УЧАСТИЕ ЛЕПТИНА В ПОДДЕРЖАНИИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА

PARTICIPATION OF LEPTIN IN SUPPORT OF MAINTAINING OF HOMEOSTASIS

УДК 612.1/.8

Мартынов Д.К., студент 5 курс, факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Россия, г. Москва

Martynov D.K.

Аннотация: В данной статье рассмотрены основные функции гормона лептина и его участие в поддержании энергетического гомеостаза. Рассмотрены его структурно-функциональные особенности, способы и пути секреции, сигналинг. Дана характеристика системам, осуществляющим транспорт гормона. Рассмотрена роль лептина в патогенезе разных эндокринных заболеваний. Рассмотрены механизмы действия лептина про различных типах потребления пищи (гомеостатический, анорексический, гедонистический). Также рассмотрена роль лептина в гомеостазе глюкозы.

Abstract: This article discusses the main functions of the hormone leptin and its role in maintaining energy homeostasis. Its structural and functional features, methods and routes of secretion, signaling are considered. The characteristics of the systems that transport the hormone are given. The role of leptin in the pathogenesis of various endocrine diseases is considered. The mechanisms of leptin action on various types of food consumption (homeostatic, anorexic, hedonistic) are considered. The role of leptin in glucose homeostasis is also discussed.

Ключевые слова: лептин, сигналинг, рецептор, инсулинорезистентность, лептинорезистентность, сахарный диабет.

Keywords: leptin, signaling, receptor, insulin resistance, leptin resistance, diabetes mellitus.

ВВЕДЕНИЕ

Ранние исследования животных и человека показали, что существуют механизмы для поддержания баланса получения и расхода энергии в течение нескольких дней или недель. Это медленное, но точное регулирование позволяет весу тела человека сохранять стабильные средние значения. Были выдвинуты различные гипотезы относительно сигнала обратной связи, который позволил бы контролировать массу тела, включая механизмы, регулирующие уровень глюкозы и аминокислот в крови, температуру тела. В 1953 году Кеннеди предложил липостатическую теорию, в которой потребление пищи контролируется гипоталамусом с целью регулирования жировых запасов в организме, и со временем стало очевидно, что изменения массы тела взрослого человека в первую очередь определяются изменениями жировой массы. [3]

Существование лептина было спрогнозировано на основе опытов, проведенных на мышах ob/ob (дефицит лептина) и db/db (дефицит лептиновых рецепторов). Дуглас Коулман и его коллеги провели исследования парабиоза мышей ob/ob и db/db. Из этих исследований они пришли к выводу, что ob/ob-мыши не имели циркулирующего фактора, который был в избытке у мышей db/db. Этот циркулирующий фактор вызывал ожирение у мышей ob/ob, тогда как мыши db / db вовсе не реагировали на него.

Потребовалось более 40 лет для открытия гена, который, как предполагалось, был ответственен за наблюдаемый эффект при исследованиях парабиоза ob/ob и db/db.

СТРУКТУРА, ПРОДУЦИРОВАНИЕ, ТРАНСПОРТ И СИГНАЛИНГ ЛЕПТИНА

Ген и пептид

Лептин (от греческого слова leptos, что означает «тонкий»), получен из гена lep, расположенного на хромосоме 7, которая транскрибирует пептид из 167 аминокислот с молекулярной массой 16 кДа. Последовательность гена lep очень хорошо сохраняется у млекопитающих. Функция лептина является высококонсервативной во всех лептинах млекопитающих и из-за сохранения ключевых вторичных и третичных структур, позволяющих образовывать дисульфидные мостики.

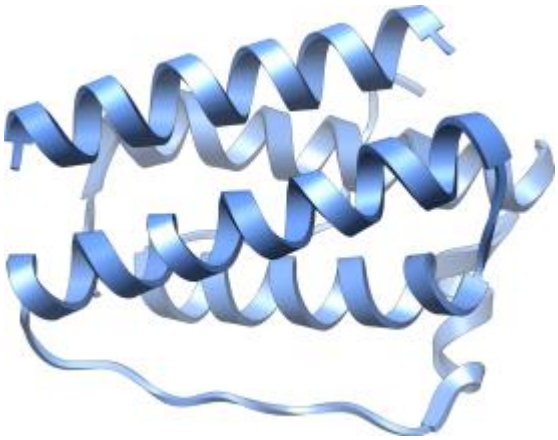


Рисунок 1. Строение лептина [4]

Продуцирование лептина

Хотя основным местом продуцирования лептина является белая жировая ткань, оно также выражено в других тканях, включая желудок, легкие, плаценту и, возможно, мозг. У грызунов экспрессия лептина жировой тканью выявляется после дифференциации преадипоцитов в адипоциты, что совпадает с ранними стадиями накопления липидов в клетках.

Скорость увеличения экспрессии пропорциональна массе белого жира и, хотя экспрессия лептина различна среди различных жировых складок, была найдена корреляция с размером адипоцитов. Лептин непрерывно секретируется, однако скорость секреции может быть увеличена или уменьшена независимо от регуляции экспрессии мРНК лептина из-за наличия небольших везикулярных запасов лептина в адипоцитах. Устойчивая стимуляция секреции требует

одновременного увеличения экспрессии мРНК лептина, чтобы предотвратить быстрое истощение запасов лептина.

Концентрации лептина в кровотоке увеличиваются пропорционально запасам белой жировой ткани, но его высвобождение носит волнообразный характер. У людей содержание лептина ночью выше, чем днем, и может увеличиться с потреблением пищи. Реакция лептина на прием пищи ночью более выражена, чем утром, а также коррелирует с гликемическим индексом пищи. Однако голодание или воздействие холодом, напротив - ингибируют образование и высвобождение лептина. Увеличение экспрессии лептина и секреция из адипоцитов связаны со стимуляцией секреции инсулина, поглощением глюкозы клетками и наличием энергетических субстратов, свидетельствующих о анаболическом состоянии. Активация бета-адренергических рецепторов или повышение внутриклеточного цАМФ ингибируют экспрессию лептина.

Механизмы транспорта лептина

Лептин обладает слишком большими размерами, чтобы пассивно пересекать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и вместо этого транспортируется через ГЭБ регулируемой, насыщаемой транспортной системой. Несмотря на то, что назначение этой системы переноса лептина все еще неясно, она действует независимо от LepRb. Несмотря на то, что часто подразумевается, что дугообразное ядро находится за пределами ГЭБ, наличие функционального ГЭБ в дугообразном ядре было установлено и охарактеризовано отсутствием фенестрированных капилляров. Фенестрированные капилляры находятся в отдельных областях мозга в непосредственной близости от желудочкового пространства, которые в совокупности называются околожелудочковыми органами (CVO). Медианное возвышение (ME), это околожелудочковые органы, содержащие фенестрированные капилляры. Граница между ME и дугообразным ядром выровнена таницитами, представляющие собой высокоспециализированные

глиальные клетки, связанные через плотные контакты. Таким образом, таниците ограждают дугообразное ядро от кровотока и смежного медианного возвышения.

Эти и другие данные указывают на то, что дугообразное ядро защищено от общей циркуляции ГЭБ и таницитовым барьером в системе е медиальное возвышение/дугообразное ядро, и что циркулирующие в крови сигналы не могут достигать нейронов дугообразного ядра посредством пассивной диффузии. Однако некоторые данные показывают, что нейроны дугообразного ядра, особенно находящиеся в непосредственной близости от ME, имеют уникальную возможность реагировать на сигналы, циркулирующие в кровотоке, такие как лептин.

Во-первых, голодание заставляет фенестрированные капилляры пробираться от медиального возвышения к проксимальным частям дугообразного ядра, делая возможной диффузию лептина к нейронам на границе дугообразного ядра с медиальным возвышением. Во-вторых, таниците могут переносить лептин в цереброспинальную жидкость (CSF), откуда лептин достигает клетки-мишени LepRb. В-третьих, проксимальное дугообразное ядро также соединяется с периваскулярным пространством медианного возвышения (пространство Вирхова-Робина), позволяя веществам, полученным из крови, проникать в проксимальные нейроны дугообразного ядра по периваскулярным путям. Наконец, многие нейроны дугообразного ядра LepRb посылают проекции через таницитовый барьер в медиальное возвышение и тем самым получают прямой доступ к лептину, содержащемуся в кровотоке. В то время как лептин достигает большинства центральных нейронов LepRb посредством насыщаемого транспорта через ГЭБ или через CSF, нейроны дугообразного ядра LepRb удобно расположены для обнаружения изменений уровня лептина в кровотоке независимо от ГЭБ и тем самым реагируют на эти изменения увеличением сенситивности. Различные пути доступа лептина в мозг в ARC и не-ARC LepRb нейронах, представлены на рисунке 2.

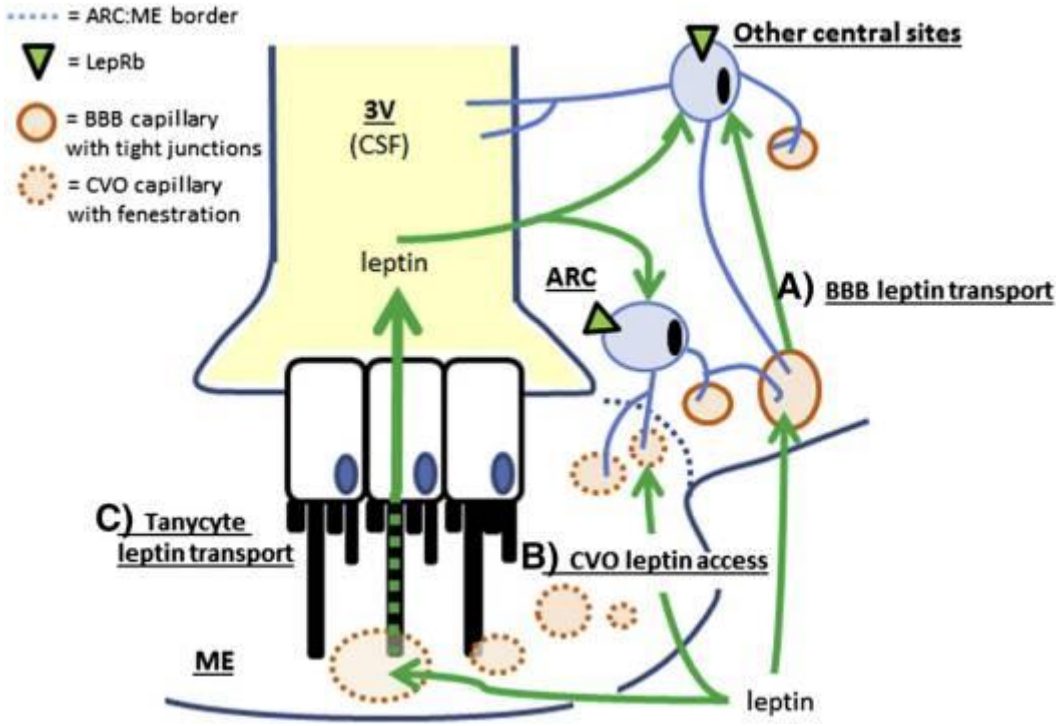


Рисунок 2. Механизмы доступа лептина. Схематический рисунок, изображающий границу на уровне медианного возвышения (ME) и дугообразного ядра (ARC) в качестве примера, показывающего различные механизмы доступа лептина. [5]

Рецепторы лептина и сигналинг

Шесть изоформ рецепторов лептина (LepRa-f) генерируются путем альтернативного сплайсинга гена lepr (aka db gene). Эти изоформы имеют общий лептин-связывающий домен, но отличаются внутриклеточными доменами. LepRa, b, c, d и f являются трансмембранными рецепторами, которые обладают мотивом, необходимым для связывания janus kinase 2 (JAK2) (рисунок 3).

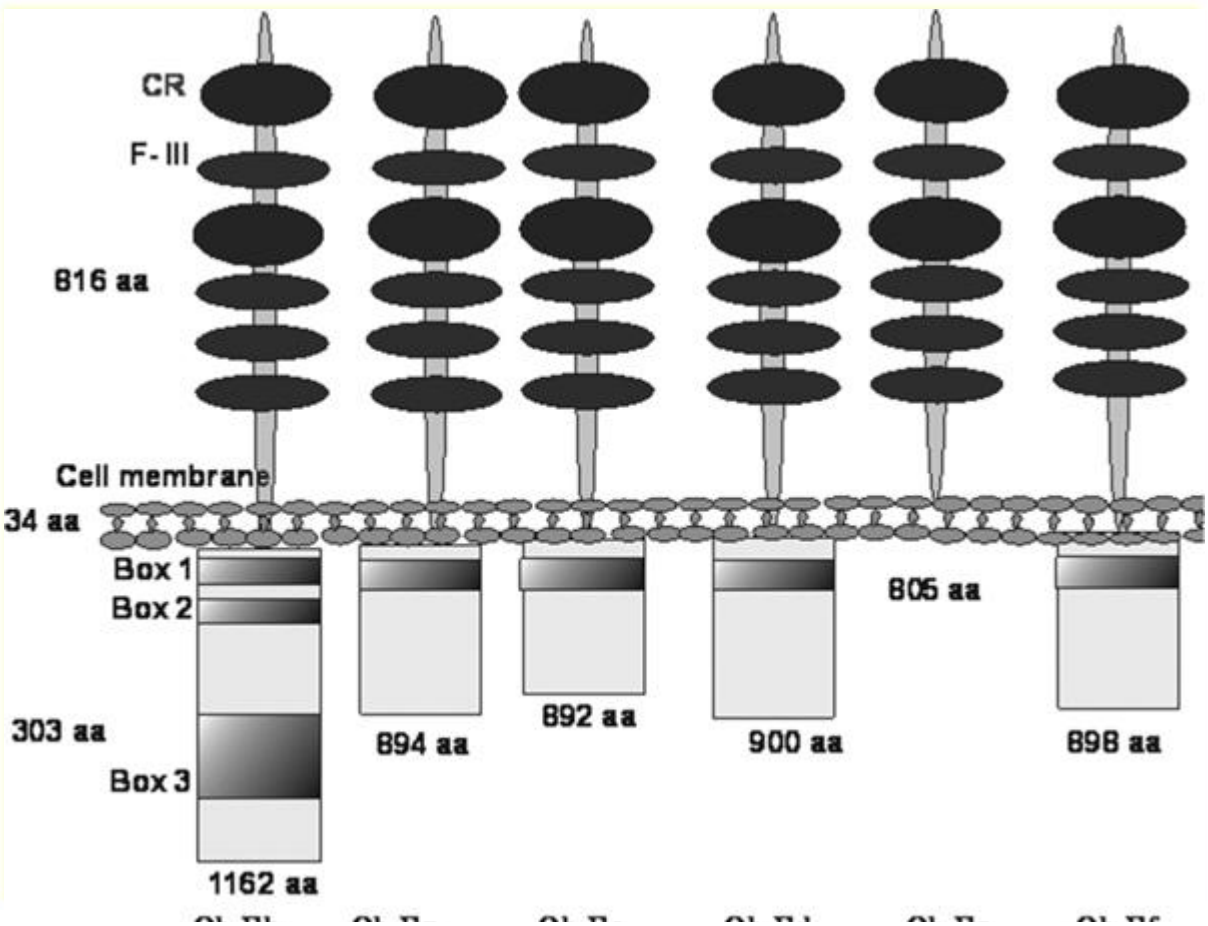


Рисунок 4. Активация и инактивация рецептора LepRb [2]

LepRe не имеет трансмембранного домена и является растворимой изоформой LepR, что позволяет LepRe связывать циркулирующий лептин и ингибировать перенос центрального лептина. LepRb обладает расширенным внутриклеточным сигнальным доменом, который фосфорилируется у трех различных тирозиновых остатков активированным JAK2, и эта длинная форма рецептора лептина ответственна за основные эффекты лептина касательно энергетического гомеостаза и других нейроэндокринных функций (рисунок 4).

LepRb является типичным рецептором цитокинов класса I без активности встроенной киназы; вместо этого связывание лептина с LepRb позволяет рекрутировать и активировать JAK2, которые проводят фосфорилирование самого JAK2 и транспортируют три остатка тирозина на LepRb (Y985, Y1077 и Y1138). Каждый из этих участков фосфорилирования индуцирует

специфический сигнальный путь с различными физиологическими функциями лептина. Y985 активирует сигналинг доменного белка src-homology-

2 (SHP-2), митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) и опосредует сигналинг отрицательной обратной связи по сигнальному пути лептина. Y1077 активирует signal-transducer-and-activator-of-transcription-5 (STAT5) и опосредует репродуктивные эффекты лептина. Наконец, Y1138 активирует сигнализацию STAT3 и опосредует основные эффекты лептина на энергетический гомеостаз и нейроэндокринные функции, при этом мало влияет на репродукцию. Лептин-индуцированный pSTAT3 также использовался для обозначения относительных изменений чувствительности лептина.

Передача сигналов LepRb связана с двумя молекулами-адаптерами, служащими отрицательными регуляторами передачи сигналов лептина: suppressor-of-cytokine-signaling-3 (SOCS-3) и phosphotyrosine phospha-tase-1B (PTP1B). Экспрессия гена SOCS-3 повышается с помощью лептин-индуцированного пептида pSTAT3, и SOCS-3 связывается с Y985 и JAK2, чтобы блокировать сигнализацию лептина в классическом пути ингибирования обратной связи. Селективная мутация Y985, с целью предотвращения лептин-индуцированного фосфорилирования Y985, у мышей приводит к усиленному сигналингу лептина и демонстрирует роль Y985 в передаче сигналов с отрицательной обратной связью. Сверхэкспрессия SOCS-3 снижает передачу сигналов лептина, а гетерозиготные делеции SOCS-3 (гомозиготные животные являются эмбриональными леталями), наоборот – повышают чувствительность к лептину и уменьшают увеличение веса, вызванное диетой с высоким содержанием жиров. Аналогично, количество мРНК PTP1B повышается сигналингом STAT3, а дефицит PTP1B приводит к усилению действия лептина. Самое главное, что мыши, устойчивые к лептину, имели повышенную экспрессию мРНК PTP1B и/или SOCS-3 гипоталамуса, что способствует их устойчивости к лептину. Другие регулируемые транскрипты LepRb включают в себя несколько гипоталамических нейропептидов, таких как проопиомеланокортин (POMC), кокаин-и-амфетамин-регулируемый транскрипт (CART), аготи-связанный белок (AgRP) и нейропептид Y (NPY).

JAK2 также может быть фосфорилирован в нескольких аминокислотных остатках, которые модулируют активность JAK2 и передачу сигнала LepRb, например: фосфорилирование инсулинорецепторных субстратов (IRS) и активация фосфоинозитол-3-киназы (PI3K). Лептин-индуцированная передача сигналов PI3K необходима для воздействия лептина на потребление пищи. Лептин также регулирует фосфорилирование 5'-аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы (AMPK), главного метаболического переключателя, регулирующего потоки энергии. В периферических тканях лептин стимулирует активность AMPK для стимулирования катаболических путей, таких как окисление жирных кислот и перенос глюкозы (рисунок 5). В мозге же наоборот, лептин ингибирует активность AMPK, который специфически регулирует потребление пищи через регуляцию гипоталамических нейропептидов (рисунок 6).

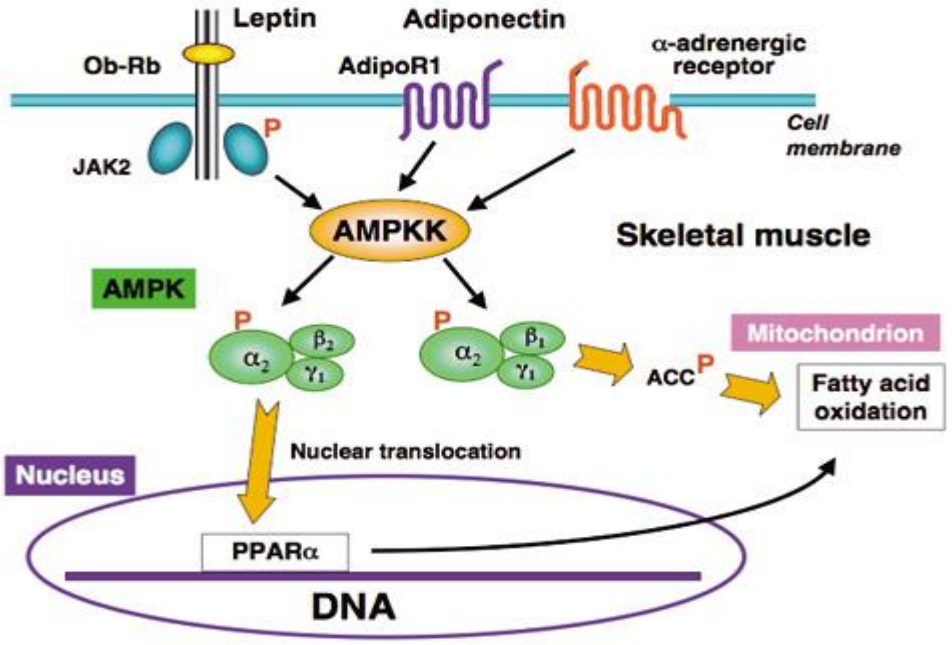


Рисунок 5. Регуляторная роль AMPK в окислении жирных кислот в скелетных мышцах [6]

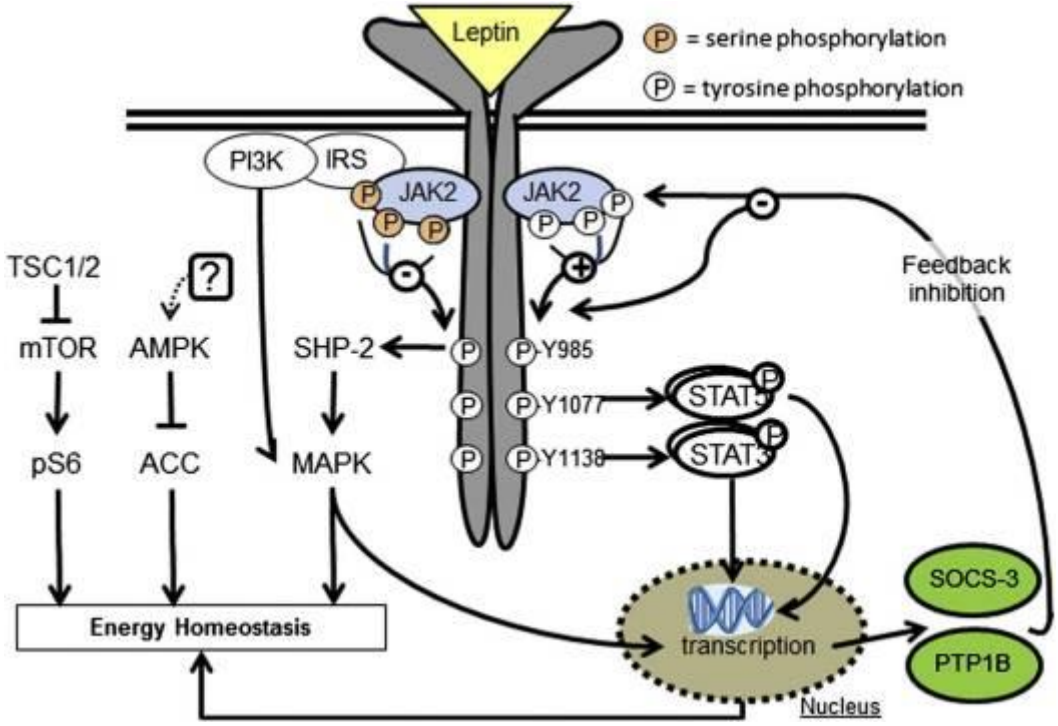


Рисунок 6. Сигнальные пути лептина и клеточная лептинорезистентность. Схематическое изображение сигнальных путей, индуцированных длинным рецептором лептина (LepRb). PI3K = phosphatidylinositol-3-kinase; IRS = insulin receptor substrate; JAK2 = janus kinase-2; ER = endoplasmatic reticulum, STAT = signal-transducer-and-activator-of-transcription; SOCS-3 = suppressor-of-cytokine-signaling-3; PTP1B = phosphotyrosine phosphatase 1B; TSC1/2 = tuberous-sclerosis1/2; mTOR = mammalian-target-of-rapamycin; pS6 = phosphorylated ribosomal protein S6; AMPK = AMP-activated protein kinase; ACC = acetyl-CoA carboxylase; SHP-2 = src-homology-2 containing phosphotyrosine phosphatase 2; MAPK = mitogen-activated-protein-kinase. [5]

УЧАСТИЕ ЛЕПТИНА В ПОДДЕРЖАНИИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА

После открытия способности лептина участвовать в поддержании энергетического гомеостаза, распределение LepRb экспрессирующих нейронов детерминировало гипоталамус как главную мишень лептинового действия. Это наблюдение согласуется с более ранними исследованиями, демонстрирующими, что повреждения гипоталамуса, затронувшие несколько ядер гипоталамуса, как правило, приводили к сильному ожирению. Считается, что разнообразные

гипоталамические и экстрагипоталамические популяции LepRb в совокупности вносят вклад в общий эффект влияния лептина на энергетический гомеостаз (рисунок 7).

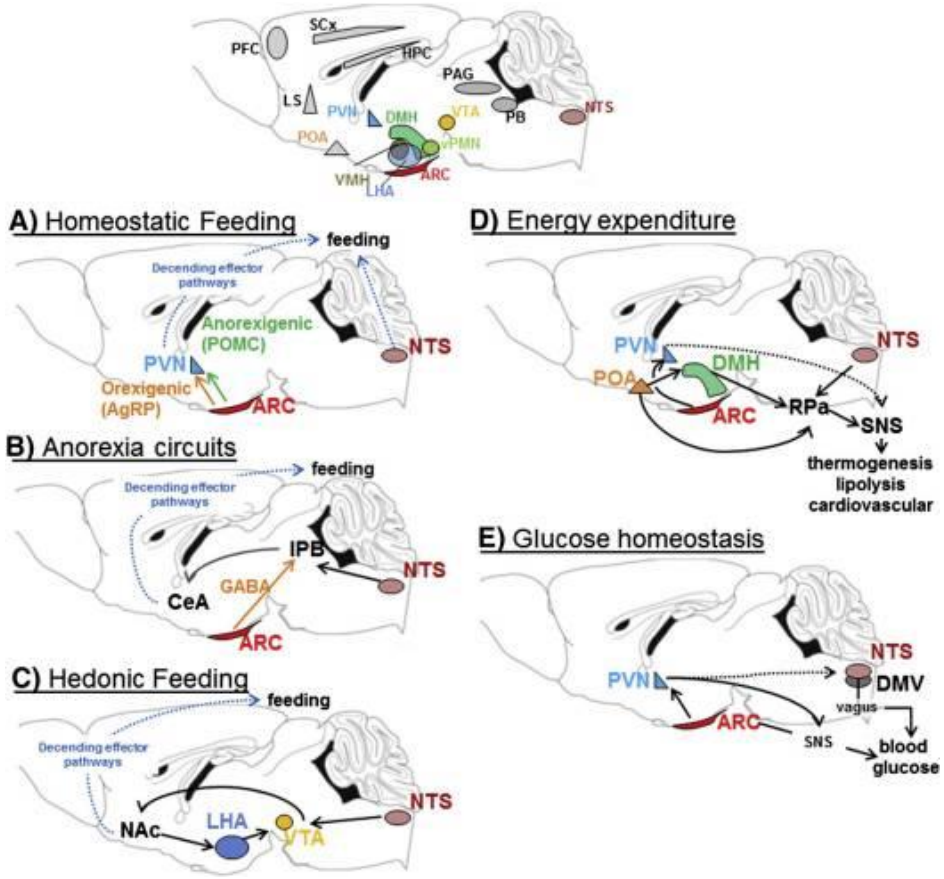


Рисунок 7. Сайты экспрессии LepRb и связанные с ними нейрональные сети. Лептин действует на различные сети для того, чтобы регулировать различные аспекты энергетического гомеостаза. PVN = paraventricular nucleus; ARC = arcuate nucleus; NTS = nucleus of the solitary tract; AgRP = agouti-related-peptide; POMC = proopiomelanocoritin; CeA = amygdala; lPB = lateral parabrachial nucleus; GABA = γ-aminobutyric acid; Glu = glutamate; Nac = nucleus accumbens; LHA = lateral hypothalamic area; VTA = ventral tegmental area; POA = prooptic area; DMH = dorso-medial hypothalamus; RPa = raphe pallidus; SNS = sympathetic nervous system, DMV = dorso-motor complex of vagus; PAG = periaqueductal gray; SCs = sensory cortex; HPC = hippocampus. [5]

Механизмы действия лептина при гомеостатическом (сбалансированном) потреблении пищи

LepRb сильно выражен в экспрессии ARC и LepRb, совместно локализованной с двумя нейронными популяциями, которые хорошо известны своим эффектом снижения аппетита и регуляцией в ответ на изменения в питании: орексигенные NPY/AgRP нейроны и анорексигенные нейроны POMC/CART. Лептин снижает экспрессию генов анорексигенных нейропептидов NPY и AgRP и ингибирует нейроны NPY/AgRP, тогда как голодание приводит к противоположному эффекту. И наоборот, лептин способствует экспрессии генов POMC и CART и активирует нейроны POMC/CART, в то время как голодание приводит к противоположному эффекту. In vivo фармакогенетическая и оптогенетическая активация или ингибирование нейронов AgPR и POMC подтвердили физиологическую важность их активированных состояний в контроле потребления пищи и расхода энергии; нейроны AgRP вызывали острые (в течение нескольких минут), а POMC долгосрочные (24 ч) изменения в пищевом поведении. Таким образом, анорексигенное действие лептина дифференциально регулирует орексигенные и анорексигенные нейроны, экспрессию и высвобождение их нейропептидов на нейроны второго порядка. Гомеостатические входы от ARC передаются через систему меланокортина внутри паравентрикулярного ядра (PVN) или латеральной области гипоталамуса (LHA), где пептиды, полученные из POMC, активируют меланокортин-4-рецепторы (MC4R), в то время как AgRP ингибирует функцию MC4R. Этот элегантный и простой путь сигнализации лептина является важным путем для гомеостатической регуляции питания (рисунок 7A).

Механизмы действия лептина при анорексии

Инъекция AgRP или NPY значительно увеличивает потребление пищи, хотя генетическая абляция AgRP или NPY не смогла уменьшить потребление пищи или массу тела. Было сделано предположение касательно механизмов

компенсации во время развития, и более поздние исследования показали, что абляция нейронов AgRP у взрослых мышей вызывает сильную гипофагию и даже смерть от голодания, тогда как неонатальная абляция никак не влияет на потребление энергии.

Нейроны NPY/AgRP являются нейронами-ингибиторами и ко-экспрессируют γ-аминомасляную кислоту (ГАМК). Пищевое поведение, связанное с голодом у мышей с абляцией, не зависело от сигналинга меланокортина, однако его можно было полностью предотвратить путем микроинъекций ГАМК в парабрахиальное ядро (ПБЯ), тогда как инъекции в другие классические структуры второго порядка, такие как PVN и LHA не возымели эффекта.

ПБЯ активируется чрезмерным приемом пищи. Как отмечено выше, лептин ингибирует нейроны AgRP и, следовательно, высвобождение ГАМК в ПБЯ, что может усилить насыщение, вызванное принятием пищи. Кроме того, LepRb также непосредственно экспрессируется в ядре одиночного тракта (NTS) в стволе головного мозга. Действие лептина в NTS способствует анорексии, независимой от гипоталамуса. Многие NTS, насыщающие и индуцирующие пептиды (например, GLP-1) действуют через ПБЯ, а действие лептина усиливает их активность. Таким образом, лептин-индуцированная анорексия может дополнительно уменьшать входы ГАМК из нейронов AgRP или индуцировать возбуждающие входы NTS в ПБЯ для усиления чувства сытости, вызванного приемом пищи, в дополнение к гомеостатическим схемам питания (рисунок 7B).

Механизмы действия лептина при гедонистическом типе питания

Важным аспектом питания является мотивация поиска пищи, несмотря на опасность, исходящую от хищников или окружающей среды. Алиментарный статус организма сильно влияет на мотивацию к употреблению пищи, а голод быстро ее повышает. Падение уровня лептина во время голодания способствует повышению мотивации, в то время как прием лептина снижает ценность пищи и, следовательно, мотивацию к ее употреблению.

Основной путь, вовлеченный в регуляцию мотивированного поведения, - мезолимбический, где среднемозговые нейроны, экспрессирующие дофамин, в вентральной области покрышки (VTA), высвобождают его в прилежащее ядро (NAc). Секреция дофамина в прилежащее ядро определяет события, как положительные (приносящие удовольствие), либо отрицательные (вызывающие отвращение). Таким образом, дофамин задает мотивацию к осуществлению определенного рода деятельности за вознаграждение или определяет то, насколько вознаграждение желаемо. Это хорошо продемонстрировано у гипердофаминергических мышей, где повышенное выделение дофамина повышает мотивацию к работе за пищевое вознаграждение.

Последние данные показали, что вышеупомянутые гомеостатические и анорексиальные аспекты существенно взаимодействуют с гедонистическими моделями, а сложный тип поведения, такой как питание, следует понимать, как интеграцию различных пищевых поведений (рисунок 7C).

Участие лептина в распределении энергии

Расход энергии представляет собой этап, следующий за употреблением пищи. Масса тела стабильна, когда количества поступившей и затраченной энергий находятся в равновесии. На расход энергии влияет двигательная активность, температура окружающей среды, а также алиментраный статус. Инъекции лептина у нормальных мышей не влияют на затраты энергии, но отсутствие лептина у мышей ob/ob или липодистрофических мышей приводит к низкой температуре тела (включая частые оцепенения) и чувствительности к холоду. Инъекции лептина корректируют пониженную температуру тела и чувствительность к холоду, что подтверждает важную роль лептина в терморегуляции. Лептин-дефицитные мыши также характеризуются атрофией бурой жировой ткани и уменьшением экспрессии белка-1 (UCP1), являющимся ключевым белком для производства тепла, получаемого из бурой жировой ткани, за счет липолиза. Кроме того, лептин также ответственен за потерю веса, не зависящую от приема пищи, с помощью механизмов, которые требуют UCP1,

предполагая, что контроль массы тела, не зависящий от пищи, опосредуется с помощью термогенеза бурой жировой ткани.

Дорсомедиальное ядро гипоталамуса и дорзальная область гипоталамуса (DMH/DHA) были детерминированы как области мозга, регулирующие термогенез бурой жировой ткани, учитывая, что воздействие холодом активирует нейроны DMH/DHA. Активность нейронов DMH/DHA также зависит от ингибирующих и возбуждающих входов от других участков, таких как преоптическая область (POA), которая действует как датчик температуры и сопоставляет локальную температуру с афферентной информацией от терморецепторов. POA связывается с DMH/DHA, чтобы регулировать эффекторные нейроны в raphe pallidus (RPa), которые контролируют симпатическую активность бурой жировой ткани. LepRb экспрессируется в нейронах, связанных с бурой жировой тканью, DMH/DHA и POA. DMH/DHA LepRb необходимы для регулирования расхода энергии и массы тела с помощью механизмов, независящих от приема пищи, но вовлекающих симпатическую активацию термогенеза бурой жировой ткани (рисунок 7D).

Изменения в расходах энергии и термогенезе всегда требуют одновременной адаптации сердечно-сосудистой системы и липолиза, они одинаково регулируются симпатической нервной системой, а в случае липолиза также осью HPA. Уровни лептина в крови коррелируют с артериальным давлением. Внутриклеточные сигнальные каскады лептина приводят к различным эффектам. В то время как лептин-индуцированный pSTAT3 необходим для поддержания нормальных значений затрат энергии, эффект, производимый на артериальное давление, требует активации PI3K.

Участие лептина в гомеостазе глюкозы

Действие лептина в ЦНС также оказывает сильное влияние на гомеостаз глюкозы в крови. Самые ранние доказательства того, что лептин вносит непосредственный вклад в гомеостаз глюкозы, были получены из экспериментов на мышах с дефицитом лептина или его рецептора. Обе мыши ob/ob и db/db обладали признаками гипергликемии, гиперинсулинемии и непереносимостью

глюкозы. Оказалось, что гипергликемия ob/ob мышей может быть легко нормализована путем введения лептина в мозг. Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что влияние лептина на гомеостаз глюкозы в крови опосредуется главным образом через центральную нервную систему.

Определение конкретных областей мозга и популяций нейронов, которые опосредуют влияние лептина на уровень глюкозы в крови, остается областью активных исследований. Как и в случае энергетического баланса, ряд исследований подтверждает роль гипоталамуса, и в большинстве из них основное внимание уделялось роли дугообразного ядра, в лептин-зависимой регуляции гомеостаза глюкозы. Акцент исследователей на дугообразном ядре обоснован данными, демонстрирующими, что восстановление действия лептина только в ARC является достаточным для нормализации уровня глюкозы в крови у мышей или крыс с дефицитом LepRb, причем последние данные заявляют о причастности к этому нейронов AgRP.

Влияние лептина на гомеостаз глюкозы в крови дополнительно реализуется при помощи систем, регулирующих автономную нервную систему. Например, лептин действует в гипоталамусе для подавления производства глюкозы печенью, а вагусная иннервация печени является важной составляющей этого эффекта. Точно так же лептин модулирует метаболизм глюкозы и липидов в периферических тканях через симпатический отток и активацию передачи сигналов AMPK. Таким образом, центральное действие лептина связано с автономными путями, которые контролируют выработку глюкозы в печени и удаление глюкозы из периферических тканей.

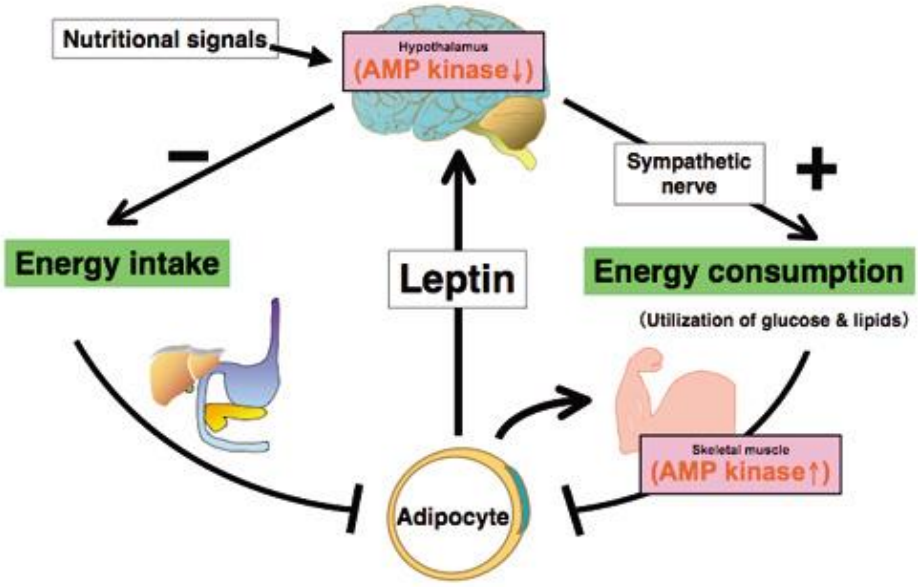


Рисунок 8. Участие лептина в контроле энергетического метаболизма организма путем взаимного регулирования АМФ-киназы в гипоталамусе и скелетной мышце [6]

Также лептин способен, косвенно влиять на уровень глюкозы в крови. Например, анорексическое действие лептина ограничивает введение углевода, в то время как лептин и инсулин действуют в ЦНС для изменения периферического липидного обмена (рисунок 7E).

Снижение уровня глюкозы, опосредованное действием лептина, включает как инсулин-зависимые, так и инсулиннезависимые механизмы. Учитывая установившуюся роль инсулина в регуляции гомеостаза глюкозы в крови, в нескольких экспериментах было установлено, что лептин нужен для повышения чувствительности к инсулину. Однако в дополнение к этому сенсибилизирующему эффекту инсулина последние исследования показывают, что лептин также снижает уровень глюкозы независимо от инсулина. Этот независимый от инсулина эффект был обнаружен у мышей и крыс с абляционными панкреатическими β-клетками и дефицитом инсулина с использованием терапии стрептозотоцином (STZ), где лептин полностью нормализует их тяжелую гипергликемию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние 20 лет было совершено множество открытий, касательно различных физиологических функций, регулируемых лептином и схем, опосредующих эти лептин-зависимые эффекты. Результатом является более полное понимание сложной сети, которая лежит в основе регулируемого лептином пищевого поведения и других гомеостатических функций.

Способность лептина регулировать уровень глюкозы в крови независимо от приема пищи и массы тела дает основания полагать, что лептин — это не просто гормон аппетита или ожирения. Поддержание гомеостаза глюкозы в крови является особенно ценным и, возможно, основным свойством этого гормона. Были обнаружены положительные эффекты лептина касательно снижения гипергликемии, связанной с лептин-дефицитной липодистрофией, и есть надежда на то, что применение лептина может быть эффективным клиническим решением в случае сахарного диабета первого типа.

Использованные источники:

1. Gorska E, Popko K, Stelmaszczyk-Emmel A, Ciepiela O, Kucharska A, Wasik M: Leptin receptors. European journal of medical research 2010, 15 Suppl 2:50-54.
2. Coppari R, Bjorbaek C: Leptin revisited: its mechanism of action and potential for treating diabetes. Nature reviews Drug discovery 2012, 11(9):692-708.
3. Harris RB: Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism. Biochimica et biophysica acta 2014, 1842(3):414-423.
4. Вторичная структура лептина https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B5%D0%BF%D1%82%D0%B8%D0%BD#/media/File:Leptin.png
5. Munzberg H, Morrison CD: Structure, production and signaling of leptin. Metabolism: clinical and experimental 2015, 64(1):13-23.
6. Division of Endocrinology and Metabolism http://www.nips.ac.jp/eng/contents/publication/guide/html/2009/res/developmental.html