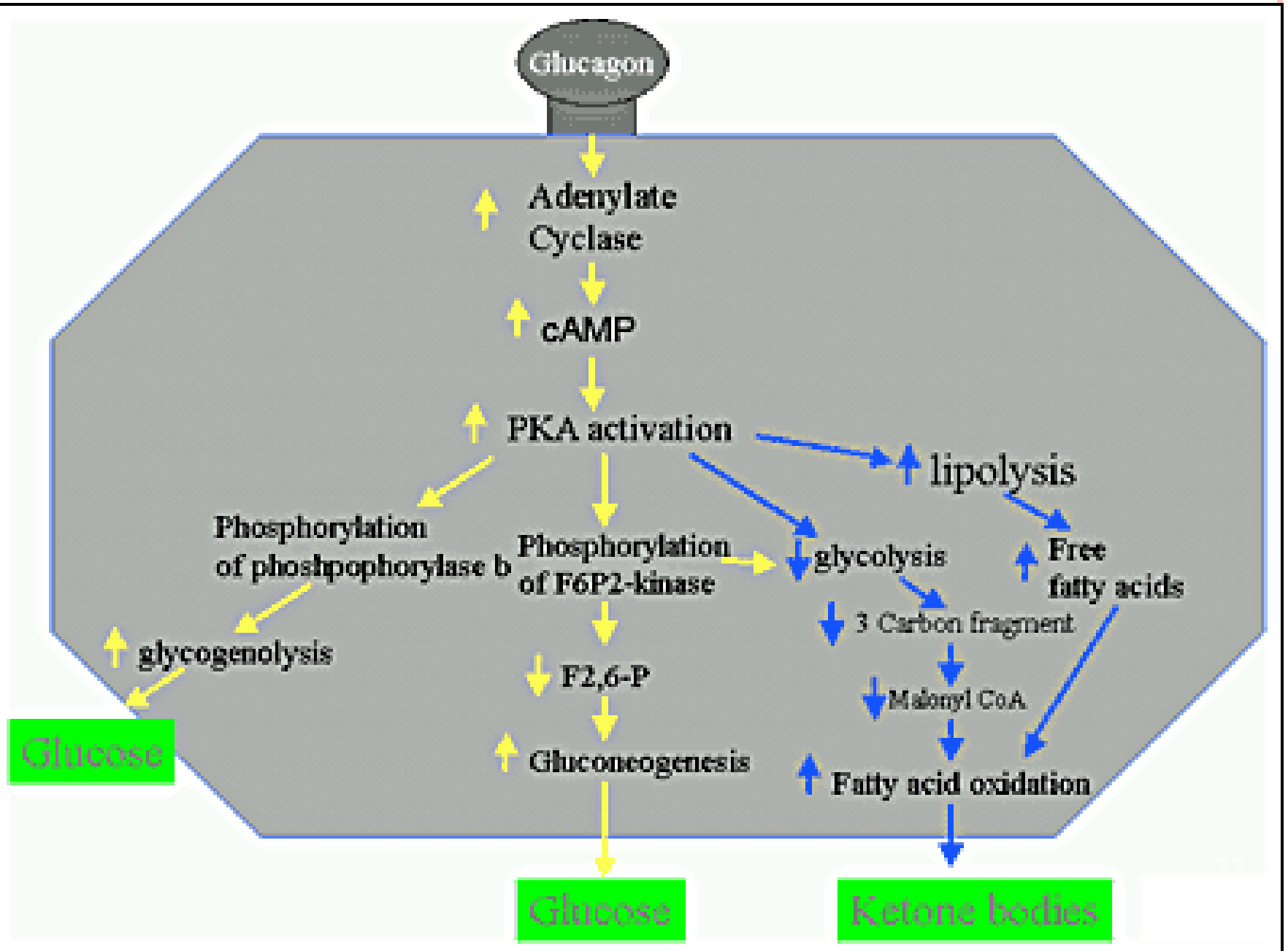
glycolysis

3 Carbon fragment

Malonyl CoA

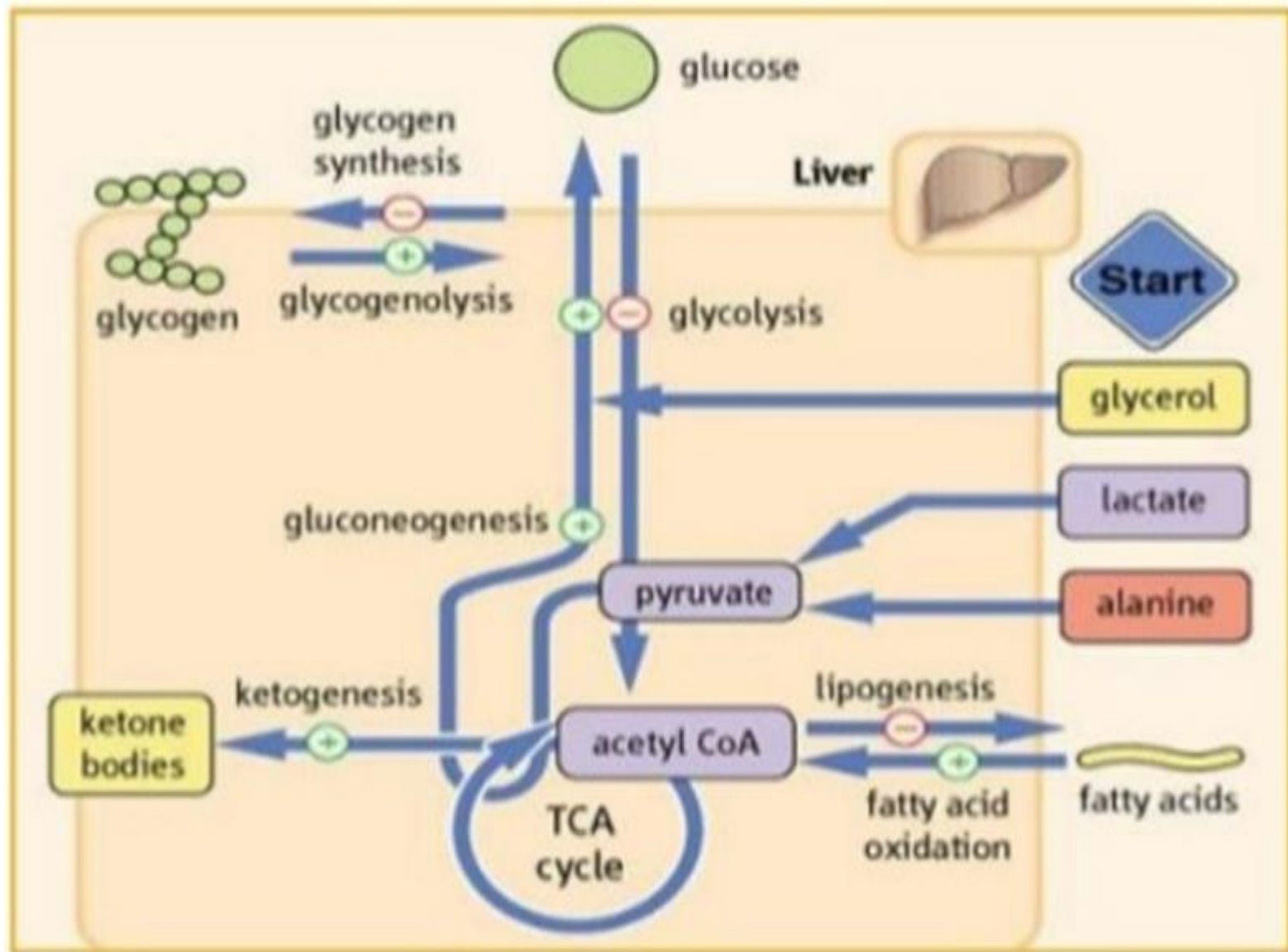
Fatty acid oxidation

Ketone bodies





## VII. RÔLES PHYSIOLOGIQUES DU GLUCAGON:



## ❖ Métabolisme des glucides:

- Augmente la **glycogénolyse** hépatique par **activation** de la **glycogène phosphorylase** ce qui entraîne la décomposition du glycogène en molécules de glucose-1-phosphate, qui elles même deviendront des molécules de glucose-6-phosphate puis du **glucose**
- Inhibe la **glycogénogenèse** : phosphorylation de l'enzyme **glycogène synthase** devenant ainsi **glycogène synthase kinase** ; **inactivée**, cette enzyme ne peut initier la glycogénogenèse (inactivation de la glycogène synthase).
- Inhibe la **glycolyse** : inhibition de la **1 - phosphofructokinase**
- Stimule la **néoglucogénèse** : activation de la **fructose 1, 6 diphosphatase**



## ❖ Métabolisme des lipides:

- **Inhibe** les enzymes de **la lipogenèse**.
- **Stimule la  $\beta$ -oxydation** : accroître la concentration d'enzymes cat1 (acylcarnitine transférase 1).
- **Stimulent** la **cétogenèse**: activation de la HMG-COA synthase
- Stimule la lipolyse
  - TG  $\rightarrow$  diglyceride + AG
  - Diglyceride  $\rightarrow$  monoacylglyceride + AG
  - Monoacylglyceride  $\rightarrow$  glycerol + AG
- **Le glycérol** libéré dans la circulation peut être utilisé par le foie pour la **néoglucogenèse** ou la **réestérification**.
- **Les acides gras libres** sont utilisés comme **carburant** par plusieurs tissus essentiellement le **muscle** squelettique et le **foie**.

## ❖ Métabolisme des protides:

- Le glucagon diminue la concentration plasmatique des acides aminés en augmentant leur captation hépatique et leur utilisation dans la néoglucogenèse.

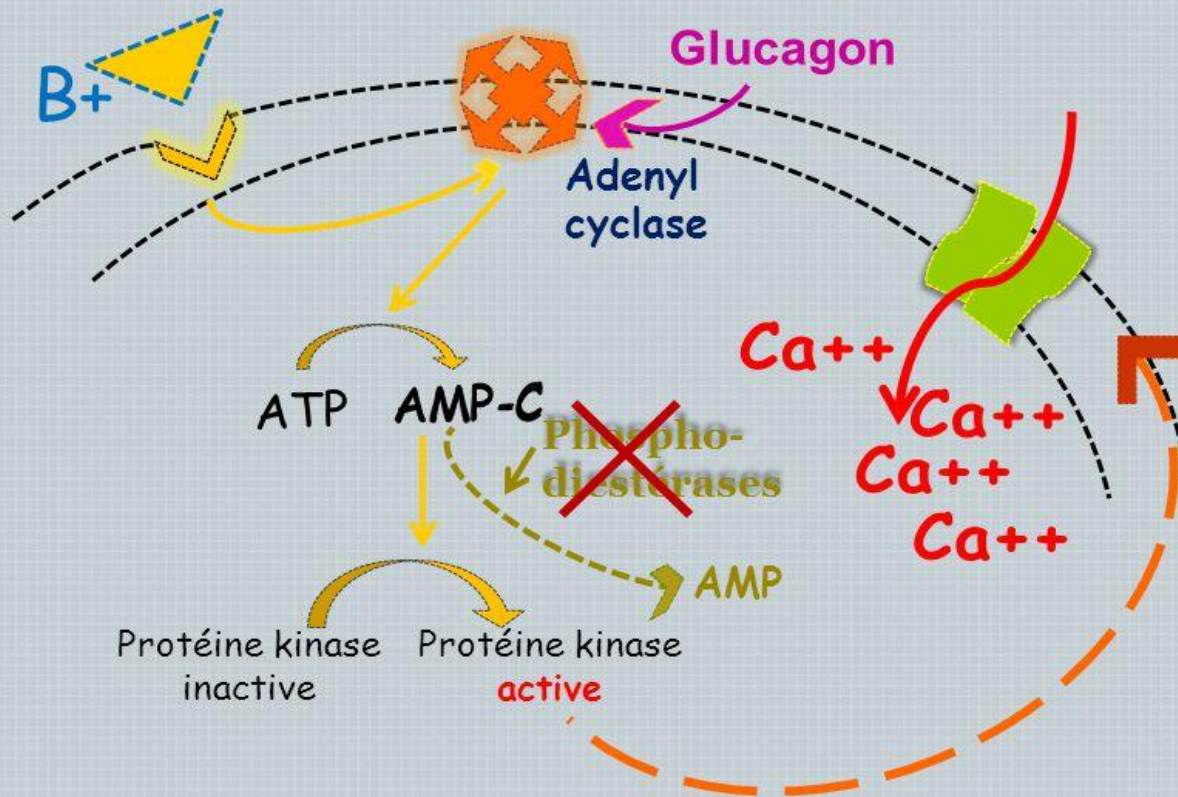
## ❖ Effets sur le rein:

- Augmentation de l'excrétion urinaire des phosphates et du  $\text{Na}^+$ ,
- Augmentation du débit de filtration glomérulaire.

## ❖ Effets sur le coeur:

- Effet inotrope positif: ouverture des canaux calciques par phosphorylation → influx calcique
  - Le calcium se fixe sur la troponine C induisant l'interpénétration des filaments d'actine et de myosine(contraction).
  - La force des contractions cardiaques dépend du degré de phosphorylation des canaux calciques
- Effet chronotrope positif

## AUTRES TONICARDIAQUES



## VIII.CONCLUSION

- 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  $\alpha$  des îlots de Langerhans, l'hypothalamus, le cœur et les reins.