

Métabolisme

■■■ Le peptide C de l'insuline a-t-il des propriétés biologiques propres?

L'insuline est synthétisée sous la forme d'une préprohormone vite transformée en pro-insuline après clivage du peptide signal. Les chaînes A et B de l'insuline mûre sont reliées, dans la pro-insuline, par le peptide C qui doit être clivé par des prohormones-convertases (PC1/PC3 et PC2) pour aboutir à l'insuline dans laquelle les chaînes A et B sont reliées par des ponts disulfures. Le peptide C, après clivage, est stocké dans les granules de sécrétion et sécrété en même temps que l'hormone. Cependant, on considérait jusqu'à présent qu'il n'avait aucun rôle biologique propre, et qu'il ne constituait qu'une charnière flexible nécessaire à la maturation de la pro-insuline. Certes, la séquence du peptide C est bien conservée chez les mammifères, mais cette conservation reste compatible avec ce rôle de charnière. Des résultats surprenants de chercheurs académiques de Saint-Louis (MO, USA) et de la Société Lilly (Indianapolis, IN, USA) remettent en cause cette vision du peptide C. Ces chercheurs ont injecté le peptide C humain biosynthétique à la dose de 130 nmol/kg en sous-cutané pendant 5 semaines à des rats normaux et rendus diabétiques par intoxication à la streptozotocine [1]. Les auteurs rapportent que le peptide C a atténué l'augmentation du flux sanguin induit chez les rats diabétiques dans le nerf sciatique, la rétine, et l'uvée antérieure, et prévenu également l'augmentation anormale de la perméabilité vasculaire à de l'albumine marquée. Cependant, les autres paramètres liés au diabète (hyperglycémie, glycation des protéines, acidocétose, augmentation du sorbitol dans les tissus, poids corporel, consommation de nourriture...) n'étaient pas modifiés. La présence d'acides ami-

nés hydrophobes dans la partie médiane du peptide C est indispensable. Cependant, la conformation exacte du peptide C ne semble pas impliquée dans les effets observés qui furent reproduits par une séquence synthétique inverse (c'est-à-dire où les acides aminés C terminaux se retrouvent en N terminal et réciproquement) et par un énantiomère dans lequel les acides aminés L sont remplacés par des acides aminés D. Ces résultats rendent bien énigmatique le mécanisme de l'effet biologique du peptide C, et peut-être faut-il attendre, avant que de se lancer dans de grandes spéculations, qu'ils soient confirmés par d'autres équipes. Si tel devait être le cas, l'action du peptide C pourrait correspondre à un type d'effet biologique encore inconnu, comportant peut-être une interaction avec certaines structures membranaires. Sur le plan thérapeutique, un effet biologique confirmé du peptide C pourrait en faire un candidat intéressant pour une thérapeutique complémentaire du diabète.

[1. Ido Y. *Science* 1997; 277: 563-6.]

■■■ La glande surrénale: la dernière cible en date de la leptine! Déjà régulatrice des sécrétions hypothalamiques de CRH (*corticotropin-releasing hormone*) et de neuropeptide NPY, et inhibitrice de la sécrétion d'insuline pancréatique, la leptine serait aujourd'hui actrice dans le contrôle des sécrétions surrénaliennes. Cette protéine adipocytaire, essentielle à l'homéostasie énergétique, est un puissant inhibiteur de la sécrétion de cortisol par les cellules de la glande surrénale [1]. C'est une étude réalisée *in vitro* sur des cellules surrénales bovines en culture primaire qui a permis de démontrer une inhibition de plus de 70% de la sécrétion de cortisol par la leptine, en conditions basales ou lors de la stimulation par l'hormone adrénocorticotrope hypophysaire, l'ACTH. La leptine inhibe la stéroïdogénèse à un niveau trans-

criptionnel, comme en témoigne la diminution de l'accumulation du transcrit codant pour la 17 α hydroxylase, une enzyme régulatrice majeure impliquée dans ce processus. Ainsi, à côté de son action régulatrice déjà reconnue au niveau de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, la leptine semble, *in vitro*, exercer une action inhibitrice directe sur la production des glucocorticoïdes par la glande surrénale. L'hypercortisolémie est rencontrée communément dans des modèles animaux d'obésité génétique (souris *ob/ob* déficientes en leptine, les souris *db/db* et les rats *fa/fa*, déficients en récepteurs fonctionnels de la leptine), comme dans l'obésité humaine caractérisée par une résistance des tissus à l'insuline. Compte tenu des résultats décrits et du rôle crucial des stéroïdes surrénaux dans le développement de l'obésité, il devient clair qu'en pathologie humaine, la moindre altération du « système de la leptine » a une part de responsabilité importante dans le développement de l'obésité.

[1. Bornstein SR, et al. *Diabetes* 1997; 46: 1235-8.]

