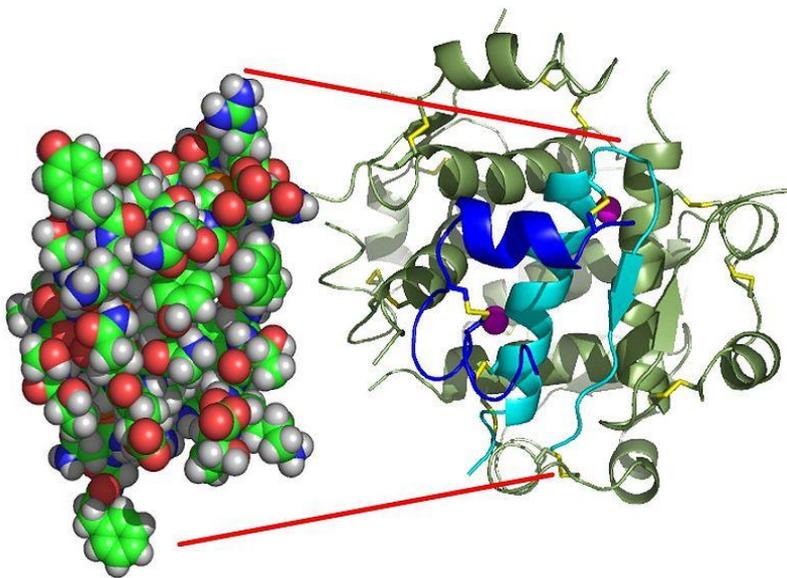


L'insuline

Physiologie de la cellule β et sécrétion d'insuline

L'insuline est produite dans les cellules β qui constituent 75% des îlots de Langerhans du pancréas. C'est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme, elle favorise la disparition du glucose du milieu extracellulaire ainsi que sa captation par les tissus. Les perturbations de sa sécrétion entraînent une intolérance aux glucides et conduit au diabète.

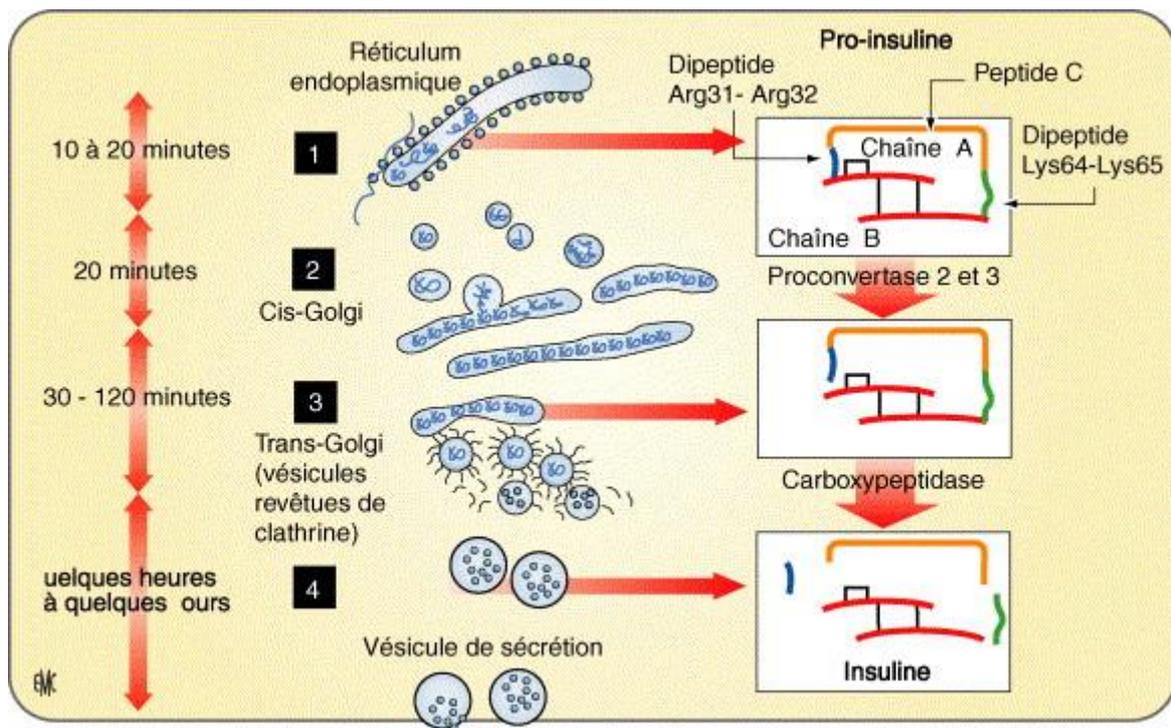


1-Définition et biosynthèse

C'est un polypeptide hormonal, formé par deux chaînes peptidiques A (acide) et B (basique) réunies par des ponts disulfures et sécrété par les cellules β des îlots de Langerhans (pancréas endocrinien) sous forme de pré-pro-insuline. Ce précurseur est une molécule de 98 AA. Par élimination des 16 AA du peptide signal en position N-terminal, le précurseur se transforme en pro-insuline (PM = 12000) qui est également une longue chaîne aminoacidique comprenant trois parties de l'extrémité N-terminale à l'extrémité C-terminale : une chaîne de 30 AA dites de chaîne B ; un peptide de 31AA ou peptides de connexion (peptide C) et une

chaîne A. Par coupure enzymatique le peptide C est détaché de l'ensemble et les deux chaînes sont reliées par deux ponts sulfures, ce qui constitue la molécule d'insuline (PM = 6000).

Dans chaque cellule β l'insuline est synthétisée dans le réticulum endoplasmique puis modifiée par l'appareil de Golgi avant d'être libérée par exocytose et de passer dans le sang.



Stimulation de la sécrétion de l'insuline par le glucose

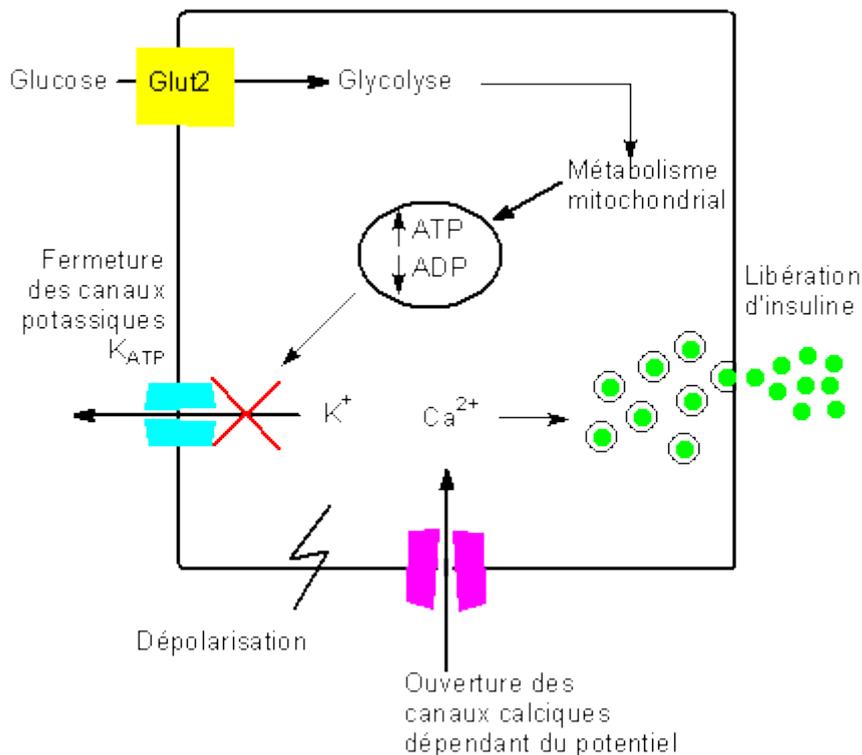
Le glucose pénètre dans la cellule β par l'intermédiaire d'un transporteur spécifique (GLUT-2), il est phosphorylé en glucose-6-phosphate par la glucokinase puis utilisé principalement par la voie de la glycolyse et de la respiration oxydative. Le métabolisme du glucose dans la cellule β est à l'origine d'une production d'ATP. La génération d'ATP conduit à l'inactivation des canaux K^+/ATP , entraînant une dépolarisation membranaire et l'ouverture de canaux Ca^{++} voltage-dépendants, aboutissant finalement à l'augmentation massive de la concentration cytosolique du calcium et stimulation de l'exocytose des granules de sécrétion d'insuline.

Le principal stimulant de la sécrétion d'insuline est le glucose; il provoque une libération biphasique : un effet immédiat de courte durée et un effet prolongé. Les canaux jonctionnels, en permettant le passage d'ions, de métabolites, de messagers secondaires d'une cellule à l'autre, jouent un rôle important pour synchroniser sa sécrétion.

La stimulation de la sécrétion d'insuline par le glucose nécessite plusieurs étapes :

- sa pénétration dans la cellule β , pénétration par les transporteurs Glut2, indépendante de la présence d'insuline.
- sa phosphorylation par une glucokinase présente dans les cellules β puis sa métabolisation avec synthèse d'ATP dont la concentration intracellulaire augmente. Cette augmentation d'ATP entraîne la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants et donc l'arrêt de la sortie de potassium, ce qui entraîne une dépolarisation à l'origine de l'ouverture des canaux calcium voltage-dépendants. L'entrée du calcium provoque l'activation de phospholipases A_2 et C et la sécrétion d'insuline.

Cellule pancréatique bêta et sécrétion d'insuline



Les autres stimulants de la sécrétion d'insuline sont les acides aminés (arginine, lysine), les acides gras et les corps cétoniques.

Distribution

Après injection intraveineuse, la demi-vie de l'insuline dans le plasma est d'environ six minutes chez le sujet normal et chez le diabétique. Son volume de distribution est égal au volume du liquide extracellulaire, soit environ 20% du poids corporel. C'est essentiellement la forme monomère de l'insuline qui diffuse dans les tissus. L'insuline peut traverser la barrière hémato-encéphalique grâce à des transporteurs.

Catabolisme

L'insuline est inactivée par des biotransformations enzymatiques : hydrolyse par des métalloprotéinases et réduction, c'est-à-dire rupture des liaisons S – S. L'élimination rénale d'insuline est faible car, après filtration, elle est réabsorbée par le tubule.

Effets de l'insuline sur les différents métabolismes

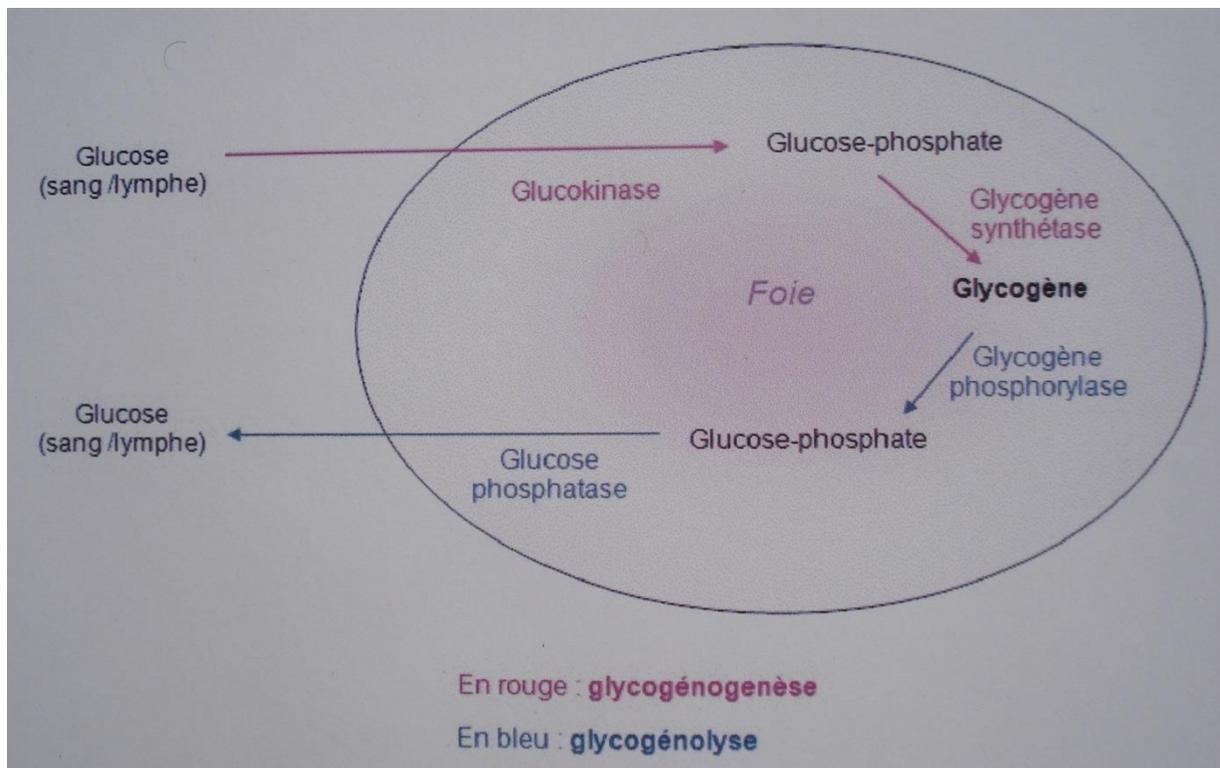
L'insuline est essentielle pour maintenir l'homéostasie du glucose et réguler le métabolisme des lipides et des protéines, en effet l'insuline est le seul facteur hypoglycémiant face à l'arsenal copieux des hormones et des neurotransmetteurs hyperglycémiant.

L'effet de l'insuline sur le métabolisme glucido-lipidique porte en priorité sur les trois tissus cibles de l'hormone (foie, muscle et tissu adipeux)

-1- **Métabolisme glucidique** En ce qui concerne le métabolisme glucidique, l'insuline augmente l'utilisation du glucose par les tissus : au niveau du muscle elle favorise son stockage sous forme de glycogène par induction de la glycogène synthase, son entrée en permettant la translocation de transporteurs spécifiques du glucose (GLUT 4) depuis des vésicules intracellulaires vers la membrane plasmique et son oxydation en stimulant des enzymes de la glycolyse. Dans le foie l'insuline diminue la production de glucose par blocage de la synthèse d'enzymes clés de la néoglucogenèse, par diminution de la disponibilité des substrats nécessaire à cette voie (acides aminés et glycérol) et par inhibition de la sécrétion du glucagon, en plus elle inhibe la glycogénolyse.

Les lieux de stockage du glucose sont les muscles, le tissu adipeux et le foie.

- Au niveau des muscles et du foie : l'insuline active la synthèse du glycogène. Elle permet la reconstitution des réserves du glycogène dans ces tissus (glycogénogenèse).
- Au niveau des muscles et du tissu adipeux : l'insuline stimule l'entrée du glucose dans les cellules de ces tissus. Le prélèvement accéléré du glucose dans le sang diminue la glycémie et entraîne par voie de conséquence la baisse de la sécrétion de l'insuline.
- Au niveau du foie : l'insuline inhibe la néoglucogenèse (voir ci-dessous) et la mobilisation du glycogène (par l'inactivation d'une enzyme, la glycogène phosphorylase). En cas d'abondance de glucides, comme c'est le cas après un repas, l'insuline bloque la production de glucose par le foie, ce qui fait davantage baisser la glycémie.



2- métabolisme lipidique :

- L'insuline inhibe la lipolyse et favorise la lipogenèse, c'est-à-dire la fabrication de triglycérides à partir d'acides gras. L'insuline stimule aussi la conversion de l'excès du glucose en acides gras. Elle accroît par conséquent la synthèse des triglycérides (ou triacylglycérols) en vue de leur stockage dans le tissu adipeux. En résumé, l'insuline est l'hormone qui permet le stockage de graisses, et donc, elle fait grossir.

- Au niveau du tissu adipeux (cellules graisseuses) l'insuline inhibe la mobilisation des triglycérides en désactivant certaines enzymes (comme la triglycéride lipase), d'où la réduction du taux des acides gras libres (FFA) dans le sang.

3- métabolisme protéinique :

- L'insuline a des effets importants sur le métabolisme des protéines. Elle inhibe la dégradation des protéines et favorise la captation des acides aminés en vue de la synthèse protéique.

