

1.10. Regulatory łaknienia syntetyzowane obwodowo

1.10.1. Hormony uwalniane w adipocytach – leptyna

Leptyna jest hormonem białkowym, który został odkryty w 1994 r. przez zespół naukowy Zhang. Nazwa hormonu wywodzi się od greckiego słowa *leptos*, oznaczającego „szczupły”. Leptyna jest peptydem odpowiedzialnym za gospodarkę energetyczną organizmu i wykazuje działanie anoreksygenne, czyli hamujące apetyt. Zarówno u gryzoni, jak i u człowieka leptyna jest syntetyzowana jako białko zbudowane ze 167 aminokwasów (proleptyna), od którego odłączany jest peptyd 21-aminokwasowy, stanowiący sekwencję sygnałową. Po jej odcięciu leptyna wydzielana jest do krwi jako białko składające się ze 146 aminokwasów o masie cząsteczkowej 16 kDa. Leptyna należy do rodziny helikalnych cytokin klasy I. Na jej strukturę składają się cztery antyrównoległe helisy (A, B, C i D). Biologiczne działanie leptyny jest związane z jej oddziaływaniem na swoisty receptor OB-R (nazwa stosowana zamiennie z LepR). Istnieje co najmniej sześć izoform receptora leptyny (OB-Ra, OB-Rb, OB-Rc, OB-Rd, OB-Re, OB-Rf), przy czym izoforma OB-Rd została dotychczas zidentyfikowana jedynie u myszy, a OB-Rf – tylko u szczurów. Izofomy te zawierają identyczne domeny pozakomórkowe (podjednostki N-końcowe), odpowiedzialne za wiązanie ligandu, oraz domeny śród błonowe, różnią się natomiast długością i składem aminokwasowym sekwencji domen wewnątrzkomórkowych (podjednostek C-końcowych), które pełnią funkcję transdukcji sygnału do wnętrza komórki. Izofomy podzielono na trzy klasy; stanowią je forma długa, mająca pełną zdolność sygnalizacyjną (OB-Rb), formy krótkie (OB-Ra, c, d, f) oraz receptor rozpuszczalny, pozbawiony podjednostki przezbłonowej i wewnątrzkomórkowej, będący białkiem wiążącym leptynę i odgrywającym rolę transportera leptyny w surowicy (OB-Re).

Leptyna jest produktem genu OB (homologu mysiego genu otyłości *ob*), zlokalizowanego na 7. chromosomie (7q31.3). Jest syntetyzowana i wydzielana głównie przez komórki białej tkanki tłuszczowej oraz w mniejszym stopniu przez tkankę tłuszczową brunatną, łożysko, jajniki, gruczoł sutkowy, mięśnie szkieletowe, żołądek, wątrobę i przysadkę mózgową. **Stężenie leptyny we krwi** jest proporcjonalne do ilości tkanki tłuszczowej organizmu, dlatego u osób z otyłością obserwuje się wyższe stężenie tego hormonu w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała. Obserwowana hiperleptynememia w stanie otyłości sugeruje, że większość ludzi otyłych nie jest wrażliwa na endogennie wyprodukowaną leptynę. Stężenie leptyny jest również zależne od płci. U kobiet jest ono wyraźnie wyższe niż u mężczyzn z taką samą wartością wskaźnika masy ciała BMI (*body mass index*). Zjawisko to można tłumaczyć występowaniem u kobiet większej ilości tkanki tłuszczowej podskórnej, która u ludzi wykazuje wyższy poziom syntezy leptyny niż tkanka tłuszczowa trzewna. Leptyna jest wydzielana pulsacyjnie oraz wykazuje rytm dobowy – z wysokimi stężeniami w godzinach nocnych oraz niskimi we wczesnych godzinach popołudniowych.

Synteza i wydzielanie leptyny są pobudzane przez insulinę, glikokortykosteroidy, czynnik martwicy guza α (*tumor necrosis factor α* , TNF- α) oraz estrogeny, a hamowane przez katecholaminy, agonistów receptorów β -adrenergicznych, agonistów receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów γ (*peroxisome proliferator-activated receptors γ* , PPAR- γ) oraz androgeny.

Izoforma receptora leptyny OB-Rb wykazuje ekspresję głównie w podwzgórzu (w regionach odpowiedzialnych za kontrolę pobierania pokarmu i wydatkowania energii, takich jak jądro łukowate i okolica brzuszno-przyśrodkowa). Izoformy o krótszych domenach wewnątrzkomórkowych są zlokalizowane przede wszystkim w tkankach obwodowych (w nerkach, nadnerczach, jajnikach, jądrach, płucach, mięśniach szkieletowych, trzustce, wątrobie i innych narządach).

Połączenie leptyny z receptorem OB-Rb powoduje aktywację systemu JAK/STAT (*Janus kinase/signal transducers and activators of transcription*), przekazanie sygnału do wnętrza komórki oraz uruchomienie wydzielania grupy neuropeptydów i neuroprzekazników uczestniczących w regulacji łaknienia i kontroli masy ciała. Krótsze izoformy (OB-Ra, c, d, f) w wyniku odcięcia domen cytoplazmatycznych mają ograniczone możliwości przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych.

Głównym **efektem działania leptyny**, zwanej również hormonem sytości, jest zarówno bezpośrednie pobudzenie tzw. ośrodka sytości w jądrze brzuszno-przyśrodkowym podwzgórza, jak i pośrednie oddziaływanie stymulujące na grupę neuronów POMC/CART, które zwiększają wydzielanie peptydów stymulujących uczucie sytości, tj. α -MSH i CART. Równocześnie leptyna hamuje syntezę i wydzielanie jednego z najsilniejszych stymulatorów łaknienia, tj. neuropeptydu Y. Mechanizm ten doprowadza do aktywacji lipolizy oraz hamowania lipogenezy i przyczynia się do wzrostu wydatku energetycznego. Ponadto dzięki hamowaniu neuronów NPY/AgRP leptyna zmniejsza wtórnie syntezę substancji zwiększających łaknienie, tzn. oreksyny A i B oraz hormonu melanocytotropowego w obszarze bocznym podwzgórza. Leptyna zmniejsza również aktywność układu endokannabinoidowego.

1.10.2. Hormony uwalniane w przewodzie pokarmowym

Grelina

Grelina została odkryta w 1999 r. jako peptyd złożony z 28 aminokwasów, stanowiący endogenny ligand dla receptorów stymulujących uwalnianie hormonu wzrostu i w konsekwencji zwiększający wydzielanie tego hormonu w przysadce mózgowej. Kluczowym elementem dla zachowania aktywności biologicznej tego polipeptydu jest powstanie n-oktaacylowanej seryny w pozycji 3, co następuje w procesie posttranslacyjnej acylacji seryny 3 z kwasem oktanowym. Podkreśla się, że mechanizm acylacji jest konieczny dla pokonania bariery krew–mózg i aktywacji receptora dla związków pobudzających wydzielanie hormonu wzrostu, *growth hormone secretagogues receptor*, GHS-R). Ponadto, obok aktywnej formy greliny acylowanej, istnieje również

forma nieacylowana. W badaniach *in vitro* na zwierzętach wykazano, że ta forma greliny może wpływać na stymulację proliferacji komórek nowotworowych prostaty, odgrywać rolę w adipogenezie i wykazywać działanie rozszerzające na naczynia krwionośne. W surowicy ta forma peptydu występuje w znacznie wyższym stężeniu niż grelina acylowana, której stężenie szacowane jest na 3–20% całkowitego stężenia greliny.

Gen greliny jest zlokalizowany na chromosomie 3p25-26. W jej **produkcji** istotną rolę odgrywają dwa obszary komórek organizmu człowieka. Wśród nich należy wyróżnić błonę śluzową dna żołądka, gdzie znajdują się gruczoły żołądkowe właściwe ze szczególną populacją komórek X/A, które są odpowiedzialne za syntezę greliny. W tym obszarze grelina występuje w najwyższym stężeniu. Niższe stężenie wykazano również w innych komórkach błony śluzowej przewodu pokarmowego, w tym najniższe w okrężnicy. Drugim obszarem zaangażowanym w produkcję greliny jest ośrodkowy układ nerwowy, gdzie w jej syntezie uczestniczą neurony jądra łukowego podwzgórza. Mniejsze ilości greliny są produkowane również przez przysadkę mózgową, trzustkę, nerki, serce, łożysko, komórki układu immunologicznego i inne.

Grelina jest hormonem obwodowym wykazującym **działanie oreksygenne**, czyli pobudzające łaknienie. Krążąca grelina dociera do podwzgórza i dzięki aktywacji neuronów NPY/AgRP zwiększa ekspresję czynników oreksygenicznnych, tj. neuropeptydu Y i białka agouti, i w konsekwencji zawiadamia o konieczności pobierania pokarmu. Stężenie greliny wzrasta krótko przed posiłkiem i obniża się po przyjęciu pokarmu. Ponadto wykazano, że stężenie greliny całkowitej w osoczu na czczo jest ujemnie skorelowane z masą ciała i procentową zawartością tkanki tłuszczowej. Biorąc pod uwagę stymulującą rolę greliny w przyjmowaniu pokarmu, niskie stężenie greliny u osób otyłych może być postrzegane jako mechanizm kompensacyjny w sytuacji długotrwałego dodatniego bilansu energetycznego.

Cholecystokinina

Cholecystokinina (CCK) to pierwszy peptyd jelitowy zidentyfikowany jako czynnik sytości wykazujący działanie ośrodkowe. Należy do rodziny hormonów gastrynowych i wykazuje w niewielkim stopniu aktywność podobną do gastryny. CCK jest wydzielana pod wpływem dostarczanych z pożywieniem substancji odżywczych przez komórki I błony śluzowej jelita cienkiego, należące do układu APUD, głównie w dwunastnicy i jelicie czczym. Najsilniejszymi bodźcami pokarmowymi uwalniającymi cholecystokininę są kwasy tłuszczowe oraz produkty trawienia białek, natomiast węglowodany stanowią słabe stymulatory jej wydzielania. Działanie anoreksygenne CCK odbywa się poprzez pobudzenie receptorów CCK1 (CCKA), których szczególną obecność stwierdzono we włóknach aferentnych nerwu błędnego. Efekt w postaci hamowania poboru pokarmu przez CCK ogranicza się jedynie do zmniejszenia wielkości przyjmowanego posiłku oraz czasu jego trwania, natomiast nie wiąże się z redukcją całkowitej liczby kalorii dostarczanych w ciągu dnia, ponieważ jednocześnie następuje kompensacyjne zwiększenie liczby zjadanych posiłków. Krótki okres półtrwania CCK, wynoszący tylko 1–2 minuty, czyni CCK krótkoterminowym