

PATRYK REIMISZ

Uniwersytet Przyrodniczy im. Augusta Cieszkowskiego
Wojska Polskiego 28, 60-637 Poznań
E-mail: patryk-reimisz@wp.pl

MECHANIZMY HOMEOSTAZY ENERGETYCZNEJ ORGANIZMU. CZĘŚĆ I. REGULACJA NA POZIOMIE CENTRALNEGO UKŁADU NERWOWEGO

WSTĘP

Zapotrzebowanie na energię jest zależne od tempa przemiany materii, na które wpływ mają właściwości organizmu, jego aktualny stan fizjologiczny (np. okres dojrzewania, regeneracji tkanek, ciąży, laktacji), aktywność fizyczna i warunki otoczenia (np. temperatura) (GAWECKI i GALIŃSKI 2010). Energia niezbędna do funkcjonowania organizmu dostarczana jest w postaci związków organicznych zawartych w pożywieniu. Choć istnieją pewne mechanizmy buforujące (np. zachodząca w brunatnej tkance tłuszczowej przemiana nadmiaru pobranej energii w ciepło), to ilość dostarczanej z pokarmem energii musi być dość precyzyjnie dopasowana do jej wydatkowania, a jakoś pożywienia musi odpowiadać zapotrzebowaniu organizmu na związki odżywcze i regulacyjne. W dłuższej perspektywie nawet subtelna nadwyżka poboru energii (rzędu dziesiątej części procenta), w stosunku do jej wydatkowania, prowadzi do wzrostu masy ciała (SUZUKI i współaut. 2012). Fizjologiczna regulacja pobierania pokarmu wymaga ścisłej komunikacji pomiędzy układem nerwowym a całym organizmem. Odbywa się ona drogą nerwową z udziałem nerwu błędnego oraz endokrynną – za pośrednictwem hormonów i metabolitów docierających do wyspecjalizowanych obszarów mózgu. Jeśli wypadkową integracji sygnałów z organizmu jest informacja o niedoborze energii, zostaje ona przekształcona w bodźce motywujące do poszukiwania i pobierania pokarmu, manifestujące się m.in. odczuciem łaknienia (KOWALSKA 2007). Motywacja do pobierania pokarmu nie ogranicza się jednak do potrzeb związanych z homeostazą energetyczną. Jedzenie, zwłaszcza wysokokalorycz-

nego pokarmu, aktywuje tzw. układ nagrody (mezo limbiczny układ dopaminergiczny), co czyni je również źródłem silnej gratyfikacji. Oba systemy, regulacji fizjologicznej i hedonistycznej, zostaną scharakteryzowane poniżej.

OŚRODKOWA REGULACJA POBIERANIA POKARMU. ASPEKT HOMEOSTATYCZNY

Ośrodkiem zbierającym informacje na temat stanu odżywienia organizmu jest obszar mózgu, zlokalizowany w przedniej części międzymózgowia, zwany podwzgórzem. Struktura ta, mimo swojej niewielkiej objętości (wynoszącej u człowieka zaledwie 0,7 cm³), odgrywa istotną rolę w regulacji procesów fizjologicznych (FORMOLO i współaut. 2019). Podwzgórze, dzięki swojemu centralnemu położeniu i licznym połączeniom, stanowi węzeł łączący ośrodki regulacji fizjologicznej z pniem mózgu, układem nagrody, jak i wyższymi ośrodkami korowymi (SUZUKI i współaut. 2012). Informacje o stanie energetycznym organizmu przekazywane są do podwzgórza zarówno drogą neuronalną (głównie za pośrednictwem jądra pasma samotnego, znajdującego się w rdzeniu przedłużonym, które odbiera informacje z włókien aferentnych nerwu błędnego i kieruje je dalej m.in. do jądra przykomorowego podwzgórza), jak i humoralną (KOWALSKA 2007). Informacje docierające do mózgowia drogą układu krążenia są wychwytywane przez komórki tworzące barierę krew-mózg (ang. blood-brain barrier, BBB) i dalej przekazywane do podwzgórza drogą humoralną lub neuronalną. Istnienie wyspecjalizowanych obszarów chemoreceptywnych m.in. w ścianie komory III oraz pod dnem komory IV (tworzących tak zwane narządy okołokomorowe, charakteryzujące się zwiększoną przepuszczal-

nością dla określonych substancji), umożliwiają szerszą wymianę informacji między ośrodkowym układem nerwowym (OUN) a narządami obwodowymi (BRZEZIŃSKA i ZIAJA 2012). Tą drogą do mózgu dostają się m.in. wielkocząsteczkowe substancje hormonalne wytwarzane w obrębie układu pokarmowego lub tkanki tłuszczowej, takie jak cholecystokinina (CCK), glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1), grelina czy leptyna, które ze względu na swój rozmiar nie miałyby możliwości przekroczenia bariery krew-mózg (FIJAŁKOWSKI i JARZYNA 2010). Informacje przetransmitowane drogą krwionośną docierają do podwzgórza również bezpośrednio, m.in. w okolicy jądra łukowatego (ang. arcuate nucleus of hypothalamus, ARC) splot naczyniówkowy jest przepuszczalny dla pewnych substancji, w tym glukozy, kwasu γ -liponowego czy hormonów sygnalizujących stan energetyczny organizmu (FIJAŁKOWSKI i JARZYNA 2010, KOREK i współaut. 2013).

W jądrze łukowatym znajdują się dwie oddzielne grupy neuronów, wykazujące działanie antagonistyczne: tworzące układ oreksygeniczny neurony NPY/AgRP, które wychwytyują sygnały o zapotrzebowaniu na energię i stymulują jej pobór, oraz neurony POMC/CART tworzące układ anoreksygeniczny, które hamują pobór energii pod wpływem informacji o jej dostarczeniu lub braku zapotrzebowania (KOREK i współaut. 2013). Układy te wzajemnie na siebie oddziałują – pobudzanie jednego prowadzi do syntezy związków, które hamują aktywność drugiego. Obie grupy neuronów analizują zarówno sygnały krótkoterminowe informujące o aktualnym zapotrzebowaniu, jak i długoterminowe raportujące o stanie zasobów energetycznych organizmu zmagazynowanych w tkankach (MEGUID i współaut. 2007). Wypadkową ich współpracy jest wygenerowanie sygnałów, które za pośrednictwem licznych projekcji są przekazywane do różnych obszarów podwzgórza, gdzie następuje dalsza integracja z sygnałami pochodzącymi z innych systemów. Efektem końcowym tego procesu jest zainicjowanie właściwej odpowiedzi behawioralnej, którą poprzedza pojawieniem się bodźca motywującego, w postaci odczucia głodu lub sytości (MEGUID i współaut. 2007).

Grupa neuronów NPY/AgRP jądra łukowatego syntetyzuje związki o działaniu oreksygenicznym, z których najsilniejsze działanie wykazuje neuropeptyd Y (NPY). Dotychczas opisano 6 podtypów receptora dla tej substancji. W neuronach zlokalizowanych w jądrze pola podwzgórzowego bocznego (ang. lateral hypothalamic area, LHA) oraz jądrze przykomorowym (ang. paraventricular nucleus, PVN), stanowiących główne cele neuropeptydu Y, ekspresji ulegają receptory Y1 i Y5 (KRAUSS i współaut. 2019). Na neurony te oddziałuje również białko podobne

do Agouti (ang. Agouti-related peptide, AgRP), które jest antagonistą receptorów typu 3 i 4 melanokortyny (ang. melanocortin receptor 3 i 4, MC3-R, MC4-R), celu jednego z głównych związków syntetyzowanych przez neurony grupy POMC/CART. Innym peptydem syntetyzowanym przez neurony NPY/AgRP jest peptyd galaninopodobny (ang. galanin-like peptide, GALP), który stymuluje uwalnianie NPY i hamuje uwalnianie peptydu CART z jądra łukowatego (KRAUSS i współaut. 2019). Warto zwrócić uwagę, że choć NPY odgrywa pierwszoplanową rolę w regulacji łaknienia, to myszy z zablokowaną ekspresją tego peptydu wykazują czasem normalny popęd żywieniowy (KOWALSKA 2007). Wynika z tego, że zaburzenia w działaniu danego ogniwa regulacji pobierania pokarmu mogą wyzwać mechanizmy kompensujące deficyt.

Jądro łukowate w obrębie podwzgórza wykazuje powiązania nie tylko z jądrem pola podwzgórzowego bocznego i jądrem przykomorowym, ale również z jądrem brzuszno-przyśrodkowym (ang. ventromedial nucleus, VMN) i grzbietowo-przyśrodkowym (ang. dorsomedial nucleus, DMN) (KOWALSKA 2007). To do tych obszarów równolegle kierowane są sygnały oreksygenne lub anoreksygenne. Jądro boczne, nazywane „ośrodkiem głodu”, otrzymuje projekcje z neuronów NPY/AgRP jądra łukowatego, pod wpływem których wydziela neuropeptydy pobudzające łaknienie: oreksynę A i B, dynorfina i hormon melanocytotropowy (ang. melanin-concentrating hormone, MCH). Oreksygenne działanie MCH jest blokowane przez aktywność α -melanotropiny (ang. α -melanocyte stimulating hormone, α -MSH), pochodnej POMC. Oddziaływanie α -MSH jest natomiast regulowane przez AgRP, endogennego agonistę MC3R i MC4R, który wiążąc się z tymi receptorami prawdopodobnie utrudnia przyłączanie się innych ligandów (KRAUSS i współaut. 2019). Warto dodać, że choć obszar przedwzrokowy podwzgórza nie odgrywa pierwszoplanowej roli w regulacji pobierania pokarmu, to otrzymuje projekcje zarówno z ARC, jak i LHA, m.in. ze względu na istotną rolę w regulowaniu termogenezy poposiłkowej (CINTRON-COLON i współaut. 2019).

PVN, otrzymujące sygnały zarówno z ARC, jak i z LHA, pośredniczy w integracji i dalszej modyfikacji sygnałów pokarmowych oraz decyzji o zwiększeniu poboru energii lub jej wydatkowania (KOREK i współaut. 2013). Neurony PVN syntetyzują liczne neuropeptydy, z których część jest ściśle związana z centralną regulacją pobierania pokarmów. Należą do nich m.in. kortykoliberyna (ang. corticotropin-releasing hormone, CRH) i tyreoliberyna (ang. thyrotropin-releasing hormone, TRH). CRH i TRH odgrywają rolę anoreksygenną i stymulują

funkcje kataboliczne. CRH zwrotnie zmniejsza ekspresję genu kodującego NPY i hamuje neurony NPY/AgRP (KRAUSS i współaut. 2019). Oddziaływanie farmakologiczne na receptory kortykoliberyny może się okazać przydatne w leczeniu zaburzeń odżywiania. Zaobserwowano, że podawanie selektywnego antagonisty receptora 2 kortykoliberyny (CRHR2) znosi zahamowanie uczucia głodu i powoduje obniżenie lęku u osób chorujących na jadłowstręt psychiczny (łac. *anorexia nervosa*). Efektu takiego nie obserwuje się po zastosowaniu selektywnego antagonisty receptora 1 kortykoliberyny (CRHR1) (GOLONKO i współaut. 2013).

Jądro brzuszno-przyśrodkowe (VMN), choć ma swój udział w regulacji pobierania pokarmu, wydaje się nie odgrywać tak istotnej roli, jak wcześniej sądzono (KOREK i współaut. 2013). Nazywane „ośrodkiem sytości”, jest istotnym punktem uchwytu dla leptyny i zawiera też neurony, które ulegają pobudzeniu w wyniku hiperglikemii. Otrzymuje projekcje z jądra łukowatego i na skutek aktywacji receptora MC4 przez hormon α -melanotropowy, indukuje ekspresję neurotrofowego czynnika pochodzenia mózgowego (ang. brain-derived neurotrophic factor, BDNF), co prowadzi do zmniejszenia spożycia pokarmów (KRAUSS i współaut. 2019). Ustalono, że ośrodek sytości jest aktywny tylko czasowo, podczas gdy ośrodek głodu pozostaje aktywny cały czas (JAWIARCZYK i BOLANOWSKI 2010). Choć jego uszkodzenie (zwłaszcza w części bocznej) prowadzi do żarłoczności i otyłości, uważa się, że jest to raczej efekt przerwania dróg nerwowych przechodzących przez brzuszno-przyśrodkowy obszar podwzgórza (KRAUSS i współaut. 2019).

Badania na myszach wykazały, że neurony DMN syntetyzują dodatkową porcję neuropeptydu Y w szczególnych stanach fizjologicznych, np. podczas intensywnego procesu wzrastania we wczesnym okresie po urodzeniu, w odpowiedzi na laktację, podczas przewlekłego ograniczenia dostępu do żywności i w sytuacji zwiększonej aktywności fizycznej (KRAUSS i współaut. 2019). Podsumowując, sygnały głodu i sytości wysyłane z jądra łukowatego są dalej analizowane przez jądro boczne (LHA) oraz w nieco mniejszym stopniu przez jądro brzuszno-przyśrodkowe (VMN). Integracja tych informacji z informacjami biegnącymi z innych obszarów układu nerwowego (np. o stopniu pobudzenia w wyniku stresu) ma miejsce przede wszystkim na obszarze jądra przykomorowego (PVN) i w pewnych stanach fizjologicznych (jak wzrastanie czy laktacja) również jądra grzbietowo-przyśrodkowego (DMN) (KOWALSKA 2007).

Istotnym czynnikiem modyfikującym pobieranie pokarmu jest stres psychologiczny, wyni-

kający z konieczności pozostawania w sytuacji konfliktu lub poczuciu zagrożenia. Pod jego wpływem dochodzi do pobudzenia układu współczulnego, aktywacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz układu renina-angiotensyna-aldosteron. Efektem jest wzrost stężenia katecholamin i glikokortykosteroidów, które oddziałują na szlaki równowagi energetycznej w obrębie jąder podwzgórza (RUDZKI i SZULC 2013). Stres psychologiczny, jako sygnał uruchamiający moduł „walki lub ucieczki”, w początkowej fazie wpływa zwykle hamująco na pobieranie pokarmu, jeśli jednak ma charakter chroniczny, może prowadzić do przejadania się. Dzieje się tak m.in. wskutek działania kortyzolu, który znosi hamujący wpływ leptyny na pobieranie pokarmu (SUMITHRAN i PROIETTO 2013). Wszystkie wymienione obszary podwzgórza są ze sobą ściśle skomunikowane za pomocą licznych projekcji, dzięki którym możliwa jest wzajemna wymiana informacji i regulacja na zasadzie sprzężenia zwrotnego (np. oreksyny wytwarzane pod wpływem sygnału z jądra łukowatego wtórnie wpływają na jego aktywność, o czym świadczy obecność swoistych receptorów) (KOWALSKA 2007). Ponadto, zarówno z LHA, jak i PVN, prowadzą drogi wstępujące, w tym do wzgórza, hipokampa i kory mózgowej oraz zstępujące m.in. do przysadki mózgowej i rdzenia kręgowego (FIJAŁKOWSKI i JARZYNA 2010). ARC komunikuje się również bezpośrednio z mezolimbicznym układem dopaminowym, skąd m.in. otrzymuje sygnały związane z apetytem i do którego wysyła pobudzenia wywołujące efekt nagradzający (KRAUSS i współaut. 2019). Choć możliwe jest uchwycenie pewnych aspektów tego skomplikowanego systemu, wciąż nie ma pewności, jak dokładnie wygląda komunikacja między samymi neuronami (FIJAŁKOWSKI i JARZYNA 2010). Na wyjaśnienie czekają molekularne podstawy przekazywania i integrowania sygnałów w jądrach podwzgórza. Rolę czynnika o kluczowym znaczeniu dla kontroli łaknienia (z poziomu molekularnego) pełni kinaza białkowa aktywowana przez AMP (ang. 5'AMP-activated protein kinase, AMPK). Jej aktywność w różnych tkankach związana jest z przełączaniem procesów metabolicznych pomiędzy anabolizmem a katabolizmem. Badania dowodzą, że to ostatecznie właśnie jej aktywacja powoduje, iż sumaryczny sygnał wychodzący z podwzgórza jest oreksygeny, natomiast hamowanie jej aktywności ma charakter odwrotny. Wiadomo dziś, że liczne czynniki informujące mózg o stanie energetycznym u różnych organizmów działają na szlaku związanym z AMPK (m.in. leptyna, insulina, glukoza, grelina czy adiponektyna) (FIJAŁKOWSKI i JARZYNA 2010). Warto zauważyć, że odpowiednik AMPK u drożdży pod nieobecność glukozy kontroluje proces prze-

chodzenia tego organizmu do metabolizmu tlenowego innych związków. Jest to proces o kluczowym znaczeniu dla przetrwania komórki, którego uruchomienie prowadzi do zmian ekspresji 2126 genów. Efekt ten jest możliwy na skutek wielopoziomowego działania AMPK, które zarówno wchodzi w interakcje z czynnikami transkrypcyjnymi i remodulującymi chromatynę, jak też bezpośrednio wpływa na polimerazę RNA II i białka histonowe. Badacze upatrujący w tym enzymie węzła łączącego różne szlaki regulacji bilansu energetycznego sugerują, że w toku 1,5 miliarda lat ewolucji przeszedł on z poziomu głównego regulatora równowagi energetycznej komórki, na poziom wielokomórkowy, i do dziś jest centralnym czynnikiem koordynującym metabolizm organizmu (FIJAŁKOWSKI i JARZYNA 2010).

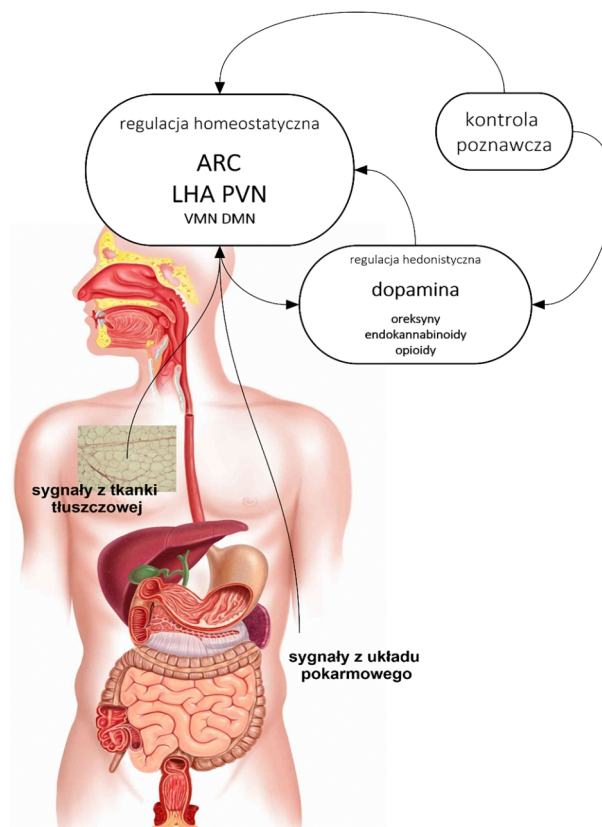
Narzędziem, który również uczestniczy w regulacji potrzeb energetycznych ustroju jest przysadka mózgowa. Na neurony przysadki uwalniające hormon wzrostu (GH), zarówno pośrednio, jak i prawdopodobnie bezpośrednio, oddziałuje grelina (KOREK i współaut. 2013). Zaburzenia tej sygnalizacji mogą prowadzić do zmian masy ciała. Niedobór tyreotropiny (TSH), produkowanej przez jej przedni płat, prowadzi do wtórnej niedoczynności tarczycy, powodującej nadwagę. Z kolei nadmierna produkcja kortykotropiny (ACTH), mająca miejsce, np. w zespole Cushinga, powoduje wzmożone wydzielanie hormonów steroidowych przez nadnercza, prowadzące m.in. do wzrostu masy ciała i specyficznego wzorca odkładania się tkanki tłuszczowej, głównie na karku i twarzy (ADAMSKI i współaut. 2012). Dokładny mechanizm indukcji tych zmian przez glikokortykosteroidy nie jest poznany. Postuluje się związek z gospodarką węglowodanową i lipidową (np. wpływ na glukoneogenezę i obniżanie wrażliwości na insulinę poprzez działanie na receptor PPAR- komórek wątrobowych) (ADAMSKI i współaut. 2012). Przedni płat przysadki posiada liczne receptory leptyny i stanowi, obok podwzgórza, istotny punkt jej wychwytu. Leptyna prawdopodobnie wpływa tu na regulację osi podwzgórze-przysadka-gonady, pełniąc funkcję ogniwa informacyjnego, łączącego status żywieniowy z procesami reprodukcji (WOLIŃSKA-WITORT 2007).

OŚRODKOWA REGULACJA POBIERANIA POKARMU. ASPEKT HEDONISTYCZNY

Neuronalnym podłożem motywacji hedonistycznej są przede wszystkim obwody łączące struktury układu limbicznego z jądrami podstawy. W obrębie tego systemu można wyróżnić dwie powiązane ze sobą sieci neuronalne, których pobudzenie zmienia się w zależności od kontekstu. Spożywanie pokarmu o pożądanym

cechach uruchamia mechanizm przyjemności oparty na obwodzie łączącym struktury limbiczne przodomózgowia (np. jądro półleżące; ang. nucleus accumbens, NA) z brzuszną częścią gałki bladej. Oddziałujące na ten układ oreksyny, opioidy i endokannabinoidy wpływają na syntezę dopaminy, prowadząc do wzmocnienia odczuwania przyjemności sensorycznej. Brak dostępnego pokarmu aktywuje mechanizm pożądania oparty na szerszych sieciach neuronalnych, w skład których wchodzi neuronów jądra półleżącego, prażkowiec, ciała migdałowatego, jak też mezolimbiczne szlaki dopaminergiczne oraz glutaminergiczne szlaki korowo-limbiczne (FORMOLO i współaut. 2019). Mechanizm pożądania odgrywa niebagatelną rolę w rozwoju uzależnień, w tym od pokarmu.

Neuroprzekaźnikiem węzłowym, na funkcję którego wpływają wszelkie inne oddziaływania modulujące odczucie przyjemności, jest dopamina (Ryc. 1) (BOJANOWSKA i CIOSEK 2016). Aktywność neuronów dopaminowych układu



Ryc. 1. Główne systemy ośrodkowe uczestniczące w regulacji pobierania pokarmu (opracowanie własne).

ARC – neurony NPY/AgRP oraz POMC/CART jądra łukowatego, LHA – neurony obszaru bocznego podwzgórza, PVN – neurony jądra przykomorowego, VMN – neurony jądra brzuszno-przyśrodkowego, DMN – neurony jądra grzbietowo-przyśrodkowego.

nagrody wzrasta, kiedy nagroda jest silniejsza niż oczekiwano i maleje, kiedy jest słabsza. Sugerowałoby to, że rolą dopaminy jest umacnianie tendencji do dokonywania wyborów związanych z nagrodą i aktualizowanie wcześniej wyuczonych połączeń o nowe wskazówki środowiskowe (WANG i współaut. 2020). W zależności od rodzaju receptora, dopamina może albo zwiększać (pobudzenie receptorów D1) albo zmniejszać (pobudzenie receptorów D2) pobieranie pokarmu. Wydaje się, że osłabiona sygnalizacja dopaminergiczna, wynikająca z obniżenia dostępności receptorów D2 w układzie nagrody, obserwowana w mózgach osób otyłych, może być związana z przejadaniem się, jako kompensacją wobec mniejszej przyjemności czerpanej z jedzenia. Sugeruje się, że również nadczynność tego przekąźnictwa może prowadzić do przejadania, związanego, w tym wypadku, z trudnością hamowania gratyfikacji (BOJANOWSKA i CIOSEK 2016). Sygnalizacja dopaminergiczna poza strukturami układu nagrody (np. w jądrze łukowatym czy grzbietowo-przyśrodkowym podwzgórza) często hamuje pobieranie pokarmu (SUZUKI i współaut. 2012).

Na aktywność neuronów dopaminergicznych układu nagrody wpływają oreksyny – związki syntetyzowane przez neurony LHA pod wpływem sygnałów o zapotrzebowaniu na pokarm (PAŁASZ 2020). Choć rozkład anatomiczny neuronów oreksynowych, zarówno w ludzkim, jak i w zwierzęcym mózgu jest ograniczony prawie wyłącznie do bocznego podwzgórza, to ich aksony docierają do niemal wszystkich struktur OUN. Poza regulacją łaknienia i wydatkowania energii oreksyny wpływają też na sekrecję hormonów przez przysadkę mózgową oraz biorą udział w regulacji stanu sen-czuwanie (JAWIARCZYK i BOLANOWSKI 2010). W procesach związanych z pobieraniem pokarmu stanowią łącznik pomiędzy regulacją homeostatyczną a doświadczeniem przyjemności (ZAWILSKA i współaut. 2010). Sygnalizacja oreksynowa jest funkcjonalnie związana z dwoma kolejnymi układami biorącymi udział w uwydatnianiu przyjemności płynącej z jedzenia: opioidowym i endokannabinoidowym. Zauważono, np. że naltrekson, będący antagonistą receptorów opioidowych, aplikowany do jądra półęzającego, blokuje również efekt działania oreksyny A (NOGUEIRAS i współaut. 2012).

Przekąźnictwo opioidowe odgrywa istotną rolę zarówno w procesach związanych z homeostazą energetyczną, jak i odczuwaniem przyjemności, choć wydaje się być silniej związane z funkcjonowaniem układu nagrody (BOJANOWSKA i CIOSEK 2016). Struktury limbiczne mózgu są obszarami szczególnie bogatymi w receptory opioidowe (CINTRON-COLON i współaut. 2019). Najwięcej receptorów mu (ang. -opioid receptor, MOR) zlokalizowanych jest we

wzgórzu, a kappa (ang. -opioid receptor, KOR) w istocie czarnej, podwzgórzu, ciele migdałowatym i hipokampie. Receptory delta (ang. -opioid receptor, DOR) stanowią zdecydowanie najmniej liczną grupę. W rdzeniu kręgowym, podobnie jak w mózgu, najliczniej reprezentowane są receptory mu, a najrzadziej delta. Wszystkie receptory opioidowe są metabolotropowymi receptorami związanymi z białkiem G. Występują zarówno presynaptycznie, jak i postsynaptycznie. Spośród naturalnych ligandów endomorfiny wykazują największe powinowactwo do receptora mu, enkefaliny do receptora delta, a dynorfiny najsilniej wiążą się z receptorem kappa. Niezależnie jednak od selektywności tych związków, uważa się, że rodzaj pobudzonego receptora zależy przede wszystkim od tego, jaki jego typ znajduje się w przewodzie w miejscu uwolnienia przekąźnika (CINTRON-COLON i współaut. 2019). Poza wymienionymi, do endogennych peptydów opioidowych zalicza się również opiokortyny i FMRFamidy. Mają one jednak mniejsze znaczenie z punktu widzenia regulacji pobierania pokarmu (CINTRON-COLON i współaut. 2019). Zauważono, że gęstość receptorów opioidowych w prażkowiu i wzgórzu jest ujemnie skorelowana z wartością wskaźnika BMI (ang. Body Mass Index) (DYACZYŃSKI i współaut. 2018), a genotypy rs1799971 w egzonie 1 oraz rs514980 i rs7773995 w intronie 1 genu kodującego receptor mu są pozytywnie skorelowane z otyłością (NOGUEIRAS i współaut. 2012). Jednorazowe wstrzyknięcie opioidów (np. morfiny) zwierzętom laboratoryjnym prowadzi do zwiększenia spożycia pokarmu, które może dotyczyć głównie pokarmu preferowanego lub pokarmu w ogóle (GOSNELL i LEVINE 2009). Możliwe, że wpływ na tę różnicę mają stosowane procedury lub miejsce iniekcji. Z kolei chroniczne podawanie morfiny obniża apetyt i prowadzi do spadku masy ciała (NOGUEIRAS i współaut. 2012). Endorfiny i dynorfiny oraz ich receptory (MOR, KOR) są rozważane jako farmakologiczne cele w przeciwdziałaniu otyłości (DYACZYŃSKI i współaut. 2018). Związki o nazwach -FNA (antagonista MOR) i norBIN (antagonista KOR) w badaniach wykazały efektywność w redukcji spożycia pokarmu (NOGUEIRAS i współaut. 2012). Szczególne zainteresowanie badaczy dotyczy receptora kappa, którego blokowanie zapobiega obniżaniu się stopnia termogenezy podczas stosowania diety redukcyjnej (CINTRON-COLON i współaut. 2019).

Z układem opioidowym liczne neuronalne połączenia wykazuje układ endokannabinoidowy. Choć oba rodzaje neuroprzekąźnictwa działają synergistycznie i przejawiają anatomiczne, biochemiczne i molekularne podobieństwa, to mogą je charakteryzować pewne subtelne funkcjonalne różnice (KANTONEN

i współaut. 2021). Zauważono np., że obniżona dostępność MOR przekładała się na większe spożycie pokarmu w odpowiedzi na zachęty środowiskowe, a aktywność receptora CB1 wiązała się silniej z wrażliwością na bodźce wewnętrzne (KANTONEN i współaut. 2021). Przekaznictwo endokannabinoidowe może być szczególnie związane ze spożyciem węglowodanów, choć nie wszystkie badania potwierdzają tę hipotezę (BOJANOWSKA i CIOSEK 2016). Zauważono jednak, że aplikowanie kannabinoidów myszom prowadziło do zwiększonej odpowiedzi na słodki smak neuronów smakowych nerwu twarzowego unerwiających język, co może wskazywać na pewien udział układu endokannabinoidowego w percepcji smaku (MOREIRA i CRIPPA 2009). Sugeruje się, że tak jak leptyna selektywnie obniża wrażliwość na słodki smak poprzez receptory Ob-Rb obecne na komórkach kubków smakowych, tak kannabinoidy wrażliwość tę wzmagają, przez wpływ na receptory CB1 (SUZUKI i współaut. 2012). Mianem układu endokannabinoidowego określa się obecne zarówno w ośrodkowym układzie nerwowym, jak i w narządach obwodowych, receptory CB1 i CB2, substancje będące ich naturalnymi ligandami [do najlepiej poznanych należą: anandamid (AEA) i 2-arachidonyl-glycerol (2-AG)] oraz enzymy związane z ich syntezą, wychwytem i degradacją (KOMOROWSKI i STEPIEŃ 2007). W ustroju zidentyfikowano także szereg związków o strukturze i działaniu przypominającym endokannabinoidy. Są one najczęściej pochodnymi wolnych kwasów tłuszczowych i w wyniku niepełnego wiązania z receptorami CB1 i CB2 wykazują jedynie częściowe działanie. Choć znaczenie fizjologiczne tych związków jest jeszcze mało poznane, to ich rola polega prawdopodobnie na potencjalizowaniu aktywności właściwych endokannabinoidów (KOZANOWSKI i ZGLICZYŃSKA 2008). Wspólną cechą wszystkich endogennych ligandów receptorów CB1 i CB2 jest ich nietrwałość; powstają lokalnie i niezwłocznie po wywołaniu efektu są wychwytywane i degradowane (KOZANOWSKI i ZGLICZYŃSKA 2008). W obrębie układu nerwowego endokannabinoidy wytwarzane są w błonie neuronu postsynaptycznego. W wyniku napływu jonów wapnia i depolaryzacji, uwalniane są wstecznie do przestrzeni synaptycznej, gdzie oddziałują na receptory CB w błonie presynaptycznej, hamując uwalnianie przez nią neuroprzekazników. W zależności od właściwości hamowanego neuroprzekaznika (GABA, kwas glutaminowy, noradrenalina lub serotonina), mogą w dalszej kolejności prowadzić albo do zmniejszenia albo zwiększenia wydzielania innych neurotransmiterów przez neuron, na który oddziałują (KOMOROWSKI i STEPIEŃ 2007). Receptory CB1 są najbardziej rozpowszechnionymi receptorami związanymi z białkiem G

ośrodkowym w układzie nerwowym ssaków (BOURDY i współaut. 2021). Receptory CB2 są tu znacznie mniej obecne. Choć pewna ich liczba znajduje się m.in. w obrębie pnia mózgu, to znacznie większe ilości odnotowuje się na komórkach układu odpornościowego (BOROWSKA i współaut. 2019). Regulacja równowagi energetycznej wydaje się być główną funkcją układu endokannabinoidowego u zwierząt. Potwierdzałyby to liczne występowaniem receptorów CB1 nie tylko w obrębie struktur układu nagrody, ale również: w jądrze łukowatym (gdzie pobudzenie ich wywołuje wzrost ekspresji neuropeptydu Y), w okolicy jądra przykomorowego (gdzie wpływają hamująco na ekspresję kortykoliberyny), w obrębie pnia mózgu (gdzie ich pobudzenie wywołuje działanie przeciwwymiotne), w obrębie dna żołądka (gdzie obserwuje się ich interakcję z wydzielaniem greliny) na zakończeniach nerwu błędnego (gdzie wpływają na hamowanie opróżniania żołądka i perystaltyki jelit) oraz w tkance tłuszczowej (gdzie powodują aktywację lipazy lipoproteinowej) (KOMOROWSKI i STEPIEŃ 2007, BOROWSKA i współaut. 2019, KRAUSS i współaut. 2019). Odkąd w literaturze naukowej opisano związki między nosicielstwem pewnych polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) genu *CNR1* kodującego receptor CB1 a zwiększonym spożyciem pokarmów, zwiększonym wskaźnikiem masy ciała (BMI) i zmienioną dystrybucją tkanki tłuszczowej, wzrosło zainteresowanie oddziaływaniem na układ endokannabinoidowy w celu zwalczania otyłości (PAWŁAK i współaut. 2011). Pierwszą próbą obniżenia łaknienia u osób otyłych, poprzez zastosowanie selektywnego inhibitora receptorów CB1, było wprowadzenie na rynek leku o nazwie rimonabant. Jego stosowanie powodowało redukcję otyłości (zwłaszcza brzusznej), zwiększenie wrażliwości na insulinę, normalizację metabolizmu glukozy i lipidów (KOWALSKA 2007). Choć początkowo wydawało się, że ze względu na wielokierunkowe działanie, preparat ten może być bardzo przydatny w leczeniu otyłości i zespołu metabolicznego, to jego stosowanie wiązało się z wysokim ryzykiem wystąpienia zaburzeń depresyjnych i lękowych, co doprowadziło do wycofania preparatu ze sprzedaży (MOREIRA i CRIPPA 2009). Jednak w badaniach przedklinicznych i klinicznych wciąż znajdują się liczne syntetyczne ligandy receptorów endokannabinoidowych o różnej aktywności biologicznej (KOMOROWSKI i STEPIEŃ 2007).

INNE UKŁADY NEUROPRZEKAŹNIKÓW A POBIERANIE POKARMU

Poza opisanymi powyżej (kluczowymi dla homeostazy energetycznej, odczuwania apetytu i przyjemności związanej z jedzeniem), pewien

udział w regulacji pobierania pokarmu odgrywają też inne neuroprzekaźniki:

Acetylocholina: neurony cholinergiczne bocznej części jąder pokrywy i jąder mostu mają połączenia z neuronami bocznego podwzgórza i działają na nie za pośrednictwem receptorów muskarynowych (M3). Ich pobudzenie powoduje hiperfagię (utrzymujące się, znaczne pobudzenie łaknienia), uszkodzenie – hipofagię (utrzymujące się, znaczne osłabienie łaknienia) (KOWALSKA 2007). Acetylocholina wpływa na pobieranie pokarmu również za pośrednictwem receptorów nikotynowych 4 (i prawdopodobnie również 7), których lokalizacja w podwzgórzu pokrywa się z lokalizacją neuronów POMC (BOJANOWSKA i CIOSEK 2016). Odchudzający efekt palenia papierosów związany jest z hamującym apetyt i wzmagającym wydatkowanie energii oddziaływaniem nikotyny, a przybieranie na wadze po rzuceniu palenia może być związane ze wzrostem nagradzającej wartości pożywienia (BOJANOWSKA i CIOSEK 2016).

Serotonina: jest związana z odczuciem sytości po dostarczeniu pokarmu (YE i ZHANG 2021). Udział w tym procesie wydają się mieć szczególnie receptory 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A} i 5-HT₆ (BOJANOWSKA i CIOSEK 2016).

Kwas -aminomasłowy: neuroprzekaźnictwo GABA-ergiczne odgrywa rolę zarówno na poziomie podwzgórza (jest obecne m.in. w jądrze łukowatym, bocznym oraz brzuszno-przyśrodkowym), jak i układu nagrody, gdzie hamując sygnały anoreksygenne prowadzi do wzmożenia łaknienia (BOJANOWSKA i CIOSEK 2016).

Noradrenalina: w zależności od receptora, może albo pobudzać, albo osłabiać pobieranie pokarmu (BOJANOWSKA i CIOSEK 2016).

Glutaminian: oddziałuje na regulację pobierania pokarmu głównie poprzez receptor metabotropowy mGlu₅ (BOJANOWSKA i CIOSEK 2016).

Histamina: oddziałuje na regulację pobierania pokarmu poprzez receptor H₁, obecny m.in. w brzuszno-przyśrodkowej części podwzgórza (BOJANOWSKA i CIOSEK 2016).

Oksytocyna: wydaje się odgrywać pewną rolę w wywoływaniu sytości związanej ze spożyciem węglowodanów. Efekt jej oddziaływania znoszony jest przez opioidy (GOSNELL i LEVINE 2009).

PODSUMOWANIE

Ośrodkowa regulacja pobierania pokarmu jest procesem złożonym, w który zaangażowane są różne obszary mózgu. Informacje z tkanek obwodowych są przesyłane za pośrednictwem nerwu błędnego i chemoreceptywnych narządów okołokomorowych bariery krew-mózg do centralnego układu nerwowego, w którym

poddawane są wielokierunkowej analizie. Oba przedstawione w artykule systemy: homeostaticzny (związany głównie z funkcją podwzgórza) i hedonistyczny (związany z układem nagrody) są ze sobą ściśle skomunikowane i stanowią funkcjonalną całość. Zaburzenia łaknienia, prowadzące m.in. do rozwoju otyłości, mogą być spowodowane niewłaściwym funkcjonowaniem któregoś z tworzących je elementów lub komunikacji między samymi systemami. W drugiej części artykułu zostaną omówione mechanizmy obwodowej regulacji pobierania pokarmu oraz przedstawiona zostanie próba ujęcia odżywiania się w aspekcie psychofizjologicznym.

Streszczenie

Ilość dostarczanej z pokarmem energii musi być precyzyjnie dopasowana do jej wydatkowania. W dłuższej perspektywie nawet niewielkie zaburzenie tego bilansu prowadzi do zmiany masy ciała. Ośrodkami zbierającymi informacje na temat stanu odżywienia organizmu są wyspecjalizowane jądra podwzgórza, tworzące oś systemu homeostatycznego. W jądrze łukowatym znajdują się grupy neuronów odbierające informacje o zapotrzebowaniu na pokarm (zwane NPY/AgRP, od syntetyzowanego przez nie neuropeptydu Y i białka podobnego do Agouti) oraz jego dostarczeniu lub braku zapotrzebowania (zwane POMC/CART od syntetyzowanej przez nie proopiomelanokortyny i transkryptu regulowanego przez kokainę i amfetaminę). Sygnały te są dalej przetwarzane przez neurony znajdujące się przede wszystkim na obszarze jądra bocznego, przykomorowego, brzuszno-przyśrodkowego i grzbietowo-przyśrodkowego oraz równolegle wysyłane do innych obszarów mózgu, w tym neuronów wchodzących w skład mezolimbicznego układu dopaminergicznego (układu nagrody). W doświadczaniu przyjemności żywieniowej kluczową rolę odgrywa układ opioidowy i endokannabinoidowy, będące głównymi składowymi systemu hedonistycznego. Oba systemy (homeostaticzny i hedonistyczny) są ze sobą połączone i stanowią funkcjonalną całość. Zaburzenia łaknienia mogą być spowodowane niewłaściwym funkcjonowaniem któregoś z tworzących je elementów lub komunikacji między samymi systemami.

LITERATURA

- ADAMSKI W., SZULIŃSKA M., BOGDAŃSKI P., 2012. *Wtórne przyczyny otyłości*. Forum Zaburzeń Metabolicznych 3, 6-13.
- BOJANOWSKA E., CIOSEK J., 2016. *Can we selectively reduce appetite for energy-dense foods? An overview of pharmacological strategies for modification of food preference behavior*. Curr. Neuropharmacol. 14, 118-142.
- BOROWSKA M., CZARNY W., SAWICKA-GUTAJ N., WOLIŃSKI K., PŁAZIŃSKA M., MIKOŁAJCZAK P., RUCHAŁA M., 2019. *Wpływ kannabinoidów na układ wydzielania wewnętrzznego*. Varia Medica 3, 8-17.
- BOURDY R., HERTZ A., FILLIOL D., ANDRY V., GOMON Y., MENDOZA J., OLMSTEAD M., BEFORT K., 2021. *The endocannabinoid system is modulated in reward and homeostatic brain regions following diet-induced obesity in rats: a cluster analysis approach*. Eur. J. Nutr. 60, 4621-4633.

- BRZEZIŃSKA K., ZIAJA M., 2012. *Struktura i funkcje bariery krew-mózg*. Post. Biol. Kom. 39, 84-99.
- CINTRON-COLON R., JOHNSON C. W., MONTENEGRO-BURKE J. R., GULJAS C., FAULHABER L., SANCHEZ-ALAVEZ M., AGUIRRE C. A., SHANKAR K., SINGH M., GALMOZZI A., SIUZDAK G., SAEZ E., CONTI B., 2019. *Activation of kappa opioid receptor regulates the hypothermic response to calorie restriction and limits body weight loss*. Curr. Biol. 29, 4291-4299.
- DYACZYŃSKI M., SCANES C., KOZIEC H., PIERCZAŁA-KOZIEC K., 2018. *Endokryjne implikacje otyłości i zabiegów bariatrycznych*. Varia Medica 2, 471-484.
- FIJAŁKOWSKI F., JARZYNA R., 2010. *Rola podwzgórzowej kinazy białkowej aktywowanej przez AMP w kontroli pobierania pokarmu*. Post. Hig. Med. Dośw. 64, 231-243.
- FORMOLO D. A., GASPARI J. M., MELO H. M., EICHWALD T., ZEPEDA R. J., LATINI A., OKUN M. S., WALZ R., 2019. *Deep brain stimulation for obesity: A review and future directions*. Front. Neurosci. 13, 1-13.
- GAWĘCKI J., GALIŃSKI G., 2010. *Sensoryczne mechanizmy regulacji apetytu*. Kosmos 59, 281-290.
- GOLONKO A., OSTROWSKA L., WASZCZENIUK M., ADAMSKA E., WILK J., 2013. *Wpływ hormonów jelitowych i neuroprzekazników na uczucie głodu i sytości*. Forum Zaburzeń Metabolicznych 4, 90-99.
- GOSNELL B. A., LEVINE A. S., 2009. *Reward systems and food intake: role of opioids*. Int. J. Obesity 33, 54-58.
- JAWIARCZYK A., BOLANOWSKI M., 2010. *Oreksyny – neuropeptydy o działaniu plejotropowym*. Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 6, 147-153.
- KANTONEN T., KARJALAINEN T., PEKKARINEN L., ISOJARVI J., KALLIOKOSKI K., KAASINEN V., HIRVONEN J., NUUTILA P., NUMMENMAA L., 2021. *Cerebral μ -opioid and CB1 receptor systems have distinct roles in human feeding behavior*. Translat. Psychiatry 11, 1-9.
- KOMOROWSKI J., STEPIEŃ H., 2007. *Rola układu endokannabinoidowego w regulacji czynności dokrewnej i kontroli równowagi energetycznej człowieka*. Post. Hig. Med. Dośw. 61, 99-105.
- KOREK E., KRAUSS H., PIĄTEK J., CHECIŃSKA Z., 2013. *Regulacja hormonalna łaknienia*. Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu 19, 211-217.
- KOWALSKA B., 2007. *Patofizjologia regulacji apetytu i sytości*. [W:] *Otyłość. Zespół metaboliczny*. TATOŃ J. (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 117-138.
- KOZANOWSKI J., ZGLICZYŃSKA W., 2008. *Rola układu endokannabinoidowego w patogenezie otyłości*. Post. Nauk Med. 3, 198-202.
- KRAUSS H., GIBAS-DORNA M., KOREK E., 2019. *Fizjologia układu pokarmowego. Hormonalna kontrola pobierania pokarmu*. [W:] *Dietetyka Kliniczna*. GRZYMISŁAWSKI M. (red.). PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Poznań, 1-38.
- MEGUID M., LAVIANO A., POPIEL Z., 2007. *Łaknienie i jego kontrola*. [W:] *Podstawy żywienia klinicznego*. SOBOTKA L. (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 57-60.
- MOREIRA F. A., CRIPPA J. A., 2009. *The psychiatric side-effects of rimonabant*. Brazil. J. Psychiatry 31, 145-153.
- NOGUEIRAS R., ROMERO-PICO A., VAZQUEZ M. J., NOVELLE M. G., LOPEZ M., DIEGUEZ C., 2012. *The opioid system and food intake: homeostatic and hedonic mechanisms*. Obesity Facts 5, 196-207.
- PAŁASZ A., 2020. *Nesfatyna-1 w neurochemii zaburzeń odżywiania*. Psychiatria Polska 54, 209-222.
- PAWLAK M., ŁACZMAŃSKI Ł., MILEWICZ A., 2011. *Rola układu endokannabinoidowego i polimorfizmów genu CNR1 w powstawaniu otyłości*. Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 7, 192-196.
- RUDZKI L., SZULC A., 2013. *Wpływ jelitowej flory bakteryjnej na ośrodkowy układ nerwowy i jej potencjalne znaczenie w leczeniu zaburzeń psychicznych*. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2, 69-77.
- SUMITHRAN P., PROIETTO J., 2013. *The defence of body weight: a physiological basis for weight regain after weight loss*. Clin. Sci. 124, 231-241.
- SUZUKI K., JAYASENA C. N., BLOOM S. R., 2012. *Obesity and appetite control*. Exp. Diabet. Res. 2012, 1-19.
- WANG A. R., GROOME A., TANIGUCHI L., ESHEL N., BENTZLEY B. S., 2020. *The role of dopamine in reward-related behavior: shining new light on an old debate*. J. Neurophysiol. 124, 309-311.
- WOLIŃSKA-WITORT E., 2007. *Udział leptyny w regulacji osi podwzgórze-przysadka-jajnik*. Post. Nauk Med. 10, 420-424.
- YE Q., ZHANG X., 2021. *Serotonin activates paraventricular thalamic neurons through direct depolarization and indirect disinhibition from zona incerta*. J. Physiol. 599, 4883-4900.
- ZAWILSKA J., BIEGAŃSKA K., MILANOWSKA M., WOLDAN-TAMBOR A., 2010. *Hipokretyny (oreksyny) – rola w uzależnieniach od substancji psychoaktywnych*. Neuropsychiatria i Neuropsychologia 5, 1-9.

KOSMOS Vol. 71, 2, 145-153, 2022

PATRYK REIMISZ

Poznań University of Life Science, 28 Wojska Polskiego Str., 60-637 Poznań, E-mail: patryk-reimisz@wp.pl

MECHANISMS OF THE ENERGY HOMEOSTASIS OF ORGANISM.
PART I. REGULATION ON THE LEVEL OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Summary

The amount of energy delivered with food must be accurately adjusted to its expenditure. In the longer perspective, even a slight disorder of this balance leads to a change of body mass. The centers collecting information about the nutritional status of the body are specialized nuclei of the hypothalamus constituting axis of the homeostatic system. Within the area of the arcuate nucleus there are groups of neurons specialized in detection of signals about nutritional requirement (called NPY/AgRP from neuropeptide Y and Agouti-related protein synthesized by them) and about its delivery or the lack of requirement (called POMC/CART from proopiomelanocortin and *cocaine*- and amphetamine-regulated transcript synthesized by them). These signals are then further processed by neurons located within the area of lateral, paraventricular, ventromedial and dorsomedial nuclei and sent to other areas of the brain, including neurons that the mesolimbic dopaminergic system (reward system) is consisted of. The opioid and endocannabinoid systems which are the main components of the hedonistic system, play a key role in experiencing nutritional pleasure. Both systems (homeostatic and hedonistic) are connected with each other and constitute a functional whole. Eating disorders can be caused by improper functioning of its elements or communication between the very systems.

Key words: endocannabinoids, hedonic eating, hypothalamus, regulation of appetite, reward system