

Małgorzata Janas-Kozik

Rola wybranych czynników oreksygenicznych: oreksyny A (OXA), oreksyny B (OXB), greliny (GRE) i anoreksygenicznych: leptyny (LEP) w kontroli homeostazy organizmu w warunkach fizjologii

The role of orexigenic peptides: orexin A (OXA), orexin B (OXB), ghrelin (GRE) and anorexigenic peptide: leptin (LEP) in the control of homeostatic in the physiology

Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii ŚAM w Katowicach

Oddział Psychiatrii i Psychoterapii Wiek Rozwojowego – Centrum Pediatrii w Sosnowcu

Correspondence to: Centrum Pediatrii im. Jana Pawła II, Oddział Psychiatrii i Psychoterapii Wiek Rozwojowego, ul. G. Zapolskiej 3, 41-219 Sosnowiec, tel./faks: (0*32) 266 50 52, e-mail: kozik@psychiatria.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Z homeostazą ustroju nierozłącznie związane jest pojęcie głodu i sytości. Neurofizjologia ośrodków mózgowych kontrolujących przyjmowanie pokarmu w zasadzie została ustalona, nadal jednak odkrywane są kolejne peptydy, które odgrywają znaczącą rolę zarówno w odżywianiu, jak i w zachowaniach związanych z jedzeniem. Aby poznać mechanizmy związane z głodem i sytością działające w zaburzeniach odżywiania, należy zrozumieć fizjologiczną rolę peptydów biorących udział w tej regulacji. Celem pracy jest przedstawienie roli peptydów oreksygenicznych: oreksyny A (OXA), oreksyny B (OXB), greliny (GRE) i peptydu anoreksygenicznego: leptyny (LEP) w przedmiocie ich budowy, lokalizacji i funkcji w ustroju, jak również mechanizmów molekularnego działania oraz prześledzenie procesu kontroli homeostazy w warunkach fizjologii. Dane przedstawione w niniejszej pracy obligują do wysunięcia wniosków, iż współdziałanie peptydów oreksygenicznych i anoreksygenicznych warunkuje homeostazę organizmu poprzez kontrolę głodu i sytości, a wydzielanie greliny i leptyny w ustroju odbywa się na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego.

Słowa kluczowe: homeostaza ustroju, peptydy oreksygeniczne, peptydy anoreksygeniczne, kontrola głodu i sytości, głód, sytość

Summary

Hunger and satiety are closely related to the systemic homeostasis. The neurophysiology of cerebral centres controlling food intake has generally been determined. However, new peptides are still being discovered which play a significant role in the food intake process as well as food-related behaviours. In order to understand the mechanisms related to hunger and satiety in food disorders, we have to learn the physiological role peptides play in this process. The aim of the present paper is to present the orexigenic peptides: orexin A (OXA), orexin B (OXB), ghrelin (GRE) and the anorexigenic peptide: leptin (LEP), their structure, location, and systemic functions, as well as the mechanisms of their molecular activity and to follow the controlling

process of systemic homeostasis in the physiological conditions. The presented data make us conclude that the cooperation of orexigenic and anorexigenic peptides determines the systemic homeostasis thru controlling the hunger and satiety states, and that secretion of ghrelin and leptin in the system takes place in the form of negative feedback.

Key words: systemic homeostasis, orexigenic peptides, anorexigenic peptides, hunger and satiety control, hunger, satiety

WSTĘP

Z homeostazą ustroju nierozłącznie wiąże się pojęcie głodu i sytości. Zaburzeniem, w którym dochodzi do dysregulacji w obrębie ośrodków mózgowych związanych z głodem i sytością, jest jadłowstręt psychiczny. Neurofizjologia funkcji tych ośrodków w podwzgórzu w zasadzie została ustalona, nadal jednak odkrywane są kolejne peptydy, które odgrywają znaczącą rolę nie tylko w odżywianiu, ale również w zachowaniach związanych z jedzeniem. Aby zrozumieć mechanizmy związane z głodem i sytością działające w zaburzeniach odżywiania się, należy poznać fizjologiczną rolę peptydów biorących udział w tej regulacji. Wśród nowo odkrytych peptydów oreksygenicnych znajdują się oreksyny: A i B (OXA i OXB), jak również grelina (GRE), natomiast reprezentantem peptydów anoreksygenicnych jest leptyna. Te cztery białka są przedmiotem niniejszej pracy.

CEL PRACY

Celem pracy jest zebranie informacji dotyczących oreksyny A (OXA), oreksyny B (OXB), greliny (GRE) i leptyny (LEP) w przedmiocie:

1. budowy, lokalizacji i funkcji w ustroju;
2. mechanizmów molekularnego działania;
3. kontroli homeostazy organizmu w warunkach fizjologii.

OREKSYNY: A I B (OXA I OXB), GRELINA (GRE) I LEPTYNA (LEP) – BUDOWA, RECEPTORY I LOKALIZACJA W USTROJU

Oreksyny A i B (OXA i OXB), inaczej nazwane hipokretynami, zidentyfikowali w mózgu szczura niezależnie dwaj badacze: de Lecea i Sakurai w 1998 r.^(1,2) Powstają one przez rozpad wspólnego prekursora – polipeptydu: preprooreksyny^(1,2). Swoją nazwę zawdzięczają greckiemu słowu *orexis* – ‘apetyt’. Sakurai wyizolował ludzki receptor dla białka G, określony mianem *orphan* – ‘sierocy, sierocy’ w komórkach HEK 293. OXA jest peptydem złożonym z 33 aminokwasów. Są to dwa łańcuchy połączone pomostami Cys6-Cys12 i Cys7-Cys14. Pomosty łączące w OXA odgrywają kluczową rolę w ak-

tywacji receptora OXR-1. OXB jest peptydem złożonym z 28 aminokwasów bez pomostów między łańcuchami^(3,4). Neurony produkujące OXA i OXB, choć ograniczone do obszaru podwzgórza bocznego i tylnego, połączone są z licznymi obszarami OUN^(1,2,5-8). Główne miejsce dla produkcji oreksyn u płazów, gryzoni, bydła i ludzi stanowią dwa jądra: okołosklepieniowe (*nucleus perifornical*, PFN) i grzbietowo-przyśrodkowe (*nucleus dorsomedial*, DMN). Z jąder tych włókna oreksynowe mają połączenia z innymi rejonami mózgu: opuszkami węchowymi, korą mózgu, wzgórzem, podwzgórzem, pniem mózgu i rdzeniem kręgowym. Wewnątrz podwzgórza głównym miejscem projekcji jest jądro łukowate (*nucleus arcuatus*, ARC). Gen preprooreksyny zlokalizowany jest na chromosomie 17⁽⁹⁾. Sakurai zidentyfikował receptory dla oreksyn – receptor OXR-1 oraz receptor OXR-2 i dla nich obu niezależne geny^(2,8). Receptor OXR-1 łączy się głównie z podklasą receptorów związanych z białkiem G – Gg/11. Połączenie to odpowiedzialne jest za pobudzenie neuronów. Receptor OXR-2 może połączyć się z podklasą receptorów związanych z białkiem G Gi/o lub Gg/11 i, w zależności od połączenia, wykazywać działanie pobudzające lub hamujące⁽⁴⁾. OXA może połączyć się z receptorem OXR-1 i receptorem OXR-2, natomiast OXB wykazuje 10 razy większe powinowactwo do receptora OXR-2 niż OXR-1^(2,8). Badania dotyczące lokalizacji neuronów produkujących OXA i OXB oraz ich receptorów prowadzi się głównie na modelu zwierzęcym. Receptory OXR-1 i OXR-2 są szeroko reprezentowane w OUN, niemniej najliczniej zlokalizowane są w obszarze podwzgórza bocznego. Receptor OXR-1 został znaleziony w jądrach: brzuszno-przyśrodkowym (VMN), w części grzbietowo-przyśrodkowej jądra grzbietowo-przyśrodkowego (DMN), w podwzgórzu przednim i grzbietowym, w jądrze skrzyżowania nerwów wzrokowych (SChN). Natomiast receptor OXR-2 położony jest w jądrach: łukowatym (ARC), okołokomorowym (PVN), guzkowo-suteczkatowym (TMN) i podwzgórzu przednim^(4,9-11). Ponadto ostatnio oreksyny, ich receptory i aksony oreksynowe zostały odkryte w jądrze pasma samotnego (NTS) w rdzeniu kręgowym, w jądrze grzbietowym nerwu błędnego (DMN) i obszarze końcowym (AC). W ludzkiej przysadce mózgowej Blanco i wsp. (2001) zlokalizowali receptory OXR-1 i OXR-2⁽¹²⁾. Oprócz lokalizacji w OUN OXA i OXB oraz ich receptory występują również w tkankach obwodowych: w zwojach ukła-

du współczulnego⁽¹³⁾, w mięśniówce jelit, odbyticy⁽¹³⁾, w komórkach endokrywnych trzustki⁽¹⁴⁾, w komórkach endokrywnych przewodu pokarmowego⁽⁹⁾, w nerkach i nadnerczach^(15,16). U człowieka Burdya (2003) zidentyfikował receptory OXR-1 i OXR-2 w zwoju dolnym nerwu błędnego⁽¹⁷⁾. Niemniej do chwili obecnej nie zbadano źródła obwodowej OXA.

Do odkrycia greliny (GRE) doszło w pracach z syntetycznymi substancjami pobudzającymi wydzielanie hormonu wzrostu (GHSs), które również wzmagają pobieranie pokarmu. Receptor dla GHSs – typ GHSs-typ1 okazał się związany z białkiem G; został zlokalizowany w podwzgórzu i przysadce mózgowej – odkryli go w 1996 roku Smith i wsp.^(z: 18) W roku 1999 endogenny ligand dla tego „osieroconego” receptora wyizolowano z żołądka szczura i nazwano greliną, od słowa *ghre*, co oznacza ‘wzrost’^(19,20). GHS-R jest kodowany przez pojedynczy gen odkryty na chromosomie 3q26.2⁽²¹⁾. GHS-R1a to białko G wiążące receptor, składające się z 366 aminokwasów z 7 śródbłonowymi domenami, natomiast GHS-R1b składa się z 289 aminokwasów z 5 śródbłonowymi domenami. Odkrycie, iż GHSs lub GRE nie wiążą się z GHS-R1b, sugeruje, że być może istnieje inny nieznan jeszcze ligand – lub ligandy – modelujący ścieżkę sygnalizacyjną GHS-R⁽²¹⁾. GRE to peptyd zbudowany z 28 aminokwasów. Jego aktywność biologiczna jest wynikiem potranslacyjnej acylacji z kwasem oktanolowym (kaprylowym) seryny 3⁽²¹⁾. Wyróżnia się GRE nieacylowaną, oktanoacylowaną, decenoacylowaną i decanoacylowaną^(18,22). Jej forma deacylowana jest postacią, która nie wykazuje aktywności biologicznej⁽²³⁾.

GRE jest pierwotnie wydzielana z komórek dna żołądka, które różnią się od komórek produkujących kwas solny. Hybrydyzacja *in situ* i analiza immunohistochemiczna wskazują, że komórki zawierające GRE znane jako *X/A-like cells* syntetyzują gęste elektronowo granulki zawierające białka GRE. Obecnie określa się je jako komórki GHR. GRE wydzielana jest do krążenia systemowego, wykazując działanie endokryne, parakryne i przypuszczalnie autokryne⁽²¹⁾. Większość tych komórek styka się z kapilarami krwionośnymi, ale nie ma bezpośredniego kontaktu ze światłem żołądka i składnikami przewodu pokarmowego⁽¹⁹⁾. Uważa się, że większość GRE obecnej w krążeniu pochodzi z żołądka^(18,24), można ją także wykryć w małych ilościach w wielu innych tkankach, m.in. w przysadce⁽²²⁾, płucach⁽²¹⁾, trzustce⁽²²⁾, pęcherzyku żółciowym, przetyku⁽²¹⁾, jelicie grubym⁽²²⁾, wątrobie, śledzionie, piersi, tarczycy, sercu⁽²¹⁾ i łożysku⁽¹⁸⁾, jak również w jądrach podwzgórza bocznego: łukowatym (ARC), okołokomorowym (PVN), brzuszno-przyśrodkowym (VMN) i grzbietowo-przyśrodkowym (DMN)⁽²⁵⁾. U noworodków ludzkich stężenie GRE zależy nie od wieku, płci, ale od typu porodu (urodzone przez cięcie cesarskie wykazują niższe stężenie)⁽²⁶⁾. Dystrybucja GRE pochodzącej z pozażołądkowych źródeł do krążenia oraz jej funkcja fizjologiczna są nieznane. Receptor GHS-R1a wykryto w przy-

sadce, tarczycy, trzustce, śledzionie, sercu czy gruczołach nadnerczowych, z kolei GHS-R1b jest zlokalizowany przede wszystkim w skórze, mięśniu sercowym i przysadce, a jego rozmieszczenie w tkankach jest porównywalne z dystrybucją GRE, ale znacznie obszerniejsze niż GHS-R1a⁽²¹⁾. Ludzki gen *GRE* zlokalizowany jest na chromosomie 3p26-p25, kodując 117-aminokwasowy peptyd preprogreliny. GRE działa zarówno obwodowo, jak i ośrodkowo oreksygenicznie, jest ważnym białkiem w pętli żołądkowo-jelitowo-trzustkowej, jak również ma wpływ na układ sercowo-naczyniowy^(23,27).

Leptyna (LEP) to hormon tkankowy, należący do rodziny cytokin; została odkryta w roku 1994^(28,29). Jej największe źródło w organizmie stanowią biała tkanka tłuszczowa i łożysko⁽³⁰⁾. Nazwa leptyna pochodzi od greckiego słowa *leptos* – ‘chudy’, jest ona kodowana przez gen *ob* położony u człowieka w chromosomie 7q31.3 i koduje białko sekrecyjne o sekwencji 167 aminokwasów oraz masie 16 kD. Izolacji genu *ob* dokonali po raz pierwszy Zhang i wsp.^(z: 29) Nazwa leptyna została zaproponowana przez zespół Friedmana w roku 1995. Leptyna jest syntetyzowana jako propeptyd, po odcięciu 21-aminokwasowej sekwencji sygnałowej, i wydzielana do krwi, gdzie może wiązać się ze specyficznymi białkami – głównie z rozpuszczalną formą receptora LEP. Ta forma receptora jest najprawdopodobniej ważnym czynnikiem modulującym całkowite stężenie LEP we krwi. Pewna pula LEP występuje w postaci związanej w tkankowych miejscach wiążących, co zapewnia utrzymanie podstawowego stężenia tego hormonu we krwi⁽³¹⁾. LEP krąży we krwi w postaci wolnej (uważanej za formę aktywną), związanej z białkami osocza, lub w postaci związanej przez rozpuszczalną formę receptora OB-Re^(32,33). Receptor leptynowy (OB-R) został po raz pierwszy wyizolowany w roku 1979 przez Tartaglię i wsp. w splocie naczyniówkowym komór mózgowych u myszy, w procesie klonowania^(z: 34). Należy on do grupy klasy 1. receptorów cytokinowych^(31,34). Znanych jest kilka izoform receptora OB-R: OB-Ra, OB-Rb, OB-Rc, OB-Rd, OB-Re. Uważa się, iż większość z nich, włączając podstawowe izoformy: OB-Ra (tzw. forma krótka), OB-Rb (tzw. forma długa) i OB-Re, zlokalizowana jest w podwzgórzu i odpowiada za homeostazę organizmu pod względem energetycznym⁽³⁵⁾. Zidentyfikowano również receptory LEP w wątrobie, trzustce, sercu, węzłach chłonnych, nerkach, płucach, nadnerczach, brunatnej tkance tłuszczowej, jądrach oraz tkankach hematopoetycznych^(30,31,35).

FUNKCJE OREKSYNY A (OXA), OREKSYNY B (OXB), GRELINY (GRE) I LEPTYNY (LEP) W ORGANIZMIE

W badaniach przeprowadzonych na modelu zwierzęcym stwierdzono, że OXA pełni w organizmie następujące funkcje:

- a) Zwiększa łaknienie – 100 razy silniej niż OXB, co wynika z faktu, iż OXA działa poprzez receptor OXR-1, stymulując działanie peptydów oreksygeniczných w podwzgórzu⁽⁴⁾.
- b) Uczestniczy w kontroli równowagi energetycznej, głównie krótkoterminowej, co jest nieodłącznie związane z jej rolą stymulującą łaknienie^(4,10,36). Mondal i wsp. (1999) donoszą, że stężenia OXA i OXB w podwzgórzu bocznym gryzoni nie były znamienne podwyższone pod wpływem przedłużającego się głodzenia, natomiast ilość preprooreksynowego mRNA znamienne zwiększyła się po 48-godzinnym głodzeniu i po ostrej (6-godzinnej) insulinozależnej hipoglikemii⁽³⁶⁾. Cai i wsp. donieśli (2002), że stężenie mRNA nie było znamienne zmienione przez ograniczenie o 50% pożywienia przez 6 dni. Spowodowało ono podobne spadki wagi i zmiany metaboliczne jak po 40-godzinnym głodzeniu⁽¹⁰⁾.
- c) Indukuje zwiększoną aktywność ruchową i stereotypie^(37,38). Prezentowana przez badane gryzonie aktywność to wzajemne iskanie się, mycie pyszczków, lizanie sierści czy otrzepywanie futerka⁽³⁷⁾. OXA indukuje aktywność ruchową silniej niż OXB.
- d) Zwiększa produkcję kwasu solnego w żołądku szczura^(3,39), w związku z obecnością pomostów pomiędzy łańcuchami^(40,41).
- e) Krótkotrwale wywołuje hipertermię^(42,43), której efektem jest zmniejszone pobieranie pokarmu, ale zwiększona specyficzna aktywność zwierząt (iskanie się czy obwąchiwanie), natomiast długoterminowo prowadzi do hipotermii. Dawka OXA wystarczająca do wpływu na temperaturę jest zdecydowanie niższa niż ta potrzebna do wywołania efektu zwiększającego apetyt. Faza podwyższonej temperatury po podaniu OXA zachodzi relatywnie późno w czasie, gdy działanie OXA na pobieranie pokarmu znika⁽⁴³⁾.
- f) Jest odpowiedzialna za prawidłowy rytm czuwania⁽³⁾; badania potwierdziły defekt *loci* genu oreksynowego w narkolepsji.
- g) Działa na układ endokrynný, obniżając stężenie prolaktyny i hormonu wzrostu, a podwyższając stężenie kortyzolu we krwi. Równocześnie hamuje pulsacyjne uwalnianie hormonu luteotropowego (LH), co sugeruje, że OXA odgrywa rolę w koordynacji funkcji metabolicznych i reprodukcyjnych, gdyż nasila również zachowania seksualne (łącznie ze spełnieniem kopulacji)⁽³⁾.
- h) Wpływa na autonomiczny układ nerwowy poprzez neurony jądra pasma samotnego (NTS)⁽⁴⁴⁾. NTS odgrywa główną rolę w integracji sercowo-naczyniowych, oddechowych, smakowych, wątrobowych i nerwowych mechanizmów kontrolnych⁽⁴⁵⁾.
- i) Moduluje oś wyspowo-trzustkową. Podanie OXA podskórnie gryzoniom powoduje znamienne wzrost stężenia zarówno insuliny, jak i LEP we krwi zwierząt doświadczalnych, ponadto podawanie gryzo-

niom OXA (ale również OXB) przez 7 dni daje znamienne wzrost masy ciała. Przedłużone podawanie OXA (lub OXB) znamienne podnosi stężenie LEP i insuliny we krwi, przy czym wzrost stężenia LEP jest większy, co odzwierciedla niższy stosunek insulina/LEP⁽⁴⁶⁾. Wiadomo również, że ekspresja preprooreksyny nie zależy w prosty sposób od stężenia LEP, insuliny czy ilości tkanki tłuszczowej⁽⁴⁷⁾.

Rola OXB w organizmie przedstawia się następująco:

- a) Zwiększa łaknienie, stymuluje spożywanie pokarmu 100 razy słabiej niż OXA, gdyż działa stymulującą na łaknienie poprzez receptor OXR-2, głównie hamując działanie anoreksygeniczných peptydów⁽³⁾. Kolejne badania potwierdziły, że białko to jest nieaktywne lub ma niewielki udział we wzbudzaniu pobierania pokarmu⁽⁴³⁾.
- b) Wywołuje wyłącznie hipertermię, działaniu hipertermicznemu nie towarzyszy brak łaknienia. OXB nie zmniejsza również wyrównawczego zwiększonego łaknienia⁽⁴³⁾.
- c) Powoduje zwiększenie aktywności ruchowej poprzez receptor OXR-1. Aktywność ta obserwowana jest zarówno u szczura samotnego, jak i żyjącego w stadzie (zwiększone iskanie się w okolicy głowy). Wzmaga również zachowanie „poszukiwania”, które opisywano jako spacerowanie i obserwowanie, jest to więc raczej zachowanie „adaptacyjne”, niezwiązane z poszukiwaniem pokarmu⁽⁴¹⁾.
- d) Działa na układ endokrynný, obniża wydzielanie prolaktyny, a zwiększa stężenie hormonu tyreotropowego (TSH)⁽⁴¹⁾.

W badaniach przeprowadzonych na modelu zwierzęcym, a także u ludzi stwierdzono, że rola GRE w organizmie jest następująca:

- a) GRE kontroluje fizjologiczne spożywanie pokarmu i inicjuje proces jedzenia u ludzi^(18,25,48).
- b) Podanie GRE do jądra łukowatego podwzgórza powoduje przyrost tkanki tłuszczowej i masy ciała, nie dając przerostu organów, co sugeruje, że GRE odgrywa rolę w homeostazie ustroju i utrzymaniu wagi ciała niezależnie od osi związanej z wydzielaniem hormonu wzrostu (GH)^(25,49).
- c) Jej stężenie wzrasta w warunkach głodu, tuż przed rozpoczęciem jedzenia o 78%, a po posiłku obniża się, co sugeruje, że jest ona białkiem inicjującym spożycie pokarmu u ludzi⁽⁴⁸⁾. Wraz z ubytkiem masy ciała stężenie GRE w surowicy u ludzi wzrasta, a po podaniu GRE obserwuje się wzrost masy ciała i tkanki tłuszczowej⁽¹⁸⁾.
- d) Poprawia motorykę żołądka i pobudza ośrodkowe wydzielanie kwasu solnego poprzez receptory mózgowe i nerw błędny⁽⁵⁰⁾.
- e) Stymuluje sekrecję gastryny, hamuje wydzielanie insuliny, jak również reguluje ośrodkowe wydzielanie GH^(24,27,51,52).

- f) U ludzi i zwierząt GRE zwiększa wydzielanie prolaktyny, kortyzolu, hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i epinefryny⁽²¹⁾.
- g) Działa na układ sercowo-naczyniowy, obniżając ciśnienie tętnicze krwi i zwiększając wyrzut mięśnia sercowego⁽⁵³⁾.

Leptyna:

- a) Reguluje zasoby energetyczne organizmu poprzez kontrolę przyjmowania pokarmu, regulację funkcji metabolicznych, endokrynnych i termogenezy^(31,54,55).
- b) Odpowiada za kontrolę łaknienia i utrzymanie wagi^(31,56).
- c) Wpływa na uwalnianie insuliny^(46,57,58).

MECHANIZMY MOLEKULARNE DZIAŁANIA OREKSYNY A (OXA), OREKSYNY B (OXB), GRELINY (GRE) I LEPTYNY (LEP)

Oreksyny (OXA i OXB) powodują wzrost stężenia Ca^{2+} wewnątrzkomórkowego w podwzgórzu i korze mózgu⁽⁵⁹⁾. Działają poprzez kinazę białkową C, która w wyniku fosforylacji aktywuje kanały wapniowe⁽⁷⁾. Mechanizm tego zjawiska Yang Bo i wsp. (2003) tłumaczą funkcjonowaniem ścieżki fosfolipazy C⁽⁴⁴⁾. W neuronach OUN aktywacja kanałów wapniowych wydaje się stanowić główny mechanizm powodujący wzrost Ca^{2+} wewnątrzkomórkowego w odpowiedzi na działanie oreksyn. Zjawisko to nie zostało w pełni poznane. Dotychczasowe doniesienia dotyczące działania oreksyn na poziomie molekularnym są rozbieżne, w zależności od materiału badanego (np.: skrawki rdzenia szczura, homogenat tkanki mózgowej – podwzgórze szczura, linia komórkowa STC-1)^(44,60,61). Pobudzenie białka Gg poprzez związanie OXA przez receptory oreksynowe w neuronach NTS indukuje aktywację PLC, z następczym doprowadzeniem do wzmocnienia przewodzenia nieselektywnego kationowego i redukcji przepływu potasu na drodze fosforylacji. Mechanizm nieselektywnego kationowego pobudzenia i zahamowania przepływu potasu, przekazując depolaryzację, uogólnia działanie potencjałów wywołanych przez OXA w jądrze pasma samotnego (NTS), co może leżeć u podstawy roli oreksyn w ośrodkowej autonomicznej kontroli NTS⁽⁶²⁾. Nadal pozostaje wątpliwe (w świetle badań Erikssona i wsp., 2001), czy redukcja przepływu potasu jest podstawowym mechanizmem stojącym za depolaryzacją wywołaną przez OXA^(60,61). Yang Bo i wsp. (2003) wykazali, że podstawowym celem pobudzenia receptora oreksynowego jest wzbudzenie nieselektywnych kationów jonowych⁽⁴⁴⁾. Kohno i wsp. (2003) udowodnili, że GRE w sposób zależny od dawki zwiększa stężenie Ca^{2+} , co zostało potwierdzone w 35% neuronów jądra łukowatego. Odpowiedź jonów Ca^{2+} w cytoplazmie na GRE była wyraźnie osłabiona przez inhibitory kinazy białkowej A (PKA), jak również blokery kanałów wapniowych typu N, a jednocześnie zależy od kaskady

cAMP-PKA. Istnieją dwa możliwe wyjaśnienia roli PKA w mechanizmie działania GRE. Po pierwsze podstawowa aktywność PKA może potrzebować GRE do tworzenia przekąźnictwa Ca^{2+} , po drugie receptor grelinowy – GHS-R – może aktywować kaskadę GRE – cyklozadenylozylowa – cAMP – PKA, czego efektem jest napływ Ca^{2+} i jego wzrost w komórce⁽⁶³⁾.

Mechanizm działania LEP na poziomie molekularnym ściśle wiąże się z izoformami receptora leptyny. Mechanizm przekazywania informacji zainicjowany związaniem LEP z receptorem różni się w zależności od tkanki/narządu oraz typu zlokalizowanego tam receptora. LEP transportowana jest do podwzgórza, gdzie łącząc się z receptorem (jego długą formą), uruchamia wewnątrzkomórkową kaskadę przekazywania sygnałów z udziałem kinaz tyrozynowych Janusa (JAK) i czynników transkrypcyjnych (STAT) aktywowanych przez te kinazy^(za: 31). Efektem tego jest zahamowanie syntezy i uwalniania neuropeptydu Y (NPY) w podwzgórzu, a w konsekwencji obniżenie łaknienia i zmniejszenie spożycia pokarmu. LEP, jednocześnie wpływając na syntezę NPY w podwzgórzu, wywołuje hiperpolaryzację neuronów i aktywuje kanały potasowe regulowane przez ATP. Kontroluje homeostazę organizmu, wpływając na aktywność ATP, a mechanizm ten wydaje się związany ze wzrostem temperatury w brunatnej tkance łącznej. Wzrost termogenezy wywołuje aktywacja β_3 -adrenergicznych receptorów przez noradrenalinę za pośrednictwem sympatycznego układu nerwowego. LEP aktywuje układ nerwowy, zwiększa syntezę mitochondrialnego białka rozprzegającego oksydacyjną fosforylację I, co zapewnia intensywne spalanie substratów energetycznych i produkcję ciepła bez syntezy ATP. Równocześnie LEP stymuluje ekspresję genów lipazy lipoproteinowej i enzymu jabłczanowego w brunatnej tkance tłuszczowej, jak również zwiększa zużycie glukozy i lipolizę, czym tłumaczy się redukcję tkanki tłuszczowej. LEP wpływa także na syntezę i sekrecję insuliny, co związane jest ze stężeniem glukozy. Hamujące działanie LEP na syntezę i sekrecję insuliny może być związane z naprzemiennym otwieraniem i zamykaniem kanałów potasowych regulowanych przez ATP w komórkach β trzustki. Prowadzi to do hiperpolaryzacji błony, obniżenia stężenia jonów Ca^{2+} w komórce i zahamowania wydzielania insuliny^(za: 31).

KONTROLA HOMEOSTAZY ORGANIZMU W WARUNKACH FIZJOLOGII Z UDZIAŁEM PEPTYDÓW OREKSYGENICZNYCH: OREKSYNY A (OXA), OREKSYNY B (OXB) I GRELINY (GRE) ORAZ PEPTYDU ANOREKSYGENICZNEGO – LEPTYNY (LEP)

Peptydy oreksygeniczne, tj. OXA, OXB, GRE i anoreksygeniczny – LEP zaangażowane są w utrzymaniu ho-

meostazy ustroju. Dwa z nich – GRE i LEP współdziałają ze sobą na obwodzie organizmu (w przewodzie pokarmowym – oś trzustkowo-jelitowa), a koordynacja ich działania ma miejsce w OUN. W podwzgórzu wyodrębniono dwa ośrodki o przeciwstawnych funkcjach: obszar boczny podwzgórza zwany „ośrodkiem głodu” oraz obszar brzuszno-przyśrodkowy znany jako „ośrodek sytości”. Podwzgórze kontroluje behawioryzm żywienia, czyli ustala prawa i zależności pomiędzy reakcjami organizmu a działającymi na organizm bodźcami. Najprawdopodobniej ośrodek sytości jest aktywowany przez węglowodory, a stymulacja ta może być przemijająco hamowana po spożyciu pokarmu. Sygnały z górnego odcinka przewodu pokarmowego są prawdopodobnie odpowiedzialne za poposiłkową sytość⁽⁶⁴⁾. Niedobór energii podczas poszczenia lub głodzenia jest jednym z czynników stymulujących zachowanie związane z żywieniem. GRE uwalniana do krążenia osiąga wyższe stężenie w stanie poszczenia, szczytując przed posiłkiem lub kiedy osobnik spodziewa się bądź pożąda posiłku. Dowodzi to, że działanie GRE inicjujące jedzenie pozostaje pod kontrolą nerwową⁽⁶⁴⁾. Sugeruje się, iż LEP wykazuje ujemny wpływ regulatorowy na uwalnianie GRE oraz że wydzielanie GRE indukowane spadkiem wagi wzrasta, ponieważ zmniejsza się hamujący wpływ LEP. Jednocześnie fakt ten może wskazywać, że działanie LEP redukujące wagę odbywa się nie tylko bezpośrednio, poprzez ośrodkowe działanie peptydu, ale również poprzez hamujące działanie obwodowe na uwalnianie i działanie GRE. Konturek i wsp. (2004) wykazali wzajemną relację GRE – LEP na modelu zwierzęcym i nazwali ją „taniem grelinowo-leptynowym”, jednocześnie pokazując, że GRE wyraźniej kontroluje uwalnianie osoczowej LEP niż leptyna – greliny. Ponadto GRE, jak również OXA i OXB hamują przewodzenie w nerwach błędnych aferentnych, prowadząc do zahamowania odżywiania⁽⁶⁴⁾. Ouedraogo i wsp. (2003) wykazali, że uwalnianie OXA jest pobudzane przez obniżone stężenie glukozy; autorzy ci sugerują, że komórki wyspowe trzustki zawierające OXA, tak jak te w mózgu i jelicie, są komórkami glukozowrażliwymi, których wspólną cechą jest zdolność pobudzenia przez niskie stężenie glukozy. Ekspresja receptorów oreksynowych w komórkach α i β trzustki sugeruje, iż to miejscowe uwalnianie OXA może modyfikować uwalnianie glukagonu i/lub insuliny, które zależne jest od stężenia OXA. Aby wywołać efekt uwalniający, potrzebne jest ono większe od stężenia krążącej OXA. Jeśli zatem OXA jest uwalniana wewnątrz wysp trzustki, na komórki działa większe stężenie tego peptydu⁽¹⁴⁾. Obecnie Ouedraogo i wsp. (2003) proponują koncepcję, według której oreksyna wyspowa sygnalizuje potrzebę oszczędzania pokarmu i przywrócenia prawidłowego stężenia glukozy we krwi, normalizując wydzielanie insuliny i glukagonu.

Obszar boczny podwzgórza zawiera oprócz neuronów oreksynowych produkujących OXA i OXB również neu-

rony glukozowrażliwe (GSN) i glukozoreaktywne (GRN). Neurony produkujące OXA i GSN pobudzają spadek poziomu glikemii. Aksony neuronów produkujących OXA są oplecione wokół dendrytów GSN, co potwierdza bliskie połączenie neuronalne między nimi. GRN hamowane są przez niskie stężenie glukozy, a pobudzane jego wzrostem (Liu, 2001). GSN szczególnie licznie występują w podwzgórzu bocznym, gdzie stanowią od 30 do 40% wszystkich neuronów. Są one bezpośrednio pobudzane przez niskie stężenie glukozy *in vitro*, a *in vivo* przez podniesienie stężenia glukozy w mózdku, otrzewnej czy przez rozciąganie żołądka. Neurony GSN mają połączenia typu *gap-junction*, czyli mogą tworzyć sieć funkcjonalną. W chwili obecnej należy przyjąć hipotezę, że przynajmniej część neuronów GSN i GRN wyraźnie różni się od neuronów oreksynowych, niemniej mając na uwadze rzadkie występowanie neuronów oreksynowych, nie można wykluczyć możliwości, że w niektórych neuronach GSN oreksyny ulegają ekspresji⁽⁶⁵⁾. Można zatem spekulować, że neurony oreksynowe i neurony GSN regulują się wzajemnie w obustronnym procesie, a pomiędzy neuronami GSN, OXA i GRN zachodzi zjawisko sprzężenia zwrotnego. Zarówno neurony oreksynowe, jak i neurony GSN mogą być zaangażowane w pobieranie pokarmu indukowane przez hipoglikemię, ponadto neurony oreksynowe mogą pomagać w zakończeniu pobierania pokarmu poprzez przekazywanie impulsów hamujących sygnały sytości do neuronów GSN^(10,65). W jądrach podwzgórza bocznego i tylnego zlokalizowane są m.in. receptory oreksynowe, receptory leptyny i greliny, które razem z komórkami glukozowrażliwymi (GSN) i glukozoreaktywnymi (GRN) połączone są w skomplikowaną sieć neuronalną, która tworzy funkcjonalnie zintegrowaną pętlę. W obrębie tych jąder zlokalizowane są peptydy oreksygeniczne, do których zalicza się: neuropeptyd Y, grelinę, oreksyny A i B, hormon koncentrujący melanokortynę (MCH) i peptyd pokrewny białka agouti (AgRP). Natomiast do peptydów anoreksygenicznnych zalicza się: proopiomelanokortynę (POMC), transkrypt regulowany przez kokainę i amfetaminę (CART), leptynę i α -melanotropinę (α -MSH). Wśród peptydów oreksygenicznnych działanie w przewlekłym głodzeniu ujawniają NPY, GRE i oreksyny (głównie OXA). Ta ostatnia aktywizuje się w specyficznych warunkach niedoboru pokarmu, kiedy dochodzi do obniżenia stężenia glukozy, jej działanie jest krótkoterminowe, najprawdopodobniej tylko do momentu doprowadzenia do normoglikemii. GRE natomiast zostaje uruchomiona tuż przed spożyciem pokarmu i działa głównie na początku jedzenia^(65,66). Neurony NPY/AgRP mają wpływ na sąsiadujące z nimi neurony produkujące POMC/CART. Komórki produkujące NPY uwalniają kwas γ -aminomasłowy (GABA), który jest przekaźnikiem hamującym, co powoduje toniczne blokowanie neuronów CART/POMC. Obwód ten modulowany jest przez LEP i GRE. Blokowanie neuronów NPY/AgRP powoduje zanik hamujące-

go działania GABA na neurony POMC, co tym samym wzmacnia ich aktywność. Jednocześnie GRE bezpośrednio depolaryzuje neurony NPY/AgRP i blokuje działanie POMC. Ten skomplikowany obwód w sposób subtelny zwiększa zdolność odpowiedzi organizmu na zmieniającą się dostępność energii. Obserwacje te potwierdzają hipotezę, że przeciwstawne zmiany w stężeniu LEP i GRE są najprawdopodobniej krytyczne dla utrzymania energetycznej homeostazy. Stężenie GRE jest obecnie uważane za ważny wykładnik stanu energetycznego⁽⁶⁶⁾. Głodzenie i obniżenie poziomu glukozy podnosi stężenie GRE oraz aktywuje neurony oreksynowe, co sugeruje, iż uwalnianie obu białek następuje równolegle⁽⁶³⁾. Podsumowując, należy zauważyć, że prowadzone badania potwierdzają, iż stymulacja szlaków leptynowego i grelinowego wraz ze szlakami melanokortynowym oraz oreksynowym uczestniczy w utrzymaniu wagi ciała, a tym samym kontroluje homeostazę. Rozregulowanie tych szlaków może skutkować bądź patologicznym spadkiem masy ciała, bądź otyłością⁽⁶⁶⁾.

WNIOSKI

- 1) Współdziałanie peptydów oreksygenicznych i anoreksygenicznych warunkuje homeostazę ustroju poprzez kontrolę głodu i sytości.
- 2) Wydzielanie greliny i leptyny w organizmie odbywa się na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego i wydaje się krytyczne dla utrzymania homeostazy energetycznej.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. de Lecea L., Kilduff T.S., Peyron C. i wsp.: The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* 1998; 95: 322-327.
2. Sakurai T., Amemiya A., Ishii M. i wsp.: Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-585.
3. Willie J.T., Chemelli R.M., Sinton C.M., Yanagisawa M.: To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *Annu. Rev. Neurosci.* 2001; 24: 429-458.
4. Mieda M., Yanagisawa M.: Sleep, feeding, and neuropeptides: roles of orexins and orexin receptors. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2002; 12: 339-345.
5. Gautvik K.M., de Lecea L., Gautvik V.T. i wsp.: Overview of the most prevalent hypothalamus-specific mRNAs, as identified by directional tag PCR subtraction. *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* 1996; 93: 8733-8738.
6. Peyron C., Tighe D.K., van den Pol A.N. i wsp.: Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J. Neurosci.* 1998; 18: 9996-10015.
7. van den Pol A.N.: Hypothalamic hypocretin (orexin): robust innervation of the spinal cord. *J. Neurosci.* 1999; 19: 3171-3182.
8. Backberg M., Hervieu G., Wilson S., Meister B.: Orexin receptor-1 (OX-R1) immunoreactivity in chemically identified neurons of the hypothalamus: focus on orexin targets involved in control of food and water intake. *Eur. J. Neurosci.* 2002; 15: 315-328.
9. Kirchgessner A.L.: Orexins in the brain-gut axis. *Endocr. Rev.* 2002; 23: 1-15.
10. Cai X.J., Liu X.H., Evans M. i wsp.: Orexins and feeding: special occasions or everyday occurrence? *Regul. Pept.* 2002; 104: 1-9.
11. Cluderay J.E., Harrison D.C., Hervieu G.J.: Protein distribution of the orexin-2 receptor in the rat central nervous system. *Regul. Pept.* 2002; 104: 131-144.
12. Blanco M., López M., García-Caballero T. i wsp.: Cellular localization of orexin receptors in human pituitary. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1616-1619.
13. Nakabayashi M., Suzuki T., Takahashi K. i wsp.: Orexin-A expression in human peripheral tissues. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2003; 205: 43-50.
14. Ouedraogo R., Naslund E., Kirchgessner A.L.: Glucose regulates the release of orexin-A from the endocrine pancreas. *Diabetes* 2003; 52: 111-117.
15. Randeve H.S., Karteris E., Grammatopoulos D., Hillhouse E.W.: Expression of orexin-A and functional orexin type 2 receptors in the human adult adrenals: implications for adrenal function and energy homeostasis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 4808-4813.
16. Jöhren O., Neidert S.J., Kummer M. i wsp.: Prepro-orexin and orexin receptor mRNAs are differentially expressed in peripheral tissues of male and female rats. *Endocrinology* 2001; 142: 3324-3331.
17. Burdyla G., Lal S., Spiller D. i wsp.: Localization of orexin-1 receptors to vagal afferent neurons in the rat and humans. *Gastroenterology* 2003; 124: 129-139.
18. Murray C.D.R., Kamm M.A., Bloom S.R., Emmanuel A.V.: Ghrelin for the gastroenterologist: history and potential. *Gastroenterology* 2003; 125: 1492-1502.
19. Neary N.M., Small C.J., Bloom S.R.: Gut and mind. *Gut* 2003; 52: 918-921.
20. Camina J.P., Carreira M.C., Micic D. i wsp.: Regulation of ghrelin secretion and action. *Endocrine* 2003; 22: 5-12.
21. Wu J.T., Kral J.G.: Ghrelin: integrative neuroendocrine peptide in health and disease. *Ann. Surg.* 2004; 239: 464-474.
22. Lazarczyk M.A., Lazarczyk M., Grzela T.: Ghrelin: a recently discovered gut-brain peptide (review). *Int. J. Mol. Med.* 2003; 12: 279-287.
23. Nakai Y., Hosoda H., Nin K. i wsp.: Plasma levels of active form of ghrelin during oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa. *Eur. J. Endocrinol.* 2003; 149: R1-R3.
24. Date Y., Nakazato M., Hashiguchi S. i wsp.: Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes* 2002; 51: 124-129.
25. Wren A.M., Small C.J., Abbott C.R. i wsp.: Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes* 2001; 50: 2540-2547.
26. Bellone S., Rapa A., Vivenza D. i wsp.: Circulating ghrelin levels in newborns are not associated to gender, body weight and hormonal parameters but depend on the type of delivery. *J. Endocrinol. Invest.* 2003; 26: RC9-RC11.
27. Lee H.M., Wang G., Englander E.W. i wsp.: Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. *Endocrinology* 2002; 143: 185-190.
28. Allison D.B., Faith M.S.: Issues in mapping genes for eating disorders. *Psychopharmacol. Bull.* 1997; 33: 359-368.
29. Zaborowska H., Rabe-Jabłońska J.: Rola leptyny w jadłowstręciu psychicznym i innych zaburzeniach odżywiania. *Postępy Psychiatr. Neurol.* 2001; 10: 59-65.

30. Kiess W., Reich A., Meyer K. i wsp.: A role for leptin in sexual maturation and puberty? *Horm. Res.* 1999; 51 supl. 3: 55-63.
31. Nogalska A., Świerczyński J.: Leptyna – hormon o wielu funkcjach. *Postępy Biochem.* 2001; 47: 200-211.
32. Diamond F.B. Jr, Eichler D.C., Duckett G. i wsp.: Demonstration of a leptin binding factor in human serum. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 233: 818-822.
33. Liu C., Liu X.J., Barry G. i wsp.: Expression and characterization of a putative high affinity human soluble leptin receptor. *Endocrinology* 1997; 138: 3548-3554.
34. Ahima R.S., Flier J.S.: Leptin. *Annu. Rev. Physiol.* 2000; 62: 413-437.
35. Walczewska A.: Leptyna – nowy hormon. *Endokrynol. Pol.* 2000; 51: 125-148.
36. Mondal M.S., Nakazato M., Date Y. i wsp.: Widespread distribution of orexin in rat brain and its regulation upon fasting. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 256: 495-499.
37. Matsuzaki I., Sakurai T., Kunii K. i wsp.: Involvement of the serotonergic system in orexin-induced behavioral alterations in rats. *Regul. Pept.* 2002; 104: 119-123.
38. Collin M., Backberg M., Ovesjo M.L. i wsp.: Plasma membrane and vesicular glutamate transporter mRNAs/proteins in hypothalamic neurons that regulate body weight. *Eur. J. Neurosci.* 2003; 18: 1265-1278.
39. Okumura T., Takeuchi S., Motomura W. i wsp.: Requirement of intact disulfide bonds in orexin-A-induced stimulation of gastric acid secretion that is mediated by OX1 receptor activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 280: 976-981.
40. Asahi S., Egashira S., Matsuda M. i wsp.: Development of an orexin-2 receptor selective agonist, [Ala¹¹, D-Leu¹⁵]orexin-B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003; 13: 111-113.
41. Jones D.N.C., Gartlon J., Parker F. i wsp.: Effects of centrally administered orexin-B and orexin-A: a role for orexin-1 receptors in orexin-B-induced hyperactivity. *Psychopharmacology (Berl.)* 2001; 153: 210-218.
42. Monda M., Viggiano A., De Luca V.: Paradoxical effect of orexin A: hypophagia induced by hyperthermia. *Brain Res.* 2003; 961: 220-228.
43. Szekely M., Petervari E., Balasko M. i wsp.: Effects of orexins on energy balance and thermoregulation. *Regul. Pept.* 2002; 104: 47-53.
44. Yang B.O., Samson W.K., Ferguson A.V.: Excitatory effects of orexin-A on nucleus tractus solitarius neurons are mediated by phospholipase C and protein kinase C. *J. Neurosci.* 2003; 23: 6215-6222.
45. Lawrence A.J., Jarrott B.: Neurochemical modulation of cardiovascular control in the nucleus tractus solitarius. *Prog. Neurobiol.* 1996; 48: 21-53.
46. Światońska M.M., Kaczmarek P., Malendowicz L.K., Nowak K.W.: Orexins and adipoinular axis function in the rat. *Regul. Pept.* 2002; 104: 69-73.
47. Cai X.J., Widdowson P.S., Harrold J. i wsp.: Hypothalamic orexin expression: modulation by blood glucose and feeding. *Diabetes* 1999; 48: 2132-2137.
48. Cummings D.E., Purnell J.Q., Frayo R.S. i wsp.: A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714-1719.
49. Tschop M., Smiley D.L., Heiman M.L.: Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
50. Cuntz U., Fruhauf E., Wawarta R. i wsp.: A role for the novel weight-regulating hormone ghrelin in anorexia nervosa. *Am. Clin. Lab.* 2002; 21: 22-23.
51. Broglio E., Arvat E., Benso A. i wsp.: Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 5083-5086.
52. Caixas A., Bashore C., Nash W. i wsp.: Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 1902.
53. Nagaya N., Uematsu M., Kojima M. i wsp.: Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001; 104: 2034-2038.
54. Licinio J., Mantzoros C., Negrao A.B. i wsp.: Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat. Med.* 1997; 3: 575-579.
55. Matsuda J., Yokota I., Iida M. i wsp.: Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 1642-1644.
56. Volkoff H., Eykelbosh A.J., Peter R.E.: Role of leptin in the control of feeding of goldfish *Carassius auratus*: interactions with cholecystokinin, neuropeptide Y and orexin A, and modulation by fasting. *Brain Res.* 2003; 972: 90-109.
57. Kolaczynski J.W., Nyce M.R., Considine R.V. i wsp.: Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: studies *in vivo* and *in vitro*. *Diabetes* 1996; 45: 699-701.
58. Kulik-Rechberger B.: Leptyna – sygnał metaboliczny z tkanki tłuszczowej. *Przegl. Lek.* 2003; 60: 35-39.
59. van den Pol A.N., Patrylo P.R., Ghosh P.K., Gao X.B.: Lateral hypothalamus: early developmental expression and response to hypocretin (orexin). *J. Comp. Neurol.* 2001; 433: 349-363.
60. Larsson K.P., Akerman K.E., Magga J. i wsp.: The STC-1 cells express functional orexin-A receptors coupled to CCK release. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 309: 209-216.
61. Eriksson K.S., Sergeeva O., Brown R.E., Haas H.L.: Orexin/hypocretin excites the histaminergic neurons of the tuberomammillary nucleus. *J. Neurosci.* 2001; 21: 9273-9279.
62. Smith P.M., Connolly B.C., Ferguson A.V.: Microinjection of orexin into the rat nucleus tractus solitarius causes increases in blood pressure. *Brain Res.* 2002; 950: 261-267.
63. Kohno D., Gao H.Z., Muroya S. i wsp.: Ghrelin directly interacts with neuropeptide-Y-containing neurons in the rat arcuate nucleus: Ca²⁺ signaling via protein kinase A and N-type channel-dependent mechanisms and cross-talk with leptin and orexin. *Diabetes* 2003; 52: 948-956.
64. Konturek S.J., Konturek J.W., Pawlik T., Brzozowski T.: Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J. Physiol. Pharmacol.* 2004; 55 (1 cz. 2): 137-154.
65. Liu X.H., Morris R., Spiller D. i wsp.: Orexin A preferentially excites glucose-sensitive neurons in the lateral hypothalamus of the rat *in vitro*. *Diabetes* 2001; 50: 2431-2437.
66. Zigman J.M., Elmquist J.K.: Minireview: From anorexia to obesity – the yin and yang of body weight control. *Endocrinology* 2003; 144: 3749-3756.