

ТИПЫ жировой ткани ,
особенности метаболизма
глюкозы в белой жировой
ткани. Механизм
термогенеза в бурой
жировой ткани
новорожденных

Жировая ткань представляет собой совокупность клеток **адипоцитов** (лат. *adeps* - жир, и *kytos* - полый пузырек), главной функцией которых является запасание энергии в виде жира. В состав структуры жировой ткани, наряду с адипоцитами и преадипоцитами, входят фибробласты, тучные клетки, клетки нервной ткани и эндотелия, макрофаги.

Выделяют два основных типа жировой ткани - **белая** и **бурая**, которые отличаются друг от друга по выполняемым функциям, роли в организме и предназначению. Белая жировая ткань имеет белый или желтоватый цвет, в то время как бурая жировая ткань имеет действительно бурый, коричневатый цвет, который обусловлен высокой васкуляризацией и большим количеством митохондрий с находящимися в них цитохромами. У человека белой жировой ткани гораздо больше, чем бурой. В организме здорового взрослого на нее приходится около 15% общей массы тела. В настоящее время постулировано также существование бежевой жировой ткани. Жировая ткань распределяется в организме неравномерно.

Выделяют два типа расположения:

центральный (абдоминальный, андроидный, тип яблока) и **периферический** (гиноидный, тип груши).

1. При центральном типе ожирения жир откладывается главным образом в брюшной полости, при периферическом - больше под кожей.

2. При центральном типе ожирения вокруг внутренних органов имеется больше бурого жира, при периферическом ожирении под кожей откладывается метаболически неактивный белый жир. 3. Последствия центрального и периферического ожирения одинаковы: диабет, гипертония, атеросклероз.

Адиipoциты белой жировой ткани - крупные клетки сферической формы, обычно диаметром от 30 до 70 мкм, однако эти клетки могут увеличивать свой диаметр в 20 раз, а свой объем в несколько тысяч раз.

В процессе эмбрионального развития жировая ткань развивается из **мезенхимы** - эмбриональной соединительной ткани. Мезенхима дает начало всем остальным клеткам соединительной ткани, в том числе и адиipoцитам. Человек рождается с готовыми жировыми отложениями, которые начинают формироваться на 30 неделе внутриутробного развития.

Зрелые жировые клетки у взрослого не делятся, но клетки-предшественники адиipoцитов имеются на протяжении всей жизни и в норме делятся только в двух жизненных периодах. Однако в любом возрасте **при избыточном накоплении** жира в клетке (**гипертрофии**) и достижении критической массы преадиipoциты получают сигнал и начинают делиться (**гиперплазия**).

Адиipoцит, как правило, почти полностью заполнен большой липидной каплей, которая составляет 65-85% массы и оттесняет митохондрии и ядро клетки на периферию, в узкое свободное от жира пространство вблизи плазматической мембраны. Липидная капля покрыта мембраной, состоящей из монослоя фосфолипидов, жирнокислотные остатки которых погружены внутрь, а также из встроенных в монослой и покрывающих его белков (**перилипин** и **адиipoфиллин**). Основную часть липидов составляют триацилглицеролы, присутствуют также холестерол (ХС), диацилглицеролы (ДАГ) и свободные жирные кислоты (СЖК).

Функции:

- 1.Термоизолирующая** - развитая жировая ткань образует теплоизоляционный слой, защищающий организм от действия очень низких температур. Особенно хорошо это проявляется у животных Арктики и Антарктики (тюлени, моржи, пингвины).
- 2.Механическая** защита органов и создание "ложи", например, "жировая подушка" почки удерживает ее на месте.
- 3.Пластическая** функция заключается в том, что белая жировая ткань замещает ткань некоторых органов при их инволюции. Примерами являются тимус, молочные железы, костный мозг.
- 4.Регуляторная** функция. Являясь одним из компонентов стромы костного мозга, белый жир формирует микроокружение для развивающихся форменных элементов крови и обеспечивает их питательными веществами и ростовыми факторами.
- 5.Резервно-энергетическая** - большую часть массы адипоцитов составляют триацилглицеролы (ТАГ), являющиеся энергетическим субстратом.
- 6.Эндокринная** функция. Жировая ткань является активным эндокринным органом, выделяющим разнообразные биологически активные молекулы.
- 7.Депонирование** жирорастворимых витаминов А, D, Е. С некоторым усилением к функции адипоцитов можно отнести связывание и накопление вредных гидрофобных соединений, и препятствование их переносу в другие ткани, т.е. пассивное обезвреживание, например, как в случае с избытком билирубина при гемолизе.

Белые адипоциты - это резерв энергии!

По сравнению с углеводами для целей накопления энергии жиры имеют преимущество - они могут накапливаться в большом количестве, не связывая воду, и в расчете на единицу веса в них содержится в два раза больше энергии. При окислении 1 грамма ТАГ образуется 9,3 ккал (38,9 кДж) тепла.

Адипоциты метаболически очень активны, быстро отвечают на гормональные сигналы. Как и другие типы клеток, адипоциты активно осуществляют гликолиз, используют цикл лимонной кислоты для окисления пирувата и жирных кислот и проводят окислительное фосфорилирование до конца. При голодании, мышечной работе, некоторых патологиях в адипоцитах активируется [мобилизация жиров](#), когда триацилглицеролы расщепляются с образованием жирных кислот, распределяющихся в основном между печенью, скелетными мышцами и миокардом.

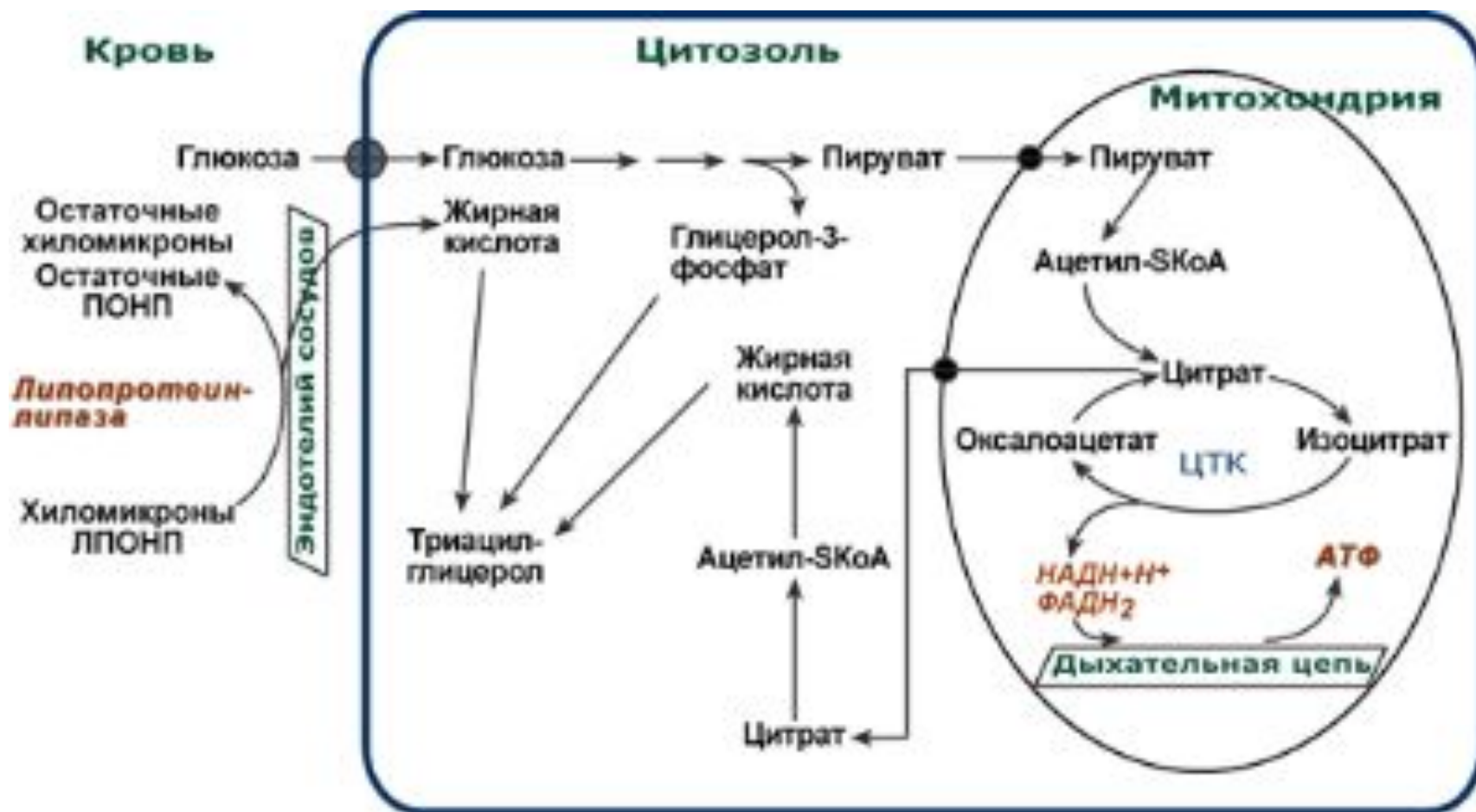
Запасание жира - липогенез

Запасы триацилглицеринов в адипоцитах пополняются за счет использования **жирных кислот**, поступающих из **кишечного тракта** после приема жирной пищи (переносятся в составе ТАГ хиломикронами) или жирных кислот, синтезированных из глюкозы в **печени** (переносятся ЛПОНП в составе ТАГ). Отрыв жирных кислот от ТАГ в липопротеинах крови обеспечивает **липопротеинлипаза**, находящаяся на эндотелии кровеносных капилляров.

Адипоциты включают полученные жирные кислоты в состав триацилглицеринов и хранят в виде больших жировых капель .

При высоком потреблении **углеводов** жировая ткань также поглощает глюкозу, превращает их (через пируват и ацетил-СоА) в насыщенные и мононенасыщенные жирные кислоты, Но в целом считается, что у человека синтез жиров из глюкозы происходит большей частью в гепатоцитах, а запасы в адипоцитах пополняются за счет уже готовых жирных кислот.

Схема метаболизма глюкозы и липидов в адипоците.



Липолиз - новое прочтение Мобилизация жира

В настоящее время, после открытия в 2004 году **адипоцитарной триглицеридлипазы** (ATGL), [прежняя концепция](#) липолиза получила новое прочтение. ATGL несет ответственность за большую часть липолитической активности как в **базальных**, так и в **стимулированных** условиях.

В обычных условиях **на поверхности** липидной капли находятся белок **перилипин**, **ATGL** и ее коактиватор под названием **CGI-58** (*comparative gene identification-58*)

Гормон-чувствительная липаза (HSL) и **белок, переносящий жирные кислоты (БПЖК)** в это время преимущественно находятся **в цитоплазме**.

В спокойном адипоците

ATGL отщепляет жирные кислоты (C_{16} - C_{18}) во 2-м положении триацилглицерола с образованием продукта 1,3-ДАГ. Происходит **базальный липолиз**.

В стимулированном адипоците

1. **перилипин**, фосфорилируемый протеинкиназой A, изменяет свою конформацию и уходит от поверхности липидной капли в цитозоль.

2. белок **CGI-58** отделяется от перилипина и присоединяется к ATGL, формируя с ней активный комплекс и меняя ее специфичность.

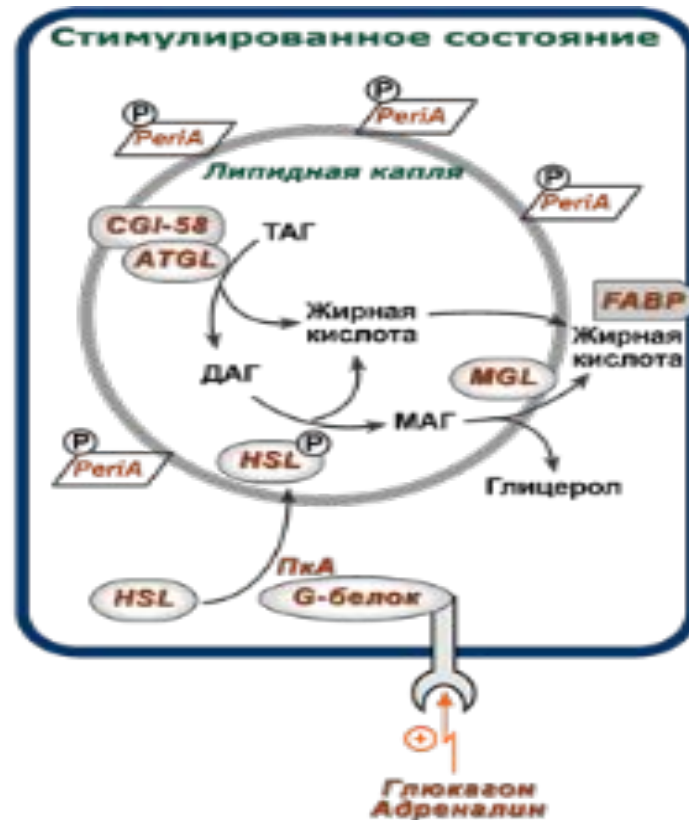
3. **триглицеридлипаза (ATGL)**, после связывания с CGI-58, начинает отщеплять жирные кислоты от 1-го положения **триацилглицеролов**, продуцируя 2,3-ДАГ. Именно 2,3-ДАГ является субстратом гормон-чувствительной липазы (*HSL*).

4. **гормон-чувствительная липаза (HSL)** фосфорилируется протеинкиназой A и/или протеинкиназой G и в такой активной форме мигрирует к липидной капле. Отсутствие перилипина позволяет этой липазе подобраться к ядру липидной капли, где она гидролизует 2,3-**диа**цилглицеролы до 2-**моно**ацилглицеролов и свободной жирной кислоты.

5. **МАГ-липаза** находится как в цитозоле, так и на поверхности липидной капли и гидролизует **моно**ацилглицеролы.

Жирные кислоты покидают жировую клетку и, связываясь с сывороточным альбумином, переносятся кровотоком. Затем они освобождаются от альбумина и с помощью тканевых **белков, переносящих жирные кислоты**, проникают в мишеневые клетки.

Регуляция липолиза в адипоците



Основную роль в липолизе играет изменение состояния перилипина под воздействием протеинкиназы А. Фосфорилирование гормон-чувствительной липазы, хотя и повышает ее активность в 2-3 раза, тем не менее, не способно обеспечить возрастание общей мощности процесса до 50 раз, которое наблюдается при гормональной стимуляции.

ATGL - адипоцитарная триглицеридлипаза
HSL - гормон-чувствительная липаза
MGL - моноглицеридлипаза
CGI-58 - comparative gene Identifier 58
PeriA - перилипин А
FABP - белок, переносящий жирные кислоты
ПкА - протеинкиназа А

Субстратный цикл

Базальный распад и синтез триацилглицеролов в жировой ткани объединены в **субстратный цикл**, который заключается в том, что 1,3-ДАГ, продукт малоактивной ATGL, является предпочтительным субстратом одного из ферментов [синтеза триацилглицеролов](#) – ДАГ-ацил-трансферазы. В результате ATGL и ДАГ-ацил-ТФ действуют скоординированно и поддерживают непрерывный **цикл гидролиза-реэтерификации ТАГ**.

В состоянии **покоя** около 70% жирных кислот, высвобожденных при участии малоактивной ATGL, не покидают клетку и включаются обратно в состав ТАГ. Остальные 30% жирных кислот выходят в кровь. Вышедшие в кровь жирные кислоты используются в тканях, и их часть неминуемо попадает в **печень**, где они реэтерифицируются в ТАГ, далее формируется их транспортная форма **ЛПОНП**.

При [метаболизме](#) последних в плазме крови образуются остаточные ЛПОНП, некоторая часть которых превращается в синусоидах печени в **атерогенные ЛПНП**. Нетрудно представить, что количество образуемых ЛПОНП и ЛПНП напрямую зависит от жировой массы, что связывает ожирение и развитие атеросклероза.

Метаболические процессы белой жировой ткани

Взрослые организмы практически не содержат бурого жира, его полностью заменяет жир **белый**. Основное значение метаболизма белой жировой ткани – контроль процесса высвобождения жира в виде неэтерифицированных жирных кислот и запасания жира в форме **триацилглицерида**.

Жировая ткань имеет метаболическую инертность – она практически не потребляет кислород. Основную часть метаболизма энергии составляет транспорт жирных кислот внутрь и наружу. Жиры не растворяются в воде, и их наличие в плазме связано с некоторыми механизмами транспортировки. Липидный избыток в плазме способен вызвать некие побочные эффекты. Очевидно, что роль белого жира как регулятора необходима для здорового организма.

Постоянное присутствие повышенного уровня триацилглицеридов или холестерина в крови приводит к образованию жировых отложений в артериальной стенке – атеросклероз.

Чрезмерное высвобождение неэтерифицированных жирных кислот, происходящее в ходе стресса, оказывает побочные эффекты на работу сердца, способно развить фибрилляцию желудочков. Нередко из-за сильного стресса происходили сердечные приступы.

Если высокий уровень неэтерифицированных жирных кислот держится долгое время, нарушается тканевая чувствительность к инсулину и нарушается процесс секреции инсулина в поджелудочной железе. Исследования выявили, что повышенный уровень жирных кислот в плазме имеет связь с риском развития сахарного диабета 2 типа и летального исхода из-за сердечного приступа.

Одним из наиболее редких и сложных ситуаций избыточной плазменной концентрации липидов считается **эмболия жира**. Она может происходить после переломов трубчатых длинных костей, при этом в кровеносные сосуды попадают клетки жира из желтого костного мозга. Жирные капли представляют угрозу здоровью организма и могут заблокировать кровеносные легочные сосуды.

Все ситуации, относящиеся к избытку липидов в кровотоке, требуют сокращения их поступления и удаления из крови. Регулировать поступление липидов в кровь помогает белая жировая ткань. Таким образом, существуют два пункта метаболического процесса белой жировой ткани:

Мобилизация жира, высвобождение жирных кислот – организму требуется жир после интенсивного спортивного занятия или голодания;

Накопление триацилглицеридов при избытке питательных веществ в крови после еды.

Оба эти процесса регулируются и происходят в одно время, они зависимы друг от друга.

Терморегуляция у новорожденных.

Чертой реактивности новорожденных детей в течение первых недель после рождения является большая интенсивность недрожательного термогенеза в мышцах и, особенно, в клетках бурого жира.

Бурый жир располагается в межлопаточной области, в средостении, вдоль аорты и крупных сосудов, вдоль позвоночника и симпатического ствола, под мышками, в брюшной полости, за грудиной, вокруг почек и надпочечников и в комочках Биша - на щеках младенцев. Бурая окраска этого вида жировой ткани обусловлена большим количеством митохондрий с их железосодержащими окрашенными цитохромами. Бурая жировая ткань - самый мощный генератор метаболического тепла в организме. Митохондрии бурых адипоцитов содержат белок термогенин (активатор нефосфорилирующего окисления), развитые кристы и контактируют с мелкими множественными липосомами. Клетки бурого жира снабжены большим количеством норадреналовых рецепторов и содержат симпатические норадренергические нервные окончания.

У новорожденных в буром жире вдоль позвоночника залегают парааортальные ганглии. Особенностью надпочечников плода является превалирование в инкрете мозгового вещества норадреналина (это сохраняется в течении первых 3-4 месяцев внеутробной жизни). По сигналу гипоталамуса симпатические нервы и хромаффинная ткань надпочечников через синапсы и кровь активируют липолиз и термогенез в бурых липоцитах. Разогрев крови в крупных сосудах и системный эффект свободных жирных кислот способствуют повышению температуры. Кровь от скоплений паравerteбрального бурого жира оттекает через уникальные венозные анастомозы новорожденных в спинномозговой венозный синус и подогревает спинальные термосенсоры в сегментах C5-Th1. Это и тормозит дрожательный терморефлекс у новорожденных, позволяя их мышцам продолжать тоническую активность. Остатки бурого жира вносят вклад в механизмы температурной адаптации детей до 10-11 лет.

Особенности терморегуляции у новорожденных:

- 1. Новорожденные обеспечивают свои потребности в термогенезе с помощью недрожательного механизма, который невозможно обнаружить без специальных измерительных средств.*
- 2. Малый размер новорожденного. С точки зрения технологии терморегуляции, является недостатком (соотношение между поверхностью и объемом тела у доношенного новорожденного примерно в три раза больше, чем соответствующее соотношение у взрослого).*
- 3. Поверхностный слой тела не имеет большой толщины и изолирующая прослойка жира весьма. Нехватка бурого и белого жира при недоношенности (а его содержание у недоношенного – не более 2% массы тела, тогда как у доношенных - 8%) создает особенно большие проблемы с терморегуляцией и делает температурный режим кювезов основой эффективного выживания недоношенных. Для того, чтобы решать подобные проблемы, организм доношенного новорожденного должен был бы увеличить выработку тепла в 4-5 раз на единицу массы тела, а организм недоношенного ребенка (при массе 1-1,5 кг.) в 10 раз.*
- 4. Максимальное терморегуляторное образование и сужение сосудов у новорожденных возникает при более высокой температуре кожи, чем у взрослых (около 23°C).*
- 5. Здоровые новорожденные весьма устойчивы к переохлаждению (предел ректальной температуры, совместимой с жизнью, у них ниже, чем у взрослых - 22-23°C).*
- 6. Неустойчивость новорожденных к перегреванию определяется лимитирующими механизмами, связанными с малыми ресурсами параметров водно-солевого гомеостаза.*
- 7. Новорожденные выделяют цитокины и отвечают на них истинной лихорадкой, однако, механизмы лихорадки в раннем детстве характеризуются своеобразием.*

**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!**