

ÉCOLE NATIONALE SUPÉRIEURE VÉTÉRINAIRE

Projet de fin d'études
En vue de l'obtention du
Master complémentaire en science Vétérinaire

THÈME

La leptine et ses principales activités chez les mammifères domestiques

Présenté par : Sonia BERKA
Soutenu le : 27/02/2019

Devant le jury composé de:

- Président : **Mme. Hachemi Amina** Maître assistant A.
- Promoteur : **Dr. Mimoune Nora** Maître de conférences A .
- Copromoteur : **Mr Addad Salah Eddine** Docteur vétérinaire.
- Examineur 1: **Mme. Baazizi Ratiba** Maître de conférences ,B.
- Examineur 2: **Mr AZZOUZ Mohamed Yassine** Docteur vétérinaire.

Année universitaire : 2017-2018

Remerciements

Je tiens à remercier en premier lieu DIEU le tout-puissant pour m'avoir donné la santé, le courage et la bonne volonté pour réaliser ce modeste travail.

Je veux exprimer, ici, ma plus grande reconnaissance et ma profonde gratitude à mon encadrante Dr Nora MIMOUNE, pour ses orientations, son aide, ses précieux conseils et sa grande patience qui m'ont guidé dans la réalisation de ce travail. Un grand merci pour cette direction de ce travail avec efficacité, rigueur et soutien moral. Je lui serais toujours reconnaissante d'avoir guidé mes premiers pas de recherche.

Mes remerciements s'adressent aux membres du jury, pour leur disponibilité à évaluer le présent mémoire et leur participation au jury de soutenance.

Enfin, je tiens également à adresser mes plus sincères remerciements à l'ensemble du corps enseignant d'École Nationale Supérieure Vétérinaire d'Alger, pour avoir porté un vif intérêt à notre formation, pour nous avoir accordé le plus clair de leur temps, leur attention et leur énergie. Tout ceci dans un cadre agréable de complicité et de respect.

Je dédie cette thèse...

A Mon très cher Père, Berka Mohamed

Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

A mon adorable Mère, Daadouche Salima

En vous, je vois la maman parfaite, toujours prête à se sacrifier pour le bonheur de ses enfants. Vos prières et votre bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon frère Imed, Mes sœurs Nawel & Wissam

Votre amour et votre sollicitude à mon égard me marqueront à jamais.

A mon beau frère Lakhdar et ma nièce Yihanne

Qui je le sais ma réussite est très importante pour vous. Que Dieu vous paye pour tous vos bienfaits.

A mes très chères amis Anouar, Afaf, Nina, Wafa, Warda, Nidal, Oussama, Samy

Les mots ne suffisent pas guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.

Vous êtes pour moi des frères et sœurs sur qui je peux compter.

A mes chères collègues

L'ambiance amicale et conviviale qu'on a vécue ensemble durant ces cinq années d'étude et qu'on n'oubliera jamais



Sonia

Sommaire

REMERCIEMENTS.....	I
SOMMAIRE	III
LISTE DES FIGURES.....	V
LISTE DES ABREVIATIONS	VI
INTRODUCTION	IX
I. LA LEPTINE.....	1
I.1 LA DÉCOUVERTE DE LA LEPTINE	1
I.2 LE CLONAGE DU GÈNE OBESE.	2
I.3 LES CARACTÉRISTIQUES DU GÈNE OBESE.....	2
I.3.1 <i>Caractéristiques de la séquence codante</i>	2
I.3.2 <i>Caractéristiques du promoteur et de la région 3</i>	3
I.3.3 <i>De la séquence génique et protéique à la fonction</i>	3
II. RÉGULATION DE LA SYNTHÈSE DE LEPTINE.	5
II.1 NIVEAUX PLASMATIQUES DE LEPTINE ET NUTRITION.	5
II.2 SÉCRÉTION DE LEPTINE ET RYTHMES BIOLOGIQUES.	6
II.2.1 <i>Rythme circadien</i>	6
II.2.2 <i>Rythme ultradien</i>	7
II.3 FACTEURS RÉGLANT LA SÉCRÉTION DE LEPTINE	8
II.3.1 <i>Effets de l'insuline et du glucose</i>	8
II.3.2 <i>Autres facteurs</i>	9
III. LE RÉCEPTEUR DE LA LEPTINE	10
III.1 LA DÉCOUVERTE DU RÉCEPTEUR DE LA LEPTINE	10
III.2 LES DIFFÉRENTES ISOFORMES DU RÉCEPTEUR DE LA LEPTINE.....	11
III.2.1 <i>L'isoforme longue ObRb</i>	12
III.2.2 <i>Les isoformes courtes</i>	12
III.2.3 <i>L'isoforme circulante ObRe</i>	13
III.3 EXPRESSION TISSULAIRE DU RÉCEPTEUR DE LA LEPTINE.....	13
IV. LES VOIES DE SIGNALISATION ACTIVÉES PAR LE RÉCEPTEUR DE LA LEPTINE	14
IV.1 LA DIMÉRIISATION DU RÉCEPTEUR	14
IV.2 LES JANUS KINASES (JAK)	14
IV.3 LA VOIE STAT.....	15
IV.4 LA VOIE DES MAPK	16
IV.5 LA VOIE IRS/PI3K	18
IV.5.1 <i>La relation entre leptine et insuline</i>	18
IV.5.2 <i>L'activation des IRS et de la PI3K</i>	18
IV.5.3 <i>Les protéines Akt et PKC</i>	19
IV.5.4 <i>La voie IRS/PI3K au niveau central</i>	20
IV.6 LES RÉGULATEURS NÉGATIFS DES VOIES DE SIGNALISATION	20
IV.6.1 <i>SOCS-3</i>	20
IV.6.2 <i>PTP1B</i>	21
IV.7 AUTRES VOIES DE SIGNALISATION INDUITES PAR LA LEPTINE	21
CHAPITRE 2: LES FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA LEPTINE.....	21
I. LA RÉGULATION DE LA BALANCE ÉNERGÉTIQUE	22
I.1 LES SIGNAUX PÉRIPHÉRIQUES.....	23
I.1.1 <i>La leptine et l'insuline</i>	23

I.1.2	Autres signaux périphériques	23
I.2	LA LEPTINE ET LE PASSAGE DE LA BARRIÈRE HÉMATO-ENCÉPHALIQUE	24
I.3	LA LEPTINE ET LE SYSTÈME DES NEUROPEPTIDES HYPOTHALAMIQUES	24
I.3.1	Les neuropeptides orexigènes de premier ordre	25
I.3.2	Les neuropeptides orexigènes de second ordre.....	26
I.3.3	Les orexines ou hypocretines.....	26
I.3.4	Les neuropeptides anorexigènes de premier ordre	27
I.3.5	Les neuropeptides anorexigènes de second ordre.....	27
I.4	MODE D'ACTION DE LA LEPTINE SUR LE SYSTÈME DES NEURONES OREXIGÉNIQUES / ANOREXIGÉNIQUES	29
I.4.1	Les neurones de premier ordre.....	29
I.4.2	Les neurones de deuxième ordre	29
I.4.3	Modérations et perspectives	29
II.	LEPTINE ET OBÉSITÉ	30
II.1	LE SYNDROME MÉTABOLIQUE ET L'OBÉSITÉ	30
II.1.1	Définition du syndrome métabolique	30
II.1.2	Impacts de l'obésité et du syndrome métabolique sur la société.....	30
II.2	OBÉSITÉ ET HYPERLIPIDÉMIE.....	31
II.2.1	Métabolisme lipidique suite à une prise alimentaire	31
II.2.2	Métabolisme lipidique chez les individus obèses.....	32
II.2.3	Les effets anaboliques de la leptine	33
II.3	LA RÉSISTANCE À LA LEPTINE	33
II.3.1	Résistance centrale à la leptine et barrière hémato-encéphalique	34
II.3.2	Résistance à la leptine et expression de ObR	34
II.3.3	SOCS-3, PTP1B et résistance à la leptine	35
III.	LEPTINE ET FONCTION CARDIAQUE.....	36
I.	LA LEPTINE ET L'AXE SOMATOTROPE	37
I.1	LEPTINE ET SÉCRÉTION DE GH.....	37
I.2	MODE D'ACTION DE LA LEPTINE SUR LA SÉCRÉTION DE GH	38
I.2.1	Au niveau hypothalamique	38
I.2.2	Au niveau hypophysaire	40
I.2.3	Action paracrine de la leptine hypophysaire sur la sécrétion de GH	43
	CONCLUSION	IV
	RÉFÉRENCES	V
	RÉSUMÉ.....	XIII
	ABSTRACT	XIII
	ملخص	XIII

Liste des figures

Figure 1: Taille et caractéristiques des gènes obese murin et humain.....	3
Figure 2 : Structure tridimensionnelle de la leptine E100.....	5
Figure 3: Évolution du taux plasmatique de leptine sur 24h, chez l'homme	7
Figure 4: Rythme ultradien de la sécrétion de leptine chez le rat.....	8
Figure 5 : Facteurs induisant une augmentation des taux plasmatiques de leptine	9
Figure 6: Facteurs induisant une diminution des taux plasmatiques de leptine	10
Figure 7: Les différentes isoformes du récepteur de la leptine.....	12
Figure 8: La voie de signalisation STAT.	15
Figure 9: La voie de signalisation des MAPK.....	17
Figure 10: La voie de signalisation IRS/PI3K.....	19
Figure 11: Les régulateurs négatifs de la signalisation induite par la leptine.....	21
Figure 12: Les noyaux hypothalamiques.	25
Figure 13: Le réseau des neuropeptides hypothalamiques impliqués dans la régulation de la prise alimentaire.....	28
Figure 14: Effets de l'injection ICV de leptine sur la sécrétion de GH.	38
Figure 15: Effets du GHRH et du SRIF sur la régulation de la sécrétion de la GH par la leptine.	39
Figure 16: Expression de ObRa et ObRb dans l'hypophyse.	41
Figure 17: Action paracrine de la leptine au niveau hypophysaire.	43

Liste des abreviations

aa	Acide Aminé
ACTH	Hormone adrénocorticotropine
ADH	Vasopressine ou hormone antidiurétique
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNc	ADN complémentaire
AgRP	Agouti Related Peptide
AMP	Adenosine monophosphate
AMPK5'-AMP-	Activated Protein Kinase
αMSHα-	Melanocyte-Stimulating Hormone
AP-2	Adaptor Protein-2
ARC	Noyau arqué de l'hypothalamus
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	ARN messenger
ATP	Adénosine triphosphate
BHE	Barrière hémato-encéphalique
CART	Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript
CCP	Clathrin-Coated Pits
CCV	Clathrin-Coated Vesicles
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone
db/db	Souris diabetes
DIO	Diet Induced Obesity
Dyn	Dynamine
ERK	Extracellular signal Regulated Kinase
FFA	Acide gras libre
FSH	Hormone folliculo-stimulante
GALP	Galanine-like peptide
GH	Hormone de croissance
GH-R	Récepteur de la GH
GHRH	G-r releasing factor

GHRH-R	Récepteur du GHRH GHS
GLUT	Transporteur de glucose
GRB-2	Growth factor receptor binding protein
HEK	Human Embryonic Kidney
HPRT	Hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase
ICV	Intra-Cérébro-Ventriculaire
IGF-I	Insulin-like growth factor-I
IL-6	Interleukine-6
IRS	Insulin Receptor Subtrate
JAK	Janus Kinase
kDa	Kilo Dalton
KO	Knock-Out
LBD	Ligand Binding Domain
LCM	Laser Capture Microdissection
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	Hormone lutéinisante
LHA	Aire hypothalamique latérale
LIF	Leukaemia Inhibitory Factor
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MC4-R	Récepteur de la α MSH
MCH	Melanin-Concentrating Hormone
MEK	Mitogen-activated Kinase
MSH	Melanocyte-Stimulating Hormone
NEFA	Acide gras non esterifiés
NO	Oxide nitrique
NOS	NO Synthase
NPY	Neuropeptide Y
Ob	Leptine
ob/ob	Souris obèse
ObR	Récepteur de la leptine
PBS	Phosphate-Buffered Saline
PDE3B	Phosphodiesterase 3B
PDK1	Phosphoinositide-Dependent Kinase 1 PFA
PFA	Paraformaldéhyde
PI3K	Phosphoinositide 3-Kinase
PIP3	Phosphoinositol-(3,4,5)-triphosphate

PKC	Protéine Kinase C
POMC	Pro-opiomelanocortine
PRL	Prolactine
PTP1B	Protéine Tyrosine Phosphate 1B
PVN	Noyau paraventriculaire de l'hypothalamus
PYY	Peptide YY
RCPG	Récepteur Couplé aux Protéines G
RNAi	Interférence ARN
RT-PCR	Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction
SH2	Src Homology 2
SHP-2	SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatase
SNC	Système Nerveux Central
SOCS	Suppressor Of Cytokine Signaling
SOS	Son Of Sevenless
SREBP-1c	Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c
SRIF	Somatotropin-Releasing Inhibiting Factor ou Somatostatine
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
stt-R	Récepteur du SRIF
SVF	Sérum de Veau Fœtal
TRH	Thyrotropin-Releasing Hormone
TSH	Hormone Thyroïdienne
UCN	Urocortine
UCP	Uncoupling protein
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
VMH	Noyau Hypothalamique Ventro-Médian

Introduction

Ce travail s'inscrit sur la leptine, qui est définie par Hetherington et Ranson en 1942 (Hetherington, 1942) et (Anand B, 1951) Brobeck en 1951 comme une hormone anorexigène, qui règle la balance énergétique, par ses effets sur la prise alimentaire et le métabolisme énergétique contrôlé par l'hypothalamus.

De plus, d'après les recherches de (Morash, 1999); la leptine est principalement produite et sécrétée par les adipocytes du tissu adipeux blanc, et d'autres tissus comme l'hypophyse, le muscle et le foie qui ont également des lieux de synthèse de cette hormone, après la progressivité des recherches, (Jin L, 2000); on découvre que la leptine agit par l'intermédiaire de récepteurs disséminés dans l'organisme, plus d'autres fonctions d'où l'action de la leptine sur ce dernier.

Outre son rôle dans la satiété, et son importance dans l'équilibre énergétique et la thermorégulation elle tient même une place dans la régulation de la reproduction.

Très peu de connaissance son actuellement disponible sur la leptine en Algérie ; de ce fait, se présent travail compose en 3 grandes axes, dont le premier nous nous sommes intéressées à faire une synthèse sur la leptine, ses fonctions physiologiques. Puis nous avons mis l'accent sur le syndrome métabolique et les troubles physiologiques liées à l'hormone. Ensuite, nous avons entamé la fonction somatotrope, et aussi ses effets sur les différentes fonctions de l'organisme et finalement j'ai déduit une conclusion.

Chapitre I : La leptine et son récepteur

I. La leptine

I.1 La découverte de la leptine

Dans sa façon de se nourrir au quotidien, l'individu alterne entre phase d'alimentation et phase de jeûne. D'un jour à l'autre, la quantité d'aliments ingérés ainsi que leurs compositions peuvent varier considérablement, sans que la dépense énergétique quotidienne n'évolue en conséquence. Cependant le poids d'un individu reste, d'une manière générale, relativement constant au cours de sa vie d'adulte. Ainsi, le poids d'une femme augmente en moyenne de onze kilogrammes entre l'âge de 25 ans et 65 ans, pour une prise alimentaire totale sur cette période d'environ vingt tonnes (Hervey, 1969). Il existe donc une régulation fine de la balance énergétique définie par l'équilibre entre prise alimentaire et dépense énergétique (activité physique, métabolisme basal et thermogénèse adaptative). La régulation de cette balance par un système endocrine intégrant les réserves énergétiques est maintenant étudiée depuis plus d'un demi-siècle.

Hetherington et Ranson en 1942, puis Anand et Brobeck en 1951 montrent que, chez le rat, des lésions au niveau de l'hypothalamus induisent un déséquilibre de la balance énergétique. La lésion de l'hypothalamus ventromédian induit une hyperphagie conduisant à une obésité morbide, ainsi qu'une altération de la thermorégulation. La lésion de l'hypothalamus latéral induit une forte réduction de la prise alimentaire conduisant à la mort par « famine » (Hetherington, 1942) ; (Anand B, 1951). Ces expériences sont les premières démonstrations de l'importance de l'hypothalamus en tant que centre de contrôle de la prise alimentaire et de la dépense énergétique.

Kennedy en développant sa théorie lipostatique est le premier en 1953 à expliquer la constance du poids d'un individu au cours de sa vie par la régulation de la masse adipeuse de l'organisme (Kennedy, 1953). En se basant sur les expériences de lésions hypothalamiques réalisées au cours des années 1940-50, il émet l'hypothèse d'une relation entre la masse adipeuse et le contrôle hypothalamique de la prise alimentaire. L'hypothalamus collecterait des informations relatives à la quantité de masse adipeuse de l'organisme par l'intermédiaire d'un facteur circulant, et régulerait en retour prise alimentaire et dépense énergétique de manière adéquate.

Suite à ces travaux, Hervey réalise en 1959 l'expérience qui allait marquer l'histoire de l'étude de la prise alimentaire. Grâce au processus chirurgical de parabiose, permettant l'union chronique de deux rats vivants en suturant ensemble leur péritoine et leurs muscles (Huff, 1950) il réunit la circulation sanguine d'un rat rendu obèse par lésion hypothalamique et d'un rat contrôle (Hervey, 1959) .

Suite à cette union, le comportement du rat obèse n'est pas modifié tandis que le rat contrôle cesse de s'alimenter. Hervey suggère alors l'existence d'un facteur de satiété circulant dont la concentration chez le rat obèse devait être augmentée par rapport au rat contrôle. L'absence d'effet observée chez le rat ayant subi une lésion hypothalamique suggère également la présence du récepteur de ce facteur de

satiété circulant au niveau de l'hypothalamus. Cette simple expérience a permis de mettre en place les préceptes de la leptine, dont l'étude, quarante-cinq ans plus tard, est toujours d'actualité.

Les conclusions d'Hervey sont ensuite soutenues par la découverte de souris génétiquement obèses, la souris « obese » (ob/ob) et la souris « diabetes » (db/db), caractérisées par une hyperphagie, une dépense énergétique réduite et un syndrome d'obésité morbide. Coleman réalise des expériences de parabiose avec ces deux modèles murins (Coleman, 1973). La parabiose entre souris contrôle et ob/ob provoque une réduction de la masse adipeuse de la souris ob/ob et n'a pas d'effet sur la souris contrôle.

La parabiose entre souris contrôle et db/db n'a pas d'effet sur la souris db/db, mais induit cependant une forte réduction de la prise alimentaire chez la souris contrôle (hypophagie), conduisant à sa mort. La parabiose entre les souris ob/ob et db/db n'induit aucun changement chez la souris db/db ; néanmoins la souris ob/ob devient hypophagique et meurt. Logiquement, Coleman interprète ses résultats de la manière suivante : les souris ob/ob ne produisent pas le (ou un) facteur de satiété, tandis que les souris db/db le produisent mais y sont insensibles. Il sera démontré plus tard que le gène obese code pour la leptine (Ob) et le gène diabetes pour son récepteur (ObR).

I.2 Le clonage du gène obese.

La découverte de la séquence des gènes obese murin et humain, a été réalisée par l'équipe de Friedman, (Zhang, 1994) en utilisant la technique du clonage de position. Ils retrouvent ainsi une mutation du gène obese chez les souris ob/ob. La même équipe montre que la protéine Ob est présente dans le plasma et que l'injection de celle-ci chez la souris produit une réduction de la prise alimentaire et de la masse adipeuse (Zhang, 1994) Le facteur de satiété découvert par Coleman vingt ans plus tôt était identifié, et l'équipe de Friedman baptise le produit du gène obese leptine, du grec leptos signifiant fin ou maigre (Halaas JL, 1995)

I.3 Les caractéristiques du gène obese

I.3.1 Caractéristiques de la séquence codante

Le gène obese est composé de 3 exons séparés par 2 introns. La séquence codante de la protéine leptine est localisée au niveau des exons 2 et 3 et code pour un ARNm de 4,5 kb environ chez le rat. Chez la souris, la taille totale du gène obese est de 20 kb. La taille de l'exon 1 est de 26 pb, celle de l'exon 2 (qui possède l'ATG) est de 175 pb et celle de l'exon 3 (qui possède le TGA) est de 2600 pb au minimum. Les introns 1 et 2 mesurent 7,5 et 1,7 kb respectivement (**Figure1**) (Isse, 1995).

Il existerait également un autre exon apparemment non traduit localisé entre les exons 1 et 2 et mesurant 93 pb. Cet exon est présent dans un transcript ARN résultant d'un épissage alternatif, retrouvé in vivo, chez la souris, au niveau du tissu adipeux. Il représente environ 5 % des transcripts totaux du gène obese et sa fonction est encore inconnue. Chez l'homme, le gène obese mesure environ 20 kb. La taille des différents exons chez l'homme et la souris est comparable. Les introns 1 et 2 sont

cependant plus grands avec 10 kb et 2,3 kb respectivement.

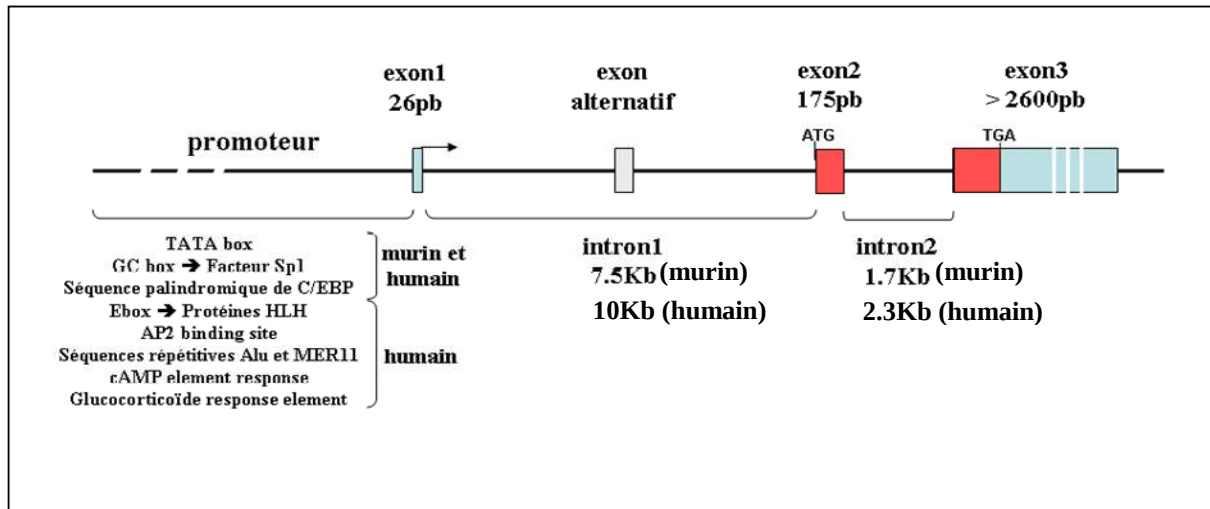


Figure 1: Taille et caractéristiques des gènes obese murin et humain

I.3.2 Caractéristiques du promoteur et de la région 3

La taille exacte du promoteur murin est inconnue, néanmoins un promoteur de 750 pb est considéré comme suffisant pour induire efficacement la transcription, la région située entre les nucléotides 0 et -161 étant primordiale. A partir de la séquence nucléotidique, différentes équipes ont recherché les séquences consensus cis pouvant interagir avec divers facteurs de transcription. Le promoteur du gène obese murin contient une TATA box (-29 à -34), ainsi qu'une ou plusieurs séquences Sp1 (GC box) suggérant une régulation de la synthèse de leptine par les facteurs de transcription à doigts de Zinc Sp1 (Lania et al. 1997). Une courte séquence palindromique caractéristique des « CCAAT/enhancer-binding protein » (C/EBP) est retrouvée entre les nucléotides -49 et -58, conférant aux facteurs de transcription adipocytaires C/EBP un rôle dans la régulation de la production de leptine (Hwang, 1996).

Ces mêmes éléments cis sont retrouvés dans le promoteur humain et s'y ajoutent une « Ebox » permettant l'interaction des protéines possédant un domaine HLH (Murre, 1989), un « AP-2-binding site » permettant le recrutement du facteur de transcription AP-2 (Mitchell, 1987), des séquences répétitives MER11 et Alu dont la fonction est encore mal définie, des séquences « Cyclic AMP element response » et des séquences « glucocorticoid response element » (GRE).

La région 3' du gène obese est peu conservée entre souris et humain, avec seulement 50% d'homologie de séquence (Wickens, 1990) et (Isse, 1995). Cette divergence pourrait être expliquée où être la cause d'une différence de stabilité entre les ARNm codant pour la leptine de ces deux espèces.

I.3.3 De la séquence génique et protéique à la fonction

Suite à l'obtention de la séquence nucléotidique du gène obese, son analyse en fonction de critères de similitude ou d'homologie a permis l'identification d'une séquence caractéristique d'une protéine extracellulaire sécrétée (Zhang, 1994). L'équipe de Bryant a établi, à partir de la séquence

peptidique, les différentes structures 3D potentielles de la leptine, et recherché des similitudes dans des banques de données adaptées. Ils ont alors suggéré que le produit du gène obese code pour une protéine pouvant adopter une structure similaire aux cytokines hélicoïdales de type InterLeukine-6 (IL-6) (Madej et al. 1995).

La leptine est une protéine de 16KDa. 67% de sa séquence peptidique est conservée entre les différentes espèces étudiées à ce jour. Il existe un fort taux d'homologie entre la leptine de rat et de souris et entre la leptine de souris et humaine avec respectivement 83 et 84% d'homologie (Zhang Y, 1997).

L'étude structurale de la leptine a été difficile, dû principalement au fait que la leptine s'agrège facilement, empêchant ainsi le processus de cristallisation. L'équipe de Schevitz en 1997 a contourné ce problème en utilisant une leptine mutante (E100) dans laquelle le tryptophane en position 100 est remplacé par une glutamine. Cette mutation n'induit pas de modification de l'activité biologique de la leptine mais permet sa cristallisation et la détermination précise de sa structure 3D (**Figure 2**) (Zhang Y, 1997).

La structure de la leptine est caractérisée par quatre hélices alpha anti-parallèles (A à D) connectées par deux longues boucles (AB et CD) et une plus courte (BC). Les résidus les plus conservés, certainement importants pour maintenir l'intégrité structurale de la leptine ainsi que la fonction biologique sont situés dans un cœur hydrophobe. D'autres régions fortement conservées sont situées au niveau des quatre hélices alpha ; deux cystéines conservées en position 96 et 146 forment un pont disulfure entre la région carboxy-terminale et la longue boucle CD. La mutation d'une de ces cystéines rend la protéine biologiquement inactive ce qui rend compte de leur importance.

L'agencement des hélices alpha et des boucles de la leptine E100 est similaire à celui de cytokines, comme le « *Granulocyte Colony-Stimulating Factor* » (G-CSF), le « *Leukaemia Inhibitory Factor* » (LIF), le « *Ciliary Neurotrophic Factor* » (CNTF) et l'hormone de croissance (GH). La superposition de la structure 3D de la leptine avec celle de ces protéines est possible (Zhang Y, 1997).

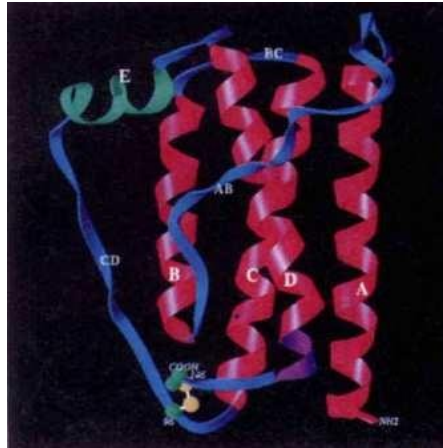


Figure 2 : Structure tridimensionnelle de la leptine E100

La structure 3D de la leptine E100 est caractérisée par quatre hélices alpha anti-parallèles (A, B, C, D) connectées par 3 boucles (AB, BC, CD). Elle est comparable à celle des cytokines G-CSF, CNTF, GH et LIF. La région localisée entre les aa 106 et 140 est responsable de l'activité biologique de la leptine (Zhang Y, 1997).

En injectant chez les souris ob/ob différents peptides de synthèse recouvrant les acides aminés (aa) 106 à 167, l'équipe de Lee DW a mis en évidence que la région localisée entre les résidus 106 et 140 est la principale responsable de l'activité biologique de la leptine (Grasso, 1997).

II. Régulation de la synthèse de leptine.

Initialement les adipocytes du tissu adipeux blanc étaient considérés comme les seules cellules productrices de leptine. Cependant, une synthèse ectopique de leptine a été mise en évidence dans de nombreux tissus et notamment le muscle, le foie et l'hypophyse (Jin, 1999) et (Morash, 1999) et (Jin L, 2000).

L'importance relative de la synthèse ectopique de leptine dans la concentration plasmatique de cette hormone reste sujette à controverses, et à ce jour les adipocytes sont toujours considérés comme la source principale de leptine. La régulation de la synthèse de leptine est bien entendu différente selon les tissus considérés. Elle est de plus soumise à un grand nombre de facteurs de régulation.

II.1 Niveaux plasmatiques de leptine et nutrition.

La leptine est une hormone circulant dans le plasma à une concentration dépendante du statut énergétique et du niveau de masse adipeuse de l'organisme. Dans les modèles murins ou chez l'homme, l'obésité est associée à une élévation du taux plasmatique de leptine tandis que les états lipodystrophiques sont associés à une réduction de ce taux (Maffei.M, 1995).

Suite à la prise d'un repas unique, le niveau plasmatique de leptine augmente chez les rongeurs, tandis qu'il semble inchangé chez l'homme (Saladin, 1995) ; (Korbonits, 1997).

Chez l'homme, ce niveau augmente sous l'effet d'un régime hypercalorique de plusieurs jours. Cependant un jeûne (24-48h) induit une forte baisse de la concentration plasmatique de leptine chez les

rongeurs et l'homme.

Après une période de jeûne, la prise d'un repas individuel induit une augmentation de la leptine plasmatique jusqu'au rétablissement de son taux initial. La sécrétion de leptine est également corrélée à la composition et à l'apport calorique des repas (Poppitt, 2005).

II.2 Sécrétion de leptine et rythmes biologiques.

II.2.1 Rythme circadien.

L'expression et la sécrétion de leptine sont caractérisées par un rythme diurne chez les rongeurs et chez l'homme (Saladin, 1995) ; (Sinha, 1996).

Chez les rongeurs, le taux plasmatique de leptine est plus élevé durant la phase sombre que durant la phase lumineuse du cycle nycthéral. Lorsque le rat est soumis à un cycle lumière/obscurité de 5h-19h/19h-5h, la concentration plasmatique de leptine augmente à partir de 19h pour atteindre son maximum à 23h (environ 9ng/mL) et diminue ensuite jusqu'à rejoindre son niveau basal à 5h (environ 6ng/mL). La phase d'obscurité correspondant chez les rongeurs à la période d'activité, l'augmentation de leptine plasmatique est en corrélation avec le début de la prise alimentaire, et semble indépendante de la photopériodicité et des autres mécanismes classiques du contrôle du rythme circadien. Chez le rat, la synthèse de leptine par les cellules adipocytaires et l'expression hypothalamique de son récepteur augmentent quant à elles avant le début de la phase sombre. Elles sont donc indépendantes de l'initiation de la prise alimentaire. Ces résultats suggèrent que la sécrétion de leptine et sa synthèse sont régulées en partie par des mécanismes indépendants (Kalra, 2003).

Chez l'homme, on retrouve également des variations de la concentration plasmatique de leptine corrélées avec le cycle circadien (**Figure 3**) (Sinha, 1996). Celle-ci augmente durant la phase sombre qui, contrairement aux rongeurs, correspond à la phase de sommeil. Bien qu'une simple prise alimentaire ne semble pas changer le taux de leptine circulante, l'augmentation nocturne de cette hormone est corrélée avec la rythmicité et l'heure de la prise alimentaire précédente (Schoeller, 1997). Le rôle de cette rythmicité biologique dans le contrôle central de la prise alimentaire est pour l'instant mal défini. Elle pourrait intervenir dans la régulation au niveau périphérique d'autres acteurs moléculaires impliqués dans les diverses fonctions de la leptine (Kalra, 2003). Ce rythme n'est pas affecté par l'obésité (Sinha, 1996).

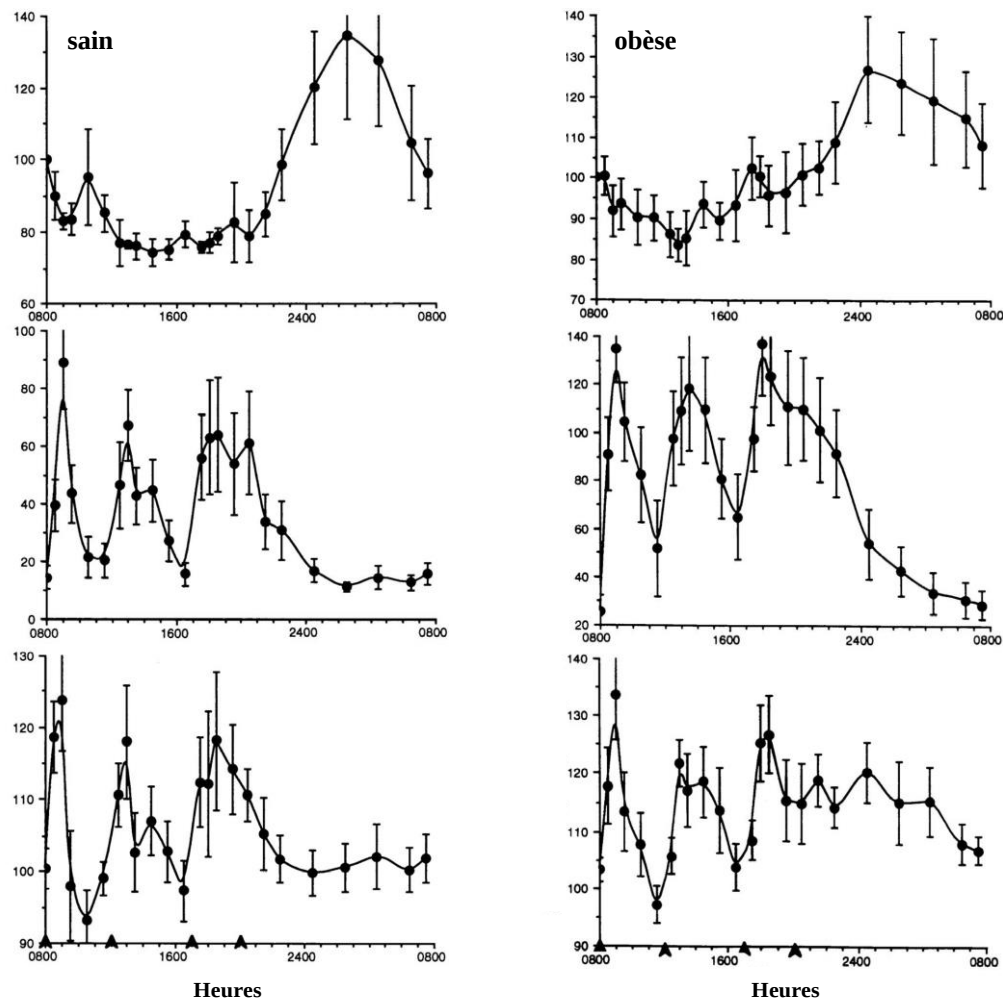
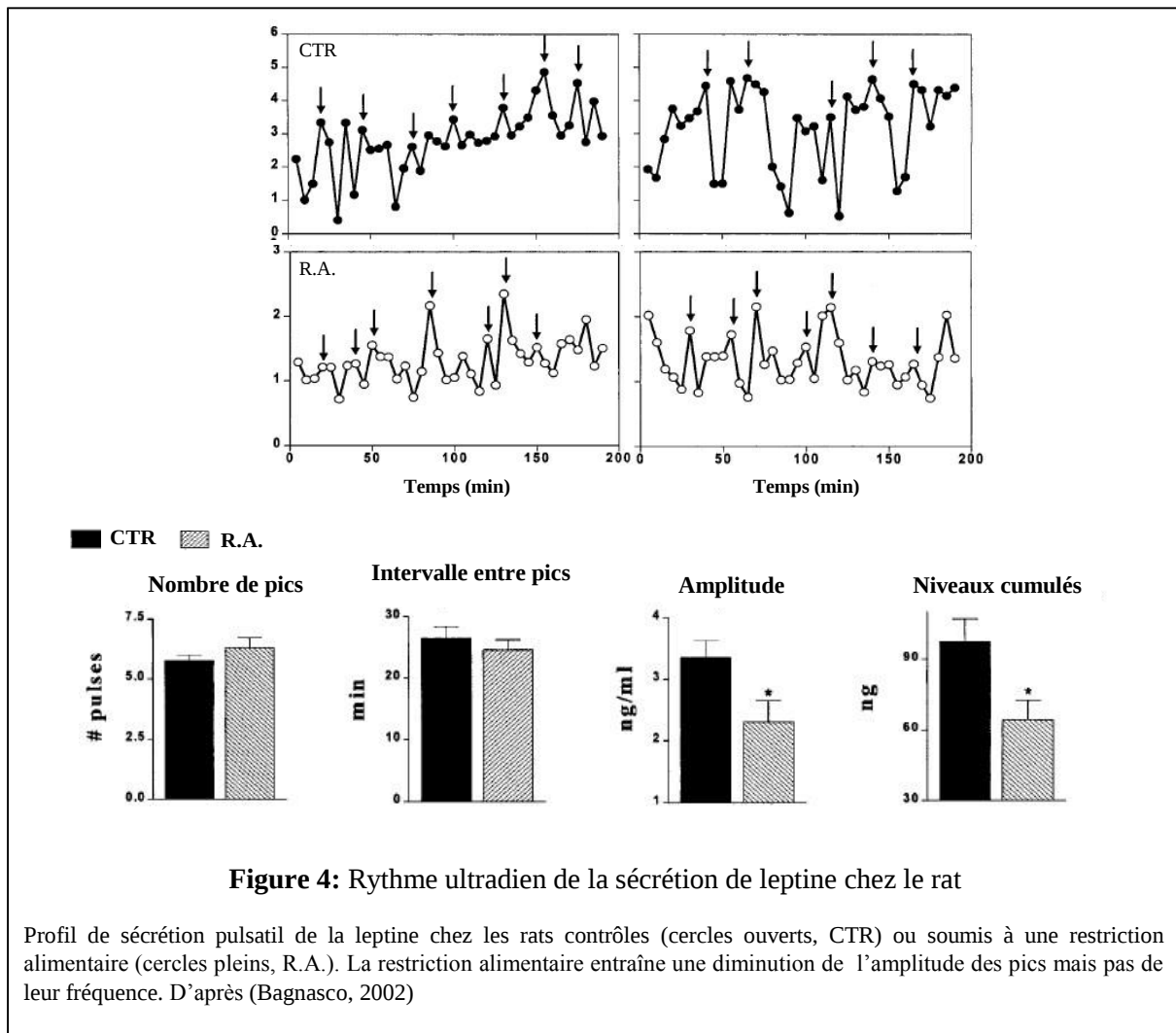


Figure 3: Évolution du taux plasmatique de leptine sur 24h, chez l'homme

Évolution sur 24 heures des taux plasmatiques de leptine, insuline et glucose, chez des individus sains et obèses. D'après (Sinha, 1996).

II.2.2 Rythme ultradien

Chez l'homme et les rongeurs, la sécrétion de leptine par les adipocytes n'est pas continue mais pulsatile, caractérisée par des pics de sécrétion de faible amplitude mais de fréquence élevée (**Figure 4**) (Licinio, 1997) ; (Bagnasco, 2002). Chez le rat, la restriction alimentaire entraîne une diminution de l'amplitude des pics, sans modification de leur fréquence (Bagnasco, 2002).



II.3 Facteurs régulant la sécrétion de leptine

II.3.1 Effets de l'insuline et du glucose

La régulation de la sécrétion de leptine en fonction de la nutrition est liée en partie à l'insuline et au glucose. En réponse à une prise alimentaire, le taux d'insuline dans le sang augmente pour favoriser l'absorption par les tissus du glucose « ingéré », et ainsi compenser son augmentation plasmatique et restaurer une glycémie normale. Chez l'homme, dans des conditions standards, les taux plasmatiques de leptine ne sont pas corrélés à la variation des taux d'insuline suite à une prise alimentaire (**Figure 3**) (Ahima RS, 2000). Par opposition, les taux d'insuline et de leptine diminuent en période jeûne, chez l'homme. Des études réalisées in vitro montrent que l'insuline stimule la synthèse et la sécrétion de leptine dans une lignée cellulaire d'adipocytes de souris ainsi que dans les cultures primaires d'adipocytes humains isolés (Kolaczynski, 1996) ; (Rentsch, 1996) In vivo, l'injection d'insuline chez les rongeurs entraîne également une augmentation de la concentration plasmatique de leptine ; c'est également le cas chez l'homme soumis à une perfusion chronique d'insuline (Saladin, 1995) ; (Kolaczynski, 1996).

II.3.2 Autres facteurs.

Il existe de nombreux facteurs régulant la sécrétion de leptine et il est très difficile de les classer en fonction de leur importance, car celle-ci dépend de l'état physiologique de l'organisme ainsi que des fonctions biologiques étudiées. De nombreuses revues les répertorient et nous n'en donnerons ici qu'une liste non exhaustive (**Figures 5 et 6**) (Margetic, 2002). De plus, il ne faut pas oublier que si la leptine est synthétisée principalement par les adipocytes, il existe une synthèse ectopique de cette hormone dans de nombreux tissus, dont la régulation est certainement tissus dépendants.

Factor	Models	References
Obesity	Rodents	Frederich et al, ^{55,315} Maffei et al ²⁹
	Humans	Considine et al, ³⁰ Maffei et al ²⁹
Overfeeding	Rodents	Trayhurn et al, ⁷⁷ Hardie et al ⁷⁰
	Humans	Kolaczynski et al ²¹⁵
Impaired renal function	Humans	Iida et al, ³¹⁶ Merabet et al ³¹⁷
Insulin	Adipocyte	Saladin et al, ²⁰⁹ Leroy et al ³¹⁸
	Rat islets	Ceddia et al ²³¹
	Humans	Utriainen et al, ²⁰⁸ Saad et al, ²⁰⁷ Mantzoros et al ²⁴²
	ob/ob mice	Stephens et al ¹⁰⁵
Glucose	Mice	Kamohara et al ²⁴⁸
Glucocorticoides	Adipocyte	Leroy et al, ³¹⁸ Slieker et al ²⁷⁶
	Rats	Saladin et al ²⁰⁹
	Humans	Miell et al, ²⁸¹ Kolaczynski et al, ³¹⁹
		Papasprou-Rao et al ³²⁰
TNF- α	Humans	Mantzoros et al ³⁰⁶
	Adipocytes	Zhang et al ³²¹
Oestrogen	Adipocytes	Machinal et al ³⁷
	Humans	Shimizu et al ¹⁸²
	Rats	Shimizu et al ¹⁸²
	Pigs	Qian et al ³²²
Endotoxin	Hamsters	Grunfeld et al ³⁰⁷
Interleukin-1	Humans	Janik et al ³⁰³
	Hamsters	Grunfeld et al ³⁰⁷
Alcohol	Humans	Mantzoros et al ²⁴²

Figure 5 : Facteurs induisant une augmentation des taux plasmatiques de leptine

Factor	Models	References
Androgens	Adipocytes	Wabitsch et al, ³⁰⁰ Machinal et al ³⁷
Fasting	Humans	Trayhurn et al, ⁷⁷ Hardie et al ⁷⁰
β_3 -Adrenoceptor agonists	Humans	Donahoo et al ⁸⁸
	Rodents	Ghorbani and Himms-Hagen, ³²³ Li et al, ⁸⁷ Trayhurn et al, ⁷³ Mantzoros et al ⁸⁶
	Adipocytes	Gettys et al, ³²⁴ Slieker et al ²⁷⁶
Growth hormone	Zucker rats	Isozaki et al ²⁹⁸
	Rats	Carro et al ^{289,290}
	Children	Rauch et al ²⁹⁷
Cold exposure	Humans	Trayhurn et al ²⁸
	Rats	Hardie et al ⁷⁰
	Human adipocytes	Peino et al ⁷²
Exercise—long term	Rats	Zheng et al ⁶²
	Humans—women	Kohrt et al ⁶³
Somatostatin	Humans	Donahoo et al ⁸⁸
	Rats	Carro et al ²⁹⁰
Cyclic AMP	Adipocytes	Saladin et al, ²⁰⁹ Slieker et al ²⁷⁶
Thiazolidinediones	Adipocytes	De Vos et al, ⁹⁶ Kallen and Lazar ⁹⁷
Cigarette smoking	Humans	Hodge et al, ³²⁵ Wei et al, ³²⁶ Mantzoros et al, ²⁴² Miyata and Meguid ³²⁷
IGF-1	Rats	Boni-Schnetzler et al ³⁰²
Free fatty acids	Adipocytes	Deng et al ²²

Figure 6: Facteurs induisant une diminution des taux plasmatiques de leptine

III. Le récepteur de la leptine

III.1 La découverte du récepteur de la leptine

L'équipe de Tepper a été la première à isoler et cloner le récepteur de la leptine (ObR) en suivant une démarche scientifique particulièrement intéressante (Tartaglia LA, 1995). Ils ont utilisé une banque d'ADN complémentaire (ADNc) construite à partir d'ARNm isolés du plexus choroïde de souris, tissu identifié à l'aide de leptine couplée à la phosphatase alcaline comme exprimant fortement le récepteur de la leptine. Après transfection de combinaisons de plusieurs ADNc de plus en plus restreintes dans des cellules en culture et en utilisant la leptine marquée à la phosphatase alcaline pour identifier les clones positifs, ils ont finalement isolé un ADNc codant pour une protéine de 894aa.

Le domaine extracellulaire du récepteur cloné par Tartaglia possède de nombreuses similitudes avec les récepteurs de la superfamille des cytokines classe I. Bien que le taux d'homologie de séquence entre ce domaine et celui des autres récepteurs de cytokines ne soit que de 24% environ, ObR possède le motif Trp-Ser-X-Trp-Ser caractéristique de cette famille de récepteur (Kishimoto, 1994).

Tout comme les récepteurs de cytokines, ObR présente un domaine membranaire unique composé de vingt-trois résidus. Le domaine intracellulaire de l'ObR isolé par Tartaglia, est étonnamment court par rapport à celui des autres membres de la famille des cytokines de classe I (34 résidus), mais présente néanmoins 47% d'homologie avec le récepteur du LIF (LIF-R).

Il possède également un site de fixation de la protéine Janus kinase (JAK) appelé boîte 1,

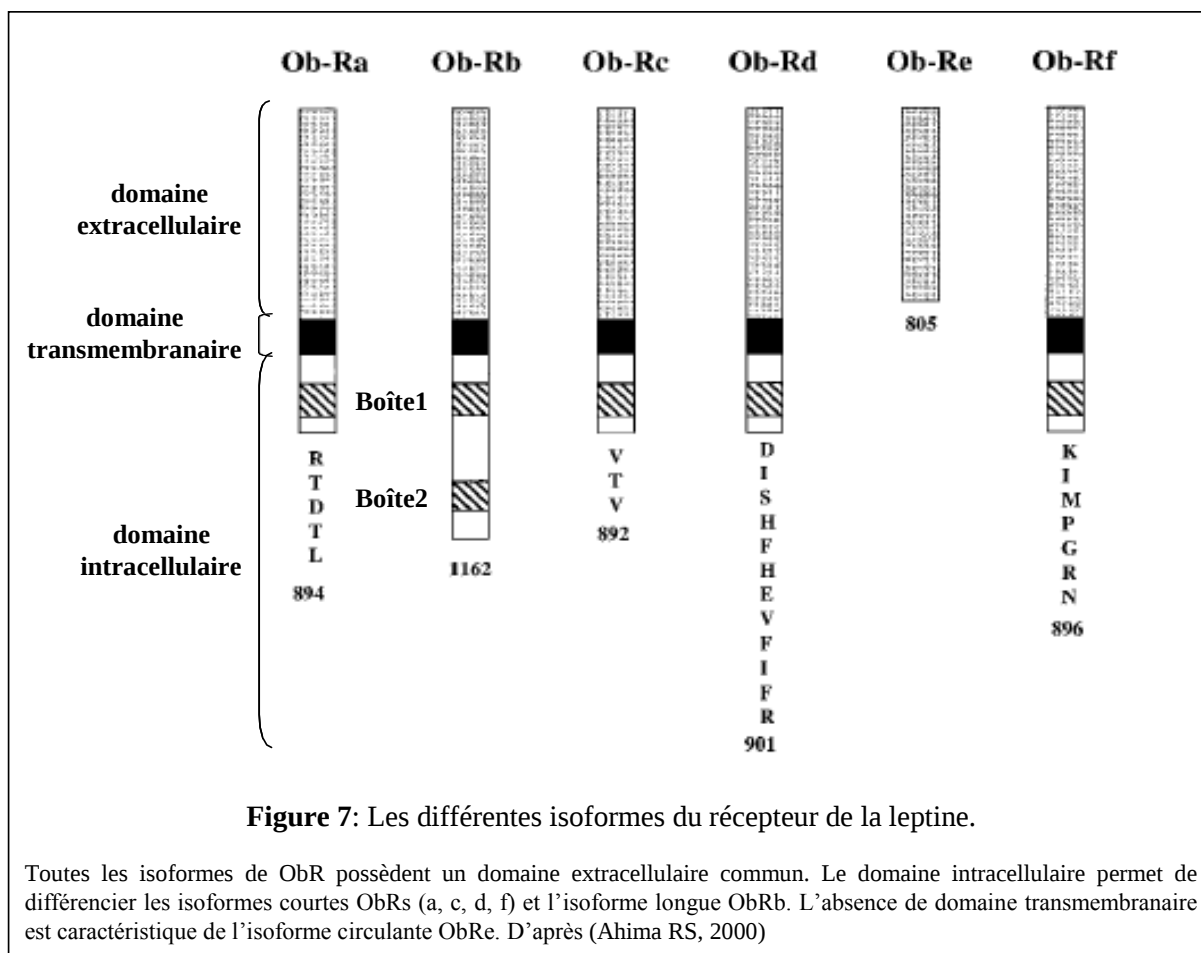
impliqué dans l'activation du récepteur et l'initiation des voies de transduction du signal.

En établissant une carte de la région génétique du gène cloné, (Tartaglia LA, 1995) ont mis en évidence une localisation proche du locus du gène diabetes codant pour le récepteur de la leptine. Cependant chez les souris db/db, la fixation de la leptine au niveau du plexus choroïde est identique à celle des souris contrôles. Et surtout, aucune mutation dans la séquence de ce récepteur isolé et cloné par Tartaglia n'a été retrouvée chez les souris db/db. De ces observations émergea l'hypothèse de l'existence de plusieurs isoformes de ObR. Au moins six isoformes sont dénombrées à l'heure actuelle et sont nommées de ObRa à ObRf. Elles sont générées par épissage alternatif à partir du même ARNm pré-messager. Le récepteur cloné par Tartaglia et al, correspond à une isoforme courte de ObR, ObRa.

III.2 Les différentes isoformes du récepteur de la leptine.

Le récepteur de la leptine appartient à la famille des récepteurs de cytokines de classe I contenant notamment les récepteurs aux interleukines 2, 3, 4, 6, 7, au G-CSF, à la GH, à la prolactine et l'érythropoïétine (Bazan, 1989). Le gène diabetes codant pour ObR possède dix-sept exons communs à toutes les isoformes et plusieurs exons alternatifs. Toutes les isoformes d'ObR générées par épissage alternatif partagent le même domaine extracellulaire amino-terminal de 816aa possédant le site de liaison du ligand, un domaine fibronectine de type III , un pont disulfure indispensable à l'interaction avec la leptine ainsi que le motif Trp-Ser-X-Trp-Ser caractéristique de la famille de récepteur de cytokines de classe I (Kishimoto, 1994); (Ahima RS, 2000).

Les isoformes diffèrent au niveau des domaines membranaire ou intracellulaire carboxy-terminal et sont classées en trois catégories distinctes : l'isoforme longue ou ObRb, les isoformes courtes ou ObRs (a, c, d, f) possédant un domaine intracellulaire réduit et l'isoforme circulante ou ObRe ne possédant ni domaine membranaire ni domaine intracellulaire (**Figure 7**) (Ahima RS, 2000).



III.2.1 L'isoforme longue ObRb

A partir des données obtenues lors du clonage de ObRa, l'équipe de Tepper en collaboration avec Morgenstern, a pu isoler une autre isoforme de ObR chez l'homme et chez la souris (Chen, 1996).

Le domaine intracellulaire carboxy-terminal de cette isoforme est composé de 302 résidus : c'est l'isoforme longue ou ObRb. Elle correspond au produit du gène diabetes. La mutation de ObRb retrouvée chez les souris db/db (Chen, 1996) ; (Lee G-H, 1996) et le rat Zucker (Phillips, 1996) conduit à l'obésité, suggérant le rôle prépondérant de ObRb dans l'établissement des voies de signalisation induites par la leptine. Les souris db/db sont d'ailleurs caractérisées par une déficience de la voie de signalisation « Signal Transducer and Activator of Transcription » (STAT) induite par la leptine (Ghilardi, 1996). Pour ces raisons, ObRb peut être considérée comme l'isoforme la plus importante du récepteur de la leptine. De plus, les souris db/db possèdent le même phénotype que les souris db3J/db3J (mutation pour toutes les isoformes de ObR) et ob/ob (Bates, 2003).

III.2.2 Les isoformes courtes

ObRa : cette isoforme est exprimée dans la très grande majorité des tissus étudiés. Cependant, sa fonction précise est à l'heure actuelle mal définie et son importance probablement sous-estimée. En effet, malgré un domaine intracellulaire court, ObRa possède la capacité d'activer certaines voies de signalisation en réponse à la leptine, ObRa est également impliquée dans le transport actif de la leptine

du sang vers le cerveau. Cette isoforme est fortement exprimée au niveau des micro-vaisseaux cérébraux et du plexus choroïde, structures qui constituent respectivement la barrière hémato-encéphalique et la barrière hémato-fluide cérébrospinaux (Bjorbaek C, 1998). Le passage de la barrière hémato-encéphalique est réduit chez les souris ObRa « knock-out » (KO). In vitro, ObRa possède la capacité de transporter la leptine au travers des cellules de rein (Madin-Darby Canine Kidney) par transcytose (Hileman, 2000).

ObRc, ObRd, ObRf : ces trois isoformes courtes sont moins exprimées que ObRa et le sont uniquement dans certains tissus. De plus, contrairement à ObRa, leurs séquences sont faiblement conservées entre les espèces (Ahima RS, 2000) suggérant un rôle moins important de ces isoformes dans la physiologie de la leptine. Leurs fonctions sont à l'heure actuelle très mal définies. ObRc est exprimée dans les micro-vaisseaux cérébraux et le plexus choroïde suggérant comme pour ObRa une fonction de transporteur de leptine (Hileman, 2002). ObRd et ObRf sont très faiblement exprimés dans les tissus et ne semblent pas jouer de rôle majeur dans la biologie de la leptine.

III.2.3 L'isoforme circulante ObRe

ObRe ne possède ni le domaine transmembranaire ni le domaine intracellulaire de ObR. Ce récepteur circulant correspond à la protéine de liaison (ou « binding protein ») soluble de la leptine. Comme les autres « binding protein », la principale fonction de ObRe est de stabiliser la leptine plasmatique, de réguler la proportion de leptine libre dans le plasma et donc son action biologique.

L'ARNm codant pour ObRe est présent chez la souris et le rat mais aucun ARNm correspondant n'a été découvert chez l'homme alors que la protéine ObRe est bien présente dans le plasma (Chua, 1997). ObRe humain n'est donc pas le produit d'une transcription génique classique. Les isoformes ObRa et ObRb peuvent être clivées au niveau de leur domaine extracellulaire et former ainsi ObRe. Ce processus de clivage pourrait jouer un rôle prépondérant dans le contrôle des effets physiologiques de la leptine.

En effet, des études menées chez l'homme ont montré que l'obésité est associée à une baisse de ObRe circulant dans le plasma, tandis qu'une perte de poids est associée à son augmentation (Van Dielen, 2002). A l'inverse, d'autres études n'ont montré aucune différence dans la concentration plasmatique de ObRe chez les patients obèses ; cependant ceux-ci présentent environ 75% de ObRe liée à la leptine, contre seulement 33% chez les sujets sains. Dans tous les cas, la majorité de la leptine circule sous forme libre chez les individus obèses.

III.3 Expression tissulaire du récepteur de la leptine

ObRa est l'isoforme la plus exprimée au niveau périphérique, en termes de quantité et de localisation, tandis que ObRb est plus exprimée au niveau central. A l'heure actuelle, ObRa semble exprimée dans l'ensemble des tissus périphériques étudiés (hypophyse, foie, muscle squelettique et lisse, cœur, reins, pancréas, os, poumons, intestin, testicules, ovaire, rate, glande mésentérique, glande médullosurrénale,

tissus adipeux) suggérant une grande diversité dans les fonctions de la leptine et dans les processus biologiques qu'elle régule.

Initialement, l'expression de ObRb n'avait été montrée qu'au niveau central. Cependant, quelques études montrent la présence de ObRb au niveau de la glande médullosurrénale, du rein, du poumon, du muscle et du foie (Hoggard, 1997) ; (Tsuchiya, 1999) ; (Kim, 2000). En 1999, l'équipe de RJ Smeyne montre que ObRb est exprimée dans de nombreux tissus périphériques mais à un très faible niveau (Chen P, 1999). L'équipe de Cinti montre même que la majorité des tissus périphériques expriment ObRa et ObRb dans les mêmes types cellulaires (De Matteis, 1998). ObRb semble également exprimée au niveau hypophysaire bien que cette donnée reste soumise à discussion.

IV. Les voies de signalisation activées par le récepteur de la leptine

Bien qu'initialement ObRb était considérée comme la seule isoforme capable d'activer les voies de signalisation induites par la leptine, des études ont montré que les isoformes courtes ObRs peuvent également participer à la régulation de ces voies.

IV.1 La dimérisation du récepteur

En absence de leptine, ObRb et ObRs sont présentes au niveau de la membrane plasmique sous la forme de monomères ou d'homodimères. La leptine interagit avec ObR selon une stoechiométrie de 1:1, conduisant à la formation de complexes tétramériques récepteur-ligand (Devos R, 1997). En absence de leptine, il n'existe pas d'hétérodimères ObRb / ObRs. Ceux-ci deviennent cependant détectables en présence de leptine, mais leur participation à l'activation des voies de signalisation de la leptine reste à démontrer (White, 1999).

ObR appartenant à la famille des récepteurs de cytokines, il ne possède pas d'activité enzymatique (kinase) intrinsèque. L'activation complète de ObR ne peut donc avoir lieu que par l'intermédiaire de protéines à activité tyrosine kinase, les JAK. La formation du complexe tétramérique ObR-Ob induit un changement conformationnel permettant l'activation des JAK qui activent en retour ObR (Ihle, 1995).

IV.2 Les Janus Kinases (JAK)

La famille JAK comprend quatre membres (JAK1, 2, 3 et TYK2) qui sont constitutivement associés aux récepteurs de cytokines via les séquences conservées Box1 (présente dans ObRs et ObRb) et Box2 (présente uniquement dans ObRb) (Behrmann, 2004). ObR n'interagit qu'avec JAK2 (Ghilardi, 1997) bien que JAK1 semble également avoir un rôle in vitro dans l'activation des voies de signalisation de la leptine (Bjorbaek, 1997).

La Box1 et les acides aminés 31-36 localisés en aval (présents dans ObRb uniquement) sont suffisants pour l'activation de JAK2 par la leptine (Kloek, 2002). Cependant d'autres résultats montrent que si les résidus 31-36 permettent une activation de JAK2 maximale, ils ne sont pas indispensables. Ainsi JAK2 peut être activée à la fois par ObRb et ObRs, du moins in vitro (Bjorbaek, 1997);

(Murakami, 1997).

Une fois activée, JAK2 phosphoryle le domaine intracellulaire du récepteur au niveau de plusieurs résidus Tyrosine, notamment Y985, Y1077 et Y1138. Chaque tyrosine phosphorylée permet le recrutement de protéines adaptatrices spécifiques possédant un domaine « Src Homology 2 » (SH2) et ainsi l'initiation des différentes voies de signalisation. La spécificité du recrutement de ces protéines adaptatrices s'effectue grâce aux acides aminés environnants ces tyrosines phosphorylées (Zhou, 1993). La protéine JAK2 active peut également recruter directement certaines protéines adaptatrices.

Elle joue donc un rôle central dans la signalisation de la leptine, en régulant directement ou via le récepteur activé les différentes voies de transduction du signal.

IV.3 La voie STAT

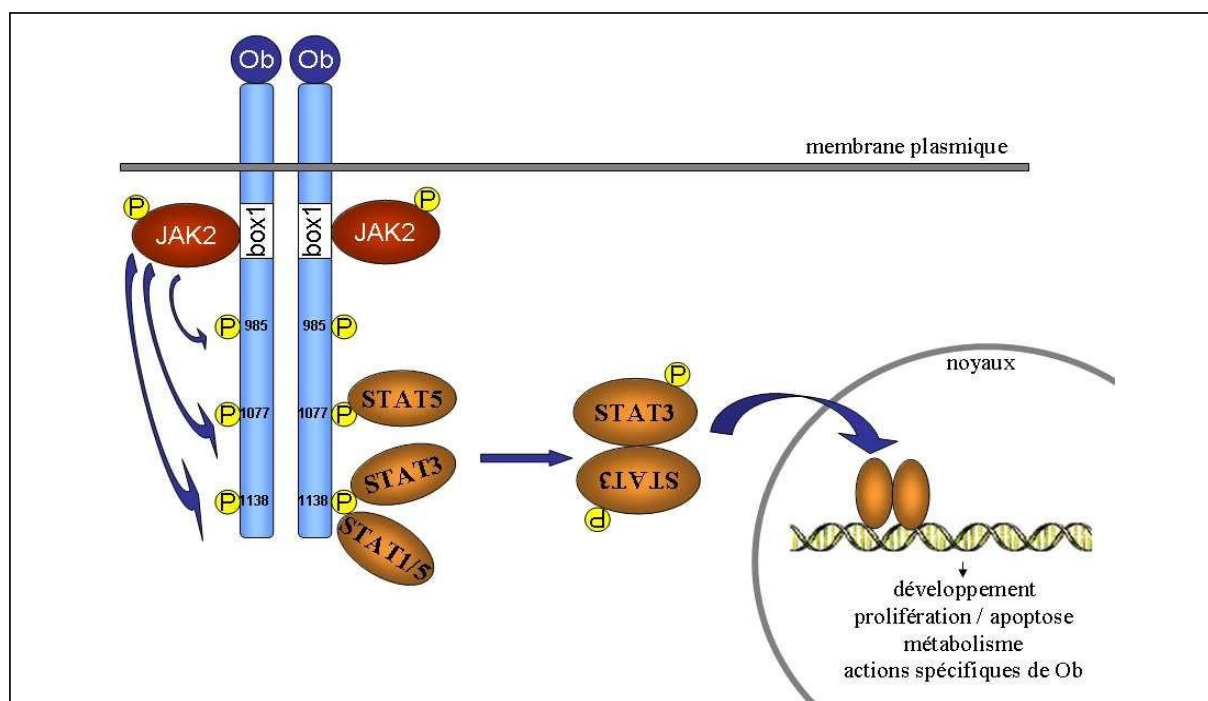


Figure 8: La voie de signalisation STAT.

La liaison de la leptine sur son récepteur entraîne l'activation de JAK2, qui induit alors l'activation complète de ObRb en phosphorylant ses résidus tyrosines 985, 1077 et 1138. Y¹⁰⁷⁷ permet le recrutement et l'activation de STAT5 et Y¹¹³⁸ le recrutement et l'activation de STAT1, STAT3 et STAT5. Les protéines STAT activées s'homodimérisent et subissent une translocation nucléaire où elles stimulent la transcription de leurs gènes-cibles.

La famille des protéines STAT comprend sept membres (85 à 95 kDa). Ce sont des facteurs de transcription activés par l'ensemble des cytokines (Levy, 2002). Les STAT sont recrutées via leur domaine SH2 par ObRb uniquement, au niveau des tyrosines phosphorylées Y1077 et Y1138, et sont activées par la phosphorylation de leurs propres résidus tyrosines (Baumann H, 1996). Les STAT s'assemblent ensuite en homodimères et effectuent une translocation nucléaire. Elles stimulent alors la transcription de nombreux gènes-cibles impliqués dans le contrôle de processus biologiques variés tels que le développement, la prolifération, l'apoptose et le métabolisme (**Figure 8**) (Bates, 2003). C'est

aussi par l'intermédiaire des STAT que les cytokines induisent leurs fonctions plus spécifiques.

Parmi les membres de la famille STAT, plusieurs possèdent la capacité d'être recruté par ObRb. La sélection s'effectue en fonction des tissus et des conditions physiologiques, grâce notamment aux séquences peptidiques avoisinant Y1077 et Y1138. In vitro, dans les cellules COS co-transfectées avec des constructions ADNc codant pour l'isoforme ObRb de souris et les différentes protéines STAT, seules STAT3, STAT5 et STAT6 sont activées en réponse à la leptine (Ghilardi, 1996).

Cependant, d'autres études ont montrées que la leptine pouvait activer également STAT1, et in vivo ObRb ne semble pas activer STAT6.

Chez l'homme et les rongeurs, l'injection de leptine induit l'activation de STAT3 dans les principaux tissus impliqués dans le contrôle de la balance énergétique : le tissu adipeux (Bendinelli, 2000), le muscle et le foie (Kim, 2000), les îlots de Langerhans (Morton et al. 1999) et l'hypothalamus (Vaisse et al. 1996). STAT1 est également activée par la leptine in vivo, principalement au niveau du tissu adipeux (Bendinelli, 2000), ainsi que STAT5 au niveau de l'intestin (Morton et al. 1998). STAT5 peut être recrutée par Y1077 ou Y1138 tandis que STAT3 et STAT1 ne sont recrutées que par Y1138. Néanmoins, STAT1 et STAT5 ne sont pas activées par la leptine au niveau de l'hypothalamus (McCowen, 1998). Les souris exprimant le récepteur ObRb muté pour la tyrosine 1138 (souris ObRbY1138S), caractérisé par une incapacité à recruter STAT3, présentent une augmentation de la prise alimentaire ainsi qu'une diminution de la dépense énergétique induisant une obésité précoce (Bates, 2003). Ces données montrent l'importance de l'activation de la protéine STAT3 dans la médiation des effets de la leptine. Il est intéressant de noter que les souris Y1138S, malgré leur obésité, ne présentent pas d'altération de leur pouvoir de reproduction (Bates, 2003) contrairement aux souris ObRb KO, ce qui rend compte de l'importance des voies de transduction du signal autres que STAT.

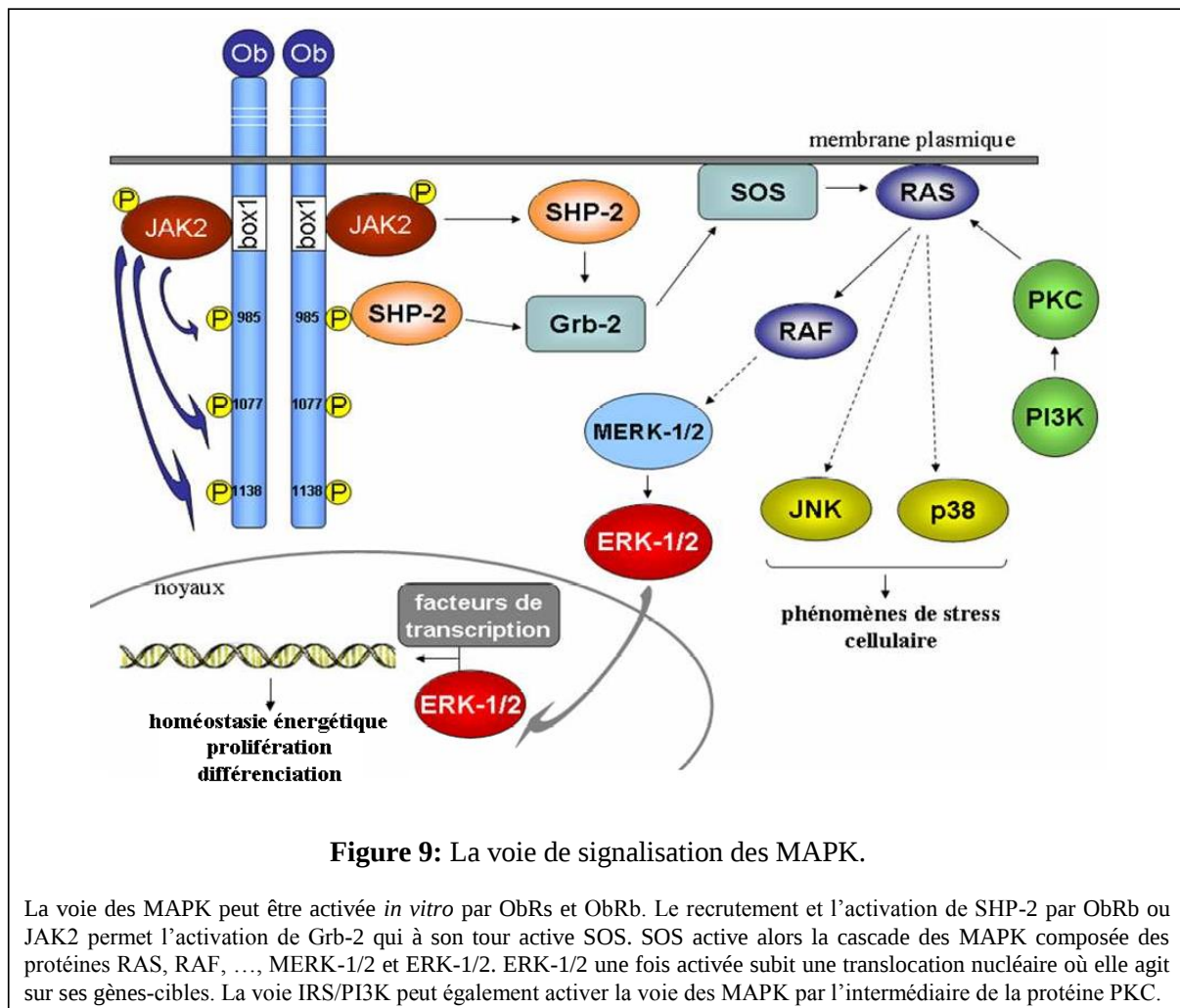
IV.4 La voie des MAPK

La voie MAPK (« Mitogen-Activated Protein Kinase ») joue un rôle prépondérant dans l'homéostasie énergétique de la cellule. Elle stimule la production d'énergie en agissant par exemple sur le transport du glucose et l'oxydation des acides gras, et freine la consommation énergétique en inhibant la lipogenèse, la gluconéogenèse et la synthèse protéique.

La famille des protéines MAPK comprend à l'heure actuelle douze membres qui forment une véritable cascade de signalisation activée entre autres par les cytokines. Cette cascade est activée par la leptine via ObRb et plus faiblement via ObRs (Bjorbaek, 1997). En effet, la cascade Ras/Raf/.../MEK/ERK (« Mitogen-activated Kinase » /

« Extracellular signal Regulated Kinase ») peut être stimulée par l'intermédiaire du domaine intracellulaire phosphorylé de ObRb ou indépendamment de celui-ci par JAK2. Cependant dans les 2 cas, l'activation de la protéine « SH2 domain-containing protein tyrosine Phosphatase » (SHP-2) est indispensable pour une activation maximale de cette voie de signalisation (Bjorbaek, 2001). SHP-2 est

recrutée par ObRb au niveau du résidu tyrosine Y985 (Friedman, 1999) ou par JAK2 de façon directe ou indirecte. SHP-2 permet alors le recrutement de la protéine adaptatrice « Growth factor Receptor Binding protein » (Grb-2) (Banks, 2000). Grb-2 active ensuite la protéine membranaire « Son Of Sevenless » (SOS), qui phosphoryle à son tour une autre protéine membranaire Ras, déclencheur de la cascade des MAPK (**Figure 9**).



L'ensemble des protéines impliquées dans cette cascade est encore mal défini. Les protéines situées en bout de cascade sont MEK-1/2 et ERK-1/2. L'activation de ERK-1/2 par les MEK-1/2 induit sa translocation nucléaire (Horgan, 2003) où en coopération avec des facteurs de transcription, elle régule l'expression de gènes-cibles tels que c-fos et egr-1 impliqués dans les processus de prolifération et de différenciation (**Figure 9**).

In vitro le recrutement et l'activation de la protéine SHP-2 induit une inhibition de l'activation de STAT3 (Bates, 2003). Cette interaction, si elle était avérée *in vivo*, représenterait la possibilité d'une activation différentielle des voies de signalisation induites par la leptine. Dans les cellules mononucléaires humaines, de muscle L6 et de muscle lisse des vaisseaux sanguins, la leptine peut réguler l'activité de la MAPK p38 qui est impliquée notamment dans les phénomènes de stress (van den

Brink, 2000) ; (Sweeney et al. 2001; Shin et al. 2005). La leptine peut également activer la protéine de stress cellulaire « c-Jun N-terminal kinase » (JNK) (Bouloumie et al. 1999).

IV.5 La voie IRS/PI3K

IV.5.1 La relation entre leptine et insuline

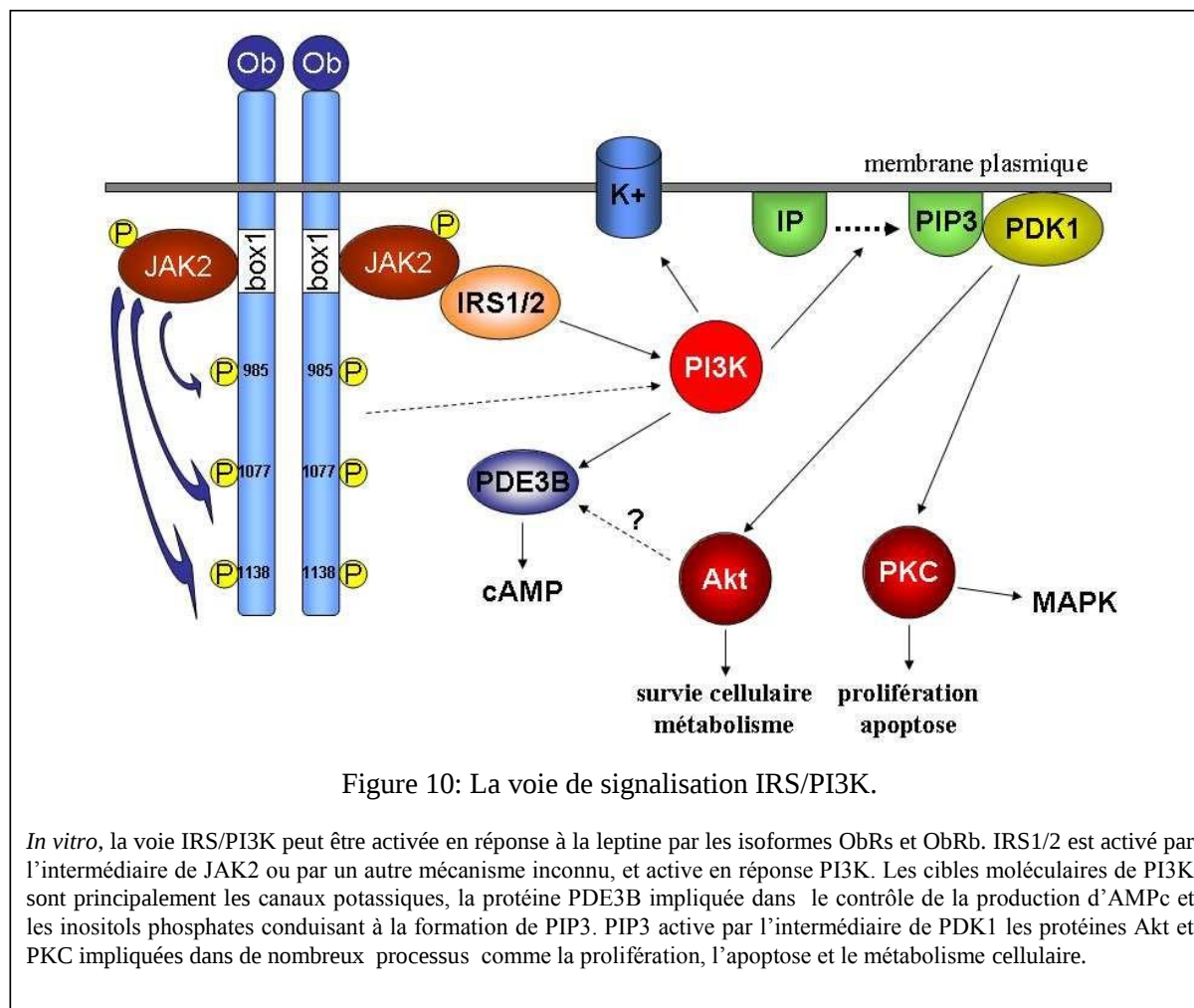
La voie IRS/PI3K (« Insulin Receptor Substrate / Phosphoinositide 3-kinase ») est la voie principale par laquelle l'insuline induit ses effets. Le récepteur de la leptine activé peut également recruter certains acteurs de cette voie, et il existe une interconnection entre les voies de signalisation de ces 2 hormones, qui sont impliquées entre autres dans le contrôle de la prise alimentaire (Niswender et Schwartz 2003). Cependant, selon les tissus ou les conditions expérimentales, la leptine et l'insuline peuvent agir en synergie ou de façon opposée sur la voie IRS/PI3K (Szanto et Kahn 2000; Carvalheira et al. 2001; Benomar et al. 2005; Hennige et al. 2006).

IV.5.2 L'activation des IRS et de la PI3K

La première évidence du rôle de la voie de signalisation IRS/PI3K dans l'action de la leptine provient des souris IRS-2 KO (IRS-2^{-/-}) qui présentent une augmentation de la prise alimentaire associée à une baisse de leurs dépenses énergétiques (Withers et al. 1998).

Les souris KO pour les autres membres de la famille des IRS, notamment IRS-1, ne présentent pas un tel phénotype, suggérant le rôle prépondérant de IRS-2 dans l'action de la leptine (Araki E et al. 1994).

L'activation des protéines IRS est la première étape de la voie IRS/PI3K. Dans le cas de la leptine, ObRs et ObRb peuvent activer in vitro IRS-1 et IRS-2, probablement par leur interaction directe avec JAK2 (Bjorbaek, 1997) ; Szanto I et Kahn 2000). Cependant la leptine peut également activer la voie IRS/PI3K sans agir via JAK2 et même activer la PI3K sans recruter les protéines IRS par un mécanisme encore inconnu (Berti et al. 1997) (**Figure 10**).



Les protéines IRS-1/2 activées interagissent avec la sous-unité régulatrice p85 de la PI3K, ce qui provoque l'augmentation de l'activité de la sous-unité catalytique p110 de la PI3K (Sun et al. 1995). La PI3K activée phosphoryle les « inositol phosphates » localisés au niveau de la membrane plasmique pour produire « Phosphoinositol(3,4,5) Phosphate3 »(PIP3). PIP3 sert alors de substrat à la « Phosphoinositide-Dependent Kinase 1 » (PDK1) qui active à son tour la famille des « protein kinase C » (PKC) et Akt (Protein Kinase B), deux protéines clés pour les événements en aval (**Figure 10**).

IV.5.3 Les protéines Akt et PKC

Akt joue un rôle prépondérant dans de nombreux processus comme la survie et le métabolisme cellulaires (Chan, 1999). Akt est activée par de nombreux facteurs de croissance. Néanmoins, la leptine n'a qu'un impact mineur sur son activation (Kim, 2000); (Zhao, 2000). De plus la leptine ne semble pas influencer l'activation de Akt par l'insuline.

La famille des protéines PKC compte douze isoformes et joue un rôle prépondérant dans la prolifération cellulaire et l'apoptose (Dempsey et al. 2000). Elle permet également de faire le lien entre les voies IRS/PI3K et MAPK, l'activation de la protéine Ras nécessitant une PKC active. Différentes études ont montré que la leptine possède, selon les conditions physiologiques, un effet inhibiteur ou stimulateur sur l'activation des différentes isoformes de PKC (Chen, 1997); Ookuma et al. 1998). Le

rôle de PKC dans la transduction du signal induite par la leptine est encore mal défini.

IV.5.4 La voie IRS/PI3K au niveau central

Au niveau des neurones hypothalamiques, la voie IRS/PI3K régule les canaux potassiques ATP dépendants (K⁺/ATP), impliqués dans l'excitation des cellules nerveuses (**Figure 10**). De plus, au niveau central, la leptine agit également sur le métabolisme de l'AMPc en activant, via PI3K, la « Phosphodiesterase 3B » (PDE3B) (Zhao, 1998) (**Figure 10**). Ainsi la voie IRS/PI3K participe à la régulation de l'expression et de la sécrétion des neuropeptides hypothalamiques impliqués dans le contrôle de la balance énergétique comme le « neuropeptide Y » (NPY) (Zhao, 2002). La voie IRS/PI3K est indispensable pour médier les effets anorexigènes de la leptine et de l'insuline au niveau central (Spanswick et al. 1997; Sweeney 2002; Niswender et al. 2003).

L'étude de la voie de transduction IRS/PI3K activée par la leptine est toujours d'actualité. En effet, la relation entre cette voie et le phénomène de résistance à la leptine n'a pas encore été établie. De même, le rôle de PI3K dans la médiation des effets biologiques de la leptine autres que la régulation de la balance énergétique reste encore à déterminer.

IV.6 Les régulateurs négatifs des voies de signalisation

IV.6.1 SOCS-3

Les protéines SOCS (« Suppressor Of Cytokine Signaling ») sont les acteurs d'une boucle de rétrocontrôle négatif induite par de nombreuses cytokines. La transcription des gènes codant pour les protéines SOCS est activée par les protéines STAT. Une fois synthétisées, les SOCS inhibent en retour les protéines STAT, JAK et par conséquent les voies MAPK et IRS/PI3K, bien que leur rôle dans l'inhibition de cette dernière soit encore mal défini (**Figure 11**).

In vitro, la leptine via ObRb induit l'expression de SOCS-3 environ 1 à 2 heures après stimulation; les niveaux de SOCS-3 sont maximum 4 heures après stimulation et restent élevés pendant 24 heures. SOCS-3 se fixe sur de multiples sites du domaine intracellulaire de ObRb, conduisant à une baisse de l'activation de STAT3 (20% de baisse 4 heures après stimulation puis 30-40% de 8 à 24 heures), de JAK2 (50% de 2 à 4 heures après stimulation, puis 30% de 8 à 24 heures après stimulation), de ERK (60% de 2 à 4 heures après stimulation, puis 80-90% de 8 à 24 heures) (Dunn et al. 2005).

In vivo, l'injection de leptine au niveau central, et plus particulièrement au niveau du noyau arqué, entraîne l'expression hypothalamique de SOCS-3. L'expression de SOCS-3 dans ces neurones est modulée par le jeûne et la prise alimentaire (Baskin et al. 2000). Une augmentation de l'expression de SOCS-3 au niveau hypothalamique est associée au phénomène de résistance à la leptine caractéristique de l'obésité (Bjorbaek, 1999). De plus, chez le rat, une déficience en SOCS-3 conduit à une plus grande sensibilité à la leptine et à une résistance à l'obésité induite par l'alimentation (« Diet-Induced Obesity » (DIO)) (Howard et al. 2004).

IV.6.2 PTP1B

Comme SOCS-3, PTP1B (« Protein Tyrosine Phosphatase 1B ») est un régulateur négatif de la signalisation induite par la leptine, in vitro et in vivo, aussi bien au niveau central que périphérique (Kaszubaska, 2002) ; (Zabolotny, 2002). Sa cible principale est JAK2 dont elle inhibe l'activation. PTP1B agit également négativement sur la voie de signalisation de l'insuline, probablement en inhibant les IRS (**Figure 11**). C'est un élément clé des interactions entre les voies de signalisation de l'insuline et de la leptine. Les souris PTP1B KO sont caractérisées par une sensibilité accrue à l'insuline et à la leptine, ainsi que par une résistance à l'obésité (Elchebly, 1999).

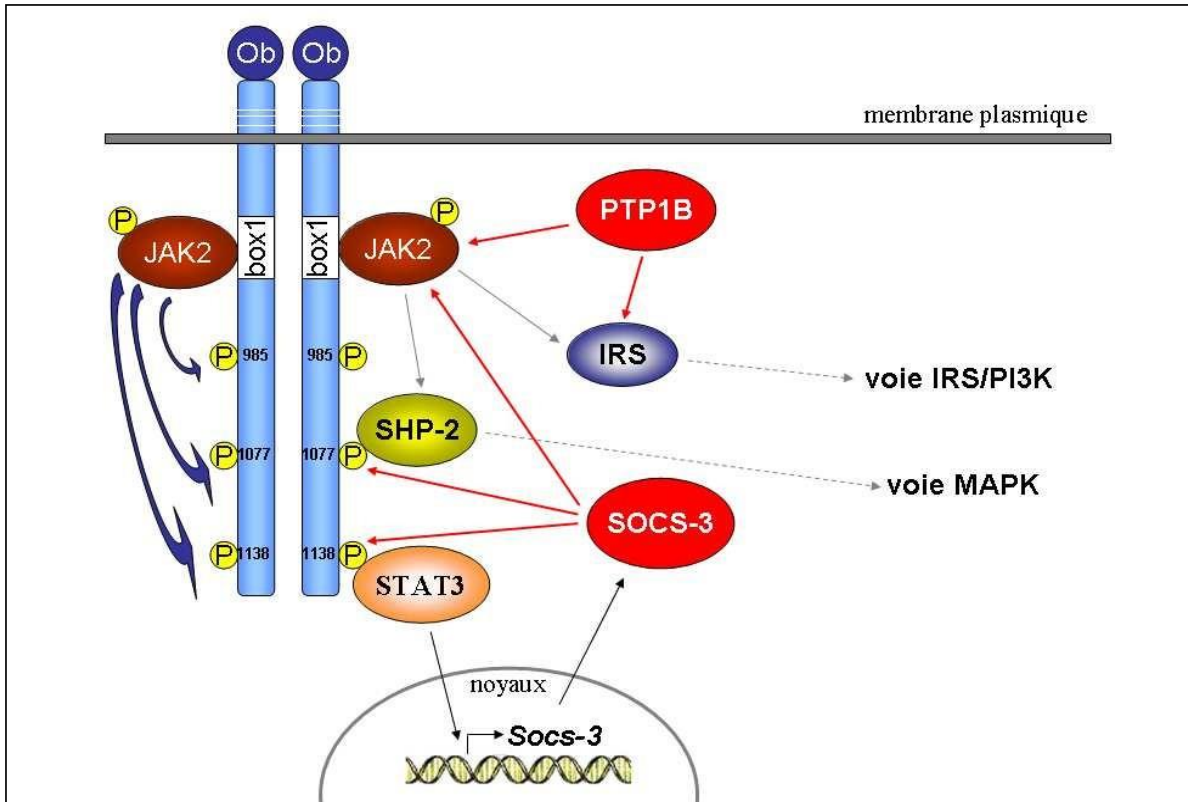


Figure 11: Les régulateurs négatifs de la signalisation induite par la leptine

La synthèse de SOCS-3 est activée par les STAT. SOCS-3 inhibe la signalisation induite par la leptine en agissant au niveau de JAK, STAT et ObRb. PTP1B est un inhibiteur de JAK2 et des IRS; c'est un élément majeur du « cross-talk » entre les voies de signalisation induites par la leptine et l'insuline.

IV.7 Autres voies de signalisation induites par la leptine

La leptine peut activer la « 5'-AMP-Activated Protein Kinase » (AMPK), une enzyme clé dans le contrôle du métabolisme cellulaire qui stimule notamment l'oxydation des acides gras et l'entrée de glucose dans la cellule (Minokoshi, 2002) ; (Hardie, 2003) ; (Unger, 2003). L'AMPK joue également un rôle important dans le contrôle de la prise alimentaire au niveau hypothalamique (Minokoshi, 2004). D'autre part, la leptine participe également à la régulation du système de l'oxide nitrique (NO) en augmentant sa production et sa libération, en particulier au niveau des cellules endothéliales (Kimura, 2000). Par ce mécanisme, la leptine pourrait participer au contrôle de la pression artérielle bien que la réalité de ce phénomène in vivo soit encore discutée.

Chapitre 2: Les fonctions physiologiques de la leptine

Les fonctions Physiologiques de la leptine :

La vision initiale de la leptine en tant que simple cytokine adipocytaire régulant la balance énergétique au niveau central a évolué. En effet, les profils d'expression de la leptine et de son récepteur ont été étendus à de nouveaux tissus, et de nouvelles fonctions de cette hormone ont été découvertes. Ainsi, la leptine est impliquée dans de nombreux processus physiologiques comme la reproduction, le développement, la réponse immunitaire, la contraction cardiaque... Néanmoins les effets de la leptine au sein de ces processus sont toujours liés au statut métabolique de l'organisme.

Dans cette partie, nous nous intéresserons principalement à l'action de la leptine sur le contrôle de la balance énergétique. Nous décrirons ensuite plus brièvement son rôle dans la fonction cardiaque qui a fait l'objet d'un travail de recherche en collaboration durant ce mémoire.

I. La régulation de la balance énergétique

Il existe une régulation fine de la balance énergétique, équilibre entre prise alimentaire et dépense énergétique (activité physique, métabolisme basal, thermogénèse adaptative). Bien que dans nos sociétés modernes, la prise alimentaire d'un individu soit influencée par de nombreux paramètres non biologiques et dépendants de facteurs sociaux, le corps humain se repose sur un solide système physiologique pour établir l'homéostasie énergétique, indispensable pour vivre en bonne santé. En effet, des altérations et déséquilibres de cette homéostasie entraînent le développement de pathologies graves telles que l'anorexie, l'obésité et le diabète de type II.

La régulation de la balance énergétique s'appuie sur des signaux périphériques, nerveux, endocrines ou métaboliques, intégrés au niveau central permettant ainsi une réponse adaptative. Le système nerveux central (SNC) régule la balance énergétique principalement par trois mécanismes principaux :

- en influençant le comportement (prise alimentaire, activité physique).
- en régulant le système nerveux autonome (dépense énergétique : métabolisme basal, thermogénèse adaptative).
- en régulant le système neuro-endocrinien et la sécrétion d'hormones (prise alimentaire, métabolisme basal, thermogénèse adaptative).

L'acteur principal du maintien de l'homéostasie énergétique au niveau central est l'hypothalamus. Le système de régulation implique des circuits neuronaux complexes entre les différents noyaux hypothalamiques, communiquant par l'intermédiaire de neuropeptides qui tiennent le rôle de neurotransmetteurs. Ces neuropeptides peuvent être classés en deux catégories : les neuropeptides orexinogènes qui stimulent la prise alimentaire et inhibent les dépenses énergétiques (neuropeptides anaboliques) et les neuropeptides anorexinogènes qui à l'inverse inhibent la prise alimentaire et stimulent les dépenses énergétiques (neuropeptides cataboliques).

I.1 Les signaux périphériques

I.1.1 La leptine et l'insuline

Ces deux hormones peuvent être considérées comme des « signaux d'adiposité » permettant entre autres de réguler la balance énergétique en agissant au niveau central ou périphérique.

Comme nous l'avons vu précédemment, la leptine est une hormone peptidique sécrétée principalement par le tissu adipeux. C'est un facteur de satiété, et le jeûne prolongé induit une suppression des taux plasmatiques de la leptine, phénomène qui peut être contrecarré par une prise alimentaire. Les taux plasmatiques de leptine sont corrélés aux niveaux de masse adipeuse et sont donc fortement augmentés en cas de surpoids et dans la pathologie obésité. L'injection au niveau central de leptine dans des modèles murins induit une baisse de la prise alimentaire ainsi qu'une augmentation des dépenses énergétiques.

La concentration plasmatique d'insuline dont le rôle principal est de contrôler le taux de glucose sanguin, reflète également les niveaux de masse adipeuse de l'organisme. La leptine et l'insuline régulent mutuellement leur sécrétion et agissent de concert dans le contrôle de l'homéostasie énergétique au niveau central. L'insuline agit essentiellement sur la régulation de la prise alimentaire. Ainsi sa concentration plasmatique augmente très rapidement à la suite d'un repas et l'injection centrale d'insuline réduit la prise alimentaire ainsi que le poids total de l'organisme chez les rongeurs (Woods, 1979).

I.1.2 Autres signaux périphériques

Nous n'en citerons que trois parmi les plus importants :

A. *L'Adiponectine :*

L'adiponectine est une hormone sécrétée par le tissu adipeux, et sa concentration plasmatique est inversement proportionnelle aux niveaux de masse adipeuse de l'organisme et réduite par le jeûne (Dani et al. 1996). L'injection intra-péritonéale d'adiponectine chez les rongeurs induit une baisse de poids total en stimulant la dépense énergétique mais sans influencer la prise alimentaire (Fruebis J et al. 2001). Au niveau central, l'action de cette hormone adipocytaire semble relayée par le noyau hypothalamique paraventriculaire (PVN) et le système mélanocortine (Gao et al. 2004).

B. *Le Peptide YY3-36 » (PYY3-36) :*

Ce peptide est synthétisé par les cellules du tube digestif et de l'intestin. Sa sécrétion postprandiale est dépendante de la quantité de calories ingérées au cours du repas (Pedersen- Bjergaard 1996). Le PYY3-36 a suscité un grand intérêt en 2001 quand l'équipe de Bloom a montré que son injection réduit la prise alimentaire spontanée d'environ 30%, chez les individus sains et obèses (Wren et al. 2001). Cependant ces résultats ont été la cible de nombreuses critiques.

C. La ghréline :

La ghréline est sécrétée principalement par l'estomac. A l'origine, cette hormone était considérée uniquement comme un sécrétagogue de l'hormone de croissance. Cependant, la communauté scientifique s'est rapidement rendu compte de l'effet orexigénique de la ghréline au niveau central. Ainsi, son injection ICV chez les rongeurs augmente la prise alimentaire et le poids total de l'organisme.

I.2 La leptine et le passage de la barrière hémato-encéphalique

Contrairement aux capillaires des autres tissus, à l'exception du testicule et du thymus, les cellules endothéliales du SNC formant la barrière hémato-encéphalique (BHE) sont reliées entre elles par de nombreuses jonctions serrées et sont dépourvues de canaux trans- endothéliaux permettant le passage passif de molécules. Le transport d'une protéine à travers la BHE est proportionnelle à sa solubilité dans les lipides et inversement proportionnelle à son poids moléculaire.

Chez le rat, suite à l'injection périphérique de leptine radio-marquée, un marquage est observé dans des zones spécifiques du cerveau notamment au niveau du noyau arqué hypothalamique et du plexus choroïde. Ces deux structures sont des organes circumventriculaires et sont proches physiquement de la BHE (Banks et al. 1996). Le transport de la leptine à travers la BHE est un processus actif, saturable et finement régulé et n'induit pas de dégradation de cette hormone. Comme nous l'avons vu, ce sont les isoformes ObRa et ObRc fortement exprimées au niveau des micro-vaisseaux cérébraux et du plexus choroïde, qui sont les principaux acteurs de ce transport (Banks et al. 1996; (Bjorbaek C, 1998).

Il existe une forte corrélation entre l'efficacité du transport de la leptine à travers la BHE et sa concentration plasmatique. Ainsi chez le rat, ce transport est réduit en période de jeûne (niveau plasmatique de leptine faible) et augmenté lors de la prise alimentaire (Kastin et Akerstrom 2000). Ce mécanisme pourrait permettre d'amplifier le signal de satiété induit par la leptine. Lors de concentrations plasmatiques de leptine très élevées (obésité sévère), le transport à travers la BHE est fortement diminué impliquant ce mécanisme dans le phénomène de résistance à la leptine (Banks et al. 1999). De la même manière ce transport est perturbé dans les cas d'anorexie (Mantzoros CS, 1997).

I.3 La leptine et le système des neuropeptides hypothalamiques

L'hypothalamus permet l'intégration des signaux d'adiposité comme la leptine et l'insuline, et l'activation en retour d'un ensemble de neuropeptides impliqués dans la régulation de la prise alimentaire et de la dépense énergétique. Ces neuropeptides et les neurones les synthétisant interagissent entre eux selon le modèle suivant : le noyau arqué de l'hypothalamus (ARC) (Figure 12) est la base de ce circuit neuronal et contient deux populations distinctes de neurones anorexigènes et orexigènes.

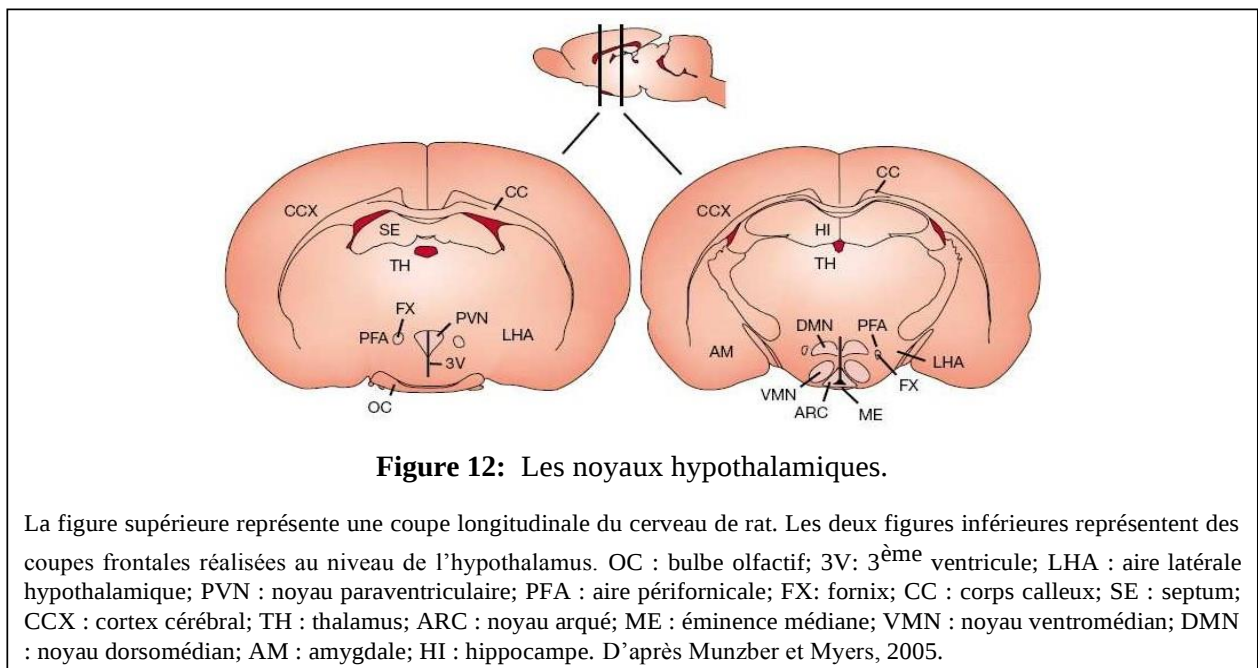
Ces neurones sont dits de « premier ordre » (synthétisent les neuropeptides de premier ordre) car

ils traduisent directement, selon le modèle proposé, les signaux d'adiposité en signaux nerveux. Grâce à leurs nombreuses projections neuronales, ils transmettent ces informations aux autres noyaux hypothalamiques (Figure 12) dans lesquels sont localisés les neurones de « second ordre » (synthétisent les neuropeptides de second ordre).

I.3.1 Les neuropeptides orexigènes de premier ordre

A. Le neuropeptide Y (NPY) :

Dans l'hypothalamus, le NPY est principalement exprimé au niveau de l'ARC. L'expression et la libération de NPY sont stimulées par le jeûne et inhibées par la prise alimentaire (**Sanacora et al. 1990**). Chez les rongeurs, sa synthèse au niveau de l'ARC est inhibée par l'insuline et la leptine (Schwartz 1991; Stephens et al. 1995). Chez le rat et la souris, l'injection intra-cérébro-ventriculaire (ICV) de NPY augmente la prise alimentaire (Glenn Stanley B et al. 1986), diminue la dépense énergétique en réduisant la thermogénèse (Billington et al. 1991) et l'activité du système nerveux autonome (Egawa et al. 1991). L'injection ICV répétée de NPY induit l'obésité chez le rat (Zarjevski et al. 1993).



Chez les rats obèses Zucker, l'expression de NPY est augmentée au niveau de l'ARC (Beck et al. 1990). Chez l'homme cependant, son expression ne semble pas être affectée dans les cas d'obésité bien que quelques études témoignent d'une augmentation (Brunani et al. 1995; Nam et al. 2001).

B. Le « Agouti Related Peptide » (AgRP) :

Au niveau du SNC, AgRP est principalement exprimé au niveau de l'ARC (Shutter et al. 1997). L'injection ICV d'AgRP induit une augmentation de la prise alimentaire pouvant durer jusqu'à sept jours (Rossi et al. 1998). Les souris génétiquement modifiées pour surexprimer AgRP sont hyperphagiques et fortement obèses (Graham et al. 1997). L'expression et la sécrétion d'AgRP sont

stimulées par le jeûne et inhibées par la prise alimentaire, la leptine, l'insuline et le glucose (Mizuno, 1999) et; Morrison et al. 2005). Les rats rendus obèses par l'alimentation (rats DIO) présentent une augmentation de la concentration d'AgRP au niveau hypothalamique (Harrold et al. 1999).

En plus de son rôle dans la prise alimentaire, AgRP influence négativement la dépense énergétique. Ainsi son injection ICV inhibe l'expression de UCP1 (« uncoupling protein 1 ») dans le tissu adipeux brun (Yasuda et al. 2004).

I.3.2 Les neuropeptides orexigènes de second ordre

I.3.3 Les orexines ou hypocretines

La famille des orexines est composée de deux peptides, orexine A et orexine B, issus du clivage protéolytique du précurseur prépro-orexine. Les neurones synthétisant les orexines sont principalement localisés dans l'aire hypothalamique latérale (LHA) et l'aire périfornicale (PFA).

L'expression hypothalamique de la prépro-orexine est augmentée par un jeûne complet de 48 heures mais n'est pas affectée par une prise alimentaire simplement réduite (Cai et al. 1999). Chez le rat, l'injection ICV d'orexine A induit une augmentation de la prise alimentaire (à court terme) tandis que celle d'orexine B ne la modifie pas (Haynes et al. 1999). L'injection ICV de leptine, si elle induit une diminution de la production d'orexine A, n'a curieusement pas d'effet sur l'expression de son précurseur dans des conditions standards (Beck et Richy 1999; Cai et al. 1999). De façon contradictoire, l'obésité est associée à une baisse de l'expression de la prépro-orexine chez le rat Zucker (Cai et al. 2000).

A. La « Melanin-Concentrating Hormone » (MCH).

La MCH est à la fois un neurotransmetteur et une hormone, issue du clivage protéolytique d'une pro-hormone, la Pmch.

Dans l'hypothalamus, les neurones synthétisant la MCH sont localisés principalement au niveau du LHA (Bittencourt et al. 1992).

Le jeûne augmente l'expression hypothalamique de la MCH. L'injection centrale de MCH augmente la prise alimentaire et l'infusion ICV de MCH conduit même à une obésité légère. L'injection ICV de leptine et d'insuline inhibe et stimule respectivement l'expression de la MCH dans le LHA (Bahjaoui-Bouhaddi et al. 1994; Sahu 1998).

Les rats obèses Zucker, les souris ob/ob et db/db sont caractérisés par une augmentation de l'expression de MCH au niveau de l'hypothalamus (Stricker-Krongrad et al. 2001; Mondal et al. 2002). Les souris génétiquement modifiées pour surexprimer la MCH au niveau du LHA présentent une hyperphagie associée à une forte obésité et un diabète de type II (Ludwig et al. 2001).

I.3.4 Les neuropeptides anorexigènes de premier ordre

A. *POMC et les Mélanocortines :*

La « Pro-OpioMelanoCortin » (POMC) est synthétisée principalement au niveau de l'hypophyse, de l'ARC et du tractus solitaire. Le clivage de cette pro-hormone produit plusieurs peptides regroupés sous la famille des Mélanocortines, comprenant entre autres l'« α -Melanocyte-Stimulating Hormone » (α MSH) et l'hormone adrénocorticotropine (ACTH).

Le jeûne inhibe l'expression de POMC au niveau de l'ARC tandis que la prise alimentaire la stimule (Mizuno et al. 1998). L'injection centrale des mélanocortines

α MSH et ACTH(1-24) induit une baisse de la prise alimentaire (Brown et al. 1998). L'injection ICV de leptine et d'insuline induit une augmentation de l'expression de POMC (Tozawa et al. 1988; Schwartz et al. 1997; Cowley et al. 2001).

Les souris KO pour le récepteur de l'MSH (MC4-R) présentent une obésité sévère. Des mutations de ce récepteur sont également retrouvées dans des cas d'obésité humaine (Vaisse et al. 1998). Il est intéressant de noter que l'AgRP est un antagoniste de MC4-R.

B. *Les « Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript » (CART) :*

Les CART sont un ensemble de peptides issus du clivage d'un précurseur commun (Thim et al. 1999). Ils sont principalement exprimés au niveau de l'ARC, dans les mêmes neurones exprimant POMC. Le jeûne induit une baisse de l'expression de CART. L'injection de CART entraîne une baisse de la prise alimentaire et une perte de poids même chez l'obèse (Larsen, 2000). Les neurones CART expriment ObRb et l'injection ICV de leptine augmente l'expression de CART au niveau de l'ARC (Kristensen et al. 1998). L'injection centrale de CART induit également une augmentation des UCP-I, II et III dans le tissu adipeux et le muscle, suggérant un rôle important de CART dans la régulation de la dépense énergétique (Wang, 2000).

I.3.5 Les neuropeptides anorexigènes de second ordre

A. *La « Corticotropin-Releasing Hormone » (CRH) et les Urocortines (UCN) :*

CRH est en réalité une famille de neuropeptides comprenant au moins 4 membres : la CRH elle-même et les UCN-I, II et III. Au niveau de l'hypothalamus, la CRH est exprimée principalement au niveau du PVN. Chez les rongeurs, son injection centrale inhibe la prise alimentaire et induit également une modification de l'activité du système nerveux autonome ainsi qu'une augmentation de l'activité locomotrice.

Selon le statut métabolique, la leptine semble avoir des effets opposés sur la CRH. L'injection ICV de leptine inhibe l'expression de ce neuropeptide et l'activité des neurones CRH dans les périodes de jeûne. Au contraire, ce traitement stimule son expression et l'activité des neurones CRH dans les périodes de satiété (Huang et al. 1998; Uehara et al. 1998).

B. La "Thyrotropin-Releasing Hormone" (TRH)

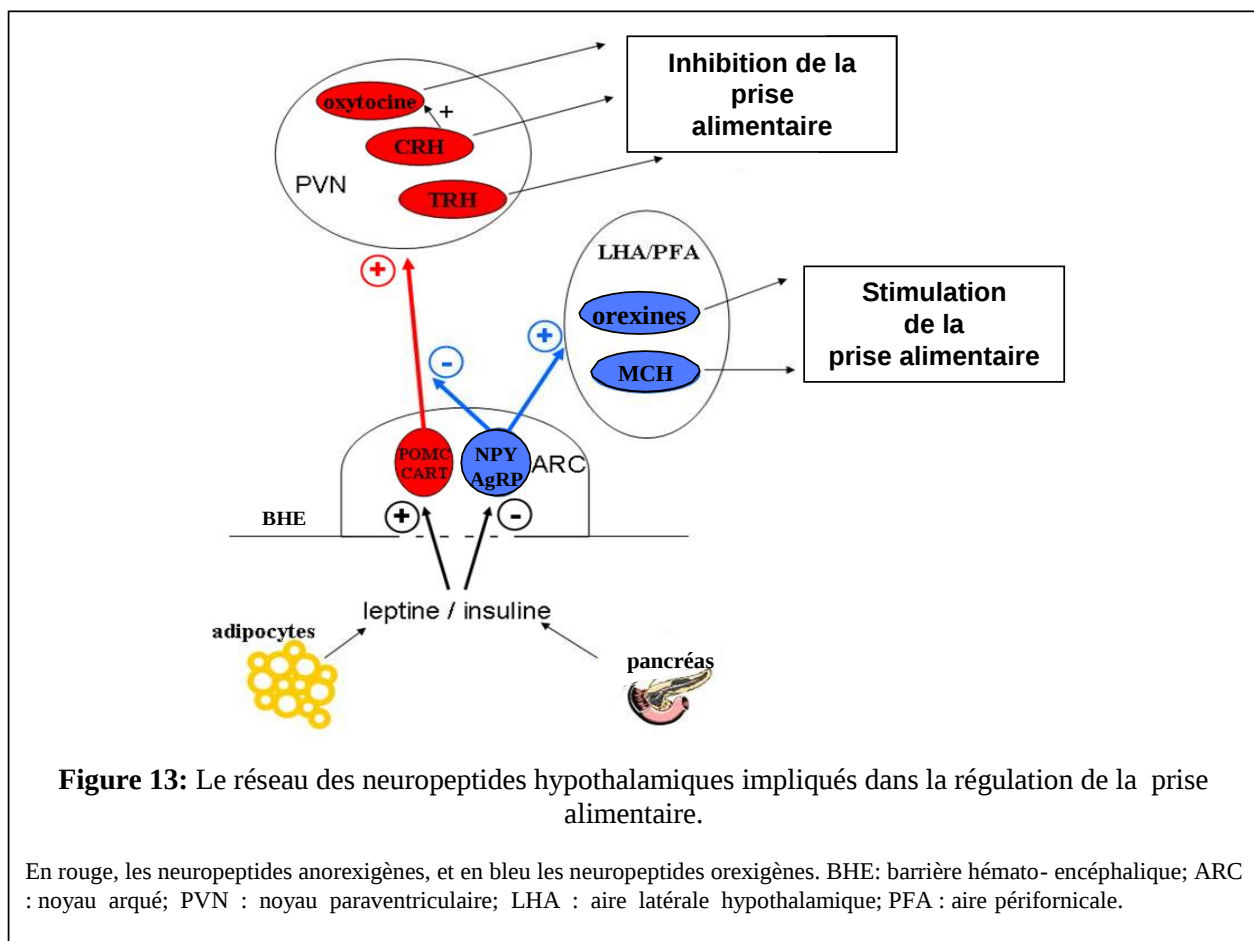
Le clivage de la préproTRH produit plusieurs peptides regroupés sous le terme TRH. La TRH est impliquée dans de nombreuses fonctions physiologiques dont le contrôle de la balance énergétique, la régulation de fonctions cognitives, la douleur... La TRH est fortement exprimée au niveau du PVN (Segerson et al. 1987).

En période de jeûne, l'expression de la préproTRH dans le PVN et la sécrétion de TRH diminuent (Van Haasteren et al. 1995). L'injection ICV de TRH inhibe la prise alimentaire (Vijayan et McCann 1977). En période de jeûne, l'injection centrale de leptine (mais pas d'insuline) induit une augmentation de l'expression hypothalamique de préproTRH chez le rat (Fekete et al. 2006).

C. L'ocytocine :

L'ocytocine est exprimée dans des neurones localisés au niveau du PVN. L'ocytocine est également sécrétée en tant qu'hormone au niveau de la neurohypophyse. L'injection ICV de ce neuropeptide induit une réduction de la prise alimentaire (Olson, 1991) Les neurones à ocytocine expriment ObRb (Hakansson, 1998) et l'administration ICV de leptine induit une libération d'ocytocine chez le rat (Blevins et al. 2004).

L'ocytocine est également stimulée par la CRH (Bruhn et al. 1986). L'injection ICV d'antagonistes de l'ocytocine bloque également l'effet anorexigène de la CRH suggérant que l'ocytocine est le médiateur des effets de la CRH, du moins ceux concernant la prise alimentaire (Olson, 1991).



I.4 Mode d'action de la leptine sur le système des neurones orexigéniques / anorexigéniques

I.4.1 Les neurones de premier ordre

C'est l'ARC qui est la base de ce circuit neuronal (Tang-Christensen, 1999). Anatomiquement, il est localisé au niveau du troisième ventricule et à proximité de la BHE. C'est d'ailleurs une des zones de passage principales de la leptine du sang vers le SNC (voir chapitre I.1). Au niveau de ce noyau hypothalamique, les neurones de premier ordre traduisent les signaux d'adiposité périphériques en signaux nerveux. La leptine et l'insuline inhibent les neurones NPY / AgRP et stimulent les neurones POMC / CART (Figure 13). Ces neurones de premier ordre communiquent ensuite les signaux nerveux aux autres noyaux hypothalamiques via leurs nombreuses projections neuronales.

I.4.2 Les neurones de deuxième ordre

Les axones des neurones de premier ordre localisés au niveau de l'ARC innervent les neurones de deuxième ordre au niveau du PVN, LHA et PFA. Au niveau du PVN, les axones POMC et CART stimulent les neurones et la synthèse des neuropeptides anorexigènes de deuxième ordre (CRH, TRH et ocytocine). Au niveau des LHA et PFA, les axones NPY et AgRP stimulent les neurones et la synthèse des neuropeptides orexinogènes MCH et orexines (Figure 13).

I.4.3 Modérations et perspectives

En réalité, le mécanisme de régulation de la balance énergétique présenté ci-dessus n'est qu'un modèle simplifié, voire simpliste. Il reste encore à l'heure actuelle de nombreux problèmes à élucider, concernant notamment les interconnexions entre neurones de second ordre et le possible rétrocontrôle négatif de ces neurones sur ceux de premier ordre. En effet, des axones innervant l'ARC proviennent des PVN, LHA et PFA.

Il ne faut pas sous-estimer le rôle des neurones dits de second ordre dans la régulation de la balance énergétique. En effet, ceux-ci expriment généralement les récepteurs de la leptine et de l'insuline. Ces deux hormones peuvent donc potentiellement réguler chaque neuropeptide en collaboration avec d'autres acteurs biologiques et ainsi engendrer une sélectivité dans le recrutement d'une voie neuropeptidique précise, et donc une réponse centrale adaptée à chaque état physiologique.

L'observation du phénotype normal des souris doubles KO NPY et AgRP montre bien qu'en absence de ces importants neuropeptides orexigéniques, il existe des mécanismes compensatoires faisant intervenir les neuropeptides de second ordre précédemment décrits, voire même un ou plusieurs neuropeptides encore non identifiés.

L'étude minutieuse des différentes voies de signalisation activées par les signaux périphériques et les neuropeptides, ceci pour les différents types de neurones orexigènes et anorexigènes, est

également nécessaire pour appréhender la complexité du contrôle de la balance énergétique au niveau central. De plus, cette démarche pourrait permettre de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles et de nouveaux traitements dans les pathologies associées à un déséquilibre de l'homéostasie énergétique. L'étude des neurotransmetteurs plus « classiques » comme la sérotonine et la noradrénaline dans le contrôle de l'homéostasie énergétique est également un sujet à approfondir.

D'autre part, la leptine est également exprimée dans le cerveau et plus particulièrement au niveau de l'hypothalamus. Il existe cependant peu de données concernant le rôle précis de cette leptine « ectopique » dans le contrôle de la balance énergétique. Néanmoins, il a été montré que son expression est diminuée pendant les périodes de jeûne, comme c'est le cas au niveau périphérique (Morash, 1999).

Dans l'essentiel des études portant sur la régulation de la balance énergétique, l'hypothalamus est considéré comme l'élément clé. Néanmoins, les autres zones du cerveau avec lesquelles il interagit peuvent également avoir des rôles importants dans le contrôle de la balance énergétique.

La majorité des données citées précédemment ont été obtenues à partir de modèles murins. Il ne faut pas oublier que les effets de la leptine diffèrent chez l'homme. Chez le rat ou la souris, cette hormone joue réellement le rôle de facteur de satiété, activé par la prise alimentaire. Cependant, chez l'homme, la prise alimentaire individuelle ne semble pas influencer la sécrétion de leptine. Dans ce cas, cette hormone doit être plutôt considérée comme un indicateur des réserves énergétiques, représentées par la masse adipeuse (Ahima RS, 2000).

II. Leptine et obésité

II.1 Le syndrome métabolique et l'obésité

II.1.1 Définition du syndrome métabolique

La définition du syndrome métabolique est variable selon les sources. En avril 2005, l'IDF (« The New International Diabetes Federation ») a proposé une définition consensus: l'association chez un même individu des troubles physiologiques que sont l'obésité viscérale (définie par la mesure du tour de taille), la dyslipidémie (taux sanguin de triglycérides supérieur à 150 mg/dL, taux sanguin de HDL cholestérol inférieur à 40 mg/dL), l'hypertension (pression artérielle systolique supérieure à 130 mmHg) et l'hyperglycémie (taux de glucose plasmatique après la prise alimentaire supérieur à 100 mg/dL). La présence de ces facteurs conduit à une forte augmentation des risques d'accidents cardiovasculaires et de développement d'un diabète de type II, réduisant ainsi l'espérance de vie de manière significative. De nombreux scientifiques et médecins considèrent le syndrome métabolique comme le regroupement des pathologies obésité, diabète de type II et athérosclérose ; ces trois pathologies étant bien sûr interconnectées.

II.1.2 Impacts de l'obésité et du syndrome métabolique sur la société

La prévalence du syndrome métabolique n'a cessée de croître au cours du dernier quart de

siècle, principalement à cause de l'augmentation du nombre d'individus obèses. Pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'obésité est une pandémie. Aux USA, les dernières données disponibles indiquent qu'environ 30% de la population est concernée par l'obésité, avec une incidence de 45% pour les 60-70 ans. Croire que l'obésité concerne uniquement les américains consommateurs d'hamburgers ou les anglais grands buveurs de bière serait une erreur. Ainsi, en France une étude récente (enquête Obepi publiée le 18 septembre 2006) montre que 20 millions d'individus sont en surpoids et 6 millions obèses. En 9 ans, la population a grossi en moyenne de 2,1 kg et le tour de taille a augmenté de 3,4 cm. Bien que toutes les générations soient touchées, il faut noter que la population des obèses rajeunit. Il n'est plus rare que des enfants ou adolescents soient atteints par cette pathologie (15% des jeunes américains et européens). Il est facile d'imaginer les problèmes physiologiques que peuvent causer une obésité si précoce sur la santé et l'espérance de vie de ces jeunes.

Beaucoup de personnes ne voient pas l'obésité comme une réelle maladie et considèrent qu'il suffit de manger mieux et moins pour « guérir ». En oubliant les prédispositions génétiques, c'est somme toute très logique. Mais il semble alors nécessaire de rappeler les difficultés rencontrées pour se débarrasser, avant les beaux jours, des quelques kilogrammes mis en réserve durant l'hiver. Il suffit alors d'imaginer que ces quelques kilogrammes soient en réalité une cinquantaine de kilos voire plus, sans oublier bien sûr que dans ce cas, les systèmes de régulation de la balance énergétique sont altérés...

L'obésité touche aujourd'hui environ 300 millions de personnes dans le monde, et le diabète de type II environ 200 millions. Le coût financier associé au syndrome métabolique est en perpétuelle hausse et estimé entre 2 à 15% des dépenses totales de santé selon les pays ; il ne faut pas oublier non plus les problèmes sociaux engendrés par ces maladies qui se répercutent inévitablement sur d'autres paramètres économiques. Ainsi, le syndrome métabolique est un problème majeur de santé publique. Des fonds de recherche conséquents doivent donc être investis afin de mieux comprendre l'établissement de ces pathologies et ainsi découvrir des traitements cliniques efficaces. Enfin, il faut mettre en place une réelle éducation de la prise alimentaire et de la balance énergétique chez les plus jeunes, en se basant sur le modèle du Danemark par exemple, afin d'enrayer le développement du syndrome métabolique dans le futur.

II.2 Obésité et hyperlipidémie

II.2.1 Métabolisme lipidique suite à une prise alimentaire

L'obésité est généralement la conséquence d'un déséquilibre de la balance énergétique, caractérisé par une prise alimentaire abondante, riche en lipides, pendant une période prolongée, associée à une faible activité physique.

Tous les repas contiennent des lipides sous la forme de triglycérides principalement, d'acides gras libres, de cholestérol et autres stérols. Suite à leur ingestion et leur progression dans le système

digestif, ces lipides sont transformés en monoacylglycérol et acides gras à longue chaînes. Ceux-ci sont ensuite capturés par les entérocytes de l'intestin où ils sont transformés en triacylglycérols et esters de cholestérol. Ces composés sont alors transportés dans la circulation sanguine sous la forme de particules lipoprotéiques (chylomicrons et les différents types de LDL « Low Density Lipoprotein »). Ces lipoprotéines sont ensuite hydrolysées dans la circulation sanguine libérant acides gras non estérifiés (NEFA pour « nonesterified fatty acid ») et monoacylglycérols qui sont alors distribués dans les différents tissus.

Le devenir des acides gras varie selon les tissus. Par exemple, dans le tissu adipeux ils sont transformés en triglycérides, tandis que dans le muscle squelettique ou cardiaque ils sont oxydés pour produire de l'énergie sous forme d'ATP. Les acides gras présents dans la circulation sanguine et « non utilisés » sont de nouveau transportés sous forme de triglycérides via les lipoprotéines de très faible densité (VLDL pour « Very Low Density Lipoprotein »). Ce processus est régulé par le foie.

Lors des périodes de satiété, le transport dans la circulation sanguine des triglycérides à partir des entérocytes, via les lipoprotéines, est augmenté. Les NEFA sont principalement stockés sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux. Au contraire, lors des périodes de jeûne ou au cours de l'exercice physique, le niveau de lipoprotéines sanguines diminue et le tissu adipeux devient alors le principal fournisseur de triglycérides.

II.2.2 Métabolisme lipidique chez les individus obèses

Dans le cas de la pathologie obésité, caractérisée par une prise alimentaire lipidique supérieure à la normale, le tissu adipeux est « saturé » et ne stocke plus correctement l'excès d'acides gras. Des triglycérides sont alors déposés et stockés dans d'autres tissus comme le cœur, le muscle squelettique, le rein et le foie entraînant un dysfonctionnement de leurs fonctions physiologiques. De plus, la saturation du tissu adipeux en triglycérides conduit à un remodelage du profil de sécrétion des hormones comme la leptine et l'adiponectine qui jouent un rôle prépondérant dans la régulation de la balance énergétique.

Le fait que le tissu adipeux ne remplisse plus son rôle de stockage provoque une lipolyse dérégulée et une élévation des NEFA et triglycérides circulants, phénomène appelé hyperlipidémie (ou dyslipidémie). Normalement, le foie participe à la régulation de ces excès lipidiques, mais chez l'individu obèse cet organe n'exerce plus correctement cette fonction. Cette concentration plasmatique en acides gras supérieure à la normale est toxique pour l'organisme (lipotoxicité) et induit notamment des phénomènes de mort cellulaire (lipoapoptose). Cette toxicité affecte les cellules β du pancréas responsable de la synthèse de l'insuline. De plus, ce surplus lipidique active la production de médiateurs de l'inflammation par le tissu adipeux et le foie, entraînant un dysfonctionnement métabolique des tissus périphériques comme le muscle squelettique et le pancréas.

En conclusion, le tissu adipeux et le foie sont les principaux responsables de l'hyperlipidémie sanguine. Le muscle squelettique, le pancréas, le cœur et les autres tissus périphériques vont alors

s'adapter à cet excès lipidique, entraînant une dérégulation complète de leurs fonctions biologiques. Ce phénomène est en partie responsable du développement des pathologies associées à l'obésité et donc du syndrome métabolique. Il est important de noter que ces processus ont été principalement étudiés chez les rongeurs. Depuis quelques années, des études semblent confirmer la validité de ces informations chez l'homme.

II.2.3 Les effets anaboliques de la leptine

En plus de son rôle dans la régulation centrale de la balance énergétique, la leptine est également impliquée dans le métabolisme lipidique en régulant notamment la capture des acides gras libres au niveau des adipocytes et des autres tissus, et en influençant les voies métaboliques intracellulaires (Unger, 2003). La leptine est une hormone liporégulatrice et permet le stockage dans les adipocytes des acides gras non utilisés suite à une prise alimentaire. Son absence ou son inefficacité participe aux dépôts des triglycérides dans les tissus non-adipocytaires.

Chez les rats Sprague-Dawley soumis à des expériences de DIO, le contenu en triglycérides des adipocytes augmente de 150% en 20 semaines, tandis que celui des tissus non-adipocytaires augmente en moyenne de 10%. Chez les rats obèses Zucker caractérisés par une mutation du récepteur de la leptine, des triglycérides s'accumulent au niveau des muscles squelettiques et cardiaque, du foie, des reins et des îlots pancréatiques (Unger, 2003). Cependant dans ce modèle, le rétablissement par transfection de l'expression d'ObRb sauvage au niveau du foie induit une diminution du stockage de triglycérides dans ce tissu (Elias CF, 2001)

Dans les tissus non adipocytaires, la leptine régule les voies métaboliques cellulaires, inhibe la transformation des acides gras en triglycérides et stimule leur oxydation. Elle stimule également l'oxydation des acides gras en activant enzymes et fonctions mitochondriales, principalement via la voie de signalisation AMPK (Zhou et al. 1997; Minokoshi et al. 2002; Hardie et al. 2003). Cette hormone inhibe des facteurs de transcription lipogéniques comme par exemple le « sterol regulatory element-binding protein 1c » (SREBP1c) au niveau du tissu hépatique et des îlots pancréatiques. Chez le rat, l'obésité est associée à une augmentation de l'expression de SREBP1c dans ces tissus (Kakuma T et al. 2000).

II.3 La résistance à la leptine

La leptine permet d'informer l'ensemble des tissus du statut métabolique de l'organisme. Elle participe à la régulation de la balance énergétique et joue également un rôle important dans le processus de liporégulation. Les niveaux plasmatiques de leptine étant proportionnels à la quantité de masse grasse, cette hormone participe au maintien des régulations physiologiques de l'organisme en cas de surpoids et permet de limiter ainsi les complications cliniques. Cependant, à partir d'une certaine concentration plasmatique en leptine (obésité sévère), cette hormone n'a plus d'effet au niveau central

et périphérique. Ce phénomène, appelé résistance à la leptine, est caractéristique de la pathologie obésité. L'organisme est alors le lieu de profondes dérégulations liées en grande partie à l'inefficacité de la leptine, entraînant le développement des pathologies associées à l'obésité.

Les causes et les mécanismes d'établissement de la résistance à la leptine sont des processus encore mal définis à l'heure actuelle. A ce jour, plusieurs hypothèses sont envisagées par la communauté scientifique :

- un défaut dans le transport de la leptine à travers la barrière hémato-encéphalique,
- une diminution de l'expression de ObRb au niveau central et périphérique,
- un défaut dans les voies de signalisation activées en réponse à la leptine (c'est l'hypothèse post-récepteur donnant un rôle prépondérant aux protéines SOCS-3 et PTP1B),

II.3.1 Résistance centrale à la leptine et barrière hémato-encéphalique

Comme nous l'avons vu précédemment, le transport de la leptine à travers la BHE est un phénomène saturable. Dans le cas de l'obésité caractérisée par une forte concentration plasmatique en leptine, ce transport est diminué. Ainsi, les effets de la leptine au niveau central sont amoindris, ce qui participe au phénomène de résistance à la leptine (Banks et al. 1999). De plus chez les souris DIO, l'injection ICV de leptine induit l'activation de STAT3 (même faible) au niveau de l'hypothalamus. Au contraire, l'injection de leptine par voie intrapéritonéale (IP) n'a pas d'effet sur l'activation hypothalamique de STAT3 (El- Haschimi et al. 2000).

Néanmoins l'obésité ne semble pas associée à une diminution de l'expression de ObRa au niveau des micro-vaisseaux de la BHE, et le mécanisme par lequel le transport de la leptine à travers cette barrière est altéré dans les cas d'obésité reste inconnu (Hileman, 2002).

II.3.2 Résistance à la leptine et expression de ObR

La résistance à la leptine est également la conséquence d'une diminution de l'expression du récepteur de la leptine, et plus particulièrement de l'isoforme ObRb (Widdowson et al. 1997). Il existe en effet une relation entre les taux plasmatiques de leptine et l'expression hypothalamique de ObRb, notamment au niveau de l'ARC.

Les expériences de DIO induisent progressivement l'obésité. Les états intermédiaires d'obésité sont caractérisés par : i) une augmentation de la masse grasse et une hyperleptinémie, ii) une diminution des effets de la leptine au niveau central suite à son injection périphérique uniquement, son injection ICV conservant la même efficacité. Dans cette situation, l'expression de ObRb au niveau de l'ARC est augmentée (Lin et al. 2000). Cette augmentation permet de contrecarrer la baisse relative de leptine au niveau central résultant de l'altération de son transport à travers la BHE, et d'augmenter ainsi le signal physiologique de la leptine. Les états avancés de la DIO correspondant à une obésité sévère (résistance à la leptine centrale et périphérique et profond déséquilibre de la balance énergétique) sont caractérisés

par une baisse hypothalamique de l'expression de ObRb qui participe au phénomène de résistance à la leptine. (Wilsey et al. 2003; Tortoriello et al. 2006).

Concernant les rats ou souris résistants à la DIO, des données contradictoires sont retrouvées dans la littérature, avec soit une diminution, soit une augmentation de l'expression de ObRb (Wilsey et al. 2003; Tortoriello et al. 2006).

II.3.3 SOCS-3, PTP1B et résistance à la leptine

Comme nous l'avons vu, SOCS-3 et PTP-1B sont des régulateurs négatifs des voies de signalisation activées par la leptine, ceci in vitro et in vivo (Baskin et al. 2000; Zabolotny et al. 2002).

A. SOCS-3 :

L'expression hypothalamique de SOCS-3, notamment au niveau de l'ARC, est augmentée in vivo par une injection de leptine (centrale ou périphérique),. De plus, son expression est également augmentée dans des modèles murins d'obésité (Bjorbaek C, 1998) et la déficience en SOCS-3 (SOCS-3 +/-) contrecarre le développement de l'obésité induite par une alimentation riche en lipides (Howard et al. 2004). SOCS-3 joue donc un rôle primordial dans la sensibilité des cellules à la leptine, et par conséquent, dans le phénomène de résistance à la leptine.

Au niveau du muscle squelettique, SOCS-3 a participé également à la régulation de l'oxydation des acides gras via l'activation de la voie AMPK par la leptine. Dans les modèles murins d'obésité induite par l'alimentation, l'expression de SOCS-3 est augmentée au niveau de ce tissu (Watt et al. 2006). Chez l'individu obèse, l'activation de la voie AMPK est altérée dans les cellules musculaires isolées, en parallèle d'une augmentation de l'expression de SOCS-3. De plus, la surexpression de SOCS-3 dans des cellules musculaires humaines isolées conduit à un défaut de l'activation de la voie AMPK en réponse à la leptine (Steinberg et al. 2006). SOCS-3 est donc également un médiateur de la résistance à la leptine au niveau du muscle squelettique, stimulant le stockage de triglycérides de ce tissu.

Au niveau du foie, l'inhibition de SOCS-3 chez les souris obèses DIO induit une augmentation de la sensibilité à la leptine, et améliore la stéatose hépatique en normalisant le niveau d'expression de SREBP1c (Ueki et al. 2004). SOCS-3 est également exprimé au niveau des îlots de Langerhans. La surexpression de SOCS-3 spécifiquement au niveau de ces cellules réduit l'effet liporégulateur de la leptine en inhibant son action sur les enzymes du métabolisme cellulaire (Shimabukuro et al. 1997; Wang et al. 2000).

B. PTP1B :

Initialement, PTP1B était considéré comme un inhibiteur de l'action de l'insuline. Les souris PTP1B KO présentent, en plus de leur hypersensibilité à l'insuline, une résistance à l'obésité induite par une prise alimentaire riche en lipides (Elchebly et al. 1999). Une étude récente a montré que les souris

présentant un déficit en PTP1B spécifiquement au niveau central sont caractérisées par une perte de poids et une hypersensibilité à la leptine, alors que sa suppression au niveau périphérique (muscle et foie) n'induit aucune modification du poids total de l'animal (Bence et al. 2006). Ces auteurs suggèrent donc un rôle important de PTP1B dans l'établissement de la résistance à la leptine au niveau central.

Cependant, aucune modification dans l'expression hypothalamique de PTP1B n'a été observée dans les cas d'obésités murines ou humaine (Munzberg, 2005). Au niveau périphérique par contre, l'expression de PTP1B est augmentée dans le foie des souris DIO, suggérant une implication de cette protéine dans le processus de résistance hépatique à la leptine (et à l'insuline) (Lam et al. 2006). A l'heure actuelle des compagnies pharmaceutiques testent des inhibiteurs de PTP1B dans le traitement de l'obésité et du syndrome métabolique (Dadke et Chernoff 2003).

III. Leptine et fonction cardiaque

L'obésité est associée à un risque cardio-vasculaire élevé, dû en partie à la résistance à l'insuline (diabète de type II) et à l'augmentation des taux de glucose sanguins. Cet excès de glucose est toxique et conduit à l'obstruction des artères et à la crise cardiaque.

L'obésité induit également des complications au niveau du tissu cardiaque lui-même, indépendamment des problèmes de diabète ou d'hypertension. La leptine a une action anti- hypertrophique sur le cœur et le phénomène de résistance à la leptine participe à l'hypertrophie des cardiomyocytes caractéristique des cas d'obésité (Barouch et al. 2003). Cette hypertrophie participe au développement d'arythmies responsables d'arrêts cardiaques (Zhang Y, 1997). La leptine participe également à la régulation de la contraction des cardiomyocytes, en stimulant l'activité de la « NO synthase » (NOS) (Nickola et al. 2000). Des études ont également montré que la leptine inhibe la contraction des cardiomyocytes en agissant sur le raccourcissement de ces cellules ainsi que sur les courants calciques transitoires (Ren et Relling 2006).

Chapitre III: Leptine, et fonction somatotrope

I. La leptine et l'axe somatotrope

La leptine régule la sécrétion de GH, et ce fait est communément admis par l'ensemble de la communauté scientifique (Casanueva, 1999) ; (Ahima RS, 2000). Cependant, cette régulation est un phénomène complexe à étudier et il existe de nombreuses informations contradictoires, notamment sur le mode d'action de la leptine sur la sécrétion de GH. Les variations obtenues entre les différentes études dépendent principalement du modèle animal utilisé, des conditions nutritionnelles et du mode d'administration de la leptine.

I.1 Leptine et sécrétion de GH.

Chez le rat alimenté, l'infusion ICV de leptine pendant sept jours (1.2 µg/jour) augmente l'amplitude des pics de GH et la réponse au GHRH, tandis que l'injection ICV aiguë de leptine n'induit pas de modification de la sécrétion de GH (Carro, 1997) ; (Tannenbaum, 1998) . Cependant, une seule injection ICV d'anticorps anti-leptine (immuno-neutralisation) induit une baisse de la sécrétion spontanée de GH (**Figure 14**) (Carro, 1997) Chez le rat soumis à une restriction alimentaire de trois jours, la sécrétion de GH disparaît, mais l'injection ICV de leptine (10 µg/jour pendant les trois jours de restriction) prévient la baisse de GH (**Figure 14**) .Ces données suggère que la leptine stimule la sécrétion de GH chez le rat, mais que la concentration endogène de cette hormone adipocytaire exerce un effet maximal dans des conditions standard. L'action de la leptine sur la GH est donc dépendante du statut métabolique de l'animal (alimenté versus en restriction alimentaire).

Chez l'homme, la restriction alimentaire stimule la sécrétion de GH, et logiquement la leptine semble avoir un effet inhibiteur sur sa sécrétion (Roh, 2001). Cependant, la synthèse et la sécrétion de GH sont altérées chez les rongeurs et les patients atteints d'une déficience en leptine ou en récepteur de la leptine, suggérant un effet stimulateur de cette hormone adipocytaire sur la sécrétion de GH (Tannenbaum, 1990) ; (Clement, 1998) (Ozata, 1999).

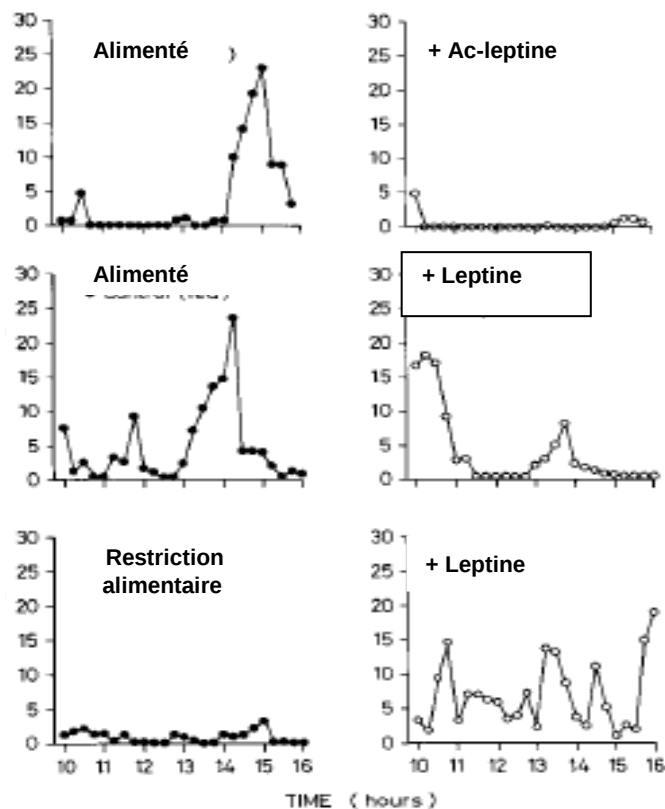


Figure 14: Effets de l'injection ICV de leptine sur la sécrétion de GH.

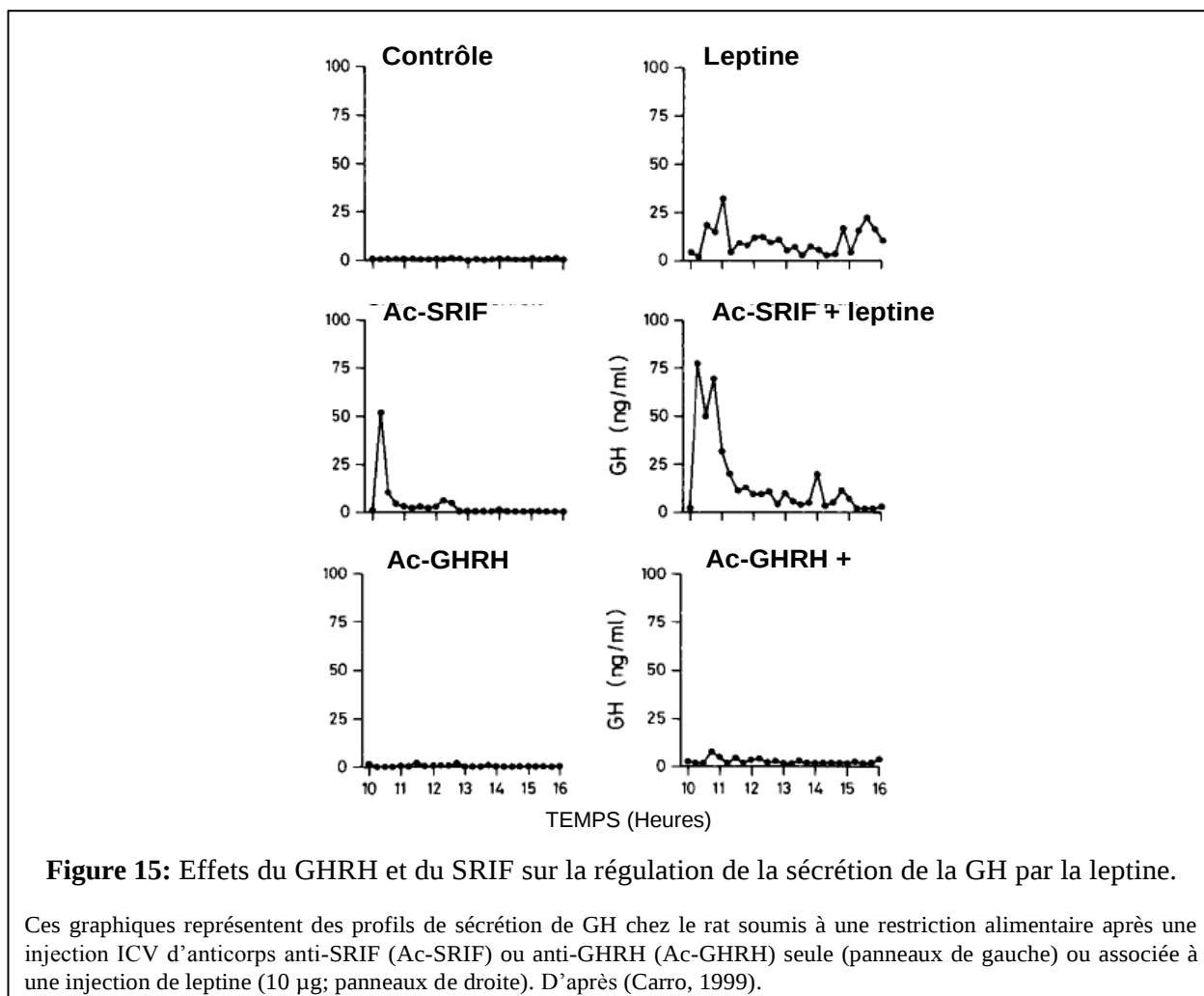
Ces graphiques représentent les profils de sécrétion de GH chez le rat contrôle alimenté ou soumis à une restriction alimentaire, après une injection ICV d'anticorps anti-leptine (Ac-leptine) ou de leptine (10 µg). D'après (Carro, 1997).

I.2 Mode d'action de la leptine sur la sécrétion de GH

Il existe de nombreuses informations contradictoires dans ce domaine. Si l'action hypothalamique de la leptine dans la régulation de la sécrétion de GH fait consensus, un effet direct au niveau hypophysaire reste soumis à controverse.

I.2.1 Au niveau hypothalamique

ObRb est exprimé au niveau de l'ARC, du VMH et du PVN, où sont localisés principalement les corps cellulaires des neurones à GHRH et SRIF (Jacobowitz, 1983) ; (Kiyama, 1990). Il existe logiquement un lien entre la leptine et ces deux sécrétagogues hypothalamiques.



Chez le rat soumis à une restriction alimentaire, l'injection ICV d'anticorps anti- GHRH bloque l'effet stimulateur de la leptine sur la sécrétion GH, tandis que l'injection d'anticorps anti-SRIF le stimule (**Figure 15**).

Chez les rats hypophysectomisés (absence du rétrocontrôle négatif hypothalamique de la GH), l'injection ICV de leptine induit une augmentation de l'expression du GHRH et une diminution de l'expression de SRIF (Carro, 1999). Dans un modèle de culture primaire de neurones hypothalamiques, la leptine inhibe l'expression de SRIF et sa sécrétion (Quintela, 1997).

Le neuropeptide NPY joue un rôle prépondérant dans la régulation de la sécrétion de GH. Comme nous l'avons vu, la leptine inhibe la synthèse et la sécrétion de NPY au niveau de l'ARC. Chez le rat alimenté, l'injection ICV de NPY induit une suppression totale ou partielle de la sécrétion de GH, mais il existe des données contradictoires dans la littérature (Rettori et al. 1990; Pierroz et al. 1996). Chez le rat en restriction alimentaire, l'injection ICV de NPY inhibe l'effet de la leptine sur la sécrétion de GH (Carro, 1998). Les neurones NPY de l'ARC sont connectés aux neurones SRIF du PVN et l'injection de NPY stimule la sécrétion de SRIF au niveau de la tige pituitaire (Hisano, 1990) ; (Rettori, 1990). Il existe également un lien fonctionnel entre les neurones NPY et les neurones GHRH.

L'injection ICV de NPY induit une diminution de l'expression de GHRH chez le rat et la souris contrôles. Cependant, l'expression du GHRH n'est pas altérée chez les souris ob/ob malgré l'expression de NPY élevée, suggérant que la relation entre NPY et GHRH est dépendante du statut métabolique. Ainsi, l'inhibition des neurones NPY par la leptine induit une augmentation de la sécrétion de GH en stimulant l'expression de GHRH et en inhibant la sécrétion de SRIF.

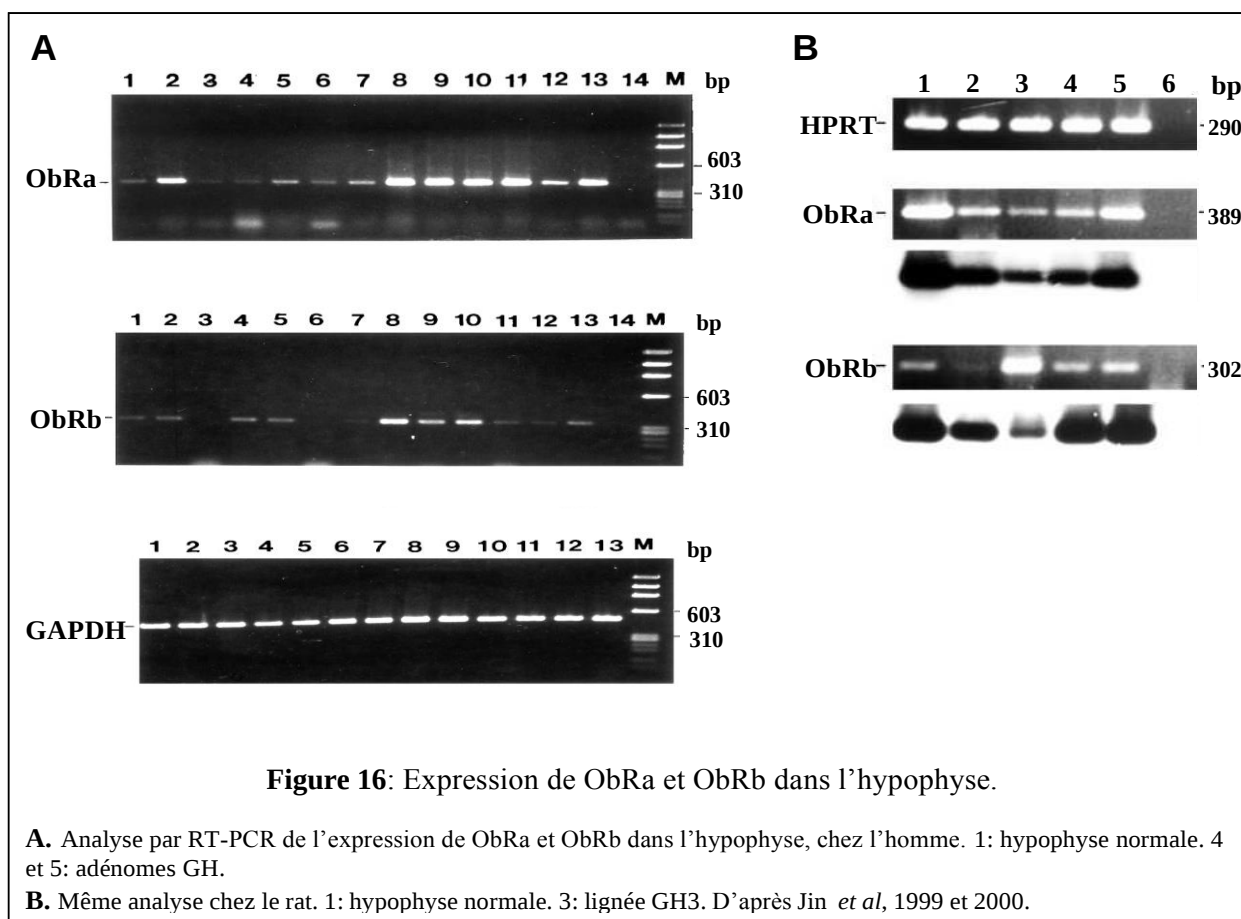
I.2.2 Au niveau hypophysaire

L'action de la leptine sur la sécrétion de GH, directement au niveau hypophysaire, est soumise à controverse, principalement à cause de la variété des données existantes sur l'expression hypophysaire du récepteur de la leptine. Ainsi, si l'expression de l'isoforme courte ObRa au niveau de l'hypophyse est généralement admise, la présence de ObRb dans cette glande endocrine fait débat. Dans tous les cas, il ne faut surtout pas oublier les nombreuses évidences concernant la capacité de ObRa à activer des voies de signalisation en réponse à la leptine, même si la majorité de ces études ont été réalisées in vitro. ObRa peut via la voie IRS/PI3K réguler l'activation de canaux potassiques, le système NO, ainsi que la quantité d'AMPc, des composants majeurs du processus de sécrétion de la GH. La capacité de ObRa à induire des voies de signalisation in vivo dans les cellules somatotrophes n'a pas été étudiée jusqu'à présent.

A. Expression hypophysaire de ObR

Chez l'homme, l'équipe de Lloyd a mis en évidence, par RT-PCR et hybridation in situ, l'expression de ObRa et ObRb dans l'hypophyse adulte et dans les adénomes GH (Jin, 1999) (**Figure 16**). Ces résultats ont été confirmés par un autre groupe de recherche (Dieterich, 1998).

De façon contradictoire, l'équipe de Melmed a montré que si ObRa est exprimé dans l'hypophyse à tous les âges, ObRb n'est exprimé qu'au stade fœtal et est absent chez l'adulte, excepté dans les adénomes GH (Shimon, 1998).



Chez le rat, ObRa et ObRb sont exprimés dans l'hypophyse fœtale et adulte (**Figure 16**) (Morash, 1999) et (Jin L, 2000); (Morash, 2001). ObRb est exprimé dans l'adénohypophyse de souris adultes. Chez la brebis et le porc, ObRb et ObRa sont exprimés au niveau hypophysaire (Dyer, 1997); (Lin, 2000).

Par la technique d'immuno-marquage, en utilisant un anticorps reconnaissant l'ensemble des isoformes de ObR, l'équipe de Clarke a mis en évidence une expression d'ObR dans environ 70% des cellules GH chez le mouton (Iqbal, 2000). Chez le rat, l'équipe de Osamura a montré l'expression de ObR dans 90% des cellules GH (Sone, 2001).

B. Action directe de la leptine sur les cellules somatotropes :

Chez l'homme, la leptine stimule la sécrétion de GH dans des cultures d'hypophyses fœtales (Shimon, 1998).

Chez le rat, la leptine (20 µg/mL) stimule la sécrétion basale de GH dans un modèle de culture primaire de cellules adénohypophysaires alors qu'une concentration de 200 µg/mL de leptine n'a aucun effet sur la sécrétion de GH. Cependant ces deux doses de leptine (20 µg/mL et 200 µg/mL) potentialisent la réponse au GHRH (Mizuno, 1999). Chez la souris, la leptine (10 et 100 ng/ml) stimule la sécrétion de GH dans un modèle de culture primaire de cellules

adénohypophysaires, mais n'a pas d'effet sur l'expression ARNm de la GH (Luque, 2006).

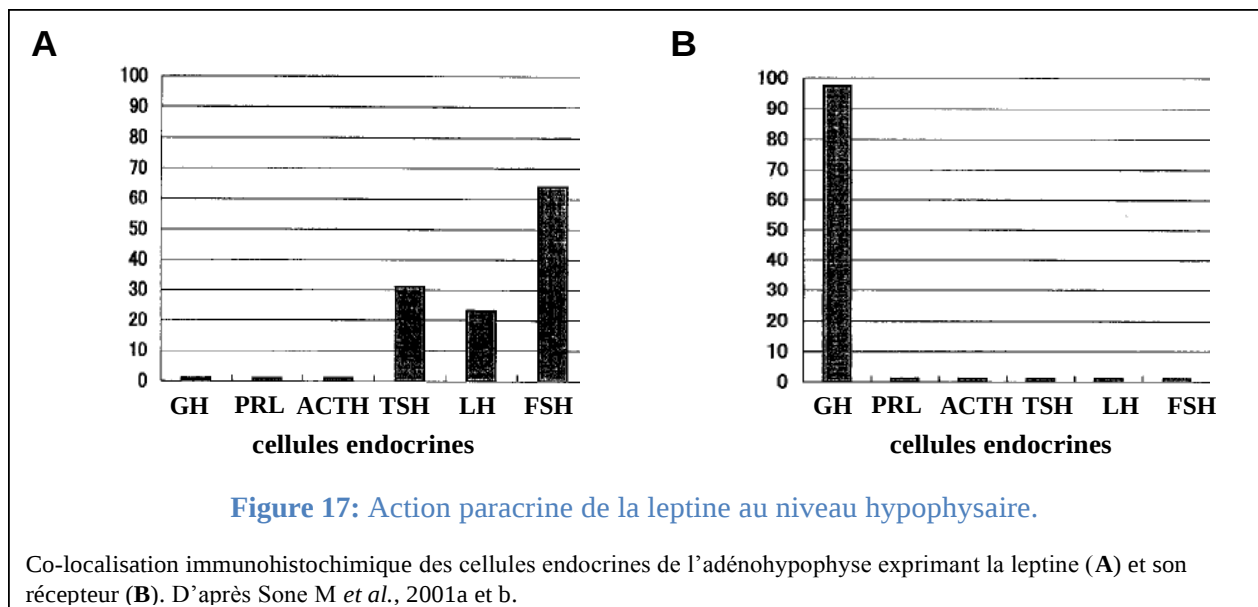
Chez le porc, la leptine stimule la sécrétion de GH lorsqu'elle est appliquée sur des tranches d'adénohypophyses ou dans des cultures primaires de cellules hypophysaires isolées (Baratta, 2002) ; (Saleri, 2004) ; (Saleri, 2005) .

A partir de ce dernier modèle d'étude, d'autres effets de la leptine ont été mis en évidence. La leptine augmente l'expression du gène *gh* et stimule la production de NO même si son action sur la sécrétion de GH semble indépendante de cette voie (Baratta, 2002) ; (Saleri, 2005).

De plus la leptine potentialise l'effet du GHRH sur la sécrétion de GH ,et la stimulation par le GHRH induit une diminution de l'expression de *ObRb* (Lin et al. 2003). Ces données suggèrent que le GHRH joue un rôle prépondérant dans la sensibilité des cellules somatotropes à la leptine, et réciproquement.

Chez la vache, dans un modèle de perfusion d'explants d'adénohypophyses obtenus à partir d'animaux alimentés, la leptine (5 ng/mL à 100 ng/mL) inhibe la sécrétion basale de GH, mais potentialise la réponse au GHRH (Zieba, 2003). Dans le cas d'explants d'adénohypophyses obtenus à partir d'animaux soumis à une restriction alimentaire, la sécrétion de GH augmente légèrement pour des concentrations faibles de leptine (<5 ng/mL), tandis que les fortes concentrations (>5 ng/mL) ne semblent pas avoir d'effet ; de plus, la leptine ne potentialise pas l'effet du GHRH dans ces conditions expérimentales (Zieba, 2003). Dans le même modèle animal, la leptine appliquée sur des cultures primaires de cellules somatotropes (24 h de traitement à 10^{-7} M) inhibe l'expression des gènes *gh* et *ghrh-r*, et donc la réponse au GHRH (Roh, 2001). Dans les mêmes conditions expérimentales, un traitement de leptine (24 h ; 10^{-7} M) stimule la sécrétion basale de GH, tandis qu'un traitement de 30 min (10^{-7} M) n'a pas d'effet. Il semble donc que chez la vache, la leptine a un effet opposé sur la synthèse de la GH et sur sa sécrétion, et un effet opposé sur la sécrétion basale de GH et en réponse au GHRH.

En conclusion, malgré des données contradictoires selon les modèles animaux et les conditions expérimentales, il existe néanmoins de nombreuses preuves d'une action de la leptine sur la sécrétion de GH, directement au niveau hypophysaire.



I.2.3 Action paracrine de la leptine hypophysaire sur la sécrétion de GH

La leptine est exprimée au niveau de l'hypophyse chez l'homme et les rongeurs. Le rôle de cette leptine hypophysaire dans le contrôle de la sécrétion des hormones adénohypophysaires est encore mal défini (Jin, 1999) et (Morash, 1999) et (Jin L, 2000). La leptine semble exprimée majoritairement dans les cellules TSH et LH/FSH, même s'il existe des données contradictoires (Sone, 2001), (**Figure 17**). Selon les mêmes auteurs, le récepteur de la leptine est exprimé dans l'hypophyse au niveau des cellules GH principalement (**Figure 17**). Ces données suggèrent l'existence d'un mécanisme paracrine entre les cellules TSH et LH/FSH produisant la leptine, et les cellules GH exprimant son récepteur. Si un tel mécanisme était vérifié, cet effet paracrine de la leptine hypophysaire pourrait participer à la régulation de la sécrétion de GH, indépendamment du statut métabolique de l'organisme. Néanmoins, les mécanismes de régulation de la sécrétion de leptine hypophysaire sont à l'heure actuelle inconnue.

Conclusion

La leptine apparaît donc comme une hormone clé pour renseigner le cerveau sur l'état des réserves énergétiques, ainsi que sur leur compatibilité avec les fonctions de différents organes.

L'hypothalamus, de par sa capacité à intégrer les signaux hormonaux périphériques et à réguler les fonctions neuroendocriniennes, est considéré comme un acteur majeur dans l'interface entre le métabolisme énergétique et la prise alimentaire par la leptine au niveau de l'hypothalamus apparaissent complexes et semblent mettre en jeu en grande partie des populations neuronales localisées au niveau du noyau arqué.

Même si les mécanismes permettant à la leptine d'exercer ses effets centraux restent encore à être élucidés, il devient de plus en plus évident que la leptine a des effets pléiotropes sur de nombreux systèmes neuroendocriniens au-delà de son effet originellement décrit sur la prise alimentaire.

Références

- Ahima RS, Flier JS. 2000.** *Leptin*. s.l. : Annu Rev Physiol, 2000. 62 : 413-37.
- Anand B, Brobeck J. 1951.** "Localization of a "feeding center" in the hypothalamus of the rat. s.l. : Proc Soc Exp Biol Med, 1951. 77: 323-4.
- Bagnasco, M., Kalra, P.S. and Kalra, S.P. 2002.** *Ghrelin and Leptin Pulse Discharge in Fed and Fasted Rats*. s.l. : Endocrinology , 2002. 143(2): 726-.
- . **2002.** *Ghrelin and Leptin Pulse Discharge in Fed and Fasted Rats*. s.l. : Endocrinology , 2002. 143(2): 726-.
- Banks, A.S., Davis, S.M., Bates, S.H. and Myers, M.G., Jr. 2000.** *Activation of Downstream Signals by the Long Form of the Leptin Receptor*. s.l. : J. Biol. Chem, 2000. 275(19): 14563-72.
- Baratta, M., Saleri, R., Mainardi, G.L., Valle, D., Giustina, A. and Tamanini, C. 2002.** *Leptin Regulates GH Gene Expression and Secretion and Nitric Oxide Production in Pig Pituitary Cells*. s.l. : Endocrinology, 2002. 143(2): 551-7..
- Bates, S.H. and Myers, J.M.G. 2003.** *The role of leptin receptor signaling in feeding and neuroendocrine function*. s.l. : Trends in Endocrinology and Metabolism, 2003. 14(10): 447-52.
- Baumann H, Morella KK, White DW. 1996.** *The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors*. USA : Proc Natl Acad Sci, 1996. 93 : 8374-8.
- Bazan, J.F. 1989.** *A novel family of growth factor receptors: A common binding domain in the growth hormone, prolactin, erythropoietin and IL-6 receptors, and the p75 IL-2 receptor [beta]-chain*. s.l. : Biochemical and Biophysical Research Communications , 1989. 164(2): 788-95.
- Behrmann, I., Smyczek, T., Heinrich, P.C., Schmitz-Van de Leur, H., Komyod, W., Giese, B., Muller-Newen, G., Haan, S. and Haan, C. 2004.** *Janus Kinase (Jak) Subcellular Localization Revisited: The exclusive membrane localization of endogenous Janus Kinase 1 by cytokine receptor interaction uncovers the receptor complex to be equivalent to a receptor tyrosine kinase*. s.l. : J. Biol. Chem, 2004. 279(34): 35486-93.
- Bendinelli, P., Maroni, P., Pecori Giralidi, F. and Piccoletti, R. 2000.** *Leptin activates Stat3, Stat1 and AP-1 in mouse adipose tissue*. s.l. : Molecular and Cellular Endocrinology, 2000. 168(1-2): 11-20.
- Bjorbaek C, Elmquist J, Ahima R, Flier J, Saper C. 1998.** *Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain*. s.l. : J Comp Neurol, 1998. 395 : 535-47.
- Bjorbaek, C., Buchholz, R.M., Davis, S.M., Bates, S.H., Pierroz, D.D., Gu, H., Neel, B.G., Myers, M.G., Jr. and Flier, J.S. 2001.** *Divergent Roles of SHP-2 in ERK Activation by Leptin Receptors*. s.l. : J. Biol. Chem, 2001. 276(7): 4747-55.
- Bjorbaek, C., El-Haschimi, K., Frantz, J.D. and Flier, J.S. 1999.** *The Role of SOCS-3 in Leptin Signaling and Leptin Resistance*. s.l. : J. Biol. Chem, 1999. 274(42): 30059-65.
- Bjorbaek, C., Uotani, S., da Silva, B. and Flier, J.S. 1997.** *Divergent Signaling Capacities of the Long and Short Isoforms of the Leptin Receptor*. s.l. : J. Biol. Chem, 1997. 272(51): 32686-95.

- Carro, E., Senaris, R., Considine, R.V., Casanueva, F.F. and Dieguez, C. 1997.** *Regulation of in Vivo Growth Hormone Secretion by Leptin.* s.l. : Endocrinology , 1997. 138(5): 2203-10.
- Carro, E., Señarís, R.M., Seoane, L.M., Frohman, L.A., Arimura, A., Casanueva, F. and Diéguez, C. 1999.** *Role of Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone and Somatostatin on Leptin-Induced GH Secretion.* s.l. : Neuroendocrinology, 1999. 69: 3-10.
- Carro, E., Seoane, L., Señaris, R., Considine, R., Casanueva, F. and Dieguez, C. 1998.** *Interaction between Leptin and Neuropeptide Y on in vivo Growth Hormone Secretion.* s.l. : Neuroendocrinology , 1998. 68: 187-91.
- Casanueva, F.F. and Dieguez, C. 1999.** *"Neuroendocrine Regulation and Actions of Leptin."* s.l. : Frontiers in Neuroendocrinology , 1999. 20(4): 317-63..
- Chan, T.O., Rittenhouse, S.E. and Tschlis, P.N. 1999.** *AKT/PKB AND OTHER D3 PHOSPHOINOSITIDE-REGULATED KINASES: Kinase Activation by Phosphoinositide-Dependent Phosphorylation.* s.l. : Annual Review of Biochemistry , 1999. 68(1): 965-1014..
- Chen P, Li C, Smith MS. 1999 .** *Morphological evidence for direct interaction between arcuate nucleus neuropeptide Y (NPY) neurons and gonadotropin-releasing hormone neurons and the possible involvement of NPY Y1 receptors.* s.l. : Endocrinology, 1999 . 140 : 5382-90.
- Chen, H., Charlat, O., Tartaglia, L.A., Woolf, E.A., Weng, X., Ellis, S.J., Lakey, N.D., Culpepper, J., More, K.J., Breitbart, R.E., Duyk, G.M., Tepper, R.I. and Morgenstern,. 1996.** *Evidence That the Diabetes Gene Encodes the Leptin Receptor: Identification of a Mutation in the Leptin Receptor Gene in db/db Mice.* s.l. : Cell , 1996. 84(3): 491-5..
- Chen, N.G., Swick, A.G. and Romsos, D.R. 1997.** *Leptin constrains acetylcholine-induced insulin secretion from pancreatic islets of ob/ob mice.* s.l. : J.Clin.Invest, 1997. 100: 1174-9.
- Chua, J.S.C., Koutras, I.K., Han, L., Liu, S.-M., Kay, J., Young, S.J., Chung, W.K. and Leibel, R.L. 1997.** *Fine Structure of the Murine Leptin Receptor Gene: Splice Site Suppression Is Required to Form Two Alternatively Spliced Transcripts.* s.l. : Genomics , 1997. 45(2): 264-70.
- Clement, K., Vaisse, C., Lahlou, N., Cabrol, S., Pelloux, V., Cassuto, D., Gormelen, M., Dina, C., Chambaz, J., Lacorte, J.-M., Basdevant, A., Bougneres, P., Lebouc, Y., Froguel, P. and Guy-Grand, B. 1998.** *A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction.* s.l. : Nature , 1998. 392(6674): 398-401..
- Coleman, DL. 1973.** *Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice.* s.l. : Diabetologia, 1973. 9 : 294-8.
- De Matteis, R., Dashtipour, K., Ognibene, A. and Cinti, S. 1998.** *Localization of leptin receptor splice variants in mouse peripheral tissues by immunohistochemistry.* s.l. : Proc Nutr Soc, 1998. 57: 441-8..
- Devos R, White DW, Kuropatwinski KK, Baumann H, Tartaglia LA. 1997.** *Leptin Receptor (OB-R) Signaling. Cytoplasmic domain mutational analysis and evidence for receptor homo-oligomerization.* s.l. : J Biol Chem, 1997. 272 : 4065-71.
- Dieterich, K. and Lehnert, H. 1998.** *Expression of leptin receptor mRNA and the long form splice variant in human anterior pituitary and pituitary adenoma.* s.l. : Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1998. 106: 522-5.
- Dyer, C.J., Simmons, J.M., Matteri, R.L. and Keisler, D.H. 1997.** *Leptin receptor mRNA is expressed in ewe anterior pituitary and adipose tissues and is differentially expressed in hypothalamic regions of well-fed and*

- feed-restricted ewes*. s.l. : Domestic Animal Endocrinology , 1997. 14(2): 119-28.
- Elchebly, M., Payette, P., Michaliszyn, E., Cromlish, W., Collins, S., Loy, A.L., Normandin, D., Cheng, A., Himms-Hagen, J., Chan, C.-C., Ramachandran, C., Gresser, M.J., Tremblay, M.L. and Kennedy, B.P. 1999.** *Increased Insulin Sensitivity and Obesity Resistance in Mice Lacking the Protein Tyrosine Phosphatase-1B Gene*. s.l. : Science , 1999. 283(5407): 1544-8.
- Elias CF, Lee CE, Kelly JF. 2001.** *Characterization of CART neurons in the rat and human hypothalamus*. s.l. : J Comp Neurol , 2001. 432 : 1-19.
- Friedman, Li. 1999.** *Leptin receptor activation of SH2 domain containing protein tyrosine phosphatase 2 modulates Ob receptor signal transduction*. s.l. : PNAS, 1999. 96(17): 9677-82..
- Ghilardi, N. and Skoda, R.C. 1997.** *The Leptin Receptor Activates Janus Kinase 2 and Signals for Proliferation in a Factor-Dependent Cell Line*. s.l. : Mol Endocrinol , 1997. 11(4): 393-9.
- Ghilardi, N., Ziegler, S., Wiestner, A., Stoffel, R., Heim, M.H. and Skoda, R.C. 1996.** *Defective STAT signaling by the leptin receptor in diabetic mice*. s.l. : PNAS, 1996. 93(13): 6231-5.
- Grasso, P., Leinung, M.C., Ingher, S.P. and Lee, D.W. 1997.** *In Vivo Effects of Leptin- Related Synthetic Peptides - Localization of Leptin Activity to Domains Between Amino Acid Residues 106-140*. s.l. : Endocrinology , 1997. 138(4): 1413-8.
- Hakansson, M.-L., Brown, H., Ghilardi, N., Skoda, R.C. and Meister, B. 1998.** *Leptin Receptor Immunoreactivity in Chemically Defined Target Neurons of the Hypothalamus*. s.l. : J. Neurosci. , 1998. 18(1): 559-72.
- Halaas JL, Boozer C, Blair-West J, Fidahusein N, Denton DA, Friedman JM. 1995.** *Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice*. USA : Proc Natl Acad Sci, 1995. 94 : 8878-83.
- Hardie, D.G., Scott, J.W., Pan, D.A. and Hudson, E.R. 2003.** *Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system*. s.l. : FEBS Letters , 2003. 546(1): 113-20..
- Hervey, G.R. 1969.** *Regulation of Energy Balance*. s.l. : Nature , 1969. 222(5194): 629-31.
- Hervey, GR. 1959.** *The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats*. s.l. : J Physiol, 1959. 145 : 336-52.
- Hetherington, A. and Ranson, S. 1942.** *The spontaneous activity and food intake of rats with hypothalamic lesions*. s.l. : Am J Physiol, 1942. 136: 609–17.
- Hileman, S.M., Pierroz, D.D., Masuzaki, H., Bjorbak, C., El-Haschimi, K., Banks, W.A. and Flier, J.S. 2002.** *Characterization of Short Isoforms of the Leptin Receptor in Rat Cerebral Microvessels and of Brain Uptake of Leptin in Mouse Models of Obesity*. s.l. : Endocrinology, 2002. 143(3): 775-83.
- Hileman, S.M., Tornoe, J., Flier, J.S. and Bjorbak, C. 2000.** *Transcellular Transport of Leptin by the Short Leptin Receptor Isoform ObRa in Madin-Darby Canine Kidney Cells*. s.l. : Endocrinology , 2000. 141(6): 1955-61.
- Hisano, S., Tsuruo, Y., Kagotani, Y., Daikoku, S. and Chihara, K. 1990.** *Immunohistochemical evidence for synaptic connections between neuropeptide Y- containing axons and periventricular somatostatin neurons in the anterior hypothalamus in rats*. s.l. : Brain Res, 1990. 520: 170-7.
- Hoggard, N., Mercer, J.G., Rayner, D.V., Moar, K., Trayhurn, P. and Williams, L.M. 1997.** *Localization of*

- Leptin Receptor mRNA Splice Variants in Murine Peripheral Tissues by RT-PCR and in Situ Hybridization*. s.l. : Biochemical and Biophysical Research Communications , 1997. 232(2): 383-7.
- Horgan, A.M. and Stork, P.J.S. 2003.** *Examining the mechanism of Erk nuclear translocation using green fluorescent protein*. s.l. : Experimental Cell , 2003. 285(2): 208-20.
- Huff, R. 1950.** *Nature of exchange in parabiotic rats*. s.l. : Am J Physiol, 1950. 161: 56–74.
- Hwang, C.-S., Mandrup, S., MacDougald, O.A., Geiman, D.E. and Lane, M.D. 1996.** *Transcriptional activation of the mouse obese (ob) gene by CCAAT/enhancer binding protein alpha*. s.l. : PNAS, 1996. 93(2): 873-7.
- Ihle, J.N. and Kerr, I.M. 1995.** *Jaks and Stats in signaling by the cytokine receptor superfamily*. s.l. : Trends in Genetics , 1995. 11(2): 69-74.
- Iqbal, J., Pompolo, S., Considine, R.V. and Clarke, I.J. 2000.** *Localization of Leptin Receptor-Like Immunoreactivity in the Corticotropes, Somatotropes, and Gonadotropes in the Ovine Anterior Pituitary*. s.l. : Endocrinology, 2000. 141(4): 1515-20.
- Isse, N., Ogawa, Y., Tamura, N., Masuzaki, H., Mori, K., Okazaki, T., Satoh, N., Shigemoto, M., Yoshimasa, Y., Nishi, S., Hosoda, K., Inazawa, J. and Nakao, K. 1995.** *Structural Organization and Chromosomal Assignment of the Human obese Gene*. s.l. : J. Biol. Chem, 1995. 270(46): 27728-33.
- Jacobowitz, D., Schulte, H., Chrousos, G. and Loriaux, D. 1983.** *Localization of GRF-like immunoreactive neurons in the rat brain*. s.l. : Peptides , 1983. 4: 521-4..
- Jin L, Zhang S, Burguera BG. 2000.** *Leptin and leptin receptor expression in rat and mouse pituitary cells*. s.l. : Endocrinology, 2000. 141 : 333-9.
- Jin, L., Burguera, B.G., Couce, M.E., Scheithauer, B.W., Lamsan, J., Eberhardt, N.L., Kulig. 1999.** *Leptin and Leptin Receptor Expression in Normal and Neoplastic Human Pituitary Evidence of a Regulatory Role for Leptin on Pituitary Cell Proliferation*. s.l. : J Clin Endocrinol Metab , 1999. 84(8): 2903-11.
- Kalra, S.P., Bagnasco, M., Otukonyong, E.E., Dube, M.G. and Kalra, P.S. 2003.** *Rhythmic, reciprocal ghrelin and leptin signaling: new insight in the development of obesity*. s.l. : Regulatory Peptides, 2003. 111(1-3): 1-11.
- Kazubaska, W., Falls, H.D., Schaefer, V.G., Haasch, D., Frost, L., Hessler, P., Kroeger, P.E., White, D.W., Jirousek, M.R. and Trevillyan, J.M. 2002.** *Protein tyrosine phosphatase 1B negatively regulates leptin signaling in a hypothalamic cell line*. s.l. : Molecular and Cellular Endocrinology, 2002. 195(1-2): 109-18.
- Kennedy, GC. 1953.** *The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat*. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. s.l. : 140 : 578-96., 1953.
- 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. and Bloom, S.R. 2000.** *The central melanocortin system affects the hypothalamo-pituitary thyroid axis and may mediate the effect of leptin*. s.l. : " J. Clin. Invest. , 2000. 105(7): 1005-11.
- Kimura, K., Tsuda, K., Baba, A., Kawabe, T., Boh-oka, S.-i., Ibata, M., Moriwaki, C., Hano., 2000.** *Involvement of Nitric Oxide in Endothelium-Dependent Arterial Relaxation by Leptin*. s.l. : Biochemical and Biophysical Research Communications , 2000. 273(2): 745-9.
- Kishimoto, T., Taga, T. and Akira, S. 1994.** *Cytokine signal transduction*. s.l. : Cell , 1994. 76(2).

- Kiyama, H. and Emson, P. 1990.** *Distribution of somatostatin mRNA in the rat nervous system as visualized by a novel non-radioactive in situ hybridization histochemistry procedure.* s.l. : Neuroscience , 1990. 38: 223-44.
- Kloek, C., Haq, A.K., Dunn, S.L., Lavery, H.J., Banks, A.S. and Myers, M.G., Jr. 2002.** *Regulation of Jak Kinases by Intracellular Leptin Receptor Sequences.* s.l. : J. Biol. Chem, 2002. 277(44): 41547-55.
- Kolaczynski, J.W., Nyce, M.R., Considine, R.V., Boden, G., Nolan, J.J., Henry, R., Mudaliar, S.R., Olefsky, J. and Caro, J.F. 1996.** *Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro.* s.l. : Diabetes , 1996. 45(5): 699-701.
- Korbonits, M., Trainer, P., Little, J., Edwards, R., Kopelman, P., Besser, G., Svec, F. and Grossman, A. 1997.** *Leptin levels do not change acutely with food administration in normal or obese subjects, but are negatively correlated with pituitary-adrenal activity.* s.l. : Clinical Endocrinology , 1997. 46: 751-7.
- Larsen, P.J., Vrang, N., Petersen, P.C. and Kristensen, P. 2000.** *Chronic Intracerebroventricular Administration of Recombinant CART(42-89) Peptide Inhibits Food Intake and Causes Weight Loss in Lean and Obese Zucker (fa/fa) Rats.* s.l. : Obesity Res, 2000. 8(8): 590.
- Lee G-H, Proenca R, Montez JM. 1996.** *Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice.* s.l. : Nature, 1996. 379 : 632-5.
- Levy, D.E. and Darnell, J.E. 2002.** *STATS: TRANSCRIPTIONAL CONTROL AND BIOLOGICAL IMPACT.* s.l. : Nature Reviews Molecular Cell Biology , 2002. 3(9): 651-62.
- Licinio, J., Mantzoros, C., Negrão, A., Cizza, G., Wong, M., Bongiorno, P., Chrousos, G., Karp, B., Allen, C., Flier, J. and Gold, P. 1997.** 1997.
- . **1997.** *Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary–adrenal function.* s.l. : Nature Medecine, 1997. 3: 575-9.
- Lin, J., Barb, C.R., Matteri, R.L., Kraeling, R.R., Chen, X., Meinersmann, R.J. and Rampacek, G.B. 2000.** *Long form leptin receptor mRNA expression in the brain, pituitary, and other tissues in the pig.* s.l. : Domestic Animal Endocrinology , 2000. 19(1): 53-61..
- Luque, R.M., Gahete, M., Valentine, R. and Kineman, R. 2006.** *Examination of the direct effects of metabolic factors on somatotrope function in a non-human primate model, Papio anubis.* s.l. : J Mol Endocrinol, 2006. 37: 25-38.
- Maffei, M., Halaas, J., Ravussin, E., Pratley, R.E., Lee, G.H., Zhang, Y., Fei, H., Kim, S., Lallone, R., Ranganathan, S., Kern, P.A. and Friedman, J.M. 1995.** *Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight- reduced subjects.* s.l. : Nature Medecine , 1995. 1: 1155-61.
- Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. 1997.** *A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. v. rising leptin levels may signal the onset of puberty.* s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82 : 1066-70.
- Margetic, S., Gazzola, C., Pegg, G. and Hill, R. 2002.** *Leptin: a review of its peripheral actions and interactions.* s.l. : Int J Obes, 2002. 26(11): 1407-33.
- McCowen, K.C., Chow, J.C. and Smith, R.J. 1998.** *Leptin Signaling in the Hypothalamus of Normal Rats in Vivo.* s.l. : Endocrinology , 1998. 139(11): 4442-7.
- Minokoshi, Y., Alquier, T., Furukawa, N., Kim, Y.-B., Lee, A., Xue, B., Mu, J., Fofelle, F., Ferre, P., Birnbaum, M.J., Stuck, B.J. and Kahn, B.B. 2004.** *AMP-kinase regulates food intake by responding to*

hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. s.l. : Nature , 2004. 428(6982): 569-74..

Minokoshi, Y., Kim, Y.-B., Peroni, O.D., Fryer, L.G.D., Muller, C., Carling, D. and Kahn, 2002. *Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase.* s.l. : Nature , 2002. 415(6869): 339-43.

Mitchell, P.J., Wang, C. and Tjian, R. 1987. *Positive and negative regulation of transcription in vitro: Enhancer-binding protein AP-2 is inhibited by SV40 T antigen.* s.l. : Cell, 1987. 50(6): 847-61.

Mizuno, I., Okimura, Y., Takahashi, Y., Kaji, H., Abe, H. and Chihara, K. 1999. *Leptin stimulates basal and GHRH-induced GH release from cultured rat anterior pituitary cells in vitro.* s.l. : Kobe J Med Sci. , 1999. 45: 221-7.

Morash, B., Li, A., Murphy, P.R., Wilkinson, M. and Ur, E. 1999. *Leptin Gene Expression in the Brain and Pituitary Gland.* s.l. : Endocrinology, 1999. 140(12): 5995-8.

Morash, B., Wilkinson, D., Murphy, P., Ur, E. and Wilkinson, M. 2001. *Developmental regulation of leptin gene expression in rat brain and pituitary.* s.l. : Molecular and Cellular Endocrinology , 2001. 185(1-2): 151-9.

Murakami, T., Yamashita, T., Iida, M., Kuwajima, M. and Shima, K. 1997. *A Short Form of Leptin Receptor Performs Signal Transduction.* s.l. : Biochemical and Biophysical Research Communications, 1997. 231(1): 26-9.

Murre, C., McCaw, P.S., Vaessin, H., Caudy, M., Jan, L.Y., Jan, Y.N., Cabrera, C.V., Buskin, J.N., Hauschka, S.D. and Lassar, A.B. 1989. *Interactions between heterologous helix-loop-helix proteins generate complexes that bind specifically to a common DNA sequence.* s.l. : Cell, 1989. 58(3): 537-44.

Olson, B.R., Drutarosky, M.D., Chow, M.-S., Hruby, V.J., Stricker, E.M. and Verbalis, J.G. 1991. *Oxytocin and an oxytocin agonist administered centrally decrease food intake in rats.* s.l. : Peptides , 1991. 12(1): 113-8.

Ozata, M., Ozdemir, I.C. and Licinio, J. 1999. *Human Leptin Deficiency Caused by a Missense Mutation: Multiple Endocrine Defects, Decreased Sympathetic Tone, and Immune System Dysfunction Indicate New Targets for Leptin Action, Greater Central than Peripheral Resistance to the Effects of Leptin, and S.* s.l. : J Clin Endocrinol Metab , 1999. 84(10): 3686-95..

Phillips, M.S., Liu, Q., Hammond, H.A., Dugan, V., Hey, P.J., Caskey, C.T. and Hess, J.F. 1996. *Leptin receptor missense mutation in the fatty Zucker rat.* s.l. : Nat Genet , 1996. 13(1): 18-9..

Poppitt, S.D., Leahy, F.E., Keogh, G.F., Wang, Y., Mulvey, T.B., Stojkovic, M., Chan, Y.K., Choong, Y.S., McArdle, B.H. and Cooper, G.J.S. 2005. *Effect of high-fat meals and fatty acid saturation on postprandial levels of the hormones ghrelin and leptin in healthy men.* s.l. : Eur J Clin Nutr , 2005. 60(1): 77-84.

Quintela, M., Senaris, R., Heiman, M.L., Casanueva, F.F. and Dieguez, C. 1997. *Leptin Inhibits in Vitro Hypothalamic Somatostatin Secretion and Somatostatin mRNA Levels.* s.l. : Endocrinology , 1997. 138(12): 5641-4.

Rentsch, J. and Chiesi, M. 1996. *Regulation of ob gene mRNA levels in cultured adipocytes.* s.l. : FEBS Letters, 1996. 379(1): 55-9..

Rettori, V., Milenkovic, L., Aguila, M.C. and McCann, S.M. 1990. *Physiologically significant effect of neuropeptide Y to suppress growth hormone release by stimulating somatostatin discharge.* s.l. : Endocrinology , 1990. 126(5): 2296-301.

Roh, S.-G., Nie, G.-Y., Loneragan, K., Gertler, A. and Chen, C. 2001. *Direct Modification of Somatotrope Function by Long-Term Leptin Treatment of Primary Cultured Ovine Pituitary Cells.* s.l. : Endocrinology , 2001.

142(12): 5167-71..

Saladin, R., De Vos, P., Guerre-Millot, M., Leturque, A., Girard, J., Staels, B. and Auwerx, J. 1995.

Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. s.l. : Nature , 1995. 377(6549): 527-8.

Saleri, R., Giustina, A., Tamanini, C., Valle, D., Burattin, A., Wehrenberg, W. and Baratta,. 2004. *Leptin*

Stimulates Growth Hormone Secretion via a Direct Pituitary Effect Combined with a Decreased Somatostatin Tone in a Median Eminence-Pituitary Perifusion Study. s.l. : Neuroendocrinology , 2004. 79: 221-8..

Saleri, R., Grasselli, F. and Tamanini, C. 2005. *Effects of different culture conditions and leptin on GH mRNA expression and GH secretion by pig pituitary cells.* s.l. : Horm Metab Res, 2005. 37: 214-9.

Schoeller, D.A., Cella, L.K., Sinha, M.K. and Caro, J.F. 1997. *Entrainment of the Diurnal Rhythm of Plasma Leptin to Meal Timing.* s.l. : J. Clin. Invest, 1997. 100(7): 1882-7.

Shimon, I., Yan, X., Magoffin, D.A., Friedman, T.C. and Melmed, S. 1998. *Intact Leptin Receptor Is Selectively Expressed in Human Fetal Pituitary and Pituitary Adenomas and Signals Human Fetal Pituitary Growth Hormone Secretion.* s.l. : J Clin Endocrinol Metab , 1998. 83(11): 4059-64.

Sinha, M.K., Ohannesian, J.P., Heiman, M.L., Kriauciunas, A., Stephens, T.W., Magosin, S., Marco, C. and Caro, J.F. 1996. *Nocturnal Rise of Leptin in Lean, Obese, and Non- Insulin-dependent Diabetes Mellitus Subjects.* s.l. : J. Clin. Invest, 1996. 97(5): 1344-7.

Sone, M. and Osamura, R.Y. 2001. *Leptin and the pituitary.* s.l. : Pituitary, 2001. 4: 15-23..

Sone, M., Nagata, H., Takekoshi, S. and Osamura, R. 2001. *Expression and localization of leptin receptor in the normal rat pituitary gland.* s.l. : Cell Tissue Res, 2001. 305: 351-6.

Tang-Christensen, M., Holst, J., Hartmann, B. and Vrang, N. 1999. *The arcuate nucleus is pivotal in mediating the anorectic effects of centrally administered leptin.* s.l. : Neuroreport , 1999. 10: 1183-87.

Tannenbaum, G.S., Gurd, W. and Lapointe, M. 1998. *Leptin Is a Potent Stimulator of Spontaneous Pulsatile Growth Hormone (GH) Secretion and the GH Response to GH- Releasing Hormone.* s.l. : Endocrinology , 1998. 139(9): 3871-5.

Tannenbaum, G.S., Lapointe, M., Gurd, W. and Finkelstein, J.A. 1990. *Mechanisms of impaired growth hormone secretion in genetically obese Zucker rats: roles of growth hormone-releasing factor and somatostatin.* s.l. : Endocrinology, 1990. 127(6): 3087-95..

Tartaglia LA, Dembski M, Weng X,. 1995 . *Identification and expression cloning of a leptin receptor.* s.l. : OB-R. Cell, 1995 . 83 : 1263-71.

Tsuchiya, T., Shimizu, H., Horie, T. and Mori, M. 1999. *Expression of leptin receptor in lung: leptin as a growth factor.* s.l. : European Journal of Pharmacology, 1999. 365(2-3): 273-9.

Unger, R.H. 2003. *THE PHYSIOLOGY OF CELLULAR LIPOREGULATION.* s.l. : Annual Review of Physiology, 2003. 65(1): 333-47.

—. **2003.** *THE PHYSIOLOGY OF CELLULAR LIPOREGULATION.* s.l. : Annual Review of Physiology , 2003. 65(1): 333-47.

van den Brink, G.R., O'Toole, T., Hardwick, J.C.H., van den Boogaardt, D.E.M., Versteeg, H.H., van Deventer, S.J.H. and Peppelenbosch, M.P. 2000. *Leptin Signaling in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells, Activation of p38 and p42/44 Mitogen- Activated Protein (MAP) Kinase and p70 S6 Kinase.* s.l. :

- Molecular Cell Biology Research Communications , 2000. 4(3): 144-50.
- Van Dielen, F.M.H., van 't Veer, C., Buurman, W.A. and Greve, J.W.M. 2002.** *Leptin and Soluble Leptin Receptor Levels in Obese and Weight-Losing Individuals.* s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87(4): 1708-16.
- Wang, C.F., Billington, C.J., Levine, A.S. and Kotz, C.M. 2000.** *Effect of CART in the hypothalamic paraventricular nucleus on feeding and uncoupling protein gene expression.* s.l. : Neuroreport , 2000. 11: 3251-5.
- White, D. and Tartaglia, L. 1999.** *Evidence for ligand-independent homo-oligomerization of leptin receptor (OB-R) isoforms: A proposed mechanism permitting productive long-form signaling in the presence of excess short-form expression.* s.l. : Journal of Cellular Biochemistry , 1999. 73(2): 278-88.
- Wickens, M. 1990.** *How the messenger got its tail: addition of poly(A) in the nucleus.* s.l. : Trends in Biochemical Sciences, 1990. 15(7): 277-81..
- Woods, S., Lotter, E., McKay, L. and Porte, D. 1979.** *Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons.* s.l. : Nature , 1979. 282: 503-5.
- Zabolotny, J.M., Bence-Hanulec, K.K., Stricker-Krongrad, A., Haj, F., Wang, Y., Minokoshi, Y., Kim, Y.-B., Elmquist, J.K., Tartaglia, L.A., Kahn, B.B. and Neel, B.G. 2002.** *PTP1B Regulates Leptin Signal Transduction In Vivo.* s.l. : Developmental Cell , 2002. 2(4): 489-95..
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. 1997.** *Positional cloning of the mouse obese gene and its humanhomologue.* s.l. : Nature, 1997. 372: 425-32.
- Zhang, J.Z., Davletov, B.A., Sudhof, T.C. and Anderson, R.G.W. 1994.** *Synaptotagmin I is a high affinity receptor for clathrin AP-2: Implications for membrane recycling.* s.l. : Cell, 1994. 78(5): 751-60.
- Zhao, A.Z., Bornfeldt, K.E. and Beavo, J.A. 1998.** *Leptin Inhibits Insulin Secretion by Activation of Phosphodiesterase 3B.* s.l. : J. Clin. Invest, 1998. 102(5): 869-73.
- Zhao, A.Z., Huan, J.-N., Gupta, S., Pal, R. and Sahu, A. 2002.** *A phosphatidylinositol 3- kinase-phosphodiesterase 3B-cyclic AMP pathway in hypothalamic action of leptin on feeding.* s.l. : Nat Neurosci , 2002. 5(8): 727-8.
- Zhao, A.Z., Shinohara, M.M., Huang, D., Shimizu, M., Eldar-Finkelman, H., Krebs, E.G., Beavo, J.A. and Bornfeldt, K.E. 2000.** *Leptin Induces Insulin-like Signaling That Antagonizes cAMP Elevation by Glucagon in Hepatocytes.* s.l. : J. Biol. Chem., 2000. 275(15): 11348-54..
- Zhou, S., Shoelson, S.E., Chaudhuri, M., Gish, G., Pawson, T., Haser, W.G., King, F., Roberts, T., Ratnofsky, S. and Lechleider, R.J. 1993.** *SH2 domains recognize specific phosphopeptide sequences.* s.l. : Cell, 1993. 72(5): 767-78.
- Zieba, D.A., Amstalden, M., Morton, S., Gallino, J.L., Edwards, J.F., Harms, P.G. and Williams, G.L. 2003.** *Effects of leptin on basal and GHRH-stimulated GH secretion from the bovine adenohypophysis are dependent upon nutritional status.* s.l. : J Endocrinol , 2003. 178(1): 83-9.

Résumé

L'intérêt de notre étude est focalisé sur la leptine qui a été pendant quelques années définies comme une hormone du type peptidique, composée de 167 acides aminés et découverte chez des souris obèses. Cette hormone est synthétisée exclusivement par les cellules adipeuses pour rôle étant d'informer le cerveau sur l'état des réserves énergétiques par l'intermédiaire de récepteurs hypothalamiques, et d'assurer ainsi une fonction « adipo-statique ». Elle diminue la prise alimentaire en modulant la production de neurotransmetteurs dans l'hypothalamus, augmente la dépense énergétique et contrôle certaines sécrétions hormonales. Ainsi, elle joue un rôle clé dans la régulation du poids corporel.

La conception initiale de la leptine comme hormone « anti-obésité » a été révisée. Au contrôle métabolique, se sont rajoutés de nombreux autres effets biologiques de la leptine, notamment pour la fonction de reproduction. De plus, la reconnaissance d'autres sources de leptine a ouvert de nouvelles voies d'étude de la leptine en physiologie. Cette revue se propose de décrire la leptine, ses récepteurs et mécanismes d'action, ses effets biologiques, et de déterminer son influence sur les différentes fonctions de l'organisme aussi quelques implications physiopathologiques.

Mots clés :

Leptine ; Obèses ; cellules adipeuses ; récepteurs hypothalamiques ; l'hypothalamus ; dépense énergétique ; physiopathologiques ; neurotransmetteurs

Abstract

The goal of our study is focused on leptin, which was defined for a few years as a peptide hormone. Composed of 167 amino acids and found in obese mice. This hormone is synthesized exclusively by fat cells for the role of informing the brain on the state of energy reserves through hypothalamic receptors, and to ensure an "adipo-static" function. It reduces food intake by modulating the production of neurotransmitters in the hypothalamus, increases energy expenditure and controls certain hormonal secretions. Thus, it plays a key role in the regulation of body weight.

The initial design of leptin as an "anti-obesity" hormone has been revised. Metabolic control has added many other biological effects of leptin, especially for the reproductive function.

In addition, the recognition of other sources of leptin has opened new ways of studying leptin in physiology.

This review proposes to describe leptin, its receptors and mechanisms of action, its biological effects, and to determine its influence on the different functions of the organism as well as some physiopathological implications.

Keywords:

Leptin; obese; fat cells; hypothalamic receptors; hypothalamus; energy expenditure; physiopathological; neurotransmitters

ملخص

يتمحور اهتمام دراستنا على الليبتين ، والذي تم تعريفه لبضع سنوات باعتباره هرمونا ببتيديا. يتألف من 167 حمضاً أمينياً ووجد في الفئران السمينية. يتم تصنيع "adipo- هذا الهرمون بشكل عام من خلال الخلايا الدهنية من أجل ابلاغ الدماغ عن حالة احتياطيات الطاقة من خلال مستقبلات المهاد ، وبالتالي ضمان وظيفة فهو يقلل من تناول الطعام عن طريق تعديل إنتاج النواقل العصبية في منطقة ما تحت المهاد ، ويزيد من الإنفاق في الطاقة ويتحكم في بعض الإفرازات "adipo-static". الهرمونية. وبالتالي ، فإنه يلعب دوراً رئيسياً في تنظيم وزن الجسم. وكذلك التأثيرات البيولوجية الأخرى لليبتين خاصة بالنسبة للوظيفة التناسلية.

إضافة لذلك ، فإن التعرف على مصادر أخرى من الليبتين قد فتح طرقاً جديدة لدراسة عليه في علم وظائف الأعضاء

تتطرق مذكرة البحث هذه لوصف الليبتين ومستقبلاته وآلياته ، وتأثيراته البيولوجية ، وتحديد تأثيره على الوظائف المختلفة للكائن أيضاً بعض الآثار المرضية الفيزيولوجية

كلمات البحث :

الليبتين ، المرضية الفيزيولوجية ، الإنفاق في الطاقة ، المهاد ، النواقل العصبية ، مستقبلات المهاد ، الخلايا الدهنية ، السمينية