

Pregledni prispevek/Review article

CITOKROMI P450, JEDRNI RECEPTORJI IN FIBROBLASTNI RASTNI DEJAVNIKI – NOVE ENDOKRINE OSI KOT POTENCIALNA PRIJEMALIŠČA ZA ZDRAVLJENJE PRESNOVNIH BOLEZNI

CYTOCHROMES P450, NUCLEAR RECEPTORS, AND FIBROBLAST GROWTH FACTORS – NEW ENDOCRINE AXES AS POTENTIAL DRUG TARGETS TO TREAT METABOLIC DISORDERS

Klementina Fon Tacer¹

¹ Inštitut za biokemijo, Center za funkcijsko genomiko in bio-čipe, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 4, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

Izvleček

- Izhodišča** *Koordinirano delovanje hormonskega in živčnega sistema omogoča nenehno prilagajanje organizma na spremembe v okolju. Fibroblastni rastni dejavniki (FGF) sicer primarno uravnavajo embrionalni razvoj, vendar poddružina FGF19 svojemu imenu navkljub deluje v endokrinem smislu. Raziskave o delovanju endokrinih FGF so pripeljale do presenetljivih odkritij novih regulacijskih poti, ki vključujejo majhne lipofilne molekule in člane treh proteinskih družin: citokromov P450, jedrnih receptorjev in fibroblastnih rastnih dejavnikov. Citokromi P450 so odgovorni za presnovo lipidnih molekul, ki odsevajo presnovno stanje organizma. Lipidne molekule se vežejo na jedrne receptorje, jih s tem aktivirajo, da kot transkripcijski dejavniki sprožijo izražanje tarčnih genov, med njimi tudi endokrinih FGF. Endokrini FGF pa uravnavajo presnovne poti v svojih tarčnih organih. Tako se FGF15/19 izloča v tankem črevesju kot odgovor na povečano koncentracijo žolčnih kislin med hranjenjem in v jetrih zavre njihovo biosintezo. FGF21 nastaja med stradanjem v jetrih in aktivira porabo maščob. FGF23 pa se izloča iz kosti in v ledvicah uravnava presnovo fosfatov in vitamina D.*
- Zaključki** *V preglednem članku so opisane tri nedavno odkrite endokrine osi, ki so se najverjetneje razvile za fino uravnavanje koncentracije hranilnih snovi v ozkih fizioloških mejah in preprečevanje njihove toksičnosti v prevelikih količinah. Pomembne so pri razvoju številnih presnovnih motenj in so potencialne nove tarče za njihovo preprečevanje in zdravljenje.*
- Ključne besede** *presnova; žolčne kisline; vitamin D; fosfor; maščobne kisline; metabolični sindrom; staranje*

Abstract

- Background** *Coordinate action of endocrine and nervous system enables adaptation of higher organisms to constant changes in the environment. Fibroblast growth factors (FGFs) primarily regulate embryonic and organ development, however, FGF19 subfamily members despite the name act in an endocrine fashion. The studies of endocrine FGFs resulted in the discovery of new endocrine axes, composed of small lipophilic molecules and members of three protein families: cytochromes P450, nuclear receptors, and FGFs. Cytochromes P450 are enzymes responsible for metabolism of different lipid molecules. Nuclear receptors bind lipid metabolites and act as metabolic sensors. They become activated and as transcriptional factors turn on expression of endocrine FGFs. eFGFs regulate metabolic pathways in target organs that express specific FGF receptor/coreceptor pair. FGF15/19 is expressed in the small intestine and is involved in the postprandial bile acid negative feedback loop in the liver. FGF21 is liver-borne fasting hormone that induces fat utilization. FGF23 is expressed in bone and acts on kidney to regulate phosphate and vitamin D metabolism.*

Conclusions *We describe herein three new endocrine axes that were probably developed for fine tuning metabolite concentration within narrow physiological limits and prevent their toxicity in excess. They play important role in the pathophysiology underlying diverse metabolic disorders and are expected to be potential targets for therapeutic interventions.*

Key words *metabolism; bile acid; vitamin D; phosphate; fatty acid; metabolic syndrome; aging*

Citokromi P450

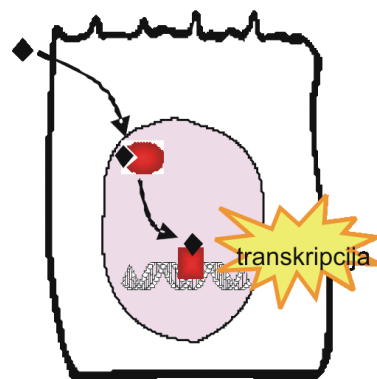
Citokromi P450 so naddružina hem-vsebujočih encimov, ki katalizirajo oksidacijo strukturno različnih v maščobah topnih molekul. Njihovo ime izhaja iz značilnega spektra z ogljikovim monoksidom reducirane oblike, ki ima vrh absorpcije pri 450 nm (pigment 450) (<http://drnelson.utmem.edu/CytochromeP450.html>). Glede na njihovo vlogo jih delimo na endogene in eksogene citokrome P450. Endogeni sodelujejo v presnovi organizmu lastnih molekul, kot so holesterol, žolčne kisline, maščobne kisline, steroidni hormoni in vitamin D. Eksogeni P450 pa sodelujejo pri odstranjevanju organizmu tujih molekul in so ključni za delovanje in izločanje zdravil.¹ Za slednje kaže veliko zanimanja farmacevtska industrija, kajti njihovo delovanje bistveno prispeva k učinkovitosti in presnovi zdravilnih učinkovin.¹ Uravnavanje delovanja citokromov P450 poteka pretežno na ravni njihovega izražanja. Številne lipofilne molekule in tudi zdravila aktivirajo svojo lastno presnovo tako, da služijo kot ligandi in aktivatorji transkripcijskih dejavnikov iz družine jedrnih receptorjev.

Jedrne receptorji

Jedrne receptorji predstavljajo eno največjih družin transkripcijskih dejavnikov pri mnogoceličnih organizmih.² Vežejo različne v maščobah topne presnovke, se s tem aktivirajo in sprožijo prepisovanje ciljnih genov (Sl. 1). To jim omogoča, da delujejo kot senzori presnovnega stanja organizma in kot molekularna stikala med celico in celotnim organizmom omogočajo hitro prilagajanje nenehnim spremembam.³ Poleg tega so jedrne receptorji zaradi svojih lastnosti idealne tarče za razvoj novih zdravilnih učinkovin.

Družino jedrnih receptorjev določa podobna struktura z ločenima domenama za vezavo na DNA in vezavo liganda (Sl. 2).⁴ Zelo variabilen N-terminalni del vsebuje aktivacijsko domeno AF-1. Centralni del predstavlja DNA-vezano domeno, ki jo sestavljata dva zelo ohranjena motiva cinkovih prstov, edinstvena za transkripcijske dejavnike iz družine jedrnih receptorjev. DNA-vezavna domena omogoča vezavo na specifična palindromska zaporedja na DNA, imenovana na hormone odzivni elementi. C-terminalni del pa vsebuje ligand-vezavno domeno, ki omogoča prepoznavanje liganda in njegovo vezavo, dimerizacijo receptorjev ter vezavo kofaktorjev.

V osemdesetih sta bili odkriti nukleotidno zaporedje in struktura ustanovnih članov družine jedrnih receptorjev, glukokortikoidnega in estrogenskega receptorja.⁵ Danes družino sestavlja 48 članov pri človeku (Sl. 2) in 49 pri miši. V grobem se delijo na klasične endo-



Sl. 1. Delovanje jedrnih receptorjev.

Jedrne receptorji delujejo kot senzori majhnih lipofilnih molekul (glej Sl. 2). Po vezavi liganda se aktivirajo, se v jedru vežejo na vezavna mesta na DNA in sprožijo prepisovanje tarčnih genov, ki sodelujejo pri uravnavanju celičnih procesov.

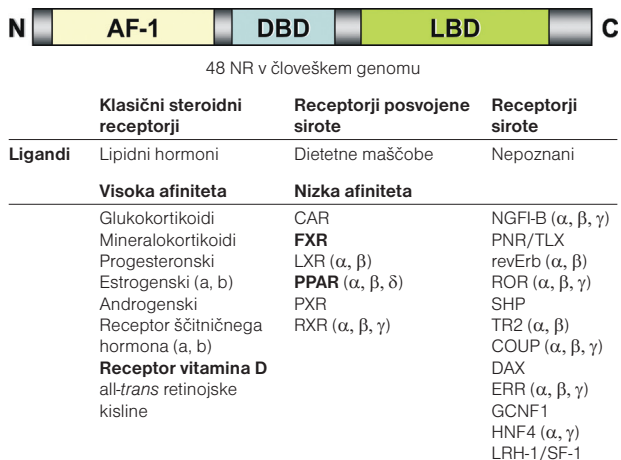
Figure 1. Nuclear receptor function.

Nuclear receptors serve as sensors for small lipophilic molecules (Figure 2). They are activated after ligand binding and act as transcription factors, bind specific DNA sequence and activate transcription of target genes, involved in regulation of different cellular processes.

krine receptorje in na receptorje sirote (Sl. 2). Klasični receptorji delujejo kot receptorji z visoko afiniteto do različnih v maščobah topnih hormonov in vitaminov.⁶ Zaradi velike homologije nukleotidnega zaporedja so v naslednjih letih klonirali številne nove receptorje, katerih ligandi so bili ob njihovem odkritju še nepoznani. Od tod tudi njihovo ime – receptorji sirote. S pristopi »povratne endokrinologije« so odkrili ligande za številne receptorje sirote in jih tako »posvojili«. ⁷ Ta razred posvojenih receptorjev sirot vključuje receptorje z nizko afiniteto do številnih maščob iz prehrane in organizmu tujih spojin. Ti receptorji predstavljajo zelo obetajoče tarče učinkovin za zdravljenje številnih presnovnih motenj, s katerimi se spopada razviti svet. Uravnavajo namreč ravnovesje glukoze in maščob v telesu. PPAR α in PPAR γ sta na primer že uveljavljeni tarči zdravil za zniževanje holesterola in izboljšanje občutljivosti na inzulin.⁶

Fibroblastni rastni dejavniki

Fibroblastni rastni dejavniki (FGF-*angl. fibroblast growth factors*) so bili odkriti kot rastni dejavniki za gojenje fibroblastov *in vitro*.⁸ Danes vemo, da so fibroblastni rastni dejavniki proteini s številnimi biološkimi funkcijami, ki primarno uravnavajo embrionalni razvoj



Sl. 2. Jedrni receptorji.

Jedrni receptorji imajo zelo ohranjeno strukturo, ki jo zaznamujeta ločeni domeni za vezavo na DNA in vezavo liganda. N-terminalni del vsebuje aktivacijsko domeno AF-1. Centralni del predstavlja DNA-vezano domeno, C-terminalni del pa vsebuje ligand-vezavno domeno. Glede na naravo liganda in afiniteto receptorjev jedrne receptorje razvrstimo na klasične jedrne receptorje z visoko afiniteto do ligandov, posvojene receptorje sirote (maščobni senzori), ki so receptorji z nizko afiniteto do dietetnih maščob, in receptorje sirote, katerih ligandi so še nepoznani.

Figure 2. Nuclear receptors.

Nuclear receptors have very conserved structure with separated DNA-binding and ligand-binding domain. N-terminal part encompasses activation domain AF-1, central part includes DNA-binding domain and C-terminal has ligand-binding domain. According to ligand nature, nuclear receptors are clustered into classical nuclear receptors with high ligand affinity, adopted orphans (Lipid sensors) as low affinity receptors for dietary lipids and orphan receptors (Enigmatic orphans) with no known ligands.

in razvoj organov.⁹ Motnje v njihovem delovanju povzročijo številne prirojene bolezni in maligne transformacije. Med evolucijskim razvojem mnogoceličnih organizmov se je število fibroblastnih rastnih dejavnikov povečalo v dveh fazah podvojitve genoma in tako se je povečala tudi funkcijska raznolikost te proteinske družine. Tako družina fibroblastnih rastnih dejavnikov pri človeku in miši vsebuje 22 članov, ki so glede na filogenetske analize razdeljeni v sedem poddružin (FGF1/2, FGF4/5/6, FGF3/7/10/22, FGF8/17/18, FGF9/16/20, FGF11/12/13/14 in FGF15/19/21/23).¹⁰

Fibroblastni rastni dejavniki delujejo tako, da se vežejo na enega izmed štirih receptorjev na površini membrane in ga aktivirajo. Receptorji FGF so receptorji iz družine tirozinskih kinaz, ki so sestavljeni iz zunajcelične ligand-vezavne domene, transmembranske domene in znotrajcelične tirozin-kinazne domene. Ligand-vezavno domeno sestavljajo tri domene, podobne imunoglobulinom (Ig I-III). Zaradi alternativnega izrezovanja intronov obstajata dve različni obliki imunoglobulinske domene III, imenovane IIIb in IIIc. Tako iz štirih genov nastane 7 proteinov receptorjev

FGF: 1b, 1c, 2b, 2c, 3b, 3c in 4, ki imajo različno afiniteto do različnih fibroblastnih rastnih dejavnikov.¹¹

Poleg tkivno specifičnega izražanja fibroblastnih rastnih dejavnikov in njihovih receptorjev pa je njihovo delovanje modulirano tudi z glikozaminoglikani iz medceličnine. Vsi klasični fibroblastni rastni dejavniki imajo vezavno mesto za glikozaminoglikane, ki spremenijo afiniteto rastnih dejavnikov do njihovih receptorjev in imajo pomembno vlogo pri tvorbi aktivnega signalnega kompleksa FGF-FGFR.¹² Poleg tega pa glikozaminoglikani zadržijo fibroblastne rastne dejavnike na mestu njihovega nastanka in lokalno omejijo njihovo delovanje (avtokrino oz. parakrino delovanje).

Endokrini fibroblastni rastni dejavniki

Podružina FGF19 je edinstvena med ostalimi fibroblastnimi rastnimi dejavniki. FGF15/19, 21 in 23 imajo namreč zelo nizko afiniteto do glikozaminoglikanov, kar jim omogoča difuzijo z mesta nastanka in endokrino delovanje. Tako FGF15 oz. njegov človeški ortolog FGF19 deluje v negativni povratni zanki ravnovesja žolčnih kislin.¹³ Na drugi strani FGF21 ob pomanjkanju hranilnih snovi sproži razgradnjo maščob in nastanek ketonskih teles.¹⁴ FGF23 pa uravnava presnovo fosfatov in kalcija.¹⁵ Njihovo izražanje na ravni prepisovanja RNA uravnavajo transkripcijski dejavniki iz družine jedrnih receptorjev.

Podružina FGF19 je posebna tudi zaradi svoje nizke afinitete do glikozaminoglikanov.¹⁶ Za učinkovito aktiviranje signalne poti pa potrebuje dodatni dejavnik iz družine proteinov klotho, ki jim omogoči uspešno vezavo na receptor. Klotho je bil odkrit kot protein, ki zavira proces staranja.¹⁷ Učvrsti povezavo med FGF23-FGFR in je neobhodno potreben ter zadosten za delovanje FGF23.¹⁵ Beta klotho so osamili na podlagi homologije s klothom in omogoči delovanje FGF15/19 in FGF21.¹⁸

Nove endokrine osi

Raziskovanje uravnavanja in delovanja endokrinih fibroblastnih rastnih dejavnikov je pripeljalo do odkritja novih endokrinih osi, ki sodelujejo v ključnih presnovnih procesih. Njihove okvare vodijo v različna patološka stanja. V samem centru teh novih poti sta majhna lipofilna molekula, ki deluje kot signal, in njen jedrni receptor, ki deluje kot senzor. Po aktiviranju jedrnega receptorja z vezavo liganda, le-ta postane aktivni transkripcijski dejavnik, ki sproži prepisovanje specifičnega endokrinega fibroblastnega rastnega dejavnika. Endokrini fibroblastni rastni dejavniki potujejo z mesta nastanka in kot hormoni uravnavajo presnovne poti v tarčnih organih, ki so določeni z izražanjem pravilne oblike receptorja in koreceptorja. Po vezavi na receptor FGF aktivirajo signalno pot, katere končni cilj je uravnavanje izražanja genov določene presnovne poti, tudi nekaterih citokromov P450, ki so v samem začetku odgovorni za nastanek in pretvorbo lipofilne molekule. Tako citokromi P450, lipofilna molekula – jedrni receptor in fibroblastni rastni de-

javniki sestavljajo negativno povratno zanko podobno klasičnim endokrinim osem (Sl. 3) in uravnavajo pomembne presnovne funkcije.

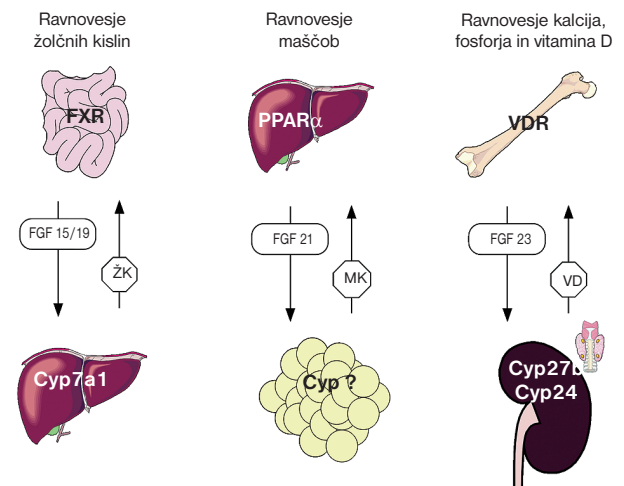
Presnova vitamina D in fosfatov (FGF23)

Vitamin D je že od 17. stoletja povezan z nastankom rahitisa in osteomalacije. Lahko ga pridobimo s prehrano, pretežno pa nastaja v telesu pod vplivom svetlobe. Delovanje UV žarkov v celicah kože sproži pretvorbo intermediata biosinteze holesterola, 7-dehidroholesterola, v prekursor vitamina D, ki se aktivira z delovanjem citokromov P450 v jetrih (Cyp27a1) in ledvicah (Cyp27b1).¹⁹ V ledvicah poteka tudi njegova inaktivacija, ki jo katalizira drugi predstavnik citokromov P450, Cyp24. Vitamin D deluje tako, da se veže na jedrni receptor – receptor vitamina D. Po aktiviranju receptor deluje kot transkripcijski dejavnik in vpliva na prepisovanje genov, vključenih v homeostazo kalcija in fosfatov. V kosteh sproži izražanje fibroblastnega rastnega dejavnika 23 (FGF23), ki po krvi pride v ledvica. FGF23 v ledvicah zavre prepisovanje gena *Cyp27b1* in s tem zniža nastajanje aktivne oblike vitamina D. Hkrati pa aktivira izražanje *Cyp24* in sproži inaktivacijo aktivne oblike s hidroksilacijo na mestu 24²⁰ (Sl. 3).

FGF23 so osamili na podlagi homologije z ostalimi fibroblastnimi rastnimi dejavniki, vendar je njegova vloga ostala nejasna do odkritja mutacije v njegovem genu pri redki dedni bolezni kosti, imenovani avtosomni dominantni hipofosfatemični rahitis (ADHR *angl. autosomal dominant hypophosphatemic rickets*).²¹ Mutacija povzroči večjo stabilnost proteina FGF23 in odpornost proti razgradnji. Bolniki z ADHR imajo zato močno povečano količino FGF23 v krvi. S povečano količino FGF23 je povezan tudi hipofosfatemični rahitis, vezan na kromosom X (XLH, *angl. X-linked hypophosphatemic rickets*), kjer je okvarjen gen za proteazo, ki FGF23 razgradi.²² Pri obeh boleznih povečana količina FGF23 v krvi vodi v izgubo fosforja z urinom in moteno mineralizacijo kosti.

FGF23 se veže na različne receptorje FGF, vendar je njegova afiniteta do receptorja zelo nizka. *Klotho*, ki so ga prvotno prepoznali kot gen, ki zavira staranje, deluje kot kofaktor FGF23 in selektivno poveča njegovo afiniteto do receptorja.¹⁷ Miške z izničnim genom *klotho* imajo številne znake, ki spominjajo na proces staranja pri ljudeh.¹⁷ Ravno nasprotno pa so miši s povečanim izražanjem gena *klotho* odporne proti oksidativnem stresu in živijo dlje.²³ Miši z izničnim genom FGF23 imajo zelo podoben fenotip kot miške z izničnim genom *klotho*,²⁴ kar je nakazovalo, da *klotho* deluje v signalni poti FGF23. Kasneje so pokazali, da *klotho* tvori kompleks z različnimi receptorji FGF in predstavlja tkivno specifičen koreceptor za signaliziranje FGF23.¹⁵

FGF23 uravnava homeostazo fosfatov in vitamina D v telesu. Njegovi ciljni organi so določeni s tkivno specifičnim izražanjem *klotho*, ki je izražen na najvišji ravni v ledvicah. FGF23 v ledvicah zavre sintezo aktivne oblike vitamina D in hkrati sproži njegovo inaktiviranje. *Klotho* je izražen tudi v občitnični žlezi, kjer FGF23 zavre izločanje paratiroidnega hormona. Tako še po drugi poti inhibira sintezo vitamina D.²⁵



Sl. 3. Nove hormonske osi.

Žolčne kisline nastanejo v jetrih in se med hranjenjem sprostijo v tanko črevo, kjer aktivirajo jedrni receptor FXR. FXR sproži izražanje FGF15/19, ki po krvi potuje v jetra, kjer inhibira Cyp7a1, hitrost določujoči encim biosinteze žolčnih kislin. FGF21 kot hormon stradanja nastaja v jetrih po aktiviranju jedrnega receptorja PPARα. V belem maščevju FGF21 aktivira razgradnjo maščob. FGF23 nastaja v kosteh pod vplivom vitamina D in njegovega receptorja. V ledvicah in občitnični žlezi inhibira sintezo vitamina D (Cyp27b1) in sproži njegovo inaktiviranje (Cyp24).¹⁴

Figure 3. New endocrine axes.

Bile acid are synthesized in liver and expelled into intestinal lumen upon ingestion of a meal where they activate nuclear receptor FXR. FXR triggers the expression of FGF15/19 that inhibits Cyp7a, rate limiting enzyme of bile acid synthesis in the liver. FGF21 is expressed in liver during fasting, regulated by fatty acids receptor PPARα. FGF21 activates lipolysis in white adipose tissue. FGF23 is expressed in bone under the control of vitamin D-vitamin D receptor (VDR). FGF23 inhibits vitamin D synthesis (Cyp27b1) and activates its inactivation (Cyp24) in kidney and parathyroid gland.

Vitamin D igra ključno vlogo pri mineralizaciji kosti. Njegovo pomanjkanje pri starejših lahko povzroči osteomalacijo in osteoporozo.³⁰ Vitamin D je tako pogosto predpisano preventivno zdravilo pri starejši populaciji. Študije genetsko spremenjenih mišk z izničnim genom FGF23 in *klotho* pa so pokazale, da tudi hipervitaminozo D in posledično moteno ravnovesje mineralov sprožijo procese staranja.²⁶⁻²⁹ Sistem vitamin D – receptor vitamina D_r – FGF23-FGFR-*klotho* se je najverjetneje razvil za vzdrževanje mineralne homeostaze in preprečevanje škodljivih učinkov tako nezadostne in kot prevelike količine fosfatov in kalcija v telesu (Sl. 3).

Presnova žolčnih kislin in prebava maščob (FGF15/19)

Žolčne kisline so končni produkt katabolizma holesterola in njegova edina pot iz organizma. Nastajajo v jetrih iz holesterola z zaporedjem številnih reakcij, ki jih katalizirajo predvsem različni citokromi P450. Hi-

trost določujoči encim sinteze žolčnih kislin je Cyp7a1. Žolčne kisline so shranjene v žolčniku, po zaužitju obroka pa se sprostijo v tanko črevo. Žolčne kisline so amfipatske molekule in zaradi te svoje lastnosti so ključne za tvorbo micelijev, kar omogoči raztapljanje zaužitih maščob in njihovo absorpcijo. 95 % žolčnih kislin se v črevesju ponovno absorbira in se po portalni veni vrne v jetra, ki jih izločijo nazaj v žolčnik. Tako je zaključen en krog njihovega enterohepatičnega kroženja. Vsaka žolčna kislina gre skozi 4–12 takih ciklov na dan. Poleg pomembne vloge pri prebavi in presnovi maščob in holesterola imajo žolčne kisline še številne druge fiziološke funkcije.³¹

Jedrni receptor FXR (*angl. farnesoid X receptor*) deluje kot senzor žolčnih kislin.³² Vpleten je v negativno povratno zanko njihove presnove. Po aktivaciji z veza-vo različnih žolčnih kislin FXR zavre njihovo sintezo v jetrih tako, da inhibira prepisovanje Cyp7a1.^{33, 34} V tankem črevesju FXR aktivira izražanje fibroblastnega rastnega dejavnika 15/19 (FGF15/19) kot odgovor na povišano koncentracijo žolčnih kislin, ki se sprostijo v tanko črevo po začetku hranjenja.¹³ Po portalni krvi FGF15/19 pride v jetra, kjer inhibira Cyp7a1¹³ in s tem sintezo žolčnih kislin. Poleg tega povzroči tudi relaksacijo žolčnika in ponovno zbiranje žolčnih kislin v njem.³⁵ Tako je FGF15/19 ključni igralec v negativni povratni zanki žolčnih kislin. Uravnava njihovo sintezo, shranjevanje in sproščanje iz žolčnika v tanko črevo. FGFR4 je specifični receptor za delovanje FGF15/19. Izražen je predvsem v jetrih. Miške z izničnim genom FGF15 in FGFR4 imajo skoraj identični fenotip z bistveno povečano količino žolčnih kislin.³⁶ Ravno tako kot FGF23 tudi FGF15/19 potrebuje za svoje delovanje dodatni koreceptor. Beta klotho je bil izoliran na osnovi homologije zaporedja nukleinskih kislin s klothom.³⁷ Miši z izničnim genom beta klotho imajo podobno kot FGF15/- in FGFR4/- moteno ravnovesje žolčnih kislin. Po analogiji z zgodbo klotho služi beta klotho kot specifični koreceptor za delovanje FGF15/19 v jetrih.³⁸ Tako je FGF15/19 kot hormon hranjenja ključen v negativni povratni zanki ravnovesja žolčnih kislin (Sl. 3). Motnje njegovega delovanja lahko privedejo do različnih bolezenskih stanj, kot so žolčni kamni, motena prebava maščob, razraščanje črevesnih bakterij in podobno.

Presnova maščob (FGF21)

Ravno nasprotno pa je FGF21 hormon, ki med stradanjem nastaja v jetrih. FGF21 preusmeri presnovo tako, da se kot osnovni vir porabljajo mašobe in ne ogljikovi hidrati. Njegovo izražanje uravnava jedrni receptor PPAR α .^{14, 39} PPAR α (*angl. peroxisome proliferator activated-receptor*) je tarča uspešnih zdravil za zniževanje maščob v krvi – fibratov. Je pravzaprav prvi receptor, za katerega je bil odkrit sintetični ligand kot že obstoječe in uporabljeno zdravilo.⁴⁰ Kmalu so ugotovili, da PPAR α deluje kot senzor maščobnih kislin, ki predstavljajo njegov endogeni ligand. PPAR α se izraža na visoki ravni v jetrih, ledvicah, srcu in skeletnih mišicah, kjer uravnava presnovo maščobnih kislin in lipoproteinov.⁴¹ Večino učinkov PPAR α posreduje FGF21, katerega izražanje sproži v jetrih.

FGF21 je bil odkrit kot jetrni hormon, ki stimulira sprejem glukoze v maščobne celice.³⁹ Kasneje je bilo dokazano, da FGF21 v sodelovanju z drugimi dejavniki sodeluje pri prilagoditvi organizma na pomanjkanje hranilnih snovi in ureja predvsem presnovo maščob. Tako stimulira razgradnjo maščob v belem maščevju, aktivira beta oksidacijo maščobnih kislin in sintezo ketonskih teles v jetrih.^{14, 42} Za razliko od FGF23 in FGF15/19, zaenkrat še niso poznani tarčni geni FGF21, ki bi bili člani družine P450. Nadalje FGF21 stimulira torpor, kratkotrajno obdobje znižane telesne temperature, kar zniža bazalno presnovo in zmanjša porabo energije.¹⁴ Zaradi pomanjkanja hranilnih snovi FGF21 tudi ustavi telesno rast.⁴³

FGF21 deluje tako, da se veže na receptor FGFR1c. Ravno tako kot FGF15/19 pa potrebuje beta klotho za uspešno aktiviranje receptorja.¹⁸ FGF21 in FGF15/19 tako kot jin/jan delujeta v uravnavanju prebave in presnove maščob med pomanjkanjem/obiljem hranilnih snovi. Uporabljata isti koreceptor, saj delujeta v diametralno nasprotnih si okoliščinah in pomagata ohranjati koncentracijo energetskih snovi v ozkih fizioloških mejah. FGF21 posreduje številne pozitivne učinke, ki jih ima stradanje oz. zmanjšanje količine hranilnih snovi. Preobilna prehrana in debelost ter z njo povezane presnovne motnje so namreč vodilni problem razvitega sveta. FGF21 predstavlja enega zadnjih hitov pri razvoju novih zdravil za njihovo obvladovanje in zdravljenje.

Zaključki

Naše telo se more neprestano prilagajati neštetim spremembam v okolju. Zato so se razvili kompleksni mehanizmi, ki uravnavajo količino hranilnih snovi v ozkih fizioloških mejah. V preglednem članku smo opisali tri nove endokrine osi, katerih glavni akterji so člani posebne poddružine fibroblastnih rastnih dejavnikov, tako imenovani endokrini fibroblastni dejavniki. FGF23 uravnava presnovo fosfatov, FGF15/19 in FGF21 pa uravnava prebavo in presnovo maščob med hranjenjem in stradanjem. Njihovo izražanje uravnava jedrni receptorji, ki služijo kot senzori majhnih v maščobah topnih molekul. S takimi kompleksnimi mehanizmi se organizem brani pred preveliko količino sicer nujno potrebnih, pa vendar v preveliki količini škodljivih presnovkov. Opisane endokrine osi uravnavajo številne presnovne procese in igrajo pomembno vlogo pri razvoju številnih presnovnih motenj, kot so sladkorna bolezen, debelost, povečana količina holesterola v krvi, kronična bolezen ledvic in boleznosti kosti. In ravno zato so zelo obetajoče tarče za razvoj novih zdravilnih učinkovin za njihovo zdravljenje in preprečevanje.

Literatura

1. Waterman, M. R. Introduction: transcription and regulation of activities of cytochromes P450 metabolizing endogenous substrates. *Faseb J* 1996; 10: 1455.
2. Mangelsdorf, D. J., Thummel, C., Beato, M., Herrlich, P., Schutz, G., Umesono, K., et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 1995; 83: 835-9.

3. Chawla, A., Repa, J. J., Evans, R. M., Mangelsdorf, D. J. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* 2001; 294: 1866-70.
4. Nagy, L., Schwabe, J. W. Mechanism of the nuclear receptor molecular switch. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 317-24.
5. Evans, R. A transcriptional basis for physiology. *Nat Med* 2004; 10: 1022-6.
6. Sonoda, J., Pei, L., Evans, R. M. Nuclear receptors: decoding metabolic disease. *FEBS Lett* 2008; 582: 2-9.
7. Szanto, A., Narkar, V., Shen, Q., Uray, I. P., Davies, P. J., Nagy, L. Retinoid X receptors: X-ploring their (patho)physiological functions. *Cell Death Differ* 2004; 11 Suppl 2: S126-43.
8. Gospodarowicz, D., Moran, J. Effect of a fibroblast growth factor, insulin, dexamethasone, and serum on the morphology of BALB/c 3T3 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1974; 71: 4648-52.
9. Colvin, J. S., Green, R. P., Schmahl, J., Capel, B., Ornitz, D. M. Male-to-Female Sex Reversal in Mice Lacking Fibroblast Growth Factor 9. *Cell* 2001; 104: 875-89.
10. Itoh, N., Ornitz, D. M. Functional evolutionary history of the mouse Fgf gene family. *Dev Dyn* 2008; 237: 18-27.
11. Zhang, X., Ibrahim, O. A., Olsen, S. K., Umemori, H., Mohammadi, M., Ornitz, D. M. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. The complete mammalian FGF family. *J Biol Chem* 2006; 281: 15694-700.
12. Mohammadi, M., Olsen, S. K., Goetz, R. A protein canyon in the FGF-FGF receptor dimer selects from an a la carte menu of heparan sulfate motifs. *Curr Opin Struct Biol* 2005; 15: 506-16.
13. Inagaki, T., Choi, M., Moschetta, A., Peng, L., Cummins, C. L., McDonald, J. G., et al. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. *Cell Metab* 2005; 2: 217-25.
14. Inagaki, T., Dutchak, P., Zhao, G., Ding, X., Gautron, L., Parameswara, V., et al. Endocrine Regulation of the Fasting Response by PPAR α -Mediated Induction of Fibroblast Growth Factor 21. *Cell Metab* 2007; 5: 415-25.
15. Kurosu, H., Ogawa, Y., Miyoshi, M., Yamamoto, M., Nandi, A., Rosenblatt, K. P., et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem* 2006; 281: 6120-3.
16. Kuro-O, M. Endocrine FGFs and Klothos: emerging concepts. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 239-45.
17. Kuro-O, M., Matsumura, Y., Aizawa, H., Kawaguchi, H., Suga, T., Utsugi, T., et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390: 45-51.
18. Kurosu, H., Choi, M., Ogawa, Y., Dickson, A. S., Goetz, R., Eliseenkova, A. V., et al. Tissue-specific expression of betaKlotho and fibroblast growth factor (FGF) receptor isoforms determines metabolic activity of FGF19 and FGF21. *J Biol Chem* 2007; 282: 26687-95.
19. Moore, D. D., Kato, S., Xie, W., Mangelsdorf, D. J., Schmidt, D. R., Xiao, R., et al. International Union of Pharmacology. LXII. The NR1H and NR1I receptors: constitutive androstane receptor, pregnane X receptor, farnesoid X receptor alpha, farnesoid X receptor beta, liver X receptor alpha, liver X receptor beta, and vitamin D receptor. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 742-59.
20. Tsujikawa, H., Kurotaki, Y., Fujimori, T., Fukuda, K., Nabeshima, Y. Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 2393-403.
21. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000; 26: 345-8.
22. Quarles, L. D. FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E1-9.
23. Kuro-O, M. Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence. *Biol Chem* 2008; 389: 233-41.
24. Shimada, T., Kakitani, M., Yamazaki, Y., Hasegawa, H., Takeuchi, Y., Fujita, T., et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004; 113: 561-8.
25. Ben-Dov, I. Z., Galitzer, H., Lavi-Moshayoff, V., Goetz, R., Kuro-O, M., Mohammadi, M., et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007; 117: 4003-8.
26. Kuro-O, M. Klotho as a regulator of fibroblast growth factor signaling and phosphate/calcium metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 437-41.
27. Morishita, K., Shirai, A., Kubota, M., Katakura, Y., Nabeshima, Y., Takeshige, K., et al. The progression of aging in klotho mutant mice can be modified by dietary phosphorus and zinc. *J Nutr* 2001; 131: 3182-8.
28. Hesse, M., Frohlich, L. F., Zeitz, U., Lanske, B., Erben, R. G. Ablation of vitamin D signaling rescues bone, mineral, and glucose homeostasis in Fgf-23 deficient mice. *Matrix Biol* 2007; 26: 75-84.
29. Stubbs, J. R., Liu, S., Tang, W., Zhou, J., Wang, Y., Yao, X., et al. Role of hyperphosphatemia and 1,25-dihydroxyvitamin D in vascular calcification and mortality in fibroblastic growth factor 23 null mice. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2116-24.
30. Lanske, B., Razaque, M. S. Vitamin D and aging: old concepts and new insights. *J Nutr Biochem* 2007; 18: 771-7.
31. Houten, S. M., Watanabe, M., Auwerx, J. Endocrine functions of bile acids. *Embo J* 2006; 25: 1419-25.
32. Kalaany, N. Y., Mangelsdorf, D. J. LXRS and FXR: the yin and yang of cholesterol and fat metabolism. *Annu Rev Physiol* 2006; 68: 159-91.
33. Goodwin, B., Jones, S. A., Price, R. R., Watson, M. A., McKee, D. D., Moore, L. B., et al. A regulatory cascade of the nuclear receptors FXR, SHP-1, and LRH-1 represses bile acid biosynthesis. *Mol Cell* 2000; 6: 517-26.
34. Lu, T. T., Makishima, M., Repa, J. J., Schoonjans, K., Kerr, T. A., Auwerx, J., et al. Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors. *Mol Cell* 2000; 6: 507-15.
35. Choi, M., Moschetta, A., Bookout, A. L., Peng, L., Umetani, M., Holmstrom, S. R., et al. Identification of a hormonal basis for gallbladder filling. *Nat Med* 2006; 12: 1253-5.
36. Yu, C., Wang, F., Kan, M., Jin, C., Jones, R. B., Weinstein, M., et al. Elevated Cholesterol Metabolism and Bile Acid Synthesis in Mice Lacking Membrane Tyrosine Kinase Receptor FGFR4. *J Biol Chem* 2000; 275: 15482-9.
37. Ito, S., Kinoshita, S., Shiraishi, N., Nakagawa, S., Sekine, S., Fujimori, T., et al. Molecular cloning and expression analyses of mouse betaklotho, which encodes a novel Klotho family protein. *Mech Dev* 2000; 98: 115-9.
38. Ito, S., Fujimori, T., Furuya, A., Satoh, J., Nabeshima, Y. Impaired negative feedback suppression of bile acid synthesis in mice lacking betaKlotho. *J Clin Invest* 2005; 115: 2202-8.
39. Kharitonov, A., Shiyanova, T. L., Koester, A., Ford, A. M., Micanovic, R., Galbreath, E. J., et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest* 2005; 115: 1627-1635.
40. Lefebvre, P., Chinetti, G., Fruchart, J. C., Staels, B. Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis. *J Clin Invest* 2006; 116: 571-80.
41. Li, A. C., Palinski, W. Peroxisome proliferator-activated receptors: how their effects on macrophages can lead to the development of a new drug therapy against atherosclerosis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006; 46: 1-39.
42. Badman, M. K., Pissios, P., Kennedy, A. R., Koukos, G., Flier, J. S., Maratos-Flier, E. Hepatic Fibroblast Growth Factor 21 Is Regulated by PPAR[alpha] and Is a Key Mediator of Hepatic Lipid Metabolism in Ketotic States. *Cell Metabolism* 2007; 5: 426-37.
43. Inagaki, T., Lin, V. Y., Goetz, R., Mohammadi, M., Mangelsdorf, D. J., Kliewer, S. A. Inhibition of growth hormone signaling by the fasting-induced hormone FGF21. *Cell Metab* 2008; 8: 77-83.