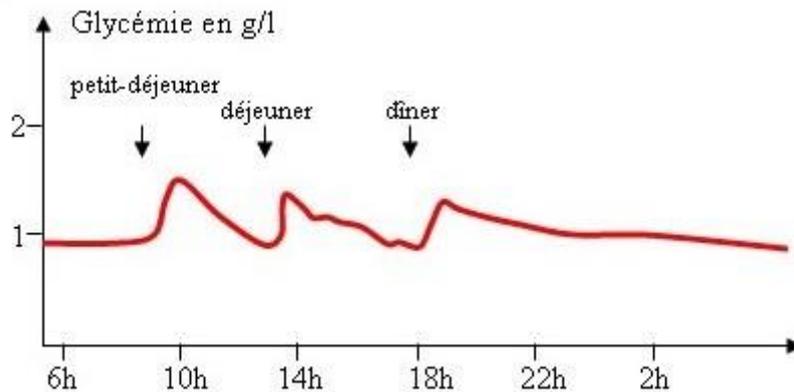


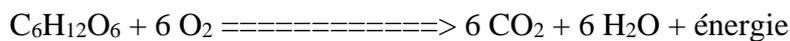
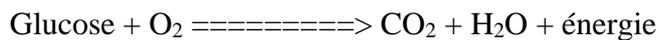
## RÉGULATION HORMONALE DE LA GLYCEMIE

### I. La glycémie est une variable régulée



#### Glycémie au cours d'une journée chez une personne en bonne santé

Le glucose est puisé dans le sang par toutes les cellules de l'organisme et est utilisé comme source d'énergie (c'est la respiration cellulaire).



L'organisme utilise environ 10 à 15 g de glucose par heure s'il est au repos complet, et beaucoup plus s'il fait une activité.

**Le glucose du sang est donc sans cesse utilisé par les cellules** qui l'utilisent comme principale **source d'énergie** (les cellules nerveuses et les hématies utilisent exclusivement du glucose en source d'énergie), pourtant la quantité de glucose ne diminue que très légèrement après les apports des repas. Le sang est donc sans cesse réalimenté en glucose.

### II. Structure du pancréas :

Le pancréas, organe vital, est une glande annexe au tube digestif dont les fonctions sont assurées par des tissus différents. Ainsi, la distribution des cellules sécrétoires est particulière car chaque îlot de Langerhans renferme une masse centrale de cellules à insuline (qui s'influencent par une communication autocrine et paracrine, ainsi, l'insuline peut réguler sa propre biosynthèse, par l'intermédiaire de récepteurs à insuline sur la cellule bêta elle-même, mais aussi sur la biosynthèse des cellules insulaires voisines au sein de l'îlot), les cellules à glucagon, les cellules à somatostatine et les cellules à polypeptide pancréatique occupent la périphérie. Il produit le suc pancréatique sécrétion riche en bicarbonates et en amylases, lipases, enzymes protéolytiques, ribonucléases et désoxyribonucléases qui sont déversées dans

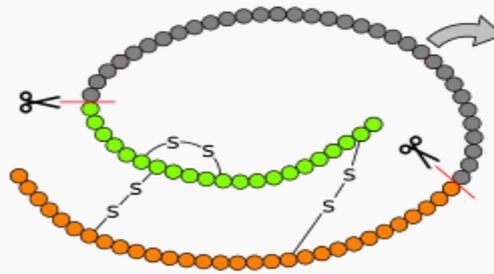
le duodénum pour participer à la digestion, et des hormones libérées dans le sang, aux fonctions variées ( glucagon, insuline, somatostatine et polypeptide pancréatique).

- L'insuline (seule hormone hypoglycémisante) est produite par les cellules bêta (65-80 % des îlots ; situés au centre des îlots)
- Le glucagon (hormone hyperglycémisante) est produit par les cellules alpha (15-20 % ; situés en périphérie des îlots) ;
- La somatostatine (diminue la plupart des mécanismes digestifs et inhibe la sécrétion de l'insuline et du glucagon) est produite par les cellules delta (3-10 %) ;
- Le polypeptide pancréatique (diminue la contraction de la vésicule biliaire, et la sécrétion exocrine du pancréas) est produit par les cellules F (ou PP) (1 %).

Le glucagon accélère la glycogénolyse en glucose, afin d'augmenter le taux de sucre dans le sang alors que l'insuline favorise la glycogénogenèse.

Remarque : Lorsque la sécrétion de l'insuline est diminuée, cela peut entraîner un diabète sucré.

**Pré-pro-insuline** produit de traduction primaire du gène *INS*. C'est un peptide de 110 acides aminés. La **pré-pro-insuline** est une molécule de la pro-insuline avec un peptide signal attaché à son extrémité N-terminale.



Formation de l'insuline à partir de la proinsuline. La préproinsuline est le produit de l'expression du gène *INS* et compte 110 résidus d'acides aminés. L'élimination des 24 résidus C-terminaux formant le peptide signal au niveau du réticulum endoplasmique donne la proinsuline, laquelle est convertie en insuline par élimination de 35 résidus entre les chaînes A et B, elles-mêmes réticulées par ponts disulfures.

### III. Mode d'action

Elle a un effet important sur le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines en favorisant l'absorption du glucose depuis le sang vers les cellules adipeuses, hépatiques et les muscles squelettiques. Le glucose absorbé est converti en glycogène ou en triglycérides suite à la stimulation par l'insuline, voire les deux à la fois dans le cas du foie ainsi, après les repas, l'insuline bloque la production de glucose par le

foie donc la glycémie baisse. Cependant, après un jeun, la diminution de la sécrétion de l'insuline permet la libération des stocks de glucose (glycogénolyse dans le foie) et la production à nouveau de glucose par le foie (néoglucogenèse) ne peut se prolonger car elle n'utilise que les réserves des muscles, plutôt que les réserves énergétiques plus importantes du tissu adipeux.

Cette hormone joue avec le glucagon, un rôle majeur dans la régulation des substrats énergétiques, dont les principaux sont le glucose, les acides gras et les corps cétoniques. Dans le couple que forment l'insuline et le glucagon, l'insuline a le rôle principal chez les mammifères car son absence est fatale dans un délai de quelques mois mais chez d'autres espèces, en particulier chez les oiseaux, c'est l'inverse ou le glucagon est l'hormone principale.

Lors du jeûne prolongé (au-delà de quelques jours chez l'adulte, mais seulement quelques heures chez le nouveau-né et le nourrisson), la poursuite de la baisse de l'insuline permet la production des corps cétoniques, ce qui permet l'épargne musculaire, car les corps cétoniques sont dérivés des acides gras du tissu adipeux. L'insuline a par ailleurs des effets importants sur le métabolisme des protéines, elle inhibe la dégradation des protéines et favorise la captation des acides aminés. Enfin, elle inhibe la lipolyse et favorise la lipogenèse, c'est-à-dire la fabrication d'acides gras à partir de triglycérides. En résumé, l'insuline est aussi l'hormone qui permet le stockage de graisses.

Au-delà de son effet immédiat sur la régulation des flux de substrats, l'insuline a des effets à plus long terme sur la croissance ; c'est une hormone anabolisante. Il faut souligner la forte homologie entre l'insuline et le principal facteur de la croissance, l'insulin-like growth factor (IGF-1), ou « facteur de croissance similaire à l'insuline ». L'insuline en tant que molécule de signalisation de la présence d'aliments dans le tube digestif peut être assimilée à une hormone de l'abondance, signalant le surplus énergétique permettant la croissance. L'insuline a des effets anabolisants directs, par son action sur les métabolismes des glucides, protéines et lipides, mais aussi indirects, par la régulation des protéines porteuses de l'IGF-1.

#### **IV. Stimulation de la sécrétion**

Le glucose sanguin regagne le liquide interstitiel entre les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans à travers le capillaire. Ainsi, la cellule importe le glucose par un transporteur non saturable GLUT2 (les autres cellules du corps ont un récepteur rapidement saturé) ou la concentration intracellulaire reflète donc celle du sang. L'entrée du glucose dans la cellule bêta est immédiatement suivie de sa phosphorylation par une hexokinase spécifique, la glucokinase, dont les caractéristiques cinétiques jouent un rôle important dans le couplage glycémie /insulinosécrétion (la perte de 50 % de l'activité de la glucokinase est la cause d'une forme particulière de diabète, le MODY-2). Le métabolisme du glucose dans la cellule  $\beta$  augmente le

rapport ATP/ADP. Cela induit la fermeture d'un canal potassique sensible à cette augmentation de la quantité d'ATP. Si les ions  $K^+$  (potassium) cessent de sortir cela dépolarise la cellule  $\beta$  qui est une cellule excitable, puisqu'elle a une activité électrique dès que les concentrations en glucose extracellulaire dépassent  $5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ . Cette dépolarisation ouvre des canaux calciques sensibles au voltage : le calcium entre dans la cellule et déclenche l'exocytose des vésicules contenant de l'insuline.

Concernant, la pathologie du pancréas, il existe une tumeur endocrine maligne qui aboutit à la production en excès de glucagon dans l'organisme, c'est une tumeur très rare et d'évolution lente, associée à un syndrome dit « glucagonomie » (ou « glucagonome »).

## **V. Régulation du métabolisme glucidique :**

### **a). Le foie est le principal organe agissant directement sur la glycémie**

L'action du glucagon tend à ramener la glycémie vers sa valeur physiologique en utilisant ses propriétés hyperglycémiantes et a pour cible les cellules hépatiques (surtout), les adipocytes et les cellules musculaires. L'hormone rejoint le foie par les vaisseaux sanguins et gagne les récepteurs spécifiques des cellules hépatiques pour transmettre son « message ». Il induit la glycogénolyse du foie. Le glucose ainsi obtenu est libéré dans le sang et la glycémie est corrigée.

Dans cette régulation il faut considérer le cas du foie dont le rôle fondamental est de maintenir le taux du glucose sanguin. La régulation réciproque de la glycolyse et de la néoglucogenèse est assurée par le taux de fructose-2,6-bis P (F-2,6-bis P). Il résulte, dans le foie, de la phosphorylation du fructose 6-phosphate par la phosphofruktokinase 2 (pFK2). Ce métabolite est un effecteur allostérique positif de la phosphofruktokinase-1 et négatif de la fructose-1,6-bisphosphatase 1 (FBP-1). En concentration

Suffisante il active par ce biais la glycolyse pendant la néoglucogenèse. Le fructose-2,6-bisphosphate est synthétisé par la phosphofruktokinase 2 (PFK2) et déphosphorylé en fructose 6-phosphate par la **fructose 2,6- bisphosphatase 2**(FBP2). Ces deux activités appartiennent à un complexe enzymatique bis-fonctionnel. L'équilibre entre les deux activités du complexe (et par conséquent le taux cellulaire de F-2,6-bis-P) est assuré par le glucagon.

La transduction se fait par l'intermédiaire de l'AMPc comme second messager et par l'intermédiaire de la **protéine kinase A**.

### **Régulation allostérique coordonnée de la néoglucogenèse et de la glycolyse via la régulation hormonale de la synthèse hépatique du fructose 2,6-bis phosphate**

La **PFK2** est désactivée par phosphorylation, en présence de l'ATP, par la protéine kinase A, ce qui arrête la production du fructose-2,6-bis-P. En même temps la même **protéine kinase A** stimule par phosphorylation l'activité de la FBP2 permettant la déphosphorylation du fructose-2,6-bis-P en fructose 6-P. La baisse de la concentration cellulaire en fructose-2,6-bis-P active la néoglucogenèse.

Inversement l'insuline, par ses réactions en cascade, conduit à l'activation, par phosphorylation, d'une *protéine phosphatase insulino-dépendante* qui permet la déphosphorylation à la fois de **PFK2** et de **FBP2**.

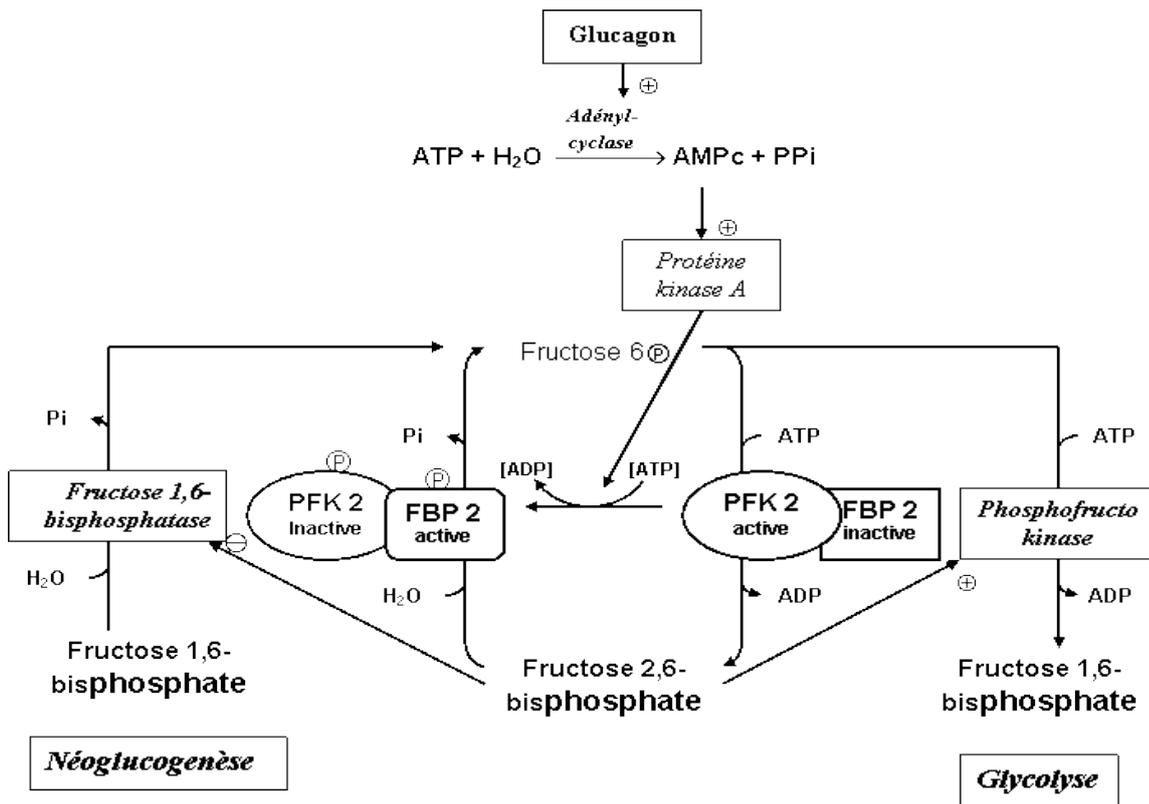
La synthèse de fructose-2,6-bis-P peut reprendre avec comme conséquence la stimulation de la glycolyse et l'arrêt de la néoglucogenèse.

Par le jeu d'inter-conversion d'une forme à une autre pour chacune des enzymes du complexe, la régulation réciproque de la glycolyse et de la néoglucogenèse est efficacement assurée dans les cellules hépatiques sous l'action du glucagon et de l'adrénaline d'une part et de l'insuline d'autre part,. Dans les mêmes conditions la *protéine kinase A* peut aussi phosphoryler la *Pyruvate kinase* hépatique qui devient inactive.

Il faut retenir qu'il y a :

---Inhibition de la glycolyse quand il y a excès d'énergie (donc par l'excès d'ATP) le citrate (concentration cytosolique élevée), le glucagon et l'adrénaline.

---Activation de la glycolyse si l'organisme est en déficit d'énergie et (l'excès d'ADP et d'AMP) et l'insuline.



**b). L'adrénaline**, majoritairement sécrétée par le système nerveux central, agit alors comme neuromédiateur mais aussi sécrétée par les glandes surrénales (adrénaline libre). Cependant, elle produit son effet en se fixant sur les récepteurs adrénergiques des cellules cibles.

Ses conséquences dépendent de la concentration et de la répartition des récepteurs alpha en plus grand nombre que des récepteurs bêta mais dont l'affinité pour l'adrénaline est importante.

Ainsi, à faible concentration elle se fixe sur les récepteurs bêta, d'où une hypoglycémie, une dilatation des bronches, et une relaxation des muscles de l'intestin, de la vessie et de l'utérus restent cependant observables. Par contre à plus forte dose, l'adrénaline stimule à la fois les récepteurs alpha et bêta et une augmentation de la glycolyse dans le foie.

## Exemple Régulation en cas d'hypoglycémie



c).La **somatostatine**, aussi appelée **GHIH** (de l'anglais Growth Hormone-Inhibiting Hormone) ou **SRIF** (de l'anglais Somatotropin Release-Inhibiting Factor), est une hormone protéique inhibitrice de l'hormone de croissance. Elle existe sous deux formes actives, produites par un clivage alternatif d'une même pré-protéine dont l'une est de 14 acides aminés et l'autre de 28 acides aminés. Elle est sécrétée non seulement par les cellules de l'hypothalamus mais également par les cellule delta de l'estomac, de l'intestin et du pancréas. Elle se lie aux somatostatines. Il faut signaler que toutes ses actions sont des inhibitions comme :

- ✓ inhibition de largage de l'hormone de croissance (GH)
- ✓ inhibition du largage de la TSH
- ✓ suppression du largage des hormones gastro-intestinales :

la gastrine, la cholécystokinine (CCK), la sécrétine, la motiline, la vaso-active intestinale peptide (VIP), la gastric inhibitory polypeptide (GIP) et l'entéro-glucagon (GIP)

- ✓ prolongement de la vidange gastrique, de la contraction de la vésicule biliaire et de la mobilité intestinale
- ✓ suppression du largage d'hormones pancréatiques : Inhibition du largage de l'insuline et du glucagon
- ✓ inhibition de la sécrétion acide au niveau de l'estomac (voie paracrine)
- ✓ suppression de la sécrétion exocrine du pancréas

#### **d).Rôle du rein**

Hormis sa fonction néo-glucoformatrice, le rein peut excréter le glucose du sang si sa concentration circulante est très élevée (diabète sucré), ce qui ne se produit pas chez un sujet sain; la glycosurie normale est nulle. Le glucose produit dans l'urine primitive est réabsorbé activement vers le sang au niveau du tubule proximal. Cette fonction est saturable, ce qui explique qu'au delà d'une concentration limite (qui correspond à la concentration circulante de glucose égale à 9mmol/l environ, soit 1,80 g/l), l'excédent de glucose présent dans l'urine primitive n'est plus réabsorbé.

#### **e). Rôle du système nerveux**

Parallèlement à cette régulation que l'on peut qualifier de métabolique, d'autres hormones peuvent intervenir dans la régulation de la glycémie: l'adrénaline, le cortisol et l'hormone de croissance.

L'adrénaline est produite par la médullo-surrénale, sa production augmente lors d'un stress, ou d'un effort. En agissant sur la glycogénolyse, elle provoque une hausse de la glycémie et permet un apport rapide en glucose aux muscles lors d'un effort. Le cortisol, produit dans le cas d'un stress émotionnel fort, est hyperglycémiant. L'hormone de croissance est hyperglycémiant.

#### **f). Action du cortisol :**

Le cortisol est une hormone stéroïde hyperglycémiant, qui agit en cas de jeûne prolongé (lors de la néoglucogénèse). Elle est lipophile, synthétisée par la corticosurrénale. Elle agit en se liant au complexe récepteur-protéine HSP (protéines de choc thermique ou HSP). Cette protéine chaperonne est détruite par la liaison, et le complexe peut migrer vers une séquence particulière de l'ADN appelée HRE (Élément de Réponse à l'Hormone), ce qui va permettre au cortisol d'exercer son action de transcription de gènes cibles.

Le cortisol active, dans le foie, les enzymes de la néoglucogénèse, le glucose sera libéré dans le sang, afin d'augmenter la glycémie, alors que dans le tissu adipeux, il va inhiber l'entrée de glucose et activer la lipolyse. Il favorise la production de glucose à partir de substrats non glucidiques, des acides aminés et de l'oxydation des acides gras via la formation de corps cétoniques, pour maintenir une glycémie constante.

### **VI. Aspects génétiques**

La régulation de la glycémie ne semble être liée qu'à un faible nombre de gènes (incluant un gène important pour la mélatonine). Cependant, ces quelques gènes sont aussi impliqués dans le codage de la production du récepteur (MT2) de la mélatonine (ce récepteur MT2 est trouvé dans la rétine, le nerf optique, la région du diencephale mais aussi dans les cellules du pancréas sécrétant l'insuline. Par ailleurs, une mutation du gène codant le récepteur 2 (MT2) est associée à une augmentation du risque d'obésité et au diabète de type 2, mais aussi aux troubles du sommeil, ce qui explique certaines associations diabète-dépression. Il signaler que

les patients porteurs de plusieurs mutations de ces gènes ont des glycémies de type pré-diabétique et risquent donc plus de développer un diabète et/ou des maladies cardio-vasculaires précoces.

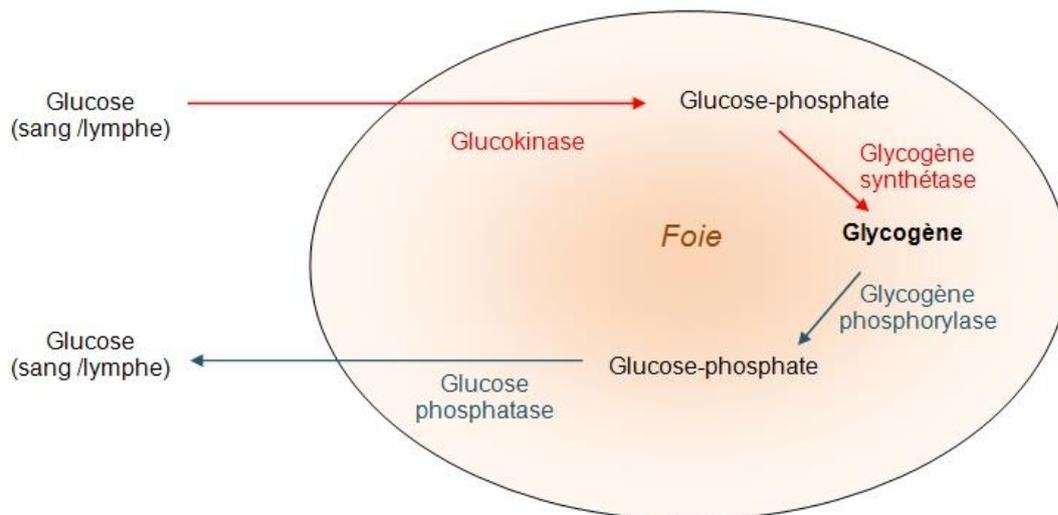
Le génome de diabétiques de type 2 a commencé à être systématiquement analysé en 2007 par des anglais mais en 2008, des chercheurs français et anglais démontraient que le gène de la glucose-6-phosphatase (enzyme du métabolisme du glucose, spécifique du pancréas) modulait fortement la glycémie.

**N.B.** Le diabète sucré peut être considéré comme un problème organique de fiabilité, plusieurs hormones participent à la création de sucres, mais une seule, l'insuline, est hypoglycémisante, capable de mettre le sucre en réserve, ce qui la rend indispensable à la régulation de la glycémie

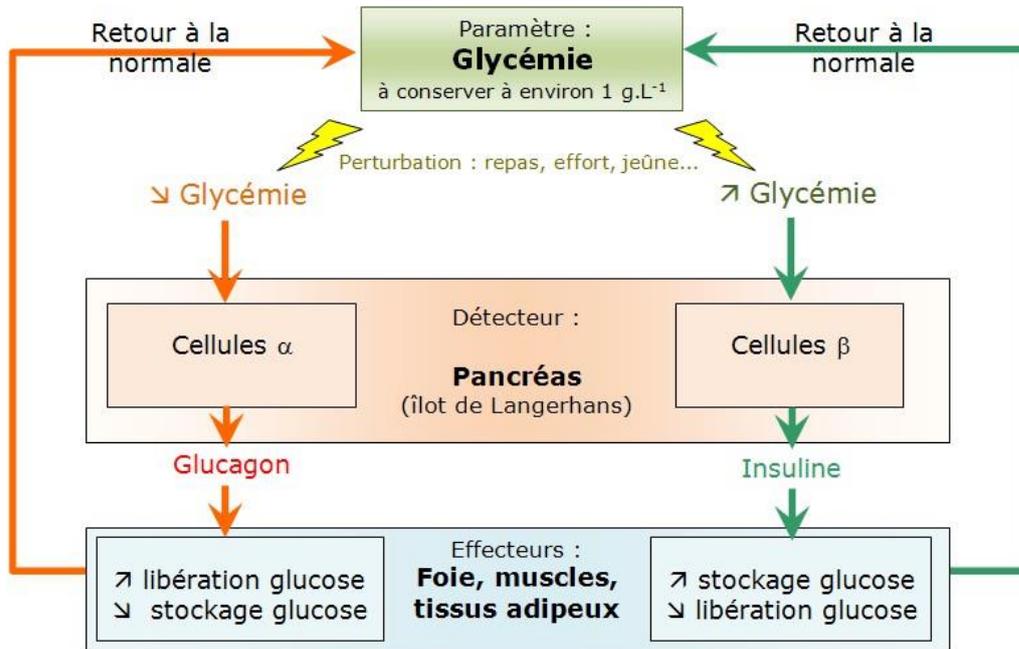
Les patients atteints du diabète de type 1 doivent effectuer un hémogluco-test (HGT) ou glycémie capillaire afin de réguler leur glycémie. Alors que ceux atteints du diabète de type 2 peuvent eux aussi avoir recours aux injections d'insuline au bout d'une dizaine d'années en moyenne.

Le glucagon, par contre est utilisé en injection lors des manifestations de malaise hypoglycémique grave (perte de conscience, convulsion...) liées à l'utilisation de l'insuline. Il ne s'agit pas d'un antidote mais de contrer les effets du surdosage en insuline. En cas d'hypoglycémie légère, il faut prendre du sucre puis une collation.

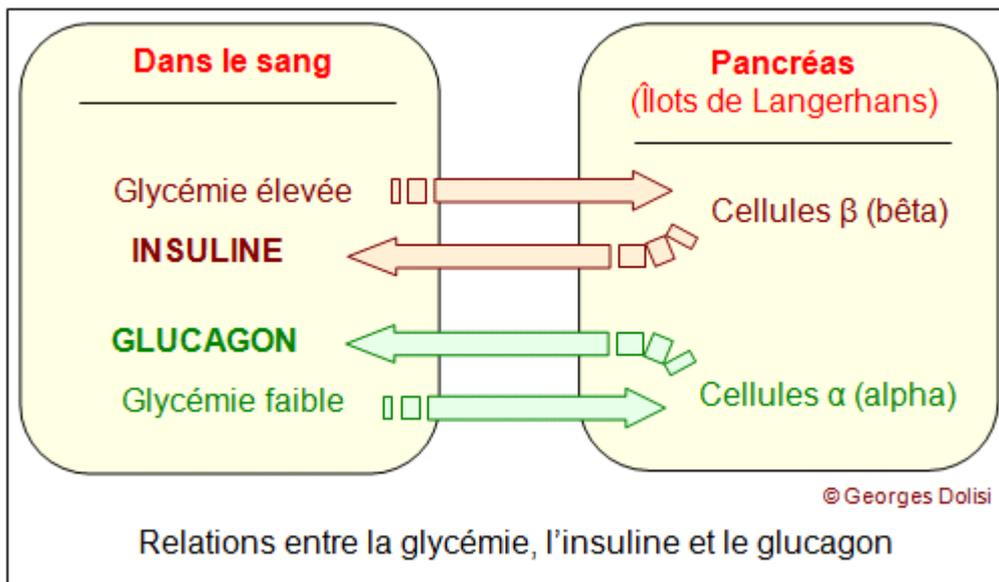
Seul le foie est capable de sécréter du glucose dans le sang.



Synthèse et dégradation du glycogène dans les cellules hépatiques



On peut établir un premier bilan :



## Que se passe-t-il au niveau des cellules de l'organisme ?

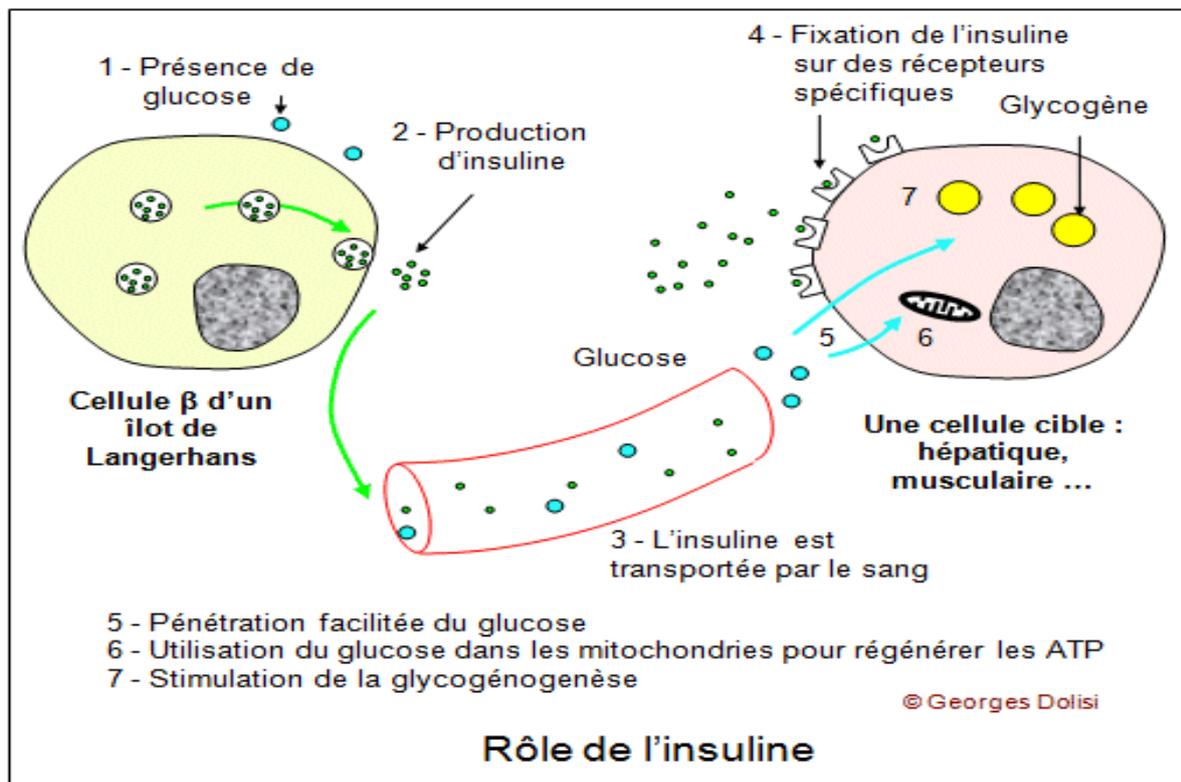
### 1. Action de l'insuline au niveau des cellules

Lorsque la quantité de glucose augmente dans le sang, les cellules bêta des îlots de Langerhans sont stimulées et produisent de l'insuline. Comme pour les autres hormones, toutes les cellules possèdent des récepteurs à l'insuline.

les récepteurs membranaires spécifiques à l'insuline vont réagir.

La première action de l'insuline est de favoriser l'entrée des molécules de glucose dans les cellules (et donc leur diminution dans le sang).

En même temps, elle stimule la respiration cellulaire, phénomène qui se passe dans les mitochondries et qui, à partir d'une molécule de glucose complètement minéralisée en  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$  par les réactions du cycle de Krebs, permet la régénération de 38 ATP. L'ATP ou adénosine triphosphate est la seule forme d'énergie utilisable par la cellule. À l'image d'une batterie rechargeable, les ATP sont constamment utilisées (déchargées) pour le métabolisme cellulaire, et reconstituées (rechargées) dans les mitochondries à partir des nutriments. Le résultat de la minéralisation des nutriments, c'est la vapeur d'eau et le dioxyde de carbone que nous rejetons en expirant. Une autre partie importante de l'excès de glucose qui suit chacun de nos repas doit être stocké pour empêcher l'hyperglycémie. Dans les cellules hépatiques et musculaires, l'insuline permet la glycogénogenèse, assemblage d'un grand nombre de petites molécules de glucose ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ ) en quelques grandes molécules de glycogène  $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$ , forme de stockage du glucose. Cette synthèse nécessite la présence d'enzymes, notamment une glycogène synthétase.



## 2. Action du glucagon au niveau des cellules

Lorsque la quantité de glucose diminue dans le sang, les cellules alpha des îlots de Langerhans sont stimulées et produisent du glucagon. Comme pour les autres hormones, toutes les cellules possédant les récepteurs membranaires spécifiques au glucagon vont réagir.

Le glucagon favorise la glycogénolyse, c'est-à-dire la transformation des grosses molécules de glycogène en petites molécules de glucose (catabolisme) qui seront libérées dans le sang. C'est donc une hormone hyperglycémiante.

Il exerce aussi une action lipolytique (hydrolyse des lipides mis en réserve dans les adipocytes des tissus adipeux).

