

## Rola oreksyn w regulacji łaknienia

### The role of orexines in appetite regulation

Małgorzata Janas-Kozik<sup>1</sup>, Irena Krupka-Matuszczyk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Z Oddziału Psychiatrii Wieku Rozwojowego Centrum Pediatrii w Sosnowcu  
Dyrektor: dr n. med. A. Siwiec

<sup>2</sup>Z Kliniki Psychiatrii i Psychoterapii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach  
Kierownik: dr hab. n.med. I. Krupka-Matuszczyk

**Summary:** Anorexia nervosa (AN) belongs to the group of eating disorders. Many different factors are taken into consideration as far as the origin of this disorder is concerned, among them: individual factors (genetic, biological), personality factors, sociocultural factors, family factors.

Among the biological factors, the role of neuropeptides is considered. Last few years (1998) have resulted in the discovery of two neuropeptides - orexines OXA and OXB which - apart from being regarded as appetite stimulants - are also supposed to be responsible for the energy metabolism of an organism. Orexines, a.k.a. hypocretins, arise from the disintegration of their common precursor - the polypeptide: preorexine. Their name derives from the Greek word for appetite: *orexis*.

The orexine A (OXA) is a 33 amino acid peptide consisting of 2 chains connected by the Cys 6 – Cys 12 and Cys 7 – Cys 14 bridges. It is a potential food intake and gastric juice secretion stimulant. The connecting bridges in OXA play a crucial role in the receptor OXA-1 activation.

The orexine B (OXB) is a 28 amino acid peptide with no connecting bridges between the chains. It mainly plays a role in the energy metabolism of an organism and does not influence the secretion of gastric juice.

The OXR-1 receptor is a selective receptor for OXA, while the OXR-2 receptor is not privileged for any of the two orexines - both of them can connect to it.

Orexines are produced by a small number of hypothalamus neurons, mainly in the lateral hypothalamus (LHA), but also the posterior hypothalamus - the so-called „eating center”. Orexines control: the wakefulness-sleep state, food intake (OXA over 100 times stronger than OXB) and the neuroendocrine system.

Their discovery may help in understanding the mechanism of anorexia nervosa.

*Słowa klucze:* jadłowstręt psychiczny, oreksyny, regulacja łaknienia

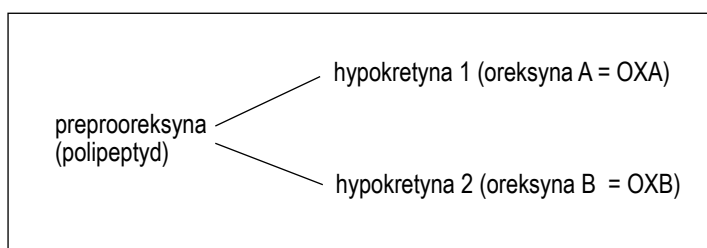
*Key words:* anorexia nervosa, orexines, appetite regulation

Jadłowstręt psychiczny (anorexia nervosa, AN) należy do grupy zaburzeń odżywiania się zarówno w klasyfikacji ICD-10, jak i DSM-IV. W klasyfikacji ICD-10 oznaczony jest symbolem F50.1.

Rozpatrywane są różnorodne czynniki biorące udział w powstawaniu tego zaburzenia: indywidualne (genetyczne, biologiczne), osobowościowe, społeczno-kulturowe, rodzinne [1, 2, 3, 4].

Wśród czynników biologicznych rozpatrywany jest udział m.in. neuropeptydów w powstawaniu AN. Liczne badania na przestrzeni lat doprowadziły do odkrycia wielu peptydów, np. neuropeptydu Y (NPY), galaniny (GAL), melatoniny (MCH), greliny,  $\beta$ -endorfiny, które traktowane są jako stymulatory łaknienia, czy leptyny, czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF alfa), naczynioaktywnego peptydu jelitowego (VIP), klasyfikowanych jako inhibitory łaknienia [2, 5, 6, 7, 8, 9]. Ostatnie lata XX stulecia (1998 r.) zaowocowały odkryciem dwóch neuropeptydów – oreksyn (OXA i OXB), które oprócz tego, że są traktowane jako stymulatory łaknienia, mają być odpowiedzialne również za gospodarkę energetyczną organizmu i kontrolę stanu sen – czuwanie [7, 8, 10, 11].

Oreksyny (OXA i OXB) nazywane są inaczej hypokretynami. Powstają przez rozpad wspólnego prekursora – polipeptydu – preprooreksyny. Oreksyny są neuropeptydami, a nazwę swoją zawdzięczają greckiemu słowu orexis = apetyt. Receptory G-proteinowe, podwójne, dla których endogenne ligandy są nieznane, określane są mianem „orphan” tzn. osierocone (Sakurai i wsp. 1998 – za: [7, 8]). Sakurai [za: 7, 8] wyizolował jeden ludzki orphan GPCR w komórkach HEK 293 i oczyścił dwa peptydy z mózgu szczura, które aktywowały ten sam receptor i zwiększały stężenie wewnątrzkomórkowego  $Ca^{2+}$ . Niezależnie od Sakurai, Lecea [za: 7, 8] również odkrył oreksyny A i B i nazwał je hypokretynami (hypokretyna 1 (OXA) i hypokretyna 2 (OXB)) (rys. 1).



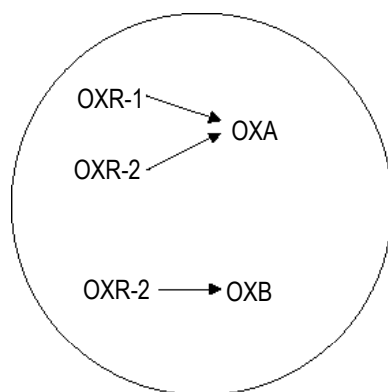
Rys. 1. Schemat powstawania oreksyn

Oreksyna A (OXA) jest peptydem złożonym z 33 aminokwasów i są to dwa łańcuchy połączone pomostami Cys 6 – Cys 12 i Cys 7 – Cys 14. Jest ona potencjalnym stymulatorem pobierania pokarmu i wydzielania soku żołądkowego. Pomosty łączące w OXA odgrywają kluczową rolę w aktywacji receptora OXR-1 [7, 8, 12].

Oreksyna B (OXB) to peptyd złożony z 28 aminokwasów, bez pomostów pomiędzy łańcuchami. Odgrywa głównie rolę w gospodarce energetycznej organizmu, nie wpływa na wydzielanie soku żołądkowego [12].

Sakurai zidentyfikował receptory dla OXA i OXB i dla ich obu niezależne geny. Receptor OXR-1 jest wybiórczym receptorem dla OXA, natomiast receptor OXR-2 nie jest uprzywilejowany dla żadnej z nich. Mogą z nim łączyć się zarówno OXA, jak i OXB [za: 7, 13, 14].

Receptor OXR-1 głównie łączy się z podklasą receptorów związanych z białkiem



Rys. 2. Schemat łączenia OXA i OXB z receptorami

G-Gq/11. Połączenie to z białkiem G pobudza aktywność neuronów. Receptor OXR-2 w 64% ma taki sam skład aminokwasowy jak receptor OXR-1. Może połączyć się z podklasą receptorów związanych z białkiem G  $Gi_{10}$  lub  $Gq_{11}$ . Zależnie od neuronów, może wykazywać działanie pobudzające lub hamujące [7, 13].

### Lokalizacja neuronów produkujących oreksyny

Oreksyny produkowane są przez niewielką grupę neuronów w podwzgórzu, głównie bocznym (LHA), ale również tylnym, czyli w tzw. „centrum jedzenia”. Uważane są one za stymulatory łaknienia, gdyż podanie dokomorowe OXA szczerom stymuluje ten proces. Pomimo iż główne miejsce powstawania oreksyn to podwzgórze z jego jądrami: jądrem łukowatym (ARC), okołokomorowym (PVN), brzuszno-przyśrodkowym (VMN), grzbietowo-przyśrodkowym (DMN) i guzkowo-suteczkowym (TMN), oreksyny, poprzez liczne projekcje, mają wpływ na inne części mózgu [7, 8, 11, 15]. OXA i OXB poprzez połączenia oddziałują na: korę mózgu, układ limbiczny (ciało migdałowe, hipokamp), jądra w obrębie podwzgórza (ARC, PVN, VMN, DMN, TMN), pień mózgu (np. jądro szwu, miejsce sinawe) czy istotę szarą [7, 8]. OXR-1 mRNA szczególnie obficie występuje w korze przedczołowej, hipokampie, wzgórzu okołokomorowym, brzuszno-przyśrodkowym, w jądrach: łukowatym, grzbietowym szwu i miejscu sinawym. OXR-2 mRNA został znaleziony w korze mózgu, hipokampie, jądrze przegrody, środkowym wzgórzu, w jądrach: grzbietowym, środkowym szwu i licznych jądrach podwzgórza (przegrody, guzkowo-suteczkowate).

Badania z użyciem Fos jako markera immunohistochemicznego aktywności neuronalnej wskazują, że aktywacje OXA i OXB są podobne [7, 8, 12, 13].

### Zakres działania oreksyn

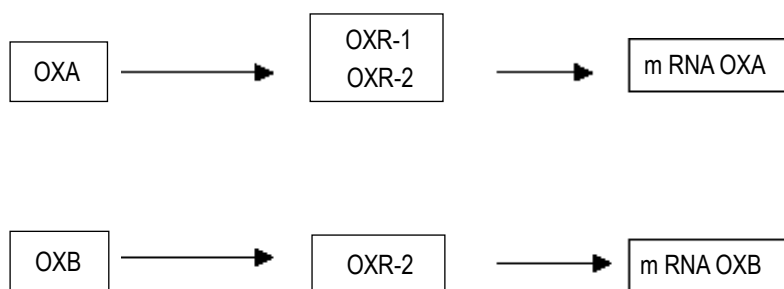
Miejsce syntezy oreksyn (podwzgórze boczne = LHA) już decyduje o ich zakresie działania. Wczesne uszkodzenie LHA powoduje zespół objawów charakteryzujący się zmniejszeniem przyjmowania wody i pokarmu, co powoduje spadek wskaźnika masy

ciała (BMI) do około 75–80% BMI wyjściowego [7, 8]. Ostra stymulacja elektryczna LHA powoduje żarłoczność (hyperphagię), a przewlekła stymulacja może prowadzić do otyłości. Samostymulacja elektryczna LHA pokazuje, że LHA uczestniczy w deprywacji spożycia pokarmu, co jest zależne od dopaminy (DA). LHA jest odpowiedzialne za cykliczność zachowań związanych z jedzeniem [7, 8]. Ważną różnicą pomiędzy OXA i OXB a innymi neuropeptydami stymulującymi jedzenie (np. NPY, MCH) jest fakt, iż tylko oreksyny stymulują spożycie pokarmu i zwiększają zużycie energii, podczas gdy inne neuropeptydy, stymulujące łaknienie, ogólnie zmniejszają zużycie energii [7, 8, 13]. Oreksyny kontrolują: stan czuwania – sen, spożycie pokarmu (OXA 100 x silniej niż OXB) i układ neuroendokryny [8]. Do chwili obecnej toczy się debata, czy stymulowanie łaknienia spowodowane jest OXA i OXB, czy też jest wtórnym efektem pobudzenia czuwania. Sama równowaga energetyczna już reguluje wydzielanie oreksyn – A i B, poprzez odpowiednie neurony.

### Produkcja OXA i OXB jest zwiększona przy głodzeniu [13]

Iniekcja OXA do komory bocznej szczura w ciągu dnia, znamiennie i zależnie od dawki, stymuluje spożycie pokarmu. Badania z użyciem OXB nie były takie jednoznaczne, ale wiadomo, że OXB stymuluje jedzenie krócej niż OXA. To sugeruje, iż OXA może być oporna na działanie peptydazy, albo poprzez blokowanie jej połączeń dwusiarczkowych, albo dlatego, że OXB działa tylko na niewielki fragment dróg oreksynowych (np. na poziomie receptora) [8].

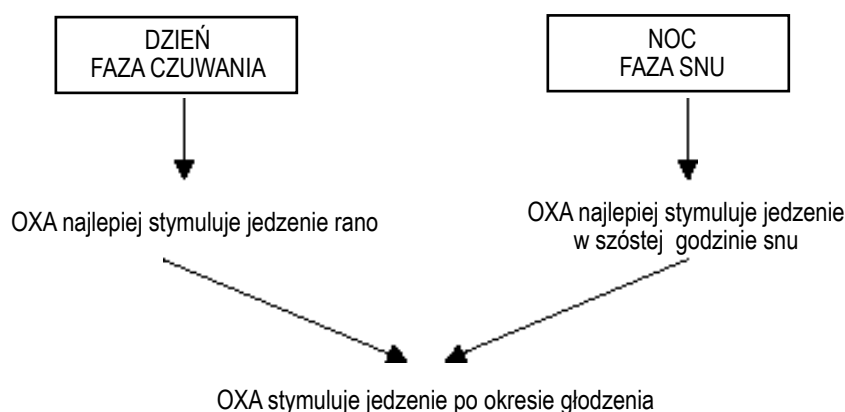
Uważa się, że OXA jest słabszym modulatorem łaknienia niż NPY, ale jednocześnie



Rys. 3. Schemat połączeń OXA i OXB z odpowiednim receptorem

dłużej działającym. Efekt, jaki może osiągnąć, jest porównywalny z GAL i MCH. Fizjologiczna rola w procesie stymulacji łaknienia OXA poparta jest tym, iż podanie dokomorowe przeciwciała neutralizującego OXA znamiennie i zależnie od dawki hamuje spontaniczne zachowanie u szczura wygłodniałego. Selektywny antagonistą OXR-1 może hamować naturalny proces jedzenia przez wiele dni, podobnie hamuje spożywanie pokarmu stymulowane głodzeniem, jak również osłabia efekt OXA podanej dokomorowo [7, 8, 15, 16].

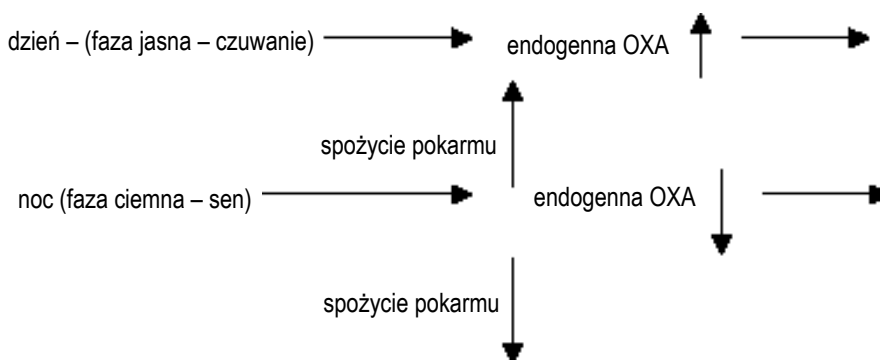
Można spekulować, że na początku fazy ciemnej (snu), gdy poziom sytości jest



Rys. 4. Działanie oreksyn w fazie czuwania i snu

prawidłowy, OXA nie działa. Podobnie OXA nie jest w stanie zwiększyć spożycia pokarmu jedną godzinę po głodzeniu.

Im większe dawki OXA podane dokomorowo, tym większe wydzielanie kwasu



Rys. 5. Mechanizm spożywania pokarmu u szczura

solnego w żołądku, pod warunkiem, że sprawnie działa nerw błędny. Wykazano, że myszy, które nie mają NPY, GAL, i tak mają prawidłowe łaknienie, homeostazę metaboliczną i masę ciała (gdyż mają jeszcze OXA). Nie wiadomo, czy zmniejszone spożycie pokarmu jest spowodowane zaburzeniem w drogach odpowiedzialnych za łaknienie, stan sen i czuwanie, czy obydwu razem [8].

Neurony produkujące OXA i OXB mają gęste i obustronne połączenia z innymi jądrami podwzgórza regulującymi zachowanie związane z jedzeniem [7, 8]. Neurony OXA i OXB są aktywowane poprzez hipoglikemię, czyli poprzez obniżony poziom glukozy oreksyny kontrolują spożycie pokarmu i wody [7, 8]. Aktywność neuronów produkujących OXA i OXB jest obniżona w odpowiedzi na poziom glukozy i leptyny (hiperglikemię i hipoleptynemię), a podwyższona w odpowiedzi na poziom greliny – peptydu stymulującego łaknienie, produkowanego w żołądku. Ten wynik sugeruje

bezpośrednią regulację neuronów OXA i OXB poprzez stany energetyczne [7].

Otto B. i wsp. [17] oznaczali stężenie greliny w surowicy krwi obwodowej u 36 pacjentek z AN, w wieku  $25 \text{ l.} \pm 1,2$  roku, i jednocześnie obliczali ich wskaźnik masy ciała (body mass index = BMI), zarówno przed wzrostem, jak i po wzroście wagi. Stężenie greliny u pacjentek z AN porównywali ze stężeniem greliny u 24 zdrowych kobiet w wieku  $31 \text{ l.} \pm 1,4$  roku, przy  $\text{BMI} = 22,9 \pm 0,45 \text{ kg/m}^2$ . Oznaczyli je metodą RIA. U kobiet z AN ( $n=36$ ), przy niskiej masie ciała ( $\text{BMI} = 15,2 \pm 0,2 \text{ kg/m}^2$ ), stężenie greliny w surowicy krwi obwodowej ( $1057 \pm 95 \text{ pg/ml}$ ) było znamienne wyższe –  $p=0,02$  – w porównaniu z grupą kobiet zdrowych ( $n=24$ ), u których wynosiło  $514 \pm 63 \text{ pg/ml}$ . Po zastosowanym leczeniu, BMI u chorych kobiet wzrósł o 14% ( $p<0,001$ ) i znacznie obniżyło się u nich stężenie greliny w surowicy krwi obwodowej – o 25% ( $p=0,001$ ). Zaobserwowano więc znamiennej negatywną korelację pomiędzy stężeniem greliny w surowicy krwi obwodowej a BMI ( $n=36$ ;  $-0,47$ ;  $p=0,005$ ) [17].

Oreksyny kontrolują stan czuwania i snu. Głodzenie podwyższa czuwanie u wielu gatunków, ponieważ zwierzęta muszą wtedy szukać pożywienia. Ta atrakcyjna hipoteza mówi tym samym, iż jedna z ról oreksyn to stymulacja czuwania w odpowiedzi na wewnętrzną homeostazę energetyczną w celu szukania jedzenia [7]. Zgodnie z nią, myszy pozbawione neuronów produkujących oreksyny nie są w stanie ograniczyć snu, ani podwyższyć czuwania czy aktywności lokomocyjnej w czasie głodzenia [10].

W kontroli spożycia pokarmu głównie bierze udział OXA [8]. Obniżony poziom OXA może być markerem biologicznym narkolepsji. Badania potwierdziły, że w narkolepsji dochodzi do zmniejszenia liczby neuronów zawierających oreksyny (proces degeneracyjny?) [10, 11]. Neurony zawierające oreksyny mogą wpływać na homeostazę neuroendokrynną. Dokomorowe podanie OXA powoduje znamienne obniżenie prolaktyny, hormonu wzrostu, i podniesienie poziomu kortyzolu w surowicy. Pulsacyjne uwalnianie LH jest również hamowane, co sugeruje, że OXA odgrywa rolę w koordynacji funkcji metabolicznych i reprodukcyjnych [8]. Ze względu na sieć połączeń neuronów produkujących oreksyny z innymi neuronami w mózgu, działanie OXA i OXB odbywa się również w połączeniu z innymi neuropeptydami np.: NPY i leptyną.

Leptyna to peptyd anorektyczny (czyli obniżający łaknienie), który wydzielany jest proporcjonalnie do zawartości tłuszczu w adipocytach. Z tego powodu bywa nazywana adipostatem. Podanie leptyny obniża efekt stymulacji łaknienia. Leptyna tylko częściowo hamuje spożywanie pokarmu, które jest stymulowane przez oreksyny. Jądro łukowate (ARC) to skupisko neuronów w podwzgórzcu bocznym, określane jako „ośrodek sytości”. Produkowane są tam zarówno oreksyny, jak i leptyna. Leptyna obniża łaknienie, gdyż hamuje uwalnianie NPY / AqRP (agouti-related protein), natomiast zwiększa uwalnianie POMC (propiomelanokortyna) i CART (cocaineamphetamine-regulated transcript). Obniżenie łaknienia przez leptynę następuje w wyniku wpływu na te 4 neuropeptydy [8, 18, 19, 20].

Oreksyny mogą kontrolować, stymulować spożycie pokarmu bądź samodzielnie, bądź ścieżką NPY. Yamanaka podał selektywnego antagonistę rec. Y1 NPY i stwierdził, że stymulowanie spożycia pokarmu oreksynami jest tylko częściowo zablokowane, czyli sugeruje to, iż aktywowanie jedzenia spowodowane oreksynami jest tylko czę-

ściowo kontrolowane przez NPY [za: 7, 8].

### Podsumowując:

Oreksyny są neuropeptydami stymulującymi łaknienie, kontrolującymi stan czuwanie – sen, odpowiadają za homeostazę organizmu. Nie są one jednak równoważne w tym procesie. OXA jest w nich ważniejsza. Wskazuje na to szereg dowodów:

- 1) istnieją różne receptory w OUN dla OXA i OXB (OXR-1, OXR-2)
- 2) duże zagęszczenie receptorów OXR-1 ma miejsce w jądrze łukowatym (ARC) i mniejsze w jądrze brzuszno-przyśrodkowym (VMN)
- 3) antagonist selektywny OXR-1 może hamować spożycie pokarmu wywołane oreksynami i naturalny proces jedzenia przez wiele dni
- 4) zwiększona ekspresja genu OXR-1 u szczura głodzonego przez 48h jeszcze nasila się po podaniu leptyny; brak ekspresji genu OXR-2.

Głodzenie zmienia model czuwanie – sen u wielu gatunków. Pozbawienie jedzenia powoduje wzrost czuwania i obniża fazę snu non-REM, jak również znacząco obniża czas trwania fazy REM.

Zmiany w czuwaniu wywołane głodzeniem:

- 1) są słabsze w miarę upływu czasu
- 2) zależą od stanu odżywiania przed głodzeniem.

Odkrycie oreksyn i ich roli w organizmie w 1998 r. zaowocowało licznymi pracami na świecie, prowadzonymi głównie na modelu zwierzęcym. Z opublikowanych dotychczas doniesień jednoznacznie wynika, iż odkrycie ich może stać się punktem zwrotnym w rozważaniach patomechanizmu jadłowstrętu psychicznego z uwagi na fakt, iż kontrolują one (głównie OXA) stan sen – czuwanie w organizmie, jak również są niezaprzeczalnie stymulatorami łaknienia.

### Diēu idlēncīā ā dīāōē'ōcē rd'd'lnčnr

#### Nīāldērcīēl

Īldāir' rīndlēnc' (ĪR) d'dēirāēlēcē ē ādōd'd'īrdōrlīcē d'ēnrīc'. Ā īrnī' ūll ādlē' d'rīnērīndēārtnī' d'rēndīāiūl d'rēnīdū, d'dēicērtūcl' ō+rīnēl ā dī'āēlīcē yīāi' īrdōrlīc', n'rēcl' ērē cīācācāōrēūiūl (āliīnc=lnēcl', ācīēiāc=lnēcl'), ēc=īrnīiūl, īāūīnāliīī-ēōēūnōdīūl, nīlēlīūl.

Ndīāc' ācīēiāc=lnēcō d'rēnīdīā ē.d'. d'rīnērīndēārlnī' ō+rīnēcl' īlēdī'd'ld'nēāiā. Ā d'īnēlāiēō āiārō (1998) d'dīānīrāēliū āār īlēdī'd'ld'nēār – idlēncī (OXA ē ĪŌĀ), ēīnīdūl, ēdīēl nīāi, =nī d'rīnērīndēārtnī' ērē nīcēōē' nīdū rd'd'lnčnr ēiāōn n'rēcl' īnāl=fnū ēr yīldālnē=lnēcē īāēli' idāričēf.

Īdlēncīū, ēir=ī īrēuārleūl āc'dīēdlīncīrēc, dī'āē'jnī' ā dīcōēūnrīl d'rīnd'rār d'dīēōdnīdīr – d'rēc'd'ld'nēār-d'dīd'īndīēncīf. Nāil' īrēārīcl' āldōn ēc' ādl=lnēiāi' nēiār idlēncī (rd'd'lnčn). Īdlēncī R (ĪŌR) 'āē'lnī' nēiāiūē d'ld'nēāiē, nīnī' ūcē ēc' 33 rēcīēcēnēi. Ynī āāī ōld'c, nīlācīliūl ēīnīcērēc Nōs 6 - Nōs -12 ē Cys 7 - Cys 14. Līn' ōld'ū 'āē'lnī' d'īnīōc'rēūiūē nīcēōē' nīdīē rānīdāōcē d'cūc ē āūālēlīc' ēlēōāi=īiāi nīēf. Nīlācī' tūcl' ēīnīcēc ā ĪŌR cādītn' āērāiōt' diēū ā rēncārōcē dīōld'nīdīr OXR-1. Īdlēncī Ā (ĪŌĀ) – ynī nēiāiūē d'ld'nēā ēc' 28 rēcīēcēnēi, ālc' ēīnīcēiā ēlēōāō ōld'ī-ēfēc, ēīnīdūē cādrlīn' āērāiōt' diēū ā yīldālnē=lnēiē īāēlīl' idāričēf, īī īl' āēc'ln' īf āūālēlīcl' ēlēōāi=īiāi nīēf.

Đlōld'nd ĨŃŃ-1 'āē' l'nn' ččādriiūē đlōld'ndđē āē' ĨŃŃ, n'āār eřē đlōld'nd ĨŃŃ-2 íl ó÷fnnāóln ā íčēřēē đđlōlnnl. N' íčē ēiāōn n'láci' nn' eřē ĨŃŃ, n'řē č ĨŃŃ.

Ĩđlęnciū đđiāóóčđóđnn' íláieüríē āđóđđ'ē ílédiiā ā đ'riāāóđđiāē íáēřnnč, ā.í. ářēiāē (LÍŃ), íí č n'řēl čřāičē, n.í. n.í „ōl'ndiē đčnriē”. Ĩđlęnciū eřindēčđóđn n'nn' ícl áiāđnnāiāřicl – n'í, đđēi' nēl đ'čūē (ĨŃŃ 100 ō nēčūil' ĨŃŃ) č ílédiiāēđčđóđn nēnnlēō. Čō inęđūncł, áičēicł, ēicłn đđčālnč e đřēřicł ēlōřicčēř íđāiē říđlęncč.

## Rolle von Orexinen in der Regulierung des Appetits

### Zusammenfassung

Anorexia nervosa (AN) gehört zur Gruppe der Ernährungsstörungen. Man nimmt unterschiedliche Faktoren in Betracht, die sich an der Entstehung dieser Störung beteiligen: individuelle (genetische, biologische), persönliche, sozial-kulturelle, familiäre Faktoren. Unter den biologischen Faktoren wird die Beteiligung von Neuropeptiden berücksichtigt.

In den letzten Jahren (1998) wurden zwei Neuropeptide entdeckt – Orexinen (OXA und OXB), die als Appetitstimulatoren betrachtet werden und außerdem für die energetische Wirtschaft im Organismus verantwortlich sind. Die Orexinen entstehen durch den Zerfall des gemeinsamen Vorläufers – Polypeptides – Präproorexine. Ihr Name wurde aus dem griechischen Wort „orexis – Appetit“ entnommen. Die Orexine A (OXA) ist ein Peptid, das aus 33 Aminosäuren zusammengesetzt ist; es sind zwei Ketten, die mit Brücken Cys 6 – Cys 12 und Cys 7 – Cys 14 verbunden sind. Sie ist ein potentieller Simulator der Nahrungsaufnahme und der Magensaftabsonderung. Die Brücken, die in OXA verbinden, spielen in der Aktivierung des Rezeptors OXR-1 eine wichtige Rolle. Die Orexine B (OXB) ist ein aus 28 Aminosäuren zusammengesetztes Peptid, ohne Brücken zwischen den Ketten, sie spielt hauptsächlich eine Rolle in der energetischen Wirtschaft im Organismus, sie hat keinen Einfluss auf die Magensaftabsonderung.

Der Rezeptor OXR-1 ist ein Auswahlrezeptor für OXA, und der Rezeptor OXR-2 ist nicht privilegiert für keine von ihnen. Mit ihm kann sich sowohl OXA als auch OXB verbinden.

Die Orexinen werden von einer nicht großen Gruppe von Neuronen im Hypothalamus erzeugt, hauptsächlich im lateralen (LHA), aber auch im hinteren, dh. im sogenannten “Esszentrum”. Die Orexinen kontrollieren: Wachen – Schlaf, Nahrungsaufnahme (OXA 100 mal stärker als OXB) und das Neuroendokrinesystem. Ihre Entdeckung kann vielleicht zum Kennenlernen vom Mechanismus der Anorexia nervosa beitragen.

## Le rôle des orexines dans la régulation de l'appétit

### Résumé

L'anorexie nerveuse appartient au groupe des troubles d'alimentation. On prend en considération les divers facteurs qui peuvent causer ce trouble : individuels (génétiques, biologiques), de la personnalité, socio - culturels, familiaux. Parmi les facteurs biologiques on considère surtout les neuropeptides. Pendant les dernières années (en 1998) on a découvert 2 neuropeptides – orexines (OXA et OXB) qui peuvent être traitées comme stimulants l'appétit et elles peuvent influencer sur le métabolisme énergétique de l'organisme. Les orexines (ou hypocretins) se forment de la désintégration du précurseur commun- polipeptide – préorexine. Leur dénomination vient de nom grec «orexis» = appétit.

L'orexine A (OXA) se compose de 33 aminoacides, elle constitue deux chaînes Cys 6 – Cys 12 et Cys 7 – Cys 14 liées par des ponts. Elle est le stimulant potentiel de l'appétit et de la sécrétion du suc gastrique. Les ponts liants de OXA jouent un rôle important dans l'activation de récepteur OXR-1.

L'orexine B (OXB) se compose de 28 aminoacides sans les ponts liants, elle joue le rôle im-

portant dans la métabolisme énergétique, elle n'influe pas sur la sécrétion du suc gastrique.

Le récepteur OXR – 1 est un récepteur sélectif pour OXA, le récepteur OXR – 2 n'est pas privilégié pour ces deux orexines – elles peuvent se lier avec lui toutes les deux.

Les orexines sont produites par un petit groupe des neurones de l'hypothalamus, surtout de sa partie latérale (LHA) mais aussi de sa partie postérieure, appelée «centre de manger».

Les orexines contrôlent: état de vigilance et de dormir, manger (OXA 100 fois plus fort que OXB) et système neuroendocrinien.

La découverte des orexines contribue peut-être à mieux connaître le mécanisme de l'anorexie nerveuse.

### Piśmiennictwo

1. Chial HJ, Mc. Alpne DE, Camilleri M. *Anorexia nervosa: manifestations and management for the gastroenterologist*. Am. J. Gastroenterol. 2002; 97 (2): 255–269.
2. Daniluk M, Kaczmarek M, Wasilewska J, Matuszewska E, Krasnow A, Skiba E. *Fizjologiczne i patologiczne mechanizmy regulujące łaknienie u człowieka*. Terapia 2002; 1, 2: 34–37.
3. Ericsson M, Poston WSC, Foreyt JP. *Common biological pathways in eating disorders and obesity*. Addict. Behav. 1996; 21 (6): 733–743.
4. Hadigan CM, Walsk BT, Bultinger C, Hollander. *Behavioral and neuroendocrine responses to meta CPP in anorexia nervosa*. Biol. Psychiatry 1995; 37: 504–511.
5. Cichożka E. *Fizjologiczna i patofizjologiczna rola neuropeptydu Y*. Ped. Pol. 1996; 71 (9): 807–810.
6. Edwards CMB, Abusnana S, Sunter D, Murphy KG, Ghatei MA, Bloom SR. *The effect of the orexins on food intake: comparison with neuropeptide Y, melanin-concentrating hormone and galanine*. J. Endocrinol. 1999; 160: 7–12.
7. Mieda M, Yanagisawa M. *Sleep, feeding and neuropeptides: roles of orexins and orexin receptors*. Curr. Opin. Neurobiol. 2002; 12(3): 339–345.
8. Willie JT, Chemelli RM, Sinton ChM, Yanagisawa M. *To eat or sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness*. Ann. Rev. Neurosc. 2001; 24: 429–457.
9. Zdrajewicz Z, Sowińska E. *Znaczenie galaniny w procesach fizjologicznych i patologicznych*. Post. Hig. Med. Dośw. 2000; 54, 6: 819–834.
10. Beuckmann-Carsten T, Yanagisawa M. *Orexins: from neuropeptides to energy homeostasis and sleep / wake regulation*. J. Mal. Med. 2002; 80(6): 329–342.
11. Cai-Xue J, Lice-Xiao H, Evans M, Clapham JC, Wilson S, Arch-Jonathan RS, Morris R, Williams G. *Orexins and feeding: special occasions or everyday occurrence?* Regul. Pept. 2002; 15, 104 (1–3): 1–9.
12. Dafe Y, Nakazato M, Matsukura S. *A role for orexins and melanin – concentrating hormone in the central regulation of feeding behavior*. Nippon. Rinsho. 2001; 59(3): 427–430.
13. Blanco M, Lopez M, Garcia-Caballero T, Gallego R, Vazquez-Boquete A, Morel G, Senaris R, Casanueva F, Dieguez C, Beiras A. *Cellular localization of orexin receptors in human pituitary*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86(4): 1616–1619.
14. Okumara T, Takenchi S, Motomura W, Yamada H, Egashira Si, Asaki S, Kanatani A, Ihara M, Kohgo Y. *Requirement of intact disulfide bonds in orexin-A-induced stimulation of gastric acid secretion that is mediated by OX1 receptor activation*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001; 2, 280(4): 976–982.
15. Kurose T, Ueta Y, Yamamoto Y, Serino R, Ozaki Y, Saito J, Nagata S, Yamashita H. *Effects of restricted feeding on the activity of hypothalamic orexin (OX) – A containing neurons an OX2 receptor mRNA level in the paraventricular nucleus of rats*. Regul. Pept. 2002; 15, 104(1–3): 145–151.
16. Szekely M, Petervari E, Balasko M, Kernadi I, Uzsoki B. *Effects of orexins on energy balance*

- and thermoregulation*. Regul. Pept. 2002; 15, 104 (1–3): 47–53.
17. Otto B, Fruchauf CE, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL, Heiman ML, Lehnert P, Fichter M, Tschöp M. *Rapid communication: Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa*. Eur. J. Endocrinol. 2001; 145 (5): 669–673.
  18. Backberg M, Hervien G, Wilson S, Meister B. *Orexin receptor – (OX-R1) immoreactivity in chemically indentified neurons of the hypothalamus: focus on orexins forgets involved in control of food water intake*. Eur. J. Neurosc. 2002; 15(2): 315–328.
  19. Orlando G, Brunetti L, Di-Nisio C, Michelalto B, RacineLLa L, Ciabattoni G, Vacca M. *Effects of cocaine – and amphetamine – regulated transcript peptide, leptin and orexins on hypothalamic serotonin release*. Eur. J. Pharmacol. 2001; 2, 430(2–3): 269–272.
  20. Świtańska M, Kaczmarek P, Malendowicz L, Nowak K. *Orexins and adipoinsular oxis function in the rat*. Regul. Pept. 2002; 15, 104 (1–3): 69–73.

Otrzymano: 18.08.2003

Zrecenzowano: 10.09.2003

Przyjęto do druku: 12.10.2003

Adres: Małgorzata Janas-Kozik  
Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii ŚAM  
SP Szpital Kliniczny Nr 7, Górnośląskie Centrum Medycy-  
ne