

## Thème 3 : Corps humain et santé. Glycémie et diabète.

Sous le terme général de diabète, on regroupe tout un ensemble de maladies caractérisées par une **hyperglycémie** chronique (qui évolue lentement et se prolonge).

**Glycémie** : C'est un **paramètre physiologique du milieu intérieur**. C'est la concentration en glucose dans le sang. Chez les individus non diabétiques, elle oscille en permanence autour de la valeur d' **1 g.L<sup>-1</sup>**.

**Hyperglycémie** : C'est une glycémie à jeun supérieure à **1,26 g.L<sup>-1</sup>**.

**Problèmes** : Comment la glycémie est-elle régulée ? Comment expliquer les diabètes ? D'où provient le glucose sanguin ?

### I/ La régulation de la glycémie

#### 1) La glycémie : un paramètre variable à contrôler.

La **glycémie** a une valeur globalement constante au cours de la journée malgré des apports discontinus (repas, jeûne, activité physique).

Il y a nécessité de maintenir constant ce paramètre à **1 g.L<sup>-1</sup>** (**constante biologique régulée**) pour le bon fonctionnement des cellules de l'organisme (hypoglycémie et hyperglycémie conduisent à des pathologies graves).

Cette régulation de la glycémie implique l'existence **d'organes acteurs** et notamment d'une **réserve** de glucose permettant de stocker ou déstocker celui-ci en fonction des besoins.

#### 2) Les effecteurs de la glycémie.

Après son absorption au niveau des intestins, le glucose se retrouve dans le foie (55%), les muscles (18%), le tissu adipeux (11%) et le sang et la lymphe (5%).

- Lors d'une prise de glucose (situation d'hyperglycémie), le glucose est **stocké** :

- sous forme de **glycogène** dans les cellules hépatiques et les cellules musculaires
- sous forme de **triglycérides** dans les cellules hépatiques et les adipocytes.

- Lors d'un jeûne de courte durée (situation d'hypoglycémie), le glycogène des cellules hépatiques est hydrolysé en glucose, ce qui conduit à une **libération du glucose dans le sang**, qui sera utilisé par les cellules gluco-dépendantes (hématies, cellules nerveuses...) pour faire de l'énergie.

**Foie, muscles et tissu adipeux sont les organes effecteurs de la glycémie : ils interviennent dans la régulation de celle-ci.**

#### 3) Le pancréas : organe capteur de la glycémie

L'**insuline** sécrétée par le pancréas et transportée par le sang permet de baisser la glycémie : il s'agit d'une **hormone**.

**Le pancréas régule donc la glycémie grâce à une communication hormonale avec les organes effecteurs..**

**Hormone** : molécule produite par des cellules spécialisées (cellules endocrines), transportée par le sang, qui agit sur le fonctionnement de cellules cibles situées à distance des cellules endocrines : ce sont des **messagers chimiques**

Variations de la glycémie détectées par des **capteurs** localisés dans le pancréas : **cellules  $\alpha$  et  $\beta$  des îlots de Langerhans**.

→ réagissent aux variations de la glycémie en sécrétant des **hormones** dans le sang : ce sont des **cellules endocrines**.

- les cellules  **$\alpha$**  produisent du **glucagon** quand la glycémie baisse. Ceci entraîne une augmentation de la glycémie : le glucagon est une **hormone hyperglycémisante**.

- les cellules  **$\beta$**  produisent de l'**insuline** : elles libèrent plus d'insuline quand la glycémie augmente. Ceci entraîne une diminution de la glycémie : l'insuline est une **hormone hypoglycémisante**.

Insuline et glucagon sont des **hormones antagonistes**.

La sécrétion hormonale dépend de la glycémie : le message hormonal est codé en **concentration d'hormones dans le sang**.

#### 4) Effets des hormones pancréatiques sur les organes effecteurs de la glycémie

• Les cellules hépatiques, les cellules musculaires et les adipocytes expriment des **récepteurs spécifiques** à l'insuline : ce sont les **cellules cibles** de l'insuline.

Sous l'action de l'insuline : **entrée de glucose** dans les cellules **et stockage**

- ➔ sous forme de **glycogène** dans les cellules hépatiques et les cellules musculaires par activation de la **glycogène synthase**.
- ➔ sous forme de **triglycérides** dans les cellules hépatiques et les adipocytes

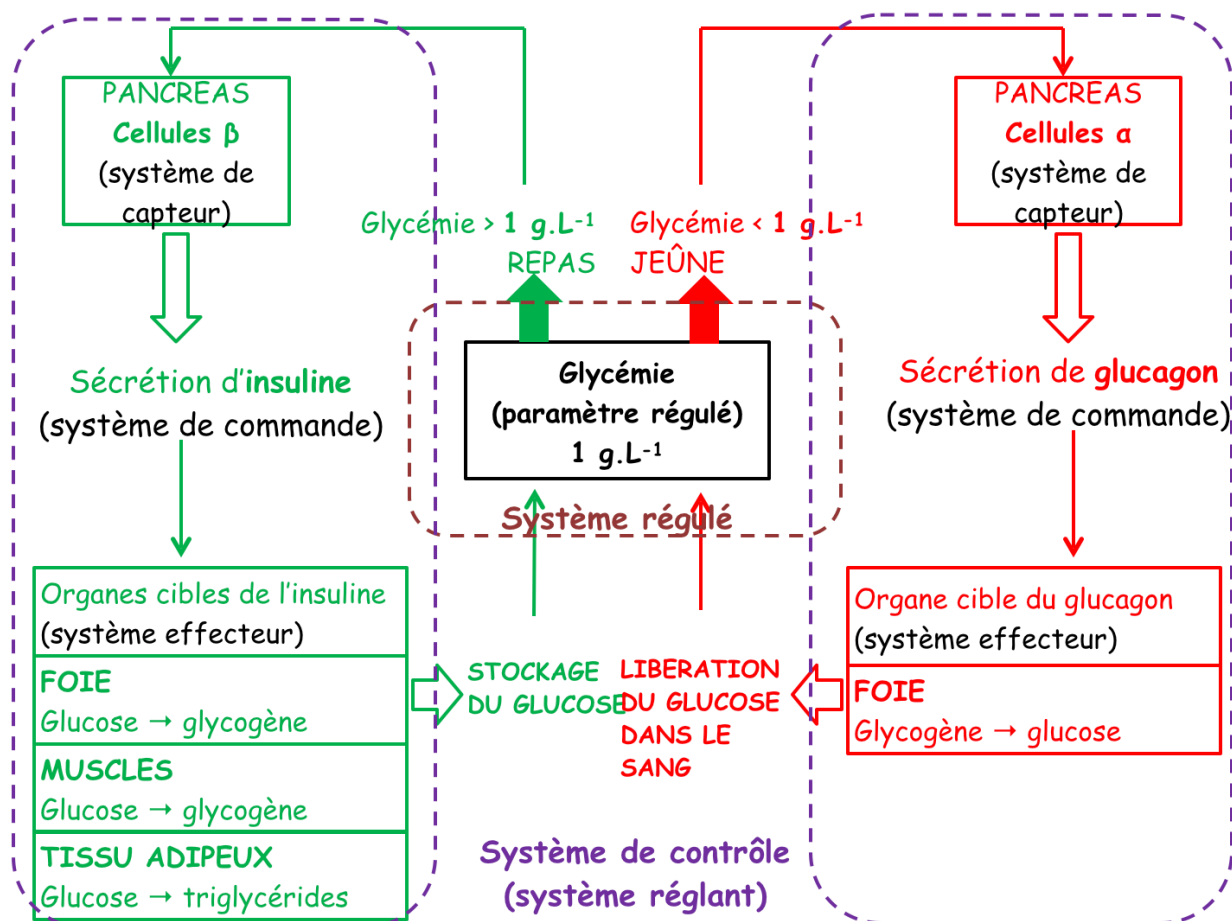
La glycémie diminue : **Insuline = hormone hypoglycémiante**.

• Les cellules hépatiques expriment des **récepteurs spécifiques** au glucagon : ce sont les **cellules cibles** du glucagon.

Sous l'action du glucagon : **hydrolyse** du glycogène des cellules hépatiques en **glucose**. Ce glucose est alors libéré dans le sang.

La glycémie augmente : **Glucagon = hormone hyperglycémiante**.

Toute perturbation du système régulé (glycémie) engendre une réponse du système de contrôle (ou système régulant) s'opposant à la variation initiale : c'est le principe d'une boucle de régulation (ou boucle de rétroaction).



Le maintien d'une glycémie aux alentours de la valeur de consigne d'1g.L<sup>-1</sup> est appelée **homéostasie glycémique**. L'ensemble des organes et des processus impliqués dans cette homéostasie est appelé **homéostat glycémique**.

## II/ L'origine des phénotypes diabétiques

- **Diabète** : glycémie à jeun supérieure à  $2\text{g.L}^{-1}$  ou deux glycémies consécutives supérieures à  $1.26\text{g.L}^{-1}$
- **Intolérance au glucose** : glycémie à jeun inférieure à  $1.26\text{g.L}^{-1}$  mais glycémie comprise entre  $1,4$  et  $2,0\text{g.L}^{-1}$  après test d'hyperglycémie provoquée.

### 1) Les mécanismes.

Le diabète de type 1 : une maladie auto-immune (10% des cas) :

- il se déclare pendant l'**enfance** et à l'adolescence. Il se manifeste par une **très faible (voire absente) sécrétion d'insuline (insulinodéficience)**, ce qui explique que la glycémie augmente de façon importante et reste élevée pendant une durée plus longue que chez un individu sain.

- il est provoqué par la **destruction des cellules  $\beta$**  des îlots de Langerhans par les propres lymphocytes de l'organisme : il s'agit d'une **maladie auto-immune** (maladie causée par une attaque d'un tissu de l'organisme par le système immunitaire de ce même organisme).

Cette destruction des cellules  $\beta$  explique l'**insuffisance de la sécrétion d'insuline** par le pancréas qui aboutit à un déficit de stockage du glucose, donc à une hyperglycémie.

Le diabète de type 2 : une baisse d'efficacité de l'insuline (90% des cas)

- il apparaît souvent chez les **personnes âgées** et les sujets en **surcharge pondérale**. Bien que la **sécrétion d'insuline semble + ou - normale**, leur glycémie augmente aussi de façon importante et reste élevée pendant une durée plus longue que l'individu sain.

- Dans un premier temps, les **cellules cibles de l'insuline répondent moins efficacement** à une stimulation par l'insuline : les cellules cibles sont moins sensibles à l'insuline (on parle d'**insulinorésistance**). Ceci est compensé par une **sécrétion accrue d'insuline** par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans.

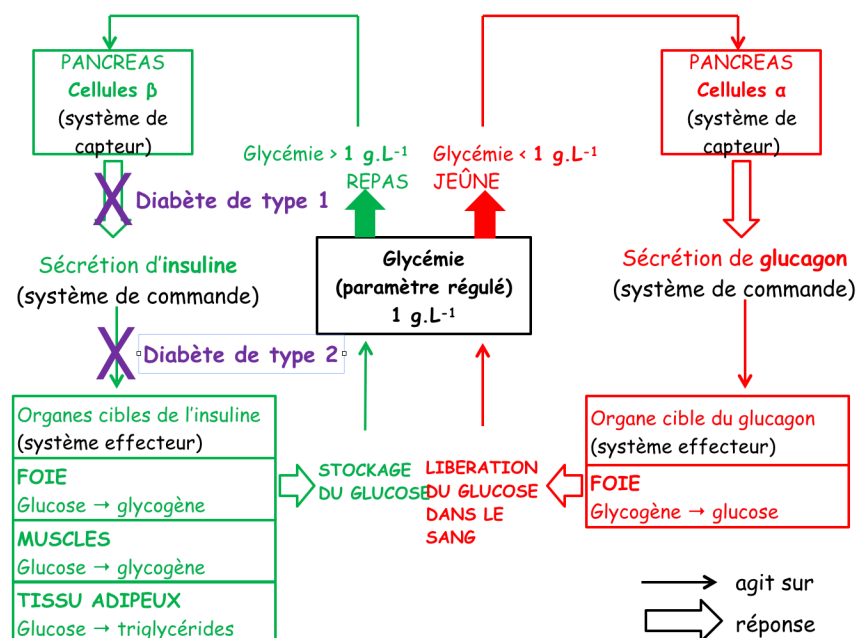
- Au bout d'un certain temps, le **pancréas s'épuise** et les cellules  $\beta$  fonctionnent moins bien : la production d'insuline décroît. La régulation de la glycémie devient impossible : le sujet commence par être **intolérant au glucose**, puis un **diabète de type 2** s'installe durablement.

### 2) Les facteurs de déclenchement.

De nombreux gènes sont impliqués dans le développement du diabète. Il existe une **prédisposition génétique** au diabète, celle-ci est plus forte dans le cas du diabète de type 2 que dans celui du diabète de type 1.

Le **mode de vie** joue aussi un rôle important, notamment une alimentation non-équilibrée et l'absence d'activité sportive : 80 à 90% des diabétiques de type 2 sont obèses.

Les diabètes sont la résultante d'une interaction entre ces gènes de prédisposition et des facteurs de l'environnement : on parle de **maladies plurifactorielles**.



	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Symptômes et complications	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fatigue, nausées, perte de poids</li> <li>- polyurie (urine), polydipsie (soif)</li> <li>- glucose dans les urines</li> <li>- <u>Complications (tardives)</u> : dommages vasculaires (rétinopathie - cécité -, néphropathie, neuropathie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- glucose dans les urines</li> <li>- hypertension</li> <li>- <u>Complications</u> : dommages vasculaires (rétinopathie - cécité -néphropathie, neuropathie)</li> </ul>
Individus touchés	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dès l'enfance, avant 20 ans</li> <li>- deux pics (5-6 ans et 10-11 ans)</li> <li>- pas forcément d'antécédents familiaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- + de 50 ans et/ou en surpoids (IMC &gt; 25)</li> <li>- souvent avec antécédents familiaux (surpoids, maladies cardiovasculaires, diabète)</li> </ul>
Mécanismes à l'origine	<p><b>Destruction des cellules <math>\beta</math></b> des îlots de Langerhans par les propres lymphocytes de l'organisme : il s'agit d'une <b>maladie auto-immune</b> (maladie causée par une attaque d'un tissu de l'organisme par le système immunitaire de ce même organisme). Cette destruction des cellules <math>\beta</math> explique <b>l'insuffisance de la sécrétion d'insuline</b> par le pancréas qui aboutit à un déficit de stockage du glucose, donc à une hyperglycémie.</p>	<p>- Dans un premier temps, les <b>cellules cibles de l'insuline répondent moins efficacement</b> à une stimulation par l'insuline : les cellules cibles sont moins sensibles à l'insuline (on parle d'<b>insulinorésistance</b>). Ceci est compensé par une <b>sécrétion accrue d'insuline</b> par les cellules <math>\beta</math> des îlots de Langerhans.</p> <p>- Au bout d'un certain temps, le <b>pancréas s'épuise</b> et les cellules <math>\beta</math> fonctionnent moins bien : la production d'insuline décroît. La régulation de la glycémie devient impossible : le sujet commence par être <b>intolérant au glucose</b>, puis un <b>diabète de type 2</b> s'installe durablement.</p>
Facteurs de déclenchement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>génétiques</u> (système HLA : gènes responsables de l'immunité cellulaire)</li> <li>- <u>environnementaux</u> ? (encore assez vague) (alimentation, virus ?...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>génétiques</u> (forte prédisposition génétique), lien avec le gène codant le récepteur à la mélatonine ? En cours d'étude : <b>article CNRS</b></li> <li>- <u>environnementaux</u> : hygiène de vie - mauvaise alimentation, sédentarité (absence d'activité physique ...), troubles du sommeil (cf. <b>article CNRS</b>)</li> </ul>
Traitements proposés	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Actuels</u> :</li> <li>- Injections d'insuline quotidiennement pour reproduire le fonctionnement pancréatique</li> <li>- Pompe à insuline automatique (« pancréas artificiel »)</li> <li>- Greffe de pancréas (très lourde et pb de rejet)</li> <li>- <u>Perspectives thérapeutiques</u> :</li> <li>- <b>Thérapie cellulaire</b> : « greffe » de cellules <math>\beta</math> fonctionnelles</li> <li>- <b>Thérapie génique</b> ?... :</li> <li>Modification de l'info gen des cellules du patient pour supprimer la réaction auto-immune (protection des cellules <math>\beta</math> contre les auto-anticorps), grâce à l'utilisation de rétrovirus.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Actuels</u> :</li> <li>- Régime alimentaire spécifique, pratique d'activité sportive</li> <li>- Médicaments oraux pour augmenter l'efficacité de l'insuline ou limiter l'absorption intestinale du glucose</li> <li>- et surtout : la prévention !</li> <li>- <u>Perspectives thérapeutiques</u> :</li> <li><b>comprendre le lien avec l'horloge biologique interne (lien avec le récepteur MT2 à la mélatonine ?...)</b></li> </ul>

### III/ Le rôle des enzymes dans l'apport du glucose sanguin.

La quantité de glucose sanguin est directement dépendante de l'apport en glucose par la **digestion des aliments** (dans le tube digestif, transformation des aliments en nutriments assimilables par l'organisme). Celle-ci fait intervenir des **enzymes**, sans lesquelles aucune réaction biochimique ne serait possible.

#### 1) Les enzymes : des catalyseurs biologiques

Une enzyme est une protéine qui augmente énormément la vitesse des réactions chimiques dans les cellules : on parle de **catalyseur biologique**.

Une **enzyme (E) précise** réalise une **réaction chimique précise** à partir d'un **substrat (S) précis**, donnant un **produit (P) précis** : on dit que **l'activité enzymatique est spécifique**.



Une enzyme est toujours **intacte** en fin de réaction.



Une enzyme agit à **faible concentration**.

#### 2) La double spécificité des enzymes

Une enzyme présente une double spécificité :

- une **spécificité de substrat** (elle ne transforme **qu'un type de substrat**) (Ex : amylase hydrolyse les macropolymères de glucose comme amidon et glycogène, pepsine hydrolyse les protéines en aa)
- une **spécificité d'action** (elle ne catalyse qu'un type de réaction biochimique).

#### 3) L'interaction entre l'enzyme et son substrat

##### a) La formation d'un complexe E/S (enzyme substrat)

L'étude de l'évolution de la vitesse de réaction enzymatique en fonction de la quantité de substrat apporte une preuve de la **formation temporaire** d'un **complexe enzyme-substrat** indispensable à la catalyse.

On appelle **site actif** de l'enzyme le site d'interaction entre l'enzyme et son substrat car c'est là que se déroule la réaction catalysée par l'enzyme.

aa du site de reconnaissance (spécificité de substrat)

Site actif = +  
aa du site catalytique (spécificité d'action)

Une fois la réaction catalytique effectuée, le(s) produit(s) formés se détachent de l'enzyme, qui elle reste intacte.

##### b) La cinétique enzymatique

Lors de la réaction et à concentration d'enzyme constante, la vitesse initiale de la réaction dépend de la concentration en substrat jusqu'à une vitesse maximum atteinte lorsque tous les enzymes ont fixé un substrat. on dit que l'enzyme est saturé.

##### c) Importance de la structure spatiale des enzymes

Le site actif et le substrat ont une **forme spatiale complémentaire**.

(comme une clé dans une serrure). Cette complémentarité spatiale est à l'origine de la **double spécificité** des enzymes.

Le site actif est constitué par la **réunion d'acides aminés** qui sont éloignés les uns des autres en structure primaire. Ils sont alors réunis par **repliement** de l'enzyme.

La **structure** d'une enzyme est donc importante dans la réalisation de sa **fonction** catalytique.

Une **enzyme est une protéine**, elle est donc issue de l'expression d'un gène. Une **mutation** du gène codant pour une enzyme peut rendre une **enzyme inactive** :

- Toute **mutation** modifiant les acides aminés du site actif entraîne une modulation de l'activité enzymatique :
  - en général, il s'agit d'une **baisse d'activité** voire même une **inactivité** de l'enzyme
  - plus rarement, il peut s'agir d'une **augmentation de l'activité** de l'enzyme.
- Une **mutation** entraînant la modification de la **structure 3D** de l'enzyme peut aussi avoir des conséquences importantes sur l'activité enzymatique.