

GLYCÉMIE ET DIABÈTE

Du « monstre de Gila » à un médicament contre le diabète

La salive du lézard, *Heloderma suspectum*, contient une molécule (l'exendine-4) qui lui permet de faciliter sa digestion. Cette molécule est devenue le principe actif de l'exénatide, un médicament anti-diabétique.

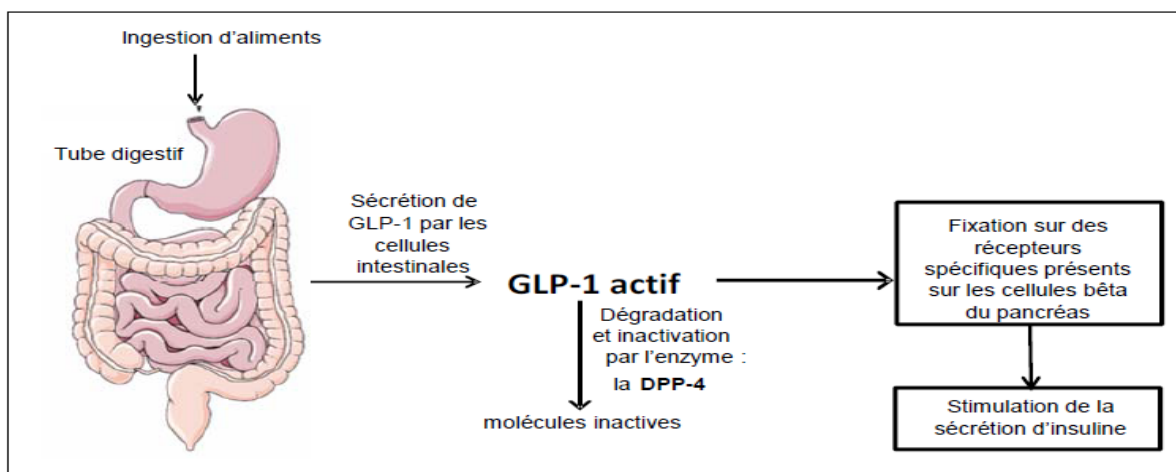


À l'aide de l'étude des documents et de l'utilisation des connaissances, expliquer pourquoi l'exénatide possède des propriétés anti-diabétiques.

Document 1 : Importance de l'hormone intestinale GLP-1 (glucagon-like peptide-1) dans la régulation de la glycémie

Après l'ingestion d'aliments, le tube digestif sécrète dans le sang du GLP-1. Cette hormone agit essentiellement sur le pancréas en stimulant la sécrétion d'insuline.

Les molécules de GLP-1 qui n'ont pas agi sur le pancréas, sont rapidement dégradées en molécules inactives par l'enzyme dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4).



Document 2 : Comparaison des séquences en acides aminés de l'exénatide et du GLP-1 humain

L'exénatide présente 53 % de similitudes avec la séquence du GLP-1 humain.

Le document suivant représente les séquences peptidiques du GLP-1 et de l'exénatide.

Chaque acide aminé est représenté par une lettre et sa position est indiquée par un chiffre au-dessus de la séquence.

La présence de l'acide aminé Alanine en position 2 est indispensable à la fixation de l'enzyme DPP-4.

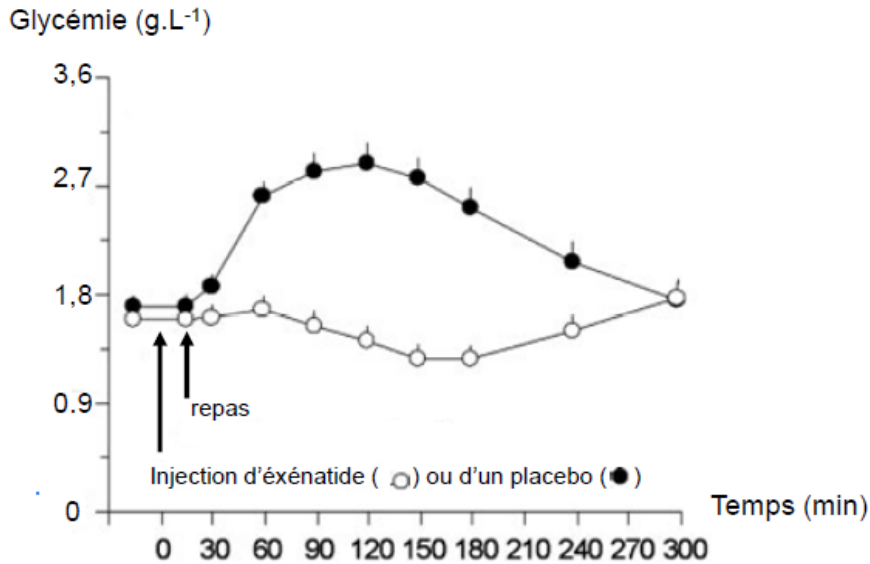
	1	5	10	15	20	25	30																																
GLP-1 humain	H	A	E	G	T	F	T	S	D	V	S	S	L	E	G	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	V	K	G	R	G									
		↑																																					
Exénatide	1	5	10	15	20	25	30	35																															
	H	G	E	G	T	F	T	S	D	L	S	K	Q	M	E	E	E	A	V	R	L	F	I	E	W	L	K	N	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S

Noms des acides aminés : A : alanine / D : acide aspartique / E : acide glutamique / F : phénylalanine / G : glycine / H : histidine / K : lysine / L : leucine / M : méthionine / N : asparagine / Q : glutamine / P : proline / S : sérine / T : thréonine / V : valine / W : tryptophane.

Document 3 : Évolution de la glycémie en fonction du temps après l'injection d'exénatide ou d'un placebo

Chez des patients diabétiques, on effectue, avant un repas, une injection soit d'exénatide, soit d'un placebo*.

* Placebo : médicament contenant des substances neutres, sans effet biologique.



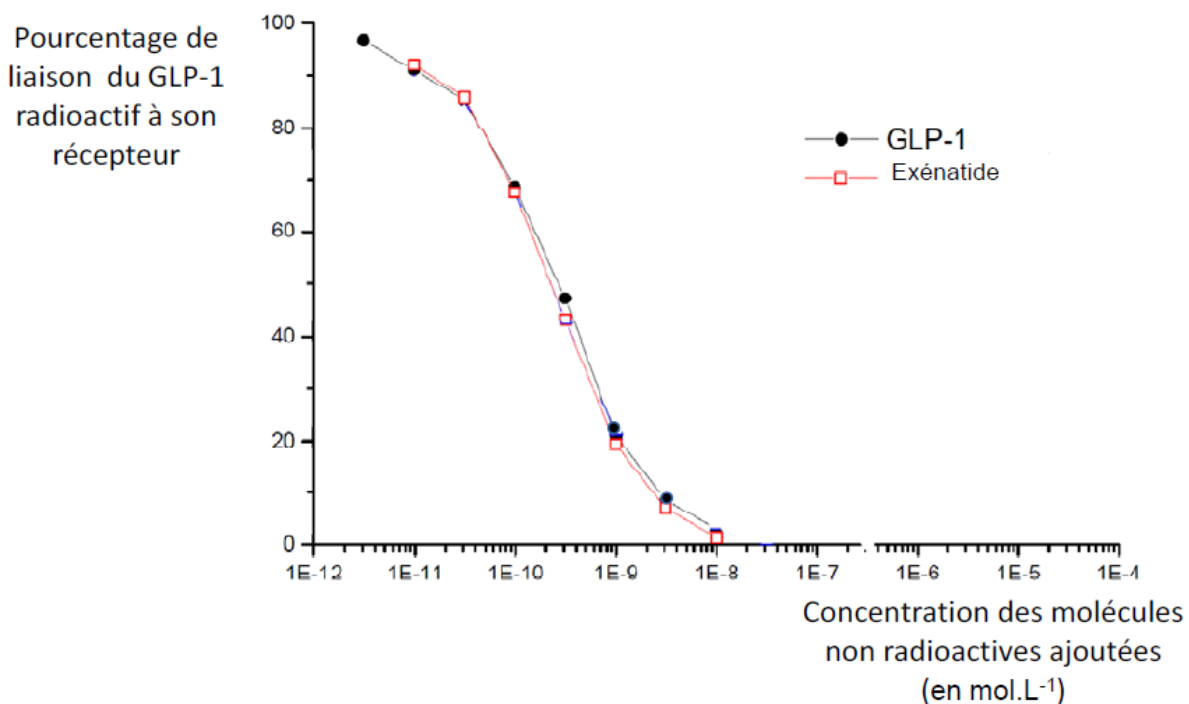
Document 4 : Comparaison de la fixation du GLP-1 et de l'exénatide sur le récepteur du GLP-1

Des cellules bêta du pancréas exprimant le récepteur du GLP-1 sont placées en présence d'une concentration constante de GLP-1 radioactif, pendant un temps suffisant pour saturer tous les récepteurs.

On ajoute ensuite une concentration croissante de molécules non radioactives :

- soit du GLP-1 (courbe ●)
- soit de l'exénatide (courbe □)

La radioactivité mesurée traduit le pourcentage de récepteurs occupés par le GLP-1 radioactif. Toute diminution de la radioactivité indique donc la fixation de la molécule non radioactive (GLP-1 ou exénatide) sur ce récepteur à la place du GLP-1 radioactif.



On rappelle que 1E-12 mol.L⁻¹ = 10⁻¹² mol.L⁻¹.

D'après la thèse de Sarrauste de Merthière, Université de Montpellier 2003