

Rôle des acides gras dans le contrôle nerveux de la balance énergétique

Christophe Magnan^{1,2} et Serge Luquet^{1,2}

¹ Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, CNRS UMR 8251, 75205 Paris, France

² Université Paris Diderot, case courrier 7126, Bâtiment Buffon, 5^e étage, 4 rue Marie-Andrée Lagroua Weill-Hallé, 75205 Paris Cedex 13, France

Auteur correspondant : Christophe Magnan, christophe.magnan@univ-paris-diderot.fr

Reçu le 18 décembre 2015

Résumé – Des neurones sensibles aux acides gras (AG) sont présents dans le cerveau, en particulier l'hypothalamus, et jouent un rôle clé dans le contrôle nerveux de la balance énergétique et de l'homéostasie du glucose, incluant le comportement alimentaire ou encore la sécrétion et l'action de l'insuline. Parmi ces neurones, certains sont inhibés tandis que d'autres sont activés par les AG. La nature des AG (longueur de chaîne, degré de saturation) semble également jouer un rôle dans l'effet différentiel des AG sur ces neurones. Les effecteurs moléculaires de ces activités des AG comprennent des canaux ioniques tels que le chlorure, le potassium ou le calcium. En outre, au moins la moitié des réponses dans les neurones hypothalamiques sensibles aux AG nécessite la présence du transporteur des AG, FAT/CD36. Récemment, un rôle important de la lipoprotéine lipase dans la détection centrale des AG (*via* l'hydrolyse locale de lipoprotéines comme les VLDL) a également été démontrée non seulement dans l'hypothalamus, mais également dans l'hippocampe et le striatum. Dans une perspective physiopathologique, on peut également mentionner qu'une surcharge chronique en lipides pourrait déréguler ces mécanismes de détection centrale des variations quotidiennes de concentrations plasmatiques des lipides, notamment *via* une production anormalement élevée de céramides et l'apparition d'une neuro-inflammation. Ceci pourrait contribuer à la pathogénie du diabète de type 2 et/ou à la mise en place de l'obésité chez des sujets prédisposés.

Mots clés : Hypothalamus / FAT/CD36 / lipoprotéine lipase / canaux ioniques / balance énergétique

Abstract – Role of fatty acids in the nervous control of energy balance.

Fatty acid (FA)-sensitive neurons are present in the brain, especially the hypothalamus, and play a key role in the neural control of energy and glucose homeostasis including feeding behavior, insulin secretion and action. Subpopulations of neurons in the ventromedial and arcuate hypothalamic nuclei are selectively either inhibited or activated by FA. Molecular effectors of these FA effects include ion channels such as chloride, potassium or calcium. In addition at least half of the FA responses in ventromedial hypothalamic neurons are mediated by interaction with FAT/CD36, a FA translocator/receptor that does not require intracellular metabolism to activate downstream signaling. Recently, an important role of lipoprotein lipase in FA sensing has also been demonstrated not only in hypothalamus, but also in the hippocampus and striatum. Finally, FA overload might impair neural control of energy homeostasis through enhanced ceramide synthesis and may contribute to obesity and/or type 2 diabetes pathogenesis in predisposed subjects.

Key words: Hypothalamus / FAT/CD36 / lipoprotein lipase / ion channels / energy balance

Abréviations

AG	acides gras
AGPI	AG polyinsaturés
ARC	noyau arqué hypothalamique
BHE	barrière hémato-encéphalique
FA	<i>fatty acids</i>
FAS	FA synthase
ICV	intra-cérébro-ventriculaire
LPL	lipoprotéine lipase
OA	acide oléique
POMC	pro-opiomélanocortine
TG	triglycérides
VMH	hypothalamus ventro-médian
VMN	noyau hypothalamique ventro-médian

Le système nerveux central (SNC) joue un rôle clé dans la régulation de l'équilibre énergétique chez les mammifères (Luquet & Magnan, 2009). Ainsi, des changements quotidiens de la concentration plasmatique de signaux hormonaux (leptine, insuline, ghréline, *etc.*) ou nutritionnels (glucose, triglycérides (TG), acides gras libres) sont détectés par des neurones spécialisés, localisés dans des régions cérébrales comme l'hypothalamus ou le tronc cérébral (Blouet & Schwartz, 2010; Levin *et al.*, 2011). Parmi ces molécules, des arguments de plus en plus nombreux assignent un rôle important aux acides gras (AG) comme contributeur à la régulation hypothalamique de la balance énergétique. Oomura *et al.* (1975) ont été les premiers à montrer que certains neurones de l'hypothalamus latéral étaient sensibles aux AG. Depuis lors, d'autres auteurs ont confirmé ce rôle important des AG dans le maintien de l'homéostasie énergétique et du glucose, incluant la prise alimentaire, la sécrétion et l'action de l'insuline, la production hépatique de glucose ou le stockage des TG dans le tissu adipeux (Obici *et al.*, 2002; Cruciani-Guglielmacci *et al.*, 2004; Lam *et al.*, 2005; Le Foll *et al.*, 2013). Les mécanismes moléculaires impliqués dans cette détection neuronale des AG sont encore mal identifiés. Certains mécanismes semblent nécessiter la β -oxydation (Cruciani-Guglielmacci *et al.*, 2004) tandis que d'autres impliquent le récepteur/transporteur membranaire aux AG, FAT/CD36 (Le Foll *et al.*, 2013; Moule *et al.*, 2013). Des études récentes ont aussi mis en évidence un rôle pour la lipoprotéine lipase (LPL) suggérant que l'hydrolyse des TG peut également être un signal reflétant le statut énergétique d'un organisme (Wang *et al.*, 2011) dans l'hippocampe (Picard *et al.*, 2013) et les structures mésolimbiques (Cansell *et al.*, 2014). Cette revue fait le point sur les connaissances actuelles de ce contrôle nerveux de la balance énergétique par les AG, incluant des aspects

physiologiques et physiopathologiques. Une meilleure compréhension de ces mécanismes, ainsi qu'une caractérisation plus précise de ces neurones sensibles aux AG et leur rôle dans les processus physiologiques et pathologiques pourraient conduire à l'identification de nouvelles cibles pharmacologiques pour la prévention et/ou le traitement du diabète de type 2 et de l'obésité, deux pathologies étroitement associées à une dérégulation du métabolisme des AG.

Transport des AG vers le cerveau et les neurones

Les lipides cérébraux proviennent d'une synthèse locale et de la circulation sanguine, même si la barrière hémato-encéphalique est très peu perméable aux molécules circulantes. Plusieurs études montrent cependant que certains AG polyinsaturés (AGPI) sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) (Rapoport *et al.*, 2001; Smith & Nagura, 2001). Une fois la BHE franchie, il est probable que certains neurones hypothalamiques peuvent capter ces AG puisqu'ils expriment l'ARNm pour les protéines de transport des AG, FATP1 et 4 ainsi que FAT/CD36 (Le Foll *et al.*, 2009, 2013). Des ARNm du métabolisme intracellulaire des AG tels l'acyl-CoA synthase (ACS), la carnitine palmitoyltransférase-1a et 1c (CPT1a et 1c) ou la protéine découplante 2 (UCP2) sont également exprimés dans les neurones de l'hypothalamus ventro-médian (VMH) (Le Foll *et al.*, 2009). Fait intéressant, il a aussi été récemment démontré un rôle de la lipoprotéine lipase (LPL) neuronale dans la régulation de l'équilibre énergétique (Wang *et al.*, 2011; Picard *et al.*, 2013). Ainsi, une hydrolyse locale des TG pourrait fournir des AG aux neurones spécialisés dans leur détection, induisant consécutivement un signal métabolique (Wang & Eckel, 2014).

Certains neurones hypothalamiques sont sensibles aux lipides

Comme mentionné ci-dessus, la détection hypothalamique des variations quotidiennes de nutriments et notamment d'AG et/ou des TG est essentielle pour la régulation de la prise alimentaire, la sécrétion d'insuline, la production hépatique de glucose ou la lipogenèse (Magnan *et al.*, 2015). Par exemple, une perfusion intra-cérébro-ventriculaire (ICV) d'acide oléique (OA) pendant 6h réduit la prise alimentaire ainsi que la production hépatique de glucose (HGP) (Obici *et al.*, 2002). Dans une autre étude, la production hépatique de glucose a été diminuée par une perfusion bilatérale directe de l'OA dans l'hypothalamus

médiobasal (Ross *et al.*, 2010). Il faut cependant garder à l'esprit que ces administrations directes d'AG dans le cerveau ne sont pas physiologiques. Ces perfusions peuvent aussi produire des effets non spécifiques comme une réponse inflammatoire, en agissant sur les épendymocytes et les tanocytes qui tapissent les ventricules.

Des voies « plus » physiologiques peuvent consister en la perfusion des AG ou d'émulsion de TG directement dans la veine jugulaire ou l'artère carotide qui est la voie principale par laquelle les AG atteignent l'hypothalamus. Ainsi, une perfusion systémique de deux jours d'émulsion de TG induit une diminution de l'activité sympathique (Magnan *et al.*, 1999). Cette réduction du tonus sympathique, qui est également produite par perfusion centrale d'AG (Clément *et al.*, 2002), conduit à une dérégulation de la sécrétion d'insuline, une condition qui est similaire à ce qui se passe dans l'état prédiabétique (Magnan *et al.*, 1999). Cette dérégulation de la sécrétion d'insuline – associée également à l'apparition d'une insulino-résistance hépatique – est aussi observée en réponse à une perfusion intra-carotidienne de TG en absence de toute augmentation de la concentration plasmatique d'AG ou de TG (Cruciani-Guglielmacci *et al.*, 2004). L'effet délétère des AG sur la sécrétion et l'action de l'insuline est perdu quand on inhibe la β -oxydation dans l'hypothalamus, suggérant que l'hydrolyse des AG est nécessaire pour relayer leur action (Cruciani-Guglielmacci *et al.*, 2004).

En plus des neurones, les astrocytes semblent jouer également un rôle important dans la détection des signaux métaboliques d'origine lipidique. En effet, la grande majorité de l'oxydation des AG se produit dans les astrocytes plutôt que dans les neurones (Escartin *et al.*, 2007). Il est donc probable que l'essentiel du métabolisme des AG se déroule dans les astrocytes et que des métabolites comme des corps cétoniques peuvent être alors produits et agir sur les neurones (Escartin *et al.*, 2007; Le Foll *et al.*, 2015).

Mécanismes moléculaires impliqués dans la détection neuronale des AG

Dans les neurones sensibles aux AG, l'exposition *in vitro* peut modifier l'activité d'une grande variété de canaux ioniques notamment Cl^- , GABA_A (Tewari *et al.*, 2000), K^+ , Ca^{2+} (Honen *et al.*, 2003) ou Ca^{2+} (Oishi *et al.*, 1990). Par exemple, l'OA active les neurones POMC du noyau arqué hypothalamique (ARC) en inhibant les canaux K_{ATP}^+ (Jo *et al.*, 2009). L'utilisation *in vivo* d'approches électrophysiologiques a également permis de montrer l'existence de neurones sensibles à l'OA dans l'ARC (Wang *et al.*, 2006). Dans cette expérience, 13 % des neurones

étaient excités et 30 % étaient inhibées par l'OA (Wang *et al.*, 2006). Les effets excitateurs de l'OA étaient liés à la fermeture de canaux chlorure (Wang *et al.*, 2006). Par une autre approche utilisant l'imagerie calcique dans des neurones dissociés du noyau hypothalamique ventro-médian (VMN) nous avons constaté que l'OA excite jusqu'à 43 % et inhibe jusqu'à 29 % des neurones, indépendamment des concentrations de glucose (Le Foll *et al.*, 2009). Les différences entre les résultats obtenus *in vivo* à l'aide de méthodes électrophysiologiques et *in vitro* sur des neurones dissociés en utilisant l'imagerie de calcium sont probablement dues aux entrées présynaptiques supplémentaires existantes dans les neurones évalués par des méthodes électrophysiologiques. De plus, la réponse des neurones aux AG peut aussi dépendre des concentrations de glucose ambiantes (Migrenne *et al.*, 2006; Le Foll *et al.*, 2009, 2013). Ces données suggèrent que les réponses des neurones sensibles aux AG dépendent de l'état métabolique de l'animal et donc pourraient réagir différemment pendant le jeûne (lorsque la concentration circulante d'AG augmente mais que la glycémie baisse) par rapport à l'état nourri où la glycémie augmente, tandis que les AG circulants restent relativement inchangés (Migrenne *et al.*, 2006; Le Foll *et al.*, 2009, 2013).

Effets des AG dépendant de leur métabolisme intracellulaire

Nous avons précédemment indiqué que les effets des AG impliquent l'activité de canaux ioniques, mais comment l'entrée des AG dans un neurone peut-elle contribuer à modifier l'activité des dits canaux? Comme mentionné, les enzymes impliquées dans le métabolisme, telles que la FA synthase (FAS), la CPT1 et l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) sont exprimées dans certains neurones hypothalamiques ainsi que dans les cellules gliales (Le Foll *et al.*, 2009). Ces données suggèrent que certains effets des AG pourraient dépendre de leur métabolisation; il a été montré par exemple que l'administration centrale du C75, un inhibiteur de la FAS, augmente la concentration de malonyl-CoA dans l'hypothalamus, ce qui à son tour diminue la prise alimentaire et conduit à une perte de poids (Proulx *et al.*, 2008). Il a été proposé que le C75 et la céruléine (un autre inhibiteur de FAS) modifient les profils d'expression des neuropeptides liés à l'alimentation, notamment inhibent l'expression de peptides orexigènes tels que le neuropeptide Y (Proulx & Seeley, 2005). Que ce soit par des mécanismes centraux ou périphériques, C75 augmente également les dépenses énergétiques (Clegg *et al.*, 2002). *In vitro* et *in vivo*, il a été également montré que l'AMP kinase relaie partiellement les effets de C75

(Ronnett *et al.*, 2005). De fait, l'administration ICV de 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléoside (AICAR), un activateur de l'AMPK, diminue rapidement la concentration hypothalamique de malonyl-CoA et augmente la consommation de nourriture (Tu *et al.*, 2005). L'ensemble de ces données suggère donc que les AG doivent être métabolisés pour agir dans la régulation de la balance énergétique.

Effets des AG indépendants de leur métabolisme intracellulaire

Des données montrent également que certains effets des AG pourraient se produire indépendamment de leur métabolisation. Ainsi, alors que le métabolisme intracellulaire des AG peut être responsable de modifications de l'activité de certains neurones sensibles, il représente une part relativement faible des effets inhibiteurs ou activateurs de l'OA sur les neurones dissociés du VMN (Le Foll *et al.*, 2009). Seuls 20 % de ces neurones nécessitent en réalité l'oxydation des AG pour voir leur activité modifiée (Le Foll *et al.*, 2009). En revanche, l'inhibition du transport des AG ou de leur liaison au récepteur/transporteur FAT/CD36 réduit de 77 % la proportion des neurones sensibles aux AG (Le Foll *et al.*, 2009, 2013). Ainsi, dans la plupart des neurones du VMN, CD36 semble relayer l'effet des AG. Ce rôle pour CD36 comme détecteur des AG a déjà été décrit au niveau des papilles gustatives de la langue où il active des canaux calciques et induit la libération de la sérotonine (Gaillard *et al.*, 2008), participant ainsi à la détection du goût « gras ». Ces faits se produisent en présence de concentrations nanomolaires d'OA (Le Foll *et al.*, 2009), tandis que des concentrations micromolaires sont généralement nécessaires pour effectuer des changements similaires de l'activité neuronale dans des préparations de tranches de cerveau (Migrenne *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2006; Jo *et al.*, 2009). Ainsi, en l'absence des astrocytes et des intrants présynaptiques, l'OA peut affecter directement l'activité neuronale du VMN à travers les deux voies métaboliques et non métaboliques. Les effets non métaboliques impliqueraient la formation de liaisons covalentes entre les AG et des protéines de signalisation (acylation N-terminale), modifiant ainsi l'ancrage dans la membrane plasmique et l'activité de molécules de signalisation intracellulaires. Par exemple, la palmitoylation facilite l'ancrage dans la membrane plasmique de protéines qui, autrement, resteraient dans le compartiment cytosolique (Resh, 1999). Certaines protéines membranaires comme les récepteurs adrénergiques $\alpha 2a$ et $\alpha 2b$ sont également « palmitoylées » sur plusieurs résidus cystéine situés à proximité ou juste à l'intérieur du domaine trans-

membranaire (Resh, 1999). Ces mécanismes d'acylation pourraient donc contribuer à relayer l'effet des AG.

Enfin nous avons montré qu'une perfusion ICV d'acide palmitique (AG saturé) augmentait la quantité de PKC θ (une protéine kinase C atypique) dans les membranes plasmiques des neurones hypothalamiques et que cela avait pour conséquence d'induire une désensibilisation de la voie de l'insuline dans l'hypothalamus (Benoit *et al.*, 2009). Cet effet était spécifique de l'acide palmitique puisque l'OA (acide gras mono-insaturé) ne modifiait pas l'action de l'insuline (ni l'augmentation de la quantité de PKC θ dans la membrane plasmique). Ces données montrent que les AG peuvent agir différemment suivant leur structure. De façon intéressante, l'inhibition de PKC θ dans l'hypothalamus de souris obèses avait pour conséquence d'améliorer la sensibilité à l'insuline (Benoit *et al.*, 2009). Ces résultats suggèrent que des effets délétères des régimes riches en gras, en particulier ceux enrichis en AG saturés, pourraient impliquer l'activation PKC θ et l'inhibition consécutive de la voie de l'insuline dans l'hypothalamus, perturbant à son tour l'ensemble de la balance énergétique.

Quels neurotransmetteurs ou neuropeptides ?

La conséquence ultime de l'activation ou l'inactivation d'un neurone est la libération de neurotransmetteurs et de neuropeptides. La diminution de la prise alimentaire étant l'un des résultats d'une administration d'OA, il n'est donc pas étonnant de voir une activation des neurones à POMC (qui sont des neurones « anorexigènes » de l'hypothalamus) en présence d'AG (Jo *et al.*, 2009). *In vivo*, Obici *et al.* (2003) ont rapporté que l'administration intra-cérébro-ventriculaire de l'OA inhibe de façon marquée la production de glucose et la prise alimentaire, et s'accompagne d'une diminution de l'expression hypothalamique du peptide « orexigène » NPY. De même, la réduction de l'expression de CD36 dans le VMH diminue à la fois l'expression des peptides AgRP et de POMC avec l'apparition d'une résistance à l'insuline (Migrenne *et al.*, 2006; Le Foll *et al.*, 2009, 2013).

Conséquences pathologiques de l'excès d'AG

Il est maintenant bien établi que l'altération de la fonction hypothalamique se produit dans des modèles précliniques d'obésité induite par l'alimentation (Velloso & Schwartz, 2011) et que la détection des AG par les neurones hypothalamiques

est précocement dérégulée chez des rats nourris avec un régime hyperlipidique avant tout changement de poids (Cruciani-Guglielmacci *et al.*, 2005). Ainsi, une dérégulation de la détection centrale des AG pourrait contribuer au développement de maladies métaboliques telles que le diabète de l'obésité et celui de type 2 chez des sujets prédisposés exposés à une surcharge lipidique chronique (Migrenne *et al.*, 2011). Ces excès de lipides au niveau central pourraient notamment modifier les activités nerveuses autonomes et la balance sympathique/parasympathique, conduisant ainsi à une prise de poids (Cruciani-Guglielmacci *et al.*, 2005). Il a aussi été montré chez le rat qu'une surcharge lipidique induite par un régime gras provoque des changements rapides (quelques jours) de la production de sérotonine hypothalamique (Levin *et al.*, 1983) et de l'activité sympathique périphérique (Young & Walgren, 1994). Parmi les mécanismes pouvant relayer l'effet toxique des AG dans l'hypothalamus lorsqu'ils sont en excès, on peut citer l'inflammation dont le rôle délétère a été notamment montré chez les rongeurs (Cintra *et al.*, 2012). Enfin, nous avons également démontré que l'augmentation de la synthèse *de novo* des céramides dans l'hippocampe était responsable d'une diminution de l'activité parasympathique et de l'activité locomotrice, conduisant à une augmentation du gain de poids corporel chez les rongeurs (Picard *et al.*, 2013). Chez l'Homme, la capture des AG dans le cerveau est augmentée chez des patients atteints du syndrome métabolique par rapport à des sujets sains (Karmi *et al.*, 2010).

Conclusion

Il y a de plus en plus de preuves que des neurones de l'hypothalamus et d'autres régions centrales telles que l'hippocampe (Contreras & López, 2013; Picard *et al.*, 2013) ou le striatum (Cansell *et al.*, 2014) sont spécialisés dans la détection des variations quotidiennes des concentrations des lipides circulants. Les mécanismes moléculaires impliquent des protéines membranaires comme CD36 ou nécessitent le métabolisme intracellulaire des AG. Ces réseaux neuronaux sont probablement très complexes (certains neurones sont excités, d'autres sont inhibés par les AG). En outre, nombre de ces neurones utilisent également le glucose comme molécule de signalisation et il y a souvent une réactivité inverse de ces neurones « de détection » métabolique entre l'effet du glucose ou des AG. Ces neurones sont parfaitement adaptés pour répondre de manière spécifique à une variété de conditions métaboliques telles que le jeûne ou l'état nourri, l'hypo- ou l'hyperglycémie. Cependant, de nombreuses questions demeurent. Nous ne savons toujours pas avec certitude comment les AG

sont transportés dans le cerveau, ou quel est le rôle des astrocytes dans cette détection. Enfin comment expliquer que la plupart des études montre que la hausse des niveaux d'AG dans le cerveau réduit l'apport alimentaire, alors que la concentration plasmatique des AG diminue lors d'un repas? L'augmentation de la concentration circulante des TG et VLDL pendant un repas ainsi que la présence de LPL dans l'hypothalamus pourraient suggérer que ce sont des AG issus de l'hydrolyse de ces molécules qui seraient détectés par les neurones sensibles.

Enfin, il a été postulé que le diabète pourrait avoir pour origine une dérégulation du contrôle nerveux de la balance énergétique et donc une activité défectueuse de certaines zones cérébrales (Elmquist & Marcus, 2003). Si tel est le cas, le dysfonctionnement des neurones sensibles aux AG pourrait être, au moins en partie, l'un des premiers mécanismes menant à la perte du contrôle nerveux de la balance énergétique et de l'homéostasie du glucose (Magnan *et al.*, 2015). Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires relayant cette détection des nutriments par le système nerveux central pourrait conduire à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques pour la prévention et le traitement du diabète et de l'obésité.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt par rapport à cette publication.

Références

- Benoit, S.C., Kemp, C.J., Elias, C.F., Abplanalp, W., Herman, J.P., Migrenne, S., Lefevre, A.L., Cruciani-Guglielmacci, C., Magnan, C., Yu, F., Niswender K., Irani B.G., Holland W.L., and Clegg D.J. (2009). Palmitic acid mediates hypothalamic insulin resistance by altering PKC-theta subcellular localization in rodents. *J Clin Invest*, 119, 2577-2589.
- Blouet, C., and Schwartz, G.J. (2010). Hypothalamic nutrient sensing in the control of energy homeostasis. *Behav Brain Res*, 209, 1-12.
- Cansell, C., Castel, J., Denis, R.G., Rouch, C., Delbes, A.S., Martinez, S., Mestivier, D., Finan, B., Maldonado-Aviles, J.G., Rijnsburger, M., Tschöp M.H., DiLeone R.J., Eckel R.H., la Fleur S.E., Magnan C., Hnasko T.S., and Luquet S. (2014). Dietary triglycerides act on mesolimbic structures to regulate the rewarding and motivational aspects of feeding. *Mol Psychiatry*, 19, 1095-1105.
- Clegg, D.J., Air, E.L., Woods, S.C., and Seeley, R.J. (2002). Eating elicited by orexin-a, but not melanin-concentrating hormone, is opioid mediated. *Endocrinology*, 143, 2995-3000.
- Clément, L., Cruciani-Guglielmacci, C., Magnan, C., Vincent, M., Douared, L., Orosco, M., Assimacopoulos-Jeannet, F., Penicaud, L., and Ktorza, A. (2002). Intra-cerebroventricular infusion of

- a triglyceride emulsion leads to both altered insulin secretion and hepatic glucose production in rats. *Pflugers Arch*, 445, 375-380.
- Cruciani-Guglielmacci, C., Hervalet, A., Douared, L., Sanders, N.M., Levin, B.E., Ktorza, A., and Magnan, C. (2004). Beta oxidation in the brain is required for the effects of non-esterified fatty acids on glucose-induced insulin secretion in rats. *Diabetologia*, 47, 2032-2038.
- Cruciani-Guglielmacci, C., Vincent-Lamon, M., Rouch, C., Orosco, M., Ktorza, A., and Magnan, C. (2005). Early changes in insulin secretion and action induced by high-fat diet are related to a decreased sympathetic tone. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 288, E148-154.
- Escartin, C., Pierre, K., Colin, A., Brouillet, E., Delzescaux, T., Guillermier, M., Dhenain, M., Deglon, N., Hantraye, P., Pellerin, L., and Bonvento G. (2007). Activation of astrocytes by CNTF induces metabolic plasticity and increases resistance to metabolic insults. *J Neurosci*, 27, 7094-7104.
- Gaillard, D., Laugerette, F., Darcel, N., El-Yassimi, A., Passilly-Degrace, P., Hichami, A., Khan, N.A., Montmayeur, J.P., and Besnard, P. (2008). The gustatory pathway is involved in CD36-mediated sensory perception of long-chain fatty acids in the mouse. *FASEB J*, 22, 1458-1468.
- Honen, B.N., Saint, D.A., and Laver, D.R. (2003). Suppression of calcium sparks in rat ventricular myocytes and direct inhibition of sheep cardiac RyR channels by EPA, DHA and oleic acid. *J Membr Biol*, 196, 95-103.
- Jo, Y.H., Su, Y., Gutierrez-Juarez, R., and Chua, S., Jr. (2009). Oleic acid directly regulates POMC neuron excitability in the hypothalamus. *J Neurophysiol*, 101, 2305-2316.
- Lam, T.K., Pocai, A., Gutierrez-Juarez, R., Obici, S., Bryan, J., Aguilar-Bryan, L., Schwartz, G.J., and Rossetti, L. (2005). Hypothalamic sensing of circulating fatty acids is required for glucose homeostasis. *Nat Med*, 11, 320-327.
- Le Foll, C., Irani, B.G., Magnan, C., Dunn-Meynell, A.A., and Levin, B.E. (2009). Characteristics and mechanisms of hypothalamic neuronal fatty acid sensing. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 297, R655-664.
- Le Foll, C., Dunn-Meynell, A., Musatov, S., Magnan, C., and Levin, B.E. (2013). FAT/CD36 : a major regulator of neuronal fatty acid sensing and energy homeostasis in rats and mice. *Diabetes*, 62, 2709-2716.
- Le Foll, C., Dunn-Meynell, A.A., Mizioroko, H.M., and Levin, B.E. (2015). Role of VMH ketone bodies in adjusting caloric intake to increased dietary fat content in DIO and DR rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 308, R872-878.
- Levin, B.E., Magnan, C., Dunn-Meynell, A., and Le Foll, C. (2011). Metabolic sensing and the brain : who, what, where, and how? *Endocrinology*, 152, 2552-2557.
- Luquet, S., and Magnan, C. (2009). The central nervous system at the core of the regulation of energy homeostasis. *Front Biosci (Schol Ed)*, 1, 448-465.
- Magnan, C., Collins, S., Berthault, M.F., Kassis, N., Vincent, M., Gilbert, M., Penicaud, L., Ktorza, A., and Assimacopoulos-Jeannet, F. (1999). Lipid infusion lowers sympathetic nervous activity and leads to increased beta-cell responsiveness to glucose. *J Clin Invest*, 103, 413-419.
- Magnan, C., Levin, B.E., and Luquet, S. (2015). Brain lipid sensing and the neural control of energy balance. *Mol Cell Endocrinol*, 418, 1, 3-8.
- Migrenne, S., Cruciani-Guglielmacci, C., Kang, L., Wang, R., Rouch, C., Lefevre, A.L., Ktorza, A., Routh, V., Levin, B., and Magnan, C. (2006). Fatty acid signaling in the hypothalamus and the neural control of insulin secretion. *Diabetes*, 55, S139-S144.
- Mouille, V.S., Le Foll, C., Philippe, E., Kassis, N., Rouch, C., Marsollier, N., Bui, L.C., Guissard, C., Dairou, J., Lorsignol, A., Pénicaud L., Levin B.E., Cruciani-Guglielmacci C., and Magnan C. (2013). Fatty acid transporter CD36 mediates hypothalamic effect of fatty acids on food intake in rats. *PLoS One*, 8, e74021.
- Obici, S., Feng, Z., Morgan, K., Stein, D., Karkanias, G., and Rossetti, L. (2002). Central administration of oleic acid inhibits glucose production and food intake. *Diabetes*, 51, 271-275.
- Oishi, K., Zheng, B., and Kuo, J.F. (1990). Inhibition of Na,K-ATPase and sodium pump by protein kinase C regulators sphingosine, lysophosphatidylcholine, and oleic acid. *J Biol Chem*, 265, 70-75.
- Oomura, Y., Nakamura, T., Sugimori, M., and Yamada, Y. (1975). Effect of free fatty acid on the rat lateral hypothalamic neurons. *Physiol Behav*, 14, 483-486.
- Picard, A., Rouch, C., Kassis, N., Moullé, V.S., Croizier, S., Denis, R.G., Castel, J., Coant, N., Davis, K., Clegg, D.J., Benoit S.C., Prévot V., Bouret S., Luquet S., Le Stunff H., Cruciani-Guglielmacci C., and Magnan C. (2013). Hippocampal lipoprotein lipase regulates energy balance in rodents. *Mol Metab*, 3, 167-176.
- Proulx, K., and Seeley, R.J. (2005). The regulation of energy balance by the central nervous system. *Psychiatr Clin North Am*, 28, 25-38, vii.
- Proulx, K., Cota, D., Woods, S.C., and Seeley, R.J. (2008). Fatty acid synthase inhibitors modulate energy balance via mammalian target of rapamycin complex 1 signaling in the central nervous system. *Diabetes*, 57, 3231-3238.
- Rapoport, S.I., Chang, M.C., and Spector, A.A. (2001). Delivery and turnover of plasma-derived essential PUFAs in mammalian brain. *J Lipid Res*, 42, 678-685.
- Ronnett, G.V., Kim, E.K., Landree, L.E., and Tu, Y. (2005). Fatty acid metabolism as a target for obesity treatment. *Physiol Behav*, 85, 25-35.
- Ross, R.A., Rossetti, L., Lam, T.K., and Schwartz, G.J. (2010). Differential effects of hypothalamic long-chain fatty acid infusions on suppression of hepatic glucose production. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 299, E633-639.

- Smith, Q.R., and Nagura, H. (2001). Fatty acid uptake and incorporation in brain : studies with the perfusion model. *J Mol Neurosci*, 16, 167-172 ; discussion 215-121.
- Tewari, K.P., Malinowska, D.H., Sherry, A.M., and Cuppoletti, J. (2000). PKA and arachidonic acid activation of human recombinant ClC-2 chloride channels. *Am J Physiol Cell Physiol*, 279, C40-50.
- Tu, Y., Thupari, J.N., Kim, E.K., Pinn, M.L., Moran, T.H., Ronnett, G.V., and Kuhajda, F.P. (2005). C75 alters central and peripheral gene expression to reduce food intake and increase energy expenditure. *Endocrinology*, 146, 486-493.
- Wang, H., and Eckel, R.H. (2014). What are lipoproteins doing in the brain ? *Trends Endocrinol Metab*, 25, 8-14.
- Wang, H., Astarita, G., Taussig, M.D., Bharadwaj, K.G., DiPatrizio, N.V., Nave, K.A., Piomelli, D., Goldberg, I.J., and Eckel, R.H. (2011). Deficiency of lipoprotein lipase in neurons modifies the regulation of energy balance and leads to obesity. *Cell Metab*, 13, 105-113.
- Wang, R., Cruciani-Guglielmacci, C., Migrenne, S., Magnan, C., Cotoero, V.E., and Routh, V.H. (2006). Effects of oleic acid on distinct populations of neurons in the hypothalamic arcuate nucleus are dependent on extracellular glucose levels. *J Neurophysiol*, 95, 1491-1498.