

Neurobiologie du comportement alimentaire

Hélène Ollat

1. Introduction

Faut-il rappeler que pendant les deux dernières décennies la prévalence de l'obésité, définie comme un excès de tissu adipeux, a augmenté de façon spectaculaire dans les pays industrialisés où elle touche aujourd'hui 10 à 30 % des populations. De par ses complications – vasculaires, métaboliques, articulaires – l'obésité contribue désormais de façon importante à la morbidité et à la mortalité générales.

La médecine reste relativement impuissante face à cette véritable épidémie. Certes les **facteurs environnementaux** – prise alimentaire excessive et activité physique insuffisante – jouent à l'évidence un rôle déterminant dans la surcharge pondérale en général et l'obésité en particulier mais en pratique, ils sont souvent difficiles à contrôler. En outre des **facteurs génétiques**, presque tout aussi influents, interviennent également en déterminant les "**défenses**" naturelles de chaque individu envers les facteurs environnementaux, permettant ainsi à certains de rester maigres tout en mangeant beaucoup tandis que d'autres grossissent avec des apports caloriques relativement faibles. La physiologie de l'homéostasie énergétique et pondérale et donc la physiopathologie de l'obésité étaient jusque là mal connues mais récemment il y a eu des progrès majeurs dans ce domaine. On peut maintenant établir un schéma physiologique de la régulation pondérale, certes incomplet mais permettant déjà d'espérer de nouveaux traitements pharmacologiques de l'obésité.

Dans ce schéma, l'**hypothalamus** apparaît comme le centre fédérateur, d'intégration et de contrôle. L'importance fonctionnelle de l'hypothalamus dans la régulation de la prise alimentaire a été établie dans les années 1940-1950. A cette époque les données expérimentales obtenues chez l'animal avaient fait conclure à l'existence de deux centres hypothalamiques interactifs mais exerçant des effets opposés sur le comportement alimentaire : i) le "centre de satiété", correspondant au noyau ventromédian (VMH), dont la destruction induit hyperphagie et obésité ii) et le "centre de l'appétit", correspondant à l'aire hypothalamique latérale (AHL), dont la destruction induit au contraire une anorexie et une maigreur. On sait maintenant que d'autres noyaux hypothalamiques sont impliqués dans la régulation de la prise alimentaire et que l'hypothalamus a en fait un rôle plus complexe, en agissant non seulement sur la prise alimentaire mais aussi sur les autres facteurs de l'homéostasie énergétique.

L'hypothalamus reçoit de multiples signaux afférents qui apportent des informations **métaboliques, endocriniennes, sensorielles** (odeur, goût et consistance des aliments) et **psycho-affectives** (bien être, stress, convivialité...). Ces différentes informations sont intégrées dans les circuits intrahypothalamiques et les signaux résultant sont transmis au cortex cérébral, au système nerveux végétatif et à l'hypophyse pour engendrer (respectivement) les **réponses comportementales, végétatives et endocriniennes** appropriés.

2. Les modèles de la régulation de la prise alimentaire

2.1. Deux modèles tirés de l'expérimentation animale, ont gouverné les recherches sur la régulation de la prise alimentaire (1,2).

Selon le plus simple, dit de "**déplétion-réplétion**", cette régulation dépend des paramètres de l'énergie immédiatement disponible, comme par exemple la glycémie : la prise alimentaire est déclenchée lorsque ces paramètres chutent en dessous d'un certain seuil, et elle cesse lorsqu'ils sont restaurés. Le problème est que les paramètres de la déplétion/réplétion énergétique sont en effet assez bien corrélés à la prise énergétique mais qu'ils ne le sont que très peu à la dépense énergétique. En d'autres termes ce modèle ne rend pas compte de l'adéquation entre prise et dépense énergétique, adéquation indispensable à la stabilité à long terme des réserves énergétiques (réserves graisseuses).

2.2. Le second type de modèle lie au contraire la prise alimentaire non pas à la quantité d'énergie immédiatement disponible mais à la quantité d'énergie stockée.

Le plus connu, et le plus pertinent, est le modèle "**lipostatique**" formulé par *G.C. Kennedy* au début des années 1950. Il postule l'existence de signaux proportionnels à la masse graisseuse qui sont intégrés avec d'autres facteurs régulateurs de la prise alimentaire : les paramètres des besoins énergétiques immédiats mais aussi des facteurs **comportementaux** (dont les habitudes et les associations apprises) et **socio-environnementaux** (disponibilité et qualité de la nourriture, heure, contraintes, stress...).

En résumé selon ce modèle les besoins énergétiques tissulaires, spécifiques et variables d'un tissu à l'autre, sont couverts à la fois par des calories récemment ingérées (pendant et immédiatement après les repas) et par l'utilisation des réserves énergétiques (à distance des

repas). La déplétion de l'énergie stockée sous forme de graisses augmente donc la prise alimentaire, essentiellement par une augmentation du volume des repas mais aussi, si nécessaire, par une augmentation de leur nombre.

Les données actuelles ont largement conforté ce modèle en montrant que la prise alimentaire est régulée à la fois à **court terme et à long terme**.

3. Les signaux afférents

3.1. Les signaux afférents de la régulation à **court terme** de la prise alimentaire sont responsables des sensations successives de **faim** (recherche et prise de nourriture), de **rassasiement** (cessation de la prise de nourriture), de **satiété** (absence de prise de nourriture entre les repas). Ils sont de différents types (3,4)

i) certains sont des "facteurs de satiété" véhiculés par voie sanguine, qui pénètrent dans le système nerveux central et qui agissent directement sur l'hypothalamus : nutriments et facteurs métaboliques (par exemple le glucose) ; peptides d'origine gastro-intestinale ou pancréatique dont la sécrétion est déclenchée par l'arrivée des nutriments dans le tube digestif (*tableau 1*)

ii) d'autres sont des influx nerveux périphériques, induits par des stimulus tels que la distension gastrique, qui sont transmis à l'hypothalamus par, successivement, les nerfs végétatifs (en particulier le nerf pneumogastrique) et le noyau du tractus solitaire

iii) les derniers sont les signaux sensoriels et psycho-affectifs évoqués en introduction qui sont transmis par le cortex cérébral et le système limbique

3.2. Les signaux de régulation à **long terme** assurent la **stabilité des réserves énergétiques** (2,4,5)

- Les premiers arguments en faveur de leur existence sont des arguments indirects, tirés des expériences de circulation croisée (parabiose) menées au cours des années 1970 par *D.L. Coleman* chez les souris génétiquement obèses *ob/ob* et *db/db*. Ces animaux développent une obésité précoce et massive qui s'accompagne d'une hyperphagie, d'une réduction de la dépense énergétique, d'un diabète et de troubles endocriniens (hypogonadisme, hypercorticisme et déficit en hormone de croissance :

i) placée en parabiose avec une souris normale, la souris *ob/ob* réduit sa prise alimentaire et maigrit. D'où l'idée qu'elle manque d'un facteur anorexigène qui est présent dans la circulation sanguine de la souris normale (*figure 1*)

ii) au contraire une souris *db/db* mise en parabiose avec une souris normale reste hyperphagique et obèse, et c'est la souris normale qui réduit sa prise alimentaire et maigrit. Ceci a suggéré que la souris *db/db* produit un facteur anorexigène circulant auquel elle est elle-même insensible

iii) enfin si on place en parabiose une souris *ob/ob* et une souris *db/db*, la première réduit de façon considérable sa prise alimentaire (jusqu'à la mort par cachexie) tandis que la seconde reste, là aussi, hyperphagique et obèse. On pouvait donc penser que la souris *db/db* produit en excès la facteur anorexigène qui manque à la souris *ob/ob*

- Les hypothèses précédentes ont été validées vingt ans plus tard, grâce au clonage des gènes *ob* et *db* :

i) le gène *ob* code pour la **leptine**. La souris *ob/ob* ne produit pas de leptine en raison d'une mutation de ce gène (6) et un traitement par une leptine exogène corrige son poids et sa fonction neuroendocrinienne (7)

ii) le gène *db* code pour un récepteur à la leptine exprimé dans l'hypothalamus (8). Sa mutation est responsable de l'obésité des souris *db/db* et des rats *fa/fa*, obésité qui n'est pas corrigée par l'administration de leptine (9,10)

La leptine est produite principalement par les adipocytes et parvient à l'hypothalamus par voie sanguine, franchissant la barrière hémato-encéphalique sans doute grâce à un système de transport spécifique assuré par des récepteurs situés sur les cellules endothéliales des capillaires cérébraux. Elle a aussi des effets directs sur divers tissus périphériques (dont les muscles, le foie et le pancréas endocrine), dus à la présence dans ces tissus de récepteurs spécifiques (mais de structure différente de celle des récepteurs hypothalamiques) (11).

La production de la leptine et ses taux plasmatiques sont proportionnels à deux variables : la masse du tissu adipeux et l'importance du stock de triglycérides dans les adipocytes (c'est à dire la réserve énergétique). Aussi a-t-on pensé que la leptine est un signal d'excès de la masse adipeuse, en d'autres termes une **hormone "anti-obésité"**. Mais cette hypothèse est difficile à concilier avec le fait que la plupart des individus obèses, animaux ou hommes, ont des taux plasmatiques de leptine élevés et que leur obésité n'est pas corrigée par l'administration de leptine (cf infra § 4.2). Une hypothèse alternative est que la leptine signale au système nerveux central que les réserves énergétiques sont non pas excessives mais suffisantes. Elle peut s'appuyer sur diverses données tendant à montrer que la **chute du taux de leptine constitue un signal "d'inanition"** qui déclenche les réponses adaptatives à la carence énergétique : stimulation de la recherche de nourriture, diminution du métabolisme de base, activation de l'axe corticotrope, et inhibition des fonctions de croissance et de reproduction (12). On peut noter que ces stigmates métaboliques et neuroendocriniens du jeûne prolongé sont également des caractéristiques des animaux génétiquement obèses qui ne produisent pas de leptine ou qui sont insensibles à la leptine (cf supra).

Inhibiteurs	Stimulants
Peptides digestifs <ul style="list-style-type: none"> • Cholécystokinine (CCK) • bombésines (bombésine, neuromédine B, <i>gastrin-releasing peptide</i>) • Entérostatine • Glucagon-like peptide (GLP-1) 	
Peptides hypothalamiques <ul style="list-style-type: none"> • α-melanocyte stimulating hormone (α-MSH) • Corticotrophin releasing hormone (CRH) • Thyrotropin releasing hormone (TRH) • Somatostatine • Neurotensine • Calcitonine gene related peptide (CGRP) • Peptides dérivés du <i>Cocaine-amphetamine regulated transcript</i> (CART) • Amyline 	Peptides hypothalamiques <ul style="list-style-type: none"> • Neuropeptide Y (NPY) • Melanin concentrating hormone (MCH) • Agouti related peptide (Ag RP) • Growth hormone releasing hormone (GHRH) • Orexines A et B (hyposécrétines 1 et 2) • Peptides opioïdes • Galanine
Autres <ul style="list-style-type: none"> • Leptine (adipocytes) • Insuline (pancréas) 	

Tableau 1. Les principaux neuropeptides impliqués dans la régulation de la prise alimentaire.

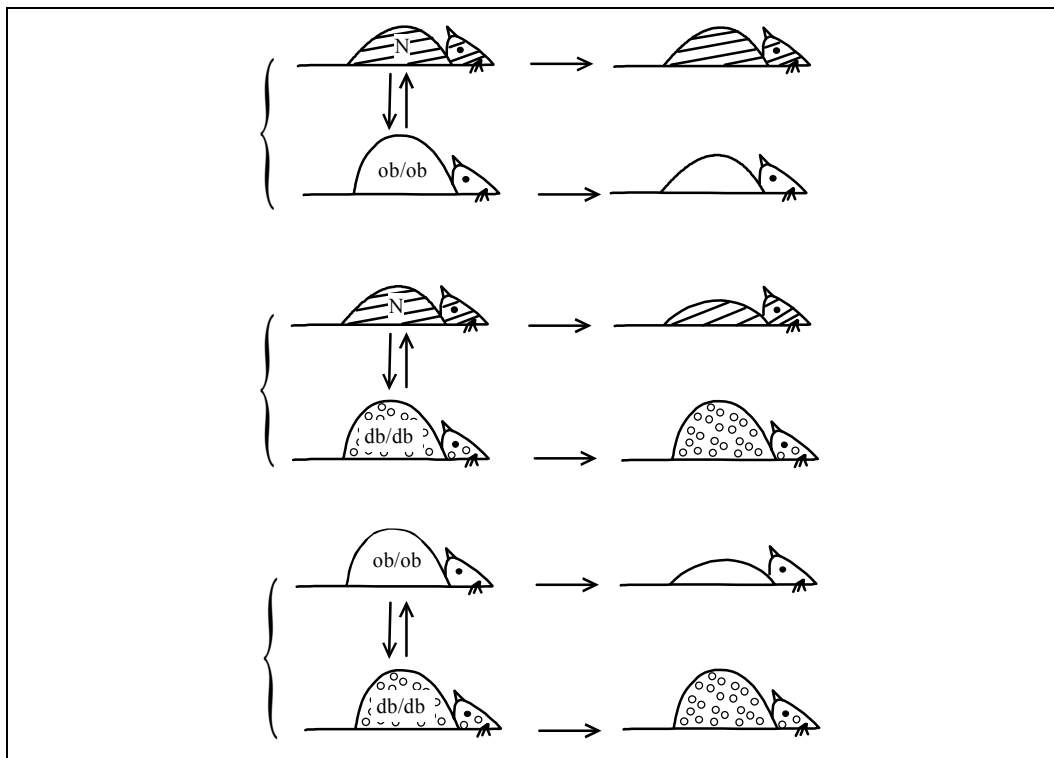


Figure 1. Les expériences de parabiose menées avec des souris normales (N) et des souris génétiquement obèses (ob/ob et db/db).

- La leptine n'est pas la seule hormone périphérique qui apporte à l'hypothalamus une information quant à l'importance des réserves énergétiques.

L'insuline a les mêmes propriétés : ses taux plasmatiques sont corrélés à la masse adipeuse et elle exerce des effets identiques à ceux de la leptine sur la prise alimentaire et la dépense énergétique, via des récepteurs hypothalamiques. En outre il est probable que leptine et insuline modulent mutuellement leurs sécrétions et leurs effets ; en particulier il semble que l'activité centrale de la leptine soit indispensable à celle de l'insuline (2,5).

4. L'hypothalamus et les voies efférentes

4.1. L'hypothalamus contient plusieurs réseaux neuronaux, caractérisés par leurs neuromédiateurs (*tableau 1*), qui sont impliqués dans la régulation à long terme de l'homéostasie énergétique. Les uns sont dits "**anaboliques**" et les autres sont dits "**cataboliques**" parce que leur stimulation induit (respectivement) une augmentation et une diminution de la prise alimentaire ainsi que des réserves énergétiques.

Ces réseaux exercent leurs effets par l'intermédiaire de trois systèmes (*figure 2*)

- le système limbique** et le **cortex cérébral**, responsables des réponses comportementales (recherche et prise de nourriture)
- l'antéhypophyse**, par l'intermédiaire des neurohormones qu'ils sécrètent dans le système veineux porte hypothalamo-hypophysaire
- le système nerveux végétatif**, grâce à leurs projections sur les noyaux végétatifs du tronc cérébral.

Par ailleurs l'hypothalamus est soumis au rétrocontrôle qu'exercent les variations des concentrations plasmatiques de leptine et d'insuline résultant de la mise en jeu de ces différents systèmes effecteurs.

4.2. La leptine agit sur différentes populations cellulaires hypothalamiques, situées principalement dans les noyaux arqué, paraventriculaire, ventromédian (VMH), dorsomédian (DMH) et prémammillaire ventral (PMV) (*figure 3*).

Dans le **noyau arqué** sont concernées au moins trois populations neuronales qui se projettent sur le noyau paraventriculaire : les neurones qui expriment conjointement le neuropeptide Y (NPY) et l'*Agouti Related Peptide* (Ag RP), ceux qui expriment la proopiomélanocrotine (POMC), et ceux qui expriment les peptides *Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript* (CART).

La leptine **inhibe les neurones NPY**, ce qui explique les effets orexigènes très puissants du NPY administré en intracérébral, connus de longue date (13).

Au contraire la leptine **stimule les neurones POMC**. La POMC est une prohormone dont le clivage dans le noyau arqué produit l'*α-Melanocyte Stimulating Hormone* (αMSH). Celle-ci a deux effets : des effets pigmentogènes, relayés par des récepteurs aux mélanocortines de type 1 (MC1-R), situés sur les mélanocytes cutanés, et des effets inhibiteurs sur la prise alimentaire, relayés par des récepteurs aux mélanocortines de type 4 (MC4-R) qui sont situés dans les noyaux paraventriculaire et dorsomédian ainsi que dans l'aire hypothalamique latérale (11,14).

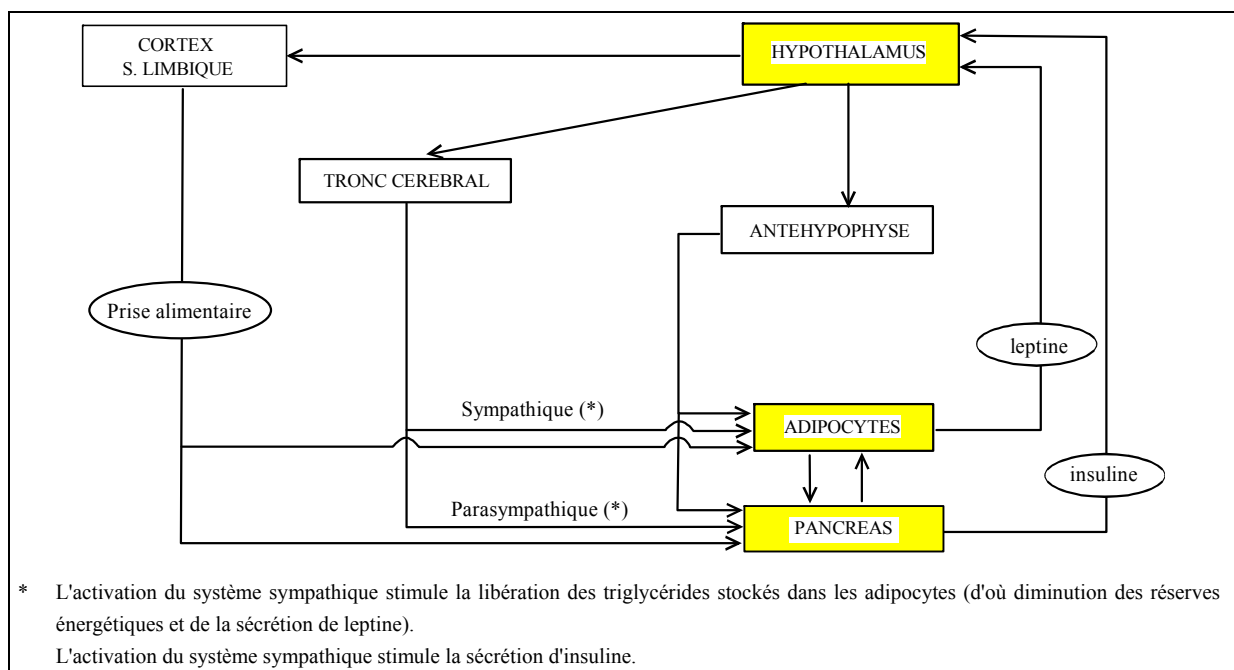


Figure 2. La régulation à long terme de l'homéostasie énergétique.

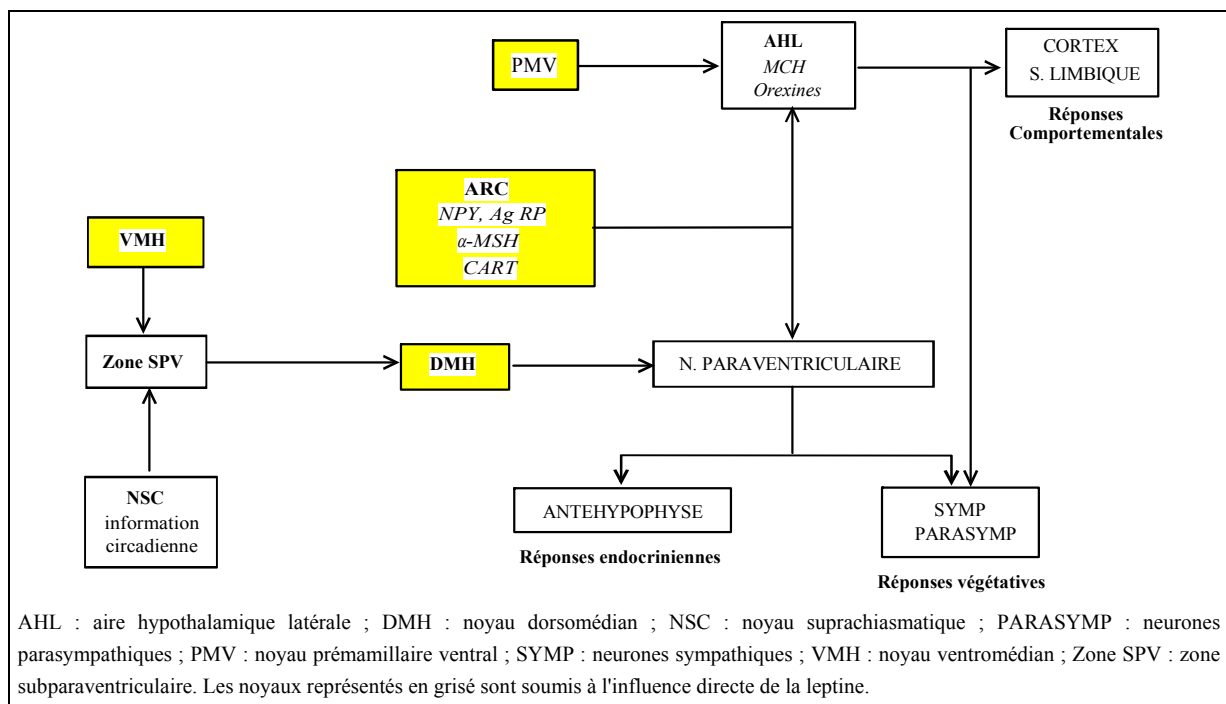


Figure 3. La régulation de l'homéostasie énergétique par l'hypothalamus.

La découverte de l'Ag RP est née de l'étude des souris *yellow*, ainsi appelées en raison de la couleur jaune-rouge de leur pelage, mais qui sont également obèses. Ces anomalies sont dues à la mutation du gène *Agouti* qui code pour une protéine, l'Ag RP. Cette dernière n'est normalement présente qu'en faibles quantités et seulement au niveau de la peau ; là elle se fixe aux récepteurs MC1-R, interdisant ainsi la fixation et donc les effets de l' α MSH. Du fait de leur mutation génique, l'Ag RP est produite en excès chez les souris *yellow*, non seulement au niveau de la peau (d'où leur pelage), mais aussi de façon ectopique dans le système nerveux central, d'où leur obésité. A noter que ce sont les neurones NPY qui synthétisent l'Ag RP (15).

Les neurones CART ont été identifiés très récemment (16). Ils contiennent des peptides dont l'ARN messager est régulé par la cocaïne et l'amphétamine et ils semblent impliqués dans les conduites addictives. Les peptides CART ont en outre des effets inhibiteurs sur la prise alimentaire et leur synthèse est **stimulée par la leptine** (11,17).

4.3. La leptine **active** les neurones du **noyau paraventriculaire**, directement via des récepteurs locaux, et indirectement via les projections du noyau dorsomédian (11) (figure 3).

Certains de ces neurones produisent des hormones transmises à l'antéhypophyse :

i) la *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH), qui stimule la sécrétion des glucocorticoïdes surrénaliens, via l'ACTH antéhypophysaire. La CRH a des effets

inhibiteurs puissants sur la prise alimentaire et sa surproduction participe à l'anorexie des insuffisances surrénales ainsi, sans doute, qu'à l'anorexie des états dépressifs. Inversement sa réduction peut contribuer aux prises de poids des corticothérapie

ii) la *Thyrotropin Releasing Hormone* (TRH), qui stimule la sécrétion d'hormones thyroïdiennes, via l'hormone thyroïdienne antéhypophysaire (TSH)

iii) la somatostatine, qui exerce des effets inhibiteurs sur la sécrétion hypophysaire de TSH et d'hormone de croissance

D'autres neurones paraventriculaires se projettent sur les neurones préganglionnaires sympathiques et parasympathiques du tronc cérébral et de la moelle.

4.4. Le **noyau ventromédian** se projette sur la zone "subparaventriculaire". Celle-ci reçoit également de nombreuses projections du noyau suprachiasmatique, le pace-maker des rythmes circadiens, et elle se projette sur le noyau dorsomédian.

Aussi la zone subparaventriculaire est-elle tenue pour un site d'intégration des informations métaboliques et circadiennes pour des réponses endocriniennes adaptées (11).

4.5. Les effets de la leptine sur l'aire **hypothalamique latérale** sont probablement essentiellement indirects, transmis par les projections du noyau prémamillaire ventral et du noyau arqué (figure 3).

L'aire hypothalamique latérale contient deux peptides qui exercent des effets stimulants sur la prise alimentaire : la

Melanin Concentrating Hormone (MCH), dont on sait que la production est inhibée par la leptine, et les orexines (également appelées hypocrélines) qui pourraient aussi participer à la régulation du sommeil (18,19,20).

Les projections de l'aire hypothalamique latérale sur le cortex cérébral et le système limbique sont très probablement le substratum des réponses comportementales associées à la faim, le rassasiement et la satiété. A noter qu'elle se projette également sur les neurones végétatifs préanglionnaires.

5. Perspectives thérapeutiques (21)

5.1. Notre meilleure connaissance des mécanismes biologiques de la régulation pondérale et énergétique a ouvert de riches perspectives pour des traitements médicamenteux de l'obésité. Mais il ne faut pas oublier que le poids corporel est le résultat de l'intégration de nombreux facteurs, biologiques mais aussi environnementaux. Un traitement agissant sur un système de régulation peut déclencher des adaptations compensatoires dans le système cible ou dans des systèmes aux effets inverses d'où un épuisement rapide de ses effets. En outre ses bénéfices peuvent être aisément annulés par un apport calorique trop important et/ou une activité physique trop faible, c'est à dire qu'une prise en charge **psycho-comportementale** associée est indispensable.

Un autre problème est celui du **résultat recherché**. Classiquement il faut obtenir une diminution du poids corporel d'au moins 5-10 %, puis maintenir à long terme le poids atteint après cette réduction. Récemment on a proposé une autre perspective : obtenir une **"minceur métabolique"**, c'est à dire corriger tous les facteurs biologiques de risque qui sont associés à l'obésité (hyperglycémie, hyperlipidémie, hypertension artérielle...). En ce sens la perte de poids n'est plus l'objectif thérapeutique mais un des principaux moyens pour lutter contre les facteurs de risque. Cette façon de faire est sans doute beaucoup plus réaliste, mais le thérapeute doit parallèlement faire abandonner au patient ses rêves de minceur, utopiques et culturellement imposés.

5.2. Les premiers produits à avoir été utilisés sont des **inhibiteurs de la prise alimentaire**, qui agissent directement sur le système nerveux central pour réduire la sensation de faim et développer celle de satiété. Nés de la découverte dans les années 1970 des effets anorexigènes des monoamines, ce sont

- i) les dérivés amphétaminiques, qui stimulent les systèmes adrénergiques et dopaminergique, abandonnés en raison de leurs effets addictifs
- ii) la fenfluramine et la dexfenfluramine (Pondéral[®], Isoméride[®]) qui stimulent la libération de sérotonine et inhibent sa recapture, elles aussi retirées du marché en raison de leurs effets secondaires (cardio-pulmonaires)

iii) la sibutramine, un inhibiteur de la recapture de sérotonine et de noradrénaline, déjà utilisé aux USA et bientôt mis sur le marché en France

- La découverte de la leptine a bien sûr suscité un grand enthousiasme qui est vite retombé face aux données suivantes :

- i) les déficits génétiques en leptine sont exceptionnels chez l'homme (22)
- ii) les concentrations plasmatiques en leptine chez les obèses sont en règle anormalement élevées, de façon proportionnelle à la masse grasseuse (23)
- iii) les effets de la leptine sur la prise alimentaire et le poids sont très réduits dans les modèles animaux d'obésité d'origine diététique (11). Aussi peut-on penser que la très grande majorité des obèses présentent en fait une **"résistance" à la leptine**. Pourtant les mutations génétiques des récepteurs à la leptine sont elles aussi exceptionnelles chez l'homme (23), c'est à dire que la résistance à la leptine semble de type fonctionnel.

Dans ce cadre plusieurs hypothèses ont été avancées :

- i) défaut de transport de la leptine à travers la barrière hémocéphalique (24)
- ii) inhibition des effets centraux de la leptine par les glucocorticoïdes (25)
- iii) ou encore induction par la leptine elle-même d'un facteur intracellulaire (dit SOCS₃) qui s'oppose aux effets intracellulaires de l'activation des récepteurs à la leptine (26).

- Actuellement les recherches d'inhibiteurs de la prise alimentaire s'orientent vers

- i) d'autres agonistes des systèmes cataboliques de l'hypothalamus, et en particulier des agonistes des récepteurs pour l' α MSH (MC4-R), ou pour le CRF
- ii) des antagonistes des systèmes anaboliques de l'hypothalamus, dont des antagonistes des récepteurs du NPY

5.3. Une autre voie de recherche est celle de produits **s'opposant à l'absorption des graisses au niveau du tube digestif**.

Un produit de cette classe est déjà sur le marché : l'orlistat (Xenical[®]). Il s'agit d'un inhibiteur des lipases gastriques et pancréatiques qui hydrolysent les triglycérides alimentaires (non absorbables) en acide gras libres et en monoglycérides (absorbables).

5.4. Enfin on envisage le développement de produits actifs sur les adipocytes et **stimulant le catabolisme des triglycérides** qui y sont stockés.

Dans cette classe, deux types de produit sont déjà en cours d'étude clinique : des agonistes des récepteurs noradrénergiques de type β_3 , et des agonistes des récepteurs pour l'hormone de croissance (*Growth Hormone*).

Les *Uncoupling Proteins* (UCP) constituent une autre cible potentielle (27).

La première UCP (UCP₁) a été identifiée au milieu des années 1970 dans les adipocytes des animaux qui consomment leur graisse brune pendant l'hibernation. Il s'agit d'une protéine présente dans les mitochondries qui est normalement inactive. Lorsqu'elle est activée par le froid (via le système sympathique), elle inhibe la synthèse d'ATP par les mitochondries et l'énergie du métabolisme des graisses est alors essentiellement dissipée sous forme de chaleur.

La graisse brune étant absente chez l'homme, hormis à sa naissance, on pensait qu'il est également dépourvu d'UCP. En fait on a identifié deux UCP chez l'homme, l'une présente dans le cerveau, les adipocytes et les muscles (UCP₂) et l'autre présente surtout dans les muscles (UCP₃). Si ces UCP ont la même fonction que l'UCP₁, ce qui reste à démontrer, on pourrait donc envisager d'augmenter la dépense énergétique par des agonistes UCP.

REFERENCES

- Morley J.E. Neuropeptide regulation of appetite and weight. *Endocr Rev* 1987 ; 8 : 256-287.
- Woods S.C., Seeley R.J., Porte D., Schwartz M.W. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998 ; 280 : 1378-1383.
- Kalra S.P., Dube M.G., Pu S., Xu B., Horvath T.L., Kalra P.S. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999 ; 20 : 68-100.
- Jéquier E., Tappy L. Regulation of body weight in humans. *Physiol Rev* 1999 ; 79 : 451-480.
- Porte D., Seeley R.J., Woods S.C., Baskin D.G., Figlewicz D.P., Schwartz M.W. Obesity, diabetes and the central nervous system. *Diabetologia* 1998 ; 41 : 863-881.
- Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994 ; 372 : 425-432.
- Campfield L.A., Smith F.J., Guisez Y., Devos R., Burn P. Recombinant mouse OB protein : evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995 ; 269 : 546-549.
- Tartaglia L.A., Dembski M., Weng X. et coll. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995 ; 83 : 1263-1271.
- Chen H., Charlat O., Tartaglia L.A. et coll. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor : identification of a mutation in the leptin receptor gene in *db/db* mice. *Cell* 1996 ; 84 : 491-495.
- White D.W., Wang D.W., Chua S.C. et coll. Constitutive and impaired signaling of leptin receptors containing the Gln → Pro extracellular domain fatty mutation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 10657-10662.
- Elmqvist J.K., Maratos-Flier E., Saper C.B., Flier J.S. Unraveling the central nervous system pathways underlying responses to leptin. *Nature Neurosci* 1998 ; 1 : 445-450.
- Flier J.S., Maratos-Flier E. Obesity and the hypothalamus : novel peptides for new pathways. *Cell* 1998 ; 92 : 437-440.
- Kalra S.P., Kalra P.S. Is neuropeptide Y a naturally occurring appetite transducer ? *Curr Opin Endocrinol* 1996 ; 3 : 157-163.
- Cone R.D. The central melanocortin system and energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 1999 ; 10 : 211-216.
- Fan W., Boston B.A., Kesterson R.A., Hruby V.J., Cone R.D. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature* 1997 ; 385 : 165-168.
- Douglass J., McKinzie A.A., Couceyro P. PCR differential display identifies a rat brain mRNA that is transcriptionally regulated by cocaine and amphetamine. *J Neurosci* 1995 ; 15 : 2471-2481.
- Kubar M.J., Dall Vechia S.E. CART Peptides : novel addiction – and feeding-related neuropeptides. *Trends Neurosci* 1999 ; 22 : 316-320.
- Bittencourt J.C., Presse F., Arias C. et coll. The melanin-concentrating hormone system of the rat brain : an immunohistochemical characterization. *J Comp Neurol* 1992 ; 319 : 218-245.
- Sakurai T., Amemiya A., Ishii M. et coll. Orexins and orexin receptors : a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998 ; 92 : 573-585.
- Sakurai T. orexins and orexin receptors : implication in feeding behavior. *Regul Pept* 1999 ; 85 : 25-30.
- Campfield L.A., Smith F.J., Burn P. Strategies and potential molecular targets for obesity treatment. *Science* 1998 ; 280 : 1383-1387.
- Comuzzie A.G., Allison D.B. The search for human obesity genes. *Science* 1998 ; 280 : 1375-1377.
- Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L., Kriauciunas A., Stephens T.W., Nyce M.R. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 292-295.
- Caro J.F., Kolaczynski J.W., Nyce M.R. et coll. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity : a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996 ; 348 : 159-161.
- Zakrzewska K.E., Cusin I., Sainsbury A., Rohner-Jeanrenaud F., Jeanrenaud B. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin : toward an understanding of leptin resistance. *Diabetes* 1997 ; 46 : 717-719.
- Bjorback C., Elmquist J.K., Frantz J.D., Shoelson S.E., Flier J.S. Identification of SOC-3 as a potential mediator of central leptin resistance. *Mol Cell* 1998 ; 1 : 619-625.
- Gura T. Uncoupling proteins provide new clue to obesity's causes. *Science* 1998 ; 280 : 1369-1370.