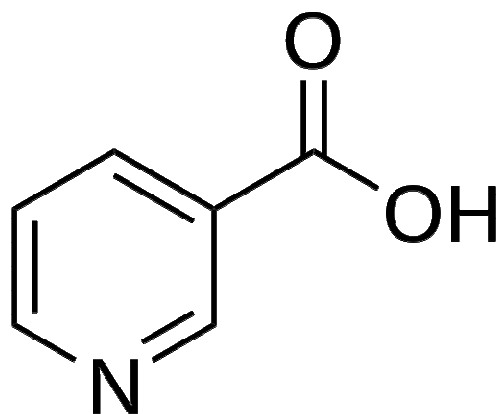
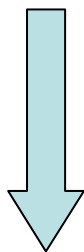




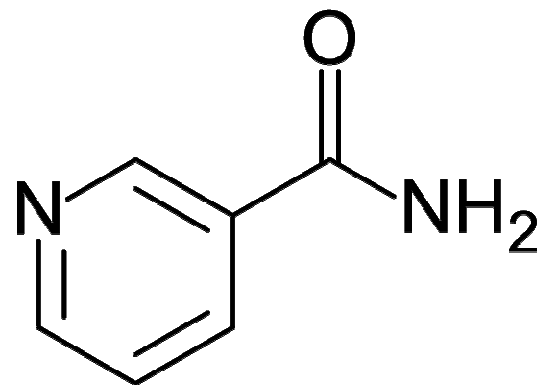
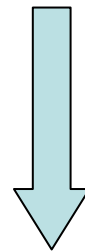
**Niacīna receptori
un
to loma metaboliskos
procesos**

Ilona Mandrika

Vitamīns B3



Niacīns = Nikotīnskābe



Nikotinamīds

aprstīta 1873 gadā
izdalīta no aknām 1937

Niacīns

Tiek sintezēts organismā

Uzņemts ar pārtikas produktiem

Funkcijas organismā:

- ▶ ir prekursors koenzīmiem (NAD/ NADP), kuri ir nepieciešami >200 enerģijas un aminoskābju metabolismā iesaistītiem enzīmiem
- ▶ ir nepieciešams holesterola, steroīdu, taukskābju sintēzei

1950. gados



Niacīns (farmakoloģiskās devās)



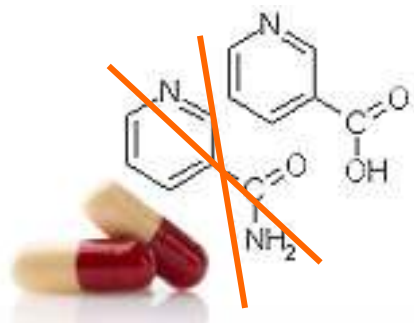
spēj samazināt holesterola līmeni serumā

un

modificēt lipoproteīnu sastāvu serumā



Lieto dislipidēmijas ārstēšanai –normalizē lipoproteīnu ainu asinīs



Dislipidēmija ir lipīdu vielmaiņas traucējumi.

To izraisa dažādi riska faktori:

- neracionāls uzturs un dzīves veids
- aptaukošanās
- cukura diabēts
- aknu slimības

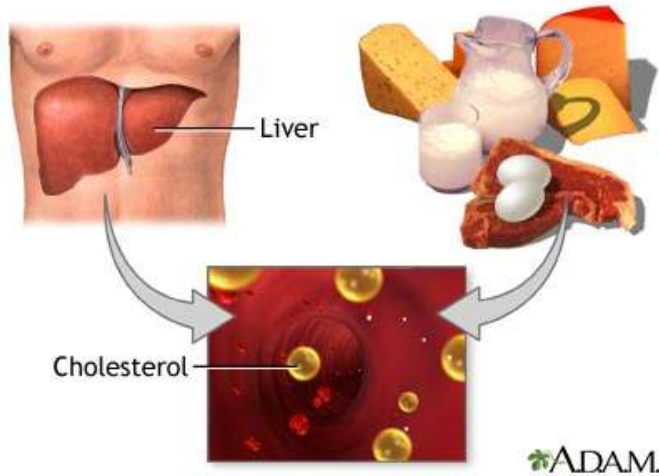
Dislipidēmija ir viens no galvenajiem **aterosklerozes riska faktoriem.**

Holesterols

Lipīds

70-90%

10-30%



nepieciešams normālai
organisma funkcionēšanai

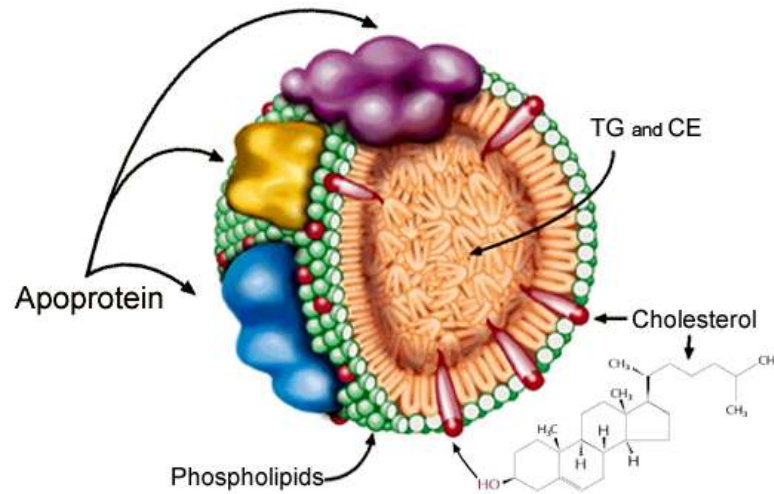
- šūnu membrānām
- D vitamīna sintēzei
- dzimumhormonu sintēzei
- žults producēšanai

Asinīs cirkulē 3 lipīdu veidi: holesterols un holesterola esteris,
fosfolipīdi,
triglicerīdi (TG)

Nav šķīstoši ūdenī

Lipoproteīni

holesterola pārnēsēji



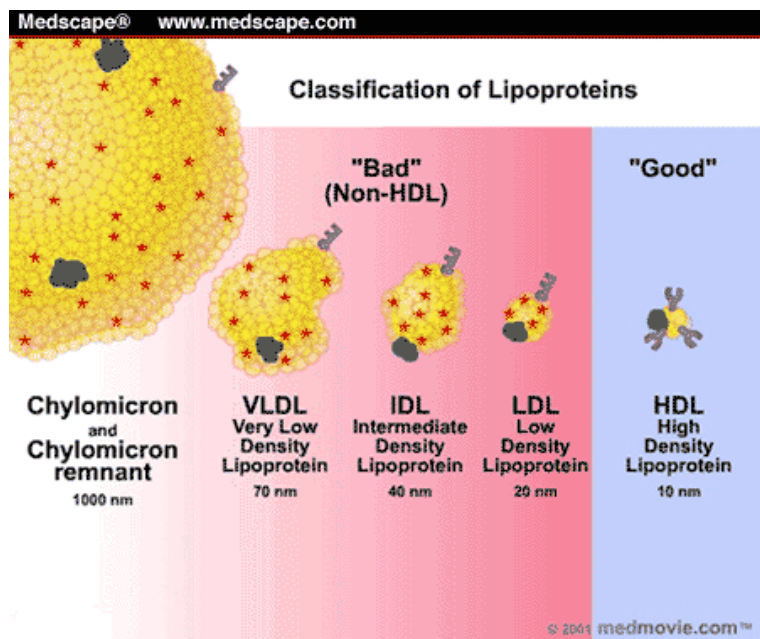
- nelielas lodītes, kas transportē taukus organismā

- sastāv no

- ◆ apolipoproteīniem
- ◆ holesterola
- ◆ triglicerīdiem (TG)
- ◆ fosfolipīdiem

CE- holesterola esteris

Lipoproteīnu veidi



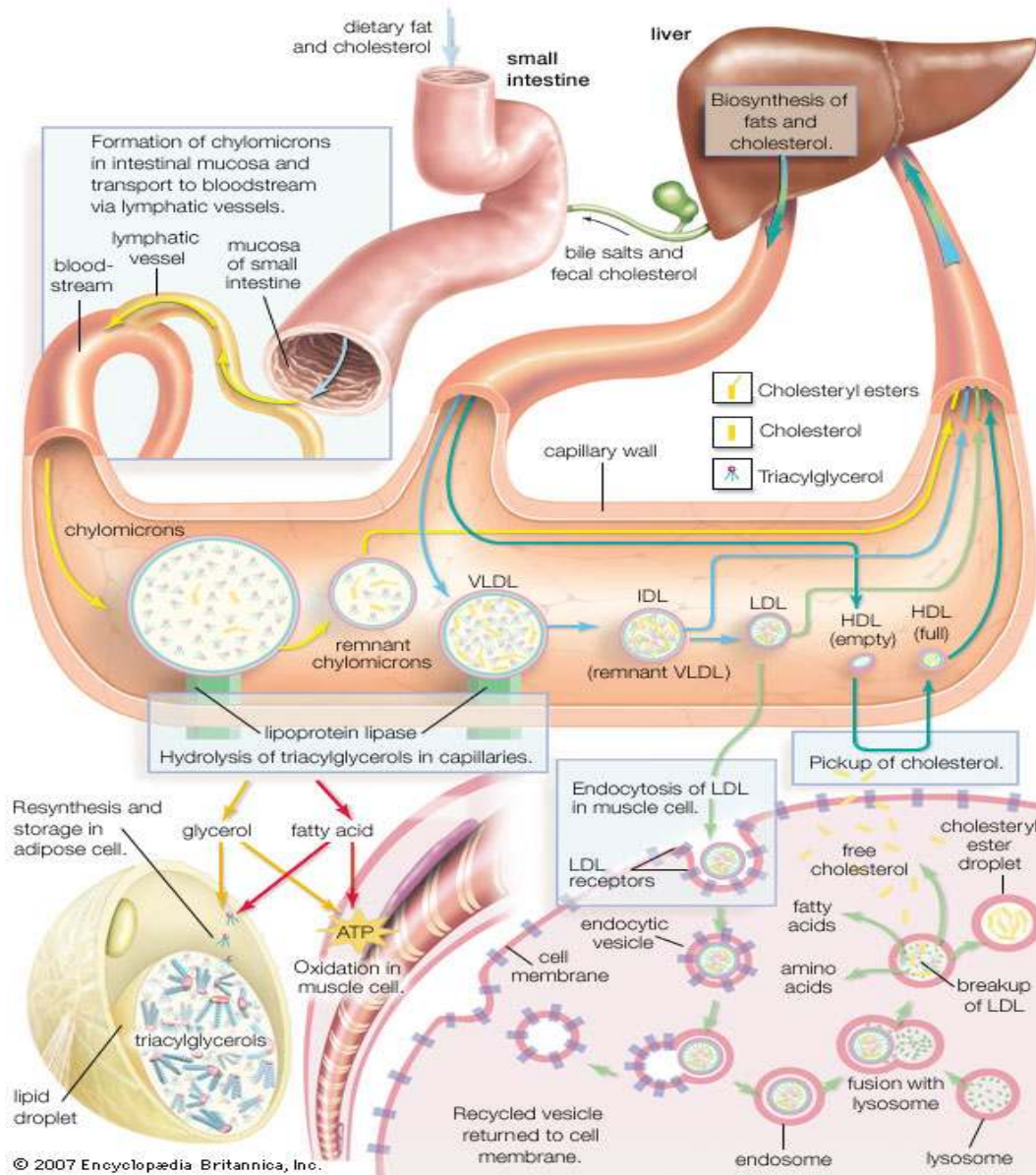
Atšķirās pēc

- ◆ blīvuma
- ◆ izmēriem
- ◆ TG/holesterola attiecības

1. Hilomikroni
2. Ļoti zema blīvuma lipoproteīns – LZBL
3. Vidējā blīvuma lipoproteīns
4. Zema blīvuma lipoproteīns – ZBL
5. Augsta blīvuma lipoproteīns - ABL

Katrs lipoproteīnu paveids spēlē būtisku lomu metaboliskos procesos.





Lipīdu transports

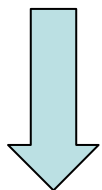
Lipoproteīni veidojās tievajā zarnā un aknās.



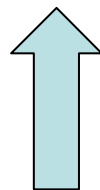
Savāc holesterīna pārpalikumu un nogādā to atpakaļ aknās, kur tas tiek pārstrādāts vai izvadīts.

Transportē holesterīnu asinīs un piegādā to šūnām.

Reversais holesterīna transports

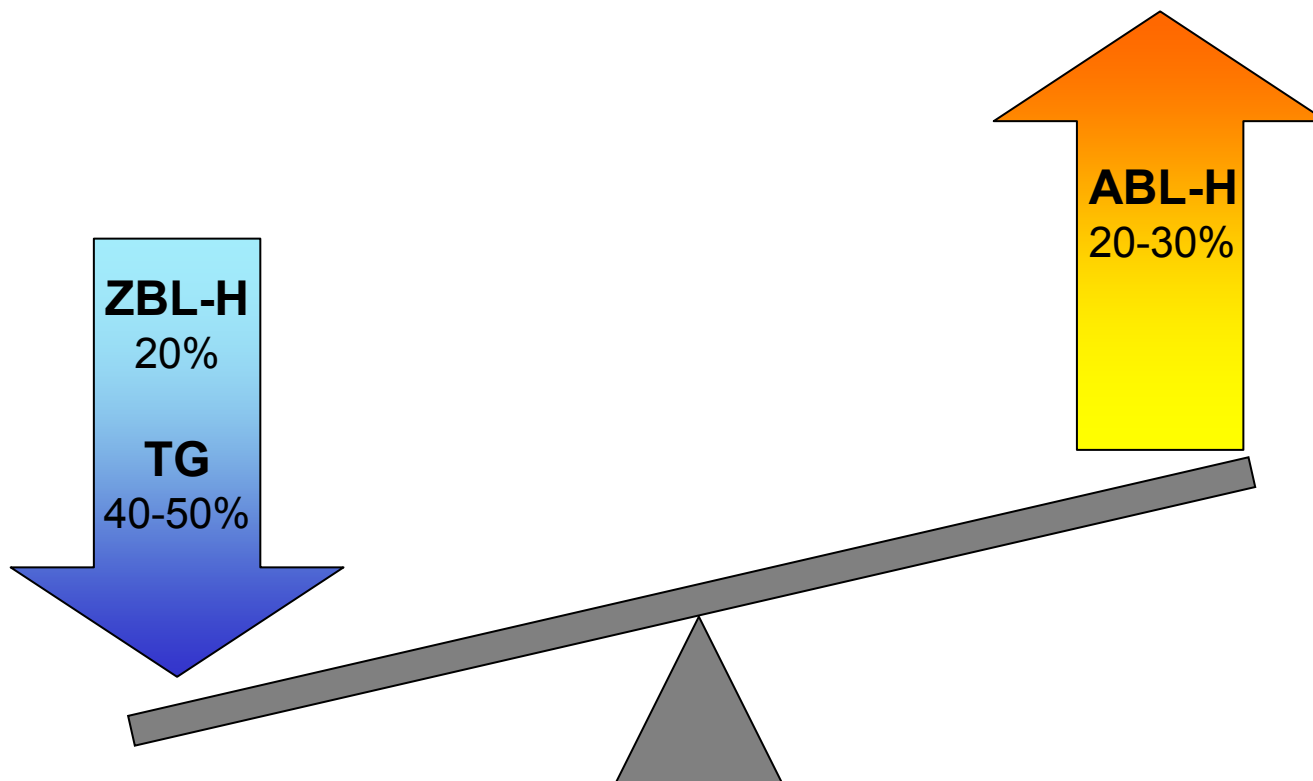


Samazina kardiovaskulāro slimību risku



Paaugstina kardiovaskulāro slimību risku

Niacīna ietekme uz lipīdu profīlu



Niacin: a broad-spectrum antiatherosclerosis agent

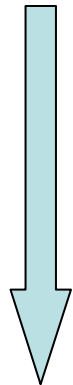
Niacin Decreases	Niacin Increases
<ul style="list-style-type: none">• Total cholesterol• Total triglycerides• VLDL-C• LDL-C• Small, dense LDL• Lp(a)• ApoB• Total cholesterol/HDL-C• LDL-C/HDL-C• ApoB and apoA-I• Fibrinogen• PAI-1• Vascular inflammation (MCP-1, VCAM-1)	<ul style="list-style-type: none">• HDL cholesterol• HDL₂ cholesterol• HDL₃ cholesterol (less than HDL₂)• ApoA-I and apoA-II• Lp-A-I• Lp-A-I + Lp-A-II (less than Lp-A-I)• Pre-β-HDL• LDL particle size• PGD₂ and PGJ₂• Blood glucose (high doses)• Uric acid• Adiponectin

Apo = apolipoprotein; HDL = high-density lipoprotein; HDL-C = HDL cholesterol; LDL = low-density lipoprotein; LDL-C = LDL cholesterol; Lp(a) = lipoprotein(a); Lp-A-I = apoA-I-containing HDL particles; Lp-A-II = apoA-II-containing HDL particles; MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1; PAI-1 = plasminogen activator inhibitor-1; PG = prostaglandin; VCAM-1 = vascular cell adhesion molecule-1; VLDL-C = very-low-density lipoprotein cholesterol.

Niacīna darbības mehānismi

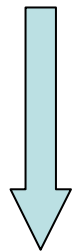
Niacīns

Adipozos audos:



cAMP līmeni
Hormonu jutīgās lipāzes aktivitāti
TG hidrolīzi
FFA izdalīšanos asinīs

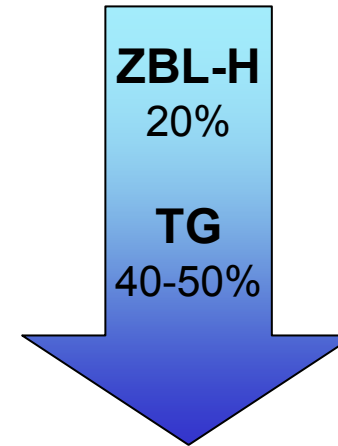
Aknās:



Diacilglicerola acetiltransferāzes 2 (DGAT2)
aktivitāti
TG sintēzi
LZBL un ZBL iepakojšanu un sekrēciju

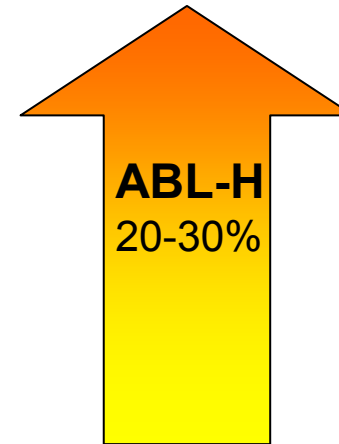


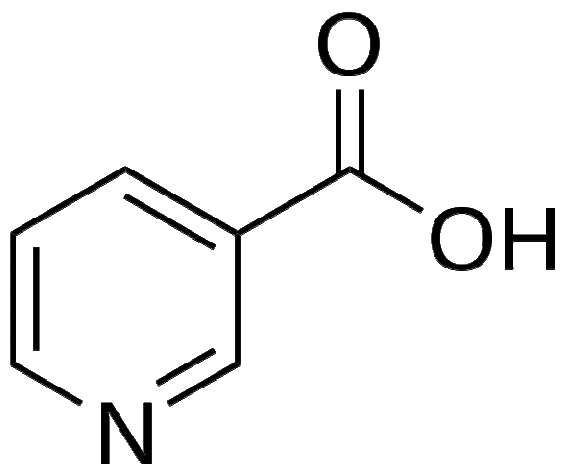
Apolipoproteīna apoB degradāciju



Niacīns

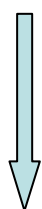
- ▶ paaugstina apoA1 sintēzi aknās
- ▶ samazina CE pārneses proteīna (CEPT) gēna ekspresiju aknās un CEPT aktivitāti plazmā
- ▶ samazina ABL uzņemšanu aknās





- ▶ lieto klīnikā jau 50 gadus
- ▶ joprojām visefektīvākas zāles augsta blīvuma holesterola līmeņa paaugstināšanai organismā
- ▶ samērā lētas zāles (1/6-1/10 daļa no statīnu cenas)

- ▶ Lieto dislipidēmijas ārstēšanai –normalizē lipoproteīnu ainu asinīs:



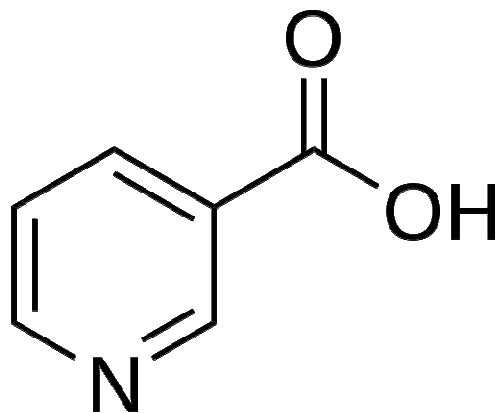
- zemā blīvuma holesterolu
- TG lipolīzi adipocītos
- brīvo taukskābju izdalīšanos asinīs



- augsta blīvuma holesterolu

- ▶ samazina sirdstriekas un aterosklerozes risku

Niacīna blakusefekti



Deva dienā ir
no 1.5 līdz 6 g

- ▶ ādas apsārtums un dedzināšana
- ▶ gremošanas traucējumi un vēdera
uzpūšanās
- ▶ aknu bojājumi

Niacīna receptori (2003.g.)

G proteīnu saistošie receptori (GPCR)



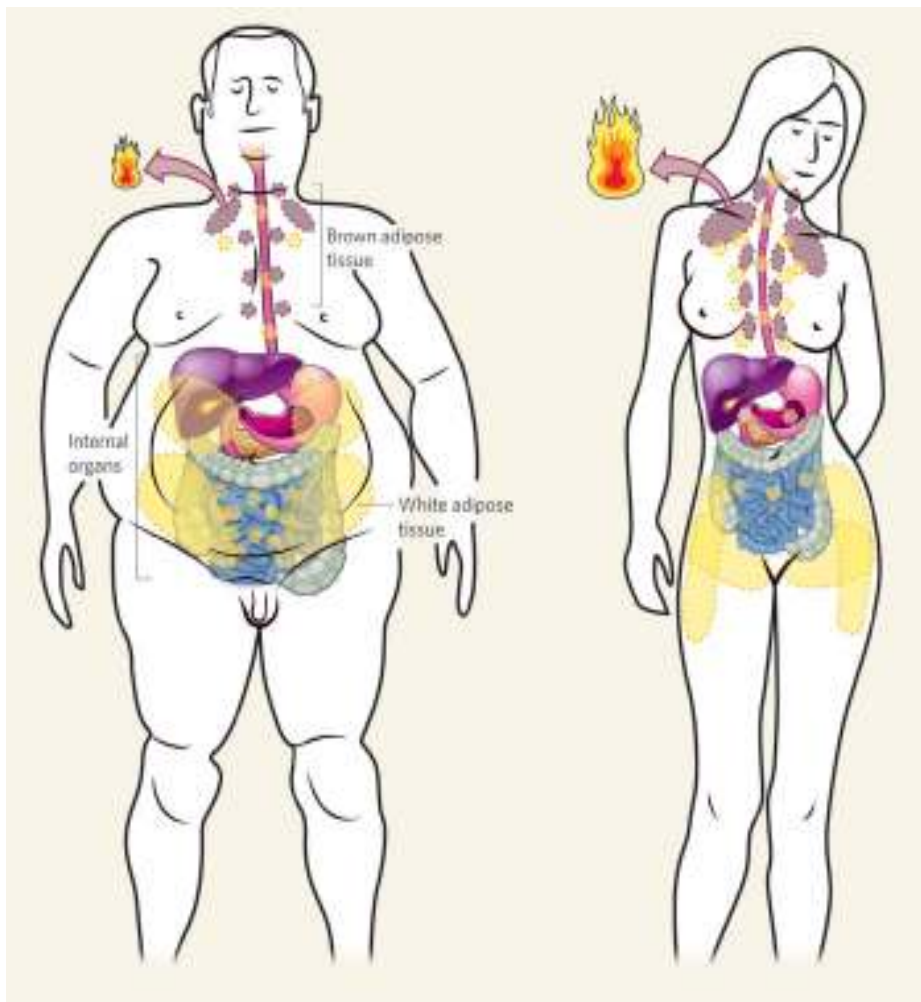
Novietoti cits aiz cita cilvēka 12. hromosomā

NIACR2

- uzrāda 96% sekvenču homoloģiju ar NIACR1
- 24aa garāks C-terminālā rajonā
- proteīnu sekvencē ir atšķirīgas tikai 15 aminoskābes
- atrasts tikai cilvēkiem un šimpanzēm

GPR81 ir aptuveni 60% homoloģija ar NIACR1 receptoru

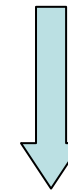
Niacīna receptoru ekspresija organisma audos



NIACR1

NIACR2

GPR81



Balto un brūno adipozo audu adipocītos



**imūnšūnās
liesā**

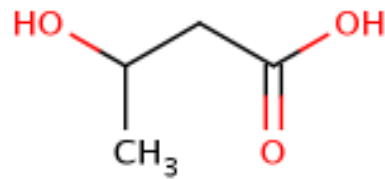
Skeleta muskuļos
nierēs un aknās



tīklenes un zarnu epitēlijā

Receptoru endogēnie ligandi

3-hidroksibutirāts

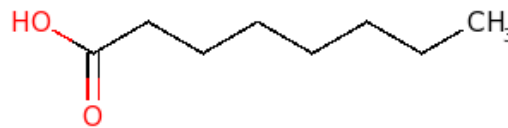


NIACR 1

2005

EC₅₀ = 770 μM

3-hidroksioktanoāts

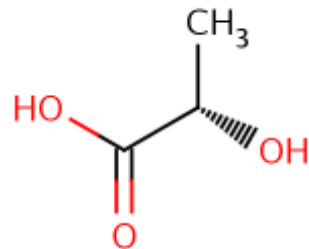


NIACR 2

2009

EC₅₀ = 8 μM

2- hidroksipropanoāts
(laktāts)



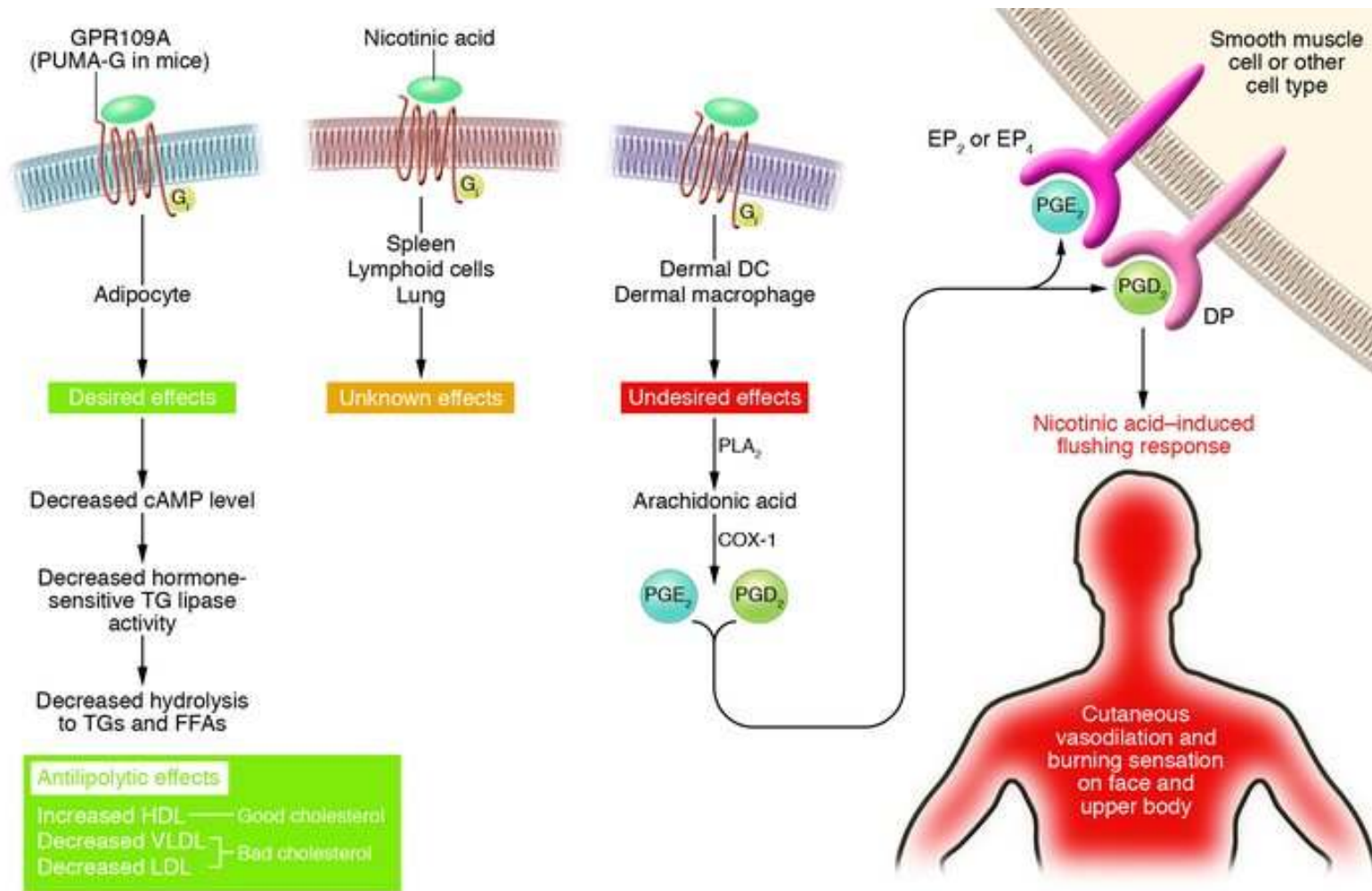
GPR81

2008

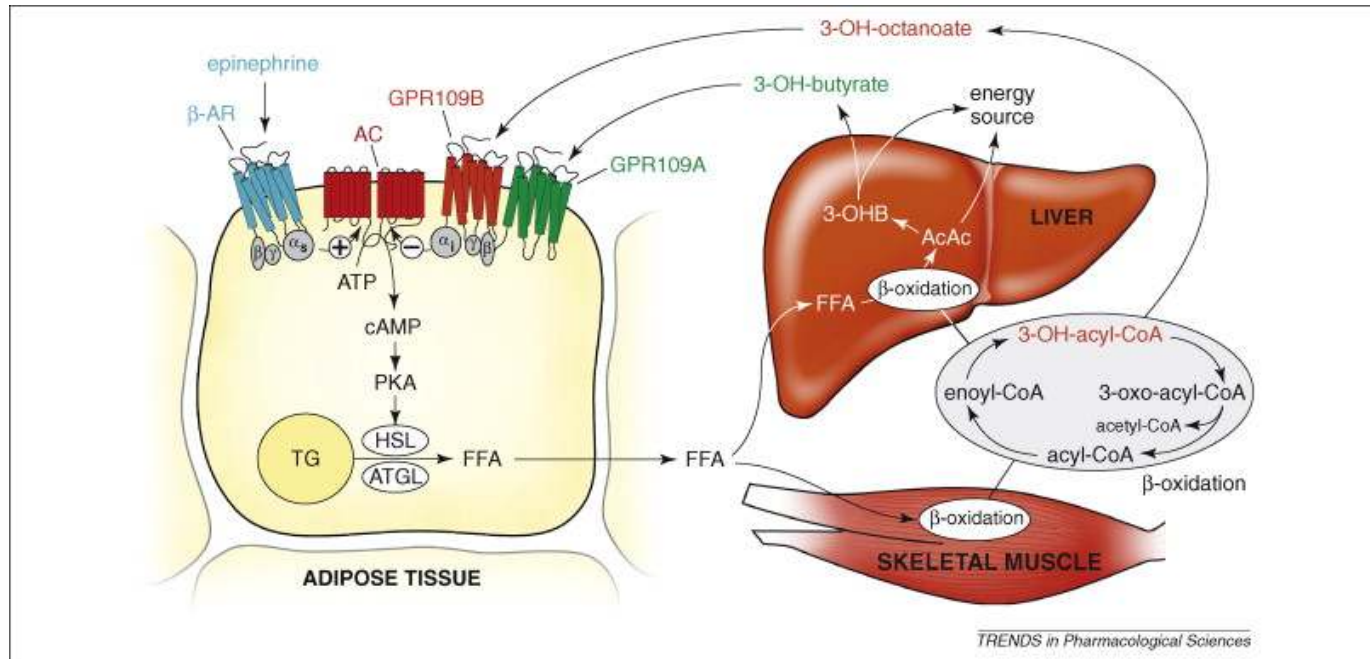
EC₅₀ = 1500- 3000 μM

- karboksilskābes
- 2. vai 3. pozīcijā ir hidroksilgrupa

NIACR1 receptora funkcijas

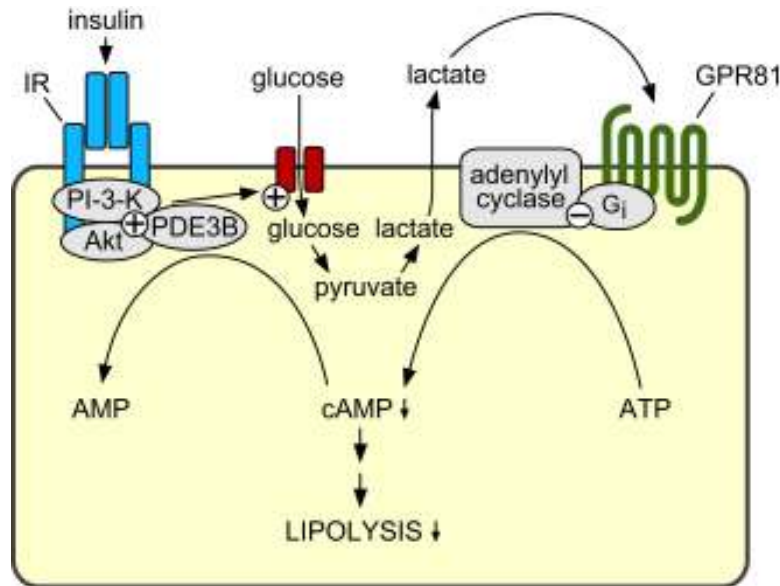


NIACR2 receptora funkcijas



Samazina lipolīzi adipozos audos situācijās, kad ir pastiprināts FFA metabolisms.

GPR81 receptora funkcijas



- ▶ Inhibē lipolīzi un brīvo taukskābju izdalīšanos adipozos audos
- ▶ GPR81 un laktāts ir iesaistīti insulīna lipolīzes inhibēšanas procesā adipozos audos*

Adipozie audi sekretē laktātu un to stimulē insulīna mediētā glikozes uzņemšana.

GPR81 pārsvarā tiek ekspresēts adipozos audos un tā iesaiste lipolīzes inhibēšanā varētu uzlabot metabolo profīlu dislipidēmijas pacientiem.

GPR81 nav zināmi sintētiskie ligandi.

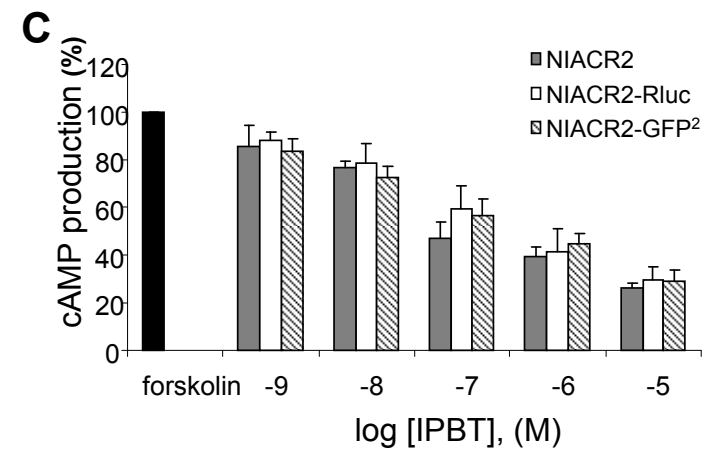
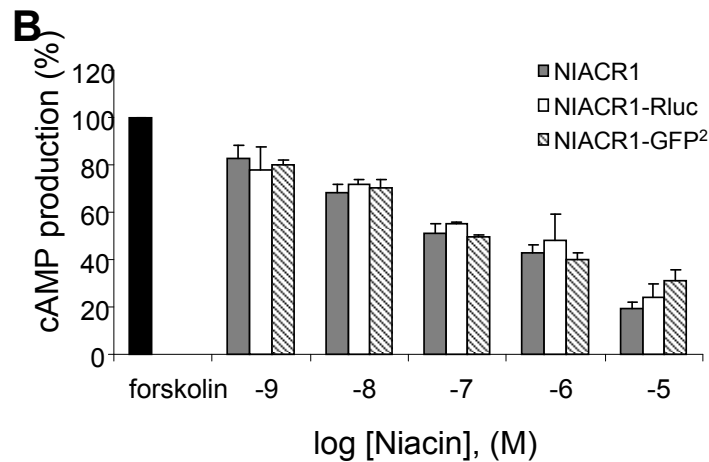
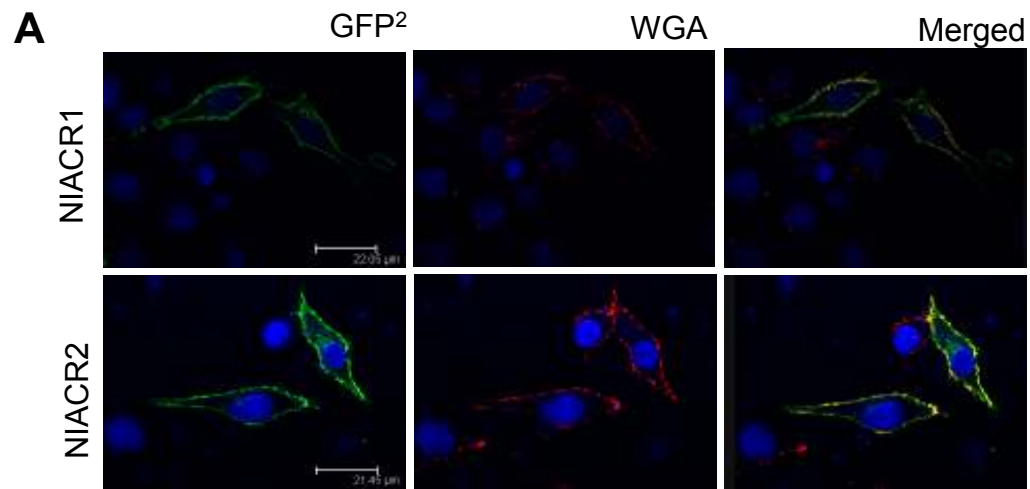
*vēl nav apstiprināts cilvēka org.

Niacīna receptori

- ▶ Ir būtiski brīvo taukskābju un lipoproteīnu koncentrācijas regulātori
- ▶ Ietekmē adipocītos notiekošos procesus- lipīdu metabolismu un adipokīnu sekrēciju
- ▶ Paaugstina pretiekaisuma faktoru ekspresiju un sekrēciju
- ▶ Šo receptoru funkciju, ligandu un signālceļu padziļināta izpēte ļautu izveidot terapijas līdzekļus ar lipīdu disfunkcijām saistīto kardiovaskulārās un metabolisma slimību ārstēšanā

Niacīna receptoru funkcionālo pētījumu sistēmas

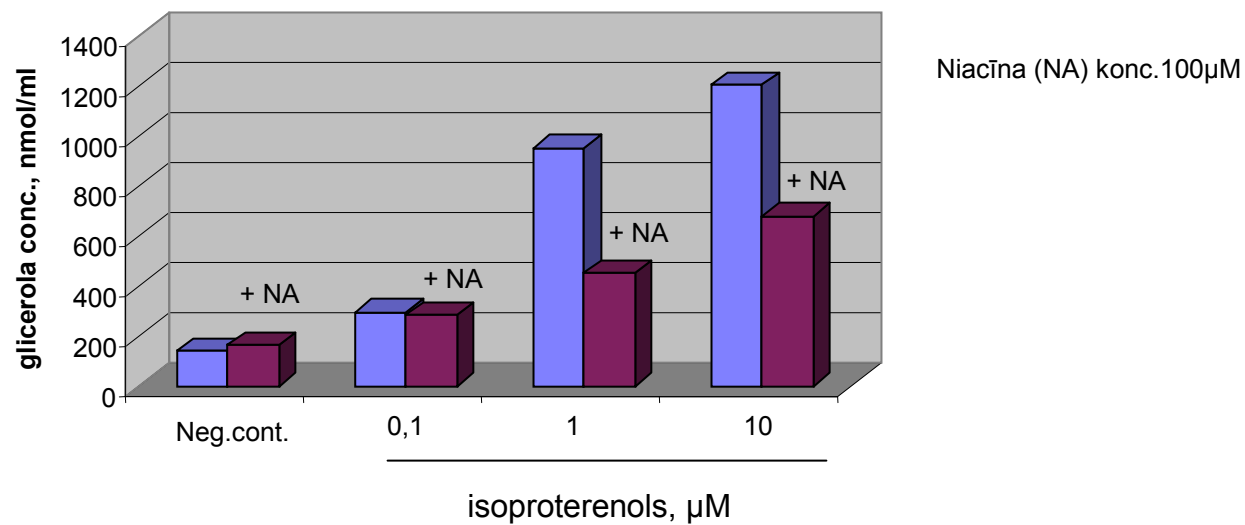
Zīdītāju šūnas, kas stabili ekspresē niacīna receptorus un spēj samazināt cAMP līmeni niacīna receptoru ligandu ietekmē



Niacīna receptoru funkcionālo pētījumu sistēmas

Optimizēta metode lipolīzes mērīšanai izolētos adipocītos.

Lipolīzes inhibēšana žūru adipocītos



Biochem Biophys Res Commun. 2010 Apr 30;395(2):281-7.

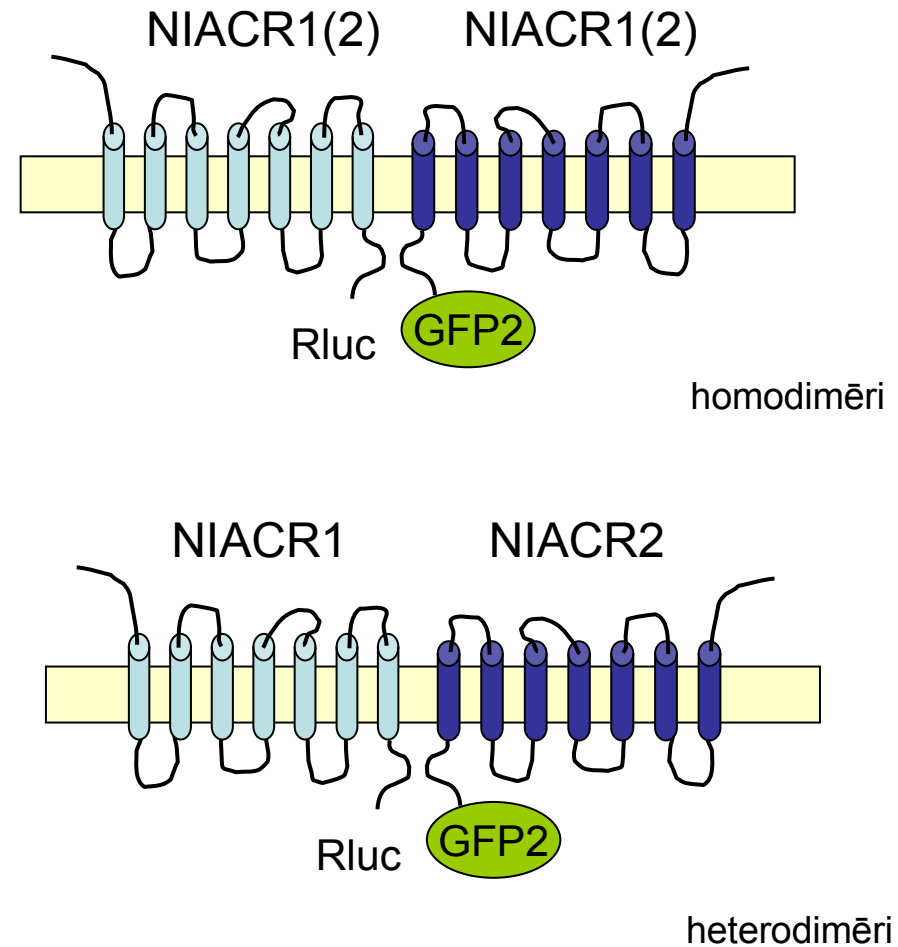
Evidence for constitutive dimerization of niacin receptor subtypes.

[Mandrika I](#), [Petrovska R](#), [Klovins J](#).

Latvian Biomedical Research and Study Centre, Riga, LV 1067, Latvia.

Abstract

The recently deorphanized niacin receptor subtypes NIACR1 (GPR109A) and NIACR2 (GPR109B) play an essential role in the regulation of metabolic processes and immune reactions. Both receptors belong to the G-protein-coupled receptor (GPCR) family, whose members have traditionally been treated as monomeric entities, but now appear to exist and function as both homodimers and heterodimers. In this study, a close physical interaction is shown between the highly homologous niacin receptor subtypes, NIACR1 and NIACR2, using bioluminescence resonance energy transfer (BRET(2)) in living cells. The extent of homo- and hetero-dimerization of the niacin receptors did not vary after activation of the receptors with selective agonists, indicating that the dimerization state of NIACR1 and NIACR2 is not regulated by ligand binding. Moreover, detection of niacin receptor dimers in both plasma membrane- and endoplasmic reticulum-enriched fractions suggests that they are formed early in the biosynthetic pathway. Taken together, these results demonstrate that niacin receptor dimerization is a constitutive process occurring early during biosynthesis.



Paldies par uzmanību