



Caracterização genética e bioquímica do hormônio peptídico envolvido na obesidade: leptina

Nathalia C. G. Souza^{1*} (G)

Luciana K. Calábria¹ (PQ)

¹ Universidade Federal de Uberlândia (UFU), campus Pontal. Instituto de Ciência Exatas e Naturais do Pontal (ICENP).
natygouveaqmi@gmail.com

RESUMO

A obesidade é uma doença crônica multifatorial caracterizada pela expansão do tecido adiposo, que desempenha função endócrina ao sintetizar e secretar leptina, um hormônio peptídico fundamental na regulação da saciedade por meio da ação hipotalâmica. O presente estudo objetivou descrever características genéticas e bioquímicas da leptina utilizando bancos de dados e softwares de bioinformática, enfatizando sua estrutura, função, vias de sinalização e sua relação com a obesidade. A leptina é codificada pelo gene *LEP* (locus 7q32.1), traduzida em 167 aminoácidos, expressa em diversos órgãos e tecidos, com estrutura tridimensional depositada e sítios ligantes que determinam sua função. Suas principais vias de sinalização incluem JAK-STAT e AMPK, implicadas na regulação da homeostase energética. Os resultados corroboram com o papel central da leptina no metabolismo energético e apontam seu potencial como alvo terapêutico para o tratamento da obesidade e suas comorbidades.

Palavras-chave: Metabolismo energético, Sinalização hormonal, Bioinformática.

Introdução

A obesidade é uma doença crônica de cunho multifatorial, uma disfunção do metabolismo energético, caracterizada por um acúmulo de gordura em excesso no tecido adiposo (1). Por muito tempo o tecido adiposo foi considerado apenas um tecido de reserva energética, mas avanços recentes nas áreas de endocrinologia e metabolismo revelaram que o tecido adiposo é também um tecido endócrino, por sintetizar e secretar diversas substâncias, como a leptina, uma proteína com função hormonal diretamente ligada à obesidade (2).

Com a descoberta da leptina, houve um avanço considerável nos estudos sobre a caracterização dos mecanismos envolvidos no controle da ingestão alimentar via ação hipotalâmica, subsidiando novas perspectivas sobre tratamentos farmacológicos específicos.

A leptina é uma proteína que está envolvida em vários sistemas do corpo como o sistema imunológico, respiratório, reprodutor feminino e masculino, bem como o balanço energético via hipotálamo (3).

A entrada da leptina no sistema nervoso central está condicionada a presença da barreira hematoencefálica, sendo mediada por receptores de leptina (LEPR), já em órgãos periféricos essa passagem e acesso aos neurônios se dá diretamente, indicando ação sistêmica do hormônio na regulação metabólica. A sinalização intracelular da leptina depende da via JAK2/STAT3 que fosforila e ativa algumas cascatas como a de produção de insulina PI3K (4).

Devido à etiologia multissistêmica da obesidade, se faz necessário o estudo de novas abordagens terapêuticas, conhecendo melhor os seus possíveis marcadores bioquímicos, incluindo a leptina. A introdução de medicamentos modernos, como os análogos do GLP-1, também representa um avanço e aponta possibilidades significativas no tratamento da obesidade (5) e de suas comorbidades.

Experimental

Caracterização in silico da leptina de Homo sapiens

- A revisão da literatura foi realizada usando plataformas de livre acesso, como PubMed, SciELO, Periódicos Capes e Google Scholar.
- A caracterização genética e bioquímica da leptina de *Homo sapiens* foi realizada por meio de análises *in silico* em bancos de dados e softwares de bioinformática.

No banco de dados NCBI foram levantadas informações como a sequência FASTA da proteína, localização cromossômica do gene *LEP*, código ID, simbologia, expressão em RNASeq e quantidade de éxons, já o mapeamento da expressão de RNAm da leptina em todos os tecidos e órgãos utilizou-se o banco de dados THE HUMAN PROTEIN ATLAS, e os fenótipos relacionados ao gene foram levantados no OMIM.

No PSIPRED foram visualizados os arranjos da estrutura secundária e composição de aminoácidos, enquanto a imagem da proteína e sua estrutura cristalizada foram obtidas nos bancos de dados UNIPROT, PDB, SWISS-MODEL e ALPHAFOLD. As características físico-químicas e quantificação de aminoácidos foram extraídas do PROTPARAM. O escaneamento de sítios ligantes na proteína foi feito pelo SCANPROSITE, e a validação foi realizada no NETPHOS para os sítios de fosforilação e no NETOGLYC para os sítios de *O*-glicosilação, utilizando o *score* maior ou igual a 0,600 para as duas plataformas. Para obter a classe da família a qual pertence a proteína leptina utilizou-se o INTERPRO.

A localização subcelular foi levantada no PSORT e PROTTER indicando a presença do peptídeo sinal, o qual foi validado pelas plataformas PHOBIUS e SIGNALP. Para a predição de arranjos transmembranas utilizou-se o DEEPTMHMM, enquanto as vias de sinalização foram visualizadas no KEGG.



Resultados e Discussão

A caracterização estrutural da proteína leptina de *Homo sapiens*, codificada pelo gene *LEP*, com código ID 3952, localizado no cromossomo 7 com locus 7q32.1 e expressão majoritária no tecido adiposo, revelou uma proteína composta por 167 aminoácidos, com alto teor de leucina e serina, pertencente à família das leptinas, com seis intervalos de assinatura que reconhecem a sequência da leptina como fator de obesidade, contendo domínios conservados essenciais para sua função biológica. A sequência primária da leptina em formato FASTA apresenta um resíduo de metionina na extremidade *N*-terminal e um resíduo de cisteína na extremidade *C*-terminal.

O gene *LEP* está ligado à obesidade e fatores associados, e a leptina pode ser um agente que contribui com a doença, seja quando na deficiência da sua produção leptina ou na resistência da sua ação, levando ao desequilíbrio entre o consumo calórico e o gasto energético, e consequentemente ao aumento de peso (6).

A estrutura cristalizada da leptina por difração de raios X (1AX8), evidenciou a presença de duas ligações dissulfeto nos resíduos Cys96 e Cys146, bem como a sequência mais curta, divergindo da estrutura depositada no ALPHAFOLD (AF-P41159-F1-V4) e UNIPROT que apresenta ligações dissulfeto nos resíduos Cys117 e Cys167, além de um peptídeo sinal abrangendo os primeiros 21 resíduos, elementos fundamentais para a correta maturação e secreção extracelular da proteína. Divergências estruturais foram observadas entre os bancos de dados PDB e ALPHAFOLD sugerindo variações conformacionais.

Figura 1 – Estrutura cristalizada da leptina de *Homo sapiens* (1AX8)



Fonte: PDB (2025).

As modificações pós-traducionais, em especial a fosforilação nos

resíduos Ser52 e Ser153, indicam mecanismos regulatórios importantes mediados por quinases como PKC e PKA. Embora sítios potenciais de *O*-glicosilação e miristoilação tenham sido preditos, a ausência de validação experimental destaca a necessidade de investigações complementares

A expressão da leptina estende-se além do tecido adiposo, incluindo mama, trato gastrointestinal, tecidos linfoides e células trofoblásticas, o que corrobora seu papel multifuncional e sua associação com diversas patologias, incluindo neoplasias de ovário e mama. Variantes genéticas patogênicas, como rs724159998 e rs104894023, comprometem a interação da leptina com seu receptor, resultando em quadros clínicos de obesidade por deficiência congênita ou por resistência à leptina.

As principais vias de sinalização associadas à leptina, incluindo JAK-STAT e AMPK, estão implicadas na regulação da homeostase energética e na patogênese de comorbidades metabólicas. A obesidade típica está mais relacionada à resistência à leptina do que à sua deficiência, evidenciando a complexidade dos mecanismos envolvidos e a necessidade de abordagens terapêuticas específicas para a restauração da sua sinalização.

Nesse sentido, os dados estruturais e funcionais obtidos por meio de análise *in silico*, fornecem subsídios importantes para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas baseadas em análogos desse hormônio peptídeo ou moduladores do receptor, com potencial para o tratamento eficaz da obesidade e suas complicações associadas.

Conclusão

A obesidade é uma doença crônica de cunho multifatorial e de tratamento complexo que envolve mudanças no estilo de vida. A obesidade típica está mais relacionada à resistência à leptina, e não à sua ausência, sendo influenciada por variações genéticas. A caracterização *in silico* da leptina reforça sua função central no metabolismo energético e aponta possibilidades terapêuticas promissoras para a terapêutica da obesidade.

Agradecimentos

À Universidade Federal de Uberlândia, ao Instituto de Ciências Exatas e Naturais do Pontal, à Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-graduação e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo apoio e auxílio.

Referências

1. A. P. N. B. Duarte; T. C. P. Govato; R. G. De Carvalho; L. C. B. Pontes-Junior; C. L. Rodrigues, G. M. P. Santos; L. A. D. Nicolau; R. R. N. Ferraz; F. S. Menezes-Rodrigues. *Int. J. Health Manag. Rev.* **2020**, 6(2), 1-8.
2. G. R. Mota; A. Zanesco. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* **2007**, 51(1), 25-33.
3. H. H. M. Hermsdorff; M. A.Q. M.Vieira; J. B. R. Monteiro. *Rev. Nutr.* **2006**, 19(3), 369-379.
4. R. Asgari; M. Caceres-Valdiviezo; S. Wu; L. Hamel; B. E. Humber; S. M. Agarwal; S. Pereira. *Mol. Metab.* **2024**, 91, 102078.
5. M. Kokkorakis; M. Chakhtoura; C. Rhayem; J. Al Rifai; M. Ghezzawi; L. Valenzuela-Vallejo; C. S. Mantzoros. *Pharmacol. Rev.* **2024**, 77(1), 100002.
6. K. N. L. Brito; M. S. S. Athayde; R. L. Kons; Y. C. N. Muniz; J. D. R. Lindenau. *Genet. Esc.* **2022**, 17(1), 131-136.