

APŽVALGINIAI STRAIPSNIAI

Peptidai, reguliuojantys maisto suvartojimą bei kūno svorį

Natalija Stasiūnienė, Antanas Praškevičius
Kauno medicinos universiteto Biochemijos katedra

Raktažodžiai: nutukimas, adipocitokina, anoreksigeniniai ir oreksigeniniai peptidai.

Santrauka. Maisto suvartojimo ir kūno masės reguliavimas priklauso nuo tiesioginių ir grįžtamojo ryšio signalų tarp riebalinio audinio, virškinamojo trakto, kasos ir pogumburio branduolių, kuriuose yra alkio ir sotumo centrai. Per pastarąjį dešimtmetį nustatyta peptidinės kilmės signalinių molekulių, kurios turi įtakos energijos homeostazės ir nutukimo reguliavimui. Adipocitai sintetina ir išskiria Ob geno produktą – ilgalaikį maisto suvartojimo reguliatorių leptiną, kurio kiekis proporcingas riebalų kiekiui, o virškinamojo trakto hormonai yra trumpalaikiai maisto suvartojimo reguliatoriai (nuo valgio iki valgio). Vieni peptidai mažina maisto suvartojimą ir indukuoja sotumą (anoreksigeniniai signalai), kiti atvirkščiai – skatina maisto suvartojimą ir indukuoja apetitą (oreksigeniniai signalai). Pusiausvyros tarp anoreksigeninių ir oreksigeninių veiksnių suardymas pasireiškia maisto suvartojimo sutrikimais, svorio prieaugiu ir nutukimu arba svorio sumažėjimu, t. y. kacheksija.

Įvadas

Taikant naujus fiziologinius, biocheminius ir genetinius tyrimo metodus, atrasta daug peptidinių hormonų ir neuromediatorių, kurie perduoda informaciją į smegenų pogumburyje esančius alkio ir sotumo kontrolės centrus apie organizmo energijos atsargas. Vieni jų didina apetitą ir maisto suvartojimą (oreksigeniniai), kiti mažina (anoreksigeniniai). Nuo jų santykio priklauso maisto suvartojimas, kūno masė bei nutukimas. Didelį apetitą galima sureguliuoti vartojant preparatus, kurie „išmoko“ mažiau valgyti. Peptidai, skatinantys arba slopinantys apetitą, ir jų receptoriai gali būti molekuliškai taikiniai ieškant naujų nutukimo gydymo būdų.

Pogumburio branduoliai, tiesiogiai susiję su metabolizmo eferentiniu reguliavimu, yra lankiškas branduolys (ARK), paraventrikulinis branduolys (PVB), lateralinis pogumburio regionas (LP), ventrikulomedialinis (VMB) ir dorzomedialinis (DMB) pogumburio branduoliai. Didelį kiekį signalų iš periferijos, atspindinčių organizmo metabolizmą, gali priimti tik ARK branduolys, lokalizuotas centrinėje vidurinių smegenų dalyje, kur išsišakoja kraujotaka (iš Willis rato kraujotakos), be to, yra netoli srities, kurios neriboja kraujo ir smegenų barjeras. Metaboliniai peptidiniai hormonai gali lengvai sąveikauti su ARK branduolio neurais, kurie siunčia daug signalų į PVB ir

DMB, mažiau į LP sritį ir beveik nesiunčia signalų į VMB branduolį. Lankiškajame branduolyje yra dvi pagrindinės peptiderginės sistemos: vienos grupės neuronai gamina oreksigeninius aktyvikius – neuropeptidą Y (NPY) ir su *agouti* genu susijusį peptidą (AgSP); kitos grupės neuronai išskiria oreksigeninių aktyvikių inhibitorius – proopiomelanokortiną (POMK). Sąveika tarp šių dviejų ARK branduolio neuronų subpopuliacijų, vadinamų melanokortino signalinėmis sistemomis, manoma, turi didžiausią įtaką reguliuojant maisto suvartojimą bei energijos homeostazę.

Adipocitokina

Adipocitai išskiria leptiną, adiponektiną, rezistiną, adipsiną, acilininą stimuliuojantį baltymą (ASB), angiotenzinogeną, plazminogeno aktyvatoriaus inhibitorių-1 (PAI-1), naviko nekrozės faktorių- α (TNF- α), steroidinius hormonus, augimo faktorių ir kt. Dauguma šių molekulių yra citokina ir vadinami bendru pavadinimu – adipocitokina arba „nutukimo signalinės molekulės“. Jos dalyvauja reguliuojant maisto suvartojimą, energijos homeostazę, kūno svorį, jautrumą insulinui ir kt.

Leptinas. Tai peptidinės kilmės multifunkcinis citokinas, priklausantis interleukino-6 (IL-6) šeimai. Yra maisto suvartojimo ilgalaikis reguliatorius, išskiriamas tuomet, kai organizmas nebadauja. Jis siunčia

aferentinį signalą į pogumburio ARK branduolį ir, inhibuodamas neuropeptidų NPY ir AgSP sintezę, slopina alkį, mažina maisto suvartojimą, kūno svorį ir tiesiogiai susijęs su nutukimu (1). Leptino sintezę mažina β -adrenerginiai agonistai.

Žmogaus leptinas sudarytas iš 167 aminorūgščių (16 kDa). Jo genas (*Ob*) yra 7-ojoje chromosomoje; intensyviausiai ekspresuojamas riebaliniame audinyje. Leptinas veikia per savo receptorių Ob-R. *Ob* geno defektai, geno stoka ar leptino receptorių nebuvimas skatina nutukimą. Nedaug leptino yra raumenyse, placentoje, skrandyje. Skrandžio gleivinė išskiria leptiną tada, kai maistas patenka į skrandį. Šis leptinas taip pat yra aferentinis signalas, perduodamas per klajoklio nervo neuronus, inervuojančius viršutinę virškinamojo trakto dalį.

Pirmą kartą leptinas buvo atrastas 1994 m. nutukusių pelių, kurios turėjo defektinį *ob/ob* geną, organizme. Nustatyta, kad kraujo serumo leptino ir *ob* matricinės RNR (mRNR) kiekis nutukusių žmonių adipocituose yra padidėjęs ir tiesiogiai proporcingas kūno riebalų kiekiui, adipocitų dydžiui, kūno masės indeksui (KMI) ir kraujo plazmos insulino kiekiui. Eksperimentinių gyvūnų leptino mRNR ekspresija suintensyvėja po gliukozės ir insulino injekcijų. Nutukusioms pelėms, turinčioms defektinį *ob/ob* geną, egzogeninio leptino injekcijos mažina riebalų atsargas, nes pagreiteja riebalų skaidymas ir maisto suvartojimas mažėja. Leptino arba jo receptorių nebuvimas skatina nekontroliuojamą maitinimąsi ir nutukimą, vadinamą leptininiu atsparumu. Leptino taikiniai smegenyse yra maisto suvartojimą skatinantys peptidai: NPY, melaniną koncentruojantis hormonas (MKH), į galaniną panašus peptidas (GALP) ir maisto suvartojimą slopinantis peptidas melanokortinas (KAH, kortikotropiną atpalaiduojantis hormonas). Šių peptidų gamybą leptinas slopina, sukeldamas sotumo pojūtį, o maisto suvartojimą slopinančių veiksmų (POMK) gamybą didina.

Leptino receptoriaus genas *db* ekspresuojamas pogumburyje. Receptorius (Ob-R) turi šešias savo izoformas. Leptino receptoriai yra citokinų receptoriai. Jie signalą perduoda per transkripcijos aktyvklį Jak/STAT (angl. *Janus kinase-signal transducer and activator of transcription*), aktyvindami specifinių genų transkripciją ir pagrindinį leptininio signalo transdukcijos kelią. Dalis leptininio signalo gali būti perduodama ir per mitogeno aktyvuotą proteinkinazę (MAPK, angl. *mitogen activated proteinkinase*) bei 5'-AMP-aktyvintą proteinkinazės kelią (AMPK). Leptininis signalas sąveikauja su insulininiu signalu. Leptino receptorių yra klajoklio nervo aferentiniuose

visceraliniuose neuronuose ir pogumburio ARK branduolyje, *plexus choroidealis* srityje ir smegenų dangaluose, sudarančiuose kraujo ir smegenų barjerą. Tačiau daugiausia leptino receptorių gamina ARK branduolio neuronai. Leptinas kaip ir insulinas veikia lankiškąjį branduolį. Savo receptoriais, esančiais pogumburyje, leptinas reguliuoja pogumburio raktinių neuropeptidų – NPY ir POMK (juos išskiria skirtingi ARK branduolio neuronai) mRNR ekspresiją. Tarp NPY, POMK ir leptino egzistuoja neigiamas grįžtamasis ryšys.

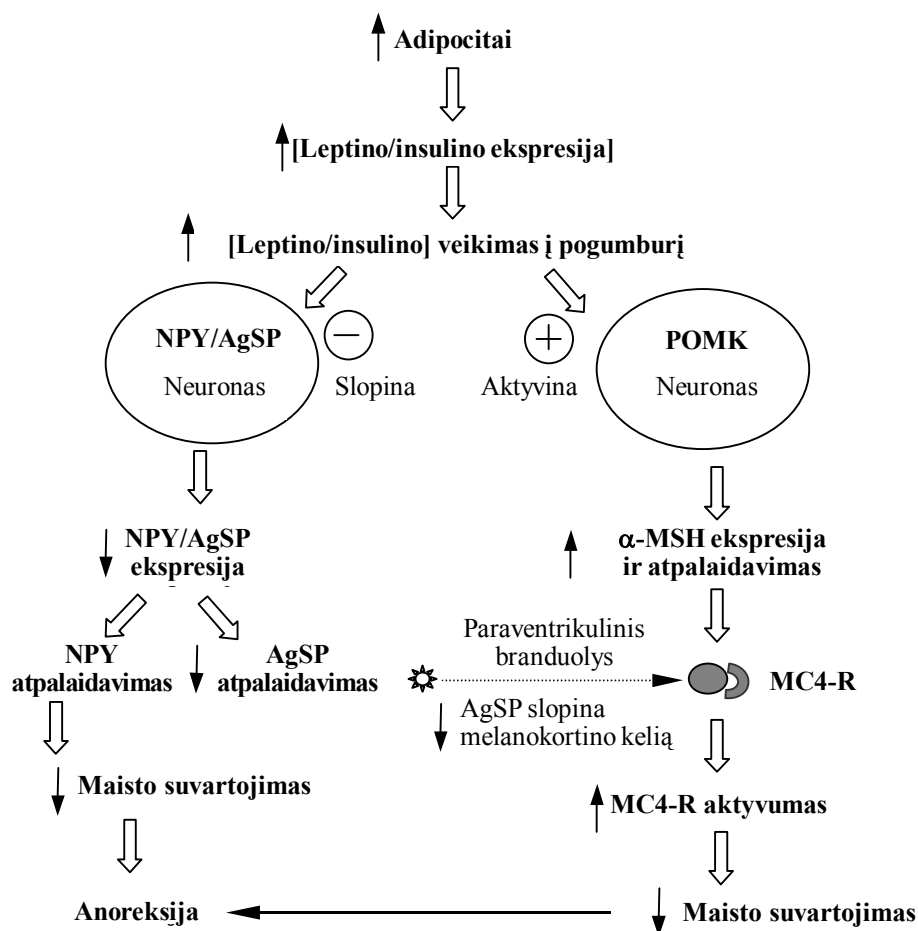
Leptino veikimo transdukcijos kelias ir sukeliamas sotumo pojūtis realizuojamas per melanokortino sistemą – melanotropiną (α -MSH, melanocitus stimuliuojantį hormoną) ir du melanokortino receptorių – MC4-R ir MC3-R (1 pav.). α -MSH yra stiprus MC4-R agonistas. Pats α -MSH susidaro pogumburyje iš POMK (jo brandos metu) veikiant leptinui. α -MSH yra trumpasis peptidas, stiprus metabolinis tarpininkas, kuris slopina maisto suvartojimą (yra anoreksigeninis signalas) ir metabolizmą.

Leptinas, veikdamas smegenų pogumburio receptorių, sukelia tris labai svarbius poveikius: 1) panaikina NPY ir AgSP poveikį, skatinantį maisto suvartojimą ir sukeliantį hiperfagiją; 2) panaikina endogeninio apetito stimulatoriaus, kanabinoidinio receptoriaus neuromediatoriaus anandamido (arachidonoiletanolamido) poveikį; 3) skatina apetito slopintojo α -MSH sintezę. Naujai sintetinami vaistai, kurie galėtų būti vartojami nutukimui gydyti, turėtų didinti α -MSH aktyvumą.

Leptino veikimą, perduodant signalą į smegenis apie nuolatinius energijos homeostazės pokyčius, užbaigia insulinas, kuris perduoda papildomą informaciją į smegenis apie ilgalaikius metabolizmo pokyčius. Leptino/insulino veikimo didėjimas slopina NPY/AgSP anabolinį kelią ir aktyvina POMK katabolinį kelią (1 pav.).

Be specifinio veikimo į smegenis leptinas tiesiogiai veikia raumenis, kepenis, kasos endokrinines saleles, stimuliuoja lytinių liaukų funkciją, skatindamas gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnAH) išskyrimą. Be to, lėtina kaulų formavimąsi ir veikia hemo poetinę sistemą. Leptino kiekis kraujo serume nepaprastai sumažėja per pirmąsias 24 badavimo valandas. Pradėjus valgyti, vėl gali padidėti per 4–5 val., nors riebalinio audinio masė per šį laikotarpį ir nepakinta. Leptino kiekio sumažėjimas kraujo serume badaujant siunčia signalą į CNS, kad maisto nėra ir sukelia grandinę pokyčių, kuri priklauso nuo energijos atsargų. Atsiradus atsavoriui, organizmas darosi vis atsparesnis leptino poveikiui, todėl žmogus nejaučia sotumo.

Leptinas gali būti vartojamas nutukimui gydyti.



1 pav. Leptino/insulino poveikis pogumburio lankiškajam branduoliui

Leptino/insulino didėjantis veikimas slopina NPY/AgSP anabolinį kelią ir stimuliuoja POMC katabolinį kelią. Mažiau suvartojama maisto, atsiranda anoreksija. NPY – neuropeptidas Y; AgSP – su *agouti* genu susijęs peptidas; POMC – proopiomelanokortinas; α-MSH – α-melanocitus stimuliuojantis hormonas; MC4-R – melanokortino-4 receptorius.

Bandoma sukurti preparatus, savo veikimu panašius į leptiną, kurie slopintų apetitą ir jiems žmonių organizmas nebūtų atsparus (2–8).

Adiponektinas (ADP, Adipo-Q, APM-1, ACRP-30). Yra baltyminis hormonas, kurį sudaro 244 aminorūgštys (žmogaus). Jį sintetina ir išskiria tik riebalinio audinio ląstelės. Adiponektinas didina jautrumą insulinui, dalyvauja reguliuojant lipidų, gliukozės metabolizmą, energijos homeostazę, pasižymi priešūždegiminiu poveikiu kraujagyslių sienelėms. Sumažėjęs jo kiekis kraujyje skatina metabolinio sindromo ir aterosklerozės atsiradimą. Adiponektino išskyrimą iš adipocitų labai stipriai stimuliuoja insulinas, tačiau ilgalaikis insulino kiekio didėjimas adiponektino išskyrimą slopina.

Adiponektinas yra homotrimerinis oligomeras panašus į kolageną, turintis vienodo dydžio fibrilinius ir globulininius domenų. Molekulėje yra 22 tiksliai pasikartojančios GlyXPro arba GlyXX sekos, kurias

sudaro 27 aminorūgštys. Adiponektiną koduoja tik adipocituose esantis APM1 genas (angl. *adipose most abundant gene transcript 1*), esantis trečiosios chromosomos *q* petyje, 27 lokuse (3q27).

Adiponektino kiekis kraujyje plazmoje yra 5–10 mkg/ml. Jis būna sumažėjęs nutukusių, jautrių insulinui ir 2 tipo cukriniu diabetu sergančių žmonių organizme, kuriems būdinga hipertenzija, dislipidemijos, širdies ir kraujagyslių ligos bei metabolinis sindromas. Adiponektino kiekis atvirkščiai koreliuoja su kūno masės indeksu, poodiniais ir visceraliniais riebalais, gliukozės, insulino, leptino ir trigliceridų kiekiu kraujyje, tačiau tiesiogiai koreliuoja su didelio tankio lipoproteinais (DTL). Adiponektinas mažina kūno svorį, didindamas metabolizmo greitį, tačiau neturi įtakos apetitui. Jis gali sumažinti nutukimo riziką, 2 tipo cukriniu diabeto bei širdies ir kraujagyslių ligų atsiradimo tikimybę.

Adiponektino taikinyse smegenyse, kaip ir leptino,

yra pogumburio anoreksigeninis hormonas KAH. Kaip ir leptinas adiponektinas didina KAH išskyrimą, tačiau kitiems leptino neuropeptidiniais taikiniams esminio poveikio neturi.

Adiponektino taikiniai yra griaučių raumenų ir kepenų ląstelės, kurių membranose yra AdipoR1 ir AdipoR2 receptoriai. Žmogaus AdipoR1 (sudarytas iš 311 aminorūgščių) gausiai susidaro griaučių raumenyse, o AdipoR2 (iš 299 aminorūgščių) dominuoja kepenyse. Abu receptoriai turi septynis transmembraninius domenų, tačiau struktūriškai bei funkciškai skiriasi nuo receptorių, susijusių su G-baltymu. Manoma, kad adiponektino receptoriai priklauso naujai receptorių šeimai (tikriausiai TNF receptorių pošeimiui). Adiponektino molekulė stipriai prisijungia prie T-kadherino (glikozilfosfatidilinozitolį prijungiančio ekstraląstelinio baltymo), esančio kraujagyslių endotelio ir lygiųjų raumenų ląstelių paviršiuje, kuris veikia kaip koreceptorius, perduodantis adiponektino metabolinį signalą.

Adiponektinas tiesiogiai skatina laisvųjų riebalų rūgščių pernašą per membranas, didindamas karnitinpalmitoil-transferazės I aktyvumą. Kepenyse jis skatina riebalų rūgščių oksidaciją, aktyvindamas adenzinmonofosfato (AMP) kinazę ir peroksisomos proliferatoriaus aktyvuotą receptorių (PPAR- α , angl. *peroxisome proliferator-activated receptor*), mažina kepenų fermentų, dalyvaujančių riebalų rūgščių sintezėje – acetil-CoA karboksilazės ir riebalų rūgščių sintazės aktyvumą; didina hepatocitų jautrumą insulinui, toleranciją gliukozei ir gali koreguoti hiperglikemiją, susijusią su nutukimu. Veikdamas raumenis, adiponektinas didina energijos sąnaudas griaučių raumenyse, stimuliuodamas riebalų rūgščių oksidaciją.

Vaistai, kurie kuriami kaip adiponektino taikiniai, gali būti vartojami nutukimui gydyti (9–14).

Rezistinas. Tai neseniai atrastas polipeptidinis hormonas, citokinas, išskiriamas adipocitų, ypač riebalinio audinio makrofagų, tačiau jo nustatyta ir kituose audiniuose: pogumburyje, hipofizėje, antinksčiuose, kasoje, virškinamajame trakte, miocituose, blužnyje, leukocituose ir kraujo plazmoje. Hormonas pavadintas rezistinu dėl sukeliama jautrumo insulinui. Kraujyje rezistino kiekis mažėja vartojant antidiabetinius preparatus, o didėja atsiradus maisto indukuotoms ir genetiškoms nutukimo formoms. Rezistino kiekis kraujyje tiesiogiai koreliuoja su nutukimu (adiponektino – atvirkščiai); jo kiekį audiniuose mažina insulinas ir citokinai (TNF- α , endotelinas-1, IL-6), o kiekį didina: hiperglikemija, augimo ir lytiniai hormonai. Sveikiems

eksperimentiniams gyvūnams (pelėms) injekuotas rezistinas sumažina gliukozės toleravimą ir insulino veikimą. Rezistinas turi didelės įtakos 2 tipo cukrinio diabeto išsivystimui (apie 80 proc. nutukusių asmenų 2 tipo cukrinio diabeto priežastis yra rezistinas), širdies ir kraujagyslių ligoms. Susintetinus vaistus, blokuojančius rezistino poveikį, būtų galima sėkmingai gydyti 2 tipo cukrinį diabetą.

Smegenų pogumburyje rezistinas slopina noradrenaliną ir serotoniną išskyrimą iš pogumburio neuronų galūnių (sinaptosomų). Yra duomenų, jog rezistinas slopina adipocitų diferenciaciją (15–19).

Adipsino daugiausia išskiriama riebaliniame audinyje; jis priskiriamas serino protezių šeimai. Jo genas (*Adn*) yra X chromosomoje. Adipsino veikimas siejamas su nutukimu, poodinių riebalų masės didėjimu, atsirandančiu dėl nuolatinio persivalgymo. Eksperimentais nustatyta, jog adipsino kiekis yra sumažėjęs (daugiau kaip 100 kartų) genetiškai nutukusių pelių organizme ir pelių naujagimių, kuriems nutukimas buvo sukeltas natrio glutamato injekcijomis. Adipsino gamybą reguliuoja gliukokortikoidai. Sergantiesiems hipergliukokorticismu, kuriam taip pat būdingas nutukimas, nustatytas mažas adipsino mRNA ir paties baltymo kiekis (17).

Virškinamojo trakto peptidai

Kai maistas patenka į virškinamąjį traktą, tam tikros jo gleivinės ląstelės išskiria peptidinius hormonus, kurie tiesiogiai klajokliu nervu ir kitais simpatiniais aferentiniais neurais siunčia signalus į centrinę nervų sistemą (20) ir pradedamas slopinti maisto suvartojimas. Virškinamojo trakto hormonai į centrinę nervų sistemą patenka ir per kraują. Kraujyje cirkuliuojančių virškinamojo trakto peptidinių veiksnių (signalinių molekulių), reguliuojančių maisto suvartojimą, receptoriai yra pogumburyje (angl. *in median eminence and arcuate nucleus*). Daugumą virškinamojo trakto peptidų bei jų receptorių sintetina ir smegenys, kuriose jie veikia kaip neuromediatoriai, reguliuojantys maisto suvartojimą.

Cholecistokininas (CCK) yra svarbiausias virškinamojo trakto peptidinis hormonas. Jį išskiria dvylikapirštės ir proksimaliojo tuščiosios žarnos galo I ląstelės, o nedidelį kiekį – tulžies pūslės ląstelės. CCK išskiria ir tam tikros smegenų sritys, gaubtinės žarnos, klubinės žarnos ir kasoje esančių nervų galūnės. Priklausomai nuo aminorūgščių sekos ilgio išskirtos penkios molekulinės formos. Aktyviausi hormonai yra CCK-33 ir CCK-8. CCK skatina kasos fermentų išskyrimą ir tulžies pūslės susitraukimus, smegenyse veikia kaip neuromediatorius, sukeldamas sotumo

pojūtį. Jis veikia per savo receptorių: CCK-33 receptorių yra CCK-A – daugiausia lokalizuotas virškinamajame trakte, o CCK-8 receptorių CCK-B yra lokalizuotas nervo galūnėse su kitais neuromediatoriais (dopaminu ir GASR). Abu receptoriai prijungia ir CCK, ir gastriną, tačiau dėl didesnio afiniteto CCK prijungia apie 1000 kartų greičiau negu gastriną. Abu receptoriai membranose yra susiję su G-baltymu ir aktyvina fosfatidilinozitolio ciklą. CCK išskyrimą žarnose stimuliuoja baltymai, riebalai ir skrandžio leptinas, patekęs iš skrandžio į virškinamąjį traktą. Gyvūnų ir žmogaus CCK lėtina maisto slinkimą iš skrandžio, mažina maisto suvartojimą ir užbaigia maitinimąsi, veikdamas skrandžio prievartį CCK-A receptorių (sutraukiamas prievartio raukas ir ištempiamas skrandis). Virškinamojo trakto CCK maisto suvartojimą slopina pirmiausia per klajoklio nervo (*n. vagus*) aferentines skaidulas. CCK yra trumpalaikis maisto suvartojimo inhibitorius. CCK gali sąveikauti su keliais ilgalaikiais energijos homeostazės reguliavimo signalais: leptinu (jo veikimas yra stipresnis už CCK), insulinu ir estrogenais. Manoma, kad CCK tik indukuoja maisto vartojimo slopinimą. Ilgą laiką vartojant CCK, kūno svoris nemažėja (20).

Į gliukagoną panašus peptidas-1 (GLP-1, angl. *glucagon-like peptide-1*) mažina maisto suvartojimą ir apetitą. Jis sukelia pasibjaurėjimą maistu, slopina maisto slinkimą iš skrandžio ir gali būti vienas pagrindinių veiksmų, mažinančių energijos gamybą. Jis susidaro distalinės klubinės žarnos dalies ir gaubtinės žarnos gleivinės L-ląstelėse iš progliukagono. GLP-1 išskyrimą skatina maistas ir neurohormoniniai signalai, daugiau kylantys iš proksimalinės žarnų dalies. GLP-1 nustatytas įvairiose smegenų kamieno bei pogumburio vietose. Veikdamas pogumburį, jis slopina apetitą. GLP-1 turi gliukagono aminorūgščių sekos dalį ir reaguoja su antigliukagono antikūnais. Į jo sudėtį įeina enterogliukagonas, glicentinas, į gliukagoną panašus imunoreaktantas ir progliukagonas. GLP-1 veikia per du savo receptorių: vienas (59-kDa) lokalizavęsis žarnose, kitas yra CNS ir kasos endokrininėse salelėse. Egzogeninis GLP-1 mažina sveikų žmonių ir sergančių cukriniu diabetu apetitą bei maisto suvartojimą. Gali būti vartojamas cukriniam diabetui ir nutukimui gydyti (20).

Grelinas yra periferinis aferentinis signalas smegenims, kuris skatina maisto suvartojimą ir indukuoja nutukimą.

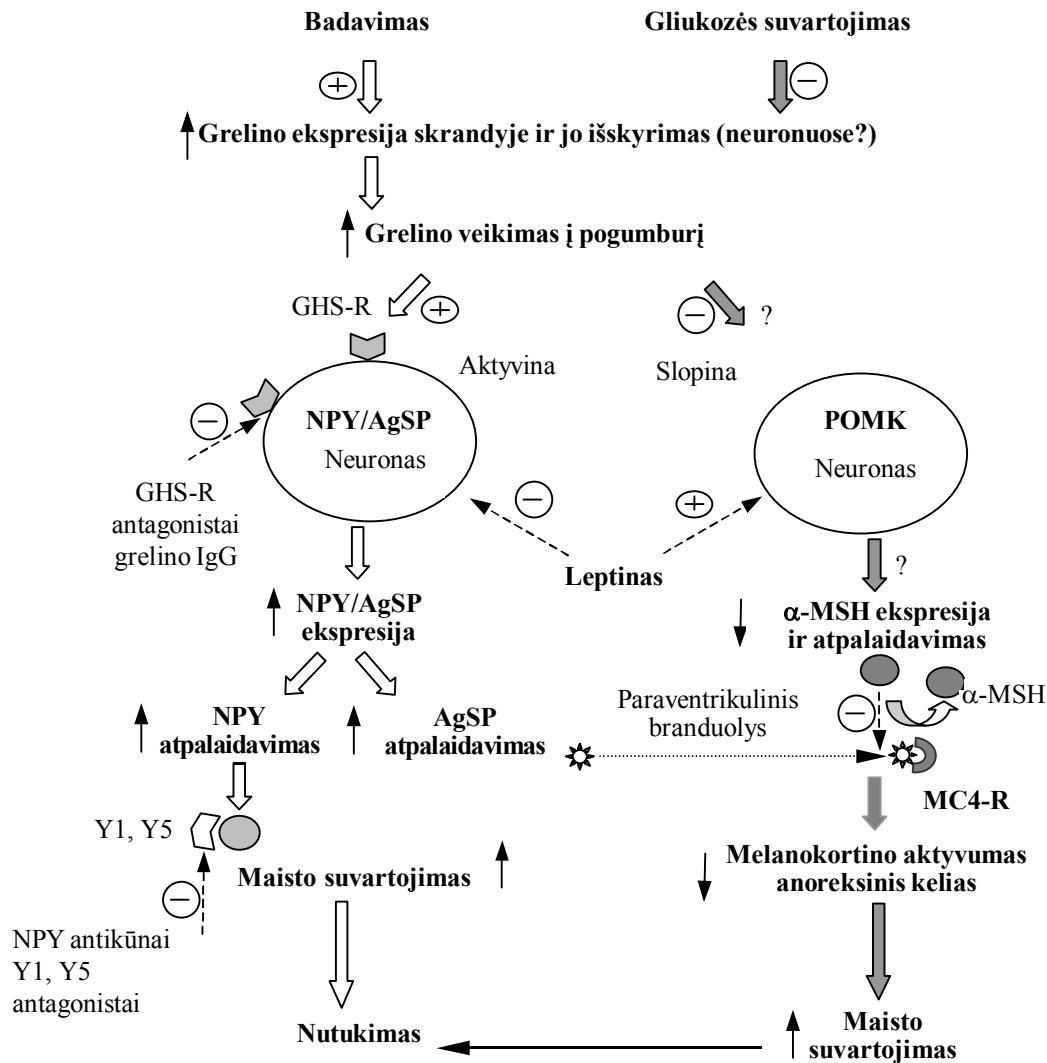
Peptidą sudaro 28 aminorūgštys (brendimo laikotarpiu susidaro iš 117 aminorūgščių preprogreline), yra augimo hormono (AH) endogeninis ligandas ir jo sekrecijos reguliatorius (skatina AH išskyrimą iš

hipofizės); savo sudėtyje turi modifikuotą seriną (n-oktanoilseriną), nuo kurio priklauso biologinis aktyvumas. Greliną daugiausia išskiria specializuotos skrandžio dugno endokrininės ląstelės, tačiau nedidelis jo kiekis išsiskiria ir viršutinėje plonųjų žarnų dalyje, placentoje, inkstuose, hipofizėje ir pogumburyje. Grelinas skatina skrandžio sulčių išskyrimą ir motoriką, žadina apetitą ir vadinamas „alkio hormonu“. Jis yra periferinis tarpininkas tarp virškinimo sistemos ir smegenų. Apetitą skatina veikdamas per savo receptorių (GHS-R), esančius pogumburyje (2 pav.). Grelino receptorių ekspresija ir prisijungimas prie jų nustatytas daugelyje pogumburio sričių, susijusių su NPY, AgSP, POMK, γ -aminosvieto rūgštimi (GASR) ir kitais neuropeptidais, reguliuojančiais apetitą. Grelinas aktyvina ARK branduolio neuronus, gaminančius NPY ir AgSP (abu didina maisto suvartojimą). Grelino kiekis kraujyje padidėja prieš valgį, o jo išskyrimas slopinamas praėjus 3 val. po valgio (išskyrimą slopina maistas). Jei žmogus ilgiau nevalgo, skrandžio sienelės nustoja gaminti greliną ir žmogus nustoja jautes alkį.

Pogumburyje nedidelį greline kiekį gamina bipoliniai neuronai. Pogumburio grelinas siunčia signalą į pogumburio alkio kontrolės centrus. Manoma, kad pogumburio grelinas yra svarbiausias apetitą reguliuojantis modulatorius (21–23).

Apolipoproteinas A-IV (Apo A-IV) yra baltymas, sintetinas plonosiose žarnose ir kepenyse. Jis įeina į chilomikronų ir labai mažo tankio (MT) lipoproteinų sudėtį. Apo A-IV sintezę skatina riebalų absorbcija. Be to, jis trumpalaikis maisto suvartojimo reguliatorius. Neseniai jis nustatytas pogumburyje, kur, veikdamas centrinę nervų sistemą, slopina maisto suvartojimą. Badavimas mažina pogumburio Apo A-IV kiekį. Riebus maistas Apo A-IV kiekį didina (20).

Enterostatinas yra maisto suvartojimą slopinantis pentapeptidas, priklauso peptidų šeimai, esančiai virškinamajame trakte ir smegenyse. Jo yra ir kraujyje. Nustatyta keletas enterostatinų: [Val-Pro-Asp-Arg (VPDPR)], Val-Prp-Gly-Pro-Arg (VPGRP) ir Ala-Pro-Gly-Arg (APGRP). Enterostatinai susidaro virškinamojo trakto spindyje (virškinimo metu) iš kasos prokolipazės N-galo skaidant ją tripsinu. Prokolipazės sintezę ir jos išskyrimą skatina riebus maistas. Enterostatino injekcijos intraperitonealiai arba į centrinę nervų sistemą slopina eksperimentinių gyvūnų (graužikų) maisto suvartojimą – daugiausia riebalų; mažina riebaus maisto poreikį bei insulino išskyrimą. Enterostatinas veikia per klajoklio nervo aferentines skaidulas, tačiau gali veikti ir per kraują. Nutukusių žmonių organizme nustatyta hiperenterostatinemija, o po sotaus valgio – enterostatino išskyrimo sumažėjimas (20).



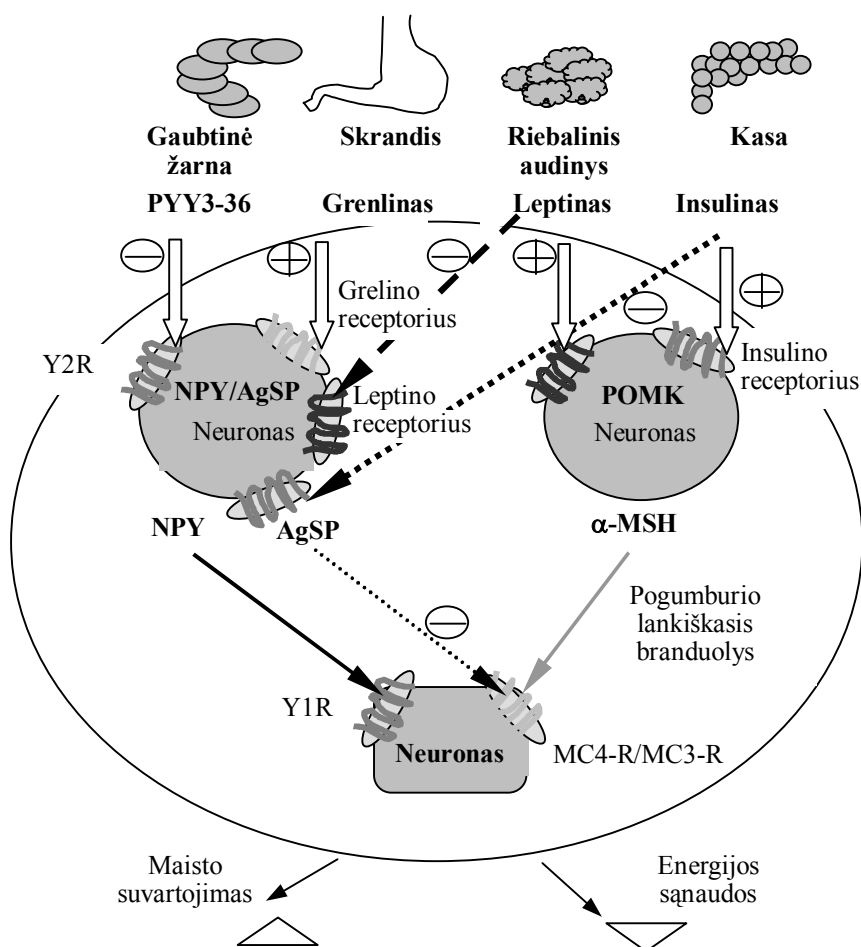
2 pav. Leptino – NPY/AgSP signalinio kelio aktyvumas grelinui reguliuojant maisto suvartojimą

NPY – neuropeptidas Y; AgSP – su *agouti* genu susijęs baltymas; GHS-R – skrandžio grelino receptoriai; Y1, Y5 – NPY receptoriai; α-MSH – α-melanocitus stimuliuojantis hormonas; POMC – proopiomelanokortinas; MC4-R – melanokortino-4 receptoriai.

Peptidas YY (PYY3-36) yra endogeninis žmogaus trumpalaikis peptidinis hormonas, kurį gamina gaubtinės žarnos distalinės dalies endokrininės L-ląstelės. Jis slopina skrandžio rūgšties išskyrimą, gastroenterocitų ir kasos fermentų išskyrimą, slopina apetitą, maisto suvartojimą ir gali būti vartojamas nutukimui gydyti. PYY3-36 veikimas priešingas skrandžio gleivinės išskiriamo grelinio veikimui (didina apetitą). PYY3-36 injekcijos labai slopina apetitą – per 24 val. maisto suvartojimą sumažina beveik 33 proc. Peptidas YY per klajoklio nervo aferentines skaidulas siunčia signalus į smegenis ir sukelia sotumo pojūtį, mažina maisto poreikį. Kraujo plazmos PYY teigiamai koreliuoja su cholecistokinino kiekiu. PYY, kaip ir NPY, veikia per Y2R receptorių (3 pav.), esančius pogumburio ARK branduolyje. PYY kartu su oksinto-

modulinu (OXM) aferentiniu keliu tiesiogiai veikia ARK branduolio neuronus, inhibuodami oreksigeninių peptidų NPY ir AgSP išskyrimą. Be to, PYY ir OXM, inhibuodami pogumburio PVN branduolį, sužadina sotumo pojūtį. Nuo Y2 receptorių priklauso centrinis kūno svorio reguliavimas (24).

Oksintomodulinas (OXM, gliukagonas-37, enterogliukagonas). Tai terminas, vartojamas keliems mažos šeimos peptidams. Jis yra anoreksigeninis peptidas, trumpalaikis maisto suvartojimo reguliatorius, susidaro distalinės plonųjų žarnų dalies ir gaubtinės žarnos endokrininėse arba EG-ląstelėse (arba I ląstelėse) iš progliukagono. Viena iš jo komponentų yra į gliukagoną panašus peptidas GLP-1⁷⁻³⁷. OXM per aferentinius neuronus tiesiogiai veikia ARK branduolio neuronus, slopindamas NPY ir AgSP išskyrimą. Pate-



3 pav. PYY3-36 apetitą mažinantis veikimas

PYY3-36 – peptidas YY; NPY – neuropeptidas Y; AgSP – su *agouti* genu susijęs baltymas; POMK – proopiomelanokortinas; α-MSH – α-melanocitus stimuliuojantis hormonas; MC3-R – melanokortino-3 receptoriai; MC4-R – melanokortino-4 receptoriai; Y2R – receptoriai.

kęs iš virškinamojo trakto į kraują, per savo receptorių, susijusius su G-baltymu, veikia periferinius organus (24).

Neurotenzinas (NT) yra peptidas, sudarytas iš 13 aminorūgščių; susidaro žinduolių virškinamojo trakto specializuotose N-ląstelėse, yra apetito slopintojas, pasižymintis įvairiu farmakologiniu aktyvumu (20). NT gamina lankiškas branduolys, PVB ir DMB neuronai. Jis veikia kaip neuromediatorius arba neuromodulatorius; intracerebroskilvelinės injekcijos slopina tik melaniną koncentruojančio hormono (MKH) veikimą, tačiau neveikia NPY. NT veikia per NT-1, NT-2, NT-3 receptorių. Šių receptorių ligandai (agonistai) vartojami nutukimui, cukriniam diabetui, jautrumo insulinui bei aterosklerozei gydyti. NT ir dopaminas veikia sinergistiškai, slopindami maisto suvartojimą.

Kasos hormonų įtaka maisto suvartojimui

Insulino poveikis maisto suvartojimui yra centrinis

(stipriausias dirgiklis angliavandeniai), todėl jis greitai slopina svorio augimą. Insulino receptorių nustatyta daugelyje smegenų sričių, tačiau daugiausia jų yra pogumburio branduoliuose, kontroliuojančiuose mitybą. Insulinas į CNS pernešamas aktyviosios pernašos būdu per kraujo ir smegenų barjerą ir pirmiausia patenka į smegenų aplinkskilvelines sritis. Tiesioginės insulino injekcijos į eksperimentinių gyvūnų (gaužikų) smegenis sumažina maisto suvartojimą. Insulinas kartu su leptinu priskiriamas ilgalaikiams maisto suvartojimo reguliatoriams, tačiau jis veikia kartu su trumpalaikiais signalais, slopinančias maisto suvartojimą (6, 20).

Gliukagono sekrecija didėja, jei didžiąją maisto dalį sudaro grynjieji angliavandeniai. Jie sukelia trumpalaikį gliukagono išskyrimo padidėjimą. Gliukagono injekcijos gyvūnams į CNS slopina maisto suvartojimą. Gliukagono veikimas perduodamas per klajoklio nervo aferentines skaidulas (mechanizmas neaiškus). Gliukagonas mažina maisto suvartojimą (20), jei jis

veikia vienas (ne kartu su CCK).

Amilinas – tai kasos salelių amiloido polipeptidas (IAPP – angl. *islet amyloid polypeptide*), kaip ir insulinas sintetinamas kasos β -ląstelėse. Jo yra smegenyse ir žarnyno endokrininėse ląstelėse. Buvo išskirtas iš insulinomos amiloido ir pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, kasos. Tai neuropeptidas, kurį sudaro 37 aminorūgštys, jų seka panaši į su kalcitonino genu susijusio peptido (KGSP) aminorūgščių seką. Amilino yra visceraliniuose jutiminiuose neuronuose ir pogumburyje; injekuotas į periferinius audinius ar smegenis slopina eksperimentinių gyvūnų (graužikų) maisto suvartojimą, mažina skrandžio sulčių išskyrimą, lėtina maisto slinkimą iš skrandžio ir dalyvauja reguliuojant gliukozės homeostazę, slopindamas glikogeno sintazę griaučių raumenyse; gali moduluoti insulino veikimą. Jis slopina insulino stimuliuojamą gliukozės metabolizmą raumenyse, tačiau ne adipocituose; kartu su kalcitoninu (KT) ir su kalcitonino genu susijusiu peptidu indukuoja jautrumą insulinui (20).

Centrinės nervų sistemos peptidai

Informacija apie energijos atsargas į CNS siunčiama per peptiderginių signalų receptorius, esančius aferentiniuose visceraliniuose nervuose ir pogumburio branduoliuose, tačiau ir pats pogumburis išskiria keletą neuropeptidų ar neuromediatorių, slopinančių arba skatinančių maisto suvartojimą.

Peptidai, slopinantys maisto suvartojimą

Peptidai, mažinantys maisto suvartojimą, vadinami anoreksigeniniais signalais (lentelė). Jų biocheminis veikimo kelias dažniausiai realizuojamas per pogumburio ARK branduolio išskiriamą POMK ir melanokortino sistemą (1, 2 pav.), kurios svarbiausias narys yra α -melanocitus stimuliuojantis hormonas (α -MSH).

Melanokortino sistema ir α -melanocitus stimuliuojantis hormonas. Šią sistemą sudaro: melanokortino peptidas; penki transmembraniniai G-baltymai, susiję su melanokortino receptoriais (MCR); endogeninis MCR antagonistas – *agouti* ir su jo genu susijęs peptidas (AgSP, angl. *agouti-related protein*); endogeninis melanokortino antrinis tarpininkas (cAMP). Melanokortino sistemai priskiriamas svarbiausias vaidmuo reguliuojant apetitą, maisto suvartojimą ir energijos homeostazę. Šios sistemos aktyvinimas sukelia anoreksiją.

Melanokortinai yra grupė hipofizės peptidinių hormonų, turinčių panašią struktūrą – tai kortikotropinas (AKTH) ir melanotropinas (MSH, α -, β -, γ -melanocitus stimuliuojantis hormonas). Abu peptidai susidaro iš pogumburio ARK branduolio diskretinės grupės neuronų gaminamo POMK (jo brendimo metu). Apie 4 proc. visų genetinio nutukimo atvejų sudaro mutacijos melanokortino sistemoje. Melanokortinų veikimas vyksta per vieną iš penkių melanokortino receptorių. MC4-R receptoriaus mutacijos – tai dažniausiai

Lentelė. Peptidiniai signalai, skatinantys arba slopinantys maisto suvartojimą

Skatinantys	Slopinantys
Grelinas Neuropeptidas Y (NPY) Su <i>agouti</i> genu susijęs baltymas (AgSP) Melaniną koncentruojantis hormonas (MKH) β -endorfinas Dinorfinas Hipokretinas/oreksinas Galaninas Į galaniną panašus peptidas (GALP) Augimo hormoną atpalaiduojantis hormonas (AHAH) Peptidas 26RFa Bekonas Endokanabinoidai	Leptinas Adiponektinas Cholecistokininas (CCK) Enterostatinas Bombezinas Motilinas Oksintomodulinas (OXM) Neurotenzinas (NT) Peptidas YY (PYY3-36) Gliukagonas Amilinas Insulinas Proopiomelanokortinas (POMK) Urokortinas Somatostatinas Oksitocinas Kortikotropiną atpalaiduojantis hormonas (KAH) Su kalcitonino genu susijęs peptidas (KGSP) α -melanocitus stimuliuojantis hormonas (α -MSH) Tirotropiną atpalaiduojantis hormonas (TRH) Neuropeptidas B (NPB)

pasitaikanti monogeninio nutukimo forma ir nutukusių žmonių mirties priežastis. MC4-R mutacijos sukelia hiperfagiją ir hiperinsulinemiją, nes MC4-R ir MC3-R esama toje pogumburio srityje, kuri atsakinga už maisto suvartojimą. MC4-R geno iškritimas hiperfaginio nutukimo pelėms sukelia fenotipą, panašų į *A^{y/a}* pelių fenotipą. Melanokortino receptoriai turi didelę afinitetą *agouti* baltymui, kuris moduliuoja anoreksigeninio signalo kelią. Su *agouti* genu susijęs peptidas AgSP yra MC3-R ir MC4-R labai stiprus antagonistas, slopinantis visą melanokortino sistemą ir anoreksigeninio signalo kelią. AgSP koekspresuojamas tuose pačiuose ARK branduolio neuronuose kaip ir oreksigeninis NPY (1, 2 pav.). MC3-R ir MC4-R receptorių potipiai vaidina svarbiausią vaidmenį reguliuojant maisto suvartojimą.

α-MSH yra anoreksigeninis peptidas, MC3-R ir MC4-R endogeninis agonistas, veikiantis alkio kontrolės centrus, kurie yra lokalizavęsi pogumburyje. Leptinas, kuris siunčia svarbų grįžtamojo ryšio signalą iš riebalinio audinio į centrinę nervų sistemą, stimuliuoja neuronus, išskiriamus POMK ir savo ruožtu – *α-MSH* susidarymą, be to, slopina AgSP peptido išskyrimą (1, 2 pav.). MC4-R, gavęs signalą, aktyvina anoreksigeninį neuroninį signalo kelią, kurio ašį sudaro kortikotropiną atpalaiduojantis hormonas (KAH) ir tirotropiną atpalaiduojantis hormonas (TAH) bei slopina oreksigeninį kelią, kurio ašį sudaro melaninus koncentruojantis hormonas (MKH) ir oreksinas (4, 25–30).

Urokortinas II (žmogaus urokortinas – hUcn II) yra naujas stiprus anoreksigeninis neuropeptidas, kortikotropiną atpalaiduojančio hormono (KAH, KAF, kortikoliberino, AKTH atpalaiduojančio faktoriaus) šeimos narys. Jis slopina norą valgyti naktį ir aktyvina apetito slopintojus. Urokortiną ir KAH išskiria skirtingi neuronai. Urokortiną išskiriančių ląstelių yra *Edinger-Westphal* branduoliuose (šoninė viršutinė alyva, lateralinis pogumburis, *nucleus supraopticus* – SON). Urokortinas veikia per KAH-2 receptorių, kurių aktyvinimas slopina tuščio skrandžio motoriką. Urokortino anoreksigeninis veikimas priklauso nuo santykinai didelio urokortino afiniteto KAH-2 receptoriui ir jo alternatyviojo splaisingo produktui KAH-2a receptoriui (31, 32).

Kokainu ir amfetaminu reguliuojamas transkriptas (KART). Tai fiziologiškai svarbus anoreksinis signalas, susijęs su leptino ir insulino veikimu. KART išskiria pogumburio branduoliai, tiesiogiai susiję su suvartojamo maisto kiekiu. KART mRNR rasta ARK, PVB ir VM branduolių priekinėse dalyse, *supraop-*

ticus branduolyje ir kituose atskiruose branduoliuose. Intraskilvelinės KART injekcijos į eksperimentinių gyvūnų smegenis slopina norą valgyti naktį, badavimo ir NPY sužadintą maisto suvartojimą. Sveikų eksperimentinių gyvūnų (žiurkių) KART mRNR išskyrimas ARK ir DM branduoliuose mažėja badaujant. Leptino injekcijos *ob/ob* pelėms (kurių organizme trūksta leptino), didina KART mRNR išskyrimą ARK branduolyje (3).

Centrinės nervų sistemos peptidai, skatinantys maisto suvartojimą

Veiksniai, skatinantys maisto suvartojimą (oreksigeniniai signalai) sietini su persivalgymu ir nutukimu (lentelė).

Neuropeptidas Y (NPY), kurį sudaro 36 aminorūgštys, gausiai gaminamas pogumburio ARK branduolio neuronuose. Nedaug NPY peptido išskiria virškinamojo trakto ląstelės. Jis yra vienas didžiausių apetito žadintojų, sužadinantis hiperfagiją, insulino išskyrimą ir riebalų kaupimąsi. Daugumos gyvūnų – nutukimo modelių (*ob/ob* pelių, kurios neišskiria leptino) pogumburio lankiškajame branduolyje nustatytas didelis NPY ir jo mRNR kiekis. NPY kiekio didėjimas smegenyse yra svarbiausia nutukimo sindromo priežastis. Tarp NPY ir leptino egzistuoja glaudus priklausomumas. Intracerebroskilvelinės NPY injekcijos sužadina leptino mRNR kiekio padidėjimą adipocituose. Pagrindinis metabolinis pokytis, kurį sužadina NPY, yra insulino ir gliukokortikoidų išskyrimo padidėjimas. Visi signalai, mažinantys apetitą (anoreksigeniniai veiksniai), pvz., leptinas, cholecistokininas veikia slopindami NPY gamybą. NPY veikia mažiausiai per penkis skirtingus receptorių (Y1, Y2, Y4, Y5, Y6), panašius į receptorių, susijusių su G-baltymu. Svarbiausias receptorių, per kurį skatinama hiperfagija, yra Y5. Tie patys ARK branduolio neuronai, kurie išskiria NPY, gamina ir kitą oreksigeninį peptidą AgSP (5, 6).

Su agouti genu susijęs peptidas (AgSP, angl. *agouti-related protein*; genas *A^{y/a}*), kurį sudaro 132 (žmogaus) aminorūgštys (turi daug Cys aminorūgščių), daugiausia išskiriamas pogumburio neuronuose, išeinančiose iš lankiškojo branduolio (gamina tie patys neuronai kaip ir NPY), PVB, DMB branduolių ir lateralinio pogumburio. Nedaug jo susidaro odoje ir antinksčiuose. AgSP yra maisto suvartojimą skatinantis peptidas, kuris sietinas su nutukimu. AgSP išskiriančių neuronų aksonų galai sąveikauja su neuronais, išskiriančiais NPY ir *α-MSH*. Jo veikimas yra vietinis. AgSP yra endogeninis melanokortino receptorių po-

šeimio ligandas; inhibuodamas α -MSH prisijungimą prie MC1-R melanocituose, slopina eumelanino sintezę: pakinta plaukų spalva, ji pasidaro geltona (angl. *yellow*, susijusi su A^y/a genu), kinta odos pigmentacija. AgSP, prisijungdamas prie melanokortino receptorių MC3-R ir MC4-R, juos slopina (1, 2 pav.), slopindamas α -MSH, vieno veiksmingiausių anoreksigeninių smegenų signalų veikimo kelią. AgSP per šiuos receptorių kontroliuoja visą melanokortino sistemą. Monogeninio nutukimo modeliuose (*ob/ob* pelių) nustatytas AgSP kiekio padidėjimas. Oreksigeninį AgSP kaip ir NPY veikimą pašalina leptinas. AgSP skatina Ca²⁺ išsiskyrimą griaučių raumenų miofibrilėse ir adipocituose. Dabar sintetinami ir AgSP molekulės fragmentai, kurie galėtų būti potencialūs MC3-R ir MC4-R inhibitoriai ir galėtų būti vartojami nutukimui gydyti (5, 6, 33–35).

Melaniną koncentruojantis hormonas (MKH) yra neuropeptidas, kurį sudaro 19 aminorūgščių, jo rasta lateraliniame pogumburyje ir neuronuose, esančiuose *in zona incerta* (angl.). MKH sąveikauja su melanokortino sistema, yra MSH antagonistas. Neseniai nustatyta keletas agonistinių sąveikų tarp pogumburio MKH ir NPY sistemų. MKH mRNA dažniau išskiriama nutukusių eksperimentinių gyvūnų pogumburyje nei liesų, tačiau MKH geno išskyrimą stimuliuoja alkis. Po MKH injekcijos į eksperimentinių gyvūnų smegenų lateralinį skilvelį, labai padidėjo apetitas, ir jie žymiai daugiau suvartojo maisto. MKH aktyvina pogumburio – hipofizės – antinksčių signalinio kelio ašį (25).

Endogeniniai opioidiniai peptidai. Jiems priskiriami endorfinai, enkefalinai ir dinorfinai, veikiantys per opioidinius receptorių. β -endorfinas (β -END) kaip ir neopiodiniai peptidai AKTH ir MSH susidaro iš POMK pogumburio lankiškašakame branduolyje. Nutukusiems eksperimentiniams gyvūnams (žiurkėms) yra padidėjęs β -endorfino kiekis. β -END signalo kelias, reguliuojantis maisto suvartojimą ir energijos homeostazę, eina per melanokortino receptorių – MC3-R ir MC4-R. Nors β -endorfinas stimuliuoja įvairių gyvūnų maisto suvartojimą, sukelia hiperfagiją ir nutukimą, tačiau yra duomenų, kad endogeninis β -endorfinas gali turėti ir anoreksinį poveikį. β -END ir opioidų agonistai jungiasi prie m-receptorių pošeimio ir skatina maisto suvartojimą.

Neuronai, gausiai gaminantys du opioidinius pentapeptidus – *metioninenkefaliną* (met-ENK) ir *leucinenkefaliną* (leu-ENK), daugiausia lokalizuojasi pogumburio srityje, kuri tiesiogiai susijusi ir su padidėjusiu maisto suvartojimu.

Pogumburio opioidas *dinorfinas-A* susidaro iš pirmtako prodinorfino. Dinorfino A mikroinjekcijos skatina maisto suvartojimą, aktyvindamos K-opioidinių receptorių potipį. Dinorfiną gaminančios ląstelės lokalizuojasi daugiausia lateraliniame pogumburyje. Opioidiniai peptidai sužadina maisto suvartojimą, tačiau jų skatinamasis poveikis dažniausiai yra trumpalaikis ir santykinai silpnas. Dinorfinas neuronuose yra kolokalizsuotas su oreksinu ir, manoma, jog jis yra svarbus oreksino išskyrimui (36).

Hipokretinas/oreksinas. Hipokretinas-1/oreksinas-A ir hipokretinas-2/oreksinas-B yra peptidiniai neuromediatoriai, kuriuos išskiria pogumburio lateralinės, užpakalinės ir arkuatinės perifornikalinės srities neuronai, kontroliuojantys alkį. Badaujantys eksperimentiniai gyvūnai (žiurkės) oreksino išskiria daug daugiau nei sotūs. Žmogaus oreksiną-A (gr. *orexis*, apetitas) sudaro 33 aminorūgštys, turi du disulfidinius ryšius (tarp Cys⁶–Cys¹² ir Cys⁷–Cys¹⁴); oreksiną-B sudaro 28 amino rūgštys. 46 proc. oreksino-B ir oreksino-A aminorūgščių sekų yra identiškos. Abu peptidai skatina apetitą ir maisto suvartojimą. Oreksino-A veikimas yra veiksmingesnis negu oreksino-B. Oreksinas ir MCH nutukimo ir cukrinio diabeto patogenezė atžvilgiu yra antagonistai, nors abu yra oreksigeniniai signalai (išskiriami skirtinguose lateralinio pogumburio neuronuose). Oreksiną gaminančius neuronus aktyvina hipoglikemija. Hipokretinas/oreksinas veikia per savo receptorių, susijusius su G-baltymu – OX-1R (oreksino-A receptorių) ir OX-2R (oreksino-B receptorių). OX-1R antagonistai mažina maisto suvartojimą, didina energijos sąnaudas, didina gliukozės toleravimą ir gali būti vartojami nutukimui bei 2 tipo cukriniam diabetui gydyti. Tyrinėjant nutukimo patogenezę, oreksinas yra vėliausiai atrastas hormonas (36–39).

Galaninas yra biologiškai aktyvus peptidas, neuromodulatorius, nustatytas centrinėje nervų sistemoje (čia jo yra daugiausia) ir periferinėje nervų sistemoje. Jo yra endokrininėse liaukose, virškinimo ir urogenitalinės sistemų audiniuose; jis gaminasi kasos Langerhanso salelėse; yra aktyvus tarpininkas tarp smegenų ir endokrininės sistemos. Galanino geno lokalizacija – 18q23. Žmogaus galaniną sudaro 30 aminorūgščių, kurių seka yra nepaprastai konservatyvi (apie 90 proc.). Galanino molekulės 1-10 fragmentas pasižymi biologiniu aktyvumu, stipriai sutraukiančiu lygiuosius raumenis (virškinamojo trakto, lytinės ir šlapimą išskiriančios sistemų). Veikdamas smegenis (centrinis veikimas), galaninas reguliuoja apetitą ir hormonų išsiskyrimą iš smegenų; per pogumburio neuronus

stimuliuoja maisto suvartojimą, ypač riebaus maisto.

Į galaniną panašus peptidas (GALP, angl. *galanin-like peptide*) yra neseniai atrastas oreksigeninis galanino šeimos peptidas, kurį sudaro 60 aminorūgščių; pagrindinė jo aminorūgščių seka yra homologiška galaninui. Jo veikimas sietinas su padidėjusiu maisto suvartojimu, svorio prieaugiu, nutukimu ir reprodukcine funkcija. GALP su dideliu afinitetu jungiasi prie galanino receptorių; didžiausias afinitetas yra GALR-2 receptoriui. GALP daugiausia išskiriamas atskiroje neuronų populiacijoje, esančioje pogumburio ARK branduolio bazomedialinėje dalyje, kurioje yra svarbiausias mitybą reguliuojantis centras, ir *in median eminence* (angl.). Iš čia patenka į PVN branduolį. GALP yra vienas iš leptino reguliacijos taikinių. Naujausi tyrimai rodo, kad GALP gaminatys neuronai išskiria ir leptino receptorių, todėl į gydymą leptinu jie reaguoja didindami savo (GALP) mRNR išskyrimą. Badaujant smegenyse didėja tiek GALP mRNR išskyrimas, tiek ir leptino receptorių. GALP labiau skatina maisto suvartojimą nei galaninas (oreksigeninis aktyvumas didesnis 10 kartų); jis skatina oreksigeninio NPY išsiskyrimą, bet mažina anoreksigeninio peptido KART išsiskyrimą (galaninas šio veikimo neturi). Ir GALP, ir galaninas slopina tireotropinio hormono išsiskyrimą (40–45).

Bekonas yra mažas neuropeptidas, išskirtas iš pogumburio srities, susijusios su maisto suvartojimu. Jį koduojantis genas buvo trečiasis iš eilės atrastas genas (po leptino ir NPY), tiesiogiai susijęs su nutukimu. Bekono genas yra lokalizavęs XIX chromosomoje, o jo gaminamas baltymas žadina apetitą. Genas, siejamas su nutukimo pradžia, riebalų kaupimusi liemens srityje, persivalgymu ir kūno svorio prieaugiu. Nustatyta, kad jis turi didelės įtakos nutukimo ir 2 tipo cukrinio diabeto išsivystymui. Bekono genas yra potencialus vaistų, stabdančių nutukimą, taikinytis ir gali būti naujas taikinytis ieškant terapinių priemonių nutukimui ir nervinei anoreksijai gydyti (46–48).

Endokanabinoidai. Neseniai centrinėje nervų sistemoje buvo atrasti kanabinoidų receptoriai ir nustatyti jų endogeniniai ligandai – endokanabinoidai. Yra nuomonių, kad jie vaidina pagrindinį vaidmenį apetito neurocheminiame reguliavime ir dalyvauja reguliuojant energijos homeostazę. Veikdami smegenų regionus – *nucleus accumbens* ir *hippocampus*, endokanabinoidai specifiškai žadina apetitą (skanus, malonus, priimtinas maistas). Endokanabinoidai sąveikauja su kitomis pogumburio sistemomis, daugiausia su opioidine sistema. Endokanabinoidų kiekis smegenyse kinta atsiradus ūminiams energijos homeostazės pokyčiams. Pogumburio endokanabinoidų išsiskyrimą slopi-

na leptinas. Neseniai nustatyta, kad endokanabinoidai yra neuromodulatoriai, sąveikaujantys su apetitą skatinančiais neuromediatoriais.

Išvados

1. Kūno masės didėjimas ir pirminis nutukimas atsiranda dėl nesubalansuotų maisto medžiagų ir energijos pertekliaus organizme; pusiausvyros tarp lipogenezės ir lipolizės sutrikimo, kai pradeda vyrauti lipogenezė. Abu šie procesai reguliuojami aferentinių ir eferentinių grįžtamojo ryšio signalų dalyvaujant mažos molekulinės masės peptidams, kuriuos išskiria adipocitai, virškinamasis traktas ir pogumburio branduoliai.

2. Didžiausios įtakos nutukimui turi padidėjęs apetitas, persivalgymas, maisto sudėtis, maisto medžiagų metabolizmo greitis, psichologiniai veiksniai ir žmogaus genotipas.

3. Pagrindinė grandis, reguliuojanti energijos homeostazę ir kūno masės pastovumą, yra pogumburis, kurio branduoliuose yra alkio (ventrolateraliniame branduolyje) ir sotumo (ventromedialiniame) centrai. Tarp jų susidaro sinapsinis ryšys.

4. Sotumo pojūtis priklauso nuo aferentinių signalų, kylančių iš virškinamojo trakto, apie jo užpildymą maistu, apie maisto medžiagas (baltymų ir riebalų kiekis) ir jų metabolizmo greitį, kasos hormonų ir riebalinio audinio išskiriamus citokinus: leptiną, adiponektiną, rezistiną, adiposiną ir kt.

5. Vieni periferiniai signaliniai peptidai yra ilgalaikiai suvartojamo maisto kiekio reguliatoriai (leptinas, insulinas); kiti – trumpalaikiai (dažniausiai virškinamojo trakto peptidai).

6. Pogumburyje integruoti aferentiniai signalai per centrinės nervų sistemos išskiriamus peptidus (oreksigeninius arba anoreksigeninius) perduodami į periferinius organus eferentiniu ir endokrininiu keliu. Oreksigeninių signalų veikimas vyksta pogumburio lankiškojo branduolio neuronais, išskiriančiais neuropeptidą Y ir su *agouti* genu susijusį peptidą. Anoreksigeninis veikimas vyksta per lankiškojo branduolio proopiomelanokortiną išskiriančius neuronus ir melanokortino sistemą.

7. Esant oreksigeninių ir anoreksigeninių peptidinių sistemų pusiausvyros sutrikimui, didėja maisto suvartojimas, kūno masė, atsiranda antsvoris ir nutukimas, vystosi kacheksija.

8. Oreksigeniniai ir anoreksigeniniai peptidai ir jų receptorių agonistai ar antagonistai gali būti sėkmingai vartojami nutukimui gydyti. Didelį apetitą galima sureguliuoti vartojant medikamentus, kurie „išmoko“ mažiau valgyti.

Peptides regulating food intake and body weight

Natalija Stasiūnienė, Antanas Praškevičius

Department of Biochemistry, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: obesity, adipocytokines, anorexigenic and orexigenic peptides.

Summary. Regulation of food intake and body weight depends on direct and feedback signals from adipose tissue, alimentary canal and pancreas to the hypothalamus nuclei, where hunger and satiety centers are.

During the last decade a few signaling molecules of peptide origin were discovered, which play an important role in the regulation of energy intake and energy expenditure as well as in obesity. So, adipocytes synthesize and express leptin, the product of *Ob* gene, a regulator of long-term food intake, in amounts proportional to the fat amount, while alimentary canal hormones are regulators of short-term food intake (from meal to meal). Some peptides decrease food intake as they promote satiety (anorexigenic signals), other peptides, contrary, increase food intake as they induce appetite (orexigenic signals). Disturbed equilibrium between the anorexigenic and orexigenic factors manifests as food intake disorders, increase in body weight and obesity or decrease in body weight, i.e. cachexia.

Correspondence to N. Stasiūnienė, Department of Biochemistry, Kaunas University of Medicine, Eivenių 4, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: stasiune@med.kmu.lt

Literatūra

- Cohran VC, Bates MD. Leptin signaling and obesity: weight and see. *Gastroenterology* 2003;124(5):156-8.
- Shirai Y, Yaku S, Suzuki M. Metabolic regulation of leptin production in adipocytes: a role of fatty acid synthesis intermediates. *J Nutr Biochem* 2004;15(11):651-6.
- Cisidine RV. Regulation of leptin production. *Rev Endocr Metab Disord* 2001;2(4):357-63.
- Davidowa H, Li Y, Plagemann A. Altered responses to orexigenic (AGRP, MCH) and anorexigenic (alpha-MSH, CART) neuropeptides of paraventricular hypothalamic neurons in early postnatally overfed rats. *Eur J Neurosci* 2003;18(3):613-21.
- Hegyi K, Fulop K, Kovacs K, Toth S, Falus A. Leptin-induced signal transduction pathways. *Cell Biol Int* 2004;28(3):159-69.
- Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Rayner DV. Regulation of adipose tissue leptin secretion by alpha-melanocyte-stimulating hormone and *agouti*-related protein: further evidence of an interaction between leptin and the melanocortin signaling system. *J Mol Endocrinol* 2004;32(1):154-63.
- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004;50(9):1511-25.
- Lebas E, Paquot N, Scheen AJ. Adiponectin: a new adipocytokine. *Rev Med Liege* 2003;58(9):554-8.
- Nedvidkova J, Smitka K, Kopsky V, Hainer V. Adiponectin, an adipocyte-derived protein. *Physiol. Res* 2004; [E-pub ahead of print].
- Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, Patel HR, Berg AH, Pajvani UB, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med* 2004;10(5):454-5.
- Ueno N, Dube MG, Inui A, Kalra PS, Kalra SP. Leptin modulate orexigenic effects of ghrelin and attenuates adiponectin and insulin levels and selectively the dark-phase feeding as revealed by central leptin gene therapy. *Endocrinology* 2004;145(9):4176-84.
- Vasseur F, Lepretre F, Lacquemant C, Froguel P. The genetics of adiponectin. *Curr Diab Rep* 2003;3(2):151-8.
- Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C, et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res* 2004;12(6):962-71.
- Adeghate E. An update on biology and physiology of resistin. *Cell Mol Life Sci* 2004;61(19-20):2485-96.
- Brunetti L, Orlando G, Recinella L, Michelotto B, Ferrante C, Vacca M. Resistin, but not adiponectin, inhibits dopamine and norepinephrine release in the hypothalamus. *Eur J Pharmacol* 2004;493(1-3):41-4.
- Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003;149(4):331-5.
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409(6818):307-12.
- Wolf G. Insulin resistance and obesity: resistin, a hormone secreted by adipose tissue. *Nutr Rev* 2004;62(10):389-94.
- Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol* 2004;55(1 Pt 2):137-54.
- Holdstock C, et al. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(7):3177-83.
- Horvath TL, Castamede T, Tang-Christensen M, Pagetto U, Tshop MH. Ghrelin as a potential anti-obesity target. *Curr Pharm Des* 2003;9(17):1383-95.
- Marzullo P, Verti B, Savia G, Walker GE, Guzzaloni G, Tagliaferri M, et al. The relationship between active ghrelin levels and human obesity involves alterations in resting energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;82(2):936-9.
- Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY (3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002;418 (6898):650-4.
- Yang YK, Harmon CM. Recent developments in our under-

- standing of melanocortin system in the regulation of food intake. *Obes Rev* 2003;4(4):239-48.
25. Voisey J, Carroll L, van Daal A. Melanocortin and their receptors and antagonist. *Curr Drug Targets* 2003;4(7):586-97.
 26. List JF, Habener JF. Detecting melanocortin 4 receptors in hyperphagia and morbid obesity. *N Engl J Med* 2003;348(12):1160-3.
 27. Krude H, Biebermann H, Gruters A. Mutations in the human proopiomelanocortin gene. *Ann N Y Acad Sci* 2003;994:233-9.
 28. Bradley RL, Kokkotou EG, Maratos-Flier E, Cheatham B. Melanin-concentrating hormone regulates leptin synthesis and secretion in rat adipocytes. *Diabetes* 2000;49(7):1073-7.
 29. Pritchard LE, Turnbull AV, White A. Pro-opiomelanocortin processing in the hypothalamus: impact on melanocortin signaling and obesity. *J Endocrinol* 2002;172(3):411-21.
 30. Million M, Mailliot C, Saunders P, Rivier J, Vale W, Tache Y. Human urocortin II, a new CRF-related peptide, displays selective CRF (2)-mediate action on gastric transit rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282(1):G34-40.
 31. Inoue K, et al. Human urocortin II, a selective agonist for the type 2 corticotropin-releasing factor receptor, feeding and drinking in the rat. *J Pharm* 2003;305(1):385-93.
 32. Wagner CG, McMahon CD, Marks DL, Daniel JA, Steele B, Sartin JL. A role for *agouti*-related protein in appetite regulation in a species with continuous nutrient delivery. *Neuroendocrinology* 2004;80(4):210-8.
 33. Komer J, Wissig S, Kim A, Conwell IM, Wardlaw SL. Effects of *agouti*-related protein on metabolism and hypothalamic neuropeptide gene expression. *J Neuroendocrinol* 2003;15(12):1116-21.
 34. Pritchard LE, Armstrong D, Davies N, Oliver RL, Schmitz CA, Brennand JC, et al. *Agouti*-related protein (83-132) is a competitive antagonist at the human melanocortin-4-receptor: no evidence for differential interaction with pro-opiomelanocortin-derived ligands. *J Endocrinol* 2004;180(1):183-91.
 35. Chou TC, Lee CE, Lu J, Elmquist JK, Hara J, Wille JT, et al. Orexin (Hypocretin) neurons contain dynorphin. *J Neurosci* 2001;21:RC168:1-6.
 36. Muroya S, Funahashi H, Yamanaka A, Kohno D, Uramura K, Nambu T, et al. Orexins (hypocretins) directly interact with neuropeptide Y, POMC and glucose-responsive neurons to regulate Ca^{2+} signaling in a reciprocal manner to leptin: orexigenic neuronal pathways in the mediobasal hypothalamus. *Eur J Neurosci* 2004;19(6):1524-34.
 37. Rodgers RJ, Halford JCG, Nunes de Souza RL, Canto de Souza AL, Piper DC, et al. A selective orexin-1 receptor antagonist, enhances behavioural satiety and blocks the hyperphagic effect of orexin-A in rats. *Eur J Neurosci* 2001;13(7):1444.
 38. Kim HY, Hong E, Kim JI, Lee W. Solution structure of human orexin-A: regulator of appetite and wakefulness. *J Biochem Mol Biol* 2004;37(5):565-73.
 39. Vrontakis ME. Galanin: a biologically active peptide. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2002;1(6):531-41.
 40. Takenoya F, et al. Galanin-like peptide is co-localized with alpha-melanocyte stimulating hormone but not with neuropeptide Y in the rat brain. *Neurosci Lett* 2002;331(2):119.
 41. Lawrence CB, Baudoin FM, Luckman SM. Centrally administered galanin-like peptide modifies food intake in the rat: a comparison with galanin. *J Neuroendocrinol* 2002;14(11):853-60.
 42. Matsumoto Y, Watanabe T, Adachi Y, Itoch T, Ohtaki T, Onada H, et al. Galanin-like peptide stimulates food intake in the rat. *Neurosci Lett* 2002;322(1):67-9.
 43. Seth A, Stanley S, Dhillon W, Murphy K, Ghatei M, Bloom S. Effects of galanin-like peptide on food intake and hypothalamo-pituitary-thyroid axis. *Neuroendocrinology* 2003;77(2):125-31.
 44. Jureus A, Cunningham MJ, Li D, Johnson LL, Krasnow SM, Teklemichael DN, Clifton DK, et al. Distribution and regulation of galanin-like peptide (GALP) in the hypothalamus of the mouse. *Endocrinology* 2001;142(12):5140-44.
 45. Gundlach AL. Galanin/GALP and galanin receptors: role in central control of feeding, body weight/obesity and reproduction? *Eur J Pharmacol* 2002;440(2-3):255-68.
 46. Chartrel N, Dujardin C, Anouar Y, Leprince J, Decker A, Clerens S, et al. Identification of 26RFa, a hypothalamic neuropeptide of the RFamide peptide family with orexigenic activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(25):15247-52.
 47. Nowak KW, Rucinski M, Kaczmarek P, Szkudelski T, Malendowicz LK. Expression of the beacon gene in the rat pancreatic islets: opposite effects of beacon (47-73) protein (ubiquitin-like proteins) on insulin secretion in vivo and insulin release by isolated islets. *Pancreas* 2004;29(2):99-103.
 48. Collier GR, et al. Beacon: a novel gene involved in the regulation of energy balance. *Diabetes* 2000;49:1766-71.

Straipsnis gautas 2005 02 15, priimtas 2005 12 08

Received 15 February 2005, accepted 8 December 2005