

ANNA KATARZYNA GŁADYSZ, JOLANTA POLKOWSKA

*Instytut Fizjologii i Żywienia Zwierząt im. Jana Kielanowskiego PAN  
Instytucja 3, 05-110 Jabłonna*

### PEPTYDY JELITOWE CZY NEUROPEPTYDY?

Prawidłowe funkcjonowanie żywego organizmu wiąże się z homeostazą, czyli zdolnością organizmu do zachowania względnie stałego stanu równowagi wewnętrznej poprzez odpowiednią regulację procesów życiowych. Przejawia się ona między innymi dążeniem do utrzymania równowagi energetycznej pomiędzy energią dostarczaną z pokarmem a energią wykorzystywaną w procesach życiowych. Główną rolę w tym procesie odgrywa układ pokarmowy, którego prawidłowe działanie jest niezbędne do normalnego życia, dobrej kondycji fizycznej i psychicznej zarówno ludzi, jak i zwierząt. Praca tego układu jest zależna od wielu czynników, zarówno zewnętrznych, jak i wewnętrznych. Wśród tych ostatnich olbrzymi udział mają hormony. Wiele z nich, zwyczajowo przywykło się uważać za typowe wyłącznie dla układu pokarmowego. Są one syntetyzowane *in situ* i działają lokalnie w poszczególnych odcinkach, gdzie pełnią ściśle określone funkcje.

W ostatnich latach zainteresowanie badaczy skupiło się na problemie regulacji pobierania pokarmu, a w szczególności na mechanizmach działających w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), odpowiedzialnych za łaknienie. Liczne badania wykazały, że obszar odpowiedzialny za łaknienie składa się z dwóch przeciwstawnie działających ośrodków: sytości i głodu. Pierwszy z nich jest zlokalizowany w brzuszno-przyśrodkowym podwzgórzu. Dodatkowo w kontroli odczucia sytości bierze udział grzbietowo-przyśrodkowe podwzgórze i jądro przykomorowe. Ośrodek głodu znajduje się w obszarze bocznego podwzgórza (KUENZEL 1994). W procesie przyjmowania pokarmu biorą udział także narządy zmysłów przetwarzające bodźce zewnętrzne, takie jak zapach, smak, kolor pokarmu. Komunikacja pomiędzy ośrodkami nerwowymi i narządami zmysłów odbywa się za pośrednictwem przekaźników chemicznych, które oprócz przekazywania informacji również integrują je. Przekazniki włączone w proces kontroli pobierania pokarmu są związkami o różnorodnej budowie chemicznej, na przykład monoaminy, aminokwasy czy peptydy (LEVINE i współaut. 1986).

Szczególnie interesująca jest grupa peptydów jelitowych, które są syntetyzowane zarówno w przewodzie pokarmowym i w związku ze swoimi funkcjami są nazywane hormonami jelitowymi, jak i w OUN, gdzie mogą pełnić różnorodne funkcje i zaliczane są do grupy neuropeptydów (MORLEY 1987). W większości przypadków początkowo poznano je jako lokalne hormony przewodu pokarmo-

wego a dopiero potem wykryto ich obecność w perykarionach komórek nerwowych, gdzie są syntetyzowane, a także w zakończeniach nerwowych skąd są uwalniane do krwi (LEVINE i współaut. 1986). Ta lokalizacja świadczy o ich funkcjach hormonalnych w OUN. Ponadto wykryto ich obecność również w połączeniach neuronalnych, synapsach skąd uwalniają się do szczeliny synaptycznej i łączą z receptorami błony postsynaptycznej wpływając na potencjał błony komórkowej. Te charakterystyczne dla neurotransmiterów właściwości świadczą o tym, że oprócz funkcji hormonalnych mogą one pełnić również funkcje neurotransmisyjne (LEVINE i współaut. 1986).

Obecność tych peptydów zarówno w przewodzie pokarmowym, jak i w mózgu wzbudziła przypuszczenie, że związki te mogłyby brać udział w procesach związanych z regulacją pobierania pokarmu. Najnowsze badania potwierdziły tę tezę. Do najlepiej zbadanych neuropeptydów biorących udział w regulacji łaknienia należą cholecystokinina, bombezyna, peptyd uwalniający gastrynę, somatostatyna i neuropeptyd Y. Wynienione związki są szeroko rozpowszechnione w ośrodkowym układzie nerwowym i z tym wiążą się ich różnorodne działania fizjologiczne na obszarze mózgu nie związane z regulacją łaknienia. najlepiej poznane z tych funkcji to: regulacja sekrecji hormonów przysadkowych poprzez akcję bezpośrednią na przysadkę lub pośrednią na neurony wytwarzające hormony podwzgórzowe; udział w procesach behawioralnych, takich jak zachowanie seksualne, stan paniki i lęku; w procesach związanych z pamięcią, mediacją bólu, termoregulacją oraz regulacją ciśnienia krwi (BROWN i współaut. 1978, GRAY i MORLEY 1986, HOLST 1985, LEVINE i współaut. 1986, MANTYH i współaut. 1994).

## PEPTYDY JELITOWE A TRAWIENIE

### CHOLECYSTOKININA-(CCK)

Jednym z pierwszych peptydów, którego obecność stwierdzono zarówno w jelitach, jak i w mózgu była cholecystokinina (VANDERHAEGHEN i współaut. 1975, DOCKRAY i współaut. 1978). Po raz pierwszy została wyizolowana z tkanki jelitowej jako peptyd złożony z trzydziestu trzech aminokwasów (MUTT i JORPES 1968). Obecnie jest znanych kilka form CCK zawierających od 5 do 58 aminokwasów. Wszystkie te peptydy od C-końca mają sekwencję pięciu aminokwasów, która jest identyczna z sekwencją gastryny. CCK uzyskuje biologiczną aktywność przez przyłączenie grupy siarkowej do tyrozyny w pozycji 7 od C-końca i dlatego wszystkie formy dłuższe niż CCK-7 mają pełną biologiczną aktywność (LIDDLE 1994). W przewodzie pokarmowym CCK jest syntetyzowana głównie pod wpływem produktów trawienia białek i tłuszczu (BUFFA i współaut. 1976). CCK powoduje wzrost przepływu krwi, zwiększenie wydzielania enzymów trzustkowych i kwasów żołądkowych oraz stymulację motoryki jelita cienkiego. Jest odpowiedzialna za skurcz pęcherzyka żółciowego i uwalnianie żółci (LIDDLE 1994, LOUIE 1994, SCHMIDT i współaut. 1994).

## CCK-33

Lys-Ala-Pro-Ser-Gly-Arg-Val-Ser-Met-Ile-Lys-Asn-Leu-Gln-Ser-  
 Leu-Asp-Pro-Ser-His-Arg-Ile-Ser-Asp-Arg-Asp-Tyr-Met-Gly-  
 Trp-Met-Asp-Phe-NH<sub>2</sub>

## CCK-8

Asp-Tyr-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH<sub>2</sub>

Rys. 1. Sekwencja aminokwasowa biologicznie czynnych form cholecystokininy, CCK-8 i CCK-33.

## BOMBEZYNA

Jest to czternastoaminokwasowy peptyd wyizolowany ze skóry żaby *Bombina bombina* i dlatego nazwany bombezyną. Po raz pierwszy wyizolowano go w 1971 roku (ANASTAZI i współaut. 1971). Stwierdzono, że ma silny wpływ na uwalnianie gastryny i występuje tylko u bezkręgowców. Potem wykazano obecność strukturalnie podobnych odpowiedników w mózgu i układzie pokarmowym ssaków (BROWN i współaut. 1977, McDONALD i współaut. 1979). Peptydy te od C-końca mają amid metioninilowy poprzedzony leucyną (KONTUREK 1985). Peptyd o strukturze homologicznej do bombezyny, wykazujący również silne właściwości uwalniania gastryny, wyodrębniono z części trzonowej żołądka świni i nazwano go peptydem uwalniającym gastrynę (GRP). Jest zbudowany z 27 aminokwasów, a sekwencja 9 spośród 10 C-końcowych okazała się identyczna, jak w przypadku bombezyny (McDONALD i współaut. 1979). GRP wykryto także w nerwach układu autonomicznego żołądka i jelit oraz w komórkach dokrewnych H zlokalizowanych w całym niemal przewodzie pokarmowym, a zwłaszcza w żołądku i jelitach. Obecność tego peptydu stwierdzono także u wielu innych gatunków ssaków, między innymi u myszy, psów, pawianów a także u ludzi (MORLEY 1987).

## Bombezyna

pGlu-Gln-Arg-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-  
 Met-NH<sub>2</sub>

## GRP

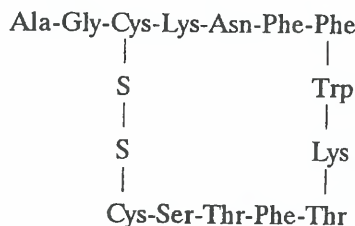
Ala-Pro-Val-Ser-Val-Gly-Gly-Gly-Thr-Val-Leu-Ala-Lys-Met-  
 Tyr-Pro-Arg-Gly-Asn-His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-Met-NH<sub>2</sub>

Rys. 2. Sekwencja aminokwasowa bombezyny i jej ssaczego odpowiednika GRP.

Bombezyna i GRP mają silne działanie pobudzające uwalnianie niektórych hormonów jelitowych, zwłaszcza gastryny i CCK, powodują także wzrost wydzielania kwasu żołądkowego i trzustkowego. Pobudzanie przez bombezynę wydzielania trzustkowego dotyczy głównie białek enzymatycznych i zachodzi prawdopodobnie poprzez uwalnianie innych hormonów, takich jak gastryna czy CCK. Bombezyna wykazuje też silne działanie hamujące motorykę i opróżnianie żołądkowe oraz motorykę górnego odcinka jelita cienkiego. Wzmaga także skurcze pęcherzyka żółciowego (KONTUREK 1985, HILDEBRAND i współaut. 1991).

#### SOMATOSTATYNA

Ten peptyd, w przeciwieństwie do CCK i bombezyny, po raz pierwszy został wyizolowany z podwzgórza i zsyntetyzowany równoległe przez dwóch badaczy GUILLEMINA i BRAZEAU w 1973 (BRAZEAU i współaut. 1973). Występuje w kilku postaciach molekularnych, najczęściej w formie cyklicznego peptydu zbudowanego z czternastu aminokwasów. Prekursor somatostatyny, preprosomatostatyna składająca się ze 116 reszt aminokwasowych, jest w procesie dojrzewania cięty przez endopeptydazy do dwóch peptydów biologicznie czynnych, złożonych z 14 lub 28 reszt aminokwasowych (FROHMAN i współaut. 1992). Somatostatyna-14 zawiera w pozycji 3 i 14 dwie reszty cysteinowe połączone mostkiem dwusiarczkowym, który jest niezbędny dla aktywności biologicznej peptydu. Drugą czynną formą jest peptyd złożony z 28 aminokwasów określany jako somatostatyna-28, która od C-końca ma dokładnie taką samą sekwencję jak somatostatyna-14 a ponadto zawiera dodatkowy 14 aminokwasowy peptyd przy N-końcu (PIEROTTI i współaut. 1985). Sekwencja aminokwasowa somatostatyny jest genetycznie wysoce zachowawcza u wielu gatunków ssaków (FROHMAN i współaut. 1992). W obrębie układu pokarmowego somatostatyna jest syntetyzowana w komórkach gruczołowych błony śluzowej żołądka i jelit, głównie w dwunastnicy, oraz w komórkach dokrewnych typu D trzustki. Jej obecność stwierdzono także w neuronach splotów nerwowych błony mięśniowej i podśluzówkowej jelita. Niewielkie ilości hormonu występują w całym przewodzie pokarmowym (KONTUREK 1985, BARBER 1993). Somatostatyna jest hormonem o działaniu hamującym. Hamuje wydzielanie żołądkowe kwasu i pepsyny, wydzielanie trzustkowe i jelitowe, zarówno w warunkach wydzielania podstawowego, jak i po pobudzeniu przez pokarm, hormony i bodźce nerwowe. Wpływa też hamująco na uwalnianie takich hormonów jak: gastryna, sekretyna, CCK. Stwierdzono, że somatostatyna działa tylko na uwalnianie, a nie na syntezę hormonów w komórkach dokrewnych. Peptyd ten wpływa też na spowolnienie motoryki jelit, zwalnia



Rys. 3. Sekwencja aminokwasowa somatostatyny-14.



opróżnianie żołądkowe i hamuje skurcze pęcherzyka żółciowego. Hamujące działanie somatostatyny obejmuje także wyspy trzustkowe i dotyczy zarówno uwalniania insuliny, jak i glukagonu, prowadząc ostatecznie do obniżenia poziomu cukru we krwi (ARIMURA i współaut. 1978, RAPTIS i współaut. 1978, DILEEPAN i WAGLE 1985, KONTUREK 1985).

#### NEUROPEPTYD Y

Składa się z trzydziestu sześciu aminokwasów. Ze względu na swoją budowę jest zaliczany do rodziny peptydów trzustkowych. W jej skład wchodzi jeszcze dwa inne związki: polipeptyd trzustkowy (PP) i peptyd YY (PYY). Peptydy trzustkowe mają strukturę ciasno zwiniętej, podwójnej helisy złożonej z 36 amino-

#### NPY

**Tyr-Pro-Ser-Lys-Pro-Asp-Asn-Pro-Gly-Gly-Asp-Ala-Pro-Ala-**

**Glu-Asp-Leu-Ala-Arg-Tyr-Tyr-Ser-Ala-Leu-Arg-His-Tyr-Ile-**

**Asn-Leu-Ile-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr-NH<sub>2</sub>**

Rys. 4. Sekwencja aminokwasowa neuropeptydu Y.

kwasów. Wymienione trzy związki wykazują wysoką, ponad 50% homologię sekwencji aminokwasów. Głównym źródłem syntezy tych peptydów w układzie pokarmowym ptaków i ssaków są komórki wydzielnicze F wysepek trzustki. NPY, podobnie jak PP i PYY, jest odpowiedzialny w układzie pokarmowym za zwolnienie perystaltyki jelit, hamowanie wydzielania soku trzustkowego i żółci (HAZELWOOD 1993). Porównanie składu aminokwasowego tego peptydu u tak odległych gatunków, jak człowiek i ryba, wykazało duże podobieństwo budowy świadczące o genetycznym konserwatyzmie tego związku (GEHLERT 1994), co sugeruje jego ważną rolę fizjologiczną.

#### PEPTYDY JELITOWE A ŁAKNIENIE

##### CHOLECYSTOKININA

Pierwszym sygnałem, który zwrócił uwagę badaczy na nową funkcję peptydów jelitowych w OUN, było wykrycie receptorów CCK w mózgu niektórych ssaków, na przykład, świnki morskiej, myszy, szczurów (BEINFELD 1983). Stwierdzono także, że CCK występuje w mózgu głównie w postaci cząsteczki zbudowanej z ośmiu aminokwasów (BEINFELD 1983, HOLST 1985). CCK występuje u ssaków w obszarze całego mózgu z wyjątkiem mózdzku. Neurony zawierające CCK znaleziono między innymi w korze mózgu, opuszce węchowej, hipokampie, podwzgórzcu i rdzeniu kręgowym (BEINFELD 1983). Szczególnie duże ilości perykarionów CCK występują w jądrze przykomorowym i nadwzrokowym podwzgórzca, a włókna i zakończenia nerwowe w wyniosłości pośrodkowej i tylnym płacie przysadki (LOREN i współaut. 1979, VANDERHAEGHEN i współaut. 1980). Wpływ tego peptydu na ośrodek łaknienia został potwierdzony w doświadczeniach, w których wykonywano infuzje CCK-8 do OUN. U wielu gatunków ssaków infuzje

te hamowały proces pobierania pokarmu (KANIA 1994, KUENZEL 1994). Stwierdzono również, że genetycznie otyłe myszy mają mniej CCK w korze mózgowej niż zdrowe zwierzęta (STRAUS i YALOW 1979). Oprócz hamowania procesu pobierania pokarmu CCK wywołuje u zwierząt „sekwencję zachowania sytości” (hormon ten nazywany jest często „peptydem sytości”) objawiającą się widoczną sennością i rozleniwieniem (ANTIN i współaut. 1978). CCK nie wpływa wybiórczo na eliminowanie z diety określonej grupy pokarmów, na przykład tłuszczu (MORLEY 1987), natomiast zmniejsza ilość pobieranego pokarmu oddziałując głównie na rozmiar porcji jedzenia pobieranych jednorazowo (LEVINE i współaut. 1986).

Rozważane są dwie hipotezy dotyczące mechanizmu działania CCK w regulacji pobierania pokarmu. Pierwsza z nich zakłada następującą sekwencję zdarzeń. Pod wpływem wejścia miazgi pokarmowej do dwunastnicy następuje uwolnienie jelitowego CCK, które hamując opróżnianie żołądka aktywuje włókna doprowadzające nerwu błędnego, a ten z kolei działa hamująco na ośrodek łaknienia w podwzgórzu (MORAN i MCHUGH 1982). Ostatnie badania sugerują, że CCK może również aktywować włókna nerwu błędnego bezpośrednio (DAVISON i CLARKE 1988, SCHWARTZ i współaut. 1991). Druga hipoteza zakłada, że w odpowiedzi na pobieranie pokarmu CCK jest uwalnianie bezpośrednio w OUN i tam moduluje działanie ośrodka łaknienia (BAILE i współaut. 1986). Jednakże do tej pory żadna z tych koncepcji nie została w pełni udowodniona.

Występowanie receptorów CCK w mózgu wydaje się być skorelowane z rozmieszczeniem endogennej CCK (MORAN i współaut. 1986, HILL i współaut. 1987, 1990). Istnieją dwa typy receptorów, CCK-A oraz CCK-B, których obecność zarówno w mózgu, jak i w układzie pokarmowym wykazały ostatnie badania (MORAN i współaut. 1986, PISEGNA i współaut. 1992). Te dwa typy receptorów zostały rozróżnione na podstawie ich powinowactwa do farmakologicznych antagonistów i agonistów CCK. Ostatnio sklonowano i scharakteryzowano cDNA dla tych receptorów. Stwierdzono, że obydwie składają się z siedmiu transmembranowych domen, co sugerowałoby ich przynależność do rodziny receptorów wiążących się z białkiem regulacyjnym G (WANK i współaut. 1992 a,b). Hybrydyzacja *in situ* z użyciem sond cRNA wykazała obecność mRNA dla CCK-A i CCK-B w wielu regionach mózgu szczura. Na terenie podwzgórza receptory CCK-B występują w neuronach jądra nadwzrokowego, przykomorowego i brzuszno-przyśrodkowego. Receptory CCK-A występują w prawie całym podwzgorzu poza jądrem nadwzrokowym i brzuszno-przyśrodkowym (HONDA i współaut. 1993).

Działanie CCK w OUN związane z regulacją pobierania pokarmu odbywa się najprawdopodobniej za pośrednictwem receptorów typu A, występujących w ośrodkach podwzgórza i biorących udział w kontroli pobierania pokarmu (HILL i współaut. 1987). Podawanie CCK-8 i agonisty receptorów A do bocznej komory mózgu hamuje pobieranie pokarmu u wielu gatunków ssaków (REIDELBERGER 1994), natomiast podawanie przeciwciał anty-CCK u owiec zwiększa pobór pokarmu (BAILE i współaut. 1986). Podobny efekt u szczurów wywiera podanie CCK do brzuszno-przyśrodkowego i bocznego podwzgórza. Podawanie CCK do obszarów poza podwzgorzem u szczurów nie powoduje zmian w pobieraniu pokarmu (REIDELBERGER 1994).

Oprócz działania bezpośredniego w samym podwzgorzu CCK może wywierać wpływ na pobór pokarmu pośrednio, poprzez nerw błędny. Wiele prac potwier-

dziło zależność działania CCK od obecności nieuszkodzonego nerwu błędnego. Przecięcie tego nerwu powoduje zniesienie hamującego wpływu CCK na pobór pokarmu (MORLEY i współaut. 1982). Według LEVINA i współpracowników (1986) CCK wpływa na pobieranie pokarmu za pośrednictwem włókien doprowadzających nerwu błędnego, działając w regionie jądra pasma samotnego i jądra przykomorowego. Podsumowując powyższe dane można stwierdzić, że główną funkcją cholecystokininy w OUN jest jej udział w hamowaniu przyjmowania pokarmu za pośrednictwem receptorów typu A.

#### BOMBEZYNA/GRP

Obecność bombezyno-podobnych peptydów w mózgu ssaków wykryto w 1977 (BROWN i współaut. 1977). Za pomocą badań immunocytochemicznych zlokalizowano neurony bombezyno/GRP dodatkowo w jądrze nadskrzyżowaniowym oraz jądrze przykomorowym (TACHE i GUNION 1985). Działanie bombezyny i bombezyno podobnych peptydów (głównie GRP) jest stosunkowo mało poznane. Wiadomo, że związki te, podobnie jak CCK, są włączone w proces regulacji łaknienia. Podawane obwodowo bombezyna i GRP wywołują silną, zależną od dawki, redukcję pobierania pokarmu u szczura. Iniekcje tych peptydów wyraźnie skracają czas pobierania pokarmu, wywołują też pełną sekwencję zachowania sytości. Podobne działanie egzogennej bombezyny i GRP stwierdzono u innych gatunków ssaków na przykład myszy czy pawianów (GIBBS 1985, GIBBS i współaut. 1994). Podanie bombezyny bezpośrednio do podwzgórza powoduje również redukcję pobierania pokarmu ale w znacznie mniejszym stopniu niż podawanie obwodowe, ponadto nie wywołuje charakterystycznej sekwencji zachowania sytości. Nie wiadomo dokładnie, jaki jest mechanizm działania bombezyny w regulacji pobierania pokarmu. W dotychczasowych badaniach stwierdzono, że nie jest on zależny od obecności nerwu błędnego, a zatem jest odmienny niż w przypadku CCK (GIBBS 1985). Ostatnie doświadczenia wykazały, że obwodowe iniekcje GRP powodują hamowanie łaknienia również u ludzi (GUTZWILLER i współaut. 1994).

#### SOMATOSTATYNA

Peptyd ten jest bardzo szeroko rozpowszechniony w organizmie i oprócz lokalizacji w układzie pokarmowym (MCINTOSH i ARANOLD 1978) i w OUN (JOHANSSON i współaut. 1984) występuje między innymi w rdzeniu kręgowym, szyszynce, płacie nerwowym przysadki, płynie mózgowo-rdzeniowym, tarczycy oraz krwi (DILEEPAN i WAGLE 1985, PIERROTTI i współaut. 1985, PELLETIER 1991). Z tak szerokim rozprzestrzenieniem somatostatyny wiążą się jej różnorodne funkcje hormonalne i neurotransmisyjne (VALE i współaut. 1977). Ostatnie badania wykazują, że peptyd ten jest włączony również w procesy związane z pobieraniem pokarmu (FEIFEL i VACCARINO 1990).

U takich gatunków jak: człowiek, małpa, szczur i owca głównymi ośrodkami produkującymi somatostatynę w OUN jest przedni region okołokomorowy podwzgórza, który obejmuje: jądro nadskrzyżowaniowe, jądro okołokomorowe i okołokomorową część jądra przykomorowego oraz położony blisko podwzgórza region pola przedwzrokowego i przegrody (KRISCH 1978, FILBY i GROSS 1983,



JOHANSSON i współaut. 1984, POLKOWSKA i współaut. 1987). Większość somatostatynowych aksonów biorących swój początek w ośrodku okołokomorowym opuszcza perykariony w kierunku bocznym i poprzez boczne podwzgórze osiąga jego część brzuszno-przyśrodkową i wyniosłość pośrodkową. Tu somatostatyna jest uwalniana do krwi układu wrotnego i bierze udział w hamowaniu uwalniania hormonu wzrostu z komórek przedniego płata przysadki mózgowej (MAKARA i współaut. 1983). Druga populacja neuronów somatostatynowych z ośrodka w polu przedwzrokowym jest niezależna od systemu podwzgórzowego i wydaje się, że jej funkcje są związane raczej z neurotransmisją lub neuromodulacją a nie z działaniem hypofizjotropowym (KRISCH 1980). Trzeba tu również dodać, że w wyniosłości pośrodkowej znaleziono dwie formy somatostatyny 14 i 28 (PIEROTTI i współaut. 1985). Podobnie w innych formacjach mózgu stwierdzono występowanie obu postaci tego hormonu (MORRISON i współaut. 1983).

Jak wspomniano wcześniej, somatostatyna bierze również udział w regulacji pobierania pokarmu. Początkowo stwierdzono, że ogólnoustrojowe, obwodowe podawanie somatostatyny obniża pobieranie pokarmu u szczurów i pawianów a efekt ten jest wywierany za pośrednictwem nerwu błędnego (LEVINE i MORLEY 1982). Natomiast wyniki doświadczeń, w których wykonywano iniekcje tego hormonu do OUN są sprzeczne. Obserwowano zarówno obniżenie i podwyższenie pobierania pokarmu, jak również brak efektów działania somatostatyny (FEIFEL i VACCARINO 1994). Wyniki ostatnich prac wykazują, że wpływ tego hormonu na łaknienie jest zależny od dawki. Pikomolarne dawki podawane do OUN szczura podwyższają pobieranie pokarmu natomiast nanomolarne wywołują znaczące obniżenie pobierania pokarmu. Ponadto wpływ somatostatyny na łaknienie wydaje się być krótkotrwały, ponieważ ilość pobieranego pokarmu w przeciągu 24 godzin pozostaje niezmienną (FEIFEL i VACCARINO 1990). Udział endogennej, syntetyzowanej w OUN somatostatyny w stymulacji pobierania pokarmu został potwierdzony w doświadczeniach, w których wykonywano ciągłą infuzję surowicy anty - somatostatynowej (DANGUIR 1987). Istnieją sugestie mówiące o odmiennym, zależnym od pory dnia, wpływie somatostatyny na łaknienie, co sugeruje jej uczestnictwo w regulacji okołodobowego rytmu pobierania pokarmu (FEIFEL i VACCARINO 1994).

#### NEUROPEPTYD Y

Związek ten wykryto w mózgu w 1982 roku (TATEMOTO i współaut. 1982) i obecnie uważa się, że jest to jeden z najobficiej występujących peptydów w ośrodkowym układzie nerwowym (CHRONWALL i współaut. 1985). NPY jest syntetyzowany na terenie podwzgórza i tam reguluje procesy łaknienia (MINER 1992). Szczególnie dużą ilość włókien nerwowych zawierających NPY znaleziono w obszarze jądra przykomorowego i grzbietowo-przyśrodkowego podwzgórza. Większość z nich pochodzi z perykarionów jądra łukowatego podwzgórza (DALLMAN i współaut. 1993, HAZELWOOD 1993). Ponadto, gęste rozmieszczenie włókien NPY stwierdzono w polu przedwzrokowym, w jądrze pasma samotnego oraz w zakończeniach nerwowych wyniosłości pośrodkowej (GEHLERT 1994, GRUENEWALD i współaut. 1994). Wykazano, że stężenie endogennego NPY w jądrach podwzgórza, a szczególnie w jądrze przykomorowym jest istotnie podwyższone



u szczurów pozbawionych przez krótki czas pokarmu (SAHU i współaut. 1988). W tych warunkach podnosi się również ilość mRNA dla NPY w jądrze łukowatym (O'SHEA i GUNDLACH 1991), co świadczy o zwiększonej syntezie tego peptydu w warunkach niedostatku pokarmu. Iniekcje egzogenego NPY do tych ośrodków podwzgórza zwiększają pobór pokarmu (DALLMAN i współaut. 1993). Wiadomo także, że zawartość NPY w jądrze przykomorowym spada po jedzeniu (KALRA i współaut. 1991). Dane te sugerują, że główne działanie NPY odbywa się w brzuszno-przyśrodkowym podwzgórzu, gdzie znajduje się ośrodek łaknienia (MINER 1992, DALLMAN i współaut. 1993).

Wydaje się, że NPY jest najsilniejszym z dotychczas wyizolowanych, endogennych związków pobudzających łaknienie (MORLEY 1987). Egzogeny NPY podawany do OUN zwiększa pobieranie pokarmu u takich zwierząt jak szczury, myszy, świnię, owce i kurczęta (MC SHANE i współaut. 1992). Jego działanie jest wysoce selektywne dla węglowodanów, podany do OUN zwiększa preferencje do diety wysokowęglowodanowej (MINER 1992, LEVINE i współaut. 1986). NPY stymuluje pobieranie pokarmu zarówno u zwierząt głodnych jak i sytych (MINER 1992) ale odwrotnie niż w przypadku CCK nie zmienia behawioru zwierzęcia, nie wywołuje na przykład zachowania szperającego. Przypuszcza się, że jego działanie polega na tonicznym wywoływaniu uczucia głodu, które jest antagonizowane przez konsumpcję pokarmu. W myśl tej hipotezy początek jedzenia stanowi bodziec do powstawania w organizmie obwodowego sygnału sytości (MINER 1992).

#### PODSUMOWANIE

Na pytanie postawione w tytule można odpowiedzieć w następujący sposób. Peptydy jelitowe i ich odpowiedniki w mózgu są dwiema różnymi grupami i równocześnie jedną i tą samą grupą. Dwiema, bo mają różne działanie fizjologiczne — jedną ze względu na taką samą budowę chemiczną. Charakter ich działania zależy od miejsca, w którym są syntetyzowane, jednak ich wspólną cechą jest to, że wszystkie uczestniczą w procesach związanych z odżywianiem organizmu. Można by więc postawić inne pytanie. Czy omówione tutaj neuropeptydy modułują funkcje swoich odpowiedników w przewodzie pokarmowym, czy też działają niezależnie od siebie? Odpowiedź na to pytanie wymaga dalszych badań.

#### GUT PEPTIDES OR NEUROPEPTIDES?

##### Summary

An important role in the maintenance of homeostasis concerning preservation of the balance between the energy provided to an organism with food and that utilized for vital functions, is attributed to a group of hormones known as "gut peptides". Their characteristic feature is their double location in an organism and dependence of their function on this location. When they are synthesized in the digestive tract, they act as regulatory hormones in the processes of food digestion. When they are synthesized in the central nervous system, they belong to the group of neuropeptides performing different hormonal and neurotransmission functions. The coincident localization of these peptides in the gut and the brain leads to the suggestion that they could serve as chemical factors influencing the mode, quantity and kind of food intake. Recent data support this hypothesis and show that gut peptides influence the satiety and hunger centers situated in the hypothalamus. The best investigated peptides taking part in the satiety regulation are: cholecystokinin (CCK), bombesin

and bombesin-like peptides (GRP), neuropeptide Y and somatostatin. In the article the chemical structure, the sites of synthesis and action of these peptides in the digestive tract as well as in the brain are presented. Some evidences and hypotheses explaining the mechanisms of their action in regulation of feeding behavior are discussed.

## LITERATURA

- ANASTASI A., ERSPAMER V., BUCCI M., 1971. *Isolation and structure of bombesin and alytesen, two analogous active peptides from the skin of the European amphibians, Bombesia and Alytes*. *Experientia* 27, 166–167.
- ANTIN J., GIBBS J., SMITH G. P., 1978. *Cholecystokinin interacts with pregastric food stimulation to elicit satiety in the rat*. *Physiol. Behav.* 20, 67–70.
- ARIMURA A., COYD E. H., CHIHARA M., FERNANDEZ-DURANGO R., SAMOLS E., CHIHARA K., MEYERS C. A., SCHALLY A. V., 1978. *Somatostatin*. [W:] *Gut hormones*. S. R. BLOOM (red.). Churchill Livingstone Edinburgh, London, New York, 437–445.
- BAILE C. A., MCLAUGHLIN C.L., DELLA-FERA M. A., 1986. *Role of cholecystokinin and opioid peptides in control of food intake*. *Physiol. Rev.* 66, 172–234.
- BARBER D. L., 1993. *Regulation of peptide secretion from gastroenteric endocrine cells*. [W:] *Gastrointestinal regulatory peptides*. D. R. BROWN (red.) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 105–131.
- BEINFELD M. C., 1983. *Cholecystokinin in the central nervous system: a minireview*. *Neuropeptides* 3, 411–427.
- BRAZEAU P., VALE W., BURGUS R., LING N., BUTHCHER M., RIVIER J., GUILLEMIN R., 1973. *Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone*. *Science* 179, 77–79.
- BROWN M., RIVIER J., KOBAYASHI R., VALE V., 1978. *Neurotensin-like and bombesin-like peptides: CNS distribution and action*. [W:] *Gut hormones*. R. S. BLOOM (red.), Churchill Livingstone Edinburgh, London, New York, 550–558.
- BROWN M., RIVIER J. E., WOLFE A. I., VALE W. W., 1977. *TRF and bombesin: actions on thermoregulation and TSH secretion in rats*. *Endocrinology* 100, 265A.
- BUFFA R., SOLCIA E., GO V. L. W., 1976. *Immunohistochemical identification of the cholecystokinin cell in the intestinal mucosa*. *Gastroenterology* 70, 528–532.
- CHRONWALL B. M., DIMAGGIO D. A., MASSARI V. J., PICKEL V. M., RUGGIERO D. A., O'DONOHUE T. L., 1985. *The anatomy of neuropeptide-Y-containing neurons in rat brain*. *Neuroscience* 15, 1159–1181.
- DALLMAN M. F., STRACK A. M., AKANA S. F., BRADBURY M. J., HANSON E. S., SCRIBNER K. A., SMITH M., 1993. *Feast and Famine: Critical role of glucocorticoids with insulin in daily energy flow*. *Front. Neuroendocrinol.* 14, 303–347.
- DANGUIR J., 1987. *Food intake in rats increased by intracerebroventricular infusion of the somatostatin analogue SMS 201-995 and is decreased by somatostatin antiserum*. *Peptides* 9, 211–213.
- DAVISON J. S., CLARKE G. D., 1988. *Mechanical properties and sensitivity to CCK of vagal gastric slowly adapting mechanoreceptors*. *Am. J. Physiol.* 255, G55–G61.
- DILEEPAN K. N., WAGLE S. R., 1985. *Somatostatin: A metabolic regulator*. *Life Sci.* 37, 2335–2343.
- DOCKRAY G. J., GREGORY R. A., HUTCHINSON J. B., 1978. *Isolation, structure, and biological activity of two cholecystokinin octapeptides from sheep brain*. *Nature* 274, 711–713.
- FEIFEL D., VACCARINO F. J., 1990. *Central somatostatin: A re-examination of its effects on feeding*. *Brain Res.* 535, 189–194.
- FEIFEL D., VACCARINO F. J., 1994. *Growth hormone-regulatory peptides (GHRH and somatostatin) and feeding: a model for the integration of central and peripheral function*. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 18, 421–433.
- FILBY A. B., GROSS D. S., 1983. *Distribution of immunoreactive somatostatin in the primate hypothalamus*. *Cell Tiss. Res.* 233, 69–80.
- FROHMAN L. A., DOWNS T. R., CHOMCZYNSKI P., 1992. *Regulation of growth hormone secretion*. *Front. Endocrinol.* 13, 344–405.
- GEHLERT D. R., 1994. *Subtypes of receptors for neuropeptide Y: implications for the targeting of therapeutic*. *Life Sci.* 55, 551–562.
- GIBBS J., 1985. *Effect of bombesin on feeding behavior*. *Life Sci.* 37, 147–153.
- GIBBS J., SMITH G. P., KIRKHAM T. C., 1994. *Gastrin-releasing peptide and satiety*. *Gastroenterology* 106, 1374–1387.

- GRAY T. S., MORLEY I. E., 1986. *Neuropeptide Y. Anatomical distribution and possible function in mammalian nervous system.* Life Sci. 38, 389-340.
- GRUENEWALD D. A., NAAI M. A., MARCK B. T., MATSUMOTO A. M., 1994. *Age-related decrease in Neuropeptide-Y gene expression in the arcuate nucleus of the male rat brain is independent of testicular feedback.* Endocrinology 134, 2383-2389.
- GUTZWILLER J.-P., DREWE J., HILDEBRAND P., ROSSI L., LAUPER J. Z., BEGLINGER C., 1994. *Effect of intravenous human gastrin-releasing peptide on food intake in humans.* Gastroenterology 106, 1168-1173.
- GYR K., 1991. *Human gastrin-releasing peptide: biological potency in humans.* Reg. Pep. 36, 423-43.
- HAZELWOOD R. L., 1993. *From avian pancreatic polypeptide to mammalian neuropeptides: carbohydrate metabolism implications.* [W:Avian Endocrinology] P.J.Sharp (red.). Journal of Endocrinology Ltd Bristol, 189-199.
- HILDEBRAND P., WERTH B., BEGLINGER C., DELCO F., JANSEN J. B. M. J., LAMERS C. B. H. W., GYR K., 1991. *Human gastrin-releasing peptide: biological potency in humans.* Regulatory Peptides 36, 423-433.
- HILL D. R., SHAW T. M., GRAHAM W., WOODRUFF G. N., 1990. *Autoradiographical detection of cholecystokinin-A receptors in primate brain using 125I-Bolton Hunter CCK-8 and 3H-MK-329.* J. Neurosci. 10, 1070-1981.
- HOLST J. J., 1985. *The neuro-endocrine control of the digestive processes.* [W:] *Proceedings of the 3rd International Seminar On Digestive Physiology in the Pig.* JUST A., JORGENSEN H., FERNANDEZ J. A. (red.). Trykt i Frederiksberg Bogtrykkeri Copenhagen, 17-34.
- HONDA T., WADA E., BAITEY J. F., WANK S. A., 1993. *Differential gene expression of CCK-A and CCK-B receptors in the brain.* Mol. Cell. Neurosci. 4, 143-154.
- JOHANSSON O., HOKFELT T., ELDE R. P., 1984. *Immunohistochemical distribution of somatostatin-like immunoreactivity in the central nervous system of the adult rats.* Neuroscience 13, 265-339.
- KALRA S. P., DUBE M. G., SAHU A., PHELPS C. P., KALRA P. S., 1991. *Neuropeptide Y secretion increases in the paraventricular nucleus in association with increased appetite for food.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 10931-10935.
- KANIA B. F., 1994. *Znaczenie kliniczne cholecystokininy i jej antagonistów.* Medycyna Wet. 50, 541-544.
- KONTUREK S., 1985. *Fizjologia układu trawiennego. Fizjologiczne podstawy gastroenterologii.* Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich. Warszawa, 320-323.
- KRISCH B., 1978. *Hypothalamic and extrahypothalamic distribution of somatostatin immunoreactive elements in the rat brain.* Cell. Tiss. Res. 195, 499-513.
- KRISCH B., 1980. *Differing immunoreactivity of somatostatin in the cortex and the hypothalamus of the rat.* Cell. Tiss. Res. 212, 457-464.
- KUENZEL W. J., 1994. *Central neuroanatomical systems involved in the regulation of food intake in birds and mammals.* J. Nutr. 124, 1355S-1370S.
- LEVINE A. S., MORLEY J. E., 1982. *Peripherally administered somatostatin reduces feeding by a vagally mediated mechanism.* Pharmacol. Biochem. Behav. 16, 897-902.
- LEVINE A. S., MORLEY J.E., GOSNELL B. A., BILLINGTON C. J., KRAHN D. D., 1986. *Neuropeptides as regulators of consummatory behaviors.* J. Nutr. 116, 2067-2077.
- LIDDLE R. A., 1994. *Regulation of cholecystokinin synthesis and secretion in rat intestine.* J. Nutr. 124, 1308S-1314S.
- LOREN I., ALUMETS J., HAKANSON R., SUNDLER F., 1979. *Distribution of gastrin and CCK-like peptides in the rat brain. An immunocytochemical study.* Histochemistry 59, 249-257.
- LOUIE D. S., 1994. *Cholecystokinin-stimulated intracellular signal transduction pathways.* J. Nutr. 124, 1315S-1320S.
- MAKARA G. B., PALKOVITS M., ANTONI F. A., KISS J. Z., 1983. *Topography of the somatostatin-immunoreactive fibers in the stalk-median eminence of the rat.* Neuroendocrinology 37, 1-8.
- MAUTYH C. R., PAPPAS T. N., VIGNA S. R., 1994. *Localization of cholecystokinin A, cholecystokinin B/gastrin receptors in the canine upper gastrointestinal tract.* Gastroenterology 107, 1019-1030.
- MCDONALD T. J., JORNVAL H., NILSSON G., VAGNE M., GHATEI M., BLOOM S. R., MUTT V., 1979. *Characterization of a gastrin releasing peptide from porcine non-antral gastric tissue.* Biochem. Biophys. Res. Commun. 90, 227-233.
- MCINTOSH C., ARANOLD R., 1978. *The radioimmunoassay and physiology of somatostatin in the pancreas and gastrointestinal tract.* Z. Gastroenterol. 16, 330-336.
- MCSHANE T. M., MAY T., MINER J. L., KEISLER D. H., 1992. *Central actions of neuropeptide-Y may provide a neuromodulatory link between nutrition and reproduction.* Biol. Reprod. 46, 1151-1157.



- MINER J. L., 1992. *Recent advances in the central control of intake in ruminants*. J. Anim. Sci. 70, 1283-1289.
- MORAN T. H., MCHUGH P. R., 1982. *Cholecystokinin suppresses food intake by inhibiting gastric emptying*. Am. J. Physiol. 242, R491-R497.
- MORAN T. H., ROBINSON P. H., GOLDRICH M. S., MCHUGH P. R., 1986. *Two brain cholecystokinin receptors: implications for behavioral actions*. Brain Res. 362, 175-179.
- MORLEY J. E., 1987. *Neuropeptide regulation of appetite and weight*. Endocr. Rev. 8, 256-287.
- MORLEY J. E., LEVINE S. A., KNEIP J., GRACE M., 1982. *The effect of vagotomy on the satiety effects of neuropeptides and naloxone*. Life Sci. 30, 1943-1947.
- MORRISON J. H., BENOIT R., MAGISTRETTI P. J., BLOOM F. E., 1983. *Immunohistochemical distribution of pro-somatostatin related peptides in cerebral cortex*. Brain Res. 262, 344-351.
- MUTT V., JORPES J. E., 1968. *Structure of porcine cholecystokinin-pancreozymin. Cleavage with thrombin and with trypsin*. Eur. J. Biochem. 6, 156-162.
- O'SHEA R. D., GUNDLACH A. L., 1991. *Prepronoreuropeptide Y messenger ribonucleic acid in the hypothalamic arcuate nucleus of the rat increased by food deprivation or dehydration*. J. Neuroendocrinol. 3, 11-14.
- PELLETIER G., 1991. *Anatomy of the hypothalamic-pituitary axis*. [W:] *Stress revisited. 1. Neuroendocrinology of stress*. G. JASMIN, M. CANTIN (red.). Basel Karger, 14, 1-22.
- PIEROTTI A. R., HARMAR A. J., TANNAHILL L. A., ARBUTHNOTT G. W., 1985. *Different patterns of molecular forms of somatostatin are released by the rat median eminence and hypothalamus*. Neurosci. Lett. 57, 215-220.
- PISEGNA J. R., DE WEERTH A., HUPPI K., WANK S. A., 1992. *Molecular cloning of the human brain and gastric cholecystokinin receptor: structure, functional expression and chromosomal localization*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 189, 296-303.
- POLKOWSKA J., DUBOIS M. P., JUTISZ M., 1987. *Maturation of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) and somatostatin (SRIF) neuronal systems in the hypothalamus of growing ewe lambs*. Reprod. Nutr. Develop. 27, 627-639.
- RAPTIS S., SCHLEGEL W., PFEIFFER E. F., 1978. *Effects of somatostatin on gut and pancreas*. [W:] *Gut hormones*. S. R. BLOOM (red.). Churchill Livingstone Edinburgh, London, New York, 446-452.
- REIDELBERGER R. D., 1994. *Cholecystokinin and control of food intake*. J. Nutr. 124, 1327S-1333S.
- SAHU A., KALRA P. S., KALRA S. P., 1988. *Food deprivation and ingestion induce reciprocal changes in neuropeptide Y concentrations in the paraventricular nucleus*. Peptides 9, 83-86.
- SCHMIDT W. E., SCHENK S., NUSTEDE R., HOLST J. J., FOLSCH U. R., CREUTZFELDT W., 1994. *Cholecystokinin is a negative regulator of gastric acid secretion and postprandial release of gastrin in humans*. Gastroenterology 107, 1610-1620.
- SCHWARTZ G. J., MCHUGH P. R., MORAN T. H., 1991. *Integration of vagal afferent responses to gastric loads and cholecystokinin in rats*. Am. J. Physiol. 261, R64-R69.
- STRAUS E., YALOW R. S., 1979. *Cholecystokinin in the brains of obese and nonobese mice*. Science 203, 68-69.
- TACHE Y., GUNION M., 1985. *Central nervous system action of bombesin to inhibit gastric acid secretion*. Life Sci. 37, 115-123.
- TATEMOTO K., CARLQUIST M., MUTT V., 1982. *Neuropeptide Y — a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide*. Nature 296, 659-660.
- VALE W., RIVIER C., BROWN M., 1977. *Regulatory peptides of the hypothalamus*. Ann. Rev. Physiol. 39, 473-527.
- VANDERHAEGHEN J. J., LOTSTRA F., DEMEY J., GILES C., 1980. *Immunohistochemical localization of cholecystokinin- and gastrin-like peptides in the brain and hypophysis of the rat*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77, 1190-1194.
- VANDERHAEGHEN J. J., SIGNEAU J. C., GEPTS W., 1975. *New peptide in the vertebrate CNS reacting with antigastrin antibodies*. Nature 257, 604.
- WANK S. A., HARKINS R., JENSEN T. R., SHAPIRA H., DE WEERTH A., SLATTERY T., 1992. *Purification, molecular cloning, and functional expression of the cholecystokinin receptor from rat pancreas*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, 3125-3129.
- WANK S. A., PISEGNA J. R., DE WEERTH A., 1992. *Brain and gastrointestinal cholecystokinin receptor family: structure and functional expression*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, 8691-8695.