

Les peptides orexigènes et anorexigènes

1- Le principal peptide orexigène

La Ghréline

La ghréline est un peptide orexigène. C'est le seul peptide orexigène sécrété par les organes de régulation périphérique connu à ce jour. Elle est principalement sécrétée par l'estomac mais aussi par la première partie de l'intestin grêle.

La ghréline agit à la fois sur les systèmes de régulation hédonique et homéostatique pour augmenter la prise alimentaire. Des expérimentations menées chez l'humain ou le rongeur montrent que la ghréline augmente la faim et la prise alimentaire. Sa sécrétion débute donc pré-prandium et se stoppe juste après le repas entraînant la disparition du signal de faim.

La ghréline est issue du clivage de la proghréline. La ghréline correspond à la partie N-terminale de la proghréline composée de 28 acides aminés (Aa). La partie C-terminale restante correspond à l'obestatine.

La ghréline possède une sérine octanoylée en position 3. Cette octanoylation est effectuée par la ghréline O-acyl transférase (GOAT) et est essentielle pour que la ghréline ait un effet orexigène.

- L'acyl-ghréline

La ghréline est le seul peptide découvert à ce jour chez les animaux nécessitant d'être octanoylée par O-acylation pour avoir une activité endocrine. C'est la sérine 3 de la ghréline qui est octanoylée par GOAT avec un octanoate, c'est-à-dire un acide gras comprenant huit carbones. C'est ainsi qu'est produite l'acyl-ghréline. Sans cette octanoylation, la ghréline n'est pas reconnue par ses récepteurs et est donc inactive.

GOAT appartient à la famille des acyltransférases qui lient un acide gras à des lipides ou des protéines. GOAT est unique dans cette famille car il est le seul qui est capable de transférer une chaîne moyenne d'acide gras composée de huit résidus de carbone.

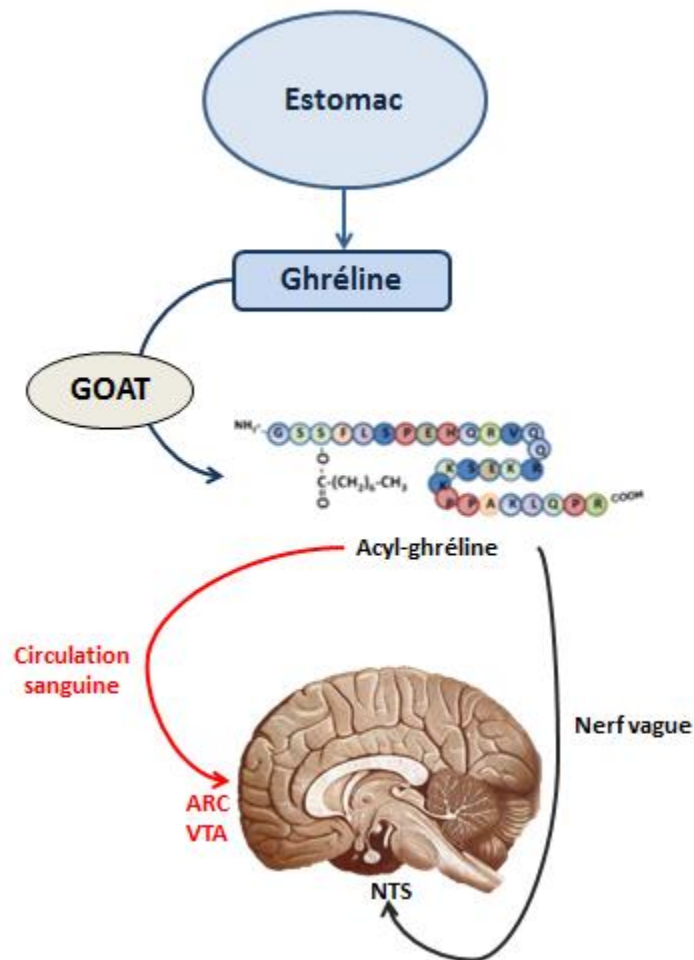
Mode d'action de la ghréline

La ghréline agit à différents niveaux sur le système nerveux central :

- 1) Sur l'hypothalamus et notamment sur le noyau arqué en activant les neurones NPY/AgRP.
- 2) Sur le tronc cérébral via le nerf vague.
- 3) Sur le VTA pour augmenter la libération de dopamine qui a un effet orexigène.

Le principal lieu d'action de la ghréline reste le noyau arqué de l'hypothalamus où elle active les neurones NPY/AgRP grâce à leurs récepteurs GHS-R1, qui ont une action orexigène. Elle agit aussi en inhibant les neurones POMC et leur action anorexigène.

Des études menées sur les rats ont montré que la ghréline agissait aussi sur le système de récompense du VTA. Son action augmente la prise alimentaire et favorise la consommation d'aliments fortement palatables (riches en graisses et en sucres).



La ghréline est sécrétée par l'estomac. Ensuite, elle est octanoylée par la ghréline O-acyl transférase (GOAT), qui lui donne son effet orexigène. L'acyl ghréline agit alors via le nerf vague sur les noyaux du tractus solitaire (NTS). Elle agit directement, en passant par la circulation sanguine sur le noyau arqué (ARC) de l'hypothalamus en jouant sur la régulation homéostasique de l'alimentation et sur l'aire ventrale tegmentale (VTA) en jouant sur la régulation hédonique.

Les actions de la ghréline

Actions orexigènes

La ghréline stimule la prise alimentaire, que ce soit chez les humains ou les rongeurs. La concentration plasmatique de ghréline augmente donc lors du jeûn pour inciter à s'alimenter tandis qu'elle diminue post-prandium.

Les actions orexigènes de la ghréline sont multiples :

- Une étude menée sur les humains a démontré que la ghréline augmentait la motilité de l'estomac, et seulement de l'estomac, sans affecter celle de l'intestin ou du colon .
- Des études menées sur les rats démontrent que la ghréline augmente fortement le taux de dopamine sécrétée par le VTA, ce qui augmente leur prise alimentaire et oriente leurs préférences vers des mets fortement palatables.
- Leur action sur les neurones NPY/AgRP de l'ARC dans l'hypothalamus augmente fortement la prise alimentaire.

La synthèse de ghréline répond à la prise de nourriture, mais elle est aussi corrélée avec le poids corporel. En effet, selon une étude menée sur les humains, les personnes obèses ont un taux de ghréline circulant plus faible que la normale et qui ne varie pas en fonction de la prise alimentaire. Chez les personnes obèses, le taux de ghréline plasmatique ne diminue pas à satiété, ce qui peut entraîner une obésité accentuée

Les effets de l'âge

En général, le vieillissement est associé avec une baisse de l'appétit et de l'alimentation, ce qui à terme peut entraîner des problèmes de mortalité. Plusieurs facteurs sont impliqués dans ce phénomène, comme par exemple la diminution de la perception sensorielle qui réduit l'attraction par la nourriture.

Aussi, selon des études menées sur les souris, on note un taux d'acyl-ghréline plus élevé chez les sujets âgés que chez les plus jeunes, ce qui devrait normalement accroître la prise alimentaire. Dans cette même étude, on note qu'une souris âgée stimulée par de l'acyl-ghréline ne réagit pas alors que chez les sujets plus jeunes, cela entraîne la prise alimentaire. En conclusion, on peut voir que la baisse d'appétit chez les sujets âgés ne vient pas d'une sous-production de ghréline, puisqu'elle augmente, mais d'une baisse de sensibilité des récepteurs à la ghréline.

Les peptides anorexigènes

La leptine

La leptine est l'un des grands régulateurs du comportement alimentaire. Elle a un effet anorexigène. La leptine est synthétisée par les adipocytes dans le but de maintenir le corps à un poids constant. Elle est sécrétée en strictes proportions avec la masse grasse corporelle : quand on maigrit, la synthèse de leptine diminue, alors que quand on grossit la synthèse de leptine augmente.

La leptine fournit à l'hypothalamus les informations concernant les réserves grasses mais aussi les apports énergétiques. C'est ainsi que sa sécrétion augmente après le repas.

La leptine agit sur les neurones de l'ARC dans l'hypothalamus mais aussi sur les neurones dopaminergiques du VTA.

Ses différentes cibles et ses actions dans le système nerveux central

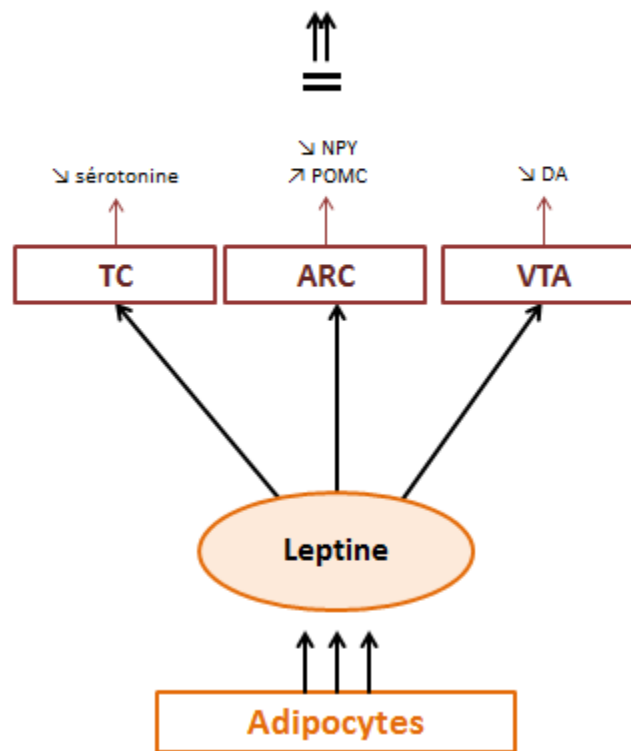
La leptine agit sur les neurones de l'ARC de l'hypothalamus pour diminuer la prise alimentaire et sur les récepteurs à la dopamine pour inhiber le système de récompense. Elle aide aussi à répondre aux signaux indiquant la satiété en inhibant l'activité des neurones à sérotonine dans le tronc cérébral.

La leptine est synthétisée par les adipocytes. Elle va ensuite agir au niveau du système nerveux central sur trois cibles. Elle diminue la libération de dopamine (orexigène) dans le VTA. Elle augmente l'activité des neurones POMC (anorexigènes) et diminue l'activité des neurones NPY (orexigènes) dans l'ARC de l'hypothalamus. Elle diminue la sérotonine (orexigène) dans le tronc cérébral. Toutes ces actions entraînent une diminution de l'appétit et de la prise alimentaire.

Les deux types de populations neurales du noyau arqué, POMC et NPY/AgRP, sont sensibles à l'action de la leptine.

La leptine augmente l'activité des neurones POMC, qui est anorexigène et inhibe l'activité des neurones NPY/AgRP, qui est orexigène.

Diminution de l'appétit et de la prise alimentaire



La cholécystokinine (CCK)

La cholécystokinine (CCK) est sécrétée par les entérocytes du duodénum et du jéjunum suite à l'arrivée d'aliments dans l'intestin grêle. Il est aussi sécrété par les mêmes cellules que celles qui sécrètent PYY3-36, les cellules L. La CCK diminue la prise alimentaire : c'est un peptide anorexigène. La CCK va de l'intestin au SNC, et plus particulièrement au NTS, par le nerf vague.

Mode d'action

La CCK va jusqu'au NTS par l'intermédiaire du nerf vague puis affecte l'hypothalamus pour produire son effet anorexigène. Les neurones du NTS possèdent les isoformes A du récepteur à la CCK. Il agit aussi mécaniquement au niveau local en augmentant les signaux de distention de l'estomac et de l'intestin grêle perçus par l'hypothalamus.

Les récepteurs à la CCK qui régulent le comportement alimentaire sont les récepteurs CCK-1. On les retrouve massivement dans le NTS mais on en retrouve aussi dans l'hypothalamus, ce qui indique que la CCK doit certainement aussi agir directement sur ce dernier, sans passer par le tronc cérébral.

La stimulation des récepteurs CCK1 entraîne la libération de PYY, qui est aussi un peptide anorexigène, et empêche la libération de ghréline.

La sécrétion de CCK aide aussi à la vidange intestinale et à la sécrétion d'enzymes pancréatiques et de bile dans le duodénum ce qui facilite la digestion.

Le peptide YY (3-36) (PYY3-36)

Le peptide YY existe sous deux formes : PYY1-36 et PYY3-36. La forme jouant sur la régulation alimentaire est PYY3-36.

Le PYY3-36 est sécrété après la prise alimentaire par les cellules sécrétrices de l'iléon et du colon. Son taux plasmatique commence à augmenter dès 15 minutes après avoir commencé à manger et reste élevé pendant plusieurs heures après le repas. Sa libération est proportionnelle à l'apport énergétique du repas. Il réduit la prise alimentaire et le poids corporel à la fois chez les humains et les animaux, en procurant une impression de satiété sur le long terme.

PYY fait partie de la famille des protéines « PP fold ». Ce sont des peptides de 36 Aa qui possèdent tous une structure tertiaire en « PP fold ». Le peptide YY a une homologie

d'environ 70% avec le NPY, membre de sa famille, qui est aussi un peptide anorexigène, mais qui agit au niveau central.

Il existe cinq récepteurs à PYY. Le NPY3-36 a une forte affinité pour le récepteur Y2, que l'on retrouve principalement sur l'ARC.

Modes d'action

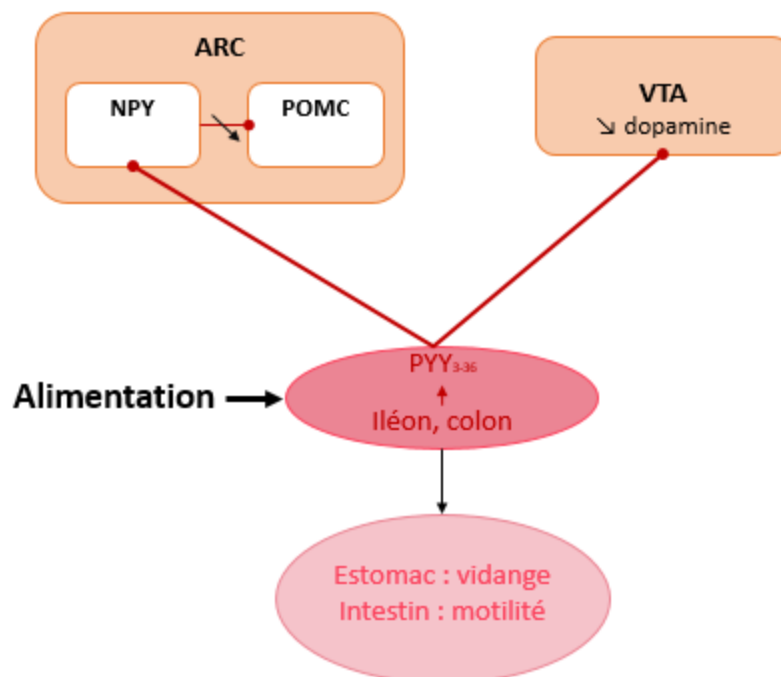
Le PYY3-36 a une action anorexigène grâce à plusieurs voies :

1) Le PYY3-36 active les récepteurs Y2 des neurones NPY dans ARC. Cela leur permet d'inhiber les neurones NPY qui relâchent alors leur inhibition sur POMC. C'est la voie principale. Il va aussi au NTS via le nerf vague, et agit ensuite sur l'ARC.

2) PYY3-36 agit localement pour réguler la vidange gastrique et la motilité intestinale.

3) Quand la concentration de PYY3-36 est très forte, il ne contrôle plus le comportement alimentaire par le système homéostasique mais par le système hédonique, via le système de récompense.

Le PYY3-36 diminue la prise alimentaire. Des études menées sur des souris transgéniques où PYY est surexprimé ont montré qu'il avait un effet diminuant l'appétit sur le long terme.



La production de PYY3-36 par les cellules sécrétrices de l'iléon et du colon débute suite à la prise alimentaire. Sa voie d'action principale est celle qui agit sur les neurones NPY

en les inhibant. Cette action permet un relâchement de l'inhibition des neurones NPY sur les neurones POMC. Il agit localement sur l'estomac et l'intestin en ralentissant la vidange gastrique et la motilité intestinale (action anorexigène). S'il est sécrété en forte quantité, il agit sur le système de récompense (VTA) et diminue la synthèse de dopamine.

L'insuline

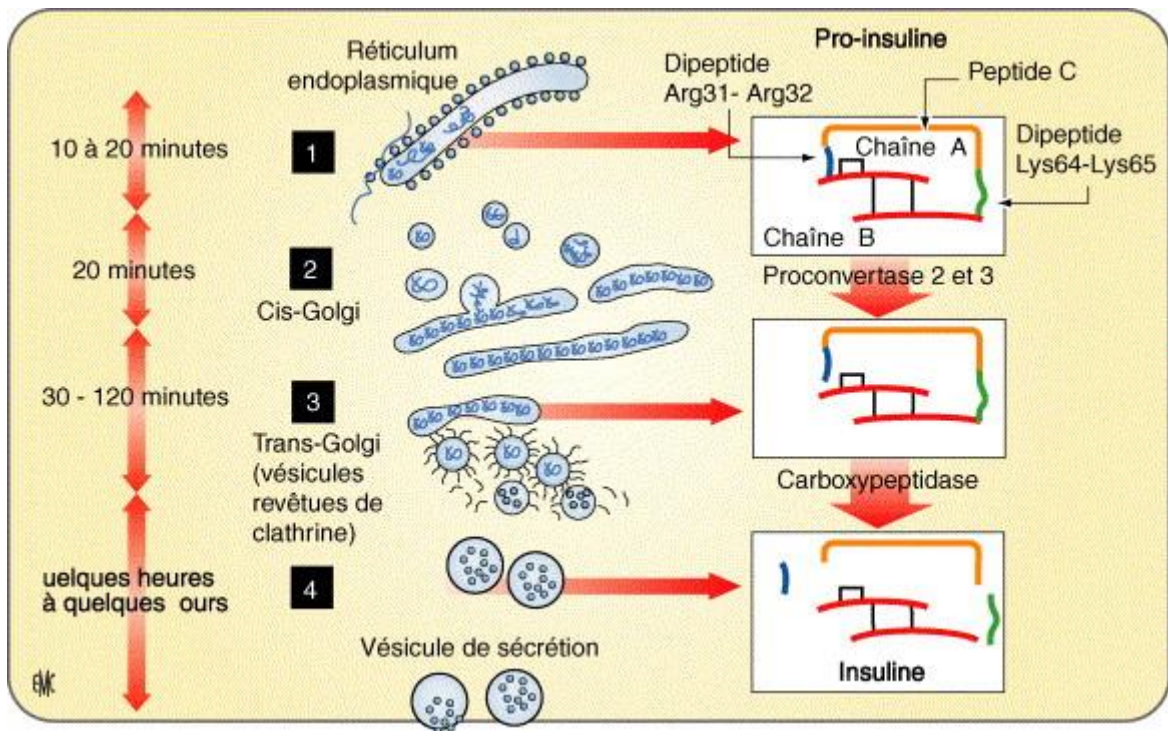
Physiologie de la cellule β et sécrétion d'insuline

L'insuline est produite dans les cellules β qui constituent 75% des îlots de Langerhans du pancréas. C'est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme, elle favorise la disparition du glucose du milieu extracellulaire ainsi que sa captation par les tissus. Les perturbations de sa sécrétion entraînent une intolérance aux glucides et conduit au diabète.

Définition et biosynthèse

C'est un polypeptide hormonal, formé par deux chaînes peptidiques A (acide) et B (basique) réunies par des ponts disulfures et sécrété par les cellules β des îlots de Langerhans (pancréas endocrinien) sous forme de pré-pro-insuline. Ce précurseur est une molécule de 98 AA. Par élimination des 16 AA du peptide signal en position N-terminal, le précurseur se transforme en pro-insuline (PM = 12000) qui est également une longue chaîne aminoacidorique comprenant trois parties de l'extrémité N-terminale à l'extrémité C-terminale : une chaîne de 30 AA dites de chaîne B ; un peptide de 31AA ou peptides de connexion (peptide C) et une chaîne A. Par coupure enzymatique le peptide C est détaché de l'ensemble et les deux chaînes sont reliées par deux ponts sulfures, ce qui constitue la molécule d'insuline (PM = 6000).

Dans chaque cellule β l'insuline est synthétisée dans le [réticulum endoplasmique](#) puis modifiée par l'[appareil de Golgi](#) avant d'être libérée par [exocytose](#) et de passer dans le sang.



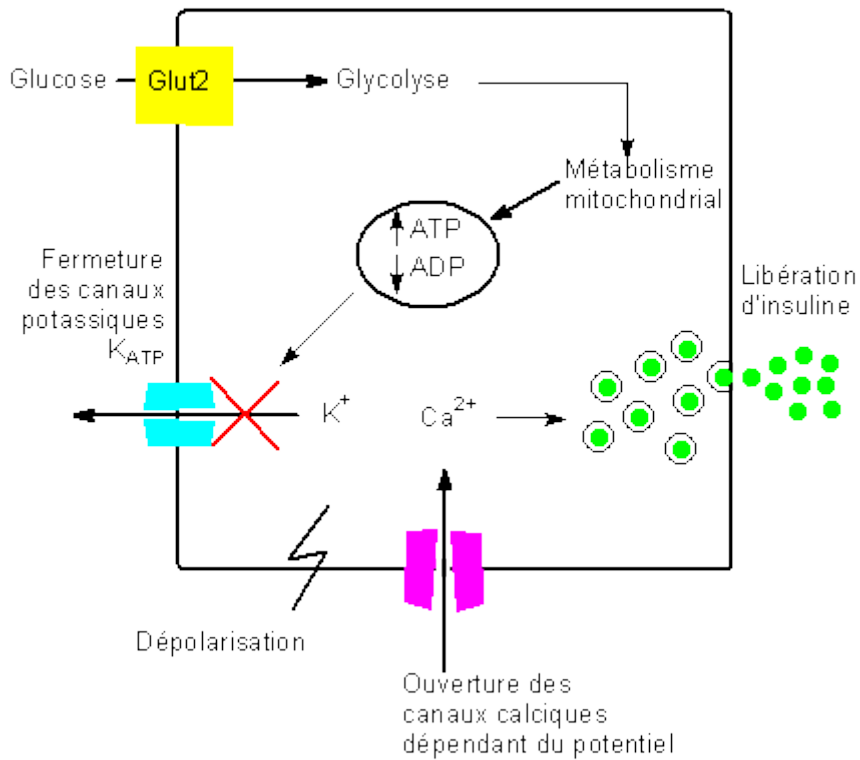
Stimulation de la sécrétion de l'insuline par le glucose

Le principal stimulant de la sécrétion d'insuline est le glucose; il provoque une libération biphasique : un effet immédiat de courte durée et un effet prolongé. Les canaux jonctionnels, en permettant le passage d'ions, de métabolites, de messagers secondaires d'une cellule à l'autre, jouent un rôle important pour synchroniser sa sécrétion.

La stimulation de la sécrétion d'insuline par le glucose nécessite plusieurs étapes :

- sa pénétration dans la cellule β , pénétration par les transporteurs Glut2, indépendante de la présence d'insuline.
- sa phosphorylation par une glucokinase présente dans les cellules β puis sa métabolisation avec synthèse d'ATP dont la concentration intracellulaire augmente. Cette augmentation d'ATP entraîne la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants et donc l'arrêt de la sortie de potassium, ce qui entraîne une dépolarisation à l'origine de l'ouverture des canaux calcium voltage-dépendants. L'entrée du calcium provoque l'activation de phospholipases A_2 et C et la sécrétion d'insuline.

Cellule pancréatique bêta et sécrétion d'insuline



Action de l'insuline sur le comportement alimentaire

L'insuline est une hormone de satiété, mais qui permet le stockage des graisses.

L'insuline est l'hormone chargée de rééquilibrer le taux de sucre dans votre sang, elle est hypoglycémiante (diminue votre taux de sucre sanguin). Elle est sécrétée par le pancréas.

Le taux d'insuline est proportionnel à la quantité de tissu gras et sa sécrétion permet de réduire vos prises alimentaires : c'est pourquoi elle peut être une hormone de satiété.



L'insuline est une hormone anabolique aux effets multiples sur le métabolisme, la croissance cellulaire, l'inflammation ou l'apoptose.

- Au niveau du tissu adipeux, elle exerce un rôle majeur dans l'adipogenèse, inhibe la lipolyse, et stimule la lipogenèse.
- Au niveau du tissu musculaire squelettique, elle régule l'expression d'une multitude de gènes codant pour des protéines impliquées dans la plupart des fonctions biologiques de la cellule musculaire, dont la formation du glycogène.
- au niveau hépatique, elle diminue la production de glucose.

L'insuline exerce également des effets sur le système nerveux central.

Elle est libérée en réponse à la prise d'aliments et intervient dans le stockage de l'énergie. Elle se comporte comme un signal s'élevant à la fois à court terme en réponse à l'augmentation de la concentration plasmatique en glucose et à long terme proportionnellement aux stocks de masse grasse corporelle.

L'homéostasie énergétique est ainsi étroitement contrôlée par les signaux hormonaux qui communiquent l'état énergétique des tissus périphériques au système nerveux central.

La capacité de l'insuline à inhiber la prise alimentaire et à augmenter la dépense énergétique est régulée par le réseau neuronal du noyau arqué de l'hypothalamus, impliquant à la fois la voie de la mélanocortine et les neurones exprimant le neuropeptide Y et l'Agr-P (agouti-related peptide).

L'insuline renforce ainsi les effets anorexigènes de la leptine en inhibant les voies du neuropeptide Y et de l'Agr-P.

Les antagonistes de l'Agr-P seraient donc des candidats pharmacologiques potentiels pour le traitement de l'obésité.

La leptine et l'insuline stimulent une voie anorexigène (POMC / CART neurones) et inhibent une voie orexigène (NPY / Agouti related protein-AgRp) au niveau du noyau arqué (ARC). A partir de ce noyau, des voies se projettent sur le noyau paraventriculaire (PVN), l'hypothalamus latéral (LHA) et l'aire périfornicale (PFA) puis se connectent aux centres végétatifs du rhombencéphale. Les influx afférents à partir du foie, du tractus digestif et des peptides tels que la cholécystokinine (CCK) sont transmis par le nerf vague et les fibres sympathiques vers le noyau du tractus solitaire (NTS) où ils sont intégrés. La réponse conduit à la cessation du repas. La réduction de ces signaux (par exemple au cours d'une perte de poids) augmente la taille du repas en réduisant les réponses aux signaux de satiété.

