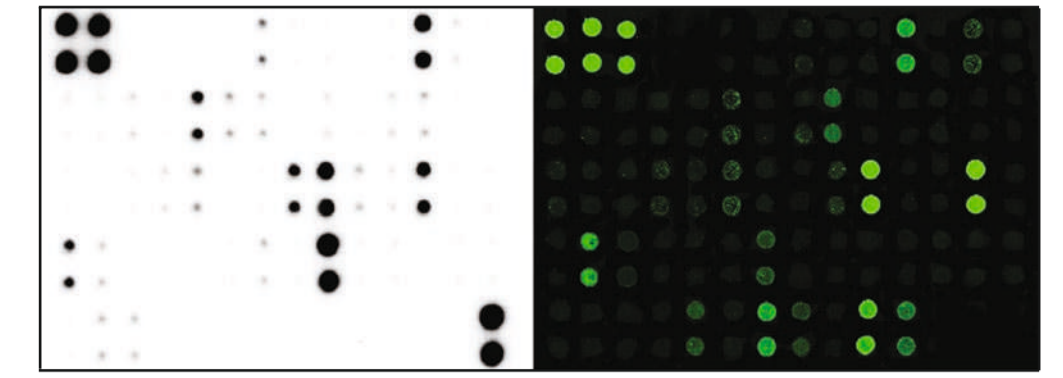


Marcelo O. Dietrich and Tamas L. Horvath

Ожирение достигло в мире эпидемических масштабов, и экономические затраты на лечение его последствий оцениваются более чем в 100 млрд долларов только в США. Усилия исследователей направлены на увеличение нашего понимания того, как мозг регулирует потребление пищи, и на потенциальные мишени препаратов от ожирения. Информация о метаболическом статусе тела сообщается мозгу посредством периферических гормонов, пептидов и нутриентов. Во время голода мозг

запускает орексигенный ответ, и напротив, при сытости, мозг посылает анорексигенные сигналы. В последние десятилетия был открыт ряд молекул, играющих роль в регуляции энергетического баланса. Их обнаружение помогло разгадать сложные сети, включающие координацию потребления пищи мозгом и периферическими тканями. Данный плакат предоставляет обзор некоторых молекул и нейронных цепей, вовлечённых в регуляцию пищевого поведения.

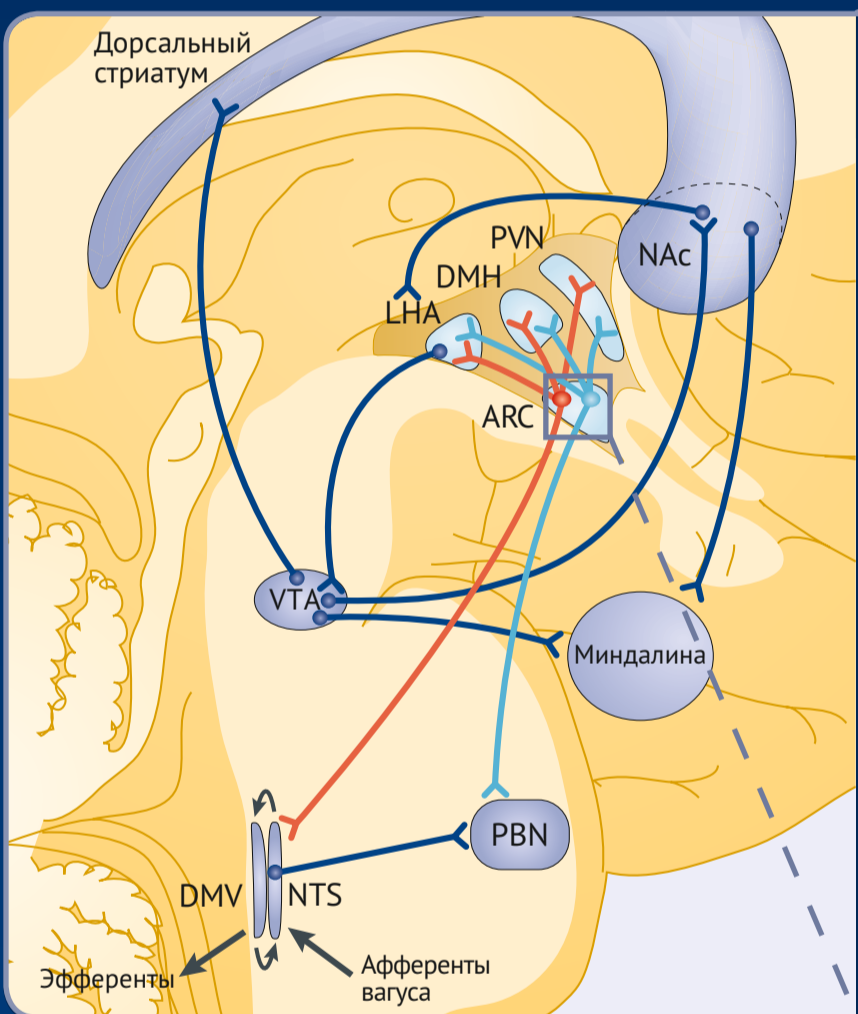


Чтобы адаптироваться к ежедневным различиям в поступлении и тратах энергии, наши тела собирают и интегрируют информацию о доступности энергии, которая доставляется в мозг гормонами и нутриентами с периферии. Эти молекулы регулируют пищевое поведение путём воздействия на нейроны в гипоталамусе и стволе мозга.

Во время периода насыщения тело старается накопить усвоенных нутриенты, стимулируя высвобождение инсулина поджелудочной железой (и таким образом способствуя запасанию глюкозы в печени и мышцах) и отложению жиров (что приводит к повышению уровня лептина). Приём пищи вызывает выделение инкретинных кишечником. Одним из них является GLP1, который стимулирует секрецию инсулина; вместе эти гормоны уменьшают потребление пищи, действуя прямо на мозг. В β-клетках поджелудочной железы в ответ на появление пищи вместе с инсулином высвобождается гормон амилин. Это является сильным сигналом насыщения и приводит к угнетению секреторной деятельности ЖКТ и замедлению опорожнения желудка. Конкретные мишени амилина в мозге неизвестны, но они включают самое заднее поле (area postrema) ствола мозга и латеральный гипоталамус. Два других примера пептидов желудочно-кишечного тракта, высвобождающихся в ответ на поступление пищи – это PP и OX, которые оказывают своё влияние в желудке, замедляя его опорожнение и, возможно, действуют на мозг, снижая потребление пищи.

Напротив, в период голода, гипоталамус через автономную нервную систему запускает высвобождение жиров из белой жировой ткани и глюконеогенез в печени. Эти изменения в периферических уровнях нутриентов приводят к снижению уровня тиреоидных гормонов, инсулина и лептина, а также увеличивают уровни грелина и кортикостероидов, которые стимулируют пищевое поведение путём воздействия на мозг.

Упомянутые выше гормоны и пептиды – это лишь несколько соединений среди огромного числа молекул, вовлечённых в регуляцию энергетического баланса. Исследования в этой сложной области продолжаются, и они направлены на определение новых фармакологических мишеней с целью регуляции энергетического баланса.

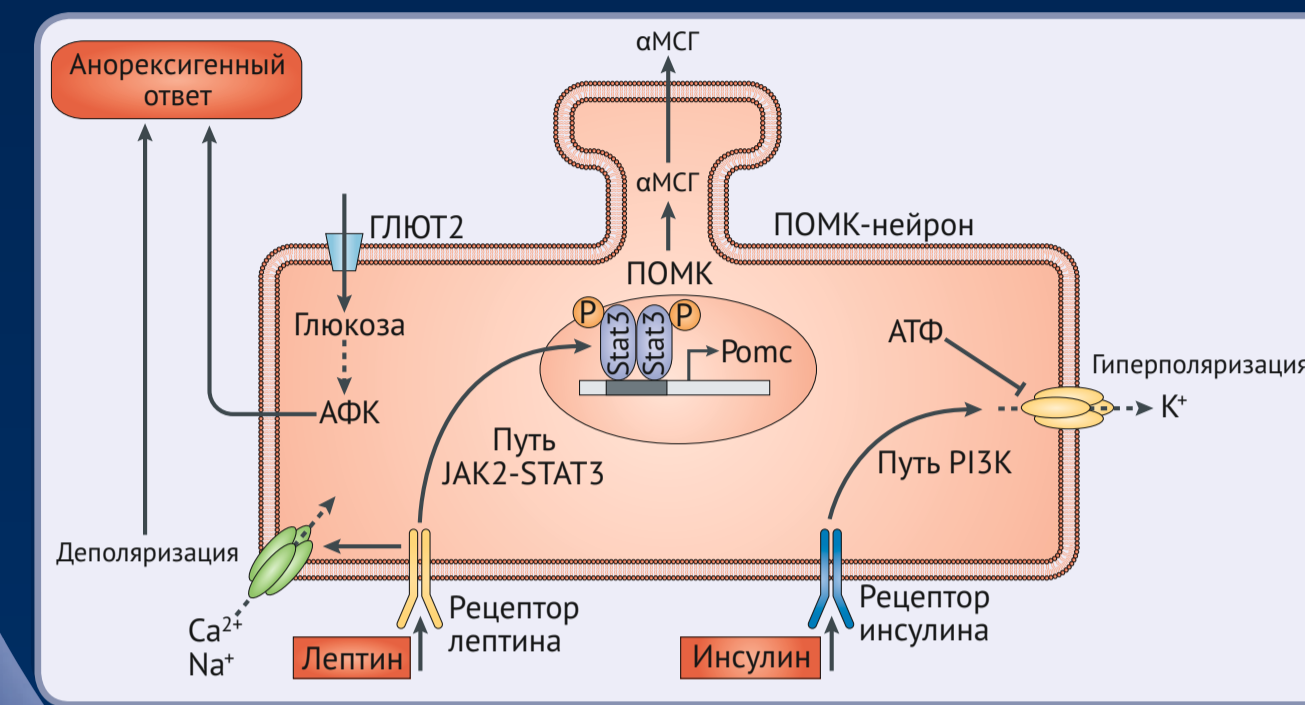
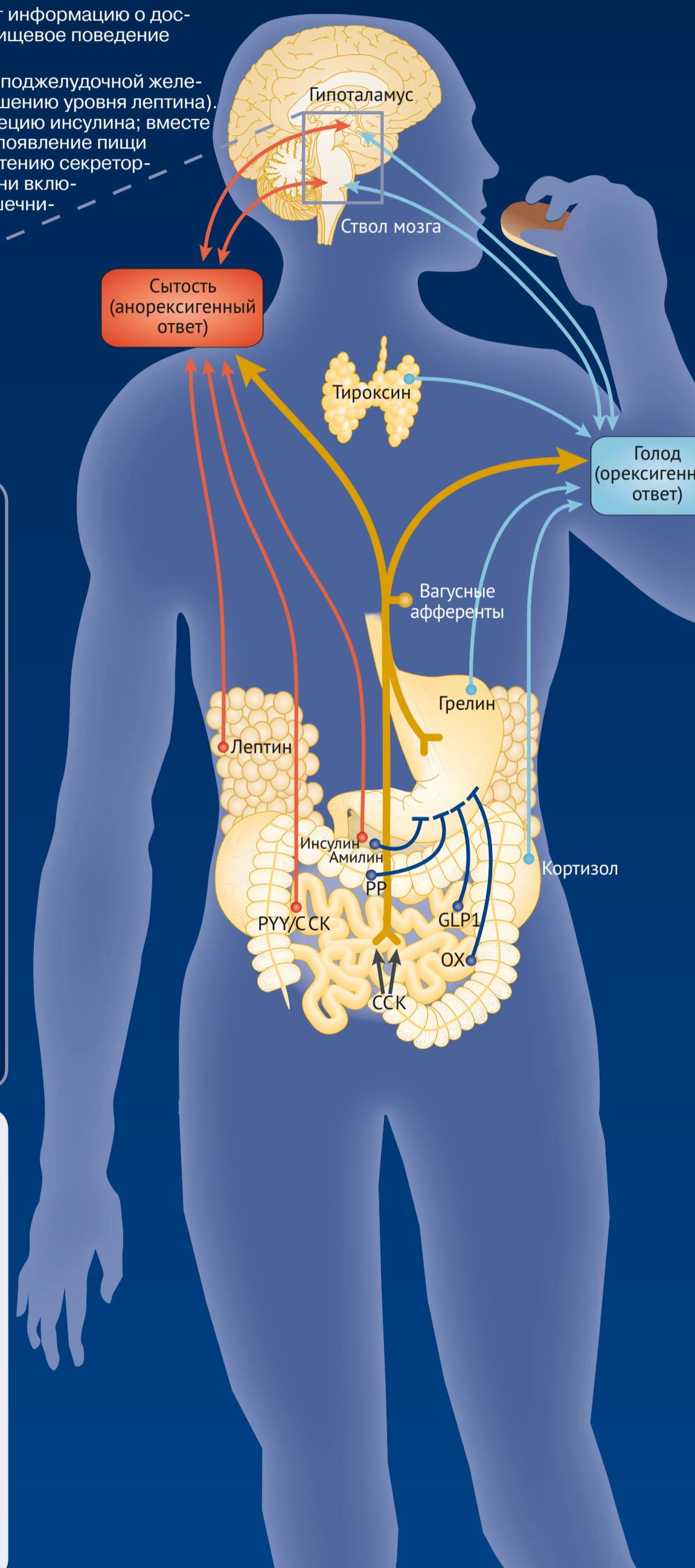
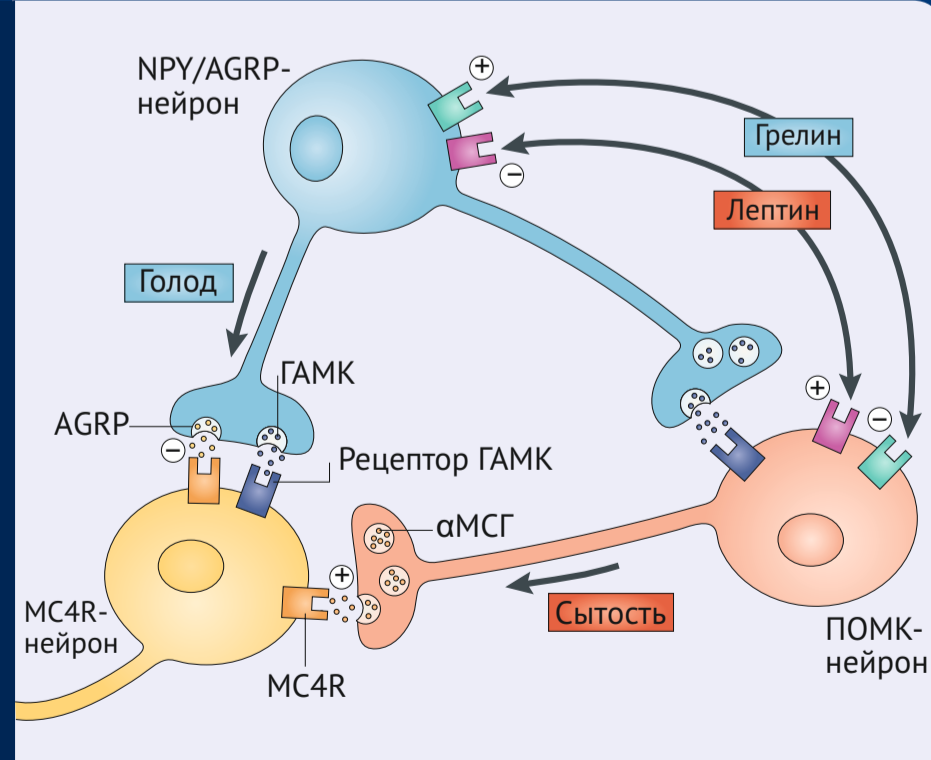


Ядра мозга, вовлечённые в регуляцию энергетического баланса

Нейроны аркуатного ядра (ARC) гипоталамуса проецируются в латеральный гипоталамус (LHA), который отправляет проекции в прилежащее ядро (NAc) через вентральную область покрышки (VTA). Прилежащее ядро, вероятно, обеспечивает большую часть эффекта подкрепления от приёма пищи. Дофаминергические нейроны прилежащего ядра также отправляют проекции в другие регионы мозга, определяющие гедонистические аспекты пищевого поведения, такие как миндалина и дорсальный стриатум. Нейроны аркуатного ядра также дают проекции в окологруничное (PBN) ядро, которое опосредует отвращение к пище. Более того, проекции аркуатного ядра регулируют активность нейронов паравентрикулярного (PVN), дорсомедиального (DMH) и вентромедиального (VMN) (не показано) ядер гипоталамуса, которые принимают участие в поддержании энергетического баланса. Аркуатное ядро также имеет проекции на ядро одиночного пучка (NTS). Локальные связи в стволе мозга, такие как связи между ядром одиночного пучка и дорсальным моторным ядром вагуса (DMV), объединяют гормональные и нейронные сигналы, чтобы помочь регуляции пищевого поведения. Красные линии показывают базальные анорексигенные сигналы, светло-синие – базальные орексигенные сигналы и тёмно-синие показывают другие нисходящие сигналы.

Сигнальные пути в аркуатном ядре

Две популяции нейронов аркуатного ядра оказывают противоположные эффекты на пищевое поведение. Нейроны, экспрессирующие POMK, активируются анорексигенными стимулами и высвобождают производное POMK – αMCG, агонист меланокортиновых рецепторов 4 типа (MC4R). MC4R экспрессируется на нейронах различных ядер и подавляет пищевое поведение. Напротив, нейроны, экспрессирующие нейропептид Y и агутиподобный пептид (NPY/AGRP), активируются орексигенными стимулами. Они ингибируют POMK- и MC4R-экспрессирующие нейроны через высвобождение GAMK и AGRP, приводя к усилению пищевого поведения. AGRP действует как сильный эндогенный антагонист меланокортиновых рецепторов 4 типа, в противоположность αMCG. Проекция NPY/AGRP-экспрессирующих нейронов часто идёт совместно с проекциями POMK-экспрессирующих нейронов, таким образом, MC4R-экспрессирующие нейроны получают как стимулирующие, так и тормозящие сигналы.

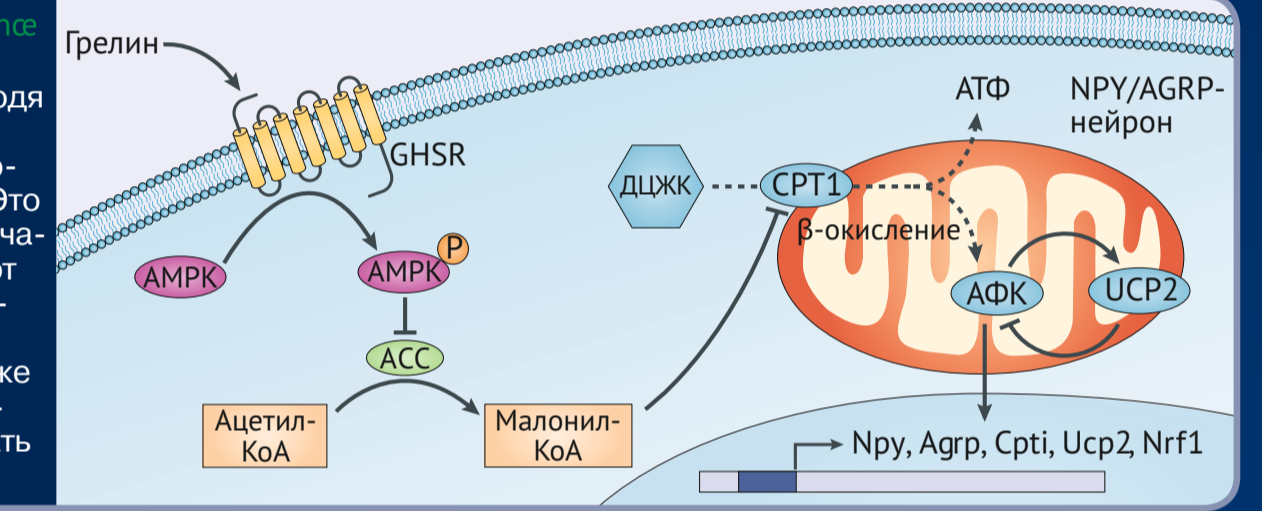


Сигнальные пути лептина и инсулина

Связываясь со своими рецепторами на POMK-экспрессирующих нейронах, лептин активирует путь JAK2–STAT3, который в конечном счёте приводит к увеличению экспрессии POMK. В дальнейшем конформация POMK высвобождением αMCG. После высвобождения αMCG связывается и активирует MC4R-экспрессирующие нейроны, вызывая анорексигенный ответ. Специальные ферменты в синапсах (например, PRCP) разрезают и инактивируют αMCG. Лептин также может вызывать быструю деполяризацию мембраны POMK-экспрессирующих нейронов путём открытия ещё пока не идентифицированных катионных каналов. Связывание инсулина с его рецепторами активирует классический путь PI3K, который открывает K_{ATP} -каналы и таким образом вызывает гиперполяризацию POMK-экспрессирующих нейронов. Поступление глюкозы в нейроны происходит через специальные глюкозные транспортеры, такие как GLUT2. Предполагается, что увеличение уровня глюкозы в POMK-экспрессирующих нейронах, что увеличивает в них уровни АТФ и впоследствии закрывает K_{ATP} -каналы. Окисление глюкозы также увеличивает уровни АФК, которые могут быть вовлечены в анорексигенный ответ.

Модель сигнального пути грелина

Грелин связывается с GHSR на NPY/AGRP-экспрессирующих нейронах, приводя к быстрой деполяризации их мембраны и увеличивая частоту генерации импульсов этих нейронов. Сигнальные пути грелина включают фосфорилирование AMPK с последующим фосфорилированием и ингибированием ACC. Это снижает уровень малонил-KoA, приводя к дезингибированию CPT1, переключающего клетку на β-окисление ДЦЖК и продукцию АТФ и АФК. АФК активирует митохондриальный разобщающий протеин 2 (UCP2), который снижает продукцию АФК. Эта отрицательная обратная связь между АФК и UCP2 обеспечивает механизм клеточного гомеостаза. Устойчивая и регулируемая продукция АФК также вызывает транскрипцию генов, вовлечённых в производство митохондрий (например Nrf1) и орексигенный ответ (например, Npy и Agpr), что помогает поддерживать активность этих клеток в период голода.



Препарат	Механизм	Влияние на человека	Стадия исследований
Ингибиторы пептидазы	Ингибируют пептидазы, такие как пролилкарбоксилиптаза	• ↓ потребления пищи • ↓ массы тела (ожидаемое)	Экспериментальная
Антагонисты MCHR1	Ингибирование MCHR1	• ↓ потребления пищи • ↓ массы тела (ожидаемое)	Экспериментальная, ожидание клинических исследований
Лорказеин (Arena)	Стимуляция рецепторов 5-гидрокситриптамина 2C (серотониновых)	• ↓ массы тела (>5%) • Отсутствие основных побочных эффектов	Фаза III
Кункеса: фентермин + топирамат (Vivus)	Стимулирует высвобождение норадреналина	• ↓ массы тела (>5%) • Отсутствие основных побочных эффектов	Фаза III
Контрей: бупропион + налтрексон (Orexigen)	Ингибирует обратный захват дофамина	• ↓ массы тела (>5%) • Сообщается о 2 случаях припадков	Фаза III
Давалитид (Amylin Pharmaceuticals)	Подражание эффектам амилина	• Выраженное снижение суточного потребления пищи у пациентов с ожирением	Фаза II
Прамлинтид/Метрелетин (Amylin Pharmaceuticals)	Подражание эффектам амилина и лептина	• ↓ массы тела	Фаза II
TM30339 (7TM Pharma A/S)	Аналог PP, связывается с рецепторами нейропептида Y4	• ↓ потребления пищи • ↓ уровня грелина	Фаза II
Эксенатид (Бьетта) (Amylin Pharmaceuticals and Eli Lilly)	Подражание эффектам инкретинных, таких как GLP1	• ↓ массы тела у некоторых пациентов с диабетом	Фаза III (ожирение без диабета), одобрено для контроля глюкозы у некоторых больных диабетом

Ожирение

Ожирение может существенно снизить качество и продолжительность жизни. Причины ожирения могут лежать в системах ядер мозга, которые совместно с периферическими гормонами регулируют пищевое поведение. Фармакологические подходы для лечения ожирения ограничены по большей части из-за выраженных побочных эффектов. Интересно, что эффективным вариантом является бариатрическая хирургия, которая не только снижает массу тела, но и улучшает состояние больных диабетом, который часто связан с ожирением. Однако, влияние бариатрической хирургии на метаболизм до сих пор окончательно не понятно. В 1994 г. был открыт лептин. У людей с редкими мутациями гена лептина развивается выраженное, рано наступающее ожирение, которое может быть обращено заместительной терапией лептина, что подтверждает роль лептина как потенциального препарата от ожирения. В норме, однако, уровни лептина повышаются по мере увеличения степени ожирения. Следовательно, аркуатное ядро гипоталамуса становится менее чувствительным к лептину, увеличивая таким образом потребление пищи и отложение жиров. Сейчас многие фармакологические подходы пытаются вызвать или усилить эффекты лептина, стимулируя сигнальные пути меланокортина, активируя POMK-экспрессирующие нейроны (используя серотониновые и норадреналиновые миметики) или ингибируя MC4R. Кроме того, в монотерапии и в комбинации с другими препаратами тестируются синтетические аналоги пептидов, подражающие влиянию эндогенных пептидов кишечника на пищевое поведение (Таблица). Главная цель этих исследований состоит в активации анорексигенных областей мозга или в усилении сигнальных путей анорексигенных молекул. Также с целью подавления орексигенных сигналов мозга были созданы молекулы, связывающиеся с пептидными рецепторами, такие как антагонисты MCHR1. Наше растущее понимание гормональных, клеточных и молекулярных механизмов, вовлечённых в регуляцию энергетического баланса, открывает ряд новых направлений в фармакологической индустрии для развития и тестирования молекул, направленных на лечение ожирения. Эти усилия могут предоставить варианты индивидуально подбираемого лечения, учитывая комплексную генетическую и средовую природу этого заболевания.

RayBiotech, the Protein Array Pioneer Company, is committed to developing innovative proteomics tools. Since introducing the first commercially available antibody array in 2001, RayBiotech's array products have been featured in hundreds of publications, including many top-tiered journals. By offering over 500 ELISA and EIA kits and more array choices than any of its competitors, RayBiotech continues to be a pioneer in protein array technology. To meet the growing need for obesity research, RayBiotech has expanded its diverse product range to include the most comprehensive toolkit for detection of obesity-related proteins available in today's market. RayBiotech's repertoire of products includes a wide assortment of antibodies, peptides and protein reagents, ELISA kits, EIA kits, and an exclusive line of obesity-focused antibody arrays for screening and quantification of multiple adipokines.

Antibody arrays represent a mature technology that is exceptionally easy to use; a typical array experiment can be performed in a single day. Using this technology, the researcher can screen almost any liquid biological sample for expression of multiple obesity-related neuropeptides and adipokines, including neuropeptide Y, cholecystokinin, cocaine- and amphetamine-related transcript (CART), ghrelin, orexins A and B, adipocyte complement related protein of 30 kD (ACRP30), resistin, leptin, C-reactive protein (CRP), adiponectin, Agouti-related protein (AGRP), insulin, and many others. Many of these factors may be also detected individually using RayBiotech's sandwich-based ELISA and competitive EIA kits. RayBiotech's arrays are available in a choice of membrane or glass-slide solid supports, as well as quantitative or semi-quantitative platforms. In addition, their expert team of technicians and scientists can test large batches of samples for researchers. For more information, visit us at www.raybiotech.com.

Сокращения
ACC, ацетил-KoA карбоксилаза; AGRP, агутиподобный пептид; AMPK, 5'-АМФ-активируемая протеинкиназа; CCK, холецистокинин; CPT1, карнитин O-пальмитоилтрансфераза 1; GLP1, глюкагоноподобный пептид; GHSR, рецепторы секреторного гормона роста (грелина); JAK2, янус киназа 2; MCH, меланин-концентрирующий гормон; MCHR1, рецептор меланин-концентрирующего гормона 1 типа; MC4R, рецептор меланокортина 4 типа; NPY, нейропептид Y; Nrf1, ядерный респираторный фактор 1; OX, окситомодулин; PI3K, фосфоинозитид 3-киназа; PP, панкреатический пептид; PRCP, пролилкарбоксилиптаза; PYY, пептид YY; STAT3, сигнальный белок и активатор транскрипции 3; αMCG, α-меланотит-стимулирующий гормон; АФК, активные формы кислорода; GAMK, γ-аминомасляная кислота; GLUT2, глюкозный транспортер 2; ДЦЖК, длинноцепочечные жирные кислоты; K_{ATP} -канал, АТФ-чувствительный K⁺ канал; POMK, про-опиомеланокортин.

Contact information
Marcelo O. Dietrich and Tamas L. Horvath are affiliated with the Program on Integrative Cell Signaling and Neurobiology of Metabolism, Section of Comparative Medicine, Yale University, School of Medicine, New Haven, Connecticut 06510, USA. e-mails: marcelo.dietrich@yale.edu; tamas.horvath@yale.edu
Edited by Monica Hoyos Flight and Leonie Welberg; copyedited by Katie Kingwell and Yukie Ozawa; designed by Kirsten Lee.
© 2010 Nature Publishing Group.
<http://www.nature.com/nrn/posters/feedin>