

Glucagon et mini-glucagon

Le glucagon pourrait agir sur certains de ses tissus cibles par deux mécanismes. L'hormone entière (1-29) se lie à un récepteur couplé à l'adénylate cyclase par l'intermédiaire d'une G-protéine, augmentant ainsi la concentration intracellulaire en AMP cyclique. Au niveau de la membrane cellulaire, le peptide 1-29 est partiellement dégradé en deux portions dont la plus carboxyterminale, le glucagon (19-29), ou mini-glucagon, a une action distincte. Le mini-glucagon, probablement en se fixant à un récepteur particulier, agissant lui aussi par l'intermédiaire d'une G-protéine, inhiberait la pompe calcique dépendante de l'ATP, provoquant ainsi une élévation du Ca^{2+} cytoplasmique. Les deux voies de signalisation pourraient coopérer à l'obtention des effets cellulaires, notamment métaboliques au niveau du foie et, surtout, inotropes positifs au niveau du cœur.

Françoise Pecker

Le glucagon est une hormone peptidique de 29 acides aminés, produite par les cellules alpha des îlots de Langerhans du pancréas et de la muqueuse gastrique, et pour laquelle des sites récepteurs ont été identifiés dans le foie, le cœur, le rein, le tissu adipeux, le cerveau [1]. L'effet biologique le plus manifeste du glucagon, et qui a été le plus étudié, est son effet hyperglycémiant résultant des activations combinées de la glycogénolyse et de la gluconéogenèse hépatiques [2]. Mais le glucagon agit aussi sur le métabolisme des lipides, inhibant la lipogenèse dans l'hépatocyte et activant la lipolyse dans l'adipocyte ; il exerce un effet catabolique net sur les protéines et stimule la captation hépatique des acides aminés plasmatiques ; il augmente, dans le rein, la réabsorption tubulaire des cations divalents et le débit de filtration glomérulaire, stimule différentes sécrétions hormonales — telles celles de l'insuline par le pancréas, des catécholamines par la glande médullo-surrénale — et la sécrétion thyroïdienne, diminue la mobilité intestinale et celle de l'esto-

mac ; enfin, le glucagon a des effets inotrope et chronotrope positifs sur le muscle cardiaque.

Il a longtemps été admis que l'AMP cyclique était le messenger intracellulaire du glucagon. Il est clair aujourd'hui que l'on doit revenir sur ce dogme de messenger unique. Le propos de cette revue est de faire le point sur les données actuelles concernant les différents mécanismes mis en jeu dans les actions du glucagon ; je présenterai, en particulier, nos résultats qui concernent le métabolite (19-29) du glucagon, ou mini-glucagon, et confèrent au glucagon un rôle de prohormone.

L'AMP cyclique n'est pas le seul second messenger intracellulaire des effets physiologiques du glucagon

Le schéma classique de l'AMP cyclique, messenger intracellulaire du glucagon, repose essentiellement sur les résultats d'études des effets du glucagon sur la glycogénolyse dans le foie [2] et la lipolyse dans le tissu adipeux [3]. En effet, dans ces deux

ADRESSE

F. Pecker : directeur de Recherche de l'Inserm. Unité Inserm 99, hôpital Henri-Mondor, 94010 Creteil, France.

RÉFÉRENCES

1. Desbuquois B, Authier F. Récepteurs du glucagon. *Annales d'Endocrinologie* 1989 ; 50 : 440-6.
2. Unger RH, Orci L. Glucagon. In : Rifkin H, Porte D, eds. *Diabetes Mellitus*. New York : Elsevier 1990 : 104-20.
3. Steinberg D, Huttunen JK. The role of cyclic AMP in activation of hormone-sensitive lipase of adipose tissue. In : Greenberg P, Paoletti R, Robison GA, ed. *Advances in Cyclic Nucleotide Research*. New York : Raven Press 1972 ; 1 : 47-62.
4. Blackmore PF, Exton J. Studies on the hepatic calcium-mobilizing activity of aluminium, fluoride and glucagon. *J Biol Chem* 1986 ; 261 : 11056-63.
5. Sistare FD, Picking RA, Haynes RC Jr. Sensitivity of the response of cytosolic calcium in quin-2 loaded rat hepatocytes to glucagon, adenine nucleosides and adenine nucleotides. *J Biol Chem* 1985 ; 260 : 12744-7.
6. Mine T, Kojima I, Ogata E. Evidence of cyclic AMP-independent action of glucagon on calcium mobilization in rat hepatocytes. *Biochim Biophys Acta* 1988 ; 970 : 166-71.
7. Wakelam MJO, Murphy GJ, Hruby VJ, Houslay MD. Activation of two signal-transduction systems in hepatocytes by glucagon. *Nature* 1986 ; 323 : 68-71.
8. Jorgensen KD, Weis JU, Diamant B. Dissociation of the spasmolytic and metabolic effects of glucagon. *Eur J Pharmacol* 1983 ; 90 : 315-23.
9. Ponce J, Garrigues V, Pertejo V, et al. Effect of intravenous glucagon and glucagon (1-21) peptide on motor activity of sphincter of Oddi in humans. *Dig Dis Sci* 1989 ; 34 : 61-4.
10. Itoh H, Matsuyama T, Namba M, et al. Effect of glucagon (1-21) peptide on secretin stimulated exocrine secretion in anesthetized dogs. *Life Sci* 1989 ; 44 : 819-25.
11. Friedlander G, Blanchet-Benqué F, Bailly C, Assan R, Amiel C. Effets tubulaires rénaux du glucagon chez l'homme. *médecine/sciences* 1985 ; 1 : 100-3.
12. Farah AE. Glucagon and the heart. In : Lefebvre P, ed. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin : Springer Verlag, *Glucagon* 1983 ; 66, II, chap. 53 : 553-609.
13. Méry PF, Brechler V, Pavoine C, Peccker F, Fischmeister R. Glucagon stimulates the cardiac Ca^{2+} current by activation of adenylyl cyclase and inhibition of phosphodiesterase. *Nature* 1990 ; 345 : 158-61.

exemples, l'activation de l'adénylate cyclase et la production d'AMP cyclique sont clairement corrélées à l'activation des enzymes clés des deux voies métaboliques, la glycogène phosphorylase et la lipase. Toutefois, d'après des résultats récents, acquis grâce à de nouvelles techniques, le calcium et les phospho-inositides pourraient participer à l'action métabolique du glucagon. En effet, d'une part, plusieurs auteurs ont observé une mobilisation de calcium intracellulaire dans l'hépatocyte isolé sous l'influence de glucagon [4-6] et, d'autre part, Wakelam *et al.* ont montré une activation de la phospholipase C membranaire par des concentrations subnanomolaires de glucagon [7]. Mais il n'en reste pas moins que l'AMP cyclique reproduit les effets métaboliques du glucagon dans le foie [4-5], et l'activation de la phospholipase C à faibles concentrations de glucagon n'a pas été corrélée à une mobilisation du calcium intracellulaire.

En revanche, il semble clair que l'action spasmolytique du glucagon sur la contraction du tractus intestinal ou des voies biliaires et du sphincter d'Oddi ne passent pas par l'AMP cyclique. En effet, le peptide (1-21) du glucagon qui n'active pas le système adénylate cyclasique, et ne se lie pas aux sites récepteurs du glucagon, reproduit les effets relaxants du glucagon à des concentrations équivalentes [8-9]. Ce peptide mime aussi l'effet inhibiteur du glucagon sur la sécrétion gastrique [8] et pancréatique [10]. Il a été suggéré que le glucagon (1-21) exercerait un effet indirect sur le tissu cible en inhibant la transmission cholinergique [8].

En ce qui concerne les effets rénaux du glucagon, il est bien établi que l'augmentation de la réabsorption du Mg^{2+} et du Ca^{2+} dans l'anse de Henlé et le tubule passe par l'AMP cyclique. Cependant il reste à identifier le messenger impliqué dans l'augmentation de la filtration glomérulaire [11].

Le mécanisme des effets inotrope et chronotrope du glucagon sur la contraction cardiaque est, quant à lui, controversé. La confusion vient de la publication d'observations contradictoires, peut-être liées à des différen-

ces d'espèces [12]. Ainsi, les effets inotrope et chronotrope du glucagon observés sur le cœur isolé de chien, de chat, de rat, n'ont pas été reproduits chez le lapin. Dans le cœur de rat, comme dans celui de grenouille, le glucagon induit une augmentation du taux intracellulaire d'AMP cyclique, mais celle-ci est liée à une stimulation de l'activité adénylate cyclasique chez le rat, alors qu'elle est associée à une inhibition de la phosphodiesterase chez la grenouille [13]. Mais, d'une manière générale, si l'on tente de rapprocher les études physiologiques des données biochimiques, les effets chronotrope ou inotrope du glucagon sont très souvent indépendants d'une augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire [12-14].

Un fragment du glucagon, le mini-glucagon, a une activité biologique propre

Une constatation expérimentale initiale, sur le système de la pompe à calcium de la membrane plasmique de l'hépatocyte, nous a conduits à envisager la possibilité que certains effets du glucagon pouvaient ne pas être dus au glucagon lui-même, mais à un dérivé métabolite. Nous avons en effet observé une inhibition par le glucagon de la pompe à calcium de la membrane plasmique de l'hépatocyte [15]. Ce système assure l'extrusion du calcium hors de la cellule aux dépens de l'hydrolyse d'ATP. Cependant, il est apparu que le glucagon natif ne pouvait être directement responsable de l'effet observé. D'une part, en présence d'inhibiteurs de protéases bloquant la dégradation du glucagon, et alors que, dans ces conditions, on se serait attendu à une potentialisation de l'effet hormonal, celui-ci était supprimé. D'autre part, l'inhibition n'était obtenue que pour des concentrations pharmacologiques, micromolaires, de glucagon (figure 1, [15]). Une autre observation importante était que l'AMP cyclique ne mimait pas l'effet du glucagon sur la pompe à calcium. Une interprétation simple de l'ensemble de ces résultats était que l'inhibition de la pompe à calcium par le glucagon dépendait de la dégradation protéolytique du peptide,

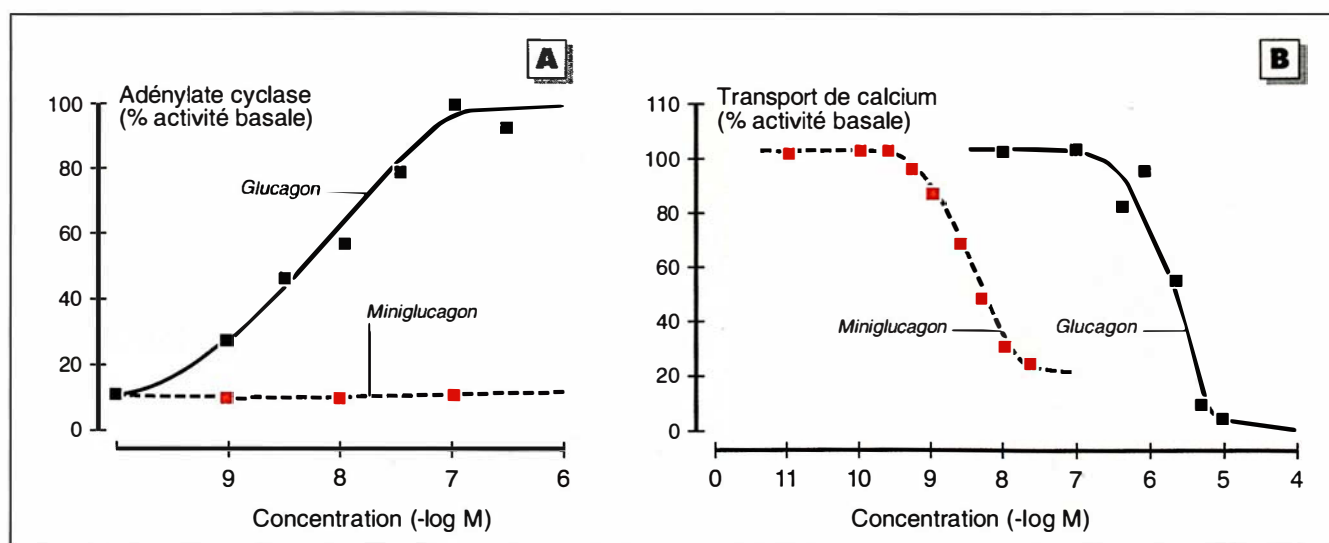


Figure 1. **Effets du glucagon et du mini-glucagon sur l'activité de l'adénylate cyclase et de la pompe à calcium des membranes plasmiques de foie.** A) Le glucagon, à des concentrations submicromolaires, stimule l'activité adénylate cyclasique des membranes plasmiques de foie. Le mini-glucagon n'a aucun effet sur ce système. B) Le glucagon, à des concentrations micromolaires, inhibe la pompe à calcium de la membrane plasmique de l'hépatocyte. Cet effet est reproduit par des concentrations mille fois moindres, nanomolaires, de mini-glucagon (15-16).

et qu'un métabolite était l'agent inhibiteur. Nous avons montré que le fragment (19-29) du glucagon, dont nous définissons plus bas l'origine, reproduit l'inhibition de la pompe à calcium observée en présence de glucagon. L'effet du mini-glucagon est observé à des concentrations nanomolaires, c'est-à-dire mille fois moindres que celles de glucagon requises pour le même effet (figure 1, [16]). Contrairement au glucagon, le mini-glucagon n'active pas l'adénylate cyclase ni n'augmente le taux intracellulaire d'AMP cyclique. Ces résultats constituent la première mise en évidence d'un effet biologique propre du mini-glucagon, différent de celui du glucagon.

Les effets du mini-glucagon dans le foie

De façon générale, il est admis que le rôle de la pompe à calcium de la membrane plasmique est de compenser l'entrée permanente de calcium dans la cellule, qui se fait dans le sens du gradient calcique et sans dépense énergétique. Dans l'hypo-

thèse du rôle de la pompe à calcium comme effecteur membranaire de l'action hormonale, l'inhibition du système devrait entraîner une augmentation de la concentration du calcium intracellulaire et déterminer un « signal calcium », alors que son activation devrait conduire à une diminution de cette concentration et provoquer l'arrêt du « signal calcium ». Un seul exemple dans la littérature illustre ce type de régulation, celui de la contraction du myomètre sous l'influence de l'ocytocine qui est effectivement corrélée à l'inhibition de la pompe à calcium membranaire [17].

Nous avons montré que l'effet du mini-glucagon sur l'activité de la pompe à calcium de la membrane plasmique de l'hépatocyte est contrôlé par des protéines de liaison des nucléotides guanyliques (protéines G) [18]. En présence de concentrations faibles de nucléotides ($GTP\gamma S < 10 \mu M$), nous observons un effet inhibiteur du mini-glucagon. Inversement, aux plus fortes concentrations de nucléotides ($GTP\gamma S \geq 100 \mu M$), nous observons une activation du système par le mini-

glucagon. Pour des concentrations intermédiaires de nucléotides ($GTP\gamma S \sim 10 \mu M$), une régulation biphasique de la pompe à calcium est observée, les faibles concentrations de mini-glucagon ($\leq 1 \text{ nM}$) inhibant le système, les concentrations plus élevées ($> 1 \text{ nM}$) l'activant.

Dans l'hépatocyte, les deux voies calcium et AMP cyclique conduisent à l'activation de la glycogène phosphorylase *a*. Il apparaît que le mini-glucagon exerce une régulation biphasique sur l'activité de la glycogène phosphorylase *a*, l'activant d'environ deux fois à faible concentration ($< 1 \text{ nM}$) et l'inhibant à plus forte concentration ($> 1 \text{ nM}$), les plus fortes concentrations inversant donc l'effet activateur observé aux plus faibles concentrations (S. Lotersztajn *et al.*, résultats non publiés). Ce résultat est important puisqu'il établit une corrélation entre l'activité de la pompe à calcium et un événement métabolique : à faible concentration de mini-glucagon, l'inhibition de la pompe à calcium, entraînant une augmentation du calcium intracellulaire, est corrélée à l'activation de la glycogène phos-

RÉFÉRENCES

14. Wildenthal K, Allen DO, Karlsson J, Wakeland JR, Clark CM Jr. Responsiveness to glucagon in fetal hearts: species variability and apparent disparities between changes in beating, adenylate cyclase activation and cyclic AMP concentration. *J Clin Invest* 1976 ; 57 : 551-8.
15. Lotersztajn S, Pavoine C, Mallat A, Stengel D, Insel PA, Pecker F. Cholera toxin blocks glucagon-mediated inhibition of the liver plasma membrane (Ca^{2+} - Mg^{2+})-ATPase. *J Biol Chem* 1987 ; 262 : 3114-7.
16. Mallat A, Pavoine C, Dufour M, Lotersztajn S, Bataille D, Pecker F. A glucagon fragment is responsible for the inhibition of the liver Ca^{2+} pump by glucagon. *Nature* 1987 ; 325 : 620-2.
17. Popescu LM, Nutu O, Panoiu C. Ocytocin contracts the human uterus at term by inhibiting the myometrial Ca^{2+} -extrusion. *Biosciences Reports* 1985 ; 5 : 21-8.
18. Lotersztajn S, Pavoine C, Brechler V, et al. Glucagon (19-29) exerts a biphasic action on the liver plasma membrane Ca^{2+} pump which is mediated by G proteins. *J Biol Chem* 1990 ; 265 : 9876-80.
19. Farah A, Tuttle R. Studies of the pharmacology of glucagon. *J Pharmacol Exp Ther* 1960 ; 129 : 49-55.
20. Kones RJ, Phillips JH. Glucagon: present status in cardiovascular disease. *Clin Pharmacol Ther* 1971 ; 12 : 427-44.
21. Jolly SR, Kipnis JN, Lucchesi BR. Cardiovascular depression by verapamil: reversal by glucagon and interactions with propranolol. *Pharmacology* 1987 ; 35 : 249-55.
22. Zaritsky A, Horowitz M, Chernow B. Glucagon antagonism of calcium channel blocker-induced myocardial dysfunction. *Critical Care Medicine* 1988 ; 16 : 246-51.
23. Pavoine C, Brechler V, Kervran A, et al. Glucagon processing into mini-glucagon (glucagon (19-29)) is essential for its positive inotropic effect in embryonic chick heart cells. *Amer J Physiol* 1991, 260 : C993-C999.
24. Blache P, Kervran A, Le-Nguyen D, et al. The glucagon-containing peptides and their fragments in the rat gastro-enteropancreatic and central nervous systems. *Bio-med Res* 1988 ; 9, suppl. 3 : 19-28.
25. Philippe J, Mojsov S, Drucker DJ, Habener JF. Proglucagon processing in a rat islet cell line resembles phenotype of intestine rather than pancreas. *Endocrinology* 1986 ; 119 : 2833-9.
26. Blache P, Kervran A, Dufour M, et al. Glucagon (19-29), a Ca^{2+} pump inhibitory peptide, is processed from glucagon in the rat liver plasma membrane by a thiol endopeptidase. *J Biol Chem* 1990 ; 265 : 21514-9.
- phorylase a, alors qu'à plus forte concentration de mini-glucagon, l'activation de la pompe à calcium est associée à un retour à l'état basal de la glycogène phosphorylase a. Ces résultats rapprochent la pompe à calcium des systèmes effecteurs membranaires reconnus de l'action hormonale, l'adénylate cyclase et la phospholipase C. Ce sont des arguments de poids en faveur du rôle de la pompe à calcium membranaire comme système effecteur de l'action du mini-glucagon. La participation réelle du mini-glucagon aux effets hépatiques globaux du glucagon reste à définir. L'activation de la glycogène phosphorylase a par des concentrations subnanomolaires du peptide irait dans le sens d'une potentialisation de l'effet du glucagon. En revanche, l'inhibition de la glycogène phosphorylase a, que nous observons aux plus fortes concentrations de mini-glucagon, pourrait constituer un signal d'arrêt de l'action du glucagon, la dégradation protéolytique de l'hormone contribuant ainsi doublement à l'arrêt de son action physiologique.

Les effets cardiaques du mini-glucagon

Le glucagon possède des effets chronotrope et inotrope positifs sur le cœur. Ils ont été mis en évidence dès 1960 par Farah et Tuttle [19] sur une préparation cœur-poumon isolée de chien, et confirmés ultérieurement dans divers modèles expérimentaux et chez l'homme [20]. Au vu de ces propriétés, le glucagon a été utilisé dans plusieurs situations cliniques comportant une défaillance myocardique comme l'insuffisance cardiaque aiguë et le choc cardiogénique. Plus spécifiquement, le glucagon est une thérapeutique de première intention dans les intoxications aux bêta-bloquants. Le glucagon possède également des propriétés anti-arythmies induites par des médicaments aussi divers que les digitaliques, les quinidiniques ou la procainamide. Enfin, plus récemment, l'intérêt thérapeutique de l'administration de glucagon a été prouvé lors d'intoxications par des

inhibiteurs calciques (verapamil, diltiazem...) [21-22].

Malgré son utilisation clinique, le mécanisme des actions inotrope et chronotrope du glucagon reste obscur et nous avons exploré le rôle possible du mini-glucagon.

En première approche, nous avons choisi comme modèle expérimental celui des myocytes embryonnaires de poulet. Ces cellules peuvent être facilement maintenues en survie et présentent les avantages de se contracter spontanément, de posséder des sites récepteurs pour le glucagon et de ne pas être innervées, ce qui permet de considérer les effets obtenus comme étant des effets post-jonctionnels directs. Nous avons observé que le glucagon seul n'a pas d'effet sur l'amplitude de contraction des cellules stimulées électriquement (figure 2, [23]). Les expériences ont été réalisées dans des conditions où le milieu d'incubation des cellules est renouvelé en permanence, ce qui limite la dégradation du glucagon et l'accumulation éventuelle de métabolites. Dans ces mêmes conditions, le mini-glucagon seul a un effet complexe, multiphasique (figure 2, [23]). Aux temps courts (< 8 min), le peptide a un effet négatif sur l'amplitude de contraction des cellules. Aux temps plus longs, après 8 min, un effet positif est manifeste aux faibles concentrations de mini-glucagon (1-100 pM), mais il évolue vers un effet négatif, non réversible aux plus fortes concentrations (1 nM). Le résultat le plus remarquable est un effet inotrope positif sur la contraction cellulaire, provoqué par le mélange des deux peptides, glucagon et mini-glucagon (figure 2, [23]). Leur addition simultanée conduit en effet, après 2 min, à une stimulation de 40 % de l'amplitude de contraction des cellules qui reproduit l'effet inotrope positif observé *in vivo* après injection i.v. de glucagon. Le même effet inotrope positif peut être obtenu par la combinaison de mini-glucagon avec de l'AMP cyclique [23].

Dans une étude parallèle, utilisant le cœur isolé de lapin, nous avons confirmé l'absence d'effet sur la contraction cardiaque du glucagon administré seul, dans des conditions où sa dégradation est minimisée. Dans ce système aussi, l'addition combinée de

glucagon et de mini-glucagon détermine un effet inotrope positif (E. Garbarz *et al.*, résultats non publiés).

Notre conclusion est que le mini-glucagon participe à l'effet inotrope positif observé *in vivo* après administration de glucagon et attribué jusque-là au seul glucagon. Au vu de nos résultats, cet effet s'expliquerait par la conversion rapide en mini-glucagon d'une fraction, même minime, de glucagon et par l'action combinée des deux peptides. Notre hypothèse est que l'activation simultanée des deux voies, AMP cyclique et calcium, est nécessaire pour l'obtention d'un effet inotrope positif maximal. Le mécanisme de l'activation de la « voie calcium » par le mini-glucagon reste à définir.

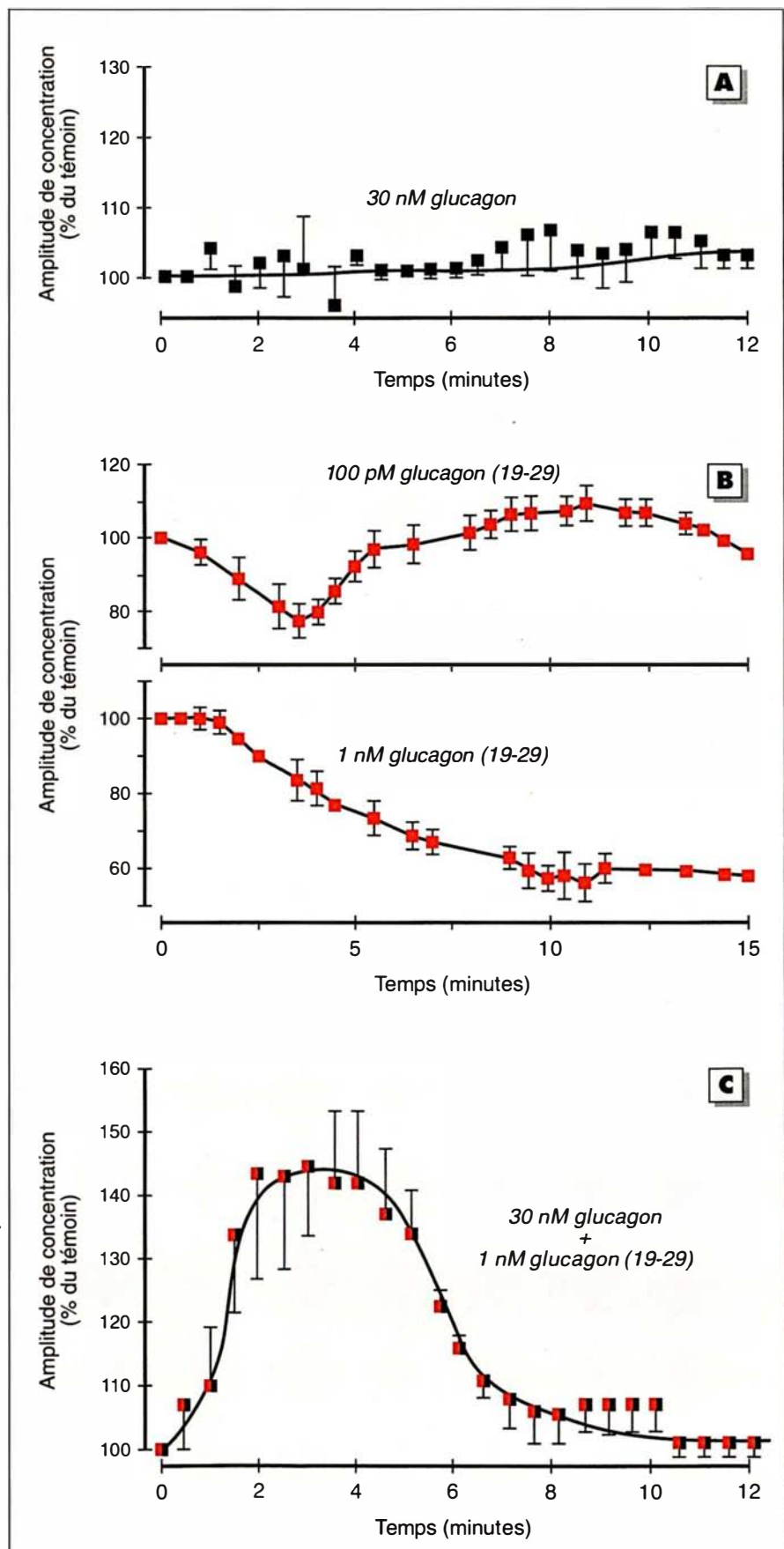
Origine du mini-glucagon

Le gène du proglucagon est exprimé dans quatre tissus, le pancréas, l'estomac, l'intestin et le cerveau, et code pour une protéine précurseur*. Il existe deux voies de diversification post-traductionnelle de ce précurseur qui impliquent le clivage, et l'élimination, de doublets d'acides aminés dibasiques, Arg-Arg ou Lys-Arg. Dans l'intestin et l'hypothalamus, le clivage du précurseur conduit à la libération de glicentine et d'oxyntomoduline ; en revanche, dans le pancréas et la muqueuse gastrique, il y a principalement production de glucagon* [24-25].

Ces schémas classiques de la maturation du proglucagon ignorent l'existence du doublet dibasique

* Voir article de D. Bataille, p. 900 de ce numéro, notamment les figures 1, 2 et 6.

Figure 2. **Effets du glucagon et du mini-glucagon sur la contraction des myocytes embryonnaires de poulet.** A) Le glucagon seul, dans des conditions où sa dégradation est minimisée, n'a aucun effet sur l'amplitude de contraction de myocytes. B) Le mini-glucagon seul exerce un effet complexe, multiphasique (voir texte). C) Les deux peptides combinés provoquent une augmentation importante de la contraction des myocytes. Cette action reproduit l'effet inotrope positif observé *in vivo* après administration par voie i.v. de glucagon [23].



(Arg¹⁷-Arg¹⁸) présent dans la molécule de glucagon, et dont le clivage pourrait conduire à la production et à la sécrétion dans le sérum des fragments (1-16) et (19-29) du glucagon. Le dosage radio-immunologique du mini-glucagon à l'aide d'un anticorps spécifique dirigé contre la séquence NH₂ terminale, associé à une purification et une identification du peptide par chromatographie HPLC, a permis de quantifier le mini-glucagon dans les extraits tissulaires et le sérum (figure 3, [24]). Du mini-glucagon, bien qu'en faibles quantités, est détecté dans le pancréas et la muqueuse gastrique, qui sont les deux tissus produisant majoritairement le glucagon. Mais aucune trace de mini-glucagon n'a pu être détec-

tée dans le sérum, ce qui laisserait supposer que ce peptide n'est pas circulant.

Nous avons alors supposé que le mini-glucagon pouvait aussi être libéré localement lors de l'interaction du glucagon avec ses tissus cibles. Le même protocole que ci-dessus, combinant la chromatographie sur HPLC et le dosage radio-immunologique, a donc été repris pour mesurer le taux de conversion du glucagon en mini-glucagon par les deux types de cellules cibles du glucagon auxquelles nous nous sommes intéressés, les hépatocytes de rat et les myocytes embryonnaires de poulet. L'incubation de glucagon avec des hépatocytes, ou des membranes plasmiques purifiées de foie, conduit à la conversion de 1 %

du glucagon initial en mini-glucagon après 5 min à 37° C [26]. Le processus est bloqué en présence d'inhibiteurs des résidus thiols protéiques et implique donc probablement la participation d'une thiol-endopeptidase. Le taux de conversion du glucagon en mini-glucagon par les myocytes est plus important encore que celui obtenu avec les hépatocytes, puisqu'il atteint 6 % du glucagon initial après 8 min à 37° C [23]. De plus, le taux de mini-glucagon libéré par les myocytes reste élevé pendant au moins 15 min, alors qu'en présence des hépatocytes le taux de mini-glucagon libéré diminue très rapidement après 2 min. Cela laisserait supposer qu'il peut se produire au niveau des myocytes une accumulation particulièrement importante et durable de mini-glucagon [26].

La conversion du glucagon en mini-glucagon est indépendante de la liaison de l'hormone à son récepteur : nous avons montré que l'analogue (D-Gln³)-glucagon, qui se lie avec une faible affinité au récepteur du glucagon, est converti de la même façon que le glucagon en mini-glucagon.

Conclusions

La découverte du mini-glucagon oblige à redéfinir le mode d'action cellulaire du glucagon et à prendre en considération son rôle de prohormone et la production locale de mini-glucagon dans les tissus cibles.

Plusieurs questions immédiates sont posées. Existe-t-il des récepteurs propres pour le mini-glucagon, distincts de ceux du glucagon ? L'observation que le mini-glucagon n'inhibe pas l'activation de l'adénylate cyclase par le glucagon (résultats non publiés) pourrait suggérer l'existence de récepteurs distincts pour le glucagon et le mini-glucagon. Le calcium est-il le messager du mini-glucagon, et quelle est la participation de la pompe à calcium ? Enfin, certaines maladies seraient-elles liées à l'accumulation locale de mini-glucagon ou à un déficit de sa production ? Ces données pourraient-elles ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques consistant à stimuler, ou à inhiber, la conversion du glucagon en mini-glucagon ? ■

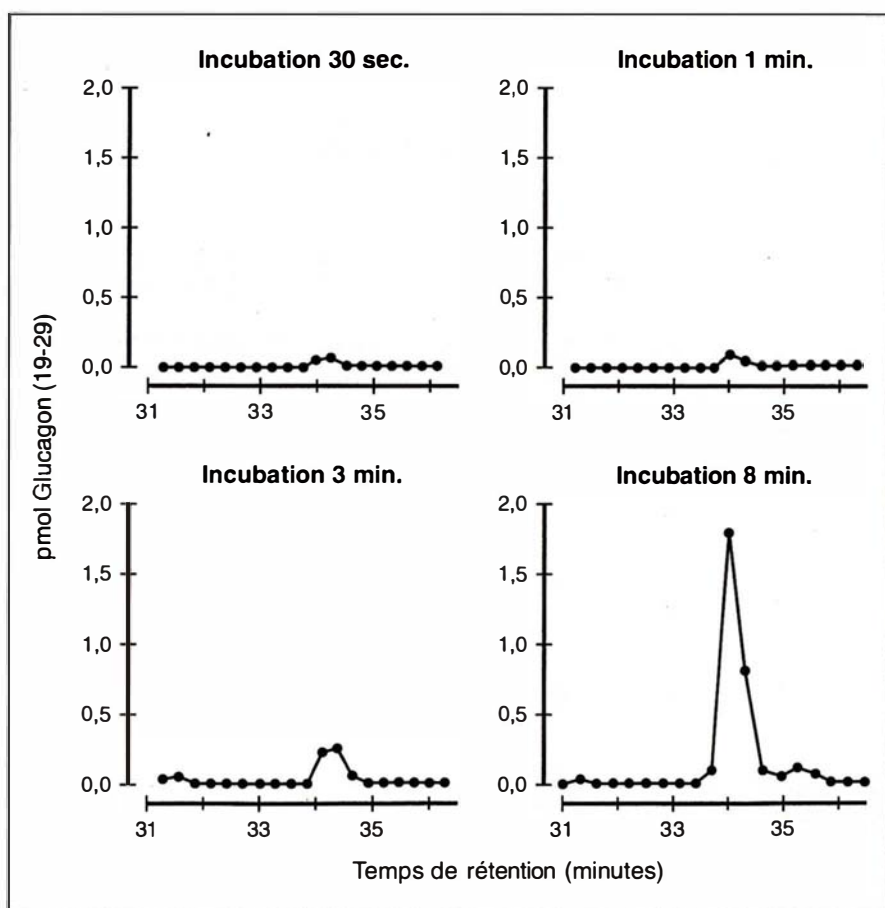


Figure 3. **Conversion de glucagon en mini-glucagon par des membranes plasmiques de foie.** Le mini-glucagon produit est caractérisé par son temps de rétention (34 min) en chromatographie liquide à haute pression (HPLC) et quantifié par dosage radio-immunologique utilisant un immunosérum dirigé contre l'épitope N-terminal [26].

Summary

Glucagon and mini-glucagon

Glucagon is a 29 amino-acid peptide produced by the pancreatic alpha cells and gastric fundus. Adenylyl cyclase has been long considered as the unique pathway of glucagon action, and cyclic AMP as its unique intracellular messenger. This assertion was mostly based on the classical effects of glucagon in liver. However, there is compelling evidence in the literature that glucagon acts independently of cyclic AMP.

The glucagon molecule contains a dibasic doublet (Arg¹⁷-Arg¹⁸). Tryptic cleavage of this doublet yields glucagon (19-29), referred to as mini-glucagon. Mini-glucagon does not activate adenylyl cyclase but inhibits Ca²⁺ pump activity in liver plasma membranes with an efficiency a thousand fold higher than that of glucagon. This action of mini-glucagon is controlled by G proteins : in the presence of guanine nucleotides, biphasic inhibition of the Ca²⁺ pump by mini-glucagon is observed, which is correlated with a biphasic activation of phosphorylase in isolated hepatocyte. Mini-glucagon also participates in the positive inotropic effect of glucagon in heart. Mini-glucagon is liberated upon interaction of glucagon with its target tissues, independently of the interaction of the hormone with its receptors. The finding that mini-glucagon has its own biological activity, possibly *via* specific receptors, gives glucagon a new role as a prohormone and questions the cellular effects of glucagon.

TIRÉS A PART

F. Pecker.

m/s n° 9, vol. 7, novembre 91