



Les peptides orexigènes et anorexigènes impliqués dans la régulation centrale et périphérique du comportement alimentaire

Abdelhay Benyaich, Kaouthar Benyaich

► To cite this version:

Abdelhay Benyaich, Kaouthar Benyaich. Les peptides orexigènes et anorexigènes impliqués dans la régulation centrale et périphérique du comportement alimentaire. *Pratiques en Nutrition : santé et alimentation*, 2017. hal-01646930v1

HAL Id: hal-01646930

<https://hal.science/hal-01646930v1>

Submitted on 24 Nov 2017 (v1), last revised 28 Nov 2017 (v2)

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Les peptides orexigènes et anorexigènes impliqués dans la régulation centrale et périphérique du comportement alimentaire

Rédigé par : Kaouthar Benyaich et Abdelhay Benyaich

Résumé :

Les neurones du système nerveux central reçoivent de nombreux signaux humoraux et centraux (neurotransmetteurs ou neuropeptides) produits dans le corps influençant l'appétit par leurs actions sur l'hypothalamus, le tronc cérébral et le système nerveux autonome, ces hormones proviennent de trois sites principaux: les cellules adipeuses, le tractus gastro-intestinal et le pancréas. Dans cette revue, nous fournissons une synthèse des preuves concernant les actions de ces hormones sur l'apport alimentaire, et le dépense énergétique et les circuits neuronaux impliqués dans la régulation du comportement alimentaire, afin de maintenir l'homéostasie

I) Introduction:

Notre survie dépend de la capacité de se procurer des aliments pour des besoins métaboliques immédiats et de stocker l'excès d'énergie sous forme de graisse pour répondre aux exigences métaboliques pendant le jeûne.

Le comportement alimentaire est stimulé par la faim, les envies et les sensations hédoniques et est également contrôlé par les processus homéostatiques. (Elmqvist JK, *et al.*, 1999)

Le système nerveux central (SNC) joue un rôle clé dans la détection et le contrôle du statut énergétique de l'organisme (Meyers J, *et al.*, 2012) et l'hypothalamus en particulier joue un rôle capital dans la régulation de l'homéostasie de l'énergie corporelle.

De nombreux peptides circulants et des stéroïdes produits dans le corps influencent l'appétit par leurs actions sur l'hypothalamus, le tronc cérébral et le système nerveux autonome, ces hormones proviennent de trois sites principaux: les cellules adipeuses, le tractus gastro-intestinal et le pancréas.

Dans cette revue, nous fournissons une synthèse des preuves récentes concernant les actions de ces hormones sur le comportement alimentaire.

II) Matériels et méthodes:

Plusieurs combinaisons des mots clés dans divers bases de données nous a mené à 31 études, après leur lecture complète, on a gardé 21 qui réponds aux critères bien déterminés.

III) Le comportement alimentaire

Est une fonction physiologique, complexe, vitale, stimulée par la faim, les envies et les sensations hédoniques, assurant l'approvisionnement et la consommation périodique des substrats énergétiques et des composés biochimiques essentiels à l'organisme, afin de participer à la régulation de plusieurs mécanismes homéostatiques et le maintient d'équilibre entre ces apports nutritionnels et les dépenses énergétiques et métaboliques assurant la stabilité du milieu intérieur de l'animal (ou à l'homme), cet équilibre se traduit par une stabilité du poids corporel et de la masse grasse.

Il est important de rappeler que le métabolisme général est très différent durant le cycle journalier (jour et nuit) (Piper M, Bartke A, 2008). Durant le jour (phase d'activité), les produits de l'alimentation sont à la fois stockés et consommés. Le stockage énergétique se fait sous forme de glycogène (sucres) dans le foie et les muscles et de lipides dans les adipocytes. D'autre part l'organisme synthétise tout ou partie des produits nécessaires au renouvellement de ses composants cellulaires (protéines, acides nucléiques, lipides membranaires). Quant à la consommation, elle est très orientée vers le métabolisme glucidique, qui génère de l'énergie par oxydation des sucres. Par contre, de nuit, le métabolisme est orienté uniquement vers la consommation, et essentiellement la consommation des graisses préalablement stockée durant le jour précédent.

La prise alimentaire répond à un ensemble de stimuli émanant du milieu intérieur signalant soit le besoin, soit la réplétion. Ces stimuli physiologiques sont ceux de la faim et de la satiété.

Afin de définir la faim n'est pas une chose simple. La faim apparaît lorsque les apports en énergie sont insuffisants pour couvrir les besoins de l'organisme. Elle peut être ponctuelle, comme la faim ressentie entre deux repas ; elle peut être prolongée lors d'un jeûne total, ou lorsque les apports sont chroniquement insuffisants. Chez l'homme, la perception du déficit énergétique s'accompagne de sensations complexes qui peuvent varier non seulement en intensité mais aussi en nature.

La satiété, est un état d'absence de faim, d'absence de désir de manger, s'accompagne généralement d'un état de détente associé à la satisfaction du besoin métabolique, et parfois d'une somnolence postprandiale (Wells AS, et al., 1998) L'intensité et la durée de cet état de satiété dépendent de plusieurs facteurs, dont le contenu énergétique et nutritionnel du repas précédent.

IV) Les centres de régulation de la prise alimentaire

IV-1) L'hypothalamus

L'hypothalamus est l'une des régions cérébrales les plus impliquées dans le contrôle central de l'alimentation et de la dépense énergétique. Plusieurs des noyaux (trois principalement) composant l'hypothalamus jouent des rôles importants ; Le noyau arqué (ARC) est une structure dite « de premier ordre » pour le traitement des signaux de satiété. Le noyau paraventriculaire (PVN) et le noyau ventromédial (VMN) en sont des structures secondaires (Harrold J A, *et al.*, 2012) A ce jour, on a découvert au moins une vingtaine de noyaux hypothalamiques dont 6 sont clairement identifiés comme ayant un rôle dans la prise alimentaire et la dépense énergétique: le noyau arqué (le plus important), le noyau suprachiasmatique, le noyau dorsomédian, les noyaux para-ventriculaires, les noyaux ventro-médians et les noyaux latéraux.

Le noyau arqué, solitaire, situé à la base du 3ème ventricule est le sensor du glucose et des hormones arrivant à son contact. De par sa proximité avec la circulation, il est le seul noyau capable de mesurer les pics circulants.

IV-1-1) Le noyau arqué (ARC)

Le noyau arqué (ARC) dans l'hypothalamus est essentiel pour la régulation de l'alimentation et du métabolisme (Myers M G., Olson D P, 2012) L'ARC est situé près de l'éminence médiane (EM), est un organe qui est riche en capillaires fenêtrés qui mènent à une barrière hémato-encéphalique (BHE). Le EM facilite le transport des signaux hormonaux et nutritifs périphériques et leur détection par les neurones ARC (Rodríguez E M, et al., 2010) De ce fait, l'ARC intègre les signaux neuronaux périphériques, centraux, métaboliques, hormonaux et nutritionnels de la circulation périphérique ainsi que pour générer une réponse de rétroaction coordonnée.

Le noyau arqué de l'hypothalamus joue un rôle primordial, Il contient deux types distincts de neurones fonctionnellement différents : les premiers entraînant un effet orexigènes, les seconds un effet anorexigène (Sam, et al., 2012) Les neurones orexigènes sont les neurones à neuropeptide Y (NPY) et à « agouti related protein » (AgRP) exprimant les neurones AgRP (Sam, et al., 2012) et l' anorexigène (suppression de l'appétit) pro-opiomélanocortine exprimant les neurones POMC (Ropp E, *et al.*, 2005) (Balthasar N, *et al.*, 2005)

Les neurones à proopiomélanocortine (POMC) ont un effet anorexigène grâce à leur production de l'hormone alpha stimulante de la mélanocortine (α -MSH) et du régulateur à la transcription de cocaïne et d'amphétamines (CART). Ils activent directement les récepteurs à la mélanocortine MC3-R et MC4-R.

Les neurones NPY/AgRP exercent un tonus inhibiteur sur les neurones POMC (Luquet S, Cruciani-Guglielmacci C, 2009)

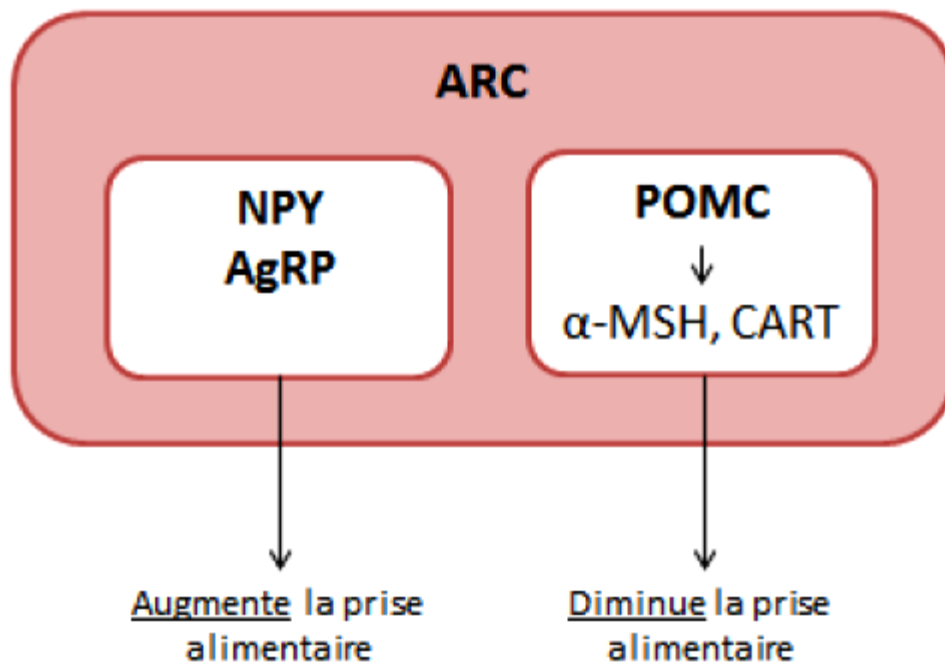


Figure 3 : Structure du noyau arqué (ARC)

ARC : noyau arqué ; NPY : neuropeptide Y ; AgRP : « agouti related protein » ; POMC : pro-opiomélanocortine ; α -MSH : hormone alpha stimulante de la mélanocortine

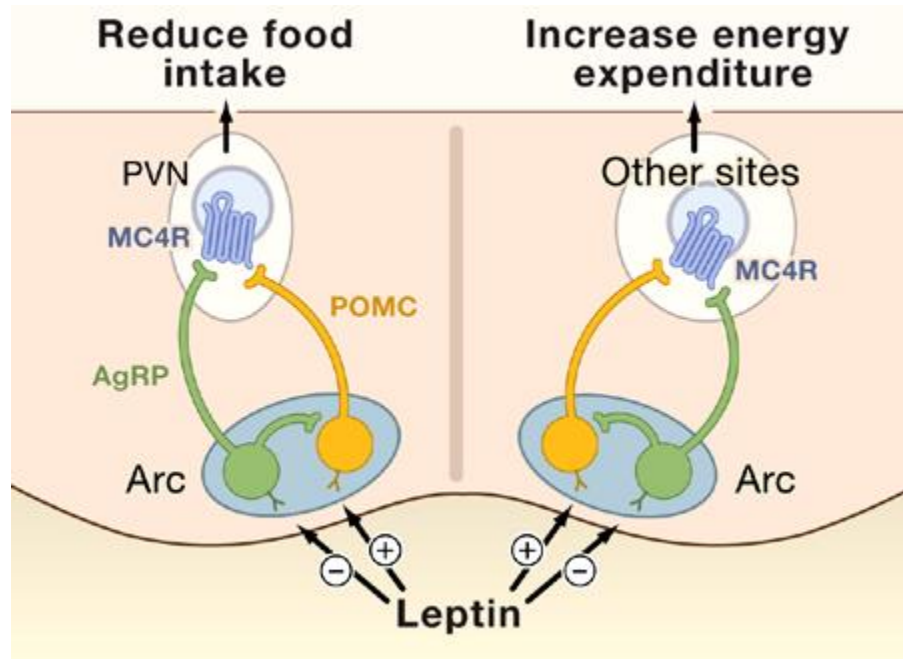


Figure : Contrôle de l'apport alimentaire par la voie de la leptine-mélanocortine hypothalamique

L'hypothalamus reçoit et intègre les signaux neuronaux, métaboliques et hormonaux pour réguler l'homéostasie énergétique. En particulier, l'hormone-leptine dérivée d'adipocytes et la voie de la mélanocortine jouent un rôle essentiel dans le contrôle de l'apport alimentaire. AgRP, protéines liées à l'agouti; Arc, noyau arqué; MC4R, récepteur de la mélanocortine 4; POMC, pro-opiomélanocortine; PVN, noyau paraventriculaire (Coll AP, *et al.*, 2007)

IV-1-1-1) Les neurones à AgRP et à NPY

AgRP et NPY sont exprimés par les mêmes neurones de l'hypothalamus situés dans le noyau arqué (Aubert G, *et al.*, 2010)

Les neurones NPY/AgRP synthétisent aussi l'acide gamma-amino butyrique (GABA). Ils ont une action anorexigène en allant inhiber les neurones POMC/CART grâce à l'antagonisme de l'AgRP sur le récepteur à la mélanocortine de type 4 (MCR-4) présent sur les neurones à POMC (Pénicaud L, *et al.*, 2012) (Luquet S, Cruciani-Guglielmacci C, 2009) libération de GABA, qui est un neurotransmetteur inhibiteur, joue aussi sur l'inhibition des neurones à POMC (Pénicaud L, *et al.*, 2012). L'expression de ces neurones est augmentée lors du jeûne mais inhibée par la leptine (Aubert G, *et al.*, 2010)

Des expérimentations menées chez la souris ont montré que les sujets obèses avaient un plus fort taux d'AgRP circulant que les sujets ayant un poids corporel inférieur. Le taux de d'AgRP circulant va donc de pair avec le poids corporel (Aubert G, *et al.*, 2010)

IV-1-1-2) Les neurones à POMC (pro-opiomélanocortine)

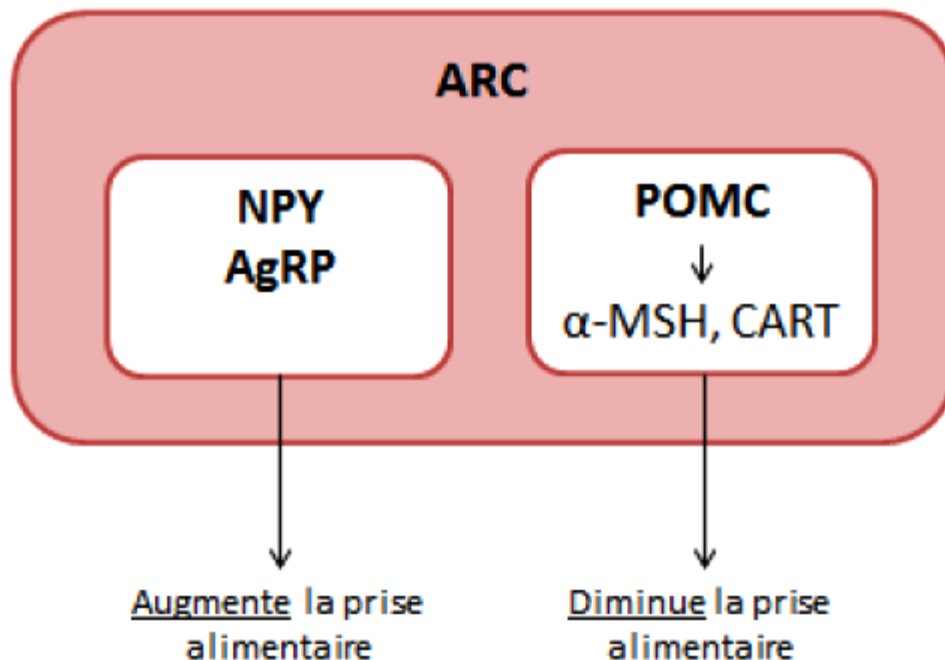
Les neurones POMC sont principalement destinés aux neurones de second ordre pour le noyau paraventriculaire hypothalamique (PVN), aussi l'hypothalamus dorsomédial (DMH), l'hypothalamus latéral (LH) et l'hypothalamus ventromédial (VMH) (Kleinridders A, *et al.*, 2009) (Waterson M J, *et al.*, 2015). Ces neurones du second ordre traitent davantage l'information reçue et se projettent vers de multiples neurocircuits à l'extérieur de l'hypothalamus (extrahypothalamique), ce qui conduit à une réponse intégrée sur l'absorption et la dépense

énergétiques (Roh E, Kim M S, 2016) Ces neurones sécrètent une variété de neuropéptides régulateurs (Roh E, Kim M S, 2016)

le POMC est divisé en une hormone stimulant les α -mélanocytes (α -MSH) qui est libérée des axones POMC pour activer les récepteurs 3 et 4 de la mélanocortine (MC3 / 4R) sur les neurones en aval, y compris les neurones dans le PVN (l'état postprandial ou alimentaire), entraînant une diminution de l'apport alimentaire et une augmentation des dépenses énergétiques (Nner K, *et al.*, 2009) Bien que l'expression de MC4R soit largement répartie entre différentes régions du cerveau (Gantz, I., *et al.*, 1993a) (Gantz, I., *et al.*, 1993b) (Liu H, *et al.*, 2003)

POMC est un précurseur de peptides à mélanocortine (Saneyasu T, *et al.*, 2011)

L'activation des neurones POMC est notamment effectuée par la leptine puisqu'un tiers d'entre eux expriment des récepteurs à la leptine (Harrold J A, *et al.*, 2012). Ils ont un effet anorexigène en produisant deux molécules différentes : CART et α -MSH. Premièrement, ils réduisent l'apport alimentaire en produisant du CART, qui active lui-même la famille des récepteurs à la mélanocortine (MC3-R et MC4-R) (Luquet S, Cruciani-Guglielmacci C, 2009)



L'activation de ces neurones POMC entraîne la production, dans un second temps, d' α -MSH qui réduit la prise alimentaire en agissant principalement sur MCR-4 (Pénicaud L, *et al.*, 2012) (Luquet S, Cruciani-Guglielmacci C, 2009)

Le système à la mélanocortine est relativement complexe Il se compose des différents noyaux de l'hypothalamus (PVN, VMN et ARC) ainsi que de l'hypothalamus latéral, reliés les uns aux autres. Ce système est anorexigène : de nombreuses études menées chez l'animal prouvent que si l'on élimine ne serait-ce qu'un composant de cette voie, et l'animal développe une forte obésité (Luquet S, Cruciani-Guglielmacci C, 2009) .

Les récepteurs MCR-3 et MCR-4 ont des rôles distincts mais complémentaires dans leurs actions anorexigènes. Les souris chez qui les récepteurs MCR-4 sont défectueux se sur-nourrissent et deviennent obèses. Quant aux souris chez lesquelles le récepteur MCR-3 est défectueux, elles développent une forte obésité, même si elles ne sont pas sur-nourries, ce qui montre leur préférence pour une alimentation riche en graisse (Harrold J A, *et al.*, 2012)

Si on inactive à la fois les récepteurs à la mélanocortine 3 et 4 chez des souris, celles-ci développent une très forte obésité, ce qui montre que ces deux récepteurs sont bien complémentaires (Harrold J A, et al., 2012).

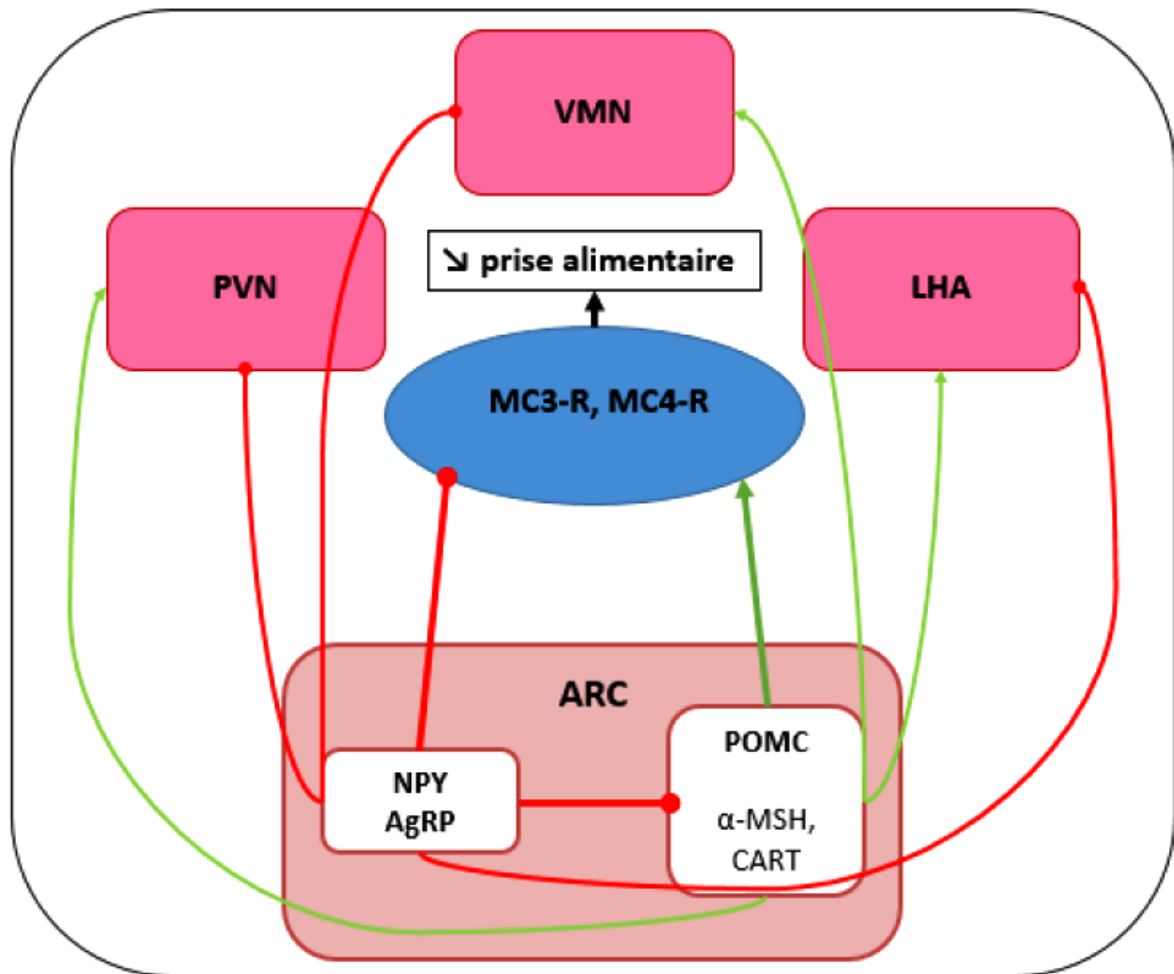


Figure : Le système à mélanocortine dans l'hypothalamus

VMN : noyau ventromédial ; PVN : noyau paraventriculaire ; LHA : zone latérale de l'hypothalamus ; MC3-R : récepteur 3 à la mélanocortine ; MC4-R : récepteur 4 à la mélanocortine ; ARC : noyau arqué ; NPY : neuropeptide Y ; AgRP : « agouti related protein » ; POMC : proopiomélanocortine ; α -MSH : hormone alpha stimulante de la mélanocortine.

L' α -MSH et CART produits par les neurones POMC vont activer les récepteurs à la mélanocortine MCR-3 et MCR-4. Au contraire, l'AgRP est un antagoniste de MCR-4. Les neurones AgRP/NPY vont aussi inhiber directement les neurones POMC, les empêchant d'aller activer les récepteurs à la mélanocortine. En parallèle, les neurones POMC vont activer les noyaux ventromédial, paraventriculaire et latéral de l'hypothalamus alors que les neurones à NPY/AgRP vont les inhiber (Marston, *et al.*, 2011.) (Luquet S, Cruciani-Guglielmacci C, 2009)

IV-1-2) Le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVN)

La destruction du PVN conduit à la suralimentation et à l'obésité (Leibowitz S F, *et al.*, 1981), soulignant le rôle important des neurones PVN pour le contrôle inhibiteur de l'apport alimentaire. le PVN ayant une forte expression de MC4R (Tao Y X, 2010) (Krashes M J, *et al.*, 2016) Conformément à cela, les études chez la souris ont montré que la perturbation du MC4R, et plus précisément du PVN, entraîne une obésité due à une hyperphagie et une réduction de la dépense énergétique, ainsi que des détériorations de l'homéostasie du glucose (Huszar D, *et al.*, 1997)

(Balthasar N, *et al.* 2005) Les médiateurs en aval susceptibles d'être impliqués dans la transduction des effets de l'activation du MC4R sur la régulation de l'apport alimentaire sont le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) (Xu B, *et al.*, 2003) (Nicholson J R, *et al.*, 2007) l'hormone libérant de la corticotropine (CRH) (Lu X Y, *et al.*, 2003) et l'hormone libérant la thyrotropine (TRH) (Fekete C, *et al.*, 2000) (Kim M S, *et al.*, 2000) Bien que la consommation alimentaire soit inhibée par des neurones hypothalamiques mélanocortinergiques de façon constante (Fan W, *et al.*, 1997)

Le PVN ayant comme fonction d'intégrer de nombreux signaux et de communiquer avec le tronc cérébral pour réguler le comportement alimentaire. Ces signaux viennent notamment de l'ARC (à la fois des neurones POMC et des neurones AgRP/NPY) (Harrold J A, *et al.*, 2012)

IV-1-3) Le noyau ventromédial (VMN)

la destruction du VMH entraîne une hyperphagie et une obésité (Shimizu, N, *et al.*, 1987) le noyau ventromédial est sensible aux apports de glucose (Harrold J A, *et al.*, 2012) et la leptine agit directement sur le VMN (Meguid M, *et al.*, 2000)

Le VMN est strictement lié avec l'hypothalamus latéral, Cette liaison permet d'agir à la fois sur les dépenses énergétiques mais aussi sur la prise alimentaire, et notamment sur la taille et la fréquence des repas (Meguid M, *et al.*, 2000)

IV-2) Les noyaux du tractus solitaire (NTS)

Les noyaux du tractus solitaire sont situés dans la partie bulbaire du tronc cérébral. Le NTS est le premier relais du système nerveux central des informations provenant du système digestif. La plupart de ces informations arrivent par le nerf vague. La stimulation des neurones du NTS provoque la satiété, c'est-à-dire l'arrêt de l'alimentation qui entraîne la fin de la prise alimentaire (Luquet S, Cruciani-Guglielmacci C, 2009)

IV-3) L'aire tegmentale ventrale (VTA)

C'est au niveau de l'aire tegmentale ventrale qu'est située la composante hédonique qui rentre en jeu dans la régulation du comportement alimentaire (Luquet S, Cruciani-Guglielmacci C, 2009). La composante hédonique de la prise alimentaire correspond à tout ce qui se rapporte au sens : l'odeur, l'apparence, le goût des aliments et bien d'autre encore. Si l'aliment nous plaît, cette composante est augmentée, et si au contraire il ne nous plaît pas, elle est diminuée. Des facteurs environnementaux tels que le stress entrent en jeu dans cette régulation (Luquet S, Cruciani-Guglielmacci C, 2009)

Ce système, aussi appelé système de récompense, entraîne la libération de dopamine (DA). Il communique avec l'hypothalamus latéral pour réguler la prise alimentaire en levant l'inhibition présente sur les neurones orexigènes grâce à l'action de la dopamine (Luquet S, Cruciani-Guglielmacci C, 2009)

La leptine, tout comme la ghréline, agit directement sur le VTA pour moduler la libération de dopamine. (Pénicaud L, *et al.*, 2012) (Luquet S, Cruciani-Guglielmacci C, 2009) (King *et al.* 2011)

Les neurones dopaminergiques du VTA sont aussi activés par les orexines A et B qui entraînent la libération de dopamine, les récepteurs à la ghréline du VTA sensibilisent ces neurones à l'action des orexines pour accroître son effet orexigènes (King *et al.* 2011).

la deletion du DMH et de la LH produit un hypophage, un phénotype maigre. Lors de l'ingestion nutritive (Bellinger L, Bernardis L, 2002) (Milam K M, *et al.*, 1980)

V) Les Neurotransmetteurs

V-1) Les signaux périphériques de régulation

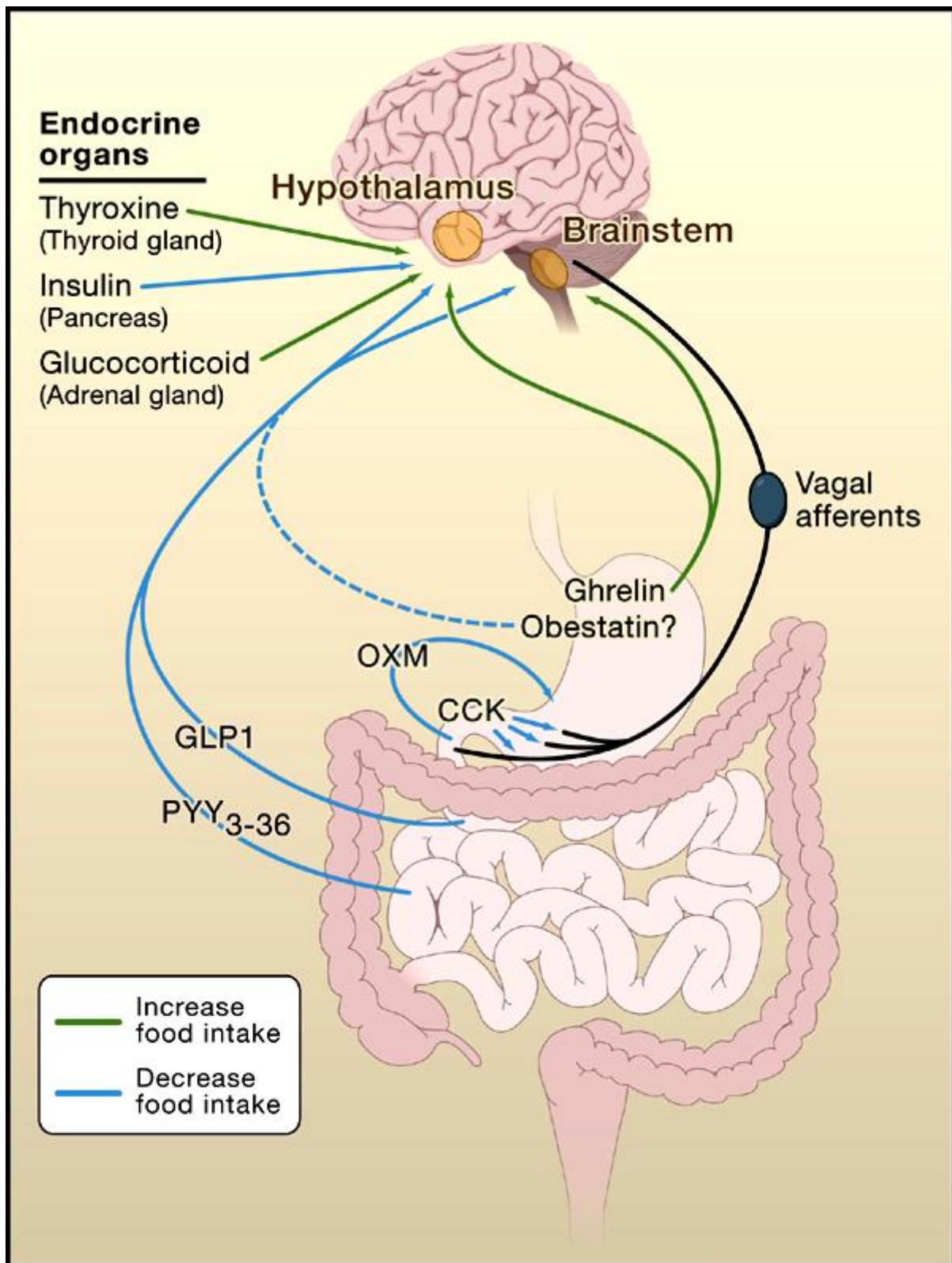


Figure : Les hormones provenant des intestins et des organes endocriniens affectent l'apport alimentaire

Les signaux hormonaux dérivés de l'intestin et des organes endocriniens classiques, tels que le pancréas, la thyroïde et les glandes surrénales, agissent en synergie pour modifier les comportements alimentaires. CCK, cholécystokinine; OXM, oxyntomoduline; GLP-1, peptide 1 de type glucagon; PYY3-36, peptide YY3-36. (Coll AP, *et al.*, 2007)

Le SNC reçoit des signaux afférents que l'on sépare en 2 catégories:

V-1-1) Signaux de régulation à court terme :

Directement liés à la prise alimentaire, non proportionnels à la masse adipeuse.

Ils interviennent sur le volume (quantitatif et qualitatif: proportion de lipides, protéines, sel etc.) et la durée de la prise alimentaire, la satiété et le rassasiement.

Déclenchement de la prise alimentaire

Il est dû à une baisse transitoire de la glycémie (10 à 20% du niveau basal).

Un signal métabolique: le GLUCOSE

Tous les neurones de l'hypothalamus sont sensibles à la concentration extra-cellulaire du glucose (LH, VMH, ARC, PVN, NTS, ...). GLUT2 (« sensing du glucose »), principal récepteur au glucose, ayant un rôle de sensor pour détecter le delta de glucose qui va déclencher l'état de faim. Il se situe au niveau cérébral et hépatique; détection du delta dans la veine hépato-portale, puis les nerves efférentes connectées avec le NTS et l'hypothalamus déclenchant l'état de faim et la prise alimentaire.

Un signal hormonal: LA GHRELIN

Seule hormone périphérique orexigène

Avant les repas, une augmentation de la ghrelina qui va diminuer à la fin du repas, de façon proportionnelle à la quantité de la prise alimentaire, composée de 28 acides aminés, essentiellement synthétisée par l'estomac, mais également par le tube digestif et l'hypothalamus. Ligand endogène du récepteur secretagogue à la GH (exprime surtout dans l'hypothalamus et le tronc cérébral)

Signaux impliqués dans la satiété

- Signaux nerveux: très transitoires
- Nourriture dans l'oropharynx: induit la fixation sur les récepteurs mécaniques
- Nourriture dans l'estomac : stimule des récepteurs mécaniques ou chimiques → nerf vague puis → Tronc Cérébral
- Signaux hormonaux: sécrétion plus marquée

La cholécystokinine (CCK) :

secrétée par les cellules endocrines du duodénum en réponse aux lipides (notamment en début de repas), agit sur son récepteur CCK-A siégeant au niveau du foie, du pylore, de l'hypothalamus et du NTS, diminue la taille du repas (régulation ponctuelle).

CCK est un peptide intestinal agit comme un signal de satiété post-prandial (Chaudhri O, *et al.*, 2006). Il est libéré dans la circulation des cellules entéroendocrines du duodénum et du jéjunum en réponse aux acides gras, agit sur les récepteurs des terminaux périphériques qui transmettent le signal aux centres d'appétit, tels que le noyau du tractus solitaire, contenu dans le tronc cérébral. Pour les souris, l'administration périphérique de CCK active également les neurones POMC dans

le noyau des parcelles solitaires avec une signalisation via MC4R dans cette région qui semble être cruciale pour provoquer les effets de satiété de CCK.

Polypeptide pancréatique (PP):

secrété par le pancréas, agit sur ARC via son récepteur Y2R, réduit la prise alimentaire. Est libéré à partir des cellules de la périphérie des îlots pancréatiques, en proportion à la quantité de calories ingérées associé à un effet d'inhibition de la vidange gastrique. La question de savoir si le PP a un rôle physiologique supplémentaire dans le contrôle de l'apport alimentaire reste incertaine, bien que des infusions de PP imitant l'augmentation postprandiale puissent supprimer l'apport alimentaire chez l'homme (Chaudhri O, *et al.*, 2006).

PYY3-36 :

ou simplement **Peptide YY (PYY)**: réduit la prise alimentaire. Des expériences animales ont montré que quand on met des aliments directement dans l'intestin grêle, la prise alimentaire diminue : les informations sont bien transmises à l'hypothalamus. est un peptide de 36 acides aminés sécrétée secrété par le tractus intestinal essentiellement par les cellules L endocrine de l'intestin. Les niveaux circulants de PYY sont faibles à l'état de jeûne et augmentent rapidement en post-prandiale lorsque deux formes, PYY1-36 et PYY3-36, sont libérées dans la circulation. Les deux peptides ont des effets locaux sur la motilité intestinale et les deux ont la capacité d'augmenter l'apport alimentaire administré directement dans le liquide céphalo-rachidien des animaux. En revanche, PYY3-36 administré par voie périphérique peut réduire l'apport alimentaire (Chaudhri O, *et al.*, 2006).

Chez l'homme, les niveaux de PYY3-36 sont élevés dans de nombreux états pathologiques qui se caractérisent par une perte de poids. Les sujets en surpoids ont signalé avoir une déficience relative en post-prandiale de PYY3-36 associée à une satiété réduite (le Roux et al., 2006b) et la chirurgie bariatrique entraîne une poussée post-prandiale PYY3-36 exagérée, expliquant potentiellement l'efficacité de cette opération afin de maintenir une réduction prolongée du poids postopératoire (le Roux et al., 2006a).

Le peptide-1 de type Glucagon-1 (GLP-1)

est un produit peptidique du gène du proglucagon, libéré par les cellules L de l'intestin grêle en réponse à l'ingestion de nourriture (Drucker D J, 2006). Le GLP-1 est un inducteur puissant de la libération d'insuline dépendante du glucose. Cela a conduit au développement d'agonistes GLP1 qui ont une utilité clinique dans le traitement du diabète sucré de type 2 (Drucker D J, 2006). Le GLP-1 peut également influencer l'apport alimentaire avec l'exénatide analogue de GLP-1, capable d'abaisser à la fois la glycémie et le poids corporel chez les sujets diabétiques obèses de type 2. Les effets sur le poids corporel peuvent résulter de l'induction de la satiété par l'inhibition de la vidange gastrique, mais il existe également des preuves que le GLP-1 peut influencer le comportement alimentaire en agissant sur le noyau du tractus solitaire dans le tronc cérébral et le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (Chaudhri O, *et al.*, 2006).

Oxyntomoduline (OXM)

Comme le GLP-1, l'oxyntomoduline (OXM) est également produite à partir du gène du proglucagon et libérée de l'intestin grêle en réponse à un repas. Physiologiquement, il agit pour réduire la motilité gastrique et la sécrétion. Même si un récepteur unique pour OXM n'a pas encore été identifié, les données des études chez les rongeurs et les humains suggèrent que l'administration systémique d'OXM peut réduire l'apport alimentaire et le poids corporel, inhibant voir régressant la sécrétion de l'hormone ghréline (Chaudhri O, *et al.*, 2006).

Hormone concentrante de mélanine (MCH)

est un peptide orexigénique (stimulant l'appétit) produit par les neurones dans l'hypothalamus latéral. Les données concernant les rongeurs démontrent que la MCH joue un rôle essentiel dans le bilan énergétique (Flier J S, 2004). Les souris dépourvues de MCH sont hypophagiques et maigres tandis que la surexpression transgénique de la MCH dans l'hypothalamus latéral conduit à l'obésité et à la résistance à l'insuline.

Plus récemment, l'ablation ciblée des neurones MCH a été démontrée comme causant une hypophagie, une augmentation de la dépense énergétique et une maigreur tardive (Alon T, Friedman J M, 2006)

Orexines

Les Orexines ont d'abord été identifiées comme des peptides produits sélectivement dans l'hypothalamus latéral (Sakurai T, *et al.*, 1998) des études ultérieures suggèrent que les orexins jouent un rôle plus important dans la maintenance de la vigilance avec une déficience génétique ou acquise de la signalisation d'orexine résultant de la narcolepsie (Saper C B, *et al.*, 2005)

L'interleukine

L'interleukine 6 (IL-6) est une cytokine qui a des rôles divers dans l'immunorégulation et la réponse inflammatoire. Il est également sécrété du tissu adipeux, en particulier de la graisse omentale (la graisse qui entoure les intestins) indépendamment de toute affection inflammatoire aiguë. Comme la leptine les taux d'IL-6 sont en corrélation avec la graisse corporelle totale. Les souris dépourvues d'IL-6 ne sont pas hyperphagiques mais deviennent modestement obèses dans la vie adulte en raison de la perturbation de la dépense énergétique (Wallenius V, *et al.*, 2012) Cependant, une déficience combinée d'IL-6 et d'interleukine 1 (IL-1) provoque une hyperphagie et une obésité plus marquée (Chida D, *et al.*, 2006). En outre, la perte de l'interleukine 18 (IL-18) conduit à l'hyperphagie et l'obésité.

La Ghreline

Ghreline a été découverte comme un ligand endogène pour le récepteur de sécrétagogue de l'hormone de croissance (GHSR). Ce peptide se compose de 28 acides aminés, octanoylés, il est produit et sécrété par des cellules dans les glandes oxyniques de l'estomac. L'expression de l'ARNm de Ghreline et la sécrétion des peptides sont augmentées lors d'une hypoglycémie, perte de poids et à jeun. L'administration périphérique de la ghréline stimule l'apport alimentaire et diminue l'utilisation des graisses. Ainsi, la ghréline a été proposée comme un signal entérique impliqué dans l'homéostasie énergétique, car elle stimule l'appétit plutôt que d'agir comme un signal de satiété (Williams D L, Cummings D E, 2005)

En plus d'être produit dans l'estomac, la ghreline peut également être produite dans le cerveau. Un ensemble de neurones positifs à la ghreline dans l'hypothalamus, situé entre les noyaux dorsal, ventral, paraventriculaire et arqué, ont été identifiés par immunohistochimie (Cowley M A, *et al.*, 2003) La pertinence fonctionnelle de la ghreline dérivée du cerveau reste à déterminer. Cependant, il existe maintenant des preuves que les actions centrales de la ghreline joue un rôle physiologique crucial dans le contrôle du métabolisme des adipocytes (Theander-Carrillo C, *et al.*, 2006)

Polypeptide pancréatique (PP)

est libéré à partir des cellules localisées à la périphérie des îlots pancréatiques, en proportion de la quantité de calories ingérées avec un effet d'inhibition de la vidange gastrique. Le rôle physiologique supplémentaire de PP dans le contrôle de l'apport alimentaire reste incertaine, bien que les infusions de PP imitant l'augmentation postprandiale puissent supprimer l'apport alimentaire chez l'homme (Chaudhri O, *et al.*, 2006)

V-1-2) Signaux de régulation a long terme :

En rapport avec les réserves énergétiques

accumulées sous forme de graisse: régulation de la balance lipolyse (libération AG)/lipogenèse (Stockage sous forme de triglycérides).

Facteurs hormonaux liés à l'adiposité (tissu adipeux = organe endocrine agissant sur le tube digestif et l'hypothalamus via la leptine notamment), ayant des actions retardées par rapport à la prise alimentaire, et modulent l'impact des signaux à court terme. Le tissu adipeux sécrète de la leptine qui est un signal anorexigène qui va diminuer la prise alimentaire et augmenter le métabolisme

Signaux hormonaux

Insuline:

synthétisée uniquement par le pancréas. Action centrale via son récepteur (ubiquitaire). Inhibe la prise alimentaire.

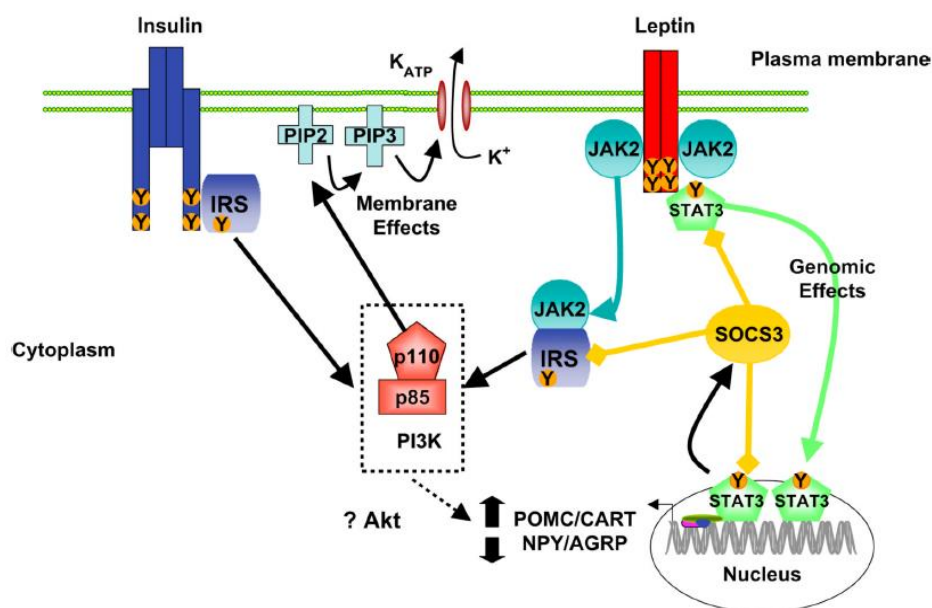


Figure 2.

Conversation entre la signalisation de l'insuline et de la leptine dans l'hypothalamus. L'insuline

inhibe NPY / AGRP et induit POMC / CART par activation de l'IRS et PI3 kinase. La leptine active JAK2, qui interagit avec l'insuline via IRS. (Ahima R S, *et al.*, 2008)

Leptine:

synthétisée uniquement par le tissu adipeux. Agit sur ARC via son récepteur. Active les neurones anorexigènes via la POMC et l' α -MSH. Inhibe les neurones orexigènes via NPY/AGRP. Inhibe la prise alimentaire.

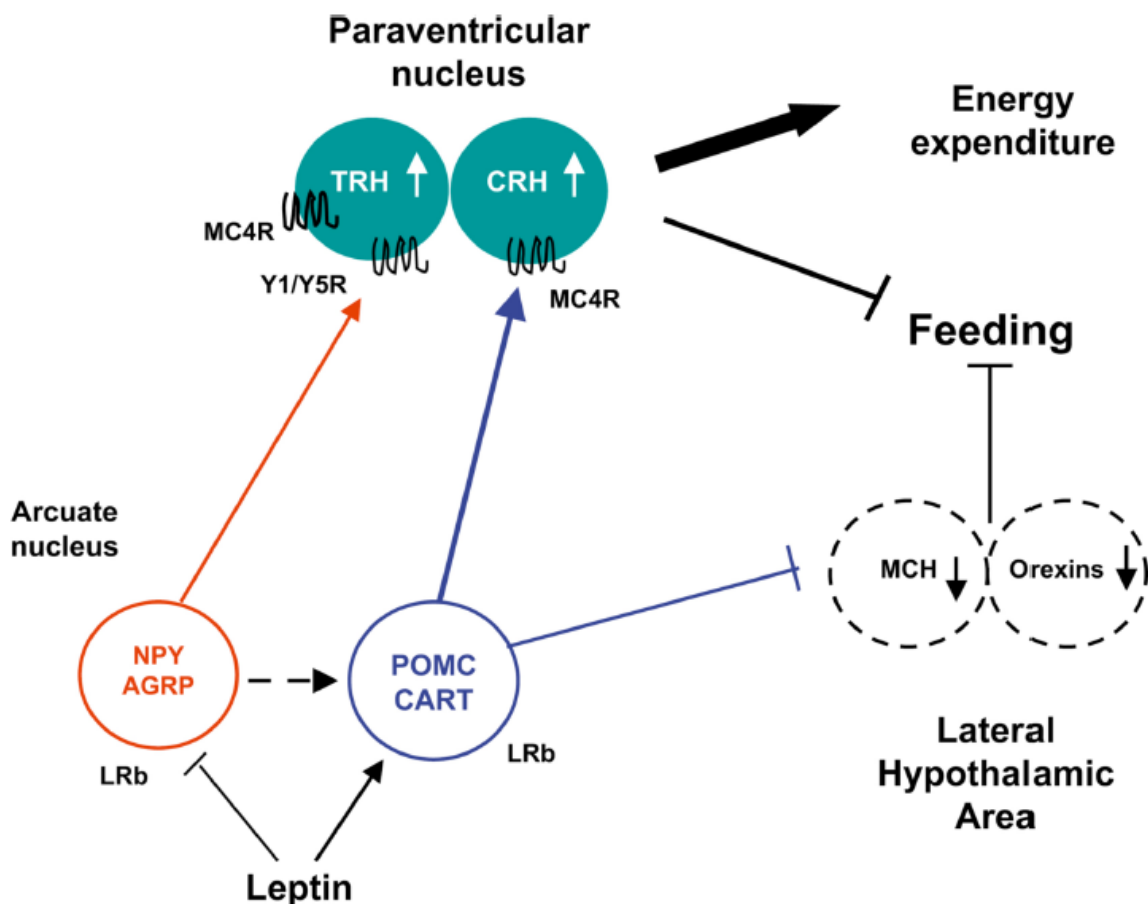


Figure 1 : Transduction du signal de la leptine hypothalamique.

La leptine inhibe NPY / AGRP et stimule POMC / CART, ce qui entraîne une augmentation de l'apport anorexigénique dans le noyau paraventriculaire. Ces changements dans l'expression des neuropeptides culminent la satiété, la stimulation des dépenses énergétiques et la perte de poids. (Ahima R S, *et al.*, 2008)

VI) Régulation de l'appétit et du comportement alimentaire

La compréhension progressive des mécanismes qui régulent l'appétit est un enjeu majeur pour aider aux développements de stratégies pour combattre les troubles du comportement alimentaire. Les processus en jeu sont complexes et enchevêtrés d'interactions multiples (Berthoud H R, 2002)

Après un repas l'activation des mécanorécepteurs de l'intestin, la modification des taux circulants de nutriments, et la libération des hormones intestinales anorexigènes conduisent tous à une réduction de l'alimentation. Des signaux d'adiposité tel que la leptine interagissent aussi

avec les circuits du système nerveux central (SNC) pour réguler la prise alimentaire. Cependant, une variété d'autres facteurs influence la prise alimentaire. Il s'agit notamment de l'aspect de l'aliment, la saveur et la disponibilité en plus des influences sociales, culturelles et économiques. Il y a aussi une modulation exercée par le circuit de la récompense qui apporte la sensation de satisfaction ou de plaisir. Le consensus actuel est donc qu'il existe une interaction entre les entrées homéostatiques et non homéostatiques, qui conduisent ensemble à la coordination en termes d'induction d'une réponse soit orexigènes ou anorexigène.

Regulation extrêmement fine des apports et des dépenses énergétiques pour maintenir l'homéostasie = réserves adipeuses stables.

L'appétit et la prise alimentaire sont régulés à deux niveaux principaux : au niveau périphérique et au niveau central. Au niveau périphérique, de nombreux peptides, orexigènes et anorexigènes entrent en jeu (Tableau 1). Au niveau central, trois grandes structures principales permettent de réguler le comportement alimentaire : l'hypothalamus, les noyaux du tractus solitaire et l'aire tegmentale ventrale. Cette régulation est à la fois homéostatique, c'est-à-dire dans le but de maintenir les différentes constantes du milieu intérieur proches des valeurs normales et hédonique, (liée au plaisir).

V-1) Régulation de l'appétit et du comportement alimentaire

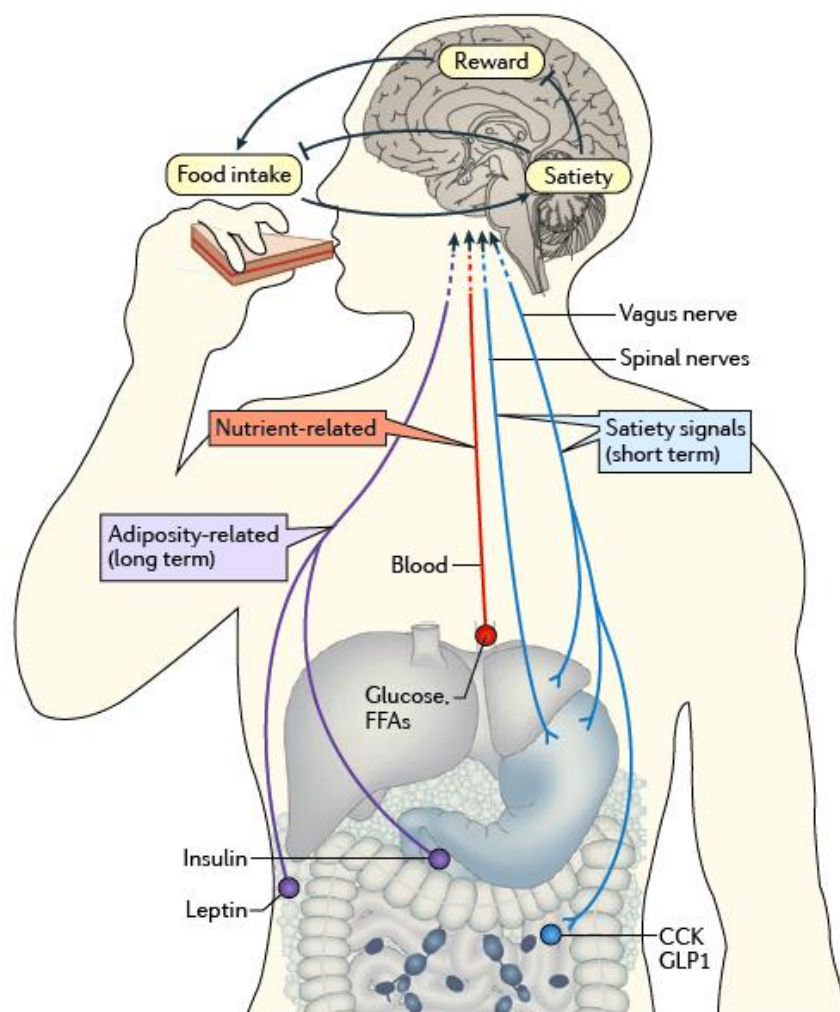


Figure 1 | Régulation du SNC de l'homéostasie énergétique.

Le CNS intègre les intrants des magasins d'énergie à long terme (par exemple, la leptine) et les signaux à court terme liés aux repas (nutriments et signaux de satiété dérivés de l'intestin) pour réguler l'apport alimentaire et les dépenses énergétiques d'une manière qui maintient des magasins de graisse corporelle stable temps. Le bilan énergétique positif induit par la suralimentation inhibe les propriétés enrichissantes des aliments tout en améliorant la satiété induite par les repas, ce qui réduit la consommation alimentaire. En réponse à la privation d'énergie, les réponses adaptatives du CNS sont engagées pour accroître les propriétés enrichissantes des aliments et réduire la réponse aux signaux de satiété, ce qui entraîne une augmentation de la consommation alimentaire jusqu'à ce que les magasins de matières grasses soient reconstitués. CCK, cholécystokinine; FFAs, acides gras libres; GLP1, peptide de type glucagon 1 (Marx J, 2003)

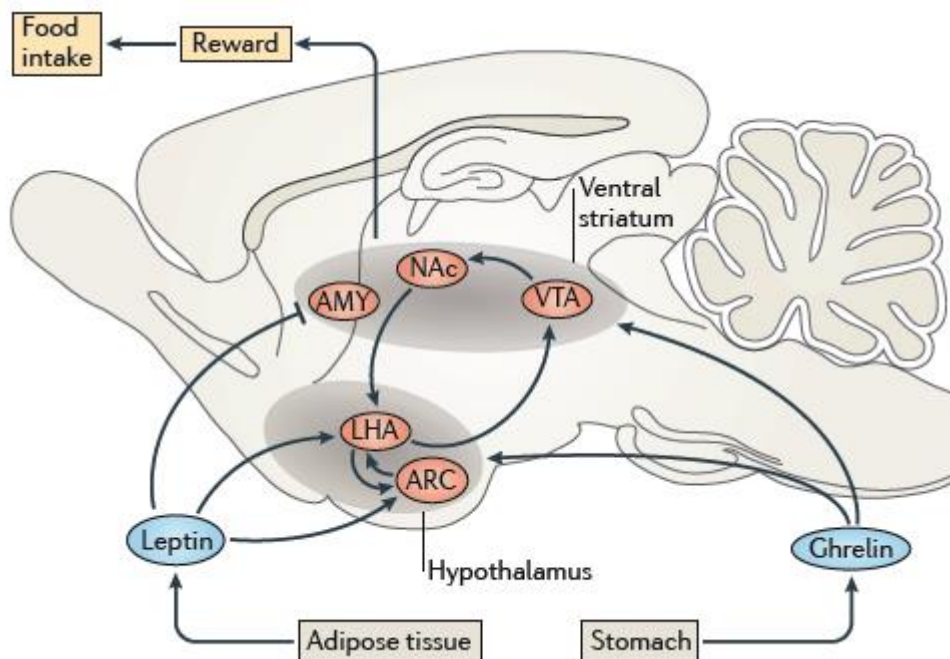


Figure 2 | Intégration des signaux de satiété à long terme à long terme et à court terme.

Un modèle décrivant le contrôle homéostatique de l'adiposité corporelle propose que la régulation de l'apport alimentaire en repas par repas soit ajustée en fonction de l'évolution de la teneur en graisse corporelle. Grâce à des actions à la fois dans le cerveau antérieur et le cerveau postérieur, le signal de réaction négatif de l'adiposité, la leptine améliore la réactivité aux signaux de satiété dérivés de l'intestin tels que la cholécystokinine (CCK), qui sont libérés lors de l'ingestion de nourriture. En plus des effets directs sur les zones du cerveau postérieur telles que le noyau du tractus solitaire (NTS), la leptine stimule les neurones pro-opiomelanocortine (POMC), mais inhibe les neurones qui expriment les protéines associées à l'agouti (AGRP) et le neuropeptide Y (étiqueté comme AGRP) dans le noyau arqué hypothalamique (ARC). Ces neurones se projettent pour des neurones de second ordre dans des noyaux hypothalamiques adjacents, y compris le noyau paraventriculaire (PVN) et la zone hypothalamique latérale (non représentée), qui, à leur tour, se projettent vers le NTS, où les signaux de satiété sont traités. Les signaux de Satiety activent les afférences vagales qui se terminent dans le NTS pour favoriser la fin d'un repas. La réponse du NTS à la réponse à la satiété est amplifiée à la fois par l'apport direct au SNN de la leptine et indirectement par l'action de la leptine dans l'hypothalamus. Par conséquent, une réduction de l'action de la leptine (par exemple, après la perte de poids) augmente la taille des

repas en réduisant la réponse du cerveau postérieur aux signaux de satiété. GI, gastro-intestinal. (Schwartz G J, 2000).

L'appétit et la prise alimentaire sont régulés à deux niveaux principaux : au niveau périphérique et au niveau central. Au niveau périphérique, de nombreux peptides, orexigènes et anorexigènes entrent en jeu (Tableau 1).

Tableau 1 : Principaux signaux, centraux et périphériques, impliqués dans la régulation de la prise alimentaire et de l'expression de l'appétit

	Molécules orexigènes	Molécules anorexigènes
Signaux centraux	Neuropeptide Y (NPY) (Roseberry AG, <i>et al.</i> , 2004) (Acuna-Goycolea C, <i>et al.</i> , 2005)	Hormone stimulante de l'alpha-mélanocyte (α -MSH) (Sohn J W, <i>et al.</i> , 2013) (Wan S, <i>et al.</i> , 2008)
	Agouti-related protéine (AgRP)	Peptides reliés à la cocaïne et aux amphétamines (CART)
	Hormone concentratrice de la mélanine (MCH)	Urocortine
	Galanine	Facteur libérateur de la corticotropine (CRF)
	Noradrénaline	Hormone libératrice de la thyrotropine (TRH)
	Orexines A et B	Neurotensine
	Opiïdes	Sérotonine
	Endocannabinoïdes (Matias et al. 2008)	
	β -endorphine	
	Nesfatine-1	
Signaux périphériques	Ghréline	Leptine
	Progestérone	Insuline (Hill JW, <i>et al.</i> , 2008)
		Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)
		Peptide YY3-36 (PYY3-36) (Roseberry AG, <i>et al.</i> , 2004)
		Oxyntomoduline
		Cholécystokinine (CCK) (Hisadome K, <i>et al.</i> , 2011)
		Entérostatine
		N-acyl phosphoéthanolamine (NAPE)
		Apeline (S.-Y. Lv et al. 2012)

Régulation périphérique

L'appétit et le comportement alimentaire sont régulés par des peptides, pour la plupart sécrétés par la paroi du tractus digestif. En effet, après le repas, le bol alimentaire arrive dans le système digestif et stimule des mécanorécepteurs de la paroi gastrique couplés à des protéines G en la distendant (Sam, et al., 2012). Cela provoque la sécrétion de nombreux peptides et hormones anorexigènes qui entraînent la satiété et diminuent la prise alimentaire (Tableau 2)

Tableau 2 : Les peptides gastro-intestinaux et adipeux qui influent sur la satiété et la prise alimentaire

Peptide concerné	Effet sur la prise alimentaire
Cholécystokinine	Diminue
Oxyntomoduline	Diminue
Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)	Diminue
Peptide YY (3-36)	Diminue (Roseberry AG, <i>et al.</i> , 2004)
Insuline	Diminue (Spanswick D, <i>et al.</i> , 2000) (Hill JW, <i>et al.</i> , 2008)
Leptine*	Diminue (Williams KW, <i>et al.</i> , 2010) (Cowley MA, <i>et al.</i> , 2001) (van den T M, <i>et al.</i> , 2004)
Apeline*	Diminue
Sérotonine	Diminue (Sohn JW, <i>et al.</i> , 2011) (Roepke TA, <i>et al.</i> , 2012)
Entérostatine	Diminue
Ghréline	Augmente (Cowley MA, <i>et al.</i> , 2003)

* :Leptine et Apeline sont des peptides sécrétés par le tissu adipeux
(Strader and Woods 2005)

Au contraire, quand le tractus digestif est vide, la ghréline, hormone orexigène favorisant la prise alimentaire, est sécrétée. Ces peptides empruntent la voie du nerf vague pour arriver jusqu'au système nerveux central (SNC) (Luquet and Cruciani-Guglielmacci 2009). Certains autres peptides ne sont pas sécrétés par la paroi du tube digestif comme la leptine ou l'apeline mais par le tissu adipeux (Pénicaud L, *et al.*, 2012) (Luquet S, Cruciani-Guglielmacci C, 2009) (Shuang-Yu L, *et al.*, 2012)

Les entérocytes endocrines (aussi appelés « cellules-L ») sécrètent souvent plusieurs peptides. Par exemple, la synthèse du peptide PYY3-36 est localisée dans les mêmes cellules du colon que le GLP-1 ou encore que la CCK. Au contraire, les cellules synthétisant de la sérotonine ne synthétisent quasiment jamais PYY3-36, GLP-1 ou CCK. Deux types d'entérocytes existent donc (Sam, *et al.*, 2012)

On peut classer les différents signaux initiés par les peptides en deux catégories. Premièrement, les signaux toniques, qui donnent une idée des besoins énergétiques sur le long terme (notamment initiés par la leptine). Et deuxièmement les signaux épisodiques, dûs à une prise alimentaire récente, qui génèrent des données à court-terme sur la satiété (ghréline et l'ensemble des autres peptides anorexigènes excepté la leptine) (Harrold J A, *et al.*, 2012)

Les peptides périphériques permettent de maintenir le poids corporel malgré les variations journalières des apports et des dépenses énergétiques (Harrold J A, *et al.*, 2012)

Une fois ces peptides arrivés au niveau central, d'autres peptides sécrétés par les centres régulateurs du système nerveux central prennent le relais.

Régulation centrale

Le comportement alimentaire est régulé au niveau du SNC. Le principal centre est l'hypothalamus, situé sous le 3ème ventricule, au dessus de l'hypophyse.

Il reçoit des informations sur le statut énergétique par 2 grandes voies: nerveuse (nerfs issus du système digestif) et hormonale.

Le comportement alimentaire est caractérisé par une rythmicité discontinue (en état d'éveil on mange, en état de sommeil on ne mange pas). Cette rythmicité discontinue de prise alimentaire s'oppose à une utilisation continue des substrats: stockage en postprandial et libération en période de jeûne, de sommeil.

La régulation centrale est à la fois homéostatique et hédonique. Actuellement, plus de cinquante molécules, sécrétées par l'hypothalamus et d'autres structures régulatrices du comportement alimentaire du SNC, sont connues. Ces molécules agissent sur l'alimentation et sur le poids corporel (Harrold J A, *et al.*, 2012)

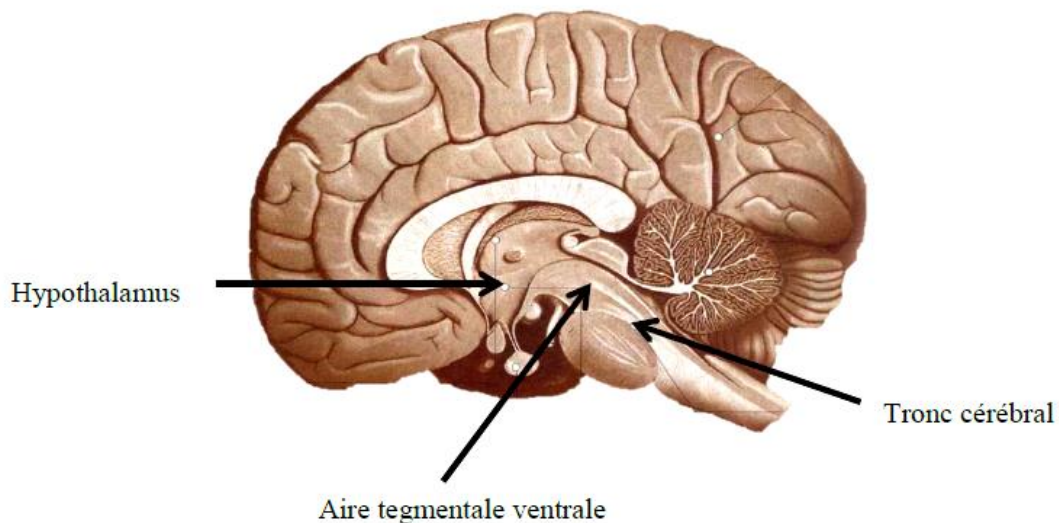


Figure 1 : Localisation des trois 3 structures centrales régulatrices du comportement alimentaire

Les axes intestin/cerveau et tissu adipeux / cerveau

Les peptides périphériques libérés par les cellules intestinales agissent sur le SNC soit directement, soit par l'intermédiaire du nerf vague (Sam, *et al.*, 2012) : c'est ce qu'on appelle l'axe intestin / cerveau. Les peptides anorexigènes libérés par les cellules du tissu adipeux suivent le même chemin vers le SNC.

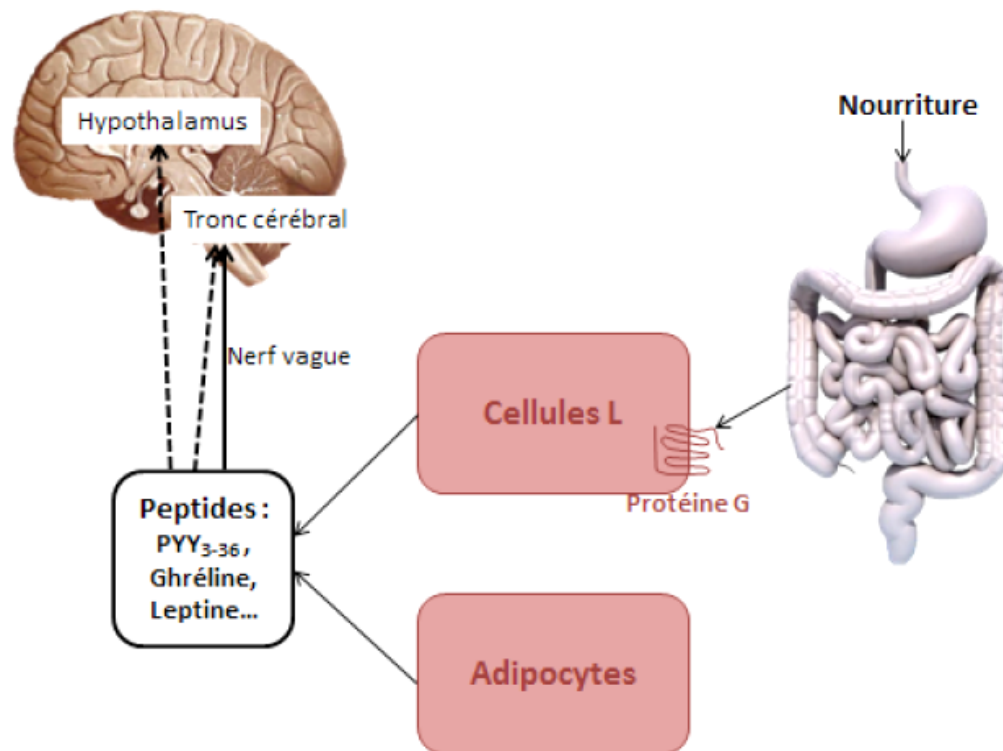


Figure 2 : Le fonctionnement de l'axe entre les organes de régulation périphériques et le SNC

Le tractus gastro-intestinal ayant plusieurs rôles ; la digestion et l'absorption des nutriments et un conduit alimentaire. Les stimuli visuels, olfactifs et gustatifs stimulent les sécrétions exocrines et endocrines et la motilité intestinale avant même que les aliments ne pénètrent dans la bouche. L'ingestion de repas stimule les mécanorécepteurs, entraînant une séquence coordonnée de distension et de propulsion pour accueillir la masse d'aliments et assurer la digestion et l'absorption des nutriments.

Les nutriments absorbés dans le système digestif activent des récepteurs couplés à des protéines G présents à la surface des cellules L. Ces récepteurs sont composés de sept domaines transmembranaires. Ils sont aussi appelés récepteurs GPR119. Ils font parti de la famille des récepteurs couplés aux protéines G sensibles aux nutriments. Ils sont activés par de nombreux ligands. La protéine G liée au récepteur change alors de conformation et s'en détache. Cela entraîne alors une cascade de signaux aboutissant à la synthèse de peptides tels que la cholécystokinine, le peptide YY ou encore la ghreline. Les adipocytes sécrètent quant à eux la leptine et l'apeline. Tous ces peptides vont agir sur le SNC de deux manières possibles. La première est une action sur le tronc cérébral via le nerf vague. La seconde consiste à agir directement sur le tronc cérébral et l'hypothalamus (Sam, et al., 2012) donc soit via les nerfs sensoriels ou la circulation (Schwartz G J, 2000)

les signaux nerveux afférents provenant de mécanorécepteurs, par ex. pour l'étirement gastrique et les chimiorécepteurs indiquant des changements dans la composition des éléments nutritifs, l'osmolalité et le pH, sont transmis par le nerf vague au complexe vagal dorsal dans la moelle, se terminant dans les parties médiale et dorsomédiale du noyau du tractus solitaire (NTS). Les autres afférents se terminent directement par les dendrites distales des neurones gastro-moteurs vagues, ou sont transmis au noyau vagal moteur dorsal, qui innervent l'ensemble du tractus gastro-intestinal. Les projections du NTS et du noyau parabrachial dans le tronc cérébral innervent les noyaux paraventriculaires, dorsomédial et arqué de l'hypothalamus et la zone hypothalamique latérale, le

noyau central de l'amygdale et le noyau du lit de la strie terminalis. La projection de NTS au thalamus sensoriel viscéral se communique avec le cortex sensoriel viscéral, qui agit sur la perception consciente de la plénitude gastro-intestinale et de la satiété. Les neurones situés dans le cortex sensoriel viscéral intègrent également la sensation gustative. Le lien nerveux entre l'intestin et le cerveau a été étudié en utilisant des approches chirurgicales et chimiques (Schwartz G J, 2000). Le tractus gastro-intestinal sécrète des hormones qui contrôlent l'alimentation. Ces peptides accèdent au cerveau en partie à travers la région postrema, un organe circonventriculaire situé dans le toit du 4^e ventricule. La zone postrema est située au-dessus du NTS, ce qui permet aux neurones de répondre directement aux hormones intestinales circulantes et de relayer ces signaux aux circuits neuronaux dans le tronc cérébral et le cerveau antérieur. La cholécystokinine (CCK) était le premier peptide sécrété par l'intestin être identifié comme un facteur de satiété (Liebling D S, *et al.*, 1975). CCK diminue la taille des repas (Liebling D S, *et al.*, 1975) (Kraly F S, *et al.*, 1978). Les antagonistes des récepteurs CCK1 bloquent les effets de la satiété des infusions nutritives dans l'intestin et stimulent l'alimentation chez les animaux nourris (Bi S, *et al.*, 2007). Les nerfs vagues dans l'intestin expriment les récepteurs CCK1 et sont stimulés par CCK. La vagotomie sensorielle chimique ou chirurgicale a éliminé les effets de satiété de CCK chez les rongeurs (Smith G P, *et al.*, 1985) (Liebling D S, *et al.*, 1975). CCK diminue la taille des repas (Liebling D S, *et al.*, 1975) (Kraly F S, *et al.*, 1978).

Mécanismes hédoniques régissant l'appétit et la satiété

La nourriture fournit des substrats énergétiques pour le métabolisme, il est donc logique que le comportement alimentaire soit soumis à des contrôles homéostatiques décrits dans les sections précédentes. Cependant, l'appétit est également motivé par des facteurs qui dépassent les besoins physiologiques. La nourriture fournit des signaux puissants visuels, d'odeur et de goût qui peuvent annuler la satiété et stimuler l'alimentation. Nous avons tendance à trop manger des aliments sucrés et salés et à consommer moins d'aliments amers ou aigres. Le goût et l'odeur de la nourriture peuvent modifier profondément le comportement, de sorte que la nourriture délicieuse est recherchée alors que les aliments désagréables induisent une aversion. Une variété de récepteurs gustatifs, y compris les goûts classiques sucrés, salés, aigres et amers, sont exprimés par des cellules gustatives dans la langue et la cavité buccale, qui transmettent l'information au NTS et au noyau parabrachial dans le tronc cérébral. La sensation de goût est ensuite transmise au thalamus et au cortex cérébral frontal latéral, au noyau central de l'amygdale et à l'hypothalamus latéral. Les neuropeptides impliqués dans la signalisation du goût comprennent la substance P, la cholécystokinine (CCK) et les opioïdes.

Conclusion :

Les deux composants essentiels du comportement alimentaire sont la faim et la satiété, ils dépendent de plusieurs facteurs servant à maintenir l'homéostasie de l'organisme. Plusieurs signaux sont impliqués dans la régulation du comportement alimentaire afin de réguler la quantité, la qualité et l'intervalle entre les repas, ces signaux exercent une action sur le CNS induisant ainsi soit faim soit la satiété.

Références :

- Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and bodyweight. *Neuron* 1999;22:221–32. [PubMed: 10069329]

- Meyers J, Martin G, David P, Olson D. 2012, Central nervous system control of metabolism. *Nature* ; 491 (7424) : 357
- ORSINI JC, 2003. Neurobiologie du comportement alimentaire. GB Science Publisher, Paris : 175. Piper M et Bartke A, 2008. Diet and aging. *Cell Metab.* 8 :6, 99-104
- Wells AS, Read NW, Idzikowski C, Jones J. Effects of meals on objective and subjective measures of daytime sleepiness. *J Appl Physiol* 1998; 84:507–15
- Harrold J A, Dovey T M, Blundell J E, and Halford J C, 2012. CNS Regulation of Appetite. *Neuropharmacology* ; 63: 3–17
- Myers M G, Olson D P, 2012. Central nervous system control of metabolism. *Nature* ; 491 : 357-363
- Rodríguez E. M., Blázquez J L. Guerra M, 2010. The design of barriers in the hypothalamus allows the median eminence and the arcuate nucleus to enjoy private milieus: the former opens to the portal blood and the latter to the cerebrospinal fluid. *Peptides* 31, 757-776
- Sam, Amir H., Rachel C. Troke, Tricia M. Tan, and Gavin A. Bewick. 2012. “The Role of the Gut/brain Axis in Modulating Food Intake.” *Neuropharmacology* 63 (1) (July): 46–56
- Ropp E, Shanabrough M., Borok E, Xu A W, Janoschek R, Buch T, Plum L, Balthasar N, Hampel B, Waisman A, 2005. Agouti-related peptide-expressing neurons are mandatory for feeding. *Nat. Neurosci* ; 8 : 1289-1291)
- Balthasar N, Dalgaard L T, Lee C E, Yu J, Funahashi H, Williams T, Ferreira M, Tang V, Mcgovern R A, Kenny C D, 2005. Divergence of melanocortin pathways in the control of food intake and energy expenditure. *Cell* ; 123 : 493-505
- Luquet S, Cruciani-Guglielmacci C, 2009. Le Contrôle Central De La Balance Énergétique.pdf.” *Cahiers De Nutrition Et De Diététique* ; 44 (1): 17–25
- Coll A P, Farooqi I S, O’Rahilly S, 2007. The hormonal control of food intake. *Cell* ; 129(2) : 251-262
- Aubert G, M. Burnier A, Dulloo C, Perregaux L, Mazzolai F, Pralong, Zanchi A, 2010. Neuroendocrine Characterization and Anorexigenic Effects of Telmisartan in Diet- and Glitazone-induced Weight Gain. *Metabolism* ; 59 (1) : 25–32
- Pénicaud L, Meillon S, Brondel L, 2012. Leptin and the Central Control of Feeding Behavior. *Biochimie* ; 94 (1): 2069–2074
- Kleinridders, A., Nier K, Ning B, 2009. CNS-targets in control of energy and glucose homeostasis. *Curr. Opin. Pharmacol* ; 9 : 794-804

- Waterson M J, Horvath T L, 2015. Neuronal Regulation of Energy Homeostasis: Beyond the Hypothalamus and Feeding. *Cell Metab* ; 22 : 962-970
- Roh, E. and Kim, M.-S. (2016). Brain regulation of energy metabolism. *Endocrinol Metab* (Seoul) 31, 519-524
- Kö nner, A. C., Klö ckner, T. and Brü ning, J. C. (2009). Control of energyhomeostasis by insulin and leptin: targeting the arcuate nucleus and beyond. *Physiol. Behav.* 97, 632-638.
- Gantz I, Konda Y, Tashiro T, Shimoto Y, Miwa H, Munzert G, Watson S J, Delvalle J, Yamada T, 1993a. Molecular cloning of a novel melanocortin receptor. *J. Biol. Chem.*; 268 : 8246-8250
- Gantz I, Miwa H, Konda Y, Shimoto, Y, Tashiro T, Watson S J, Delvalle J, Yamada T, 1993b. Molecular cloning, expression, and gene localization of a fourth melanocortin receptor. *J. Biol. Chem.*; 268: 15174-15179
- Liu H, Kishi T, Roseberry A G, Cai X, Lee C E, Montez J M., Friedman J M, Elmquist J K, 2003. Transgenic mice expressing green fluorescent protein under the control of the melanocortin-4 receptor promoter. *J. Neurosci.* ; 23 :7143-7154
- Saneyasu T K, Honda H, Kamisoyama Y, Nakayama K, Ikegami, Hasegawa S, 2011. Alpha-melanocyte Stimulating Hormone Plays an Important Role in the Regulation of Food Intake by the Central Melanocortin System in Chicks. *Peptides* ; 32 (5): 996–1000
- Luquet S, Cruciani-Guglielmacci C, 2009. “Le Contrôle Central De La Balance Énergétique.pdf.” *Cahiers De Nutrition Et De Diététique* ; 44 (1): 17–25
- Bellinger L L, Bernardis L L, 2002. The dorsomedial hypothalamic nucleus and its role in ingestive behavior and body weight regulation: lessons learned from lesioning studies. *Physiol. Behav.*; 76 : 431-442.
- Milam K M, Stern J S, Storlien L H, Keesey R E, 1980. Effect of lateral hypothalamic lesions on regulation of body weight and adiposity in rats. *Am. J. Physiol.*; 239 : 337-343
- Schwartz G J. The role of gastrointestinal vagal afferents in the control of food intake: current prospects. *Nutrition* 2000;6:866–873. [PubMed: 11054591]
- (Liebling DS, Eisner JD, Gibbs J, Smith GP. Intestinal satiety in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1975;89:955–65. [PubMed: 1184801])
- Kraly F S, Carty W J, Resnick S, Smith G P, 1978. Effect of cholecystokinin on meal size and intermeal interval in the sham-feeding rat. *J Comp Physiol Psychol* ; 92:697–707. [PubMed: 690290]).

- Bi S, Chen J, Behles RR, 2007. Differential body weight and feeding responses to high-fat diets in rats and mice lacking cholecystokinin 1 receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* ; 293: 55–63. [PubMed: 17409266]
- Smith G P, Jerome C, Norgren R, 1985. Afferent axons in abdominal vagus mediate satiety effect of cholecystokinin in rats. *Am J Physiol* ; 249:638–641. [PubMed: 4061684]
- Liebling D S, Eisner J D, Gibbs J, Smith GP. Intestinal satiety in rats. *J Comp Physiol Psychol* ; 1975;89:955–965. [PubMed: 1184801]
- Kraly F S, Carty W J, Resnick S, Smith GP, 1978. Effect of cholecystokinin on meal size and intermeal interval in the sham-feeding rat. *J Comp Physiol Psychol* ; 92:697–707. [PubMed: 690290]
- Marston, Oliver J, Alastair S? Garfield, Lora K, Heisler, 2011. Role of Central Serotonin and Melanocortin Systems in the Control of Energy Balance. *European Journal of Pharmacology* ; 660 (1): 70–79
- Leibowitz S F, Hammer N J, Chang K, 1981. Hypothalamic paraventricular nucleus lesions produce overeating and obesity in the rat. *Physiol. Behav.* ; 27 : 1031-1040
- Tao Y X, 2010. The melanocortin-4 receptor: physiology, pharmacology, and pathophysiology. *Endocr. Rev.* 31, 506-543.)
- Krashes, M. J., Lowell, B. B. and Garfield, A. S. (2016). Melanocortin-4 receptor regulate energy homeostasis. *Nat. Neurosci.* ; 19 : 206-219
- Huszar D, Lynch C A, Fairchild-Huntress V, Dunmore J H, Fang Q, Berkemeier L R, Gu W, Kesterson R A, Boston B A, Cone R D, 1997. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* ; 88 : 131-141
- Balthasar N, Dalgaard L T, Lee C E, Yu J, Funahashi H, Williams T, Ferreira M, Tang V, Mcgovern R A, Kenny C D, 2005. Divergence of melanocortin pathways in the control of food intake and energy expenditure. *Cell* ; 123 : 493-505
- Xu B, Goulding E H, Zang K, Cepoi D, Cone R D, Jones K R, Tecott L, H. and Reichardt, L. F. (2003). Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat. Neurosci.* 6, 736-742.
- Nicholson, J. R., Peter, J.-C., Lecourt, A. C., Barde, Y.-A. and Hofbauer, K. G. (2007). Melanocortin-4 receptor activation stimulates hypothalamic brain-derived neurotrophic factor release to regulate food intake, body temperature and cardiovascular function. *J. Neuroendocrinol.* 19, 974-982.
- Lu, X. Y., Barsh, G. S., Akil, H. and Watson, S. J. (2003). Interaction between alpha-melanocyte-stimulating hormone and corticotropin-releasing hormone in the regulation of

feeding and hypothalamo-pituitary-adrenal responses. *J. Neurosci.* 23, 7863-7872.

- Fekete, C., Légrádi, G., Mihály, E., Huang, Q. H., Tatro, J. B., Rand, W. M., Emerson, C. H. and Lechan, R. M. (2000). alpha-Melanocyte-stimulating hormone is contained in nerve terminals innervating thyrotropin-releasing hormone-synthesizing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus and prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone gene expression. *J. Neurosci.* 20, 1550-1558
- Kim, M. S., Small, C. J., Stanley, S. A., Morgan, D. G. A., Seal, L. J., Kong, W. M., Edwards, C. M. B., Abusnana, S., Sunter, D., Ghatei, M. A. et al. (2000). The central melanocortin system affects the hypothalamo-pituitary thyroid axis and may mediate the effect of leptin. *J. Clin. Invest.* 105, 1005-1011
- Fan W., Boston, B. A., Kesterson, R. A., Hruby, V. J. and Cone, R. D. (1997). Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature* 385, 165-168.
- Meguid M M., S. O. Fetisov, M. Varma, T. Sato, L. Zhang, A. Laviano, and F. Rossi-Fanelli. 2000. "Hypothalamic Dopamine and Serotonin in the Regulation of Food Intake." *Nutrition* 16 (10): 843–857
- Shuang-Yu L, Yan-Jie Yang, Yao-Jun Qin, Jia-Run Mo, Ning-Bo Wang, Yi-Jing Wang, and Qiang Chen. 2012. "Central Apelin-13 Inhibits Food Intake via the CRF Receptor in Mice." *Peptides* 33 (1) (January): 132–138.
- Marx J. Cellular warriors at the battle of the bulge. *Science* 299, 846–849 (2003)
- Chaudhri O, Small, C., and Bloom, S. (2006). Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 361, 1187–1209
- Drucker D J, 2006. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 3, 153–165
- Theander-Carrillo, C., Wiedmer, P., Cettour-Rose, P., Nogueiras, R., Perez-Tilve, D., Pfluger, P., Castaneda, T.R., Muzzin, P., Schurmann, A., Szanto, I., et al. (2006). Ghrelin action in the brain controls adipocyte metabolism. *J. Clin. Invest.* 116, 1983–1993.
- Williams, D.L., and Cummings, D.E. (2005). Regulation of ghrelin in physiologic and pathophysiologic states. *J. Nutr.* 135, 1320–1325
- Berthoud HR, 2002. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*; 26 : 393-428
- Ahima RS, MD, Antwi DI, 2008. Brain regulation of appetite and satiety. *Endocrinol Metab Clin North America* ; 37 (4) : 811-823

- Alon, T., and Friedman, J.M. (2006). Late-onset leanness in mice with targeted ablation of melanin concentrating hormone neurons. *J. Neurosci.* 26, 389–397
- Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R.M., Tanaka, H., Williams, S.C., Richardson, J.A., Kozlowski, G.P., Wilson, S., et al. (1998). Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92, 573–585
- Saper, C.B., Scammell, T.E., and Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 437, 1257–1263
- Cowley, M.A., Smith, R.G., Diano, S., Tschop, M., Pronchuk, N., Grove, K.L., Strasburger, C.J., Bidlingmaier, M., Esterman, M., Heiman, M.L., et al. (2003). The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 37, 649–661
- Wallenius, V., Wallenius, K., Ahren, B., Rudling, M., Carlsten, H., Dickson, S.L., Ohlsson, C., and Jansson, J.O. (2002). Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat. Med.* 8, 75–79
- Chida, D., Osaka, T., Hashimoto, O., and Iwakura, Y. (2006). Combined interleukin-6 and interleukin-1 deficiency causes obesity in young mice. *Diabetes* 55, 971–977
- Shimizu, N., Oomura, Y., Plata-Salamán, C. R. and Morimoto, M. (1987). Hyperphagia and obesity in rats with bilateral ibotenic acid-induced lesions of the ventromedial hypothalamic nucleus. *Brain Res.* 416, 153–156.
- Flier, J S, 2004. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 116, 337–350
- Roseberry AG, et al. Neuropeptide Y-mediated inhibition of proopiomelanocortin neurons in the arcuate nucleus shows enhanced desensitization in ob/ob mice. *Neuron*. 2004; 41:711–722. [PubMed: 15003171]
- Acuna-Goycolea C, et al. Mechanisms of neuropeptide Y, peptide YY, and pancreatic polypeptide inhibition of identified green fluorescent protein-expressing GABA neurons in the hypothalamic neuroendocrine arcuate nucleus. *J Neurosci.* 2005; 25:7406–7419. [PubMed: 16093392]
- Sohn J W, et al. Melanocortin 4 receptors reciprocally regulate sympathetic and parasympathetic preganglionic neurons. *Cell*. 2013; 152:612–619. [PubMed: 23374353]
- Wan S, et al. Presynaptic melanocortin-4 receptors on vagal afferent fibers modulate the excitability of rat nucleus tractus solitarius neurons. *J Neurosci.* 2008; 28:4957–4966. [PubMed: 18463249]

- Hill JW, et al. Acute effects of leptin require PI3K signaling in hypothalamic proopiomelanocortin neurons in mice. *J Clin Invest.* 2008; 118:1796–1805. [PubMed: 18382766]
- Hisadome K, et al. CCK stimulation of GLP-1 neurons involves α 1-adrenoceptor-mediated increase in glutamatergic synaptic inputs. *Diabetes.* 2011; 60:2701–2709. [PubMed: 21885869]
- Spanswick D, et al. Insulin activates ATP-sensitive K⁺ channels in hypothalamic neurons of lean, but not obese rats. *Nat Neurosci.* 2000; 3:757–758. [PubMed: 10903566]) (Hill JW, et al. Acute effects of leptin require PI3K signaling in hypothalamic proopiomelanocortin neurons in mice. *J Clin Invest.* 2008; 118:1796–1805. [PubMed: 18382766]
- Williams KW, et al. Segregation of acute leptin and insulin effects in distinct populations of arcuate proopiomelanocortin neurons. *J Neurosci.* 2010; 30:2472–2479. [PubMed: 20164331]
- Cowley MA, et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature.* 2001; 411:480–484. [PubMed: 11373681]
- Van den Top M, et al. Orexigen-sensitive Npy/AgRP pacemaker neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. *Nat Neurosci.* 2004; 7:493–494. [PubMed: 15097991]
- Sohn JW, et al. Serotonin 2C receptor activates a distinct population of arcuate proopiomelanocortin neurons via TRPC channels. *Neuron.* 2011; 71:488–497. [PubMed: 21835345]
- Roepke TA, et al. Serotonin 5-HT_{2C} receptor-mediated inhibition of the M-current in hypothalamic POMC neurons. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012; 302:E1399–E1406. [PubMed: 22436698]