

# ГИПОТЕЗА О СУЩЕСТВОВАНИИ НОВОЙ ВЫСШЕЙ КАТЕГОРИИ В ИЕРАРХИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ

АШМАРИН И. П.

МГУ им. М. В. Ломоносова, биологический факультет

Анализ данных о взаимных влияниях регуляторных пептидов (РП) на их выход во внутреннюю среду организма позволил выявить группу РП—вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), холецистокинин (ХЦК), нейротензин и, возможно, некоторые другие, которые занимают особое положение. РП этой группы оказывают влияние на выход других разнообразных РП, включая гипоталамические пептиды, но сами в сравнительно небольшой степени подвержены регулируемому выходу действию последних. Наряду с этими, именно ВИП и ХЦК характеризуются особенно высоким содержанием в коре больших полушарий головного мозга. Рассмотрена гипотеза о том, что ВИП и ХЦК представляют собой более высокую иерархическую категорию РП по сравнению с либериными и статинами гипоталамуса.

Взаимные влияния РП на выход их в различные области организма представляются в настоящее время чрезвычайно сложными. До середины 70-х годов сложилась так называемая «унитарная концепция» [1], согласно которой на вершине иерархической лестницы РП находятся пептиды-регуляторы, образующиеся в гипоталамусе (рилизинг-факторы, либерины и статины), которые модулируют выход всех (или большинства) пептидных гормонов гипофиза. В свою очередь, гипофизарные РП служат регуляторами выхода большей части пептидных и стероидных гормонов на периферии или оказывают прямое действие на функции ряда систем организма. Стремительное развитие исследований РП в течение последнего десятилетия, открытие многих десятков новых РП, образующихся в разных отделах организма и характеризующихся полифункциональностью, выявление новых функций у ранее открытых РП,— все это привело и к чрезвычайному усложнению представлений о взаимных влияниях РП на их выход в среды организма. Это не означает отмены установленных ранее иерархических отношений. В какой-то мере произошло даже укрепление представлений о том, что в гипоталамусе образуются более или менее специфические регуляторы выхода всех РП гипофиза. Были открыты и всесторонне изучены новые РП такого типа, например, кортиколиберин. Однако на эту стройную схему наложился многочисленный, подчас противоречивые данные о действии других РП, особенно тех, которые образуются в отделах головного мозга вне гипоталамуса, на выход как самих РП гипоталамуса, так и ряда других РП, находящихся на всех ступенях упомянутой иерархической лестницы. Задача настоящей работы состоит в обобщении обширных литературных данных по этой проблеме и попытке выявления новой ступени в иерархии РП.

Для наиболее наглядного представления и удобства анализа взаимных влияний РП мы сформировали схемы 1 и 2. На этих схемах РП размещены по окружностям. Возле каждого РП на схеме 1 имеются



безина [11, 22]. Они направлены на широкий круг РП, но особого внимания заслуживает действие этих пептидов на выход гормонов гипоталамуса. Так, ХЦК и нейротензин активируют выход соматостатина и подавляют выход люлиберина и тиреолиберина; ВИП, напротив, подавляет выход соматостатина и активирует выход люлиберина и тиреолиберина. Отметим также активирующее действие всех трех пептидов на выход вазопрессина, учитывая, что гипоталамус является одним из отделов, где образуется вазопрессин. Четвертый из перечисленных выше РП—бомбезин—усиливает выход соматостатина и подавляет выход тиреолиберина. Сопоставим эти данные с тем фактом, что все три отме-

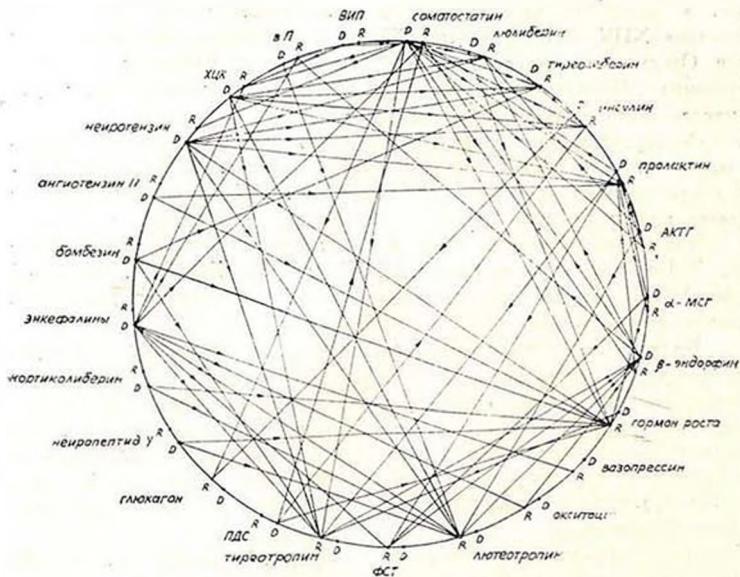


Схема 2. Взаимные подавляющие воздействия регуляторных пептидов.

ченных РП обнаружены в мозгу и вне гипоталамуса, причем ХЦК и ВИП особенно много в коре—40—500 пг/мг сырой ткани [23]. По их содержанию кора занимает одно из первых мест в организме, причем есть все основания считать, что в ней они не только содержатся, но и синтезируются. Важно также, что и кора, и гипоталамус находятся за ГЭБ, иначе говоря, этот барьер не является препятствием на пути ХЦК и ВИП от коры к гипоталамусу. Нейротензин и бомбезин, хотя и содержатся в коре, но не столь изобильно, как ХЦК и ВИП (2—4 пг/мг сырой ткани или менее) [23]. Все это является достаточным для предположения, что по крайней мере ХЦК и ВИП, а, возможно, и некоторые другие РП, находятся на вершине иерархии пептидных регуляторов.

Рассмотрим аргументы, противоречащие выдвинутому предположению. Активирующее действие ХЦК и ВИП на выход пептидов гипоталамуса может быть не прямым, а опосредованным. Настойчивый поиск влияний самых разнообразных регуляторных факторов на ту или иную функцию, включая выход РП гипоталамуса, всегда может привести к обнаружению некоторого влияния, если не отбирать наиболее быстрые и четко выраженные эффекты, причем те именно, которые наблюдаются при внутримозговом введении изучаемого РП. Однако работы, использованные при построении схем 1 и 2, относятся, как правило, к последней категории. Тем не менее, для превращения выдвинутых предположений в доказательства потребуются исследования тонких механизмов действия ХЦК, ВИП и других РП на выход гипоталамических пептидов. Открытым остается и вопрос о том, имеет ли каждый из рассматриваемых РП коры преимущественную специализацию на регуляцию выхода одного из гипоталамических пептидов.

Обращаясь вновь к схеме 2, где представлены подавляющие влияния, следует отметить обилие соответствующих эффектов энкефалинов [24]. В числе объектов действия опять оказывается РП гипоталамуса соматостатин, а также вазопрессин и окситоцин [25].

Характерным пептидом коры является недавно открытый нейропептид Y. По содержанию он близок к ХЦК и ВИП (150—210 пг/мг сырой ткани) [23]. Однако пока данные о его влиянии на выход других РП весьма немногочисленны.

Выдвигаемое предположение об особой роли ХЦК, ВИП и, возможно, некоторых других пептидов коры в иерархии РП не противоречит накапливающимся данным о других многочисленных проявлениях их биологической активности—поведенческой, сосудорегуляторной и других. Довольно давно на примере РП гипоталамуса показано, что сочетание их специфического регуляторного действия на выход других РП с целым рядом других четко выраженных функций вообще характерно для пептидов-регуляторов.

Таким образом, развивая далее исследования взаимных влияний РП на их выход в среды организма, целесообразно иметь в виду предлагаемую гипотезу о существовании наиболее высокой иерархической категории пептидов-регуляторов, образующихся в коре больших полушарий головного мозга и модулирующих выход РП гипоталамуса. К ним относятся, с наибольшей вероятностью, ХЦК и ВИП.

Автор благодарит Н. В. Плахину за идею графического представления взаимосвязи между регуляторными пептидами.



# HYPOTHESIS OF THE EXISTENCE OF A NEW HIGHER CATEGORY IN THE HIERARCHY OF REGULATORY PEPTIDES

ASHMARIN I. P.

M. V. Lomonosov State University, Moscow

The analysis of the mutual effects of regulatory peptides (RP) on their release into the internal media of the organism made it possible to reveal a new group of RP including vasoactive intestinal peptide (VIP), cholecystokinin (CCK), neurotensin and perhaps some others which occupy a peculiar position. These RP modulate the secretion of other various RP (including hypothalamic peptides) but their own release is not affected significantly by the latter. Besides, it is characteristic of VIP and CCK to exist in cerebral cortex in particularly high quantities. A hypothesis that these peptides belong to the higher category in the hierarchy of RP (as compared with hypothalamic liberins and statins) is put forward.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимия гормонов и гормональной регуляции (под ред. К. А. Юдаева). М., Наука, 1976.
2. Ашмарин И. П., Обухова М. Ф. Биохимия, т. 51, вып. 4, с. 531—545, 1986.
3. Memo M., Castelletti L., Valerio A., Pizzi M., Missale C., Carruba M. O., Spagno P. F. Regul. Pept., Suppl. 4, p. 200—202, 1985.
4. Canonico P. L. Mol. and Cell. Endocrinology, v. 42, №3, p. 215—220, 1985.
5. Rivier C., Brown M., Vale W. Endocrinology, v. 100, №3, p. 751—754, 1977.
6. Robbins R. J., Landon R. M. Brain Res., v. 332, №1, p. 161—164, 1985.
7. Nambu M., Ghatei M. A., Adrian T. B., Baccarese-Hamilton A. J., Muldery P. K., Bloom S. R. Biomed. Res., v. 5, №3, p. 229—234, 1984.
8. Wakabayashi I., Tonegawa Y., Shibasaki T., Ihara T., Hattori M., Ling N. Life Sci., v. 36, №15, p. 1437—1445, 1985.
9. Han J.—Sh., Ding X.—Z., Fan Sh.—G. Neuropeptides, v. 5, №4—6, p. 399—402, 1985.
10. Itoh Sh., Katsuzawa G., Yoshikawa K. Can. J. Physiol. and Pharmacol., v. 63, №1, p. 81—83, 1985.
11. Karashima T., Okajima T., Kato K., Ibayashi H. Endocrinol. Jap., v. 31, №5, p. 539—548, 1984.
12. Федотов В. П., Саломеникова Н. В., Гулошников В. И., Вахрамеев А. А., Агашина Л. В., Шоачкин Ю. П., Коломейцева Л. А. Бюл. эксперим. биол. и мед., т. 97, № 6, с. 729—723, 1984.
13. Rozsa Z., Varro V. Neuropeptides, v. 6, №1, p. 71—81, 1985.
14. Matsumura M., Yamanol A., Yamamoto S., Mori H., Saito S. Hormone and Metab. Res., v. 16, №12, p. 626—630, 1984.
15. Matsumura M., Yamanol A., Yamamoto S., Mori H., Saito S. Hormone and Metab. Res., v. 17, №6, p. 293—297, 1985.
16. Schusdzlara V., Lenz N., Rewes B., Pfeiffer E.F. Neuropeptides, v. 4, №6, p. 507—519, 1984.
17. Soll A. H., Amrian D. A., Park J., Elashoff J. D., Yamade T. Amer. J. Physiol., v. 248, №5, p. G569—573, 1985.
18. Thomas R. M., Sander L. D. Peptides, v. 6, №4, p. 703—707, 1985.

19. *Matsumura M., Yamanoi A., Yamamoto S., Saito S.* Neuroendocrinology., v. 36, №6, p. 443—448, 1983.
20. *Vijayan E., Samson W. K., Said S. I., McCann S. M.* Endocrinology., v. 104, p. 53—57, 1979.
21. *Ahren B.* Peptides, v. 6, №4, p. 585—590, 1985.
22. *Pontiroli A. E., Scarpignato C.* Horm. Res., v. 23, №2, p. 129—136, 1985.
23. *Ашмарин И. П., Обухова М. Ф.* Журн. высш. нервн. деят-сти, т. 35, № 2, с. 211—221, 1985.
24. *Micevych P. E., Yaksh T. L., Go V. W., Finkelstein J. A.* Brain Res., v. 337, №2, p. 382—385, 1985.
25. *Summy-Long J. Y., Miller D. S., Rosella-Dampman L. M., Hartman R. D., Emmert S. E.* Brain Res., v. 309, №2, p. 362—366, 1984.

Поступила 9. IX 1986

Поступила 9. IX 1986

## ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ НЕКОТОРЫХ ПЕПТИДНЫХ НЕЙРОГОРМОНОВ В ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОМ КОМПЛЕКСЕ ПОЗВОНОЧНЫХ

ПОЛЕНОВ А. Л., БЕЛЕНЬКИЙ М. А., ДАНИЛОВА О. А.

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова АН СССР,  
Ленинград

На основании собственных и литературных данных представлена картина распределения в гипоталамо-гипофизарном комплексе разных позвоночных структур, продуцирующих кортиколиберин, вазопрессин и окситоцин. Описана общая тенденция развития этих систем в ходе онтогенеза и обсуждено значение перечисленных нейрогормонов для регуляции адаптивных реакций позвоночных животных.

В настоящем сообщении рассмотрены результаты собственных исследований и литературные данные, касающиеся нейропептидов, действующих в организме дистантно, как нейрогормоны (НГ), то есть через кровь, тканевую и спинномозговую жидкости. У позвоночных животных различного уровня организации показана локализация в гипоталамо-гипофизарном комплексе структур, продуцирующих кортиколиберин (КЛ), вазопрессин (ВП), окситоцин (ОТ) и их гомологи, таким образом те НГ, которые прежде всего вовлечены в поддержание гомеостаза и обеспечение защитно-приспособительных реакций организма. Представлены данные о становлении указанных структур в раннем онтогенезе млекопитающих, в частности белой крысы.

Данные о распределении нейросекреторных клеток (НСК) различной зрелости и особенно терминальных отделов их аксонов и дендритов, формирующих различные типы нейросекреторных контактов, вносят оп-