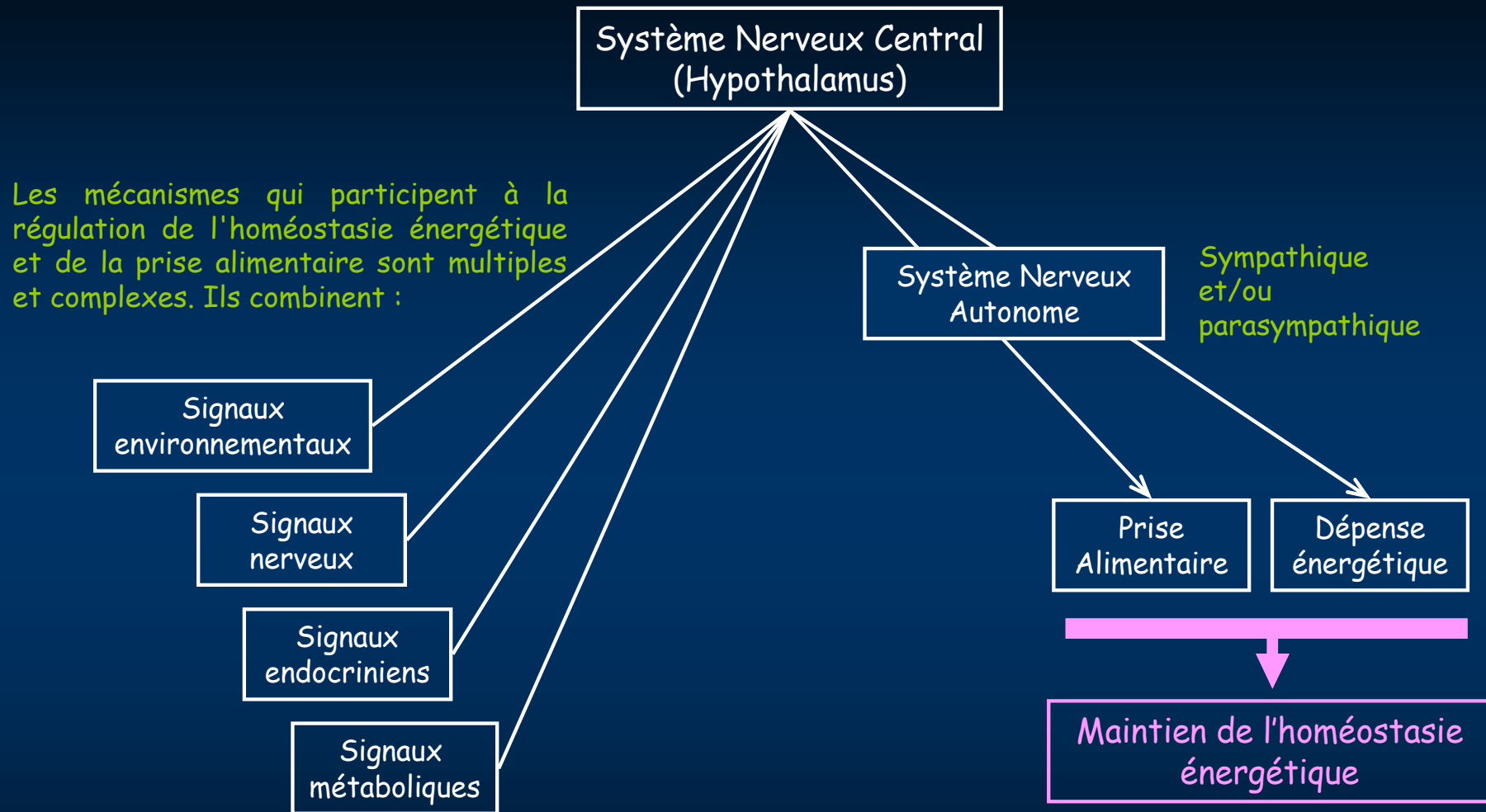


Noyaux hypothalamiques impliqués dans la régulation de la prise alimentaire

Yacir BENOMAR

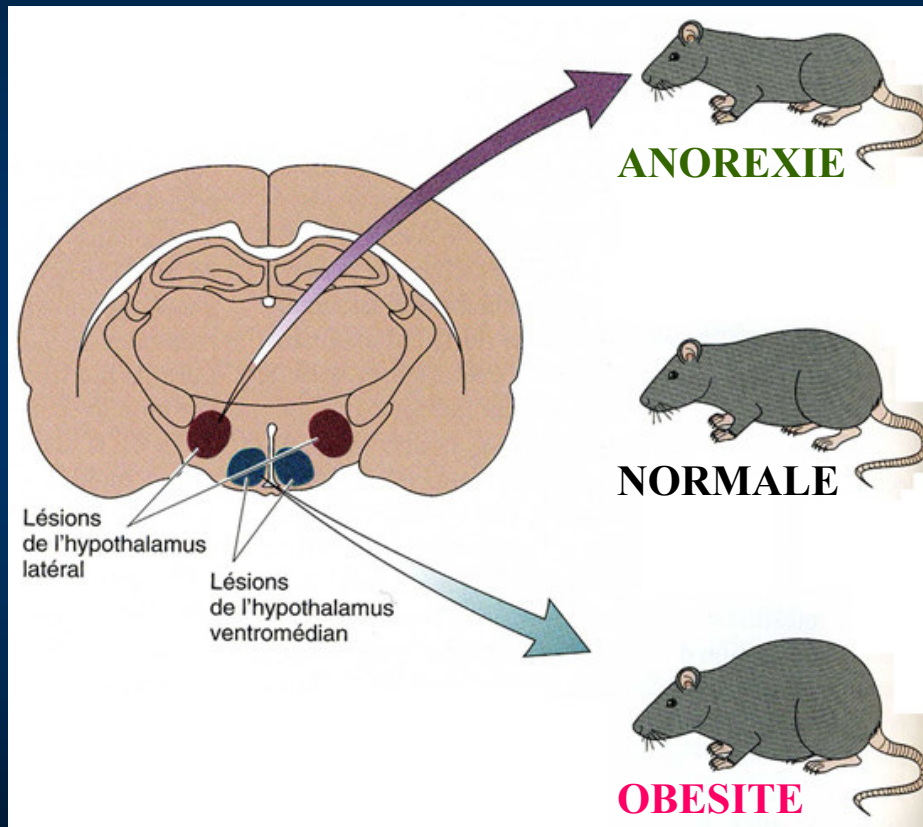
Laboratoire de Neuroendocrinologie Moléculaire de la Prise Alimentaire (NMPA)
Institut de neurosciences Paris Saclay (Neuro-PSI) UMR 9197
Yacir.benomar@u-psud.fr

Régulation de l'homéostasie énergétique



De telles communications reflètent l'existence **d'une boucle de régulation entre le SNC et la périphérie** qui permet d'adapter avec précision les apports aux besoins énergétiques, préservant ainsi l'homéostasie énergétique de l'organisme

Mise en évidence des sites hypothalamiques impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire: Expériences de lésion



CENTRE DE LA FAIM
(hypothalamus latéral)

+

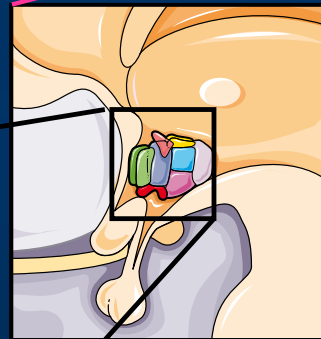
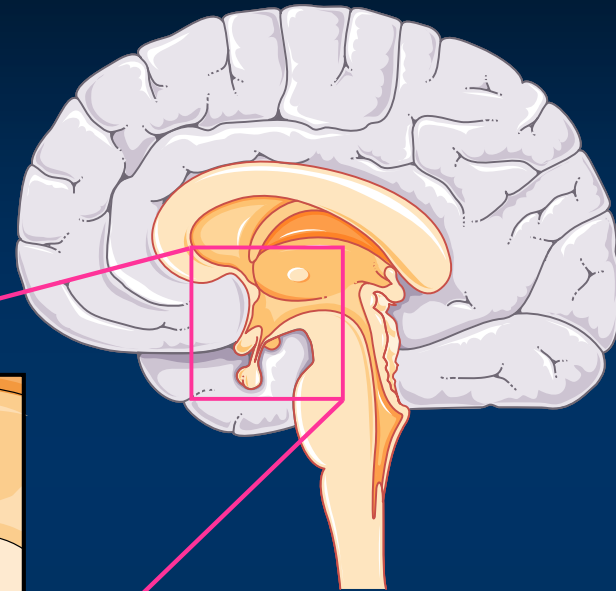
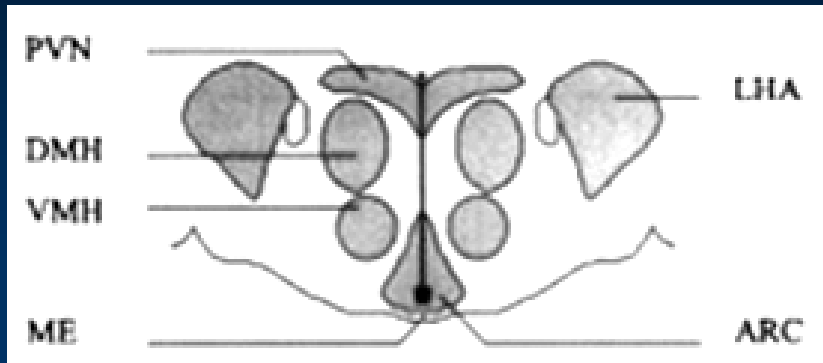
COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

-

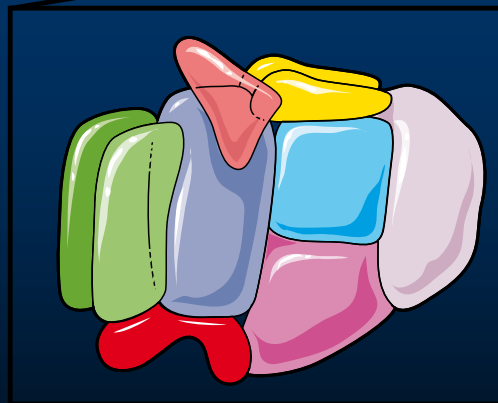
CENTRE DE LA SATIETE
(hypothalamus ventromédian)

Noyaux hypothalamiques impliqués dans la régulation de la prise alimentaire

Coupe frontale



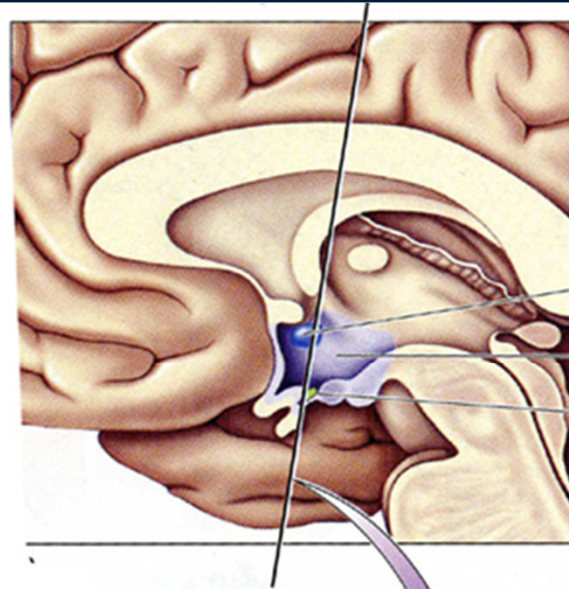
coupes sagittales d'encéphale humain



représentation 3D des différents noyaux hypothalamiques

Noyaux hypothalamiques impliqués dans la régulation de la prise alimentaire

coupe sagittale
(cerveau humain)



Noyau paraventriculaire

3^e ventricule

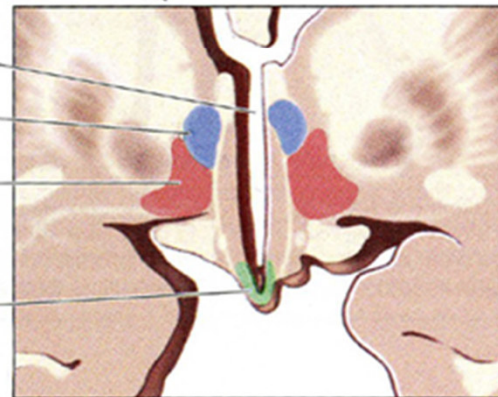
Noyau arqué

3^e ventricule

Noyau paraventriculaire

Aire hypothalamique latérale

Noyau arqué



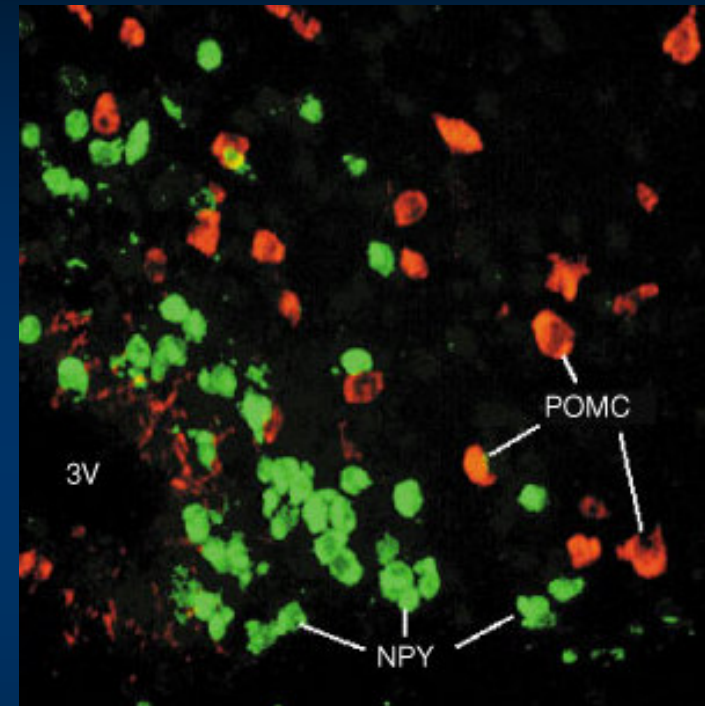
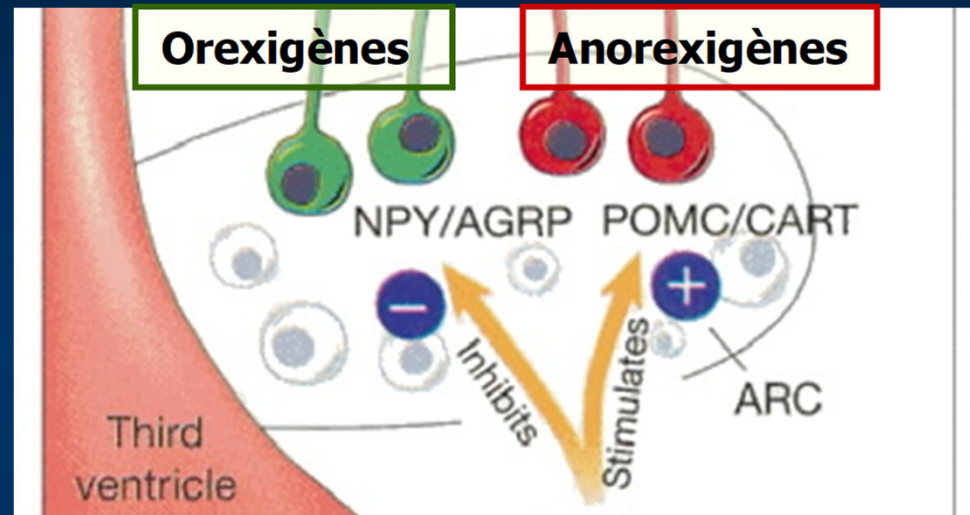
coupe frontale
(cerveau humain)

Le noyau arqué (ARC)

Joue un rôle important dans la signalisation des messages périphériques aux autres noyaux hypothalamiques et structures cérébrales car:

- Contient des populations neuronales-clés dans la régulation de la prise alimentaire
- Accessible aux messages circulants (nutriments, hormones)
- Neurones de premier ordre

Populations neuronales de premier ordre du noyau arqué (NPY-AgRP vs POMC-CART)



Peptides ou hormones anorexigènes:

α MSH: *alpha melanocyte stimulating hormone*
précurseur: **POMC** (pro-opiomélanocortine)

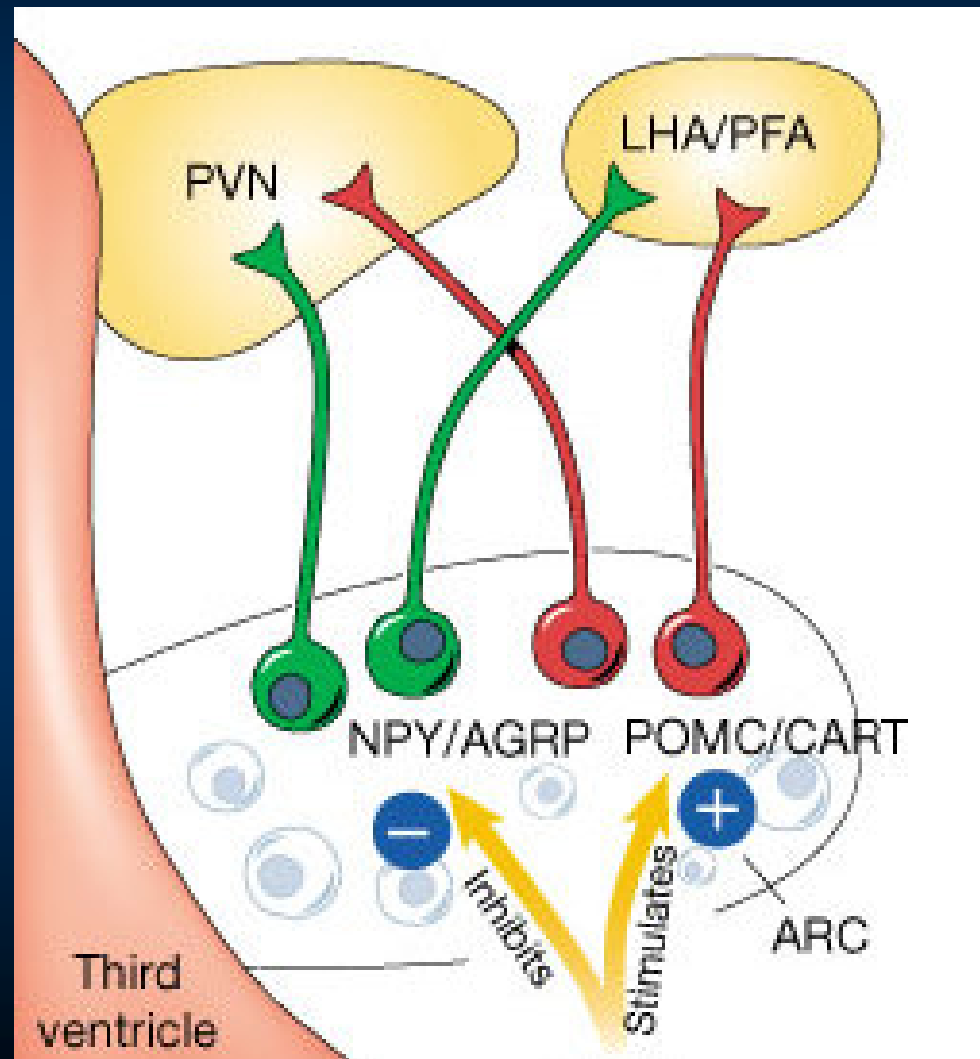
Peptide CART: *cocain and amphetamine regulated transcript*

Peptides ou hormones orexigènes:

NPY: *neuropeptide Y*

AgRP: *agouti related peptide*

Populations neuronales de second ordre des noyaux paraventriculaire (PVN) et latéral

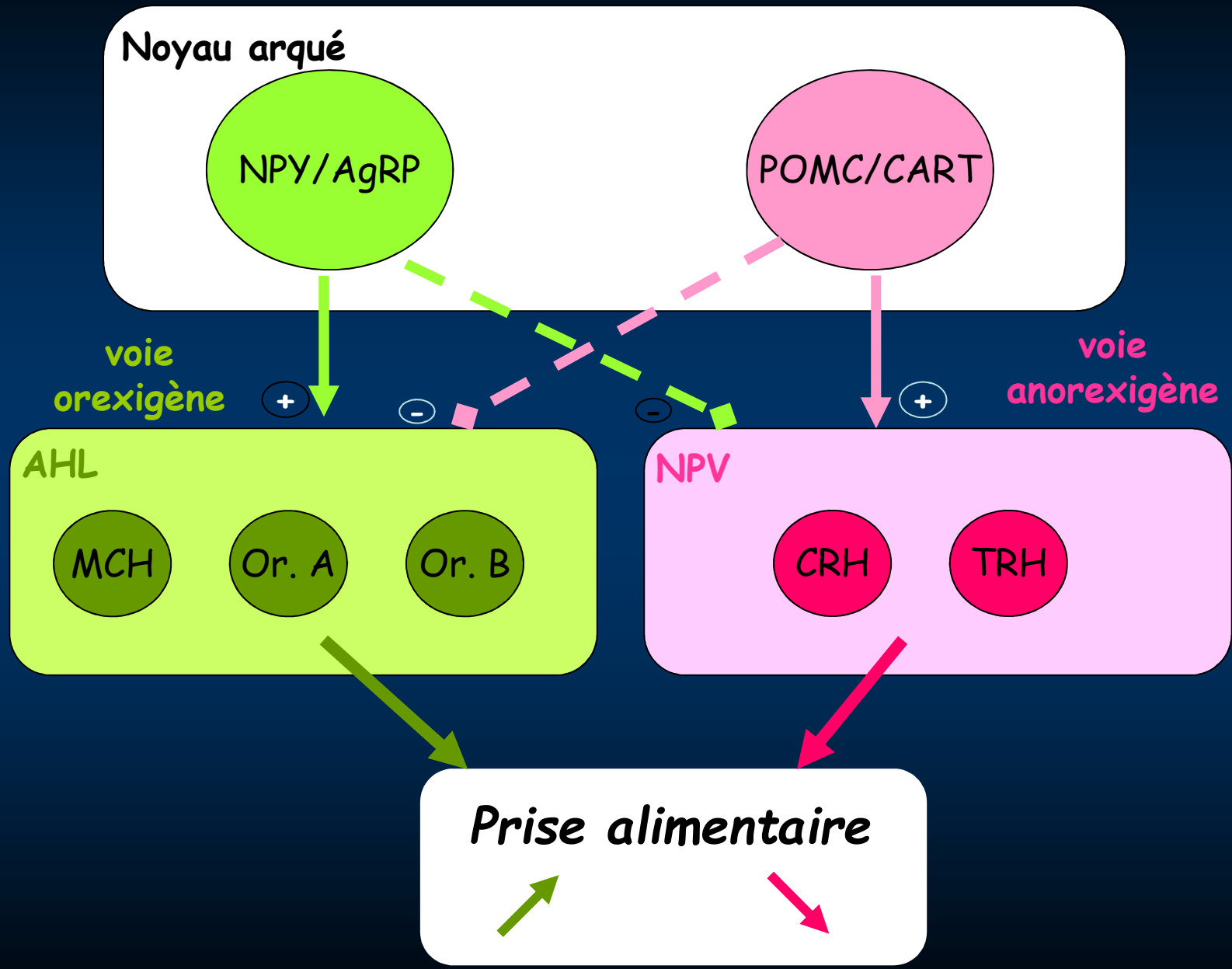


Le noyau paraventriculaire (PVN)

- centre intégrateur
 - reçoit des projections des neurones NPY et POMC
 - contient des neurones **anorexigènes** de second ordre
 - CRH**: Corticotropin Releasing Hormone
 - TRH**: Thyrotropin-Releasing Hormone
- Projections vers l'adénohypophyse: régulation des organes/tissus périphériques

L'aire hypothalamique latérale (LHA)

- reçoit des projections des neurones NPY/AgRP et POMC/CART
 - contient des neurones **orexigènes** de second ordre
 - **MCH** (Melanin-Concentrating Hormone)
 - **Orexines A et B**
- Projections vers le système nerveux autonome: régulation des organes/tissus périphériques



Signaux de régulation périphériques (métaboliques et hormonaux)

L'hypothalamus régule la prise alimentaire en réponse aux signaux afférents (périphériques) qui l'informent du statut énergétique de l'organisme. Ces signaux peuvent être classés en deux catégories:

- **Les signaux de régulation à court terme:**
 - Les nutriments (glucose, ac gras, ac aminés)
 - Les hormones et peptides du tractus gastro-intestinal (la CCK, le GLP1 et la Ghreline...)

Ces signaux sont directement liés à la prise alimentaire et sont élaborés pendant la digestion et la métabolisation des nutriments.

Ils déterminent la durée de la prise alimentaire.

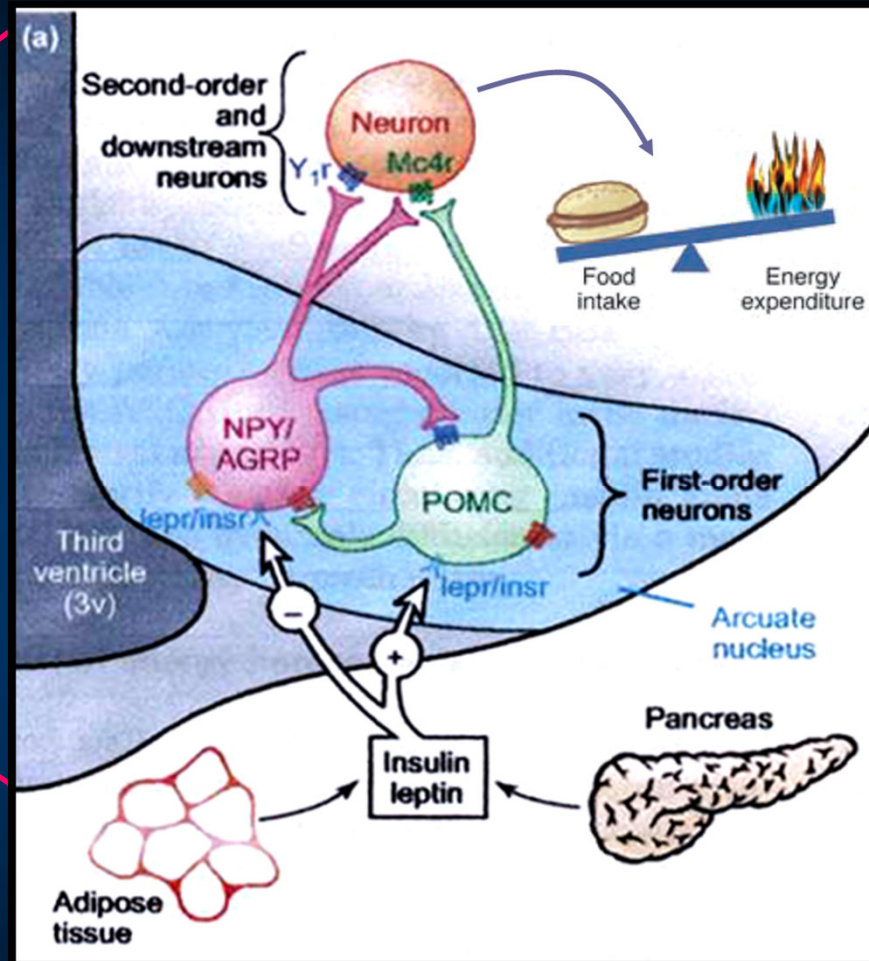
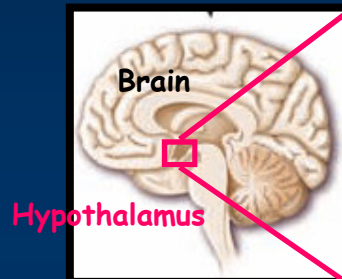
Signaux de régulation périphériques (métaboliques et hormonaux)

Les signaux de régulation à long terme:

Ces signaux sont essentiellement de nature hormonale, et sont générés de manière Proportionnelle au degré d'adiposité. Leur action est retardée par rapport à la prise alimentaire.

L'insuline et la leptine, produites respectivement par le pancréas et le tissu adipeux blanc, sont deux signaux majeurs impliqués dans cette régulation à long terme.

Mode d'action de la leptine et de l'insuline au niveau hypothalamique



POMC : Pro-opiomélanocortine

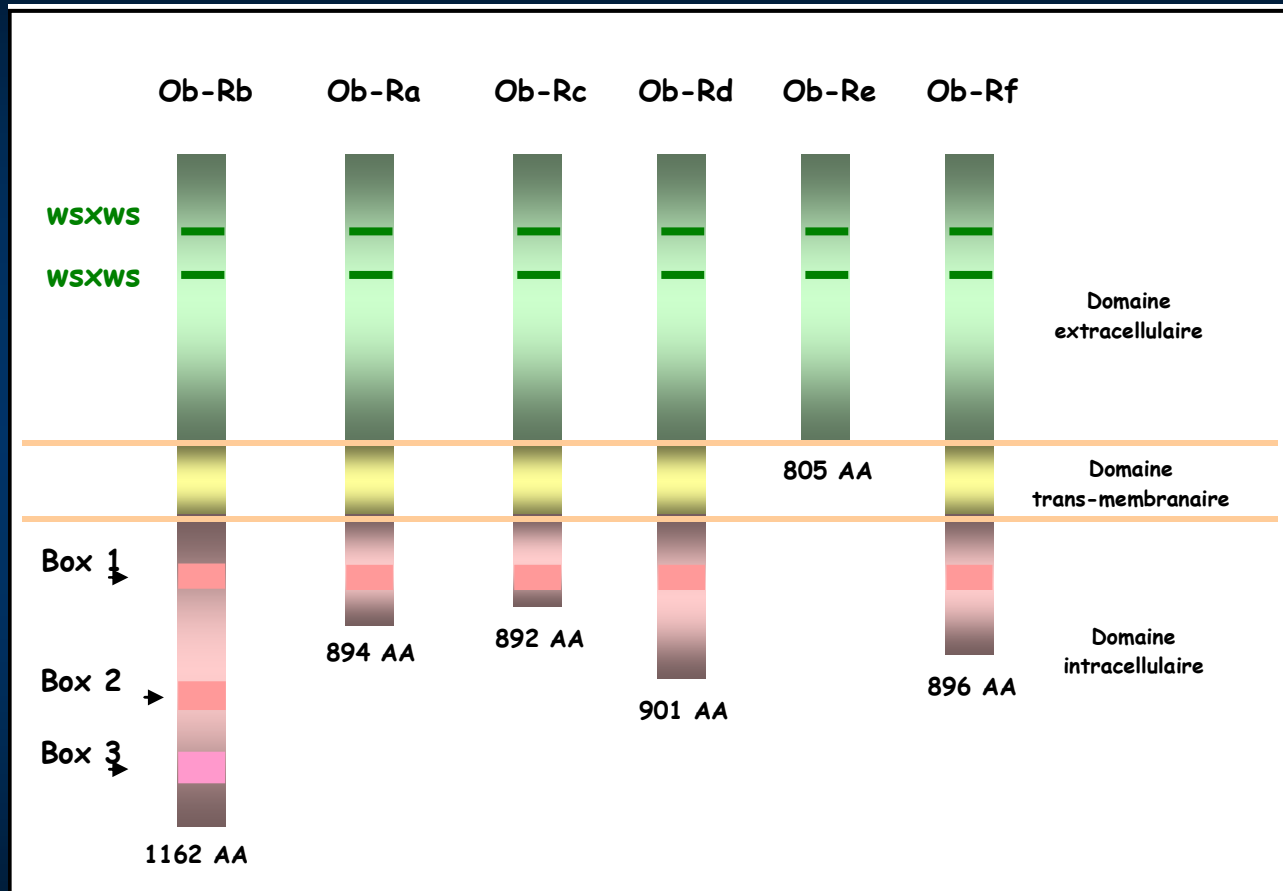
CART : Cocaine and Amphetamine Related Transcript

NP-Y : NeuroPeptide Y

AgRP : Agouti Related Peptide

D'après Niswender K.D et Schwartz M.W, 2003

Les différents isoformes du récepteur à la leptine



Box 1 et 2 constituent les sites de liaison des protéines JAK alors que le box3 correspond au site de liaison des protéines STATs.

ObRb : forme longue; Ob-Ra, ObRc, ObRd et Ob-Rf : formes courtes; Ob-Re : forme soluble; AA : acides aminés.

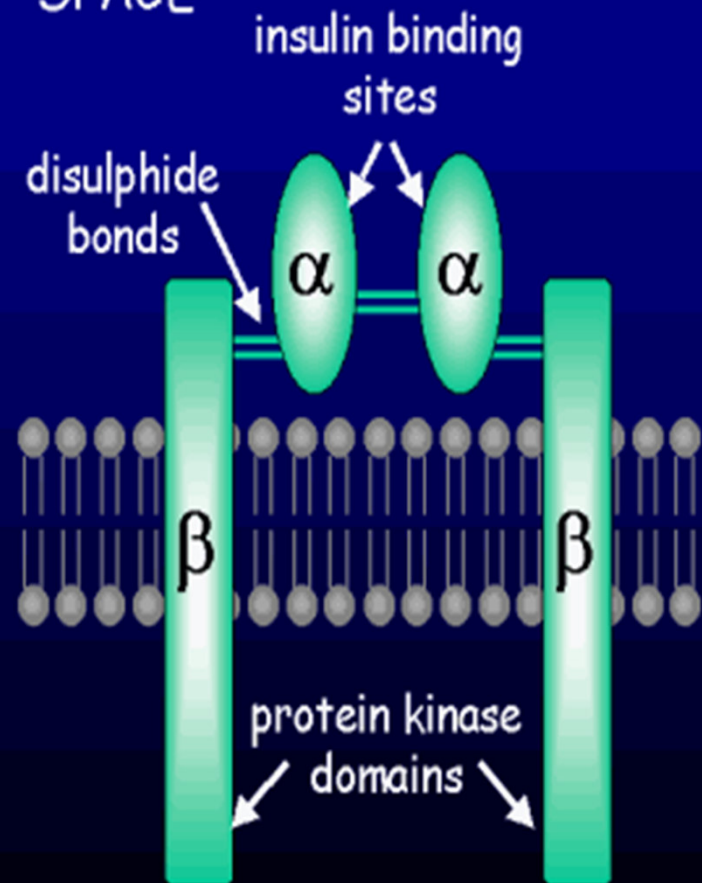
Le Récepteur à l'insuline

2 sous unités α extracellulaires
2 sous unités β transmembranaires

Les sous unités α et β sont reliées
par des ponts disulfures

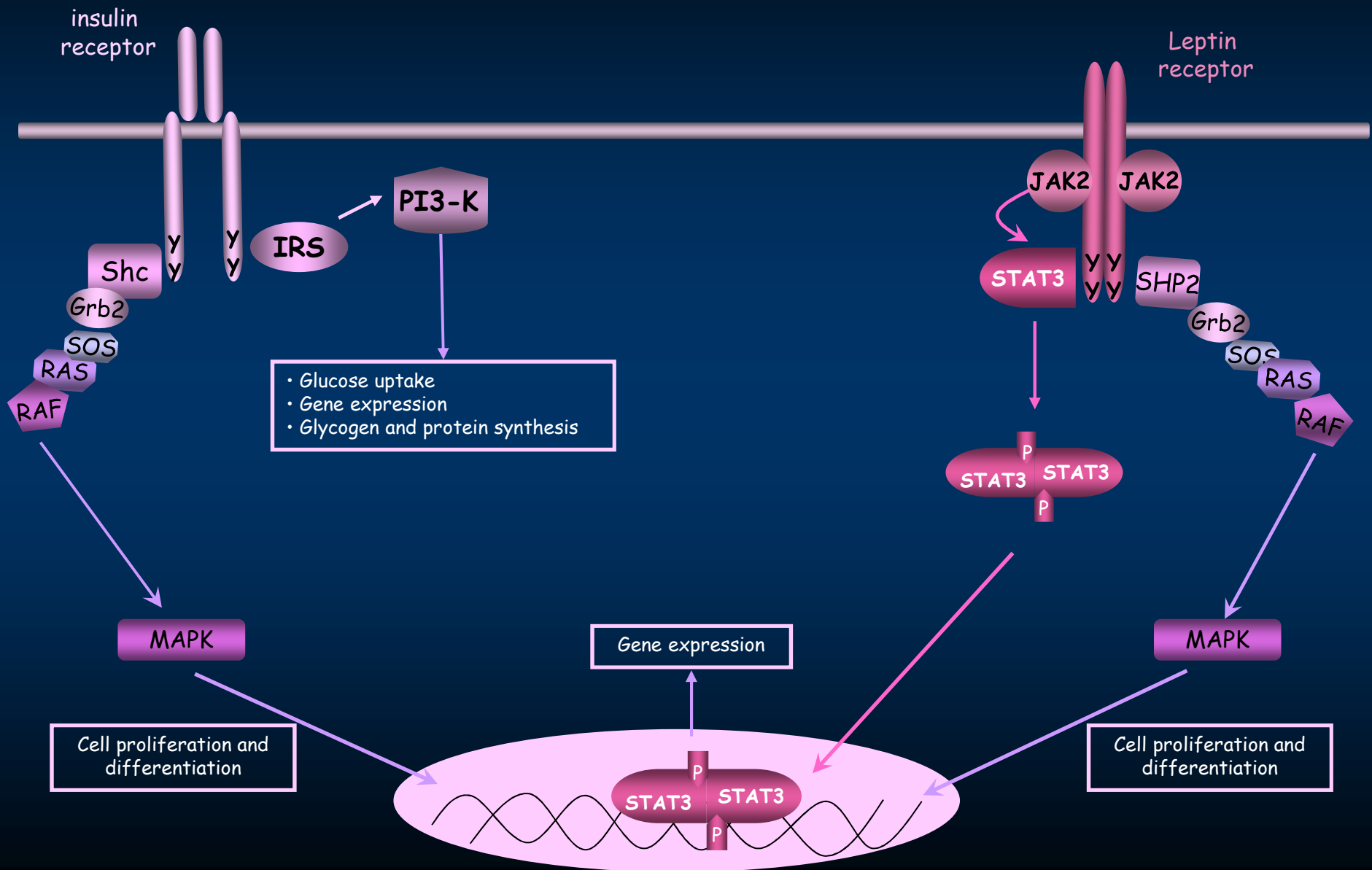
La liaison de l'insuline se fait au
niveau de la sous unité α

EXTRACELLULAR
SPACE

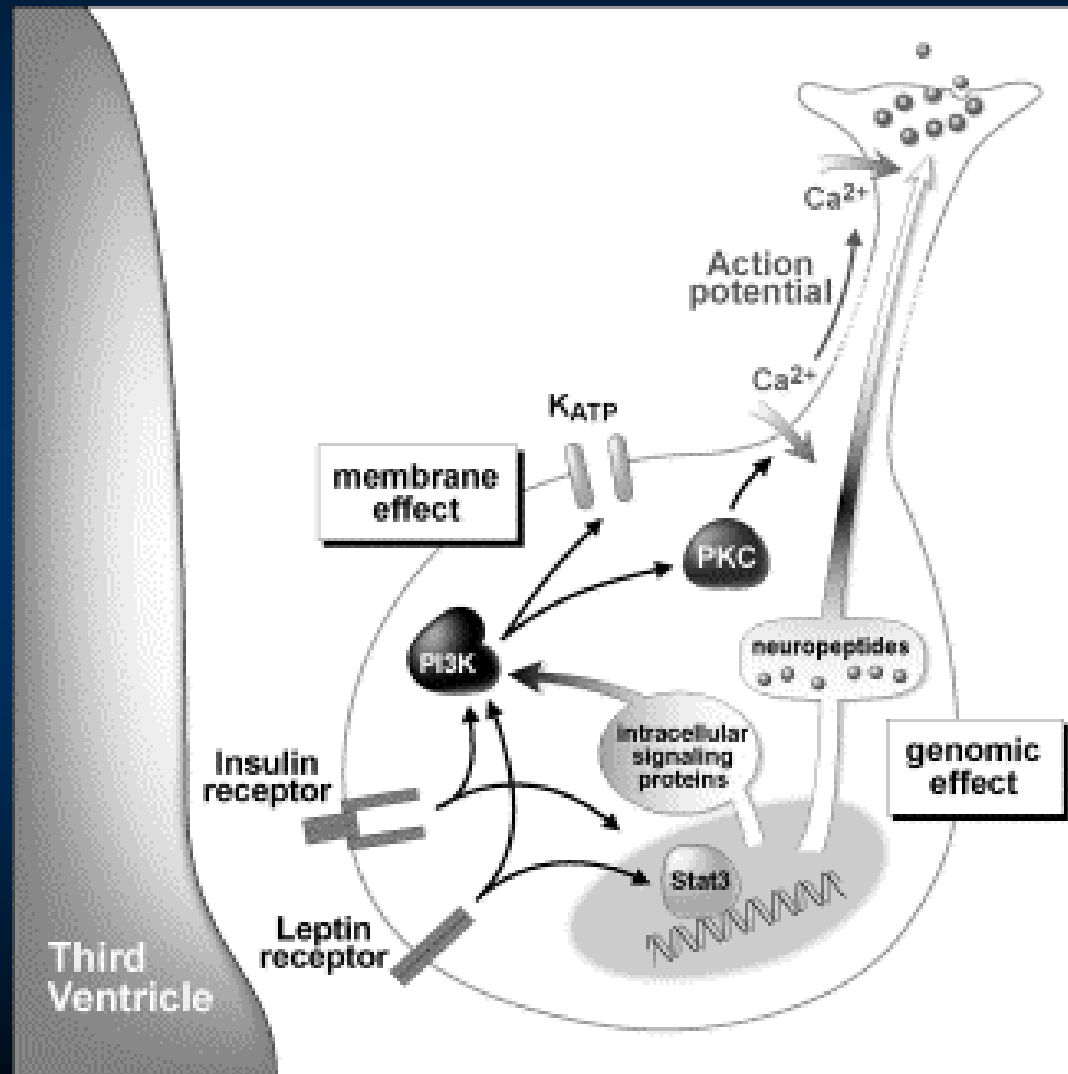


CYTOSOL

Voies de signalisation de la leptine et de l'insuline



Voies de signalisation de la leptine et de l'insuline



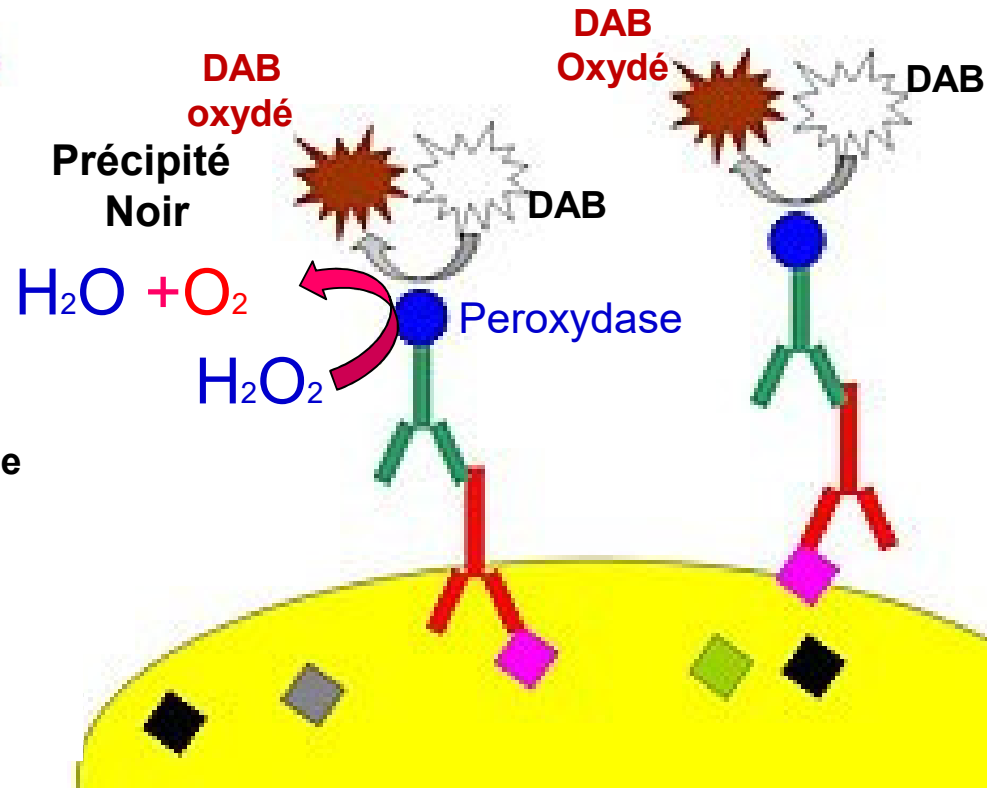
But du TP

- Localiser les principaux noyaux hypothalamiques impliqués dans la régulation de la prise alimentaire
- Déterminer le ou les mécanismes de régulation de la prise alimentaire par la leptine et l'insuline
- Identifier une voie de signalisation impliquée dans cette régulation

Immunohistochimie

• Principe ?

Exemple de l'IHC immunoenzymatique indirecte

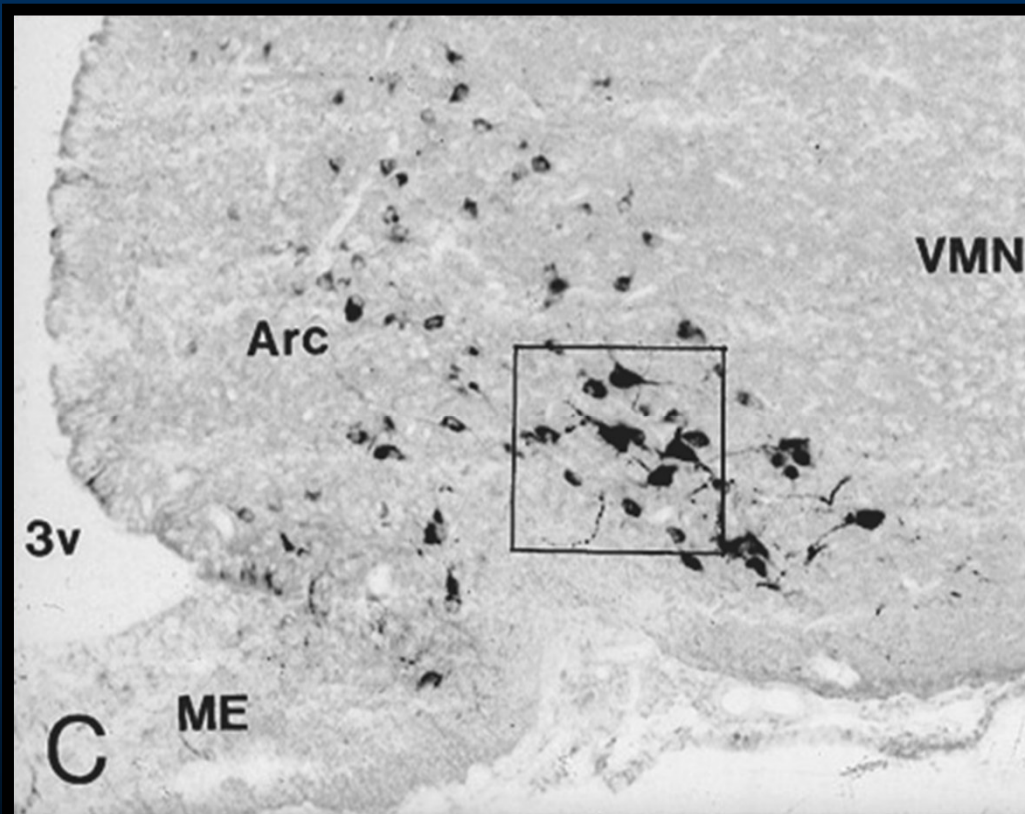
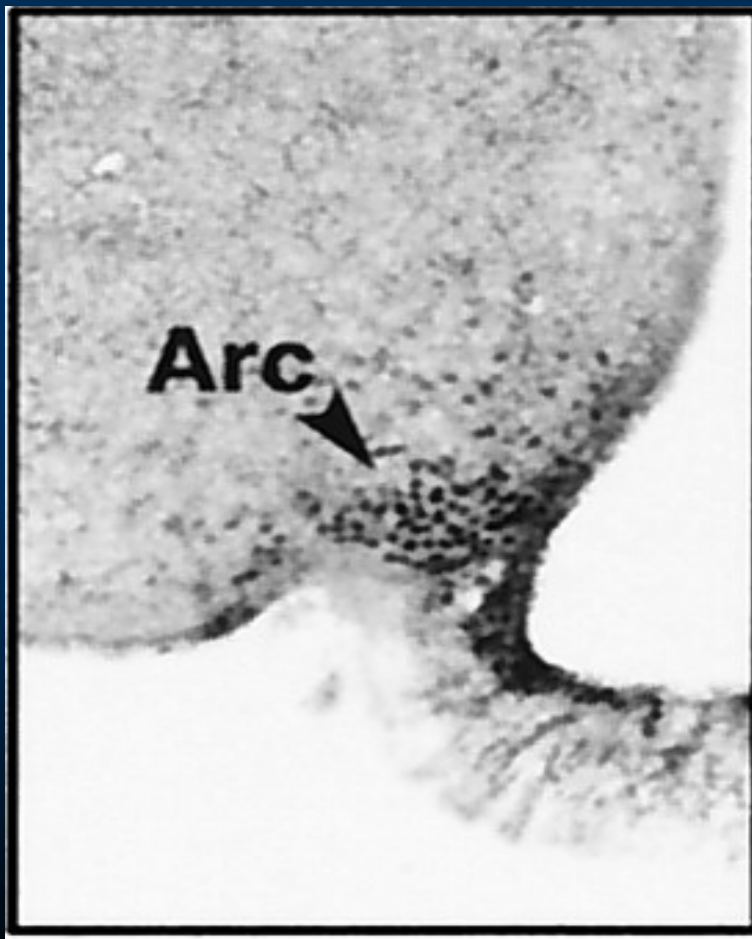


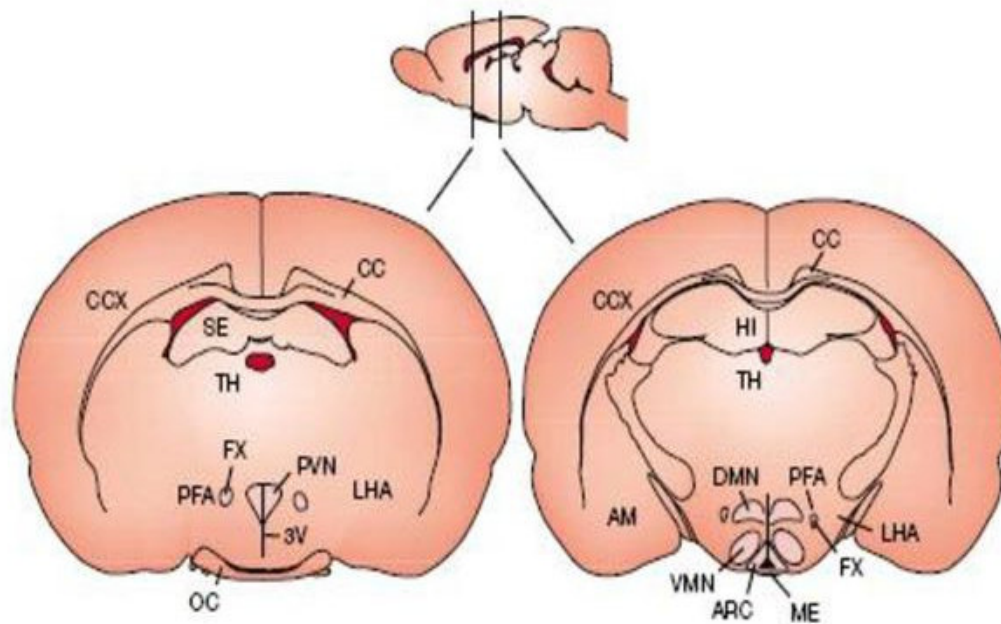
DAB diaminodenzidine

- 1 = Antigène
- 2 = Anticorps primaire
- 3 = Anticorps secondaire couplé au complexe avidine-biotine peroxydase
- 4 = Révélation par substrat de la peroxydase (DAB)

Marquages immunohistochimiques du noyau arqué de rat (coupe frontale)

ObR





PVN : noyau paraventriculaire

LHA : hypothalamus latéral

DMN : noyau dorsomédian

VMN : noyau ventromédian

ARC : noyau arqué

OC : chiasma optique

3V : 3ème ventricule

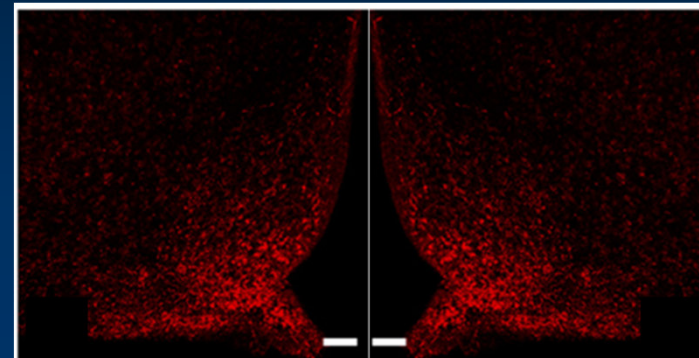
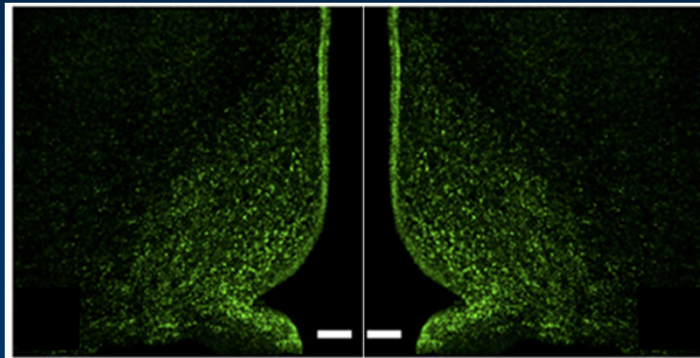
ME : éminence médiane

**Représentation schématique montrant la localisation
des noyaux hypothalamiques**

ObRb

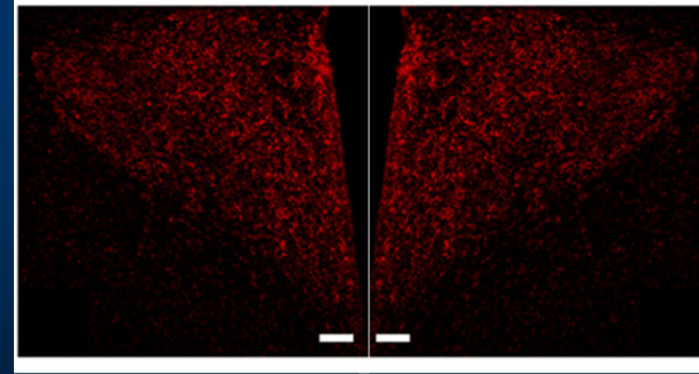
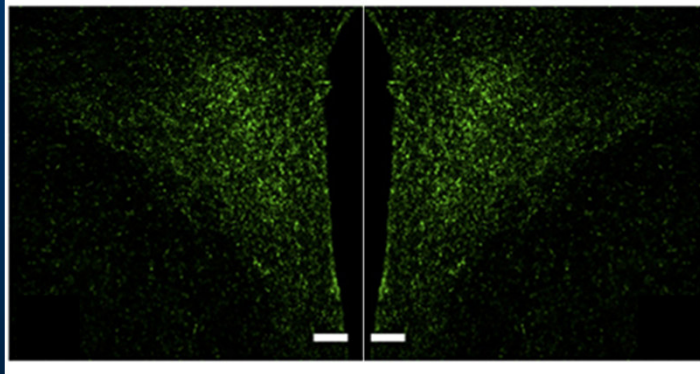
STAT3

ObRb
ARC



STAT3
ARC

ObRb
PVN



STAT3
PVN