

Функциите на живите организми се регулират посредством два основни механизма: чрез нервни импулси (рефлексии) или чрез химични съединения, разнасяни с кръвта. Вторият тип регулация се среща във всички етапи на развитие, като първоначално се наблюдават прости регулационни механизми, свързани с продукцията на биологично активни вещества, които имат регулаторно влияние върху функциите на съседни клетки. Тези съединения не попадат в кръвта, а се отделят в тъканната течност, имат локално действие и се означават като тъканни хормони. С усложняването на организмите се развиват специални жлези, произвеждащи хормони, които попадат в кръвта и се разнасят из целия организъм. Ендокринната система е изградена от жлези с вътрешна секреция, а също и от жлезисти клетки, намиращи се в органи, чиято основна функция не е вътрешно-секреторна. Такива са бърбреците, храносмилателната система, хипоталамуса, белите дробове, сърцето, ендотелът на кръвоносните съдове и мастната тъкан. Хормоните, образувани в жлезите на ендокринната система се отличават със своите свойства специфичност, висока биологична активност и дистантност на действието. Хормоните повлияват репродукцията, растежа и развитието на организма, а също така и обмяната на веществата и енергията в организма. Тъканните хормони действат локално само на клетките в непосредствена близост и се разграждат бързо след това. Тяхното действие се означава като паракринно, за разлика от истинските хормони, които са дистално действащи: веднъж попаднали в кръвта, повлияват прицелни клетки и органи, отдалечени от мястото на тяхната секреция. Някои медиатори и хормони влияят на самата клетка, която ги произвежда. Тяхното действие е автокринно и отразява възможността за саморегулация. За тази цел е необходимо клетките да притежават специфични рецептори за секретираните от тях сигнални молекули.

### Обмяна на мастната тъкан

До скоро беше известно, че ендотелът на кръвоносните съдове е най-голямата ендокринна жлеза. Той секретира NO, ендотелини, простаглицлини и други субстанции. Днес вече се знае, че най-големият ендокринен орган е мастната тъкан. Тя не само изпълнява ролята на резерв за енергия, топлоизолатор и защитна обвивка срещу механични въздействия – адипоцитите произвеждат хормони с важно биологично значение. Главният хормон на мастната тъкан е лептинът, продукт на гена, контролиращ затлъстяването. То е свързано с два отделни процеса:

- хипертрофия: увеличаване обема на адипоцитите, поради наличие на голямо количество мазнини в тях и

- хиперплазия: увеличаване броя на адипоцитите. Наблюдава се в детска възраст при прехранване. До пубертета масните клетки не могат да натрупват големи количества мазнини, но след него започват да се запълват.

Други хормоноподобни вещества са ангиотензиноген, плазмен ретинол-свързващ протеин, плазминогенов активатор-инхибитор 1 и тъканен фактор, цитокини и фактори на растежа, адипсин и протеин, стимулиращ ацилирането, адипонектин, металотионеин, резистин и други. Те упражняват различни ефекти, като регулират жизненоважни процеси и обикновено са свързани с липидния метаболизъм.

### Методологични подходи

Има няколко подхода при изучаване ендокринната и секреторната роля на масната тъкан. Тя е хетерогенен орган, като разлики има както по отношение на отделните депа, така и в разнообразието на клетките, присъстващи в тъканта. Необходимо е да се установи видът на секретираниите от всяко депо протеини, тъй като за отделните депа е характерна метаболитна хетерогенност. Освен адипоцити в състава на бялата мастна тъкан влизат фибробласти и макрофаги, които заедно съставляват близо половината от общия брой клетки. Обикновено се отделят адипоцитите от съединително-васкуларния компонент като се използва разграждащата активност на колагеназата, а след това се проверява за мРНК и в двете фракции. Друг вариант е да се приложи *in situ* хибридизация за директно локализиране на мРНК за различните видове клетки. Могат да се приложат *in vivo* или *in vitro* изследвания с цел да се проучат секретираниите от масната тъкан протеини. В първия случай се използва микродиализа или се събира венозна кръв от масните депа и се определя директно секретираниите от тъканта протеини. При *in vitro* подходите се изолират зрели адипоцити, които се отглеждат с висящи култури за кратко време – осигуряват се дълготрайни и жизнеспособни препарати. Единствената възможност за дълготрайни *in vitro* изследвания на човешка бяла мастна тъкан е първична клетъчна култура.

### Масни киселини и хормонални секрети

Масните киселини са основният продукт, отделен от бялата мастна тъкан, която представлява своеобразен резервоар за гориво за жизнените процеси. В нея се

натрупва холестерол, който участва в метаболизма на стероидните хормони. Те не се синтезират директно от тъканта – тя отделя ензими, които се включват в метаболизма на глюкокортикоидните и половите хормони. Андрогените могат да бъдат конвертирани до естрогени с участието на ензима P<sub>450</sub> ароматаза. Този процес обикновено се наблюдава при хронични алкохолици.

Метаболизирането на триацилглицеролите се регулира главно с помощта на симпатиковата нервна система. Изследвания в промяната на тъканния норадреналин в условията на чиста липолиза (гладуване или излагане на студ) показват, че има ясно изразено симпатиково активиране. То е високо избирателно по отношение именно на бялата мастна тъкан, защото промяна в норадреналина се наблюдава и в кафявата мастна тъкан и сърцето.

### Лептин

Лептинът, наречен още OB протеин, е считан за най-важният хормон на бялата мастна тъкан и подлежи на обширни изследвания. Той е открит през 1994г. от Фридман и сътрудници при идентификация на мутантния ген, отговорен за затлъстяване на ob/ob мишка. Лептиновият ген Ler (ob) се състои от 3 екзона и 2 интрона. Той кодира белтък с молекулна маса 18кД, който се състои от 167 аминокиселини със сигнална последователност в азотния край на веригата от 21 АК, която се премахва при пренасяне в микрозомите. Следователно дължината на молекулата в плазмата е 147 АК. Транскрипцията и транслацията се осъществяват основно в бялата мастна тъкан. Но има данни за секреция на лептин и от други места, като кафява мастна тъкан, стомаха, плацентата, млечната жлеза, яйчните фоликули и може би дори мозъка.

Рецепторът за лептин съществува поне в 6 изоформи, като една от тях Ob Rb, така наречената дълга форма се смята за най-важната при предаване на сигнала в клетките. Лептиновите рецептори са открити в различни тъкани, но Ob Rb е локализиран предимно в хипоталамуса, в области като дъговидните и паравентрикуларните ядра.

Генът за лептин се освобождава във всички мастни депа, но има значителни разлики в нивата на Ob mRNA между местата, както и разлики според степента на развитие, а също и между отделните видове. При зрелите гризачи нивата на Ob mRNA са най-високи в половите и околобъбречните жлези и най-ниски в подкожните депа, за разлика от хората, при които най-високи са нивата именно в подкожните депа.

□ **Функции на лептина:** Лептинът изпълнява разнообразни функции. Той взаимодейства с няколко нервни център в хипоталамуса, намалява експресията на повишаващи апетита (орексични) пептиди като неuropeпид Y и повишава експресията на анорексични пептиди като проопиомеланокортин (POMC) и кокаин- и амфетамин-свързан транскрипт (CART). Лептинът въздейства върху енергийния разход като главен сигнал за репродуктивната система (главно при половото съзряване на жените), а също и като фактор при ангиогенезата и имунната система. Освен това, хормонът повлиява и редица метаболитни процеси – от инхибирането на инсулиновата секреция в  $\beta$ -клетките на панкреаса, до стимулирането на транспорта на глюкозата и агрегацията на тромбоцитите. На базата на различни проучвания са изказани предположения, че прилагане на екзогенен лептин може да доведе до редуциране на теглото при затлъстели индивиди и високо ниво на ендогенен лептин. Значими странични ефекти не се наблюдават, освен леки до умерени реакции около мястото на инжектиране.

Поради разнообразните ефекти, които упражнява, трудно може да се определи точно функцията на лептина. Съществуват две основни предположения. Едното предполага, че по начало лептинът е сигнал за гладуване. При гладуващи животни настъпват невро-ендокринни и метаболитни нарушения, които изчезват след въвеждане на лептин. Според другата хипотеза лептинът насочва мастните киселини към мастната тъкан и ограничава натрупването им в други тъкани. В подкрепа на това може да се посочи, че функционирането и жизнеспособността на клетките с изключение на адипоцитите, може да бъде нарушено при по-високи от физиологичните нива на триацилглицеролите.

□ **Регулация на лептина:** Образоването и секрецията на лептин се регулира основно чрез действието на симпатиковата нервна система, която осъществява отрицателна обратна връзка, намалявайки продукцията на хормона, а освен това тя има и трофична роля за мастната тъкан. Част от инервацията на бялата мастна тъкан се командва от области на хипоталамуса, свързани с регулацията на енергийния баланс. Лептиновият рецептор там спомага за генериране на еферентни сигнали към мастната тъкан. Взаимодействието между лептина и симпатиковата нервна система е двустранно. От една страна лептинът стимулира симпатиковата активност спрямо бялата мастна и други тъкани посредством лептиновия рецептор в хипоталамуса, а от друга страна аферентните сигнали от сетивните неврони за лептин в бялата мастна тъкан стимулират рефлекторен път. Предполага се, че в някои случаи затлъстяването се дължи на увреден лептинов рецептор, в резултат на което се нарушава регулацията на мастната тъкан.

Продукцията на лептин и секрецията му от адипоцитите подлежи на сложна регулация: инсулинът, глюкокортикоидите, естрогените и цитокините, включително TNF $\alpha$  (туморен некрозен фактор) и интерлевкин 1 стимулират секрецията му, докато тестостеронът и активността на симпатиковата нервна система посредством катехоламините адреналин и норадреналин, инхибира секрецията на лептин. Това се осъществява чрез  $\beta 3$  адренорецептора – доминиращия подтип  $\beta$ -рецептор в мастната тъкан на гризачите, тъй като специфични  $\beta 3$  антагонисти силно подтискат ОВ експресията и намаляват нивото на циркулиращия лептин. Синтезата на лептина в мастната тъкан се повлиява от различни фактори. Гладуването води до рязко забавяне на генната експресия на ОВ, вследствие на което се наблюдава спадане на нивото на циркулиращия лептин. При повторно хранване резултатите са противоположни. Продължителното излагане на студ също води до подтискане експресията на ОВ гена и намаляване нивото на циркулиращия ензим.

Лептинът е известен като „хормон на ситостта“. Когато в тялото има достатъчно мазнини, в депата се произвежда повече лептин и съответно нивото му в кръвта също се повишава. Обратно – когато теглото намалее, нивото на лептина се понижава и мозъкът разбира, че тялото има нужда от повече храна за запълване на празните депа. Затлъстелите индивиди, обаче, са резистентни към действието на лептина. На действието на лептина се противопоставя т.нар. „хормон на лакомията“ – грелинът, който подобно на катехоламините и тестостеронът инхибира лептиновата секреция.

### Протеини на липидния и липопротеиден метаболизъм

Най-рано откритият протеин, секретирани от бялата мастна тъкан е *липопротеин липазата*, която участва в катаболизма на циркулиращите триацилглицероли под формата на хиломикрони и липопротеини с много ниска плътност (VLDL) до мастни киселини.

Други секреторни продукти на бялата мастна тъкан са *аполипопротеин Е* и *холестерил-естер транспортен протеин*, като последният има значение за натрупването на холестеролови естери в мастната тъкан.

*Плазменият ретинол-свързващ протеин* също се секретира от белите адипоцити. Това е един от най-изобилните транскрипти в мастната тъкан на гризачите и човека. Известно е, че главните места за синтеза на този протеин са черния дроб и бъбреците, докато физиологичната роля на синтеза му в мастната тъкан все още не е изяснена.

### Ангиотензиноген

Ангиотензиногенът се синтезира в най-голямо количество от черния дроб, следван от бялата мастна тъкан. Той представлява субстрат за ренина в ренин-ангиотензиновата система, която играе централна роля в регулацията на кръвното налягане и водно-солевия баланс. Ренинът е протеаза, която отцепва от ангиотензиногена верига от 10 АК. Полученият декапептид ангиотензин I е биологично неактивен. Ангиотензин I конвертиращият ензим го превръща в биологично активната форма ангиотензин II, като отцепва един дипептид. Ангиотензин II предизвиква вазоконстрикция, чувство на жажда и стимулира секрецията на алдостерон. Освен това стимулира производството и освобождаването на простаглицлини, които стимулират диференциацията на преадипоцитите в адипоцити. Нивото на циркулиращия ангиотензиноген се повишава при затлъстяване, така че високото кръвно налягане при затлъстелите хора може да се обясни донякъде с високата секреция на ангиотензиноген от мастната тъкан.

### Плазминогенов активатор-инхибитор 1 и тъканен фактор

Това са други два протеина, секретирани от бялата мастна тъкан. Тъканният фактор е главен клетъчен инициатор на серията за коагулиране и служи като повърхностно-клетъчен рецептор за активирания фактор VII. Плазминогенният активатор-инхибитор задържа активирането на плазминогена, прекурсора на плазмина, който разрушава фибрина. Генът за този протеин се секретира и кодираният продукт се експресира в мастната тъкан както на човек, така и на гризачите. Редица фактори стимулират експресията на плазминоген активатор-инхибитор 1 гена и синтезата на протеина от мастната тъкан, включително трансформиращият фактор на растежа  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) и туморно-некротичния фактор  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), които също се произвеждат от адипоцитите.

Наблюдаваните при затлъстели индивиди сърдечно-съдови заболявания се свързват с високото ниво на циркулиращ плазминоген активатор-инхибитор 1.

### Цитокини и фактори на растежа

В бялата мастна тъкан се синтезират няколко важни цитокини и растежни фактори, главно TNF $\alpha$ , интерлевкин 6 и TGF $\beta$ . Производството на TNF $\alpha$  се увеличава при затлъстяване, като цитокинът участва в развитието на инсулинова резистентност в адипоцитите на затлъстели индивиди, променяйки инсулиновата сигнализация чрез авто- или паракринно действие. От мастната тъкан може да се секретират цитокини и по този начин да се повлияе тяхното ниво е циркулацията. Генът TGF $\beta$  се експресира в бялата мастна тъкан и нивото както на mRNA, така и на белтъка се увеличава при генетично затлъстели гризачи в сравнение със съответните слаби гризачи. TGF $\beta$  се освобождава от адипоцитите, като TNF $\alpha$  стимулира експресията на гена и продукцията на протеина. Наскоро бе открито, че интерлевкин 6 се синтезира в мастната тъкан, а при затлъстяване се повишава нивото както на протеина, така и на mRNA. Ефектите на TNF $\alpha$  и TGF $\beta$  са многобройни, те участват в регулирането на синтезата и на други фактори, получени от мастната тъкан. Тези цитокини може да имат обединяваща функция в тъканта - взаимодействието се проявява като TNF $\alpha$  стимулира синтеза на TGF $\beta$ , което на свой ред води до увеличаване продукцията на плазминоген активатор - инхибитор 1. Чрез цитокините, които представляват хормонални сигнали, лептинът модулира имунния отговор на белите кръвни клетки. При вирусно заболяване цитокините в кръвта се увеличават. Те временно подтискат апетита и предизвикват чувство на умора. Т-клетките имат рецептори за лептин и когато мазнините и лептинът са в нормално количество в кръвта, Т-клетките не проявяват действието си - те се активират при повишено ниво на лептина и се изключват при ниско ниво на мазнините.

### Адипсин

Адипсинът е първият важен протеин, секретиран от бялата мастна тъкан, открит след липопротеин липазата. Адипсинът представлява серинова протеаза и е част от комплемента (фактор на комплемента D). Още в началото на изследванията е било забелязано, че експресията на адипсиновия ген силно намалява при затлъстяване, а понижените нива на циркулиращия протеин сочат, че това би могло да е липостатичен сигнал. Интерес представлява фактът, че той не намалява при човешко затлъстяване, поради което вече не е считан за сигнална молекула в енергийния баланс.

### Протеин, стимулиращ ацилирането (ASP)

ASP е уникален хормон, синтезиран от от фактор на комплемента C чрез взаимодействие, изискващо фактор B и адипсин (фактор D), при което се формира производното на C3 - C3a-des-Arg. ASP има голяма роля в регулацията на липидния метаболизъм в адипоцитите, като стимулира усвояването на глюкозата, повишава

активността на диацилглицерол ацилтрансферазата (DGAT) и инхибира хормон-чувствителната липаза. По този начин ASP допринася за синтезата и складирането на триглицериди в адипоцитите. Интраперитонеално въвеждане на екзогенен ASP в мишки ускорява отстраняването на циркулиращите свободни мастни киселини след хранене с богати на мазнини ястия. Нивата на ASP в плазмата са свързани с гените, контролиращи общото количество на холестерола, триглицеридите и LDL, което е в подкрепа на идеята за важната роля на ASP в липидния метаболизъм при хората. Освен познатото анаболитно паракринно действие на ASP, е установен директен ефект на ASP върху секрецията на инсулин - стимулирането зависи от фосфорилиране на глюкозата, приема на калций и от протеин киназа C. Концентрацията на ASP в плазмата намаляват по време на гладуване или след загуба на тегло. Секрецията на ASP от адипоцитите *in vitro* се повишава от инсулина, което предполага, че инсулинът може да доведе до намаляване продукцията на ASP при намален приток на енергия и увеличаването и след хранене. Циркулиращите липиди, обаче, вероятно също стимулират синтезата на ASP.

### Адипонектин

Адипонектинът, известен като комплемент-свързан протеин 30 (ACRP30) е 30кД протеин, произвеждан от адипоцитите. Все още не са идентифицирани рецептори за биологичното му действие в черния дроб и мускулите. Ниското ниво на циркулиращ адипонектин се свързват с резистентност към инсулин/диабет от 2-ри тип. Нарастват доказателствата, че адипонектинът е включен както в липидната, така и във въглехидратната обмяна. Вероятно неговото пряко и непряко действие върху ендотела на кръвоносните съдове е да предпазва от сърдечно-съдови заболявания и атеросклероза - те се развиват при ниски концентрации на адипонектин, каквито се наблюдават в затлъстели индивиди.

Установено е още, че концентрациите на циркулиращия адипонектин са свързани обратно пропорционално с тези на триглицеридите и право пропорционално с концентрациите на HDL в плазмата. Приемането на адипонектин улеснява действието на инсулина при животните, а ниските нива на протеина допринасят за развитие на резистентност към инсулин, като това се наблюдава при затлъстяване. Предполага се, че адипонектинът действа директно върху черния дроб - той снижава продукцията на глюкоза в този орган без да стимулира секрецията на инсулин. Концентрациите на повечето хормони, секретирани от мастната тъкан включително лептин, TNF $\alpha$ , плазмения активатор-инхибитор 1 и ASP нарастват при затлъстяване. За разлика от тях, нивото на циркулиращия адипонектин е понижено при затлъстели животни и хора, а се повишава след загуба на теглото при гладуване или след хирургическа намеса.



### Резистин

Резистинът е сравнително малък протеин с молекулно тегло по-малко от 10кД, но изключително важен протеин, секретирани от адипоцитите. Експресията на резистиновия ген, както и нивото на циркулация на протеина намаляват при гладуване, а се увеличават при затлъстяване. Резистинът предизвиква резистенция към инсулин, като уврежда инсулиновите рецептори по повърхността на клетките и така инсулинът не може да упражни своя физиологичен ефект. Това най-често се проявява при затлъстели възрастни хора, болни от диабет 2-ри тип. Предполага се, че резистинът е важен адипоцитен сигнал при настъпване на инсулинова резистентност и по този начин осигурява молекулна връзка между диабета и затлъстяването. Съществува семейство от подобни на резистина молекули (REML), една от които е REML $\alpha$ , също експресирана в бялата мастна тъкан.

### Металотионин (MT)

Този протеин, наречен още метало-свързващ, има ниско молекулно тегло (6000Д) и се синтезира в няколко тъкани, главно в черния дроб и бъбреците. Сред тъканите, в които той се експресира е кафявата мастна тъкан, където се предполага че играе важна роля на антиоксидант. Гените на металотионеина се експресират в самите адипоцити, а не в клетките на съединително-васкуларната фракция. Чрез инжектиране на норадреналин или въвеждане на цинк, който силно влияе на производството на металотионеин в бъбреците и черния дроб, се доказва, че нивото на гена не се променя вследствие на гладуване. Инжектирането на  $\beta$ -3 антагонист води до умерено увеличаване нивото на MT-1 мРНК, т.е. експресията на гена може да се дължи на адренергична активация при достатъчно силен стимул. Металотионинът играе ролята на антиоксидант в мастната тъкан, където предпазва мастните киселини от окисление. При излагане на гризачи на студ, се наблюдава рязко обръщане експресията на MT гена към кафявите адипоцити, което обяснява ролята на протеина при отстраняване на щетите от свободните радикали по време на използването на голямо количество кислород, необходимо за термогенезата при треперене. Алтернативна хипотеза за функцията на секретирания металотионин е, че той е сигнална молекула.

### Адипозен фактор, предизвикан от гладуване (FIAF)

Този фактор принадлежи към семейство протеини, подобни на фибриноген-ангиопоетините. Генът, кодиращ FIAF се експресира главно в бялата, а също и в кафявата мастна тъкан. Това е ген-мишена за транскрибиращ фактор на пероксизом пролифераторно-активиран рецептор  $\alpha$ . Протеинът присъства в плазмата, където концентрацията му се повишава при гладуване, а намалява след приемане на ястия, богати на мазнини. Предполага се, че FIAF има ендокринна роля и е сигнална молекула, действаща обратно на лептина.

\* \* \* \* \* Секреторните функции на бялата мастна тъкан все още не са напълно изучени. Необходимо е да се направят изследвания в следните насоки:

- 1) да се открие пълната съвкупност от секретирани от нея протеини;
- 2) да се определи физиологичната роля на всеки от тях;
- 3) да се направи оценка на патофизиологичните последици при промени в синтеза на тези хормони в отговор на промяна в масата на бялата мастна тъкан; и
- 4) да се направи опит за координация производството на различни протеини в отделните депа.

Патофизиологичните заключения за съществените изменения в масата на мастната тъкан, за производството и секрецията на фактори, извлечени от нея, са изключително важни и има много доказателства за връзки със сърдечно-съдови заболявания и метаболитни усложнения на затлъстяването. Въпреки, че затлъстяването е било обект на изследвания и до сега, възможно е промените в секрецията на протеини, свързана с намаляване масата на адипозната тъкан, да са също от значение. При недохранване, дълго гладуване и анорексия вероятно има промени в синтеза на голяма част от продуктите на мастната тъкан, които изпълняват важни метаболитни и регулаторни функции.

Професор Джефри Фридман, който е откривател на лептина, твърди, че хормоните на бялата мастна тъкан оказват влияние и на нашето настроение – рецептори за лептин има в мозъка и на други места в тялото.

Не е лесно да се обясни защо такъв голям набор от хормоноподобни вещества се секретират именно от маснатата тъкан. Тя представлява секреторен и ендокринен орган с голяма сложност, а не просто склад за гориво. Има ясна двупосочна обмяна между белите адипоцити и мозъка посредством лептина, който стимулира дейността на симпатиковата нервна система, а тя от своя страна регулира производството на лептин и други пептидни фактори.