

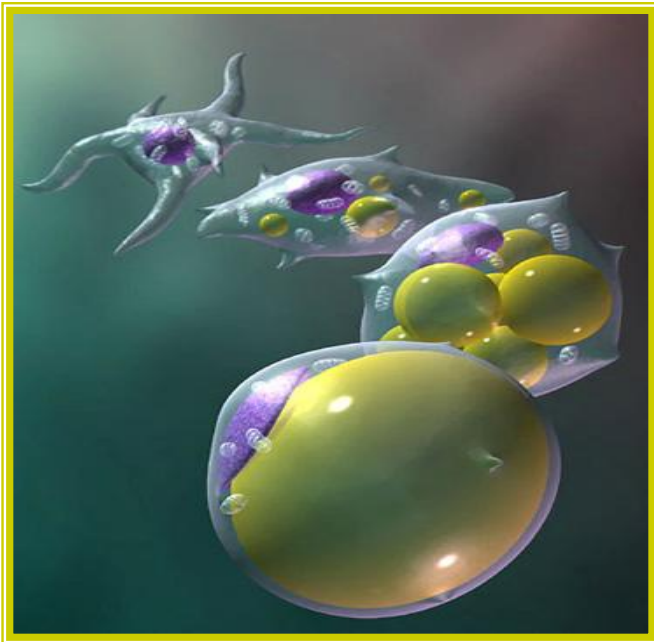
Глава 9. РАЗВИТИЕ ОЖИРЕНИЯ

1 Производные соединительной ткани мезенхимы

(макрофаги, фибробласты, остеоциты, лимфоциты)

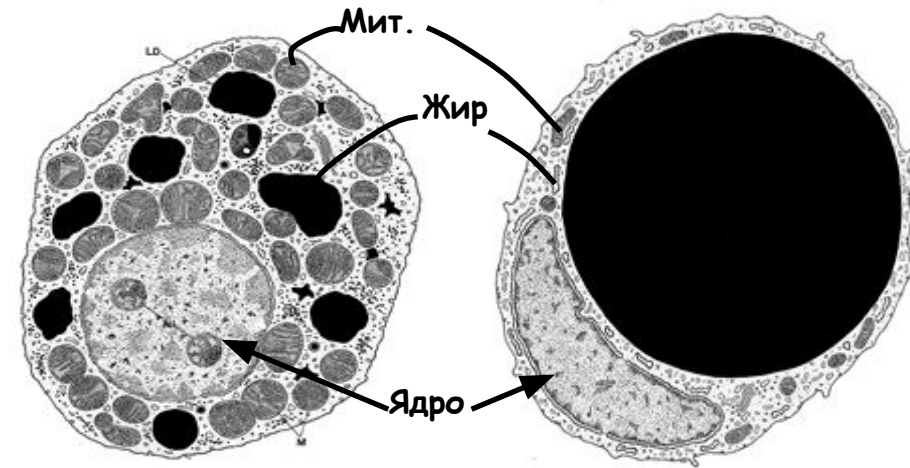
Функции соединительной ткани: изоляция, каркас

2 Дифференцировка из предадипоцита



3 Бурый жир

Белый жир

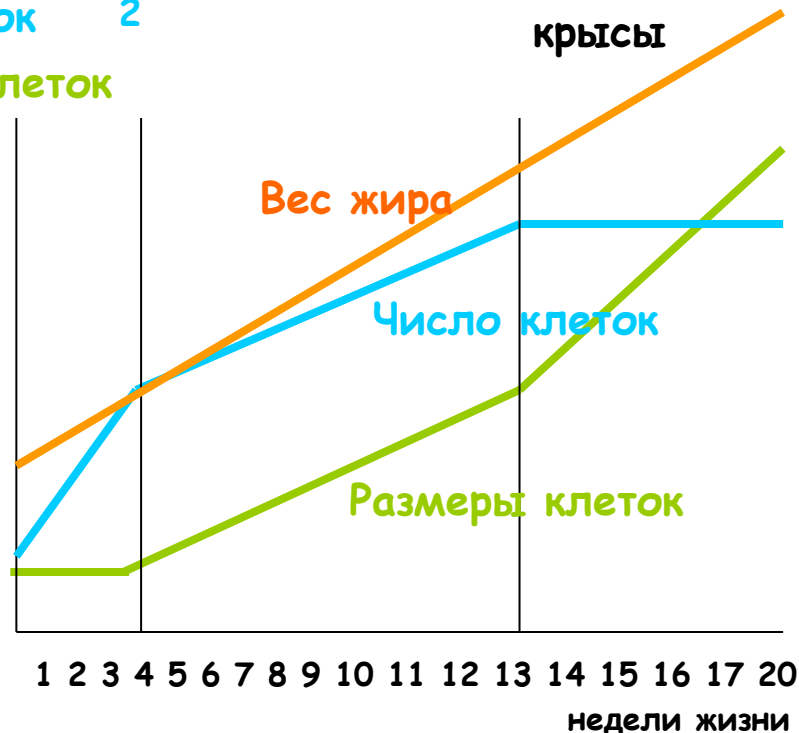
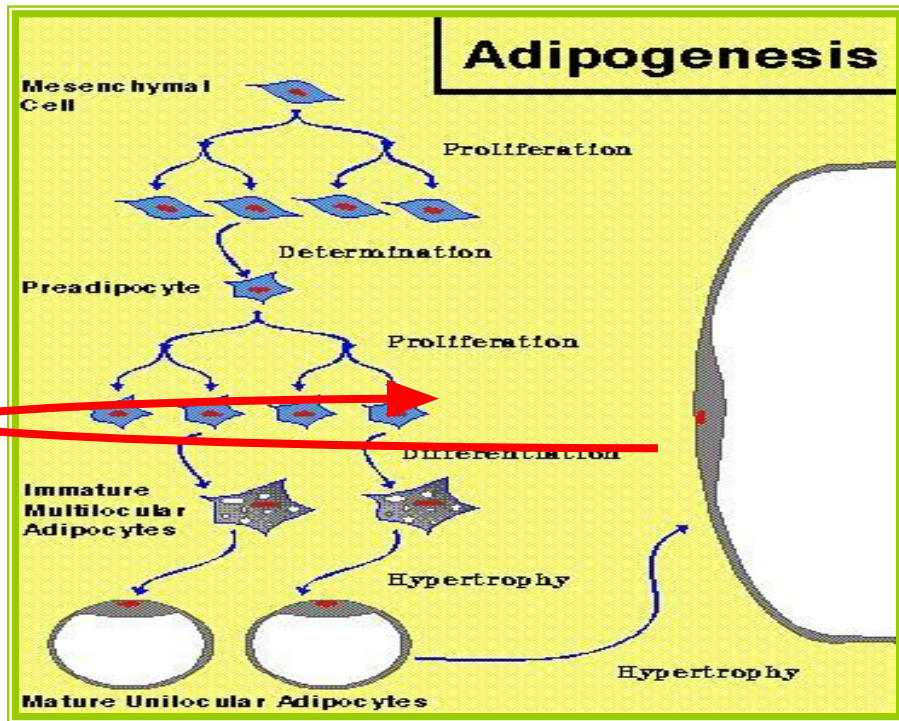


Форма	Многоугольник	Сфера (15-150мкм)
Жировые капли	Много	Одна
Локализация	Шея, грудина, лопатки, брюшная полость	Ягодицы, брюшная полость, брызжейка, капсулы органов
Функция	Термогенез (сжигание энергии)	Запасание энергии

СПОСОБЫ НАКОПЛЕНИЯ ЖИРА

1 Гиперплазия - увеличение числа клеток 2

Гипертрофия - увеличение размеров клеток



3 У людей гиперплазия:

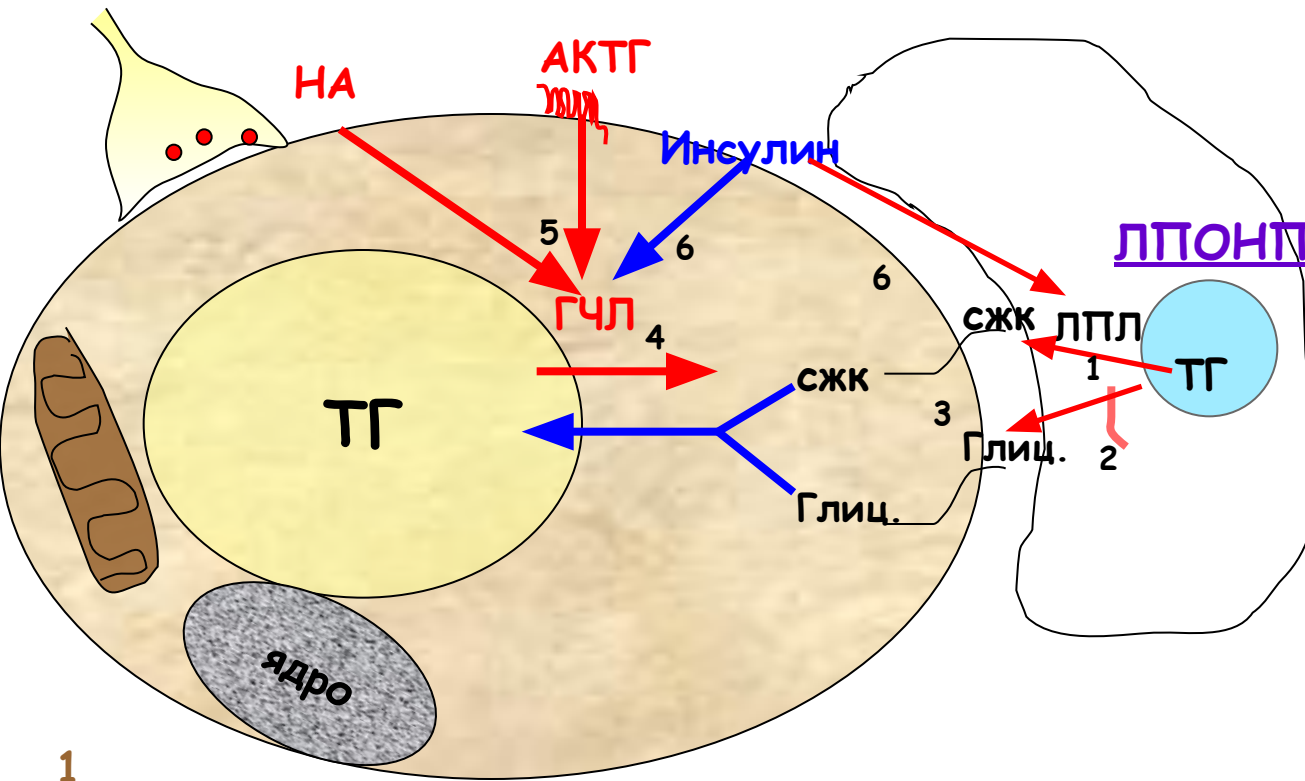
младенчество, пубертация,

у взрослых, гиперплазия начинается при достижении критического размера адипоцитов,

у женщин гиперплазия чаще, чем у мужчин

Адипоциты не исчезают

НАКОПЛЕНИЕ И РАСХОДОВАНИЕ ЖИРА В АДИПОЦИТАХ



1. Жиры транспортируются в крови в составе ЛПОНП и Хиломикронов
2. В клетках капилляров активируется липопротеинлипаза (ЛПЛ), которая гидролизует ТГ до СЖК и глицерола

3. СЖК и глицерол проникают в адипоцит и ресинтезируют ТГ

4. В адипоцитах есть гормончувствительная липаза (ГЧЛ), она гидролизует ТГ

5. Норадреналин, АКТГ стимулируют ГЧЛ (липолиз)

6. Инсулин: стимулирует: ЛПЛ, захват глюкозы и СЖК в адипоцитах, ингибирует ГЧЛ (липогенез)

Реакция адипоцита на инсулин зависит от его размера:

чем > адипоцит, тем < чувствительность к инсулину

Причины:

- при ожирении частое потребление пищи, часто повышен уровень инсулина
инсулин снижает число своих рецепторов
- при ожирении повышен уровень СЖК в крови
СЖК снижает активность ферментов липогенеза в адипоците

Вывод:

Чем больше ожирение (размер адипоцитов), тем труднее терять и набирать вес

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИРА

Типы ожирения

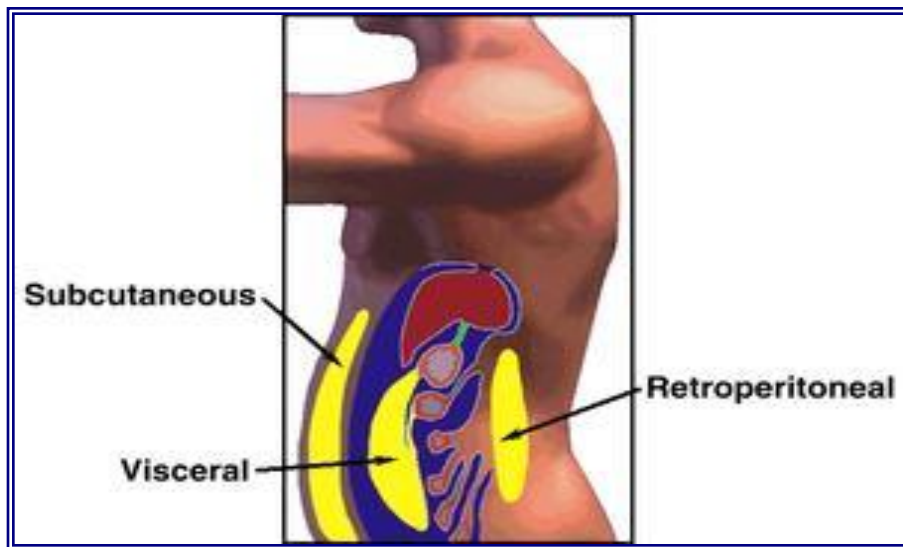


Женский
бедренный
гиноидный
грушеобразным

Мужской
абдоминальный
андроидный
яблокообразный
«upper body fat
distribution»



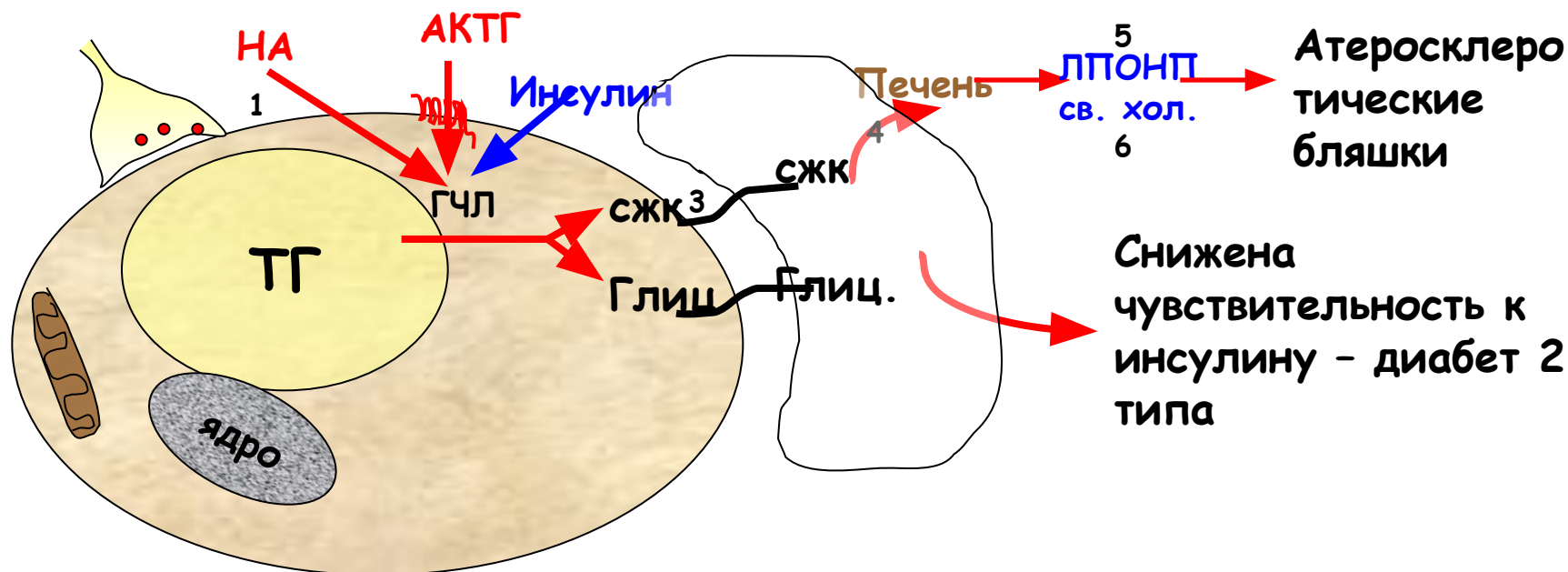
Стимулируют андрогены



**Абдоминальный жир:
подкожный, висцеральный,
за брюшинный**

**Абдоминальное ожирение опасно
для здоровья:
толерантность к глюкозе,
диабет 2 типа,
повышенный уровень СЖК в крови,
гипертония**

Особенности абдоминальных адипоцитов



¹ В абдоминальных адипоцитах относительно бедренных повышены :

1. чувствительность к норадреналину и активность ГЧЛ
2. липолиз
3. выход СЖК в кровь
4. захват СЖК печенью и синтез ЛПОНП

В крови повышены:

5. уровень ЛПОНП
6. свободного холестерина

ПОВЫШЕНА ВЕРОЯТНОСТЬ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ДИАБЕТА

Подкожные адипоциты
более чувствительны
к инсулину,
они не повышают
уровень СЖК, риск
атеросклероза
и диабета.
Исключение - беременность
и лактация

ФАКТОРЫ, КОТОРЫЕ ВЛИЯЮТ НА РАЗВИТИЕ ОЖИРЕНИЯ

• **Социальные:** уровень жизни, качество, количество пищи, национальные традиции

Физиологические: нарушение регуляции потребления пищи, расходования энергии, гормональные факторы (тип распределения жира) возраст

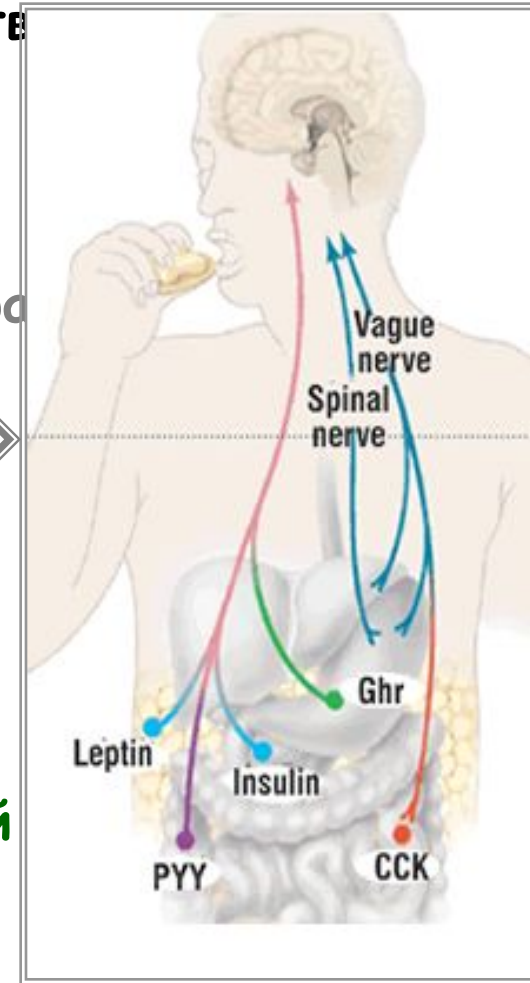
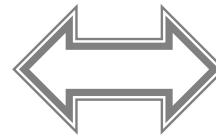
Генетические:

сравнение приемных детей и родителей

сравнение моно- и гетерозиготных близнецов

доминантные и рецессивные мутации

врожденный уровень обмена энергии («взрослый вес», передание у мышей)

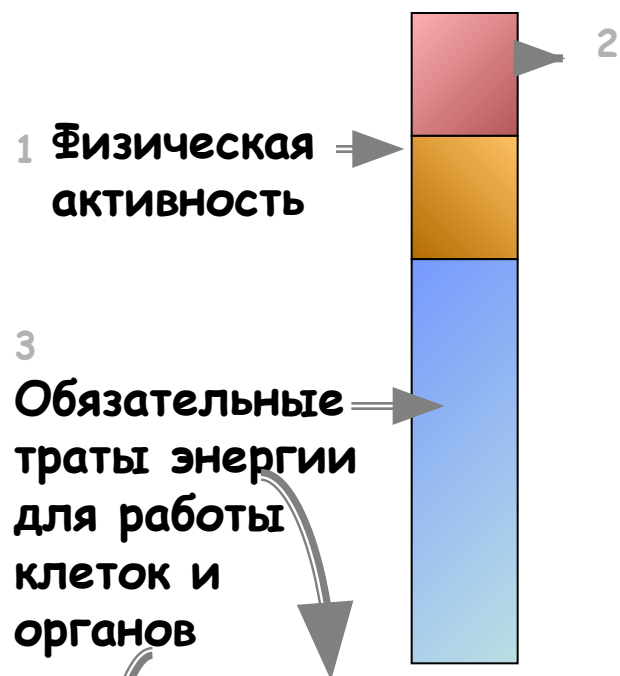


Врожденный гомеостаз: энергетически **выгодный** - большая часть поступающей энергии запасается,

энергетически **не выгодный** - большая часть поступающей энергии расходуется

НА ЧТО РАСХОДУЕТСЯ ЭНЕРГИЯ

Общий расход энергии

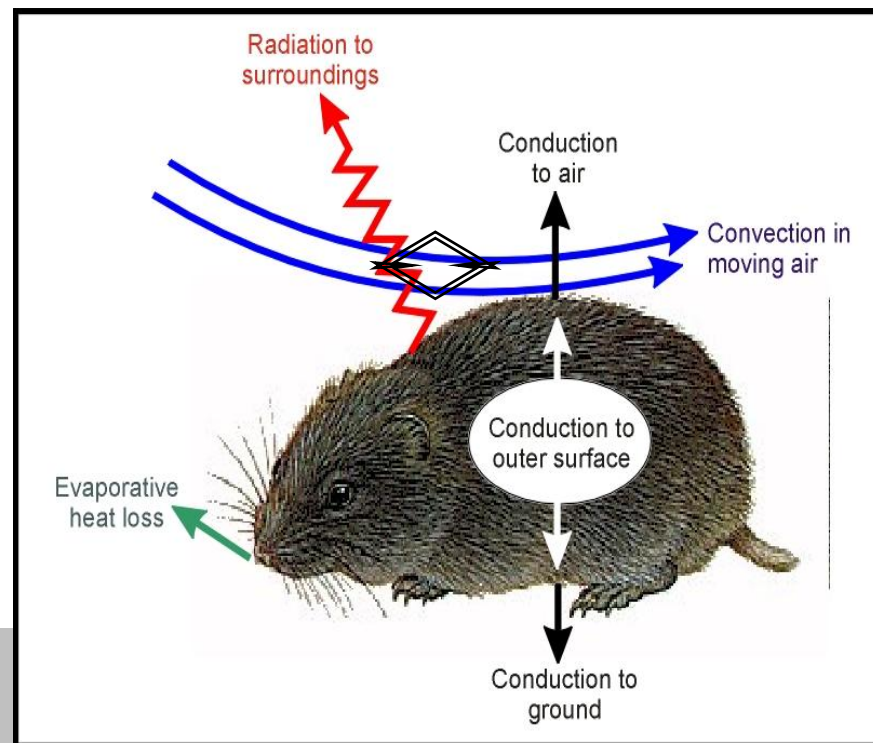


Адаптивный термогенез компенсирует:

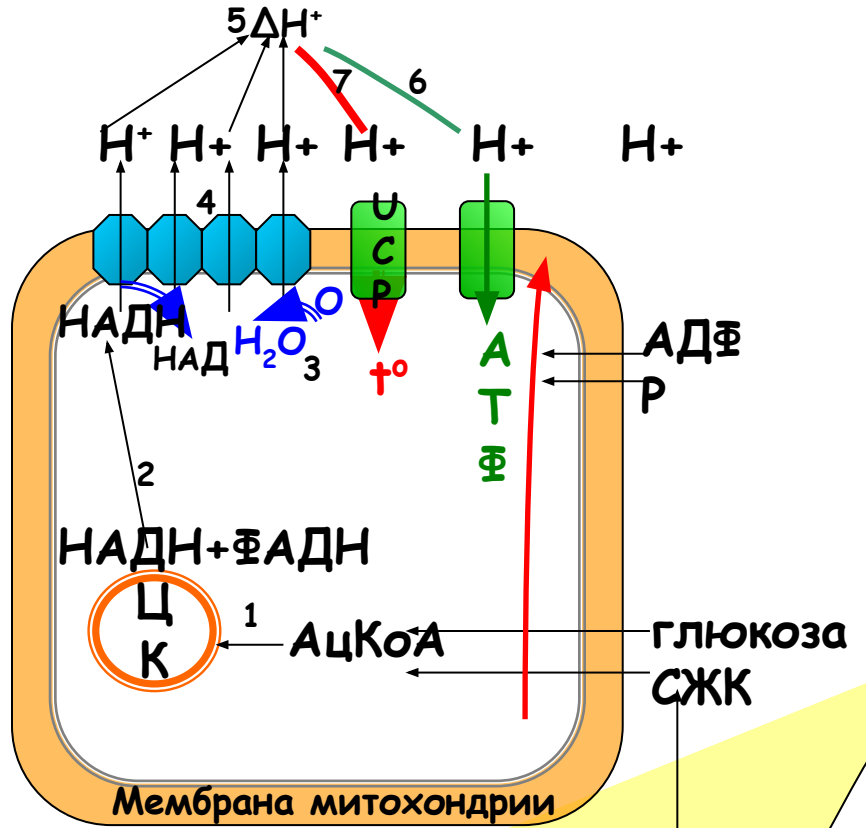
Излучение тепла в атмосферу;
Передачу тепла во внешние поверхности тела, в почву,
потерю тепла с дыханием

• Напрасные циклы:
глюкоза - гл.-6-фосфат-
глюкоза,
Триацилглицерол - АцилКоА -
Триацилглицерол.

• Сопряжение окислительного фосфорилирования в митохондриях

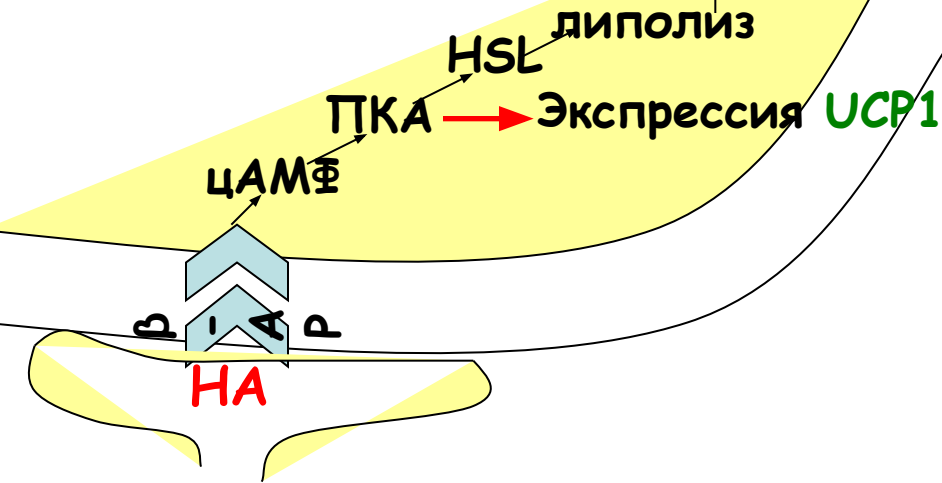


СОПРЯЖЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ В МИТОХОНДРИЯХ



РЕГУЛЯЦИЯ ТЕРМОГЕНЕЗА

НА выделяется из нервных окончания
 Взаимодействует с β -адренорецепторами
 Активирует ПКА (цАМФ)
 ПКА активирует экспрессию **UCP1**
 ПКА активирует HSL
 HSL активирует липолиз,
 Повышает уровень СЖК
 СЖК поступают в митохондрию
 Активируют **UCP1 (термогенин)**



Выводы по главе 9:

1. Клетки белого и бурого жира (производные соединительной ткани) различаются по форме, локализации, функциям
2. Развитие жировой ткани идет сначала за счет гиперплазии, потом - гипертрофии
3. В адипоцитах распад ТГ стимулирует гормон чувствительная липаза, которую активируют НА и АКТГ, а ингибирует инсулин. Интенсивность липолиза максимальна в липоцитах большого размера.
4. Есть 2 типа распределение жира при ожирении: бедренный тип и абдоминальный. Абдоминальный тип имеет больший риск возникновения диабета, инсульта, инфаркта
5. Расход энергии определяется не только выполненной работой и адаптивным термогенезом, но и сопряженностью окислительного фосфорилирования - генетически-детерминированным уровнем рассеивания энергии
6. Накопление жира зависит от средовых, физиологических факторов, потребления пищи и фоновой генетической настройки гомеостаза

Глава 9. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ БЕЛОГО ЖИРА

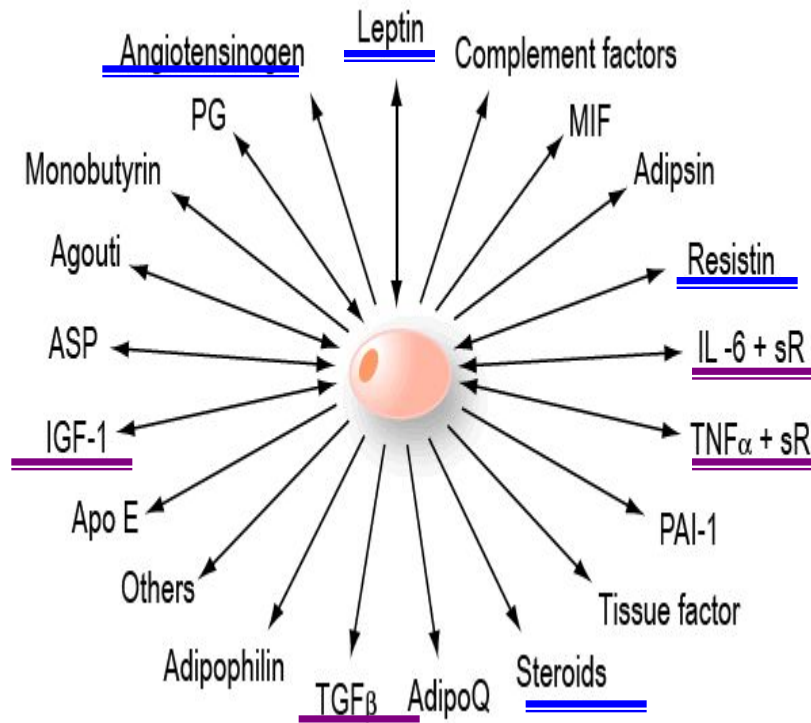


Белый жир

1. каркасная функция
2. изоляционная функция
3. защита от травм
4. запасание энергии,
5. защита от низких температур

]-свойства соединительной ткани

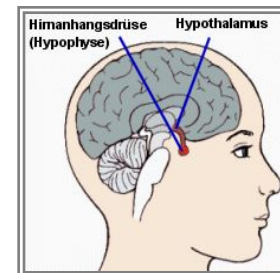
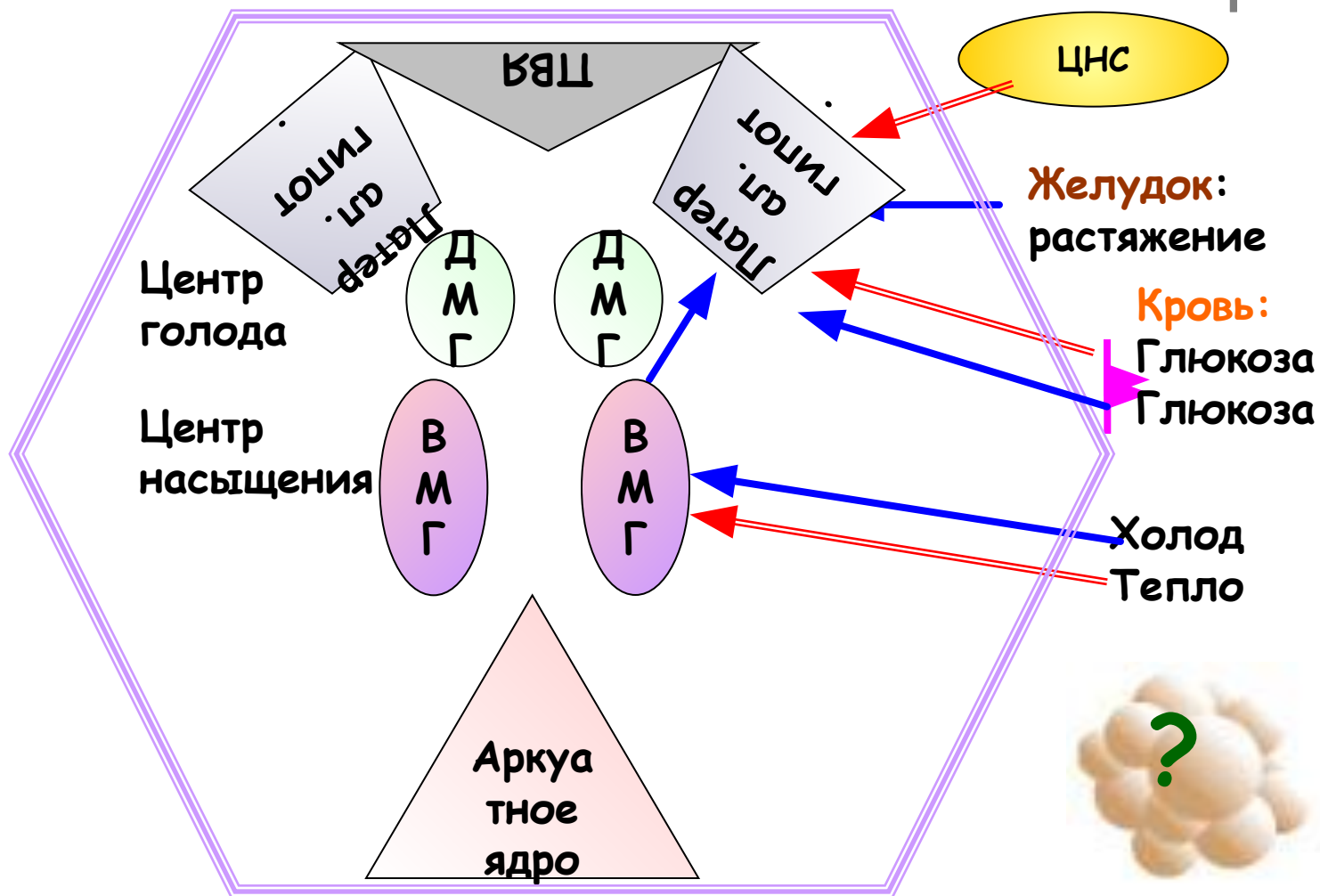
6. иммунная защита
7. эндокринные функции



Центры голода и сытости в гипоталамусе

ГИПОТАЛАМУС

Вкус, запах, внешний вид пищи



Разрушение ц. голода - потеря аппетита

Разрушение ц. сытости - сильный аппетит, агрессия

ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

ЛЕПТИН

ГЕН ОБ (ОЖИРЕНИЕ), БЕЛОК ЛЕПТИН (ТОНКИЙ)

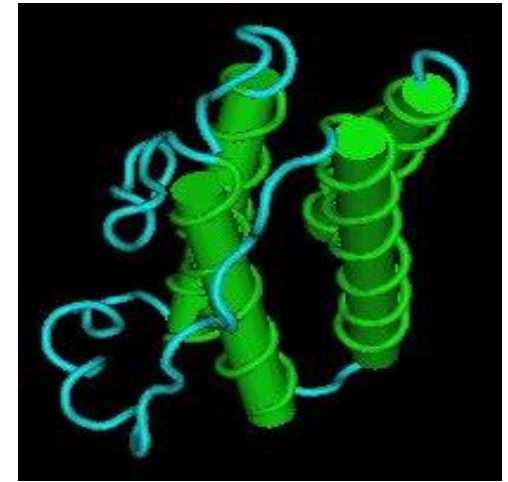
Место синтеза - белый жир крупные адипоциты, плацента

Структура - белок, цитокин (146 АК)

Функция - Повышение уровня лептина в крови стимулирует центр сытости (подавляет аппетит, повышает расход энергии)

Снижение уровня лептина в крови подавляет центр сытости (активирует аппетит, снижает расход энергии)

ЛЕПТИН ↔ АДИПОСТАТ



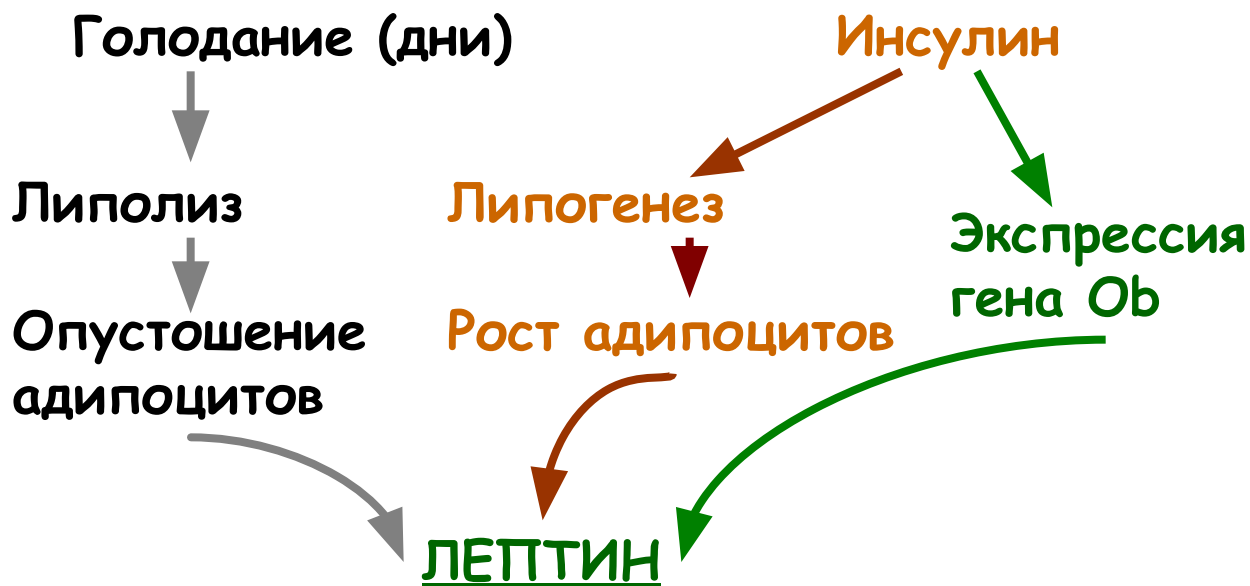
1994 г - лептин

РЕГУЛЯЦИЯ ПРОДУКЦИИ ЛЕПТИНА

Содержание
в крови (нг/мл)

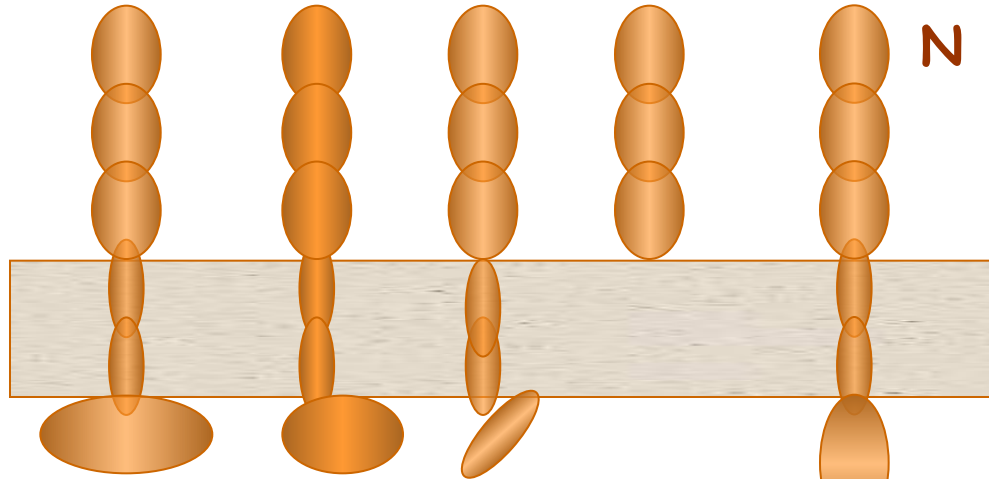
	лептин
Мужчины	$3,5 \pm 0,3$
Женщины	$14,9 \pm 1,9$
Пациенты с ожирением: - до потери веса	35 - 200
- после потери веса	10 - 100

Регуляция продукции лептина



ЛЕПТИН - РЕЦЕПТОРЫ

Ob-Ra *Ob-Rc* *Ob-Rd* *Ob-Re* *Ob-Rb (long)*



N

C

Ob-Ra

Ob-Rc

Ob-Rd

Ob-Re

Ob-Rb

Транспорт через ГЭБ

➤ Связывание в крови

➤ Передача сигнала в клетке



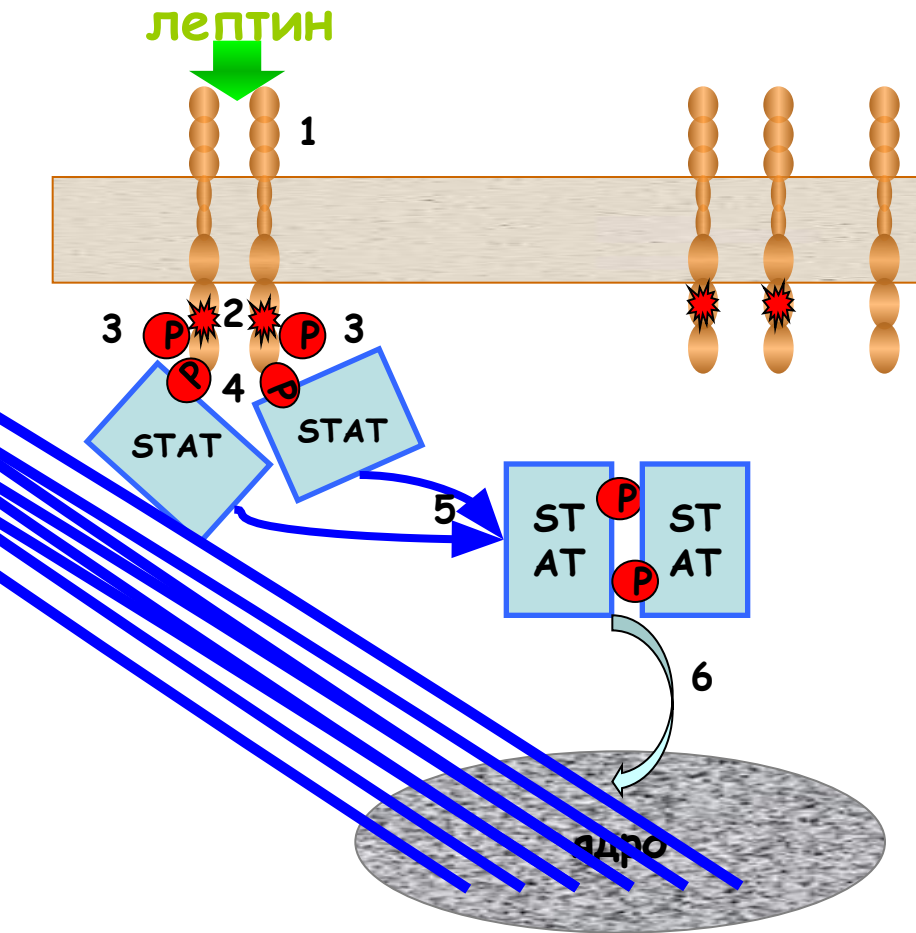
- ТИРОЗИНКИНАЗА

Janus family of tyrosine kinase

-JAK-киназа

303 АК

ЛЕПТИН -ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА ЧЕРЕЗ РЕЦЕПТОР *Ob-Rb*

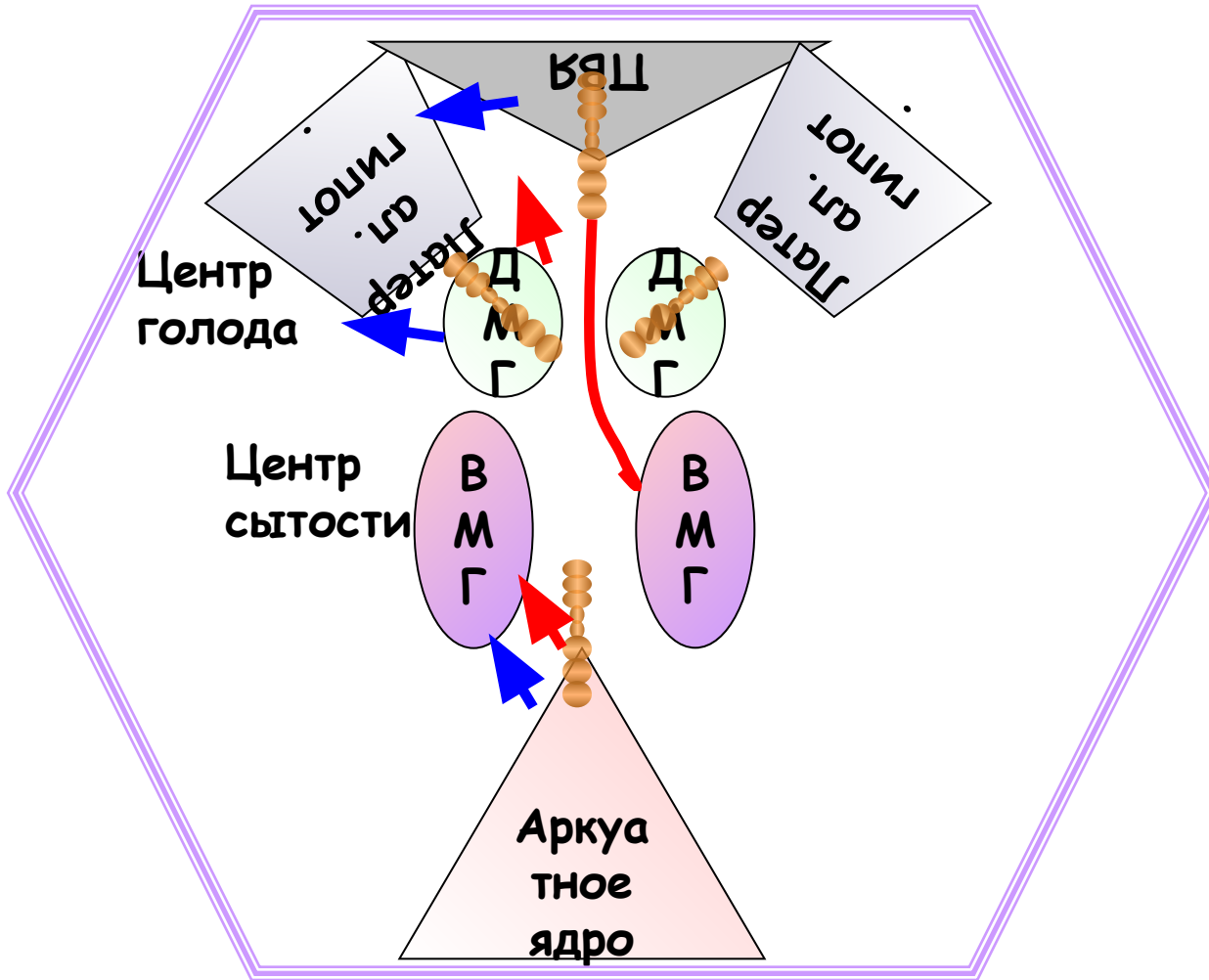


STAT - signal transducer and activator of transcription

1. Связывание с рецептором, образование димера, конформация рецептора
2. Активация тирозинкиназы рецептора
3. Автофосфорилирование тирозина, повторное изменение конформации рецептора
4. Контакт с STAT, фосфорилирование тирозинов на STAT
5. Образование димеров STAT
6. Регуляция транскрипции генов

ЛЕТТИН - ЛОКАЛИЗАЦИЯ РЕЦЕПТОРА *Ob-Rb*

ГИПОТАЛАМУС



ЛОКАЛИЗАЦИЯ

Ядра гипоталамуса:
Аркуатное,
Дорзомедиальное,
Паравентрикулярное
(регуляция аппетита
и расхода энергии)

Т-лимфоциты
Бета-клетки п/ж
железы (инсулин)
Миоциты
Эндотелий сосудов

ЛЕПТИН - липостатическое действие

ЛЕПТИН

1
физиологический
рост жировой ткани

Орексигенные
Анорексигенные

Симпатическая
нервная система

Инсулин
продукция

Норадреналин Двигательная
активность

Липолиз

Белый жир Бурый жир

АППЕТИТ

СЖК

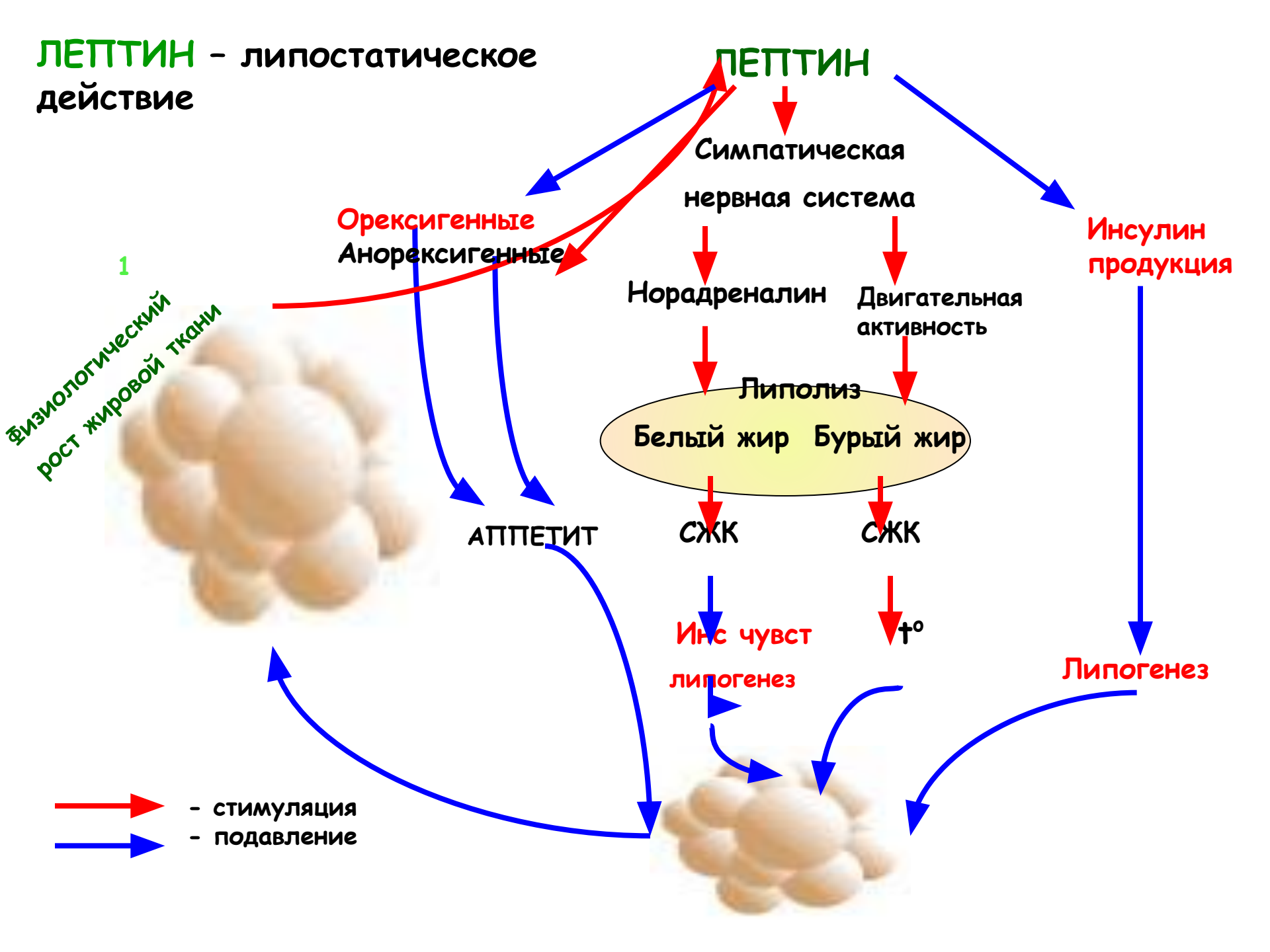
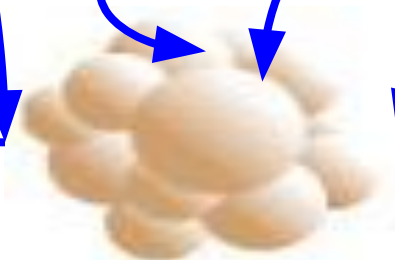
СЖК

Инс чувст
липогенез

t°

Липогенез

→ - стимуляция
→ - подавление



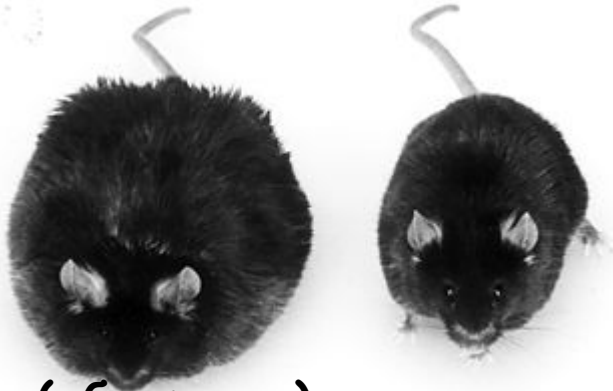
ЛЕПТИНОВОЕ ОЖИРЕНИЕ (модели не мышах)

ПРИЧИНЫ

А. Снижение уровня лептина или его функциональных свойств

МЫШИ линии ob/ob

Мутация гена Ob



ПРИЗНАКИ

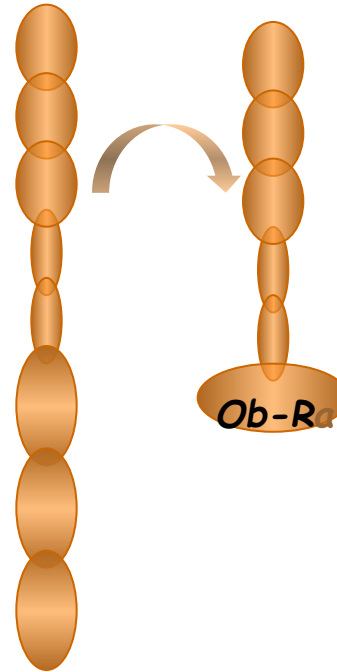
гиперфагия(обжорство),
гипотермией
сниженная физическая
активность
гипергликемия,
гиперинсулинемия

Введение лептина устраняет
аномалии

Б. Нарушение функции
Ob-Rb.

МЫШИ линии db/db

Мутация гена Ob-Rb (Db - диабет)



ПРИЗНАКИ

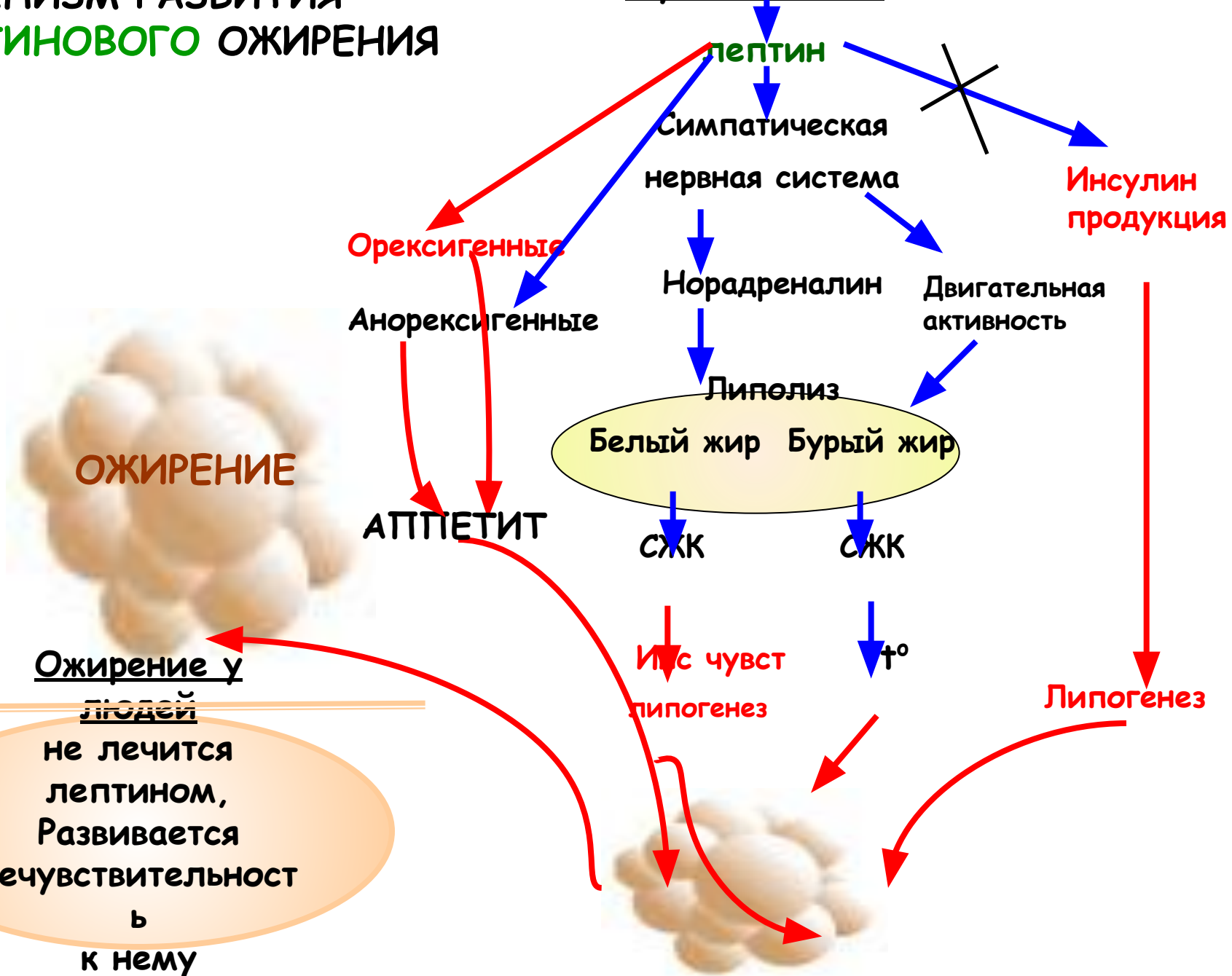
метаболический
синдром диабета 2
типа

Гипергликемия,
Гиперинсулинемия
Гиперлипидемия
Гиперлептинемия

Введение лептина **не** устраняет
аномалии

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ЛЕПТИНОВОГО ОЖИРЕНИЯ

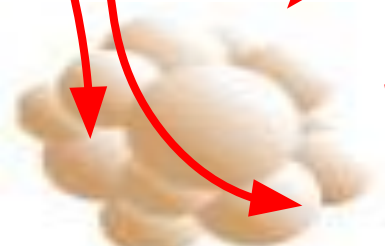
1 Мутация ob/ob



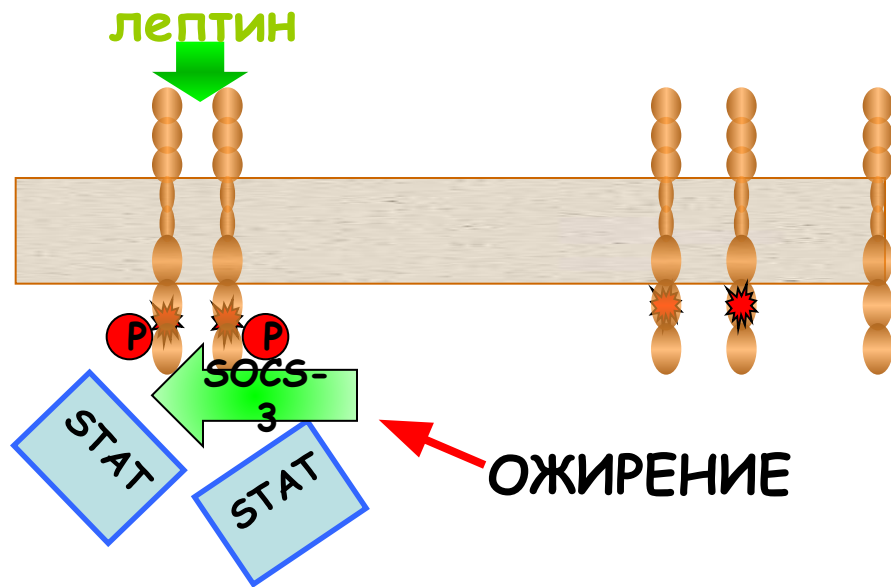
ОЖИРЕНИЕ

Ожирение у людей

не лечится лептином,
Развивается нечувствительность
к нему



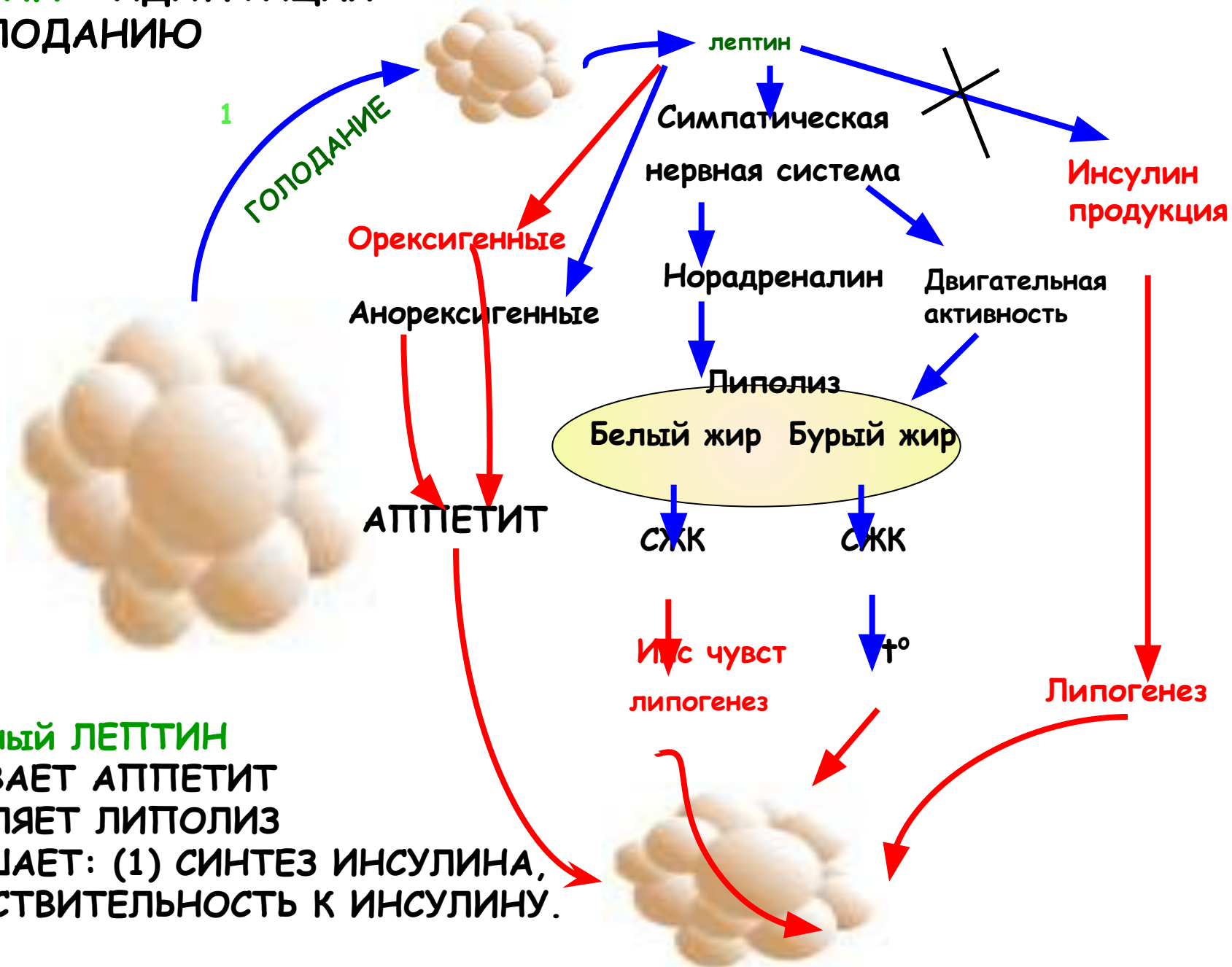
ЛЕПТИН НЕ ЛЕЧИТ ОЖИРЕНИЕ У ЛЮДЕЙ



ОЖИРЕНИЕ

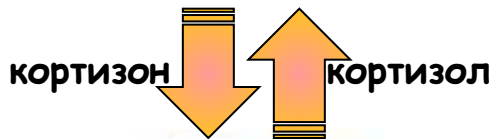
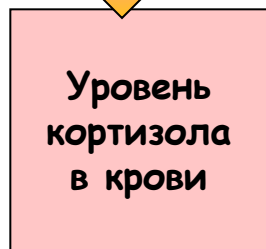
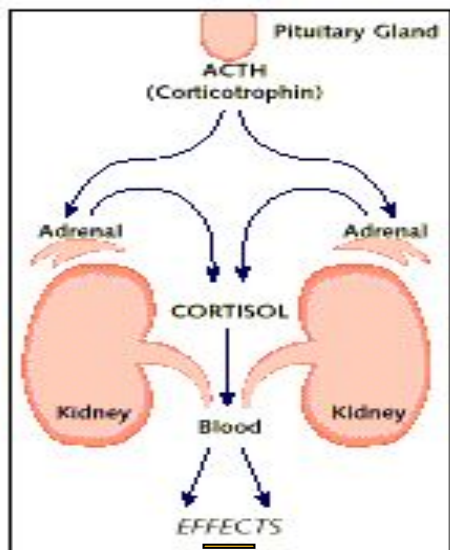
Нарушает путь: Як-киназа
- signal transducer and
activator of transcription,
повышает активность
Suppressor of
Cytokine-Signaling
(SOCS-3)

ЛЕПТИН - АДАПТАЦИЯ К ГОЛОДАНИЮ



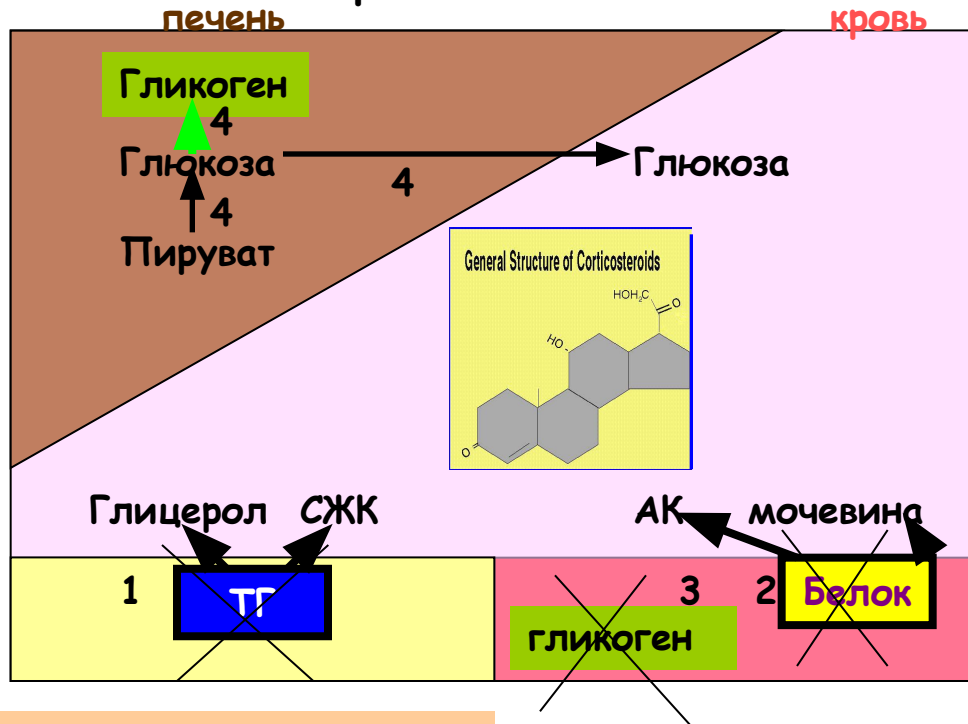
- Сниженный ЛЕПТИН**
- УСИЛИВАЕТ АППЕТИТ
 - ЗАМЕДЛЯЕТ ЛИПОЛИЗ
 - ПОВЫШАЕТ: (1) СИНТЕЗ ИНСУЛИНА, (2) ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ИНСУЛИНУ.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ



11 бета-гидрокси стероид дегидрогеназа

Кортизол - катаболик



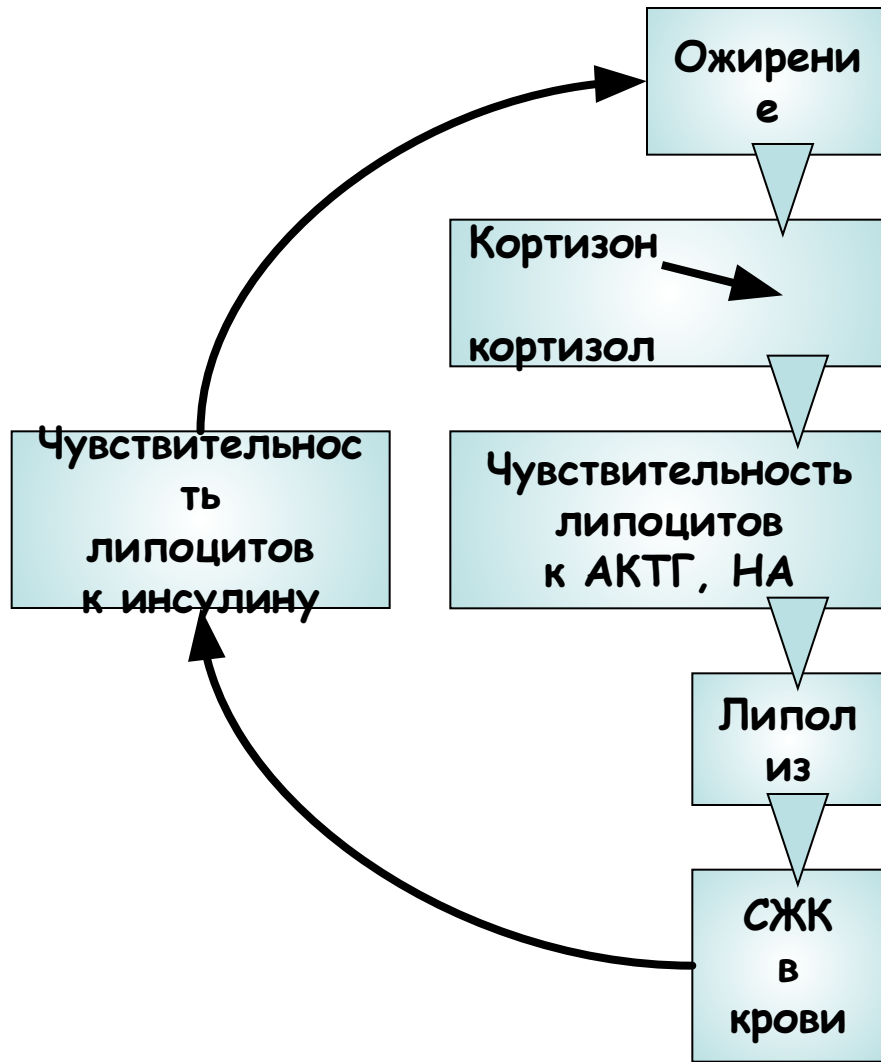
ОТЛИЧИЕ ОТ ИНСУЛИНА

1. Усиливает чувствительность адипоцитов к АКТГ и НА, стимулирует липолиз жиров
2. Стимулирует протеолиз, выход аминокислот
3. Подавляет отложение гликогена в мышцах
4. Стимулирует выход глюкозы, глюконеогенез (голод) в печени

Сходство с инсулином

Стимулирует отложение гликогена в печени

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ - ЛИПОСТАТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ



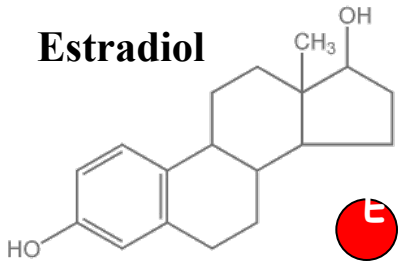
АБДОМИНАЛЬНЫЙ ЖИР:

- Рецепторов к глюкокортикоидам
- Активность фермента 11 β -ГСД
- Чувствительность к НА
- СЖК



Опасность
для развития
диабета 2 типа

Estradiol



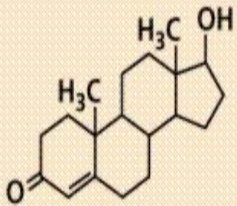
ГОРМОНЫ

ПОЛОВЫЕ СТЕРОИДЫ

ЛПНП, Абдом. жир 4

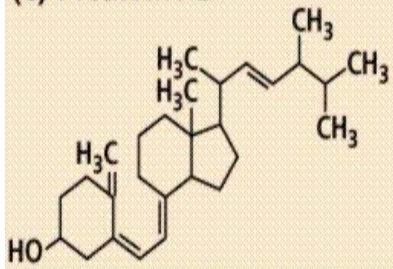
ЛПВЛТ, Бед. жир

(a) Testosterone

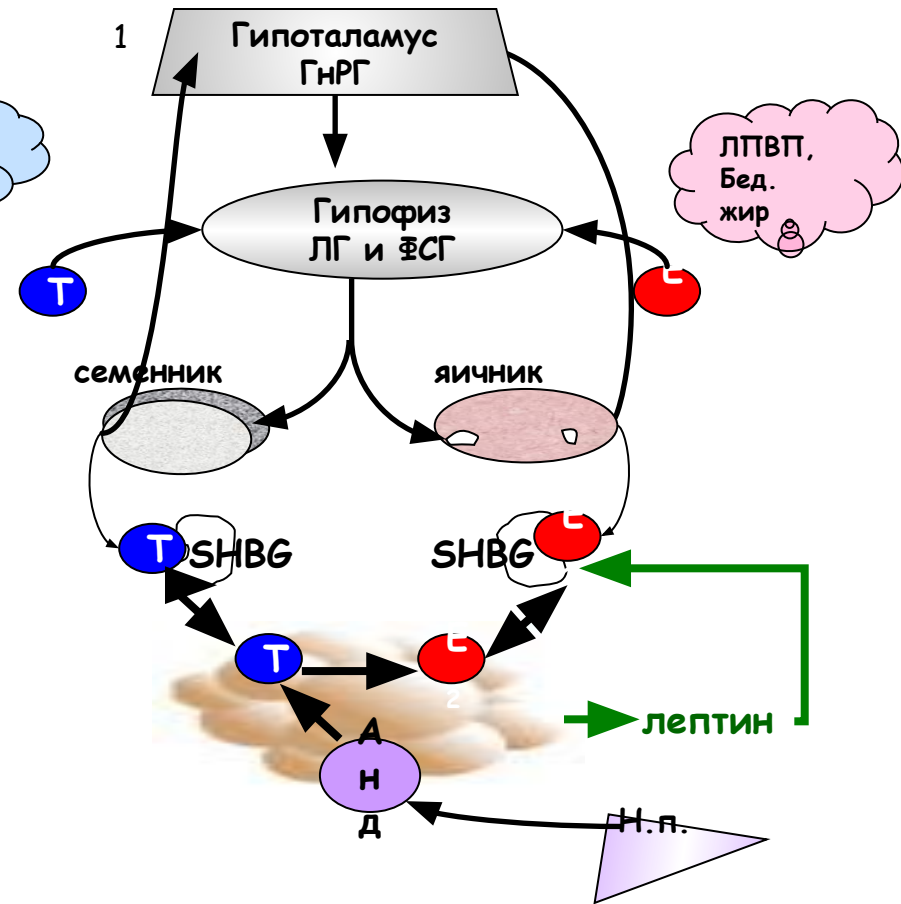
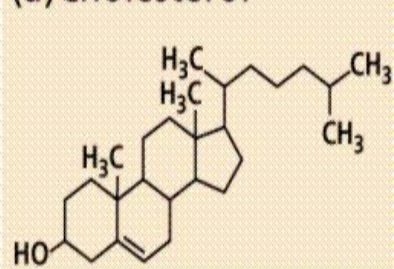


синтезируются из холестерина в семенниках, гонадах, надпочечниках

(c) Vitamin D



(d) Cholesterol



2

В НОРМЕ АДИПОЦИТЫ:

- А. Резервуар для половых стероидов
- Б. Превращают:
 - у самок андростендион в тестостерон
 - У самцов тестостерон в эстрадиол

3

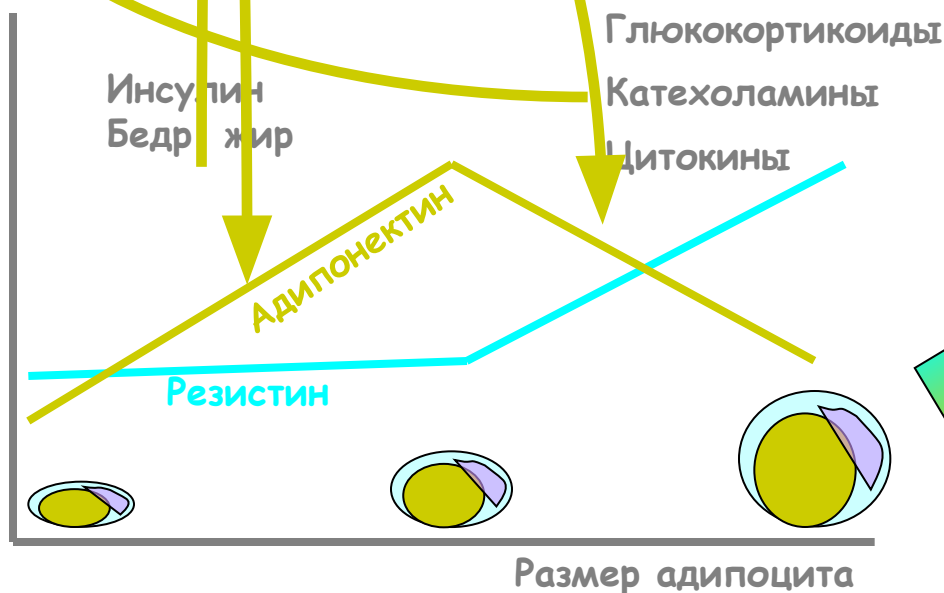
ПРИ ОЖИРЕНИИ:

- Снижается секреция SHBG в печени
- Повышается уровень активных несвязанных стероидов
- Повышается емкость резервуара
- Повышается у женщин Т, у мужчин E₂

ГОРМОНЫ

АДИПОНЕКТИН 2

Усиливает окисление СЖК в мышцах и печени
Снижает уровень СЖК в крови
Усиливает захват глюкозы из крови и анаэробное окисление
Повышает чувствительность к инсулину клеток-мишеней
Блокирует дифференцировку преадипоцитов в костном мозге.
Препятствует образованию атеросклеротических бляшек



**СНИЖЕНИЕ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
К ИНСУЛИНУ
ПРИ ОЖИРЕНИИ**

3

РЕЗИСТИН

Подавляет чувствительность к инсулину

1

СЖК

Связываются с клеточными мембранами, меняют их текучесть, Меняют свойства мембранных рецепторов
Проникают в клетку
Изменяет активность ферментов

