

AGNIESZKA RAK, MARTA RÓŻYCKA, JOANNA KUJACZ, PATRYCJA KUROWSKA

*Zakład Fizjologii i Toksykologii Rozrodu  
Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych  
Uniwersytet Jagielloński w Krakowie  
Gronostajowa 9, 30-387 Kraków  
E-mail: agnieszka.rak@uj.edu.pl  
martar.rozycka@student.uj.edu.pl  
joanna.kujacz@student.uj.edu.pl  
patrycja.kurowska@student.uj.edu.pl*

## APELINA NOWYM REGULATOREM FUNKCJI KOMÓREK JAJNIKA

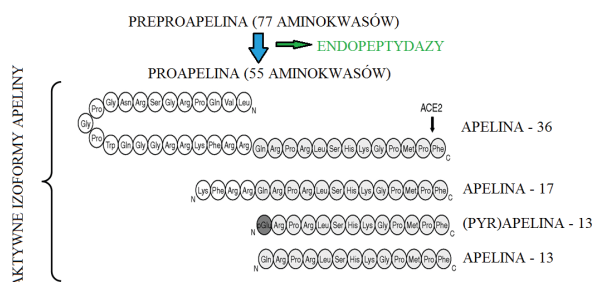
### WSTĘP

Apelina jest jedną z obecnie szeroko badanych adipokin, czyli biologicznie aktywnych peptydów syntezowanych przez tkankę tłuszczową. Prowadzone badania świadczą, że oprócz funkcji magazynującej, termoizolacyjnej i immunomodulacyjnej, tkanka tłuszczowa pełni aktywną funkcję wydzielniczą i uznana jest za największy gruczoł endokryny organizmu. Oprócz wspomnianej apeliny, do adipokin zaliczamy szereg takich białek jak: leptyna, adiponektyna, chemeryna, omentyna czy waspina. Adipokiny wykazują działanie pleiotropowe, regulując homeostazę całego organizmu na drodze endokrynej, parakrynej i autokrynej. Obecnie wiadomo, że istnieje ścisły związek pomiędzy stanem odżywienia a sukcesem reprodukcyjnym zwierząt. Do dobrze znanych hormonów nadzorujących zarówno status metaboliczny organizmu, jak i funkcję rozrodczą samic, należą takie adipokiny jak: leptyna, rezystyna czy adiponektyna, których ekspresję oraz udział w regulacji funkcji jajnika opisano nie tylko u kobiet, ale i wielu gatunków zwierząt: szczura, bydła, świni, a nawet nietoperza. Ponadto, w licznych badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano zależność pomiędzy zmianami wydzielanych adipokin, obserwowanych w otyłości, a problemami z płodnością samic, implantacją zarodka, rozwojem płodu czy przebiegiem ciąży. Uzyskano potwierdzenie istotnej roli apeliny w patofizjologii wielu

chorób metabolicznych m.in.: otyłości, patogenezie insulinooporności czy reakcjach zapalnych organizmu. Rezultaty ostatnio opublikowanych prac świadczą także o ważnej roli apeliny w regulacji funkcji rozrodczych samic. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnej wiedzy na temat ekspresji i roli apeliny w regulacji funkcji jajnika.

### STRUKTURA, SYNTEZA I FUNKCJA APELINY

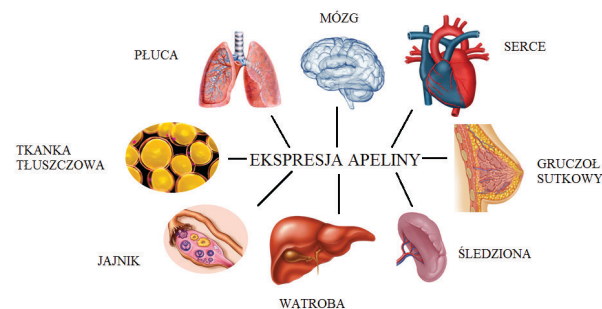
Apelina po raz pierwszy została wyizolowana z ekstraktów żołądków bydłowych podczas eksperymentów mających na celu określenie endogennych ligandów dla sierociego receptora APJ (TATEMOTO i współaut. 1998). Wykorzystując model komórek jajnika chomika syryjskiego (CHO) autorzy zaobserwowali, że obecny na powierzchni tych komórek receptor APJ jest aktywowany przez ekstrakty żołądkowe, po czym wyizolowali z nich 36-aminokwasowy peptyd. Nazwa tej adipokiny pochodzi od terminu endogenne ligand APJ (ang. APJ endogenous ligand) (TATEMOTO i współaut. 1998). Apelina kodowana jest przez gen *APLN*, zlokalizowany na chromosomie X, w pozycji Xq 25-26. W swojej budowie białko to ma silnie hydrofobowy N-koniec, stanowiący sekwencję sygnałową, jednocześnie wpływający na proces interakcji ligandu z receptorem, oraz C-koniec, który odpowiada za jego aktywność biologiczną (TATEMOTO i współaut. 1998,



Rys. 1. Hydroliza enzymatyczna preproapeliny oraz aktywne izoformy apeliny.

O'CARROLL i współaut. 2013). Długa postać łańcucha apeliny ma ograniczoną aktywność biologiczną i przekształcana jest do postaci krótkołańcuchowych, które są dużo bardziej aktywne (CHEN i współaut. 2003). Prekursorem tej adipokiny jest preproapelina o ograniczonej aktywności biologicznej, złożona jest z 77 aminokwasów. Natywna postać prekursora występuje w postaci dimeru stabilizowanego przez mostki dwusiarczkowe (LEE i współaut. 2000). Bydłęcy, ludzki i szczurzy prekursor wykazuje 76–95% homologii i występuje jako dimeryczne białko, z mostkami dwusiarczkowymi pomiędzy resztami cysteiny. Dojrzałe formy apeliny nie mają reszt cysteinowych i są to prawdopodobnie tylko formy monomeryczne (O'CARROLL i współaut. 2013). W wyniku hydrolizy enzymatycznej, preproapelina jest przekształcana do postaci aktywnych: apeliny-36 (preproapelina 42-77), -17 (preproapelina 61-77), -13 (preproapelina 65-77) i piroglutamyłowej formy apeliny-13 (Pyr-apelin 13) (Ryc. 1) (TATEMOTO i współaut. 1998, 2001). Izoformy apeliny różnią się między sobą aktywnością biologiczną, zależnie od długości łańcucha polipeptydowego (GOIDESCU i VIDA-SIMITI 2015). Najbardziej aktywną biologicznie izoformą apeliny jest apelina-13, występująca w gruczole sutkowym i podwzgórzu, natomiast najbardziej rozpowszechnioną izoformą jest apelina-36, zlokalizowana w płucach, macicy i jądrach (O'CARROLL i współaut. 2013). Stężenie apeliny w surowicy krwi (głównie izoforma 13 i 17) jest niskie, rzędu 3–4 ng/ml (BOUCHER i współaut. 2005).

Ekspresję apeliny na poziomie genu i białka opisano w wielu tkankach i narządach organizmu takich jak: żołądek, mózg, serce, płuca, macica czy jajniki (Ryc. 2). Badania wskazują na obecność genu apeliny w wątrobie, śledzionie, płucach, trzustce i tkance tłuszczowej szczura (SCHILFFARTH i współaut. 2009). Synteza tego białka w tkance tłuszczowej wzrasta w procesie adipogenezy, czyli różnicowania się dojrzałych adipocytów z preadipocytów, i zależy od takich czynników jak: insulina, hormon wzro-



Ryc. 2. Występowanie apeliny w różnych tkankach organizmu.

stu (GH) oraz czynnik martwicy nowotworów (TNF $\alpha$ ) (BOUCHER i współaut. 2005). Inne doświadczenia wskazują również na obecność apeliny w tkankach układu wewnętrzwydzielniczego, gdzie odpowiada za regulację gospodarki hormonalnej i wodno-elektrolitowej oraz funkcje metaboliczno-energetyczne organizmu (SCHILFFARTH i współaut. 2009). Apelina stymuluje uwalnianie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) z przedniego płata przysadki mózgowej oraz kortykosteroidów z nadnerczy, natomiast obniża w krwi poziom prolaktyny, tyreotropiny, hormonu folikulotropowego (FSH) oraz hormonu luteinizującego (LH) (TAHERI i współaut. 2002). Udokumentowano istotną rolę apeliny w przebiegu chorób metabolicznych, regulacji funkcji ośrodką łaknienia, rozrostu tkanki tłuszczowej i patogenezie otyłości (BERTRAND i współaut. 2015). Apelina obniża stężenie glukozy w surowicy, zwiększając jej wychwyt i wchłanianie przez komórki mięśni i tkanki tłuszczowej. Powoduje również wzrost wrażliwości komórek na insulinę. Poziom apeliny zależy od stanu odżywienia organizmu, stopnia rozwoju tkanki tłuszczowej i stężenia osocznego insuliny. Wykazano pozytywną korelację między stężeniem apeliny w osoczu a wartością wskaźnika masy ciała (ang. body mass index, BMI) (HEINONEN i współaut. 2005). Znacznie podwyższony poziom tego białka zaobserwowano u osób otyłych oraz w otyłości związanej z hiperinsulinemią, a także w przypadku zaburzeń tolerancji glukozy i cukrzycy typu 2 (ROSIŃSKA i współaut. 2013). Zespół ZIORA i współaut. (2010), badając poziom apeliny u dziewcząt z zaburzeniami odżywiania, wykazał najwyższe jej stężenie u otyłych, potwierdzając zależność pomiędzy poziomem apeliny a zawartością tkanki tłuszczowej. W badaniach przeprowadzonych na mysim modelu z hiperinsulinemią zanotowano podwyższony poziom apeliny w tkance tłuszczowej i osoczu oraz wykazano zależność między insuliną a apeliną. Insulina stymuluje sekrecję apeliny przez

komórki tkanki tłuszczowej, natomiast apelina hamuje sekrecję insuliny, co wskazuje, iż jednym z ważniejszych czynników determinujących wydzielanie apeliny jest właśnie insulina (ROSIŃSKA i współaut. 2013). Apelina stymuluje transport i wchłanianie glukozy oraz działa addytywnie do insuliny, hamując jej wydzielanie (HU i współaut. 2005). Hormony te działają synergistycznie pobudzając wychwyt i zużycie glukozy. Z uwagi na fakt, że apelina modyfikuje wydzielanie insuliny, porównuje się ją często do innych adipokin związanych z otyłością, takich jak przewlekły stan zapalny w obrębie tkanki tłuszczowej (DAVIAUD i współaut. 2006). W pracach eksperymentalnych wykazano, że apelina hamuje uwalnianie mediatorów przeciwzapalnych (SOLIMAN i ARAFAH 2015), powstawanie reaktywnych form tlenu (ROS) w adipocytach oraz promuje ekspresję enzymów antyoksydacyjnych (THAN i współaut. 2014). Nadekspresję apeliny opisano także w komórkach nowotworowych mysich narządów limfatycznych, wskazując na jej ważną rolę w progresji nowotworowej (BERTA i współaut. 2014). Badania te dowodzą, że apelina jest białkiem stymulującym angiogenezę, czyli tworzenie nowych naczyń krwionośnych (SORLI i współaut. 2007). Wzrost ekspresji systemu apelina/APJ wykazano w śródbłonku i komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych gryzoni podczas embriogenezy (KLEINZ i DAVENPORT 2005). Ponadto, apelina stymuluje proliferację ludzkich komórek śródbłonka (KLEINZ i DAVENPORT 2004). Dość dobrze poznana funkcja apeliny jest jej działanie w regulacji funkcji układu sercowo-naczyniowego, w którym zwiększa kurczliwość mięśnia sercowego, działając inotropowo dodatnio, stymuluje spadek napięcia mięśniowego oraz wywołuje rozszerzenie naczyń krwionośnych (GOIDESCU i VIDA-SIMITI 2015).

#### CHARAKTERYSTYKA RECEPTORA APELINY I MECHANIZM DZIAŁANIA

Receptor apeliny (APJ) należy do grupy białek transbłonowych sprzężonych z białkiem G (GPCR), posiadających siedem domen transbłonowych oraz miejsca do fosforylacji przez kinazę białkową A (PKA), palmitylacji i glikozylacji (O'DOWD i współaut. 1993). Karboksylowy C-koniec APJ znajduje się po stronie wewnętrznej błony komórkowej, a N-koniec na zewnątrz komórki. Palmitylacja i fosforylacja C-końca receptora

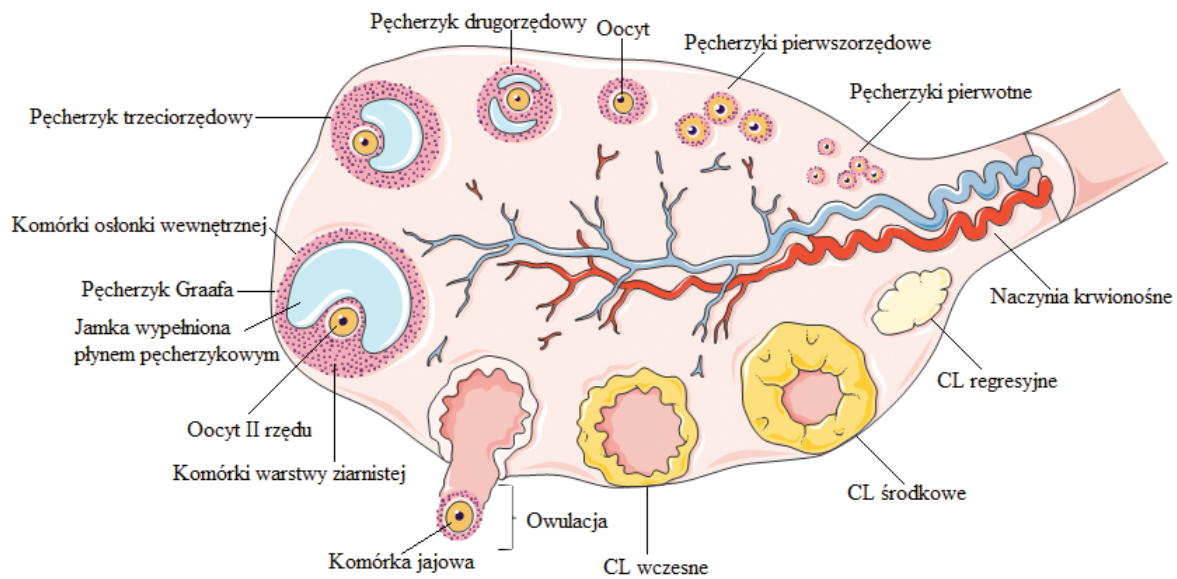
wpływają na internalizację, dimeryzację oraz wiązanie ligandu receptora GPCR (HUYNH i współaut. 2009). Z kolei N-glikozylowany koniec APJ wpływa na ekspresję receptora, właściwe formowanie białka, stabilność i rozpoznanie ligandu (WHEATLEY i HAWTIN 1999). Gen receptora ludzkiej apeliny znajduje się na chromosomie 11 w pozycji 11q12 i koduje 380 aminokwasowy łańcuch (O'DOWD i współaut. 1993). Natomiast u myszy zlokalizowany jest na chromosomie 2E1, a u szczura na chromosomie 3q24 i składa się z 377 aminokwasów (HOSOYA i współaut. 2000).

Ekspresja APJ regulowana jest przez wiele czynników. Na przykład: estrogeny, insulina, cykliczny adenozylo-3',5'-monofosforan (cAMP), białko wiążące sekwencję wzmacniającą CCAAT (C/EBP) oraz silny stres zwiększają poziom APJ (O'CARROLL i współaut. 2006). Zarówno struktura, jak i funkcjonowanie ludzkiego promotora genu APJ nie zostały do końca poznane (O'CARROLL i współaut. 2013). Wyniki badań wskazują, iż w APJ obecne są liczne polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP), których występowanie powiązane jest między innymi z udarem mózgu, wolniejszą progresją niewydolności serca w kardiomiopatii, nadciśnieniem tętniczym oraz ze zmianami ciśnienia krwi w odpowiedzi na podwyższony poziom sodu (O'CARROLL i współaut. 2013). Badania eksperymentalne wykazały, że receptor APJ wykazuje wysoką homologię (40-50 % w rejonie transbłonowym) z receptorem angiotensyny II, typu AT<sub>1a</sub>, ale angiotensyna II nie jest w stanie przyłączyć się do tego receptora (O'DOWD i współaut. 1993). Do momentu wyizolowania apeliny, która jak dotąd jest jedynym znanym endogennym ligandem APJ, był on traktowany jako receptor sierocy (TATEMOTO i współaut. 1998). Podobieństwo APJ człowieka jest wysokie (90%) w porównaniu z APJ u szczurów i myszy (DEVIC i współaut. 1999, O'CARROLL i współaut. 2000), a w stosunku do makaka królewskiego, krowy, żaby szponiastej i ryby z rodziny karpowatych, danio pręgowanego wynosi około 50 (O'CARROLL i współaut. 2013). Obecność APJ wykazano w licznych narządach, między innymi w mózgu, jajniku, nerkach, trzustce, gruczole piersiowym i sercu. U człowieka APJ wykazuje wysoką ekspresję w mózgu, śledzionie, a nieco niższą w jajniku i łożysku. Natomiast u szczura i myszy najwyższą ekspresją APJ jest w sercu (O'CARROLL i współaut. 2013).

Ponieważ APJ może łączyć się z poszczególnymi izoformami apeliny z różnym powinowactwem (apelina-36 z mniejszym niż apelina-12, -13 oraz -17), a może działać za pośrednictwem różnych białek G, to







Ryc. 4 Budowa jajnika. CL ciało żółte.

wytworem komórek ziarnistych i przesączem z osocza. Skład płynu pęcherzykowego jest podobny do osocza; zawiera wodę, białka, glikozaminoglikany, aminokwasy, cukry, sole mineralne, hormony steroidowe i białkowe oraz czynniki wzrostowe, ponadto kwas hialuronowy, estrogeny i ich prekursorzy. Ostatnią strukturą wyróżnianą w pęcherzyku jest oocyt, otoczony osłonką przejrzystą i wieńcem promienistym utworzonym przez komórki ziarniste.

Szereg prac eksperymentalnych wskazuje na obecność zarówno apeliny, jak i APJ w komórkach pęcherzyka jajnikowego. Pierwsze prace wykazujące ekspresję genów systemu apelina/APJ przedstawili SHIMIZU i współaut. (2009). Autorzy zaobserwowali podwyższoną ekspresję APJ w komórkach ziarnistych dominującego, nieaktywnego estrogenowo pęcherzyka bydlęcego, natomiast nie znotowali ekspresji apeliny w tych komórkach. Z kolei w komórkach osłonki wewnętrznej wykazali zależną od wzrostu pęcherzyka jajnikowego ekspresję zarówno mRNA apeliny, jak i APJ: najwyższa ekspresja apeliny w pęcherzyku dominującym, nieaktywnym estrogenowo, natomiast APJ w pęcherzyku przedowulacyjnym (SHIMIZU i współaut. 2009). W badaniach *in vitro* wykazano, że progesteron (P4) stymuluje, natomiast FSH hamuje ekspresję mRNA APJ w komórkach granulozy, z kolei LH podnosi ekspresję apeliny i APJ w komórkach osłonki (SHIMIZU i współaut. 2009). W tym samym roku SCHILFFARTH i współaut. (2009) wykazali, że w bydlęcych komórkach osłonki wewnętrznej ekspresja zarówno apeliny, jak i APJ jest najwyższa w pęcherzyku środkowej fazy wzrostu, gdzie

poziom estradiolu (E2) w płynie w pęcherzykowym wynosi 5-40 ng/ml, natomiast w komórkach warstwy ziarnistej ekspresja APJ obniża w trakcie wzrostu pęcherzyka. Poza komórkami warstwy ziarnistej i osłonki wewnętrznej analiza immunohistochemiczna wykazała także obecność apeliny/APJ w bydlęcym oocycie i komórkach kumulusa (ROCHE i współaut. 2017). Kolejne badania wykazały, że insulinopodobny czynnik wzrostu typu I (IGF-I) podwyższa ekspresję mRNA apeliny, natomiast obniża APJ w komórkach warstwy ziarnistej (ROCHE i współaut. 2017). W pęcherzykach jajnikowych świni stwierdzono zależną od wzrostu pęcherzyka jajnikowego ekspresję apeliny i APJ; poziom ten wzrasta, osiągając maksimum w dużym pęcherzyku jajnikowym (RAK i współaut. 2017). Dodatkowo, autorzy zlokalizowali system apelina/APJ zarówno w komórkach warstwy ziarnistej, osłonki wewnętrznej, jak również w oocycie. Obecność apeliny i APJ na poziomie genu i białka określono również w ludzkich komórkach jajnika i linii nowotworowych komórek granulozy (KGN) (ROCHE i współaut. 2016). Autorzy wykazali wyższą immunolokalizację APJ w komórkach ludzkiej granulozy, kumulusa i oocycie, w porównaniu z komórkami osłonki, jak również w pęcherzyku pierwotnym, dojrzewającym i już dojrzałym (ROCHE i współaut. 2016). Co ciekawe, podanie IGF-I do hodowanych *in vitro* komórek ludzkiej granulozy zwiększa ekspresję receptora APJ. Wyniki te jednoznacznie wskazują na zależną od badanego gatunku ekspresję apeliny i APJ na poziomie genu i białka w różnych strukturach pęcherzyka jajnikowego, sugerując lokalną rolę apeliny

w dojrzewaniu pęcherzyka, procesie steroidogenezy i apoptozy. Do czynników regulujących poziom apeliny/APJ należą gonadotropiny, hormony steroidowe i IGF-I.

Kolejną strukturą budującą jajnik jest CL. Jest to przejściowy gruczoł dokrewny, obecny u samic dojrziałych płciowo, który powstaje z pęcherzyka jajnikowego w procesie luteinizacji (MITAN i GRZESIAK 2015). Składa się z dużych komórek lutealnych powstających z komórek ziarnistych pęcherzyka jajnikowego oraz małych komórki lutealnych budowanych przez komórki osłonki wewnętrznej. Oprócz komórek lutealnych, CL budują również fibroblasty, eozynofile, limfocyty, makrofagi, komórki śródbłonka (MURPHY 2004). W zależności od tego czy dojdzie do zapłodnienia czy nie, ciało żółte przekształca się w CL ciążowe, bądź ulega regresji, czyli luteolizie. Główną jego funkcją jest produkcja P4, głównie przez duże komórki lutealne oraz regulacja procesów implantacji zarodka i przebieg ciąży (MITAN i GRZESIAK 2015). Ekspresję apeliny/APJ na poziomie genu i białka opisano w świńskim i bydłym CL (SHIRASUNA i współaut. 2008, SCHILFFARTH i współaut. 2009, ROCHE i współaut. 2017) i jest ona zależna od fazy wzrostu/rozwoju tego gruczołu. Zaobserwowano, że poziom mRNA apeliny był najwyższy w późnym CL, a najniższy w CL wczesnym i regresyjnym bydła. Z kolei mRNA APJ wyraźnie wzrastał między wczesnym a środkowym CL i utrzymywał się na wysokim poziomie do CL regresyjnego (SHIRASUNA i współaut. 2008). Wyniki te zostały potwierdzone w badaniach przeprowadzonych rok później (SCHILFFARTH i współaut. 2009), na tym samym modelu badawczym, dodatkowo wskazując na zmiany poziomu apeliny/APJ w CL podczas ciąży – poziom genu apeliny w CL podczas 8 miesięcy ciąży obniżał się w porównaniu z CL w trakcie trwania cyklu estralnego. Z kolei poziom APJ w CL podczas ciąży jest porównywalny do z CL z cyklu estralnego (SCHILFFARTH i współaut. 2009). Analiza immunohistochemiczna wykazała także obecność zarówno apeliny, jak i jej receptora APJ, w komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych CL. Zaobserwowano również, iż ekspresja apeliny/APJ regulowana jest przez czynnik luteolityczny, jakim jest prostaglandyna F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ) (SHIRASUNA i współaut. 2008). Podanie PGF2 $\alpha$  powodowało początkowo, po 2 godzinach po iniekcji, wzrost poziomu apeliny/APJ, a następnie, po 4 godzinach, znaczący jej spadek w środkowym CL sugerując, iż PGF2 $\alpha$  moduluje jej ekspresję na wczesnych etapach luteolizy. Poza tym, obecność apeliny/APJ jedynie w komórkach mięśni gładkich tętniczek lutealnych świadczy o jej

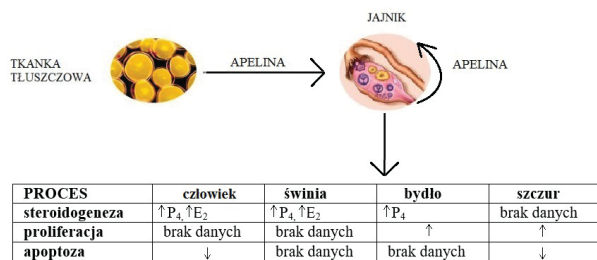
wpływie na tworzenie naczyń i dojrzewanie CL (SHIRASUNA i współaut. 2008). W CL świni ekspresja mRNA i białka apeliny/APJ jest najwyższa w CL środkowej fazy lutealnej, a przeprowadzona analiza immunohistochemiczna wykazała lokalizację apeliny w cytoplazmie komórek lutealnych, natomiast APJ w błonie komórkowej (RÓŻYCKA i współaut. 2018). Przedstawione dane świadczą o obecności systemu apelina/APJ w świńskim i bydłym CL. Istnieją różnice w ekspresji tych białek w zależności od trwania cyklu estralnego czy ciąży, sugerując rolę apeliny w procesie dojrzewania CL i utrzymania ciąży. Tak więc, komórki jajnika produkują apelinę i wykazują ekspresję jej receptora, co świadczy o tym, że jajnik jest docelową tkanką działania apeliny.

### WPŁYW APELINY NA FUNKCJONOWANIE KOMÓREK JAJNIKA

Główną rolą jajnika jest stworzenie odpowiedniego środowiska dla wzrostu i dojrzewania oocyta, zdolnego do zapłodnienia i dalszego rozwoju, a tym samym zapewnijającego przedłużenie gatunku. Dojrzałość oocyta jest podstawowym warunkiem jego zdolności do zapłodnienia i prawidłowego rozwoju zarodkowego, a następnie życia płodowego. W komórkach pęcherzyka jajnikowego w procesie steroidogenezy produkowane są hormony płciowe: P4, testosteron (T) i E2, które regulują prawidłowe funkcjonowanie komórek jajnika, m.in. rozwój, wzrost, dojrzewanie, pęknięcie i atreję pęcherzyków jajnikowych. Kolejnym procesem regulującym prawidłowe funkcjonowanie jajnika jest apoptoza, czyli programowana śmierć komórki. Proces ten limituje ilość i rozwój pęcherzyków jajnikowych i regresję CL. Jest naturalnym procesem fizjologicznym zapewniającym homeostazę narządu i zabezpieczającym komórki przed nieprawidłowym działaniem. Zmiany w funkcjonowaniu komórek jajnika i zaburzenia w dojrzewaniu oocytów prowadzą do licznych patologii, czego konsekwencją może być bezpłodność.

Z badań *in vitro* wynika, że apelina może regulować bezpośrednio proces steroidogenezy i apoptozy komórek jajnika (Ryc. 5). Wykazano, iż apelina, poprzez aktywację receptora APJ, powoduje istotnie statystyczny wzrost sekrecji P4 i E2, zarówno w warunkach podstawowych, jak i indukowanych IGF-I ludzkich i świńskich komórkach jajnika (ROCHE i współaut. 2016, RAK i współaut. 2017). Jako molekularny mechanizm działania apeliny w procesie syntezy steroidów sugeruje się aktywację szlaku kinaz białkowych aktywowanych mitogenem (MAPK3)





Ryc. 5 Wpływ apeliny na funkcjonowanie komórek jajnika u człowieka oraz różnych gatunków zwierząt.

Progesteron (P<sub>4</sub>), estradiol (E<sub>2</sub>), ↑ podwyższenie, ↓ obniżenie.

i AMP (AMPK) oraz serynowo-treoninowej kinazy Akt (ROCHE i współaut. 2016). Podobne rezultaty otrzymano w badaniach *in vitro* bydłych komórek jajnika, z których wynika, że apelina stymuluje produkcję P<sub>4</sub> oraz proliferację tych komórek, aktywując kinazę Akt (ROCHE i współaut. 2017). Dodatkowo, wykazano hamujący wpływ apeliny na dojrzewanie *in vitro* bydłych oocytów oraz uwalnianie P<sub>4</sub> przez komórki kumulsy, wskazując na bezpośrednią rolę tej adipokiny w proces dojrzewania oocytów. SHUANG i współaut. (2016) udowodnili, że apelina stymuluje proliferację i hamuje proces apoptozy w komórkach warstwy ziarnistej jajnika szczura, aktywując szlak kinaz Akt. Dodatkowo, SHIMIZU i współaut. (2009) sugerują związek apeliny z procesem apoptozy komórek jajnika bydła, ponieważ wykazali wysoką ekspresję receptora APJ w komórkach pęcherzyka atretycznego.

Apelina zaangażowana jest również w proces luteolizy CL (SHIRASUNA i współaut. 2008). W środkowym CL, które jest wrażliwe na działanie PGF<sub>2α</sub>, dochodzi do przejściowego wzrostu przepływu krwi, związanego z uwalnianiem tlenu azotu (eNOS), który jest pierwszym sygnałem rozpoczynającym proces luteolizy (ACOSTA i współaut. 2002). TATEMOTO i współaut. (2001) udowodnili, iż apelina stymuluje produkcję NO, czego skutkiem jest rozszerzanie naczyń krwionośnych. Kolejnym mechanizmem wyjaśniającym luteolityczne działanie apeliny jest proces apoptozy CL. Apelina jest jednym z czynników obniżających proces apoptozy komórek jajnika. Poza tym, w innych modelach komórkowych wykazano, że apelina indukuje ekspresję anty-apoptotycznego białka Bcl-2, przy jednoczesnym spadku produkcji pro-apoptotycznego białka Bax. Dodatkowo blokuje uwalnianie cytochromu c i aktywuje enzym wykonawczy apoptozy, kaspazę-3, czego rezultatem jest zahamowanie apoptozy w komórkach osteoblastu (TANG i współaut. 2007).

## APELINA A ZABURZENIA FUNKCJI JAJNIKA

Zespół policystycznych jajników (PCOS) został opisany po raz pierwszy przez STEINA i LEVENTHALA w 1935 r., którzy zdiagnozowali kobiety z nadmiernym owłosieniem, otyłością i jajnikami pokrytymi licznymi cystami. Zespół ten należy do najczęstszych endokrynopatii wieku rozrodczego kobiet; cierpi na niego według różnych źródeł od 5–20% populacji, a jego występowanie zależy od rasy i czynników etnicznych (NOWOTNIK 2012). Jest najczęstszą przyczyną bezpłodności, spowodowaną brakiem owulacji. PCOS wiąże się również z insulinoopornością, której konsekwencją jest hiperinsulinizm, co wpływa na wzrost produkcji androgenów przez jajniki i nadnercza. Obserwowane są również zmiany w gospodarce lipidowej i węglowodanowej, co z kolei prowadzi do cukrzycy typu 2 oraz chorób układu krążenia i dróg żółciowych. Zwiększone ryzyko raka endometrium i ciąży cukrzycowej, stan przedrzucawkowy w trakcie ciąży czy zakrzepica żylna, również należą do symptomów tego schorzenia (AZZIZ i współaut. 2016). Genetycznymi czynnikami związanymi z patogenezą PCOS są mutacje genów odpowiedzialnych za syntezę hormonów steroidowych, regulację gonadotropin oraz regulację masy ciała. Do czynników środowiskowych możemy również zaliczyć otyłość, występuje u 50% chorych, będącą powodem zaburzeń implantacji, przebiegu cyklu, owulacji i poronień (NOWOTNIK 2012).

Szereg prac eksperymentalnych wykazuje zależność pomiędzy poziomem adipokin, otyłością a PCOS (MITCHELL i współaut. 2005, CHEN i współaut. 2013, ROCHE i współaut. 2016). W surowicy pacjentek ze zdiagnozowanym PCOS obserwuje się wzrost stężenia leptyny, wisfatyny i chemeryny, natomiast obniżone stężenie omentyny-1 i adiponektyny (MITCHELL i współaut. 2005). Publikowane dane dotyczące zawartości apeliny w surowicy kobiet PCOS są niejednoznaczne. Część autorów podkreśla znacznie podniesiony jej poziom w surowicy tych kobiet (CEKMEZ i współaut. 2011, GÖREN i współaut. 2012, CAGLAYAN i współaut. 2016). SUN i współaut. (2015) wykazali wyższą zawartość apeliny u kobiet otyłych z PCOS, w porównaniu z kobietami szczupłymi z PCOS, sugerując, iż stężenie tej adipokiny jest zależne od masy ciała. Badania ROCHE i współaut. (2016) również wskazują na podwyższenie koncentracji apeliny w płynie pęcherzykowym oraz ekspresję mRNA apeliny i jej receptora w komórkach granulozy, pobranych od pacjentek z PCOS. Jednak wielu badaczy (CHANG i współaut. 2011, OLSZANECKA-GLINIANOWICZ i współaut. 2012, LV i współaut. 2013, ALTIN-

KAYA i współaut. 2014, SILFELER i współaut. 2014) uzyskało odmienne wyniki, wskazujące na obniżone stężenie apeliny w surowicy kobiet z tym schorzeniem. Sprzeczne rezultaty badań prawdopodobnie wynikają z różnic w diagnozie PCOS, zastosowanych testach do analizy stężenia poszczególnych izoform apeliny czy jakości pobranych prób, wynikającej np. z wieku pacjentek.

Podsumowując, wszystkie dotychczasowe badania wskazują jednoznacznie, że apelina nie jest tylko hormonem produkowanym głównie przez tkankę tłuszczową, lecz również przez komórki jajnika, zarówno człowieka, jak i różnych gatunków zwierząt, regulującym auto- lub parakrynnie funkcję pęcherzyka jajnikowego i ciała żółtego. Apelina, poprzez bezpośredni wpływ na proces steroidogenezy, proliferacji, apoptozy i luteolizy, może być zaliczana do nowych regulatorów funkcji jajnika. Niewątpliwie dalsze badania nad rolą apeliny w regulacji cyklu oraz w takich schorzeniach jak PCOS mogą przyczynić się do poznania i opracowania nowych markerów wcześniej diagnozujących zaburzenia układu rozrodczego samic.

#### Streszczenie

Tkanka tłuszczowa pełni aktywną funkcję wydzielniczą i uznana jest za największy gruczoł endokrynnego organizmu. Adipocyty produkują i wydzielają do krwiobiegu szereg hormonów białkowych zwanych adipokinami, m.in. apelinę. Hormon ten jest znanym endogennym ligandem dla receptora APJ. Ekspresję zarówno apeliny jak i jej receptora APJ wykazano w wielu tkankach, takich jak: żołądek, mózg, serce, płuca, macica czy jądra. Rolę apeliny opisano w licznych procesach fizjologicznych, jak również w patofizjologii niektórych chorób metabolicznych. Badania ostatnich lat sugerują, iż apelina reguluje również funkcje rozrodcze samic. W artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat poziomu apeliny/APJ w komórkach jajnika zarówno człowieka, jak i wielu gatunków zwierząt, a także opisano jej rolę w regulacji funkcji pęcherzyka jajnikowego i ciała żółtego. Omówione prace jednoznacznie wskazują, na zależną od badanego gatunku ekspresję apeliny/APJ w różnych strukturach jajnika oraz rolę apeliny w procesie steroidogenezy czy apoptozy, sugerując iż jajnik jest docelową tkanką działania apeliny.

#### LITERATURA

- ACOSTA T. J., YOSHIZAWA N., OHTANI M., MIYAMOTO A., 2002. *Local changes in blood flow within the early and mid cycle corpus luteum after prostaglandin F<sub>2a</sub> injection in the cow*. Biol. Reprod. 66, 651-658.
- ALTINKAYA S., NERGİZ S., KÜÇÜK M., YÜKSEL H., 2014. *Apelin levels in relation with hormonal and metabolic profile in patients with polycystic ovary syndrome*. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 176, 168-172.
- AZZIZ R., CARMINA E., CHEN Z., DUNAIF A., LAVEN J. S. E., LEGRO R. S., LIZNEVA D., NATTERSON-HOROWITZ B., TEEDE H. J., YILDIZ B. O., 2016. *Polycystic ovary syndrome*. Nature Reviews 2, 1-18.
- BAI B., TANG J., LIU H., CHEN J., LI Y., SONG W., 2008. *Apelin-13 induces ERK1/2 but not p38 MAPK activation through coupling of the human apelin receptor to the G<sub>i2</sub> pathway*. Acta. Biochim. Biophys. Sin. 40, 311-318.
- BERTA J., HODA M. A., LASZLO V., ROZSAS A., GARAY T., GRUSH M., BERGER W., PAKU S., RENYI-VAMOS F., MASRI B., TOVARI J., GROGER M., KLEPETKO W., BALAZS HEGEDUS B., DOME B., 2014. *Apelin promotes lymphangiogenesis and lymph node metastasis*. Oncotarget. 5, 4426-4437.
- BERTRAND C., VALET P., CASTAN-LAURELL I., 2015. *Apelin and energy metabolism*. Front. Physiol. 6, 115.
- BOUCHER J., MASRI B., DAVIAUD D., GESTA S., GUIGNE C., MAZZUCOTELLI A., CASTAN-LAURELL I., TACK I., KNIBIEHLER B., CARPÈNE C., AUDIGIER Y., SAULNIER-BLACHE J. S., VALET P., 2005. *Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity*. Endocrinology 146, 1764-1771.
- CAGLAYAN E., ENGIN-ÜSTÜN Y., SARI N., GÖÇMEN A. Y., SECKIN L., KARA M., METIN A., POLAT M. F., 2016. *Is there association between vitamin D levels, apelin 36, and visfatin in PCOS?* Gynecol. Endocrinol. 32, 386-389.
- CASTAN-LAURELL I., BOUCHER J., DRAY C., DAVIAUD D., GUIGNE C., VALET P., 2005. *Apelin, a novel adipokine over-produced in obesity: friend or foe?* Mol. Cell Endocrinology. 245, 7-9.
- CEKMEZ F., CEKMEZ Y., PIRGON Ö., CANPOLAT F. E., AYDINOZ S., IPCIOGLU O. M., KARADEMİR F., 2011. *Evaluation of new adipocytokines and insulin resistance in adolescents with polycystic ovary syndrome*. Eur. Cytokine Netw. 22, 32-37.
- CHANG CH. Y., TSAI Y. CH., LEE CH. H., CHAN T. F., WANG S. H., SU J. H., 2011. *Lower serum apelin levels in women with polycystic ovary syndrome*. Fertil. Steril. 95, 2520-2523.
- CHEN M. M., ASHLEY E. A., DENG D. X., TSALENKO A., DENG A., TABIBIAZAR R., BEN-DOR A., FENSTER B., YANG E., KING J. Y., FOWLER M., ROBBINS R., JOHNSON F. L., BRUHN L., MCDONAGH T., DARGIE H., YAKHINI Z., TSAO P. S., QUENTERMOUS T., 2003. *Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction*. Circulation 108, 1432-1439.
- CHEN X., JIA X., QIAO J., GUAN Y., KANG J., 2013. *Adipokines in reproductive function: a link between obesity and polycystic ovary syndrome*. J. Mol. Endocrinol. 50, 21-37.
- CHOE W., ALBRIGHT A., SULCOVE J., JAFFER S., HESSELGESSER J., LAVI E., CRINO P., KOLSON D. L., 2000. *Functional expression of the seven-transmembrane HIV-1 co-receptor APJ in neural cells*. J. Neurovirol. 6, 61-69.
- DAVIAUD D., BOUCHER J., GESTA S., DRAY C., GUIGNE C., QUILLIOT D., AYAV A., ZIEGLER O., CARPÈNE C., SAULNIER-BLACHE J. S., VALET P., CASTAN-LAURELL I., 2006. *TNF- $\alpha$  up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue*. FASEB J. 20, 1528-30.
- DEVIC E., RIZZOTI K., BODIN S., KNIBIEHLER B., AUDIGIER Y., 1999. *Amino acid sequence and embryonic expression of msr/apj, the mouse homolog of Xenopus X-msr and human APJ*. Mech. Dev. 84, 199-203.
- FOUSSAL C., LAIREZ O., CALISE D., PATHAK A., GUILBEAU-FRUGIER C., VALET P., PARINI A., KUNDUZOVA O., 2010. *Activation of catalase by apelin prevents oxidativestress-linked cardiac hypertrophy*. FASEB J. 584, 2363-2370.



- GOIDESCU C. M., VIDA-SIMITI L. A., 2015. *The Apelin-APJ System in the Evolution of Heart Failure*. Clujul. Medical. 88, 3-8.
- GÖREN K., SAĞSÖZ N., NOYAN V., YÜCEL A., CAĞLAYAN O., BOSTANCI M. S., 2012. *Plasma apelin levels in patients with polycystic ovary syndrome*. J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc. 13, 27-31.
- HABATA Y., FUJII R., HOSOYA M., FUKUSUMI S., KAWAMATA Y., HINUMA S., KITADA C., NISHIZAWA N., MUROSAKI S., KUROKAWA T., ONDA H., TATEMOTO K., FUJINO M., 1999. *Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum*. Biochim. Biophys. Acta. 1452, 25-35.
- HEINONEN M. V., PURHONEN A. K., MIETTINEN P., PÄÄKKÖNEN M., PIRINEN E., ALHAVA E., AKERMAN K., HERZIG K. H., 2005. *Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding*. Regul. Pept. 130, 7-13.
- HOSOYA M., KAWAMATA Y., FUKUSUMI S., FUJII R., HABATA Y., HINUMA S., KITADA C., HONDA S., KUROKAWA T., ONDA H., NISHIMURA O., FUJINO M., 2000. *Molecular and functional characteristics of APJ*. J. Biol. Chem. 275, 21061-21067.
- HU L., DEENEY J. T., NOLAN C. J., PEYOT M. L., AO A., RICHARD A. M., LUC E., FAERGEMAN N. J., KNUDSEN J., GUO W., SORHEDE-WINZELL M., PRENTKI M., CORKEY B. E., 2005. *Regulation of lipolytic activity by longchain acyl-coenzyme A in islets and adipocytes*. Am. J. Physiol. 289, 1085-1092.
- HUYNH J., THOMAS W. G., AGUILAR M. I., PATTENDEN L. K., 2009. *Role of helix 8 in G protein-coupled receptors based on structure-function studies on the type 1 angiotensin receptor*. Mol. Cell Endocrinol. 302, 118-127.
- KLEINZ M. J., DAVENPORT A. P., 2004. *Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells*. Regul. Pept. 118, 119-125.
- KLEINZ M. J., DAVENPORT A. P., 2005. *Emerging roles of apelin in biology and medicine*. Pharmacol. Ther. 107, 198-211.
- LEE D. K., CHENG R., NGUYEN T., FAN T., KARIYAWASAM A. P., LIU Y., OSMOND D. H., GEORGE S. R., O'DOWD B. F., 2000. *Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor*. J. Neurochem. 74, 34-41.
- LV S. Y., YANG Y. J., CHENA Q., 2013. *Regulation of feeding behavior, gastrointestinal function and fluid homeostasis by apelin*. Peptides 44, 87-92.
- MASRI B., LAHLOU H., MAZARGUIL H., KNIBIEHLER B., AUDIGIER Y., 2002. *Apelin (65-77) activates extracellular signal-regulated kinases via a PTX-sensitive G protein*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 290, 539-545.
- MASRI B., MORIN N., CORNU M., KNIBIEHLER B., AUDIGIER Y., 2004. *Apelin (65-77) activates p70 S6 kinase and is mitogenic for umbilical endothelial cells*. FASEB J. 18, 1909-1911.
- MASRI B., MORIN N., PEDEBERNADE L., KNIBIEHLER B., AUDIGIER Y., 2006. *The apelin receptor is coupled to Gi1 or Gi2 protein and is differentially desensitized by apelin fragments*. J. Biol. Chem. 281, 18317-18326.
- MITAN A., GRZESIAK M., 2015. *Ciałko żółte - mały gruczoł o wielkim znaczeniu*. Kosmos 2, 247-259.
- MITCHELL M., ARMSTRONG D. T., ROBKER R. L., NORMAN R. J., 2005. *Adipokines: implications for female fertility and obesity*. Reproduction 130, 583-597.
- MURPHY B. D., 2004. *Luteinization*. [W:] *The Ovary*. LEUNG P. C. K., ADASHI E. Y. (red.). Elsevier, 185-200.
- NOWOTNIK A., 2012. *Wielowymiarowość doświadczenia PCOS u kobiet w wieku rozrodczym: przegląd badań*. Nowiny Lekarskie 81, 268-272.
- O'CARROLL A. M., SELBY T. L., PALKOVITS M., LOLAIT S. J., 2000. *Distribution of mRNA encoding B78/apj, the rat homologue of the human APJ receptor, and its endogenous ligand apelin in brain and peripheral tissues*. Biochim. Biophys. Acta 1492, 72-80.
- O'CARROLL A. M., LOLAIT S. J., HOWELL G. M., 2006. *Transcriptional regulation of the rat apelin receptor gene: promoter cloning and identification of an Sp1 site necessary for promoter activity*. Mol. Endocrinol. 36, 221-235.
- O'CARROLL A. M., LOLAIT S. J., HARRIS L. E., POPE G. R., 2013. *The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis*. J. Endocrinol. 219, 13-35.
- O'DONNELL L. A., AGRAWAL A., SABNEKAR P., DICHTER M. A., LYNCH D. R., KOLSON D. L., 2007. *Apelin, an endogenous neuronal peptide, protects hippocampal neurons against excitotoxic injury*. J. Neurochem. 102, 1905-1917.
- O'DOWD B. F., HEIBER M., CHAN A., HENG H. H., TSUI L. C., KENNEDY J. L., SHI X., PETRONIS A., GEORGE S. R., NGUYEN T., 1993. *A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11*. Gene 136, 355-60.
- OLSZANECKA-GLINIANOWICZ M., MADEJ P., NYLEC M., OWCZAREK A., SZANECKI W., SKALBA P., CHUDEK J., 2012. *Circulating apelin level in relation to nutritional status in polycystic ovary syndrome and its association with metabolic and hormonal disturbances*. Clin. Endocrinol. 79, 238-242.
- RAK A., DRWAL E., KNAPCZYK-STWORA K., RAMECH, DUPONT J., GREGORASZCZUK E. L., 2017. *Expression of apelin and apelin receptor (APJ) in porcine ovarian follicles and positively impacts of apelin on steroidogenesis and cell proliferation*. Theriogenology 96, 26-135.
- ROCHE J., RAME C., REVERCHON M., MELLOUK N., CORNUAU M., GUERIF F., FROMENT P., DUPONT J., 2016. *Apelin (APLN) and apelin receptor (APLNR) in human ovary: expression, signaling and regulation of steroidogenesis in primary human luteinized granulosa cells*. Biol. Reprod. 95, 104.
- ROCHE J., RAME C., REVERCHON M., MELLOUK N., RAK A., FROMENT P., DUPONT J., 2017. *Apelin (APLN) regulates progesterone secretion and oocyte maturation in bovine ovarian cells*. Reproduction 153, 589-603.
- ROSIŃSKA Z., BOINSKA J., GIEMZA-KUCHARSKA P., PRZYBYSZEWSKA J., ŻEKANOWSKA E., 2013. *Rola apelinu w regulacji gospodarki węglowodanowej i układu sercowo-naczyniowego*. Medical Review 3, 370-378.
- RÓŻYCKA M., KUROWSKA P., GRZESIAK M., KOTULA-BALAK M., TWORZYDŁO W., RAME C., GREGORASZCZUK E., DUPONT J., RAK A., 2018. *Apelin and apelin receptor at different stages of corpus luteum development and effect of apelin on progesterone secretion and 3β-hydroxysteroid dehydrogenase (3β-HSD) in pigs*. Anim. Reprod. Sci. 192, 251-260.
- SCHILFFARTH S., ANTONI B., SCHAMS D., MEYER H. H., BERISHA B., 2009. *The expression of apelin and its receptor APJ during different phys-*

- iological stages in the bovine ovary. *Int. J. Biol. Sci.* 5, 344-350.
- SHIMIZU T., KOSAKA N., MURAYAMA C., TETSUKA M., MIYAMOTO A., 2009. *Apelin and APJ receptor expression in granulosa and theca cells during different stages of follicular development in the bovine ovary: Involvement of apoptosis and hormonal regulation.* *Anim. Reprod. Sci.* 116, 28-37.
- SHIRASUNA K., SHIMIZU T., SAYAMA K., ASAHI T., SASAKI M., BERISHA B., SCHAMS D., MIYAMOTO A., 2008. *Expression and localization of apelin and its receptor APJ in the bovine corpus luteum during the estrous cycle and prostaglandin F2alpha-induced luteolysis.* *Reproduction* 135, 519-25.
- SHUANG L., JIDONG W., HONGJUAN P., ZHENWEI Y., 2016. *Effects of apelin on proliferation and apoptosis in rat ovarian granulosa cells.* *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 43, 409-413.
- SILFELER D., CUMALI GOKCE C., KURT R. K., ATILGAN N. Y., OZTURK O. H., TURHAN E., BALOGLU A., 2014. *Does Polycystic Ovary Syndrome Itself Have Additional Effect on Apelin Levels?* *Obstet. Gynecol. Int.* 1-4.
- SOLIMAN M., ARAFAH M., 2015. *Apelin protect against multiple organ injury following hemorrhagic shock and decrease the inflammatory response.* *Int. J. Appl. Basic. Med. Res.* 5, 195-199.
- SORLI S. C., LE GONIDEC S., KNIBIEHLER B., AUDIGIER Y., 2007. *Apelin is a potent activator of tumour neoangiogenesis.* *Oncogene.* 26, 7692-7699.
- STEIN I. F., LEVENTHAL M. L., 1935. *Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries.* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 29, 181-191.
- SUN X., WU X., ZHOU Y., YU X., ZHANG W., 2015. *Evaluation of Apelin and Insulin Resistance in Patients with PCOS and Therapeutic Effect of Drospirenone-Ethinylestradiol Plus Metformin.* *Med. Sci. Monit.* 21, 2547-2552.
- TAHERI S., MURPHY K., COHEN M., SUJKOVIC E., KENNEDY A., DHILLO W., DAKIN C., SAJEDI A., GHATEI M., BLOOM S., 2002. *The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats.* *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 291, 1208-1212.
- TANG S. Y., XIE H., YUAN L. Q., LUO X. H., HUANG J., CUI R. R., ZHOU H. D., WU X. P., LIAO E. Y., 2007. *Apelin stimulates proliferation and suppresses apoptosis of mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1 via JNK and PI3-K/Akt signaling pathways.* *Peptides* 28, 708-718.
- TATEMOTO K., HOSoya M., HABATA Y., FUJII R., KAKEGAWA T., ZOU M., KAWAMATA Y., FUKUSUMI S., HINUMA S., KITADA CH., KUROKAWA T., ONDA H., FUJINO M., 1998. *Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor.* *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 251, 471-476.
- TATEMOTO K., TAKAYAMA K., ZOU M.X., KUMAKI I., ZHANG W., KUMANO K., FUJIMIMYA M., 2001. *The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitricoxide-dependent mechanism.* *Regul. Pept.* 99,87-92.
- THAN A., ZHANG X., LEOW M. K., POH C. L., CHONG S. K., CHEN P., 2014. *Apelin attenuates oxidative stress in human adipocytes.* *J. Biol. Chem.* 289, 3763-74.
- WHEATLEY M., HAWTIN S. R., 1999. *Glycosylation of G-protein-coupled receptors for hormones central to normal reproductive functioning: its occurrence and role.* *Hum. Reprod. Update.* 5, 356-64.
- YANG Y., ZHANG X. J., LI L. T., CUI H. Y., ZHANG C., ZHU C. H., MIAO J. Y., 2016. *Apelin-13 protects against apoptosis by activating AMP-activated protein kinase pathway in ischemia stroke.* *Peptides* 75, 96-100.
- YUE P., JIN H., XU S., AILLAUD M., DENG A. C., AZUMA J., KUNDU R. K., REAVEN G. M., QUERTERMOUS T., TSAO P. S., 2011. *Apelin decreases lipolysis via G(q), G(i), and AMPK-Dependent Mechanisms.* *Endocrinology* 152, 59-68.
- ZENG X. J., YU S. P., ZHANG L., WEI L., 2010. *Neuroprotective effect of the endogenous neural peptide apelin in cultured mouse cortical neurons.* *Exp. Cell. Res.* 316, 1773-1783.
- ZIORA K., OSWIECIMSKA J., SWIETOCHOWSKA E., ZIORA D., OSTROWSKA Z., STOJEWSKA M., KLIMACKA-NAWROT E., DYDUCH A., BŁONSKA-FAJFROWSKA B., 2010. *Assessment of serum apelin levels in girls with anorexia nervosa.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, 2935-2941.

**KOSMOS Vol. 67, 2, 397–407, 2018**

AGNIESZKA RAK, MARTA RÓŻYCKA, JOANNA KUJACZ, PATRYCJA KUROWSKA

*Department of Physiology and Toxicology of Reproduction, Institute of Zoology and Biomedical Research, Jagiellonian University in Krakow, Gronostajowa 9, 30-387 Kraków, E-mail: agnieszka.rak@uj.edu.pl, martar.rozycka@student.uj.edu.pl, joanna.kujacz@student.uj.edu.pl, patrycja.kurowska@student.uj.edu.pl*

## APELIN AS A NEW REGULATOR OF OVARIAN CELLS FUNCTION

## Summary

Adipose tissue plays an active secretory function and is considered as the largest endocrine gland of the body. Adipocytes produce and secrete into the bloodstream a number of protein hormones called adipokines, such as apelin. This hormone is a known endogenous ligand for APJ receptor. The expression of both apelin and the APJ receptor has been demonstrated in many tissues such as stomach, brain, heart, lung, uterus or testis. The role of apelin has been described in numerous physiological processes in the body, as well as in the pathophysiology of certain metabolic diseases. Recent studies suggest that apelin also regulates female reproductive functions. The article presents the actual state of knowledge on the level of apelin/APJ in the ovarian cells of both the humans and many animal species, as well as the role of apelin in regulation the ovarian follicle and corpus luteum functions. The presented data clearly indicates, dependent on the species expression of apelin/APJ in various structures of ovary and the role of apelin in steroidogenesis and apoptosis, suggesting that ovary is the target tissue for apelin action.

Key words: apelin, apoptosis, ovary, reproduction, steroidogenesis