

مروری بر اثرات فیزیولوژیک NPY

دکتر رسول زنده‌روح کرمانی* دکتر علی محمد گلشنی**

خلاصه :

NPY یکی از پپتیدهای مغزی - روده‌ای است که متعلق به خانواده پلی‌پپتیدهای لوزالمعده‌ای و حاوی زنجیره‌ای با ۳۶ اسید آمینه است. منشاء این پپتید اکثراً در CNS است ولی در بافت‌های دیگر نیز به مقادیر متفاوت یافت می‌شود. این نوروپپتید اثرات قابل توجهی بر روی دستگاه قلب و گردش خون، دستگاه تولیدمثلی (نر و ماده)، غدد درون‌ریز، دستگاه تنفس، اخذ غذا و... دارد. به علاوه NPY باعث هیپوترمی نیز می‌گردد و مدت زمان نظافت حیوان توسط لیسیدن خود (Grooming) را کاهش می‌دهد. اثرات این پپتید تاکنون در موش صحرائی، موش سوری، خرگوش، سگ، گوسفند و میمون دیده شده است. در ارتباط با اخذ غذا، NPY علاوه بر افزایش شدید میل به غذا، یک الگوی خاص غذایی را برای حیوان ایجاد می‌کند. در موش صحرائی NPY باعث افزایش ترشح هیستامین از سلولهای ماستوسیت صفاقی می‌گردد و بالاخره در سگ، موش صحرائی و جوجه‌های گوشتی بر روی ترشح انسولین اثرات شگفت‌انگیزی دارد. بطوری که ترشح انسولین را در سگ مهار نموده و در سایر حیوانات مذکور باعث افزایش ترشح آن در خون محیطی می‌گردد. اخیراً نیز در ارتباط با اثر NPY بر روی اخذ غذا، مشخص شده که این پپتید یکی از آنتاگونیستهای CCK می‌باشد و در ضمن NPY می‌تواند اثرات خود را بر روی اخذ غذا از طریق گیرنده‌های افیونی بروز دهد. نهایتاً خاطر نشان می‌گردد که در ارتباط با اخذ غذا این نوروپپتید نمی‌تواند از طریق فعال‌سازی و یا اثر سینرژیستی با نوراپی نفرین اثرات خود را اعمال کند. در خاتمه یادآور می‌گردد که NPY باعث افزایش اخذ آب در بسیاری از حیوانات می‌گردد و این امر می‌تواند بدلیل افزایش اخذ غذا باشد و یا اینکه اثر مزبور با ویژگی و بدون وابستگی به اخذ غذا بروز می‌کند.

مقدمه :

متصل به NH₂ واجد ایزولوسین است و سکرترین

(VIP/PHI - secretin)

۳ - مواد افیونی یا اپیوئیدها (Opioids)

۴ - پپتید آزادکننده گاسترین - بومبیزین

(Gastrin Releasing Peptide - bombesin)

۵ - گالانین - کوله سیستوکینین (Galanin - CCK)

۶ - نوروپپتید ۷ - پلی‌پپتید لوزالمعدی

(NPY - Pancreatic Polypeptide)

NPY در سال ۱۹۸۲ برای اولین بار توسط

پژوهش در زمینه نوروپپتید لا مربوط به بررسیهای

دو دهه اخیر می‌باشد که هنوز هم بصورت مداوم پیگیری

می‌شود. این پپتید یکی از اجزاء پپتیدهای مغزی - روده‌ای

است که مهمترین اعضاء این خانواده در شش دسته زیر

تقسیم‌بندی شده‌اند:

۱ - تاکی‌کینین‌ها (Tachykinins)

۲ - پلی‌پپتید مؤثر بر روی عروق روده‌ای - پپتیدی که در

انتهای متصل به COOH واجد هیستیدین و در انتهای

* - گروه آموزشی علوم پایه دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران - ایران.

** - دانش‌آموخته دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران - ایران.

شکل ۱ - توالی اسیدهای آمینه در **NPY** , **PYY** و پلی پپتید لوزالمعدی (۳۰)

	1	5	10	15	18
NPY	Tyr- Pro- Ser- Lys- Pro- Asp- Asn- Pro- Gly- Glu- Asp- Ala- Pro- Ala- Glu- Asp- Leu- Ala-				
PYY	Tyr- Pro- Ala- Lys- Pro- Glu- Ala- Pro- Gly- Glx- Asx- Ala- Ser- Pro- Clx- Clx- Leu- Ser-				
PPP	Ala- Pro- Leu- Glu- Pro- Val- Tyr- Pro- Gly- Asp- Asn- Ala- Thr- Pro- Glu- Cln- Met- Ala-				
CPON	Ser- Ser- Pro- Glu- Thr- Leu- Ile- Ser- Asp- Leu- Glu- Met- Arg- Glu- Ser- Thr- Glu- Asn-				
19	20	25	30	35	36
NPY	Arg- Tyr- Tyr- Ser- Ala- Leu- Arg- His- Tyr- Ile- Asn- Leu- Ile- Thr- Arg- Gln- Arg- Tyr- NH				
PYY	Arg- Tyr- Tyr- Ala- Ser- Leu- Arg- His- Tyr- Leu- Asn- Leu- Val- Thr- Arg- Gln- Arg- Tyr- NH				
PPP	Gln- Tyr- Ala- Ala- Glu- Leu- Arg- Arg- Tyr- Ile- Asn- Met- Leu- Thr- Arg- Pro- Arg- Tyr- NH				
CPON	Val- Pro- Arg- Thr- Arg- Leu- Glu- Asp- Pro- Ala- Met- Trp				

لوزالمعدی و ۷۰٪ با پپتید YY مشابهت ساختمانی دارد (۳۰).

چنانچه در شکل ۱ ملاحظه می‌گردد اسید آمینه تیروزین در ابتدای زنجیره قرار گرفته و نام این پپتید نیز از روی همین اسید آمینه انتخاب شده است (Tyrosin = y) و بدان نوروپپتید y یا NPY اطلاق شده است (۳۰).

تفاوت ساختمانی NPY در پستانداران مختلف معمولاً تنها در موقعیت ۱۷ زنجیره آمینواسیدی است که در خوک و گاو در این موقعیت اسید آمینه لوسین قرار گرفته و در سایر گونه‌ها متیونین حضور دارد. در سال ۱۹۸۹، Sillard و همکاران بوجود موردی استثنائی در زنجیره NPY گوسفند پی بردند و دریافتند که با حضور اسید آمینه لوسین در موقعیت ۱۷ این زنجیره (مانند گاو و خوک) تفاوت اساسی دیگری در موقعیت ۱۰ وجود دارد که بجای گلوتامین اسید آمینه آسپاراژین جایگزین گردیده است

Tatemoto کشف و از مغز خوک جدا گردید و اثرات آن توسط نامبرده بر روی قلب و دستگاه گردش خون مورد بررسی قرار گرفت (۳۰). در سالهای بعد توسط محققین دیگر اثرات آن بر روی رفتارهای مربوط به تولید مثل، غدد درون ریز، درجه حرارت بدن، دستگاه تنفس، آزادسازی هیستامین، مدت زمان نظافت حیوان توسط لیسیدین خود (Grooming) و بالاخره اخذ غذا و متابولیسم و انتخاب جیره غذایی مورد توجه و بررسی قرار گرفت. در این نوشتار پس از توضیح مختصری در ارتباط با ساختمان شیمیائی و گیرنده‌های NPY در بدن به شرح اثرات فیزیولوژیک مختلف این نوروپپتید می‌پردازیم.

ساختمان و ویژگیهای شیمیائی نوروپپتید Y: این نوروپپتید یکی از اعضای پپتیدی خانواده پلی پپتیدهای لوزالمعدی است و همانطور که در شکل ۱ ملاحظه می‌شود از یک زنجیره ۳۶ اسید آمینه‌ای تشکیل شده است. از نظر ساختمان شیمیائی حدود ۵۰٪ با پلی پپتید

(۲۸).

در پژوهشهای اخیر نشان داده شده که در سیستم اعصاب مرکزی پستانداران پلی پپتید لوزالمعده موجود نیست در حالی که NPY و PYY به میزان زیادی در این ناحیه وجود دارند (۳، ۸ و ۲۰).

با مطالعات زیادی که بر روی ژن مولد NPY انجام گرفته مشخص گردید که mRNA مربوطه بر روی سلولهای فئوکروموسیتوماي انسانی (Pheochromocytoma) ژن شامل ۲۹۱ پایه است (۳۰) و تازه ترین گزارشات حاکی از این است که برداشت، جابجائی، ترتیب قرار گرفتن آمینواسیدها و بالاخره حضور قطعات کربن و ازت انتهایی و ماریپیچ آمفی فیلک آلفا، اثرات گویا و الزامی بر روی قدرت و نقش این نوروپپتید دارند (۲۱).

انتشار NPY در بدن و گیرنده های آن : انتشار این نوروپپتید در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی می باشد. مطالعات رادیوایمونواسی (RIA) نشان داده اند که NPY با مقادیر متفاوتی در مغز و نخاع شوکی پراکنده است. این نوروپپتید در هسته های کمانی (Arcuate) و فوق بطنی و هیپوتالاموس بیش از سایر نقاط موجود است (۲۱، ۲۷ و ۳۰) در هسته های فوق کیاسمایی، دور بطنی قدامی و پشتی میانی Anterior/Dorsomedial/Periventricular و هسته های میانی پیش بینایی، هیپوتالاموس و هسته های فوق بطنی تالاموس و هسته های Amygdala، Septum، Median و Accumbans نیز مقادیر نسبتاً بالایی از NPY یافت شده است (۳۰).

NPY موجود در اعصاب محیطی در بخش میانی غده فوق کلیوی و رشته های عصبی سیستم اعصاب خودکار یافت می شود که اکثراً وابسته به اعصاب سیستم کاتکول

آمینرژیک هستند. در موش صحرایی میزان NPY موجود در بخش میانی غده آدرنال معمولاً بیش از میزان آن در مغز است، مطالعات ایمونوهیستوشیمی نشان داده اند که در این بخش از غده فوق کلیه گرانولهای حاوی نوراپی نفرین می تواند حاوی NPY به میزان زیاد باشد، Varndell و همکاران محل مشترکی برای NPY و انکفالینها پیدا کرده اند و تاکنون NPY از بخش مرکزی آدرنال موشهای سوری و صحرایی، خوکچه هندی، سگ، گربه و اسب جدا شده است (۳۰).

در بخشهایی از بدن نظیر عقده های سمپاتیکی، بافت های کانال دفران، دهلیز قلب و مویرگ های طحال که همگی دریافت کننده اعصاب سمپاتیکی زیادی می باشند، مقادیر بالایی از NPY یافت شده است (۳۰). در انسان در شبکه لگنی (Pelvic) سلولهای حاوی NPY، واجد دوپامین بتاهیدروکسیلاز و تیروزین هیدروکسیلاز نیز هستند که همبستگی با نوراپی نفرین را در این سلولها محتمل می گرداند. در روده هامستر رشته های عصبی حاوی NPY موجود است. در لوزالمعده و جزایر لانگرهانس و خصوصاً در اطراف سلول های بتا، NPY یافت می شود.

همچنین در تخمدانها، لوله های فالوپ، شاخهای رحم و سرویکس نیز مقادیری NPY موجود است. در اطراف عروق خونی و فولیکولهای غده تیروئید نیز این نوروپپتید یافت می گردد. در اطراف سیاه رگها رشته های عصبی حاوی NPY کمیاب می باشند (۳۰).

گیرنده های NPY: بطور کلی دو نوع گیرنده برای NPY یافت شده اند که عبارتند از $\gamma 1$ و $\gamma 2$ که اولی به آمیدکربن انتهایی و دومی به قطعه حاوی کربن انتهایی حساسیت دارد. نتیجه اینکه طیف گیرنده های $\gamma 2$ گسترده تر است (۱۲). این گیرنده ها عمدتاً در PVN و VMH و هسته های فوق

نیست (۳۰).

(۲) نقش **NPY** روی رفتارهای مربوط به تولیدمثل :

این نقش بر روی دستگاه تولیدمثلی جنس ماده و نر با ویژگیهای خاص آن دستگاهها ظاهر می‌گردد:
الف) در دستگاه تولیدمثلی جنس ماده نقش‌های زیر بصورت بارز دیده شده:

- در عضلات سرویکس موجب مهار انتقال عصبی حساس به تترودوتوکسین (Tetrodotoxin) می‌گردد. بدون اینکه اثری روی تانسین عضلات در حال استراحت داشته باشد.
- در ارتباط با نقش **NPY** در آزادسازی هورمون جسم زرد (LH) پژوهشهای زیاد انجام گرفته و نقش مهمی برای آن قائل شده‌اند و نهایتاً می‌توان گفت که **NPY** در پروسه نورواندوکرینی تخمک‌گذاری نقش عمده‌ای را به عهده دارد (۳۰).

ب) اثرات **NPY** بر روی رفتارهای مربوط به تولیدمثل جنسی نر :

اثر **NPY** روی کانال دفران مشابه اثرات ایجاد شده توسط پپتیدهای افیونی (Opioids) است. یعنی تسهیل انقباض کانال دفران که در اثر ماده P و نوروتنسنین بوجود می‌آید را مهار می‌کند. در موش صحرایی تزریق **NPY** تنها در ناحیه پیش‌بینایی میانی (MPOA) موجب افزایش نعوظ (Erection) شده و کاربرد داخل بطنی این نوروپپتید در مغز انزال را مهار می‌کند. میزان بالای **NPY** در هیپوتالاموس موشهای صحرایی چاق می‌تواند موجب کاهش تولید مثل در آنها شود (۳۰).

(۳) نقش **NPY** بر روی غدد درون‌ریز :

کاربرد **NPY** در PVN موجب افزایش آزادسازی تعدادی از هورمون‌ها از قبیل کورتیکوسترون، آلدوسترون، انسولین و وازوپرسین می‌شود که تمامی این هورمون‌ها بر

کیاسمای متمرکز هستند (۲۴ و ۲۷). تعداد گیرنده‌های **NPY** در موشهای چاق بمراتب بیشتر از موشهای لاغر می‌باشد (۳۰).

افزایش آزادسازی این نوروپپتید از هیپوتالاموس موجب کاهش تعداد گیرنده‌های حساس به آن می‌شود که این پدیده را بنام پدیده تنظیم سست (Down Regulation) می‌نامند (۳۰).

نقشهای فیزیولوژیک و فارماکولوژیک **NPY** در بدن: چنانچه قبلاً گفته شد نقشهای متعددی را برای **NPY** در نظر گرفته‌اند که ذیلاً به شرح آنها می‌پردازیم :

(۱) نقش **NPY** بر روی قلب و دستگاه گردش خون :

Landberg و Tatemoto در سال ۱۹۸۲ نشان دادند که تزریق وریدی **NPY** در گربه موجب انقباض عروقی در غده تحت فکی، بدون تغییر در میزان ترشح بزاق می‌شود و این اثر مشابه نقش آنژیوتنسنین II می‌باشد (۳۰). کاربرد مداوم اپی‌نفرین و **NPY** باعث بروز یک اثر قبض عروقی مشابه تحریک اعصاب سمپاتیکی می‌شود. مطالعات اثر **NPY** بر روی قلب مجزای خرگوش و خوکچه هندی دو اثر متناقض را نشان می‌دهد که در اولی کاهش برون ده قلب را به همراه داشته و در دومی، بروز اینوتروپ و کرونوتروپ مثبت بوده است چنین اثری نشانگر این واقعیت است که اثر **NPY** روی عضله قلب خرگوش با اثر ثانویه آن روی شریان‌های کرونر که بصورت اسپاسم بروز می‌کند در دو جهت مخالف هستند (۳۰).

اسپاسم عروق کرونر توسط **NPY** مشابه اسپاسم عروق مغزی توسط این پپتید است و حضور **NPY** در اطراف عروق کرونر و گره دهلیزی بطنی دلیلی بر این موضوع است و این نکته گویای این مطلب است که اسپاسم عروق کرونر تنها ویژه واسطه‌های عصبی کولینرژیک

روی متابولیسم انرژی و غذا مؤثر می‌باشند (۲۷). در موش صحرایی مصرف مرکزی NPY با تحریک ترشح ACTH و کورتیکوسترون‌ها از طریق محور هیپوفیز - قشر فوق کلیه بصورت مستقیم و از طریق سلولهای بتا در لوزالمعده موجب افزایش میزان انسولین پلازما شده و بدنبال آن نهایتاً انسولین محیطی (با توجه به نقش آن) باعث هیپوگلیسمی شده و اخذ کربوهیدراتها را افزایش می‌دهد (۴).

۴) نقش NPY بر روی درجه حرارت بدن :

گیرنده‌های NPY در ارتباط با کاهش درجه حرارت بدن یا هیپوترمی با گیرنده‌های NPY که در اخذ غذا مؤثر هستند متفاوت می‌باشند (۱۶). براساس مطالعات انجام شده می‌توان یک اثر سینرژیستی را بین کلونیدین (Clonidine) و NPY منظور ساخت (۱۱). همچنین این مطالعات نشان می‌دهند که این اثر بدلیل تداخل با آلفا - ۲ آدرنورسپتورها نیست و می‌توان نتیجه‌گیری کرد که اثر مذکور می‌تواند در اثر همکاری سیستمهای NPY ارژیک و نورآدرنژیک باشد (۱۱).

۵) نقش NPY روی دستگاه تنفس :

کاربرد مرکزی NPY در موشهای صحرایی موجب بروز اثرات متفاوتی شده است. مثلاً در یک مورد کندی تنفس گزارش شده است (۳۰). در صورتی که در مطالعه دیگری که توسط Sarah و همکاران در سال ۱۹۹۱ صورت گرفته است افزایش بازده تنفسی گزارش گردیده است (۲۷).

۶) نقش NPY روی آزادسازی هیستامین :

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که NPY و پپتیدهای وابسته به آن نظیر PYY موجب افزایش آزادسازی هیستامین از سلولهای ماستوسیت صفاقی موش صحرایی

شده است (۱۵).

۷) نقش NPY در نظافت و خودلیسی (Grooming) :

NPY و PYY باعث کاهش زمان نظافت حیوان

توسط لیسیدن خود می‌شود (۹ و ۳۰).

۸) نقش NPY بر روی اخذ غذا :

اثرات این نوروپپتید بر روی اخذ غذا اولین بار در

سال ۱۹۸۴ توسط Clark و همکاران مورد بررسی قرار

گرفت (۶ و ۳۰).

اثرات NPY روی میزان اشتها به غذا پس از

مصرف این پپتید در نقاط بخصوصی از مغز که شامل بطن

سوم و بخصوص هسته‌های فوق بطنی (P.V.N.) در

هیپوتالاموس است دیده می‌شود. اثرات NPY بر روی اخذ

غذا بسیار قوی بوده و شاید بتوان گفت که این پپتید

قویترین محرک خورانش است که تاکنون شناخته شده است

(۱، ۶، ۱۰، ۱۳ و ۳۰).

مصرف NPY در بطنهای مغز یا بطور مستقیم در

PVN باعث بروز یک اثر تحریکی شدید بر روی اخذ غذا

می‌گردد، بطوری که تنها در عرض یکساعت پس از تزریق،

موشهای صحرایی، ۵۰٪ از کل غذای روزانه را مصرف

می‌کنند (۲۷).

مدت زمانی که طول می‌کشد تا اثر NPY بر اخذ

غذا ظاهر گردد نسبتاً طولانی است (حدود ۱۰ دقیقه) و در

عوض طول مدت این اثر نیز بسیار زیاد است (۲۴ ساعت)

(۲۷).

مراکز PVN و SCH (هسته‌های فوق کیاسمایی)

بعنوان مراکز عمده‌ای که خورانش را کنترل می‌کنند شناخته

شده‌اند و NPY نیز عمدتاً بر روی این مراکز تأثیر می‌گذارد

(۴).

یافته‌های جدید نشانگر این مطلب هستند که

پانکراس شده و باعث افزایش میزان انسولین در پلاسما می‌گردد که افزایش محیطی انسولین باعث افزایش اخذ غذا می‌گردد (این عمل از طریق تحریک ترشح ACTH و کورتیکوسترونها می‌باشد) (۴).

مطالعات دیگر نشان داده‌اند که NPY در قشر مغز با نورتنسین اثر متضاد دارد، نورتنسین یکی دیگر از نوروپپتیدهای مهم در اخذ غذا است که باعث مهار اخذ غذا می‌گردد (۴).

اثرات NPY بر روی متابولیسم بدن و مکانیسم‌های وابسته بدان :

در سال ۱۹۹۱، Billington و همکاران به این نتیجه رسیدند که NPY باعث کاهش تولید حرارت در بافت چربی قهوه‌ای^۱ (BAT) می‌گردد که این اثر NPY با اثری که بر روی اخذ غذا دارد قابل پیش‌بینی نبود، از طرف دیگر مصرف NPY باعث تحریک فعالیت لیپوپروتئین‌لیپاز در بافت چربی سفید^۲ (WAT) می‌گردد، این مسئله نشان می‌دهد که مصرف داخل مغزی^۳ (i.c.v.) NPY می‌تواند باعث بروز یک اثر مشترک در جهت تعادل مثبت انرژی همراه با افزایش اخذ غذا، کاهش تولید حرارت در بافت چربی قهوه‌ای و افزایش ذخیره سوخت چربی در بافت چربی سفید گردد (۶).

اثر عمده NPY مرکزی بر روی ترموژنر (ایجاد حرارت) چربی قهوه‌ای از طریق مهار سیستم عصبی سمپاتیکی است. بدین معنی که NPY باعث کاهش سوخت و ساز در اعصاب سمپاتیکی می‌گردد. اثرات NPY مرکزی بر روی فعالیت لیپوپروتئین‌لیپاز در چربی سفید هنوز بخوبی شناخته نشده است، احتمال وجود یک کنترل مستقیم

احتمالاً یک اختلال در میزان ترشح NPY باعث بروز سندرم چاقی در موشهای صحرایی نژاد زوکر (Zucker) می‌گردد (۴) و بعلاوه سایر هم‌خانواده‌های NPY از قبیل PYY نیز موجب این افزایش اخذ غذا می‌گردند (۴).

در مورد مکانیسم عمل NPY بر روی اخذ غذا هنوز مکانیسم دقیقی پیدا نشده ولی تئوریه‌ها و فرضیات زیادی وجود دارد که ذیلاً بطور خلاصه ذکر می‌گردند: همانطور که قبلاً نیز گفته شد NPY باعث افزایش ترشح هورمون‌هایی از قبیل آلدوسترون، کورتیکوسترونها، وازوپرسین، انسولین (محیطی) و می‌گردد که تمامی این هورمون‌ها باعث افزایش اخذ غذا می‌گردند (۲۷).

مطالعات زیادی نشان داده‌اند که محرومیت از غذا باعث افزایش ظرفیت هیپوتالاموس نسبت به NPY و نیز پاسخ مثبت اعصاب نسبت به NPY و mRNA مربوطه می‌گردد. این افزایش بخصوص در هسته‌های فوق بطنی و هسته‌های کمانی دیده می‌شود (۲۷).

هنگامی که حیوان دچار فقر غذایی به مدت طولانی شود میزان NPY بتدریج افزایش می‌یابد و درست مشابه وقتی است که NPY را بتدریج تزریق کنیم، نتیجه تزریق تدریجی NPY افزایش اخذ چربی (بطور انتخابی) توسط حیوان است که با افزایش هورمون‌های مختلف از قبیل آلدوسترون و وازوپرسین همراه است و نیز باعث کاهش تولید حرارت (هیپوترمی) و افزایش تغییر شکل چربی می‌گردد که نتیجه آن جبران وزن بدن است (۲۷).

از طرف دیگر ثابت شده است که NPY بر محور هیپوفیز - قشر فوق کلیه اثر گذاشته و بطور غیرمستقیم باعث تحریک سلول‌های بتا در جزایر لانگرهانس در

1 - Brown Adipose Tissue
2 - White Adipose Tissue
3 - Intracerebro Ventricle

جیره حاوی کربوهیدرات به میزان بالا در اختیار باشد میزان NPY در این ناحیه کاهش می‌یابد، در بخش جانبی هیپوتالاموس (L.H.) هنگامی که رژیم غذایی حاوی چربی زیاد باشد کاهش معنی‌داری در میزان NPY دیده می‌شود (۶) چگونگی تغییرات در شکل ۲ خلاصه شده‌اند (۲۹).

ارتباط NPY با نوراپی‌نفرین :

این مسئله که NPY اثرات خود را از طریق همکاری و فعال‌سازی نوراپی‌نفرین بوجود می‌آورد مورد توجه عده‌ای از دانشمندان قرار گرفته و با توجه به مشابهت اثر ایندوپتید بر روی اخذ غذا این نظریه قوت گرفته است. اما آزمایشات بعدی و مطالعات دقیقتر نشانگر این مطلب بودند که این نظریه درست نیست.

از جمله نشان داده شده که عوامل مهار کننده گیرنده‌های آلفا از قبیل فنتول آمین (Phentole Amine) اثرات NPY را مهار نمی‌کنند و نیز ثابت شده که NPY و نوراپی‌نفرین با یکدیگر هیچگونه تقویت اثری (سینرژیستی) ندارند (۳۰). سایر دلایلی که باعث رد این نظریه می‌شوند عبارتند از (۲۶):

۱) مدت زمان لازم برای شروع اثر NPY بدنال تزریق مرکزی آن حدود ۲ ساعت می‌باشد در صورتی که این مدت زمان برای نوراپی‌نفرین یکساعت می‌باشد.

۲) نوراپی‌نفرین بر روی اخذ آب تأثیر بسیار جزئی دارد در حالی که NPY در حد قابل توجهی اخذ آب را افزایش می‌دهد.

۳) NPY در جیره‌های غذایی اثر انتخابی بر روی کربوهیدرات و چربی دارد در صورتی که نوراپی‌نفرین تنها اثر جزئی بر روی کربوهیدرات دارد.

۴) NPY در حیواناتی که مورد اعمال جراحی و آگوتومی (قطع عصب واگ) و آدرنالکتومی (برداشت غده فوق کلیه)

عصبی بر روی چربی سفید وجود دارد ولی هنوز در حد یک فرضیه است. اخیراً فعالیت لیپوپروتئین‌لیپاز در چربی سفید را به فعالیت انسولین ربط می‌دهند و گزارشاتی هم مبنی بر افزایش میزان انسولین پلاسما پس از تزریق مرکزی NPY در موش صحرائی وجود دارد (۶ و ۱۹). فرضیه دیگر دخالت کورتیکوستروئیدها در فعالیت NPY بر روی چربی سفید و قهوه‌ای است (۶ و ۲۷).

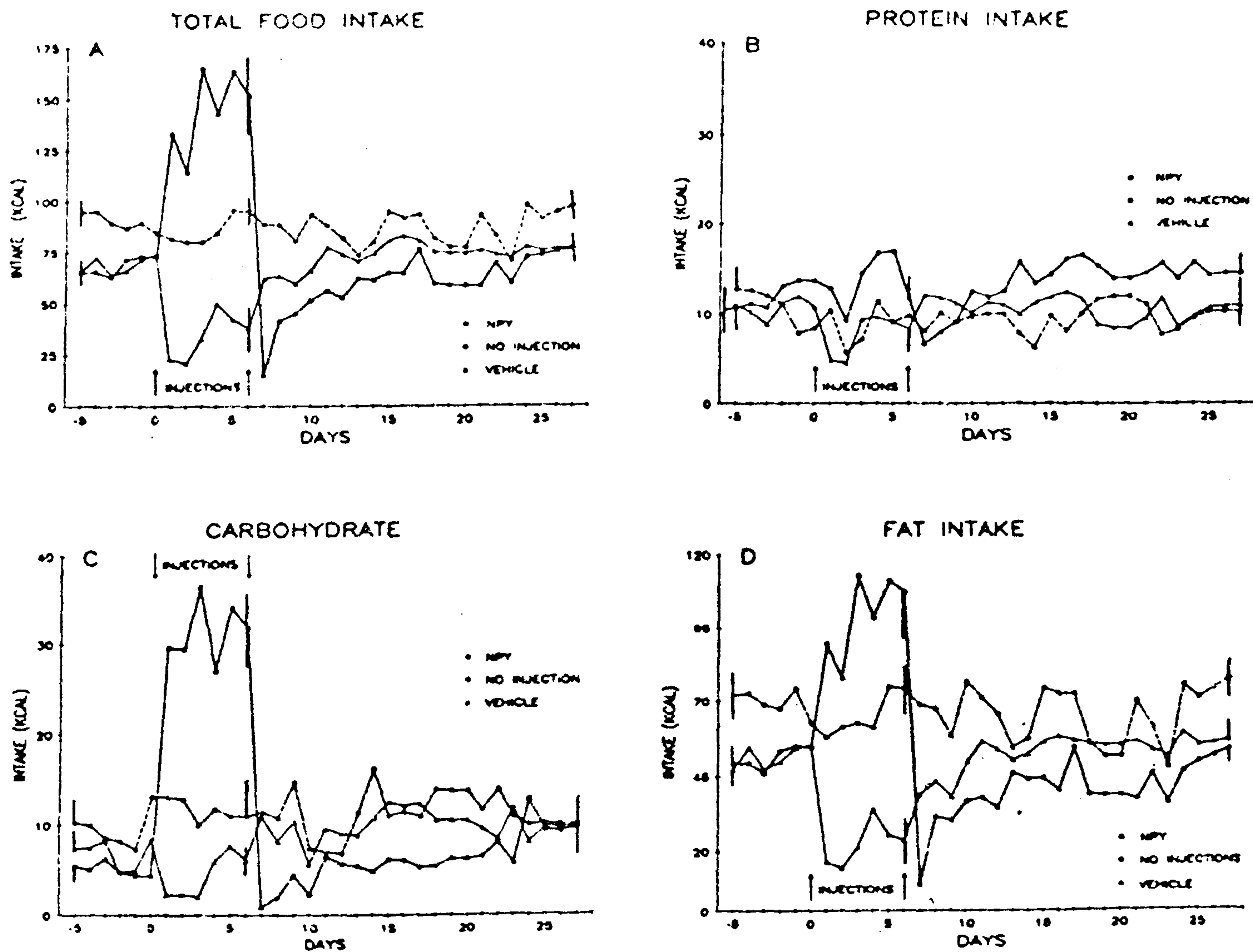
اثرات NPY بر روی الگوی غذایی :

در مطالعات بسیاری مشاهده شده است که تزریق سریع و یکباره NPY به داخل PVN باعث افزایش اخذ کربوهیدرات بطور انتخابی توسط حیوان شده و تزریق تدریجی NPY در این محل اخذ چربی را افزایش می‌دهد. از طرف دیگر هنگامی که حیوانات مورد آزمایش تنها به جیره‌های حاوی چربی دسترسی داشته و از جیره‌های حاوی کربوهیدرات محروم باشند، NPY باعث افزایش اخذ چربی می‌گردد. NPY بر روی اخذ پروتئین هیچ تأثیری ندارد (۱۰ و ۲۹).

باید توجه داشت که میزان پلاسمایی NPY تحت تأثیر جیره غذایی قرار نمی‌گیرد و تنها میزان NPY در CNS تحت تأثیر رژیم غذایی می‌باشد. همسان بودن میزان پلاسمایی NPY قابل انتظار است زیرا تزریقات وریدی این پپتید در گوسفند و یا تزریق داخل صفاقی آن در موش هیچ اثری بر اخذ غذا از خود بجای نمی‌گذارد (۵ و ۹).

این نکات نشانگر این مطلب مهم هستند که تنها عامل مهم در اخذ غذا و تنظیم ترکیب جیره غذایی مورد نیاز حیوان میزان مرکزی NPY است، اگرچه NPY در سایر اندامهای جداری نیز پخش گسترده‌ای داشته باشد (۵).

در سیستم عصبی مرکزی تغییرات میزان NPY تنها در PVN با نوع جیره غذایی تغییر می‌کند و هنگامی که



شکل ۲ - میزان اخذ غذا در سه گروه از موشهای صحرانی ماده قبل از تزریق مرکزی، در طول تزریق و بعد از تزریق NPY. گروه کنترل (بدون تزریق) نمودار A

مجموع کالری اخذ شده در طول روز بر حسب کیلوکالری، نمودار B نشاندهنده مجموع اخذ پروتئین در روز، نمودار C میزان کربوهیدرات اخذ شده در طول روز و نمودار D نشاندهنده میزان چربی اخذ شده در شبانه روز می باشد (۲۹).

۲ بطور مشخصی اثرات تحریکی NPY و نوراپی نفرین بر اخذ غذا کاهش می یابد. بنابراین می توان نتیجه گرفت که رفتارهای مربوط به اخذ غذا که متعاقب تزریق مرکزی NPY بروز می کند از طریق مهار گیرنده های آلفا - ۲ کاهش می یابد (۷).

قرار گرفته اند کماکان باعث افزایش اخذ غذا و آب می گردد در صورتیکه اثرات نوراپی نفرین متعاقب این اعمال جراحی از بین می رود. با این حال دیده شده که با استفاده از یوهیمبین (Yohimbine) بعنوان یک آنتاگونیست گیرنده های آلفا -

ارتباط NPY با گیرنده‌های افیونی و مشتقات تریاک :

Opioids

اثرات NPY بر روی اخذ غذا از طریق اثر بر گذرگاههای افیونی قابل توجه است، اگر چه در این مورد نیز اثرات NPY بسیار قویتر از مشتقات تریاک است (۳۰). پپتیدهای خانواده تریاک نیز دسته دیگری از نورترانسسمیترها هستند که از طریق مرکزی اخذ غذا را تنظیم می‌کنند، نالوکسان یکی از آنتاگونیستهای گیرنده‌های افیونی است که توسط آن می‌توان اخذ غذا را مهار کرد (۲۸). مطالعات نشان داده‌اند که در موشهای صحرایی تحت تجویز توأم نالوکسان و NPY قرار گرفته‌اند، اثرات NPY بمدت یکساعت کاملاً از بین رفته است و پس از گذشت دو ساعت از زمان تزریق اخذ غذا توسط نالوکسان تنظیم شده است. بنابراین مطالب و بحثهای گذشته دو مکانیسم عمل برای NPY پیشنهاد شده است (۲۸):

(۱) از طریق گیرنده‌های پپتیدهای افیونی
 (۲) از طریق مکانیسمی مستقل از این گیرنده‌ها
 پپتیدهای خانواده تریاک نیز مانند NPY اخذ آب را افزایش می‌دهند. در این ارتباط Rafael و همکاران در سال ۱۹۹۱ مشاهده کردند که اگر چه نالوکسان قادر به مهار اخذ آب نیست اما چنانچه در حیواناتی که تحت درمان با NPY هستند از نالوکسان نیز استفاده گردد بمدت یکساعت پس از تزریق، اخذ آب مهار می‌گردد و پس از گذشت دو ساعت اخذ آب در گروهی که NPY و نالوکسان را بصورت توأم دریافت کرده‌اند نسبت به گروهی که NPY را به تنهایی دریافت کرده‌اند ۳۰٪ کاهش داشته است. نتایج آزمایشات Rafael و همکاران در جدول ۱ خلاصه شده است (۲۸). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که NPY از طریق مکانیسمی متفاوت از اخذ غذا، اخذ آب را کنترل می‌کند (۲۸).

جدول ۱ - میزان خورانش یا اخذ غذا (برحسب گرم) و آب (برحسب میلی‌لیتر) متعاقب تجویز سرم فیزیولوژی، NPY.

نالوکسان و نالوکسان + NPY (۲۸)

	۰-۲۰ (دقیقه)	۰-۴۰ (دقیقه)	۰-۶۰ (دقیقه)	۰-۸۰ (دقیقه)	۰-۱۰۰ (دقیقه)	۰-۱۲۰ (دقیقه)
خورانش غذا (گرم)	۲/۵±۰/۳	۴/۸±۰/۵	۵/۹±۰/۵	۶/۵±۰/۷	۷/۵±۰/۶	۸/۰±۰/۶
سرم فیزیولوژی	۲/۳±۰/۴	۵/۳±۰/۶	۸/۲±۱/۰*	۱۰/۸±۱/۲*	۱۲/۳±۱/۲*	۱۳/۷±۱/۴*
NPY	۱/۷±۰/۳	۳/۰±۰/۴	۴/۷±۰/۳	۵/۸±۰/۳	۶/۶±۰/۴	۷/۷±۰/۴
نالوکسان	۱/۴±۰/۴	۳/۳±۰/۷	۵/۷±۰/۹	۸/۱±۱/۲	۱۰/۲±۱/۱*	۱۱/۸±۱/۱*
نالوکسان + NPY	۳±۱	۵±۱	۷±۱	۸±۱	۱۰±۱	۱۱±۱
خورانش آب (میلی‌لیتر)	۳±۰	۷±۱	۱۲±۲*	۱۷±۳*	۲۰±۳*	۲۳±۳*
سرم فیزیولوژی	۱±۰	۳±۱	۵±۱	۶±۱	۸±۱	۱۰±۱
NPY	۱±۱	۳±۱	۶±۲	۹±۳	۱۳±۳*	۱۶±۳*
نالوکسان						
نالوکسان + NPY						

* - معرف تفاوت‌های گویا در مقایسه با تجارب انجام شده با سرم فیزیولوژی است (P<0.05)

سینرژیستی دارند (۱۶). از طرف دیگر در مطالعه‌ای که بر روی موشهای صحرایی انجام گرفته مشاهده شد که NPY اثر غیر مستقیم بر روی سلولهای بتا در پانکراس دارد و باعث ترشح انسولین می‌گردد که در نتیجه افزایش انسولین خون محیطی، افزایش اخذ غذا یک امر منطقی به نظر می‌رسد (۴). در جوجه‌های گوشتی نیز دیده شده که تجویز NPY در مایع بطنی مغز باعث افزایش میزان انسولین خون می‌گردد. به هر حال پس از مطالعات زیاد دو طریق عمل برای افزایش انسولین پلازما توسط NPY می‌توان در نظر گرفت (۲۷):

۱) از طریق راههای هورمونی بین هسته‌های مرکزی (در هیپوتالاموس، هیپوفیز قدامی و بافت جزایر لانگرهانس) (۲) راههای عصبی که از PVN در هیپوتالاموس شروع شده و به هسته‌های حرکتی پشتی در عصب واگ رفته و از طریق عصب واگ باعث تحریک پانکراس می‌گردد.

با توجه به مطالبی که بیان شد بطور خلاصه می‌توان مطالب زیر را در مورد مکانیسم عمل NPY بر روی اخذ آب و غذا بیان کرد (۱):

۱) NPY تنها از راه مرکزی باعث بروز اثرات خود می‌شود و در سیستم اعصاب مرکزی نیز عمدتاً در هیپوتالاموس اعمال اثر می‌کند.

۲) NPY نمی‌تواند از طریق فعال‌سازی نوراپی نفرین و یا با همکاری این نوروترانسمیتر اثرات خود را ایجاد کند.

۳) احتمال اینکه NPY بدنبال ایجاد قبض عروق مغزی (و در نتیجه کاهش عرضه مواد غذایی به سلولهای مغزی) بطور ثانویه باعث افزایش اخذ غذا گردد وجود دارد.

۴) NPY می‌تواند از طریق گذرگاههای افیونی اثرات خود را اعمال کند.

۵) NPY اثرات خود بر روی اخذ غذا و آب را با دو

عده‌ای از محققین نیز بر این اعتقاد هستند که NPY از طریق مهار عوامل محیطی که باعث بروز سیری می‌گردند باعث افزایش اخذ غذا می‌شود (۲۶).

همانطور که قبلاً نیز گفته شد NPY یک عامل مولد قبض عروقی قوی در مغز است و با این روش می‌تواند جلوی عرضه مواد غذایی را به سلولهای مغزی بگیرد و باعث صدور یک فرمان گرسنگی از طرف CNS شود. در ارتباط با مکانیسم عمل NPY بر روی اخذ غذا، اخیراً دانشمندان بدنبال ارتباطی بین NPY و کوله‌سیستوکینین (CCK) و همچنین NPY و انسولین هستند.

در زمینه NPY و CCK، در سال ۱۹۸۸، Rowland اثر مشخصی را از تزریق CCK در موشهای صحرایی تحت درمان با NPY مشاهده کرد. نامبرده دریافت که تزریق CCK در این حیوانات باعث کاهش اخذ غذا و بروز حالت سیری می‌گردد (۲).

از طرف دیگر محل اثر NPY در سیستم عصبی مرکزی، ناحیه PVN می‌باشد. این مرکز یکی از مراکز عمده اثر CCK نیز می‌باشد، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که بین CCK و NPY در ناحیه PVN تداخل اثر وجود دارد و اخذ غذا را کنترل می‌کند (۲).

در زمینه ارتباط NPY با انسولین بررسیهای Greeley و همکاران در سال ۱۹۸۸ نشان دادند که PYY و NPY می‌تواند آنتاگونیست عمل تحریکی سیستم عصبی خودکار بر روی آزاد شدن انسولین در سگ باشد (۱۴). قابل ذکر است که در مطالعات انجام شده توسط کرمانی و همکاران مشاهده شده که کاربرد توأم انسولین و عامل تحریک ترشح کورتیکوتروپین (CRF)، باعث بروز اثر سیری شدیدی می‌گردد و این دو ماده با یکدیگر اثر

مکانیسم متفاوت ایجاد می‌کند.

(۶) احتمال اینکه NPY از طریق هورمون‌های داخلی دیگر (از جمله انسولین) باعث بروز اثرات شگفت‌آور خود شود نیز وجود دارد.

(۷) این امکان که NPY از طریق مهار عوامل سیری (از جمله CCK) باعث افزایش اخذ غذا شود نیز وجود دارد. در ارتباط با اخذ آب در گوسفند و موش صحرایی

دو مکانیسم می‌توان در نظر گرفت (۲۴):

(۱) بدنبال اخذ غذا، میزان اخذ آب بستگی به میزان ماده خشک جیره غذایی دارد.

(۲) اثر مستقیم خود NPY بر هسته‌های LH و VMH.

لازم به ذکر است که NPY در گوسفند، موش صحرایی، خرگوش، جوجه‌های گوشتی و هامستر نیز باعث افزایش اخذ غذا و آب می‌گردد ولی در مطالعه‌ای که بر روی سگ انجام گرفته دیده شده است که NPY افزایش محسوسی در اخذ غذا ایجاد نمی‌کند. در این ارتباط می‌توان به تفاوت‌های گونه‌ای توجه کرد (۱، ۳، ۱۷، ۱۸، ۲۲، ۲۳، ۲۴ و ۲۵).

نهایتاً باید خاطر نشان کرد که با وجود گذشت ۱۲ سال از کشف NPY هنوز مکانیسم کاملاً دقیقی برای اثرات شگفت‌آور این پپتید شناخته نشده و نیاز به مطالعات و تحقیقات بیشتری دارد.

- anorexic effects of corticotropin releasing hormone in rats. Accepted to be published in the American Journal of physiology.
- 17) Kuenzel, W.J. and McCarthy, J. 1988: Neuropeptide Y: Brain localization & central effects on plasma insulin levels in chicks. *Physiol & Behavior*. 44: 669-678.
- 18) Kuenzel, W.J., Douglass, L.W. and Davidson, B.A. 1987: Robust feeding following central administration of neuropeptide Y or peptide YY in chicks, *Gallus domesticus*. *Peptides* 5: 823-8.
- 19) Mc Carthy, H.D., Pauline, E., Mc Kibbin, Holloway, B., Mayers, R. and Williams, G. 1991: Hypothalamic neuropeptide Y receptor characteristics & NPY induced feeding responses in lean & obese Zucker rats. *Life Scie*. 49: 1491-1497.
- 20) Mc Donald, J.K. 1990: Role of neuropeptide Y in reproductive function. *Ann. N.Y. Acad. Scie*. 611: 258-72.
- 21) Mc Laughlin, C.L., Tou, J.S., Rogan, G.J. and Baile, C.A. 1991: Full Amino acid sequence of centrally administered NPY required for maximal food intake response. *Physiology and Behavior* 49: 521-526.
- 22) Mei-Yoong Choong Pou R.Y., Francis Pou and Harold, G.S. 1988: Characterization of central actions of neuropeptide Y on food and water intake in rabbits, *Physiol and behav*, 797-802.
- 23) Miner, J.L., Della-Fera, M.A., Paterson, J.A., and Baile, C.A. 1990: Alpha 2-adrenoceptor blockade does not block feeding induced by neuropeptide Y in sheep. *Physiol. and Behav*, 48: 61-65.
- 24) Miner, J.L., Della-Fera, M.A., Paterson, J.A. and Baile, C.A. 1992: Lateral cerebroventricular injection of neuropeptide Y stimulates feeding in sheep. *Am. J. Physiol*, 257: 383-7.
- 25) Miner, J.L. 1992: Recent advances in the control of food intake in ruminants. *J. Anim-Sci*. 70: 1283-9.
- 26) Morley, J.E., Levines, A.S., Gosnell, B.A., Rheip, J. and Grace, M. 1987: Effect of neuropeptide Y on ingestive behaviors in the rat. *Am. J. Physiol*. 252: 599-609.
- 27) Sarah, F.L. 1991: Brain neuropeptide Y: An integrator of endocrine, metabolic & behavioral processes *Brain. Research Bul*. 27: 333-37.
- 28) Schick, R.R., Sehudzirara, V., Nussbaumerch and Clossen, M. 1991: Neuropeptide, Y. 1991: Food intake in fasted rats: effect of naloxone & site of action. *Brain Research*. 552: 232-9.
- 29) Stanley, B.G., Anderson, K.C., Grayson, M.H. & Leibowitz, S.F. 1989: Repeated hypothalamic stimulation with neuropeptide Y increases daily carbohydrate & fat intake & body weight gain in female rats. *Physiol & Behavi*. 46: 173-177.
- 30) Thackery, S., Gray, J. and Morley, E. 1986: Neuropeptide Y: Anatomical distribution & possible function in mammalian nervous system. *Life Scie*. 38: 389-401.

منابع :

(۱) گلشنی، علی محمد ۱۳۷۲: بررسی اثرات نوروپپتید Y بر روی اخذ غذا، دانشگاه تهران، دانشکده دامپزشکی، پایان نامه شماره ۲۱۹۲ صفحات ۵۷، ۵۸، ۸۰ و ۸۶.

References :

- 2) Abdelkader, G., Martin, O., Nicole, P., Etienne, C., Cloude, B., Marc, R., Martinez, J., Jacquot, Ch. and Cohen, Y. 1990: Changes in hypothalamic neuropeptide y Concentrations induced by cholecystokinin analogues, *Eur. J. of pharmacology* 187: 117-122.
- 3) Akio, I., Okita, M., Nakajima, M., Inoue, T., Sakatani, N., Oya, M., Morioka, H., Okimura, Y., Chihara, K. and Baba, Sh. 1991: Neuropeptide regulation of feeding in dogs *Am. J. Physiol.* 261: (3 pt 2), 588-940.
- 4) Beck, B., Bulet, A., Nicolas, J.P. and Bulet, C. 1990: Hypothalamic Neuropeptide y (NPY) in obese-zucker Rats: Implications in feeding & sexual behaviours *Physiol & behavior* 47: 449-453.
- 5) Beck, B., Stricker, A., Bulet, A., Nicolas, J.P. and Bulet, C. 1990: Influence of diet composition on food intake & thalamic neuropeptide Y (NPY) in the rat *Neuropeptides* 17: 197-203.
- 6) Billington, C.J., Briggs, J.E., Grace, M. & Levine A.S. 1991: Effects of intracerebroventricular injection of neuropeptide y on energy metabolism. *Am.J. Physiol.* 260: (2 pt 2), 321-7.
- 7) Clark, J.T., Gist, R.S., Kalra, S.P., and Kolra, P.S., 1988: Alpha 2- adrenoceptor blockade attenuates feeding behavior induced by neuropeptide Y & epinephrine. *Physiol & Behav.* 43(4): 417-422.
- 8) Corrin, S.E., Mc Carthy, H.D., McKibbin, P.E. and Williams G. 1991: Unchanged hypothalamic neuropeptide Y concentrations in hyperphagic, hypoglycemic rats: Evidence for specific metabolic regulation of hypothalamic NPY.: *Peptide* 12: 425-430.
- 9) Corp, E.S., Melville, L.D., Greenberg, G.D., Gibbs, J. and Smith, G.P. 1990: Effect of fourth ventricular neuropeptide Y & peptide YY on ingestive and other behaviors. *Am. J. Physiol.* 259: (2 pt 2), 317-23.
- 10) David, C.J., Schal, D.W., Cleary, J., Thompson, T. and Levine, A. 1991: The discriminative stimulus effect of neuropeptide Y. *Brain Research.* 561: 165-168.
- 11) Esteban, J., Chover, A.J., Sanchez, P.A., Mico, J.A. and Gibert, R.J. 1989: Central administration of neuropeptide Y induces hypothermia in mice. Possible interaction with central noradrenergic system. *Life Scie* 45(25); 2395-400.
- 12) Francois, B.J., Michaud, J.N., Memard, D. & Fournier, A. 1991: In vivo structure activity study supports the existence of heterogenous neuropeptide Y receptors. *Brain Research Bulletin* 26: 309-11.
- 13) Goseph, R. Vasseli, and Maggio, C.A., 1987: Mechanism of appetite & body - weight regulation. In *Obesity & weight Control*. Editors: t. Frank T.m.u. Young, Aspen Publishers Inc. PP: 17-34.
- 14) Greeley, G.H. Felix, L., Gomez, G., Ishizuka, J., Holland, B. and Thompson, J.C. 1988: Peptide YY antagonizes beta-adrenergic stimulated release of insulin in dogs. *Am. J. Physiol.* 245: 513-17.
- 15) Grundemar, L. and Hakanson, R. 1991: Neuropeptide, Y, Peptide YY & C-terminal fragments release histamine from rat-peritoneal mast cells. *Br.J. Pharmacol.* 104(4): 776-8.
- 16) Kermani, R.Z., Omachi, R., Richardson, R.D., and Woods, S.C. Intraventricular insulin Potentiates the

for controlling the intake of macronutrients. In this respect it has been shown that NPY would preferentially stimulates carbohydrates and with a lesser extent fat ingestion, which develop the obesity with no significant potentiation of protein consumption. The evidences are consistent with a role for NPY in hypothalamic control of macronutrient intake and body weight regulation, and suggest that disturbances in brain NPY may contribute to the development of eating and weight disturbances.

Finally there seems to be a negative relationship between NPY and CCK peptides, which is not surprising, given their opposite role in the control of feeding.

A brief revision on the functions of the NPY in the body

Zendehrouh Kermani, R.* Golshani, M.A.**

Summary :

Neuropeptide Y (NPY) is a 36 amino-acid residue peptide of pancreatic polypeptide family, which shares considerable sequence homology with PYY. It was originally isolated from porcine brain by Tatemoto et al in 1982, which is now known to be distributed throughout central and peripheral nervous systems of various species examined to date. It occurs in mammalian brain in higher concentration than all other peptides studied.

It has been suggested that NPY and PYY are involved in the autonomic regulation of insulin and glucagon release. Any alteration in plasma level of the two hormones, could suggest a possible mode of action of the brain neuropeptide on the peripheral organ, specifically the islet of Langerhans.

NPY projections from the arcuate to medial preoptic area may be related to the central effects of this neuropeptide on luteinizing hormone release and sexual behaviour.

Increasing evidence suggests a role for NPY cerebral and coronary vasospasm. The dense plexus of NPY terminal around cerebral vessels are probably responsible for NPY's potent vasoconstriction in the cerebral cortex. Coronary vessels are also innervated heavily by NPY terminals, indicating a role for this neuropeptide in pathogenesis of coronary vasospasm. In addition, NPY affects both physiological systems and endocrine that modulate energy balance and metabolism.

There are abundant evidence, particularly in rat for the involvement of NPY in the control of feeding behaviour. For example intracerebroventricular (ICV) injection of NPY, produces a strong orexigenic effect which is more enhanced by microinjection of the substance directly into the paraventricular nuclei (PVN) of the hypothalamus which receives a dense innervation of NPY containing neurons. Repeated central administration of NPY leads to continuous hyperphagia which persists, despite massive gastrointestinal distension. Existing evidence suggests that central neurochemical mechanisms involve

* - Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Tehran University, Tehran - Iran.

** - Graduated of Faculty of Veterinary Medicine, Tehran University, Tehran - Iran.