

Received: 2009.11.10  
Accepted: 2010.04.26  
Published: 2010.05.21

## Rola podwzgórzowej kinazy białkowej aktywowanej przez AMP w kontroli pobierania pokarmu

### Role of hypothalamic AMP-activated protein kinase in the control of food intake

Franciszek Fijałkowski, Robert Jarzyna

Zakład Regulacji Metabolizmu, Instytut Biochemii, Uniwersytet Warszawski

#### Streszczenie

Kinaza białkowa aktywowana przez AMP jest konserwowanym ewolucyjnie enzymem występującym u wszystkich przebadanych pod tym kątem eukariontów. Pełni ona główną rolę w przełączaniu między metabolizmem katabolicznym i anabolicznym. Jej aktywność jest kontrolowana przez wiele czynników, jednak zasadniczo integruje ona poziom komórkowego AMP i sygnały przekazywane przez kinazy wyższego rzędu. Działa poprzez kontrolę aktywności konkretnych enzymów i biogenezy mitochondriów, a także wpływa na transport pęcherzykowy oraz ekspresję genów. Fizjologicznie efekty jej działania są pleiotropowe i tkankowo swoiste. Do długiej listy jej różnych funkcji, w 2004 r. dopisano nową – kontrolę pobierania pokarmu przez neurony umiejscowione w podwzgórzach. Od tego czasu dobrze udokumentowano jej ważną rolę w przekazywaniu sygnałów pochodzących z wszystkich istotnych czynników informujących mózg o stanie energetycznym organizmu, w tym leptyny, insuliny, glukozy, greliny, adiponektyny i innych.

Dużo uwagi poświęcono również molekularnym podstawom jej regulacji. Wydaje się, że w podwzgórzach AMPK fosforyluje zarówno karboksylazę acetylo-CoA, jak również mTOR, a główną kinazą wyższego rzędu jest CaMKK $\beta$ .

Odkrycia te wydają się interesujące nie tylko ze względu na ich wartość poznawczą, ale również aplikacyjną – zarówno w kontekście stosowania aktywatorów AMPK, takich jak metformina w terapii cukrzycy typu 2, a także poszukiwania nowych sposobów walki z otyłością.

Wydaje się, że głębsze zrozumienie roli AMPK w regulacji pobierania pokarmu może stworzyć nowe możliwości terapeutyczne w leczeniu tych schorzeń.

#### Słowa kluczowe:

kontrola pobierania pokarmu • kinaza zależna od AMP • jądro łukowate

#### Summary

AMP-activated kinase is an evolutionarily conserved enzyme found in every eukaryotic organism examined for its presence. It plays a critical role in the shift between catabolic and anabolic metabolism. Its activity is under the control of many factors, but basically it integrates the level of intracellular AMP with signals transduced by upstream kinases. It acts through the control of the activities of other enzymes, mitochondrial biogenesis, vesicular transport, and gene expression. From a physiological point of view its effects are pleiotropic and tissue dependent. In 2004, the control of food intake in hypothalamic neurons was added to the long list of its varied functions. Since then, its crucial role in transmitting signals from all important factors that inform the brain about the body's energy level, including leptin, insulin, glucose, ghrelin, and adiponectin, has been well established. Much attention was also paid to the molecular basis of this regulation. It

seems that the main targets of hypothalamic AMPK are acetyl-CoA carboxylase and mTOR and the main candidate for upstream kinase is CaMKK $\beta$ . These discoveries seem interesting not only due to their cognitive value, but because they may also carry significant practical aspects, both in the context of AMPK activators, such as the use of metformin in diabetes mellitus therapy, and in the recent trend to look for new ways to deal with the increase in obesity in well-developed countries. A better understanding of the role of AMPK in the control of food intake may create the possibility for new therapeutic approaches in this disease.

**Key words:** control of food intake • AMP-activated kinase • arcuate nucleus

**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=910614>

**Word count:** 5077

**Tables:** 1

**Figures:** 5

**References:** 107

**Adres autora:** dr Robert Jarzyna Zakład Regulacji Metabolizmu, Instytut Biochemii UW, ul. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa; e-mail: rjarzyna@biol.uw.edu.pl

**Wykaz skrótów:** **3V** – trzecia komora (third ventricle); **4E-BP** – białko wiążące aktywator translacji eIF4E (eIF4E-binding protein); **AC** – spoidło przednie mózgu (anterior commissure); **ACC** – karboksylaza acetylokoenzymu A (acetyl-coenzyme A carboxylase); **AgRP** – białko agouti (agouti-related protein); **AID** – rejon autoinhibitorowy podjednostki  $\alpha$  kinazy aktywowanej przez AMP (auto-inhibitory domain); **AICAR** – 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidorybozyd (5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- $\beta$ -riboside); **AM** – ciało migdałowe (amygdala); **AMPK** – kinaza białkowa aktywowana przez AMP (AMP-activated protein kinase); **AP** – przedni płat przysadki (anterior pituitary); **ARC** – jądro łukowate (arcuate nucleus); **AVP** – wazopresyna (arginine vasopressin); **CaMKK** – kinaza kinaz  $Ca^{2+}$ /kalmodulinozależnych (calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase); **CART** – transkrypt regulowany kokainą i amfetaminą (cocaine and amphetamine regulated transcript); **CBS** – domena syntazy cystationiny (cystathionine beta-synthase); **CC** – ciało modzelowate (corpus callosum); **CCX** – kora mózgowa (cerebral cortex); **CNTF** – rzęskowy czynnik neurotroficzny (ciliary neurotrophic factor); **CPT1** – palmitoilotransferaza karnitynowa 1 (carnitine palmitoyltransferase 1); **CRH** – hormon uwalniający kortykotropinę (corticotropin-releasing hormone); **DMN** – jądro grzbietowo-przyśrodkowe podwzgórza (dorsomedial nucleus); **DYN** – dynorfina (dynorphin); **FX** – sklepienie mózgu (fornix); **GAP** – białka aktywujące GTP-azę (GTPase-activating protein); **GBD** – domena wiążąca glikogen podjednostki  $\beta$  kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (glycogen-binding domain); **GLP** – peptyd podobny do glukagonu (glucagon-like peptide); **HI** – hipokamp (hippocampus); **IL-1** – interleukina 1 (interleukin-1); **IN** – łożdga przysadki (infundibulum); **IRS** – substrat receptora insuliny (insulin receptor substrate); **JNK** – N-końcowa kinaza c-Jun (c-Jun N-terminal kinase); **LHA** – boczne podwzgórze (lateral hypothalamic areas); **MAPK** – kinaza zależna od mitogenu (mitogen-activated protein kinase); **MCH** – hormon koncentrujący melaninę (melanin-concentrating hormone); **ME** – wyniosłość pośrodkowa (median eminence); **mLst8** – ssacze białko Lst8 (mammalian Lst8); **MM** – ciało suteczkowate (mammillary nuclei); **MSH** – melanotropina (melanocyte-stimulating hormone); **mTOR** – ssacze cel rapamycyny (mammalian target of rapamycin); **NF- $\kappa$ B** – jądrowy czynnik wzmacniający lekkie łańcuchy  $\kappa$  w aktywowanych limfocytach B (nuclear factor  $\kappa$ -light-chain-enhancer of activated B cells); **NPY** – neuropeptyd Y (neuropeptide Y); **OC** – skrzyżowanie nerwów wzrokowych (optic chiasm); **OREX** – oreksyna (orexins); **OT** – oksytocyna (oxytocin); **PDGF** – płytkowy czynnik wzrostu (platelet-derived growth factor); **PFA** – jądro okołosklepieniowe (perifornical area); **PI3K** – kinaza 3-fosfatydilinozytolu (phosphatidylinositol 3-kinase); **POMC** – proopiomelanokortyna (proopiomelanocortin); **PP** – tylni płat przysadki (posterior pituitary); **PVN** – jądro przykomorowe podwzgórza (paraventricular nucleus); **raptor** – regulacyjne białko związane z TOR (regulatory associated protein of TOR); **Rheb** – wzbogacony w mózgu homolog Ras (Ras homolog enriched in brain); **S6K** – kinaza S6 (S6 kinase); **SC** – jądro nadskrzyżowaniowe (suprachiasmatic nucleus); **SDS-PAGE** – elektroforeza w żelu poliakrylamidowym w obecności dodecylsulfianu(VI)

sodu (sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis); **SE** – przegroda (septum); **SNF1** – białko fermentacji sacharozy 1 (sucrose non-fermenting 1); **SO** – jądro nadwzrokowe (supraoptic nucleus); **STAT** – przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (signal transducer and activator of transcription); **STRAD** – białkowy adapter kinaz związany ze STE20 (STE20-related kinase adapter protein); **TAK1** – kinaza 1 aktywowana przez TGF- $\beta$  (TGF- $\beta$  activated kinase 1); **TGF- $\beta$**  – transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ); **TH** – wzgórze (thalamus); **TNF- $\alpha$**  – czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ).

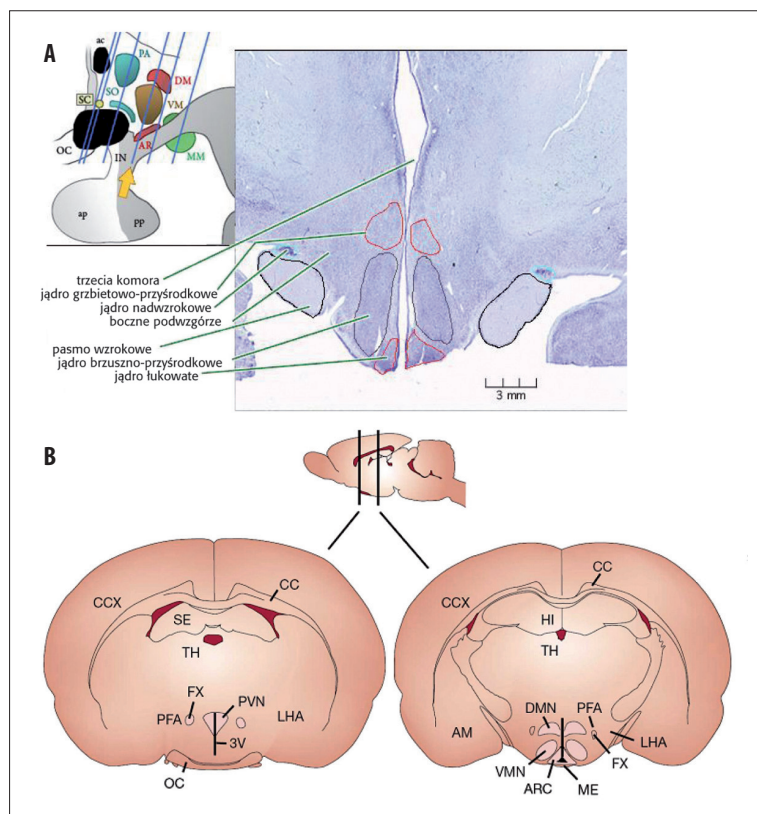
## WSTĘP

W krajach wysoko rozwiniętych alarmująco wzrasta liczba ludzi otyłych. Wśród dorosłych Amerykanów u 65% stwierdzono nadwagę, a u ponad 30% rozpoznano otyłość [20]. Również w Polsce ponad 50% dorosłych cechuje nadmierna masa ciała [105]. Przejadanie się oraz brak wysiłku fizycznego i wynikająca z nich otyłość brzuszna prowadzi do chorób układu krążenia na tle miażdżycy oraz cukrzycy typu 2, co może prowadzić do przedwczesnej śmierci [15]. Oczywiście staje się pytanie – dlaczego się przejadamy? Niestety wydaje się, iż niemożliwe jest wyróżnienie konkretnego „genu otyłości”, a należałoby raczej zwrócić uwagę na oddziaływanie wielu genów powodujących skłonność do tycia [74] w odpowiednich warunkach środowiskowych [35]. Wydaje się więc, że lepsze poznanie mechanizmów kontroli łaknienia jest nie tylko interesujące ze względów poznawczych, ale może wyznaczyć drogę ku stworzeniu farmakologicznych środków umożliwiających wsparcie programów zmieniających zachowania społeczne w kierunku prozdrowotnym. Powinno się więc stać jednym z celów priorytetowych dla współczesnej biologii i medycyny [64].

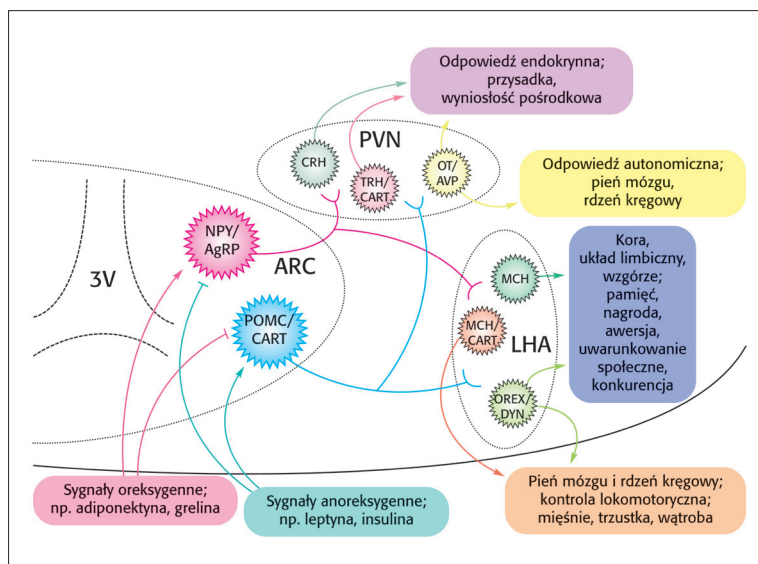
Doniesienia z ostatnich lat sugerują, że jednym z obiecujących elementów badań nad kontrolą łaknienia może być określenie w nich roli kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK) [2,60].

## KONTROLA POBIERANIA POKARMU

Wydaje się, że kontrolę pobierania pokarmu można opisać za pomocą klasycznego modelu „dane wejściowe-integracja-wynik”. Pobieranie pokarmu jest kontrolowane przez ośrodkowy układ nerwowy. Głównym miejscem odpowiedzialnym za integrację różnorodnych sygnałów jest podwzgórze, a zwłaszcza neurony umiejscowione w jądrze łukowatym (arcuate nucleus – ARC) [6]. Znajdują się one pod trzecią komorą mózgu, tuż nad wyniosłością pośrednią (ryc. 1) [66] w miejscu, gdzie rozluźnienie bariery krew–mózg jest największe [10], co z kolei umożliwia bardzo czułe odbieranie sygnałów obwodowych [6]. Są one również połączone z wieloma innymi strukturami mózgu, takimi jak kora mózgowa, ciało migdałowe, czy pień mózgu, skąd prawdopodobnie pochodzą sygnały dotyczące emocjonalnych, poznawczych i nagradzających aspektów jedzenia [79].



Ryc. 1. Anatomia podwzgórza: **A** – przekrój przez ludzkie podwzgórze. AC – spoidło przednie mózgu; AP – przedni płat przysadki; ARC – jądro łukowate; DMN – jądro grzbietowo-przyśrodkowe podwzgórza; IN – łydga przysadki; MM – ciało suteczkowe; OC – skrzyżowanie nerwów wzrokowych; PVN – jądro przykomorowe; PP – tylny płat przysadki; SC – jądro nadskrzyżowaniowe; SO – jądro nadwzrokowe; VMN – jądro brzuszno-przyśrodkowe (zdjęcie pobrane za zgodą autorów z <https://www.msu.edu/~brains>, uzyskane dzięki wsparciu National Science Foundation, (zmienione)); **B** – schemat przekroju przez ludzki mózg. AM – ciało migdałowe; ARC – jądro łukowate podwzgórza; CC – ciało modzelowate; CCX – kora mózgowa; DMN – jądro grzbietowo-przyśrodkowe podwzgórza; FX – sklepienie mózgu; HI – hipokamp; LHA – boczne podwzgórze; ME – wyniosłość pośrednia; OC – skrzyżowanie nerwów wzrokowych; PFA – jądro okołosklepieniowe; PVN – jądro przykomorowe podwzgórza; SE – przegroda mózgu; TH – wzgórze; VMN – jądro brzuszno-przyśrodkowe podwzgórza (za [85])



Ryc. 2. Schemat oddziaływań neuronów związanych z regulacją pobierania pokarmu w podwzgórzu szczura: 3V – trzecia komora mózgu; AgRP – neurony syntetyzujące agouti-related protein; ARC – jądro łukowate podwzgórza; AVP – neurony syntetyzujące wazopresynę; CART – neurony syntetyzujące transkrypt regulowany kokainą i amfetaminą; CRH – neurony syntetyzujące hormon uwalniający kortykotropinę; DYN – neurony syntetyzujące dynorfinę; LHA – boczne podwzgórze; MCH – neurony syntetyzujące hormon koncentrujący melaninę; NPY – neurony syntetyzujące neuropeptyd Y; OREX – neurony syntetyzujące oreksynę; OT – neurony syntetyzujące oksytocynę; POMC – neurony syntetyzujące proopiomelanokortynę; PVN – jądro przykomorowe podwzgórza; TRH – neurony syntetyzujące hormon uwalniający tyreotropinę

Efekt w postaci odczucia sytości bądź łaknienia zależy od tego, która populacja neuronów zlokalizowanych w ARC zostanie mocniej pobudzona. Z jednej strony mogą to być neurony zawierające mRNA neuropeptydu Y (neuropeptide Y – NPY) i białka agouti (agouti-related protein, AgRP) odpowiedzialne za sygnał oreksygeny, czyli promujący pobieranie pokarmu. Z drugiej zaś są to syntetyzujące mRNA proopiomelanokortyny (proopiomelanocortin, POMC) i transkryptu regulowanego kokainą i amfetaminą (cocaine and amphetamine regulated transcript – CART) generujące sygnał anoreksygeny, czyli hamujący pobieranie pokarmu (ryc. 2) [6].

Głównymi sygnałami obwodowymi informującymi mózg o stanie energetycznym organizmu są: adiponektyna, leptyna, cholecystokinina, peptydy podobne do glukagonu (glucagon-like peptide, GLP), peptyd YY, grelina oraz insulina [52,66].

Można je skategoryzować w zależności od tego, z jakim układem związane jest ich wydzielanie. Hormony i peptydy pochodzące z układu pokarmowego to grelina wytwarzana w żołądku, uznawana za sygnał głodu przedposiłkowego. Peptyd YY, GLP i cholecystokinina są wytwarzane w jelicie i wpływają na spadek pobierania pokarmu [33,37,66]. W trzustce komórki  $\beta$  wysepek Langerhansa wytwarzają insulinę zaraz po posiłku. Łączy się ona bezpośrednio z receptorami w podwzgórzu indukując sygnał anoreksygeny [4].

W ostatnich latach ze szczególną intensywnością badano hormony wydzielane przez tkankę tłuszczową. Dowiedziono, iż pełnią one główną rolę w kontroli łaknienia – są to leptyna będąca kandydatem na główny czynnik anoreksygeny, szczególnie że odpowiada ona za długoterminową regulację pobierania pokarmu [66] oraz działająca antagonisticznie do niej adiponektyna [52].

Neurony znajdujące się w ARC są również wrażliwe na bezpośrednie sygnały w postaci związków związanych z przemianami energetycznymi w organizmie, takimi jak glukoza czy kwas  $\alpha$ -liponowy [61] oraz inne sygnały sprzyjające wzmożonemu pobieraniu pokarmu np. temperatura [76].

Po integracji wszystkich wyżej wymienionych czynników sygnał oreksygeny, bądź anoreksygeny przekazywany jest do innych części podwzgórza. Wśród najważniejszych należy wyróżnić boczne podwzgórze (lateral hypothalamic areas – LHA) i jądro przykomorowe (paraventricular nucleus – PVN), skąd z kolei prowadzą zarówno drogi wstępujące (do kory, hipokampa, wzgórza), jak i zstępujące (do rdzenia kręgowego) (ryc. 1 i 2) [6].

Boczne podwzgórze, często nazywane „ośrodkiem głodu” zawiera m.in. populację neuronów wytwarzających hormon koncentrujący melaninę oraz takich, które wytwarzają oreksynę i dynorfinę, które razem stanowią silny sygnał oreksygeny wysyłany do pozostałych części mózgu (m.in. przysadki, wyniosłości pośrodkowej, kory i pnia mózgu czy rdzenia kręgowego) (ryc. 2) [6].

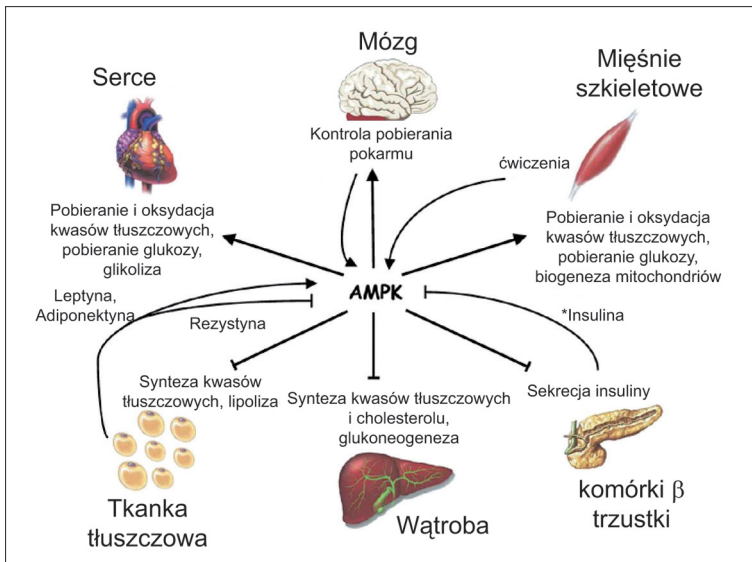
Jądro przykomorowe jest odpowiedzialne za dodatkowe modulowanie przekazywanego sygnału, uzupełniając go o wpływ takich czynników, jak stres czy stopień wypełnienia układu pokarmowego [79].

Wśród innych struktur należałoby wspomnieć jądro grzbietowo-przyśrodkowe odpowiedzialne za wzmocnienie sygnałów oreksygennych w sytuacjach wzmożonego zapotrzebowania energetycznego [6] oraz jądro brzuszno-przyśrodkowe nazywane czasem „ośrodkiem sytości” i wydzielające głównie związki anoreksygenne. Dzisiaj wydaje się jednak, iż rola jego nie jest tak istotna, jak początkowo sądzono [79].

### KINAZA BIAŁKOWA AKTYWOWANA PRZEZ AMP

Kinaza białkowa aktywowana przez AMP (AMP-activated protein kinase – AMPK) jest kinazą serynowo/treoninową odpowiedzialną za regulację homeostazy energetycznej organizmu, silnie konserwowaną w ewolucji od drożdży po ssaki. U organizmów wielokomórkowych jest wrażliwa zarówno na sygnały hormonalne, jak i stężenie substratów energetycznych [71]. Występuje w prawie wszystkich tkankach ssaków [43]. W warunkach fizjologicznych ma ona wiele różnych substratów, a jej aktywność związana





Ryc. 3. Wpływ AMPK na różne narządy w ciele ssaka. \* Wpływ insuliny jest tkankowo swoisty. Hamuje ona aktywność AMPK w podwzgórzu i sercu, a nie wpływa na nią w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej (za [43])

jest z przełączeniem części procesów metabolicznych z pochłaniającego ATP anabolizmu na wytwarzający go katabolizm (ryc. 3) [25].

AMPK to białkowy heterotrimer zbudowany z katalitycznej podjednostki  $\alpha$ , oraz dwóch jednostek regulatorowych –  $\beta$  i  $\gamma$  (ryc. 4) [17, 75]. Wszystkie podjednostki ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\gamma 1$ ,  $\gamma 2$  i  $\gamma 3$ ) kodowane są przez różne geny, a ich różnorodność zwiększona jest dodatkowo przez zachodzenie alternatywnego splicingu [27]. Poziom ekspresji konkretnych izoform wydaje się zależny od umiejscowienia w konkretnych kompartmentach komórki [82] i wykazuje tkankową swoistość [43].

Podjednostka  $\alpha$  o masie 63 kDa [94] na N-końcu ma domenę o aktywności kinazy serynowo/treoninowej, natomiast na C-końcu domenę regulatorową z nietypowym regionem autoinhibitorowym oraz fragment biorący udział w formowaniu funkcjonalnego kompleksu (ryc. 4) [75].

Podjednostka  $\beta$  o masie 30 kDa [95] zawiera konserwowaną ewolucyjnie C-końcową domenę zdolną do formowania kompleksu z domeną  $\alpha$  i  $\gamma$  tworząc szkielet całego enzymu. Jest ona odpowiedzialna za jego subkomórkowe umiejscowienie. Jej N-koniec może ulegać mirystylacji umożliwiając przyłączanie do błony [97], a na C-końcu znajduje się domena  $\beta$ -GBD odpowiedzialna za wiązanie glikogenu [1] i umiejscowienie białka w jego okolicach (ryc. 4). Jej wpływ na aktywność enzymu nie jest do końca jasny, choć wiadomo, że duże stężenie glikogenu w komórce hamuje aktywność AMPK [70]. Najnowsze dane sugerują również, iż fosforylacja seryny 108 zlokalizowanej w tej domenie może mieć istotny wpływ na kontrolę aktywności całego enzymu. Jednak do jednoznacznego wyjaśnienia jej roli w warunkach *in vivo* potrzebne są dalsze badania [83].

Podjednostka  $\gamma$  o masie 38 kDa [93] zawiera zaś cztery domeny CBS, które z kolei tworzą parami dwie tzw. domeny Batemana zdolne do wiązania AMP (ryc. 4) [102].

Aktywność AMPK kontrolowana jest aż na 3 poziomach. Po pierwsze fosforylowana jest treonina w pozycji 172

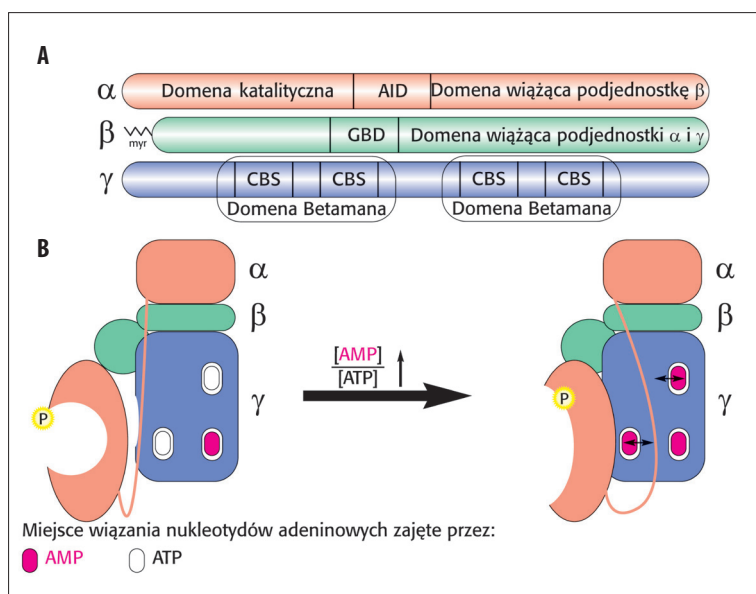
w podjednostce  $\alpha$ , co bezpośrednio aktywuje ten enzym. Po drugie związanie AMP, będącego allosterycznym aktywatorem tego enzymu wywołuje zmianę konformacyjną prowadzącą do zwiększenia podatności na wspomnianą fosforylację. Po trzecie w końcu owa zmiana konformacyjna zmniejsza podatność AMPK na działanie fosfataz (ryc. 4) [75].

System ten jest precyzyjnym wskaźnikiem poziomu energetycznego komórki. Bowiern aktywność kinazy adenylanowej ( $2ADP \leftrightarrow ATP + AMP$ ) w warunkach standardowych stężeń różnych form ufosforylowanych nukleotydów adeninowych będzie działała w kierunku syntezy ADP. Jednak, gdy szybkość zużywania ATP przekroczy szybkość jego wytwarzania, zmienia ona kierunek, w którym katalizuje przeprowadzaną przez siebie reakcję. Skutkuje to tym, że stosunek AMP: ATP znajduje się na poziomie zbliżonym do kwadratu stosunku ADP: ATP. Uważa się, że prawdopodobnie wysoki poziom ATP z kolei przeciwdziała aktywacji AMPK na każdym z 3 wymienionych wcześniej poziomów [26].

Oprócz wrażliwości na stan energetyczny komórki, głównym czynnikiem decydującym o aktywności AMPK jest fosforylacja podjednostki  $\alpha$  na treoninie w pozycji 172. Dotychczas badaczom udało się zidentyfikować 3 kinazy wykazujące taką aktywność. Dobrze poznana jest rola dwóch z nich – LKB1 [11] oraz należącej do  $Ca^{2+}$ /kalmodyulinozależnych kinaz kinaz białkowych CaMKK $\beta$  [28]. Ostatnimi czasy zidentyfikowano również białko TAK1, należące do rodziny aktywowanych przez mitogeny kinaz kinaz białkowych. Wciąż jednak brakuje danych jednoznacznie określających jego rolę w układzie *in vivo* [62].

Opisanie za pośrednictwem jakich szlaków działa AMPK, nastęrcza sporo trudności. Dzieje się tak z dwóch zasadniczych względów. Po pierwsze dostępne dane często są sprzeczne, a po drugie wydaje się, że szlaki te mogą być tkankowo swoiste [68,107].

Dosyć dobrze poznano natomiast fizjologiczne funkcje, z jakimi związana jest aktywność AMPK w konkretnych



Ryc. 4. Struktura AMPK. **A** – schemat rozmieszczenia najważniejszych domen w podjednostkach  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  AMPK. AID – rejon autoinhibitorowy; myr – mirystylacja; GBD – domena wiążąca glikogen; CBS – domena syntezy cystationiny w parze tworząca domenę Betamana (za Polekhina i WSP, Structure, 2005 [70], zmienione); **B** – schemat aktywacji AMPK ([75], zmienione)

narządach. W sercu odpowiada ona za kontrolę pobierania oraz tempo katabolizmu kwasów tłuszczowych i glukozy. W wątrobie kontroluje szybkość syntezy glukozy, kwasów tłuszczowych i cholesterolu, w mięśniach – tempo biogenezy mitochondriów, pobierania glukozy oraz kwasów tłuszczowych i ich katabolizmu. W tkance tłuszczowej jest odpowiedzialna za przełączanie aparatu komórkowego między lipolizą a syntezą kwasów tłuszczowych, a w komórkach  $\beta$  trzustki jej aktywność jest związana z kontrolą wydzielania insuliny (ryc. 3) [43].

W ostatnich latach pojawiły się również doniesienia, jakoby enzym ten był jednym z ogniw wiążących status energetyczny komórki z jej stanem strukturalnym oraz zdolnością do podziału. Wydaje się jednak, iż do oceny znaczenia tego zjawiska w modelu ssaczym wciąż potrzebne są dalsze badania [47].

Nie budzi wątpliwości natomiast, że AMPK oddziałuje zarówno na aktywność konkretnych enzymów [71], biogenezę mitochondriów [106], a także potrafi wpływać na transport pęcherzykowy [24] oraz ekspresję genów [71], a jego dobrze opisanym efektem jest przełączanie między anabolizmem a katabolizmem zarówno węglowodanów, jak i tłuszczu [24].

Charakterystyka taka sprawia, iż kinaza ta stała się naturalnym celem terapii przeciwcukrzycowej [43]. Jednocześnie odkrycie, że dwa stosowane już w leczeniu cukrzycy środki farmakologiczne są jednocześnie aktywatorami AMPK [23] stanowi silny bodziec w kierunku dalszych badań na tym polu.

#### FUNKCJA AMPK W MÓZGU

Kinaza białkowa aktywowana przez AMP występuje w prawie wszystkich tkankach organizmu [43]. W mózgu myszy AMPK jest umiejscowiona głównie w neuronach oraz częściowo w astrocytach i oligodendrocytach. Potwierdzona została tam obecność obu znanych izoform podjednostek  $\alpha$  i  $\beta$ . Wykazano również wyższy poziom ekspresji postaci

$\alpha 2$  lokalizującej się przeważnie w jądrze komórkowym oraz  $\beta 2$  lokalizującej się z kolei w cytoplazmie. Co więcej, poziom ekspresji tych izoform rósł gwałtownie między 10 a 14 dniem rozwoju embrionu, co korelowało z okresem różnicowania neuronów i było w opozycji do izoform  $\alpha 1$  i  $\beta 1$ , których ekspresja utrzymywała się na stałym poziomie. Podjednostka  $\gamma$  była ekspresjonowana głównie w postaci  $\gamma 1$  [91]. Rola, jaką pełni właśnie taki wzór ekspresji konkretnych podjednostek, do dziś nie jest wyjaśniona [73].

Dużo bardziej niespodziewaną od samej obecności tego enzymu, okazała się rola jaką AMPK pełni w mózgu. W 2004 r. opublikowano wyniki doświadczenia, w którym podawano szczurom znany aktywator AMPK – AICAR. Był on aplikowany początkowo do trzeciej komory, a później bezpośrednio do jądra przykomorowego. Zabieg ten skutkowało wzrostem ilości pokarmu pobieranego przez zwierzęta [2]. Odwrotny skutek obserwowano po podaniu inhibitora tej kinazy, compound C [31].

Późniejsze badania korelujące aktywność AMPK w podwzgórzku zwierząt głodzonych oraz po ponownym podaniu im pokarmu pozwoliły stwierdzić, iż wzrost aktywności tego enzymu skutkuje odczuciem łaknienia, zaś spadek – sytości [60].

Wyniki te są również potwierdzone w badaniach na mysich mutantach zawierających bądź to dominującą negatywną postać tego enzymu, bądź konstytutywnie aktywną [60].

Doprowadziło to do przypisania mu nowej funkcji, poza przełączaniem między anabolizmem a katabolizmem komórkowym, najpewniej uczestniczy on również w kontroli pobierania pokarmu.

Wykazano później, że aktywność tego enzymu zależy od znanych czynników przenoszących sygnały oreksygenne oraz anoreksygenne i to zarówno tych o charakterze hormonów, jak będących składnikami pokarmowymi [73].

Jednym z pierwszych spostrzeżeń było ustalenie, jaki wpływ na aktywność AMPK ma leptyna [60] uznawana

za główny hormon sytości [22]. Wykazano, że zarówno dootrzewnowe, jak i bezpośrednio dopodwzgórzowe podanie leptyny myszom, hamuje aktywność AMPK swoiście w jądrze łukowatym (ARC) oraz jądrze przykomorowym podwzgórza (PVN). Efekt ten jest niezbędny do wywołania anoreksygennego działania przez ten hormon. Do tego by leptyna wpływała na fosforylację kinazy białkowej aktywowanej przez AMP w PVN, niezbędne jest symultaniczne działanie melanotropiny ( $\alpha$ -MSH). Wskazuje to na podrzędne miejsce tego ośrodka względem ARC w szlaku indukcji odczucia głodu oraz sytości. Choć leptyna wpływa jedynie na fosforylację  $\alpha$ 2AMPK, wydaje się, że  $\alpha$ 1 może przejmować jej funkcje. Transgeniczne myszy o dominująco negatywnej postaci AMPK tylko w jednej izoformie podjednostki  $\alpha$  nie wykazywały zaburzonego fenotypu, obecnego w przypadku zmiany obu wersji tego białka [60].

Dane te logicznie wspierane są przez wyniki uzyskane z badań nad wpływem insuliny na kontrolę pobierania pokarmu. Hormon ten również obniża poziom fosforylacji AMPK. Jednak skutki jego działania nie są aż tak silne jak leptyny, a także wykazuje mniejszą swoistość co do centrów w podwzgórzu [60].

Jak wykazują ostatnie badania, efekty zarówno leptyny, jak i insuliny zależne są od stężenia cukru, w jakim znajdują się badane neurony [10]. Wyniki te, choć wydają się częściowo tłumaczyć pojawiające się wątpliwości o poprawności modelu zaproponowanego przez Minokoshiego [14] nie tylko komplikują dotychczasowy obraz działania tych dwóch hormonów, ale zmieniają również spojrzenie na wpływ samej glukozy na kontrolę pobierania pokarmu. Uzmysławiają również, w jak zawiły sposób aktywność AMPK w podwzgórzu kontrolowana jest nie tylko hormonalnie, ale również przez substancje pokarmowe, które w sposób bezpośredni informują mózg o stanie energetycznym całego ciała [10]. Dane te wskazują, iż prosty obraz obniżenia aktywności AMPK w podwzgórzu bezpośrednio przez podniesiony poziom glukozy [60] oraz zwiększona aktywność tego enzymu w stanie hipoglikemii (indukowanej przez podanie 2-deoksyglukozy) [45] wydaje się trudny do obrony.

Jednym z głównych hormonów wytwarzanych przez tkankę tłuszczową oprócz leptyny jest adiponektyna. Wykazano, że wpływa ona na zwiększenie pobierania pokarmu, regulując aktywność kinazy białkowej aktywowanej przez AMP umiejscowionej w ARC [52,72]. Wynik ten skłania do postawienia tezy o antagonistycznym działaniu leptyny i adiponektyny. Potwierdza to uznany obecnie pogląd, że to właśnie hormony wytwarzane przez tkankę tłuszczową mają podstawowe znaczenie w długoterminowej kontroli pobierania pokarmu [87].

Kolejną grupą związków pokarmowych oprócz węglowodanów, których poziom informuje mózg o stanie energetycznym całego organizmu są lipidy. Od dawna wiadomo, że podawanie zwierzętom kwasu oleinowego wpływa na obniżenie pobierania przez nie pokarmu [63]. Jednak dopiero niedawno badano wpływ lipidów w kontekście wiedzy o roli AMPK w kontroli tego procesu. Dobrze przebadany jest układ z aplikacją kwasu  $\alpha$ -liponowego. Kwasu tego użyto ponieważ jest kofaktorem mitochondrialnych

enzymów oddechowych oraz znanym antyoksydantem stosowanym w terapii neuropatii związanych z cukrzycą. Jego podanie, zgodnie z przewidywaniami, obniża aktywność podwzgórzowej AMPK [45].

Inna grupa związków pełniąca istotną rolę w informowaniu osrodkowego układu nerwowego o stanie energetycznym organizmu jest syntetyzowana przez układ pokarmowy. Należy do nich między innymi grelina, która wydaje się swoiście aktywować AMPK umiejscowione w podwzgórzu [49]. Oprócz leptyny należy ona do hormonów, których działanie na omawianą kinazę jest przeciwstawne w zależności od jej lokalizacji w mózgu czy w tkankach obwodowych [51].

Powyżej opisano działanie związków, które przez wpływ na aktywność kinazy białkowej aktywowanej przez AMP, informują o potencjale energetycznym organizmu.

W ostatnich latach wykryto, że wiele innych substancji również działa przez ten enzym w kontroli pobierania pokarmu. Część z nich kojarzona jest tradycyjnie z wpływem na aktywność organizmu, a więc określeniem potencjału zużycia energii. Należą do nich takie czynniki oreksygenne, jak hormony tarczycy [40], glukokortykoidy [13], czy kannabinoidy [51]. Wykazano również, że wpływ taki mogą mieć czynniki niezależne od organizmu, takie jak np. niska temperatura [76].

Znane są również substancje uczestniczące w kontroli pobierania pokarmu, których rolę jednoznacznie trudno zinterpretować. Należy do nich wykazujący neuroprotektynne właściwości CNTF (ciliary neurotrophic factor, badania prowadzone były na jego analogu CNTF $\alpha$ 15), który obniża aktywność podwzgórzowej AMPK i działa anoreksygenie [88].

Dodatkowo wykazano, że aktywacja AMPK w PVN jest zależna od obecności neuroprzekazników wytwarzanych w ARC (AgRP, NPY, POMC, czy CART), co stanowi dowód na kluczową rolę tego właśnie jądra w kontroli pobierania pokarmu [60].

Choć wiele wykonanych w ostatnim czasie doświadczeń wydaje się prowadzić do spójnej wizji roli, jaką AMPK pełni w podwzgórzu, nadal wiele pytań pozostaje bez odpowiedzi. Nie rozumiemy w pełni, w jaki sposób te same czynniki (np. leptyna, grelina) działają na omawianą kinazę w przeciwstawnym sposób w zależności od lokalizacji w mózgu, czy w tkankach obwodowych. Mimo że proponuje się, iż jest to wynik aktywacji innych szlaków kinaz wyższego rzędu, wciąż brak na to dowodów doświadczalnych [50]. Poza tym stopień wrażliwości i siły odpowiedzi różnych populacji neuronów przekazujących sygnał związany z kontrolą pobierania pokarmu na różne czynniki obwodowe wciąż nie został zbadany. W końcu, nie wiadomo również, w jaki sposób działanie różnych czynników podlega akumulacji, dając w efekcie decyzję o zaprzestaniu bądź dalszym pobieraniu pokarmu. Ten ostatni problem został już częściowo podjęty przez naukowców, jednak do spójnej wizji ilościowego wkładu różnych czynników oraz odpowiedzi konkretnych populacji neuronów i w końcu tego, czy AMPK jest jedynym enzymem łączącym je wszystkie, nadal jest jeszcze daleko [98].

Tabela 1. Podsumowanie wpływu różnych czynników działających na aktywność podwzgórzowej kinazy zależnej od AMP. Źródła podane w tekście

Nazwa czynnika	Wpływ na aktywność podwzgórzowej AMPK	Charakter działania
Leptyna	obniża	anoreksygeny
Insulina	obniża	anoreksygeny
Glukoza	obniża	anoreksygeny
Kwas $\alpha$ -liponowy	obniża	anoreksygeny
Metformina	obniża	anoreksygeny
CNTF	obniża	anoreksygeny
2-deoksyglukoza	podnosi	oreksygeny
Adiponektyna	podnosi	oreksygeny
Grelina	podnosi	oreksygeny
Hormony tarczycy	podnosi	oreksygeny
Glukokortykoidy	podnosi	oreksygeny
Kanabinoidy	podnosi	oreksygeny
Niska temperatura	podnosi	oreksygeny

Odpowiedzi na te pytania mają niewątpliwie znaczenie nie tylko z powodu wartości poznawczej jaką za sobą niosą, ale również z tego, w jakiej pozycji stawiają środki farmakologiczne stosowane w terapii cukrzycy typu drugiego, których celem jest AMPK np. metformina [12].

#### SZLAKI METABOLICZNE, KTÓRYCH CZĘŚCIĄ JEST AMPK W PODWZGÓRZU

Do zrozumienia roli, jaką pełni kinaza białkowa aktywowana przez AMP w szlakach przekazywania informacji w komórce, niezbędne jest zrozumienie pozycji, jaką w nich zajmuje. Do dziś udało się zidentyfikować trzy kinazy wyższego rzędu fosforylujące AMPK i wiele cząsteczek będących jej substratami [103].

Identyfikacja kinaz wyższego rzędu stała się możliwa przez odnalezienie ssaczych homologów kinaz Elm1, Pak1 i Tos1, fosforylujących drożdżowy ortolog AMPK – SNF1 [65,89].

Pierwszym opisanym białkiem o takim charakterze była kinaza LKB1 [100]. Jej dysfunkcję powiązano z syndromem Peutza-Jeghersa, który charakteryzuje się zwiększonym ryzykiem występowania nowotworów złośliwych w różnych narządach ciała. Był to pierwszy opisany zespół, w którym zwiększone ryzyko występowania nowotworów związane było z mutacją inaktywującą kinazę [34,41]. Dziś wiemy, że LKB1, której aktywność i lokalizacja wewnątrzkomórkowa zależy od oddziaływania z pseudokinazą STRAD $\alpha$ / $\beta$  i białkiem MO25 $\alpha$ / $\beta$  [7,59] jest zdolna do fosforylacji 11 z 12 kinaz należących do podrodziny AMPK (w tym samej AMPK) [55]. Wiadomo również, że jest ona najważniejsza

w pośrednictwie przekazywania informacji w kontekście funkcji AMPK związanej z kontrolą podziałów komórkowych [47] (u *D. melanogaster* i *C. elegans* również z kontrolą polarnośći zarodka [58]) oraz wielu funkcji w tkankach obwodowych [43]. Niestety w literaturze brak jakichkolwiek empirycznych danych o jej funkcji w mózgu.

Dużo poważniejszym kandydatem na kinazę AMPK w mózgu wydaje się kinaza kinazy kalmodulinozależnej (CaMKK). Chociaż już w 1995 r. wykazano, iż jej izolaty z mózgu świni są zdolne do fosforylacji AMPK, ze względu na słabsze parametry kinetyczne niż przewidywane na podstawie wcześniejszych danych analizy różnych frakcji lizatu komórkowego, została ona odrzucona jako fizjologiczna kinaza AMPK [29]. Osiem lat później wzbudziła ponowne zainteresowanie dzięki danym bioinformatycznym wskazującym na jej homologię do drożdżowych kinaz SNF1 [65]. Dzisiaj wiadomo już, że zarówno ów drożdżowy ortolog może być przez nią fosforylowany [36], jak również potwierdzono jej aktywność bezpośrednio w komórkach ssaczych [38]. Okazała się ona szczególnie interesująca w kontekście kontroli pobierania pokarmu. Umiejscawia się bowiem w mózgu, co potwierdzono zarówno na poziomie mRNA [80], jak również białka. Kolokalizuje również z AMPK znajdując się w jądrach podwzgórza, które są ważne w kontroli poczucia sytości i łaknienia [81,96].

Wszystkie te doniesienia najmocniej jednak wspiera obserwacja wzrostu poziomu wapnia w komórkach podwzgórza w odpowiedzi na dobrze opisane czynniki związane z kontrolą pobierania pokarmu [48], których działanie przez AMPK zostało potwierdzone. Najlepszym przykładem jest wpływ greliny na neurony wydzielające neuropeptyd Y [49]. Należy zwrócić również uwagę na występowanie dwóch izoform CaMKK –  $\alpha$  i  $\beta$ . Różnią się one zarówno lokalizacją [81], jak również swoistością substratów, przy czym postać  $\beta$  wykazuje większą aktywność względem AMPK [28].

Cały obraz komplikuje jednak niezależność aktywacji AMPK przez CaMKK od AMP, co zostało wykazane niezależnie przez dwa zespoły w 2005 roku [28,99]. Odkrycie to oparte jest danymi, które pokazują, że w komórkach pozbawionych kinazy LKB1 zanika wrażliwość AMPK na zmiany w poziomie AMP, zarówno stymulowane bezpośrednio przez podawanie AICAR (procesowanego do analogu AMP – ZMP), czy pośrednio przez podawanie fenforminy (związku podobnie jak metformina należącego do biguanidów, jednak wykazującego większą aktywność) [28]. Pamiętając o tym, że związki te wpływają na AMPK i związanym z jego aktywacją w podwzgorzu odczuciem łaknienia [2], wydawało się to mocnym argumentem podkreślającym istotną rolę LKB1 w tym procesie.

Jednak badania na hodowlach pierwotnych szczurzych neuronów wykazały, iż podanie AICAR, podobnie jak greliny aktywuje AMPK, podnosząc jednocześnie poziom wapnia w komórkach nerwowych [49], co przewidywał już Woods [99].

Należy również zauważyć, iż obserwacja możliwości aktywacji AMPK niezależnej od AMP wydaje się sprzeczna z aktualnym modelem działania tego związku na poziomie cząsteczkowym. Jak już wspomniano, doświadczenia



badające dynamikę molekularną sugerują, że przyłączenie AMP indukuje zmiany konformacyjne prowadzące do usunięcia zawady sterycznej bezpośrednio z centrum aktywności w domenie kinazowej oraz ukrycie Thr172 przed działaniem fosfataz [75]. Dane przedstawione przez Hawleya i Woodsa sugerowałyby zaś, że zmiana konformacji powodowałaby zmianę specyficzności dokowania kinazy LKB1, a nie było to najważniejsze w aktywności samego AMPK [28], co nie znalazło jak dotąd potwierdzenia w badaniach strukturalnych.

Przejrzystość modelu utrudnia dodatkowo odkrycie trzeciej kinazy wyższego rzędu – TAK1. Jest ona aktywowana czynnikiem TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  lub IL-1 kinazą aktywującą szlak NF- $\kappa$ B, JNK oraz szlak p38 MAPK [19]. Jej role w aktywacji AMPK zasugerowano na podstawie analizy rewersji fenotypu mutantów drożdży w kinazach wyższego rzędu SNF1. Dotąd przeprowadzono jednak jedynie badania *in vitro* oraz na modelu drożdżowym i linii HeLa [62]. Choć wydaje się wzmocnić je to, że już wcześniej sugerowano istnienie dodatkowej kinazy wyższego rzędu w próbach interpretacji nie do końca zrozumiałych wyników z innych prac wykonywanych na komórkach ssaczych [38]. Jednak ze względu na braki danych nie da się ocenić jej roli *in vivo* w organizmie ssaka, a tym bardziej przypisać jej znaczenie w konkretnej funkcji, jaką jest kontrola pobierania pokarmu.

Omówione doniesienia wydają się układać w spójny obraz kontroli podwzgórzowej AMPK. Chociaż najbardziej wiarygodne modele (badania na zwierzętach i hodowlach pierwotnych) wskazują właśnie na kinazę kinazy kalmulinozależnej jako główny czynnik fosforylujący mózgową AMPK, to jednak trudno dziś jednoznacznie rozstrzygnąć, jaka jest fizjologiczna rola każdej z jej kinaz wyższego rzędu.

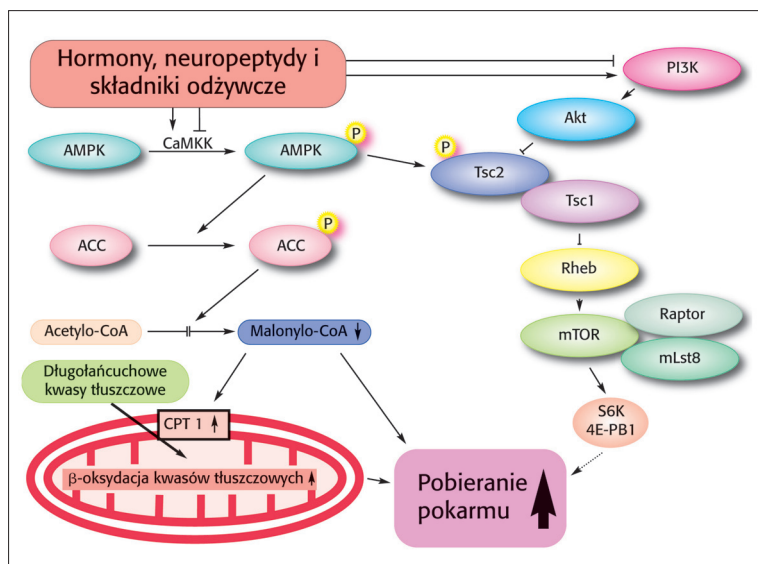
Oddzielnym zagadnieniem są szlaki, na które oddziałuje AMPK. Mimo poznania wielu jej substratów brak jest empirycznych danych, by jednoznacznie określić, na której ścieżce działa ona w podwzgórzu. Autorzy zasadniczo skłaniają się ku trzem takim szlakom: mTOR, STAT i karboksylazie acetylokoenzymu A (acetyl-coenzym A carboxylase, ACC), [44,60]. Karboksylaza acetylo-CoA jest jednym z głównych enzymów szlaku syntezy lipidów u zwierząt, katalizującym przekształcenie acetylo-CoA w malonylo-CoA i znanym od dawna substratem AMPK [61]. Wiadomo, że wiele dobrze opisanych czynników wpływających na aktywność podwzgórzowej AMPK działa również na poziom fosforylacji ACC (np. leptyna obniża ten poziom [2], a grelina podnosi [51]). Proponowana droga wyglądałaby wobec tego następująco – inhibicja AMPK powodująca wzrost aktywności ACC skutkuje podniesieniem poziomu malonylo-CoA, co z kolei prowadzi do obniżenia aktywności palmitoilotransferazy karnitynowej 1 (carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1) i tym samym obniżenia poziomu  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych (ryc. 5) [61]. Teoria ta znajduje poparcie w badaniach prowadzonych na szczurach, które dowodzą, że z jednej strony obniżenie u nich poziomu wewnątrzkomórkowego malonylo-CoA w podwzgórzu prowadzi do wzrostu ilości pobieranego pokarmu [32], a z drugiej zaś strony obniżenie poziomu CPT1 obniża tę ilość [67,69]. Chociaż dane te jednoznacznie wykazują, że szlak ten ma znaczenie fizjologiczne, trudno

wyobrazić sobie, by zapewniał wystarczającą swoistość działania w różnych populacjach neuronów i pozwalał na integrację informacji z różnego rodzaju czynników obwodowych, a następnie należałoby efekt w postaci kontroli poziomu ekspresji konkretnych neuroprzebieżników.

Rozumowanie to skłania wielu autorów do poszukiwania innych bardziej specyficznych czynników. Naturalnym kandydatem wydaje się tu ścieżka Jak/STAT3 ze względu na dane sugerujące, iż jej aktywacja jest niezbędna do działania leptyny w kontroli pobierania pokarmu [5]. Możliwość ta była rozważana już w pierwszych pracach na temat funkcji AMPK w kontroli odczucia łaknienia i sytości przez Minokoshiego i wsp. [60]. Zaobserwował on prawidłowy wpływ leptyny na fosforylację STAT3 u myszy eksprymujących konstytutywnie nieaktywną AMPK. Sugerowało to, że AMPK może być substratem STAT3, albo że ścieżki te są równoległe. Za hipotezą równoległości przemawiało to, iż wpływ leptyny na AMPK był ograniczony do ARC i PVN, podczas gdy STAT3 był fosforylowany w całym podwzgórzu [60]. Późniejsze prace podkreślały niezbędność STAT3 w anoreksygenym wpływie leptyny. Choć one również wskazują drogi równoległe, nie pozwalają na jednoznaczne rozstrzygnięcie tej kwestii [8]. Należy również dodać, iż brak jakichkolwiek doniesień o możliwości fosforylacji AMPK przez STAT3 oraz odwrotne działania leptyny na AMPK w mózgu i tkankach obwodowych sugerują, iż należałoby się spodziewać własnie dróg równoległych.

Trzecim substratem sugerowanym przez wielu autorów jest mTOR (mammalian target of rapamycin). Jest to konserwowana ewolucyjnie kinaza serynowo-treoninowa, która odpowiada za kontrolę poziomu syntezy białek i co za tym idzie m.in. za wzrost i proliferację komórki. Szlak jej działania jest dobrze poznany. W odpowiedzi na któryś z czynników wzrostu (np. PDGF lub IRS) aktywowana jest kinaza fosfatydyloinozytolu (PI3K), która z kolei aktywuje kinazę Akt (zwaną również kinazą białkową B). Ta fosforyluje białko Tsc2 (zwanę również tuberin) znajdujące się w kompleksie z Tsc1 (znanego również pod nazwą hamartin), które razem tworzą GAP (GTPase activating protein) mające zdolność hamowania aktywności małej GTPazy Rheb. Ona z kolei aktywuje białko mTOR działające w kompleksie z białkami pełniącymi funkcje regulatorowe – Raptor (regulatory associated protein of TOR) i mLst8 (mammalian LST8). Kompleks ten ma zdolność do fosforylacji i przez to inaktywacji represora translacji 4E-BP (eIF4E-binding protein) oraz aktywacji kinazy S6 (ryc. 5) [30]. Ponieważ procesy kontrolowane przez mTOR są niezwykle energochłonne nie było wielkim zaskoczeniem odkrycie, że AMPK jest zdolna do kontroli tego szlaku [46]. Udowodniono zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*, że jest ona zdolna do fosforylacji białka Tsc2, jednak w innych pozycjach niż Akt i prowadzi następnie do wzrostu jego aktywności hamując mTOR [39].

Ze względu na znaną rolę mTOR w kontroli pobierania pokarmu przez *Drosophila melanogaster* [101] przebadano pod tym kątem również szczury. Badania te wykazały, że mTOR kolokalizuje z ośrodkami zaangażowanymi w kontrolę pobierania pokarmu u ssaków i bierze udział w tym procesie, a jego aktywność jest niezbędna m.in. do działania leptyny [16, 77]. Należy jednak zwrócić uwagę, iż doświadczenia te przeprowadzane na szczurach sugerują



Ryc. 5. Szlaki, na których działa AMPK w podwzgórzu w kontroli pobierania pokarmu. 4E-PB1 – białko wiążące aktywator translacji eIF4E; ACC – karboksylaza acetylokoenzymu A; Akt – kinaza Akt; AMPK – kinaza białkowa aktywowana przez AMP; CaMKK – kinaza kinaz  $Ca^{2+}$ /kalmodulinozależnych; CPT1 – palmitoilotransferaza-karnitynowa 1; mLst8 – ssacze białko Lst8; mTOR – ssaczy cel rapamycyny; PI3K – kinaza fosfatydyloinozytolu; Raptor – regulacyjne białko związane z TOR (regulatory associated protein of TOR); Rheb – wzbogacony w mózgu homolog Ras (Ras homolog enriched in brain); S6K – kinaza S6 (S6 kinase); Tsc1 – znany również pod nazwą hamartin; Tsc2 – znany również pod nazwą tuberin

model, w którym leucyna miałaby być istotnym sygnałem anoreksygenym [21], co jest sprzeczne z wieloletnim doświadczeniem klinicznym podawania fizjologicznych ilości tego aminokwasu pacjentom z encefalopatią wątrobową, gdzie obserwowany jest odwrotny efekt [54]. Paradoks ten nie znalazł do tej pory wyjaśnienia, choć pojawiają się sugestie, jakoby różnica ta wynikała z przekształcania leucyny do glutaminianu pełniącego funkcję neuroprzebieżnika, działającą wtedy niezależnie od mTOR [44].

Z przedstawionych doniesień wynika więc, że dużo uwagi poświęcono w ostatnich latach badaniom nad szlakami sygnałowymi, w których AMPK działa w podwzgórzu. Mimo pojawienia się pewnego modelu, sugerującego z jednej strony aktywację przez CaMKK, z drugiej zaś działanie na ACC i mTOR, wciąż brakuje danych pozwalających jednoznacznie go potwierdzić. Otwartą więc pozostaje ocena tego, jak to możliwe, że działanie to wpływa na kontrolę ekspresji konkretnego neuroprzebieżnika w odpowiedzi na różne sygnały obwodowe w danej populacji neuronów.

### PODSUMOWANIE

W ostatnich latach zagadnienie kontroli pobierania pokarmu było intensywnie badane. Obraz wyłaniający się z przeprowadzonych eksperymentów wydaje się niezwykle skomplikowany. Zgadza się to z powszechnym doświadczeniem – wiemy, że decyzja o pobieraniu pokarmu zależy od jego dostępności, rodzaju, sytuacji w jakiej się znajdujemy, oraz oczywiście tego czy odczuwamy głód. To odczucie wydaje się bardzo pierwotne i zależne od równowagi wielu czynników [6]. Zalicza się do nich poziom związków pokarmowych we krwi, takich jak glukoza, lipidy [61], prawdopodobnie aminokwasy [77] oraz hormony wydzielane bezpośrednio przed posiłkiem, takie jak grelina [66], czy takie, których poziom koreluje nasze łaknienie z naszymi zasobami i działa w dłuższym okresie, jak insulina, leptyna [85] czy adiponektyna [88]. Wydaje się wręcz, że na nasze odczucia łaknienia wpływają warunki zewnętrzne oraz hormony, od których zależy ile energii zużyjemy, np. glukokortykoidy [13].

Udało się również zlokalizować konkretne miejsce w mózgu, które jest zdolne do odbierania tych sygnałów. Jest nim podwzgórze, w którym znajdują się centra zdolne do przekazania odebranej informacji dalej. Kluczowym i najpewniej nadrzędnym w integracji jest jądro łukowate oraz dwa rodzaje populacji znajdujących się w nim neuronów. Istnieje między nimi równowaga aktywności, a jej wychylenia decydują o oreksygenym, bądź anoreksygenym sygnale, który zostanie przekazany do pozostałych części mózgu [6].

Wciąż nie ma pewności, jaki jest efekt sumaryczny działania różnych czynników oraz jak wygląda komunikacja między samymi neuronami. Na wyjaśnienie czekają również molekularne podstawy tej integracji. Do dziś nie wiadomo na przykład, jakie są podstawy działania glukozy na neurony na nią wrażliwe [9]. Mimo że znamy podstawowe molekularne szlaki przekazywania, na jakich działają niektóre z hormonów podstawowych w kontroli pobierania pokarmu na tkanki obwodowe, to wydaje się, iż ich efekty w mózgu są przekazywane innymi ścieżkami, których wciąż nie potrafimy jednoznacznie określić [43].

W tym świetle zaskakującym okazał się rok 2004, kiedy ukazały się dwie przełomowe prace – dowodzące, iż główną rolę w integracji tych czynników w procesie kontroli łaknienia ma kinaza białkowa aktywowana przez AMP. Okazało się, że jej aktywacja powoduje, iż sumaryczny sygnał wychodzący z podwzgórza jest oreksygeny. Natomiast hamowanie jej aktywności ma mieć charakter odwrotny i wiązać się ze spadkiem ilości pobieranego pokarmu [2,60].

W następnych latach pojawiło się wiele prac z jednej strony dowodzących, że kolejne czynniki informujące mózg o stanie energetycznym organizmów działają na szlaku związanym z AMPK. Z drugiej strony mechanizm, w jakim odbywa się ta kontrola, do dziś pozostaje niepewny [50]. Model najlepiej ilustrujący dostępne dane pokazuje, że główną kinazą wyższego rzędu jest CaMKK [49], a substraty to działający mniej specyficznie ACC [61] i bardziej specyficzny sygnał wysyłany przez mTOR [44].

Szlak ten jest o tyle ciekawy, iż już pierwsze badania nad nim były motywowane wynikami uzyskanymi z obserwacji wykonanych na *Drosophila melanogaster* [16]. Wydaje się więc, że jest on uniwersalny i prawdopodobnie koordynuje stan energetyczny organizmu także w długim okresie, wpływając nawet na procesy starzenia, co udowodniono również na *Caenorhabditis elegans* [42] i myszach [92]. Ideę tę dokładniej opisali Arsham i Neufeld [3].

Co ciekawe, drożdżowy homolog AMPK (SNF1) kontroluje przejścia tego organizmu z fermentacji glukozy do metabolizmu tlenowego innych związków pod jej nieobecność [84]. Z perspektywy komórki drożdżowej jest to globalny proces zmieniający poziom ekspresji 2126 genów [18], przy czym 439 z nich jest bezpośrednio kontrolowanych przez SNF1 [104]. Efekt ten jest możliwy na skutek wielopoziomowego działania tej kinazy, oddziałującej zarówno z czynnikami transkrypcyjnymi [86] i remodulującymi chromatynę [56], jak również bezpośrednio z polimerazą RNA II [53] i histonami [57]. Przykłady te zdają się kolejnymi niezwykle interesującymi i zgodnymi ze stwierdzeniem Theodosiusa Dobzhanskyego, iż nic w biologii nie ma sensu, jeśli nie rozpatruje się tego w świetle ewolucji. Sugerują bowiem, że struktura zachowywana prawdopodobnie od przeszło 1,5 miliarda lat przeszła zmianę roli z globalnego regulatora energetycznego na poziomie komórkowym do takiego na poziomie wielokomórkowym

i do dziś jest centralnym punktem koordynującym metabolizm organizmu [71].

Poza niewątpliwą wartością, jakiej te dane dostarczają prowadząc do lepszego poznania przez nas świata, nie należy zapominać o istotnym znaczeniu aplikacyjnym, jakie za sobą noszą. Wydaje się, że można wyróżnić dwa zasadnicze kierunki budzące zainteresowanie wśród badaczy. Pierwszym jest problem otyłości. Wiemy, że współcześnie w krajach rozwiniętych charakter spożywanego pokarmu, oraz mała aktywność fizyczna składają się na warunki sprzyjające przejadaniu się. Skutkuje to otyłością tych społeczeństw, co prowadzi do rozwoju zespołu metabolicznego, cukrzycy i schorzeń układu krążenia [15]. Poznanie mechanizmów, na jakich opiera się kontrola łaknienia może prowadzić więc do opracowania skutecznych terapii wspierających zachowania prozdrowotne u osób wykazujących tendencję do tycia, a szczególnie tych, których życie jest bezpośrednio zagrożone z powodu otyłości [64].

Z drugiej strony wiemy, że AMPK jest już obiektem terapii przeciwcukrzycowej. Celem jej jest jednak naśladowanie działania insuliny w tkankach obwodowych u osób wykazujących insulinooporność [78,90]. Działanie wpływające na apetyt tych pacjentów można uznać za działanie niepożądane terapii, które powinno być brane pod uwagę przy jej przepisywaniu.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Amodeo G.A., Rudolph M.J., Tong L.: Crystal structure of the heterotrimer core of *Saccharomyces cerevisiae* AMPK homologue SNF1. *Nature*, 2007; 449: 492–495
- [2] Andersson U., Filipsson K., Abbott C.R., Woods A., Smith K., Bloom S.R., Carling D., Small C.J.: AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 12005–12008
- [3] Arsham A.M., Neufeld T.P.: Thinking globally and acting locally with TOR. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2006; 18: 589–597
- [4] Baskin D.G., Figlewicz Lattemann D., Seeley R.J., Woods S.C., Porte D.Jr., Schwartz M.W.: Insulin and leptin: dual adiposity signals to the brain for the regulation of food intake and body weight. *Brain Res.*, 1999; 848: 114–123
- [5] Bates S.H., Stearns W.H., Dundon T.A., Schubert M., Tso A.W., Wang Y., Banks A.S., Lavery H.J., Haq A.K., Maratos-Flier E., Neel B.G., Schwartz M.W., Myers M.G.Jr.: STAT3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction. *Nature*, 2003; 421: 856–859
- [6] Berthoud H.R.: Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2002; 26: 393–428
- [7] Boudeau J., Baas A.F., Deak M., Morrice N.A., Kieloch A., Schutkowski M., Prescott A.R., Clevers H.C., Alessi D.R.: MO25 $\alpha$ / $\beta$  interact with STRAD $\alpha$ / $\beta$  enhancing their ability to bind, activate and localize LKB1 in the cytoplasm. *EMBO J.*, 2003; 22: 5102–5114
- [8] Buettner C., Pocai A., Muse E.D., Etgen A.M., Myers M.G.Jr., Rossetti L.: Critical role of STAT3 in leptin's metabolic actions. *Cell Metab.*, 2006; 4: 49–60
- [9] Burdakov D., Luckman S.M., Verkhatsky A.: Glucose-sensing neurons of the hypothalamus. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 2005; 360: 2227–2235
- [10] Cai F., Gyulkhanyan A.V., Wheeler M.B., Belsham D.D.: Glucose regulates AMP-activated protein kinase activity and gene expression in clonal, hypothalamic neurons expressing proopiomelanocortin: additive effects of leptin or insulin. *J. Endocrinol.*, 2007; 192: 605–614
- [11] Carling D.: AMP-activated protein kinase: balancing the scales. *Biochimie*, 2005; 87: 87–91
- [12] Chau-Van C., Gamba M., Salvi R., Gaillard R.C., Pralong F.P.: Metformin inhibits adenosine 5'-monophosphate-activated kinase activation and prevents increases in neuropeptide Y expression in cultured hypothalamic neurons. *Endocrinology*, 2007; 148: 507–511
- [13] Christ-Crain M., Kola B., Lolli F., Fekete C., Seboek D., Wittmann G., Feltrin D., Igreja S.C., Ajodha S., Harvey-White J., Kunos G., Müller B., Pralong F., Aubert G., Arnaldi G., Giacchetti G., Boscaro M., Grossman A.B., Korbonits M.: AMP-activated protein kinase mediates glucocorticoid-induced metabolic changes: a novel mechanism in Cushing's syndrome. *FASEB J.*, 2008; 22: 1672–1683
- [14] Claret M., Smith M.A., Batterham R.L., Selman C., Choudhury A.I., Fryer L.G., Clements M., Al-Qassab H., Heffron H., Xu A.W., Speakman J.R., Barsh G.S., Violette B., Vaulont S., Ashford M.L., Carling D., Withers D.J.: AMPK is essential for energy homeostasis regulation and glucose sensing by POMC and AgRP neurons. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 2325–2336
- [15] Cornier M.A., Dabelea D., Hernandez T.L., Lindstrom R.C., Steig A.J., Stob N.R., Van Pelt R.E., Wang H., Eckel R.H.: The metabolic syndrome. *Endocr. Rev.*, 2008; 29: 777–822
- [16] Cota D., Proulx K., Smith K.A., Kozma S.C., Thomas G., Woods S.C., Seeley R.J.: Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science*, 2006; 312: 927–930
- [17] Davies S.P., Hawley S.A., Woods A., Carling D., Haystead T.A., Hardie D.G.: Purification of the AMP-activated protein kinase on ATP- $\gamma$ -sepharose and analysis of its subunit structure. *Eur. J. Biochem.*, 1994; 223: 351–357
- [18] DeRisi J.L., Iyer V.R., Brown P.O.: Exploring the metabolic and genetic control of gene expression on a genomic scale. *Science*, 1997; 278: 680–686
- [19] Edlund S., Bu S., Schuster N., Aspenström P., Heuchel R., Heldin N.E., ten Dijke P., Heldin C.H., Landström M.: Transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ )-induced apoptosis of prostate cancer cells involves Smad7-dependent activation of p38 by TGF- $\beta$ -activated kinase 1 and mitogen-activated protein kinase kinase 3. *Mol. Biol. Cell*, 2003; 14: 529–544
- [20] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001; 285: 2486–2497
- [21] Flier J.S.: Neuroscience. Regulating energy balance: the substrate strikes back. *Science*, 2006; 312: 861–864
- [22] Friedman J.M., Halaas J.L.: Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 1998; 395: 763–770



- [23] Fryer L.G., Parbu-Patel A., Carling D.: The anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 25226–25232
- [24] Hardie D.G.: AMP-activated protein kinase: a master switch in glucose and lipid metabolism. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2004; 5: 119–125
- [25] Hardie D.G., Carling D., Sim A.T.: The AMP-activated protein kinase: a multisubstrate regulator of lipid metabolism. *Trends Biochem. Sci.*, 1989; 14: 20–23
- [26] Hardie D.G., Hawley S.A.: AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited. *Bioessays*, 2001; 23: 1112–1119
- [27] Hardie D.G., Scott J.W., Pan D.A., Hudson E.R.: Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system. *FEBS Lett.*, 2003; 546: 113–120
- [28] Hawley S.A., Pan D.A., Mustard K.J., Ross L., Bain J., Edelman A.M., Frenguelli B.G., Hardie D.G.: Calmodulin-dependent protein kinase kinase- $\beta$  is an alternative upstream kinase for AMP-activated protein kinase. *Cell Metab.*, 2005; 2: 9–19
- [29] Hawley S.A., Selbert M.A., Goldstein E.G., Edelman A.M., Carling D., Hardie D.G.: 5'-AMP activates the AMP-activated protein kinase cascade, and  $Ca^{2+}$ /calmodulin activates the calmodulin-dependent protein kinase I cascade, via three independent mechanisms. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 27186–27191
- [30] Hay N., Sonenberg N.: Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev.*, 2004; 18: 1926–1945
- [31] Hayes M.R., Skibicka K.P., Bence K.K., Grill H.J.: Dorsal hindbrain 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase as an intracellular mediator of energy balance. *Endocrinology*, 2009; 150: 2175–2182
- [32] He W., Lam T.K., Obici S., Rossetti L.: Molecular disruption of hypothalamic nutrient sensing induces obesity. *Nat. Neurosci.*, 2006; 9: 227–233
- [33] Hellström P.M., Näslund E.: Interactions between gastric emptying and satiety, with special reference to glucagon-like peptide-1. *Physiol. Behav.*, 2001; 74: 735–741
- [34] Hemminki A., Markie D., Tomlinson I., Avizienyte E., Roth S., Loukola A., Bignell G., Warren W., Aminoff M., Höglund P., Järvinen H., Kristo P., Pelin K., Ridanpää M., Salovaara R., Toro T., Bodmer W., Olschwang S., Olsen A.S., Stratton M.R., de la Chapelle A., Aaltonen L.A.: A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature*, 1998; 391: 184–187
- [35] Hill J.O., Peters J.C.: Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science*, 1998; 280: 1371–1374
- [36] Hong S.P., Momcilovic M., Carlson M.: Function of mammalian LKB1 and  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase kinase  $\alpha$  as Snf1-activating kinases in yeast. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 21804–21809
- [37] Horvath T.L., Diano S., Sotonyi P., Heiman M., Tschöp M.: Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance – a hypothalamic perspective. *Endocrinology*, 2001; 142: 4163–4169
- [38] Hurley R.L., Anderson K.A., Franzoni J.M., Kemp B.E., Means A.R., Witters L.A.: The  $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase kinases are AMP-activated protein kinase kinases. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 29060–29066
- [39] Inoki K., Zhu T., Guan K.L.: TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell*, 2003; 115: 577–590
- [40] Ishii S., Kamegai J., Tamura H., Shimizu T., Sugihara H., Oikawa S.: Triiodothyronine (T3) stimulates food intake via enhanced hypothalamic AMP-activated kinase activity. *Regul. Pept.*, 2008; 151: 164–169
- [41] Jenne D.E., Reimann H., Nezu J., Friedel W., Loff S., Jeschke R., Müller O., Back W., Zimmer M.: Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat. Genet.*, 1998; 18: 38–43
- [42] Jia K., Chen D., Riddle D.L.: The TOR pathway interacts with the insulin signaling pathway to regulate *C. elegans* larval development, metabolism and life span. *Development*, 2004; 131: 3897–3906
- [43] Kahn B.B., Alquier T., Carling D., Hardie D.G.: AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab.*, 2005; 1: 15–25
- [44] Kahn B.B., Myers M.G.Jr.: mTOR tells the brain that the body is hungry. *Nat. Med.*, 2006; 12: 615–617
- [45] Kim M.S., Park J.Y., Namkoong C., Jang P.G., Ryu J.W., Song H.S., Yun J.Y., Namgoong I.S., Ha J., Park I.S., Lee I.K., Viollet B., Youn J.H., Lee H.K., Lee K.U.: Anti-obesity effects of  $\alpha$ -lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase. *Nat. Med.*, 2004; 10: 727–733
- [46] Kimura N., Tokunaga C., Dalal S., Richardson C., Yoshino K., Hara K., Kemp B.E., Witters L.A., Mimura O., Yonezawa K.: A possible linkage between AMP-activated protein kinase (AMPK) and mammalian target of rapamycin (mTOR) signalling pathway. *Genes Cells*, 2003; 8: 65–79
- [47] Koh H., Chung J.: AMPK links energy status to cell structure and mitosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007; 362: 789–792
- [48] Kohno D., Gao H.Z., Muroya S., Kikuyama S., Yada T.: Ghrelin directly interacts with neuropeptide-Y-containing neurons in the rat arcuate nucleus:  $Ca^{2+}$  signaling via protein kinase A and N-type channel-dependent mechanisms and cross-talk with leptin and orexin. *Diabetes*, 2003; 52: 948–956
- [49] Kohno D., Sone H., Minokoshi Y., Yada T.: Ghrelin raises  $[Ca^{2+}]_i$  via AMPK in hypothalamic arcuate nucleus NPY neurons. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008; 366: 388–392
- [50] Kola B.: Role of AMP-activated protein kinase in the control of appetite. *J. Neuroendocrinol.*, 2008; 20: 942–951
- [51] Kola B., Hubina E., Tucci S.A., Kirkham T.C., Garcia E.A., Mitchell S.E., Williams L.M., Hawley S.A., Hardie D.G., Grossman A.B., Korbonits M.: Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via AMP-activated protein kinase. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 25196–25201
- [52] Kubota N., Yano W., Kubota T., Yamauchi T., Itoh S., Kumagai H., Kozono H., Takamoto I., Okamoto S., Shiuchi T., Suzuki R., Satoh H., Tsuchida A., Moroi M., Sugi K., Noda T., Ebinuma H., Ueta Y., Kondo T., Araki E., Ezaki O., Nagai R., Tobe K., Terauchi Y., Ueki K., Minokoshi Y., Kadowaki T.: Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab.*, 2007; 6: 55–68
- [53] Kuchin S., Treich I., Carlson M.: A regulatory shortcut between the Snf1 protein kinase and RNA polymerase II holoenzyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000; 97: 7916–7920
- [54] Laviano A., Meguid M.M., Intui A., Rossi-Fanelli F.: Role of leucine in regulating food intake. *Science*, 2006; 313: 1236–1238
- [55] Lizcano J.M., Göransson O., Toth R., Deak M., Morrice N.A., Boudeau J., Hawley S.A., Udd L., Mäkelä T.P., Hardie D.G., Alessi D.R.: LKB1 is a master kinase that activates 13 kinases of the AMPK subfamily, including MARK/PAR-1. *EMBO J.*, 2004; 23: 833–843
- [56] Lo W.S., Duggan L., Emre N.C., Belotserkovskaya R., Lane W.S., Shiekhattar R., Berger S.L.: Snf1 – a histone kinase that works in concert with the histone acetyltransferase Gen5 to regulate transcription. *Science*, 2001; 293: 1142–1146
- [57] Lo W.S., Gamache E.R., Henry K.W., Yang D., Pillus L., Berger S.L.: Histone H3 phosphorylation can promote TBP recruitment through distinct promoter-specific mechanisms. *EMBO J.*, 2005; 24: 997–1008
- [58] Martin S.G., St. Johnston D.: A role for *Drosophila* LKB1 in anterior-posterior axis formation and epithelial polarity. *Nature*, 2003; 421: 379–384
- [59] Milburn C.C., Boudeau J., Deak M., Alessi D.R., van Aalten D.M.: Crystal structure of MO25  $\alpha$  in complex with the C terminus of the pseudo kinase STE20-related adaptor. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 2004; 11: 193–200
- [60] Minokoshi Y., Alquier T., Furukawa N., Kim Y.B., Lee A., Xue B., Mu J., Foufelle F., Ferré P., Birnbaum M.J., Stuck B.J., Kahn B.B.: AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature*, 2004; 428: 569–574
- [61] Minokoshi Y., Shiuchi T., Lee S., Suzuki A., Okamoto S.: Role of hypothalamic AMP-kinase in food intake regulation. *Nutrition*, 2008; 24: 786–790
- [62] Momcilovic M., Hong S.P., Carlson M.: Mammalian TAK1 activates Snf1 protein kinase in yeast and phosphorylates AMP-activated protein kinase *in vitro*. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 25336–25343
- [63] Morgan K., Obici S., Rossetti L.: Hypothalamic responses to long-chain fatty acids are nutritionally regulated. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 31139–31148
- [64] Morton G.J., Cummings D.E., Baskin D.G., Barsh G.S., Schwartz M.W.: Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*, 2006; 443: 289–295
- [65] Nath N., McCartney R.R., Schmidt M.C.: Yeast Pak1 kinase associates with and activates Snf1. *Mol. Cell. Biol.*, 2003; 23: 3909–3917
- [66] Neary N.M., Goldstone A.P., Bloom S.R.: Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus. *Clin. Endocrinol.*, 2004; 60: 153–160
- [67] Obici S., Feng Z., Arduini A., Conti R., Rossetti L.: Inhibition of hypothalamic carnitine palmitoyltransferase-1 decreases food intake and glucose production. *Nat. Med.*, 2003; 9: 756–761



- [68] Ouchi N., Kobayashi H., Kihara S., Kumada M., Sato K., Inoue T., Funahashi T., Walsh K.: Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 1304–1309
- [69] Pocai A., Lam T.K., Obici S., Gutierrez-Juarez R., Muse E.D., Arduini A., Rossetti L.: Restoration of hypothalamic lipid sensing normalizes energy and glucose homeostasis in overfed rats. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 1081–1091
- [70] Polekhina G., Gupta A., van Denderen B.J., Feil S.C., Kemp B.E., Stapleton D., Parker M.W.: Structural basis for glycogen recognition by AMP-activated protein kinase. *Structure*, 2005; 13: 1453–1462
- [71] Polge C., Thomas M.: SNF1/AMPK/SnRK1 kinases, global regulators at the heart of energy control? *Trends Plant. Sci.*, 2007; 12: 20–28
- [72] Qi Y., Takahashi N., Hileman S.M., Patel H.R., Berg A.H., Pajvani U.B., Scherer P.E., Ahima R.S.: Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat. Med.*, 2004; 10: 524–529
- [73] Ramamurthy S., Ronnett G.V.: Developing a head for energy sensing: AMP-activated protein kinase as a multifunctional metabolic sensor in the brain. *J. Physiol.*, 2006; 574: 85–93
- [74] Ravussin E., Bouchard C.: Human genomics and obesity: finding appropriate drug targets. *Eur. J. Pharmacol.*, 2000; 410: 131–145
- [75] Riek U., Scholz R., Konarev P., Rufér A., Suter M., Nazabal A., Ringler P., Chami M., Müller S.A., Neumann D., Forstner M., Hennig M., Zenobi R., Engel A., Svergun D., Schlattner U., Wallimann T.: Structural properties of AMP-activated protein kinase: dimerization, molecular shape, and changes upon ligand binding. *J. Biol. Chem.*, 2008; 283: 18331–18343
- [76] Roman E.A., Cesquini M., Stoppa G.R., Carvalheira J.B., Torsoni M.A., Velloso L.A.: Activation of AMPK in rat hypothalamus participates in cold-induced resistance to nutrient-dependent anorexigenic signals. *J. Physiol.*, 2005; 568: 993–1001
- [77] Ropelle E.R., Pauli J.R., Fernandes M.F., Rocco S.A., Marin R.M., Morari J., Souza K.K., Dias M.M., Gomes-Marcondes M.C., Gontijo J.A., Franchini K.G., Velloso L.A., Saad M.J., Carvalheira J.B.: A central role for neuronal AMP-activated protein kinase (AMPK) and mammalian target of rapamycin (mTOR) in high-protein diet-induced weight loss. *Diabetes*, 2008; 57: 594–605
- [78] Rutter G.A., Leclerc I.: The AMP-regulated kinase family: enigmatic targets for diabetes therapy. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2009; 297: 41–49
- [79] Sadowski B.: Biochemiczne mechanizmy zachowania się ludzi i zwierząt. PWN, Warszawa 2007
- [80] Sakagami H., Saito S., Kitani T., Okuno S., Fujisawa H., Kondo H.: Localization of the mRNAs for two isoforms of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase kinases in the adult rat brain. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 1998; 54: 311–315
- [81] Sakagami H., Umemiya M., Saito S., Kondo H.: Distinct immunohistochemical localization of two isoforms of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase kinases in the adult rat brain. *Eur. J. Neurosci.*, 2000; 12: 89–99
- [82] Salt I., Celler J.W., Hawley S.A., Prescott A., Woods A., Carling D., Hardie D.G.: AMP-activated protein kinase: greater AMP dependence, and preferential nuclear localization, of complexes containing the  $\alpha 2$  isoform. *Biochem. J.*, 1998; 334: 177–187
- [83] Sanders M.J., Ali Z.S., Hegarty B.D., Heath R., Snowden M.A., Carling D.: Defining the mechanism of activation of AMP-activated protein kinase by the small molecule A-769662, a member of the thienopyridone family. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 32539–32548
- [84] Schüller H.J.: Transcriptional control of nonfermentative metabolism in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Curr. Genet.*, 2003; 43: 139–160
- [85] Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D. Jr., Seeley R.J., Baskin D.G.: Central nervous system control of food intake. *Nature*, 2000; 404: 661–671
- [86] Shirra M.K., Rogers S.E., Alexander D.E., Arndt K.M.: The Snf1 protein kinase and Sit4 protein phosphatase have opposing functions in regulating TATA-binding protein association with the *Saccharomyces cerevisiae* INO1 promoter. *Genetics*, 2005; 169: 1957–1972
- [87] Steinberg G.R., Kemp B.E.: Adiponectin: starving for attention. *Cell Metab.*, 2007; 6: 3–4
- [88] Steinberg G.R., Watt M.J., Fam B.C., Proietto J., Andrikopoulos S., Allen A.M., Febbraio M.A., Kemp B.E.: Ciliary neurotrophic factor suppresses hypothalamic AMP-kinase signaling in leptin-resistant obese mice. *Endocrinology*, 2006; 147: 3906–3914
- [89] Sutherland C.M., Hawley S.A., McCartney R.R., Leech A., Stark M.J., Schmidt M.C., Hardie D.G.: Elm1p is one of three upstream kinases for the *Saccharomyces cerevisiae* SNF1 complex. *Curr. Biol.*, 2003; 13: 1299–1305
- [90] Towler M.C., Hardie D.G.: AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ. Res.*, 2007; 100: 328–341
- [91] Turnley A.M., Stapleton D., Mann R.J., Witters L.A., Kemp B.E., Bartlett P.F.: Cellular distribution and developmental expression of AMP-activated protein kinase isoforms in mouse central nervous system. *J. Neurochem.*, 1999; 72: 1707–1716
- [92] Um S.H., Frigerio F., Watanabe M., Picard F., Joaquin M., Sticker M., Fumagalli S., Allegrini P.R., Kozma S.C., Auwerx J., Thomas G.: Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity. *Nature*, 2004; 431: 200–205
- [93] UniProtKB/Swiss-Prot: P54619. <http://www.uniprot.org/uniprot/P54619&format=html> (02.08.2009)
- [94] UniProtKB/Swiss-Prot: Q13131. <http://www.uniprot.org/uniprot/Q13131&format=html> (02.08.2009)
- [95] UniProtKB/Swiss-Prot: Q9Y478. <http://www.uniprot.org/uniprot/Q9Y478&format=html> (02.08.2009)
- [96] Vinet J., Carra S., Blom J.M., Harvey M., Brunello N., Barden N., Tascadda F.: Cloning of mouse Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase kinase beta (CaMKKbeta) and characterization of CaMKKbeta and CaMKKalpha distribution in the adult mouse brain. *Brain. Res. Mol. Brain. Res.*, 2003; 111: 216–221
- [97] Warden S.M., Richardson C., O'Donnell J. Jr., Stapleton D., Kemp B.E., Witters L.A.: Post-translational modifications of the  $\beta$ -1 subunit of AMP-activated protein kinase affect enzyme activity and cellular localization. *Biochem. J.*, 2001; 354: 275–283
- [98] Williams K.W., Coppari R., Elmquist J.K.: „AMPing up” our understanding of the hypothalamic control of energy balance. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 2089–2092
- [99] Woods A., Dickerson K., Heath R., Hong S.P., Momcilovic M., Johnstone S.R., Carlson M., Carling D.: Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase kinase-beta acts upstream of AMP-activated protein kinase in mammalian cells. *Cell Metab.*, 2005; 2: 21–33
- [100] Woods A., Johnstone S.R., Dickerson K., Leiper F.C., Fryer L.G., Neumann D., Schlattner U., Wallimann T., Carlson M., Carling D.: LKB1 is the upstream kinase in the AMP-activated protein kinase cascade. *Curr. Biol.*, 2003; 13: 2004–2008
- [101] Wu Q., Zhang Y., Xu J., Shen P.: Regulation of hunger-driven behaviors by neuronal ribosomal S6 kinase in *Drosophila*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 13289–13294
- [102] Xiao B., Heath R., Saiu P., Leiper F.C., Leone P., Jing C., Walker P.A., Haire L., Eccleston J.F., Davis C.T., Martin S.R., Carling D., Gamblin S.J.: Structural basis for AMP binding to mammalian AMP-activated protein kinase. *Nature*, 2007; 449: 496–500
- [103] Xue B., Kahn B.B.: AMPK integrates nutrient and hormonal signals to regulate food intake and energy balance through effects in the hypothalamus and peripheral tissues. *J. Physiol.*, 2006; 574: 73–83
- [104] Young E.T., Dombek K.M., Tachibana C., Ideker T.: Multiple pathways are co-regulated by the protein kinase Snf1 and the transcription factors Adr1 and Cat8. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 26146–26158
- [105] Zdrojewski T., Babinska Z., Bandosz P., Kakol M., Szpakowski P., Gnacinska M., Krupa-Wojciechowska B., Wyrzykowski B.: Związek nadwagi i otyłości z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego w badaniach reprezentatywnych grup dorosłych Polaków w 1997 i 2002 r. (NATPOL II, NATPOL III). *Med. Metabol.*, 2002; 4(Suppl.): 32
- [106] Zong H., Ren J.M., Young L.H., Pypaert M., Mu J., Birnbaum M.J., Shulman G.I.: AMP kinase is required for mitochondrial biogenesis in skeletal muscle in response to chronic energy deprivation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 15983–15987
- [107] Zou M.H., Kirkpatrick S.S., Davis B.J., Nelson J.S., Wiles W.G. 4<sup>th</sup>, Schlattner U., Neumann D., Brownlee M., Freeman M.B., Goldman M.H.: Activation of the AMP-activated protein kinase by the anti-diabetic drug metformin *in vivo*. Role of mitochondrial reactive nitrogen species. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 43940–43951

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.