

# ADIPOKINY

LEPTIN, ADIPONEKTIN, VISFATIN

© Biochemický ústav LF MU (V.P.) 2007

# LEPTIN

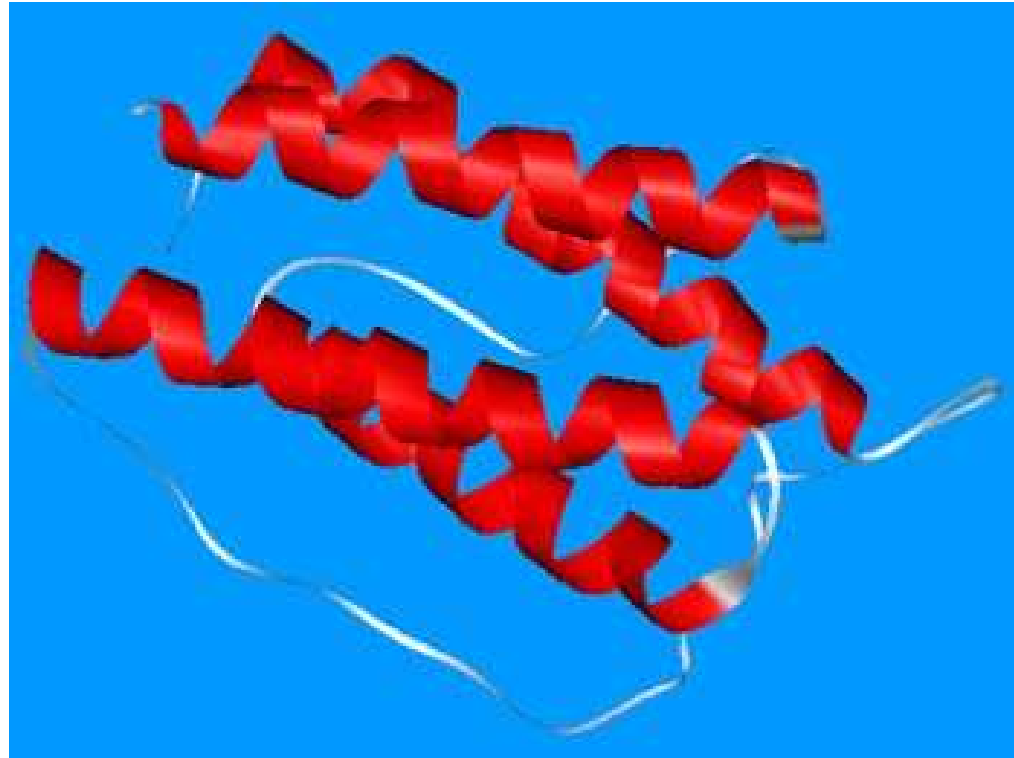
# Leptin (1994)

λεπτος = tenký → „štíhlý“

vs. leptinová resistance !



# Leptin

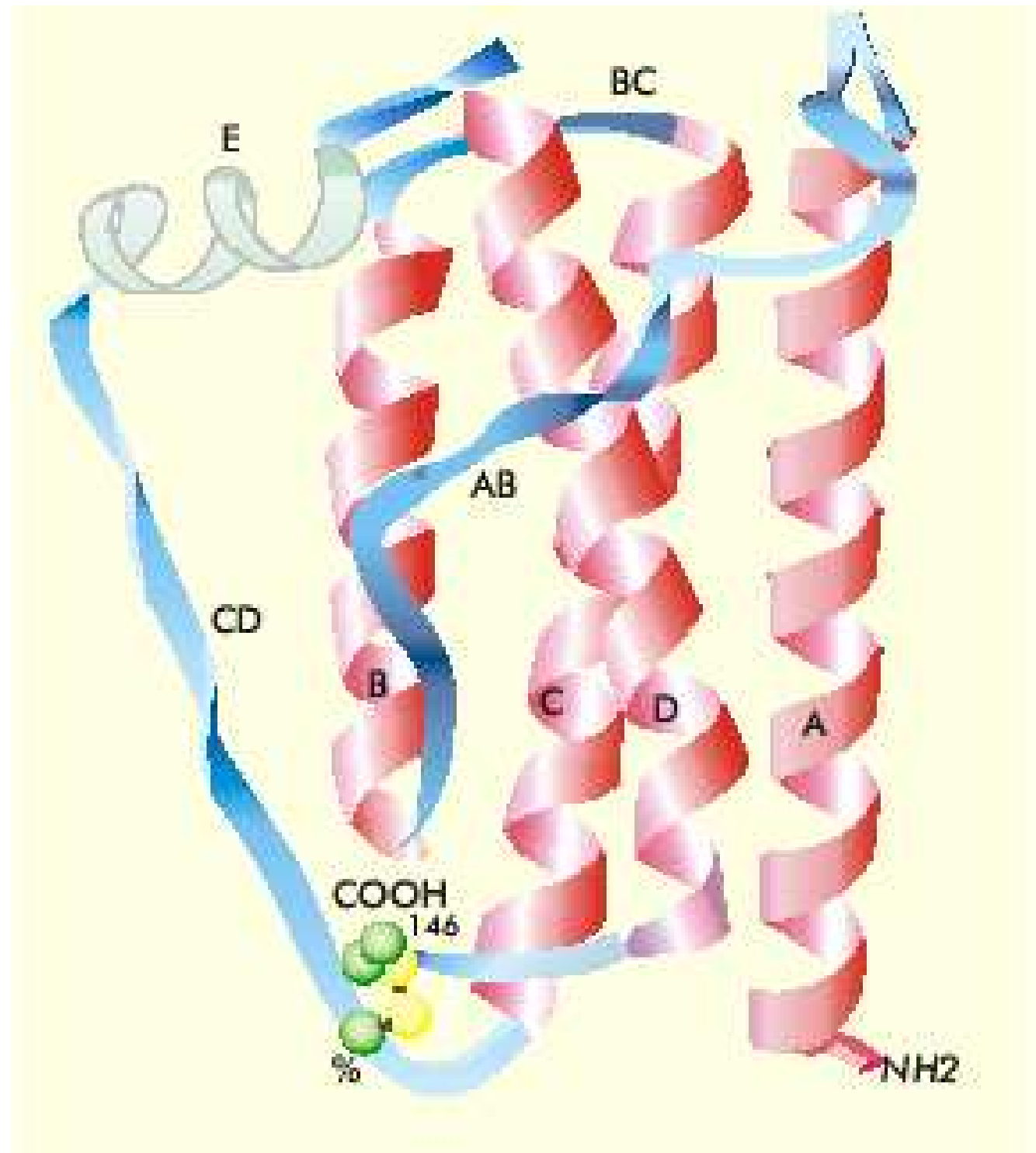


$M_r = 16.000$

**původ: diferencované adipocyty**  
(fundus žaludku,  
kosterní sval, játra,  
placenta, ...)

- **info o množství skladované energie v adipocytech**  
→ **hypothalamus**

# Leptin



# Leptin

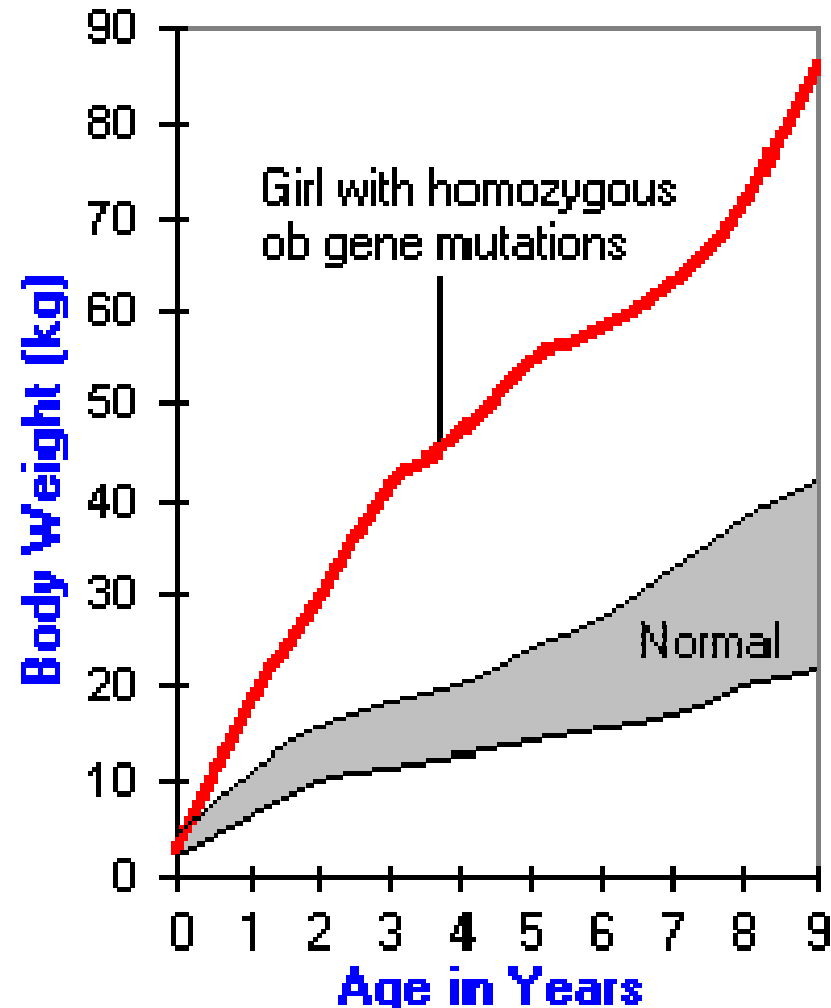


ob – gen: ob/ob mutace a normální myš

# Deficit leptinu (ob-gen):

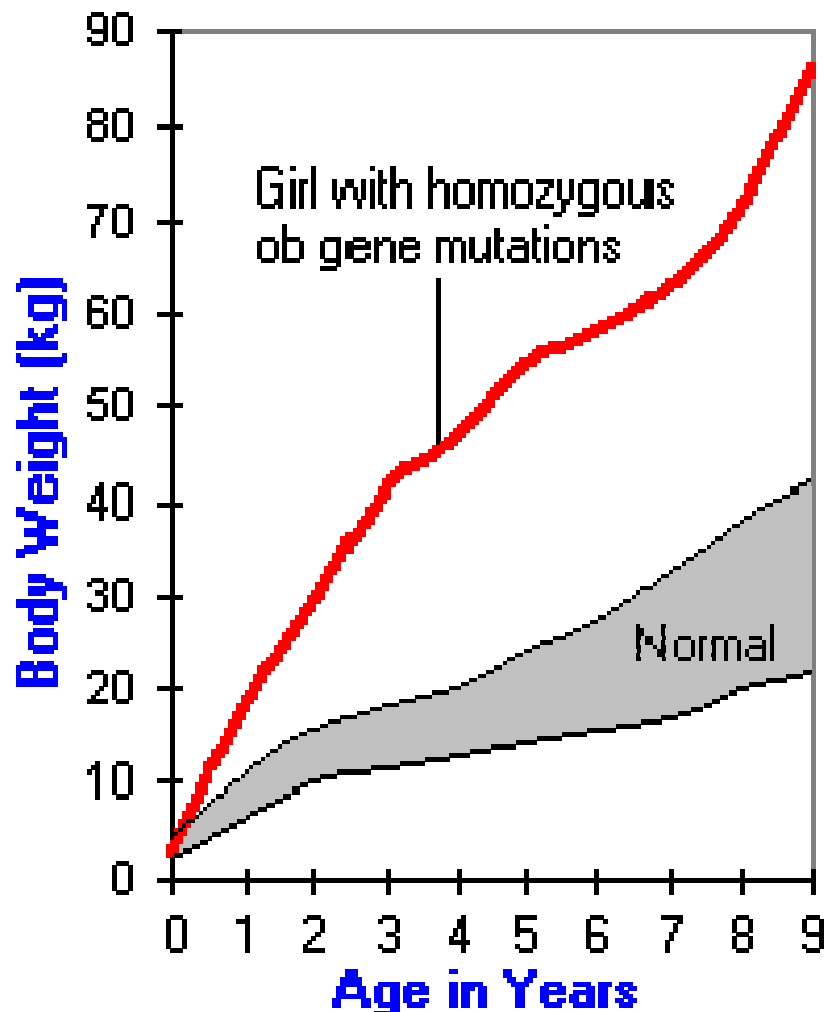
**heterozygotní mutace leptinového genu** → IR a hyperlipidemie

**homozygotní mutace** → ... zv. tělesné hmotnosti:



Adapted from Considine, et al.,  
New Eng J Med 334:292, 1996.

# Leptin jako lék:



Adapted from Considine, et al.,  
New Eng J Med 334:292, 1996.

94,5 kg z toho 55,9 kg tuk

1 rok: denně inj.  
rekombinantního  
lidského leptinu

- - 16,4 kg tuku
- redukce chuti na jídlo
- vytvořily se antileptinové protilátky (bez interference s účinkem hormonu!)
- (u heterozygotů nebylo takto dosaženo redukce hmotnosti)

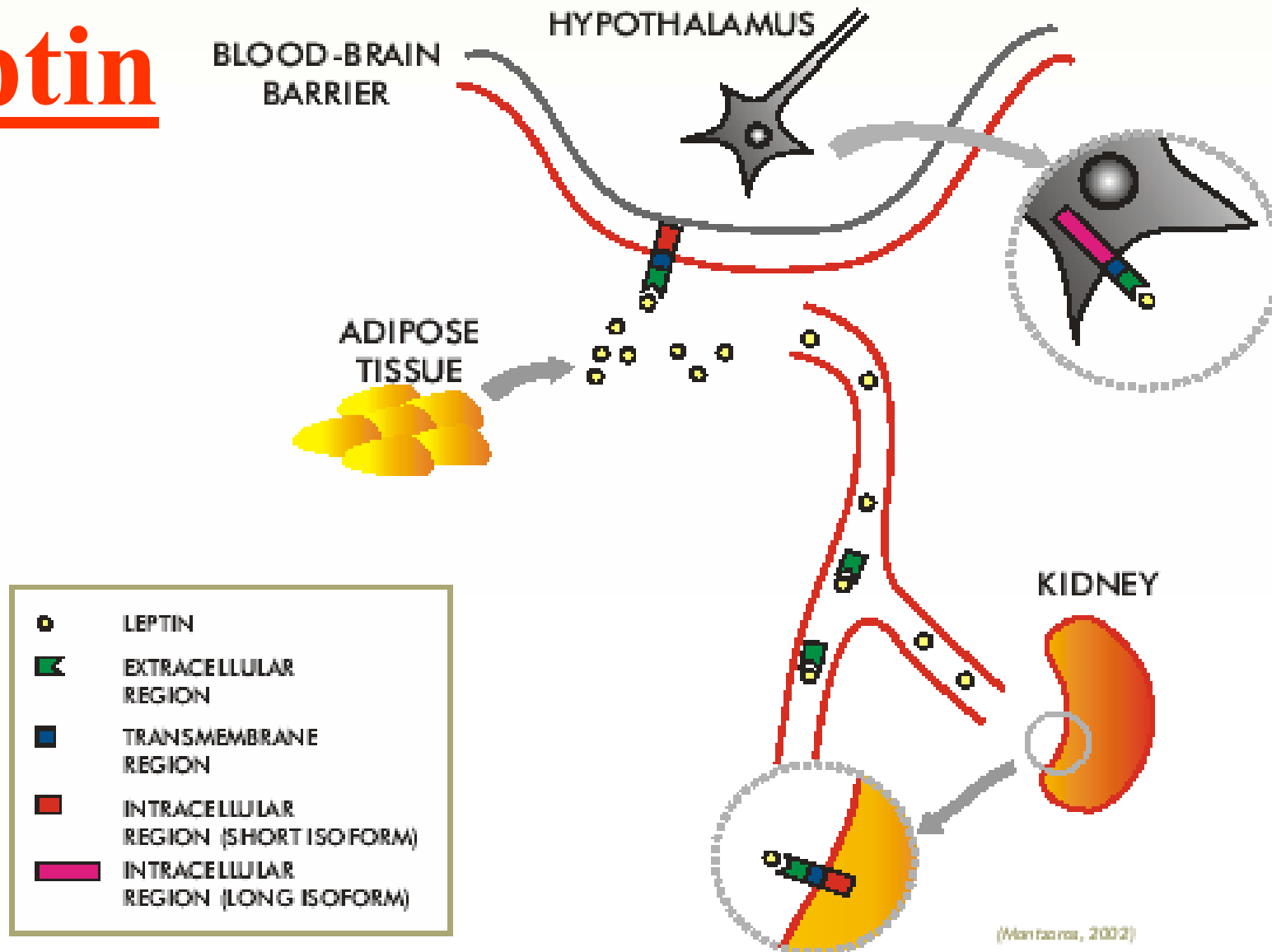


## Plodnost jedince:

- nedostatečná produkce leptinu → neplodnost
- leptin je spojkou mezi tukovou tkání, hypothalamem a reprodukčním systémem („ukazuje, zda je dostatek energie pro reprodukci“)
- leptin potlačuje neuropeptid Y („NPY“)  
→ snižuje účinek gonadotropinů

(infertilita u mentální anorexie,  
u žen v koncentračních táborech ...  
muž ? )

# Leptin



P-leptin: volný + vázaný na solubilní receptor (část buněčného receptoru).  
Účinek vazbou na transmembránovou část receptoru ve tkáních (hypothalamus, ovarium, ..), intracelulární část receptoru (červeně) může být různé délky. 10

# Leptinová resistance:

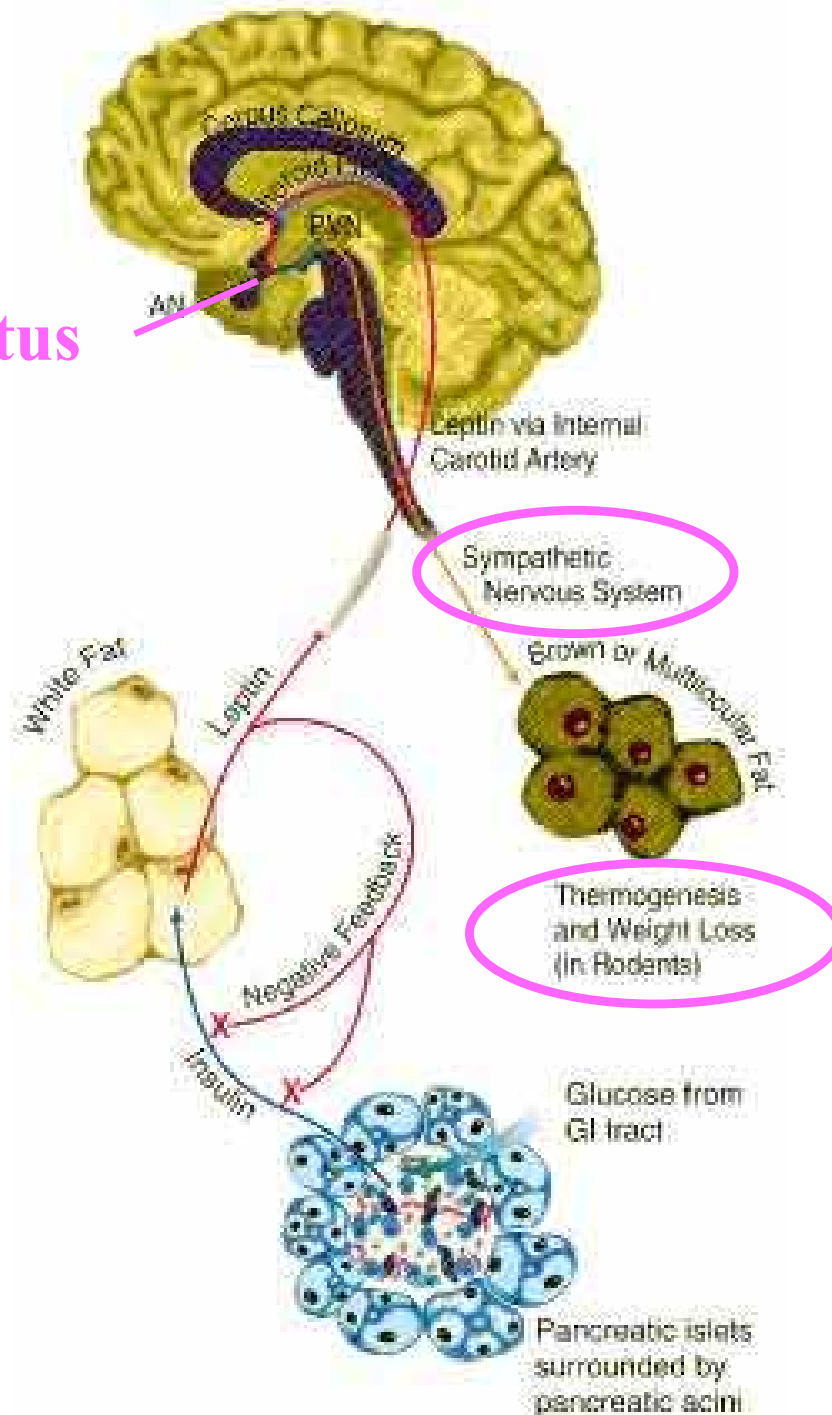
- **sn. citlivosti vůči leptinu:**
  1. saturace transportu přes hematoencefalickou bariéru
  2. abnormality v rozsahu aktivace leptinového receptoru a/nebo přenosu signálu
- **leptinová resistance:**

= sn. koncentrace rozpustného receptoru + sn. frakce vázaného leptinu.

Leptinová resistance je nověji řazena k metab. syndromu

# Leptin

nucleus arcuatus



$\beta_3$ -adrenoreceptor

metabolismus,  
relaxace střeva,  
vasodilatace,

exprese genů zasahujících  
do regulace hmotnosti

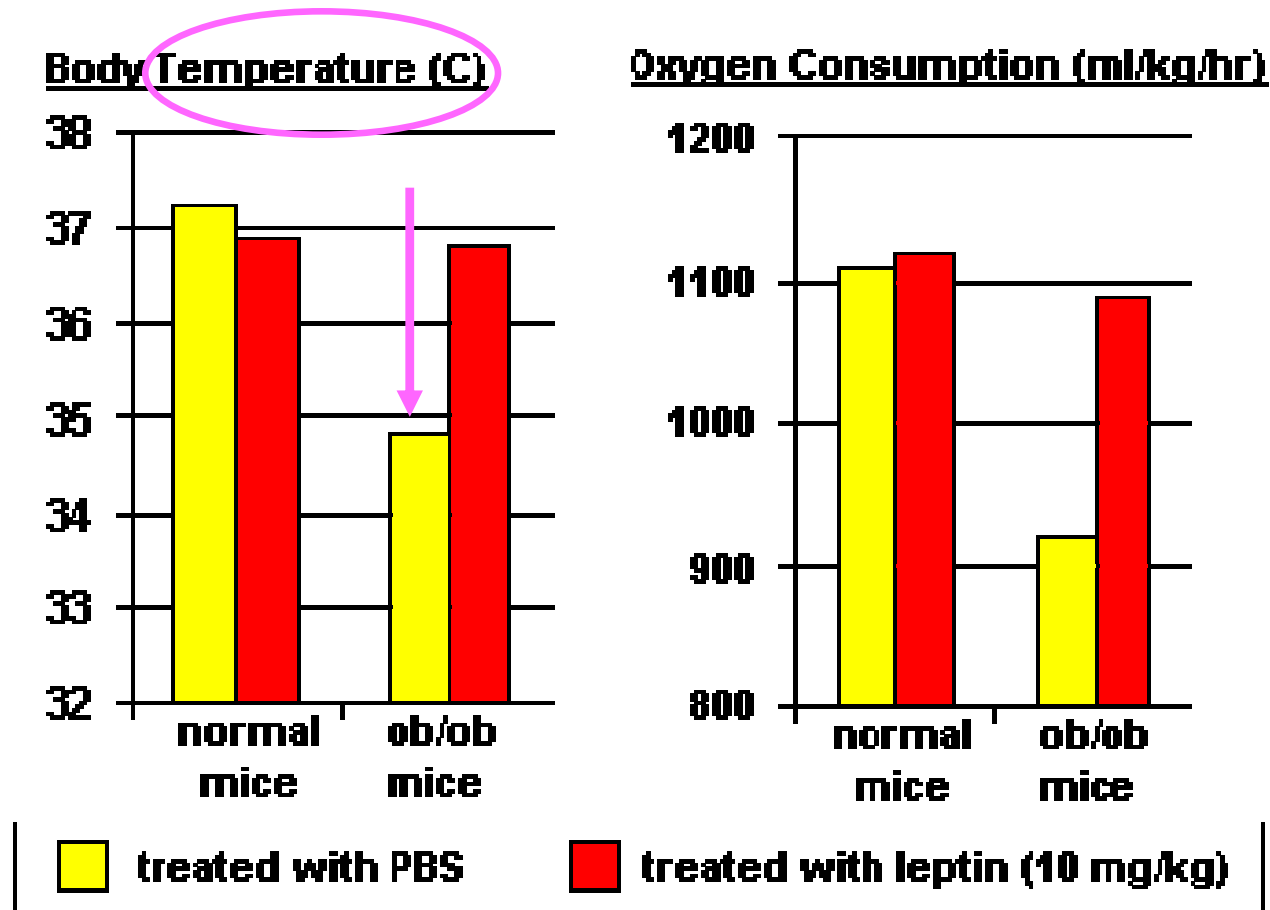
## Termogeneze (Landsberger):

**zv. IR + zv. tonu sympatiku → termogeneze  
(hnědá tuková tkáň)**

**tvorba tepla brání ukládání nadbytku energie  
ve formě tukové tkáně**

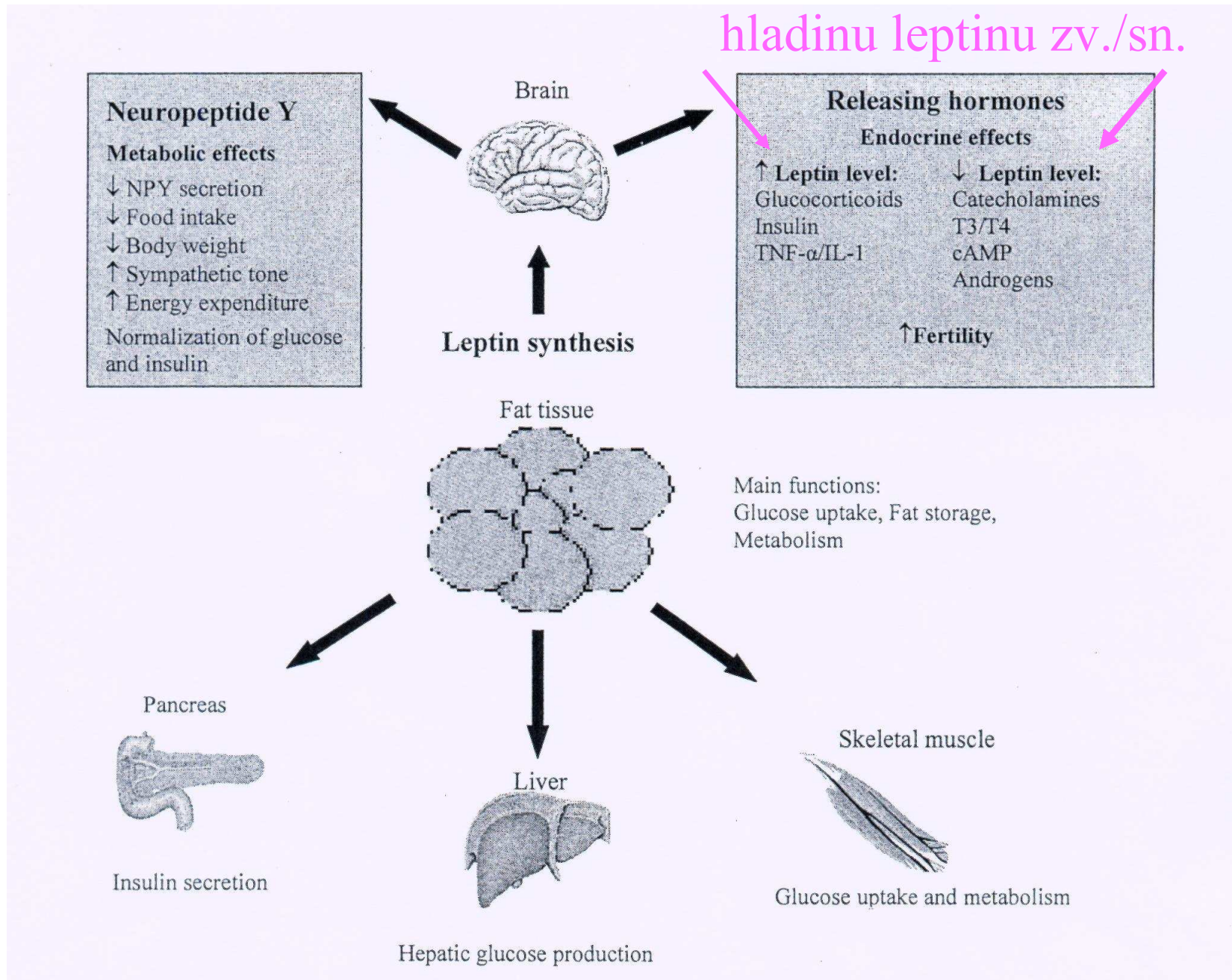
**překročení kapacity termogeneze → obezita + zv. IR**

# Leptin a metabolismus:



(Adapted from Pellymouter et al., Science 269:540, 1995)

# Leptin



# Leptin:

- potlačení chuti k jídlu
- ovlivnění výdeje energie
- cirkulující receptor (leptin vázající bílkovina  $M_r = 90.000$ )
- obezita: zv. leptinu
- potlačuje neuropeptid Y  
(NPY stimuluje chuť k jídlu, inhibuje růstový hormon - stimulací somatostatinu, snižuje účinek gonadotropinů, stimuluje osu hypofýza-nadledvina).
- leptin + orexiny mohou být mozkovými mediátory, které vyvolají hypertenzi a energetickou nerovnováhu = obezitu (orexiny = peptidy, regulující příjem potravy v hypothalamu, ale také regulaci kardiovaskulární a sympatiku)
- 6 typů receptorů



# Leptin a tuková tkáň (1):

- koncentrace **P-leptinu** je exponenciálně úměrná tukové tkáni (za předpokladu pravidelného stravovacího cyklu)  
**stimulátory:** přejídání, insulin a glukokortikoidy  
**inhibitory:** hladovění, cAMP
- cirkadiánní rytmus: maximum v noci ~ 02:00 h (o 30 – 100 % vyšší)
- vztah k tukové tkáni: např. BMI
  - u žen vyšší hodnoty leptinu v séru než u mužů, (a současně nižší hodnoty leptinového rozpustného receptoru u žen → vyšší volná frakce → zv. „účinnost“ leptinu u žen??)
  - věková závislost jen u dětí a adolescentů
  - vzestup hodnot s věkem spojen s poklesem rozpustného leptinového receptoru → vyšší volná frakce

# Leptin a tuková tkáň (2):

- **Hyperleptinémie** - rys lidské **obezity**
- **Diabetes** neovlivňuje leptin ani u štíhlých, ani u obézních
- **Tělesná hmotnost:**
  - 1/ **ustálený stav:**

leptin odráží hmotnost celkového tělesného tuku
  - 2/ **zisk a úbytek hmotnosti:**

leptin je ukazatelem energetické nerovnováhy:  
Masívní přejídání 12 h → zv. o ~ 50 % z bazální hodnoty  
24 h hladovění → sn. na ~ 30 % počátečních bazálních hodnot

Podání běžného jídla neovlivňuje koncentraci leptinu.

# Leptin vázající bílkoviny

- u štíhlých cirkuluje většina leptinu ve vázané formě  
u obézních: ve volné formě
- hyperleptinémie obézních je patrná z porovnání celkového leptinu.
- koncentrace volného leptinu klesá během krátkého hladovění rychleji u štíhlých.
- při nedostatku potravy a u štíhlých s malými zásobami energie → cirkulující leptin převážně ve vázané formě → omezení dostupnosti leptinu pro hypothalamické receptory → nedojde k inhibičnímu vlivu hypothalamu na příjem potravy neb metabolický zisk energie.

## Leptin v CSF:

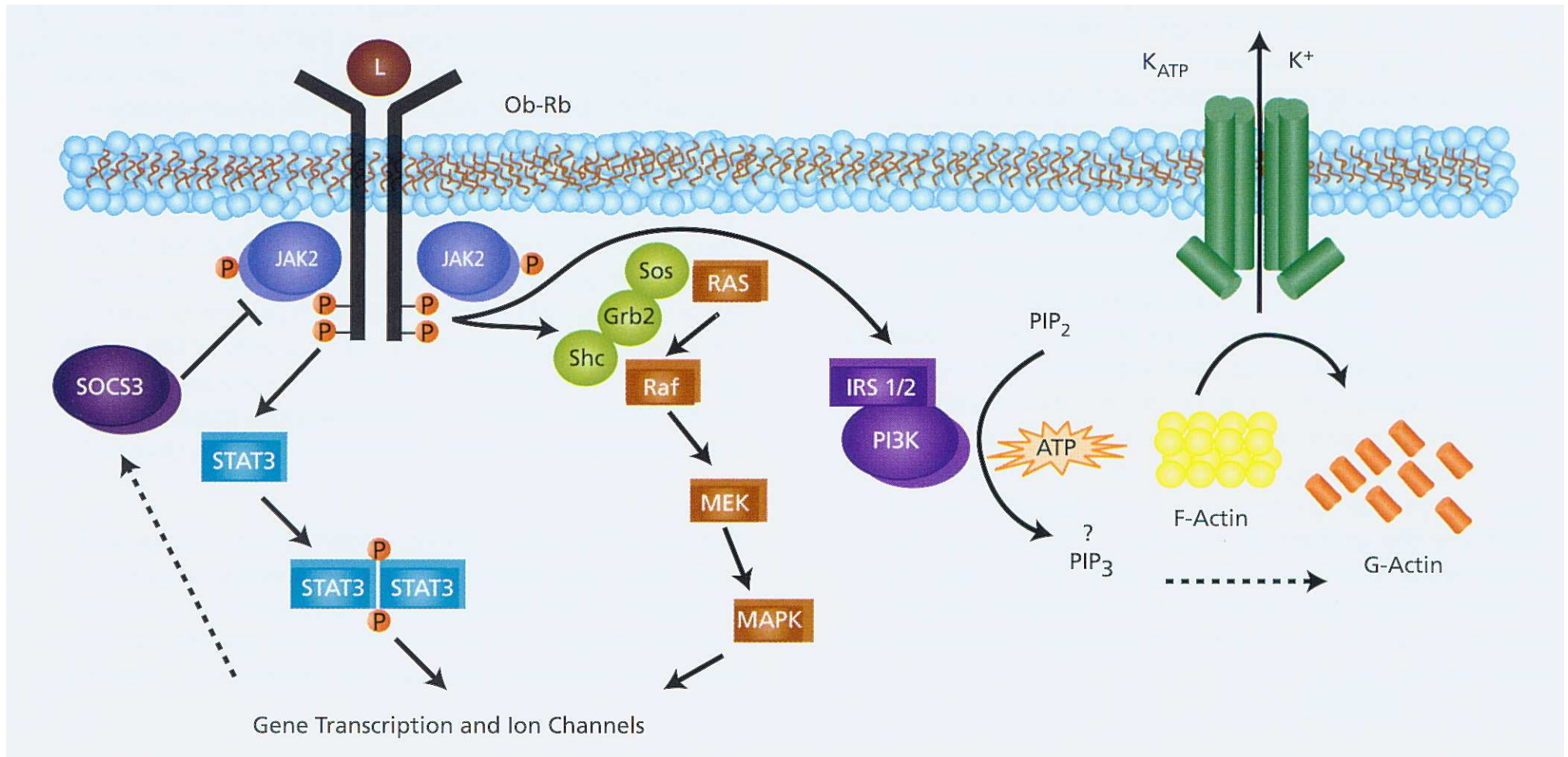
- na rozdíl od plasmy je jen nepatrně zvýšen u obézních
- poměr CSF-leptin / P-leptin se logaritmicky snižuje s narůstajícím BMI

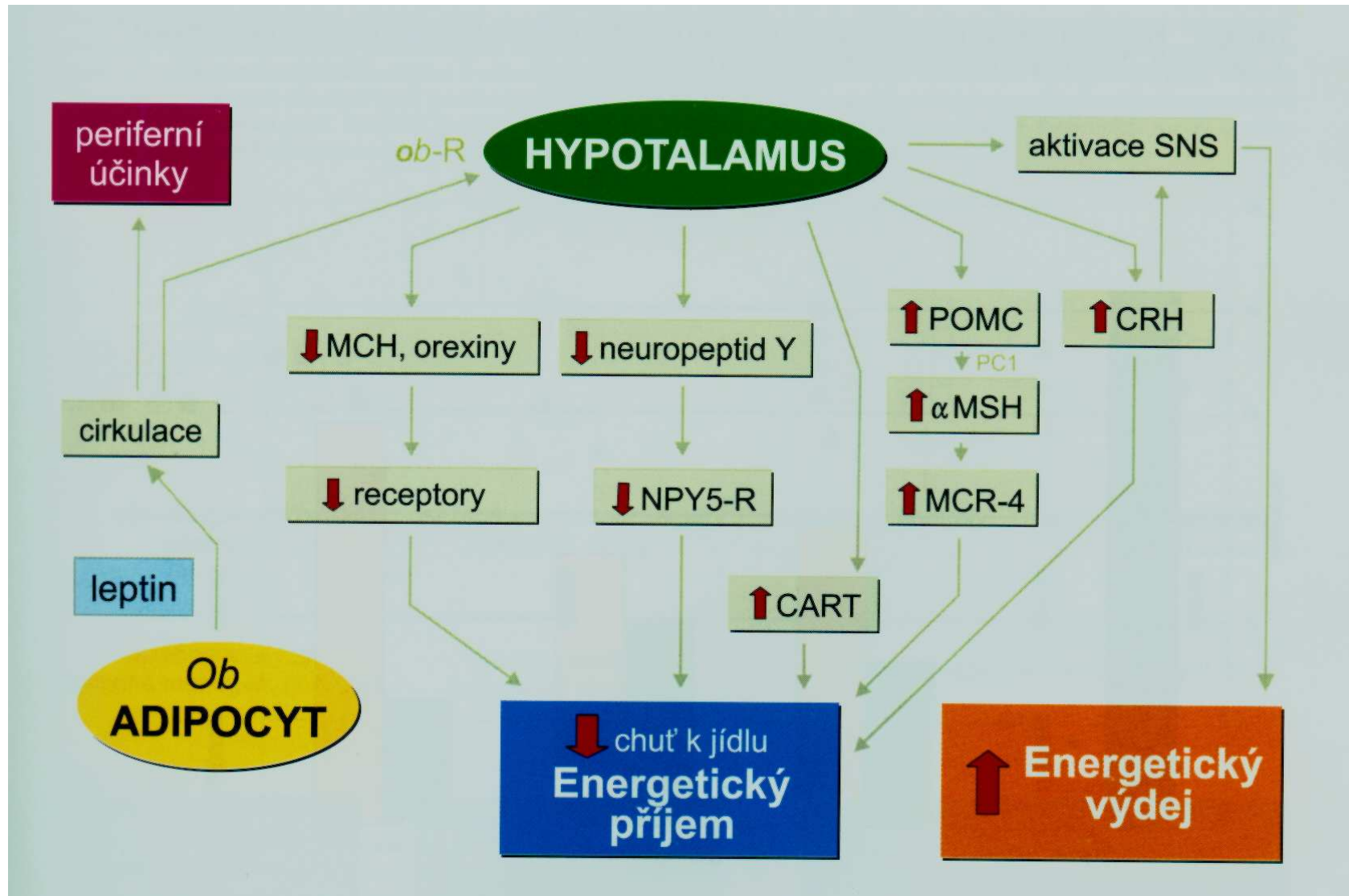
## Tvorba leptinu :

- tvorba leptinu je primárně regulována změnami vyvolanými inzulínem v metabolismu adipocytů.
- příjem tuku a Fru nezvyšuje sekreci insulinu → tato forma úhrady energie zv. příjem energie a zv. přírůstek hmotnosti
- nedostatečná produkce leptinu → neplodnost

- IR a abdominální obezita → nízké koncentrace rozpustného leptinového receptoru → sn. poměr vázaný/volný leptin
- u srdečních, déle trvajících vad:  
zv. P-leptinu + jeho solubilního receptoru → kardiální kachexie
- jaterní cirhoza:  
zv. P-leptinu, ale nezměněn solubilní receptor

# Leptinový receptor:



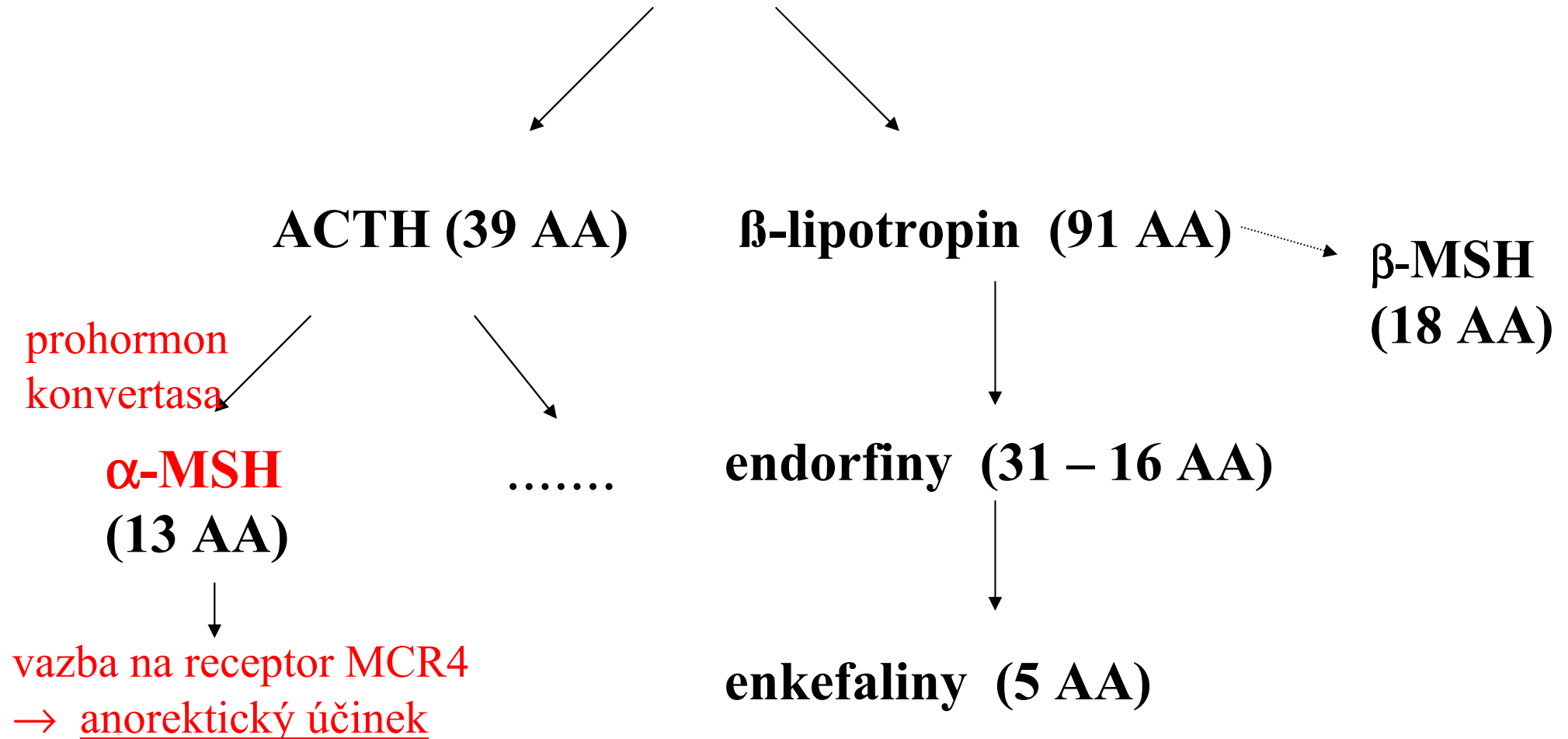


MSH = melanocyty stimulující hormon    MCR = receptor pro melanokortin  
 MCH = melanin koncentrující h.        CRH = kortikotropin uvolňující h.  
 POMC = proopiomelanokortin    CART = kokainem/amfetaminem regulovaný transkript

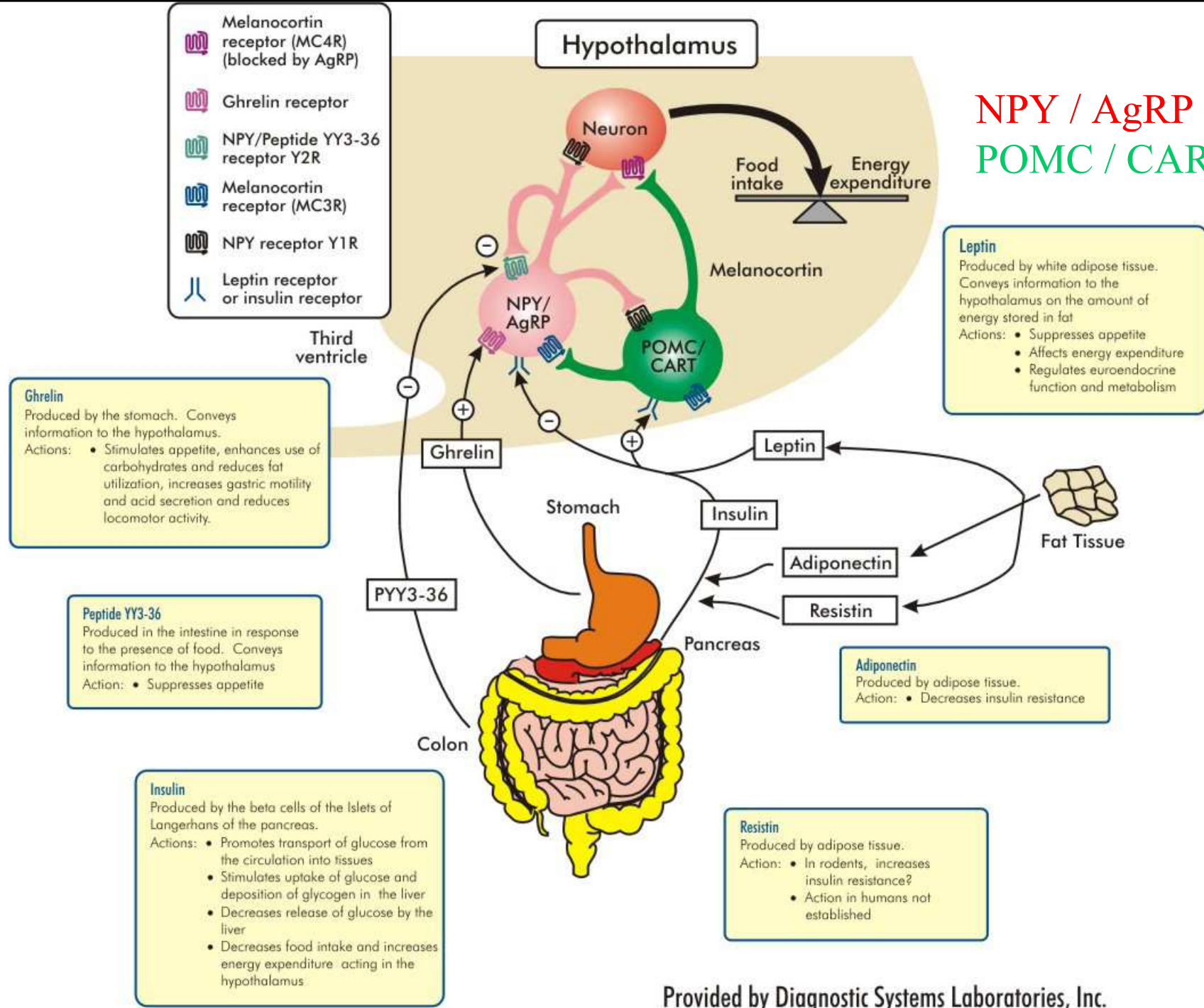


# POMC - štěpení podporuje leptin:

pro-opio.melano.kortin (285 AA)



# NPY / AgRP orexigenní POMC / CART anorektické



**Leptin**  
Produced by white adipose tissue. Conveys information to the hypothalamus on the amount of energy stored in fat  
Actions: • Suppresses appetite  
• Affects energy expenditure  
• Regulates neuroendocrine function and metabolism

**Ghrelin**  
Produced by the stomach. Conveys information to the hypothalamus.  
Actions: • Stimulates appetite, enhances use of carbohydrates and reduces fat utilization, increases gastric motility and acid secretion and reduces locomotor activity.

**Peptide YY3-36**  
Produced in the intestine in response to the presence of food. Conveys information to the hypothalamus  
Action: • Suppresses appetite

**Insulin**  
Produced by the beta cells of the Islets of Langerhans of the pancreas.  
Actions: • Promotes transport of glucose from the circulation into tissues  
• Stimulates uptake of glucose and deposition of glycogen in the liver  
• Decreases release of glucose by the liver  
• Decreases food intake and increases energy expenditure acting in the hypothalamus

**Adiponectin**  
Produced by adipose tissue.  
Action: • Decreases insulin resistance

**Resistin**  
Produced by adipose tissue.  
Action: • In rodents, increases insulin resistance?  
• Action in humans not established

Provided by Diagnostic Systems Laboratories, Inc.

<http://www.leptin-kits.com>

Gale, S.M., Castro-Alamancos, V.D. and Mantzoros, C.S. Energy Homeostasis, Obesity and Eating Disorders: Recent advances in Endocrinology. J Nutr. 134, 295-298, 2004  
© American Society for Nutritional Sciences, reproduced with permission from The Journal of Nutrition

# ADIPONEKTIN

# Adiponektin:

(1996)

$M_r = 30.000$

původ: adipocyty

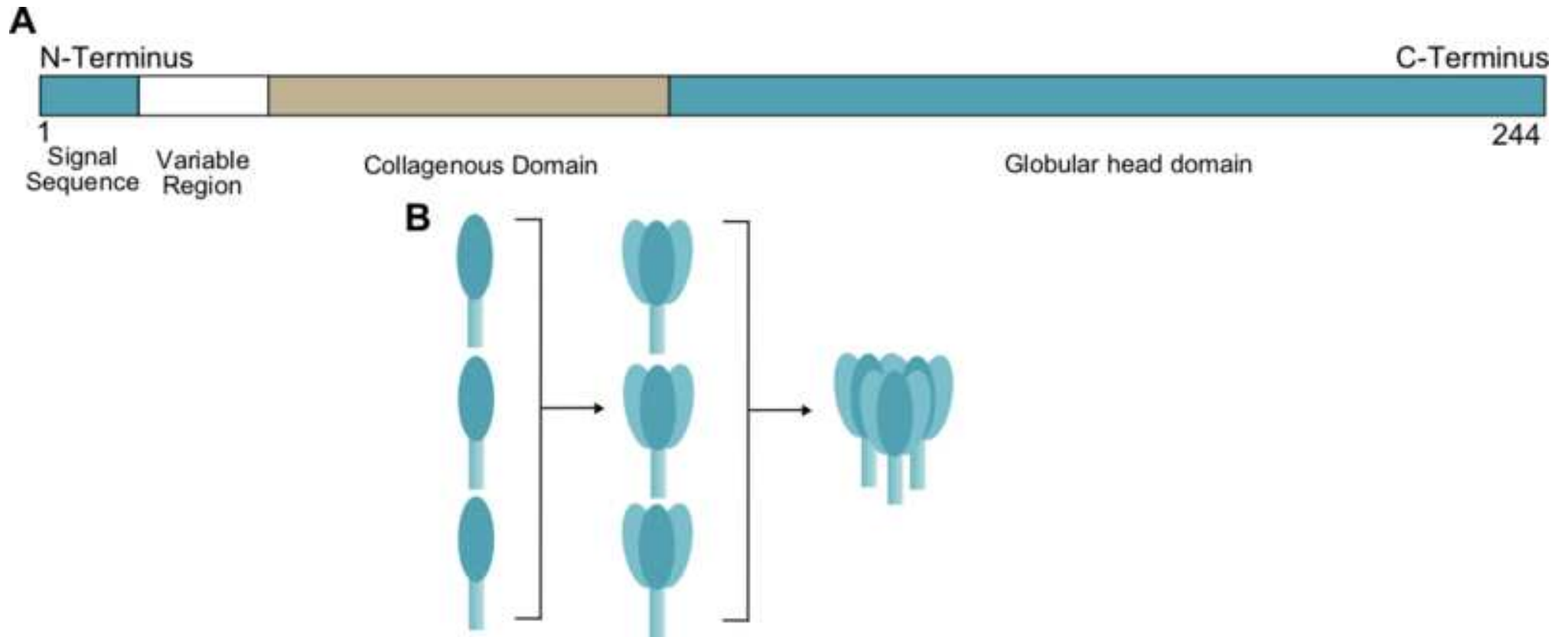
struktura: N-terminální doména ~ kolagen

C-terminální globulární doména ~ C1q složku  
komplementu

(homo)trimery i vyšší oligomerní struktury

– spojení kolagenu podobnými částmi

# Adiponektin



# Human Adiponectin Precursor

## Adiponectin

1 14 15

244



Signal  
sequence

**Adiponectin Precursor (222-244), (Cys<sup>0</sup>), (Human)**

**CNGLYADNDNDSTFTGFLLYHDTN**

**Adiponectin Precursor (78-98)-NH<sub>2</sub> (Human)**

**GDIGETGVPGAEGPRGFPGIQ-NH<sub>2</sub>**

## Human Adiponectin Precursor

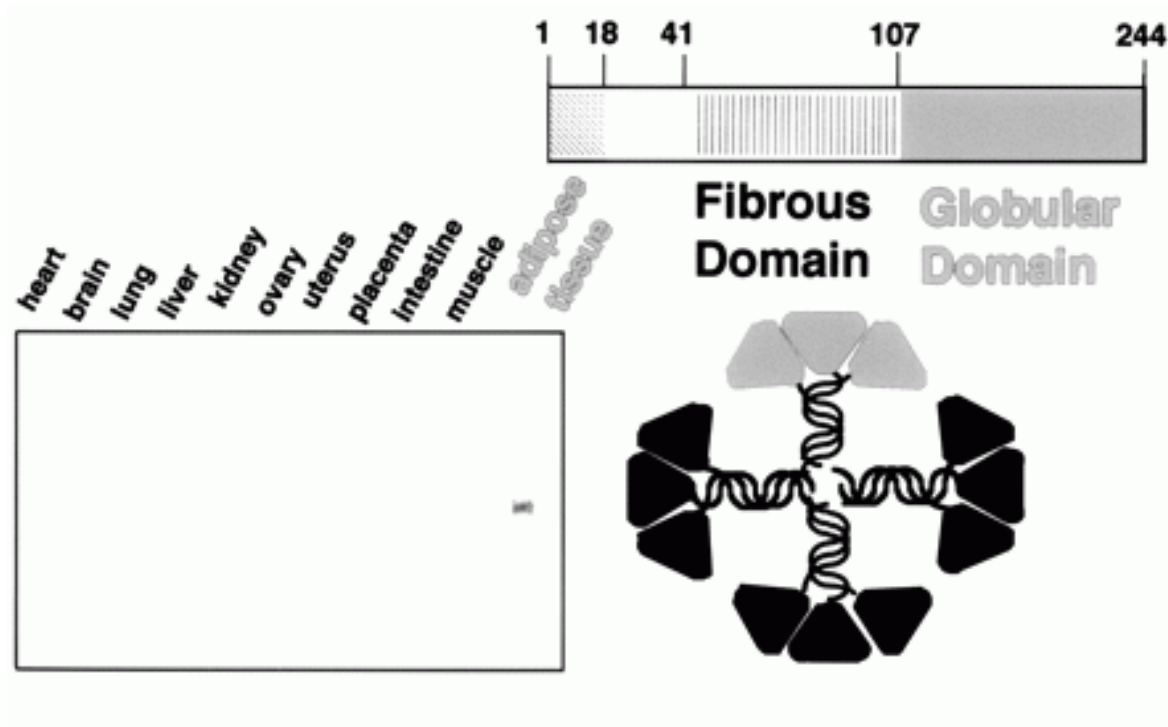
### Adiponectin (Human)



#### Signal sequence

1	<b>M L L L G A V L L L L A L P</b>	G H D Q E T	20
21	T T Q G P G V L L P	L P K G A C T G W M	40
41	A G I P G H P G H N	G A P G R D G R D G	60
61	T P G E K G E K G D	P G L I G P K G D I	80
81	G E T G V P G A E G	P R G F P G I Q G R	100
101	K G E P G E G A Y V	Y R S A F S V G L E	120
121	T Y V T I P N M P I	R F T K I F Y N Q Q	140
141	N H Y D G S T G K F	H C N I P G L Y Y F	160
161	A Y H I T V Y M K D	V K V S L F K K D K	180
181	A M L F T Y D Q Y Q	E N N V D Q A S G S	190
201	V L L H L E V G D Q	V W L Q V Y G E G E	220
221	R N G L Y A D N D N	D S T F T G F L L Y	240
241	H D T N	244	

Maeda, K., et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 221 (2), 286-289 (1996)





- **Adiponektin** („adipocytární komplementu příbuzná bílkovina“) ~ C1q složka komplementu
- P-adiponektin kolem 1  $\mu\text{mol} / \text{l}$   
slučuje se do homotrimerů  
sekrece stimulována insulinem
- receptory: AdipoR1 (kosterní sval, ...)  
AdipoR2 (jaterní bb., ...)  
T-cadherin
- účinek: inj.  $\rightarrow$  sn. Glc, nezávislé na insulinu  $\rightarrow$   
zv. citlivosti vůči insulinu

# Adiponektin:

DM1

- Increased serum adiponectin:**
- Anorexia nervosa
  - Type-I diabetes
  - Chronic renal failure

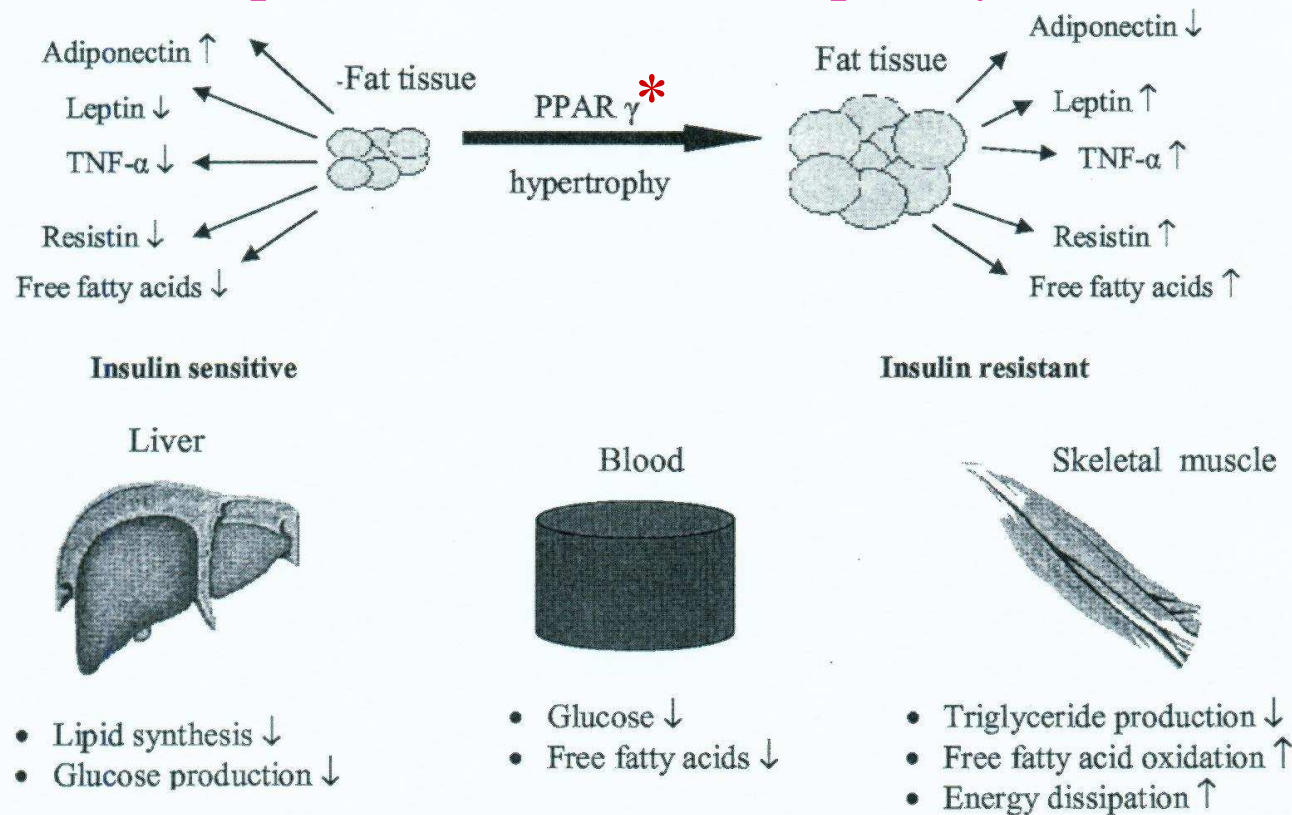
- Decreased serum adiponectin:**
- Type-II diabetes
  - Coronary artery disease

DM2

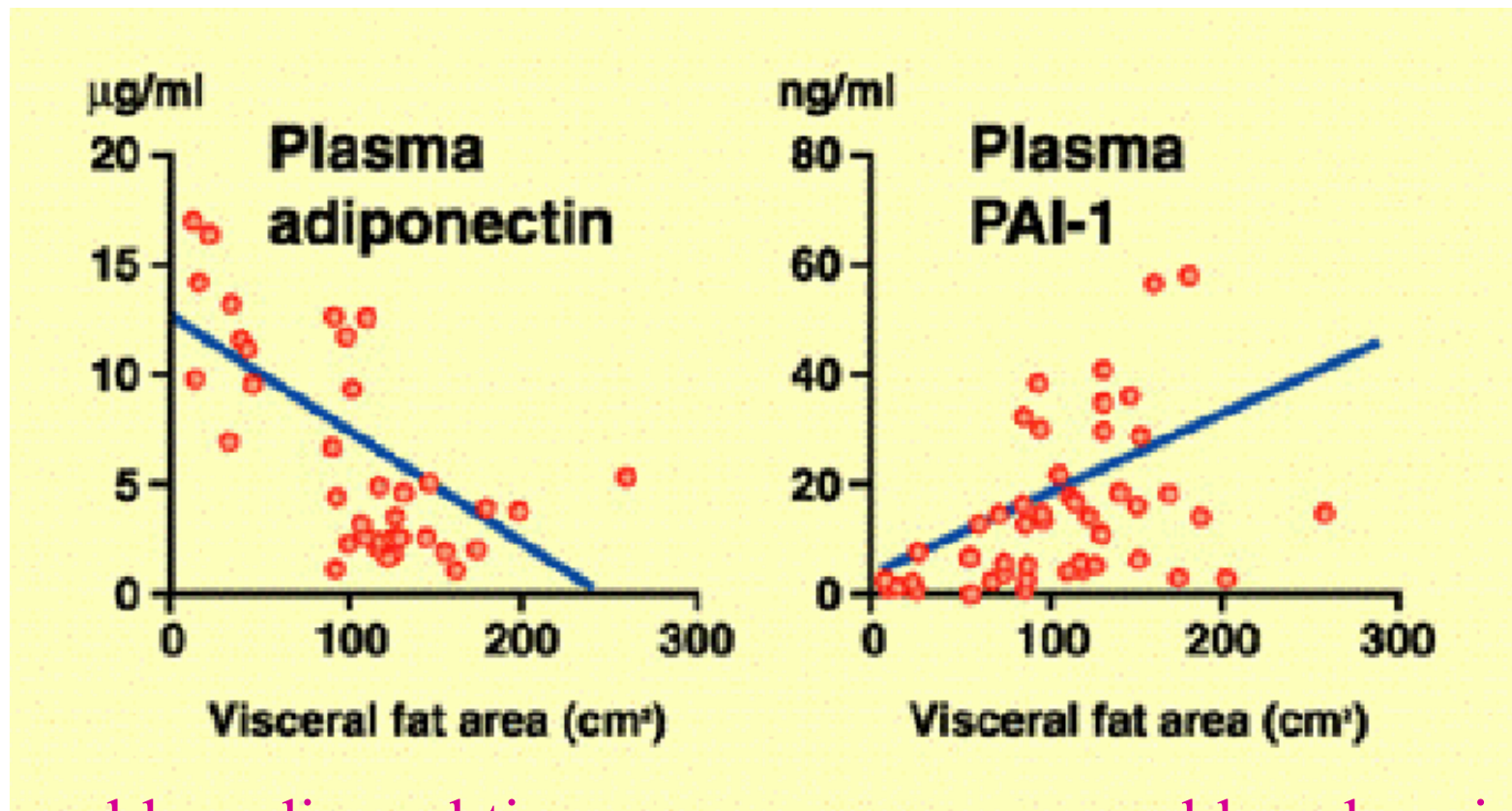
Normal

Obesity

## Adiponektin vs. ostatní adipokiny:



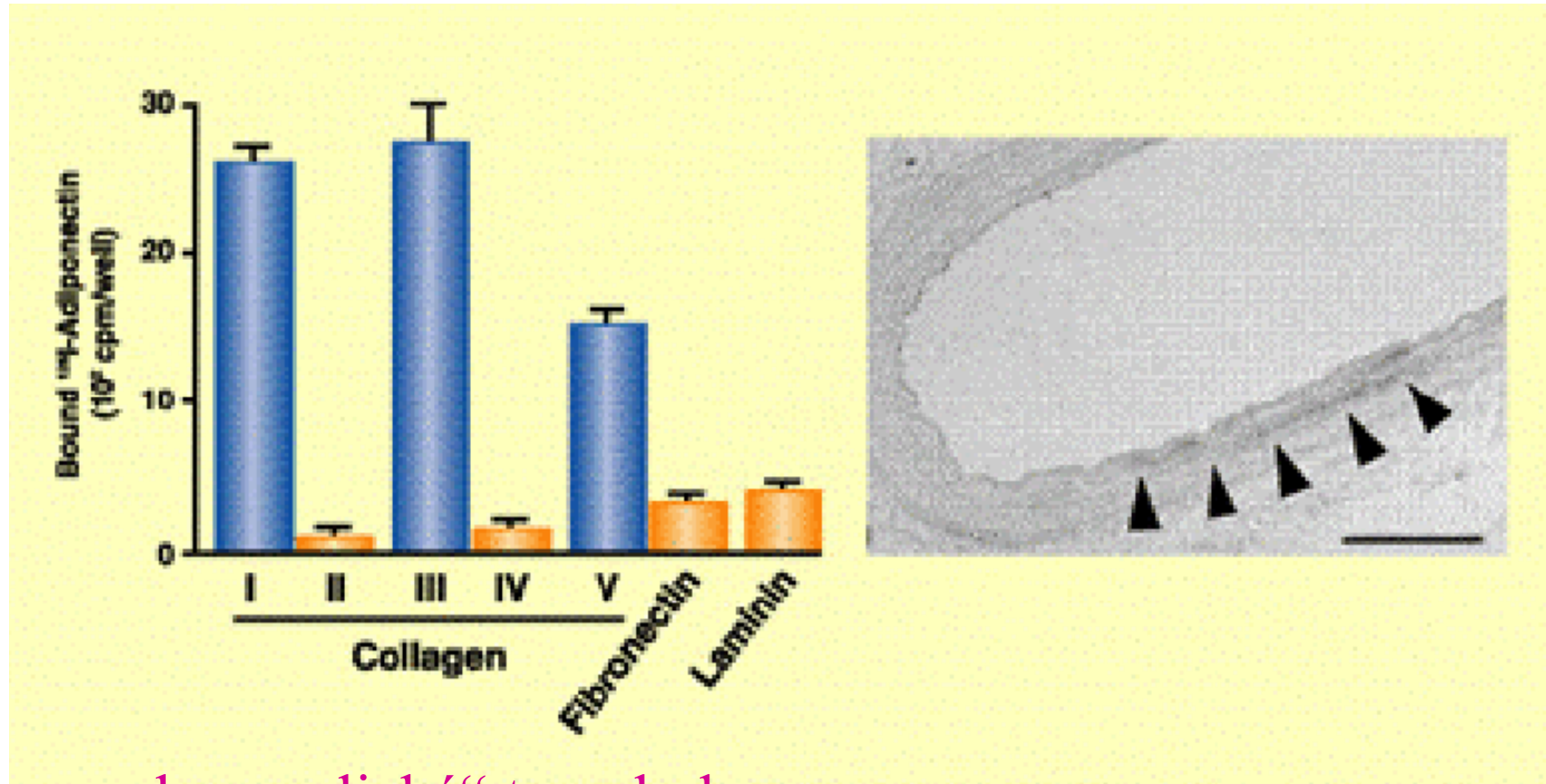
\* peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$



pokles adiponektinu  
vs. ostatní adipokiny !

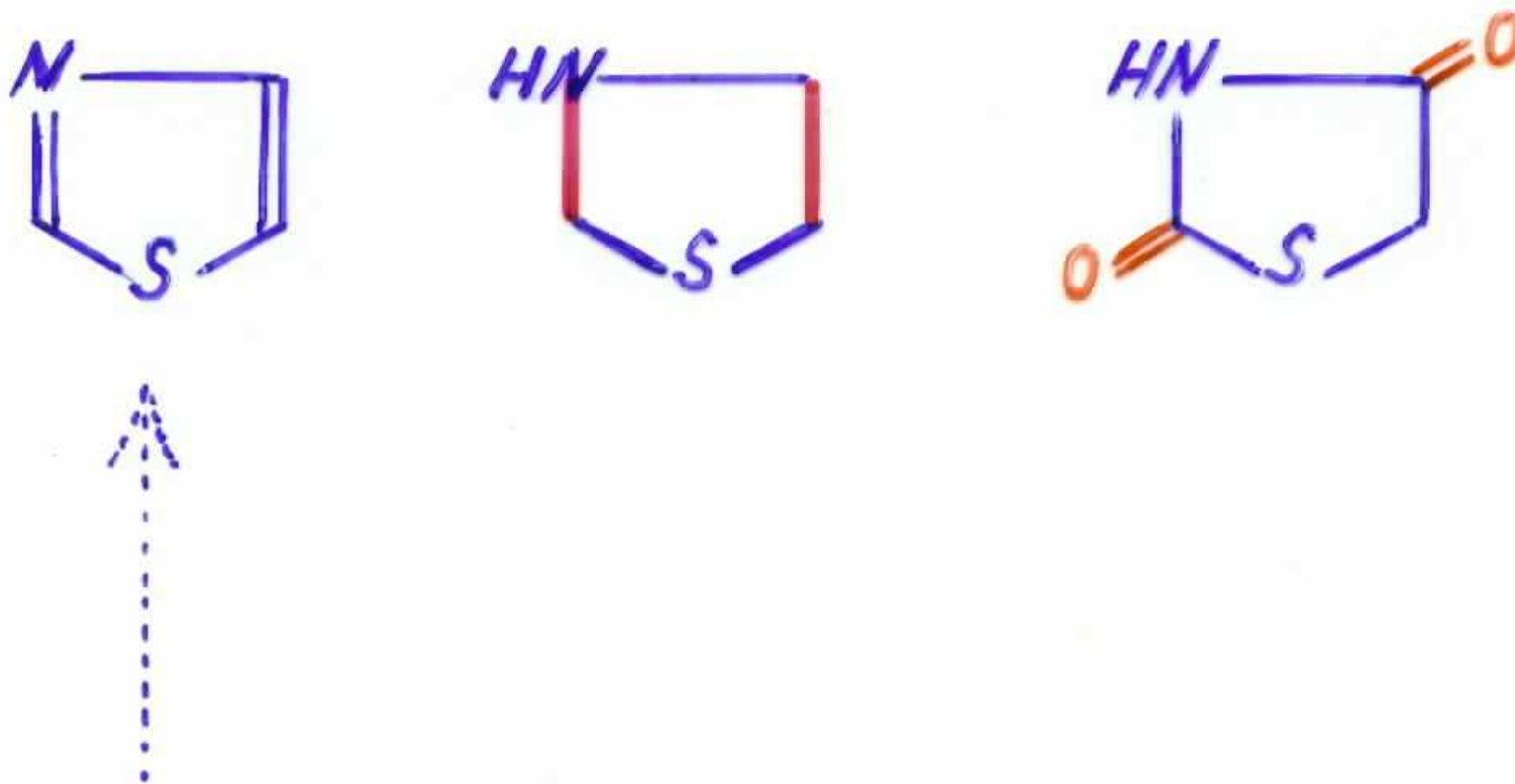
pokles plasminogenu  
→ zv. koagulace

# Adiponektin v cévách:



vazba na „liché“ typy kolagenu

- negativní korelace mezi obezitou a adiponektinem
- sn. adiponektin → IR + hyperinsulinémie (DM2 má sn. adiponektin)
- Thiazolidin.diony → antidiabetika (zv. adiponektin u IR pacientů) = PPAR $\gamma$  agonisté (jaderný receptor pro hormony) → stimulace exprese genu pro adiponektin
- **Malé adipocyty:** vylučují „insulin zcitlivující hormon“, adiponektin, leptin, ...  
**Velké adipocyty:** sn. „insulin zcitlivující hormon“, zv. „insulin resistantní hormon“ → IR + obezita

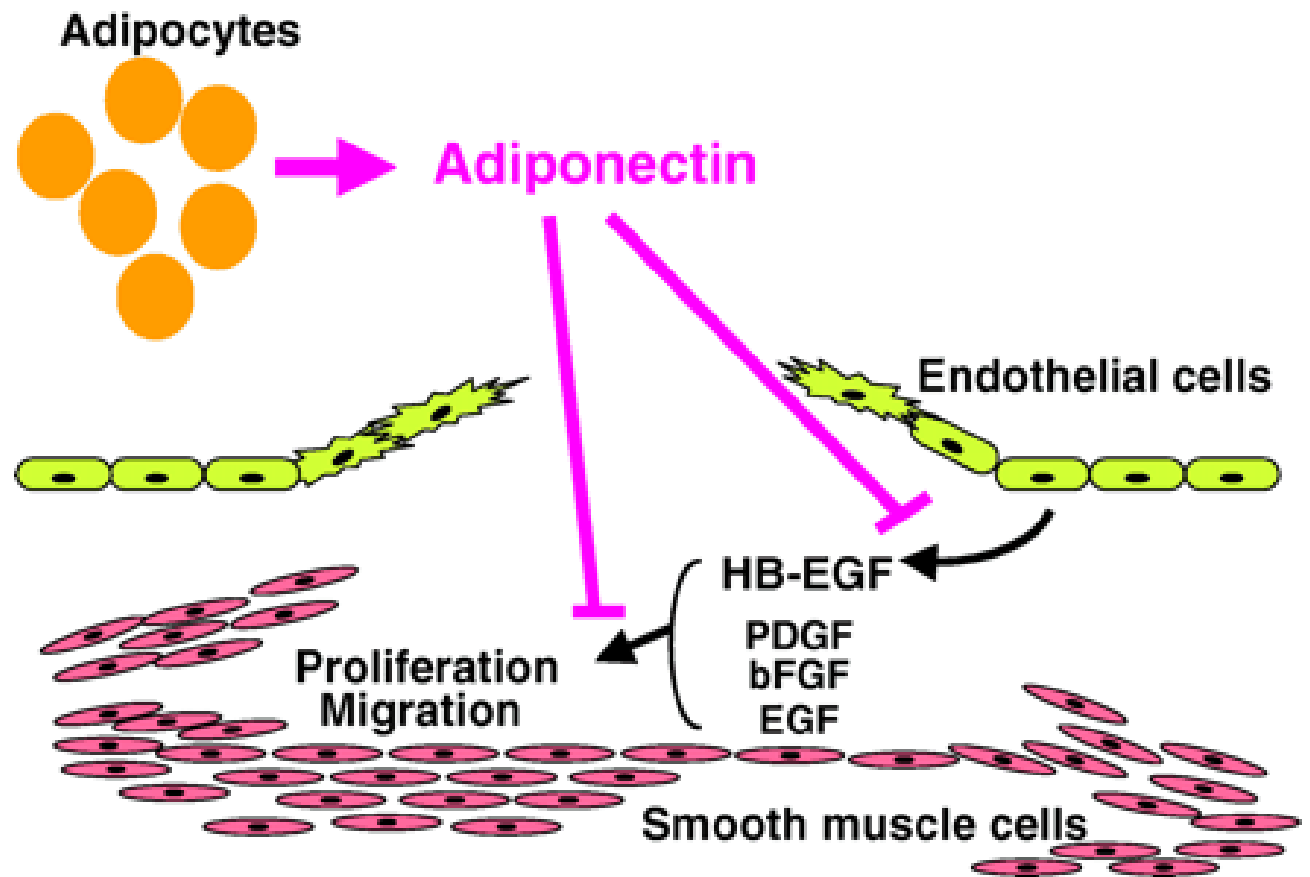


thiazol.idin.diony

= agonisté „**peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$** “  
stimulují expresi genu adiponektinu



## „Ochrana“ cév adiponektinem:



- antiatherogenní a protizánětlivý účinek (sn. ztluštění „neointimy“ u cévních poškození a sn. adhezi molekul)
- adiponektin → sn. TNF $\alpha$  (v monocytu/makrofágu a pěnovitých bb.)
  - (adiponektin → sn. u postižení koronárních arterií, dále: u DM2, u mužů, u hypertenze a obezity)

- účinek: sn. syntézy lipidů a Glc v játrech → sn. glykémie, sn. FA. adiponektin zlepšuje katabolismus FA
- naopak: **TNF $\alpha$**  sn. produkci adiponektinu (thiazolidindiony ruší tento inhibiční vliv)
- budoucnost: prevence vaskulárního poškození a časných příhod u arteriosklerotických procesů



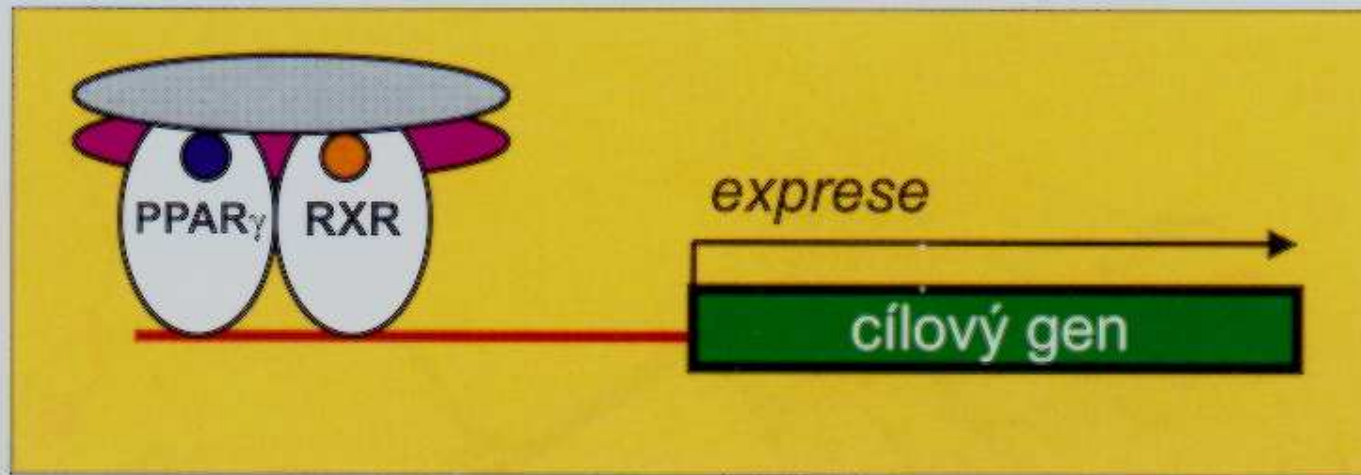
- **P-adiponektin:**  
**negativní korelace:** k BMI, k % tělesného tuku,  
ke koncentraci insulinu na lačno, k P-tag  
**pozitivní korelace:** k HDL cholesterolu
- **zv. P-adiponektin ~ zv. insulinová senzitivita**  
**zv. Glc tolerance**

● TZD, mastné kyseliny, prostaglandiny

● kyselina 9-cis retinová

PGC-1

SRC-1, CBP



ADIPOCYT

↑diferenciace  
↓sekrece  
resistinu, TNF- $\alpha$   
↑transport glukózy

SRDCE  
PLACENTA

normální vývoj

MAKROFÁG

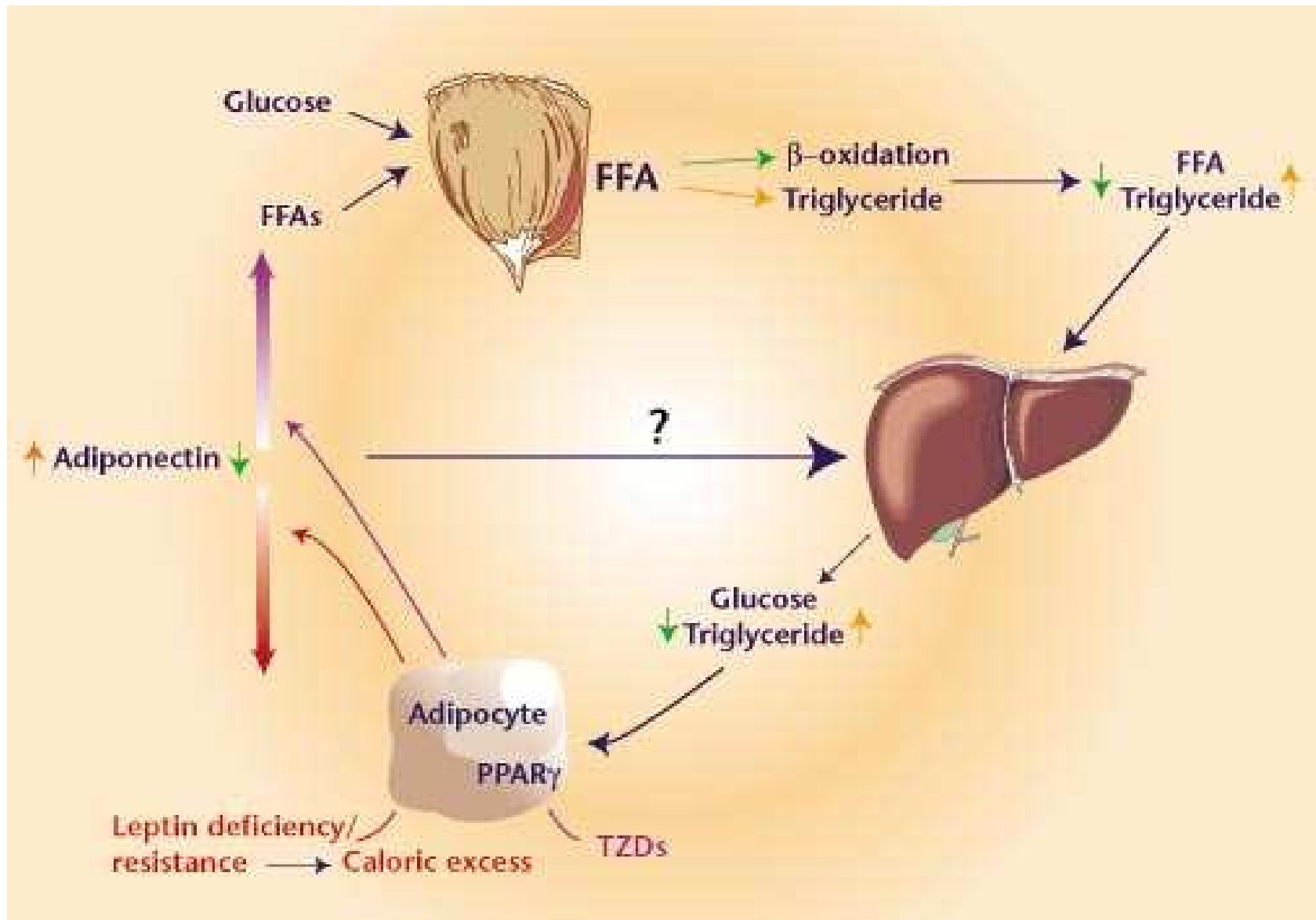
↑diferenciace  
↓zánětu

PROSTATA  
STŘEVO, PRS

nádorová  
transformace

HEPATOCYTY  
OSTEOBLASTY

transdiferenciace  
do adipocytů



# RESISTIN

# Resistin: (2001)

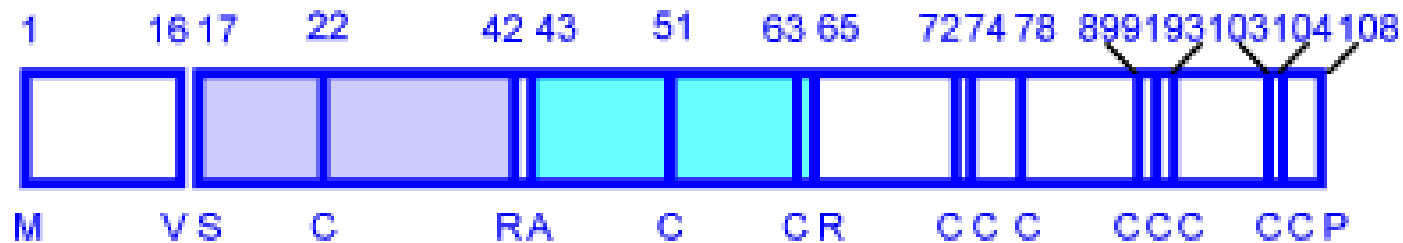
$M_r = 12.500$

92 AA

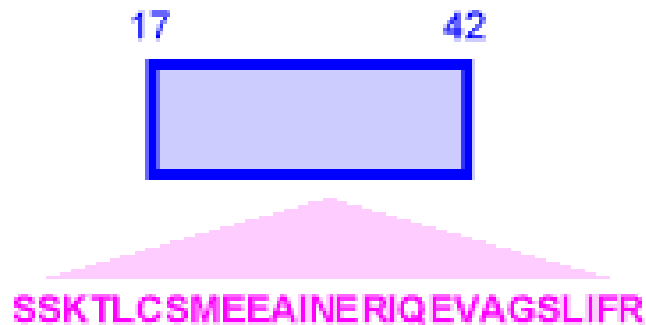
(jako monomer)

108 AA = „prepeptid“:

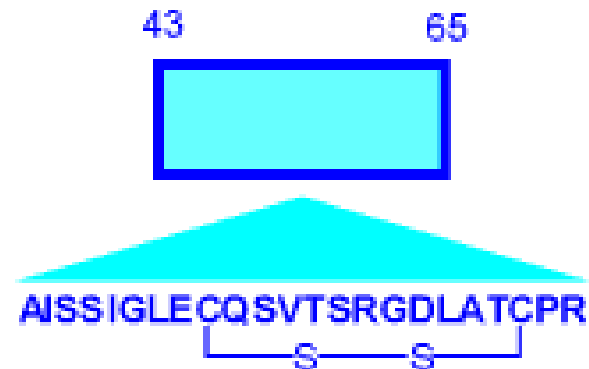
## Resistin (Human)



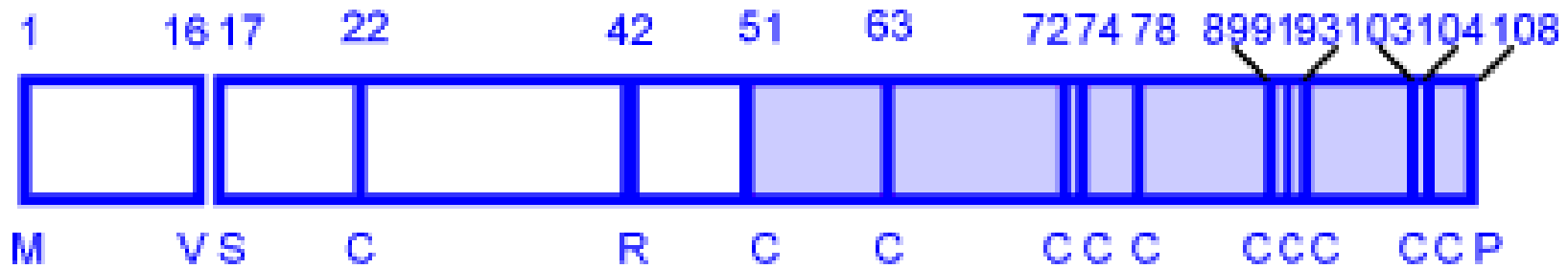
## Resistin (17-42) (Human)



## Resistin (43-65) (Human)



## Resistin (Human)



JKC373

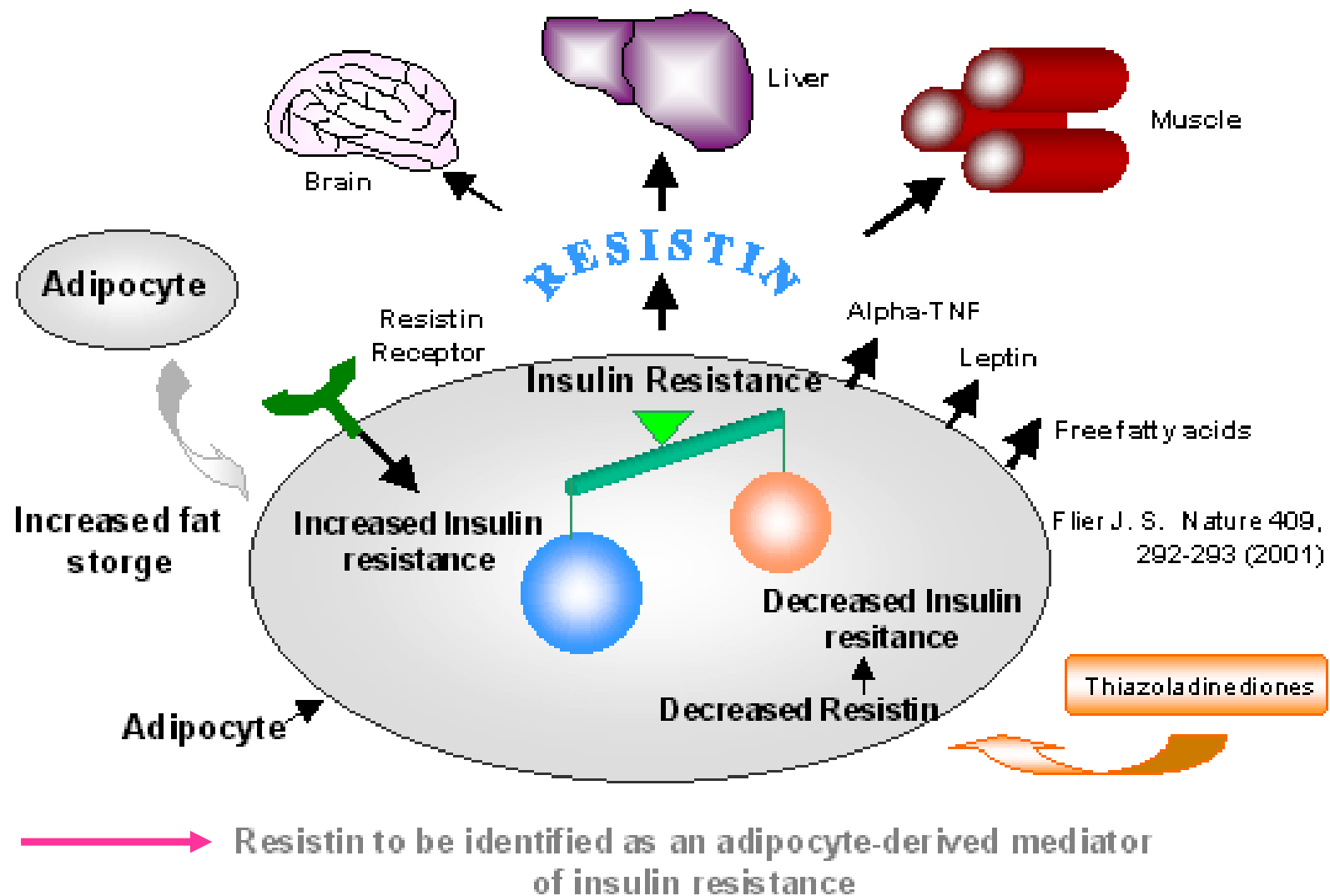
## Resistin (51-108)-NH<sub>2</sub> (Human)

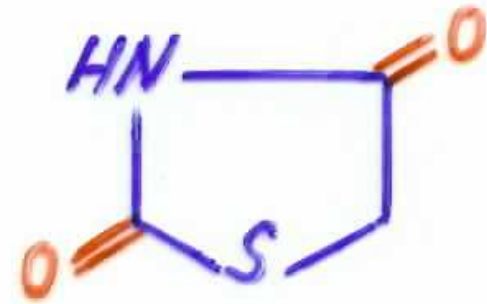
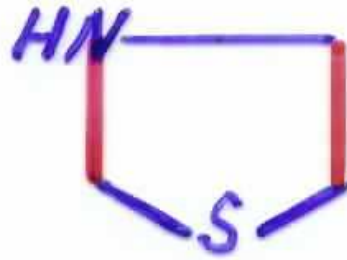
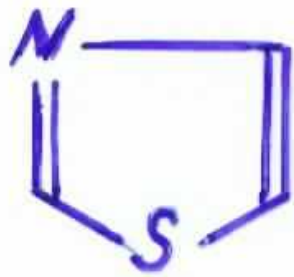


Contains 5 disulfide bridges;  
precise positions are  
undetermined.

CQSVTSRGLATCPRGFAVTGCTCGSA  
CGSWDVRAETTCHCQCAGMDWTGARC  
CRVCP-NH<sub>2</sub>

# Účinek resistinu:





thiazol.idin.diony

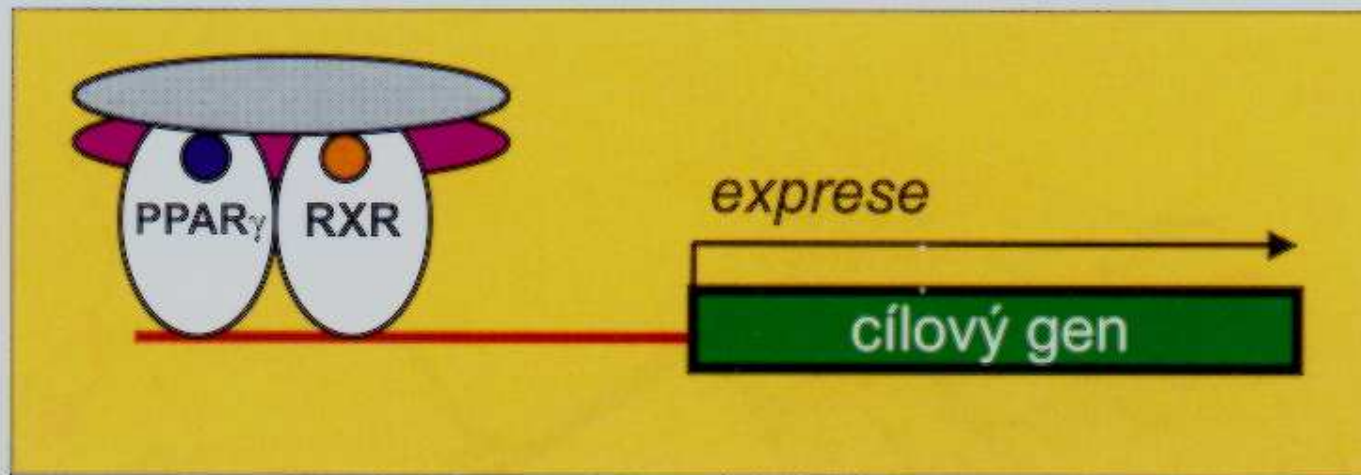


● TZD, mastné kyseliny, prostaglandiny

● kyselina 9-cis retinová

PGC-1

SRC-1, CBP



ADIPOCYT

↑diferenciace  
↓sekrece  
resistinu, TNF- $\alpha$   
↑transport glukózy

SRDCE  
PLACENTA

normální vývoj

MAKROFÁG

↑diferenciace  
↓zánětu

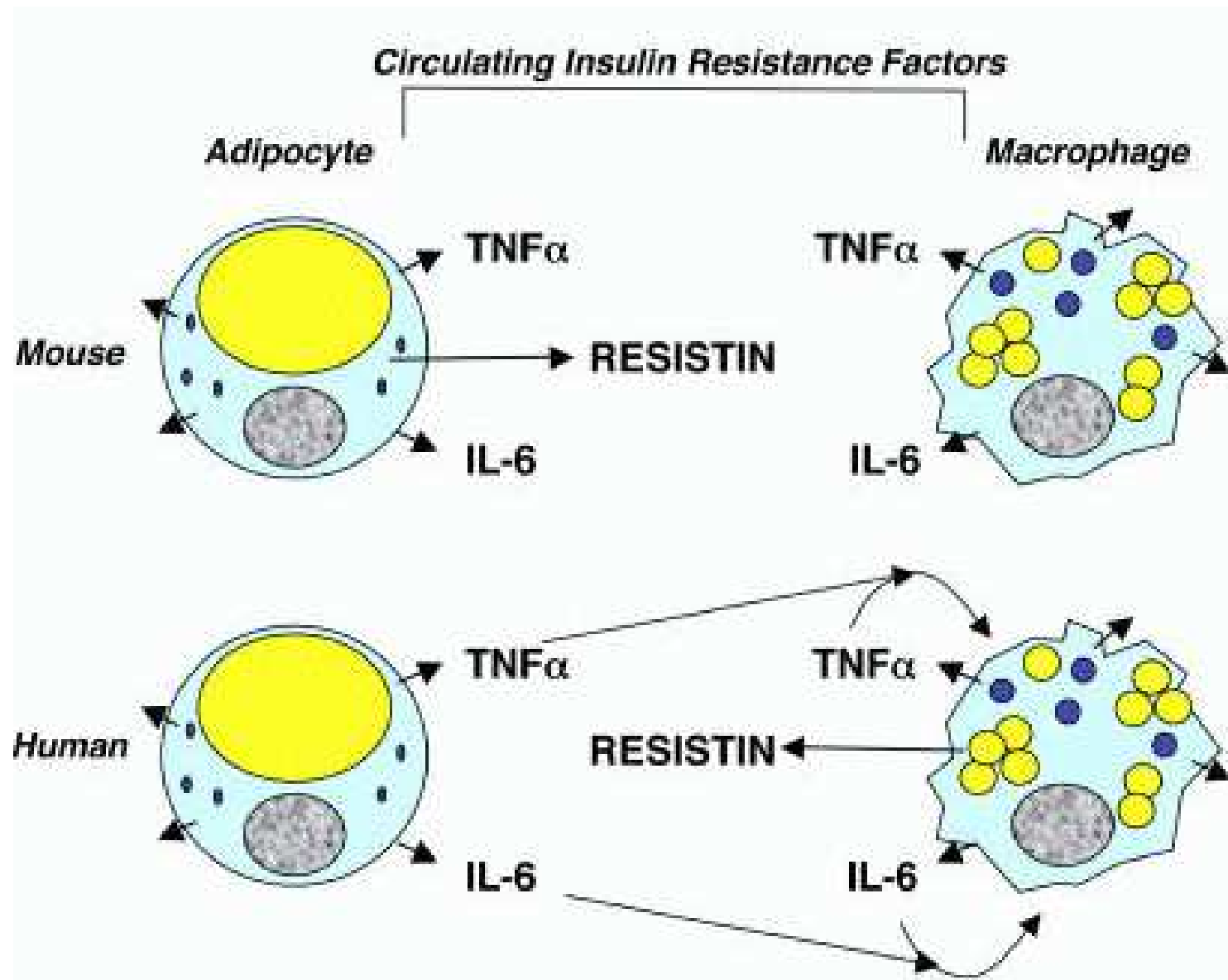
PROSTATA  
STŘEVO, PRS

nádorová  
transformace

HEPATOCYTY  
OSTEOBLASTY

transdiferenciace  
do adipocytů

- **92 AA, ale P-resistin je dimer (1 disulfidový můstek)**
- **účinek: inj. → sn. Glc tolerance,  
sn. účinku insulínu (protilátky vůči resistinu  
zv. účinek insulínu)**
- **thiazolidindiony sn. tvorbu resistinu v adipocytech  
→ terapie DM2**
- **fyziologická role resistinu u člověka není známa  
u obezity a IR je poněkud rozporná:  
P-resistin není signifikantním prediktorem IR u člověka**
- **resistin je tvořen v preadipocytech, ale je sotva prokazatelný  
ve zralých adipocytech, je vytvářen v monocytech (zánět)**



# VISFATIN

# VISFATIN



visceral



fat



insulin-like ?

## **VISFATIN (2005):**

- **tvoreň viscerální tukovou tkání**
- **váže se na insulinové receptory**
- **koncentrace visfatinu je úměrná viscerálnímu tuku**

