



下丘脑黑皮质素及中脑多巴胺系统 对奖赏行为的调控*

刘颖^{1,2)**} 刘超^{3)**} 林青华³⁾ 张建军^{1,2)} 杜文洁^{1,2)} 梁璟^{1,2)***} 隋南^{1,2)***}

(¹⁾ 中国科学院心理研究所, 中国科学院心理健康重点实验室, 北京 100101; (²⁾ 中国科学院大学心理学系, 北京 100049;

(³⁾ 北京信息科技大学仪器科学与光电工程学院, 北京 100192)

摘要 动机行为受生理需求相关神经环路的调控, 包括管理摄食、能量代谢等内在动机行为的下丘脑黑皮质素 (melanocortin, MC) 系统和负责奖赏环路的中脑多巴胺 (dopamine, DA) 系统. MC 系统中前阿黑皮素原 (proopiomelanocortin, POMC) 神经元与刺豚鼠相关蛋白 (agouti-related protein, AgRP) 神经元合成与分泌的递质及神经肽协同完成了对摄食等动机行为的调控, 且 DA 系统通过调节奖赏环路参与摄食等动机行为的发生过程. 此外, 高强度的激活 DA 系统是成瘾性药物的共同特征, 当 DA 系统激活与用药行为反复关联后, 部分使用者进入药物成瘾状态, 他们表现出强迫性的觅药动机. 已有研究提示, 药物成瘾的过程可能是药物导致动机行为调控中枢发生适应性改变的过程, 这个变化反之促发了强迫性觅药行为的形成. 本文将从下丘脑黑皮质素系统两种主要的神经元——POMC 神经元和 AgRP 神经元——在对于摄食和用药相关的奖赏行为调控作用入手, 分析它们与 DA 系统的相互作用模式, 论述下丘脑黑皮质素系统的功能失调与药物成瘾的关系.

关键词 动机行为, 药物成瘾, 多巴胺, 黑皮质素系统, 前阿黑皮素原神经元, 刺豚鼠相关蛋白神经元

中图分类号 Q42, B845

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0281

动机是为追求目标表现出的积极行为. 为满足基本的生存需求, 动物在获取食物、水等的同时伴随着动机行为^[1]. 然而, 动机不仅取决于内在需求 (如饥饿、口渴等), 也受外在诱发刺激 (如美食、成瘾药物等) 的影响, 如成瘾人群在面对药物时表现出获得药物的强烈动机^[2]. 研究显示, 食物摄取与药物滥用均为多巴胺 (dopamine, DA) 介导的奖赏相关的动机行为^[3].

脑内合成 DA 的神经元胞体主要位于中脑腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA) 和黑质致密部 (substantia nigra pars compacta, SNc), 其中与奖赏行为相关的 DA 神经元主要存在于 VTA, 并且在伏隔核 (nucleus accumbens, NAc)、皮层、海马、杏仁核、下丘脑等边缘脑区存在神经投射^[4-9]. 已有大量研究显示, 中脑边缘 DA 神经系统是调控摄食行为中奖赏效应的主要环路^[10-11]. 同时, 中脑边缘 DA 系统也是大多数成瘾药物的作用靶点^[12]. 成瘾药物通过不同的分子机制激活 DA 神

经环路, 这个过程反复发生后, 导致了不可控的用药动机的出现^[13-14]. 此时, 机体进入成瘾状态^[15-16]. 然而, DA 神经元通过怎样的路径、与哪些神经系统相互作用, 参与成瘾药物所导致的奖赏动机形成仍然未知. 成瘾者为获取药物可以不顾一切, 并付出巨大努力, 类似于极度饥饿的个体在寻找和摄取食物时所表现出的动机行为. 因此, 对于摄食行为及其神经调控模式的理解, 将为奖赏和动机相关的病理问题提供可能的解决思路 (如暴食症和药物成瘾)^[17].

下丘脑黑皮质素 (melanocortin, MC) 系统参

* 国家重点基础研究发展计划 (2015CB553501) 和中国科学院心理健康重点实验室 (中国科学院心理研究所) 资助项目.

** 并列第一作者.

*** 通讯联系人. Tel: 010-64857268

梁璟. E-mail: liangj@psych.ac.cn

隋南. E-mail: suin@psych.ac.cn

收稿日期: 2020-09-30, 接受日期: 2020-10-20

与多种重要生理功能的调控（如能量代谢、色素沉着、类固醇合成和免疫调节等）^[18]，更是调控内在需求驱动的摄食行为神经系统^[19]。MC系统中包含两类在摄食调控中功能相对的神经元，即抑制进食的前阿黑皮素原（proopiomelanocortin, POMC）神经元和促进进食的刺豚鼠相关蛋白（agouti-related protein, AgRP）神经元^[20]，这两类神经元的动态平衡关系在MC系统调控摄食行为中十分重要。在摄食过程中，POMC神经元和AgRP神经元释放的神经递质和神经肽作用于VTA脑区神经元上的相应受体，动态调节DA神经元的活性，掌管摄食行为的完成^[21]。因此，摄食行为的调控依赖于内稳态相关的MC系统和奖赏相关的DA系统的相互作用^[22]。

考虑到下丘脑MC系统（摄食行为的调控中枢）与中脑DA系统（成瘾药物的共同作用靶点）的紧密神经联络^[23]，本文将从MC系统中的两类重要神经元——POMC神经元和AgRP神经元——与DA系统的相互调节入手，重点阐述这两类神经元功能上的失平衡与成瘾行为之间的关系，试图为理解 and 解决成瘾问题提供新的思路。

1 下丘脑MC系统在摄食行为中的作用

对人类生存而言，获取食物是一种内在的动机行为^[24]。在维持能量平衡的动机驱动下，饥饿或饱食的信号作用于奖赏环路，从而影响摄食行为。下丘脑MC系统是体内最重要的摄食调控中枢，该系统由POMC神经元及其酶解的神经多肽（主要包括黑色素细胞刺激素（melanocyte-stimulating

hormones, MSHs)、 β 内啡肽（ β -endorphin）和促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropin, ACTH）、黑皮质素受体（melanocortin receptors, MCRs）和AgRP神经元构成^[25]。MCRs包含多种亚型（MC1R、MC2R、MC3R、MC4R和MC5R），它们的活性主要受MSHs（ α -MSH、 β -MSH和 γ -MSH）和AgRP的调节^[26]。其中，MSHs对MCRs是激活作用，AgRP作为MCRs内源性拮抗剂，对MCRs是抑制作用^[27]。

1.1 POMC神经元对摄食行为的调控

POMC是分子质量31 ku的蛋白质，*pomc* mRNA在垂体、下丘脑弓状核（arcuate nucleus, ARC）、脑干孤束核（the nucleus of solitary tract, NTS）和皮肤等外周组织中合成。在神经系统中，表达*pomc*基因的神经元称为POMC神经元^[28-30]。随着机体的生长发育，POMC神经元稳定存在于ARC和NTS，参与食物的摄取和能量平衡^[28]。*pomc*基因编码多肽激素前体（图1），在激素原转化酶1（prohormone convertase 1, PC1）的作用下，POMC的N端分解为 γ -MSH、中间部分分解为ACTH以及C端分解为 β 促脂解素（ β -lipotropin, β -LPH）^[31]。在激素原转化酶2（prohormone convertase 2, PC2）水解下，ACTH进一步分解为更小的 α -MSH和促肾上腺皮质激素样中间叶肽（corticotropin-like intermediate lobe peptide, CLIP），且羧肽酶E和肽酰甘氨酸 α 酰胺化单加氧酶有助于POMC前体蛋白从高尔基体向外泌颗粒的转运； α -MSH一旦合成，脯氨酰羧肽酶将通过去除 α -MSH C端的缬氨酸残基使之失活^[32-33]。另一方面， β -LPH在PC2的作用下分解为 γ -LPH和 β 内

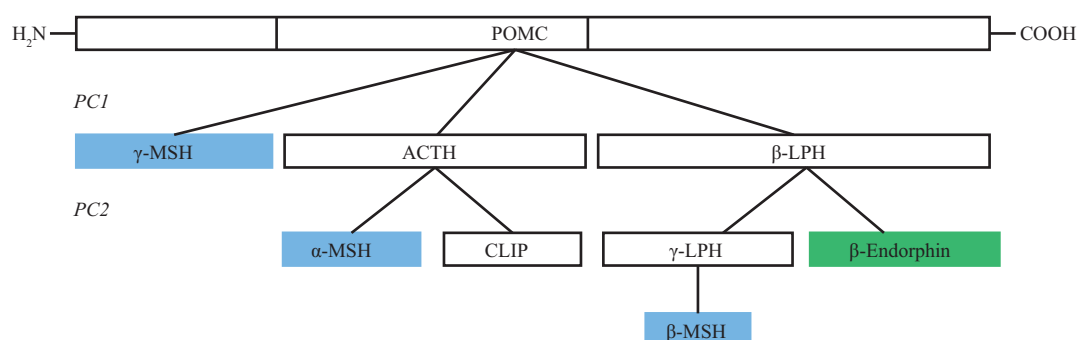


Fig. 1 The structure of POMC

图1 前体蛋白POMC结构组成

前体蛋白POMC在不同组织部位水解的产物不同，当PC1存在时，POMC分解为 γ -MSH、ACTH和 β -LPH；如果表达POMC的位置存在PC2，ACTH和 β -LPH将会分别进一步水解为 α -MSH、CLIP和 γ -LPH、 β -内啡肽，且 γ -LPH将会生成 β -MSH。POMC，前阿黑皮素原；PC1，激素原转化酶1；PC2，激素原转化酶2； γ -MSH， γ 黑色素细胞刺激素；ACTH，促肾上腺皮质激素； β -LPH， β 促脂解素； α -MSH， α 黑色素细胞刺激素；CLIP，促肾上腺皮质激素样中间叶肽； γ -LPH， γ 促脂解素； β -Endorphin， β 内啡肽； β -MSH， β 黑色素细胞刺激素。

啡肽, γ -LPH 的中间部分分解为 β -MSH^[28]. 两种 POMC 水解酶在不同脑区存在差异性表达, 如: 垂体前叶促肾上腺皮质激素细胞中只有 PC1 存在, 几乎没有 PC2, γ -MSH、ACTH 及 β -LPH 为该脑区的主要水解产物, 而 ARC 脑区中 PC1 和 PC2 共存, 可将 POMC 水解成多种肽类^[34].

POMC 神经元作为厌食相关的神经元, 参与 MC 系统调控的摄食过程. 缺乏 POMC 可导致肥胖^[35], 且这种现象只在 ARC (而不是 NTS) 中缺乏 POMC 时出现^[36]. 因此, 相较于中枢其他定位, ARC 的 POMC 神经元在摄食、能量代谢和体重维持中具有极其重要的作用. MSHs 与 β 内啡肽则是参与摄食行为的主要神经肽^[30]. MSHs 通过 MC3R 和 (或) MC4R 抑制摄食, 其中 α -MSH、 β -MSH 是 MC3R 和 MC4R 的激动剂, γ -MSH 主要作用于 MC3R^[37]. 由于 α -MSH 是下丘脑与中脑进行关联的主要神经肽类^[18], 且 β -MSH 在人的中枢系统中几乎不存在^[38], 因此动物研究多集中于 α -MSH^[38]. 人们对于 POMC 厌食功能的认知也主要来自于对 α -MSH 作用的探索. 然而, POMC 水解产物 β 内啡肽对于摄食行为具有双相调节的作用, 高浓度 β 内啡肽抑制摄食, 低浓度则促进摄食^[39].

VTA 的 DA 系统参与 ARC 的 POMC 神经元对于摄食行为的调控作用. 从解剖学角度, POMC 神经元至 DA 神经元有直接的纤维投射, 其轴突终末分布于 DA 神经元和非 DA 神经元 (如 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 能中间神经元)^[40]. DA 神经元和 GABA 神经元上均表达 MCRs (MC3R 和 MC4R) 和 β 内啡肽受体^[41]. 在理论上, α -MSH 对 DA 神经元的调控具有双向性, 既可直接作用于 DA 神经元, 促进 DA 释放, 也可间接通过激活 GABA 能神经元, 抑制 DA 神经元的功能. 在生理性的摄食行为中, α -MSH 对于 VTA 中 DA 神经元活性的调控以激活作用为主. 机体摄入食物后, 下丘脑 POMC 神经元激活, 向 VTA 释放 α -MSH 增多, 通过与 DA 神经元上的 MC3R 和 MC4R 结合活化 DA 神经元^[25], 诱发奖赏体验, 终止摄食行为^[21]. α -MSH 对于 DA 神经元间接抑制作用的生理功能尚需进一步研究. POMC 神经元释放至 VTA 的 β 内啡肽同样可以通过直接或间接的方式分别抑制或激活 DA 神经元的活动^[42]. 如前所述, β 内啡肽的作用模式可能与其浓度相关, 从而参与调控摄食奖赏体验^[39].

1.2 AgRP 神经元对摄食行为的调控

AgRP 神经元又被称为饥饿神经元, 激活后促进觅食行为, 避免饥饿^[20]. 这类神经元特异性表达 *AgRP* 基因, 通常被称为 AgRP 神经元, 且 AgRP 神经元共同表达 MCRs 拮抗剂 AgRP、神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 和抑制性神经递质 GABA^[43]. 机体通过 3 种经典途径促进食欲: AgRP 通过阻断 POMC 神经元产生的 α -MSH 与 MC4R 结合, 抑制表达 MC4R 受体的神经元的活性; NPY 通过与分布在 ARC 等下丘脑多个亚区的 NPY1 和 (或) NPY5 受体结合, 促进食欲; AgRP 神经元分泌的 GABA 递质可以通过与局部区域 POMC 神经元上的 GABA 受体结合直接抑制 POMC 神经元活性, 促发摄食行为^[44-45]. 上述 3 种途径可能分别在不同的机体状态下发挥主导作用, 如 AgRP 自身不能快速诱发摄食行为, 但可以通过抑制 MC4R 通路, 促进并保持长时间的进食, 对维持食物消耗的持续性具有重要作用^[46]. AgRP 神经元释放的 NPY 和 GABA 则能够诱导摄食行为的迅速发生^[47].

最新的研究显示, AgRP 神经元除了在下丘脑环路中发挥促进进食的作用, 也通过对 DA 系统的作用调控摄食行为^[48]. ARC 的 AgRP 神经元至 VTA 中 DA 神经元存在直接的神经投射, 并通过神经递质 GABA 实现其对 DA 的调控作用, 即 AgRP 神经元的轴突将分泌的 GABA 传输至 VTA 的 DA 神经元, 与 GABA_B 受体结合抑制 DA 神经元活性^[49]. 当机体处于饥饿状态时, ARC 的 AgRP 神经元活性增强, GABA 对 VTA 脑区中 DA 神经元的抑制作用增强, 由 DA 维持的机体满足感和奖赏降低, 诱发摄食行为以维持奖赏的内稳态^[49-50].

2 下丘脑 MC 系统与药物奖赏行为

食物带来的自然奖赏依赖于 MC 系统和 DA 系统的共同调控, 对于成瘾药物而言, 它与食物摄取一样, 都是为达到某种目的的动机行为^[51-52]. 生理条件下的摄食行为是以满足本能需求为目的的动机行为, 当这种内在动机行为被奖赏效应“挟持”后, 便会引发病理性的变化, 如肥胖症, 也被称为是“食物成瘾”, 即机体即使已经饱腹, 但面对食物, 基于食物奖赏体验的动机, 依然选择持续摄取食物^[53]; 而药物引起的成瘾行为是由于药物的强奖赏效应, 导致机体面对药物时动机增强, 对药物的获取无法控制. 在药物滥用过程中, 奖赏、动机

等行为不仅依赖于DA系统参与的中脑奖赏环路,也会影响MC系统中下丘脑POMC神经元和AgRP神经元的活性^[54].

2.1 MC系统在药物成瘾相关行为中的作用

在MC系统对药物成瘾影响的探索中,目前仅有少量研究基于POMC神经元和AgRP神经元与DA系统的相互作用展开.研究证据显示,成瘾药物的使用与POMC神经元活性、神经肽 α -MSH及其受体MCRs密切相关.尼古丁暴露激活POMC神经元,促进POMC蛋白的合成^[55];而在酒精成瘾的研究中,增加VTA中 α -MSH的含量显著增加大鼠获取酒精的行为,当VTA中DA神经元上的MC4R受体被抑制后,大鼠对酒精的摄取行为减少^[56].因此,成瘾药物暴露可以激活下丘脑POMC神经元,活跃的 α -MSH系统通过与中脑边缘系统中DA神经元相互作用,促进对药物奖赏的获取^[40].但成瘾药物是通过何种途径激活POMC神经元,目前尚不清晰.

相似地,AgRP神经元可能通过与VTA的DA神经元相互作用参与成瘾相关的奖赏行为过程.研究显示,敲减小鼠AgRP神经元的*Sirt1*基因(silent information regulator 1,沉默信息调节因子1,控制下丘脑神经元中促进饥饿产生的信号分子)或出生后早期损伤小鼠AgRP神经环路,均能够有效增加VTA的DA释放,并表现出更强烈的可卡因偏好行为^[49].这个过程是通过改变ARC的AgRP神经元至VTA的DA神经元的GABA传递实现的.除此之外,神经肽AgRP和NPY也参与自然和药物奖赏的相关过程,特别是对于二者之间的相互转化有调控作用^[57].如:在大鼠的海洛因自身给药模型中,侧脑室注射NPY后,大鼠自身给药的次数增加,对食物的摄取量减少^[58];在酒精滥用的研究中,抑制AgRP蛋白的表达会减少酒精的摄入,增加糖水的摄入^[59].然而,这两类神经肽是否也是通过与中脑DA系统之间的关联发挥作用,需要进一步探索.

从奖赏效应的角度分析,下丘脑的摄食相关神经元可能对于成瘾药物也具有相似的反应性^[60],但食物摄入后通过消化系统(脑-肠轴)、外周神经系统等途径与下丘脑建立联系^[61],而成瘾药物的使用如何影响POMC神经元和AgRP神经元,有待进一步研究.

2.2 成瘾药物暴露导致MC系统功能紊乱

在成瘾药物急性摄入时,DA神经元瞬时高度

激活,位于细胞膜上的MCRs也处于活化状态,此时POMC神经元分泌的 α -MSH更易与DA神经元上的MCRs结合,发挥直接激活DA神经元的作用^[62].对于AgRP神经元来说,在没有饥饿感的情况下,该类神经元处于低活性状态,它对DA神经元的抑制作用弱于POMC神经元的激活作用,此时DA神经元处于易激活的状态^[63].近期的一项研究显示,不同类型的成瘾药物急性暴露均能抑制POMC神经元和AgRP神经元活性^[64].这可能是机体为对抗DA神经系统快速大量激活的适应性反应.

慢性的药物使用同样可以启动POMC对中脑DA系统的调控机制.长期药物暴露(可卡因、尼古丁或者安非他命)后,下丘脑呈现出POMC基因表达增高的现象,POMC产生的下游神经肽增多^[62, 65-66],高水平的MSHs释放更容易作用于VTA的GABA能神经元,间接地抑制DA神经元的活性^[62, 65-68].但是,在慢性给予酒精的研究中,ARC的POMC却表现为合成减少^[69]、AgRP合成增多^[70],同样以抑制DA神经元的功能为主.下丘脑神经元的这些适应性变化可能是为了防止中脑边缘DA神经系统的长期过度激活.

3 DA系统对MC系统可塑性调控的途径分析

DA系统作为成瘾药物的共同作用靶点,它是怎样与MC系统相互作用,使得成瘾个体达到一个新的病理性“稳态”呢?关于这个问题的研究相对较少,根据已有文献,我们推测:VTA区DA神经元的病理性改变,通过环路反馈调控机制影响其上游ARC区POMC神经元和AgRP神经元的功能,而这种调控是通过第三脑区中继后发挥作用的.

这种环路作用模式可能类似于VTA与NAc之间的调控关系.生理状态下,VTA的DA神经元激活,可以将DA递质释放入NAc脑区;反过来,为防止DA神经元的过度激活,NAc至VTA的DA神经元投射并释放GABA递质,可以及时终止DA神经元的活动,发挥负反馈调控的作用^[71-72].然而,NAc-VTA的GABA能神经投射不仅可以支配DA神经元,也可以到达VTA的GABA能神经元,并且在高水平DA释放的状况下(如急性摄入可卡因后),后者的作用为主导^[73].此时,VTA的GABA能神经元上大量的离子通道型GABA_A受体被激活后,该类神经元的活动被抑制,因此它对于局部

DA神经元的抑制作用被削弱, 导致DA神经元处于去抑制的状态^[71]. 这也呈现了成瘾药物暴露使得VTA-NAc之间的相关调节关系从可控到失控的变化过程.

摄食过程由能量代谢相关的MC系统和奖赏相关的DA系统共同参与, POMC神经元和AgRP神经元与DA系统之间的调控关系是有序的. 饥饿状态引发摄取食物的动机, AgRP神经元的激活促进摄食行为的产生, 并抑制DA神经元活性; 随着食物不断获取, POMC神经元活性增强, 促进DA的释放, 食物带来的满足感增强^[74] (图2a). 但在成瘾药物使用过程中, 觅药动机的增强, 驱使个体使用成瘾药物. 对于偶尔用药或娱乐性用药的个体而言, 单次或少量用药的奖赏体验随着DA的释放得到满足, POMC神经元和AgRP神经元的协调作用趋于正常; 而对于长期反复用药的个体来说, DA

系统长期高水平运转, 影响POMC神经元和AgRP神经元的活性, 导致MC系统的POMC神经元与AgRP神经元出现功能性增高或者降低的现象^[62, 65-66, 69-70]. 这种看似紊乱状态的背后, 可能隐藏着POMC神经元与AgRP神经元的比例和动态关系的规律性改变, 最终发展成抑制DA神经元过度活化的新稳态, 而机体在强觅药动机下为再次恢复高奖赏体验, 将不受控制地摄取药物, 即产生强迫性觅药行为 (图2b). DA神经元通过怎样的路径导致MC系统的规律性变化仍然未知. 终纹床核 (bed nucleus of the stria terminalis, BNST) 参与MC系统和DA系统的调控, 它可能是VTA与ARC回路上的关键中间神经区域^[75-76]. BNST的促肾上腺皮质激素释放因子神经元接收VTA的DA神经投射^[77], 继而再将信息传递至ARC的POMC神经元和AgRP神经元, 调控它们的可塑性变化.

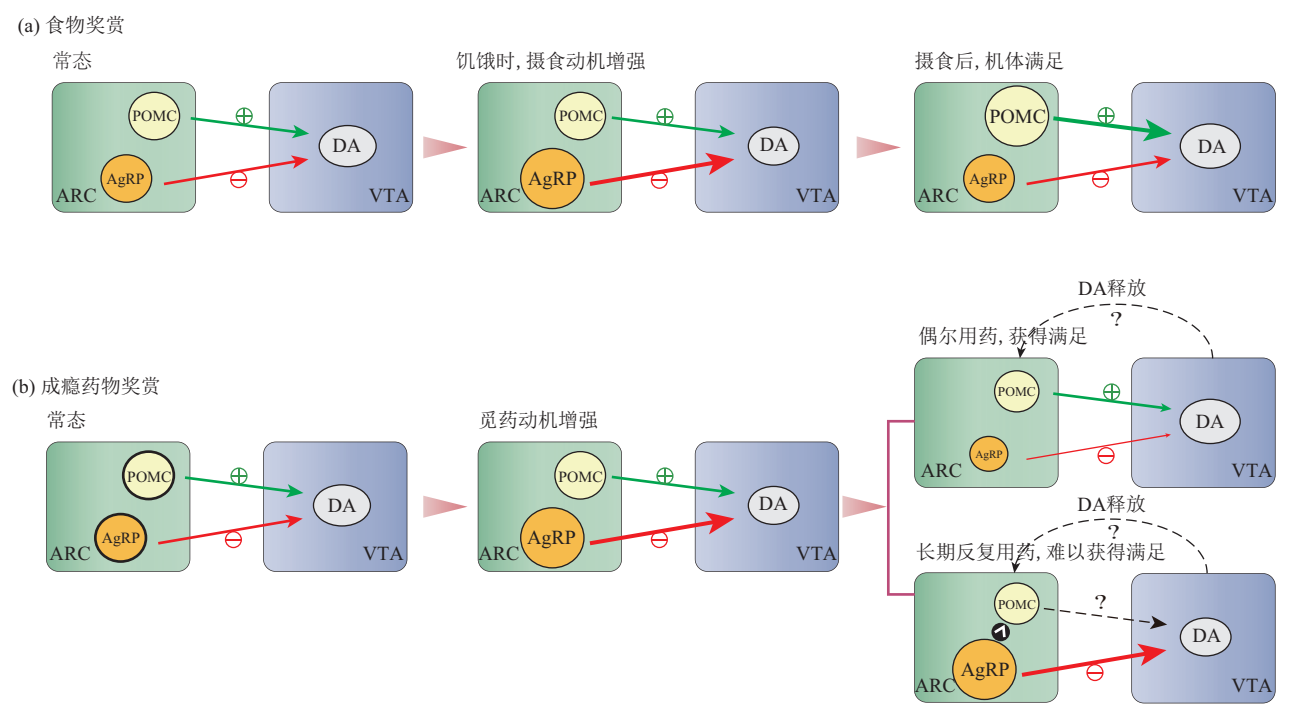


Fig. 2 The relationship between MC system and DA system

图2 MC系统和DA系统的关系

(a) 在摄食过程中, POMC神经元和AgRP神经元协作维持机体的稳定. (b) 在成瘾过程中伴随觅药动机的增强, 偶尔用药或急性给药后, 机体得到预期奖赏, POMC神经元和AgRP神经元的活性受到抑制, 且AgRP神经元被抑制的程度越高, 成瘾药物带来的奖赏效应越强, 但DA在其中扮演的角色尚不清楚; 当机体长期反复使用药物后, DA系统长期处于异常激活的状态, 在获得药物时不能达到预期的奖赏状态, 机体的觅药动机依旧很强, 此时DA对POMC神经元和AgRP神经元活性的影响不确定, 可能为避免DA神经元的过度激活, POMC神经元和AgRP神经元抑制DA神经元活性.

4 总结与展望

无论是摄食还是用药,它们都是为满足自身需求(内在生存需求和外部刺激需求)而出现的动机行为. MC系统是控制饮食、维持生理代谢的神经环路,下丘脑ARC的POMC神经元和AgRP神经元在摄食过程中分别发挥着抑制进食和促进进食的作用^[78].从动物及人类进化的角度来看,摄食和奖赏必然存在着紧密关联^[79],其神经基础的探索与研究也是许多科学家致力的方向^[50, 80].到目前为止,关于摄食行为研究的发现主要集中于体重管理、能量消耗和食物摄取量等方面,关注脑区主要是下丘脑^[81],而对奖赏相关行为的研究围绕VTA至NAc这样的神经环路或者DA神经元展开^[71].动机行为与奖赏感受之间存在着怎样的关联?下丘脑的MC系统与VTA的DA系统是否通过反馈式相互作用调节着与奖赏相关的动机行为的发生?药物成瘾过程是否是上述神经网络病理性改变的结果,导致了本能行为被“篡夺”?这些问题都是研究药物成瘾、肥胖等异常奖赏摄取行为的思考方向.

在正常状态下,下丘脑的POMC神经元和AgRP神经元存在平衡效应,个体可以通过动机介导的摄食行为获取适度的奖赏,并及时停止.然而,当二者之间的平衡机制被打破,个体可以表现出动机的异常增强和奖赏获取行为的异常,例如强迫性觅药行为.在未来研究中,可以从MC系统POMC神经元和AgRP神经元内在平衡机制深入探讨药物成瘾的形成.

参 考 文 献

- [1] Bindra D. Neuropsychological interpretation of the effects of drive and incentive-motivation on general activity and instrumental behavior. *Psychological Review*, 1968, **75**(1): 1-22
- [2] Kalivas P W, Volkow N D. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*, 2005, **162**(8): 1403-1413
- [3] Volkow N D, Wise R A, Baler R. The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nat Rev Neurosci*, 2017, **18**(12): 741-752
- [4] Morales M, Margolis E B. Ventral tegmental area: cellular heterogeneity, connectivity and behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 2017, **18**(2): 73-85
- [5] Francis T C, Gantz S C, Moussawi K, *et al.* Synaptic and intrinsic plasticity in the ventral tegmental area after chronic cocaine. *Curr Opin Neurobiol*, 2019, **54**: 66-72
- [6] Han X, Jing M Y, Zhao T Y, *et al.* Role of dopamine projections from ventral tegmental area to nucleus accumbens and medial prefrontal cortex in reinforcement behaviors assessed using optogenetic manipulation. *Metab Brain Dis*, 2017, **32**(5): 1491-1502
- [7] Rosen Z B, Cheung S, Siegelbaum S A. Midbrain dopamine neurons bidirectionally regulate CA3-CA1 synaptic drive. *Nat Neurosci*, 2015, **18**(12): 1763-1771
- [8] Lutas A, Kucukdereli H, Alturkistani O, *et al.* State-specific gating of salient cues by midbrain dopaminergic input to basal amygdala. *Nat Neurosci*, 2019, **22**(11): 1820-1833
- [9] Yonemochi N, Ardianto C, Yang L, *et al.* Dopaminergic mechanisms in the lateral hypothalamus regulate feeding behavior in association with neuropeptides. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, **519**(3): 547-552
- [10] Bromberg-Martin E S, Matsumoto M, Hikosaka O. Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron*, 2010, **68**(5): 815-834
- [11] Difeliceantonio A G, Small D M. Dopamine and diet-induced obesity. *Nat Neurosci*, 2019, **22**(1): 1-2
- [12] Lüscher C, Ungless M A. The mechanistic classification of addictive drugs. *Plos Med*, 2006, **3**(11): e437
- [13] Pascoli V, Terrier J, Hiver A, *et al.* Sufficiency of mesolimbic dopamine neuron stimulation for the progression to addiction. *Neuron*, 2015, **88**(5): 1054-1066
- [14] Pascoli V, Hiver A, Van Zessen R, *et al.* Stochastic synaptic plasticity underlying compulsion in a model of addiction. *Nature*, 2018, **564**(7736): 366-371
- [15] Liu J F, Li J X. Drug addiction: a curable mental disorder?. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, **39**(12): 1823-1829
- [16] Everitt B J, Robbins T W. Drug addiction: updating actions to habits to compulsions ten years on. *Annu Rev Psychol*, 2016, **67**: 23-50
- [17] Hill J W, Faulkner L D. The role of the melanocortin system in metabolic disease: new developments and advances. *Neuroendocrinology*, 2017, **104**(4): 330-346
- [18] Cone R D. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat Neurosci*, 2005, **8**(5): 571-578
- [19] Cortes R, Navarro S, Agulleiro M J, *et al.* Evolution of the melanocortin system. *Gen Comp Endocrinol*, 2014, **209**: 3-10
- [20] Sohn J W, Elmquist J K, Williams K W. Neuronal circuits that regulate feeding behavior and metabolism. *Trends Neurosci*, 2013, **36**(9): 504-512
- [21] Shanmugarajah L, Dunigan A I, Frantz K J, *et al.* Altered sucrose self-administration following injection of melanocortin receptor agonists and antagonists into the ventral tegmental area. *Psychopharmacology (Berl)*, 2017, **234**(11): 1683-1692
- [22] Koch M, Horvath T L. Molecular and cellular regulation of hypothalamic melanocortin neurons controlling food intake and energy metabolism. *Mol Psychiatry*, 2014, **19**(7): 752-761
- [23] Dileone R J, Taylor J R, Picciotto M R. The drive to eat: comparisons and distinctions between mechanisms of food reward

- and drug addiction. *Nat Neurosci*, 2012, **15**(10): 1330-1335
- [24] Steiner J E. Discussion paper: innate, discriminative human facial expressions to taste and smell stimulation. *Ann N Y Acad Sci*, 1974, **237**(0): 229-233
- [25] Roseberry A G, Stuhman K, Dunigan A I. Regulation of the mesocorticolimbic and mesostriatal dopamine systems by alpha-melanocyte stimulating hormone and agouti-related protein. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, **56**: 15-25
- [26] Girardet C, Butler A A. Neural melanocortin receptors in obesity and related metabolic disorders. *Biochim Biophys Acta*, 2014, **1842**(3): 482-494
- [27] Lu D, Willard D, Patel I R, *et al.* Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor. *Nature*, 1994, **371**(6500): 799-802
- [28] Toda C, Santoro A, Kim J D, *et al.* POMC neurons: from birth to death. *Annu Rev Physiol*, 2017, **79**(1): 209-236
- [29] Navarro M. The role of the melanocortin system in drug and alcohol abuse. *Int Rev Neurobiol*, 2017, **136**: 121-150
- [30] Millington G W. The role of proopiomelanocortin (POMC) neurones in feeding behaviour. *Nutr Metab (Lond)*, 2007, **4**: 18
- [31] Navarro S, Soletto L, Puchol S, *et al.* 60 YEARS OF POMC: POMC: an evolutionary perspective. *J Mol Endocrinol*, 2016, **56**(4): T113-118
- [32] Jeong J K, Diano S. Prolyl carboxypeptidase mRNA expression in the mouse brain. *Brain Res*, 2014, **1542**: 85-92
- [33] Wallingford N, Perroud B, Gao Q, *et al.* Prolylcarboxypeptidase regulates food intake by inactivating alpha-MSH in rodents. *J Clin Invest*, 2009, **119**(8): 2291-2303
- [34] Laurent V, Jaubert-Miazza L, Desjardins R, *et al.* Biosynthesis of proopiomelanocortin-derived peptides in prohormone convertase 2 and 7B2 null mice. *Endocrinology*, 2004, **145**(2): 519-528
- [35] Challis B G, Coll A P, Yeo G S, *et al.* Mice lacking pro-opiomelanocortin are sensitive to high-fat feeding but respond normally to the acute anorectic effects of peptide-YY(3-36). *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(13): 4695-4700
- [36] Zhan C, Zhou J, Feng Q, *et al.* Acute and long-term suppression of feeding behavior by POMC neurons in the brainstem and hypothalamus, respectively. *J Neurosci*, 2013, **33**(8): 3624-3632
- [37] Caruso V, Lagerstrom M C, Olszewski P K, *et al.* Synaptic changes induced by melanocortin signalling. *Nat Rev Neurosci*, 2014, **15**(2): 98-110
- [38] Bloomfield G A, Scott A P. Beta-melanocyte stimulating hormone. *P Roy Soc Med*, 1974, **67**(8): 748-749
- [39] Dutia R, Meece K, Dighe S, *et al.* beta-Endorphin antagonizes the effects of alpha-MSH on food intake and body weight. *Endocrinology*, 2012, **153**(9): 4246-4255
- [40] Qu N, He Y, Wang C, *et al.* A POMC-originated circuit regulates stress-induced hypophagia, depression, and anhedonia. *Mol Psychiatry*, 2020, **25**(5): 1006-1021
- [41] Alvaro J D, Taylor J R, Duman R S. Molecular and behavioral interactions between central melanocortins and cocaine. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, **304**(1): 391-399
- [42] Appleyard S M, Hayward M, Young J I, *et al.* A role for the endogenous opioid beta-endorphin in energy homeostasis. *Endocrinology*, 2003, **144**(5): 1753-1760
- [43] Palmiter R D. new game for hunger neurons. *Nat Neurosci*, 2012, **15**(8): 1060-1061
- [44] Wen S, Wang C, Gong M, *et al.* An overview of energy and metabolic regulation. *Sci China Life Sci*, 2019, **62**(6): 771-790
- [45] Anderson E J, Cakir I, Carrington S J, *et al.* 60 YEARS OF POMC: Regulation of feeding and energy homeostasis by alpha-MSH. *J Mol Endocrinol*, 2016, **56**(4): T157-174
- [46] Aponte Y, Atasoy D, Sternson S M. AGRP neurons are sufficient to orchestrate feeding behavior rapidly and without training. *Nat Neurosci*, 2011, **14**(3): 351-355
- [47] Krashes M J, Shah B P, Koda S, *et al.* Rapid versus delayed stimulation of feeding by the endogenously released AgRP neuron mediators GABA, NPY, and AgRP. *Cell Metab*, 2013, **18**(4): 588-595
- [48] Davis J F, Choi D L, Shurdak J D, *et al.* Central melanocortins modulate mesocorticolimbic activity and food seeking behavior in the rat. *Physiol Behav*, 2011, **102**(5): 491-495
- [49] Dietrich M O, Bober J, Ferreira J G, *et al.* AgRP neurons regulate development of dopamine neuronal plasticity and nonfood-associated behaviors. *Nat Neurosci*, 2012, **15**(8): 1108-1110
- [50] Broberger C, Johansen J, Johansson C, *et al.* The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**(25): 15043-15048
- [51] Carlier N, Marshe V S, Cmorejova J, *et al.* Genetic similarities between compulsive overeating and addiction phenotypes: a case for "food addiction"? *Curr Psychiatry Rep*, 2015, **17**(12): 96
- [52] Volkow N D, Wang G J, Tomasi D, *et al.* Obesity and addiction: neurobiological overlaps. *Obes Rev*, 2013, **14**(1): 2-18
- [53] Filbey F M, Myers U S, Dewitt S. Reward circuit function in high BMI individuals with compulsive overeating: similarities with addiction. *Neuroimage*, 2012, **63**(4): 1800-1806
- [54] Zeltser L M, Seeley R J, Tschöp M H. Synaptic plasticity in neuronal circuits regulating energy balance. *Nature Neuroscience*, 2012, **15**(10): 1336-1342
- [55] Muschler M, Rhein M, Ritter A, *et al.* Epigenetic alterations of the POMC promoter in tobacco dependence. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2018, **28**(7): 875-879
- [56] Shelkar G P, Kale A D, Singh U, *et al.* Alpha-melanocyte stimulating hormone modulates ethanol self-administration in posterior ventral tegmental area through melanocortin-4 receptors. *Addict Biol*, 2015, **20**(2): 302-315
- [57] Sohn J W. Network of hypothalamic neurons that control appetite. *BMB Rep*, 2015, **48**(4): 229-233
- [58] Maric T, Tobin S, Quinn T, *et al.* Food deprivation-like effects of neuropeptide Y on heroin self-administration and reinstatement of heroin seeking in rats. *Behav Brain Res*, 2008, **194**(1): 39-43
- [59] Navarro M, Cubero I, Ko L, *et al.* Deletion of agouti-related protein blunts ethanol self-administration and binge-like drinking

- in mice. *Genes Brain Behav*, 2009, **8**(4): 450-458
- [60] Lindgren E, Gray K, Miller G, *et al.* Food addiction: a common neurobiological mechanism with drug abuse. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2018, **23**: 811-836
- [61] Liu S, Borgland S L. Regulation of the mesolimbic dopamine circuit by feeding peptides. *Neuroscience*, 2015, **289**: 19-42
- [62] Tapinc D E, Ilgin R, Kaya E, *et al.* Gene expression of pro-opiomelanocortin and melanocortin receptors is regulated in the hypothalamus and mesocorticolimbic system following nicotine administration. *Neurosci Lett*, 2017, **637**: 75-79
- [63] Betley J N, Xu S, Cao Z F H, *et al.* Neurons for hunger and thirst transmit a negative-valence teaching signal. *Nature*, 2015, **521**(7551): 180-185
- [64] Alhadeff A L, Goldstein N, Park O, *et al.* Natural and drug rewards engage distinct pathways that converge on coordinated hypothalamic and reward circuits. *Neuron*, 2019, **103**(5): 891-908 e896
- [65] Zhou Y, Kruyer A, Ho A, *et al.* Cocaine place conditioning increases pro-opiomelanocortin gene expression in rat hypothalamus. *Neurosci Lett*, 2012, **530**(1): 59-63
- [66] Yu C H, Hsieh Y S, Chen P N, *et al.* Knockdown of the transcript of ERK in the brain modulates hypothalamic neuropeptide-mediated appetite control in amphetamine-treated rats. *Br J Pharmacol*, 2018, **175**(4): 726-739
- [67] Rau A R, Hentges S T. The relevance of AgRP neuron-derived GABA inputs to POMC neurons differs for spontaneous and evoked release. *J Neurosci*, 2017, **37**(31): 7362-7372
- [68] Lerma-Cabrera J M, Carvajal F, Garbutt J C, *et al.* The melanocortin system as a potential target for treating alcohol use disorders: a review of pre-clinical data. *Brain Res*, 2020, **1730**: 146628
- [69] Navarro M, Cubero I, Thiele T E. Decreased immunoreactivity of the polypeptide precursor pro-opiomelanocortin (POMC) and the prohormone convertase pc1/3 after chronic ethanol exposure in Sprague-Dawley rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 2013, **37**(3): 399-406
- [70] Cubero I, Navarro M, Carvajal F, *et al.* Ethanol-induced increase of agouti-related protein (AgRP) immunoreactivity in the arcuate nucleus of the hypothalamus of C57BL/6J, but not 129/SvJ, inbred mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2010, **34**(4): 693-701
- [71] Edwards N J, Tejada H A, Pignatelli M, *et al.* Circuit specificity in the inhibitory architecture of the VTA regulates cocaine-induced behavior. *Nat Neurosci*, 2017, **20**(3): 438-448
- [72] Einhorn L C, Johansen P A, White F J. Electrophysiological effects of cocaine in the mesoaccumbens dopamine system: studies in the ventral tegmental area. *J Neurosci*, 1988, **8**(1): 100-112
- [73] Bocklisch C, Pascoli V, Wong J C, *et al.* Cocaine disinhibits dopamine neurons by potentiation of GABA transmission in the ventral tegmental area. *Science*, 2013, **341**(6153): 1521-1525
- [74] Baldini G, Phelan K D. The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications. *J Endocrinol*, 2019, **241**(1): R1-R33
- [75] Oades R D, Halliday G M. Ventral tegmental (A10) system neurobiology. *Brain Research Reviews*, 1987, **12**(2): 117-165
- [76] Wang D, He X, Zhao Z, *et al.* Whole-brain mapping of the direct inputs and axonal projections of POMC and AgRP neurons. *Front Neuroanat*, 2015, **9**: 40
- [77] Vranjkovic O, Pina M, Kash T L, *et al.* The bed nucleus of the stria terminalis in drug-associated behavior and affect: a circuit-based perspective. *Neuropharmacology*, 2017, **122**: 100-106
- [78] Zhan C. POMC neurons: feeding, energy metabolism, and beyond. *Adv Exp Med Biol*, 2018, **1090**: 17-29
- [79] Rossi M A, Stuber G D. Overlapping brain circuits for homeostatic and hedonic feeding. *Cell Metab*, 2018, **27**(1): 42-56
- [80] Wise R A. Dual roles of dopamine in food and drug seeking: the drive-reward paradox. *Biol Psychiatry*, 2013, **73**(9): 819-826
- [81] Zeltser L M, Seeley R J, Tschop M H. Synaptic plasticity in neuronal circuits regulating energy balance. *Nat Neurosci*, 2012, **15**(10): 1336-1342

Hypothalamic Melanocortin and Mesencephalic Dopamine Systems Regulate Reward-related Behaviors in Food Intake and Drug Use*

LIU Ying^{1,2)*}, LIU Chao^{3)*}, LIN Qing-Hua³⁾, ZHANG Jian-Jun^{1,2)}, DU Wen-Jie^{1,2)},
LIANG Jing^{1,2)***}, SUI Nan^{1,2)***}

⁽¹⁾Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

⁽²⁾Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China,

⁽³⁾School of Instrument Science and Opto Electronics Engineering, Beijing Information Science and Technology University, Beijing 100192, China)

Abstract Eating, drinking and taking addictive drugs are the behaviors driven by motivation. They are regulated by neural networks such as the mammalian central melanocortin (MC) system and mesolimbic dopamine (DA) system. The MC system is referred as a collection of central nervous system (CNS) circuits, that include the neurons expressing proopiomelanocortin (POMC) or agouti gene – related protein (AgRP) locating in the arcuate nucleus, the brainstem POMC neurons originating in the commissural nucleus of the solitary tract, and the downstream targets of the POMC and AgRP neurons expressing the melanocortin receptors (MCRs). In the CNS, melanocortin peptides synthesized by POMC neurons are the agonists of the MCRs, while AgRP from AgRP neurons is a high-affinity antagonist to those receptors. The MC system plays a crucial role in regulating body energy homeostasis and multiple processes, such as food intake and reward-associated behaviors, through a certain pattern of cooperation between the POMC and AgRP neurons. The ventral tegmental area (VTA) is another key brain area in modulating reward-associated behaviors. There is a clearly anatomical association between the MC system and the VTA region, that the POMC and AgRP neurons in the ARC have direct projections on the DA neurons in the VTA. Thus, clear presentation of how the POMC and AgRP neurons and the DA system mutually mediate rewarding-associated behaviors may contribute to better understanding some abnormal reward-taking behaviors, such as drug addiction. The previous studies have shown that DA system is a common target for different addictive drugs, direct or indirect, as well as both acute and chronic drug exposure can alter the function of the POMC and AgRP neurons. Addictive humans and animals show uncontrollably drug-taking behavior, being analogue to the individuals taking food under a hunger condition. Here, we hypothesize that drug addiction may result from the dysfunction the MC system (especially POMC and AgRP neurons). In other words, the functional balance between the MC and DA systems is disrupted by addictive drugs. This review firstly summarizes how the MC and DA systems collectively govern feeding behavior, and then presents what changes happen in the MC system following the drug use, as well as raises the potential mechanism underlying altered function of the MC system after repeated hyperactivation of DA pathway by addictive drugs.

Key words motivated behavior, drug addiction, dopamine, melanocortin system, proopiomelanocortin neuron, agouti-related protein neuron

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0281

* This work was supported by grants from National Key Basic Research Program of China (2015CB553501) and CAS Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology.

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author. Tel: 86-10-64857268

LIANG Jing. E-mail: liangj@psych.ac.cn

SUI Nan. E-mail: suin@psych.ac.cn

Received: September 30, 2020 Accepted: October 20, 2020