

# Intracellular regulation of insulin release

## EASD2022

CH.ZEMIT,A.LOUNICI

### INTRODUCTION

La sécrétion d'insuline est un processus hautement régulé.. Récemment, des techniques d'imagerie à plus haute résolution dans les cellules vivantes ont commencé à permettre une appréciation du trafic et de la sécrétion des granules de sécrétion d'insuline ; cela éclairera probablement la régulation minute par minute de la sécrétion d'insuline. Cette approche attire l'attention sur l'importance de comprendre les mécanismes favorisant la fonction altérée des cellules  $\beta$  dans le diabète (auto-immune, dégénérative, mitochondriale, génétique, etc.).

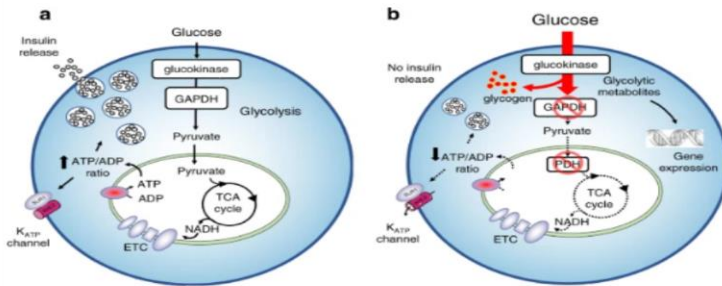
### OBJECTIFS

L'objectif est d'apporter les résultats des dernières recherches et expérimentations sur les mécanismes physiopathologiques de la régulation intra-cellulaire de sécrétion d'insuline

**Une glycolyse altérée déclenche une altération du métabolisme mitochondrial et de l'activation de mTORC1 dans les cellules  $\beta$  diabétiques**

**L'activité dynamique du gène *Ins2* définit les états de maturité des cellules  $\beta$**

Fig. 10: Effects of chronic hyperglycaemia on  $\beta$ -cell metabolism.



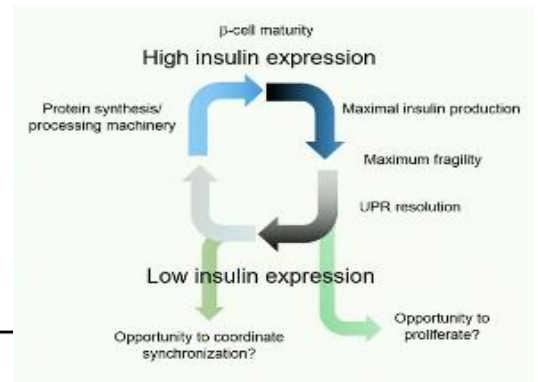
l'inhibition du métabolisme des cellules  $\beta$  dans le diabète est médiée par l'accumulation d'un ou plusieurs métabolites glycolytiques, ). Leur accumulation conduit à l'activation simultanée de mTORC1 et à l'inhibition de l'AMPK. L'activation de mTORC1 conduit à une régulation positive de PDK1, ce qui entraîne une entrée réduite de la pyruvate dans le cycle TCA et donc une incapacité à générer suffisamment d'ATP pour soutenir la fermeture du canal K ATP et la sécrétion d'insuline

Ces résultats soutiennent l'idée que l'altération progressive du métabolisme des cellules  $\beta$ , induite par l'augmentation de l'hyperglycémie, accélère le développement du DT2

**La suppression de la carboxypeptidase E dans les cellules bêta perturbe le traitement de la proinsuline et altère l'identité des cellules bêta chez la souris**

La proinsuline est transformée en insuline mature et en peptide C par la prohormone convertase et la carboxypeptidase E (CPE) avant la sécrétion par les cellules bêta pancréatiques. L'échec de ce processus conduit à une libération insuffisante d'insuline mature et à l'apparition d'une hyperglycémie, et a été observé dans la pathogenèse du diabète.

nous avons démontré que la perte de Cpe dans les cellules bêta pancréatiques ne contribue pas au développement spontané de l'obésité et de l'hyperglycémie chez la souris. Cependant, une production élevée de proinsuline remodèle probablement le métabolisme du glucose des cellules bêta et augmente sa sensibilité au dysfonctionnement induit par le stress sécrétoire et au diabète



l'hétérogénéité de la production d'insuline, observée dans les cellules  $\beta$  de souris et humaines, peut être expliquée par des états dynamiques de l'activité des gènes de l'insuline.

### CONCLUSION:

Sur le plan thérapeutique, le défi du diabète est que le remplacement de l'insuline est beaucoup plus difficile que les autres substituts endocriniens, par exemple la thyroxine . La prévention de la perte de sécrétion d'insuline et les moyens plus sophistiqués de la remplacer ou de la restaurer sont les enjeux thérapeutiques majeurs dans le domaine du diabète.