

# LEPTYNA – PRZEKAZ SYGNAŁU I WSPÓŁDZIAŁANIE Z CYTOKINAMI\*

## LEPTIN – SIGNAL TRANSDUCTION AND INTERACTION WITH CYTOKINES

Karolina BAZELA

Zakład Biochemii Komórki, Instytut Biologii Molekularnej, Kraków

**Streszczenie:** Leptyna, białkowy produkt genu *ob*, jest produkowana głównie przez tkankę tłuszczową i odgrywa ważną rolę w regulacji wydatkowania energii, apetytu, wagi ciała. Receptor leptyny OB-R należy do receptorów rodziny cytokin klasy I i jest produkowany w kilku izoformach powstających w drodze alternatywnego składania transkryptu. Uważa się, że tylko długolańcuchowa izoforma receptora jest funkcjonalnym receptorem dla tego białka. Receptor leptyny OB-R aktywuje kinazy Janusa (JAK) oraz czynniki transkrypcyjne STAT. Początkowo większość badań dotyczyła wpływu leptyny na centralny układ nerwowy. Jednak ekspresja różnych izoform receptora leptyny nie jest ograniczona do mózgu, obecność receptorów stwierdzono w wątrobie, płucach, nerce, trzustce, jelicie cienkim. Leptyna to doskonały przykład funkcjonalnej pleiotropii, wydaje się być zaangażowana w różnorodne procesy fizjologiczne, takie jak: równowaga energetyczna, procesy rozrodu i działanie układu odpornościowego. (*Postępy Biologii Komórki 2001; Supl. 16: 23–34*)

**Słowa kluczowe:** leptyna, receptor leptyny OB-R, kinaza Janusowa (JAK), czynniki transkrypcyjne STAT, białka SOCS, cytokiny prozapalne, cytokiny przeciwzapalne

**Summary:** Leptin, the protein product of the *ob* gene, is secreted mainly by adipose tissue and plays an important role in the control of food intake, body weight and energy expenditure. The leptin receptors OB-R belong to the class I cytokine receptor family and are produced in several alternatively spliced isoforms. Only the full-length isoform, the OB-R<sub>L</sub> is believed to be involved in leptin signaling and is considered to be the functional receptor. OB-R is known to act through Janus kinases (JAK) and signal transducers of transcription STAT. Initially most investigations focused on the effects of leptin on the central nervous system. However different leptin receptor isoforms are not only confined to the brain but exhibit widespread distribution including liver, lungs, kidneys, pancreas, small intestine. In this context leptin is a good example of functional pleiotropy as it seems to be involved in quite diverse physiological function such as energy balance, reproduction and immunology.

(*Advances in Cell Biology 2001; Suppl. 16: 23–34*)

**Key words:** leptin, leptin receptor, Janus kinase (JAK), transcription factors STAT, SOCS proteins, proinflammatory cytokines, antiinflammatory cytokines

\*Praca finansowana z grantu KBN 0366/P04/99/16

## WSTĘP

Leptyną (z greckiego *leptos* znaczy gruby, otyły) nazwano nieglikozylowane białko o masie cząsteczkowej 16 kD kodowane przez gen *ob* [51]. Leptyna jest wydzielana przez tkankę tłuszczową do krwi i reguluje wydatkowanie energii, apetyt, wagę ciała. Stwierdzono, że białko to z krwi jest transportowane do mózgu, gdzie w podwzgórzu łączy się ze swoistymi receptorami powodując zahamowanie syntezy i sekrecji neuropeptydu Y. Obniżenie stężenia neuropeptydu Y w podwzgórzu prowadzi do obniżenia łaknienia, co może spowodować spadek masy ciała [10].

Mutacja genu *ob* prowadzi do niedoboru leptyny, co może wywołać wzrost masy ciała u myszy *ob/ob*. Podanie leptyny otyłym gryzoniom nie we wszystkich przypadkach powodowało normalizację wagi ciała, czego powodem mogą być także nieprawidłowości w budowie i działaniu receptora leptyny [38].

W miarę postępu badań nad leptyną okazało się, że działanie tego białka nie ogranicza się do wpływu na centralny system nerwowy. Leptyna wykazuje szerokie spektrum działania wywierając wpływ na śródbłonek naczyń krwionośnych [42, 38], tkankę tłuszczową [33, 11] oraz na szereg narządów, takich jak: trzustka [20, 37], wątroba [44], jelito [28, 32], układ krwiotwórczy [27, 46, 12], nadnercza [38, 12]. Plejotropowość działania leptyny, jej wpływ na procesy rozrodu, hematopoezę, funkcje układu immunologicznego uczyniły z leptyny interesujący obiekt badań.

## RECEPTORY LEPTYNY I ICH LOKALIZACJA NARZĄDOWA

Receptor leptyny (OB-R), kodowany przez gen *db*, należy do receptorów rodziny cytokin klasy I [44, 45]. Podkreśla się zarówno strukturalne, jak i funkcjonalne podobieństwo receptora leptyny do podjednostki gp130 biorącej udział w przekazie sygnału przez cytokiny z rodziny IL-6 [35,36]. Jednak receptor leptyny, w odróżnieniu od receptorów cytokin z rodziny IL-6, nie wymaga do przekazu sygnału obecności dodatkowych białek, takich jak np. LIFR (receptor czynnika hamującego białaczkę) [35, 44]. Po związaniu liganda zachodzi homodimeryzacja cząsteczek receptora leptyny [48]. Stąd można go zaliczyć do podrodziny receptorów hormonu wzrostu aktywowanych przez homodimeryzację [35, 48].

U myszy [5], szczura [18] i człowieka [16] zidentyfikowano kilka izoform receptora leptyny różniących się długością domeny cytoplazmatycznej. Powstają one w drodze alternatywnego składania transkryptu [44]. Fragment zewnątrzkomórkowy każdej z izoform receptora myszy, zbudowany z 816 aminokwasów, zawiera dwie powtarzające się pary domen, w skład których wchodzi kolejno cztery reszty cysteinowe oraz motyw aminokwasowy WSXWS (Trp-Ser-X-Trp-Ser). Za wiązanie

leptyny odpowiedzialna jest para domen położona bliżej błony plazmatycznej [38, 44].

Odcinek domeny cytoplazmatycznej złożony z 29 aminokwasów jest także identyczny w przypadku wszystkich izoform receptora leptyny. Wszystkie izoformy zawierają więc sekwencję zwaną box1 mogącą wiązać kinazę tyrozynową Janusa JAK. Najdłuższa izoforma receptora leptyny OB-R<sub>L</sub> zawiera także sekwencję box2 (również odpowiedzialną za wiązanie kinaz JAK) oraz sekwencję pozwalającą na przyłączenie czynników transkrypcyjnych STAT zwaną box3 [38, 44, 48]. Budowę krótko- i długołańcuchowej (OB-R<sub>S</sub> i OB-R<sub>L</sub>) izoformy receptora leptyny myszy przedstawiono schematycznie na rysunku 1 [44].

U człowieka opisano cztery izoformy receptora leptyny wbudowane w błony. Tylko niewielka część ludzkich receptorów została wykryta w błonie komórkowej, większość zlokalizowana jest w przedziale wewnątrzkomórkowym, głównie retikulum endoplazmatycznego i aparatu Golgiego [1]. Ponadto stwierdzono, że wszystkie izoformy receptora leptyny są internalizowane w drodze endocytozy z udziałem klatryny. Najszybszą internalizację obserwowano dla długołańcuchowej izoformy receptora OB-R<sub>L</sub> [1].

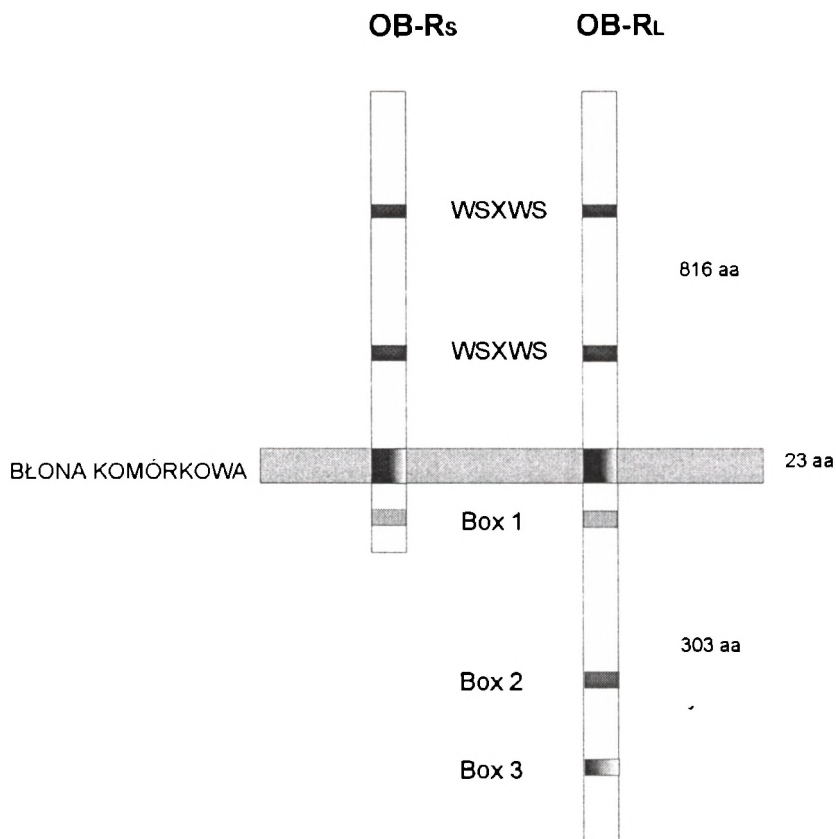
Domena zewnątrzkomórkowa ludzkiego receptora leptyny jest N-glikozylowana, łańcuchy oligosacharydowe stanowią 36% masy cząsteczki [16].

Stopień homologii międzygatunkowej receptorów leptyny jest wysoki. W przypadku receptorów OB-R<sub>L</sub> człowieka i myszy wynosi 71% dla domen cytoplazmatycznych, a dla domen zewnątrzkomórkowych 78% [44, 45].

Leptyna ma również zdolność wiązania się do występujących na powierzchni komórek cząsteczek z nadrodziny immunoglobulin-Siglecs (*sialic acid-binding immunoglobulin superfamily member lectins*). W przeciwieństwie do większości cząsteczek z rodziny immunoglobulin rozpoznających ligandy białkowe, Siglecs specyficznie wiążą glikany zawierające kwas sjałowy. Cząsteczki te odpowiedzialne są za kontakt komórka-komórka, a ponadto mogą uczestniczyć w przekazie sygnału między komórkami poprzez aktywację białkowych kinaz i fosfataz. Wiążąca leptynę cząsteczka Siglecs-6 prawdopodobnie nie funkcjonuje jako receptor leptyny, ale jako białko wiążące [39].

W osoczu krwi stwierdzono obecność rozpuszczalnej formy receptora leptyny [6], która strukturalnie odpowiada domenom zewnątrzkomórkowym pozostałych izoform [13]. Rozpuszczalny receptor leptyny nie powstaje prawdopodobnie w drodze proteolizy pozostałych form tego receptora, lecz poprzez translację odpowiedniego mRNA [26]. Przypuszcza się, że rozpuszczalna forma receptora leptyny odpowiada za transport leptyny we krwi [26].

Obecność mRNA domeny zewnątrzkomórkowej identycznej dla wszystkich izoform receptora leptyny wykryto w wielu narządach [45, 13, 26, 17, 28]. U myszy mRNA krótkołańcuchowych form receptora leptyny OB-R<sub>S</sub> znaleziono w większości narządów, najwyższą ekspresję tego mRNA stwierdzono w mózgu, płucach i nerce



RYSUNEK 1. Schemat budowy krótkołańcuchowej OB-R<sub>S</sub> i długołańcuchowej OB-R<sub>L</sub> izoformy receptora leptyny (wg [44])

[26, 17]. Uważa się, że OB-R<sub>S</sub> umożliwiają transport leptyny przez barierę krew-mózg oraz usuwają leptynę z krwiobiegu [44]. Długołańcuchowa forma receptora leptyny występuje głównie w mózgu, gdzie odpowiada za kontrolę apetytu, gospodarki tłuszczowej i wydatkowania energii [31]. Jednak niską ekspresję tej izoformy wykryto także w płucach, nerkach, tkance tłuszczowej, wątrobie, łożysku oraz nadnerczach [38]. Jakiego znaczenia ma występowanie tak wielu form receptora leptyny i czy spełniają one funkcje fizjologiczne – dotychczas nie wiadomo.

## PRZEKAZ SYGNAŁU PRZEZ RECEPTOR LEPTYNY

Zdolność przekazania sygnału do wnętrza komórki przypisuje się głównie długołańcuchowej formie receptora leptyny OB-R<sub>L</sub> – tylko ta izoforma ma domenę box2 wiążącą kinazy tyrozynowe JAK oraz domenę box3 wiążącą białka STAT. Mechanizm przekazu sygnału przez OB-R<sub>L</sub> poprzez szlak JAK/STAT przedstawiono

schematycznie na rysunku 2. Przyłączenie leptyny do receptora indukuje homodimeryzację cząsteczek receptora [48] oraz związanie i aktywację cząsteczek kinaz tyrozynowych JAK (rys. 2B). Zaktywowane kinazy fosforylują reszty tyrozynowe w obrębie sekwencji box3 receptora, co umożliwia dołączenie do tych sekwencji aktywatorów transkrypcji – białek STAT (rys. 2C). Białka STAT ulegają następnie fosforylacji przez kinazy JAK i tak zaktywowane w formie dimerów wędrują do jądra komórkowego, gdzie regulują transkrypcję odpowiednich genów (rys. 2D) [44, 38]. Stwierdzono, że leptyna ma zdolność aktywacji kinazy JAK2 oraz białek STAT1, 3, 5, 6 [44, 48, 38].

Oprócz szlaku JAK/STAT w przekazie sygnału przez leptynę mogą ponadto uczestniczyć kinazy aktywowane mitogenem MAP (Erk 1 i Erk2), substraty receptora insuliny IRS-1, IRS-2 oraz kinaza fosfatydyloinozytolu PI3K [36, 47, 3].

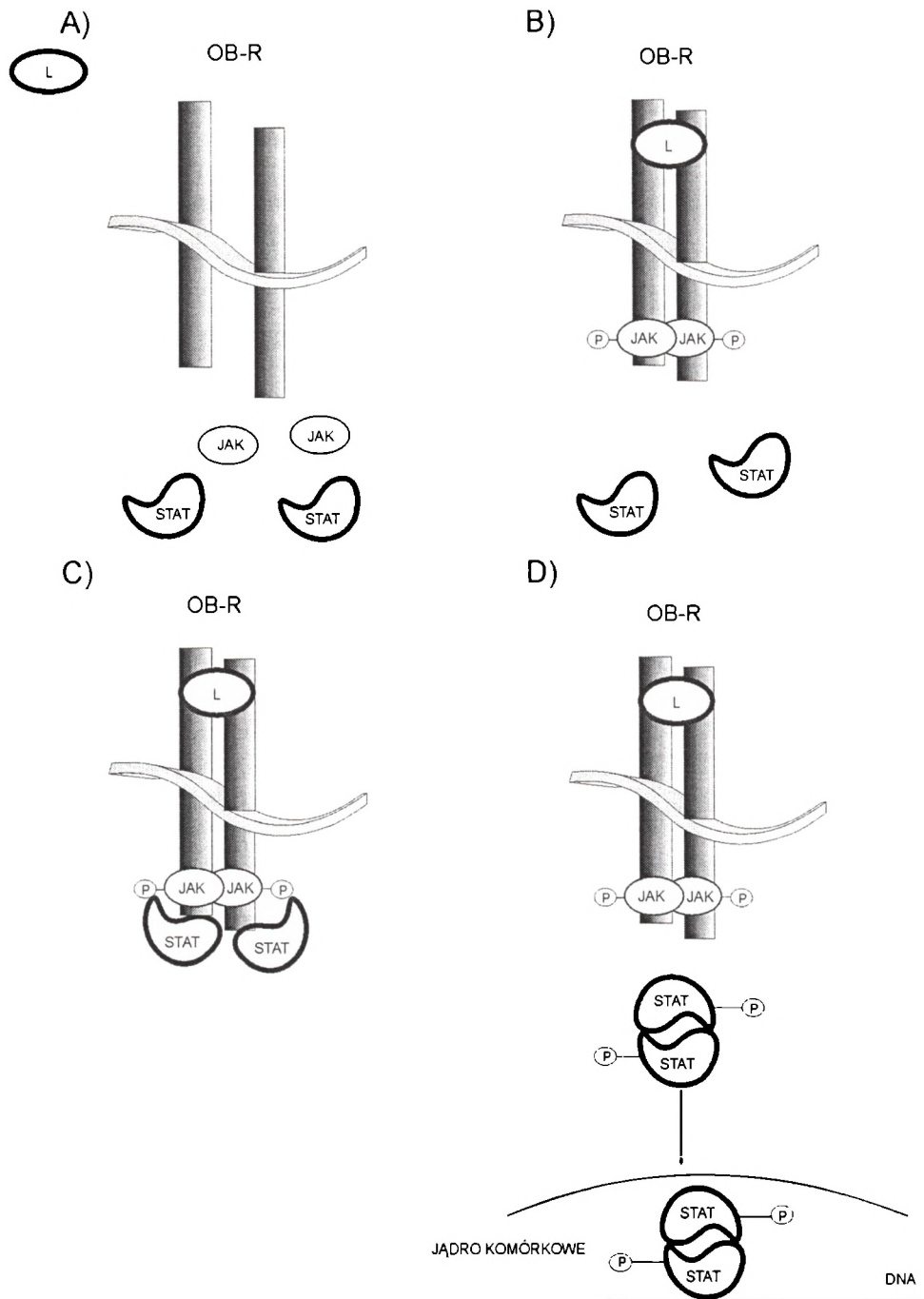
Trzeba zaznaczyć, że nie jest to jedyny proponowany mechanizm przekazu sygnału przez receptor leptyny – według niektórych wiązanie leptyny do receptora nie powoduje homodimeryzacji, a jedynie zmianę konformacji istniejącego już homodimeru [38]. Po drugie uważa się, że krótkołańcuchowa forma receptora leptyny OB-R<sub>S</sub> pozbawiona domen box2 i box3, które umożliwiają przyłączenie kinaz JAK i białek STAT, nie bierze udziału w sygnalizacji komórkowej [44, 45, 25, 48]. Jednakże dla receptora hormonu wzrostu GHR, należącego do tej samej podrodziny co receptor leptyny, stwierdzono zdolność do przekazu sygnału skróconej formy receptora zawierającej tylko domenę box1. Do uruchomienia przekazu sygnału dochodziło także pomimo mutacji domeny box2 receptora hormonu wzrostu [3].

W badaniach prowadzonych na linii komórkowej wykazującej ekspresję krótkołańcuchowej formy receptora leptyny obserwowano aktywację przez leptynę ekspresji wczesnych genów *c-fos*, *c-jun* i *jun-B* [34], aktywację kinazy tyrozynowej JAK, białka IRS-1 [3] oraz kaskady kinaz MAP [50, 3]. Jednak ustalenie, czy przekaz sygnału przez OB-R<sub>S</sub> ma znaczenie w organizmie żywym, wymaga dalszych badań.

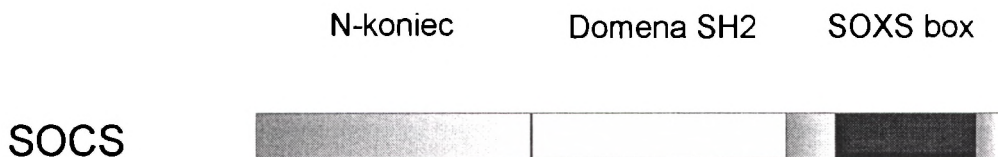
W komórkach śródbłonna w odpowiedzi na leptynę stwierdzono zwiększoną akumulację reaktywnych form tlenu, a także wzrost aktywności kinazy z rodziny MAP/JNK oraz czynników transkrypcyjnych AP-1 i NFκB. Chroniczny stres oksydacyjny w komórkach śródbłonna wywołowany podwyższonym stężeniem leptyny może przyczynić się do rozwoju arteriosklerozy [4].

## **BIAŁKA SOCS- INHIBITORY PRZEKAZU SYGNAŁU CYTOKIN**

Szlak przekazu sygnału od receptora leptyny może być modulowany na różnych etapach. Jednak niewiele dotychczas wiadomo, w jaki sposób sygnał generowany przez biologicznie aktywne peptydy może zostać wyłączony.



RYSUNEK 2. Mechanizm przekazu sygnału przez receptor leptyny (L – leptyna, OB-R – receptor leptyny, JAK – kinaza tyrozynowa, STAT – czynnik transkrypcyjny) (wg [38])



RYSUNEK 3. Schemat budowy białek SOCS (wg [43])

SOCS (*suppressor of cytokine signaling*) to opisane 3 lata temu inhibitory przekazu sygnału cytokin, których ekspresja jest indukowana przez cytokiny [43]. Te stosunkowo małe białka są zbudowane według następującego schematu: różnej długości odcinek N-terminalny, część środkowa z domeną SH2 oraz 40aa konserwatywny C-końcowy motyw zwany SOCS-box [2, 7, 43]. Schematyczną budowę białek SOCS przedstawiono na rysunku 3 [43].

Hamowanie przekazu sygnału cytokin może odbywać się dwoma sposobami:

- przez związanie domen SH2 białek SOCS z ufosforylowaną tyrozyną receptora cytokin lub
- przez związanie domen SH2 z regionem katalitycznym kinaz JAK, co uniemożliwia aktywację białek STAT [2, 7, 43].

Z najnowszych danych wynika, że leptyna indukuje ekspresję jednego z białek SOCS: SOCS3, a zahamowanie przekazu sygnału zachodzi na skutek wiązania SOCS3 z kinazą tyrozynową JAK2 [2, 7].

U ludzi otyłych obserwuje się podwyższony poziom leptyny, co sugeruje, że otyłość może być związana ze zjawiskiem oporności na leptynę. Oporność na leptynę próbuje się tłumaczyć między innymi utrudnionym transportem leptyny przez barierę krew-mózg lub przez blokadę któregoś z etapów przekazu sygnału [12]. Indukcja ekspresji SOCS3 przez leptynę i w konsekwencji zahamowanie przekazu sygnału przez tę cząsteczkę może wyjaśnić zjawisko oporności na leptynę [3, 7].

## LEPTYNA A REGULACJA FUNKCJI UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO

Podobieństwa w szlaku przekazu sygnału między leptyną a cytokinami z grupy IL-6 sprawiły, że zaproponowano udział leptyny w hematopoezie i odpowiedzi immunologicznej organizmu. Stwierdzono, że leptyna indukuje proliferację, różnicowanie i aktywację komórek hematopoetycznych, stymuluje proliferację komórek CD4<sup>+</sup> oraz wzmacnia produkcję cytokin, takich jak IL-2 i IFN $\gamma$ , przez limfocyty Th1 [27]. W przypadku mysich makrofagów leptyna wzmacnia produkcję GM-CSF i G-CSF [46] oraz nasila proces fagocytozy [12, 38]. Santoz-Alvarez i wsp. [40] wykazali, że leptyna aktywuje ludzkie monocyty indukując ich proliferację, ekspresję

markerów aktywacji oraz produkcję cytokin  $\text{TNF}\alpha$  i IL-6. Pozbawienie organizmu środków odżywczych upośledza działanie układu odpornościowego, Lord i wsp. [27] stwierdzili, że leptyna może hamować tę immunosupresję.

Leptyna, poprzez wpływ na uwalnianie IL-1 i prostaglandyn, wydaje się ponadto regulować odpowiedź immunologiczną mózgu. Iniekcja leptyny szczurom indukuje wzrost temperatury ciała oraz zahamowanie apetytu, jak również prowadzi do wzrostu stężenia IL- $1\beta$  w podwzgórzu. Efekty te są hamowane przez antagonistę receptora IL-1 (IL-1ra). Stwierdzono także, że działanie pyrogenne leptyny jest znoszone przez inhibitor cyklooksygenazy [29].

Wyniki te wskazują na nową, ważną funkcję leptyny – regulację odpowiedzi immunologicznej organizmu. Prozapalne działanie leptyny może wskazywać na udział tego białka w patogenezie chorób o podłożu zapalnym.

Także w przypadku wątroby stwierdzono podobieństwo szlaku przekazu sygnału od receptora leptyny do szlaku biegnącego od cytokin z grupy IL-6 [47]. W odpowiedzi na leptynę zaobserwowano zarówno aktywację białek STAT 1, 3, 5, indukcję genów białek ostrej fazy – hemopeksyny i tiostatyny, jak i synergizm leptyny i IL-1 lub  $\text{TNF}\alpha$  we wpływie na ekspresję genów białek ostrej fazy typu 1 [47]. Stwierdzono, że choć leptyna, podobnie do IL-6, nie jest zdolna do indukcji ekspresji genu dla  $\alpha 1$ -kwaśnej glikoproteiny, wzmacnia ona stymulowaną IL-1 lub  $\text{TNF}\alpha$  ekspresję tego genu [47].

## MODULACJA PRODUKCJI LEPTYNY PRZEZ CYTOKINY PRO- I PRZECIWPALNE

Szereg cytokin zapalnych, głównie  $\text{TNF}\alpha$  i IL-1, indukuje anoreksję i obniżenie wagi ciała – zaburzenia często obserwowane w chronicznych i ostrych zapaleniach. Jedną z przyczyn wystąpienia tych zaburzeń może być podwyższenie poziomu leptyny.

LPS, IL-1 i  $\text{TNF}\alpha$  zwiększają ekspresję genu *ob* oraz stężenie leptyny w surowicy krwi gryzoni [15, 41] i człowieka [49, 21]. Stwierdzono ponadto, że sIL-1R blokuje indukowany LPS wzrost stężenia leptyny w surowicy krwi szczurów, co wskazuje na zaangażowanie IL-1 w efekt wywoływany przez LPS. Także badania myszy pozbawionych genów dla IL-1 lub IL-6 potwierdzają, że tylko IL-1 pełni kluczową rolę w indukcji syntezy leptyny w odpowiedzi na LPS [8].

Badania *in vitro* na hodowlach adipocytów wydają się nie potwierdzać wyników eksperymentów *in vivo* odnośnie wpływu  $\text{TNF}\alpha$  na syntezę leptyny. Kirschgessner i wsp. [23] stwierdzili, że  $\text{TNF}\alpha$  stymuluje uwalnianie leptyny z adipocytów 3T3-L1. Natomiast wyniki badań dwóch zespołów na pierwotnej hodowli adipocytów są sprzeczne. Finck i wsp. [9] obserwowali stymulację uwalniania leptyny po 24 godzinach od podania  $\text{TNF}\alpha$ . Natomiast Yamaguchi i wsp. [49] oraz Medina i wsp.



[30] stwierdzili, że chroniczna ekspozycja na  $TNF\alpha$  powoduje zmniejszenie ekspresji genu *ob* oraz sekrecji leptyny. Spadek ilości mRNA dla leptyny zaobserwowano także pod wpływem cytokin prozapalnych IL-1 $\beta$ , IL-6 i IL-11, a zwiększenie ilości tego mRNA pod wpływem cytokiny przeciwzapalnej TGF $\beta$  [14]. Wyjaśnienie rozbieżności wyników eksperymentów *in vivo* i *in vitro* dotyczących wpływu cytokin na ekspresję genu *ob* i sekrecję leptyny wymaga dalszych badań. Wyniki eksperymentów prowadzonych *in vivo* mogą wskazywać na pośredni efekt cytokin na produkcję leptyny. Być może iniekcja IL-1 czy  $TNF\alpha$  indukuje u zwierząt szereg drugorzędowych mediatorów mogących wzmacniać ekspresję genu leptyny i sekrecję tego białka. Nie stwierdzono ponadto związku pomiędzy stężeniem leptyny we krwi pacjentów zarażonych HIV oraz pacjentów z rakiem płuc a utratą wagi ciała. Mechanizm alternatywny utraty wagi ciała w przypadku chorób nowotworowych i infekcji wirusem HIV zakłada, że cytokiny –  $TNF\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6, IFN $\gamma$  powodują wzrost ekspresji genu kortykoliberyny (CRH) i tym samym wpływają na sekrecję glukokortykoidów, które wzmagają z kolei syntezę leptyny. Co więcej, ze względu na strukturalne i funkcjonalne podobieństwo receptora leptyny do receptorów innych cytokin, cytokiny mogą wywierać efekt leptynopodobny na homeostazę energetyczną organizmu [12].

W chorobach o ostrym przebiegu zaobserwowano podwyższone stężenie zarówno IL-6, jak i leptyny. W badaniach *in vitro* oraz badaniach na zwierzętach stwierdzono, że IL-6 stymuluje sekrecję leptyny. W przypadku człowieka uważa się natomiast, że IL-6 stymuluje sekrecję kortyzolu, który wzmagają z kolei produkcję leptyny. Jednak u pacjentów z szokiem septycznym stwierdzono negatywną korelację poziomu IL-6 i leptyny. Niskie stężenie leptyny może prowadzić do upośledzenia funkcjonowania współczulnego układu nerwowego oraz zaburzeń w działaniu układu odporności [46].

## PODZIĘKOWANIA

Autorka dziękuje Pani dr hab. Amalii Guzdek za cenne wskazówki przy redagowaniu pracy.

## LITERATURA

- [1] BARR VA, LANE K, TAYLOR SI. Subcellular localization and internalization of the four human leptin receptor isoforms. *J Biol Chem* 1999; **274**: 21416–21424.
- [2] BJORBEC C, EL-HASCHIMI K, FRANTZ JD, FLIER JS. The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance. *J Biol Chem* 1999; **274**: 30059–30065.
- [3] BJORBEC C, UOTANI S, DA SILVA B, FLIER JS. Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; **272**: 32686–32694.
- [4] BOULOUMIE A, MARUMO T, LAFONTAN M, BUSSE R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J* 1999; **13**: 1231–1238.

- [5] CHEN H, CHARLAT O, TARTAGLIA LA, WOOLF EA, WENG X, ELLIS SJ, LAKEY ND, CULPEPPER J, MOORE KJ, BREITBART RE, DUYK GM, TEPPER RI, MORGENSTERN JP. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1994; **84**: 491–495.
- [6] DIAMOND FB, EICHLER DC, DUCKETT G, JORGENSEN EV, SHULMANN D, ROOT AW. Demonstration of a leptin binding factor in human serum. *Biochem Biophys Res Comm* 1997; **233**: 818–822.
- [7] EMILSSON V, ARCH JRS, DE GROOT RP, LISTER CA, CAWTHORNE MA. Leptin treatment increases suppressors of cytokine signaling in central and peripheral tissues. *FEBS Lett* 1999; **455**: 170–174.
- [8] FAGGIONI R, FANTUZZI G, FULLER J, DINARELLO CA, FEINGOLD KR, GRUNFELD C. IL-1 beta mediates leptin induction during inflammation. *Am J Phys* 1998; **274**: 204–208.
- [9] FINCK BN, KELLEY KW, DANTZER R, JOHNSON RW. *In vivo* and *in vitro* evidence for the involvement of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the induction of leptin by lipopolisaccharide. *Endocrinology* 1998; **139**: 2278–2283.
- [10] FRIEDMAN JM, HALLAS JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; **395**: 763–770.
- [11] FRÜHBECK G, AGUADO M., MARTINEZ JA. *In vitro* lipolytic effect of leptin on mouse adipocytes: evidence for a possible autocrine/paracrine role of leptin. *Biochem Biophys Res Comm* 1997; **240**: 590–594.
- [12] FRÜHBECK G, JEBB SA, PRENTICE AM. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin Phys* 1998; **18**: 399–419.
- [13] 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.
- [14] GRANOWITZ EV. Transforming growth factor- $\beta$  enhances and pro-inflammatory cytokines inhibit *ob* gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Comm* 1997; **240**: 382–385.
- [15] GRUNFELD C, ZHAO C, FULLER J, POLLACK A, MONSTER A, FRIEDMAN J, FEINGOLD KR. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the *ob* gene product, in hamsters. *J Clin Invest* 1996; **97**: 2152–2157.
- [16] HANIU M., ARAKAWA T, BURES EJ, YOUNG Y, HUI JO, ROHDE MF, WELCHER AA, HORAN T. Human leptin receptor. *J Biol Chem* 1998; **273**: 28691–28699.
- [17] HOGGARD N, MERCER J, RAYNER DV, MOAR K. Localization of leptin receptor mRNA splice variants in murine peripheral tissues by RT-PCR and *in situ* hybridization. *Biochem Biophys Res Comm* 1997; **232**: 383–387.
- [18] IIDA M, MURAKAMI T, ISHIDA K, MIZUNO A, KUWAJIMA M, SHIMA K. Phenotype-linked amino-acid alteration in leptin receptor cDNA from Zucker Fatty (fa/fa) rat. *Biochem Biophys Res Comm* 1996; **222**: 19–26.
- [19] IMAGAWA K, NUMATA Y, KUTSUURA G, SAKAGUCHI I, MORITA A, KIKUOKA S, MATUMOTO Y, TSUJI T, TAMAKI M, SASAKURA K, TERAOKA H, HOSODA K, OGAWA Y, NAKAO K. Structure-function studies of human leptin. *J Biol Chem* 1998; **273**: 35245–35249.
- [20] ISLAM MS, MORTON NM, HANSSON A, EMILSSON V. Rat insulinoma-derived pancreatic  $\beta$ -cells express a functional leptin receptor that mediates a proliferative response. *Biochem Biophys Res Comm* 1997; **238**: 851–855.
- [21] JANIK JE, CURTI BD, CONSIDINE RV, RAGER HC, POWERS GC, ALVORD WG, SMITH JW, GAUSE BL, KOPP WC. Interleukin 1 alpha increases serum leptin concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 3084–3086.
- [22] JONEYA B, WOJCHOWSKI DM. Mitogenic signaling and inhibition of apoptosis via the erythropoietin receptor box-1 domain. *J Biol Chem* 1995; **270**: 10664–10670.

- [23] KIRCHGESSNER TG, UYSAL KT, WIESBROCK SM, MARINO MW, HOTAMISLIGIL GS. Tumor necrosis factor- $\alpha$  contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. *J Clin Invest* 1997; **100**: 2777–2782.
- [24] LEBURN JJ, ALI S, ULLRICH A, KELLY PA. Proline-rich sequence-mediated Jak2 association to the prolin receptor is required but not sufficient for signal transduction. *J Biol Chem* 1995; **270**: 10664–10670.
- [25] LEE GH, PROENCA R, MONTEZ J, CARROLL KM, DARISHZADEH JG, LEE JI, FRIEDMAN JM. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; **379**: 632–635.
- [26] LOELLMANN B, GRUENINGER S, STRICKER-KRONGRAD A, CHIESI M. Detection and quantification of the leptin receptor splice variants OB-Ra, b and e in different mouse tissues. *Biochem Biophys Res Comm* 1997; **238**: 648–652.
- [27] LORD GM, MATARESE G, HOWARD JK, BAKER RJ, BLOOM SR, LECHLER RJ. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; **394**: 897–901.
- [28] LOSTAO MP, URDANETA E, MARTINEZ-ANSO E, BARBER A, MARTINEZ JA. Presence of leptin receptors in rat small intestine and leptin effect on sugar absorption. *FEBS Lett* 1998; **423**: 302–306.
- [29] LUHESHI GN, GARDNER JD, RUSHFOTTH DA, LOUDON AS, ROTHWELL NJ. Leptin action on food intake and body temperature are mediated by IL-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; **96**: 7047–7052.
- [30] MEDINA EA, STANHOPE KL, MIZUNO TM, GREGOIRE F, HUBBARD NE, ERICKSON KL, HAVEL PJ. Effects of tumor necrosis factor alpha on leptin secretion and gene expression: relationship to changes of glucose metabolism in isolated rat adipocytes. *Int J Obes* 1999; **23**: 896–903.
- [31] MERCER J, HOGGADR N, WILLIAMSLM, LAWRENCE CB, HANNAH LT, TRAY-HURN P. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (OB-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by *in situ* hybridization. *FEBS Lett* 1996; **387**: 113–116.
- [32] MORTON NM, EMILSSON V, LIU YL, CAWTHORNE MA. Leptin action in intestinal cells. *J Biol Chem* 1998; **273**: 26194–26201.
- [33] MULLER G, ERTLJ, GERLM, PREIBISCH G. Leptin impairs metabolic action of insulin in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem* 1997; **272**: 10585–10593.
- [34] MURAKAMI T, YAMASHITA T, IIDA M, KUWAJIMA M, SHIMA K. A short form of leptin receptor performs signal transduction. *Biochem Biophys Res Comm* 1997; **231**: 26–29.
- [35] NAKASHIMA K, NARAZAKI M, TAGA T. Leptin receptor (OB-R) oligomerizes with itself but not with closely related cytokine signal transducer gp 130. *FEBS Lett* 1997; **403**: 79–82.
- [36] NAKASHIMA K, NARAZAKI M, TAGA T. Overlapping and distinct signals through leptin receptor (OB-R) and a closely related cytokine signal transducer, gp130. *FEBS Lett* 1997; **401**: 49–52.
- [37] PALLET AL, MORTON NM, CAWTHORNE MA, EMILSSON V. Leptin inhibits insulin secretion and reduced insulin mRNA levels in rat isolated pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Comm* 1997; **238**: 267–270.
- [38] PANKIEWICZ A, ŚWIERCZYŃSKI J. Zaburzenia budowy i funkcji receptora leptyny – jedna z przyczyn otyłości? *Post Biochem* 1999; **45**: 218–225.
- [39] PATEL N, BRINKMAN-VAN DER LINDEN M, ALTMANN SW, GISH K, BALASUBRAMANIAN S, TIMANS JC, PETERSON D, BELL MP, BAZAN JF, VARKI A, KASTELEIN RA. OB-BP1/Siglec-6 A leptin and sialic acid-binding protein of the immunoglobulin superfamily. *J Biol Chem* 1999; **274**: 22729–22738.
- [40] SANTOZ-ALVAREZ J, GOBERNA R, SNCHEZ-MARGALET V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol* 1999; **194**: 6–11.

- [41] SARRAF P, FREDERICH RC, TURNER EM, MA G, JASKOWIAK NT, RIVET DJ 3RD, FLIER JS, LOWELL BB, FRAKER DL, ALEXANDER HR. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997; **185**: 171–175.
- [42] SIERRA-HONIGMANN MR, NATH AK, MURAKAMI CH, GRACIA-CARDENA G, PAPAPETROPOULOS A, SESSA WC, MADGE LA, SCHECHNER JS, SCHWABB MB, POLVERINI PJ, FLORES-RIVEROS JR. Biological action of leptin as an angiogenetic factor. *Science* 1998; **281**: 1683–1686.
- [43] STARR R, HILTON DJ. SOCS: suppressors of cytokine signalling. *Int J Biochem Cell Biol* 1998; **30**: 1081–1085.
- [44] TARTAGLIA LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; **272**: 6093–6096.
- [45] TARTAGLIA LA, DEMBSKI M, WENG X, DENG N, CULPEPPER J, DEVOS R, RICHARDS GJ, CAMPFIELD LA, CLARK FT, DEEDS J, MUIR C, SANKER S, MORIARTY A, MOORE KJ, SMUTKO JS, MAYS GG, WOOLF EA, MONOROE CA, TEPPER RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; **83**: 1263–1271.
- [46] TORPY DJ, BORNSTEIN SR, CHROUSOS GP. Leptin and interleukin-6 in sepsis. *Horm Metab Res* 1998; **30**: 726–729.
- [47] WANG Y, KUROPATWINSKI K K, WHITE WW, HAWLEY TS, HAWLEY RG, TARTAGLIA LA, BAUMAN H. Leptin receptor action in hepatic cells. *J Biol Chem* 1997; **272**: 16216–16223.
- [48] WHITE DW, KUROPATWINSKI KK, DEVOS R, BAUMANN H, TARTAGLIA LA. Leptin receptor (OB-R) signaling. *J Biol Chem* 1997; **272**: 4065–4071.
- [49] YAMAGUCHI M, MURAKAMI T, TOMIMATSU T, NISHIO Y, MITSUDA N, KANZAKI T, KURACHI H, SHIMA K, AONO T, MURATA Y. Autocrine inhibition of leptin production by tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) through TNF- $\alpha$  type-I receptor *in vitro*. *Biochem Biophys Res Comm* 1998; **244**: 30–34.
- [50] YAMASHITA T, MURAKAMI T, OTANI S, KUWAJIMA M., SHIMA K. Leptin receptor signal transduction: OB-Ra and Obrb of fa type. *Biochem Biophys Res Comm* 1998; **246**: 752–759.
- [51] ZHANG Y, PROENCA R, MAFFEI M., BARONE M. LEOPOLD L, FRIEDMAN JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; **372**: 425–432.
- [52] ZUMBACH MS, BOEHME MW, WAHL P, STREMMEL W, ZIEGLER R, NAWROTH PP. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 4080–4082.

Al. Mickiewicza 3, 31-120 Kraków  
e-mail: karo@mol.uj.edu.pl