

UTJECAJ LEPTINA NA HORMONALNU REGULACIJU  
REPRODUKTIVNOG SUSTAVA KRMAČA

Kristina Budimir, Marcela Šperanda

## Sažetak

Leptin je genetski produkt Lep gena, odnosno gena odgovornog za izazivanje pretilosti kod domaćih životinja. Leptin proizvode adipociti, a u organizmu djeluje kao adipostat. Signalizira o dostupnim količinama energije i na taj način utječe na rast, razvoj, razmnožavanje i metabolizam. Predstavlja metabolički signal izravno povezan s reproduktivnim sustavom. Starenjem životinja dolazi do povećavanja količine sintetiziranog leptina i pohranjenih triacilglicerola u masnome tkivu. To signalizira mozgu smanjenje unosa hrane, te povećanje potrošnje energije organizma. U slučaju ujednačene potrošnje energije, udio leptina jednak je količini pohranjenih triacilglicerola u masnom tkivu. Djelovanje leptina na hipotalamus očituje se u kontroli unosa hrane, termogenezi te regulaciji ekspresije i sekrecije neurotransmitera, neuropeptida te hormona hipotalamusa koji uključuju hormone oslobađanja gonadotropina (GnRH), galanin (GAL), neuropeptid Y, hormone oslobađanja hormona rasta (GHRH), somatostatin (ST), hormone oslobađanja tireotropina (TRH) i hormone oslobađanja kortikotropina (CRH).

Djelovanje leptina izraženo je preko leptinskog receptora koji pripada skupini citokinskih receptora. Otkriće leptina omogućilo je bolje razumijevanje povezanosti funkcije masnoga tkiva i održavanja homeostaze kod svinja. Leptin povećava razinu gonadotropina, a njegovo izlučivanje reguliraju GnRH ili steroidni hormoni gonada, čini se, neovisno o izlučivanju LH.

Ključne riječi: leptin, hipotalamus, hormoni, reproduktivni sustav krmača

## Uvod

Prema pretpostavkama Organizacije za hranu i poljoprivredu Ujedinjenih nacija (engl. *Food and Agriculture Organisation*, FAO), ugroženo je više od 30% pasmina domaćih životinja, a najviše u razvijenim dijelovima svijeta, gdje visokoproduktivne pasmine potiskuju autohtone. Osim zbog povećanja proizvodnosti, autohtone pasmine su ugrožene i intenzivnim pristupom stočarstvu te pretapanjem populacija. Unatoč želji za napretkom i sve većom dobiti, u drugoj polovici 20. stoljeća spoznalo se da je gubitak svake pasmine nepovratno i neprocjenjivo osiromašenje pojedinog kraja, ali i općenito cijelog planeta. Svaka pasmina ima svoju jedinstvenu i neponovljivu kombinaciju gena u kojoj su sakupljena brojna stoljeća borbe sa prirodnim uvjetima, kao i čovjekov usmjeren selekcijski rad (Ivanković, 2005.). Tako je, uslijed napretka svinjogojstva, gotovo potisnuta crna slavonska pasmina svinja, nekad nezaobilazna pasmina u torovima i na pašnjacima slavonske ravnice. Danas je očuvana zahvaljujući tek manjem broju ljudi koji su znali cijeniti skromnost ove pasmine, ali i vrijednost koju ona ima. Uslijed intenziviranja stočarske proizvodnje i stroge selekcije na plodnost, prirast i konverziju hrane, skoro su nepovratno izgubljena svojstva otpornosti, dugovječnosti, mirnog temperamenta, iskorištavanja hrane iz prirode i sl. Crna slavonska svinja jedina je naša izvorna pasmina svinja stvorena planskim križanjem, s ciljem unaprjeđenja brzine rasta i razvitka, plodnosti, otpornosti te kakvoće mesa (Horvath, 1996.; Posavi i sur., 2003. i 2004.; Uremović, 2004.; Barać i sur., 2011.; HPA, 2013.). Brojno stanje crne slavonske svinje značajno se popravilo u zadnjih desetak godina, pa je tako 2001. godine umatičeno tek 26 nerastova i 237 krmača, a 2012. godine 125 nerastova i 950 krmača (HPA, 2013.).

## Uvod

Masno tkivo izlučuje niz proteina koji utječu na fiziološke i metaboličke procese: leptin, apolipoproteini, transformirajući faktor rasta i adiponektin (Hausman i sur., 2007). Adipociti, osim što su mjesto polaganja triacilglicerola, predstavljaju izvor endokrinih i citokinih faktora koji imaju ulogu u procesima metabolizma i unosa hrane. Promjene u hranidbi dovode do promjene metabolizma, što može utjecati na funkciju endokrinih žlijezda u svinja. Ženske životinje prije puberteta često su izložene različitim stresorima, kao što su transport, vakcinacija ili neki drugi postupci, što dovodi do smanjenja konzumiranja hrane. Smanjeni unos hrane utječe na pojavu puberteta kod nazimica te ponovnu pojavu estrusa nakon odbića kod krmača (Prunier i Quesnel, 2000). Leptin je prvi puta identificiran kao genetski proizvod koji se javlja u manjoj količini kod pretilih miševa (Barb i sur., 2001). Leptin inhibira unos hrane te potiče procese termogeneze. On je važan regulator održavanja energetske homeostaze i tjelesne mase. Obzirom na to da je funkcija leptina vezana uz reprodukciju, potrebne su određene količine leptina za ulazak u pubertet te održavanje kapaciteta reprodukcije i u starijoj dobi (Meza-Herrera i Tena-Sempere, 2012). GnRH se sintetiziraju i oslobađaju u preoptičkom području hipotalamusa.

Hipotalamus upravlja i nadzire mehanizme metaboličke kontrole i reproduktivne funkcije. Niz hormona djeluje putem intermedijarnog metabolizma, no neuroendokrini pokretač reproduktivne funkcije je GnRH koji predstavljaju sponu između mozga i reproduktivnog sustava. Reproductivna aktivnost kontrolirana je osi hipotalamus-hipofiza-gonade, u kojoj hormon oslobađanja gonadotropina iz hipotalamusa djeluje stimulirajuće na oslobađanje luteinizirajućeg i folikulostimulirajućeg hormona iz hipofize, a kao posljedica toga dolazi do oslobađanja estrogena i progesterona iz jajnika (Cadence i sur., 2011).

Aktivnost navedene osovine važna je za normalnu reproduktivnu aktivnost krmača i nazimica. Aktivacija navedene osovine dovodi do normalne sekrecije gonadotropnih hormona i pravilne funkcije jajnika. Otpuštanje folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i luteinizacijskog hormona (LH) iz hipofize regulira normalnu aktivnost jajnika (Madej i sur., 2005., Meza-Herrera i Tena-Sempere, 2012).

## Leptin

Leptin je hormon građen od 146 aminokiselinskih ostataka, a struktura je otkrivena 1994. godine. Njegov aminokiselinski slijed visoko je konzerviran kod velikog broja vrsta, a stupanj konzerviranosti iznosi 84% do 97% (Spicer, 2001., Piórkowska i sur., 2011, Smolinska i sur., 2012). Leptin je protein velik 16kD čija je uloga primarno u regulaciji unosa hrane i kontroli tjelesne mase. On je ujedno i regulator reproduktivne funkcije te djeluje kao poveznica između hranidbenog statusa i reprodukcije. Dokazana je njegova povezanost s izlučivanjem LH i hormona rasta. Osim toga, on utječe na reproduktivnasvojstva krmača u laktaciji, a obzirom na to da se njegovi receptori nalaze i u posteljici, pretpostavlja se da ima utjecaja i na fetalni rast. Leptin ima utjecaj na funkciju jajnika. Smatra se da je jajnik jedno od mjesta sinteze leptina, a prilog tome govore istraživanja o prisutnosti mRNA leptina i proteina u žutom tijelu i stromi jajnika krmača (Smolinska i sur., 2012). Leptin ima utjecaj na energetske metabolizam, imunološki sustav te neuro-endokrinu osovinu i regulaciju apetita goveda, čovjeka i svinja (Cheung i sur., 1997., Barb i sur., 2001., Smith i sur., 2002., Piórkowska i sur., 2011., Meza-Herrera i Tena-Sempere, 2012.).

Udio leptina proporcionalan je količini masnoga tkiva koji se nalazi u organizmu. Njegove koncentracije se povećavaju sa starosti svinja (Cheung i sur., 1997., Piórkowska i sur., 2011). Leptin djeluje preko leptinskih receptora koji pripadaju obitelji citokinskih receptora te mogu postojati u nekoliko izooblika. Dugolančani oblik sudjeluje u prijenosu signala, kratkolančani djeluje preko fizioloških barijera, dok topljivi receptor ima ulogu vezujućeg proteina za slobodni leptin. Istražena je genetska osnova leptina i njegovog receptora (Denver i sur., 2011).

### *Leptinski receptori*

Receptori leptina izraženi su u mnogim tkivima i organima, posebno se to odnosi na stanice osovine hipotalamus-hipofiza-gonade. Leptinski receptori pripadaju skupini citokinskih receptora koji postoje u najmanje pet izooblika. Dugolančani oblik receptora sastoji se od domene velike 301 aminokiselinu te uključuje aktivaciju kinaza signalnih prijenosnika i aktivacije transkripcije. Iako jezgre hipotalamusa sadrže Lepr eksprimirajuće neurone, utvrđeno je postojanje dvije skupine neurona unutar *nucleus arcuatus* područja, a koje pokazuju posebno jaku interakciju s receptorima leptina (Villanueva i Myers, 2008). On je predominantni receptor eksprimiran u mozgu, posebno u određenim regijama hipotalamusa (Smith i sur., 2002) koje uključuju ventromedijalnu i dorzomedijalnu regiju te u *nucleus arcuatusu* (Cheung i sur., 1997). Procesom alternativnog spajanja (splicinga) od Lepr gena nastaju transkripti Lepr izooblika. Pojedini izooblici su odgovorni za aktivnost leptina. Njihova ekspresija je izražena u regijama centralnog živčanog sustava koje uključuju hipotalamus, srednji mozak i stražnji mozak (Villanueva i Myers, 2008). Količine dugolančanih leptinskih receptora povećane su kod nazimica prije puberteta, te pokazuju međuovisnost između količine ovog tipa receptora i dobi životinje (Barb i sur., 2001., Smith i sur., 2002). Kratkolančani oblik receptora sastoji se od domene velike 31 aminokiselinu te aktivira mitogen aktivirajući protein, a nalazi se u jetri, pankreasu, gonadama i skeletnim mišićima (Smith i sur., 2002). Receptori za leptin nalaze se na granuloznim i teka stanicama folikula jajnika kod čovjeka, goveda i svinja (Hausman i sur., 2012).

Vezanje leptina i receptora leptina aktivira kaskadu reakcija koja u prvom koraku aktivira tirozin kinazu. Ovo predstavlja ključni korak obzirom na to da receptor leptina ne posjeduje vlastitu intrinzičku enzimatsku aktivnost. Autofosforilacija Janusove-2 kinaze potiče fosforilaciju više ostataka intracelularne domene leptinskog receptora. Svaki od ostataka posjeduje specifičan aminokiselinski slijed te nakon fosforilacije utječu na aktivaciju signalnih proteina. Fosforilirani TYR<sub>985</sub> aktivira ostatak tirozin fosfataze-2 što predstavlja prvi korak aktivacije izvanstaničnim signalom regulirane kinaze. Osim toga fosforilacija ovog ostatka dovodi do inhibicije citokinskog signala-3 koji djeluje kao negativni regulator signalizacije leptinskog receptora. Fosforilacija TYR<sub>1138</sub> aktivira transkripcijski faktor 3 koji postaje aktivan nakon fosforilacije, translocira se u jezgru gdje sudjeluje u ekspresiji gena (Villanueva i Myers, 2008).

### *Sinteza i otpuštanje leptina*

Sinteza leptina odvija se u masnim stanicama odakle se otpušta u perifernu cirkulaciju. Djeluje u hipotalamusu inhibirajući neuropeptid Y, što u konačnici dovodi do smanjenja unosa hrane u organizam (Cheung i sur., 1997, Oviló i sur., 2010., Soede i sur., 2011.). Iako se smatralo da leptin djeluje izravno na neurone te oslobađanje GnRH, rezultati istraživanja koje su proveli Quennell i sur. (2009) govore suprotno. Mediatori aktivnosti leptina u neuronima hipotalamusa su proopiomelanokortin, neuropeptid Y, kisspeptin neuroni i gama-amino maslačna

kiselina. Leptin stimulira sekreciju anoreksigenih peptida izvedenih od proopiomelanokortina iz proopiomelanokortin eksprimirajućih neurona te inhibira sekreciju oreksigenih peptida. Proopiomelanokortin i neuropeptid Y posreduju djelovanje leptina na regulaciju unosa hrane, tjelesne mase i homeostaze glukoze. Osim toga, oni djeluju i kao poveznica između metabolizma i reprodukcije. Istraživanje koje su proveli Hill i sur. (2010) ukazuje na to da uklanjanje receptora leptina i inzulina iz proopiomelanokortinskih stanica uzrokuje hiperandrogenizam te abnormalnosti jajnika.

Leptin sudjeluje u regulaciji unutarstaničnih signala čiji mehanizam tek treba biti objašnjen. Primjerice, aktivacija fosfatidilinozitol 3-kinaze kod sisavaca djeluje na rapamicin te inhibira adenozin monofosfat (AMP) ovisnu kinazu (Villanueva i Myers, 2008).

Djelovanje na proopiomelanokortinske neurone, stimulira oslobađanje hormona stimuliranja melanocita (MSH) što dovodi do smanjivanja unosa hrane i neposredno utjecaja na rast. Aktivacija proopiomelanokortina dovodi do stimulacije kisspeptinskih neurona, odnosno metastina, čiji aksoni završavaju u blizini neuropeptida Y (Cheung i sur., 1997, Hausman i sur., 2012., Fu i van de Pol, 2010., Davelene i sur., 2012, Lents i sur., 2013.). Utjecaj leptina može biti izravno na kisspeptin neurone što će povećati stimulaciju izlučivanja GnRH te sinteze gonadotropnih hormona iz hipofize. Kisspeptin je neuropeptid hipotalamusa i stimulator sekrecije gonadotropina. Kisspeptini pripadaju skupini strukturno srodnih peptida kodiranih s Kiss1 genom. Djelovanje im je izraženo putem receptora vezanog G-proteina. Sudjeluju u kontroli spolne diferencijacije mozga, početka puberteta, negativne povratne sprege spolnih hormona te vala gonadotropina koji nastaje prije ovulacije (Castellano i sur., 2010). Kiss 1 sustav je osjetljiv na energetske stanje organizma što utječe na ekspresiju Kiss 1 sustava. Posljedica smanjivanja osjetljivosti je promjena na djelovanja gonadotropne osi. Negativan energetski balans smanjuje razinu mRNA Kiss 1 u hipotalamusu što uzrokuje smanjivanje LH (Castellano i sur., 2005).

Ekspresija kisspeptina i receptora kisspeptina raste s pojavom dobi puberteta. Povećano izlučivanje LH tijekom spolnog sazrijevanja povezano je sa supresivnim djelovanjem estradiola na ekspresiju kisspeptina. Važnost kisspeptina izražena je tijekom razdoblja puberteta kada se javlja povezanost s metaboličkim rezervama ili energetskim rezervama. Njegov učinak na energetski balans posljedica je djelovanja leptina (Lents i sur., 2013). Osim toga, leptin može povećati sekreciju LH te osjetljivost gonadotropnih stanica hipofize na GnRH. Blizina gena za neuropeptid Y i mRNA leptinskog receptora idu u prilog činjenici da leptin pokazuje svoj utjecaj na neuropeptid Y. Djelovanje neuropeptida Y na regulaciju izlučivanja GnRH i LH dokazana je na nekoliko životinjskih vrsta (Malven i sur., 1992., Hausman i sur., 2012., Newmyer i sur., 2013.). Neuropeptid Y može imati stimulirajući ili inhibitorni utjecaj na sekreciju GnRH, ovisno o vrsti životinje, dobi i stupnju spolne zrelosti (Moschos i sur., 2002). Unutar osi hipotalamus-hipofiza-gonade leptin djeluje izravnim mehanizmima na oslobađanje GnRH (Quennell et al., 2009).

Prisutnost biološki aktivnog receptora leptina u hipotalamusu i hipofizi te utjecaj na otpuštanje LH iz hipofize i GnRH iz hipotalamusa ukazuje na utjecaj leptina na izlučivanje LH putem hipotalamo-hipofizne osovine. Utjecaj neuropeptida Y na inhibiranje izlučivanja LH te stimuliranje unosa hrane putem inhibitornog djelovanja leptina ukazuje na ulogu leptina kao metaboličkog signala u aktivaciji reproduktivne osi. Tretman leptinom stimulirao je sekreciju LH iz hipofize te GnRH iz hipotalamusa (Lents i sur., 2013). Neuropeptid Y kod svinja inhibira izlučivanje LH (Barb i sur., 2001a). Neuropeptid Y stimulira uzimanje hrane te inhibira aktivnost reproduktivne osi. Provedena istraživanja ukazuju na dvojako djelovanje neuropeptida Y na os hipotalamus-

hipofiza-gonade. Koje će djelovanje biti izraženo, inhibirajuće ili stimulirajuće, ovisno je o količini steroidnih hormona, razvojnom stadiju te ekspresiji steroidnih receptora (Hill i sur., 2008).

Promjene energetske ravnoteže utječu na sekreciju leptina te posredno na njegov utjecaj na reproduktivni ciklus. Leptin djeluje preko osovine hipotalamus-hipofiza, a to pokrepljuje činjenica da su receptori leptina aktivni u hipofizi, gdje dovode do oslobađanja LH te u hipotalamusu gdje omogućavaju oslobađanje GnRH (Barb i sur., 2001a).

### *Utjecaj leptina na funkciju jajnika*

Utjecaj leptina na reprodukciju izražen je izravnim djelovanjem na različite tipove stanica (Cadence i sur., 2011, Donate i sur., 2011). Leptin i leptinski receptori utječu na funkciju jajnika tako što kontroliraju steroidogenezu, ovulaciju, estrusni ciklus i trudnoću. Smolinska i sur. (2007) pokazali su različitu ekspresiju gena leptinskog receptora i proteina tijekom luteinske faze estrusnoga ciklusa. Rezultati su upućivali na postojanje kontrolnog mehanizma leptina na reprodukcijski ciklus krmača. Promjene u ekspresije gena i proteina ukazuju na promjenjivost osjetljivosti jajnika na leptin tijekom estrusnog ciklusa i trudnoće. Postoji više razloga koji ukazuju na djelovanje leptina na jajnike. Jedan od njih je postojanje receptora leptina nagranuloza i teka stanicama jajnika. Istraživanja o postojanju mRNA receptora leptina u tkivu jajnika provodili su Lin i sur. (2000) i Ruiz Cortez i sur. (2000). Jajnici svinja sadrže najviši postotak mRNA receptora leptina u odnosu na druge organe. Rezultati istraživanja Spicer i sur. (2000) pokazali su da visoke koncentracije leptina inhibiraju sintezu steroida u stanicama granulose i teka stanicama goveda. U suprotnosti s time su rezultati istraživanja Ruiz-Cortés i sur. (2003) koji su pokazali da fiziološke doze leptina stimuliraju sintezu steroida u stanicama granulose u prisutnosti inzulinu sličnog faktora rasta 1 (IGF-1). Primjenom reverzibilne transkripcijske reakcije polimerazom utvrđeno je postojanje receptora leptina u izoliranim stanicama granulose i tkivu jajnika (Spicer, 2001, Smith i sur., 2002). Također je utvrđeno postojanje receptora u teka stanicama i Lydigovim stanicama. Rezultati provedenih istraživanja pokazuju da leptin može imati inhibitorni utjecaj na steroidogenezu. Djeluje tako što inhibira izlučivanje estradiola i progesterona.

Utjecaj leptina na razvoj žutog tijela (*corpus luteum*) objašnjen je povećanjem steroidogenog kapaciteta luteinskih stanica nakon izlaganja somatskih stanica preovulatornih folikula leptinu. Povećana proizvodnja progesterona iz stanica granulose tretiranih leptinom povezana je s povećanom ekspresijom steroidogenog akutnog regulacijskog proteina (Steroidogenic Acute Regulatory protein (StAR)). Predloženi mehanizam smatra se glavnim regulacijskim elementom utjecaja leptina na proizvodnju steroida. Ekspresija leptinskih receptora povećala se tijekom luteinizacije i bila je veća u sredini luteinskog ciklusa. Leptin utječe na razvoj folikula te na kasnije djelovanje žutog tijela (Hausman i sur., 2012). Donate i sur. (2011) navode potencijalna mjesta koja su uključena u fiziološko djelovanje leptina na neuroendokrinu-reproduktivnu os. Navedena mjesta su paraventricularne i ventralnomedijalne jezgre hipotalamusa, ventralno premamilarne jezgre i *nucleus arcuatus*. Indirektan djelovanje leptina na reprodukciju može biti povezan s njegovim utjecajem na periferni metabolizam time što povećava unos glukoze, glukoneogenezu u jetri te oksidaciju ugljikohidrata i masnih kiselina (Moschos i sur., 2002).

### *Utjecaj hranidbe na izlučivanje leptina, LH i GH*

Promjene tjelesne mase pod utjecajem su promjena razine hormona i faktora rasta koji utječu na razvoj i funkciju adipocita. Koncentracija leptina niža je kod muških životinja u odnosu na

ženske (Hausman i sur., 2012), a u korelaciji je s tjelesnom masom svinja. Endokrini sustav posrednik je između aktivnosti reproduktivnog sustava i utjecaja ne genetskih čimbenika, od kojih je najvažnija hranidba. Restriksijska i *ad libitum* hranidba pojačava izlučivanje leptina, što dovodi do bržeg spolnog sazrijevanja. Koncentracije leptina u serumu povećale su se tijekom razdoblja puberteta kod svinja. Izlučivanje leptina smanjuje se tijekom razdoblja gladovanja što ne utječe na lučenje LH i GH. Razine glukoze i inzulina u serumu te IGF-1 bile su niže kod životinja koje su gladovale. Piórkowska i sur. (2011) navode rad Giancamillo i sur. (2009) koji su utvrdili da dodatak konjugirane masne kiseline u obroku smanjuje udio leptina u adipocitima.

U uvjetima restriktivne hranidbe te negativnog energetskog balansa u organizmu dolazi do smanjenja koncentracije LH. Smanjivanje energetskog balansa rezultira smanjivanjem razina leptina te GnRH. Barb i sur. (2001a) proveli su istraživanje kojim su pokazali utjecaj restrikcije hranidbe na sekreciju LH i GH uslijed smanjenja koncentracije leptina u serumu. Istraživanje je uključivalo nazimice prije puberteta tretirane s 2-deoksi-2-glukozom koja je inhibitor procesa glikolize. 2-deoksi-2-glukoza utjecala je na povećanje koncentracije GH u serumu dok nije pokazala utjecaj na promjenu koncentracije LH u serumu. Koncentracije leptina nisu se promijenile uslijed tretmana s 2-deoksi-2-glukozom. Utvrđene su veće koncentracije serumskog leptina kod teških hibrida svinja. Koncentracije leptina u većoj su mjeri povezane s udjelom masnog tkiva nego s uzimanjem hrane (Barb i sur., 2001).

### Zaključak

Konzumiranje hrane i aktivnost reproduktivnog sustava povezna su nizom medijatora. Promjenama hranidbe utječe se na brojnost hormonskih receptora i osjetljivost jajnika na iste. Tim načinom utječe se na aktivnost reproduktivnog sustava te djelovanje različitih medijatora na spolni sustav. Jedan od najvažnijih medijatora aktivnosti reproduktivnog sustava je leptin čije se djelovanje odnosi na metabolizam, reprodukciju i konzumiranje hrane. Leptin djeluje kao kritični čimbenik koji povezuje reproduktivni sustav s masnim tkivom te ukazuje na postojanje dovoljnih količina energija za odvijanje normalne reproduktivne funkcije. Osovina hipotalamus-hipofizagonade, putem hormona oslobađanja gonadotropina, upravlja aktivnošću jajnika te reproduktivnom funkcijom krmača. Leptin djeluje stimulacijski na oslobađanje GnRH.

### LITERATURA

1. Barb, C.R., Hausman, G.J., Houseknecht, K.L. (2001): Biology of leptin in the pig. *Domestic Animal Endocrinology*, 21: 297-317.
2. Barb, C.R., Barrett, J.B., Kraeling, R.R., Rampacek, G.B. (2001a): Serum leptin concentrations, luteinizing hormone and growth hormone secretion during feed and metabolic fuel restriction in the prepuberal gilt. *Domestic Animal Endocrinology*, 20: 47-63.
3. Cadence, T., Grove, K.L., Smith, M.S. (2011): Beyond Leptin: Emerging Candidates for the Integration of Metabolic and Reproductive Function during Negative Energy Balance. *Front Endocrinol*, 2: 53.
4. Castellano, J.M., Navarro, V.M., Fernandez-Fernandez, R., Nogueiras, R., Tovar, S., Roa, J., Vazquez, M.J., Vigo, E., Casanueva, F.F., Aguilar, E., Pinilla, L., Dieguez, C., Tena-Sempere, M. (2005): Changes in hypothalamic KiSS-1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition. *Endocrinology*, 146: 3917-3925.
5. Castellano, J.M., Bentsen, A.H., Mikkelsen, J.D., Tena-Sempere, M. (2010): Kisspeptins: Bridging energy homeostasis and reproduction. *Brain Research*, 1364: 129-138.

6. Cheung, C.C., Clifton, D.K., Steiner, R.A. (1997): Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in hypothalamus. *Endocrinology*, 38(10): 4489-4492.
7. Davelene, D.I., Sheffer-Babila, S., de Luca, C., Jo J.H., Liu, S.M., Xia, Q., Spergel, D.J., Dun, S.L., Dun, N.J., Chua, S.C. (2012): Effects of Leptin and Melanocortin Signaling Interactions on Pubertal Development and Reproduction. *Endocrinology*, 153(5): 2408-2419.
8. Denver, R.J., Bonett, R.M., Boorse, G.C. (2011): Evolution of leptin structure and function. *Neuro endocrinology*, 94: 21-38.
9. Donate, J., Cravo, R.M., Frazão, R., Elias, C.F. (2011): Hypothalamic Sites of Leptin Action Linking Metabolism and Reproduction. *Neuroendocrinology*, 93:9-18
10. Fu, L.Y., van den Pol, A.N. (2010): Kisspeptin directly excites anorexigenic pomc neurons, but inhibits orexigenic npy cells by indirect synaptic mechanism. *The Journal of Neuroscience*, 30(30): 10205-10219.
11. Hausman, G.J., Barb, R.C., Dean, R.G. (2007): Patterns of gene expression in pig adipose tissue: Transforming growth factors, interferons, interleukins, and apolipoproteins. *Journal of Animal Science*, 85:2445-2456.
12. Hausman, G.J., Barb, R.C., Lents, C.A. (2012): Leptin and reproductive function. *Biochimie*, 94:2075-2081.
13. Hill, J.W., Elmquist, J.K., Elias, C.F. (2008): Hypothalamic pathways linking energy balance and reproduction. *American journal of physiology- endocrinology and metabolism*, 294:827-832.
14. Hill, J.W., Elias, C.F., Fukuda, M., Williams, K.W., Berglund, E.D., Holland, W.L., Cho, Y.R., Chuang, J.C., Xu, Y., Choi, M., Lauzon, D, Lee, C.E., Coppari, R, Richardson, J.A., Zigman, J.M., Chua, S, Scherer, P.E., Lowell, B.B., Bruning, J.C., Elmquist, J.K. (2010): Direct insulin and leptin action on pro-opiomelanocortin neurons is required for normal glucose homeostasis and fertility. *Cell Metab*, 11:286-297.
15. Lents, C.A., Barb, B., Hausman, G.J. (2013): Role of adipose secreted factors and kisspeptin in the metabolic control of gonadotropin secretion and puberty, *Gonadotropin*, Dr. Jorge Vizcarra (Ed.), ISBN: 978-953-51-1006-4, InTech, DOI: 10.5772/48802.
16. Lin, J., Barb, C.R., Matteri, R.L., Kraeling, R.R., Chen, X., Meinersmann, R.J., Rampacek, G.V. (2000): Long form leptin receptor mRNA expression in the brain, pituitary, and other tissues in the pig. *Domestic Animal Endocrinology*, 19(1): 53-61.
17. Madej, A., Lang, A., Brandt, Y., Kindahl, H., Madsen, M.T., Einarsson, S. (2005): Factors regulating ovarian function in pigs. *Domestic Animal Endocrinology*, 29(2): 347-361.
18. Malven, P.V., Haglof, S.A., Degroot, H. (1992): Effects of intracerebral administration of neuropeptide-Y on secretion of luteinizing hormone in ovariectomized sheep. *Brain Research Bulletin*, 28(6): 871-875.
19. Meza-Herrera, C.A., Tena-Sempere, M. (2012): Interface between nutrition and reproduction: the very basis of production. *Animal reproduction in livestock*, 1-12.
20. Moschos, S., Chan, J.L., Mantzoros, C.S. (2002): Leptin and reproduction: a review. *Fertility and sterility*, 77(3): 433-444.
21. Newmyer, B.A., Nandar, W., Webster, R.I., Gilbert, E., Siegel, P.B., Cline, M.A. (2013): Neuropeptide Y is associated with changes in appetite-associated hypothalamic nuclei but not food intake in a hypophagic avian model. *Behavioural Brain Research*, 236: 327-331.
22. Ovilo, C., Fernandez, A., Fernandez, A.I., Folch, J.M., Varona, L., Benitz, R., Nunez, Y., Rodriguez, C., Sillio, L. (2010): Hypotalamic expresion of porcine leptin receptor (LEPR) neuropeptide Y (NPY) and cocain- and amphetamine-regulated transcript (CART) genes is influenced by LEPR genotype. *Mamm Genome*, 21: 583-591.
23. Piórkowska, K., Oczkowicz, M., Różycki, M., Ropka-Molik, K., Piestrzyńska- Kajtoch, A. (2011): Novel porcine housekeeping genes for real-time RT-PCR experiments normalization in adipose tissue: Assessment of leptin mRNA quantity in different pig breeds. *Meat Science*, 87: 191-195.

24. Prunier, A., Quesnel, H. (2000): Nutritional influences on the hormonal control of reproduction in female pigs. *Livestock Production Science*, 63:1-16.
25. Quennell, J. H., Howell, C. S., Roa, J., Augustine, R. A., Grattan, D. R., Anderson, G. M. (2011). Leptin deficiency and diet-induced obesity reduce hypothalamic kisspeptin expression in mice. *Endocrinology*, 152: 1541–1550. doi:10.1210/en.2010-1100
26. Quennell, J.H., Mulligan, A.C., Tups, A., Liu, X., Phipps, S.J., Kemp, C.J., Herbison, A.E., Grattan, D.R., Anderson, G.M. (2009): Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function. *Endocrinology*, 150(6): 2805-2812.
27. Ruiz-Cortés, Z.T., Martel-Kennes, Y., Gévry, N.Y., Downey, B.R., Palin, M.F., Murphy, B.D. (2003): Biphasic effects of leptin in porcine granulosa cells, *Biol.Reprod*, 68: 789-796.
28. Smith, G.D., Jackson, L.M., Foster, L.D. (2002): Leptin regulation on reproductive function and fertility. *Theriogenology*, 57: 73-86.
29. Soede, N.M., Langendijk, P., Kemp, B. (2011): Reproductive cycles in pigs. *Animal Reproduction Science*, 124(3-4): 251-258.
30. Spicer, L.J., Chamberlain, C.S., Francisco, C.C. (2000): Ovarian action of leptin: effects on insulin-like growth factor-I-stimulated function of granulosa and thecal cells. *Endocrine*, 12: 53-59.
31. Spicer, L.J. (2001): Leptin: a possible metabolic signal affecting reproduction. *Domestic Animal Endocrinology*, 21: 251-270.
32. Smolinska, N., Kaminski, T., Siawrys, G., Przala, J. (2007): Long form of leptin receptor gene and protein expression in the porcine ovary during the estrous cycle and early pregnancy. *Reproductive biology*, 7(1): 17-39.
33. Smolinska, N., Kaminski, T., Siawrys, G., Przala, J. (2012): Expression of leptin and its receptor genes in the ovarian follicles of cycling and early pregnant pigs. *Animal*, 7(1): 109–117.
34. Villanueva, E.C., Myers, M.G. (2008): Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *International Journal of Obesity*, 32:8-12.

## INFLUENCE OF LEPTIN ON HORMONAL REGULATION SOWS' REPRODUCTIVE SYSTEM

### Summary

Leptin is a gene product of *Lep* gene which is responsible for causing obesity in domestic animals. It is a hormone which is synthesized in adipocytes and signals to the body about available amounts of energy and in that way it affects the growth, development, reproduction, and metabolism. It is a metabolic signal directly associated with the reproductive system. The amount of leptin and synthesized triglycerides stored in fatty tissue are increasing by the animals aging. It serves as the signal to the brain which will send information about reducing food intake and increasing energy consumption of the body. In the case of uniform consumption of energy proportion of leptin is equal to the amount of stored triglycerides in fatty tissue. The action of leptin in the hypothalamus is reflected in the control of food intake, thermogenesis and regulation of expression and secretion of neurotransmitters, neuropeptides and hormones of the hypothalamus, which include gonadotrophic releasing hormone (GnRH), galanin (GAL), neuropeptide Y, releasing growth hormone, somatostatin, thyroid releasing hormone and corticotropin releasing hormone. Its activity is expressed through a leptin receptor that belongs to the cytokine family of receptors. The discovery of leptin has enabled a better understanding of the correlation between function of adipose tissue and the maintenance of homeostasis in pigs. Except leptin impact on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis have other mediators such as glucose and insulin, free fatty acids and adrenal hormones. The aim of this paper is to provide insight on the impact of leptin on hormonal status of reproductive system sows.

Key words: leptin, hypothalamus, hormones, reproductive system of the sow

Primljeno: 01.07.2014.