

A hipotalamikus neuropeptidok szerepe a gazdasági állatfajok takarmányfelvételének szabályozásában (irodalmi áttekintés)

Simon Ádám – Jávora András – Czeglédi Levente

Debreceni Egyetem Mezőgazdaság-, Élelmiszertudományi és Környezetgazdálkodási Kar,
Állattudományi, Biotechnológiai és Természetvédelmi Intézet, Debrecen
czeglédi@agr.unideb.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

Az energiamérleg az energiabevétel (takarmányfelvétel) és ráfordítás (alap metabolikus ráta) nettó eredménye. A napi takarmányfelvétel célja – az életfenntartás és termelés mellett – a glikogén és zsír formájában tárolt energiaraktárak feltöltése és fenntartása. Az állatok képesek takarmányfelvételüket az energiaszükségletük biztosításához igazítani. A táplálékfelvétel szabályozása az állatokban és az emberben rendkívül összetett folyamat, amiben az emésztőrendszer, a központi idegrendszer, a köztük összeköttetést biztosító hormonális és nem hormonális tényezők, valamint ezt a kiterjedt rendszert integráló hipotalamusz vesz részt. Ez az összefoglaló elsősorban néhány fontosabb takarmányfelvételt szabályozó neuropeptid működését és a gazdaságilag jelentős állatfajok értékemelő tulajdonságaira gyakorolt hatását hivatott bemutatni.

Kulcsszavak: hipotalamusz, neuropeptidok, takarmányfelvétel, AgRP, CART, MCH, NPY, orexin, PACAP, POMC

SUMMARY

Energy balance is the net result of the energy intake (nutrition) and expenditure (basic metabolic rate). The purpose of the daily feed intake is to provide energy and nutrients for maintenance, production and fill and maintain energy storages in form of glycogen and fat. Animals can adjust their feed intake to ensure their energy demand. Food intake regulation in animals and human is a very complex process, in which the digestive system, the central nervous system, the joining hormonal and non-hormonal factors, and the integrating hypothalamus take part. This review primarily focuses on the action mechanism of some important appetite regulating neuropeptides, and their impacts on the performance traits of the economically significant animal species.

Keywords: hypothalamus, neuropeptides, feed intake, AgRP, CART, MCH, NPY, orexin, PACAP, POMC

BEVEZETÉS

A hipotalamusz a köztiagy talamusz alatti, közvetlenül az agytörzs felett elhelyezkedő agyterülete. A hipotalamusz felelős a szervezet homeosztázisának fenntartásáért: részt vesz a testhőmérséklet és az éhség/szomjúság, a cirkadián ritmus szabályozásában, az utódgondozó magatartás kialakításában. A hipotalamuszban öt sejtsoport található, amelyek az étvágy szabályozásában részt vevő orexigén (étvágyfokozó) és anorexigén (étvágycsökkentő) neuronokat tartalmaznak (Palkovits, 2003). A neuropeptidok kevesebb, mint 50 aminosavból álló, fehérjetermészetű anyagok, amiket neuronok szabadítanak fel és hatásukat szintén neuronokon fejtik ki. Míg a hagyományos neurotransmitterek általában csak a szinapszisok közt hatnak, addig a neuropeptidok nagyobb távolságokba is eljuthatnak és a felszabadulásuk helyétől távolabb eső neuronokat is aktiválhatnak, mindez jelzi hormonális természetüket (Parker és Bloom, 2012).

A hipotalamusz egyes neuronjai által termelt neuropeptidok fontos szerepet játszanak a táplálékfelvételben. A hipotalamusz alapján elhelyezkedő arcuatus magban (AM) két, eltérő funkciójú sejtsoportosulás található. Az AM ventromediális területének neuronjai együtt termelik az orexigén agouti-related peptidet és az Y-neuropeptidet, a ventrolaterális terület neuronjai az anorexigén pro-opiomelanokortint és a kokain-amfetamin szabályozott transzkriptumot (Parker és Bloom, 2012; Song et al., 2013). Az AM neuronjait elsődrendű neuronoknak nevezik, mivel ezek a táplálékfelvétel regulációjának elsődleges szenzorai. Az állatok étvágyát

nagymértékben befolyásolja az energiaellátottságuk. Az AM elsődleges neuronjain található receptorok reagálnak a cirkuláló perifériás peptidokra, amik a szervezet rövid- és hosszútávú energiaellátottságának jelzőmolekulái (Rodriguez és Torres, 2001). Ezek közül a legjelentősebb a zsírraktárak állapotáról visszajelzést adó leptin, az energiaellátottságot jelző inzulin és a gyomor üres állapotát jelző ghrelin. A hipotalamusz ezen kívül az agytörzsből is kap bejövő információkat, valamint egyaránt monitorozza a vér glükóz- és aminosav szintjét is. Az AM elsődrendű neuronjaiból idegpályák indulnak a másodrendű neuronok felé, amelyek a hipotalamusz paraventrális mag (PVN), laterális hipotalamusz (LH), ventromediális mag (VMN) és a dorzomediális mag (DMN) régióiban találhatóak (Zheng et al., 2005). A laterális hipotalamusz másodrendű neuronjaiból újabb projekciók indulnak a limbikus rendszer (jutalmazó központ, táplálkozási kedv), az agyalapi mirigy (hormonális válaszok), az agytörzs és a gerincvelő irányába, ahol a gyomor-bélrendszer és a hasnyálmirigyet irányító autonóm neuronok találhatóak (Palkovits, 2003). Hetherington és Ranson (1940) állapították meg először, hogy a hipotalamusz egyes területeinek sértése milyen hatást gyakorol az állatok takarmányfelvételére, a DMN, PVN és VMN magok roncsolása az állatok elhízását okozta (jóllakottság központ), a laterális hipotalamusz sértése súlyvesztéshez vezetett (éhségközpont). A takarmányfelvétel az étvágyközpont elméleténél azonban összetettebb idegpályák működésére épül, amiknek legfontosabb szabályzó molekulái a neuropeptidok.

Az alfa-melanocita stimulálóhormon (α -MSH) és a kokain-amfetamin regulált átírat (CART)

A melanokortin rendszer az endogén melanokortin receptor agonistákat, amik pro-opiomelanokortin (POMC) hasítási termékek, az endogén melanokortin receptor antagonistákat (agouti szignalizációs protein, agouti-related peptid), és az öt melanokortin receptort (MC1R-MC5R) foglalja magában (Gantz és Fong, 2003). A POMC/CART neuronokban termelődő prekursor pro-opiomelanokortin (POMC) peptid enzimatikus hasításából tíz, biológiailag jelentős peptid hormon keletkezik, ezek közül a legfontosabb étvágy-szabályzó molekula az anorexigén alfa-melanocita stimuláló hormon (α -MSH). Az α -MSH-t a különböző melanokortin receptorok (MC1R, MC3R, MC4R) ismerik fel. A melanocitákon található MC1R aktivációján át befolyásolja az emlősök és madarak kültakarójának pigmentációját, míg étvágycsökkentő hatását a laterális hipotalamusz másodrendű étvágy-szabályzó neuronjain található MC3 és MC4 receptorokra hatva fejti ki. Igazolták, hogy közvetlenül az agyba injektálva fokozza az állatok takarmányfelvételét (Switonski et al., 2013). Deobald és Buchanan (2011) megállapították, hogy húsmarhában az α -MSH-t kódoló POMC gén polimorfizmusai összefüggésbe hozhatóak a rostélyos keresztmetszetével, a testzsírral, valamint a hús márványozottságával. Vizsgálataik során felfedeztek egy 12 bázispárt érintő deléciót, aminek hatására a hordozó egyedek szignifikánsan kisebb rostélyos keresztmetszettel rendelkeznek a normál géntípussal szemben. Az MC3 receptor szerepe és az azt kódoló gén polimorfizmusainak hatása haszonállatokban még kevésbé kutatott, egérmodellben a receptor hiánya megnövekedett zsírdepozícióhoz vezet, a takarmányfelvétel szabályozásában betöltött szerepéről egyöntetű vélemény még nem született (Begriche et al., 2011). Kim et al. (2000) sertés hibridekben vizsgálta a melanokortin-4 receptor aminosav cserét okozó géntípusait és összefüggésbe hozta olyan értékmerő tulajdonságokkal, mint a vastagabb hátszalonna, súlygyarapodás és fokozott takarmányfelvétel. Fan et al. (2009) berkshire és yorkshire fajtáhibridjeit vizsgálva további öt változatát írta le a melanokortin-4 receptornak, ezek közül kettő volt összefüggésbe hozható a hátszalonna vastagsággal és a napi súlygyarapodással. Az eredmények alapján a melanokortin rendszert kódoló gének egyes változatai tehát funkcionálisan különbözhetnek az α -MSH megkötését tekintve, ezért fontos genetikai markerként szolgálhatnak a nemesítő és szelekciós munkában.

A CART peptid a központi és perifériás idegrendszer számos területén kifejeződik. A hipotalamusz étvágy-szabályzó magcsoportjai közül az AM, PVN, DMN és az LH területein található meg legnagyobb számban. A CART hiányos egerek elhízásra hajlamosabbak, közvetlenül az agyba juttatása csökkenti az étvágyat (Fekete és Lechan, 2006). Széleskörű szöveti kifejeződése miatt receptorát mindezidáig még nem sikerült azonosítani. Lin et al. (2011) eredményei szerint a CART egy G-fehérjével kapcsolt receptor ligandja lehet, valamint azt is megállapították, hogy a hipofízis adenilát cikláz aktiváló peptid (PACAP38) a feltételezett receptoron ellentétes hatást fejti ki. A CART megtalálható a gyomorban, fokozza a gyomorsav kiválasz-

tódását, elősegíti a gyomor ürülését és fokozza a bélperisztaltikát. Megtalálható a szarvasmarha oltógyomrának nyálkahártya, szubmukóza és izomrétegeiben (Janiuk et al., 2013). A molekula szerepét a szarvasmarha napi súlygyarapodásával először Mlynek és Janiuk (2013) hozta összefüggésbe. A post mortem gyomorpreparátumok immunohisztokémiai vizsgálata szerint az alacsony súlygyarapodást mutató bikák (803 g/nap) jelentősen kevesebb számú CART pozitív immunoreaktív struktúrával rendelkeznek szemben az intenzívebben hízó (905 g/nap) egyedekkel. Figyelembe véve a szarvasmarha gazdasági jelentőségét, további kutatásokra van szükség ezen a területen. Jó néhány kandidáns, köztük a CART-ot kódoló génről is bebizonyosodott már, hogy hatással van a sertés értékmerő tulajdonságaira. Stachowiak et al. (2009) egyszálú konformáció polimorfizmus módszerrel kerestek mutációkat a lengyel nagyfehér és lapály sertésfajták CART génjében. Vizsgálataik során a gén második nem kódoló régiójában azonosított rövid tandem ismétlődés előnytelen, míg az 5' nem-kódoló régiójában található egy nukleotidos polimorfizmus (SNP) előnyös asszociációt mutatott a testzsírral és az izomtömeggel. A sertés CART génjéből levezetett peptidszekvenciája 94%-ban azonos a humán ortológjával. Ez a megfigyelés is megerősíti a CART peptid az emlősök neuroendokrin rendszerében betöltött konzervatív szerepét.

Az agouti-related peptid (AgRP) és az Y-neuropeptid (NPY)

Az agouti-related peptid és az Y-neuropeptid az arcuatus mag ventromediális területén található AgRP/NPY neuronokban együttesen termelődnek (Tatemoto, 2004). Az AgRP és a NPY koexpressziója egyaránt megfigyelhető a madarak AgRP/NPY neuronjában az arcuatus mag területén, jelezve azt, hogy ezek a sejttípusok neuroanatómiailag és funkcionálisan is konzerváltak a gerincesek evolúciója során (Song et al., 2013). Az AgRP az orexigén idegpályák neurotranszmittere, az MC3 és MC4 receptorokhoz kötve, gátolja az α -MSH bekötődését. Az étvágyfokozó hatását a perifériás peptidek közül a leptin és a ghrelin befolyásolja (Rossi et al., 1998). Az AgRP/NPY neuronok AgRP peptid kifejeződése megnő a több napig éhezett juhokban (Henry et al., 2001). Sintubin et al. (2014) hasonló következtetésre jutott a takarmánymegvonás és az *ad libitum* takarmányozás hatását vizsgálva a táplálékfelvételben kulcsszerepet játszó gének kifejeződésének változását. A kísérletben rhode island red tyúk két, 40 éven keresztül szelektált vonalát használták, melyek takarmányértékesítő képességükben különböztek. A jól hasznosító vonal 40%-al kevesebb takarmányt vesz fel, azonos testsúly és tojástermelés mellett, szemben a gyengén hasznosítóval. Takarmánymegvonás hatására az orexigén neuropeptid (NPY és AgRP) mRNS szintje háromszorosára nőtt a jól hasznosító vonalban, az *ad libitum* körülményekhez viszonyítva, míg a gyengén hasznosítóban nem változott, vagy épp csökkent a génexpresszió. Az anorexigén POMC a kísérlet körülményei között kevésbé bizonyult válaszképesnek. Az eltérően kifejeződő étvágy-szabályzó neuropeptidek tehát részben magyarázhatják a két vonal takarmányhasznosítási képessége között fellépő különbségeket.

Az orexigén hatású Y-neuropeptidet sertés hipotalamuszból izolálták először, mely az emlősök központi idegrendszerében egyik legnagyobb mennyiségben előforduló és legtöbbet tanulmányozott neuropeptid. Központilag alkalmazva 10–15 perc után takarmányfelvételt indukál jóllakott állatokban, aminek nagysága és időtartama az NPY dózistól függ. Az NPY infúzió formájában folyamatosan alkalmazva hiperfágiához és a vele járó súlygyarapodáshoz vezet tolerancia kialakulása nélkül. A NPY képes felülmúlni a központi és perifériás anorexigén szignálok hatását (Tatemoto, 2004). Trujillo et al. (2013) 1700 angus üszőborjút genotipizált az Y-neuropeptid, a leptin és az inzulinszerű növekedési faktor I kandidáns génekre. Az eredményeik alapján az egyedeket „értékes” és kontroll (nem hordoztak előnyös gént változatokat) csoportba sorolták, majd vizsgálták az állatok súlygyarapodását és a fel nem vett takarmány mértékét (residual feed intake; RFI) istállózott és legeltetett állományokban. Az RFI az aktuális takarmányfelvétel és az állat becsült takarmányfelvétele közötti különbség – ahol a becslést az állat kora, súlya, valamint életfenntartásra és súlygyarapodásra fordított táplálékanyag-szükséglete alapján végzik. A magas RFI értékű állatokat a tenyésztési programokban büntetik (Net1). A kedvező allélt hordozó csoport egyedei a legeltetési kísérlet alatt negatív RFI értéket mutattak, naponta 2 kg-mal kevesebb szárazanyagot vettek fel szemben a kontroll csoport egyedével. Istállózva a magas energiatartalmú takarmánnyal táplált csoportok kisebb különbséget mutattak.

A melanin koncentráló hormon (MCH) és az orexin

A melanin koncentráló hormon (MCH) egy ciklikus peptid, aminosav szekvenciája erősen konzervált a gerincesekben. Nevét a melanin granulomok aggregációjában, a melanociták adaptív színváltozásban betöltött szerepe miatt kapta, de mint később kiderült a funkcióját csak a csontos halakban tölti be. MCH központi injekciója átmenetileg serkenti a táplálékfelvételt patkányokban (de Lecea és Sutcliffe, 2006; Nahon, 2006). A házi tyúkokban éhezési hatására a pre-orexinnel együtt működő mRNS szintje megnő az *ad libitum* táplált társaikhoz képest. Sun et al. (2013) leírták, hogy a pre-melanin koncentráló hormont kódoló gén aminosav cseréjé okozó változata összefüggésbe hozható a hús típusú csirke értékmérő tulajdonságaival. A pre-MCH gén polimorfizmusa nézve homozigóta egyedek porhanyósabb mell- és combhússal rendelkeznek. A pre-MCH gén változatai hasznos eszközök lehetnek a csirke marker asszisztált szelekciójában. Walter et al. (2014) hibrid húsmarha fajták pre-melanin koncentráló hormon gént változatainak vizsgálatakor megállapították, hogy az előnyös AA genotípusú egyedek nagyobb vágási százalékkal és márványozottabb rostélyos hússal rendelkeznek az előnytelen (TT) allélokot hordozó egyedekkel szemben. A vizsgált 3906 egyedszámú populáció kevesebb, mint 6%-ában volt jelen a hátrányos asszociációt mutató TT genotípus. A tenyésztők már valószínűleg közvetve is a pre-MCH előnytelen alléllal ellen szelektáltak a vizsgált állományt a gyenge húsformákat mutató egyedek miatt. Jelenleg még nem publikáltak olyan munkát, ami a pre-MCH gén takarmány-

hasznosítást befolyásoló hatását elemezné a gazdaságilag jelentős állatfajokban.

A másodrendű neuronokban termelődő orexin A és B-t vagy más néven hipokretin 1-et és 2-öt patkányból izolálták először. Részt vesznek az ébredés, az ébrenlét és az étvágy szabályozásában. Közvetlenül a hipotalamuszba injektálva fokozzák a takarmányfelvételt, növelik a vércukorszintet, génkifejeződésük jelentősen nő éhezési hatására, majd a takarmányfelvételt követően csökken. Receptorai az OX1R és az OX2R főleg az arcuatus magban található. Az OX1R tízszer nagyobb affinitást mutat az orexin A-hoz, mint az orexin B-hez, míg mindkét peptid hasonló affinitással kötődik az OX2 receptorhoz. Patkánykísérletekben bizonyították, hogy éhezési hatására a receptorainak kifejeződése mRNS és fehérje szinten is megnő (Girault et al., 2012). Juhokban az OX1R a laterális hipotalamusz és a preoptikus területen is kifejeződik, utóbbinak a szaporodásbiológiai funkcióiban szerepet játszó peptid integrációjában betöltött szerepének tanulmányozása aktív kutatási terület (Zhang et al., 2005; Katayama et al., 2010). A hústípusú hibridek anyai vonalát fenntartó tyúkok több takarmányt fogyasztanak, és ez által nagyobb zsírszövettel rendelkeznek, mint a tojástermelő fajták/hibridek. A két hasznosítás között az alvás-ébredési arányában is vannak eltérések, a hústípusú tojók többet alszanak folyamatos megvilágítás alatt. Yuan et al. (2009) vizsgálta a tyúkok NPY, POMC, AgRP és az orexinek génkifejeződését. Az említett mRNS szintézisükben azonban nem mutatkozott különbség a hasznosítások között, habár a fentebb említett neuropeptid receptorainak kifejeződését nem vizsgálták. A szerzők hipotézise szerint, ha az orexin receptorok expressziójában mutatkozna eltérés az magyarázatot adhatna a hústípusú és tojóhibridek között fennálló alvás-ébredési arányban és takarmányfelvételen mutatkozó különbségekre.

A hipofízis adenilát cikláz aktiváló peptid

A hipofízis adenilát cikláz aktiváló peptid (PACAP) juh hipotalamuszból izolálták először. Két formáját írták le (PACAP27 és PACAP38), melyek a szekretin/glükagon/vazoaktív intesztinális peptid család tagjai (Miyata et al., 1989). A PACAP multifunkciós polipeptid számos szervben megtalálható, szerkezete erősen konzervált a gerincesekben (Vaudry et al., 2000). Az utóbbi évtizedekben a központi és perifériás idegrendszer fejlődésében és sejtelhalást gátló funkciói miatt vált aktívan kutatott molekulává (Shioda et al., 2006). Radioimmunológiai vizsgálata során kiderült, hogy az emberhez hasonlóan nagy koncentrációban van jelen a kérődző állatok tejében, ezáltal szerepet játszhat az újszülött szövetek növekedésében és differenciálódásában. Receptora (PAC1-R) megtalálható a tüdőben, így feltételezhetően a tejmirigyek fejlődését is befolyásolja (Czeglédi et al., 2011). Radcliff et al. (2001) bizonyították elsőként, hogy a PACAP38 befolyásolja az agyalapi mirigy növekedési hormon felszabadulását is: holstein-fríz tinóknak intracerebroventrikulárisan injektálva 3 µg/test-tömeg kg koncentráció felett kétszeresére emelte a növekedési hormon szérumkoncentrációját. A PACAP38 a növekedési hor-

mont felszabadító hormonnal és szomatosztatinnal együtt szabályozza a plazma növekedési hormonszintjét, így jelentős hatással bírhat a tejelő szarvasmarha és más kérődzők tejtermelésére, valamint az újszülött borjú fejlődésére egyaránt. A PACAP38 koncentrációja cirkadián ritmus szerinti oszcillációt mutat a tyúk agy- és retinaszövetekben. Hasonlóan, a PACAP receptor is eltérően expresszálódik a napi ciklus folyamán (Józsa et al., 2001). Éheztetett egerek agyába közvetlenül bejuttatva dóziszfüggő módon csökkenti a táplálékbevitelt, a POMC neuronokon is megtalálható receptorához kötődve jelentősen növeli az α -MSH bioszintézisét és felszabadulását. Anorexigén hatását tehát a melanokortin rendszeren keresztül fejt ki (Mounien et al., 2009). Napjainkban még keveset tudunk a PACAP és a receptorát kódoló ADCYAP, illetve ADCYAP1R1 gén polimorfizmusairól és azok értékmérő tulajdonságokra gyakorolt lehetséges hatásairól. Ruijie et al. (2010) a qinchuan szarvasmarha ADCYAP génjének egy olyan aminosav cserét okozó variánsát írták le, ami előnyös

asszociációt mutat a testhosszal, a marmagassággal, a testsúllyal, a szív kerülettel és tömegével.

KÖVETKEZTETÉSEK

A hipotalamusz takarmányfelvételben betöltött szerepének megismerését és az étvágy szabályozó neuropeptidok felfedezését Hetherington és Ranson (1940) több mint hetven éve leírt eredményei alapozták meg. Az első hipotalamikus neuropeptid, a β -endorfin leírásával kezdődően (Hughes et al., 1975) az elmúlt néhány évtized alatt tudásunk jelentősen bővült azok étvágybefolyásoló szerepéről. A gerincesekben több mint 90 gén kódol neuropeptidet (Net2) ezek közül előfordulnak olyanok is, amelyekről egyszerre több fehérje közös prekuzora íródik át (lásd: POMC). A jelen összefoglalóban említésre került molekuláknál (1. táblázat) jóval több vehet részt a gazdasági állatok takarmányfelvételének szabályozásában, ám ezek pontos mechanizmusa még feltárára vár.

1. táblázat

A takarmányfelvétel szabályozásában résztvevő neuropeptidok

Neuropeptid(1)	Termelődése a hipotalamuszban(2)	Receptora, és annak lokalizációja(3)	Hatása(4)
α -MSH	arcuatus mag, POMC/CART-sejtek(5)	melanokortin-3 receptor, arcuatus mag és melanokortin-4 receptor, laterális hipotalamusz(6)	anorexigén(7)
AgRP	arcuatus mag, AgRP/NPY-sejtek(8)	melanokortin-3 receptor, arcuatus mag és melanokortin-4 receptor, laterális hipotalamusz(6)	orexigén(9)
CART	arcuatus mag, POMC/CART-sejtek(5)	még nem ismert(10)	anorexigén(7)
MCH	laterális hipotalamusz, másodrendű neuronok(11)	melanin-koncentráló hormon-1 receptor, arcuatus mag és laterális hipotalamusz(12)	orexigén(9)
Y-neuropeptid	arcuatus mag, AgRP/NPY sejtek(8)	Y-neuropeptid 1-2 receptor, paraventriculáris mag, laterális hipotalamusz(13)	orexigén(9)
Orexin A, B	laterális hipotalamusz, másodrendű neuronok(11)	orexin-1 receptor, ventromediális terület és orexin-2 receptor, paraventriculáris mag(14)	orexigén(9)
PACAP38	paraventriculáris mag, arcuatus mag, ventromediális terület(15)	PACAP-1 receptor, POMC/CART neuronok(16)	anorexigén(7)

Table 1: Neuropeptides involved in feed intake regulation

Neuropeptide(1), Production in the hypothalamus(2), Receptor and its localisation(3), Effect(4), Nucleus arcuatus, POMC/CART cells(5), Melanocortin-3 receptor, nucleus arcuatus and melanocortin-4 receptor, lateral hypothalamus(6), Anorexigenic(7), Nucleus arcuatus, AgRP/NPY-cells(8), Orexigenic(9), Still unknown(10), Lateral hypothalamus, second order neurons(11), Melanin-concentrating hormone-1 receptor, nucleus arcuatus and lateral hypothalamus(12), Neuropeptide Y 1-2 receptor, paraventricular nucleus, lateral hypothalamus(13), Orexin-1 receptor, paraventricular nucleus(14), Paraventricular nucleus, nucleus arcuatus, ventromedial area(15), PACAP-1 receptor, POMC/CART neurons(16)

Egyre nagyobb az érdeklődés az olyan molekuláris markerek iránt, amelyek szerepet játszhatnak a takarmányhasznosítás javításában, és ebben meghatározóak lehetnek az egyes neuropeptidok kódoló gének polimorfizmusai, melyek számos esetben előnyös asszociációt mutatnak a gazdasági állatfajok értékmérő tulajdonságaival. Az orexigén neuropeptidok hatását mimikáló mesterséges vagy természetes ligandok takarmánykiegészítőként alkalmazása hatékony eszköz lehet a versenyképes termék-előállításban. A neuropeptidok vizsgálata jelenleg is aktív kutatási terület, ami fontos információkkal szolgál a humán metabolikus szindróma megértésében és az állattenyésztés számára egyaránt.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Czeplédi Levente publikációt megalapozó kutatása a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése országos program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

IRODALOM

- Begrliche, K.–Levasseur, P. R.–Zhang, J.–Rossi, J.–Skorupa, D.–Solt, L. A.–Young, B.–Burris, T. P.–Marks, D. L.–Mynatt, R. L.–Butler, A. A. (2011): Genetic dissection of the functions of the melanocortin-3 receptor, a seven-transmembrane G-protein-coupled receptor, suggests roles for central and peripheral receptors in energy homeostasis. *Journal of Biological Chemistry*. 286: 40771–40781.
- Czeglédi, L.–Tamás, A.–Börzsei, R.–Bagoly, T.–Kiss, P.–Horváth, G.–Brubel, R.–Németh, J.–Szalontai, B.–Szabadfi, K.–Jávör, A.–Reglődi, D.–Helyes, Zs. (2011): Presence of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in the plasma and milk of ruminant animals. *General and Comparative Endocrinology*. 172: 115–119.
- de Lecea, L.–Sutcliffe, J. G. (2006): Hypocretins (Orexins). [In: Kastin, A. J. *Handbook of Biologically Active Peptides*. Second Edition.] Elsevier. 812–818.
- Deobald, H. M.–Buchanan, F. C. (2011): Characterization of two pro-opiomelanocortin gene variants and their effects on carcass traits in beef cattle. *BMC Genetics*. 12: 2.
- Fan, B.–Onteru, S. K.–Plastow, G. S.–Rothschild, M. F. (2009): Detailed characterization of the porcine MC4R gene relation to fatness and growth. *Animal Genetics*. 40: 401–409.
- Fekete, Cs.–Lechan, R. M. (2006): Neuroendocrine implications for the association between cocaine- and amphetamine regulated transcript (CART) and hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone (TRH). *Peptides*. 27: 2012–2018.
- Gantz, I.–Fong, T. M. (2003): The melanocortin system. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 284: 468–74.
- Girault, E. M.–Yi, C.–Fliers, E.–Kalsbeek, A. (2012): Orexins, feeding, and energy balance. *Progress in Brain Research*. 198: 47–64.
- Henry, B. A.–Rao, A.–Ikenasio, B. A.–Mountjoy, K. G.–Tilbrook, A. J.–Clarke, I. J. (2001): Differential expression of cocaine- and amphetamine-regulated transcript and agouti related-protein in chronically food-restricted sheep. *Brain Research*. 918: 40–50.
- Hetherington, A. W.–Ranson, S. W. (1940): Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *The Anatomical Record*. 78: 149–172.
- Hughes, J.–Smith, T. W.–Kosterlitz, H. W.–Fothergill, L. A.–Morgan, B. A.–Morris, H. R. (1975): Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*. 258: 577–580.
- Janiuk, I.–Mlynek, K.–Wysocki, J. (2013): Identification and location of the cocaine and amphetamine regulated transcript (CART) in the abomasum of cattle. *Acta Histochemica*. 115: 371–375.
- Józsa, R.–Somogyvári-Vigh, A.–Reglődi, D.–Hollósy, T.–Arimura, A. (2001): Distribution and daily variations of PACAP in the chicken brain. *Peptides*. 22: 1371–1377.
- Katayama, S.–Hamasu, K.–Shigemi, K.–Cline, M. A.–Furuse, M. (2010): Intracerebroventricular injection of orexin-A, but not orexin-B, induces arousal of layer-type on atalchicks. *Comparative biochemistry and physiology, Part A. Molecular & Integrative Physiology*. 157: 132–135.
- Kim, K. S.–Larsen, N.–Short, T.–Plastow, G.–Rothschild, M. F. (2000): A missense variant of the porcine melanocortin-4 receptor (MC4R) gene is associated with fatness, growth, and feed intake traits. *Mammalian Genome*. 11: 131–135.
- Lin, Y.–Hall, R. A.–Kuhar, M. J. (2011): CART peptide stimulation of G protein-mediated signaling in differentiated PC12 Cells: Identification of PACAP 6-38 as a CART receptor antagonist. *Neuropeptides*. 45: 351–358.
- Miyata, A.–Arimura, A.–Dahl, R. R.–Minamino, N.–Uehara, A.–Jiang, L.–Culler, M. D.–Coy, D. H. (1989): Isolation of a novel 38 residue-hypothalamic polypeptide which stimulates adenylate cyclase in pituitary cells. *Biochemical and Biophysical Res. Commun.* 164: 567–574.
- Mlynek, K.–Janiuk, I. (2013): Detection of Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript in the abomasum of slaughtered bulls with different daily body weight gains. *Acta Veterinaria Brno*. 82: 253–257.
- Mounien, L.–DoRego, J.–Bizet, P.–Boutelet, I.–Gourcerol, G.–Fournier, A.–Brabet, P.–Costentin, J.–Vaudry, H.–Jegou, S. (2009): Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide inhibits food intake in mice through activation of the hypothalamic melanocortin system. *Neuropsychopharmacology*. 34: 424–435.
- Nahon, J. (2006): The Melanin-Concentrating Hormone. [In: Kastin, A. J. *Handbook of Biologically Active Peptides*. Second Edition.] Elsevier. 705–714.
- Net1: <http://ubmgenetics.hu/111/>
- Net2: <http://www.neuropeptides.nl/tabel%20neuropeptides%20linked.htm>
- Palkovits, M. (2003): Hypothalamic regulation of food intake. *Ideggyógyászati Szemle*. 56: 288–302.
- Parker, J. A.–Bloom, S. R. (2012): Hypothalamic neuropeptides and the regulation of appetite. *Neuropharmacology*. 63: 18–30.
- Radcliff, R.–Lookingland, K.–Chapin, L.–Tucker, H. (2001): Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide induces secretion of growth hormone in cattle. *Domestic Animal Endocrinology*. 21: 187–196.
- Rodriguez, J. M. P.–Torres, M. T. S. (2001): Effects of energy intake on reproductive processes of the female cattle. A review. *Revista Científica-Facultad De Ciencias Veterinarias*. 11: 256–263.
- Rossi, M.–Kim, M.–Morgan, D.–Small, C.–Edwards, C.–Sunter, D.–Abusnana, S.–Goldstone, A.–Russell, S.–Stanley, S.–Smith, D.–Yagaloff, K.–Ghatei, M.–Bloom, S. (1998): A C-terminal fragment of Agouti-related protein increases feeding and antagonizes the effect of alpha-melanocyte stimulating hormone in vivo. *Endocrinology*. 139: 4428–4431.
- Ruijie, H.–Linsen, Z.–Hongbao, W.–Xiaobai, Z.–Linsheng, G.–Xianlin, Z. (2010): Effect of G3909A mutation in pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide gene (PACAP) on the partial growth traits in Qinchuan cattle. *Journal of Agricultural Biotechnology*. 18: 719–724.
- Shioda, S.–Ohtaki, H.–Nakamachi, T.–Dohi, K.–Watanabe, J.–Nakajo, S.–Arata, S.–Kitamura, S.–Okuda, H.–Takenoya, F.–Kitamura, Y. (2006): Pleiotropic functions of PACAP in the CNS: Neuroprotection and neurodevelopment. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1070: 550–560.
- Sintubin, P.–Greene, E.–Collin, A.–Bordas, A.–Zerjal, T.–Tesseraud, S.–Buyse, J.–Dridi, S. (2014): Expression profile of hypothalamic neuropeptides in chicken lines selected for high or low residual feed intake. *Neuropeptides*. 48: 213–220.
- Song, Z.–Everaert, N.–Wang, Y.–Decuyper, E.–Buyse, J. (2013): The endocrine control of energy homeostasis in chickens. *General and Comparative Endocrinology*. 190: 112–117.
- Stachowiak, M.–Cieslak, J.–Skorczyk, A.–Nowakowska, J.–Szczerbal, I.–Szydłowski, M.–Switonski, M. (2009): The pig CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) gene and association of its microsatellite polymorphism with production traits. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. 126: 37–42.

- Sun, G.–Li, M.–Li, H.–Tian, Y.–Chen, Q.–Bai, Y.–Kang, X. (2013): Molecularcloning and SNP association analysis of chicken PMCH gene. *Molecular Biology Reports*. 40: 5049–5055.
- Switonski, M.–Mankowska, M.–Salamon, S. (2013): Family of melanocortin receptor (MCR) genes in mammals—mutations, polymorphisms and phenotypic effects. *Journal of Applied Genetics*. 54: 461–472.
- Tatemoto, K. (2004): Neuropeptide Y: History and Overview. [In: Michel, M. C. *Handbook of Experimental Pharmacology*.] Springer. 2–15.
- Trujillo, A. I.–Casal, A.–Penagaricano, F.–Carriquiry, M.–Chilibroste, P. (2013): Association of SNP of neuropeptide Y, leptin, and IGF-1 genes with residual feed intake in confinement and undergrazing condition in Angus cattle. *Journal of Animal Science*. 91: 4235–4244.
- Vaudry, D.–Gonzalez, B. J.–Basilie, M.–Yon, L.–Fournier, A.–Vaudry, H. (2000): Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its receptors: From structure to functions. *Pharmacological Reviews*. 52: 269–324.
- Walter, L. J.–Gasch, C. A.–McEvers, T. J.–Hutcheson, J. P.–DeFoor, P.–Marquess, F. L. S.–Lawrence, T. E. (2014): Association of pro-melanin concentrating hormone genotype with beef carcass quality and yield. *Journal of Animal Science*. 92: 325–331.
- Yuan, L.–Ni, Y.–Barth, S.–Wang, Y.–Grossmann, R.–Zhao, R. (2009): Layer and broiler chicks exhibit similar hypothalamic expression of orexigenic neuropeptides but distinct expression of genes related to energy homeostasis and obesity. *Brain Research*. 1273: 18–28.
- Zhang, S.–Blache, D.–Vercoe, P. E.–Adam, C. L.–Blackberry, M. A.–Findlay, P. A.–Eidne, K. A.–Martin, G. B. (2005): Expression of orexin receptors in the brain and peripheral tissues of the male sheep. *Regulatory Peptides*. 124: 81–87.
- Zheng, H.–Patterson, L.–Phifer, C.–Berthoud, H. (2005): Brain stem melanocortinergic modulation of meal size and identification of hypothalamic POMC projections. *American Journal of Physiology – Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. 289: 247–258.