

Transduksi Sinyal Hormon Kolesistokinin sebagai Target untuk Mengatasi Obesitas

*Meilinah Hidayat**, *Muchtan Sujatno***, *Nugraha***, *Setiawan***

* Divisi Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha,

Jl. Prof Suria Sumantri 65 Bandung 40163 Indonesia

** Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung

Abstract

In the last decade, the number of overweight children and adults has increased all over the world. In Indonesia, obesity needs serious management because it is multi-factorial etiology. One of the predominant factors of obesity is excessive-appetite. This paper aims to discuss a gut hormone called cholecystokinin (CCK), which has been proven to be able to decrease appetite. CCK has a short term anorectic effect, which becomes the reason for the hormone to be one of therapeutic targets of obesity in the future. CCK is produced in the enteroendocrine cell along the small gut mucous and the secretion is stimulated by protein and fat through signal transduction mechanisms called G Protein Coupling Receptor (GPCR), GPR 93. Then they activate Extracellular Signal-Related Kinase (ERK) 1/2 through Gαq and Gαi signal transduction. Soybean contains a bioactive protein, β-conglycinin (BconP) subunit-β, which has been proven to be the best inducer for CCK secretion. The well-known signal transduction pathway is Gαq-coupled GPCR, which influences the calcium signal and activates Protein Kinase C (PKC). However, the downstream signaling to complete the pathway remains unclear and further study will be needed to explore the whole process.

Keywords: *signal transduction, cholecystokinin, fat, protein, β-conglycinin*

Pendahuluan

Di negara maju dan negara berkembang, kasus kejadian obesitas baik pada anak maupun orang dewasa meningkat pesat dalam beberapa dekade terakhir. WHO memberi istilah 'Globesity' untuk menggambarkan apa yang disebut 'global epidemic of obesity'.¹ Berdasarkan data WHO lebih dari satu milyar orang dewasa di dunia mengalami *overweight* bahkan lebih dari 300 juta di antaranya tergolong dalam kategori *obese*.² Di Amerika Serikat insidensi obesitas telah mencapai 30% jumlah seluruh penduduk dewasa.^{3,4}

Di Indonesia, obesitas sudah mulai menjadi ancaman kesehatan. Menurut hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2007, prevalensi obesitas dan

berat badan lebih pada anak usia di atas 15 tahun sebesar 18,4%.⁵ Dari perkiraan jumlah 210 juta penduduk Indonesia pada tahun 2000, jumlah penduduk yang *overweight* diperkirakan mencapai 15.7 juta (7.5%) dan penduduk yang mengalami obesitas berjumlah lebih dari 9.8 juta (4.7%). Berdasarkan data tersebut, dapat disimpulkan bahwa *overweight* dan obesitas di Indonesia telah menjadi masalah besar yang memerlukan penanganan secara serius.⁶

Obesitas terjadi pada keadaan kelebihan energi yang berlangsung lama (kronis) dan seringkali disertai ketidakseimbangan hormonal sehingga terjadi peningkatan risiko terhadap beberapa penyakit dan kematian.⁷ Apabila tidak diberikan penanganan

yang terarah dan terencana, obesitas dapat menyebabkan penyakit - penyakit berbahaya yang berisiko tinggi menimbulkan morbiditas maupun mortalitas, seperti Penyakit Jantung Koroner (PJK), Hipertensi, Diabetes Mellitus tipe 2 dan beberapa jenis kanker.^{1,8}

Upaya penanganan obesitas seringkali menjadi usaha yang sulit dilakukan. Hal ini terjadi karena obesitas merupakan abnormalitas kompleks dengan etiologi multifaktor. Upaya penanganan obesitas meliputi aspek farmakologis dan non farmakologis. Pada aspek farmakologis, sejumlah derivat zat kimia telah dikembangkan lewat percobaan dan penelitian klinik. Walaupun telah banyak derivat zat kimia yang diuji, namun baru sedikit obat yang berhasil untuk menangani obesitas dalam jangka panjang, contohnya orlistat dan sibutramin.⁹ Upaya terapi obesitas dengan menggunakan obat berbasis derivat zat kimia dalam jangka panjang dapat menyebabkan berbagai efek samping. Atas dasar pengetahuan tersebut, maka zat yang memiliki efek antiobesitas dengan efek samping minimal sangat dibutuhkan. Aspek non farmakologis dipengaruhi oleh *input* dan *output energy*. Pengurangan jumlah asupan makanan (*input*) dan peningkatan penggunaan energi melalui aktivitas fisik (*output*) adalah hal yang sangat sulit dilakukan, terutama karena orang dengan berat badan berlebih cenderung memiliki nafsu makan yang tidak terkontrol dan kemalasan untuk beraktivitas. Nafsu makan ternyata dipengaruhi beberapa faktor, diantaranya hormon dan protein.⁸ Salah satu hormon yang berperan adalah Kolesistokinin (KSK).^{8,10,11}

Hormon KSK

KSK merupakan hormon penting yang dapat mengatur proses pencernaan. Hal ini dapat terjadi karena KSK menyebabkan perlambatan pengosongan lambung dan penekanan rasa lapar.^{11,12} Mekanisme kerja KSK meliputi stimulasi sekresi pankreas dan kontraksi kandung empedu, regulasi pengosongan lambung dan menimbulkan perasaan kenyang.¹⁰ Hasil suatu metaanalisis menyimpulkan KSK merupakan inhibitor keinginan makan jangka pendek yang meregulasi asupan makanan terutama lewat sinyal vagal afferent ke otak.¹¹ Karena efeknya yang dapat menekan keinginan makan dan menimbulkan perasaan kenyang tersebut, maka KSK dapat disimpulkan sebagai salah satu target terapi yang potensial untuk obesitas di masa mendatang.

Produksi KSK terjadi di sel endokrin sepanjang mukosa usus halus (duodenum) dan disekresi oleh sel I saluran pencernaan atas (*STC-1 cells* duodenum) segmen pertama usus halus dan sel G antrum gaster. Pengeluaran hasil sintesis KSK dirangsang oleh protein dan lemak yang sebagian sudah tercerna di lokasi saluran pencernaan bagian atas yang juga menyebabkan kandung empedu berkontraksi.^{13,14} Di sel *STC-1* tersebut protein dan lemak menstimulasi sekresi KSK melalui mekanisme transduksi sinyal.

Protein dan L-asam amino, seperti juga lemak yang telah tercerna menyebabkan pelepasan KSK, sedangkan karbohidrat hanya menyebabkan pelepasan KSK sangat sedikit. Asam hidroklorida ternyata juga dapat menstimulasi pelepasan hormon KSK.¹⁵ Beberapa protein hidrolisat dari beberapa jenis bahan makanan (daging, kasein, kedelai dan

ovalbumin; 0.5–1%, wt/vol) dapat meningkatkan pelepasan KSK, bergantung dari jumlah dosis yang diberikan. Protein hidrolisat yang berasal dari kedelai memperlihatkan hasil yang paling baik.¹⁶

Jalur Transduksi Sinyal (*Signal Transduction Cascades*)

Transduksi sinyal merupakan transmisi sinyal dari molekul ekstrasel ke dalam sel yang menyebabkan terjadinya berbagai proses penghantaran respon. Sistem transduksi molekul yang merupakan komunikasi antar sel, akan direspon secara bertahap melalui serangkaian aktivitas di dalam sel. Hasil produksinya dapat berupa sekresi hormon atau zat kimia lain yang kemudian diterima oleh sel yang berbeda.¹⁷

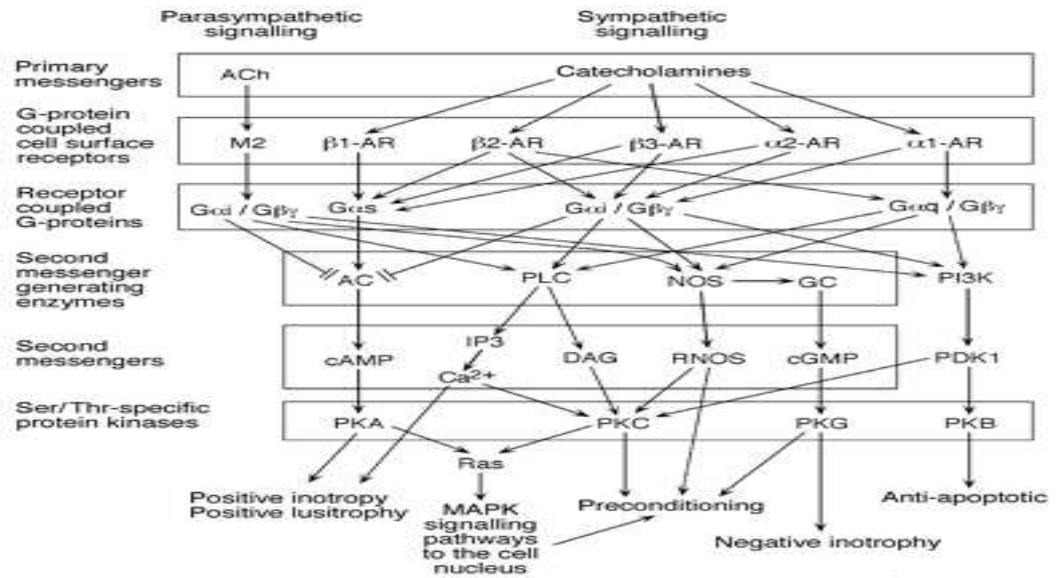
Saat sel menerima sebuah sinyal misalnya berbentuk peptida, sel akan mentransmisikan informasi dari bagian permukaan ke bagian dalam, terutama ke inti sel. Transduksi sinyal bersifat spesifik, baik dalam hal aktivasi maupun dalam mekanisme perangsangan jalur transmisi selanjutnya (*downstream*). Semua organ dalam sel akan bereaksi sesuai aturannya masing-masing dan hanya berrespon terhadap sinyal yang sesuai.¹⁷

Sinyal peptida diterima pertama kali oleh protein khusus di permukaan sel yang disebut reseptor. Terdapat 4 golongan besar reseptor permukaan sel yang berbeda dalam aktivitas dan dalam sinyal molekuler yang mengaktifkannya. Keluarga reseptor yang terbesar adalah *G protein-coupled receptor* (GPCR) dan fungsinya bergantung dari *guanosine triphosphate* (GTP). Saat ini GPCR

dianggap sebagai target paling penting dalam usaha pencarian obat yang baru.¹⁸

Setelah GPCR menerima sinyal, reseptor akan menyampaikan informasi tersebut ke dalam sel lewat serangkaian perubahan biokimia di dalam sel seperti protein G. Selanjutnya akan terjadi perubahan biokimia lewat aktivitas enzim intrinsik dalam reseptor atau dengan mengaktifasi molekul pembawa pesan intrasel (*intracellular messenger*)¹⁷ atau *second messenger generating enzyme*.¹⁹

Transduksi sinyal akan mengubah perilaku protein dan enzim dalam sel melalui efek yang serupa penekanan tombol *on* atau *off*.¹⁷ Penambahan atau pengambilan fosfat merupakan mekanisme dasar untuk mengubah bentuk dan mengaktifasi protein/enzim. Dua jenis protein yang menjadi regulator ikatan fosfat, adalah protein kinase dan protein fosfatase. Protein kinase berfungsi mentransfer gugus fosfat terminal dari ATP ke gugus hidroksil dari sebuah protein. Protein fosfatase merupakan kebalikan dari protein kinase, yaitu mengkatalisis pengambilan fosfat dengan cara hidrolisis. Proses fosforilasi akan secara langsung mengubah aktivitas suatu enzim yaitu dengan perubahan konformasional. Hampir seluruh enzim diregulasi oleh penempelan non-kovalen fosfat dalam bentuk ikatan ester, ke gugus hidroksil dari asam amino tertentu antara lain *Serine* (*Ser*), *Threonine* (*Thr*) atau *Tyrosine* (*Tyr*). Protein kinase dan protein fosfatase sendiri akan diregulasi oleh kompleks jalur sinyal. Misalnya PKC diaktivasi oleh Ca^{2+} , sedangkan PKA diaktivasi oleh siklik AMP (cAMP).^{20,21} Pemetaan berbagai jalur sinyal transduksi sinyal dapat dilihat pada gambar 1 di bawah ini.



Gambar 1. Beberapa Jalur Transduksi Sinyal.¹⁹

Peran GPCR dan Second Messenger dalam Transduksi Sinyal Sekresi KSK

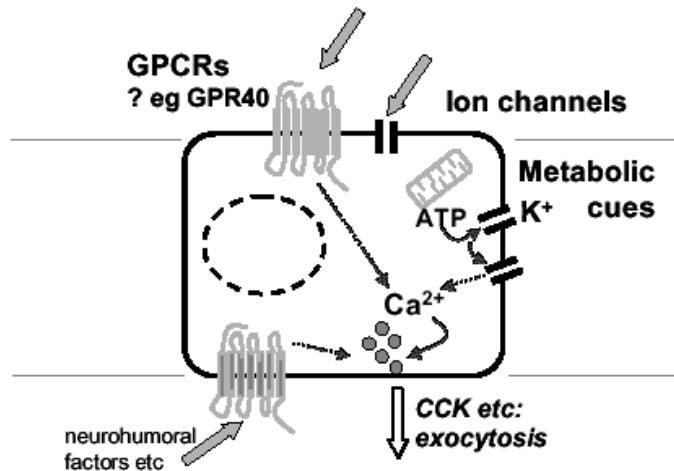
Adanya nutrisi dalam lumen usus halus bagian proksimal, terutama lemak dan protein, menginduksi hormon pencernaan KSK dari sel enteroendokrin khusus (sel I).¹⁰ Pengeluaran hormon ini ditujukan untuk membantu pencernaan lemak dalam makanan. Peningkatan konsentrasi Ca^{2+} terjadi dalam jalur transduksi sinyal Asam Lemak Bebas (ALB = *free fatty acid* = FFA) yang menginduksi sekresi KSK. Saat ini belum diketahui apakah transduksi sinyal dimulai pada permukaan sel atau intraseluler. Hal menarik lainnya yaitu bahwa asam lemak yang menginduksi KSK bergantung pada panjang rantai karbonnya. Hanya asam lemak dengan panjang rantai lebih besar dari 11 atom karbon yang mampu menginduksi sekresi KSK pada subjek penelitian dan juga pada sel STC-1.²²

Studi yang dilakukan oleh Tanaka dkk berhasil mengidentifikasi reseptor ALB rantai panjang, yaitu GPR 120 dan GPR 140. Pemberian ALB rantai panjang

intra gastrik pada tikus terbukti meningkatkan kadar plasma KSK. Induksi ALB rantai panjang terhadap sekresi KSK tidak terjadi apabila Ca^{2+} ekstraselular atau *L-type* Ca^{2+} channel blocker *nicardipine* dihilangkan. Induksi ALB terhadap sekresi KSK diinhibisi oleh transfeksi GPR 120 spesifik tapi tidak diinhibisi oleh GPR 40 spesifik. Ini menandakan bahwa ALB rantai panjang menginduksi sekresi KSK melalui *GPR 120-coupled* Ca^{2+} signaling.²²

Menurut Edfalk, hasil analisis RT-PCR menunjukkan bahwa stimulasi ALB rantai sedang terhadap GPR40 dan diekspresikan di saluran pencernaan, membuka kemungkinan peran potensial terhadap hormon pencernaan. Demikian diperlihatkan dalam gambar 2 di bawah ini.

Di dalam saluran pencernaan, ekspresi GPR40 tampak dalam ekspresi ghrelin, GIP, GLP-1, CCK, PYY, substance P, serotonin, dan secretin.²³ Penelitian Briscoetabte yang menguji G protein coupling dengan GPR40 pada *Chinese hamster ovary cells* menunjukkan



Gambar 2. Asam Lemak Bebas Rantai Panjang menginduksi sekresi KSK melalui GPR 40.¹⁴

bahwa ekspresi GPR 40 melalui jalur induksi aktivitas luciferase, meningkat pada pemaparan asam lemak bebas rantai panjang *eicosatriynoic acid*. Induksi

Protein hidrolisat mampu menstimulasi ekspresi, transkripsi dan pengeluaran KSK melalui transduksi sinyal G *Protein Coupling Receptor* (GPCR) di sel STC-1 duodenum.²⁵ Penelitian Choi menemukan bahwa suatu *G Protein Coupled Receptor* yaitu GPR93 dapat diaktivasi oleh protein hidrolisat dan menyebabkan peningkatan sinyal perantara kalsium intraseluler dalam lumen intestinal. Pada mukosa duodenum dan jejunum dalam lumen intestinal, protein hidrolisat terbukti meningkatkan transkripsi dan pelepasan hormon KSK dari sel enteroendokrin. Selain itu ditemukan bahwa regulasi transkripsi *ligand-mediated luciferase* dihambat oleh pemberian toksin pertusis (PTX), menandakan GPR40 berada terikat dengan $G\alpha_{q/11}$.²⁴

KSK melibatkan jalur ERK1/2, PKA, dan calmodulin dependent protein kinase (CaMK). Aktivasi GPR93 oleh pepton akan menginduksi pengeluaran KSK dalam 15 menit selama jangka waktu 2 jam. Hal ini menandakan GPR93 terlibat dalam induksi ekspresi dan sekresi KSK oleh protein hidrolisat, dan dipastikan bahwa GPCR dapat mentransduksi sinyal pada lumen saluran pencernaan.²⁶ Pepton menstimulasi lewat jalur yang sama dengan jalur sensitif toksin Pertusis (PTX) yang melibatkan *second messenger* Rab3A G protein kecil dan Ca²⁺ intrasel. Rab3A terbukti dapat mengatur eksositosis sel sekresi KSK.²⁵ Choi mengidentifikasi bahwa aktivasi GPR 93 oleh protein hidrolisat memobilisasi konsentrasi kalsium intraseluler dan mengaktifasi *Extracellular Signal-Related Kinase* (ERK) atau *Mitogen Activated protein Kinase* (MAPK) 1/2 melalui jalur transduksi G α_q dan G α_i .²⁷

Penggunaan Kedelai sebagai Bahan Alami yang Mengandung Zat Aktif yang Menginduksi Sekresi KSK

Salah satu bahan alami yang banyak mengandung protein adalah kedelai (*Glycine max* L.merr). Kedelai telah lama digunakan dalam penanganan obesitas.²⁸ Kedelai diketahui dapat menekan perasaan lapar, meningkatkan laju metabolisme dan dapat menurunkan berat badan.^{12,29} Protein kedelai terdiri dari 2 fraksi utama, β -conglycinin (7S) dan glycinin (11S), jumlahnya 70% dari seluruh konsentrasi protein. β -conglycinin merupakan kesatuan dari 3 subunit

(trimer) yaitu α , α' , dan β dengan berat molekul 180 kDa. *Glycinin* merupakan heksamer dengan berat molekul 360 kDa, terdiri atas subunit asam dan basa.³⁰ Hasil serangkaian penelitian menyimpulkan bahwa β -conglycinin pepton (BconP) bioaktif peptida dalam kedelai menimbulkan rasa kenyang melalui peningkatan hormon pencernaan KSK.³¹ Menurut Nishi, β -conglycinin yang paling bertanggung jawab terhadap efek tersebut adalah β -Conglycinin subunit- β 51-63 (β 51-63, VRIRLLQRFNKRS), urutan sekuensnya diperlihatkan dalam gambar 3.^{32,33}

β -conglycinin β subunit

```
MMRVRFPLLVLLGTVFLASVCVSLKVDENNPFYFRSSNSFQTLFENQNVIRIRLLQRFNKRSFPLENLRDYRIVQFQSKPNTILLPHHADADFLLFVLS 100
GRAILLTLVNDDRRSYNLHPGDAQRI PAGTYYLVNPHDHQNLKI IKLAI PVNKPGRYDDFFLSSTQAQSYLQGFSHNILETSFHSEFEEINRVLFGE 200
EEQRQEQEGVIVELSKSQIRQLSRRRAKSSSRKTISSSEDEFFNLRSRNPFIYSNNFGKFFFEITPEKNPQLRDLIDIFLSSVDINEGALLPHFNKAIVILVIN 300
EGDANIELVGIKEQQQKQKQEEFLEVQRYRAELSEDDVFI PAAYPFVFNATSNLNFALAFGINAENNRNFLAGEKDNVVRQIERQVQELAFPGSAQDV 400
ERLLKQKRESYFVDAQPQKQEEGSKGRGKGFPPSILGALY 439
```

Gambar 3. Sekuens Asam Amino dalam β -Conglycinin Subunit β .³³

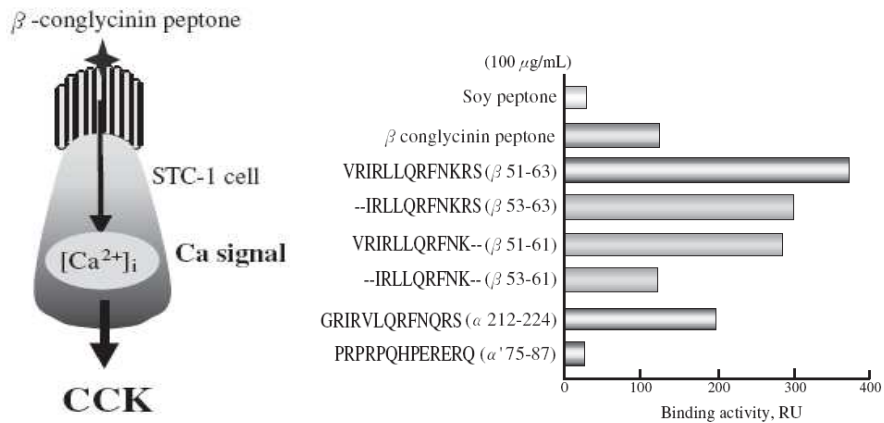
Jalur Transduksi Sinyal β -conglycinin dalam Sekresi KSK

Penelitian oleh Hira yang memberikan *beta-conglycinin* pepton (BconP) kedelai secara intraduodenal pada tikus membuktikan bahwa BconP mampu menstimulasi sekresi KSK di sel enteroendokrin dan menekan asupan makan. Dalam penelitian tersebut ditemukan bahwa dengan pemberian inhibitor Galphaq (YM-254890), BconP gagal meningkatkan sekresi KSK. Ini menandakan Galphaq merupakan jalur yang bertanggung-jawab untuk BconP dalam menginduksi sekresi KSK di sel enteroendokrin (*cell line* STC-1). Hal ini mempertegas keterlibatan G α q-coupled GPCR dalam mekanisme sekresi KSK di saluran pencernaan.³⁴

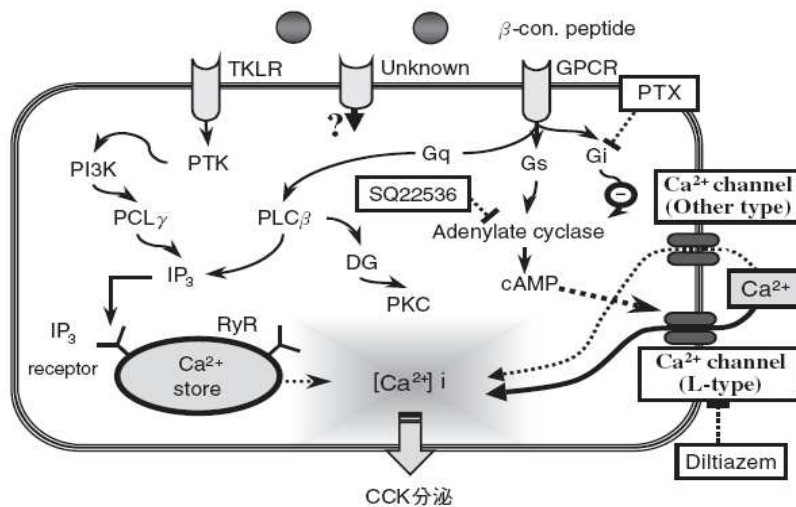
Penelitian Hara 2004 yang menginduksi β -conglycinin (β -con) pada sel enteroendokrin, menemukan bahwa β -con menginduksi sinyal

kalsium dalam sel STC-1, dan hal ini berhubungan dengan aktivitas pengikatan peptida turunan β -conglycinin pada jejunum tikus. Aktivitas pengikatan komponen peptida kedelai β -conglycinin pada *brush-border membrane* usus halus tikus bagian proksimal diperlihatkan dalam gambar 4 di bawah ini.³⁵

Sinyal kalsium yang diinduksi β -con ini bergantung dari kalsium ekstrasel yang dapat masuk ke dalam sel melalui saluran kalsium tipe L (*L type Ca channel*). Jalur transduksi β -con dalam menginduksi sekresi KSK selanjutnya mungkin melalui jalur PKC. Namun *Adenylate Cyclase* (AC) dan cAMP ternyata terlibat juga dalam induksi sinyal kalsium oleh β -con dalam sel STC-1.³⁰ Jalur transduksi ini diperlihatkan dalam gambar 5. Peranan Protein Kinase A (PKA) dalam transduksi sinyal peptida β -conglycinin masih perlu diteliti dan dibuktikan.



Gambar 4. β -con Menginduksi Sinyal Kalsium dalam Sel STC-1 dan Aktivitas Pengikatan dari Komponen Peptida Kedelai β -conglycinin pada *Brush-border Membrane* Usus Halus Tikus Bagian Proksimal.³⁵



Gambar 5. Jalur Transduksi Sinyal peptida β -conglycinin.³⁵

Penelitian Nakajima dkk membuktikan bahwa pemberian peptida kedelai kaya Arginine β 51-63 β -conglycinin menekan asupan makan melalui sekresi KSK pada tikus. Dalam penelitiannya, Nakajima menguji apakah *extracellular calcium-sensing receptor* (CaR) yang diaktivasi oleh β 51-

63- mampu menginduksi sekresi KSK dalam *enteroendocrine cell line* STC-1. Setelah tikus diberi peptida β 51-63 dan Ca²⁺ ekstraselular (dalam beberapa konsentrasi) dan juga CaR *antagonist*, sekresi KSK dan perubahan konsentrasi Ca²⁺ intraselular diukur. Hasil penelitian menunjukkan bahwa peptida β 51-63

mampu menginduksi sekresi KSK dan Ca^{2+} intraselular bergantung dosis yang diberikan. Respons terhadap $\beta 51-63$ menurun oleh penghentian pengaruh Ca^{2+} intra dan ekstraselular tapi meningkat pada peningkatan konsentrasi Ca^{2+} ekstraselular. Sekresi KSK dan perubahan konsentrasi Ca^{2+} intraselular yang diinduksi $\beta 51-63$ dihambat oleh CaR *antagonist* spesifik (NPS2143). Nakajima menyimpulkan bahwa CaR merupakan sensor peptida $\beta 51-63$ yang bertanggung jawab dalam stimulasi sekresi KSK di sel STC-1-enteroendokrin.³⁶

Belum ada penelitian mengenai *downstream* jalur transduksi sinyal dari β -conglycinin dalam menginduksi KSK selanjutnya. Beberapa kemungkinan target *cascade* antara lain c-Raf, MEK1/2 dan ERK1/2. ERK1/2 inilah yang akan menyampaikan transduksi sinyal ke inti sel untuk memulai transkripsi hormon KSK. Keterlibatan *second messenger* seperti Rab3A G protein kecil dan ERK1/2 dalam transduksi sinyal oleh β -conglycinin seperti yang terjadi pada peptida, masih perlu diuji dan dibuktikan.

Simpulan

Pemetaan jalur transduksi sinyal β -conglycinin dalam menginduksi sekresi KSK masih belum dapat dijelaskan sepenuhnya. Jalur transduksi yang sudah terbukti adalah melalui jalur G α q yang selanjutnya mempengaruhi sinyal kalsium dan mengaktivasi PKC.^{34,35} Dalam sel enteroendokrin sel STC-1, protein hidrolisat mengaktivasi ERK 1/2, jalur CaMK dan juga jalur PKA.²⁶ Perlu diteliti apakah β -conglycinin juga melalui jalur yang serupa dengan protein hidrolisat. Peranan Protein Kinase A (PKA) dalam transduksi sinyal peptida β -conglycinin masih perlu

diteliti dan dipelajari. Demikian pula *downstream* dan target PKC selanjutnya, apakah melalui cRaf atau melalui jalur yang lainnya belum diketahui. Untuk mendapat gambaran menyeluruh dari jalur transduksi sinyal β -conglycinin masih diperlukan banyak penelitian.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dr Danny Halim (UPK FK UNPAD/RSHS) untuk *proof reading*.

Daftar Pustaka

1. Nelms M, Sucher K, Long S. Nutrition therapy and patophysiology. Belmont, CA 94002-3098. Thompson Brooks International Student Edition, 2007.p.335-337.
2. WHO. Joint WHO/FAO Expert Consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. Geneva, Switzerland, 2003.
3. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. JAMA. 2007;295:1549-55.
4. CDC. Public health strategies for preventing and controlling overweight and obesity in school and worksite settings: a repport on recommendations of the Task Force on Community Preventive Services. MMWR 2005; 54 (No. RR- 10).
5. Yusharmen. Obesitas-picu-terjadinya-kanker. 2009 [cited 2010 June 13]. Available from: Nerbibieary. wordpress.com. Kapanlagi.com.
6. Dit BGM DepKes. Perkiraan prevalensi overweight dan obesitas di Indonesia. 2000 [cited 2010 June 13]. Available from: www.obesitas.web.id.
7. Mahan LK, Stump SE. Krause's Food & Nutrition Therapy edition 12. Philadelphia, Pennsylvania. Saunders Elsevier, 2008. Chapter 7. p 236-41

- 8.Sizer F, Whitney E. Nutrition, Concepts and Controversies. 10th edition. Belmont, CA 94002-3098, USA. Thomson Higher Education. International Student Edition, 2006. p.393-408, 426-31
9. Cooke D, Bloom S. The obesity pipeline: current strategies in the development of anti-obesity drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 919 – 31.
10. Liddle RA. Regulation of cholecystokinin synthesis and secretion in rat intestine. *J Nutr*. 1994; 124 (8 Suppl): p. 1308S-14S.
11. Considine RV. Regulation of Energy Intake. Chapter 3. April 25, 2002. Endotext.com-Obesity. 20 Juni 2010.
12. Aoyama T, Fukui K, Takamatsu K, Hashimoto Y, Yamamoto T. Soy protein isolate and its hydrolysate reduce body fat of dietary obese rats and genetically obese mice (yellow KK). *Nutrition* 2000; 16 (5):349-54.
13. Murai A, Noble PM, Deavall DG, Dockray GJ. Control of c-fos expression in STC-1 cells by peptidomimetic stimuli. *Eur J Pharmacol*. Apr 7. 2000.; 394(1):27-34.
14. Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2004; 55(1): 137-54.
15. Rehfeld JF. Cholecystokinin. *Best practice and research clinical endocrinology & metabolism* 2004; 18(4):569-86.
16. Gaillard EN, Bernard C, Asabello J, Bussat MC, Chayvialle JA, Cuber JC. Regulation of cholecystokinin secretion by peptones and peptidomimetic antibiotics in STC-1 cells. *Endocrinology* 1998; 139(3): 932-8.
17. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular biology of the cell*, 4th ed. New York: Garland Science, Taylor and Francis Group, 2002.
18. Rozengurt E. Mini-review: mitogenic signaling pathways induced by G Protein-Coupled receptors. *Journ. Cell. Physiol*. 2007; 213:589-602.
19. Greenwood M. Seven-trans membrane receptors. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2002;3:639-50.
20. Palczewski K, Kumasaka T, Hori T, Behnke, Motoshima H, Fox BZ, Le Trong I, Teller DC, Okada T, Stenkamp E, Yamamoto M and Miyano M. Signal transduction cascades. *Molecular Biochemistry I. Explore Bovine Rhodopsin*. 2000 [cited 2009 February 8]. Available from: Biology.recognition.com
21. Liebmann C. Regulation of MAP kinase activity by peptide receptor signaling pathway: Paradigms of multiplicity. *Review Article. Cellular Signaling* 2001; 13:777-85.
22. Tanaka T, Katsuma S, Adachi T, Koshimizu T, Hirasawa A, Tsujimoto G. Free fatty acids induce cholecystokinin secretion through GPR120. *Nanya Schmiedberg's Arch Pharmacol* 2008; 373:523-7.
23. Edfalk S, Steneberg P and Edlund H. Gpr40 is expressed in enteroendocrine cells and mediates free fatty acid stimulation of incretin secretion. *Diabetes* 2008; 57(9): 2280-7.
24. Briscoetabte CP, Tadayyon M, Andrewsta JL, William G. Bensontd WG, Chamberste JK, Eilertta MM et al. The orphan G protein-coupled receptor GPR40 is activated by medium and long chain fatty acids. *The Journal of Biological Chemistry* 2003; 278:11303-11.
25. Gevrey JC, Laurent S, Saurin JC, Némoz-Gaillard E, Regazzi R, Chevrier AM, Chayvialle JA, Abello J. Rab3a controls exocytosis in cholecystokinin-secreting cells. *FEBS Lett*. 2001 Aug 10;503(1):19-24.
26. Choi S, Lee M, Shiu AL, Yo SJ, and Aponte GW. Identification of a protein hydrolysate responsive G protein-coupled receptor in enterocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007.292:98-112.
27. Choi S, Lee M, Shiu AL, Yo SJ, Hallden G and Aponte GW. GPR 93 activation by protein hydrolysate induces CCK transcription and secretion in STC-1cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007; 292(5): G1366-75.
28. Anderson GH, Moore SE. Dietary proteins in the regulation of food intake

- and body weight in humans. *J Nutr.* 2004; 134(940):974S-9S.
29. Wang W and de Mejia EG. A new frontier in soy bioactive peptides that may prevent age related chronic Diseases. *Comprehensive reviews in Food Science and Food Safety Institute of Food Technologists* 2005; 4:63-78.
 30. Kitamura, K., Genetic improvement of nutrition and food processing quality in soybean. *Jpn. Agric. Res. Quart* 1995; 29:1-8.
 31. Nishi T, Hara H, Hira T & Tomita F. Dietary protein peptic hydrolysates stimulate cholecystokinin release via direct sensing by rat intestinal mucosal cells. *Exp. Biol. Med.* 2001; 226:1031-6.
 32. Nishi T, Hara H and Tomita F. Soybean β -conglycinin peptone suppresses food intake and gastric emptying by increasing plasma cholecystokinin levels in rats. *The American Society for Nutritional Sciences J. Nutr.* 2003; 133:352-7.
 33. Nishi T, Hara H, Asano K and Tomita F. The soybean β -conglycinin β 51-63 fragment suppresses appetite by stimulating cholecystokinin release in rats. *The American Society for Nutritional Sciences J. Nutr.* 2003; 133:2537-42.
 34. Hira T, Maekawa T, Asano K, Hara H. Cholecystokinin secretion induced by beta-conglycinin peptone depends on Galphaq-mediated pathways in enteroendocrine cells. *Eur J Nutr* 2009. 48:124-7. DOI 10.1007/s00394-008-0764-1
 35. Hara H, Maekawa T, Hira T. Mechanism of inducing satiety effects by peptides derived from soybean β -conglycinin. *Graduate School of Agriculture, Hokkaido University, Sapporo* 060-8589. 2004. Vol 7.
 36. Nakajima S, Hira T, Eto Y, Asano K, Hara H. Soybean beta 51-63 peptide stimulates cholecystokinin secretion via a calcium-sensing receptor in enteroendocrine STC-1 cells. *Regul Pept.* 2010 Jan 8;159(1-3):148-55.