

AMPK

(KINASA AKTIVOVANÁ AMP)

Tomáš Kučera

Ústav lékařské chemie a klinické biochemie
2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

2013

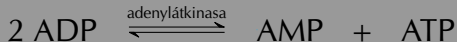
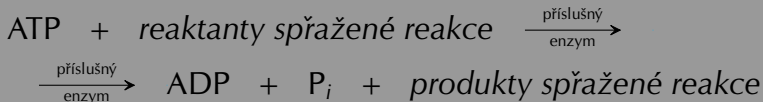


AMPK – PROTEINKINASA AKTIVOVANÁ AMP

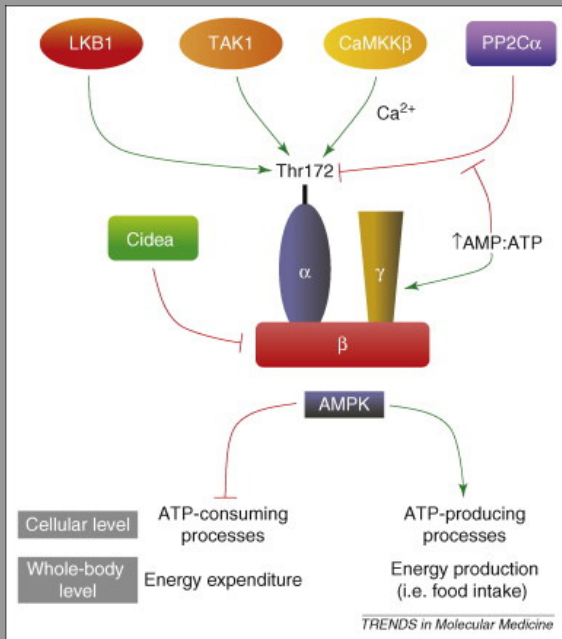
- přítomna ve všech eukaryotních buňkách
- „čidlo“ energetického stavu buňky
- „přepínač“ anabolických a katabolických procesů
 - na úrovni buňky
 - na úrovni celého organismu
- sledovanou „baterií“ je poměr $\frac{\text{AMP}}{\text{ATP}}$

AMPK – PROTEINKINASA AKTIVOVANÁ AMP

- přítomna ve všech eukaryotních buňkách
- „čidlo“ energetického stavu buňky
- „přepínač“ anabolických a katabolických procesů
 - na úrovni buňky
 - na úrovni celého organismu
- sledovanou „baterií“ je poměr $\frac{\text{AMP}}{\text{ATP}}$

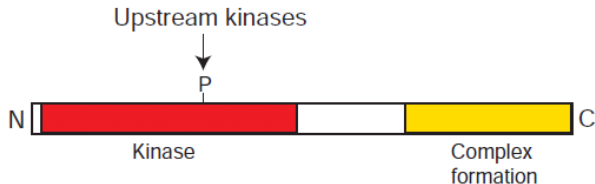


STRUKTURA A REGULACE AMPK

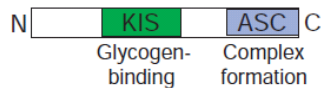


STRUKTURA A REGULACE AMPK

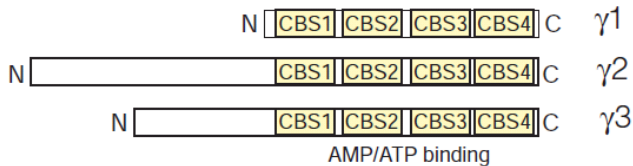
A α subunits



B β subunits

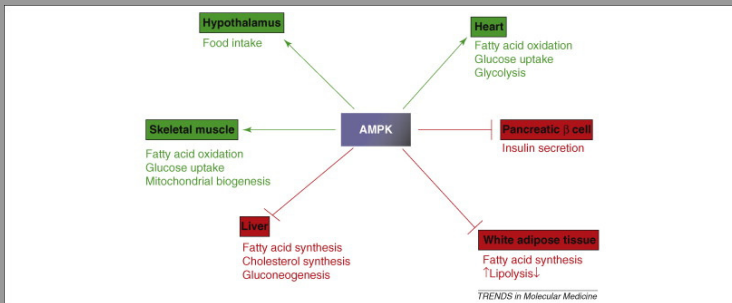


C γ subunits



OVlivňOVANÉ PROCESY

- anabolické
 - glukoneogeneze, syntéza mastných kyselin, cholesterolu, triglyceridů
- katabolické
 - glykolýza, oxidace MK
- příjem glukosy, příjem potravy



METABOLISMUS LIPIDŮ

- inhibice ACC a HMG-CoA reductasy
- snížení exprese FAS
- aktivace MCD
 - inhibice syntézy MK
 - snížení inhibice CPT1 \Rightarrow zvýšení β -oxidace
- inhibice HSL

HOMEOSTÁZA GLUKOSY

- rovnováha mezi produkcí v játrech a spotřebou v ostatních orgánech
- translokace a exprese GLUT4
- zvýšení exprese hexokinasy
- inhibice PEPCK a G6Pasy
- inhibice GS
- velká koncentrace glykogenu potlačuje aktivaci AMPK

ZPROSTŘEDKOVÁNÍ ÚČINKU HORMONŮ

- **leptin** – příjem potravy a neuroendokrinní kontrola energetického metabolismu
 - rychlá aktivace AMPK působením přímo na sval
 - pomalejší aktivace přes hypothalamus (α -adrenergní receptory) a melanokortin ve svalu
- závislost na typu svalu
 - AMPK α 2 β 1 – fosforylace ACC-2 v cytoplasmě
 - AMPK α 2 β 2 – translokace do jádra – indukce exprese PPAR α

ZPROSTŘEDKOVÁNÍ ÚČINKU HORMONŮ

- **adiponektin** – aktivuje příjem Glc a oxidaci MK ve svalu, snižuje tvorbu Glc v játrech a všeobecně zvyšuje citlivost k insulinu
 - koncentrace snižená u obezity a diabetu 2. typu
 - stimulace fosforylace AMPK v játrech, ve svalu a v bílém tuku
- **resistin** – inhibuje příjem a oxidaci MK ve svalu, zvyšuje tvorbu Glc v játrech, inhibuje diferenciaci adipocytů a zvyšuje rezistenci k insulinu
 - závislost na metabolickém stavu – snížený při nedostatku živin, zvýšený při obezitě a rezistenci k insulinu
 - snižuje aktivaci AMPK v játrech

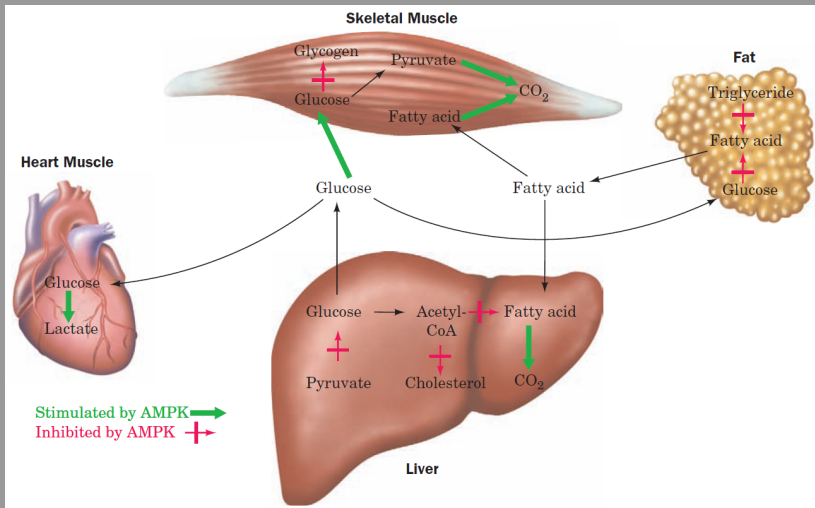
ZPROSTŘEDKOVÁNÍ ÚČINKU HORMONŮ

- **ghrelin** – tvořen hlavně v žaludku, orexigenní účinky, spojen s přírůstkem váhy a tuku
 - inhibuje AMPK v játrech a v bílém tuku \Rightarrow zvýšená glukoneogeneze a lipogeneze
 - nepůsobí na AMPK ve svaích
- **endokanabinoidy** – stimulace příjmu potravy, syntézy MK a glukoneogeneze v periferních tkáních
 - inhibice AMPK v játrech a bílém tuku \Rightarrow akumulace tuku a nárůst váhy
 - bez vlivu na AMPK ve svalu

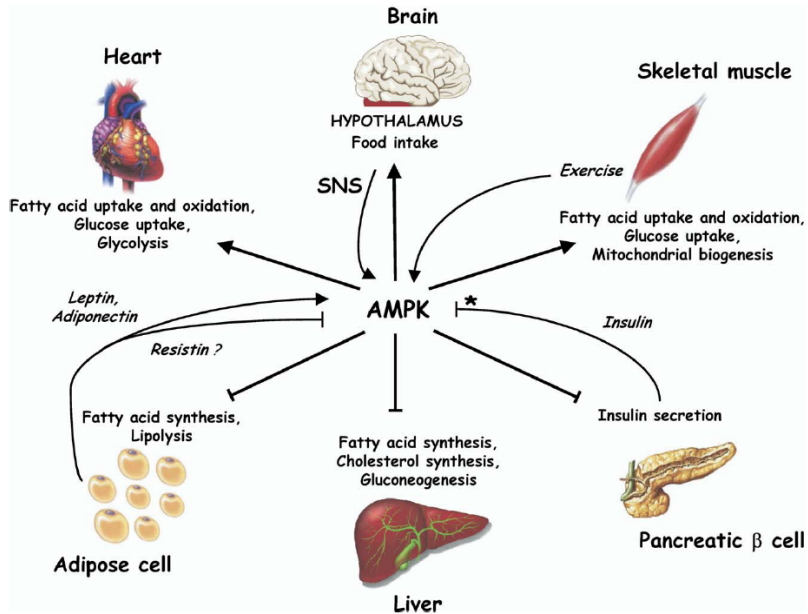
ZPROSTŘEDKOVÁNÍ ÚČINKU HORMONŮ

- **thyroidní hormony** (T4 a T3)
 - tkáňově specifický vliv na AMPK
 - – kosterní sval – aktivace AMPK přes $\text{CaMKK}\beta \Rightarrow$ snížení malonyl-CoA a stimulace oxidace MK
 - – deaktivace AMPK v játrech
 - – stimulace příjmu potravy aktivací AMPK v hypothalamu

AMPK V ORGÁNECH



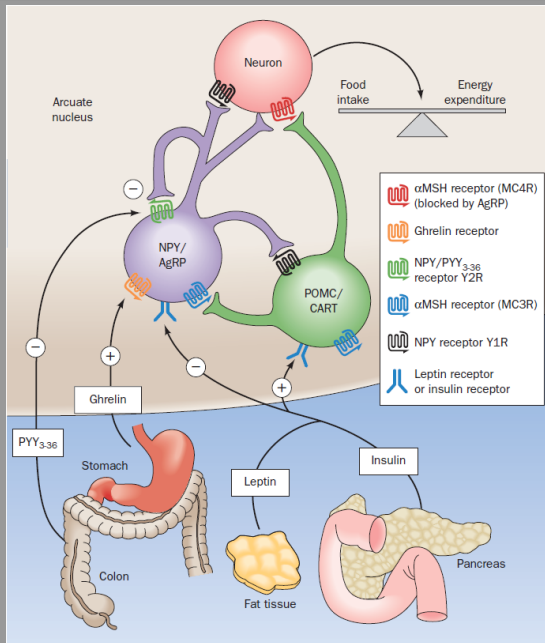
AMPK V ORGÁNECH



AMPK V HYPOTHALAMU

- hladovění aktivuje AMPK a příjem potravy ji inhibuje
- aktivace AMPK zvyšuje příjem potravy a váhu, inhibice je snižuje
- modulátor hypothalamického metabolismu MK
 - inhibice ACC
 - snížení exprese FAS
 - \Rightarrow pokles hladiny malonyl-CoA \Rightarrow stimulace CPT1 \Rightarrow zvýšení příjmu potravy
- anorexigenní signály (leptin, insulin, melanokortin...) – inhibice AMPK \Rightarrow zvýšená aktivita ACC
- orexigenní signály (glukokortikoidy, kanabinoidy, adiponektin, ghrelin...) – aktivace AMPK \Rightarrow snížená aktivita ACC
- resistin aktivuje AMPK

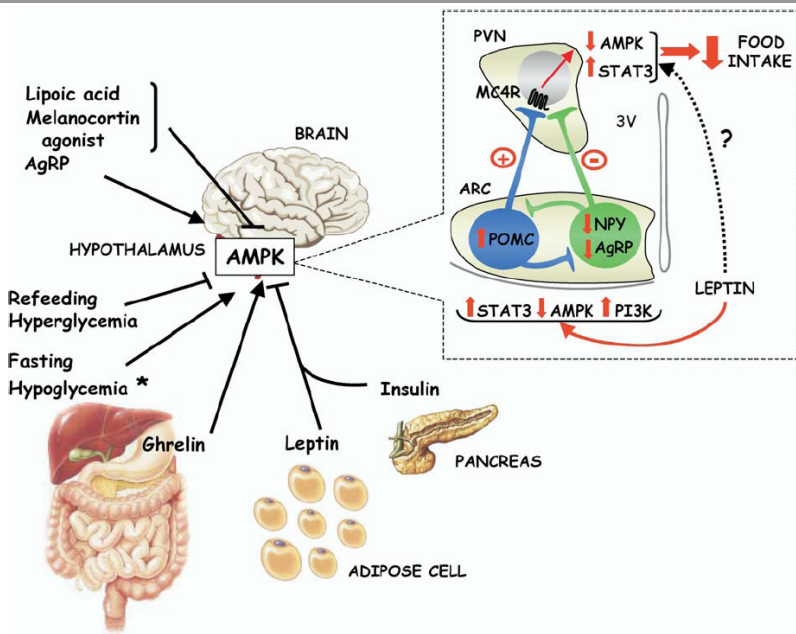
ŘÍZENÍ PŘÍJMU ENERGIE HYPOTHALAMEM



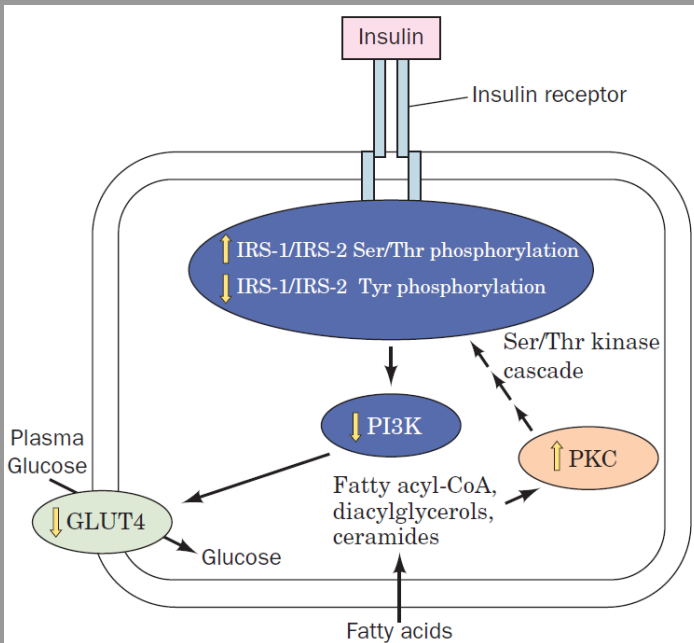
AMPK v HYPOTHALAMU

- regulace živinami a metabolity
 - glukosa a lipoová kyselina inaktivují AMPK
- integrace hormonálních a metabolických signálů

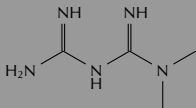
ŘÍZENÍ PŘÍJMU ENERGIE HYPOTHALAMEM



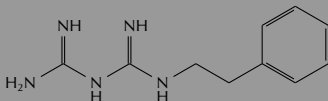
MASTNÉ KYSELINY A RESISTENCE K INSULINU



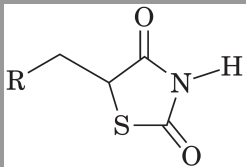
- metformin

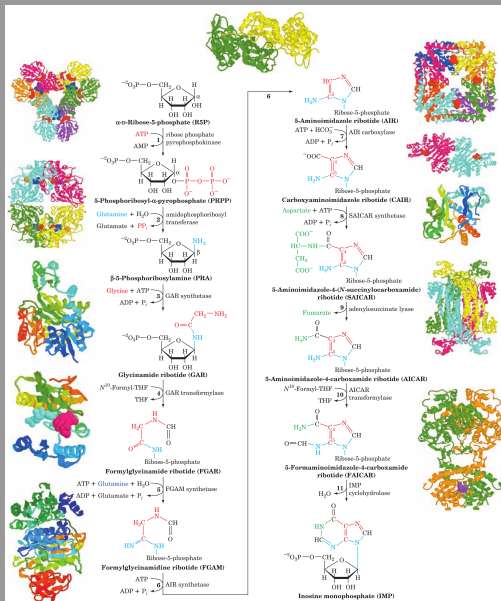


- fenformin

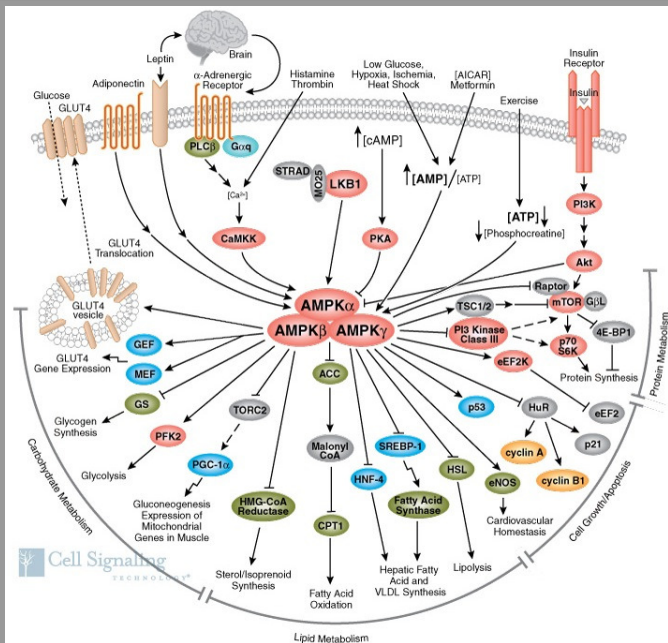


- thiazolidindion

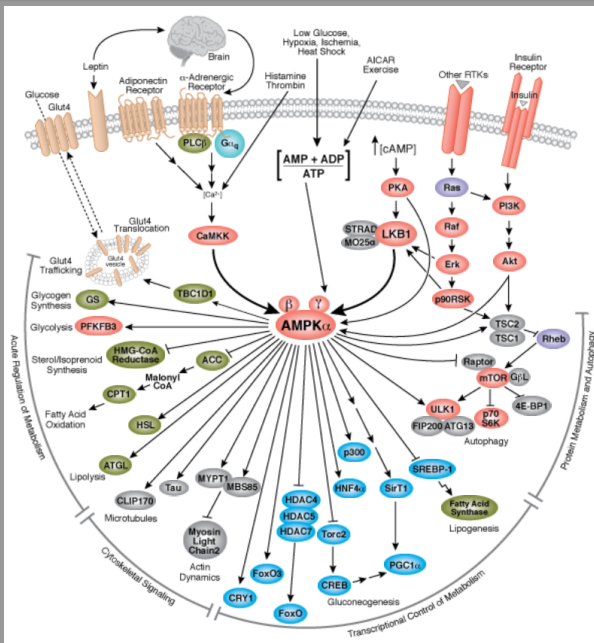




(NE)PŘEHLEDNÉ SCHÉMA – METABOLISMUS RŮZNÝCH LÁTEK



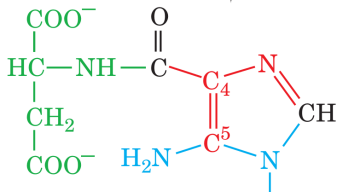
(NE)PŘEHLEDNÉ SCHÉMA – MECHANISMY SIGNÁLU



KONEC

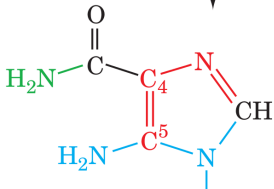
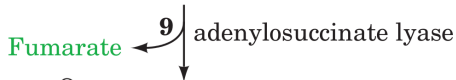
Děkuji za pozornost!

?



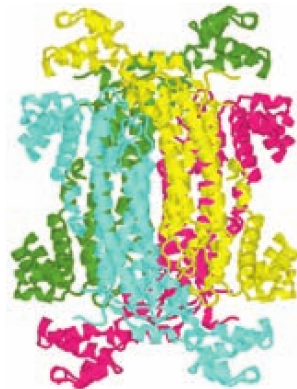
Ribose-5-phosphate

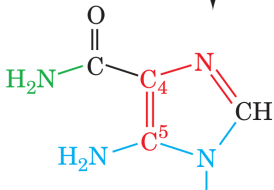
5-Aminoimidazole-4-(N-succinylcarboxamide) ribotide (SAICAR)



Ribose-5-phosphate

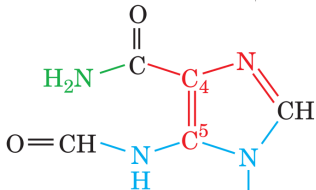
5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribotide (AICAR)





Ribose-5-phosphate

5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribotide (AICAR)



Ribose-5-phosphate

5-Formaminoimidazole-4-carboxamide ribotide (FAICAR)

