

zarówno genetycznym, jak i środowiskowym, które warunkują indywidualne mechanizmy kontroli masy ciała. Mechanizmy odpowiedzialne za kontrolę poboru pokarmu wpływają na poczucie głodu i sytości pod względem ilości i jakości pokarmu oraz częstość przyjmowania posiłków. Zaburzenia kontroli w tym układzie mogą być jednym z mechanizmów przyczyniających się do rozwoju otyłości.

## Rola podwzgórza i ośrodkowego układu nerwowego w regulacji homeostazy energetycznej ustroju

Centralna rola podwzgórza w kontroli masy ciała została po raz pierwszy opisana przez A.W. Heatheringtona i S.W. Ransona w 1940 r. Obecnie wiemy, że ośrodki regulujące spożycie pokarmu i masę ciała znajdują się także w pniu mózgu, a całość jest zintegrowana poprzez sieć neuroprzekazników, neurotransmiterów, hormonów i innych sygnałów. Poszczególne elementy podwzgórza różnią się ekspresją receptorów dla mediatorów regulujących metabolizm i spożycie pokarmu oraz profilem wydzielanych substancji. Podwzgórze brzuszno-środkowe (*ventromedial hypothalamus*, VMH) składa się z jąder łukowatego i brzuszno-środkowego, które zawierają neurony z receptorami dla hormonów przekazujących sygnały obwodowe. Możemy wyróżnić **receptory**:

- leptynowe informujące o rezerwach energetycznych ustroju oraz stanie tkanki tłuszczowej;
- insulinowe przekazujące informacje o ogólnoustrojowym stanie metabolizmu;
- grelinowy inicjujący uczucie głodu;
- dla peptydu YY (PYY), informujący o sytości.

Kolejnym elementem są **neurony drugorzędowe** (*second-order*), które przenoszą sygnały hormonalne do dalszych ośrodków: jądra przykomorowego (*paraventricular nucleus*, PVN) i obszaru bocznego podwzgórzowa (*lateral hypothalamus*). Sygnały hamujące apetyt (anoreksygeniczne) i zwiększające wydatek energetyczny przekazywane są poprzez, powstającą z proopiomelanokortyny (*pro-opiomelanocortin*, POMC),  $\alpha$ -melanotropinę (*alpha melanocyte-stimulating hormone*,  $\alpha$ MSH) oraz transkrypt regulowany kokainą/amfetaminą (*cocaine- and amphetamine-regulated transcript*, CART). Sygnały pobudzające apetyt (oreksygeniczne) i obniżające wydatek energetyczny przekazywane są poprzez neuropeptyd Y (NPY) i białko agouti (*agouti-related protein*, AgRP). PVN i obszar boczny podwzgórzowy integrują te sygnały za pomocą receptorów Y (Y-receptor, YR) i MC4R (*melanocortin 4 receptor* – receptor melano-kortyny 4) i regulują podaż kalorii oraz wydatkowanie energii. Do narządów obwodowych sygnały docierają poprzez autonomiczny system nerwowy, zarówno współczulny, jak i przywspółczulny. Insulina jest białkiem sygnałowym obydwu ścieżek: doprowadzającej i odprowadzającej. Z kolei produkowana przez adipocyty **leptyna** stanowi sygnał doprowadzający informujący o stanie zapasów energetycznych (ilości tkanki tłuszczowej). Sygnały te odbierane są przez neurony jądra łukowatego, które posiadają receptory leptynowe. Stymulacja receptorów leptynowych hamuje wydzielenie neuroprzekazników o działaniu oreksygenicznym w jądrze łukowatym

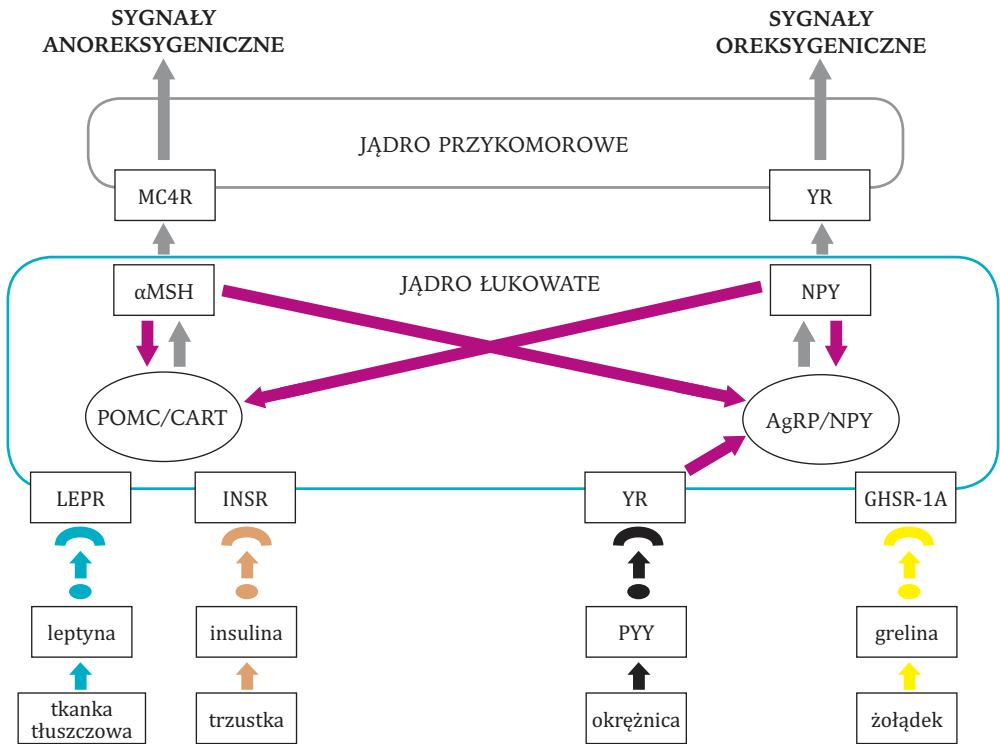
podwzgórza, takich jak neuropeptyd Y i AgRP, oraz pobudza wydzielanie proopiomelanokortyny. POMC jest rozkładana na drodze enzymatycznej do  $\alpha$ MSH, która działając przez receptory MC4R, zlokalizowane w jądrze przykomorowym, reguluje pobór pokarmu oraz aktywność autonomicznego układu nerwowego i prowadzi do zmniejszenia masy ciała. Receptory dla leptyny znajdują się na neuronach produkujących oreksyny A i B (hipokretyny 1 i 2), galaninę oraz peptyd galaninopodobny (*galanin-like peptide*, GALP), które są peptydami pobudzającymi łaknienie w różnych mechanizmach. Leptyna hamuje wydzielanie oreksyny i galaniny poprzez wiązanie się do receptorów obecnych nie tylko w strukturach podwzgórza, lecz także w innych częściach mózgowia. Wydzielanie oreksyny hamuje też wzrost stężenia glukozy. W modelu zwierzęcym wykazano, że podobne działanie wykazuje wlew insuliny do komór mózgowych. W neuronach podwzgórza brzuszno-środkowego leptyna i insulina aktywują substrat receptora insulinowego 2 (*insulin receptor substrate 2*, IRS-2), a następnie kinazę fosfatydyloinozytolu 3 (*phosphatidylinositol-3-kinase*, PI3K), co wzmacnia pobudzenie centralnej ścieżki anoreksygeniczej. Naukowcy wysunęli hipotezę, że każdy organizm ma indywidualne, prawdopodobnie uwarunkowane genetycznie, stężenie leptyny (tzw. leptynostat), przy którym podwzgórze otrzymuje sygnał zapewniający o wystarczalności energetycznej ustroju. Spadek stężenia leptyny podczas okresów krótkoterminowego poszczenia następuje szybciej, niż są mobilizowane rezerwy tłuszczu w organizmie. Dla podwzgórza jest to sygnał informujący o zmniejszających się rezerwach energetycznych, który aktywuje nerw błędny i zmniejsza aktywność neuronów adrenergicznych, powodując oszczędzenie energii i magazynowanie tkanki tłuszczowej.

Kolejnym mediatorem odpowiedzialnym za przekazanie sygnałów obwodowych do podwzgórza jest **grelina** – peptyd wytwarzany w pustym żołądku i powodujący szybki wzrost ilości przyjmowanego pokarmu oraz następczo przyrost masy ciała. Wypełnienie żołądka pokarmem powoduje spadek produkcji greliny, co oznacza, że kontroluje ona zarówno rozpoczęcie, jak i zakończenie posiłku. Działanie greliny odbywa się głównie przez pobudzenie neuronów NPY/AgRP, a wywołane przez nią pobudzenie apetytu jest niezależne od powodowanego przez ten hormon zwiększonego wydzielania somatoliberyny. Efekty działania neuropeptydu Y są szybkie i krótkotrwałe, a działanie białka AgRP jest długofalowe. Receptory dla greliny wykryto w neuronach nerwu błędnego, a ich pobudzenie hamuje przekazywanie we włóknach dośrodkowych tych neuronów. Wykazano, że wagotomia hamuje syntezę neuropeptydu Y w komórkach jądra łukowatego. Układ leptyna/grelina wpływa na podwzgórze, przekazując obwodową informację o stanie odżywienia organizmu i jego rezerwach energetycznych.

Następnym mediatorem odpowiedzialnym ze dostarczenie sygnałów obwodowych jest wydzielany przez błonę śluzową jelita czczego **peptyd YY<sub>3-36</sub>** (PYY). Stwierdzono, że PYY w wysokich dawkach hamuje łaknienie nawet do 12 godzin, a jego stężenie narasta szybko po posiłku. Podobnie jak dla innych mediatorów obwodowych (insuliny, leptyny i greliny), receptory dla PYY znajdują się w jądrze łukowatym i możemy wyróżnić ich kilka podtypów. Peptyd YY hamuje ekspresję

greliny, a działanie to odbywa się na poziomie włókien doprowadzających nerwu błędnego, zwojów nerwowych oraz podwzgórza, szczególnie jądra łukowatego.

Sygnaly indukowane mediatorami obwodowymi są integrowane i przenoszone do jądra przykomorowego podwzgórza (PVN) i podwzgórza bocznego. Sygnaly anoreksygeniczne są stymulowane przez  $\alpha$ MSH oraz CART, z kolei sygnaly oreksygeniczne – przez NPY i białko AgRP. W PVN następuje aktywacja układu proopiomelanokortyny, a następnie poprzez MC4R indukcja sygnału zwiększającego dostarczanie energii bądź jej wydatkowanie (ryc. 10.1).



**Rycina 10.1.** Schemat generacji sygnałów oreksygenicznych i anoreksygenicznych w podwzgórzu.

Szare strzałki obrazują sygnały pobudzające, czerwone strzałki przedstawiają sygnały hamujące.

AgRP (*agouti-related protein*) – białko agouti;  $\alpha$ MSH (*alpha melanocyte-stimulating hormone*) –  $\alpha$ -melanotropina; CART (*cocaine- and amphetamine-regulated transcript*) – transkrypt regulowany kokainą/amfetaminą; GHSR-1A (*growth hormone secretagogue receptor 1A*) – receptor dla greliny; INSR (*insulin receptor*) – receptor dla insuliny; LEPR (*leptin receptor*) – receptor dla leptyny; MC4R (*melanocortin 4 receptor*) – receptor melanokortyny 4; NPY – neuropeptyd Y; POMC (*pro-opiomelanocortin*) – proopiomelanokortyna; PYY – peptyd YY; YR – receptor Y.

W 2006 r. odkryto kolejny peptyd, nesfatynę-1, który bierze udział w kontroli apetytu i jest produkowany w wielu obszarach podwzgórza i innych częściach ośrodkowego układu nerwowego (OUN), a także przez endokrynne komórki żołądka. **Nesfatyna-1** hamuje apetyt, najprawdopodobniej na drodze modulacji sygnałów