



**HAL**  
open science

## Sous-nutrition, reproduction et systèmes nerveux central chez les mammifères : rôle de la leptine

Philippe Chemineau, M. Blanc, Alain Caraty, Gilles Bruneau, Philippe  
Monget

► **To cite this version:**

Philippe Chemineau, M. Blanc, Alain Caraty, Gilles Bruneau, Philippe Monget. Sous-nutrition, reproduction et systèmes nerveux central chez les mammifères : rôle de la leptine. *Productions Animales*, 1999, 12 (3), pp.217-223. hal-02683987

**HAL Id: hal-02683987**

**<https://hal.inrae.fr/hal-02683987>**

Submitted on 1 Jun 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

INRA Prod. Anim.,  
1999, 12 (3), 217-223

P. CHEMINEAU, M. BLANC, A. CARATY,  
G. BRUNEAU, P. MONGET

INRA-CNRS 1291  
Physiologie de la Reproduction des  
Mammifères Domestiques  
37380 Nouzilly

Philippe.Chemineau@tours.inra.fr

# Sous-nutrition, reproduction et système nerveux central chez les mammifères : rôle de la leptine

La leptine intervient à la fois sur la régulation de l'appétit et sur la fonction de reproduction. Les nombreux travaux de recherche entrepris sur cette hormone dans toutes les espèces devraient permettre de préciser son rôle dans les relations entre nutrition et reproduction.

La régulation de l'ingestion alimentaire et de l'activité de reproduction par la quantité de tissu adipeux que contient un animal est une observation qui a été faite dans différentes espèces de mammifères depuis très longtemps. La mobilisation du tissu adipeux chez les animaux d'élevage à des moments spéci-

ifiques de leur cycle de reproduction, ou quand les ressources alimentaires sont rares, ainsi que leur aptitude à réguler leur activité de reproduction sous l'influence de ces facteurs, est importante dans la plupart des systèmes de production. Dans les systèmes intensifs (vaches et chèvres laitières, porcs) la forte demande énergétique de production peut dépasser la fourniture immédiate permise par les aliments car la capacité d'ingestion des animaux est limitante. Dans les systèmes extensifs (vaches à viande, brebis), la rareté ou la pauvreté des ressources alimentaires et leurs variations au cours de l'année limitent l'ingestion en quantité ou en qualité. Dans tous les cas, l'animal doit à certains moments mobiliser des réserves corporelles et à d'autres les reconstituer. L'idée que le tissu adipeux pourrait synthétiser une hormone qui régulerait l'ingestion et la reproduction (théorie du "lipostat" ou de l'état des réserves adipeuses) date des années 1950, mais la preuve de son existence est très récente (Zhang *et al* 1994).

## Résumé

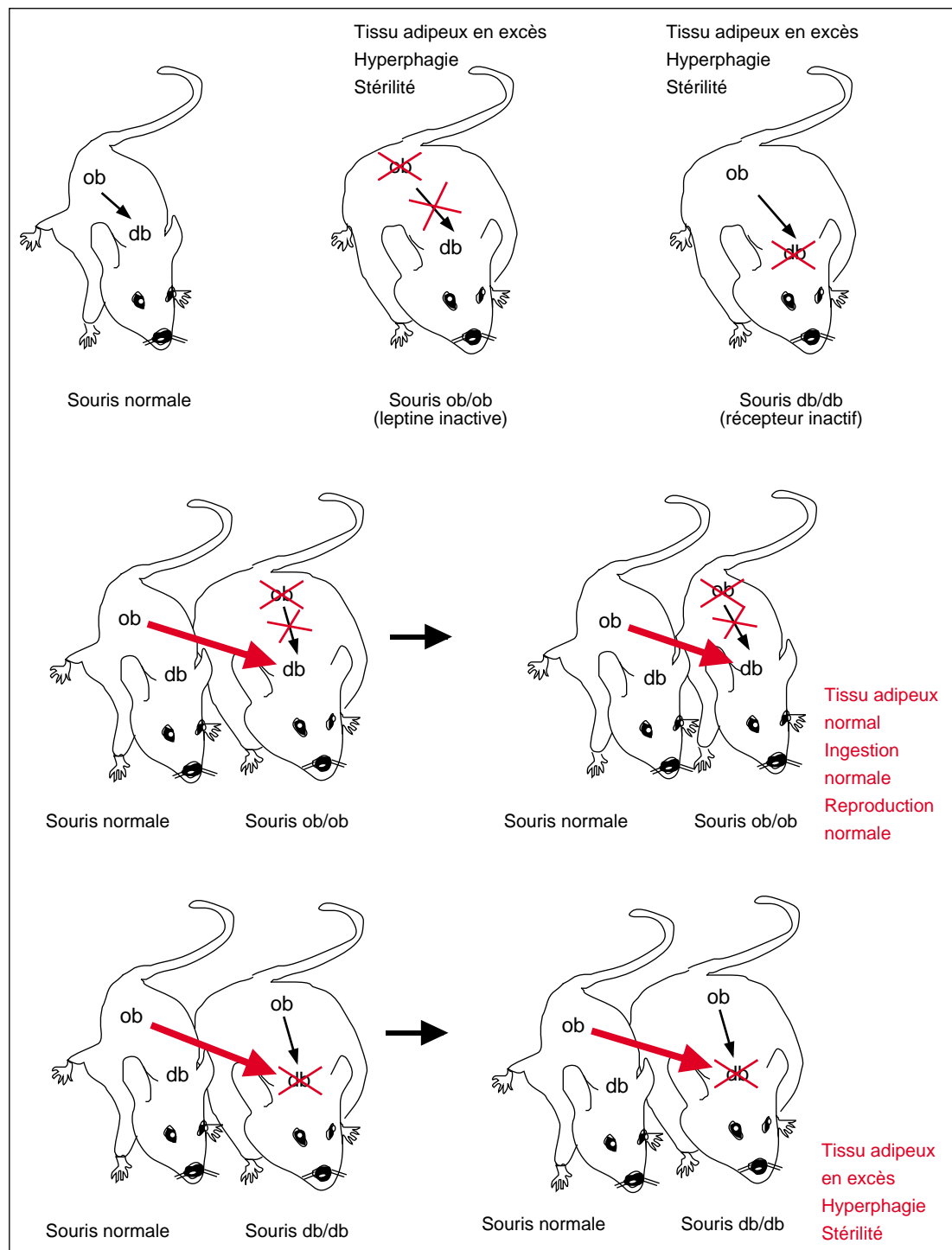
La relation entre la quantité de réserves adipeuses et la reproduction est connue depuis longtemps, mais le moyen par lequel les animaux sont capables d'estimer leur propre contenu en lipides corporels n'est connu que depuis peu. La leptine, une hormone principalement synthétisée et sécrétée par le tissu adipeux, identifiée en 1994, joue en grande partie ce rôle. Cette hormone agit sur des récepteurs spécifiques, présents dans de nombreux tissus. Chez les rongeurs, la leptine est impliquée dans la régulation centrale de l'ingestion alimentaire, de l'équilibre énergétique, de la thermorégulation, de l'activité reproductrice ainsi que dans la régulation de l'angiogenèse et des processus de cicatrisation.

Pour la régulation de l'activité des neurones à LHRH (Luteinising Hormone-Releasing Hormone, le décapeptide hypothalamique qui contrôle la synthèse et la libération de LH et de FSH dans l'hypophyse), la leptine agit au niveau hypothalamique, sur la forme longue du récepteur. Son action, indirecte, passerait très probablement par des neuromédiateurs tels que le neuropeptide Y (NPY), la pro-opiomélanocortine (POMC), la sérotonine ou la galanine. Des récepteurs à la leptine se rencontrent également dans l'hypophyse, les gonades et le placenta. Chez les ruminants, la leptine et ses récepteurs n'ont été identifiés et clonés que récemment ; leurs rôles sont en cours de détermination.

## La leptine, une hormone synthétisée essentiellement par le tissu adipeux

Depuis assez longtemps, chez la souris, au moins deux anomalies génétiques respon-

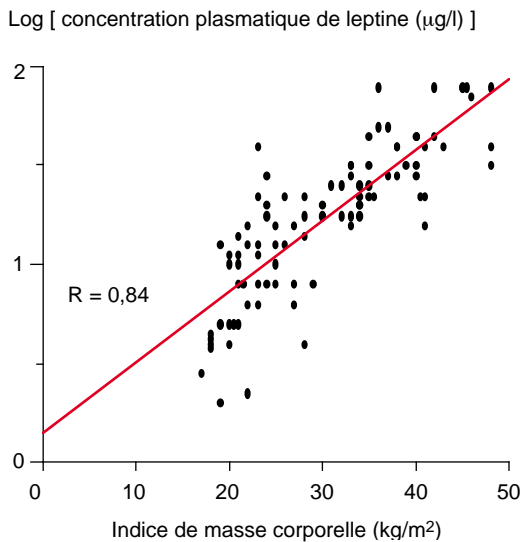
**Figure 1.** Résumé des expériences de parabiose (circulation croisée) entre souris normales, souris ob/ob et souris db/db, qui démontrent l'existence potentielle d'une substance hormonale transportée par la circulation sanguine et qui pourrait réguler l'ingestion et l'accumulation de lipides corporels : hypothèse du "lipostat" (d'après Coleman 1973, 1978 et 1981).



sables d'une obésité très importante ont été identifiées. Les souris ob/ob, qui ont un défaut du gène (ob) codant pour la leptine entraînant principalement par un excès de tissu adipeux. Elles sont diabétiques et stériles. Par ailleurs, les souris db/db, qui présentent quant à elles un défaut dans le gène (db) codant pour le récepteur de la leptine, se caractérisent également par un excès de gras et sont aussi stériles. Des expériences de circulation croisée,

ou parabiose (figure 1), entre des souris normales, des souris ob/ob et des souris db/db, montrent que la circulation du sang de souris normales chez des souris ob/ob réduit l'ingestion alimentaire et le poids corporel, alors qu'elle n'a pas d'effet chez les souris db/db (Coleman 1973, 1978, 1981). Ces expériences indiquent clairement qu'il existe une substance hormonale présente chez les souris normales et active chez les souris déficientes génétiquement, capable de réguler l'ingestion

**Figure 2.** Relation entre l'indice de masse corporelle (IMC : poids, en kg, divisé par la taille, en mètres, au carré) et la concentration plasmatique de leptine chez 85 femmes ( $R = 0,84$ ). D'après Chapman et al 1997.



alimentaire et, par conséquent, l'accumulation de réserves adipeuses.

Récemment, l'utilisation des techniques de biologie et de génétique moléculaires a permis l'identification du gène en question (*ob*) et de la protéine (leptine) pour laquelle il code (Zhang *et al* 1994). Chez les mammifères, la leptine (du grec *leptos*, mince) est une protéine de 16 kD (167 acides aminés) qui appartient à la famille des cytokines. Dans l'espèce ovine, comme chez les autres mammifères, la leptine est synthétisée par les adipocytes, dans lesquels le gène s'exprime fortement (Dyer *et al* 1997b). Le placenta (Masuzaki *et al* 1997) et l'épithélium gastrique (Bado *et al* 1998) produisent également de la leptine.

Chez l'Homme, la sécrétion de leptine suit un rythme circadien (le maximum s'observe entre 22h00 et 03h00 et le minimum entre 08h00 et 17h00). Elle est libérée sous forme pulsatile avec une fréquence élevée (32

pulses en 24 heures) (Licino *et al* 1997). Enfin, la concentration plasmatique de leptine est corrélée avec la proportion de lipides corporels (Considine *et al* 1996) et avec l'indice de masse corporelle (figure 2).

## Facteurs régulateurs de l'expression du gène de la leptine et de sa sécrétion

Bien qu'on ne sache pas encore avec précision quels sont les facteurs qui contrôlent la synthèse et la libération de leptine, divers composés ont été identifiés comme agissant sur l'expression du gène de la leptine ou sur sa concentration plasmatique. Chez les rongeurs, les glucocorticoïdes, l'insuline et le glucose stimulent l'expression du gène dans le tissu adipeux, alors que d'autres substances comme les antidiabétiques réduisent son expression (Saladin *et al* 1996).

Dans l'espèce ovine, le niveau alimentaire (brebis alimentées à 22 % *versus* 190 % de leurs besoins alimentaires d'entretien), modifie fortement l'expression du gène dans le tissu adipeux (+44 % chez les suralimentées). Dans la même espèce, l'exposition aux jours longs, comparée aux jours courts, stimule également l'expression du gène (+65 %), sans interaction avec la distribution du supplément alimentaire (Bocquier *et al* 1998, Chilliard *et al*, ce numéro).

## La leptine agit sur ses récepteurs au niveau central

Chez les ovins, comme chez les autres espèces de mammifères, des récepteurs spécifiques de la leptine existent dans l'hypothalamus et l'hypophyse. Au niveau central, la forme longue du récepteur est sans doute la seule parmi au moins les cinq formes connues qui peut transduire le message. Le clonage partiel de cette forme longue chez l'ovine a permis de détecter les ARN messagers du récepteur dans les différentes parties du cerveau, en particulier l'hypothalamus et l'hypophyse (Dyer *et al* 1997a, Henry *et al* 1999).

**Figure 3.** Effets d'un traitement quotidien à partir de l'âge de 21 jours avec de la leptine humaine recombinante chez des souris normales, sur le poids corporel, l'ingestion alimentaire et le nombre de souris pubères (présence d'un bouchon post-coïtal). D'après Chehab et al 1997.



Toujours chez les ovins, l'utilisation de leptine marquée avec une molécule radioactive a permis de mettre en évidence les sites de liaison qui marquent l'existence de récepteurs (Williams *et al* 1999). Ainsi, l'hippocampe, le cortex cérébral, l'aire préoptique, la lame terminale et les plexus choroïdes, l'hypothalamus ventromédian, le noyau paraventriculaire et le noyau arqué possèdent des récepteurs de la leptine. Une restriction alimentaire pendant trois semaines augmente l'expression du gène du récepteur de la leptine dans l'hypothalamus ventromédian et le noyau arqué ( $1,7 \pm 0,9$  vs  $26,7 \pm 6,2$ ) (Dyer *et al* 1997a).

Très récemment, les types de neurones exprimant des ARN messagers du récepteur, et qui sont donc les cibles potentielles de l'action de la leptine, ont été identifiés. Chez les rongeurs, c'est le cas des neurones immunoréactifs au neuropeptide Y (NPY, un peptide très répandu dans le cerveau des mammifères et connu pour être un stimulateur de la prise alimentaire, inhibiteur de la libération de LHRH) dans l'hypothalamus, de neurones immunoréactifs à la pro-opiomélanocortine (POMC, un peptide précurseur des opiacés endogènes inhibiteurs de la sécrétion de LHRH) dans le noyau arqué et de neurones immunoréactifs à la sérotonine (amine cérébrale, connu comme neuromédiateur modulateur de nombreuses fonctions, inhibiteur de la libération de LHRH) dans le noyau dorsal du raphé (Steiner *et al* 1998, Cunningham *et al* 1999). Chez le mouton, des neurones immunoréactifs à NPY ou portant ses ARNm, sont également porteurs des ARNm du récepteur de la leptine (Keisler *et al* 1999 ; Henry *et al* 1999 ; Williams *et al* 1999). *In vivo*, les neurones à LHRH ne semblent pas porter de récepteur à la leptine (Cunningham *et al* 1999), même si la lignée immortalisée GT1-7 en possède (Magni *et al* 1999). Ainsi, l'ensemble de ces données indique qu'il existe très probablement des systèmes neuronaux intermédiaires entre la leptine et la régulation de l'activité des neurones à LHRH. Par ailleurs, l'injection de leptine chez la souris ob/ob réduit, dans le noyau paraventriculaire, l'expression des ARNm qui codent pour la galanine, un peptide également impliqué dans le contrôle nerveux de la prise alimentaire (Steiner *et al* 1998). Chez la brebis normale, cette même injection par voie intracérébrale réduit, dans le noyau arqué, l'expression des ARNm qui codent pour le NPY (Henry *et al* 1999).

Pour le moment, du fait que la leptine est impliquée dans différentes fonctions autres que la reproduction, il est difficile de connaître les sites et les neuromédiateurs qui participent réellement à la régulation de l'activité pulsatile des neurones à LHRH.

Chez le mouton, l'injection intracérébrale de NPY diminue la pulsativité de LH (McShane *et al* 1992), alors que celle de leptine, pourtant active sur le NPY, n'a pas d'effet (Henry *et al* 1999). Dans ce dernier cas, si l'on admet que la leptine devrait plutôt stimuler l'activité LHRH, le modèle utilisé (brebis castrée chez laquelle la pulsativité est maximale avec un pulse toutes les 45 minutes) n'est sans doute pas le plus favorable par rapport à un modèle

de type brebis sous-alimentée (à pulsativité faible). Il est cependant assez probable qu'une partie au moins de l'effet de la leptine sur l'activité reproductrice passe, au niveau central, par les neurones à NPY. Néanmoins, l'inactivation du gène du NPY chez la souris n'empêche pas la reproduction de ces animaux, ce qui suggère que d'autres voies sont empruntées par la leptine pour agir sur la libération de la LHRH (Erickson *et al* 1996).

### La leptine agit centralement pour modifier l'activité de reproduction dans différentes espèces

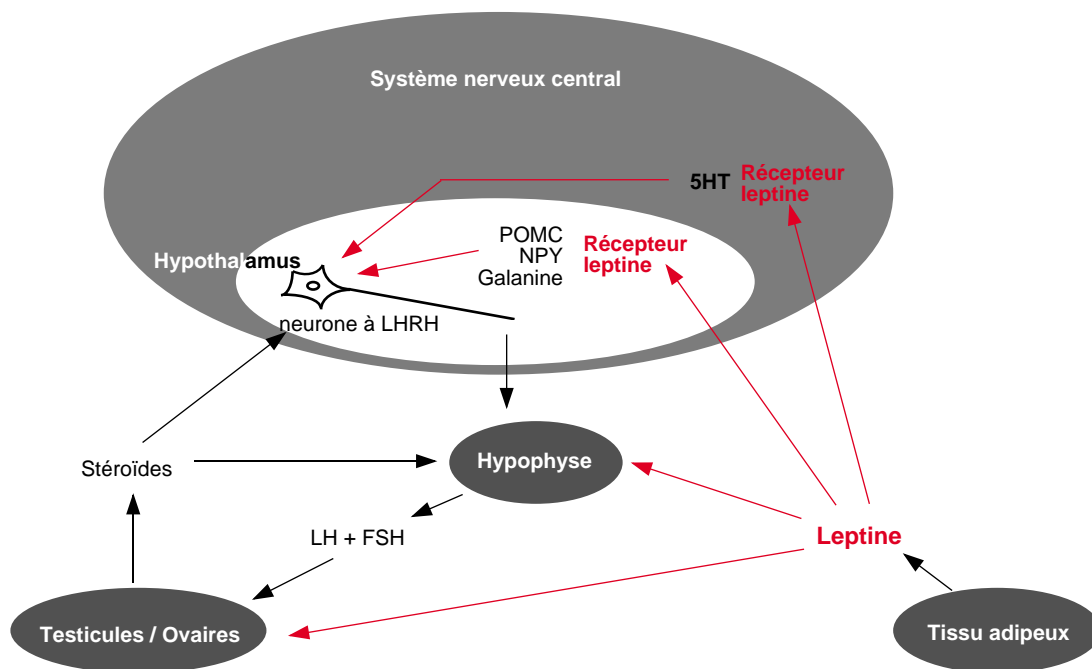
Plusieurs arguments montrent que la leptine agit sur la fonction de reproduction. La majorité des expériences concernant les effets de la leptine sur la fonction de reproduction ont été réalisées chez les rongeurs, quelques-unes l'ont été chez des mammifères de plus grande taille.

Chez la souris ob/ob, stérile, l'injection de leptine recombinante restaure l'activité sexuelle, en même temps qu'elle diminue l'ingestion et les quantités de lipides corporels à des niveaux normaux (Chehab *et al* 1996). Chez la souris normale, la leptine administrée par voie centrale, stimule la libération de LH et augmente la réponse LH et FSH *in vitro* des cellules hypophysaires traitées par LHRH (Yu *et al* 1997). De même, administrée à partir de 21 jours d'âge, elle diminue l'ingestion alimentaire et le développement corporel et, en même temps, avance l'âge à la puberté de quelques jours (figure 3). Cet effet de la leptine sur la puberté a été retrouvé par plusieurs auteurs (Barash *et al* 1996, Ahima *et al* 1997), ce qui indique sans doute qu'elle participe, dans cette espèce, à la perception de l'état de maturité de l'animal pré-pubère. Chez des rattes ovariectomisées, à jeun depuis 48 heures, l'injection de leptine empêche la diminution de pulsativité de la LH observée chez les témoins (Nagatani *et al* 1998). Bien que l'effet majeur de la leptine soit sans doute exercé au niveau hypothalamique, un effet périphérique ne peut pas être exclu. En effet, chez le rat, des ARNm du récepteur court de la leptine ont été mis en évidence dans l'ovaire, l'utérus et le testicule, ce qui suggère qu'elle pourrait agir sur ces organes (Zamorano *et al* 1997). Dans cette même espèce, *in vitro*, la leptine diminue la sécrétion d'oestradiol induite par FSH et IGF-I, des cellules de granulosa (Zachow et Magaffin 1997), ce qui suggère un possible effet sur l'ovaire *in vivo*.

Chez le singe à jeun depuis 48 heures, l'injection de leptine rétablit en totalité l'activité pulsatile de la LH (qui passe de 0 à 3 pulses en 6 heures), augmente la FSH plasmatique (de 0,05 à 4 ng/ml) et la testostérone, alors qu'elle provoque une diminution du cortisol (Steiner *et al* 1998, Cunningham *et al* 1999). Chez l'Homme, diverses corrélations ont été établies entre des perturbations de l'activité de reproduction et la concentration plasmatique de leptine. Par exemple, une altération de l'amplitude du rythme circadien de leptine plasmatique a été décrite chez des femmes athlètes aménorrhéiques, par rapport à



Figure 4. Relations potentielles entre la leptine et l'activité de reproduction chez les mammifères.



celui de femmes athlètes cycliques ou à celui de femmes cycliques sans activité sportive (Laughin et Yen 1997).

Chez les animaux domestiques au niveau central, mis à part les travaux de Henry *et al* (1999) faisant état d'une absence d'effet de l'injection intracérébrale de leptine sur la pulsativité de LH (voir ci-dessus), il n'existe pas, à notre connaissance, de résultats concernant des modifications de l'activité de reproduction associées à une modification de la leptinémie (revues de Bruneau *et al* 1999, Clarke et Henry 1999). Plusieurs raisons peuvent être invoquées pour expliquer cette situation. En premier lieu, il n'existe pas encore de dosage de la leptine plasmatique spécifique de chacune de ces espèces, ce qui oblige à utiliser des systèmes hétérologues, en général moins sensibles et peu spécifiques. En second lieu, nous ne disposons pas, ces dernières années, de leptine recombinante des espèces considérées en quantité suffisante pour réaliser des injections répétées, même intracérébrales, à de gros animaux. Cette situation devrait changer rapidement, plusieurs équipes disposant depuis peu des deux outils ci-dessus, élaborés chez les ovins (Keisler 1999).

## Conclusion

L'identification de la leptine constitue une avancée considérable dans la compréhension

des relations entre nutrition et reproduction. Cette découverte a confirmé qu'il existait bien une activité hormonale jusqu'alors inconnue bien que suspectée depuis de nombreuses années. Cependant, pour les espèces d'élevage, il faut attendre que le rôle de la leptine dans le contrôle de la fonction de reproduction soit effectivement confirmé, en particulier chez les ruminants qui sont dotés d'un système digestif particulier, très différent de celui des monogastriques.

Quelles que soient les espèces, de nombreux auteurs ont montré l'importance primordiale d'autres hormones ou métabolites, comme l'insuline ou le glucose, dans la régulation nutritionnelle de l'activité de reproduction : la leptine n'est donc pas l'unique hormone capable d'expliquer les interrelations existant entre l'état des réserves et les structures hypothalamiques impliquées dans la fonction de reproduction, mais fait plutôt partie du réseau de composés qui agissent sur celles-ci afin de réguler l'activité des neurones à LHRH et la réponse hypophysaire à celui-ci (figure 4).

La version originale de ce texte a été présentée, en espagnol, lors d'une session plénière du 22<sup>ème</sup> Congrès de l'Association Argentinienne de Production Animale (Rio Cuarto, Argentine, 14-16 octobre 1998).

## Références

Ahima R.S., Dushay J., Flier S.N., Prabakaran D., Flier J.S., 1997. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J. Clin. Invest.*, 99, 391-395.

Bado A., Levasseur S., Attoub S., Kermogant S., Laigneau J.P., Bortoluzzi M.N., Moizo L., Lehy T., Guerre-Millo M., Le Marchand-Brustel Y., Lewin M.J.M., 1998. The stomach is a source of leptin. *Nature*, 394, 790-793.

- Barash I.A., Cheung C.C., Weigle D.S., Ren H., Kabigting E.B., Kuijper J.L., Clifton D.K., Steiner R.A., 1996. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology*, 137, 3144-3147.
- Bocquier F., Bonnet M., Faulconnier Y., Guerre-Millo M., Martin P., Chilliard Y., 1998. Effects of photoperiod and feeding level on perirenal adipose tissue metabolic activity and leptin synthesis in the ovariectomized ewe. *Reprod. Nutr. Dev.*, 38, 489-498.
- Bruneau G., Vaisse C., Caraty A., Monget P., 1999. La leptine : une clé pour la reproduction. *Médecine/sciences*, 15, 191-196.
- Chapman I.M., Wittert G.A., Norma R.J., 1997. Circulating leptin concentrations in polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric and metabolic parameters. *Clinical Endocrinology*, 46, 175-181.
- Chehab F.F., Lim M.E., Lu R., 1996. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nature Genetics*, 12, 318-320.
- Chehab F.F., Mounzih K., Lu R., Lim M.E., 1997. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science*, 275, 88-90.
- Clarke I.J., Henry B.A., 1999. Leptin and reproduction. *Reviews of Reprod.*, 4, 48-55.
- Coleman D.L., 1973. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia*, 9, 294-298.
- Coleman D.L., 1978. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia*, 14, 141-148.
- Coleman D.L., 1981. Inherited obesity-diabetes syndromes in the mouse. *Prog. Clinical Biol. Res.*, 45, 145-158.
- Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L., Kriauciunas A., Stephens T.W., Nyce M.R., Ohannesian J.P., Marco C.C., McKee L.J., Baur T.L., Caro J.F., 1996. Serum immunoreactive-leptin concentration in normal weight and obese humans. *New Engl. J. Med.*, 334, 292-295.
- Cunningham M.J., Clifton D.K., Steiner R.A., 1999. Leptin's action on the reproductive axis: perspectives and mechanisms. *Biol. Reprod.*, 60, 216-222.
- Dyer C.J., Simmons J.M., Matteri R.L., Keisler D.H., 1997a. Leptin receptor mRNA is expressed in ewe anterior pituitary and adipose tissues and is differentially expressed in hypothalamic regions of well-fed and feed-restricted ewes. *Domestic Anim. Endocrinol.*, 14, 119-128.
- Dyer C.J., Simmons J.M., Matteri R.L., Keisler D.H., 1997b. cDNA cloning and tissue-specific gene expression of ovine leptin, NPY-Y1 receptor, and NPY-Y2 receptor. *Domestic Anim. Endocrinol.*, 14, 295-303.
- Erickson J.C., Clegg K.E., Palmiter R.D., 1996. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking NPY. *Nature*, 381, 415-418.
- Henry B.A., Goding J.W., Alexander W.S., Tilbrook A.J., Canny B.J., Dunshea F., Rao A., Mansell A., Clarke I.J., 1999. Central administration of leptin to ovariectomized ewes inhibits food intake without affecting the secretion of hormones from the pituitary gland: evidence for a dissociation of effects on appetite and neuroendocrine function. *Endocrinology*, 140, 1175-1182.
- Keisler D.H., 1999. Leptin as monitor of nutritional status to control reproductive cycles. *Proc. Vth Int. Symp. on Reprod. Dom. Rum. Colorado Springs, USA*, August 1-5 1998, *J Reprod & Fertil, Suppl.* 54 (in press).
- Laughin G.A., Yen S.S.C., 1997. Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *J. Clinical Endocrinol. Metabolism*, 82, 318-321.
- Licinio J., Mantzoros C., Negrao A.B., Cizza G., Wong M.L., Bongiorno P.B., Chrousos G.P., Karp B., Allen C., Flier J.S., Gold P.W., 1997. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary adrenal function. *Nature Medecine*, 3, 575-579.
- Magni P., Vettor R., Pagano C., Calcagano A., Beretta E., Messi E., Zanisi M., Martini L., Motta M., 1999. Expression of a leptin receptor in immortalized Gonadotropin-Releasing Hormone-secreting neurons. *Endocrinology*, 140, 1581-1585.
- Masuzaki H., Ogawa Y., Sagawa N., Hosoda K., Matsumoto T., Mise H., Nishimura H., Yoshimasa Y., Tanaka I., Mori T., Nakao K., 1997. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nature Medecine*, 3, 1029-1033.
- McShane T.M., May T., Miner J.L., Keisler D.H., 1992. Central actions of NPY may provide a neuro-modulatory link between nutrition and reproduction. *Biol. Reprod.*, 46, 1151-1157.
- Nagatani S., Guthikonda P., Thompson R.C., Tsukamura H., Maeda K.L., Foster D.L., 1998. Evidence for GnRH regulation by leptin: leptin administration prevents reduced pulsatile LH secretion during fasting. *Neuroendocrinology*, 67, 370-376.
- Saladin R., Staels B., Auwerx J., Briggs M., 1996. Regulation of ob gene expression in rodents and humans. *Hormone Metabolism Res.*, 28, 638-641.
- Steiner R., Finn P., Cheung C., Hohmann J., Cunningham M., Nurani S., Corning M., Rickard D., Gliedge A., Clifton D., 1998. Mechanisms of leptin's action on the neuroendocrine reproductive axis. *Biol. Reprod.*, 58 (Suppl 1), 20-21 (Abstract).
- Williams L.M., Adam C.L., Mercer J.G., Moar K.M., Slater D., Hunter L., Findlay P.A., Hoggard N., 1999. Leptin receptor and Neuropeptide Y gene expression in the sheep brain. *J. Neuroendocrinol.*, 11, 165-169.
- Yu W.H., Kimura M., Walczewska A., Karanth S., McCann S.M., 1997. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 94, 1023-1028.
- Zachow R.J., Magaffin D.A., 1997. Direct intraovarian effects of leptin: impairment of the synergistic action of insulin-like growth factor-I on follicle-stimulating hormone-dependent estradiol-17 $\beta$  production by rat ovarian granulosa cells. *Endocrinology*, 138, 847-850.
- Zamorano P.L., Mahesh V.B., De Sevilla L.M., Chorich L.P., Bhat G.K., Brann D.W., 1997. Expression and localization of the leptin receptor in endocrine and neuroendocrine tissues of the rat. *Neuroendocrinology*, 65, 223-228.
- Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M., 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372, 425-432.

## Abstract

---

***Underfeeding, reproduction and central nervous system: role of leptin.***

Relationships between fat tissue and reproduction have been described in a very large number of experiments, but the way by which animals are able to perceive their body fat content was not known until recently. Identified a few years ago by using molecular techniques, leptin is a protein hormone mainly synthesized and secreted by the adipose tissue. Leptin acts on numerous tissues by stimulating specific long or short receptors. In rodents, leptin is involved in the central regulation of feed intake, energy balance, thermoregulation, reproductive activity as well as in the regulation of angiogenesis and wound healing. To regulate LHRH neuronal activity, leptin acts on long form receptors of

the hypothalamus. Its action on LHRH neuron would not be direct, but more probably via an action on other neuromediators (NPY, POMC, 5HT, Galanine). Leptin receptors are also found in the pituitary, gonads and placenta. In ruminants, leptin and leptin receptors have only recently been identified and cloned, but their roles remain to be determined.

CHEMINEAU P., BLANC M., CARATY A., BRU-NEAU G., MONGET P., 1999. Sous-nutrition, reproduction et système nerveux central chez les mammifères : rôle de la leptine. *INRA Prod. Anim.*, 12, 217-223.



