

ВЛИЯНИЕ АДИПОНЕКТИНА НА ОБМЕН УГЛЕВОДОВ, ЛИПИДОВ И ЛИПОПРОТЕИНОВ: АНАЛИЗ СИГНАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ



© Д.А. Танянский*, А.Д. Денисенко

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Дисрегуляция функций жировой ткани вносит существенный вклад в патогенез метаболического синдрома, одного из наиболее распространенных в последние годы заболеваний. Жировая ткань представляет собой орган, секретирующий по меньшей мере несколько десятков сигнальных молекул, адипокинов. Одним из наиболее изученных и при этом загадочных адипокинов является адипонектин. Последнее обусловлено отсутствием четких представлений о биологической роли данного адипокина, наличием у него нескольких молекулярных форм с отличающейся активностью и нескольких типов рецепторов, локализованных практически во всех клетках организма. Цель данного обзора — обобщение и анализ имеющихся сведений о молекулярных механизмах влияния адипонектина на обмен углеводов, липидов и липопротеинов. Поиск литературы проводился по ключевым словам «адипонектин» и «метаболический синдром» в базах Pubmed и Elibrary.ru за период с 1995 по 2021 гг.

По результатам анализа литературы сделано предположение об участии адипонектина в энергетическом обмене как гормона «сытости», способствующего утилизации и запасанию богатых энергией субстратов, жирных кислот и глюкозы, что предупреждает развитие или смягчает уже развившуюся инсулинорезистентность. Это способствует уменьшению количества триглицеридов и повышению уровня липопротеинов высокой плотности в плазме. Адипонектин оказывает влияние на метаболические процессы, активируя каскады AdipoR1-APPL1-LKB1-AMPK, AdipoR1-APPL1-p38, AdipoR2-PPAR α , а также, возможно, посредством активации церамидазного и фосфоинозитидного путей и инсулинового сигналинга. Помимо рецепторов AdipoR1/2, в эндотелиальных и мышечных клетках в передаче адипонектинового сигнала, возможно, участвует молекула адгезии Т-кадгерин. Механизмы передачи сигнала от Т-кадгерина, а также от AdipoR2 остаются невыясненными. Исследования, посвященные изучению механизмов действия отдельных молекулярных форм адипонектина, встречаются крайне редко. Проведенный анализ свидетельствует о сложном характере сигналинга адипонектина, многие механизмы которого остаются нераскрытыми, и, возможно, уже ближайшее будущее принесет нам существенный прогресс в этой области.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: адипонектин; ожирение; инсулинорезистентность; липопротеины; адипонектиновые рецепторы; АМФ-активируемая протеинкиназа; PPAR α .

THE INFLUENCE OF ADIPONECTIN ON CARBOHYDRATES, LIPIDS, AND LIPOPROTEINS METABOLISM: ANALYSIS OF SIGNALING MECHANISMS

© Dmitry A. Tanyanskiy*, Alexander D. Denisenko

Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

Dysregulation of adipose tissue functions makes a significant contribution to the pathogenesis of metabolic syndrome, one of the most common diseases in recent years. Adipose tissue is an organ that secretes at least several dozen signaling molecules, adipokines. One of the most studied and at the same time mysterious adipokines is adiponectin. The latter is due to the lack of clear ideas about the biological role of this adipokine, the presence of its several molecular forms with different activity and several types of receptors to this adipokine localized in almost all cells of the body. The purpose of this review is to summarize and analyze the available information about the molecular mechanisms of the effect of adiponectin on metabolism of carbohydrates, lipids and lipoproteins. The literature search was conducted by the keywords "adiponectin" and "metabolic syndrome" in the Pubmed and Elibrary.ru databases for the period from 1995 to 2021.

According to the results of the literature analysis, it is assumed that adiponectin is involved in energy metabolism as a «satiety» hormone that promotes the utilization and storage of energy-rich substrates, fatty acids and glucose, which prevents the development or mitigates the already developed insulin resistance. This reduces the amount of plasma triglycerides and increases the level of high-density lipoproteins in the plasma. Adiponectin affects metabolic processes by activating the AdipoR1-APPL1-LKB1-AMPK, AdipoR1-APPL1-p38, AdipoR2-PPAR α cascades, and possibly by activating the ceramidase and phosphoinositide pathways and insulin signaling. In addition to the AdipoR1/2 receptors, the adhesion molecule T-cadherin may be involved in the transduction of the adiponectin signal in endothelial and muscle cells. The mechanisms of signal transduction from T-cadherin, as well as from AdipoR2, remain unclear. Studies on the mechanisms of the action of individual molecular forms of adiponectin are extremely rare. The analysis shows the complex nature of adiponectin signaling, many of the mechanisms of which remain undiscovered, and it is possible that the near future will bring us significant progress in this area.

KEYWORDS: adiponectin; obesity; insulin resistance; lipoproteins; adiponectin receptors; AMP-activated protein kinase; PPAR α .

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ВВЕДЕНИЕ

Жировая ткань длительное время рассматривалась главным образом как место хранения избытка энергии в виде триглицеридов (ТГ), а также как ткань, которая изолирует и механически поддерживает внутренние органы. Однако открытие в 1994 г. лептина — «фактора сытости», продуцируемого главным образом адипоцитами, обнаружило еще одну функцию жировой ткани. Было установлено, что эта ткань секретирует сигналы, регулирующие потребление пищи и расход энергии, таким образом координируя изменения в балансе энергии и питательный статус всего организма. Позже было открыто множество факторов, секретируемых жировой тканью, что позволило расценивать ее как эндокринный орган. Некоторые из этих факторов могут прямо стимулировать развитие жировой ткани, обеспечивая наличие здоровой жировой ткани, способной удовлетворить все требования, которые выдвигает необходимость хранения энергии, вытекающее из положительного энергетического баланса [1].

Из множества регуляторных молекул, секретируемых жировой тканью, пожалуй, наибольшее внимание исследователей вызывает адипонектин, открытый в середине 90-х годов прошлого века [2]. Это связано не только с тем, что в отличие от большинства адипокинов продукция адипонектина при ожирении уменьшается, но и с чрезвычайно широким спектром тканей-мишеней и биологических эффектов этого белка. При этом изучение физиологической роли адипонектина и его биологических эффектов значительно осложнялось наличием у адипонектина нескольких обладающих различной биологической активностью молекулярных форм и по меньшей мере двух типов рецепторов, локализованных практически во всех клетках организма [3]. В связи с этим расшифровка механизмов передачи адипонектинового сигнала в клетку является весьма актуальной как для понимания влияния этого белка на разные типы тканей, так и возможного терапевтического вмешательства в эти эффекты.

Целью данного обзора является анализ современных сведений о сигнальных путях и молекулярных механизмах влияния адипонектина на энергетический обмен, т.е. на обмен углеводов, липидов и липопротеинов (ЛП). Поиск литературных источников проводился по ключевым словам «адипонектин» и «метаболический синдром» в базах Pubmed и Elibrary.ru за период с 1995 по 2021 гг.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ФОРМЫ АДИПОНЕКТИНА

Адипонектин циркулирует в крови в виде разнообразных молекулярных форм: тримеров, гексамеров и мультимеров [4]. Каждый мономер адипонектина (~30 кДа) состоит из четырех последовательных участков: N-концевая сигнальная последовательность, вариативный фрагмент (негомологичный другим белкам), коллагеноподобный домен и C-концевой глобулярный домен [2]. Составляющий чуть больше половины массы белка глобулярный домен адипонектина может отщепляться в ходе ограниченного протеолиза; небольшие количества данного фрагмента обнаружены в плазме человека [5]. По-видимому, отщепление глобулярного до-

мена адипонектина происходит в тканях под действием различных протеаз; специфический фермент, осуществляющий расщепление адипонектина, не обнаружен [6]. Показано, что глобулярная форма адипонектина обладает биологической активностью [3, 5]. Однако играет ли данная форма адипонектина какую-либо роль в организме, остается невыясненным.

Согласно данным криоэлектронной микроскопии, тримеры представляют собой структуры в виде трех головок, образованных глобулярными доменами адипонектина, располагающихся на едином стебле, состоящем из тройной спирали коллагеноподобных доменов. В построении гексамеров участвуют 2 тримера, скрепленные параллельно друг другу. Они ориентированы головка к голове и напоминают букву «Y». Мультимеры образуются путем закручивания вокруг единого стержня коллагеноподобных доменов тримеров и гексамеров. Тем самым формируется «букет бутонов», похожий по структуре на C1q компонент комплемента, маннансвязывающий лектин и ряд других подобных мультимерных белков [4].

Мультимеризация адипонектина протекает внутриклеточно с участием шаперонов эндоплазматического ретикулума (ЭПР) BiP, ERp44, а также фолдазы Ero1-L α и протеин-дисульфид-изомеразы DsbA-L [7, 8]; в кровяном русле взаимопревращения молекулярных форм адипонектина не происходит [9]. Описаны точечные мутации в гене адипонектина, в результате чего синтезируется белок с нарушенной способностью образовывать мультимерные формы [10, 11].

Олигомеры и мультимеры адипонектина имеют разную тропность к рецепторам и, как следствие, могут оказывать разные биологические эффекты [3, 12–14]. В связи с этим одним из способов регуляции как продукции адипонектина, так и его биологических эффектов является изменение степени его мультимеризации, что достигается путем изменения концентрации в клетках шаперонов [8, 15].

И, наконец, следует отметить, что концентрация адипонектина у женщин в среднем выше, чем у мужчин, особенно это касается высокомолекулярных форм: содержание мультимеров адипонектина в плазме у женщин примерно в 3 раза больше, чем у мужчин [10].

ВЛИЯНИЕ АДИПОНЕКТИНА НА ОБМЕН УГЛЕВОДОВ, ЛИПИДОВ И ЛИПОПРОТЕИНОВ

В отличие от остальных адипокинов, продукция адипонектина жировой тканью и его концентрация в крови при ожирении снижаются [16], при этом синтез адипонектина в дифференцирующихся адипоцитах, наоборот, увеличивается [2]. Сам адипонектин как раз и усиливает дифференцировку адипоцитов [17, 18]. В связи с этим снижение продукции адипонектина при ожирении можно рассматривать в качестве компенсаторного механизма, направленного на ограничение роста жировой ткани. Механизм данной обратной связи остается невыясненным.

Адипонектин оказывает широкий спектр метаболических влияний. Прежде всего, действие адипонектина направлено на регуляцию энергетического обмена. Так, наряду с ускорением созревания адипоцитов этот адипокин активирует захват ими глюкозы

и жирных кислот (ЖК) [17, 19] и подавляет липолиз ТГ и освобождение ЖК из жировой ткани [20, 21], что приводит к увеличению отложения липидов в адипоцитах и экспансии жировой ткани. Помимо этого, адипонектин стимулирует синтез и секрецию жировыми клетками липопротеинлипазы, фермента, расщепляющего ТГ плазменных ЛП и высвобождающего ЖК, что также способствует их захвату адипоцитами [22]. Одновременно с этим адипонектин индуцирует захват и расщепление ЖК и глюкозы в мышцах с активацией синтеза белка, разобщающего окисление и фосфорилирование [5, 23–25], который позволяет осуществлять «сжигание» богатых энергией субстратов без избыточного накопления АТФ и НАДН, мощных аллостерических ингибиторов цикла Кребса. Хорошо согласуется с указанными эффектами адипонектина и его способность снижать инсулинорезистентность (ИР) [24, 26, 27], что приводит к увеличению захвата и расщепления глюкозы мышцами и жировой тканью (это необходимо для отложения ЖК в виде ТГ, т.к. жировая ткань практически не захватывает глицерин из крови).

Таким образом, адипонектин является своего рода «гормоном сытости», способствующим утилизации и запасанию богатых энергией субстратов (ЖК и глюкозы),

что предупреждает развитие или смягчает уже развившуюся ИР. В дополнение к этому адипонектин и сам обладает некоторыми инсулиноподобными эффектами: способствует захвату глюкозы мышцами и жировой тканью с помощью Глут-4 [17], подавляет глюконеогенез в печени [28], подавляет липолиз в жировой ткани [20, 21].

Активируемый адипонектином захват ЖК жировой тканью и мышцами, наряду с подавлением их освобождения из жировой ткани, приводит к снижению концентрации ЖК в крови и, следовательно, к уменьшению их поступления в печень. Это, в свою очередь, вызывает замедление синтеза и секреции ТГ печенью, т.е. приводит к снижению содержания ТГ в крови, чему также способствует ускорение расщепления ТГ в кровотоке под действием липопротеиновой липазы (рис. 1).

Перечисленные выше биологические эффекты адипонектина хорошо согласуются с многочисленными клиническими наблюдениями. Так, установлено, что при снижении содержания адипонектина в крови у лиц с ожирением его концентрация отрицательно коррелирует с ИР, плазменными концентрациями ЖК, ТГ и положительно — с концентрацией в плазме холестерина ЛП высокой плотности (ХС ЛПВП) [29]. С указанными параметрами коррелирует преимущественно содержание

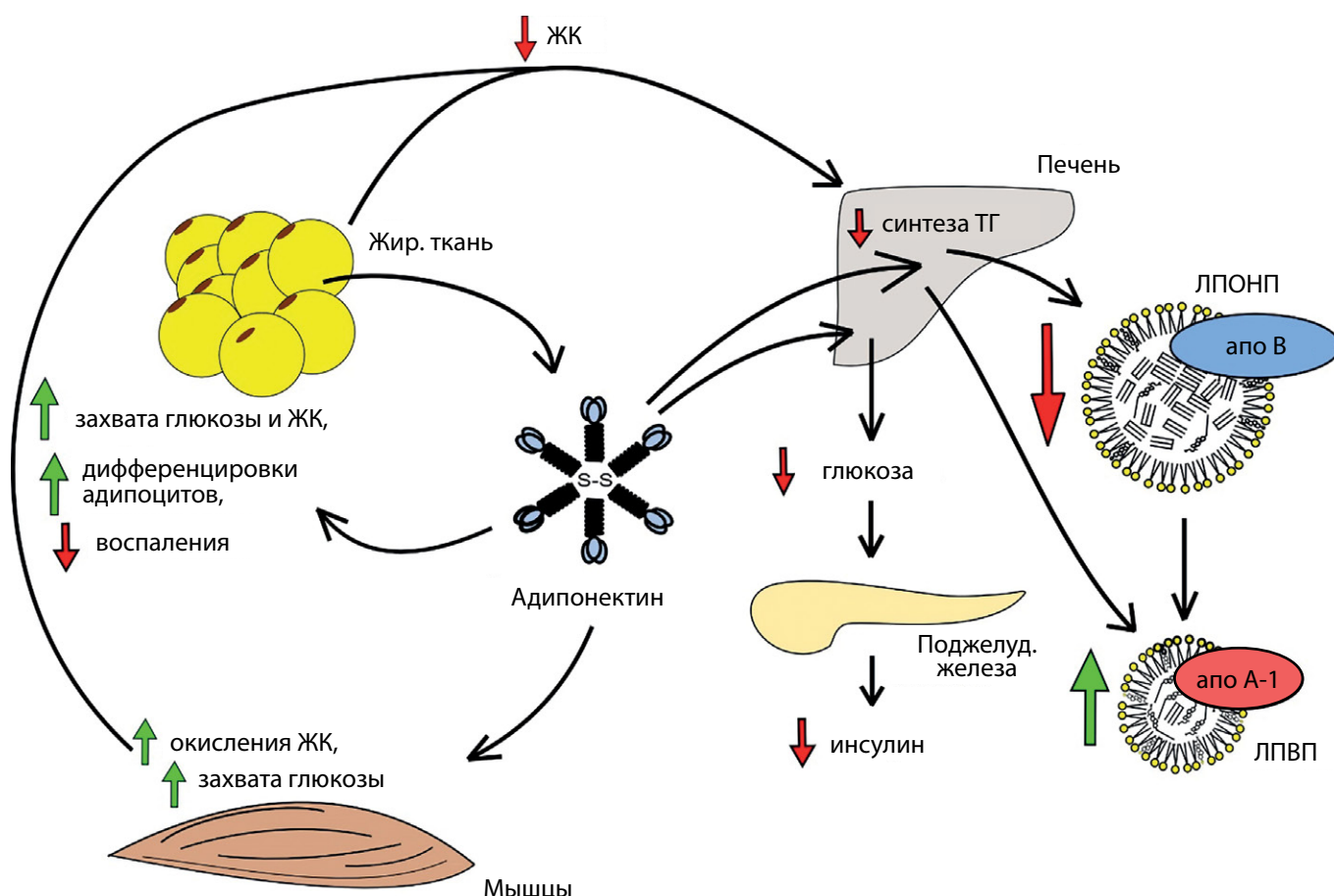


Рисунок 1. Метаболические эффекты адипонектина.

После секреции адипоцитами адипонектин (на схеме представлена мультимерная форма) оказывает целый ряд метаболических воздействий на различные органы и ткани, в первую очередь на жировую ткань, печень и мышцы. Результатом указанных воздействий (увеличение окисления ЖК и захвата глюкозы тканями, снижение синтеза ТГ и глюкозы в печени, противовоспалительный эффект) являются повышение чувствительности тканей к инсулину и снижение атерогенности липопротеинового профиля плазмы (уменьшение концентрации ЛПОНП и повышение концентрации ЛПВП). Адипонектин оказывает также непосредственное влияние на секрецию гепатоцитами апо А-1 и В. ЖК — жирные кислоты; ТГ — триглицериды; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; апо — аполипопротеин.

мультимерной, но не олигомерных форм адипонектина в плазме [30]. Данные множественного регрессионного анализа свидетельствуют, что плазменные концентрации адипонектина и лептина являются независимыми детерминантами ИР [31]. Помимо этого, содержание адипонектина являлось независимой детерминантой концентрации ТГ [32], ХС ЛПВП [33] либо обоих липидных показателей [29]. Положительная взаимосвязь между концентрациями в плазме адипонектина и ХС ЛПВП может быть обусловлена снижением плазменного уровня ТГ под действием адипонектина [22] и, как следствие, — замедлением катаболизма ЛПВП [34] либо стимулирующим влиянием адипонектина на синтез аполипопротеина (апо) А-1 в печени [22, 35] (рис. 1). Адипонектин подавляет секрецию гепатоцитами апоВ, что может способствовать снижению уровня апоВ-содержащих ЛП под влиянием данного адипокина [35].

По другим данным, концентрация адипонектина не являлась независимой детерминантой содержания ЛП в крови [36]. Возможно, такие противоречия объясняются преимущественно опосредованным характером взаимосвязи уровня адипонектина со спектром плазменных ЛП.

Гиперэкспрессия гена адипонектина у животных, а также введение им рекомбинантного адипонектина предотвращали развитие ИР, индуцированной высокожировым рационом, а также вызвали снижение содержания в плазме ЖК и ТГ [5, 22, 28, 37, 38]. Нокаут гена адипонектина, наоборот, приводил к развитию умеренной ИР, повышению уровня ЖК и гипертриглицеридемии [26, 39, 40].

И, наконец, мутации гена адипонектина, препятствующие его мультимеризации, приводят к снижению содержания этого адипокина в крови, особенно его высокомолекулярных форм, и к раннему развитию ожирения и метаболического синдрома у таких лиц [10, 11]. Имеются сведения, что у пациентов с мутацией гена адипонектина экспрессия этого белка в жировой ткани повышена, а его рецепторы — снижена [11].

Помимо вышеизложенных путей, адипонектин способен влиять на метаболические процессы за счет цитокиноподобного действия. Так, гиперэкспрессия гена адипонектина в жировой ткани у мышей с ожирением приводила к снижению инфильтрации жировой ткани мононуклеарами и локальной выработки провоспалительных цитокинов [18]. Подавление адипонектином воспалительного процесса в жировой ткани может приводить к уменьшению ИР и дислипидемии, индуцированных действием провоспалительных цитокинов [41].

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ АДИПОНЕКТИНА

Адипонектин реализует свои воздействия через специфические рецепторы двух типов: AdipoR1 и AdipoR2. Указанные рецепторы представлены практически во всех клеточных типах и тканях; наибольшая экспрессия AdipoR1 найдена в сердечной и скелетных мышцах, печени, лейкоцитах, мозге, легких, а AdipoR2 — в мышцах, печени и легких [3]. AdipoR1 и AdipoR2 представляют собой трансмембранные белки, содержащие по 7 трансмембранных доменов и имеющие гомологию в 66,7%. Их N-концы повернуты внутрь клетки, в то вре-

мя как C-концы — наружу, что с точностью до наоборот отражает топологию G-белок-связанных рецепторов [3]. AdipoRs принадлежат к семейству прогестероновых и адипонектиновых рецепторов (PAQR) [42]. Гомология AdipoRs с рецепторами, связанными с G-белками, весьма низкая [3].

По данным рентгеноструктурного анализа, в трансмембранном районе AdipoR1 найден сайт связывания цинка, координированный тремя остатками гистидина II и VII трансмембранных спиралей и аспартата III спирали [43]. Цинксвязывающий мотив участвует в активации адипонектином АМРК (АМФ-активируемой протеинкиназы) и PPAR-α (рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом-альфа) (см. ниже). Аналогичный сайт связывания цинка содержит мембранный тип щелочной церамидазы, включающей в себя также 7 трансмембранных спиральных участков и формирующий цинковый каталитический центр, отвечающий за церамидазную активность [44]. Хотя функциональная связь между активностью адипонектиновых рецепторов и активностью церамидазы была продемонстрирована [42, 45], подтверждений тому, что подобной активностью наделены сами адипонектиновые рецепторы, до сих пор не найдено [46].

AdipoR1 с высоким сродством связывается с олигомерными формами адипонектина и с глобулярным адипонектином, в то время как AdipoR2 с умеренным сродством взаимодействует со всеми молекулярными формами адипонектина [3]. Те же авторы показали, что нокаут гена *AdipoR1*, либо *AdipoR2*, либо нокаут обоих генов у мышей приводил к снижению чувствительности к инсулину и повышению содержания ТГ в печени [47]. Следует отметить, что экспрессия адипонектиновых рецепторов при ожирении у мышей снижена, что, наряду с уменьшением концентрации самого адипонектина в крови, приводит к ослаблению регуляторных влияний этого белка на различные ткани [48].

Передача сигнала от обоих адипонектиновых рецепторов на внутриклеточные сигнальные пути осуществляется с помощью адаптерного белка APPL1 (адаптерный белок, содержащий фосфотириозин-связывающий домен и последовательность лейциновой застёжки 1) [49]. APPL1 — сильно гидрофильный белок, не содержит трансмембранных доменов, но содержит несколько структурных и функциональных доменов. APPL1 своим C-концевым доменом прямо связывается с внутриклеточными доменами AdipoR2 и AdipoR1 и после взаимодействия последних с адипонектином передает сигнал за счет изменения конформации без фосфорилирования рецептора или адаптерного белка. Так, после взаимодействия адипонектина с AdipoR1 связанный с ним APPL1 за счет прямого контакта активирует протеиновую фосфатазу 2A (PP2A) и ингибирует протеинкиназу Cε (PKCε), что приводит к дефосфорилированию печеночной киназы B1 (LKB1) и транслокации ее из ядра в цитоплазму [50]. В цитоплазме LKB1 фосфорилирует АМРК в положении Тре-172, что приводит к активации фермента [51]. АМРК является важнейшей киназой, осуществляющей регуляцию энергетического обмена в клетке. При снижении концентрации АТФ и повышении АМФ и АДФ происходит активация АМРК, которая восстанавливает энергетический баланс клетки, стимулируя катаболические

процессы, генерирующие АТФ (захват и окисление ЖК и глюкозы), и подавляя анаболические процессы (синтез белка, ЖК, холестерина и гликогена, глюконеогенез), расходующие АТФ [52]. Активированная AMPK обеспечивает и большинство описанных эффектов адипонектина.

Так, AMPK катализирует реакцию фосфорилирования ацетил-КоА карбоксилазы-1 (ACC-1), ключевого фермента синтеза ЖК, что приводит к снижению его активности. Поскольку продукт реакции, катализируемой ACC, малонил-КоА, является ингибитором карнитин-пальмитоил-трансферазы 1 типа, обеспечивающего транспорт ЖК в митохондрии, скорость β -окисления на фоне подавления активности ACC-1 возрастает. Таким образом, увеличение активности AMPK, с одной стороны, может приводить к снижению синтеза в клетке ЖК и ТГ, а с другой — к повышению скорости окисления ЖК [52].

Кроме того, AMPK регулирует данные процессы на генетическом уровне, фосфорилируя транскрипционные регуляторы данных путей, SREBP-1c (белок, связывающийся со стерол-регулируемым элементом-1с) и PGC-1 α (коактиватор фактора транскрипции PPAR γ -1 α) [53, 54]. Активация последнего под влиянием адипонектина приводит к усилению биогенеза митохондрий и окислительного метаболизма в мышечных клетках.

После взаимодействия адипонектина с AdipoR1 адаптерный белок APPL1 стимулирует также MAPK (митоген-активируемую протеинкиназу) p38 при участии киназ TAK (киназы, активируемой трансформирующим фактором роста-бета) и MKK3 (киназы MAPK-3) [55]. Как и AMPK, киназа p38 также опосредует ряд биологических эффектов адипонектина (влияние на биогенез митохондрий в мышцах, на захват глюкозы клетками и т.д.) [40].

Кроме того, адипонектин может активировать утилизацию энергетически богатых субстратов и AMPK-независимым путем. В этом случае адипонектин взаимодействует с AdipoR2, который передает сигнал на PPAR α , являющийся активатором транскрипции ферментов пероксисомального и митохондриального окисления ЖК, а также активатором белка, разобщающего окисление и фосфорилирование [3, 56]. Механизмы передачи сигнала от AdipoR2 на PPAR α остаются неизвестными. Как и в случае с AdipoR1, скорее всего, в этом процессе принимает участие белковый адаптер APPL1 [49].

В клетках млекопитающих имеется еще один адаптерный белок — APPL2, который является изоформой APPL1, гомология между ними 45%. APPL2, подобно APPL1, имеет несколько функционально-структурных доменов. Показано, что APPL2 негативно модулирует сигналинг адипонектина в скелетных мышцах. APPL2 прямо связывается с AdipoR1 или AdipoR2, таким образом препятствуя связыванию APPL1 с рецепторами, конкурентно блокируя адипонектиновый сигналинг через оба эти рецептора. Кроме того, APPL2 образует гетеродимеры с APPL1, снижая связывание последнего с AdipoRs и блокируя действие адипонектина. При этом сам адипонектин, а также инсулин способны вызывать диссоциацию APPL1/APPL2 гетеродимеров. Роль APPL2 в регуляции передачи адипонектинового сигнала окончательно не выяснена [57].

Как указывалось ранее, адипонектин повышает чувствительность клеток к инсулину. В скелетных мышцах адипонектин индуцирует фосфорилирование тирозина

субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS-1) и последующую активацию киназы Akt, ингибируя фосфорилирование киназы p70 S6K и фосфорилирование серина в IRS-1, таким образом способствуя передаче инсулинового сигнала. Кроме того, активированная адипонектином AMPK ингибирует mTOR (мишени рапамицина млекопитающих). Далее происходит снижение активности мишени mTOR, p70 S6 киназы, которая подавляет путем фосфорилирования по остаткам серина активность IRS-1 [58]. Кроме того, адипонектин повышает чувствительность к инсулину, активируя аутофагию в мышечных клетках, возникающую вследствие ЭПР- и окислительного стресса на фоне хронической гипергликемии и высокожировой нагрузки [38, 59]. Описан также и возможный механизм повышения чувствительности к инсулину с участием APPL1, который может облегчать взаимодействие инсулинового рецептора с IRS-1 [60].

Помимо повышения чувствительности тканей к инсулину, адипонектин стимулирует захват глюкозы скелетными миоцитами и адипоцитами при помощи нескольких сигнальных путей: AMPK [17, 49, 61], киназы p38 [49, 62] и Akt [49]. Все они сводятся к транслокации Глут-4 на клеточную мембрану посредством активации ГТФазы Rab5 и/или стимуляции экспрессии гена *SLC2A4*, кодирующего Глут-4, через активацию регулятора транскрипции MEF-2.

Подавление адипонектином продукции глюкозы гепатоцитами происходит несколькими путями. Во-первых, активированная при участии LKB-1 AMPK осуществляет фосфорилирование CRTC2, транскрипционного коактиватора CREB (белка, связывающего цАМФ-распознающий элемент), отвечающего за индукцию транскрипции генов глюконеогенеза, *PEPCK* (фосфоенолпируват карбоксикиназы) и *G6PC* (глюкозо-6-фосфатазы) [63]. Фосфорилирование белка CRTC2 приводит к блокированию транслокации данного фактора в ядро клетки, в результате чего транскрипционная активность CREB уменьшается [63, 64]. Кроме того, повышение чувствительности клеток к инсулину также будет способствовать подавлению глюконеогенеза, в частности посредством Akt-зависимого фосфорилирования и деградации FOXO1 (forkhead box protein O1), еще одного транскрипционного активатора генов глюконеогенеза [64].

Другим возможным путем передачи сигнала от адипонектиновых рецепторов является стимуляция церамидной активности. Как уже отмечалось, такой активностью, вероятно, обладают сами AdipoRs, хотя прямых доказательств этому нет [42, 45, 46]. Активация в различных тканях (в печени, в жировой ткани, в кардиомиоцитах, β -клетках поджелудочной железы) AdipoR1 и AdipoR2 приводит к снижению концентрации в них церамидов и повышению концентрации продукта их деацилирования, сфингозина, который далее претерпевает фосфорилирование с образованием биологически активного продукта — сфингозин-1-фосфата (S1P) [42, 45]. В свою очередь, S1P активирует G-белок-связанные S1P-рецепторы, некоторые из которых передают сигнал в клетку по фосфоинозитидному механизму [65]. Одним из последствий активации S1P-рецепторов может служить активация в клетке AMPK в результате выброса ионов Ca^{2+} в цитозоль с последующей активацией киназы CaMKK [42]. С другой стороны, поскольку накопление церамидов

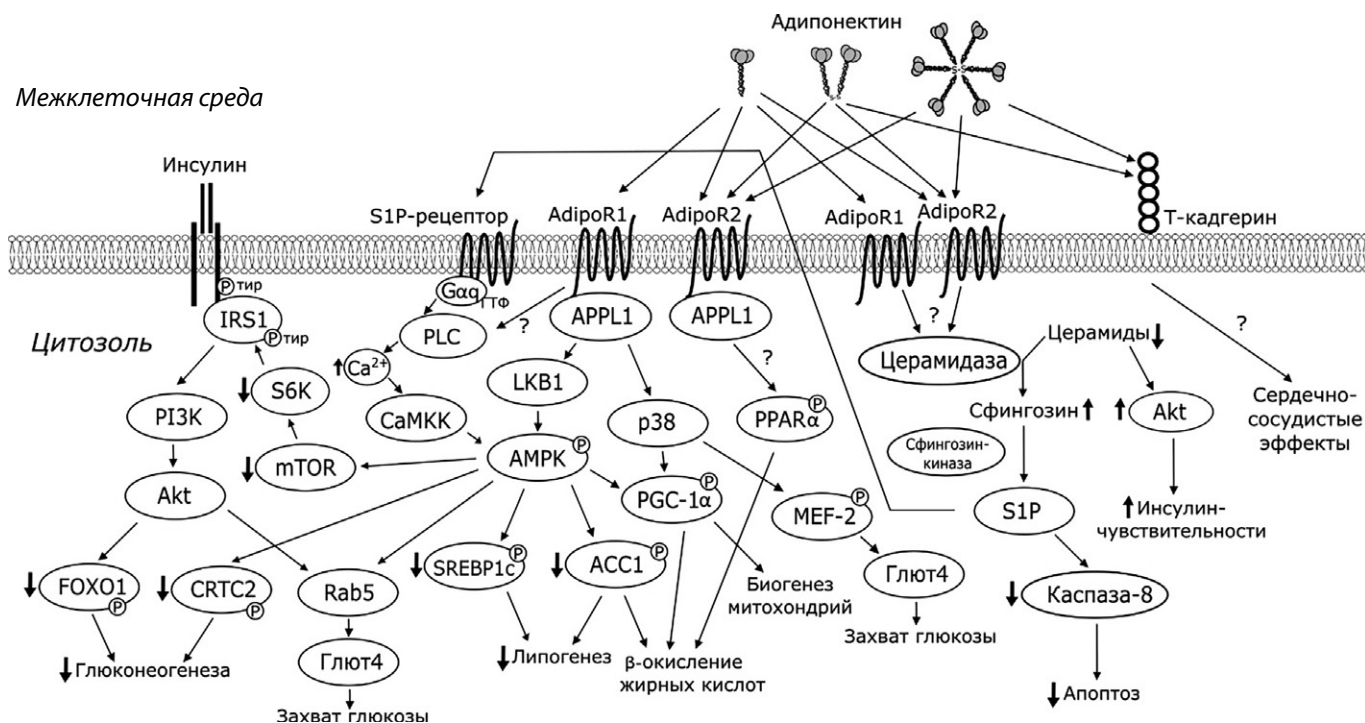


Рисунок 2. Сигнальные пути адипонектина.

Адипонектин оказывает влияние на метаболические процессы посредством активации следующих сигнальных каскадов: AdipoR1-APPL1-LKB1-AMPK, AdipoR1-APPL1-p38, AdipoR2-PPAR α , церамидазный и фосфоинозитидный пути. Адипонектин также оказывает ряд воздействий посредством повышения активности инсулинового сигналинга. Помимо AdipoR1/2, в эндотелиальных и мышечных клетках в передаче адипонектинового сигнала участвует молекула адгезии Т-кадгерин. Поскольку Т-кадгерин лишен трансмембранного и внутриклеточного доменов, механизмы передачи сигнала от данного рецептора на внутриклеточные сигнальные молекулы остаются невыясненными. Обозначения аббревиатур и остальные пояснения в тексте.

в жировой ткани, в мышцах и в печени приводят к подавлению инсулинового сигнала за счет ингибирования киназы Akt [66], уменьшение концентрации церамидов при активации AdipoRs является одним из возможных механизмов повышения чувствительности к инсулину под влиянием адипонектина [46]. Косвенным подтверждением тому является повышение чувствительности к инсулину на фоне возрастания церамидазной активности в печени и жировой ткани у мышей с гиперэкспрессией адипонектиновых рецепторов [45].

Помимо адипонектиновых рецепторов AdipoR1/2, некоторые клетки, прежде всего эндотелиальные и мышечные клетки, взаимодействуют с адипонектином посредством белка адгезии Т-кадгерина [12]. На клеточной мембране Т-кадгерин закреплен при помощи гликозил-фосфатидилинозитольного якоря [12]. Вероятно, в передаче сигнала от данного рецептора участвуют липидные рафты цитоплазматической мембраны [67]. Т-кадгерин взаимодействует с гексамерами и мультимерами, но не с тримерами адипонектина [12]. Установлены сайты Т-кадгерина, участвующие в связывании адипонектина: из 5 внеклеточных кадгериновых повторов Т-кадгерина (EC) с адипонектином взаимодействуют располагающиеся на конце рецептора домены EC1 и EC2, ответственные также за межклеточную адгезию [68]. По мнению Denzel et al. (2010) [69] и Matsuda et al. (2015) [70], Т-кадгерин служит для аккумуляции адипонектина в тканях, в которых данный адипокин не синтезируется или синтезируется в небольших количествах, — в мышцах, сердце и аорте. Нокаут гена, кодирующего Т-кадгерин, у мышей элиминирует благоприятные эффекты адипонектина на реваску-

ляризацию тканей после ишемии [13, 69] и на атерогенез у апоЕ-дефицитных мышей [71].

Помимо адипонектина, Т-кадгерин связывает и ряд других лигандов, одним из которых являются ЛП низкой плотности (ЛПНП) [67]. Последние, благодаря указанному взаимодействию, приводящему к мобилизации внутриклеточного Ca²⁺, запускают миграцию и пролиферацию сосудистых гладких миоцитов *in vitro*. Адипонектин подавляет Ca²⁺-сигнализацию ЛПНП, конкурируя с последними за связывание с Т-кадгерином [67]. С этими данными хорошо согласуются сведения о способности адипонектина связываться с ЛПНП плазмы, что приводит к изменению их взаимодействия с клетками [72]. Релевантность полученных данных физиологии ЛПНП и адипонектина *in vivo*, как и механизмы передачи сигнала от Т-кадгерина на внутриклеточные мишени, остаются невыясненными.

Рассмотренные выше сигнальные пути адипонектина схематично представлены на рис. 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся данные свидетельствуют о выраженном своеобразии адипонектина как гормона (сигнальной молекулы). Это прежде всего высокая (на 3–6 порядков выше, чем других гормонов) и практически постоянная концентрация в крови. Если к этому добавить наличие у адипонектина нескольких молекулярных форм, обладающих различным сродством к нескольким типам рецепторов с различными сигнальными цепочками, то становятся понятными противоречивость и даже некоторая необъяснимость описанных эффектов адипонектина.

К тому же остается малоизученной регуляция синтеза адипонектина и, в особенности, формирования его молекулярных форм.

Можно предполагать, что реализация влияния адипонектина зависит не столько от концентрации его в крови, сколько от реакции клеток на этот белок, т.е. от наличия того или иного типа рецепторов (которые, возможно, еще не все известны), от наличия, концентрации и активности того или иного типа адаптерного белка, конкурирующих между собой, а также от «доступности» сигнальных цепочек, используемых и другими сигнальными молекулами. В качестве доказательств такого предположения можно привести данные о влиянии на эффекты адипонектина не только инактивации (нокаут или нокдаун) или активации (сверхэкспрессия) адипонектиновых рецепторов, но и адаптерных белков [73]. Нельзя упускать из виду, что один из основных путей передачи адипонектинового сигнала в клетке осуществляется с использованием АМРК, которая ингибируется АТФ, следовательно, энергетический баланс клетки может оказывать существенное модулирующее действие на эффекты адипонектина.

Очевидно, раскрыты далеко не все сигнальные цепочки адипонектина. Все еще требуют изучения меха-

низмы передачи сигнала адипонектина через AdipoR2, а также через T-кадгерин. Кроме того, исследования, посвященные изучению механизмов действия отдельных молекулярных форм адипонектина, встречаются крайне редко. Все вышесказанное говорит о сложном характере сигналинга адипонектина, многие механизмы которого остаются нераскрытыми, и, возможно, уже ближайшее будущее принесет нам существенный прогресс в этой области.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по госзаданию, шифр НИР 0557-2019-0011.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Тянянский Д.А. — литературный поиск, анализ, написание текста и редактирование статьи; Денисенко А.Д. — литературный поиск, анализ, написание текста и редактирование статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Sethi J K, Vidal-Puig A J. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lipid Res.* 2007;48:1253-1262. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.R700005-JLR200>
- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem.* 1995;270:26746-26749. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.270.45.26746>
- Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 2003;423:762-769. doi: <https://doi.org/10.1038/nature01705>
- Tsao TS. Assembly of adiponectin oligomers. *Rev Endocr Metab Disord.* 2014;15(2):125-136. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-013-9256-6>
- Fruebis J, Tsao T-S, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:2005-2010. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.041591798>
- Waki H, Yamauchi T, Kamon J, et al. Generation of globular fragment of adiponectin by leucocyte elastase secreted by monocytic cell line THP-1. *Endocrinology.* 2005;146:790-796. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2004-1096>
- Wang ZV, Scherer PE. Dsba-L is a versatile player in adiponectin secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(47):18077-18078. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0810027105>
- Liu M, Xiang R, Wilk SA, et al. Fat-specific Dsba-L overexpression promotes adiponectin multimerization and protects mice from diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2012;61(11):2776-2786. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-0169>
- Pajvani U, Du X, Combs T, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. *J Biol Chem.* 2003;278:9073-9085. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M207198200>
- Waki H, Yamauchi T, Kamon J, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem.* 2003;278(41):40352-40363. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M300365200>
- Bueno AC, Sun K, Martins CS, et al. Antonini SR. A novel ADIPOQ mutation (p.M40K) impairs assembly of high-molecular-weight adiponectin and is associated with early-onset obesity and metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E683-E693. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3009>
- Hug C, Wang J, Ahmad NS, et al. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(28):10308-10313. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0403382101>
- Parker-Duffen J, Nakamura K, Silver M, et al. T-cadherin is essential for adiponectin-mediated revascularization. *J Biol Chem.* 2013;288:24886-24897. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.454835>
- Wanninger J, Liebisch G, Eisinger K, et al. Adiponectin isoforms differentially affect gene expression and the lipidome of primary human hepatocytes. *Metabolites.* 2014;4(2):394-407. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo4020394>
- He Y, Lu L, Wei X, et al. The multimerization and secretion of adiponectin are regulated by TNF- α . *Endocrine.* 2016;51:456-468. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0741-4>
- Разгильдина Н.Д., Бровин Д.Л., Побожьева И.А., и др. Экспрессия гена ADIPOQ в подкожной и интраабдоминальной жировой ткани у женщин с различной степенью ожирения // *Цитология.* — 2018. — Т. 60. — №7. — С. 531-535. [Razgildina ND, Brovin DL, Pobozheva IA, et al. Adiponectine gene expression in subcutaneous and intra-abdominal adipose tissue in women with varying degrees of obesity. *Tsitologiya.* 2018;60:531-535. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31116/tsitol.2018.07.08>
- Fu Y, Luo N, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J Lipid Res.* 2005;46(7):1369-1379. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M400373-JLR200>
- Kim JY, van de Wall E, Laplante M, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest.* 2007;117:2621-2637. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI31021>
- Wu X, Motoshima H, Mahadev K, et al. Involvement of AMP-activated protein kinase in glucose uptake stimulated by the globular domain of adiponectin in primary rat adipocytes. *Diabetes.* 2003;52:1355-1363. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.6.1355>
- Qiao L, Kinney B, Schaack J, Shao J. Adiponectin inhibits lipolysis in mouse adipocytes. *Diabetes.* 2011;60(5):1519-1527. doi: <https://doi.org/10.2337/db10-1017>
- Wedelova Z, Kovacova Z, Tencerova M, et al. The impact of full-length, trimeric and globular adiponectin on lipolysis in subcutaneous and visceral adipocytes of obese and non-obese women. *PLoS One.* 2013;8(6):e66783. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066783>
- Qiao L, Zou C, van der Westhuyzen DR, Shao J. Adiponectin reduces plasma triglyceride by increasing VLDL triglyceride catabolism. *Diabetes.* 2008;57:1824-1833. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-0435>

23. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med*. 2001;7(8):941-946. doi: <https://doi.org/10.1038/90984>
24. Bruce CR, Mertz VA, Heigenhauser GJF, Dyck DJ. The stimulatory effect of globular adiponectin on insulin-stimulated glucose uptake and fatty acid oxidation is impaired in skeletal muscle from obese subjects. *Diabetes*. 2005;54:3154-3160. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.11.3154>
25. Ritchie IR, Dyck DJ. Rapid loss of adiponectin-stimulated fatty acid oxidation in skeletal muscle of rats fed a high fat diet is not due to altered muscle redox state. *PLoS One*. 2012;7(12):e52193. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052193>
26. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med*. 2002;8(7):731-737. doi: <https://doi.org/10.1038/nm724>
27. Jung TW, Choi HY, Lee SY, et al. Salsalate and adiponectin improve palmitate-induced insulin resistance via inhibition of selenoprotein P through the AMPK-FOXO1 α pathway. *PLoS One*. 2013;8(6):e66529. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066529>
28. Miller RA, Chu Q, Le Lay J, et al. Adiponectin suppresses gluconeogenic gene expression in mouse hepatocytes independent of LKB1-AMPK signaling. *J Clin Invest*. 2011;121:2518-2528. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI45942>
29. Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, et al. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes*. 2003;52(2):239-243. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.2.239>
30. Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, et al. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes*. 2006;55:249-259. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.01.06.db05-1105>
31. Тянянский Д.А., Фирова Э.М., Шатилина Л.Б., Денисенко А.Д. Роль адипокинов и неэстерифицированных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности // *Проблемы эндокринологии*. — 2009. — Т. 55. — №3. — С. 13-16. [Tanyanskiy DA, Firova EM, Shatilina LV, Denisenko AD. Role of adipokines and nonesterified fatty acids in the development of insulin resistance. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(3):13-16. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl200955313-16>
32. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1595-1599. doi: <https://doi.org/10.1161/01.atv.20.6.1595>
33. Abbasi F, Chu J, Lamendola C, et al. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes*. 2004;53:585-590. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.3.585>
34. Fisher EA, Feig JE, Hewing B, et al. High-density lipoprotein function, dysfunction, and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(12):2813-2820. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300133>
35. Matsuura F, Oku H, Koseki M, et al. Adiponectin accelerates reverse cholesterol transport by increasing high density lipoprotein assembly in the liver. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;358:1091-1095. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.05.040>
36. Salas-Salvadó J, Granada M, Bulló M, et al. Plasma adiponectin distribution in a Mediterranean population and its association with cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *Metabolism*. 2007;56(11):1486-1492. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.06.014>
37. Ma Y, Liu D. Hydrodynamic delivery of adiponectin and adiponectin receptor 2 gene blocks high-fat diet-induced obesity and insulin resistance. *Gene Ther*. 2013;20(8):846-852. doi: <https://doi.org/10.1038/gt.2013.8>
38. Liu Y, Palanivel R, Rai E, et al. Adiponectin stimulates autophagy and reduces oxidative stress to enhance insulin sensitivity during high-fat diet feeding in mice. *Diabetes*. 2015;64(1):36-48. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-0267>
39. Nawrocki AR, Rajala MW, Tomas E, et al. Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem*. 2006;281(5):2654-2660. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M505311200>
40. Qiao L, Kinney B, Yoo HS, et al. Adiponectin increases skeletal muscle mitochondrial biogenesis by suppressing mitogen-activated protein kinase phosphatase-1. *Diabetes*. 2012;61(6):1463-1470. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1475>
41. Urschel K, Cicha I. TNF- α in the cardiovascular system: from physiology to therapy. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*. 2015;7:9-25. doi: <https://doi.org/10.2147/IJICMR.S64894>
42. Holland WL, Miller RA, Wang ZV, et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nat Med*. 2011;17(1):55-63. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.2277>
43. Tanabe H, Fujii Y, Okada-Iwabu M, et al. Crystal structures of the human adiponectin receptors. *Nature*. 2015;520(7547):312-316. doi: <https://doi.org/10.1038/nature14301>
44. Vasiliauskaitė-Brooks I, Healey RD, Rochaix P, et al. Structure of a human intramembrane ceramidase explains enzymatic dysfunction found in leukodystrophy. *Nat Commun*. 2018;9(1):5437. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07864-w>
45. Holland WL, Xia JY, Johnson JA, et al. Inducible overexpression of adiponectin receptors highlight the roles of adiponectin-induced ceramidase signaling in lipid and glucose homeostasis. *Mol Metab*. 2017;6(3):267-275. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.01.002>
46. Straub LG, Scherer PE. Metabolic Messengers: Adiponectin. *Nat Metab*. 2019;1(3):334-339. doi: <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0041-z>
47. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med*. 2007;13:332-339. doi: <https://doi.org/10.1038/nm1557>
48. Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y, et al. Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J Biol Chem*. 2004;279:30817-30822. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M402367200>
49. Mao X, Kikani CK, Riojas RA, et al. APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function. *Nat Cell Biol*. 2006;8(5):516-523. doi: <https://doi.org/10.1038/ncb1404>
50. Deepa SS, Zhou L, Ryu J, et al. APPL1 mediates adiponectin-induced LKB1 cytosolic localization through the PP2A-PKC ζ signaling pathway. *Mol Endocrinol*. 2011;25:1773-1785. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2011-0082>
51. Shaw RJ, Kosmatka M, Bardeesy N, et al. The tumor suppressor LKB1 kinase directly activates AMP-activated kinase and regulates apoptosis in response to energy stress. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(10):3329-3335. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0308061100>
52. Garcia D, Shaw RJ. AMPK: Mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance. *Mol Cell*. 2017;66(6):789-800. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.05.032>
53. Li Y, Xu S, Mihaylova MM, et al. AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice. *Cell Metab*. 2011;13(4):376-388. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.03.009>
54. Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, et al. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 α and mitochondria by Ca(2+) and AMPK/SIRT1. *Nature*. 2010;464(7293):1313-1319. doi: <https://doi.org/10.1038/nature08991>
55. Xin X, Zhou L, Reyes CM, et al. APPL1 mediates adiponectin-stimulated p38 MAPK activation by scaffolding the TAK1-MKK3-p38 MAPK pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;300(1):E103-E110. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00427.2010>
56. Varga T, Zimmerman Z, Nagy L. PPARs are a unique set of fatty acid regulated transcription factors controlling both lipid metabolism and inflammation. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(8):1007-1022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.02.014>
57. Wang C, Xin X, Xiang R, et al. Yin-Yang regulation of adiponectin signaling by APPL isoforms in muscle cells. *J Biol Chem*. 2009;284(46):31608-31615. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.010355>
58. Wang C, Mao X, Wang L, et al. Adiponectin sensitizes insulin signaling by reducing p70 S6 kinase-mediated serine phosphorylation of IRS-1. *J Biol Chem*. 2007;282(11):7991-7996. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M700098200>
59. Ahlstrom P, Rai E, Chakma S, et al. Adiponectin improves insulin sensitivity via activation of autophagic flux. *J Mol Endocrinol*. 2017;59(4):339-350. doi: <https://doi.org/10.1530/JME-17-0096>
60. Ryu J, Galan AK, Xin X, et al. APPL1 potentiates insulin sensitivity by facilitating the binding of IRS1/2 to the insulin receptor. *Cell Rep*. 2014;7:1227-1238. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.04.006>

61. McGee SL, van Denderen BJ, Howlett KF, et al. AMP-activated protein kinase regulates GLUT4 transcription by phosphorylating histone deacetylase 5. *Diabetes*. 2008;57(4):860-867. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-0843>
62. Montessuit C, Rosenblatt-Velin N, Papageorgiou I, et al. Regulation of glucose transporter expression in cardiac myocytes: p38 MAPK is a strong inducer of GLUT4. *Cardiovasc Res*. 2004;64(1):94-104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.06.005>
63. Yoon YS, Ryu D, Lee MW, et al. Adiponectin and thiazolidinedione targets CRTC2 to regulate hepatic gluconeogenesis. *Exp Mol Med*. 2009;41(8):577-583. doi: <https://doi.org/10.3858/emmm.2009.41.8.063>
64. Oh KJ, Han HS, Kim MJ, Koo SH. CREB and FoxO1: two transcription factors for the regulation of hepatic gluconeogenesis. *BMB Rep*. 2013;46(12):567-574. doi: <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2013.46.12.248>
65. Cannavo A, Liccardo D, Komici K, et al. Sphingosine Kinases and Sphingosine 1-Phosphate Receptors: Signaling and Actions in the Cardiovascular System. *Front Pharmacol*. 2017;8:9. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00556>
66. Chavez JA, Summers SA. A ceramide-centric view of insulin resistance. *Cell Metab*. 2012;15(5):585-594. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.002>
67. Балацкая М.Н., Балацкий А.В., Шаронов Г.В., Ткачук В.А. Т-кадгерин как новый рецептор, регулирующий метаболические процессы в клетках кровеносных сосудов и сердце: от структуры к функции // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. — 2016. — Т. 52. — №2. — С. 93-105. [Balatskaya MN, Balatskii AV, Sharonov GV, et al. T-cadherin as a novel receptor regulating metabolism in the blood vessel and heart cells: from structure to function. *J Evol Biochem Phys*. 2016;52:103-118. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.1134/S0022093016020010>
68. Fukuda S, Kita S, Obata Y, et al. The unique prodomain of T-cadherin plays a key role in adiponectin binding with the essential extracellular cadherin repeats 1 and 2. *J Biol Chem*. 2017;292(19):7840-7849. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.780734>
69. Denzel MS, Scimia MC, Zumstein PM, et al. T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice. *J Clin Invest*. 2010;120(12):4342-4352. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI43464>
70. Matsuda K, Fujishima Y, Maeda N, et al. Positive feedback regulation between adiponectin and T-cadherin impacts adiponectin levels in tissue and plasma of male mice. *Endocrinology*. 2015;156(3):934-946. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2014-1618>
71. Fujishima Y, Maeda N, Matsuda K, et al. Adiponectin association with T-cadherin protects against neointima proliferation and atherosclerosis. *FASEB J*. 2017;31(4):1571-1583. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.201601064R>
72. Kakino A, Fujita Y, Ke L-Y, et al. Adiponectin forms a complex with atherogenic LDL and inhibits its downstream effects. *J Lipid Res*. 2021;62:100001. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.RA120000767>
73. Cheng KK, Iglesias MA, Lam KS, et al. APPL1 potentiates insulin-mediated inhibition of hepatic glucose production and alleviates diabetes via Akt activation in mice. *Cell Metab*. 2009;9:417-427. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.03.013>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Танянский Дмитрий Андреевич, к.м.н. [Dmitry A. Tanyanskiy, MD, PhD]; адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12 [address: 12 acad. Pavlov street, 197376 Saint-Petersburg, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5321-8834>; Researcher ID: G-3307-2015; Scopus Author ID: 53878682400;
eLibrary SPIN: 9303-9445; e-mail: dmitry.athero@gmail.com

Денисенко Александр Дорофеевич, д.м.н., профессор [Alexander D. Denisenko, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-0654>; Researcher ID: G-4774-2015; Scopus Author ID: 7005191805;
eLibrary SPIN: 7496-1449; e-mail: add@iem.sp.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Танянский Д.А., Денисенко А.Д. Влияние адипонектина на обмен углеводов, липидов и липопротеинов: анализ сигнальных механизмов // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 103-111. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12754>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tanyanskiy DA, Denisenko AD. The influence of adiponectin on carbohydrates, lipids, and lipoproteins metabolism: analysis of signaling mechanisms. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):103-111. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12754>