



Arşiv Kaynak Tarama Dergisi

Archives Medical Review Journal

DERLEME/REVIEW

Organokinler ve Biyokimyasal Etkileri

Organokines and Their Biochemical Effects

Ahmet İlhan¹, Umut Kökbaşı²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana, Turkey

²Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Nevşehir, Turkey

ABSTRACT

Organokines are proteins secreted from a specific organ or tissue that play an important role in how organs communicate. They are biochemical molecules that interact endocrinely or paracrinely in intercellular signaling pathways. New research on organokines may lead to the development of promising biomarkers and therapeutics for cardiometabolic diseases. Investigating the biochemical effects of organokines can reveal the factors that contribute to the onset and progression of metabolic diseases. In this review, the tissues in which organokines are produced and their biochemical effects are clarified.

Keywords: Organokines, biomarkers, metabolism, obesity

ÖZET

Organokinler, organların iletişim kurmasında önemli bir role sahip olan, belirli bir organ veya dokulardan salgılanan proteinlerdir. Hücreler arası sinyal yollarında endokrin veya parakrin olarak etkileşim sağlayan biyokimyasal moleküllerdir. Organokinler ile ilgili yeni araştırmalar, kardiyometabolik hastalıklar için umut verici biyobelirteçlerin ve terapötiklerin geliştirilmesine yol açabilir. Organokinlerin biyokimyasal etkilerinin araştırılması metabolik hastalıkların başlangıcına ve ilerlemesine yol açan etkenleri ortaya çıkarabilir. Bu derlemede, organokinlerin üretildiği dokulara ve biyokimyasal etkilerine açıklık getirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Organokinler, biyobelirteç, metabolizma, obezite.

Giriş

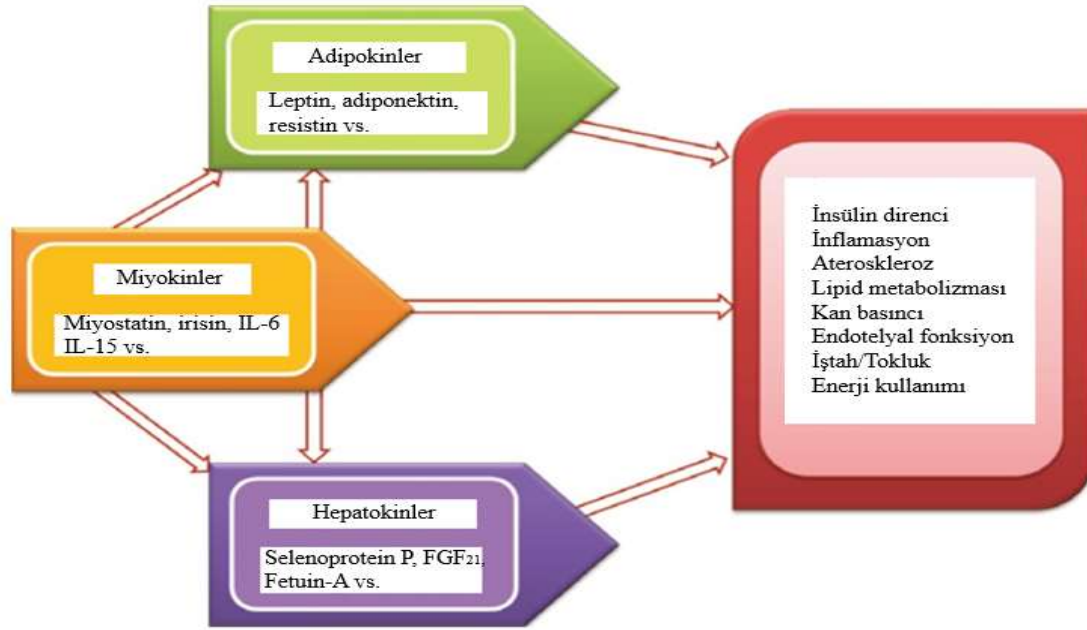
Organokinler

Organokinler, metabolik homeostazın sürdürülmesi için vücuttaki farklı organ ve dokular arasındaki iletişimi sağlayan biyokimyasal moleküllerdir¹. Adipoz, iskelet ve hepatik kas dokuları, adipokinler, miyokinler ve hepatokinler üreten ana endokrin organlardır. Bu biyobelirteçler, organizma için zararlı veya faydalı olabilir. İnsülin direnci, diabetes mellitus, obezite, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar ile spesifik ilişkileri vardır. Moleküler bağlamda organokinler, metabolizma ile ilgili oldukları için giderek daha fazla araştırılmaktadır².

Organokinlerin Görevleri

Ağırlıklı olarak ilgili dokuları tarafından üretilen ve salgılanan organokinler, otokrin, parakrin ve endokrin aktiviteler yoluyla tüm vücut metabolizmasını etkiler (Şekil 1). Adipokinlere otolog olan iskelet kasından gelen miyokinler ve karaciğerden gelen hepatokinler de çeşitli biyolojik süreçleri düzenler ve uzak hedef organlarla iletişim kurar. Yağ dokusunun bilinen temel işlevi, fazla kaloriyi trigliseritler şeklinde depolamak ve açlık ve soğuğa maruz kalma sırasında bunları serbest bırakmaktır. Ayrıca adipoz doku, sistemik metabolizmayı ve enerji homeostazını kontrol eden biyoaktif peptidler olan adipokinleri salgılayan endokrin bir organ olarak kurulmuştur.





Şekil 1. Organokinlerin başlıca görevleri⁴.

Organokinlerin Biyokimyasal Etkileri

Adipokinlerin Biyokimyasal Etkileri

Adipoz doku, adipositleri artırarak enerji depolaması yoluyla fazla enerjiye yanıt verir. Adipoz dokunun obezite ve metabolik komplikasyonların patogeneğinde önemli bir etkiye sahip klasik adipokinleri leptin ve adiponektindir⁵.

Leptin, 1994 yılında keşfedilen bir prototip adipokindir⁶. Leptin, iştah, tokluk, gıda alımı, enerji harcaması, üreme fonksiyonu ve doğurganlığın düzenlenmesinde çok önemli bir role sahiptir⁷. Hipotalamusta leptin, oreksijeniği azaltır ve anoreksijenik-nöropeptit sentezini artırarak iştahın ve vücut ağırlığının azalmasına neden olur⁸. Bununla birlikte, dolaşımdaki leptin seviyeleri vücut yağ kütlesi ile orantılıdır ve rekombinant leptin ile tedavi, insanlarda kilo kaybı üzerinde sadece küçük etkiler gösterir⁹.

Yağ kütlesi arttığında leptin seviyeleri yükselir. Leptin bağışıklık sisteminde, proinflamatuvar sitokinleri artırma görevi görür. Gıda alımında azalmayı ve enerji harcanmasında artışı teşvik eder. İskelet kasında, glikoz ve FFA'nın emiliminde ve oksidasyonunda görev yapar. Karaciğerde yağ asitlerinin oksidasyonunu artırır ve birikimini azaltır¹⁰.

Fiziksel egzersizle indüklenen FGF21, IL-15 ve irisin artışı adiponektin seviyelerini yükseltir. Bağışıklık sisteminde anti-inflamatuar etkileri vardır. Gıda alımında artışı ve hipotalamik inflamasyonda azalmayı teşvik eder. Karaciğer ve iskelet kasında yağ asidi oksidasyonunu ve insülin duyarlılığını artırır¹⁰. Adiponektin, en az iki adiponektin reseptörü olan AdipoR1 ve AdipoR2 aracılığıyla sinyal gönderen 30-kDa'lık bir proteindir¹¹.

Yağ kütlesindeki artış resistin seviyelerini yükseltir. Proinflamatuvar etki ile immün sistem üzerinde metabolik aktivite gösterir. Endotel disfonksiyonunda, sitokin sinyal baskılayıcı 3 (SOCS3) yoluyla insülin sinyalinin inhibisyonunda etkilidir^{12,13}.

IL-6 proinflamatuvar etki ile adipositlerde insülin reseptörü substrat 1 (IRS1) ve glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT 4) ekspresyonunu inhibe etme görevi görür¹². Asprosin aç kalmayla tetiklenir. Gıda tüketimi ile vücut ağırlığını artırarak karaciğer glikoz üretimini hızlandırır^{14,15}.

Enflamatuvar, Chemerin düzeyini yükseltir. Chemerin glikoz intoleransını vurgular ve insülin sinyalini zorlaştırır¹⁶. Omentin seviyesi FGF21 ve deksametazon varlığında yükselir. Omentin İnsülinin etkisini ve dolayısıyla glikoz emilimini optimize eder. Aynı zamanda bir anti-aterosklerotik faktör olarak işlev görür¹⁷. FGF21 seviyesi ise soğuğa maruz kalma ve fiziksel egzersizler ile yükselir. FGF21; lipid oksidasyonu ve termojenezde rol oynar ve kan dolaşımında adiponektin ekspresyonunu uyarır¹⁸.

Miyokinlerin Biyokimyasal Etkileri

İskelet kası dokusu son araştırmalarda bir enerji rezervuarı ve tüketicisi olarak önemli roller oynamanın ve karbonhidrat metabolizmasında öncü bir rolün yanı sıra önemli salgılama işlevleriyle de ilişkilendirilmiştir. Miyokin adı verilen bu salgı ürünleri, çeşitli otokrin, parakrin veya endokrin etkiler gösteren peptidler, sitokinler veya büyüme faktörleridir. Bu moleküller diğer vücut dokuları ile iletişimi sağlarlar. Böylece çoğu miyokinler, faydalı veya metabolik bozukluklarla ilgili olarak kabul edilebilecek eylemler gösterir^{12,19}.

Tanımlanan en yeni miyokinlerden biri olan irisin, tip III transmembran fibronektin proteininin bir bölünme ürünüdür¹⁰. İrisin adipogenezi ve kolesterol sentezini baskılayarak lipid oksidasyonunu ve lipidik homeostazı optimize eder. İrisinin insülin duyarlılığını arttırdığı, insüline bağımlı dokulara glikoz taşınmasını teşvik ettiği bilinmektedir. Çalışmalar, koroner arterlerdeki yüksek irisin seviyeleri ile düşük ateroskleroz yükü arasındaki ilişki kardiyoprotektif etkilerini kanıtlamaktadır²⁰.

Miyostatin, doku büyümesini teşvik eden faktörleri inhibe ederek veya bozunma mekanizmalarını uyararak kas kütlesi kaybını kolaylaştırıcı olarak hareket ettiğinden, artan seviyelerde olumsuz sonuçlar gösterir. İskelet kası glikoza bağımlı glikoz alımının ana kaynağı olduğundan miyostatinin aracılık ettiği kas kütlesindeki bu azalma, insülin direnci ve karaciğerde yağ birikimi gibi metabolik bozuklukların ortaya çıkmasını kolaylaştırır²¹.

Yoğun fiziksel aktivite follistatin seviyesini yükselterek miyostatin etkisini inhibe eder. Follistatin seviyesindeki artış iskelet hipertrofisine katkıda bulunur, kas ve yağ kütlesinin azalmasına neden olur ve glukoz alımının optimizasyonunu sağlar⁵.

Fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21), miyokin, adipokinler ve hepatokin olarak sınıflandırılan çeşitli dokular tarafından üretilir. Egzersizden sonra yükselen FGF21 seviyeleri, glikoz ve lipid metabolizması için çok önemli işlevleri ortaya çıkarır. İnsülin duyarlılığını artırır, plazma glukoz düzeylerini düşürür ve plazma trigliserid düzeylerini düşüren lipolitik aktiviteye sahiptir².

Apelin düzeyi egzersizlerle yükselir, kalp kaslarının ve kan basıncının kontrolünde görev yapar²². Interlökin-6 (IL-6), genellikle miyokinler, adipokinler ve hepatokinler olarak kabul edilen çeşitli dokular tarafından üretilen proinflamatuvar bir sitokin olarak karakterize edilir²³. IL-15, kas kütlesindeki azalmayı önler ve glukoz taşıyıcılarının 4 (GLUT 4) mobilizasyonunu uyararak iskelet kası tarafından glukoz alımını artırır ve kas hipertrofisine katkıda bulunur¹⁶.

Hepatokinlerin Biyokimyasal Etkileri

Hepatokinler, yakın zamanda yeni hormonlar olarak keşfedilen, metabolik koşulları kötüleştirebilen veya iyileştirebilen, karaciğer tarafından üretilen proteinlerdir²⁴. Bu tür durumlar hem karaciğerde hem de diğer dokularda otokrin, parakrin ve endokrin yoluyla düzenlenir¹⁶.

Fetuin-A, esas olarak karaciğer tarafından eksprese edilen bir glikoproteindir²³. Fetuin-A, insülin üretiminden sorumlu olan pankreatik β hücrelerinde hasar geliştirebildiği için bu metabolik hastalıklarda zararlı işlevler yerine getirir²⁵. Öte yandan, fetuin-A düzeylerinin fiziksel aktivite ile azalması, proinflamatuvar bir etkiye sahip olan makrofaj 1'in aktivasyonunu azaltarak visseral yağ dokusu birikimini kontrol eder¹⁰.

Fetuin-A gibi fetuin B de fetuin ailesinin ikinci üyesidir, öncelikle karaciğer tarafından üretilir ve tirozin kinaz insülin reseptörünü inhibe ederek etki eder. Böylece fetuin B, miyotüplerde ve hepatositlerde insülin direncini artırabilir¹⁶. İnsanlarda, karaciğer yağlanması ve tip 2 diyabeti olan obez kişilerde fetuin-B'nin plazma seviyeleri yükselir²⁶.

Adropin, konsantrasyonu diyet durumu ve beslenme içeriği tarafından düzenlenen küçük bir peptittir. Çalışmalar, farelerde adropin plazma düzeylerinin beslenmeyle arttığını ve açlıkla azaldığını göstermiştir.

Düşük adropin seviyeleri obezite, polikistik over sendromu, yağlı karaciğer, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde gözlenir. Öte yandan, farelerde adropinin aşırı ekspresyonunun kilo alımını azalttığı, hepatosteatozu azalttığı, vücutta yağ asidi oksidasyonunu arttırdığı, insülin duyarlılığını iyileştirdiği ve glukoz toleransını iyileştirdiği görülmüştür²⁷.

Aktivin E düzeyi obezite ile yükselir, lipolizi azaltır ve adipositlerde yağ birikimini artırır²⁸. Chemerin düzeyi obezite, dislipidemi, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet durumunda yükselir. Glikoz homeostazının bozulması, insülin direncini ve karaciğerde yağ birikimini artırır²⁹. Selenoprotein metabolik hastalıklar, insülin direnci ve hipoksi ile ilişkilidir. Egzersizin neden olduğu yağ kaybını azaltır³⁰.

Sonuç

Gelecekteki klinik çalışmalara rehberlik etmek ve metabolik hastalıkların küresel yükünü azaltmak için organokinlerin biyokimyasal etki mekanizmalarına ihtiyaç vardır. Yeni çalışmalar ile daha farklı organokinlerin tanımlanması ve fonksiyonel yapılarının ortaya konulması, kardiyometabolik hastalıklar için yeni tedavilere yol açabilecek önemli bilgiler sağlayabilir.

Hastalıkların önlenmesine yardımcı olabilirler ve diğer yandan, insan organizmasında hesaplanamayan hasara yol açan proinflamatuar bir durumun düzenlenmesi ile ilgili etkiler gösterebilirler. Organokinlerin biyokimyasal etkileri üzerine yapılacak çalışmalar metabolik hastalıkların teşhisi, prognoz ve belki de gelecekte potansiyel terapötik hedefler olarak rol oynayabilir.

Adipokinler, miyokinler ve hepatokinler arasındaki çapraz karışmayı ele alan ve böylece gelecekteki klinik tedavileri destekleyebilen in vivo deneysel çalışmalara daha fazla ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Ji YL, Eunju K. The Role of Organokines in Obesity and Type 2 Diabetes and Their Functions as Molecular Transducers of Nutrition and exercise. *Metabolites*. 2023;13:979.
2. Faramia J, Ostinelli G, Drolet-Labelle V, Picard F, Tchernof A. Metabolic adaptations after bariatric surgery: Adipokines, myokines and hepatokines. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2020;52:67–74.
3. Bluher M. Clinical relevance of adipokines. *Diabetes Metab J.* 2012;36:317–27.
4. Choi KM. The Impact of Organokines on Insulin Resistance, Inflammation, and Atherosclerosis. *Endocrinol Metab.* 2016;31:1-6.
5. Frithioff-Bøjsøe C, Lund MA, Lausten-Thomsen U, Hedley PL, Pedersen O, Christiansen M, Baker J et al. Leptin, adiponectin, and their ratio as markers of insulin resistance and cardiometabolic risk in childhood obesity. *Pediatr. Diab.* 2020;21:194–202.
6. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
7. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301: E567-84.
8. Bluher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism* 2015;64:131-45.
9. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999;282:1568-75.
10. Gonzalez-Gil AM, Elizondo-Montemayor L. The role of exercise in the interplay between myokines, hepatokines, osteokines, adipokines, and modulation of inflammation for energy substrate redistribution and fat mass loss: A review. *Nutrients*. 2020;12:1899.
11. Ye R, Scherer PE. Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? *Mol Metab* 2013;2:133-41.
12. Oh KJ, Lee DS, Kim WK, Han BS, Lee SC, Bae KH. Metabolic adaptation in obesity and type II diabetes: Myokines, adipokines and hepatokines. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;18:8.
13. Musovic S, Shrestha MM, Komai AM, Olofsson CS. Resistin is co-secreted with adiponectin in white mouse adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020;534:707–13.
14. Duerschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat. Med.* 2017;23:1444.
15. Romere C, Duerschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia, F et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell.* 2016;165:566–79.
16. Shi J, Fan J, Su Q, Yang Z. Cytokines and abnormal glucose and lipid metabolism. *Front. Endocrinol.* 2019;10:703.
17. Watanabe T, Watanabe-Kominato K, Takahashi Y, Kojima M, Watanabe R. Adipose tissue-derived omentin-1 function and regulation. *Compr. Physiol.* 2017;7:765–81.
18. Cuevas-Ramos D, Mehta R, Aguilar-Salinas C.A. Fibroblast growth factor 21 and browning of white adipose tissue. *Front. Physiol.* 2019;10:37.

19. Watanabe T, Watanabe-Kominato K, Takahashi Y, Kojima M, Watanabe R. Adipose tissue-derived omentin-1 function and regulation. *Compr. Physiol.* 2017;7:765–81.
20. Barbalho SM, Flato UAP, Tofano RJ, Goulart RA, Guiguer EL, Detregiachi, CRP et al. Physical exercise and myokines: Relationships with sarcopenia and cardiovascular complications. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:3607.
21. Mikolasevic I, Pavic T, Kanizaj TF, Bender DV, Domislovic V, Krznaric Z. Nonalcoholic fatty liver disease and sarcopenia: Where do we stand? *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;2020:8859719.
22. Kwon JH, Moon KM, Min KW. Exercise-induced myokines can explain the importance of physical activity in the elderly: An overview. *Healthcare.* 2020;8:378.
23. Chung HS, Choi, KM. Organokines in disease. *Adv. Clin. Chem.* 2020;94:261–321.
24. Choi KM. The impact of organokines on insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinol. Metab.* 2016;31:1–6.
25. Lőrincz H, Somodi S, Ratku B, Harangi M, Paragh, G. Crucial regulatory role of organokines in relation to metabolic changes in non-diabetic obesity. *Metabolites.* 2023;13:270.
26. Ruth CM, Andrew JH, Morris A, Russell DB, Jennifer CYL, Burke M, et al. Fetuin B is a secreted hepatocyte factor linking steatosis to impaired glucose metabolism. *Cell Metab.* 2015;22:1078–89.
27. Meex RCR, Watt, M.J. Hepatokines: Linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017;13:509–20.
28. Hashimoto O, Funaba M, Sekiyama K, Doi S, Shindo D, Satoh et al. Activin E controls energy homeostasis in both brown and white adipose tissues as a hepatokine. *Cell Rep.* 2018;25:1193–1203.
29. Pohl R, Haberl EM, Rein-Fischboeck L, Zimny S, Neumann M, Aslanidis C, Schacherer et al. Hepatic chemerin mRNA expression is reduced in human nonalcoholic steatohepatitis. *Eur. J. Clin. Investig.* 2017;47:7–18.
30. Misu H, Takayama H, Saito Y, Mita Y, Kikuchi A, Ishii KA et al. Deficiency of the hepatokine selenoprotein P increases responsiveness to exercise in mice through upregulation of reactive oxygen species and AMP-activated protein kinase in muscle. *Nat. Med.* 2017;23:508–16.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Ahmet İlhan
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Adana, Turkey
e-mail: dr.ahmetilhan.biyokimya@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 19.10.2023**Kabul tarihi/ Accepted:** 19.03.2024