



Article professionnel

Article

2019

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

L'exposition des cellules bêta au fructose potentialise la sécrétion
d'insuline via une signalisation par l'ATP

Brun, Thierry; Bartley, Clarissa; Maechler, Pierre

How to cite

BRUN, Thierry, BARTLEY, Clarissa, MAECHLER, Pierre. L'exposition des cellules bêta au fructose potentialise la sécrétion d'insuline via une signalisation par l'ATP. In: Revue médicale suisse, 2019, vol. 15, n° 638, p. 390–392.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:116614>

L'exposition des cellules bêta au fructose potentialise la sécrétion d'insuline via une signalisation par l'ATP

Dr THIERRY BRUN^a, CLARISSA BARTLEY^a et Pr PIERRE MAECHLER^a

Rev Med Suisse 2019; 15: 390-2

Bien que la consommation du fructose soit associée à un stockage accru de graisses par l'action de l'insuline, le fructose seul n'induit pas la sécrétion de l'insuline par la cellule bêta-pancréatique, contrairement au glucose. Nous avons étudié les effets d'une exposition chronique au fructose sur la fonction des cellules bêta. Nos résultats révèlent que le fructose potentialise la sécrétion de l'insuline stimulée par le glucose en activant la voie de signalisation de l'adénosine triphosphate (ATP) extracellulaire. Cet effet est médié par l'activation des récepteurs purinergiques P2Y1 et est associé à la libération d'ATP cellulaire par les canaux pannexines-1. En conséquence, l'interaction entre les canaux pannexines et les récepteurs purinergiques via l'ATP extracellulaire représente une nouvelle cible cellulaire, offrant de potentielles implications thérapeutiques.

Exposure of beta-cells to chronic fructose potentiates glucose-stimulated insulin secretion through ATP signaling

While the use of fructose as a sweetener and its consumption are associated with increased fat storage prompted by the action of insulin, fructose alone does not acutely stimulate insulin exocytosis from the pancreatic beta-cell, as opposed to the chief secretagogue glucose. We investigated the effects of chronic exposure to fructose on beta-cell function. Our results reveal that chronic fructose induces extracellular ATP signaling in the beta-cell, resulting in the potentiation of glucose-stimulated insulin secretion. This effect is mediated by the activation of the purinergic P2Y1 receptors and is associated with the release of cellular ATP through pannexin-1 channels. Consequently, the interplay between pannexin channels and purinergic receptors, through ATP signaling, represents a novel cellular target with potential therapeutic implications.

INTRODUCTION

Vers la fin des années 1970, le monosaccharide fructose a été introduit dans les aliments transformés en tant qu'édulcorant et exhausteur de goût sous forme de sirop de maïs à haute teneur en fructose. Ces dernières décennies ont été aussi marquées par un changement radical des habitudes alimentaires, avec une consommation plus importante d'aliments

transformés à haute teneur en énergie, tels que les sodas et les mets surchargés en sucres raffinés, notamment en fructose.¹ Le fructose est un glucide d'origine végétale, non synthétisé de façon endogène chez les mammifères. Par conséquent, le fructose présent dans la circulation sanguine provient uniquement de l'apport alimentaire, soit exogène. Alors que les évidences s'accumulent sur un possible lien de causalité entre l'abondance du fructose alimentaire et certains dysfonctionnements métaboliques,^{2,3} tels que la stéatose hépatique et l'obésité, les mécanismes cellulaires associés restent obscurs. Curieusement, les effets d'une exposition chronique au fructose sur la fonction des cellules bêta-pancréatiques ont été peu étudiés à ce jour. L'homéostasie énergétique est maintenue grâce à l'action de l'insuline sur les tissus cibles, comme les muscles squelettiques et le tissu adipeux, favorisant l'absorption du glucose et le stockage des graisses. La cellule bêta fonctionne comme un senseur nutritionnel qui couple le niveau de glucose plasmatique à la sécrétion d'insuline.⁴ Une sécrétion pléthorique d'insuline, hormone anabolique par excellence, favorise la lipogenèse et le développement de l'obésité généralement accompagnée d'une résistance à l'insuline. A ces événements s'associent des modifications de la réponse des cellules bêta, allant de l'hypersécrétion associée à la résistance à l'insuline à une potentielle perte de la masse fonctionnelle, conduisant alors au diabète.^{4,5}

GLUCOSE ET FRUCTOSE, DEUX SUCRES INÉGAUX FACE À LA SÉCRÉTION D'INSULINE

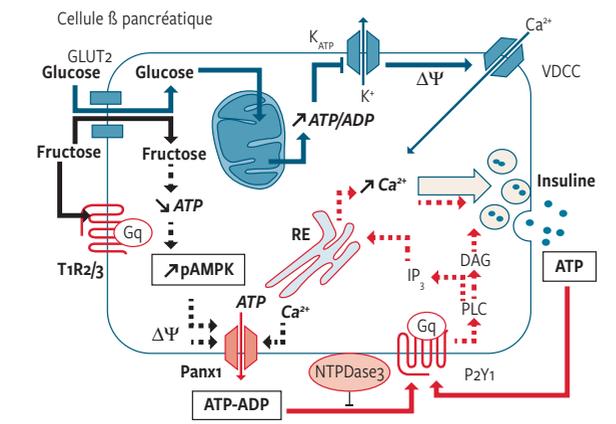
Le glucose est le principal stimulus de la sécrétion d'insuline. Ce glucide pénètre dans la cellule bêta par le transporteur spécifique GLUT2 et la glycolyse qui s'ensuit produit du pyruvate qui, à son tour, active le métabolisme mitochondrial menant à la génération d'adénosine triphosphate (ATP). Ce dernier induit la fermeture des canaux potassiques, favorisant ainsi l'ouverture des canaux calciques en réponse à la dépolarisation de la membrane de la cellule. L'augmentation de la concentration cytosolique en Ca²⁺ qui en résulte déclenche alors l'exocytose d'insuline, mais aussi d'ATP présent dans les granules de sécrétion (**figure 1**).⁴ Bien que le glucose soit le principal élément nutritif déclenchant la libération d'insuline, d'autres nutriments, tels que les acides gras, agissent en synergie avec le glucose pour potentialiser la sécrétion d'insuline. Le fructose n'est pas considéré comme un nutriment stimulant la sécrétion d'insuline. En effet, les cellules bêta

^a Département de physiologie cellulaire et métabolisme et Centre facultaire du diabète, Université de Genève, CMU, 1211 Genève 4
thierry.brun@unige.ch | clarissa.bartley@unige.ch | pierre.maechler@unige.ch

FIG 1

L'exposition chronique au fructose potentialise la sécrétion d'insuline

L'exposition chronique des cellules bêta au fructose potentialise la sécrétion d'insuline stimulée par une concentration de glucose sous-optimale. L'exposition au fructose réduit les taux d'ATP intracellulaire et induit l'activation de l'AMPK, sans affecter la respiration mitochondriale. L'exposition au fructose active les canaux Panx1 (effecteurs supposés représentés par des flèches en pointillés noirs), conduisant à une libération accrue d'ATP cellulaire et à une activation autocrine ou paracrine des récepteurs purinergiques P2Y1 sur la membrane plasmique. Cette cascade d'événements conduit à l'augmentation de la réponse sécrétoire. Il est à noter que les cellules bêta libèrent également de l'ATP par exocytose des granules d'insuline lors d'une stimulation par le glucose.



n'expriment pas le transporteur de fructose GLUT5 sur leur membrane plasmique, entravant l'entrée de ce glucide. En conséquence, une exposition aiguë au fructose seul induit une réponse sécrétoire négligeable. Bien que la cellule bêta n'exprime pas le transporteur GLUT5, une certaine entrée du fructose peut être médiée par GLUT2.³ Il a été rapporté qu'elle peut, dans une certaine mesure, métaboliser le fructose, cependant bien moins efficacement que le glucose. De même, une concentration supraphysiologique de fructose (10 mM) ajoutée à une concentration stimulatrice de glucose (10 mM) potentialise la sécrétion d'insuline par les îlots pancréatiques de rats, malgré une baisse de l'ATP intracellulaire.⁶ Le métabolisme du fructose intracellulaire pourrait donc participer à une voie futile consommant de l'ATP, contribuant ainsi à la diminution observée de l'ATP cytosolique et à l'activation associée de l'«AMP-activated protein kinase» (AMPK) en réponse au fructose.

LE FRUCTOSE OUVRE LA VOIE À LA SIGNALISATION PAR L'ATP EXTRACELLULAIRE

La présence de composants additionnels récemment identifiés sur la membrane des cellules bêta met en lumière l'hypothèse de récepteurs régulateurs. Celle-ci suggère la participation de ligands spécifiques, tels que des métabolites (fructose, glutamate, acides gras) ou des nucléotides (ATP, ADP, adénosine), en tant que facteurs modulant la sécrétion d'insuline.⁷ Le fructose, quant à lui, peut se lier aux récepteurs du goût sucré T1R2/3 exprimés non seulement dans les papilles gustatives de la langue (ou bourgeons du goût) mais également dans les cellules bêta.⁸ Le fructose extracellulaire active une signalisation médiée par des récepteurs du goût sucré en mobilisant le Ca²⁺ intracellulaire du réticulum endoplasmique (RE) par le biais de la phospholipase C (PLC). S'ensuivent une dépolarisation de la membrane cellulaire et une potentialisation de la sécrétion

d'insuline. Bien que ces études aient révélé la présence des récepteurs T1R2/3 dans les cellules bêta-murines et humaines,⁸ les mécanismes sous-jacents à la potentialisation de la sécrétion d'insuline induite par le fructose demeurent obscurs.⁷ En ce qui concerne les nucléotides, les cellules gustatives présentes sur la langue libèrent de l'ATP lors de l'activation de leurs récepteurs T1R2/3.⁹ Un tel mécanisme repose d'une part sur l'activation des canaux pannexines (Panx) pour la libération d'ATP et, d'autre part, sur la présence de récepteurs purinergiques impliquant la voie de signalisation de l'ATP extracellulaire. L'ouverture des canaux Panx1 peut être induite par phosphorylation, par dépolarisation membranaire, ainsi que par l'activation des récepteurs purinergiques et l'élévation du Ca²⁺ cytosolique; alors que leur fermeture peut être réalisée par certains médicaments, telle la méfloquine.¹⁰ Des récepteurs purinergiques de types P2Y et P2X se trouvent dans les cellules bêta-pancréatiques.¹¹⁻¹³ Les récentes études scientifiques suggèrent que la voie de signalisation des récepteurs P2Y augmente l'inositol trisphosphate (IP₃), stimule les niveaux de Ca²⁺ cytosolique de façon transitoire et contrôle la sécrétion d'insuline (figure 1). Récemment, le canal Panx1 et le récepteur P2X7 ont été impliqués dans la régulation autocrine induite par le glucose dans la lignée cellulaire INS-1E et les îlots de rat.¹³ Il est bien documenté que les cellules bêta libèrent de l'ATP lors de l'exocytose de granules sécrétoires d'insuline lors d'une stimulation par le glucose. De l'ATP est également relâchée au niveau des terminaisons nerveuses. La voie de signalisation de l'ATP extracellulaire peut donc activer les récepteurs P2Y et P2X, sensibles à l'ATP et à l'ADP, situés sur la membrane plasmique, modulant ainsi les concentrations intracellulaires de Ca²⁺ dans les îlots de souris et humains.¹¹⁻¹³ L'ATP extracellulaire peut aussi être dégradée par l'ectonucléotidase NTPDase3, une enzyme abondante dans les cellules bêta-murines et humaines et liée à la membrane plasmique. Ainsi, son activité module négativement la sécrétion d'insuline en contrôlant la concentration de ligands des récepteurs purinergiques (figure 1).¹⁴ Par conséquent, l'ATP extracellulaire et les canaux Panx sont des composants clés dans la régulation des récepteurs purinergiques dans des conditions physiologiques et physiopathologiques.

L'EXPOSITION CHRONIQUE AU FRUCTOSE MODIFIE LA RÉPONSE SÉCRÉTOIRE DE LA CELLULE BÊTA

En accord avec la littérature scientifique existante, nous avons observé que lors d'une exposition aiguë le fructose seul n'active pas le métabolisme mitochondrial des cellules bêta, ni ne stimule la sécrétion d'insuline en présence de concentrations basales de glucose. Des études récentes ont démontré que le fructose se lie aux récepteurs du goût sucré T1R2/T1R3 exprimés dans les cellules bêta.⁸ Cependant, nos données indiquent que les niveaux d'ARNm de *T1r2/T1r3* sont extrêmement bas dans les cellules bêta de la lignée cellulaire INS-1E et leurs rôles présumés demeurent incertains.¹⁵ L'absence d'effet d'une exposition aiguë au fructose ou à de l'aspartame sur la sécrétion d'insuline induite par le glucose plaide aussi contre un mécanisme d'action du fructose qui passerait par l'intermédiaire des récepteurs du goût sucré dans les cellules bêta. Afin d'étudier les effets du fructose de manière chronique sur la voie de signalisation des cellules bêta-pancréatiques, nous avons traité pendant 4 jours des cellules bêta INS-1E ainsi que

des îlots murins et humains avec du fructose (5,5 mM) avant d'évaluer leur réponse au glucose.¹⁵ Ces données récentes sont modélisées dans la **figure 1**. En bref, l'exposition chronique au fructose potentialise la sécrétion d'insuline stimulée par une concentration de glucose intermédiaire physiologique (8,3 mM). On observe une diminution du niveau d'ATP intracellulaire et une activation de la phosphorylation de l'AMPK, sans changement du métabolisme mitochondrial. La baisse d'ATP intracellulaire, suite à l'exposition chronique au fructose, s'accompagne d'une augmentation du niveau extracellulaire d'ATP, relâchée par les cellules sous stimulation au glucose. Cet ATP extracellulaire pourrait donc activer les récepteurs purinergiques P2Y présents sur la membrane plasmique. Nos résultats démontrent l'expression et la localisation des canaux Panx1 et des récepteurs P2Y1 dans les cellules bêta INS-1E ainsi que dans les îlots murins et humains. La présence d'un inhibiteur de l'ectonucléotidase NTPDase3 ou d'un agoniste de P2Y1 potentialise la sécrétion d'insuline, imitant ainsi un traitement chronique au fructose. Inversement, un inhibiteur de Panx1 et un antagoniste de P2Y1 suppriment l'augmentation de la réponse sécrétoire induite par le fructose chronique. De plus, la clairance de l'ATP et de l'ADP extracellulaires par l'apyrase annule la potentialisation de la sécrétion d'insuline induite par le fructose, là encore à la fois dans les cellules bêta INS-1E et dans les îlots humains.¹⁵ Bien que la concentration en ATP à l'extérieur de la cellule bêta puisse être plus faible *in vivo* avec une clairance continue par le flux sanguin, nos résultats révèlent que l'ATP extracellulaire représente une voie autocrine ou paracrine impliquée dans la fonction des cellules bêta-pancréatiques.

DISCUSSION

Les données scientifiques actuelles, obtenues *in vitro* sur des îlots en culture, démontrent que l'exposition chronique au fructose augmente la sécrétion d'insuline et révèlent un nouvel aspect de la transduction de signaux dans les cellules bêta. Nos récents travaux introduisent dans ce modèle la signalisation par l'ATP extracellulaire médiée par le canal Panx1 et le récepteur P2Y1; signalisation associée à une diminution des taux intracellulaires d'ATP et à l'activation de l'AMPK (**figure 1**). Dans la cellule bêta, la contribution du canal Panx1 induite par le fructose est apparemment due à une activité (ouverture) accrue puisqu'aucun changement d'expression n'a été observé, tant aux niveaux de l'ARNm que de la protéine. De futures

études devraient clarifier les facteurs régulant l'activité de ce canal dans les cellules bêta; comme son état de phosphorylation, la dépolarisation de la membrane et la voie du Ca²⁺ ou encore de la protéine kinase C (PKC). Conformément à ce modèle, les cellules bêta exposées de manière chronique au fructose ont montré une potentialisation de la libération d'insuline en réponse à des concentrations de glucose correspondant à la plage postprandiale. Précisément, l'effet de l'exposition chronique du fructose a été mis en évidence aux concentrations physiologiques de glucose comprises entre 8,3 et 11,1 mM, un effet qui disparaît aux concentrations de glucose supérieures (15-20 mM) habituellement utilisées *in vitro* pour obtenir une réponse sécrétoire optimale.

CONCLUSION

L'exposition chronique des cellules bêta-pancréatiques au fructose potentialise la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose en activant la voie de signalisation de l'ATP extracellulaire. Cet effet est médié par l'activation des récepteurs P2Y1 et est associé à la libération d'ATP cellulaire par les canaux Panx1. En conséquence, l'interaction entre les canaux Panx et les récepteurs purinergiques via l'ATP extracellulaire représente une nouvelle cible cellulaire ayant de potentielles implications thérapeutiques.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le fructose est apparu massivement dans les boissons et mets industriels dans les années 1970, précédant l'augmentation de l'incidence d'obésité
- Les effets chroniques du fructose sur le foie sont bien décrits et se caractérisent par la formation de graisses
- De nouvelles données montrent les effets chroniques du fructose sur la cellule bêta-pancréatique qui potentialise la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose en activant la voie de signalisation de l'adénosine triphosphate extracellulaire
- L'excès de fructose serait susceptible de participer au développement de l'obésité de manière synergique par les effets combinés de synthèse de graisses hépatiques et de leur stockage périphérique favorisé par une libération exagérée d'insuline

1 * Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009;119:1322-34.

2 * Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2007;86:899-906.

3 ** Tappy L, Le KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev* 2010;90:23-46.

4 Supale S, Li N, Brun T, Maechler P. Mitochondrial dysfunction in pancreatic beta cells. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23:477-87.

5 Kasuga M. Insulin resistance and pancreatic beta cell failure. *J Clin Invest* 2006;116:1756-60.

6 Giroix MH, Agascioglou E, Oguzhan B, et al. Opposite effects of D-fructose on total versus cytosolic ATP/ADP ratio in pancreatic islet cells. *Biochim Biophys Acta* 2006;1757:773-80.

7 Malaise WJ. Insulin release: the receptor hypothesis. *Diabetologia* 2014;57:1287-90.

8 Kyriazis GA, Soundarapandian MM, Tyrberg B. Sweet taste receptor signaling in beta cells mediates fructose-induced potentiation of glucose-stimulated insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:E524-32.

9 Huang YA, Roper SD. Intracellular Ca(2+) and TRPM5-mediated membrane

dépolarization produce ATP secretion from taste receptor cells. *J Physiol* 2010;588:2343-50.

10 Cigliola V, Allagnat F, Berchtold LA, et al. Role of connexins and pannexins in the pancreas. *Pancreas* 2015;44:1234-44.

11 Jacques-Silva MC, Correa-Medina M, Cabrera O, et al. ATP-gated P2X3 receptors constitute a positive autocrine signal for insulin release in the human pancreatic beta cell. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:6465-70.

12 Khan S, Yan-Do R, Duong E, et al. Autocrine activation of P2Y1 receptors couples Ca (2+) influx to Ca (2+) release in human pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2014;57:2535-45.

13 Tozzi M, Larsen AT, Lange SC, et al. The P2X7 receptor and pannexin-1 are

involved in glucose-induced autocrine regulation in beta-cells. *Sci Rep* 2018;8:8926.

14 Syed SK, Kauffman AL, Beavers LS, et al. Ectonucléotidase NTPDase3 is abundant in pancreatic beta-cells and regulates glucose-induced insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;305:E1319-26.

15 Brun T, Bartley C, Oberhauser L, et al. Chronic fructose potentiates insulin secretion from beta cells through intra and extracellular ATP signaling mediated respectively by AMPK and P2Y receptors. *Diabetologia* 2017;60(Suppl.1):P-406.

* à lire

** à lire absolument