



# ADIPOKINY

© Biochemický ústav LF MU (V.P.) 2010

# Adipokiny (adipocytokiny):

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

## 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 inzulinu,  
                            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 aktivátoru plasminogenu, 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.

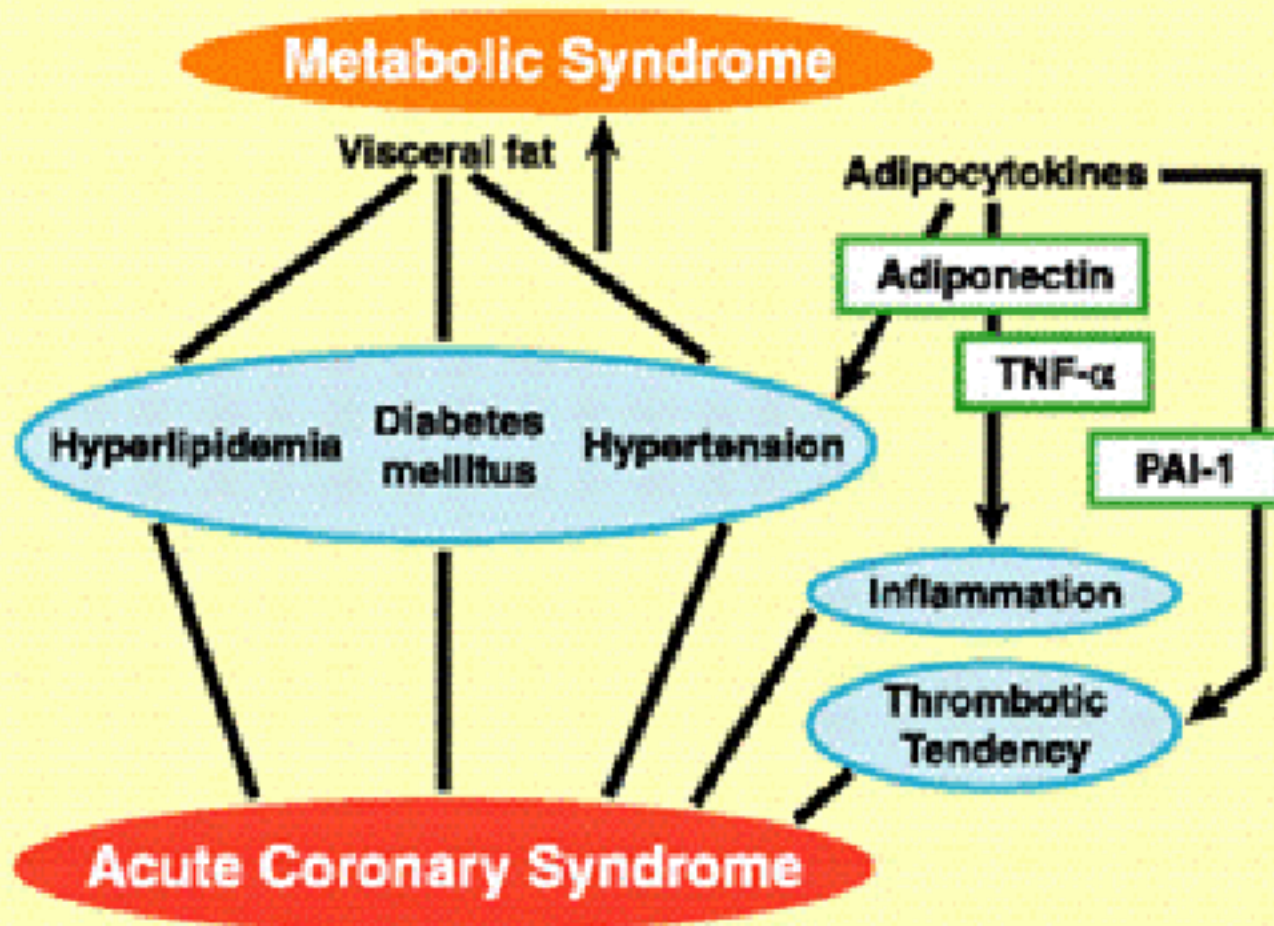
# Adipokiny a insulinová resistence (IR):

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

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

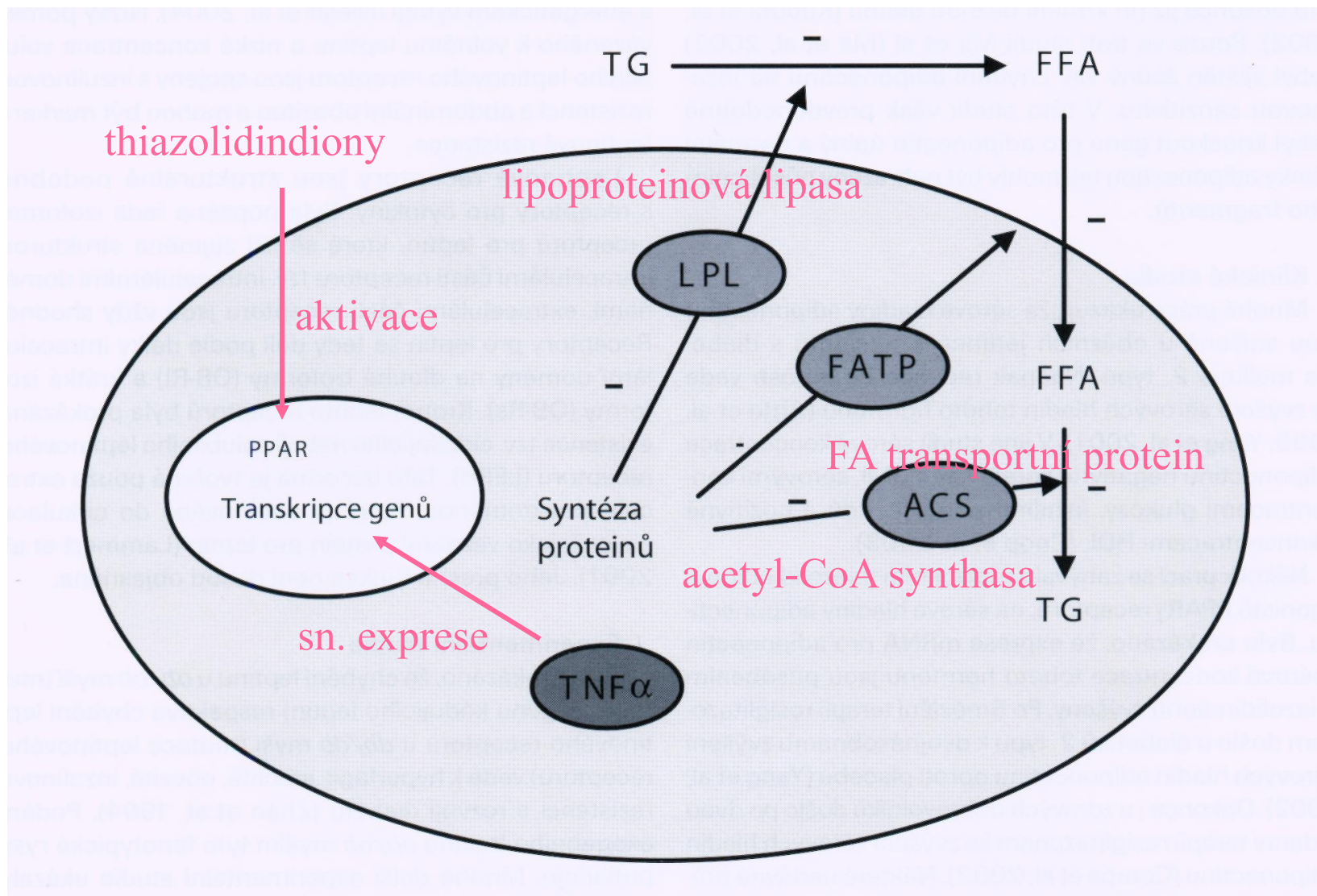
zv. = zvýšen/í

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, 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

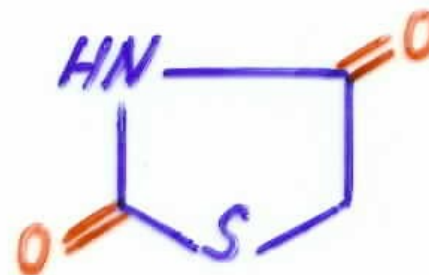
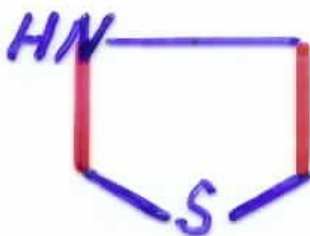
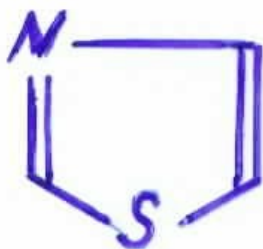
## Receptory „PPAR“

= 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

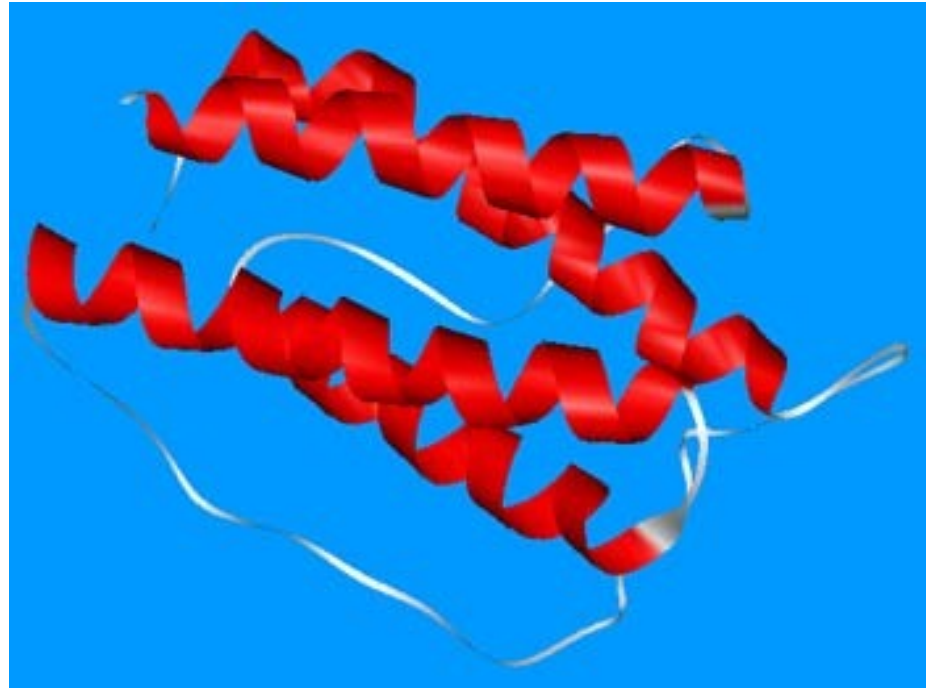
# Leptin (1994)

λεπτος = tenký → „štíhlý“

vs. leptinová resistance !



# Leptin

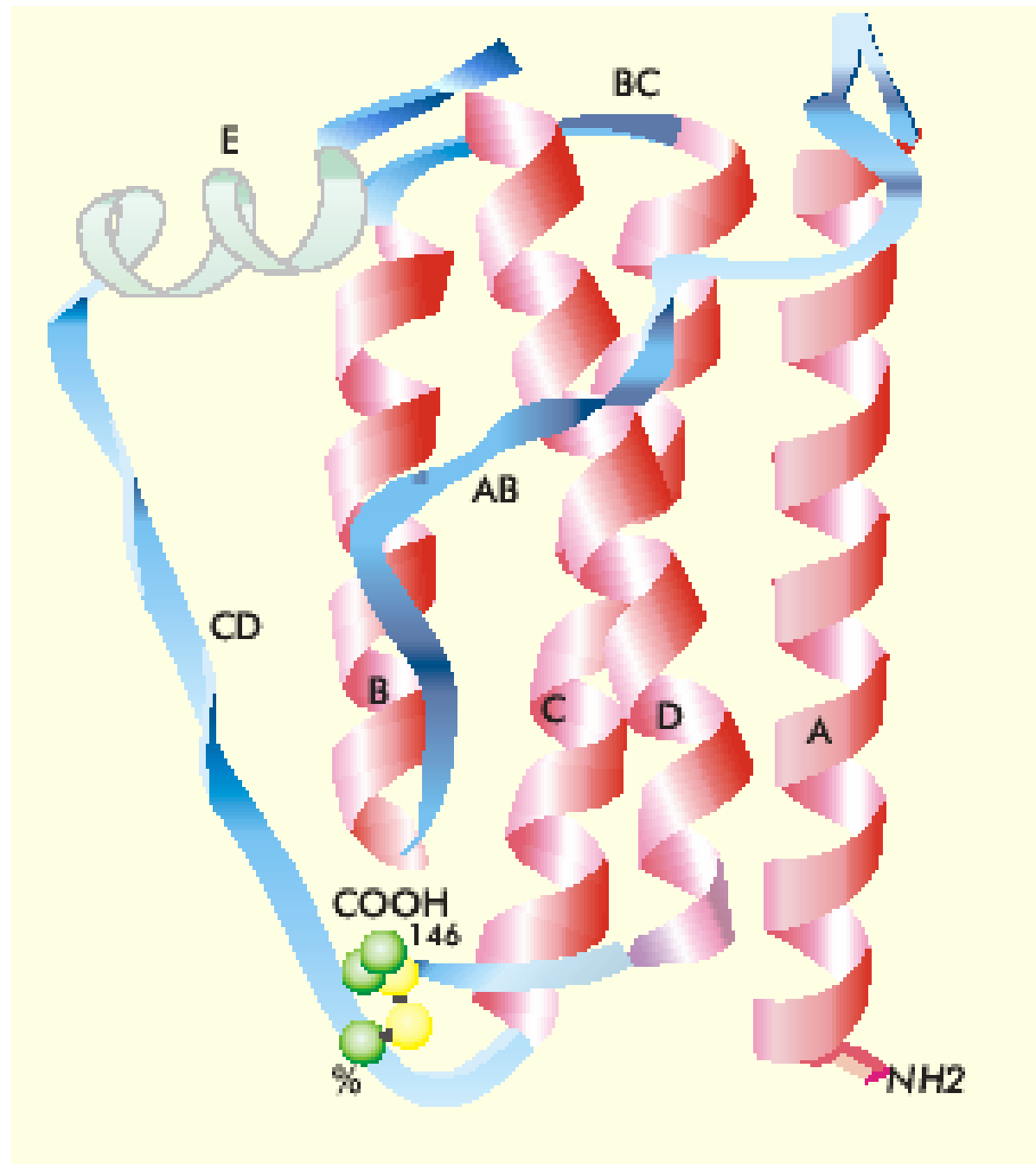


$M_r = 16.000$

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

- info o množství skladované energie v adipocytech  
→ hypothalamus

# Leptin





# Leptin

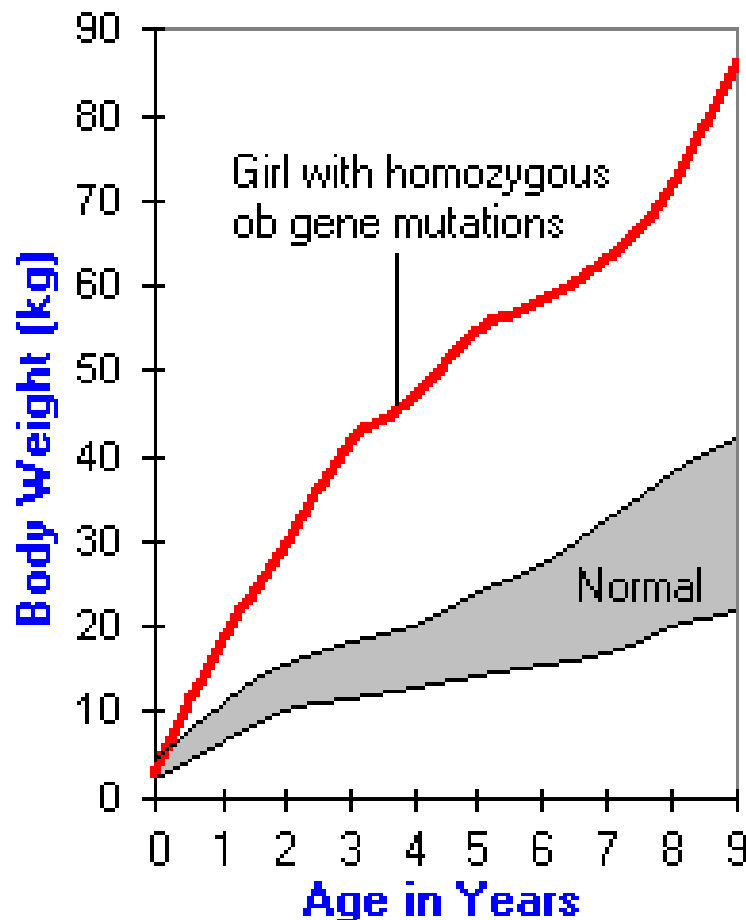


ob – gen: ob/ob mutace a normální myš

## Deficit leptinu (ob-gen):

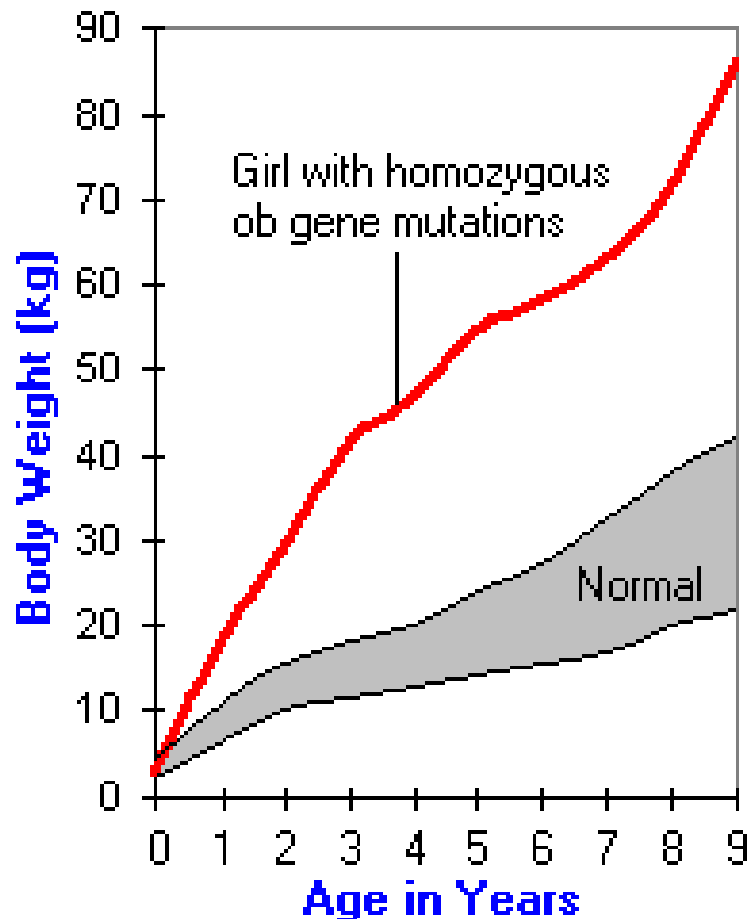
heterozygotní mutace leptinového genu → IR a hyperlipidemie

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

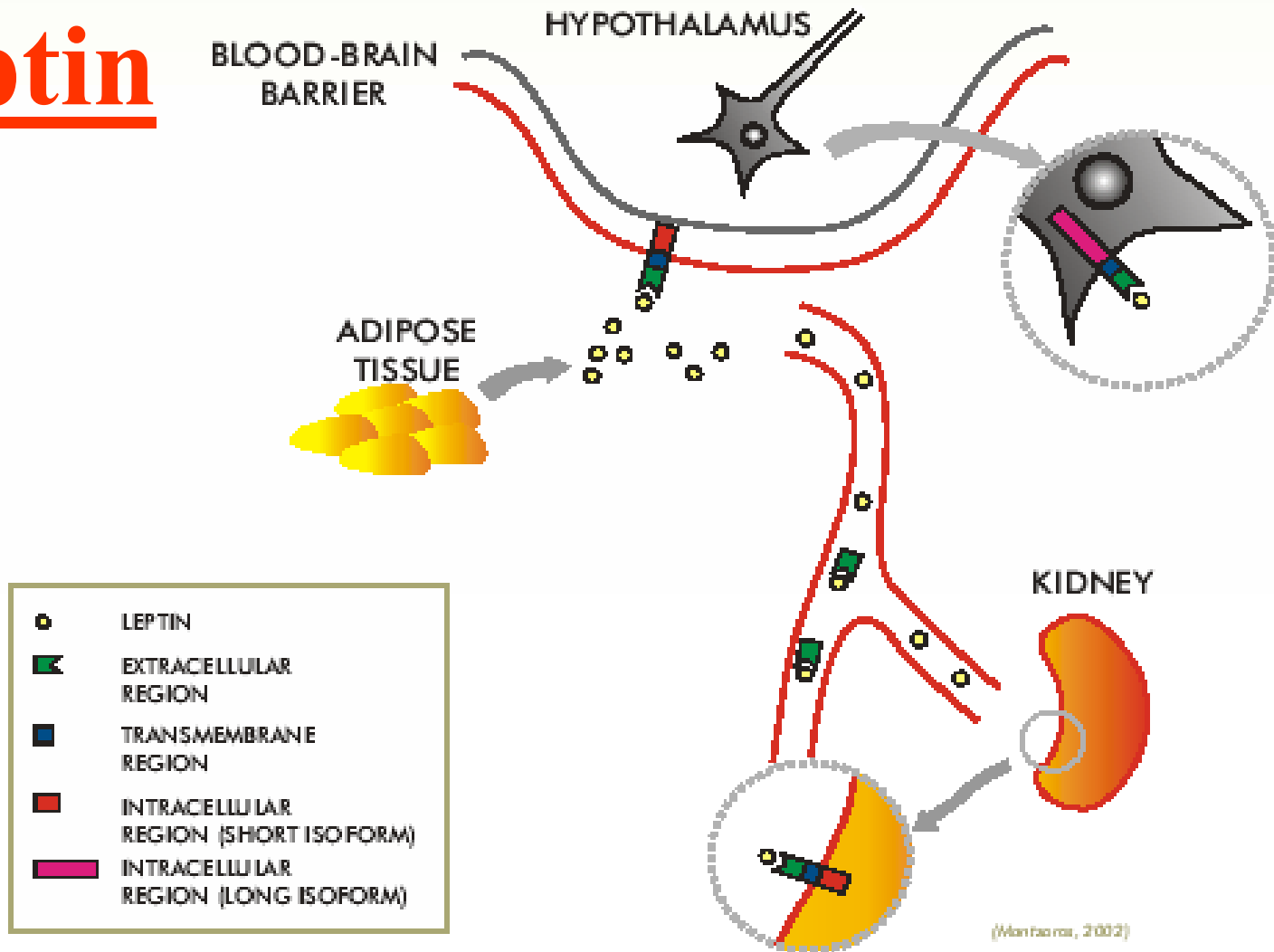
- - 16,4 kg tuku
- redukce chuti na jídlo
- vytvořily se antileptinové protilátky (bez interference s účinkem hormonu!)
- (u heterozygotů nebylo takto dosaženo redukce hmotnosti)

# 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. 21

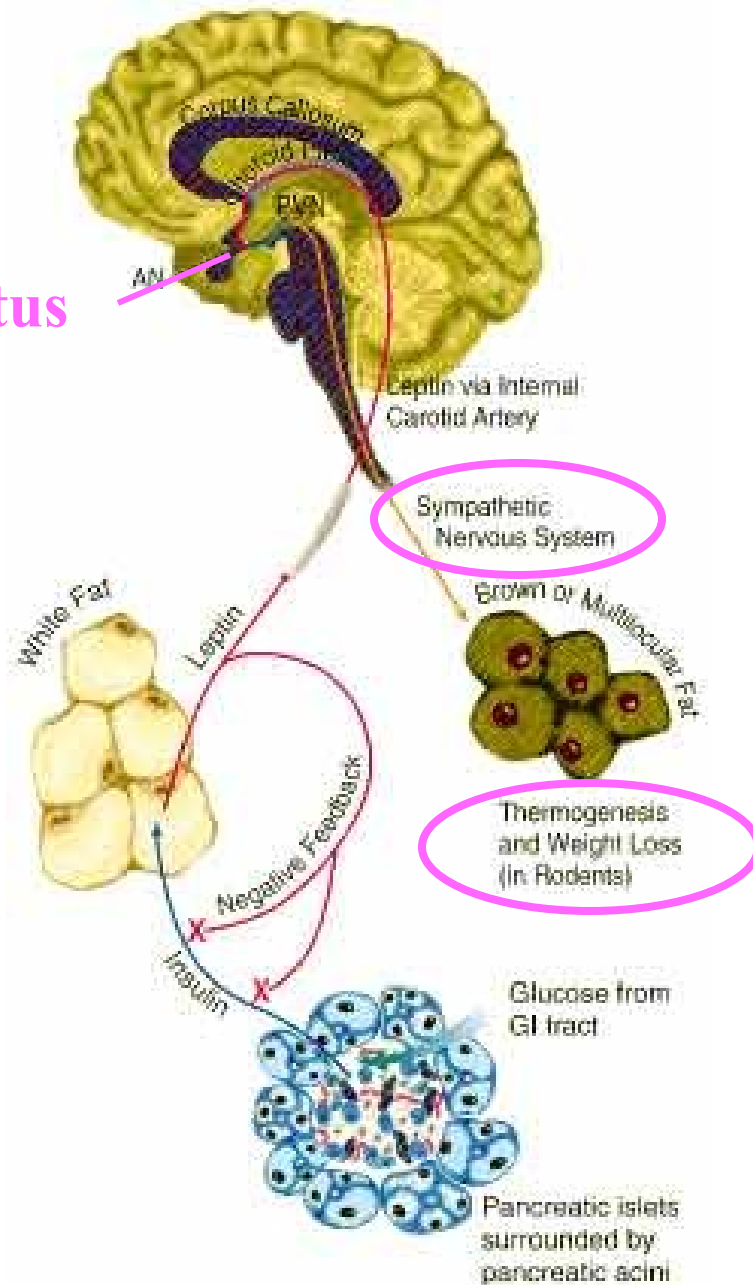
# Leptinová resistance:

- 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

# Leptin

nucleus arcuatus



$\beta_3$ -adrenoreceptor  
metabolismus,  
relaxace střeva,  
vasodilatace,  
exprese genů zasahujících  
do regulace hmotnosti

# Termogeneze (Landsberger):

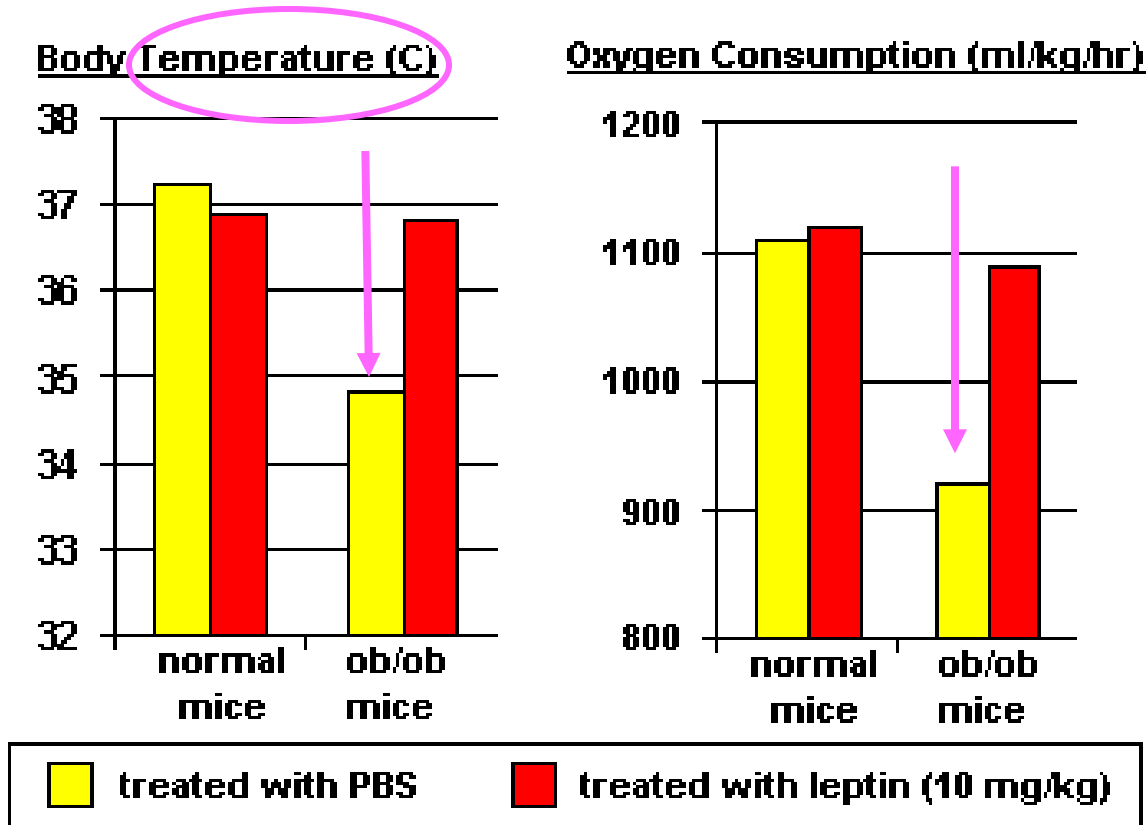
zv. IR + zv. tonu sympatiku → termogeneze  
(hnědá tuková tkáň)

tvorba tepla brání ukládání nadbytku energie  
ve formě tukové tkáně

překročení kapacity termogeneze → obezita + zv. IR



# Leptin a metabolismus:



(Adapted from Pellymounter et al., Science 269:540, 1995)

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

# Leptin

```
graph TD; Leptin[Leptin] --> ZV[ZV.]; Leptin --> Sn[Sn.]; ZV --- ZV_list["glukokortikoidy<br/>insulin<br/>TNF-α, IL-1"]; Sn --- Sn_list["katecholaminy<br/>T3 / T4<br/>cAMP<br/>androgeny"]
```

**ZV.**

glukokortikoidy

insulin

TNF- $\alpha$ , IL-1

**Sn.**

katecholaminy

T3 / T4

cAMP

androgeny

# Leptin v CSF:

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

zkratka: CSF = cerebrospinal fluid [seribrə spainl],  
mozkomíšní mok

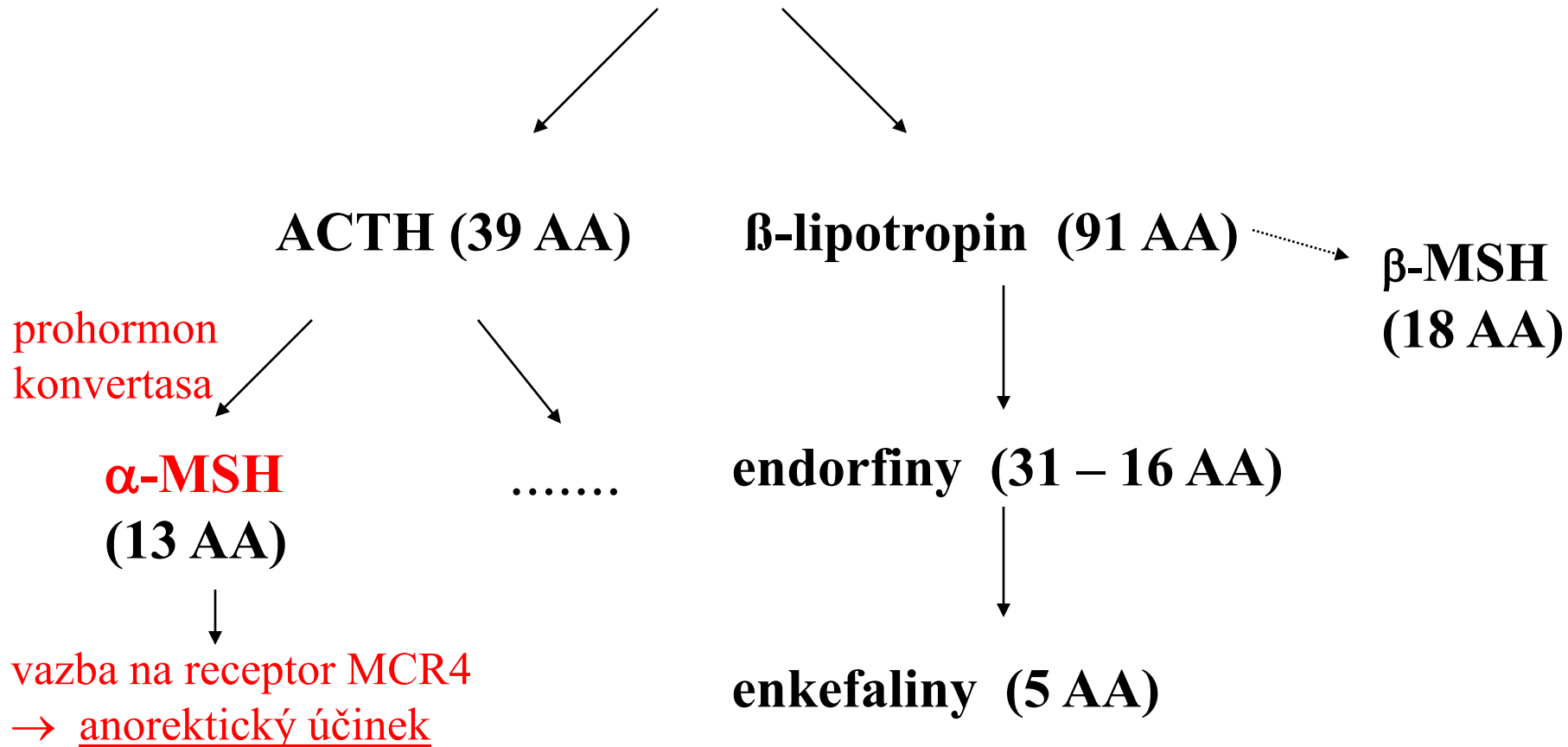
# Tvorba leptinu :

- tvorba leptinu je primárně regulována změnami vyvolanými inzulinem 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







# POMC - štěpení podporuje leptin :

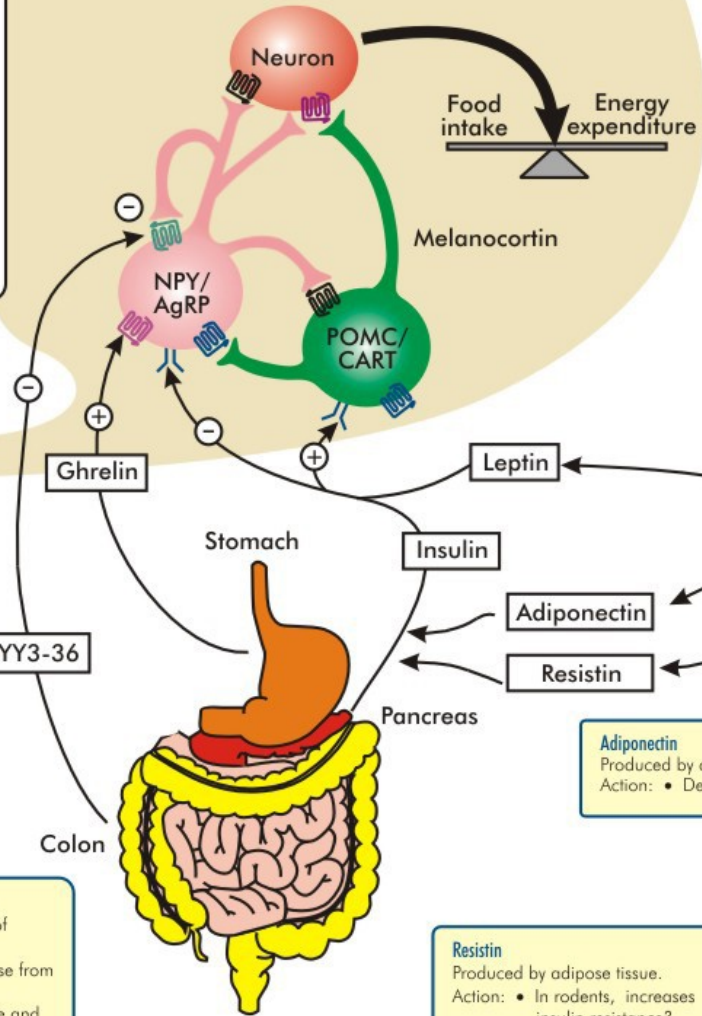
pro-opio.melano.kortin (285 AA)



# 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



**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., Casaracane, 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

# Adiponektin:

DM1

**Increased serum adiponectin:**

- Anorexia nervosa
- Type-I diabetes
- Chronic renal failure

DM2

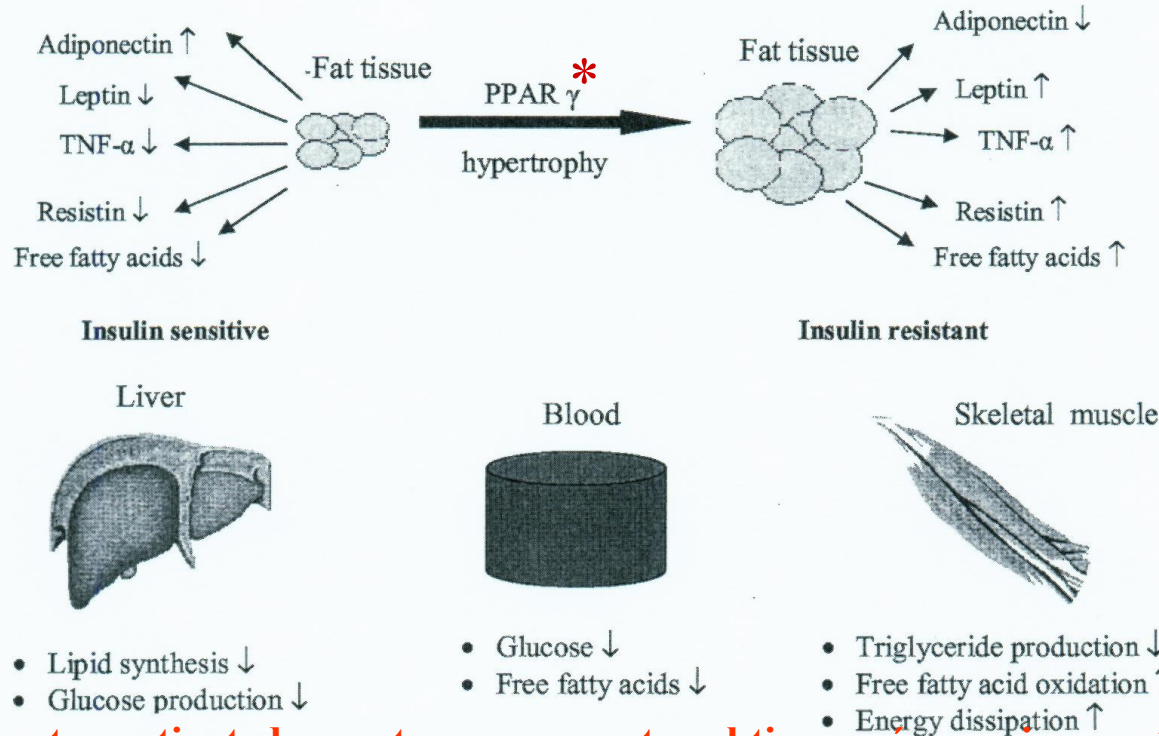
**Decreased serum adiponectin:**

- Type-II diabetes
- Coronary artery disease

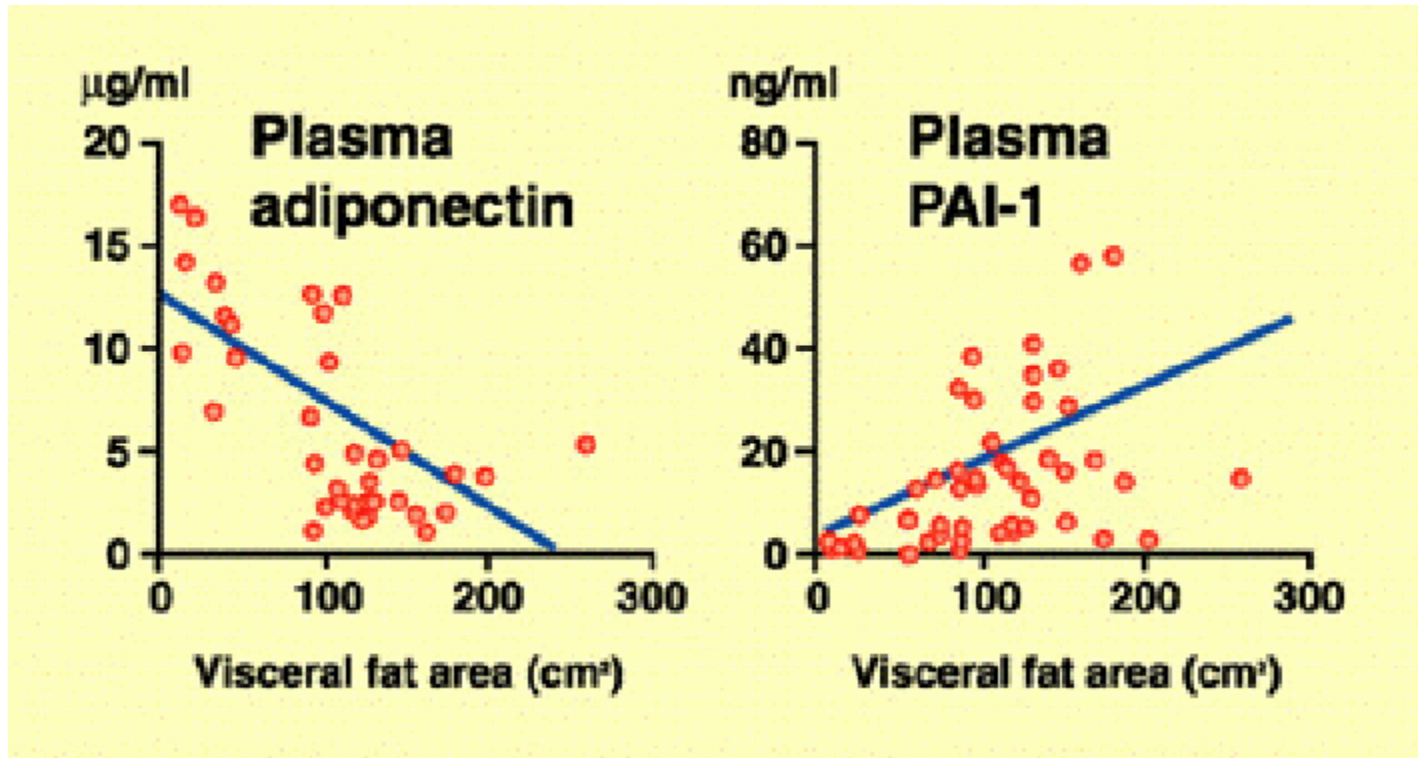
Normal

Obesity

## Adiponektin vs. ostatní adipokiny:



\*peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  = receptor aktivovaný peroxisomovým proliferátorem (transkripční faktor)



pokles adiponektinu  
vs. ostatní adipokiny !

pokles přeměny  
plasminogenu  
→ zv. koagulace

PAI = inhibitor aktivátoru plasminogenu  
Plasminogen → plasmin (= fibrinolysin)

- 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 genu pro adiponektin
- **Malé adipocyty:** vylučují „insulin zcitlivující hormon“, adiponektin, leptin, ...  
**Velké adipocyty:** sn. „insulin zcitlivující hormon“, zv. „insulin resistantní hormon“ → IR + obezita

- **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**

# RESISTIN

# Resistin: (2001)

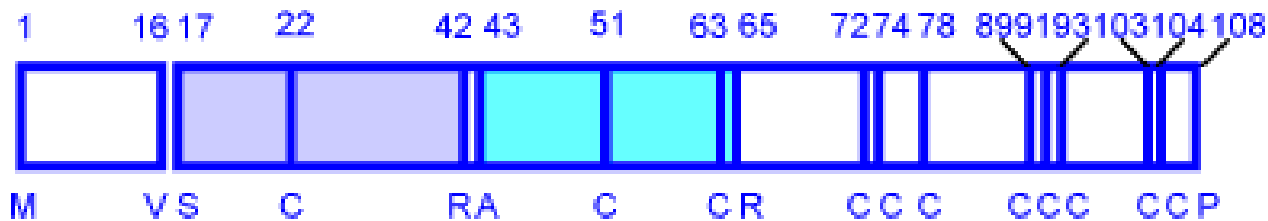
$M_r = 12.500$

92 AA

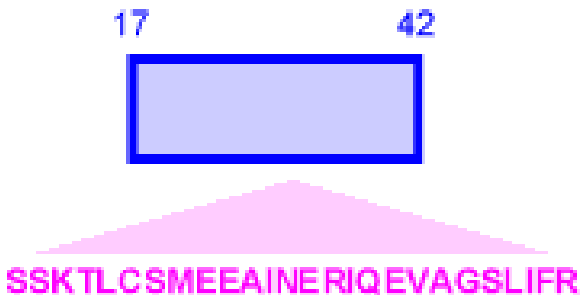
(jako monomer)

108 AA = „prepeptid“:

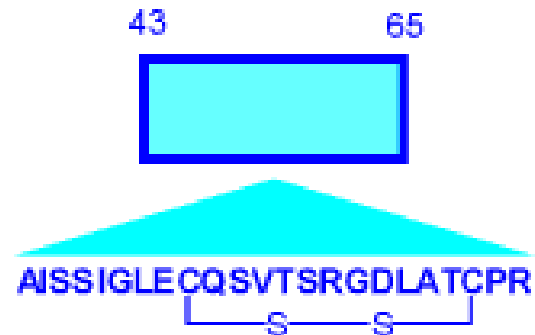
## Resistin (Human)



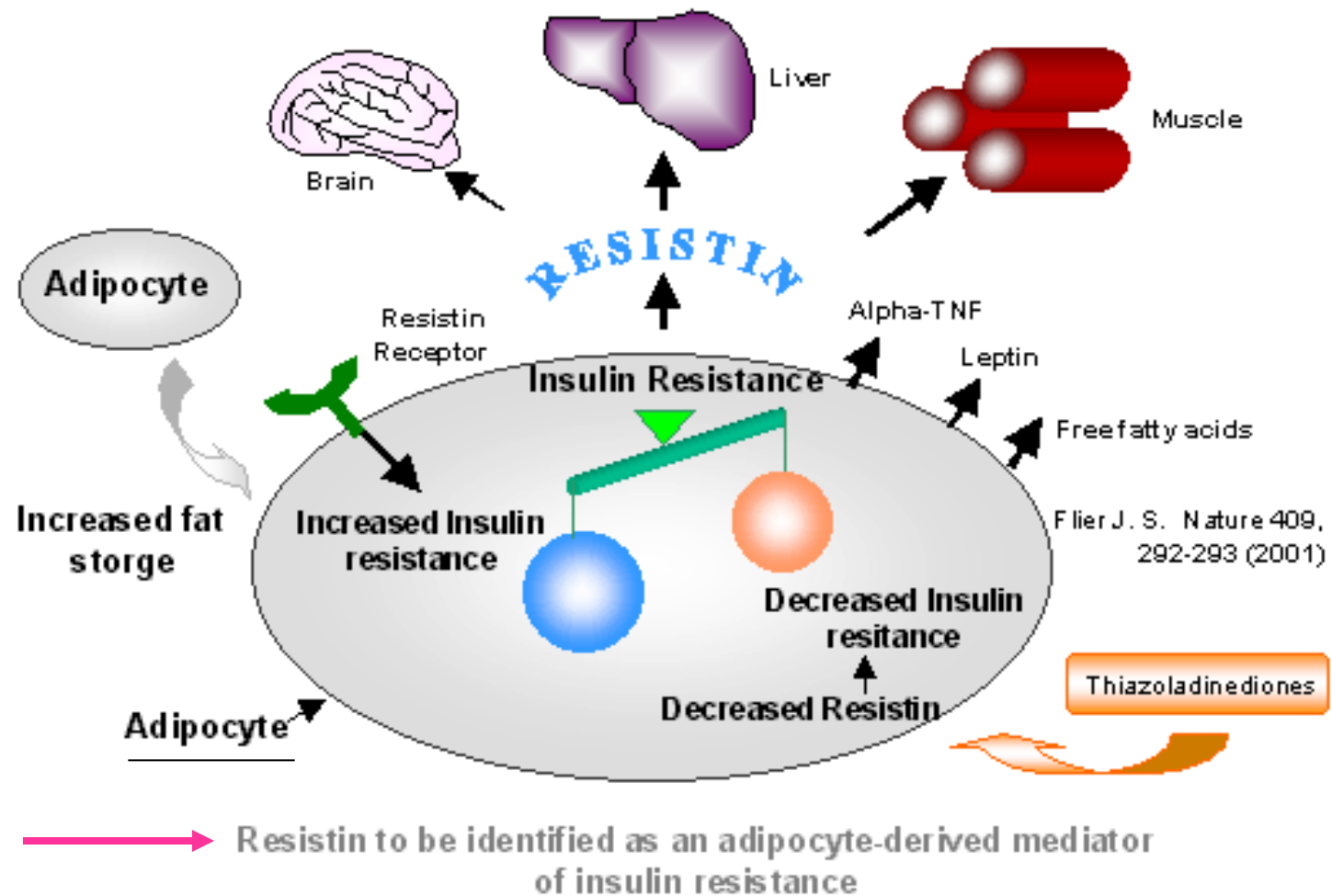
## Resistin (17-42) (Human)



## Resistin (43-65) (Human)



# Účinek resistinu:

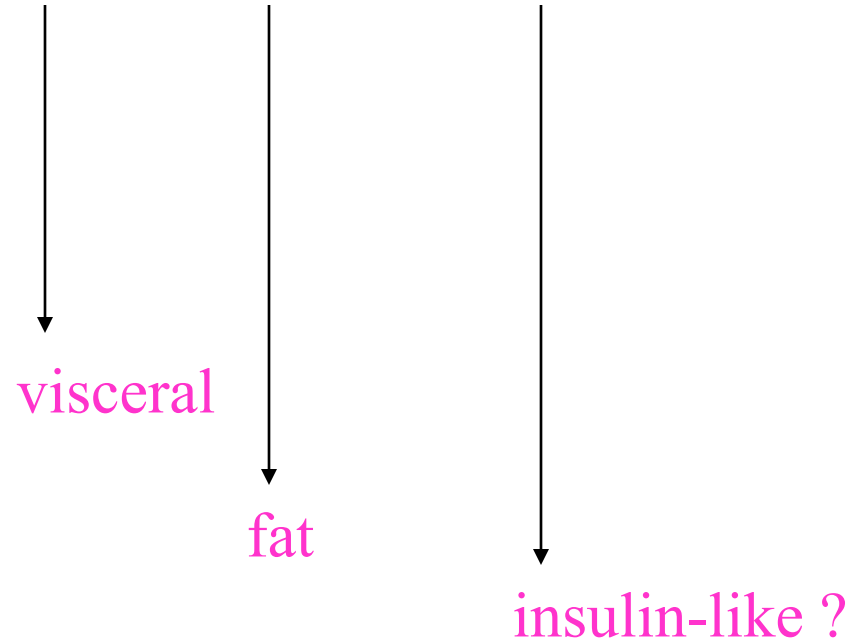




- 92 AA, ale P-resistin je dimer (1 disulfidový můstek)
- účinek: inj. → sn. Glc tolerance,  
sn. účinku insulínu (protilátky vůči resistinu  
zv. účinek insulínu)
- thiazolidindiony sn. tvorbu resistinu v adipocytech  
→ terapie DM2
- fyziologická role resistinu u člověka není známa  
u obezity a IR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

# VISEFATIN



## **VISFATIN (2005):**

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

