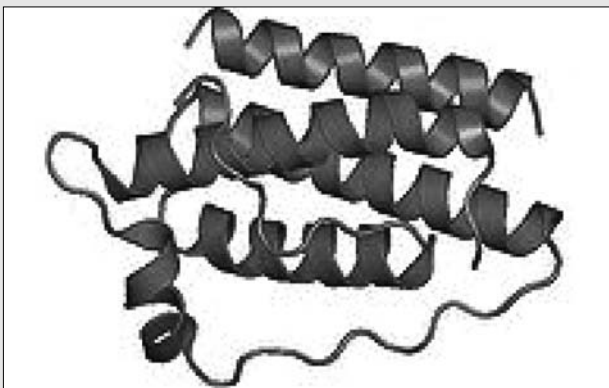


لپتین؛ هورمونی کوچک یادنیایی بزرگ



افزون بر انباشت وزن، تنظیم ترکیبی از قبیل سیستم ایمنی بدن و زایش دارای ارزش هستند [۱، ۵، ۶].

پروتئین لپتین از ۴ مارپیچ helix و ۲ رشته کوتاه ساخته شده، که در برگیرنده ی یک باند دی سولفیدی درون زنجیره ای است، که مسوول فعالیت بیولوژیکی آن است. غلظت این هورمون در نیمه شب و آغاز صبح در بالاترین میزان خود است و پایین ترین میزان آن در آغاز تا میانه ی بعد از ظهر است [۱].

گیرنده LR (ob-R) و جایگاه های کنش لپتین

گیرنده لپتین یکی از اندام های ابر خانواده گیرنده سیتوکینی است که توسط ژن db رمز گذاری شده و با گرایش در مرز نانومولار (nm) به لپتین می پیوندد [۸]. این گیرنده پروتئینی دارای یک دو من عرض غشایی ۳۴ آمینو اسیدی ساده است که بیشتر همولوگ فاکتور محرک کلنی گرانولوستی (G-CSF) و گیرنده های خانواده گلیکوپروتئین ۱۳۰ (gp130)، اینترلوکین ۶ (IL-6) و فاکتور مهار کننده سرطان (LIF) است [۵]. ۶ ایزوفرم برآمده از اسپلایسینگ های (Splicing) متناوب از این گیرنده شناخته شده است که از obRa تا obRf نام گذاری شده اند [۲، ۴، ۶، ۷، ۸]. Ob-Rb فرم بلند گیرنده ی لپتین است. گیرنده های سیتوکین کلاس ۱ از طریق تیروزین کیناز های سیتوپلاسمی خانواده جانوس کیناز (JAKs) و STAT عمل می کنند. هنگام پیوند لپتین به گیرنده اش دایمریزاسیون (دو رشته ای شدن) گیرنده (فرم بلند گیرنده یا Ob-Rb) رخ می دهد، که به نظر می رسد برای فعالیت پیام رسانی نیاز باشد. دایمریزاسیون گذرهای JAK/STAT را پویا می کند. JAKs پویا شده جایگاه های تیروزین بر روی دو من درون سلولی گیرنده را فسفریله می کند. دو من درون سلولی فسفریله سپس یک جایگاه اتصالی برای یک پروتئین STAT را فراهم می کند. پروتئین های STAT فعال شده دایمریزه به سوی هسته حرکت

لپتین یک هورمون بر خواسته از بافت چربی است که برای تنظیم وزن بدن ضروری است. نقش فیزیولوژیکی اصلی آن ممکن است هماهنگی متابولیک، غدد درون ریز و پاسخ های رفتاری بر گرسنگی باشد. به تازگی بسیاری از عواملی که تولید و تراوش لپتین را تنظیم می کند شناسایی شده است. از جمله مواد غذایی، هورمون ها و سیستم عصبی سمپاتیک. برخی از ویژگی ها و شاخص های پاسخ گویی لپتین نورون های هیپوتالاموسی است. نقش های دیگری برای لپتین در تنظیم ایمنی و رشد جنین ارایه شده است. به نظر می رسد خود لپتین کارا ترین درمان برای چاقی انسان باشد. اما ابزار های جایگزین فعال کننده های مسیرهای تنظیم کننده اشتها ی لپتین رهیافت های داروشناسی آینده در جهت کمک به کاهش وزن است.

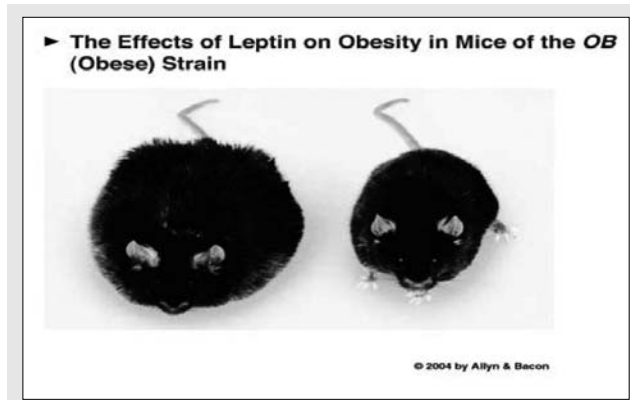
در سال ۱۹۹۴ فریدمن ژن مسوول چاقی در موش ob/ob را با کلون کردن موضعی شناسایی کرد. این ژن بر روی یک پپتید ۱۶۷ اسید آمینه به نام پروتئین ob یا لپتین قرار داشت، که بیشتر از آدیپوسیت ها (سلول های ذخیره کننده چربی) تراوش می شد و در آن زمان پنداشته شد که یک جایگاه کنش هیپوتالاموسی دارد [۱ و ۲ و ۷]. لپتین از واژه یونانی لپتوس به معنی لاغر گرفته شده است [۳].

تزریق لپتین اگر وژن به موش های ob/ob به بهبود نشانه های زایش و وضعیت درون ریز مانند کاهش مصرف غذا و کاهش وزن شد. موش های ob/ob دچار یک چاقی ژنتیکی مغلوب هستند [۱، ۳، ۴]. نمود و تراوش لپتین وابستگی بسیار زیادی با توده چربی بدن و اندازه چربی دارد [۲، ۴]. کورتیزول و انسولین از برانگیزنده های نیرومند نمود لپتین هستند و نمود آن با آگونست های آدرنرژیک، cAMP و تیا و لیدین دیون ضعیف می شود. نقش هورمون های دیگر و فاکتور های رشد در تنظیم نمود و تراوش لپتین در بررسی هادر حال آشکار شدن است [۱، ۲، ۴].

بیوشیمی و بیولوژی لپتین

لپتین یک هورمون پلی پپتیدی ۱۶۷ آمینو اسیدی، ۱۶ کیلو دالتونی و یک آدیپو کین فشرده است. بیشتر از بافت چربی سفید سنتز شده و به گردش خون تراوش می شود [۱، ۲، ۴، ۵]. اگر چه غلظت های پایینی نیز از سر چشمه های دیگر (ثانویه) همچون هیپوتالاموس، هیپوفیز، عضله اسکلتی، استخوان، اندوتلیوم شریانی، روده ها، جنین، بیضه، جفت، تخمدان ها، اپیتلیوم پستان و بافت های لنفاوی سنتز و تراوش می شود. این بافت ها به گمان بسیار برای نقش های لپتین در بدن

می کنند جایی که در آن به DNA متصل شده و رونویسی را فعال می کنند [۳].



فیزیولوژی لپتین

ایزوفرم گیرنده ی لپتین در بافت های گوناگونی، همچون مغز یافت می شوند. پنداری که بسیاری از اثرات لپتین بر روی مصرف غذا و مصرف انرژی با میانجی گریهای مرکزی از راه نوروترنسمیترها (ناقلین عصبی) مانند نوروپپتید ۷۲ باشد [۶]. در هسته های آرکویت (اقوسی) لپتین می تواند یکسره مهارکننده ی نمود نوروپپتید ۷ و پپتید وابسته به Agouti (AGRP)، پپتیدهای افزایشدهنده مصرف غذا و مصرف انرژی را که کاهش می دهند، شود. در مقابل بیان پپتیدهایی که مصرف غذا را کاهش می دهند مانند کوکایین، آمفتامین که تنظیم کننده رونویسی هستند (CART)، پرواپو ملانو کورتین (POMC) را افزایش می دهد [۱،۶].

کارایی محیطی چندگانه لپتین که به تازگی کشف شده است؛ در برگیرنده تنظیم تراوش انسولین از سلول های بتای پانکراس و تنظیم کنش انسولین و متابولیسم انرژی در بافت چربی و عضله اسکلتی هستند. پنداشته می شود که لپتین یک مارکر متابولیک است که اثر خورد و خوراک بر روی عمل تولید مثل را تنظیم می کند. بالا بودن اندازه ی نمود لپتین و گیرنده های آن در جفت و جنین نشان می دهد که این هورمون در جنین نقش کلیدی بازی می کند. یک دلیل می تواند این باشد که لپتین یک عامل رشد جنینی است به این ترتیب که از وضعیت انرژی مادر به جنین پیام می فرستد و بر متابولیسم انرژی مادر تاثیر می گذارد. همچنین نقش عمده ای در خونسازی و در بی اشتها بی به همراه چالش شدید و حاد سیتوکینی بازی می کند [۳،۵].

همچنین نقش های لپتین در معده، استخوان، جفت، تخمدان و تیروئید و تعامل آن با هورمون ها و سیتوکین هایی چون GnRH،

ACTH، IL-6، IL-12، IL-1، TNF نیز حایز اهمیت است [۳،۵].

پاتوفیزیولوژی لپتین

در این زمان، با شناسایی کسانی با چند جهش در ژن لپتین یا ژن گیرنده لپتین، به سندرم کمبود لپتین در انسان ها رسیده اند که با چاقی شدید با شروع زود هنگام با نشانه های هیپرفاژی (پرخوری)، شواهدی از هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروفیک و کاهش هورمون های جنسی و کاهش عوامل محرک هورمون های جنسی، کم فعالی سیستم عصبی سمپاتیک و شاید کاستی در کارکرد سیستم ایمنی مشخص می شود [۱،۴].

چشم انداز های پیش روی در کاربردهای بالینی لپتین

جایگزینی لپتین پرخوری را در کمبود لپتین انسان اصلاح می کند اما اثرات آن بر دیگر جنبه های سندرم هنوز ناشناخته است. به نظر می رسد که این جهش ها از عوامل بسیار نادر چاقی در انسان باشد اگر چه، چند شکلی ها در ژن های لپتین و گیرنده آن در بعضی مطالعات ژنتیکی با چاقی ارتباط داشته است. هیچ داده عملکردی برای نشان دادن اینکه این جهش ها مرتبط با توسعه بیشتر موارد چاقی که ۲۵-۳۰ درصد جمعیت بسیاری از کشورهای غربی را تحت تأثیر قرار داده است و به سرعت در حال افزایش در گستره جهان است وجود ندارد. برخی آزمایشات با تزریق لپتین انجام شده است اما نتایج دلگرم کننده ای تاکنون نداشته است، تنها کاهش وزن کمی در بیماران با غلظت های لپتین کم به معمولی دیده شده است. یکی از پیشرفت های اخیر مشاهده این است که پپتیدهای سیتوکینی دیگر، فاکتور نوروتروفیک مزگانی (CNTF) نیز باعث کاهش وزن در انسان ها می شوند و به نظر می رسد فعال کردن مسیرهای شبیه لپتین در کمبود لپتین و در مدل های چاقی شاید نشان دهنده آن است که امکان غلبه بر مقاومت ظاهری و آشکار به لپتین در چاقی انسان وجود دارد [۴،۹].

منابع

- [1] Wilding JPH. Leptin and the control of obesity. 2001; 1:656-661
- [2] Updeshs M, Param B, Arora R, Khosla S. Leptin and the clinical cardiovascular risk. J of cardiology. 2010; 140:266-271
- [3] Margetic S, Gazzola C, Gpegg G, Hill RA. leptin overview of its peripheral actions and interactions. J of obesity. 2002; 26:1407-1433
- [4] Karen L, Clifton A, Robert L, Michael E. The Biology Of leptin. J Anim Sci. 1998; 76:1405-1420
- [5] Tina A, Sharon H, Chou H, Moon S, Christina G, Christos S. Leptin in human physiology and therapeutics. Frontiers in Neuroendocrinology. 2010; 439:1-17
- [6] Munzberg H, Bjornholm M, Bates SH, Myers MG. J leptin receptor action and mechanism of leptin resistance. CMLS Cell Mol Life Sci. 2005; 62:642-652
- [7] Beltowski J. leptin and atherosclerosis. J Atherosclerosis. 2006; 189:47-60
- [8] Allison A, Martha E, yon L, Patriciak. leptin A potential biomarker for childhood obesity? clinical Biochemistry. 2006; 39:1047-1056

