Fizjologiczna oporność na leptynę

PATRYCJA GOGGA, JOANNA KARBOWSKA*,
WŁODZIMIERZ MEISSNER**, ZDZISŁAW KOCHAN

Zakład Higieny Żywności, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

*Katedra i Zakład Biochemii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 1, 80-211 Gdańsk

**Pracownia Ekofizjologii Ptaków, Katedra Ekologii i Zoologii Kręgowców, Wydział Biologii, Uniwersytet Gdański, ul. Wita Stwosza 59, 80-308 Gdańsk

Otrzymano 02.09.2015

Zaakceptowano 15.06.2016

Gogga P., Karbowska J., Meissner W., Kochan Z.

Physiological leptin resistance

Summary

Leptin is an adipose tissue-derived hormone whose circulating levels correlate with the amount of body fat stores. The main function of this adipokine is to regulate energy metabolism. By modulating the expression of orexigenic and anorexigenic neuropeptides in the hypothalamus, leptin reduces appetite. It also increases energy expenditure, contributing to the decrease of body fat and body weight. Mutations in the leptin receptor gene or prolonged consumption of a high-fat diet may impair leptin action, leading to leptin resistance. Resistance to leptin can also be an adaptive response that occurs in seasonal animals and in pregnant mammals. Reversible insensitivity to the satiety signal of leptin promotes hyperphagia, which is essential for animals living in dynamic environments and experiencing seasonal variation in food availability, since it allows them to forage intensely when food is abundant and accumulate fat reserves necessary to survive periods when food is scarce. Moreover, leptin resistance and subsequent hyperphagia develop during pregnancy in order to meet the energy needs of the growing fetus. Physiological leptin resistance may be due to impaired transport of leptin across the blood-brain barrier and/or to decreased sensitivity of the hypothalamus to this hormone resulting from an inhibition of leptin signalling in hypothalamic neurons. In pregnancy, an increased resistance to leptin action is also mediated by the binding of this adipokine to its placenta-derived soluble receptor. Reduced entry of leptin into the brain as well as alterations in the leptin signalling pathway in the hypothalamus leads to a transient decrease in sensitivity to this hormone preventing appetite suppression.

Keywords: leptin, leptin resistance, appetite regulation, hyperphagia

Leptyna należy do grupy białek syntetyzowanych i wydzielanych przez tkankę tłuszczową. Działanie tej adipokiny, której stężenie w krwi ssaków wykazuje dodatnią zależność od masy tkanki tłuszczowej i wielkości adipocytów, związane jest głównie z regulacją metabolizmu energetycznego (54). U innych niż ssaki gromad kręgowców istotnym źródłem leptyny w organizmie jest również wątroba (27, 32, 41). Hormon ten syntetyzowany jest także – jednak w mniejszych ilościach – w narządach niezwiązanych bezpośrednio z przemianami energetycznymi organizmu, m.in. w mózgu, żołądku, gruczole mlekowym i łożysku (36).

U ssaków leptyna przyczynia się do utrzymania homeostazy energetycznej organizmu. Poprzez działanie anoreksygenne – aktywując receptory zlokalizowane w neuronach podwzgórza – wywołuje zmiany biosyntezy peptydów regulujących łaknienie, co prowadzi do zmniejszenia apetytu; jednocześnie zwiększa wydatek energetyczny i w efekcie obniża masę ciała (11). Hormon ten wywiera wpływ na komórki docelowe

za pośrednictwem zlokalizowanego w ich błonie receptora – LEPR. Dotychczas opisano pięć izoform receptora leptyny (LEPRa-e), z których najważniejsza jest izoforma długa – LEPRb, ponieważ tylko ta forma receptora ma zdolność aktywacji głównej ścieżki sygnałowej leptyny w komórce – JAK2-STAT3 (55). Przekazywanie sygnału odbywa się drogą aktywacji kinazy tyrozynowej Janusa 2 (JAK2, Janus kinase 2) przez receptor leptyny, co wywołuje autofosforylację tej kinazy, a następnie fosforylację LEPRb przez JAK2 (16). Kinaza JAK2 – pozostająca w kompleksie z LEPRb – fosforyluje następnie białko STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), będące cytozolowym przekaźnikiem sygnału i aktywatorem transkrypcji (3). Inhibitorem tego szlaku sygnałowego leptyny w komórce jest m.in. supresor sygnalizacji cytokin 3 (SOCS3, suppressor of cytokine signalling 3), hamujący fosforylację receptora leptyny (6). Przekazywanie sygnału w tym szlaku może być również hamowane przez dwie fosfatazy tyrozynowe

– PTP1B (protein tyrosine phosphatase 1B) i PTPN2 (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 2) (55). Biosynteza LEPRb zachodzi w podwzgórzu, głównie w jądrze łukowatym – w neuronach syntetyzujących proopiomelanokortynę (POMC) oraz w neuronach syntetyzujących neuropeptyd Y (NPY) i białko AGRP (agouti-related protein), a także, w mniejszym stopniu, w różnych tkankach obwodowych, m.in. w trzustce, wątrobie, śledzionie, płucach i jądrach (36).

Oporność na leptynę występuje, gdy – mimo wysokiego stężenia tego hormonu w krążeniu – nie obserwuje się jego wpływu na pobieranie pokarmu. Utrata wrażliwości na tę adipokinę może być skutkiem mutacji w genie kodującym LEPR i prowadzić do otyłości (55). Leptynooporność może też zostać wywołana przez długotrwałe spożywanie pokarmu bogatego w tłuszcze (9, 35) – taka dieta obniża wydajność transportu leptyny przez barierę krew–mózg (55), a także zaburza przekazywanie sygnału tego hormonu w komórkach (9). Istnieją jednak również sytuacje fizjologiczne, w których pojawia się naturalna oporność na leptynę. Zjawisko to jest obserwowane u gatunków charakteryzujących się aktywnością sezonową, a także u ciężarnych samic (31, 34, 51).

Leptynooporność u zwierząt o aktywności sezonowej

Okresową leptynooporność zaobserwowano u wielu gatunków ssaków żyjących w warunkach zmiennej podaży pokarmu (10, 30). Zmieniająca się cyklicznie dostępność pożywienia pociąga za sobą duże wahania masy tkanki tłuszczowej i masy ciała w ciągu roku. Większość badań na ten temat dotyczy ssaków, przede wszystkim gryzoni, z umiarkowanej i arktycznej strefy klimatycznej, jednak niedawno podobne zjawisko zaobserwowano również u przedstawiciela fauny tropikalnej – trawomyszki namibijskiej *Rhabdomys pumilio* (44).

Aby przetrwać okres, podczas którego pokarm jest trudno dostępny, ssaki żyjące w umiarkowanej strefie klimatycznej mogą obniżać temperaturę ciała i zapadać w stan zwany torporem lub hibernować. Niektóre gatunki, jak np. nornik buri *Microtus agrestis*, zdobywają pożywienie przez cały rok, nawet pod pokrywą śnieżną, wszystkie jednak gromadzą w organizmie duże ilości lipidów w czasie, gdy w środowisku występuje obfitość pokarmu. Leptynooporność u tych ssaków obserwuje się latem, gdy dni są długie, a zwierzęta intensywnie żerują (30, 43). Leptyna podawana w tym okresie chomickom dzungarskim *Phodopus sungorus* (43) i nornikom buri (30) nie wywoływała spodziewanej, charakterystycznej dla ssaków odpowiedzi metabolicznej – nie doszło bowiem u badanych zwierząt ani do zmian ilości spożywanego pokarmu, ani do zmian masy ciała. Podobne wyniki uzyskano w nowszych badaniach, w których podawano leptynę zamieszkującemu Chiny gryzoniowi – rdzawopłeczkowi dużemu *Eothenomys miletus*. Ciągła infuzja tej

adipokiny skutkowała obniżeniem ilości spożywanego pokarmu i masy ciała u osobników przetrzymywanych w warunkach krótkiego fotoperiodu; natomiast te zwierzęta, które przebywały w warunkach świetlnych odpowiadających długim dniom, zwiększały masę ciała, co świadczy o ich braku wrażliwości na anorektyczne działanie leptyny (56). Ponadto u ssaków o aktywności sezonowej obserwuje się przejściowy brak korelacji między stężeniem leptyny w osoczu a ilością zgromadzonego tłuszczu. U świstaka żółto brzuchego *Marmota flaviventris* stężenie leptyny w osoczu co prawda rośnie jesienią wraz ze wzrostem masy ciała, jednak zimą ulega istotnemu obniżeniu, kiedy ilość zgromadzonego tłuszczu jest wciąż znaczna (10). U świstaka amerykańskiego *Marmota monax* stężenie leptyny również zaczyna wzrastać wraz ze wzrostem masy ciała późną wiosną, jednak kiedy latem stężenie tego hormonu osiąga maksimum, już od czterech tygodni masa ciała ulega obniżeniu (8). Brak dodatkowej zależności między stężeniem leptyny w osoczu a otluszczeniem zaobserwowano również u nietoperza – noca amerykańskiego *Myotis lucifugus* (28). U samic przygotowujących się do hibernacji stężenie leptyny w osoczu wzrastało, ale zjawisko to obserwowano jeszcze zanim wzrosła masa tkanki tłuszczowej i masa ciała. Z kolei pod koniec okresu przedhibernacyjnego, gdy zwierzęta były silnie otluszczone, zarówno stężenie tego hormonu, jak i jego wydzielanie przez tkankę tłuszczową zaczynały się obniżać.

Brak typowej dla ssaków zależności między ilością tkanki tłuszczowej w organizmie a stężeniem leptyny w osoczu występuje także u drapieżnika żyjącego w strefie zimnego klimatu – lisa polarnego *Vulpes lagopus*. W warunkach arktycznej tundry dostępność pożywienia znacząco waha się w ciągu roku, co przekłada się na ilość pobieranej z pokarmem energii i duże zróżnicowanie masy ciała zwierzęcia w zależności od pory roku. Stężenie leptyny w osoczu u tego gatunku rosło jesienią, gdy zwierzęta intensywnie gromadziły tłuszcz, a następnie stopniowo ulegało obniżeniu zimą i wiosną wraz z obniżaniem masy ciała. Najwyższe stężenie tego hormonu obserwowano jednak na kilka tygodni przed osiągnięciem przez badane osobniki maksymalnej masy ciała (37).

Zamieszkująca południowoafrykańskie półpustynie trawomyszka namibijska żyje w cieplejszym klimacie i nie hibernuje, ale sezonowość pór suchej i deszczowej sprawia, że gryzonie te doświadczają obfitości pokarmu podczas trwającej krótko pory deszczowej, a następnie – w porze suchej – poszczą. Aby przetrwać okres suszy, przed jego nastaniem *R. pumilio* intensywnie żerują i odkładają w organizmie rezerwy energetyczne. W przeprowadzonych niedawno badaniach wykazano, że stężenie leptyny w osoczu tych myszy było wyższe w porze suchej, gdy badane osobniki pościły, niż w okresie rozrodu, gdy pokarmu było pod dostatkiem, a zwierzęta intensywnie gromadziły lipidy w organizmie (44). U kolcomyszy złotawej *Acomys*

russatus, zamieszkującej skaliste pustynie Bliskiego Wschodu, nie obserwuje się ani hibernacji, ani gromadzenia pożywienia zimą, ponieważ główny pokarm tego gatunku stanowią stawonogi. Zwierzęta te albo zapadają w torpor, albo zwiększają swoją aktywność w poszukiwaniu pokarmu (21). Przeprowadzono eksperyment, w którym o połowę zmniejszono dzienną dawkę pokarmu podawanego tym myszom, a następnie zmierzono stężenie leptyny w ich osoczu zarówno podczas głodówki, jak i po jej zakończeniu, gdy zwierzęta przybierały na wadze. Podczas postu stężenie leptyny u badanych osobników malało wraz z obniżaniem się masy tkanki tłuszczowej, jednak stężenie tej adipokiny nie wzrastało po przywróceniu normalnych dawek pożywienia, mimo że myszy intensywnie się otluszczały (20).

Brak prostej zależności między stężeniem leptyny a masą tkanki tłuszczowej występuje także u przedstawiciela stekowców – kolczatki australijskiej *Tachyglossus aculeatus*. U tego zwierzęcia zaobserwowano słabą ujemną korelację między poziomem leptyny w osoczu a ilością rezerw tłuszczowych (48). Najwyższe stężenie tego hormonu zanotowano u osobników o najniższej w skali sezonu masie ciała, będących w stanie hibernacji, a także u samic w okresie reprodukcji. Najniższe stężenie leptyny zaobserwowano natomiast u samców intensywnie żerujących po okresie reprodukcyjnym. Również u zwierzęcia zmiennocieplnego, żyjącej w Ameryce Północnej jaszczurki *Sceloporus undulatus*, stwierdzono taki sam cykl zmian stężenia leptyny jak u *M. lucifugus* – najniższe było jesienią, przed przejściem zwierząt w stan hibernacji, gdy ilość zgromadzonej przed zimowym spoczynkiem tkanki tłuszczowej była największa (47).

Przeprowadzone w ostatnich latach badania dotyczące roli leptyny u ptaków sugerują, że również u tej grupy kręgowców stężenie leptyny w osoczu nie zawsze odzwierciedla ilość zgromadzonych w organizmie lipidów. U ptaków morskich występuje zjawisko zwane „nestling obesity” – para przekarmia swoje pisklę, które w krótkim czasie gromadzi bardzo dużą ilość tkanki tłuszczowej (45). U przedstawiciela tej grupy, petrelka cienkodziobego *Pachyptila belcheri*, stężenie leptyny w osoczu piskląt nie było skorelowane ze wskaźnikiem ich kondycji, obliczonym w oparciu o masę ciała; zaobserwowano natomiast dodatnią korelację między stężeniem leptyny w osoczu a intensywnością zachowań zebrzących – osobniki najsilniej domagające się pokarmu miały jednocześnie najwyższy poziom tego hormonu (42). Z kolei u biegusa zmiennego *Calidris alpina* stężenie leptyny w osoczu osobników otluszczaających się przed podjęciem lotu wędrownego nie było proporcjonalne do masy zgromadzonego tłuszczu, a wręcz malało u osobników z bardzo dużymi rezerwami energetycznymi (15). Cerasale i wsp. (7), podając leptynę amerykańskiemu trznadlowi – pasówce białogardłej *Zonotrichia albicollis* na różnych etapach cyklu życiowego – wykazali, że hormon ten

wpływa na masę tkanki tłuszczowej i na masę ciała oraz na tempo żerowania, jednak tylko u osobników zimujących. Podawanie leptyny nie zmniejszyło pobierania pokarmu, nie obniżyło też masy ciała ani ilości zgromadzonych lipidów u osobników będących w fazie migracji (7). Wyniki te sugerują występowanie przejściowej leptynooporności również u ptaków.

Leptynooporność w ciąży

Fizjologiczna oporność na leptynę obserwowana jest również u ciężarnych samic ssaków (13, 19, 26). U samic szczurów w okresie ciąży początkowo stężenie tego hormonu w krążeniu wzrasta wraz z otluszczeniem, jednak na krótko przed porodem, gdy ilość zgromadzonej tkanki tłuszczowej jest największa, dochodzi do gwałtownego obniżenia stężenia leptyny (33). Podczas laktacji stężenie tej adipokiny nadal ulega obniżeniu, mimo wciąż dużych rezerw energetycznych, aż do poziomu znacznie niższego niż przed ciążą (33). Podobne zjawisko występuje u ludzi – stężenie leptyny w osoczu ciężarnych kobiet wzrasta, osiągając maksimum w drugim trymestrze, natomiast w ostatnich tygodniach ciąży stężenie tego hormonu w osoczu zaczyna się obniżać, a jego najniższy poziom obserwowany jest po porodzie (22, 23). Z przeprowadzonych niedawno badań wynika, że u kobiet w ciąży – pomimo podwyższonego stężenia leptyny w osoczu – stężenie tego hormonu w płynie mózgowo-rdzeniowym pozostaje na stałym, niskim poziomie (40). W czasie ciąży może zatem dochodzić do zmniejszenia wydajności transportu leptyny z krążenia do ośrodkowego układu nerwowego.

Mechanizmy naturalnej leptynooporności

Mechanizmy leżące u podłoża fizjologicznej oporności na leptynę można podzielić na dwie grupy: spowodowane utrudnieniami w przekraczaniu bariery krew-mózg przez leptynę oraz związane z działaniem tego hormonu na neurony podwzgórza (ryc. 1). Przyczynami leptynooporności związanej z barierą krew-mózg są przede wszystkim zmiany dotyczące transportu leptyny przez spłot naczyńiówkowy, ograniczające dostęp tej adipokiny do neuronów ośrodkowego układu nerwowego – wysycenie systemu transportu leptyny, do którego dochodzi przy podwyższonym stężeniu tego hormonu w krążeniu, lub zmniejszenie ilości białek transportujących leptynę, głównie LEPRa, w błonach komórek naczyń włosowatych (4, 25). Z kolei działanie leptyny na neurony podwzgórza może ulegać zaburzeniom w wyniku zmniejszenia ilości lub desensytyzacji błonowego receptora leptyny LEPRb albo w efekcie hamowania wewnątrzkomórkowych ścieżek sygnałowych tego hormonu – w przypadku regulacji biosyntezy neuropeptydów związanych z kontrolą łaknienia jest to ścieżka JAK2/STAT3, która może być blokowana w komórce przez negatywne regulatory, takie jak SOCS3, PTP1B czy PTPN2 (55).

Ryc. 1. Mechanizmy naturalnej leptynooporności

Za naturalną sezonową leptynooporność odpowiada prawdopodobnie białko SOCS3, które wiąże się z kinazą JAK2 oraz z resztą tyrozynową Y985 receptora leptyny, blokując w ten sposób aktywowaną przez leptynę wewnątrzkomórkową ścieżkę sygnałową JAK2/STAT3, związaną z anoreksygenym, prowadzącym do obniżenia masy ciała działaniem tej adipokiny (51, 52). Dowodzą tego badania przeprowadzone na chomiczkach dzungarskich, u których po aklimatyzacji do długiego dnia zaobserwowano podwyższoną ilość mRNA SOCS3 w jądrze łukowatym (51). Zmiany te są prawdopodobnie indukowane fotoperiodem, gdyż ekspresja genu kodującego SOCS3 u badanych zwierząt nie była związana z masą tkanki tłuszczowej i nie zmieniała się po podaniu leptyny (51). Jednak w warunkach głodu, wywołującego znaczne obniżenie stężenia leptyny w krążeniu, dochodzi – niezależnie od długości dnia – do obniżenia poziomu mRNA SOCS3 w jądrze łukowatym, a tym samym przywracana jest normalna odpowiedź organizmu na leptynę (51). U chomiczków dzungarskich, przetrzymywanych w warunkach krótkiego cyklu świetlnego, u których sztucznie zwiększono ekspresję SOCS3, także zaobserwowano wzrost masy ciała, mimo że zwierzęta te były

wrażliwe na leptynę (12). Również u nornika burego ekspresja genu kodującego SOCS3 w jądrze łukowatym jest zależna od fotoperiodu (31). U tego gatunku ilość mRNA SOCS3 w podwzgórzu wyraźnie wzrasta latem, gdy dzień jest długi, przy jednoczesnym braku odpowiedzi metabolicznej na podanie leptyny (29, 30). Powyższe wyniki wskazują, że sygnał dostarczany przez leptynę jest hamowany wewnątrzkomórkowo, a regulacja wrażliwości na tę adipokinę odbywa się poprzez zmiany w aktywowanej przez nią ścieżce sygnałowej.

U ciężarnych samic ssaków leptynooporność może opierać się na wiązaniu cząsteczek leptyny przez krążącą w krwi, rozpuszczalną izoformę receptora tego hormonu – LEPRe. Mechanizm ten występuje u myszy w ostatnim trymestrze ciąży, gdy leptyna łączy się w krążeniu z LEPRe, którego dodatkowym źródłem staje się wtedy łożysko (14). W przeprowadzonych niedawno badaniach z udziałem kobiet w ciąży również odnotowano podwyższone stężenie LEPRe w osoczu (40), co umożliwia zwiększone wiązanie leptyny przez tę formę receptora i powoduje wolniejszy transport tej adipokiny do płynu mózgowo-rdzeniowego. Ponadto w postaci związanej z LEPRe leptyna nie może akty-

wować receptora błonowego LEPRb – jedynej izoforny receptora zdolnej do przekazywania sygnału tego hormonu w komórce.

Zmiany prowadzące do oporności na leptynę w czasie ciąży zachodzą także w ośrodkowym układzie nerwowym. Zaobserwowano, że w podwzgórzu ciężarnych samic szczurów – w jądrach brzuszno-przyśrodkowym i łukowatym – obniżeniu ulega fosforylacja STAT3 (19, 33, 34), co upośledza wewnątrzkomórkową ścieżkę sygnałową leptyny. Ponadto w jądrze brzuszno-przyśrodkowym obniżona zostaje biosynteza LEPRb (19, 34), zmniejszając wrażliwość podwzgórza na leptynę, a w splocie naczyniówkowym – LEPRa, co może świadczyć o ograniczonym transporcie tego hormonu do mózgu (34). Nowsze badania wskazują, że za utratę wrażliwości komórek na leptynę w okresie ciąży odpowiada również białko SOCS3. U ciężarnych myszy ekspresja genu kodującego to białko supresorowe w neuronach podwzgórza ulega zwiększeniu, zaś mutacja w genie kodującym SOCS3 w komórkach wykazujących wrażliwość na leptynę zapobiega hiperfagii, uniemożliwiając tym samym gromadzenie tkanki tłuszczowej (53).

Ciąża i późniejsza laktacja są stanami fizjologicznymi charakteryzującymi się podwyższonym stężeniem prolaktyny w krążeniu (17). Ten wydzielany przez przysadkę mózgową hormon uczestniczy w regulacji metabolizmu tkanki tłuszczowej i wpływa na wydzielanie adipokin przez adipocyty, stymulując biosyntezę leptyny i hamując uwalnianie adiponektyny (18). Prolaktyna jest prawdopodobnie także zaangażowana w proces powstawania przejściowej leptynoooporności związanej z ciążą i laktacją. Podawanie tego hormonu szczurom hamuje odpowiedź metaboliczną na leptynę – u badanych zwierząt ciągle dokomorowa infuzja prolaktyny upośledzała anoreksygenne działanie leptyny, co było związane z obniżoną fosforylacją STAT3 w jądrze brzuszno-przyśrodkowym i okołokomorowym (38). Również wyniki badań *in vitro* wskazują na udział prolaktyny w rozwoju fizjologicznej leptynoooporności – inkubacja komórek spłotu naczyniówkowego i naczyń mózgowych z tym hormonem znacznie obniżała wydajność transportu leptyny przez barierę krew–mózg (50).

Wydaje się również, że za leptynoooporność w czasie ciąży może być odpowiedzialny laktogen łożyskowy, ponieważ u samic szczurów będących w ciąży rzekomej nie pojawia się oporność na tę adipokinę, natomiast stałe dokomorowe podawanie tym zwierzętom wysokich stężeń prolaktyny – naśladujące działanie laktogenu łożyskowego – całkowicie niweluje wpływ leptyny na spożycie pokarmu (1). Niedawno w mózgu myszy zidentyfikowano neurony wrażliwe zarówno na leptynę, jak i na prolaktynę – zaobserwowano, że w błonach komórek jądra pasma samotnego i pola przedwzrokowego obecne są receptory obu hormonów oraz że komórki te tracą wrażliwość na leptynę w ostatnim trymestrze ciąży (39). Taka obserwacja

sugeruje, że prolaktyna lub laktogen łożyskowy mogą oddziaływać bezpośrednio na ścieżki sygnałowe leptyny, modulując wrażliwość neuronów na jej działanie. Najprawdopodobniej prolaktyna sprzyja rozwojowi leptynoooporności w pierwszych dwóch trymestrach ciąży i w okresie karmienia młodych, z kolei wysokie stężenie laktogenu łożyskowego w krążeniu prowadzi do obniżenia wrażliwości na leptynę u samic będących w zaawansowanej ciąży (5).

Znaczenie fizjologiczne naturalnej leptynoooporności

Ssaki, których aktywność różni się w zależności od pory roku i związanej z nią dostępności pokarmu, przechodzą corocznie odwracalny cykl zmian otluszczenia i masy ciała (43). Aby przetrwać okres, gdy pożywienia jest niewiele, zwierzęta te zwykle gromadzą rezerwy energetyczne w postaci lipidów. Ponieważ leptyna obniża łaknienie, jej wysokie stężenie w krwi uniemożliwiałoby im silne otluszczenie, niezbędne w okresie poprzedzającym post. U ssaków o aktywności sezonowej wykształcił się zatem mechanizm, który pozwala im ominąć sygnał sytości dostarczany przez ten hormon i intensywnie żerować, umożliwiając gromadzenie zapasów energetycznych, gdy pokarmu jest pod dostatkiem. Podobna sytuacja ma miejsce u wędrownych gatunków ptaków – w okresie migracji gromadzą one duże ilości lipidów, przede wszystkim dzięki hiperfagii (2). W celu podtrzymania apetytu, u osobników otluszczaających się przed podjęciem wędrówki i uzupełniających zapasy tłuszczowe na miejscu przystankowym można oczekiwać wystąpienia tymczasowej leptynoooporności. U obu opisanych wcześniej gatunków migrantów, biegusa i pasówki, wykształcenie takiego mechanizmu – przy założeniu podobnej roli leptyny, jaką pełni ona u ssaków – wydaje się fizjologiczną koniecznością.

W ostatnim czasie Schradin i wsp. (44) wprowadzili pojęcie „hipotezy ekologicznej”, odnoszącej się do spotykanego u niektórych gatunków zwierząt braku korelacji między stężeniem leptyny w osoczu a ilością zgromadzonych w organizmie lipidów. Zgodnie z tą hipotezą, stężenie leptyny może być niezależne od masy tkanki tłuszczowej, gdy sezonowe, silne otluszczenie się jest korzystne w danym środowisku, charakteryzującym się okresowo niską dostępnością pokarmu. Hipoteza ekologiczna wyjaśnia również występowanie leptynoooporności u ciężarnych samic. Podobnie jak zwierzęta przygotowujące się do hibernacji lub długodystansowego lotu, samice ssaków w okresie ciąży również intensywnie odkładają w organizmie lipidy. Obserwowana w tym czasie oporność na leptynę umożliwia hiperfagię, która jest niezbędnym przystosowaniem behawioralnym i fizjologicznym, pozwalającym sprostać zwiększonemu zapotrzebowaniu energetycznemu, jakim samica jest obciążona w związku z rozwojem płodu i laktacją.

U niektórych zwierząt leptynoooporność może być związana z reprodukcją. U świstaka amerykańskiego

obniżenie stężenia leptyny jest skorelowane w czasie z powiększeniem jąder, co przypada na późną jesień i wczesną zimą (8). Podobna zależność obserwowana jest u lisa polarnego, u którego masa i objętość jąder wzrasta od stycznia do lutego, osiągając maksimum w marcu, z początkiem sezonu rozrodczego (46); jednocześnie pod koniec zimy i wczesną wiosną obserwowane jest obniżenie stężenia leptyny w osoczu (37). W badaniach przeprowadzonych *in vitro* na szczurzych jądrach wykazano, że leptyna hamuje wydzielanie testosteronu (49), a u *R. pumilio* zaobserwowano ujemną korelację stężenia leptyny i testosteronu w osoczu (44). Wiadomo też, że leptyna obniża syntezę testosteronu w niedojrzałych jądrach myszy i owiec (24). Zwiększenie stężenia leptyny w osoczu ssaków o aktywności sezonowej może więc być związane z cykliczną regresją gonad i obniżeniem syntezy testosteronu poza okresem rozrodczym, natomiast obniżenie stężenia – ze wzrostem aktywności gonad przed rują.

Fizjologiczna oporność na leptynę wykształciła się u różnych grup kręgowców, niekiedy odległych ewolucyjnie, ale poddanych podobnej presji środowiskowej. Wyniki wielu badań wskazują, że zjawisko to ma na celu umożliwienie hiperfagii w stanach podwyższonego zapotrzebowania energetycznego organizmu. Taka sytuacja ma miejsce u gatunków żyjących w warunkach zmiennej podaży pokarmu, u ciężarnych samic ssaków oraz prawdopodobnie u migrujących ptaków. W każdym z wymienionych przypadków przejściowa leptynooporność umożliwia ominięcie sygnału sytości związanego z tym hormonem i intensywne pobieranie pokarmu, prowadzące do zwiększenia masy tkanki tłuszczowej, pomimo już zgromadzonych rezerw energetycznych.

Piśmiennictwo

- Augustine R. A., Grattan D. R.: Induction of central leptin resistance in hyperphagic pseudopregnant rats by chronic prolactin infusion. *Endocrinology* 2008, 149, 1049-1055.
- Bairlein F.: How to get fat: nutritional mechanisms of seasonal fat accumulation in migratory songbirds. *Naturwissenschaften* 2002, 89, 1-10.
- Banks A. S., Davis S. M., Bates S. H., Myers M. G. Jr.: Activation of downstream signals by the long form of the leptin receptor. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 14563-14572.
- Banks W. A., Clever C. M., Farrell C. L.: Partial saturation and regional variation in the blood-to-brain transport of leptin in normal weight mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000, 278, E1158-E1165.
- Ben-Jonathan N., Hugo E.: Prolactin (PRL) in adipose tissue: regulation and functions. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015, 846, 1-35.
- Bjørbaek C., Lavery H. J., Bates S. H., Olson R. K., Davis S. M., Flier J. S., Myers M. G. Jr.: SOCS3 mediates feedback inhibition of the leptin receptor via Tyr⁹⁸⁵. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 40649-40657.
- Cerasale D. J., Zajac D. M., Guglielmo C. G.: Behavioral and physiological effects of photoperiod-induced migratory state and leptin on migratory bird, *Zonotrichia albicollis*: I. Anorectic effects of leptin administration. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2011, 174, 276-286.
- Concannon P., Levac K., Rawson R., Tennant B., Bensadoun A.: Seasonal changes in serum leptin, food intake, and body weight in photoentrained woodchucks. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001, 281, R951-R959.
- El-Hashimi K., Pierroz D. D., Hileman S. M., Bjørbaek C., Flier J. S.: Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J. Clin. Invest.* 2000, 105, 1827-1832.
- Florant G. L., Porst H., Peiffer A., Hudachek S. F., Pittman C., Summers S. A., Rajala M. W., Scherer P. E.: Fat-cell mass, serum leptin and adiponectin changes during weight gain and loss in yellow-bellied marmots (*Marmota flaviventris*). *J. Comp. Physiol. B* 2004, 174, 633-639.
- Friedman J. M., Mantzoros C. S.: 20 years of leptin: from the discovery of the leptin gene to leptin in our therapeutic armamentarium. *Metabolism* 2015, 64, 1-4.
- Ganjam G. K., Benzler J., Pinkenburg O., Boucsein A., Stöhr S., Steger J., Culmsee C., Barrett P., Tups A.: Overexpression of suppressor of cytokine signaling 3 in the arcuate nucleus of juvenile *Phodopus sungorus* alters seasonal body weight changes. *J. Comp. Physiol. B* 2013, 183, 1101-1111.
- García M. D., Casanueva F. F., Diéguez C., Sejaris R. M.: Gestational profile of leptin messenger ribonucleic acid (mRNA) content in the placenta and adipose tissue in the rat, and regulation of the mRNA levels of the leptin receptor subtypes in the hypothalamus during pregnancy and lactation. *Biol. Reprod.* 2000, 62, 698-703.
- Gavrilova O., Barr V., Marcus-Samuels B., Reitman M.: Hyperleptinemia of pregnancy associated with the appearance of a circulating form of the leptin receptor. *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 30546-30551.
- Gogga P., Karbowska J., Kochan Z., Meissner W.: Circulating leptin levels do not reflect the amount of body fat in the dunlin *Calidris alpina* during migration. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2013, 187, 74-78.
- Gogga P., Karbowska J., Meissner W., Kochan Z.: Rola leptyny w regulacji metabolizmu lipidów i węglowodanów. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2011, 65, 255-262.
- Grattan D. R.: A mother's brain knows. *J. Neuroendocrinol.* 2011, 23, 1188-1189.
- Grattan D. R.: 60 years of neuroendocrinology: The hypothalamo-prolactin axis. *J. Endocrinol.* 2015, 226, T101-T122.
- Grattan D. R., Ladyman S. R., Augustine R. A.: Hormonal induction of leptin resistance during pregnancy. *Physiol. Behav.* 2007, 91, 366-374.
- Gutman R., Choshniak I., Kronfeld-Schor N.: Defending body mass during food restriction in *Acomys russatus*: a desert rodent that does not store food. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006, 290, R881-R891.
- Gutman R., Yasha D., Choshniak I., Kronfeld-Schor N.: Two strategies for coping with food shortage in desert golden spiny mice. *Physiol. Behav.* 2007, 90, 95-102.
- Hardie L., Trayhurn P., Abramovich D., Fowler P.: Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin. Endocrinol.* 1997, 47, 101-106.
- Henson M. C., Castracane V. D.: Leptin in pregnancy. *Biol. Reprod.* 2000, 63, 1219-1228.
- Herrid M., Xia Y., O'Shea T., McFarlane J. R.: Leptin inhibits basal but not gonadotrophin-stimulated testosterone production in the immature mouse and sheep testis. *Reprod. Fertil. Dev.* 2008, 20, 519-528.
- Hileman S. M., Tornøe J., Flier J. S., Bjørbaek C.: Transcellular transport of leptin by the short leptin receptor isoform ObRa in Madin-Darby Canine Kidney cells. *Endocrinology* 2000, 141, 1955-1961.
- Johnstone L. E., Higuchi T.: Food intake and leptin during pregnancy and lactation. *Prog. Brain Res.* 2001, 133, 215-227.
- Kochan Z., Karbowska J., Meissner W.: Leptin is synthesized in the liver and adipose tissue of the dunlin (*Calidris alpina*). *Gen. Comp. Endocrinol.* 2006, 148, 336-339.
- Kronfeld-Schor N., Richardson C., Silvia B. A., Kunz T. H., Widmaier P.: Dissociation of leptin secretion and adiposity during prehibernatory fattening in little brown bats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000, 279, R1277-R1281.
- Król E., Duncan J. S., Redman P., Morgan P. J., Mercer J. G., Speakman J. R.: Photoperiod regulates leptin sensitivity in field voles, *Microtus agrestis*. *J. Comp. Physiol. B* 2006, 176, 153-163.
- Król E., Speakman J. R.: Regulation of body mass and adiposity in the field vole, *Microtus agrestis*: a model of leptin resistance. *J. Endocrinol.* 2007, 192, 271-278.
- Król E., Tups A., Archer Z. A., Ross A. W., Moar K. M., Bell L. M., Duncan J. S., Mayer C., Morgan P. J., Mercer J. G., Speakman J. R.: Altered expression of SOCS3 in the hypothalamic arcuate nucleus during seasonal body mass changes in the field vole, *Microtus agrestis*. *J. Neuroendocrinol.* 2007, 19, 83-94.
- Kurokawa T., Uji S., Suzuki T.: Identification of cDNA coding for a homologue to mammalian leptin from pufferfish, *Takifugu rubripes*. *Peptides* 2005, 26, 745-750.
- Ladyman S. R., Grattan D. R.: Region-specific reduction in leptin-induced phosphorylation of signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) in the rat hypothalamus is associated with leptin resistance during pregnancy. *Endocrinology* 2004, 145, 3704-3711.
- Ladyman S. R., Grattan D. R.: Suppression of leptin receptor messenger ribonucleic acid and leptin responsiveness in the ventromedial nucleus of the hypothalamus during pregnancy in the rat. *Endocrinology* 2005, 146, 3868-3874.

35. Lin L., Martin R., Schaffhauser A. O., York D. A.: Acute changes in the response to peripheral leptin with alteration in the diet composition. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001, 280, R504-R509.
36. Margetic S., Gazzola C., Pegg G. G., Hill R. A.: Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002, 26, 1407-1433.
37. Mustonen A. M., Pyykönen T., Asikainen J., Hänninen S., Mononen J., Nieminen P.: Circannual leptin and ghrelin levels of the blue fox (*Alopex lagopus*) in reference to seasonal rhythms of body mass, adiposity, and food intake. *J. Exp. Zool. A Comp. Exp. Biol.* 2005, 303A, 26-36.
38. Naef L., Woodside B.: Prolactin/Leptin interactions in the control of food intake in rats. *Endocrinology* 2007, 148, 5977-5983.
39. Nagaishi V. S., Cardinali L. I., Zampieri T. T., Furigo I. C., Metzger M., Donato J. Jr.: Possible crosstalk between leptin and prolactin during pregnancy. *Neuroscience* 2014, 259, 71-83.
40. Page-Wilson G., Reitman-Ivashkov E., Meece K., White A., Rosenbaum M., Smiley R. M., Wardlaw S. L.: Cerebrospinal fluid levels of leptin, proopiomelanocortin, and agouti-related protein in human pregnancy: evidence for leptin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013, 98, 264-271.
41. Paolucci M., Rocco M., Varricchio E.: Leptin presence in plasma, liver and fat bodies in the lizard *Podarcis sicula*. Fluctuations throughout the reproductive cycle. *Life Sci.* 2001, 69, 2399-2408.
42. Quillfeldt P., Everaert N., Buyse J., Masello J. F., Dridi S.: Relationship between plasma leptin-like protein levels, begging and provisioning in nestling thin-billed prions *Pachyptila belcheri*. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2009, 161, 171-178.
43. Rousseau K., Atcha Z., Loudon A. S. I.: Leptin and seasonal mammals. *J. Neuroendocrinol.* 2003, 15, 409-414.
44. Schradin C., Raynaud J., Arrivé M., Blanc S.: Leptin levels in free ranging striped mice (*Rhabdomys pumilio*) increase when food decreases: The ecological leptin hypothesis. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2014, 206, 139-145.
45. Schultz M. A., Klomp N. I.: Does the foraging strategy of adult Short-tailed Shearwaters cause obesity in their chicks? *J. Avian. Biol.* 2000, 31, 287-294.
46. Smith A. J., Clausen O. P. F., Kirkhus B., Jahnsen T., Møller O. M., Hansson V.: Seasonal changes in spermatogenesis in the blue fox (*Alopex lagopus*), quantified by DNA flow cytometry and measurement of soluble Mn²⁺-dependent adenylate cyclase activity. *J. Reprod. Fertil.* 1984, 72, 453-461.
47. Spanovich S., Niewiarowski P. H., Londraville R. L.: Seasonal effects on circulating leptin in the lizard *Sceloporus undulatus* from two populations. *Comp. Biochem. Physiol. B* 2006, 143, 507-513.
48. Sprent J., Jones S. M., Nicol S. C.: Does leptin signal adiposity in the egg-laying mammal, *Tachyglossus aculeatus*? *Gen. Comp. Endocrinol.* 2012, 178, 372-379.
49. Tena-Sempere M., Pinilla L., González L. C., Diéguez C., Casanueva F. F., Aguilar E.: Leptin inhibits testosterone secretion from adult rat testis in vitro. *J. Endocrinol.* 1999, 161, 211-218.
50. Trujillo M. L., Spuch C., Carro E., Señaris R.: Hyperphagia and central mechanisms for leptin resistance during pregnancy. *Endocrinology* 2011, 152, 1355-1365.
51. Tups A., Ellis C., Moar K. M., Logie T. J., Adam C. L., Mercer J. G., Klingenspor M.: Photoperiodic regulation of leptin sensitivity in the Siberian hamster, *Phodopus sungorus*, is reflected in arcuate nucleus SOCS-3 (Suppressor of Cytokine Signaling) gene expression. *Endocrinology* 2004, 145, 1185-1193.
52. Tups A., Stöhr S., Helwig M., Barrett P., Krol E., Schachtner J., Mercer J. G., Klingenspor M.: Seasonal leptin resistance is associated with impaired signalling via JAK2-STAT3 but not ERK, possibly mediated by reduced hypothalamic GRB2 protein. *J. Comp. Physiol. B* 2012, 182, 553-567.
53. Zampieri T. T., Ramos-Lobo A. M., Furigo I. C., Pedrosa J. A., Buonfiglio D. C., Donato J. Jr.: SOCS3 deficiency in leptin receptor-expressing cells mitigates the development of pregnancy-induced metabolic changes. *Mol. Metab.* 2014, 4, 237-245.
54. Zhang Y., Guo K. Y., Diaz P. A., Heo M., Leibel R. L.: Determinants of leptin gene expression in fat depots of lean mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002, 282, R226-R234.
55. Zhou Y., Rui L.: Leptin signaling and leptin resistance. *Front. Med.* 2013, 7, 207-222.
56. Zhu W. L., Zhang L., Wang Z. K.: Effects of exogenous leptin on body mass, thermogenesis capacity and hormone concentrations of yuman chinese vole, *Eothenomys miletus*, under varied photoperiod. *Pakistan J. Zool.* 2013, 45, 997-1006.

Adres autora: dr hab. Zdzisław Kochan, Dębinki 7, 80-211 Gdańsk;
e-mail: kochanz@gumed.edu.pl