



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά
μαθήματα ΠΠ

Το Μονοπάτι της Αδιπονεκτίνης σε Σχέση με την Ινσουλίνη

Ενότητα 3: Παιδιατρική Ενδοκρινολογία
Βασιλική Ε. Γκρέκα-Σπηλιώτη
Σχολή Επιστημών Υγείας
Τμήμα Ιατρικής

Σκοποί ενότητας

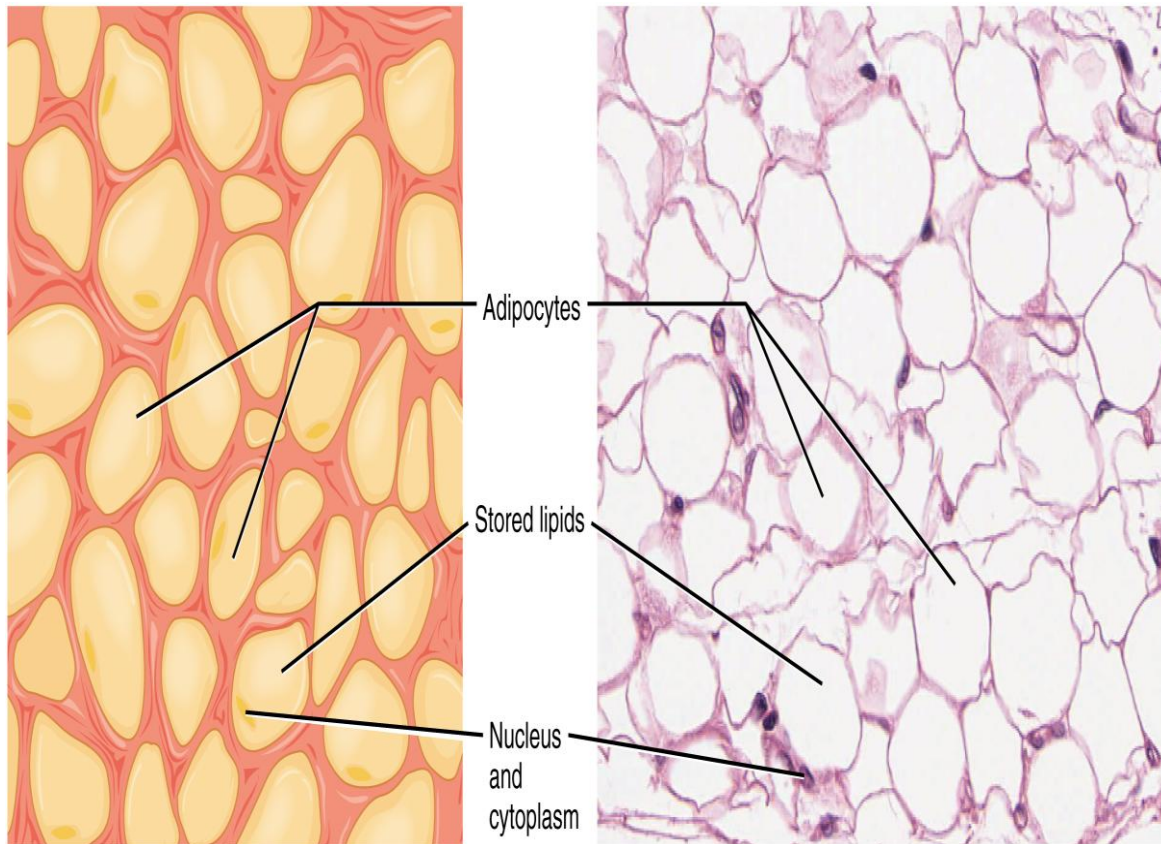
- Εισαγωγή σε μεταβολικά νοσήματα της Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας
- Διερεύνηση μοριακών μηχανισμών μεταβίβασης ενδοκυττάριου σήματος

Περιεχόμενα ενότητας

- Τεχνικές Μοριακής Ενδοκρινολογίας
- Μονοπάτι Αντιπρονεκτίνης
- Κίνδυνοι και πρόληψη παιδικής παχυσαρκίας
- Διαταραχή στην μεταβίβαση του μηνύματος της GH
- SHOX
- Γενετική ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμού

Πειραματικά Δεδομένα στο Λιπώδη Ιστό Παιδιών

Λιπώδης ιστός



- Στο λιπώδη ιστό παράγονται ΑΔΙΠΟΚΙΝΕΣ

Κυτταροκίνες (Adipokines) του Λιπώδους Ιστού.

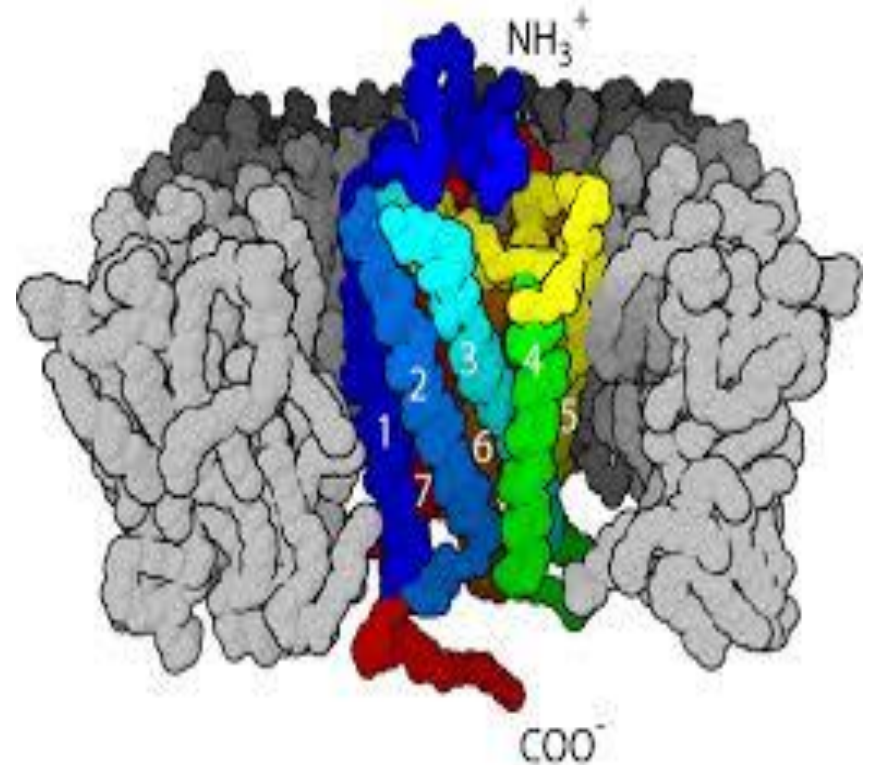
- Leptin
 - Adiponectin
 - TNF-a
 - IL-6
 - Resistin
- Δρουν στα παρακάτω όργανα-στόχους:εγκέφαλος, ενδοθήλιο, ήπαρ, σκελετικοί μύες, πάγκρεας (παραγωγή ινσουλίνης)

Αδιπονεκτίνη

- 3 Ισομορφές
 - Επάγει την οξείδωση των λιπαρών οξέων.
 - Αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την πρόσληψη (uptake) της γλυκόζης από τους μύες.
 - Αναστέλλει τη γλυκονεογένεση από το ήπαρ.
 - Έχει αντιφλεγμονώδη και αντιαθηρωματική δράση.
- **Scherer et al., 1995**

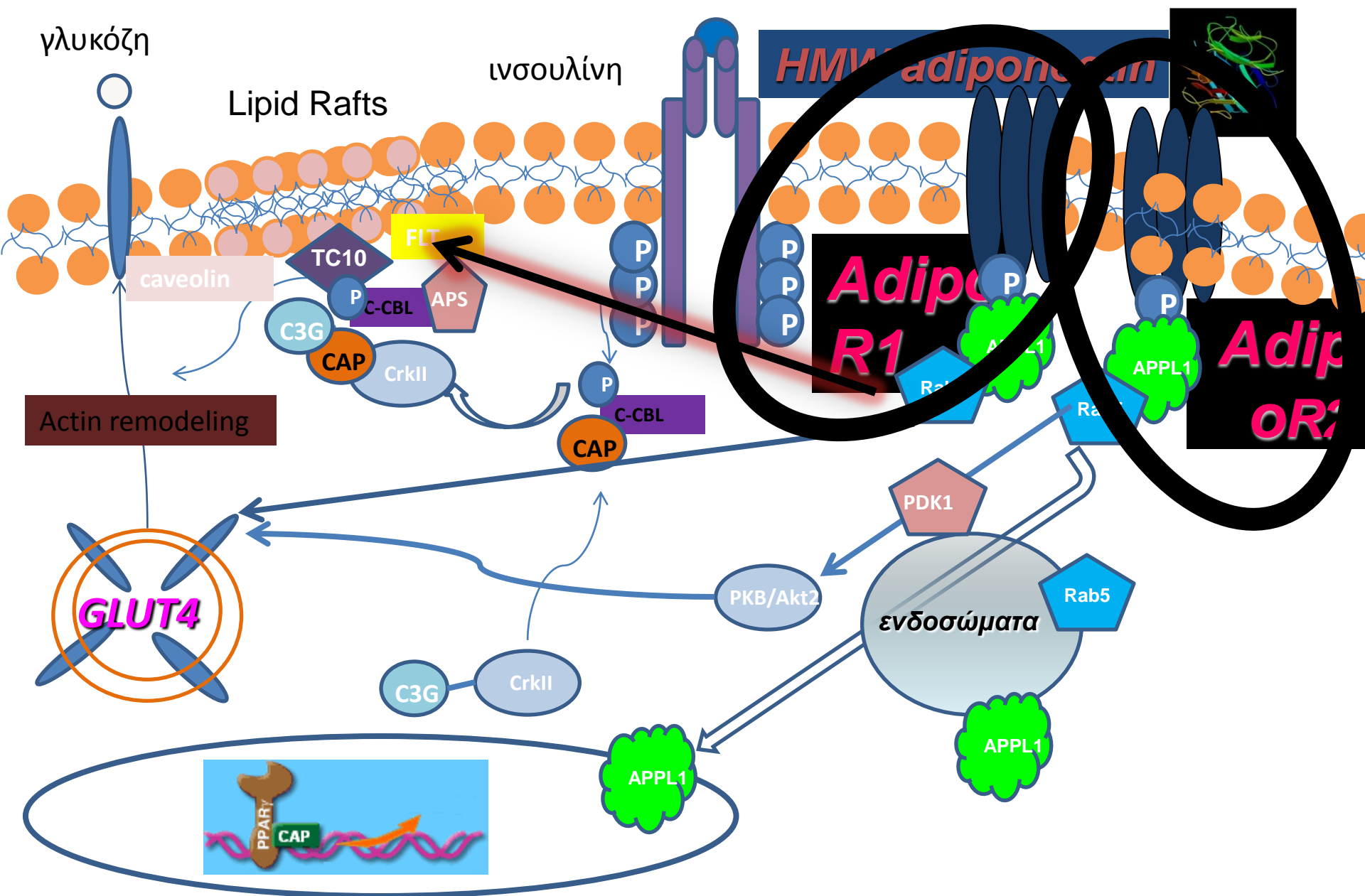
Υποδοχείς AdipoR1/R2

- 7 διαμεμβρανικά τμήματα.
- 60% κοινή αλληλουχία αμινοξέων.
- Έκφραση σε σκελετικούς μυς και ήπαρ.



[http://en.wikipedia.org/wiki/G_protein%E2%80%93coupled_receptor#/media/File:7TM4_\(GPCR\).png](http://en.wikipedia.org/wiki/G_protein%E2%80%93coupled_receptor#/media/File:7TM4_(GPCR).png)

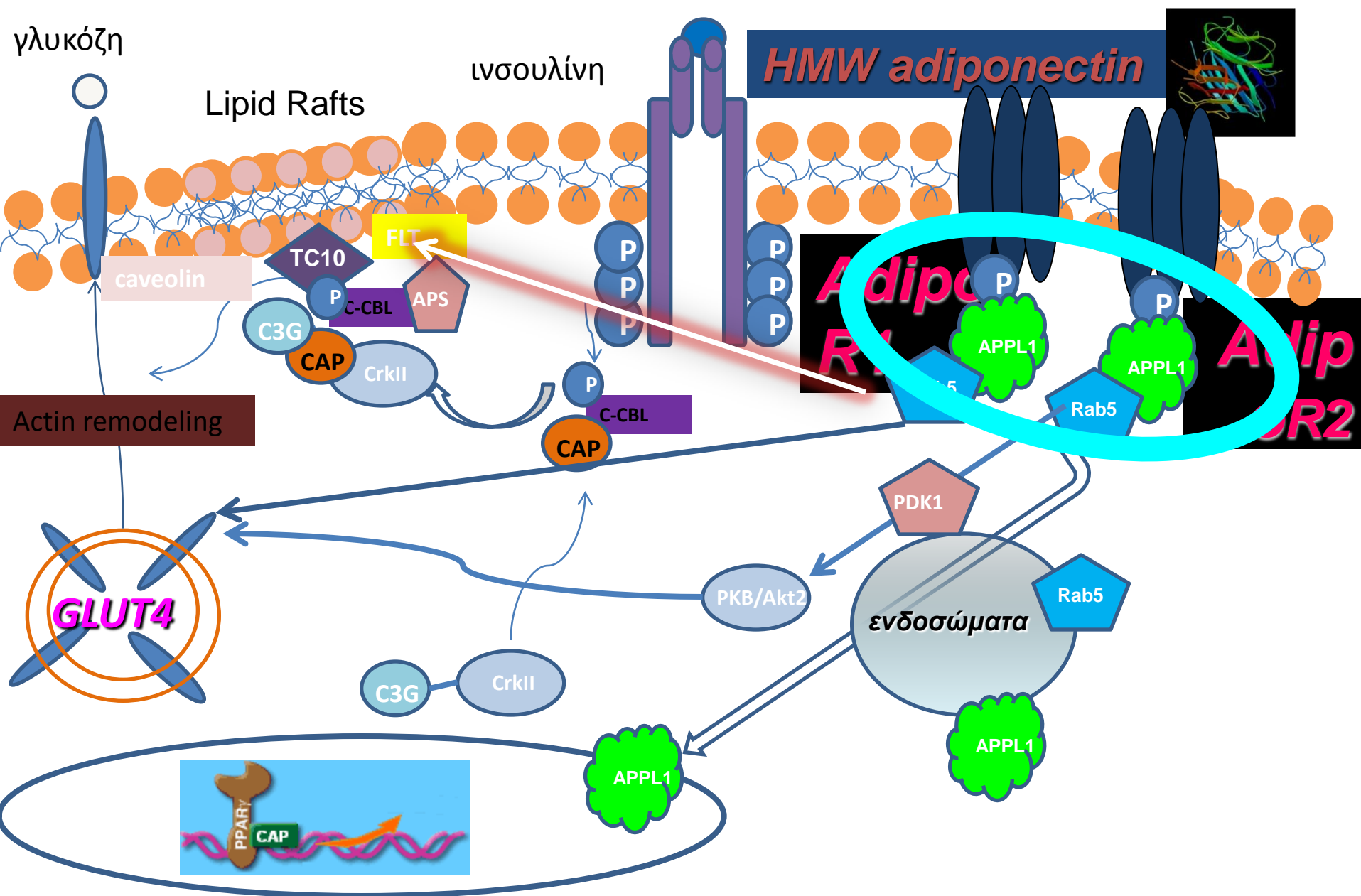
Μονοπάτι Αδιπονεκτικής - Ινσουλίνης-1



APPL1

- Adaptor protein, Phosphotyrosine interaction, PH domain and Leucine zipper containing 1
 - 70 αμινοξέα.
 - Δραστικές περιοχές (domains):
 - Ομολογία πλεκστρίνης (pleckstrin).
 - Μοτίβο φωσφοτυροσίνης (PTB) .
 - BAR περιοχή (Bin-Amphysin-Rvs).
- Mao et al., 2006**

Μονοπάτι Αδιπονεκτίνης - Ινσουλίνης-2



Rab5-Akt

Αλληλεπίδραση με APPL1

Ανήκει σε οικογένεια

GTPασών

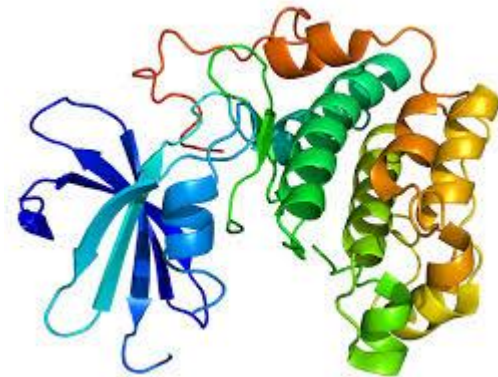
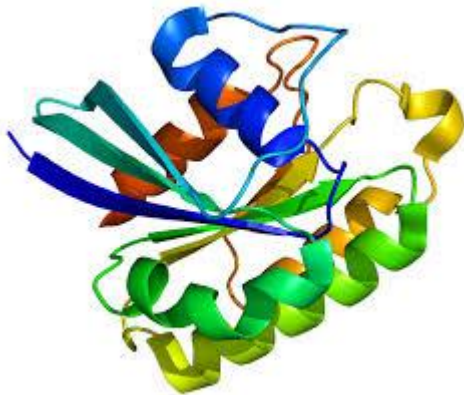
Trafficking διαφόρων μορίων

Μεταφορά GLUT-4

Αλληλεπίδραση με APPL1

Ανήκει και σε μονοπάτι

Ινσουλίνης



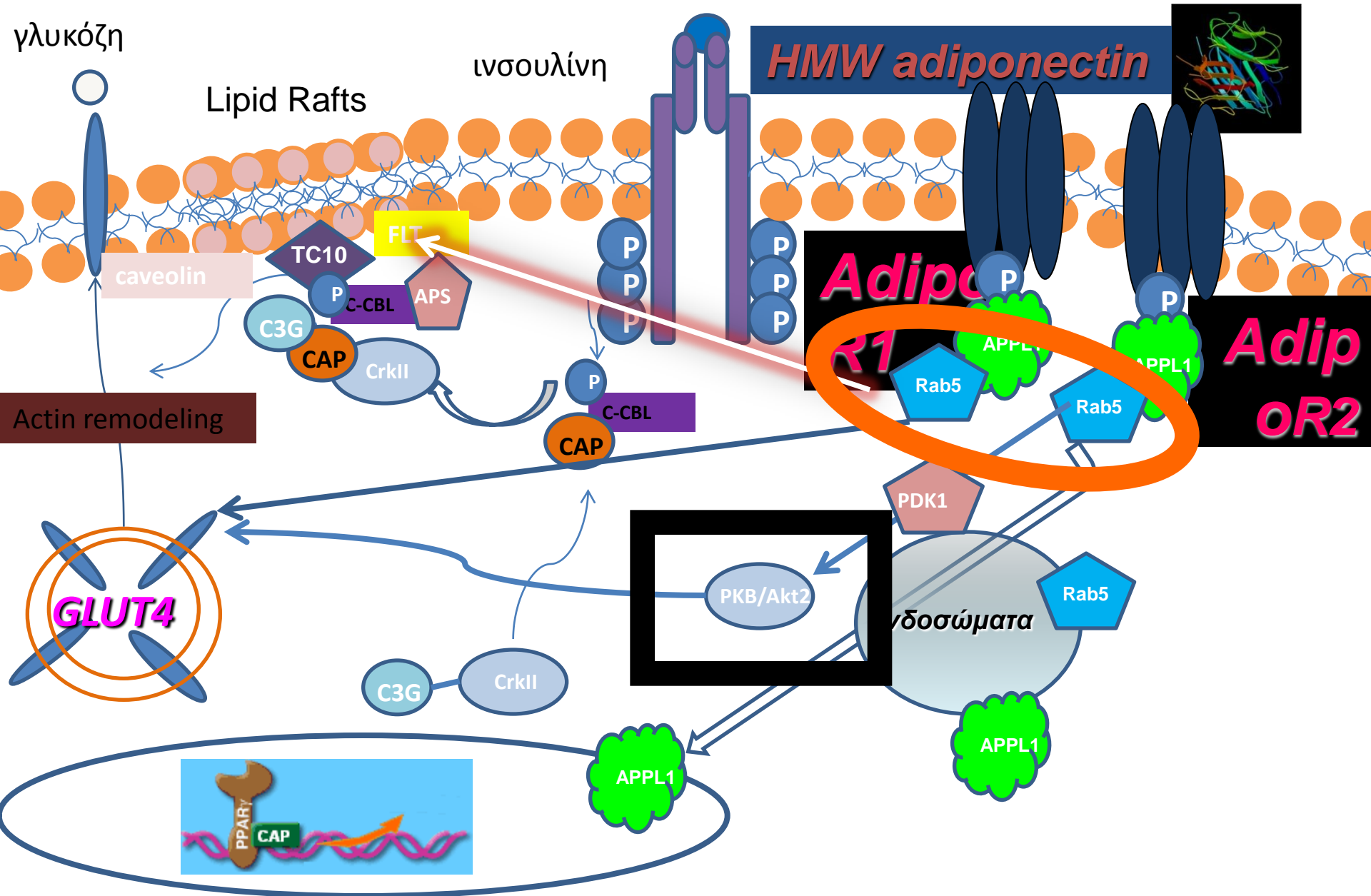
http://en.wikipedia.org/wiki/AKT2#/media/File:Protein_AKT2_PDB_1gzk.png

http://en.wikipedia.org/wiki/RAB5A#/media/File:Protein_RAB5A_PDB_1huq.png

Rab5

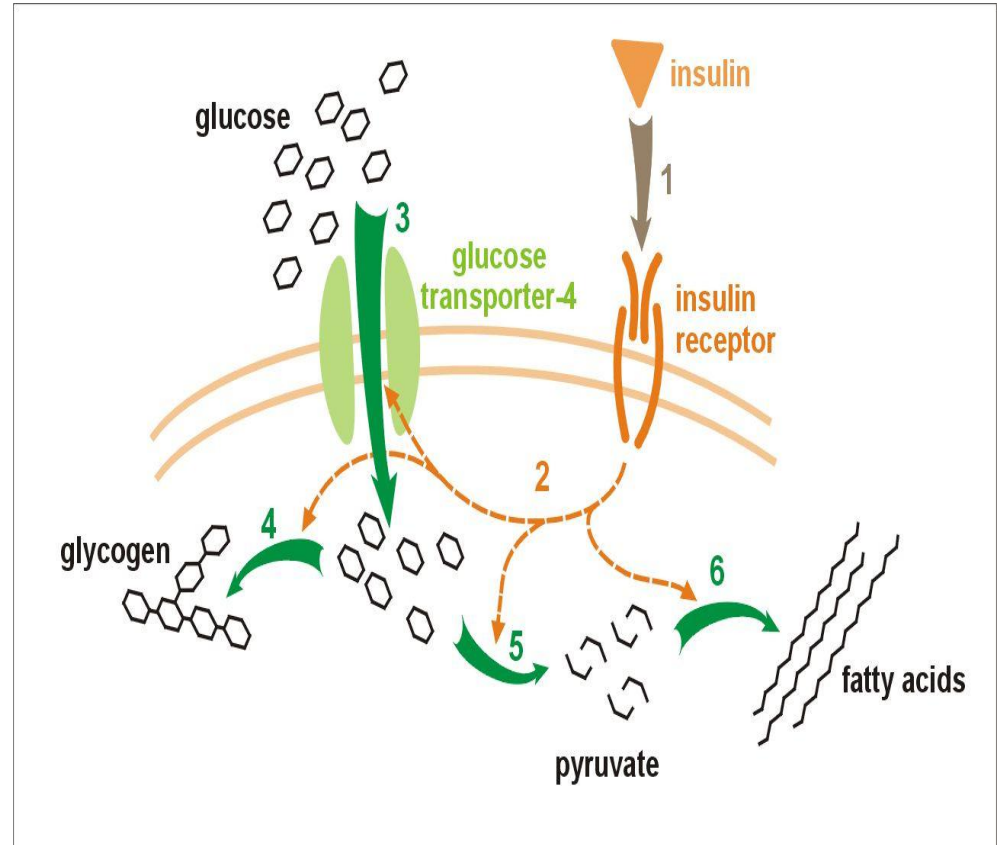
- Είναι ενδοκυττάρια GTPase που ανήκει στο μονοπάτι της αδιπνονεκτίνης.
- Συνδέεται με την APPL1 και μέσω αυτής ενεργοποιεί την μετακίνηση του GLUT4.
- Ενεργοποιεί επίσης το p38, καθώς και την AMPK.
- Μέσω αυτής της οδού, ενεργοποιείται η οξειδωση Λ.Ο.

Μονοπάτι Αδιπονεκτίνης - Ινσουλίνης-3

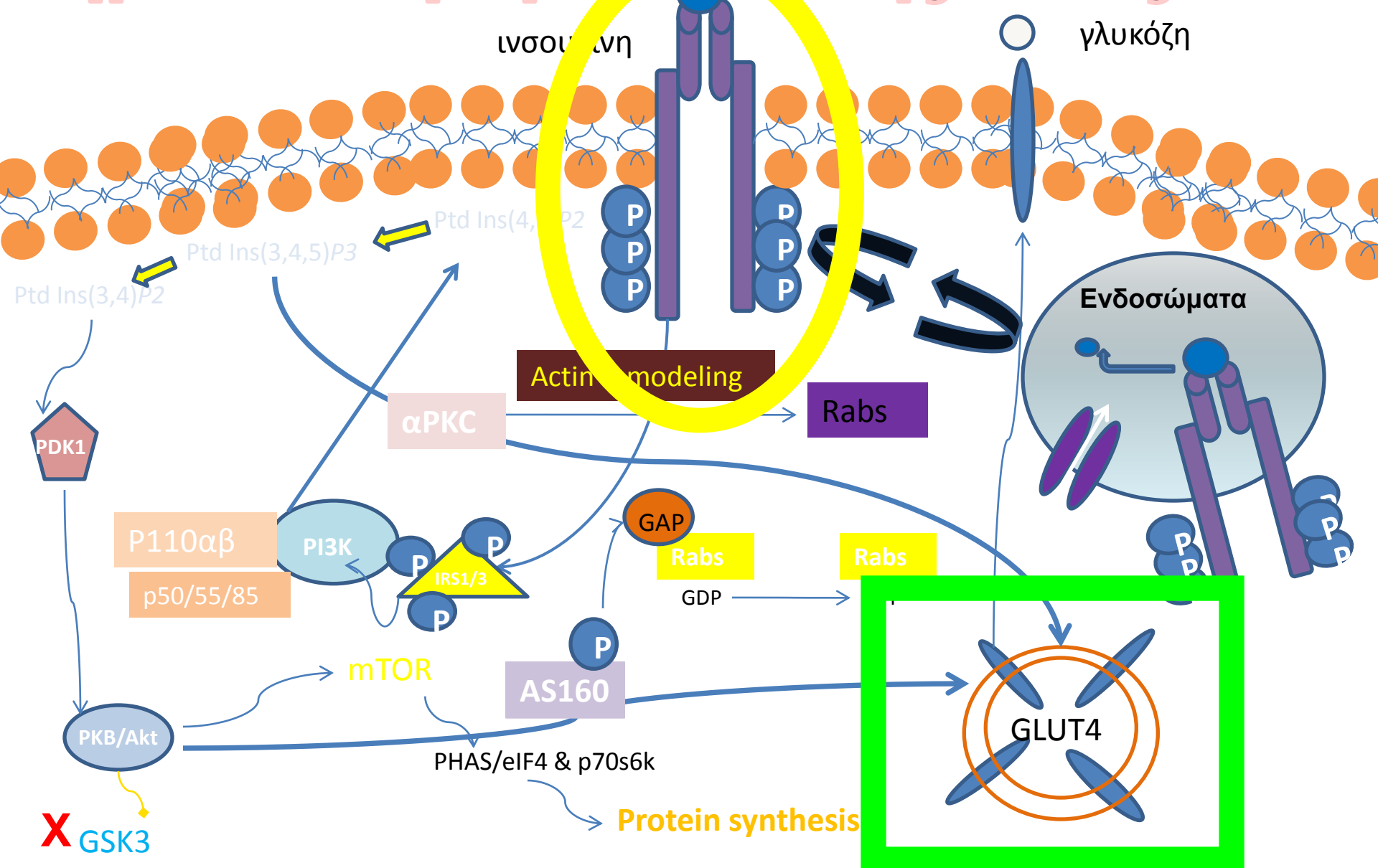


GLUT4

- Είναι ο ινσουλινοευαίσθητος μεταφορέας γλυκόζης που βρίσκεται στο λιπώδη ιστό και το γραμμωτό μυ.
- Είναι αρμόδιος για την ινσουλινορυθμισμένη διάθεση γλυκόζης.



Σηματοδότηση Ινσουλίνης: οδός PI3K



Ινσουλίνη και GLUT4

Ινσουλίνη

- Σύνδεση με υποδοχέα
- Ενεργοποίηση των διάφορων μονοπατιών της, μερικά μέρη των οποίων είναι κοινά με το μονοπάτι της Αδιπονεκτίνης
- Akt και Rab5
- Σκοπός η συνεργασία για τη μετακίνηση του GLUT-4 προς τη μεμβράνη

GLUT4

- Μεταφορέας Γλυκόζης στο λιπώδη ιστό
- Πρόσληψη της γλυκόζης από το κύτταρο

Ερευνητικό Ερώτημα

- Παίζουν ρόλο τα μόρια Αδιπονεκτίνη και APPL1 στην αντίσταση στην ινσουλίνη στα παχύσαρκα παιδιά;

- Σκοπός:

Να μελετήσουμε την έκφραση του AdipoR1, και της APPL1 σε λεπτά και παχύσαρκα παιδιά, σε σχέση με την ολική και ΗΜW αδιπονεκτίνη, καθώς και την Ινσουλίνη στον ορό των παιδιών αυτών.

Πειραματικές μέθοδοι (1)

- Προλιποκύτταρα και ώριμα λιποκύτταρα
- Υποδόριο κοιλιακό λίπος
- 17 παχύσαρκα
(BMI \geq 95%) και
- 36 λεπτόσωμα
(BMI $<$ 85%) παιδιά

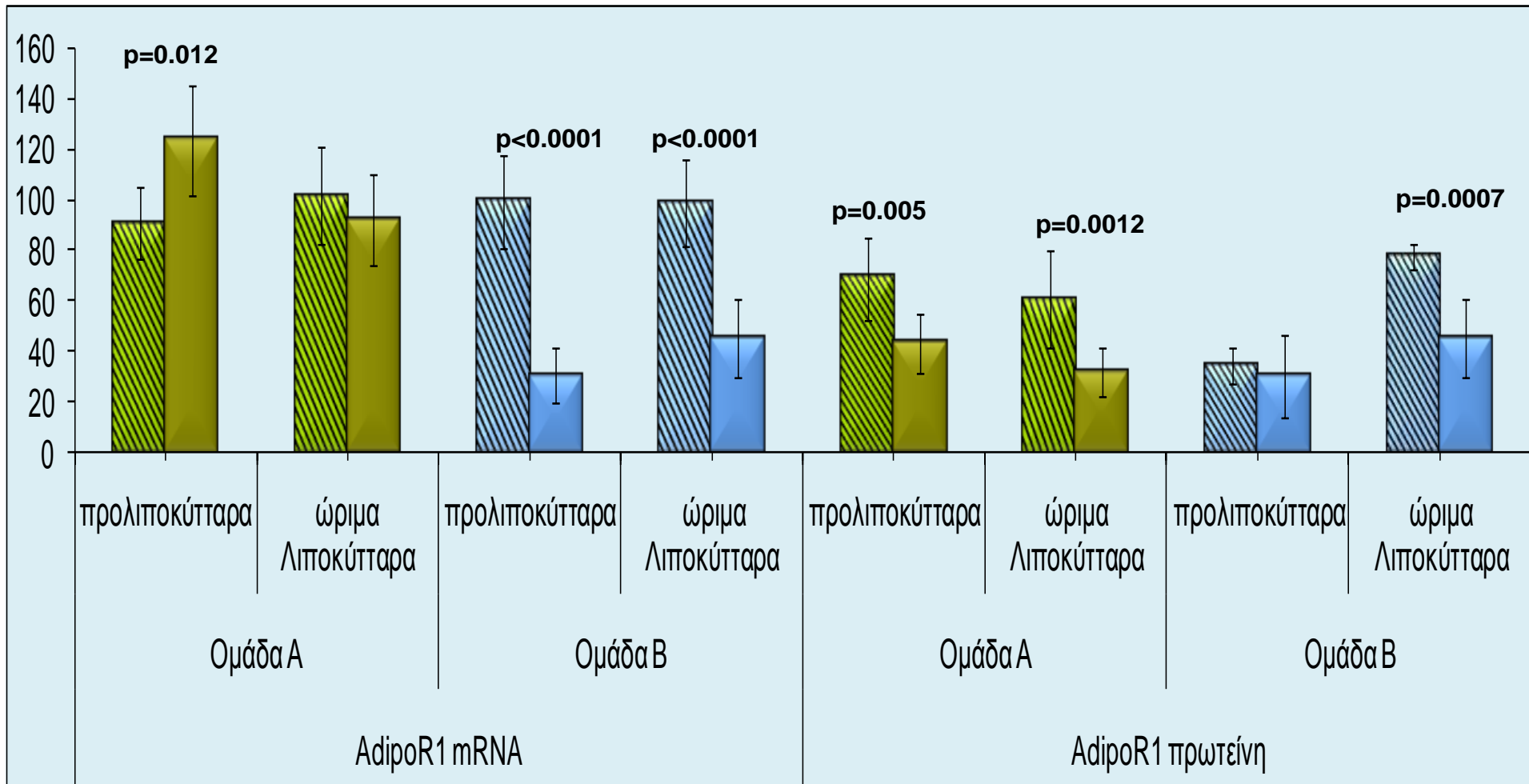
Πειραματικές μέθοδοι (2)

- Ομάδα Α: 2 μηνών – 7 ετών
- Ομάδα Β: 7 ετών- 12 ετών

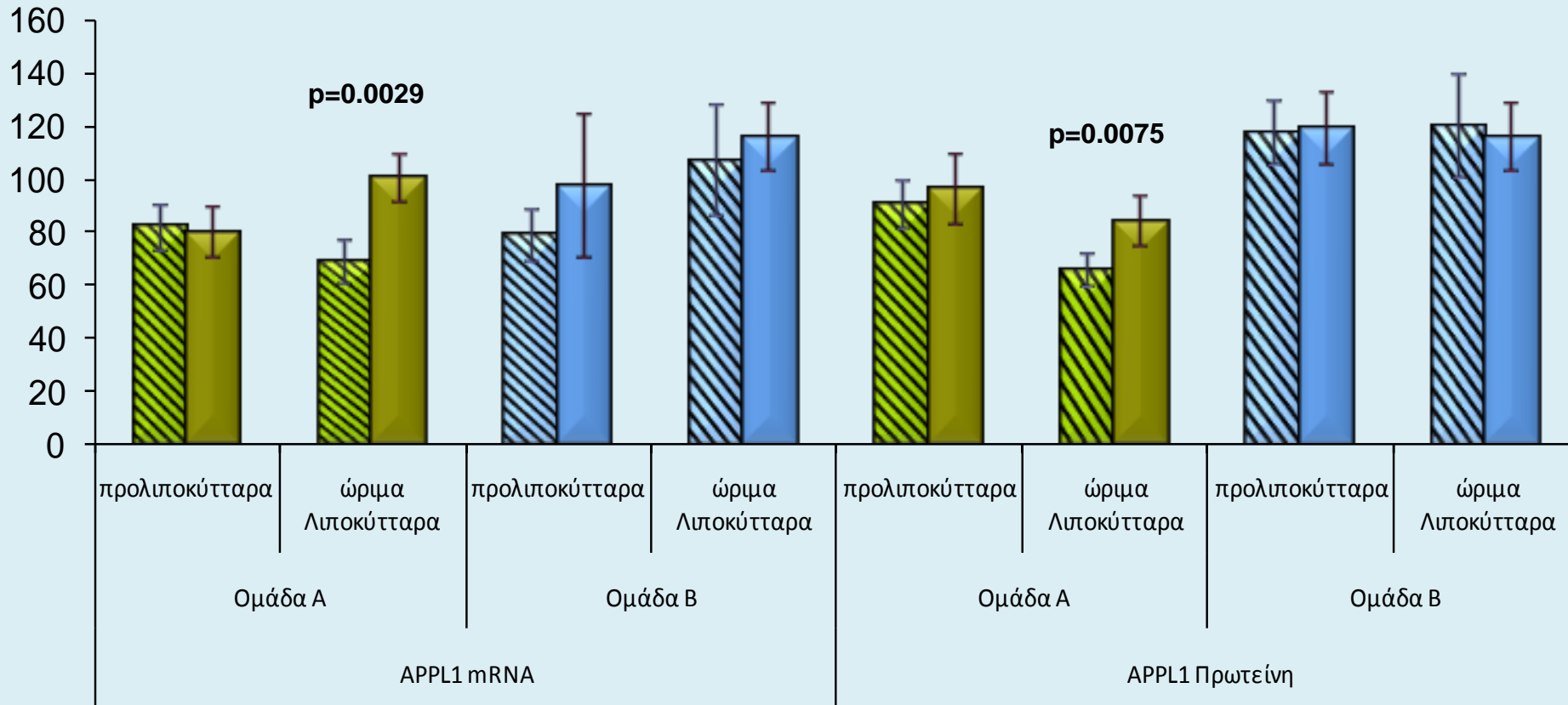
Πειραματικές μέθοδοι (3)

- (α) RT-PCR: έκφραση AdipoR1 + APPL1 σε επίπεδο mRNA
- (β) Western Immunoblotting: έκφραση AdipoR1 + APPL1 σε επίπεδο πρωτεΐνης
- (γ) ELISA: επίπεδο ολικής και ΗΜW αδιπονεκτίνης + Ινσουλίνης στον ορό των παιδιών.
- Αποτελέσματα

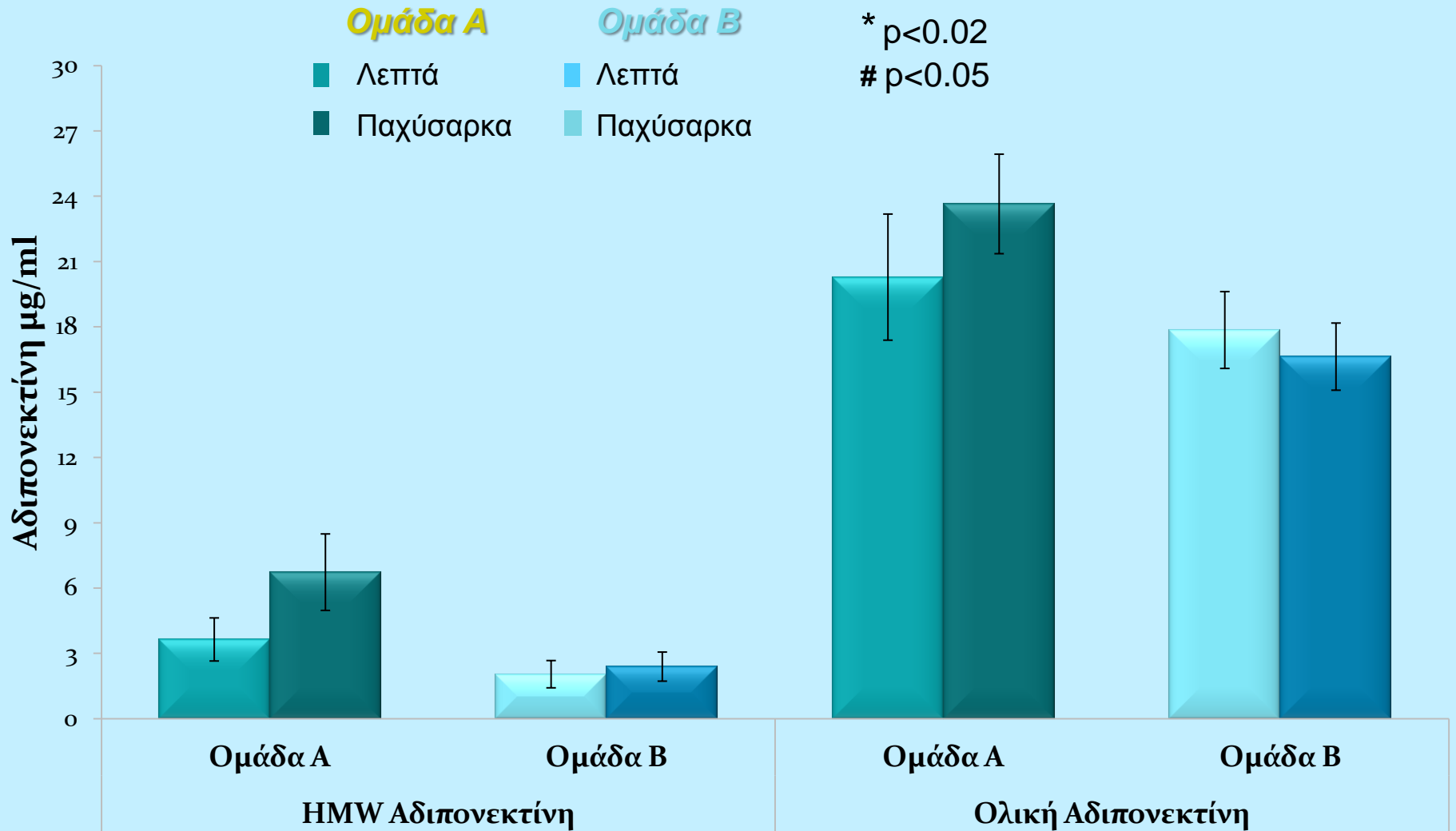
AdipoR1



APPL1

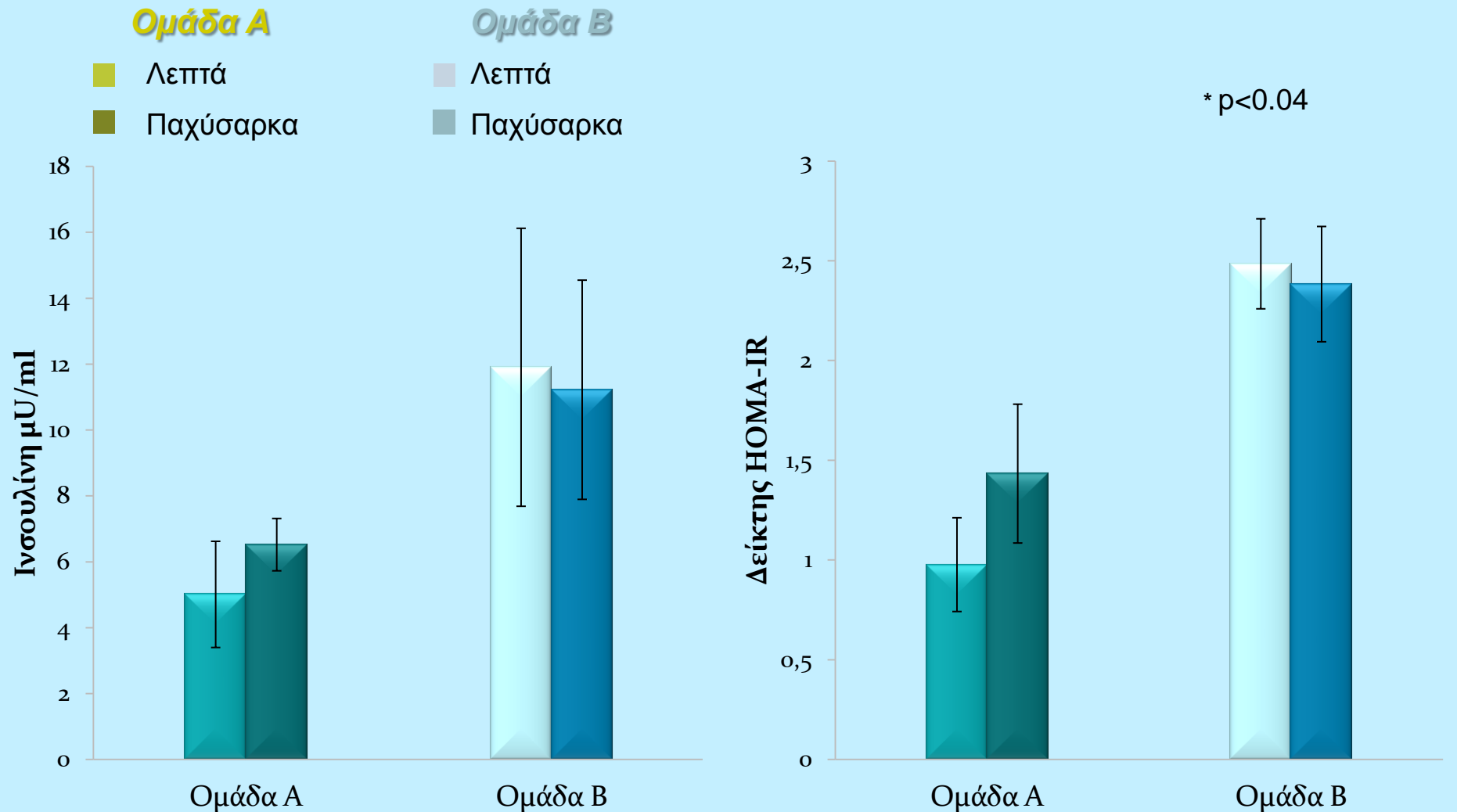


ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ



Ινσουλίνη και HOMA-IR

Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance



Μέγεθος των Λιποκυττάρων

- Λιποκύτταρα με μεγάλο μέγεθος συνδέονται με μεταβολικές διαταραχές, (αντίσταση στην ινσουλίνη)

J Biol Chem 276:16904, 2001

- Το μέγεθος των λιποκυττάρων αυξάνεται με BMI > 95% στα προεφηβικά παιδιά > 6 ετών

- Χαμηλά επίπεδα Αδιπνονεκτίνης στα προεφηβικά παιδιά 7-12 ετών με BMI > 95%

(in review)

Συμπεράσματα I

- Η μειωμένη HMW αδιπνονεκτίνη και η αύξηση της ινσουλίνης και του HOMA-IR στα μεγαλύτερα λεπτόσωμα προεφηβικά παιδιά, πιθανόν να προετοιμάζει το έδαφος για την «φυσιολογική» αντίσταση στην ινσουλίνη της εφηβείας.
- Η μείωση του AdipoR1, μαζί με την μειωμένη ολική και HMW αδιπνονεκτίνη στα μεγαλύτερα παχύσαρκα παιδιά, μπορεί να προάγει μία παθολογική αντίσταση στην ινσουλίνη στην εφηβεία.

Συμπεράσματα II

- Η φυσιολογική ινσουλινοευαισθησία των μικρών παχύσαρκων παιδιών μπορεί να οφείλεται στην προστατευτική αύξηση της HMW αδιπονεκτίνης και της APPL1 τα οποία αντιπαραθέτουν το μειωμένο AdipoR1.

Βιβλιογραφία

- Williams Textbook of Endocrinology. Wilson J, Foster D, Kronenberg H, Larsen P, WB Saunders Company. 9th Edition.
- Progress in Clinical Endocrinology. Sammel Sostin, MD, Editor.
- Essentials of Endocrinology. PG Malan and RP Gould. Edited by JLH O'Riordan. Second edition.
- Functional Endocrine Pathology. Editors Kalman Kovacs, Sylvia L.Asa. Blackwell Scientific Publications.
- Clinical Endocrinology. Editor Ashley Grossman. Foreword by Michael Besser. Blackwell Scientific Publications.
- Endocrinology and Metabolism. Philip Felig, John D. Baxter, Lawrence A. Frohman. Third Edition.
- Molecular Endocrinology. Franklyn F. Bolander. Third Edition. Elsevier.

Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιον Πατρών, Γκρέκα- Σπηλιώτη Βασιλική «Το Μονοπάτι της Αδιπνονεκτίνης σε Σχέση με την Ινσουλίνη. Παιδιατρική Ενδοκρινολογία». Έκδοση: 1.0 Πάτρα 2015. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση: <https://eclass.upatras.gr/courses/MED1045/>.



Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

