

ΝΕΥΡΟΠΕΠΤΙΔΙΟ Υ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΤΡΟΦΗΣ

Σταυρούλα Κυρκούλη

Πανεπιστήμιο Κρήτης

Περίληψη: Το νευροπεπτιδίο Υ (NPY) κατέχει επιφανή θέση μεταξύ των πεπτιδίων που ενεργοποιούν τη συμπεριφορά πρόσληψης τροφής. Έχοντας μία από τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στον εγκέφαλο των θηλαστικών, συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπου, έχει ιδιαίτερα έντονη παρουσία σε πυρήνες του υποθαλάμου που συμμετέχουν στη ρύθμιση της ενέργειας. Η έγχυση του NPY σε διάφορες υποθαλαμικές περιοχές (κυρίως στον παρακοιλιακό και στον περί την ψαλίδα υποθάλαμο) αυξάνει την πρόσληψη τροφής και η χρόνια χορήγησή του οδηγεί σε παχυσαρκία. Η απελευθέρωση του NPY αυξάνεται στον παρακοιλιακό πυρήνα πεινασμένων επιμύων και μειώνεται όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι υψηλά. Μελέτες που διαφοροποιούν τη φάση όρεξης από τη φάση κατανάλωσης αποκαλύπτουν ότι το NPY δρα ερεθίζοντας τη φάση όρεξης στην πρόσληψη τροφής.

Λέξεις κλειδιά: Νευροπεπτιδίο Υ, Συμπεριφορά πρόσληψης τροφής, Υποθάλαμος.

Για τη διατήρηση μιας σταθερής ενεργειακής ισορροπίας, η ενέργεια που προσλαμβάνεται πρέπει να είναι ίση με την ενέργεια που δαπανάται (Bray & York, 1998). Έτσι, η συμπεριφορά πρόσληψης τροφής παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοίωση της ενέργειας. Ο υποθάλαμος ολοκληρώνει νευρωνικά, μεταβολικά και ενδοκρινικά σήματα που αφορούν στις ενεργειακές ανάγκες του οργανισμού και μετά διεγείρει διάφορες εκτελεστικές οδούς για την ενεργοποίηση συμπεριφορών, όπως η συμπεριφορά πρόσληψης τροφής (Broberger & Hökfelt, 2001. Hillebrand, de Wied, & Adan, 2002. Leibowitz & Wortley, 2004). Διάφοροι νευροδιαβιβαστές εμπλέκονται στον έλεγχο της πρόσληψης τροφής. Σ' αυτό το πολύπλοκο κύκλωμα, μπορεί κανείς να διακρίνει αυτούς που εκπέμπουν ορεξιιογενή σήματα από αυτούς που εκπέμπουν ανορεξιιογενή σήματα (Κυρκούλη, 2004). Από τους ορεξιο-

Διεύθυνση: Σταυρούλα Κυρκούλη, Τμήμα Φιλοσοφικών και Κοινωνικών Σπουδών, Πανεπιστήμιο Κρήτης, 741 00 Ρέθυμνο. Τηλ. 28310-77214 & 2810-324418, E-mail: kyrkouli@phl.uoc.gr και kyrkouli@med.uoc.gr

γενείς νευροδιαβιβαστές ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί τα τελευταία 20 χρόνια στο νευροπεπτίδιο Υ.

Ανακάλυψη – Ρόλος στην εξέλιξη

Το νευροπεπτίδιο Υ απομονώθηκε για πρώτη φορά από εγκέφαλο χοίρου από τον Tatamoto και τους συνεργάτες του (Tatamoto, 1982a. Tatamoto, Carlquist, & Mutt, 1982). Αποτελείται από 36 αμινοξέα και είναι μέλος μιας οικογένειας πεπτιδίων που αποτελείται από το νευροπεπτίδιο Υ (NPY), το πεπτίδιο ΥΥ (PYY) (Tatamoto, 1982b), και το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP) (Kimmel, Hayden, & Pollock, 1975). Το γονίδιο του NPY βρίσκεται στο ανθρώπινο χρωμόσωμα 7 στη θέση 7p15.1 (Cerde-Reverter & Larhammar, 2000). Το γονίδιο prepro-NPY έχει διατηρηθεί ιδιαίτερα καλά κατά την εξελικτική διαδικασία και αυτό υποδηλώνει ένα σημαντικό λειτουργικό ρόλο για το πεπτίδιο. Το NPY ανθρώπου και αρουραίου είναι ακριβώς ίδια ενώ το NPY του κοτόπουλου διαφέρει μόνο σε μία θέση και το NPY του ψαριού *torpedo marmorata* σε τρεις θέσεις (Blomqvist, Söderberg, Lundell, Milner, & Larhammar, 1992). Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι το NPY παρέμεινε σε μεγάλο βαθμό αναλλοίωτο κατά το μεγαλύτερο μέρος της εξέλιξης των σπονδυλωτών, περίπου 400 εκατομμύρια χρόνια.

Ανατομική εντόπιση

Το NPY είναι ένα από τα πεπτίδια με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση στον εγκέφαλο των θηλαστικών, συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπου (Allen et al., 1983. Chronwall et al., 1985). Ο ανατομικός εντοπισμός του NPY υποδεικνύει τη συμμετοχή του στη ρύθμιση της ομοιόστασης της ενέργειας, αφού το πεπτίδιο παρουσιάζει ιδιαίτερα υψηλές συγκεντρώσεις σε πυρήνες του υποθαλάμου που επηρεάζουν την πρόσληψη τροφής και την αλάωση ενέργειας (Williams, Cai, Elliott, & Harrold, 2004). Το μεγαλύτερο μέρος του υποθαλαμικού NPY προέρχεται από νευρώνες πρώτης τάξης, νευρώνες του τοξοειδή πυρήνα. Το 90% αυτών των νευρικών κυττάρων εκφράζουν, επίσης, τα πεπτίδια *agouti* (AgRP) (Broberger, Johansen, Johansson, Schalling, & Hökfelt, 1998) και *ghrelin* (Mondal et al., 2005), δύο πεπτίδια με ορεξιογενή δράση στην πρόσληψη τροφής. Οι νευρώνες του NPY στον τοξοειδή πυρήνα προβάλλουν σε διάφορες εσωποθαλαμικές και εξωποθαλαμικές περιοχές. Οι νευρώνες που περιέχουν NPY και AgRP προβάλλουν με κατεύθυνση ραχιαία και πρόσθια στον έξω υποθάλαμο, στον παρα-

κοιλιακό πυρήνα, στον ραχιαίο έσω υποθάλαμο και στην έσω προοπτική περιοχή και κοιλιακά στην έσω προεξοχή. Οι προβολές στον παρακοιλιακό και στο ραχιαίο έσω πυρήνα του υποθαλάμου είναι ιδιαίτερα σημαντικές (Bai et al., 1985). Υπάρχουν, επίσης, μικρές προβολές που καταλήγουν μέσα στον τοξοειδή πυρήνα.

Άλλες υποθαλαμικές περιοχές που περιέχουν σημαντικά επίπεδα NPY είναι η περικοιλιακή περιοχή που περιβάλλει την τρίτη κοιλία, ο υπεροπτικός πυρήνας και ο υπερχιασματικός πυρήνας. Ο υπερχιασματικός πυρήνας δέχεται μία πυκνή προβολή από το έξω γονατώδες σώμα του θαλάμου, η οποία μπορεί να ενέχεται στη ρύθμιση των κιρκάδιων ρυθμών (Card & Moore, 1988).

Εκτός από τις προβολές αυτές, ο παρακοιλιακός και ο ραχιαίος έσω πυρήνας του υποθαλάμου δέχονται, επίσης, εισόδους από άξονες που περιέχουν NPY και προέρχονται από κατεχολαμινεργικούς πυρήνες του στελέχους (Bai et al., 1985. Sawchenko et al., 1985).

NPY και πρόσληψη τροφής

Ο Clark και οι συνεργάτες του περιέγραψαν πρώτοι την έντονη ορεξιογενή δράση του NPY το 1984 (Clark, Kalra, Crowley, & Kalra, 1984) ακολουθούμενοι από τα εργαστήρια της Leibowitz και του Morley τον ίδιο χρόνο (Levine & Morley, 1984. Stanley & Leibowitz, 1984). Η έντονη ορεξιογόνος δράση του NPY μπορεί να προκληθεί από την έγχυση NPY σε νανογραμμομοριακές δόσεις είτε μέσα στις κοιλίες του εγκεφάλου είτε σε διάφορες υποθαλαμικές περιοχές, κυρίως στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου και στην περιοχή γύρω από την ψαλίδα στον έξω υποθάλαμο. Το NPY είναι 500 φορές πιο δυνατό από τη νορεπινεφρίνη (σε γραμμομοριακή βάση) στην πρόκληση της πρόσληψης τροφής (Stanley, Chin, & Leibowitz, 1985. Stanley & Leibowitz, 1985). Φαρμακολογικές μελέτες δείχνουν ότι στον παρακοιλιακό πυρήνα δρα ανεξάρτητα από τη νορεπινεφρίνη και τους α_2 υποδοχείς ενώ, αντίθετα, η δράση του ενδυναμώνεται από αναστολείς της σύνθεσης των κατεχολαμινών (Kyrkouli, Stanley, Hutchinson, Seirafi, & Leibowitz, 1990). Επιπλέον, σύμφωνα με μελέτες μικροδιαπίδυσης το NPY μειώνει τη σύνθεση της νορεπινεφρίνης στον παρακοιλιακό πυρήνα (Kyrkouli, Stanley, & Leibowitz, 1992).

Επαναλαμβανόμενη ή χρόνια εγκεφαλική χορήγηση του NPY συνεχίζει να προκαλεί πρόσληψη τροφής και οδηγεί σε παχυσαρκία (Stanley, Kyrkouli, Lampert, & Leibowitz, 1986). Αυτό δείχνει ότι το NPY είναι ικανό

να ανατρέψει τους βραχύχρονους και μακρόχρονους μηχανισμούς του κορεσμού και της ρύθμισης του βάρους του σώματος. Η ανάπτυξη της παχυσαρκίας που ακολουθεί τη χρόνια χορήγηση NPY μπορεί να αποδοθεί στις αντιθερμογενείς ιδιότητες του NPY και στη δράση του στην έκλυση ινσουλίνης, δράσεις που διαμεσολαβούνται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (Zarjevski, Cusin, Vettor, Rohner-Jeanrenaud, & Jeanrenaud, 1993).

Οι νευρώνες που περιέχουν NPY στον τοξοειδή πυρήνα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από μειωμένη ενέργεια και αυξημένες μεταβολικές ανάγκες. Η έκφρασή τους ερεθίζεται από αυστηρή στέρηση τροφής, αυξημένη άσκηση, κρύο, και εγκυμοσύνη (Frankish, Dryden, Hopkins, Wang, & Williams, 1995. Inui, 2000; Kalra & Kalra, 2003. Leibowitz & Hoebel, 2004). Ως συνέπεια, αυξάνεται και η απελευθέρωση του NPY στον παρακοιλιακό πυρήνα πολύ πεινασμένων και διαβητικών ζώων (Dryden, Pickavance, Frankish, & Williams, 1995. Sahu et al., 1992). Υπό αυτές τις συνθήκες, οι νευρώνες μπορεί να ερεθίζονται από πτώση στα επίπεδα ινσουλίνης ή/και λεπτίνης αφού και οι δύο ουσίες αναστέλλουν την έκφραση του γονιδίου του NPY στον τοξοειδή πυρήνα (Wang & Leibowitz, 1997). Αυξημένη έκφραση του NPY συναντάται, επίσης, μετά τη χορήγηση κορτικοστερόνης, ενός στεροειδούς προϊόντος των επινεφριδίων, η οποία απελευθερώνεται σε καταστάσεις αρνητικής ισορροπίας της ενέργειας και η λειτουργία της είναι να διατηρεί τη διαθεσιμότητα της γλυκόζης. Η κορτικοστερόνη δρα σε υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών και ερεθίζει την έκφραση του γονιδίου του NPY, τη σύνθεσή του, τη δραστηριότητα των υποδοχέων και την πρόσληψη τροφής προκαλούμενη από το NPY (Akabayashi et al., 1994b. Stanley, Lanthier, Chin, & Leibowitz, 1989. Tempel & Leibowitz, 1994). Παρουσιάζει μία μεγάλη αιχμή κατά την έναρξη της φυσικής περιόδου πρόσληψης τροφής ταυτόχρονα με την αύξηση στην έκφραση και τη σύνθεση του NPY (Akabayashi et al., 1994a).

Οι NPY νευρώνες ανταποκρίνονται σε αλλαγές στη διαθεσιμότητα, αποθήκευση ή χρήση μεταβολικών καυσίμων. Τα επίπεδα NPY mRNA στον τοξοειδή πυρήνα αυξάνονται σημαντικά ως αποτέλεσμα του φαρμακολογικού αποκλεισμού της χρήσης γλυκόζης με 2-δεοξυ-δ-γλυκόζη (Akabayashi, Zaia, Silva, Chae, & Leibowitz, 1993. Sergeev & Akmaev, 2000. Sergeev, Broberger, Gorbatyuk, & Hökfelt, 2000). Επίσης, αυξάνονται μόλις πριν από το νυχτερινό ενεργό μικράδιο κύκλο όταν τα επίπεδα και η αποθήκευση γλυκόζης μειώνονται (Akabayashi, Levin, Paez, Alexander, & Leibowitz, 1994. Tempel & Leibowitz, 1994). Εξάλλου, η έκφραση του NPY επηρεάζεται σημαντικά από τη χορήγηση γλυκόζης έχοντας αντίστροφη

σχέση με τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Κατά τα πρώτα 30-60 λεπτά από τη χορήγηση γλυκόζης, το NPY μειώνεται καθώς τα επίπεδα γλυκόζης αυξάνονται σημαντικά, αλλά ύστερα από 90 λεπτά αυτή η δράση αντιστρέφεται και οδηγεί σε έκλυση NPY καθώς η γλυκόζη πέφτει σε φυσιολογικά επίπεδα (Chang, Karatayev, Davidova, Wortley, & Leibowitz, 2005. Wang, Dourmashking, Yun, & Leibowitz, 1999). Αυτές οι αλλαγές στα επίπεδα του NPY συμβαίνουν ανεξαρτήτως αλλαγών στα επίπεδα της ανορεξιογενούς ορμόνης λεπτίνης (Κυρκούλη, 2004). Είναι συνεπείς με ένα φυσιολογικό ρόλο του NPY στην πρόκληση αυθόρμητων γευμάτων από τα οποία, και στα ζώα και στον άνθρωπο, προηγείται μία πτώση στα επίπεδα της γλυκόζης 10-30 λεπτά πριν από την έναρξη του γεύματος (Campfield & Smith, 2003. Campfield, Smith, Rosenbaum, & Hirsch, 1996).

Αν και η μέχρι σήμερα έρευνα έχει επικεντρωθεί σχεδόν αποκλειστικά στη δράση του NPY στον υποθάλαμο, ο υποθάλαμος δεν είναι η μόνη περιοχή όπου δρα αυτό το πεπτίδιο. Πειράματα με έγχυση του NPY στην τέταρτη κοιλία δείχνουν ότι και ο οπίσθιος εγκέφαλος συμμετέχει στην ορεξιογόνο δράση αυτού του πεπτιδίου (Corp, Melville, Greenberg, Gibbs, & Smith, 1990). Επιπλέον, έγχυση του NPY στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου και ταυτόχρονη έγχυση ναλοξόνης, ενός οπιοειδεργικού ανταγωνιστή, στον πυρήνα μονήρους δεσμίδας του οπίσθιου εγκεφάλου μειώνουν σημαντικά την προκαλούμενη πρόσληψη τροφής (Kotz, Grace, Briggs, Levine, & Billington, 1995).

NPY υποδοχείς και πρόσληψη τροφής

Μέχρι σήμερα έξι NPY υποδοχείς έχουν κλωνοποιηθεί και χαρακτηριστεί ως Y_1 - Y_6 . Η διεγερτική δράση του πεπτιδίου στην πρόσληψη τροφής πιστεύεται ότι διαμεσολαβείται από τους υπότυπους Y_1 και Y_5 (Schaffhauser et al., 1997. Thorsell & Heilig, 2002. Williams, Harrold, & Cutler, 2000.). Και οι δύο υπότυποι είναι διάσπαρτοι στον υποθάλαμο με υψηλά επίπεδα έκφρασης στον παρακοιλιακό πυρήνα (Hu et al., 1996). Γενικώς, στον υποθάλαμο του επίμου υπάρχει συμφωνία στη διανομή των δύο υπότυπων (Fetissov, Kopp, & Hökfelt, 2004). Στον ανθρώπινο υποθάλαμο, ιδιαίτερα έντονο mRNA Y_5 βρέθηκε στον τοξοειδή πυρήνα (Jacques, Dumont, Fournier, & Quirion, 1997). Οι προσυναπτικοί υποδοχείς Y_2 μπορεί να συμμετέχουν επίσης στην πρόσληψη τροφής αλλά προς την αντίθετη κατεύθυνση, δηλαδή να καταστέλλουν την πρόσληψη τροφής (Batterham et al., 2002. Sainsbury et al., 2002).

Πειράματα με ποντίκια τεχνητώς μεταλλαγμένα έτσι ώστε να μην έχουν υπότυπο NPY Y_1 πραγματοποιήθηκαν από διάφορους ερευνητές (Howell et al., 2003; Kanatani et al., 2000. Naveilhan et al., 2001. Pedrazzini, 2004. Pedrazzini et al., 1998). Τα ζώα αυτά γενικά φαίνονταν φυσιολογικά. Και τα αρσενικά και τα θηλυκά έζησαν φυσιολογικά και ήταν γόνιμα. Οι θέσεις πρόσδεσης για το NPY μειώθηκαν κατά 30% περίπου ενώ οι υπότυποι Y_2 και Y_5 εκφράστηκαν κανονικά. Υπό βασικές συνθήκες, δεν παρουσίασαν αλλαγές στη συμπεριφορά πρόσληψης τροφής. Ενώ, όμως, σε ποντίκια φυσικού τύπου η ενδοκοιλιακή χορήγηση NPY προκάλεσε μία έντονη απόκριση στην πρόσληψη τροφής, στα μεταλλαγμένα ποντίκια χωρίς Y_1 η απόκριση ήταν σημαντικά αμβλυμμένη (Kanatani et al., 2000. Pedrazzini et al., 1998). Στα μεταλλαγμένα ποντίκια, η πρόσληψη τροφής δεν εξαφανίστηκε τελείως, κάτι που υποδεικνύει ότι ένας άλλος υποδοχέας για το NPY, ίσως ο Y_5 , μπορεί να παίρνει μέρος στην απόκριση πρόσληψης τροφής που προκαλεί το NPY. Έχει ενδιαφέρον το γεγονός ότι ένας ισχυρός ανταγωνιστής Y_1 μειώνει την προκαλούμενη από το NPY πρόσληψη τροφής σε ποντίκια φυσικού τύπου και σε ποντίκια χωρίς Y_5 αλλά δεν επηρεάζει καθόλου, ως αναμενόμενο, τα ποντίκια χωρίς Y_1 (Kanatani et al., 2001). Τα αποτελέσματα αυτά συνηγορούν υπέρ του υποδοχέα Y_1 στη διαμεσολάβηση για τη δράση του NPY στον υποθάλαμο. Επιπλέον, η πρόσληψη τροφής κατόπιν στέρησης σε ποντίκια χωρίς Y_1 είναι διαταραγμένη σοβαρά και αυτό ενισχύει επίσης το σημαντικό ρόλο του υπότυπου αυτού στην απόκριση πρόσληψης τροφής που προκαλείται από το NPY (Pedrazzini et al., 1998). Είναι εξάλλου σημαντικό το γεγονός ότι η υπερφαγία που εμφανίζεται σε μεταλλαγμένα ποντίκια που δε διαθέτουν λεπτίνη (τα ποντίκια ob/ob¹) και στερούνται τον υπότυπο Y_1 είναι σημαντικά μειωμένη (Pralong et al., 2002). Αυτό δείχνει ότι ο υπότυπος αυτός ίσως έχει κάποιο ρόλο στον τονικό έλεγχο των λεπτινεργικών οδών.

Παρά το ότι η προκαλούμενη από το NPY πρόσληψη τροφής ήταν μειωμένη σε ποντίκια χωρίς υπότυπους Y_1 , τα ποντίκια παρουσίασαν μέτρια παχυσαρκία σε σύγκριση με τα φυσιολογικά ποντίκια, και αυτό ήταν πιο προφανές στα θηλυκά (Pedrazzini et al., 1998). Το αυξημένο βάρος οφειλόταν αποκλειστικά στην εναπόθεση λίπους. Μετά από στέρηση τροφής είχαν ήπια υπερινσουλιναίμια αλλά φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Επίσης, παρουσίαζαν μειωμένη έκλυση ινσουλίνης μετά τη χορήγηση γλυκόζης (Burcelin, Brunner, Seydoux, Thorensa, & Pedrazzini, 2001).

¹ ob/ob: ονομασία που προέρχεται από τη λέξη obese = παχύσαρκος.

Το 1998 εμφανίστηκε το πρώτο ποντίκι στον εγκέφαλο του οποίου δεν υπήρχαν υποδοχείς NPY Y_5 (Marsh, Hollopeter, Kafer, & Palmiter, 1998). Τα ποντίκια μ' αυτή την τεχνητή μετάλλαξη έφθασαν κανονικά στην ενηλικίωσή τους και ήταν γόνιμα και τα θηλυκά και τα αρσενικά. Ιστολογική εξέταση του εγκεφάλου και άλλων οργάνων δεν παρουσίασε ανωμαλίες. Τα επίπεδα της έκφρασης του NPY ήταν αναλλοίωτα παρά την έλλειψη του υπότυπου Y_5 του υποδοχέα του. Σε νεαρή ηλικία αυτά τα ποντίκια τράφθηκαν φυσιολογικά και η πρόσληψη τροφής που προκλήθηκε από τη στέρηση της τροφής ήταν ομαλή όπως και η ευαισθησία τους στη λεπτίνη. Αυτό το εύρημα ήταν αναπάντεχο γιατί το NPY θεωρούνταν υπεύθυνο για την υπερφαγία που ακολουθεί τη στέρηση τροφής και πιστευόταν ότι ο υπότυπος Y_5 του υποδοχέα του διαμεσολαβεί για την πρόσληψη τροφής (Gerald et al., 1996).

Τα ποντίκια χωρίς υποδοχέα NPY Y_5 παρουσίασαν ήπια παχυσαρκία, η οποία εμφανίστηκε αργά στη ζωή τους (μετά την 30η εβδομάδα) και χαρακτηριζόταν από αυξημένο σωματικό βάρος, αυξημένη πρόσληψη τροφής και εναπόθεση λίπους στους ιστούς. Η θερμοκρασία του σώματός τους δεν άλλαξε και επομένως ούτε ο ρυθμός του μεταβολισμού τους. Η οφειλόμενη σε στέρηση πρόσληψη τροφής ήταν επίσης ομαλή. Υπήρχε όμως μειωμένη ή καθόλου απόκριση στην ενδοκοιλιακή έγχυση NPY ακόμη και σε υψηλές δόσεις. Χορήγηση του ανταγωνιστή του υπότυπου Y_1 1229U91 ταυτόχρονα με τη χορήγηση NPY μείωσε τη διεγερτική δράση του NPY σε ποντίκια φυσικού τύπου και κατέστειλε τελείως τη δράση του σε μεταλλαγμένα ζώα στα οποία το γονίδιο Y_5R είχε αδρανοποιηθεί (Marsh et al., 1998). Αυτό δείχνει ότι η συνδυασμένη δράση και των δύο υπότυπων, Y_1 και Y_5 , είναι απαραίτητη για την εμφάνιση της έντονης διεγερτικής δράσης του NPY στην πρόσληψη τροφής.

Συμπερασματικά, τα μέχρι τώρα αποτελέσματα εμπλέκουν τους δύο υπότυπους του NPY, Y_1 και Y_5 , στη συμπεριφορά πρόσληψης τροφής.

Μερικά ερωτηματικά παραμένουν

Έχει αναφερθεί ότι, κάτω από ορισμένες προϋποθέσεις, ενδοκοιλιακή χορήγηση του NPY σε επίμυες μπορεί να προκαλέσει εξαρτημένη αποστροφή γεύσης, κατανάλωση καολίνης (συνθετικού πηλού) και να καταστείλει την όρεξη για νάτριο (Woods et al., 1998). Ο λόγος γι' αυτές τις δράσεις του NPY δεν είναι γνωστός. Έχει εκφραστεί η άποψη ότι η χορήγηση του NPY κατευθείαν στις κοιλίες του εγκεφάλου και όχι σε

κάποια συγκεκριμένη εγκεφαλική περιοχή εκτός από την αύξηση της πρόσληψης τροφής επιφέρει, επίσης, απεχθείς συνέπειες.

Τελευταία, ερευνητές που μελετούν τη συμπεριφορά πρόσληψης τροφής θεωρούν ότι αυτή περιλαμβάνει δύο φάσεις: τη *φάση όρεξης*, που περιλαμβάνει συμπεριφορές που συμμετέχουν στην εύρεση και απόκτηση της τροφής, και τη *φάση κατανάλωσης*, που περιλαμβάνει τις συμπεριφορές εκείνες που συμμετέχουν στο τρώγειν (μάσηση, κατάποση). Χορήγηση του NPY στην τρίτη κοιλία δεν έχει αποτέλεσμα στην ενδοστοματική κατανάλωση σουκρόζης –δηλαδή, σουκρόζης που έχει ήδη τοποθετηθεί στη στοματική κοιλότητα (Woods et al., 1998). Πολύ περισσότερο, όταν ένας επίμυς που έχει δεχθεί έγχυση με NPY μπορεί να επιλέξει αν θα επισκεφθεί μια φιάλη με σουκρόζη για να την καταναλώσει ή αν θα ζευγαρώσει με μία θηλυκή, επιλέγει την τροφή (Ammar et al., 2000). Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι το NPY προκαλεί αύξηση στην πρόσληψη τροφής δρώντας στη φάση όρεξης αυτής της συμπεριφοράς.

Συμπέρασμα

Τα τελευταία 20-25 χρόνια, η μελέτη της συμπεριφοράς πρόσληψης τροφής από την πλευρά των νευροεπιστημών έχει συγκεντρώσει ιδιαίτερα την προσοχή των βιοψυχολόγων και ερευνητών συγγενών κλάδων. Έχουν γίνει πολλές σημαντικές ανακαλύψεις που αφορούν στο ρόλο των πεπτιδίων που συμμετέχουν σ' αυτή τη συμπεριφορά. Το NPY κατέχει κεντρική θέση ανάμεσά τους. Στο εγγύς μέλλον, μελέτες που θα διαλευκάνουν συμπεριφορικές, φυσιολογικές και μοριακές απόψεις του πεπτιδεργικού αυτού συστήματος θα μας βοηθήσουν να κατανοήσουμε σε βάθος πώς, αλληλεπιδρώντας με άλλα πεπτιδικά και ορμονικά συστήματα, ρυθμίζει την πρόσληψη τροφής και το βάρος του σώματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Akabayashi, A., Levin, N., Paez, X., Alexander, J. T., & Leibowitz, S. F. (1994a). Hypothalamic neuropeptide Y and its gene expression: Relation to light/dark cycle and circulating corticosterone. *Molecular and Cellular Neurosciences*, 5, 210-218.
- Akabayashi, A., Watanabe, Y., Wahlestedt, C., McEwen, B. S., Paez, X., & Leibowitz, S. F. (1994b). Hypothalamic neuropeptide Y, its gene expression and receptor activity: Relation to circulating corticosterone in adrenalectomized rats. *Brain Research*, 665, 201-212.
- Akabayashi, A., Zaia, C. T., Silva, I., Chae, H. J., & Leibowitz, S. F. (1993). Neuropeptide Y in

- the arcuate nucleus is modulated by alterations in glucose utilization. *Brain Research*, 621, 343-348.
- Allen, Y. S., Adrian, T. E., Allen, J. M., Tatemoto, K., Crow, T. J., Bloom, S. R., & Pollack, J. M. (1983). Neuropeptide Y distribution in the rat brain. *Science*, 221, 877-879.
- Ammar, A. A., Sederholm, F., Saito, T. R., Scheurink, A. J. W., Johnson, A. E., & Södersten, P. (2000). NPY-leptin: Opposing effects on appetitive and consummatory ingestive behavior and sexual behavior. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 278, 1627-1633.
- Bai, F. L., Yamano, M., Shiotani, Y., Emson, P. C., Smith, A. D., Powell, J. F., & Tohyama, M. (1985). An arcuate -paraventricular and dorsomedial- hypothalamic neuropeptide Y containing system which lacks noradrenaline in the rat. *Brain Research*, 331, 172-175.
- Batterham, R. L., Cowley, M. A., Small, C. J., Herzog, H., Cohen, M. A., Dakin, C. L., Wren, A. M., Brynes, A. E., Low, M. J., Ghatei, M. A., Cone, R. D., & Bloom, S. R. (2002). Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature*, 418, 650-654.
- Blomqvist, A. G., Söderberg, C., Lundell, I., Milner, R. J., & Larhammar, D. (1992). Strong evolutionary conservation of neuropeptide Y: Sequence of chicken, goldfish, and Torpedo Marmorata DNA clones. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89, 2350-2354.
- Bray, G. A., & York, D. A. (1998). The MONA LISA hypothesis in the time of leptin. *Recent Progress in Hormone Research*, 53, 95-117.
- Broberger, C., & Hökfelt, T. (2001). Hypothalamic and vagal neuropeptide circuitries regulating food intake. *Physiology & Behavior*, 74, 669-682.
- Broberger, C., Johansen, J., Johansson, C., Schalling, M., & Hökfelt, T. (1998). The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic and monosodium glutamate-treated mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95, 15043-15048.
- Burcelin, R., Brunner, H., Seydoux, J., Thorensa, B., & Pedrazzini, T. (2001). Increased insulin concentrations and glucose storage in neuropeptide Y Y1-deficient mice. *Peptides*, 22, 421-427.
- Campfield, L. A., & Smith, F. J. (2003). Blood glucose dynamics and control of meal initiation: A pattern detection and recognition theory. *Physiological Reviews*, 83, 25-58.
- Campfield, L. A., Smith, F. J., Rosenbaum, M., & Hirsch, J. (1996). Human eating: Evidence for a physiological basis using a modified paradigm. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 20, 133-137.
- Card, J. P., & Moore, R. Y. (1988). Neuropeptide Y localization in the rat suprachiasmatic nucleus and periventricular hypothalamus. *Neuroscience Letters*, 88, 241-246.
- Cerda-Reverter, J. M., & Larhammar, D. (2000). Neuropeptide Y family of peptides: Structure, anatomical expression, function and molecular evolution. *Biochemistry and Cell Biology*, 78, 371-392.
- Chang, G. Q., Karatayev, O., Davydova, Z., Wortley, K., & Leibowitz, S. F. (2005). Glucose injection reduces neuropeptide Y and agouti-related protein expression in the arcuate nucleus: A possible physiological role in eating behavior. *Molecular Brain Research*, 135, 69-80.
- Chronwall, B. M., DiMaggio, D. A., Massari, V. J., Pickel, V. M., Ruggiero, D. A., & O'Donohue, T. L. (1985). The anatomy of neuropeptide-Y-containing neurons in rat brain. *Neuroscience*, 15, 1159-1181.
- Clark, J. T., Kalra, P. S., Crowley, W. R., & Kalra, P. S. (1984). Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology*, 115, 427-429.

- Corp, E. S., Melville, L. D., Greenberg, D., Gibbs, J., & Smith, G. P. (1990). Effect of fourth ventricular neuropeptide Y and peptide YY on ingestive and other behaviors. *The American Journal of Physiology*, 259, 317-323.
- Dryden, S., Pickavance, L., Frankish, H. M., & Williams, G. (1995). Increased neuropeptide Y secretion in the hypothalamic paraventricular nucleus obese (fa/fa) Zucker rats. *Brain Research*, 690, 185-189.
- Fetissov, S. O., Kopp, J., & Hökfelt, T. (2004). Distribution of NPY receptors in the hypothalamus. *Neuropeptides*, 38, 175-188.
- Frankish, H. M., Dryden, S., Hopkins, D., Wang, Q., & Williams, G. (1995). Neuropeptide Y. The hypothalamus and diabetes: Insights into the central control of metabolism. *Peptides*, 16, 757-771.
- Gerald, C., Walker, M. W., Criscione, L., Gustafson, E. L., Batzlhartmann, C., Smith, K. E., Vaysse, P., Durkin, M. M., Laz, T. M., Linemeyer, D. L., Schaffhauser, A. O., Whitebread, S., Hofbauer, K. G., Taber, R. I., Branchek, T. A., & Weinshank, R. L. (1996). A receptor subtype involved in neuropeptide Y-induced food intake. *Nature*, 382, 168-171.
- Hillebrand, J. J. G., de Wied, D., & Adan, R. A. H. (2002). Neuropeptides, food intake and body weight regulation: A hypothalamic focus. *Peptides*, 6539, 1-24.
- Howell, O. W., Scharfman, H. E., Herzog, H., Sundstrom, L. E., Beck-Sickingler, A., & Gray, W. P. (2003). Neuropeptide Y is neuroproliferative for post-natal hippocampal precursor cells. *Journal of Neurochemistry*, 86, 646-659.
- Hu, Y., Bloomquist, B. T., Cornfield, L. J., DeCarr, L. B., Flores-Riveros, J. R., Friedman, L., Jiang, P., Lewis-Higgins, L., Sadlowiski, Y., Schaefer, A., Velazquez, N., & McCaleb, M. L. (1996). Identification of a novel hypothalamic neuropeptide Y receptor associated with feeding behavior. *The Journal of Biological Chemistry*, 271, 26315-26319.
- Inui, A. (2000). Transgenic approach to the study of body weight regulation. *Pharmacological Reviews*, 52, 35-61.
- Jacques, D., Dumont, Y., Fournier, A., & Quirion, R. (1997). Characterization of neuropeptide Y receptor subtypes in the normal human brain, including the hypothalamus. *Neuroscience*, 79, 129-148.
- Kalra, S. P., & Kalra, P. S. (2003). Neuropeptide Y: A physiological orexigen modulated by the feedback action of ghrelin and leptin. *Endocrine*, 22, 49-56.
- Kanatani, A., Hata, M., Mashiko, S., Ishihara, A., Okamoto, O., Haga, Y., Ohe, T., Kanno, T., Murai, N., Ishii, Y., Fukuroda, T., Fukami, T., & Ihara, M. (2001). A typical Y1 receptor regulates feeding behaviors: Effects of a potent and selective Y1 antagonist, J-115814. *Molecular Pharmacology*, 59, 501-505.
- Kanatani, A., Mashiko, S., Murai, N., Sugimoto, N., Ito, J., Fukuroda, T., Fukami, T., Morin, N., MacNeil, D. J., Van der Ploeg, L. H., Saga, Y., Nishimura, S., & Ihara, M. (2000). Role of the Y1 receptor in the regulation of neuropeptide Y-mediated feeding: Comparison of wild-type, Y1 receptor-deficient, and Y5 receptor-deficient mice. *Endocrinology*, 141, 1011-1016.
- Kimmel, J. R., Hayden, L. J., & Pollock, H. G. (1975). Isolation and characterization of a new pancreatic polypeptide hormone. *The Journal of Biological Chemistry*, 250, 9369-9376.
- Kotz, C. M., Grace, M. K., Briggs, J., Levine, A. S., & Billington, C. J. (1995). Effects of opioid antagonists naloxone and naltrexone on neuropeptide Y-induced feeding and brown fat thermogenesis in the rat. Neural site of action. *The Journal of Clinical Investigation*, 96, 163-170.
- Κυρκούλη, Σ. (2004). Υποθάλαμος και συμπεριφορά πρόσληψης τροφής: Γαλακίνη και λεπτίνη. *Hellenic Journal of Psychology*, 1, 22-32.

- Kyrkouli, S. E., Stanley, B. G., Hutchinson, R., Seirafi, R. D., & Leibowitz, S. F. (1990). Peptide-amine interactions in the hypothalamic paraventricular nucleus: Analysis of galanin and neuropeptide Y in relation to feeding. *Brain Research*, *521*, 185-191.
- Kyrkouli, S. E., Stanley, B. G., & Leibowitz, S. F. (1992). Differential effects of galanin and neuropeptide Y on extracellular norepinephrine levels in the paraventricular hypothalamic nucleus of the rat. *Life Sciences*, *51*, 203-210.
- Leibowitz, S. F., & Hoebel, B. G. (2004). Behavioral neuroscience and obesity. In G. A. Bray & C. Bouchard (Eds.), *Handbook of obesity. Etiology and pathophysiology* (pp. 301-371). New York: Dekker.
- Leibowitz, S. F., & Wortley, K. E. (2004). Hypothalamic control of energy balance: Different peptides, different functions. *Peptides*, *25*, 473-504.
- Levine, A. S., & Morley, J. E. (1984). Neuropeptide Y: A potent inducer of consummatory behavior in rats. *Peptides*, *5*, 1025-1029.
- Marsh, D. J., Baraban, S. C., Hollopeter, G., & Palmiter, R. D., (1999). Role of the Y5 neuropeptide Y receptor in limbic seizures. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *96*, 13518-13523.
- Marsh, D. J., Hollopeter, G., Kafer, K. E., & Palmiter, R. D. (1998). Role of the Y5 neuropeptide Y receptor in feeding and obesity. *Nature Medicine*, *4*, 718-721.
- Mondal, M. S., Date, Y., Yamaguchi, H., Toshinai, K., Tsuruta, T., Kangawa, K., & Nakazato, M. (2005). Identification of ghrelin and its receptor in neurons of the rat arcuate nucleus. *Regulatory Peptides*, *126*, 55-59.
- Naveilhan, P., Hassani, H., Lucas, G., Blakeman, K. H., Hao, J. X., Xu, X. J., Wiesenfeld-Hallin, Z., Thoren, P., & Ernfors, P. (2001). Reduced antinociception and plasma extravasation in mice lacking a neuropeptide Y receptor. *Nature*, *409*, 513-517.
- Pedrazzini, T. (2004). Importance of NPY Y1 receptor-mediated pathways: Assessment using NPY Y1 receptor knockouts. *Neuropeptides*, *38*, 267-275.
- Pedrazzini, T., Seydoux, J., Künstner, P., Aubert, J. F., Grouzmann, E., Beerermann, F., & Brunner, H. B. (1998). Cardiovascular response, feeding behavior and locomotor activity in mice lacking the NPY Y1 receptor. *Nature Medicine*, *4*, 722-726.
- Pralong, F. P., Gonzales, C., Voirol, M. J., Palmiter, R. D., Brunner, H. R., Gaillard, R. C., Seydoux, J., & Pedrazzini, T. (2002). The neuropeptide Y Y1 receptor regulates leptin-mediated control of energy homeostasis and reproductive functions. *The FASEB Journal*, *16*, 712-714.
- Sahu, A., Sninsky, C. A., Phelps, C. P., Dube, M. G., Kalra, P. S., & Kalra, S. P. (1992). Neuropeptide Y release from the paraventricular nucleus increases in association with hyperphagia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Endocrinology*, *131*, 2979-2985.
- Sainsbury, A., Schwarzer, C., Couzens, M., Fetissov, S., Furtinger, S., Jenkins, A., Cox, H. M., Sperk, G., Hökfelt, T., & Herzog, H. (2002). Important role of hypothalamic Y2 receptors in body weight regulation revealed in conditional knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*, 8938-8943.
- Sawchenko, P. E., Swanson, L. W., Grzanna, R., Howe, P. R. C., Bloom, S. R., & Polak, J. M. (1985). Colocalization of neuropeptide Y immunoreactivity in brainstem catecholaminergic neurons that project to the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *The Journal of Comparative Neurology*, *241*, 138-153.
- Schaffhauser, A. O., Stricker-Krongrad, A., Brunner, L., Cumin, F., Gerald, C., Whitebread, S., Criscione, L., & Hofbauer, K. G. (1997). Inhibition of food intake by neuropeptide Y Y5 receptor antisense oligodeoxynucleotides. *Diabetes*, *46*, 1792-1798.

- Sergeev, V. G., & Akmaev, I. G. (2000). Effects of blockers of carbohydrate and lipid metabolism on expression of mRNA of some hypothalamic neuropeptides. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, *130*, 766-768.
- Sergeyev, V., Broberger, C., Gorbatyuk, O., & Hökfelt, T. (2000). Effect of 2-mercaptoacetate and 2-deoxy-D-glucose administration on the expression of NPY, AGRP, POMC, MCH and hypocretin/orexin in the rat hypothalamus. *Neuroreport*, *11*, 117-121.
- Stanley, B. G., Chin, A. S., & Leibowitz, S. F. (1985). Feeding and drinking elicited by central injection of neuropeptide Y: Evidence for a hypothalamic site(s) of action. *Brain Research Bulletin*, *14*, 521-524.
- Stanley, B. G., Kyrkouli, S. E., Lampert, S., & Leibowitz, S. F. (1986). Neuropeptide Y chronically injected into the hypothalamus: A powerful neurochemical inducer of hyperphagia and obesity. *Peptides*, *7*, 1189-1192.
- Stanley, B. G., Lanthier, D., Chin, A. S., & Leibowitz, S. F. (1989). Suppression of neuropeptide-Y-elicited eating by adrenalectomy or hypophysectomy: Reversal with corticosterone. *Brain Research*, *501*, 32-36.
- Stanley, B. G., & Leibowitz, S. F. (1984). Neuropeptide Y: Stimulation of feeding and drinking by injection into the paraventricular nucleus. *Life Sciences*, *35*, 2635-2642.
- Stanley, B. G., & Leibowitz, S. F. (1985). Neuropeptide Y injected in the paraventricular hypothalamus: A powerful stimulant of feeding behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *82*, 3940-3943.
- Tatemoto, K., Carlquist, M., & Mutt, V. (1982). Neuropeptide Y – A novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature*, *296*, 659-660.
- Tatemoto, K. (1982a). Neuropeptide Y: Complete amino acid sequence of the brain peptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *79*, 5485-5489.
- Tatemoto, K. (1982b). Isolation and characterization of peptide YY (PYY), a candidate gut hormone that inhibits pancreatic exocrine function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *79*, 2418-2514.
- Tempel, D. L., & Leibowitz, S. F. (1994). Adrenal steroid receptors: Interactions with brain neuropeptide systems in relation to nutrient intake and metabolism. *Journal of Neuroendocrinology*, *6*, 479-501.
- Thorsell, A., & Heilig, M. (2002). Diverse functions of neuropeptide Y revealed using genetically modified animals. *Neuropeptides*, *36*, 182-193.
- Wang, J., Dourmashkin, J. T., Yun, R., & Leibowitz, S. F. (1999). Rapid changes in hypothalamic neuropeptide Y produced by carbohydrate-rich meals that enhance corticosterone and glucose levels. *Brain Research*, *848*, 124-136.
- Wang, J., & Leibowitz, K. L. (1997). Central insulin inhibits galanin and neuropeptide Y gene expression and peptide release in intact rats. *Brain Research*, *777*, 231-236.
- Williams, G., Cai, X. J., Elliott, J. C., & Harrold, J. A. (2004). Anabolic neuropeptides. *Physiology & Behavior*, *81*, 211-222.
- Williams, G., Harrold, J. A., & Cutler, D. J. (2000). The hypothalamus and the regulation of energy homeostasis: Lifting the lid on a black box. *The Proceedings of the Nutrition Society*, *59*, 385-396.
- Woods, S. C., Figlewicz, S. C., Madden, L., Porte, D. Jr., Sipols, A. J., & Seeley, R. J. (1998). NPY and food intake: Discrepancies in the model. *Regulatory Peptides*, *75-76*, 403-408.
- Zarjevski, N., Cusin, I., Vettor, R., Rohner-Jeanrenaud, F., & Jeanrenaud, B. (1993). Chronic intracerebroventricular neuropeptide Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. *Endocrinology*, *133*, 1753-1758.

NEUROPEPTIDE Y AND FEEDING BEHAVIOR

Stavroula Kyrkouli

University of Crete, Rethymno, Greece

Abstract: Neuropeptide Y (NPY) occupies a prominent position among peptides that stimulate feeding behavior. Having one of the highest concentrations in the mammalian brain, including the human brain, it has a particularly intense presence in hypothalamic nuclei that participate in the regulation of energy. Neuropeptide Y injection in several hypothalamic areas (particularly into the paraventricular/perifornical hypothalamus) increases food intake and its chronic administration leads to obesity. Neuropeptide Y release is increased in the hypothalamus of starved rats and reduced when glucose levels in circulation are high. Studies differentiating between appetitive and consummatory phases in food intake reveal that NPY acts by stimulating the appetitive phase of this behavior.

Key words: Feeding behavior, Hypothalamus, Neuropeptide Y.

Address: Stavroula Kyrkouli, Department of Philosophy and Social Studies, University of Crete, 741 00 Rethymno, Greece. Phone: +30-28310-77214 & +30-2810-324418, E-mail: kyrkouli@phl.uoc.gr and kyrkouli@med.uoc.gr