

**L2**

**Date : Mardi 24/01/12**

**Professeur : Giudicelli**

**Nombre de pages : 15**



# UE NUTRITION

Ronéo n° : 5

**Intitulé du cours : Biochimie – Balance énergétique, régulation  
de la prise alimentaire et système neuroendocrinien**

**Corporation des  
Carabins Niçois**

UFR Médecine  
28, av. de Valombrese  
06107 Nice Cedex 2  
[www.carabinsnicois.com](http://www.carabinsnicois.com)  
[vproneo@gmail.com](mailto:vproneo@gmail.com)

***Chef Ronéo : Poiré Emeline***

**Binôme : Lauren et Amandine**



# BNP PARIBAS

# BALANCE ÉNERGÉTIQUE, RÉGULATION DE LA PRISE ALIMENTAIRE, SYSTÈME NEUROENDOCRINIEN

On va parler de tout ce que l'on sait actuellement ; on ne connaît pas tous les mécanismes cependant.

Qu'est ce que la régulation de l'homéostasie énergétique ? Ce sont les mécanismes de régulation qui seront associés à l'équilibre entre l'apport énergétique par la prise alimentaire et la dépense qui est constitutive au métabolisme basal puisque, même au repos, on consomme quand même de l'énergie et durant une activité physique aussi. **Il faut qu'il y ait un total équilibre entre apports et dépenses.**

La pathologie emblématique d'un déséquilibre de cette homéostasie énergétique est l'obésité où l'apport par la prise alimentaire est excédentaire par rapport à la dépense.

## I. 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. Tous les mécanismes au niveau du SNC vont être à la base de cette régulation de l'homéostasie énergétique.

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

- \* Les **apports** énergétiques proviennent de l'alimentation.

- L'homéostasie énergétique est **contrôlée et régulée** à plusieurs niveaux selon un **modèle de rétrocontrôle** où le dialogue entre la périphérie (TA, muscle, foie et système gastro-intestinal) et le système nerveux central informe le cerveau sur le statut nutritionnel et métabolique de l'organisme. En retour, le cerveau induit des informations qui vont retourner vers ces organes périphériques et leur commander les différentes voies métaboliques qui vont être les plus adaptées aux infos que le cerveau aura réceptionné.

- Les interactions sont de natures hormonales (pour les infos montantes), métaboliques (pour les infos montantes) ou nerveuses (infos d'intégration constitutives à ces infos montantes et infos descendantes vers les tissus périphériques pour que ces derniers s'adaptent à tous ces systèmes d'intégration qu'a réalisés le cerveau).

- L'**intégration** et le **traitement des signaux afférents** par le SNC impliquent la mise en jeu de différents neurones et entre ces neurones existent plusieurs systèmes de **neurotransmetteurs**.

Ils permettent :

- \* L'adaptation de la prise alimentaire (« est-ce que je dois manger ou pas ? »).

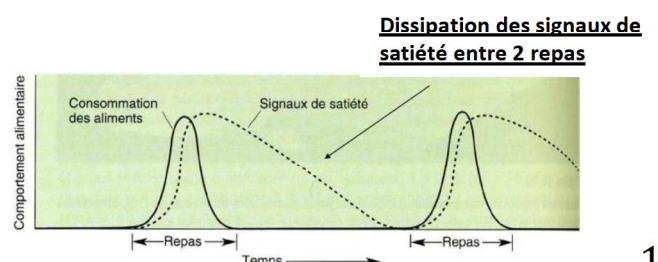
- \* L'adaptation du métabolisme (« est-il adapté à la situation ou dois-je le réadapter ? »).

Important : ces infos sont en continues, cad qu'il y aura toujours des infos qui vont arriver au SNC et en réponse, les interactions nerveuses vont retourner des infos aux tissus périphériques.

Le SNA sera essentiellement intégré dans des infos de court terme, et le SNC avec l'axe hypothalamo-hypophysaire endocrinien sera lui impliqué dans des infos à + long terme.

## II. RÉGULATION PHYSIOLOGIQUE DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

- **Rassasiement** (plénitude) / **satiété** (fin de faim).
- **Au cours du repas**, on va produire des signaux de satiété qui vont, à un moment, interrompre le repas et donc inhiber la prise alimentaire pour une certaine durée.



- Ces signaux augmentent au fur et à mesure que l'individu se nourrit et quand ces signaux sont au plus haut, la prise alimentaire est inhibée.
- En parallèle à ces signes de satiété, on aura toutes les voies métaboliques qui sont associées à une phase postprandiale, ou à une phase post absorptive.

### III. RÉGULATION DE L'HOMÉOSTASIE ÉNERGÉTIQUE

→ biphasique.

- 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. Le cerveau s'adapte à cette prise du repas.
- **L'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** et correspond à une **régulation** mettant en jeu des **phénomènes de stockage** et de **mobilisation des réserves** (et la réponse du SNC engendrée par ces 2 phénomènes). Cette régulation à long terme est à la base de l'homéostasie énergétique.
- Grande importance du tissu adipeux (TA), mais l'impact **du TA sera totalement indépendant** sur les mécanismes de régulation **à court terme**.

### IV. SIGNAUX DE RÉGULATION PÉRIPHÉRIQUES

- Les neurones hypothalamiques reçoivent des signaux périphériques via le glucose, leptine, ghréline (hormone de l'appétit), adiponectine, résistine et l'insuline.
  - Ils répondent à ces signaux en modifiant la synthèse de neuropeptides.
  - Ces signaux afférents interagissent entre eux et peuvent être séparés en 2 catégories : les signaux de régulation à court terme, et ceux à long terme.
- (Long terme : hormones comme leptine, résistine, adiponectine qui sont des adipokines, reflet de la réserve énergétique au niveau du TA).

#### 1. 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	}	Élaborés lors de la prise alimentaire, de la digestion et de la métabolisation des nutriments.
------------------------------------------------------------------------------	---	------------------------------------------------------------------------------------------------

La boucle de régulation se fera en dehors de tout mécanisme de régulation hormonal ; elle va se faire directement depuis le tractus digestif vers le SNC par l'émission de signaux de satiété.

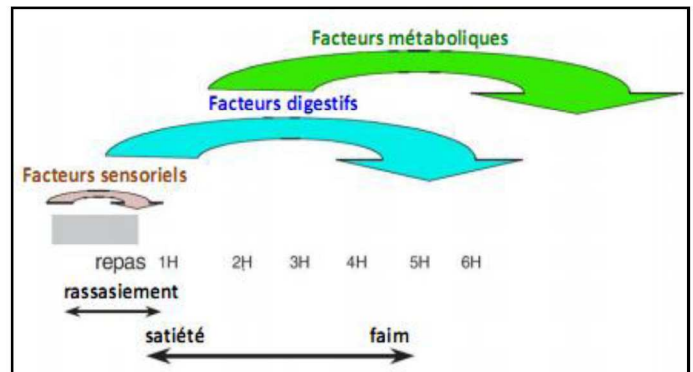
- La durée d'action de ces signaux correspond à l'intervalle interprandial.
- L'information remonte via le nerf vague.
- Ils interviennent :
  - \* Sur le volume et la durée de la prise alimentaire qui le génère (« si c'est hypercalorique : durée + courte »).
  - \* Sur la durée de la période de satiété qui fait suite à cette prise alimentaire.
  - \* Sur le rassasiement lors de la prise alimentaire suivante.

La cascade de la satiété (réponse à court terme) : ne prend pas en compte les réserves du TA

**Facteurs sensoriels** : (mécanismes réflexes)  
aspect/goût/odeur/texture des aliments.

**Facteurs digestifs** : dès que le bol alimentaire va arriver dans l'estomac, et au fur et à mesure qu'il va être transformé en molécules simples (AA, glucose, acides gras), il y aura stimulation des mécanorécepteurs de la paroi gastrique  
→ Transfert des informations au SNC - effet transitoire. C'est la 1<sup>e</sup> vague d'infos (volume, composition,... de la prise alimentaire).

Dans le tube digestif, sécrétion d'hormones et de peptides (**PYY**<sub>3-36</sub>, **cholécystokinine**).



**Facteurs métaboliques** : métabolisme substrats énergétiques → signaux permettant au cerveau de contrôler la prise alimentaire (et de déterminer la durée de la satiété après ce repas) :

- \* 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 : hypothèse du pool d'ATP hépatique dans les mécanismes contrôlant la prise alimentaire.

➤ **FACTEURS DIGESTIFS**

- Intégration par le SNC : **effet satiétogène**.
- Informations sur la quantité (+++) et la composition des aliments ingérés : il faut associer le volume alimentaire ingéré à l'effet satiétogène.
- Informations sensibles : transmises par voie vagale jusqu'au tronc cérébral (effet satiétogène transitoire) :
  - \* Distension gastrique via des mécanorécepteurs.
  - \* Impact des glucides + lipides 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.

➤ **HORMONES ET PEPTIDES ENTÉRO-GASTRIQUES EXERCANT UN RÔLE SATIÉTOGÈNE**

- **Cholécystokinine (CCK) :**
    - \* Sécrétion en réponse à l'arrivée de lipides et de protéines dans la lumière intestinale, son taux reste élevé jusqu'à 5h. Régulation très rapide et **propre au repas en cours**.
    - \* La CCK va avoir une fonction **dans la continuité du bol** alimentaire.
    - \* Peptide présent dans le **tractus gastro intestinal** et le **cerveau**.
    - \* En retour de l'information portée par la CCK, il y a activation de la sécrétion de sels biliaires qui vont d'une part venir neutraliser le bol alimentaire gastrique et d'autre part participer, par des effets détergents, à la dégradation beaucoup plus élaborée du bol alimentaire.
    - \* Impliquée dans plusieurs fonctions physiologiques telles que la stimulation de la sécrétion du pancréas, la motilité intestinale et l'inhibition de la motilité gastrique.
    - \* Agit en se liant aux récepteurs (Rc) CCKr. Les Rc CCK sont des Rc **couplés aux protéines G**.
- L'administration de CCK inhibe la prise alimentaire par la réduction de la taille et de la durée du repas.
- **Peptide YY 3-36 (associé au glucagon) :**
    - \* Sécrété pendant la période postprandiale par les cellules de l'intestin grêle et le colon proportionnellement au contenu énergétique du repas.
    - \* Polypeptide de 36AA appartenant à la famille de peptide PP (NPY, PYY et PP).
    - \* PYY est produit par les cellules intestinales et les segments distaux gastro-intestinaux en réponse au bol alimentaire.

- \* 2 formes circulantes de PYY : **PYY 1-36 (forme complète) et PYY 3-36 (porte l'info du bol alimentaire en cours d'acheminement)** ; PYY 3-36 étant la forme prédominante.
- \* **PYY 3-36 est un signal actif anorexigène** produit par le clivage N-term de Tyr-Pro.
- \* Suite à une prise alimentaire, PYY est libéré dans la circulation avec un pic à 1-2h.
- \* Les [PYY] sont proportionnelles au contenu énergétique du repas.
- \* Ses récepteurs sont les récepteurs Y, il en existe 6 isoformes (1, 2 et 5 surtout). L'info transmise est plus orientée vers la quantité potentielle d'énergie contenue dans le bol alimentaire.
- \* Les niveaux les + élevés de PYY 3-36 sont observés après un apport de graisse par rapport aux glucides et des protéines.

- **Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) :**

- \* Maturation post-traductionnelle de pro-glucagon dans le pancréas (pro-glucagon= glucagon+peptide surajouté appelé GLP-1/2 car 2 formes) → clivage du peptide surajouté pour former du glucagon.
- \* Dans les cellules de l'intestin qui produisent du pro-glucagon. Le clivage protéolytique produit un fragment : le glucagon-like peptide (GLP) -1.
- \* Après un repas, GLP-1 est sécrété dans la circulation sanguine : exerce un effet de satiété.
- \* Administration intra-veineuse du GLP-1 exerce un effet inhibiteur sur la prise alimentaire.
- \* Les cellules nerveuses exprimant le Rc du GLP-1 se trouvent essentiellement au du noyau arqué (NA) de l'hypothalamus.

- **Insuline**

- **Leptine**

Résumé : à ce stade, on a vu tous les signaux périphériques, cad :

- \* un effet sensoriel qui nous échappe et qui est réflexe.
- \* des effets mécaniques et sa sécrétion de peptides digestifs, avec une régulation de la maîtrise de la continuité du bol alimentaire de façon à optimiser sa gestion.
- \* une info qui prendra également en compte la quantité de glucose et de lipides au travers de ces différents peptides.

On va pouvoir avoir une indication générale à la fois du volume de l'apport alimentaire et de la quantité spécifique de glucides et de lipides et donc on pourra déterminer le tps pendant lequel il ne sera pas nécessaire/opportun de prendre un prochain repas, cad de mettre en place la satiété.

Régulation à court terme : simple collaboration entre tous les intervenants du système digestif depuis l'estomac jusqu'au gros intestin et le SNC. Les mécanismes de régulation sont donc simples et **n'intègrent pas les réserves énergétiques déjà présentes dans l'organisme** (la masse graisseuse n'intervient pas).

## 2. Les signaux de régulation à long terme

- Essentiellement de nature hormonale (action des peptides) :
  - \* Leur intensité est liée à l'adiposité.
  - \* Leur action est retardée par rapport à la prise alimentaire (PA).
- Mode d'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 (informe le cerveau sur le statut glucidique mais le glucose franchit la BHE donc le glucose viendra aussi apporter l'info) / **leptine** [hormone de satiété] (sécrétée par le TA en fonction des réserves de la masse adipeuse → informe le cerveau sur les stocks).

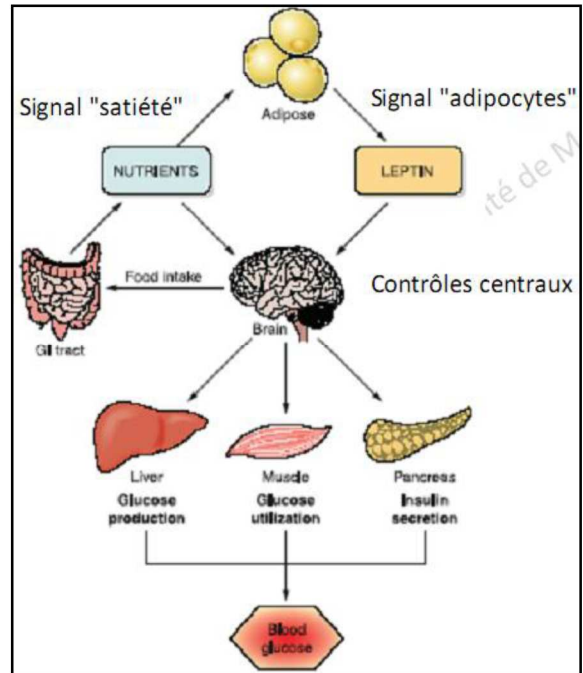
**La quantité de leptine sécrétée est directement proportionnelle au volume de la goutte lipidique.**

- Facteurs augmentant la PA : ghréline.

**Résumé :** 2 zones du SNC vont intervenir : la zone réflexe qui nous échappe et la zone de régulation localisée dans l'hypothalamus. Ceci engendre 2 phénomènes : la satiété (court terme) provenant du tractus digestif et l'adiposité (long terme). On ne pas isoler la boucle à court terme de celle beaucoup plus vaste prenant en compte l'adiposité (info portée par la leptine).

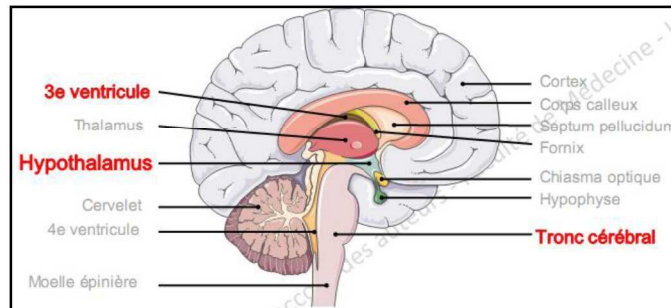
Infos des réserves + info instantanée des nutriments → le cerveau intègre tout ceci dans l'hypothalamus et envoie des infos aux tissus transformateurs pour adapter leur métabolisme (production de glucose pour le foie, utilisation du glucose pour les muscles, sécrétion ou non d'insuline pour le pancréas, stockage d'acides gras ou lipolyse pour le TA).

**Tout ceci pour maintenir l'homéostasie des éléments figurés présents dans la circulation sanguine.**

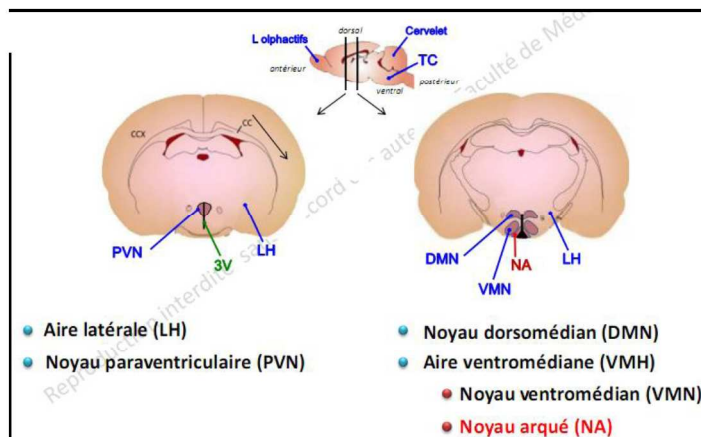


## V. RÉGULATION NERVEUSE DE L'HOMÉOSTASIE ÉNERGÉTIQUE

- Une partie de la régulation de l'homéostasie énergétique est assurée par le SNC et le 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).

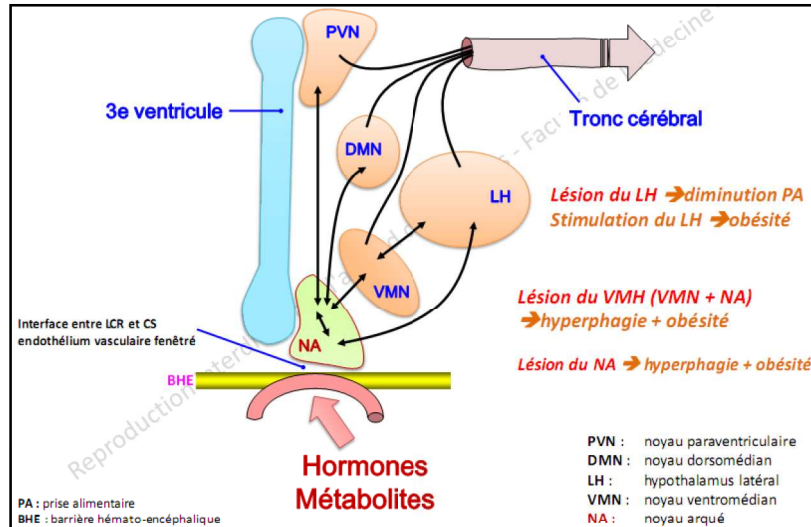


L'hypothalamus est localisé autour du 3e ventricule. Certaines des structures qui le composent sont impliquées dans la régulation de l'homéostasie énergétique :



- \* LH et PVN constituent les neurones de 2<sup>e</sup> ordre → départ de l'info vers les tissus cibles.
- \* NA : élément régulateur de la prise alimentaire, associé au VMN → réception de l'info.

## Connexions neuronales impliquées dans la régulation de l'homéostasie énergétique



→ Il y a systématiquement des communications inter neuronales entre les différentes aires (NA+++ : NA-NA et NA-autre aire).

## 1. Noyau arqué (NA)

- Localisé à proximité du 3e ventricule et de l'éminence médiane ; collé à la BHE.
- 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, passage plus facile de molécules (insuline,...).
  - C'est au niveau de cette zone, localisée entre V3, NA, éminence grise et micro circulation, que vont pouvoir se faire les échanges et ainsi transmettre au SNC les infos portées par les hormones et par les différents métabolites (en particulier le glucose).
  - Le NA est la « clé de voute » de la réception de l'info périphérique au niveau du SNC et de l'adaptation de ce SNC à la préparation de la réponse aux infos afférentes qui lui ont été apportées.
- Hétérogénéité de neurotransmetteurs :
  - \* Neurotransmetteurs : dopamine, **GABA**, somatostatine, neurotensine, sérotonine, GHRH, dynorphine, encéphalines.
  - \* Neuropeptides : **NPY, AgRP, alpha-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.

(Pas de détails en + sur les neurotransmetteurs car leur effet n'est **pas spécifique au message** de satiété ou de prise alimentaire que doivent communiquer ces différents neurones).

- L'action de nutriments (court terme) et/ou hormones (long terme) sur certains noyaux hypothalamiques en particulier le NA modifie l'expression, la sécrétion et l'activité de neurotransmetteurs 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.

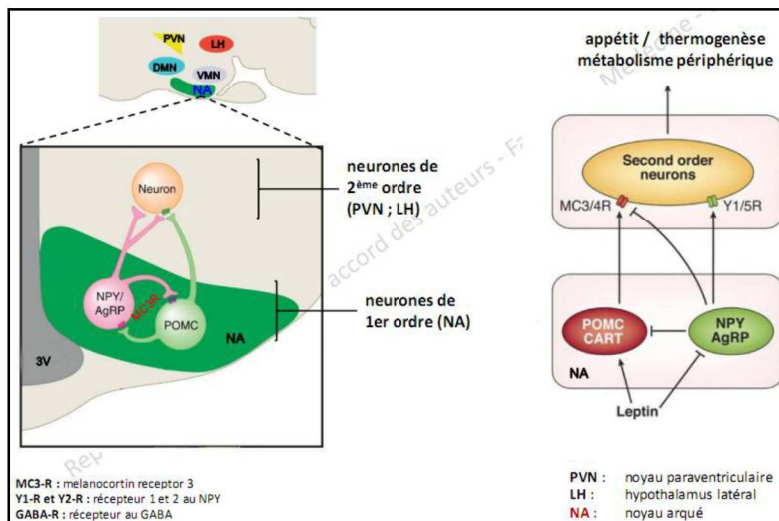
- Au sein du NA coexistent des neurones qui coexpriment :
    - \* Neuropeptide Y (NPY)
    - \* Agouti-related protein (AgRP)
    - \* Proopiomélanocortine (POMC)
    - \* Cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART)
- } **Stimulants** de la prise alimentaire (PA)  
 } **Répresseurs** de la PA

Ces différents éléments provenant de la dernière PA (peptides gastriques et facteurs métaboliques) ou étant des hormones (indicateur de l'adiposité des réserves énergétiques) vont tous venir agir sur ces 2 populations de neurones, et c'est l'action de ces différentes molécules sur ces 2 populations de neurones qui sera à la base soit de la stimulation, soit de la répression de la PA.

- Ces cellules répondent aussi bien aux signaux énergétiques de court terme qu'aux signaux de long terme.

Important : le seul domaine recevant l'information périphérique est le NA parce qu'il colle à la BHE (il est proche de l'éminence grise).

## 2. Interconnexions possibles entre les neurones à NPY et à POMC au sein du NA



- Dire que NPY stimule la PA et POMC réprime la PA, c'est inexact : en fait, le neurone NPY va produire des neuropeptides qui vont stimuler la PA et les neurones POMC vont produire des neuropeptides qui vont inhiber la PA.
- Ces neurones vont projeter sur des neurones secondaires (essentiellement ds le noyau paraventriculaire PVN et l'hypothalamus latéral LH) et c'est ces neurones secondaires qui vont réceptionner d'abord l'info de ces 2 projections neuronales du NA et qui vont intégrer tout ceci pour donner la réponse qui va aller au niveau des tissus périphériques pour gérer l'appétit, la thermogénèse ou la régulation du métabolisme énergétique.
- Ce n'est pas une transmission de contact mais une transmission via une connexion synaptique avec sécrétion de neurotransmetteurs qui, en se fixant sur leurs Rc spécifiques (Rc Y de la famille des peptides PP par ex avec l'action du NPY), vont apporter l'info au niveau du neurone secondaire.
- Mais au niveau du SNC et en particulier au niveau des neurones secondaires, ce ne sera **plus que NPY**. Contrairement aux neurones de 1<sup>er</sup> ordre dans le NA qui auront des récepteurs de type Y avec **possibilité de fixation de PYY 3-36 aussi**.

Résumé : 2 populations de neurotransmetteurs :

- \* Population non peptidique qui est aspécifique puisqu'elle ne sera pas strictement associée à la PA.
- \* Population neuropeptide spécifique de la PA et strictement impliquée dans la régulation de la PA (stimulation ou inhibition).

### 3. Neurotransmetteurs du NA impliqués dans la régulation de la prise alimentaire

- Les cellules de l’hypothalamus **expriment et sécrètent** 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	Anorexigènes
Non peptidiques	Glutamate GABA dopamine	Sérotonine
Peptidiques	NPY AgRP MCH orexines	α-MSH CART TRH CRH

Implications non spécifiques

Implications spécifiques

AgRP : agouti related protein / α-MSH : α mélanocyte stimulating hormone / CART : cocaine and amphetamine regulated transcript / CRH : corticotropin releasing hormone / GABA : γ acidobutyric acid / MCH : melanin concentrating hormone / NPY : neuropeptide Y / TRH : thyrotropin releasing hormone

*Si défaut de α-MSH ou de son Rc : problèmes dermatiques*

### 4. Les neuropeptides orexigènes (orexigène = substance capable d’augmenter l’appétit)

#### Le neuropeptide Y (NPY)

- Produit par les neurones NPY du NA.
- Neurotransmetteur appartenant à la famille des polypeptides pancréatiques qui est largement distribué dans le SNC ; il est sécrété par les cellules du pancréas et de l’intestin.
- Au niveau hypothalamique, les **neurones à NPY** proviennent essentiellement du **NA** (on en retrouve très peu au niveau du PVN et du LH).
- Son action passe par sa liaison à des Rc de type RCPG / Rc **Y1R à Y6R**.
- **Y1R, Y2R et Y5R**, ont une **meilleure affinité** pour **NPY** (et pour PYY 3-36 aussi) et semblent être plus **impliqués dans le contrôle de la PA** (Si on réalise des animaux transgéniques où ces Rc ne sont plus exprimés dans les neurones du NA, on va avoir une interaction de l’organisation de la PA).
- Injection de NPY dans l’hypothalamus → stimule la PA (suppression de la satiété), diminue les dépenses énergétiques et induit la lipogénèse dans le foie et le TA.
- Si le statut énergétique est négatif (jeûne, lactation [activité métabolique forte] ou déficit insuline) → augmentation de la concentration en NPY.
- Les neurones à NPY sont **stimulés par une baisse des concentrations circulantes de leptine (rappel : hormone de la satiété) et insuline**. Ces hormones **inhibent directement l’expression du NPY** (insuline et leptine ont un effet de répression de l’expression et de la sécrétion de NPY par les neurones NPY).

#### AgRP (Agouti-Related Peptide)

- Le neurone AgRP est **commun** avec le neurone à NPY.
- Neuropeptide exprimé dans l’hypothalamus.
- Dans le système orexigène, on parle du couple **NPY/AgRP** → 90% des neurones à **NPY du NA** synthétisent et libèrent des neuropeptides qui stimulent la PA.
- Exerce un effet **antagonisme direct** (≈inhibition compétitive) sur α-MSH, neuropeptide anorexigène, sur les Rc de la satiété aux mélanocortines de type MC3-MC4, essentiellement retrouvés sur les neurones secondaires (contrairement à NPY qui agit directement sur le besoin de PA).
- Exerce son action orexigène en mettant en place un effet antagoniste sur les Rc MC4-R de l’α-MSH présents dans le NA : empêche l’α-MSH d’exercer son rôle et donc empêche toute info de satiété. **L’action orexigène d’AgRP n’induit pas un besoin de PA mais bloque toute info de satiété !**
- Les neurones à NPY du NA projettent principalement vers le PVN et le LH (neurones secondaires) mais également vers le VMN et le DMN.
- Des projections au sein même du NA sont également présentes, notamment sur les neurones à POMC (neurones de la satiété).

## 5. Les neuropeptides anorexigènes = coupe-faim = supprimeurs de l'appétit

### 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 a surtout un rôle dans la régulation de la PA.
- α-MSH exerce ses effets via sa fixation sur les isoformes MC3-R et MC4-R des Rc 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.

C'est bien au travers de l'α-MSH (produite par des neurones du NA : POMC/CART), exerçant son effet sur les Rc MC3-R et MC4-R, que se met en place cet effet de satiété. Si on réprime ce mécanisme, on réprime la satiété et tout ceci va tendre vers le développement d'une obésité puisque en même temps que l'on a un effet de satiété, ces neurones vont avoir également un effet sur la thermogénèse : mise en place de la satiété et activation de la thermogénèse en parallèle (donc activation du besoin de réaliser une dépense physique).

- 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 PA résulte davantage de la suppression d'un tonus satiétogène par l'intermédiaire du système à AgRP.

Question : qui de la prise alimentaire ou de la satiété l'emporte ? (Ne pas oublier une info importante : la notion de **besoin** de prise alimentaire).

A l'état basal, dans les conditions physiologiques, c'est la satiété qui l'emporte cad que le tonus principal sera un tonus de satiété.

C'est lorsqu'il va y avoir un effet de stimulation de la PA que les neurones NPY/AgRP vont être stimulés, avec d'un côté sécrétion de NPY et d'un autre d'AgRP. C'est l'AgRP, en venant exercer son effet antagoniste sur les Rc MC3-R et MC4-R, qui va réprimer l'action de satiété de α-MSH et donner la priorité de stimulation de NPY. De plus, les neurones NPY projettent sur les neurones POMC donc on réprimera en même temps la production du peptide satiétogène α-MSH, cad qu'on réprimera l'expression de POMC.

- **CART**: Cocaine - and Amphetamine-Regulated Transcript
- On connaît peu son rôle.
- 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 orexigène.
  - \* 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.
- Pas de relation associée avec l'obésité si ce n'est certaines études de génétique des populations révélant l'existence d'un lien entre certains cas d'obésité et un polymorphisme du gène CART.

Résumé : Neuropeptide privilégié de la satiété : α-MSH.

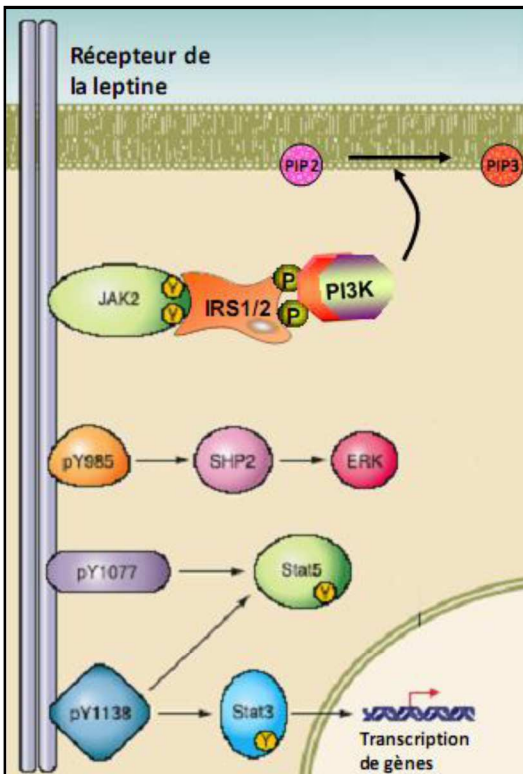
- \* 2 populations de neurones.
- \* Les neurones orexigènes produisent de nouveaux peptides : NPY qui stimule la PA, et AgRP qui exerce un effet antagoniste vis-à-vis du neuropeptide de satiété α-MSH sécrété par les neurones POMC : en bloquant l'action de α-MSH, on privilégie la voie de NPY et donc on va commencer la PA.

## 6. Les hormones

La leptine → permet une intégration à plus long terme

- Protéine **anorexigène** découverte en 1994 par l'équipe de Friedman après clonage et expression du **gène ob**. Si ce gène n'est plus exprimé → obésité (testé sur des souris).
- Hypothèse émise pour la 1<sup>e</sup> fois (suite aux tests) : d'une part la leptine est l'élément régulateur de la PA et du poids chez les mammifères, et d'autre part, le TA a finalement une fonction beaucoup plus noble : une fonction endocrine (d'autres hormones sécrétés par le TA ont aussi une fonction endocrine) permettant ainsi de réguler l'homéostasie énergétique.
- Peptide de 167AA sécrété par les adipocytes, libéré dans le sang ; il passe la BHE uniquement au niveau du NA et agit sur des **Rc OB** dont les principaux sont localisés au niveau **de l'hypothalamus**.
- Il existe 2 isoformes de Rc à la leptine : Lr-1 et Lr-2.
- La leptinémie (=concentration de leptine dans le sang) 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 PA** (« mais une injection de leptine ne fait pas maigrir malheureusement »).
- Les Rc de la leptine impliquent la voie de signalisation spécifique aux cytokines **JAK/STAT** qui conduit à des modifications de la transcription de certains gènes.
- Les Rc 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 2 sous-populations neuronales localisées dans le NA :
  - \* Elle **inhibe** directement les neurones **oréxigènes NPY/AgRP**.
  - \* Elle **stimule** directement les neurones **anorexigènes POMC/CART**.
- Principaux effets de la leptine :
  - \* Réduction de l'appétit.
  - \* Augmentation de la thermogénèse.

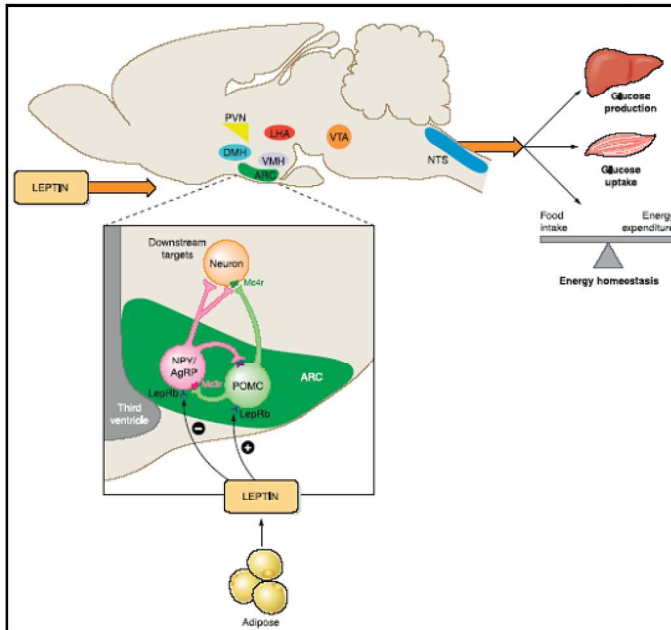
Actions par modifications de l'expression des neurotransmetteurs **α-MSH, CART, AgRP et NPY** → **stimulation du système sympathique**.



- Le Rc 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 Rc de cytokines de classe 1 (Rc dépourvu d'activité tyrosine/kinase). L'intégralité du Rc 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 le Rc et s'active (si soluble : inactive). Elle phosphoryle alors 3 Tyr (Tyr985, Tyr1077, Tyr1138) → constituent autant de points d'ancrages associés au départ de voies de signalisation différentes.

JAK va permettre l'activation de la lipide kinase et la phosphorylation du facteur de transcription Stat 3 (non phospho : monomère / phospho : dimère -> facteur de transcription) qui va ensuite migrer au noyau, se fixer sur la séquence consensus et activer les gènes qui sont Stat 3 dépendants.

Les gènes sous la dépendance de la leptine auront comme facteur de transcription Stat 3.

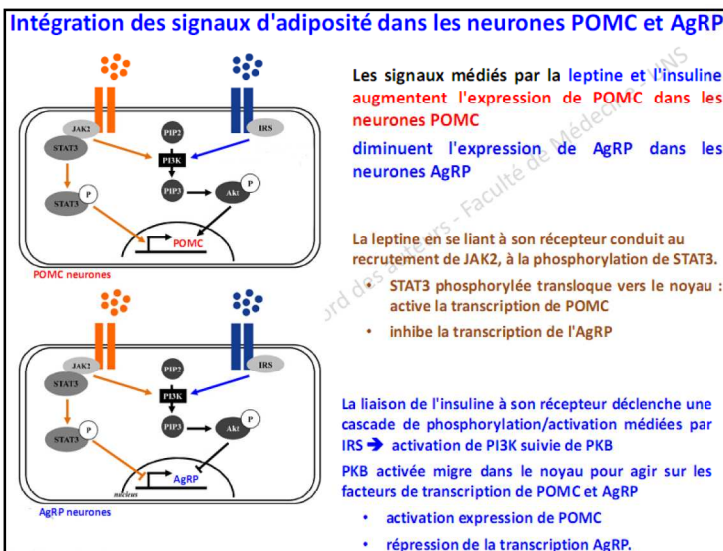


Leptine et obésité :

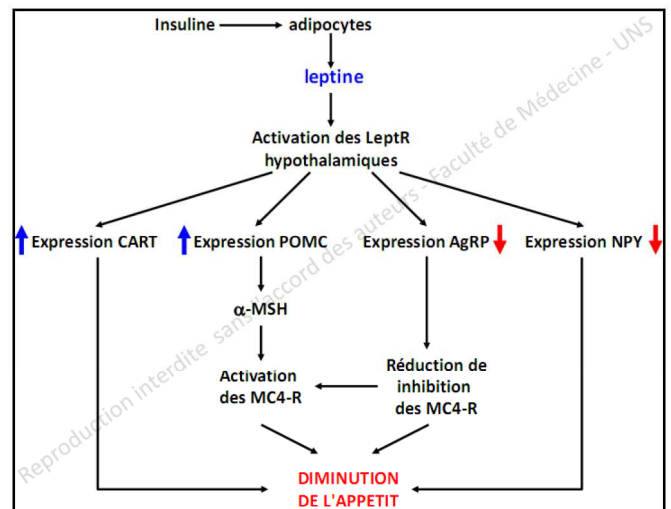
- \* Déficience en leptine (très rare mais morbide) → exceptionnel quand elle existe, l'administration de leptine réduit l'obésité, l'hyperphagie et favorise le déclenchement de la puberté si elle est retardée.
- \* Altération de la diffusion dans le cerveau (BHE).
- \* Anomalie des Rc OB.
- \* Excès de sécrétion du NPY qui favorise la prise d'aliments.

« Plus de dosages de leptine pour des retards de puberté que de la part des nutritionniste »s.

(Diapo 74 non dite en cours il me semble)



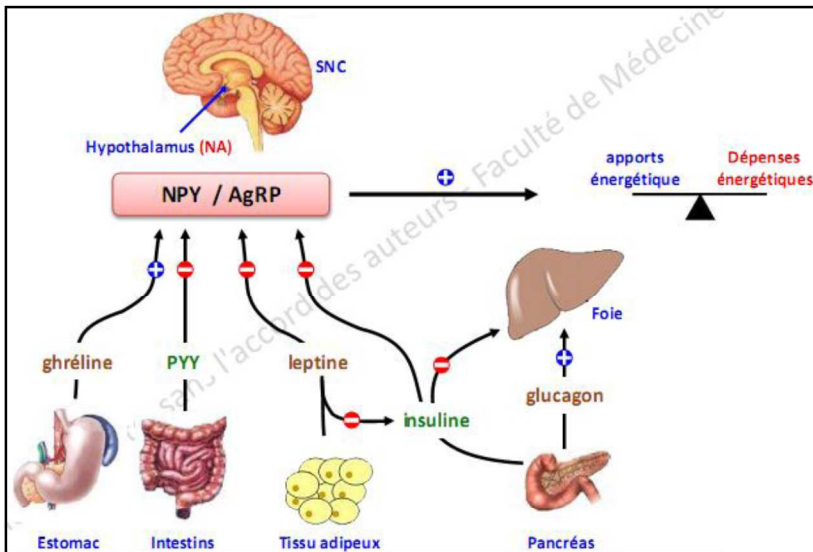
Résumé du mécanisme :



La ghréline

- Découverte plus tardivement, fin des années 90.
- Sécrétée principalement par l'estomac.
- Effet **orexigène** → effet opposé de la leptine.
- 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, et est élevée chez les patients souffrant d'anorexie mentale.
- Les sujets avec un IMC faible présentent une ghrélinémie + élevée que les sujets maigres.
- La ghréline exerce ses effets sur la PA via le Rc GHS-R (des souris déficientes en GHS-R1 ne répondent pas à l'administration de ghréline en termes de consommation d'aliments).
- Le Rc GHS-R1a est exprimé au niveau des neurones NPY/AgRP dans le NA de l'hypothalamus.

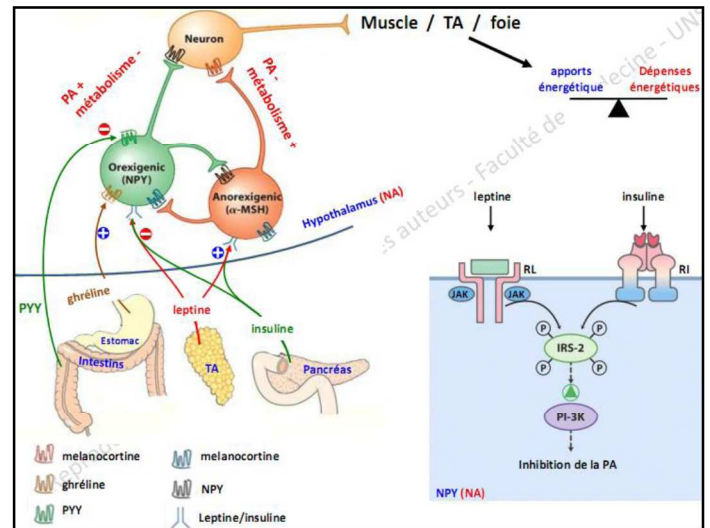
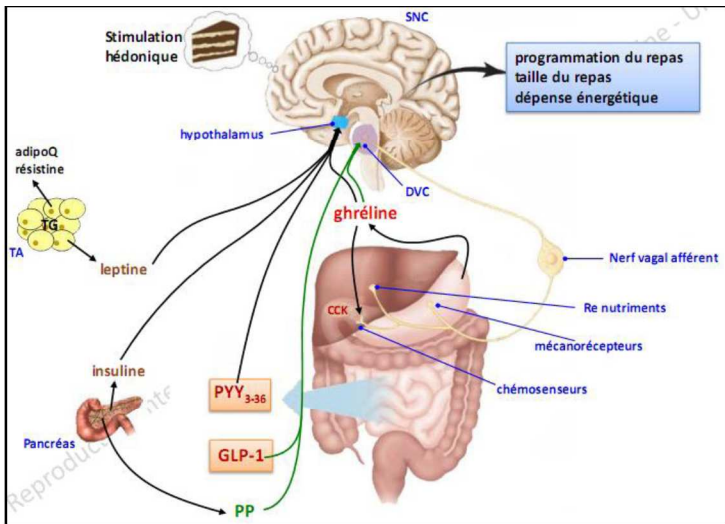
Résumé : Synthèse et action des principales hormones impliquées dans l'homéostasie énergétique.



La régulation globale de l'homéostasie énergétique à long terme se fait par l'action :

- \* Des 2 hormones anorexigènes, leptine et insuline, qui agissent sur les neurones POMC et répriment les neurones NPY.
  - \* L'hormone oréxigène, la ghréline, qui stimule les neurones NPY/AgRP et réprime les neurones POMC.
  - \* Du neuropeptide PYY qui aura un effet satiétogène.
- Compétition entre eux.

7. Intégration du bilan énergétique par le cerveau



Intervention d'autres peptides comme GLP-1 et PP qui vont avoir un effet vers le système réflexe et non pas vers le NA ; et la CCK qui va, au niveau de l'estomac via des mécanorécepteurs et des Rc sensibles aux nutriments, apporter également l'info au niveau réflexe.

**Important :** régulation par compétition entre les hormones anorexigènes et oréxigènes.  
 \* Rc ghréline que sur les neurones oréxigènes.  
 \* Rc α-MSH anorexigènes sur neurones secondaires **et neurones primaires oréxigènes** pour réprimer la production des peptides oréxigènes.

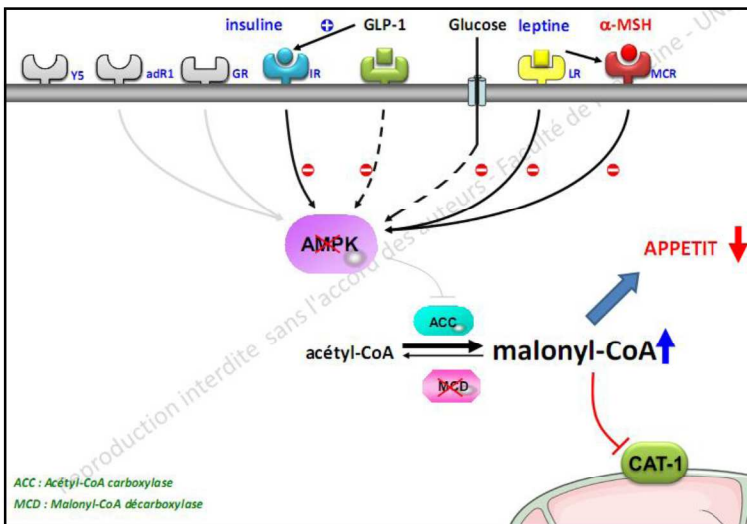
8. Contrôle de l'appétit au niveau SNC (POSTPRANDIAL)

→ après l'ingestion d'un repas.

- Glycémie et insulinémie augmentent → **inhibition de l'AMPK.**
- **Augmentation insuline** → diminution de la sécrétion de ghréline (blocage de l'effet 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**

**« Mais que fait l'AMPK ici ? C'est ni l'AMPK, ni l'insuline, ni la leptine, ni la ghréline qui va être l'élément à la base de la production de peptides anorexigènes ou oréxigènes, mais c'est le malonyl-CoA ».**

- Inhibition de AMPK → activation de l'ACC → augmentation de la [malonyl-CoA].
- Augmentation de la [malonyl-CoA] : inhibe CPT-1 (à mon avis c'est CAT-1 plutôt) des cellules de l'hypothalamus → induction d'une diminution de l'appétit.
- Les mécanismes moléculaires ne sont pas encore définis.



Ici la membrane plasmique avec les principaux Rc présents sur les neurones du NA, donc à gauche (en gris sur le schéma) Rc orexigènes et à droite Rc anorexigènes.

En phase postprandiale, GLP-1 augmente la sécrétion d'insuline, l'insuline réprime la production de ghréline et arrive au niveau de la BHE au contact du NA ; elle passe alors par le système fenêtré et se fixe sur son Rc en même temps que la leptine se fixe aussi sur son Rc.

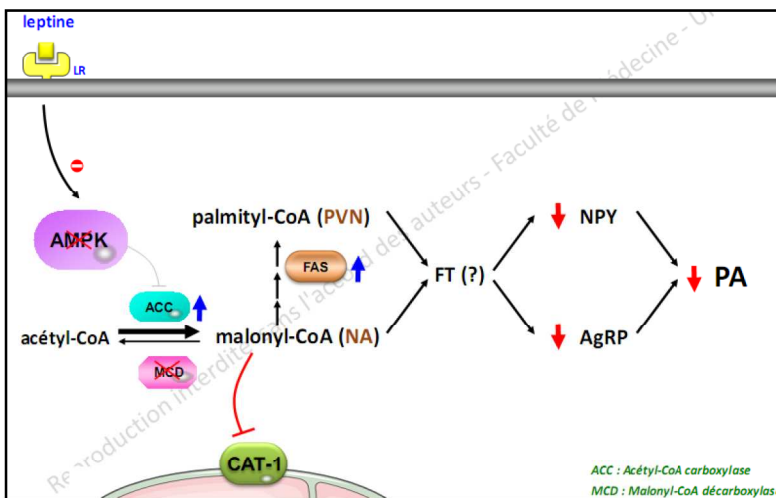
Ensuite, l'insuline et la leptine inhibent l'AMPK et Glp-1 (fixé sur son Rc sur les neurones anorexigènes) réprime aussi AMPK.

De plus, la leptine augmente la sécrétion de MSH qui va apporter le message anorexigène au niveau des neurones secondaires.

Mais comment cette  $\alpha$ -MSH est produite par ces neurones anorexigènes ? Si AMPK est inhibée, elle ne peut pas exercer son activité de répressive sur l'ACC. Et donc si l'ACC est activée, l'acétyl-CoA est transformé en malonyl-CoA qui bloque alors CAT-1 (sur les mitochondries) ; ce malonyl-CoA est directement associé à la perte d'appétit.

Si injection de malonyl-CoA : diminution de l'appétit.

Contrôle de l'appétit au niveau SNC (via leptine, mais on peut généraliser à l'hormone anorexigène)



Et on répète encore...

Action de l'hormone anorexigène → inhibition de l'AMPK → activation de l'ACC → transformation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA → inhibition de CAT-1 et activation de FAS du NA et du PVN.

Hypothèse actuelle : ce serait le malonyl-CoA du NA et le palmitoyl-CoA du PVN qui seraient les éléments responsables de l'induction des facteurs de transcription ou des

mécanismes de régression des gènes codant pr les neuropeptides orexigènes.

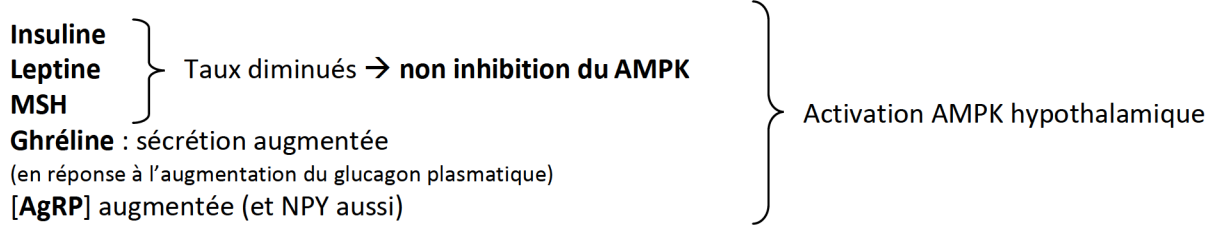
Dans d'autres situations, le palmitoyl-CoA peut être un activateur ou même un répresseur de facteur de transcription.

Ce serait le palmitoyl-CoA du PVN et le malonyl-CoA du NA qui seraient à la base de la répression des neurotransmetteurs oréxigènes. Donc il y a diminution/blocage de la production de NPY et d'AgRP et on garde alors le tonus satiétogène → diminution de la PA.

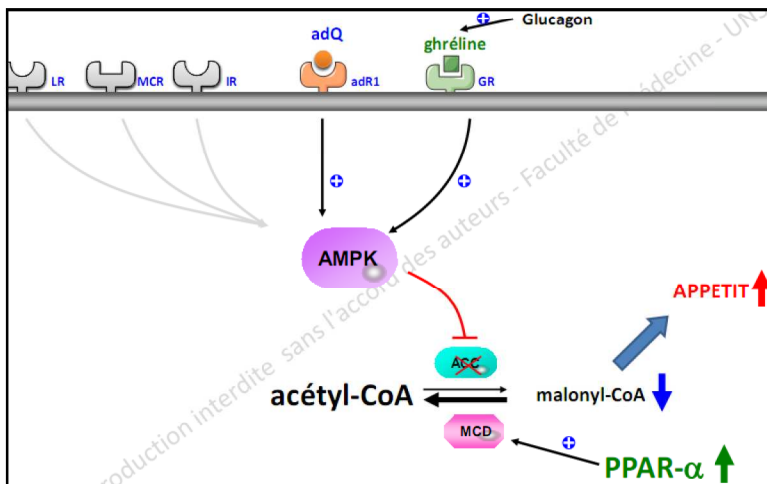
(« Les travaux du moment tendent à confirmer cette hypothèse »).

→ Ceci n'a de signification que si on a l'effet agoniste également.

### 9. Contrôle de l'appétit au niveau SNC (POSTABSORPTIVE/JEÛNE)



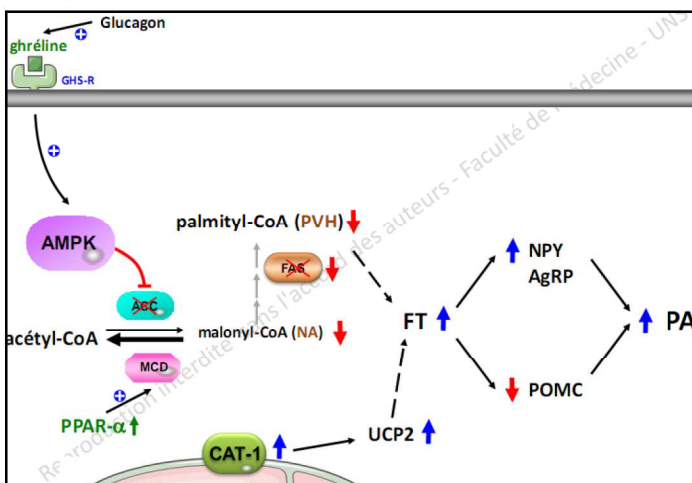
- AMPK activée → inhibition de ACC (Acétyl-CoA carboxylase).
- Le jeûne est également associée à l'augmentation de PPAR-α (facteurs de transcription) → augmente l'expression de MCD.
- Inhibition de ACC et augmentation de MCD → baisse du [malonyl-CoA] hypothalamique → stimulation de l'appétit.
- Les mécanismes moléculaires ne sont pas encore définis.



En phase post absorptive, le glucagon favorise la production de ghréline qui se fixe alors sur son Rc dans le NA. La ghréline induit ensuite la production des neuropeptide oréxigènes et active l'AMPK. En phase de jeûne, les cellules adipocytaires produisent de l'adiponectine qui va venir amplifier l'effet d'activation de la ghréline → effet surajouté. La ghréline active l'expression d'un facteur de transcription qui est l'élément régulateur du métabolisme lipidique et glucidique et qui va, au niveau des cellules neuronales, favoriser l'expression de la MCD.

Donc à partir de là l'AMPK est active, elle inhibe l'ACC en la phosphorylant et active la MCD : tout le malonyl-CoA est transformé en acétyl-CoA et c'est ce déficit en malonyl qui (« semble-t-il ») est associé au besoin de PA.

#### Contrôle de l'appétit au niveau SNC (via ghréline : hormone oréxigène)



La ghréline active l'AMPK qui inhibe l'ACC. En même temps la ghréline augmente l'expression de PPAR-α qui augmente la synthèse de MCD. Donc il y a inhibition d'ACC et synthèse de MCD : on élimine tout le malonyl-CoA au profit de l'acétyl-CoA. S'il n'y a plus de malonyl-CoA, CAT-1 fonctionne et le catabolisme des acides gras produits par le SNC va pouvoir se faire.

Si le catabolisme se fait, on aura une induction de la protéine découplante UCP2 (déjà vu, neutralise le gradient de protons et crée un phénomène de thermogénèse) qui va agir sur l'expression de facteurs de transcription (connus, ils sont 3 et tous les 3 sont indispensables) aussi bien au niveau du NA que du PVN qui vont favoriser la production de peptides orexigènes et l'inhibition de peptides anorexigènes.

« Je sais que vous êtes en phase de synthèse de NPY, mais transposez vous justement par rapport à la prochaine prise alimentaire qui vous attend. Alors qu'est ce que vous avez ?

- \* Un taux de ghréline augmenté.
- \* L'insuline et la leptine sont basses.
- \* Plu de malonyl-CoA dans votre SNC.
- \* Vous avez chauds car vous faites de la thermogénèse.
- \* Vous avez faim. »

Question d'un élève : « Pourquoi y a t il des CAT-1 sur la membrane externe des mitochondries des neurones alors que les acides gras ne sont pas capables de passer ? »

« Les corps cétoniques existent dans des conditions physiologiques et ces corps cétoniques sont utilisés essentiellement dans le SNC pour produire de l'acétyl-CoA et faire de la lipogénèse ».

#### Discours du prof à la fin du cours :

« Je ne sais pas si je dois poser des questions au partiel...

Les dernières diapos de 2010 et de 201 sont dispensées pour les questions. Et je vous poserez des questions très simples.

Qu'est-ce que vous préférerez : QROC ou QCM ? QCM, ok mais c'est la sélection la plus stupide.

Je ferai quelques QCM simples car j'estime que je ne suis qu'accessoire : je vous fais passer un message qui me plait mais je ne dois pas être sélectif.

Vous avez vu, dans le métabolisme cardiaque j'ai refusé de poser des questions car je trouvais que c'était stupide. Si on me l'impose, j'en poserai quelques unes mais ce seront des questions très simples et basiques sur la connaissance générale de la régulation de l'homéostasie énergétique ».