

METABOLISMUL LIPIDIC

Digestia și absorbția

Aportul zilnic de lipide este de 100-150 grame, din care 90 - 95% trigliceride, iar restul colesterol, fosfolipide și vitamine liposolubile. În cavitatea bucală și în stomac se secretă lipaze active în domeniul de pH = 3-6. În timpul meselor, proteinele alimentare tamponează parțial pH-ul acid din stomac, permițând acțiunea acestor lipaze. Acestea hidrolizează **triacylglicerolii** la diacylgliceroli și acizi grași cu catenă scurtă și medie. Acești acizi cu catenă scurtă, relativ hidrofilii, se absorb prin peretele intestinal ajungând în vena portă. La nou născut lipaza bucală și gastrică hidrolizează circa 30% din lipidele din laptele matern. Diacylglicerolii și acizii grași cu catena lungă trec în duoden, unde vor fi acționa lipazele din intestin. În duoden digestia este rezultatul acțiunii conjugate a lipazelor din suc pancreatic, a sărurilor biliare și a pH-ului alcalin.

Astfel, sărurile biliare, compuși puternic tensioactivi, joacă rol de detergenți, emulsionând picăturile lipidice mari în particule cât mai mici, care permit accesul cât mai direct al lipazelor.

pH-ul slab alcalin va modifica spre dreapta echilibrul reacției de hidroliză al acilglicerolilor, datorită transformării acizilor grași (produși de reacție) în săpunuri prin reacția cu mediul alcalin. În plus, săpunurile formate, compuși tensioactivi, vor participa de asemenea la emulsionarea lipidelor în lumenul intestinal.

Pentru ca lipaza pancreatică să poată acționa asupra acilglicerolilor, aceștia formează cu sărurile biliare un miceliu, în care sărurile biliare au grupările -OH orientate spre exterior leagă lipaza. Acțiunea lipazei va fi favorizată de prezența colipazei pancreatice, proteină ce realizează asocierea dintre lipază și miceliu lipidic. În acest mod se realizează atât dispersia picăturilor lipidice, cât și contactul lipid - lipază. Acțiunea de dispersie a picăturilor lipidice este accelerată de sărurile acizilor grași, de lizolecitine și de proteinele degradate.

În cursul digestiei lipaza pancreatică hidrolizează specific legăturile esterice din pozițiile 1 și 3 din trigliceride, proces în urma căruia rezultă 2 molecule de acizi grași și 2-monoacylglicerol. Circa 75% din trigliceridele digerate sunt transformate și absorbite sub formă de 2-monoacylgliceroli, în timp ce restul de 25%, deși se transformă inițial în 2-monoacylglicerol, izomerizează apoi la 1-monoacylglicerol care, sub acțiunea lipazei, hidrolizează la glicerol și acid gras.

În acest fel, digestia trigliceridelor produce 2-monoacylglicerol, acizi grași și glicerol.

Fosfolipidele sunt hidrolizate de fosfolipazele din suc pancreatic, mai întâi în poziția 2, rezultând lizolecitine, apoi în restul pozițiilor cu producerea de acizi grași, glicerol și aminoalcooli.

Colesterolul se găsește sub formă de colesterol esterificat (alimente, bilă, celule descumate) care sub acțiunea colesterol esterazei se transformă în colesterol liber și acizi grași.

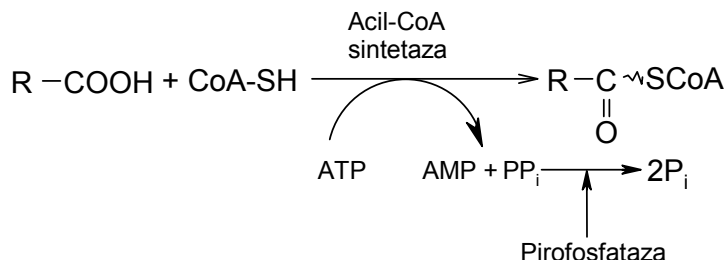
Absorbția

Micelele ce conțin acizii grași și colesterol fac contactul cu microviliile celulelor epiteliale la nivelul regiunii proximale a jejunului, permițând 2-monoacylglicerolilor și acizilor grași să traverseze peretele intestinal, utilizând transportori specifici.

Glicerolul, care este o moleculă hidrofilă, va traversa peretele intestinal, utilizând canale transmembranare numite aquagliceroporine. Deoarece acizii grași liberi sunt toxici pentru celulă, la nivelul citoplasmei ei sunt atașați de proteine specifice numite FABP (fatty acid binding proteins).

Formarea chilomicronilor

În celula intestinală, pe seama lipidelor absorbite, are loc resinteza de trigliceride, fosfolipide și esterificarea colesterolului. Acizii grași sunt mai întâi activați la acil-CoA în reticulul endoplasmic:



Glicerolul este activat prin fosforilare la glicerol-3-fosfat. Utilizând ca precursori 2-monoacilglicerol, glicerol-3-fosfat și acil CoA se vor resintetiza trigliceride. Colesterolul, sub acțiunea enzimei acil-CoA-colesterol-aciltransferază (ACAT), este esterificat cu diverși acizi. Trigliceridele resintetizate împreună cu alte tipuri de lipide (fosfolipide, colesterol, esteri de colesterol, vitamine liposolubile) și proteine (apo B-48 și apo C-2) vor fi încapsulate în particule lipoproteice specifice, numite chilomicromi. Acestea se prezintă ca picături grase cu un diametru de 1 micron și densitatea de 0,95 grame / cm³ și care conțin 2% proteine și 98% lipide, dintre care 88% trigliceride, 8% fosfolipide, 3% colesterol esterificat și 1% colesterol liber.

Acizii grași cu catenă scurtă și glicerolul trec direct în vena portă.

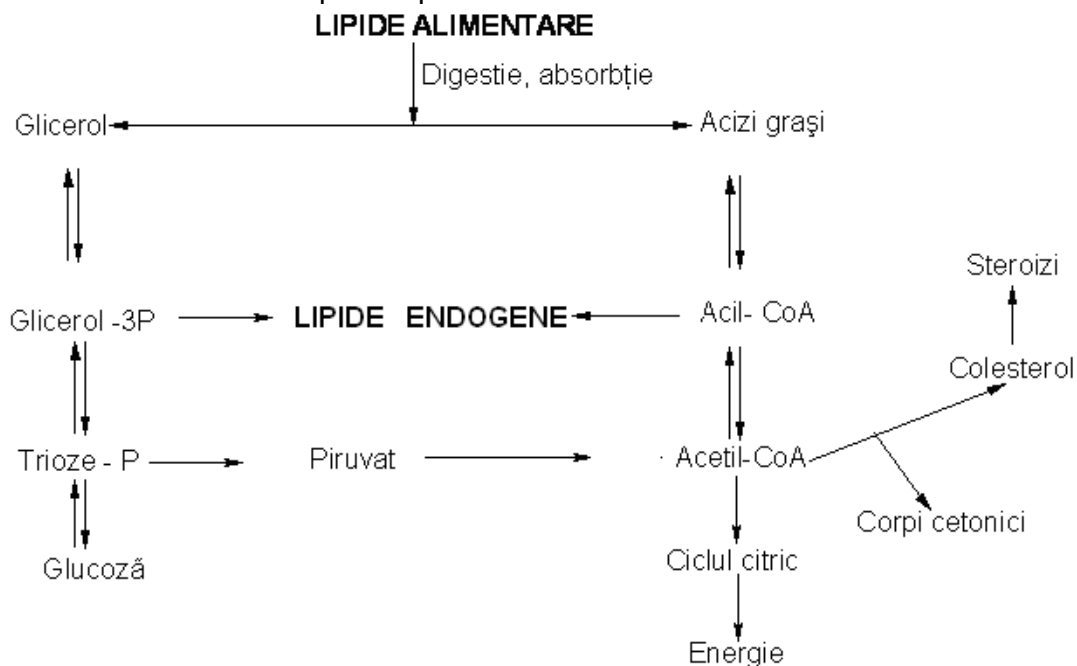
Chilomicromii sunt secretați extracelular, colectați de vasele limfatice locale și transportați la nivelul venei subclaviculare stângi de unde vor intra în circulația sanguină. Postprandial precoce, plasma are un conținut ridicat de chilomicroni, ceea ce îi conferă un aspect albicios, opalescent. La nivelul capilarelor tisulare, dar **nu** și în creier și ficat, se găsește enzima lipoproteinlipaza, care se atașează printr-un braț proteoglican heparan-sulfat de suprafața capilarului endoteliului. La trecerea chilomicronilor, trigliceridele din componența acestora sunt hidrolizate de lipoproteinlipază până la acizi grași și glicerol, din care majoritatea migrează în țesut. Lipoproteinlipaza poate fi solubilizată prin injectarea de heparină, astfel că evaluarea activității lipoproteinlipazei în laborator se face prin analiza activității înainte și după injectarea de heparină.

În urma acțiunii lipazei, majoritatea componentelor din chilomicroni trec în țesuturi, chilomicronii își reduc volumul cu 90%, plasma redevenind limpede (clarificarea plasmei).

După hidroliza trigliceridelor la nivel tisular, chilomicronii reziduali sunt captați de ficat, unde restul componentelor, fosfolipide și colesterol esterificat, sunt hidrolizate la componentele de bază. Timpul de viață al chilomicronilor, de la secreție enterocitară până la endocitoza hepatică, este de aproximativ o oră.

În continuare metabolismul componentelor lipidice se desfășoară la nivel intracelular.

Căile de metabolizare ale lipidelor pot fi sumarizate astfel:



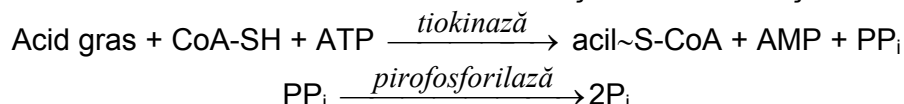
Catabolismul acizilor grași

Acizii grași sunt constituenți obligatorii ai tuturor categoriilor de lipide. Sunt de asemenea moleculele organice din organism cu cel mai ridicat potențial energetic, fapt ce explică și utilizarea trigliceridelor ca formă de depozitare a energiei în țesutul adipos. Oxidarea totală a 1 mol acid palmitic eliberează 2338 kcal, în timp ce oxidarea a 1 mol glucoză eliberează 686 kcal/mol.

Catabolismul acizilor grași are loc în toate țesuturile, cu excepția creierului și a eritrocitelor (țesuturi glucozo dependente). Catabolismul se desfășoară intramitocondrial, într-o zonă învecinată cu catena respiratorie, fapt ce ușurează transferul de hidrogen, rezultat din dehidrogenarea acizilor grași, direct la catena respiratorie. Pentru a putea fi catabolizați la nivel mitocondrial, acizii grași din citoplasmă trebuie să parcurgă următoarele etape:

Activarea acizilor grași

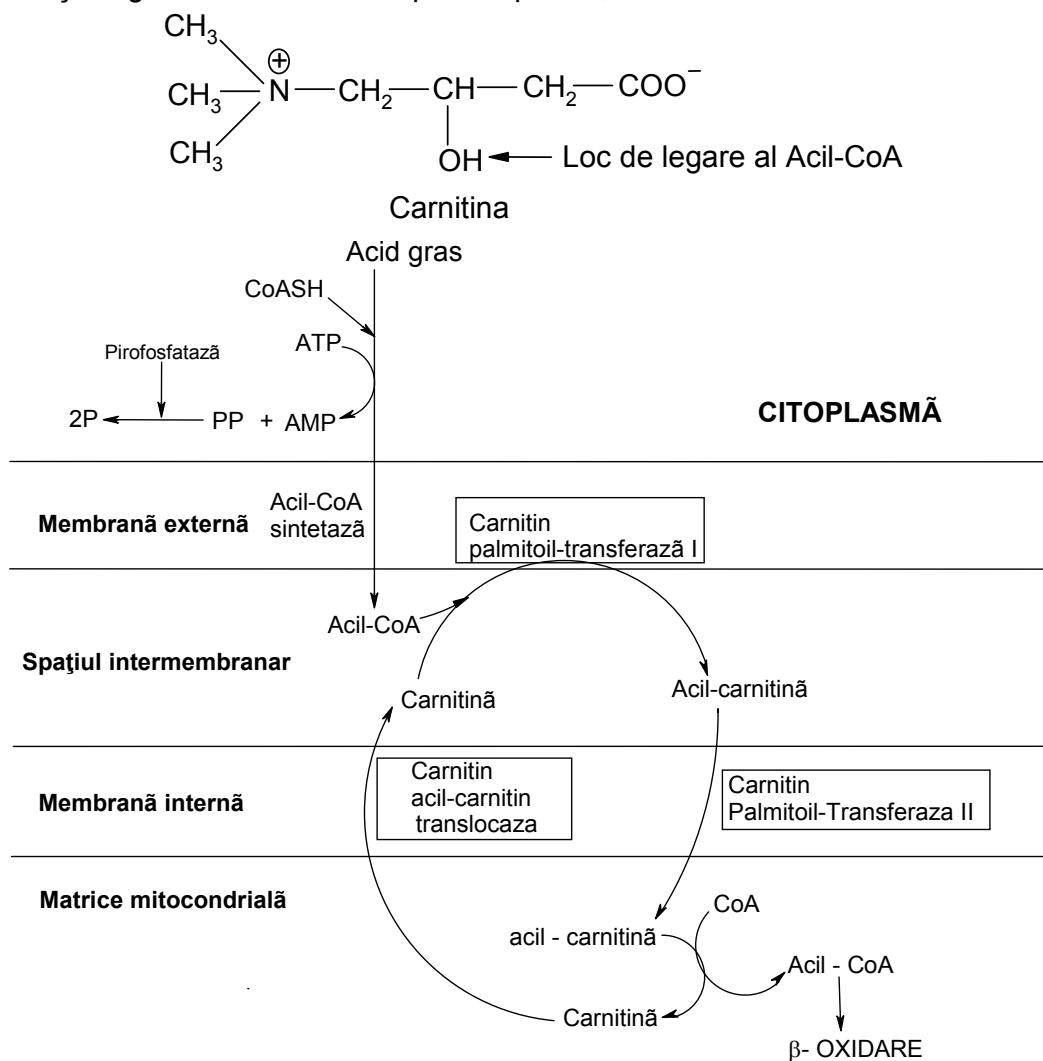
Se desfășoară la nivelul membranei mitocondriale externe și constă în reacția:



Hidroliza pirofosfatului asigură ireversibilitatea procesului, precum și formarea legăturii macroergice acil ~ S-CoA.

Transportul în mitocondrie

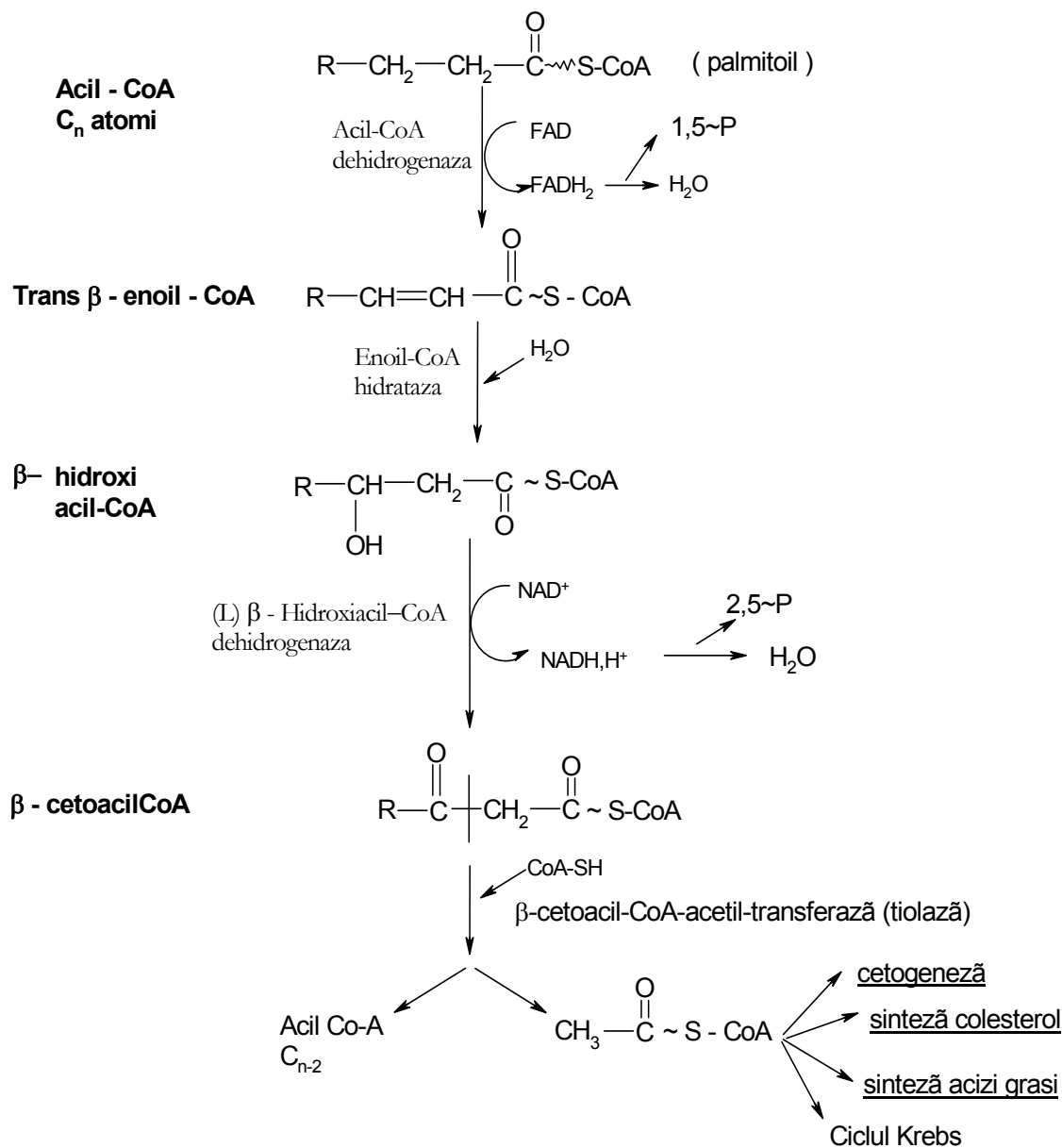
Acil-S-CoA cu catenă scurtă pot traversa direct membrana mitocondrială, în timp ce acil-S-CoA cu catenă medie și lungă utilizează un transportor specific, numit carnitină:



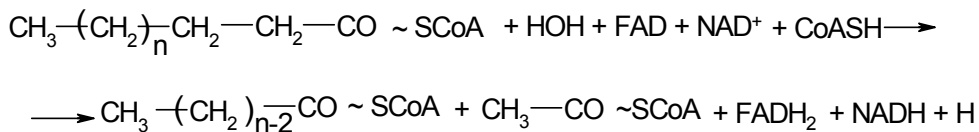
Deficitul de carnitină, cauzat de un proces defectuos în biosinteză, transport, eliminare urinară, apare în general la prematuri și generează hipoglicemie, hipocetonemie, slăbiciune musculară, degenerarea grasă a ficatului. Deși absorbția carnitinei din aport extern este slabă, totuși, carnitina este utilizată de sportivi pentru accelerarea beta – oxidării și obținerii astfel de energie suplimentară.

β - Oxidarea

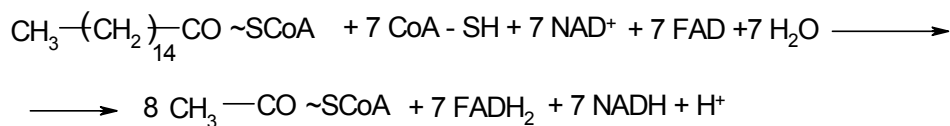
β - Oxidarea este principala cale de catabolizare a acizilor grași, transformând acil-CoA în acetil-CoA, iar echivalenții reducători rezultați transportați și de $\text{NADH} + \text{H}^+$ și FADH_2 , sunt transferați direct catenei respiratorii situată în imediata vecinătate a enzimelor β -oxidării.



Ecuția generală a oxidării acizilor grași este:



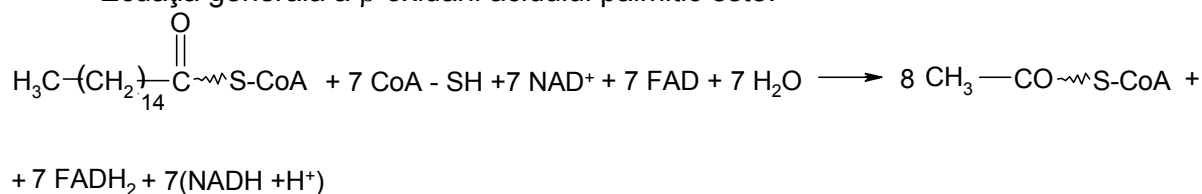
sau în cazul oxidării acidului palmitic:



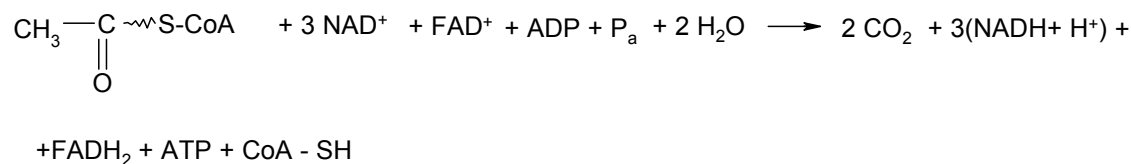
Sucesiunea de reacții, prin care se detașează o moleculă de acetil-CoA din acil-CoA cu n atomi de carbon, se repetă de n/2 – 1 ori, rezultatul final fiind n/2 molecule de acetil-CoA. Calea metabolică descrisă mai sus este valabilă pentru acizii grași saturați cu număr par de atomi de carbon.

Bilanțul și randamentul energetic al β - oxidării

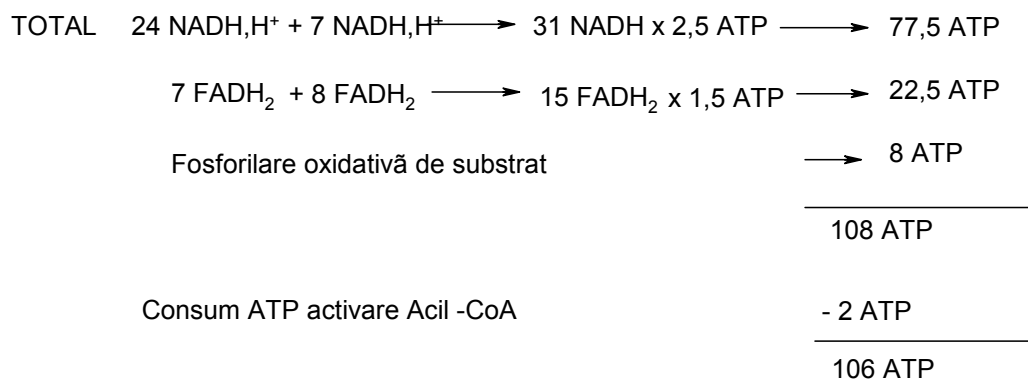
Ecuația generală a β -oxidării acidului palmitic este:



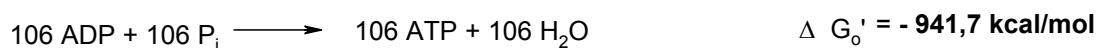
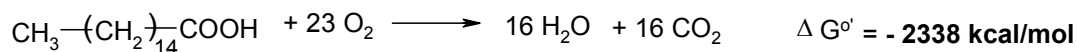
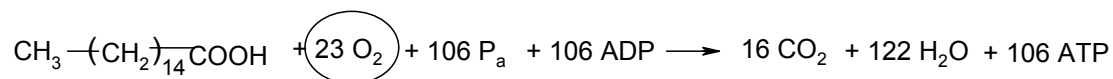
Moleculele de acetyl – CoA vor fi oxidate în ciclul citric, conform ecuației :



Prin oxidarea a 8 molecule de acetyl–CoA în ciclul citric, urmată de fosforilarea oxidativă de lanț respirator se vor produce circa 108 molecule ATP:



Ecuația globală:



$$\eta = \frac{941.7}{2338} \cdot 100 = 33\%$$

Patologia β -oxidării

Principala patologie se datorește deficitului congenital al acil-CoA-dehidrogenazei ce oxidează acizi grași cu catenă medie, 5–10 atomi de carbon (există enzime specifice și pentru acizii grași cu catenă scurtă și lungă). Principalul simptom al bolii, până la vârsta de 2 ani, este hipoglicemia în perioadele dintre mese. În caz de infecții, când copilul mănâncă puțin, boala poate fi fatală, deoarece creierul depinde de gluconeogeneza hepatică. La autopsie boala este confirmată și prin infiltrația grasă a ficatului. La restul pacienților se impune evitarea de posturi alimentare lungi și se administrează carnitină.

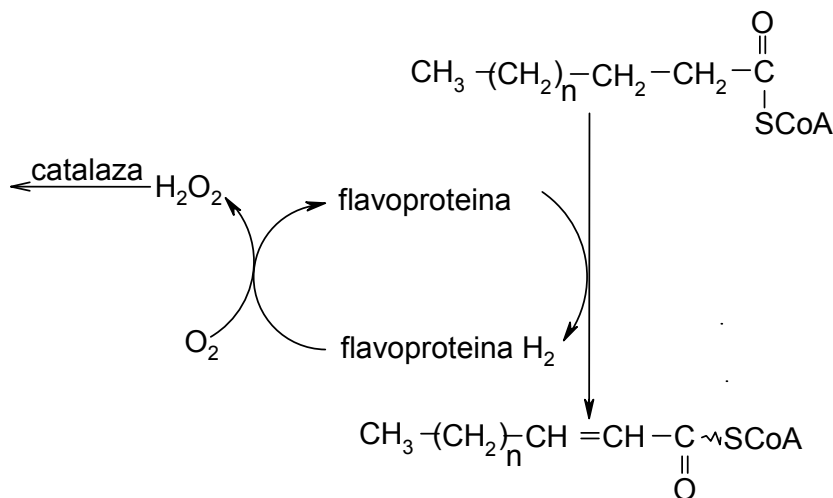
α - oxidarea

Este o cale secundară de catabolism a acizilor grași ce constă în oxidarea acizilor în poziția carbon α , față de gruparea acil. Are semnificație în metabolizarea acidului fitanic (acid 3,7,11,15-tetrametilhexadecanoic), provenit din lapte, grăsimi animale (rumegătoare) și clorofilă (conține alcoolul numit fitol).

Prezența radicalului metil în poziția β nu permite β -oxidarea, astfel că acidul suferă mai întâi o α -oxidarea, cu eliminarea unei molecule de CO_2 , urmată apoi de β oxidări normale. Defectul congenital prin care α oxidarea este blocată stă la originea unei maladii rare, numită **boala lui Refsum**, în care pacientul acumulează acid fitanic în lipide. Boala se manifestă prin tulburări neurologice (ataxia cerebeloasă, surditate nervoasă, etc). Terapia constă în dietă fără vegetale verzi, lapte și carne de rumegătoare, alimente ce conțin cantități mari de acid fitanic.

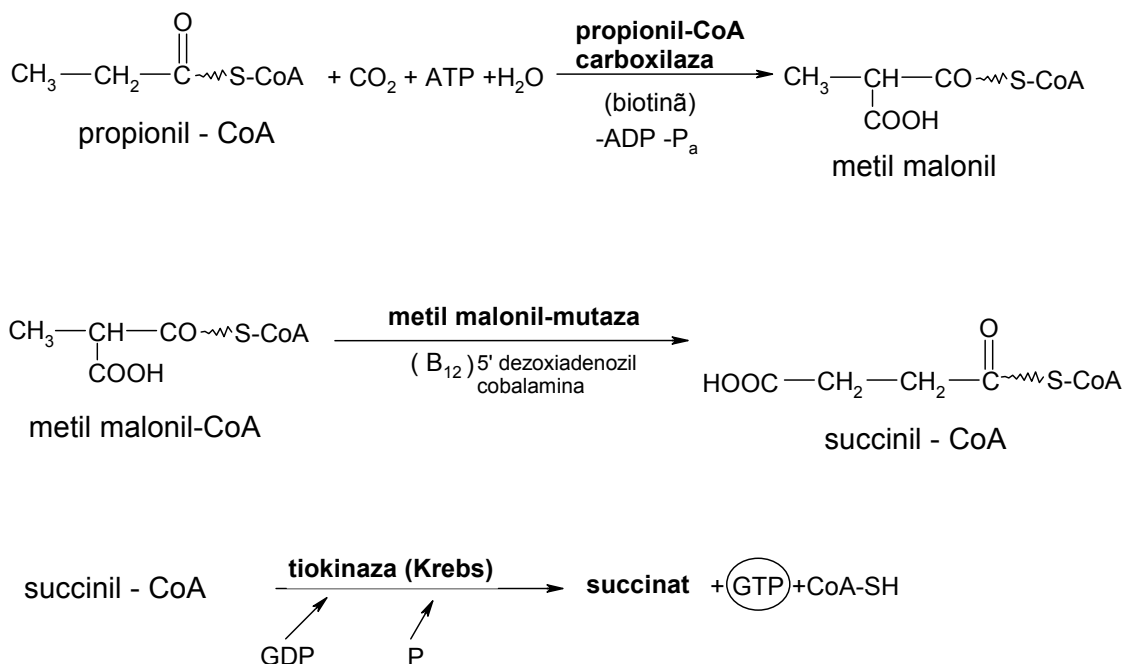
Oxidarea acizilor grași în peroxizomi

Se consideră că în peroxizomi debutează β -oxidarea acizilor grași cu catenă lungă, cu peste 20 de atomi de carbon, acizi ce nu sunt oxidați în mitocondrie. Aceștia sunt oxidați până la stadiul de octanoil-CoA, după care oxidarea va continua în mitocondrii. Implicarea peroxizomilor în metabolismul lipidic este dată de faptul că medicamentele ce scad nivelul trigliceridelor în sânge, cresc în paralel nivelul peroxizomilor. O particularitate a procesului, o constituie prima etapă a oxidării, catalizată de un sistem oxidazic, generator de apă oxigenată. Sistemul nu este sensibil la cianură.



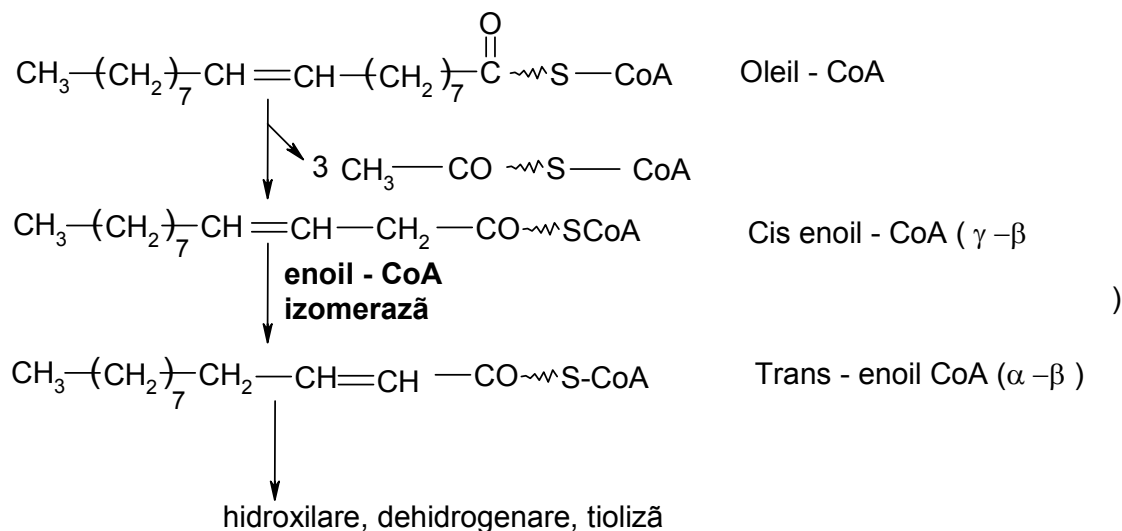
Absența congenitală a peroxizomilor produce sindromul Zellweger, maladie fatală în primele 6 luni de viață.

În cazul acizilor cu **număr impar de atomi de carbon** β -oxidarea se desfășoară asemănător, cu excepția ultimei etape, când ultimul acil-CoA rezultat este propionil-CoA, în loc de butiril-CoA. Catabolismul propionil-CoA se va desfășura în continuare pe o cale diferită, ce cuprinde reacțiile:



Oxidarea acizilor grași nesaturați

Acizii grași nesaturați (oleic, linoleic, linolenic, arahidonic etc) sunt catabolizați normal prin β -oxidare, până când scurtarea catenei cu câte doi atomi de carbon ajunge la formarea unui intermediar ce conține o dublă legătură în poziția cis $C\beta - C\gamma$ și nu în poziția normală trans $C\alpha - C\beta$.



În acest mod enoil-CoA izomeraza modifică atât poziția cât și orientarea dublei legături, permițând astfel reluarea normală a procesului de β -oxidare. Bilanțul energetic al catabolismului acizilor grași nesaturați este asemănător cu cel al acizilor grași saturați, mai puțin formarea unei molecule de FADH_2 pentru fiecare dublă legătură deja existentă.

Biosinteza acizilor grași

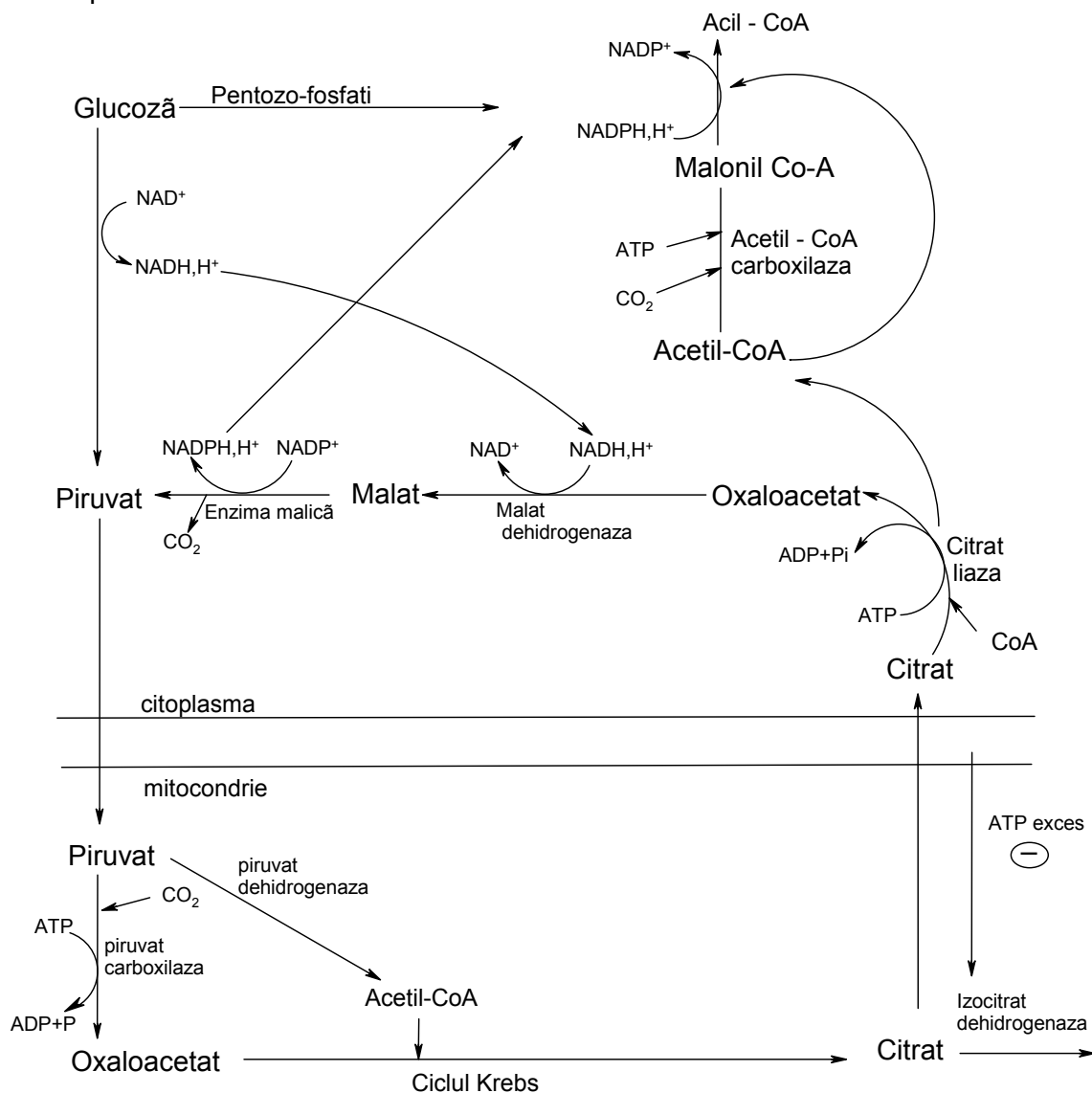
Excesul de calorii, de obicei de natură glucidică, se stochează prin conversie în acizi grași și se depozitează sub formă de trigliceride în toate țesuturile, dar predominant în țesutul adipos.

Precursorul sintezei este acetil-CoA, compus ce provine din catabolismul glucidic în principal și din cel proteic în secundar.

Condițiile necesare desfășurării biosintezei sunt:

- saturarea ciclului citric (asigurarea necesarului energetic)
- asigurarea necesarului de acil CoA la locul sintezei
- asigurarea necesarului de hidrogen, transportat de NADPH, H^+
- funcționarea normală a enzimelor procesului de biosinteză

Localizarea procesului depinde de tipul de biosinteză. Astfel procesul de de sinteză de novo are loc în citoplasmă, în timp ce alungirea catenei acizilor existenți se realizează în mitocondrii și în reticulul endoplasmic.

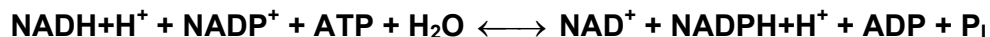


Procese premergătoare sintezei. Acetil-CoA se consumă în primul rând în ciclul citric, unde în prima etapă (ireversibilă) condensează cu acidul oxalacetic, formând acidul citric. Asigurarea necesarului de energie duce la saturarea ciclului citric prin acțiunea inhibitoare a ATP asupra izocitratdehidrogenazei, fapt ce generează acumulare de acid citric.

Acetil-CoA, formată în mitocondrie, nu poate traversa membrana mitocondrială, astfel că excesul de acil CoA va trece în citoplasmă (sediul sintezei acizilor grași) utilizând citratul ca sistem de navetare. Astfel, citratul poate traversa membrana mitocondrială, iar în citoplasmă se scindează în acil CoA și oxaloacetat. Acil CoA va fi utilizat în sinteza de acizi grași, în timp ce oxaloacetatul va fi retransformat în piruvat și retrimis în mitocondrie, unde va forma o nouă moleculă de acid citric.

Transportul prin intermediul acidului citric reprezintă legătura dintre ciclul citric și biosinteza acizilor grași, atât în ce privește asigurarea necesarului de acil-CoA cât și a echivalenților

reducători. Practic, ciclul de reacții, prin care se transportă o moleculă de acetyl – CoA din mitocondrie în citoplasmă, va avea următorul bilanț:



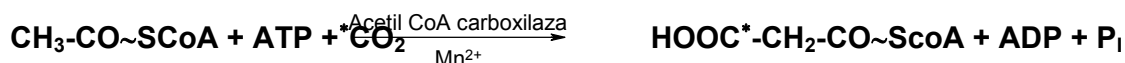
Astfel, în cazul sintezei unei molecule de acid palmitic, vor fi necesari 8 molecule de acetyl-CoA și 14 de NADPH, H⁺, din care 8 NADPH, H⁺ formați la transportul în citoplasmă a celor 8 molecule de acetyl CoA, iar restul de 6 NADPH, H⁺ fiind asigurați de calea pentozofosfaților.

După asigurarea cu reactanți, acetyl-CoA și NADPH, H⁺, în citoplasmă se va desfășura sinteza acizilor grași, ce cuprinde două etape:

- sinteza malonil-CoA
- sinteza acil-CoA (biosinteza propriu-zisă)

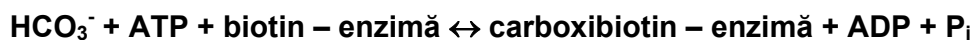
Sinteza malonil CoA

Deși acetyl CoA, furnizează toți atomii de carbon din constituția acizilor grași, nou sintetizați, procesul de sinteză necesită participarea CO₂.



AcetylCoA carboxilază are ca grupare prostetică biotina, de care se leagă prin intermediul unei grupări ε-amino a unui rest de lizină.

Reacția cuprinde etapele:

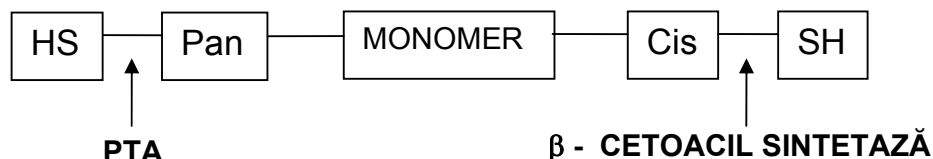


Carboxilarea acetyl CoA este etapa reglatoare a biosintezei acizilor grași, acetyl-CoA-carboxilaza fiind enzima de ritm a căii metabolice.

Enzima activă are o structură polimerică, fiind activată de citrat și inhibată de palmitoil-CoA. Enzima mai este reglată și prin procesul de fosforilare-defosforilare, forma activă fiind cea defosforilată. Acest tip de reglare se găsește sub control hormonal, insulina stimulând defosforilarea enzimei, deci are un efect activator, în timp ce glucagonul stimulează fosforilarea, inhibând activitatea enzimei.


Sinteza acil-CoA (biosinteza propriu zisă)

Procesul se desfășoară sub acțiunea unui complex multienzimatic numit acid gras sintetază. Acesta are o structură dimerică, fiind format din doi monomeri identici, așezați complementar pe sistemul cap-coadă. Fiecare monomer conține 7 domenii catalitice diferite, ce acționează succesiv. Transferul intermediarilor de reacție de la un domeniu catalitic la altul se realizează de către proteina transportoare de acil (PTA), ce leagă tioesteric intermediarii acil la nivelul unei grupări prostetice de 4-fosfopantoteină (Pan-SH). Unul din domeniile catalitice, β - cetoacil sintetaza, are de asemenea un situs de legare -SH pentru intermediarii acil la nivelul unui rest de cisteină (Cis-SH). În acest fel fiecare monomer al acid gras sintetazei poate fi reprezentat ca având 2 centre de legare pentru intermediarii de reacție:

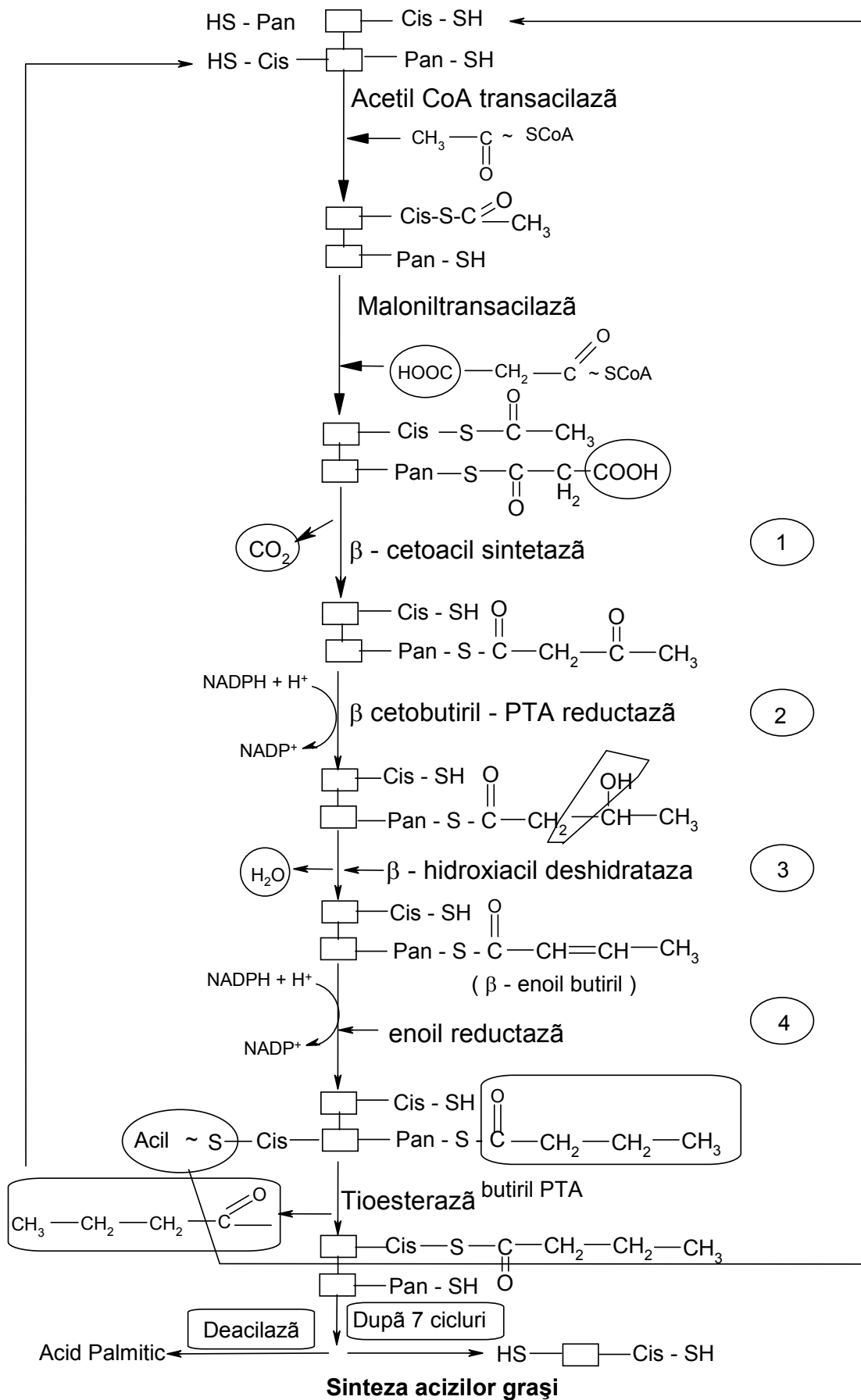


Ciclul de reacții 1- 4 se repetă de 7 ori, de fiecare dată fiind implicat un nou rest de malonil ~S-CoA, până când se formează palmitoil ~S-CoA. Acesta este detașat din complexul

$$\begin{array}{l} \text{H}_3\text{C}-\overset{*}{\underset{\text{O}}{\parallel}}\text{C}-\text{SCoA} + 7 \text{HOOC}-\text{CH}_2-\overset{*}{\underset{\text{O}}{\parallel}}\text{C}-\text{SCoA} + 14 \text{NADPH, H}^+ + 7\text{ATP} \longrightarrow \\ \longrightarrow \overset{*}{\text{CH}_3}-\overset{*}{\text{CH}_2}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{COOH} + 7 \text{CO}_2 + 6 \text{H}_2\text{O} + 8 \text{CoASH} + 14 \text{NADP}^+ + 7 \text{ADP} + 7 \text{P}_i \end{array}$$

8 Acetil-CoA + 14 NADPH + 14H⁺ + 7 ATP $\xrightarrow{\text{acid gras sintetaza}}$ 





Reglarea biosintezei acizilor grași

Din punct de vedere metabolic biosinteza acizilor grași este un proces caracteristic fazei anabolice și depinde de disponibilul de ATP și NADPH, H^+ . Enzima ce controlează calea metabolică este acil-CoA-carboxilaza. Enzima este reglată prin procesul de fosforilare–defosforilare (forma activă–defosforilată), având ca efectori alosterici pozitivi citratul și glicerofosfatul, iar ca efector alosteric negativ acil-CoA (reglare feed back prin produs final).

Insulina stimulează procesul de sinteză al acizilor grași atât direct, stimulând activitatea enzimelor acil-CoA-carboxilaza și ATP-citrat-liaza, cât și indirect, prin stimularea căilor metabolice ce furnizează molecule precursori pentru sinteză: calea pentozo fosfați→NADPH, H^+ și catabolismul oxidativ complet al glucozei→acetyl-CoA.

Hormonii hiperglicemianți, adrenalină și glucagon, inhibă procesul prin inhibarea (stimularea fosforilării) activității enzimei acil-CoA-carboxilaza.

Elongarea acizilor grași

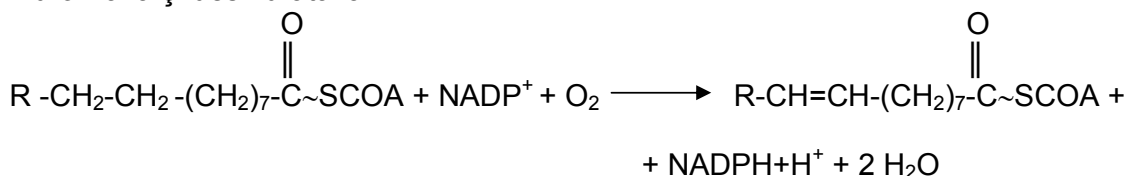
Este procesul prin care acizii grași existenți, endogeni și exogeni, sunt modificați prin alungirea lor cu un număr variabil de atomi de carbon. Procesul se desfășoară în reticulul endoplasmic și în mitocondrie și constă în adăugarea succesivă de fragmente de câte doi atomi de carbon.

În **reticulul endoplasmic** substratul preferat este palmitoil ~CoA, unitățile de doi atomi de carbon sunt furnizate de malonil ~CoA, iar reacțiile realizate sunt de tipul celor catalizate de acid-gras-sintetaza.

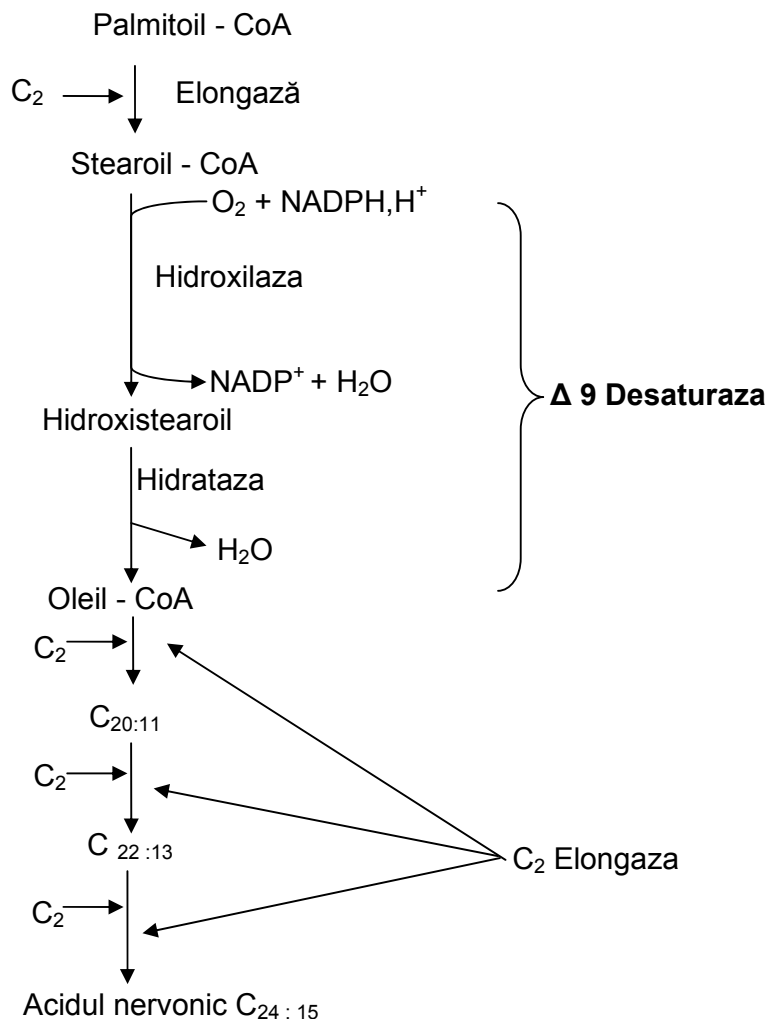
În **mitocondrie** sunt alungiți în special acizi cu catenă mai mică de 16 atomi de carbon, iar unitățile de doi atomi de carbon sunt furnizate de acetyl ~CoA. Sistemul enzimatic folosit constă în inversarea căii β -oxidării cu excepția ultimei etape, când acțiunea acil-CoA-dehidrogenazei este înlocuită cu cea a unei β -enol-reductaze NADPH dependente.

Biosinteza acizilor grași nesaturați

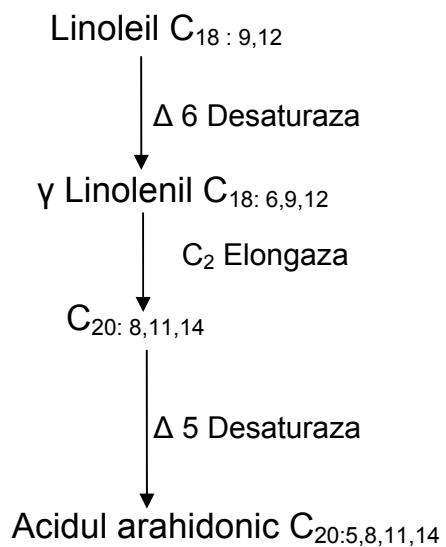
Procesul are loc în microzomii din ficat și alte organe, unde se găsește atașat de membrană sistemul **desaturazei**, un complex multienzimatic cu activitate catalitică de monooxygenază, hidroxilază și deshidratază.



Prima dublă legătură este introdusă în poziția 9 a acidului palmitic și stearic, aceștia transformându-se în acid palmitoleic și respectiv acid oleic. Acidul oleic se poate alungi cu 6 atomi de carbon, transformându-se în acid nervonic $C_{24:15}$.



Acizii grași polinesaturați, linoleic C_{18:9,12}, linolenic C_{18:6,9,12} și arahidonic C_{20:5,8,11,14} denumiți și acizi grași esențiali (AGE) se obțin fie din aportul alimentar, fie pornind de la acidul linoleic (acesta provenind de asemenea din aport alimentar).



Deficitul de AGE apare în primul rând datorită aportului alimentar insuficient, la pacienții ținuți mult timp pe perfuzii, în sindrom de malabsorbție și se caracterizează prin dermatite și timp de vindecare al rănilor mult mai lung.

Metabolismul glicerolului

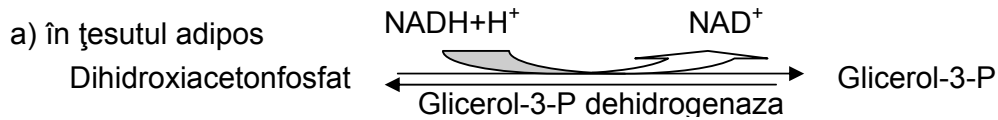
Sursele de glicerol din organism sunt:

- catabolismul triacilglicerolilor
- catabolismul glucozei cu formare de dihidroxiacetonfosfat

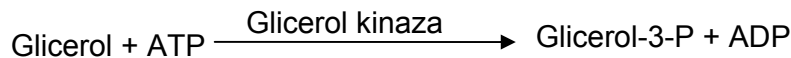
Fosfatază

- glicerol-3-fosfat $\xrightarrow{\text{Fosfatază}}$ glicerol + P_i

Ca orice precursor al unei căi metabolice, glicerolul este mai întâi transformat în forma activă metabolic de glicerol-3-fosfat. Acest lucru se poate realiza în mai multe variante:



b) în ficat și intestin



c) în celulele mucoasei intestinale 2-monoacilglicerolul este corespondentul formei activate a glicerolului

În țesutul adipos nu funcționează glicerol-kinaza, astfel că unica sursă de glicerol-3-P rămâne dihidroxiacetonfosfatul. Acest lucru explică dependența țesutului adipos de metabolismul glucozei și de acțiunea insulinei. Sub forma activă de glicerol-3-P, glicerolul este utilizat în sinteza de lipide (trigliceride, fosfolipide etc), în gluconeogeneză sau glicoliză.

Metabolismul trigliceridelor

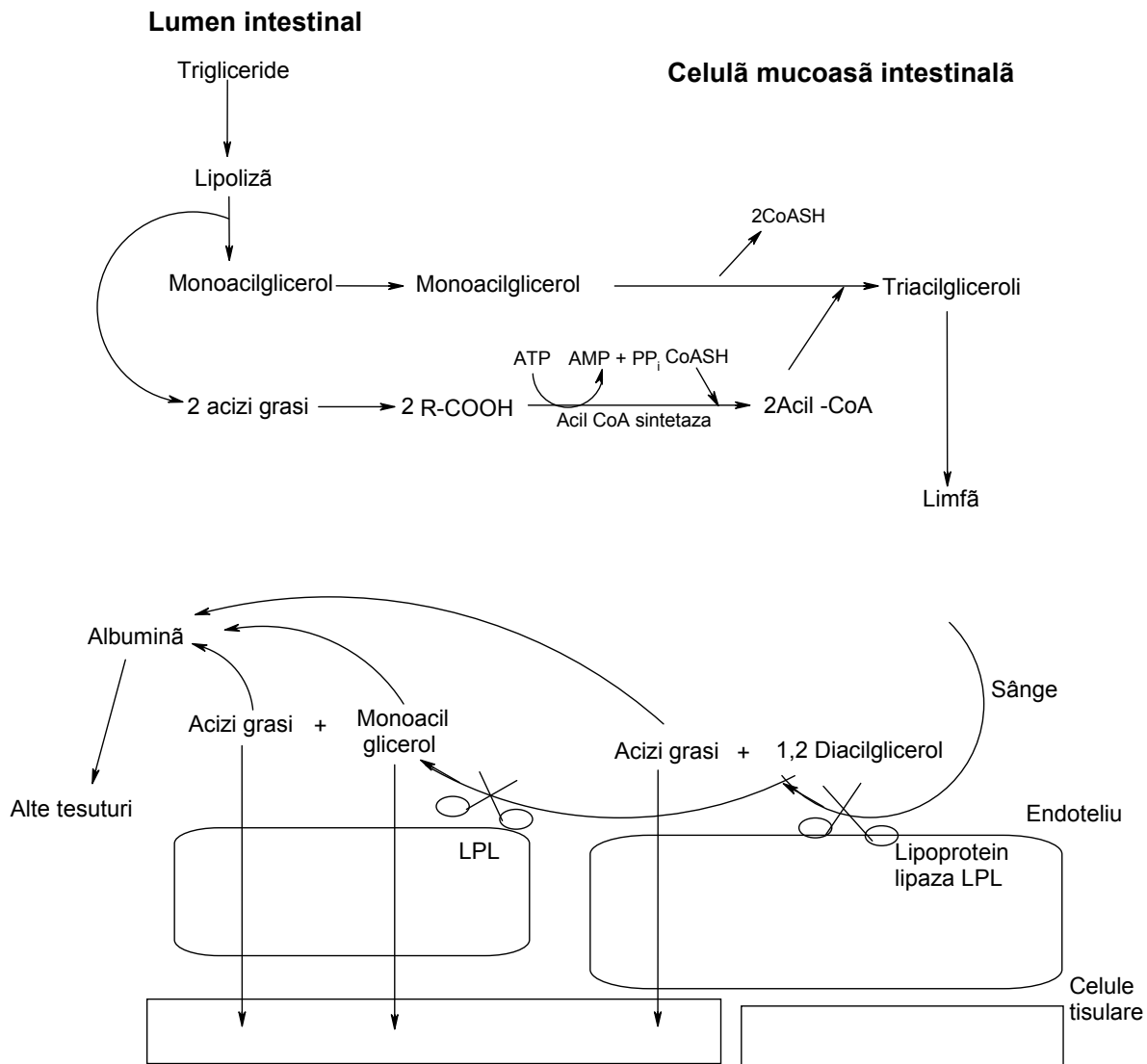
Metabolismul trigliceridelor se desfășoară preponderent în ficat, țesut adipos și intestin.

Metabolismul trigliceridelor exogene

Enzima lipoproteinlipază (LPL) acționează în țesutul adipos, mușchi scheletici, miocard, plămâni, rinichi, aortă, dar nu în ficat și creier.

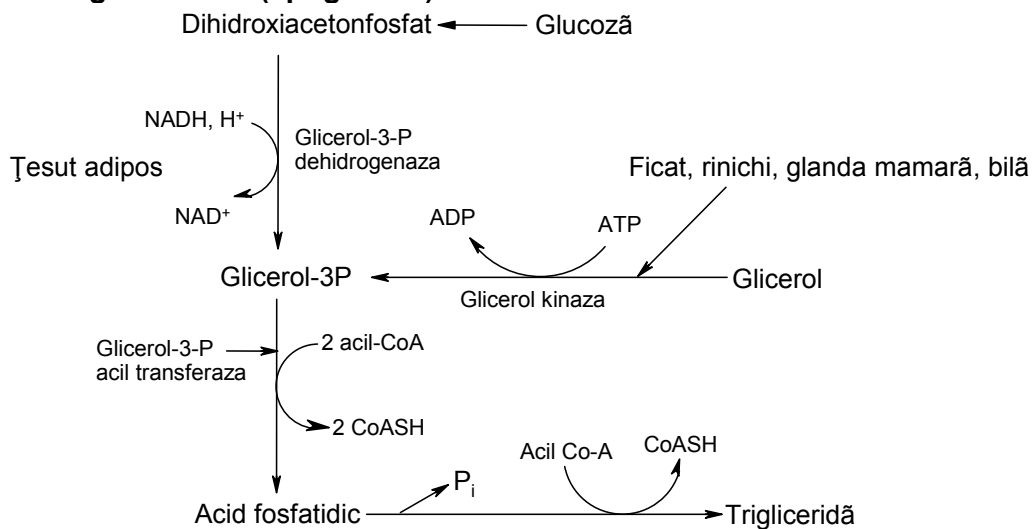
Sub acțiunea LPL sunt hidrolizate 90% din trigliceridele din chilomicroni. K_M al LPL din țesutul adipos este de 10 ori mai mare decât în miocard.

Astfel, după prânz, la un titru ridicat de trigliceride în sânge, acestea sunt utilizate de țesutul adipos. În perioada de foame trigliceridele aflate la o concentrație plasmatică mult mai mică vor putea fi utilizate numai de miocard și mușchii scheletici.



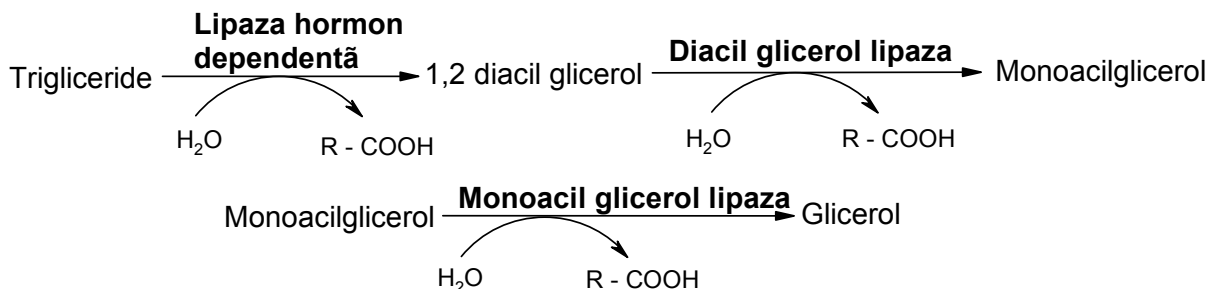
Metabolismul trigliceridelor din țesutul adipos

Sinteza trigliceridelor (lipogeneza) – se realizează conform schemei următoare:



Trigliceridele sintetizate vor fi stocate în adipocit sub forma unor picături lipidice. Etapa ce controlează această cale metabolică este cea a formării de glicerol –3–fosfat din dihidroxiacetonfosfat. Deoarece dihidroxiacetonfosfatul este intermediar al glicolizei, cale metabolică controlată de insulină, în acest mod insulina va controla și sinteza trigliceridelor din țesutul adipos.

Catabolismul trigliceridelor (lipoliza) – se realizează conform schemei

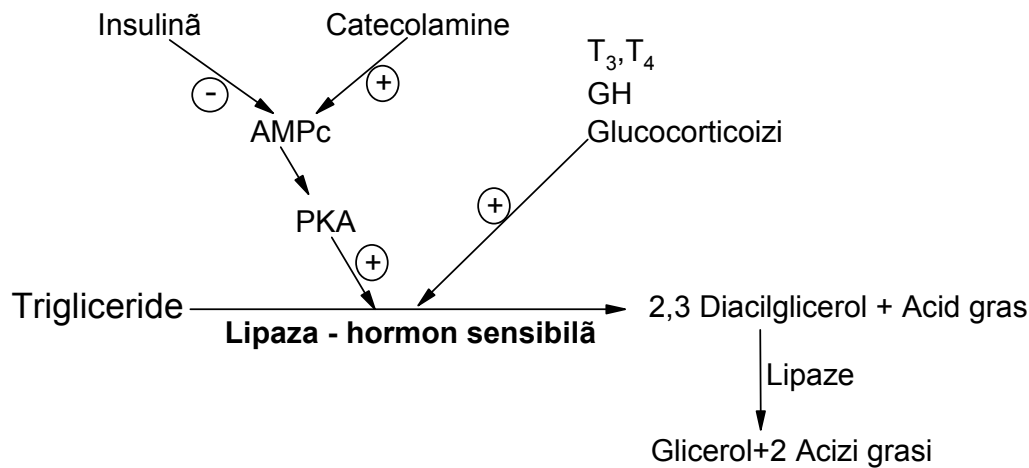


Etapa limitativă a căii este cea catalizată de lipaza hormon sensibilă, în acest fel evitându-se acumularea de mono și diacilgliceroli în celula adipoasă. Triglicerid (hormon) lipaza este reglată prin mecanismul de fosforilare–defosforilare, forma fosforilată fiind cea activă biologic. Enzima mai este reglată și hormonal, fiind stimulată de ACTH, TSH, catecolamine, glucagon, vasopresină și inhibată de insulină, prostaglandine E, acid nicotinic. Acizii grași și glicerolul trec în plasmă, unde acizii grași hidrofobi se leagă de albumină, constituind fracțiunea acizilor grași liberi (AGL)–valori normale 5–20 mg%. Valoarea AGL este minimă după prânz, dar crește ulterior, în starea de foame ajungând la valori de 5 ori mai mari. AGL formați constituie alternativa energetică a țesuturilor (cu excepția celor glucozo–dependente) în condițiile scăderii concentrației glucozei în perioada de foame. În acest fel se conservă glucoza rămasă pentru creier și eritrocite, în timp ce pentru mușchi, miocard, rinichi, acizii grași liberi vor constitui substratul energetic preferat și alternativ. În aceste țesuturi, după activare și transport în mitocondrie, AGL vor fi supuși β -oxidării în scop energetic.

Țesutul adipos este considerat principalul țesut al acțiunii insulinei, constituindu-se practic sub acțiunea acesteia (țesutul adipos are foarte puțini receptori pentru glucagon). Insulina stimulează formarea precursorilor lipogenezei prin:

- stimularea lipoproteinlipazei ce hidrolizează trigliceridele din chilomicroni cu formarea de acizi grași ce intră în adipocite
- stimulează intrarea de glucoză în țesut, urmată de glicoliza ce formează dihidroxiacetonfosfat

Insulina stimulează enzima cheie a sintezei trigliceridelor, glicerol-3-fosfat acil transferaza și inhibă enzima cheie a hidrolizei trigliceridelor–lipaza hormonsensibilă. Lipoliza în țesutul adipos, materializată prin hidroliza trigliceridelor, debutează odată cu diminuarea concentrației de insulină în perioada de foame, când nu mai este activată glicerol-3-fosfat acil transferaza și se dezinhibă, prin activarea fosforilării, lipaza hormonsensibilă. În plus, în stres, efectele sunt intensificate de acțiunea catecolaminelor.



Metabolismul trigliceridelor în ficat

Sinteza trigliceridelor

Precursorul sintezei trigliceridelor în ficat îl constituie excesul de AGL din plasmă, care ajungând în țesutul hepatic, pot suferi 2 tipuri de transformări:

- sinteza de trigliceride circulante endogene
- cetogeneză

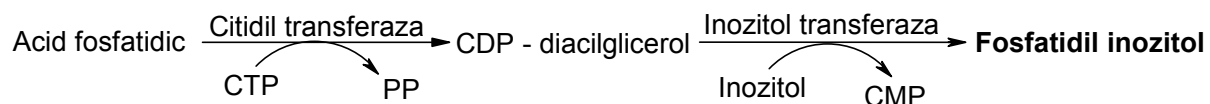
Sinteza de trigliceride circulante endogene

Acizii grași și glicerolul activat vor reacționa, formând trigliceride, cantitatea zilnică fiind cuprinsă între 25-50 grame. Spre deosebire de țesutul adipos, glicerolul-fosfat nu provine numai din dihidroxiacetonfosfat, ci și din fosforilarea glicerolului. În paralel, în ficat se mai sintetizează glicerofosfolipide, colesterol și proteine. În cazul asigurării acestora în cantități îndestulătoare, are loc constituirea unui complex lipoproteic numit VLDL (lipoproteine de densitate foarte joasă), asemănător chilomicronilor, dar de care diferă în primul rând prin tipul și concentrația apolipoproteinelor (care aici sunt apo B₁₀₀ majoritar și, în cantități mai mici, apo C și apoE). VLDL are $\rho=0,97$ grame/cm³ și o compoziție ce cuprinde 7% proteine și restul lipide dintre care 57 % trigliceride (TG), 20% fosfolipide (PL), 15 % colesterol esterificat și 8% colesterol liber. Particulele VLDL sunt secretate în exteriorul hepatocitelor prin exocitoză, după care circulă la nivel plasmatic, timpul de viață fiind de 15–60 de minute. Metabolizarea trigliceridelor din VLDL are loc la nivelul capilarelor tisulare sub acțiunea lipoproteinlipazei din endoteliul capilar, asemănător cu catabolizarea chilomicronilor.

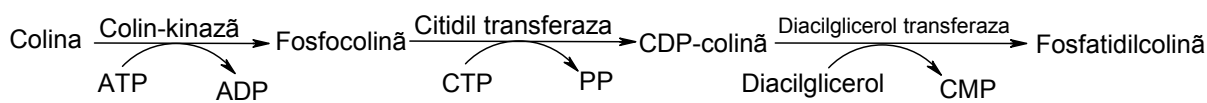
Metabolismul glicerofosfolipidelor

Această clasă de lipide are în comun o moleculă de glicerol-3-fosfat esterificată în pozițiile 1 și 2 cu resturi de acizi grași. Sinteza lor poate începe fie de la diacilglicerol-3-fosfat fie de la acid fosfatidic. Sinteza are loc în microzomi (ester-fosfolipide), peroxizomi (eter-fosfolipide sau plasmalogene) sau matrice mitocondrială (cardiolipină).

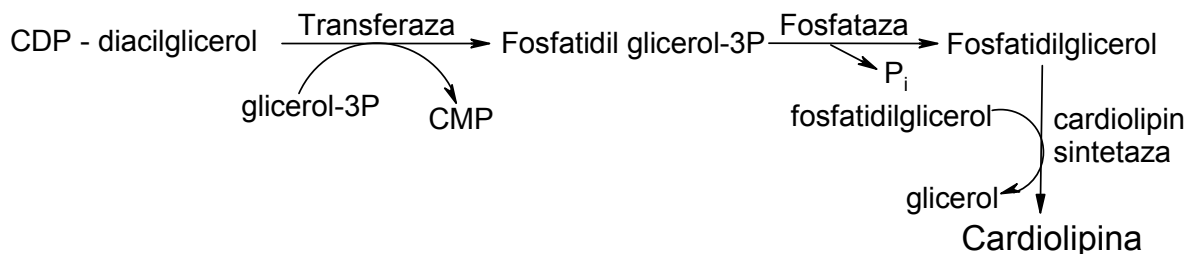
Sinteza fosfatidil-inozitol



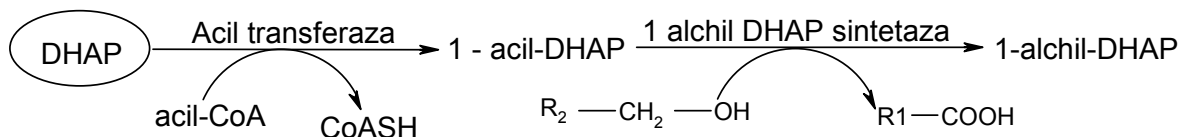
Sinteza fosfatidil-colină (lecitină)



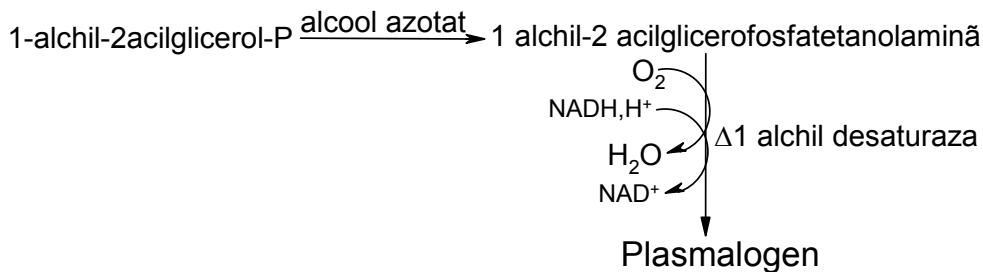
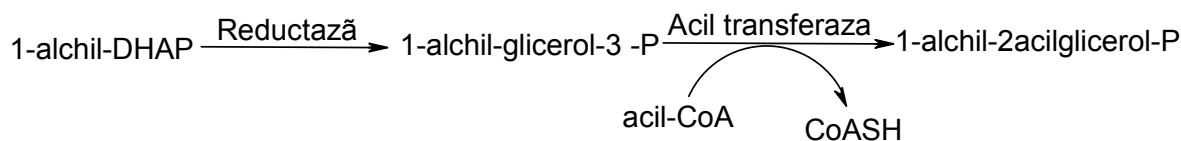
Sinteza cardiolinei



Sinteza plasmalogenelor

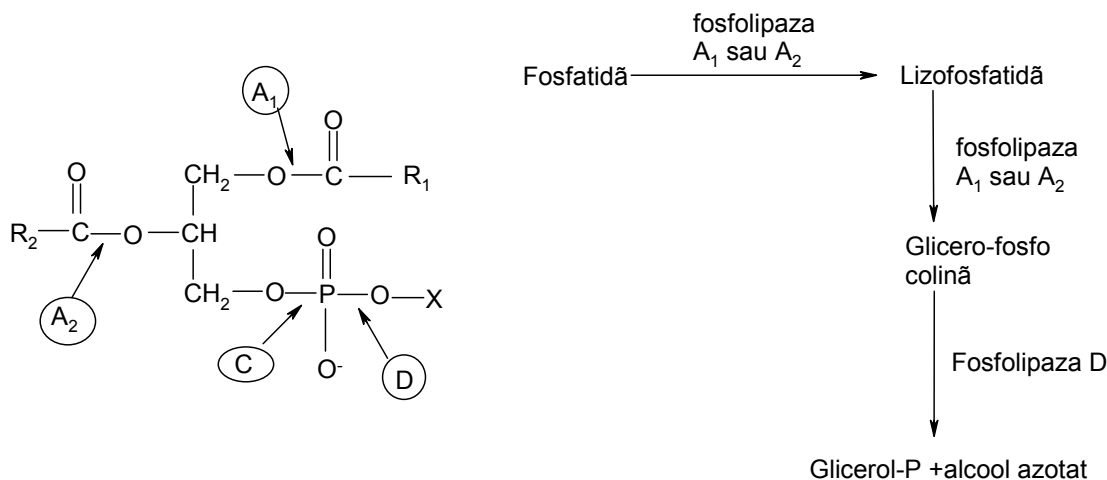


DHAP = Dihidroxiacetone-fosfat



Catabolismul glicerofosfolipidelor

Catabolismul glicerofosfolipidelor are loc sub acțiunea fosfolipazelor ce hidrolizează legăturile esterice. Acțiunea are loc gradat, în prezența succesivă a lipazelor A1, A2, C și D.



Rolul fosfolipidelor

Fosfolipidele au rol în sinteza lipoproteinelor plasmatic VLDL, unde constituie legătura între nucleul hidrofob, format din trigliceride și zona hidrofilă, de la exteriorul particulei lipoproteice, formată din proteine. VLDL elimină trigliceridele formate în ficat, prevenind infiltrația grasă a acestuia. Factorii ce vor participa la formarea fosfolipidelor hepatice (metionină, vitamina B₁₂, acid folic) vor realiza astfel o acțiune lipotropă.

Fosfolipidele sunt componente ale membranelor celulare, unde îndeplinesc rol funcțional sau structural. De exemplu, membrana eritocitară conține până la 50% fosfolipide. Dipalmitoilecitina are un rol de surfactant în pelicula de lichid de la suprafața alveolelor pulmonare reducând astfel tensiunea superficială a stratului apos de la suprafața plămânilor. Plămânii pot realiza acum, singuri, extensia completă. Fosfolipidele au rol și în solubilizarea colesterolului din bilă, loc unde fosfatidilcolina împiedică formarea calculilor colecistice.

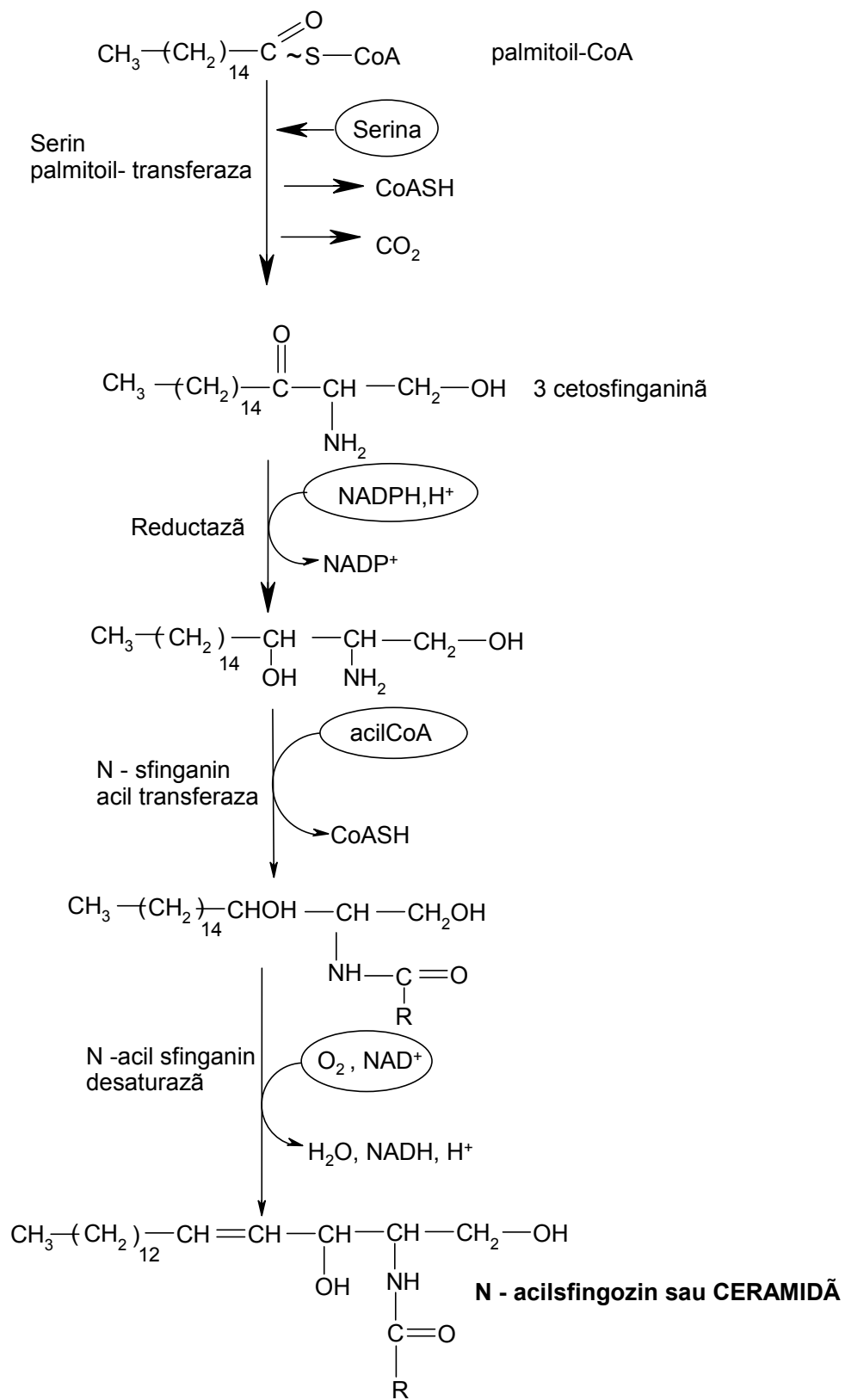
Un alt rol important este în transmiterea intracelulară de semnale la nivelul căilor de semnalizare. Factorul de agregare plachetar (PAF), fosfolipid de tip plamalogen, este mediatorul major al hipersensibilității, al reacțiilor acute inflamatorii și în socul anafilactic. Este sintetizat și eliberat de celulele polimorfonucleate, realizând agregare plachetară și chemotaxia polimorfonucleatelor.

Metabolismul sfingolipidelor

Sfingolipidele reprezintă cca. 25% din totalul lipidelor de la om, iar în creier cca. 6% din materia grasă.

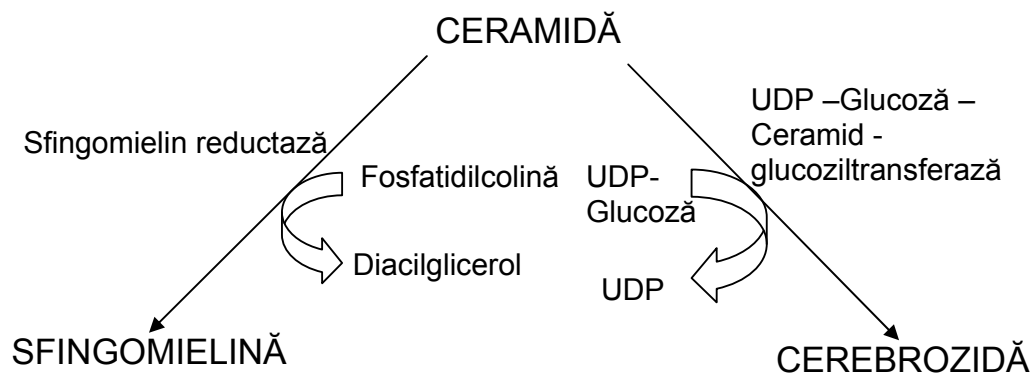
Sinteza sfingolipidelor

Are loc pornind de la ceramide (N-acilsfingozine). Sinteza acestora se desfășoară în membrana reticulului endoplasmic și cuprinde etapele prezentate în figura 14:

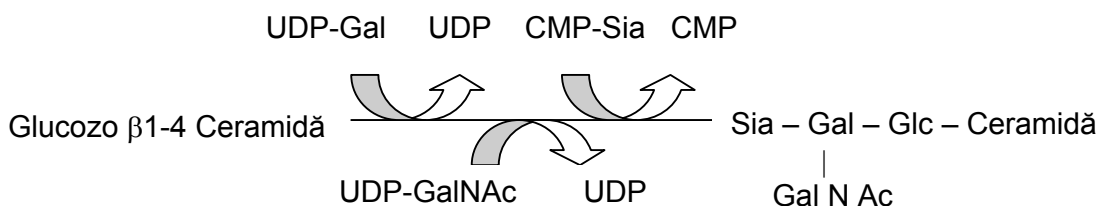


Sinteza sfingolipidelor

Sfingomielinele se obțin prin fixarea unei molecule de fosfocolină pe o ceramidă, la nivelul unor grupări –OH terminale (C1). În cazul cerebrozidelor, precursorul va fi de asemenea o ceramidă la care va avea loc fixarea unui rest glucidic la gruparea –OH primară, printr-o legătură β-glicozidică.



Sinteza ganglioizidelor are loc în reticulul endoplasmic și aparat Golgi, având ca precursor o cerebrozidă la care se adaugă succesiv monozaharide și derivați ai acestora.

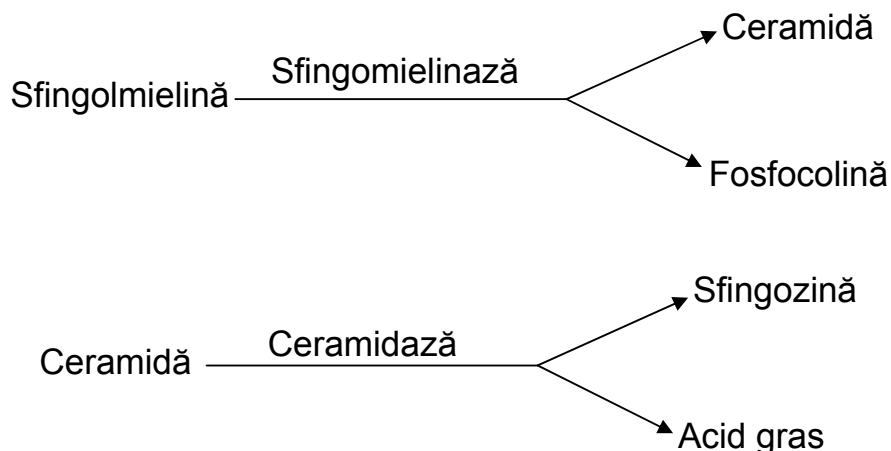


Sia – acizi sialici
 Glc – glucoză
 Gal – galactoză
 GalNAc – N-acetilgalactozamină

Pentru sinteza de sulfatide, dar și a celorlalte sfingolipide ce conțin grupări sulfat, se adaugă grupări sulfat la nivelul grupărilor –OH și –NH . Grupările sulfat sunt introduse de către gruparea sulfat activă PAPS (3-fosfoadenozin-5'-fosfosulfat).

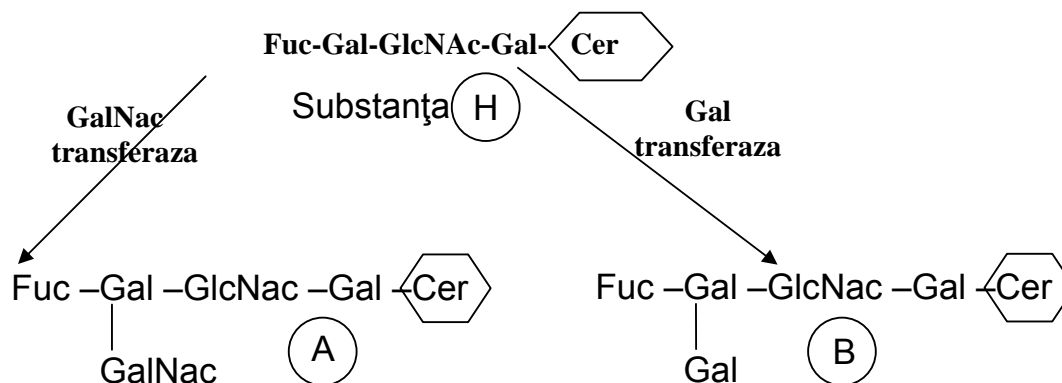
Catabolismul sfingolipidelor

Catabolismul se desfășoară la nivelul lizozomilor sub acțiunea unor enzime hidrolitice.



Ganglioizidele sunt catabolizate prin acțiunea unui mare număr de enzime, specializate fiecare pe detașarea unei anumite unități glicozidice. De ex. β -N-acetilhexozaminidaza A hidrolizează N-acetilgalactozamina terminală de la un ganglioizid GM₂. Deficitul acestei enzime, o caracteristică a bolii Tay-Sachs, produce acumularea acestui tip de ganglioizid, fapt ce produce fenomene patologice ca orbire, retardare mintală, hepatosplenomegalie și moarte timpurie. O metodă de diagnosticare a bolii constă în dozarea enzimei în culturi de celule.

Sfingolipide, markeri de grup sanguin. Substanțele de grup sanguin sunt componente ale membranei eritrocitare, ce diferă de la individ la individ pe baza polimorfismului genic. Deși există peste 200 de substanțe în această categorie sistemul ABO este cel mai important fiind utilizat ca marker de compatibilitate în transfuzii. Din punct de vedere chimic markerii sunt glicosfingolipide, iar specificitatea lor antigenică este dată de variațiile la nivelul zaharului terminal.



Enzimele GalNac și Gal transferază sunt codificate de 2 variante alelice ale aceleiași gene, fiind notate alela A și alela B. O a treia variantă alelică a genei, numită alela 0 codifică o formă inactivă de transferază astfel că markerul va rămâne la forma de bază H.

În cadrul indivizilor aparținând rasei caucaziene, aproximativ 40–45% din indivizi au profilul alelic al genei de tip 00, deci au markeri numai de tipul H și corespund grupei de sânge 0. Alte 40–45% din indivizi au alela A, fie în două copii aminoacizi (homozigot), fie în combinație A0 (heterozigot). În ambele cazuri indivizii exprimă markeri de tip A, corespunzători grupei de sânge A. 10% din indivizi au alela B, fie în două copii BB (homozigot), fie în combinație B0 (heterozigot). În ambele cazuri indivizii exprimă markeri de tip B, corespunzătoare grupei de sânge B. Restul de 5% din indivizi au profilul genei de tip AB sau BA, exprimând ambele tipuri de markeri și aparținând grupei de sânge AB. Pentru alte grupe de sânge diferențele sunt date în plus de secvența oligozaharidelor sau de secvențe diferite în aminoacizi la nivelul glicoproteinelor de membrană.

Patologia metabolismului sfingolipidelor. Este dată de defecte la nivelul enzimelor lizozomale ce catabolizează sfingolipidele. Ca rezultat se produc acumulări de sfingolipide în lizozomi apărând boala stocării de sfingolipide sau sfingolipidoze. Deficitul enzimatic este prezent în toate țesuturile. În caz de deficit total, boala este severă afectând sistemul nervos (caracterizat printr-un conținut ridicat de sfingolipide), ficatul (hepatosplenomegalie), produce orbire de exemplu maladia Tay-Sachs. În general boala este rară, dar în unele populații, evreii Askenazi frecvența este de 1:3600. În cazul unui defect parțial, de exemplu boala Gaucher's, debutul bolii are loc în stadiul adult, fără a afecta sistemul nervos, dar generând splenomegalie, trombocitopenie. Boala este rară dar frecventă 1:600 la evreii Askenazi.