

YENİ BİR ENDOJEN PEPTİD : NÖROPEPTİD-Y (NPY)

Sami H. Erbay**

F. Cankat Tulunay*

NPY, 1982 yılında domuz beyninden izole edilmiş 36 aminoasitli uzun bir peptid olup, pankreatik peptidlerle ileri derecedeki yapısal benzerliği nedeniyle bu ailenin bir üyesi olduğu düşünülmektedir. Santral sinir sistemindeki (SSS) pankreatik polipeptidler ve NPY-benzeri peptidlerin kimliği konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Pankreatik peptidlerin beyinde NPY ile temsil edildiğine dair yayınlar vardır (12). NPY'nin 36 aminoasitli bu grup peptidlerden; sığır pankreatik polipeptidi (BPP) ile 17, avian pankreatik polipeptidi (APP) ile 20, peptid YY (PYY) ile 25 aminoasitlik ortak dizilimi vardır. NPY Nöral dokularda, PYY barsak dokusunda bulunurlar. Pankreatik polipeptidler (PP) pankreasda üretilmektedir. İnsan NPY'si domuzunkinden 17. Pozisyonda lösin yerine metionin içermekle ayrılır. Bu durum genetik düzeyde bir bazın farklılığından kaynaklanmaktadır. İlginç olarak insan, domuz, sığır, koyun ve köpek PP ile, insan NPY'si 17. Pozisyonda metionin içerirler ve bu durum onların biogenetiksel olarak bir aile oluşturdukları görüşünü desteklerler.

NPY'nin SSS'deki dağılımı genişçe araştırılmış ve onun beyinde diğer peptidlerden çok daha fazla miktarlarda bulunduğu anlaşılmıştır (5,12). İnsanlarda postmortem olarak radyoimmünoassayle NPY konsantrasyonu ölçülmüş ve başlıca ön beyinde konsantre olduğu görülmüştür. Serebral korteks amigdal, kaudat nukleus, yüksek konsantrasyonda NPY ihtiva ederlerken, substansia nigra ve anterior talamik nukleusda konsantrasyon düşük bulunmuştur. Konsantrasyonun yüksek olduğu amigdaloid kopleksde NPY-benzeri immünreaktiviteye (NPY-BI) sahip hücre gövdeleri ve fibriller bulunur. Amigdaloid kompleksin, stria terminalis aracılığıyla bazal ön beyine ve hipotalamusa projekte olduğu bilinir. NPY'den önce stria terminalisdeki amigdalofugal fibrillerde Met-enk, Nörotensin (NT), substans

* A.Ü. Tıp Fak. Farmakoloji Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

** A.Ü. Tıp Fak. İnt. Dr.

P (SP) ve somatostatin (ST) bulunmuş olması bunun önemli bir eferent peptiderjik sistem olduğunu düşündürür. Bu projeksionun fonksiyonu tam açıklık kazanmamış olmakla birlikte bazı yayınlarda nöroendokrin yanıtla oluşturulan kopulasyon davranışında etkili olabileceği bildirilmiştir. NPY belkide bu davranışta modülatör rol almaktadır (10).

Sıçan beynindeki bazı katekolaminejik sinirler NPY ihtiva etmektedirler ve ilaveten bu peptid pons ve bulbusda yalnızca noradrenerjik (NA) nöronlarda bulunmaktadır. A1 grubunu oluşturan NA hücrelerinin büyük kısmında, C1 adrenalin (AD) hücrelerinin hemen mesinde, C2 AD hücrelerinin çoğunluğunda ve Locus cœeruleus (LC) NA hücrelerinin büyük kısmında bilhassa dorsalde bulunmuştur. Bu peptidle mezensefalik ve telensefalik katekolamin (Dopamin) arasında birlikte bulunma yönünden bir ilişki söz konusu değildir. Ayrıca şimdiye kadar, medulla, orta beyin ve diensefalondaki dopaminerjik (DP) nöronlarda NPY bulunduğu gösterilememiştir. Bazı hücrelerde (katekolaminerjik) mevcut tekniklerle kaydedilemeyecek kadar az miktarda NPY-Bİ olabilir. Nitekim Peroksidaz-Antiperoksidaz (PAP) tekniğinin kullanılmasıyla solitar traktusun dorsal bölümündeki küçük NPY nöronlarının yoğun varlığı ortaya çıkarılmıştır. Yine aynı şekilde katekolaminerjik (veya diğer tip) nöronların mevcut çalışmalarda gösterilenden daha fazla NPY-Bİ'e sahip oldukları gösterilmiştir. İlave-ten, NPY-Bİ saptanamayan katekolaminerjik sistemlerde diğer bazı peptidler bulunabilmektedir. Mezensefalik DP nöronlarda Kolesistokinin-benzeri immünreaktivite (CCK-Bİ), bazı hipotalamik ve mezensefalik DP nöronlarda NT-Bİ, bulbusta nukleus traktus solitariusun dorsolateralinde görülen ve NPY-Bİ içermeyen bir grup küçük AD nöronunda NT-Bİ bulunması katekolaminerjik nöron subgruplarının ayrılmasında beraberce bulunan spesifik peptidin kullanılabileceğini düşündürür ve bu durum fonksiyonel spesyalizasyonun açıklanmasının temelini sağlayabilir (17).

NPY insan medulla spinalisinin bütününde fazla miktarda mevcuttur. Servikotorasik bölümde içerik lumbosakral bölgeye göre daha düşük olma eğilimindedir. Yinede bu farklılık önemli olmayıp muhtemelen üst medullada beyaz cevherin, gri cevhere oranla fazla bulunmasından kaynaklanmaktadır. Genelde NPY-Bİ sahip fibriller dorsal boynuzda, substansia gelatinosada konsantre olmakla birlikte lumbosakral bölgede büyük motor nöronlar etrafında yoğun olarak bulunmuştur (6).

SSS'de böylesine geniş ve önemli bir dağılıma sahip bulunan peptidin normal fizyolojik ve patofizyolojik durumlarda önemli roller oynaması beklenir. Şimdilik NPY için kesin bir etki şekli tanımlanmamıştır. Araştırma sonuçları açıklık kazanmamıştır ama genelde adrenerjik aşırımı prensinaptik α_2 -adrenoseptörlere agonist etki (klonidin benzeri etki) yoluyla inhibe ettiği (21,23) ve ilaveten postsinaptik olaylarda NA'e kısmen yardımcı olduğu (20,23) düşünülmektedir. Sıçan medulla oblangatasından hazırlanan membran preparasyonlarında NPY α_2 -adrenoseptörleri arttırırken α_1 ve B-adrenoseptörleri etkilememektedir (17). NPY reseptörleri hakkında bilgiler yetersizdir. Bununla birlikte guanin nükleotidlerin, peptidin bağlanma yerlerinde kısmen azalma yaptığı bildirilmiştir. Bu nükleotidlerin farklı dokulardaki adenilat siklazin hormonal stimülasyon ve inhibisyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Ancak, adenilat siklazin NPY tarafından aktive veya inhibe edildiği belirtilmemiştir (25).

Hipotalamik paraventriküler nukleusa (NPVN) projekte olan ve bir kısmı glosssofarengeal ve vagal enformasyon alan medulla ve ponsdaki NPY içeren bazı katekolaminerjik alanların selektif lezyonlarında vazopressin salınımı ve kan basıncı regulasyonun etkilendiği görülmüştür (17).

Sıçanlara intraserebroventriküler (icv) olarak verilen NPY'nin beslenme ile ilgili davranışlar oluşturduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu fonksiyona katkıda bulunduğu tahmin edilen beyin bölümlerinde NPY yüksek miktarlarda bulunmuştur. Oluşan davranışların HPVN'a, NA enjeksiyonu sonrasında oluşanlarla benzer olduğu ifade edilmektedir (13,24).

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda NPY'nin, LH salınımını etkilediği ve LH yanıtının ortamdaki ovarian steroidlere bağlı olduğu görülmüştür. Ortamda steroid bulunmadığı sürece (ovarietomize) NPY, LH depresyonuna neden olmaktadır. Icv olarak verilen 0,1 mikrogram NPY tamamen inaktifken 0,5-2,0 arasındaki dozların benzer kalıp ve büyüklükte depresyon yapmaları etkinin «Ya hep ya hiç» şeklinde olabileceğini düşündürür. Steroid varlığında NPY salınımı doza bağımlı olarak arttırır ve bir yerde platoya ulaşır. İlginç olan adrenerjik agonistlerinde benzer etki kalıbına neden olduğudur. NPY, LH salınımına tek başına veya adrenerjik transmitterlerle etkileşerek beraberce katkıda bulunabileceği gibi hipofizer düzeyde de etkili olabilir (19).

Yine sıçanlarda lateral genikulat nukleusun intergenikulat bağlantılı nöronlarının hipotalamik suprakiazmatik nukleusa (HSCN) projekte olarak sekonder vizüel traktusu oluşturdukları ve sirkadian pacemaker'ın yapısına katıldıkları bildirilmiştir. Bu yollarda da NPY tespit edilmiştir (22).

NPY'nin EEG üzerine etkileri uyanık normotensif ve uyanık spontan hipertansif sıçanlarda çalışılmıştır. Adrenerjik nöronların uyku-uyanıklık siklusunda rol aldığı düşünülmektedir. LC'un SSS'de tonik uyanç sağladığına dair bilgiler vardır. Santral verilen NPY α_2 -adrenoseptörlere etkiyle LC'da genel bir inhibisyon oluşturabilir. Herhangi bir α_2 -adrenoseptör agonistin (klonidin gibi) intrasisternal verilmesiyle görülen hipotansiyon, bradipne, bradikardiye eğilim gibi kardiovasküler ve respiratuar değişimlerin NPY ile de oluşturulabilmesi bu görüşü desteklemektedir. Uyanık normotensif sıçanlarda icv verilen NPY, EEG'de senkronizasyonu indüklemekte ve desenkronizasyonu inhibe etmektedir. İlâveten, bu olay yalnızca sabah grafilerinde elde edilmekte akşam grafilerinde muhtemelen güçlü uyanç durumu nedeniyle bunlar gözlenememektedir. Buna karşılık uyanık spontan hipertansif sıçanlarda NPY desenkronizasyonu belirgin olarak arttırır, bu da peptidin uyanç sağlayıcı etkisini gösterir. İki grup ratdaki farklılık muhtemelen LC, NA hücrelerinin NPY erjik innervasyonunun farklı nöronal ve hormonal regülasyona sahip olmasından kaynaklanmaktadır (26).

NPY'nin, ST ile ön beyinin bazı bölümlerinde beraber bulunduğu bildirilmiştir. ST'nin Huntington Koresinde arttığı ve Senil Demansda azaldığı bilinir. Bu vakalarda postmortem saptanacak NPY dağılımı ve stabilitesi nörokimyasal patolojinin açıklanmasında yardımcı olabilir. Şizofreniklerde postmortem yapılan ölçümlerde NPY; singulat ve frontal korteks ile lateral talamusda belirgin olarak artmış, buna karşılık putamende anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur (5,15).

Embrional sıçan beyinde NPY 14. günde tespit edilmiştir. SP, ST ve NA bu dönemlerde bulunabilirler oysa, VIP, bombesin, peptid histidin izölösün ancak postnatal gelişmiş sıçan beyinde bulunmaktadır. Korteks ve hipokampusda NPY geç embrional dönemde yalnızca ölçülebilecek düzeye kadar yükselir. Neokorteks doğuma yakın zamanda katekolaminerjik aksonal projeksiyonlar alır, buna bağlı olarak kortikal katekolaminlerin direk boyanması genelde kaudal ve rostral matürasyon arasındaki farkı yansıtır. Santral katekolaminerjik nöronal sistem en erken gelişen uzun nöral yollardandır ve rostral be-

yinde geniş projeksiyon oluşturunurki buralarda daha nöronal mitoz, migrasyon ve diferansiasyonun erken dönemleri oluşmaktadır. Bu durum santral katekolaminerjik sistem ve NPY'nin belkide nöronal gelişimin regülasyonuna katkıda bulunabileceğini düşündürür (8).

Periferik sinir sisteminde de NPY, NA'le beraber bulunmuştur. Sempatik ganglionlar, kardiovasküler sistem, serebral damarlar başlıca örnekleridir. Periferik sinir sistemindeki NPY-Bİ sempatektomi veya 6-Hidroksidopamin sonrasında azalmakta ya da kaybolmaktadır. Tavşanların anterior uveal sempatik sistemindeki NPY konsantrasyonu sempatektomi sonrasında ileri derecede azalmakta buna zıt olarak primer sensorial nöronlarda bulunan SP artış göstermektedir ki bu durum sensori aksonal (veya kollateral) elemanların sayısının ya da dağılımının artışına bağlanmıştır (7).

NPY'nin başlıca görevi düz kas ihtiva eden dokuda kasılma şeklindedir, izole damar preparatlarındaki kontraksionu konsantrasyona bağlı olarak güçlü bir şekilde stimüle etmektedir. Elektrik stimülasyonu ile oluşan nörojenik orjinli (endojen NA salınımına bağlı) vazokonstrüksiyon NPY tarafından arttırılırken, eksojen NA'nin oluşturduğu kontraksiona etki ya minimaldir ya da hiç yoktur. Histamin ve Prostaglandin F₂'nin kontraktıl cevapları da NPY ile arttırılır ama kolinerjik, x-adrenerjik, serotonerjik reseptörlerde benzer postsinaptik yanıt görülmemiştir (23).

NPY infüzyonunun yavaş gelişen uzun süreli bir vazokonstriksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Böylelikle NPY lokal kan akımının azaltılmasında beraber bulunduğu NA'e bir nevi yardımcı olmaktadır ancak NA etkisi hızlı oluşur ve kısa sürer (17).

Sıçan vas deferensinde elektrik stimülasyonu ile oluşan kantraksionun iki temel transmitterin rol oynadığı iki komponentden oluştuğu bildirilmiştir. Kontraksionun birinci komponenti; erken tik (Initial Twitch) faz olup ATP veya benzeri bir madde tarafından oluşturulmaktadır ve muhtemelen kasın superfisial bölümüne aittir. İkinci komponent; tonik kontraksion ise, NA'e ait bir yanıttır. NPY tik fazını daha fazla olmak (muhtemelen büyük bir peptid olması nedeniyle yüzeyel tabakaya daha iyi nüfuz eder) üzere kontraksionun her iki komponentinide inhibe eder. Etki presinaptik olarak her iki transmitterin salınımının azaltılmasına bağlıdır ve bu şekilde co-peptid sempatik transmitter salınımı için ek bir feed-back gibi çalışır (25) ancak bu etkinin x₂-adrenoseptör yoluyla olup olmadığı tartışmalıdır. İlginç ola-

rak kalsiyum antagonisti olan Nifedipin ikinci fazı etkilemeden tik fazını bloke etmektedir (21).

İnsan Willis poligonundaki NPY konsantrasyonu postmortem ve peroperatuar çalışılmış ve birbirine yakın sonuçlar alınmıştır. En yüksek konsantrasyon büyük arterlerin dallanma alanlarında (baziler bifurkasyon, karotid trifurkasyon) bulunurken posterior fossada konsantrasyon düşük bulunmuştur. Siçanlara intrakarotidien NPY verilmesi her iki hemisferdeki kortikal kan akımını belirgin olarak (% 40-98) azaltır ve bu durum yaklaşık 2 saat sürer. Bu dönem boyunca CO₂'e karşı normal yanıt sürmektedir. Akut subaraknoid kanamaları takiben oluşan ölümlerin önemli bir kısmında anjiyografik olarak da gösterilebilen bir veya daha fazla major intrakranial arterin kontrüksiyonuna bağlı gecikmiş serebral iske mi rol oynar. Bilinen endojen vazokonstriktör maddelerle yapılan yoğun klinik ve deneysel çalışmalara rağmen bu serebral vazokonstriksiyonun patofizyolojik temeli halen anlaşılamamıştır, klinik tablodan tamamen mesul bir faktör saptanamamıştır. Bu endojen nöropeptidin oluşturduğu potent ve uzun süreli vazokonstriksiyon şüpheleri bunun üzerine çekmiştir. Ancak maymunlardaki deneysel vazospazmlarda, superior servikal sempatektomi vazokonstriksiyonu önlememekte fakat, spastik damarlara komşu sinir uçlarında NPY içeriği kaybolmaktadır. Superior servikal ganglion dışında NPY serebral damarlara santral orijinli projeksiyon yolları (LC gibi) ve sirkülasyonla da ulaşabilir. NPY bu patolojik durumdaki serebral vazokonstriksiyonda olduğu kadar normal fizyolojik durumlarda da serebral kan akımının regülasyonu için serebral düz kasların tonusunun sürdürülmesinde mediatör görevi üstlenebilir. NPY etkilerini antagonize edebilecek selektif bir maddenin yokluğu çalışmaları sınırlandırmaktadır. NPY'nin oluşturduğu serebral vazokonstriksiyon serotonin ve NA (her ikisinde serebral düz kaslarda kontraksiyon oluştururlar) antagonistleriyle modifiye edilemez. Buradaki düz kas hücrelerinin hücre içi kalsiyum havuzu (koronerlerdeki gibi) diğer organlardaki vasküler düz kaslarınkine göre çok az gibi görünmektedir. Bu nedenle kontraksiyon ekstrasellüler kalsiyuma bağlıdır. Yavaş kalsiyum kanalı blokerleri, nimodipin, NPY'nin oluşturduğu serebrovasküler kontraksiyonu zayıflatır yada ortadan kaldırır (9,16,17).

Erkek genital traktusunun NPY dağılımı diğer peptidlerden farklı bulunmuştur. NPY; seminal vezikül, vas deferens ve prostatın interstisiel dokusunda en yüksek konsantrasyonda bulunurken spongiosum ve kavernosumda daha düşük olmakla birlikte yinede yüksek bulun-

muştur. Glans penis ve testisdeki konsantrasyon ise buralara göre hayli düşüktür. Erkek genital traktusundaki NPY; SP, Enk ve ST'den fazla olup yalnızca kavernosumda VIP'den az bulunmuştur. Bu yoğun mevcudiyet onun önemli fonksiyonlara katkılı olabileceğini düşündürür. Ereksiyon mekanizması konusunda hala tam bir fikir birliği olmamakla birlikte korporal venöz boşluklarla penisin derin venleri arasında oluşan arteriel doluşa sahip venöz oklüzyon genel bir kabul görmektedir. Potent ve uzun süreli vazokonstriktör etkiye sahip NPY penil ereksiyonda rol oynuyor olabilir (2).

Periferde sempatik sinirlerde lokalize olan NPY bu yapılardan kaynaklanan tümörlerde de normale oranla çok fazla miktarlarda bulunur. Peptid immünreaktivitesinin anormal formlarına nöroendokrin tümörlerde sıkça rastlanır ve bu durum hormon prekürsörlerinin posttransyoneel enzimatik süreçlerindeki defekti yansıtabilir olabilir. Feokromositomalar tüm hipertansiyon vakalarının % 0.5'ni oluştururlar ama, benign ve kürabl olmakla önem arzederler. Ganglionöroblastomlar daha çok erken çocuklukta görülürler ve rezeksiyon küratiftir. Bunlarda tümör dokusundan DPve VIP gibi hipotansif ajanlarında eş zamanlı salınımı nedeniyle hipertansiyon görülmemektedir. Yapılacak çalışmalar belkide bu tümörlerin bazı semptomlarını NPY yoluyla açıklayabilecektir. Yine bu vakalarda NPY plazma seviyesinin normal limitlerin üstüne doğru artması bir tanı aracı olabilecektir (3,14).

ÖZET

NPY 1982 yılında domuz beyninden izole edilmiş daha sonrada insan beyninde yaygın olarak dağıldığı saptanmış endojenöz bir peptiddir. Peptidin amino ve karboksil terminallerinde Tirozin aminoasidinin bulunması nedeniyle bu isim verilmiştir. Yapılan çalışmalarda NPY beyinde diğer peptidlerden daha fazla miktarlarda bulunmuştur. Bu nedenle fizyolojik ve patofizyolojik durumlarda önemli biyolojik aktiviteye sahip olabileceği düşünülerek üzerinde yoğun bir ilgi odaklanmıştır. Radioimmünoassay ve immünohistokimyasal değerlendirmelerde NPY gerek santralde gerekse periferde hemen daima katekolaminergic sistemlerde lokalize olduğu görülmüştür. Bu ko-peptid özelliği onun katekolaminlerle pre ve/veya postsinaptik düzeyde etkileşerek veya tek başına nörotransmitter/nöromodülatör gibi etkili olabileceğini düşündürür. Gerçektende ilk bulgular bunu destekler görünümündedir. Mevcut araştırma sonuçlarından ortak bir yere ulaşmak

şu an için güç görünmekle birlikte hem peptidin literatüre yeni girmiş olması hemde teknik olanakların yetersizliği nedeniyle peptid hakkında son sözü söylemek için vakit henüz erkendir.

SUMMARY

Anew Endogenous Peptide : Neuropeptid-Y (NPY)

NPY is an endogenous peptide that had been isolated from porcine brain in 1982 and then was found widely spread in human brain. Having Tyrosine aminoacid on its carboxyl and amino terminals, it was named as NPY. It's noticed that the amount of NYP was more than the other peptides in human brain. Scientists started to get interested in NPY heavily because it may have important biological activities in physiologic and pathophysiologic conditions. Radioimmunoassay and immunocytochemical studies show that NPY is almost localized in catecholaminergic systems either in central or in peripheral. This co-peptide property suggests us that it may influence as neurotransmitter/neuromodulator either interacting with catecholamines on pre and/or postsynaptic levels or solitarily. The first inventions of these researches leads us to such an conclusion. For the moment collecting award a common conclusion seems difficult and since the definition of this peptide in literature was recently available and technical problems are present, it's early to say something about the peptide.

REFERANSLAR

1. Adrian, T.E., Allen, J.M., Bloom, S.R., Chatei, M.A., Rossor, M.N., Roberts, G.W., Crow, T.J., Tatemoto, K., Polak J.M. : Neuropeptide Y distribution in human brain Nature, 306 : 584-86, 1983.
2. Adrian, T.E., Allen, J.M., Tatemoto, K., Polak, J.M., Bloom, S.R. : Neuropeptide Y in the human male genital tract. Life sciences, 35 : 2843-48, 1984.
3. Adrian, T.E., Allen, J.M., Terenghi, G., Bacarase-Hamilton, A.J., Brown, M.J., Polak, J.M. : Neuropeptide Y in phaeochromocytomas and ganglioneuroblastomas. Lancet, 2 : 540-42, 1983.
4. Adrian, T.E., Savage, A.P., Bacarase-Hamilton, A.J., Woofe K.D., Besterman, H.S., Bloom, S.R. : PYY, a new colonic hormone : changes in gastrointestinal diseases. Gut, 25 : A1150, 1984.

5. Allen, J.M., Ferrier, N., Adrian, T.E., Crow, T.J., Bloom, S.R. : Distribution of neuropeptide Y in post mortem human brain from normal and schizophrenic subjects. *Clin. Sci.*, 65 : P19, 1983.
6. Allen, J.M., Gibson, S.J., Adrian, T.E., Polak, J.M., Bloom, S.R. : Neuropeptide Y in human spinal cord, *Brain Research*, 308 : 145-48, 1984.
7. Allen, J.M., McGregor, G.P., Adrian, T.E., Bloom, S.R., Zhang, S.Q., Ennis, K.W., Unger, W.G. : Reduction of neuropeptide Y (NPY) in the rabbit iris-ciliary body after chronic sympathectomy. *Exe. Eye Res.*, 37 : 213-15, 1983.
8. Allen, J.M., McGregor, G.P., Woodhams, P.L., Polak, J.M., Bloom, S.R. : Ontogeny a novel peptide, neuropeptide Y (NPY) in rat brain. *Brain Research*, 303 : 197-200, 1984.
9. Allen, J.M., Schon F., Todd N., Yeats J.C., Crockard, H.A., Bloom, S.R. : Presence of neuropeptide Y in human circle of Willis and its possible role in cerebral vasospasm. *Lancet*, 2 : 550-52, 1984.
10. Allen, Y.S., Roberts, G.W., Bloom, S.R., Grow, T.J., Polak, J.M. : Neuropeptide Y in the stria terminalis : evidence for an amygdalofugal projection. *Brain Research*, 321 : 357-62, 1984.
11. Andrews, P.C., Hawke, D., Shively, J.E., Dixon, J.E. : A nomanidated peptide homologous to porcine peptide YY and neuropeptide YY. *Endocrinology*, 116 : 2677-81, 1985.
12. Chronwall, B.M., Di Moggio, D.A., Massari, V.J., Pickel, V.M., Ruggiero, D.A., O'Donohue, T.L. : The anatomy of neuropeptide-Y-containing neurons in rat brain. *Neuroscience*, 15 : 1159-81, 1985.
13. Clark, J.T., Kalra, P.S., Crowley, W.R., Kalra, S.P. : Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology*, 115 : 427-29, 1984.
14. Corder, R., Emson, P.C., Lowry, P.J. : Purification and characterization of human neuropeptide Y from adrenal-medullary pheochromocytoma tissue. *Biochem. J.*, 219 : 699-706, 1984.
15. Dawborn, D., Hunt, S.P., Emson, P.C. : Neuropeptide Y : regional distribution chromatographic characterization and immunocytochemical demonstration in post mortem human brain. *Brain Research*, 296 : 168-173, 1984.
16. Edvinsson, L., Emson, P., McCullah, J., Tatemoto, K., Uddman, R. : Neuropeptide Y : Immunocytochemical localization to and effect upon feline pial arteries and veins in vitro and in situ. *Acta Physiol. Scand.*, 122 : 155-63, 1984

17. Everitt, B.J., Hökfelt, T., Terenius, L., Tatemoto, K., Mutt, V., Goldstein, M. : Differential co-existence of neuropeptide Y (NPY)-like immunoreactivity with catecholamines in the central nervous system of the rat. *Neuroscience*, 11 : 443-62, 1984.
18. Ivell, R., Emson, P., Richter, D. : Human neuropeptide Y, somatostatin and vasopressin precursors identified in cell-free translations of hypothalamic m-RNA. *Febs*, 177 : 175-78, 1984.
19. Kalra, S.P., Crowley, V.E. : Norepinephrine-like effects of neuropeptide Y on release in the rat. *Life sciences*, 35 : 1173-76, 1984.
20. Lundberg, J.M., Stjärne, L. : Neuropeptide Y (NPY) depresses the secretion of 3 H-noradrenaline and the contractile response evoked by field stimulation, in rat vas deferens. *Acta Physiol. Scand.* 120 : 477-79, 1984.
21. Lundberg, J.M., Xiao-Ying Hua, Franco-Cereceda, A. : Effects of neuropeptide Y (NPY) on mechanical activity and neurotransmission in the heart, vas deferens and urinary bladder of the guinea-pig. *Acta Physiol. Scand.*, 121 : 325-32, 1984.
22. Moore, R.Y., Gustafson, E.L., Card, J.P. : Identical immunoreactivity of afferents to the rat suprachiasmatic nucleus with antisera against avian pancreatic polypeptide, molluscan cardioexcitatory peptide and neuropeptide Y. *Cell Tissue Res.*, 236 : 41-46, 1984.
23. Owman, Ch., Hardebo, J.E. : Neuropeptide-Y in cerebrovaskuler adrenergic nerves. *Cephalgia*, Supp. 4 : 56-57, 1986.
24. Stanley, B.G., Leibowitz, S.F. : Neuropeptide Y : Stimulation of feeding and drinking by injection into the paraventricular nucleus. *Life sciences*, 35 : 2635-42, 1984.
25. Uden, A., Bartfai, T. : Regulation of neuropeptide Y (NPY) binding by guanine nucleotides in the rat cerebral cortex. *Febs*, 177 : 125-28, 1984.
26. Zini, I., Pich, M., Fuxe, K., Lenzi, P.L., Agnati, L.F., Harstrand, A., Mutt, V., Tatemoto, K., Moscaro, K. Actions of centrally administered neuropeptide Y on EEG activity in different phases of their circulation cycle. *Acta Physiol. Scand.* 122 : 71-77, 1984.