



Секреты адипоцитов, эволюция представлений

**Выполнила: Штейн К.А., 308
группа**



«Size, sites and cytes»

Matthias Blucher, Stockholm, EASD 17.09.2015

Изменение представлений о жировой ткани в последние 20 лет



До 80-х годов

**-депо энергии
-органопротекция
-защита тела**

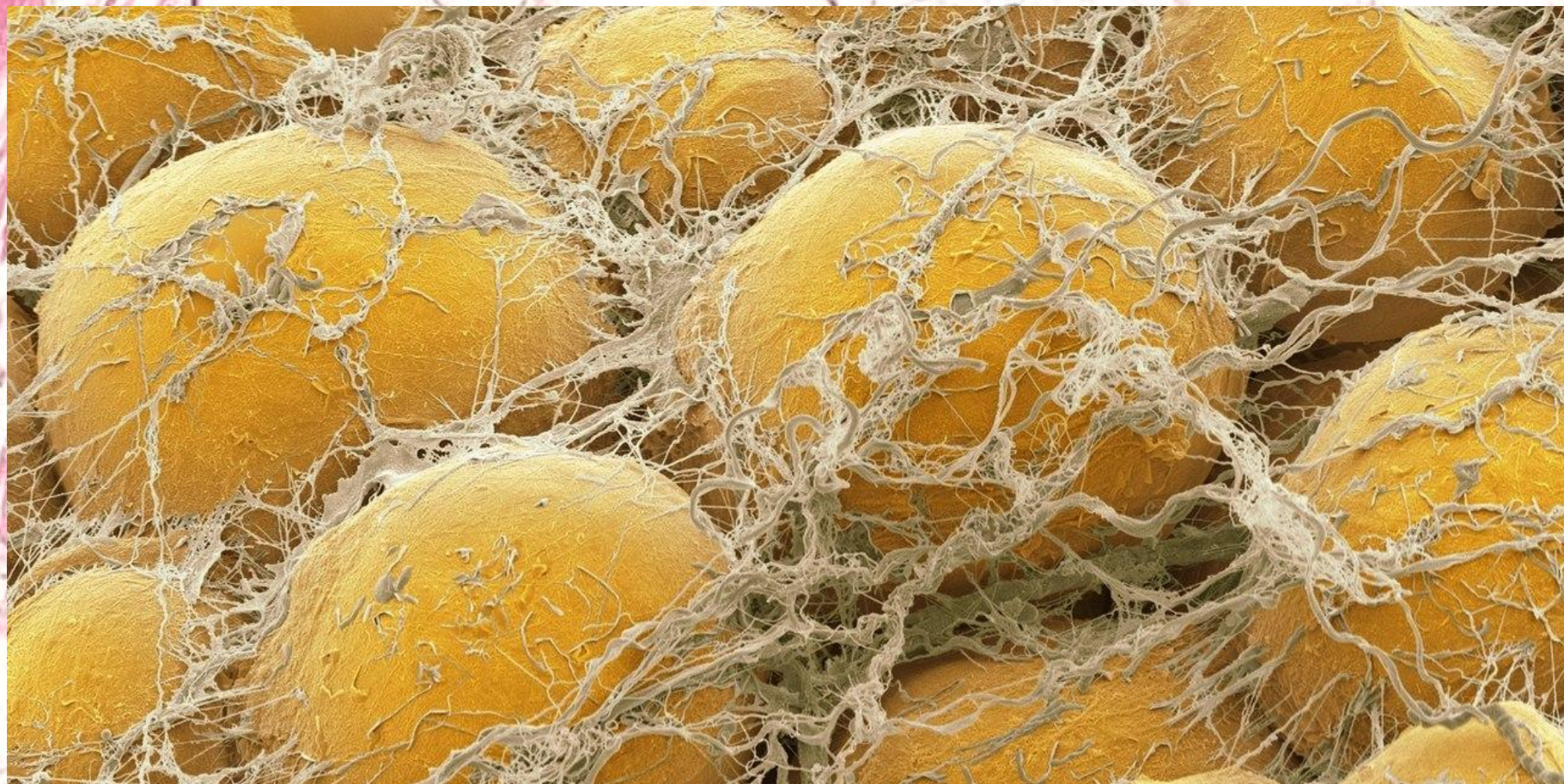
1994 год

**-лептин
-адипонектин
-адипсин**

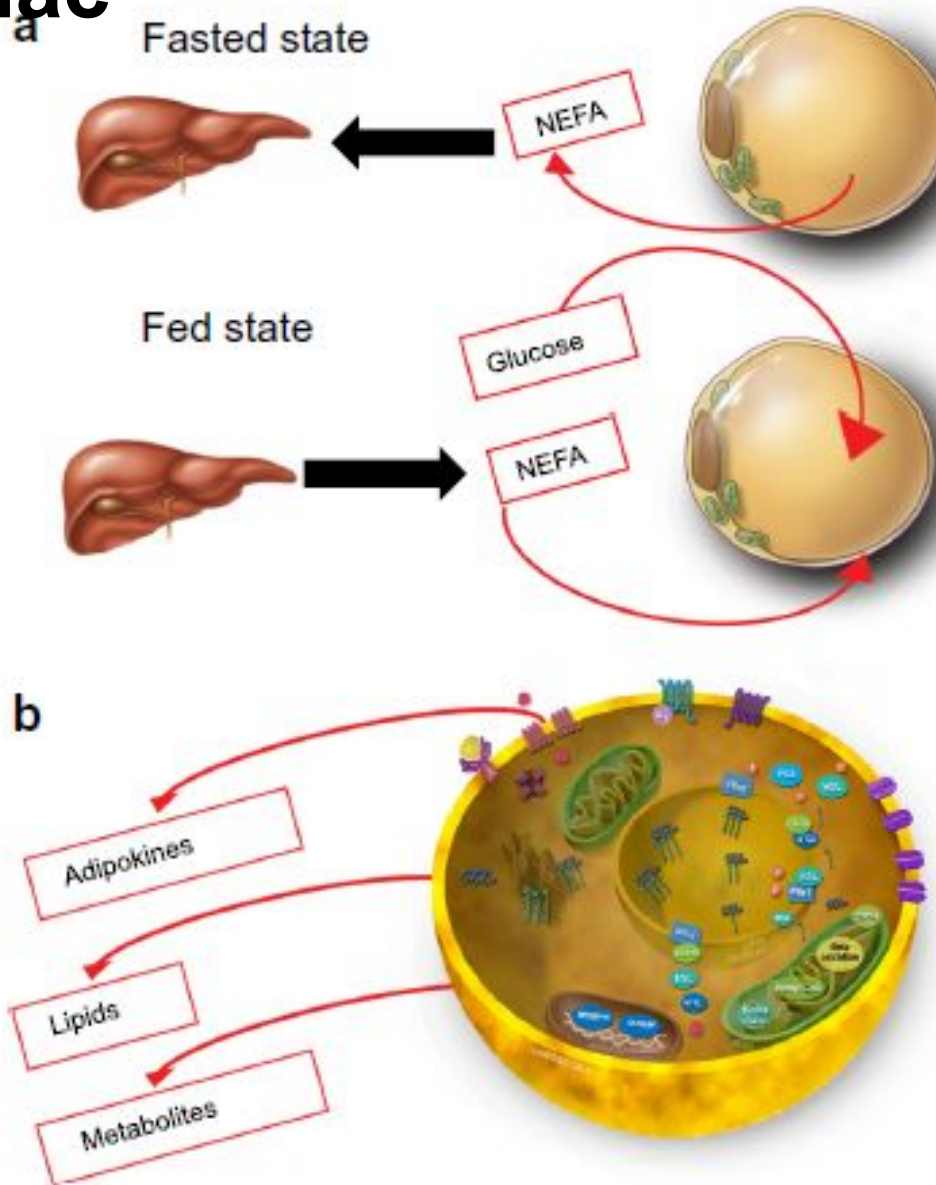
2015 год

**-более 600
адипокинов,
метаболиты,
сфинголипиды...
-бурая жировая ткань**

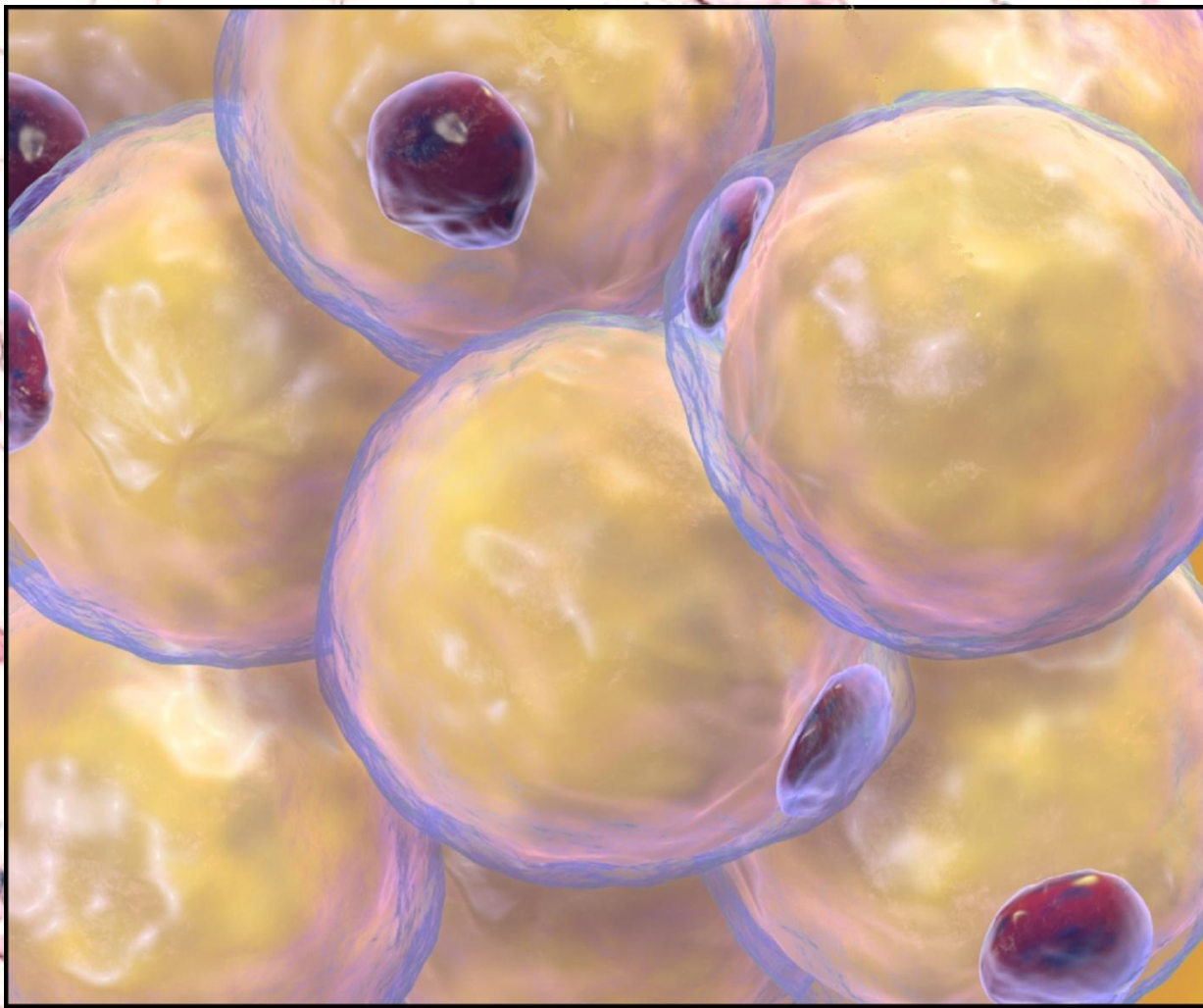
АДИПОЦИТЫ



Физиология адипоцитов тогда и сейчас



АДИПОЦИТ

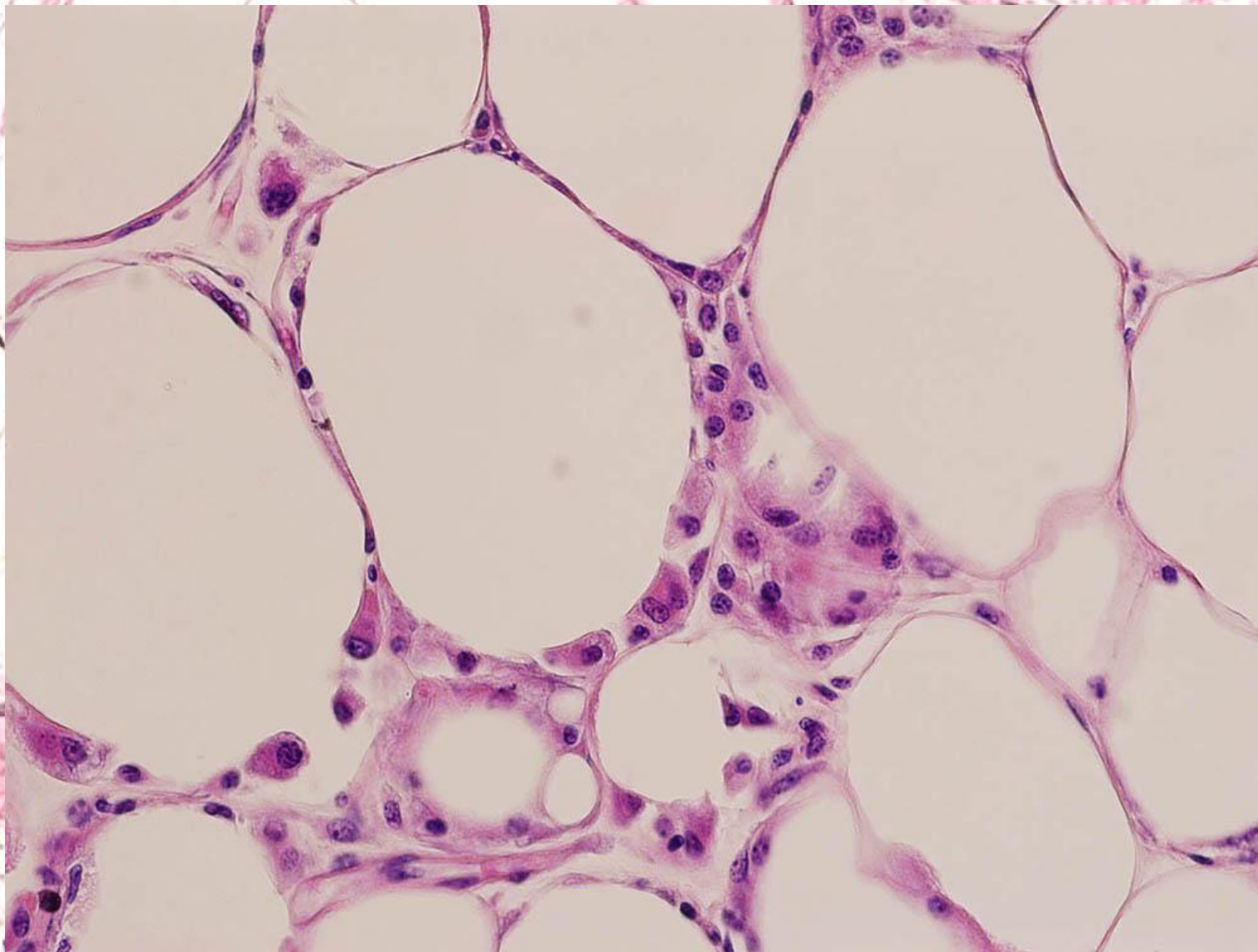


The background of the slide is a microscopic image of adipose tissue. It shows numerous large, clear, circular adipocytes with thin, pink-stained cell walls. The adipocytes are arranged in a somewhat regular pattern, with some smaller cells and blood vessels interspersed between them. The overall appearance is that of healthy, well-vascularized fat tissue.

Признаками здоровой жировой ткани являются следующие:

- 1. высокая плотность сосудов в пределах жирового депо;**
- 2. минимальная гипоксия и фиброз; и**
- 3. низкий уровень инфильтрации макрофагами "M1" и низкий уровень воспаления**

Адипоцит

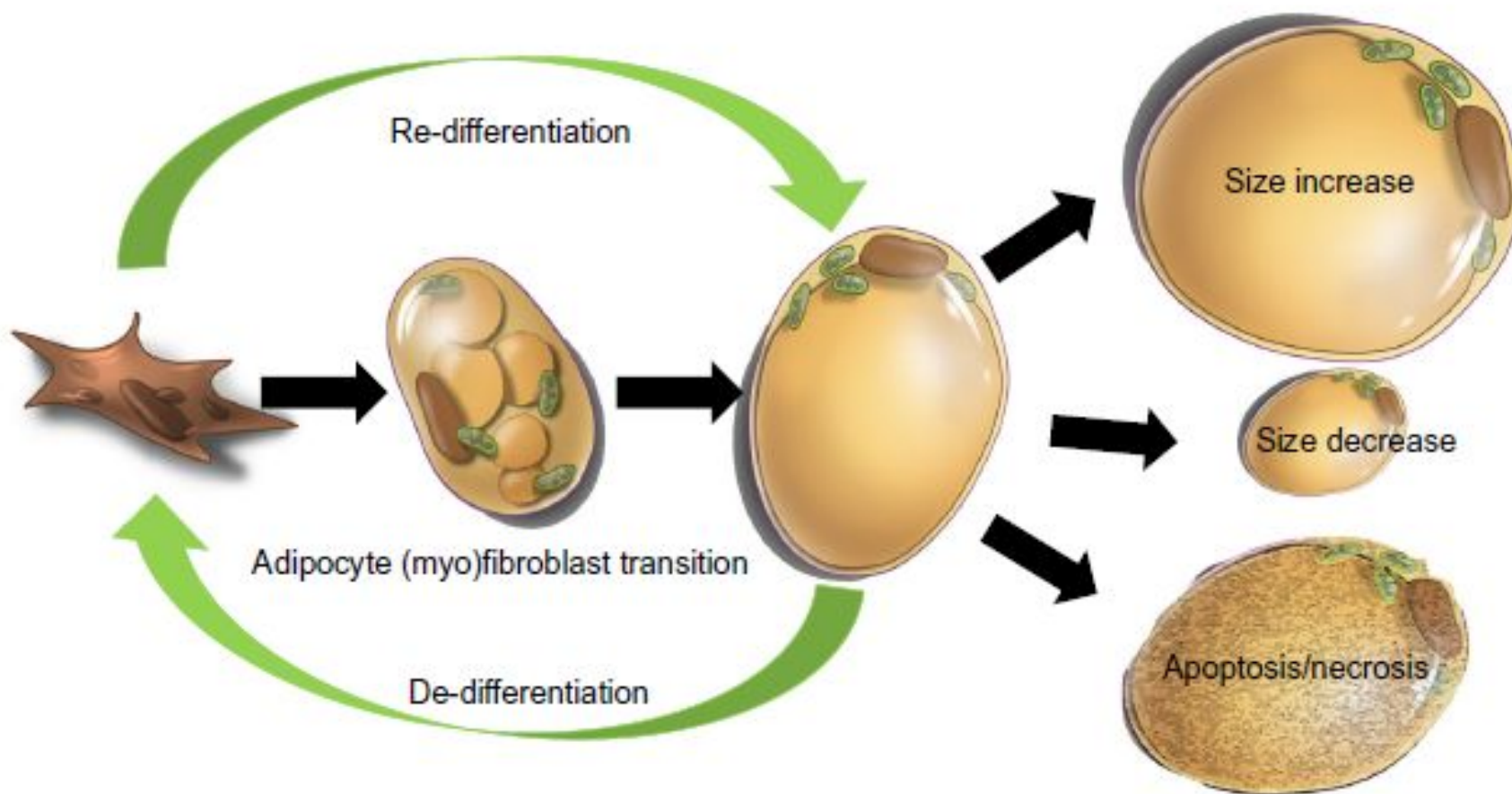


Адиipoциты могут:

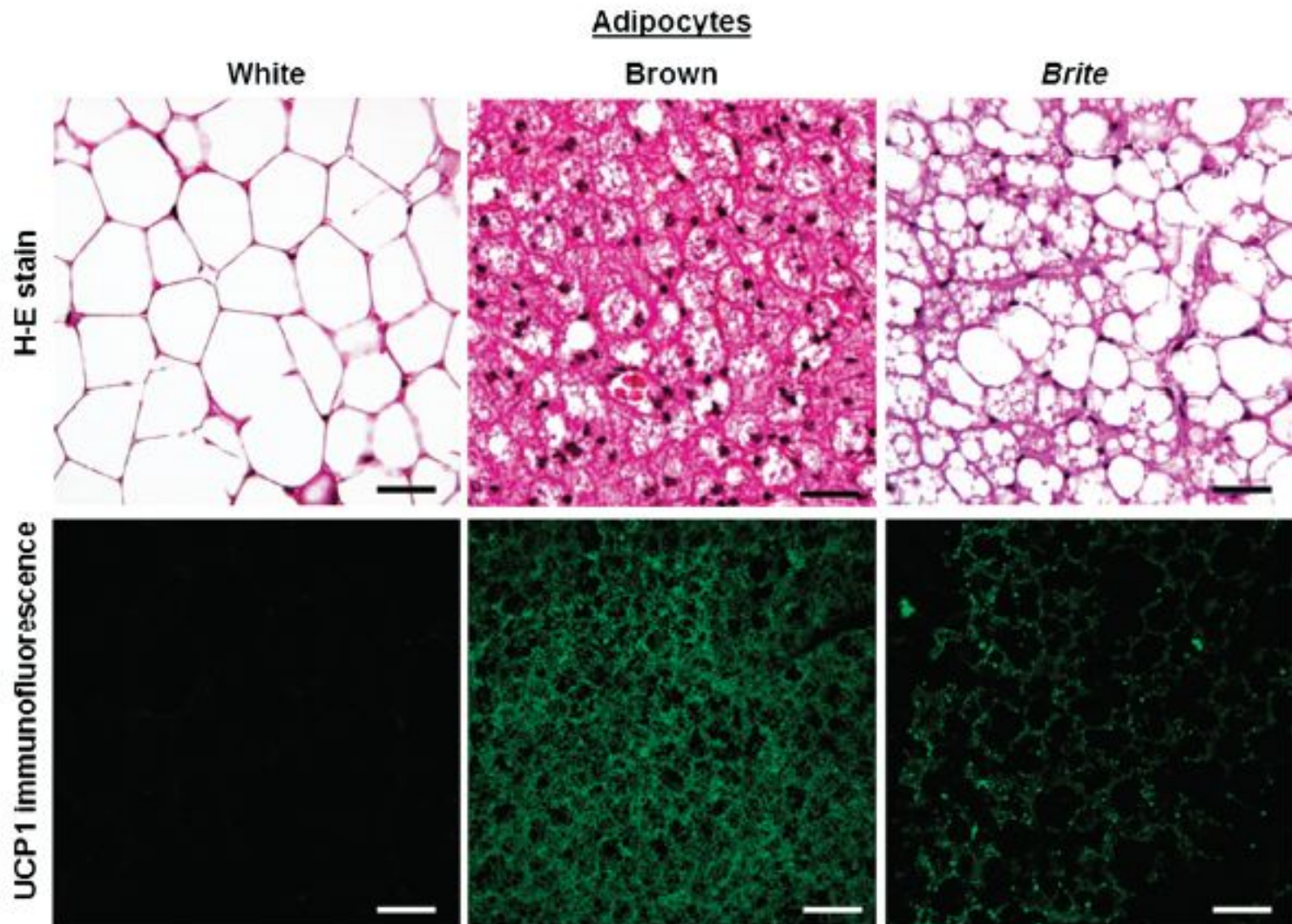
1. Oстаться неизменными,
2. Увеличиться в размерах
3. Уменьшиться
4. Подвергнуться апоптозу или некрозу
5. **NB!!!** Также они могут вернуться к состоянию преадипоцитов, или стать фибробластами или высоко фиброзирующими миофибробластами



Дедифференцировка и повторная редифференцировка как часть жизненного цикла адипоцитов



АДИПОЦИТЫ



Адиipoциты

Белые адипоциты имеют крупные липидные капли, окруженные небольшим количеством цитоплазмы и смещенным к периферии ядром.

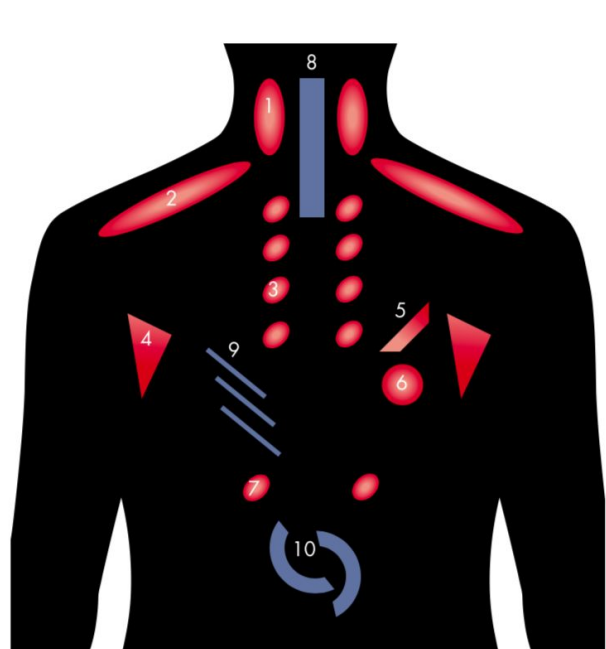
Бурые имеют полигональную форму с несколькими маленькими липидными капельками и расположенным центрально ядром, окруженным прозрачной цитоплазмой.

Бежевые адипоциты расположены в белой жировой ткани, и напоминают белые адипоциты, которые при воздействии определенных раздражителей приобретают буроподобный фенотип.

Световая микроскопия с окраской гематоксилином и эозином или иммунофлуоресценцией и конфокальной микроскопией, маркированные антителами к (UCP) 1).

Линейная шкала= 50 мкм.

Расположение бурого жира у взрослого человека



■ Гистология и ПЭТ ■ Гистология

1. Цервикальная область
2. Надключичная
3. Околопозвоночная
4. Подмышечная
5. Медиастинальная
6. Перикардальная
7. Околопочечная/надпч.
8. Трахео-эзофагиальная
9. Межреберная
10. Мезентериальная

Низкая активность БЖТ коррелирует со старением, ожирением и метаболическими заболеваниями (СД2)

Разница в содержании МХ между «белым», «бежевым» и «бурым» адипоцитами

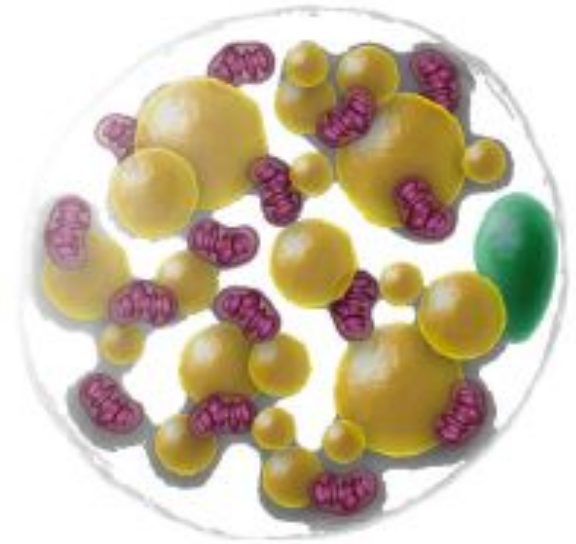
White



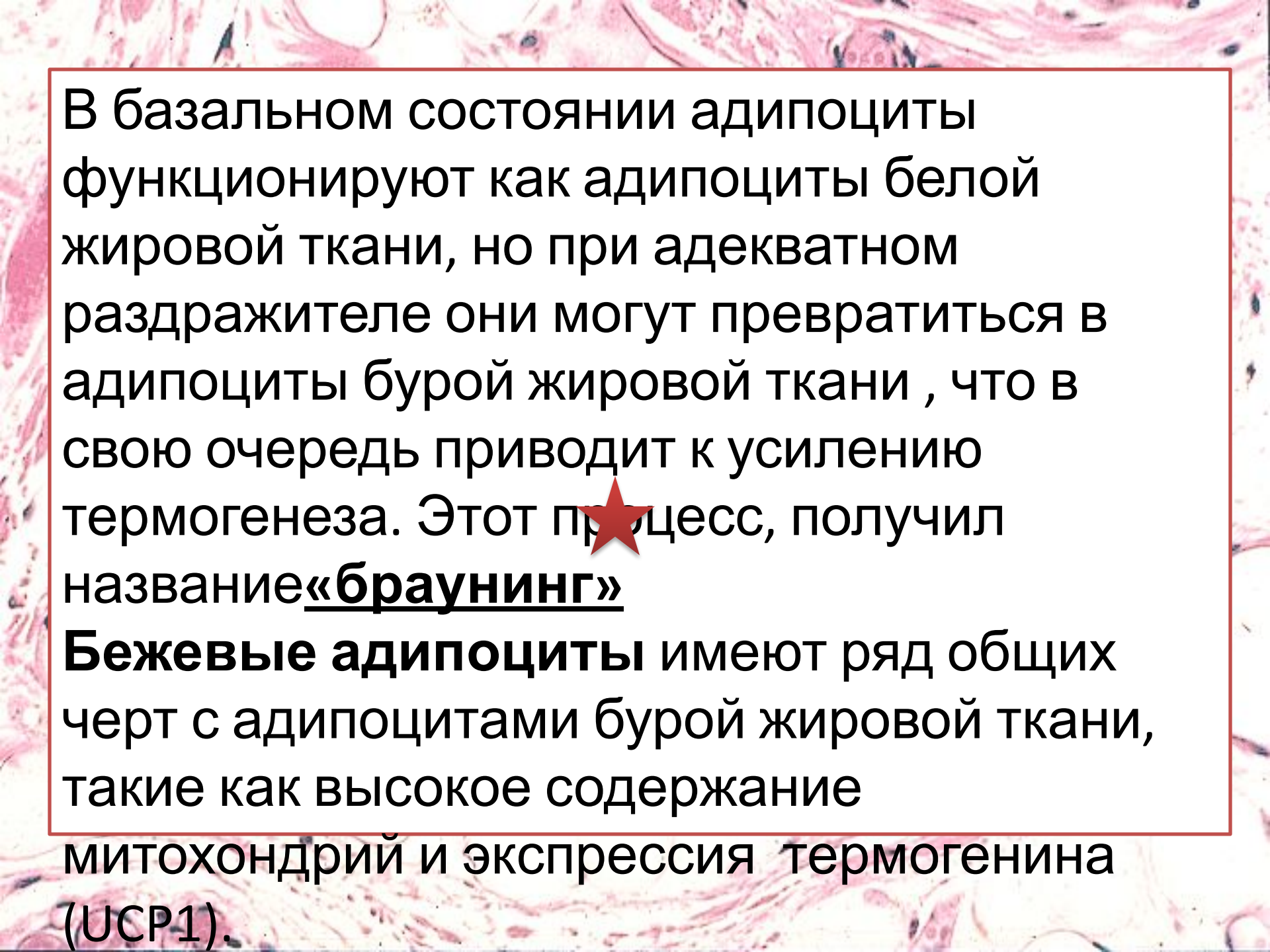
Beige



Brown



Mitochondrial content

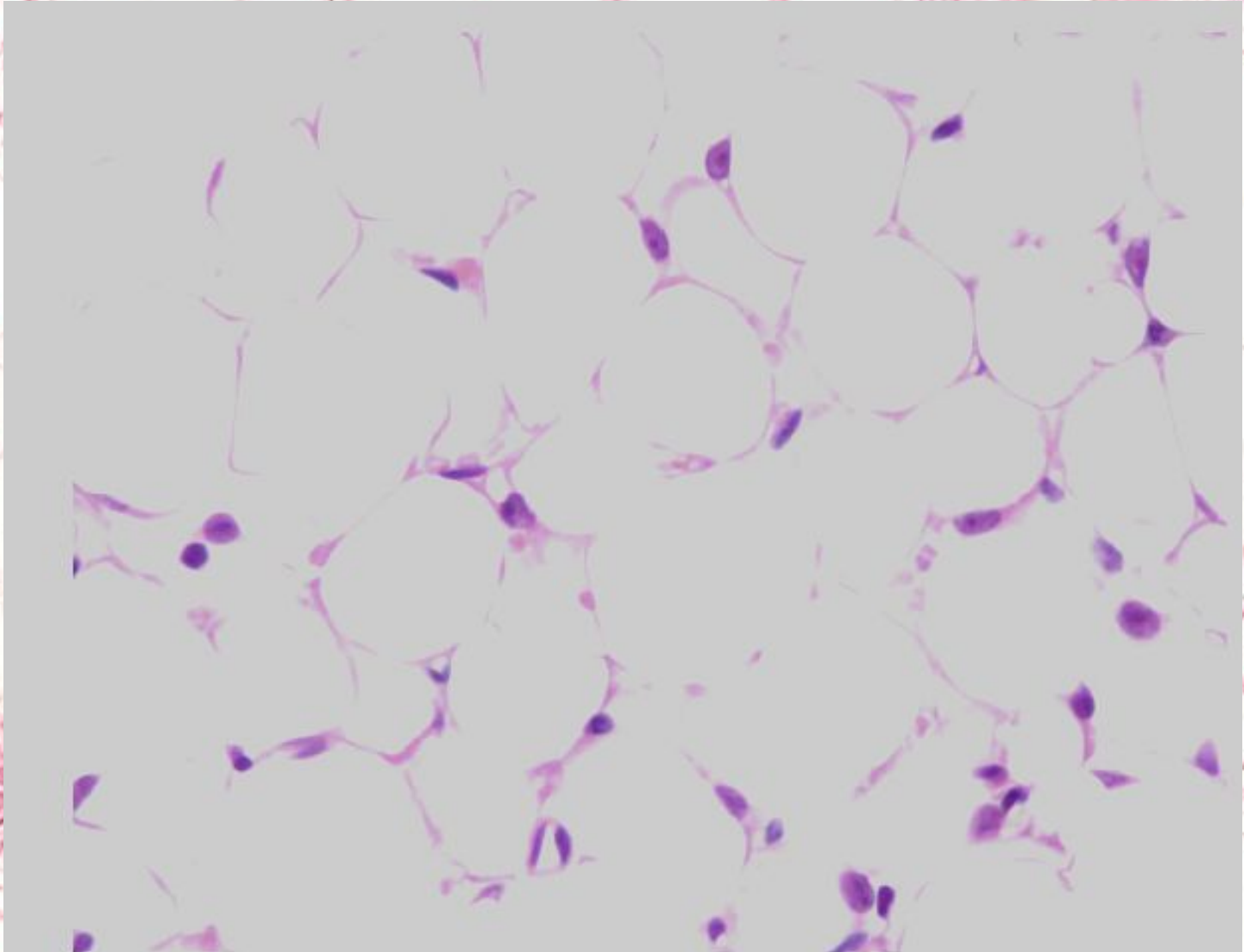
The background of the slide is a microscopic image of adipose tissue, showing numerous adipocytes with large, clear lipid droplets and thin cytoplasmic rims. The cells are arranged in a somewhat organized pattern, typical of white adipose tissue.

В базальном состоянии адипоциты функционируют как адипоциты белой жировой ткани, но при адекватном раздражителе они могут превратиться в адипоциты бурой жировой ткани, что в свою очередь приводит к усилению термогенеза. Этот процесс, получил название «браунинг»

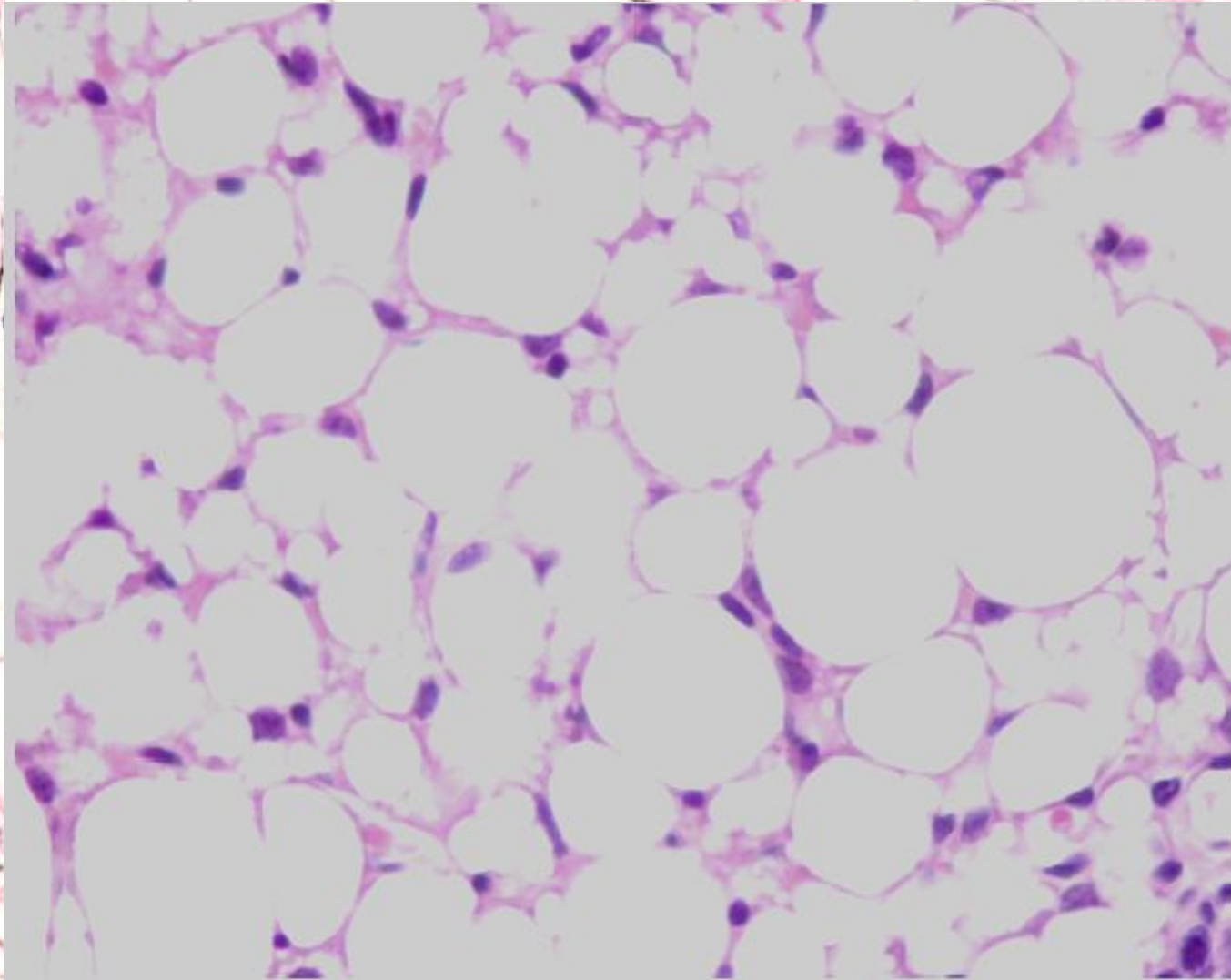
Бежевые адипоциты имеют ряд общих черт с адипоцитами бурой жировой ткани, такие как высокое содержание

митохондрий и экспрессия термогенина (UCP1).

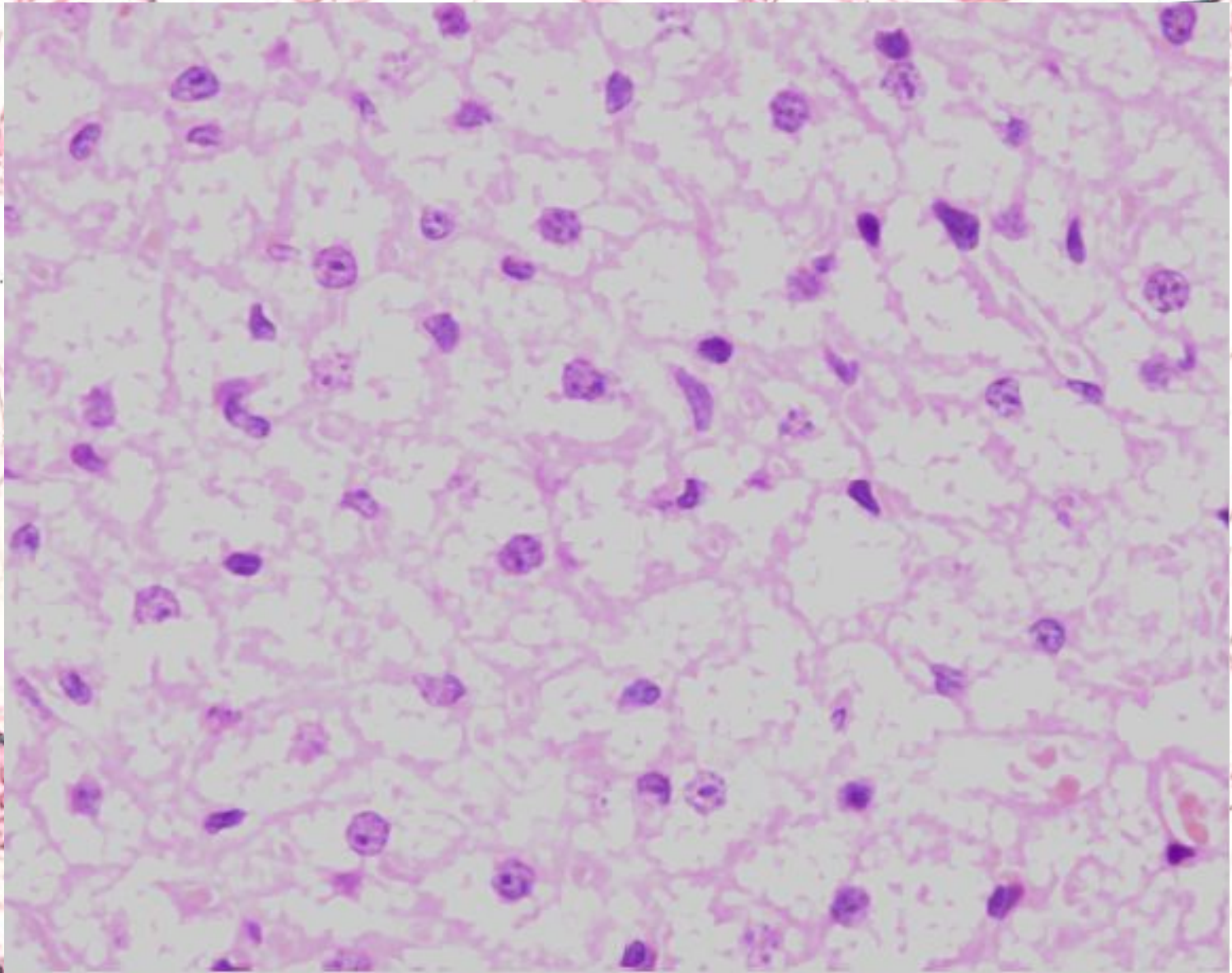
Белая жировая ткань



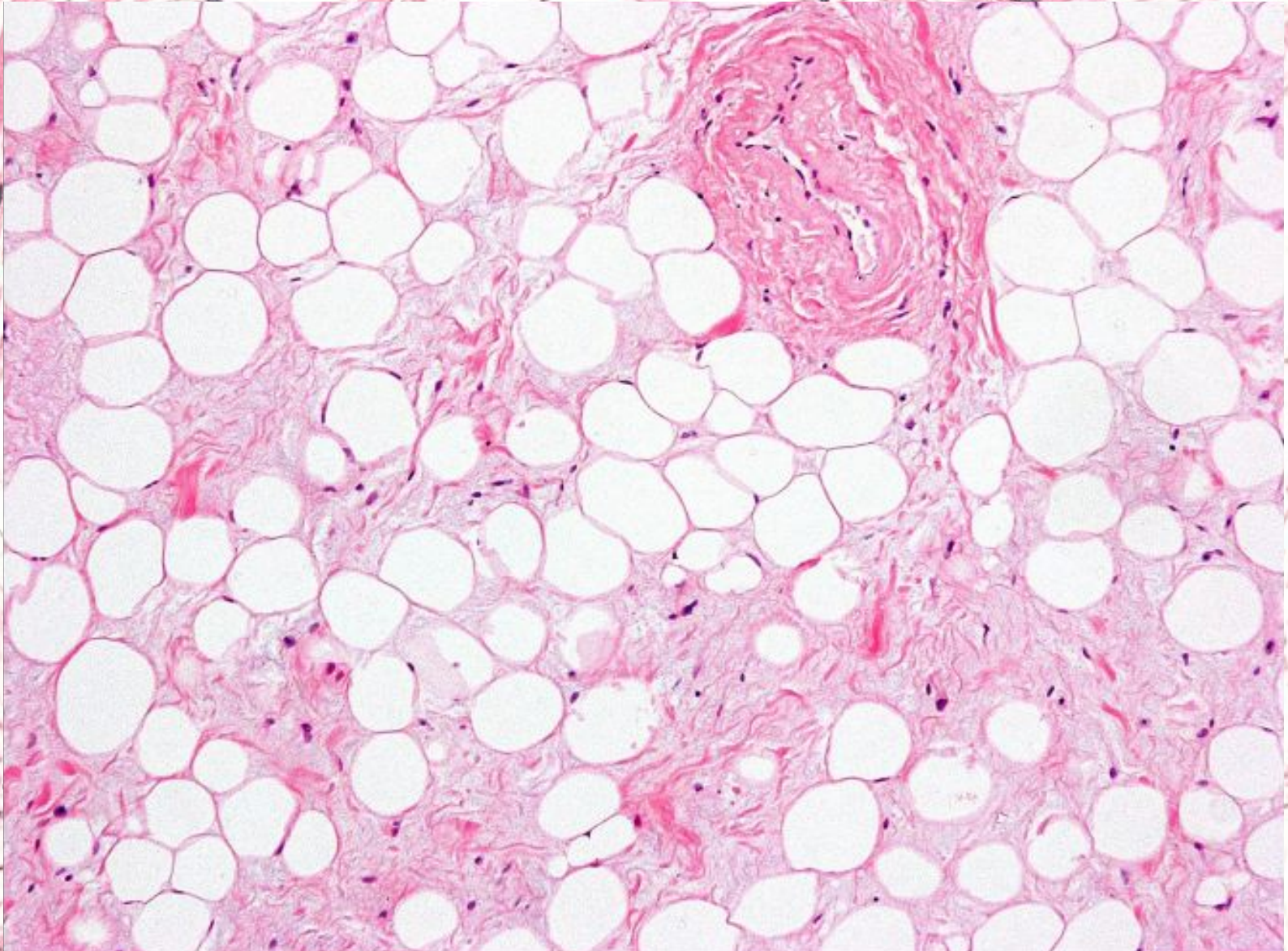
Бежевая жировая ткань



Бурая жировая ткань



Adipose Tissue Stem Cell

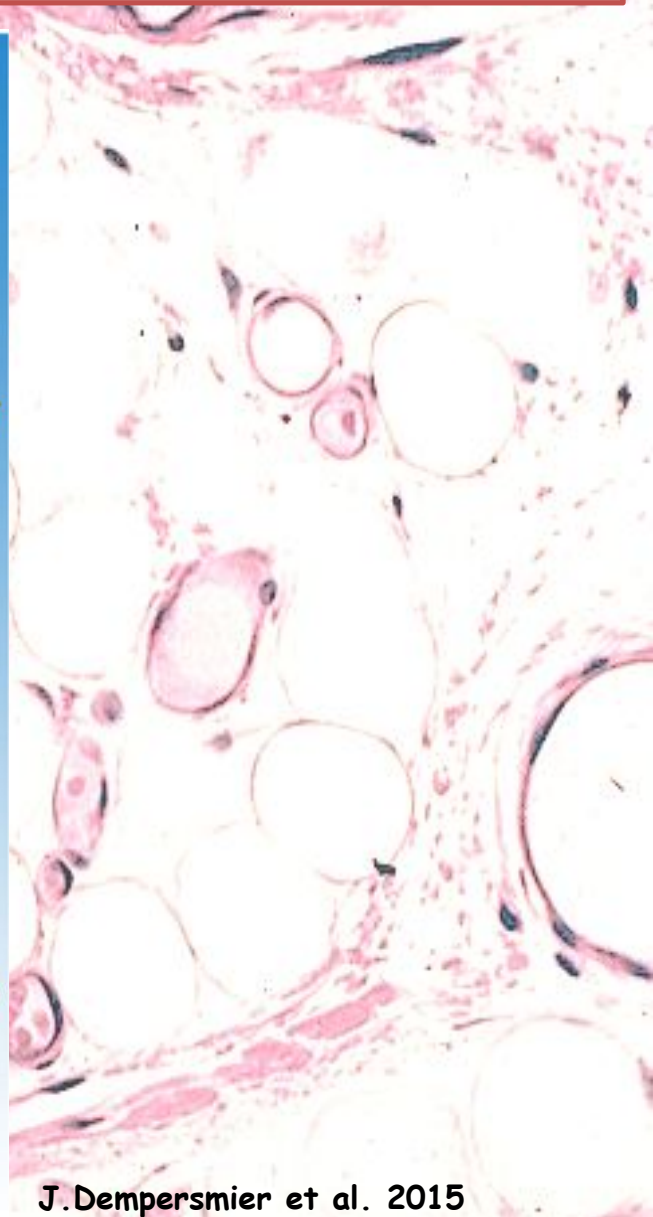
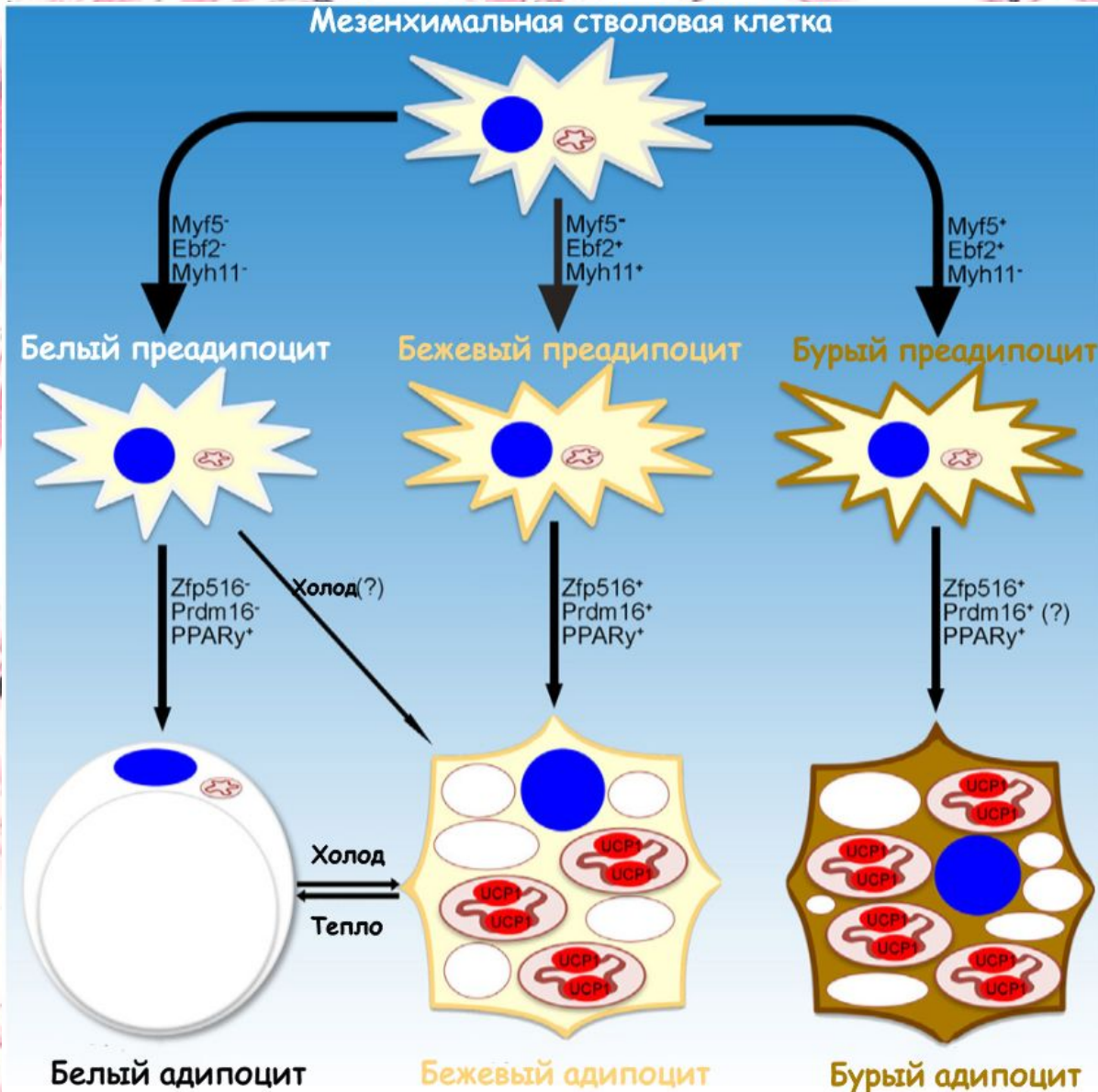


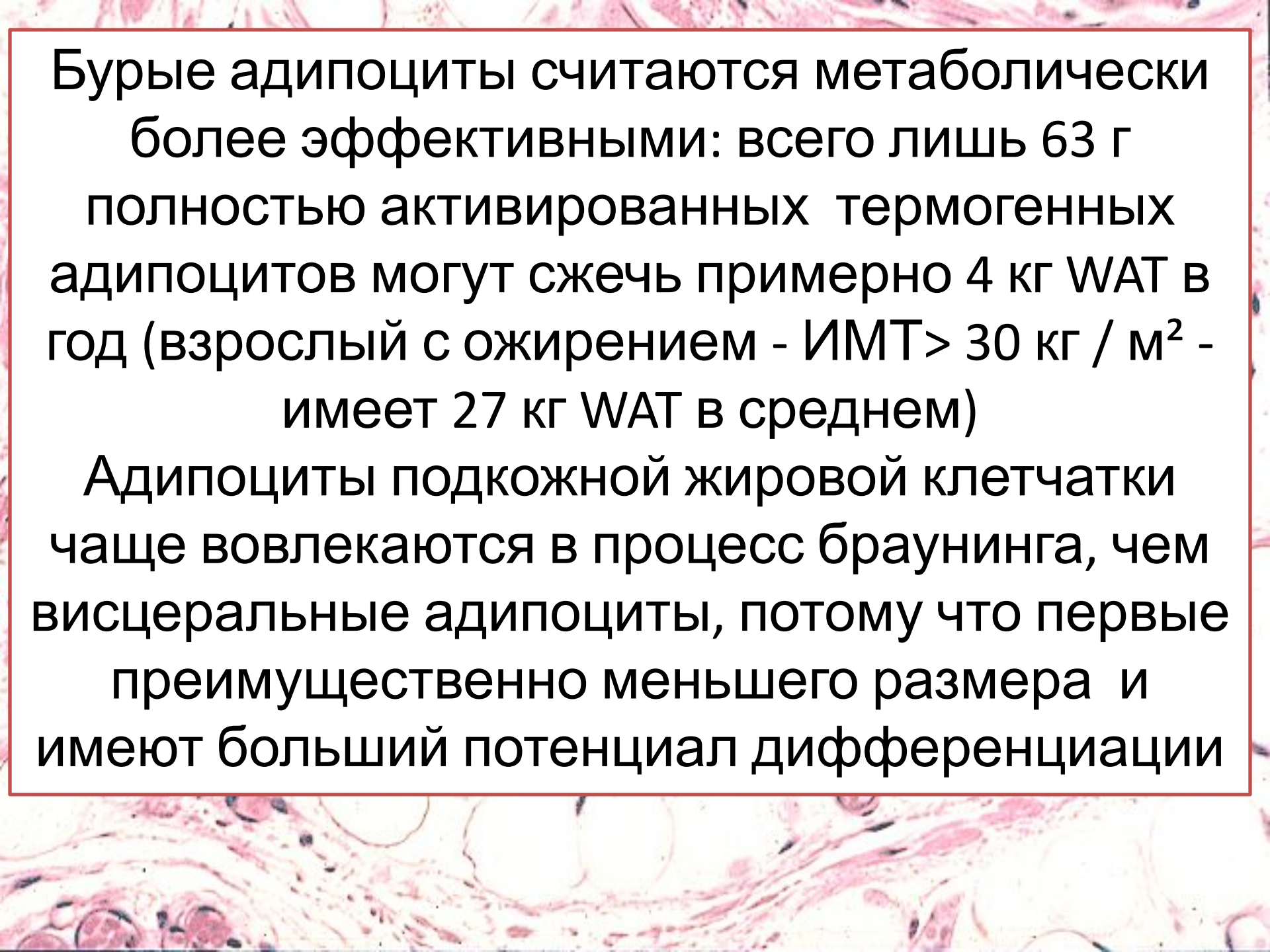
Бежевые адипоциты дифференцируются от клеток-предшественников эмбриональной мезодермы, которые экспрессируют Myf5 и Pax7

Две концепции происхождения адипоцитов. Одной из них является модель предшественника, а другая концепция - это модель трансдифференцировки или, как это следует скорее назвать модель взаимопревращения



Происхождение адипоцитов





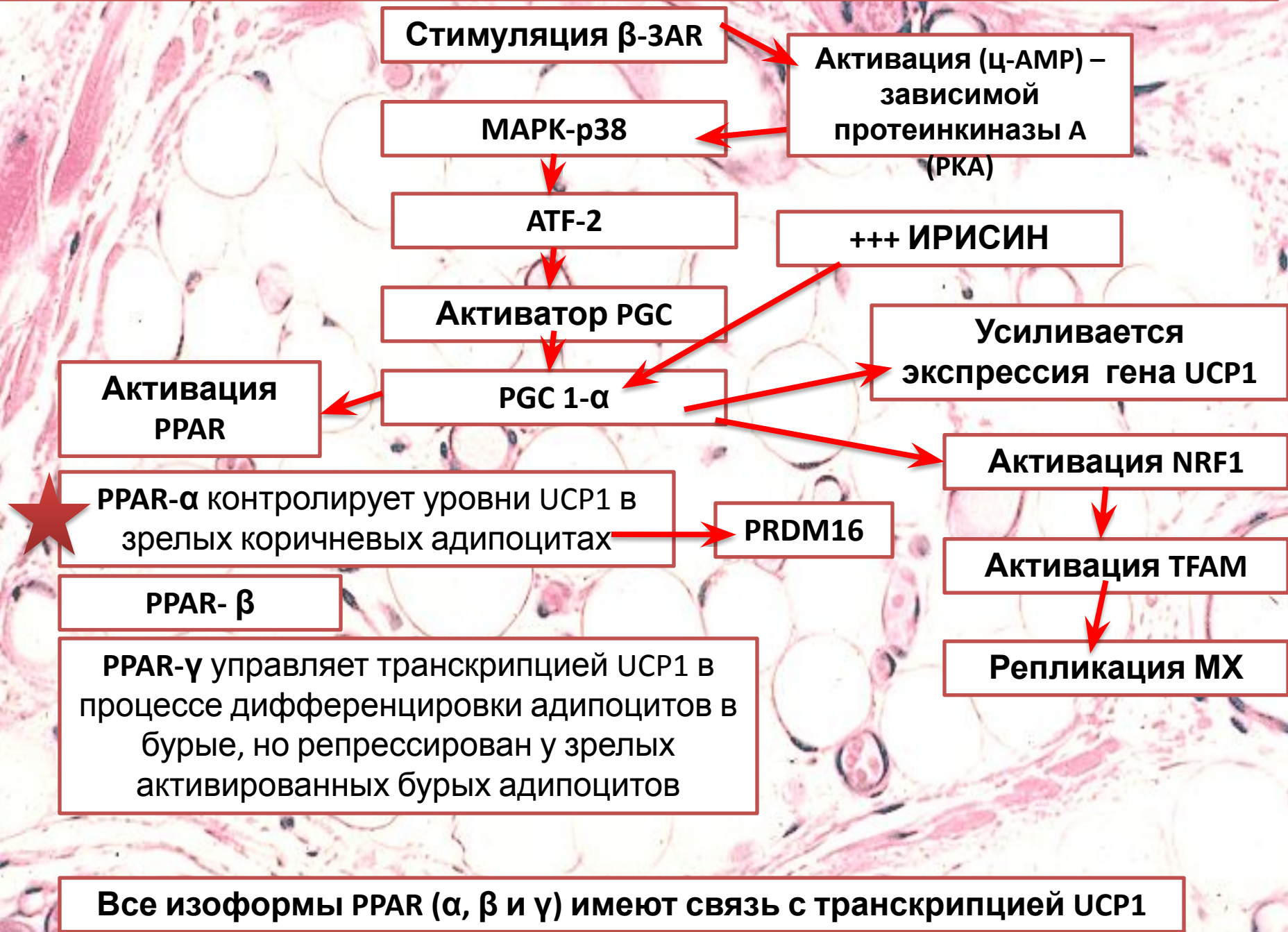
Бурые адипоциты считаются метаболически более эффективными: всего лишь 63 г полностью активированных термогенных адипоцитов могут сжечь примерно 4 кг WAT в год (взрослый с ожирением - ИМТ > 30 кг / м² - имеет 27 кг WAT в среднем)

Адипоциты подкожной жировой клетчатки чаще вовлекаются в процесс браунинга, чем висцеральные адипоциты, потому что первые преимущественно меньшего размера и имеют больший потенциал дифференциации

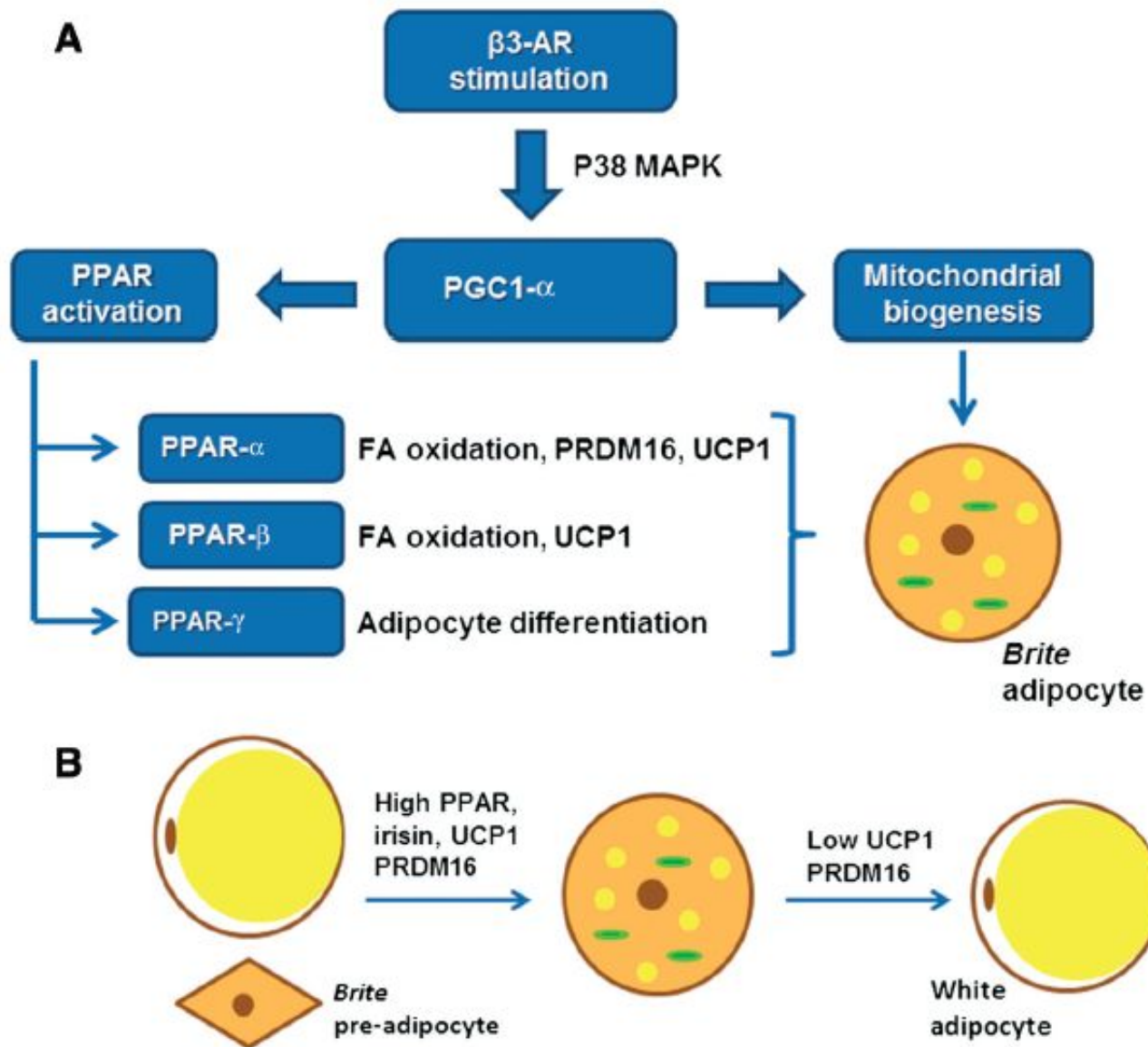
Тем не менее существует мнение, что эктопическая экспрессия разобщающего белка 1 (UCP1) и протеина PR domain containing 16 (PRDM16) являются признаками, с помощью которых определяют присутствие бежевых адипоцитов среди адипоцитов белой жировой ткани. В то время как UCP1 является белком, который непосредственно осуществляет термогенез, PRDM16 отвечает за поддержание фенотипа бежевых адипоцитов



Пути, связанные с термогенезом и браунингом



Пути, связанные с термогенезом и



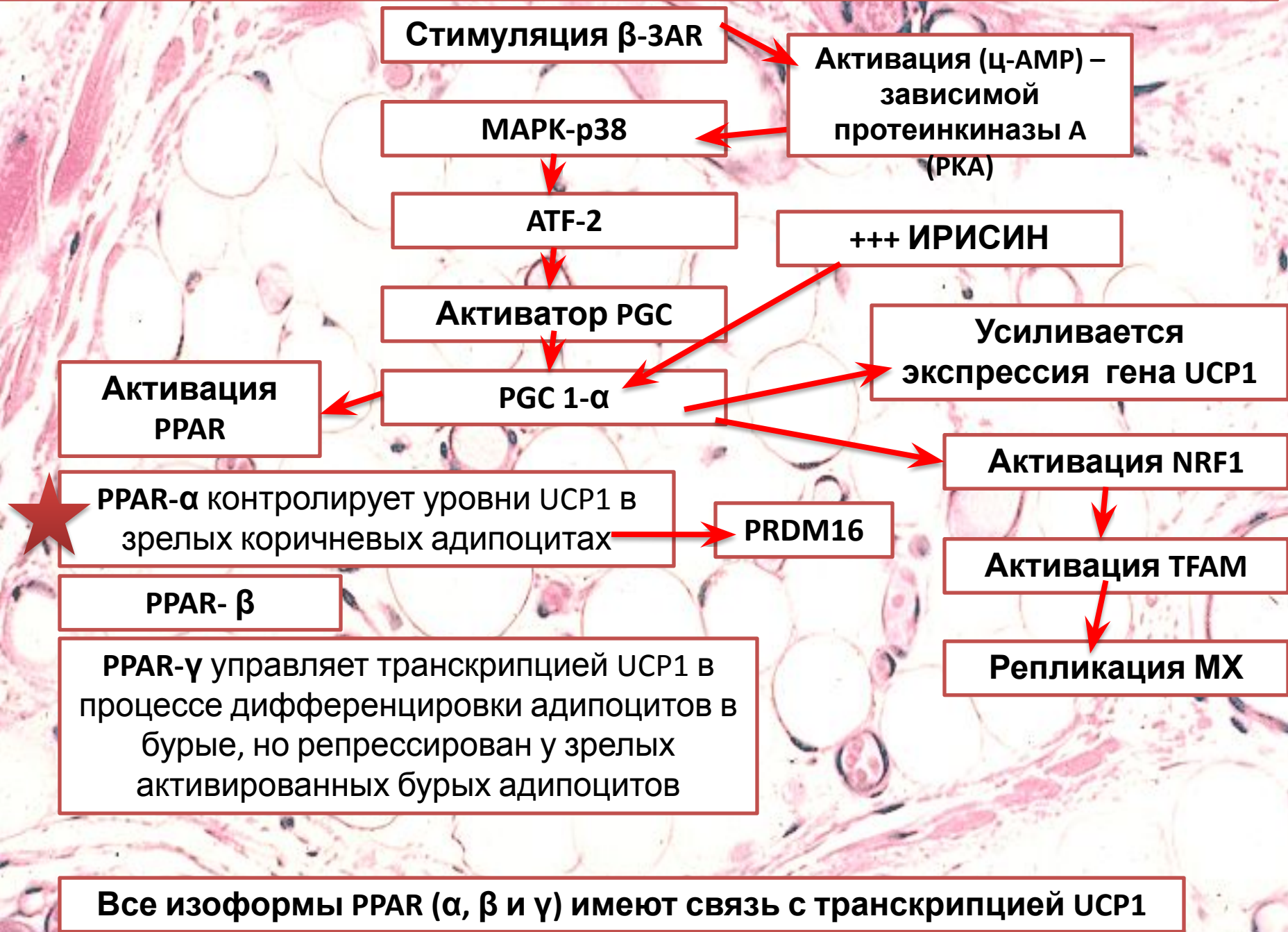
Пути, связанные с термогенезом и браунингом.

Стимуляция бета-3-адренергическими рецепторами приводит к индукции PGC1, которая управляет активацией PPAR и митохондриальным биогенезом.

Эти стимулы

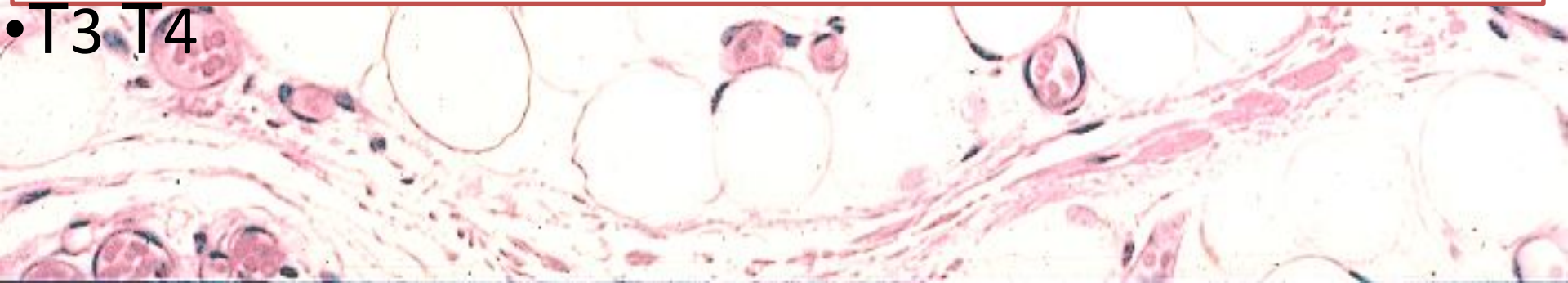
позволяют белому адипоциту приобретать признаки бурого адипоцита в процессе, получившем название «браунинг», в котором повышенная экспрессия PRDM16 и UCP1 считаются признаками термогенной активности в новом адипоците бежевого / коричневого цвета (A). Взаимодействие между PPAR- α и ирисинном стимулирует браунинг, оно сопровождается повышенной экспрессией UCP1 и PRDM16. И наоборот, при сниженной экспрессии PRDM16 и UCP1, адипоцит может превращаться в белый адипоцит, что говорит об обратимом характере феномена браунинга (B).

Пути, связанные с термогенезом и браунингом

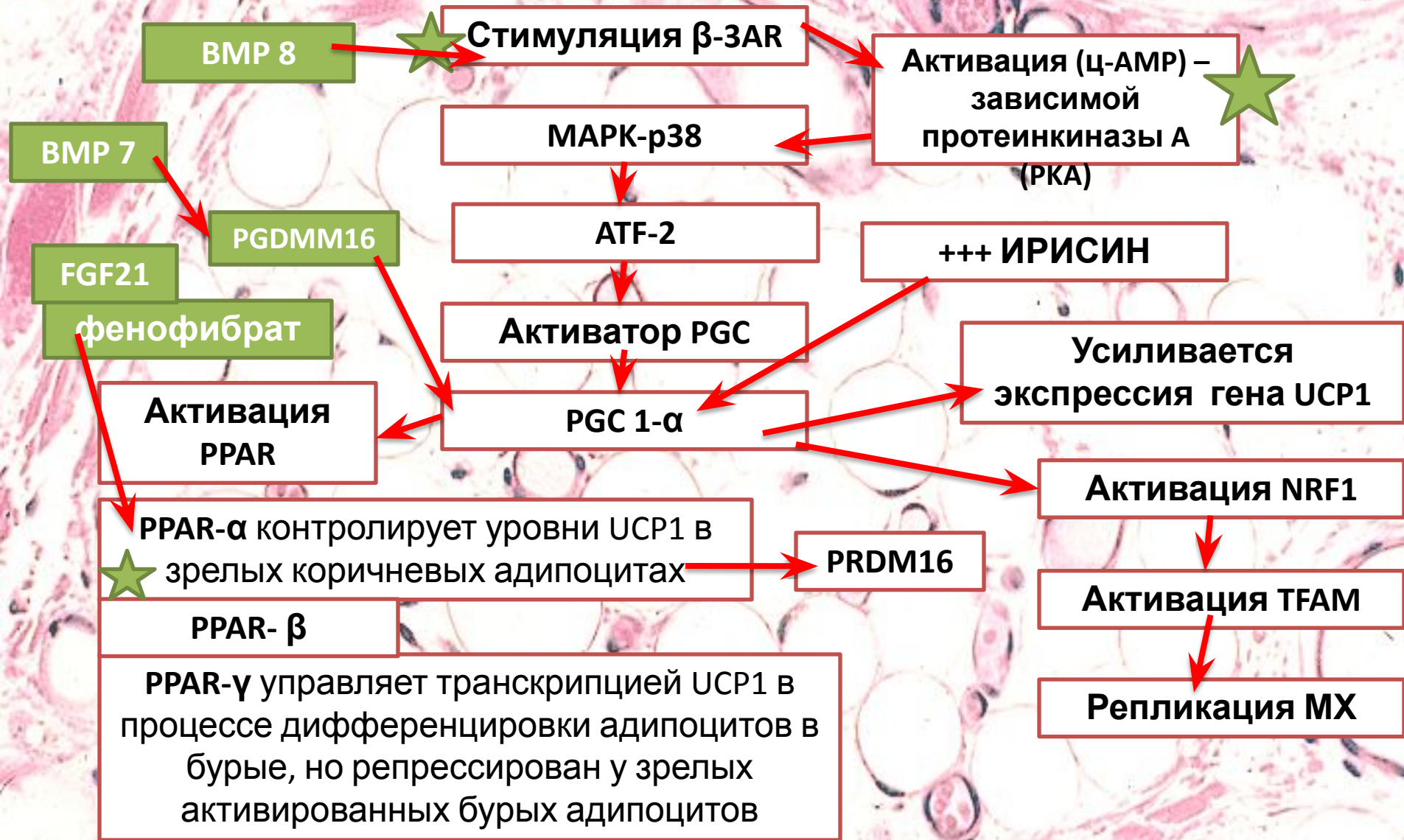


Фармакологическая индукция превращения белой жировой ткани в бурую

- Адренергическая стимуляция
- 5'АМФ-активируемая протеинкиназа-АМФК
- FGF21
- Никотин
- Костные морфогенетические белки (BMPs)
BMP-7, BMP-8
- Адипоинсулярная ось
- T3 T4

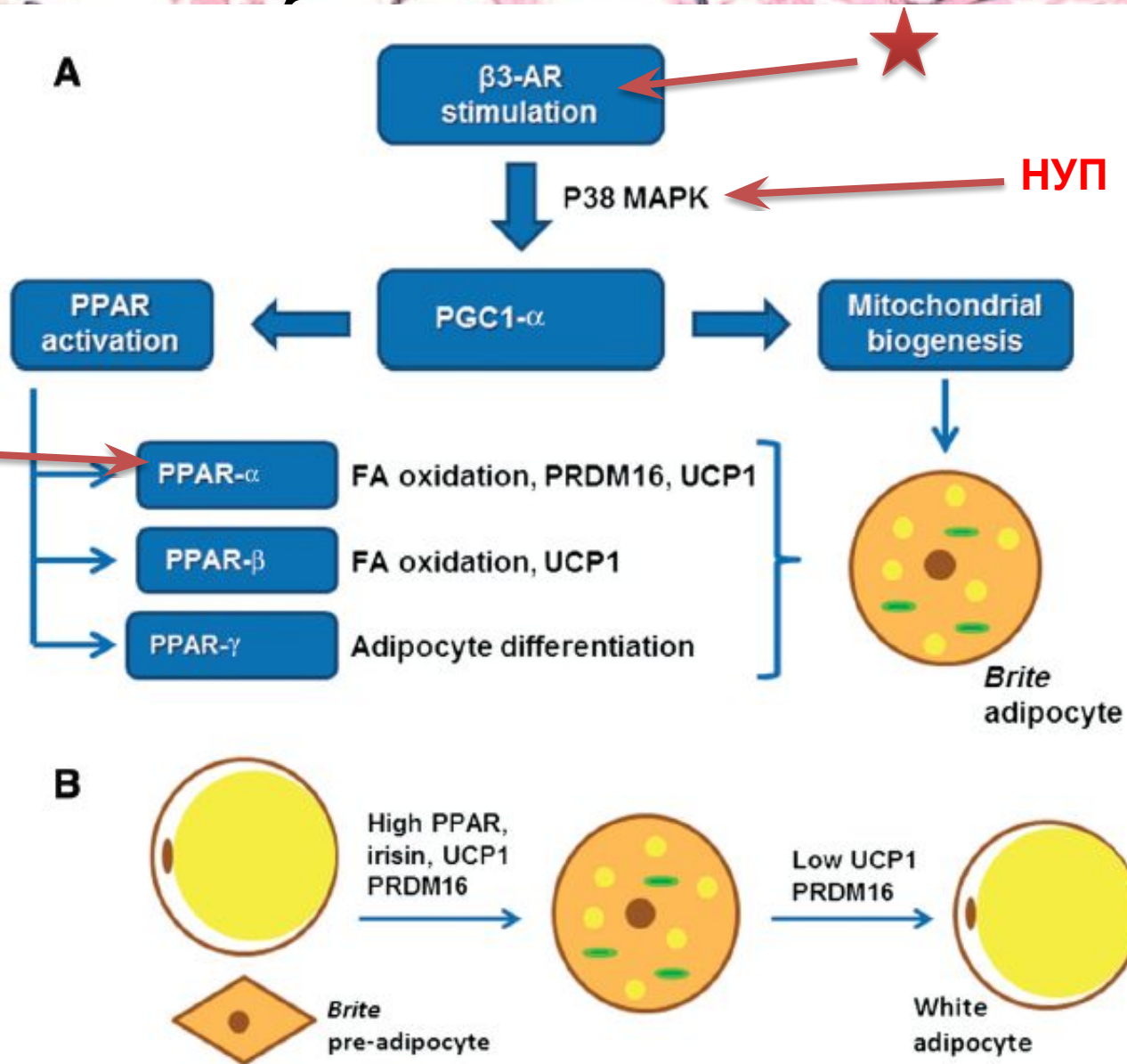


Пути, связанные с термогенезом и браунингом



Все изоформы PPAR (α , β и γ) имеют связь с транскрипцией UCP1

Пути, связанные с термогенезом и



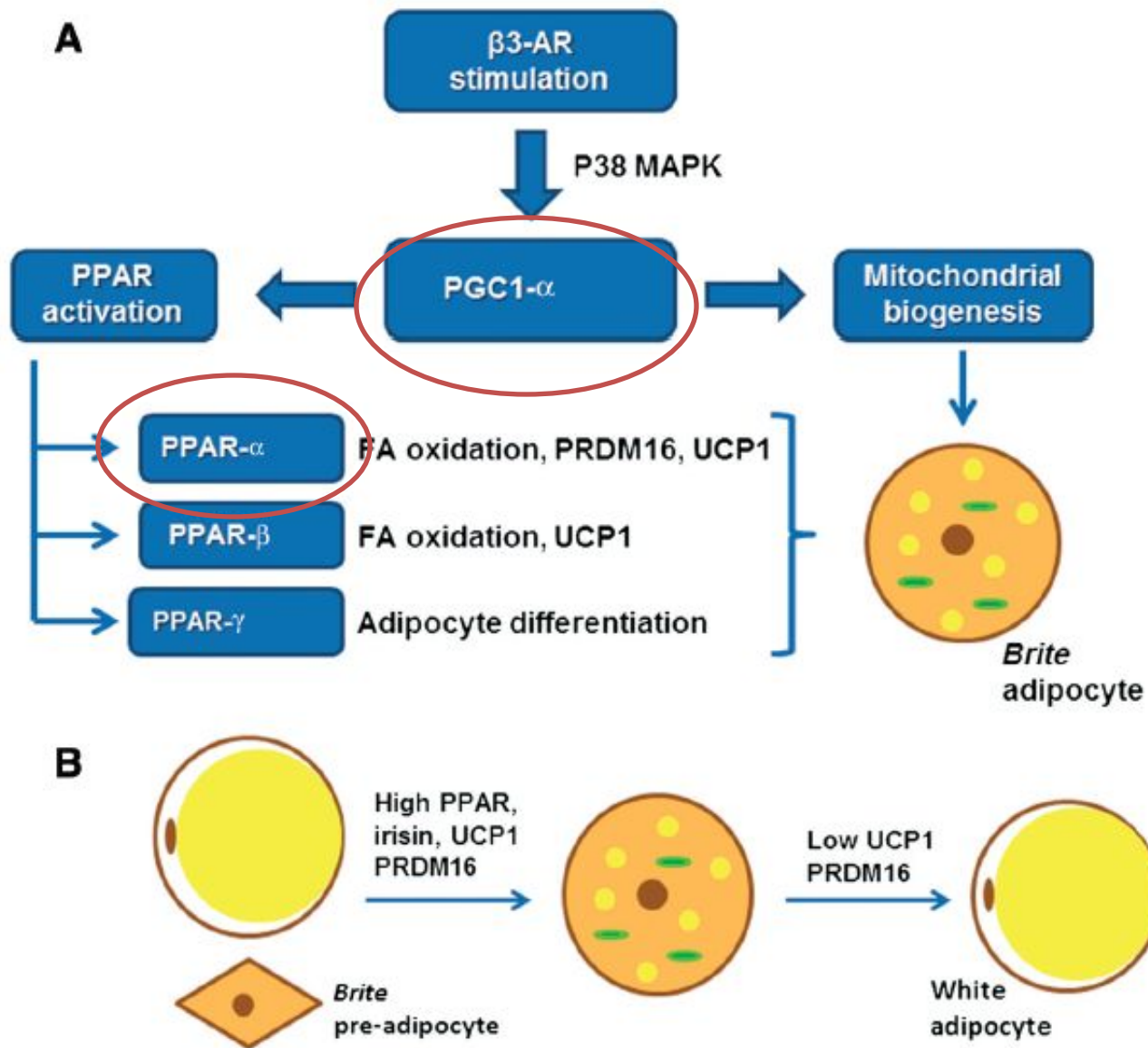
Адипоинсулярная ось обуславливает взаимодействие между инсулином и лептином для контроля аппетита и выработки глюкозы. Инсулин и лептин функционируют синергетически в нейронах гипоталамуса, что способствует браунингу WAT. Удаление тирозин-протеин-фосфатазы 1В (PTP1B) и nonreceptor тирозин-протеин-фосфатазы тип 2 (TCRTP) усиливает передачу сигналов инсулина и лептина в нейронах POMC (Hypothalamic proopiomelanocortin), что сопровождается большим расходом энергии бежевыми адипоцитами в WAT. Введение лептина и инсулина в ЦНС привело к активации POMC нейронов и запустило центральный контроль браунинга WAT.



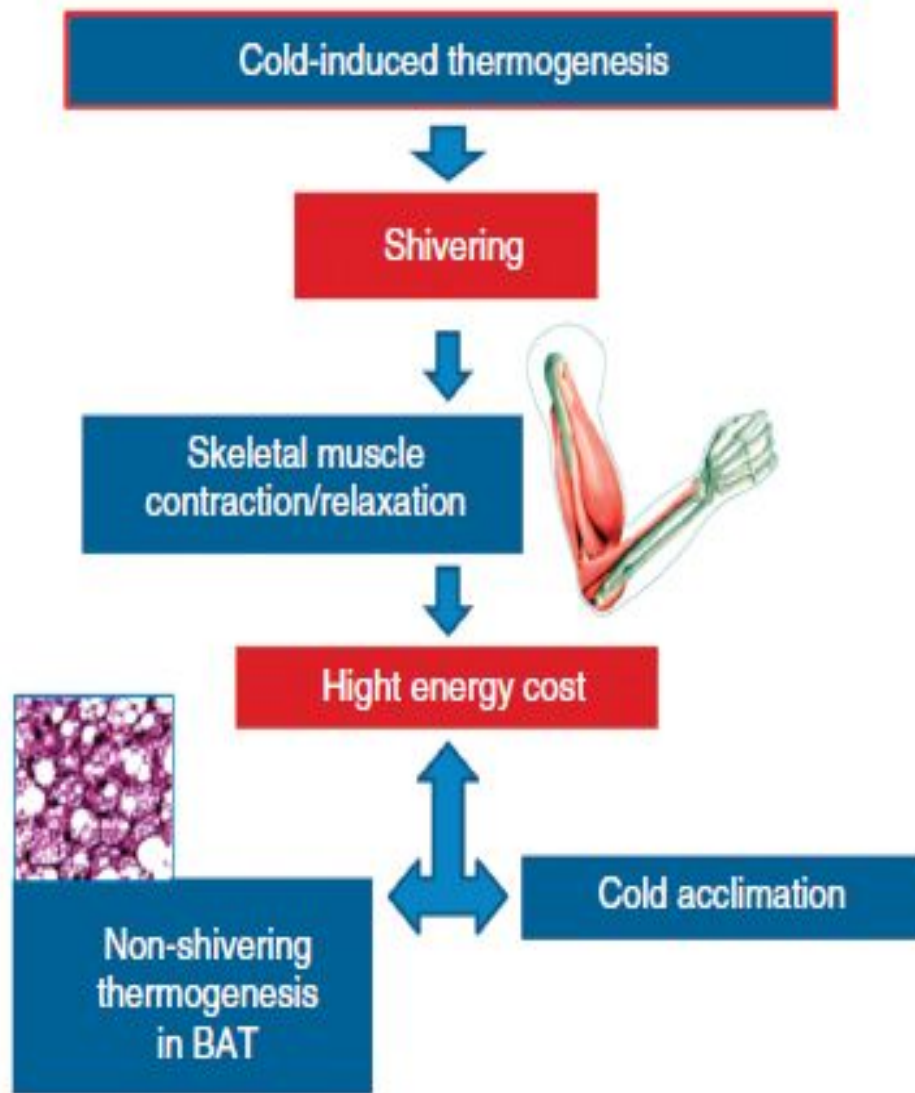
Алиментарная индукция превращения белой жировой ткани в бурую

- Капсаицин
- Ограничение потребления метионина
- Фукоксантин, каротиноид
- флавоноид лютеолин, аминокислота цитруллин
- Роль желчных кислот
- ресвератрол
- Некоторые типы липидов [$n-3$ полиненасыщенные жирные кислоты - (ПНЖК)]
- Ретинол
- тимол
- Экстракт оболочки семян черной сои, полифенол
- Берберин
- артепиллин С
- лактат, и кетон β -гидроксибутират

Пути, связанные с термогенезом и



Холодовая адаптация: рассеивание энергии, несократительный термогенез



Холодовая адаптация: рассеивание энергии, несократительный термогенез.

Производство тепла начинается мгновенно с помощью дрожи - это прямая форма факультативного термогенеза. Сокращение мышц увеличивает выработку тепла. Помимо бурой жировой ткани у млекопитающих, включая человека, скелетные мышцы также могут служить местом несократительного термогенеза. Тем не менее, факультативный сократительный термогенез очень энергозатратен и организм быстро переходит на несократительный факультативный термогенез, чтобы предотвратить травму мышцы из-за повторяющихся сокращений.

Главное:

- Браунинг это приобретение буроподобного фенотипа адипоцитами белой жировой ткани, преимущественно адипоцитами подкожной жировой клетчатки
- Открытие бежевых адипоцитов у человека положило начало в исследования того, какие метаболические пути участвует в потемнении;
- Адренергическая стимуляция имеет ключевое значение для запуска браунинга так как инициирует запуск термогенного пути;
- PGC1- α является ключевым фактором в инициации браунинга, поскольку он стимулирует биогенез митохондрий и транскрипцию UCP1;
- Активация PPAR- α связана с индукцией ирисина и увеличением транскрипции и активности UCP1;
- В последние годы выяснилось, что многие питательные вещества могут стать промоутерами браунинга в белой

Главное:

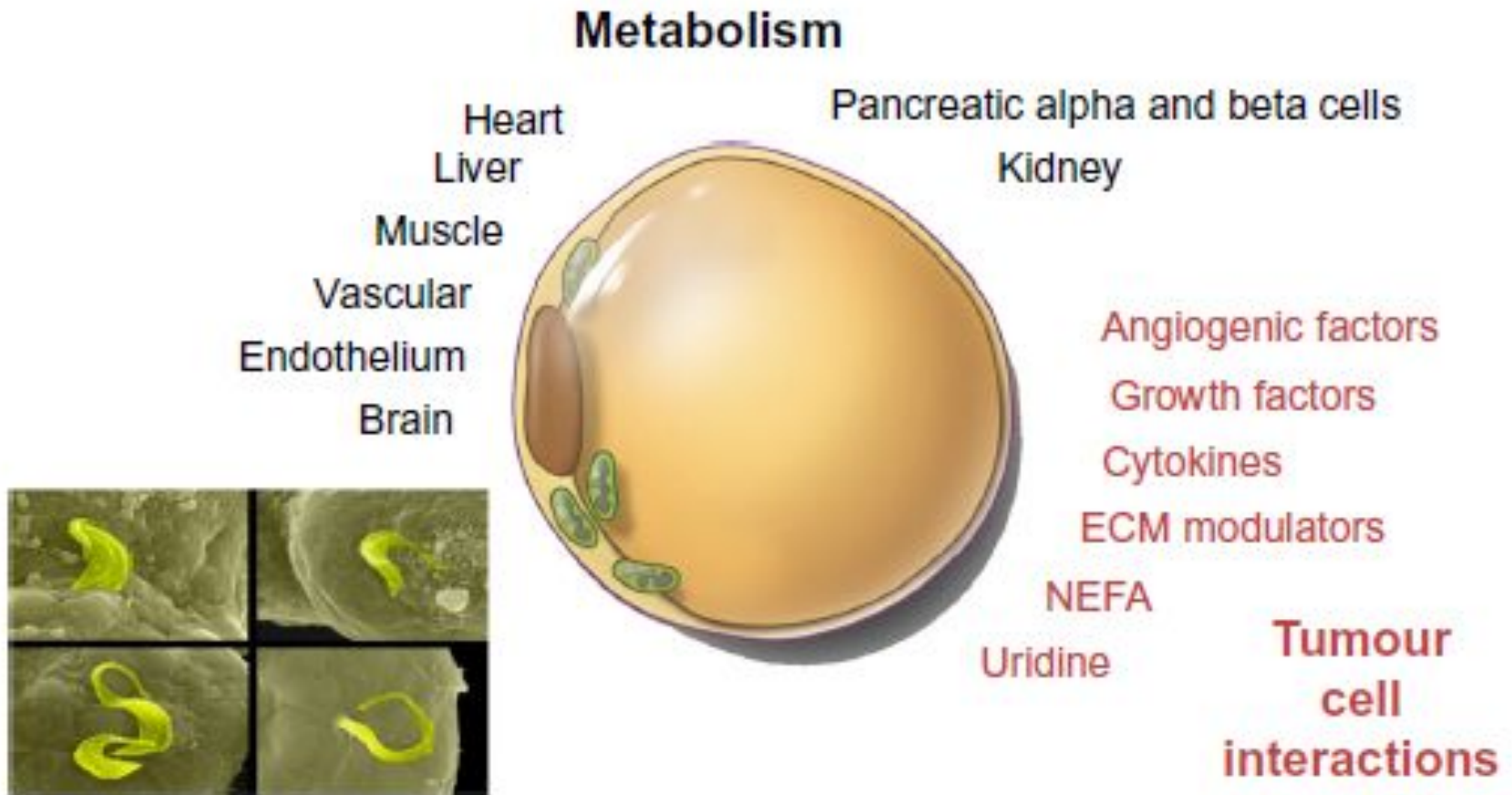
— капсаицин, желчные кислоты, ресвератрол, ретиноевая кислота и некоторые липиды являются одними из наиболее изученных питательных веществ, стимулирующих браунинг;

браунинг может стать новой стратегией по борьбе с ожирением.

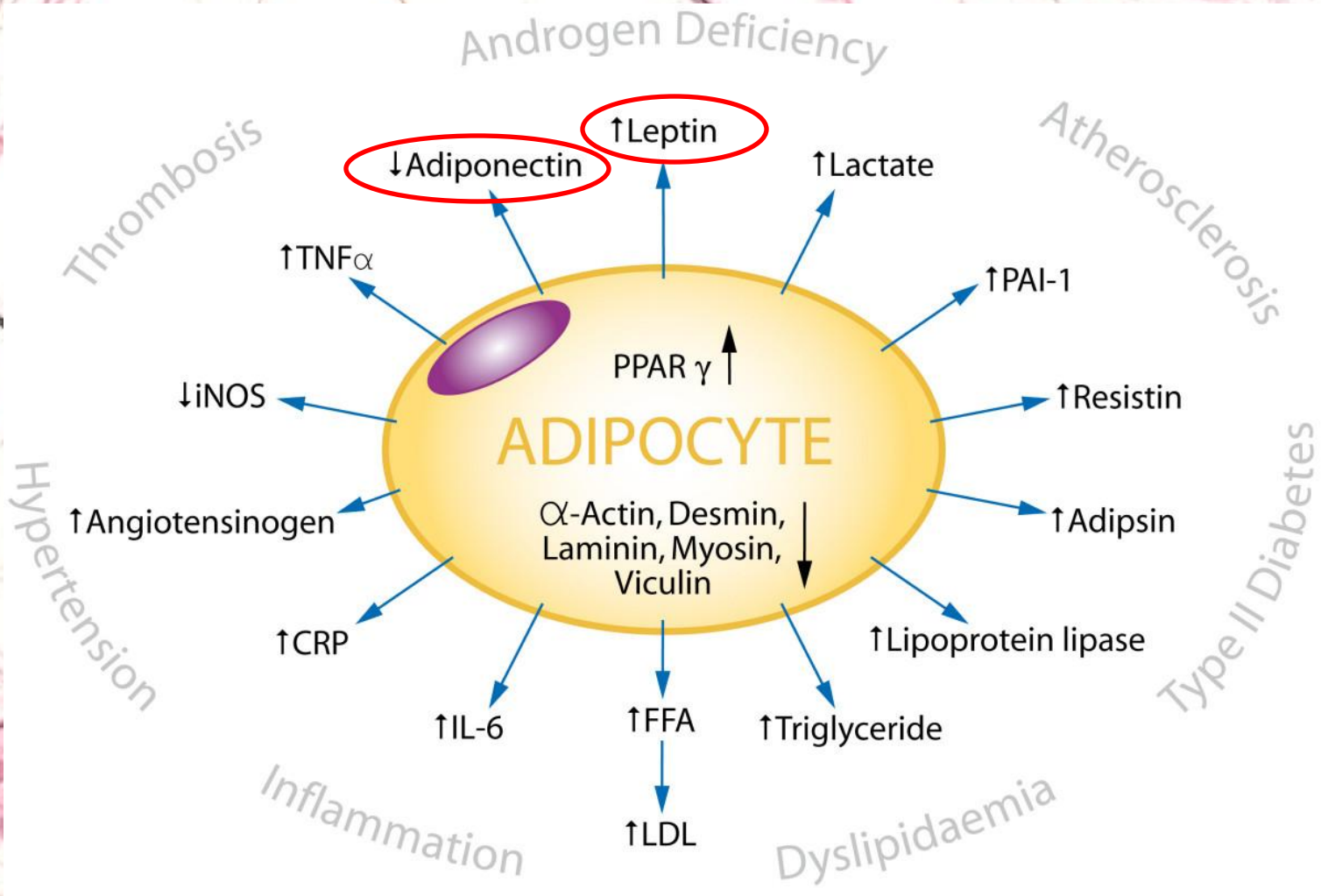
Эксперименты доказывают, индукция образования бежевых адипоцитов с помощью алиментарных или фармакологических подходов позволяет улучшить контроль за массой тела, обменом глюкозы и имеет благоприятные метаболические эффекты.

— Потенциал бурых адипоцитов для борьбы с людским ожирением все еще предстоит разгадать. Хотя исследования проведенные на животных показывают, что усиление браунинга WAT позволяет предотвратить алиментарное ожирение, это не дает точного основания предполагать, что развитие ожирения у людей связано именно со снижением активности бурого жира. Поэтому дальнейшие исследования морфологии, развития и метаболизма классических бурых и бежевых адипоцитов очень важно.

Адиipoцит как эндокринная клетка



Адипоцит как эндокринная клетка



Лептин - НРУ



Роль лептина в патогенезе МС

- Лептин - продукт (гормон) жировой ткани (ob ген)
- Концентрация прямо пропорциональна степени ожирения
- Связь с уровнем АД у больных с ожирением
- Регуляция центра насыщения (торможение аппетита при ожирении утрачивается)
- Симпатическая стимуляция (в ЦНС)
- Повышение содержания кортизола
- Стимуляция почечных нервов
- Влияние на GH-RH и GnRH

Факторы, влияющие на секрецию лептина

Ожирение

Еда

Инсулин

Глюкокортикоиды

**Цитокины
(TNF- α , IL-1)**

Эстрогены

**Жировая
ткань**
ЛЕПТИН

Голодание

Холод

Физическая нагрузка

Норадреналин (СНС)

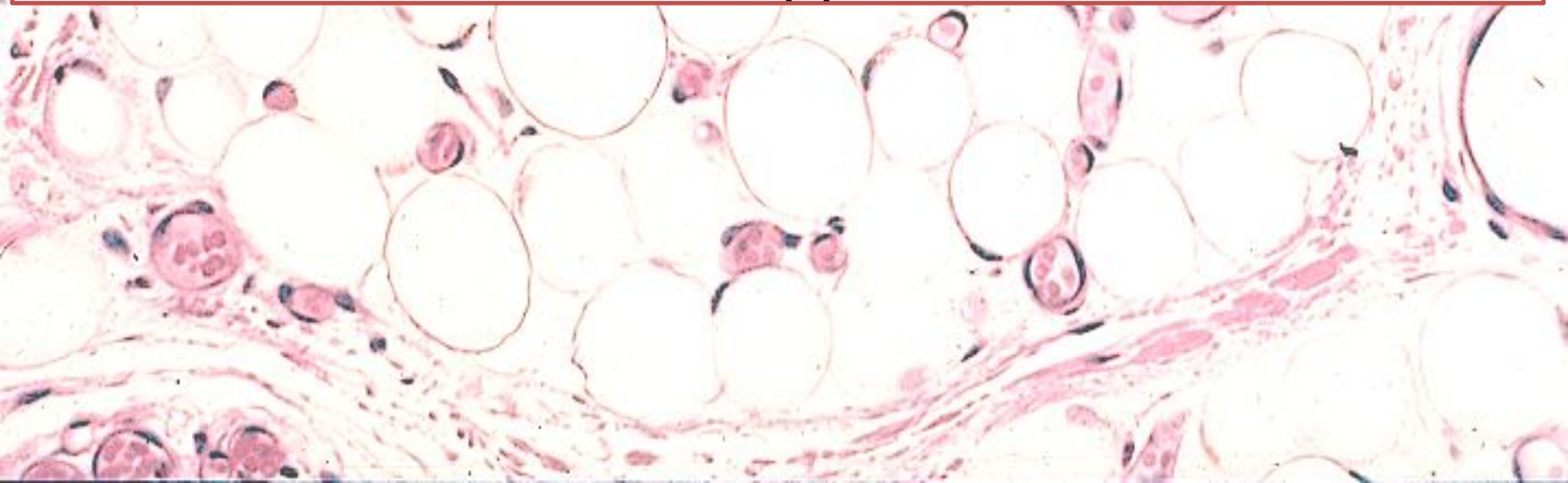
Тестостерон

**Агонисты
 β_3 -рецепторов**

“Глитазоны”

Адипонектин

- универсальный антилипотоксичный агент
- имеет обратную связь с ожирением
- Оказывает противовоспалительное, инсулин-сенсibiliзирующие и антиапоптотическое действие



АДИПОНЕКТИН

Антиатерогенные эффекты

Снижение экспрессии молекул адгезии

Снижение адгезии моноцитов к эндотелию

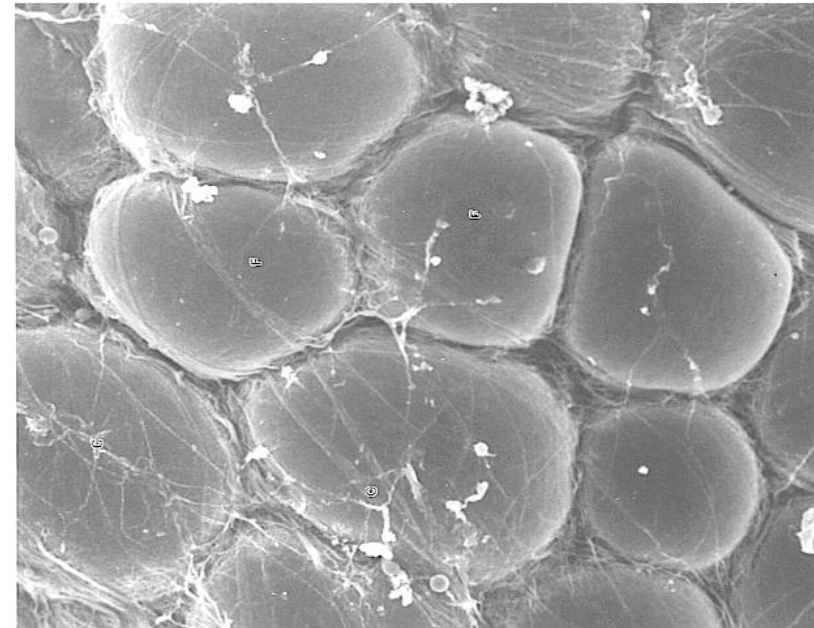
Снижение захвата окисленных LDL частиц

Снижение количества пенистых клеток

Антидиабетические эффекты

Улучшение чувствительности к инсулину

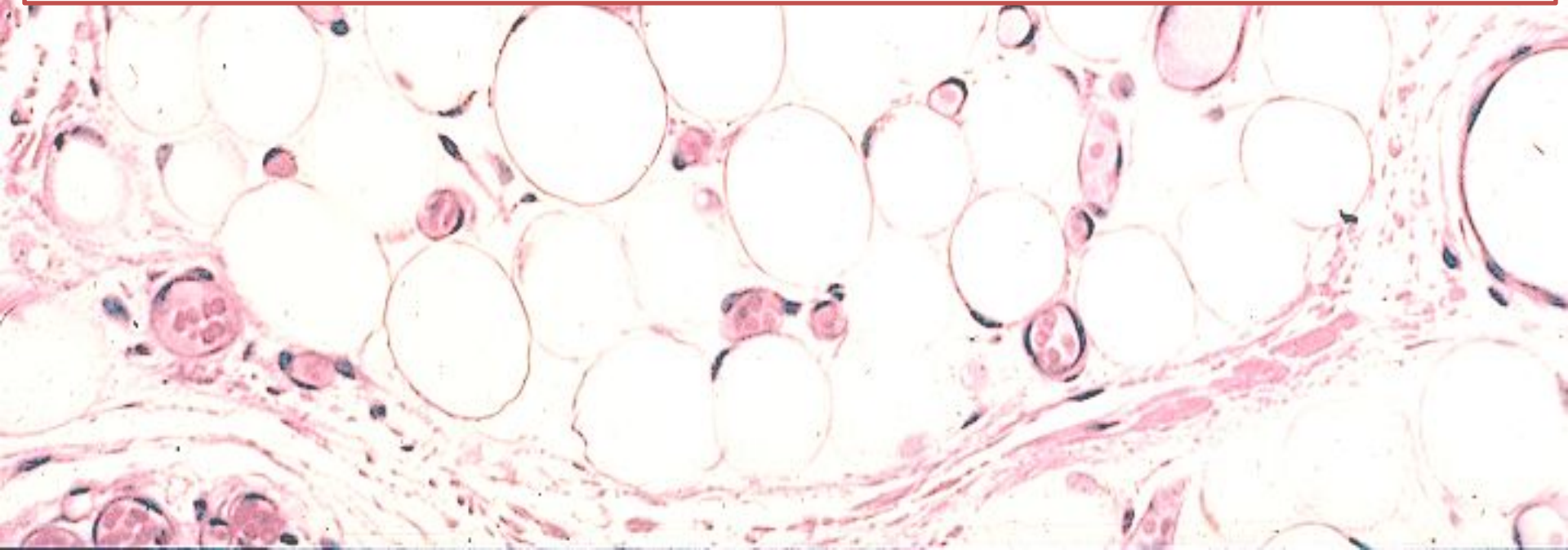
Уменьшение продукции глюкозы печенью



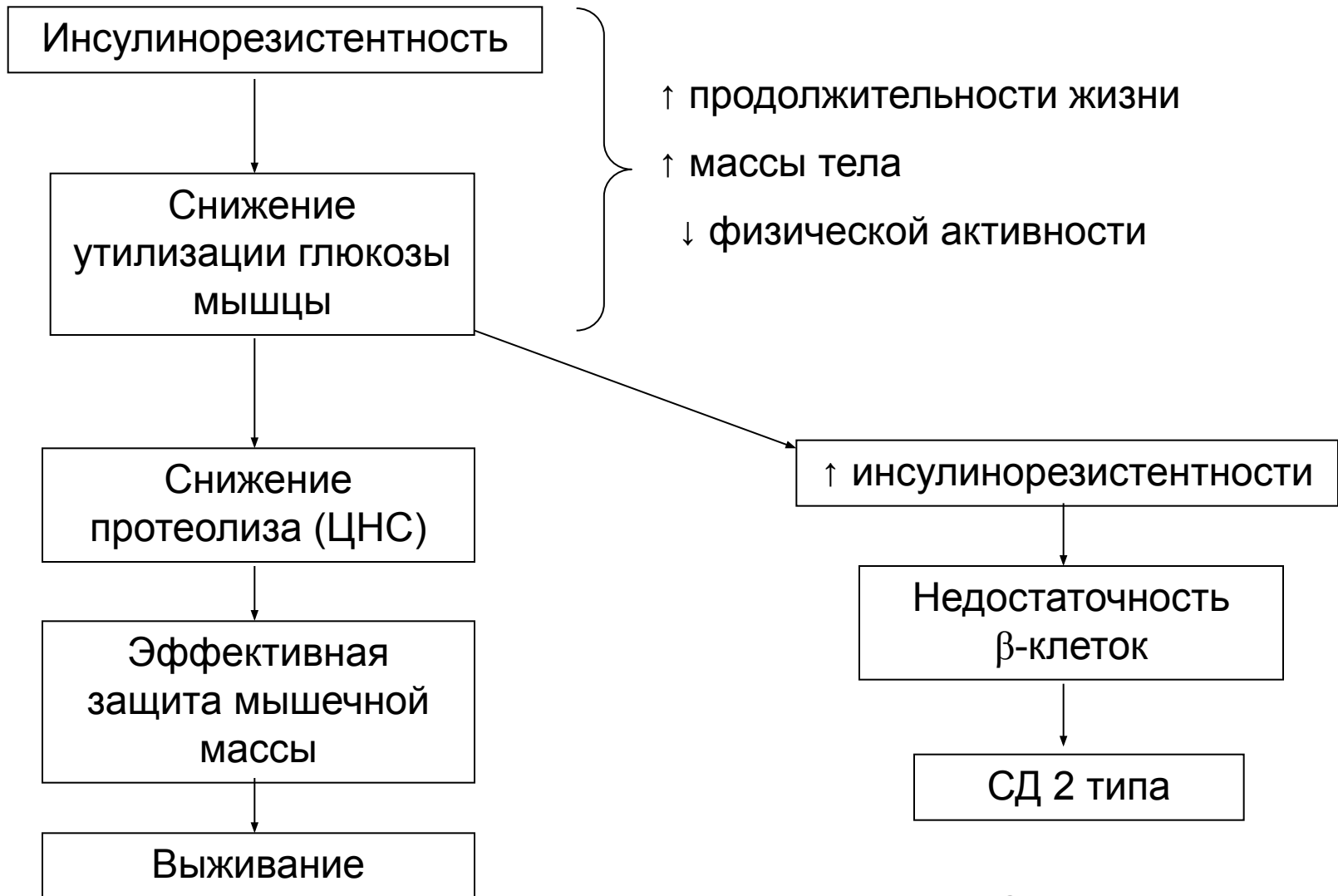
- Повышенный уровень церамидов ассоциируется с инсулинорезистентностью, воспалением и апоптозом
- Церамиды превращаются в сфингозины, что увеличивает клеточную пролиферацию.
- Повышение активности адипонектина снижает уровень токсичных церамидов, и таким образом оказывает положительный метаболический эффект- увеличение концентрации сфингозина и уровня фосфатов.
- Увеличение числа рецепторов к адипонектину значительно увеличивало церамидазную активность .
- Сверхэкспрессия рецепторов адипонектина в печени или в адипоцитах, вызывает снижение уровня церамидов и быстрое увеличение чувствительности к инсулину, что, в конечном итоге, приводит к уменьшению стеатоза печени
- эффекты адипонектина замены в бета-клетках поджелудочной железы, кардиомиоцитах, гепатоцитах и многих других типах клеток

Гипотеза «экономного» генотипа

Дополнительные калории и их отложение в виде триглицеридов способствовало выживанию, а значит, происходила селекция генов, ответственных за депонирование энергии в организме.



“Не настолько экономный генотип”



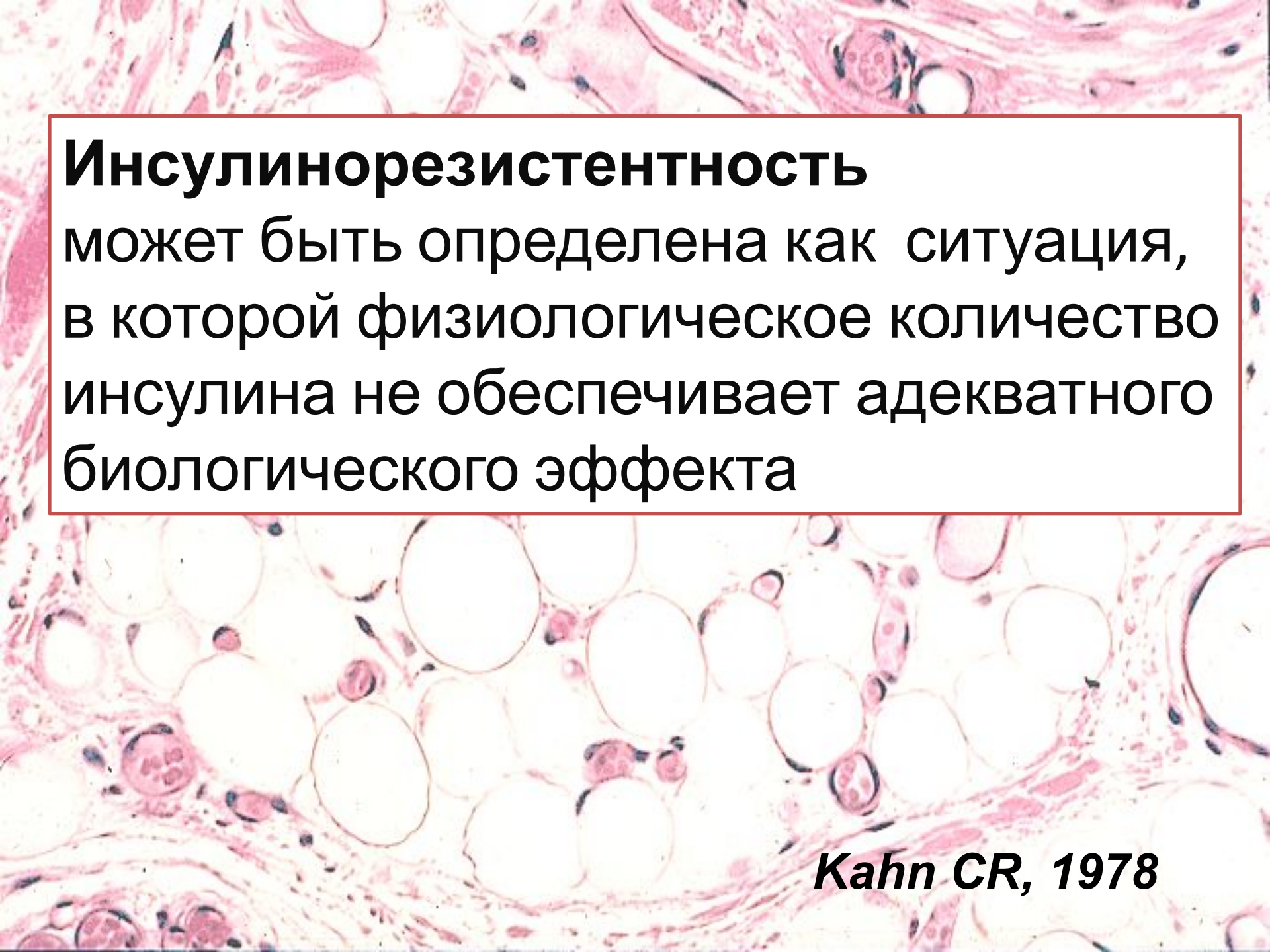
Caill / Reaven, 1998

Метаболический синдром

- Инсулинорезистентность
- Гиперинсулинемия
- Нарушения толерантности к глюкозе
- Гипертриглицеридемия
- Снижением ЛПВП и повышение ЛПНП
- Артериальная гипертензия

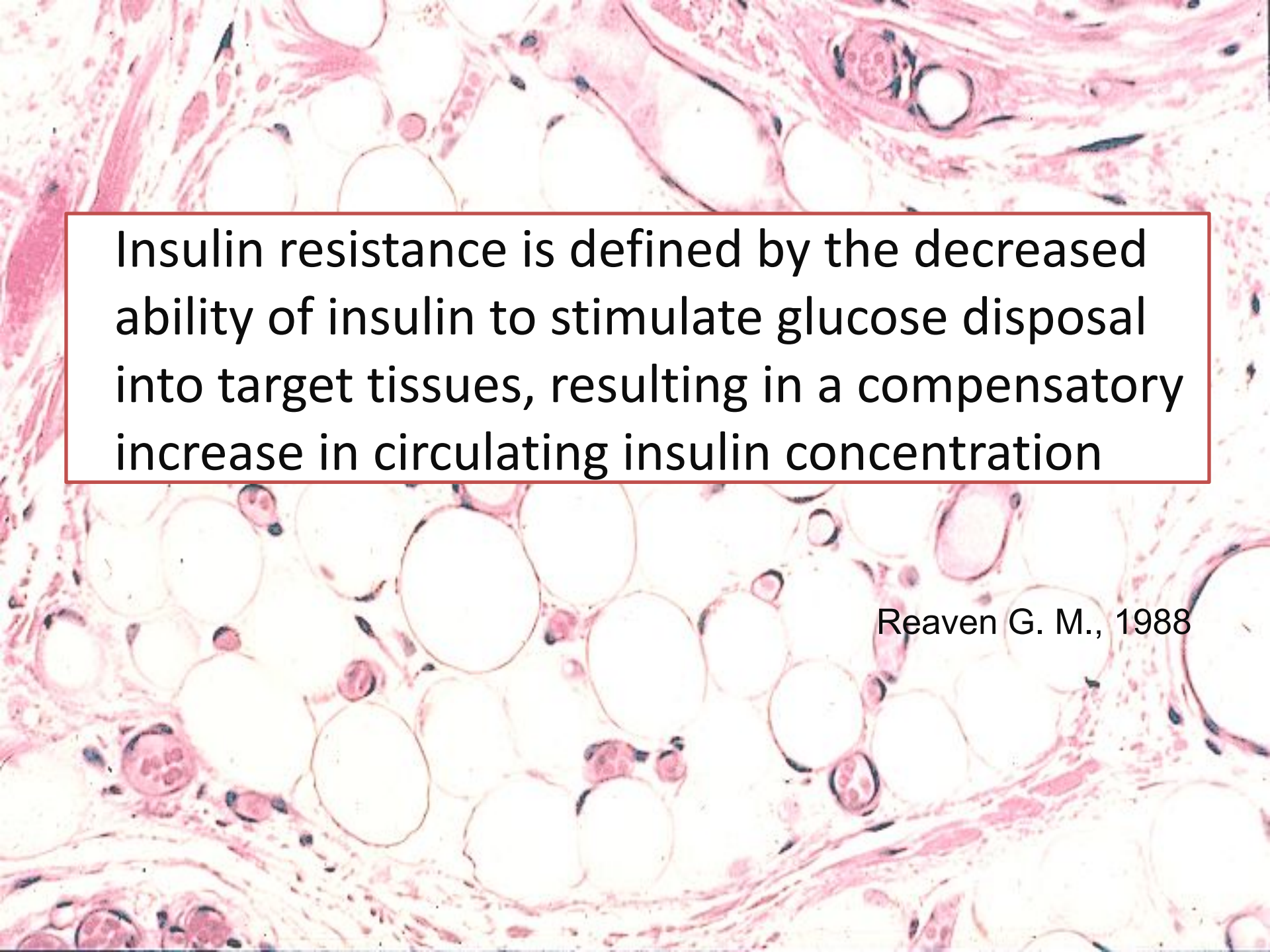
«Смертельный квартет»

- Андроидное ожирение
- Нарушение толерантности к глюкозе
- Гиперинсулинемия
- Артериальная гипертензия
- + гиперурикемия, ГЛЖ, гиперфибриногенемия, и др.




Инсулинорезистентность
может быть определена как ситуация,
в которой физиологическое количество
инсулина не обеспечивает адекватного
биологического эффекта

Kahn CR, 1978

A microscopic image of adipose tissue, showing numerous large, clear, circular adipocytes with thin, pink-stained cell walls. The cells are arranged in a somewhat regular pattern, with some smaller, darker-stained cells interspersed among them. The overall appearance is that of a dense, cellular structure.

Insulin resistance is defined by the decreased ability of insulin to stimulate glucose disposal into target tissues, resulting in a compensatory increase in circulating insulin concentration

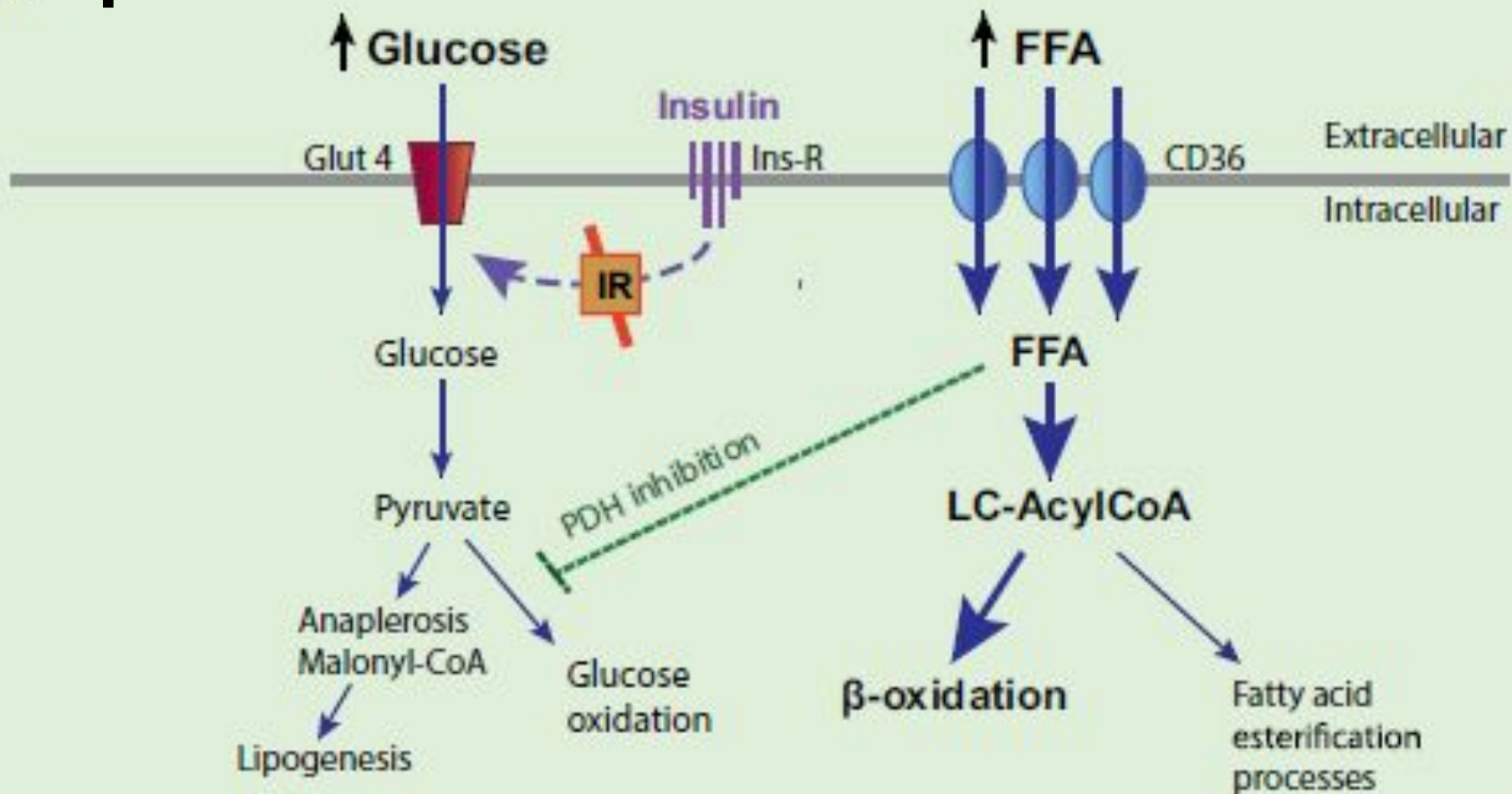
Reaven G. M., 1988



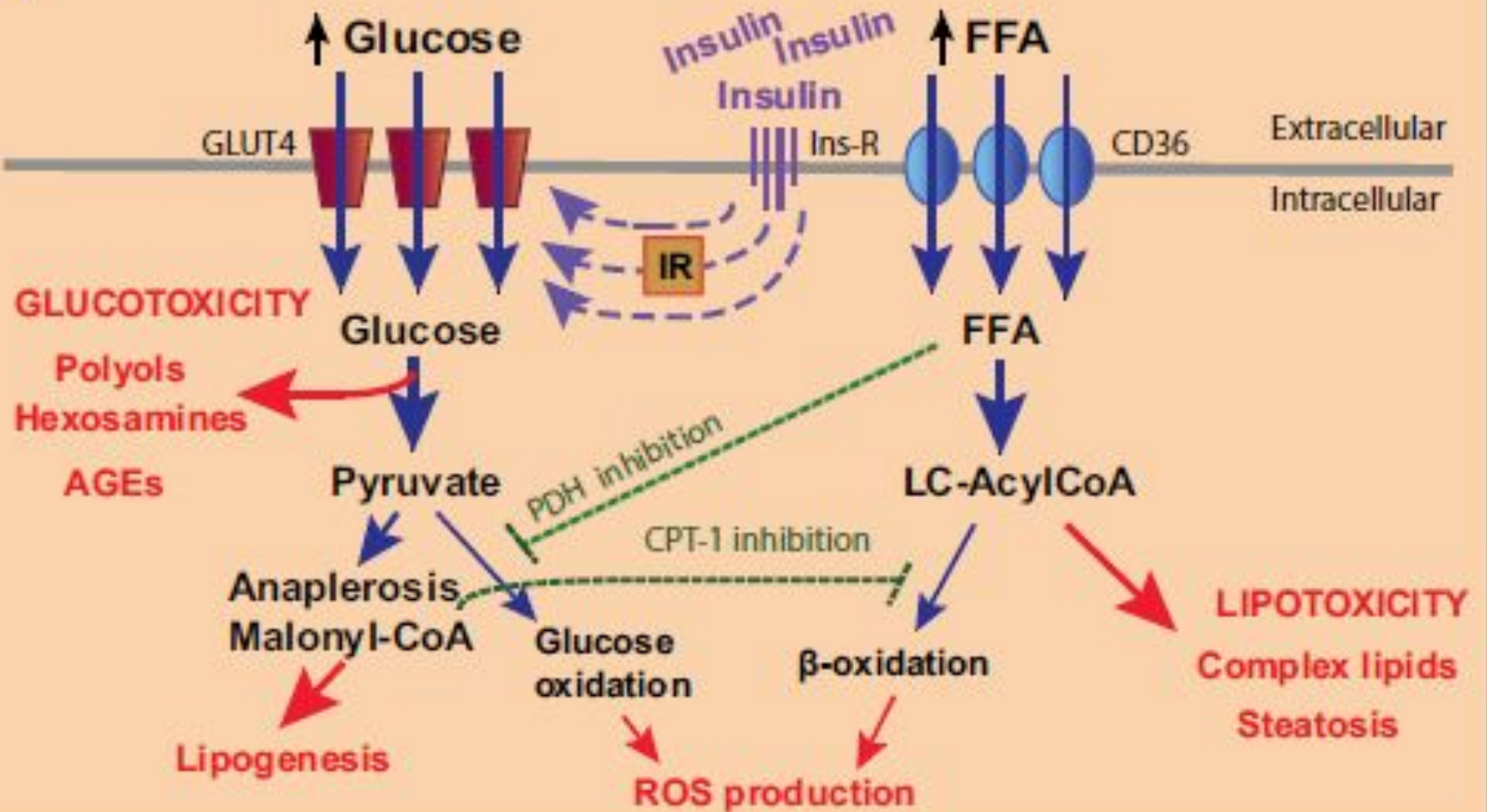
Инсулинорезистентность: основная причина MetS и СД2 или защитный адаптивный ответ?

Молекулярная основа инсулин-индуцированного метаболического

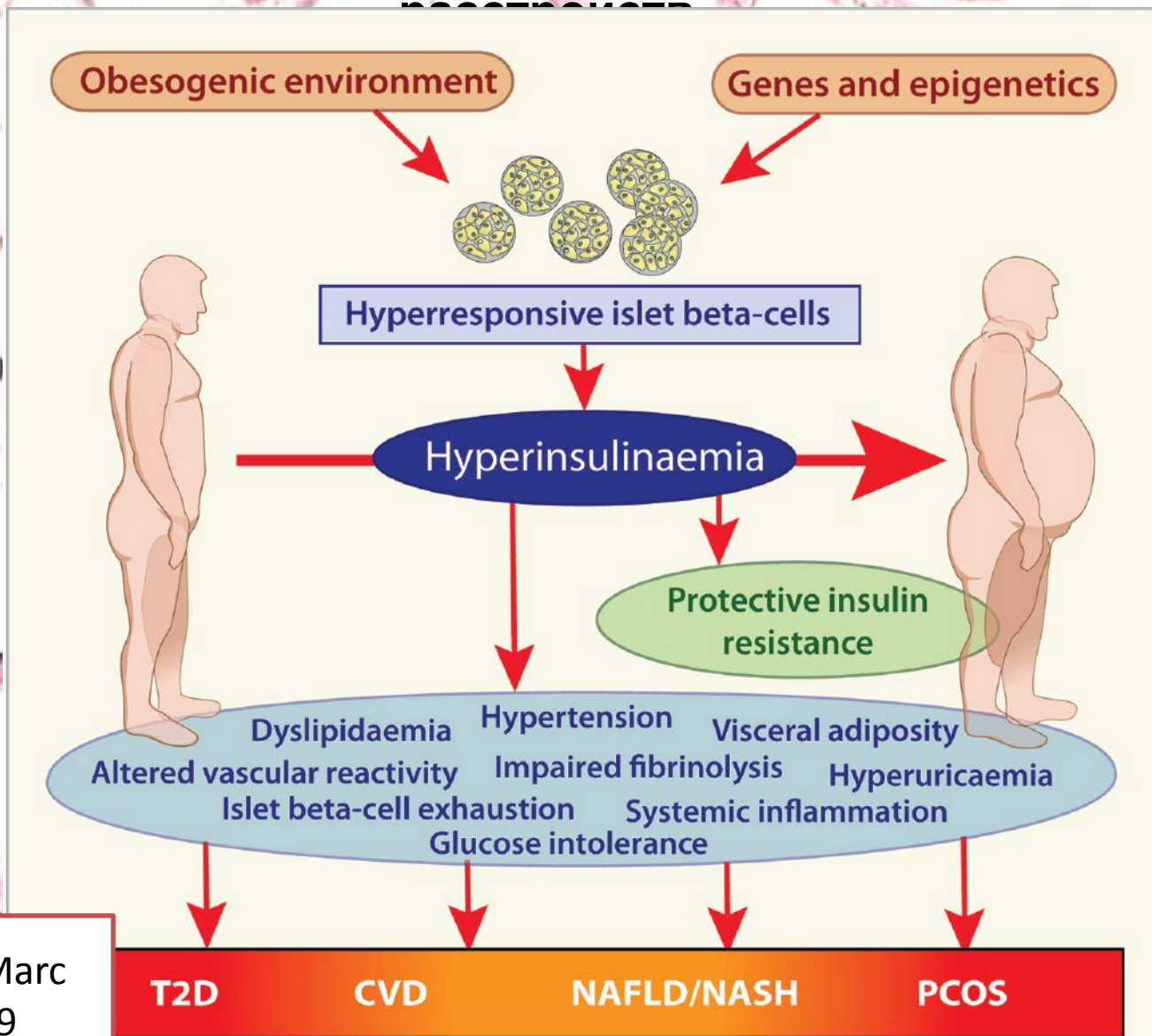
(a) стресса



(b)



Новая концептуальная основа для рассмотрения резистентности к инсулину и метаболического синдрома (MetS) и связанных с ними



C.Nolan and Marc
Prentki 2019

A microscopic image of biological tissue, likely a cross-section of an organ, showing numerous circular or oval structures with thin walls and some internal detail. The tissue is stained with hematoxylin and eosin (H&E), showing pink and purple hues. A central text box is overlaid on the image.

Спасибо за внимание!