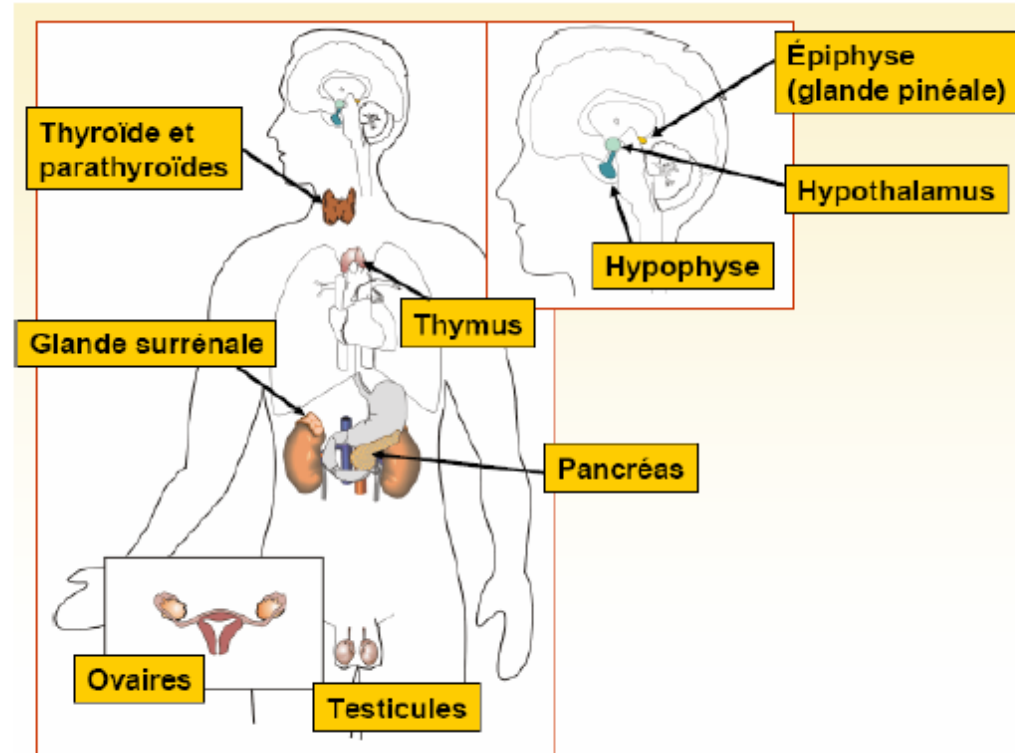


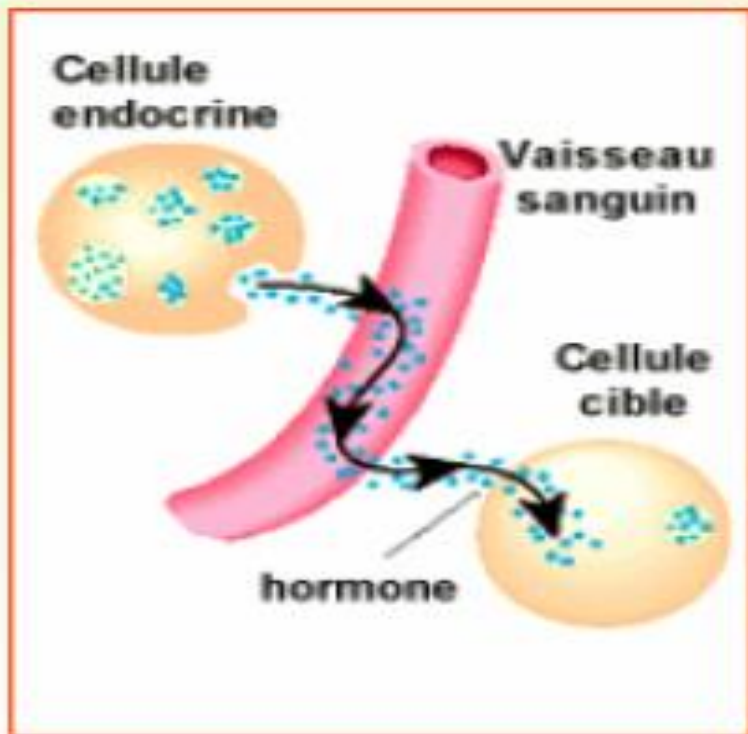
Endocrinologie Introduction

Pr. Mohammed Taouis
Mohammed.taouis@u-psud.fr

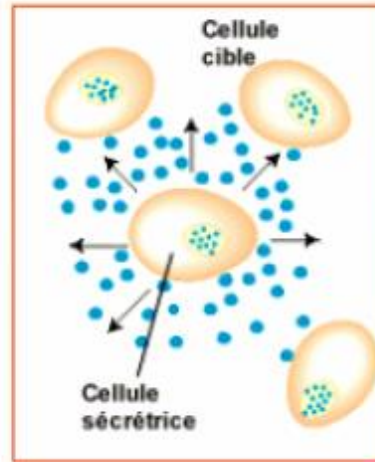


Glande endocrine:

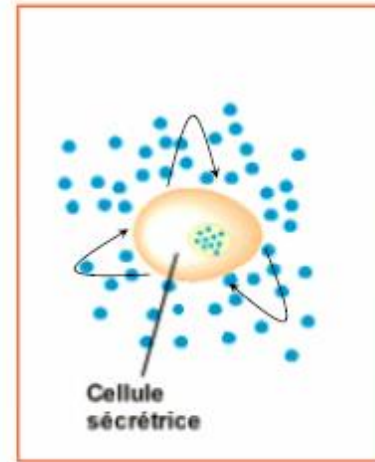
sécrète des hormones à l'intérieur du corps, dans le sang



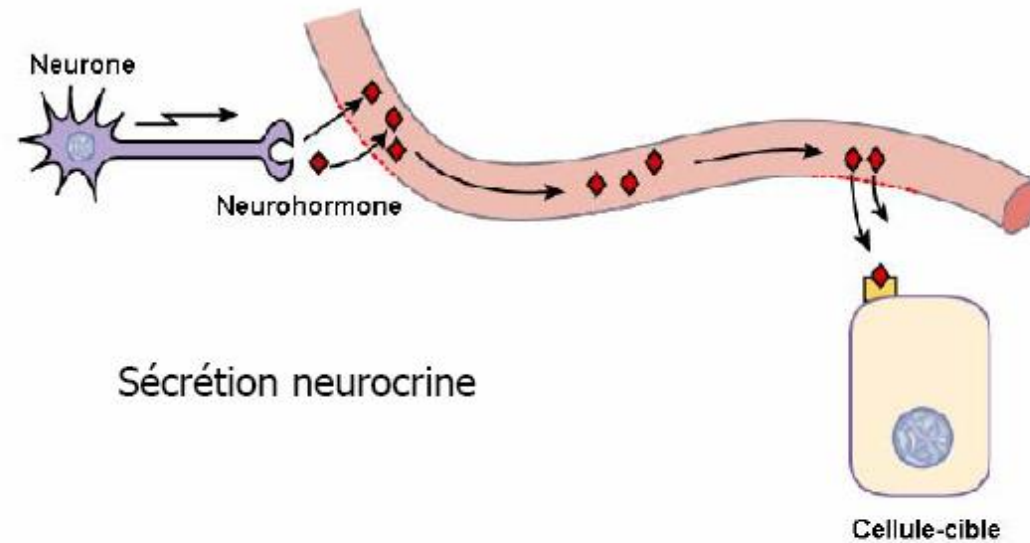
Sécrétion endocrine



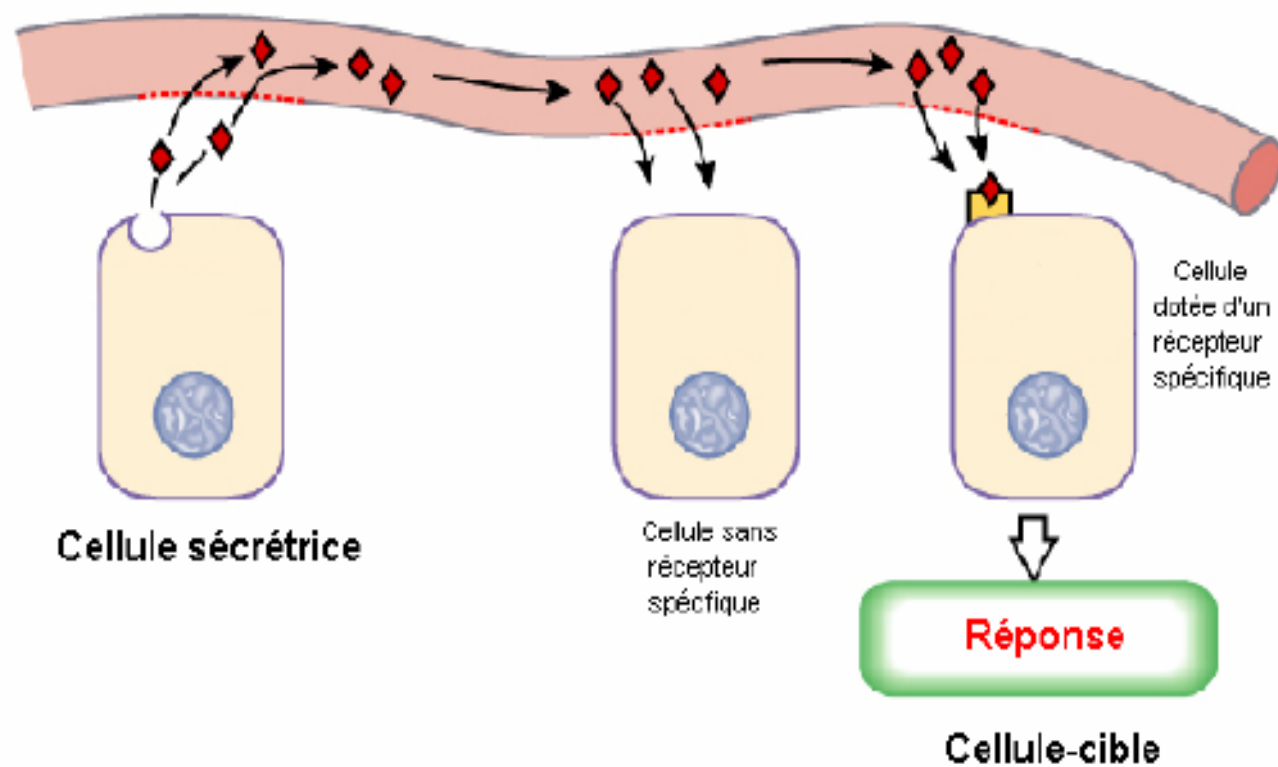
Sécrétion paracrine



Sécrétion autocrine



Sécrétion neurocrine

Hormone

Une hormone doit remplir les critères suivants

Physiologiques

- Libérée par des cellules spécifiques en réponse à un stimuli physiologique
- Avoir des effets spécifiques
- Conserver ses effets en absence de toutes les connexions nerveuses

Biochimiques

- Etre caractérisée chimiquement à partir d'extraits de son site de production
- Caractérisée chimiquement et immunologiquement dans le sang
- Concentration sérique doit dépendre de l'intensité du stimulus physiologique
- Effets de l'hormone exogène doivent être similaires à ceux de l'hormone endogène

Les différents types d'hormones:

Hydrosolubles

- Hormones peptidiques ou protéiques

Ex: hormone de croissance, hormones digestives, hormones pancréatiques, hormones de l'hypothalamus et de l'hypophyse

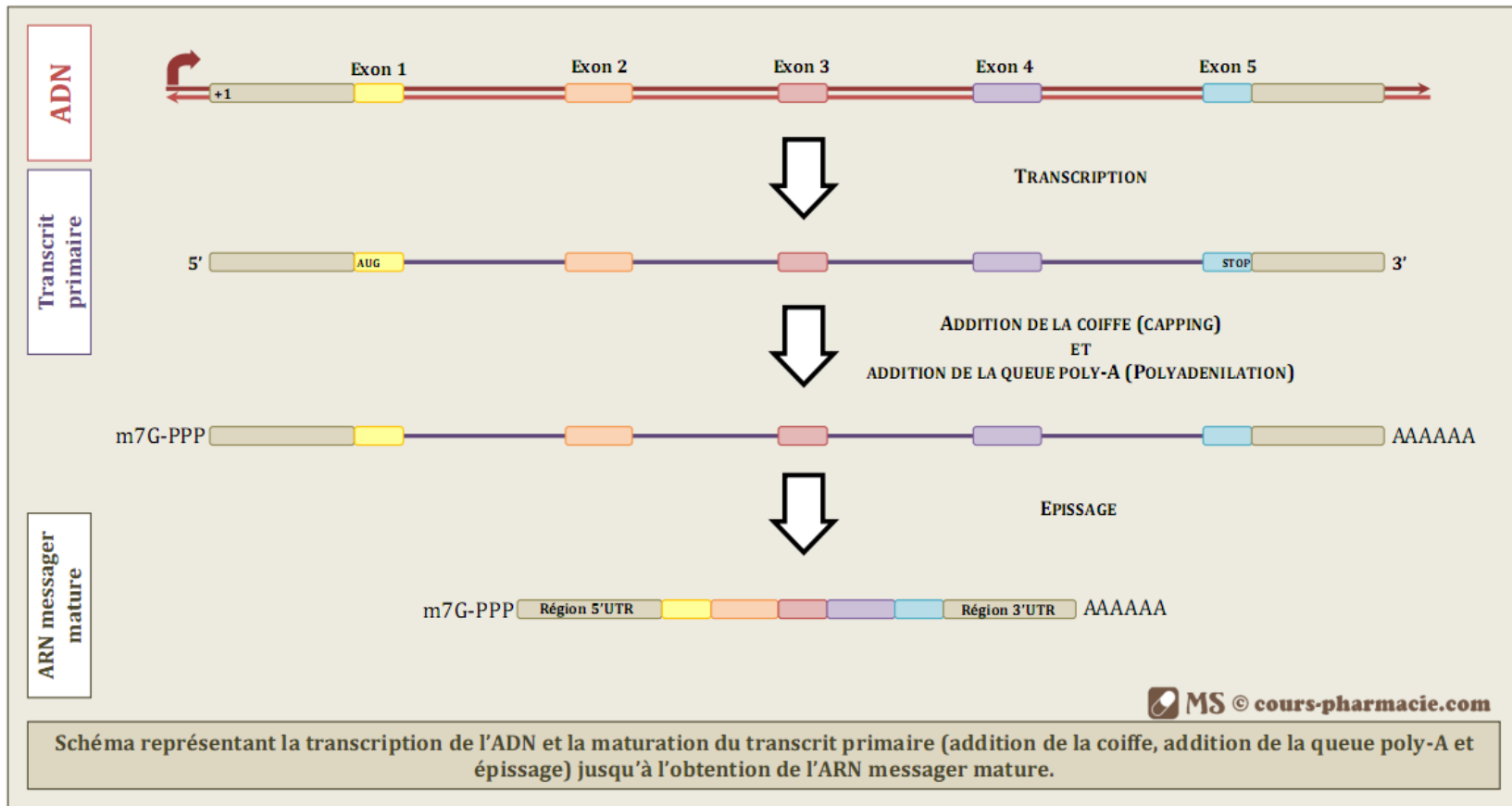
- Hormones amines, dérivées des acides aminés

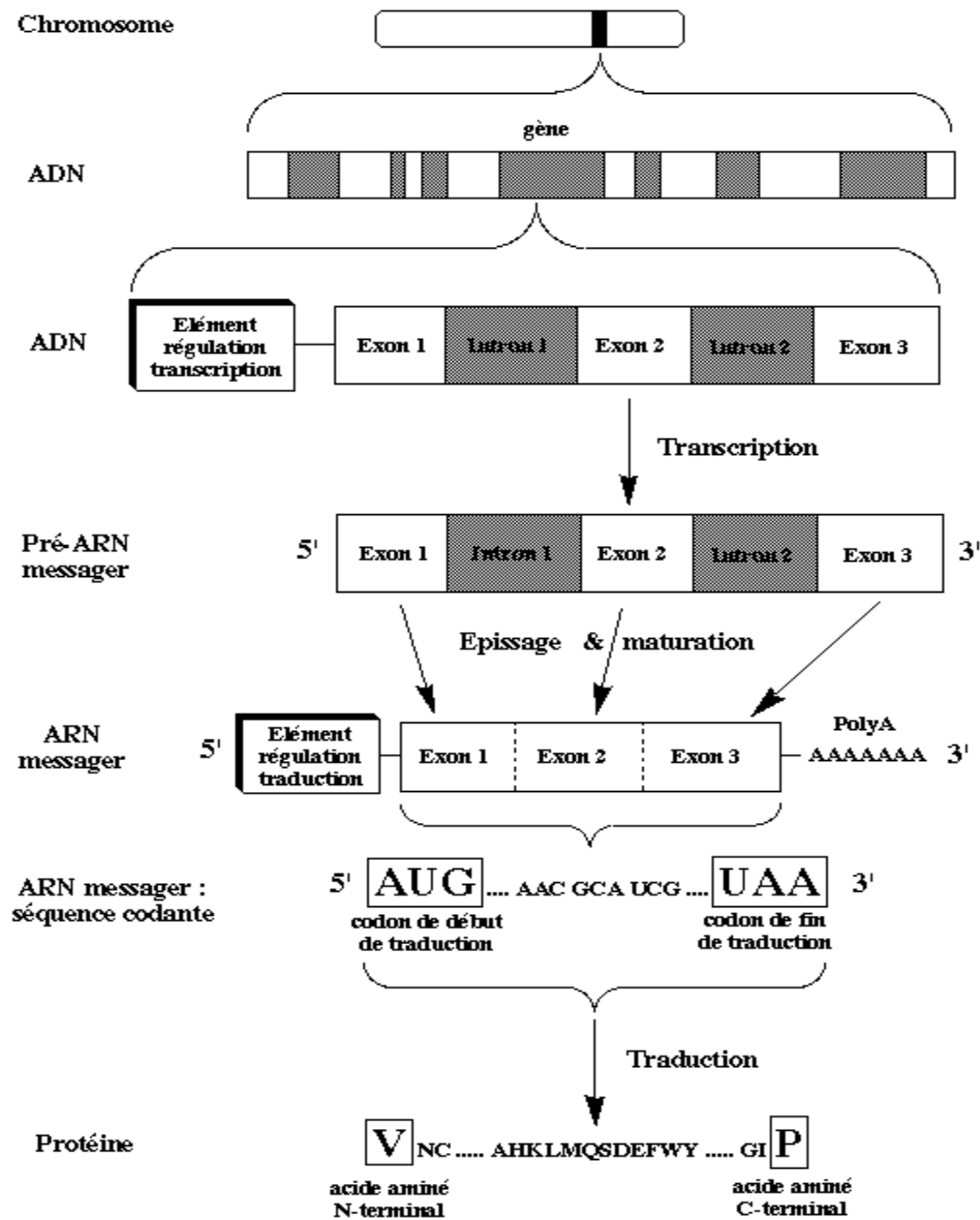
Ex: hormones thyroïdiennes, neurotransmetteurs, adrénaline

Liposolubles

- Hormones stéroïdes, dérivées du cholestérol

Ex: hormones sexuelles, hormones corticosurrénales





Hormones peptidiques
et amines

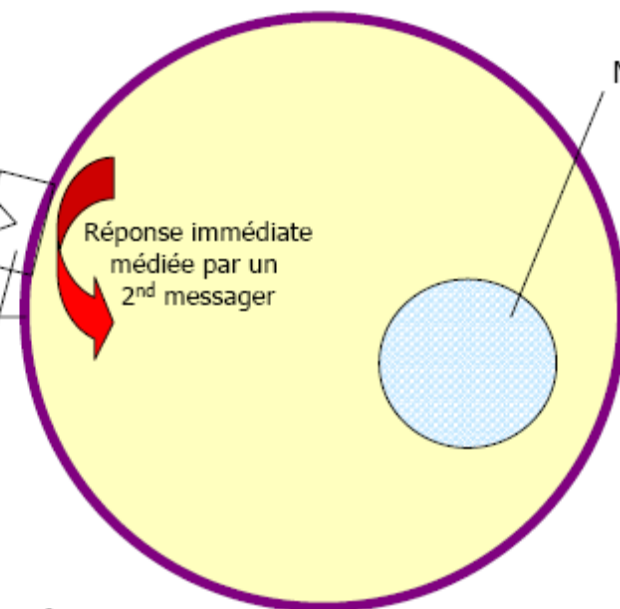


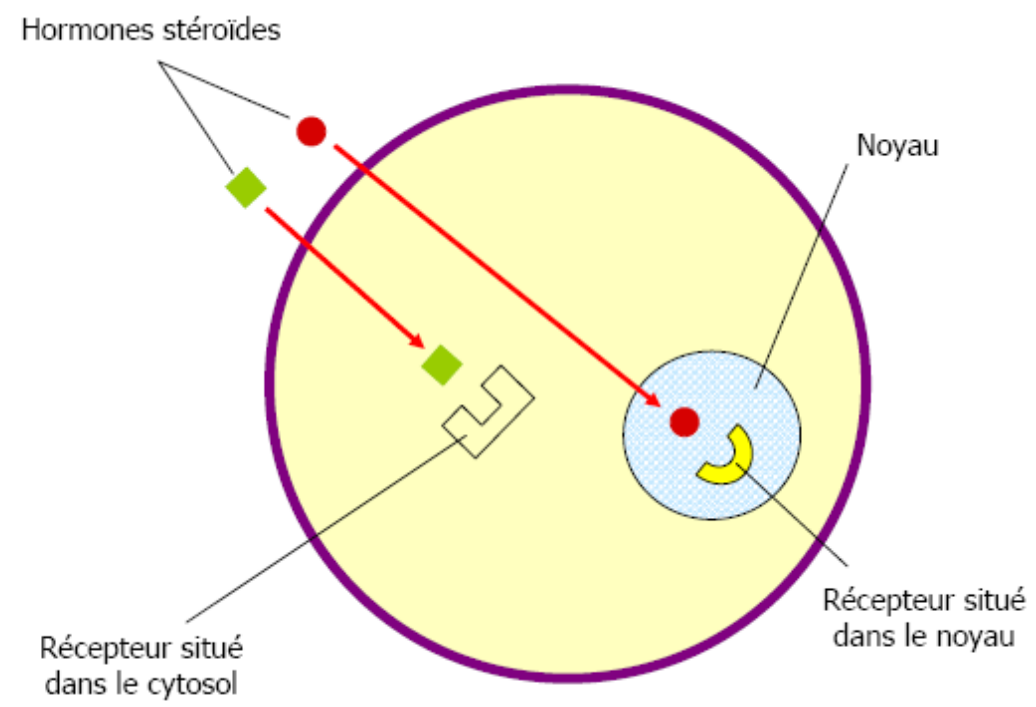
Réponse immédiate
médiée par un
2nd messenger

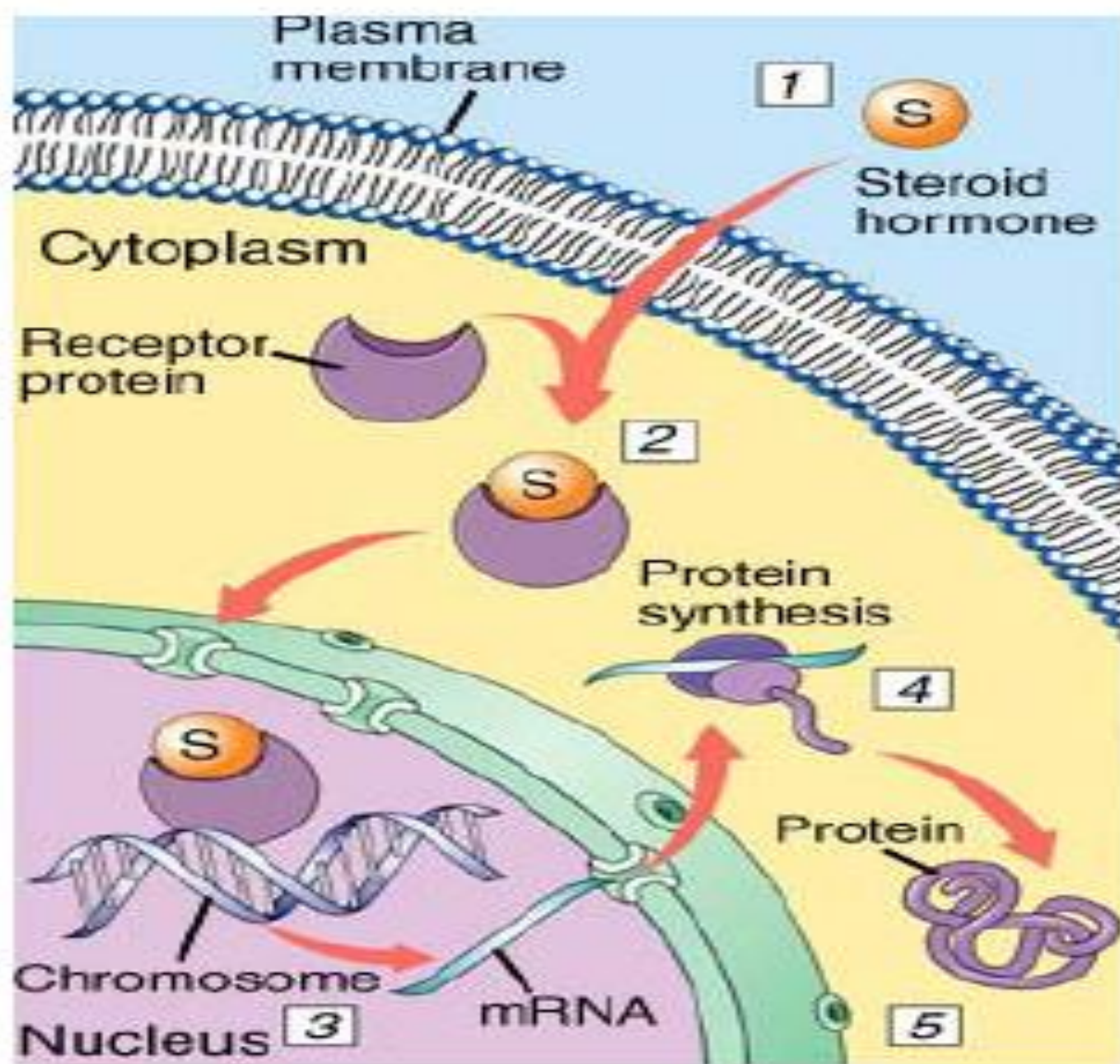
Noyau

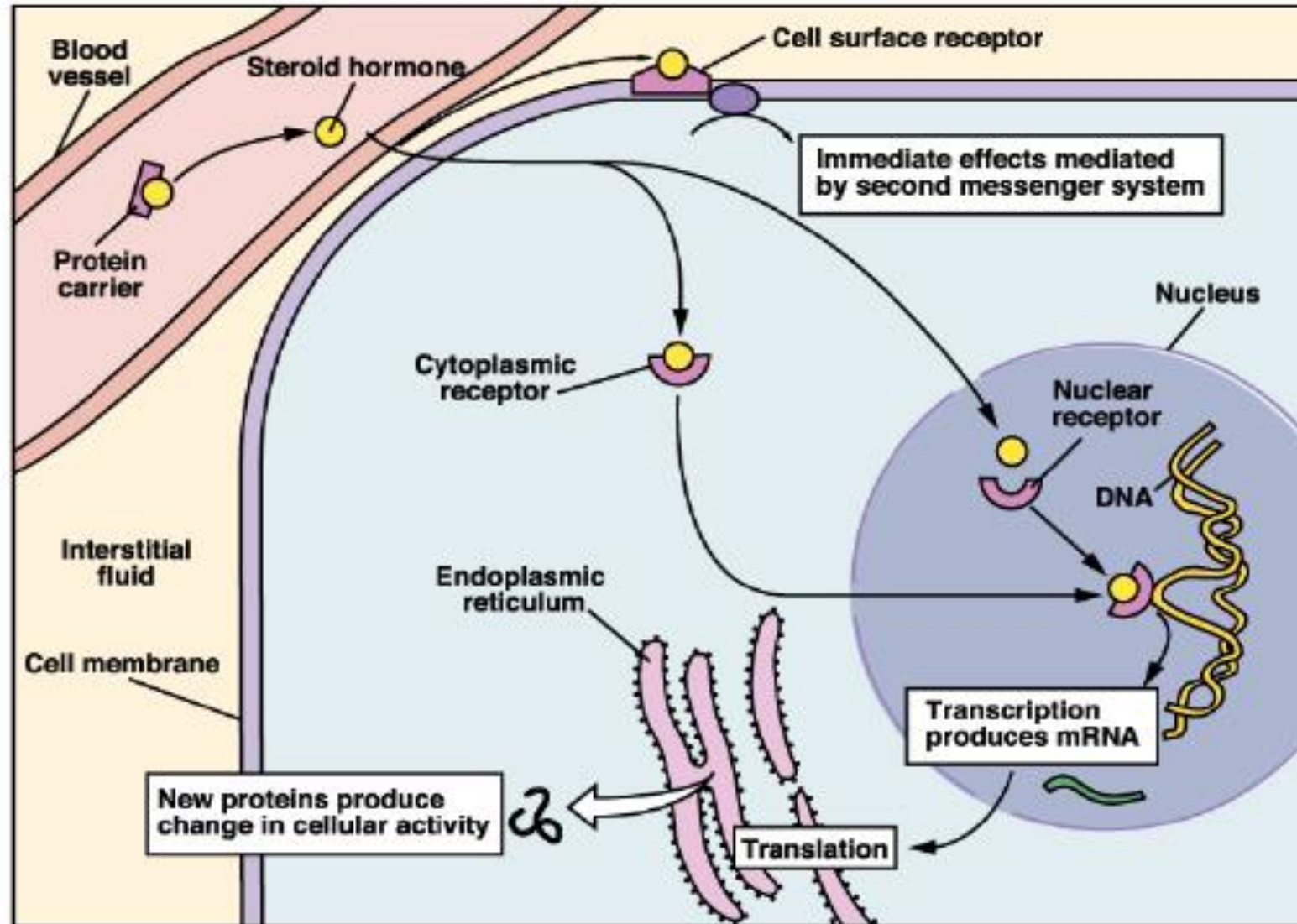


Récepteur à la surface
de la membrane cellulaire









1. Phases du cycle



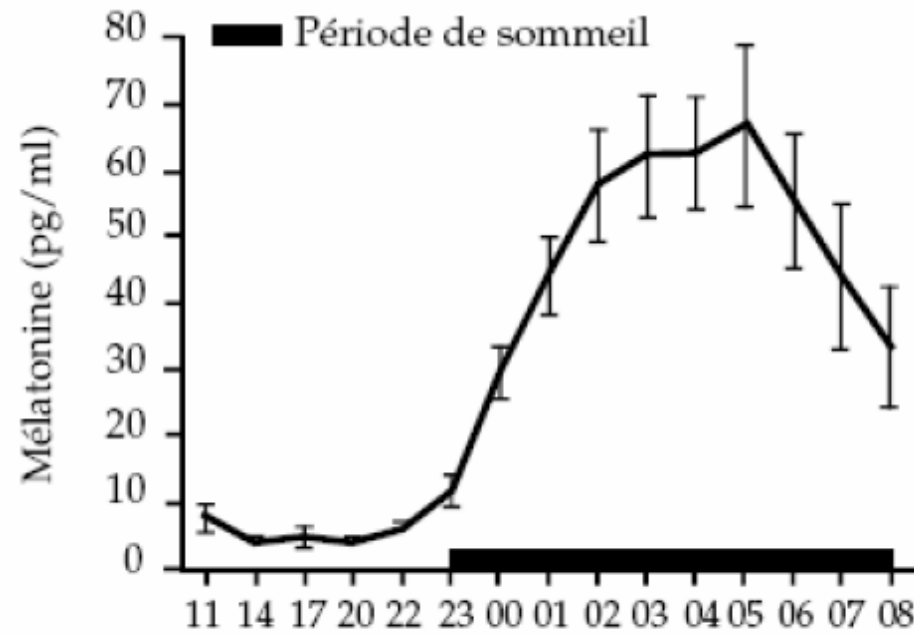
2. Hormones de l'hypophyse



3. Hormones des ovaires



Les hormones ne sont pas sécrétées de façon continue et monotone:
→ Existence de mécanismes de contrôle



Les hormones ne sont pas sécrétées de façon continue et monotone:
→ Existence de mécanismes de contrôle

Récepteurs

β , α_1

AT₁

V₁

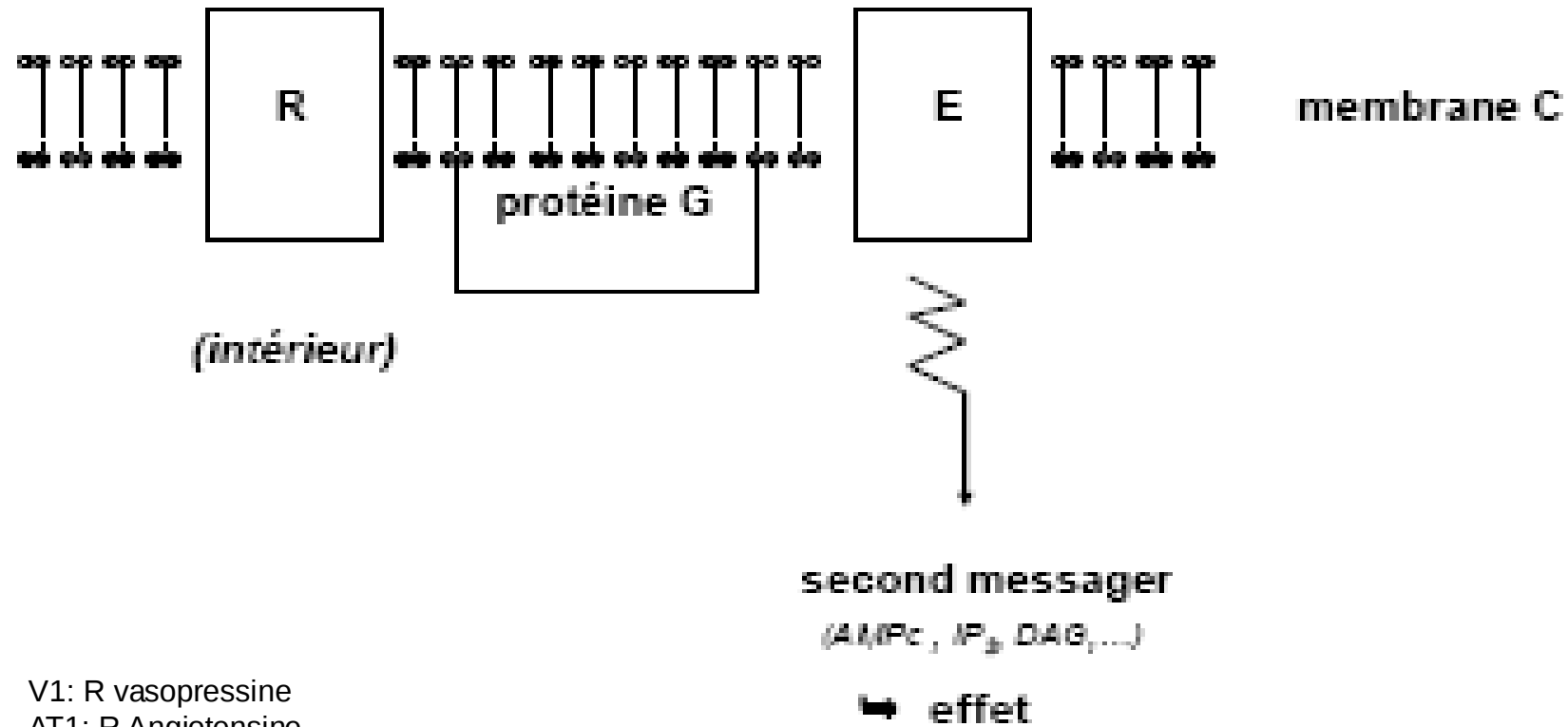
ET_A, ET_B,...

Effecteurs

Adénylate cyclase

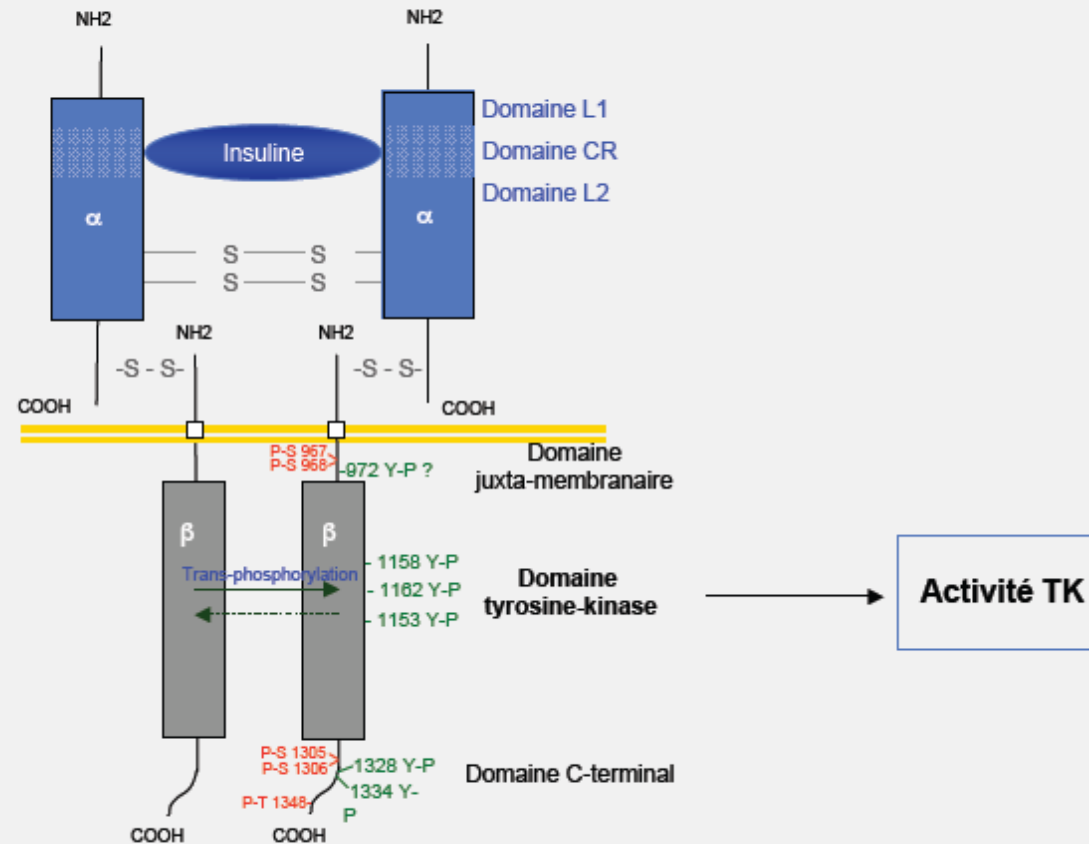
Phospholipase C

Canaux ioniques

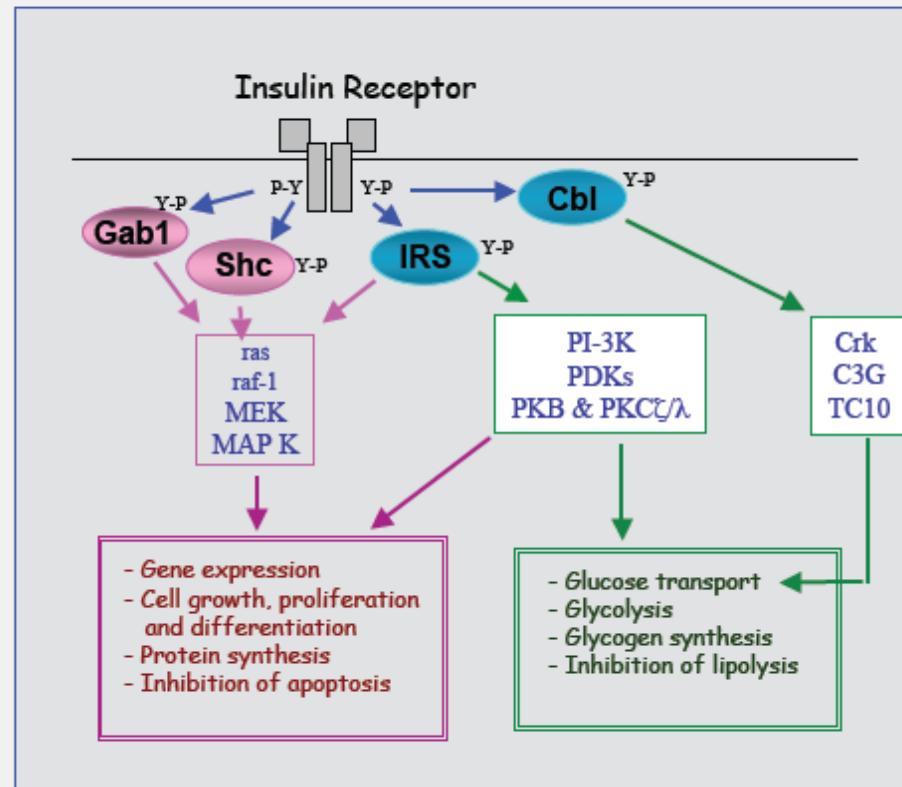


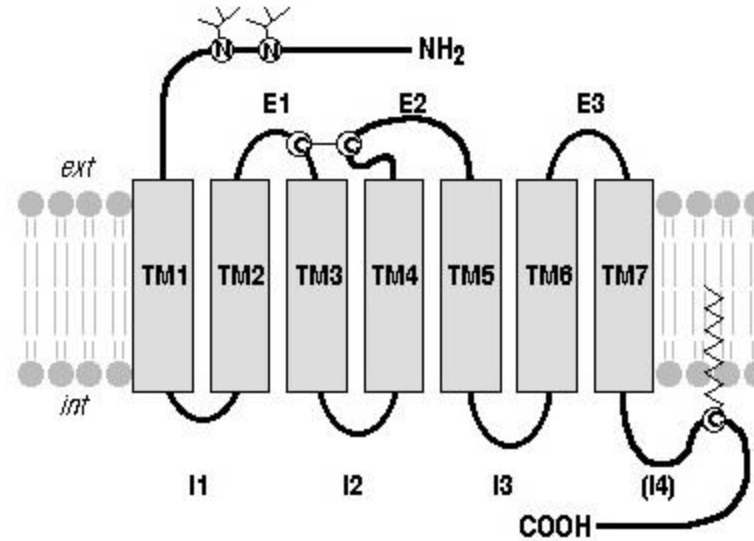
V1: R vasopressine
AT1: R Angiotensine
ET: R endotheline

Sites de phosphorylation du récepteur de l'insuline



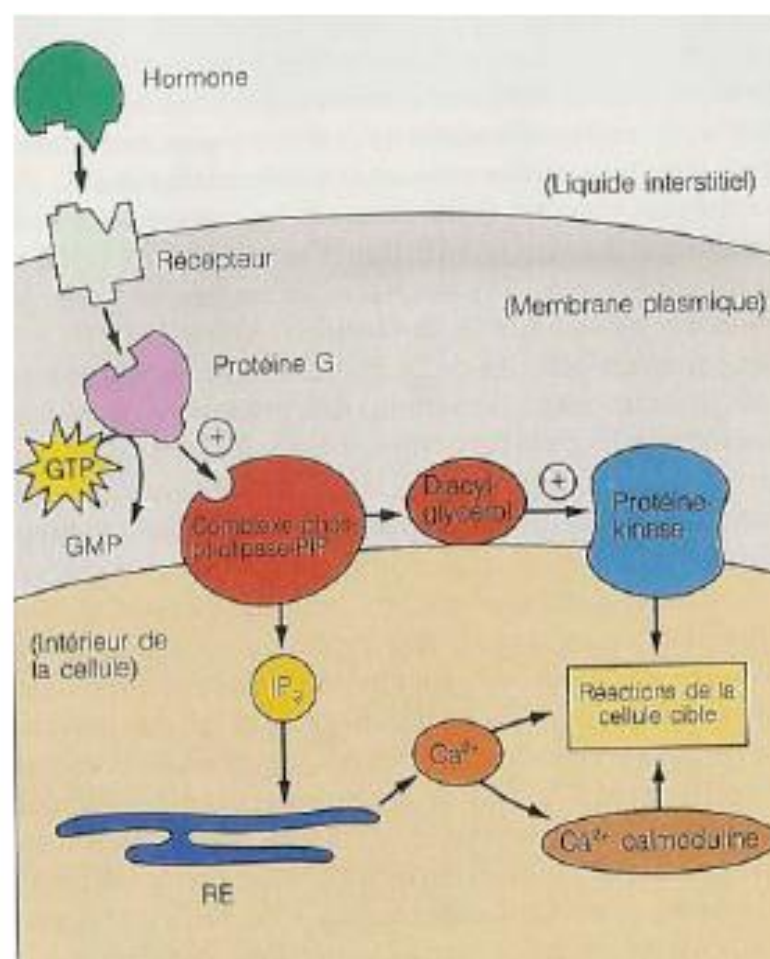
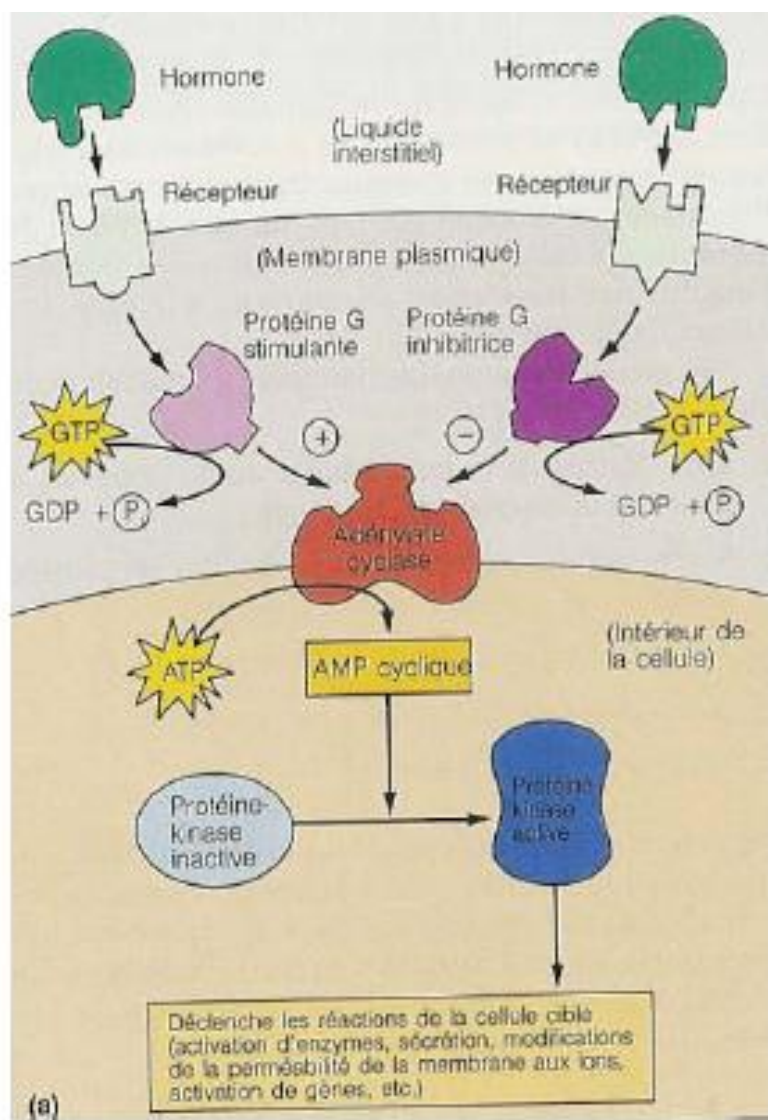
Les voies de signalisation du récepteur de l'insuline

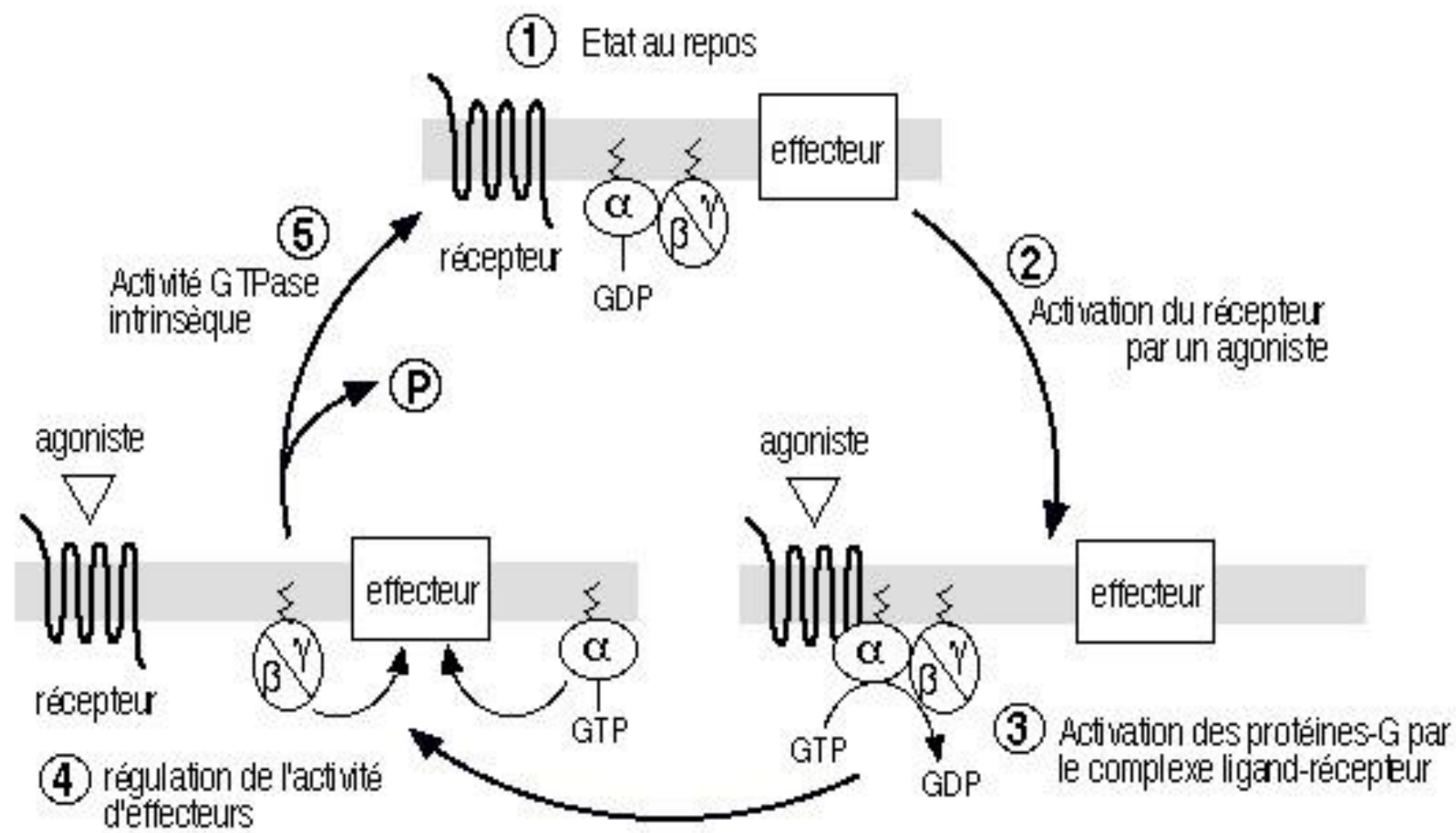


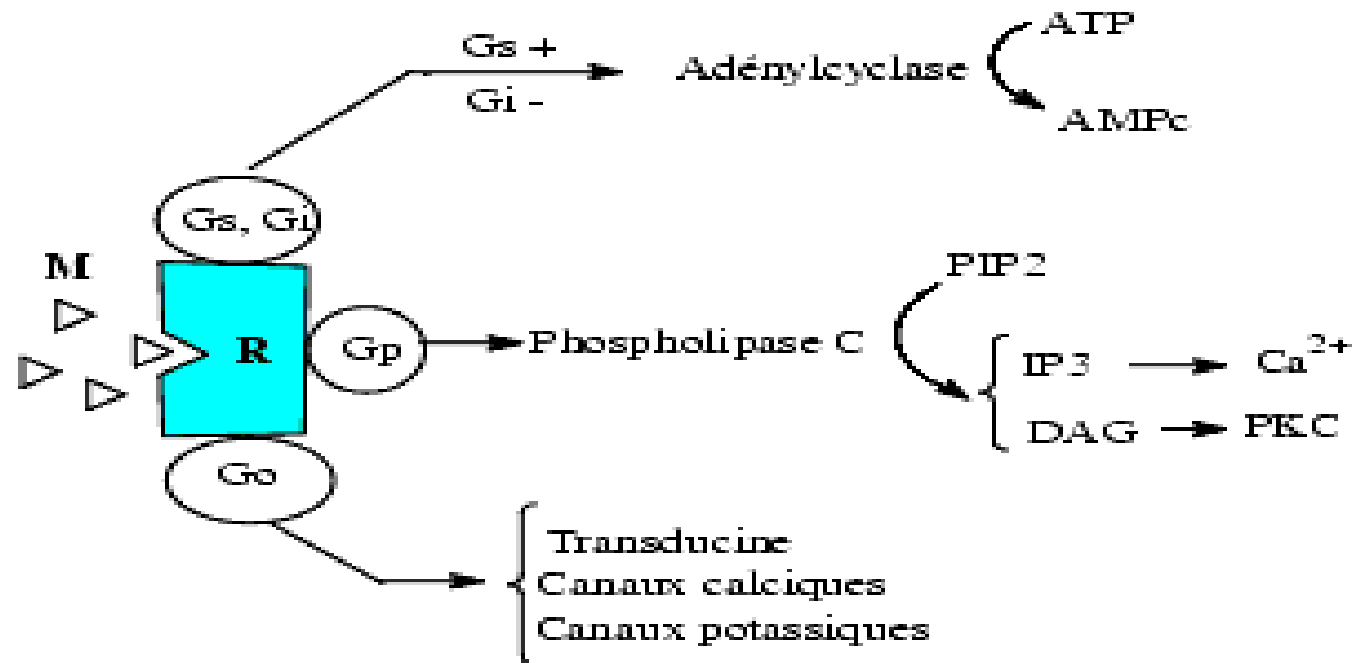


L'extrémité amino-terminale de la protéine est extracellulaire. L'extrémité carboxy-terminale est intracellulaire. On peut observer 3 boucles extracellulaires (nommées E1, E2 et E3) et 3 boucles intracellulaires (I1, I2 et I3).

Ces protéines peuvent être sujettes à des modifications post-traductionnelles, de type N-glycosylation, acylation par des composés lipidiques (formant parfois une pseudo-quatrième boucle intracellulaire (I4), formation de ponts disulfures entre les chaînes latérales de 2 résidus de Cystéine...





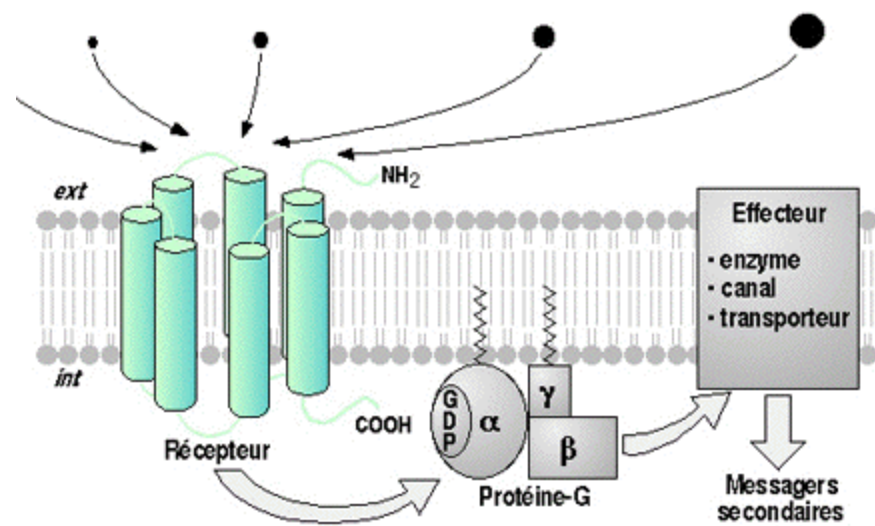


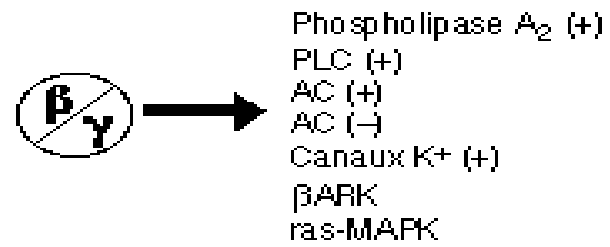
Relations possibles entre un récepteur et diverses protéines G
Gs, Gi, Gp, Go (other, autre) M = messenger, R = récepteur.

Les **sous-unités alpha** ont un domaine GTPase et un domaine hélice alpha. Il existe un grand nombre de sous unités alpha, classées en familles, dont voici quelques exemples :

- **G_s** (stimulateur) : activation de l'[adénylate cyclase](#) (synthèse d'AMPc)
- **G_i** (inhibiteur) : inhibition de l'adénylate cyclase
- **G_{olf}** (olfacteur) : associé aux récepteurs olfactifs
- **G_t** (transducine) : transduction des signaux visuels (rétine - rhodopsine)
- **G_q** - stimule la phospholipase C
- La famille **G12/13** : régulation du cytosquelette et de certains processus liés au mouvement

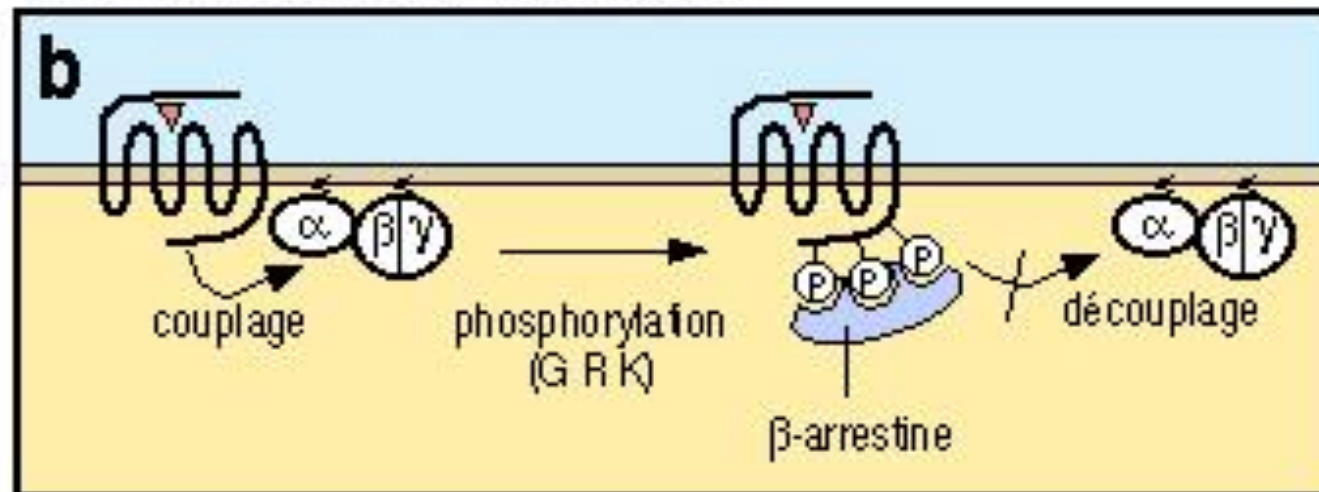
Source : [Récepteurs](#)

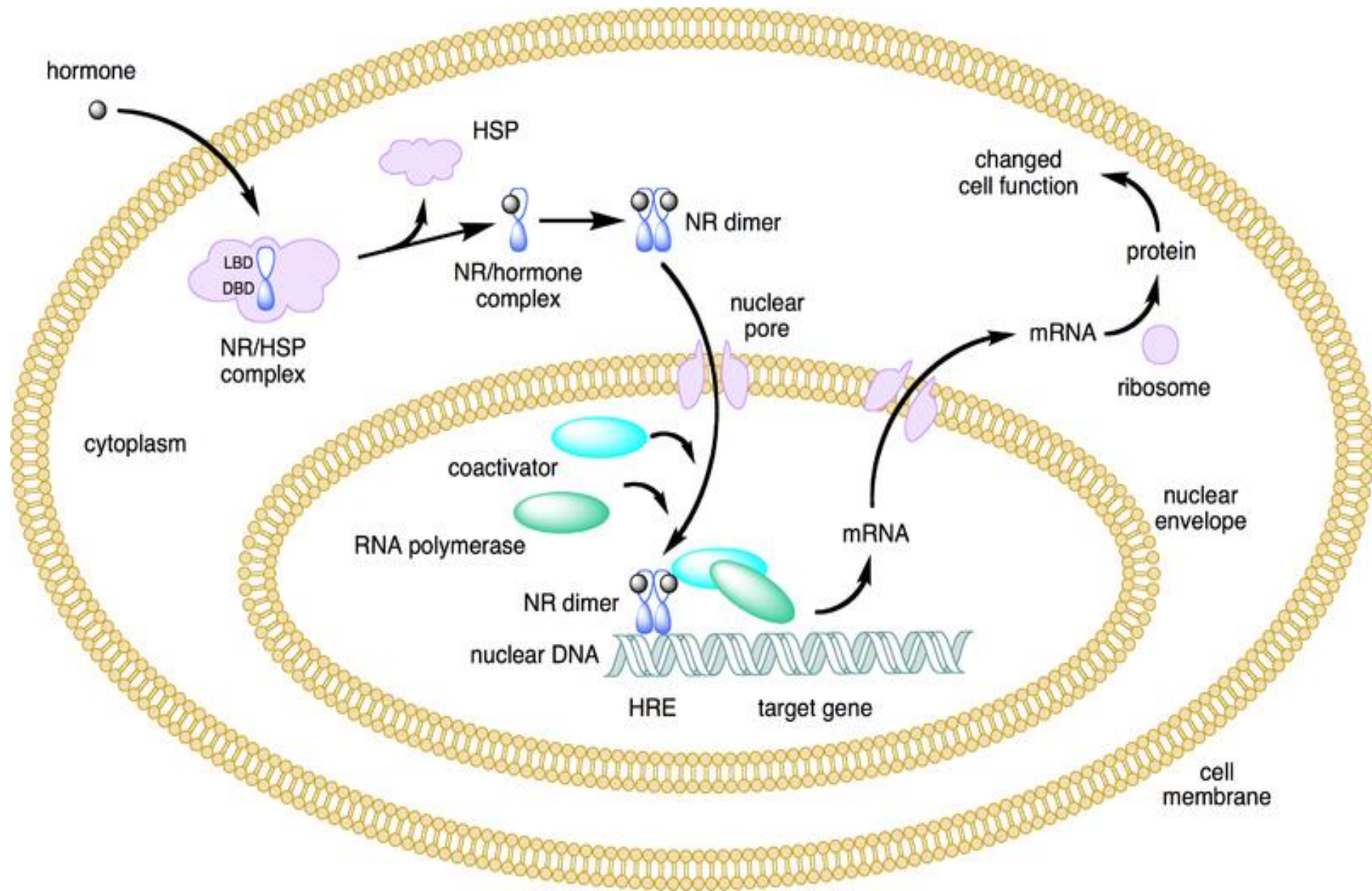


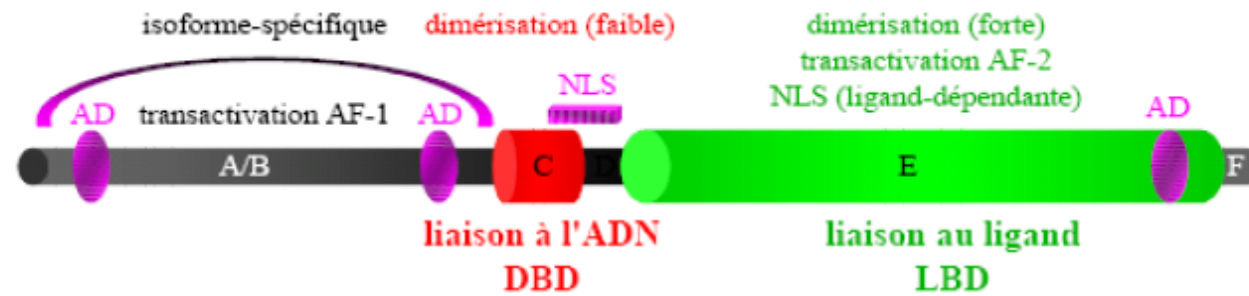


Le découplage fonctionnel par phosphorylation :

désensibilisation par phosphorylation





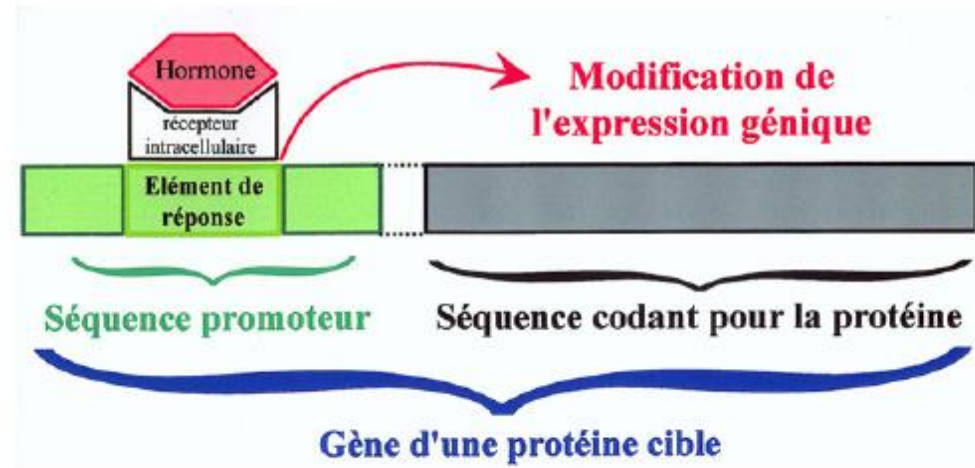


Structure canonique d'un récepteur nucléaire

DBD = DNA binding domain ; LBD = ligand binding domain ; AF = activation fonction ;

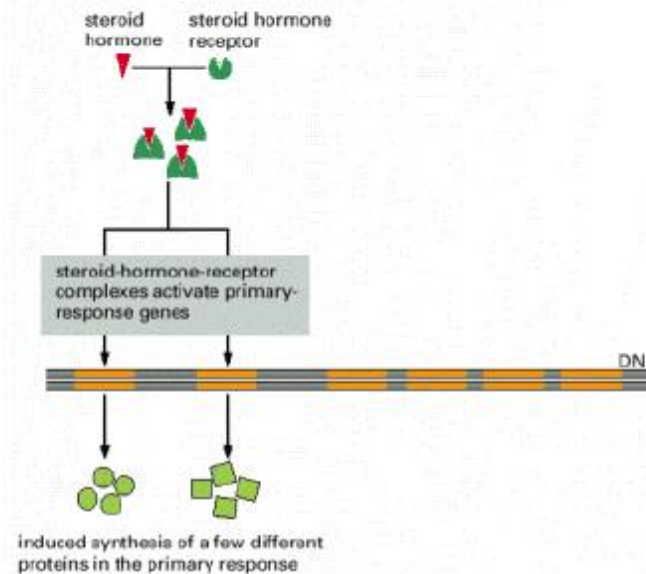
AD = transactivation domain ; NLS = nuclear localization signal.

C: riche en cystéines Zinc formant doigt de zinc interagit avec 20 aa du HRE.

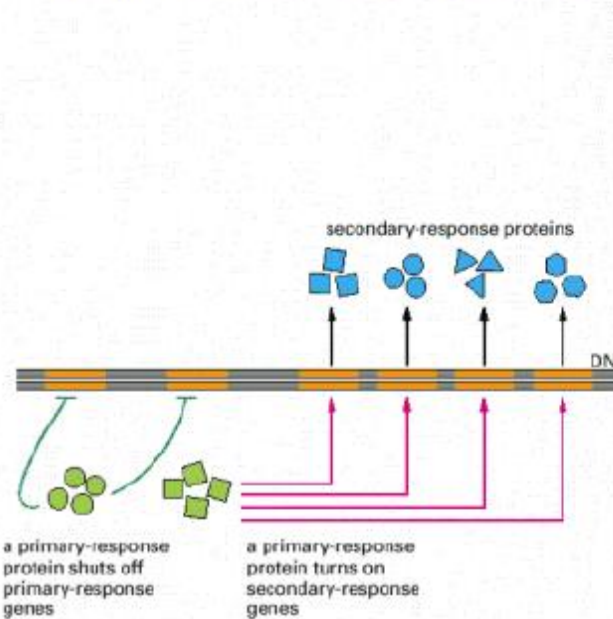


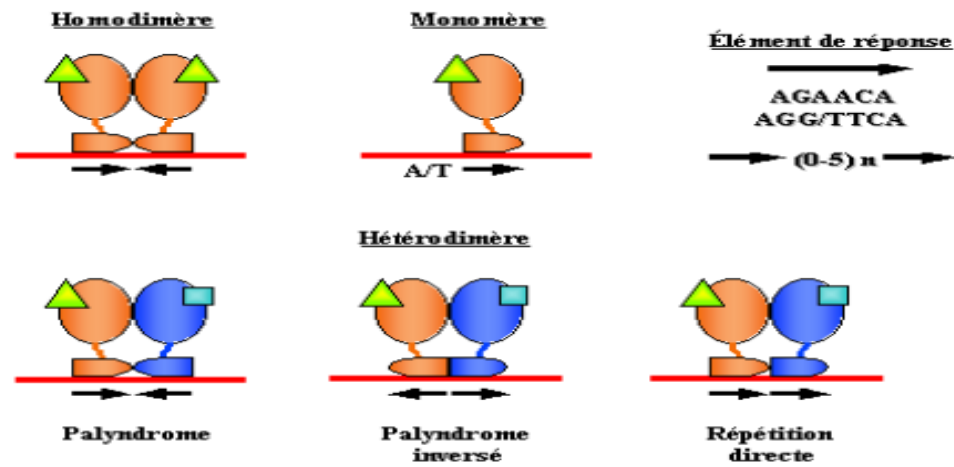
Mécanisme d'action des récepteurs

(A) EARLY PRIMARY RESPONSE TO STEROID HORMONE



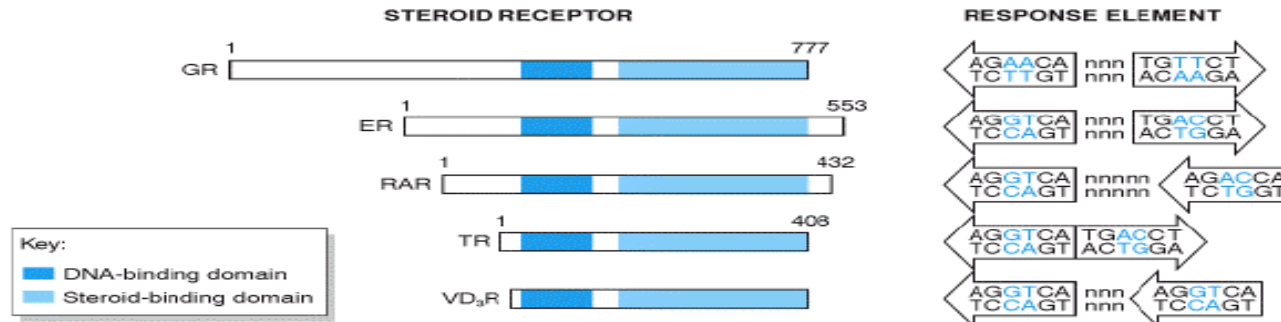
(B) DELAYED SECONDARY RESPONSE TO STEROID HORMONE



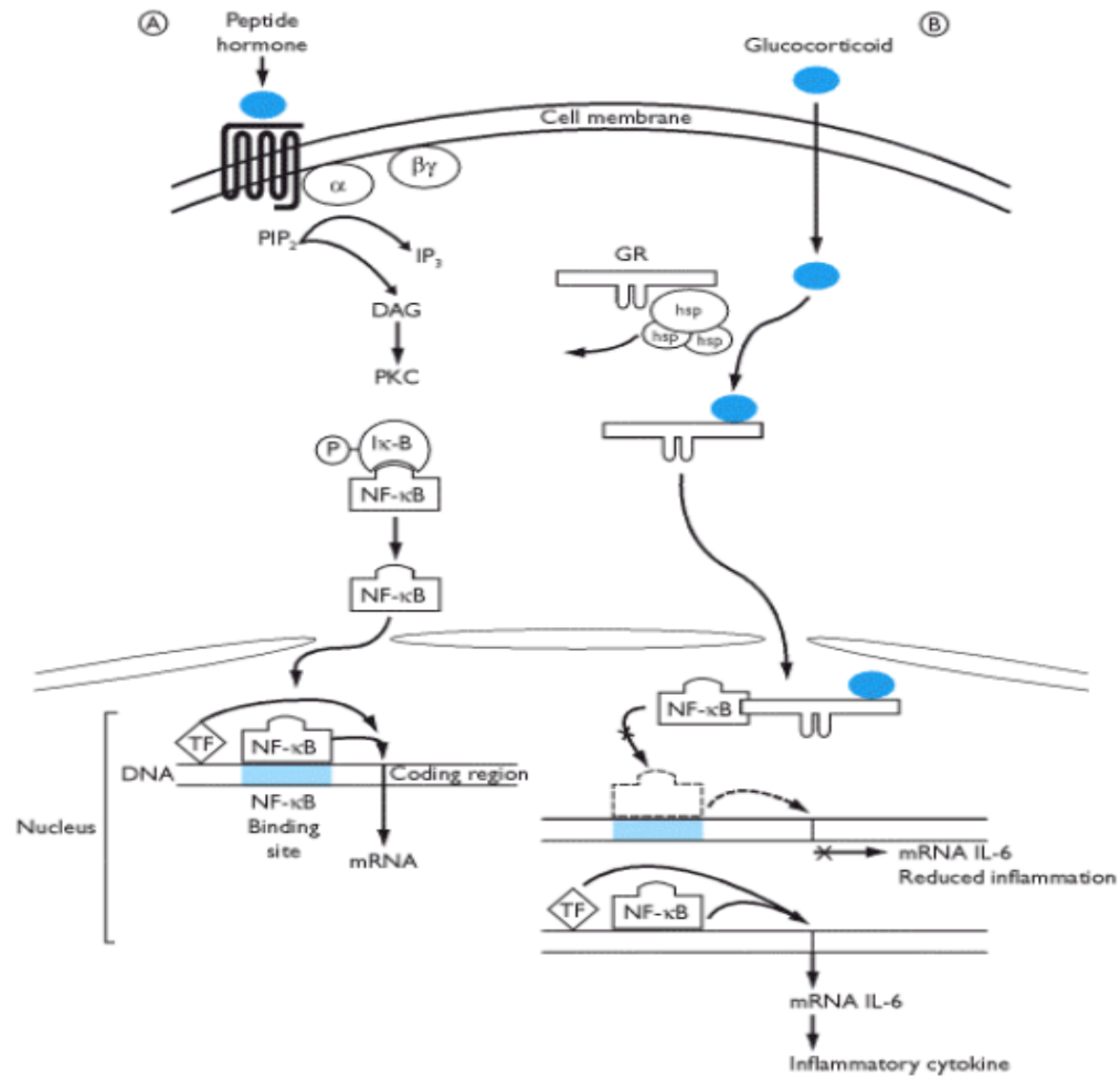


Différents modes de liaison des récepteurs nucléaires à l'ADN.

L'homodimérisation constitue le mode principal d'interaction des récepteurs stéroïdiens

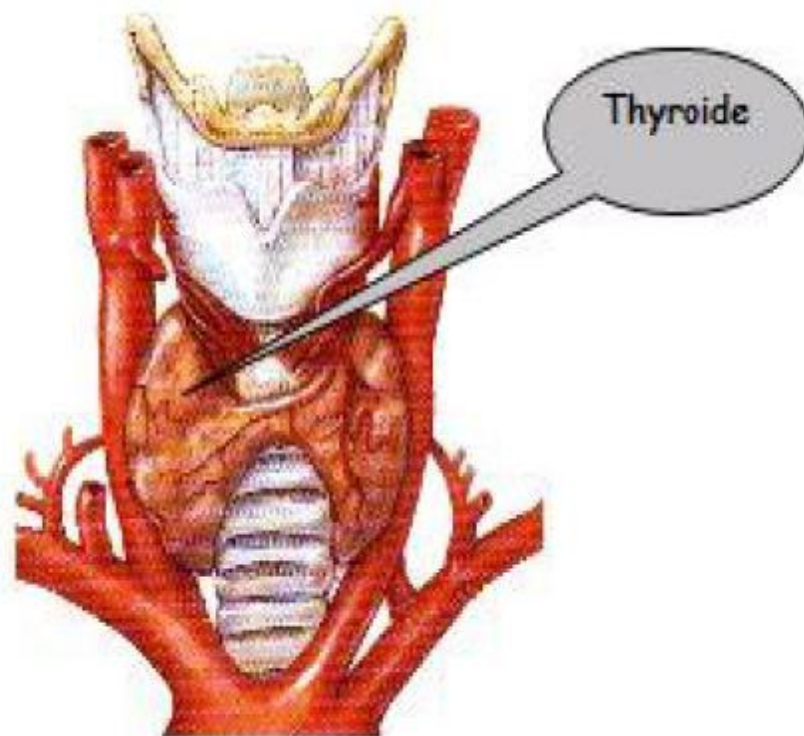


Steroid receptors and the respective response elements. (A) Structure of members of the nuclear receptor superfamily. Numbers refer to protein size in amino acids. Abbreviations: ER, estrogen receptor; GR, glucocorticoid receptor; PR, progesterone receptor; RAR, retinoic acid receptor; TR, thyroxine receptor; VDR, vitamin D receptor. **(B)** Response elements. Note that the response elements are often perfect inverted hexanucleotide repeats, but that the response elements for retinoic acid and vitamin D₃ are imperfect direct hexanucleotide repeats. Note also that the hexanucleotides all have the general sequence AGNNCA with the central two nucleotides conferring specificity and belonging to one of three classes: GT, AA or AC.



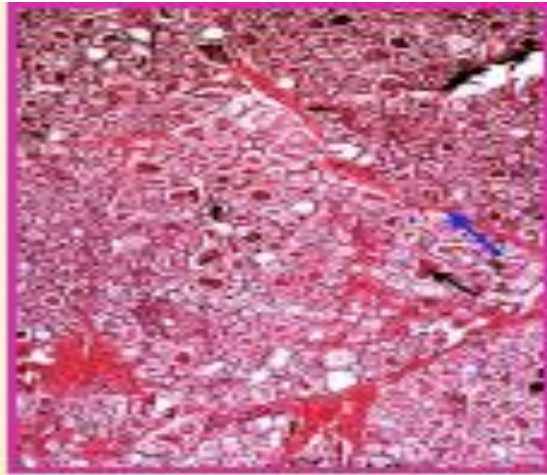
Signal transduction pathways of a peptide hormone and a steroid hormone that control gene expression by activating or inhibiting the activity of the transcription factor, nuclear factor- κ B (NF- κ B):

HORMONES THYROIDIENNES



La thyroïde

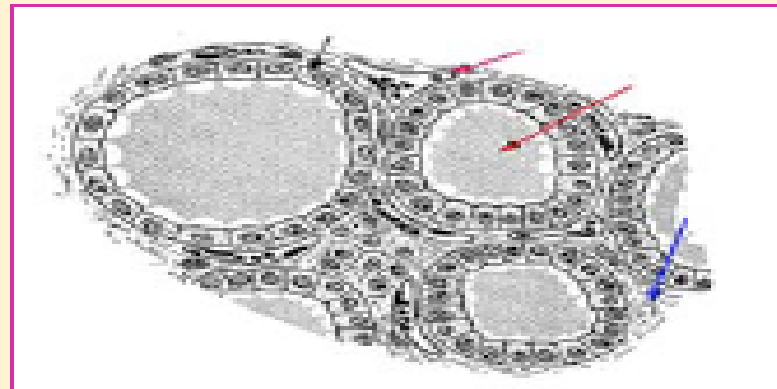
- les thyrocytes
- Leur pôle basal repose sur la lame basale du follicule, leur pôle apical se projette dans la colloïde, les faces latérales sont unies par des systèmes de jonction apicaux, apex muni de microvillosités
- On retrouve les organites habituels cytoplasmiques : mitochondries, REG, golgi, lysosomes et phagosomes



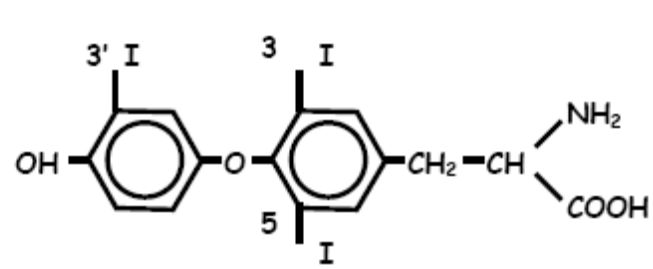
Thyroïde (fg)

Flèche **bleue** : la travée conjonctivo-vasculaire
 Flèche **noire** : la colloïde, à l'intérieur d'un follicule
 thyroïdien

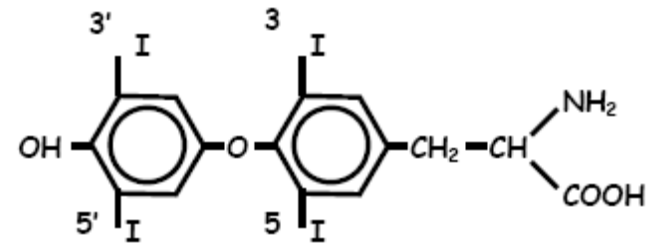
Schéma d'un coupe de thyroïde (mg)



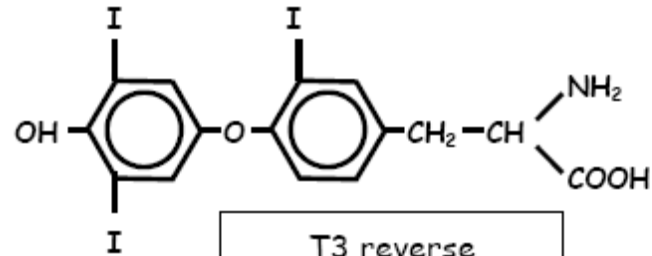
Flèche **bleue** : le stroma conjonctivo-vasculaire
 Flèche **noire** : un thyrocyte
 Flèche **rouge** : la colloïde
 Flèche **fuchsia** : un capillaire sanguin



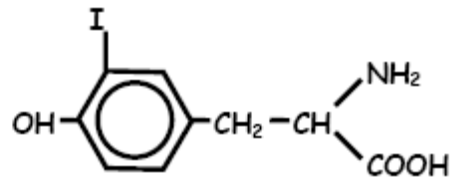
T3 : tri-iodothyronine



T4 : tétra-iodothyronine
thyroxine

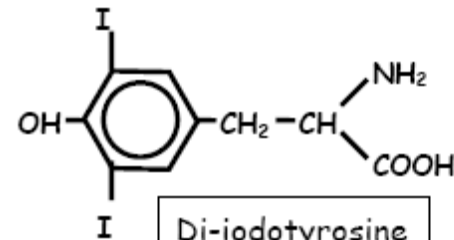


T3 reverse
(forme inactive)



Mono-iodotyrosine

Précurseurs



Di-iodotyrosine

Figure 1 : structure des hormones thyroïdiennes et de leurs précurseurs

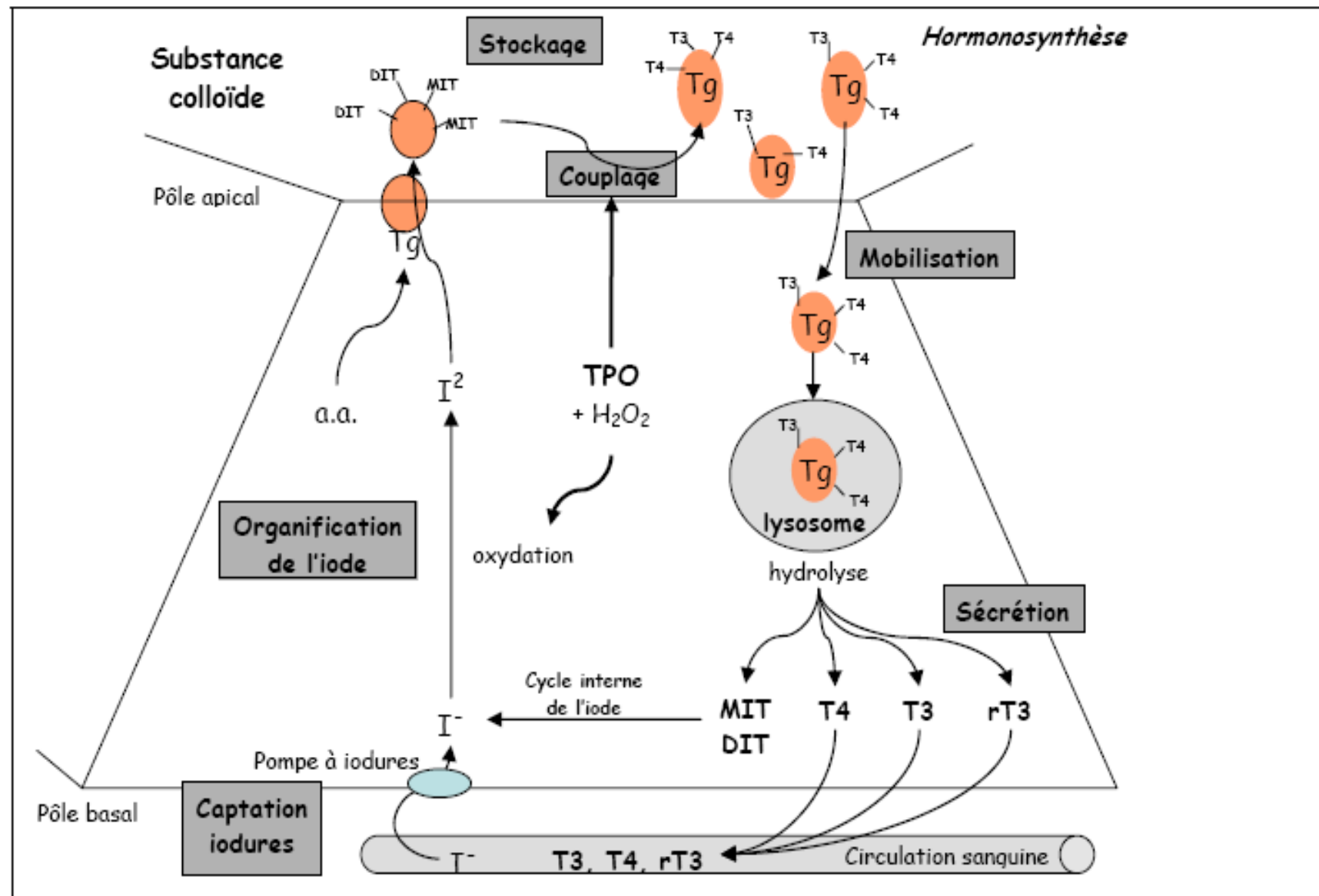


Figure 2 : les étapes de la synthèse hormonale thyroïdienne

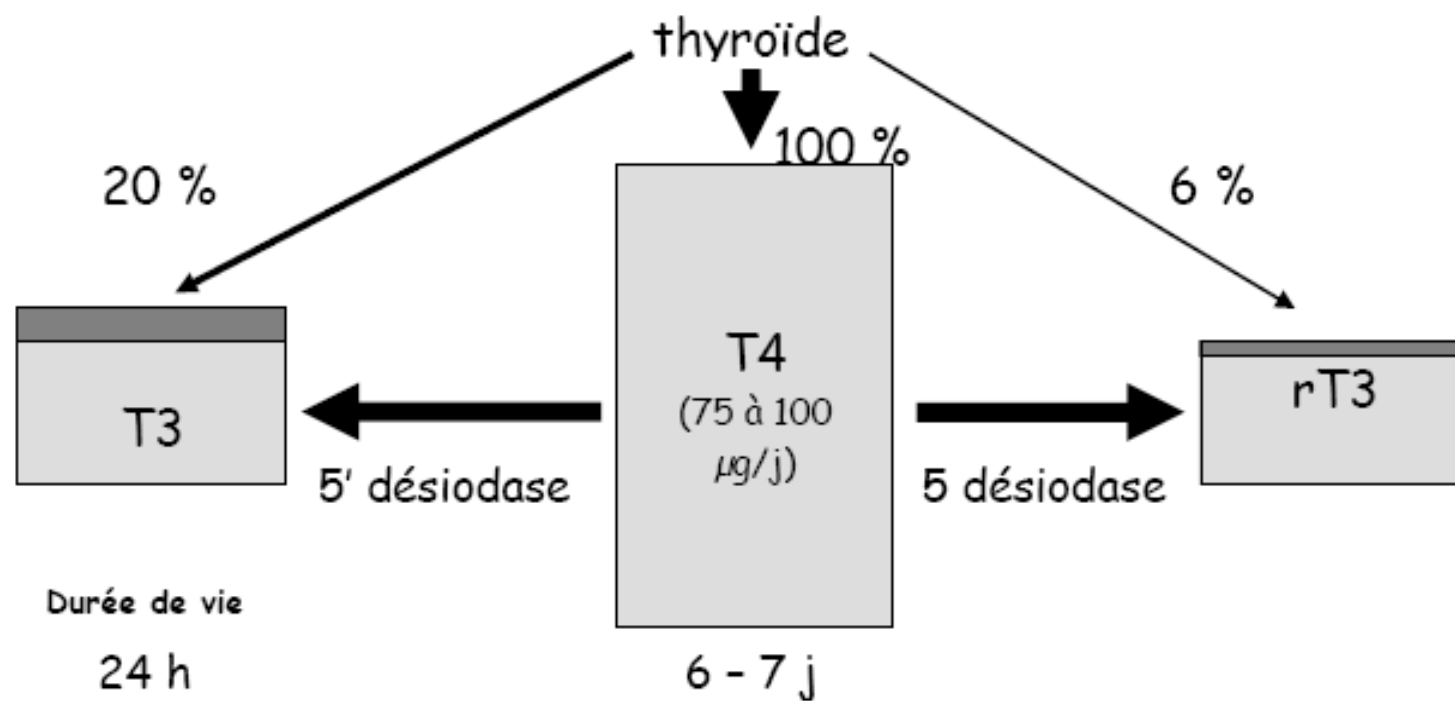


Figure 3 : origine et de durée de vie des hormones thyroïdiennes

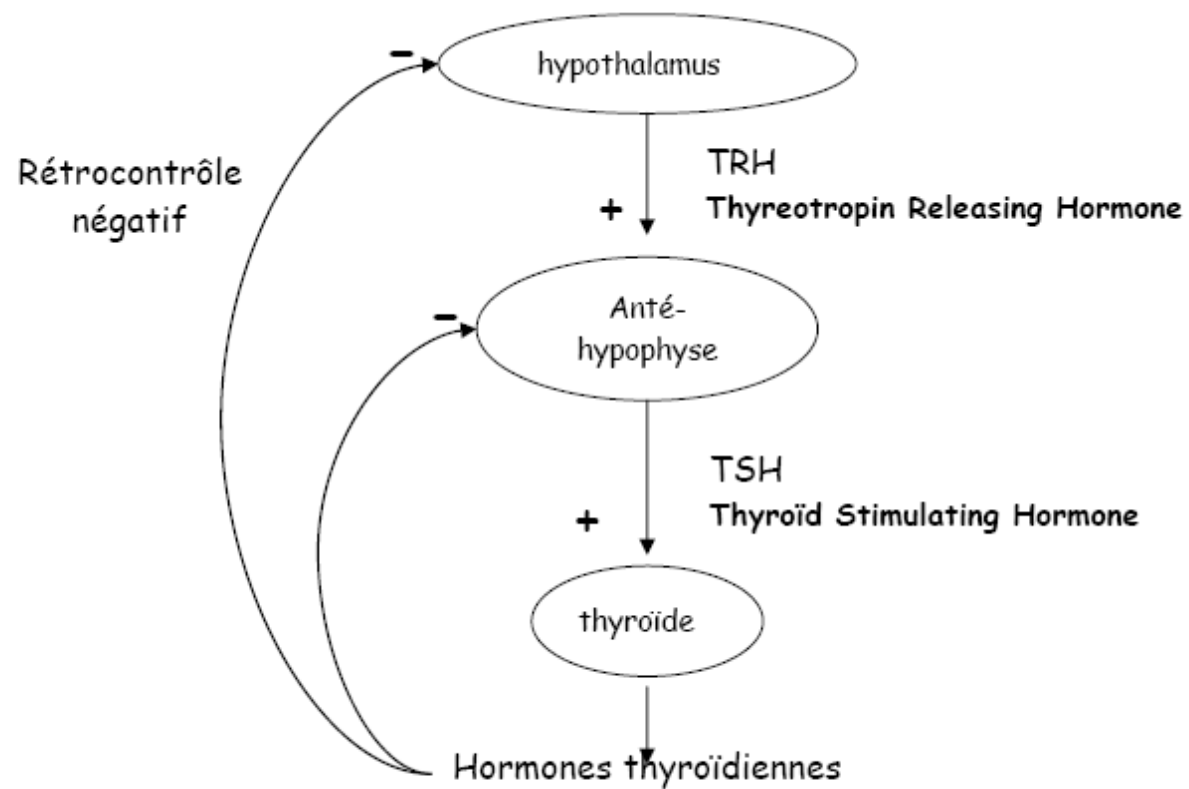


Figure 4 : L'axe thyroïdienne

Actions des hormones thyroïdiennes

- **Métaboliques :**

 - métabolisme de base $\nearrow$ (thermogenèse, consommation d'O₂)

 - métabolisme glucidique : $\nearrow$ de la glycémie

 - métabolisme protéique : $\nearrow$ de la synthèse et de la protéolyse

 - métabolisme lipidique : $\nearrow$ de la lipolyse

- **Sur le système nerveux central :**

 - Les hormones thyroïdiennes sont indispensables au développement du système nerveux central (myélination)

- **Sur la croissance :**

 - stimulation

- **Sur le cœur :**

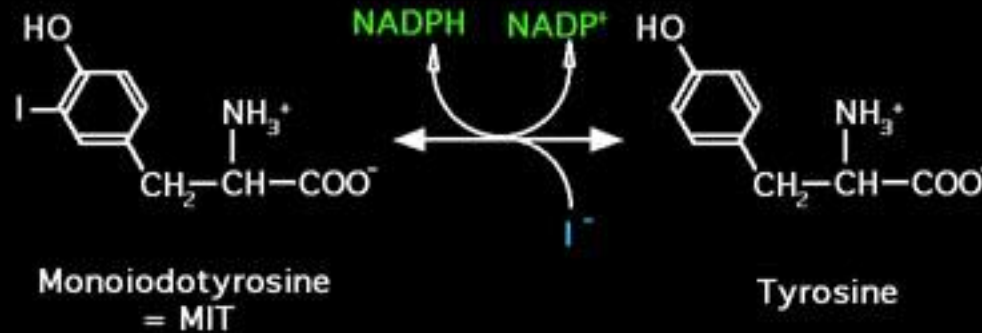
 - tachycardie, élévation pressionnelle

- **Sur le système digestif :**

 - accélération du transit

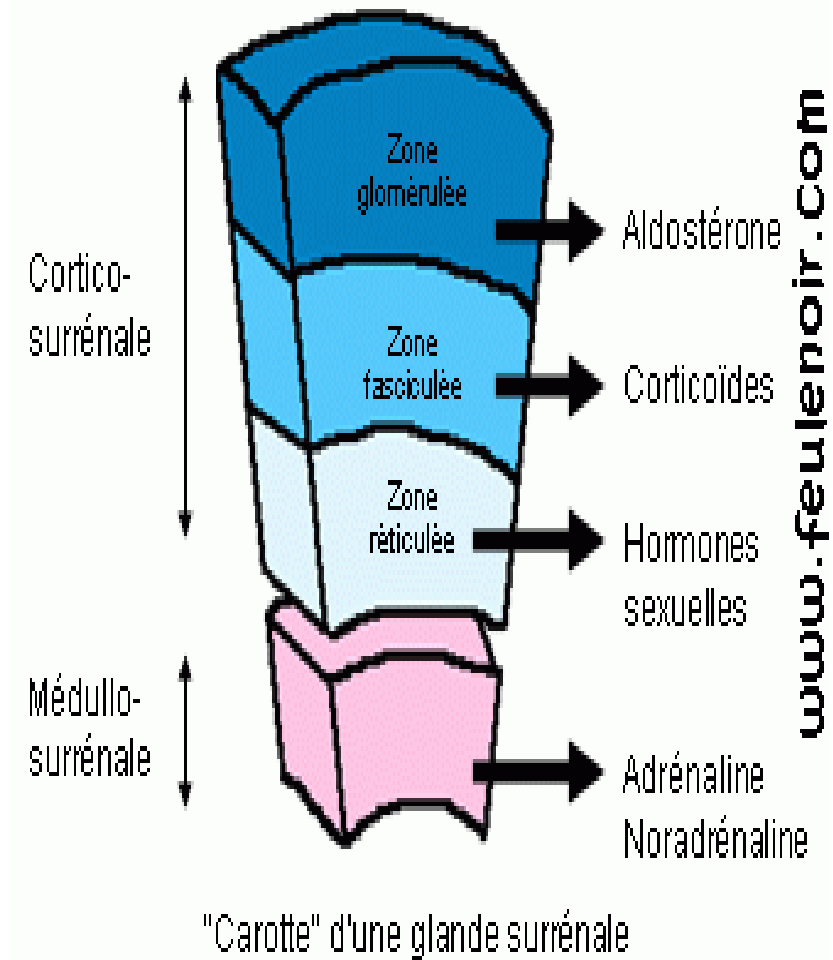
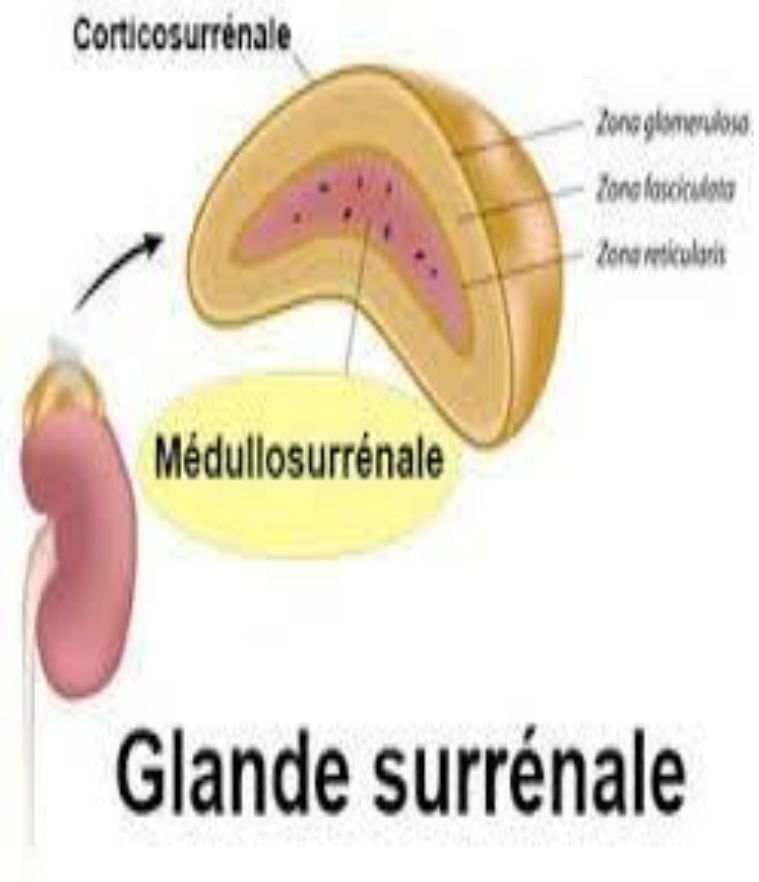
$\Rightarrow$ effet stimulant

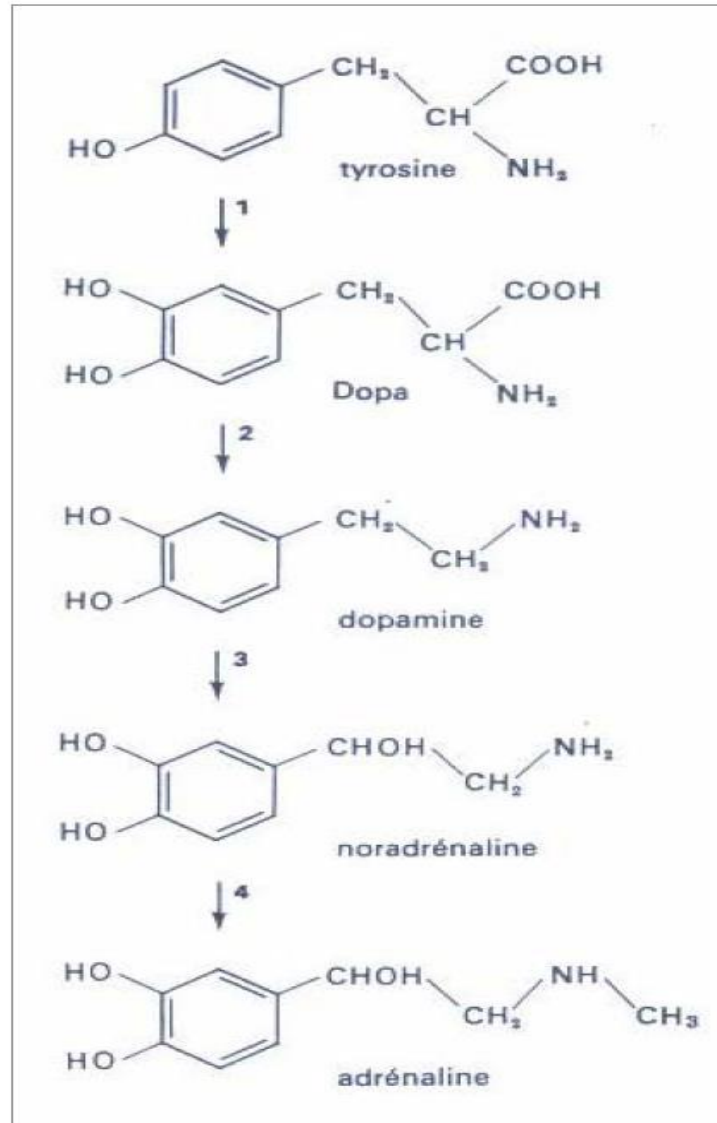
Désiodases



- Les désiodases sont des enzymes du système nerveux central, du tissu adipeux, du foie et des reins, qui participent au catabolisme des hormones thyroïdiennes et à la détoxification.
- Les désiodases catalysent une réaction de transhalogénéation. La 5'désiodase transforme la 3,5,3',5' tétraiodothyronine (T4, prohormone) en 3,5,3' triiodothyronine (T3, hormone active) dans les cellules. Elles catabolisent également les acides aminés rT3, DIT et MIT ainsi que leurs dérivés transaminés (monoiodohydroxyphénylpyruvate, MIHPPA).
- L'iode issu de ces réactions est transporté sous forme d'iodure vers la glande thyroïde qui le recapte.

MEDULLO-SURRENALE

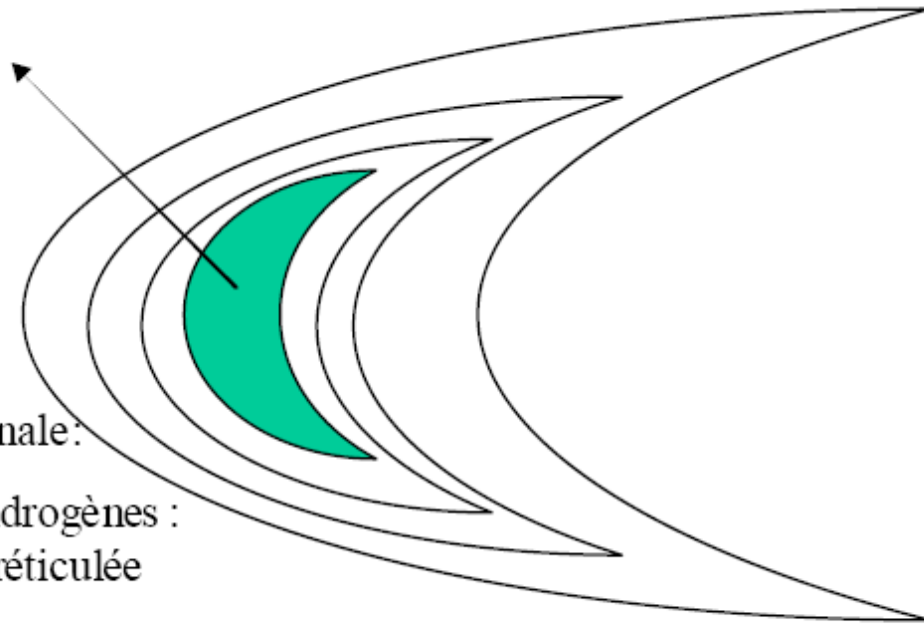




BIOSYNTHESE DES CATECHOLAMINES.

Surrénale

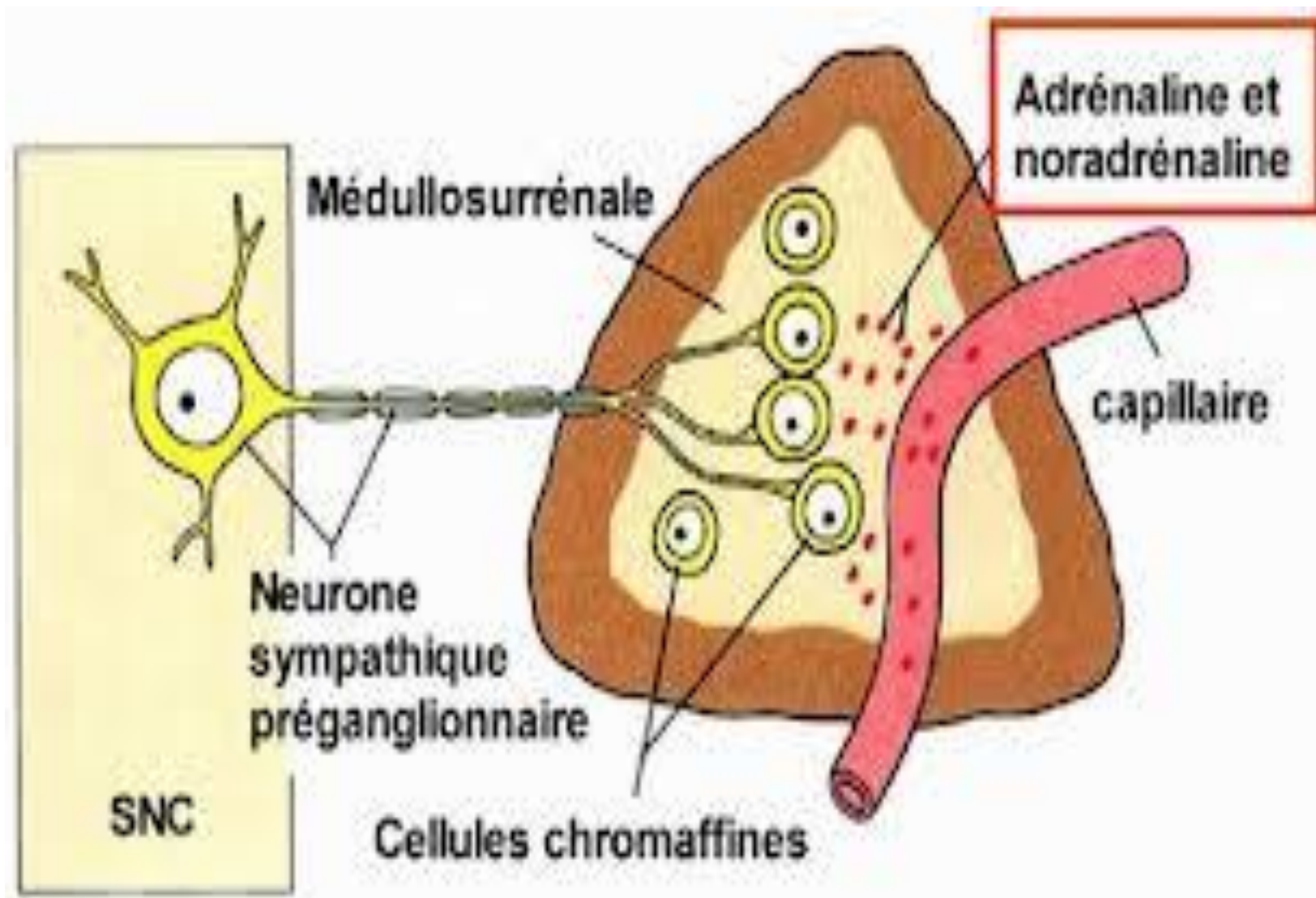
Médullo-surrénale: catécholamines



Cortico-surrénale:

Cortisol et androgènes :
fasciculée et réticulée

Aldostérone: glomerulée



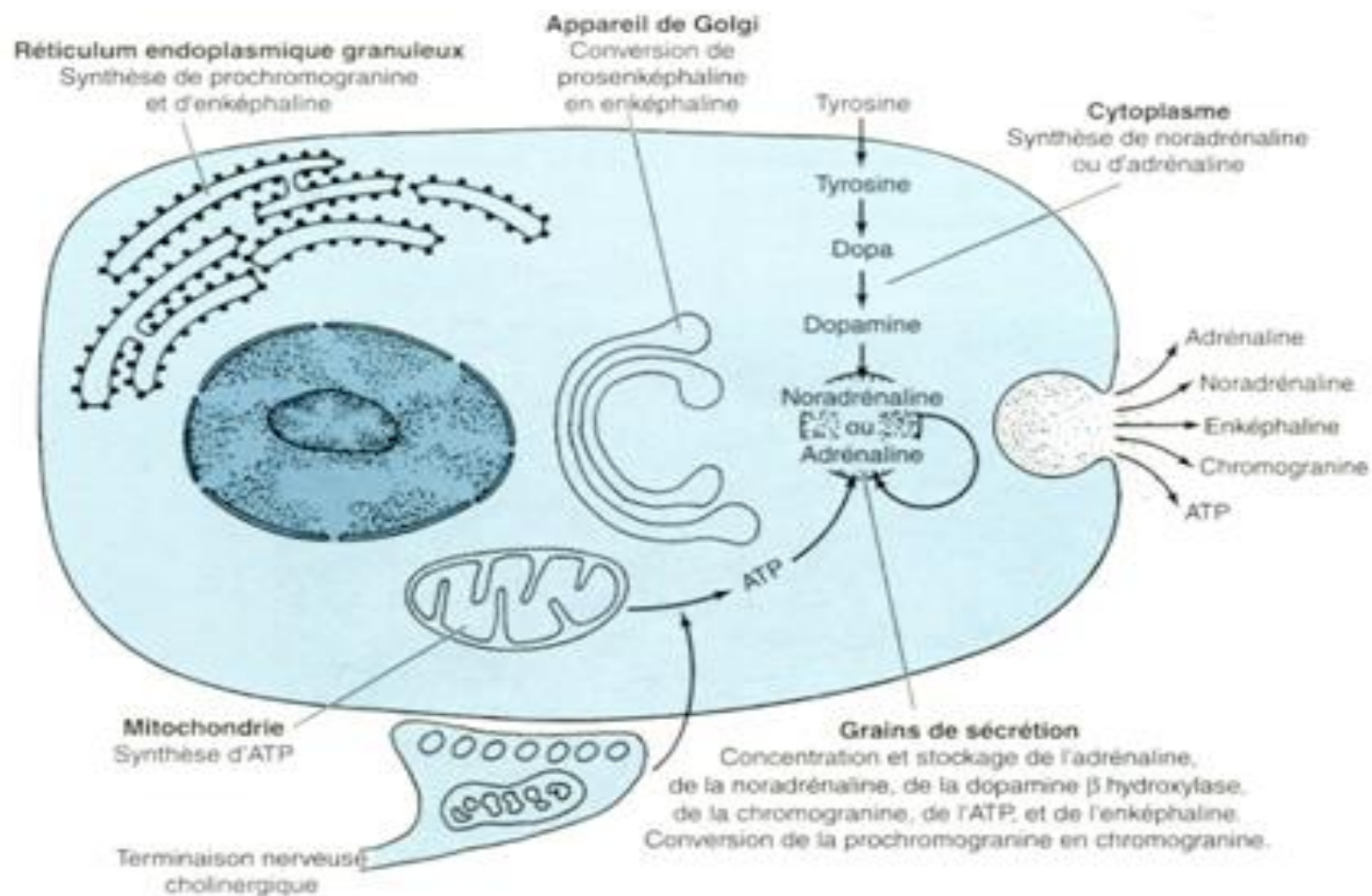
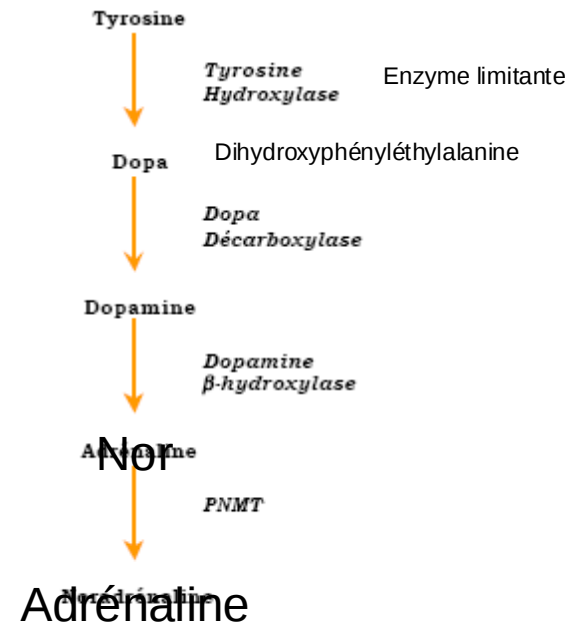


Schéma d'une cellule de la médullo-surrénale montrant le rôle des divers organites dans la synthèse du contenu biochimique des grains de sécrétion. La synthèse de noradrénaline et sa conversion en adrénaline s'effectue dans le cytoplasme.

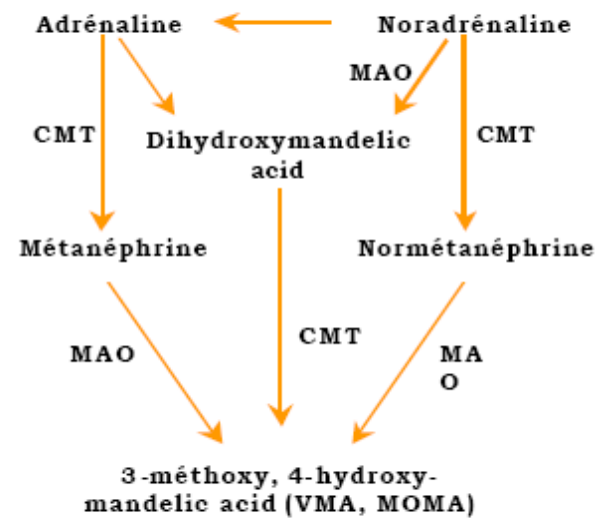
Physiologie de la Médullo-Surrénale

Biosynthèse des catecholamines

Biosynthèse des catécholamines
(PNMT : phényléthanolamine méthyltransférase)



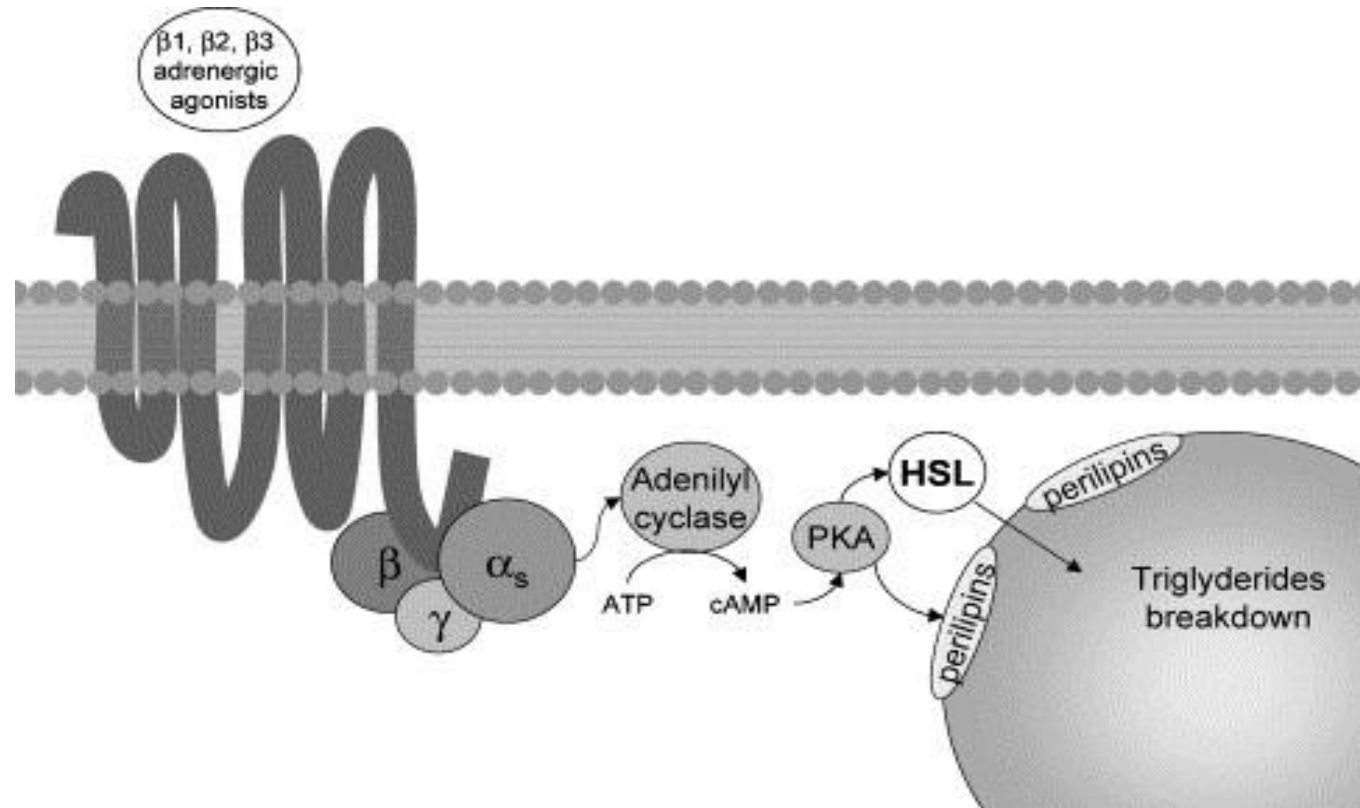
Métabolisme des catécholamines
(CMT : catéchol-O-méthyl transférase
MAO : mono-amine oxydase)

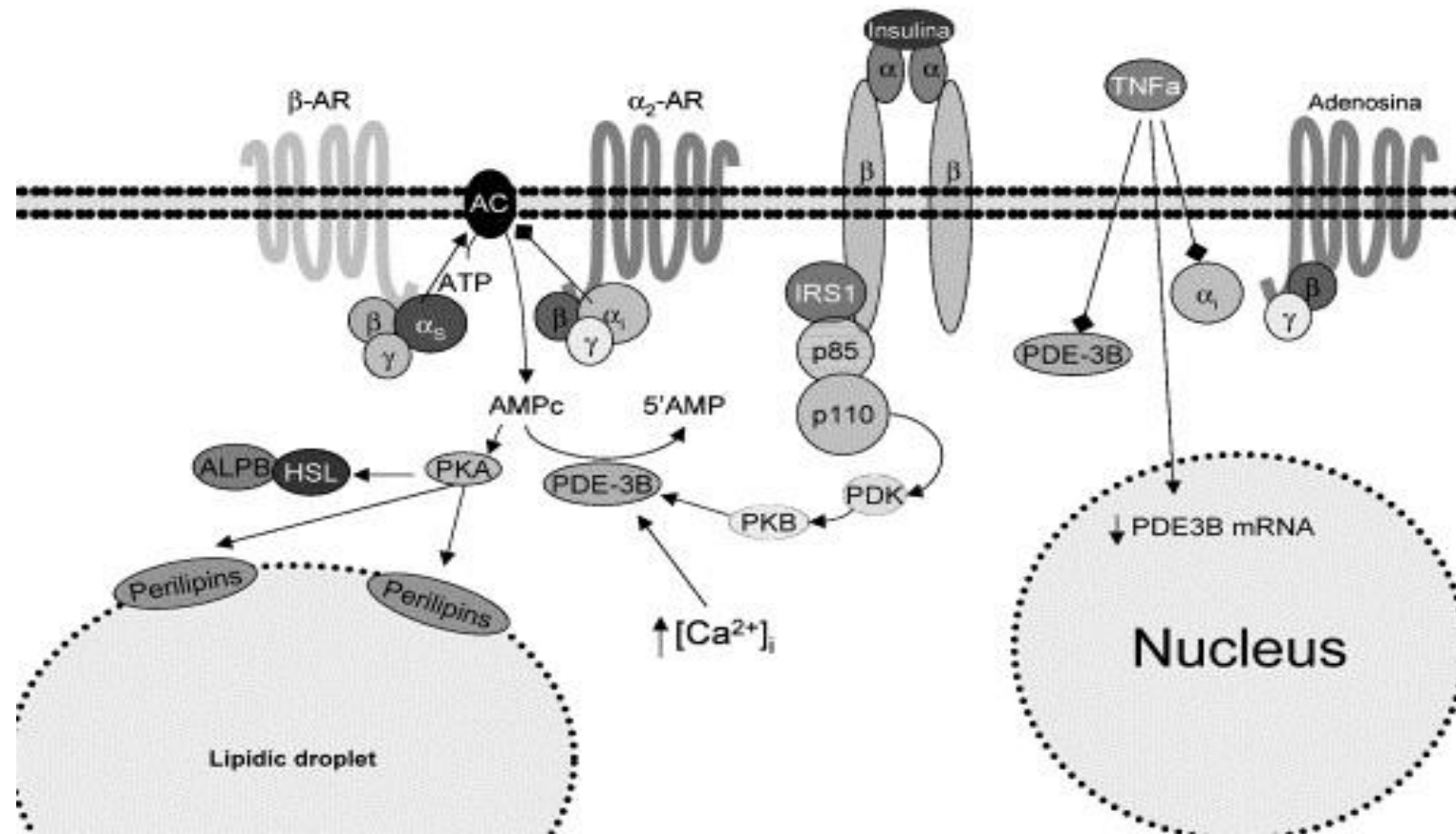


Action des catécholamines par l'intermédiaire de leurs récepteurs adrénergiques

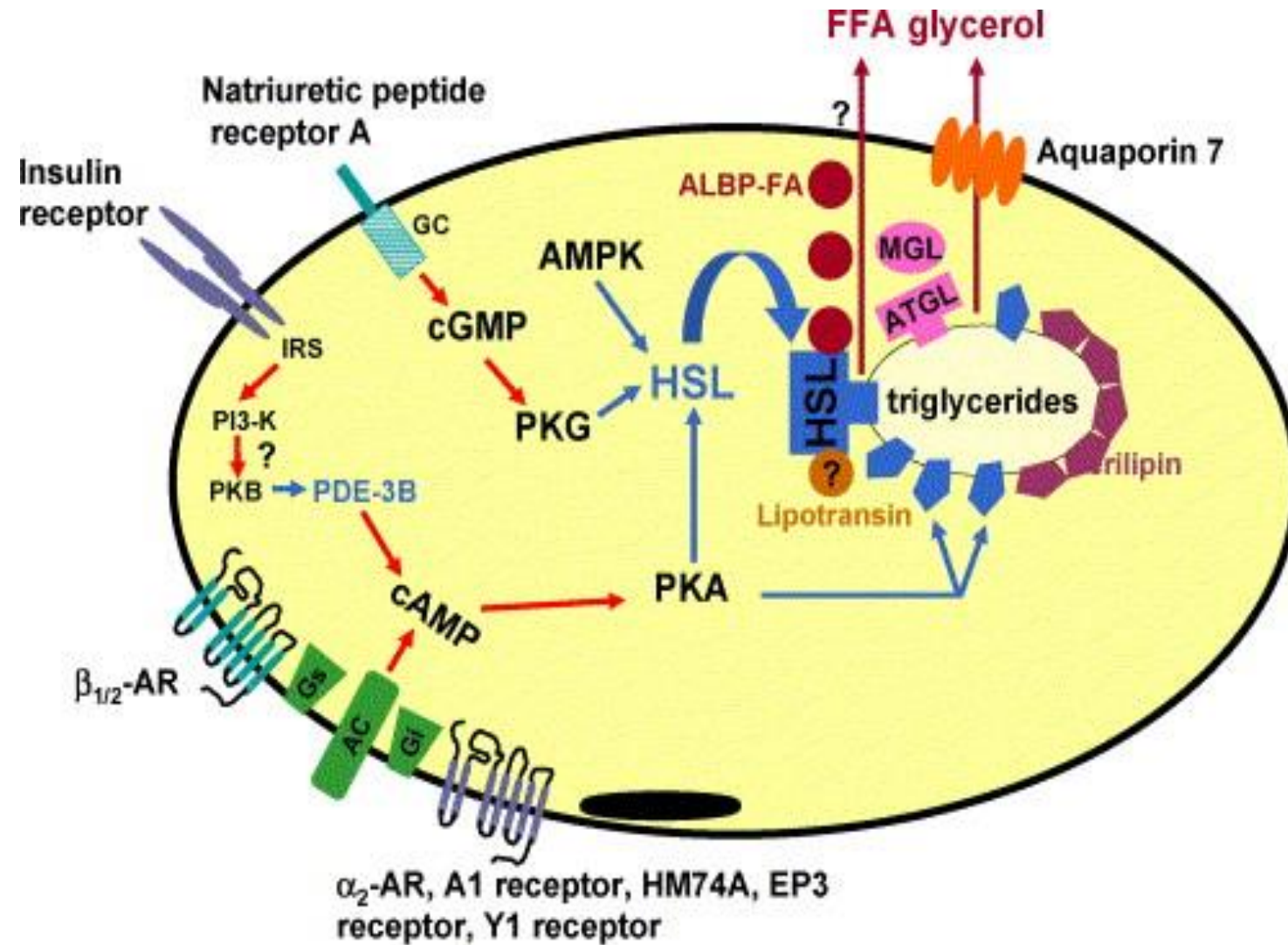
- Récepteurs β subdivisés en récepteurs $\beta 1$ et $\beta 2$
- récepteurs $\beta 1$
 - Effets inotropes et chronotropes positifs
 - lipolyse des adipocytes
- récepteurs $\beta 2$:
 - Bronchodilatation
 - vasodilatation de territoires artériels
 - relaxation des CML intestinales et du myomètre
- récepteurs α subdivisés en récepteurs $\alpha 1$ et récepteurs $\alpha 2$
 - récepteurs $\alpha 1$: vasoconstriction, glycogénolyse
 - récepteurs $\alpha 2$: vasoconstriction, inhibition de la lipolyse

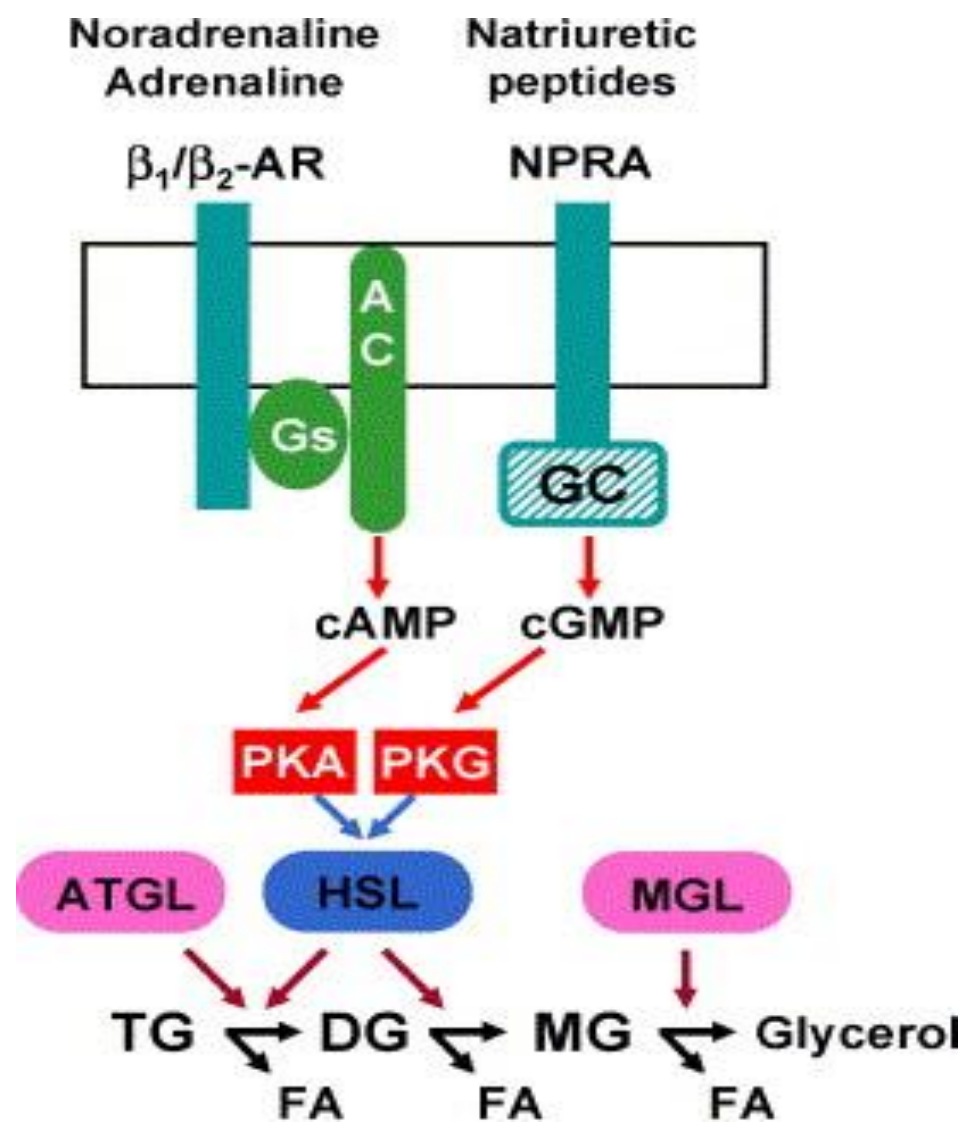
Adipose tissue



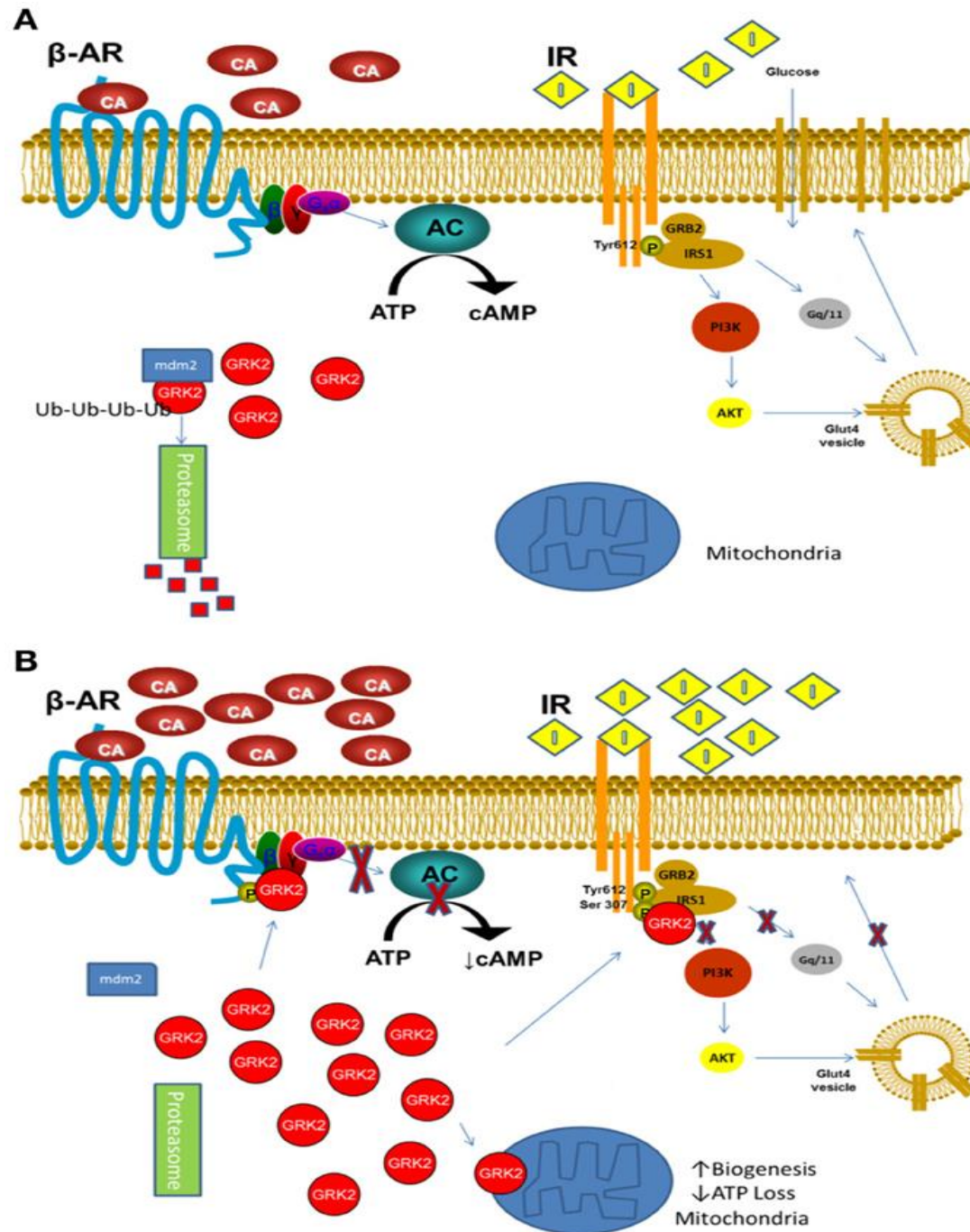


Regulation of lipolysis by adrenergic receptors





Cardiac cells



(A) In basal or low stimulation conditions GRK2 is mostly cytosolic and its level are tightly regulated by mdm2 ubiquitination and degradation through the Proteasome. **(B)** Following acute or excessive stimulation by catecholamines or Insulin or hypoxia, GRK2 detaches from mdm2 and quickly accumulates in the cell, moving to membranes where desensitizes β -AR and IR. Moreover, it can translocates to the mitochondria, reducing ATP loss and inducing mitochondria biogenesis (β -AR, β Adrenergic Receptor; IR, Insulin Receptor; CA, Catecholamine; I, Insulin).

the kinase of the G protein coupled receptor type 2 (GRK2)

Mdm2 (murine double minute 2), E3 ubiquitine ligase

LE PANCREAS ENDOCRINE

Régulation de la glycémie

- 1) Concentration de glucose pratiquement constante au cours du nycthémère
- 2) Equilibre permanent entre :
les apports de glucose et l'utilisation du glucose par les cellules
- 3) Régulation essentiellement hormonale

ENTREES

APPORTS EXOGENES = ALIMENTATION

Glucides → Glucose → ↑ glycémie

APPORTS ENDOGENES = PRODUCTION PAR LE FOIE

GLYCOGENOLYSE

stock de glycogène (75 à 100g/jour) → Glucose → ↑ glycémie

NEOGLUCOGENESE

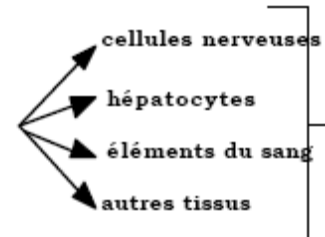
synthèse directe à partir de différents éléments
(protéines, acides aminés, glycérol (10g/heure))

→ Glucose → ↑ glycémie

SANG

SORTIES

Toutes les cellules



. insulino-dépendantes : musculaires, adipeuses, hépatiques

. insulino-indépendantes : cerveau, GR, rénales

Dépense d'énergie : oxydation du
glucose nécessaire à la vie des cellules

↓ glycémie

Réserves d'énergie

- glycogène hépatique
- glycogène musculaire (faible)
- tissu adipeux (lipogenèse)

↓ glycémie

SANG

↓ glycémie

Régulation hormonale de la glycémie

1 Seule hormone hypoglycémiante

INSULINE : sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans (pancréas endocrine)

2 Hormones hyperglycémiantes

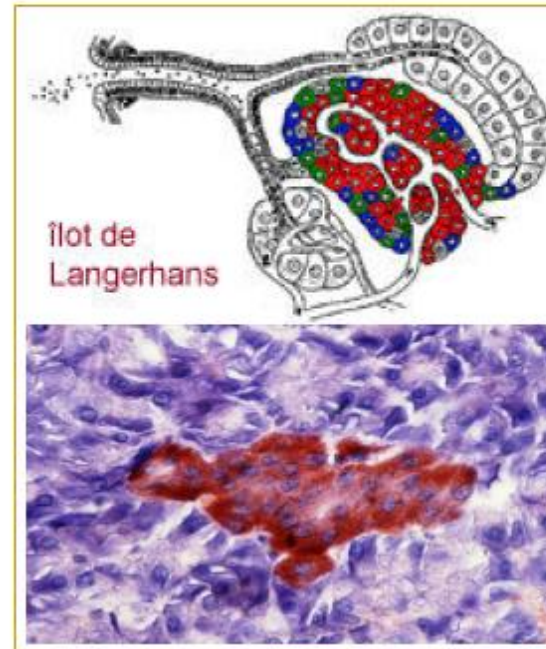
Régulation à court terme :

GLUCAGON : pancréas endocrine (cellules α des îlots de Langerhans)

ADRENALINE : catécholamine sécrétée par les glandes médullo-surréniennes

Pancréas – rappels histologiques

- Pancréas exocrine
- Pancréas endocrine
 - Ilôts de Langerhans
 - Cellules B (β)
 - Insuline
 - Cellules A (α)
 - Glucagon
 - Cellules D (δ)
 - Somatostatine
 - Cellules F
 - Polypeptide pancréatique



Insuline (1)

■ Historique

- 1906 Zeulzer : Acomatol
- 1921 Paulesco : Pancréine
- 1921 Banting et Best : Soletine
- 1922 1^{er} patient L. Thompson
- 1923 « Insuline » = Prix Nobel

■ Hormone peptidique :

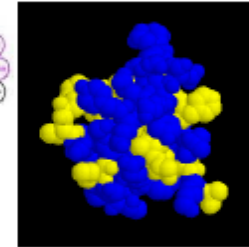
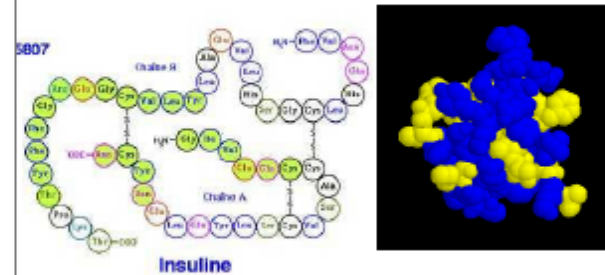
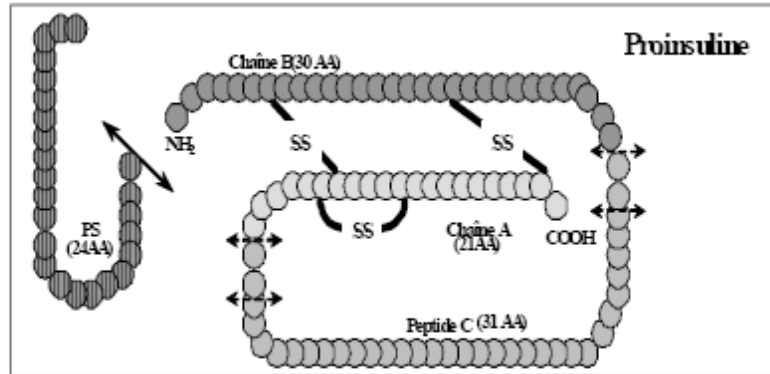
- 51 AA (5808 Da)

■ Synthèse

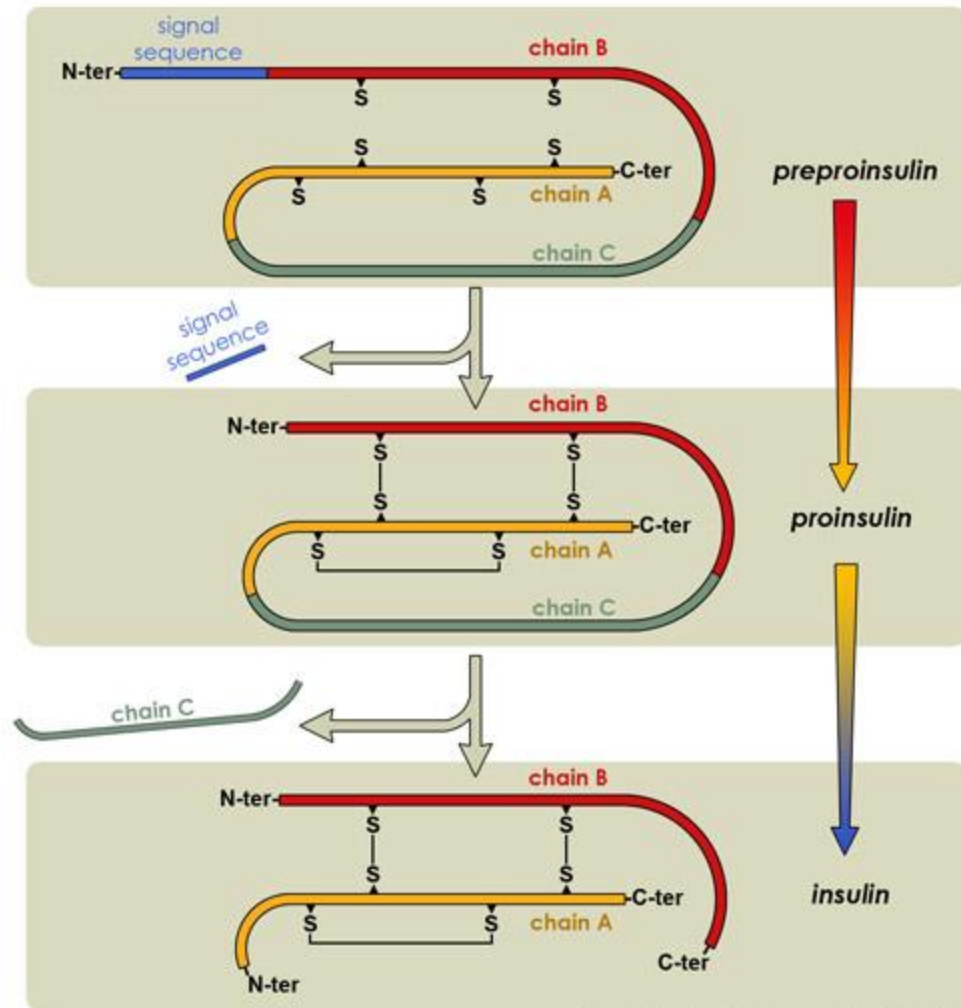
- Préproinsuline → proinsuline → Insuline
- Exocytose
- Monomère si Cc < 0,1 μ M
- Dimère et hexamère si Cc élevée

■ Capture hépatique

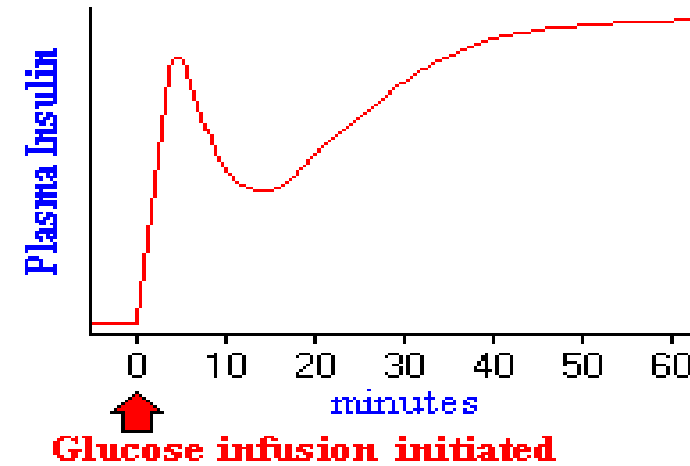
- 50%
- Demi-vie 5 min



Régulation de la sécrétion de l'insuline

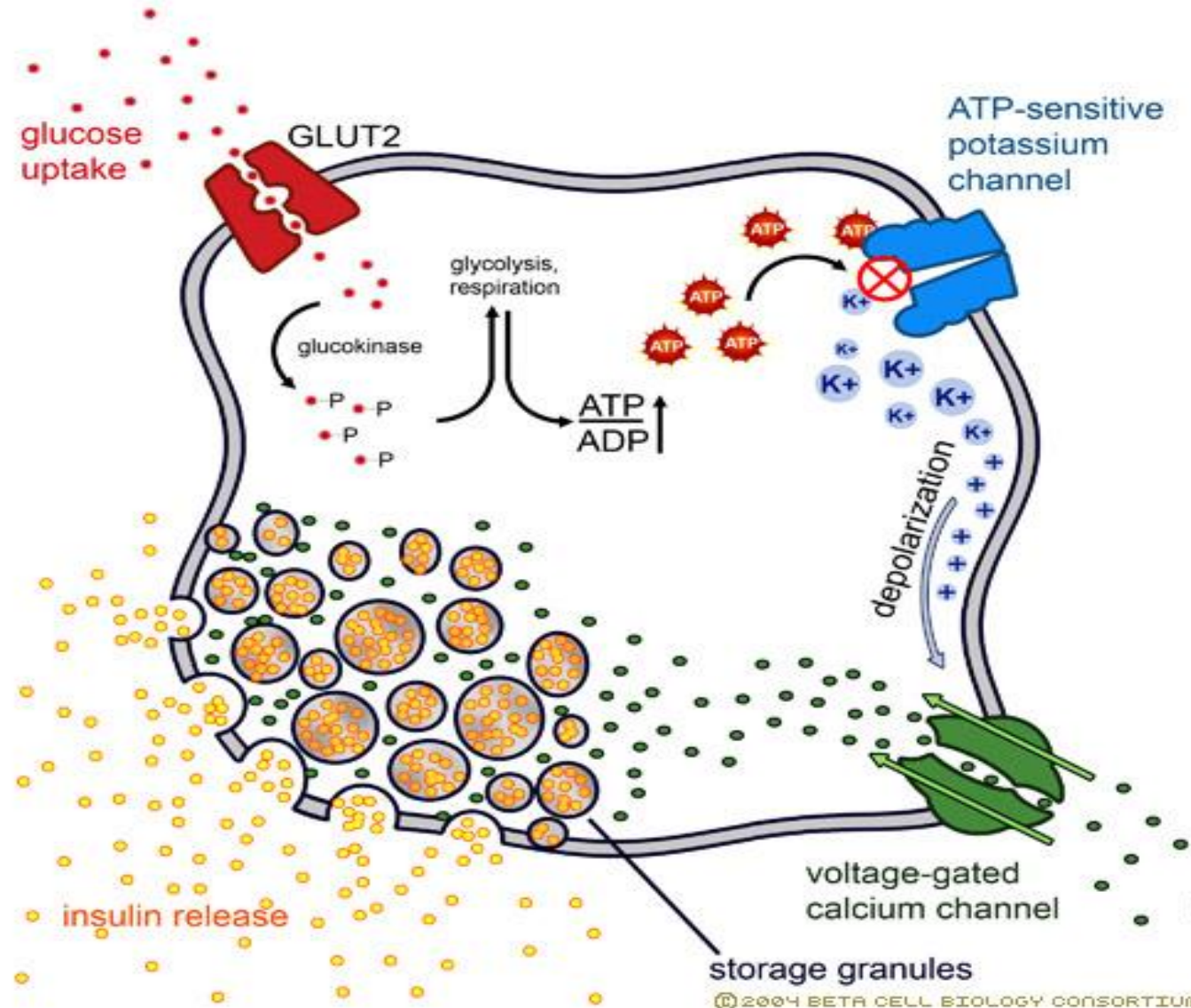


©2004 Beta Cell Biology Consortium

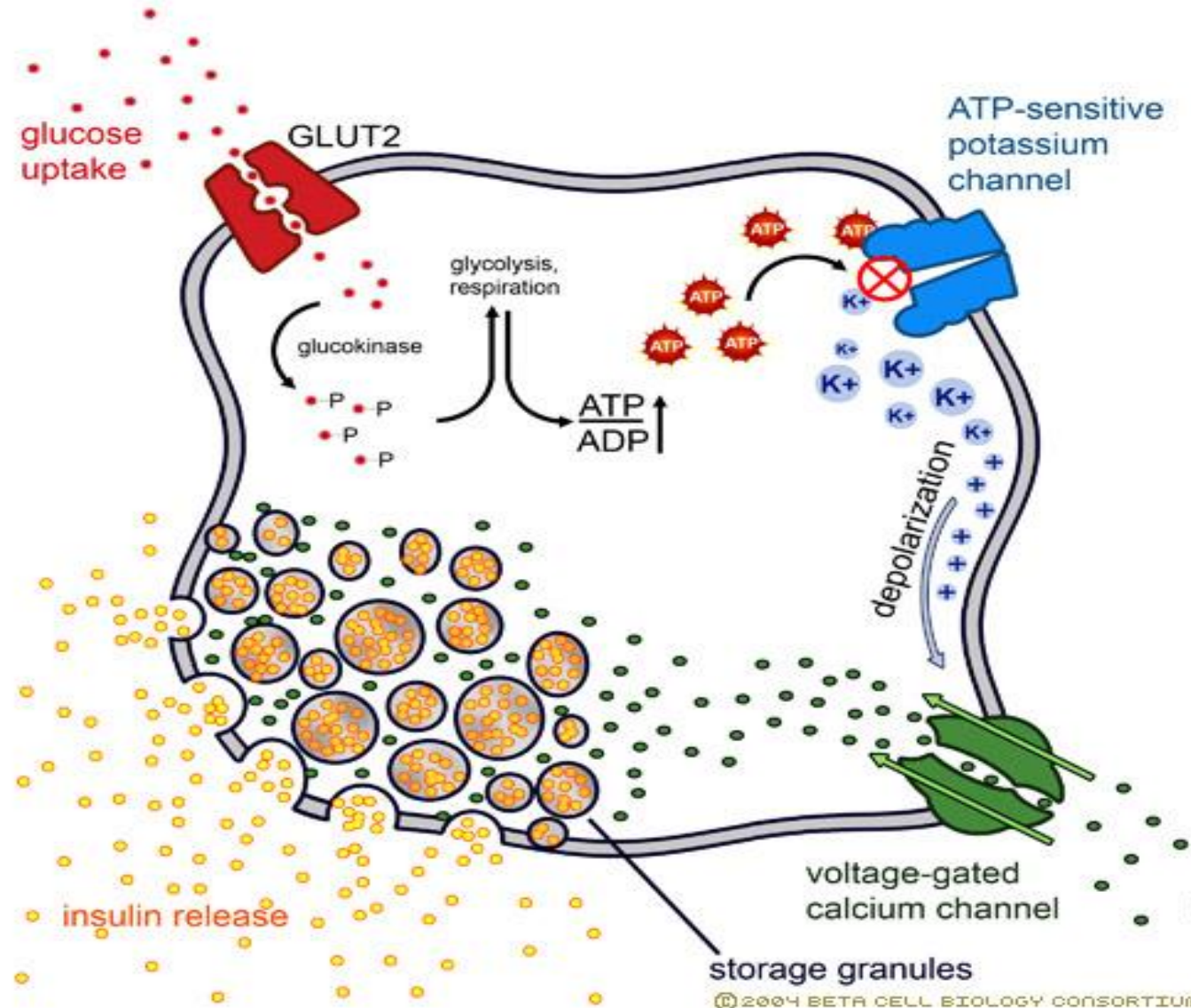


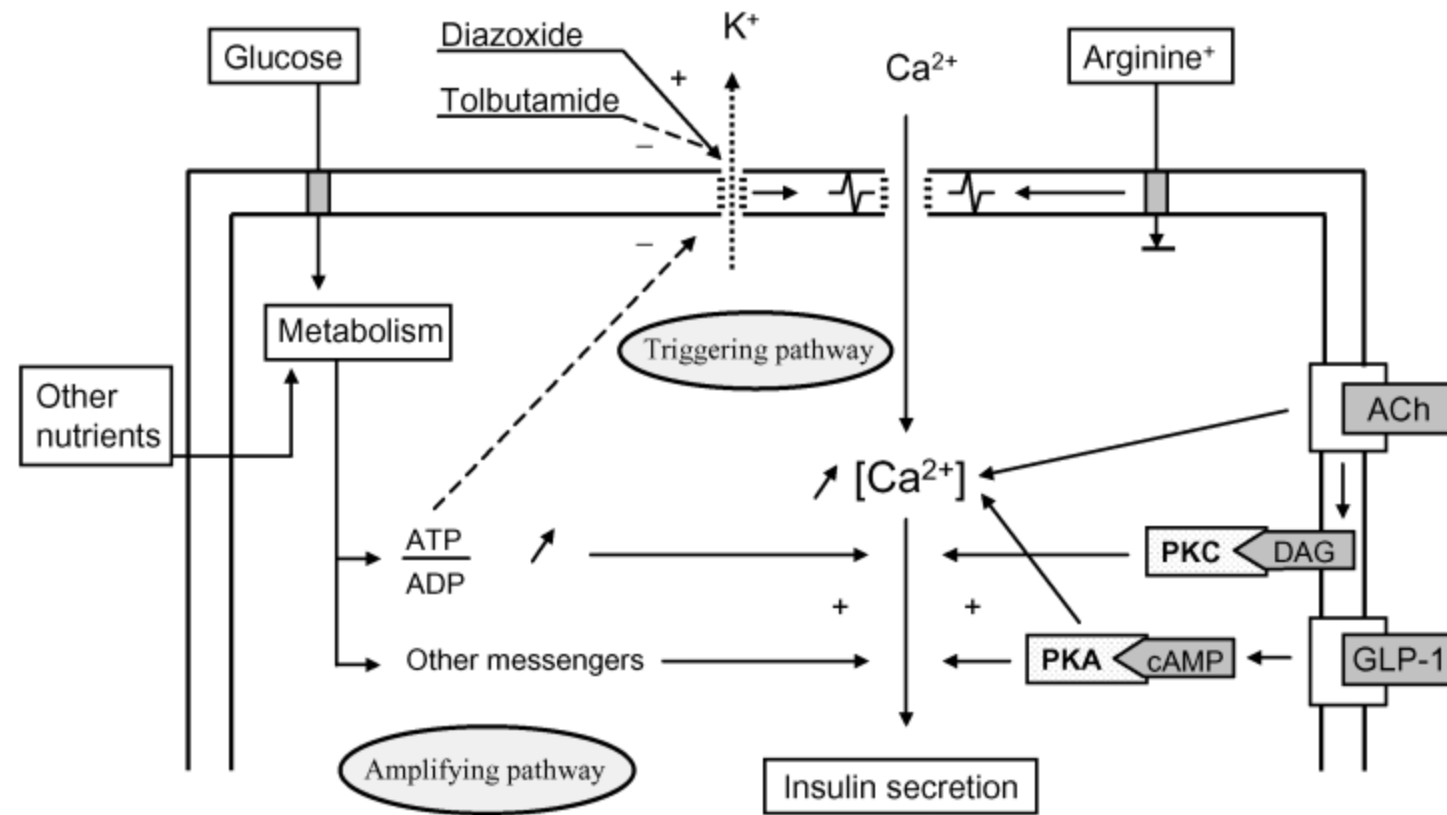
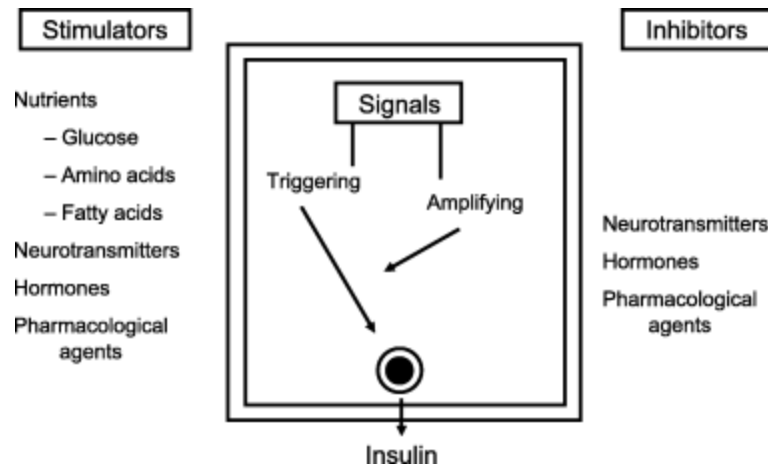
A : 21 acides aminés
B : 31 acides aminés

Cellule β pancréatique



Cellule β pancréatique





DIURNAL VARIATION IN PLASMA GLUCOSE AND PLASMA INSULIN CORRELATED WITH PERIODS OF EATING AND FASTING

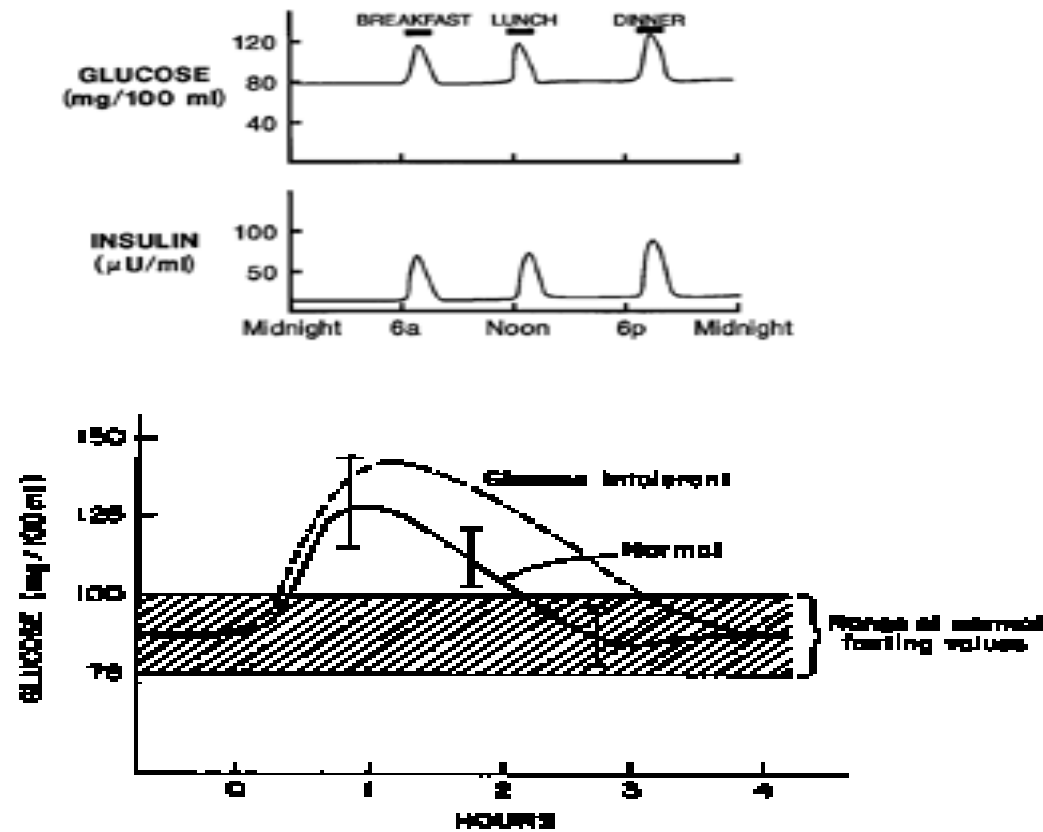


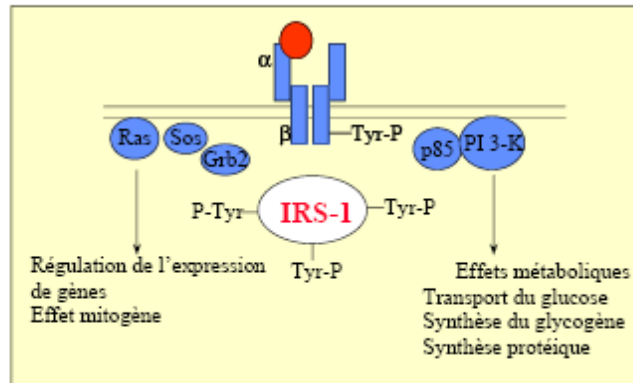
Figure 17.

Typical Glucose Tolerance Responses for a Normal Individual and One with Mild Glucose Intolerance.

The shaded area shows the typical range observed for fasting plasma glucose levels in normal individuals. At the peak value, the level of plasma glucose for a glucose-intolerant individual often is not significantly different from that of a normal, so intolerance is best detected at the later time points when the glucose remains higher than for a normal.

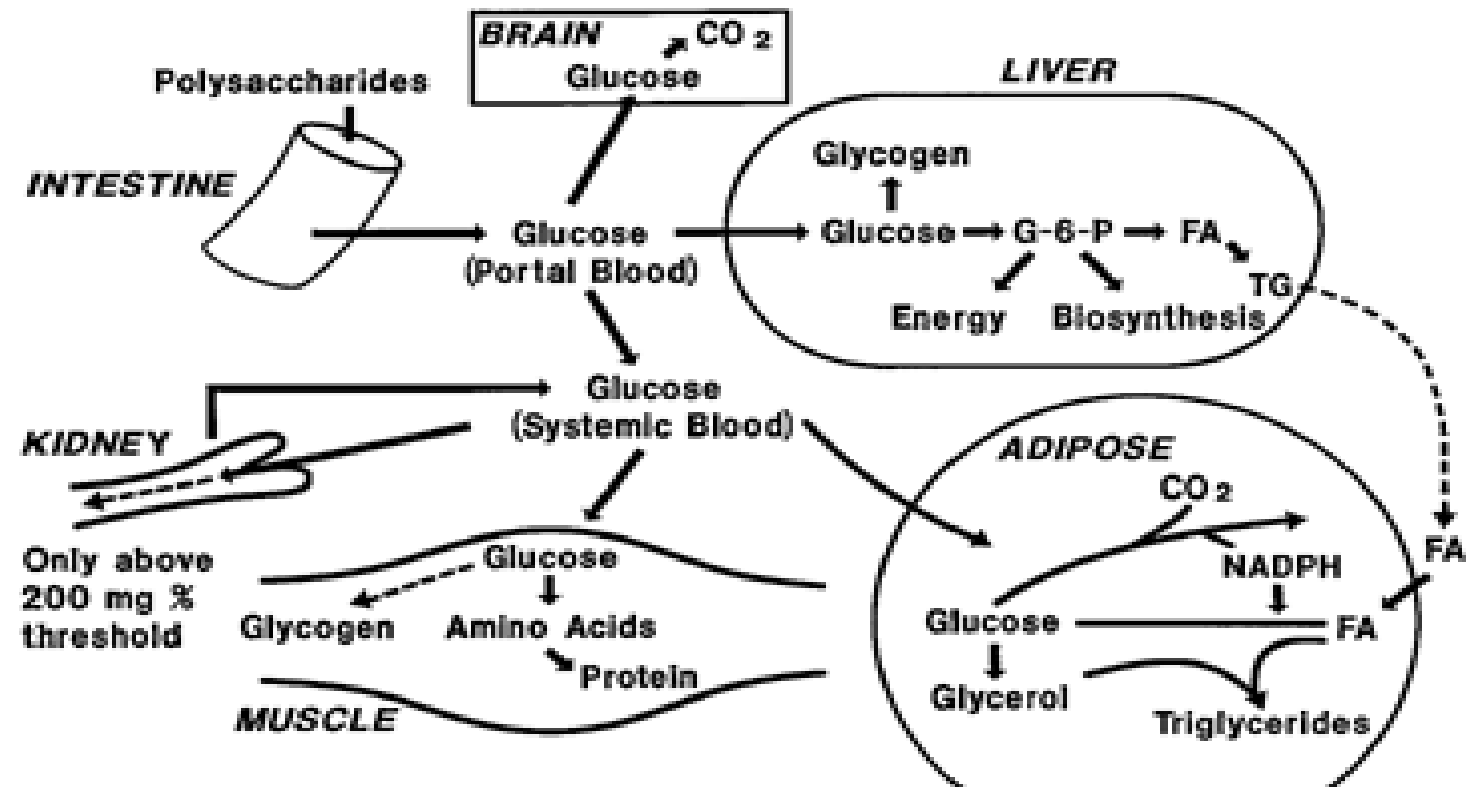
Insuline (2)

- Principales actions
 - **Rapide** (secondes)
 - Augmentation du transport (**Glc**, AA, **K**)
 - **Intermédiaire** (minutes)
 - **Activation**
 - Enzymes glycolytiques
 - Glycogène synthase
 - Synthèse protéique
 - **Inhibition**
 - Catabolisme protéique
 - Enzymes néoglucogénique



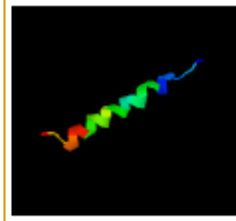
- Tissus
 - **Muscle**
 - Favorise la transformation du glucose en glycogène
 - Stimule la synthèse protéique
 - **Tissu adipeux**
 - Favorise la mise en réserve des TG
 - **Foie**
 - Favorise la synthèse du glycogène et de TG
 - Abolit la néoglucogénèse
- Conséquences
 - **Action hypoglycémiante**
 - Action anabolisante
 - Favorise la lipogénèse et inhibe la lipolyse
 - **En son absence :**
 - Catabolisme de AG = Acétyl CoA

DISPOSITION OF HIGH GLUCOSE INTAKE



Devenir du glucose ingéré

Glucagon



- Cellules A (α)
- Structure
 - Peptide 29 AA (3485 Da)
- Cinétique
 - Comme l'insuline
- Stimulation de sa sécrétion
 - Stress physiologique
 - jeûne, exercice
 - Stress pathologique
 - Infection
- Inhibition de sa sécrétion
 - Hyperinsulinémie
 - Hyperglycémie

■ Tissus cibles

- Foie ⇔
 - Stimulation de la production de glucose
 - Glycogénolyse (rapide et transitoire)
 - Néoglucogenèse (tardive et prolongée)
- Extra-hépatique ⇔ Rares
 - Stimulation de la lipolyse

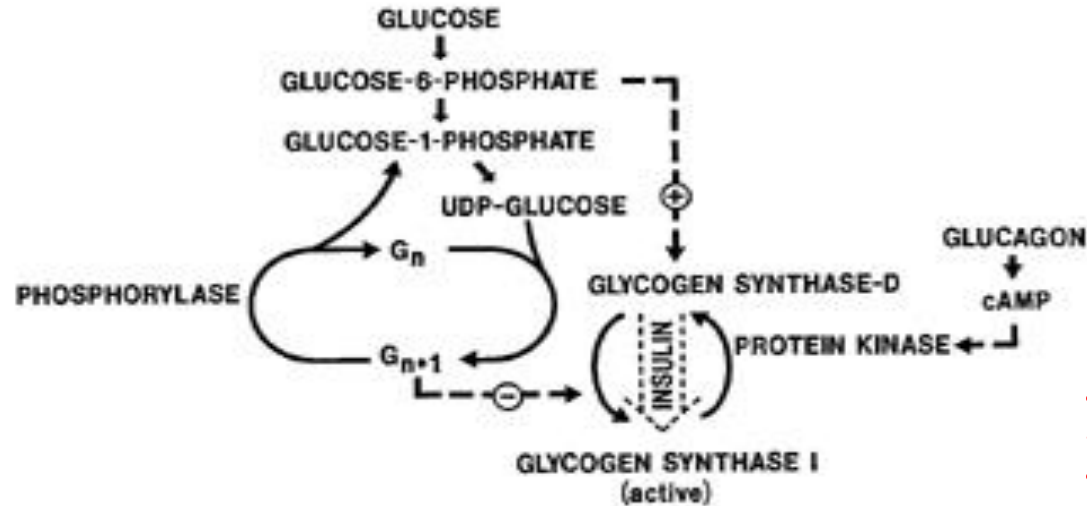
■ Valeurs de référence

- A jeun : 60 - 200 pg/ml

■ Intérêt

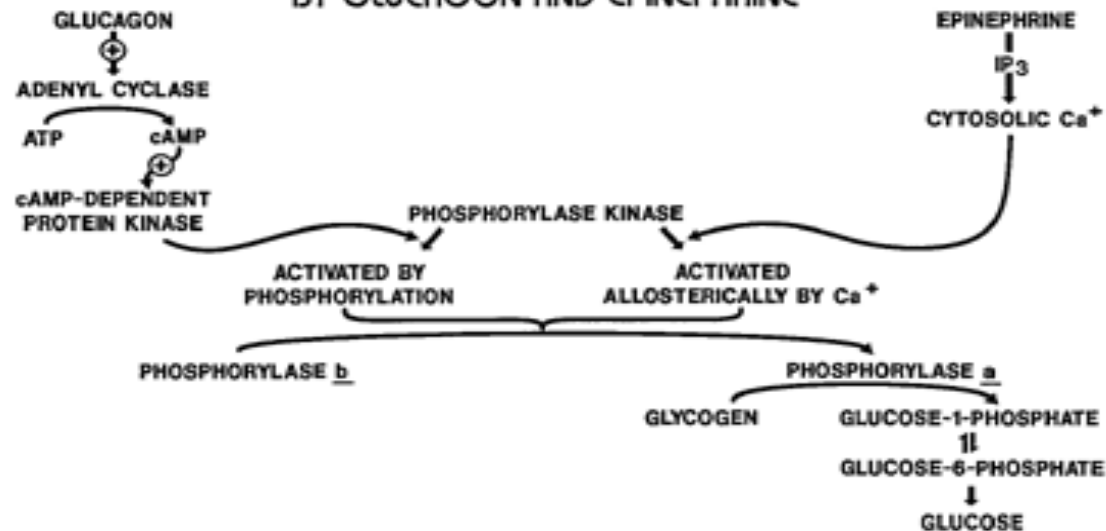
- Hyperglucagonémie
 - Tumeur du pancréas (Glucagonome)

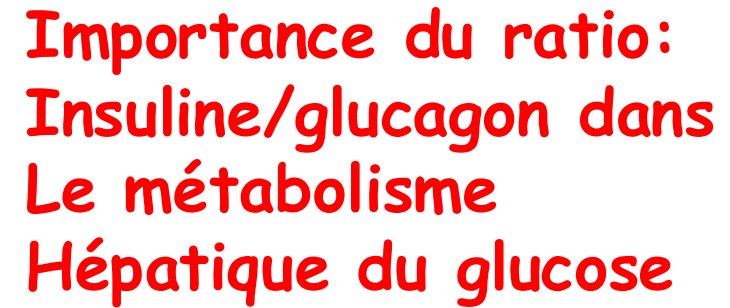
HEPATIC GLYCOGEN SYNTHESIS FOLLOWING A MEAL



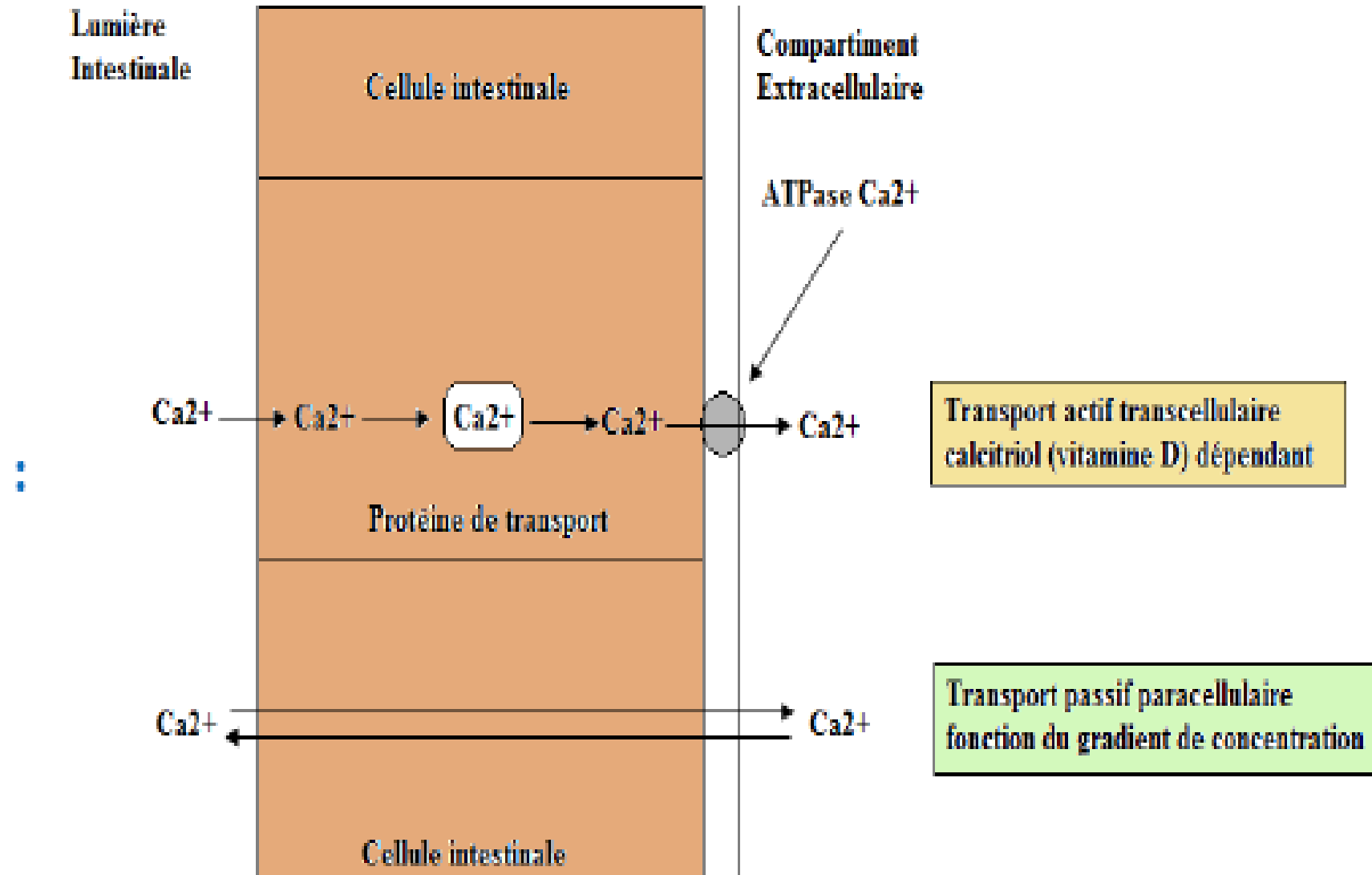
Importance du ratio:
Insuline/glucagon dans
Le métabolisme
Hépatique du glucose

THE REGULATION OF HEPATIC GLYCOGENOLYSIS BY GLUCAGON AND EPINEPHRINE

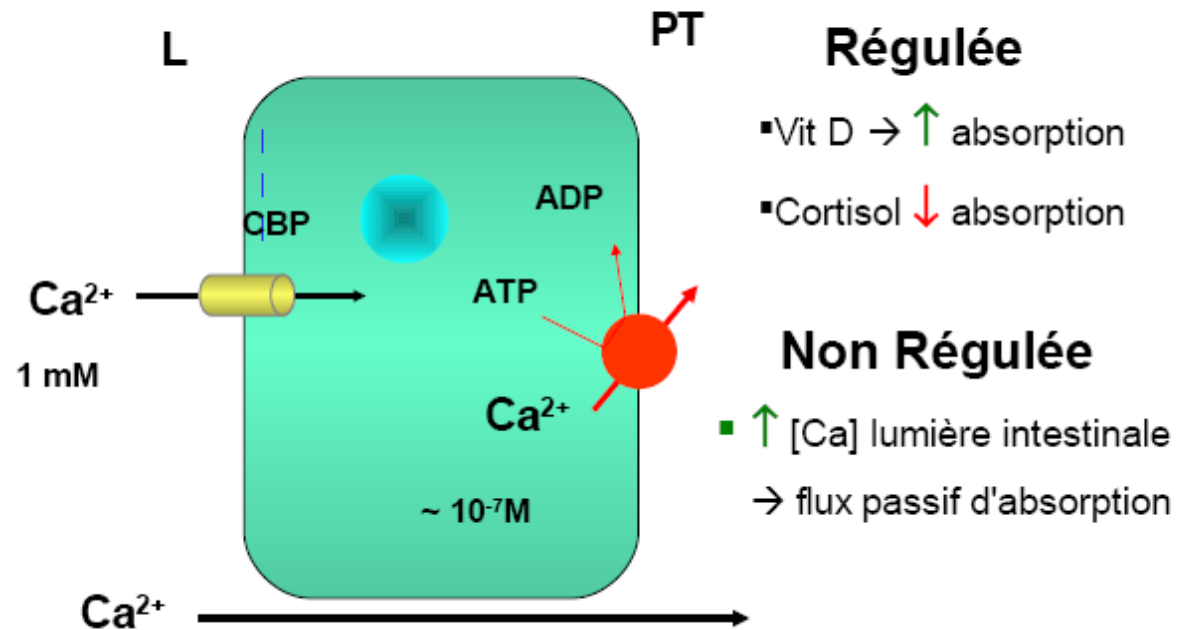




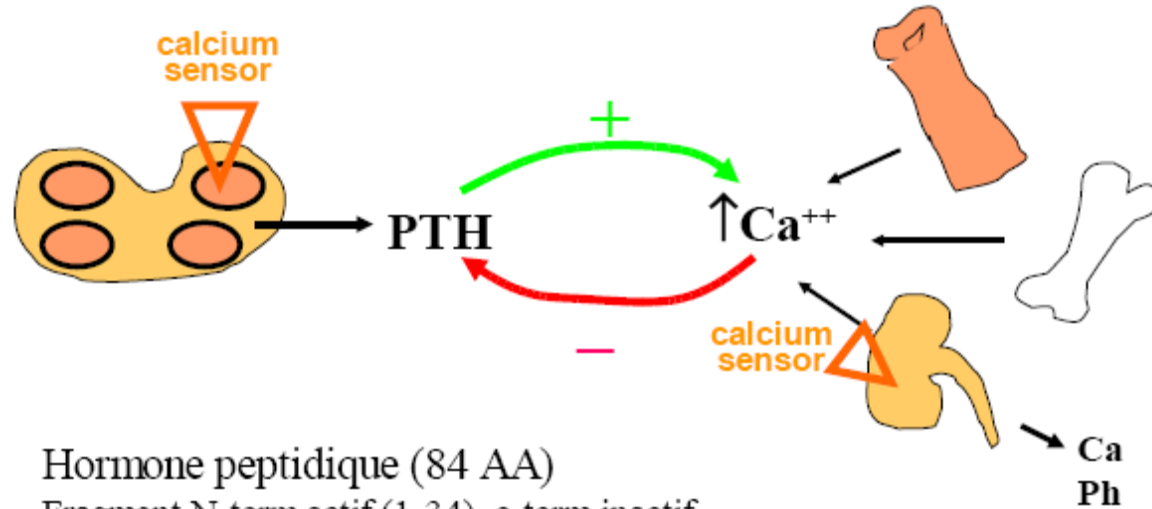
Métabolisme Phospho-calcique



ABSORPTION INTESTINALE DU CALCIUM (2)

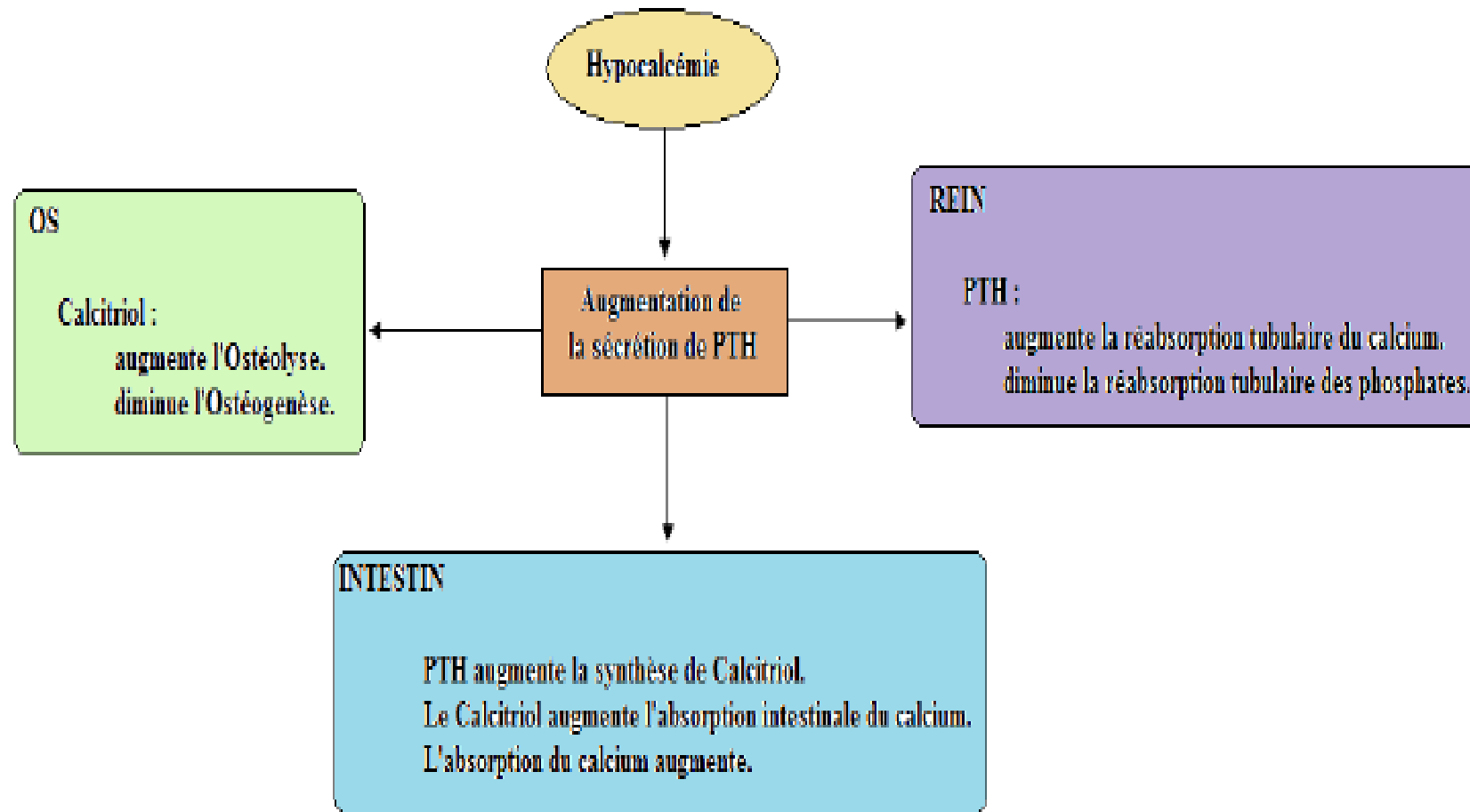


PARATHYROÏDES



Hormone peptidique (84 AA)
Fragment N-term actif (1-34), c-term inactif
Demi-vie courte

Sécrétion ↑ par la baisse du calcium (et Mg^{++} cathéco via AMPC)
 ↓ par élévation du Calcium (vit D)



Calcitriol: 1,25-dihydroxycholécalférol ou 1,25-dihydroxyvitamine D

CALCITONINE

Hormone peptidique 32 aa

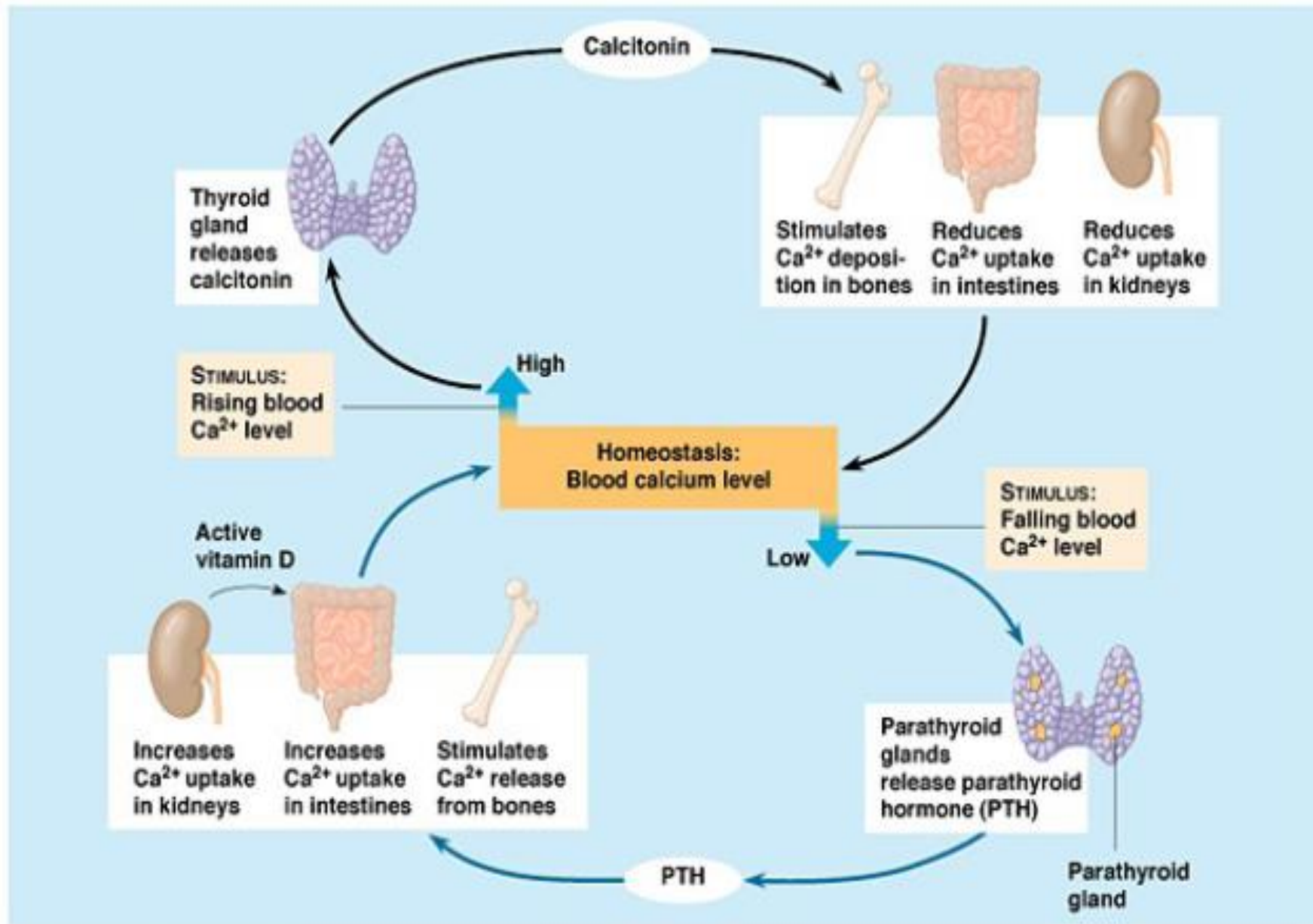
Sécrétion par **cellules C de la thyroïde** (parafolliculaires)

modulée par calcémie ($\uparrow$ par hypercalcémie),
hormones digestives ($\uparrow$ par CCK, Glucagon, gastrine)

Os: $\downarrow$ **résorption ostéoclastique**
 $\downarrow$ mobilisation calcium

Rein: $\downarrow$ réabsorption Ca anse et TCD

Intestin: ?



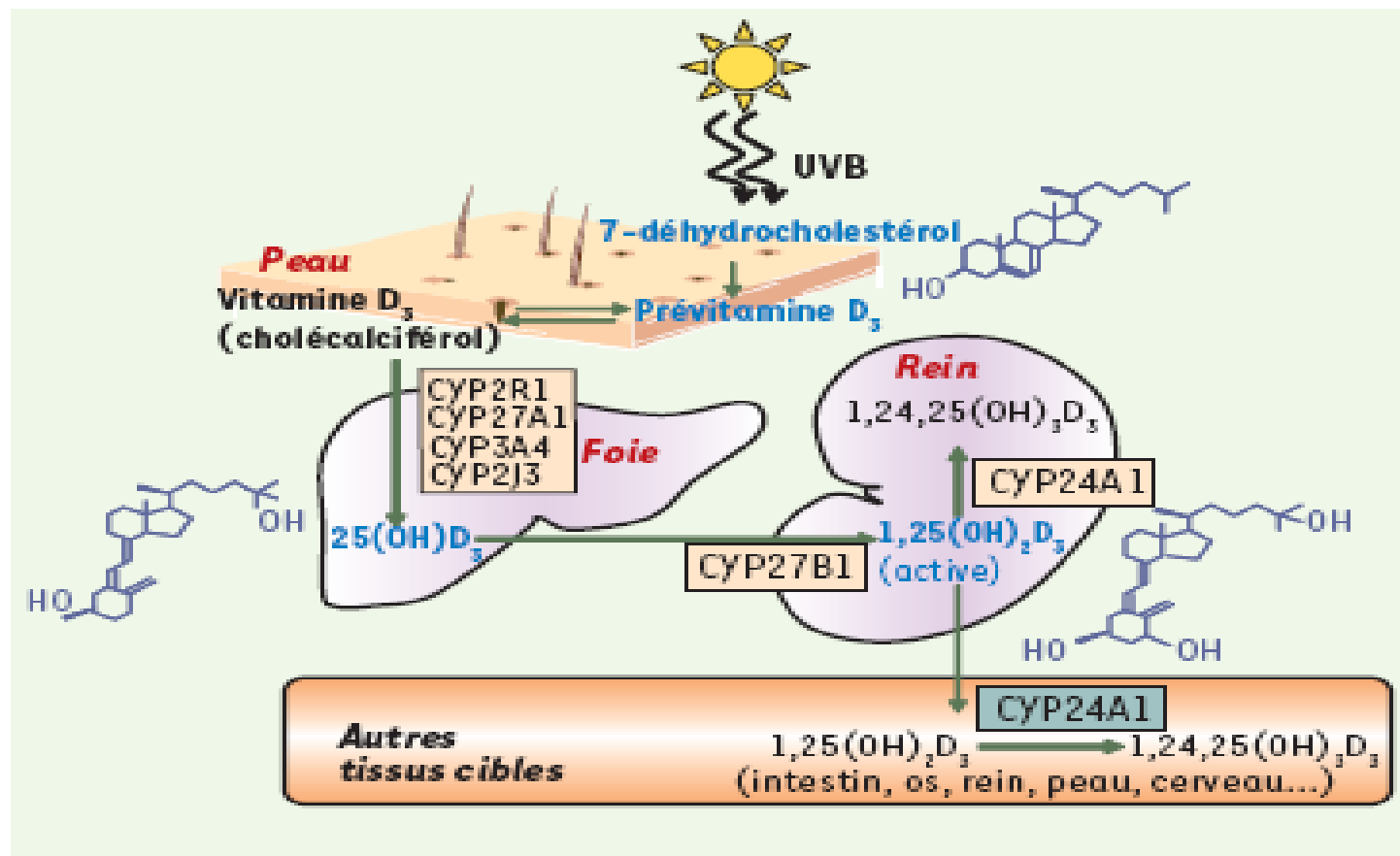
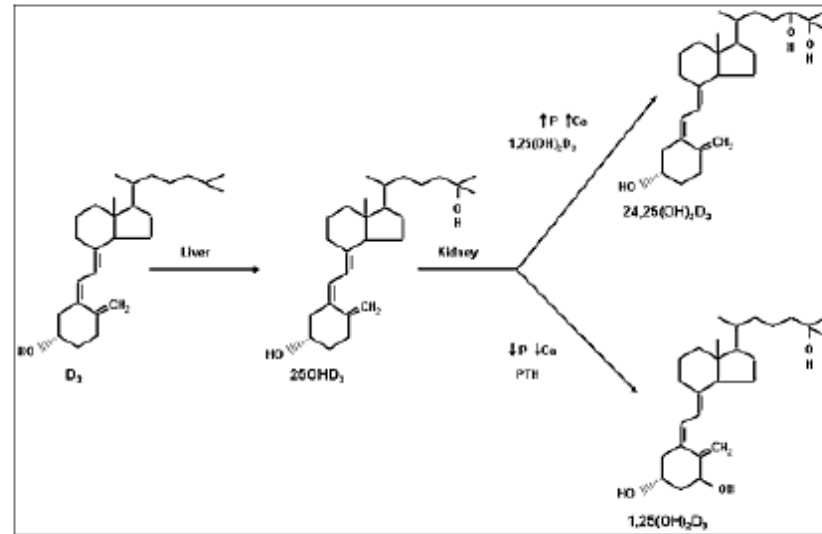
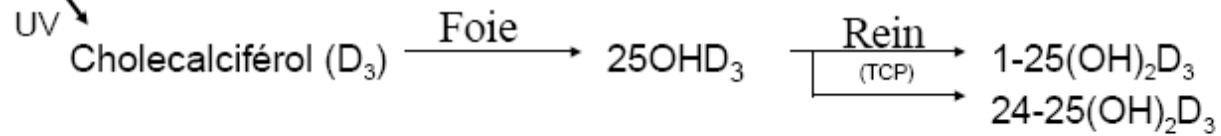


Figure 1. Schéma du métabolisme de la vitamine D₃. Dans la peau, le précurseur de la vitamine D₃, le 7-déhydrocholestérol, est transformé en pré-vitamine D₃ qui est secondairement isomérisée en vitamine D₃ (ou cholécalférol). Dans le foie, la 25-hydroxyvitamine D₃ ou 25(OH)D₃ est synthétisée à partir de la vitamine D₃ après action de CYP27A1, CYP2R1, CYP2J3 ou CYP3A4. Dans les tissus cibles, la 1α-hydroxylase CYP27B1 synthétise la forme biologiquement active 1,25-dihydroxyvitamine D₃ ou 1,25(OH)₂D₃. Son catabolisme (essentiellement dans le rein) est initié par la 24-hydroxylase CYP24A1.



VITAMINE D

Hormone stéroïde, provenance **peau et alimentation**



VITAMINE D (suite)

Deux déterminants:

25OHD₃

Absorbée dans l'intestin grêle

Stockée dans tissu adipeux et foie

1-25(OH)₂D₃

Synthèse stimulée par
(1 α -hydroxylase)

{ hypocalcémie, déficit vit D
↑ PTH
↓ Phosphate intracellulaire, Mg

Dépend de âge, masse néphronique

Demi-vie

25OH = 15 jours (forme de réserve)

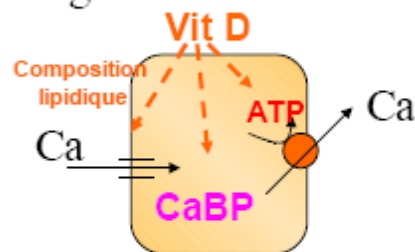
1-25 (OH)₂ = 5 heures (forme active)

VITAMINE D (suite)

Récepteurs **nucléaires**

Intestin: ↑ absorption intestinale du **Ca**, **Ph** et Mg
(duodeno-jejuno-iléale)- calbindins

Rein: ↑ réabsorption Ca, (rôle des Ca BP)
effet synergique avec PTH
↑ réabsorption **Ph**

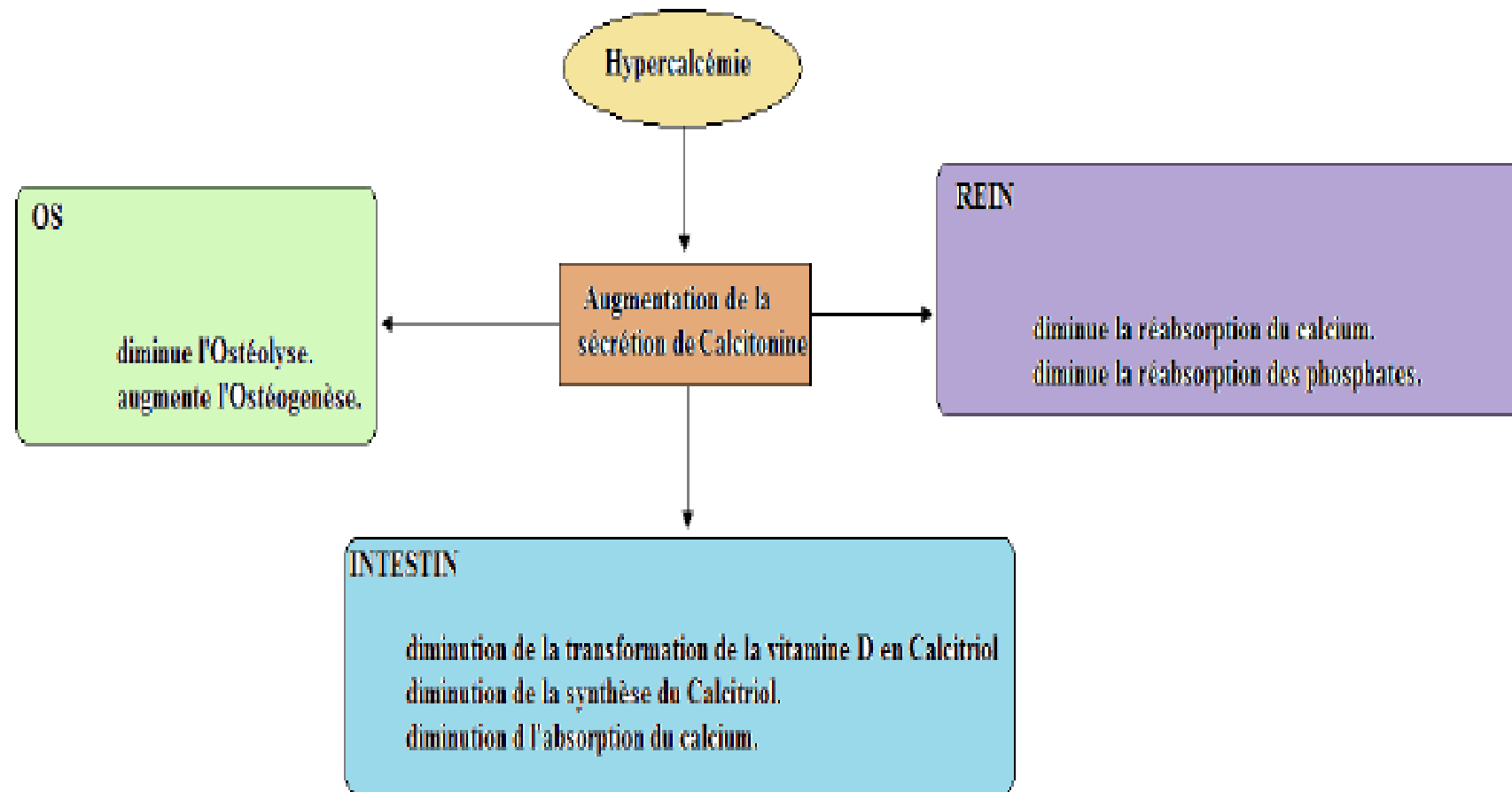


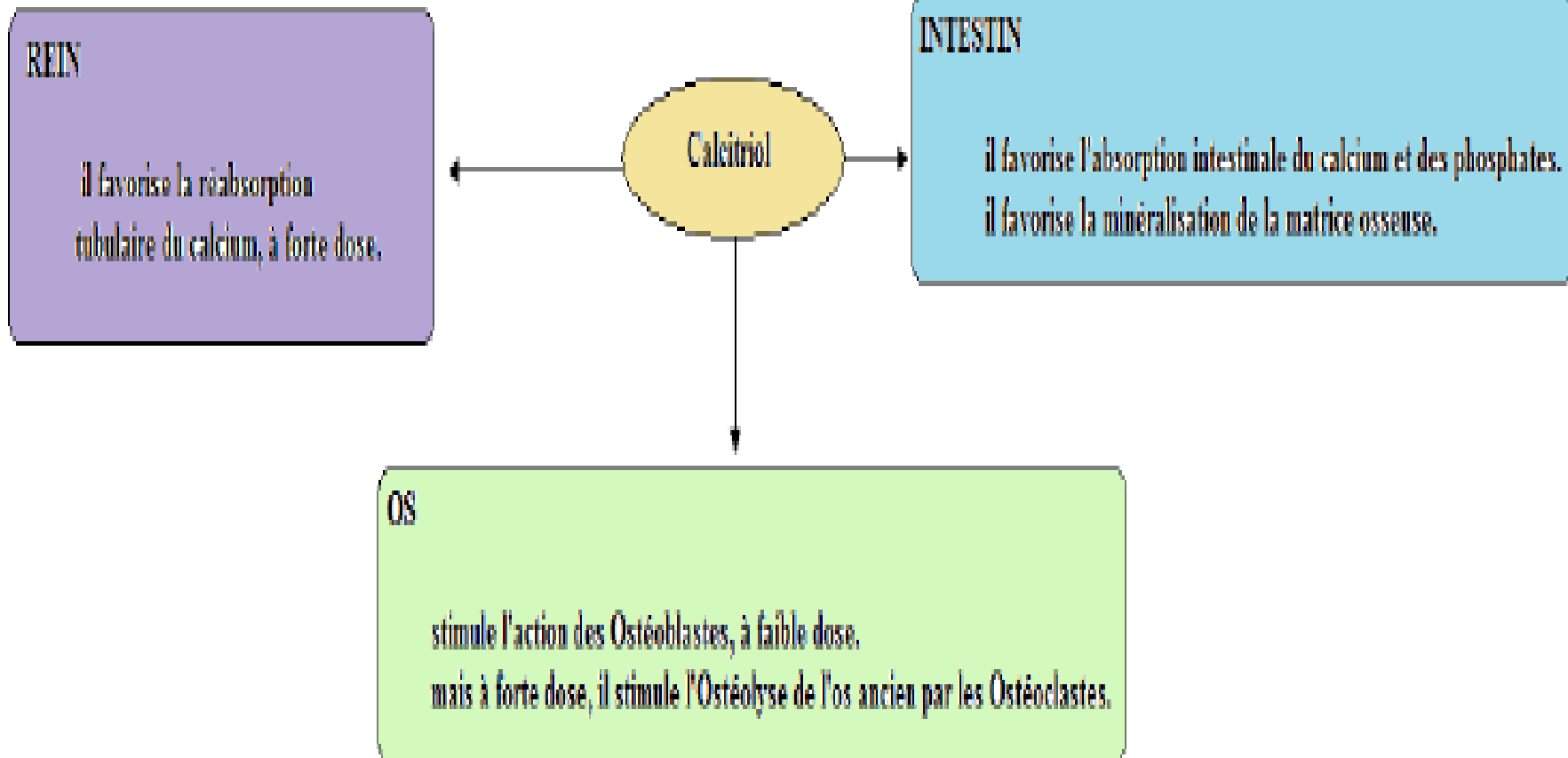
Os: apport de calcium pour **la minéralisation** de la matrice collagène

En excès: ↑ la résorption ostéoclastique en synergie avec la PTH

↑ mobilisation du calcium de l'os

Résultante: bilan du Ca positif, homéostasie du Ph





GH	Hormones thyroïdiennes (T3-T4)	Œstrogènes	Glucocorticoïdes
Favorise l'absorption intestinale du calcium ; Favorise l'excrétion rénale du calcium ; Favorise la synthèse de collagène.	Nécessaires à la croissance de l'os ; Favorise la résorption osseuse ; Favorise l'élimination urinaire du calcium ; Diminue l'absorption intestinale du calcium.	Favorise la synthèse du Calcitriol au niveau rénale. Sans cette hormone, l'Ostéolyse remporte sur l'Ostéogenèse.	A forte dose, ils inhibent la synthèse de collagène.

Endocrinologie de la Reproduction

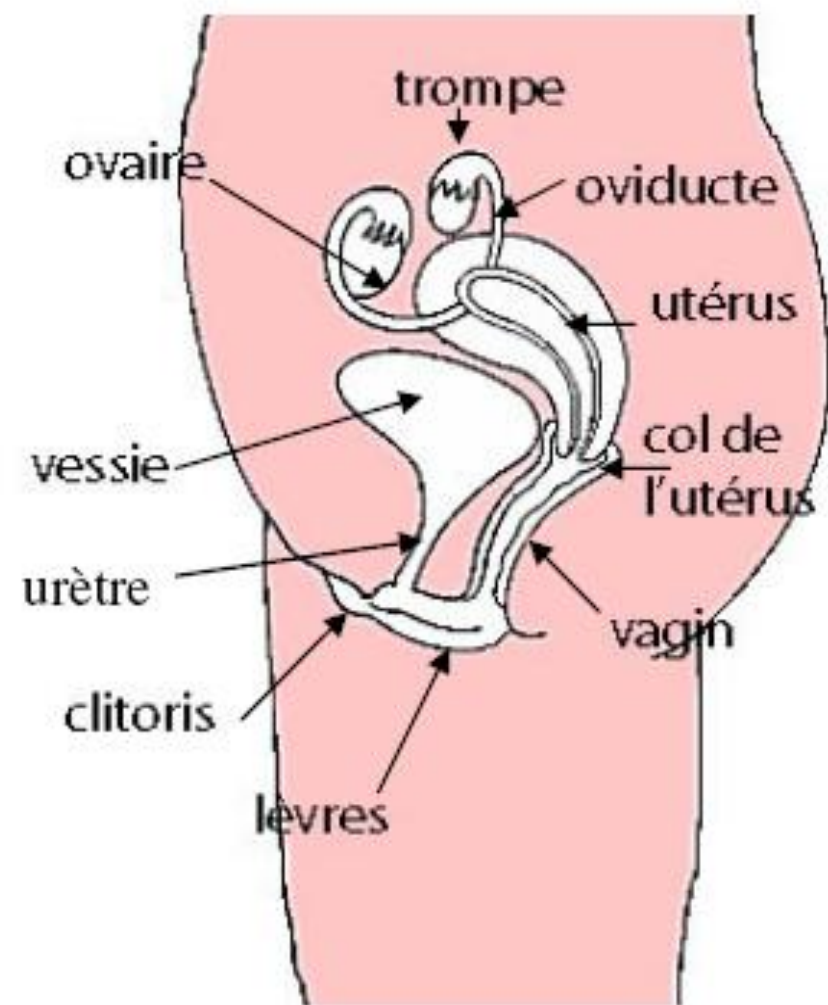
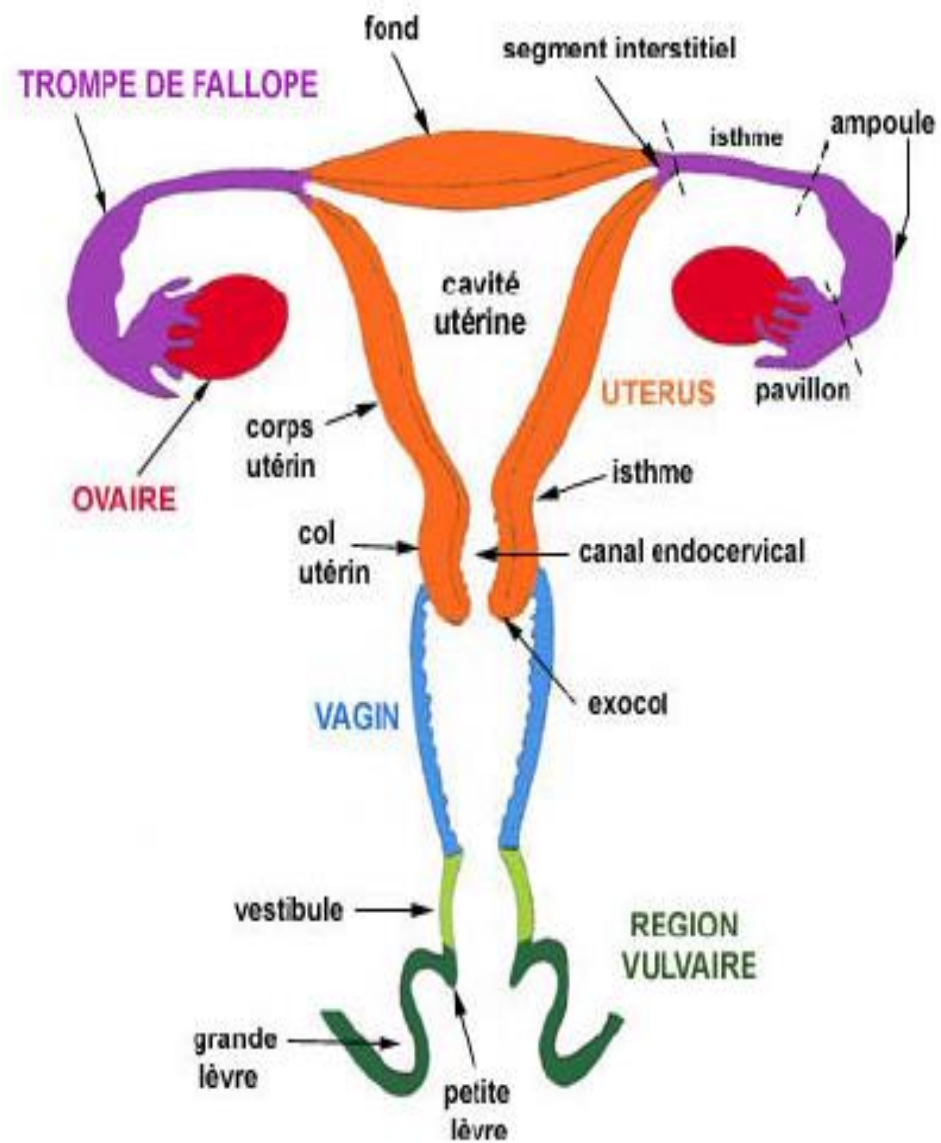
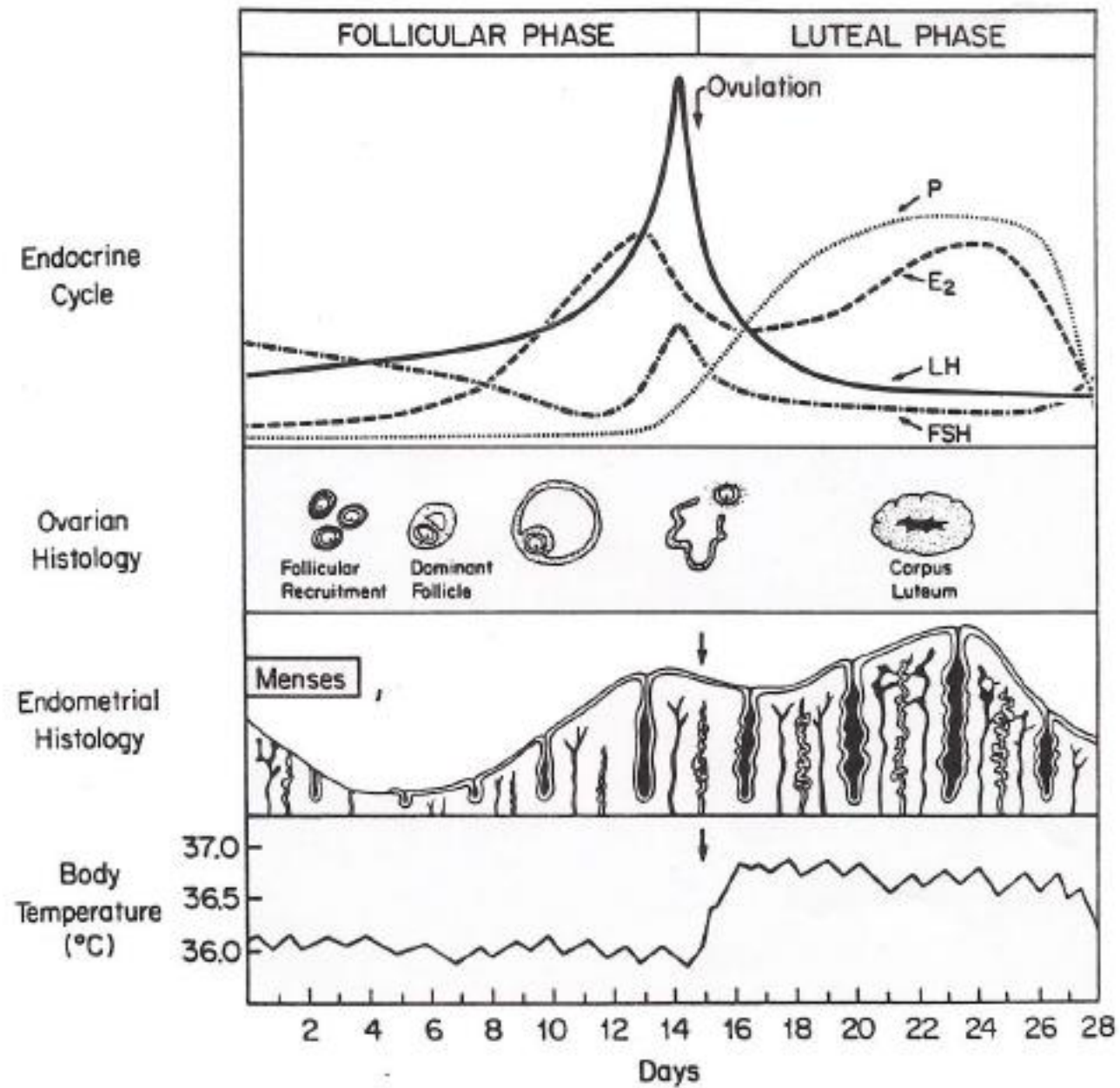
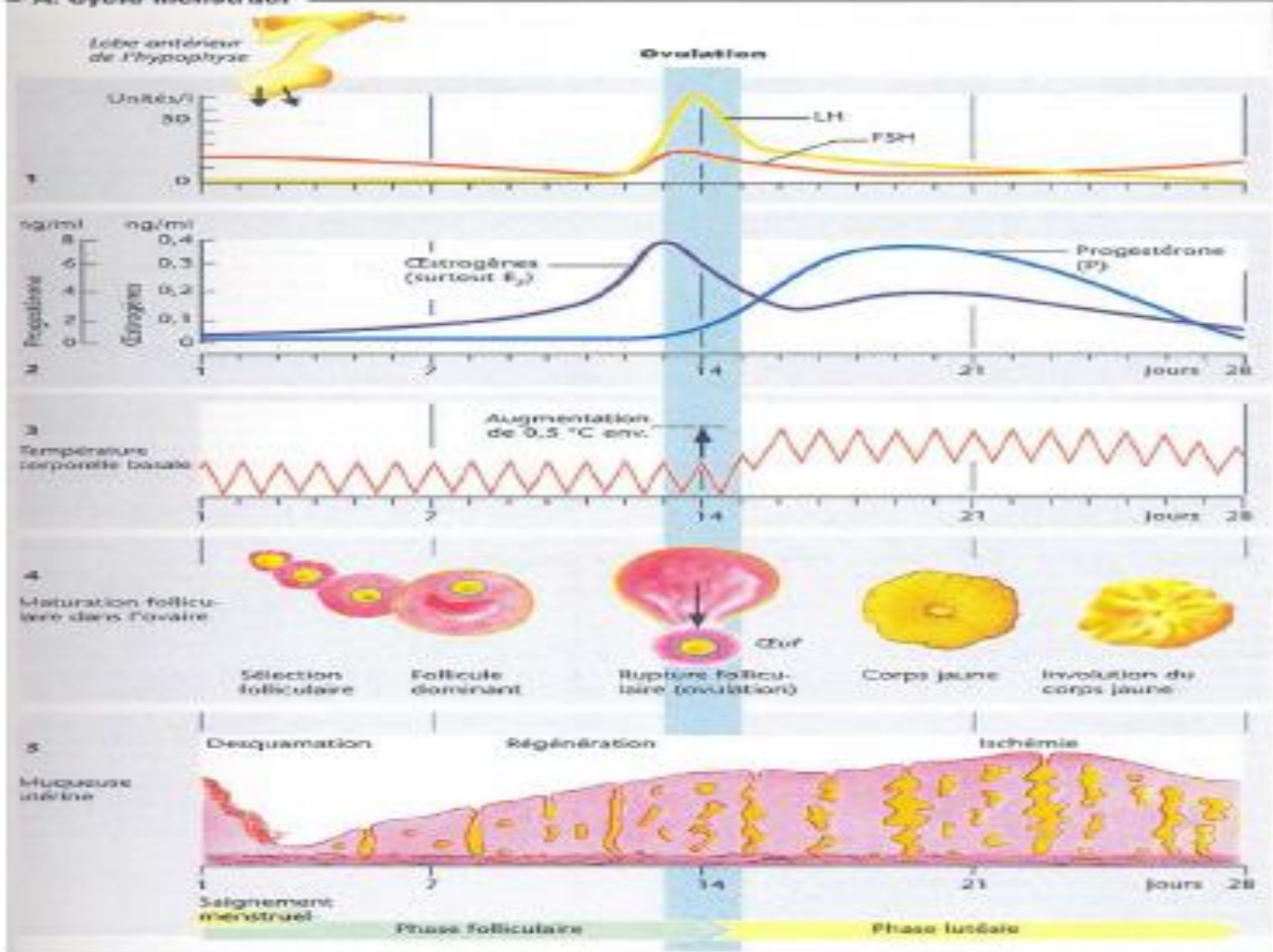


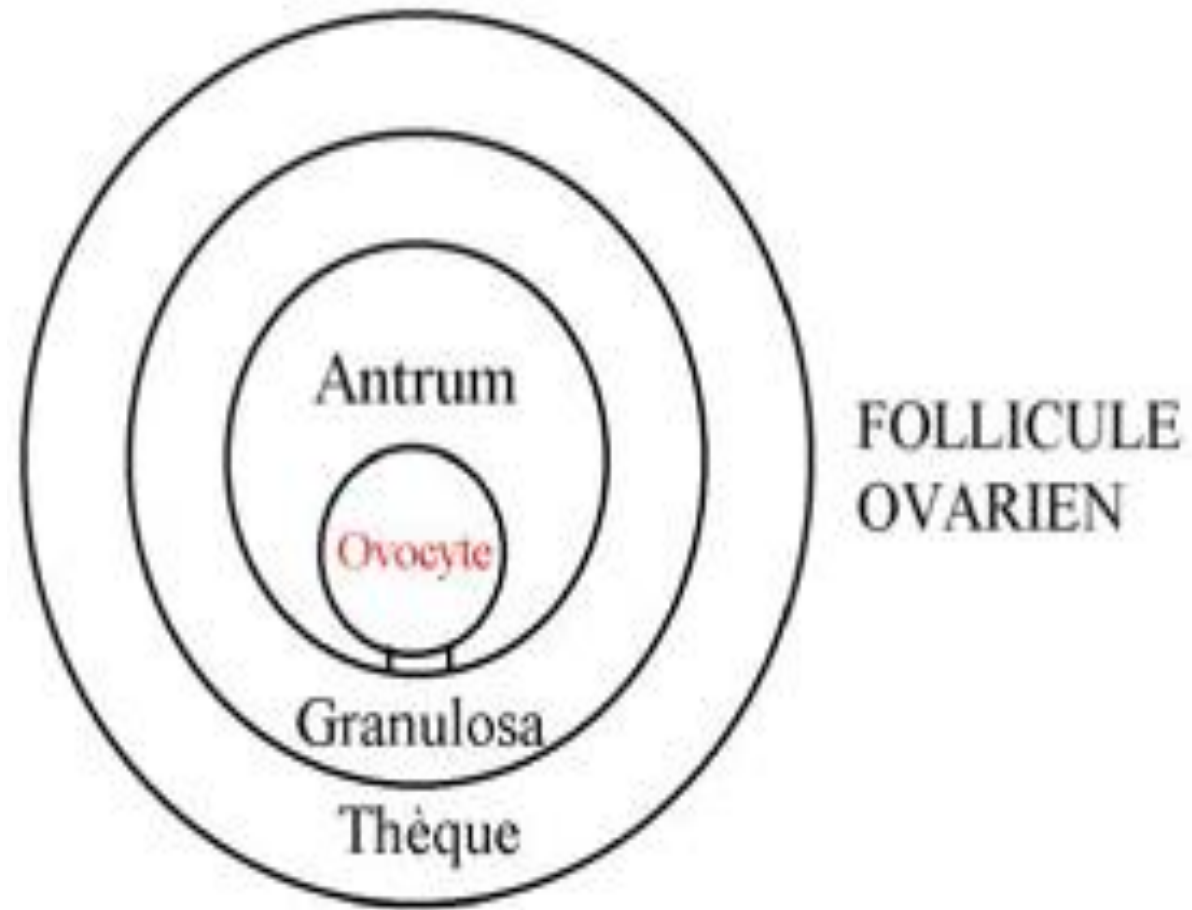
Figure 1 : appareil génital de la femme





A. Cycle menstruel

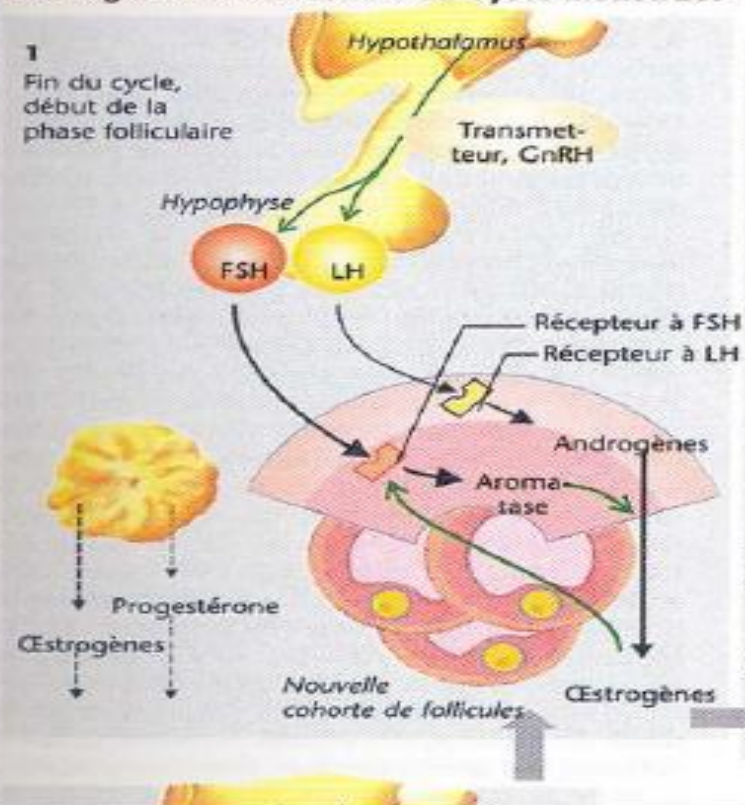




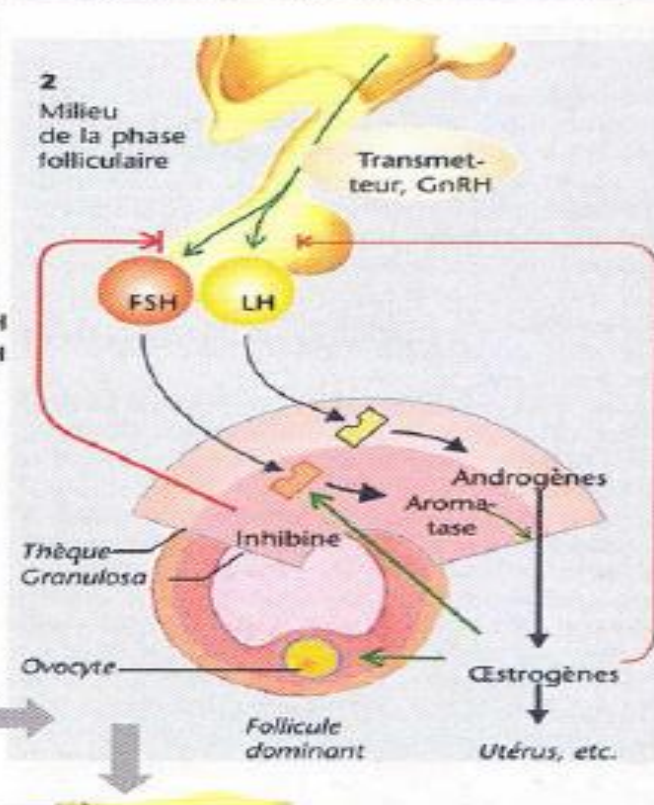
. Organisation en couches cellulaires concentriques du follicule ovarien.
L'antrum est la cavité acellulaire du follicule.

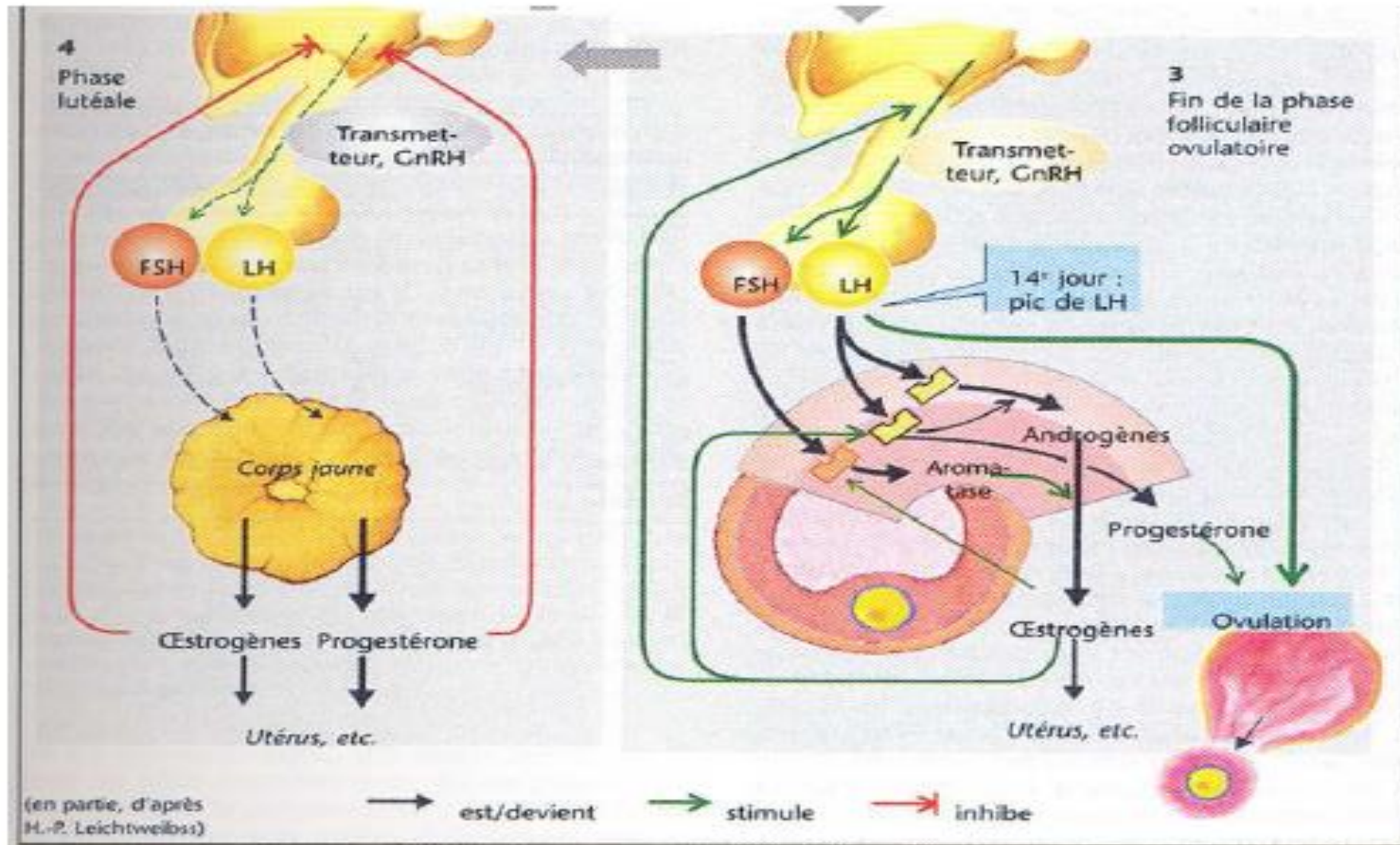
A. Régulation hormonale du cycle menstruel

1
Fin du cycle,
début de la
phase folliculaire



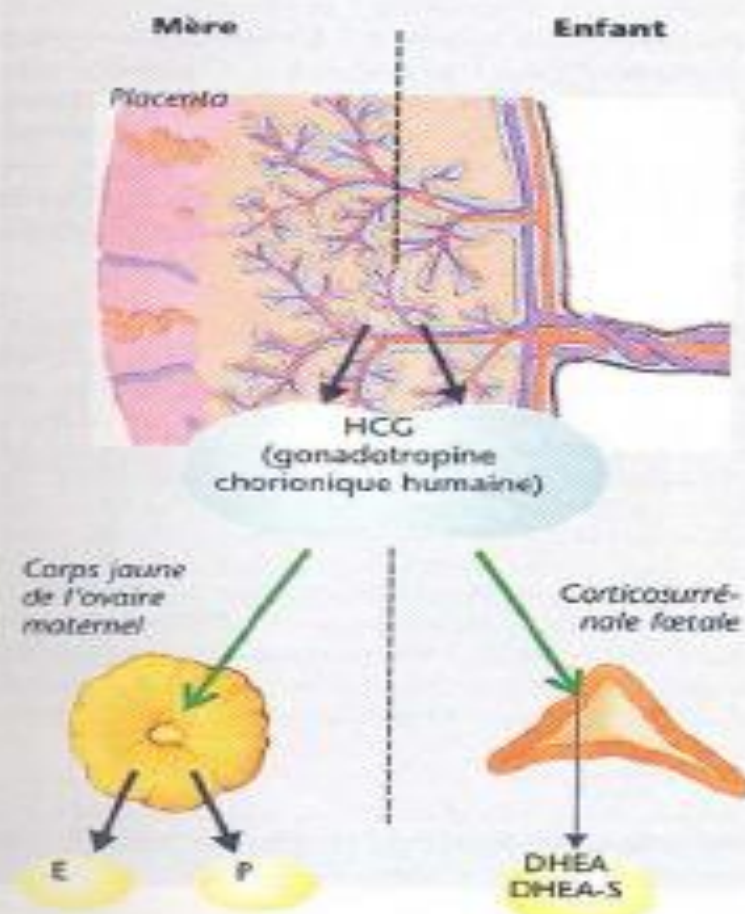
2
Milieu
de la phase
folliculaire



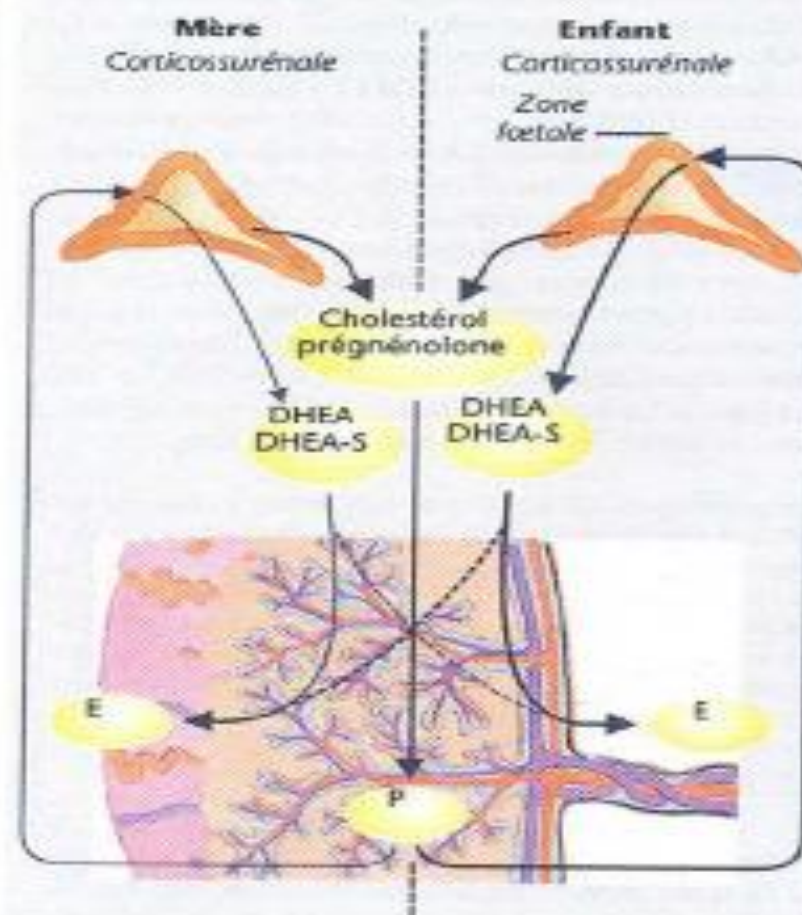


A. Production d'hormones placentaires, maternelles et fœtales : unité fœtoplacentaire

1 Début de la grossesse : production d'hormones protéiques par le placenta



2 Grossesse avancée : production d'hormones stéroïdes par le placenta



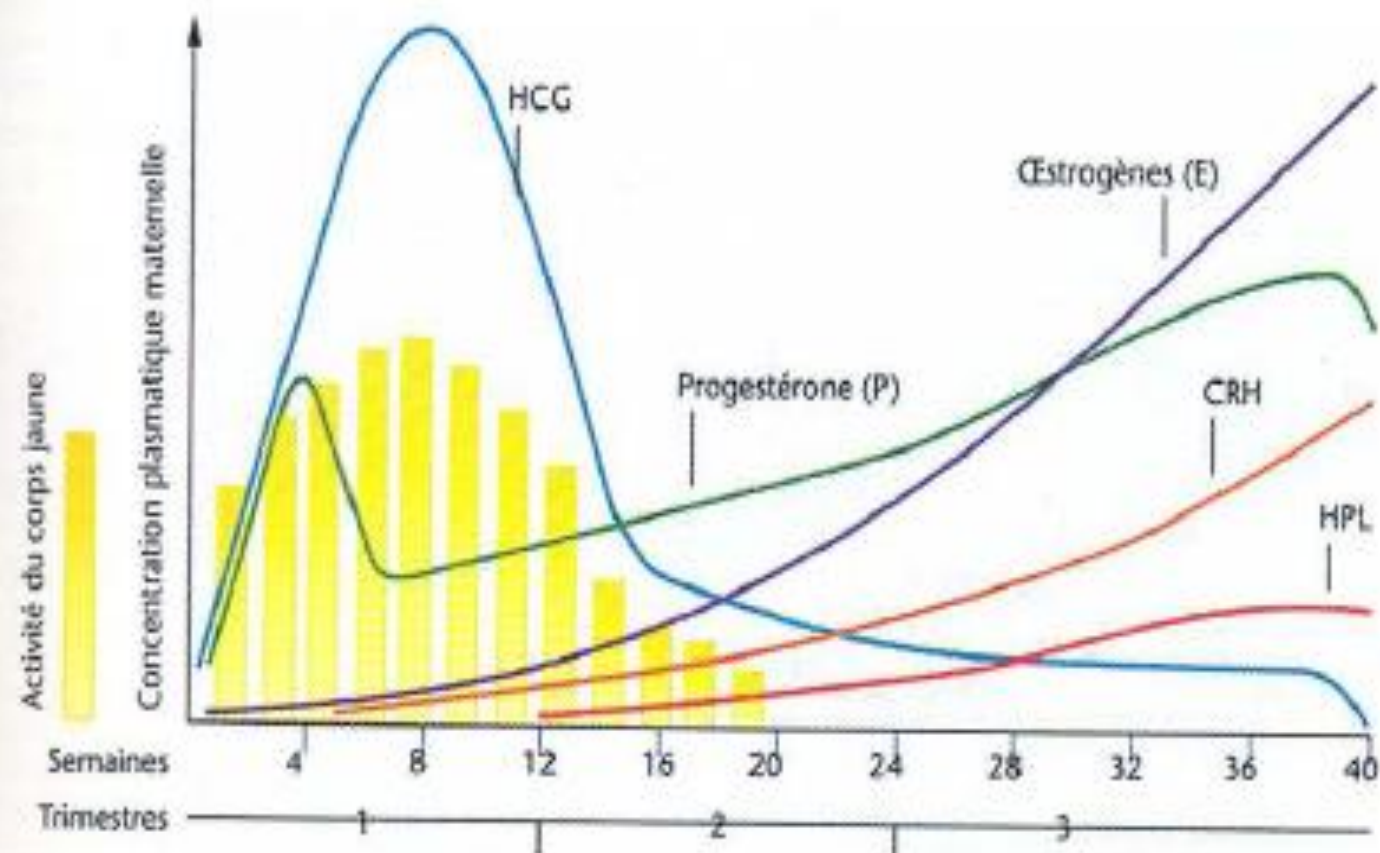
Hormones stéroïdes :

P = progestérone

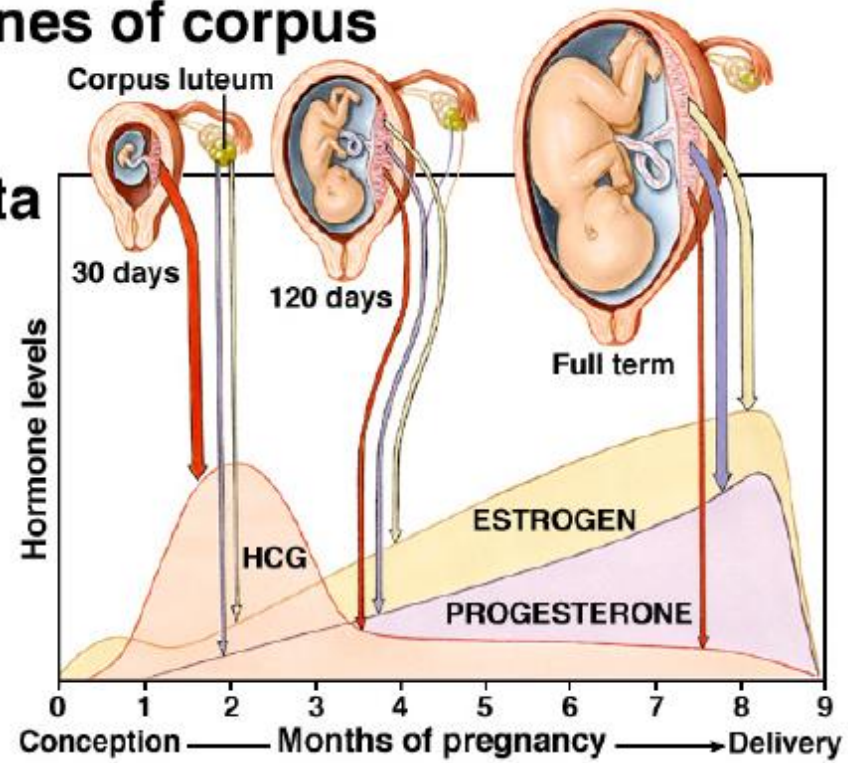
DHEA (-S) = déhydroépiandrostérone (sulfate)

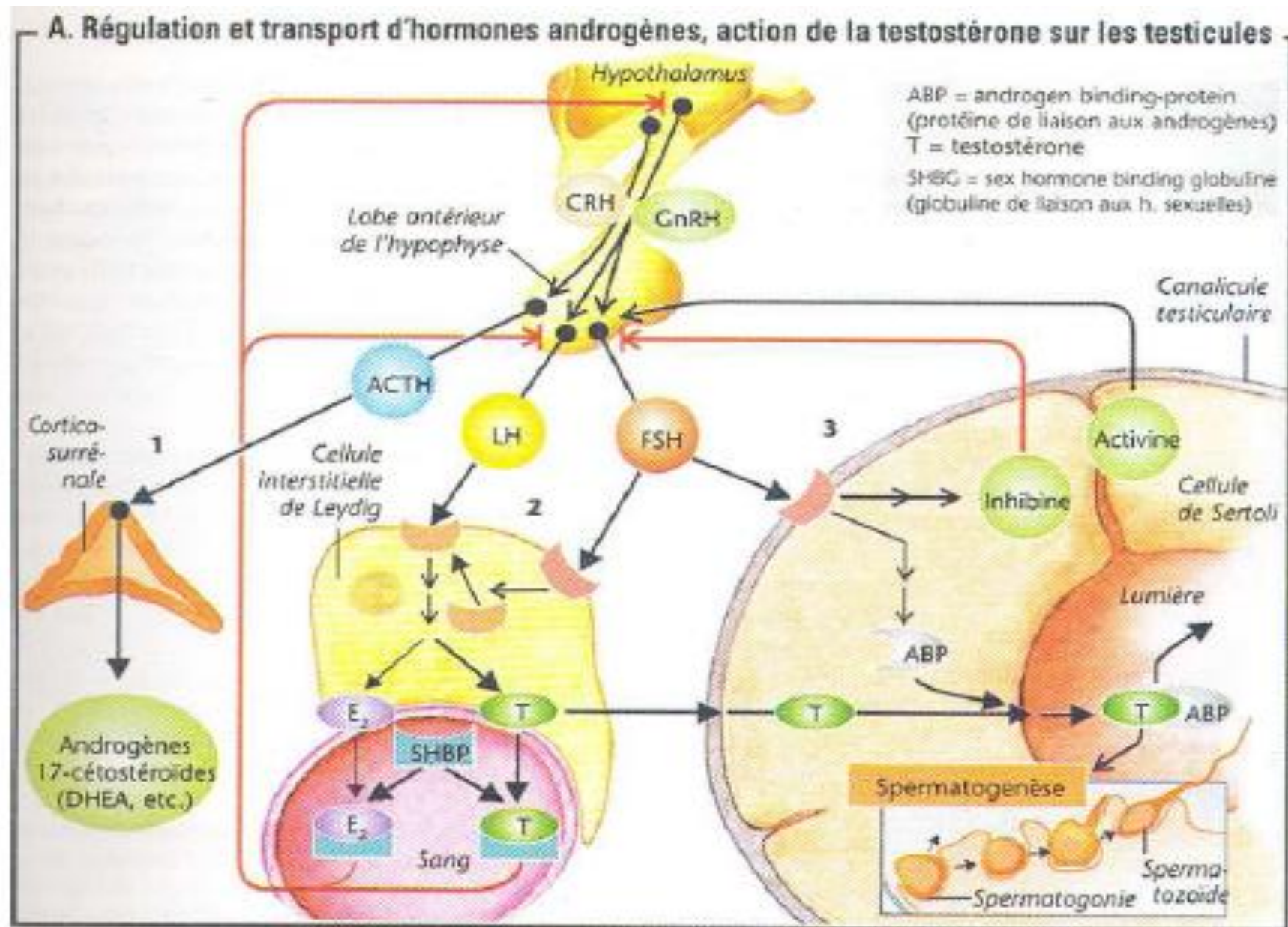
E = œstrogènes

B. Concentration plasmatique en hormones durant la grossesse



Hormones of corpus luteum and placenta



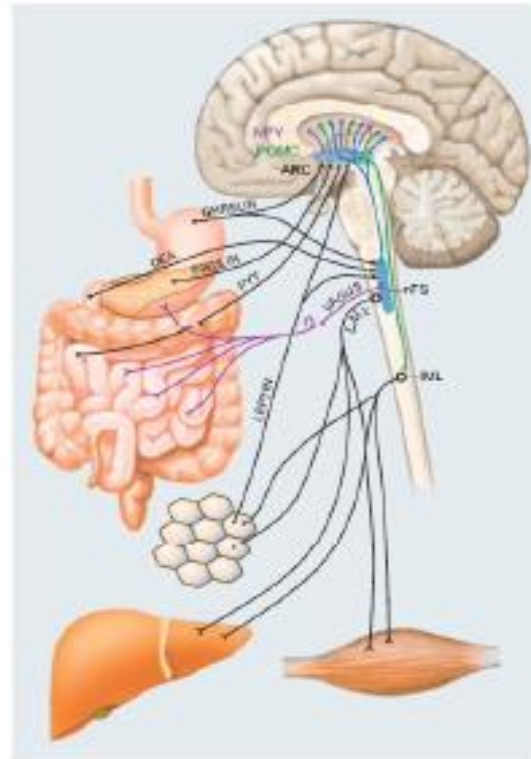


ACTH: Hormone adrenocorticotrope **CRH:** corticotropin releasing hormone **GnRH:** Gonadotropin releasing hormone

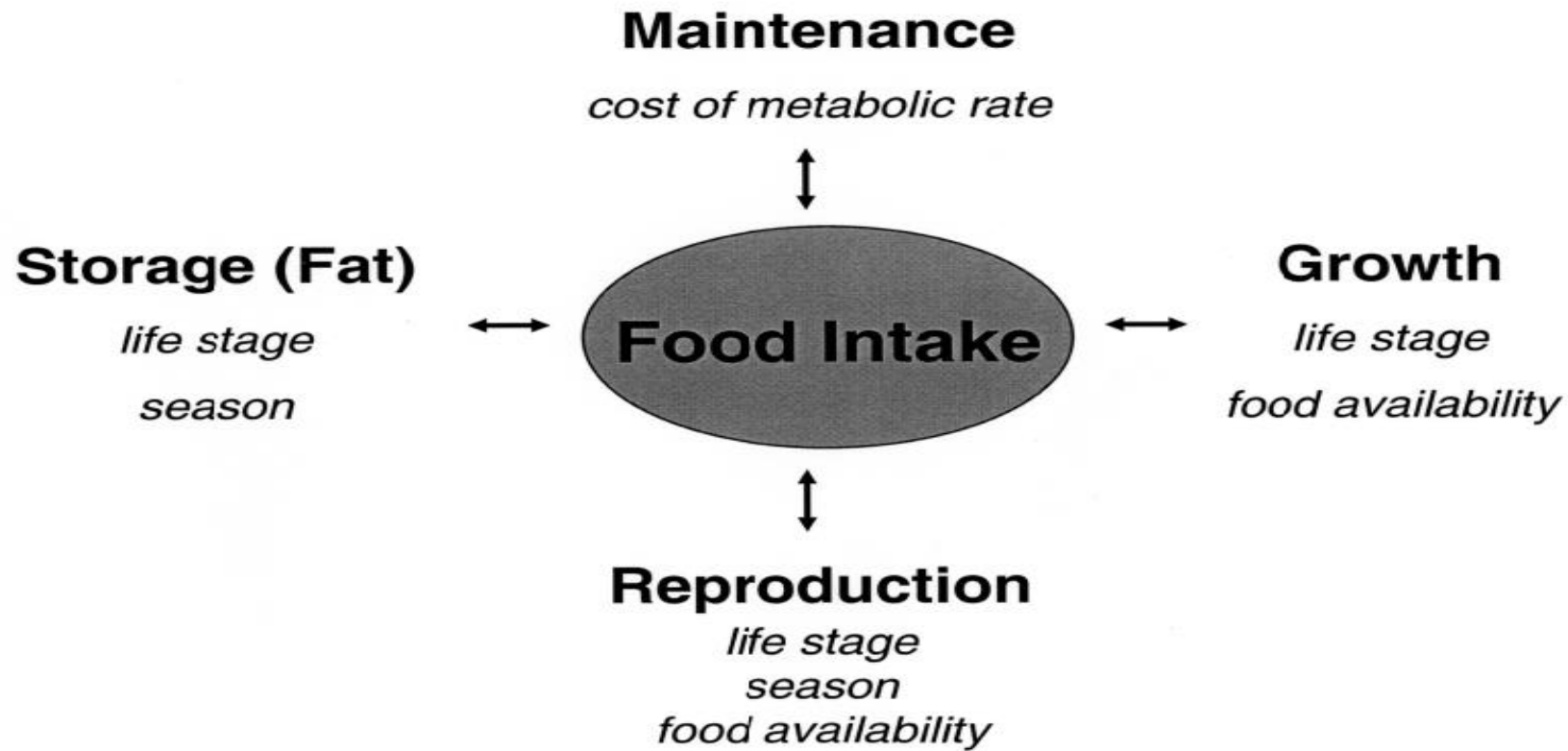
Neuroendocrinologie de la prise alimentaire

- Introduction.***
- Appétit, faim et contrôle de la prise alimentaire.***
- Régulateurs de l'appétit.***
- Hormones régulant la prise alimentaire.***
- La leptine***
- Interactions entre leptine et insuline.***

Complex Homeostatic Mechanisms of Appetite



Energy Balance: Competition for resources



INFLUENCES DICTATING HUNGER

CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Examples:

- Adrenergic Receptors
- Hypothalamic Sites
- Paraventricular Nucleus
- Limbic System
- Ascending Noradrenergic Bundle
- Globus Pallidus

PERIPHERAL SYSTEMS

Examples:

- Liver
- Adipose Tissue
- Hormones
 - Insulin
 - Glucagon
 - Growth Hormone
 - Sex Hormones
- Stomach

HUNGER

"Is there anything to eat?"

ENVIRONMENTAL EFFECTS

Examples:

- Availability
- Temperature
- Niche Occupation

DISEASE STATES

Examples:

- Obesity
- Anorexia
- Psychopathologies

EMOTIONAL FACTORS

Examples:

- Stress
- Mood
- Perceptual Factors

DICTATES OF APPETITE

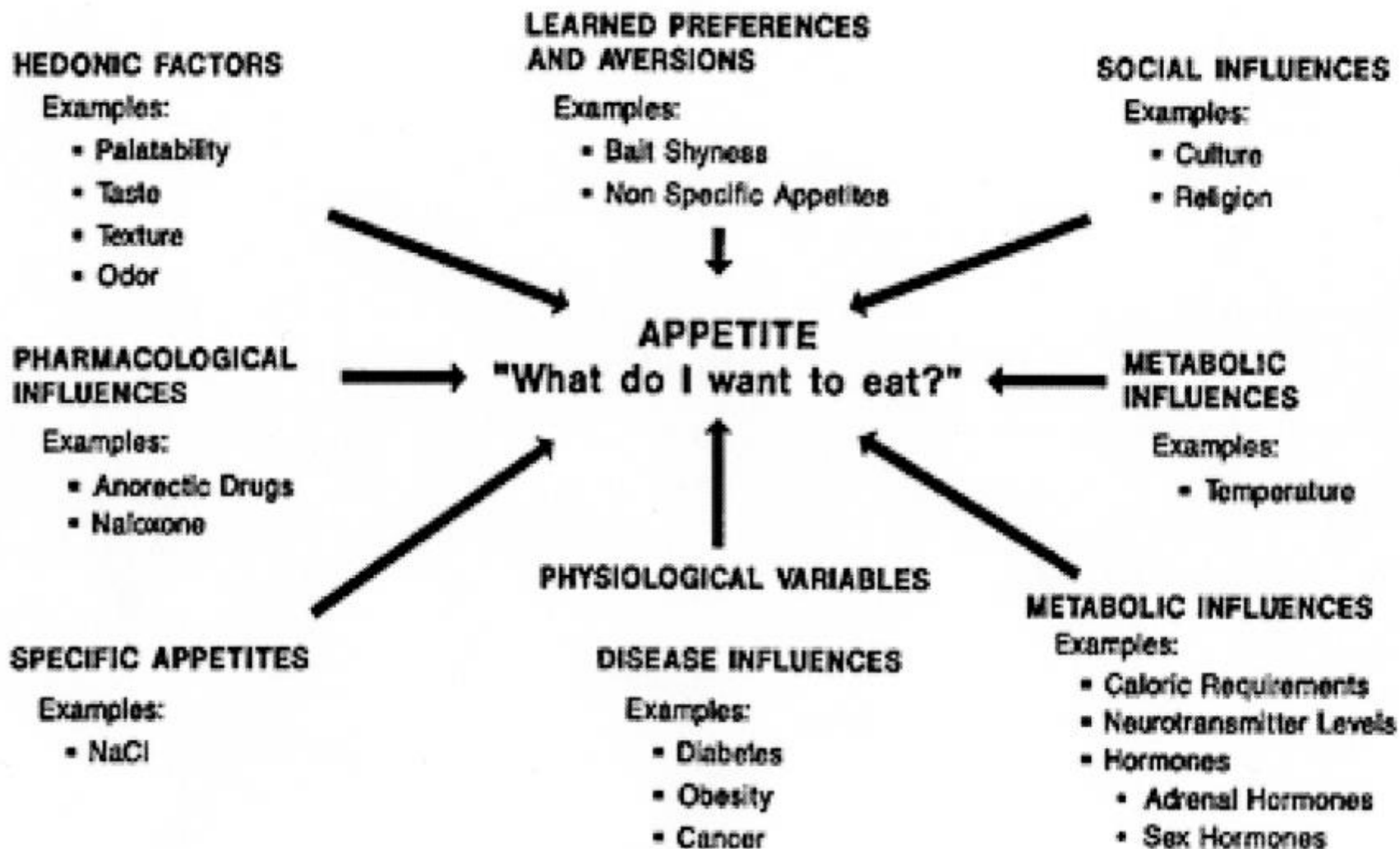


Figure 15.2

The location of the hypothalamus and pituitary. (a) A midsagittal section. (b) The hypothalamus forms the wall of the third ventricle and sits below the dorsal thalamus.

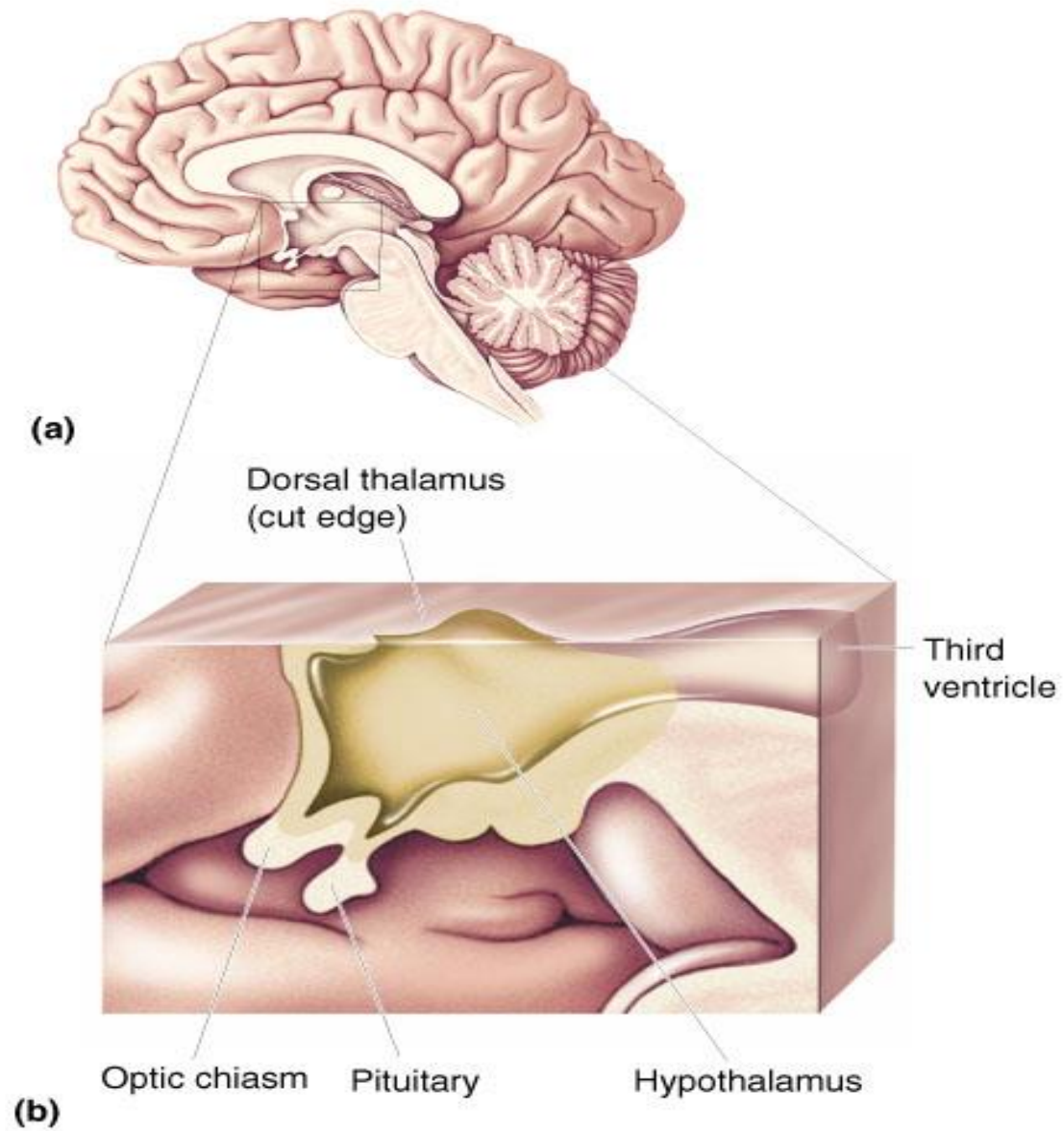
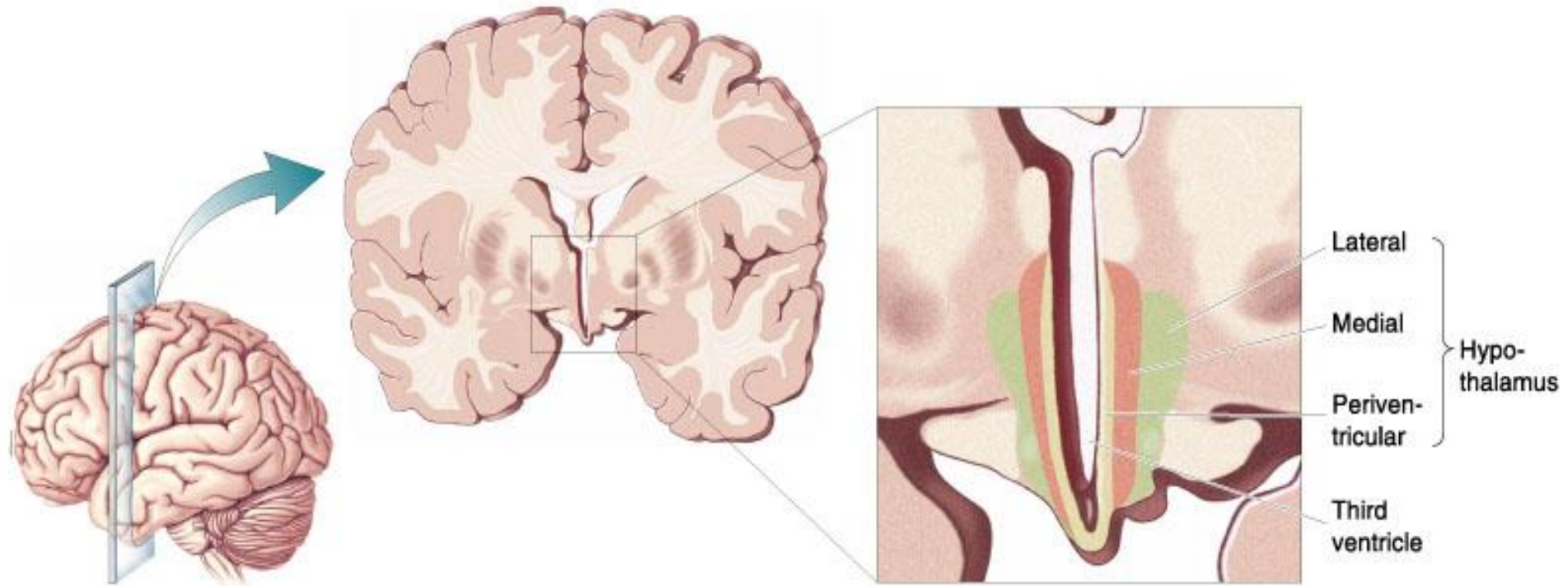
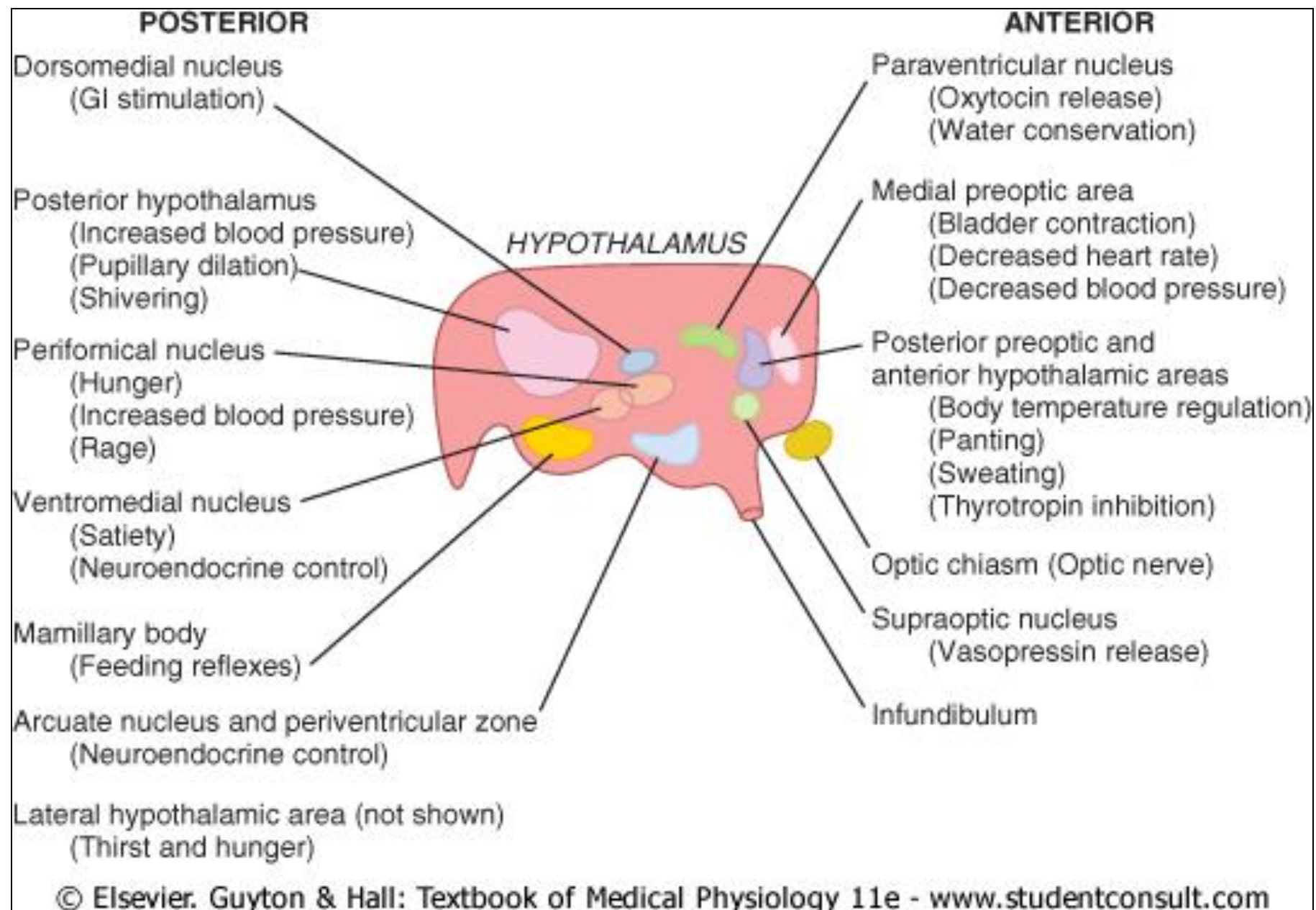


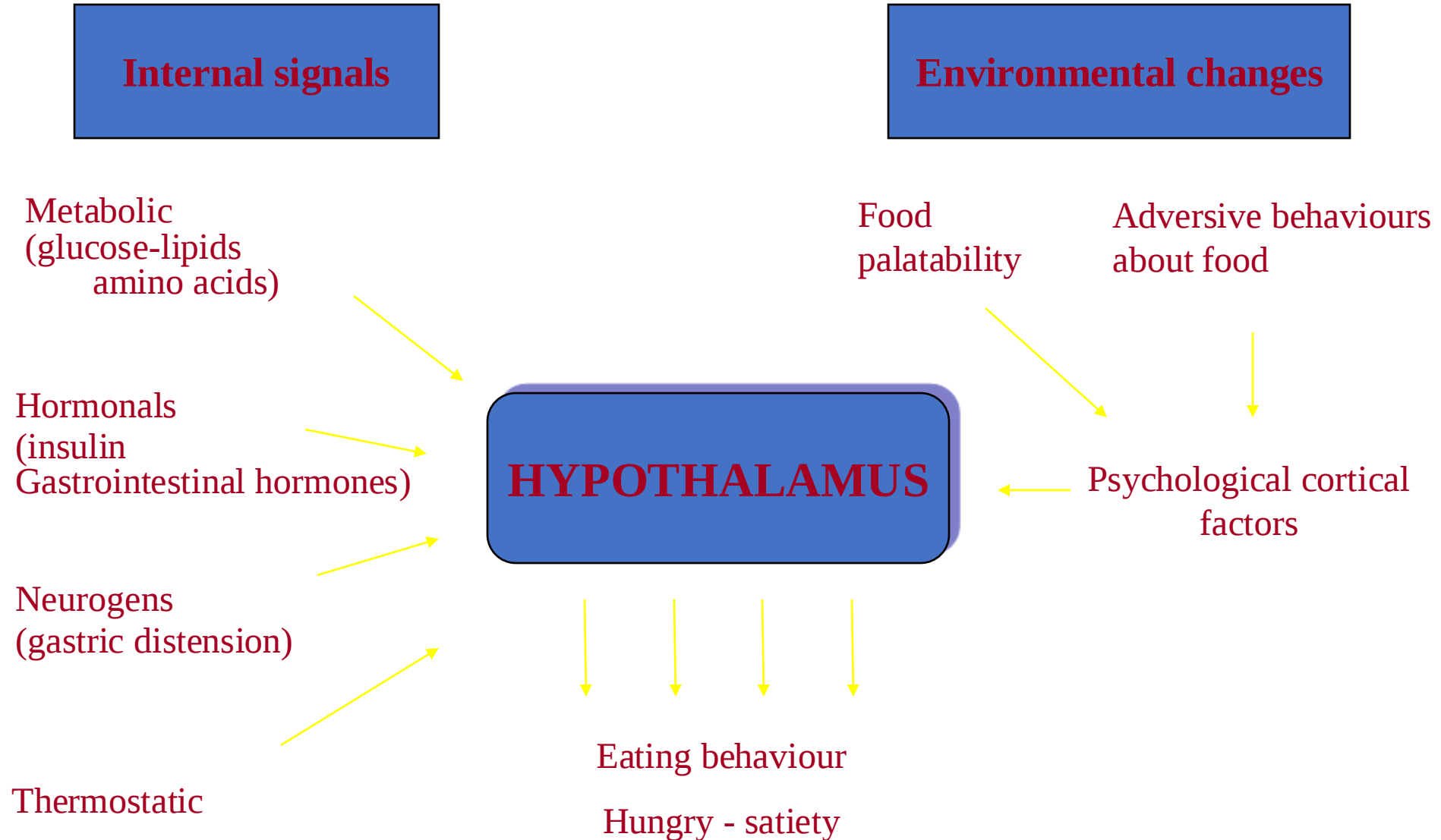
Figure 15.3

Zones of the hypothalamus. The hypothalamus is usually divided into three zones: lateral, medial, and periventricular. The periventricular zone receives input from the other zones, the brain stem, and the telencephalon. Neurosecretory cells in the periventricular zone secrete hormones into the bloodstream. Other periventricular cells control the ANS.





FACTORS INVOLVED IN THE REGULATION OF EATING BEHAVIOUR



HYPOTHALAMUS

```
graph TD; A[HYPOTHALAMUS] --> B["LATERAL AREA  
(Dopamine)"]; A --> C["VENTROMEDIAL AREA  
(Serotonin)"]; B --> D[HUNGER]; C --> E[SATIETY]
```

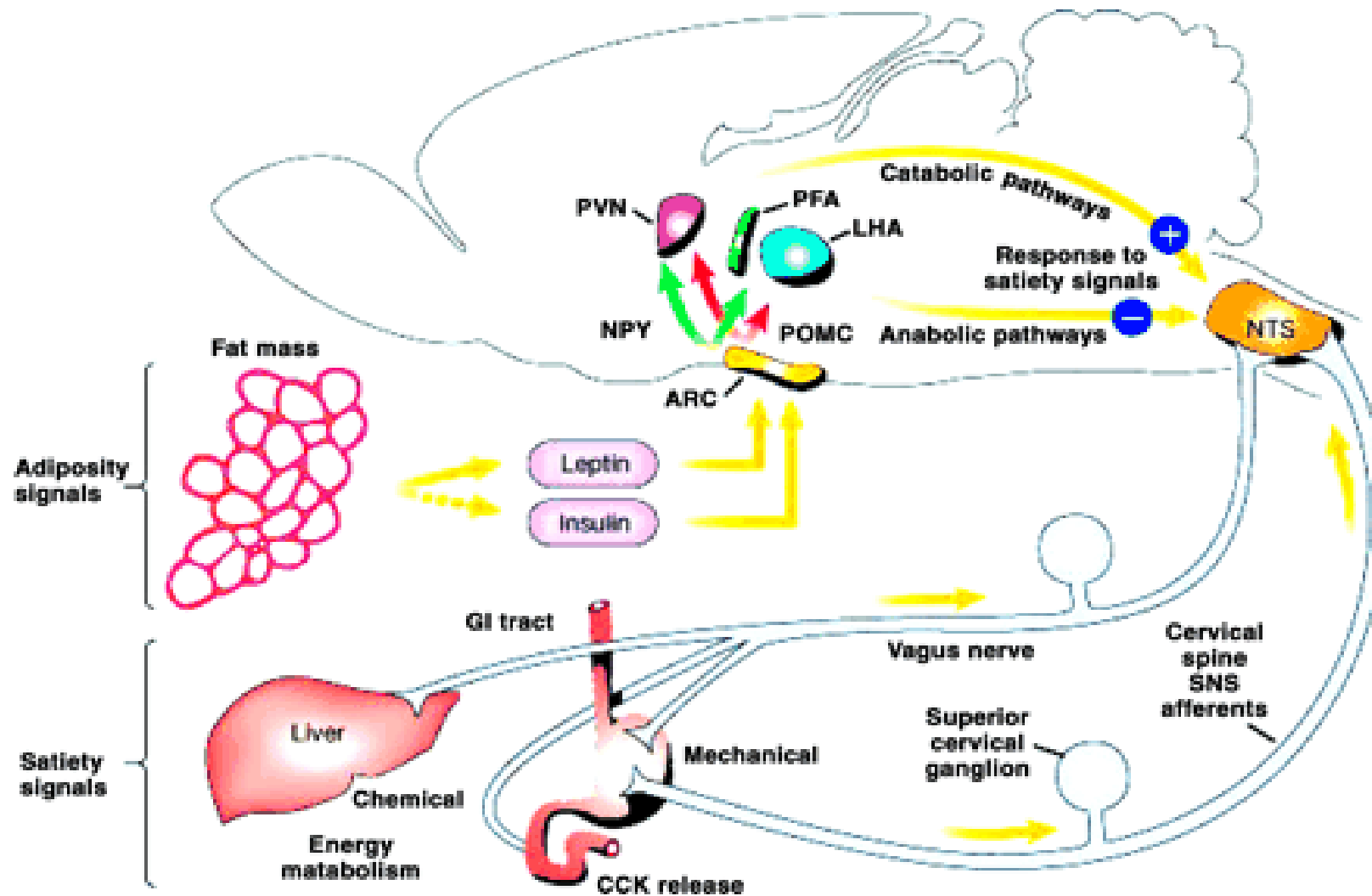
The diagram illustrates the neural pathways within the hypothalamus that regulate hunger and satiety. At the top, the word 'HYPOTHALAMUS' is displayed in a large, bold, yellow font within a dark blue rounded rectangle. Below this, two distinct pathways are shown. On the left, the 'LATERAL AREA (Dopamine)' is enclosed in a blue oval with an orange border. A large black arrow points from this oval down to a blue rectangle labeled 'HUNGER' in yellow text. On the right, the 'VENTROMEDIAL AREA (Serotonin)' is enclosed in a similar blue oval with an orange border. A large black arrow points from this oval down to a blue rectangle labeled 'SATIETY' in yellow text.

LATERAL AREA
(Dopamine)

HUNGER

VENTROMEDIAL AREA
(Serotonin)

SATIETY



NTS: noyau du tractus solitaire

Role of Hormones in Appetite Regulation

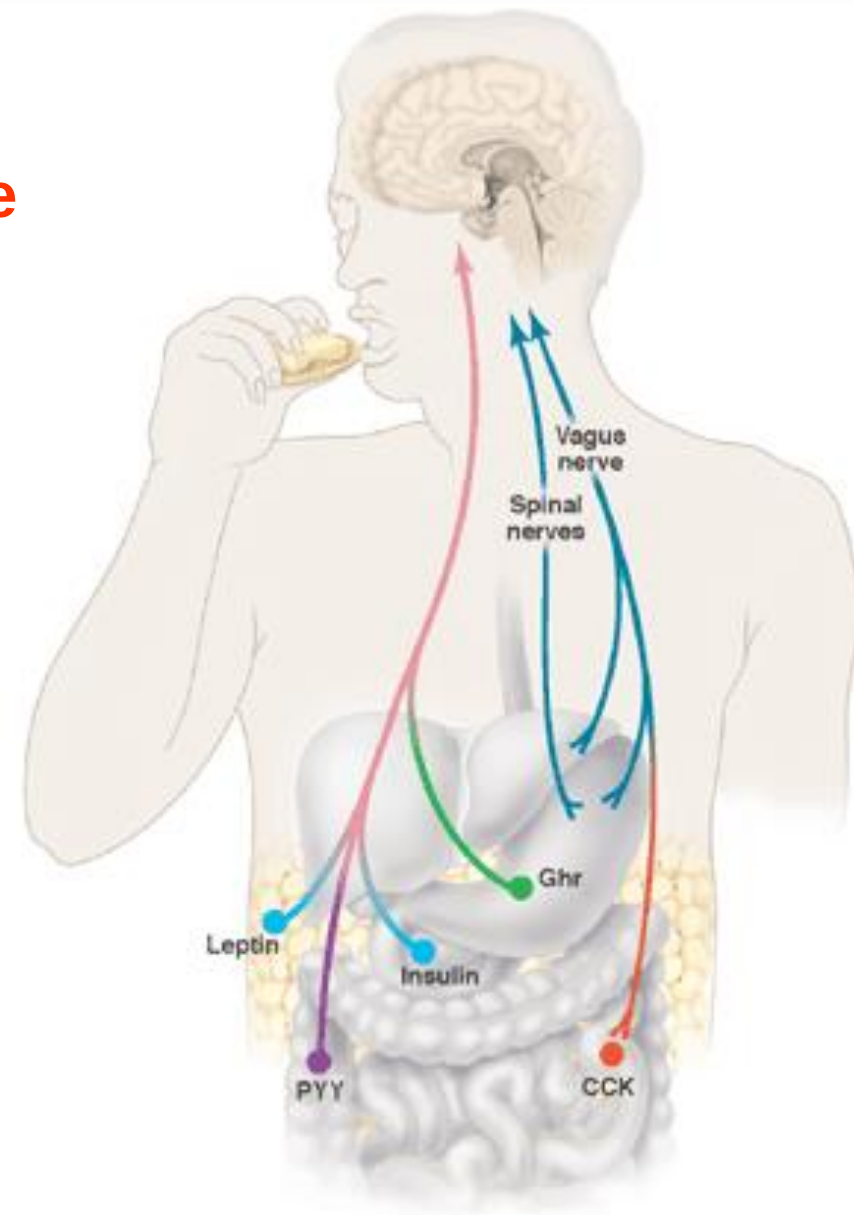
- Hormones from GI:

cholecystokinin: suppressant

ghrelin: stimulant

PYY: suppressant

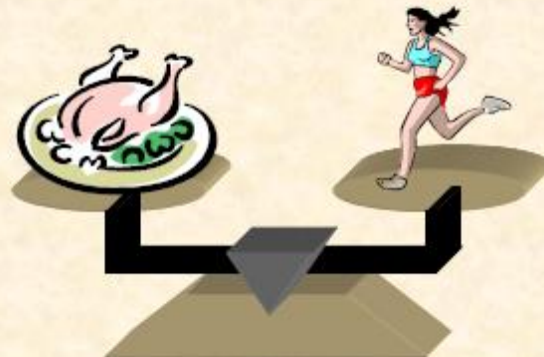
- Adipocytes (fat cells) secrete hormones (leptin) that regulate appetite and body weight.



(Science 299:846-849 2003)

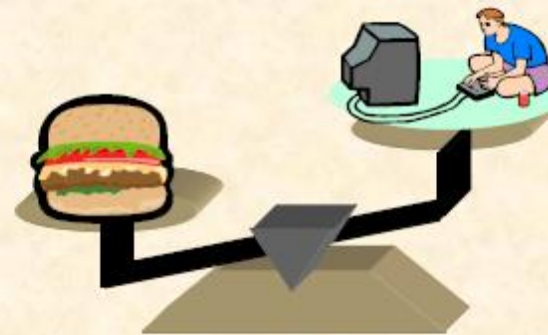
Homéostasie énergétique

Apports caloriques = Dépenses énergétiques



Poids corporel normal

Apports caloriques > Dépenses énergétiques



Obésité

L'obésité

- **L'obésité se caractérise par une augmentation excessive de la masse de tissu adipeux, qui est due essentiellement à une augmentation de la taille des cellules adipeuses**
- **L'obésité se mesure par l'indice de masse corporelle:**
 - IMC (kg / m²) > 25 = sur-poids**
 - > 30 = obésité**
 - > 40 = obésité morbide**
- **La prévalence de l'obésité est en constante augmentation**
- **L'obésité s'accompagne de pathologies graves et invalidantes: dyslipidémies, diabète de type II, maladies cardiovasculaires, etc..**
- **Chez l'homme, l'obésité résulte de la conjonction de divers facteurs, sociaux, environnementaux et génétiques**

Modèles animaux d'obésité

- **Obésités nutritionnelles (régime hyperlipidique, cafétéria, sucrose...)**
- *Obésités d'origine hypothalamique (lésions stéréotaxiques)*
- **Obésités génétiques**
 - **Obésités polygéniques (QTL)**
 - **Obésités monogéniques (*fat, tub, agouti, ob, db*)**
- *Obésités induites par manipulation génétique (transgénèse, KO....)*

Obésités monogéniques

Souris

ob	leptine	Zhang, Nature, 1994
db	récepteur de la leptine	Tartaglia, Cell, 1995 Chen, Cell, 1996 Lee, Nature, 1996
fat	carboxypeptidase E	Naggert, Nature Genetics, 1995
tubby	facteur de transcription ?	Noben-Trauth, Nature, 1996 Kleyn, Cell, 1996
agouti	antagoniste MC4-R	Bultman, Cell, 1992 Miller, Gene Dev, 1993

Rat

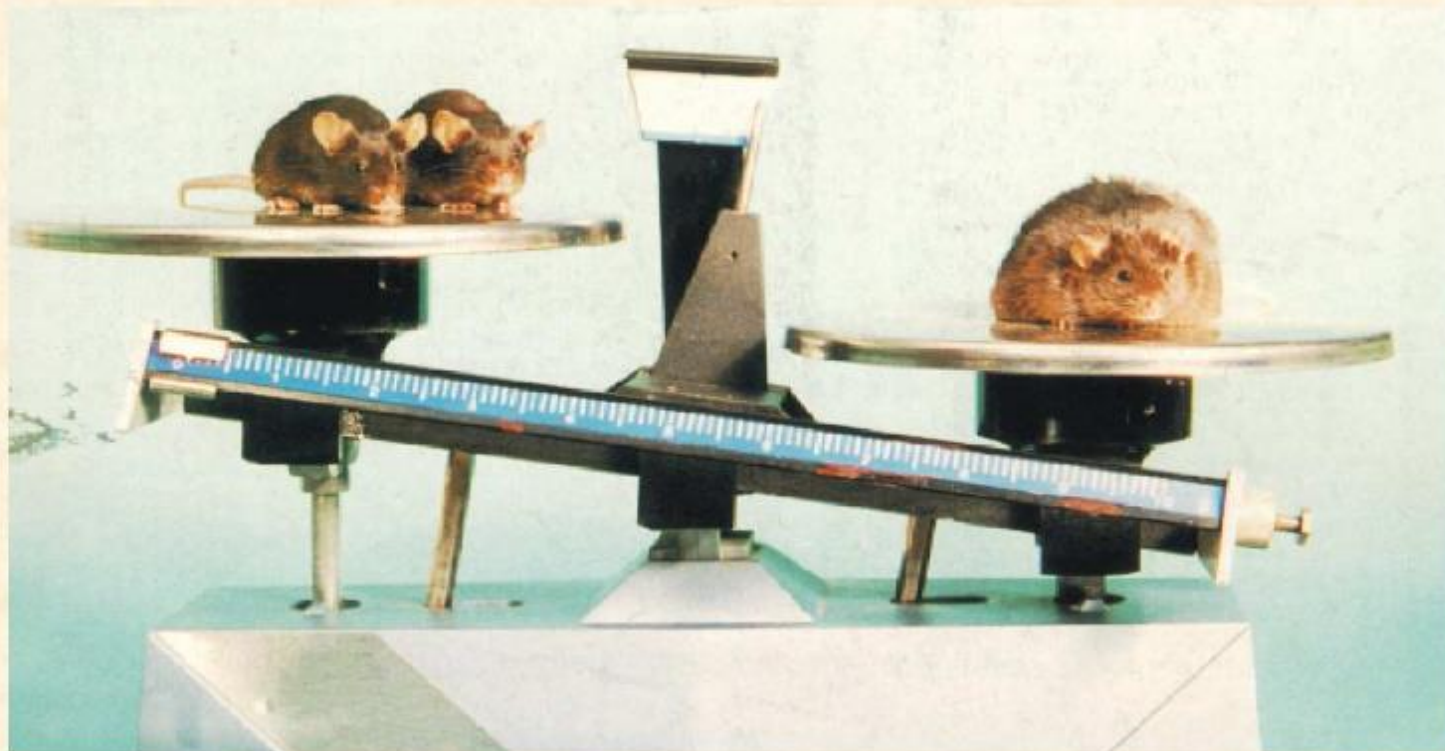
fa	récepteur de la leptine	Phillips, Nature Genetics, 1996 Chua, Diabetes, 1996 Iida, BBRC, 1996
fa^k	récepteur de la leptine	Takaya, Nature Genetics, 1996 Wu-Peng, Diabetes, 1997

Obésités monogéniques chez l'homme

OB	2 cousins 2 cousins et leur tante	Montague, Nature, 1997; Strobel, Nature Genetics, 1998
DB	3 sœurs	Clément, Nature, 1998
PC1	1 patiente	Jackson, Nature Genetics, 1997
POMC	2 patients	Krude, Nature Genetics, 1998
MC4-R	1 patient 1 patient 3-5 % des obésités	Vaisse, Nature Genetics, 1998 Yeo, Nature Genetics, 1998

Souris normales

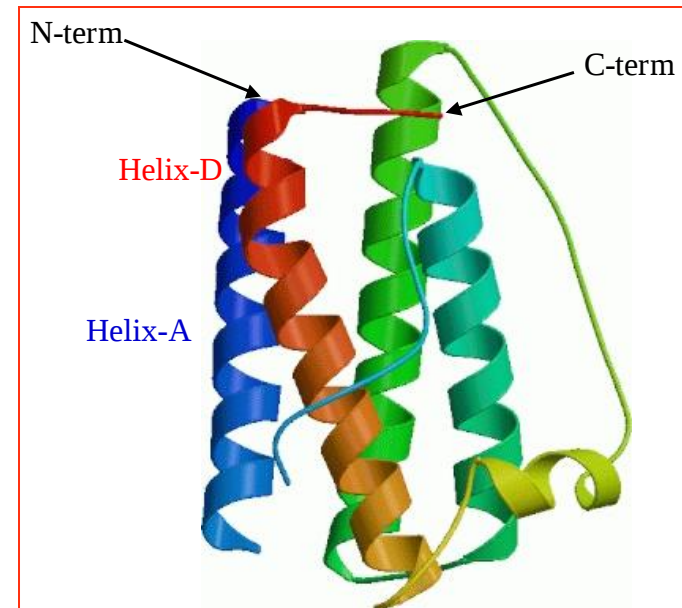
Souris ob/ob



Nature, Décembre 1994

La leptine : structure

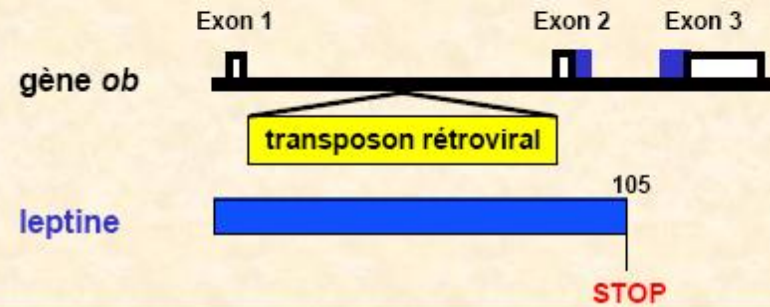
- ★ Produit du gène *ob*
- ★ Clonée pour la première fois sous sa forme mutée à partir de souris obèses *ob/ob*
- ★ Gène :
 - 20 kb
 - 3 exons/2 introns
 - chr 7 (homme), 6 (souris), 4 (vache)
- ★ Protéine mature de 146 aa (16kDa)
- ★ Conservée dans un grand nombre d'espèces : similitude 84%



(Zhang et al, 1998)

Mutations dans le gène de la leptine

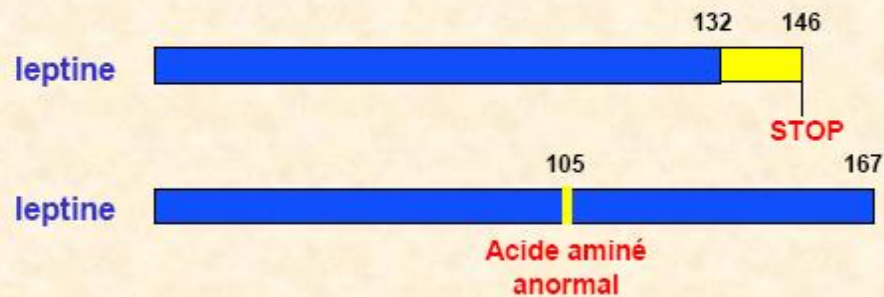
Souris



- absence de leptine

- leptine tronquée inactive

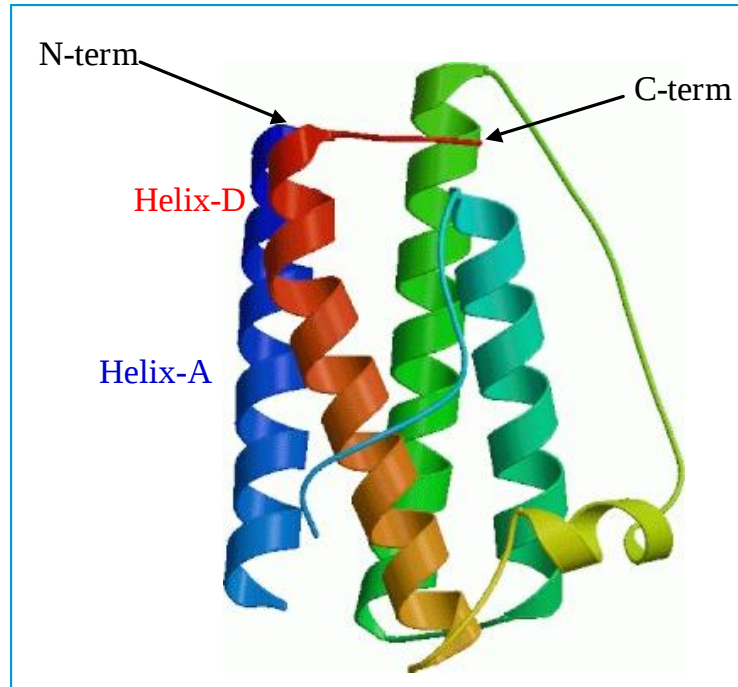
Homme



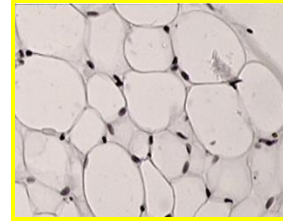
- leptine tronquée inactive

- leptine non sécrétée

La leptine: Structure et production



16 kDa non glycosylated
cytokine



Adipose tissue

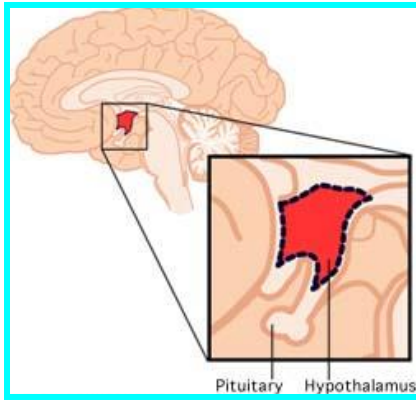
Placenta (human)

Mammary gland

Gastrointestinal tract

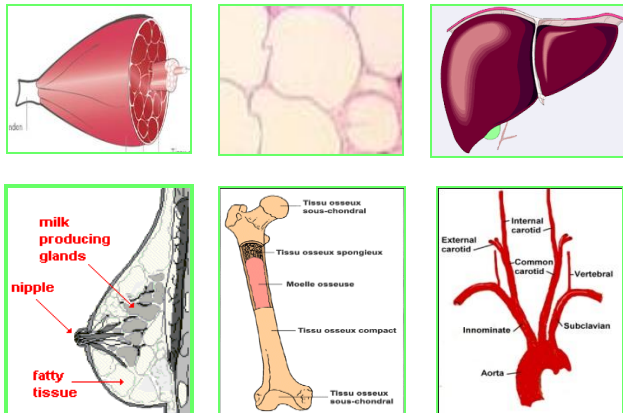
...

Leptin is involved in multiple biological functions :



CENTRAL

Control of food intake



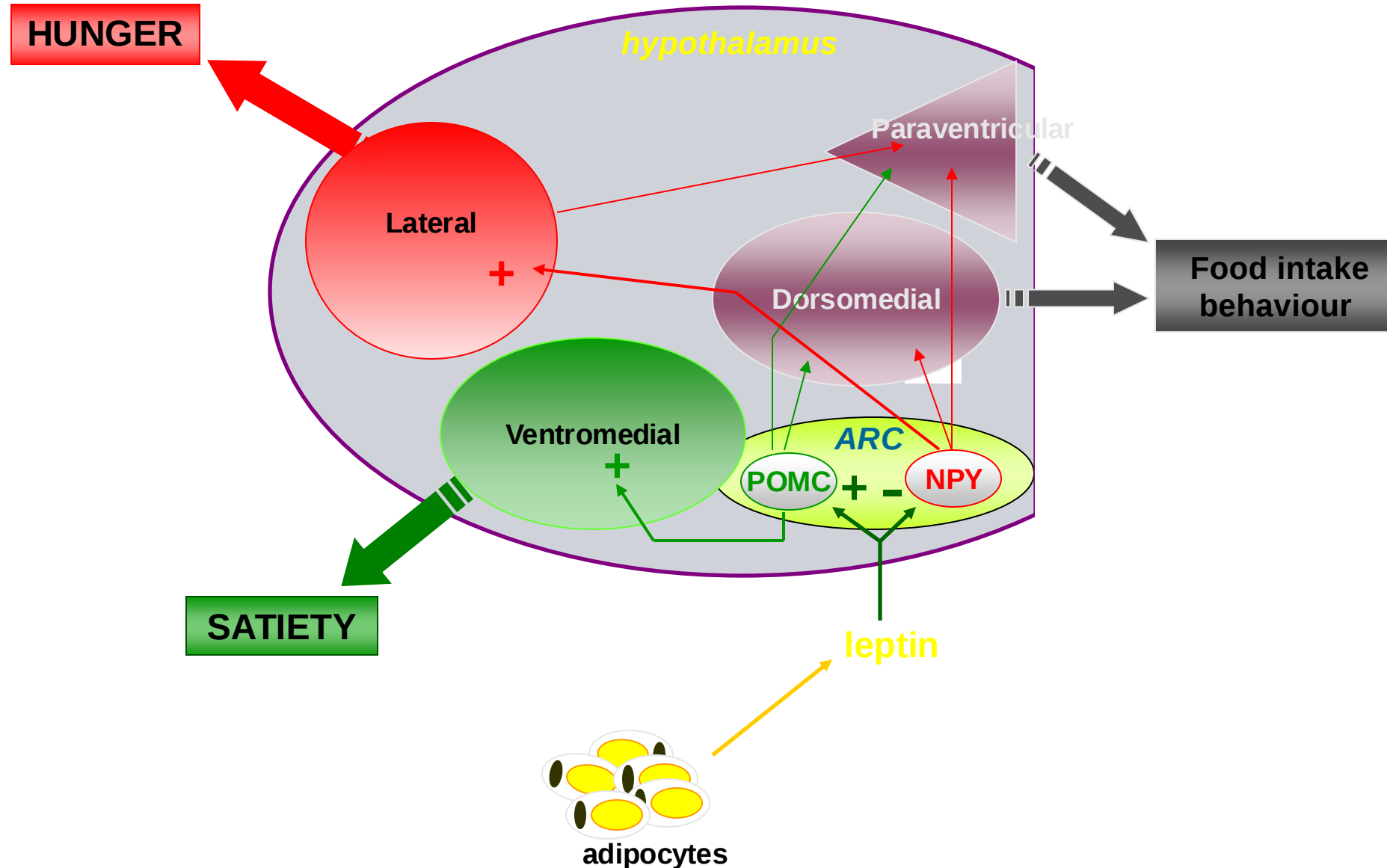
PERIPHERAL :

Energy expenditure

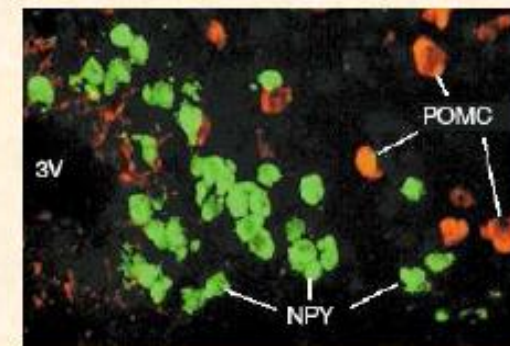
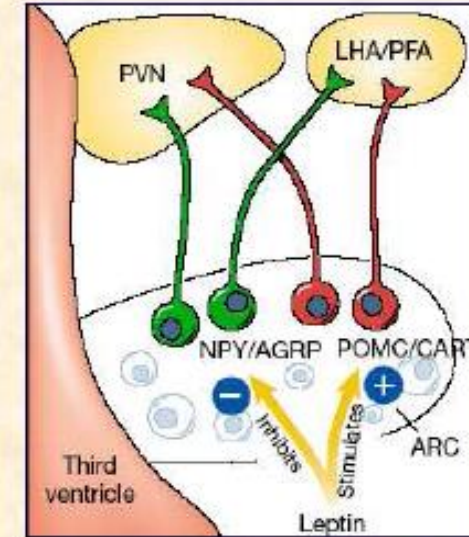
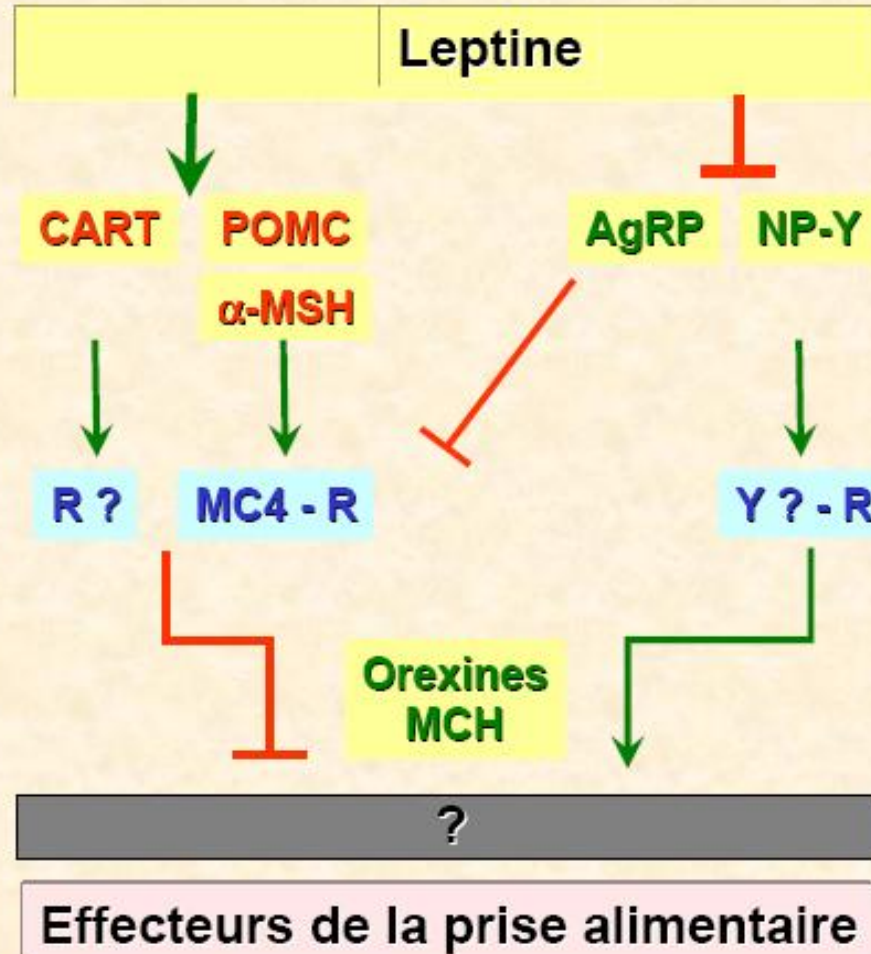
Cell metabolism
(liver, adipocyte, muscle)

Cell proliferation
(bone, immune cells, arteries, mammary cells)

La Leptine joue un rôle central dans la régulation de la prise alimentaire

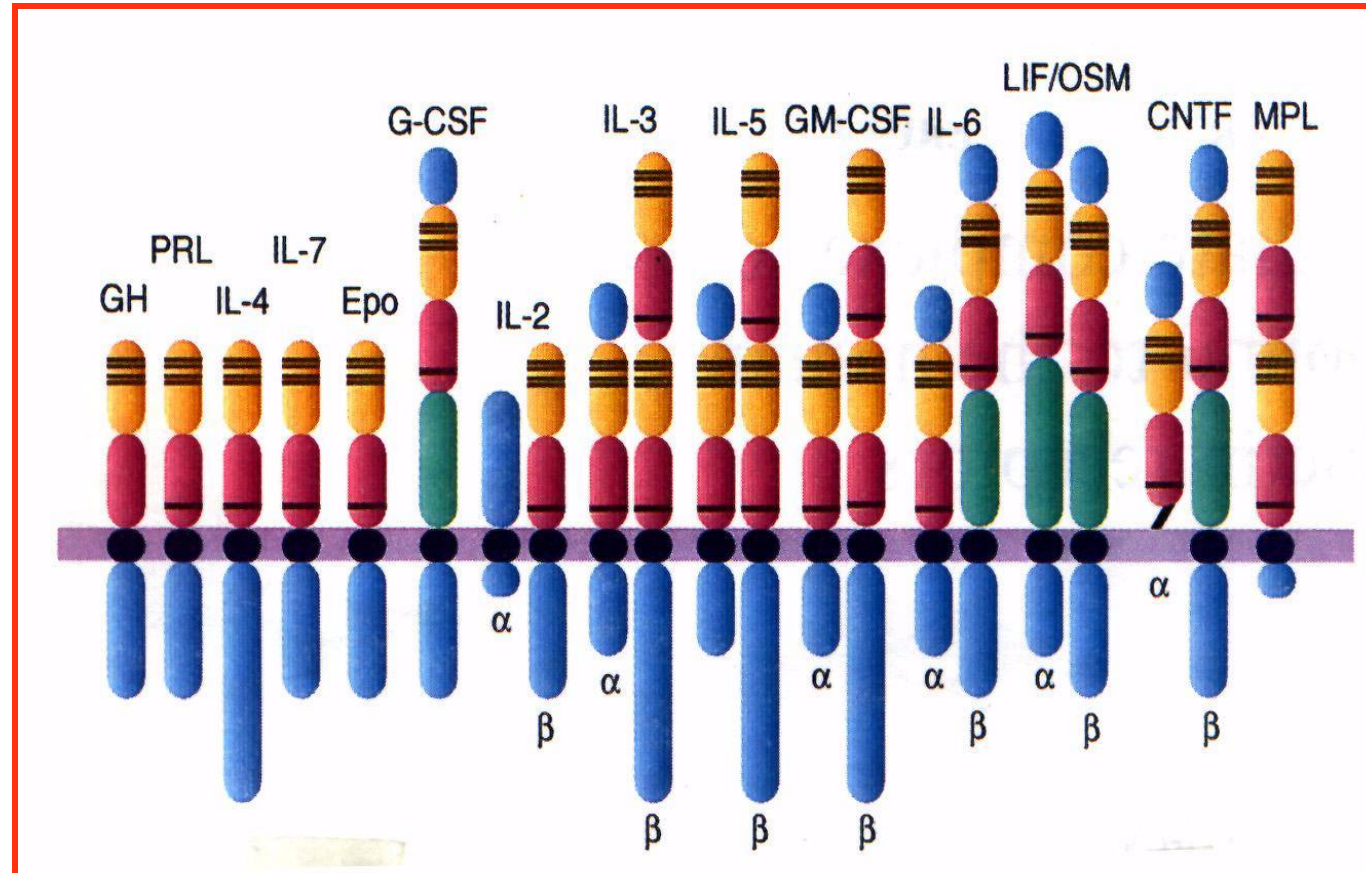


Leptine et neuropeptides hypothalamiques

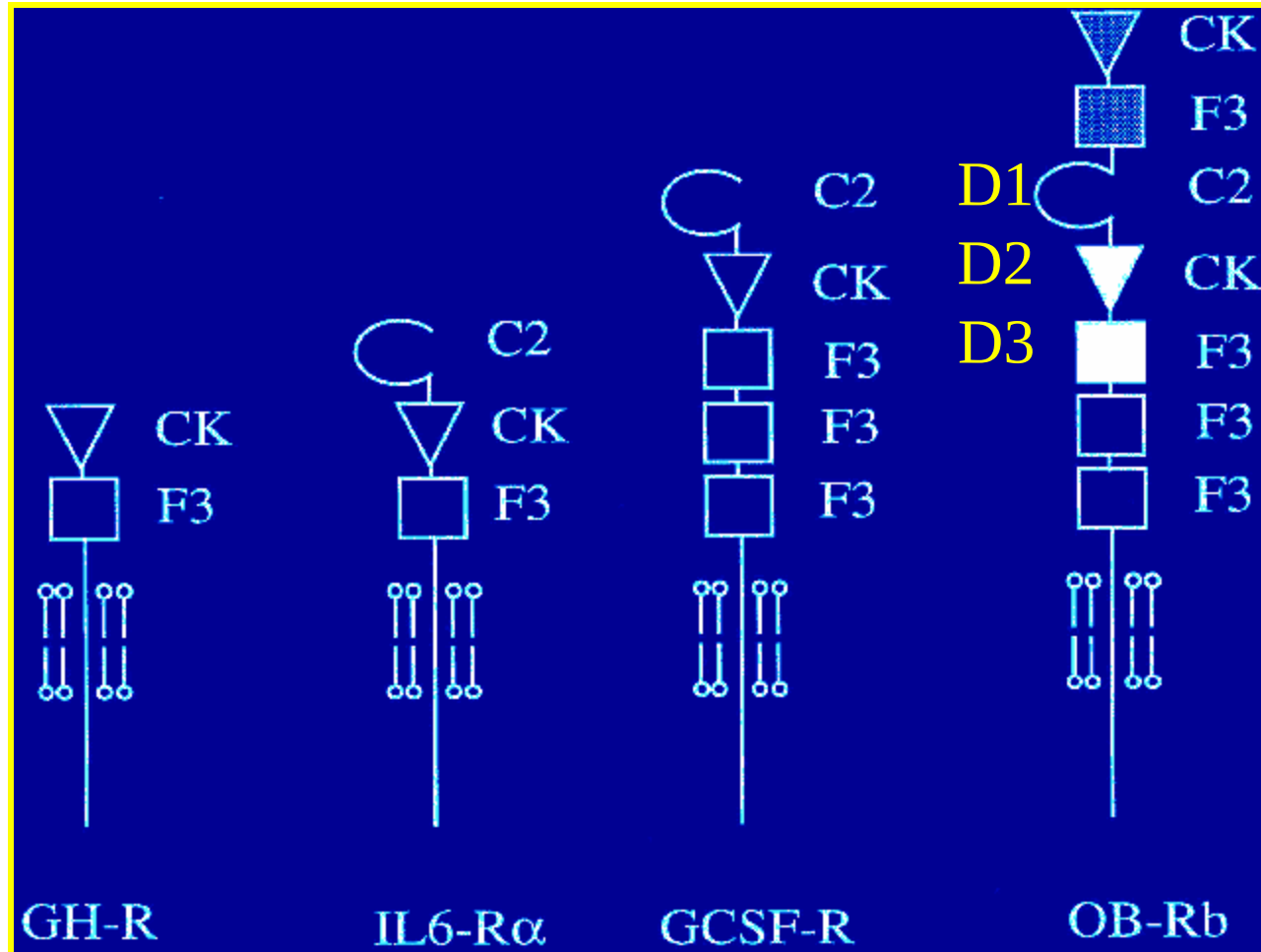


Schwartz M W, et al., Nature, 2000

La superfamille des récepteurs des cytokines



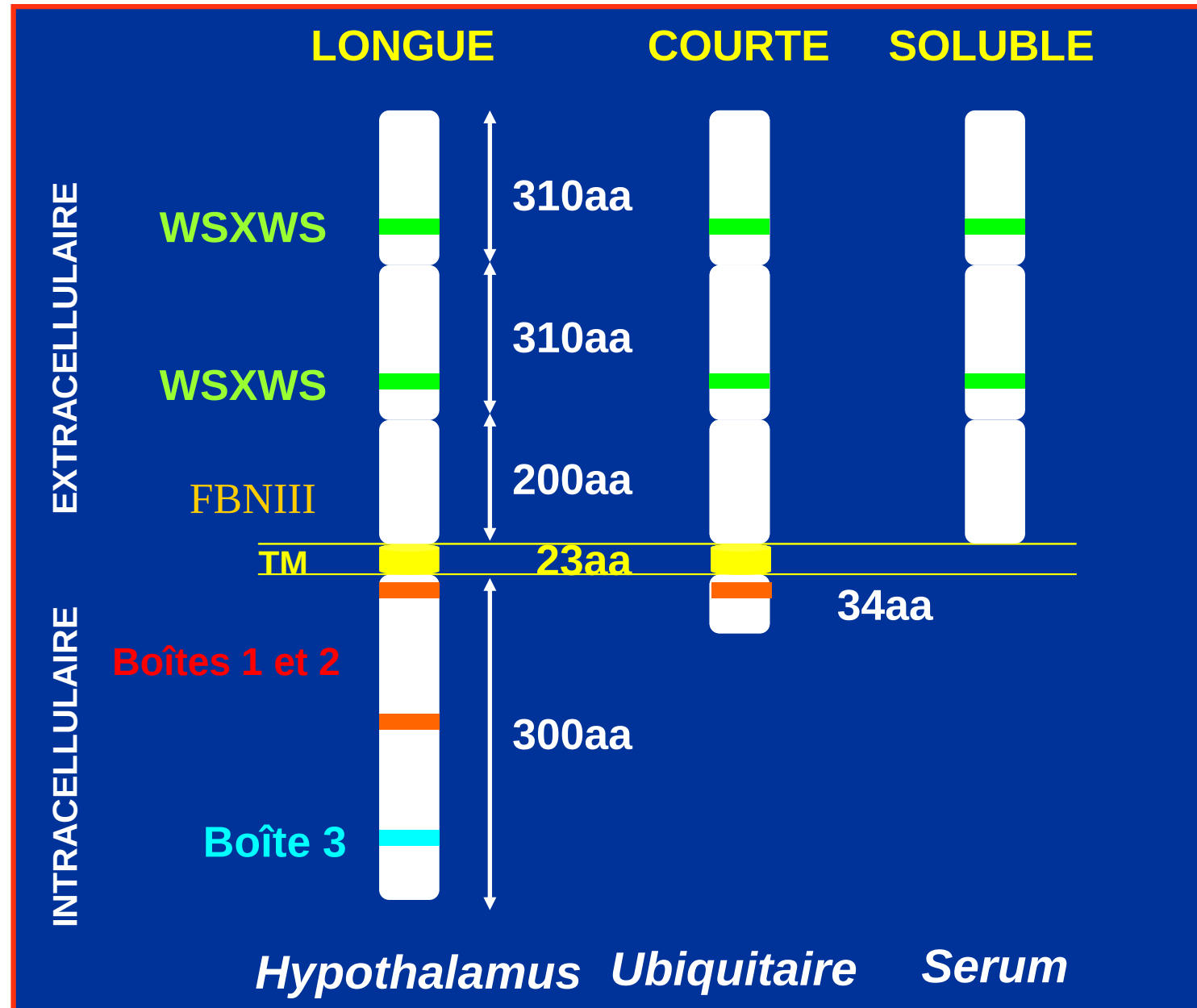
(Bazan, 1990)

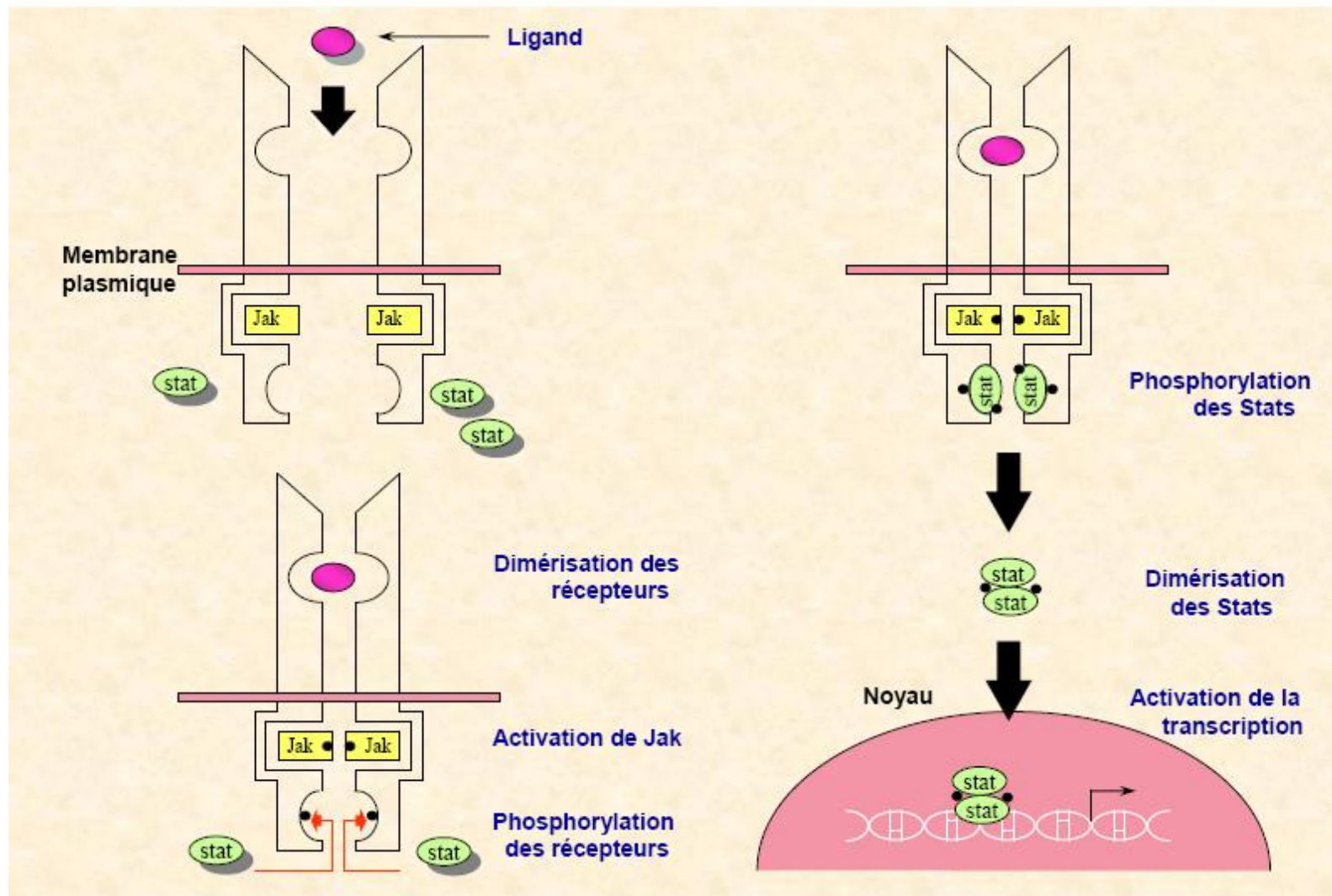


C2 = D1
CK = D2
F3 = D3
CK + F3 = LBD

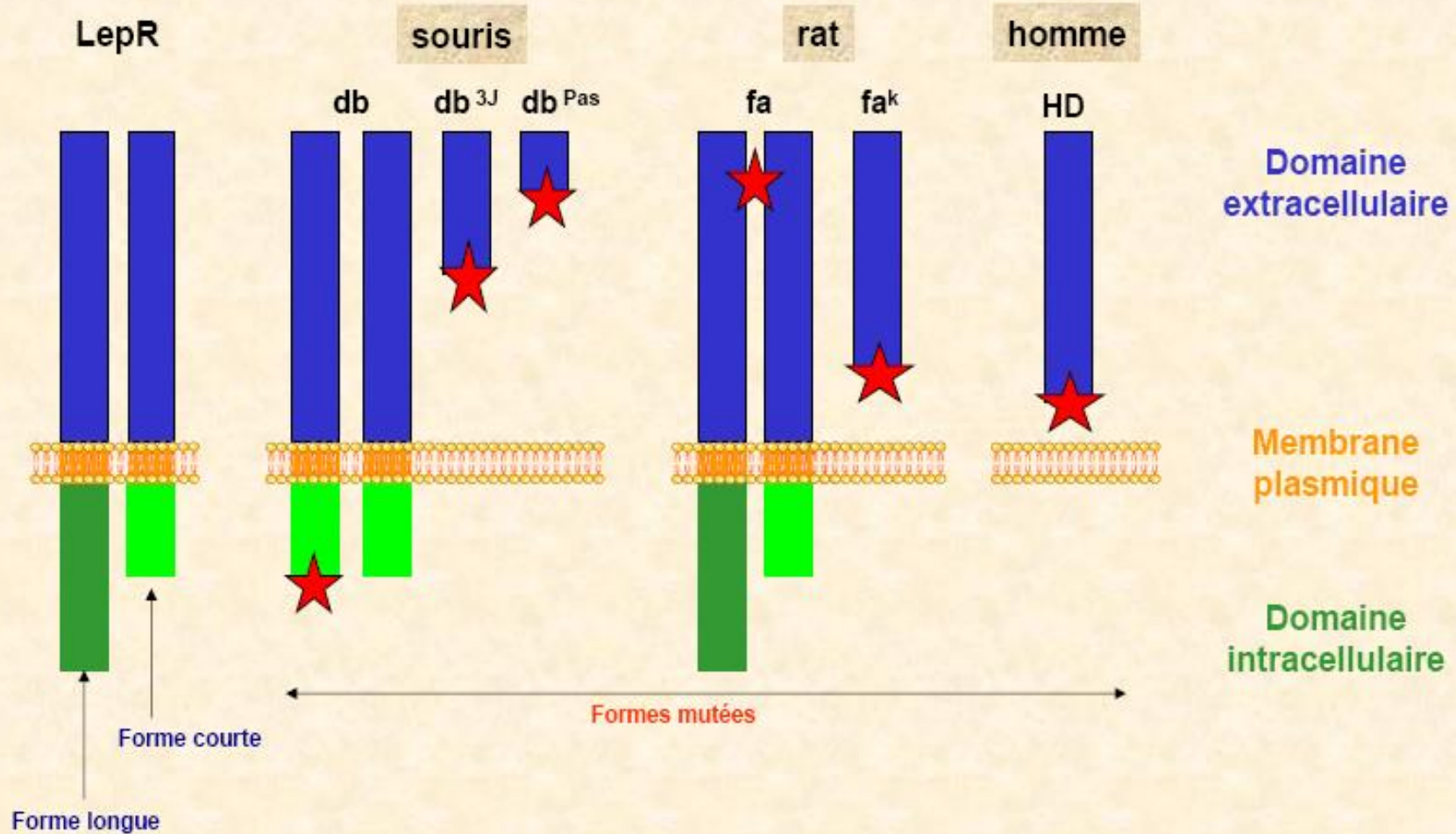
***from Fong et al. (1998)**

Isoformes du récepteur de la leptine



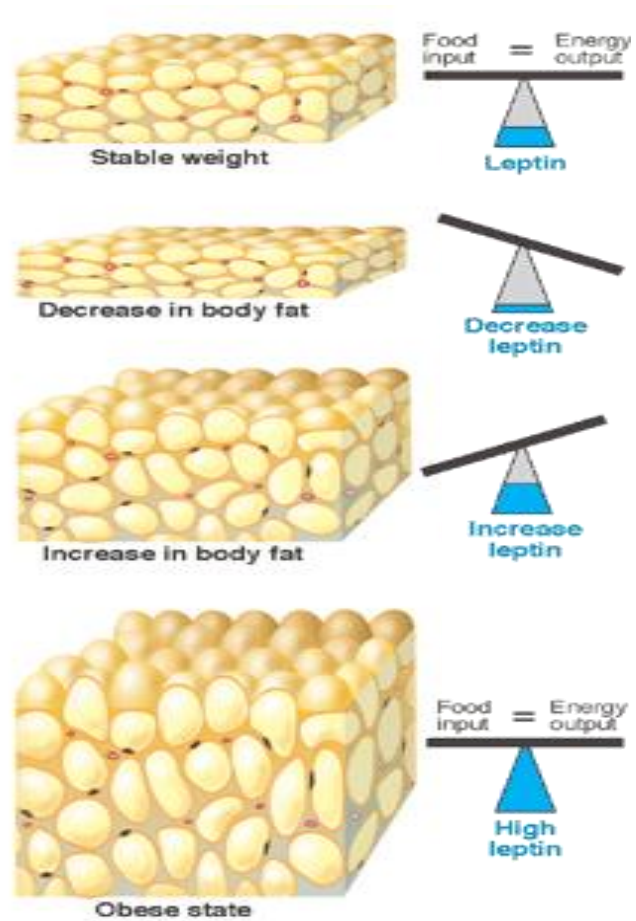


Mutations dans le récepteur de la leptine (LepR)

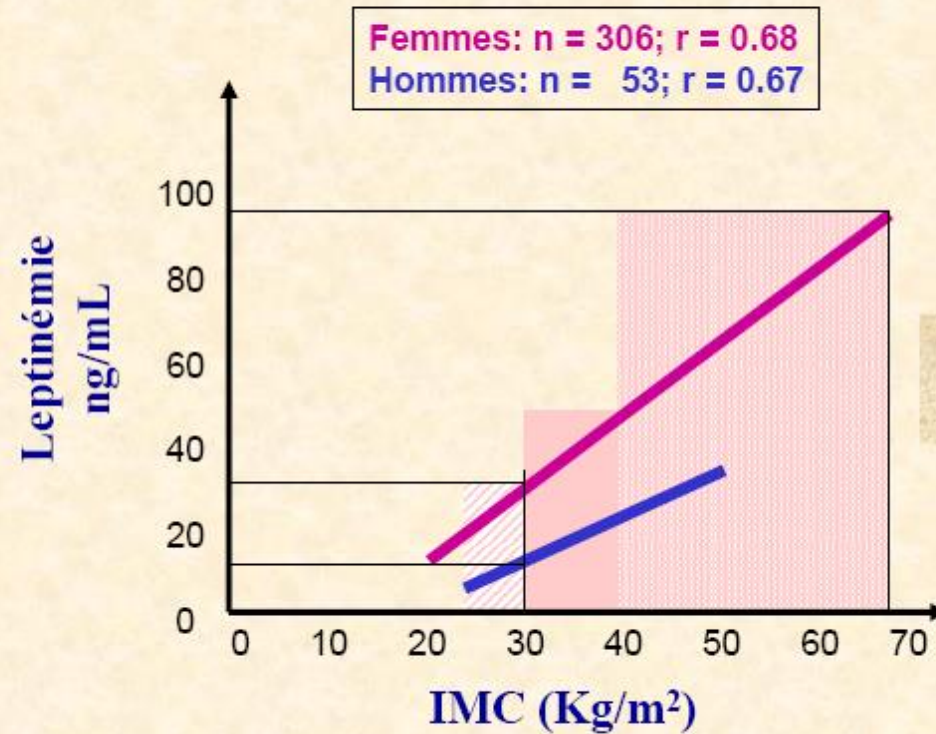


Résistance à la leptine

- 1-Induite par un état physiologique particulier(gestation,lactation)
- 2 Associée à l'obésité .
- 3-Programmée au cours du développement foetal et périnatal



La leptinémie est corrélée positivement à l'IMC



**Les obèses sont résistants
à la leptine**

Origines de l'Obésité

- Prédispositions génétiques(rares)
- Conséquences du mode vie(Alimentation hypercalorique et sédentarité)
- Conséquences d'altérations développementales

