

Received: 2012.12.16
Accepted: 2013.04.21
Published: 2013.07.18

Neuropeptydy Y, YY i PP oraz ich znaczenie kliniczne

Neuropeptides Y, YY, PP and their clinical significance

Mariola Śliwińska-Mossoń, Katarzyna Borowiecka, Halina Milnerowicz

Katedra i Zakład Biomedycznych Analiz Środowiskowych, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Streszczenie

Neuropeptydy są białkowymi molekułami należącymi do klasy informatorów zarówno dla ośrodkowego, jak i obwodowego układu nerwowego. Biorąc pod uwagę budowę i pochodzenie ewolucyjne, neuropeptyd Y (NPY) należy do tej samej rodziny peptydów co peptyd YY (PYY) oraz polipeptyd trzustkowy (PP). Odkryto go stosunkowo niedawno, jednak wiedza na ich temat jest wciąż pogłębiana. Są to 36-aminokwasowe peptydy działające poprzez sprzężone z białkami G receptory Y1, Y2, Y3, Y4, Y5 oraz Y6. Zróżnicowana budowa C-końca peptydu oraz wiązanie się białek z odpowiednimi receptorami wpływają na ich aktywność biologiczną i na fizjologiczne oddziaływanie na układ pokarmowy, naczynia krwionośne, a także na ośrodek głodu i sytości w podwzgórzu. Peptydy mają właściwości anorektyczne, regulują apetyt i przyjmowanie pokarmu głównie poprzez oś mózgowo-jelitową i podwzgórze. Substancje te stanowią ważny potencjalny cel działania nowych leków w długofalowym leczeniu i zapobieganiu otyłości. Ponadto neuropeptyd Y wpływa na wiele procesów zależnych od ośrodkowego układu nerwowego: modyfikuje spożycie etanolu, wpływa na rytmy okołodobowe, procesy pamięciowe, zachowania lękowe. Obwodowo NPY wpływa na skurcz mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych, ciśnienie tętnicze oraz procesy aterogenne. Prowadzone wnikliwe badania mają określić rolę oraz udział poszczególnych neuropeptydów w rozwoju chorób trzustki i całego przewodu pokarmowego, układu krwionośnego, a także wykorzystać je w diagnostyce.

Słowa kluczowe: neuropeptydy Y • YY • polipeptyd trzustkowy • receptory • otyłość

Summary

Neuropeptides are protein molecules belonging to the class informants both central and peripheral nervous system. Considering the structure and evolutionary origin, neuropeptide Y (NPY) is a peptide of the same family as peptide YY (PYY) and pancreatic polypeptide (PP). These proteins were discovered relatively recently, however, knowledge about them is deepened. They are 36-amino acid peptide acting through G-protein coupled receptors, Y1, Y2, Y3, Y4, Y5 and Y6. The diverse structure C-terminus of the peptide and protein binding to receptors affect the biological activity and the physiological effects on the digestive system, blood vessels, and the center of hunger and satiety in the hypothalamus. Peptides have anorexic properties, they regulate appetite and food intake mainly through the intestinal cerebrospinal axis and the hypothalamus. These substances represent an important potential target of new drugs in the long-term treatment and prevention of obesity. Furthermore, neuropeptide Y affects many processes depending on the central nervous system modifies ethanol consumption, affect circadian rhythms, memory processes, anxiety behavior. Peripherally NPY affects smooth muscle contraction of the blood vessels, blood pressure, and atherogenic processes. Conducted more thorough research trying to define the role and participation of various neuropeptides in the development of diseases of the pancreas and the gastrointestinal tract, cardiovascular system and use it for diagnosis.

Keywords: neuropeptides Y • YY • pancreatic polypeptide • receptors • obesity

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1058890>

Word count: 2647

Tables: –

Figures: –

References: 34

Adres autorki: dr Mariola Śliwińska-Mossoń, Katedra i Zakład Biomedycznych Analiz Środowiskowych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław; e-mail: mariola.sliwiska-mosson@umed.wroc.pl

Wykaz skrótów: **ANP** – peptyd natriuretyczny, **NPY** – neuropeptyd Y (neuropeptide Y – NPY), **PP** – polipeptyd trzustkowy (pancreatic polypeptide – PP), **PYY** – peptyd YY (peptide YY – PYY).

Do rodziny peptydów należą trzy białka: neuropeptyd Y (neuropeptide Y – NPY), peptyd YY (peptide YY – PYY) oraz polipeptyd trzustkowy (pancreatic polypeptide – PP). Polipeptyd trzustkowy wyizolowali po raz pierwszy w 1968 roku Kimley i wsp. podczas oczyszczania ptasiej insuliny [1]. Dwanaście lat później wyodrębniono z wieprzowego jelita peptyd o zbliżonej strukturze do PP, którego nazwano peptydem YY. Natomiast NPY został wyizolowany z mózgu świni w 1982 roku [8]. Białka te wykazują homologię w zakresie struktury aminokwasowej, jednak różnią się sześcioma aminokwasami przy C-końcu peptydu.

Polipeptyd trzustkowy to hormon wytwarzany przez komórki typu F (komórki PP) wysepek Langerhansa. Komórki F są umiejscowione głównie w głowie trzustki, jednak obecność PP jest wykrywana niemal w całym przewodzie pokarmowym. W ludzkim osoczu PP występuje w co najmniej czterech postaciach: PP 1-36, PP 3-36, pozostałe dwie nie zostały jeszcze zidentyfikowane. Identyfikacja była przeprowadzona za pomocą techniki chromatografii HPLC [5]. PP krąży we krwi głównie jako dimer. Okres półtrwania *in vivo* wynosi 6-7 minut i jest usuwany w postaci czynnej przede wszystkim przez nerki. Stężenie PP w ludzkim osoczu waha się w granicach 40-80 pmol/L. Jego poziom może, ale nie musi obniżyć się podczas przerwy w spożywaniu pokarmu. Uwalnianie PP z komórek jest procesem zachodzącym szybko, u niektórych ssaków zjawisko to jest dwufazowe. Wzdęcia jelit, uwalnianie cholecystokininy (w mniejszym stopniu także innych hormonów jelitowych), a także bezpośrednie działanie przyswajalnych składników pokarmowych odgrywają rolę w wydzielaniu PP do krążenia. Jednak podstawowym bodźcem, biorącym udział w pobudzeniu komórek PP do sekrecji hormonu, jest uwalnianie acetylocholinoz z włókien cholinergicznym odchodzących od trzustki. Wpływ na uwalnianie PP ma również stan insulinozależnej hipoglikemii, w którym dochodzi do aktywacji receptorów muskarynowych acetylocholinoz w mniejszym stopniu receptorów adrenergicznych [8].

Głównym źródłem PYY u wyższych kręgowców są komórki rozproszone w błonie śluzowej jelita krę-

tego, końcowym odcinku okrężnicy i odbytnicy. Bodźcem stymulującym uwolnienie PYY do krwiobiegu jest spożyty posiłek. Prawidłowe stężenie PYY zawarte jest w przedziale 6-10 pmol/L. Wzrasta ono po posiłku i utrzymuje się na wysokim poziomie przez kilka godzin. W przeciwieństwie do PP rola nerwu błędnego nie jest istotna w uwalnianiu peptydu YY. W powolny, poposiłkowy wzrost PYY zaangażowane są nerwowe mechanizmy hormonalne. Naukowcy sugerują udział cholecystokininy, uwalnianej z jelita cienkiego. Oddziaływanie PYY na przewód pokarmowy jest zbliżone do PP, jednak intensywniejsze. Tak więc, peptyd YY zmniejsza wydzielanie kwasu żołądkowego, czynność zewnątrzwydzielniczą trzustki, napięcie pęcherzyka żółciowego oraz perystaltykę jelit. W przeciwieństwie do PP, PYY pozbawia przepływu krwi niektóre obszary jelit, jednocześnie umożliwia redystrybucję przepływu między warstwami jelit. PYY wydaje się pełnić rolę regulatora hormonalnego. Świadczy o tym lokalizacja receptorów w górnym odcinku jelita cienkiego, wiążących się z peptydem YY [8,16].

NPY jest najaktywniejszym peptydem spośród rodziny neuropeptydów. Występuje obficie w sercu i mózgu. Jest wytwarzany przez włókna neuronów sympatycznych, komórki śródbłonka oraz płytki krwi [20]. Wysokie stężenie tego hormonu zaobserwowano w podwzgórzu, zwłaszcza w jądrze grzbietowo-przyśrodkowym, bocznym, ciele migdałowatym. Ogniskowe umiejscowienie neuropeptydu, sugeruje jego fizjologiczną rolę, w modulowaniu aktywności przewodu pokarmowego związanego ze spożytym jedzeniem, piciem oraz w wydzielaniu hormonów. W przeciwieństwie do wyżej opisanych peptydów, obecność NPY można zaobserwować nie tylko w ośrodkowym układzie nerwowym, ale również w obwodowym i autonomicznym systemie nerwowym. Po uwolnieniu do osocza osiąga stężenie 20-30 pmol/L [8]. Neuropeptyd ten stymuluje układ współczulny, odpornościowy, wpływa na modulowanie rytmu serca, skurcz naczyń wieńcowych, przepływ krwi i funkcję lewej komory. Działa na układ sercowo-naczyniowy za pośrednictwem receptora NPY1 [31,33].

Dotąd opisano pięć podtypów receptorów: Y1, Y2, Y4, Y5, Y6 wiążących PP, NPY, PYY. Są one receptorami heptahelikalnymi wiążącymi białko G. W wyniku tego połączenia dochodzi do zahamowania cyklazy adenylowej. PP ma duże powinowactwo do receptora Y4, natomiast NPY i PYY wykazują je w znacznie mniejszym stopniu. Receptor Y4 pochodzi z biblioteki genomu ludzkiego, określono go jako PP1. Zasadniczą cechą receptora Y4 jest jego wysokie powinowactwo (<100 pm) do PP pochodzącego z tego samego gatunku. Homologi PP otrzymane z innych gatunków mogą mieć nawet 50-100-krotnie zmniejszone powinowactwo. Jednak ta opinia nie jest potwierdzona we wszystkich przypadkach. Ludzki PP wykazuje duże powinowactwo do receptora Y4 znajdującego się w organizmie człowieka, a także szczura oraz myszy [18].

Badania przeprowadzone na szczurach za pomocą testu RT-PCR uwiarygodniły obecność mRNA receptora Y4 w ludzkim mózgu, tętnicy wieńcowej, aorty, tętnicy udowej, nerkowej. Umieszczenie Y4 zostało także potwierdzone w dwunastnicy, jelicie krętym, jelicie grubym, wątrobie, sercu, nerkach, również w mięśniach szkieletowych i płucach [2]. Natomiast hybrydyzacyjna reakcja *in situ* nie wykazała ekspresji mRNA PP w ośrodkowym układzie nerwowym. Powyższa obserwacja może być związana z syntezą podobnego strukturalnie peptydu do PP, jednak nieidentycznego z nim. Ponadto PP obecny w krążeniu może być niedostępny dla małych obszarów mózgu bez przekroczenia bariery krew-mózg [9].

W kolejnych pracach badano ekspresję mRNA receptora Y4 w tkance mózgowej myszy. Za pomocą reakcji opartej na wiązaniu swoistych przeciwciał anti-Y4 z tym receptorem wykryto obszary mózgu o dużej koncentracji tego receptora. Należy do nich część podwzgórza odpowiedzialna za przyjmowanie pokarmu, neurony umiejscowione w obrębie podwzgórza związane z procesem łaknienia, a także kora mózgu oraz neurony niezwiązane z ośrodkiem głodu i sytości [15]. Natomiast u ludzi wiązanie PP stwierdzono w przyśrodkowej części jąder przedwzrokowego, przykomorowego, międzykomorowego oraz jądra pasma samotnego. Jednakże najwyższe stężenie PP wykazano w jądrze międzykomorowym i polu najdalszym, będącym składową nerwu grzbietowego pnia mózgu [9].

NEUROPEPTYDY A OTYŁOŚĆ

Spośród sześciu podtypów receptorów Y dotychczas zidentyfikowanych, Y1 i Y5 wywierają biologiczne działanie na zachowania żywieniowe. Receptor Y1 jest swoisty dla NPY i PYY, natomiast Y5 rozpoznaje nie tylko NPY i PYY, ale również PP pochodzący od człowieka i bydła [9].

Członkowie rodziny Y receptora, zwłaszcza receptory Y1, Y2, Y4, Y5 są zaangażowane w utrzymanie homeostazy energetycznej organizmu, a także mają udział w rozwoju otyłości i oporności na insulinę [29]. W literaturze

istnieje poważny konflikt dotyczący roli receptorów Y w regulacji masy ciała. Badania farmakologiczne wykazały, że receptory Y1 przyczyniają się do wystąpienia zjawiska żarłoczości na skutek zwiększonego wydzielania przez podwzgórze neuropeptydu Y [8]. Powyższe zachowanie żywieniowe nie występuje przy braku receptorów Y1 u myszy [24]. Dodatkowo masa ciała oraz spożycie pokarmu u genetycznie otyłych myszy ob/ob są wyraźnie zmniejszone przy braku receptora Y1, mimo stale wzrastającej czynności podwzgórza w wyniku wydzielania neuropeptydu Y [26]. Kontrowersje dotyczą również roli receptora Y2 w homeostazie energii. Usunięcie Y2, bez redukcji spożycia pokarmu, spowodowało znaczne zmniejszenie masy ciała u zdrowych myszy, a także wśród otyłych myszy lub chorych na cukrzycę typu 2 [22]. Natomiast w przypadku innej linii zarodkowej przy braku receptora Y2, zaobserwowano wzrost zjawiska żarłoczości, czego konsekwencją stało się zwiększenie masy ciała i tkanki tłuszczowej u dorosłych osobników [21]. Te sprzeczne dane sprawiają, że nie można jednoznacznie określić prawidłową fizjologiczną i patofizjologiczną rolę receptorów Y w homeostazie energii i otyłości [29].

Duża zawartość tłuszczu w pokarmie zmniejsza ekspresję neuropeptydu Y w jądrze łukowatym u myszy typu dzikiego pozbawionych receptora Y1. Prawdopodobnie jest to adaptacyjna odpowiedź w kierunku hamowania dalszego przybierania na wadze. W osoczu badanych zwierząt zaobserwowano wzrost stężenia krążącej leptyny i peptydu Y3-36, których powolne uwalnianie było związane ze wzrostem tłuszczu w diecie. Peptyd Y3-36 to skrócona postać peptydu Y, będąca preferencyjnym agonistą receptora Y2 [23,29]. Leptyna i peptyd Y3-36 łącząc się odpowiednio z receptorem dla leptyny i Y2 zmniejszały ekspresję neuropeptydu Y w jądrze łukowatym, powodując zmniejszenie spożycia pokarmu [3]. Poziom mRNA POMC w jądrze łukowatym był mniejszy u myszy typu dzikiego pozbawionych receptora Y1, karmionych pokarmami bogatymi w tłuszcz. POMC to proopiomelanokortyna, będąca polipeptydem prekursorowym, ulegającym obróbce potranslacyjnej swoiście dla określonej tkanki, dając w efekcie aktywne biochemicznie hormony peptydowe. Produkty POMC są zaangażowane w redukcję masy ciała i pobieranie pokarmu, głównie poprzez wydzielanie produktu – alfa-melanokortyny – wiążącego się z receptorem melanokortyny 3 (MC3-R) i receptorem melanokortyny 4 (MC4-R). Oba te receptory znajdują się m.in. w podwzgórzu. Ekspresja POMC u tych myszy może się przyczynić do wpływu diety na stopień otyłości przez zmniejszony poziom wydzielania alfa-hormonu stymulującego melanocyty. Hipotezę tę potwierdzają modele otyłych genetycznie gryzoni, u których zastosowana dieta zmniejszała ekspresję POMC w jądrze łukowatym podwzgórza [18]. Na uwagę zasługuje też to, że zjawisko zmniejszenia wydzielania neuropeptydu Y i POMC przez podwzgórze nie występowało u gryzoni pozbawionych receptorów Y2 i Y4, natomiast nasilało się u myszy pozbawionych receptora Y1. Wyniki te sugerują rolę zmian zachodzą-

cych w sygnalizacji POMC na rozwój otyłości wywołanej dietą wśród szczepów dzikich myszy transgenicznych pozbawionych receptorów Y1, Y2, Y4. Wykazano, że pojedyncze, podwójne lub potrójne usunięcie receptorów Y1, Y2, Y4 zmienia ekspresję oraz wzorce wiązania pozostałych receptorów w mózgu [14]. Powyższe dane wskazują, że receptory Y2 i Y4 są niezbędne do wywołania dietozależnej otyłości poprzez wpływ na spożycie żywności, jak i rolę podwzgórza w wydzielaniu POMC. W przeciwieństwie do receptorów Y2Y4, receptor Y1 zmniejsza stopień otyłości prawdopodobnie przez bezpośrednie hamowanie wydzielania insuliny z komórek beta wysp trzustki. Jednoczesne hamowanie lub aktywacja różnych receptorów Y w wyniku połączenia ich z antagonistami lub agonistami może dostarczyć nowych modeli metod leczenia otyłości [29].

Regulacyjna rola PP w OUN w modulowaniu spożycia pokarmu może być wywierana przez wiązanie PP z receptorem Y4 lub Y5. W badaniach *in vivo* receptor Y5 odpowiada za zarządzanie antysensownymi resztami fosforowymi oligonukleotydów. Skutkiem tego działania jest zmniejszone podstawowe przyjmowanie pokarmu, a także stłumienie odpowiedzi wyindukowanej połączeniem receptora z NPY. Zaangażowanie się receptora Y4 w centralne działanie PP nie zostało ostatecznie potwierdzone. Dooponowe podanie rzekomego Y1 antagonisty i Y4 agonisty GR231118 (znany również jako 1229U91 i GW1229) w znacznym stopniu zahamowało zarówno fizjologiczne zachowanie żywieniowe po poście, jak również spożycie pokarmu u osobników zdrowych i otyłych po związaniu NPY z receptorem. Powyższe wyniki sugerują, że receptor Y4 nie stymuluje spożycia pokarmu. Odpowiedzialne są za to inne podtypy receptora [9]. Dane wskazują, że abłacja receptorów Y2 i Y4 chroni przed otyłością indukowaną dietą, prawdopodobnie przez zmniejszenie spożycia pokarmu. Odmienna sytuacja nastąpiła w wyniku usunięcia receptora Y1, gdzie dieta znacznie pogłębiła proces otyłości. Hormonalne i metaboliczne zmiany hiperinsulinemii przyczyniają się do zwiększenia skłonności do otyłości w przypadku braku receptorów: Y1, Y1Y2, Y1Y4 u myszy. Po wstrzyknięciu obwodowym lub po podaniu *in vitro* neuropeptydu Y do trzustki następuje zmniejszone wydzielanie insuliny [19] prawdopodobnie przez bezpośredni kontakt z receptorami Y1 komórek beta wysp trzustki. Ponadto podwójny niedobór receptorów Y2 i Y4 działa przeciwko zjawisku otyłości znosząc efekt niedoboru receptora Y1 przy wysokotłuszczowej diecie. Podwójny niedobór receptorów Y2 i Y4 zmniejsza wchłanianie tłuszczu z przewodu pokarmowego. Zmiana ta nie była związana ze spadkiem wydajności trawienia trójglicerydów do wolnych kwasów tłuszczowych, lecz ze zmniejszeniem puli kwasów żółciowych u osobników badanych. Eksperyment ten potwierdza tezę mówiącą o tym, że wchłanianie tłuszczów i ekstrakcja energii z pożywienia są dodatnio skorelowane ze stężeniem funkcjonalnych kwasów żółciowych. Na zmniejszone wchłanianie lipidów przy niedoborze receptorów Y2 i Y4 może mieć również wpływ zaobserwowana zmniejszona

długość kosmka dwunastnicy. Podejrzewa się także, że zwiększona liczba komórek kubkowych w jelicie cienkim przy braku Y2 i Y4 może doprowadzić do wzrostu wytwarzania śluzu w jelitach, powodując przyspieszoną pracę jelit i zaburzone wchłanianie składników odżywczych [30]. Inne badania donoszą, że niedobór receptorów Y2 i Y4 zwiększa masę kości wpływając na wzrost kości stopy [29]. Zatem jest możliwe, że oprócz zmniejszenia spożycia żywności, trzykrotny wzrost objętości kości może się przyczynić do uzyskania fenotypu związanego z brakiem Y2 i Y4.

NEUROPEPTYDY A UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

Badania nad wpływem peptydów na układ naczyniowo-sercowy wykazały bezpośrednie oddziaływanie wyżej wymienionych białek na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych. PYY wpływa na skurcz mięśni gładkich w ścianie naczyń w obecności antagonistów receptorów adrenergicznych. Z kolei oddziaływanie NPY przy jednoczesnej podaży noradrenaliny jest identyczne jak przy bezpośredniej stymulacji układu współczulnego. Dożylne podanie PYY i NPY podnosi ciśnienie krwi, co wskazuje na ogólne działanie obkurczające naczynia krwionośne. NPY, łącząc się z receptorem Y2 powoduje tłumienie bodźców cholinergicznym przyspieszających pracę serca oraz neurogenne zwężenie naczyń [6]. Na uwagę zasługuje to, że białka należące do rodziny neuropeptydów, wpływają na funkcjonowanie przewodu pokarmowego poprzez regulację przepływu krwi w tym obszarze [8].

Początek choroby wieńcowej ma charakter dziedziczny. Jednak niewiele wiadomo o genie, zwiększającym ryzyko wystąpienia tego schorzenia. NPY jest białkiem, występującym w znacznym stężeniu u ludzi, zaangażowanym w patofizjologię układu krążenia. Badania genetyczne wykazały, że grupa sześciu genetycznie związanych wariantów NPY jest powiązana z wczesnym początkiem choroby wieńcowej [31]. Ponadto, jeden z tych wariantów, który jest umiejscowiony w regionie promotora genu NPY wiąże się z wyższym stężeniem NPY w organizmie. Podsumowując, powyższe wyniki wskazują na rolę genu NPY związaną z wystąpieniem choroby sercowo-naczyniowej. Dodatkowo wnoszą informację na temat wpływu genów na rozwój tego schorzenia [31].

Badania przeprowadzone przez naukowców wykazały wpływ PP na proces migotania przedsionków i wydzielanie peptydu natriuretycznego (ANP) [7].

Przedsionkowy czynnik natriuretyczny jest 126-amino-kwasowym peptydem wytwarzanym w ziarnistościach mięśniówki przedsionków. Pod wpływem rozciągania przedsionków (wzrost ciśnienia) dochodzi do uaktywnienia komórkowych proteaz i uwolnienia ANP. ANP jest uważany za wykładnik niewydolności lewokomorowej. Zaburzenia w procesie syntezy i uwalniania ANP mogą być jednym z mechanizmów rozwoju nadciśnienia tętniczego z brakiem jego działania diuretycznego, natriu-

retycznego, naczyniorozszerzającego. Teoria ta została potwierdzona w badaniach doświadczalnych na zwierzętach z nadciśnieniem tętniczym, podczas których wykazano obniżenie stężenia ANP. Zadaniem tego hormonu jest utrzymanie homeostazy w zakresie ciśnienia krwi i objętości krwi krążącej organizmu [4].

Badanie wykonano z użyciem pojedynczych perfuzji przedsionków szczura. Stężenia immunoreaktywnego ANP, po przeprowadzonej perfuzji, mierzono za pomocą testu RIA. Postaci związane były oddzielane od wolnego ANP z użyciem węgla drzewnego lub drugiego przeciwciała. Badacze wykonali test RIA w dniu eksperymentu i wszystkie próbki analizowano jednym testem. PP spowodował wzrost wydzielania ANP oraz negatywne działanie inotropowe na serce zwierzęcia [7]. W przeciwieństwie do PP, PYY zmniejszył wydzielanie ANP. W eksperymencie użyto antagonistów receptorów Y2 i Y3. Wpływ PP na wydzielanie ANP był osłabiony po związaniu z antagonistą receptora Y3. Zjawisko to nie wystąpiło przy związaniu PP z antagonistą Y2. W przypadku neuropeptydu PYY indukcja zahamowania wydzielania ANP była zmniejszona w wyniku związania się PYY z antagonistą receptora Y2. Natomiast nie zaobserwowano tej reakcji po związaniu z receptorem Y3. Wykazano, że PP ma duże powinowactwo do receptora Y4, natomiast PYY3-36 do receptora Y2. Oba wyżej wymienione podtypy receptorów są obecne w sercu i wpływają na funkcje układu sercowo-naczyniowego. Powyższe wyniki sugerują możliwy udział receptora Y3 w wydzielaniu ANP pod wpływem PP. Koncepcja ta wymaga dalszych badań. Ponadto badacze wykazali, że agonista receptora Y4 i antagonist Y1 (GR23118) stymulują wydzielanie ANP w większym stopniu niż PP. Stwierdzono, że receptory Y2 i Y4 mogą w inny sposób wpływać na uwalnianie peptydu natriuretycznego z przedsionków serca. PP pochodzący od szczura hamuje neurogeny skurcz wywołany przez elektryczną stymulację receptora Y4 [3]. Badania wykazały negatywne działanie inotropowe PP na przedsionki serca, odpowiedź była stosunkowo niewielka. A antagoniści receptorów Y2 i Y3 nie zmodyfikowali działania PP i PYY na siłę skurczu mięśnia serca. Ze względu na brak skutków inotropowego działania, przemieszczenie ECF (ECF-extracellular fluid) nie było znacząco zmienione. Dlatego badacze sugerują brak bezpośredniego działania PP i PYY na siłę skurczu przedsionków serca [7].

PIŚMIENNICTWO

[1] Adrian T.E., Bloom S.R., Bryant M.G.: Distribution and release of human pancreatic polypeptide. *Gut*, 1976; 17: 940-944

[2] Bard J.A., Walker M.W., Branchek T.A., Weinschank R.L.: Cloning and functional expression of a human Y4 subtype receptor for pancreatic polypeptide, neuropeptide Y, and peptide YY. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 26762-26765

[3] Barrios V.E., Sun J., Douglass J., Toombs C.F.: Evidence of a specific pancreatic polypeptide receptor in rat arterial smooth muscle. *Peptides*, 1999; 20: 1107-1113

NEUROPEPTYDY A NOWOTWORY

Wiele ludzkich nowotworów ma wzmoczoną ekspresję swoistych receptorów na powierzchni komórek nowotworowych. W przypadku mięsaków zauważono wzrost ekspresji receptora NPY1 na powierzchni komórek nowotworowych. Duże zagęszczenie receptorów jest uznawane za warunek osiągnięcia sukcesu w leczeniu nowotworów. Analogi NPY w połączeniu z substancją chemioterapeutyczną lub radioizotopem mogą być wykorzystywane w terapii celowanej bądź w badaniu scyntygraficznym. Analogi NPY w połączeniu z radioaktywnym izotopem mogą również powstrzymać nowotworową angiogenezę. W przyszłości nawet guzy z mniejszym zagęszczeniem receptorów NPY1 mogą się stać wskazaniem do ukierunkowania terapii [11,12,27].

PODSUMOWANIE

Inne badania wykazały, że NPY zarówno hamuje aktywność neuronów w wydzielaniu gonadoliberyny (GnRH), jak i stymuluje do jej wydzielania, w zależności od stanu metabolicznego oraz dojrzałości płciowej badanych zwierząt. Sprawą otwartą pozostaje mechanizm powyższego działania. Naukowcy starają się znaleźć odpowiedź na pytanie: jak NPY wpływa na regulację uwalniania gonadoliberyny: bezpośrednio czy pośrednio [10,13]?

Rodzina neuropeptydów jest zaangażowana w odpowiedź na bodźce stresowe i bólowe. Badania prowadzone w tym kierunku sugerują, że osoby z haplotypem obrazującym niski poziom ekspresji NPY są bardziej podatne na ból i stres [32,34].

Na podstawie przytoczonych wyników można wnioskować, iż poznanie nowych substancji regulujących łaknienie, takich jak neuropeptydy jest nadzieją na zwiększenie skuteczności terapii otyłości. Ponadto patogeneza nadciśnienia tętniczego, choć od lat jest przedmiotem zainteresowań naukowców, nie została w pełni wyjaśniona z powodu licznych wywołujących ją czynników. Wydaje się, że odkrycie nowych agonistów i antagonistów odpowiednich receptorów neuropeptydowych pozwoli w części odkryć patomechanizm nadciśnienia, jak również wprowadzić skuteczne farmakologiczne leczenie.

[4] Batterham R.L., Cowley M.A., Small C.J., Herzog H., Cohen M.A., Dakin C.L., Wren A. M., Brynes A.E., Low M.J., Ghatei M.A., Cone R.D., Bloom S.R.: Gut hormone peptide YY3-36 physiologically inhibits food intake. *Nature*, 2002; 418: 650-654

[5] Gingerich R.L., Akpan J.O., Leith K.M., Gilbert W.R.: Patterns of immunoreactive pancreatic polypeptide in human plasma. *Regul. Pept.*, 1991; 33: 275-285

[6] Gruber K.A., Fan W., Akerberg H., Larhammar D., Chee M.J., Colmers W.F., Cone R.D.: Neuropeptide Y and gamma-melanocyte sti-

mulating hormone (γ -MSH) share a common pressor mechanism of action. *Endocrine*, 2009; 35: 312-324

[7] Hazelwood R.L.: The pancreatic polypeptide (PP-fold) family: gastrointestinal, vascular, and feeding behavioral implications. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1993; 202: 44-63

[8] Iyengar S., Li D.L., Simmons R.M.: Characterization of neuropeptide Y-induced feeding in mice: do Y1-Y6 receptor subtypes mediate feeding? *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999; 289: 1031-1040

[9] Katsuura G., Asakawa A., Inui A.: Roles of pancreatic polypeptide in regulation of food intake. *Peptides*, 2002; 23: 323-329

[10] Klenke U., Constantin S., Wray S.: Neuropeptide Y directly inhibits neuronal activity in a subpopulation of gonadotropin-releasing hormone-1 neurons via Y1 receptors. *Endocrinology*, 2010; 151: 2736-2746

[11] Körner M., Waser B., Reubi J.C.: High expression of neuropeptide Y1 receptors in ewing sarcoma tumors. *Clin. Cancer Res.*, 2008; 14: 5043-5049

[12] Langer M., Kratz F., Rothen-Rutishauser B., Wunderli-Allenspach H., Beck-Sickinger A.G.: Novel peptide conjugates for tumor-specific chemotherapy. *J. Med. Chem.*, 2001; 44: 1341-1348

[13] Lebrethon M.C., Aganina A., Fournier M., Gérard A., Parent A.S., Bourguignon J.P.: Effects of in vivo and in vitro administration of ghrelin, leptin and neuropeptide mediators on pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion from male rat hypothalamus before and after puberty. *J. Neuroendocrinol.*, 2007; 19: 181-188

[14] Lin S., Boey D., Couzens M., Lee N., Sainsbury A., Herzog H.: Compensatory changes in [125I]-PYY binding in Y receptor knockout mice suggest the potential existence of further Y receptor(s). *Neuropeptides*, 2005; 39: 21-28

[15] Lin S., Shi Y.C., Yulyaningsih E., Aljanova A., Zhang L., Macia L., Nguyen A.D., Lin E.J., Daring M.J., Herzog H., Sainsbury A.: Critical role of arcuate Y4 receptors and the melanocortin system in pancreatic polypeptide-induced reduction in food intake in mice. *PLoS One*, 2009; 4: e8488

[16] Lundberg J.M., Tatemoto K., Terenius L., Hellström P.M., Mutt V., Hökfelt T., Hamberger B.: Localization of peptide YY (PYY) in gastrointestinal endocrine cells and effects on intestinal blood flow and motility. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1982; 79: 4471-4475

[17] Lundell I., Blomqvist A.G., Berglund M.M., Schober D.A., Johnson D., Statnick M.A., Gadski R.A., Gehlert D.R., Larhammar D.: Cloning of a human receptor of the NPY receptor family with high affinity for pancreatic polypeptide and peptide YY. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 29123-29128

[18] Mizuno T.M., Kleopoulos S.P., Bergen H.T., Roberts J.L., Priest C.A., Mobbs C.V.: Hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA is reduced by fasting and [corrected] in ob/ob and db/db mice, but is stimulated by leptin. *Diabetes*, 1998; 47: 294-297

[19] Moltz J.H., McDonald J.K.: Neuropeptide Y: direct and indirect action on insulin secretion in the rat. *Peptides*, 1985; 6: 1155-1159

[20] Myers A.K., Farhat M.Y., Vaz C.A., Keiser H.R., Zukowska-Grojec Z.: Release of immunoreactive-neuropeptide by rat platelets. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1988; 155: 118-122

[21] Naveilhan P., Hassani H., Canals J.M., Ekstrand A.J., Larefalk A., Chhajlani V., Arenas E., Gedda K., Svensson L., Thoren P., Ernfors P.: Normal feeding behavior, body weight and leptin response require the neuropeptide Y Y2 receptor. *Nat. Med.*, 1999; 5: 1188-1193

[22] Naveilhan P., Svensson L., Nystrom S., Ekstrand A.J., Ernfors P.: Attenuation of hypercholesterolemia and hyperglycemia in ob/ob mice by NPY Y2 receptor ablation. *Peptides*, 2002; 23: 1087-1091

[23] Onaga T., Zabielski R., Kato S.: Multiple regulation of peptide YY secretion in the digestive tract. *Peptides*, 2002; 23: 279-290

[24] Pedrazzini T., Seydoux J., Künstner P., Aubert J.F., Grouzmann E., Beerbaum F., Brunner H.R.: Cardiovascular response, feeding be-

havior and locomotor activity in mice lacking the NPY Y1 receptor. *Nat. Med.*, 1998; 4: 722-726

[25] Piao F.L., Yuan K., Bai G.Y., Han J.H., Park W.H., Kim S.H.: Different regulation of atrial ANP release through neuropeptide Y2 and Y4 receptors. *J. Korean Med. Sci.*, 2008; 23: 1027-1032

[26] Pralong F.P., Gonzales C., Voirol M.J., Palmiter R.D., Brunner H.R., Gaillard R.C., Seydoux J., Pedrazzini T.: The neuropeptide Y Y1 receptor regulates leptin-mediated control of energy homeostasis and reproductive functions. *FASEB J.*, 2002; 16: 712-714

[27] Reubi J.C.: Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocr. Rev.*, 2003; 24: 389-427

[28] Sainsbury A., Baldock P.A., Schwarzer C., Ueno N., Enriquez R.F., Couzens M., Inui A., Herzog H., Gardiner E.M.: Synergistic effects of Y2 and Y4 receptors on adiposity and bone mass revealed in double knockout mice. *Mol. Cell. Biol.*, 2003; 23: 5225-5233

[29] Sainsbury A., Bergen H.T., Boey D., Bamming D., Cooney G.J., Lin S., Couzens M., Stroth N., Lee N.J., Lindner D., Singewald N., Karl T., Duffy L., Enriquez R., Slack K., Sperk G., Herzog H.: Y2Y4 receptor double knockout protects against obesity due to a high-fat diet or Y1 receptor deficiency in mice. *Diabetes*, 2006; 55: 19-26

[30] Satchithanandam S., Vargofcak-Apker M., Calvert R.J., Leeds A.R., Cassidy M.M.: Alteration of gastrointestinal mucin by fiber feeding in rats. *J. Nutr.*, 1990; 120: 1179-1184

[31] Shah S.H., Freedman N.J., Zhang L., Crosslin D.R., Stone D.H., Haynes C., Johnson J., Nelson S., Wang L., Connelly J.J., Muehlbauer M., Ginsburg G.S., Crossman D.C., Jones C.J., Vance J. et al: Neuropeptide Y gene polymorphisms confer risk of early-onset atherosclerosis. *PLoS Genet.*, 2009; 5: e1000318

[32] Thorsell A., Michalkiewicz M., Dumont Y., Quirion R., Caberlotto L., Rimondini R., Mathé A.A., Heilig M.: Behavioral insensitivity to restraint stress, absent fear suppression of behavior and impaired spatial learning in transgenic rats with hippocampal neuropeptide Y overexpression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000; 97: 12852-12857

[33] Whewey J., Mackay C.R., Newton R.A., Sainsbury A., Boey D., Herzog H., Mackay F.: A fundamental bimodal role for neuropeptide Y1 receptor in the immune system. *J. Exp. Med.*, 2005; 202: 1527-1538

[34] Zhou Z., Zhu G., Hariri A.R., Enoch M.A., Scott D., Sinha R., Virkkunen M., Mash D.C., Lipsky R.H., Hu X.Z., Hodgkinson C.A., Xu K., Buzas B., Yuan Q., Shen P.H. i wsp.: Genetic variation in human NPY expression affects stress response and emotion. *Nature*, 2008; 452: 997-1001

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.