

ADIPOKINY

LEPTIN, ADIPONEKTIN, VISFATIN

© Biochemický ústav LF MU (V.P.) 2008

LEPTIN

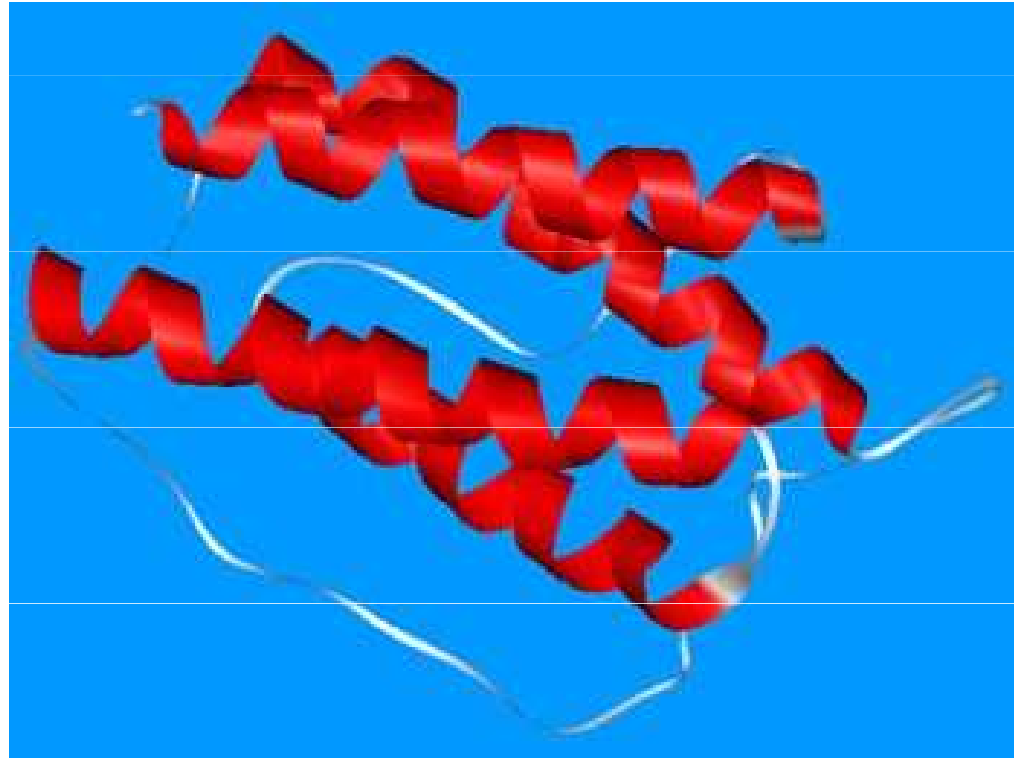
Leptin (1994)

λεπτος = tenký → „štíhlý“

vs. leptinová resistance !



Leptin

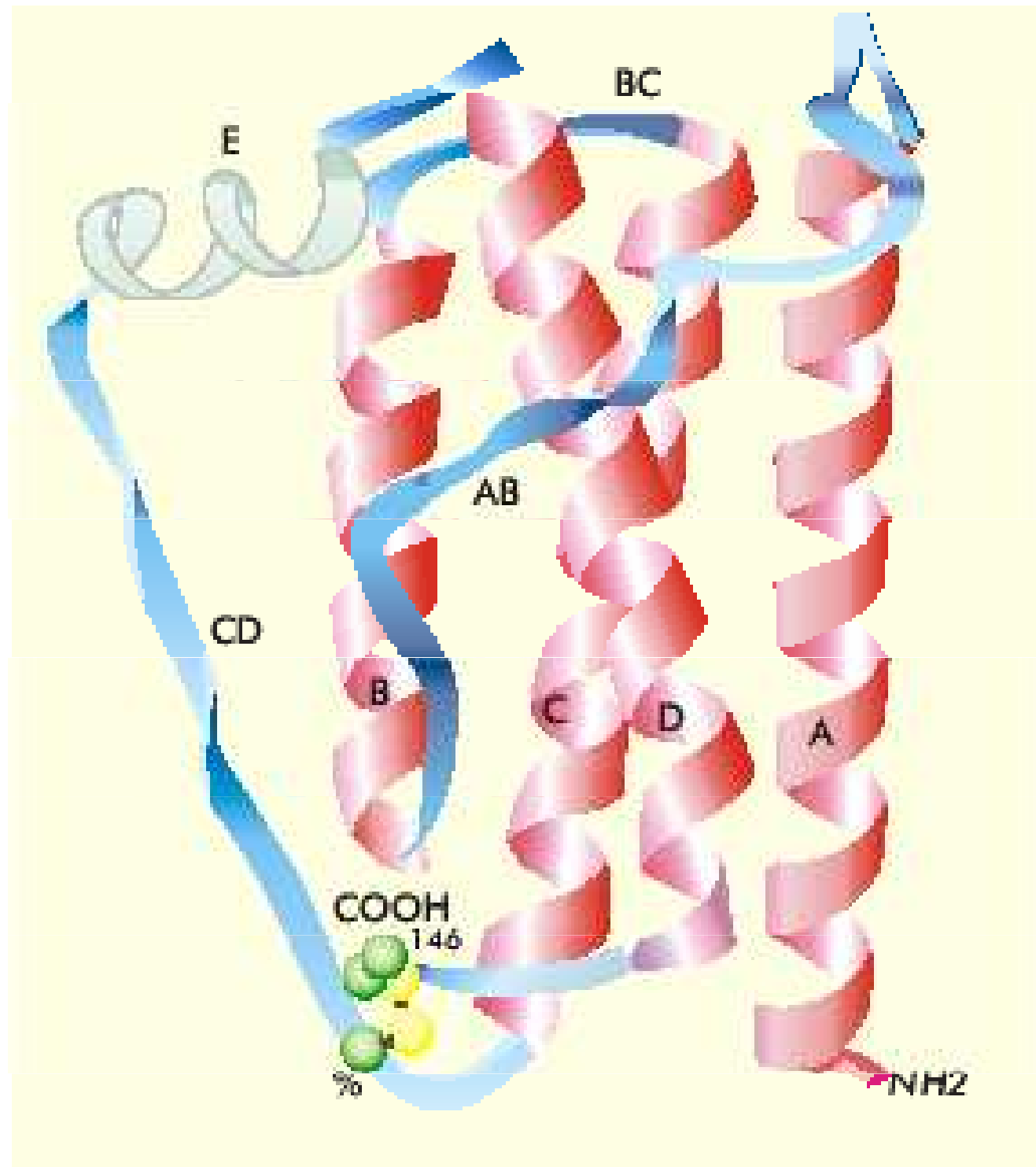


$M_r = 16.000$

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

- info o množství skladované energie v adipocytech
→ hypothalamus

Leptin



Leptin

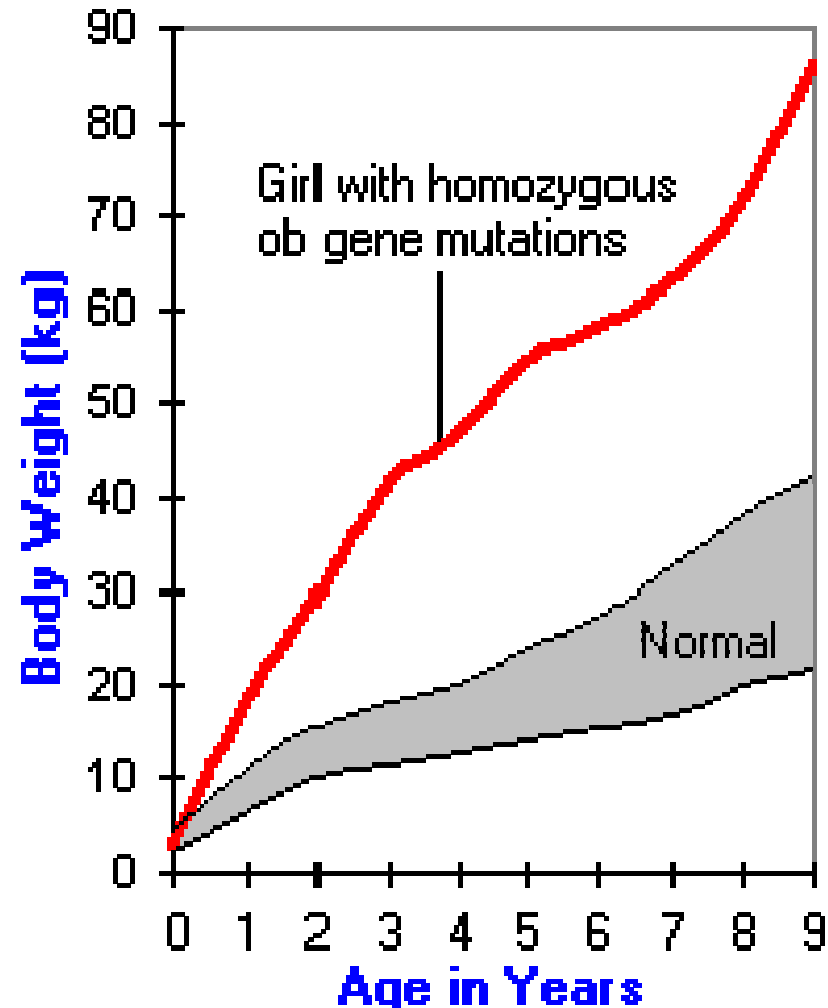


ob – gen: ob/ob mutace a normální myš

Deficit leptinu (ob-gen):

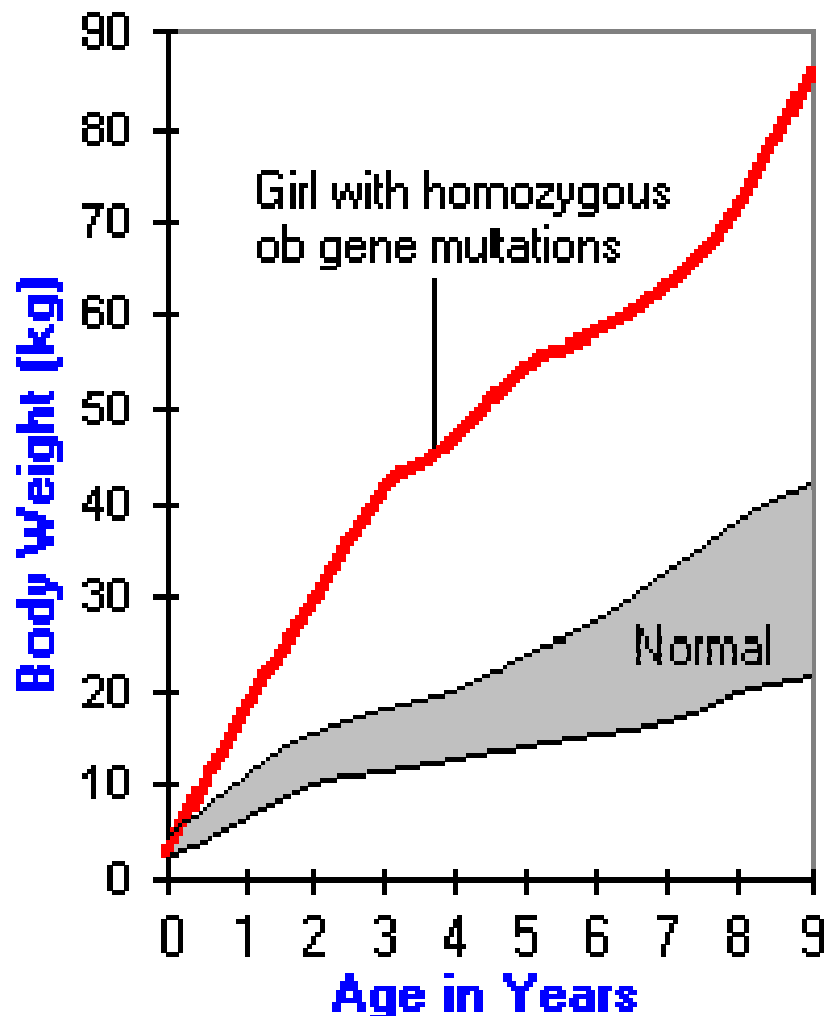
heterozygotní mutace leptinového genu → IR a hyperlipidemie

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

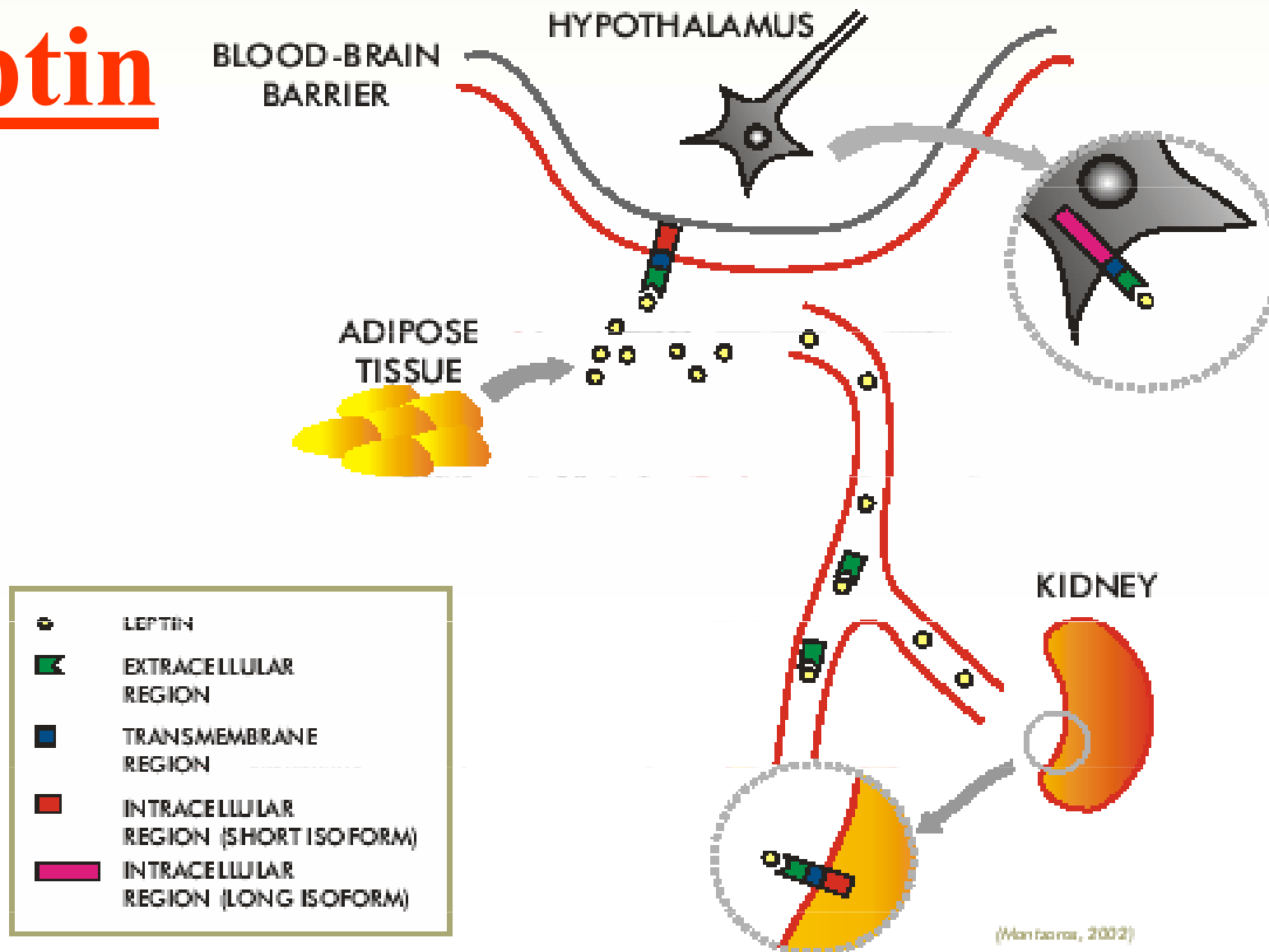
- - 16,4 kg tuku
- redukce chuti na jídlo
- vytvořily se antileptinové protilátky (bez interference s účinkem hormonu!)
- (u heterozygotů nebylo takto dosaženo redukce hmotnosti)

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 resistence:

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

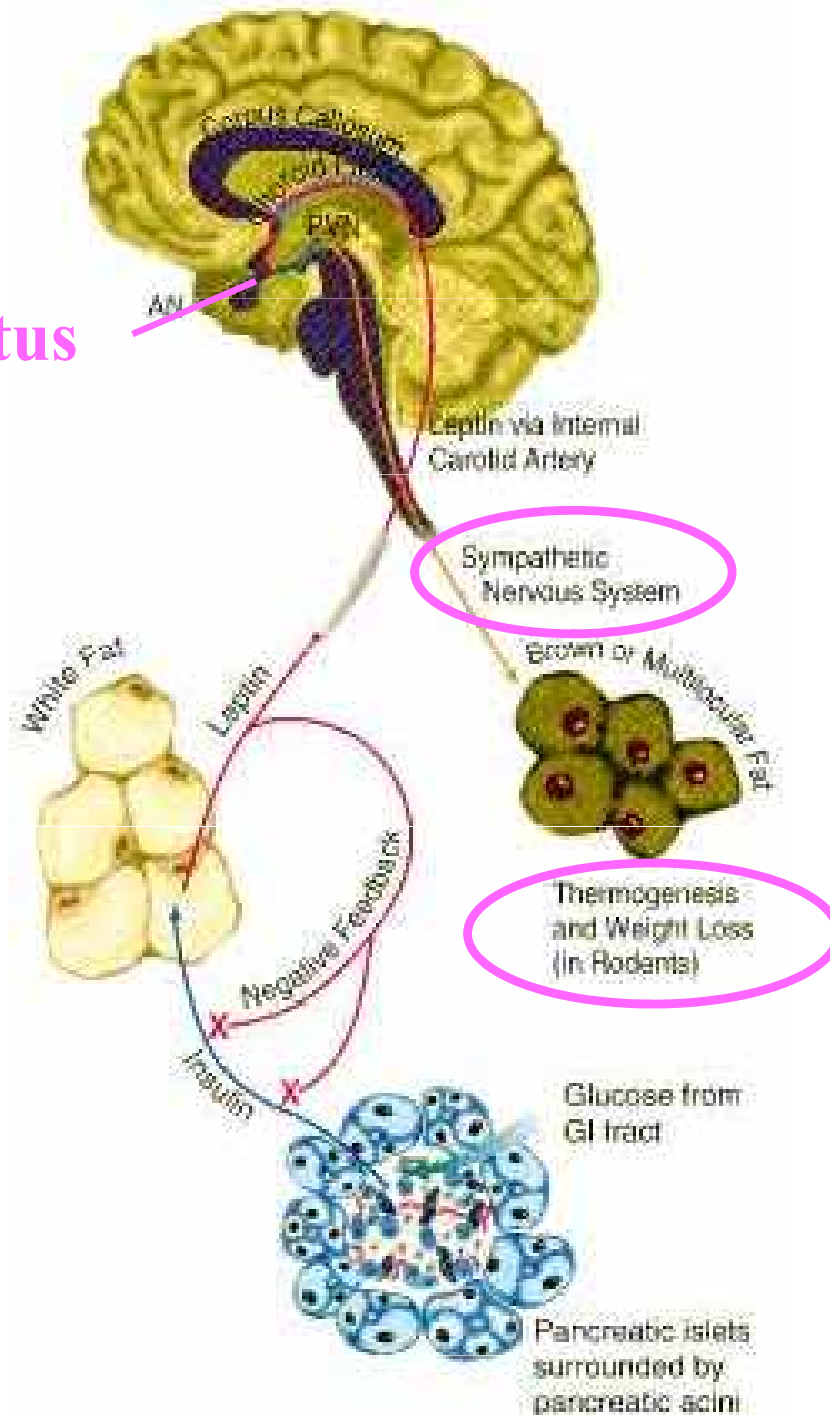
= sn. koncentrace rozpustného receptoru + sn. frakce vázaného leptinu.

Leptinová resistence je nověji řazena k metab. syndromu

zkratky: **zv.** = zvýšen, zvýšení
sn. = snížen, snížení

Leptin

nucleus arcuatus



β_3 -adrenoreceptory

**metabolismus,
relaxace střeva,
vasodilatace,
exprese genů zasahujících
do regulace hmotnosti**

Termogeneze (Landsberger):

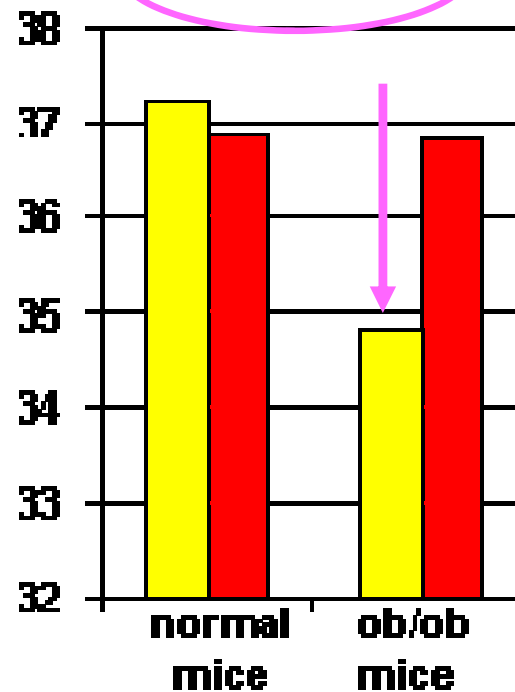
**zv. IR + zv. tonu sympatiku → termogeneze
(hnědá tuková tkáň)**

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

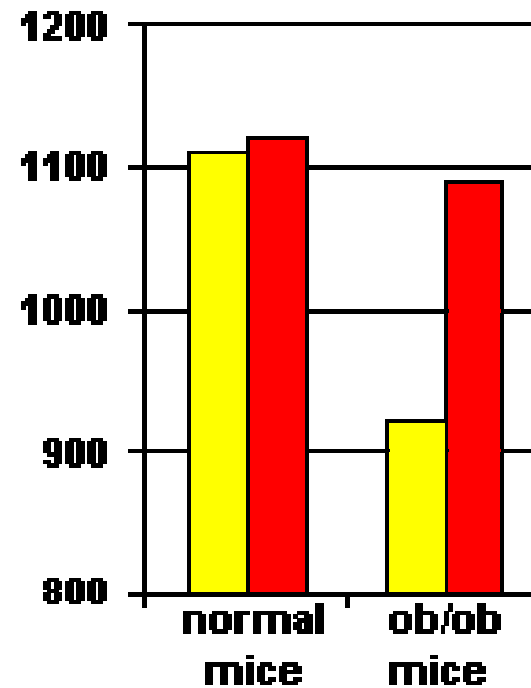
překročení kapacity termogeneze → obezita + zv. IR

Leptin a metabolismus:

Body Temperature (C)



Oxygen Consumption (ml/kg/hr)



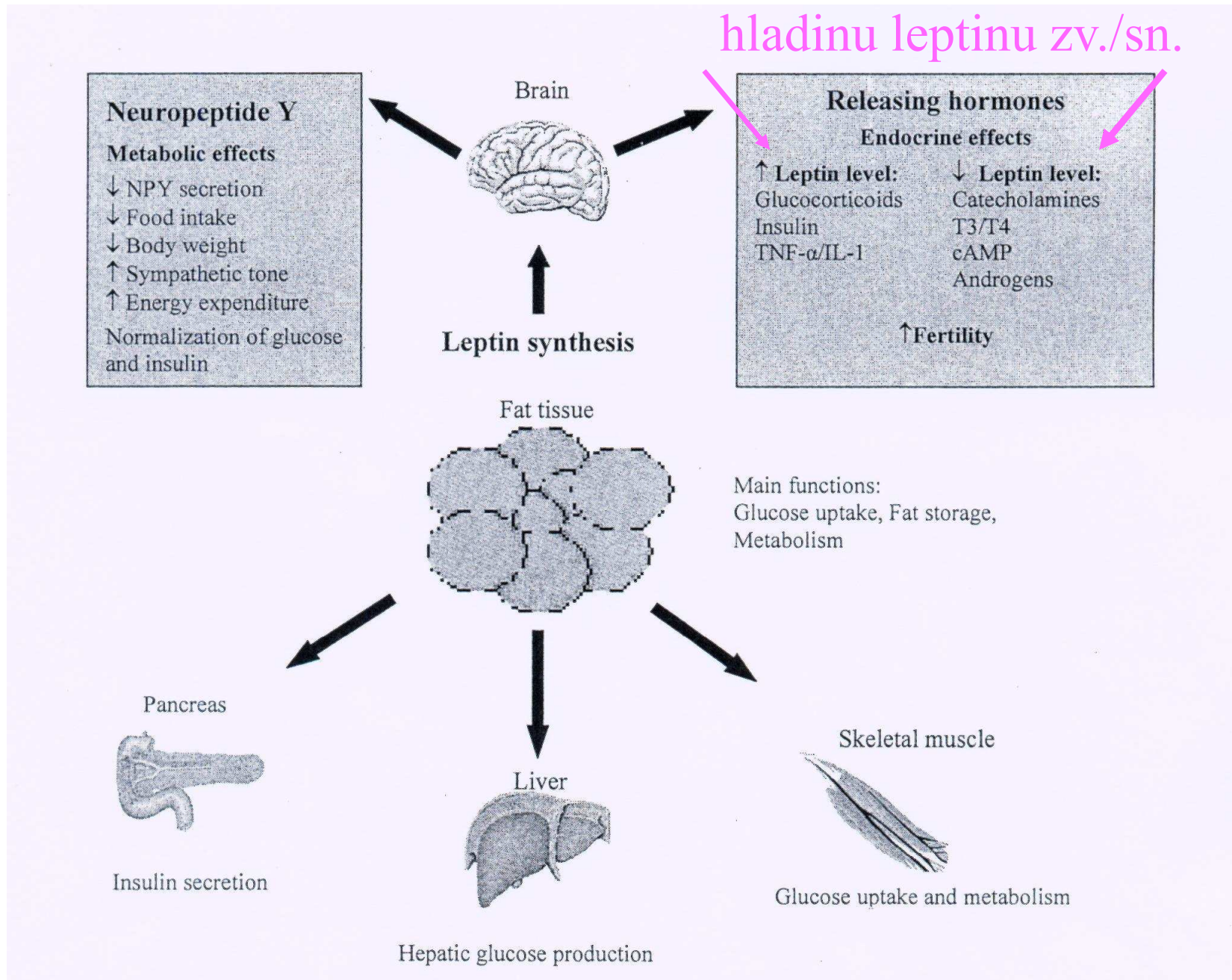
treated with PBS



treated with leptin (10 mg/kg)

(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:

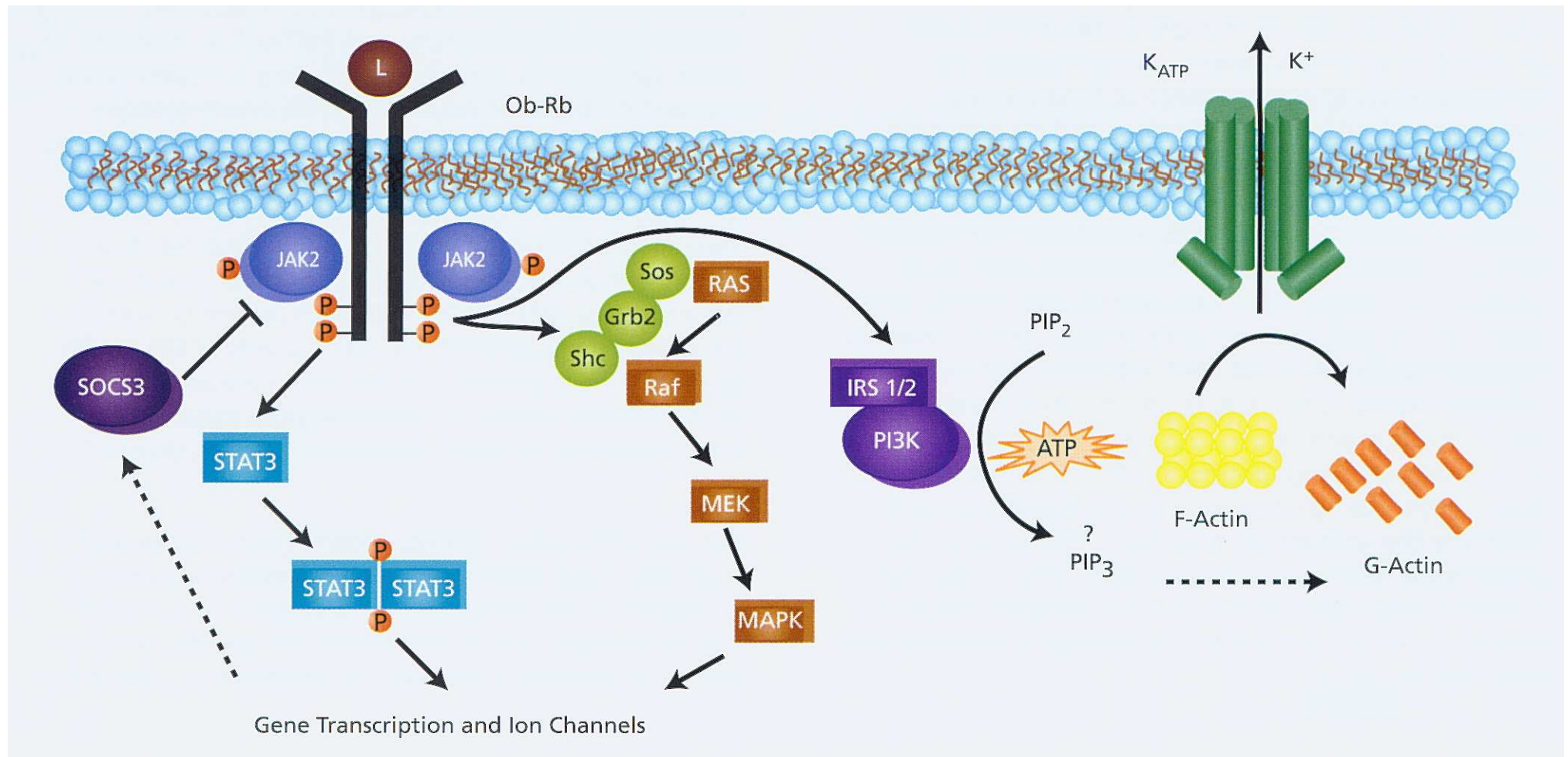
- na rozdíl od plasmy je jen nepatrně zvýšen u obézních
- poměr CSF-leptin / P-leptin se logaritmicky snižuje s narůstajícím BMI

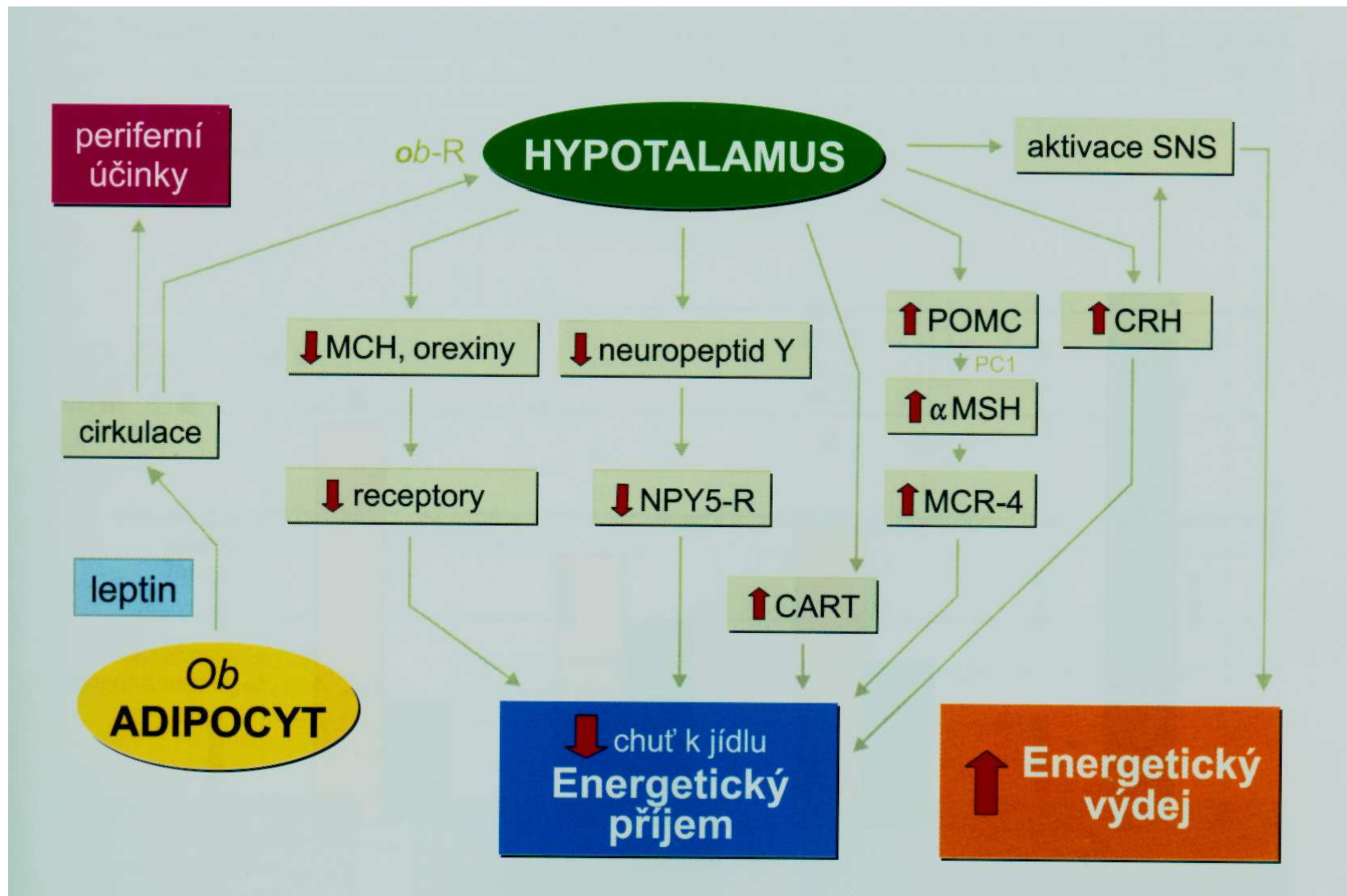
Tvorba leptinu :

- 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:

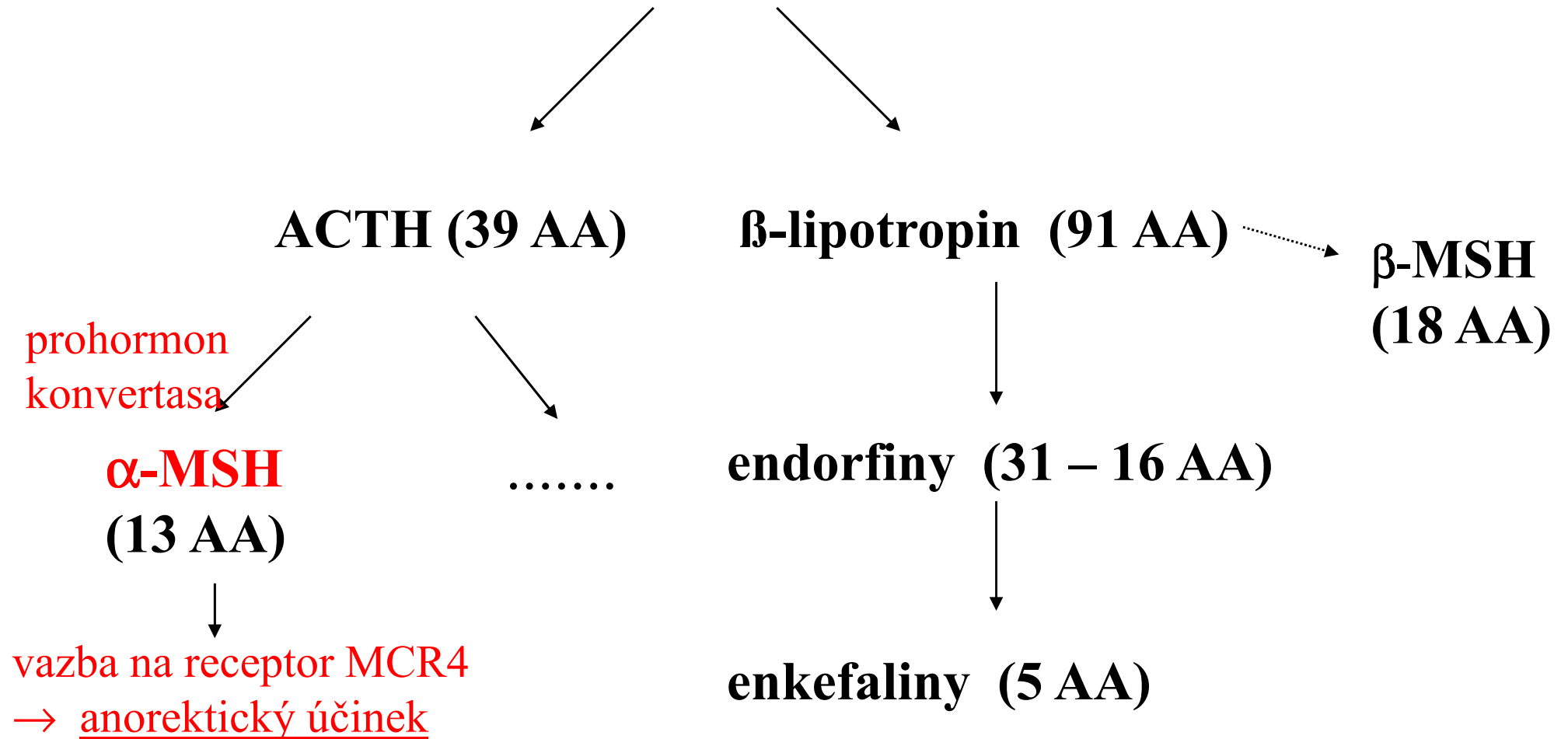




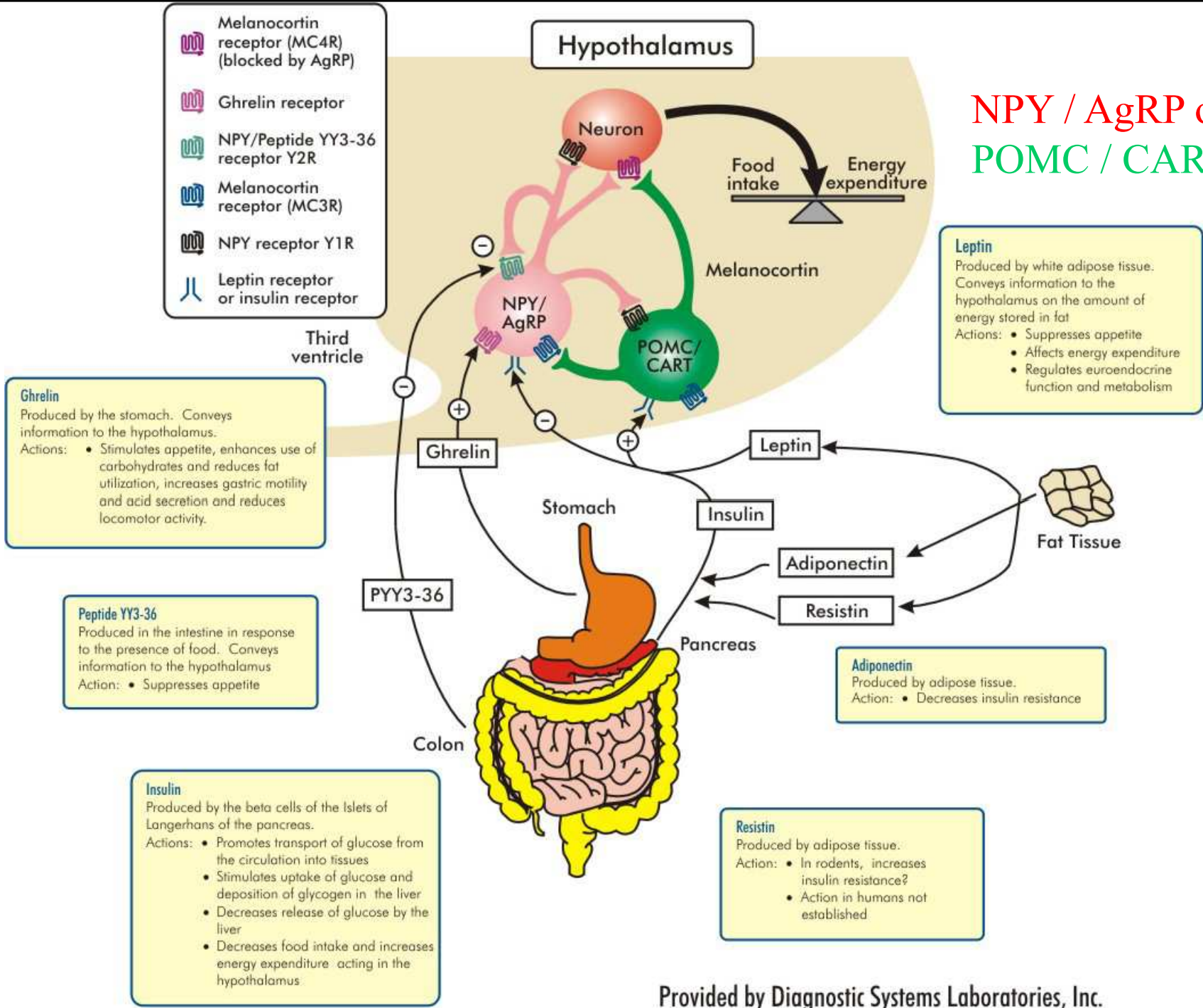
MSH = melanocyty stimulující hormon MCR = receptor pro melanokortin
 MCH = melanin koncentrující h. CRH = kortikotropin uvolňující h.
 POMC = proopiomelanokortin CART = kokainem/amfetaminem regulovaný transkript

POMC - štěpení podporuje leptin:

pro-opio.melano.kortin (285 AA)



NPY / AgRP orexigenní
POMC / CART anorektické



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

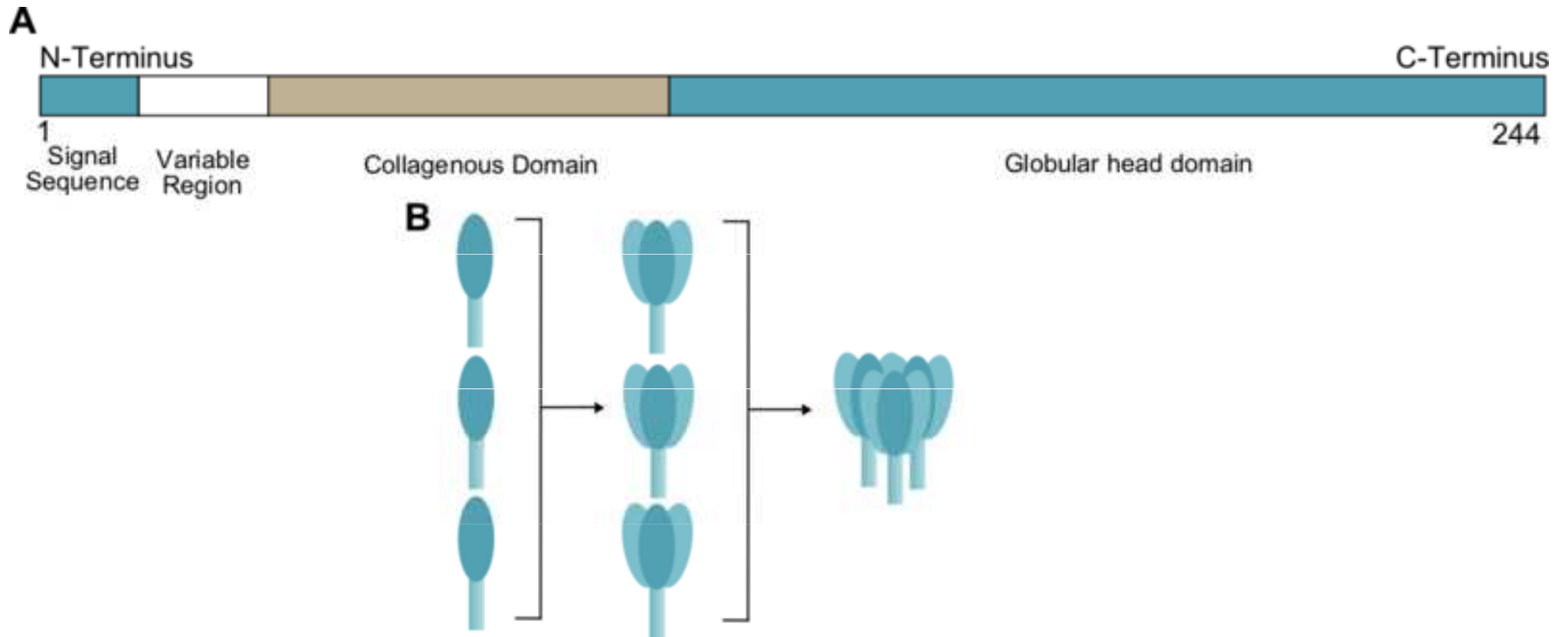
struktura: N-terminální doména ~ kolagen

C-terminální globulární doména ~ C1q složku
komplementu

(homo)trimery i vyšší oligomerní struktury

– spojení kolagenu podobnými částmi

Adiponektin

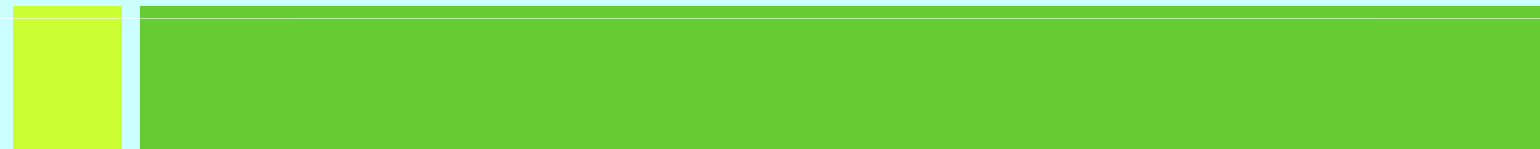


Human Adiponectin Precursor

Adiponectin

1 14 15

244



Signal
sequence

Adiponectin Precursor (222-244), (Cys⁰), (Human)

CNGLYADNDNDSTFTGFLLYHDTN

Adiponectin Precursor (78-98)-NH₂ (Human)

GDIGETGVPGAEGPRGFPGIQ-NH₂

Human Adiponectin Precursor

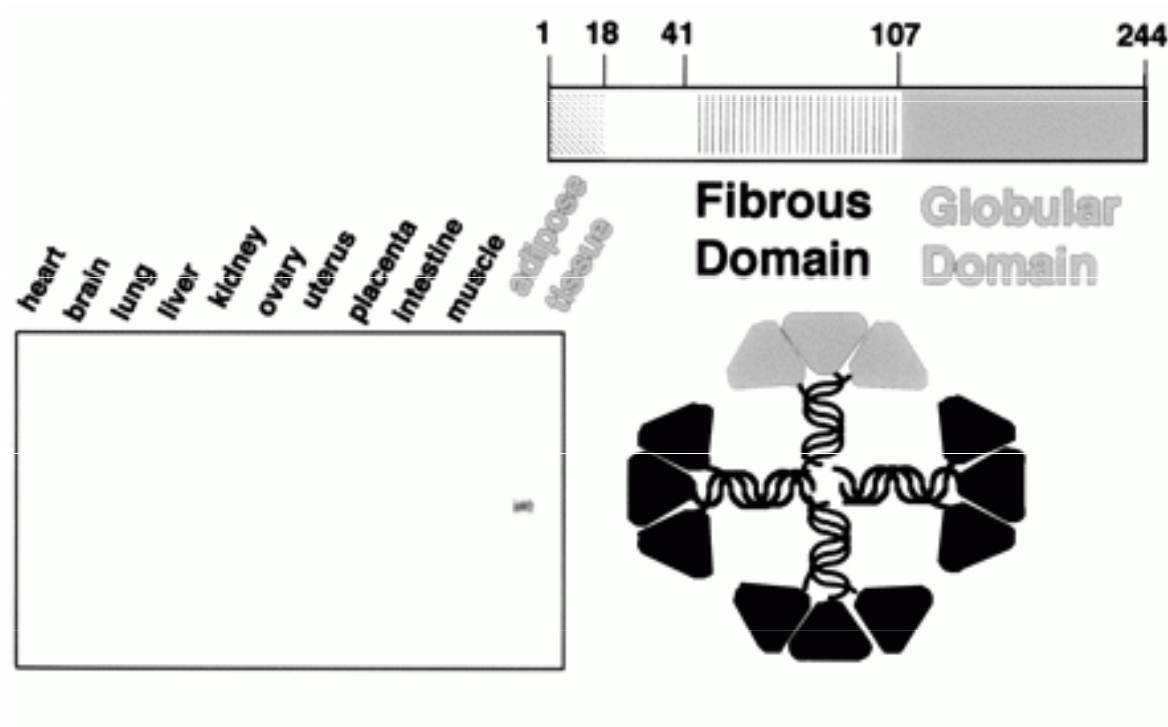
Adiponectin (Human)



Signal sequence

1	M L L L G A V L L L L A L P	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

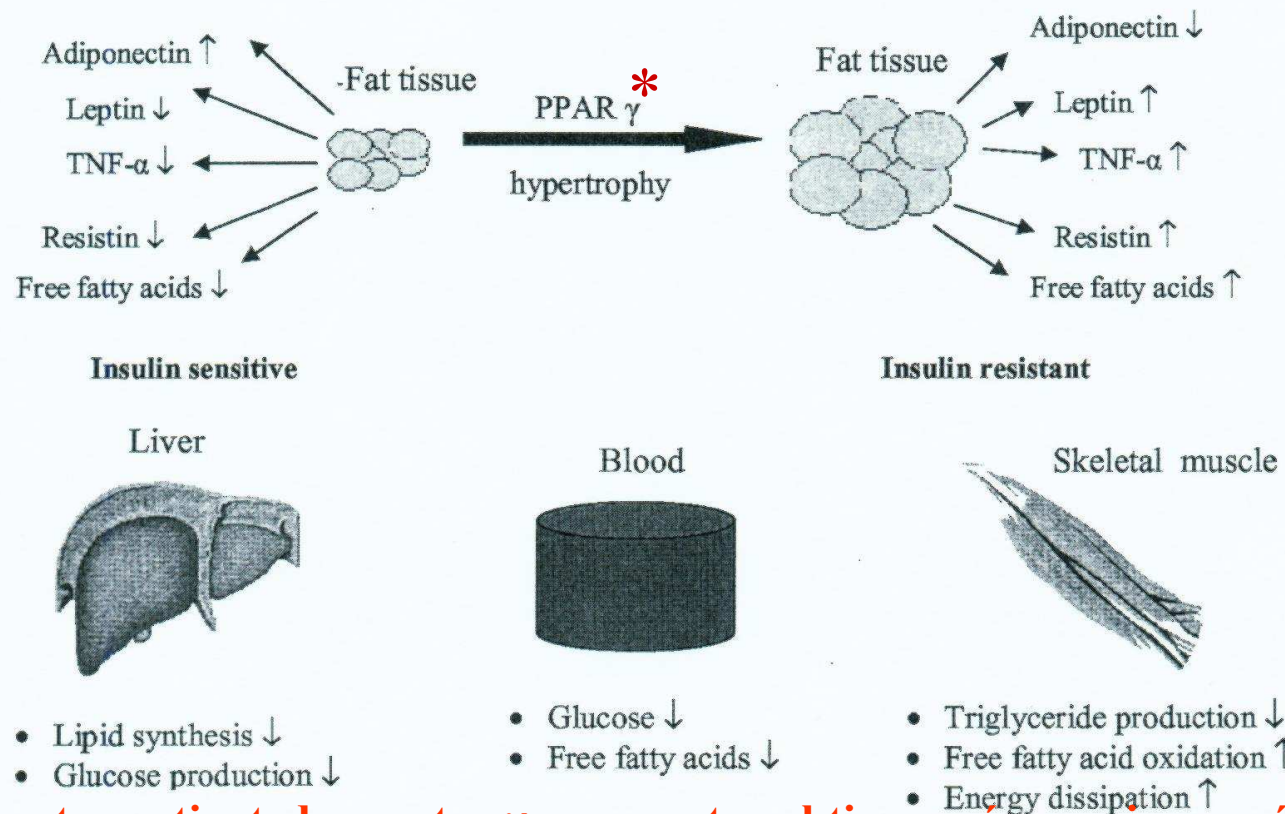
DM2

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

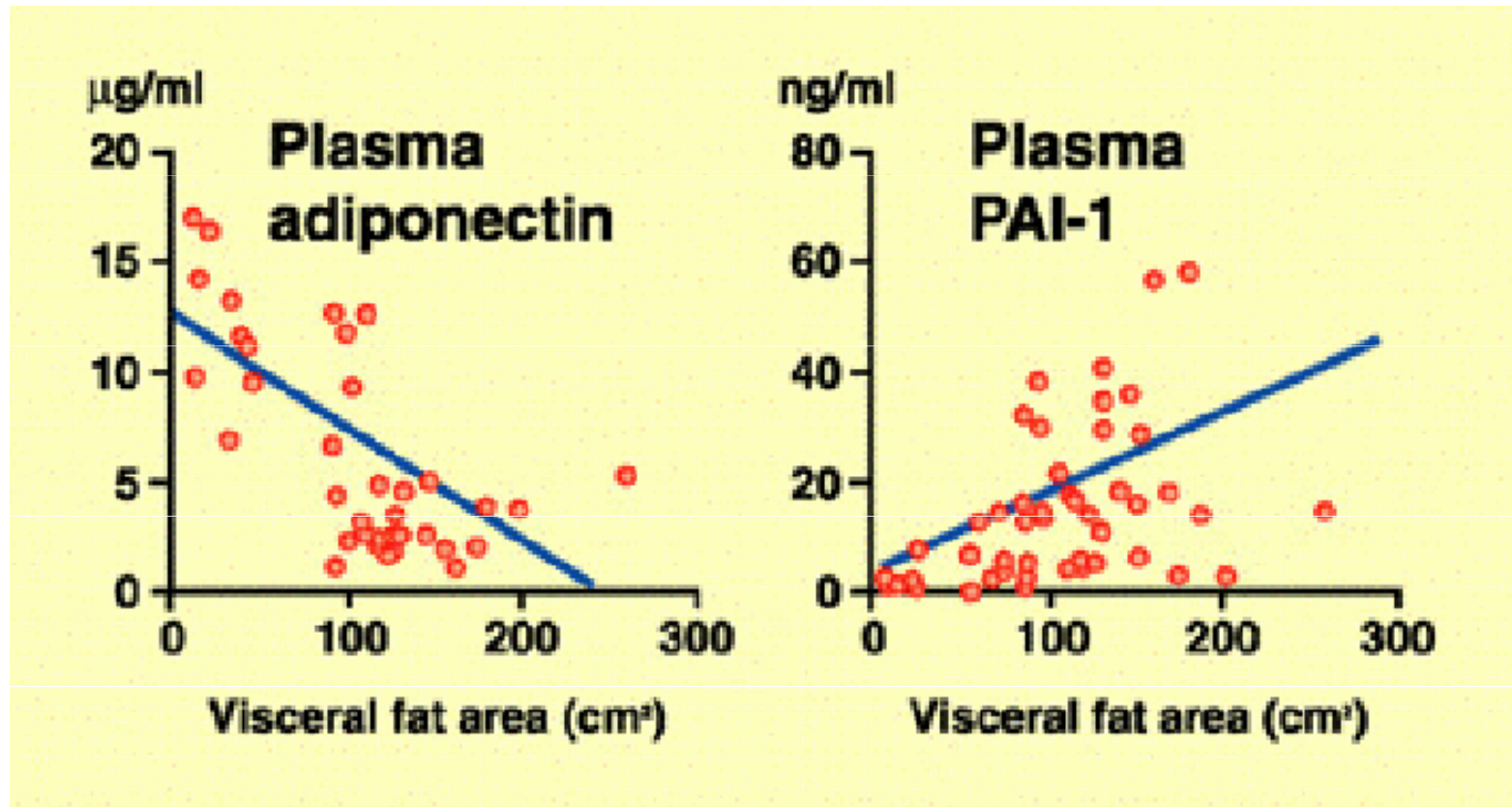
Normal

Obesity

Adiponektin vs. ostatní adipokiny:



*peroxisome proliferator-activated receptor γ = receptor aktivovaný peroxisomovým proliferátorem (transkripční faktor)



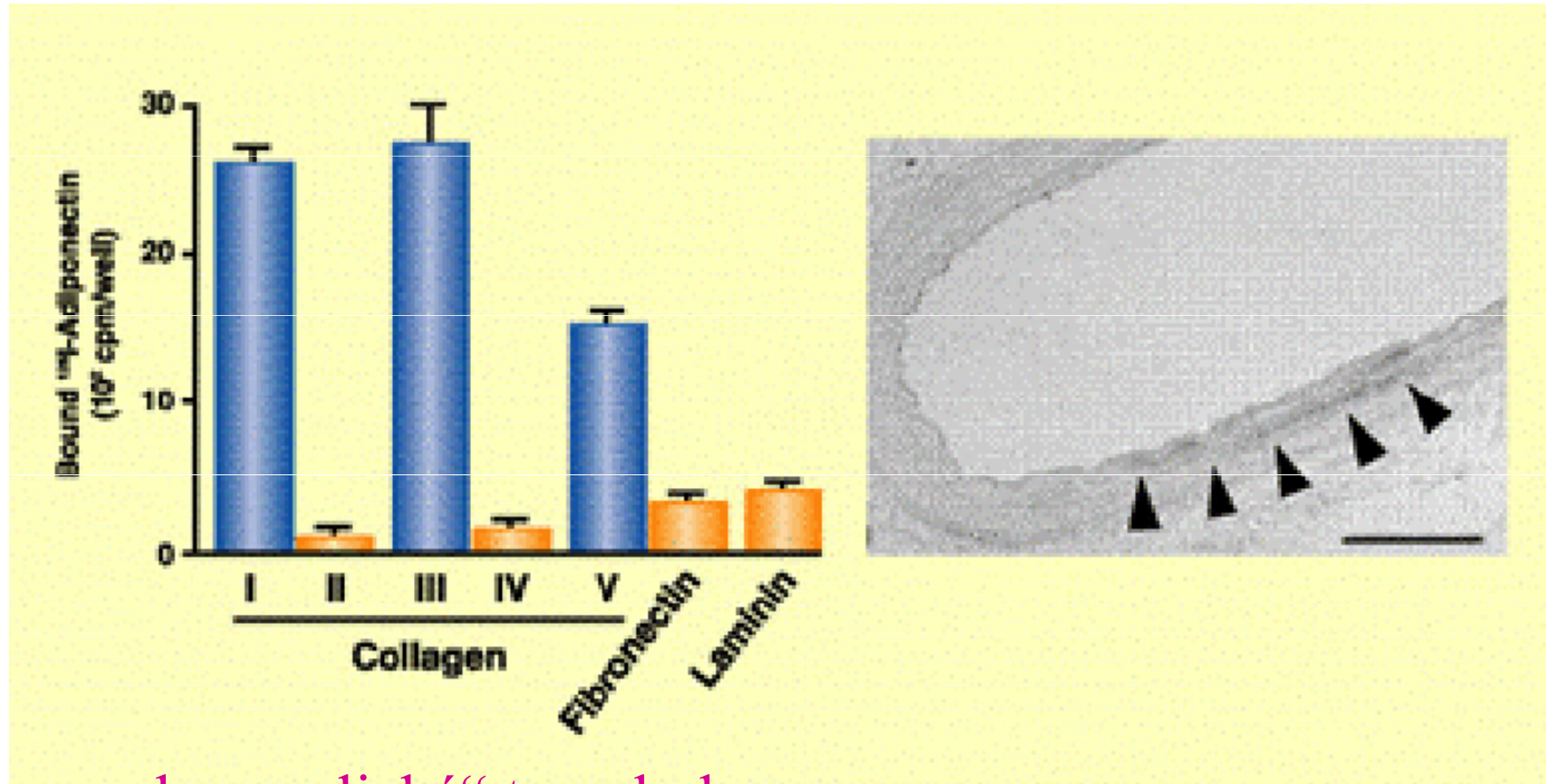
pokles adiponektinu
vs. ostatní adipokiny !

pokles přeměny
plasminogenu
→ zv. koagulace

PAI = inhibitor aktivátoru plasminogenu

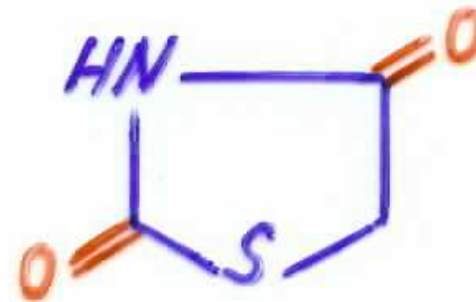
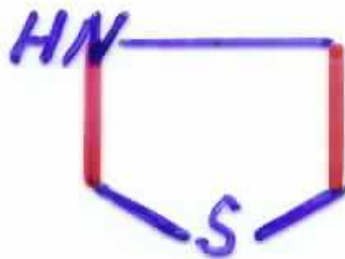
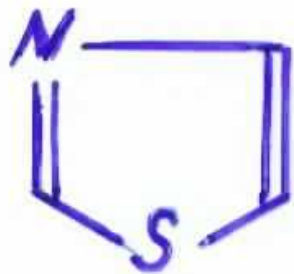
Plasminogen → plasmin (= fibrinolysin)

Adiponektin v cévách:



vazba na „liché“ typy kolagenu

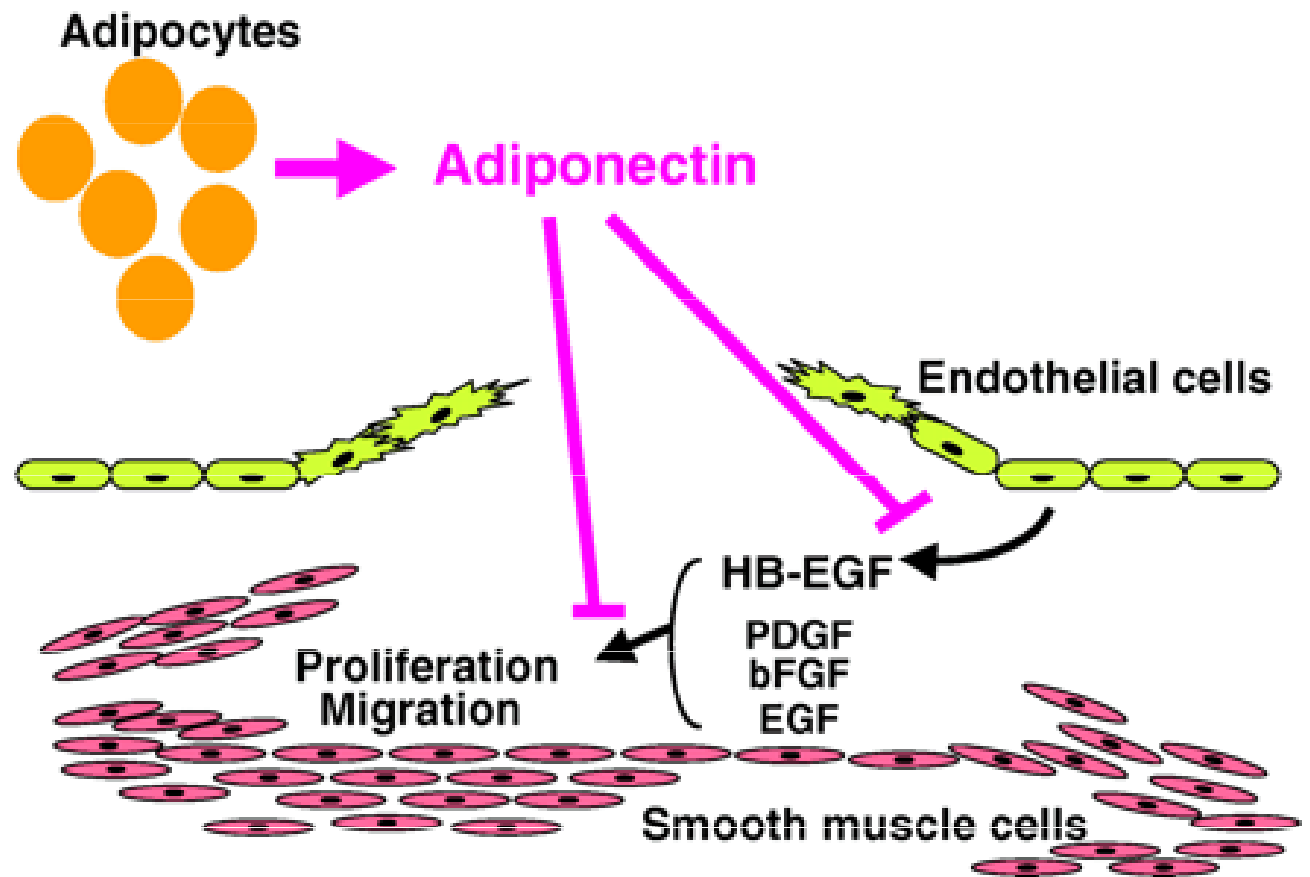
- **negativní korelace mezi obezitou a adiponektinem**
- **sn. adiponektin → IR + hyperinsulinémie (DM2 má sn. adiponektin)**
- **Thiazolidin.diony → antidiabetika (zv. adiponektin u IR pacientů) = PPAR γ agonisté (jaderný receptor pro hormony) → stimulace exprese genu pro adiponektin**
- **Malé adipocyty:** 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 γ** “
stimulují expresi genu adiponektinu

„Ochrana“ cév adiponektinem:



- antiatherogenní a protizánětlivý účinek (sn. ztluštění „neointimy“ u cévních poškození a sn. adhezi molekul)
- adiponektin → sn. TNF α (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 α** 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

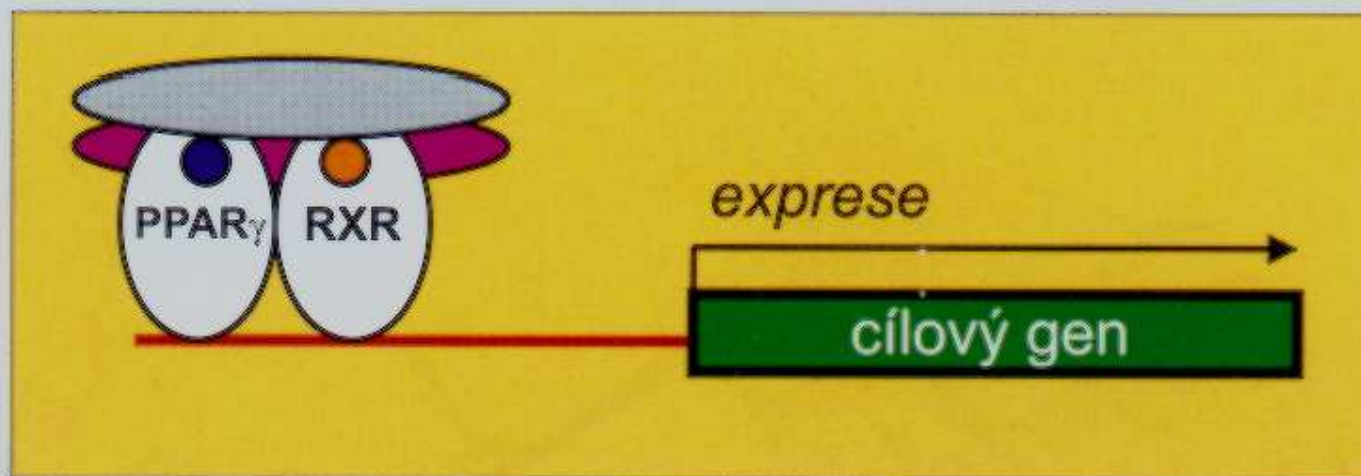
- **zv. P-adiponektin ~ zv. insulinová senzitivita
zv. Glc tolerance**

● TZD, mastné kyseliny, prostaglandiny

● kyselina 9-cis retinová

PGC-1

SRC-1, CBP



ADIPOCYT

↑diferenciace
↓sekrece
resistinu, TNF- α
↑transport glukózy

SRDCE
PLACENTA

normální vývoj

MAKROFÁG

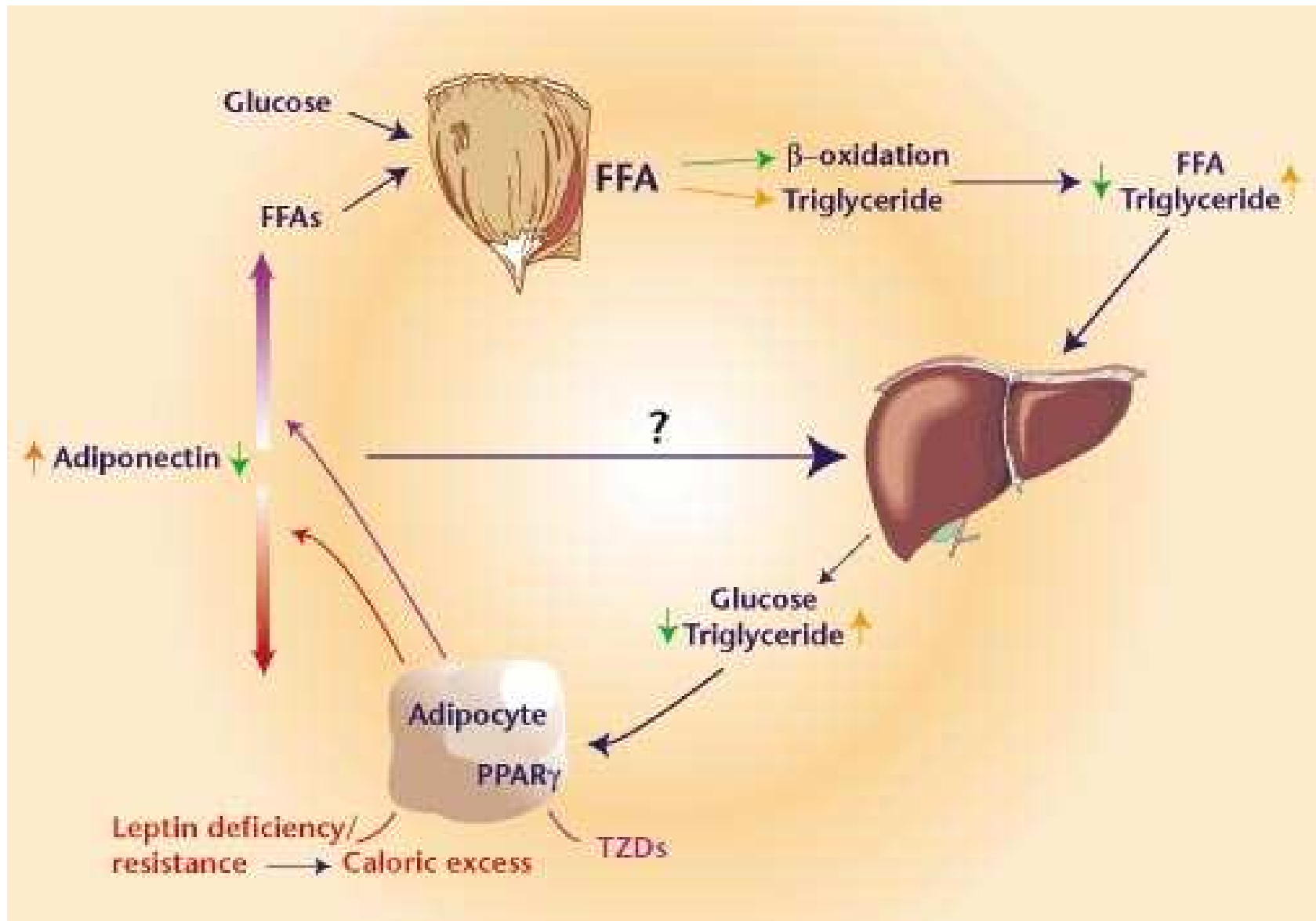
↑diferenciace
↓zánětu

PROSTATA
STŘEVO, PRS

nádorová
transformace

HEPATOCYTY
OSTEOBLASTY

transdiferenciace
do adipocytů



RESISTIN

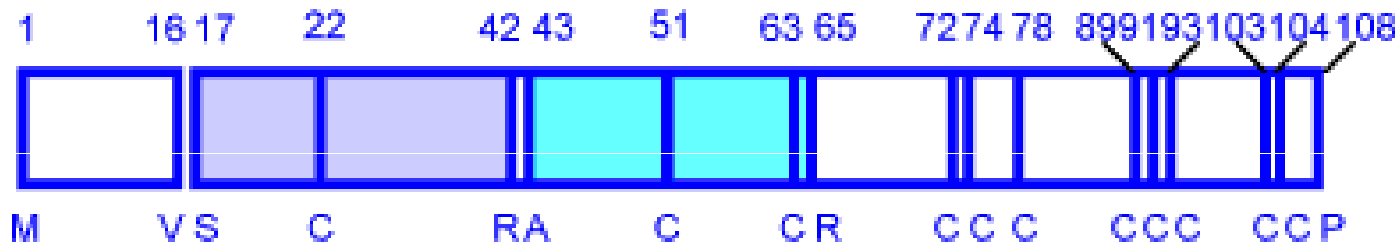
Resistin: (2001)

$M_r = 12.500$

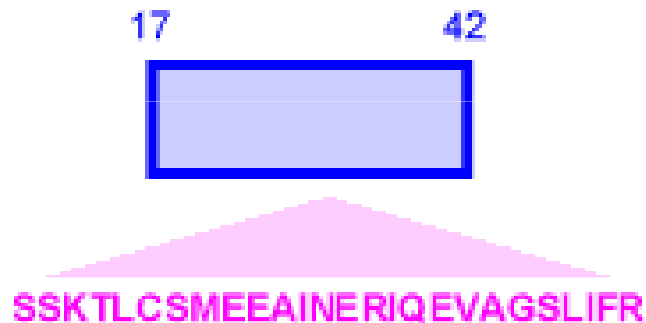
92 AA (jako monomer)

108 AA = „prepeptid“:

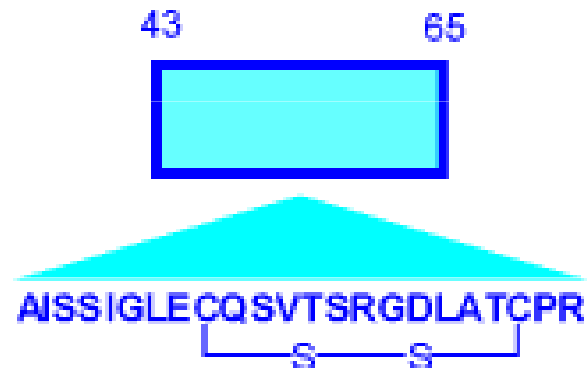
Resistin (Human)



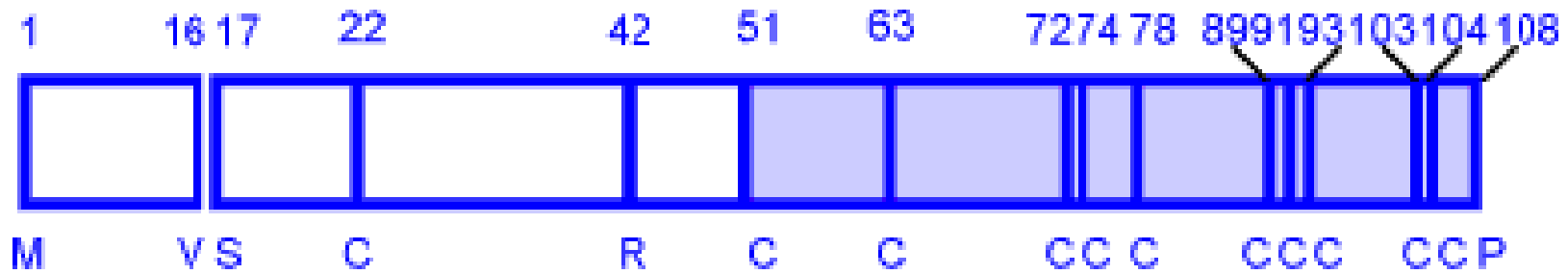
Resistin (17-42) (Human)



Resistin (43-65) (Human)



Resistin (Human)



JKC373

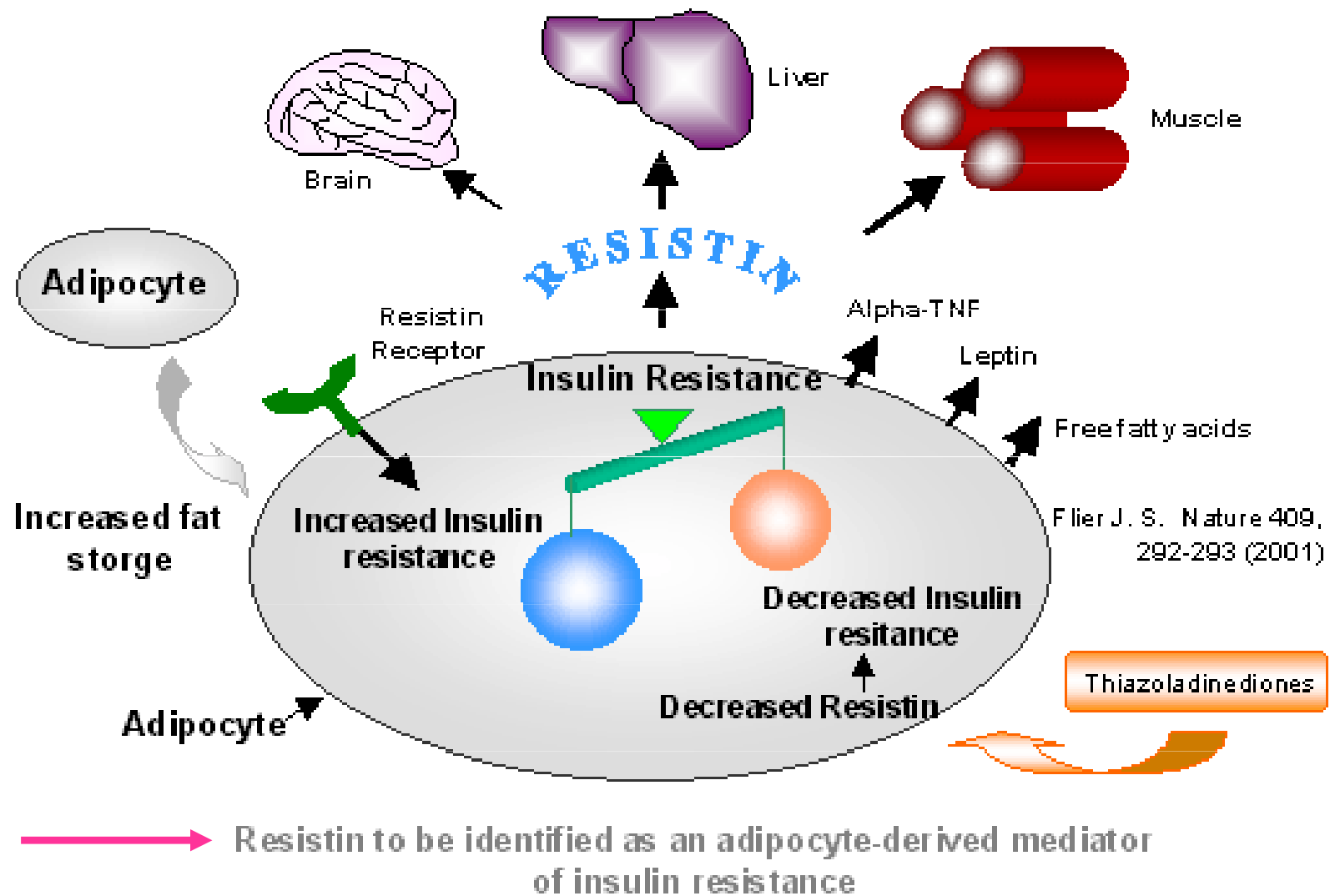
Resistin (51-108)-NH₂ (Human)

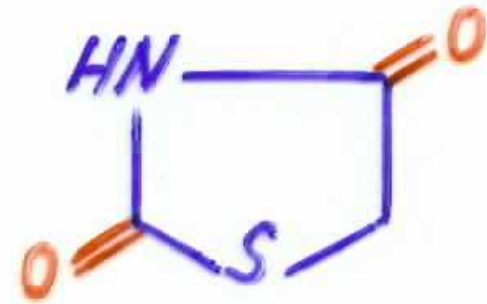
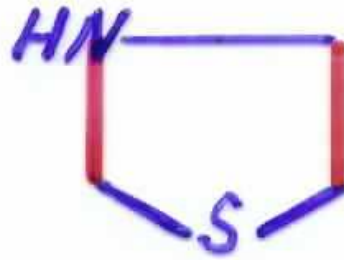
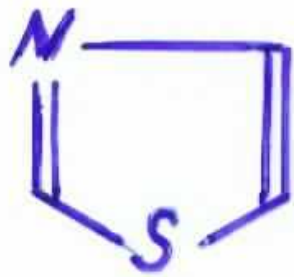


Contains 5 disulfide bridges;
precise positions are
undetermined.

CQSVTSRGDLATCPRGFAVTGCTCGSA
CGSWDVRAETTCHCQCAGMDWTGARC
CRVQP-NH₂

Účinek resistinu:





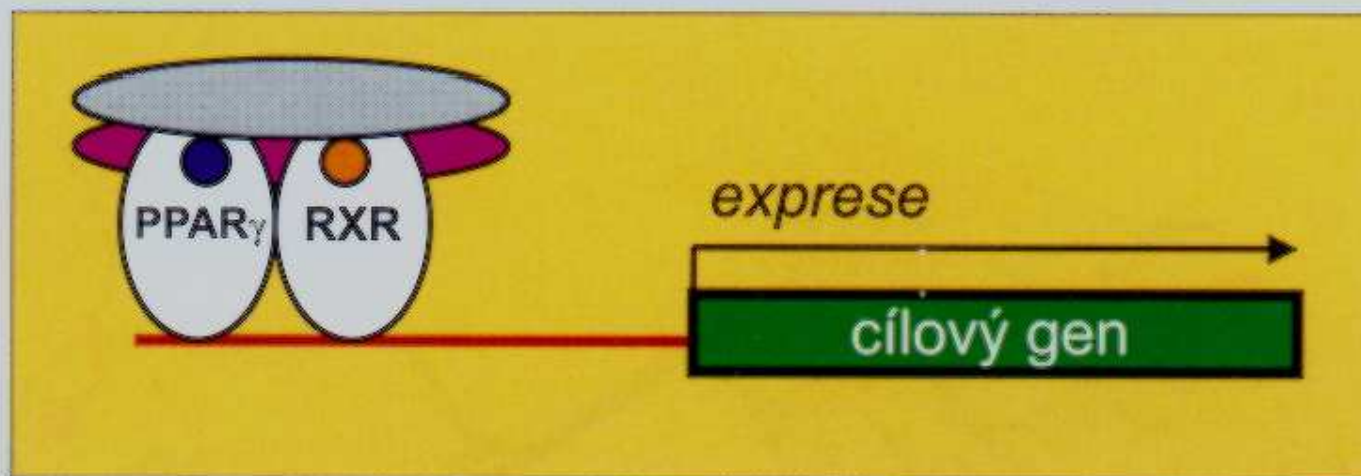
thiazol.idin.diony

● TZD, mastné kyseliny, prostaglandiny

● kyselina 9-cis retinová

PGC-1

SRC-1, CBP



ADIPOCYT

↑diferenciace
↓sekrece
resistinu, TNF- α
↑transport glukózy

SRDCE
PLACENTA

normální vývoj

MAKROFÁG

↑diferenciace
↓zánětu

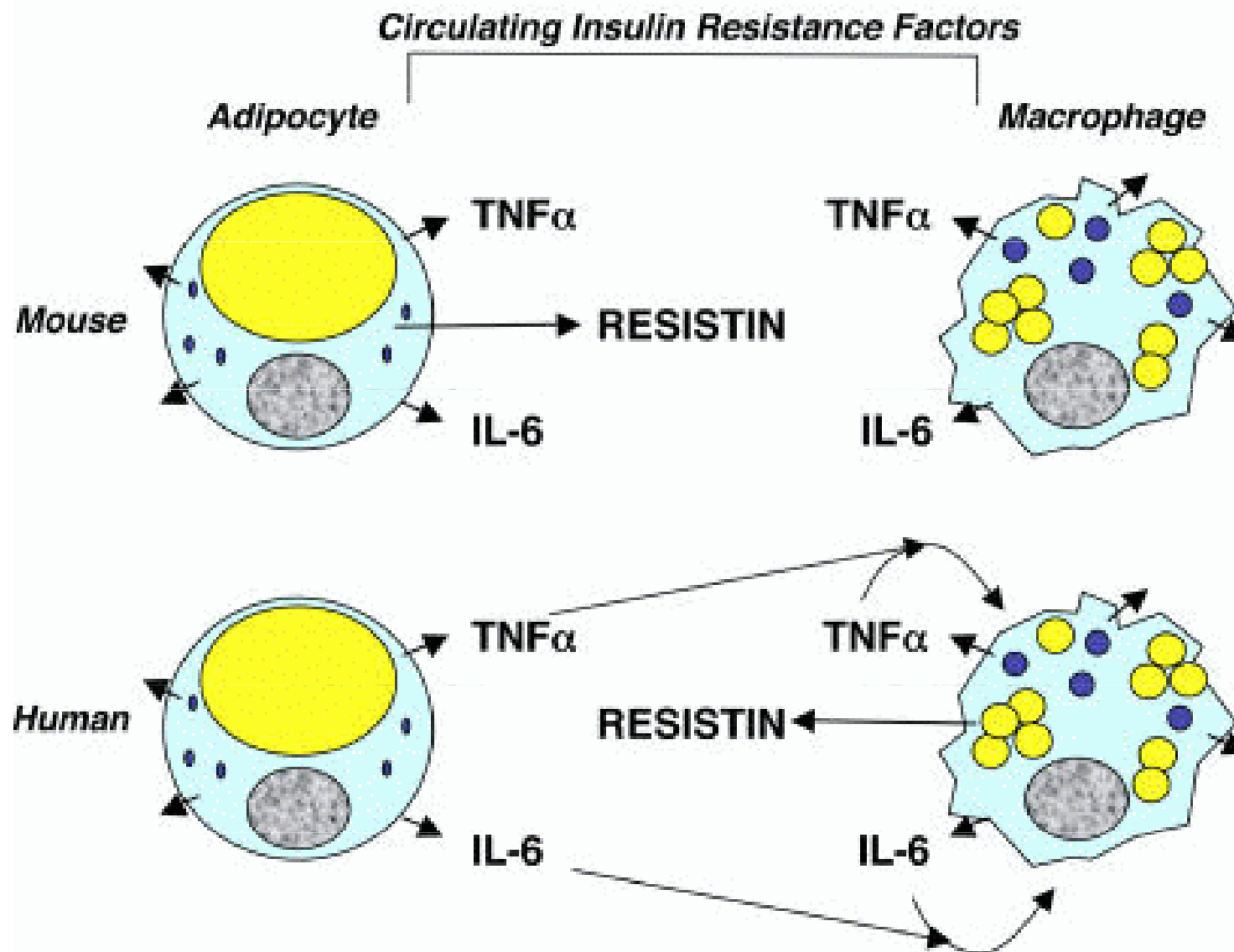
PROSTATA
STŘEVO, PRS

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)**



VISEFATIN

VISFATIN



visceral



fat



insulin-like ?

VISFATIN (2005):

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

