

# La neurobiologie de la nutrition II. Les deux centres nerveux de régulation de la prise alimentaire.

Fatima Rachidi <sup>1,2\*</sup>, Hafida Rachidi <sup>3</sup> et Emmanuel Moyse <sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>UMR 6231 CNRS, Centre de Recherche en Neurobiologie et Neurophysiologie de Marseille, département de Physiologie Neurovégétative, Marseille, France. <sup>2</sup>Université Aix-Marseille-3 / Paul Cézanne ; Faculté des Sciences et Techniques St-Jérôme, Av. Escadrille Normandie-Niemen, 13397 Marseille, France. <sup>3</sup>Laboratoire de valorisation et de sécurité des produits agroalimentaires, Faculté des sciences et techniques de Béni-Mellal, Maroc. <sup>4</sup>UMR 894 INSERM, Centre Psychiatrie et Neurosciences, 2 TER rue d'Alésia, 75014 Paris, France.

\*Correspondance: fatimarachidi1@yahoo.fr

---

**Résumé :** La régulation de la prise alimentaire est une grande fonction neuroendocrine dont l'intégration est assurée chez les Mammifères par deux centres nerveux du cerveau : le complexe vagal dorsal (CVD) et l'hypothalamus. Faisant suite à une première partie de revue qui présentait l'objet et les effecteurs de cette régulation, ce deuxième volet en détaille à présent les mécanismes neurobiologiques sous-jacents, dans chacune des deux structures cérébrales. La diversité phénotypique des populations neuronales concernées, leur connectivité ainsi que leurs recrutements respectifs par les signaux périphériques ont été considérablement précisés dans les dernières années.

---

## Introduction

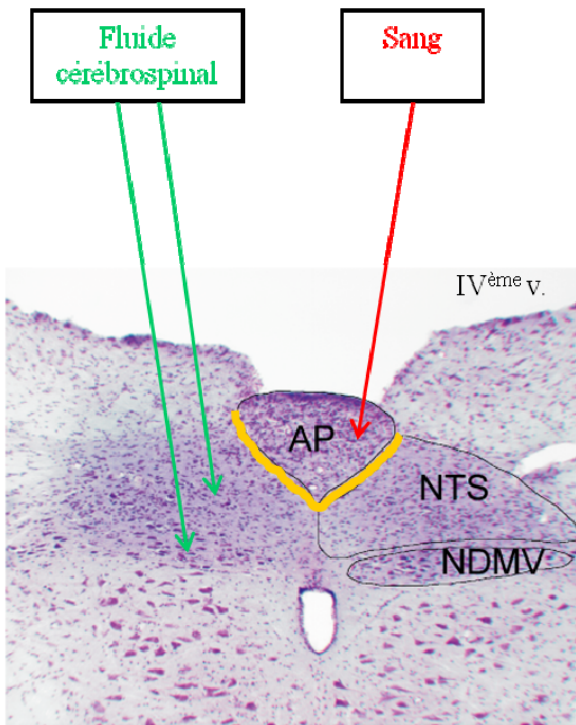
L'intégration physiologique des rétro-contrôles négatifs du comportement alimentaire par les substrats et les réserves énergétiques est assurée par deux centres nerveux spécifiques du cerveau: le complexe vagal dorsal (CVD) et l'hypothalamus. La diversité des signaux nerveux et hormonaux détectés par ces structures cérébrales a été exposée dans un premier volet de cette revue (Rachidi & Moyse I). La deuxième partie ci-dessous est consacrée aux mécanismes neurobiologiques sous-jacents dans chacun de ces 2 centres nerveux.

### 1. Le complexe vagal dorsal

C'est le centre-réflexe de la satiété, c'est-à-dire le centre nerveux qui constitue la cible synaptique des afférences viscérosensorielles déclenchant le réflexe de satiété et qui contient les neurones commandant les effecteurs de ce réflexe. Le complexe vagal dorsal (CVD) est situé dans le plancher caudal

du 4<sup>ème</sup> ventricule cérébral et comporte plusieurs noyaux interconnectés (Figure 1):

- Le noyau du tractus solitaire (NTS), pair, est la cible des afférences de la quasi-totalité des fibres viscérosensorielles du nerf vague. Cette projection est principalement ipsilatérale, avec une faible proportion de décussation (traversée du plan de symétrie), ce qui est une différence frappante avec les systèmes somatosensoriels (sauf la voie olfactive). Les fibres de la sensibilité satiétale issues de l'estomac et du duodénum sont rassemblées préférentiellement dans les régions médio-dorsale et caudale du NTS, mais elles chevauchent partiellement les fibres viscérosensorielles des autres modalités de la sensibilité viscérale (cardiovasculaire et respiratoire notamment). Les neurones du NTS se répartissent en très nombreux phénotypes différents, peu ou pas ségrégués à l'échelle régionale ; la quasi-totalité des neurotransmetteurs connus sont représentés dans ce noyau.



**Figure 1.** Le complexe vagal dorsal (CVD): structure histologique sur une coupe transversale de cerveau postérieur de rat adulte en coloration de Nissl. AP: area postrema (zone neurohémale), NDMV: noyau dorsal moteur du nerf vague (viscéromoteur); NTS: noyau du tractus solitaire (viscérosensoriel); X: nerf vague (10<sup>ème</sup> paire de nerfs craniens); IV<sup>ème</sup> v: 4<sup>ème</sup> ventricule intracérébral. Les flèches verte et rouge indiquent les accessibilités respectives des différents noyaux du CVD aux compartiments liquidiens central et périphérique par diffusion simple. Le trait jaune indique la barrière de diffusion entre l'AP et le NTS.

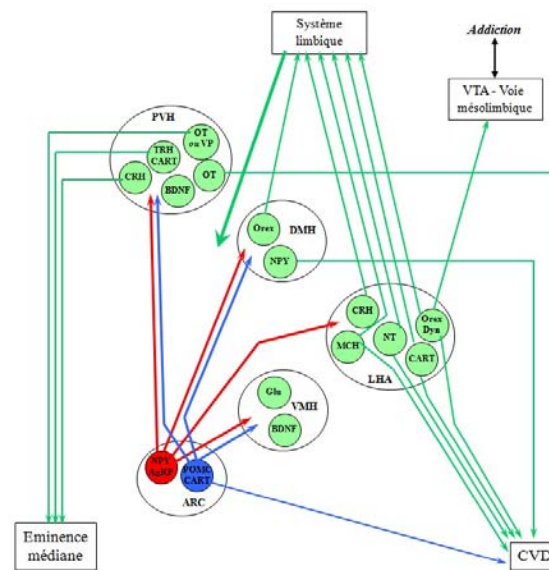
- Le noyau moteur dorsal du nerf X (NDMV), pair, contient les corps cellulaires des neurones efférents, préganglionnaires parasympathiques. Ce sont des grands neurones à phénotype cholinergique.

- L'area postrema (AP) est une zone neurohémale, ou organe circumventriculaire, définie par l'absence de barrière hémato-encéphalique (BHE). L'AP contient des neurones de phénotypes multiples, dont une partie projette synaptiquement sur le NTS et sur diverses structures du système nerveux central hors-CVD. Il existe une barrière de

diffusion entre ce noyau et le reste du CVD, tel que caractérisé par la distribution de peptides radioactifs ou de macroprotéines fluorescentes à partir du compartiment sanguin ou du fluide cérébrospinal (Dumont et al 2007, Dallaporta et al 2009). L'AP des rongeurs contient une population de cellules-souches neurales, assurant une neurogenèse adulte locale (Charrier et al 2006, Bennett et al 2009, Chigr et al 2009, Trevaskis et al 2010). Cet effecteur de plasticité nerveuse est significativement modulé dans le contexte d'adaptations physiologiques de prise alimentaire (Chigr et al 2009, Trevaskis et al 2010), mais son rôle précis dans la régulation de la prise alimentaire reste à caractériser précisément.

## 2. Le lipostat hypothalamique

Le terme « lipostat » a été créé pour désigner le centre intégrateur de la régulation de la prise alimentaire qui, selon le vocabulaire de l'homéostasie, maintient constante la variable contrôlée (poids corporel) en ajustant l'activité des effecteurs d'après les informations détectées, soit essentiellement (cf plus haut) l'état des réserves adipeuses. Le rôle de l'hypothalamus étant établi de longue date dans cette fonction, le « lipostat hypothalamique » est un terme désignant l'ensemble des voies neuronales hypothalamiques impliquées dans cette intégration (Figure 2). L'hypothalamus, qui borde le 3<sup>ème</sup> ventricule, comporte une vingtaine de noyaux dont 5 sont impliqués dans la régulation centrale de la prise alimentaire : le noyau arqué (ARC), l'aire hypothalamique latérale (LHA), le noyau paraventriculaire (PVH), le noyau dorso-médian (DMH) et le noyau ventro-médian (VMH) (pour revue: Lenard & Berthoud, 2008, Simpson et al 2009).



**Figure 2.** Le lipostat hypothalamique et ses connexions anatomiques. AgRP : Agouti-related peptide ; ARC : noyau arqué ; BDNF : brain-derived neurotrophic factor ; CART : cocaine- and amphetamine- regulated transcript ; CRH : corticolibérine ; CVD : complexe vagal dorsal ; DMH : noyau dorso-médian de l'hypothalamus ; Dyn : dynorphine ; ENK : enképhaline ; Glu : glutamate ; LHA : aire hypothalamique latérale ; MCH : hormone mélanocorticotrope ; NPY : Neuropeptide Y ; NT : neurotensine ; Orex : orexines ; OT : ocytocine ; POMC : pro-opio-mélanocortine ; PVH : noyau paraventriculaire de l'hypothalamus ; SRIF : somatostatine ; TRH : thyroïdolibérine ; VMH : noyau ventro-médian de l'hypothalamus ; VP : vasopressine ; VTA : aire tegmentaire ventrale (voie mésolimbique).

A l'échelle cellulaire, le lipostat hypothalamique est constitué de neurones dits « de premier ordre », directement sensibles aux signaux d'adiposité, et de leurs cibles synaptiques appelées « neurones de second ordre » (Vianna & Coppari 2011).

### 2.1. Les « neurones de 1<sup>er</sup> ordre » du noyau arqué, cibles des signaux d'adiposité

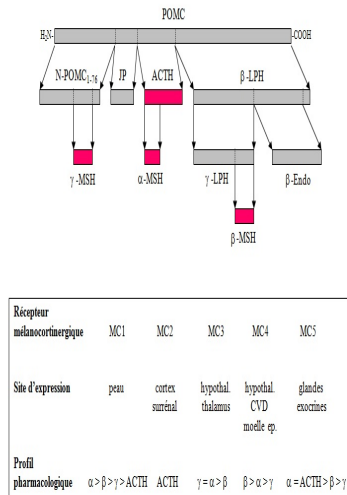
L'ARC est un noyau pair situé à la base du diencephale, s'étendant sur la moitié de la longueur de l'hypothalamus, en bordure de la partie ventrale du 3<sup>ème</sup> ventricule. L'ARC contient deux sous-populations de neurones qui expriment les récepteurs de la leptine et qui ont des effets opposés sur la prise alimentaire (Fan et al 1997, Ellacott & Cone 2004, Dietrich & Horvath 2009, Kampe et al 2009).

#### 2.1.1. Les neurones anorexigènes à co-transmetteurs mélanocortine ( $\alpha$ -MSH) et

#### « cocaine-and-amphetamine-regulated transcript » (CART) : neurones POMC / CART

Le noyau arqué contient environ 3000 neurones à  $\alpha$ -MSH, neurotransmetteur dérivé du précurseur pro-opio-mélanocortine (POMC ; Figure 3 ; Cone 2005). Or le comportement de prise alimentaire est puissamment inhibé par injection intracérébrale des agonistes de récepteurs mélanocortinergiques MC3R et MC4R (Giraud et al 1998, Murphy et al 1998). Une partie des neurones POMC co-synthétisent et co-libèrent le peptide CART, dont l'administration intracérébrale inhibe la prise alimentaire (Kuhar & Dall Vecchia 1999, Wang et al 2000) ; la quasi-totalité des neurones CART co-exprime POMC (Elias et al 1998), d'où la dénomination de « neurones POMC/CART » pour les neurones

anorexigènes du noyau arqué (Morton et al 2006).



**Figure 3.** La pro-opiomélanocortine (POMC), précurseur multifonctionnel de neuropeptides (Bicknell 2008, Coll & Tung 2009). ACTH: adrenocorticotrophic hormone;  $\beta$ -endo: bêta-endorphine;  $\beta$ -,  $\gamma$ -LPH: bêta-, gamma-lipotrophic hormone;  $\alpha$ -,  $\beta$ - MSH: alpha-, bêta- melanostimulating hormone. Encart sur les récepteurs mélanocortinergiques:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  : alpha-, bêta-, gamma- melanostimulating hormone.

**2.1.2. Les neurones orexigènes à co-transmetteurs Neuropeptide Y et Agouti-Related-Peptide : « neurones NPY / AgRP »**

Le noyau arqué contient approximativement le même nombre de neurones à NPY que de neurones mélanocortinergiques. Le NPY est un neurotransmetteur largement distribué et multifonctionnel du système nerveux central (Adrian et al 1983, Allen et al 1983, Dumont et al 1992). L'administration aiguë de NPY ou de ses agonistes en intracérébroventriculaire (i.c.v., Clark et al 1984) ou dans le parenchyme hypothalamique

(Stanley & Lebowitz 1984) stimule puissamment la prise alimentaire (pour revues, voir Dumont et al 2000, Kamiji & Inui 2007) ; l'administration chronique de ces peptides conduit à l'obésité (Stanley et al 1986, Raposinho et al 2001). Réciproquement, la sécrétion intra-hypothalamique de NPY est augmentée par le jeûne (Kalra et al 1991). Le NPY reconnaît 4 sous-types de récepteurs (Y1, Y2, Y4, Y5) dans l'hypothalamus (pour revue, voir Dumont et al 2002). La protéine Agouti (AgRP) a été identifiée à partir d'une souche murine génétiquement obèse où elle est surexprimée par mutation dominante spontanée (A<sup>y</sup>, Bultman et al 1992) ; l'AgRP est exprimé dans plusieurs organes et vérifie les critères de neurotransmetteur dans le cerveau (Stütz et al 2005). L'injection i.c.v. d'AgRP provoque une hyperphagie puissante (Rossi et al 1998) et persistant jusqu'à 7 jours (Hagan et al 2000, Kim et al 2002). A l'échelle moléculaire, l'AgRP est un antagoniste spécifique du récepteur de mélanocortine MC4-R (Ollmann et al 1997, Yang YK et al 1999, Tolle & Low 2008) et peut donc bloquer l'action du neurotransmetteur anorexigène  $\alpha$ -MSH si des synapses mélanocortinergiques sont voisines de synapses à NPY/AgRP – ce qui est le cas dans le lipostat hypothalamique. L'élimination sélective de ces neurones chez la souris adulte par transgénèse conditionnelle de neurotoxine sous contrôle du promoteur d'AgRP provoque une diminution de prise alimentaire (Gropp et al 2005) ce qui démontre le rôle orexigène causal de ces neurones.

Les corps cellulaires des neurones de 1<sup>er</sup> ordre des deux populations sont topographiquement voisins dans le noyau arqué. La puissance et la rapidité des effets, opposés, de leurs stimulations respectives sur

le comportement alimentaire ont été confirmées par l'approche optométrique, consistant à illuminer le noyau arqué par une fibre optique implantée stéréotaxiquement chez des souris transgéniques exprimant le gène du canal ionique photoactivable d'Algue verte ChR2 sous contrôle du promoteur d'AgRP ou de POMC (Aponte et al 2011). Ils innervent parallèlement et à parité numérique plusieurs noyaux hypothalamiques : le noyau paraventriculaire, l'aire hypothalamique latérale, le noyau ventro-médian et le noyau dorso-médian, ce dernier faisant exception car il reçoit une projection de neurones NPY/AgRP seuls non-accompagnée de fibres mélanocortinergiques (Figure 2). La création de souris transgéniques exprimant le gène de protéine fluorescente verte sous contrôle du promoteur de NPY ou de POMC, a permis d'analyser les caractères électrophysiologiques des neurones de chaque type par patch-clamp sur tranche d'hypothalamus en survie (Roseberry et al 2004). Les deux types de neurones de 1<sup>er</sup> ordre présentent une activité électrique spontanée faible, aux fréquences de 3 potentiels d'action par seconde (PA/s) pour les neurones POMC (Roseberry et al 2004) et de 0.4 PA/s pour les neurones NPY (Takahashi & Cone 2005). Dans ce modèle *in vitro*, l'application de NPY bloque totalement la décharge des neurones POMC, mais l'application d'agonistes mélanocortinergiques n'a aucun effet sur l'activité électrique des neurones NPY (Roseberry et al 2004). Or l'immunohistochimie en microscopie électronique (Csiffary et al 1990, Horvath et al 1992) ou confocale (Pinto et al 2004) avait permis de détecter des synapses axosomatiques des neurones NPY/AgRP sur les neurones POMC/CART dans le noyau arqué.

En conclusion, les neurones orexigènes de 1<sup>er</sup> ordre (NPY/AgRP) exercent une inhibition tonique unidirectionnelle sur les neurones anorexigènes de 1<sup>er</sup> ordre (POMC/CART) dans le noyau arqué (Cone 2005). Cette inhibition est renforcée dans certains des neurones NPY/AgRP, par la co-libération de GABA à ce niveau (Horvath et al 1997, Dietrich & Horvath 2009). Le rôle physiologique vital des neurones NPY/AgRP a été démontré par une approche de transgénèse « Cre-lox » permettant leur élimination sélective : une souche de souris exprimant la Cre recombinase sous contrôle du promoteur du gène de l'AgRP a été croisée avec une autre souche transgénique dans laquelle l'expression de la toxine diphtérique est réprimée par une cassette « stop » floxée ; l'élimination expérimentale des neurones NPY/AgRP chez les souris hybrides adultes induit l'arrêt de la prise alimentaire et conduit à la mort (Bewick et al 2005, Luquet et al 2005). En revanche, l'élimination des neurones NPY/AgRP à l'âge néonatal par la même méthode n'a aucun effet (Luquet et al 2005) ce qui indique l'existence d'un potentiel de plasticité développementale compensatoire dans le réseau du lipostat.

## 2.2. Les « neurones de second ordre » dans l'hypothalamus

Les « neurones de premier ordre » de l'ARC projettent à l'intérieur de l'hypothalamus sur des « neurones de second ordre » de phénotypes variés et situés dans différents noyaux (Figure 2 ; Bagnol et al 1999, Xu et al 2003, Zigman & Elmquist 2003). Ces cibles neuronales expriment généralement les récepteurs du NPY (notamment Y1 et Y5) et les récepteurs mélanocortinergiques MC3R et MC4R. En outre, puisque la plupart des neurones de 2<sup>nd</sup>

ordre reçoivent une double innervation par les 2 catégories de neurones de 1<sup>er</sup> ordre (sauf dans le DMH, cf 2.A), la neurotransmission anorexigène POMC/CART peut être inhibée à ce niveau par l'activité NPY/AgRP puisque l'AgRP est antagoniste spécifique des récepteurs mélanocortinergiques (cf plus haut). Le tonus inhibiteur de la « voie orexigène » sur la « voie anorexigène » à l'intérieur de l'hypothalamus s'exerce donc au niveau des neurones de 2<sup>nd</sup> ordre comme de 1<sup>er</sup> ordre. L'identification des neurones de 2<sup>nd</sup> ordre a été effectuée en combinant l'immunohistochimie des neurotransmetteurs avec le traçage anatomique utilisant l'injection de substances captées soit par les corps cellulaires d'origine (traçage antérograde) soit par les terminaisons axonales (traçage rétrograde).

#### 2.2.1. Neurones de 2<sup>nd</sup> ordre dans le noyau paraventriculaire (PVH)

Le PVH, noeud central d'intégration et commutateur pour les régulations neurovégétatives et neuroendocrines (Palkovits 1999), est une cible synaptique très densément innervée par les neurones POMC/CART et NPY/AgRP de l'ARC (Bagnol et al 1999, Cone 2005, Blouet & Schwartz 2010). Physiologiquement, la prise alimentaire est puissamment stimulée par l'injection intra-PVH de NPY ou d'AgRP (Van Dijk & Strubbe 2003; Wirth et al, 2001). Les cibles des neurones de 1<sup>er</sup> ordre dans le PVH comprennent au moins 3 sous-populations distinctes impliquées dans la régulation de la prise alimentaire (pour revue, voir Blouet & Schwartz 2010).

- Des neurones à ocytocine, dont l'activation par l'ingestion de nourriture lors d'un repas a été récemment décrite (Johnstone et al 2006) et dont certains projettent sur le centre du réflexe de satiété, le CVD (Sawchenko 1987,

Blevins et al 2003, 2004). Réciproquement, la stimulation électrique du PVH peut déclencher une libération d'ocytocine dans le CVD (Landgraf et al 1990), ce phénomène a été impliqué dans l'inhibition mélanocortinergique de l'ingestion (Lokrantz et al 1997, Maejima et al 2009), et la déficience congénitale en ocytocine provoque l'obésité (Kublaoui et al 2008).

- Des neurones à corticotrophin release hormone (CRH) et des neurones à thyrotropin release hormone (TRH). Chacun de ces peptides est connu comme anorexigène puisque leur administration centrale diminue la prise alimentaire et infléchit la croissance pondérale (Arase et al 1988, Rothwell 1990, Lechan & Fekete 2006). D'autre part, ces neurones appartiennent au système neuroendocrine parvocellulaire, c'est-à-dire qu'ils stimulent indirectement les sécrétions adénohypophysaires d'adrénocorticotropine (ACTH) et de thyrotropine (TSH) par sécrétion respective de CRH et de TRH dans les capillaires du système porte hypothalamo-hypophysaire, au niveau de l'éminence médiane. Par ce biais, les axes neuroendocriniens corticotrope et thyrotrope se trouvent donc modulés par l'état énergétique de l'organisme.

- Des neurones à brain-derived neurotrophic factor (BDNF), une neurotrophine dont une action anorexigène aigüe et puissante a été caractérisée à l'intérieur du cerveau (Pellemounter et al 1995), localisée au niveau du PVH ainsi que du VMH (Wang et al 2007 a,b) et démontrée relayer l'effet de la leptine sur l'hypothalamus (Xu et al 2003).

#### 2.2.2. Neurones de second ordre dans l'aire latérale hypothalamique (LHA)

La LHA reçoit des neurones de 1<sup>er</sup> ordre de l'ARC une projection aussi massive que le

PVH. Les neurones de 2<sup>nd</sup> ordre identifiés à ce jour englobent les catégories suivantes :

- Des neurones à melanin-concentrating hormone (MCH) et des neurones à orexines (Orx-A, Orx-B) ; l'injection i.c.v. de chacun de ces peptides stimule la prise alimentaire (Qu et al 1996, Sakurai et al 1998) ; la surexpression de la MCH dans la LHA conduit à une obésité chez le rat (Ludwig et al 2001) et la délétion du gène de la MCH par transgénèse chez la souris (« knockout ») engendre un phénotype mince (Shimada et al 1998).

- Des neurones à CART (Kristensen et al 1998, Elias et al 2001) et des neurones à CRH (Kelly et Watts 1998), dont les neurotransmetteurs ont un effet anorexigène à l'intérieur du cerveau (cf plus haut).

#### 2.2.3. Neurones de second ordre dans le noyau ventro-médian (VMH)

Le VMH contient une population de neurones glutamatergiques inhibés par la co-libération NPY/AgRP de projections synaptiques éparses des neurones de 1<sup>er</sup> ordre de l'ARC (Broberger et al 1998, King 2006). Le VMH contient également une population neuronale exprimant la neurotrophine BDNF (cf II.2.1), dont l'action anorexigène a été localisée en partie au niveau du VMH (Wang et al 2007b); l'inactivation du gène du BDNF dans le VMH suffit à provoquer l'obésité (Unger et al 2007). Les neurones du VMH spécifiés par l'expression du facteur de transcription SF1 (steroidogenic factor-1) sont réceptifs à la leptine *via* Ob-Rb, dont la délétion sélective par transgénèse d'un dominant-négatif sous contrôle du promoteur de SF1 suffit à entraîner l'obésité chez la souris (Dhillon et al 2006, Bingham et al 2008). Une autre sous-population neuronale du VMH exprime les récepteurs  $\alpha$  de

l'oestradiol, dont l'inactivation ciblée par transgénèse provoque aussi l'obésité, par diminution de réactivité de l'organisme à la leptine (Musatov et al 2007). L'inhibition constitutive de la phospho-inositol-3-kinase dans le VMH inhibe les réponses au régime hyperlipidique et à la leptine (Xu et al 2010). Ainsi, le VMH assure la médiation de plusieurs réponses anorexigènes de l'organisme à des signaux métaboliques, ce qui est en accord avec les résultats des expériences pionnières de lésions hypothalamiques (cf Rachidi & Moyse I).

#### 2.2.4. Neurones de second ordre dans le noyau dorso-médian (DMH)

Le noyau dorso-médian (DMH) de l'hypothalamus contient des neurones à orexine qui sont réceptifs au NPY (Gooley et al 2006). Le DMH contient aussi une population de *neurones à NPY* (Gehlert et al 1987) dans lesquels l'induction de NPY est impliquée dans des hyperphagies physiologiques mais selon des mécanismes différents de ceux qui recrutent les neurones NPY/AgRP de l'ARC (Bi 2007). Ces neurones à NPY projettent sur le CVD (cf Rachidi & Moyse III).

Quasi-chacune de ces multiples catégories de neurones de 2<sup>nd</sup> ordre, que son neurotransmetteur ait un effet physiologique orexigène ou anorexigène, reçoit à parité les projections sympathiques des 2 catégories de neurones de 1<sup>er</sup> ordre – sauf les neurones du DMH, qui sont innervés seulement par des neurones à NPY de l'ARC (Lenard & Berthoud 2008). Ces neurones de 2<sup>nd</sup> ordre projettent en-dehors de l'hypothalamus sur des structures très diversifiées du système nerveux central qui se ramènent aux 2 ensembles suivants : i) système limbique, thalamus et cortex cérébral ; ii) CVD et

moelle épinière (centres neurovégétatifs et locomoteurs) (Lenard & Berthoud 2008).

### 2.3. Psychisme et prise alimentaire : rôle du système limbique.

#### 2.3.1. Influence du psychisme sur la prise alimentaire et la satiété

L'hypothalamus reçoit par le fornix une projection massive du « système limbique », terme classiquement utilisé pour désigner un ensemble de structures sous-corticales interconnectées qui assurent le déterminisme et la modulation des émotions, ainsi que la mémorisation (hippocampe, amygdale, septum). Cette projection est responsable des manifestations neurovégétatives de processus cognitifs ou d'émotions, et notamment de l'impact des stimuli somatosensoriels issus des aliments sur l'appétit et la satiété. La modulation de la satiété par les stimuli visuels, olfactifs, gustatifs en particulier, très documentée en psychophysiologie (Berthoud & Morrison 2008), indique l'importance physiologique de la projection descendante de l'hypothalamus sur le CVD (cf Rachidi & Moysse III).

#### 2.3.2. Influence de la prise alimentaire sur le psychisme

L'hypothalamus projette massivement sur le système limbique, ce qui explique classiquement l'influence de l'état physiologique de l'organisme et de ses besoins homéostatiques (« l'état neurovégétatif ») sur la conscience et les processus cognitifs.

Les signaux de satiété et d'adiposité modulent l'activité des voies nerveuses déterminant l'hédonisme et le renforcement positif (Sclafani & Ackroff 2004, Berthoud 2008). Les sensations de plaisir et de bonheur évoquées par un repas à satiété ont fourni la

base de l'exploitation de la stimulation vagale chronique comme traitement antidépresseur en clinique humaine (Ruffoli et al 2011). Ces sensations activent le « système de récompense » du cerveau ; or l'abus chronique de nourriture agréable en excès, le surpoids et l'hyperleptinémie conduisent à une altération neurochimique progressive de cette voie qui s'apparente au mécanisme commun de l'addiction aux drogues (cf Rachidi & Moysse III).

### 2.4. Le fonctionnement intégré du lipostat hypothalamique

#### 2.4.1. La détection des signaux d'adiposité : leptine et insuline

Le lipostat hypothalamique a été défini et étudié comme la cible primaire de la leptine, signal d'adiposité majeur de l'organisme, sur le cerveau pour la régulation du comportement de prise alimentaire. De fait, tous les neurones de 1<sup>er</sup> ordre du noyau arqué (NPY/AgRP et POMC/CART) expriment les récepteurs de la leptine Ob-Rb (Cheung et al 1997, Baskin et al 1999, Benoit et al 2002). L'effet anorexigène de la leptine est causé par deux actions synergiques: la stimulation des neurones anorexigènes (POMC) et l'inhibition des neurones orexigènes (Morton et al 2006). Cette dualité spectaculaire de réponse à un même signal est due aux propriétés des gènes-cibles des 2 types cellulaires respectifs : la transcription du gène de POMC est stimulée et la transcription du gène d'AgRP est réprimée par la liaison du même effecteur intracellulaire de transduction de la leptine, Stat-3 (Bates et al 2003). De plus, la leptine agit directement sur les cibles en aval de ces neurones (Ghamari-Langroudi et al 2011).

Les 2 populations de neurones de 1<sup>er</sup> ordre expriment également les récepteurs de



l'insuline (Gerozissis 2004, 2008) qui module leur excitabilité (Fioramonti et al 2007).

Les 2 signaux d'adiposité de l'organisme ne sont pas simplement redondants, à cause de plusieurs différences concernant d'une part leurs éventails respectifs d'autres activités biologiques, d'autre part leurs dynamiques respectives de signalisation. L'insuline, à cause de sa faible demi-vie et de la forte dynamique sécrétoire du pancréas endocrine, est un index aigu de l'état instantané du métabolisme et des réserves énergétiques globales ; la leptine reflète l'activité métabolique du seul tissu adipeux sur le moyen / long terme, avec une relative inertie à court-terme (Benoit et al 2004).

#### 2.4.2. La détection de certaines hormones gastro-intestinales

Les neurones à NPY de l'ARC constituent l'effecteur aval d'autres messagers que les seuls signaux d'adiposité puisqu'ils expriment des récepteurs spécifiques pour la ghréline (GHS-R ; Suneja et al 2011), la galanine (Christiansen et al 2011) et le PYY<sub>3-36</sub> (récepteurs Y2 et Y5 : Riediger et al 2004). La ghréline en particulier exerce une action opposée à la leptine sur le lipostat hypothalamique qui est intégrée dans les neurones-cibles de la leptine par des molécules-carrefours des voies de transduction respectives de ces hormones (Cowley-Smart et al 2001, Cowley et al 2003). Il faut rappeler ici, que les 3 messagers peptidiques endogènes de la famille du NPY (NPY, PP, PYY<sub>3-36</sub>) sont reconnus par tous les sous-types de récepteurs Y mais avec des gradients d'efficacité qui diffèrent entre les sous-types (« profils pharmacologiques » respectifs de ces récepteurs ; Dumont et al 2002).

#### 2.4.3. La détection des taux plasmatiques de substrats énergétiques : « nutrient sensing »

Le lipostat hypothalamique répond non seulement aux index hormonaux d'adiposité, mais aussi aux taux plasmatiques des principaux substrats énergétiques circulants (Blouet & Schwartz 2010). De nombreux neurones des noyaux hypothalamiques ARC, LHA, VMN sont modulés directement par les variations de concentration extracellulaire de glucose et d'acides gras libres (Oomura et al 1969, Song et al 2001, Wang et al 2006, Jo et al 2009). Les neurones à POMC de l'ARC présentent les propriétés électrophysiologiques de « détecteurs de glucose » (Fioramonti et al 2007, Parton et al 2007). D'autre part, l'étude du mécanisme d'action de la ghréline sur l'hypothalamus a révélé que les neurones à NPY/CART constituent des « détecteurs de lipides » (Andrews et al 2008). Certains neurones hypothalamiques sont sensibles à la fois au glucose et aux acides gras (Wang et al 2006, LeFoll et al 2009). Plus généralement, dans l'ARC, les neurones POMC/CART sont dépolarisés et les neurones NPY/AgRP hyperpolarisés en réponse à l'augmentation des taux plasmatiques de ces substrats (Muroya et al 1999, Ibrahim et al 2003, Fioramonti et al 2007, Parton et al 2007, Blouet et al 2009, Jo et al 2009, Blouet et al 2010). Le blocage de la détection des substrats énergétiques par l'hypothalamus à l'échelle moléculaire provoque l'obésité (He et al 2006).

#### 2.4.4. Les intégrateurs moléculaires

Parmi les molécules ubiquitaires qui relaient les messagers neuroendocrines à l'intérieur des neurones-cibles de l'hypothalamus et qui sont désignées

collectivement « voies de transduction du signal », certaines sont recrutées par plusieurs signaux différents et permettent ainsi l'intégration de ces signaux par un même neurone.

Le facteur de transcription *Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT-3)* et son rétro-inhibiteur *Suppressor Of Cytokine-Signaling-3 (SOCS-3)*, qui constituent la voie de transduction majeure et systématique de la leptine en aval de son récepteur Ob-Rb, sont indispensables pour le bon fonctionnement de la régulation de la prise alimentaire à l'échelle de l'organisme (Bates et al 2003). En effet, l'invalidation de ces gènes sous contrôle d'un promoteur neuronal entraîne hyperphagie et obésité dans le cas de STAT-3 (Gao et al 2007), maigreur avec hypersensibilité à la leptine et résistance à l'induction d'obésité par un régime hypercalorique dans le cas de SOCS-3 (Mori et al 2004, Kievit et al 2006). Or la voie JAK-2 / STAT-3 / SOCS-3 est commune à toutes les cytokines pro-inflammatoires, famille définie justement par leur voie commune de transduction intracellulaire et englobant avec la leptine : interleukine-6, Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF), Leukemia Inhibitory Factor (LIF). Une action anorexigène a été démontrée séparément pour tous ces messagers, dont STAT-3 et SOCS-3 constituent les carrefours de convergence et d'intégration dans les neurones du réseau cérébral de régulation de la prise alimentaire.

La phospho-inositol-3-kinase (PI3K), qui constitue la voie de transduction intracellulaire de l'insuline dans toutes ses cellules-cibles (Niswender et al 2003, Vanhoesebroeck et al 2005) par l'intermédiaire de la famille de protéines de couplage « insulin receptor substrates » (Withers 2001), peut également être recrutée

par la leptine dans l'hypothalamus (Niswender et al 2001). L'invalidation du gène de la sous-unité catalytique de PI3K restreinte aux neurones POMC chez la souris provoque une augmentation de l'adiposité, une élévation de la courbe de croissance pondérale et une désensibilisation à la leptine par rapport aux souris sauvages ; l'invalidation du même gène restreinte aux neurones AgRP entraîne au contraire une minceur excessive, une hypersensibilité à la leptine et une résistance à l'induction nutritionnelle d'obésité (Al-Qassab et al 2009). La PI3K constitue donc un carrefour intégrateur des 2 hormones d'adiposité (leptine et insuline) dans chacune des 2 populations de neurones de 1<sup>er</sup> ordre du lipostat hypothalamique (Yang et al 2010). La PI3K sert aussi de relai transductionnel pour l'effet anorexigène aigu de la leptine sur les neurones POMC (Hill et al 2008). L'intégration entre leptine et insuline est effectuée également par un autre carrefour moléculaire : l'IRS-2, qui peut être recruté en outre par d'autres régulateurs de l'appétit comme le BDNF (Kubota et al 2004, Lin et al 2004, Choudhury et al 2005, Taguchi et al 2007).

La protéine-kinase activée par l'AMP (AMPK), qui agit dans toutes les cellules comme un commutateur du métabolisme énergétique en fonction du rapport AMP/ATP (i.e. l'index cellulaire de déficience énergétique), a été récemment révélée comme un détecteur capital pour la régulation de la prise alimentaire à l'échelle de l'organisme (Hardie 2008). L'activité AMPK est augmentée par le jeûne dans les noyaux arqués et paraventriculaires de l'hypothalamus, ce qui est inhibé par injection de leptine ou par renutrition ; la stimulation pharmacologique locale de l'AMPK *in vivo* bloque l'action anorexigène de la leptine, ce qui démontre le

rôle causal de la modulation de l'AMPK hypothalamique par l'état énergétique (Minokoshi et al 2004, Alquier et al 2007). L'activité AMPK constitue une réponse intégrative à plusieurs signaux hormonaux dans de multiples types cellulaires, en périphérie et dans l'hypothalamus (Kahn et al 2005, Ishii et al 2008, Blanco Martinez de Morentin et al 2011). L'invalidation tissu-spécifique du gène de l'AMPK par transgénèse chez la souris (knockout, KO) conduit à l'obésité si le KO est restreint aux neurones POMC, à une minceur anormale si le KO est restreint aux neurones AgRP ; en revanche la réceptivité de chacun des 2 types neuronaux à la leptine et à l'insuline, telle qu'évaluée par électrophysiologie, n'est pas altérée chez ces KO (Claret et al 2007). Chez ces 2 mutants expérimentaux, la courbe de croissance pondérale en fonction de l'âge est simplement décalée vers le haut ou vers le bas par rapport à celle des souches sauvages (Claret et al 2007), indiquant que la régulation de la prise alimentaire existe toujours mais avec modification durable du seuil de satiété. La modulation de l'AMPK assure également la médiation de la réponse électrophysiologique des neurones glucodétecteurs de l'hypothalamus aux variations de concentration extracellulaire de glucose (Mountjoy et al 2007). L'AMPK constitue donc un carrefour d'intégration de signaux multiples dans les 2 populations de neurones de 1<sup>er</sup> ordre du lipostat hypothalamique, qui suffit à déterminer la régulation (Blouet & Schwartz 2010).

La cible intracellulaire de rapamycin (mTOR, « mammalian target of rapamycin ») est un complexe à activité sérine-thréonine-kinase (p70-S6kinase-1) qui contrôle le cycle de division cellulaire en réponse aux changements de statut énergétique des

cellules (Schmelze & Hall 2000). Dans l'hypothalamus, cette voie est activée spécifiquement dans les neurones à AgRP et dans les neurones à POMC de l'ARC en réponse à la leptine ou à l'élévation du taux d'acides aminés libres, notamment de leucine ; le blocage pharmacologique de mTOR *in vivo* inhibe l'action anorexigène de la leptine (Cota et al 2006, Blouet et al 2008). Les baisses d'adiposité induite chez les Mammifères adultes par la leptine ou par un régime riche en protéines sont dûes à une réduction de prise alimentaire causée par la stimulation de la voie mTOR conjointement avec l'inhibition de la voie AMPK (cf ci-dessus) dans les neurones de 1<sup>er</sup> ordre du lipostat hypothalamique (Cota et al 2008, Ropelle et al 2008). Dans l'ARC, la voie mTOR-S6kinase est exprimée dans une plus grande fraction des neurones NPY/AgRP que des neurones POMC/CART (Inhoff et al 2010). Dans le PVH, mais pas dans l'ARC, mTOR est activé dans les mêmes neurones que l'induction de c-fos après injection périphérique de CCK (Lembke et al 2010). Au total, mTOR constitue donc un carrefour d'intégration synergique et complémentaire d'AMPK dans le lipostat hypothalamique (Blouet & Schwartz 2010).

La protéine-kinase A (PKA) a été établie pharmacologiquement comme le médiateur intracellulaire de la suppression de l'effet orexigène de la ghréline par la leptine, dans les neurones à NPY/AgRP du noyau arqué qui sont stimulés directement par la ghréline plasmatique (Kohno et al 2003). Ce mécanisme intracellulaire est recruté indépendamment de la voie Jak2-Stat3 et parallèlement à celle-ci, mais en aval d'une activation de PI3K par la leptine (Kohno et al 2007). La kinase de transduction PKA constitue donc un carrefour intégrateur pour

l'interaction des hormones ghréline et leptine sur les neurones NPY/AgRP du lipostat hypothalamique.

#### 2.4.5. La plasticité nerveuse liée aux adaptations nutritionnelles

Les connexions intrahypothalamiques qui assurent la réception et l'intégration des hormones périphériques et des messages nerveux provenant des systèmes limbique et autonome sont susceptibles de plasticité, selon plusieurs mécanismes découverts récemment.

La variation du nombre de contacts synaptiques entre différentes sous-populations neuronales a été caractérisée dans le cadre de manipulations expérimentales modifiant la prise alimentaire. Ainsi, une injection systémique de leptine ou de ghréline chez un rongeur adulte entraîne respectivement la diminution ou l'augmentation le nombre de synapses portées par les neurones NPY/AgRP et les neurones POMC dans l'ARC est significativement diminué chez les souris obèses déficientes en leptine par rapport aux sauvages, et une injection systémique de leptine chez ces mutants adultes suffit à normaliser le nombre de synapses par neurone de l'ARC en quelques heures seulement (Pinto et al 2004). Chez des rongeurs adultes soumis à un régime hyperlipidique, l'induction d'obésité a été corrélée avec une diminution du nombre de synapses excitatrices sur les neurones POMC de l'ARC, qui est causée par une expansion de la couverture gliale de leurs corps cellulaires (Horvath et al 2010). Plus précisément, il vient d'être montré que la leptine modifie l'étendue structurale des astrocytes de l'hypothalamus, in vivo et in vitro, en relation inversement proportionnelle avec le nombre de synapses (Garcia-Caceres et al 2011). Le réseau intrahypothalamique de la prise

alimentaire est donc siège du même mode de plasticité neurogliale qui avait été caractérisé antérieurement dans le cadre du contrôle de la reproduction et de la lactation chez les mammifères femelles (Theodosis 2008).

La neurogenèse adulte à partir de cellules-souches neurales intrinsèques de l'hypothalamus (Weiss et al 1996, Markakis et al 2004) permet l'addition de nouveaux neurones NPY et POMC dans l'ARC ; ce mécanisme constitutif est stimulé par infusion intracérébrale chronique de la cytokine CNTF, dont l'effet anorexigène in vivo est aboli par blocage de la prolifération neurogène de l'hypothalamus (Kokoeva et al 2005). L'ablation spécifique des neurones AgRP chez l'adulte, déclenché chez une souche murine transgénique en stimulant l'expression du transgène neurotoxique dans ces neurones par l'agent approprié dans l'eau de boisson (procédé Cre/Lox) stimule la genèse de nouveaux neurones NPY/AgRP dans l'ARC corrélativement avec la normalisation de la régulation de prise alimentaire (Pierce & Xu 2010). Les cellules-souches neurales permettant cette intégration de nouveaux neurones orexigènes et anorexigènes dans le lipostat seraient localisées dans l'éminence médiane et/ou dans le parenchyme périventriculaire de l'hypothalamus ventrobasal (Xu et al 2005, Migaud et al 2011).

Le BDNF, qui exerce dans l'hypothalamus un rôle bien documenté de médiateur anorexigène en aval de la leptine et de divers facteurs inhibant la prise alimentaire (Xu et al 2003), est connu par ailleurs comme la neurotrophine médiatrice de « plasticité dépendante de l'expérience » dans le système nerveux central chez l'adulte (Cowansage et al 2010). Le BDNF stimule la différenciation et la survie neuronale, la synaptogenèse,

l'élongation et la ramification axonales, ainsi que la neurogenèse à partir de cellules-souches neurales (Pencea et al 2001).

## Conclusion

Le lipostat hypothalamique fournit un bel exemple de centre intégrateur dans une boucle de régulation physiologique, dont les mécanismes sont élucidés aux différentes échelles d'observation, de la molécule au comportement. Dans chacun des neurones de 1<sup>er</sup> ordre du lipostat hypothalamique, un petit nombre carrefours moléculaires intègrent la même diversité de signaux extracellulaires : hormones (leptine, insuline, ghréline), neurotransmetteurs (NPY,  $\alpha$ -MSH, CART, AgRP, glutamate, orexines, noradrénaline etc), substrats énergétiques (glucose, acides gras libres, acides aminés) (Zheng & Berthoud 2008, Dietrich & Horvath 2009). Cependant, une accumulation croissante de données récentes, les processus intégratifs de la régulation de la prise alimentaire ne sont pas restreints exclusivement à l'hypothalamus mais siègent également au niveau du CVD.

## Bibliographie

- Adrian TE, Allen JM, Bloom SR, Ghatei MA, Rossor MN, Roberts GW, Crow TJ, Tatemoto K, Polak JM (1983) Neuropeptide Y distribution in human brain. *Nature* 306:584-6.
- Al-Qassab H, Smith MA, Irvine EE, Guillemet-Guibert J, Claret M, Choudhury AI, Selman C, Piipari K, Clements M, Lingard S, Chandarana K, Bell JD, Barsh GS, Smith AJH, Batterham RL, Ashford MLJ, Vanhaesebroeck B, Withers DJ (2009) Dominant role of the p110 $\beta$  isoform of PI3K over p110 $\alpha$  in energy homeostasis regulation by POMC and AgRP neurons. *Cell Metab.* 10(5):343-54.
- Allen YS, Adiran TE, Allen JM, Tatemoto K, Crow TJ, Bloom SR, Polak JM (1983) Neuropeptide Y distribution in rat brain. *Science* 221:877-9.
- Alquier T, Kawashima J, Tsuji Y, Kahn BB (2007) Role of hypothalamic adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase in the impaired counterregulatory response induced by repetitive neuroglucopenia. *Endocrinology* 148:1367-75.
- Andrews ZB, Liu ZW, Wallingford N, Erion DM, Borok E, Friedman JM, Tschöpp MH, Shanabrough M, Cline G, Shulman GI, Coppola A, Gao XB, Horvath TL, Diano S (2008) UCP2 mediates ghrelin's action on NPY/AgRP neurons by lowering free radicals. *Nature* 454:846-51.
- Aponte Y, Atasoy D, Sternson SM (2011) AGRP neurons are sufficient to orchestrate feeding behavior rapidly and without training. *Nat. Neurosci.* 14(3):351-7.
- Arase K, York DA, Shimizu H, Shargill N, Bray GA (1988) Effects of corticotropin-releasing factor on food intake and brown adipose tissue thermogenesis in rats. *Am. J. Physiol.* 255:E255-9.
- Bagnol D, Lu XY, Kaelin CB, Day HE, Ollmann M, Gantz I, Akil H, Barsh GS, Watson SJ (1999) Anatomy of an endogenous antagonist: relationship between Agouti-related protein and proopiomelanocortin in brain. *J. Neurosci.* 19(18):RC26.
- Baskin DG, Hahn TM, Schwartz MW (1999) Leptin-sensitive neurons in the hypothalamus. *Horm. Metab. Res.* 31:345-50.
- Bates SH, Stearns WH, Dundon TA, Schubert M, Tso AW, Wang Y, Banks AS, Lavery HJ, Haq AK, Maratos-Flier E, Neel BG, Schwartz MW, Myers MG Jr. (2003) STAT3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction. *Nature* 421:856-9.
- Bennett L, Yang M, Enikolopov G, Iacovitti L (2009) Circumventricular organs : a novel site of neural stem cells in the adult brain. *Mol. Cell. Neurosci.* 41:337-47.
- Benoit SC, Air EL, Coolen LM, Strauss R, Jackman A, Clegg DJ, Seeley RJ, Woods SC (2002) The catabolic action of insulin in the brain is mediated by melanocortins. *J. Neurosci.* 22:9048-52.
- Benoit SC, Clegg DJ, Seeley RJ, Woods SC (2004) Insulin and leptin as adiposity signals. *Recent Prog. Horm. Res.* 59:267-85.

- Berthoud HR (2008) Vagal and hormonal gut-brain communication: from satiation to satisfaction. *Neurogastroenterol. Motil.* 20(Suppl.1):64-72.
- Berthoud HR, Morrison C (2008) The brain, appetite, and obesity. *Annu. Rev. Psychol.* 59:55-92.
- Bewick GA, Gardiner JV, Dhillo WS, Kent AS, White NE, Webster Z, Ghatei MA, Bloom SR (2005) Post-embryonic ablation of AgRP neurons in mice leads to a lean, hypophagic phenotype. *FASEB J.* 19:1680-2.
- Bi S, Ladenheim EE, Schwartz GJ, Moran TH (2001) A role for NPY overexpression in the dorsomedial hypothalamus in hyperphagia and obesity of OLETF rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 281:R254-60.
- Bicknell AB (2008) The tissue-specific processing of pro-opiomelanocortin. *J. Neuroendocrinol.* 20:692-9.
- Bingham NC, Anderson KK, Reuter AL, Stallings NR, Parker KL (2008) Selective loss of leptin receptors in the ventromedial hypothalamic nucleus results in increased adiposity and a metabolic syndrome. *Endocrinology* 149:2138-48.
- Blanco Martinez de Morentin P, Gonzalez CR, Saha AK, Martins L, Dieguez C, Vidal-Puig A, Tena-Sempere M, Lopez M (2011) Hypothalamic AMP-activated protein kinase as a mediator of whole body energy balance. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* Doi 10.1007/s11154-011-9165-5.
- Blevins JE, Eakin TJ, Murphy JA, Schwartz MW, Baskin DG (2003) Oxytocinergic innervation of caudal brainstem nuclei activated by cholecystokinin. *Brain Res.* 993:30-41.
- Blevins JE, Schwartz MW, Baskin DG (2004) Evidence that paraventricular nucleus oxytocin neurons link hypothalamic leptin action to caudal brainstem nuclei controlling meal size. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 287:R87-96.
- Blouet C, Ono H, Schwartz GJ (2008) Mediobasal hypothalamic p70 S6 kinase 1 modulates the control of energy homeostasis. *Cell Metab.* 8:459-67.
- Blouet C, Jo YH, Li X, Schwartz GJ (2009) Mediobasal hypothalamic leucine sensing regulates food intake through activation of a hypothalamus-brainstem circuit. *J. Neurosci.* 29:8302-11.
- Blouet C, Schwartz GJ (2010) Hypothalamic nutrient sensing in the control of energy homeostasis. *Behav. Brain Res.* 209 :1-12.
- Broberger C, Johansen J, Johansson C, Schalling M, Hökfelt T (1998) The neuropeptide Y / agouti gene-related protein (AgRP) brain circuitry in normal, norectic, and monosodium glutamate-treated mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95(25):15043-8.
- Bultman SJ, Michaud EJ, Moychik RP (1992) Molecular characterization of the mouse agouti locus. *Cell* 71(7):1195-204.
- Charrier C, Coronas V, Fombonne J, Roger M, Jean A, Krantic S, Moyse E (2006) Characterization of neural stem cells in the dorsal vagal complex of adult rat brainstem by in vivo proliferation labelling and in vitro neurosphere assay. *Neuroscience* 138(1):5-16.
- Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA (1997) Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology* 138:4489-92.
- Chigr F\*, Rachidi F\*, Segura S, Mahaut S, Tardivel C, Jean A, Najimi M, Moyse E (2009) Neurogenesis inhibition by chronic immobilization stress in the dorsal vagal complex of adult rat. *Neuroscience* 158:524-536.
- Choudhury AI, Heffron H, Smith MA, Al-Qassab H, Xu AW, Selman C, Simmggen M, Clements M, Claret M, Maccoll G, Bedford DC, Hisadome K, Diakonov I, Moosajee V, Bell JD, Speakman JR, Batterham RL, Barsh GS, Ashford ML, Withers DJ (2005) The role of insulin receptor substrate 2 in hypothalamic and beta cell function. *J. Clin. Invest.* 115:940-50.
- Christiansen SH, Olesen MV, Wörtwein G, Woldbye DP (2011) Fluoxetine reverts chronic restraint stress-induced depression-like behaviour and increases neuropeptide Y and galanin expression in mice. *Behav. Brain Res.* 216:585-91.
- Claret M, Smith MA, Batterham RL, Selman C, Choudhury AI, Fryer LG, Clements M, Al-Qassab H, Heffron H, Xu AW, Speakman JR, Barsh GS, Viollet B, Vaulont S, Ashford ML, Carling D, Withers DJ (2007) AMPK is essential for energy homeostasis regulation and glucose sensing by POMC and AgRP neurons. *J. Clin. Invest.* 117:2325-36.

- Clark JT, Kalra PS, Crowley WR, Kalra SP (1984) Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behaviour in rats. *Endocrinology* 115:427-9.
- Coll AP, Tung YCL (2009) Pro-opiomelanocortin (POMC)-derived peptides and the regulation of energy homeostasis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 300:147-51.
- Cone RD (2005) Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat. Neurosci.* 8:571-8.
- Cota D, Proulx K, Smith KA, Kozma SC, Thomas G, Woods SC, Seeley RJ (2006) Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science* 312:927-30.
- Cota D, Matter EK, Woods SC, Seeley RJ (2008) The role of hypothalamic mammalian target of rapamycin complex 1 signaling in diet-induced obesity. *J. Neurosci.* 28:7202-8.
- Cowansage KK, LeDoux JE, Monfils MH (2010) Brain-derived neurotrophic factor: a dynamic gatekeeper of neural plasticity. *Curr. Mol. Pharmacol.* 3(1):12-29.
- Cowley Smart JL, Rubinstein M, Cerdan MG, Diano S, Horvath TL, Cone RD, Low MJ (2001) Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 411:480-4.
- Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschöpp M, Pronchuk N, Grove KL, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Esterman M, Heiman ML, Garcia-Segura LM, Nillni EA, Mendez P, Low MJ, Sotonyi P, Friedman JM, Liu H, Pinto S, Colmers WF, Cone RD, Horvath TL (2003) The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 37:649-61.
- Csiffary A, Gorcs TJ, Palkovits M (1990) Neuropeptide Y innervation of ACTH-immunoreactive neurons in the arcuate nucleus of rats: a correlated light and electron microscopic double immunolabeling study. *Brain Res.* 506:215-22.
- Dallaporta M, Pecchi E, Pio J, Jean A, Horner KC, Troadec JD (2009) Expression of leptin receptor by glial cells of the nucleus tractus solitarius: possible involvement in energy homeostasis. *J. Neuroendocrinol.* 21:57-67.
- Dhillon H, Zigman JM, Ye C, Lee CE, McGovern RA, Tang V, Kenny CD, Christiansen LM, White RD, Edelman EA, Elmquist JK (2006) Leptin directly activates SF1 neurons in the VMH, and this action by leptin is required for normal body-weight homeostasis. *Neuron* 49:191-203.
- Dietrich MO, Horvath TL (2009) Feeding signals and brain circuitry. *Eur. J. Neurosci.* 30:1688-96.
- Dumont Y, Martel JC, Fournier A, St-Pierre S, Quirion R (1992) Neuropeptide Y and neuropeptide Y receptor subtypes in brain and peripheral tissues. *Prog. Neurobiol.* 38 :125-67.
- Dumont Y, Jacques D, St-Pierre JA, Tong Y, Parker R, Herzog H, Quirion R (2000) Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide receptor proteins and mRNAs in mammalian brain. In : Quirion R, Björklund A, Hökfelt T Eds, *Handbook of Chemical neuroanatomy, Peptide receptors, Part 1*, vol. 16, Elsevier, London, UK.
- Dumont Y, Redrobe JP, Quirion R (2002) Neuropeptide Y receptors. In : Pangalos MN, Davies CH Eds, *Understanding G protein-coupled receptors and their role in the CNS*, Oxford University Press, Oxford, UK, pp. 372-401.
- Dumont Y, Moyses E, Fournier A, Quirion R (2007) Distribution of peripherally injected Peptide YY ([125I] PYY(3-36)) and Pancreatic Polypeptide ([125I]hPP) in the CNS: enrichment in the Area Postrema. *J. Mol. Neurosci.* 33(3):294-304.
- Elias CF, Lee C, Kelly J, Aschkenasi C, Ahima RS, Couceyro PR, Kuhar MJ, Saper CB, Elmquist JK (1998) Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord. *Neuron* 21:1375-85.
- Elias CF, Lee CE, Kelly JF, Ahima RS, Kuhar MJ, Saper CB, Elmquist JK (2001) Characterization of CART neurons in the rat and human hypothalamus. *J. Comp. Neurol.* 432(1):1-19.
- Ellacott KL, Cone RD (2004) The central melanocortin system and the integration of short- and long-term regulators of energy homeostasis. *Recent Prog. Horm. Res.* 59:395-408.
- Ericksson JC, Hollopeter G, Palmiter RD (1996) Attenuation of the obesity syndrome of *ob/ob* mice by the loss of Neuropeptide Y. *Science* 274:1704-07.
- Fan W, Boston BA, Kesterson RA, Hruby VJ, Cone RD (1997) Role of melanocortinergic neurons in

feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature* 385:165-8.

Fioramonti X, Contie S, Song Z, Routh VH, Lorsignol A, Penicaud L (2007) Characterization of glucosensing neuron subpopulations in the arcuate nucleus: integration in neuropeptide Y and pro-opiomelanocortin networks? *Diabetes* 56:1219-27.

Gao Q, Mezei G, Nie Y, Rao Y, Choi CS, Bechmann I, Leranthe C, Toran-Allerand D, Priest CA, Roberts JL, Gao XB, Mobbs C, Shulman GI, Diano S, Horvath TL (2007) Anorectic estrogen mimics leptin's effect on the rewiring of melanocortin cells and Stat3 signaling in obese animals. *Nat. Med.* 13:89-94.

Garcia-Caceres C, Fuente-Martin E, Burgos-Ramos E, Granado M, Frago LM, Barrios V, Horvath T, Argente J, Chowen JA (2011) Differential acute and chronic effects of leptin on hypothalamic astrocyte morphology and synaptic protein levels. *Endocrinology* doi:en.2010-1252v1-en.2010-1252.

Gehlert DR, Chronwall BM, Schafer MP, O'Donohue TL (1987) Localization of neuropeptide Y messenger ribonucleic acid in rat and mouse brain by in situ hybridization. *Synapse* 1:25-31.

Gerozissis K (2004) Brain insulin and feeding: a bidirectional communication. *Eur. Pharmacol.* 490:59-70.

Gerozissis K (2008) Brain insulin, energy and glucose homeostasis; genes, environment and metabolic pathologies. *Eur. J. Pharmacol.* 585:38-49.

Ghamari-Langroudi M, Srisai D, Cone RD (2011) Multinodal regulation of the arcuate/paraventricular nucleus circuit by leptin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108(1):355-60.

Giraud SQ, Billington CJ, Levine AS (1998) Feeding effects of hypothalamic injection of melanocortin 4 receptor ligands. *Brain Res.* 809(2):302-6.

Gooley JJ, Schromer A, Saper CB (2006) The dorsomedial hypothalamic nucleus is critical for the expression of food-entrainable circadian rhythms. *Nat. Neurosci.* 8:1289-91.

Grill HJ (2006) Distributed neural control of energy balance: contributions from hindbrain and hypothalamus. *Obesity* 14(Suppl.5):216S-21S.

Gropp E, Shanabrough M, Borok E, Xu AW, Janoshek R, Buch T, Plum L, Balthasar N, Hampel B, Waisman A, Barsh GS, Horvath TL, Brüning JC (2005) Agouti-related peptide-expressing neurons are mandatory for feeding. *Nat. Neurosci.* 8:1289-91.

Hagan MM, Rushing PA, Pritchard LM, Schwartz MW, Strack AM, Van der Ploeg LH et al (2000) Long-term orexigenic effects of AgRP-(83-132) involve mechanisms other than melanocortin receptor blockade. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 279(1):R47-52.

Hardie DG (2008) AMPK: a key regulator of energy balance in the single cell and the whole organism. *Int. J. Obes.* 32 Suppl.4:S7-12.

He W, Lam TK, Obici S, Rossetti L (2006) Molecular disruption of hypothalamic nutrient sensing induces obesity. *Nat. Neurosci.* 9:227-33.

Hill JW, Williams KW, Ye C, Luo J, Balthasar N, Coppari R, Cowley MA, Cantley LC, Lowell BB, Elmquist JK (2008) Acute effects of leptin require PI3K signalling in hypothalamic proopiomelanocortin neurons in mice. *J. Clin. Invest.* 118(5):1796-805.

Horvath TL, Naftolin F, Kalra SP, Leranthe C (1992) Neuropeptide-Y innervation of beta-endorphin-containing cells in the rat pedio basal hypothalamus: a light and electron microscopic double immunostaining analysis. *Endocrinology* 131:2461-7.

Horvath TL, Bechmann I, Naftolin F, Kalra SP, Leranthe C (1997) Heterogeneity in the neuropeptide Y-containing neurons of the rat arcuate nucleus: GABAergic and non-GABA-ergic subpopulations. *Brain Res.* 756:283-6.

Horvath TL, Sarman B, Garcia-Caceres C, Enriori PJ, Sotonyi P, Shanabrough M, Borok E, Argente J, Chowen JA, Perez-Tilve D, Pfluger PT, Brönneke HS, Levin BE, Diano S, Cowley MA, Tschöpp MH (2010) Synaptic input organization of the melanocortin system predicts diet-induced hypothalamic reactive gliosis and obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107(33):14875-80.

Ibrahim N, Bosch MA, Smart JL, Qiu J, Rubinstein M, Ronnekleiv OK et al (2003) Hypothalamic proopiomelanocortin neurons are glucose responsive and express K(ATP) channels. *Endocrinology* 144:1331-40.



- Inhoff T, Stengel A, Peter L, Goebel M, Taché Y, Bannert N, Wiedenmann B, Klapp BF, Mönnikes H, Kobelt P (2010) Novel insight in distribution of nesfatin-1 and phospho-mTOR in the arcuate nucleus of the hypothalamus of rats. *Peptides* 31:257-62.
- Ishii S, Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Sugihara H, Oikawa S (2008) Triiodothyronine (T3) stimulates food intake via enhanced hypothalamic AMP-activated kinase activity. *Regul. Pept.* 151(1-3):164-9.
- Jo YH, Su Y, Gutierrez-Juarez R, Chua Jr S (2009) Oleic acid directly regulates POMC neuron excitability in the hypothalamus. *J. Neurophysiol.* 101:2305-16.
- Johnstone LE, Fong TM, Leng G (2006) Neuronal activation in the hypothalamus and brainstem during feeding in rats. *Cell Metab.* 4:313-21.
- Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG (2005) AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab.* 1:15-25.
- Kalra SP, Dube MG, Sahu A, Phelps CP, Kalra PS (1991) Neuropeptide Y secretion increases in the paraventricular nucleus in association with increased appetite for food. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:10931-5.
- Kamiji MM, Inui A (2007) Neuropeptide Y receptor selective ligands in the treatment of obesity. *Endocr. Rev.* 28(6):664-84.
- Kampe J, Tschöpp MH, Hollis JH, Oldfield BJ (2009) An anatomical basis for the communication of hypothalamic, cortical and mesolimbic circuitry in the regulation of energy balance. *Eur. J. Neurosci.* 30:415-30.
- Kelly AB, Watts AG (1998) The region of the pontine parabrachial nucleus is a major target of dehydration-sensitive CRH neurons in the rat lateral hypothalamic area. *J. Comp. Neurol.* 394(1):48-63.
- Kievit P, Howard JK, Badman MK, Balthasar N, Coppari R, Mori H, Lee CE, Elmquist JK, Yoshimura A, Flier JS (2006) Enhanced leptin sensitivity and improved glucose homeostasis in mice lacking suppressor of cytokine signalling-3 in POMC-expressing cells. *Cell Metab.* 4:123-132.
- Kim MS, Rossi M, Abbott CR, AlAhmed SH, Smith DM, Bloom SR (2002) Sustained orexigenic effect of Agouti related protein may be not mediated by the melanocortin 4 receptor. *Peptides* 23(6):1069-76.
- King BM (2006) The rise, fall and resurrection of the ventromedial hypothalamus in the regulation of feeding behaviour and body weight. *Physiol. Behav.* 87(2):221-44.
- Kohno D, Gao HZ, Muroya S, Kikuyama S, Yada T (2003) Ghrelin directly interacts with neuropeptide-Y-containing neurons in the rat arcuate nucleus: Ca<sup>2+</sup> signaling via protein kinase A and N-type channel-dependent mechanisms and cross-talk with leptin and orexin. *Diabetes* 52:948-56.
- Kohno D, Nakata M, Maekawa F, Fujiwara K, Maejima Y, Kuramochi M, Shimazaki T, Okano H, Onaka T, Yada T (2007) Leptin suppresses ghrelin-induced activation of neuropeptide Y neurons in the arcuate nucleus via phosphatidylinositol 3-kinase- and phosphodiesterase 3-mediated pathway. *Endocrinology* 148(5):2251-2263.
- Kokoeva MV, Yin H, Flier JS (2005) Neurogenesis in the hypothalamus of adult mice: potential role in energy balance. *Science* 310:679-83.
- Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, Clausen JT, Jensen PB, Madsen OD, Vrang N, Larsen PJ, Hastrup S (1998) Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 393:72-6.
- Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, Yano W, Suzuki R, Ueki K, Takamoto I, Satoh H, Maki T, Kubota T, Moroi M, Okada-Iwabu M, Ezaki O, Nagai R, Ueta Y, Kadowaki T, Noda T (2004) Insulin receptor substrate 2 plays a crucial role in beta cells and the hypothalamus. *J. Clin. Invest.* 114:917-27.
- Kublaoui BM, Gemelli T, Tolson PK, Wang Y, Zinn AR (2008) Oxytocin deficiency mediates hyperphagic obesity of Sim1 haploinsufficient mice. *Mol. Endocrinol.* 22:1732-4.
- Kuhar MJ, Dall Vechia SE (1999) CART peptides: novel addiction- and feeding-related neuropeptides. *Trends Neurosci.* 22(7):316-20.
- Landgraf R, Malkinson T, Horn T, Veale WL, Lederis K, Pittman QJ (1990) Release of vasopressin and oxytocin by paraventricular stimulation in rats. *Am. J. Physiol.* 258:R155-9.

- Lechan RM, Fekete C (2006) The TRH neuron: a hypothalamic integrator of energy metabolism. *Prog. Brain Res.* 153:209-35.
- LeFoll C, Irani BG, Magnan C, Dunn-Meynell AA, Levin BE (2009) Characteristics and mechanisms of hypothalamic neuronal fatty acid sensing. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 297:R655-64.
- Lembke V, Goebel M, Frommelt L, Inhoff T, Lommel R, Stengel A, Taché Y, Grötzinger C, Bannert N, Wiedenmann B, Klapp BF, Kobelt P (2011) Sulfated cholecystokinin-8 activates phosphor-mTYOR immunoreactive neurons of the paraventricular nucleus in rats. *Peptides* 32:65-70.
- Lenard NR, Berthoud HR (2008) Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: pathways and genes. *Obesity* 16 (Suppl.3):S11-22.
- Lin X, Taguchi A, Park S, Kushner JA, Li F, Li Y, White MF (2004) Dysregulation of insulin receptor substrate 2 in beta cells and brain causes obesity and diabetes. *J. Clin. Invest.* 114:908-16.
- Lokrantz CM, Uvnas-Moberg K, Kaplan JM (1997) Effects of central oxytocin administration on intraoral intake of glucose in deprived and nondeprived rats. *Physiol. Behav.* 62:347-52.
- Ludwig DS, Tritos NA, Mastaitis JW, Kulkarni R, Kokkotou E, Elmquist J, Lowell B, Flier JS, Maratos-Flier E (2001) Melanin-concentrating hormone overexpression in transgenic mice leads to obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 107(3):379-86.
- Luquet S, Perez FA, Hnasko TS, Palmiter RD (2005) NPY/AgRP neurons are essential for feeding in adult mice but can be ablated in neonates. *Science* 310:683-5.
- Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S, Kohno D, Onaka T, Takano E, Yoshida N, Koike M, Uchiyama Y, Fujiwara K, Yashiro T, Horvath TL, Dietrich MO, Tanaka S, Dezaki K, Oh-I S, Hashimoto K, Shimizu H, Nakata M, Mori M, Yada T (2009) Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signalling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. *Cell Metab.* 10:355-65.
- Markakis EA, Palmer TD, Randolph-Moore L, Rakic P, Gage FH (2004) Novel neuronal phenotypes from neural progenitor cells. *J. Neurosci.* 24:2886-97.
- Migaud M, Batailler M, Segura S, Duittoz A, Franceschini I, Pillon D (2011) Emerging new sites for adult neurogenesis in the mammalian brain: a comparative study between the hypothalamus and the classical neurogenic zones. *Eur. J. Neurosci.* 32 :2042-52.
- Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B, Mu J, Fougelle F, Ferré P, Birnbaum MJ, Stuck BJ, Kahn BB (2004) AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature* 428(6982):569-74.
- Mori H, Hanada R, Hanada T, Aki D, Mashima R, Nishinakamura H, Torisu T, Chien KR, Yasukawa H, Yoshimura A (2004) Socs3 deficiency in the brain elevates leptin sensitivity and confers resistance to diet-induced obesity. *Nat. Med.* 10(7):739-43.
- Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsch GS, Schwartz MW (2006) Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 443:289-295.
- Mountjoy PD, Bailey SJ, Rutter GA (2007) Inhibition by glucose or leptin of hypothalamic neurons expressing neuropeptide Y requires changes in AMP-activated protein kinase activity. *Diabetologia* 50(1):168-77.
- Muroya S, Yada T, Shioda S, Takigawa M (1999) Glucose-sensitive neurons in the rat arcuate nucleus contain neuropeptide Y. *Neurosci. Lett.* 264:113-6.
- Murphy B, Nunes CN, Ronan JJ, Harper CM, Beall MJ, Hanaway M, Fairhurst AM, Van der Ploeg LH, MacIntyre DE, Mellin TN (1998) Melanocortin-mediated inhibition of feeding behavior in rats. *Neuropeptides* 32(6):491-7.
- Musatov S, Chen W, Pfaff DW, Mobbs CV, Yang XJ, Clegg DJ, Kaplitt MG, Ogawa S (2007) Silencing of estrogen receptor alpha in the ventromedial nucleus of hypothalamus leads to metabolic syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104:2501-6.
- Niswender KD, Morton GJ, Stearns WH, Rhodes CJ, Myers MG Jr, Schwartz MW (2001) Intracellular signalling. Key enzyme in leptin-induced anorexia. *Nature.* 413(6858):794-5.

- Niswender KD, Schwartz MW (2003) Insulin and leptin revisited: adiposity signals with overlapping physiological and intracellular signaling capabilities. *Front. Neuroendocrinol.* 24:1-10.
- Ollmann MM, Wilson BD, Yang YK, Kerns JA, Chen Y, Gantz I et al (1997) Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science* 278:135-8.
- Oomura Y, Ono T, Ooyama H, Wayner MJ (1969) Glucose and osmosensitive neurons of the rat hypothalamus. *Nature* 222:282-4.
- Parton LE, Ye CP, Coppari R, Enriori PJ, Choi B, Zhang CY, Xu C, Vianna CR, Balthasar N, Lee CE, Elmquist JK, Cowley MA, Lowell BB (2007) Glucose sensing by POMC neurons regulates glucose homeostasis and is impaired in obesity. *Nature* 449:228-32.
- Pelleymounter MA, Cullen MJ, Wellman CL (1995) Characteristics of BDNF-induced weight loss. *Exp Neurol.* 131(2):229-38.
- Pencea V, Bingaman KD, Wiegand SJ, Luskin MB (2001) Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus and hypothalamus. *J. Neurosci.* 21:6706-17.
- Pierce AA, Xu AW (2010) De novo neurogenesis in adult hypothalamus as a compensatory mechanism to regulate energy balance. *J. Neurosci.* 30(2):723-30.
- Pinto S, Roseberry AG, Liu H, Diano S, Shanabrough M, Cai X, Friedman JM, Horvath TL (2004) Rapid rewiring of arcuate nucleus feeding circuits by leptin. *Science* 304:110-5.
- Plum L, Ma X, Hampel B, Balthasar N, Coppari R, Münzberg H, Shanabrough M, Burdakov D, Rother E, Janoschek R, Alber J, Belgardt BF, Koch L, Seibler J, Schwenk F, Fekete C, Suzuki A, Mak TW, Krone W, Horvath TL, Ashcroft FM, Brüning JC (2006) Enhanced PIP3 signaling in POMC neurons causes  $K_{ATP}$  channel activation and leads to diet-sensitive obesity. *J. Clin. Invest.* 116(7):1886-901.
- Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, Piper M, Pelleymounter MA, Cullen MJ, Mathes WF, Przypek R, Kanarek R, Maratos-Flier E (1996) A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* 380:243-7.
- Raposo PD, Pierroz DD, Broqua P, White RB, Pedrazzini T, Aubert ML (2001) Chronic administration of neuropeptide Y into the lateral ventricle of C57Bl/6J male mice produces an obesity syndrome including hyperphagia, hyperleptinemia, insulin resistance, and hypogonadism. *Mol. Cell. Endocrinol.* 185:195-204.
- Riediger T, Bothe C, Bescsei C, Lutz TA (2004) Peptide YY directly inhibits ghrelin-activated neurons of the arcuate nucleus and reverses fasting-induced c-Fos expression. *Neuroendocrinology* 79(6):317-26.
- Ropelle ER, Pauli JR, Fernandes MFA, Rocco SA, Marin RM, Morari J, Souza KK, Dias MM, Gomes-Marcondes MC, Gontijo JAR, Franchini KG, Velloso LA, Saad MJA, Carnevali JBC (2008) A central role for neuronal AMP-activated kinase (AMPK) and mammalian target of rapamycin (mTOR) in high-protein diet-induced weight loss. *Diabetes* 57:594-605.
- Roseberry AG, Liu H, Jackson AC, Cai X, Friedman JM (2004) Neuropeptide Y-mediated inhibition of proopiomelanocortin neurons in the arcuate nucleus shows enhanced desensitization in ob/ob mice. *Neuron* 41:711-22.
- Rossi M, Kim MS, Morgan DG, Small CJ, Edwards CM, Sunter D et al (1998) A C-terminal fragment of agouti-related protein increases feeding and antagonizes the effect of alpha-melanocyte stimulating hormone in vivo. *Endocrinology* 139(10):4428-31.
- Rothwell NJ (1990) Central effects of CRF on metabolism and energy balance. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 14(3):263-71.
- Ruffoli R, Giorgi FS, Pizzanelli C, Murri L, Paparelli A, Fornai F (2011) The chemical neuroanatomy of vagus nerve stimulation. *J. Chem. Neuroanat.*, doi:10.1016/j.jchemneu.2010.12.002.
- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS, Terrett JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ, Yanagisawa M (1998) Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-

coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92(4):573-85.

Sawchenko PE (1987) Evidence for differential regulation of corticotropin-releasing factor and vasopressin immunoreactivities in parvocellular neurosecretory and autonomic-related projections of the paraventricular nucleus. *Brain Res.* 437:253-63.

Sawchenko PE, Swanson LW (1987) Immunohistochemical identification of neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus that project to the medulla or to the spinal cord in the rat. *J. Comp. Neurol.* 205:260-72.

Schmelzle T, Hall MN (2000) TOR, a central controller of cell growth. *Cell* 103(2):253-62.

Sclafani A, Ackroff K (2004) The relationship between food reward and satiation revisited. *Physiol. Behav.* 82:89-95.

Shimada M, Tritos NA, Lowell BB, Flier JS, Maratos-Flier E (1998) Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean. *Nature* 396:670-4.

Simpson KA, Martin NM, Bloom SR (2009) Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 53:120-8.

Song Z, Levin BE, McArdle JJ, Bakhos N, Routh VH (2001) Convergence of pre- and post-synaptic influences on glucosensing neurons in the ventromedial hypothalamic nucleus. *Diabetes* 50:2673-81.

Stanley BG, Leibowitz SF (1984) Neuropeptide Y: stimulation of feeding and drinking by injection into the paraventricular nucleus. *Life Sci.* 35(26):2635-42.

Stanley BG, Kyrouli SE, Lampert S, Leibowitz SF (1986) Neuropeptide Y chronically injected into the hypothalamus: a powerful neurochemical inducer of hyperphagia and obesity. *Peptides* 7:1189-92.

Stütz AM, Morrison CD, Argyropoulos G (2005) The agouti-related protein and its role in energy homeostasis. *Peptides* 26(10):1771-81.

Suneja M, Murry DJ, Stokes JB, Lim VS (2011) Hormonal regulation of energy-protein homeostasis in hemodialysis patients: an anorexigenic profile that may

predispose to adverse cardiovascular outcomes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 300(1):E55-64.

Taguchi A, Wartschow LM, White MF (2007) Brain IRS2 signaling coordinates life span and nutrient homeostasis. *Science* 317:369-72.

Takahashi KA, Cone RD (2005) Fasting induces a large, leptin-dependent increase in the intrinsic action potential frequency of orexigenic arcuate nucleus neuropeptide Y/Agouti-related protein neurons. *Endocrinology* 146(3):1043-7.

Theodosios DT, Poulain DA, Oliet SH (2008) Activity-dependent structural and functional plasticity of astrocyte-neuron interactions. *Physiol. Rev.* 88(3):983-1008.

Tolle V, Low MJ (2008) In vivo evidence for inverse agonism of Agouti-related peptide in the central nervous system of proopiomelanocortin-deficient mice. *Diabetes* 57(1):86-94.

Trevaskis JL, Turek VF, Wittmer C, Griffin PS, Wilson JK, Reynolds JM, Zhao Y, Mack CM, Parkes DG, Roth JD (2010) Enhanced amylin-mediated body weight loss in estradiol-deficient diet-induced obese rats. *Endocrinology* doi:10.1210/en.2010-0590.

Unger TJ, Calderon GA, Bradley LC, Sena-estevés M, Rios M (2007) Selective deletion of BDNF in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus of adult mice results in hyperphagic behaviour and obesity. *J. Neurosci.* 27:14265-74.

Van Dijk G, Strubbe JH (2003) Time-dependent effects of neuropeptide Y infusion in the paraventricular hypothalamus on ingestive and associated behaviors in rats. *Physiol. Behav.* 79:575-80.

Vanhaesebroeck B, Ali K, Bilancio A, Geering B, Foukas LC (2005) Signalling by PI3K isoforms: insights from gene-targeted mice. *Trends Biochem Sci.* 30(4):194-204.

Vianna CR, Coppari R (2011) A treasure trove of hypothalamic neurocircuitries governing body weight homeostasis. *Endocrinology* 152(1):11-8.

Wang C, Billington CJ, Levine AS, Kotz CM (2000) Effect of CART in the hypothalamic paraventricular nucleus on feeding and uncoupling protein gene expression. *Neuroreport* 11(14):3251-5.

Wang R, Cruciani-Guglielmacci C, Migrenne S, Magnan C, Cotero VE, Routh VH (2006) Effects of oleic acid on distinct populations of neurons in the hypothalamic arcuate nucleus are dependent on extracellular glucose levels. *J. Neurophysiol.* 95:1491-8.

Wang C, Bomberg E, Billington C, Levine A, Kotz CM (2007a) Brain-derived neurotrophic factor in the hypothalamic paraventricular nucleus reduces energy intake. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 293:R1003-12.

Wang C, Bomberg E, Levine A, Billington C, Kotz CM (2007b) Brain-derived neurotrophic factor in the ventro-medial nucleus of the hypothalamus reduces energy intake. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 293:R1037-45.

Weiss S, Dunne C, Hewson J, Wohl C, Wheatley M, Peterson AC, Reynolds BA (1996) Multipotent CNS stem cells are present in the adult mammalian spinal cord and ventricular neuroaxis. *J. Neurosci.* 16:7599-609.

Wirth MM, Olszewski PK, Yu C, Levine AS, Giraudo SQ (2001) Paraventricular hypothalamic alpha-melanocyte-stimulating hormone and MTII reduce feeding without causing aversive effects. *Peptides.* 22(1):129-34.

Withers DJ (2001) Insulin receptor substrate proteins and neuroendocrine function. *Biochem. Soc. Trans.* 29(Pt4):525-9.

Xu B, Goulding EH, Zang K, Cepoi D, Cone RD, Jones KR, Tecott LH, Reichardt LF (2003) Brain-

derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci.* 6(7):736-42.

Xu Y, Tamamaki N, Noda T, Kimura K, Itokazu Y, Matsumoto N, Dezawa M, Ide C (2005) Neurogenesis in the ependymal layer of the adult rat 3rd ventricle. *Exp. Neurol.* 192 :251-64.

Xu Y, Hill JW, Fukuda M, Gautron L, Sohn JW, Kim KW, Lee CE, Choi MJ, Lauzon DA, Dhillon H, Lowell BB, Zigman JM, Zhao JJ, Elmquist JK (2010) PI3K signaling in the ventromedial hypothalamic nucleus is required for normal energy homeostasis. *Cell Metab.* 12 :88-95.

Yang YK, Thompson DA, Dickinson CJ, Wilken J, Barsh GS, Kent SB et al (1999) Characterization of agouti-related protein binding to melanocortin receptors. *Mol. Endocrinol.* 13(1) :148-55.

Yang MJ, Wang F, Wang JH, Wu MN, Hu ZL, Cheng J, Yu DF, Long LH, Fu H, Xie N, Chen JG (2010) PI3K integrates the effects of insulin and leptin on large-conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^{+}$  channels in neuropeptide Y neurons of the hypothalamic arcuate nucleus. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 298(2):E193-201.

Zheng H, Berthoud HR (2008) Neural systems controlling the drive to eat: mind versus metabolism. *Physiology (Bethesda).* 23:75-83.

Zigman JM, Elmquist JK (2003) Minireview: from anorexia to obesity – the yin and yang of body weight control. *Endocrinology* 144(9):3749-56.