



# ADIPOKINY

© Biochemický ústav LF MU (V.P.) 2012

# Tuková tkáň :

deposit energie

aktivní endokrinní orgán,  
tvoří peptidové/bílkovinné hormony:

adipokiny

chemokiny

cytokiny

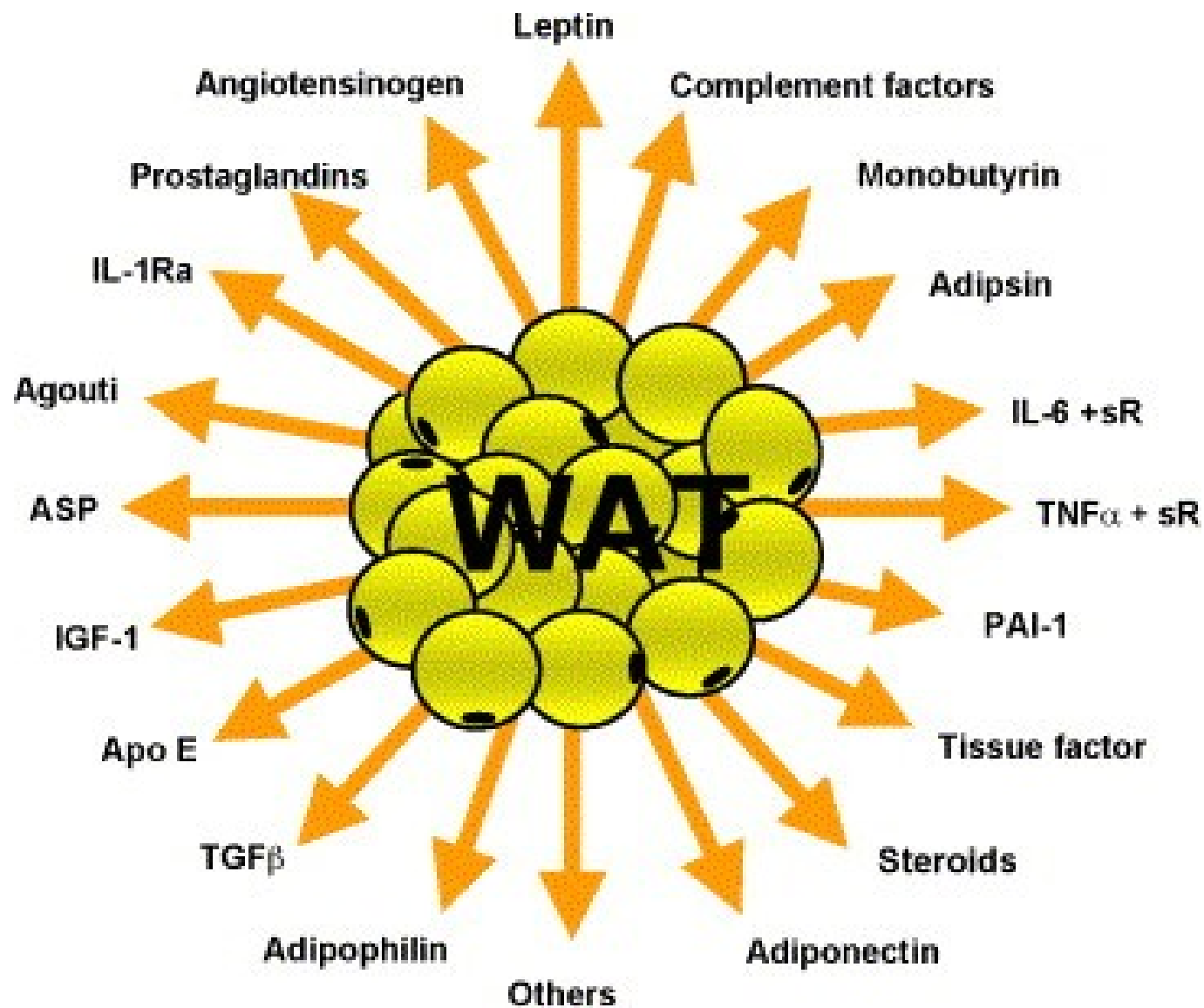
„porušená metabolická clearance“ (např. selhání ledvin)

→ zv. sérová koncentrace adipokinů

zv. = zvýšen/í

sn. = snížen/í

# Bílá tuková tkáň :



# Adipokiny (adipocytokiny):

TNF $\alpha$	v adipocytu 1993
leptin	1994
resistin	2001
adiponektin	1996
adipsin	1988
visfatin	2005
chemerin	?

## JINÉ REGULAČNÍ PEPTIDY/BÍLKOVINY:

ghrelin 1999  
PYY  
NPY  
AGRP

# Adipokiny (1):

= proteiny secernované (a syntezované) adipocyty  
(a také v tukové tkáni obsaženými makrofágy a pre-adipocyty !)  
Chemické mediátory, vytvářené bílou tukovou tkání.

Patří sem: cytokiny,  
růstové faktory,  
enzymy a hormony

Funkce zahrnují: regulaci chuti a energetické rovnováhy,  
imunitu,  
citlivost k inzulínu,  
angiogenezi,  
zánět a odpověď akutní fáze,  
krevní tlak,  
metabolismus lipidů  
a homeostázu

# Adipokiny (2):

**cytokiny** = obecný název pro velký počet malých bílkovin, které mají stimulační/inhibiční vliv na proliferaci, diferenciaci a funkci buněk imunitního systému

# Adipokiny (3):

**PAI-1** = inhibitor aktivace plasminogenu (= fibrinolyzinu) inhibuje fibrinolytický systém.  
Zároveň je proteinem akutní fáze a adipokinem.

**TNF $\alpha$**  = tumor necrosis factor alpha, cytokin vytvářený mnoha typy leukocytů.  
(Název: ve tkáňových kulturách schopný zabíjet tumorové buňky).  
Modifikuje odpověď mnoha buněk, vyvolává zánět.  
Je zahrnut do řady chronických zánětlivých procesů, včetně srdečních koronárních onemocnění a IR.  
Je rovněž adipokinem a má vztah k tvorbě některých dalších cytokinů a adipokinů.



# Adipokiny a insulinová resistence (IR):

resistin + TNF $\alpha$   $\rightarrow$  **zv.** IR

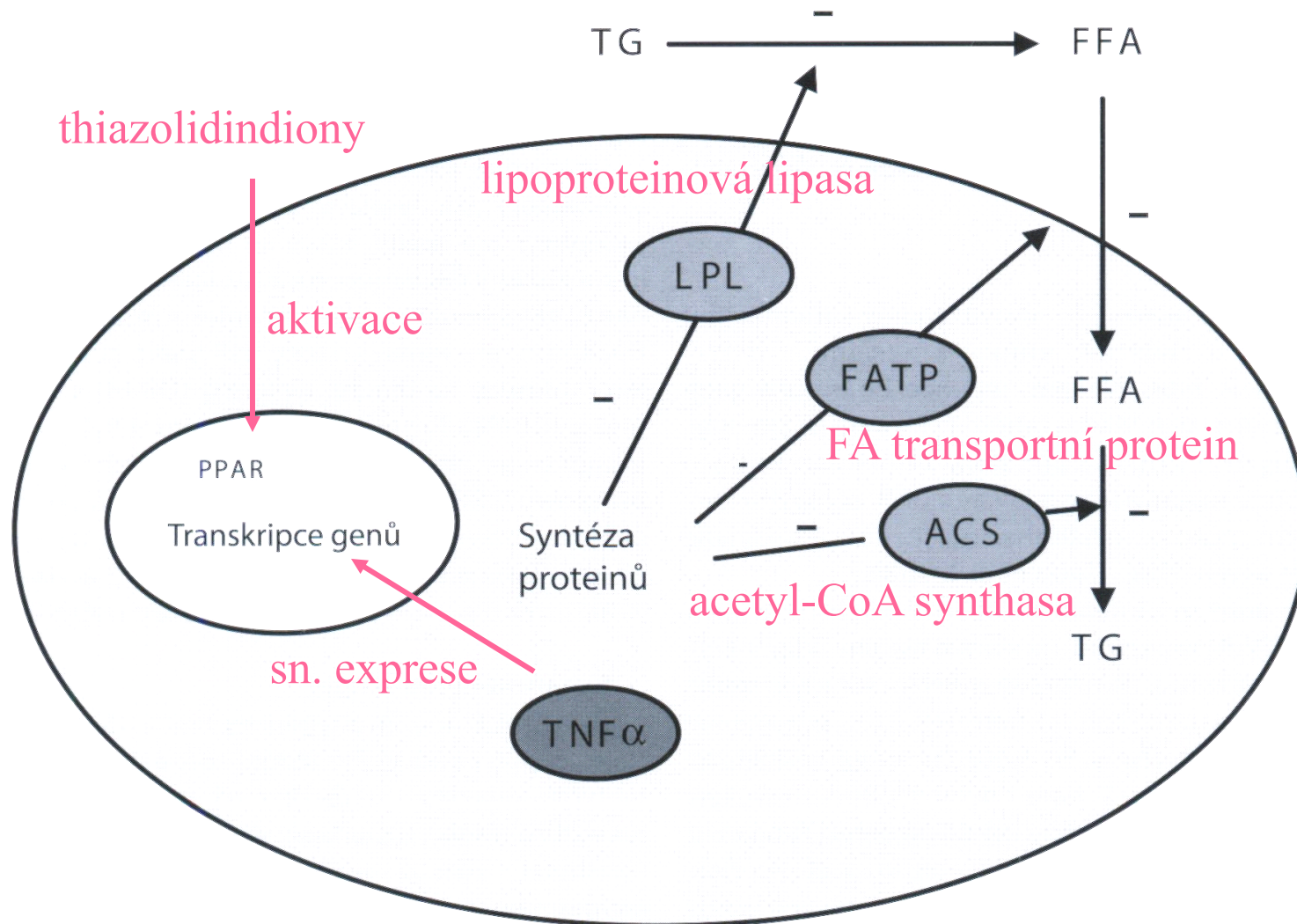
leptin + adiponektin  $\rightarrow$  **sn.** IR

zv. = zvýšen/í

sn. = snížen/í



# Působení TNF $\alpha$ :



sn. exprese řady genů pro enzymy → sn. lipogenese v tukové tkáni  
PPAR = receptory aktivované peroxizomovými proliferátory

# Peroxisom (1) :

organela v cytoplasmě živočišných buněk – jednoduchá membrána, 200-500 nm v průměru  
v zásobních tkáních rostlin „glyoxisom“ (podle glyoxalátového cyklu)

detoxikační schopnosti, lokalizace reakcí, které by jinak mohly být buňce nebezpečné

obsahují oxidasy (cca 60 monooxygenas a oxidas), odnímají vodík z různých substrátů a váží jej na dikyslík za tvorby  $H_2O_2$

peroxid odbourávají peroxidasami ( $\rightarrow$  název „peroxisom“) a katalasami

katalasy ( $2 H_2O_2 \rightarrow 2 H_2O + O_2$ ) mají tak vysokou koncentraci, že vytvářejí v peroxisomech krystalové shluky

## Peroxisom (2) :

metabolizují mastné kyseliny (je přítomna  $\beta$ -oxidace !!), ethanol, mnohá xenobiotika a zčásti syntezují plasmalogeny (pro myelinový obal v nervové tkáni).

PPAR = „receptory aktivované peroxisomovými proliferátory“  
název je historický (ze studia hlodavců), u člověka svým obsahem nedává smysl

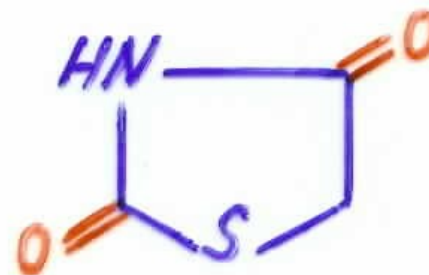
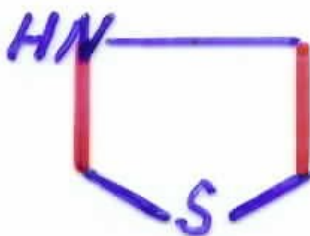
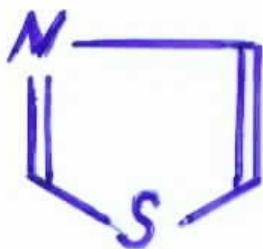
## Receptory „PPAR“

= nukleární receptory

= transkripční faktory (ovlivňují expresi genů, kódujících řadu působků: enzymů, regulačních bílkovin, ...)

takto regulují i zánět, sklon k nádorovému bujení, imunitu, IR, ...

jejich prostřednictvím působí fibráty (hypolipidemika)  
a thiazolidindiony (inzulin-senzitizující léky)



thiazol.idin.diony

= agonisté „**peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$** “<sup>+)</sup>  
(PPAR) stimulují expresi genu adiponektinu

<sup>+)</sup> „**receptor aktivovaný peroxisomovým proliferátorem**“ – nukleární receptor,  
transkripční faktor

# LEPTIN

informace o leptinu jsou uvedeny detailněji vzhledem k tomu,  
že leptin je insulin senzitivující látka



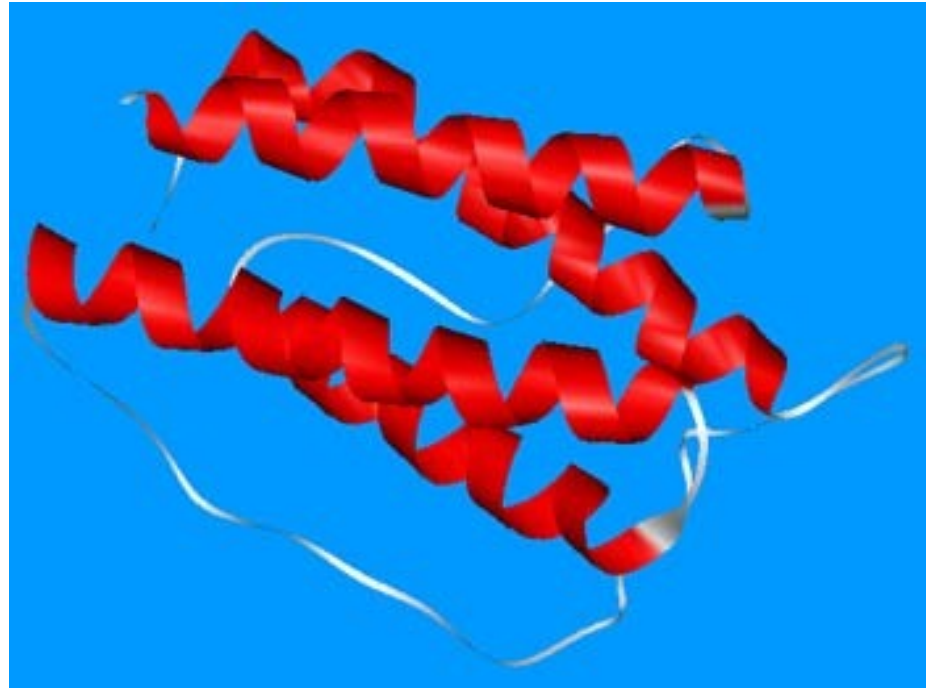
# Leptin (1994)

λεπτος = tenký → „štíhlý“

vs. leptinová resistance !



# Leptin



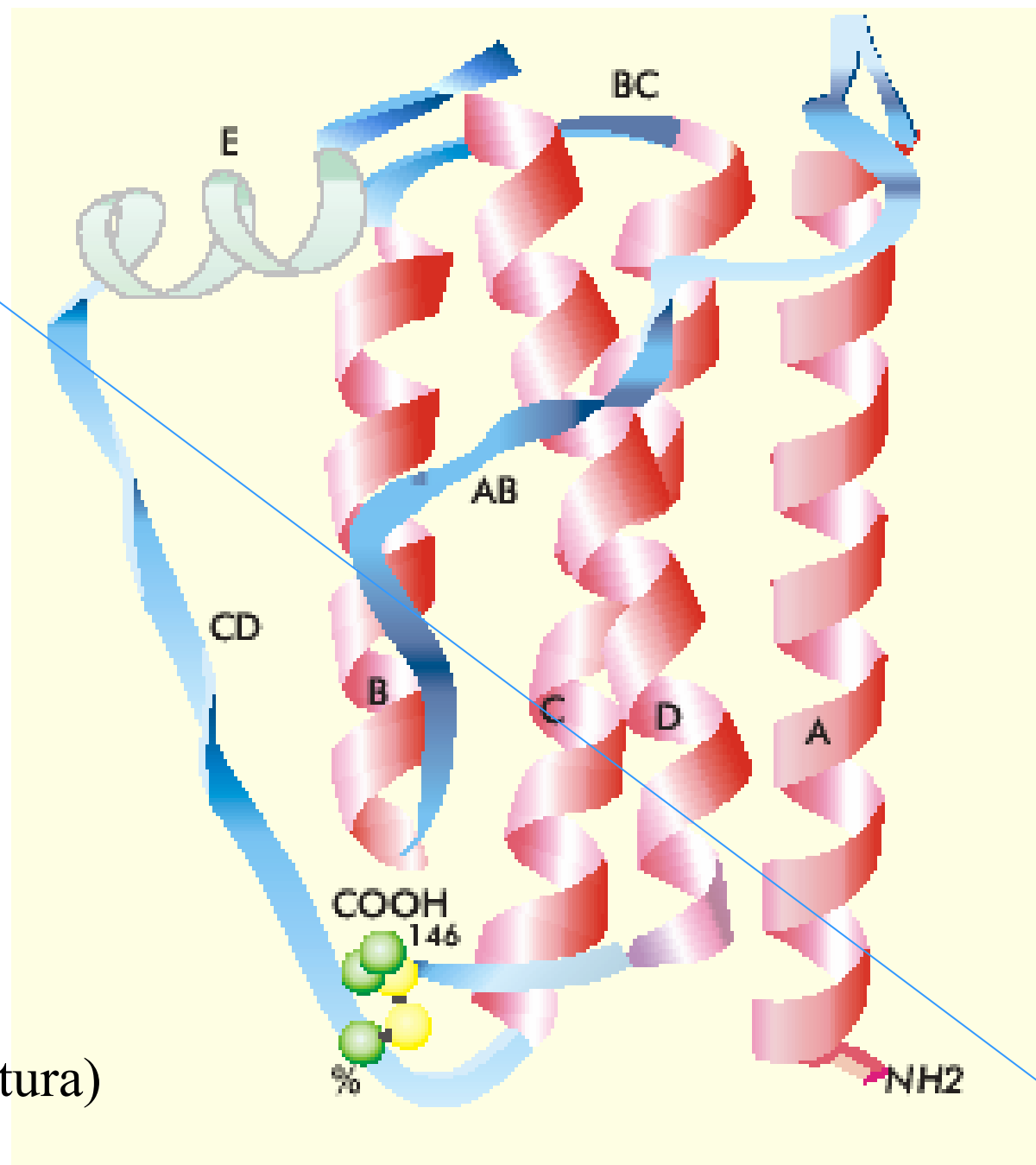
$M_r = 16.000$

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

- info o množství skladované energie v adipocytech  
→ hypothalamus

# Leptin

bílkovina  
(146 AA,  
terciální struktura)



# Leptin



ob – gen: ob/ob mutace a normální myš

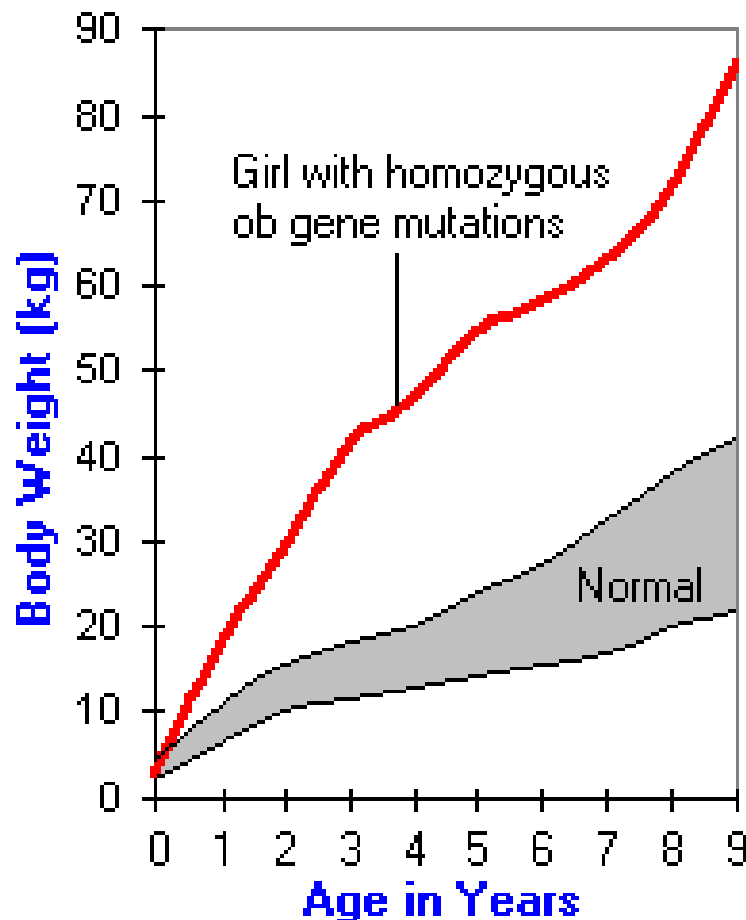
ob = obese [ou'bi:s]

ob/ob = homozygotní postižení

## Deficit leptinu (ob-gen):

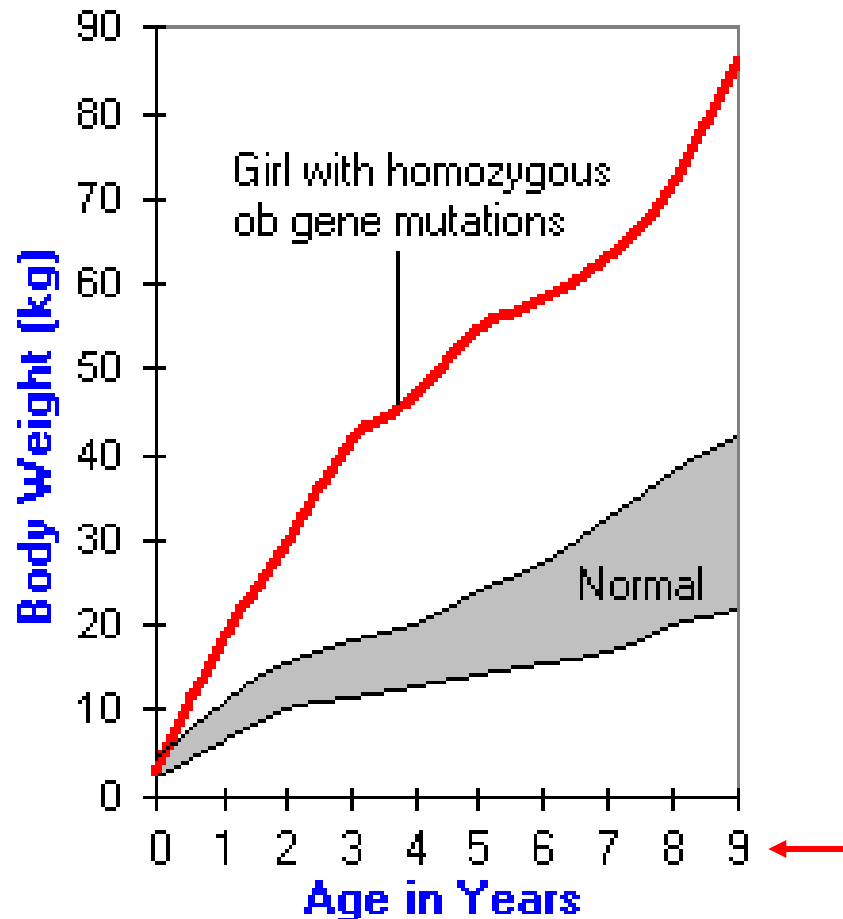
heterozygotní mutace leptinového genu → IR a hyperlipidemie

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

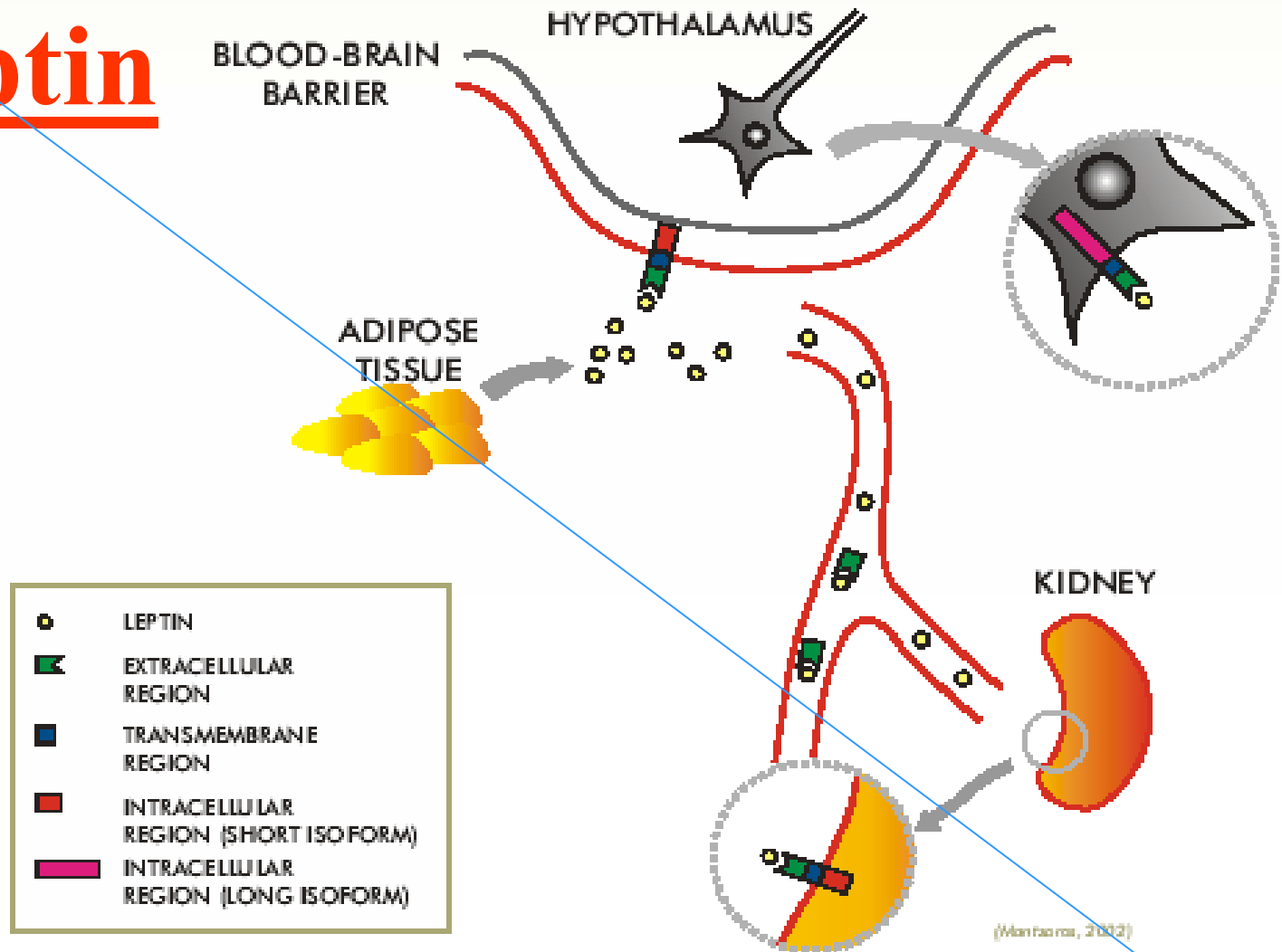
- - 16,4 kg tuku
- redukce chuti na jídlo
- vytvořily se antileptinové protilátky (bez interference s účinkem hormonu!)
- (u heterozygotů nebylo takto dosaženo redukce hmotnosti)

## 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.



# 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**

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

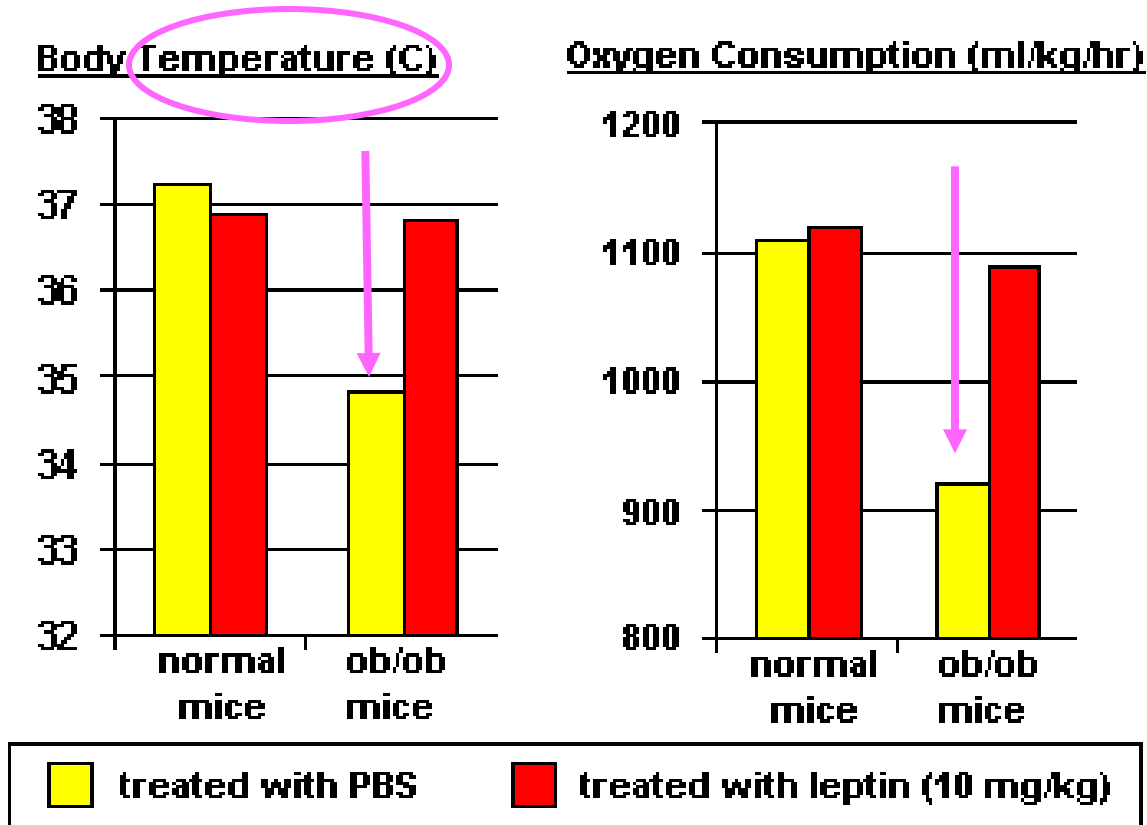
# Termogeneze (Landsberger):

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 Pellymounter et al., Science 269:540, 1995)

zkratka: PBS = phosphate buffered saline [ fosfeit bafəd seili:n/seilain]  
fyziologický roztok tlumený fosfátem

# Leptin

(ovlivnění  
jeho koncentrace)

**ZV.**

glukokortikoidy

insulin

TNF- $\alpha$ , IL-1

**Sn.**

katecholaminy

T3 / T4

cAMP

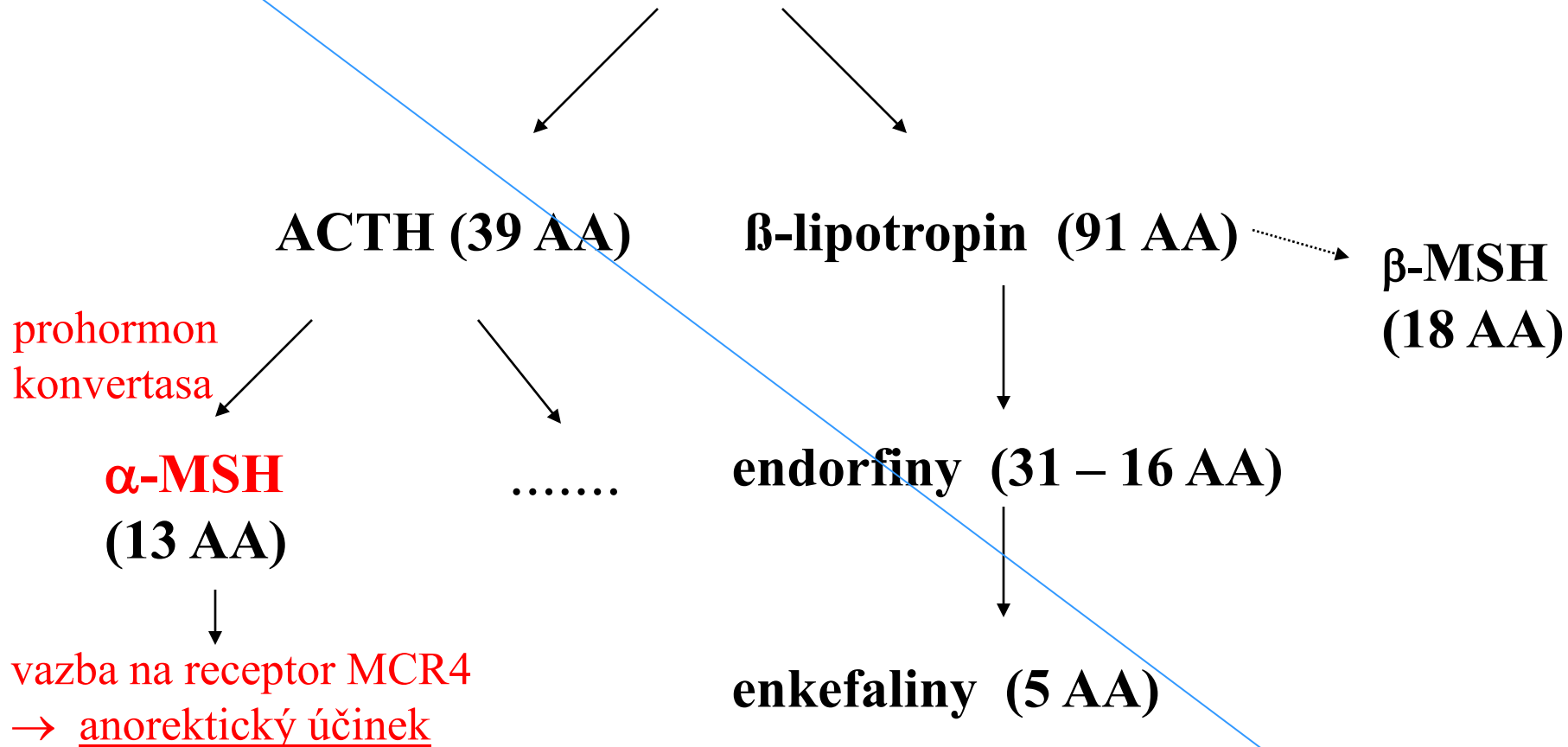
androgeny

# 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 (viz dále: parenterální výživa)
- nedostatečná produkce leptinu → neplodnost







# POMC - štěpení je podporováno leptinem :

pro-opio.melano.kortin (285 AA)



# Hypothalamus

## NPY / AgRP orexigenní POMC / CART anorektické

-  Melanocortin receptor (MC4R) (blocked by AgRP)
-  Ghrelin receptor
-  NPY/Peptide YY3-36 receptor Y2R
-  Melanocortin receptor (MC3R)
-  NPY receptor Y1R
-  Leptin receptor or insulin receptor

Third ventricle



**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:
 

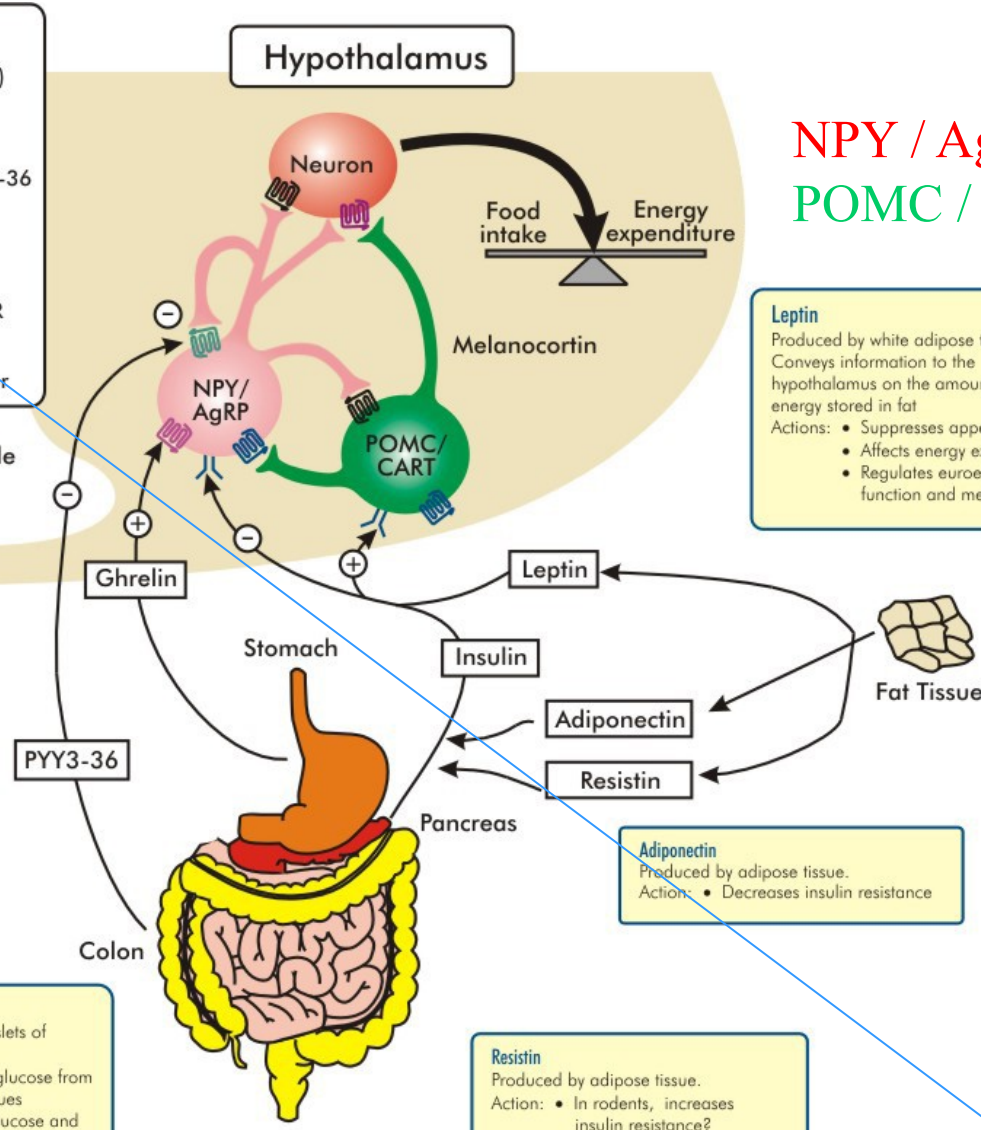
- Promotes transport of glucose from the circulation into tissues
- Stimulates uptake of glucose and deposition of glycogen in the liver
- Decreases release of glucose by the liver
- Decreases food intake and increases energy expenditure acting in the hypothalamus

**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., Castrocane, V.D. and Mantzoros, C.S. Energy Homeostasis, Obesity and Eating Disorders: Recent advance 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

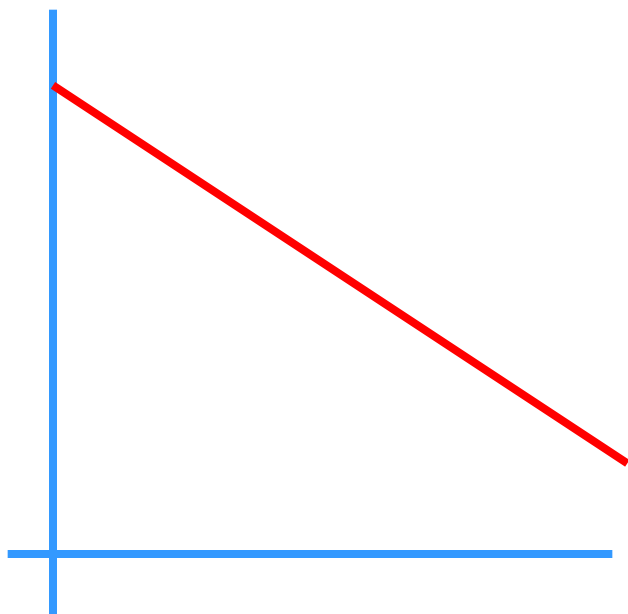
C-terminální globulární doména ~ C1q složku  
komplementu

(homo)trimery i vyšší oligomerní struktury

– spojení kolagenu podobnými částmi

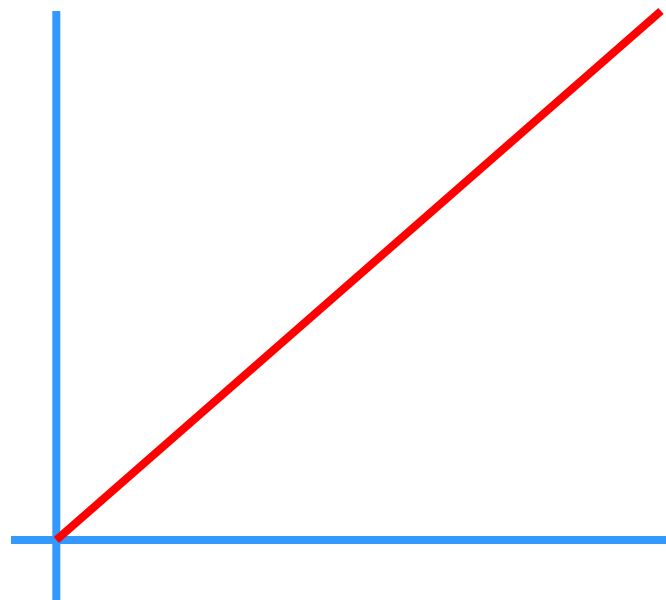
# Odlišnost adiponektinu :

adiponektin



viscerální  
tuková tkáň

ostatní  
adipokiny



viscerální  
tuková tkáň

adiponektin – nepřímá úměrnost !!

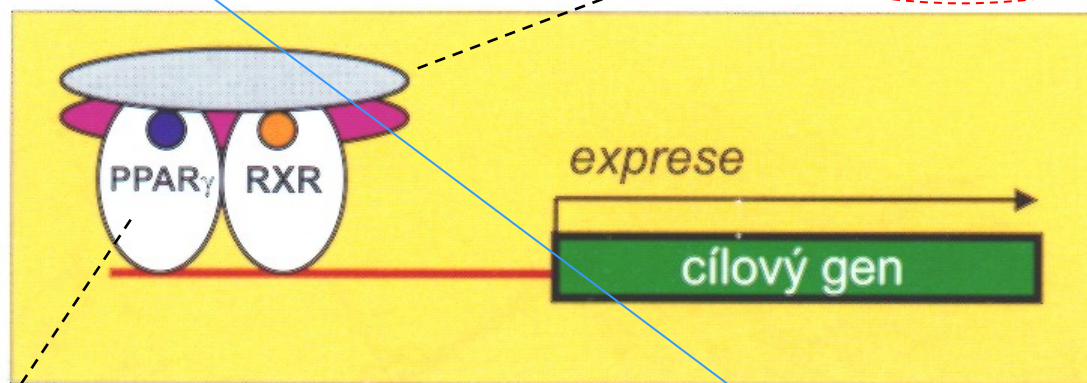
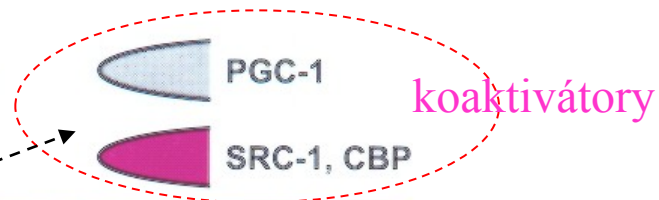
- **negativní korelace mezi obezitou a adiponektinem**
- **sn. adiponektin → IR + hyperinsulinémie  
(DM2 má sn. adiponektin)**
- **thiazolidinony → antidiabetika  
(zv. adiponektin u IR pacientů)  
= PPAR $\gamma$  agonisté  
(jaderný receptor pro hormony) → stimulace exprese  
genů pro adiponektin**

- **malé adipocyty:** vylučují „insulin zcitlivující hormon“, adiponektin, leptin, ...
- **velké adipocyty:** sn. „insulin zcitlivující hormon“, zv. „insulin resistantní hormon“ → IR + obezita
  - pokusně: podpora vzniku nové tukové tkáně, tj. malých adipocytů, které sn. IR

- **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**

# PPAR jako transkripční faktor :

- TZD, mastné kyseliny, prostaglandiny
- kyselina 9-cis retinová



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

**PPAR** = peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$   
(receptor aktivovaný peroxisomovým proliferátorem)  
**RXR** = retinoid X receptor

} heterodimer (spojení koaktivátory)

# Adiponektin - „hormon hladovění“ :

- **vysoká hladina adiponektinu**  
→ tělo skladuje přebytek tuků v adipocytech, zásoby tuků leží především v podkožní tkáni
- **nízká hladina adiponektinu**  
(tělo skladuje velké množství tuku)  
→ organismus začíná uskladňovat tuk na nebezpečných místech (srdce, játra, sval), kde tuk může vyvolat zánět

# Adiponektin + ceramidy (2010) :

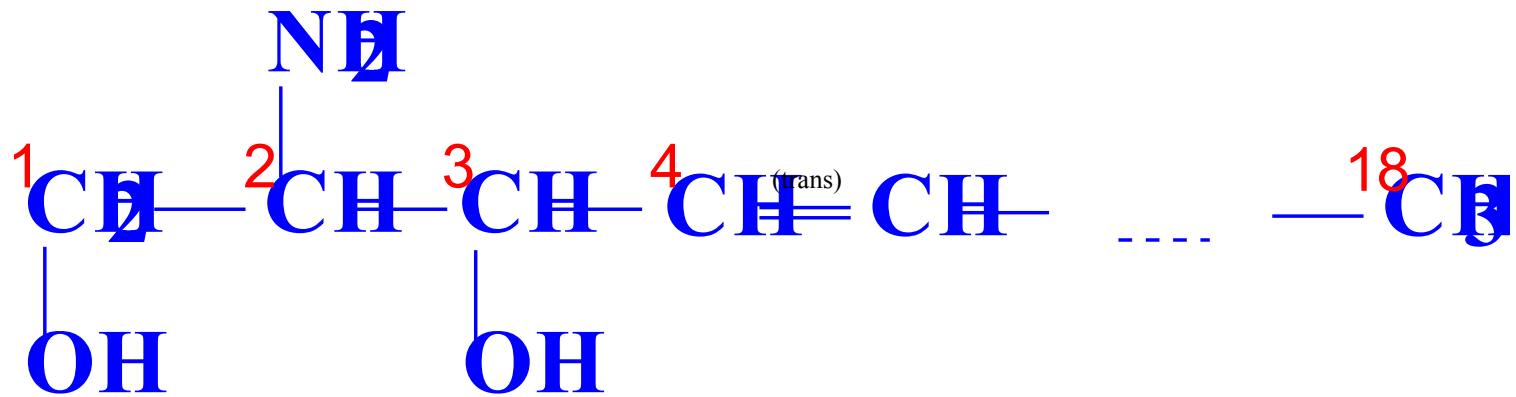
obecně: ceramidy zvyšují apoptózu

→ podporují diabetes zničením  $\beta$ -bb. pankreatu ....

adiponektin dodaný do bb. vyvolá přeměnu ceramidů z destruktivní síly na látku, která pomáhá buňce přežít a tlumí buněčný zánik



# Sfingosin :

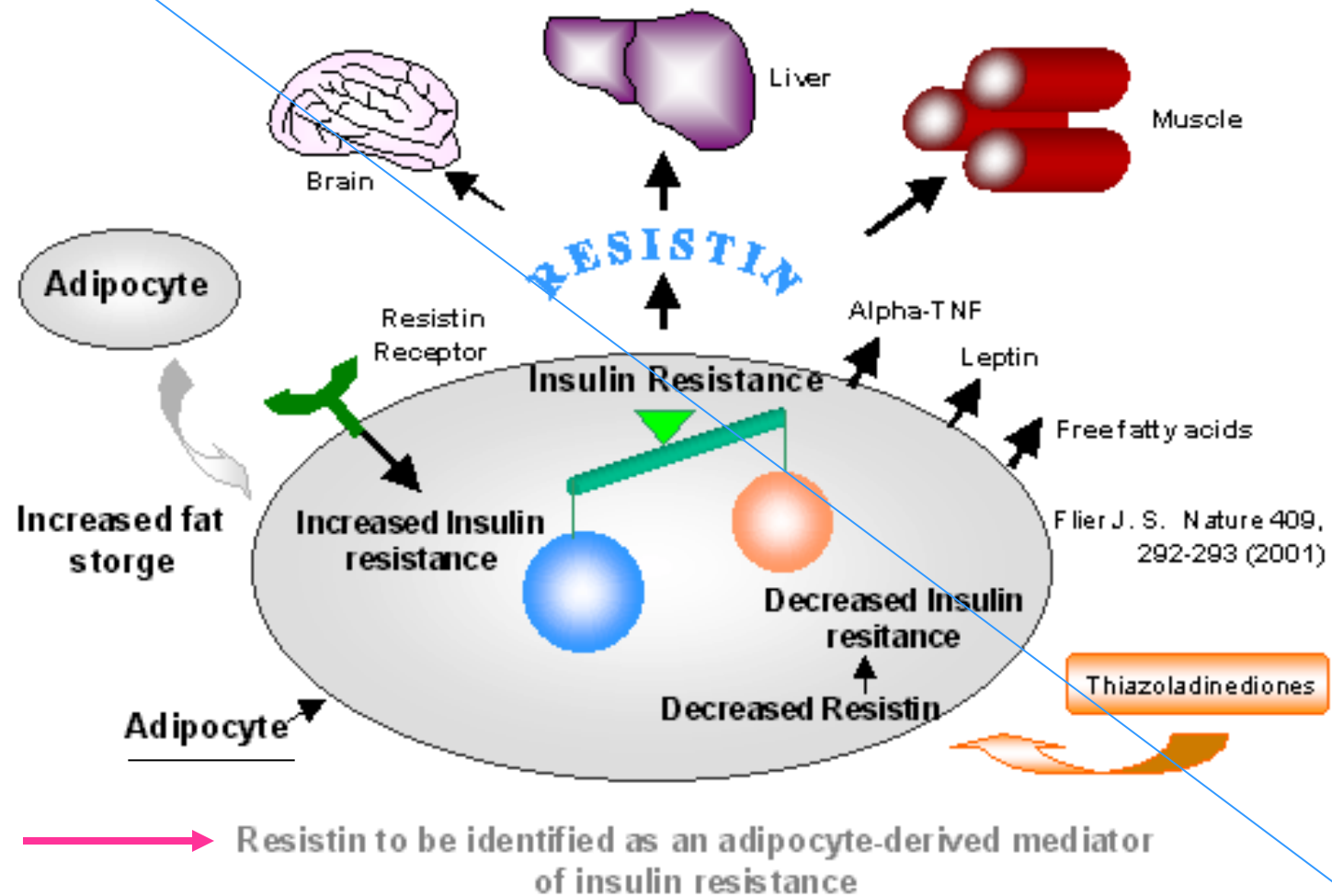




# RESISTIN

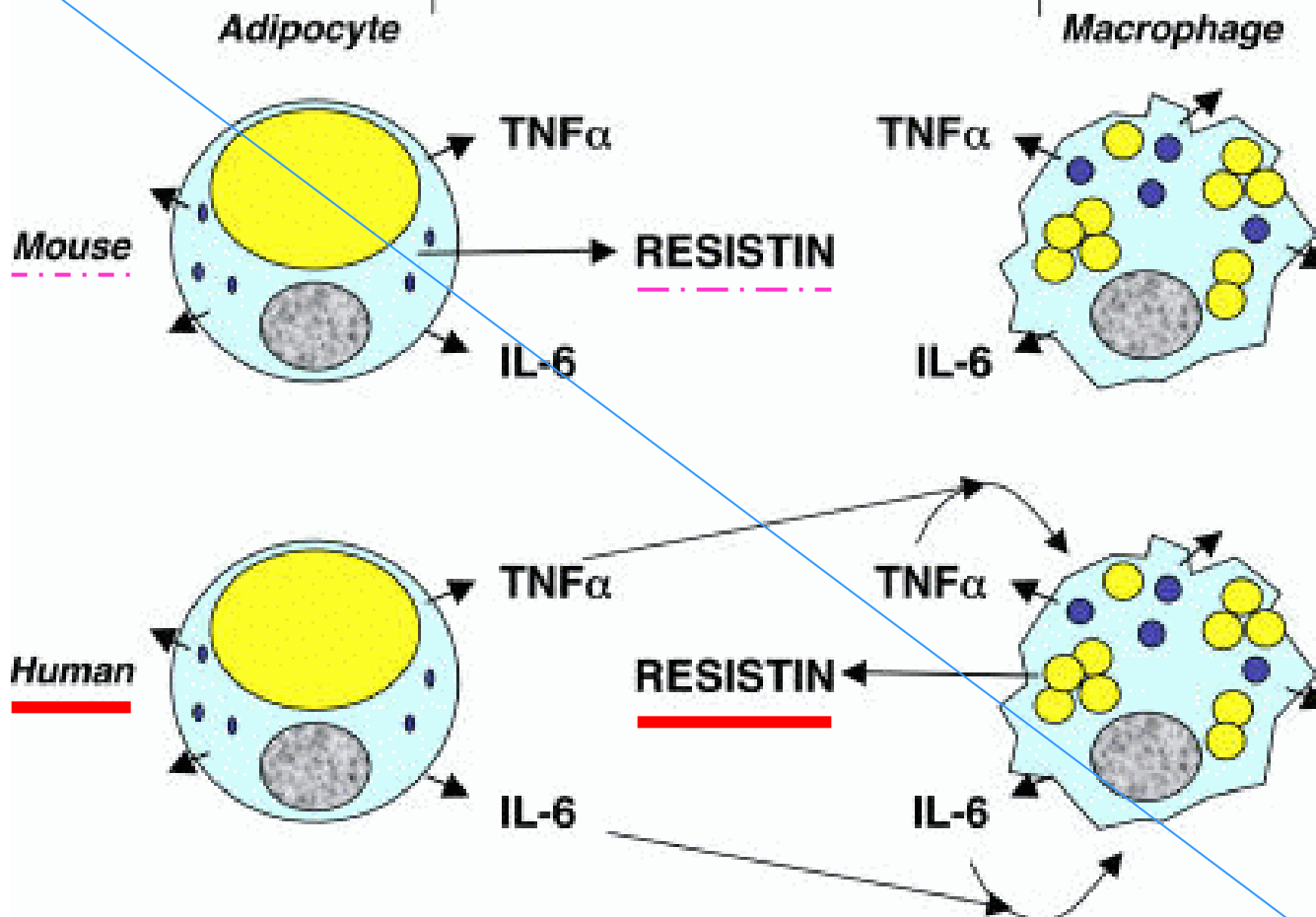
(2001),  $M_r = 12.500$

# Účinek resistinu:

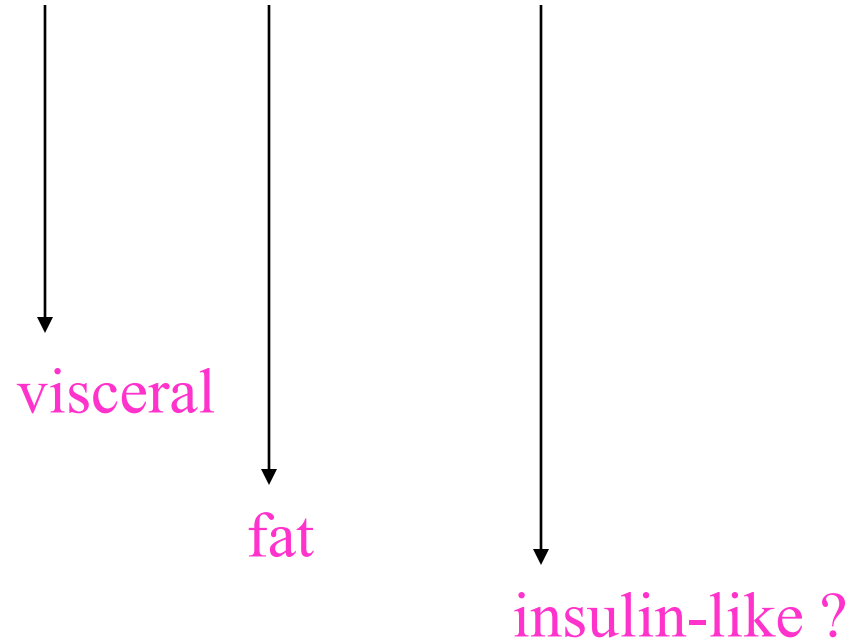


- 92 AA, ale P-resistin je dimer (1 disulfidový můstek)
- účinek: inj. → sn. Glc tolerance,  
sn. účinku insulinu (protilátky vůči resistinu  
zv. účinek insulinu)
- thiazolidindiony sn. tvorbu resistinu v adipocytech  
→ terapie DM2
- fyziologická role resistinu u člověka není známa  
u obezity a IR 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)

Circulating Insulin Resistance Factors



# VISEFATIN



## VISFATIN (2005):

tvořen viscerální tukovou tkání

koncentrace visfatinu je úměrná množství viscerálního tuku

zasahuje do Glc homeostázy - antidiabetický účinek,  
(váže se na insulinové receptory,  
ovlivňuje funkci  $\beta$ -buněk pankreatu)



**CHEMERIN**

# Chemerin (1) :

název: dle „chiméra“ = přelud, klamná představa

(v řecké mytologii obluda s částmi těla lva, hada, draka a kozy), „má více hlav“ tj. může se současně zapojit do většího počtu metabolických pochodů v organismu a to i zcela protichůdných (!)

původně chemerin znám jako prozánětlivá molekula, ale jeho fragment „chemerin-15“ má účinky protizánětlivé

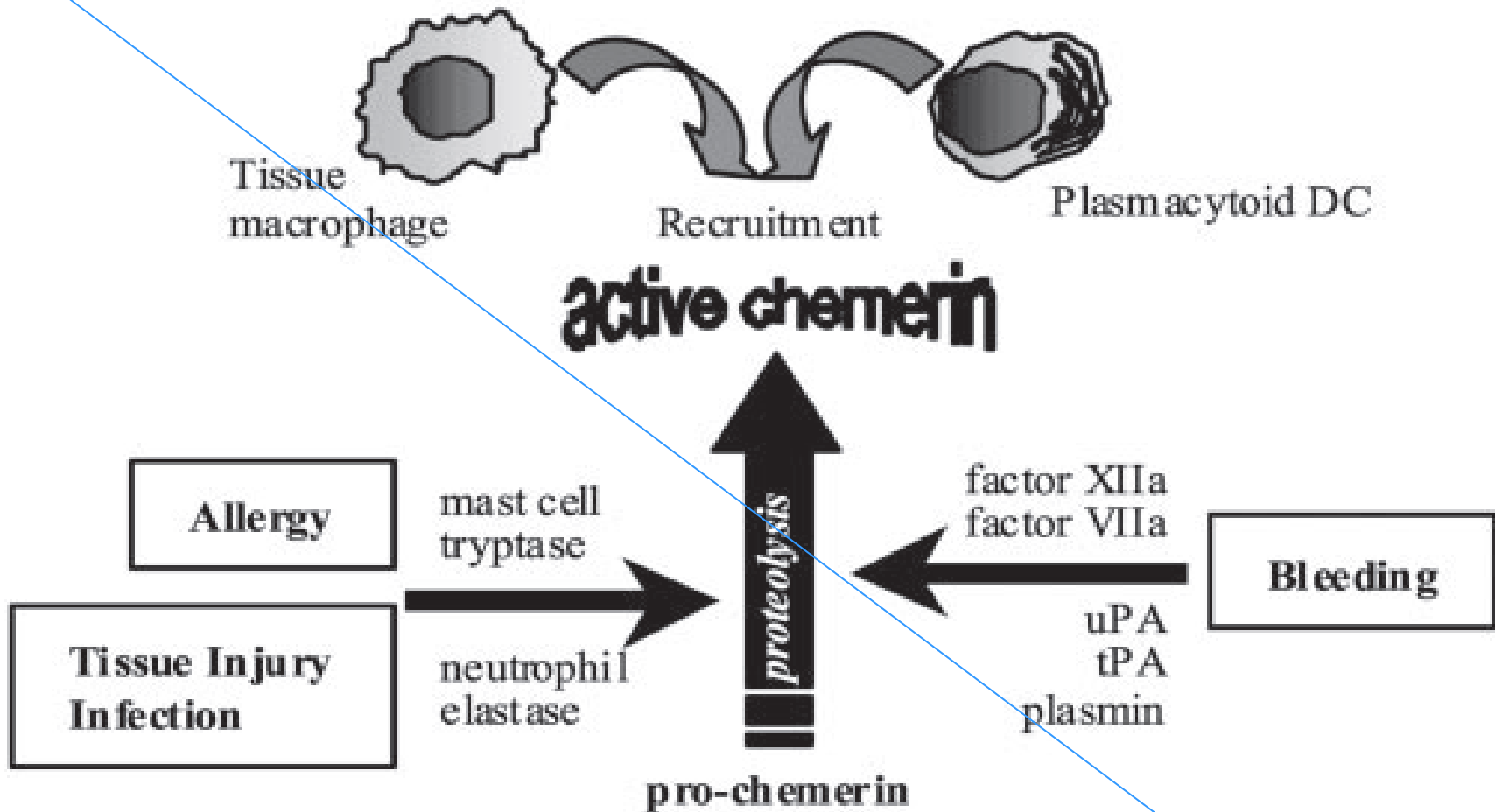
- příbuzný cystatinu C (tj. inhibitorům cysteinových proteas) a kininogenům
- bílá tuková tkáň místem vzniku i cíl pro působení chemerinu  
duální role: adipokin + chemokin

## Chemerin (2) :

- prochemerin 163 AA → **chemerin 157 AA**  
(odštěpeno 6 AA karboxylového konce)
- prochemerin je přítomen ve všech tkáních  
aktivace prochemerinu na chemerin probíhá na místech  
tkáňového poškození,  
infekce,  
alergických reakcí,  
krvácení
- přeměna (aktivace) extracelulárními serinovými proteasami  
(kaskády hemokoagulace, fibrinolýzy a zánětu)
- vrozený mediátor imunity  
aktivní chemerin v místech své přítomnosti shromažďuje  
(chemotaxí) buňky s chemerinovým receptorem, např.  
tkáňové makrofágy

## Chemerin (3) :

- nezávislý marker metabolického syndromu
- schopen indukovat insulinovou rezistenci v kosterním svalu
- stimuluje insulinem zprostředkovaný příjem Glc do adipocytu (je tedy adipokinem, regulujícím funkci adipocytu)  
receptor pro chemerin je spojen s G-proteinem  
uvolňuje intracelulární kalcium  
neovlivňuje tělesnou hmotnost a koncentraci většiny lipidů



Chemerin activation by multiple serine protease-mediated pathways triggered by injury, inflammation, or infection.

## Bílá tuková tkáň :

- produkuje angiotensinogen → RAAS → zv.  $[\text{Na}^+]$   
→ zv. vodu → hypertenze  
(obesita může být doprovázena hypertenzí)
- nemá schopnost syntezovat pohlavní steroidy a glukokortikoidy de novo,  
avšak je schopna zajistit enzymové změny steroidů především z inaktivních na aktivní formy  
(a také androgenů na estrogeny)

