

ASPECT INTEGRE DU METABOLISME

Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNS

METABOLISME = ANABOLISME + CATABOLISME

Composés nutritifs
énergétiques :

- Polysaccharides
- Lipides
- Protéines

Macromolécules
cellulaires:

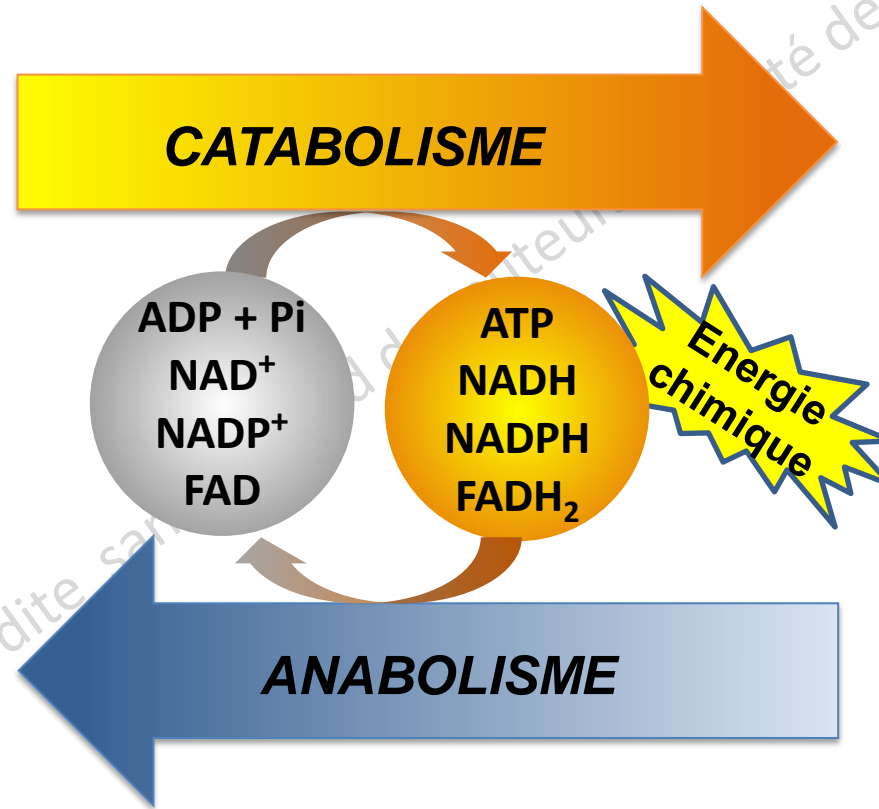
- Protéines
- Polysaccharides
- Lipides
- Ac nucléiques

Composés simples :

H_2O
 CO_2
 NH_3

Précurseurs
métaboliques:

- Acides aminés
- Nucléotides
- Sucres
- Acides gras
- Glycérol



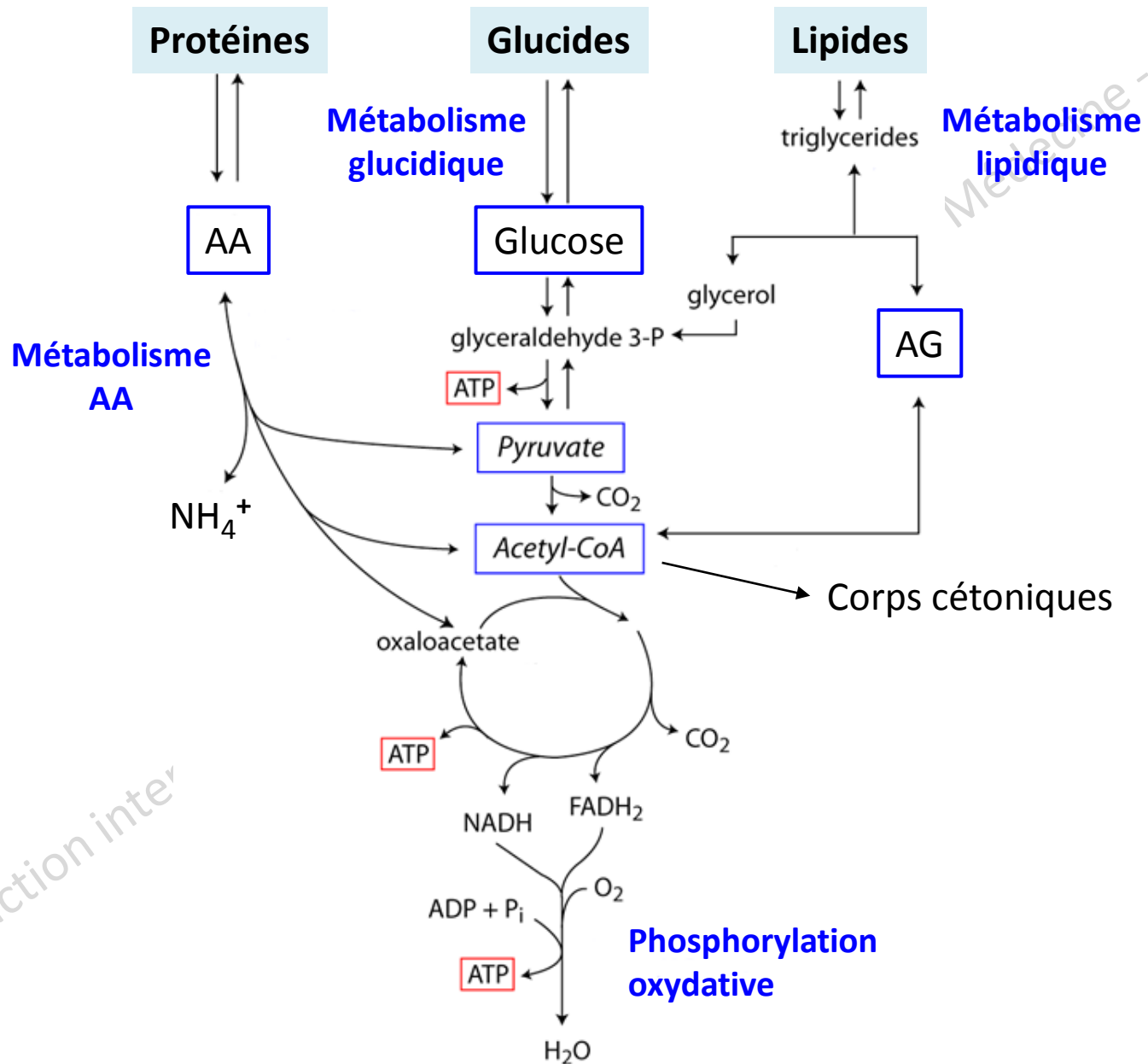
Métabolisme intégré

Homéostasie métabolique : état physiologique où les concentrations des métabolites sont maintenues constantes par des mécanismes de régulation agissant sur des tissus de l'organisme

Le foie : organe central de régulation de l'homéostasie des métabolites dans le corps humain

Le tissu adipeux : fonction de stockage d'énergie sous forme de TG, **plus organe endocrine** essentiel dans le contrôle de l'homéostasie des acides gras

Adaptation métabolique au jeûne → augmentation de la néoglucogenèse + switch glucose vers AG comme source d'énergie



Reproduction interdite

Médecine - UNS

CONCEPTS GENERAUX

Les voies de biosynthèse (**anabolisme**) et de dégradation (**catabolisme**) sont presque toujours distinctes

L'ATP

Source universelle d'énergie

Il est généré par l'oxydation de substrats métaboliques au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale

Le $\text{NADP}^+ / \text{NADPH} + \text{H}^+$

Cofacteur essentiel des réactions anaboliques (biosynthèses d'acides gras, du cholestérol) / Il intervient dans des réactions de réduction de substrats

Le $\text{NAD}^+ / \text{NADH} + \text{H}^+$

Cofacteur essentiel des réactions cataboliques (dégradations)

Il intervient dans des réactions d'oxydation de substrat

Anabolisme et **catabolisme** ont souvent des localisations cellulaires différentes

RÉSERVES ÉNERGÉTIQUES

- **Glucides = Glycogène**

- 2/3 musculaire (usage spécifique à la cellule),
 - 1/3 hépatique (usage général, maintien normoglycémie)
- épuisé en 48 h de jeûne ou 30 min d'exercice

- **Lipides = TG du Tissu adipeux**

- 1g = 9 kcal

- Environnement non aqueux (hydrophobes), faible densité
 - plus difficile à mobiliser (effort > 30 min, jeûne prolongé)

- **Protéines musculaires**

- 1g = 4 kcal

- 2/3 de poids en eau

- Conditions physiologiques, non impliquées dans métabolisme énergétique ;
 - autres fonctions (enzymes, structure...)

LES MOLÉCULES ÉNERGÉTIQUES

Les **glucides et leurs métabolites** circulent sous 4 formes

Glucose provient :

- Alimentation
- **Glycogénolyse** (dégradation glycogène, structure de réserve)
- **Néogluconèse** hépatique (synthèse *de novo*)

Lactate provient :

- Métabolisme anaérobie du **glycogène** dans le **muscle**
- Catabolisme du glucose dans les érythrocytes (**globules rouges**)
 - ▶ Il est **converti en glucose** dans le **foie** et le **rein**
 - ▶ Il est oxydé dans le **rein** et le **cœur**

Glycérol :

Libéré à partir des **triglycérides** (TG) au niveau des **adipocytes**

➔ **substrat de la néogluconèse** ou de la synthèse des TG dans le **foie**

LES MOLÉCULES ÉNERGÉTIQUES

Les **lipides** : circulent sous 3 formes

Acides gras (AG et ou AGNE) :

Molécules hydrophobes, elles circulent liées à l'albumine

Corps cétoniques (CC) :

Formés par le **foie** à partir des **AG** lors d'un jeûne prolongé

Peuvent être oxydés au niveau du cerveau, du rein et du muscle

Triglycérides (TG) sont transportés :

Les **chylomicrons** formés dans l'intestin en période post prandiale

Les lipoprotéines (**VLDL**) produites au niveau du foie

CONCEPTS GENERAUX

Biosynthèse des acides gras

Biosynthèse du cholestérol

Glycolyse

Voie des pentoses

Néoglucogénèse

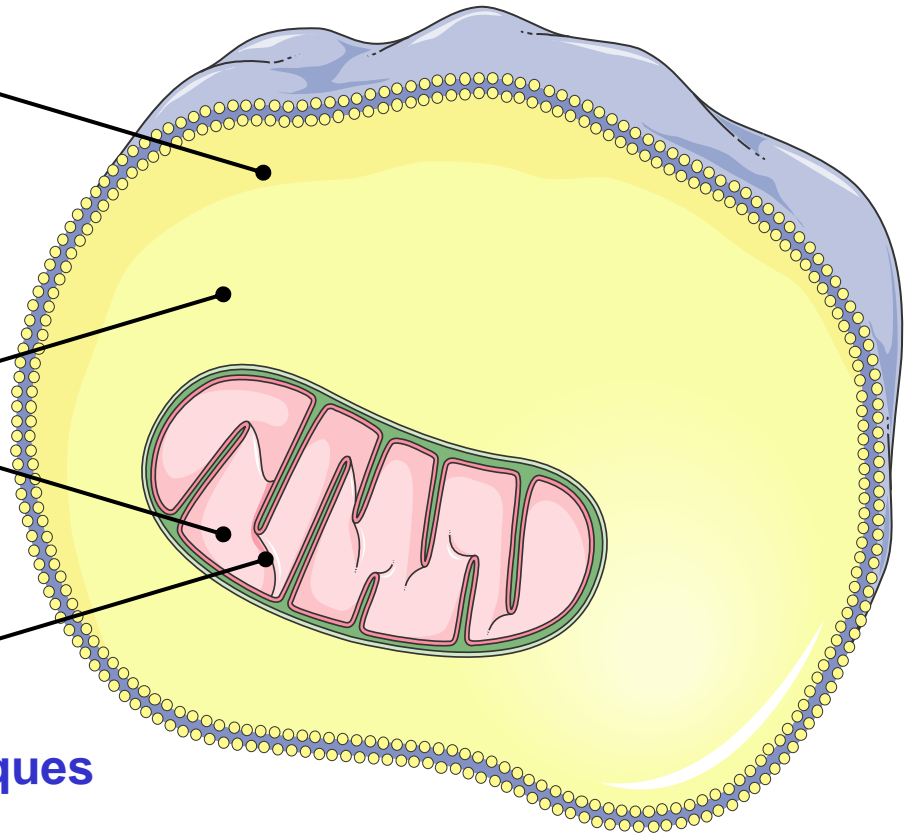
Uréogénèse

β -oxydation des acides gras

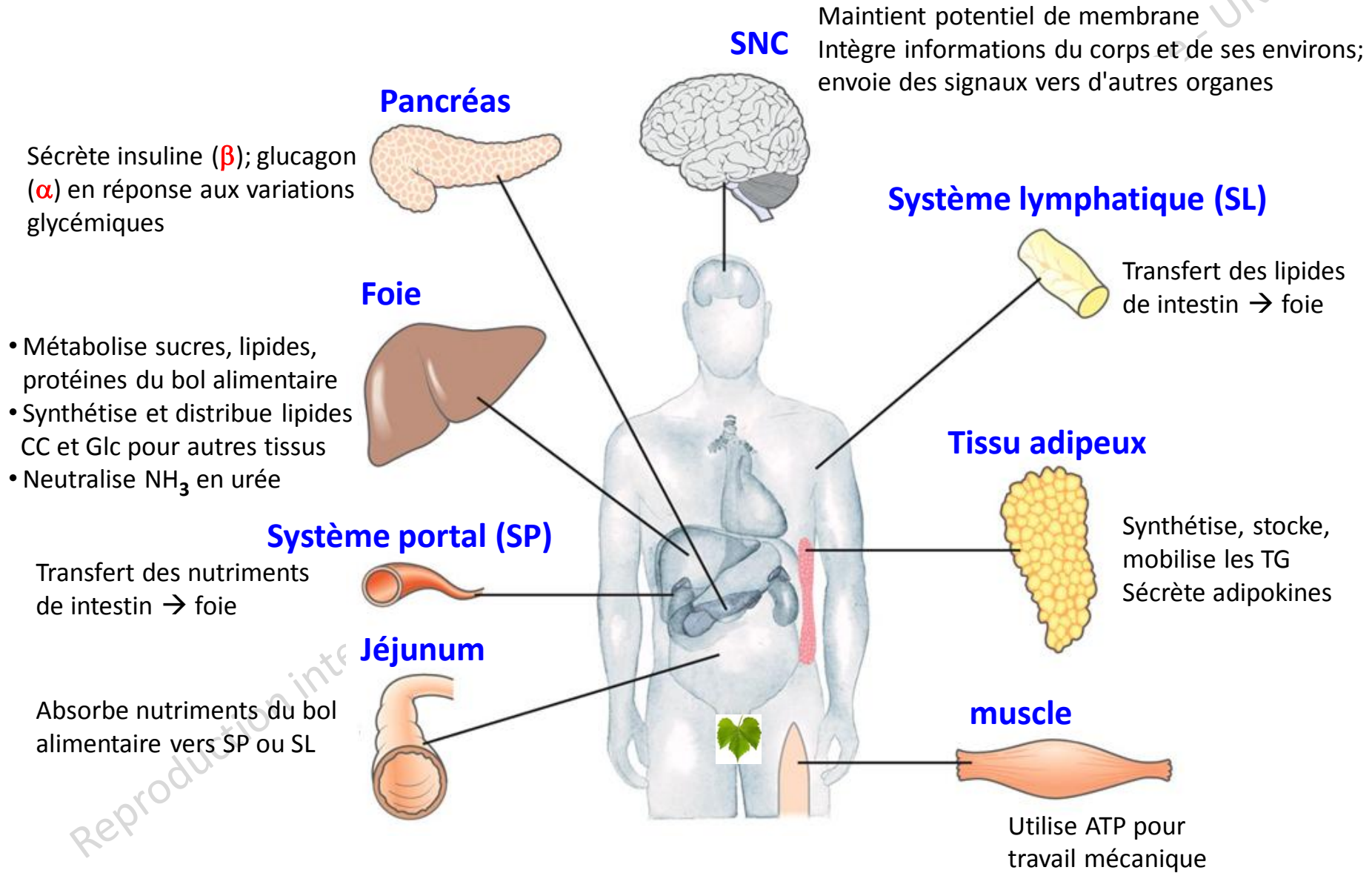
Formation des corps cétoniques

Cycle du Citrate

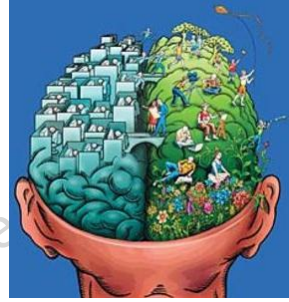
Phosphorylation oxydative



Fonctions métaboliques des différents organes

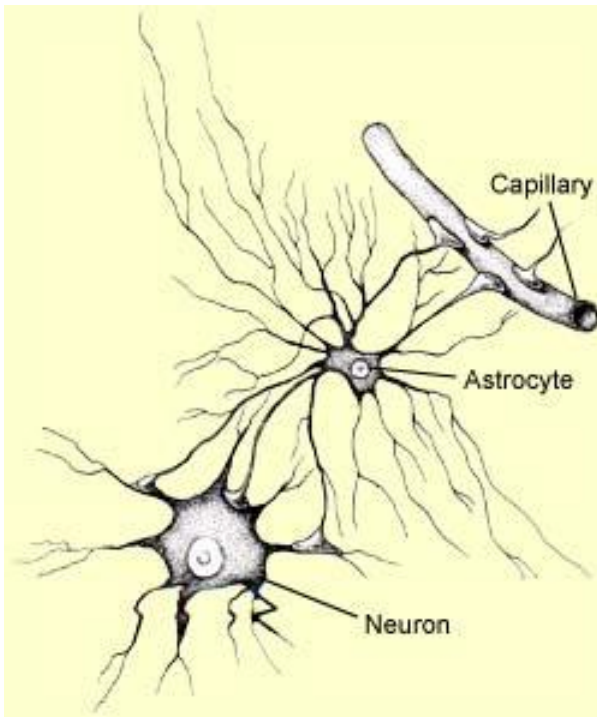


Métabolisme intégré: profil métabolique du SNC

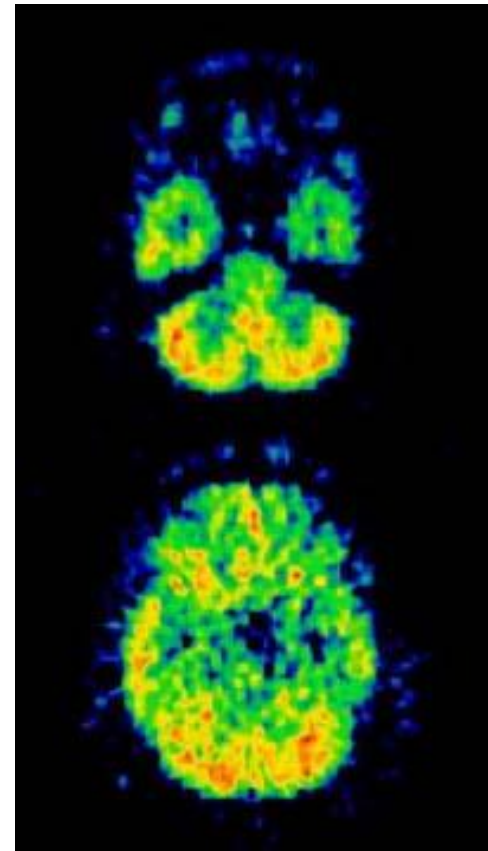


Le cerveau : centre de contrôle de l'organisme, il est composé de 100 milliards de cellules nerveuses (neurones) qui transmettent des informations électriques

Il **ne possède pas de forme de stockage d'énergie** → utilise au moins 120 g de glucose / jour (60 à 70 % de la consommation journalière)



Le glucose sanguin est apporté aux neurones via le système des **microcapillaires**



Les taux élevés du métabolisme du glucose sont représentatifs de l'activité cérébrale

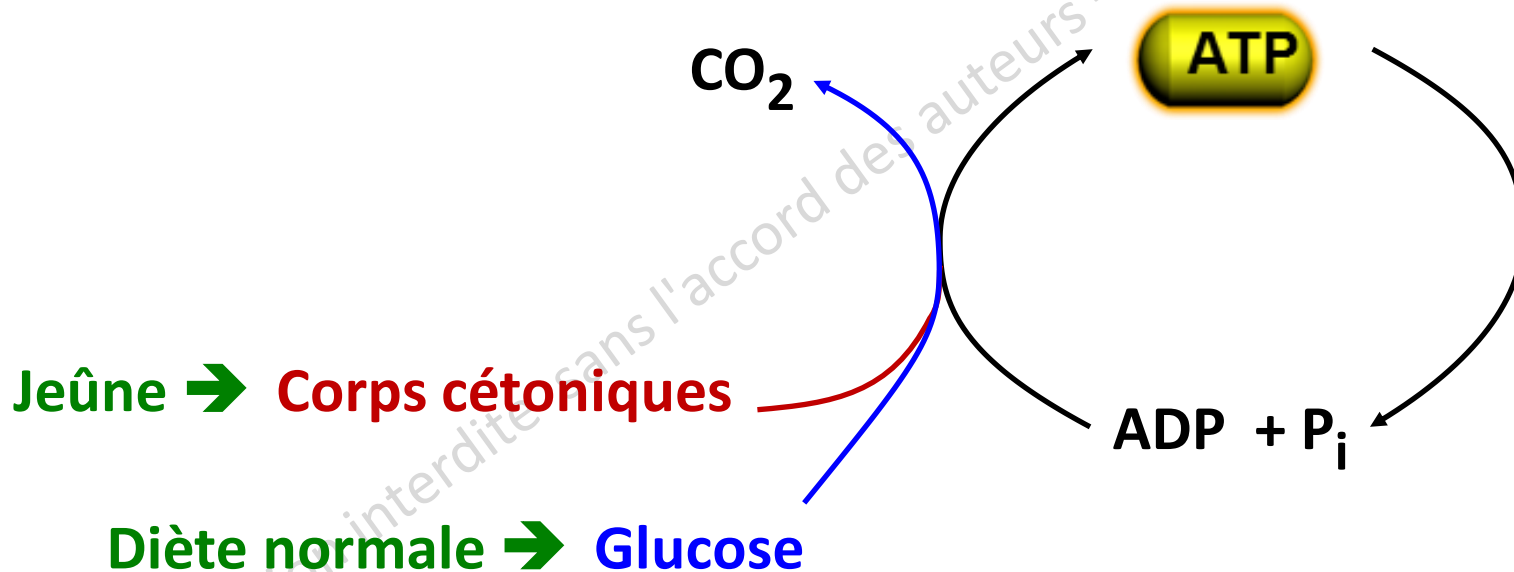
Reproduction

sauf accord des auteurs - Université de Médecine

Métabolisme intégré: profil métabolique du SNC

L'insuline n'a pas d'effet sur le métabolisme glucidique du cerveau

Dans des conditions physiologique normales, le cerveau, à la différence des autres organes, **dépend exclusivement du glucose pour fournir l'énergie nécessaire à la synthèse d'ATP**



Au cours d'un jeûne → corps cétoniques se substituent au glucose

Métabolisme intégré: profil métabolique musculaire

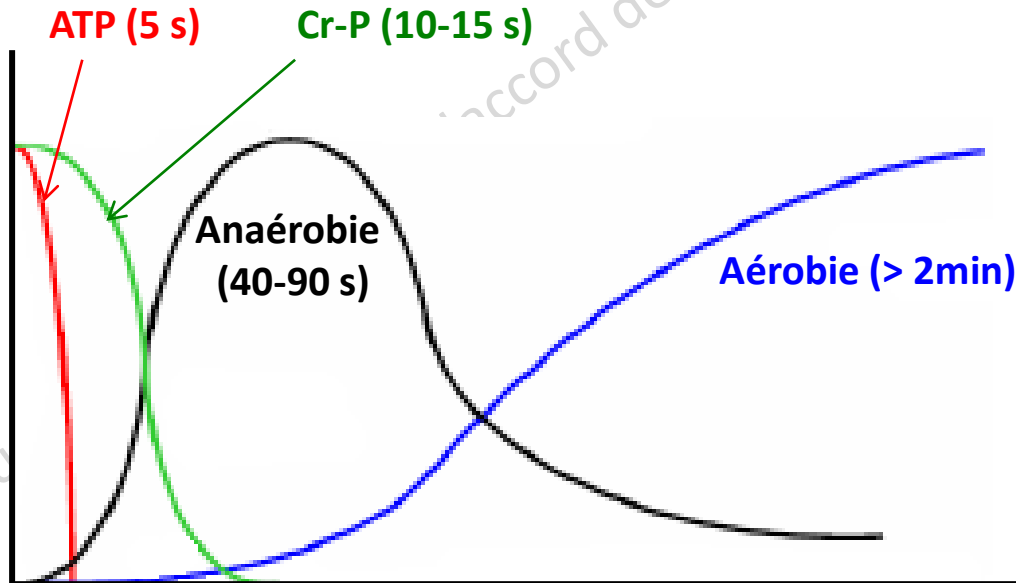
20 à 80% de la production énergétique de l'organisme

Réserve de protéines

Réserve de glucose pour son propre usage

Substrats énergétiques

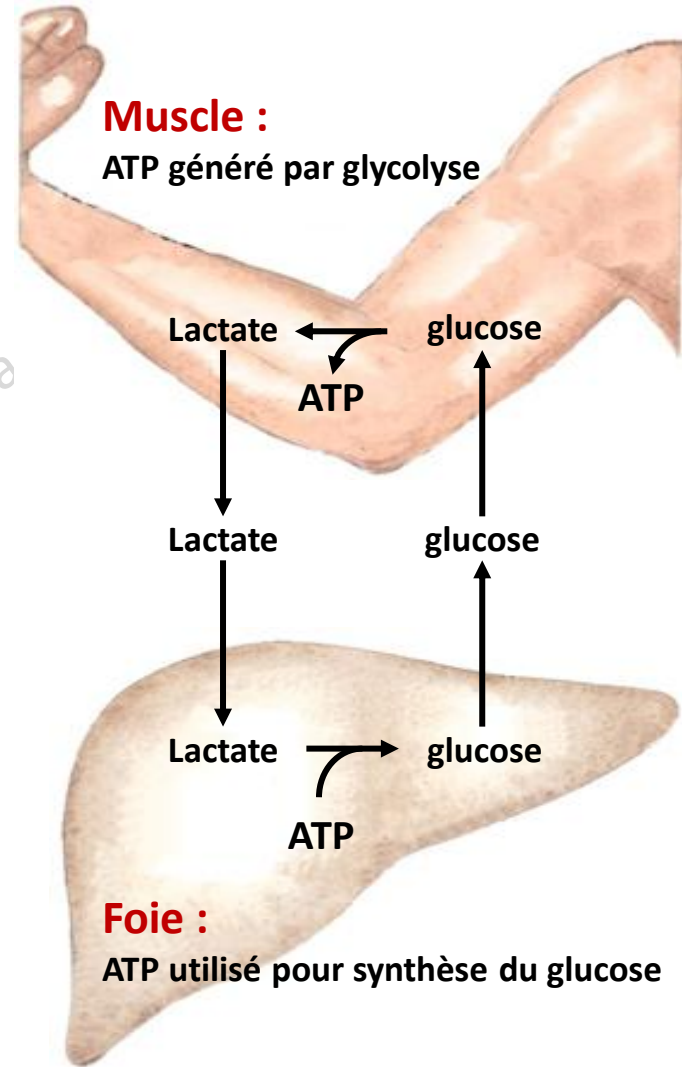
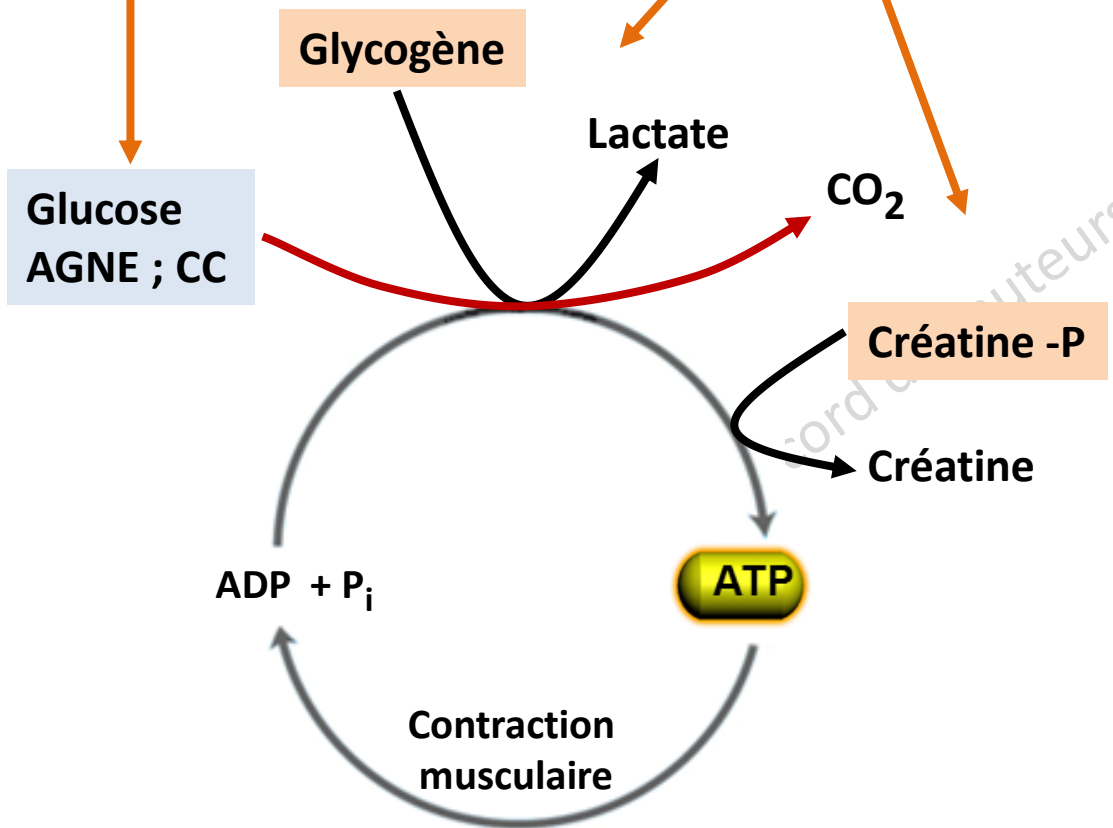
- **Glucose** en présence **d'insuline**
- **Acides gras** dans les autres circonstances



Métabolisme intégré: profil métabolique musculaire

Activité faible
durable

Activité intense
immédiate



Principaux fuels énergétiques : glucose, acides gras, et corps cétoniques

Glucose utilisé pour activité intense immédiate → production de lactate (anaérobie)

AGNE utilisés pour muscles au repos / muscle cardiaque (aérobie)

Métabolisme intégré: profil métabolique adipocyte

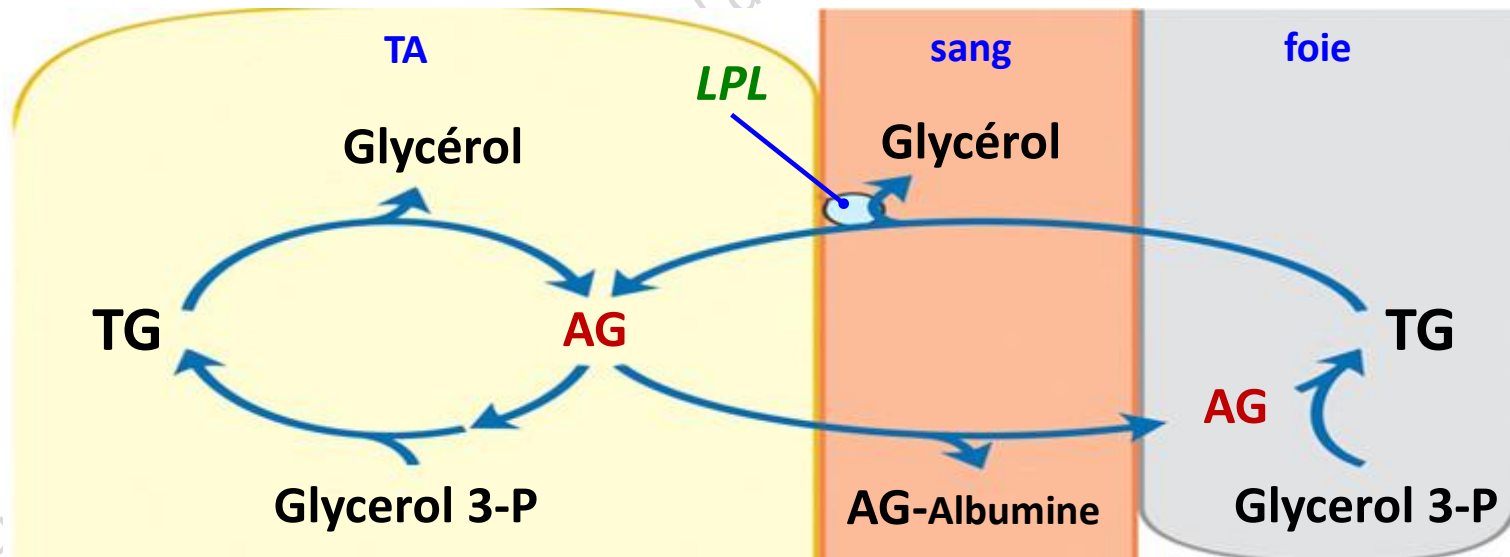
Le tissu adipeux (TA) est responsable de la régulation inter-organes du cycle des TG

Cycle des TG → permet la circulation des AGNE et TG entre TA et foie

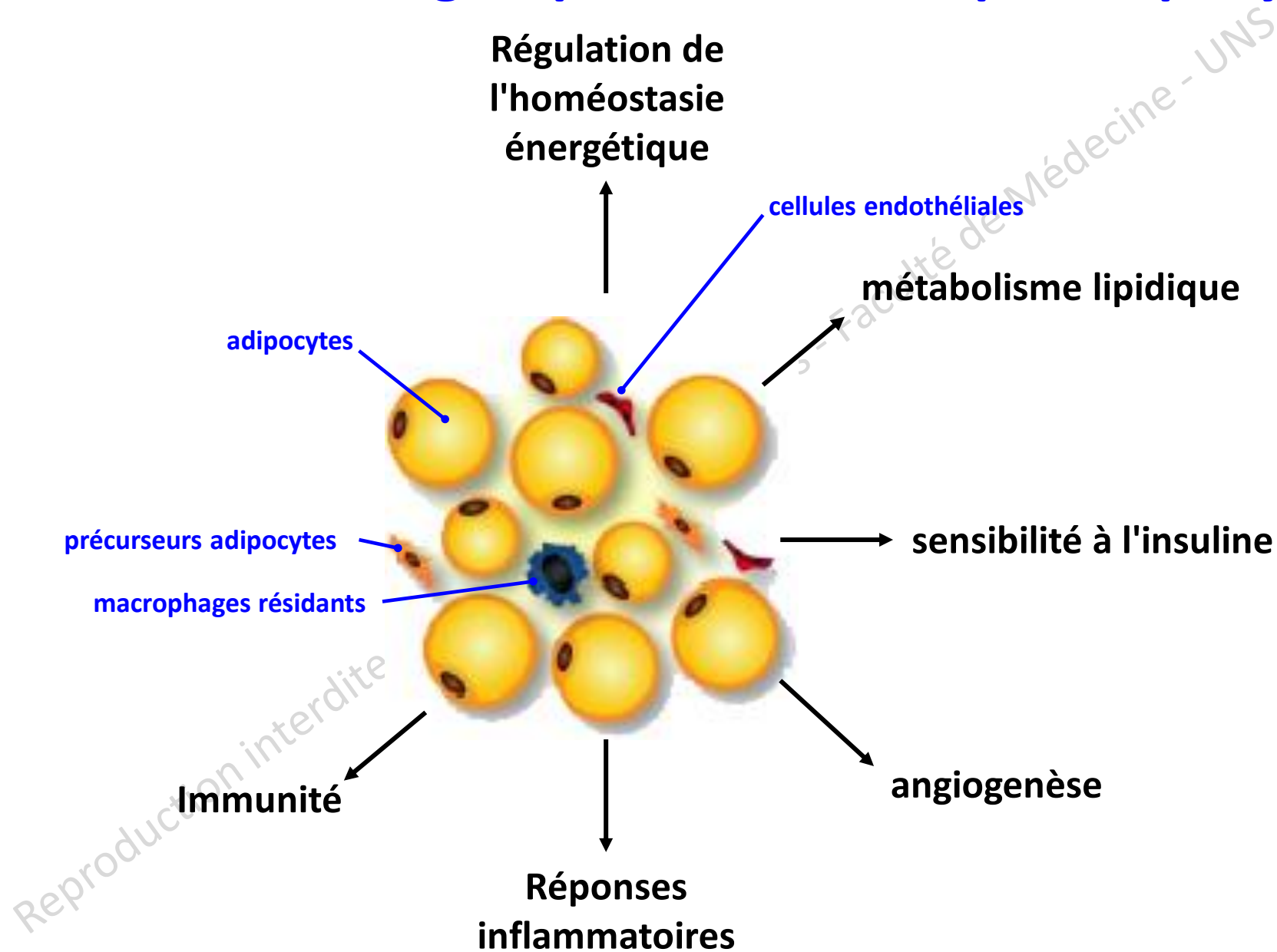
TA double fonction :

- Stocke et libère des AG des adipocytes en réponse aux besoins métaboliques
- Organe endocrine qui sécrète des hormones peptidiques appelées **adipokines** impliquées dans l'intégration du métabolisme

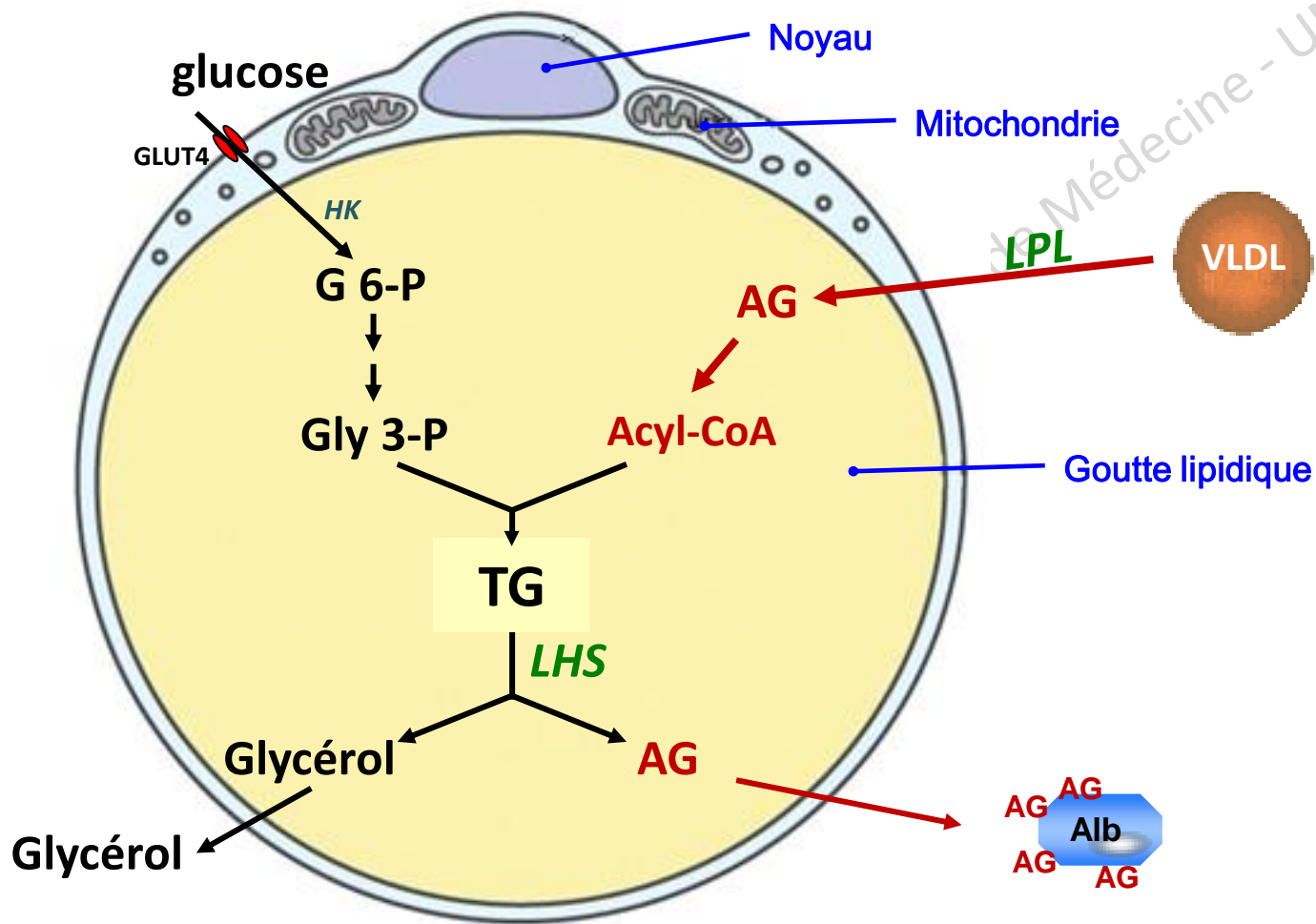
Cycle des TG



Métabolisme intégré: profil métabolique adipocyte



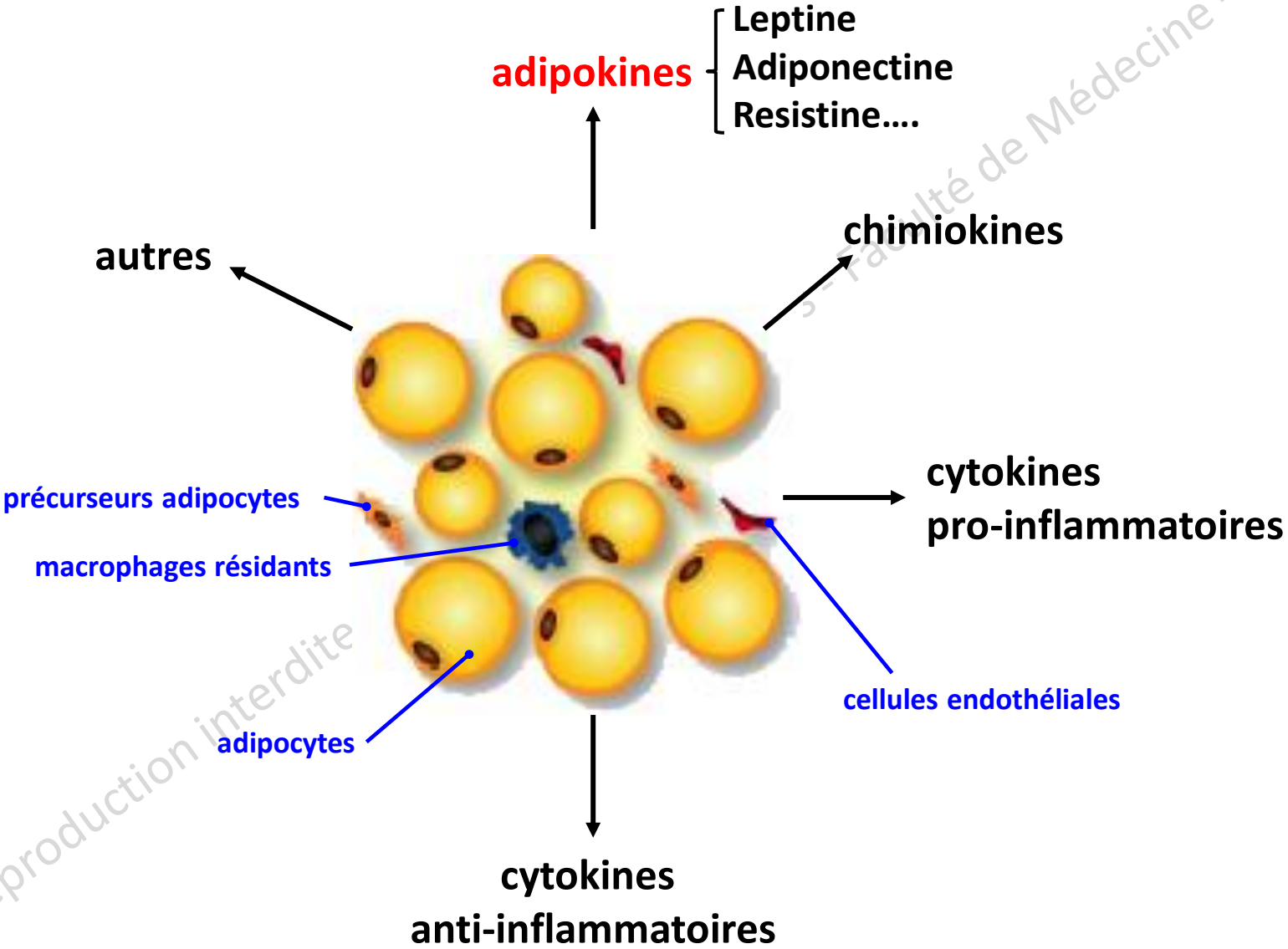
Métabolisme intégré: profil métabolique adipocyte



Adipocytes : réserve de triglycérides : libèrent les AG lorsque l'insuline est basse
Sources d'énergie

- Glucose en présence d'insuline
- Acides gras dans les autres circonstances

Le tissu adipeux comme organe sécrétoire



Métabolisme hépatique

- Métabolisme essentiel dans la régulation du **métabolisme** des **lipides**, des **glucides** et des **protéines**
- Activité métabolique forte qui **représente 20 %** de la **Dépense Énergétique** au **Repos (DER)**
- Energie nécessaire à son déroulement provient surtout du catabolisme des **AGNE**
- **Participe au maintien de la glycémie** : maintien de la glycémie dans des intervalles de concentrations étroites → important pour le fonctionnement cellulaire en particulier du SNC
 - **Période post prandiale** : afflux important de glucose via la veine porte → induit la sécrétion d'insuline et l'inhibition de la production hépatique de glucose
 - **Période post absorptive** : Activité métabolique essentiellement hépatique:
 - néoglucogénèse (substrats : AA, glycérol, lactate)
 - glyco-génolyse

Métabolisme intégré: profil métabolique foie

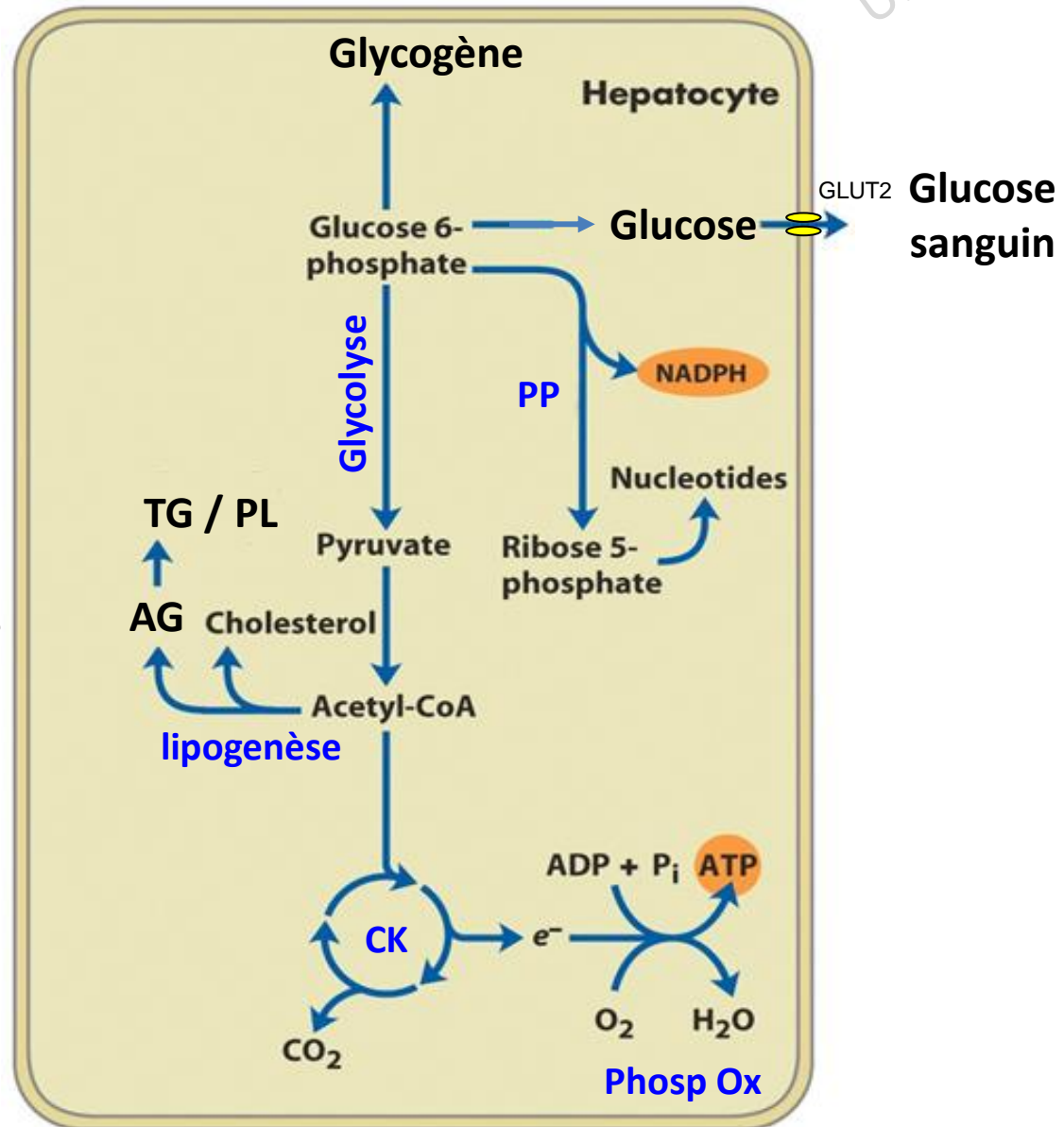
Glucose

Le foie produit l'essentiel des substrats énergétiques pour SNC, muscles et autres organes

Importance du Glucose 6-P

La plupart de ces substrats énergétiques proviennent de l'alimentation

Ils passent au préalable par le foie qui régule leur concentration sanguine



Métabolisme hépatique

Métabolisme des Lipides

Lipogenèse

Synthèse de novo d'acides gras à partir de la glycolyse

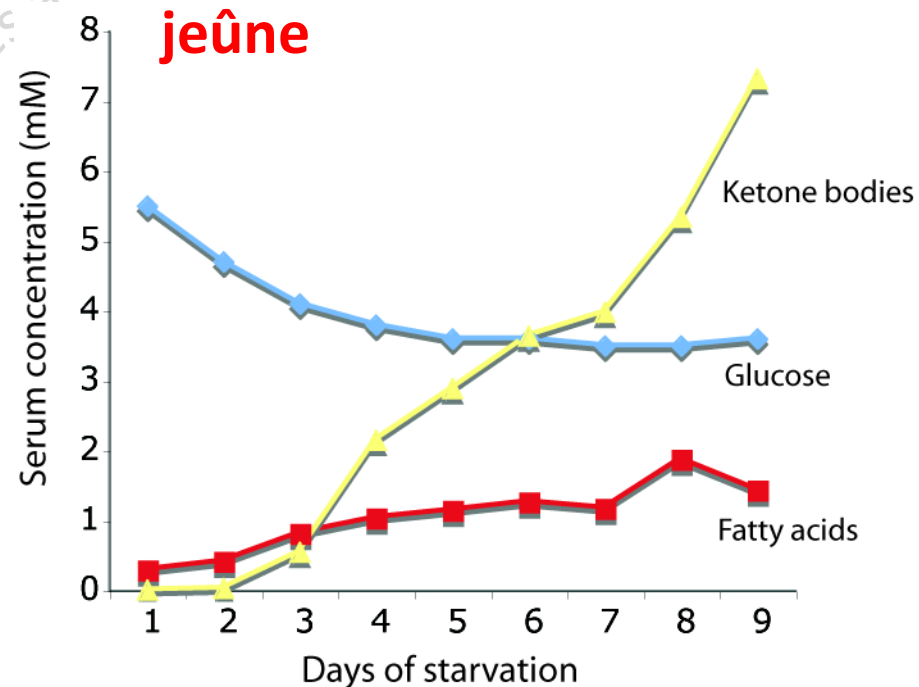
Favorisée par un régime riche en glucides

Inhibée par un régime riche en lipides (AGNE)

Synthèse des corps cétoniques

Si insulinémie basse (jeûne)

À partir de l'acétyl-CoA provenant de la lipolyse

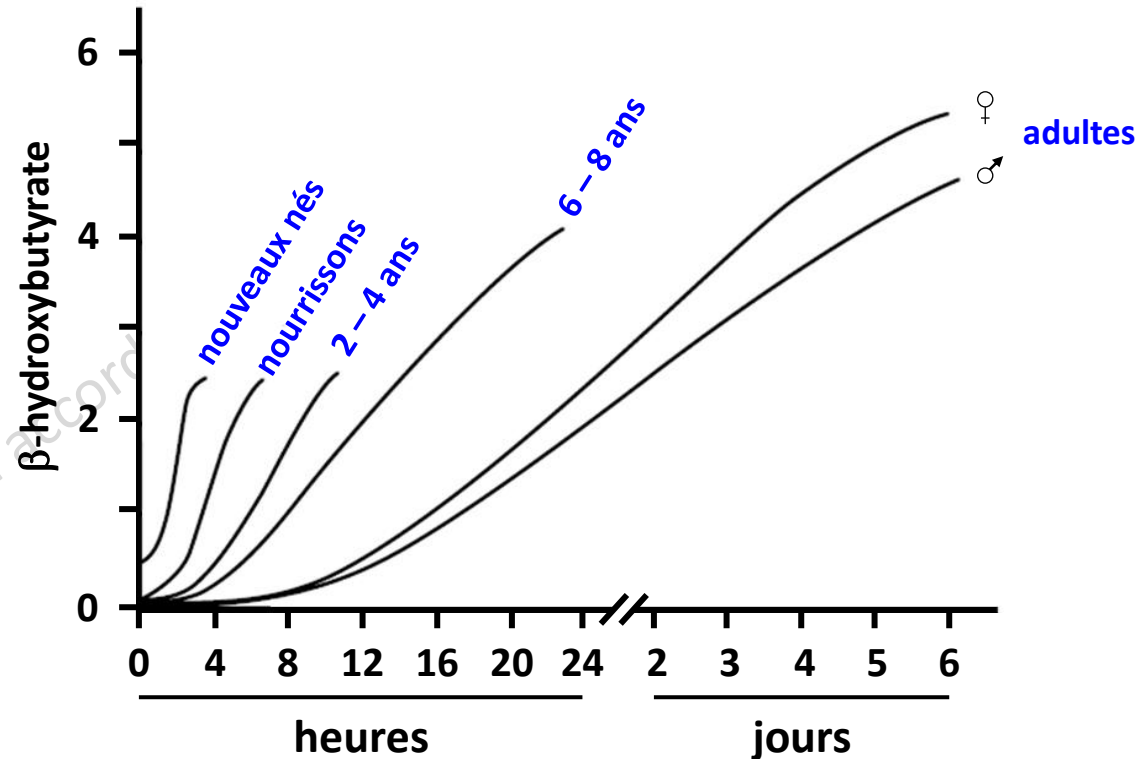


Corps cétoniques

Substrats énergétiques essentiels chez le nourrisson dans la mesure où ils permettent de préserver le glucose pour la voie des pentoses-phosphates (acides nucléiques, NADPH)

CC : Substrats énergétiques beaucoup moins hydratés que le glycogène

CC : Substrats énergétiques qui augmentent la survie de cellules du SNC exposées à l'anoxie cérébrale



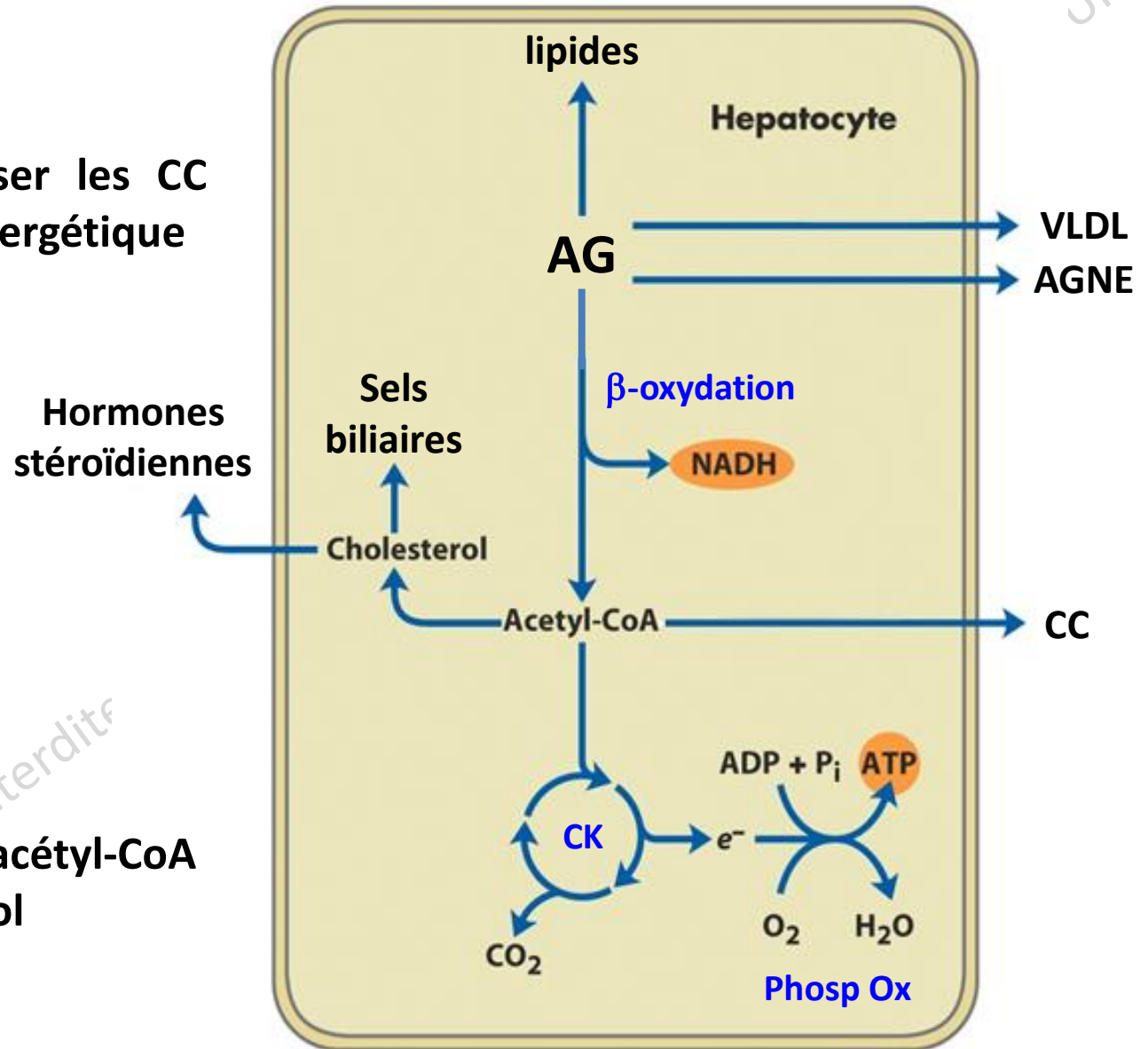
Substrats énergétiques produits exclusivement par le foie quand la [oxaloacétate] est très faible (néoglucogénèse) et la production d'acétyl-CoA, à partir des AGNE, est importante

Métabolisme intégré: profil métabolique foie

Acides Gras

Ne peut pas utiliser les CC
comme substrat énergétique

Pas de production acétyl-CoA
au niveau du cytosol



JNS

Reproduction interdite

Métabolisme hépatique

Métabolisme des protéines

- **Lieu de synthèse de la majorité des protéines plasmatiques**

90 % des protéines de transport et de la coagulation

La synthèse protéique est stimulée par l'afflux d'acides aminés exogène et par l'insuline (période post prandiale)

- **Maintien des taux d'acides aminés circulants**

- En période post prandiale → stockage, catabolisme d'acides aminés
- En période post absorptive → libération d'acides aminés



permet de réguler la synthèse protéique des tissus

- **Synthèse d'urée associée à synthèse de bicarbonates**

- élimination de l'azote des acides aminés sous forme d'urée
- Pouvoir tampon des charges acides des protéines

Métabolisme intégré

Prise alimentaire



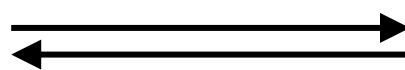
Post prandial



INSULINE

- Glycolyse
- Glycogénèse
- Lipogénèse
- Synthèse protéine

Utilise substrat énergétique alimentaire
Restaure réserves énergétiques



Post absorptif



**glucagon, adrénaline,
GH, cortisol**

- Glycogénolyse
- Néoglucogénèse
- Lipolyse
- Cétogénèse, cétoxyse
- Protéolyse

Utilise réserves énergétiques
Maintien de la normoglycémie

Signification d'une glycémie

- La glycémie est normalement déterminée après plusieurs heures de jeûne (> 8 h) et répétée 8 j après
- Une glycémie à jeun égale ou supérieure à **1,26 g/l** est un signe **d'avertissement d'un diabète**
- Une glycémie à jeun inférieure à 0,50 g/l (chez les hommes) constitue un signe indicatif d'hypoglycémie
- Une glycémie déterminée suite à un repas peut atteindre des valeurs proches de 1,45 g/l correspondant à l'hyperglycémie post prandiale
- La glycémie est contrôlée par l'action antagoniste de l'insuline et du **glucagon**
 - Insuline → seule Ho hypoglycémisante, induit les voies de stockage d'énergie
 - Glucagon → Ho hyperglycémisante, induit les voies cataboliques de production d'énergie

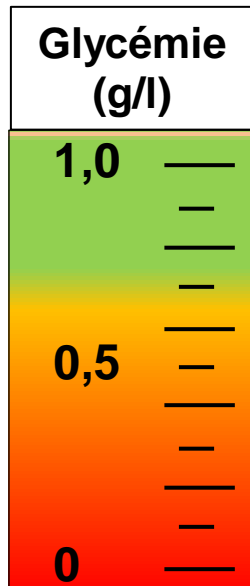
Dans le diabète on observe des taux augmentés de glucose (hyperglycémie)

Contrôle hormonal du métabolisme glucidique

Glucose : Substrat essentiel pour la plupart des tissus en particulier GR et neurones

Etat de jeûne

→ Objectif limiter l'hypoglycémie



Variations glycémiques physiologiques

faim, sueurs, tremblements

Convulsion, coma

Domages cérébraux irréversibles (DC si prolongé)

Sécrétion glucagon

Active :

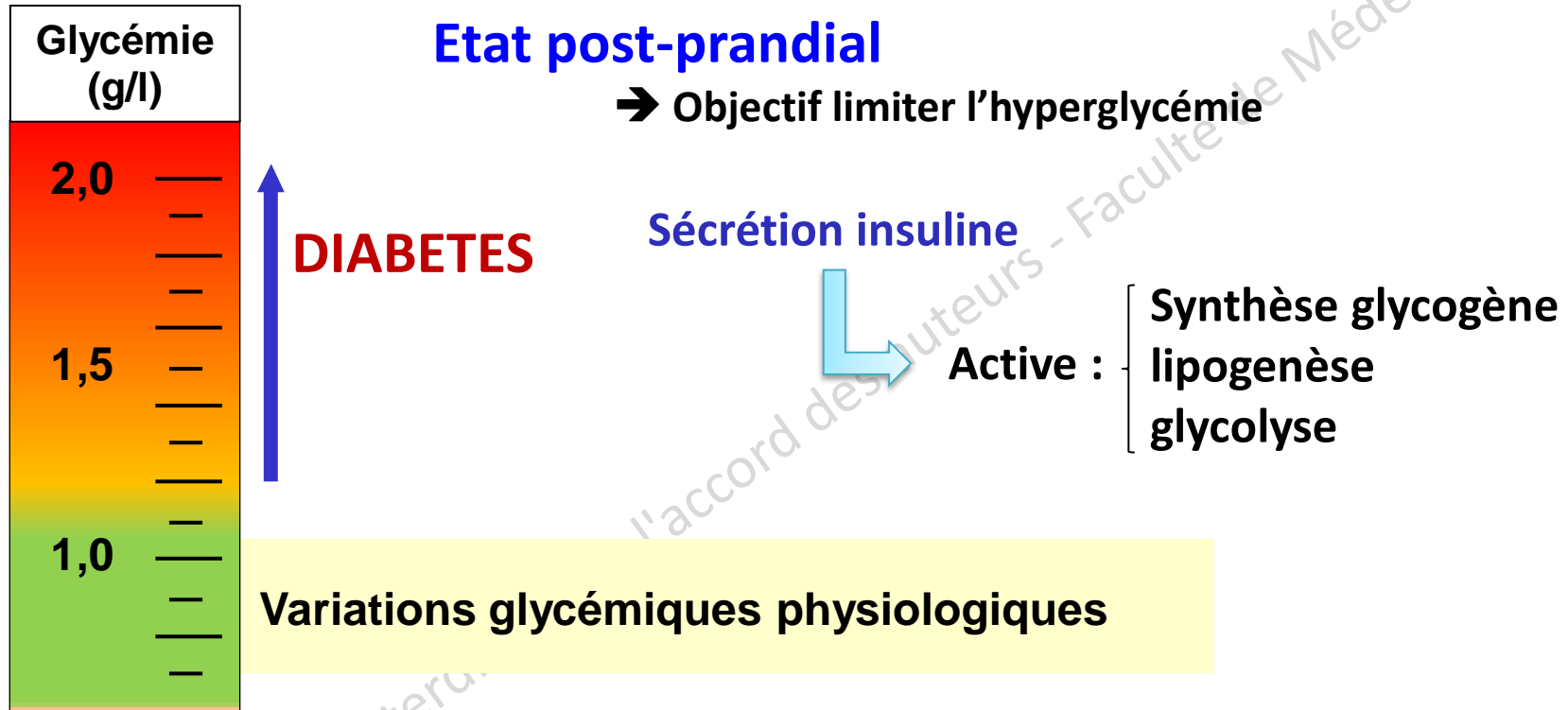
glycogénolyse
néoglucogénèse
Lipolyse
cétogénèse

Mise en place de diverses voies de régulation cellulaire et hormonale pour :

- préserver le glucose comme substrat énergétique pour certains organes essentiels tels que système nerveux central, érythrocytes
- privilégier d'autres substrats énergétiques tels que acides gras et corps cétoniques pour les autres tissus

Contrôle hormonal du métabolisme glucidique

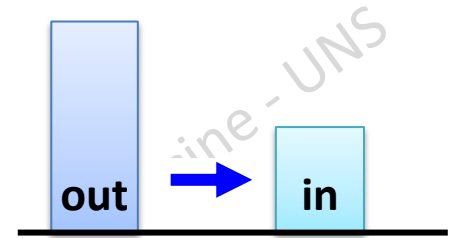
Glucose : Substrat essentiel pour la plupart des tissus en particulier GR et neurones



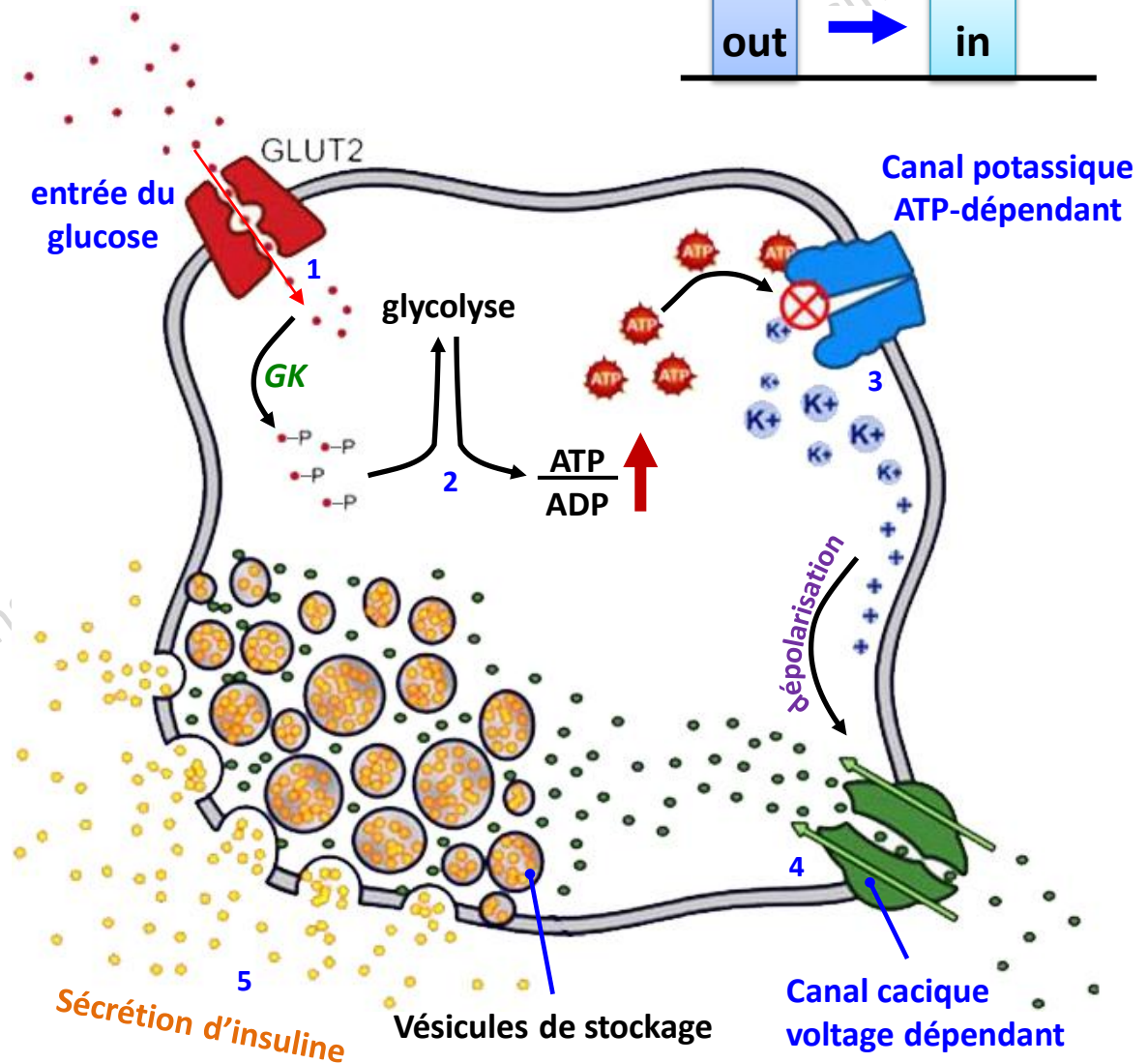
Mise en place de diverses voies de régulation cellulaire et hormonale pour :

- Accélérer l'utilisation du glucose comme substrat énergétique par les tissus dépendants de l'insuline
- Stocker l'excédent de glucose sous forme de glycogène et/ou triglycérides

Régulation de la sécrétion insuline par les cellules β -pancréatiques



- 1 - entrée du glucose
- 2 - activité glycolytique
production ATP
- 3 - fermeture du canal K^+
- 4 - dépolarisation membrane
- 5 - ouverture du canal Ca^{2+}
- 6 - augmentation Ca^{2+} \rightarrow
signal sécrétion insuline



Régulation de la sécrétion insuline par les cellules β -pancréatiques

Canal potassique ATP-dépendant

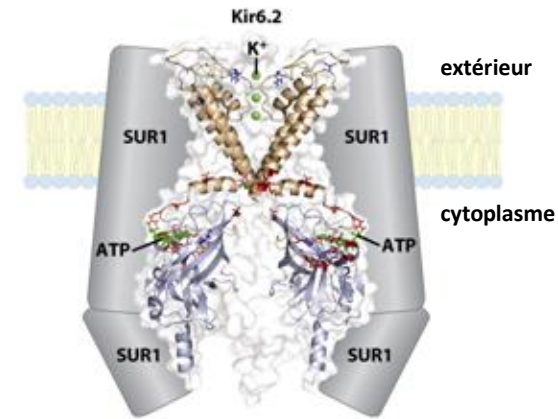
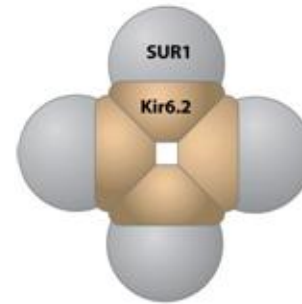
Augmentation du **glucose** dans les cellules β -pancréatiques \rightarrow **[ATP]** \uparrow

ATP en se liant aux canaux K^+ ferme ces canaux \rightarrow **dépolarisation** de la membrane

dépolarisation de la membrane \rightarrow **augmentation** de la **[Ca⁺⁺]** cytoplasmique

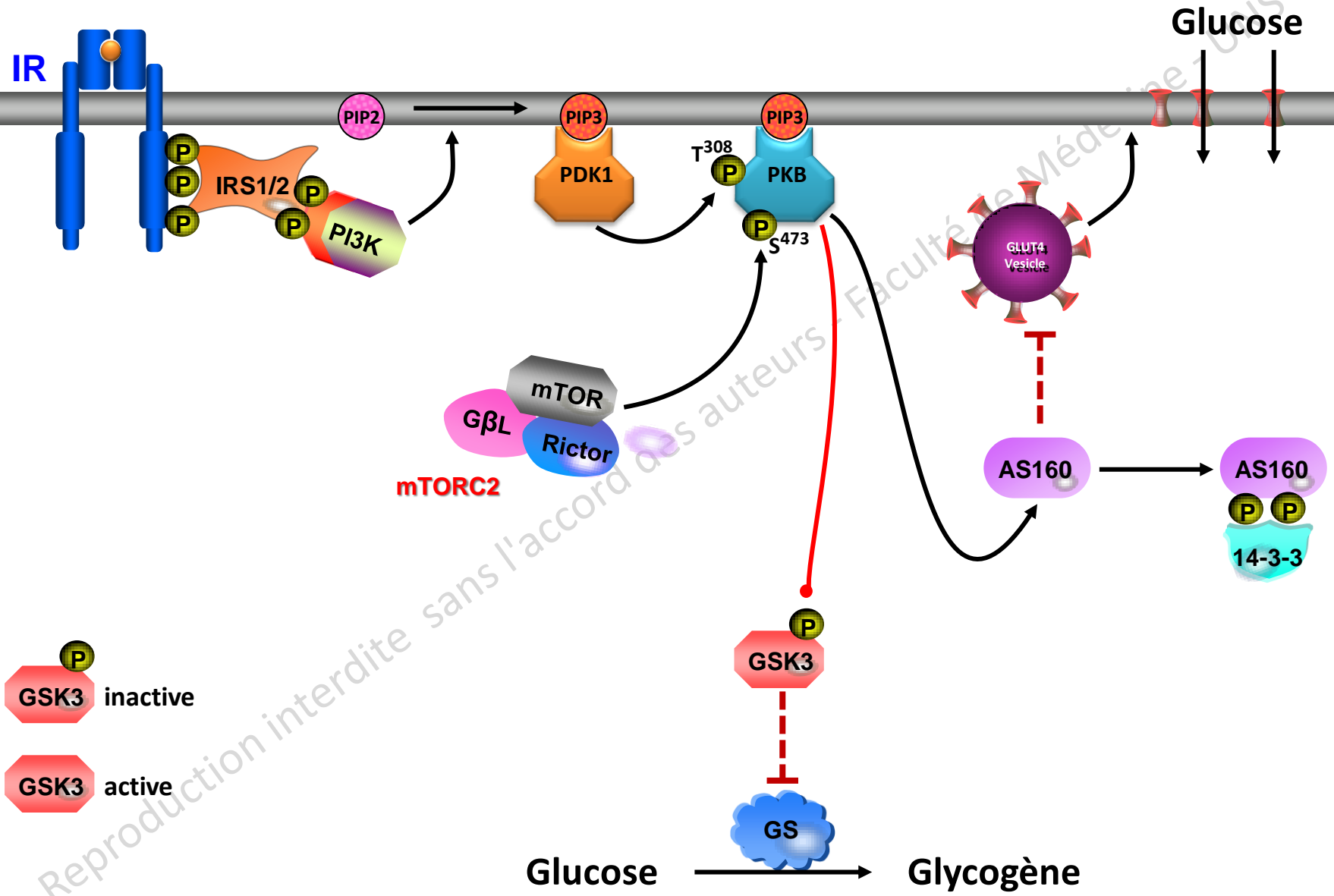
augmentation de la **[Ca⁺⁺]** cytoplasmique \rightarrow **signal sécrétion insuline**

Sulfonylurées provoquent la fermeture des canaux en se fixant sur SUR1 et stimulent la sécrétion d'insuline



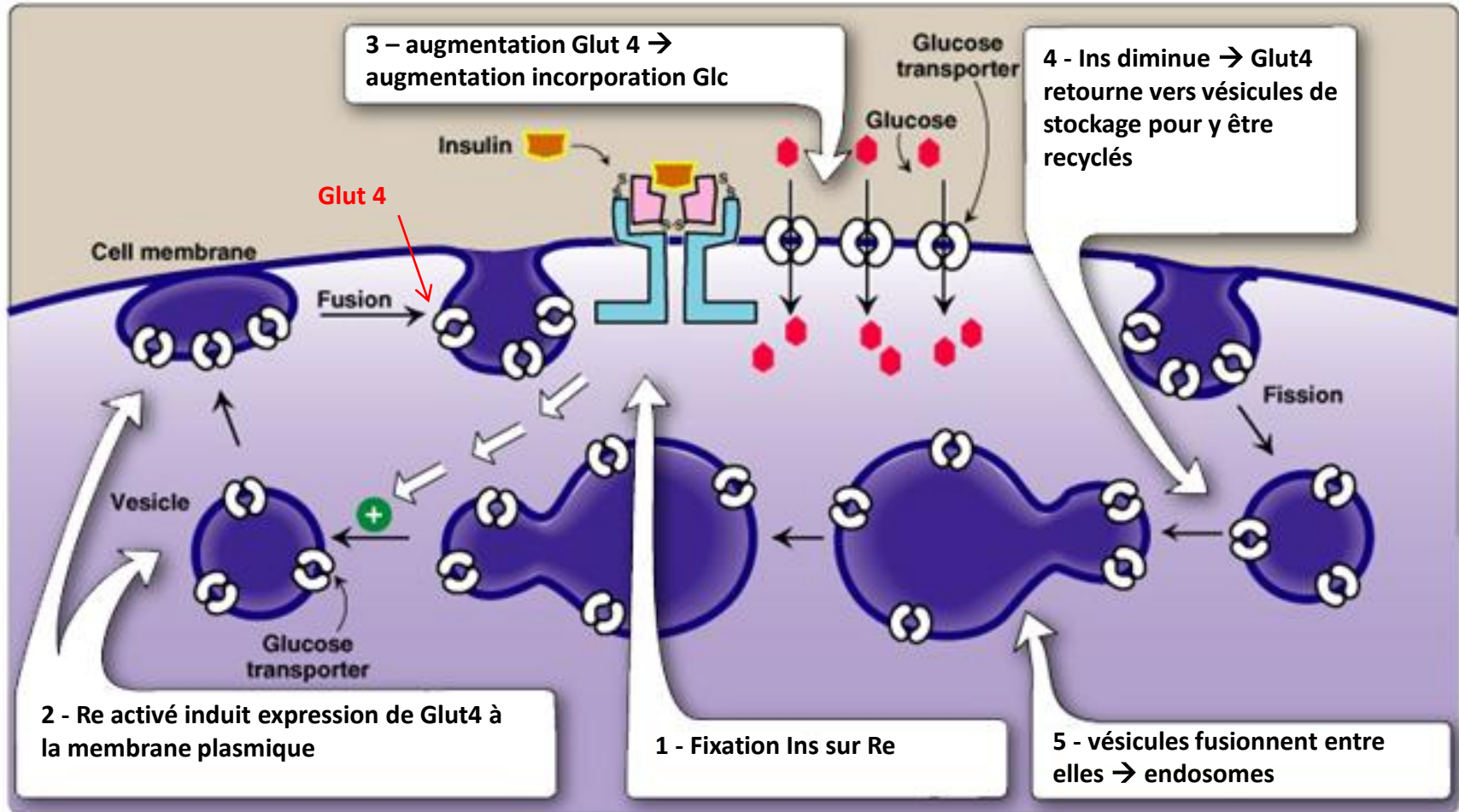
Adaptée de Lehninger "Principles of Biochemistry"

Mode d'action de l'insuline (muscle / TA)



Effets insuline sur Glut4 (muscle/adipos)

UNS



Reproduit

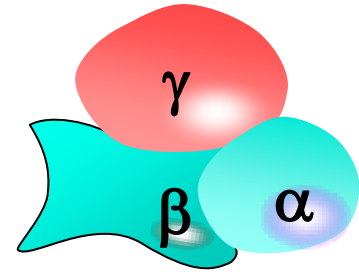
TABLE 23–3**Effects of Insulin on Blood Glucose: Uptake of Glucose by Cells and Storage as Triacylglycerols and Glycogen**

Metabolic effect	Target enzyme
↑ Glucose uptake (muscle, adipose)	↑ Glucose transporter (GLUT4)
↑ Glucose uptake (liver)	↑ Glucokinase (increased expression)
↑ Glycogen synthesis (liver, muscle)	↑ Glycogen synthase
↓ Glycogen breakdown (liver, muscle)	↓ Glycogen phosphorylase
↑ Glycolysis, acetyl-CoA production (liver, muscle)	↑ PFK-1 (by ↑ PFK-2) ↑ Pyruvate dehydrogenase complex
↑ Fatty acid synthesis (liver)	↑ Acetyl-CoA carboxylase
↑ Triacylglycerol synthesis (adipose tissue)	↑ Lipoprotein lipase

Reproduction II

AMPK

5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase



AMPK agit en tant que "sensor" du statut énergétique de la cellule

AMPK est présente dans toutes les cellules eucaryotes

AMPK composée de 3 sous-unités :

sous-unité α : sous-unité catalytique,

sous-unités γ, β : contiennent les sites de régulation (activation : AMP et inhibition : ATP)

AMPK est activée par l'augmentation du rapport $[AMP] / [ATP]$ cellulaire

[AMP] : activateur

[ATP] : inhibiteur

Une fois activée, l'AMPK :

Active les voies cataboliques génératrices d'ATP (captation du glucose, glycolyse)

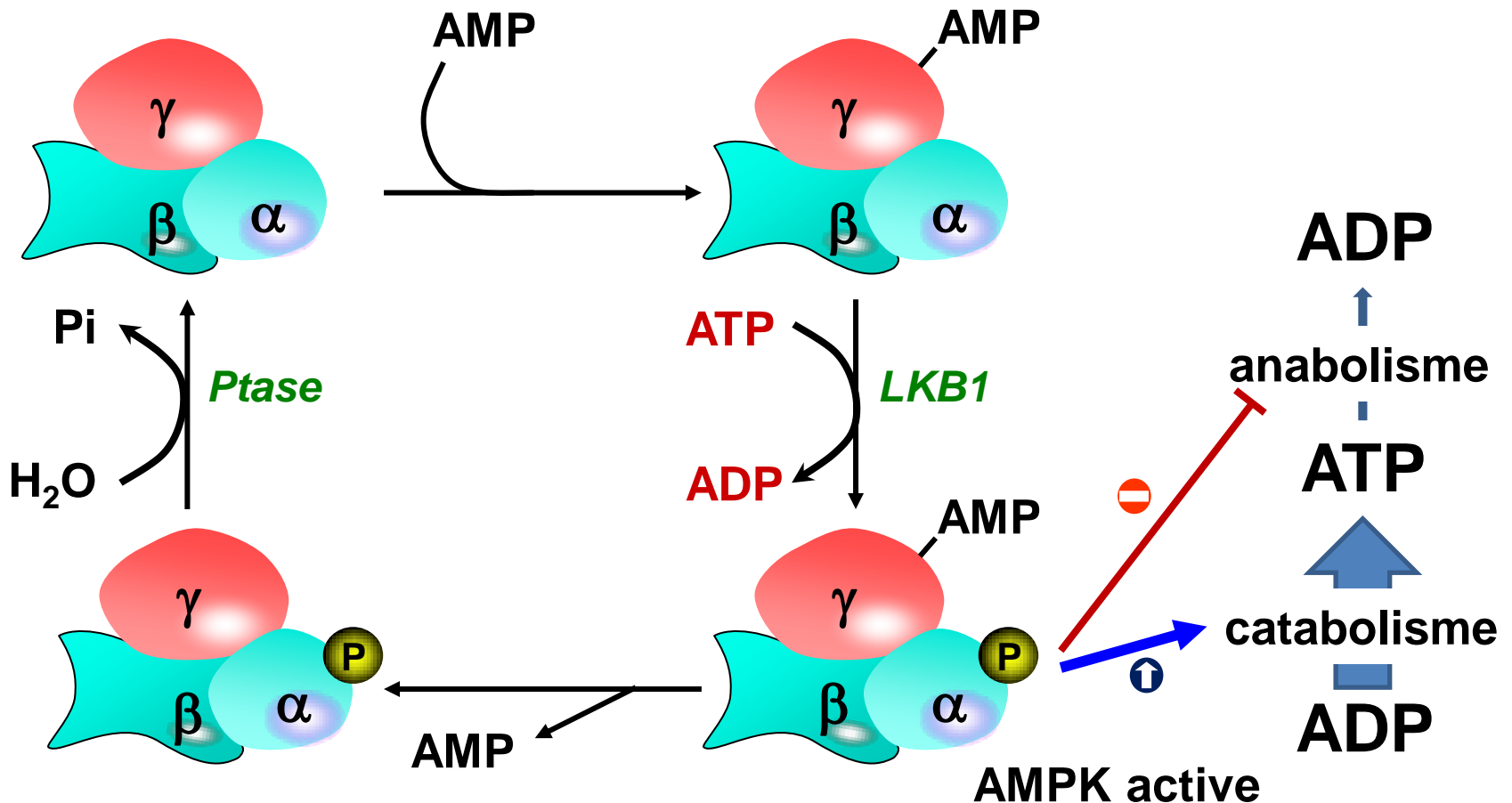
Inhibe les voies consommatrices d'ATP telles que les voies anaboliques (synthèses de AG, cholestérol, glycogène et de protéines), la croissance cellulaire et la prolifération

AMPK sous la dépendance de diverses hormones et/ou cytokines telles que insuline, leptine, adiponectine

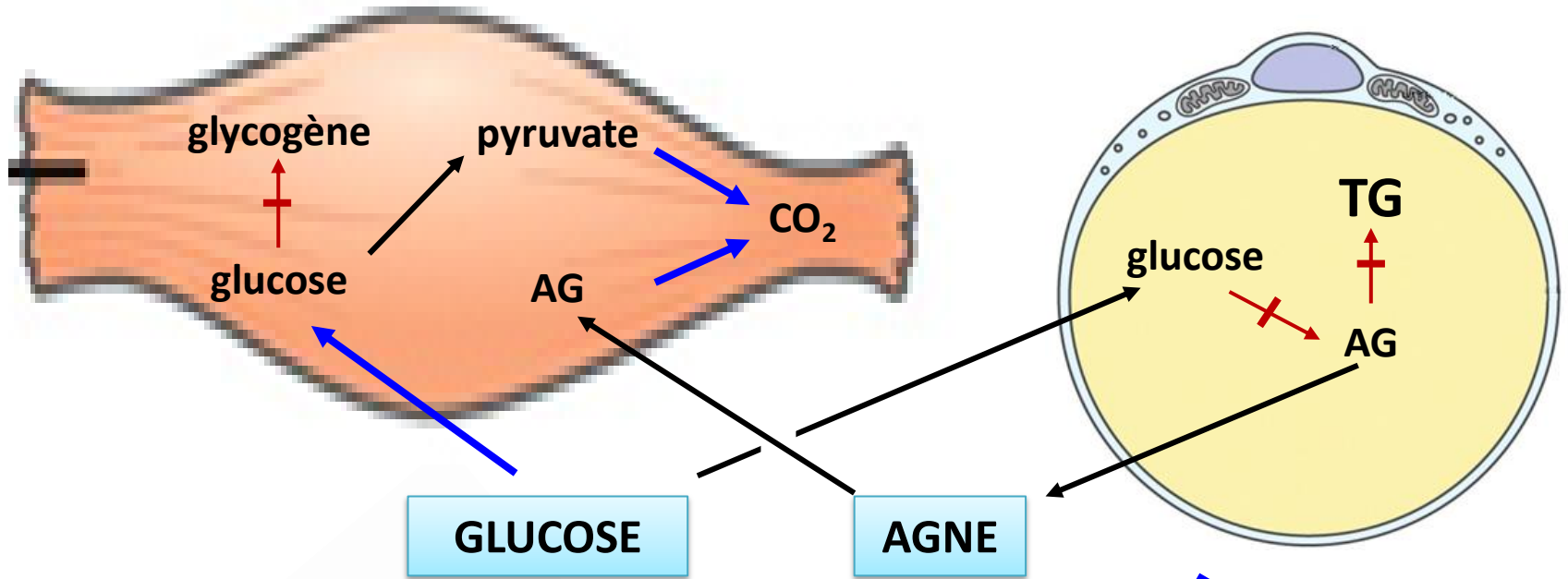
Activation de l'AMPK

γ : Site allostérique (AMP)
 β : Site régulateur
 α : Site catalytique

Ischémie / hypoxie / déficit glucose



Action de l'AMPK sur différents tissus



Activé par AMPK
Inhibé par AMPK

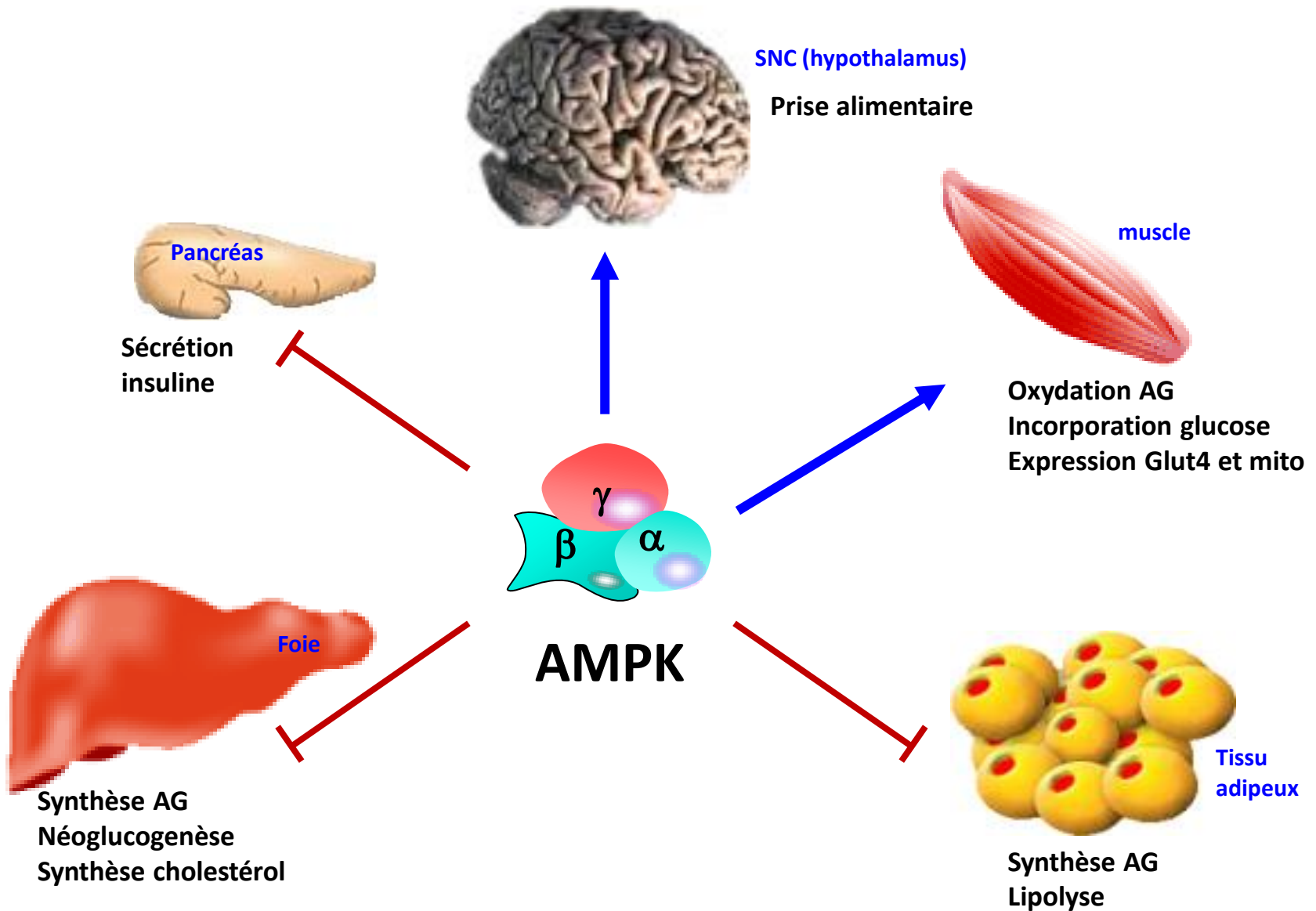
oxydation du pyruvate :

- Augmentation biogénèse des mito

oxydation des AG :

- Inhibition de ACC
- activation de l'entrée des AG dans les mitochondries
- augmentation biogénèse des mito

AMPK et régulation métabolisme énergétique

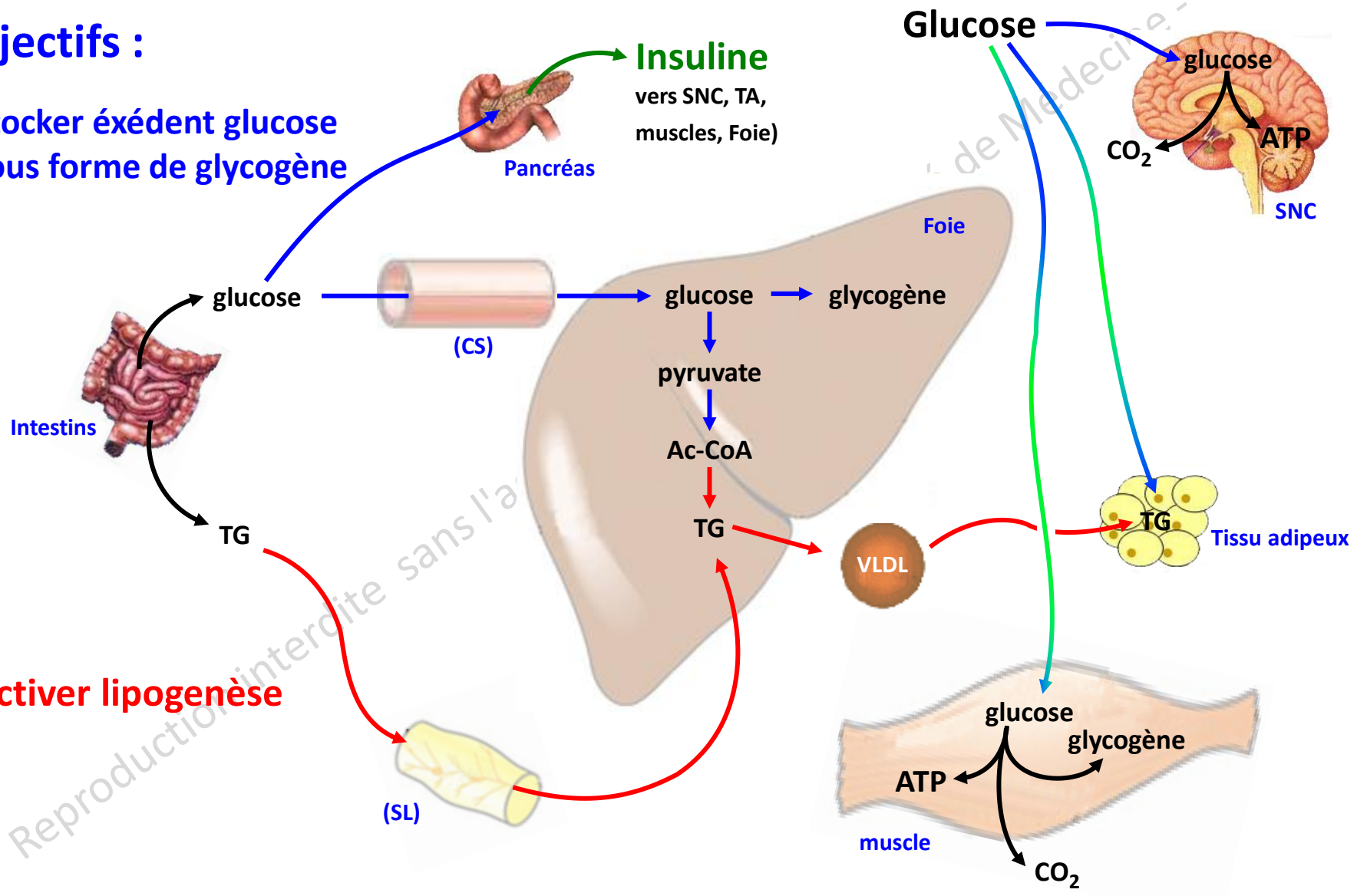


Activité lipogénique du foie suite à un repas riche en calories

Objectifs :

- Stocker excédent glucose sous forme de glycogène

- Activer lipogénèse

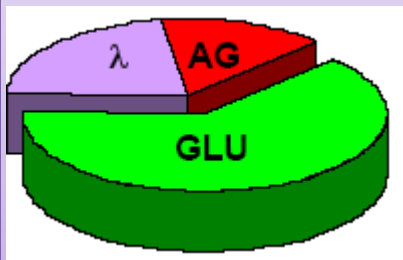
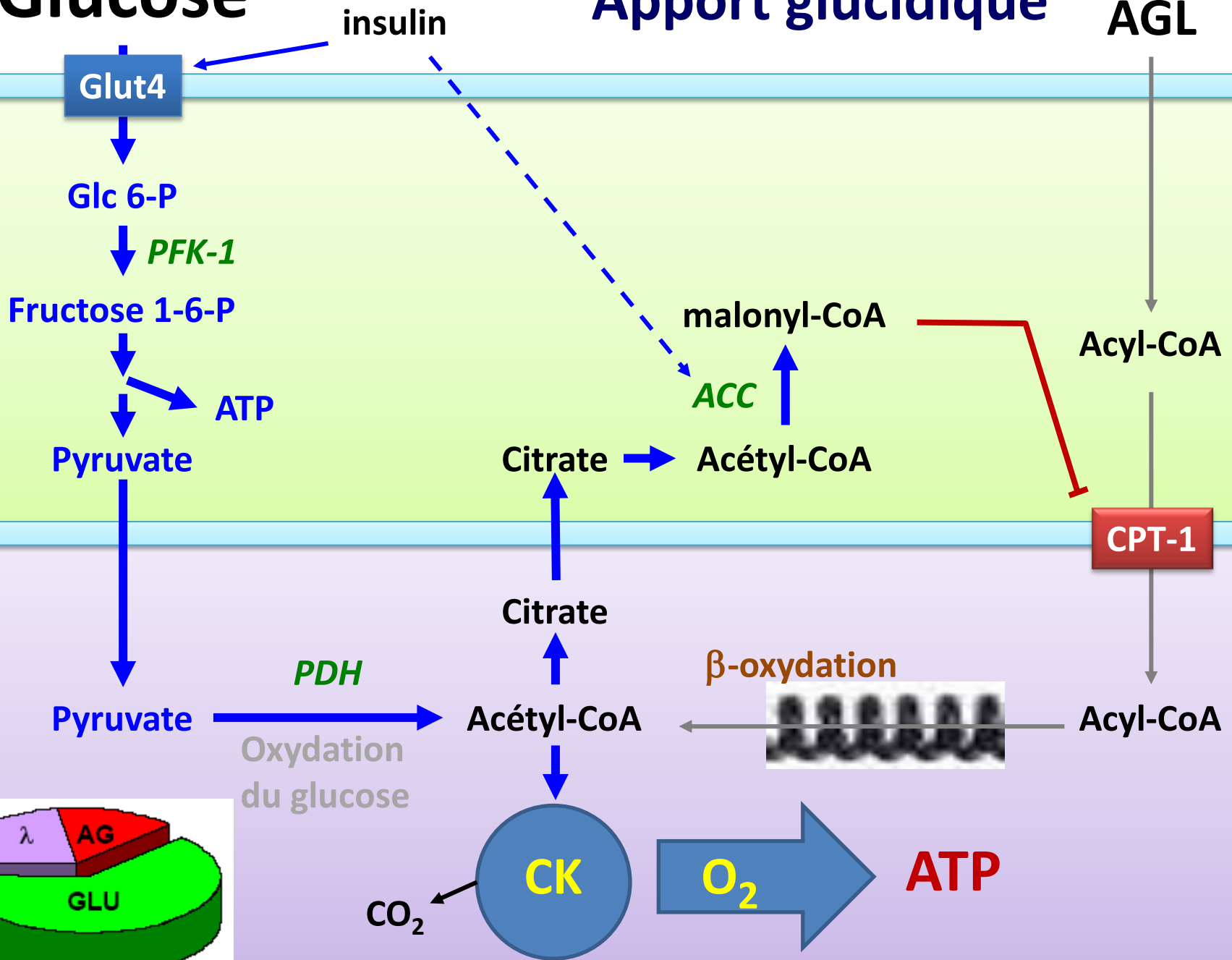


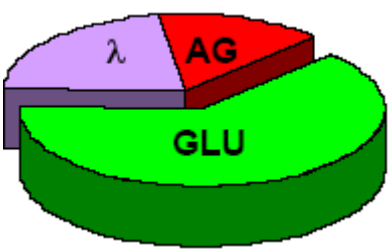
Reproduction interdite sans l'a

Glucose

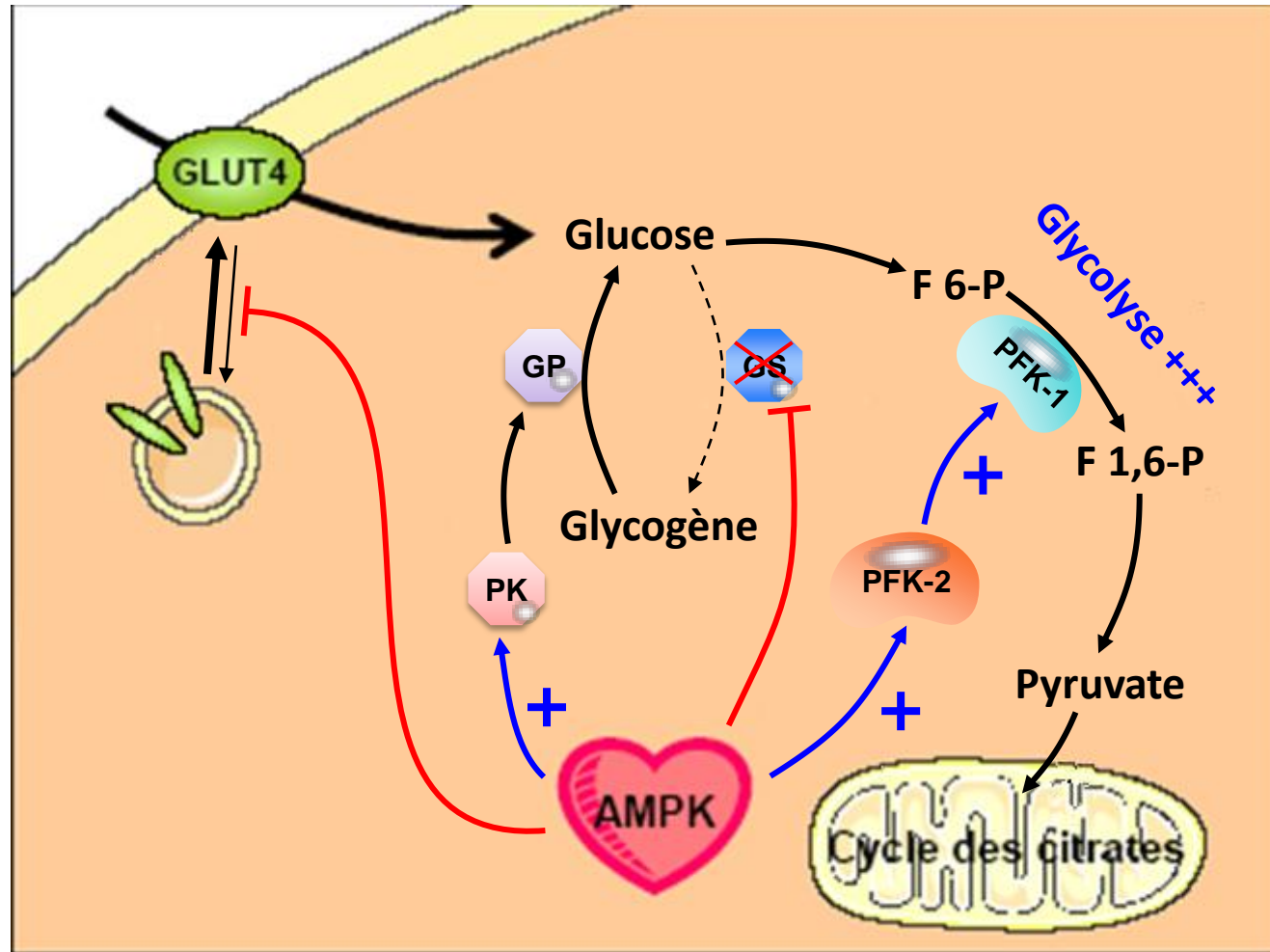
Apport glucidique

AGL





Apport glucidique



GS : glycogène synthase

GP : glycogène phosphorylase

PK : phosphorylase kinase

L'AMPK activée :

augmente la quantité de transporteur GLUT4 à la membrane

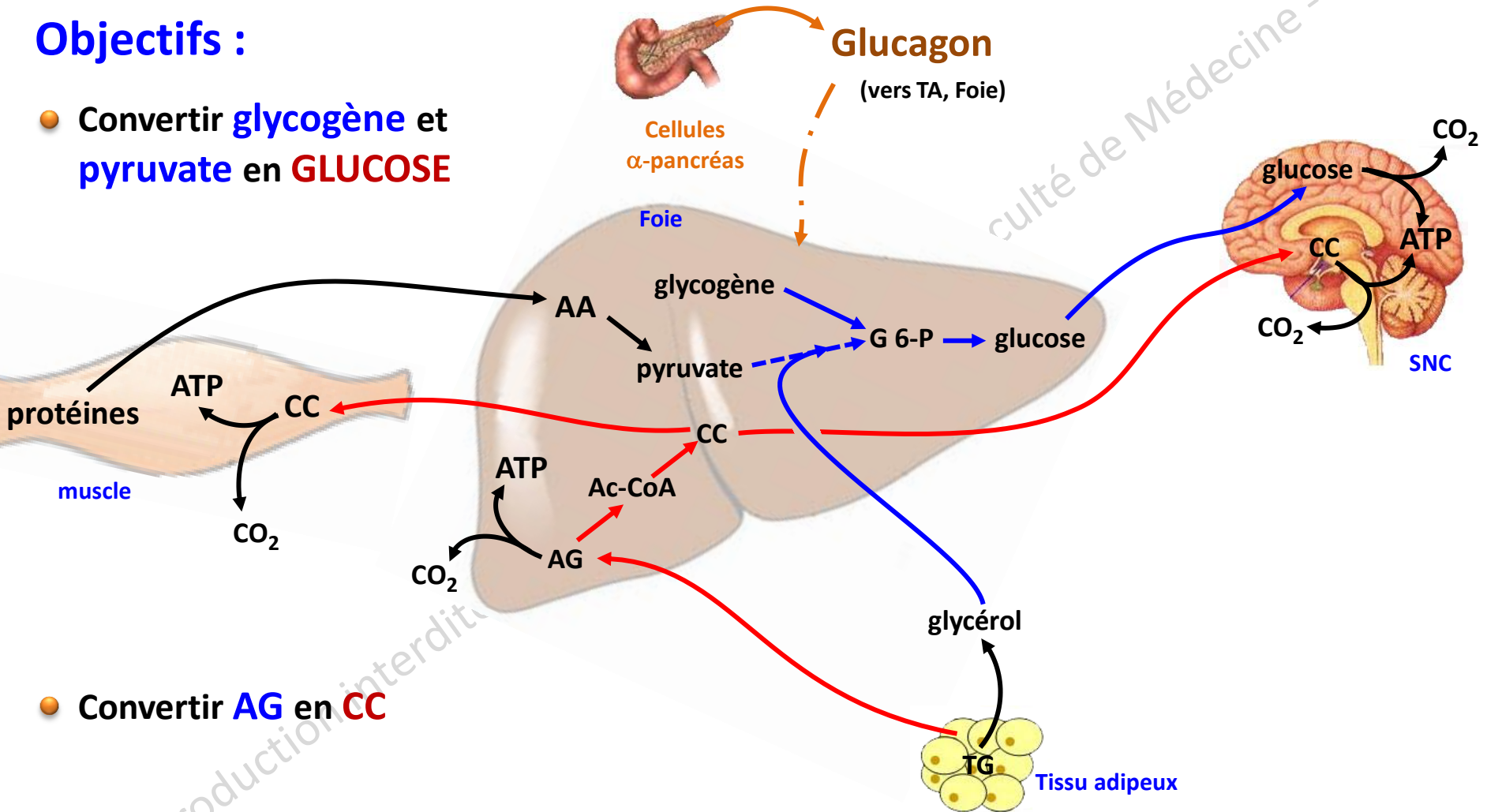
diminue la synthèse de glycogène par l'inhibition de la GS activation PK et GP

augmente la glycolyse en augmentant concentration en F-2,6-di phosphate

Activité lipogénique du foie suite à un jeûne

Objectifs :

- Convertir **glycogène** et **pyruvate** en **GLUCOSE**



- Convertir **AG** en **CC**

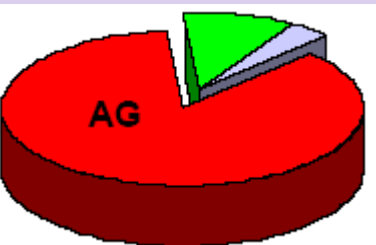
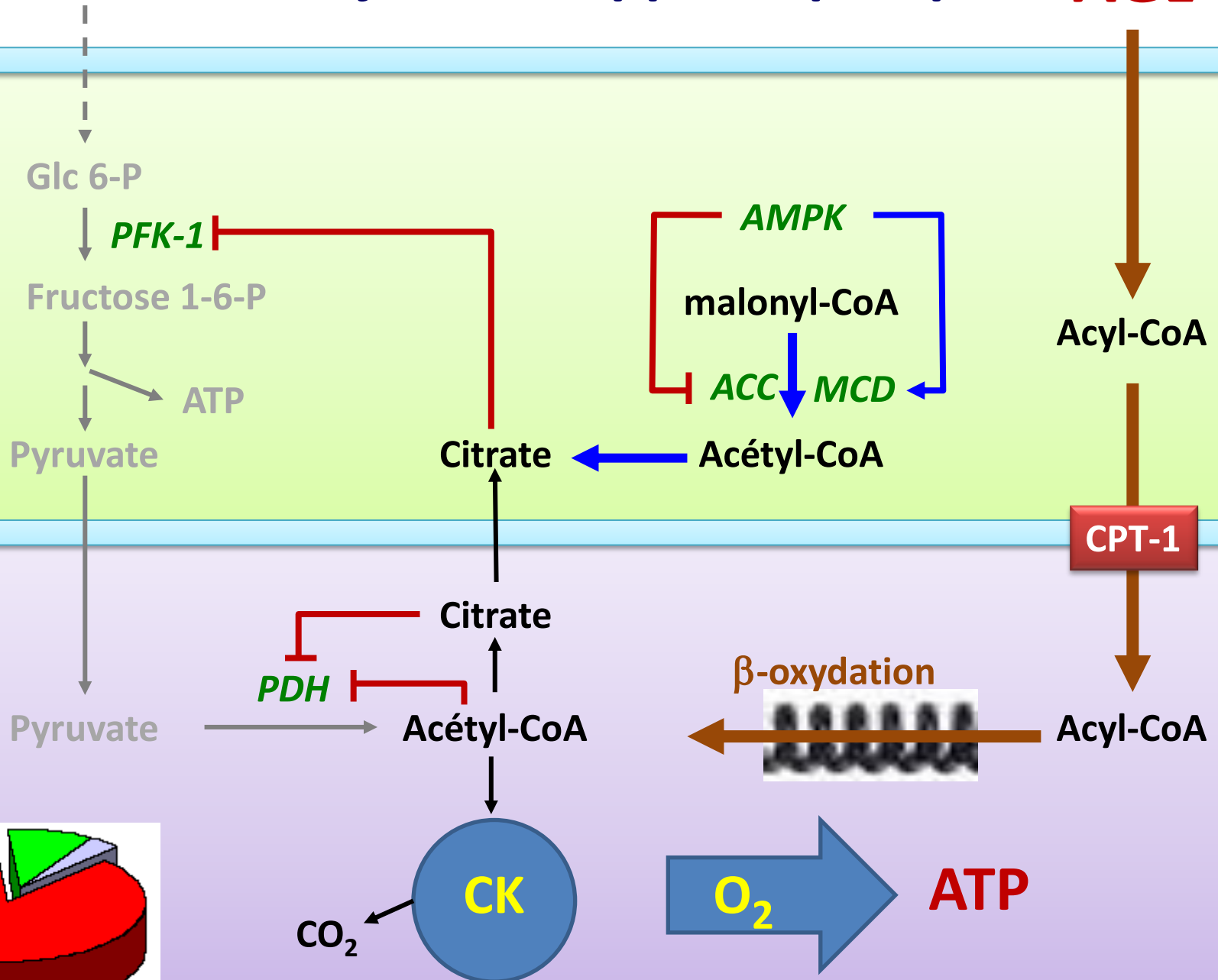
Reproduction interdite

culté de Médecine - UNS

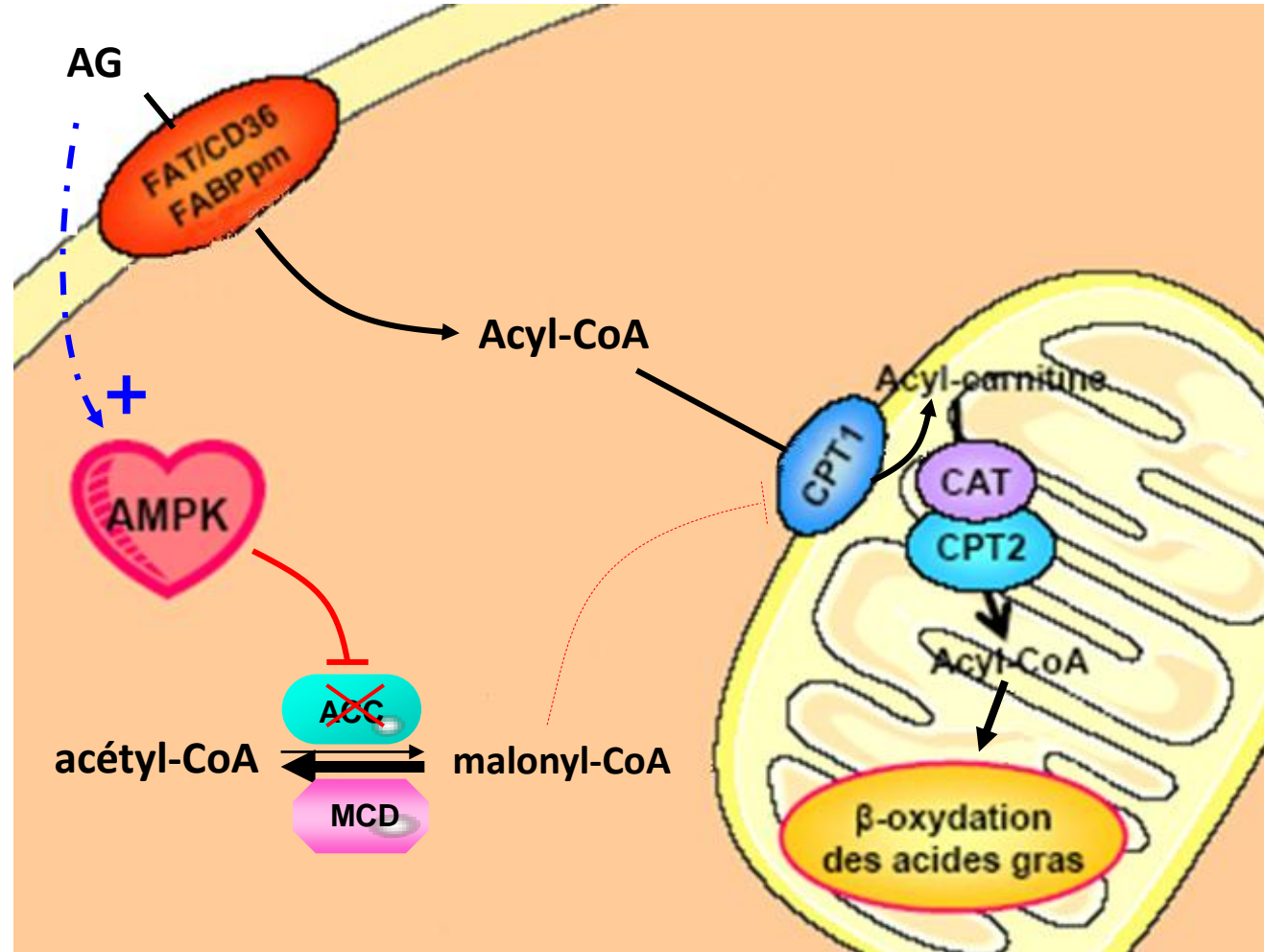
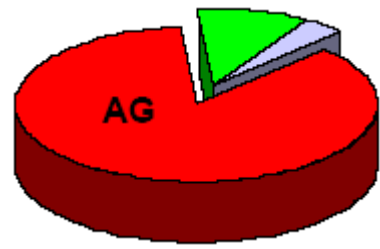
Glucose

A jeun ou apport lipidique

AGL



A jeun ou apport lipidique



L'AMPK activée :

Réprime l'activité ACC / active la MCD → blocage lipogenèse

Favorise la lipolyse

ACC : Acétyl-CoA carboxylase

MCD : Malonyl-CoA décarboxylase

fasting or diabetes

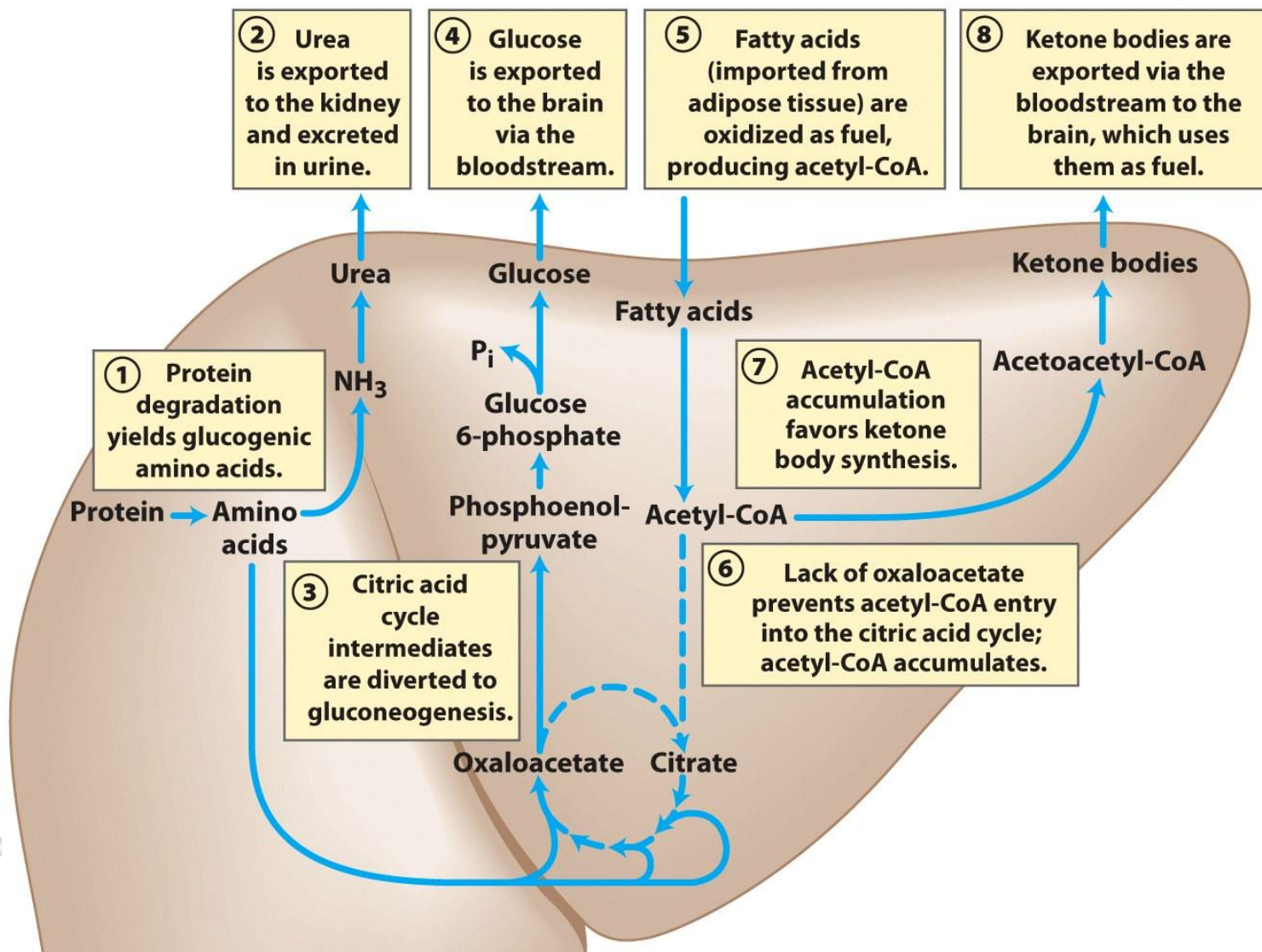


Figure 23-31
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

Balance énergétique
Régulation de la prise alimentaire
Systeme neuro-endocrinien

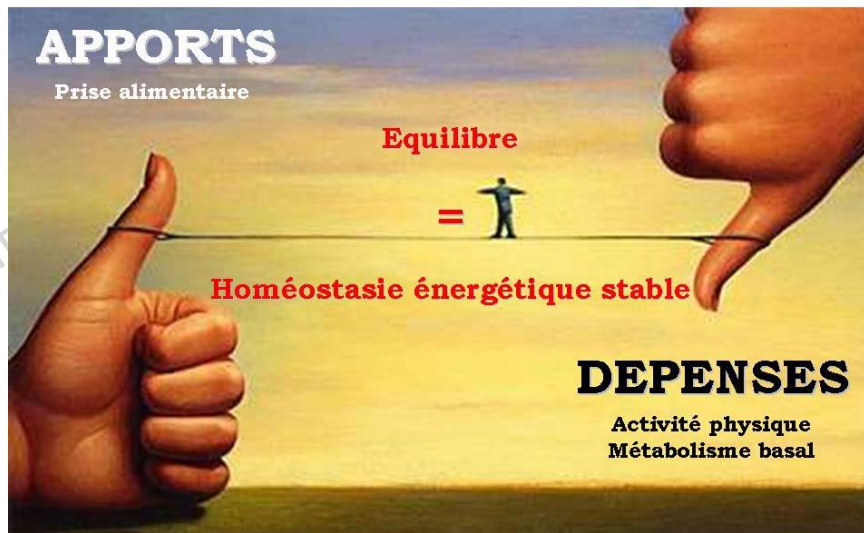
Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNS

Régulation de l'homéostasie énergétique

Homéostasie énergétique : correspond à un **état d'équilibre dynamique** entre les **dépenses** et les **apports d'énergie**, permettant le maintien de la stabilité du milieu interne d'un organisme (Campbell NA, 1995).

Les **dépenses** résultent principalement de l'activité physique et du métabolisme basal

Les **apports énergétiques** proviennent de l'alimentation



Régulation de l'homéostasie énergétique

Homéostasie énergétique est **contrôlée** et **régulée** à plusieurs niveaux selon un **modèle de rétrocontrôle** où le dialogue entre la périphérie (TA, muscle, foie et du système gastro-intestinal) et le **système nerveux central (SNC)** informe le cerveau sur le statut nutritionnel et métabolique de l'organisme

Les interactions sont de natures hormonales, métaboliques ou nerveuses

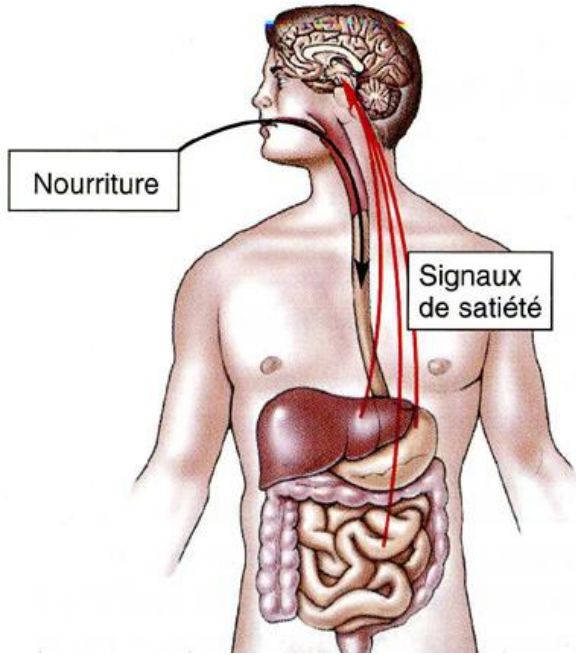
Intégration et **traitement des signaux afférents** par le **SNC** impliquent la mise en jeu de plusieurs systèmes de **neurotransmetteurs**

Ces neurotransmetteurs permettent :

- l'adaptation de la prise alimentaire
- l'adaptation du métabolisme

grâce à la modulation du **système nerveux autonome (SNA)** et de l'axe hypothalamo-hypophysaire endocrinien

Régulation physiologique du comportement alimentaire



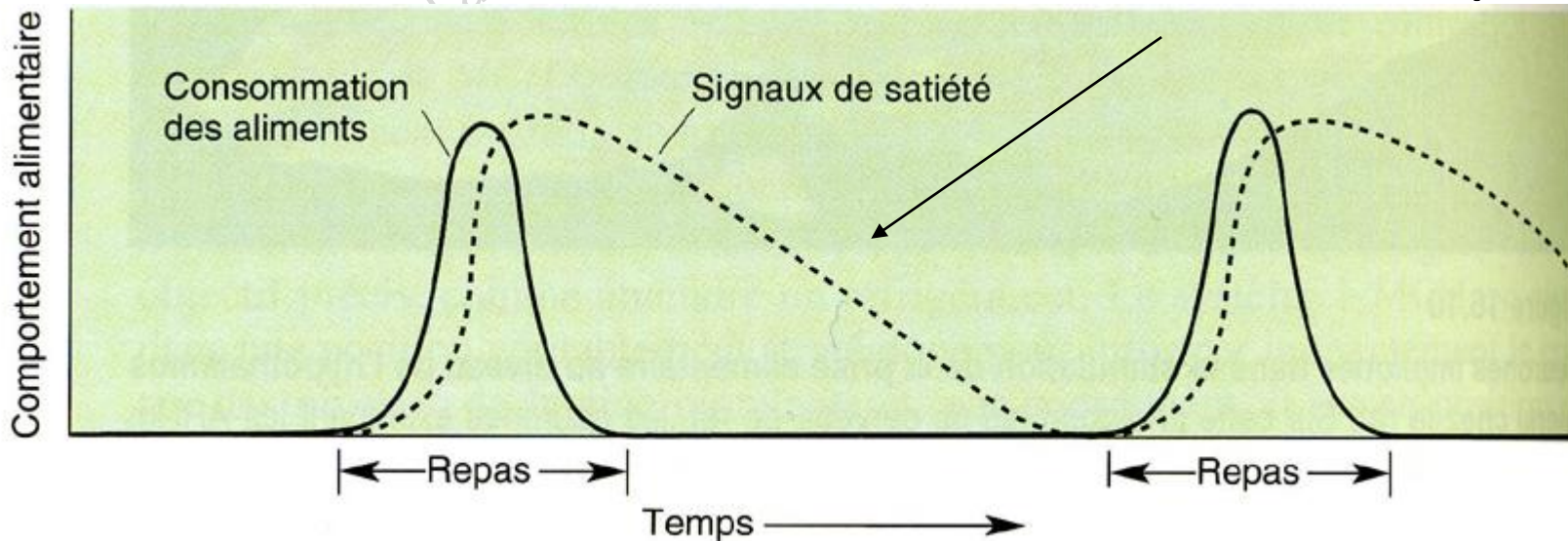
Rassasiement (plénitude) / **Satiété** (fin de faim)

Inhiber la prise alimentaire pour une certaine durée.

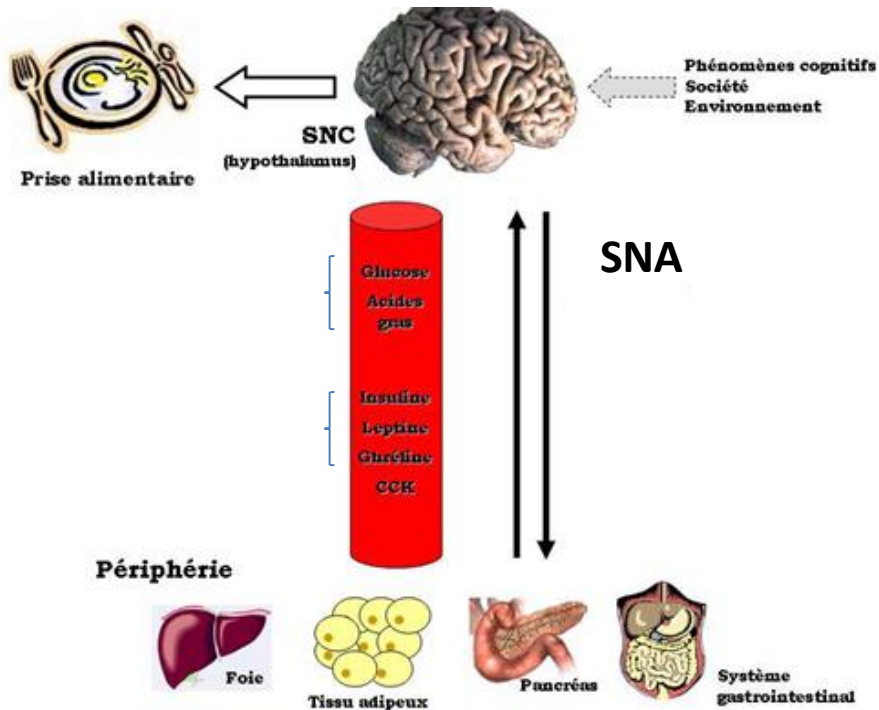
Ces signaux augmentent au fur et à mesure que l'individu se nourrit

Quand ces signaux sont au plus haut, la prise alimentaire est inhibée

Dissipation des signaux de satiété entre 2 repas



Régulation de l'homéostasie énergétique



A court terme (sur un seul repas) → l'apport énergétique est déterminé par la **taille** et la **valeur calorique** du repas

La boucle de régulation entre la périphérie et le SNC → signal de satiété, issu du tractus digestif, normalement suivi d'un arrêt de la prise alimentaire

Homéostasie énergétique se mesure sur du **long terme** et non pas sur un repas ni même sur une journée.

Elle se **réalise sur plusieurs jours**

Elle correspond à une **régulation** mettant en jeu des **phénomènes de stockage** et de **mobilisation des réserves**

Signaux de régulation périphériques

Les neurones hypothalamiques reçoivent des signaux périphériques via le **glucose**, **leptine**, **ghréline**, **adiponectine**, **résistine** et l'**insuline**

Ils répondent à ces signaux en modifiant la synthèse neuropeptides

Ces signaux afférents interagissent entre eux et peuvent être séparés en deux catégories

- **Les signaux de régulation à court terme**

Ils sont générés :

indépendamment de la masse adipeuse

relation directe à la prise alimentaire

informations sensorielles

informations neurales

informations humorales

} élaborées lors de la prise alimentaire, la digestion et la métabolisation des nutriments

- La durée d'action de ces signaux correspond à l'intervalle interprandial

- Information remonte via le nerf vague

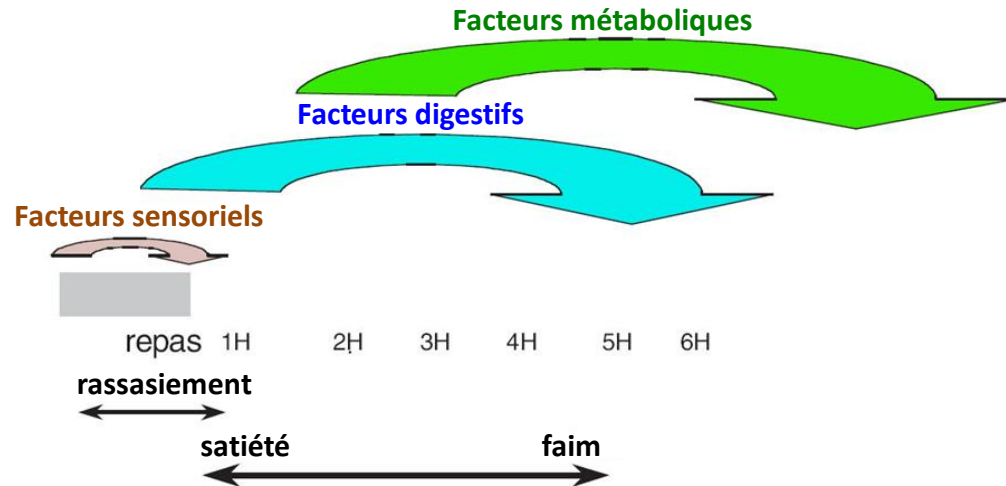
- Ils interviennent :

sur le volume et la durée de la prise alimentaire qui les génère

sur la durée de la période de satiété qui fait suite à cette prise alimentaire

sur le rassasiement lors de la prise alimentaire suivante

La cascade de la satiété (réponse court terme)



- **Facteurs sensoriels** : Aspect / Goût / odeur / texture des aliments
- **Facteurs digestifs** : dans l'estomac stimulation des mécanorécepteurs de la paroi gastrique
→ transfert informations au SNC - effet transitoire
dans le tube digestif sécrétion d'hormones ou de peptides (**PYY₃₋₃₆**, **cholécystokinine**)
- **Facteurs métaboliques** : métabolisme substrats énergétiques → signaux permettant au cerveau de contrôler la prise alimentaire
 - Diminution de l'utilisation du glucose, de l'oxydation des AG ou de l'ATP intra-hépatique → augmente la prise alimentaire
 - Production hépatique d'ATP : un mécanisme contrôlant la prise alimentaire

La cascade de la satiété (réponse court terme)

Facteurs digestifs

Intégration par le SNC: effet satiétogène

Informations sur la quantité et la composition des nutriments ingérés

Informations sensibles : transmises par voie vagale jusqu'au tronc cérébral (effet satiétogène transitoire)

Distension gastrique via des mécanorécepteurs

Impact des lipides + glucides via des chémorécepteurs

Hormones et peptides entéro-gastriques : production par les cellules neuroendocrines du tube digestif, du pancréas et du foie en réponse à l'arrivée des aliments dans le duodénum

La cascade de la satiété (réponse court terme)

Hormones et peptides entéro-gastriques

Hormones et peptides entéro-gastriques exerçant un rôle satiétogène

Cholécystokinine (CCK) : sécrétion en réponse à l'arrivée de lipides et de protéines dans la lumière intestinale

Peptide YY 3-36 : Sécrété pendant la période post-pandriale par les cellules de l'intestin grêle et le côlon proportionnellement au contenu énergétique du repas.

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

Insuline

Leptine

La cascade de la satiété (réponse court terme)

Hormones et peptides entéro-gastriques

Hormones et peptides entéro-gastriques exerçant un rôle satiétogène

- **Cholécystokinine (CCK)** : Peptide présent dans le tractus gastro-intestinal et le cerveau
- **CCK** est sécrété en réponse à l'arrivée de lipides et de protéines dans la lumière intestinale. Son taux reste élevée jusqu'à 5 h
- **CKK** est impliquée dans plusieurs fonctions physiologiques telles que la stimulation de la sécrétion du pancréas, la motilité intestinale et l'inhibition de la motilité gastrique
- **CCK** agit en se liant aux récepteurs CCKr
Les récepteurs CCK sont des récepteurs couplés aux protéines G
L'administration de CCK inhibe la prise alimentaire par la réduction de la taille et la durée du repas

La cascade de la satiété (réponse court terme)

Peptide YY 3-36, PYY(3-36)

- Peptide YY (PYY) est un peptide de 36 acides aminés appartenant à la famille de peptide PP [NPY, PYY et PP]
- PYY est produit par les cellules intestinales et les segments distaux gastro-intestinaux
- 2 formes circulantes de PYY : **PYY1-36** et **PYY3-36** ; PYY3-36 étant la forme prédominante
- **PYY3-36** est un **signal actif anorexigène** produit par le clivage N-ter de Tyr-Pro

PYY agit via les récepteurs Y

- Suite à une prise alimentaire, PYY est libérée dans la circulation avec un pic à 1-2 h
- Les [PYY] sont proportionnelles au contenu énergétique du repas
- Les niveaux les plus élevés sont observés après un apport de graisse par rapport aux glucides et des protéines

La cascade de la satiété (réponse court terme)

Glucagon-like peptide (GLP-1)

- **Maturation post traductionnelle de pro-glucagon dans le pancréas → du glucagon**
- **Dans les cellules de l'intestin qui produisent du proglucagon. Le clivage protéolytique produit un fragment : le glucagon-like peptide (GLP) -1**
- **Après un repas, GLP-1 est sécrété dans la circulation sanguine**
- **Administration Intraveineuse (IV) du GLP-1 exerce un effet inhibiteur sur la prise alimentaire**
- **Les cellules nerveuses exprimant le récepteur du GLP-1 se trouvent essentiellement au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus**

Signaux de régulation périphériques

Les neurones hypothalamiques reçoivent des signaux périphériques via le glucose, leptine, ghréline, adiponectine, résistine et l'insuline

Ils répondent à ces signaux en modifiant la synthèse neuropeptides

Ces signaux afférents qui interagissent entre eux que l'on peut séparer en deux catégories

● Les signaux de régulation à long terme

Essentiellement de nature hormonale

leur intensité est liée à l'adiposité

leur action est retardée par rapport à la prise alimentaire

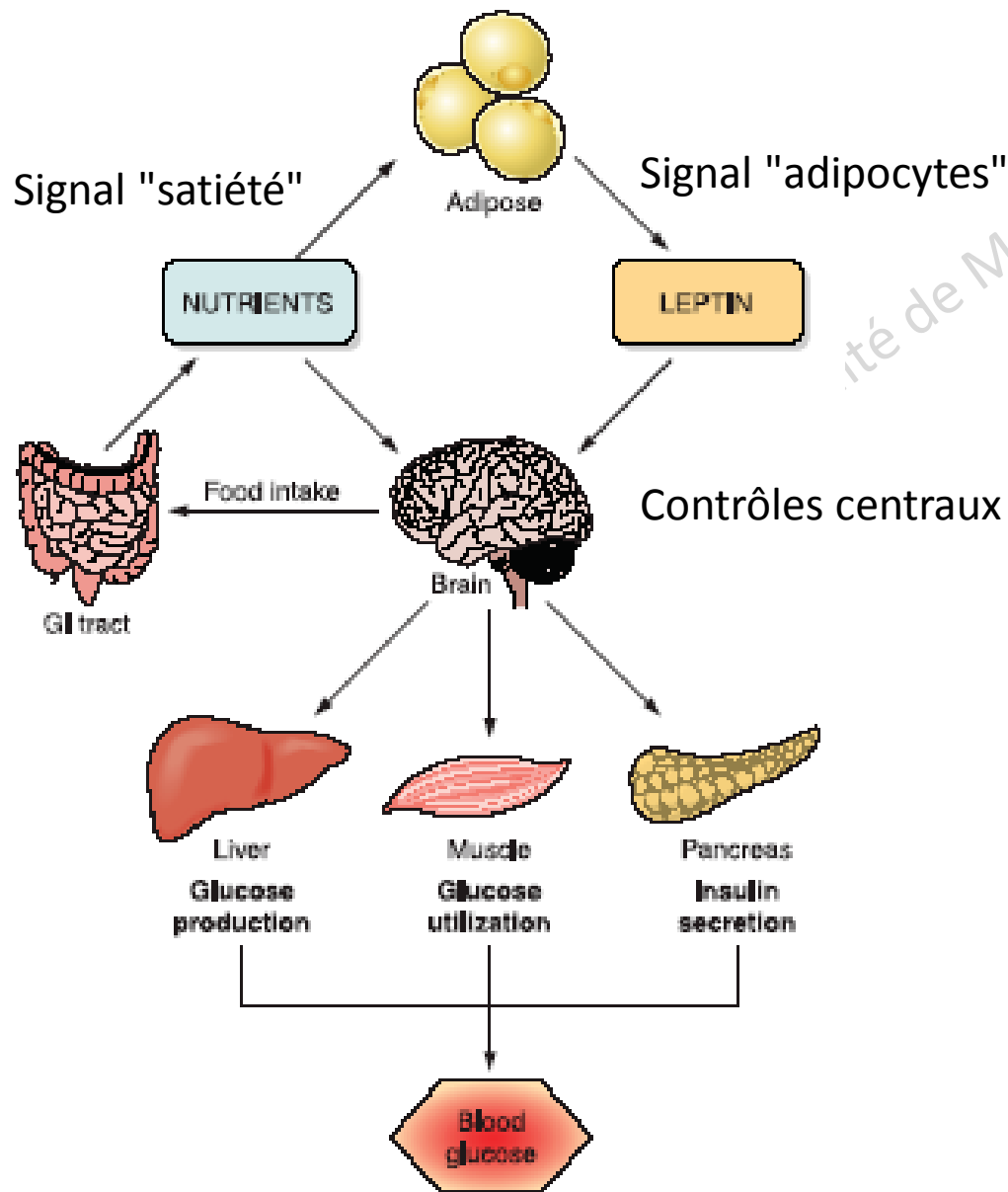
Mode action :

Modulent l'impact des signaux à court terme sur les régions cérébrales qui contrôlent la prise alimentaire

Exercent des effets directs sur les voies hypothalamiques responsables de l'équilibre énergétique

● **Facteurs diminuant la prise alimentaire** : Insuline / Leptine (sécrétée par TA en fonction des réserves de la masse adipeuse → informe le cerveau sur les stocks)

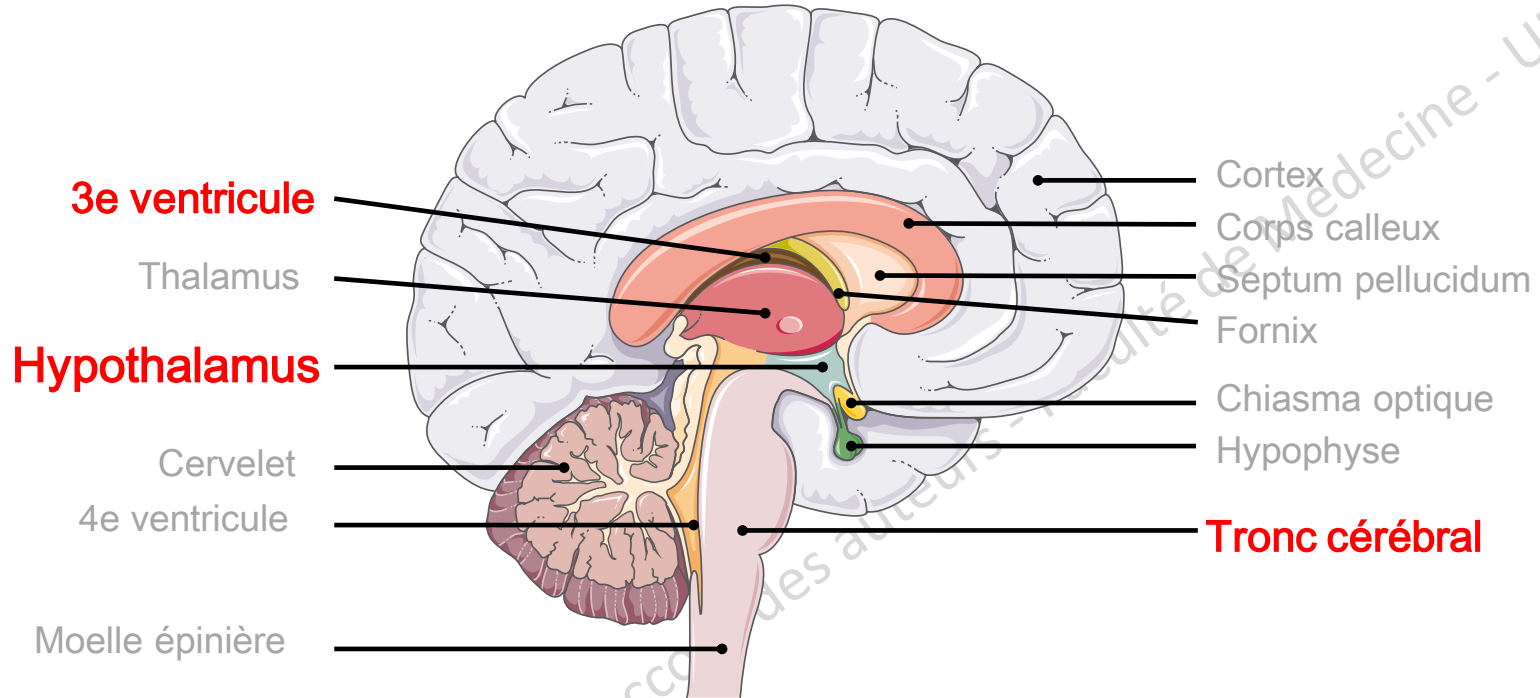
● **Facteurs augmentant la prise alimentaire** : ghréline



ité de Médecine - UNS

Reproduction ;

REGULATION NERVEUSE DE L'HOMÉOSTASIE ÉNERGETIQUE

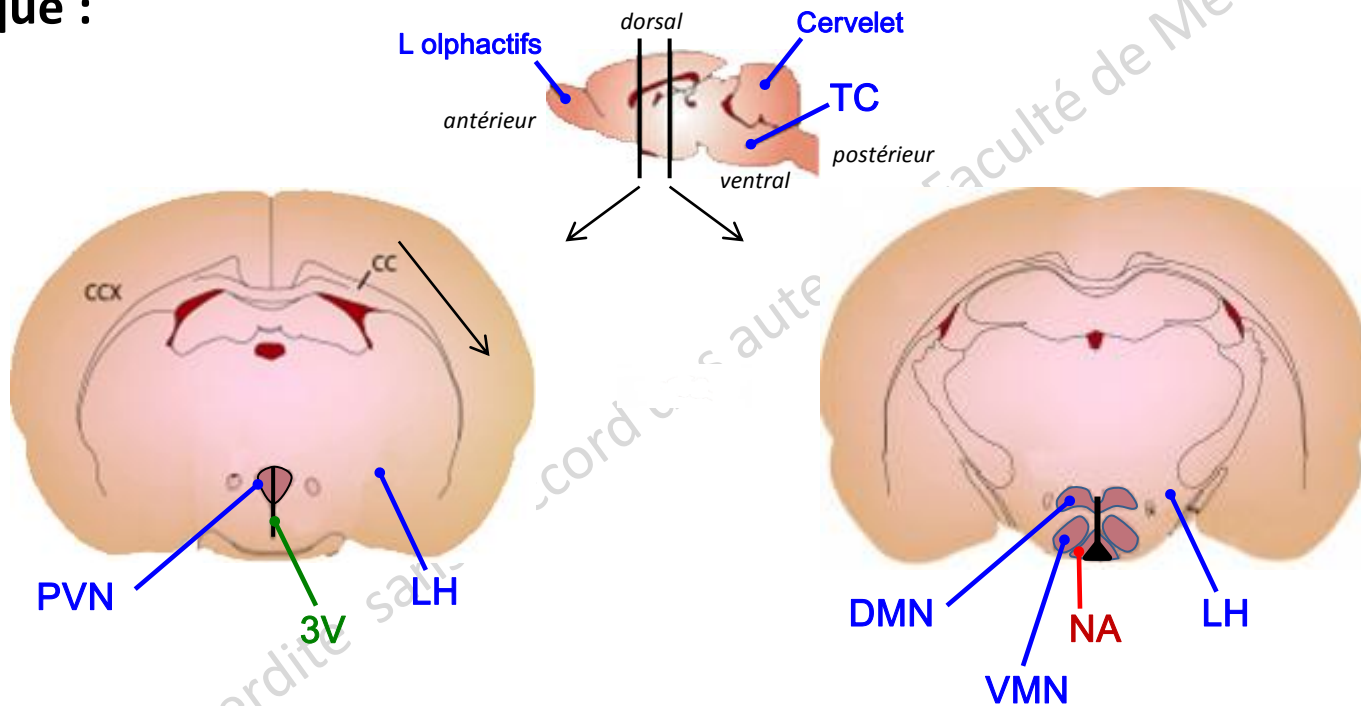


Une partie de la régulation de l'homéostasie énergétique est assurée par le **système nerveux, central (SNC)** et **autonome (SNA)**

SNC → **hypothalamus** : principal centre d'intégration des informations en **provenance** et en **partance** vers les **tissus périphériques**. Il intègre à la fois les signaux circulants métaboliques, hormonaux, et les signaux nerveux issus du tronc cérébral (SNA)

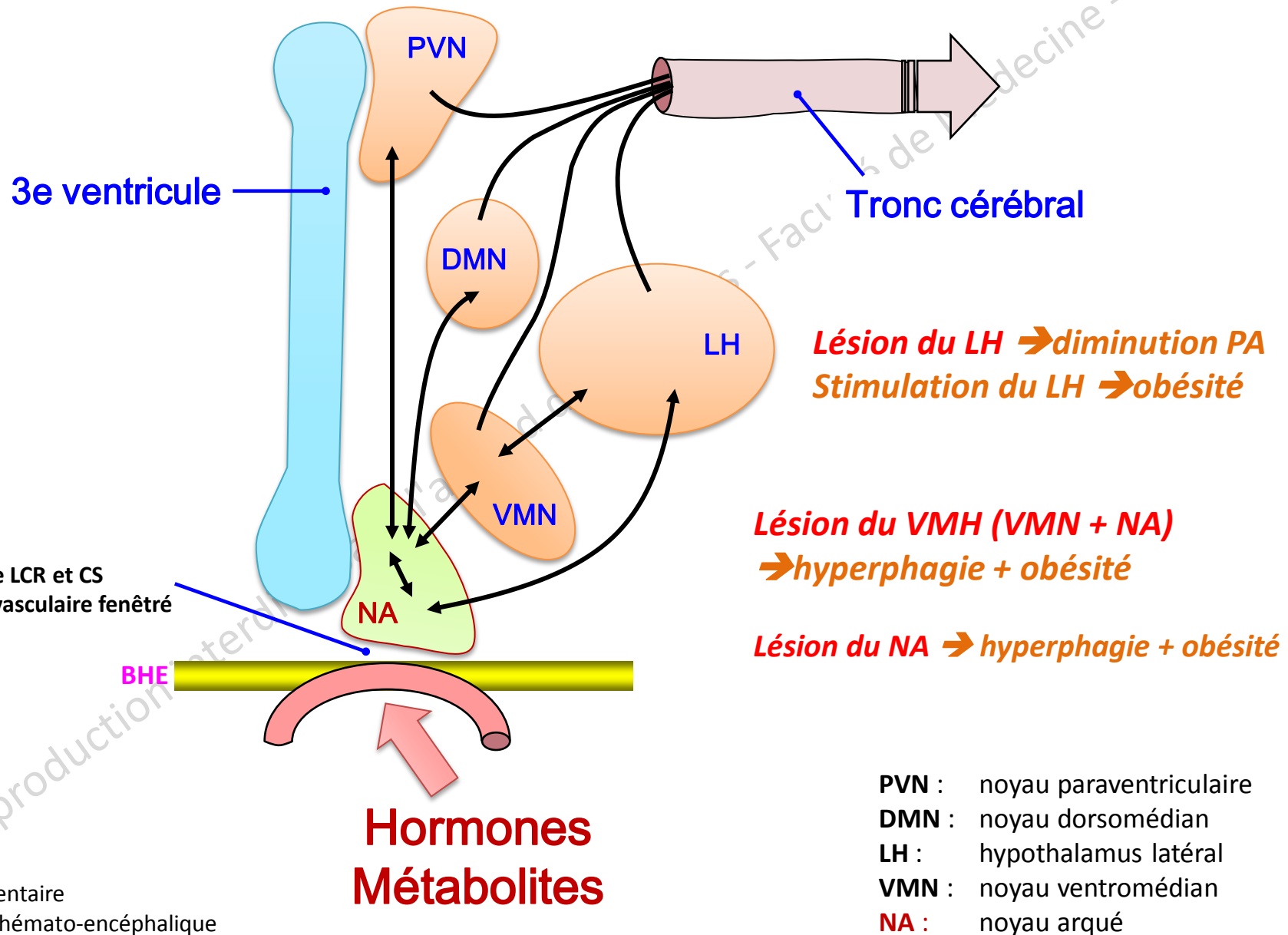
REGULATION NERVEUSE DE L'HOMÉOSTASIE ÉNERGÉTIQUE

Hypothalamus est localisé autour du 3ème ventricule. Certaines des structures qui le composent sont impliquées dans la régulation de l'homéostasie énergétique :



- Aire latérale (LH)
- Noyau paraventriculaire (PVN)
- Noyau dorsomédian (DMN)
- Aire ventromédiane (VMH)
 - Noyau ventromédian (VMN)
 - Noyau arqué (NA)

Connexions neuronales impliquées dans la régulation de l'homéostasie énergétique



PA : prise alimentaire
BHE : barrière hémato-encéphalique

NOYAU ARQUE (NA)

Localisé à proximité du 3ème ventricule et de l'éminence médiane

Il se trouve à l'interface entre LCR et la circulation sanguine

l'endothélium vasculaire au niveau de l'éminence médiane présente la particularité d'être fenêtré → pas de réelle BHE qui protège le NA

Hétérogénéité de neurotransmetteurs

- **Neurotransmetteurs** : dopamine, **GABA**, somatostatine, neurotensine, sérotonine, GHRH, dynorphine, encéphalines
- **Neuropeptides** : **NPY**, **AgRP**, **α-MSH**, **CART** impliqués dans la régulation de l'homéostasie énergétique

Complexité des projections neuronales

- Connexions entre neurones au sein même du NA
- NA projette :
 - vers les autres noyaux de l'hypothalamus (PVN, LH, DMN, VMN)
 - vers des structures extra-hypothalamiques impliquées dans la régulation de l'homéostasie énergétique

NOYAU ARQUE (NA)

L'action de nutriments et/ou hormones sur certains noyaux hypothalamiques en particulier le NA modifie l'expression, la sécrétion et activité de neurotransmetteurs et neuromodulateurs spécifiques → changements dans l'apport et/ou la dépense énergétique

Chez les mammifères, les neurones, en particulier dans le NA sont impliqués dans la régulation de l'homéostasie énergétique

Au sein du NA coexistent des neurones qui coexpriment :

Neuropeptide Y (NPY)

Agouti-related protein (AgRP)

} **stimulants de la prise alimentaire**

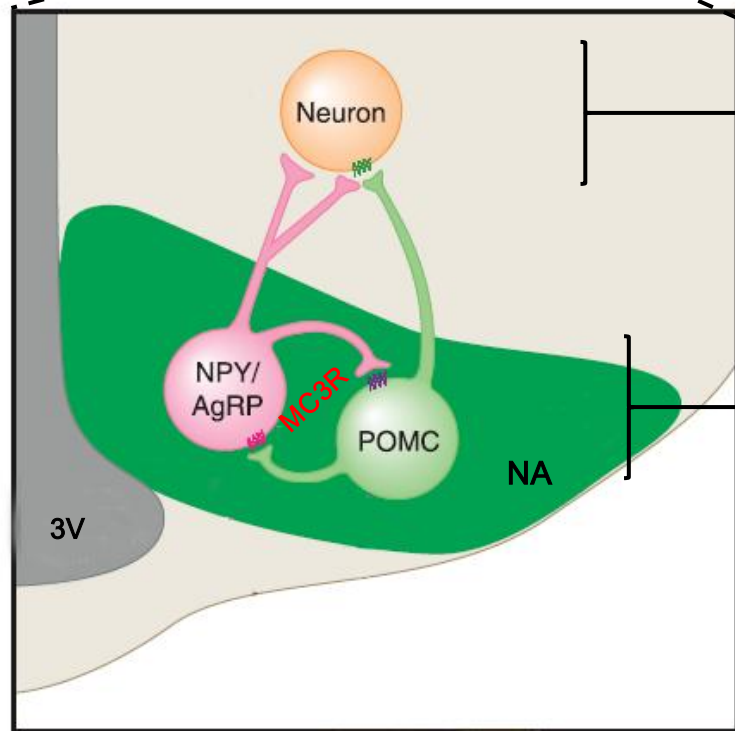
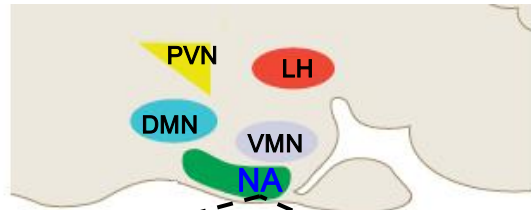
Proopiomélanocortine (POMC)

Cocaïne and amphetamine-regulated transcript (CART)

} **Répresseurs de la PA**

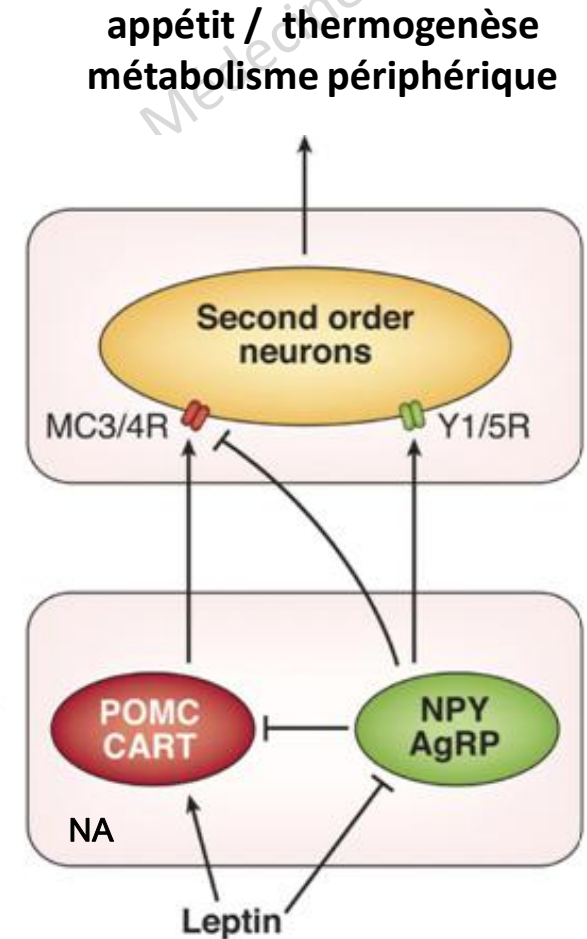
Ces cellules répondent aussi bien aux signaux énergétique de court termes qu'aux signaux de long terme

interconnexions possibles entre les neurones à NPY et à POMC au sein du NA



neurones de 2^{ème} ordre (PVN ; LH)

neurones de 1^{er} ordre (NA)



- PVN :** noyau paraventriculaire
- LH :** hypothalamus latéral
- NA :** noyau arqué

- MC3-R :** melanocortin receptor 3
- Y1-R et Y2-R :** récepteur 1 et 2 au NPY
- GABA-R :** récepteur au GABA

Neurotransmetteurs du NA impliqués dans la régulation de la prise alimentaire

Les cellules de l'hypothalamus **expriment** et **secrètent** un certain nombre de **neurotransmetteurs** qui permettent de traduire l'information métabolique

Les neurotransmetteurs non peptidiques tels que glutamate, GABA, dopamine et la sérotonine sont associées à des mécanismes non spécifiques

Neurotransmetteurs	Orexigènes	Anorexygènes	
Non peptidiques	Glutamate GABA dopamine	Sérotonine	} Implications non spécifiques
Peptidiques	NPY AgRP MCH orexines	α-MSH CART TRH CRH	

AgRP: agouti-related protein / **α -MSH**: alpha-melanocyte-stimulating hormone / **CART**: cocaine- and amphetamine-regulated transcript
CRH: Corticotropin-Releasing Hormone / **GABA**: γ -aminobutyric acid / **MCH**: melanin-concentrating hormone / **NPY**: neuropeptide Y
TRH: thyrotropin-releasing hormone

Les neuropeptides oréxigènes

Oréxigène : substance capable d'augmenter l'appétit (Wikipedia)

Le neuropeptide Y (NPY)

Neurotransmetteur appartenant à la famille des polypeptides pancréatiques qui est largement distribué dans le SNC

Au niveau hypothalamique, les **neurones à NPY** proviennent essentiellement du **NA**

Son action passe par sa liaison à des récepteurs de type RCPG / **récepteurs Y1R à Y6R**

Y1R, Y2R et Y5R, ont une **meilleure affinité** pour **NPY** et semblent être plus **impliqués** dans le **contrôle** de la **prise alimentaire**

Injection de NPY dans l'hypothalamus → stimule la prise alimentaire, diminue les dépenses énergétiques et induit la lipogenèse dans le foie et le tissu adipeux

Si statut énergétique est négatif (jeûne, lactation ou déficit insuline) → augmentation de la concentration en NPY

Les neurones à NPY sont **stimulés** par une **baisse** des **concentrations circulantes** de **leptine** et **insuline**. Ces **hormones inhibent** directement l'**expression** du **NPY**

Les neuropeptides oréxigènes

Oréxigène : substance capable d'augmenter l'appétit (Wikipedia)

AgRP (Agouti-Related Peptide)

Neuropeptide exprimé dans l'hypothalamus

Dans le système oréxigène, on parle du couple **NPY/AgRP** → 90% des neurones à **NPY** du **NA** synthétisent et libèrent des neuropeptides qui stimulent la prise alimentaire

AgRP exerce un effet antagonisme direct sur α -MSH neuropeptide anorexigène, sur les récepteurs aux mélanocortines de type MC3-MC4

AgRP exerce son action oréxigène en mettant en place un effet antagoniste sur les récepteurs MC4-R de l' α -MSH présents dans le NA

Les neurones à NPY du NA projettent principalement vers le PVN et le LH mais également vers le VMN et le DMN

Des projections au sein même du NA sont également présentes, notamment sur les neurones à POMC

Les neuropeptides anorexigènes

anorexigènes ou **coupe-faim** ou **suppresseurs de l'appétit** (Wikipedia)

POMC/CART

Le principal neuropeptide anorexigène du NA est l' α -MSH

Ce peptide est clivé à partir de son précurseur, la **pro-opiomélanocortine (POMC)**

→ La **délétion** du gène de la **POMC** entraîne une **obésité sévère** accompagnée d'insuffisance surrénalienne et d'anomalie de pigmentation

α -MSH exerce ses effets via sa fixation sur les isoformes **MC3-R** et **MC4-R** des récepteurs aux mélanocortines

→ Des souris **MC4-R^{-/-}** sont **hyperphagiques** et développent une **obésité sévère**

→ Chez **l'enfant**, différentes **mutations** du gène de **MC4-R** sont associées au développement d'une **obésité**

les neurones à α -MSH exercent un tonus anorexigène permanent *via* **MC4-R**

Physiologiquement, c'est **AgRP** qui joue le rôle **d'antagoniste** du récepteur **MC4-R**

Une stimulation de la prise alimentaire résultant davantage de la suppression d'un tonus satiétogène par l'intermédiaire du système à AgRP

Les neuropeptides anorexigènes

anorexigènes ou **coupe-faim** ou **suppresseurs de l'appétit** (Wikipedia)

POMC/CART

CART : Cocaïne- and Amphetamine-Regulated Transcript

Peptide retrouvé dans la majorité des neurones à POMC → ainsi le système anorexigène du NA est constitué de « neurones à **POMC/CART** »

Ce peptide est également présent :

- dans le DMN et le LH où il colocalise avec la MCH, neuropeptide oréxigène
- dans les VMN, PVN et NTS

L'injection intracérébro-ventriculaire chronique de CART induit une diminution de la PA associée à une perte de poids et à une diminution des insulïnémie et leptinémie

Des études de génétique des populations révèlent l'existence d'un lien entre certains cas d'obésité et un polymorphisme du gène *CART*

Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNS

La leptine

Leptin and the regulation of body weight in mammals

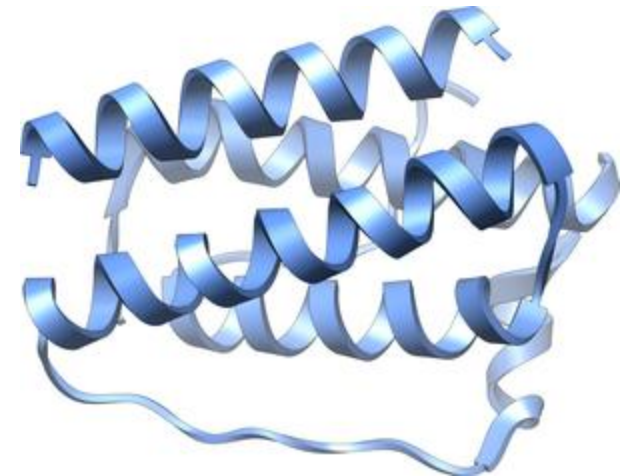
Jeffrey M. Friedman & Jeffrey L. Halaas

NATURE, VOL 395 (1998)

- La leptine, protéine anorexigène découverte en 1994 par l'équipe de Friedman après clonage et expression du **gène *ob***
- Peptide de 167 acides-aminés sécrété par les adipocytes, libéré dans le sang, passe la barrière hémato-encéphalique et agit sur des **récepteurs OB** dont les principaux sont localisés au niveau **de l'hypothalamus**
- La leptinémie est proportionnelle à la quantité de cellules graisseuses dans l'organisme → [leptine] élevées dans le cas de l'obésité, faibles en situation de jeûne
- La leptine est une protéine anorexigène → présente en **grandes concentrations dans le sang elle** provoque la **diminution de la prise alimentaire**



Souris ob/ob



La leptine

- Récepteurs de la leptine impliquent la voie de signalisation **JAK/STAT** qui conduit à des modifications de la transcription de certains gènes
- Les récepteurs de la leptine sont exprimés dans plusieurs aires cérébrales qui interviennent dans les actions centrales de la leptine
- La leptine induit des effets opposés sur deux sous-populations neuronales localisées dans le NA:
 - Elle **inhibe** directement les neurones **oréxigènes NPY / AgRP**
 - Elle **stimule** directement les neurones **anoréxigènes POMC / CART**
- **Principaux effets de la leptine**
 - réduction de l'appétit
 - augmentation de la thermogénèse,

Actions par modifications de l'expression des neurotransmetteurs **α -MSH, CART, AgRP et NPY** → **stimulation du système sympathique**

La leptine

Le récepteur de la leptine est constitué de :

- un domaine extracellulaire où se fixe le ligand
- un seul domaine transmembranaire
- un domaine cytoplasmique de signalisation

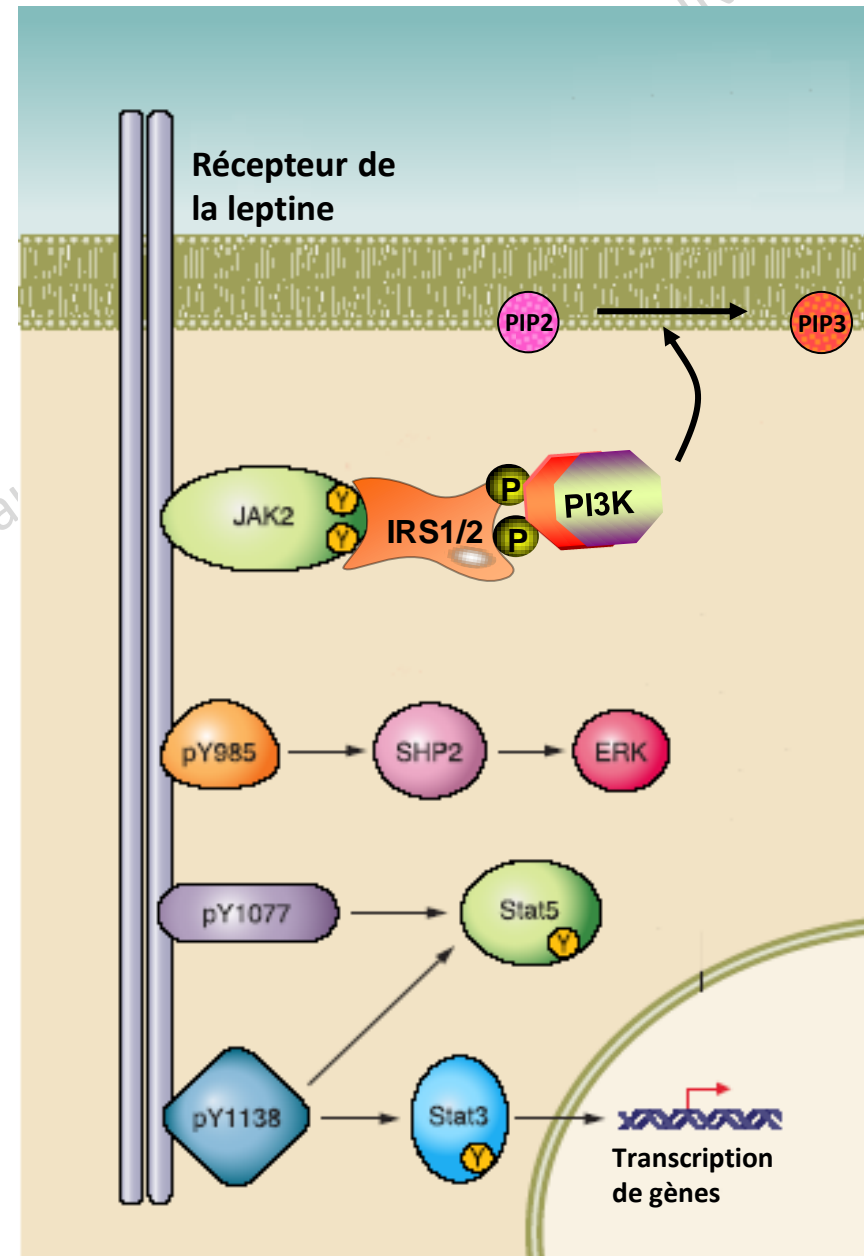
Il fait partie de la famille des récepteurs de cytokines de classe 1

L'intégralité du récepteur est essentielle :

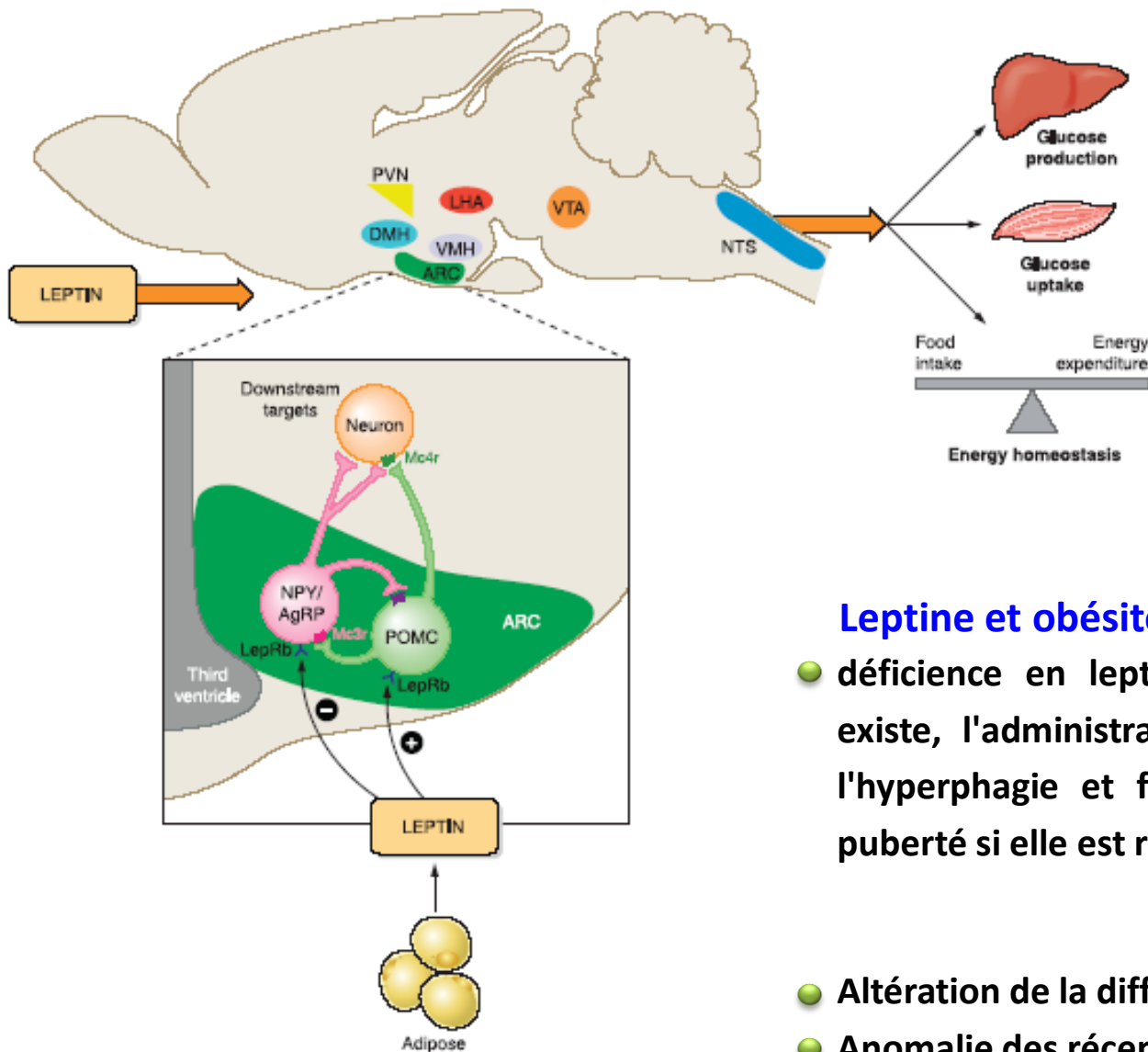
- Pour la transduction du signal
- Pour l'homéostasie énergétique.

En réponse à la fixation du ligand, la Tyr kinase **JAK2** se fixe sur Re et s'active

Elle phosphoryle alors 3 Tyr (**Tyr985**, **Tyr1077**, **Tyr1138**) → constituent autant de points ancrages associés au départ de voies de signalisation différentes



La leptine



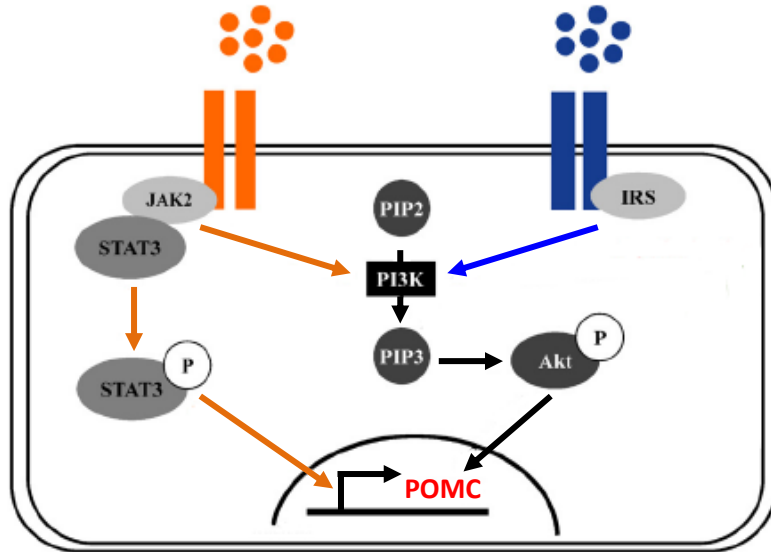
Unité de Médecine - UNS

Leptine et obésité

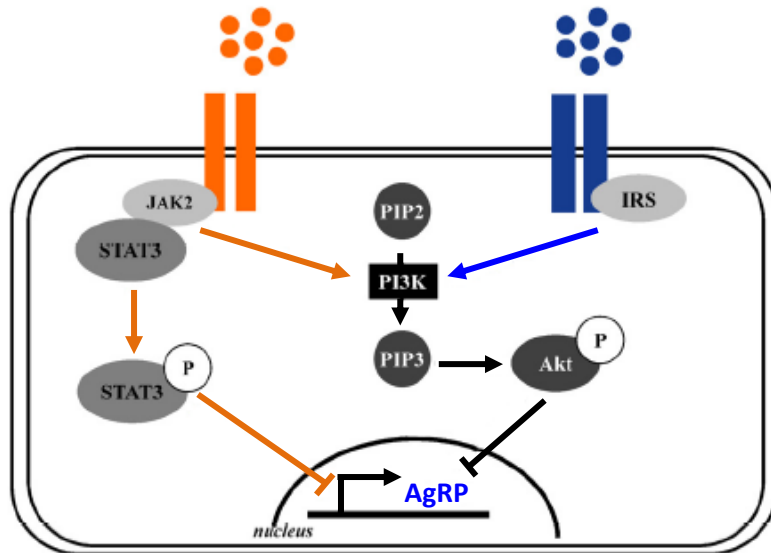
- **déficiance en leptine** → exceptionnel quand elle existe, l'administration de leptine réduit l'obésité, l'hyperphagie et favorise le déclenchement de la puberté si elle est retardée
- **Altération de la diffusion dans le cerveau (BHE)**
- **Anomalie des récepteurs OB**
- **Excès de sécrétion du neuropeptide Y (NPY) qui favorise la prise d'aliments**

Re+

Intégration des signaux d'adiposité dans les neurones POMC et AgRP



POMC neurones



AgRP neurones

Les signaux médiés par la leptine et l'insuline augmentent l'expression de POMC dans les neurones POMC

diminuent l'expression de AgRP dans les neurones AgRP

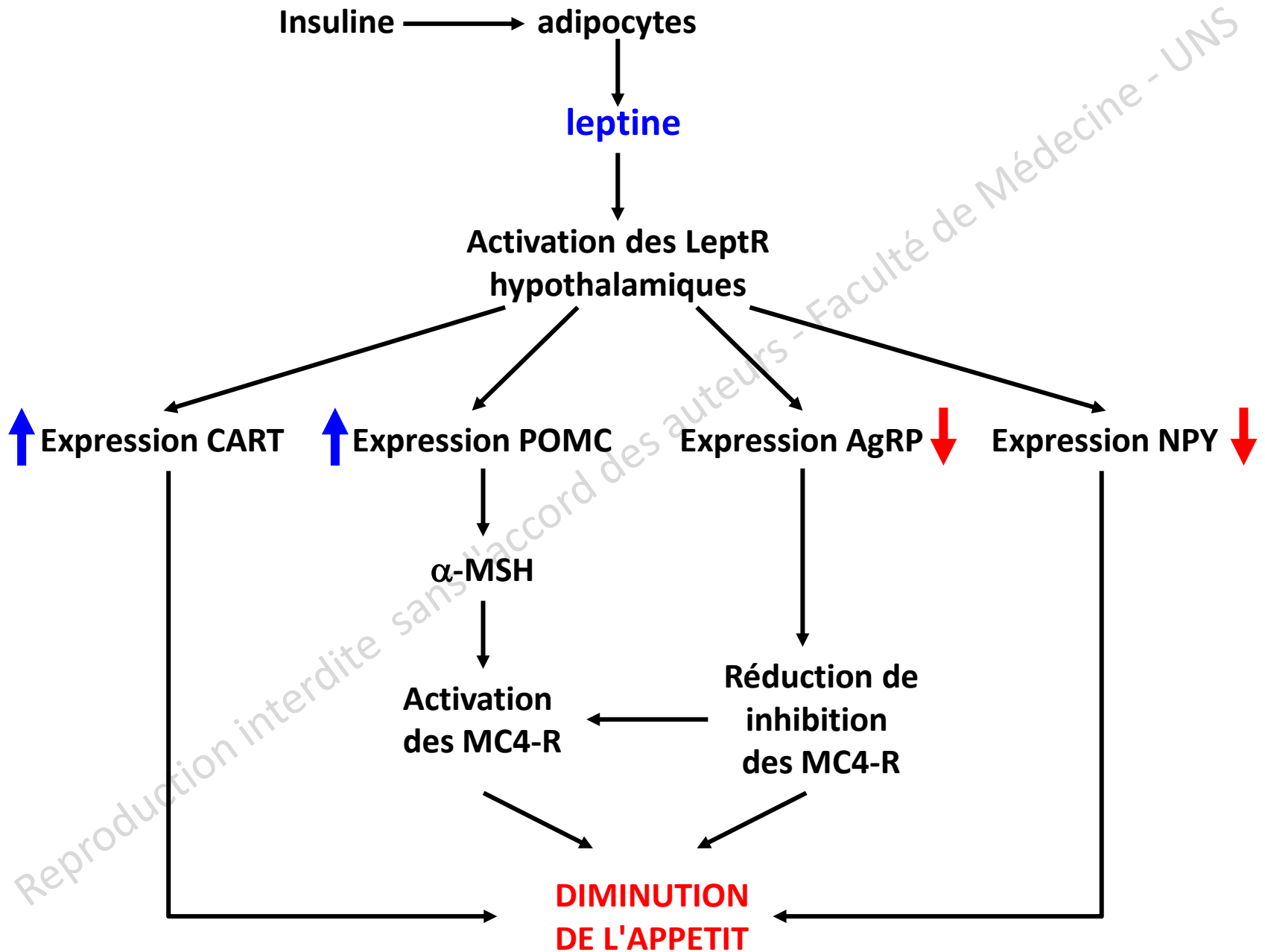
La leptine en se liant à son récepteur conduit au recrutement de JAK2, à la phosphorylation de STAT3.

- STAT3 phosphorylée transloque vers le noyau : active la transcription de POMC
- inhibe la transcription de l'AgRP

La liaison de l'insuline à son récepteur déclenche une cascade de phosphorylation/activation médiées par IRS → activation de PI3K suivie de PKB

PKB activée migre dans le noyau pour agir sur les facteurs de transcription de POMC et AgRP

- activation expression de POMC
- répression de la transcription AgRP.



Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNS

La ghréline

La ghréline est sécrétée principalement par l'estomac

Elle est présente dans l'hypothalamus où elle **active les neurones NPY / AgRP** ;
la ghréline **inhibe l'activité des neurones POMC** → **stimulation de l'alimentation et la diminution des dépenses énergétiques**

La ghrélinémie est diminuée au cours de l'obésité humaine

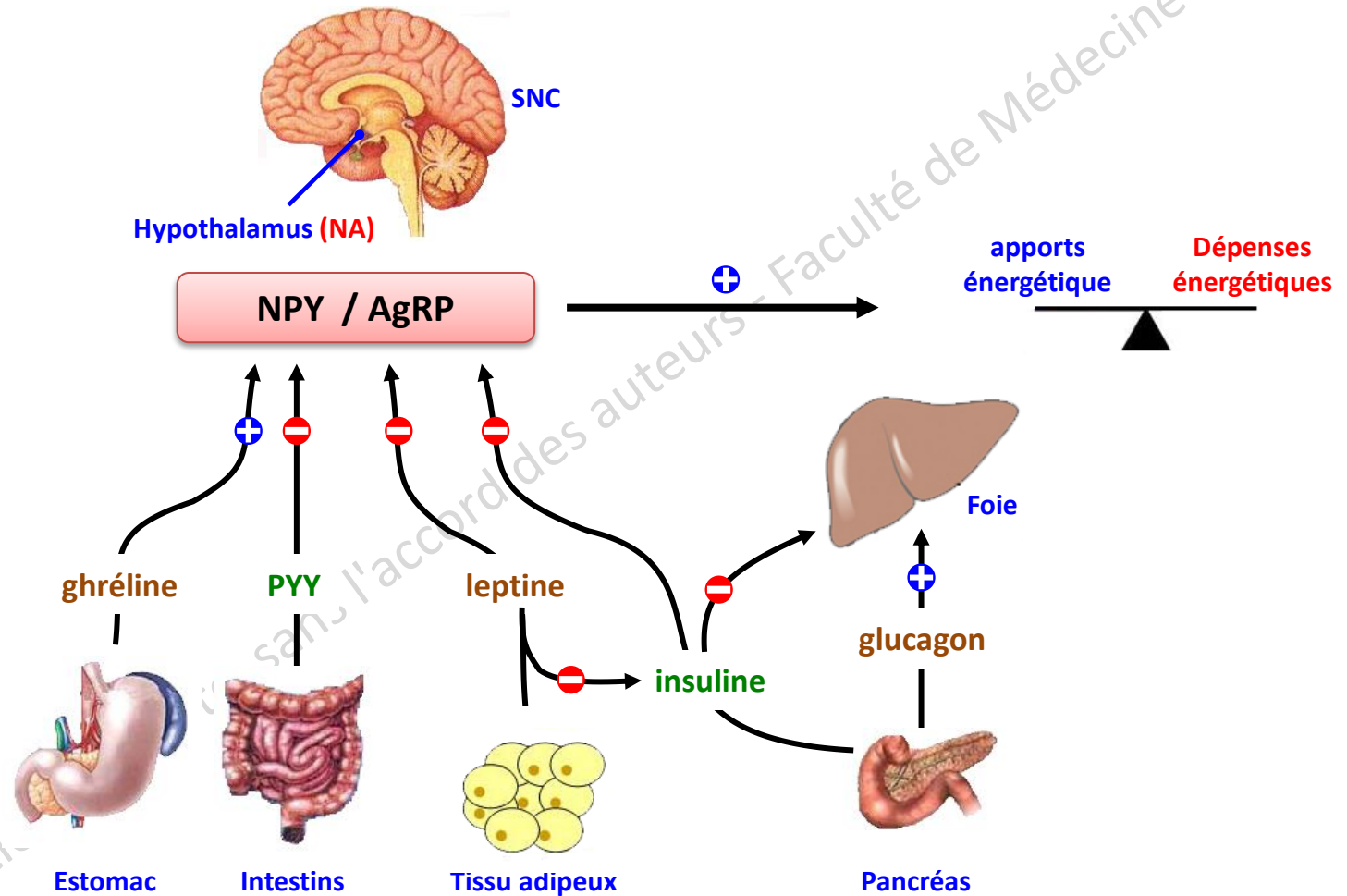
La ghrélinémie est élevée chez les patients souffrant d'anorexie mentale

Les sujets avec un IMC faible présentent une ghrélinémie plus élevée que les sujets maigres

La ghréline exerce ses effets sur la prise alimentaire via le **récepteur GHS-R** (des souris déficientes en GHS-R1 ne répondent pas à l'administration de ghréline en termes de consommation d'aliments)

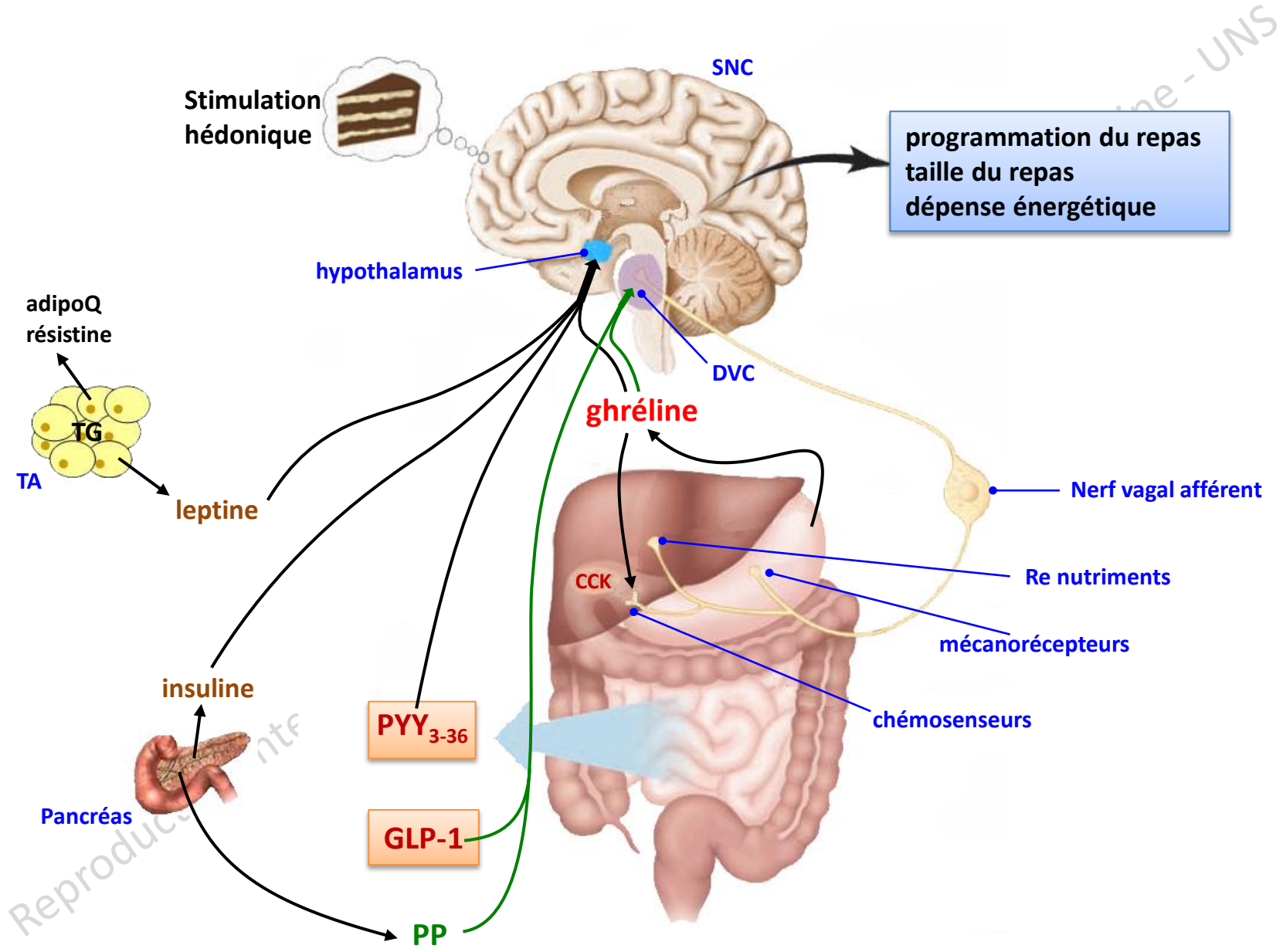
Le **récepteur GHS-R1a** est exprimé au niveau **des neurones NPY / AgRP** dans le NA de l'hypothalamus

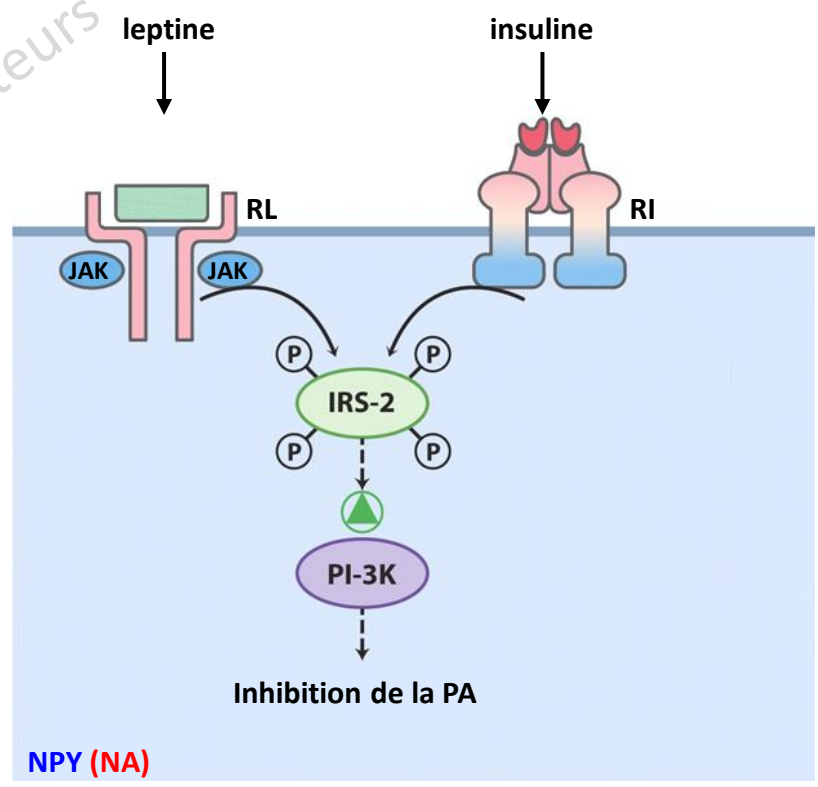
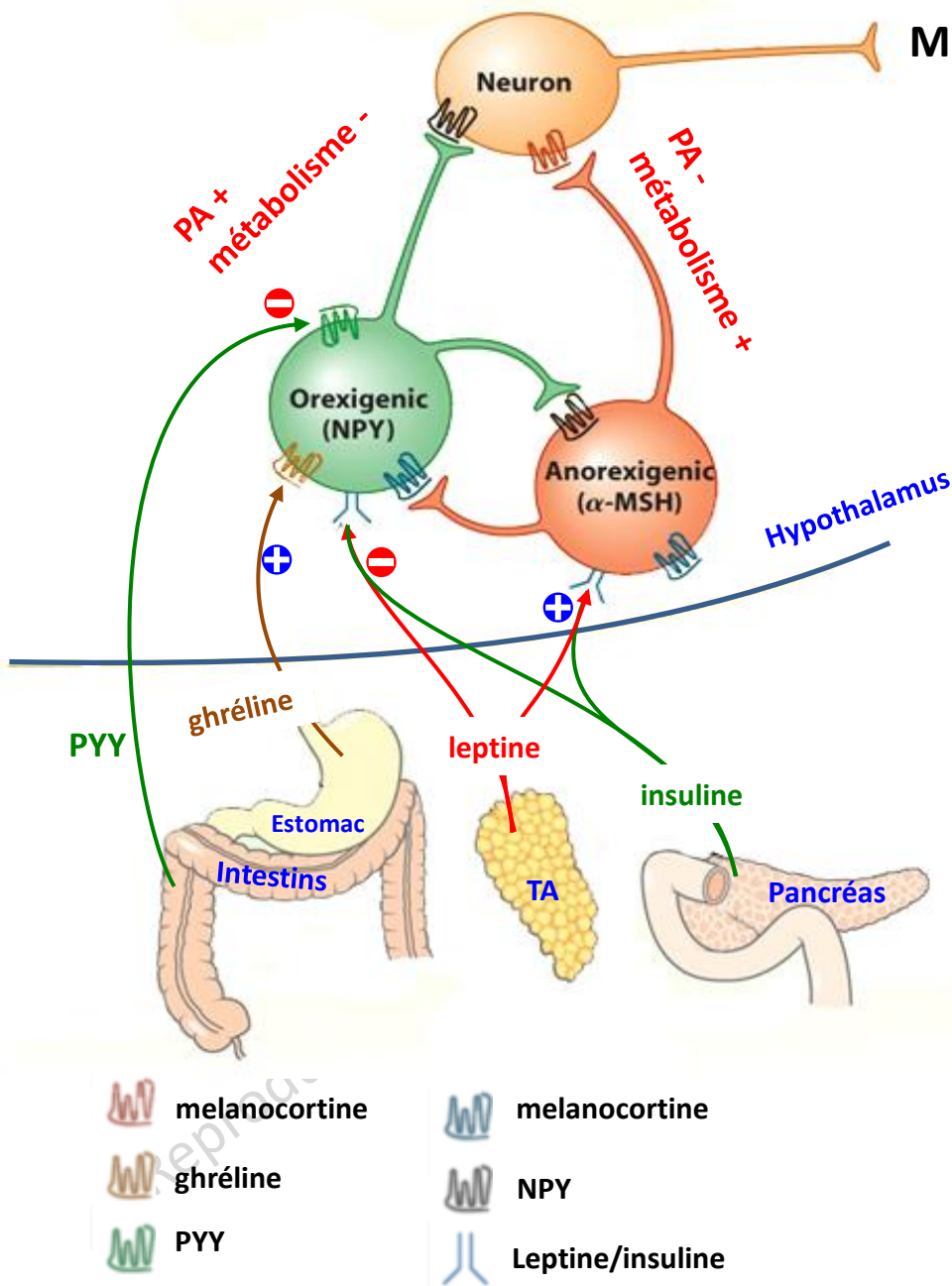
synthèse et action des principales hormones impliquées dans l'homéostasie énergétique



NPY : neuropeptide Y / AgRP : agouti related protein / CCK : cholécystokinine / PYY : peptide YY

intégration du bilan énergétique par le cerveau





Les auteurs - Faculté de Médecine - UNS

Contrôle de l'appétit au niveau SNC (PPrandial)

Après l'ingestion d'un repas

Glycémie
Insulinémie } augmentent → inhibition de AMPK

Augmentation insuline → diminution de la sécrétion de ghréline (oréxigène)

Le tractus gastro-intestinal sécrète du GLP-1, ce qui induit la satiété et potentialise la sécrétion pancréatique d'insuline

En même temps :

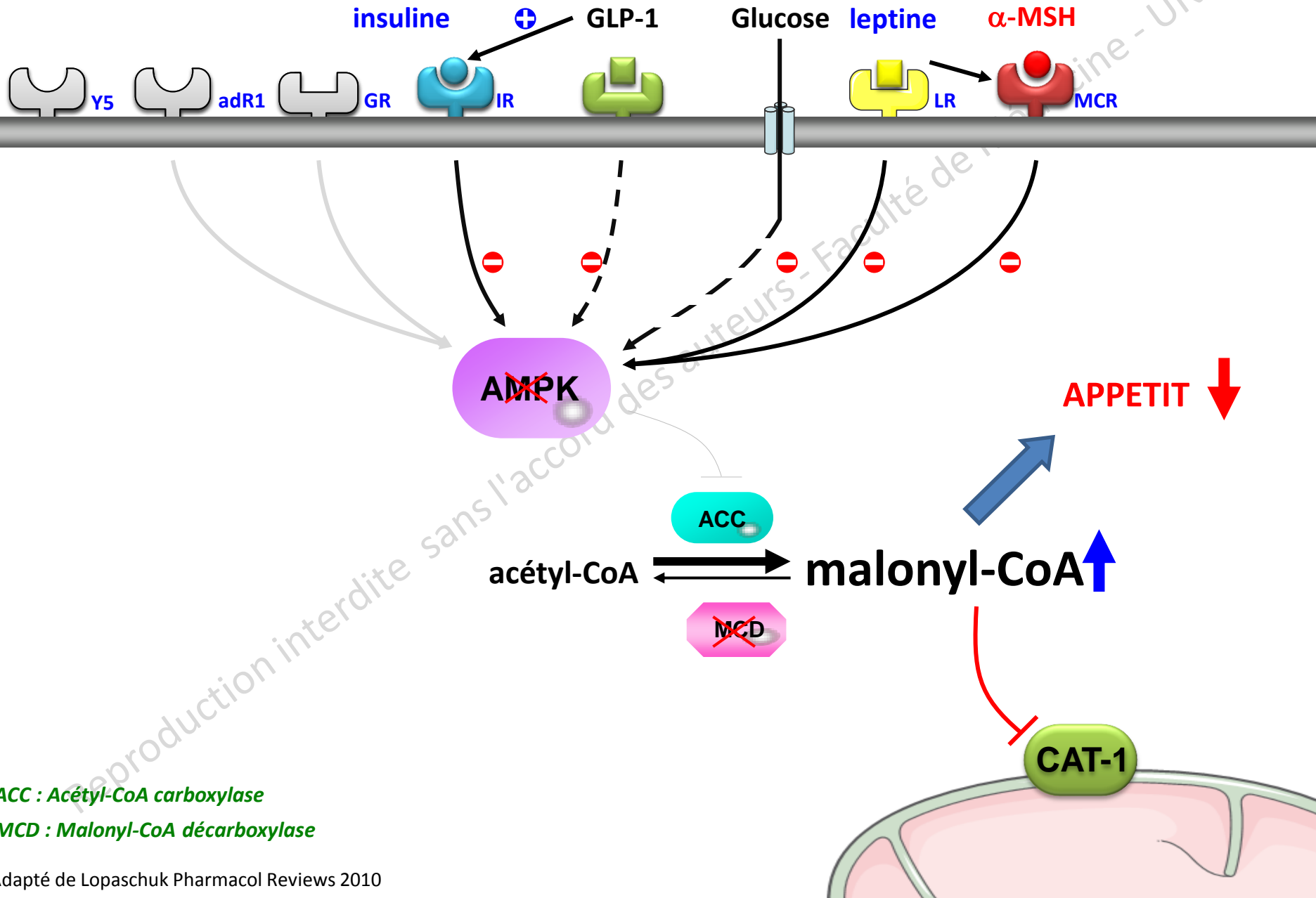
augmentation des [leptine] et de [α -MSH]
Diminution des [AgRP] et [NPY] } → inhibition de AMPK

inhibition de AMPK → activation de l'ACC → augmentation de la [malonyl-CoA]

augmentation de malonyl-CoA inhibe CPT-1 des cellules de l'hypothalamus
→ induction d'une diminution de l'appétit

Les mécanismes moléculaires ne sont pas encore définis

Contrôle de l'appétit au niveau SNC (PPrandial)

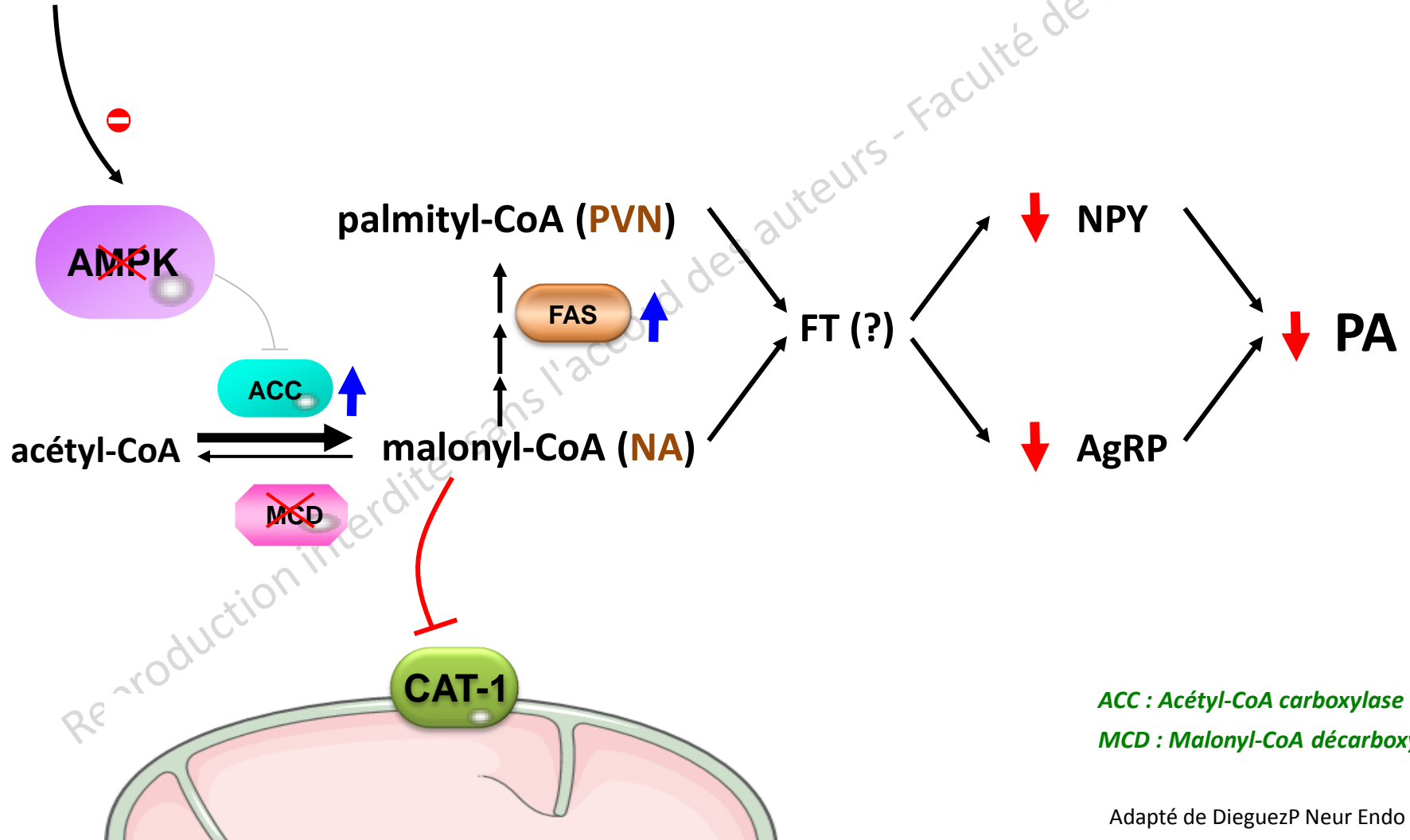


ACC : Acétyl-CoA carboxylase

MCD : Malonyl-CoA décarboxylase

Contrôle de l'appétit au niveau SNC (via leptine)

leptine



ACC : Acétyl-CoA carboxylase

MCD : Malonyl-CoA décarboxylase

Contrôle de l'appétit au niveau SNC (Pabs / jeûne)

En phase post absorptive ou lors d'un jeûne

Insuline
Leptine
MSH

Taux diminués → non **inhibition de AMPK**

Ghréline : sécrétion augmentée
(en réponse à l'augmentation du glucagon plasmatique)
[AgRP] augmentée

Activation AMPK
hypothalamique

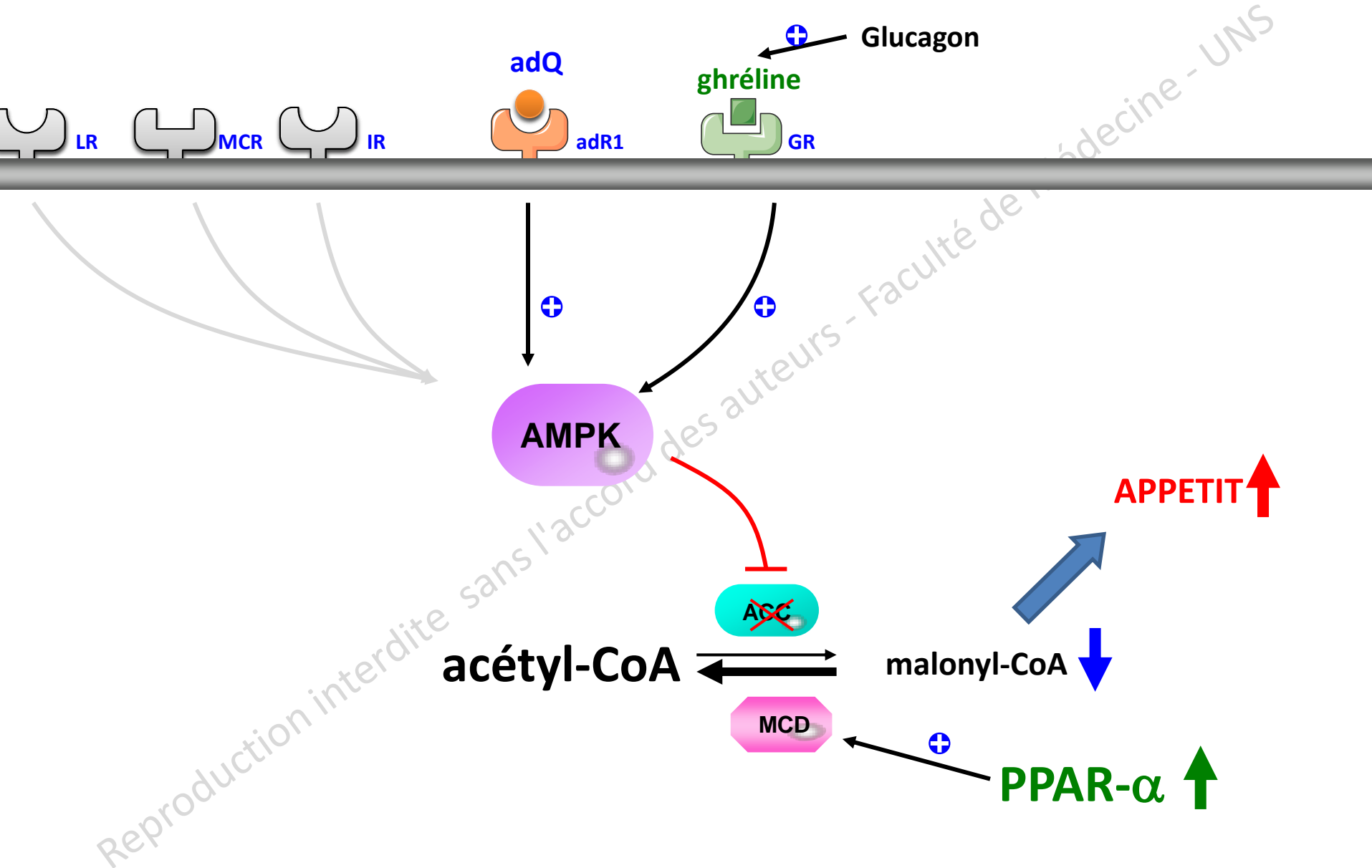
AMPK activée → **inhibition de ACC**

Le jeûne est également associée à l'augmentation de **PPAR- α** (facteurs de transcription) → **augmente l'expression de MCD**

Inhibition de ACC et **augmentation de MCD** → **baisse du [malonyl-CoA] hypothalamique** → stimulation de l'appétit

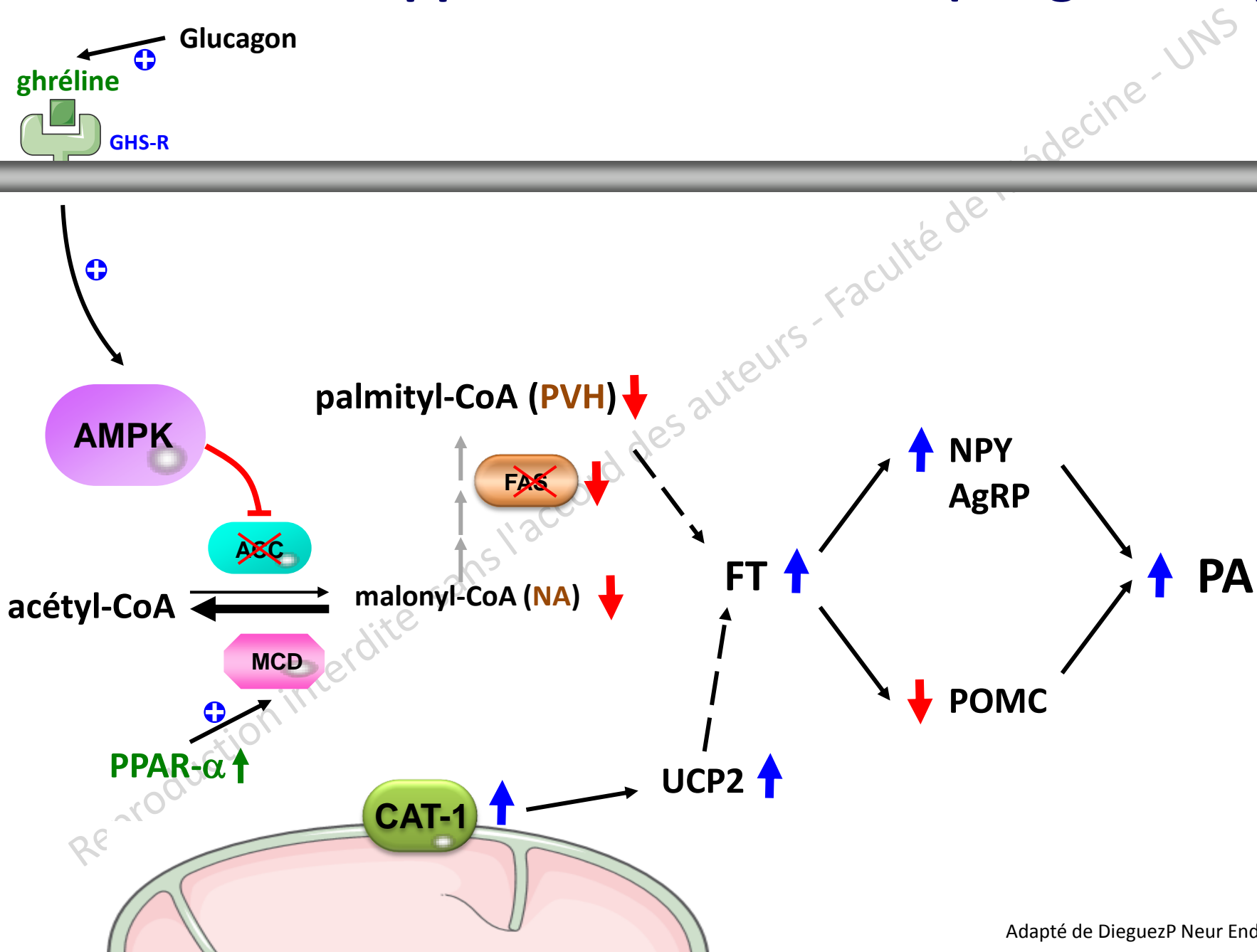
Les mécanismes moléculaires ne sont pas encore définis

Contrôle de l'appétit au niveau SNC (Pabs / jeûne)

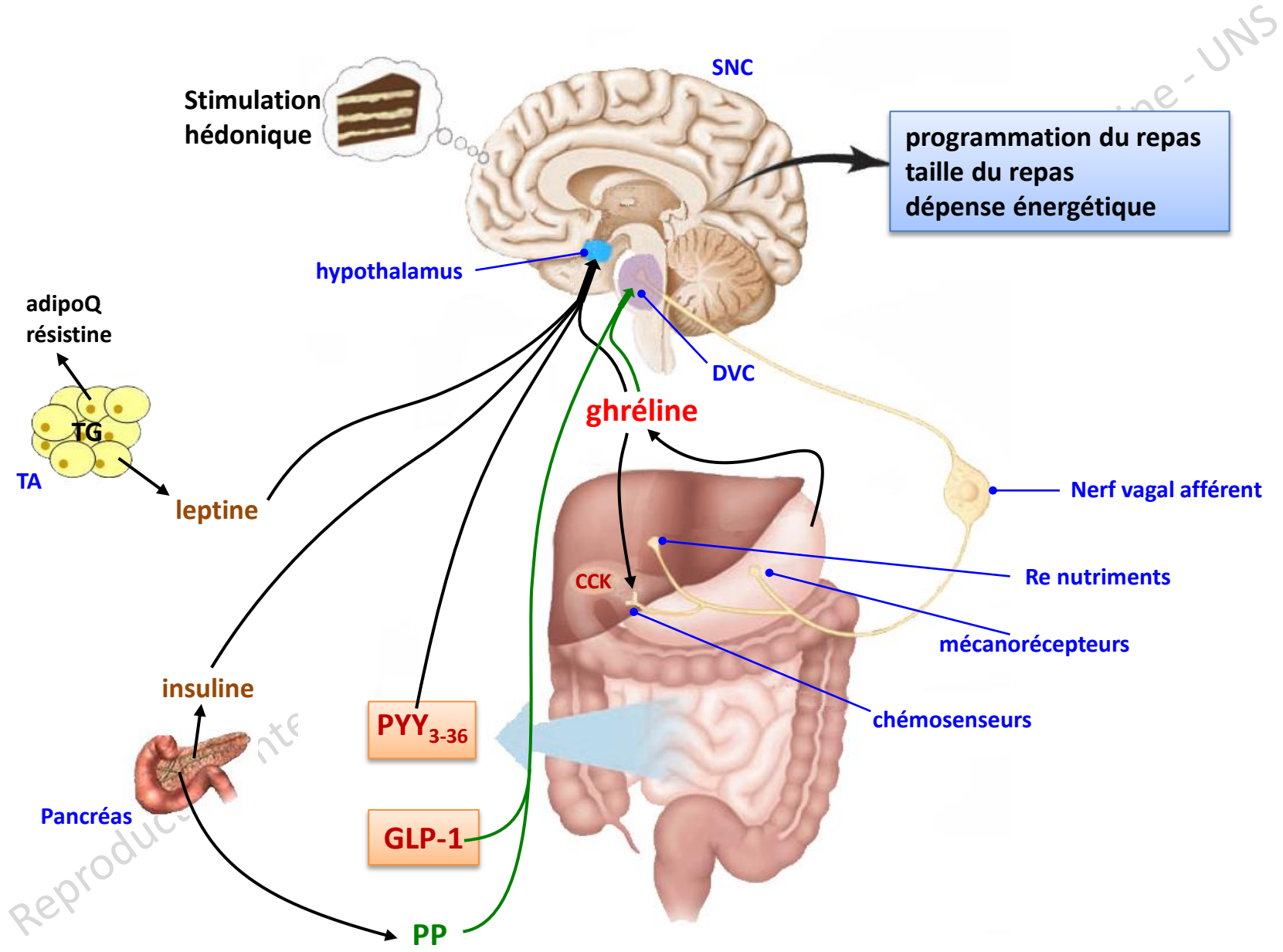


ACC : Acétyl-CoA carboxylase
MCD : Malonyl-CoA décarboxylase

Contrôle de l'appétit au niveau SNC (via ghréline)



intégration du bilan énergétique par le cerveau



Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle.

Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit la vente ou la location par un tiers autre que l'Université de Nice-Sophia Antipolis.

La diffusion, la duplication, la mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), la mise en réseau, de tout ou partie de ce document, sont strictement réservées à l'Université de Nice-Sophia Antipolis.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage des étudiants inscrits aux cours et au tutorat organisés par l'UFR de Médecine de l'Université de Nice-Sophia Antipolis, et non destinée à toute autre utilisation privée ou collective, gratuite ou payante.