

Az ösztrogén és a pajzsmirigy-hormonok szerepe a táplálékfölvétel szabályozásában

Irodalmi összefoglaló

V. Somogyi – A. Györffy –
T. Bartha:

The role of estrogen and
thyroid hormones in the
regulation of feed-intake.
Literature review

Somogyi Virág*, Györffy Andrea,
Bartha Tibor

SZIE-ÁOTK, Élettani és
Biokémiai Tanszék.
István u. 2.
H-1078 Budapest.
*E-mail: somogyi.virag@
aotk.szie.hu

Összefoglalás. A szerzők áttekintik a szervezet energia-háztartását leginkább befolyásoló két hormon, ill. hormoncsalád, az ösztrogének és a pajzsmirigyhormonok (PMHk) „önállóan” és egymással kölcsönhatásban kifejtett hatásait a táplálékfölvétel központi szabályozásának szemszögéből. Az áttekintés, túl azon, hogy megerősíti azon tényt, hogy e két hormoncsalád kölcsönösen képes befolyásolni egymás klaszszikus működési területeit, részletes betekintést ad az E2 és a PMHk interaktív folyamataiba. Ezen kölcsönhatások idegsejtek közötti, valamint sejten belüli szintéren zajlanak, és legkevesebb három szinten azonosíthatók: a specifikus magreceptorok, a plazmamembránban található receptorok, valamint genomiális és nem genomiális sejten belüli jelzőrendszerek közötti kapcsolódások szintjén. A szerzők a két hormoncsalád integrált hatásainak a táplálékfölvételre gyakorolt döntő hatásait is tárgyalják.

Summary. The authors review the “individual” and combined effects of two hormone families, the estrogens and thyroid hormones, in the central regulation of feed-intake. The interactions between estrogens and thyroid hormones take place both intercellularly and intracellularly and integrate on at least three levels: Specific nuclear receptors, putative plasma membrane-bound/incorporated ligand-receptor complexes that activate rapid, non-genomic intracellular signalling cascades, and crosstalks on multiple levels of genomic and/or non-genomic estrogen- and thyroid hormone-activated intracellular signalling pathways. The significance of integral hormone effects in feeding is also discussed.

**Az energia-
háztartás
szabályozásában
csaknem minden
hormon részt vesz**

A szervezet energia-háztartásában, közvetve vagy közvetlenül, csaknem minden hormon részt vesz. E szabályzó rendszer rendkívül szerteágazó, benne az egyes hormonoknak, különösen az ún. trofikus hormonoknak (inzulin, grelin, leptin, ösztrogének, pajzsmirigyhormonok), bár átfedésekkel, de mégis meglehetősen körülhatárolt szerepük van. A körülhatárolt szerepek biztosítják a hormonhatások specificitását, az átfedéseken keresztül viszont az egyes hormonhatásoknak egymásra is befolyásuk van, ezúton szinkronizálva és igazítva a teljes hormonális szabályozó rendszer működését a gazdaszervezet igényeihez. A modern kutatások eredményei egyre világosabb képet adnak arról, hogy a táplálékfölvétel és az energiametabolizmus szabályozása nem csupán az egyes hormonok működésének integrációján, hanem bizonyos hormoncsoportok, hormonpárok funkcionális asszociációján (pl. grelin–leptin kölcsönhatásokon) is múlik. Jelen munkánk során az ösztrogének (E2) és a pajzsmirigyhormonok (PMHk) „önálló” és interaktív hatásait foglaljuk össze, különös tekintettel ezen interakcióknak a táplálékfölvétel szabályozásában játszott szerepére.

Ösztrogén (E2)

Ösztrogén a petefészekben kívül a zsírszövetben és az agyban is szintetizálódik

Az E2 elsősorban a petefészekben és a fejlődő tüszőkben termelődik, de a szervezetben máshol, többek között a zsírszövetben és az agyban is szintetizálódik. A zsírszövetben szintetizálódott E2 a plazma E2-koncentrációjához is jelentősen hozzájárul. A zsírszöveten kívül jelentős aromataz- (E2-szintetáz) aktivitás figyelhető meg az izomban, a bőr fibroblastsejtjeiben, az osteoblastokban és a csontok osteocytáiban, a vascularis endothelben és az aorta simaizomsejtjeiben, a Leidig-sejtjeiben, valamint az agy számos területén, így a medialis praeopticus areában, a hypothalamus rostralis-mediobasalis régiójában és az amygdalában (65, 84). Az ösztrogének majdnem minden sejt típusra hatnak, elsősorban szabályozó és trofikus funkciójuk van.

Hímivarúakban az E2-re jellemző szabályozás a tesztoszteron aromatazációjára révén valósul meg, amelynek elsődleges, petefészek-független forrása a zsírszövet (84). Újabb kutatások eredményeként az is kiderült, hogy az agy is képes prekursorokból neuroszteroidokat, köztük E2-t is előállítani.

Korábban az E2-t a fő női nemi hormonnak tekintették, amely a hypothalamicus idegsejtekre hat, és szinaptikus átrendeződést, valamint a hypothalamicus neuronális kapcsolatok átrendeződését indukálja, ezúton alapvető szerepet játszik a GnRH-felszabadulás szabályozásában és következésképpen az agyalapi mirigy luteinizáló hormonjának elválasztásában (64). Megjegyzendő, hogy a synapticus plaszticitás fontos szerepet játszik a leptin, valamint a grelin hatásának hypothalamicus közvetítésében is (45), ill. úgy tűnik, hogy ezen hormonokkal együttesen váltja ki a hypothalamus synapticus átrendeződését. Feltételezéseink szerint az E2 önmagában is képes synaptogen hatás kiváltására a hypothalamusban, minthogy az aktuális plazmaszintje a petefészek ciklusát és az éhségérzet kialakulását egyaránt befolyásolja (86, 102).

Az E2 fő nemi hormon szerepe mellett szabályozza a sejtek és szövetek fejlődését és befolyásolja az éhségérzetet

Az E2 ún. trofikus hormonnak is ismert (azaz a sejtek és szövetek fejlődését szabályozza), valamint az energia-háztartást és az éhségérzet kialakulását egy igen komplex mechanizmuson keresztül befolyásolja (37, 38, 50, 66). A morfológiai és immunhisztokémiai tanulmányok arra utalnak, hogy a hypothalamusban lévő hormonális kölcsönhatások alapja egyrészt az idegsejtek összetett, az E2-re, a leptinre, a grelinre és a pajzsmirigyhormonokra vonatkozó érzékenysége és reaktivitása, másrészt pedig a hypothalamicus neurotranszmitterek, neuropeptidok és neuronális enzimek eloszlásának speciális mintázata.

A szaporodási folyamatok neuroendokrin szabályozása, ill. a táplálékfelvétel és a testhőmérséklet szabályozása az érintett szabályozó neuronok tekintetében nagyfokú átfedést mutat.

Ezen funkciók összehangolása feedback mechanizmusokon alapul, amelyek afferens-efferens jelei a hypothalamo-hypophysealis tengely végpontjainál felszabaduló perifériás hormonok. A perifériás humorális jelek eljutnak a hypothalamus sejtjeinek megfelelő receptoraihoz és különböző inter- és intracelluláris jelzőrendszereket aktiválnak: ez a hypothalamus specifikus, összetett szabályozó működésének az alapja.

Pajzsmirigyhormonok (PMHk)

A PMHk számos élettani folyamatban játszanak meghatározó szerepet, amelyek közül jelen cikkünkben elsősorban a táplálékfelvétel szabályozására kifejtett hatásokat kívánjuk összefoglalni.

A PMHk jódtartalmú aminosav-származékok

A PMHk közé tartozó molekulák tulajdonképpen jódtartalmú aminosavszármazékok, amelyeket a jódatomok száma és helyzete alapján különböztetünk meg. Míg a prohormonnak tekinthető tiroxinban (T4) négy, addig a biológiailag sokkal aktívabb trijódtironinban (T3) három jódatom kapcsolódik az aromás gyűrűkhöz. Mindkét hormon átalakulhat reverz trijódtironinná (rT3), ami szintén 3 jódatomot tartalmaz, ill. dijódtironinná (T2), ami csak két jódatomot tartalmaz. A két utóbbi molekulát biológiailag inaktívnak tekintik.

A PMHk-nak kulcsfontosságú szerepük van a szervezet energia-háztartásának fenntartásában. Szabályozzák a metabolikus folyamatokat, az oxigénfogyasztást és a hőtermelést, továbbá nélkülözhetetlenek a normális növekedésben, fejlődésben és szaporodási folyamatokban egyaránt (17).

A T3 zöme a májban, a vesékben és a vázizmokban termelődik

Emberben, a keringő T3 80%-a nem közvetlenül a pajzsmirigyből szabadul fel, hanem a perifériáról származik, ahol T4-ből alakul át a megfelelő deiodáz enzim hatására. A legjelentősebb T3-előállító szervek a máj, a vese és a vázizom (58). Patkányok pajzsmirigyében több hormon termelődik (55%), mint a perifériás szervekben (48); madarakban a PMHk 99%-a a periférián szintetizálódik (21).

A pajzsmirigy működését negatív visszacsatoláson alapuló mechanizmus (negatív feedback) szabályozza. A hypothalamicus magok egy thyreotropin-releasing hormone (TRH) nevű vegyületet termelnek, amely serkenti a pajzsmirigyserkentő hormon (thyroid-stimulating hormone – TSH) termelését az adenohypophysisben. Az előző folyamat eredményeként megnő a vérplazmában a T4 koncentrációja. A megnövekedett T4-koncentráció gátlólag hat a hypothalamicus magokra, és hatására csökken a TSH termelése, ezáltal pedig a T4 koncentrációja is (91).

A T4–T3-átalakulást többféle deiodáz enzim katalizálja

A perifériás T4–T3-átalakulást úgynevezett deiodáz enzimek katalizálják (89). Háromféle deiodáz enzimet különböztetünk meg. Az 1-es típusú deiodáz (D1) patkányokban főleg a központi idegrendszerben, ezen belül is a hypophysisben fejeződik ki. Alacsonyabb rendű gerincesekben, így halak agyában szintén kimutatták a D1-et, míg emberben viszont a D1 nem található meg (10, 16, 39, 94).

Emberi agyban eddig egyedül a 2-es típusú deiodáz (D2) kifejeződését sikerült kimutatni (16). A D2 megtalálható más emlősök, pl. patkány agyában is (10). Legnagyobb mennyiségben az astrocytákból és a tanyocytákból (a mediobasalis hypothalamus közelében) mutatható ki (42, 92).

A 3-as típusú deiodáz (D3) szintén megtalálható a felnőtt patkányok agyában, elsősorban az előagyban, az agykéregben, a hippocampus pyramidalis sejtjeiben, a gyrus dentatus szemcsesejtjeiben és a pyriform cortexben (93). Kimutatták, hogy az agynak ezen régiói a leggazdagabbak PMH-receptorokban (74). Újszülött patkány agyában a D3 mennyisége korfüggő (28). A D2-vel ellentétben, D3-at legnagyobb mennyiségben az idegsejtek termelik (93).

A három deiodáz közül a D1 és a D2 aktiválja, míg a D3 inaktíválja a PMHt. (A D1 savas kémhatás esetén szintén képes inaktíválni a PMHt.) Emlősökben az aktív T3 termeléséért főleg a D1 a felelős. Az enzim kimutatható a májban, a vesében, a pajzsmirigyben, a vázizomban, a tüdőben és a hypophysisben (9, 55, 72, 79, 95). Ezek a szervek termelik és juttatják be a véráramba a T3-at. Az emlősökkel ellentétben, a madarak májában a D1-en kívül a D2 is kimutatható (21).

Az aktív és az inaktív PMH arányát, az aktuális energiaigénynek és az energiakészletnek megfelelően, a deiodázaktivitáson keresztül a perifériás szövetek állítják be. A perifériás szövetek deiodázaktivitása többé-kevésbé független a központi szabályozástól.

A szervek deiodázaktivitása többé-kevésbé független a központi szabályozástól

A PMHk specifikus magreceptorokon (PMH-receptorok; thyroid hormone receptor – TR) keresztül hatnak. A TR-ek bizonyos gének ligandumfüggő transzkripcióját szabályozzák, azaz az E2-receptorokhoz hasonlóan ők is transzkripciósfaktorok (13, 80). Emlősökből eddig négyféle TR-típust mutattak ki: TR α 1, 2 és TR β 1, 2, amelyeket két erősen konzervatív gén kódol (Thra és Thr β) (85, 105). TR α -receptort eddig csak emlősfajokban írtak le (54). A TR-eknek mind T3-függő, mind pedig T3-független funkciója ismert.

A TR α és TR β kifejeződésének mintázata kor- és szövetfüggő. Míg a TR α széles körben előfordul, addig a TR β 1 és 2 mRNS-kifejeződése a specifikus ontogenetikus állapotokra korlátozódik, és nagyfokú szövetspecifitást mutat (12). Knock-out és knock-in kísérletekben azt találták, hogy a TR α hatással van a szív működésre, a hőszabályozásra, a véresejtképződésre, az emésztőrendszer és a csontok éérésére (4, 12, 69, 73). A TR β viszont elengedhetetlen a hormonháztartás, valamint az érzékszervi funkciók megfelelő működéséhez, mint a hallás, a látás és a tapintás. TR α és TR β izoformák együtt is képesek ugyanabban a szövetben megjeleníteni és bizonyos mértékben egymás feladatát is képesek ellátni (34, 41).

Evés közben nő a vér T3-szintje, az étvágy tovább fokozódik

Éhezéskor állatokban csökken a plazma T3- és nő a T4-szintje

A felszívódott tápanyagok a *vena portae*-n keresztül rövid idő alatt a májba kerülnek, ahol befolyásolják a dehidrogén termelődését. A szénhidrátok és kisebb mértékben a fehérjék fokozzák a hepatikus D1 gén kifejeződését (6, 14, 20), miközben csökkentik a D3 aktivitását. Evés közben a májba jutó tápanyagok élettani mértékben megemelik a vérben keringő T3-koncentrációt, ami a hypothalamus ventromedialis magján keresztül fokozza az étvágyat (43, 56, 72). Tehát az evés, a T3 hormon segítségével, egy öngerjesztő folyamatban fokozza az éhségérzetet.

Sertésekben a táplálékfelvételt követően jelentősen megnő a plazma T3-koncentrációja, csúcsát a táplálékfelvétel után körülbelül 60 perccel éri el. A T3 koncentrációjának megemelkedése elsősorban a tápanyag energiatartalmától függ, és viszonylag független a vér glükóztartalmától (48). Ugyanakkor az éheztetés a T3 koncentrációjának csökkenését idézi elő. Az éhezésre a szervezet a T4 koncentrációjának megemelésével válaszol, ezen a téren azonban jelentős faji különbségek figyelhetők meg. Ismert például, hogy emberben az éhezés nincs hatással a T4 koncentrációjára (47), ugyanakkor patkányban (11, 51) és sertésben (46, 60, 87) az éhezés jelentősen csökkenti a T3 koncentrációját. Csirkékben éhezés hatására csökken a plazma T3-koncentrációja, miközben nő a T4-koncentráció (15, 52, 76, 81, 95), aminek következtében megnövekszik a hepaticus D3 (93), míg csökken a hepaticus D2 aktivitása (44). Szarvasmarhában, a bendőemésztés sajátosságai miatt, az éhezés hatásait nehezebb vizsgálni, de a takarmány mennyiségének változtatásával arra az eredményre jutottak, hogy a táplálékfelvétel csökkenése csökkenti a plazma PMH-koncentrációját (71).

A tejelő tehenek egyedülálló kategóriát képviselnek a PMH élettanát illetően. Ezeknek az állatoknak a laktáció ideje alatt a táplálékanyag- (főként energiahordozók) felvétele kisebb, mint a szükséglet, ezért negatív energiamérleg alakul ki. Ilyen körülmények között a plazma T4-koncentrációja eléri a mélypontját, továbbá a T3-koncentráció is kicsi. Később, a termelt tej mennyiségének és energiatartalmának csökkenésével összhangban, a plazma PMH-koncentrációja nő, és a szárazonállás ideje alatt éri el a csúcsát (71). Romo és mtsai (77), valamint Pezzi és mtsai (72) azt találták, hogy a hepaticus D1-aktivitás a korai laktáció szakaszában a legkisebb, ami azt a lehetőséget veti fel, hogy a máj nagyobb zsírtartalma csökkenti az enzimaktivitást és a hepaticus PMH aktivitását. A csökkent energiabevitel (és ebből következő szénhidráthiány) áll a csökkent PMH-koncentráció hátterében, ugyanis a T4–T3 átalakulás szénhidrátfüggő folyamat (20), továbbá a hepaticus D1 kifejeződése is glükózt igényel (14).

Kísérleti eredmények alapján (rágcsálók, főemlősök) általánosan elmondható, hogy a T3 a hypothalamusban található orexigén neuronok (neuropeptid Y/Agouti-related protein, NPY/AgRP neuronok) aktiválása révén váltja ki a táplálékfelvételt. A T3 ezekre a sejtekre a leptinnel és a grelinnel együttesen hat. COPPOLA és mtsai (18) egyértelműen bizonyították, hogy a nucleus arcuatus NPY/AgRP neuronjai a hypothalamicus tanycytákon keresztül jutnak a T3-hoz.

Az ösztrogén és a pajzsmirigyhormonok közti kölcsönhatások

A klinikai vizsgálatok szerint a pajzsmirigy-rendellenességek és az inzulinérzékenység gyakrabban fordul elő az idősebb női korosztályban, mint a férfiakéban. Ennek pontos oka, ill. a PMHk és a nemi hormonok hatása közötti összefüggés még nem teljesen tisztázott (104). Menopauzát követően azoknál a nőknél, akik E2-kezelésben részesültek, alacsonyabb szabad T3- és T4-koncentráció mellett is fenntartható volt a szérum normál TSH-koncentrációja (35). Normál pajzsmirigyműködésű, ill. hypothyroid patkányok esetén az E2-kezelésnek nincs hatása a szérum TSH-koncentrációjára. Azonban amikor a hypothyroid patkányok az E2-kezelés mellett T3-at is kaptak, a TSH-koncentrációja megnőtt. Feltételezik, hogy az E2-kezelés befolyásolja a TR kifejeződését a hypophysisben (36). Úgy tűnik tehát, hogy a nemi hormonok hatására az agyalapi mirigy thyreotrop sejtjei érzékenyebbé válnak a PMHk-ra.

A PMHk az energia-háztartás szabályozásán túl szerepet játszanak a

E2 és T3 együttes adása növeli a TSH koncentrációját a vérplazmában

Számtalan szabályozó szerep mellett a PMHk és az E2 jelentősen befolyásolja a nők kedélyállapotát és táplálkozási magatartását

fotoperiodicitás kialakításában, ill. befolyásolják a szexuális viselkedést hímeiben és nőstényekben egyaránt (19, 31, 32). A PMHk és a nemi hormonok egyaránt szabályozzák az energia homeosztázisát és az alapanyagcserét, megfelelő membrán-, ill. magreceptorokon keresztül (2, 53, 62, 70, 98, 100, 101). Ezek a mechanizmusok negatív visszacsatolás révén szabályozódnak a hypothalamus–hypophysis–mellékvese tengelyen, a hypothalamus–hypophysis–gonad tengelyen, valamint az ún. „hypothalamus-bél” körforgáson keresztül (57, 90). Emellett a PMHk hozzájárulnak a nem reproduktív folyamatok fenntartásához madarakban és emlősökben egyaránt. Így például a mitokondriumok, az endoplazmatikus reticulum, a plazmamembrán, a szinapszisok megfelelő működését (59, 105), a lipogenezis, a lipolízis, a termogenezis, a növekedés, a fejlődés, a differenciáció (67, 68, 105) és a mielinizáció folyamatait (30) szabályozzák. Ezekon kívül a PMHk és az E2 is jelentősen befolyásolják a nők kedélyállapotát, amely alapjául szolgál a táplálkozási magatartás kialakulásának, és amelyek szignalizációs útjai a hypothalamicus magokban futnak össze (7, 8, 53, 57, 62, 70, 83). Ilyen mechanizmus lehet például az egyes ER- és TR-izotípusok közötti átfedés, amely az egyes receptorok genomikus kifejeződésében nyilvánul meg (59, 82, 96, 97, 101). Csábító lehet ezen a ponton azt feltételezni, hogy az E2- és PMH-receptorok funkciója között is átfedés található, azonban ezen receptorok kolokalizációjával foglalkozó tanulmányok szerint különböző, egymással nem átfedő funkcióik vannak (59). Ezeket az eredményeket támogatják a knock-out kísérletek is, amelyek szerint az egyes izotípusok külön, specifikus funkciókkal rendelkeznek (99). Másrészt azonban lennie kell egy olyan mechanizmusnak, amely az E2 és a PMHk együttes jelenlétét dolgozza fel, és az így kialakuló közös jelek befolyásolják az alapvető élettani funkciókat, mint például az éhségérzetet, az önkéntes takarmányfelvételt és a homeosztázist.

A TR-ek és az ER-ek egyaránt a sejtmagreceptorok szupercsaládjába tartoznak. Mindkét receptortípus szerepet játszik létfontosságú élettani mechanizmusok, mint például az anyagcsere és energia-háztartás, a szénhidrát-, a lipidmetabolizmus, ill. egyéb, a fejlődéssel és szaporodással kapcsolatos folyamatok szabályozásában (29, 49, 61, 88). A (mag)receptorok a citoplazmában vagy a sejtmagban találhatóak, és a ligandum megkötése után konformációváltozáson esnek át, dimerek képződnek, és a receptor a sejtmagban a megfelelő DNS-szegmenshez kötődik, amelyet „hormon responsive element”-nek (HRE) hívunk. A sejtmagban a magreceptorkomplex egyéb fehérjék működését is modulálja az egyes célgének promotorszakaszán, és végeredményként valamilyen sejtfunkció-változást eredményez.

A PMH-receptorok izotípusai több szekvensszakaszon azonosak, mégis típus-specifikusan működnek

Emlősökben a T3 magreceptorait két gén, a *ThrA* és a *ThrB* kódolja. Más magreceptorokhoz hasonlóan a TR α és TR β is közvetlenül képes befolyásolni a transzkripciót. A PMH-receptoroknak több izotípusa is ismert a TR α 1-et és TR α 2-t a *ThrA*, míg a TR β 1-et és TR β 2-t pedig a *ThrB* gének kódolják (67, 96). Leírtak továbbá egy harmadik típusú TR β -receptort (TR β 3) is, amelyet eddig csak patkányból mutattak ki (103). Ezen receptorok nagyon hasonló felépítésűek, azaz mind rendelkezik egy DNS-kötő és egy C-terminális doménnel, amely a ligandkötődés után aktiválni képes a transzkriptont (33). Mind az E2-, mind pedig a PMH-receptorokat ligandfüggő transzkripció faktoroknak tekintik, amelyek a megfelelő nukleotidszekvenciánál a saját HRE-ihez képesek kapcsolódni. E szekvenciák bizonyos szakaszokon identitást mutatnak (identical half site AGGTCA), ami, legalábbis elvileg, lehetőséget biztosíthat mindkét hormontípus, mint ligandum kötődésére. Az azonos szekvencia ellenére a receptorok közti átfedés nem jellemző. Ismert például, hogy hibás TR α 1 gátolni képes az E2 hatását anélkül, hogy az AGGTCA szekvenciához kapcsolódott volna (108). Azok a tanulmányok, melyek a TR α 1 E2-re kifejtett gátló hatását írják le, azt sugallják, hogy az ER-ek és TR-ek együttműködve, ligandumfüggő és izotípus-specifikus módon befolyásolják az E2 hatására kialakuló génexpressziót (108). A TR α -val ellentétben, a TR β 1, ill. a TR β 2 nem képes teljesen gátolni az E2 hatását, de ezek a receptorok is jelentősen csökkentik az E2-mediált transzkripció aktivitást (83). Tehát úgy tűnik,

hogyan az egyes E2- és a PMH-receptoroknak egyaránt van egy hasonló központi DNS-kötő része, amivel promoterrészekhez kapcsolódnak, így képesek komplexen modulálni a transzkripciót (23, 25, 26, 29, 61, 83, 101, 106).

Ismert, hogy a T3-ra reagáló DNS-elemek közel felénél a DNS-szekvencia megegyezik az ún. „estrogen responsive element” (ERE) szekvenciájával, tehát PMH-receptorok is képesek lehetnek egyes ERE-hez kapcsolódni. Ez megfigyelhető például egyes hypothalamicus receptorok kifejeződéséért felelős gének esetében (24, 25, 26, 83, 96). A táplálékfölvétel hypothalamicus szabályozása tekintetében fontos lehet, hogy patkányokból származó hypothalamicus sejtmagkivonatból egyaránt kimutatható mind a pajzsmirigyhormon-, mind az ösztrogénreceptor, ill. mindkét receptortípus képes lehet a preproenkefalin gén promoterszakaszához kötődni. Ezért úgy gondolják, hogy a két receptortípus együttesen, egymás hatását befolyásolva hat a preproenkefalin kifejeződésére (8, 24). Az oxitocinreceptor promoterszakasza is olyan HRE-szekvenciával rendelkezik, amelyhez több, a magreceptorok szupercsaládjába tartozó receptor képes kapcsolódni, így itt is valószínű, hogy a PMH befolyásolja az E2 hatására kialakuló oxitocin mRNS-ének kifejeződését, és az oxitocinnal összefüggő viselkedést (26, 96). A progeszteronreceptorok, amelyek fontosak a szaporodással kapcsolatos viselkedés szabályozásában, ill. a normál női ciklus során megjelenő étvágy növekedéséért is felelős (5), olyan promoterrégiója van, melynek ERE-szakaszához a megfelelő ligandum megkötése után szintén kötődhet PMH-receptor (83). Úgy tűnik tehát, hogy a PMHk tompíthatják az E2-függő szexuális viselkedési mintákat, mégpedig a hypothalamicus magokban található speciális receptorokon keresztül (108). Ugyanígy valószínűsíthető, hogy a két hormonreceptor-típus kölcsönhatása révén szabályozódik a táplálékfölvétellel kapcsolatos viselkedés is.

A PMH- és az E2-receptorok kölcsönhatása révén szabályozott a táplálékfölvétellel kapcsolatos viselkedés

Az utóbbi 30 évben rengeteg cikk foglalkozott a PMHk és az E2 kölcsönhatásával. Ma már általánosan elfogadott álláspont, hogy genomikus hatásuk révén a két hormoncsalád együttesen aktiválni vagy éppen elnyomni képes egyes gének kifejeződését (107), ill. hogy az egyes hormonok nem genomikus úton, különböző membránreceptorokon és intracelluláris jelátvivő utakon is képesek befolyásolni a sejtek működését (106). Patkányok reproduktív viselkedésének vizsgálatával (pl. lordosis tartás) kimutatták, hogy a nemihormon-függő hypothalamicus gén kifejeződését és viselkedését olyan synapticus „inputok” alakítják ki, amelyeket az E2-receptorral összefüggő neuroendokrin funkciók befolyásolnak (107). Például kimutatták, hogy a TR α 1-et és a TR β -t kódoló géneknek ellentétes hatása van a női nemi viselkedés szabályozásában (23, 59). A TR α 1 a ventromedialis hypothalamusban (VMH) gátolja az E2-szenzitív géneket kifejező hypothalamicus egyes neuronokat (pl. preproenkefalintartalmú idegsejtek), de nem befolyásolja azt az amygdalában és a putamenben (26, 88, 108). Ösztrogénnel kezelt, ovariectomizált egerekben a nagy adagú PMH-kezelés csökkenti a lordosis viselkedés kialakulását (63). Az E2 önmagában fokozza a hypophysealis RNS szintézisét, de a T3 csökkenteni képes az E2 hatását (3). Azok a kutatások, amelyek a két nem közti különbségeket vizsgálják a hypophysisben, kimutatták, hogy nőtényekben ovariectomia után szignifikánsan csökkent az agyalapi mirigy tömege, ill. az összcelluláris RNS szintje, míg hímekben éppen ellenkezőleg, a gonadectomiát követően a hypophysis tömege és az RNS-szintek is növekedtek. Ösztrogénkezelés hatására azonban szignifikánsan emelkedett a hypophysealis RNS-szint az ovariectomizált nőtényekben (a gonadectomizált hímekre nem volt hatással), egyidejű T3-adagolás gátolta az ösztrogén hatására kialakuló RNS-emelkedést (107).

A PMH-receptorokról ismert, hogy képesek kötődni az ERE-hez, így gátolni tudják az E2-függő transzaktivációt (1). A reproduktív funkciókat és a viselkedést szabályozó agyi területek szerepet játszhatnak az éhségérzettel kapcsolatos viselkedések szabályozásában is, például a táplálék felkutatásában vagy magának az éhség érzésének kialakításában. Ilyen agyi területek például a bulbus olfactorius, a hippocampus vagy a cerebellum granularis rétege, ahol a TR α 1 és a TR α 2 szintje a legmagasabb.

A PMHk és az E2 genomikus hatásuk révén együttesen, nem genomikus úton pedig külön-külön is befolyásolják a sejtek működését

Összefoglalva, az E2-receptorok és a PMH-receptorok együttesen képesek aktiválni, ill. szuppresszálni célzott génszakaszokat (2, 22, 27, 29, 61, 75), bár ismert, hogy az egyes hormonok egyéb, membránhoz kötött receptorral is rendelkeznek, amelyek nem genomiális mechanizmusokat indítanak el, például ioncsatornák, intracelluláris Ca²⁺-csatornák aktiválása, vagy G-proteinhez kapcsolt intracelluláris kaszkádfolyamatok beindítása (40, 78, 88, 98, 100, 106).

Köszönetnyilvánítás

Ez a munka az OTKA 72186 és OTKA 81745 pályázatok támogatásával készült.

A hivatkozott irodalom, az érdeklődők részére, a szerzőknél rendelkezésre áll.

Közlésre érk.: 2012. márc. 12.

■ TALLÓZÁSOK

Macskák Pandora-szindrómája. A macskák idiopátiás cystitise (FIC) több néven is ismeretes: macskák urológiai szindrómája (FUS), macskák alsó húgyúti betegsége (FLUTD). Egyébként már kiderült, hogy nem kizárólag a húgyhólyag problémájáról van szó, hanem lényegesen többről – a jelenséget „tartós stressz” okozza. A macskák gyakran egész sor nem specifikus tünetet és rendellenes magatartást mutatnak. Ezért is nevezik Pandora-szindrómának. Ilyen tünetek: hányás, hasmenés, csökkent víz- és takarmányfelvétel, letargia, aluszékonyság, továbbá más állatokkal és az emberrel szembeni közömbösség, a tisztálkodási viselkedés csökkenése. A macskák a lakás különböző helyeire vizelnek. Gyakran ez utóbbi miatt fordulnak a tulajdonosok állatorvoshoz. Azt gondolják, hogy a macskájuk csak tünetetőleg kerüli a macskatoalettet, de a lényeg más: az állatok hibás stresszreakciója a testi és a külső ingerekre. Normális esetben az emelkedő kortizolszint csökkenti az agyalapi mirigy ACTH-termelését. Az érintett macskáknál a kortizolszint nem elégséges, mert azoknak kisebb a mellékveséjük. Nem elégséges kortizolszint esetén a húgyhólyag epithelrétegének áteresztőképessége megnő, ami jellemző gyulladást okoz: a submucosa oedemás lesz és véresen beszűrődik, a véresek kitágulnak és a szövetekbe gyulladós sejtek vándorolnak. Ez az állapot egy életen át fennáll, és megmagyarázza a gyakori visszaeséseket. A megállapításhoz egy vizeletvizsgálat nem elégséges, mert a vizelet gyakran tartalmazhat vörösvérsejteket és valamilyen neutrophyl sejtet, valamint – főleg raktározás után – kristályokat (hűtőszekrényben tartott vizeletben in vitro kristályképződés indul). A vizelet fajsúlya 1,025, ha ettől eltér, szisztémás betegsége irányuló vizsgálatot kell végezni. Az érintett állatok endoszkópos vizsgálata során a submucosában vérzéseket és más gyulladós leletet találtak. A „tartós stressz” oldására számos lehetőség van: más állatok vagy személyek a háztartásban, nyaralás, új bútor, a toalett más helyre helyezése vagy nagyobbra cserélése, alomcsere stb. A gyógyszer-

es kezelés kérdéses. A húgyhólyaggyulladás fájdalmas, ezért a gyulladáscsökkentés mellett fájdalomcsillapításra is szükség van. Az Ohioi Állami Egyetemen (USA) naponta 2–3x 1–2 csepp buprenorfint adnak szájon át fájdalomcsillapításra és esetleg még acepromazint (2,5 mg szájon át naponta 2–3 alkalommal, a harmadik szemhéj előeséséig), ami a hólyagtónust is csökkenti. Antibiotikumokra nincs szükség. Glükózaminoglikán és feromon adásával is kísérleteztek, de azok csak placebo. A folyékony eleség adása segíthet, a több folyadék felvétele esetén a vizelet koncentrációja, egyben gyulladáskeltő hatása csökken. A stresszt csökkenthetik új játékok és kényelmesebb fekhely, ill. búvóhely. Csak súlyos esetben ajánlják magatartást befolyásoló gyógyszereket (triciklikus antidepresszánsok, a humángyógyászatban alkalmazott amitriptilin vagy klomipramin) alkalmazását. [VETimpulse, 2012. 21. (15.) 4. –ViL–]

Újabb ismeretek az ebek dilatációs cardiomyopathiájához (DCM). Hannoveri kutatók, uppsalái és lyoni szívspecialistákkal ír farkaskutyában azonosítottak egy génhelyet, amely a legtöbbször halálos kimenetelű szívbetegség fennállását bizonyítja. Ezzel lehetővé válik a betegség korai felismerése és célzott kezelése, a betegek élethosszának növelése. Az eredmények lehetőséget nyújtanak más fajtájú ebek, sőt az emberi DCM felismerésére és kezelésére is. Az ebtenyésztők részére az előny nem csak a fiatal életkorban történő felismerés, hanem a célirányos párosítás lehetősége is. (Stiftung Tierärztl. Hochschule, Hannover. –ViL–)

Afrikai sertéspestis Ukrajnában. 2012 július végén egy ukrajnai sertésállományban megállapították vírusizolálással a betegséget. Korábban már az Orosz Föderáció több területén és az azzal szomszédos államokban a betegséget megállapították. Németországban szigorú beviteli korlátozásokat vezettek be. (Prakt. Tierarzt, 2012. 93. 769. –ViL–)