

АКТИВАЦИЯ БУРОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ КАК ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ КОРРЕКЦИИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА

Надольник Л.И., Шуриберко А.В., *Андреев В.П., Чумаченко С.С.

*Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Гродно,
БЛК-50, lnadolnik@tut.by, *Гродненский государственный медицинский университет*

Бурая жировая ткань играет важную роль в регуляции недрожательного термогенеза; её функция характеризуется специфическими особенностями у различных видов, но в основном она проявляется в ранний период развития организма. Недавнее открытие функционально активной бурой жировой ткани (БЖТ) у взрослого человека повысило интерес исследователей к изучению специфических особенностей метаболизма адипоцитов БЖТ. Адипоциты БЖТ экспрессируют UCP-1, локализованный на внутренней мембране митохондрий, благодаря которому происходит разобщение процессов окислительного фосфорилирования, UCP-1 шунтирует протонный градиент, в результате чего энергия выделяется в виде тепла без синтеза АТФ. Это свойство UCP-1 привлекает внимание исследователей, работающих в области проблемы ожирения. У тучных людей количество БЖТ ниже, чем у худых людей, при активации бурых адипоцитов скорость сжигания калорий увеличивается в 1,8 раза, добровольцы сжигали дополнительно 250 калорий. UCP-1 белок рассматривается как потенциальная мишень для коррекции энергетического метаболизма. Представляет интерес исследование механизмов его регуляции и механизмов фармакокоррекции.

Важнейшую роль в активации UCP-1 белка играет норадреналин, под контролем которого находится запуск термогенеза, а также пролиферация и дифференцировка преадипоцитов. Он специфически инициирует экспрессию белков, наиболее важных для выполнения термогенной функции адипоцитов, включая UCP-1. Норадреналин повышает скорость дыхания митохондрий бурого жира 15–20-кратно. Жирные кислоты вызывают выраженную активацию процессов разобщения в митохондриях БЖТ [3, 4 107, 109]. Установлен стимулирующий эффект трийодтиронина, который проявляется в увеличении транскрипции гена UCP-1 и стабилизации его мРНК [51, 36]. Термогенный эффект T_3 и T_4 тесно связан с влиянием на липидный обмен. Кортикостероиды по отношению к БЖТ являются физиологическими антагонистами катехоламинов. Об этом свидетельствуют последствия введения кортикостерона интактным и адреналэктомированным крысам в термонейтральных условиях, характеризующиеся дозозависимым снижением количества мРНК и концентрации UCP-1 белка [11, 193]. При этом снижение термогенной активности адипоцитов БЖТ, вызываемое кортикостероном, сопровождается аккумуляцией в них липидов. Альдостерон, действуя через минерало- и глюкокортикоидные рецепторы, вызывает глубокое подавление стимулируемого катехоламинами синтеза мРНК для UCP-1. Терминальную дифференцировку адипоцитов стимулирует PPARgamma, открытый первоначально в белой ЖТ. В бурых адипоцитах происходит экспрессия мРНК и PPARalpha [19, 154], активаторы PPARalpha семикратно увеличивают образование мРНК UCP-1 как в первичной культуре БЖТ, так и в интактном организме. Функция митохондрий БЖТ повышается при холодовом стрессе, что обусловлено её ролью в термогенезе; возможна ли её активация при других видах стресса? Это направление представляется актуальным с точки зрения современной концепции, которая требует уточнения вопроса о биологической роли БЖТ и механизмах регуляции.

Цель работы: оценить эффекты хронического стресса на функциональную активность митохондрий БЖТ крыс как возможного механизма.

Методы исследования. Исследования выполнены на самцах крыс Wistar массой 200–250 г. Исследовались эффекты 20-минутного ПЭС, а также его последствия через 24 часа после завершения стрессорного воздействия. Митохондрии БЖТ крыс, полученной из межлопаточной области, выделяли методом центрифугирования. О функциональной активности в митохондриях судили по активности ферментов ЦТК: изоцитратдегидрогеназы (ИЦДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ), малатдегидрогеназы (МДГ), оксоглутаратдегидрогеназы (ОГДГ).

Результаты. Механизмы влияния стресса на метаболизм адипоцитов БЖТ не установлены, однако, учитывая роль глюкокортикоидов, катехоламинов, тиреоидных гормонов в регуляции UCP-1, это представляется актуальным. Следствием воздействия ежедневного 20-минутного стресса в течение 30 суток является повышение содержания кортикостерона в сыворотке крови крыс в постстрессорный период (на 35%), увеличение массы надпочечников (на 15%), а также снижение массы ЩЖ (на 20%), что свидетельствует об активации функциональной активности важнейших гормональных систем регуляции. Это может быть ответом на ежедневные стрессорные воздействия, и связано с повышением потребности организма в тиреоидных гормонах при стрессе.

В БЖТ на фоне ежедневного воздействия 20-минутного стресса на протяжении 30 суток обнаружены изменения активности ферментов ЦТК, которые наиболее значимо проявляются не в момент завершения стрессорного воздействия (группа стресс), а через 24 часа восстановительного постстрессорного периода (группа стресс+). Активность ИЦДГ в митохондриях БЖТ при хроническом стрессе повысилась на 55,08% по отношению к контролю и на 25,7% – к группе стресс. Активность 2-ОГДГ и СДГ в этой же группе повысилась, соответственно, на 36,4% и на 30,9%. Активность данных ферментов в группе стресс также была выше контрольных значений: 2-ОГДГ – $46,17 \pm 5,01$ нмоль/мин×мг (на 25,5%), а СДГ – $127,21 \pm 4,76$ нмоль/мин×мг белка (на 20,5%). Увеличение активности МДГ отмечено через 24 часа восстановительного периода – на 43,9% по сравнению с контролем, и на 26,7% – с группой стресс. В группе стресс изменения активности МДГ не обнаружено, – как и других исследованных ферментов, однако их уровень был выше контрольных значений (Рисунок 1).

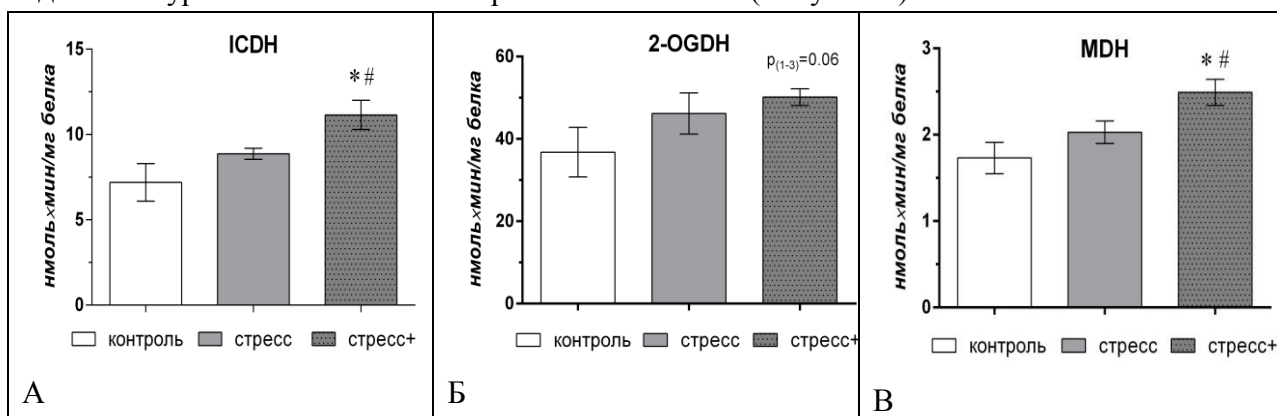


Рисунок 1. – Влияние хронического психоэмоционального стресса (стресс) и 24-часового постстрессорного восстановительного периода (стресс+) на активность ИЦДГ (нм/мин×мг белка), на активность 2-ОГДГ (нм/мин×мг белка), МДГ (нм/мин×мг белка) в митохондриях бурой жировой ткани крыс

Учитывая, что повышение активности окислительного фосфорилирования сопровождается, как правило, интенсификацией свободнорадикальных процессов и образованием свободных форм кислорода, были проведены исследования некоторых ферментов АОС и концентрации альдегидных продуктов ПОЛ. Важно отметить, что значимое повышение концентрации GSH обнаружено в БЖТ группы стресс (на 106%), и стресс+ (24 часа восстановительного периода – на 204%). Учитывая важную роль GSH в АОС защиты митохондрий, это можно расценить как адекватную адаптационную реакцию БЖТ на хронический стресс. Достоверных изменений в активности супероксиддисмутазы не наблюдалось, однако значения ее показателей были выше контрольной группы (на 62,6%), при этом концентрация продуктов ПОЛ в группе хронический стресс+ (24 часа восстановительный период) была повышена на 24,6%.

Полученные данные представляют интерес, поскольку это – первое доказательство ответа адипоцитов БЖТ на хронический психоэмоциональный стресс. Судя по проявлению эффектов через 24 часа, можно предполагать наличие специфических механизмов, не связанных с регуляцией термогенеза. Реакция БЖТ на воздействие психоэмоционального стресса развивается медленно и сохраняется длительное время. Механизмы этих эффектов представляют интерес и могут расширить представления о биологической роли БЖТ.

Микроскопический анализ БЖТ выявил некоторые изменения, индуцированные стрессом. Адипоциты БЖТ в контрольной группе (Рисунок 1, а) имели четкие выраженные границы, липидные капли внутри крупные, с преобладанием больших капель. В отличие от контрольной группы, БЖТ крыс при хроническом стрессе имела некоторые отличия. В адипоцитах увеличилось число мелких липидных капель, видны хорошо различимые набухшие митохондрии, что можно расценить как следствие их активации при стрессе (Рисунок 2, б).

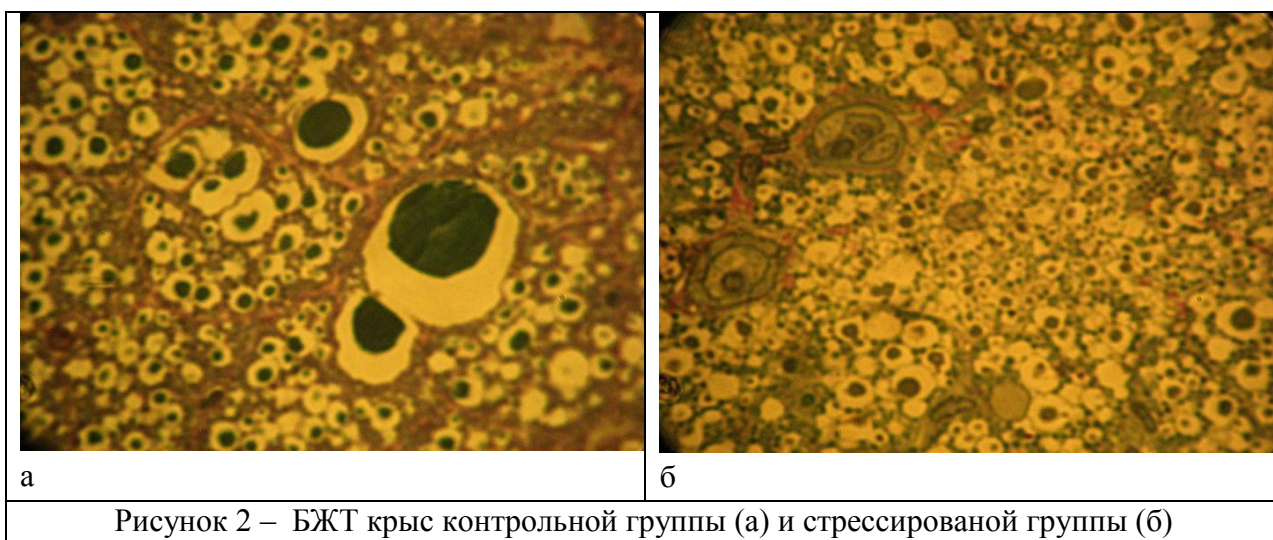


Рисунок 2 – БЖТ крыс контрольной группы (а) и стрессированной группы (б)

Заключение. Хронический психоэмоциональный стресс (20 минут ежедневно в течение 30 суток) индуцировал повышение активности ферментов ЦТК в митохондриях БЖТ, повышал концентрацию GSH, – что, по-видимому, является очень важным механизмом стресс-реакции в данной ткани. Активация митохондрий БЖТ *in vitro* в ответ на психоэмоциональный стресс повышается после завершения стрессорного воздействия

и сохраняется через 24 часа. Эти данные подтверждают участие БЖТ в адаптации организма к воздействию психоэмоционального стресса, механизмы которого представляют значительный интерес с точки зрения нейрогормональной регуляции. Пока нет предположений о биологическом смысле активации БЖТ при психоэмоциональном стрессе, однако эти результаты, несомненно, расширяют современные представления о её функции, не связанной с термогенезом. Учитывая сложные и многогранные реакции различных систем организма на воздействие психоэмоционального стресса, метаболический вклад БЖТ в механизмы стресс-адаптации очень интересен. Кроме того, полученные данные представляют интерес для поиска природных биологически активных соединений – как активаторов функции БЖТ и возможных корректоров энергетического метаболизма.

ACTIVATION OF BROWN ADIPOSE TISSUE AS A POSSIBLE MECHANISM OF ENERGY METABOLISM CORRECTION

Nadolnik L.I., Shuriberko A.V., Andreev V.P., Chumachenko S.S.

Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, NAS of Belarus

Chronic psychoemotional stress (20 minutes, over 30 days, daily) induced activation of tricarboxylic cycle enzymes in brown adipose tissue (BAT) mitochondria and elevated GSH concentration, most significantly 24 hours following the completion of the stress exposure. These data confirm involvement of BAT in adaptation of the body to the effect of psychoemotional stress. Taking into consideration complex and versatile responses of various bodily systems for stress, the metabolic contribution of BAT to the mechanisms of stress-adaptation are of considerable interest.