

LUDMIŁA BORODULIN-NADZIEJA, WOJCIECH WOŹNIAK, ANNA TUMIŃSKA,
IRENEUSZ CAŁKOSIŃSKI

Rola układu oreksynowego I. Regulacja przyjmowania pokarmów

Role of the Orexins System I. Feeding Regulation

Katedra i Zakład Fizjologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Praca przedstawia historię odkrycia oreksyn/hipokretyn. Te dwa ostatnio odkryte neuropeptydy wydzielane przez neurony podwzgórza wydają się ważnym ogniwem w łańcuchu regulacji łaknienia. W pracy omówiono rolę tych neuropeptydów w krótkoterminowej regulacji łaknienia (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 4, 689–695).

Słowa kluczowe: oreksyna, hipokretyna, receptor OX₁, OX₂, krótkotrwała regulacja łaknienia.

Abstract

The history of the orexins/hypocretins discovery is presented in this paper. These two recently discovered neuropeptides secreted by some hypothalamic neurons are known to be an important link of the feeding regulatory chain. The possible role of those neuropeptides in the short-term feeding regulation is discussed (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 4, 689–695).

Key words: orexin-1, -2, hypocretin, OX₁, OX₂ receptors, short- and long-term feeding regulation.

Podstawowe funkcje fizjologiczne podwzgórza

W regulacji funkcji życiowych człowieka, opartej na zasadzie sprzężeń zwrotnych, zapewniających stałość środowiska wewnętrznego (homeostaza) kluczową rolę odgrywa podwzgórze. Ta będąca częścią międzywzgórza, położona poniżej wzgórza, struktura zawiera wiele ośrodków, które scalają informację odebraną przez receptory ze środowiska zewnętrznego i wewnętrznego z informacjami przenoszonymi drogą humoralną.

Konwergencja ta pozwala na powstanie optymalnego wzorca reakcji w odpowiedzi na zmieniające się środowisko zewnętrzne, a tym samym służy utrzymaniu homeostazy. Steruje głównie reakcjami behawioralnymi, które bezpośrednio lub pośrednio wpływają na stabilizację niektórych wskaźników środowiska wewnętrznego. Niezwykle ści-

słe związki funkcjonalne występują między podwzgórzem a przysadką mózgową, co sprawia, że w fizjologii mówi się o układzie podwzgórzowo-przysadkowym. W układzie tym występują różne formy komunikacji między tworzącymi go strukturami: naczyniowy układ wrotny między podwzgórzem a przednim płatem przysadki oraz drogi nerwowe między podwzgórzem a tylnym płatem przysadki.

Podwzgórze zawiera podkorowe ośrodki regulacji układu wegetatywnego. Elektrostymulacja podwzgórza powoduje dwojakiego rodzaju reakcje autonomiczne – ergotopową (wzbudzenie układu parasympatycznego) i trofotopową (wzbudzenie układu sympatycznego).

Podwzgórze reguluje stałość temperatury ciała przez ośrodki wytwarzania i utraty ciepła, masy ciała przez ośrodki głodu i sytości, gospodarkę wodno-mineralną w wyniku działania mechanizmu pragnienia i braku pragnienia. Kontroluje funkcje reprodukcyjne, zawiera ośrodki reakcji

emocjonalnych (agresji i ucieczki), a także związane z regulacją stanów sen-czuwanie. W podwzgórzu jest zawarty generator rytmów okołodobowych, który stanowi położone w części przedniej parzyste jądro skrzyżowania (*nucleus supra-chiasmaticus*). Do jądra tego dochodzi droga siatkówkowo-podwzgórzowa, doprowadzająca informacje świetlne. Otrzymuje wiele informacji dośrodkowych, m.in. z większości pól recepcyjnych, układu limbicznego i kory mózgowej. Informacje z podwzgórza są przekazywane do leżącego wyżej wzgórza i do wielu zróżnicowanych efektorów. Większość tych połączeń jest dwukierunkowa, z wyjątkiem drogi zstępującej do tylnego płata przysadki oraz drogi wstępującej siatkówkowo-podwzgórzowej [1–3].

Neurony podwzgórza wydzielają wiele aktywnych związków chemicznych, przede wszystkim klasyczne przekazy, takie jak: acetylocholina, dopamina, noradrenalina, adrenalina, histamina, glutaminiany. Uważa się, że najczęściej występującymi neuronami są neurony dopaminergiczne.

Obok klasycznych przekazy, neurony podwzgórza wydzielają wiele neuropeptydów spełniających rolę modulatorów. Funkcję tę pełnią m.in.: oksycytocyna, kortykoliberyna, tyreoliberyna, somatoliberyna, gonadoliberyna, somatostatyna, substancja P, neurotensyna, angiotensyny, neuropeptyd Y, oktapeptyd, cholecystokininy, gastryna, wazoaktywny peptyd jelitowy motylina i sekretyna.

Należy również wspomnieć o modulatorach gazowych. Działając bezpośrednio na przekazy wewnątrzkomórkowe, tlenek azotu zmienia wydzielanie peptydów podwzgórzowych, a tlenek węgla zwiększa uwalnianie acetylocholiny z neuronów cholinergicznych.

Wśród innych modulatorów działających na neurony podwzgórzowe wyróżnia się również: mózgowy i przedsionkowy peptyd natriuretyczny, peptydy opioidowe, zwłaszcza β -endorfinę, ihibiny, aktywniny, endoteliny, peptyd pochodny genu kalcytoninowego, peptyd uwalniający gastrynę [1].

Z tego niepełnego przeglądu związków czynnych działających w obszarze podwzgórza wynika, że regulacja podstawowych funkcji tej struktury jest niezwykle złożona, a poznanie jej otwierałoby możliwości usprawnienia funkcji homeostacyjnych. Szczególne zainteresowanie badaczy budzi możliwość ingerencji w działanie podwzgórzowych ośrodków głodu i sytości, a tym samym regulację masy ciała i przeciwdziałanie otyłości.

Jak wiadomo, w ostatnich latach wyizolowano białko syntetyzowane i wydzielane przez adipocyty. Białko to zwane leptyną (od greckiego słowa *leptos* – szczupły) hamuje syntezę i wydzielanie neuropeptydu Y – najsilniejszego stymulatora ośrodków głodu. Biorąc udział w tzw. długotrwałej

kontroli łaknienia, zmniejsza przyjmowanie pokarmów i powoduje zmniejszenie masy ciała. Szczegółowe dane na ten temat przedstawiono m.in. w pracy Borodulin-Nadziei et al. [4]

Odkrycie leptyny i jej udziału w długoterminowej regulacji łaknienia nie wyjaśniło wszystkich problemów związanych z utrzymaniem stałej masy ciała. Podczas dalszych badań nad tym problemem na początku lat dziewięćdziesiątych XX w. odkryto nowy neuropeptyd podwzgórzowy nazwany przez dwie pracujące równolegle grupy odkrywców oreksyna/hipokretyna. Pierwszą z grup badaczy, która odkryła nowe peptydy podwzgórzowe, była grupa pracująca w San Diego pod kierunkiem Sutcliffe'a. Zajęła się selektywną ekspresją genów występujących w podwzgorzu stosując model wybiórczej hybrydyzacji do identyfikacji tych genów. Z pojedynczego genu wyodrębniono dwa peptydy, które nazwano hipokretynami. Nazwa powstała z połączenia dwóch członów *hipo-* od podwzgórza oraz *kretyna* od sekretyny (zbliżona sekwencja aminokwasów).

W tym samym czasie grupa badaczy japońskich pod kierunkiem Yanagishawy rozpoczęła poszukiwania endogennych ligandów dla sierocych receptorów występujących w ośrodkowym układzie nerwowym. Oczyszczając ekstrakty z tkanki mózgowej aktywujące te receptory, zidentyfikowano dwa nowe peptydy syntetyzowane głównie przez neurony podwzgórza. Stwierdzono, że podanie tych peptydów do trzeciej komory powodowało łaknienie. Z tego powodu od greckiej nazwy łaknienia nazwano je oreksynami. Peptydy odkryte przez grupę Yanagishawy okazały się identyczne pod względem budowy z odkrytymi przez grupę Sutcliffe'a. Należy podkreślić, że prace, w których opublikowano to odkrycie, ukazały się w 1998 r. i dzielił je zaledwie miesiąc.

Inna grupa uczonych pracująca pod kierunkiem Mignota, prowadząc badania nad identyfikacją genu powodującego narkolepsję u psów, na podstawie analizy chromosomalnej stwierdziła, że gen odpowiedzialny za narkolepsję u psów jest niczym innym tylko nieczynną wersją genu hipokretyny 2. Do podobnych wniosków doszedł również zespół Yanagishawy badający rolę odkrytych neuropeptydów. Prace obu grup badaczy dotyczące związku odkrytych neuropeptydów z zaburzeniami snu ukazały się w 1999 r. prawie w tym samym miesiącu [5].

Od czasu odkrycia neuropeptydów mających podwójną nazwę hipokretyny-oreksyny ukazało się wiele doniesień oryginalnych oraz opracowań poglądowych m.in. Kukkonena, Sakurai, Sutcliffe'a, Salin-Pascuala, Moore'a, Taylora [6–11]. Autorzy prac koncentrują się zwykle na jednym z obszarów działania peptydów, tj. albo na ich

wpływie na regulację przyjmowania pokarmów, albo na ich związkach z regulacją faz sen-czuwanie. Zamierzeniem autorów niniejszego opracowania jest holistyczne podejście do funkcji układu oreksyna-hipokretyna jako peptydów podwzgórzowych, biorących więc udział w integracyjnych funkcjach sprawowanych przez tę strukturę.

Charakterystyka i działanie fizjologiczne układu oreksyn-hipokretyn

Przedstawiona historia odkrycia oreksyn-hipokretyn sprawiła, że w literaturze przedmiotu nazwy neuropeptydów są używane zamiennie, choć częściej spotyka się określenie oreksyny. Ponieważ wyizolowano dwa różne peptydy, nazwano je odpowiednio oreksyna A i B lub oreksyna 1 i 2, albo hipokretyna 1 i 2 [6, 12]. W niniejszej pracy posłużono się nazwą częściej występującą w doniesieniach bibliograficznych oreksyna 1 i 2. Oreksyna 1 i 2 są peptydami powstającymi w wyniku proteolitycznej aktywacji złożonego ze 131 aminokwasów nieczynnego prekursora preprooreksyny. Sakurai et al. sklonowali całą długość ludzkiego genu zlokalizowanego na chromosomie 17q 21 genu preprooreksyny i odpowiadające mu cDNA [13]. Oreksyny znaleziono nie tylko w mózgach szczurów, psów i ludzi, ale występowanie genu dla ich prekursora preprooreksyny stwierdzono u ryb i żab. Gen ten powstał prawdopodobnie przez przekształcenie genu sekretyny [14]. Oba peptydy zostały zidentyfikowane jako endogenne ligandy, związanych z białkami Gq sierocych receptorów, występujących głównie w podwzgórzu [14, 15]. Każda z oreksyn wiąże się z odrębnym receptorem nazywanym odpowiednio OX_1 , OX_2 , lub jeśli używa się nazwy hipokretyny Hcrt-1 i Hcrt-2. W 64% receptory te są homologiczne i charakterystyczne dla danego gatunku. W doniesieniach bibliograficznych występują różnice zdań co do powinowactwa receptorów dla obu peptydów. Według Smarta oreksyna 1 w równym stopniu pobudza oba receptory, podczas gdy oreksyna 2 wykazuje 10-krotnie większe powinowactwo do receptora OX_2 [15]. Sakurai uważa, że receptor OX_1 wiąże się wyłącznie z oreksyną 1, a receptor OX_2 wykazuje powinowactwo do obu oreksyn [13].

Badania nad obecnością neuronów wydzielających oreksyny prowadzono głównie u szczurów i ludzi. U szczurów oreksyny wytwarza niewielka liczba około 1200 neuronów bocznego podwzgórza, jądra grzbietowo-przyśrodkowego i obszaru okołosklepieniowego podwzgórza z rozlicznymi projekcjami wstępującymi i zstępującymi [16, 10, Mignot, cyt. wg 12].

U ludzi obecność neuronów oreksynowych wykazano w okołosklepieniowym regionie tylnego podwzgórza, a zwłaszcza w bocznej okolicy tej struktury, gdzie znajduje się ośrodek głodu. Liczba neuronów podwzgórzowych wydzielających oreksyny u ludzi jest szacowana na około 70 000 [17]. Projekcje podwzgórzowych neuronów wydzielających oreksynę są niezwykle rozległe i docierają do wielu struktur nadrzędnych, takich jak: jądro migdałowe i inne ośrodki układu limbicznego, przodomózgowie, asocjacyjne pola kory mózgowej oraz do struktur podkorowych m.in.: miejsca sinawego, brzuszego pola nakrywki i cholinergicznym neuronów mostu generujących sen REM. Należy przypomnieć, że projekcje neuronów oksynergicznych, obok cholinergicznym, dotyczą neuronów wydzielających klasyczne neoprzekazniki, a więc miejsca sinawego, gdzie jest wydzielana noradrenalina, środkowego pola nakrywki, którego neurony wydzielają dopaminę oraz jąder szwu, gdzie przekaznikiem jest głównie serotonina.

Podwzgórzowe neurony wydzielające oreksynę otrzymują również obfitą innerwację z wielu struktur nerwowych [18–20]. Na neuronach oreksynowych stwierdzono również obecność receptorów wiążących leptynę i neuropeptyd Y. Początkowo sądzono, że oreksyny są wyłącznie wydzielane przez neurony podwzgórza, obecnie wiadomo, że oreksyny i receptory je wiążące znajdują się również poza ośrodkowym układem nerwowym, m.in. w rdzeniowych neuronach wstępujących, nerwie błędnym oraz niecholinergicznym neuronach wegetatywnych przewodu pokarmowego, można je więc uważać za hormony osi nerwowo-jelitowej (brain-gut axis). Obecność receptorów dla oreksyny 2 poza ośrodkowym układem nerwowym stwierdzono nie tylko w nadnerczach dorosłego człowieka, ale także u płodu [1, 2].

Oreksyny występują w pęcherzykach synaptycznych neuronów przedzwojowych. Działanie ich ma charakter neuromodulacyjny. Mogą nie tylko zwiększać presynaptyczne wydzielanie przekaznika, ale także wywierać efekty postsynaptyczne przez otwieranie kanałów wapniowych w błonie komórkowej [8].

Od czasu odkrycia oreksyn prowadzono liczne badania nad metodami oznaczania tych neuropeptydów. W obecnie stosowanej metodzie wykonywanej przez pracownię Sanford University oznacza się głównie oreksynę 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym, pobranym drogą nakłucia lędźwiowego. Szczegółowe dane na temat metodyki oznaczeń są zawarte w pracach Nishino i Mignota [22, 23]. Zgodnie z badaniami Nishino próg detekcji oreksyny 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi 40 pg/ml [22]. Z przeprowadzonych przez

Mignota badań na dużym materiale wynika, że za normę stężenia oreksyny w płynie mózgowo-rdzeniowym należy uznać co najmniej 200 pg/ml [22], a według Nishino 255 pg/ml [23].

Kanbayashi oznaczał stężenie oreksyny 1 w płynie mózgowo-rdzeniowym u ludzi w różnym wieku począwszy od 4. miesiąca do 80. roku życia. Stwierdził, że stężenie oreksyny 1 u niemowląt (4 miesiąc życia) było podobne do tego, które występuje u ludzi dorosłych, nie stwierdził również wpływu płci na stężenie tego peptydu. Brak różnic w poziomie peptydu u dzieci i u ludzi dorosłych uznał za dowód bardzo wczesnego dojrzewania systemu przekazywania oreksynowego [24].

W badaniach Matsumury badano stężenie oreksyny 1 w osoczu u ludzi w różnym wieku. Stwierdzono, że stężenie tego peptydu w osoczu, niezależne od płci badanego, w grupie osób powyżej 60. roku życia było statystycznie istotnie wyższe niż w grupie poniżej 40. roku życia. Według tego autora stężenie oreksyny 1 wzrasta wraz z wiekiem [25].

Jak dotąd, nie wyjaśniono jednoznacznie problemu przechodzenia oreksyn przez barierę krew–mózg. Wiadomo, że bariera ta reguluje pasaż peptydów z obwodowego układu nerwowego do jego ośrodków centralnych i odwrotnie. Wiele peptydów przekracza barierę na zasadzie prostej dyfuzji, inne dzięki właściwościom lipofilnym, a jeszcze inne przez wykorzystanie układów transportowych. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez Kastina przez barierę krew–mózg przechodzi swobodnie leptyna, a nie przechodzi neuropeptyd Y oraz oreksyny 1 i 2 [26].

W badaniach na modelach zwierzęcych peptydy te podawano więc dokomorowo [27]. Ostatnio stwierdzono jednak, że oreksyny przechodzą przez barierę krew–mózg, stąd próby podawania tych peptydów również dożylnie [John, cyt. wg 16].

W wydzielaniu oreksyny stwierdzono rytm dobowy i zaobserwowano, że późnym wieczorem i nocą stężenie oreksyny wzrasta 5–15% w stosunku do oznaczeń przeprowadzonych przed południem [Salomon, cyt. wg 28].

Wpływ oreksyny na regulację ośrodka głodu i sytości

Jak wspomniano wyżej, neurony tworzące ośrodek łaknienia (głodu) są umiejscowione w bocznych okolicach podwzgórza, za ośrodek sytości natomiast uważa się neurony jądra brzuszno-przyśrodkowego. Ośrodki te pozostają w stosunkach wzajemnie zwrotnych i regulują ilość przy-

mowanych pokarmów. Pobudliwość ośrodka głodu zależy od bardzo wielu czynników, przede wszystkim od zniesienia hamowania przez ośrodek sytości. Pobudzenie ośrodka głodu występuje wielokrotnie w stanie czuwania i uruchamia wiele reakcji zarówno behawioralnych, jak i odruchów doprowadzających do przyjęcia pokarmu. Łaknienie jest kontrolowane w sposób krótko- i długoterminowy. Kontrola krótkoterminowa odbywa się głównie w wyniku pobudzenia ośrodka głodu zmniejszeniem różnicy tętniczo-żylnego stężenia glukozy. Zmiana ta hamuje jednocześnie ośrodek sytości. Pobudzenie interoreceptorów żołądka, wzrost ciśnienia osmotycznego krwi i niektóre hormony przewodu pokarmowego hamują ośrodek głodu [1]. Z dotychczasowych badań wynika, że układ oreksynowy odgrywa rolę w krótkoterminowej regulacji przyjmowania pokarmów, zwiększając apetyt i przeciwdziałając jadłowstrętowi (anoreksji). Świadczą o tym badania przeprowadzone głównie na modelach zwierzęcych, w których po dokomorowym podaniu oreksyny zwiększała się ilość przyjmowanego pokarmu i wzrastała masa ciała.

U zwierząt bądź pozbawionych receptorów oreksynowych, bądź transgenicznym niewytwarzających żadnej z oreksyn zmniejszało się łaknienie i następowało zmniejszenie masy ciała [5].

Interesujące dane przedstawił Sugimoto, który badał związek między stężeniem oreksyny 1 a stanem odżywiania chorych dializowanych. Stwierdził, że stężenie oreksyny 1 było statystycznie istotnie wyższe u chorych hemodializowanych niż u zdrowych i wykazywało dodatnią korelację z zawartością albumin i stężeniem kreatyniny w osoczu, a także procentem wytwarzania kreatyniny (creatinine generation rate). Autor uznał, że stężenie oreksyny 1 w osoczu może być wykładnikiem stanu odżywiania chorych poddawanych hemodializie [29].

Zgodnie z danymi zgromadzonymi przez Kirchgessnera, można mówić o istnieniu sieci mózgowo-jelitowej neuronów oreksynowych, której celem jest zbieranie informacji o stanie narządów wykonawczych przetwarzających pokarm i decydujących o metabolizmie w krótkoterminowej regulacji homeostazy energii [30].

Obok krótkoterminowej (ostrej) kontroli przyjmowania pokarmu istnieją pętle kontroli długoterminowej (przewlekłej). W kontroli długoterminowej największą rolę odgrywają prawdopodobnie dwa peptydy pobudzające przeciwstawne ośrodki kontroli przyjmowania pokarmów. Ośrodek głodu pobudza odkryty w 1999 r. najpierw w żołądku, a potem w podwzgórzu, przysadce, trzustce i wielu innych narządach peptyd nazwany greliną (ghrelin) [31], który można uznać za hormon osi mózgo-

wo-jelitowej (brain-gut axis) [32, 33]. W podwzgórzu i przysadce grelina jest endogennym ligandem receptora sekrecyjnego dla hormonu wzrostu. Ekspresja greliny w podwzgórzu odbywa się zarówno na białkach, jak i na RNA [34].

Pod wpływem greliny w podwzgórzu zostają wydzielane: neuropeptyd Y, hormony uwalniające dla hormonu wzrostu i kortykotropiny, a także wazopresyna argininowa [32, 35]. Grelina pobudza ośrodek głodu albo bezpośrednio, albo pośrednio, powodując wydzielanie neuropeptydu Y. Na skutek jej działania zwiększa się apetyt oraz ilość przyjmowanych pokarmów. Pobudzając równoległe oś podwzgórzowo-przysadkową i sekrecję insuliny ułatwia przyswajanie substancji pokarmowych i adipogenezę [36].

Spożyte i wchłonięte w przewodzie pokarmowym składniki pokarmowe stymulują z kolei wydzielanie tzw. „czynnika sytości”, czyli hormonu leptyny.

Hormon ten wydzielany zarówno przez adipocyty, jak i przez komórki innych narządów trzewnych, a przede wszystkim żołądek i trzustkę na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego w sposób bezpośredni (stymulując ośrodek sytości) i pośredni (blokując ośrodek głodu), hamuje apetyt, a więc przyjmowanie pokarmów i nadmierne magazynowanie energii w organizmie w postaci tkanki tłuszczowej [1, 11]. O związku między rodzajami kontroli przyjmowania pokarmów może świadczyć występowanie receptorów dla leptyny i neuropeptydu Y na neuronach oreksynowych [8]. Nie wiadomo, czy oreksyny działają bezpośrednio na pobudliwość ośrodków głodu, czy pośrednio – przez wzbudzanie i podtrzymywanie stanu czuwania. Zachowania zmierzające do poszukiwania i przyjmowania pokarmu są przecież charakterystyczne dla stanu czuwania, a nie snu.

Odkrycie w 1994 r. leptyny otworzyło nowe pole badań eksploracji sieci neuronalnych łączących tkanki obwodowe z ośrodkowym układem nerwowym regulujących zarówno pobieranie, jak i utratę energii. Jak pisze Tschöp od tego czasu odkryto cały „mikrokosmos” nowych hormonów i przekaźników mających związek z kontrolą masy ciała [37].

Biorąc za podstawę działanie oreksyn, wpływ tych nowo odkrytych substancji na kontrolę masy ciała zwykło się określać jako „oksynergiczne” (pobudzające apetyt i zwiększające ilość przyjmowanego pokarmu) bądź anoksynergiczne (hamujące apetyt i zmniejszające ilość przyjmowanych pokarmów).

Do neuropeptydów mających działanie oksynergiczne zalicza się hormon odpowiedzialny za koncentrację melaniny (MCH – melanin concentrating hormone). Neurony wydzielające ten hormon są przemieszane w podwzgórzu z neuronami wydzielającymi oreksyny i choć hormon odpowiedzialny za koncentrację melaniny wywiera działanie podobne do działania oreksyny, to jest ono realizowane przez odrębne pętle neuronalne [38]. Działanie oksynergiczne wywiera również białko podobne do białka kodowanego przez agouti gen (AGRP – agouti related protein), które jest antagonistą endogennego receptora melanokortyny [39].

Spośród ostatnio odkrytych substancji czynnych działanie przeciwne do dwóch wyżej wymienionych wywiera peptyd, którego transkrypcja jest regulowana przez kokainę i amfetaminę (CART – cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide), wydzielany głównie w jądrze łukowatym podwzgórza oraz hormon stymulujący melanocyty (α MSH – alpha-melanocyte stimulating hormone). Te dwa ostatnie związki zwiększają utratę energii, a także uczestniczą w adaptacji do zimna [40, 41].

W podsumowaniu tej krótkiej analizy działania oreksyn należy stwierdzić, że stanowią one zaledwie jedno z ogniw złożonego łańcucha neuralnego i biochemicznego regulującego przyjmowanie pokarmów.

Na podstawie przedstawionej w II części niniejszej pracy udziału oreksyn w kształtowaniu prawidłowej proporcji stanów czuwania i snu można za Wiellim zadać sobie pytanie, co jest przyczyną, a co skutkiem działania oreksyn, czy to, że podtrzymują stan czuwania decyduje o pobudzeniu ośrodka głodu, czy pobudzenie ośrodka głodu powoduje uruchomienie procesów zmierzających do poszukiwania pokarmu, co jest możliwe jedynie w stanie czuwania, a więc jeść, czy spać „to eat or to sleep” [42].

Piśmiennictwo

- [1] **Traczyk WZ, Trzebski A:** Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. PZWL, Warszawa 2001, 712–713.
- [2] **Silverthorn DU:** Human physiology, an integrated approach. Prentice Hall Inc. Upper Saddle River, 2001, 270–272.
- [3] **Sadowski B, Chmurzyński JA:** Biologiczne mechanizmy zachowania. PWN, Warszawa 1989, 377–381.
- [4] **Borodulin-Nadzieja L, Salomon E, Janocha A:** Rola leptyny w regulacji masy ciała. Gastroenterol Pol 1998, 5, 263–266.
- [5] **Siegel JM, Moore R, Thannickal I, Nienhuis BS:** A brief history of hypocretin (orexin and narcolepsy). Neuropsychopharmacology 2001, 25, 15–20.

- [6] **Kukkonen JP, Holmgvist T, Ammoun S, Akerman KE:** Functions of the orexin ergic/ hypocretinergic system. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002, 283, C1567–1591.
- [7] **Sakurai T:** Roles of orexins in regulation of feeding and wakefulness. *Neuroreport* 2002, 13, 987–995.
- [8] **Sutcliffe JG, de Lecea L:** The hypocretins excitatory neuromodulatory peptides for multiple homeostatic system, including sleep and feeding. *J Neurosci Res* 2000, 62, 161–168.
- [9] **Salin-Pascual R, Gerashchenko D, Greco M, Blanco-Centurion C, Shiroman PJ:** Hypothalamic regulation of sleep. *Neuropsychopharmacology* 2002, 25, 5, Suppl, 21–28.
- [10] **Moore RY, Abrahamson EA, Van Den Pol A:** The hypocretin neuron system in the human brain. *Arch Ital Biol* 2001, 139, 195–205.
- [11] **Taylor M M, Samson WK:** The other side of the orexin: endocrine and metabolic actions. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003, 284, 3–17.
- [12] **Jurkowlanec E:** Podstawowe mechanizmy snu i czuwania: udział głównych układów neurotransmiterowych mózgu. *Sen* 2001, 2, 121–132.
- [13] **Sakurai T, Moriguchi I, Furuya K, Kajiwara N, Nakamura T, Yanagishava M, Goto K:** Structure and function of human prepro-orexin gene. *J Biol Chem* 1999, 274, 17771–17776.
- [14] **Sutcliffe JG, de Lecea L:** The hypocretin: setting the arousal threshold. *Nat Rev Neurosci* 2002, 3, 339–349.
- [15] **Smart D, Haynes AC, Williams Y, Arch JR:** Orexins and the treatment of obesity. *Eur J Pharmacol* 2002, 440, 199–212.
- [16] **Siegel JM:** A key role for hypocretins (orexins). *Cell* 1999, 98, 402–412.
- [17] **Siegel JM, Nienhuis R, Gulyani S:** Neuronal degenerations in canine narcolepsy. *J Neurosci* 1999, 19, 248–257.
- [18] **Sakurai T, Moriguchi I, Furuya K, Kajiwara N, Nakamura T, Yanagishava M, Goto K:** Structure and function of human prepro-orexin gene. *J Biol Chem* 1999, 274, 17771–17776.
- [19] **Krahn LE, Black JL, Silber MM:** Narcolepsy new understanding of irresistible sleep. *Mayo Clin Proc* 2001, 76, 158–194.
- [20] **Taheri S, Zeitzer JM, Migot E:** The role of hypocretins (orexins) in sleep regulation and narcolepsy. *Ann Rev Neurosci* 2002, 25, 283–813.
- [21] **Karteris E, Hillhouse EW, Randeva HS:** Expression of orexin A and functional orexin type-2 receptor in human fetal and adult adrenals implication in adrenal function and energy homeostasis. *Endocrine, Abstracts* 2 m 83.
- [22] **Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E:** Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000, 355, 139–140.
- [23] **Mignot E, Lammers GJ, Okun M, Ripley B, Nevsimanova S, Overeem S, Vankova J, Black J, Harsh J, Bassetti C, Schrader H, Nishino S:** The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 2002, 59, 1553–1562.
- [24] **Kanbayashi T, Yano T, Ishiguro H, Kawanishi K, Chiba S, Aizawa R, Sawaishi Y, Hirota K, Nishino S, Shimizu T:** Hypocretin-1 (orexin A) levels in human lumbar CSF in different age groups: infants to elderly persons. *Sleep* 2001, 25, 337–339.
- [25] **Matsumura T, Nakayama M, Nomura A, Naito A, Kamahara K, Inoue M, Homma T, Sekizawa K:** Age-related changes in plasma orexin – A concentrations. *Exp Gerontol* 2002, 37, 1127–1130.
- [26] **Kastin AJ, Pan W, Maness L M, Banks WA:** Peptide crossing the blood–brain barrier: some unusual observations. *Brain Res* 1999, 27, 96–100.
- [27] **Espana RA, Baldo BA, Kelley AE, Berridge CW:** Wake-promoting and sleep suppressing actions of hypocretin/orexin basal forebrain sites of action. *Neuroscience* 2001, 106, 699–715.
- [28] **Kirch K:** Zaburzenia snu. Cedrus Publishing House, Warszawa 1989, 284–291.
- [29] **Sugimoto T, Nagake Y, Sugimoto S, Akagi S, Ichikawa H, Nakamura Y, Ogawa N, Makino H:** Plasma orexin concentrations in patients on hemodialysis. *Nephron* 2002, 90, 379–383.
- [30] **Kirchgessner AL:** Orexins in brain-gut axis. *Endocrinol Rev* 2002, 23, 1–15.
- [31] **Hagemann D, Meier JJ, Gallwitz B, Schmidt WE:** Appetite regulation by ghrelin – a novel neuro-endocrine gastric peptidohormone in the gut-brain-axis. *Z Gastroenterol* 2003, 41, 926–936.
- [32] **Wren AM, Small CJ, Fribbens CV, Neary NM, Ward HL, Seal LJ, Ghatei MA, Bloom SR:** The hypothalamic mechanisms of the hypophysiotropic action ghrelin. *Neuroendocrinology* 2002, 76, 316–324.
- [33] **Peeters TL:** Central and peripheral mechanism by which ghrelin regulates gut motility. *J Physiol Pharmacol* 2003, 54, Suppl 2, 36.
- [34] **Mozid AM, Tringali G, Forsling ML, Hendricks MS, Ajodha S, Edwards R, Navarra P, Grossman AB, Korbonits M:** Ghrelin is released from rat hypothalamic explants and stimulates corticotrophin-releasing hormone and arginine-vasopressin. *Horm Metab Res* 2003, 35, 455–459.
- [35] **De Ambrogi M., Volope S, Tamanini C:** Ghrelin: central and peripheral effects of a novel peptidic hormone. *Med Sci Monit* 2003, 9, RA217–224.
- [36] **Broglia F., Gottero C, Benso A, Prodam F, Destefanis S, Gauna C, Maccario M, Deghenghi R, van der Leij AJ, Ghio E:** Effects of ghrelin on the insulin and glycemic responses to glucose, arginine, or free fatty acids load in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88, 4268–4272.
- [37] **Tschöp M, Morison KM:** Weight loss at high altitude. *Adv Exp Med Biol* 2001, 502, 237–247.
- [38] **Date Y, Nakazato M, Matsukura S:** A role for orexin and melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nippon Rinsho* 2001, 59, 427–430.

- [39] **Davidowa H, Li Y, Plagemann A:** Altered responses to orexigenic (AGPR, MCH) and anorexigenic (alpha-SH, CART) neuropeptides of paraventricular hypothalamic neurons in early postnatally overfed rats. *Eur J Neurosci* 2003, 18, 613–621.
- [40] **Shieh KR:** Effects of the cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide on the turnover of central dopaminergic neurons. *Neuropharmacology* 2003, 44, 940–948.
- [41] **Kong WM, Stanley S, Gardiner J, Abbott C, Murphy K, Seth A, Connolly I, Ghatei M, Stephens D, Bloom S:** A role for arcuate cocaine and amphetamine-regulated transcript in hyperphagia, termogenesis, and cold adaptation. *FASEB J* 2003, 17, 1688–1690.
- [42] **Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Yanagisawa M:** To eat or to sleep. Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *Ann Rev Neurosci* 2001, 24, 429–458.

Adres do korespondencji:

Ludmiła Borodulin-Nadzieja
Katedra i Zakład Fizjologii AM
ul. T. Chałubińskiego 10
50-368 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 9.11.2003 r.

Po recenzji: 12.12.2003 r.

Zaakceptowano do druku: 7.01.2004 r.

Received: 9.11.2003

Revised: 12.12.2003

Accepted: 7.01.2004