



Détecteurs d'acides aminés au niveau central et régulation de la prise alimentaire

Anne-Catherine MAURIN
Unité de Nutrition Humaine, Clermont-Ferrand
Equipe Gènes / Nutriments
anne-catherine.maurin@clermont.inra.fr

INRA



Déclaration d'intérêts en rapport avec la présentation

- Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports : *Non*
- Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion : *Non*
- Intérêts financiers (actions, obligations) : *Non*
- Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance : *Non*
- Réception de dons sur une association dont je suis responsable : *Non*
- Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie : *Non*

La prise alimentaire est une fonction vitale hautement régulée

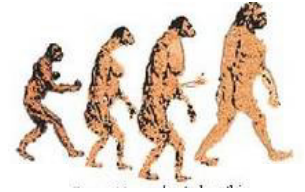
☞ **Contrôle non-homéostatique** = par les fonctions cognitives et relationnelles

- ★ vécu / fonctions sensorielles

- ★ motivations sociologiques, culturelles, psychoaffectives

☞ **Contrôle physiologique ou homéostatique** = qui a pour objectif de maintenir l'homéostasie (constance du milieu intérieur: Claude Bernard)

Contrôle physiologique de la prise alimentaire



■ Avant tout une motivation métabolique

= fournir les nutriments essentiels au bon fonctionnement de l'organisme:

→ énergie et réserves énergétiques (épisodes de jeûne)

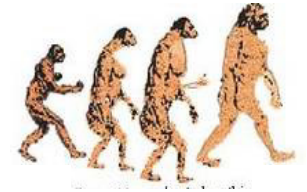
→ « matériaux » de construction et de renouvellement

⇒ Au cours de son évolution l'Homme a privilégié des aliments répondant à ces conditions

Contrôle physiologique de la prise alimentaire

■ Avant tout une motivation métabolique

acides aminés



= fournir les nutriments essentiels au bon fonctionnement de l'organisme:

→ énergie et réserves énergétiques (épisodes de jeûne)

→ « matériaux » de construction et de renouvellement

⇒ Au cours de son évolution l'Homme a privilégié des aliments répondant à ces conditions

■ Notion de plaisir

« Le créateur en obligeant l'Homme à manger pour vivre, l'y invite par l'appétit et l'en récompense par le plaisir » (Brillat-Savarin)

⇒ Intervention de mécanismes neurophysiologiques associés au plaisir



De quoi on parle?

Le contenu en protéines du repas a un impact fort sur la régulation de l'appétit

**Régulation de la prise alimentaire à court terme
par le contenu en acides aminés du repas**



**Rôle des détecteurs de disponibilité en
acides aminés au niveau du cerveau**

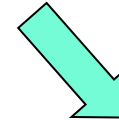


Contrôle physiologique de la prise alimentaire



À long terme

Informations provenant des réserves



À court terme

Informations provenant du **repas**

Ces informations interviennent sur:

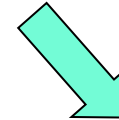
- 1) Le volume et la durée de la prise alimentaire qui les génère
- 2) La durée de la période de satiété faisant suite à cette prise alimentaire
- 3) Le rassasiement lors de la prise alimentaire suivante

Contrôle physiologique de la prise alimentaire



À long terme

Informations provenant des réserves



À court terme

Informations provenant du **repas**

Informations de type:

- 1) mécanique (estomac)
- 2) hormonal (tractus GI, pancréas)
- 3) nature des nutriments

Régulation de la prise alimentaire par les nutriments

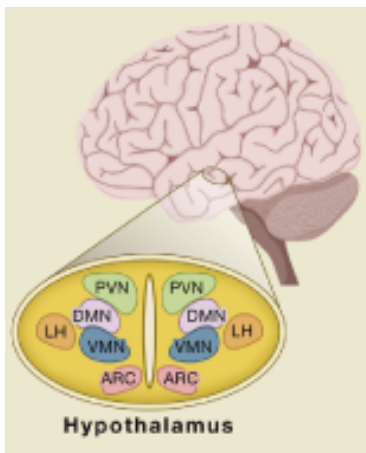
Informations sur le contenu en nutriments:

- ★ Les nutriments sont les **plus anciennes molécules de signalisation**
- ★ Systèmes de détection **conservés** des organismes unicellulaires (Levure) aux organismes pluricellulaires (Mammifères)
- ★ Détection des nutriments au niveau central : **rôle de l'hypothalamus**

Régulation de la prise alimentaire par les nutriments

Informations sur le contenu en nutriments:

- ★ Les nutriments sont les plus anciennes molécules de signalisation
- ★ Systèmes de détection conservés des organismes unicellulaires (Levure) aux organismes pluricellulaires (Mammifères)
- ★ Détection des nutriments au niveau central : **rôle de l'hypothalamus**



- ◆ un site majeur d'intégration des informations humorales
- ◆ contrôle de fonctions « primitives »
 - de la prise alimentaire
 - de la thermorégulation
 - de la reproduction
 - des réactions de défense

⇒ réponse adaptative optimale vis-à-vis du maintien de l'homéostasie

Régulation de la prise alimentaire par les nutriments

Le noyau arqué, une situation anatomique favorable

1) Présence du polygone de Willis

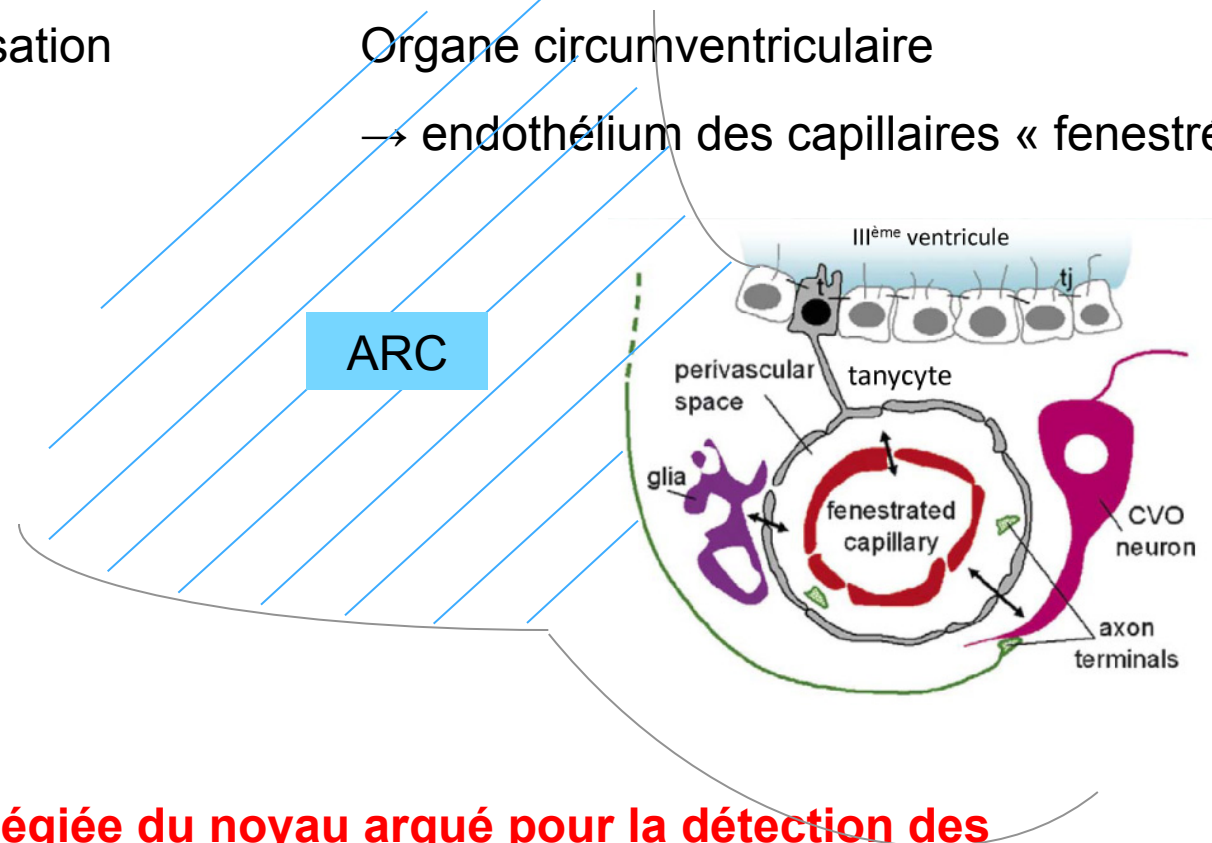
⇒ haute vascularisation



2) Présence de l'éminence médiane

Organe circumventriculaire

→ endothélium des capillaires « fenestré »



Donc situation privilégiée du noyau arqué pour la détection des molécules circulantes, en particulier les nutriments

Régulation de la prise alimentaire par les nutriments

Noyau arqué de l'hypothalamus: neurones de « premier ordre »

- Neurones orexigènes

Sécrètent des neuropeptides orexigènes:

Neuropeptide Y (NPY)

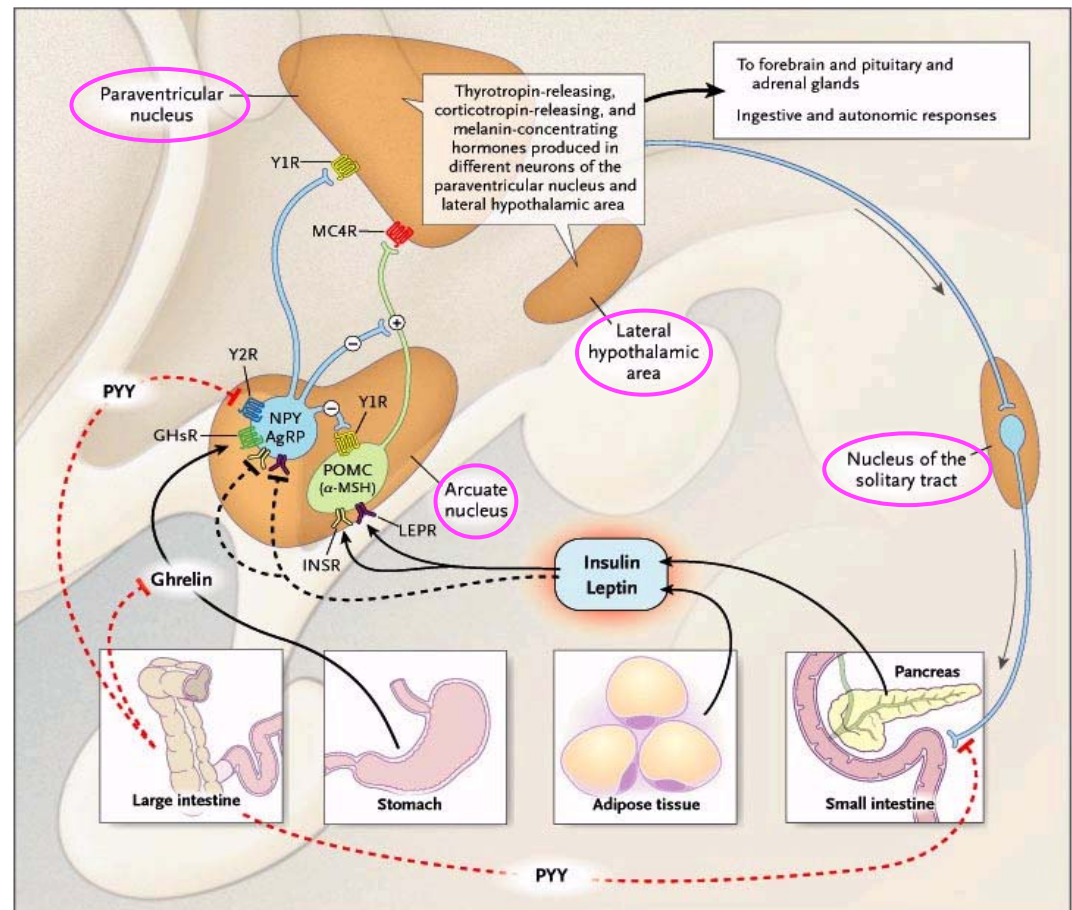
Agouti-related protein (AgRP)

- Neurones anorexigènes

Sécrètent des neuropeptides anorexigènes:

Pro-opiomélanocortine (POMC)

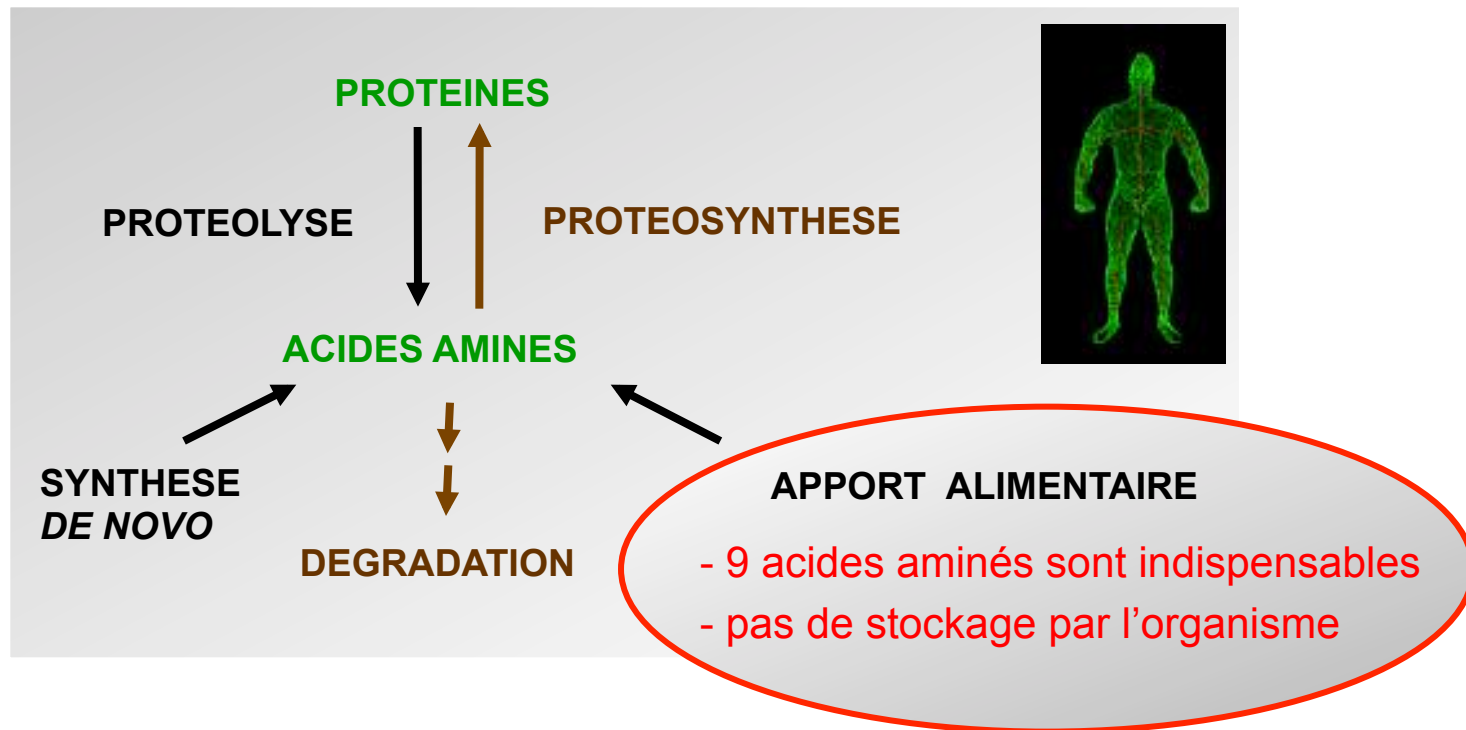
Projection sur les corps cellulaires des neurones de second ordre dans d'autres noyaux



**Mécanismes de détection des variations
de disponibilité en acides aminés et
régulation de la prise alimentaire**

Détection et mécanismes d'adaptation aux variations de disponibilité en acides aminés

Homéostasie des acides aminés



Détection et mécanismes d'adaptation aux variations de disponibilité en acides aminés

Variation de disponibilité en acides aminés dans le régime



Adaptation des fonctions physiologiques au régime

Détection et mécanismes d'adaptation aux variations de disponibilité en acides aminés

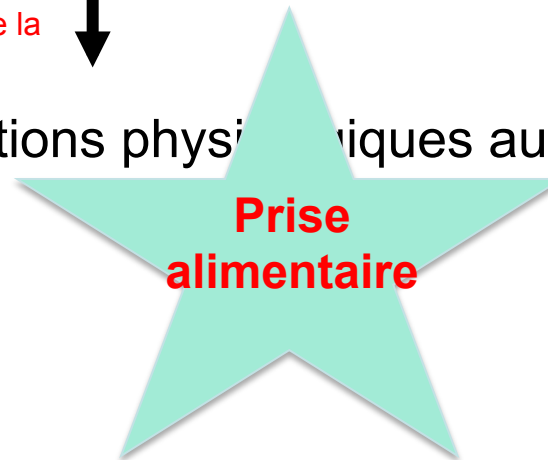
Variation de disponibilité en acides aminés dans le régime



Détecteurs, voies de signalisation et expression de gènes spécifiques



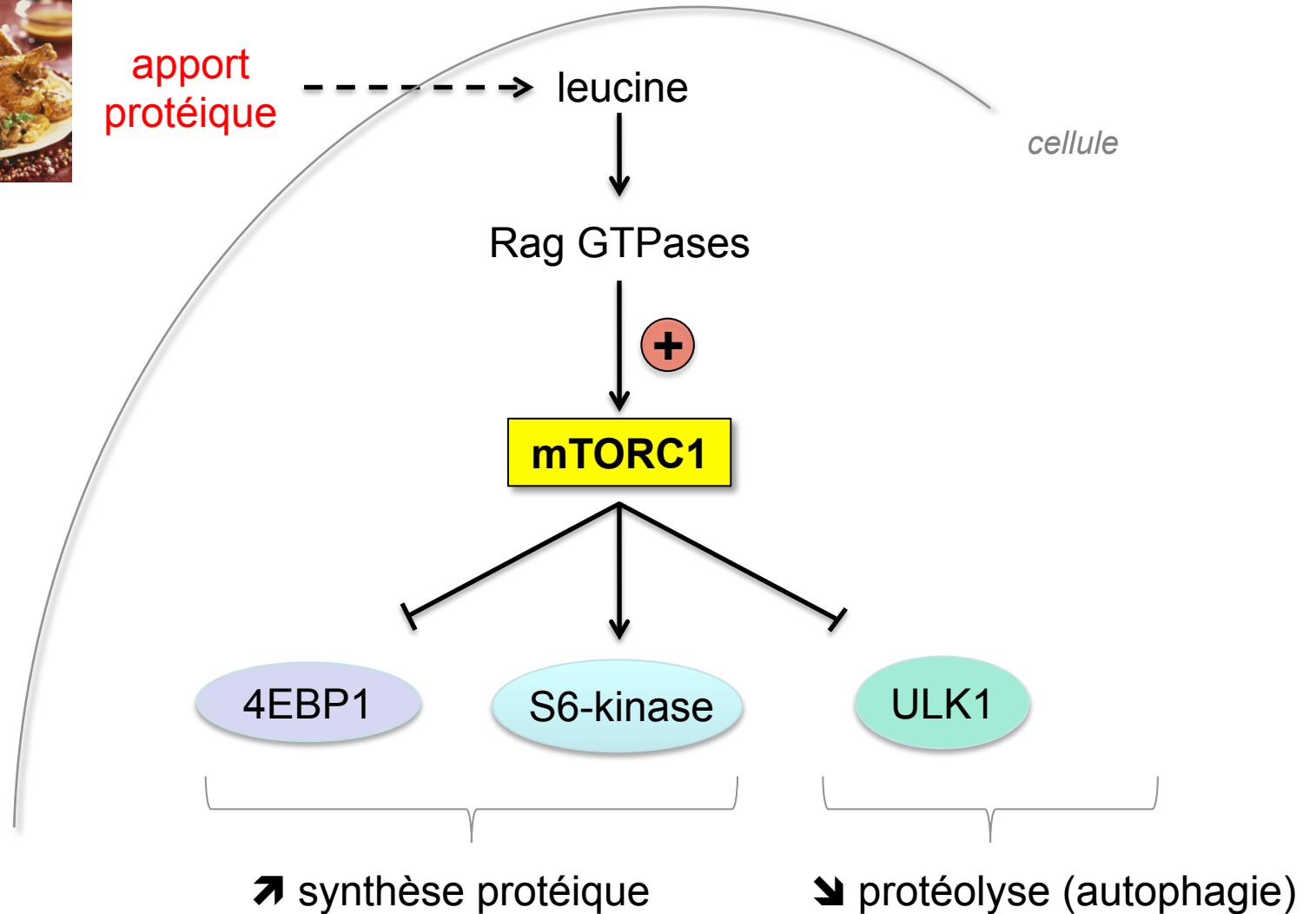
Adaptation des fonctions physiologiques au régime



Détection et mécanismes d'adaptation aux variations de disponibilité en acides aminés: **mTOR**



apport protéique



Le contenu en acides aminés du repas a un impact fort sur la prise alimentaire à court terme

Les protéines du repas ont un important pouvoir satiétogène



La voie TOR est-elle impliquée?

Le déséquilibre nutritionnel en acides aminés tel que le déficit en acide aminé indispensable entraîne une inhibition rapide de la prise alimentaire (omnivores)



La voie GCN2 est-elle impliquée?

Contrôle de la prise alimentaire par la détection des acides aminés au niveau de l'hypothalamus: rôle de mTORC1

Hypothalamic mTOR Signaling Regulates Food Intake



Daniela Cota,¹ Karine Proulx,¹ Kathi A. Blake Smith,¹ Sara C. Kozma,² George Thomas,² Stephen C. Woods,¹ Randy J. Seeley^{1*}

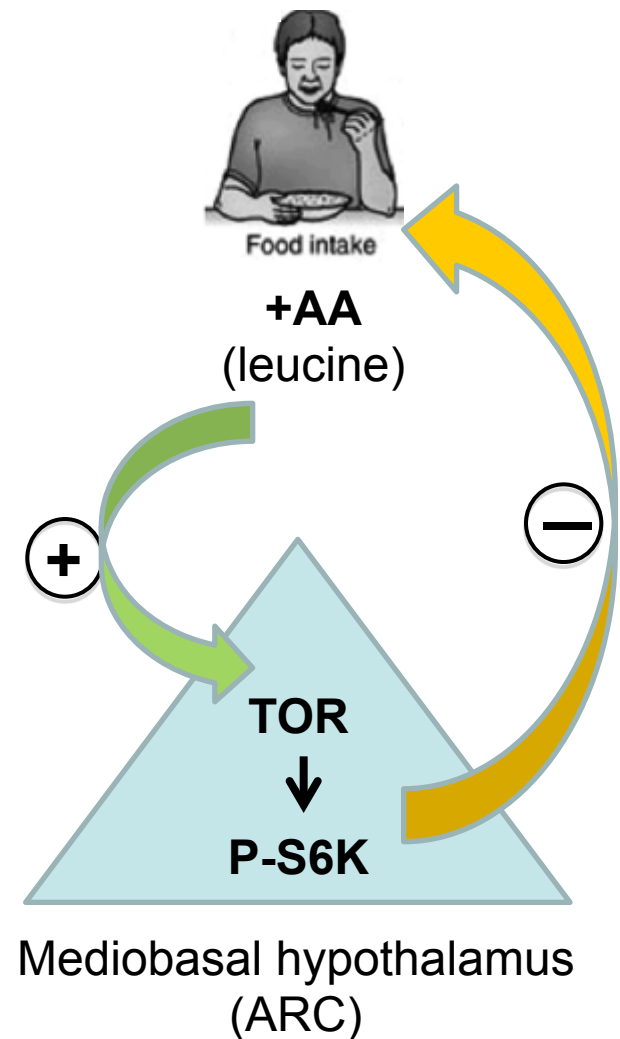
SCIENCE VOL 312 12 MAY 2006

Mediobasal Hypothalamic p70 S6 Kinase 1 Modulates the Control of Energy Homeostasis



Clémence Blouet,¹ Hiraku Ono,¹ and Gary J. Schwartz^{1,*}
¹Diabetes Research and Training Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY 10461, USA
*Correspondence: gjschwar@aecom.yu.edu
DOI 10.1016/j.cmet.2008.10.004

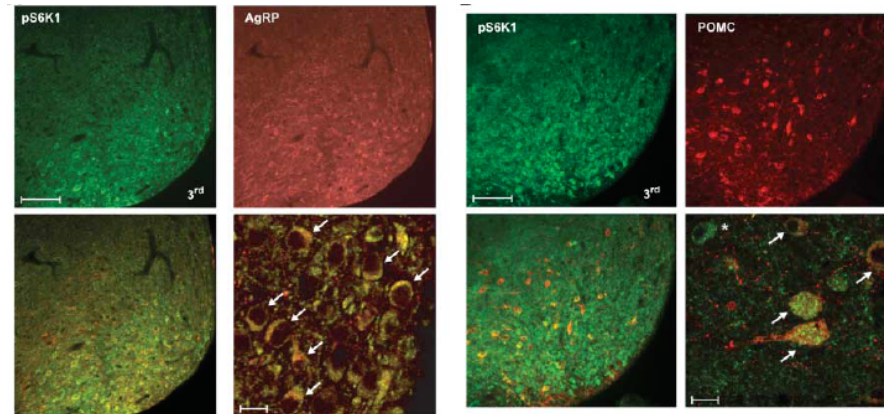
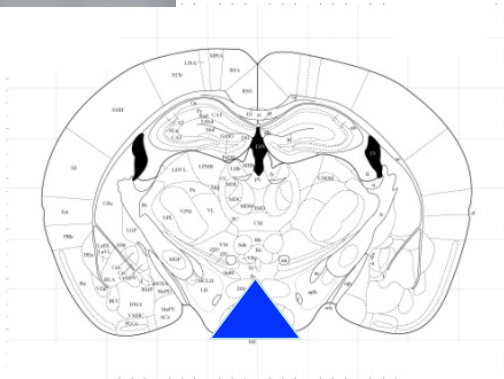
Cell Metabolism 8, 459–467, December 3, 2008



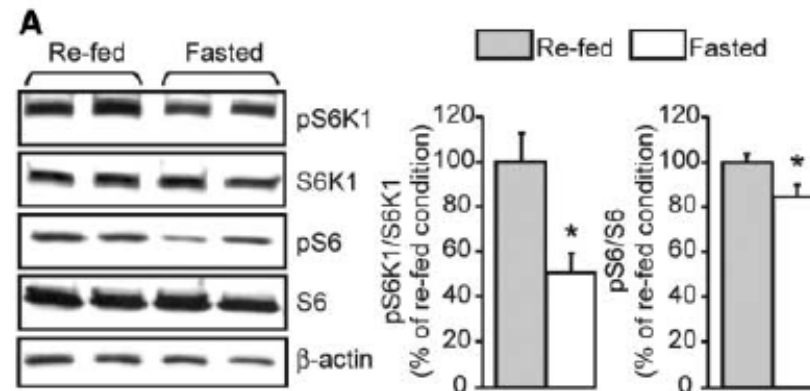
Contrôle de la prise alimentaire par la détection des acides aminés au niveau de l'hypothalamus: **rôle de mTORC1**

Hypothalamic mTOR Signaling Regulates Food Intake

Daniela Cota,¹ Karine Proulx,¹ Kathi A. Blake Smith,¹ Sara C. Kozma,² George Thomas,² Stephen C. Woods,¹ Randy J. Seeley^{1*}

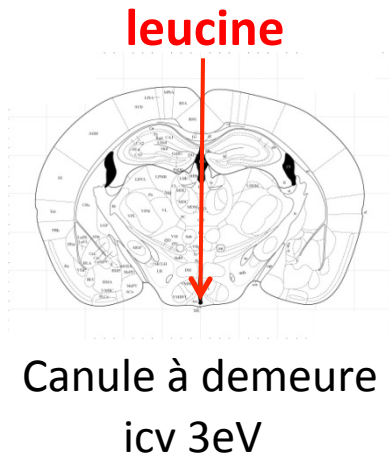


Activation de mTORC1/p-S6K dans le MBH à l'état nourri

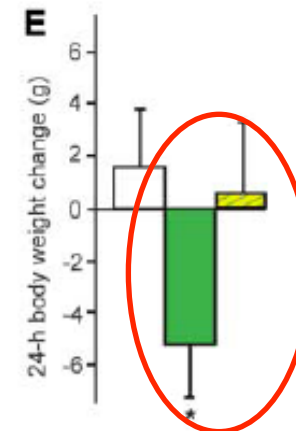
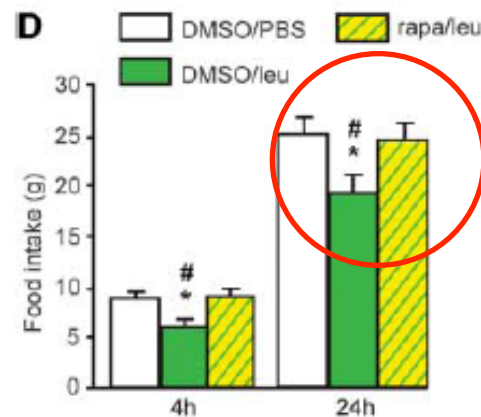
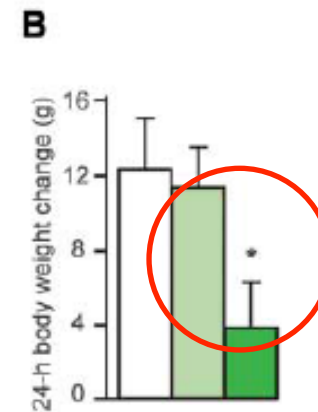
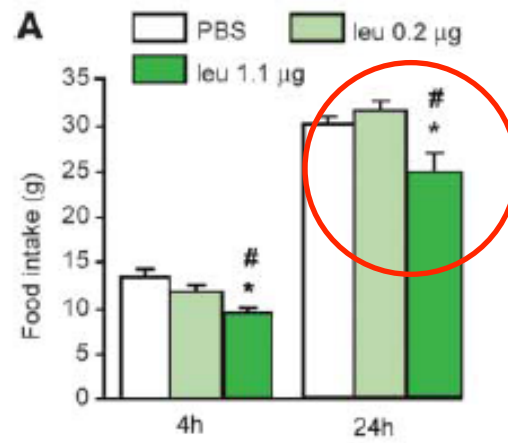
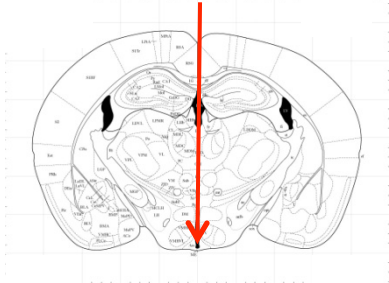


Hypothalamic mTOR Signaling Regulates Food Intake

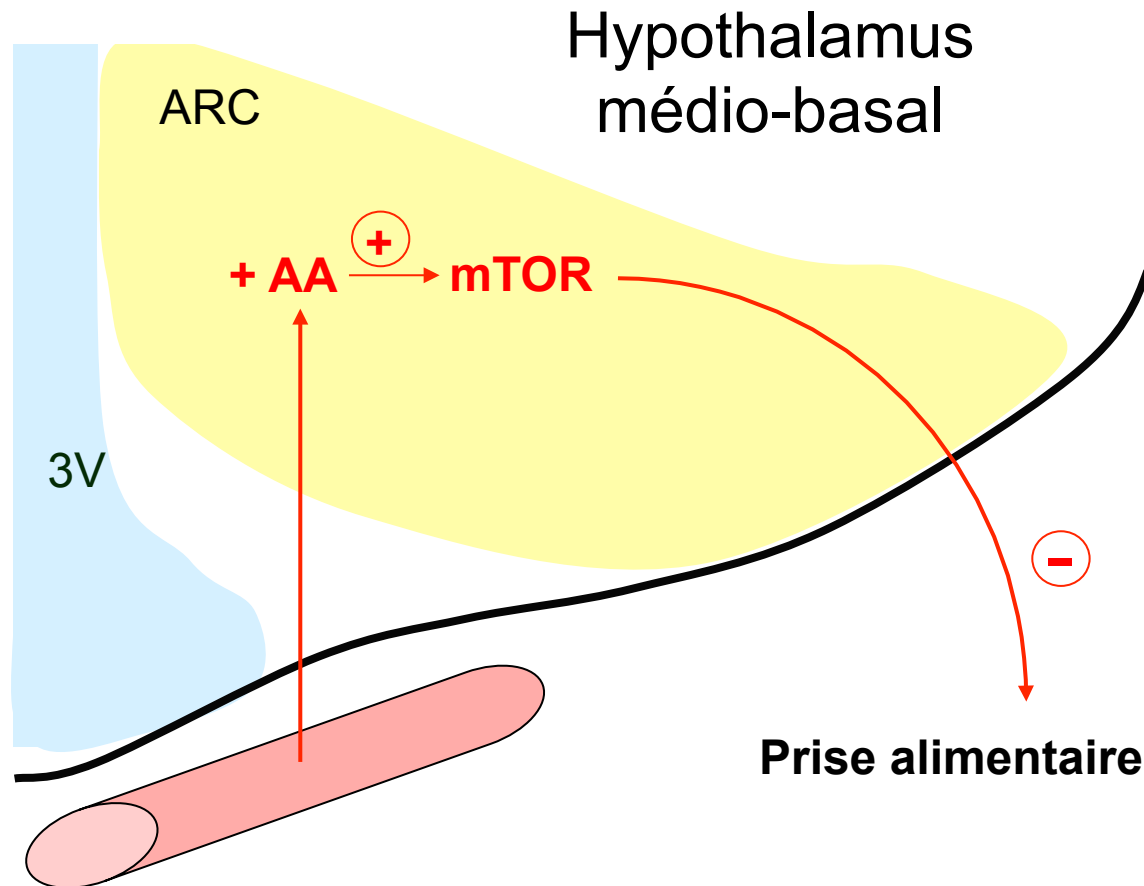
Daniela Cota,¹ Karine Proulx,¹ Kathi A. Blake Smith,¹ Sara C. Kozma,² George Thomas,² Stephen C. Woods,¹ Randy J. Seeley^{1*}



Leucine + rapamycin



Contrôle de la prise alimentaire par la détection des acides aminés au niveau de l'hypothalamus: rôle de mTORC1

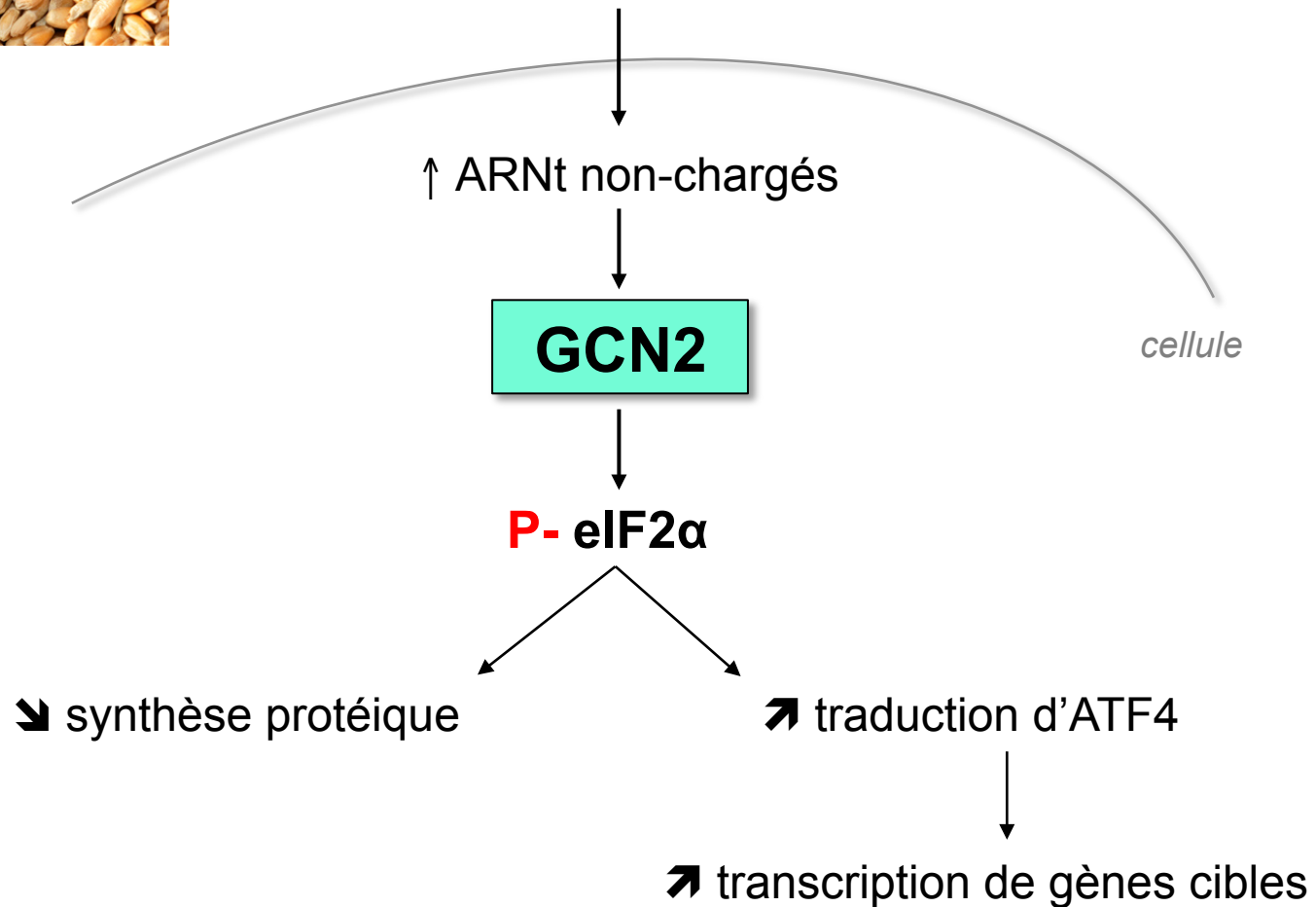


Une augmentation de concentration de leucine dans le MBH inhibe la prise alimentaire par le biais de l'activation de mTOR (Cota et al., Science 2006)

Détection et mécanismes d'adaptation aux variations de disponibilité en acides aminés: **GCN2**



Régime déséquilibré en acides aminés
déficit en un acide aminé indispensable



Contrôle de la prise alimentaire par la détection des acides aminés au niveau de l'hypothalamus



**Régime déséquilibré en acides aminés
déficit en un acide aminé indispensable**



Contrôle de la prise alimentaire par la détection des acides aminés au niveau de l'hypothalamus: rôle de GCN2

Les protéines du repas ont un important pouvoir satiétogène



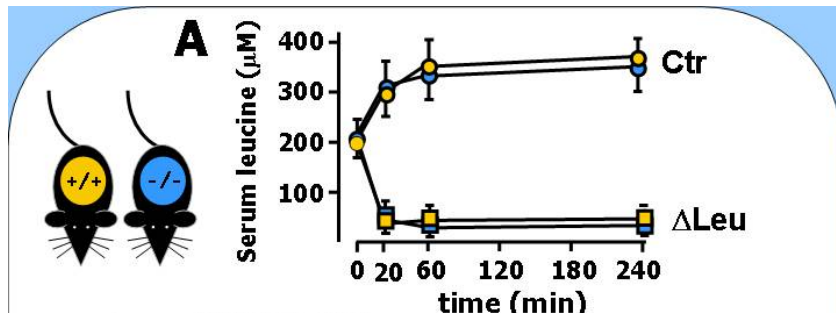
La voie TOR est-elle impliquée?

Le déséquilibre nutritionnel en acides aminés tel que le déficit en acide aminé indispensable entraîne une inhibition rapide de la prise alimentaire (omnivores)



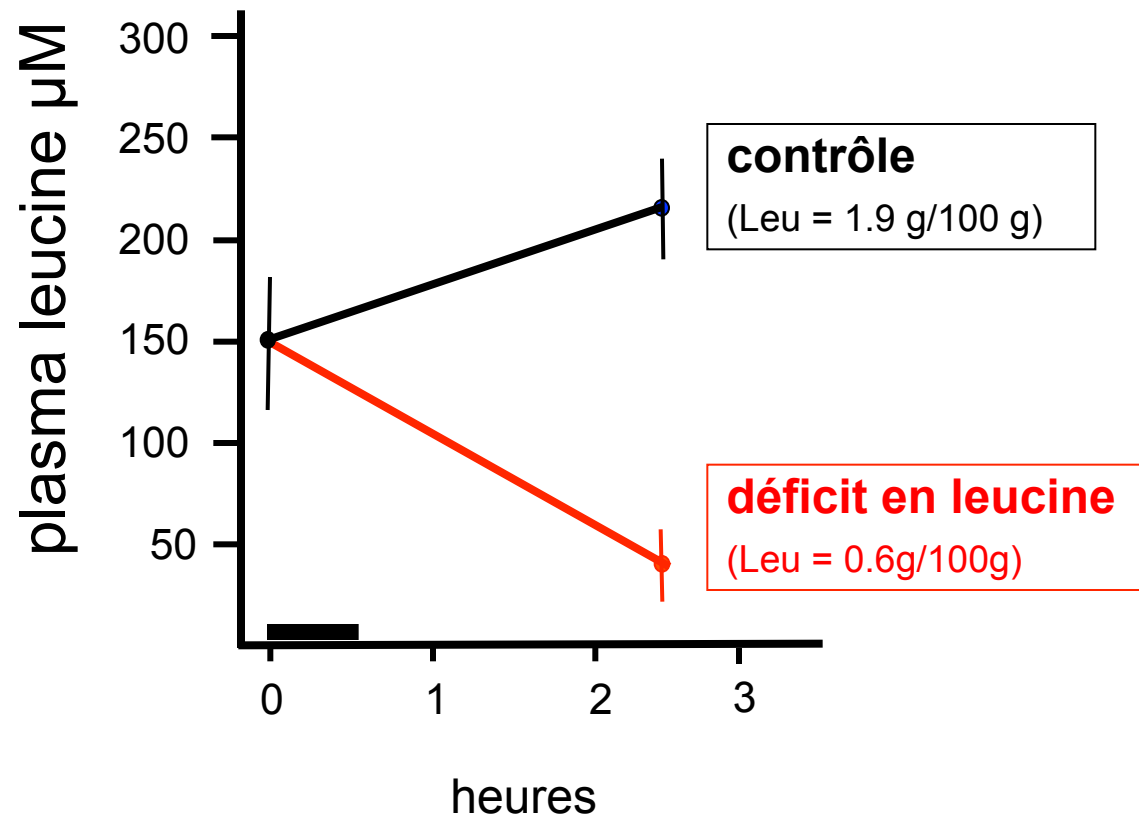
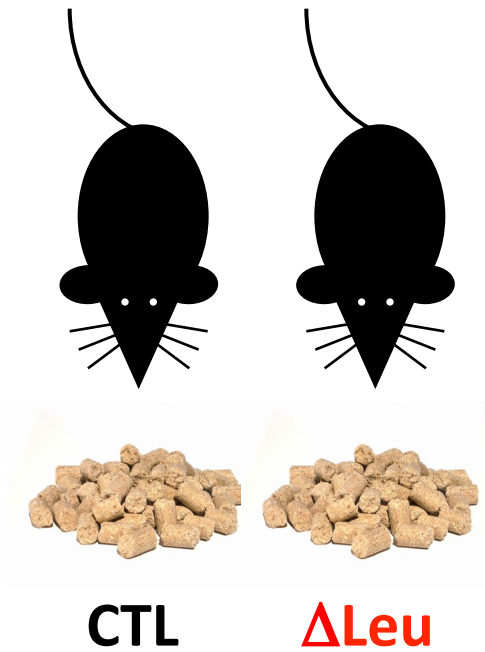
La voie GCN2 est-elle impliquée?

Contrôle de la prise alimentaire par la détection des acides aminés au niveau de l'hypothalamus : rôle de GCN2

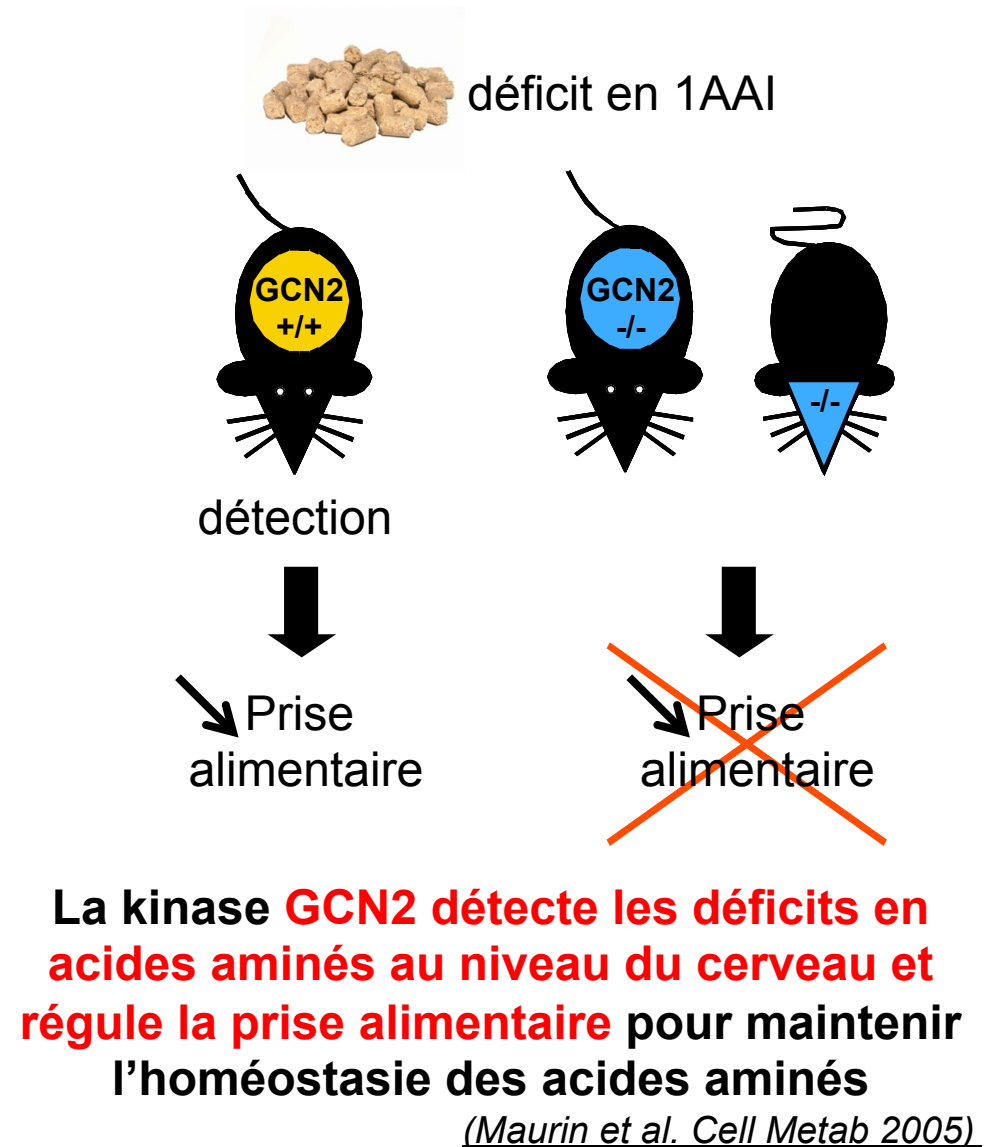
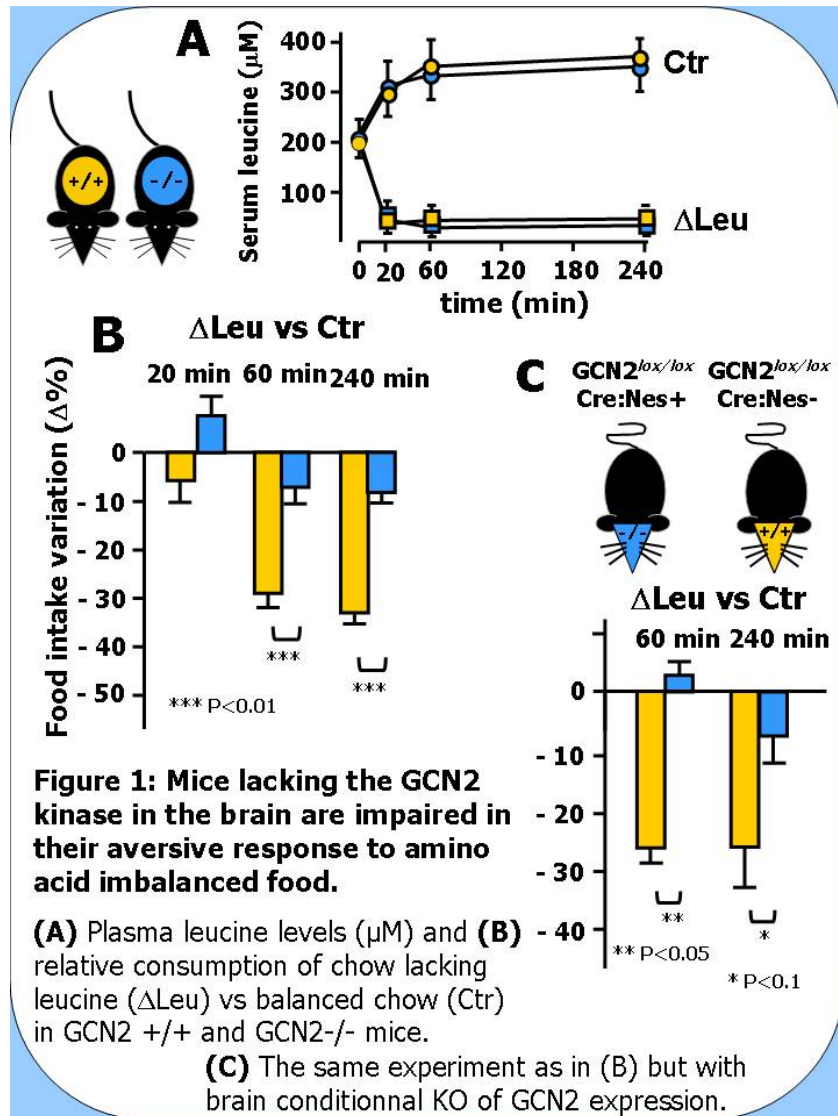


Régime dépourvu de leucine

JFN 2013 - Détecteurs d'acides aminés au niveau central et régulation de la prise alimentaire



Contrôle de la prise alimentaire par la détection des acides aminés au niveau de l'hypothalamus : **rôle de GCN2**



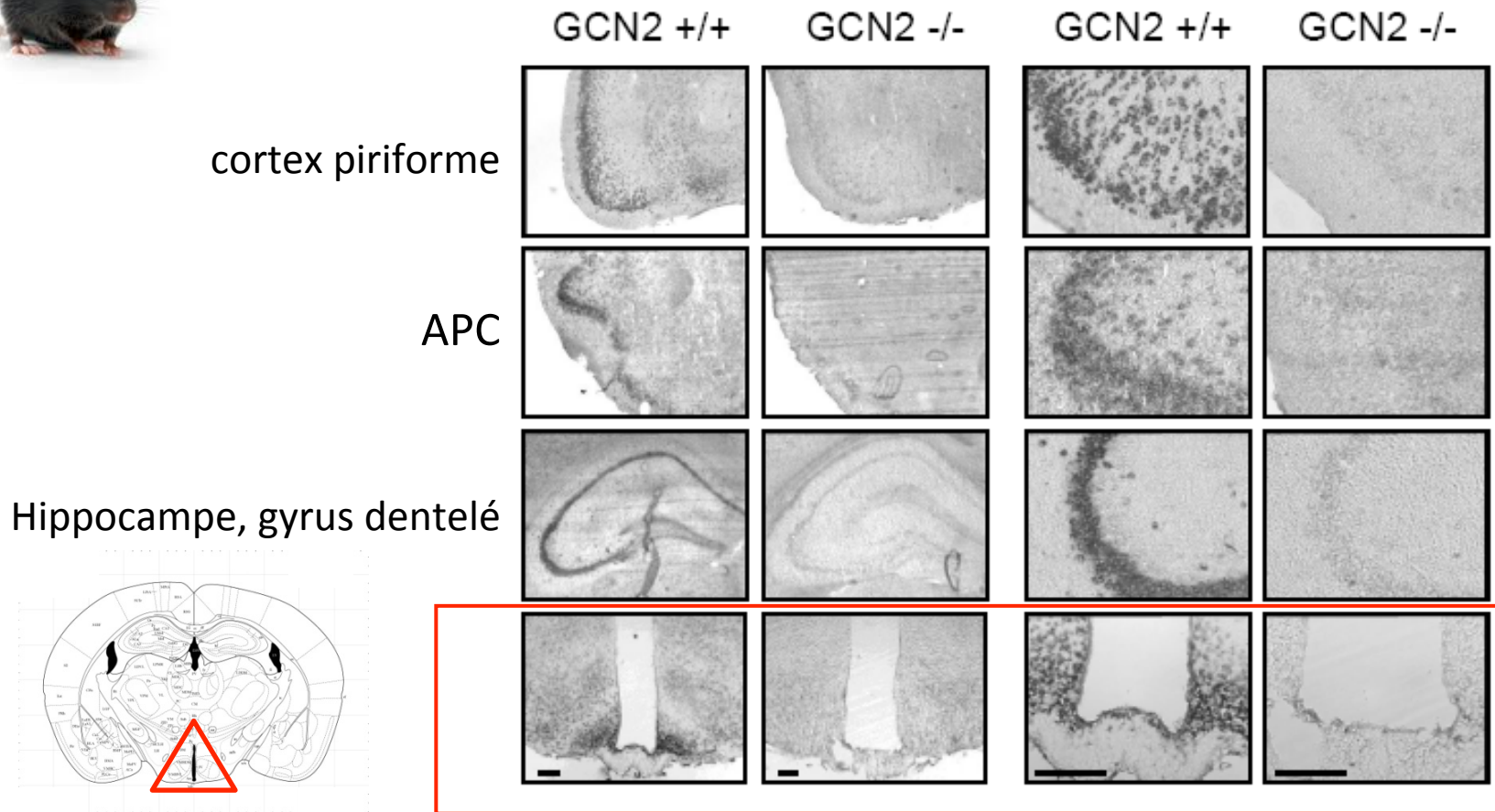
Contrôle de la prise alimentaire par la détection des acides aminés au niveau de l'hypothalamus : rôle de GCN2

Quelles sont les zones cérébrales impliquées?

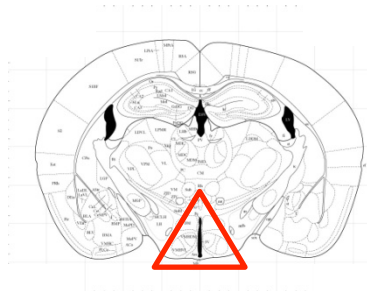
Contrôle de la prise alimentaire par la détection des acides aminés au niveau de l'hypothalamus : **rôle de GCN2**



Cartographie de l'expression cérébrale de GCN2 (ARNm)



Hippocampe, gyrus dentelé

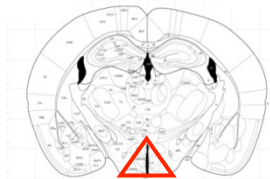
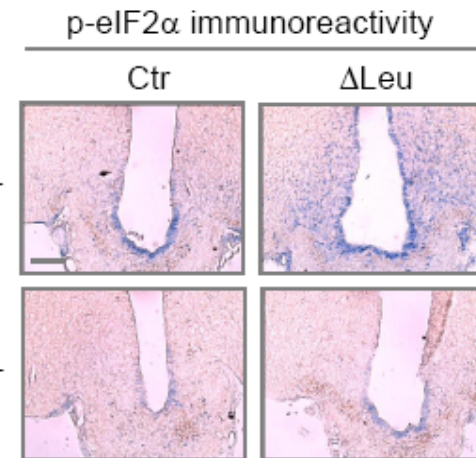
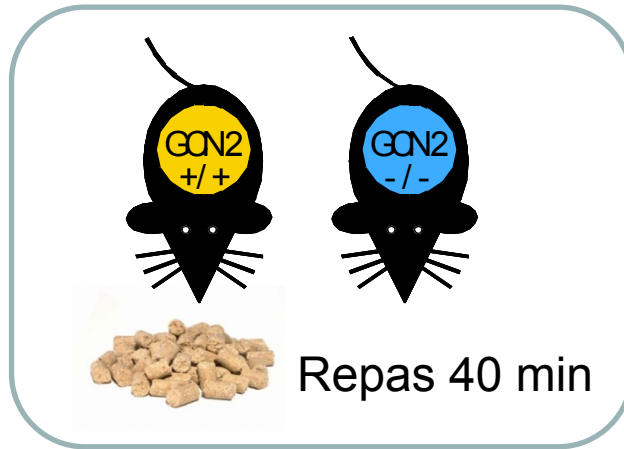
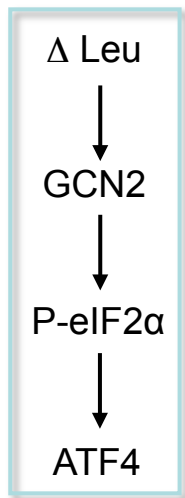


Medio-basal hypothalamus (MBH)

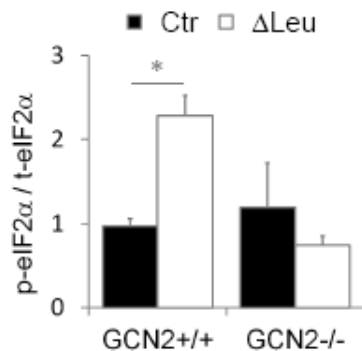
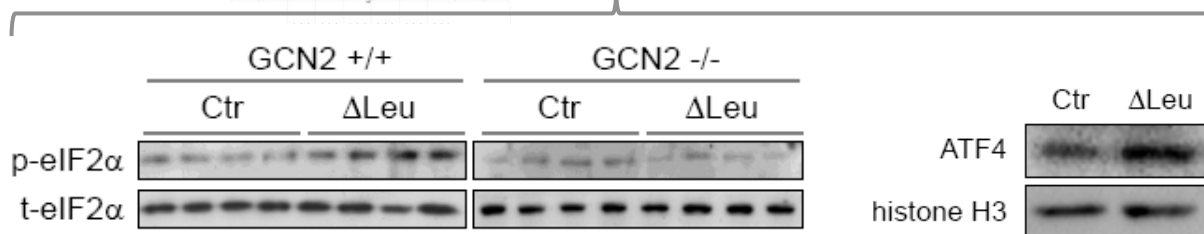
Contrôle de la prise alimentaire par la détection des acides aminés au niveau de l'hypothalamus : rôle de GCN2

GCN2 est-elle activée au niveau du MBH par le déficit nutritionnel en un acide aminé indispensable?

JFN 2013 - Détecteurs d'acides aminés au niveau central et régulation de la prise alimentaire



Extraits protéiques noyaux arqués

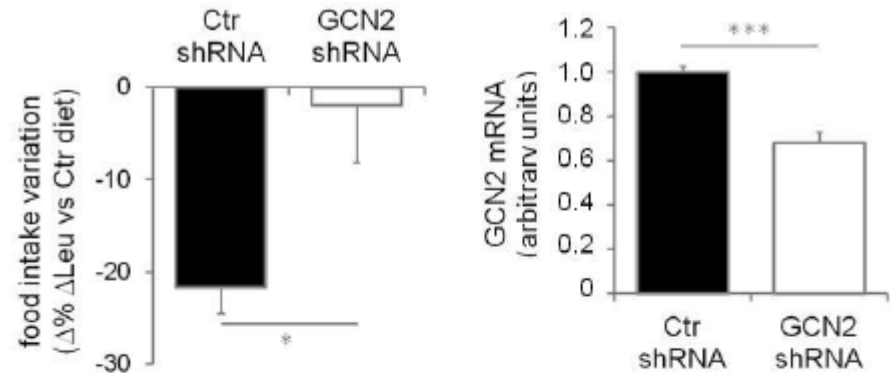
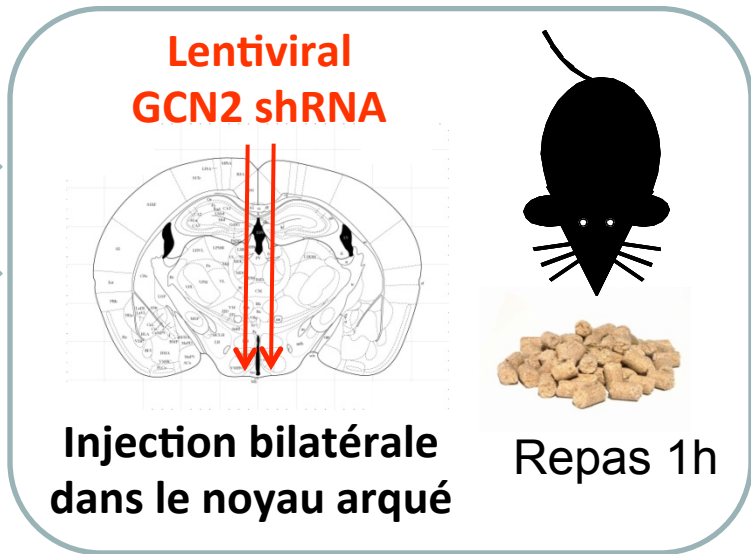
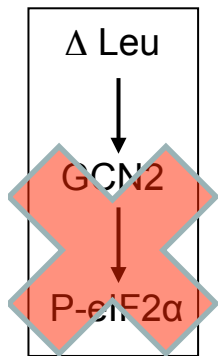


Axe GCN2/p-eIF2 α /ATF4 activé dans le noyau arqué suite à un repas déficient en leucine

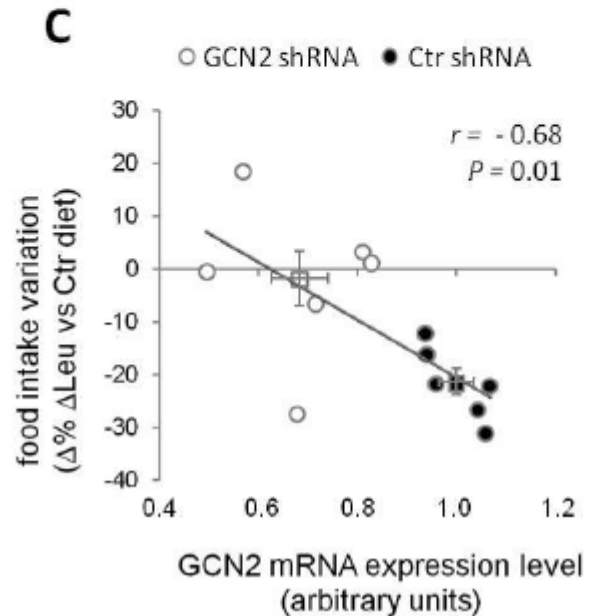
Contrôle de la prise alimentaire par la détection des acides aminés au niveau de l'hypothalamus : rôle de GCN2

L'invalidation localisée de GCN2 spécifiquement dans le noyau arqué annule t-elle l'inhibition de la prise alimentaire par un régime déficient en un acide aminé indispensable?

Contrôle de la prise alimentaire par la détection des acides aminés au niveau de l'hypothalamus : **rôle de GCN2**



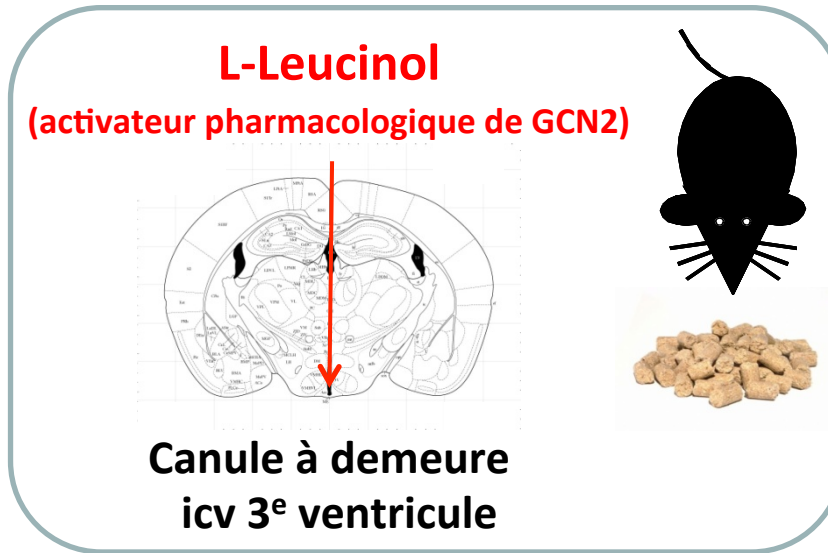
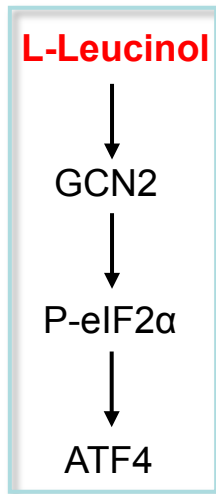
L'invalidation localisée de GCN2 dans le noyau arqué reverse le phénotype d'inhibition de la prise alimentaire



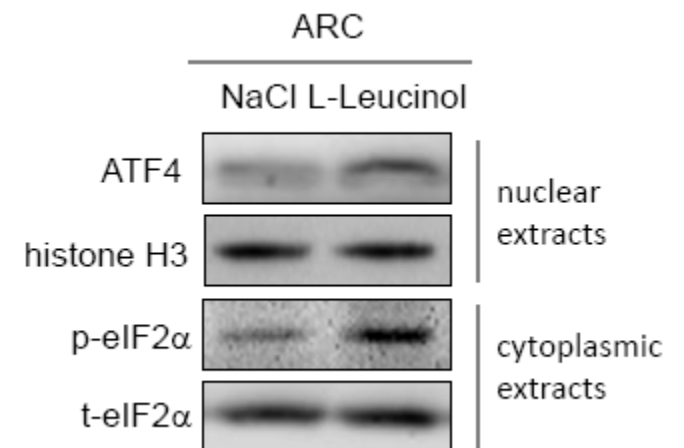
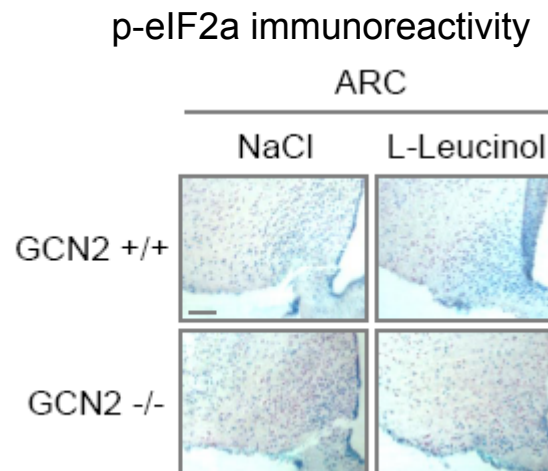
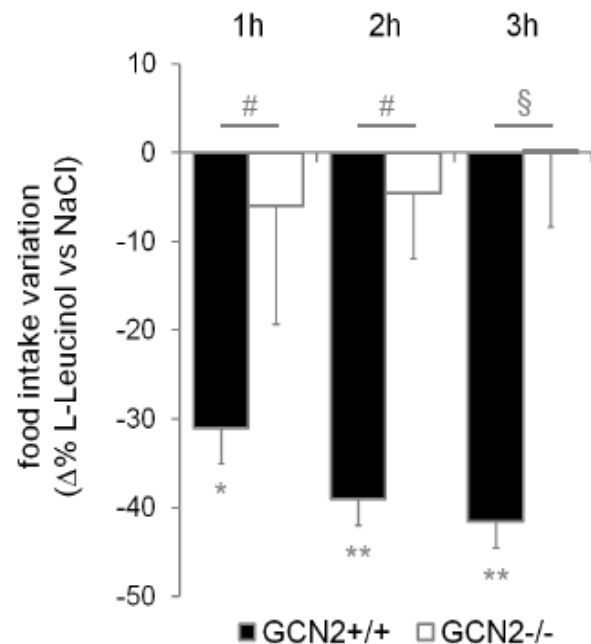
Contrôle de la prise alimentaire par la détection des acides aminés au niveau de l'hypothalamus : rôle de GCN2

L'activation de GCN2 spécifiquement dans l'hypothalamus suffit-elle à induire une inhibition de la prise alimentaire?

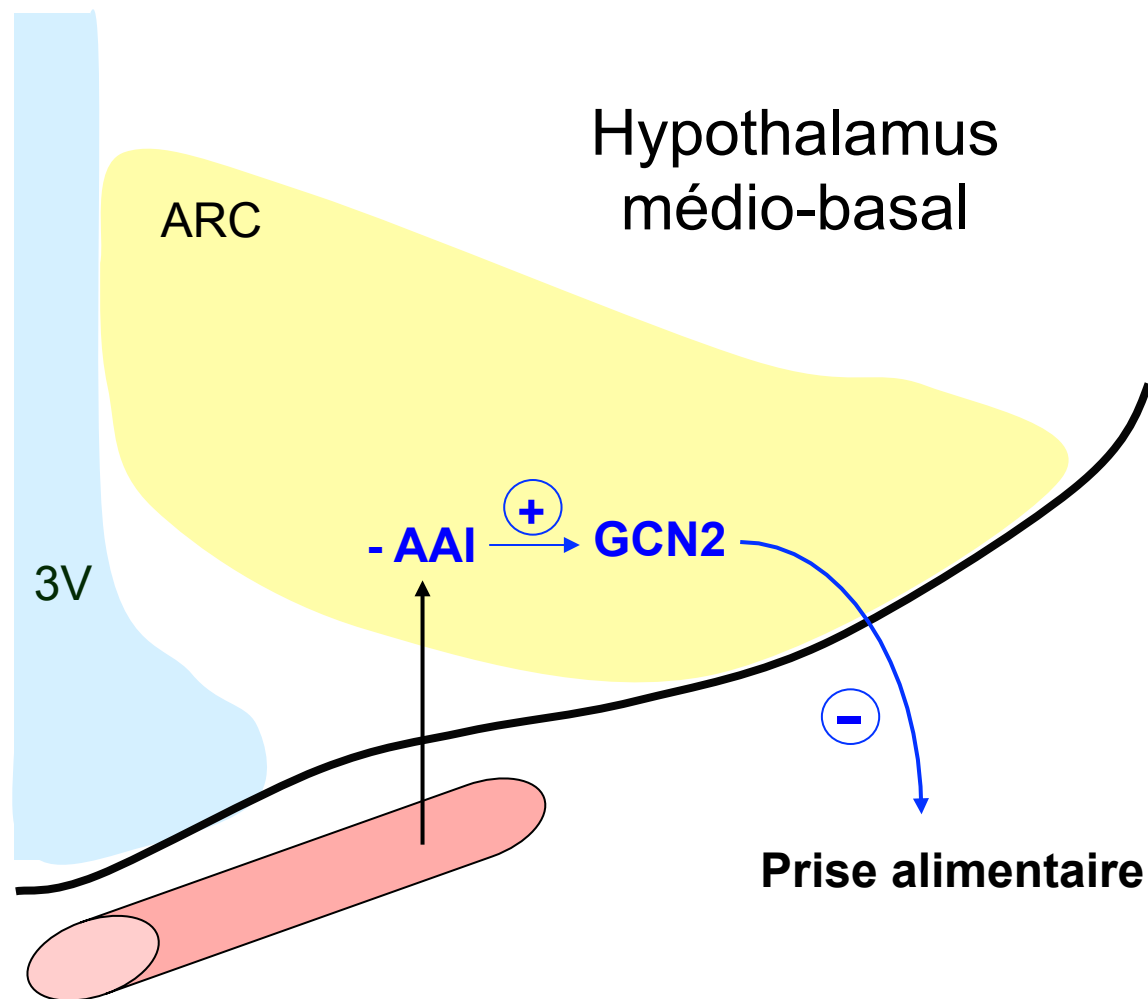
JFN 2013 - Détecteurs d'acides aminés au niveau central et régulation de la prise alimentaire



L'activation pharmacologique localisée de GCN2 dans l'hypothalamus induit une inhibition de la prise alimentaire

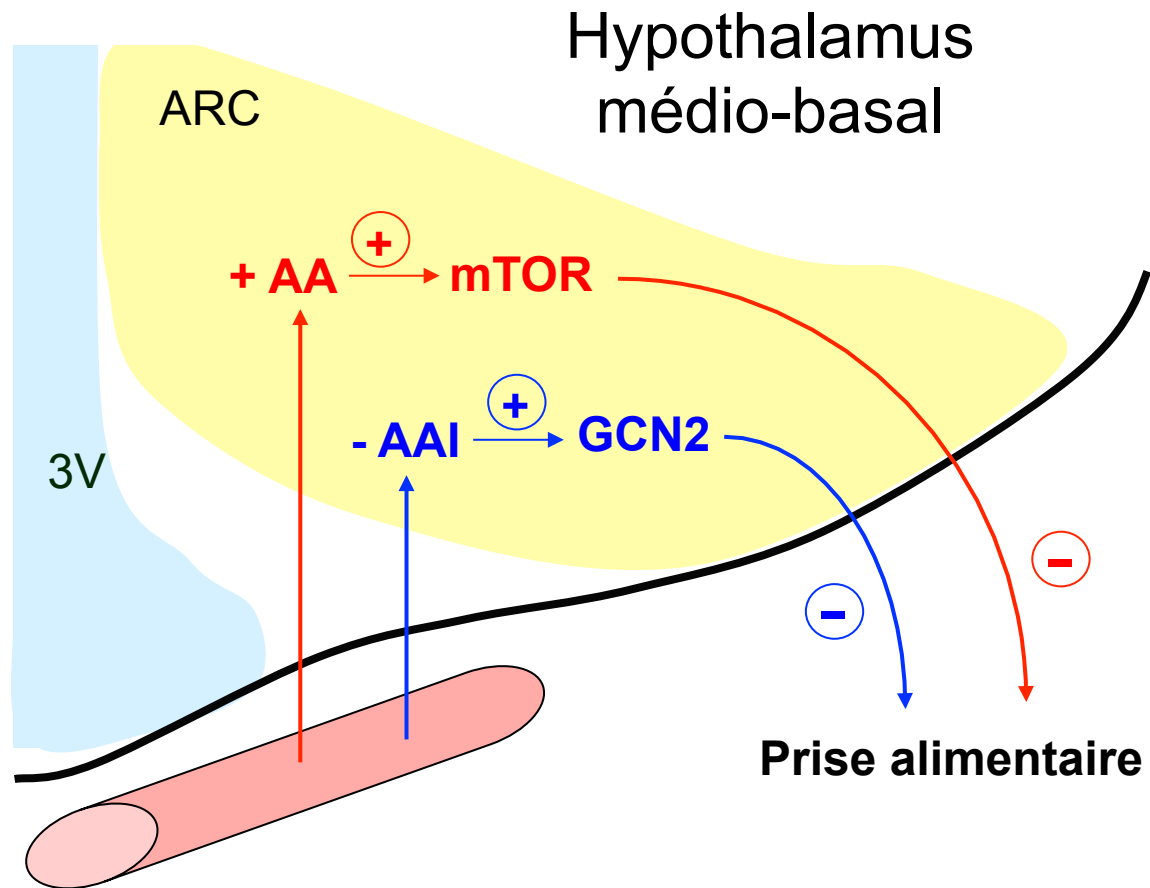


Contrôle de la prise alimentaire par la détection des acides aminés au niveau de l'hypothalamus : rôle de GCN2

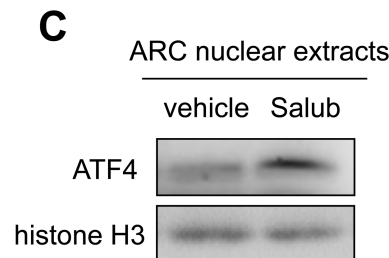
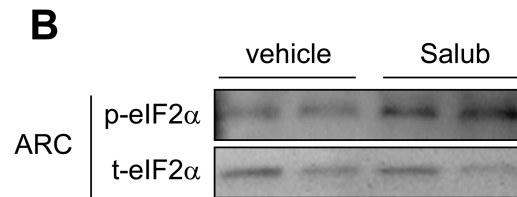
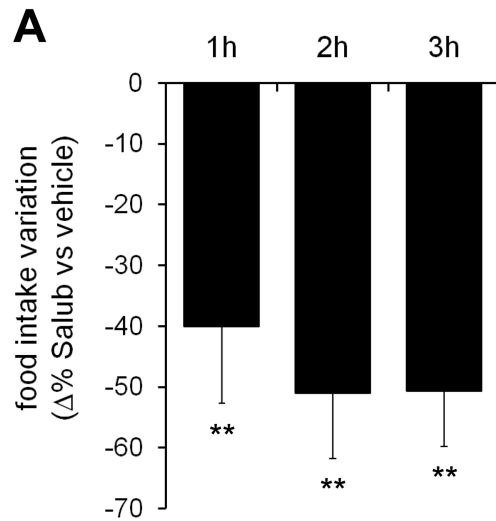
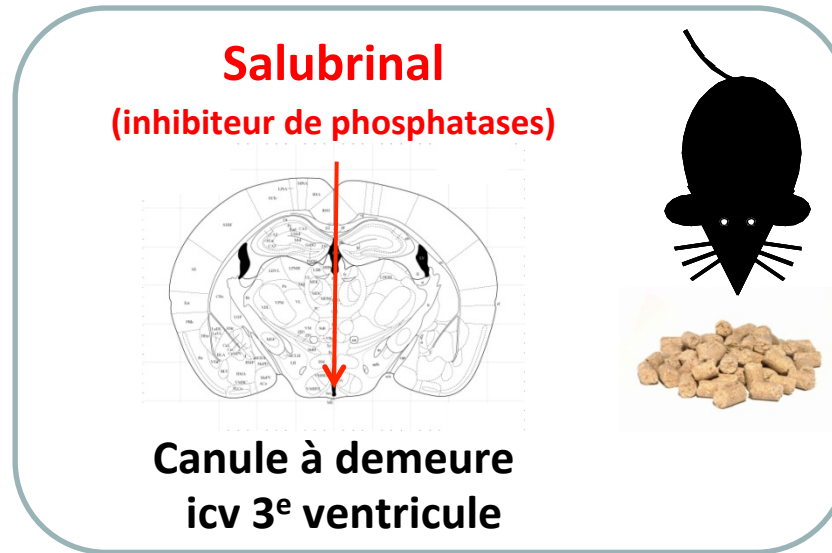
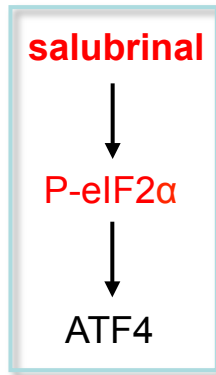


L'hypothalamus détecte les déficits nutritionnels en acides aminés indispensables par l'intermédiaire de GCN2 et déclenche une inhibition de la prise alimentaire

Contrôle de la prise alimentaire par la détection des acides aminés au niveau de l'hypothalamus

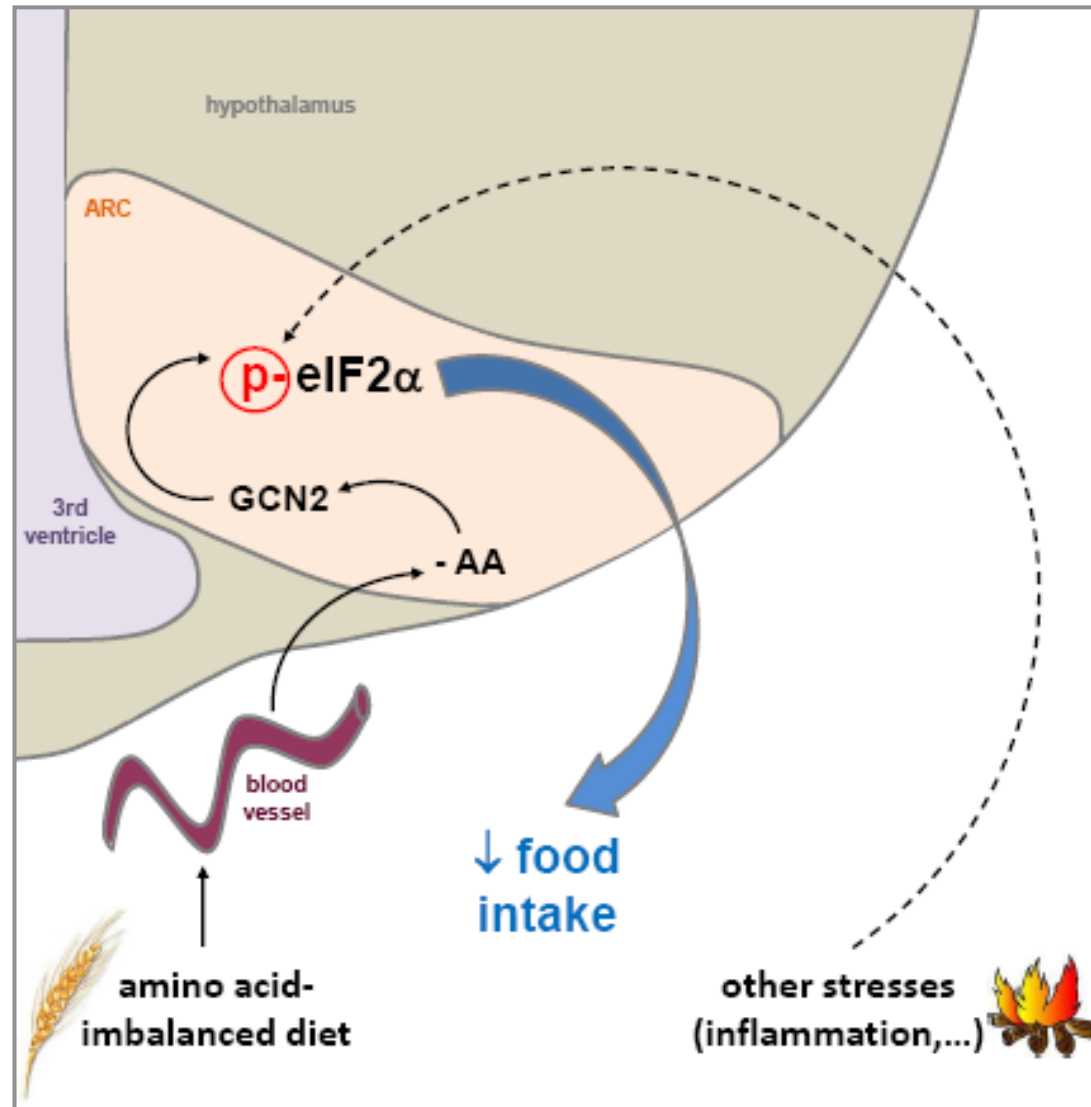


Rôle de la phosphorylation d'eIF2 α au niveau du MBH

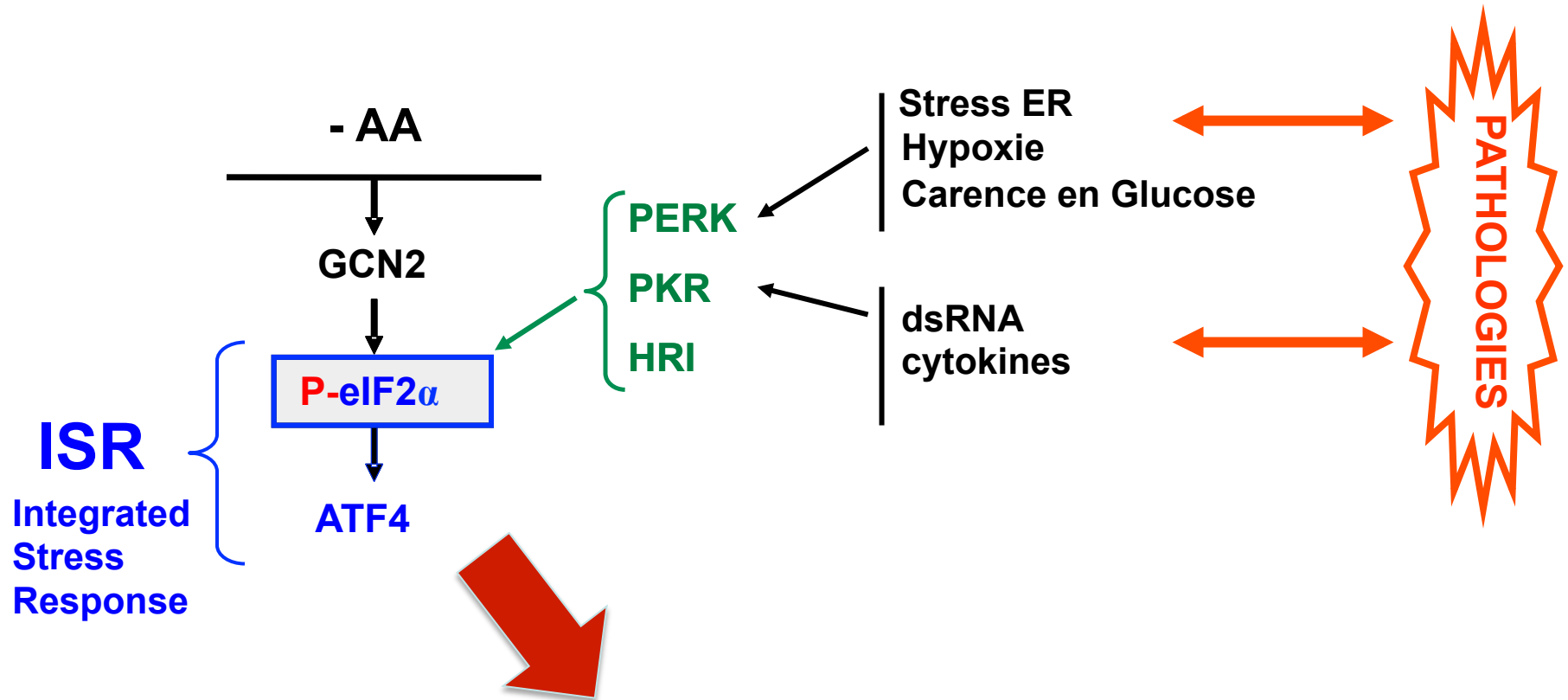


L'étape de phosphorylation d'eIF2 α dans le MBH joue un rôle clé dans l'inhibition de prise alimentaire

Rôle de la phosphorylation d'eIF2 α au niveau du MBH



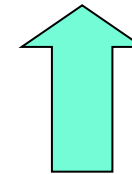
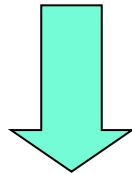
Rôle plus général des voies de signalisation passant par p-eIF2 α dans la régulation de la prise alimentaire?



Rôle de l'activation de p-eIF2 α /ATF4 dans les anorexies associées à certaines maladies chroniques (inflammatoires)?

Observation nutritionnelle

Physio-pathologie



Rôle de la voie de signalisation p-eIF2 α / ISR au niveau de l'hypothalamus dans la régulation de la prise alimentaire

Remerciements

**Équipe Gènes/Nutriments
INRA Theix/Clermont-Ferrand**

Pierre Fafournoux

Laurent Parry
Valérie Carraro

Céline Jousse
Alain Bruhat
Julien Averous
Yuki Muranishi
Cédric Chaveroux
Florent Mesclon

**Luc Pénicaud
Alexandre Benani
Xavier Brenachot**

Centre des Sciences du Goût et de
l'Alimentation, UMR 6265-CNRS, UMR
1324-INRA, Université de Bourgogne, Dijon

Anne Lorsignol

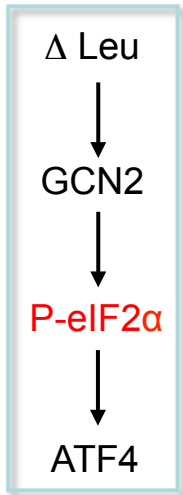
STROMA lab, UMR 5273-
CNRS Université Paul Sabatier
U1031 INSERM, Toulouse

David Ron

University of Cambridge, Metabolic
Research Laboratories and NIHR
Cambridge Biomedical Research Center,
England, UK

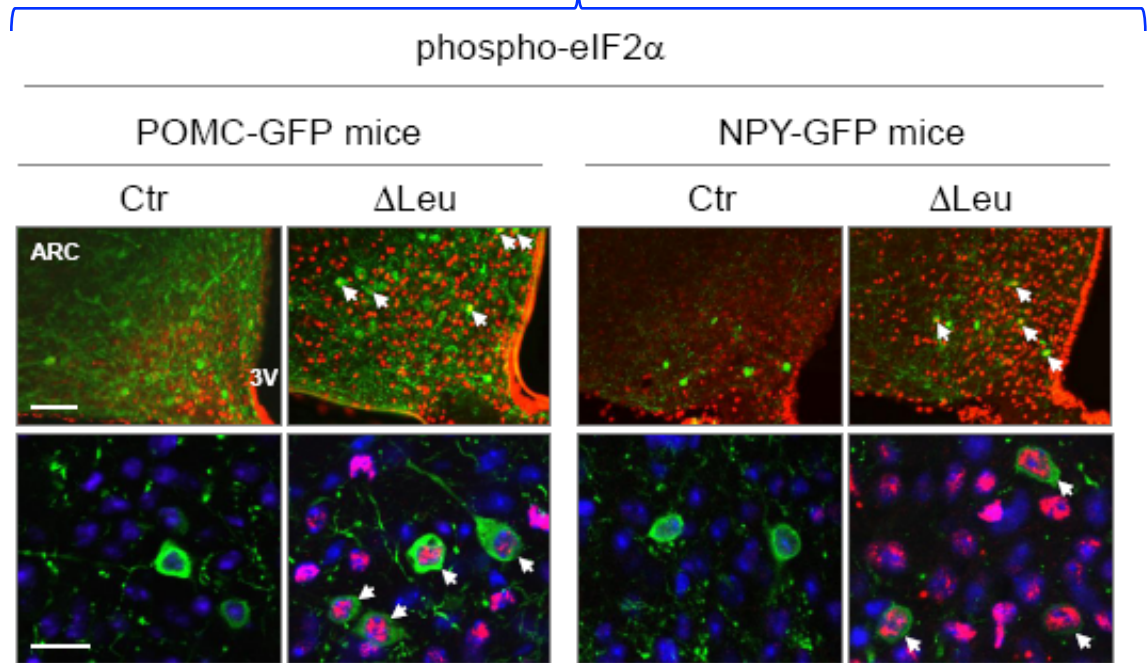
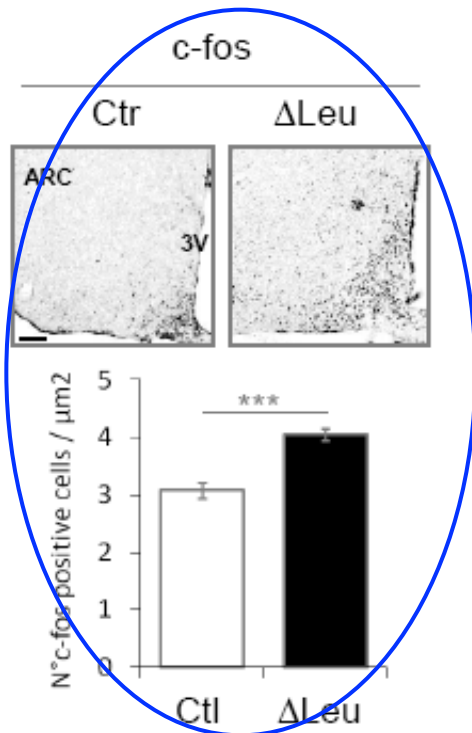
**Société Française de Nutrition
Fondation pour la Recherche Médicale
Ajinomoto**

JFN 2013 - Détecteurs d'acides aminés au niveau central et régulation de la prise alimentaire



Neurones à POMC et neurones à NPY

Activation neuronale par Δ Leu



Rôle plus général des voies de signalisation passant par p-eIF2 α dans la régulation de la prise alimentaire?

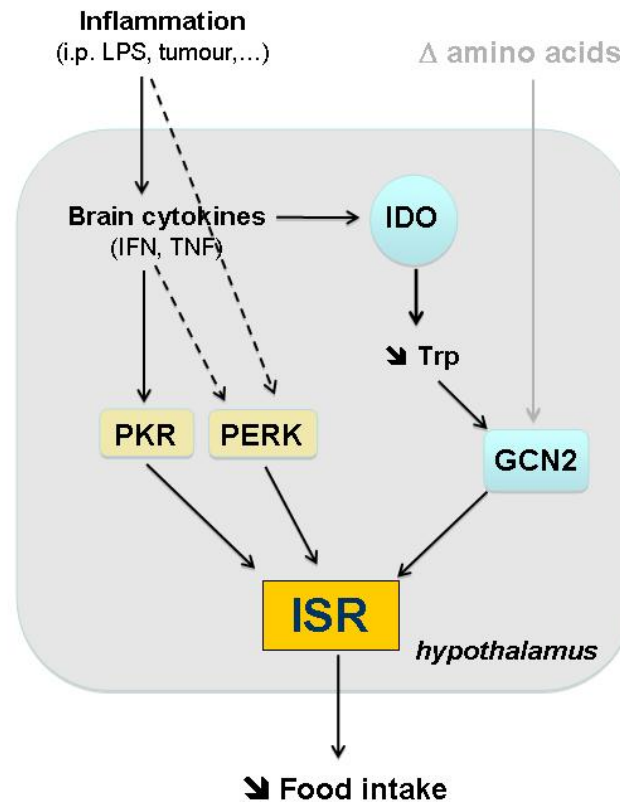
Pourquoi cette question?

1- De nombreuses maladies chroniques sont associées à une anorexie

2 - Ces pathologies sont associées à une inflammation périphérique
⇒ cytokines pro-inflammatoires en périphérie et dans le cerveau dont certaines induisent une anorexie

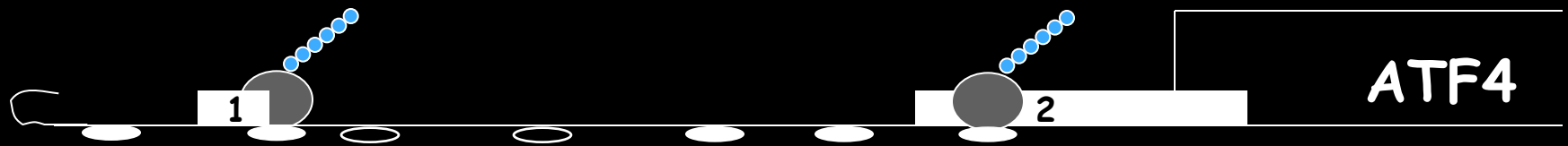
3 - L'activation pharmacologique de cette voie (L-leucinol) localement dans l'hypothalamus inhibe fortement la prise alimentaire

Rôle plus général des voies de signalisation passant par p-eIF2 α dans la régulation de la prise alimentaire?



Comment GCN2 peut induire l'expression d'ATF4?

High eIF2-GTP



Low eIF2-GTP

