

DS P2 Le rôle de l'enzyme glycérol-3-phosphate-phosphatase (G3PP) dans le traitement du DT2

[Lien vers le sujet](#)

Le diabète de type 2 (diabète insulino-résistant) est associé à un phénotype pancréatique normal (production d'insuline adaptée à la glycémie) au début de la maladie. La résistance des cellules cibles de l'insuline induit cependant par la suite une sur-production d'insuline, puis chez les diabétiques sévères un épuisement des cellules bêta des îlots de Langerhans qui ne produisent alors plus d'insuline.

Comment l'enzyme G3PP impliquée dans la régulation de l'utilisation du glucose et des lipides pourrait constituer la base d'un nouveau traitement contre le DT2 ?

L'utilisation du glucose dans les cellules bêta des îlots de Langerhans.

Dans les cellules bêta des îlots de Langerhans le glucose peut être métabolisé via 2 voies métaboliques différentes:

La voie de l'enzyme G3PP conduit à la production de glycérol.

La voie du cycle des glycérolipides et des AG libres conduit à la production de glycérol et de lipides qui stimulent la libération d'insuline.

Les deux voies métaboliques utilisent le même substrat: le glycérol-3-phosphate issu d'une transformation préalable du glucose.

Les effets d'une inhibition du cycle des glycérolipides et des AG libres (par ajout d'orlistat):

Lorsque la concentration en glucose du milieu augmente, la concentration en glycérol augmente davantage en présence d'orlistat (un inhibiteur du cycle des glycérolipides et des AG libres) qu'en l'absence d'orlistat.

On en déduit que l'inhibition du cycle des glycérolipides et des AG libres favorise la voie de la G3PP (il y'a davantage de glycérol-3-phosphate pouvant entrer dans cette voie), et inhibe donc indirectement la production d'insuline.

Les effets de la modulation de l'expression du gène codant l'enzyme G3PP.

Pour une concentration en glucose élevée (16mM), la sur-expression du gène de la G3PP induit une production plus faible d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans (par rapport à la répression de ce gène).

Pour une concentration en glucose faible (4mM), la répression du gène de la G3PP induit une production plus faible d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans (par rapport à la sur-expression de ce gène)

On en déduit que lorsque la concentration en glucose est élevée, comme c'est le cas chez les DT2, un apport de G3PP pourrait permettre de réduire leur sur-production d'insuline.

Conclusion.

Deux approches (éventuellement complémentaires) peuvent être envisagées pour réduire la sur-production d'insuline par les DT2:

Inhiber le cycle des glycérolipides et des AG libres.

Stimuler l'expression du gène de la G3PP (ou apporter de la G3PP).