

Diabète : les mécanismes de la sécrétion de l'insuline à la loupe

*Le diabète de type 2 touche 3 millions de personnes en France, soit environ 4% de la population. Véritable épidémie planétaire, ce type de diabète est fortement lié à un mode de vie sédentaire et une alimentation trop riche. L'équipe de Roméo Ricci de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC) vient de percer le secret d'une des étapes de la sécrétion d'insuline, des résultats qui pourraient permettre le développement de nouveaux traitements antidiabétiques. Leurs résultats sont publiés en ligne le 13 septembre 2012 dans la revue *Developmental Cell*.*

L'insuline, régulateur du taux de sucre

L'insuline est une hormone sécrétée par certaines cellules du pancréas afin de réguler la glycémie (taux de sucre dans le sang). Au niveau de ces cellules, cette protéine est synthétisée puis transportée grâce à l'appareil de Golgi, un organite cellulaire qui forme des vésicules à son extrémité contenant des molécules afin de les exporter en dehors de la cellule. Arrivées à la surface de la cellule, ces vésicules fusionnent avec la membrane cellulaire et déversent leur contenu dans le milieu extracellulaire : C'est le principe de l'exocytose.

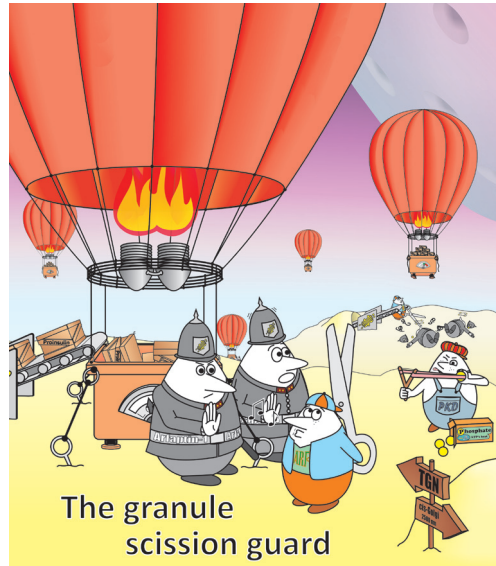
A l'origine du diabète, un dérèglement de la sécrétion d'insuline

Il existe plusieurs sortes de diabète. Le diabète de type 1 provient de la destruction des cellules du pancréas qui provoque l'arrêt de la sécrétion d'insuline. 80% des cas de diabète sont de type 2, une maladie souvent associée à d'autres symptômes comme l'obésité ou les problèmes cardiovasculaires. La surcharge métabolique associée à un accroissement de la masse adipeuse augmente en effet les besoins en insuline de l'organisme. Dans un premier temps, les cellules du pancréas sont capables d'augmenter leur production mais, à long terme, ce stress cellulaire peut conduire à la perte de sécrétion de l'insuline et au développement du diabète.

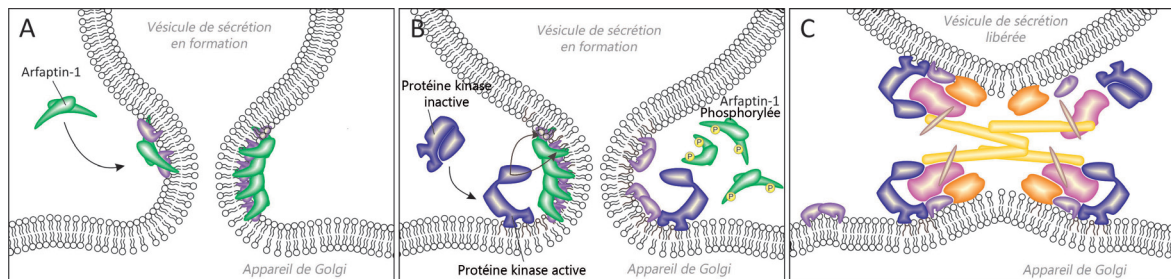
Zoom sur les mécanismes de genèse des granules de sécrétion

Alors que l'attention s'est pour le moment principalement portée sur les dernières étapes de transport des vésicules et leur fusion avec la membrane extérieure des cellules, les mécanismes de la formation des vésicules au niveau de l'appareil de Golgi sont pour le moment peu connus. Helmuth Gehart *et al.* se sont penchés sur les mécanismes de la genèse des granules d'insuline et ont montré l'importance cruciale d'une protéine, l'Arfaptin-1, dans le contrôle de la production des vésicules. En effet, leur étude démontre que la base des granules est initialement protégée du détachement de l'appareil de Golgi par l'Arfaptin-1. Cette protéine qui adopte une forme en demi-lune « décore » la base de la vésicule, empêchant sa scission avec l'appareil de Golgi. Lorsque la vésicule a atteint une taille appropriée et que les protéines nécessaires sont présentes et correctement empaquetées, l'Arfaptin-1 est phosphorylée et se dissocie de la vésicule, permettant à cette dernière de se détacher. Dans cette étude, les chercheurs montrent qu'interférer avec ce processus conduit à des dysfonctionnements de la sécrétion d'insuline, similaires à ceux observables chez les patients souffrant de diabète de type 2.

Les traitements actuels du diabète de type 2 ciblent en priorité la sécrétion au niveau de la membrane. Ces nouveaux résultats offrent de nouvelles perspectives pour le développement de thérapies ciblant la formation des vésicules. De plus, le mécanisme découvert n'est sans doute pas restreint à la sécrétion d'insuline et servira peut être de base à la mise en évidence d'un processus plus général impliqué dans la formation des vésicules de sécrétion.



« Comme une montgolfière, la vésicule est surveillée par des gardiens : les molécules Arfaptin. Si ces gardiens sont mis hors service, c'est-à-dire inactivés par phosphorylation, la montgolfière peut être libérée » explique Roméo Ricci.



Mécanismes moléculaire du détachement des vésicules de sécrétion.

A : Les molécules d'Arfaptin-1 (en vert) s'agencent afin de bloquer la libération de la vésicule. B : La phosphorylation des l'Arfaptin-1 par les protéines Kinases (en violet) provoque la libération des molécules d'Arfaptin-1 et le détachement de la vésicule de sécrétion (C).

Developmental Cell, 13 septembre 2012

The BAR domain protein Arfaptin-1 controls secretory granule biogenesis at the trans-Golgi network.

Helmuth Gehart, Alexander Goginashvili, Rainer Beck, Joëlle Morvan, Eric Erbs, Ivan Formentini, Maria Antonietta De Matteis, Yannick Schwab, Felix T. Wieland and Roméo Ricci.