

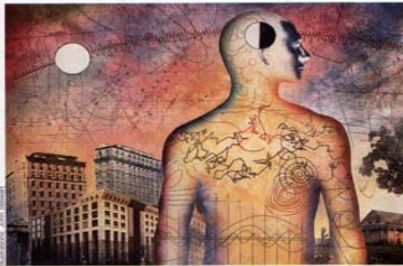
# La montée du diabète à l'échelle mondiale

Time Magazine

November 5, 2001

## the diabetes epidemic what it means to society

Over 20 million people in the U.S. have diabetes, and this number has increased by more than 35 percent in the past decade alone. Diabetes strikes in every age, ethnic and socioeconomic group and exacts an enormous economic toll on the nation—estimated at over \$100 billion annually. Diabetes is the leading cause of blindness, kidney failure and amputation in adults, and markedly increases the risk of heart disease, birth defects and other serious health problems.



With so much progress being made in some other areas, one might ask why is diabetes such a challenge? First, diabetes is not a single disease, but several complex disorders that share a common feature—elevated levels of glucose, or sugar, in the blood. Over 1,000,000 people have type 1 diabetes, a disease in which the body's immune system turns against itself and destroys the insulin-producing beta cells of the pancreas. Many with type 1 are children and young adults and are committed to a lifetime of insulin injection and blood glucose testing.

This section has been prepared with Joslin Diabetes Center and they are dedicated to improving the lives of people with diabetes, and to research and affiliated with Harvard Medical School, has diabetes treatment. Diabetes Association is the nation's leading voluntary health organization.

## Newsweek

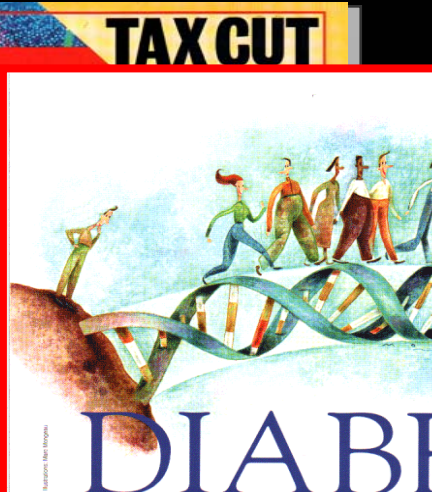
September 4, 2000

# DIABETES

It Strikes  
16 Million  
Americans

Are You  
at Risk?

Computer drawing of a human insulin molecule



# DIABETES

Latest Genetic Research in Diabetes  
By C. Ronald Kahn, M.D.

While the worldwide diabetes epidemic shows how important environmental factors such as obesity and sedentary lifestyle are in the development of diabetes, genetics also plays a very important role. Thus, while about 6 percent of the adult population has type 2 diabetes, the risk increases to between 12 and 20 percent in those who have a parent or sibling with the disease. Likewise, only one in 300 people will develop type 1 diabetes, but the risk jumps twentyfold if an immediate relative has this disease.

Interestingly, as research at Joslin Diabetes Center in Boston shows, the risk is less if the mother—rather than the father—has diabetes. This suggests that the environment even in the womb may change the risk of diabetes. Indeed, even the identical twin of someone with type 1 has less than a 50 percent chance of developing the disease, indicating that environment plus genetics are involved.

Researchers have identified a region of genes on chromosome 6 that influences the immune system and accounts for most type 1 diabetes risk. This information, combined with the ability to detect the autoimmune process that leads to type 1 diabetes years in advance of clinical symptoms, has led to several clinical trials to examine how environmental factors might precipitate diabetes and how this interaction could be prevented. These trials include the Diabetes Autoimmunity Study in the Young

This section has been prepared with the Joslin Diabetes Center in Boston, a nonprofit organization that will lead to prevention and cure. Joslin, founded in 1892 and affiliated with Harvard Medical School, has diabetes treatment facilities nationwide. For more information, contact Joslin at 617-732-2400 or www.joslin.org.

Reprinted from the April 7, 2003 issue of TIME

## Cracking Down on Wall Street's Analysts

# U.S. News & World Report

JUNE 25, 2001

# The Diabetes Epidemic

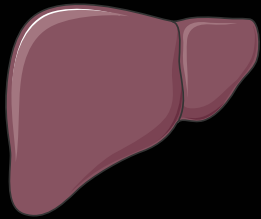
A killer disease—and how diet and lifestyle can help beat it



# HOMEOSTASIE DU GLUCOSE

- Le taux de glucose sanguin est contrôlé par l'action antagoniste de l'insuline et du glucagon
- L'insuline induit les voies de stockage d'énergie → seule Ho hypoglycémiante
- Le glucagon induit les voies cataboliques de production d'énergie
- Dans le diabète on observe des taux augmentés de glucose (hyperglycémie)

# PHYSIOLOGIE DE LA REGULATION DE LA GLYCEMIE



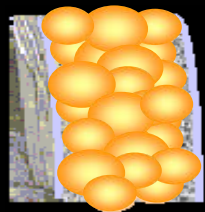
**À jeun** : source principale de glucose pour le cerveau

**Nourri** : site principal de stockage du glucose

Sécrète **insuline et glucagon**

L'insuline régule :

- Transport et métabolisme du glucose
- Stockage des graisses
- Stockage du glucose dans les muscles



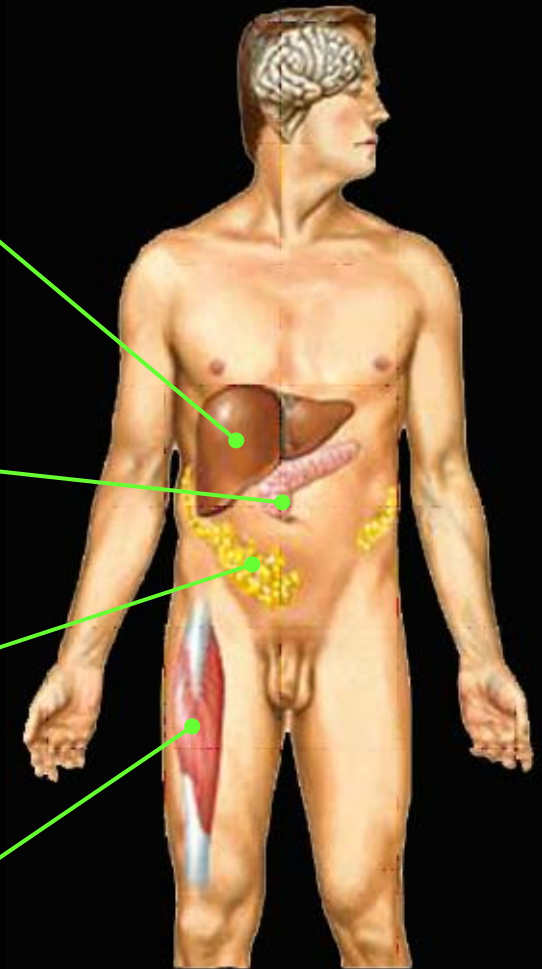
Source principale d'énergie pour le corps

Source de substrats pour la néoglucogenèse  
Hépatique (glycérol)



**À jeun** : source de substrats pour la néo-  
glycogenèse hépatique (lactate)

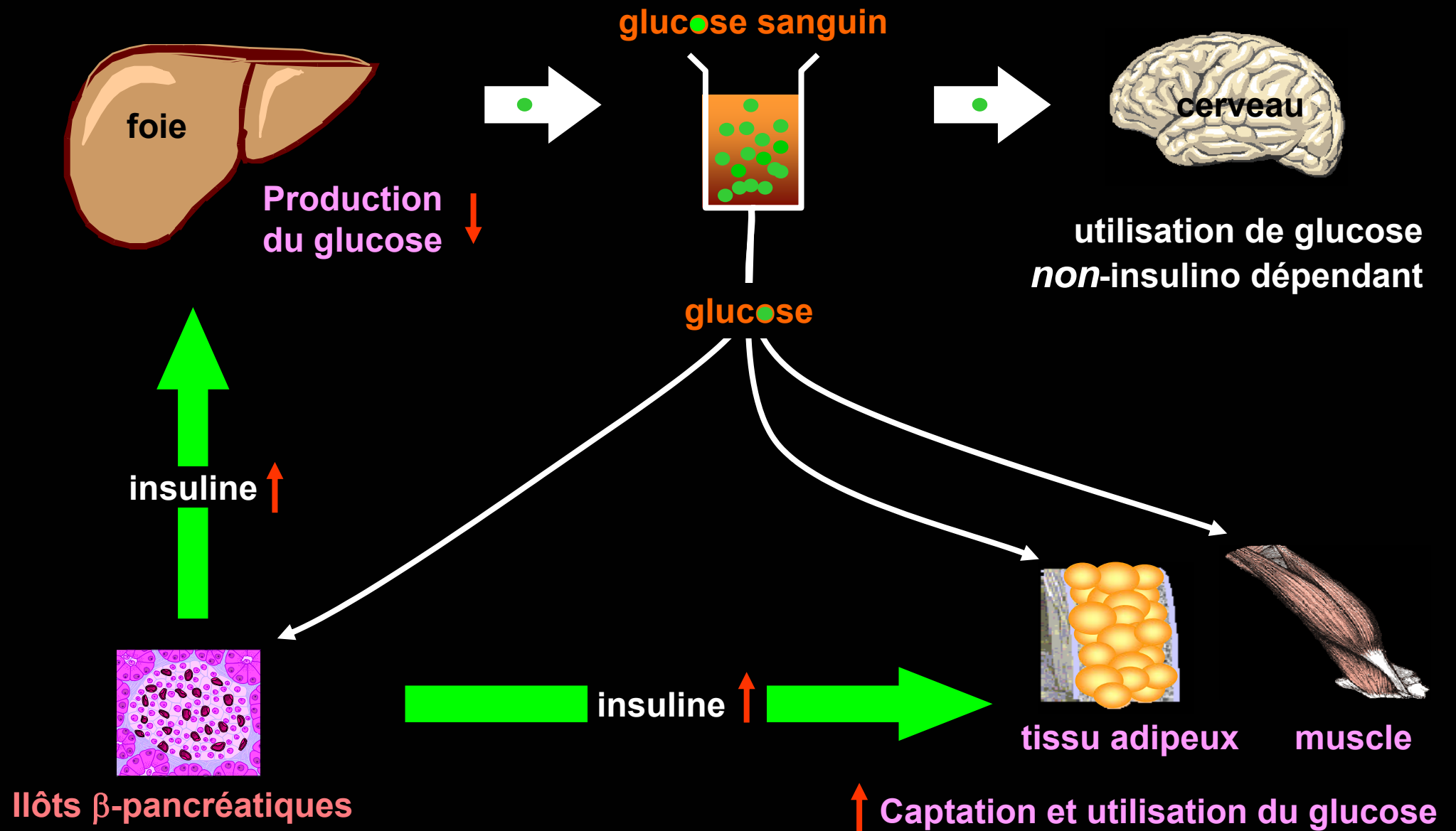
**Nourri** : stockage et oxydation du glucose



**Besoins en glucose par jour**

- Organisme entier : 160g
- Cerveau : 120g

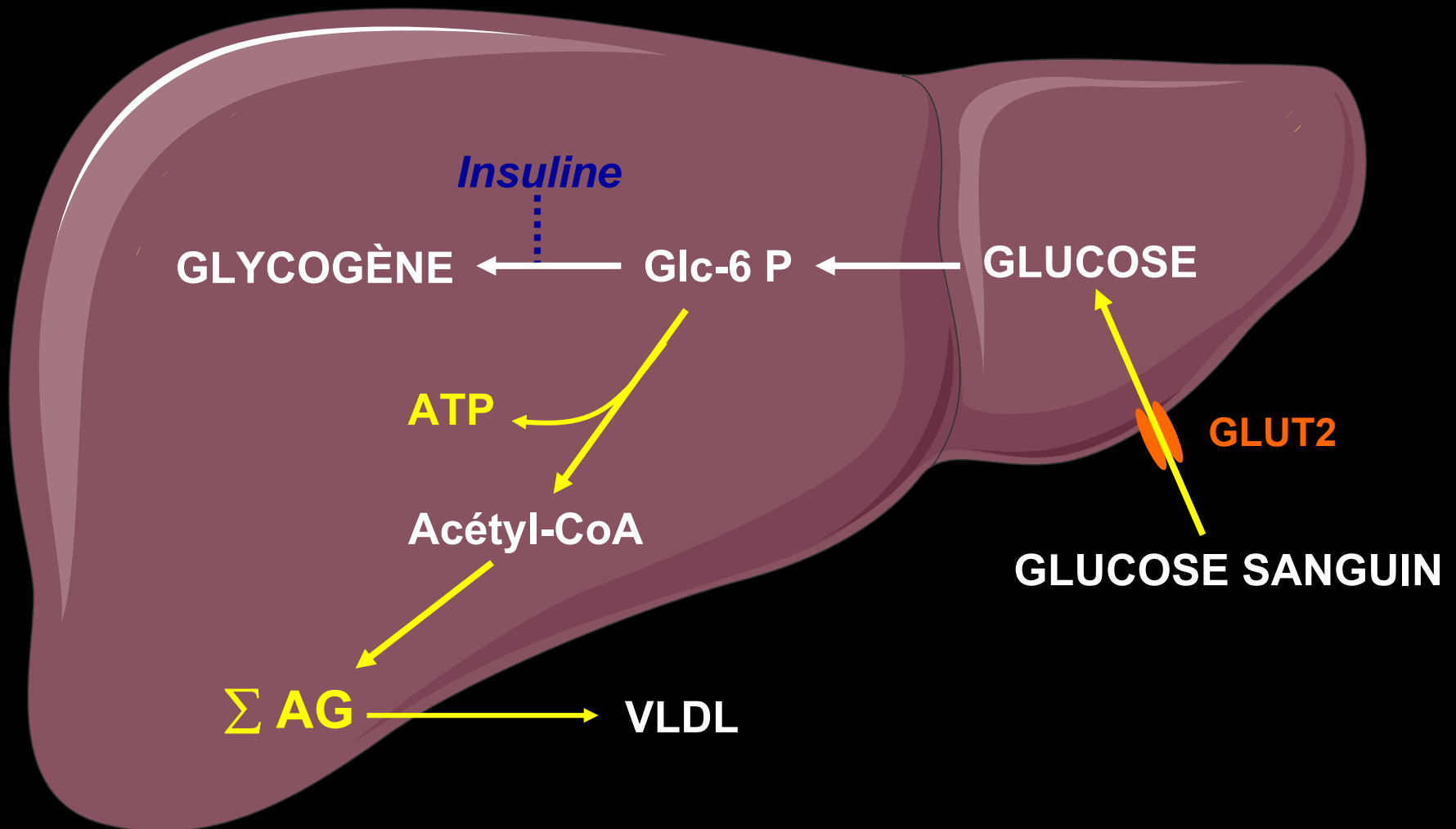
# HOMEOSTASIE DU GLUCOSE



# MÉTABOLISME DU FOIE (état post-prandial)

Etat post-prandial : 0 – 4 heures après un repas

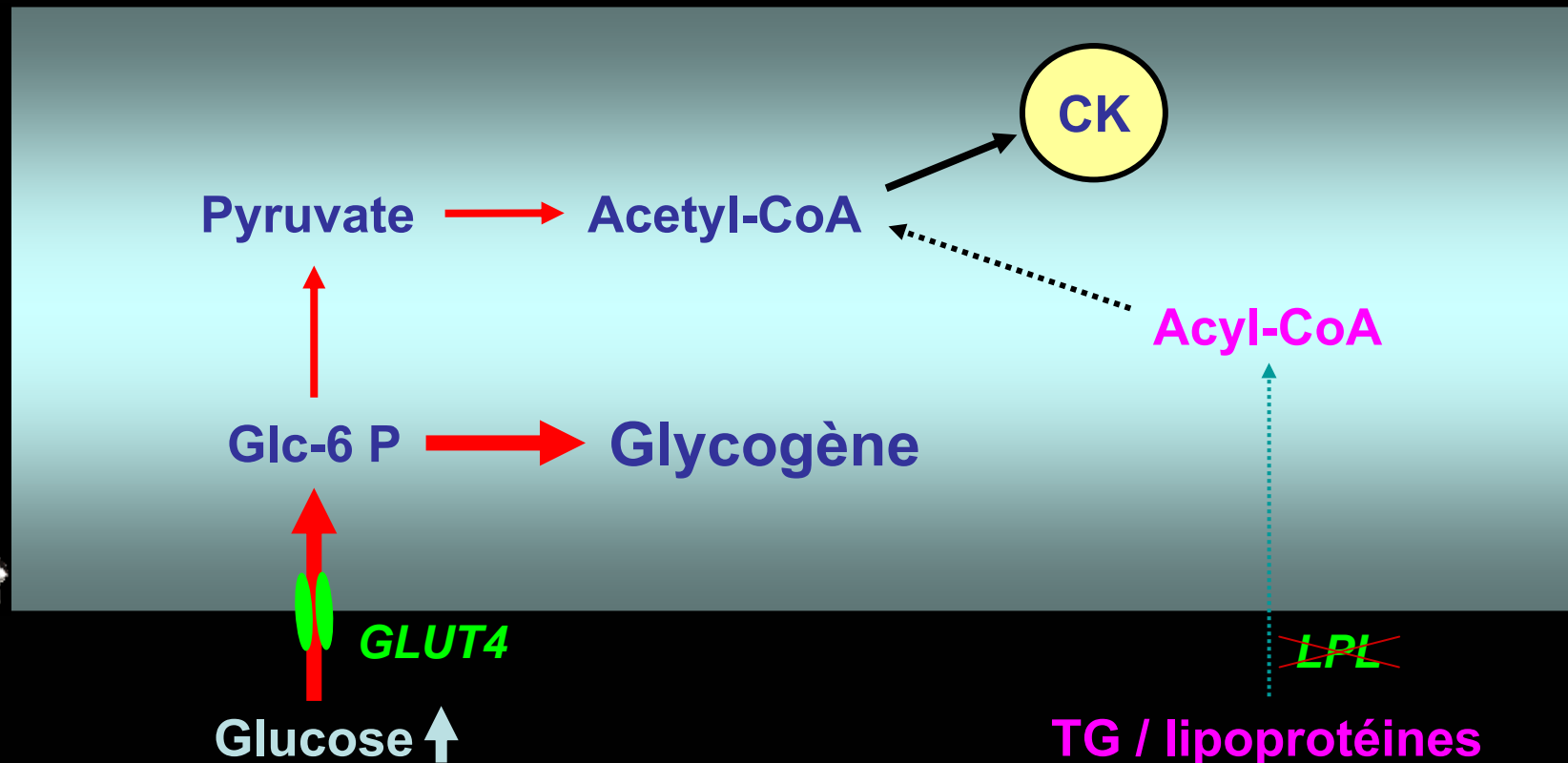
$\frac{\text{Insuline}}{\text{Glucagon}} > 1$



# MÉTABOLISME DU TISSU MUSCULAIRE (état post-prandial)

Etat post-prandial : 0 – 4 heures après un repas

$$\frac{\text{Insuline}}{\text{Glucagon}} > 1$$



→, voies stimulées par insuline : glycolyse et Glycogénèse

# MÉTABOLISME DU TISSU ADIPEUX (état post-prandial)

Etat post-prandial : 0 – 4 heures après un repas

$\frac{\text{Insuline}}{\text{Glucagon}} > 1$

GLUT4

Glucose

Glucose-6 P

Pyruvate

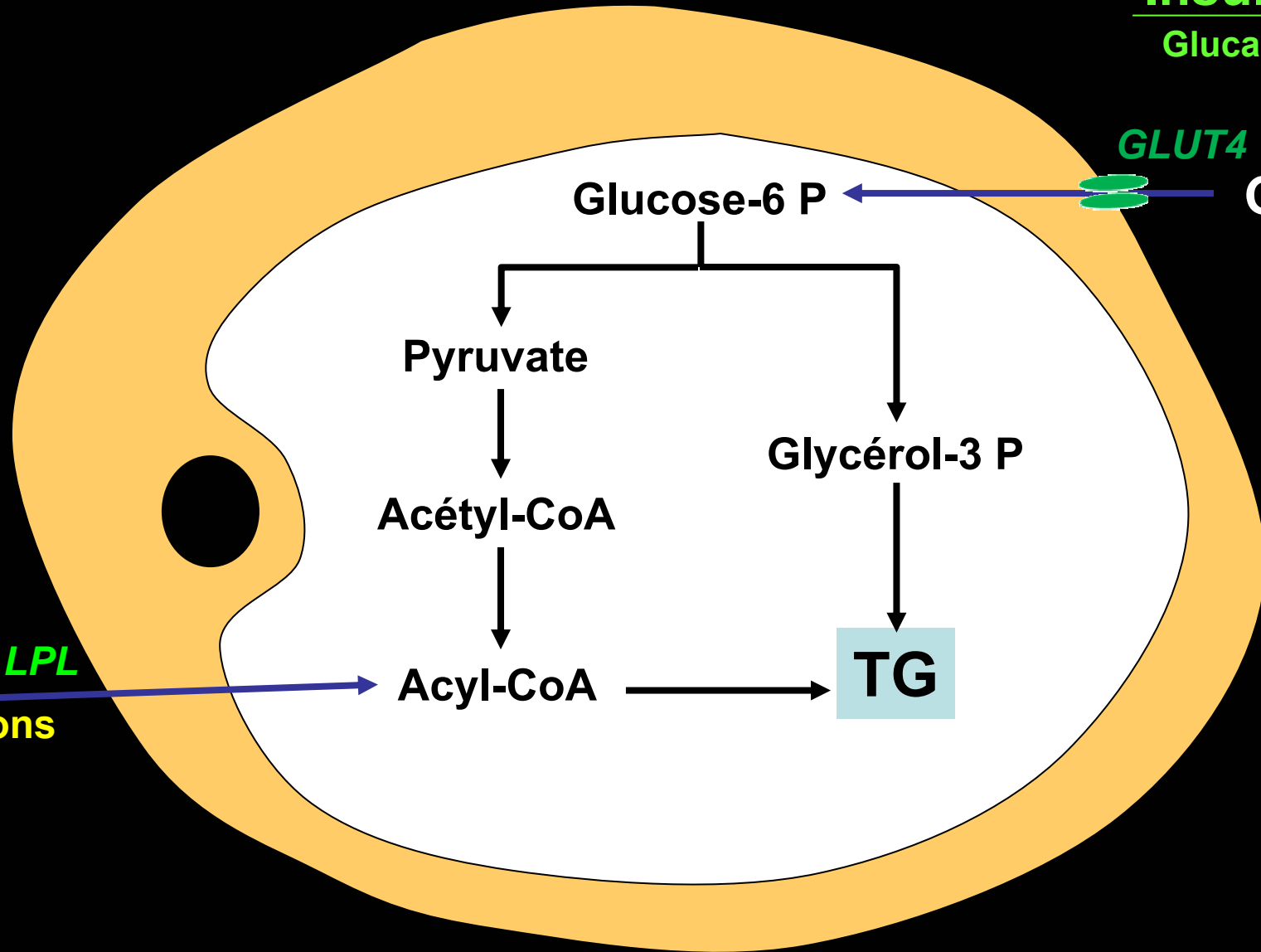
Glycérol-3 P

Acétyl-CoA

TG

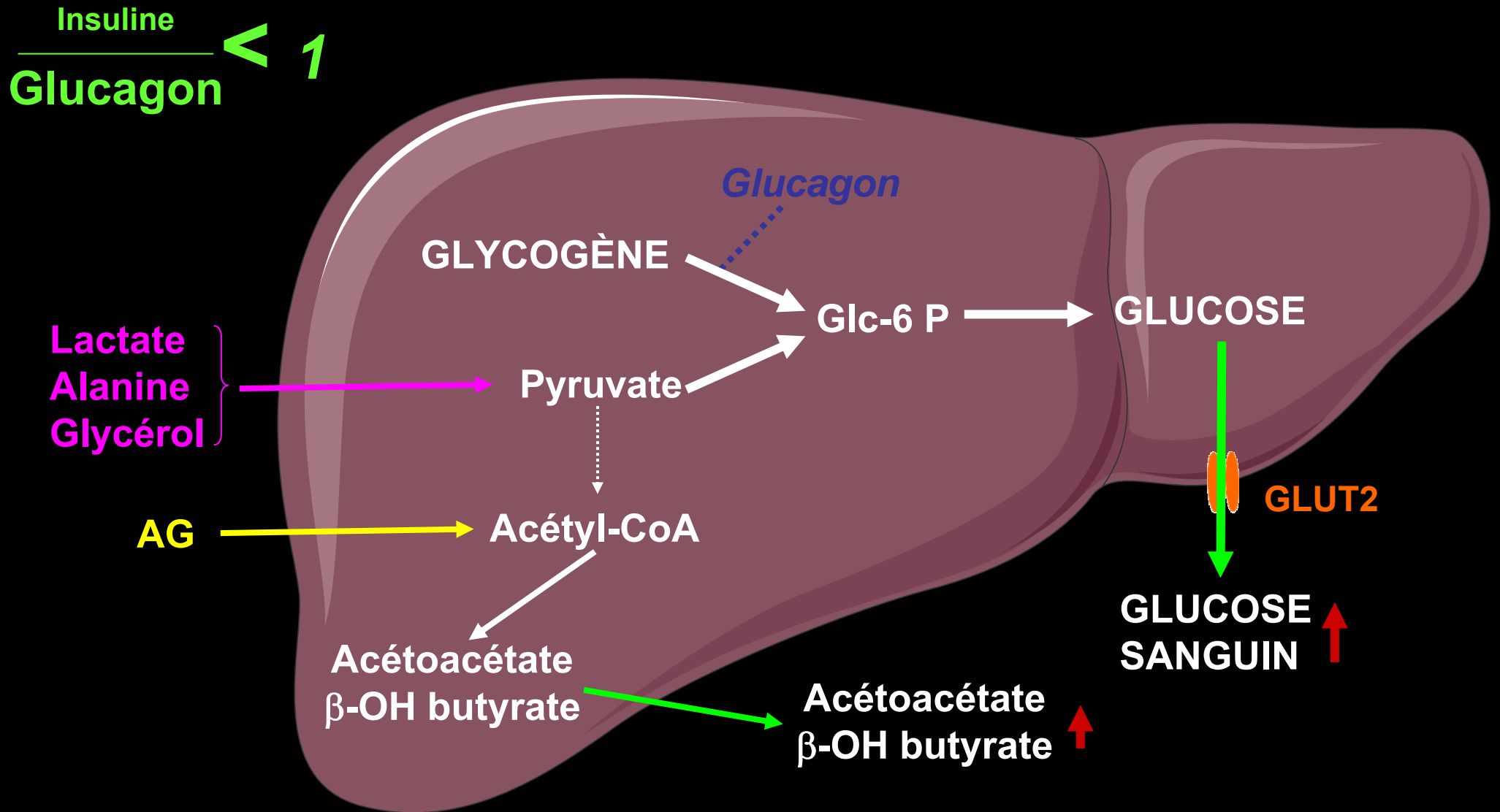
Acyl-CoA

VLDL LPL  
Chylomicrons



# MÉTABOLISME DU FOIE (état post-absorptif)

Etat post-post-absorptif : 4 – 12 heures après un repas

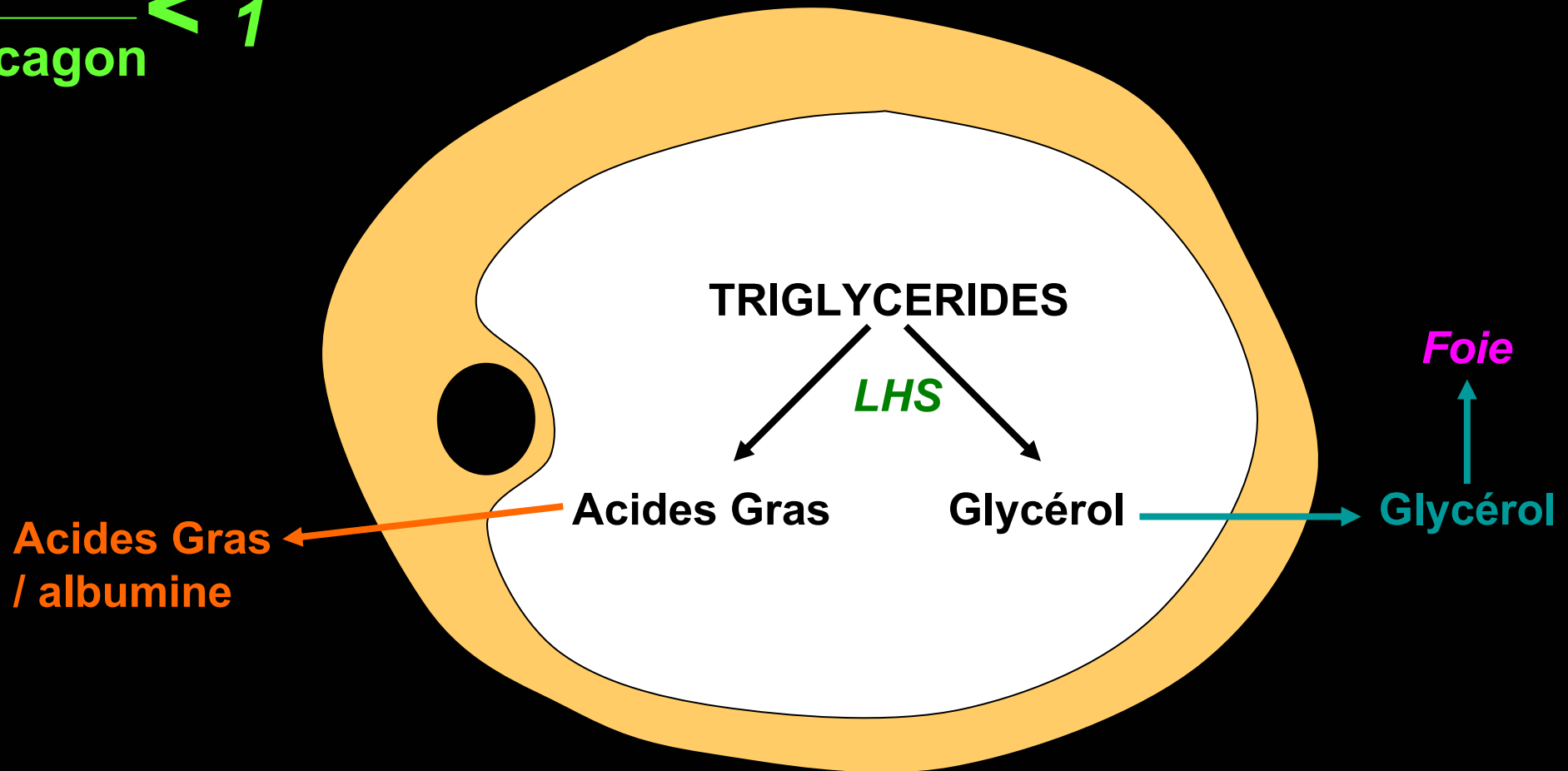


Etat de jeûne : + de 12 heures après un repas

# MÉTABOLISME DU TISSU ADIPEUX (état post-absorptif)

Etat post-post-absorptif : 4 – 12 heures après un repas

Insuline < 1  
Glucagon

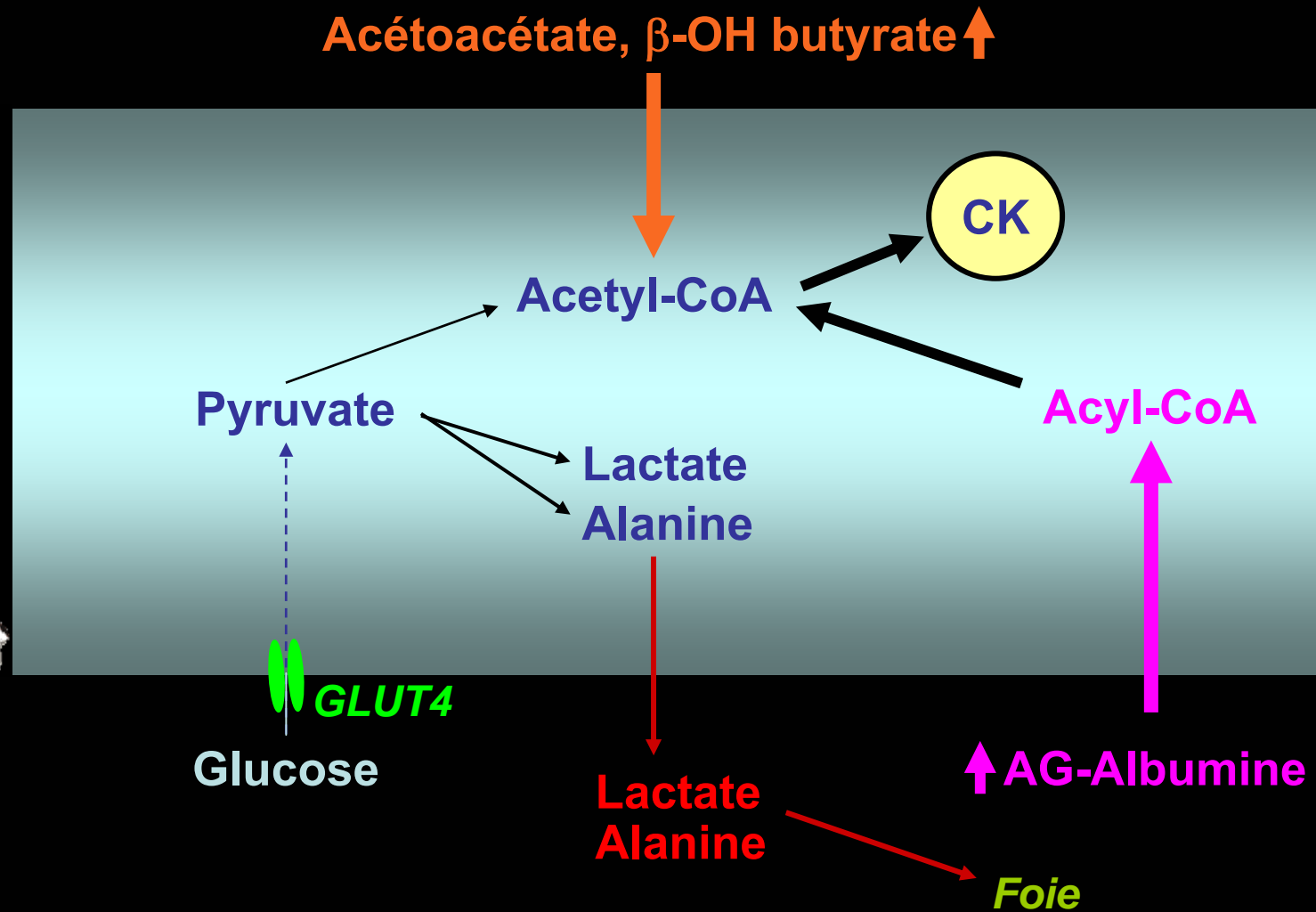


*Tissu adipeux :*  
hydrolyse des triglycérides par activation de la lipase hormonosensible (adrénaline)

# MÉTABOLISME DU TISSU MUSCULAIRE (état post-absorptif)

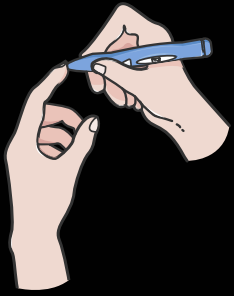
Etat post-post-absorptif : 4 – 12 heures après un repas

Insuline < 1  
Glucagon > 1



Utilisation des **AG ( $\beta$ -oxydation)** et des **corps cétoniques**

# DIABETE : glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l



glucosémie



Glucosurie

## Symptômes classiques



Soif

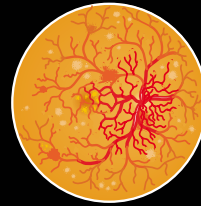


Polyurie

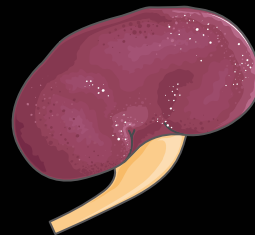
## COMPLICATIONS

### MICROVASCULAIRES

### MACROVASCULAIRES

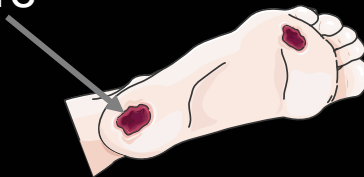


Rétinopathie

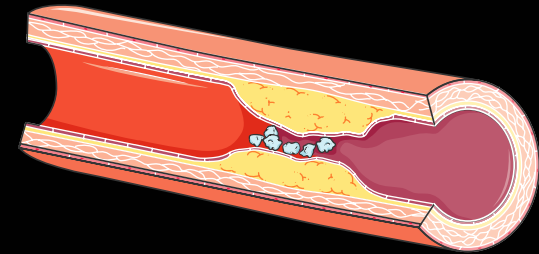


Néphropathie

Ulcère



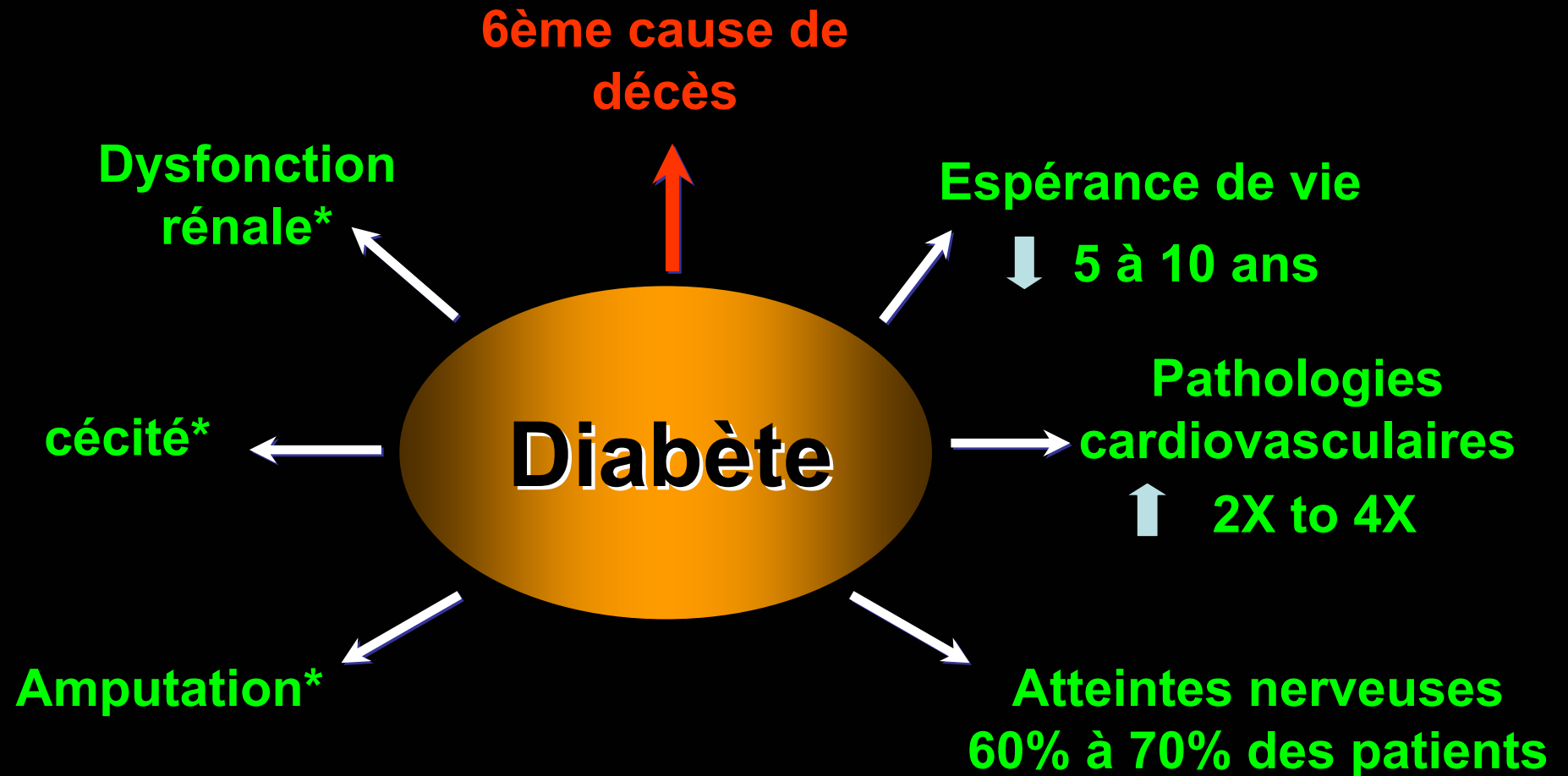
Neuropathie



Athérosclérose

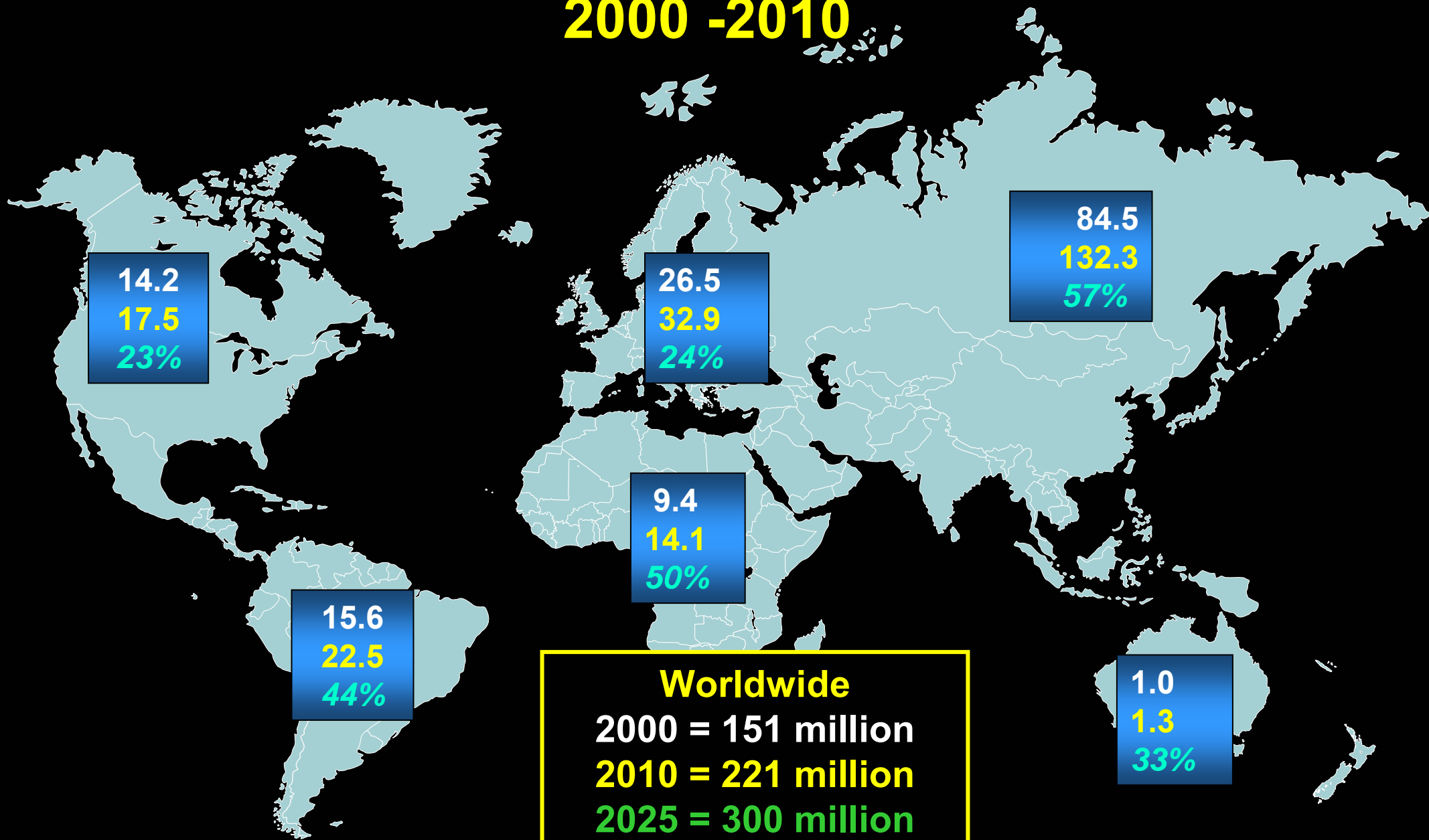
- Cardiovasculaire
- Cérébrovasculaire
- Vaisseaux périphériques

# DIABÈTE ET SANTÉ PUBLIQUE

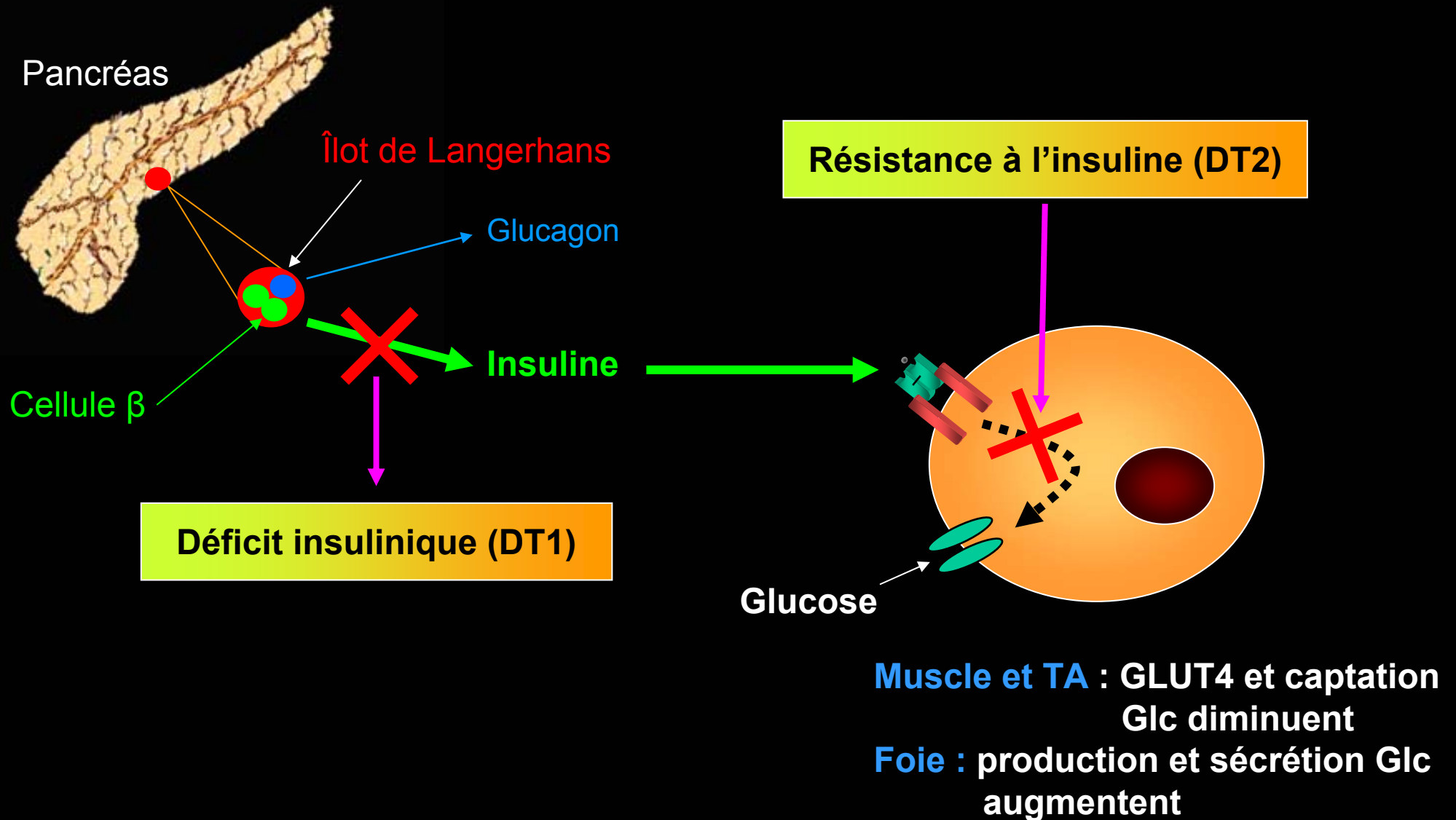


\*Diabète : 1ère cause pour les troubles rénaux, la cécité et les amputations non traumatiques.

# Projections globales concernant l'épidémie Diabète 2000 -2010



# DIABETES : glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l



# DIABETES : glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l

## Type 1

## Type 2

<b>Age du début</b>	Habituellement <30	Habituellement >40
<b>Evolution de la maladie</b>	Rapide	Incidieuse
<b>Variation du poids</b>	Non (mince)	souvent obèses
<b>Cétose</b>	Fréquente	Rare

<b>Prevalence</b>	0.2 - 0.5%	5 - 7%
<b>Fréquence en france</b>	2 à 5 ‰ de la population	5% de la population
<b>Masse cellulaire ( cells)</b>	Fortement réduite	$\pm$ Normale

<b>association HLA</b>	OUI	Non
<b>Observations immunologiques</b>	Insulite / immunité Cellulaire et/ou humorale	Pas de significative
<b>Résistance à l'insuline</b>	Non	Essentielle

# **FACTEURS DE RISQUE ENVIRONNEMENTAUX ET DEVELOPPEMENT DU DIABETE DE TYPE 2**

- **Age ( > 45 ans )**
- **Obésité**
- **Contenu de l'alimentation en acides gras et fibres.**
- **Répartition et durée de la masse graisseuse (abdominale)**
- **Inactivité physique**
- **Développement intra-uterin**
- **Modernisation, Démographie**
- **? Stress**
- **? Autres facteurs non identifiés**

# DIABETE DE TYPE 2

- **Résistance à l'insuline**
- **Sécrétion d'insuline insuffisante**
- **Polygénique**
  - interactions gène-gène**
  - interactions gène-environnement**

# PATHOGENIE DU DIABETE DE TYPE 2

## Diminution de la sensibilité à l'insuline (résistance à l'insuline)

Captation périphérique de glucose réduite alors que la concentration d'insuline est normale

### Muscle

Forte diminution de la synthèse du glycogène

### Adipocyte

Absence de l'inhibition de la lipolyse → libération d'acides gras

### Foie

Augmentation des TG; moindre répression de la sécrétion du glucose

### Cellule $\beta$

Adaptation aux besoins → sécrétion de plus d'insuline pour vaincre la résistance à l'insuline

Insulinorésistance + incapacité à augmenter la sécrétion d'insuline



apparition du diabète type 2

# PATHOGENIE DU DIABETE DE TYPE 2

Altération précoce et progressive de la sécrétion d'insuline

## Anomalie dynamique

Sécrétion basale continue (non pulsatile)

## Anomalie cinétique

Perte de la phase précoce de sécrétion après injection de glucose. Phase importante → elle constitue le signal préparant le foie à capter le glucose

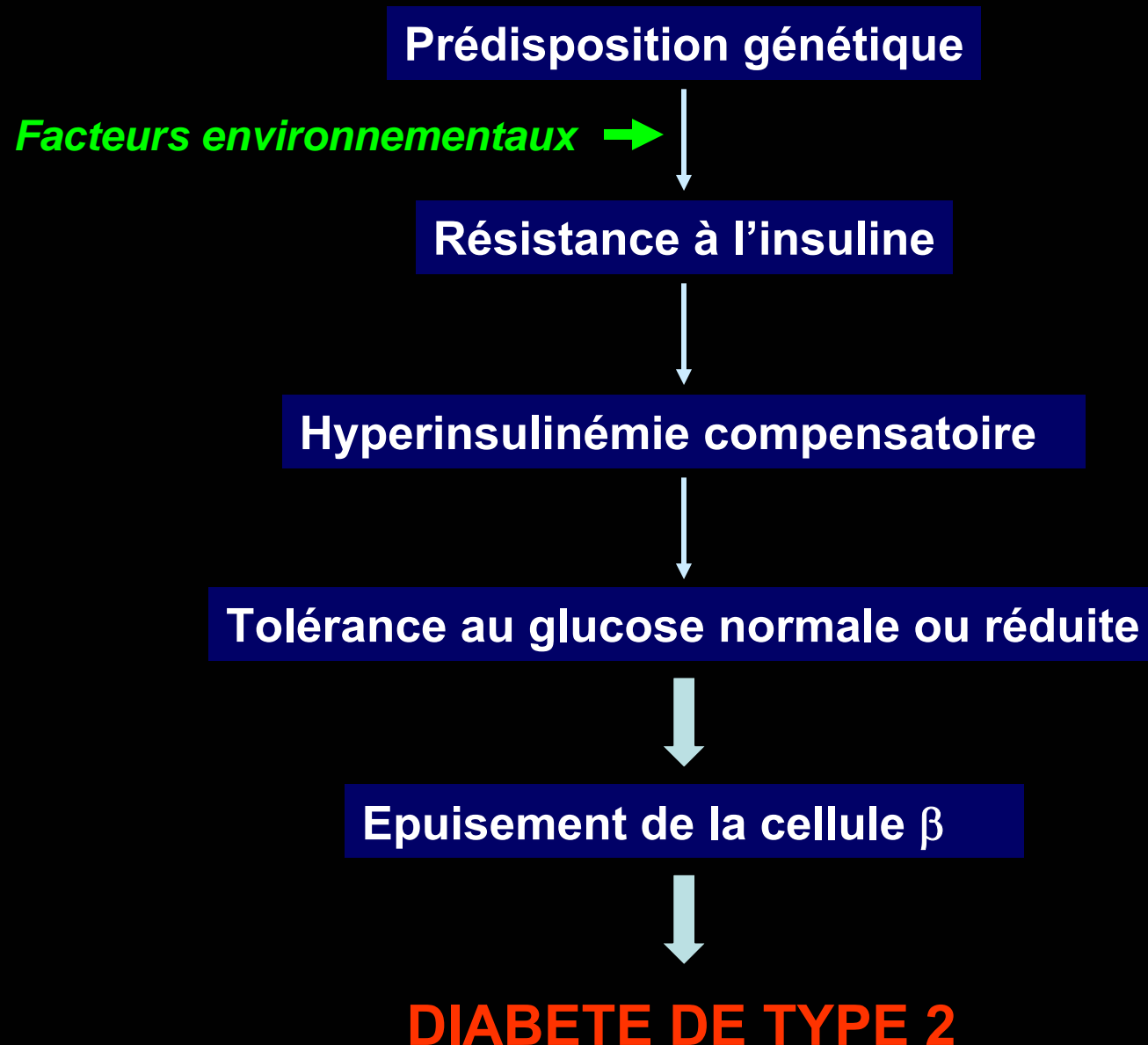
## Anomalie qualitative

Hypersécrétion de proinsuline (40 % vs 5 % chez les non diabétiques)

## Anomalie quantitative

Diminution progressive de la production d'insuline → l'insuline exogène devient nécessaire pour contrôler la glycémie

# PROGRESSION VERS LE DIABETE DE TYPE 2



# RÉSISTANCE À L'INSULINE

**Diabète de Type 2** : dû à une résistance à l'insuline.

Conditions pour lesquelles des concentrations d'insuline supérieures à la normale sont nécessaires pour produire une réponse biologique normale.

# RÉSISTANCE À L'INSULINE

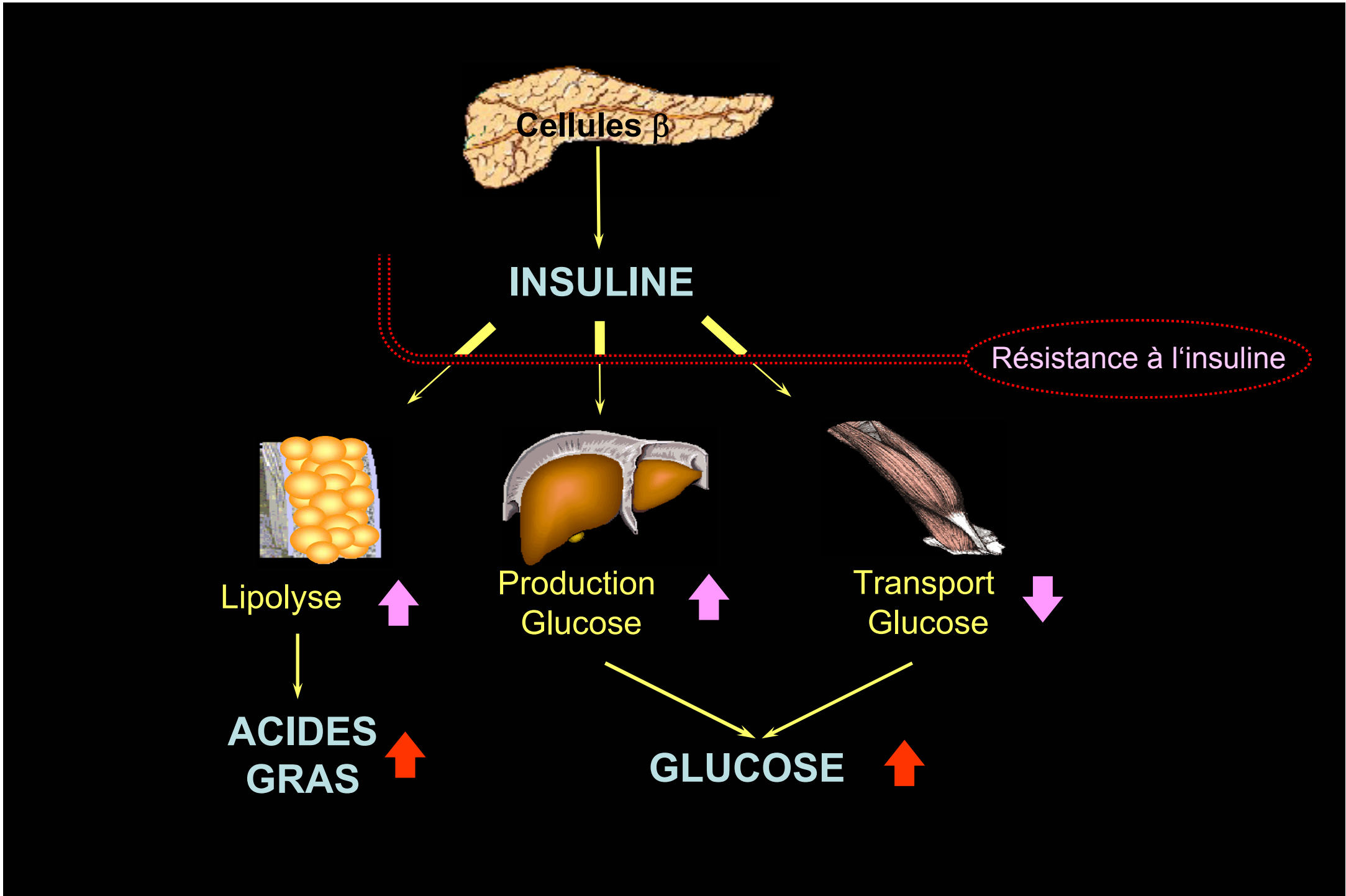


Réponse inadaptée de l'organisme à l'insuline

- 1 – **Muscles** (stockage de glucose)
- 2 – **Tissus adipeux** (stockage de triglycérides)
- 3 – **Foie** (production de glucose)

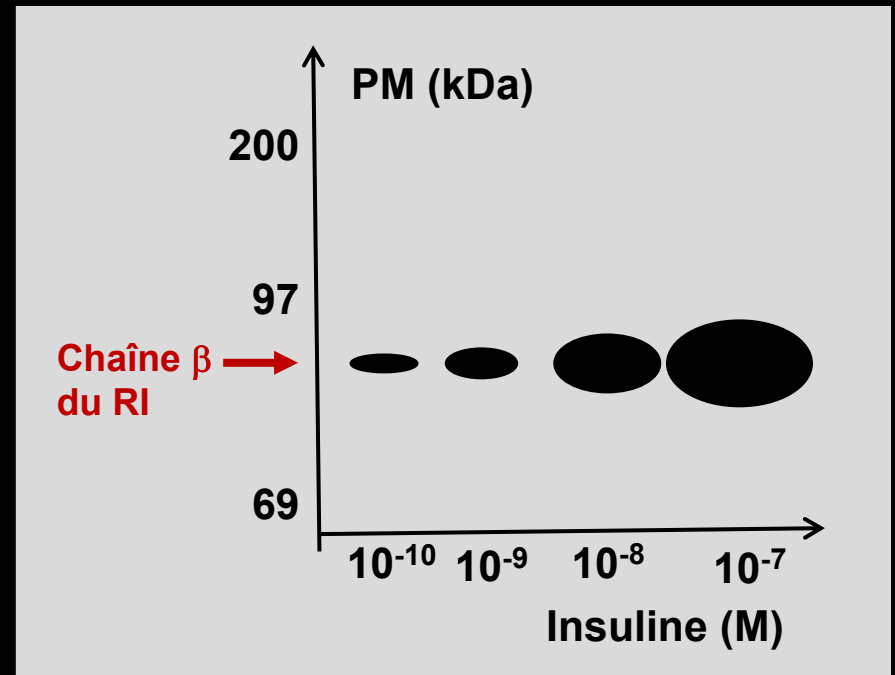
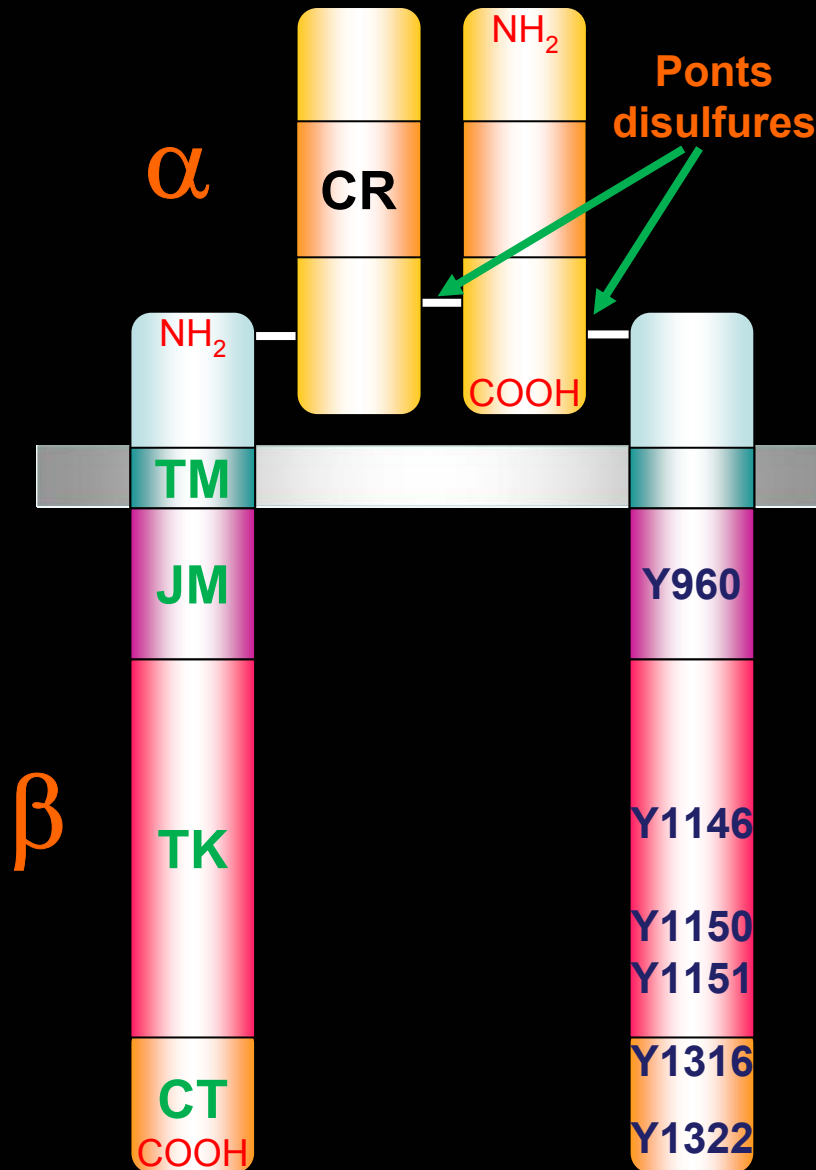
Pas même type de résistance | pour chaque tissu  
pour chaque effet biologique

- cinétique d'apparition (**muscle / gras puis foie**)
- sensibilité différente (effet antilipolytique déclenché à des concentrations d'insuline beaucoup plus faible que pour le transport de glucose)



# **VOIES DE SIGNALISATION DE L'INSULINE**

# LE RECEPTEUR DE L'INSULINE (RI)



Incubation des  
cellules avec  $^{32}\text{P}$

↓

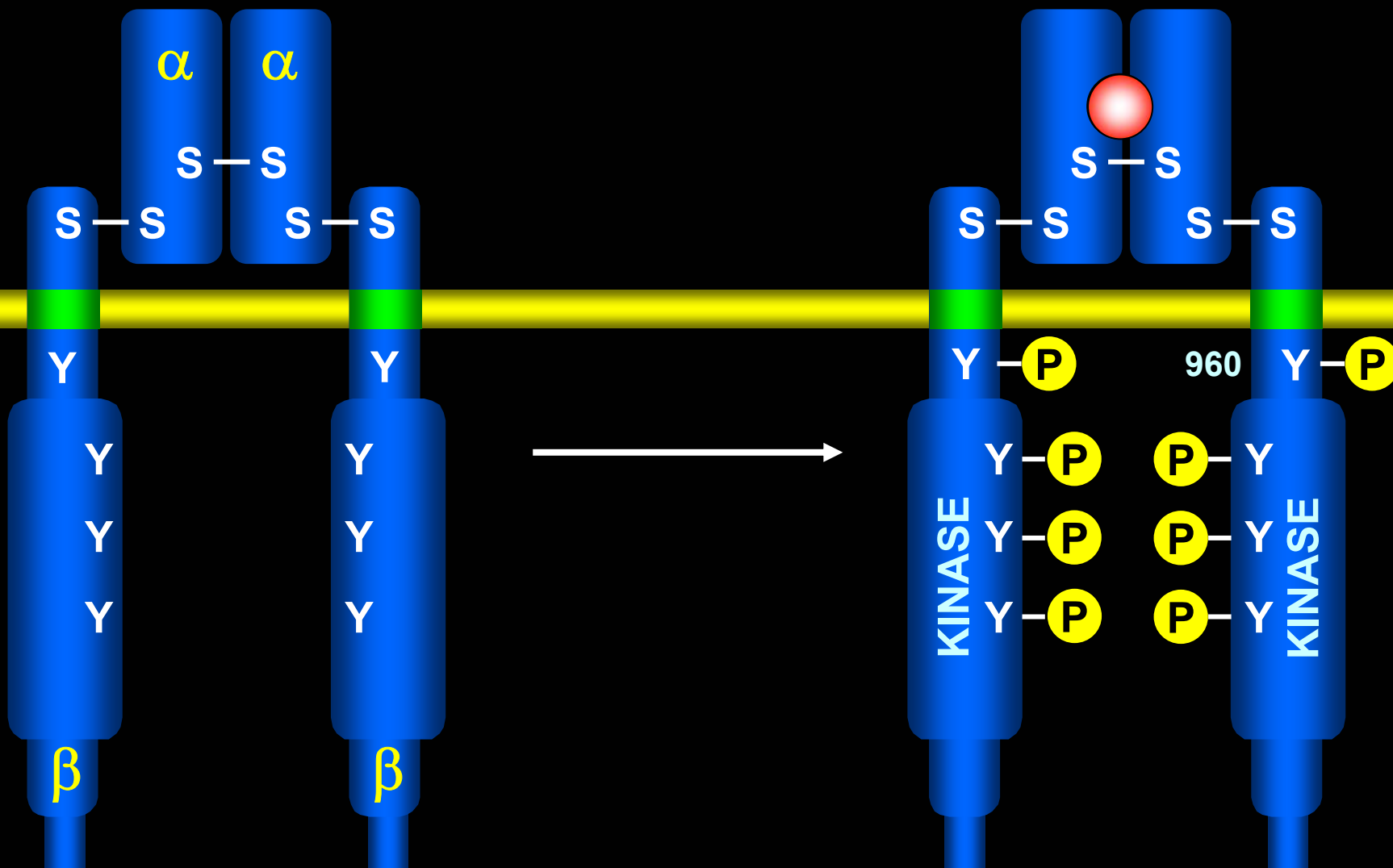
Immunoprécipitation du  
récepteur à l'insuline

↓

autoradiographie

# LE RECEPTEUR DE L'INSULINE

 INSULINE



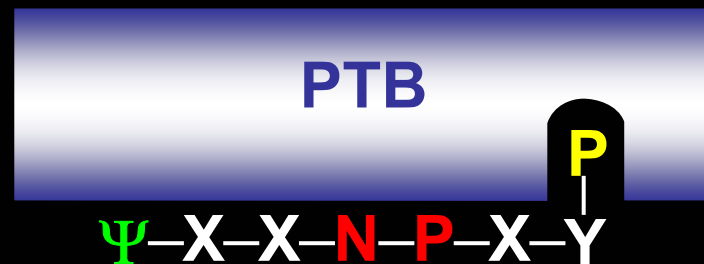
# LES DOMAINES D'INTERACTIONS

## Domaine PTB (PhosphoTyrosine Binding)

- ~ 150 acides aminés.
- Reconnaît Tyr-P placée dans une séquence consensus :

$\Psi$ -X-X-N-P-X-Y(P)-

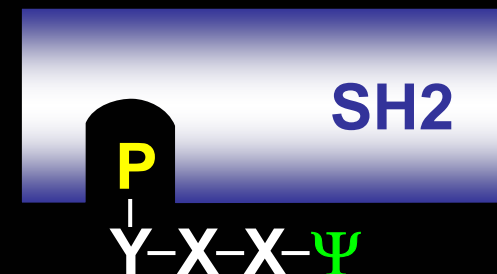
- X n'importe quel acide aminé
  - $\Psi$  acide aminé hydrophobe
- Permet une localisation des protéines au niveau de la membrane plasmique.



# LES DOMAINES D'INTERACTIONS

## Domaine SH2 (Src Homology 2)

Certaines Protéines intracytoplasmiques sont capables de se fixer sur des Tyr phosphorylées. interaction par un Domaine protéique de 100 aa  
→ Domaine **SH2**



## Domaine SH2

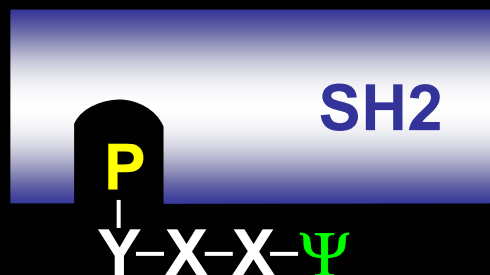
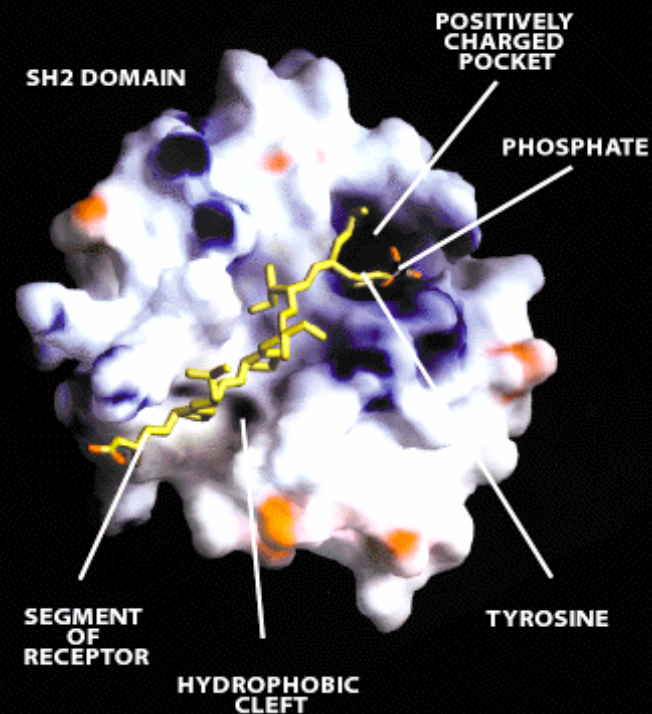
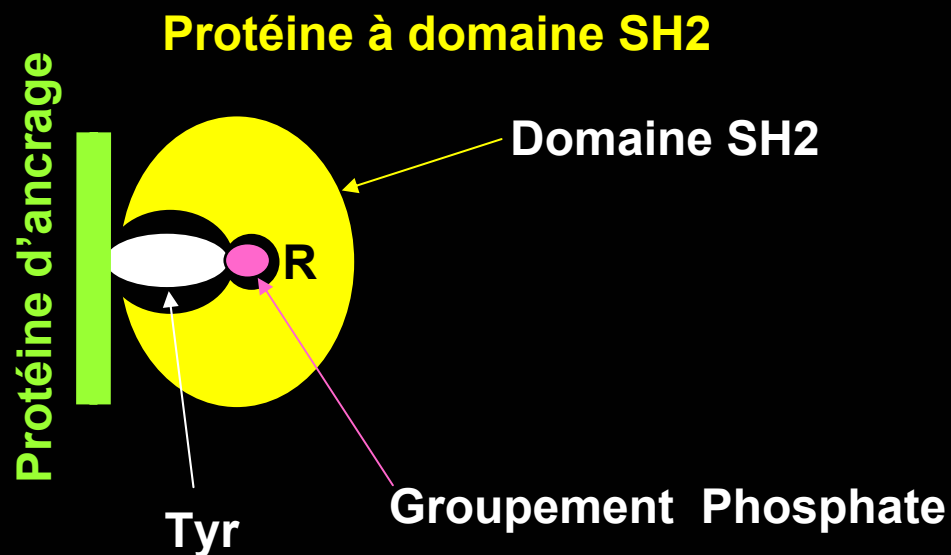
- ~ 100 acides aminés
- Reconnaît spécifiquement les Tyr phosphorylées
- Liaison de **Tyr-P** avec **Arg** (très conservée)
- Reconnaît Tyr-P placée dans une séquence consensus :



- **X** n'importe quel acide aminé
- **Ψ** acide aminé hydrophobe (fréquemment M)

# LES DOMAINES D'INTERACTIONS

## Domaine SH2 (Src Homology 2)



# LES DOMAINES D'INTERACTIONS

## Domaine SH3 (Src Homology 3)

- ~ 50 acides aminés
- Reconnaît les motifs riches en Proline (9-12 résidus)
- SH3 caractérisé par un grand sillon dont le fond est tapissé de résidus aromatiques où s'insèrent les motifs riches en Proline
- Séquence minimum requise pour la liaison

**P-X-X-P**

Souvent P est proche d'un résidu aliphatique :

**Ψ-P-X-Ψ-P**

- Ψ : acide aminé aliphatique

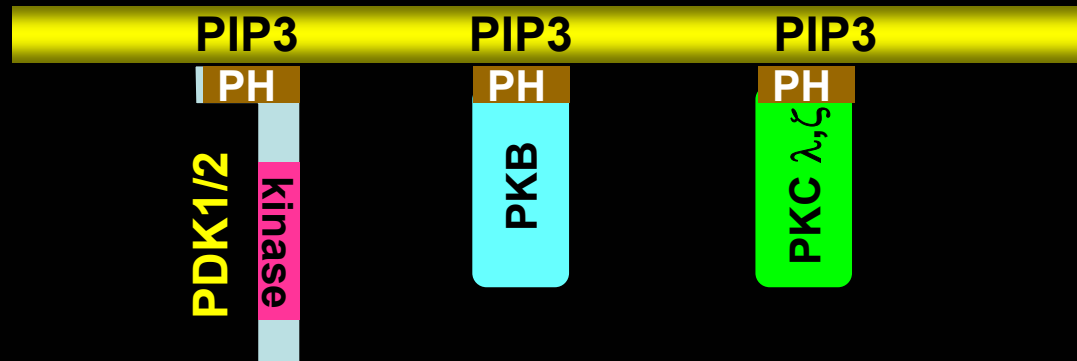
SH3

-P-X-X-P-X

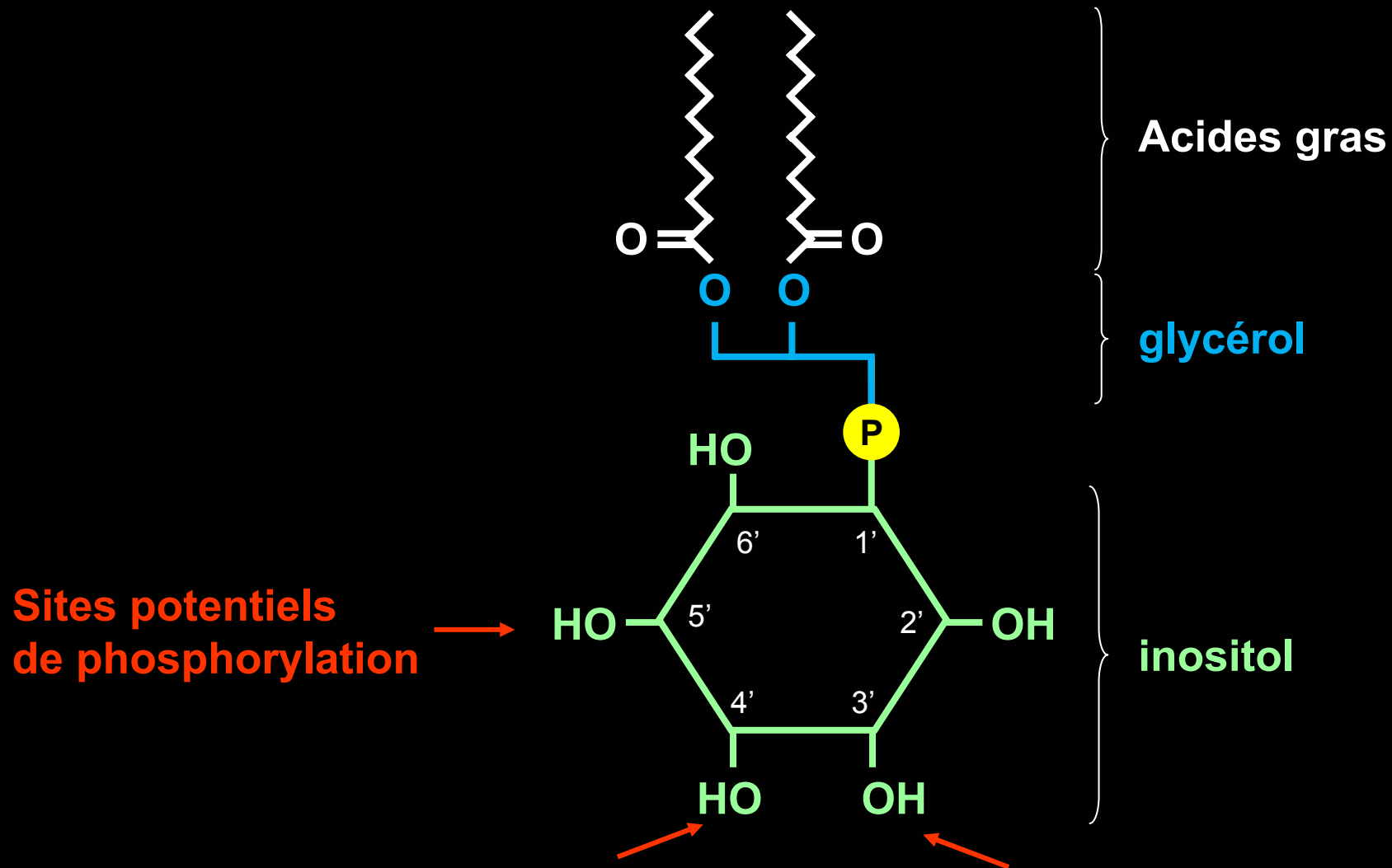
# LES DOMAINES D'INTERACTIONS

## Domaine PH (Pleckstrin homology (PH) domains )

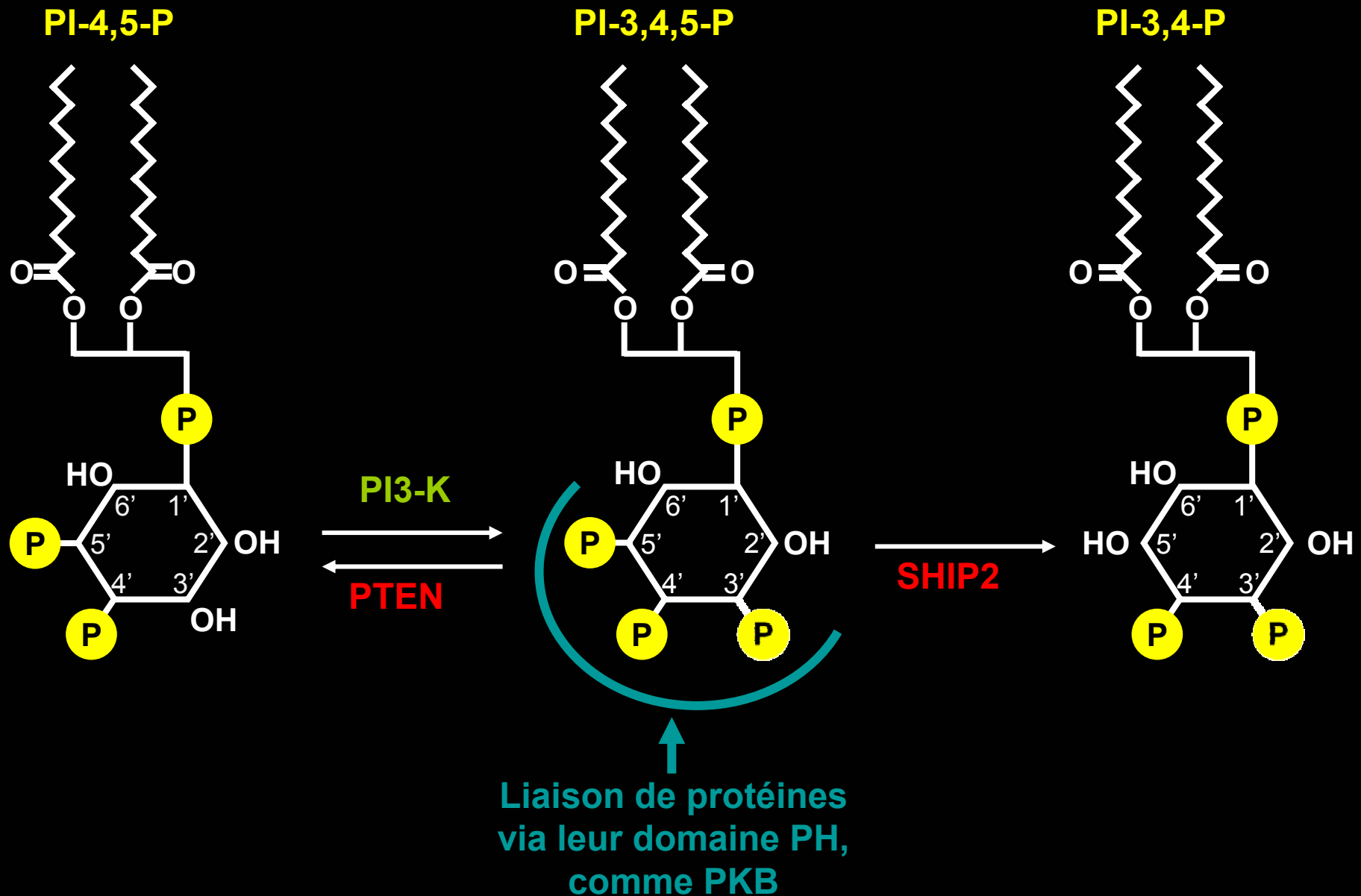
- 120 acides aminés
- Permet à la protéine d'être dirigée à la membrane
- Permet des liaisons avec les phosphoinositides membranaires



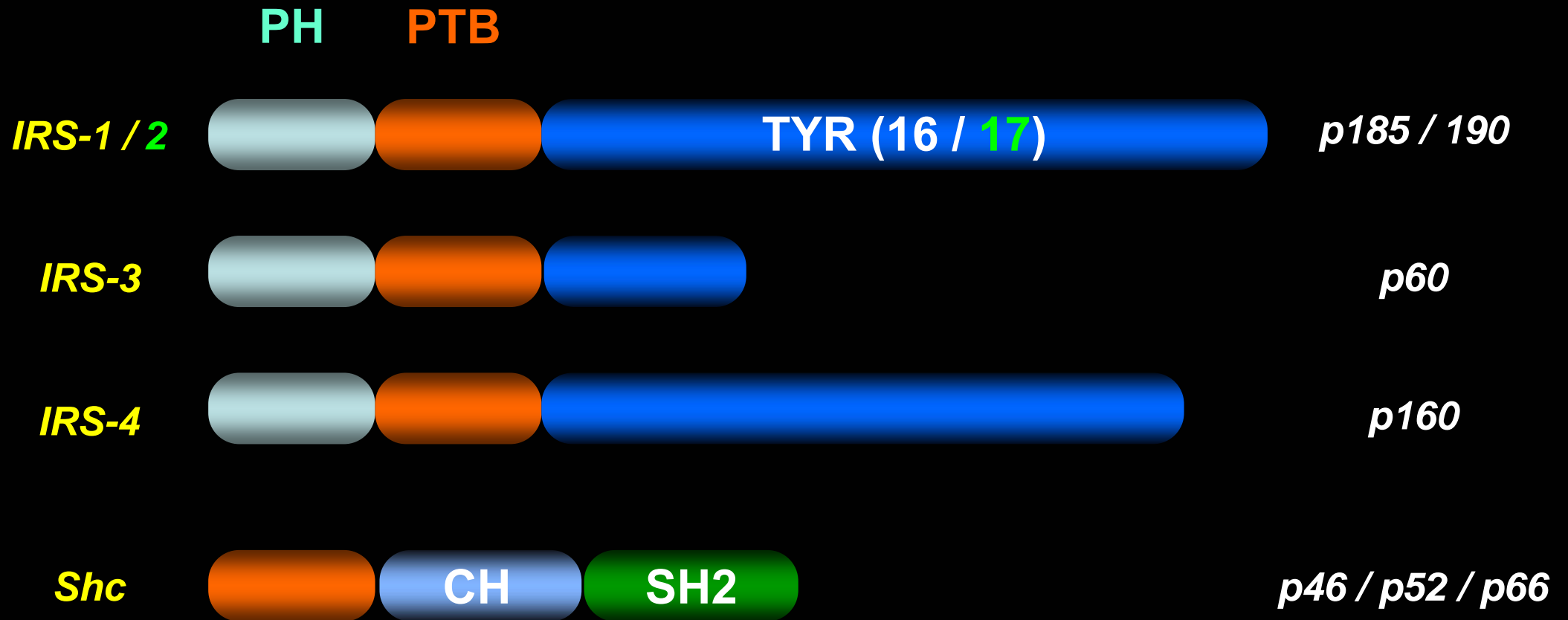
# LE PHOSPHATIDYL INOSITOL



# LE PHOSPHATIDYL INOSITOL



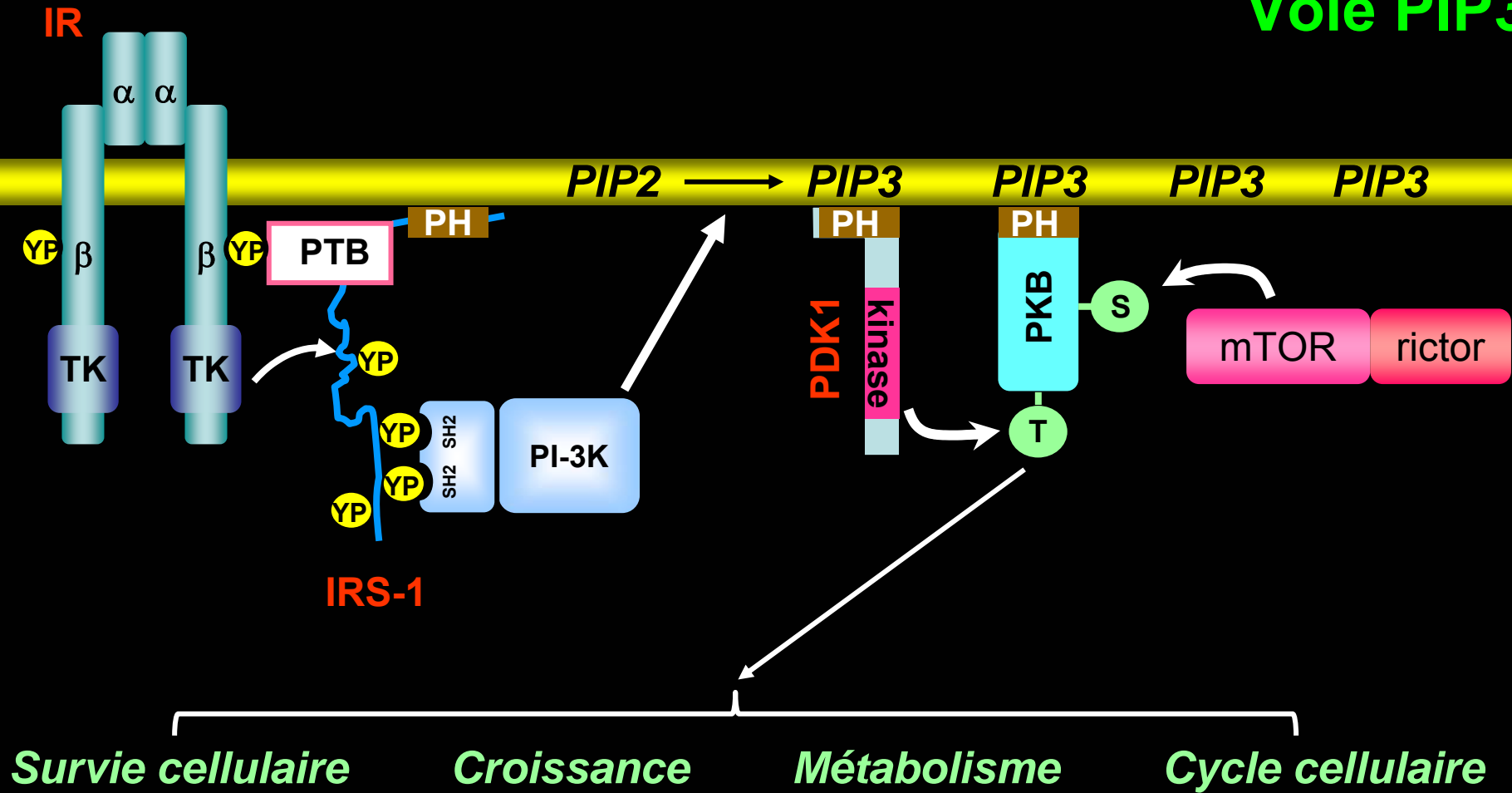
# LES PROTEINES SUBSTRATS



Autres....

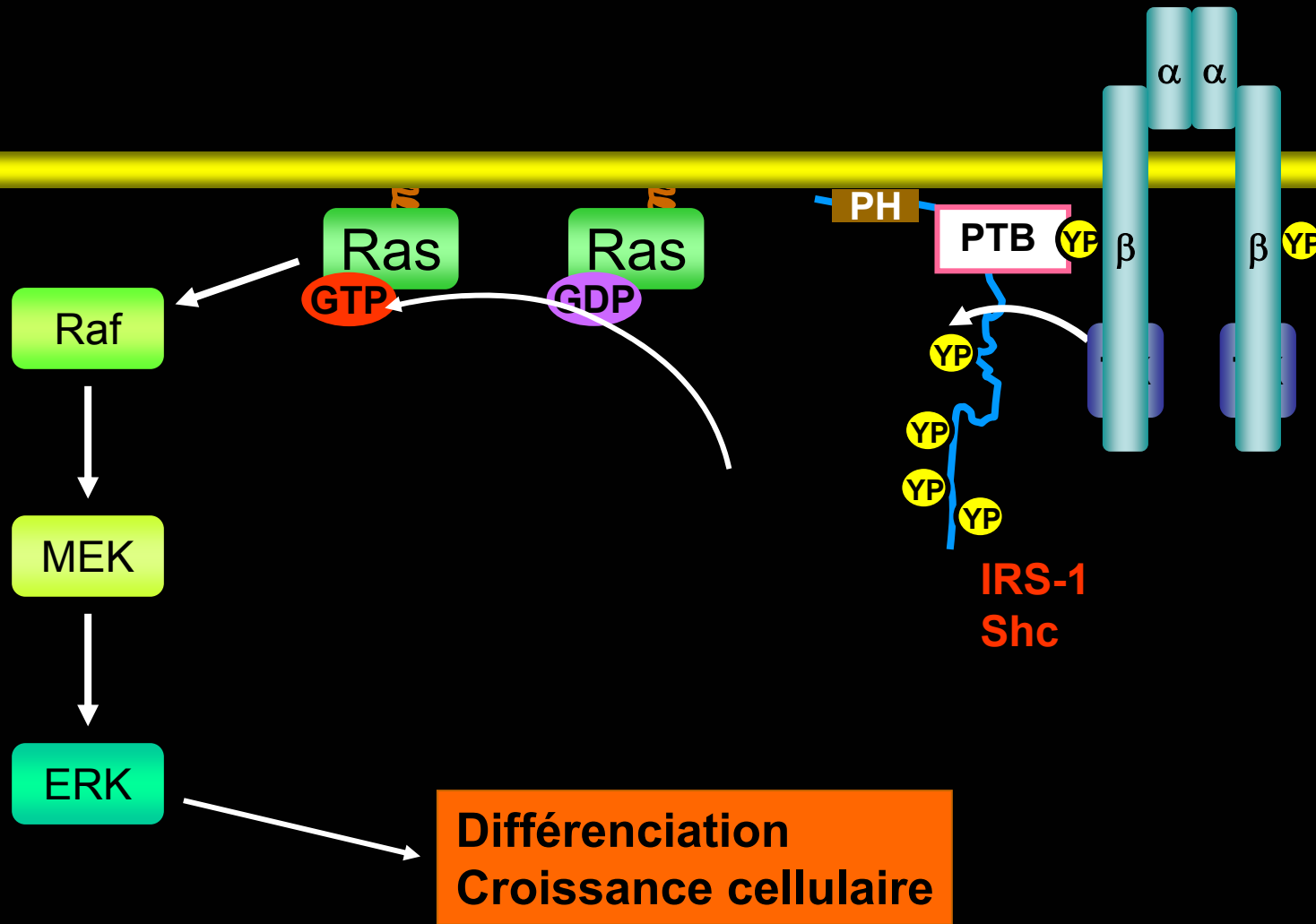
# VOIES DE SIGNALISATION DE L'INSULINE

## Voie PIP3

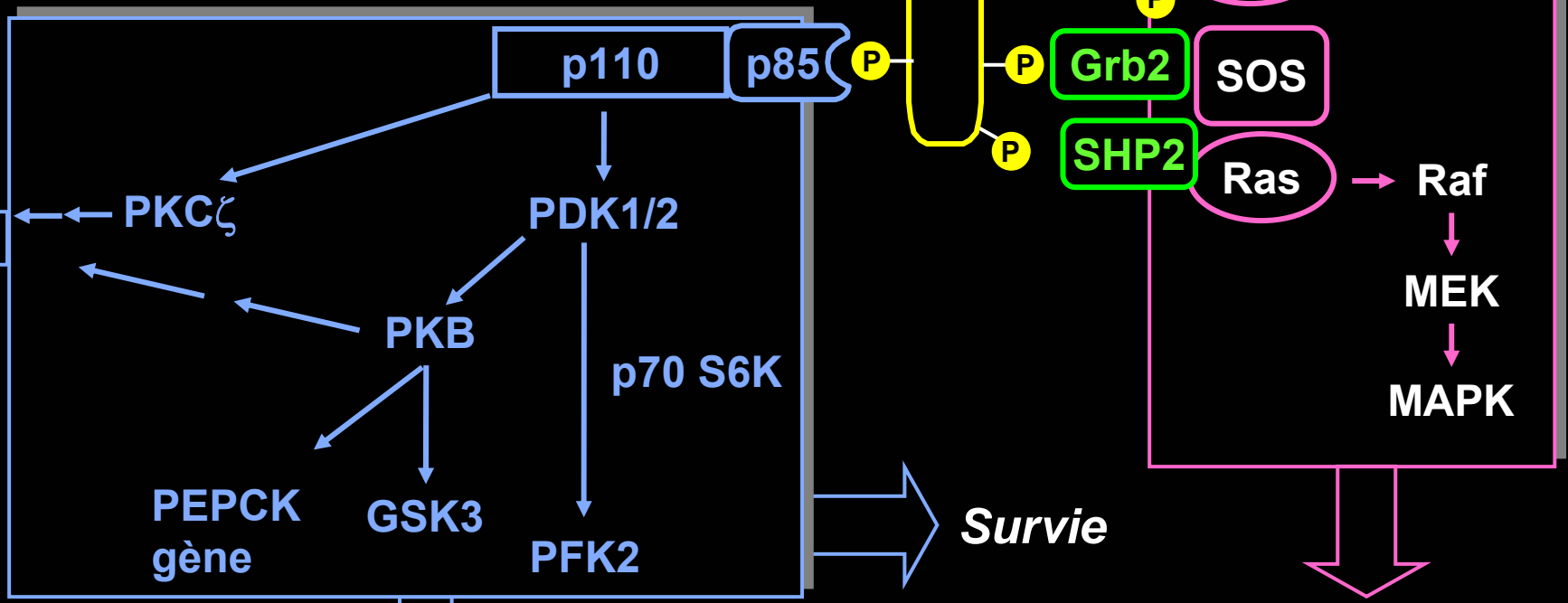
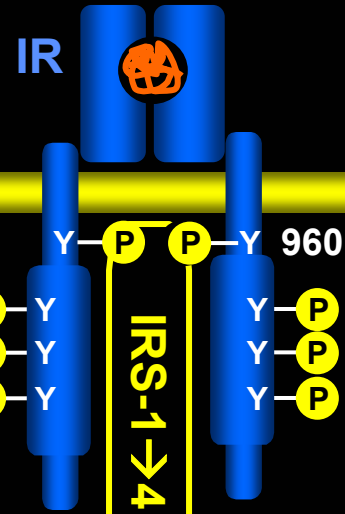
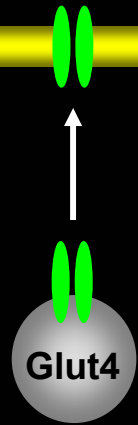


# VOIES DE SIGNALISATION DE L'INSULINE

## Voie MAPK



# Transport du Glucose



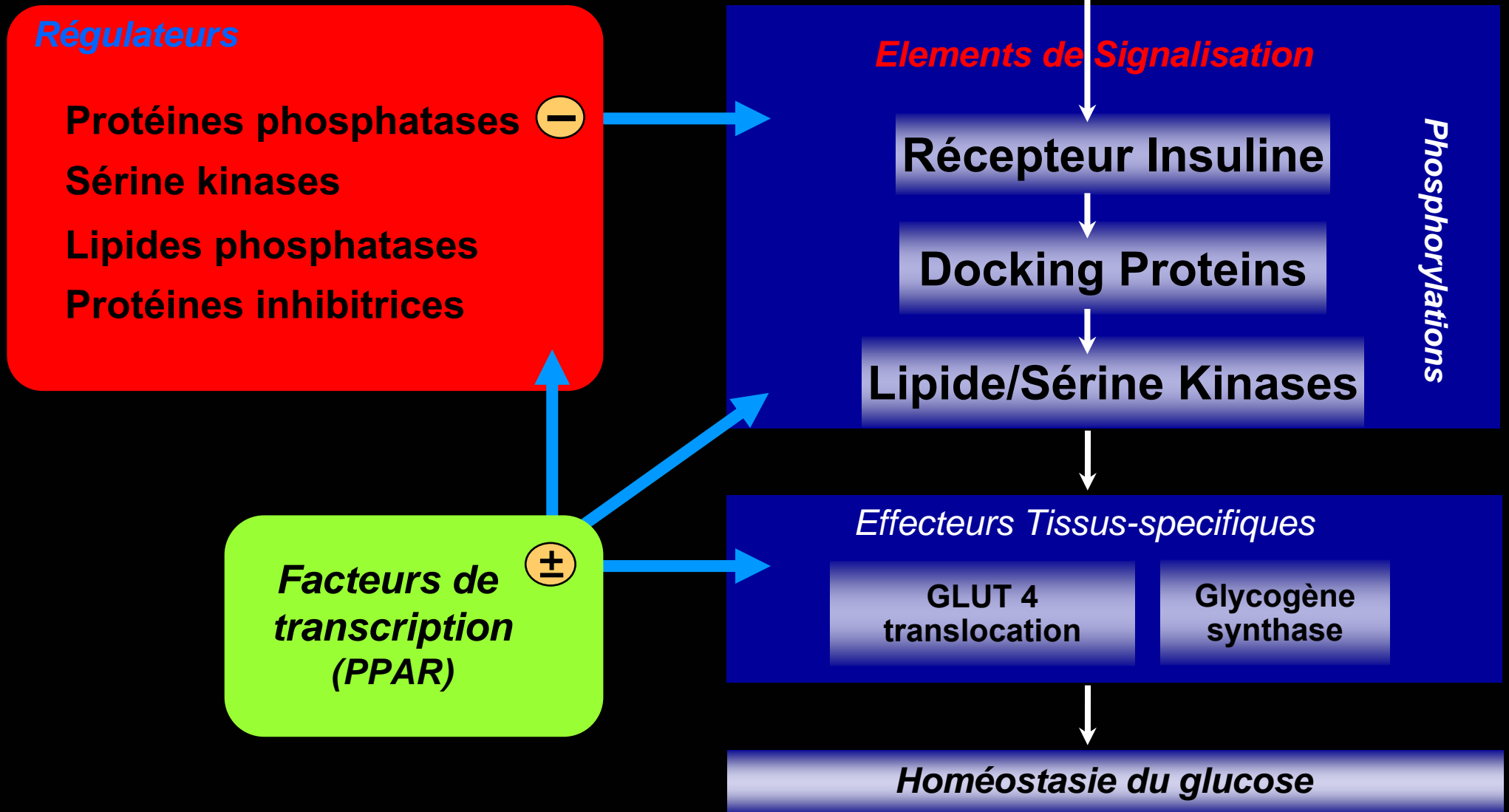
Survie

Prolifération  
Différenciation

Métabolismes : glucose, protéines et lipides

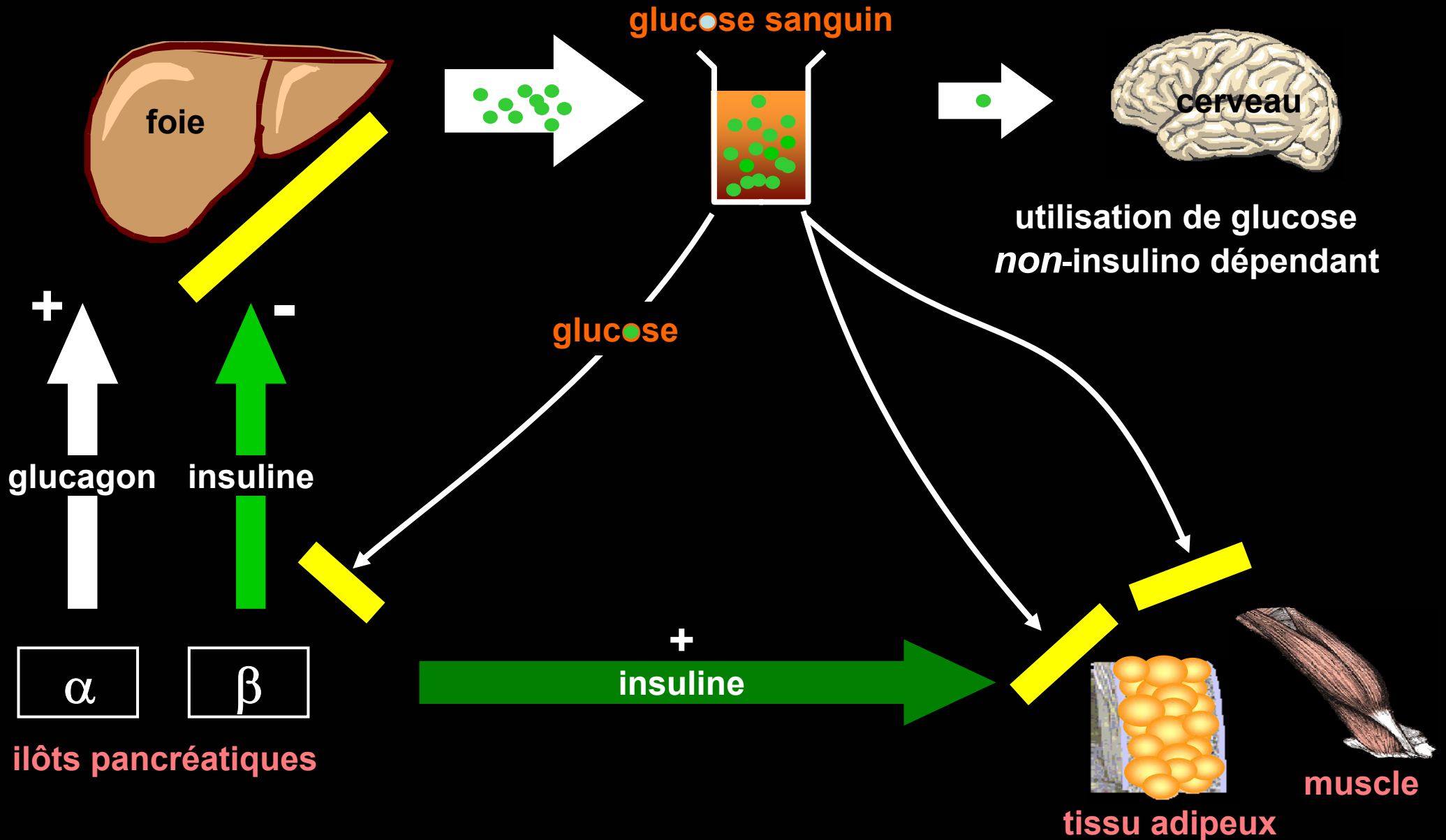
# Modulation

# Signalisation insuline



# **Mécanismes moléculaires de la résistance à l'insuline**

# Homeostasie du glucose dans le diabète de type 2



## Hyperinsulinémie:

Indicateur de la résistance à l'insuline

Contribue à la résistance à l'insuline en diminuant le nombre de récepteur à l'insuline membranaire

Effets post-récepteur → Ser phosphorylation d'IRS-1

## Hyperglycémie :

Lors du diabète

Effets **toxiques** :  
diminue activité du récepteur de l'insuline  
diminue sécrétion insuline  
augmente la glycation des protéines

# Baisse du niveau d'expression des protéines clefs

- Récepteur de l'insuline
- Glut4 (tissu adipeux)
- IRS-1 (tissu adipeux)
- p85 (sous-unité régulatrice de la PI3-K)

Souris IR-/+ ou Glut4-/+ ou IRS-/+ → normales

IR-/+ , Glut4-/+ → diabétiques

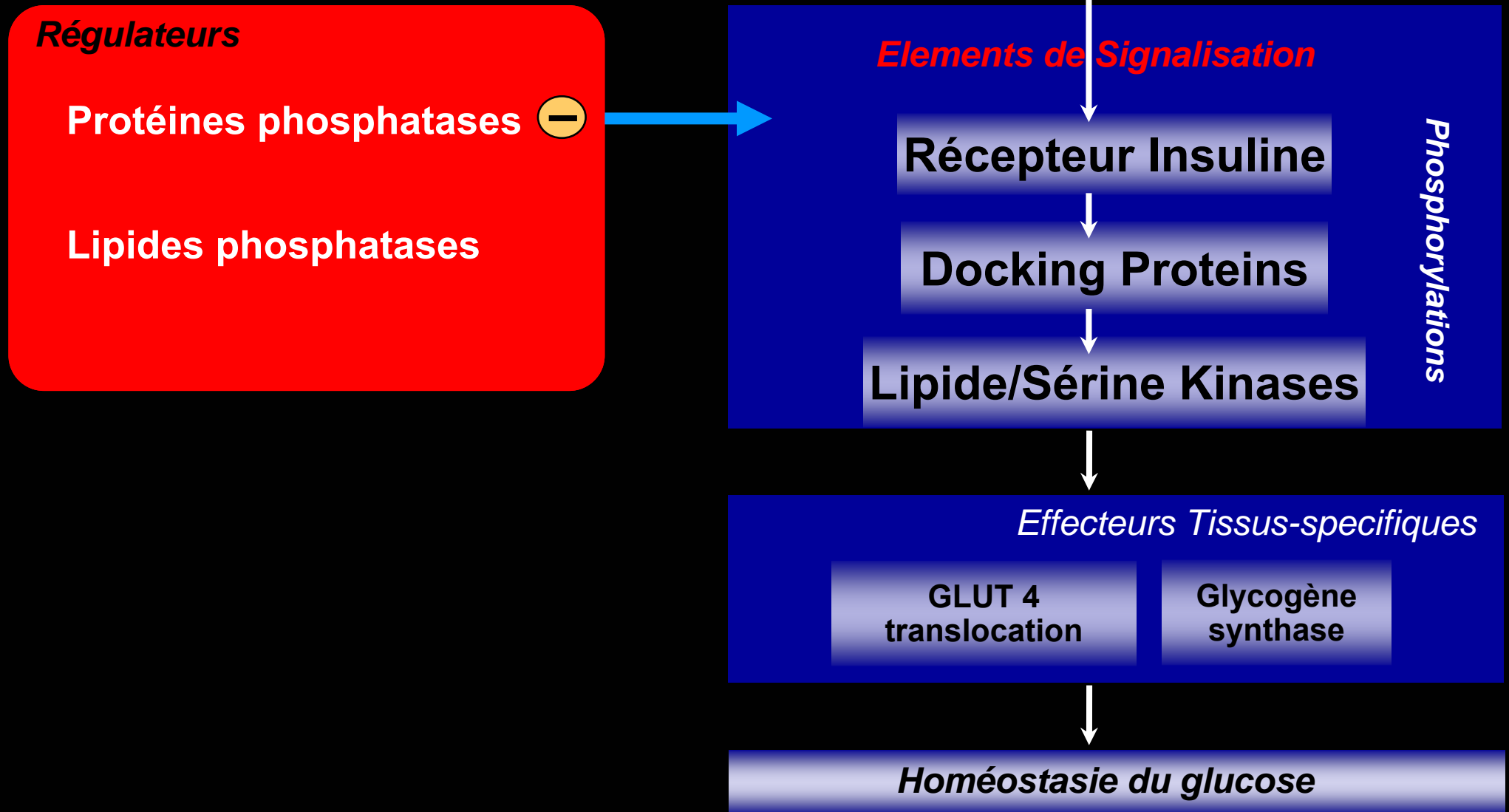
IR -/+ , IRS -/+ → diabétiques

IRS1 -/- → petite taille et ~ résistante à l'insuline

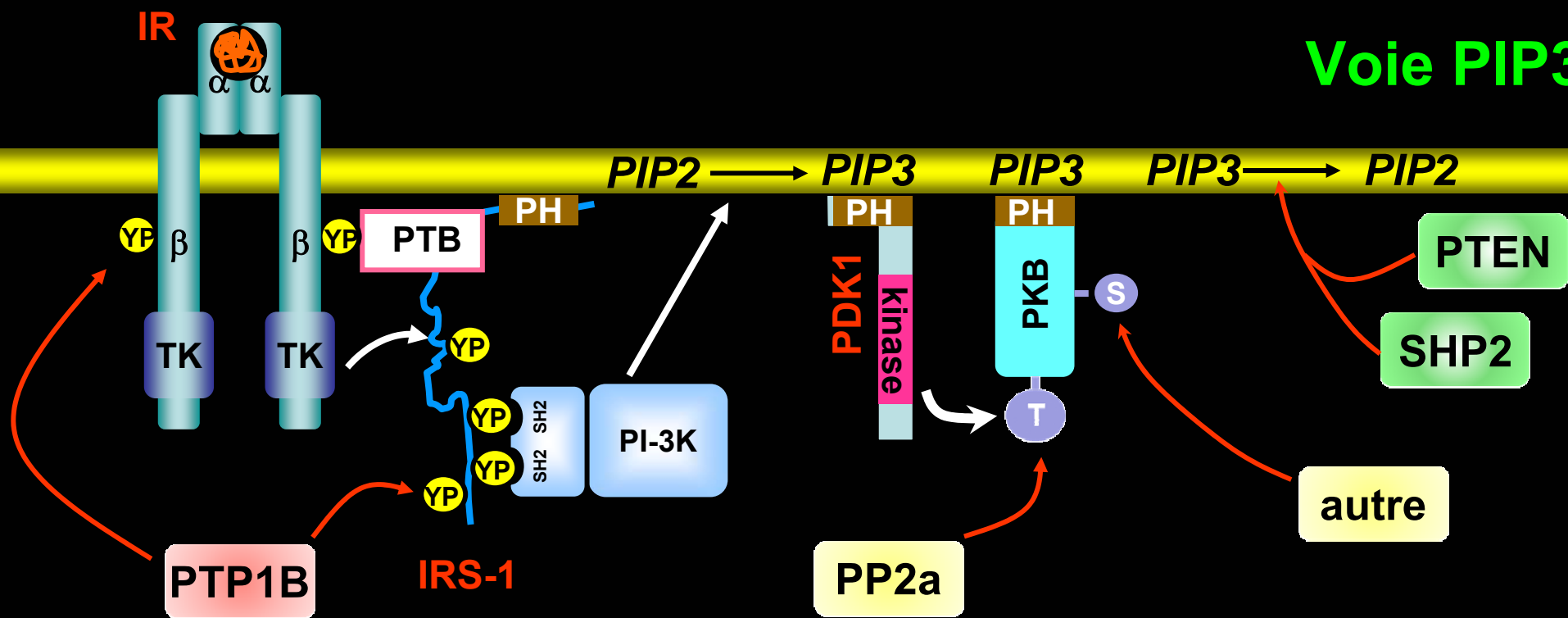
IRS2 -/- → diabétiques

## Modulation

## Signalisation insuline



# Voie PIP3



# RÉGULATION PAR LES PTPASES

## PTP1B (PTPase cytosolique ubiquiste)

Protéine cytosolique ~ 50 kDa

Etablie des interactions directes avec le récepteur à l'insuline activé

**Elle est associée à la résistance à l'insuline**

Son expression diminue Tyr phosphorylation du récepteur de l'insuline

**Son expression est augmentée lors de l'obésité**

Souris invalidées en PTP1B → hypersensibles à l'insuline et résistantes à l'obésité

## Shp-2

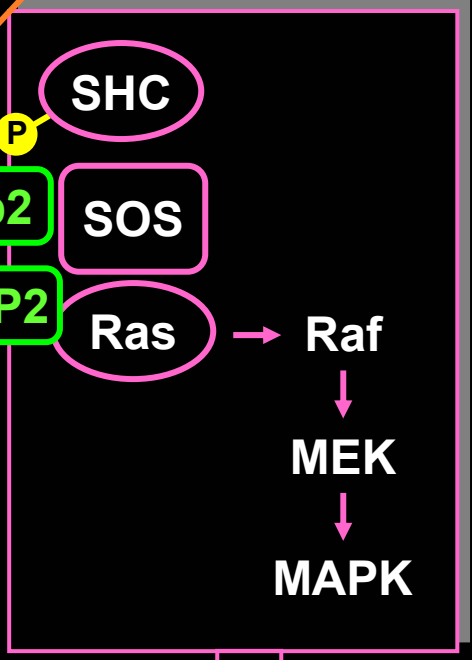
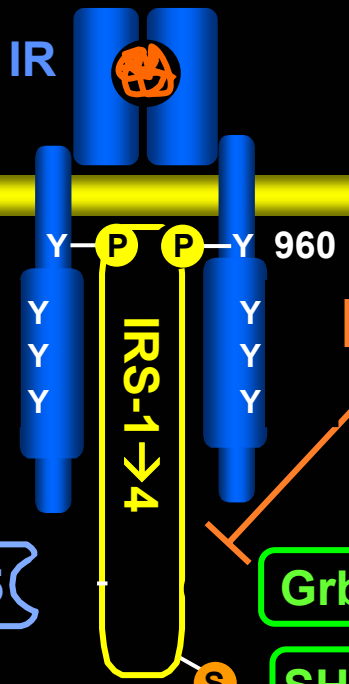
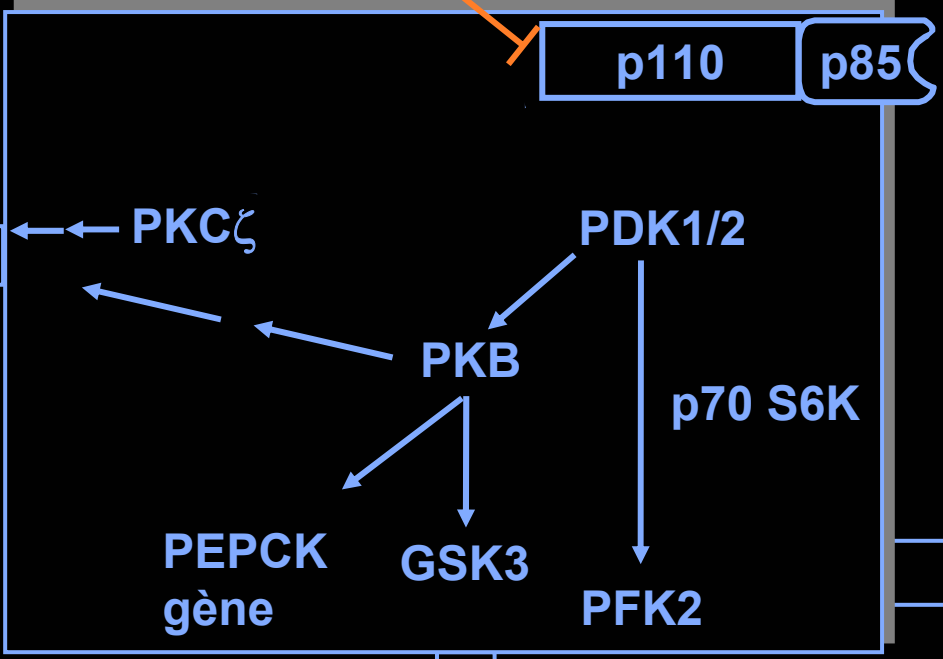
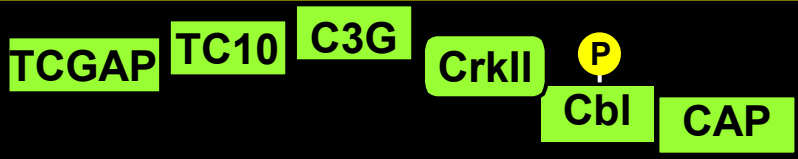
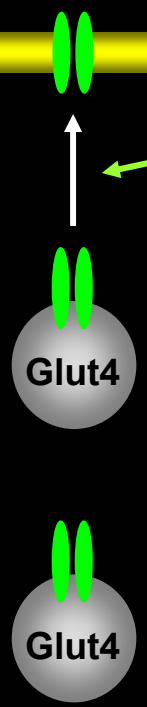
Son expression diminue Tyr phosphorylation de IR et IRS-1 *in vitro et in vivo*



**PTPases : cibles potentielles pour le traitement du diabète**

**Pb: inhibition d'autres voies de signalisation dépendantes de Tyr-P**

# Transport du Glucose



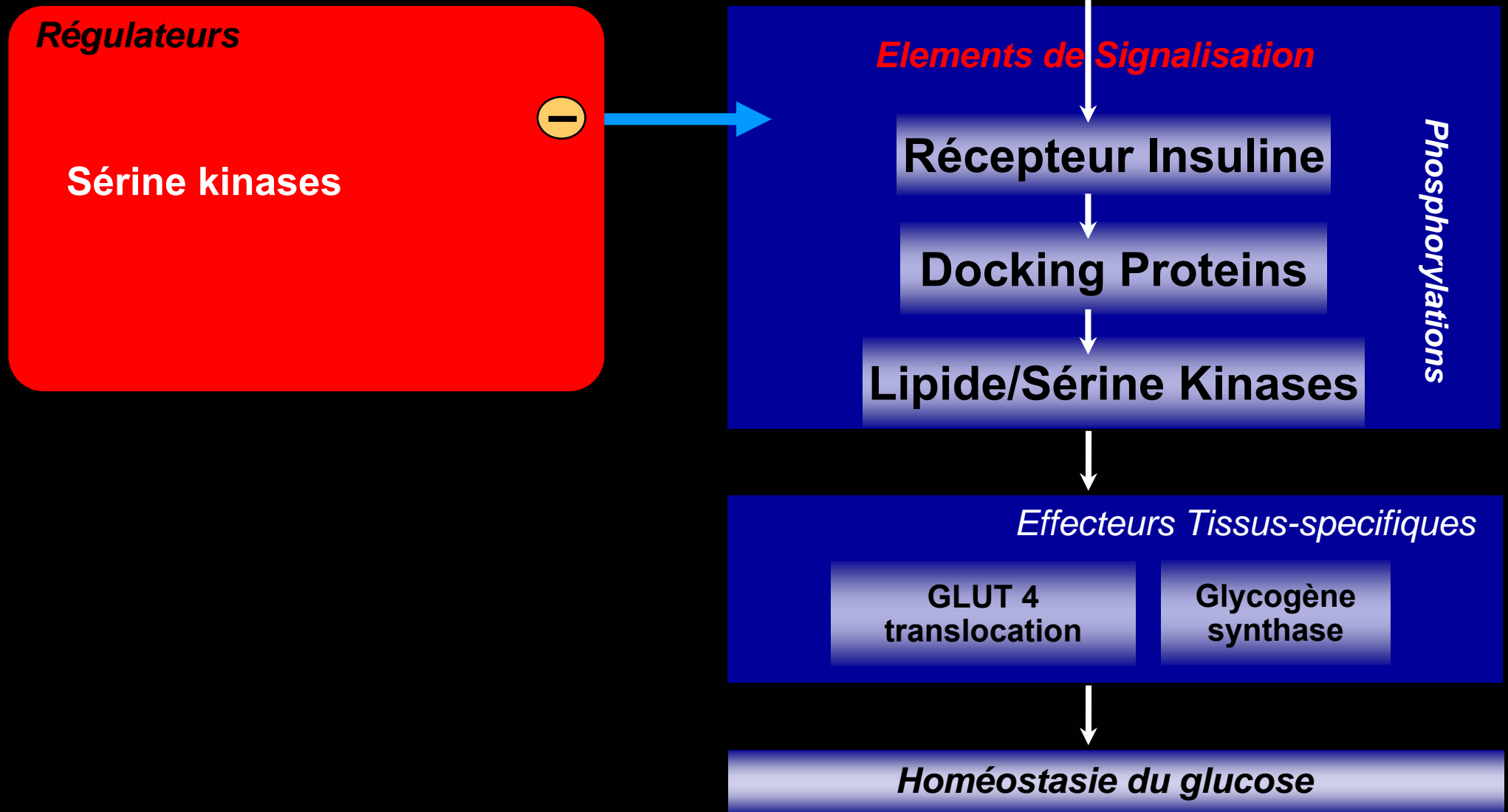
Survie

Prolifération  
Différenciation

Métabolismes : glucose, protéines et lipides

## Modulation

## Signalisation insuline



Ins lipid TNF $\alpha$  TNF $\alpha$ /IL1 $\beta$   
mTOR PKC $\theta$  MEK JNK-1 IKK

mTOR ERK PKCs  
ERK mTOR AMPK

PKB 265 302 307 325 358  
612 632 662 731 789



13 117 155 350 1233

YXXMS

Y<sub>18</sub> Y<sub>46</sub> Y<sub>47</sub> Y<sub>87</sub> Y<sub>107</sub> Y<sub>178</sub> Y<sub>426</sub> Y<sub>546</sub> Y<sub>578</sub> Y<sub>608</sub> Y<sub>628</sub> Y<sub>689</sub> Y<sub>727</sub> Y<sub>759</sub> Y<sub>891</sub> Y<sub>935</sub> Y<sub>1173</sub>

# PHOSPHORYLATION SUR S/T

## Récepteur de l'insuline:

Phosphorylés sur résidus sérine par PKC (classiques ou nouvelles),  
PKA ? MAPK ?

→ Diminution de l'activité ?

## IRS-1:

Ser phosphorylation induite par  $\text{TNF}\alpha$ , PI3K, insuline, autres...

Ser phosphorylation augmentée lors de l'obésité

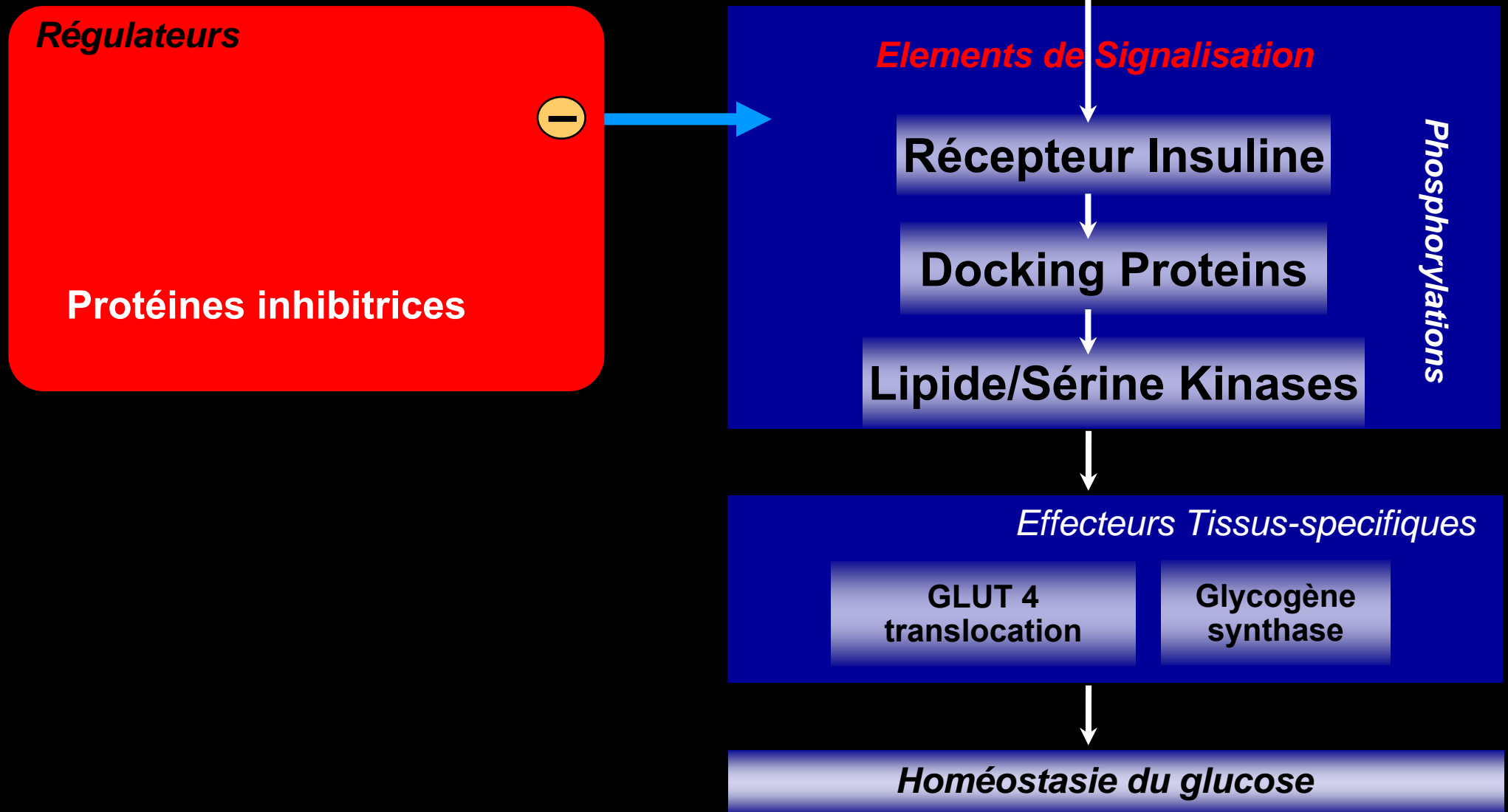
Diminue l'association entre le récepteur de l'insuline et IRS-1 (Ser<sup>307</sup>)

Diminue l'association entre IRS-1 et la (les) protéine(s) en aval

(Ser<sup>612</sup>; Ser<sup>632</sup>)

## Modulation

## Signalisation insuline



# PROTEINES INHIBITRICES

**SOCS-3** (Supressor Of Cytokine Signaling-3)

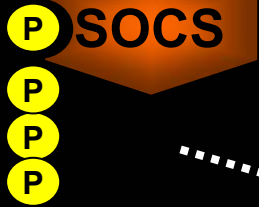
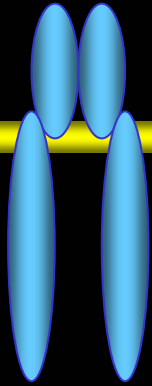
Inhibiteur par compétition

**Protéines glyquées**

Inhibent la voie biologique induite par l'insuline

# Possible Mechanism of Regulation of Insulin Sensitivity by SOCS Proteins

Insulin

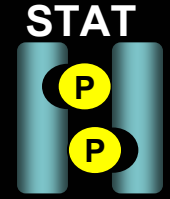
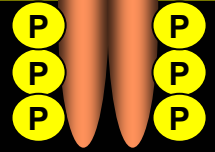


IRS proteins

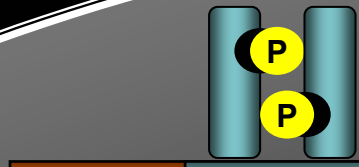
Insulin resistance ↑

IFN- $\gamma$   
TNF- $\alpha$   
IL-6

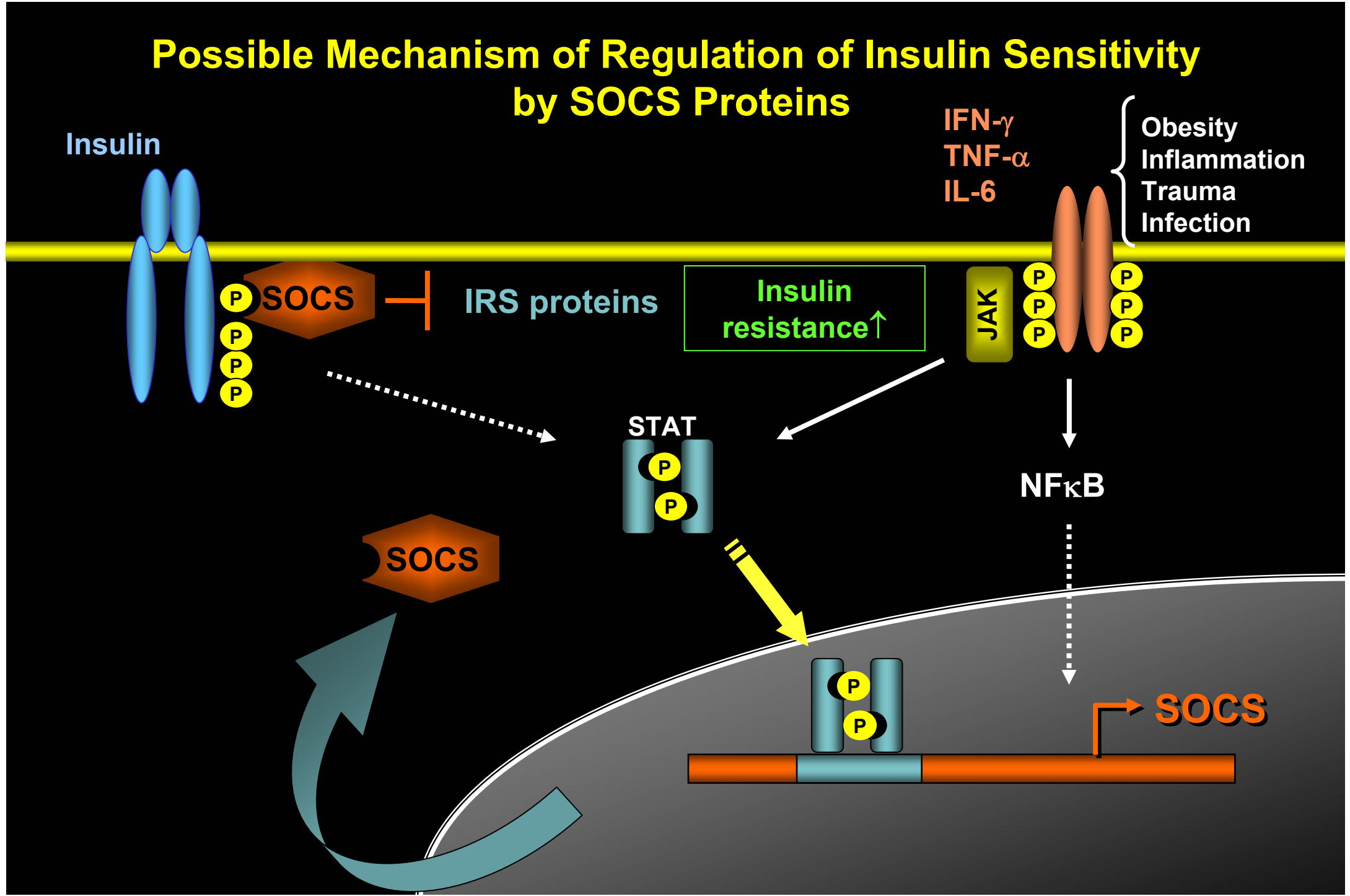
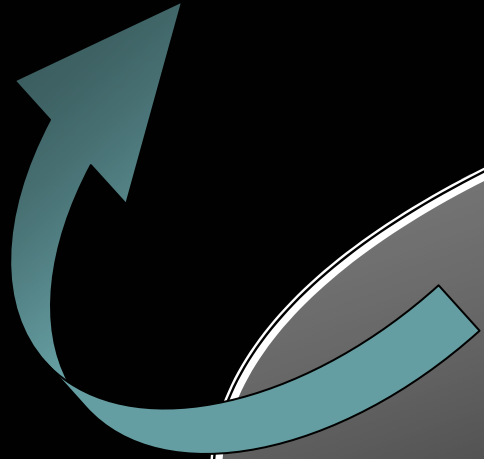
Obesity  
Inflammation  
Trauma  
Infection



NF $\kappa$ B



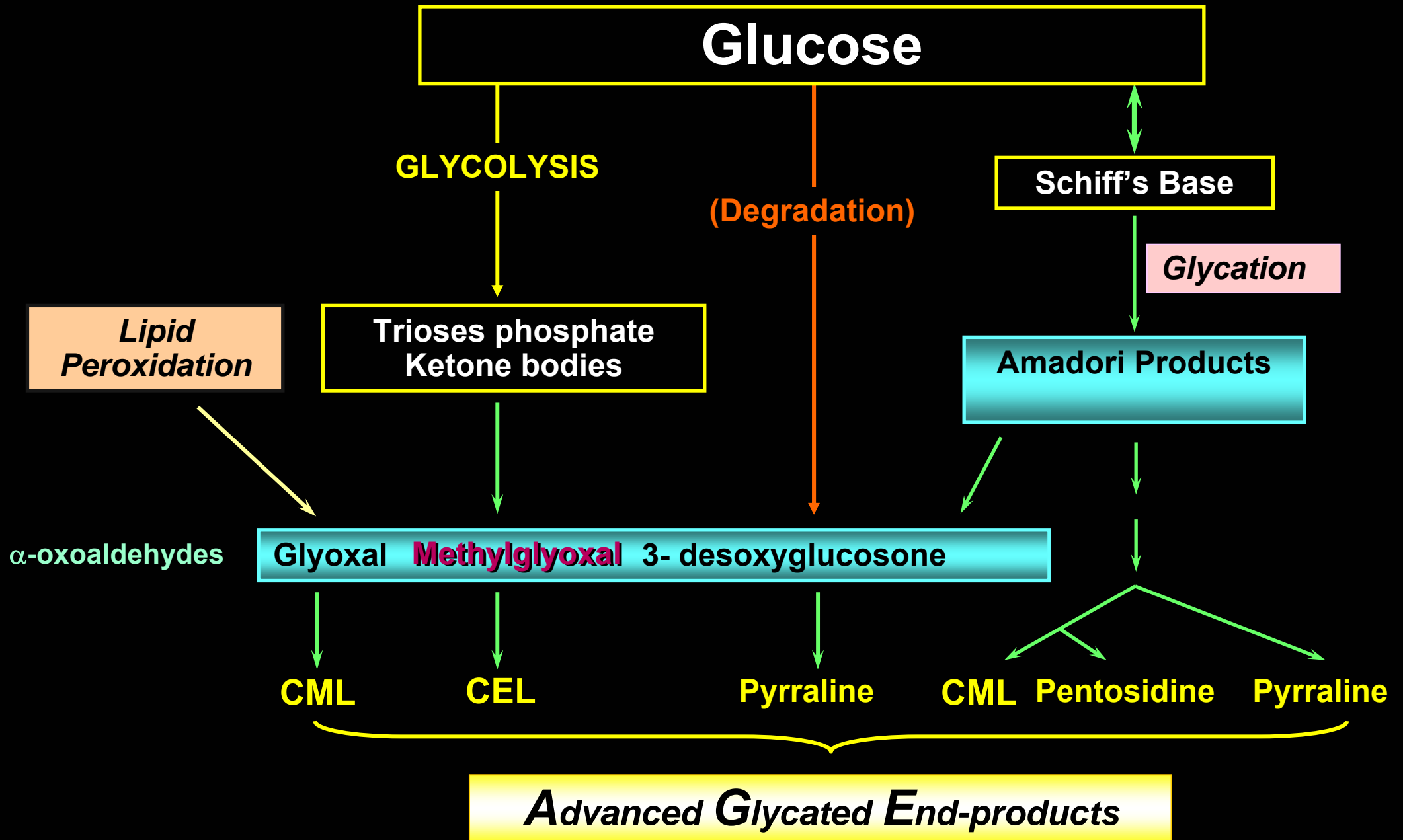
SOCS



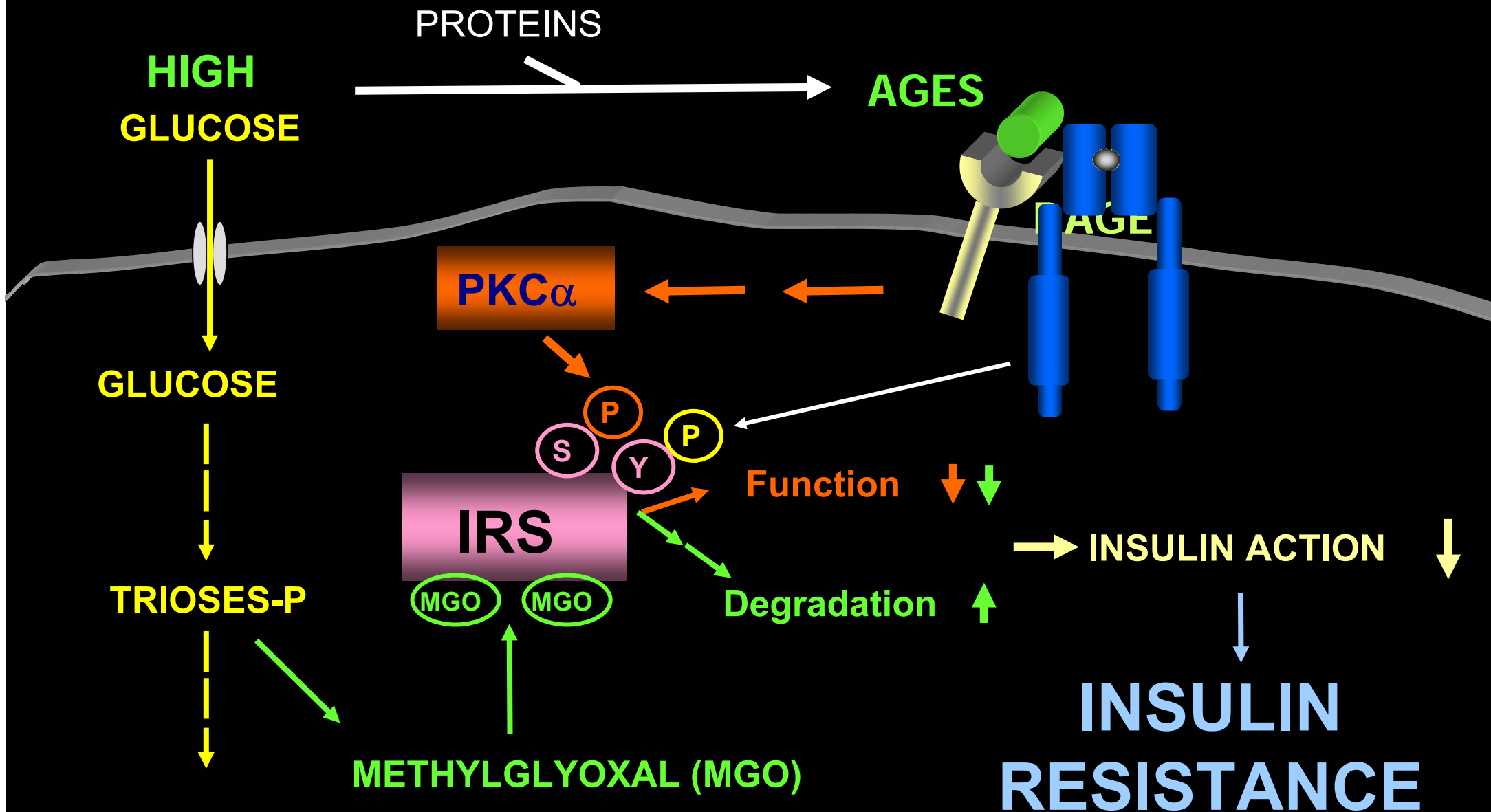
# PRODUITS DE GLYCATION ET DIABÈTE

- produits par l'hyperglycémie chronique
- Formés par des réactions non enzymatiques entre les groupements aminés des protéines et le glucose ou un de ses dérivés :
  - Extérieur de la cellule : **GLUCOSE**
  - Intérieurs de la cellule : précurseurs  $\alpha$ -cétoaldéhydrique :
    - **GLYOXAL** ( auto oxydation du glucose )
    - **3-DEOXY GLUCOSONE** ( décomposition des produits d'Amadori)
    - **METHYL GLYOXAL** ( fragmentation du dihydroxyacetone-P )

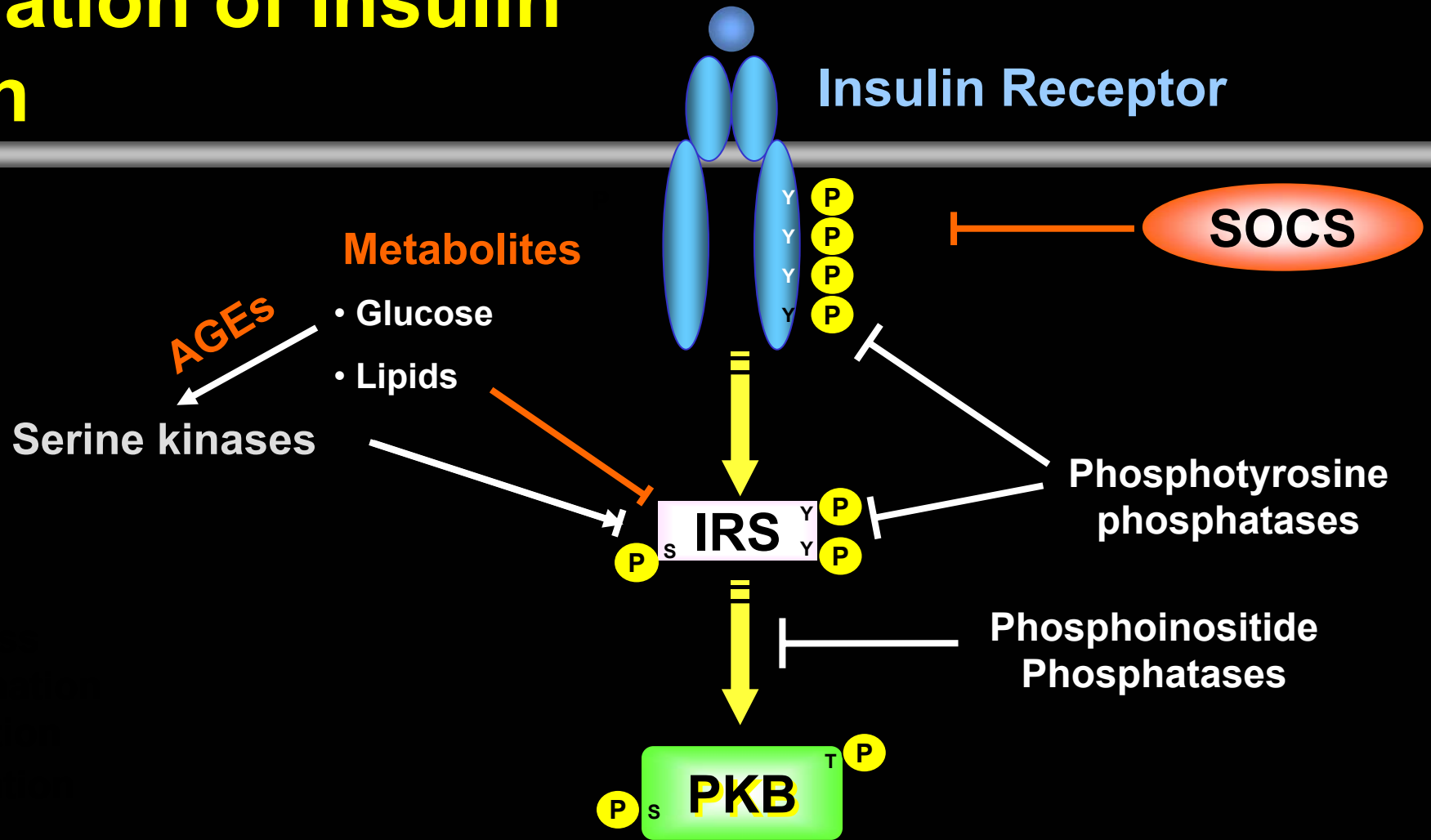
# The AGE Pathway



# Modulation of insulin action by glucose and derivatives



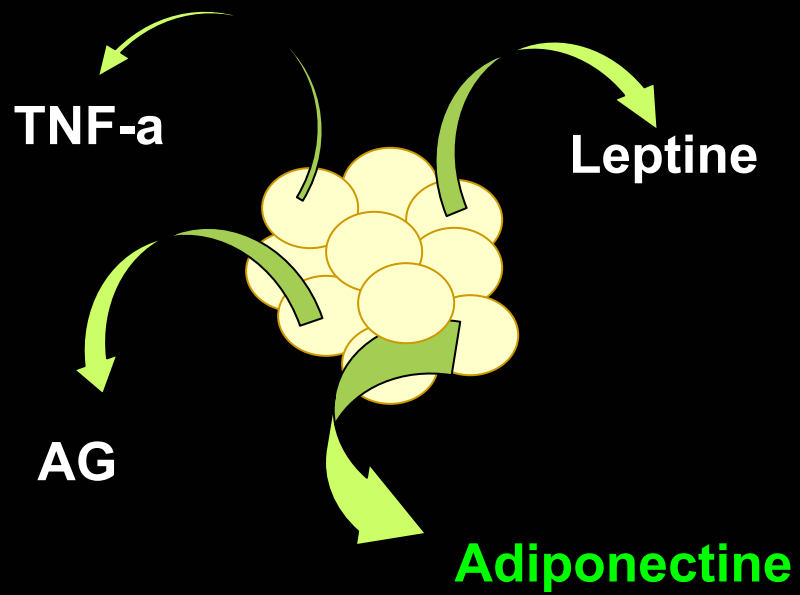
# Regulation of Insulin Action



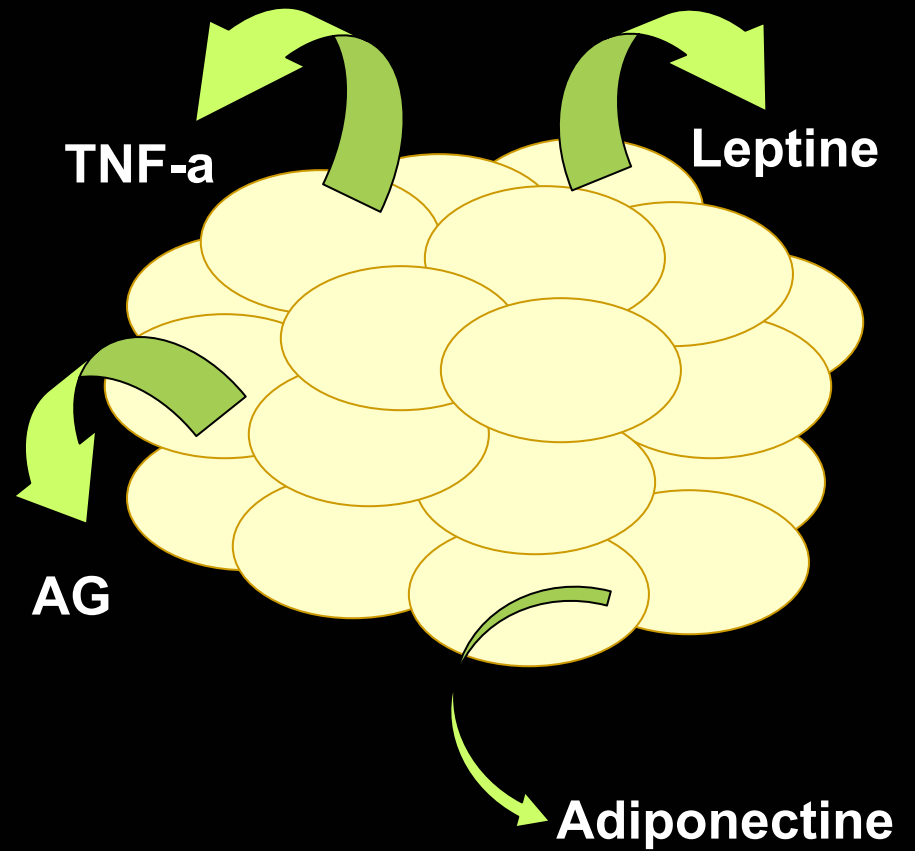
**CAUSES DE LA RÉSISTANCE À L'INSULINE :**  
**LES MOLÉCULES CIRCULANTES**

# ADIPOKINES

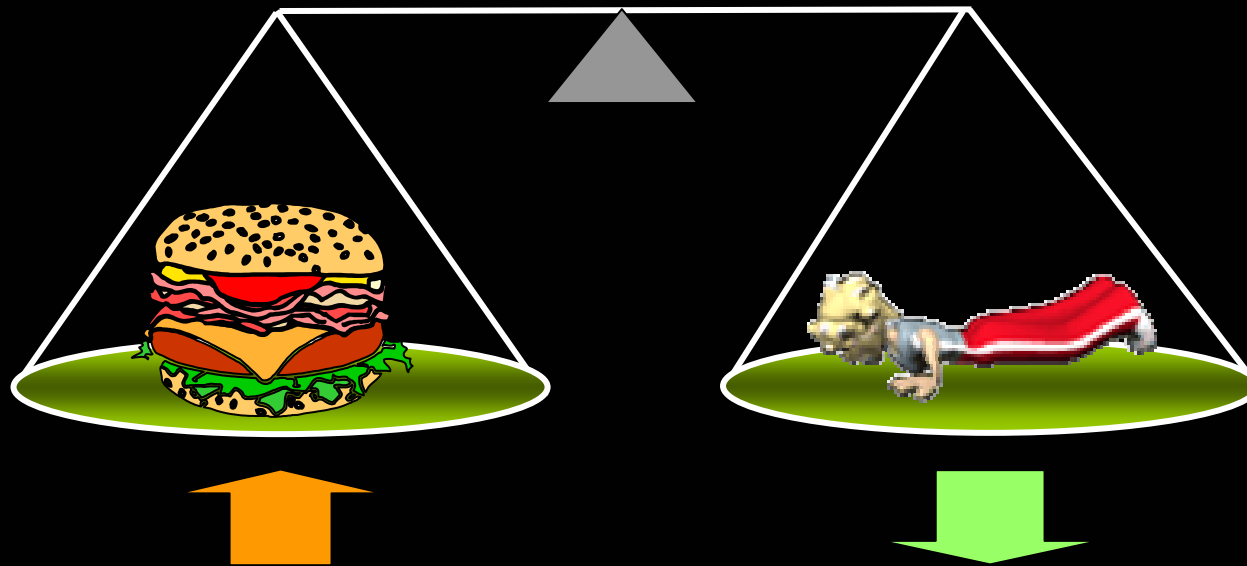
Maigre



Obèse



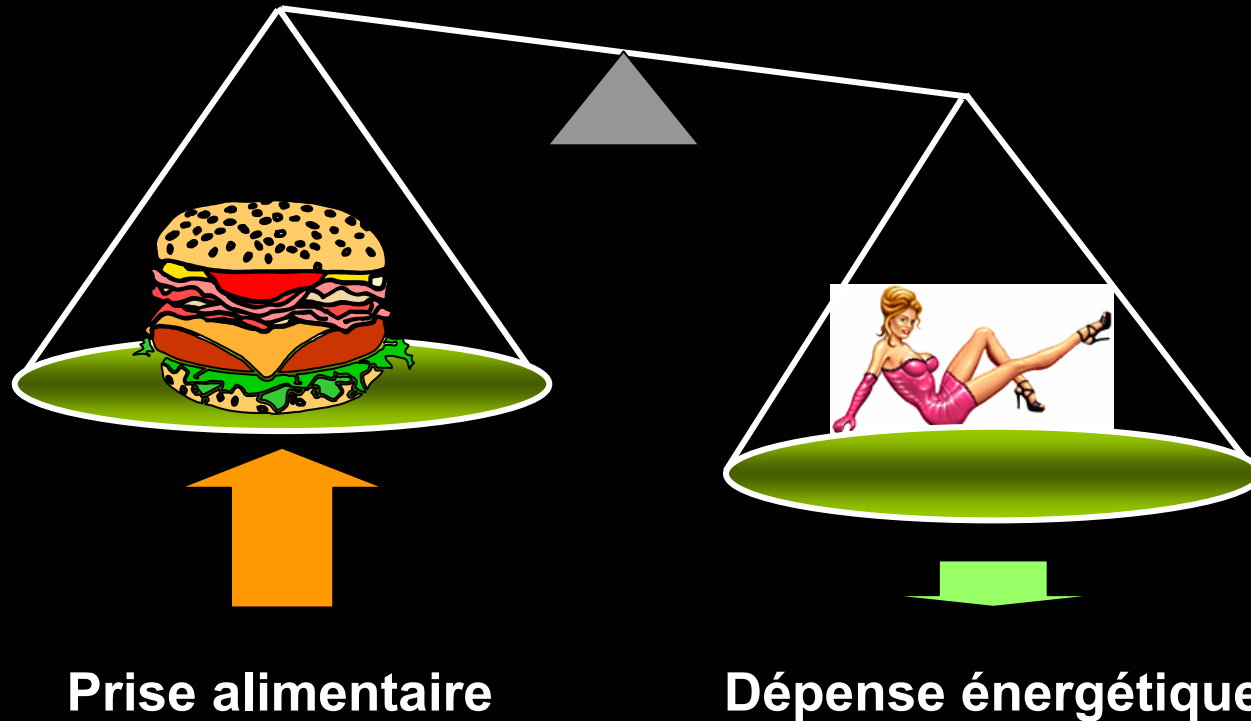
# BALANCE ÉNERGÉTIQUE ET OBÉSITÉ



Prise alimentaire

Dépense énergétique

# BALANCE ÉNERGÉTIQUE ET OBÉSITÉ

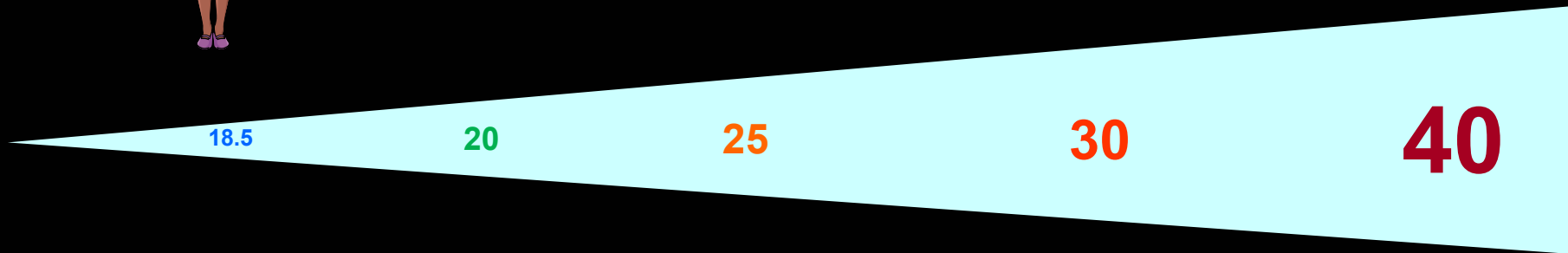


- ✦ Pathologie associée avec des désordres métaboliques :  
DT2, maladies cardiovasculaires
- ✦ Résultats d'interactions multiples génétiques, environnement

# OBÉSITÉ



BMI (indice de Quételet) : Poids (kg)/taille (mètre)<sup>2</sup>



maigre

« Normal »

surpoids

obèse

Obésité morbide

1.75 m:

56 kg

61 kg

76 kg

92 kg

122 kg

USA    BMI > 30    20 à 30 %  
      BMI > 25    50 à 60%

France    BMI > 30    10%  
          BMI > 25    30 à 40%

# BMI et DIABÈTE

BMI	normal	élevé	Très élevé
Insulinémie	OK	↗	↗ ↗
Glycémie	OK	OK	↗

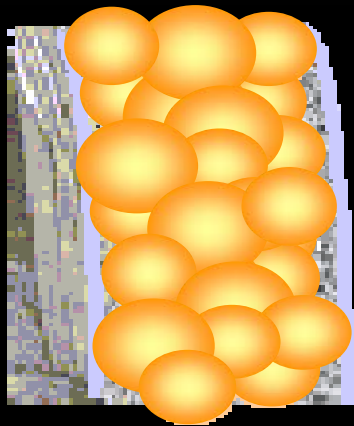


?

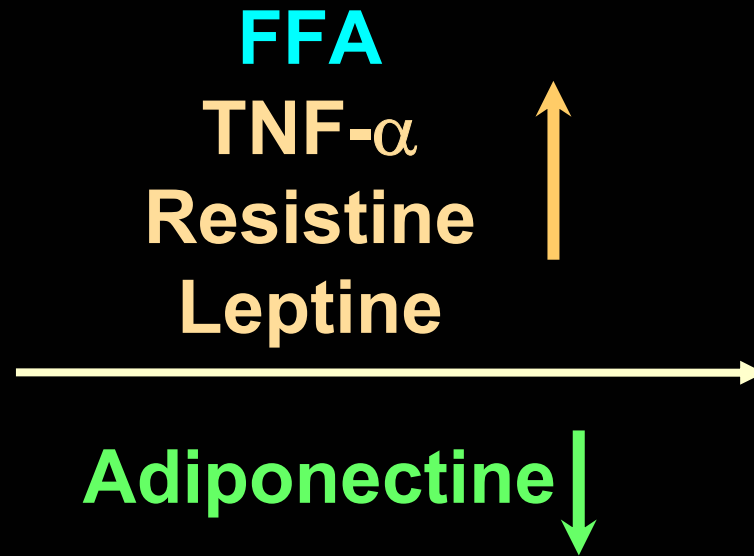


?

# ADIPOKINES



*Tissus  
adipeux*



*Tissus  
insulino-  
dépendant*

# ADIPOKINES

## TNF- $\alpha$

Surexprimé dans le tissu adipeux et le muscle de patients obèses

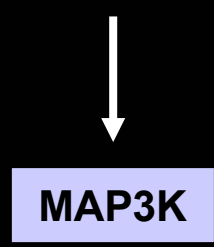
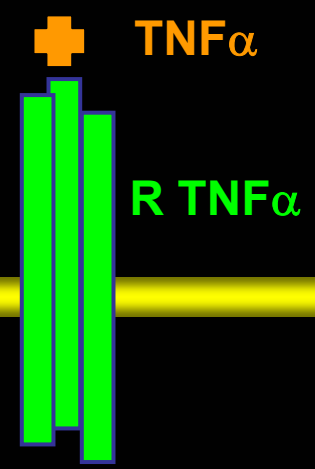
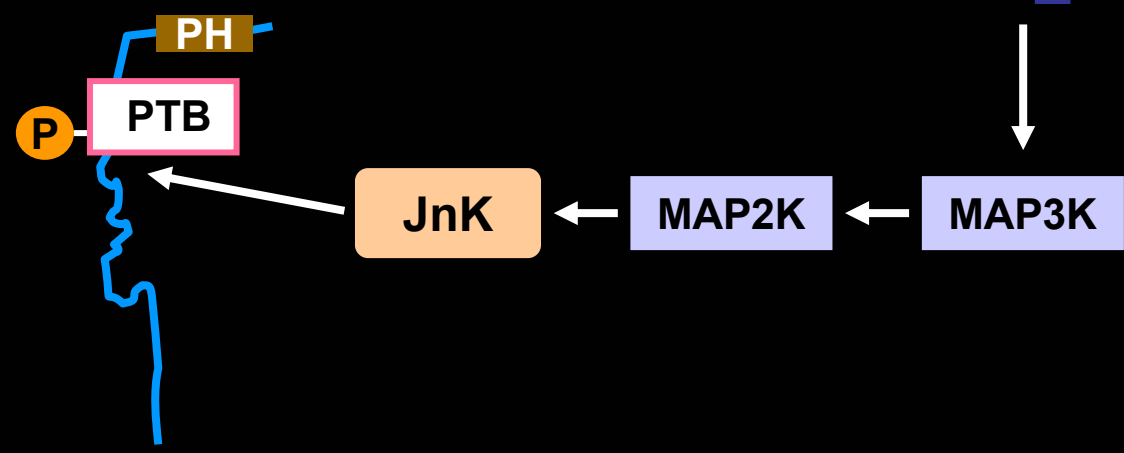
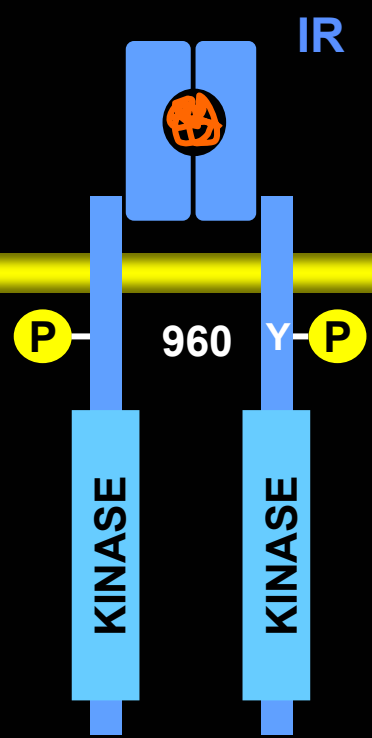
Diminue l'activité tyrosine kinase de IR dans des adipocytes en culture

Diminue la quantité de GLUT4 et d'IR

Neutralisation de TNF $\alpha$  chez souris obèses → augmente la sensibilité à l'insuline

Animaux invalidés pour TNF $\alpha$  ou récepteur du TNF $\alpha$  deviennent obèses mais plus sensibles à l'insuline

Pb: résultats de neutralisation chez l'homme décevants



# ADIPOKINES

## Résistine

- Molécule surexprimée lors de l'obésité
- Elle pourrait constituer **un des liens entre obésité et résistance à l'insuline**
- Administration de résistine à des souris → augmentation de la résistance à l'insuline
- **Sa neutralisation augmente la sensibilité à l'insuline**

**Résultats non reproductibles chez l'homme ??**

## Leptine

Hormone «de la satiété» produite par le tissu adipeux

Surexprimée lors de l'obésité

Inhibiteur (?) de l'effet de l'insuline

# ADIPOKINES

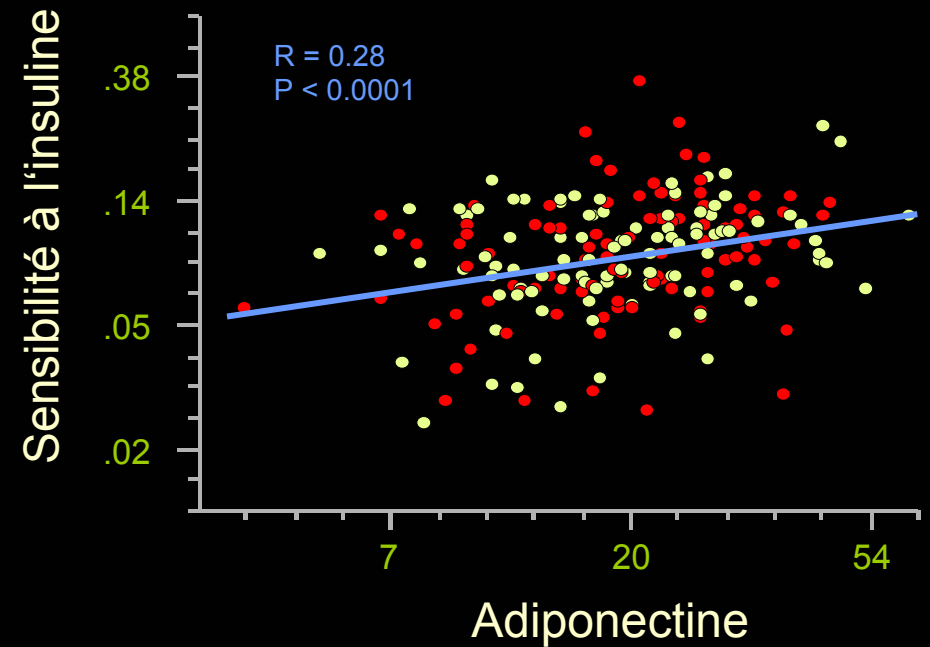
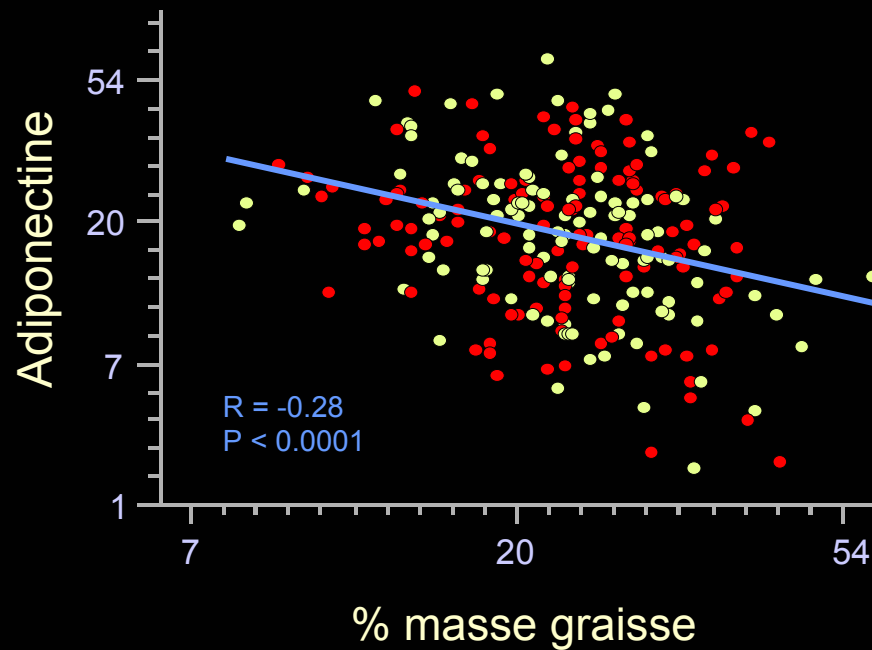
## AdipoQ/Acrp30/Adiponectine :

- Elle est produite par les **adipocytes de petite taille**
- Son **taux plasmatique est diminué lors de l'obésité et du DT2**
- Injection à animaux obèses :
  - ✓ **diminue l'obésité**
  - ✓ **augmente la sensibilité à l'insuline**
- Son effet sur la sensibilité à l'insuline :
  - ✓ **augmentation de l'oxydation des FFA**
  - ✓ **amélioration directe de la signalisation d'insuline**
  - ✓ **Inhibition de la néoglucogenèse**

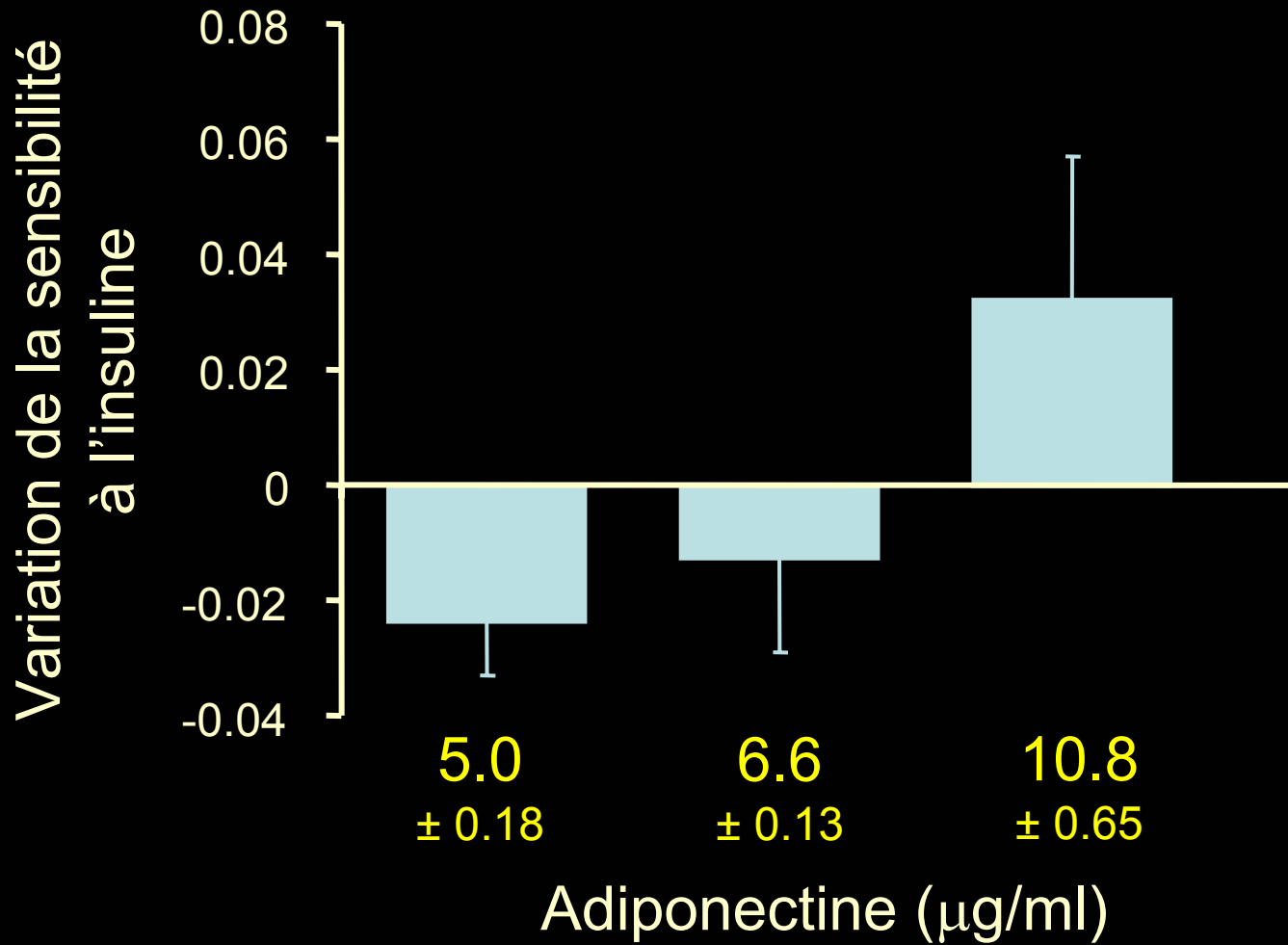
# ADIPONECTINE

## Stimulateur endogène de l'effet de l'insuline ?

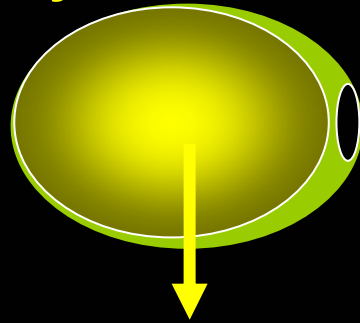
- Male (N = 120)
- Female (N = 128)



# ADIPONECTINE

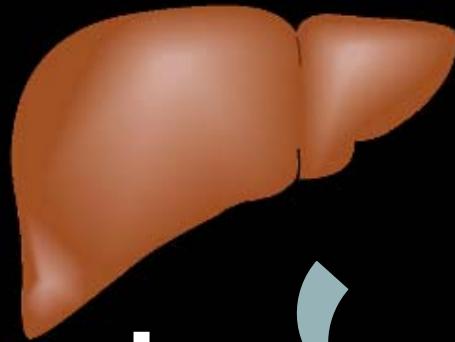


**Adipocyte**



**ADIPONECTINE**

**AG libres**



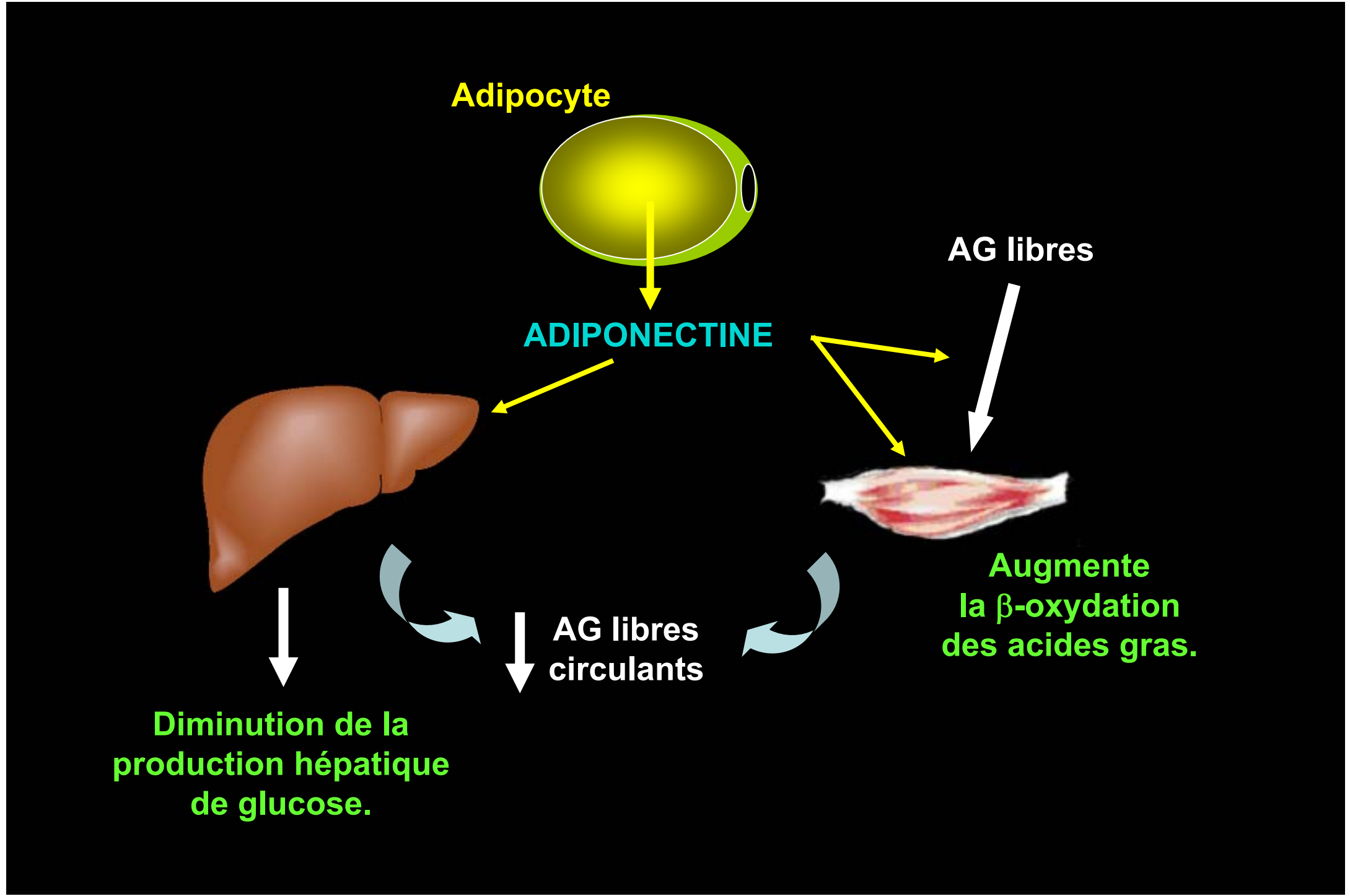
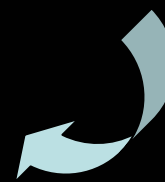
**Augmente  
la  $\beta$ -oxydation  
des acides gras.**



**Diminution de la  
production hépatique  
de glucose.**



**AG libres  
circulants**



## **Acides gras libres :**

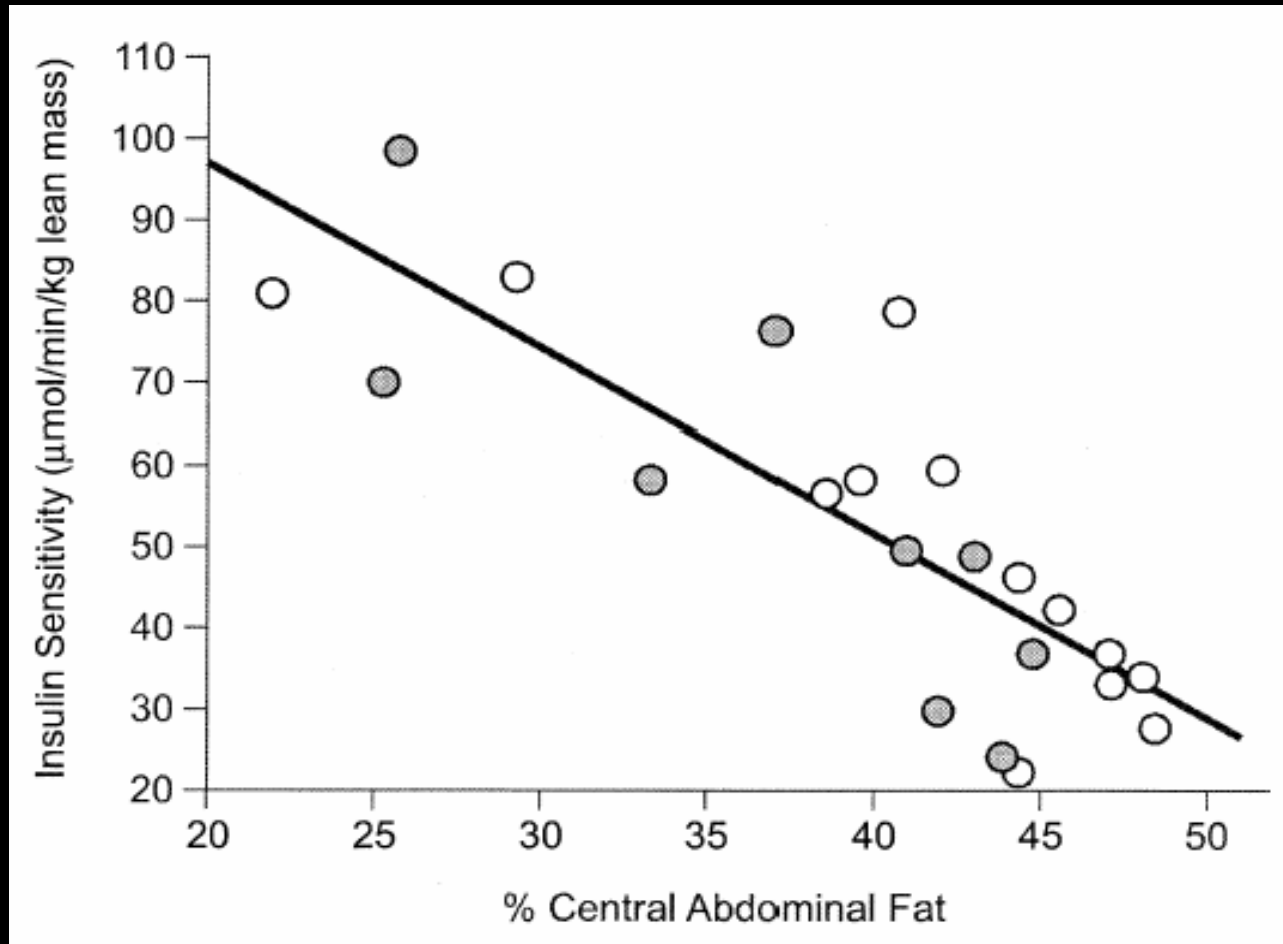
**Les acides gras sont augmentés lors de l'obésité.**

**Induisent une résistance à l'insuline**

**Diminuent l'utilisation du glucose par le muscle**

**Induisent une lipotoxicité des cellules bêta**

# Relation graisse viscérale et sensibilité à l'insuline



Adapted from Chrisholm D.

# LIPOTOXICITE

## ACIDES GRAS

### PANCREAS

⚡ ACTION DU GLUCOSE  
SUR SECRETION  
D'INSULINE



⚡ REPONSE  
SECRETOIRE  
AU GLUCOSE

### TISSUS PERIPHERIQUES

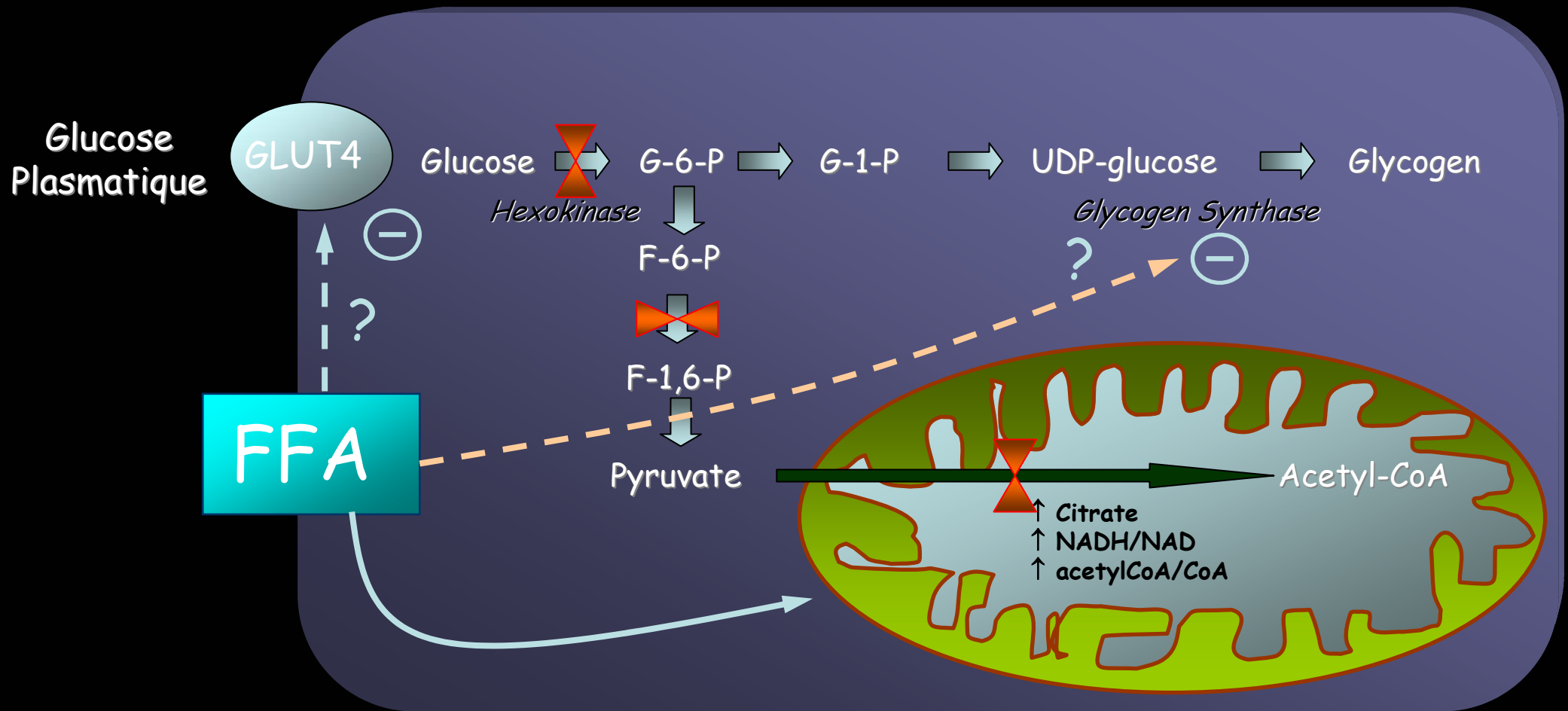
MUSCLE:

⚡ TRANSPORT GLUCOSE  
⚡ OXYDATION GLUCOSE



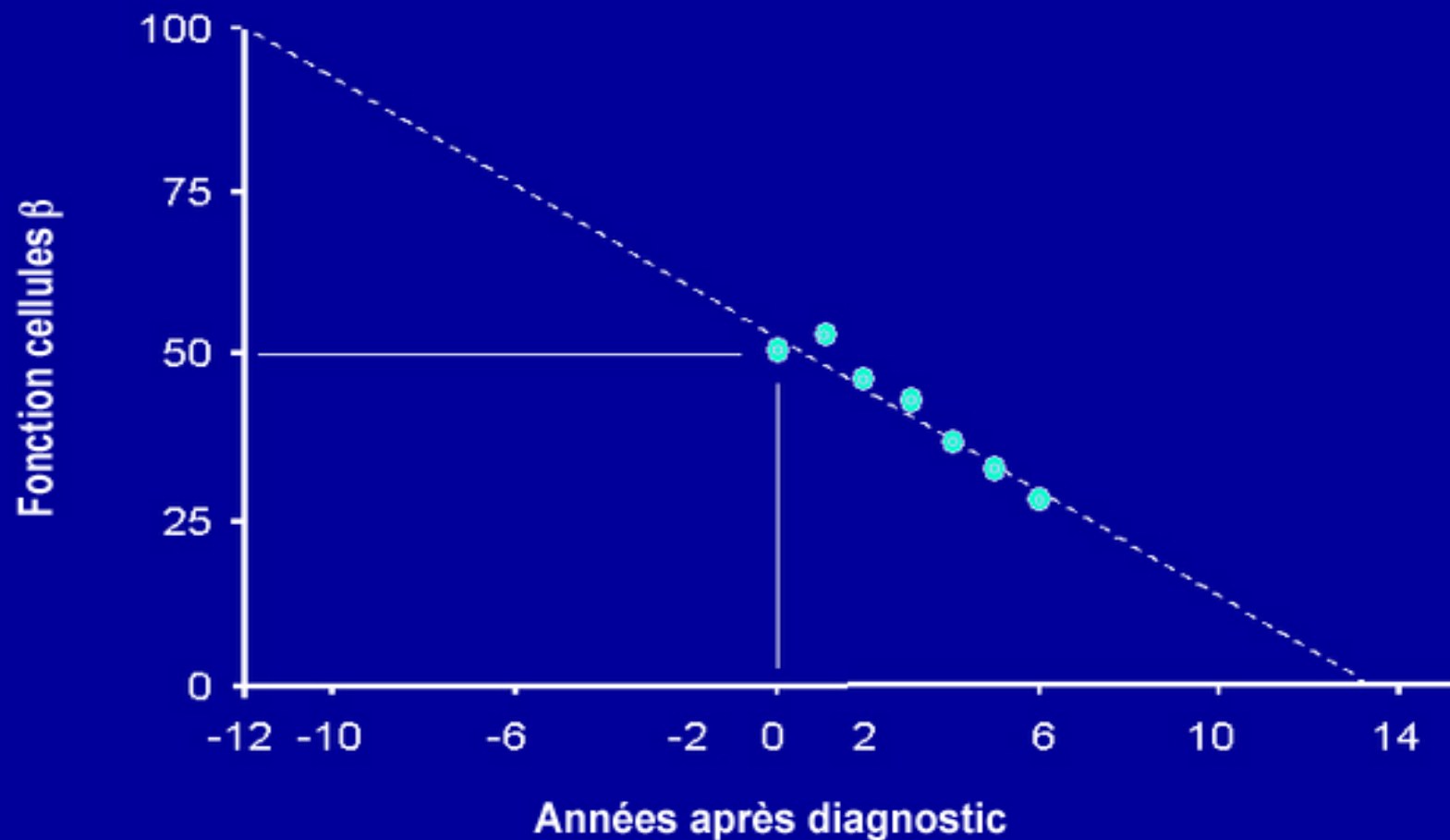
⚡ RESISTANCE A  
L'INSULINE

# Sites potentiels de l'action des FFA sur le transport du glucose insulino-dépendant (cellules musculaires)

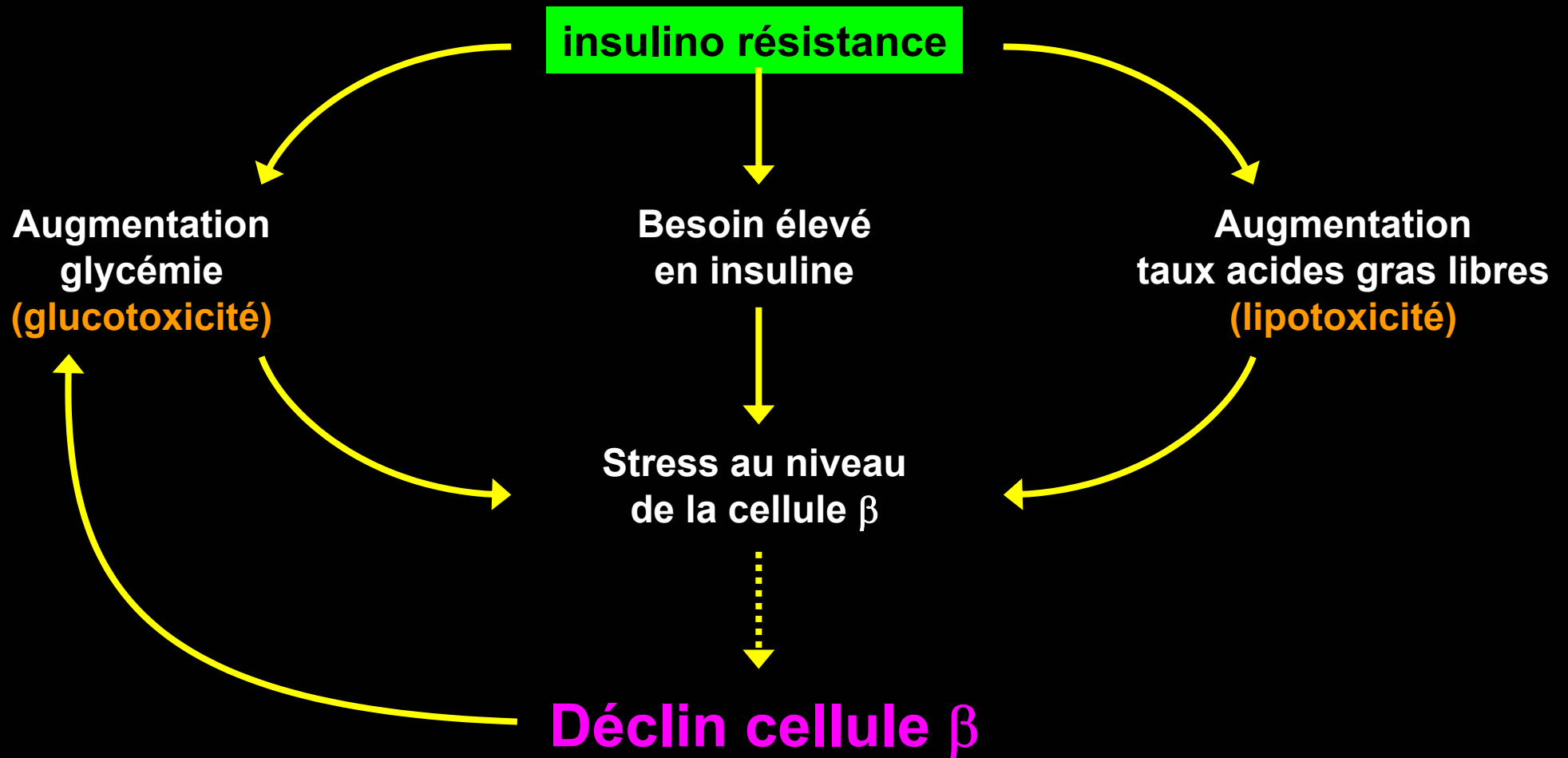


**Déficit fonctionnel de la cellule béta**

# Fonction de la cellule $\beta$ du pancréas dans le diabète de type 2



# LA RÉSISTANCE À L'INSULINE PEUT CONTRIBUER AU DÉCLIN DE LA FONCTION DE LA CELLULE $\beta$



## Modulation

## Signalisation insuline

Insuline

*Régulateurs*

*Elements de Signalisation*

Récepteur Insuline

Docking Proteins

Lipide/Sérine Kinases

*Phosphorylations*

*Facteurs de transcription (PPAR)*

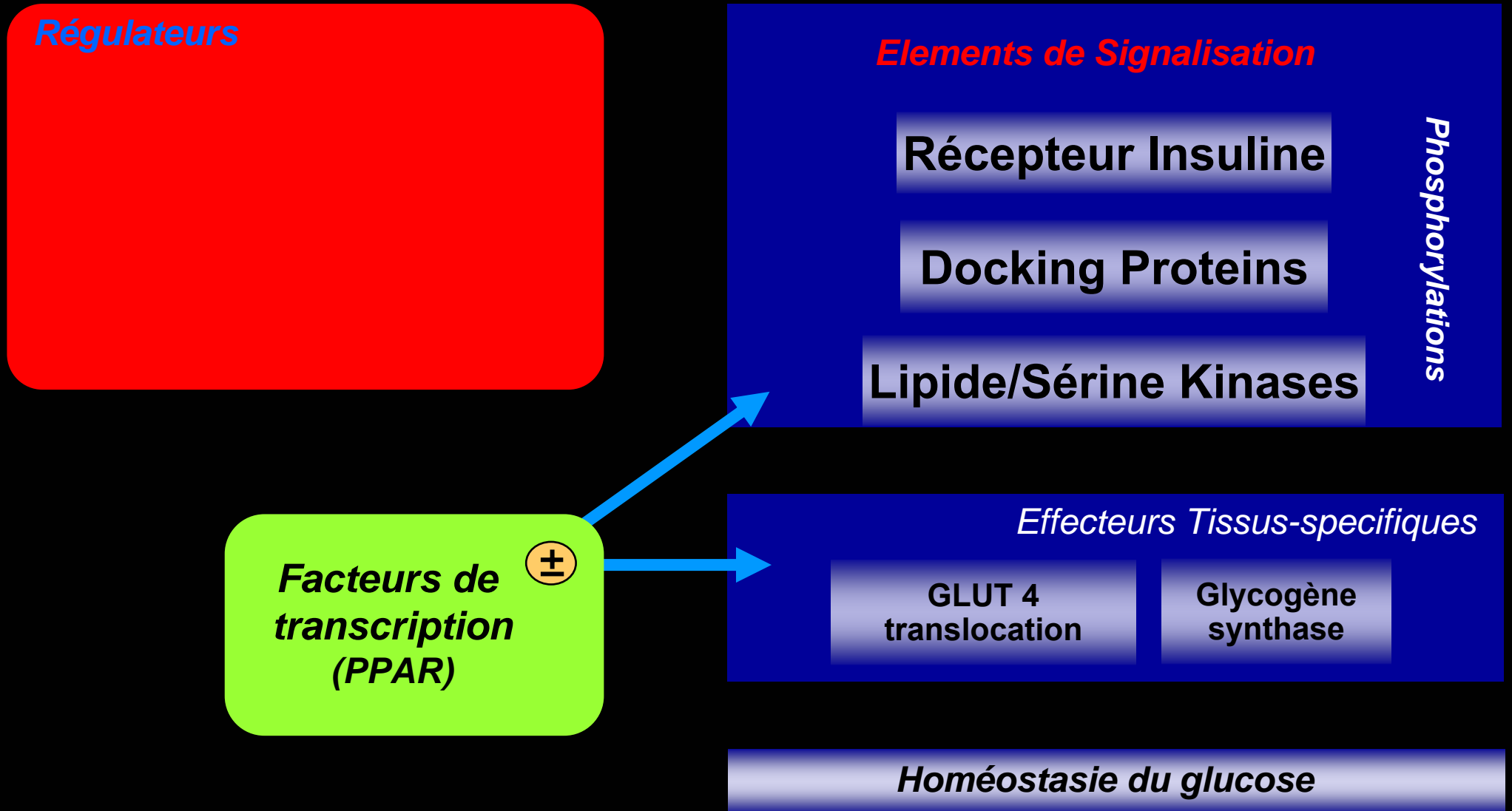


*Effecteurs Tissus-spezifiques*

GLUT 4  
translocation

Glycogène  
synthase

*Homéostasie du glucose*



# PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTORS

## Trois isoformes

**PPAR $\alpha$**  : Exprimé dans les tissus ayant un potentiel catabolique (cœur, reins) et dans le foie

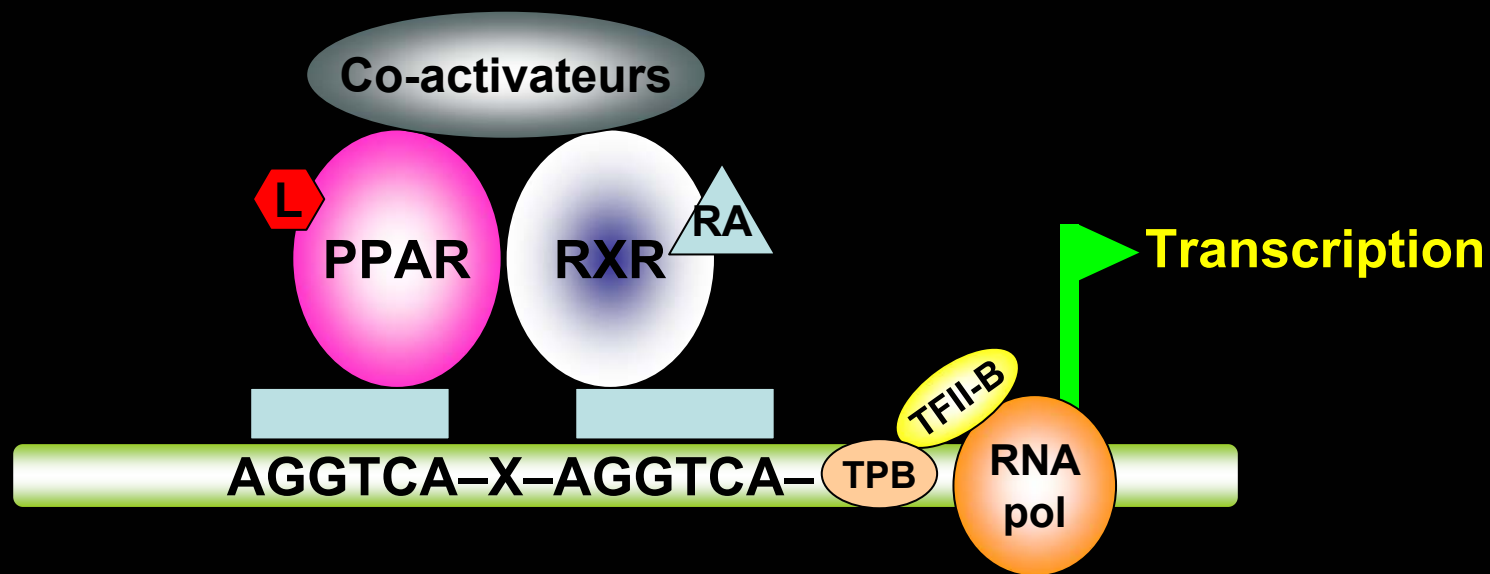
Augmente l'activité  $\beta$ -oxydation des AG

**PPAR $\gamma$** : Exprimé plus spécifiquement dans le tissu adipeux  
Impliqué dans la différenciation précoce des adipocytes  
Intervient dans le métabolisme lipidique (HMGCoA)

**PPAR $\beta$**  : Exprimé de façon ubiquiste  
Impliqué dans la différenciation tardive des adipocytes

# PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTORS

- Ces récepteurs sont des facteurs de transcription
- Leur activité est modulée par l'interaction avec un **ligand spécifique**
- Interviennent dans l'homéostasie lipidique et glucidique
- Interviennent dans le contrôle et la différenciation cellulaire



L = ligand; RA = 9-cis-retinoic acid.

# PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTORS

## Ligands des PPARs :

### PPAR $\alpha$ :

- Acides gras polyinsaturés et dérivés oxydés (métabolites de l'acide arachidonique ou eicosanoïdes)
- Fibrates (hypocholestérolémiants)

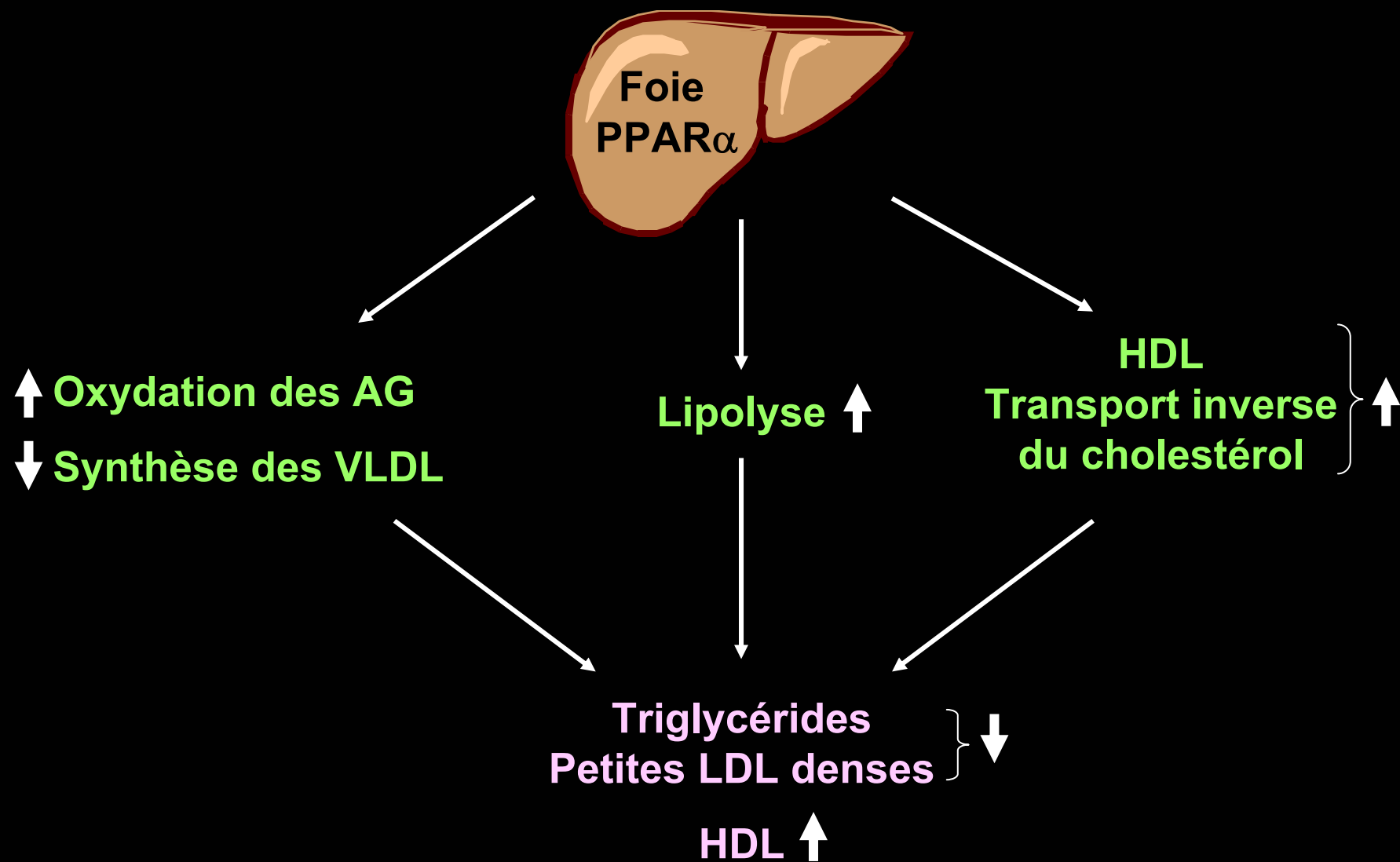
### PPAR $\beta/\delta$ :

- Acides gras polyinsaturés
- Prostaglandines

### PPAR $\gamma$ :

- Dérivés des acides gras (acide linoléique oxydé)
- Prostaglandines (15-désoxy $\Delta^{12,14}$ -prostaglandine J<sub>2</sub>)
- Glitazones (insulino-sensibilisants)

# ACTIONS DE PPAR $\alpha$



# ACTIONS DES PPAR $\beta/\delta$

