

## ЛЕПТИН И GABA – ТЕРМОРЕГУЛАТОРНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

К. Якимова, Р. Николов, И. Тодоров и М. Христов

Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет, МУ – София

## LEPTIN AND GABA – THERMOREGULATORY INTERACTIONS

K. Yakimova, R. Nikolov, I. Todorov and M. Hristov

Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia

<p><b>Резюме:</b></p> <p><b>Ключови думи:</b></p> <p><b>Адрес за кореспонденция:</b></p>	<p>Лептинът представлява полипептиден хормон от 167 аминокиселини, който се продуцира от адипоцитите. В мозъка, посредством взаимодействие с тирозин-киназа-свързани рецептори, лептинът инхибира експресията на неuropeпид Y и агути-свързания пептид. Лептинът потиска приемането на храна, намалява телесното тегло и засилва термогенезата. Експериментални проучвания показват участието на GABA-ергични механизми в регулацията на хранителния режим и енергийния баланс. В настоящия обзор са представени данни за взаимодействия между лептин и гама-аминомаслена киселина (GABA) на нивото на регулиране на телесната температура.</p> <p>лептин, GABA, взаимодействия, терморегулация</p> <p><i>Проф. д-р Красимира Якимова, дмн, Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет, Медицински университет, ул. "Здраве" № 2, 1431 София, тел.: +359 2 951 56 52, e-mail: kyakimova@yahoo.com; kyakim@medfac.acad.bg</i></p>
<p><b>Summary:</b></p> <p><b>Key words:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p>	<p>Leptin is a 167-aminoacid polypeptide hormone which is produced by adipocytes. In the brain, leptin, by binding to tyrosine-kinase associated receptors, inhibits expression of neuropeptide Y and agouti-related peptide. Leptin inhibits feeding, reduces body weight and increases thermogenesis. Experimental data suggest involvement of GABAergic mechanisms in the regulation of feeding behavior and energy balance. The present review discusses various interactions between leptin and <math>\gamma</math>-aminobutyric acid (GABA) on the level of thermoregulation.</p> <p>leptin, GABA, interactions, thermoregulation</p> <p><i>Prof. Krassimira Yakimova, MD, PhD, Dsci, Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, Medical University, 2 „Zdrave“ St., Bg – 1431 Sofia, tel.: +359 2 951 56 52, e-mail: kyakimova@yahoo.com; kyakim@medfac.acad.bg</i></p>

Откриването през 1994 г. от Jeffrey M. Friedman на лептина, продукт на *ob*-гена, който не е експресиран като функционален протеин в *ob*/*ob* мишки, прикова вниманието на научната общност. Лептинът участва в широк спектър биологични функции, които включват: потискане на желанието за консумация на храна; повишаване на температурата на тялото, за да се повиши изразходването на енергия; противодействие на ефектите на неuropeпид Y; усилване на ефекта на друг хормон, който потиска апетита –  $\alpha$ -меланоцит-стимулиращ хормон ( $\alpha$ -MSH); участие в глюкозния метаболизъм, глюкокортикоидния синтез, T-лимфоцитната пролиферация, секрецията на цитокини, фагоцитозата, регула-

цията на хипоталамо-хипофизно-адреналната ос, репродукцията, кардиоваскуларната патология, апоптозата и ангиогенезата [13].

В мишки с мутантен *ob*-ген, приложението на лептин много силно понижава телесното тегло чрез намаляване на приема на храна и стимулиране на изразходването на телесните мазнини [17, 20]. Поради ниската честота на лептинов дефицит в човешката популация, надеждите за лептинова терапия не се оправдаха [12], но хиперлептинемията, която се открива в повечето случаи със затлъстяване, корелира с количеството на бялата мастна тъкан, която е основен източник на ендогенен лептин. По този начин се достигна до предположението, че лептиновата

резистентност стои в основата на патогенезата на затлъстяването [31]. Увреждането на насищаема транспортна система за пренос на лептин през кръвно-мозъчната бариера при затлъстяване се предполага като възможна причина за възникване на лептинова резистентност [1, 2].

Лептинът действа като цитокинен хормон с плейотропни ефекти. В последните години стана известно, че лептиновите ефекти са вследствие не само на централното му въздействие, но и във връзка с неговото системно действие на периферно ниво. Ролята на хипоталамуса като основна таргетна структура за действието на лептина бе демонстрирана през 1997 г. при възрастни животни [16]. В *nucleus arcuatus hypothalami* (ARH), разположен до третия мозъчен вентрикул, лептинът действа на две отличаващи се популации неврони: едната се активира от лептина и води до загуба на тегло, намаляване на апетита и експресия на  $\alpha$ -меланоцит-стимулиращ хормон; втората, отговаряща за натрупване на телесна маса, синтеза на невропептид Y (NPY) и агути-свързания пептид (AgRP), се инхибира от лептина [10]. Бе установено, че множество от биологичните ефекти на лептина се осъществяват чрез пътища, изхождащи от тези две популации неврони от *nucleus arcuatus* (ARH) към *nucleus paraventricularis* (PVH), латералното хипоталамично поле (LHA) и *nucleus dorsomedialis* (DMH) [7, 9, 10, 11, 24].

Изследването на Bouret et al. [4, 5] бе първото, което демонстрира лептина като основен невротрофичен фактор и важността му за създаването на възлови нервни вериги в хипоталамуса и в частност в ARH. Тези вериги при мишки са незрели при раждането им и съществува времево ограничен прозорец за развитието им в ранния постнатален период. Инервирането на DMH се осъществява на шестия ден, на PVH през 8-10-ия ден, а това на LHA на 10-12-ия ден от следродовото развитие [14]. Подобни краткосрочни времеви прозорци за развитие на важни невронни връзки под действието на лептина в централната нервна система вероятно съществуват и при други бозайници. Гъстотата на аксоните на невроните от ARH, които стимулират други хипоталамични зони, свързани с енергийната хомеостаза (такива като PVH, DMH и LHA), е сериозно намалена в ob/ob новородени мишки и персистира през целия им живот [4]. Блокирането на лептиновото действие през критичния период от ранното развитие на гризачите може да има дългосрочни ефекти чрез промяна във възможността за отговор на лептиново стимулиране в по-късните фази от живота на животните.

Различни проучвания сочат, че лептинът може да стимулира клетъчната пролиферация в

някои периферни органи като бъбреци [26] и панкреас [23], а също така и на остеобластите [15] и клетките на стомашната мукоза [22]. Подобни растежни ефекти може да зависят от степента на развитие, защото се наблюдават основно, когато органното съзряване не е завършило.

Термогенезата от кафявата мастна тъкан (KMT) е критична за поддържане на хомеотермията и се контролира основно чрез импулси от симпатиковата нервна система. Телесната температура и активността на KMT са свързани с енергийния разход. Затлъстяването обикновено е съпътствано от намален капацитет на KMT и отслабен тонус на симпатиковата нервна система. Тежко затлъстели мишки, при които липсва лептин или лептиновият рецептор (LepRb), показват намален капацитет на KMT, понижен симпатиков тонус и понижена телесна температура. LepRb-експресиращи неврони се откриват в някои хипоталамусни ядра, включително DMH и средната преоптична област (mPOA), и двете с критична роля в регулацията на симпатиковата активност и терморегулаторните пътища, свързани с KMT.

Бяха установени няколко централни компонента, които регулират симпатиковите и термогенни KMT нервни вериги: mPOA играе основна роля, като част от невроните се свързват директно с премоторни неврони на *raphe pallidus rostralis* (rRPa), за да регулират симпатикови импулси към KMT. Обаче DMH контролира активността на mPOA по отношение на терморегулаторните отговори. Неврони от DMH и *area dorsalis hypothalamica* (DMH/DHA) получават инхибиторни сигнали от mPOA, а студово излагане и системни възпаления активират DMH/DHA невроните чрез потискане на инхибиторните mPOA сигнали. DMH невроните се свързват с PVH, за да регулират невронната активност, но участието на тези връзки в терморегулацията не е напълно изяснено. Лептинът не може самостоятелно да регулира KMT терморегулацията, но възможна роля се предполага при комбинирано действие на лептин и тиротропин рилизинг хормон (TRH), който значително повишава телесната температура (+3.5°C) при лептинова премедикация, в сравнение със самостоятелното действие на TRH (+1°C) [30].

Гама-аминомаслената киселина (GABA) е основен инхибиторен невромедиатор в ЦНС. Ефектите на GABA върху GABA<sub>A</sub> и GABA<sub>B</sub> рецепторите варират в широки граници в зависимост от връзките на невроните с други центрове в нервната система. Изследвания на температурната стимулация предполагат, че контролът върху температурната регулация се осъществя-

ва от нервни структури на йерархичен принцип. Ефекторните зони за специфични терморегулаторни отговори са разположени в мозъчния ствол и гръбначния мозък. Преоптичният преден дял на хипоталамуса (PO/АН) действа като координационен център и силно повлиява всяка по-ниско разположена ефекторна зона [3].

Изследвания сочат, че *medulla ventrolateralis* (VLM) и *nucleus tractus solitarii* (NTS) съдържат неврони, чиято активност инхибира KMT термогенезата, като тези неврони получават GABA ергични импулси. Невроните и в двете зони допринасят за инхибирането на симпатиковата премоторна нервна активност на rRPa, която поддържа на ниско ниво термогенезната активност на KMT при нормотермични условия [6]. Невронна популация във VLM може да упражнява инхибиращо влияние върху симпатиковата активност спрямо KMT, способно да прекрати повишаването на KMT симпатиковата нервна активност (SNA) и KMT термогенезата, предизвикани при защита от студ или по време на фебрилитет. Тази инхибиция на симпатиковата активност спрямо KMT и KMT енергоразход и термогенеза може да бъде предизвикана както от активирането на неврони във VLM чрез локално въвеждане на глутаматен рецепторен антагонист (NMDA антагонист), така и чрез дезинхибиране на VLM неврони с локално приложение на GABA<sub>A</sub> рецепторен антагонист (*bicuculline*) [6].

Блокирането на GABA ергичните сигнали към DMH има за резултат повишаване на KMT термогенезата [29], а инхибирането на DMH невроните води до намаляване на KMT термогенезата [28], което включва отчасти и сигнали, опосредени от отговарящи на студови дразнения неврони в DMH/DHA, свързани с rRPa [8]. Невроните в DMH играят ключова роля във физиологичните отговори при екстерорецепторен стрес у плъхове. Тахикардия, причинена от промени в DMH или наблюдавана при експериментален модел на стрес у плъхове, се блокира чрез микроинжектиране на GABA<sub>A</sub> рецепторен антагонист (*muscimol*) в rRPa (важно звено в мозъчния ствол, свързано с терморегулацията), където дезинхибицията предизвиква медирано посредством симпатиковата нервна система активиране на KMT термогенезата. Микроинжектиране на *muscimol* в rRPa или DMH потиска повишаването на симпатиковата активност към интерскапуларната KMT (ИКМТ). ИКМТ термогенезата и телесната температура се повишават чрез микроинжектиране на PGE<sub>2</sub> в PO/АН или централно прилагане на *fentanyl*. Неврони от дорзалните отдели на DMH се свързват директно с rRPa, в зона, кореспондираща с неврони,

отговорни за активността на ИКМТ. По този начин тези неврони контролират KMT термогенезата. DMH неврони се свързват с PVH, за да регулират нервната активност, въпреки че намесата на тази нервна верига в терморегулацията все още не е напълно изяснена [8].

PVH на хипоталамуса има основна роля в контрола на хипоталамо-хипофизно-адреналната ос и модулирането на симпатиковите и парасимпатиковите клонове, изхождащи от ЦНС. PVH се свързва чрез нервни вериги с мозъчния ствол и гръбначния мозък, като изследвания потвърдиха фармакологичния контрол върху тях чрез използване на GABA, NO, невроактивни стероиди и невропептиди. Основният механизъм за контрол на тези невронни връзки е инхибицията им от GABA, която се засилва или отслабва посредством модулиращия ефект на останалите невромедиатори [19].

mPOA на хипоталамуса има водеща роля в терморегулацията и в развитието на треска. Стимулирането на mPOA чрез микроинжектиране на PGE<sub>2</sub> или GABA<sub>A</sub> агониста *muscimol* води до покачване на температурата на тялото, повишаване на сърдечната честота и кръвното налягане [21].

Наши последни изследвания показаха, че няма синергизъм между *leptin* и GABA<sub>B</sub> антагонист или GABA<sub>B</sub> агонист, приложени едновременно в *in vivo* експерименти с плъхове [25], както и при *in vitro* експерименти на неврони в PO/АН [27].

Аферентни импулси от студочувствителни кожни терморепторни неврони се предават чрез вторични термосензорни неврони на дорзалния рог на гръбначния мозък, до неврони в *nucleus parabrachialis lateralis*, което кара GABA ергични интерневрони в PO/АН да инхибират топличувствителни инхибиторни неврони в преоптичната област. Резултатната дезинхибиция на термогенезата – активиране на неврони в DMH и вероятно симпатикови и соматични премоторни неврони в *medulla ventromedialis rostralis*, включително *raphe pallidus*, включва възбудни импулси до гръбначномозъчни симпатикови и соматични моторни вериги, които активират термогенезата [18].

**В заключение**, представените данни показват сложните механизми на взаимодействие между невромедиатори и невромодулатори в процеса на осъществяване на терморегулацията.

#### Библиография

1. Banks, W. A. et al. *Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin.* – *Peptides*, **17**, 1996, № 2, 305-311.
2. Banks, W. A. *Blood-brain barrier and energy balance.* – *Obesity (Silver Spring)*, **14**, 2006, Suppl. 5, 234S-237S.

3. Bouillant, J. A. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. – *Clin. Infect. Dis.*, 31, 2000, Suppl. 5, S157-161.
4. Bouret, S. G., S. J. Draper et R. B. Simerly. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. – *Science*, 304, 2004, № 5667, 108-110.
5. Bouret, S. G. et R. B. Simerly. Minireview: leptin and development of hypothalamic feeding circuits. – *Endocrinology*, 145, 2004, № 6, 2621-2626.
6. Cao, W. H., C. J. Madden et S. F. Morrison. Inhibition of brown adipose tissue thermogenesis by neurons in the ventrolateral medulla and in the nucleus tractus solitarius. – *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 299, 2010, № 1, R277-290.
7. Cone, R. D. et al. The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis. – *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 25, 2001, Suppl. 5, S63-67.
8. DiMicco, J. A. et D. V. Zaretsky. The dorsomedial hypothalamus: a new player in thermoregulation. – *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 292, 2007, № 1, R47-63.
9. Elias, C. F. et al. Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. – *Neuron*, 23, 1999, № 4, 775-786.
10. Elmquist, J. K. et al. Identifying hypothalamic pathways controlling food intake, body weight, and glucose homeostasis. – *J. Comp. Neurol.*, 493, 2005, № 1, 63-71.
11. Elmquist, J. K. et al. Leptin activates distinct projections from the dorsomedial and ventromedial hypothalamic nuclei. – *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 95, 1998, № 2, 741-746.
12. Farooqi, I. S. et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. – *New Engl. J. Med.*, 341, 1999, № 12, 879-884.
13. Gertler, A. *Leptin and Leptin Antagonists*. Landes Biosciences, Austin, Texas, 2009.
14. Gertler, A. Role of leptin in early metabolic programming. – *Adipobiology*, 1, 2009, 27-34.
15. Gordeladze, J. O. et al. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. – *J. Cell. Biochem.*, 85, 2002, № 4, 825-836.
16. Halaas, J. L. et al. Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. – *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 94, 1997, № 16, 8878-8883.
17. Halaas, J. L. et al. Weight-reducing effects of plasma protein encoded by obese gene. – *Science*, 269, 1995, № 5223, 543-546.
18. Morrison, S. F., K. Nakamura et C. J. Madden. Central control of thermogenesis in mammals. – *Exp. Physiol.*, 93, 2008, № 7, 773-797.
19. Nunn, N. et al. Function and pharmacology of spinally-projecting sympathetic pre-autonomic neurones in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. – *Curr. Neuropharmacol.*, 9, 2011, № 2, 262-277.
20. Pelleymounter, M. A. et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. – *Science*, 269, 1995, № 5223, 540-543.
21. Ruzyniak, D. E. et al. The role of orexin-1 receptors in physiologic responses evoked by microinjection of PgE2 or muscimol into the medial preoptic area. – *Neurosci. Lett.*, 498, 2011, № 2, 162-166.
22. Schneider, R. et al. Leptin mediates a proliferative response in human gastric mucosa cells with functional receptor. – *Horm. Metab. Res.*, 33, 2001, № 1, 1-6.
23. Tanabe, K. et al. Leptin induces proliferation of pancreatic beta cell line MIN6 through activation of mitogen-activated protein kinase. – *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 241, 1997, № 3, 765-768.
24. Thompson, R. H. et L. W. Swanson. Organization of inputs to the dorsomedial nucleus of the hypothalamus: a reexamination with Fluorogold and PHAL in the rat. – *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 27, 1998, № 2, 89-118.
25. Todorov, I., M. Christov, K. Stanoeva et K. Yakimova. Leptin and GABA interactions on body temperature of rats. – *Pharmacia*, 60, 2013, № 1, 3-7.
26. Wolf, G. et al. Leptin stimulates proliferation and TGF-beta expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. – *Kidney Int.*, 56, 1999, № 3, 860-872.
27. Yakimova, K. S. Effects of Leptin on activity and temperature-sensitivity of rat PO/AH neurons. – *Applied Cell Biology*, 2, 2013, № 4, 129-133.
28. Zaretskaia, M. V., D. V. Zaretsky et J. A. DiMicco. Role of the dorsomedial hypothalamus in thermogenesis and tachycardia caused by microinjection of prostaglandin E2 into the preoptic area in anesthetized rats. – *Neurosci. Lett.*, 340, 2003, № 1, 1-4.
29. Zaretskaia, M. V. et al. Chemical stimulation of the dorsomedial hypothalamus evokes non-shivering thermogenesis in anesthetized rats. – *Brain Res.*, 928, 2002, № 1-2, 113-125.
30. Zhang, Y. et al. Leptin-receptor-expressing neurons in the dorsomedial hypothalamus and median preoptic area regulate sympathetic brown adipose tissue circuits. – *J. Neurosci.*, 31, 2011, № 5, 1873-1884.
31. Zhang, Y. et P. J. Scarpace. The role of leptin in leptin resistance and obesity. – *Physiol. Behav.*, 88, 2006, № 3, 249-256.

Постъпил за печат на 3 юни 2014 г.