

BALIKLARDA BESİN ALIMININ NÖROPEPTİTLER TARAFINDAN DÜZENLENMESİ

Ferbal ÖZKAN, Arzu ÖZLÜER HUNT
MERSİN ÜNİVERSİTESİ SU ÜRÜNLERİ FAKÜLTESİ
ferbal1111@hotmail.com

ÖZET

Beslenmenin kontrol edilmesi ve doygunluk oldukça karışık ve çok fonksiyonlu bir mekanizmadır. Bütün omurgalılarda vücut ağırlığı ve iştahın düzenlenmesi, bir bütün olup, beyin ve çevresel faktörler (sıcaklık ve ışık gibi) ile ilişkilidir. Balıklarda, besin alımı ve enerji dengesi arasındaki ilişki vücut ağırlığının düzenlenmesini sağlar. Beyin, özellikle hipotalamus, besin alımında, uyarıcı (oreksijenik) veya inhibe edici (anoreksijenik) etki yapar. Balıklarda beslenme ve iştah ile yapılan çalışmalar daha çok yem kompozisyonu ve sindirimle ilgili ya da çevresel faktörlerin etkisinin belirlenmesiyle ilgilidir. İştahın sinirsel iletilerle düzenlenmesine ilişkin çalışmalar son yıllarda başlamıştır. Yapılan bu çalışmalarda, elektriksel uyarılar veya spesifik beyin bölgelerindeki lezyonlar göstermiştir ki memelilerde olduğu gibi, balıklarda da besin alımının kontrolü hipotalamus bölgesidir. Balıklarda besin alımı ve büyüme, hipotalamus ve nöropeptitler arasındaki bağlantılar ile düzenlenmektedir. Nöropeptit Y (NPY), besin alımını artıran en önemli peptitlerden biridir. Diğer uyarıcı peptitlerden bazıları, oreksin A-B, galanin ve ghrelindir. Diğer yandan leptin, kolesistokinin (CCK), kortikotropin uyarıcı faktör (CRF) ve bombesin (gastrin uyarıcı peptit), balıklarda besin alımını engelleyici (anoreksijenik) etkiye sahiptir. Nöropeptitlerin işlevlerinin anlaşılması balıklarda beslenme mekanizmasının ve yem değerlendirilmesinin anlaşılması açısından önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Balık, nöropeptit, yem alımı

REGULATION OF FOOD INTAKE BY NEUROPEPTIDES IN FISH

ABSTRACT

The mechanism which control feeding and satiation are complex and multifactorial. In all vertebrates, the balance of body weight and regulation of appetite is a complex manner involving complicate interactions between the brain and environmental (such as temperature, light). The regulation of the body weight is provided by the relation between food intake and energy balance. The brain, particularly the hypothalamus produces effect that either stimulates (orexigenic) or inhibit (anorexigenic) food intake. In fish, most studies examine feeding and appetite to date has dealt with diet composition and assimilation or with effect of environmental factor on the level of food intake. Studies on the neural regulation of appetite of fish have recently begun. In these studies, electrical stimulation or lesioning of specific brain areas have shown that, in fish as in mammals, the hypothalamus is involved in the control of food intake.

One of the most important peptides is neuropeptide Y (NPY) increasing of feed intake. Some of the other stimulant peptides are orexin A-B, galanin and ghrelin. On the other hand leptin, cholecystokinin (CCK), corticotropin-releasing factor (CRF) and bombesin (gastrin stimulate peptide) are anorexigenic factors in fish. It is important understand role of neuropeptide because of meaning fish feed mechanism and food intake.

Keywords: Fish, neuropeptide, food intake

GİRİŞ

Bütün omurgalılarda besin alınımı, beyin içindeki merkezi efektörler tarafından kontrol edilir. Besin alımı ve besinsel statü, çevreden gelen sinirsel ve endokrin sinyaller ile metabolik bir süreç içinde düzenlenir (Volkoff, 2006; Parkand and Bloom, 2005). Memeliler üzerinde 1950'lerde yapılan ilk beyin lezyon çalışmalarında, vücut ağırlığı ve besin alımının kontrolünde hipotalamus bölgesinin büyük önemi olduğu bulunmuştur. Hipotalamusun ürettiği nöropeptitler, beslenmeyi uyarır (oreksijenik faktörler) veya engeller (anoreksijenik faktörler). Bu peptit sistemlerin her biri birbirini etkiler ve aynı zamanda çevresel sinyallere duyarlıdır. Böylece enerji harcanması, besin alımının düzenlenmesi ve vücut enerji deposunun durumu, hipotalamusun duyarlılığı ile oluşur (Strader and Woods, 2005).

İştahın düzenlenmesinde çevresel sinyaller, doygunluk işaretlerini de kapsar, bu aslında gastrointestinal bölge ve bununla ilgili organlar ve yağ dokusal işaretlerden kaynaklanır. Bunların kandaki düzeyleri vücutta besinlerin depolarının oranını ayarlar. Bu gastrointestinal peptitlerin çoğu beyin içinde sentezlenir ve böylece daha sonra beyin-barsak peptiti olarak gönderilir. Gastrik faktörlerden bazı sinyaller, besin alımını ve yeme oranını azaltır. Bunlardan en iyi bilinenlerinden iki tanesi, yağ dokusu sinyali olan leptin, yağ dokusu hücrelerinden salgılanır ve insülin, beta pankreatik hücrelerden salgılanır. Bütün bu çevresel sinyaller, beyini etkiler ve iştahla ilgili nöropeptitlerin uyarılmasını modüle eder ve sonuçta besin alımını etkiler (Volkoff, 2005).

Balıklarda enerji homeostasisi, besin alımı ve metabolizmanın endokrin düzenlenmesi hakkında bilgiler sınırlıdır (Volkoff, 2006). Günümüzde, balıklarda beslenme çalışmalarının büyük bölümü besin kompozisyonunun etkilerinin araştırılması (Yamamoto *et al.*, 2002) veya çevresel faktörler üzerinedir (Petit *et al.*, 2003). Bu konuda yapılan önceki çalışmalarda, hipotalamusun inferior lobunun elektriksel uyarıları sonucu güçlü bir beslenme tepkisi ortaya çıkmıştır ve diğer beyin bölgeleri (ventral telencephalon ve optik tektum içeren kısım) balıklarda iştahın kontrolünü içerir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, tanımlanan bazı balık nöropeptitlerinin memelilerin beslenme ile ilgili peptitlerine homolog olduğunu göstermektedir. Balıklarda bilinen iştahla ilgili peptitler, NPY, galanin, ghrelin, oreksinler, bombesin, MSH, CRH, MCH, CCK'dir. Balıklarda tanımlanan peptitlerin balık beslenmesindeki düzenleyici rolleri ve bilinen aralarındaki ilişkiler yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Volkoff *et al.*, 2005).

BESİN ALIMINI UYARICI PEPTİTLER

Nöropeptit Y

Nöropeptit Y peptit ailesi, NPY, peptit YY (PYY), pankreatik polipeptit (PP), ve peptit Y (PY) içerir (Volkoff *et al.*, 2005). Memelilerde NPY, merkezi sinir sistemi içinde özellikle hipotalamusda bol miktarda bulunur ve beslenmenin kontrolünde önemli rol oynar. NPY, memelilerde bilinen en önemli besin alımını uyarıcı ajanlardan birisidir ve 36 amino asit içeren merkezi ve periferik sinir sisteminde yaygın olarak dağılan bir peptittir. Bütün balıklar NPY ile ilgili iki peptit üretir Bunlar; NPY ve Peptit YY (PYY)'dir. Bazı kemikli balıklar pankreatik peptit Y (PY) de üretir. NPY RNA'ları veya peptit diziliş sıraları çok sayıda balık türlerinde belirlenmiştir. NPY peptitleri balıklarda hipofiz, pankreas ve gastrointestinal bölge ve kan damarlarının çevreleyen sinir liflerinde tanımlanmıştır (Cerdá-Reverter and Larhammar, 2000). Günümüzde balıklarda iki Y reseptör alttipi bulunmuştur. Bunlardan Y1 benzeri reseptör, bazı balık türlerinde (Larhammar *et al.*, 2001), Y2 benzeri reseptör ise sadece zebra balığı *Danio rerio* ve *Oncorhynchus mykiss*'de tanımlanmıştır (Fredriksson *et al.*, 2004).

Bazı çalışmalar, NPY'nin kemikli balıklarda besin alımında düzenleyici olduğunu ortaya koymuştur. *Carassius auratus* (Narnaware *et al.*, 2000), *Oncorhynchus kisutch* ve

Ictalurus punctatus (Silverstein ve Plisetskaya, 2000)'da besin alımını, NPY doza bağlı olarak yükseltmiştir. Balık beslenmesinde NPY beyin sinyali ile oluşturulur. Besin azlığı, *C. auratus* (Narnaware and Peter, 2001), *O. kisutch* ve *I. Punctatus* (Silverstein *et al.*, 1999) da NPY mRNA'sının sentezinde artışa neden olmuştur. Aynı zamanda altınbalık (*C. auratus*)'da beslenme öncesi, hipotalamik bölgede NPY mRNA düzeyinde artma ve beslenme sonrası, beyin NPY mRNA düzeyinde bir azalma bulunmuştur (Narnaware and Peter, 2001). Balıklarda da memelilerde olduğu gibi NPY, CRF, kortizol, CART, leptin, oreksinler ve galanin gibi iştah düzenlenleyicilerle yakından ilişkilidir. PY ve PYY bazı balık türlerinde tanımlanmış olmasına rağmen, onların balıklardaki fizyolojik işlevi bilinmemektedir (Volkoff *et al.*, 2005).

Galanin

Galanin, 30 amino asit içeren bir peptit olup, memeliler, kuşlar, sürüngenler ve balıkların çeşitli gruplarında tanımlanmıştır (Wynick *et al.*, 2001). Memelilerde galanin, çoğunlukla merkezi sinir sisteminde ve barsakta sentezlenir ve beslenmenin düzenlenmesinde işlev yapar (Gundlach, 2002). Memelilerde, galanin reseptörleri merkezi ve çevresel dokularda yaygın olarak dağılmıştır, bunlar GAL1R, GAL2R ve GAL3R olarak bilinir (Vrontakis, 2002). Peptit galanin, bazı balık türlerinde tanımlanmasına rağmen (Anglade *et al.*, 1994), galaninin nükleotit dizilişi sadece *C. auratus* için yayınlanmıştır. Galanin çoğunlukla balık beyni içinde yayılmıştır. Aynı zamanda çevresel dokularda ve hipofiz içinde de (Unniappan *et al.*, 2004) bulunmuştur.

Altınbalık *C. auratus* (Volkoff and Peter, 2001) ve *Tinca tinca*' da (Guijarro *et al.*, 1999) galaninin intracerebroventrikular (ICV) uygulaması besin alımını uyarmıştır. Galanin ile oreksin A veya NPY'nin her birinin birlikte ICV yoluyla injeksiyonunun, galaninin tek olarak uygulanmasına göre besin alımını daha çok artırdığı belirlenmiştir, bu sonuç, galaninin oreksin A ve NPY'nin her ikisiyle de sinerjistik davrandığını ortaya koymaktadır (Volkoff and Peter, 2001). Özelleşmiş galanin reseptör antagonistinin (M40) merkezi injeksiyonu, NPY ile uyarılmış beslenmeyi azaltmış, fakat oreksinle uyarılmış beslenme üzerinde etki yapmamıştır. Bu sonuç, balıklarda galanin ile NPY sistemleri arasındaki ilişkinin, galanin ve oreksin arasındaki ilişkiden daha güçlü olduğunu ortaya koymaktadır (Volkoff *et al.*, 2005).

Ghrelin

Ghrelin, midede ve beyinde sentezlenen 28 amino asitlik bir peptittir. Ghrelin, memelilerde yiyecek alımının artması ve enerji homeostasisinin kontrolünde işlev yapar (Wren *et al.*, 2001). Ghrelin reseptörleri, hipotalamus içinde bulunur, oreksijenik işlevi hipotalamus aracılığıyla oluşturulur. Balıklarda ghrelin, *C. auratus* (Unniappan *et al.*, 2002), *Oreochromis niloticus* (Parhar *et al.*, 2003) ve *Anguilla japonica* (Kaiya *et al.*, 2003) gibi bazı türlerde tanımlanmıştır. Ghrelinin düzeyi beyin tarafından ayarlanır (Kaiya *et al.*, 2003). Beyin ve hipofiz içinde özellikle hipotalamusda fazla oranda salgılandığı Karadeniz mercanı *Acanthopagrus schlegeli* üzerinde yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (Chang ve Chung, 2004).

Son yıllardaki çalışmalar, balıklarda beslenmenin kontrolünde ghrelininde olduğunu göstermiştir. Merkezi ve çevresel injeksiyonlar, altın balıkda besin alımını uyarmıştır (Unniappan *et al.*, 2004). Altın balıkda, yemek sonrasında hipotalamus ve sindirim sisteminde ghrelin oluşumunu sağlayan mRNA sentezi azalmıştır, bu olay serum ghrelin düzeyinin azalmasıyla birlikte oluşmuştur. Yemek öncesi değişiklik, ghrelinde, beyinde ve barsakta mRNA sentezini ve serum ghrelin düzeyini ayarlar. Altınbalıkda 7 günlük açlık durumu, hipotalamus ve barsakta preghrelin mRNA sentezini artırmıştır (Unniappan *et al.*, 2004). Bununla birlikte *Lota lota*' da yapılan bir çalışmada, yumurtlama öncesi döneminde ghrelin peptit derişimi, düşük bulunmuştur (Nieminen *et al.*, 2003). Bu dönem, karaciğer glikojenoliz ve lipit mobilizasyonunun oranının yüksek olması ile karakterize edilir, fakat yumurtlamadan sonra ghrelin derişimi artar, karaciğer

glikojenoliz baskılanır ve glikoneogenezis oranı artar (Mustoren *et al.*, 2002). Bu sonuçlar, balıklarda beslenme, metabolizma ve üremede ghrelinin önemli rolü olduğunu göstermektedir (Volkoff *et al.*, 2005).

Oreksinler

Oreksinler, oreksin A ve oreksin B olarak 33 ve 28 amino asit içeren iki peptittir. Hypocretin 1 ve 2 olarak da bilinir ve prepro-oreksin adlı aynı öncül yapıdan köken alırlar. Memelilerde oreksinler temelde, lateral hipotalamus içinde üretilir, fakat oreksin nöronları barsak ve diğer periferik dokularda da bulunmuştur (Kirchessner, 2002). Memelilerde oreksinler için OX1R ve OX2R olarak iki reseptör bulunmuştur. Oreksin A ve B'nin her ikisinde aynı ilgiyle bağlanır ve yiyecek alımını uyarır (Rodgers *et al.*, 2002). Balıklarda prepro-oreksin için şifrelenen m RNA' lar, balon balığı ve zebra balığında rapor edilmiştir (Kaslin *et al.*, 2004). Balık prepro-oreksinleri, diğer omurgalı prepro-oreksinleri ile yapısal bakımdan oldukça yüksek oranda homologdur ve benzer işlevleri yaptığı bulunmuştur (Kaslin *et al.*, 2004). Günümüzde oreksin reseptörleri balıklarda tanımlanmıştır. Zebra balığında prepro-oreksin mRNA ve oreksin proteinleri, hipotalamik nukleus içinde bulunmuştur ve enerji homeostasisinin kontrolünü içerdiğine inanılmaktadır. Bu varsayılan işlevler, altınbalıkta oreksinlerin merkezi injeksiyonu ile yapılan fizyolojiksel çalışmalarda görülen, lokomotor aktivitesinin yükselmesi ve besin alımının artması sonuçlarına dayanır (Volkoff *et al.*, 1999).

Balıklarda, memelilerde olduğu gibi (Kirchessner, 2002, Rodgers *et al.*, 2002), oreksinler, NPY, GAL, CART ve leptin gibi iştah düzenleyiciler ile ilişkili olduğu görülür. Oreksin-GAL ilişkisi, oreksin reseptörlerinin uygulanan yüksek dozda bloke edilmesi, NPY ile uyarılan beslenme davranışının azalması ile sonuçlanır. Bu durum, NPY'nin altınbalıkta beslenme davranışı ve besin alımının uyarısı için, oreksin A ile birlikte işlevi yönünde ilişkili kısımlar vardır (Volkoff and Peter, 2001). Bunun tersi olarak, NPY reseptörlerinin bloke edilmesi, oreksin A ile uyarılan beslenme davranışını azaltır. Bu da, oreksin A'nın etkisinin NPY'nin işlevi yolunda ayarlayıcı etkisi olduğunu gösterir. Buna ek olarak, oreksin A ile NPY'nin birlikte injeksiyonu, balıklarda besin alımını, NPY'nin tek olarak verildiği döneme göre daha fazla artırmıştır. Oreksin A'nın injeksiyonunu izleyen dönemde, beyin NPY mRNA sentezlenmesinde artış görülmüştür (Volkoff and Peter, 2001). Altınbalıkta, leptin oreksin A'nın uyarısı ile artan besin alımını engellemişlerdir (Volkoff *et al.*, 2003). Bu bilgi, altınbalıkta enerji dengesinin kontrolünde, diğer peptiderjik sistemlerin ve oreksin arasında fonksiyonel bağlantı olduğunu göstermektedir (Volkoff *et al.*, 2005).

BESİN ALIMINI ENGELLEYİCİ PEPTİTLER

Bombesin

Bombesin (BBS), tetradekapeptit yapısında orijinali Avrupa kurbağası *Bombina bombina*'nın derisinden izole edilmiştir (Yamada *et al.*, 2002). Gastrin uyarıcı peptit (GRP) ve nöromedin B (NMB), iki memeli peptitleridir, bunlar BBS ile oldukça yakın yapısal homologturlar, beyin ve gastrointestinal bölgede yaygın olarak dağılmışlardır. Memelilerde bazı reseptör alt tipleri izole edilmiştir, Bunlar: GRP-preferring reseptör (GRP-R veya BBS2), NMB-preferring reseptör (NMB-R veya BBS1), ve bombesin reseptör alt tipi 3 (BRS-3 veya BBS3) olarak sıralanabilir (Yamada *et al.*, 2002). Memelilerde merkezi veya periferik yönetiminde bu peptitler beslenmede engelleyici rol oynarlar.

GRP benzeri peptitler, alabalık *C. auratus* (Jensen and Conlon, 1992), dogfish *Scyliorhinus canicula* (Conlon *et al.*, 1987) ve ratfish *Hydrolagus colliei* (Thorndyke *et al.*, 1990) gibi bazı balıklarda gastrointestinal (GI) bölgelerden izole edilmiştir. Kurbağaların ve memelilerdekine benzeyen GRP öncü maddesi için mRNA, altınbalıkta tanımlanmıştır (Volkoff *et al.*, 2000). Altınbalıkta intraperitoneal veya beyin

ICV injeksiyonunu izleyen dönemde besin alınımı engellemiştir, bu sonuç balıklarda beslenmenin kontrolünde BBS/GRP'nin bir rolü olduğunu göstermektedir.

Leptin

Leptin, obese (ob) geni tarafından şifrelenen bir proteindir. Temel olarak yağ hücreleri tarafından salgılanır, fakat bununla birlikte beyin ve midesel epiteller gibi diğer dokular tarafından da salgılanır (Harvey and Ashford, 2003). Leptin reseptörlerinin yüksek düzeyleri, önemli oreksijenik (NPY, GAL, MCH ve oreksinler) ve anoreksijenik faktörler (CART ve CCK) sentezleyen nöronları içeren bir hipotalamik çekirdek grubu içinde tanımlanmıştır. Leptinin besin alımındaki etkileri, hipotalamik oreksijenik yolun engellenmesi ve anoreksijenik yolun uyarılması şeklinde olduğu bulunmuştur (Volkoff *et al.*, 2005).

Günümüzde leptin, sadece memelilerde ve kuşlarda izole edilmiştir (Doyon *et al.*, 2001). Bununla birlikte yeni yapılan çalışmalar, balık ve diğer aşağı omurgalılarda bunun salgılandığını belirlenmiştir (Volkoff *et al.*, 2005). Balıklarda leptin benzeri materyal bazı türlerde belirlenmiştir (Mustonen *et al.*, 2002; Nieminen *et al.*, 2003). Yapılan bir çalışmada salmon yağ dokusu içinde leptin benzeri protein bulunmuştur (Vegusdal *et al.*, 2003). Coho salmonu *O. kisutch* (Baker *et al.*, 2000), kedi balığı *I. punctatus* (Silverstein ve Plisetskaya, 2000) ve yeşil güneş balığı (Londraville ve Duvall, 2002) ile yapılan çalışmalarda, leptin uygulamasının besin alımı ve ağırlık kaybı üzerine etki yapmadığı rapor edilmiştir. Bununla birlikte altınbalıkta, murine leptininin hem çevresel hem merkezi injeksiyonu besin alımını azaltmıştır (Volkoff *et al.*, 2003). Bu farklı sonuçlar altınbalık çalışmalarında kullanılan leptinin yüksek dozları tarafından meydana gelmiş olabilir (Volkoff *et al.*, 2005). Aslında, büyük yağ depoları ile salmonlarda tatlı sudan tuzlu suya göçlerinden (parr-smolt transformasyonu) sonra büyüme daha yavaştır. Daha sonra balık zayıflar, aynı zamanda yağ yüzgeci oluşumu da bir başka kanıttır, ve belkide bir leptin benzeri faktör, balıklarda beslenme üzerinde negatif bir etki oluşturur (Jobling *et al.*, 2002). Altınbalıkta merkezi yönetimde leptinin yüksek çevresel dozları besin alımında bir azalmaya neden olur, bu da gösteriyor ki memelilerde olduğu gibi balıklarda da leptinin enerji homeostasisinin kontrolü için öncelikle beyin rol oynar. Altınbalıkta leptinin merkezi injeksiyonu, NPY ve oreksin A ile uyarılmış besin tüketimini engellemiştir. Bu işlevler CCK mRNA sentezlenmesinde bir artış ile ve NPY mRNA beyin sentezinde bir azalma ile ilişkilidir (Volkoff and Peter, 2001, Volkoff *et al.*, 2003). Bu bilgiler gösteriyor ki, balıklarda memelilerde olduğu gibi leptin, besin alımının engellenmesinde hipotalamik yollarla ilişki içindedir ve balıklarda leptin işlevleri, CCK tarafından ayarlanmaktadır (Volkoff *et al.*, 2003).

CCK /Gastrin

Gastrin ve kolesistokinin (CCK), C-terminal tetrapeptit yapısıyla ilişkilidir. CCK, beyin ve gastrointestinal bölgede bulunmuştur ve çok sayıda biyolojik formlara sahiptir, beyin içinde en yaygın bulunan formu CCK-8'dir (Moran and Kinzig, 2004). CCK ile ilişkili peptitlerin bağlandığı iki alt tip reseptör vardır. Bunlardan, CCK-A (CCK-1) reseptör, özellikle gastrointestinal bölgede bulunur ve CCK-B (CCK-2) reseptör ise özellikle beyinde bulunur. Memelilerde, CCK çok sayıda fizyolojik fonksiyonlara sahiptir fakat, fonksiyonları özellikle doygunluk işaretleridir (Cupples, 2002). CCK/gastrin benzeri yapılar, bazı balıkların sinir sistemlerinde ve barsaklarında saptanmıştır (Jonsson *et al.*, 1987) ve CCK/gastrin şifresini taşıyan mRNA'lar altınbalık, gökkuşuğu alabalığı, (Jensen *et al.*, 2001), balon balığı ve dere pisi (*Paralichthys olivaceus*)'nde belirlenmiştir (Kurukawa *et al.*, 2003).Yapılan bütün balık deneylerinde, CCK/gastrin mRNA'ları beyin ve barsakta bulunmuştur (Kurokawa *et al.*, 2003).

Balıklarda CCK, beslenme işlemleri ve sindirimde etkilidir. Memelilerde olduğu gibi, balıklarda CCK, besin barsağa ulaştığında salgılanır (Aldman and Holmgren, 1995). CCK'nın balıklarda iştah mekanizması üzerinde etkili olduğu bazı çalışmalarda ortaya

konulmuştur. Altınbalıkta merkezi ve çevresel injeksiyonu besin alımını engellemiştir (Volkoff *et al.*, 2003). Altınbalıkta CCK, besin alımında leptinin etkilenen kısmında ayarlayıcı olarak rol almıştır. Leptin, CCK'nın doyumluk işlevinde yöneticidir ve CCK hipotalamik mRNA'nın sentezi, leptinin merkezi uygulamasını izleyen dönemde artar. Buna ek olarak, CCK beyin reseptörlerinin bloke edilmesi, leptin etkisiyle azalan besin alımının engellenmesine neden olur ve leptinin hem NPY hem oreksin A ile uyarılan besin alımı üzerindeki engelleyici etkisi azalır (Volkoff *et al.*, 2003).

CRF ilişkili peptitler ve kortizol

Kortikotropin uyarıcı faktör (CRF) sistemi peptitlerle ilişkili ailenin içinde 41 amino asitli bir peptittir. Temelde CRF-R1 ve CRF-R2 olan iki reseptör tipi vardır (Bale and Vale, 2004). Balıklarda dört farklı CRF ile ilişkili peptit bulunur, Bunlar; CRF, urotensin (UI) ve iki urokortin (UCN) olup, memeli UCN ile oldukça ilişkilidirler (Lewis *et al.*, 2001). Bazı balık türleri için CRF ve UI şifreleyen mRNA dizilişi bulunmuştur (Bernier *et al.*, 1999). Günümüzde iki balık urokortinleri sadece balon balığında (*Tetraodon nigroviridis* ve *Takifugu rubries*) tanımlanabilmiştir (Lewis *et al.*, 2001).

CRF sistemi, temelde hipotalamik hipofiz adrenal aksis (HPA) yoluyla strese cevap olarak endokrin kontrolünde anahtar rol olarak tanımlanır (Bale and Vale, 2004). Bununla birlikte CRF ilişkili peptitler ve reseptörlerin yaygın merkezi ve periferal dokular tarafından yönetilmesi, CRF sistemin oldukça geniş fizyolojik önemini ortaya çıkarmıştır. CRF sistemin ekstra HPA fonksiyonu, besin alımı ve enerji dengesi içindedir (Richard *et al.*, 2002). Altınbalıkta CRF veya UI'nın her birinin ICV injeksiyonu doza bağlı olarak besin alımını engellemiştir ve UI'nın potansiyeli CRF'den daha çok olmuştur. Bu çalışmalar, CRF ile ilişkili peptitlerin balıklarda iştahın kontrolünde rol oynadığını göstermiştir (Volkoff *et al.*, 2005).

CRF ve UI'nın anoreksijenik peptitler olarak tanımlanmasının ötesinde, CRF sistemin balıklarda besin alımının kontrolü ile ilgili bilinenler sınırlıdır (Volkoff *et al.*, 2005). Memelilerde farklı CRF ilişkili peptitler ve reseptörlerin besin alımının kontrolünde açık fonksiyonlara sahip olduğu gösterilmiştir (Richard *et al.*, 2002). Balık beslenme davranışları içinde farklı CRF reseptörlerinin ilişkili önemi ve aralarındaki bağlantılar araştırılmamıştır. Memelilerde CRF ilişkili peptitler aynı zamanda gastrointestinal üzerinde çevresel aksiyonları yoluyla besin alımı kontrolünde etkilidir (Tache ve Perdue, 2004). Balıklarda bağırsak hareketi üzerinde CRF ilişkili peptitlerin çevresel etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir. CRF ilişkili peptitlerin çeşitli oreksijenik ve anoreksijenik sistemler ile ilişkilerinin nasıl olduğu hakkındaki bilgiler, daha başlangıçlardadır (Bernier *et al.*, 2004).

Birçok balıkta, kortizol, hipotalamik, hipofiz, interrenal aktivasyonunun son ürünü olarak besin alımının kontrolünde bulunabilir. Altınbalıkta, plazma kortizolünde normal artış, besin alımını uyarmış, CRF azalmış, ve NPY nin beyinden salgısı artmıştır. Bununla birlikte, kortizolün büyük oranda katabolik dozları CRF mRNA düzeyini azaltmış fakat besin alımı veya NPY salgısı üzerinde bir etki yapmamıştır (Bernier *et al.*, 2004). Buna karşın, gökkuşuğu alabalığında birkaç günden fazla besin alımını azaltan bir etki yapmıştır (Gregory and Wood, 1999). Memelilerde olduğu gibi balıklarda besin alımının kontrolünde glukokortikoidlerin etki mekanizmaları, doza bağlı ve karmaşık olarak görünmektedir (Bernier, 2006).

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bütün omurgalılarda olduğu gibi, balıklarda da beyin besin alımının düzenlenmesinde en önemli merkezdir. Balıklarda iştah düzenleyiciler, peptitlerin injeksiyonunu izleyen besin alımının ölçülmesiyle ve genlerin moleküler yapısı üzerinde yapılan çalışmalarla tanımlanabilmiştir. Balıklarda besin alımının kontrolünde nöropeptitlerin rolü son

yıllarda ortaya konmuştur. NYP, galanin, ghrelin oreksinler oreksijenik etkili peptitlerdir. Bombesin, leptin, CCK, CRF anoreksik etkili peptitlerdir. İştah düzenleyici peptitlerin balıklarda sentezi ve mekanizması, tam olarak anlaşılamamıştır. Mekanizma çok karmaşık ve birbiriyle ilişkili olarak görünmektedir. Balıklarda besin alımının mekanizmasının anlaşılması kültür balıkçılığının ilerlemesi açısından oldukça yararlı olacaktır. Bu nedenden dolayı balıklarda enerji dengesi ve besin alımının fizyolojisinin anlaşılması ile ilgili yapılacak çalışmalarla bu sistemin mekanizması daha iyi ortaya konulacaktır.

KAYNAKLAR

- Aldman, G., Holmgren, S., 1995. Intraduodenal fat and amino acids activate gallbladder motility in the rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*, Gen. Comp. Endocrinol. 100, 27–32.
- Anglade, I., Wang, Y., Jensen, J., Tramu, G., Kah, O., Conlon, J.M., 1994. Characterization of trout galanin and its distribution in trout brain and pituitary, J. Comp. Neurol. 350, 63–74.
- Baker, D.M., Larsen, D.A., Swanson, P., Dickhoff, W.W., 2000. Long-term peripheral treatment of immature coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) with human leptin has no clear physiologic effect, Gen. Comp. Endocrinol. 118, 134–138.
- Bale, T.L., Vale, W.W., 2004. CRF and CRF receptors: role in stress responsivity and other behaviors, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 44, 525–557.
- Bernier, N.J., 2006. The corticotropin-releasing factor system as a mediator of the appetite-suppressing effects of stress in fish. Gen. Comp. Endocrin., 146, 45-55.
- Bernier, N.J., Peter, R.E., 2001. Appetite-suppressing effects of urotensin I and corticotropin-releasing hormone in goldfish (*Carassius auratus*), Neuroendocrinology 73, 248–260.
- Bernier, N.J., Lin, X., Peter, R.E., 1999. Differential expression of corticotropin-releasing factor (CRF) and urotensin I precursor genes, and evidence of CRF gene expression regulated by cortisol in goldfish brain, Gen. Comp. Endocrinol. 116, 461–477.
- Cerda-Reverter, J.M., Larhammar, D., 2000. Neuropeptide Y family of peptides: structure, anatomical expression, function, and molecular evolution, Biochem. Cell Biol. 78, 371–392.
- Chan, C.B., Cheng, C.H., 2004. Identification and functional characterization of two alternatively spliced growth hormone secretagogue receptor transcripts from the pituitary of black seabream, *Acanthopagrus schlegelii*, Mol. Cell. Endocrinol., 214, 81–95.
- Conlon, J.M., Henderson, I.W., and Thim, L., 1987. Gastrin-releasing peptide from the intestine of the elasmobranch fish, *Scyliorhinus canicula* (common dogfish), Gen. Comp. Endocrinol., 68, 415–420.
- Doyon, C., Drouin, G., Trudeau, V.L., and Moon, T.W., 2001. Molecular evolution of leptin, Gen. Comp. Endocrinol. 124, 188–198.
- Fredriksson, R., Larson, E.T., Yan, Y.L., Postlethwait, J.H., and Larhammar, D., 2004. Novel neuropeptide Y Y2-like receptor subtype in zebrafish and frogs supports early vertebrate chromosome duplications, J. Mol. Evol. 58, 106–114.
- Gregory, T.R., Wood, C.M., 1999. The effects of chronic plasma cortisol elevation on the feeding behaviour, growth, competitive ability, and swimming performance of juvenile rainbow trout, Physiol. Zool. 72, 286–295.
- Guijarro, A.I., Delgado, M.J., Pinillos, M.L., Lopez-Patino, M.A., Alonso-Bedate, A., De, P.N., 1999. Galanin and beta-endorphin as feeding regulators in cyprinids: effect of temperature, Aquaculture Res. 30, 483–489.
- Gundlach, A.L., 2002. Galanin/GALP and galanin receptors: role in central control of feeding, body weight/obesity and reproduction?, Eur. J. Pharmacol. 440, 255–268.
- Harvey, J., Ashford, M.L., 2003. Leptin in the CNS: much more than a satiety signal, Neuropharmacology 44, 845–854.
- Jensen, H., Rourke, I.J., Moller, M., Jonson, L., Johnsen, A.H., 2001. Identification and distribution of CCK-related peptides and mRNAs in the rainbow trout, Biochim. Biophys. Acta 1517, 190–201.
- Jensen, J., Conlon, J.M., 1992. Isolation and primary structure of gastrin-releasing peptide from a teleost fish, the trout (*Oncorhynchus mykiss*), Peptides 13, 995–999.

- Jobling, M., Larsen, A.V., Andreassen, B., Olsen, R.L., 2002. Adiposity and growth of post-smolt Atlantic salmon *Salmo salar* L, *Aquaculture Res.* 33, 533–541.
- Jonsson, A.C., Holmgren, S., Holstein, B., 1987. Gastrin/CCK-like immunoreactivity in endocrine cells and nerves in the gastrointestinal tract of the cod, *Gadus morhua*, and the effect of peptides of the gastrin/CCK family on cod gastrointestinal smooth muscle, *Gen. Comp. Endocrinol.* 66, 190–202.
- Kaiya, H., Kojima, M., Hosoda, H., Riley, L.G., Hirano, T., Grau, E.G., Kangawa, K., 2003. Amidated fish ghrelin: purification, cDNA cloning in the Japanese eel and its biological activity, *J. Endocrinol.* 176, 415–423.
- Kaslin, J., Nystedt, J.M., Ostergard, M., Peitsaro, N., Panula, P., 2004. The orexin/hypocretin system in zebrafish is connected to the aminergic and cholinergic systems, *J. Neurosci.* 24, 2678–2689.
- Kirchgessner, A.L., 2002. Orexins in the brain–gut axis, *Endocr. Rev.* 23, 1–15.
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., and Kangawa, K., 1999. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach, *Nature* 402, 656–660.
- Kurokawa, T., Suzuki, T., Hashimoto, H., 2003. Identification of gastrin and multiple cholecystokinin genes in teleost, *Peptides* 24, 227–235.
- Larhammar, D., Wraith, A., Berglund, M.M., Holmberg, S.K.S., and Lundell, I., 2001. *Peptides* 22, 295–307.
- Lewis, K., Li, C., Perrin, M.H., Blount, A., Kunitake, K., Donaldson, C., Vaughan, J., Reyes, T.M., Gulyas, J., Fischer, W., Bilezikjian, L., Rivier, J., Sawchenko, P.E., Vale, W.W., 2001. Identification of urocortin III, an additional member of the corticotropin-releasing factor (CRF) family with high affinity for the CRF2 receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 7570–7575.
- Moran, T.H., Kinzig, K.P., 2004. Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 286, G183–G188.
- Mustonen, A.M., Nieminen, P., Hyvarinen, H., 2002. Leptin, ghrelin, and energy metabolism of the spawning burbot (*Lota lota*, L.), *J. Exp. Zool.* 293, 119–126.
- Narnaware, Y.K., Peter, R.E., 2001. Effects of food deprivation and refeeding on neuropeptide Y (NPY) mRNA levels in goldfish, *Comp. Biochem. Physiol. B* 129, 633–637.
- Narnaware, Y.K., Peyon, P.P., Lin, X., Peter, R.E., 2000. Regulation of food intake by neuropeptide Y in goldfish, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 279, R1025–R1034.
- Nieminen, P., Mustonen, A.M., Hyvarinen, H., 2003. Fasting reduces plasma leptin- and ghrelin-immunoreactive peptide concentrations of the burbot (*Lota lota*) at 2 °C but not at 10 °C, *Zool. Sci.* 20, 1109–1115.
- Parhar, I.S., Sato, H., Sakuma, Y., 2003. Ghrelin gene in cichlid fish is modulated by sex and development, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 305, 169–175.
- Park, A. J., Bloom, S. R., 2005. Neuroendocrine control of food intake. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 21, 228–233.
- Petit, G., Beauchaud, M., Attia, J., Buisson, B., 2003. Food intake and growth of largemouth bass (*Micropterus salmoides*) held under alternated light/dark cycle (12L/12D) or exposed to continuous light. *Aquaculture*, 228, 397–401.
- Richard, D., Lin, Q., Timofeeva, E., 2002. The corticotropin-releasing factor family of peptides and CRF receptors: their roles in the regulation of energy balance, *Eur. J. Pharmacol.* 440, 189–197.
- Rodgers, R.J., Ishii, Y., Halford, J.C., and Blundell, J.E., 2002. Orexins and appetite regulation, *Neuropeptides* 36, 303–325.
- Silverstein, J.T., Plisetskaya, E.M., 2000. The effects of NPY and insulin on food intake regulation in fish, *Am. Zool.* 40, 296–308.
- Silverstein, J.T., Wolters, W.R., Holland, M., 1999. Brain regulation of feeding behavior and food intake in fish, *J. Fish Biol.* 54, pp. 607–615.
- Strader, A.D., Woods, S.C., 2005. Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology*. 128, 175–191.
- Tache, Y., Perdue, M.H., 2004. Role of peripheral CRF signalling pathways in stress-related alterations of gut motility and mucosal function, *Neurogastroenterol. Motil.* 16, 137–142.
- Unniappan, S., Canosa, L.F., Peter, R.E. 2004. Orexigenic actions of ghrelin in goldfish: feeding-induced changes in brain and gut mRNA expression and serum levels, and responses to central and peripheral injections, *Neuroendocrinology* 79, 100–108.

- Unniappan, S., Lin, X., Cervini, L., Rivier, J., Kaiya, H., Kangawa, K., Peter, R.E., 2002. Goldfish ghrelin: molecular characterization of the complementary deoxyribonucleic acid, partial gene structure and evidence for its stimulatory role in food intake, *Endocrinology* 143, 4143–4146.
- Vegusdal, A., Sundvold, H., Gjoen, T., Ruyter, B., 2003. An in vitro method for studying the proliferation and differentiation of Atlantic salmon preadipocytes, *Lipids* 38, 289–296.
- Volkoff, H., 2006. The role of neuropeptide Y, orexins, cocaine and amphetamine-related transcript, cholecystokinin, amylin and leptin in the regulation of feeding in fish. *Comp. Biochem. Physiol. A*, 144, 325–331.
- Volkoff, H., and Peter, R.E., 2001. Interactions between orexin A, NPY and galanin in the control of food intake of the goldfish, *Carassius auratus*, *Regul. Pept.* 101, 59–72.
- Volkoff, H., Bjorklund, J.M., Peter, R.E., 1999. Stimulation of feeding behavior and food consumption in the goldfish, *Carassius auratus*, by orexin-A and orexin-B, *Brain Res.* 846, 204–209.
- Volkoff, H., Canosa, L. F., Unniappan, S., Cerda-Reverter, J. M., Bernier, N. J., Kelly, S. P., Peter, R. E., 2005. Neuropeptides and the control of food intake in fish. *Gen. Comp. Endocrinol.* 142, 3–19.
- Volkoff, H., Eykelbosh, A.J., Peter, R.E., 2003. Role of leptin in the control of feeding of goldfish *Carassius auratus*: interactions with cholecystokinin, neuropeptide Y and orexin A, and modulation by fasting, *Brain Res.* 972, 90–109.
- Volkoff, H., Peyon, P., Lin, X., Peter, R.E., 2000. Molecular cloning and expression of cDNA encoding a brain bombesin/gastrin-releasing peptide-like peptide in goldfish, *Peptides* 21, 639–648.
- Vrontakis, M.E., 2002. Galanin: a biologically active peptide, *Curr. Drug Target CNS Neurol. Disord.* 1, 531–541.
- Wren, A.M., Small, C.J., Abbott, C.R., Dhillo, W.S., Seal, L.J., Cohen, M.A., Batterham, R.L., Taheri, S., Stanley, S.A., Ghatei M.A., Bloom, S.R., 2001. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats, *Diabetes* 50, 2540–2547.
- Wynick, D., Thompson, S.W., McMahon, S.B., 2001. The role of galanin as a multi-functional neuropeptide in the nervous system, *Curr. Opin. Pharmacol.* 1, 73–77.
- Yamada, K., Wada, E., Santo-Yamada, Y., Wada, K., 2002. Bombesin and its family of peptides: prospects for the treatment of obesity, *Eur. J. Pharmacol.* 440, 281–290.
- Yamamoto, T., Shima, T., Furuita, H., Suzuki, N. 2002. Influence of feeding diets with and without fish meal by hand and by self-feeders on feed intake, growth and nutrient utilization of juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquaculture.* 214, 289–305.