

A “non-shivering” termogenezis effektor szerve rágsálókban a barna zsírszövet (BAT), ahol a hőtermelés biokémiai alapját a “thermogenin”, mai nevén szétkapcsoló fehérje 1 (UCP1) képezi, amely kizárólag a BAT-ban fordul elő. A kérdés vizsgálatának újabb lendületet adott a UCP2-3 felfedezése, amelyek minden szervben (zsír, izom) valamint emberben is kifejeződnek, kiterjesztve ez által a kérdés jelentőségét, beleértve a testsúly szabályozását is. Patkányban és egérben egyes nézetek szerint kizárólag a BAT és kizárólag a UCP1 játszik szerepet a non-shivering termogenezisben. Mások szerint a UCP2-3 is, és más szervek is (pl. a fehér zsírszövet, WAT) is szerepet kapnak, amit saját vizsgálataink is alátámasztanak, amint az alábbiakból kitűnik.

A hőszabályozással foglalkozó munkáink kezdetén megfigyeltük, hogy a hideg stressz megszűnéskor, a patkányokat semleges hőmérsékletre visszahelyezve, a BAT-ban a glikogén nagymértékben, mintegy 14-szeresére szaporodik fel (1). A megfigyelést többek között a glikogén szintáz (GS) és a glikogén foszforiláz (GP) enzimek változásai is magyarázták. A mechanizmust tovább kutatva a szétkapcsoló fehérjék (UCPs) szerepét vizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy hideg expozíció hatására a BAT-ban az UCP1 és UCP3 mRNA kifejeződése nőtt, a UCP1 fehérje szintén, amíg érdekes módon a UCP3 fehérje, ellentétben saját mRNA szintjével, csökkent (2). Legújabb, beterjesztett (Endocrinology) munkánkban, a glikogén felszaporodás tárgykörében (a tervezett közlemény második fele),

*(Cooperation between the Brown-, and White Adipose Tissue (BAT, WAT) in Thermoregulatory Thermogenesis in Cold and the Mechanism of Glycogen Accumulation in the Following Reacclimation Period the in BAT of Rats. PETER JAKUS, ATTILA SANDOR, TAMAS JANAKY, VIKTORIA FARKAS)*

a mechanizmus vizsgálatát kiterjesztettük az endokrin háttér és az inzulin szignál transzdukciós kaszkád GS,GP-től “upstream” tagjainak elemzésére. Megállapítottuk, hogy bár hidegben a szérum inzulin és glukóz szint csökkent, a glukóz felvétel a BAT-ba nő. A már ismert “inzulin érzékenység” növekedés magyarázatát az inzulin jelátvivő kaszkád elemeinek fokozott kifejeződésében találtuk meg, pontosan Akt-P és az GSK3-P esetén BAT-ban, de az izomban nem. Az inzulin szignál kaszkád specifikus kifejeződését hideg hatására a BAT-ban az IRS2-t illetően mások is megfigyelték. A reakklimációs periódusban a jelátvivő elemek fokozott kifejeződése megmarad, miközben a szérum inzulin szint a kontroll érték fölé nő. Továbbá, a piruvát dehidrogenáz (PDC) enzim aktivitása a reakklimációs periódusban tovább csökken (a PDC ugyanis véglegesen kivonná a piruvátot a glukóz-glikogén reszintézis lehetséges prekursorai közül). Mindezen endokrin, enzimatis és a jelátvitelben történő változások alaposan magyarázzák a glikogén extrém felszaporodását a BAT-ban a reakklimáció során.

Munkánk más részében a termogenezissel kapcsolatos enzimek kifejeződését, szabályozottságát vizsgáltuk a BAT-ban és WAT-ban, keresvén a két szerv közötti kölcsönhatást (a tervezett közlemény első fele). Kontroll, hidegnek kitett és 24-h reakklimatizált patkányok BAT-jából a magas mólsúlyú fehérjéket elválasztottuk PAGE módszerrel és Coomassie festés után azokat, amelyeknek mennyisége határozott változást mutatott MALDI-TOF spektrométerrel azonosítottuk. Közülük részletesen két lipogénikus enzimmel, az acetil-Coenzim A karboxilázzal és az ATP-citrát liázzal foglalkoztunk, immunoblott módszerrel, specifikus antitesteket (a totál és P-forma ellen) használva a BAT-ban és WAT-ban. Megállapítottuk, hogy a BAT-ban mindkét enzim esetén mind a totál enzim kifejeződése, mind annak foszforilezettségi foka szembetűnően nőtt, míg a WAT-ban az ellenkező történt. Mivel ezen enzimek esetén a foszforilezés gátolja az enzim aktivitást, felmerül, hogy a két ellentétes hatás, totál enzim fokozott kifejeződése és fokozott foszforilezése, mit eredményez, ezért az

aktuális enzim aktivitást is meg kellett mérnünk. A BAT-ban mindkét lipogenikus enzim aktuális aktivitása jelentősen nőtt hideg hatására, míg a WAT-ban egy csökkenési tendencia volt megfigyelhető. Ezek után nem meglepő, hogy az in vivo zsírsavszintézis sebessége a BAT-ban drámai mértékben megnőtt (minden irodalmi adattal egyezően, bármely módszerrel mérve). Tömegspektrometriás adataink között a NADPH +  $^+H$ -t szolgáltató “malic” enzim fokozott kifejeződése is megfigyelhető. Ennek ellenére a zsírsavak mennyiségi aránya a BAT-ban csökkent hidegben, az egyidejűleg fokozott  $\beta$ -oxidáció eredményeképpen. A WAT-ban a zsírsavszintézis sebességét illetően az irodalmi adatok nem ennyire egyértelműek. Mi a korszerű,  $^3H_2O_2$  módszerrel vizsgálva határozott csökkenést találtunk g szövet alapon, amihez hozzá kell számítani, hogy közben a WAT összes tömege is zsugorodott. Számos szerző közölt hideg hatására a WAT-ban a BAT-ra emlékeztető (multilokális zsír) morfológia jeleket irt le, magasabb rendű állatban, pl. a BAT-tal nem rendelkező macskában is. A WAT-ban UCP1 mRNA fokozott kifejeződését figyelték meg hideg hatására egérben, holott eredetileg a UCP1-t szigorúan BAT specifikusnak tartották. Összefoglalva, a WAT, csökkentve saját szintetikus aktivitását és tömegét, kollaborál a BAT-tal a termogenezis érdekében. Saját adataink alapján, egyes nézetekkel ellentétben, igenis van a BAT-on kívül más szerv, amely részt vesz az adaptív “non-shivering” termogenezisben.

- (1) Farkas, V., Kelenyi, G. and Sandor, A. (1999) *Arch. Biochem. Biophys* 365, 54-61.
- (2) Jakus, P. B., Sipos, K., Kispal, G. and Sandor, A. (2002) *FEBS Letters*, 519, 210-214.