

**Pentru materialul de curs, corespondenta se realizeaza cu cadrul de predare,
la adresa de corespondenta de mai sus**

Cursul 6

Notiuni de Metabolism al lipidelor

1. Categoriile de lipide si caracteristici ale acestora

- În organism se deosebesc 2 categorii de lipide:
 - **Lipidele de rezervă** → au localizare electivă în țesutul adipos; sunt constituite esențial din triacilgliceroli; provin parțial din lipidele alimentare (exogene) sau din precursori nelipidici (glucide) asigurați printr-un exces alimentar (grăsimi endogene)
 - **Lipidele de constituție** → sunt lipide complexe, reprezintă „un element constant al țesuturilor” care nu variază în cantitate și compoziție nici în stările extreme de inaniție; reprezintă în medie 10% din masa uscată a țesuturilor, servesc ca izolatori ai unor structuri sau participă la alcătuirea membranelor limitante ale unor celule și organite celulare, cum ar fi: mitocondriile, microzomii, membrana celulară.
- Caracteristici ale lipidelor:
 - Prin arderea unui gram de lipide se eliberează 9,3 kcal
 - Pot fi utilizate ca sursă de energie în anaerobioză
 - Constituie forme de organizare ale depozitelor de energie
 - Reprezintă componente ale membranelor celulare
 - Contribuie la vehicularea anumitor substanțe cu caracter hidrofob
 - Unele au proprietăți tensioactive (ex: menținerea integrității alveolelor pulmonare)
 - Sunt componente protective ale peretelui celular al unor celule
 - Unele lipide îndeplinesc roluri funcționale-hormonii lipidici

2. Digestia lipidelor

- **Componentele lipidice principale ale rației alimentare** sunt triacilglicerolii, după care urmează PL (lecitine, cefaline, sfingomieline), colesterolul liber și esterificat, carotenii și vitaminele liposolubile.
- Lipaza din cavitatea bucală este practic lipsită de importanță.
- Lipaza gastrică (secretată de stomac), împreună cu cea bucală inițiază digestia lipidelor prin hidroliza TAG (cu lanț scurt, mediu și catenă nesaturată de acizi grași) → se formează 1,2-diacilgliceroli și AG
- Sediul principal al procesului digestiei este, la adult, intestinul subțire, unde acționează sucul pancreatic, intestinal și bila. Lipidele, sub acțiunea acestor sucuri, sunt dispersate formând emulsii cu diametrul de 0,5-1 microni. Asupra lipidelor emulsionate acționează enzimele:
 - Lipazele pancreatice → hidrolizează TAG la glicerol, acizi grași și 2-monoacilglicerol
 - Colesterolesterazele pancreatice → hidrolizează esterii de colesterol la colesterol liber și AG

–Fosfolipaza A2 pancreatică → hidrolizează PL în lizofosfatide solubile și AG

3. Absorbția lipidelor

•În urma digestiei, lipidele sunt transformate în compuși diferiți, absorbția lor fiind realizată în funcție de natura compușilor rezultați.

•Lipidele alimentare nehidrolizate și produșii lor de hidroliză, împreună cu acizii biliari formează o fază solubilă constituită din miceli mixte. Acestea pătrund în spațiile intervilozitare de la nivelul jejunului proximal, iar lipidele din constituția lor sunt absorbite.

•În enterocite, produșii de hidroliză ai lipidelor reconstituie moleculele inițiale de TAG: fosfatide și acil-colesterol. Acestea, împreună cu mici cantități de proteine formează particule lipoproteice, numite chilomicroni, care ajung în circulația generală

4. Vehicularea

•Vehicularea lipidelor în organism se realizează pe cale limfatică și sanguină. Marea majoritate a lipidelor absorbite trec în circulația limfatică, iar restul este transportat pe calea venei porte la ficat.

•Chilomicronii reprezintă forma majoră de transport a lipidelor plasmatic, fiind contiuți din:

–Proteine – 1-2%

–TAG – 86%

–PL – 8%

–Colesterol liber și esterificat – 4%

•În endoteliul capilarelor tisulare, chilomicronii sunt desfăcuți de către *lipoproteinlipaza*, care hidrolizează TAG din interiorul particulelor, eliberând AG (ulterior trecuți în țesuturi). Plasma devine limpede, fenomenul fiind denumit *clarefierea plasmei*, proces la care participă heparina.

5. Posibilități de metabolizare a lipidelor

•Transformările metabolice ale lipidelor cuprind următoarele procese biochimice:

–Catabolismul acizilor grași

–Biosinteza acizilor grași

–Metabolismul glicerolului

–Metabolismul TAG

–Metabolismul fosfatidelor

–Metabolismul sfingolipidelor

–Metabolismul colesterolului

–Cetogeneza

I. Metabolismul acizilor grași

• Acidul gras reprezintă componenta cu valoare energetică deosebită din structura TAG, reprezentând 90% din masa lor și care, fiind puternic hidrogenat, înmagazinează cea mai mare cantitate de energie.

I.1. Catabolismul acizilor grași prin β -oxidare

• Prin catabolizarea acizilor grași rezultă o mare cantitate de energie.

• La catabolizarea a 100 g glucoză $\rightarrow \Delta G_0' = -347$ kcal

• La catabolizarea a 100g ac. palmitic $\rightarrow \Delta G_0' = -924$ kcal

• Procesul de catabolism este localizat în ficat. Alte organe capabile de catabolism: plămân, rinichi, țesutul adipos, sistemul reticulo-endotelial, iar în condiții de aerobioză sunt capabile de catabolism și mușchiul striat scheletic și miocardul.

Procesul de catabolism se desfășoară în trei etape:

— **β -oxidarea acidului gras** \rightarrow molecula de acid gras suferă un proces de oxidare la C din poziția β , care este urmat de desprinderea unui fragment de atomi de C sub formă de acetyl-CoA

— **Ciclul acizilor tricarboxilici (ciclul Krebs)** \rightarrow restul de acetyl-CoA este degradat, atomii de C sunt eliminați ca dioxid de carbon, iar atomii de hidrogen sunt lăbilizați prin dehidrogenări și fixați pe coenzime

— **Lanțul respirator** \rightarrow are loc oxidarea hidrogenului fixat pe coenzyme

β -oxidarea acizilor grași are loc în trei etape:

• **activarea acizilor grași** are loc în citosol, sub acțiunea tiokinazei, urmată de

• **transferul acil-CoA din citoplasmă în mitocondrii**, sediul β -oxidării.

• **β -oxidarea propriu-zisă**, care cuprinde o secvență de patru reacții: 2 dehidrogenări, separate de o hidratare, urmate de o reacție de tioliză.

• Rezultatele acestor patru reacții sunt:

• o moleculă de acetyl-CoA

• o moleculă de acil-CoA, cu 2 atomi de carbon în moleculă mai puțin decât molecula de plecare

În cadrul β -oxidării, produsul unei reacții este consumat în reacția subsecventă, astfel încât intermediarii nu se acumulează.

• **Sucesiunea de reacții redată se repetă de $(n/2)-1$ ori**, rezultatul final fiind eliberarea a $n/2$ molecule de acetyl-CoA (unde n = nr. de atomi de C în moleculă)

• Procesul de β -oxidare evoluează succesiv din 2 în 2 atomi de C ceea ce permite considerarea procesului ca evoluând ciclic într-o „**spirală**” („**spirală lui Lynen**”)

• **Ciclul citric** degradează cei $n/2$ moli de acetyl-CoA, fiecare mol transformându-se în dioxid de carbon, cu generarea concomitentă a 3 moli NADH și 1 mol de FADH₂, precum și a unui mol de ATP, refăcându-se CoA-SH.

I.2. Catabolismul acizilor grași prin α -oxidare

- Acest tip de reacție se desfășoară atât la plante, cât și la animale, dar predomină la primele. Ea constă în oxidarea atomului de C situat în poziția α față de gruparea carboxil.
- La om, această reacție are semnificație în biosinteza α -hidroxiacizilor, precum și în metabolismul fitolului.
- Fitolul este un alcool superior nesaturat (prezent în grăsimile animale, lapte și produse lactate) care, prin oxidare, conduce la acid fitanic (care este degradat în SN prin α -oxidare).
- Maladia lui Refsum**, care se transmite ereditar, este caracterizată prin absența enzimei fitanat- α -hidroxilază, și are loc acumulare de acid fitanic în SN, producând tulburări grave.

1.3.Catabolismul acizilor grași prin omega-oxidare

- Reprezintă oxidarea ultimului atom de C din moleculă (poziția omega) față de gruparea carboxil, rezultând acizi dicarboxilici cu același număr de atomi de C. Cel mai bine se pretează acestui proces acizii grași cu catenă formată din 10-12 atomi de C.
- Procesul implică acțiunea oxidazelor cu funcție mixtă care necesită citocrom P-450, oxigen și NADPH.

1.4.Catabolizarea acizilor grași nesaturați

- Acizii nesaturați reprezintă o fracțiune importantă în constituția grăsimilor animale: *acid oleic, acid linoleic, etc.* Aceștia sunt catabolizați oxidativ în principal cu ajutorul enzimelor β -oxidării,
- Bilanțul energetic al catabolizării acizilor grași nesaturați este apropiat de cel al celor saturați, \rightarrow bilanț caracterizat prin obținerea unei cantități de ATP mai mică cu 2 moli / dubla legătură.

1.5.Biosinteza acizilor grași

- Sinteza lipidelor cuprinde ca proces esențial sinteza de acizi grași (rol în stocarea rezervelor energetice ale organismului) și, în special de acid palmitic (majoritar la mamifere).
- Precursorul acestei sinteze este acetyl-CoA (de origine glucidică), procesul fiind dependent de existența unui exces de glucoză.
- Oferta de glucoză îndeplinește roluri multiple în sinteza AA:
 - Ca sursă de hidrogen necesar sintezelor (calea pentozofosfaților sau a fosfogluconatului) – rol specific pentru NADPH
 - Ca sursă de acetyl-CoA (substrat pentru sinteza AG)
 - Ca factor de stimulare a intensității maxime a ciclului citric

Biosinteza acizilor grași cuprinde:

A.Biosinteza propriu-zisă „de novo” prin care se realizează legarea succesivă a câte doi atomi de C la acetyl-CoA \rightarrow realizată în citoplasmă;

B.Elongarea acizilor grași exogeni sau endogeni, pentru a face față necesităților tisulare \rightarrow în reticulul endoplasmatic / în mitocondrii, prin inversarea β -oxidării

A.Etapa sintezei propriu-zise

- are loc cu participarea unui complex multienzimatic denumit acid gras sintetază, o proteină cu structură dimeră, fiecare unitate fiind alcătuită din 7 proteine cu activitate catalitică.
- reacțiile sintezei sunt: 2 hidrogenări întrerupte de o deshidratare și urmate de o tioliză.

—Mai pot funcționa ca molecule primare și:
—Butiril-CoA (în ficat și glanda mamară)
—Propionil-CoA → pentru AG cu număr impar de atomi de C
Reglarea sintezei de AG implică o reglare metabolică (de reactant și alosterică) și o reglare hormonală

•AG în general își reglează propria lor sinteză printr-un mecanism de retroinhibiție.

•Reglarea hormonală

•Insulina favorizează sinteza de acizi grași prin stimularea:

—Oxidării complete a glucozei

—Căii pentozo-fosfaților

—Starea nutrițională deține un rol important în viteza cu care are loc sinteza de AG (↑ aportul glucidic ⇒ ↑ viteza de sinteză a AG)

•Glucagonul și adrenalina:

—Inhibă acid gras sintetaza

B.Elongarea acizilor grași

•Acizii grași exogeni sau endogeni pot fi alungiți prin adăugare de câte 2 atomi de C:

—Dacă alungirea are loc în mitocondrie unitățile de C sunt furnizate de acetil-CoA; sunt elongați AG cu catenă scurtă

—Dacă elongarea are loc în RE, unitățile de C sunt furnizate de malonil-CoA,

•Substratul preferat pentru elongare este, în cele mai multe cazuri, **palmitil-CoA**. Enzimele sunt diferite de AG-sintetaza. În cele mai multe țesuturi, palmitatul este convertit la stearat.

•Creierul conține unul sau mai multe sisteme de elongare care sintetizează acizii grași cu catenă lungă (până la 24 C) necesari pentru sfingolipide, în cadrul procesului de mielinizare.

II. Metabolismul glicerolului

•Glicerolul este o componentă importantă a acilglicerolilor și a altor glicerolipide.

•Sursele de glicerol sunt:

—Catabolismul triacilglicerolilor

—Catabolismul glucozei

Forma activă, utilă în metabolism a glicerolului este glicerol-3-fosfatul, care, prin hidroliză, eliberează acid fosforic, cu obținere de glicerol (inactiv metabolic).

•Utilizarea metabolică a glicerolului vizează trei direcții:

—Catabolizarea oxidativă, care urmează calea Meyerhof-Embden

—Gluconeogeneza, care urmează calea gluconeogenetică parțială

—Utilizarea în sinteze de lipide (după transferul lui în ACID FOSFATIDIC)

—În țesutul adipos, glicerol-kinaza este absentă și nu se poate forma glicerol-fosfat ⇒ țesutul adipos este dependent de metabolismul glucozei și de insulină.

III. Metabolismul triacilglicerolilor

•Triacilglicerolii (trigliceridele) reprezintă forma de depozitare a excesului caloric al organismului. Se găsesc în cantități mari în țesutul adipos.

•Clasificarea TAG

–TAG circulanți → din limfă și sânge

•TAG circulanți endogeni → vehiculați de prebetalipoproteine

•TAG circulanți exogeni → vehiculați de chilomicroni

–TAG tisulari

•Metabolismul TAG este localizat în mod particular în ficat și în țesutul adipos și este dependent de concentrația glucozei în sânge.

•Metabolismul TAG reprezintă punctul central al metabolismului lipidic și cuprinde:

–Catabolismul (hidroliza) cu eliberare de acizi grași și glicerol

–Anabolismul, având ca precursori acizii grași și glicerolul

III.1.Catabolismul TAG

–TAG circulanți (plasmatici)

•sunt vehiculați sub forma unor complexe lipoproteice, asigurându-se astfel stabilitatea lor în plasmă.

•Sunt captați de țesuturi care prezintă la nivelul membranei endoteliului capilar enzima *lipoproteinlipază* (lipaza factorului de clarefiere) – ex: țesutul adipos. Enzima se mai află în inimă, ficat, rinichi și este activată de heparină.

–TAG tisulari

•sunt hidrolizați sub acțiunea unor lipaze, transformare ce are loc în trei trepte, fiecare etapă este catalizată de enzime diferite.

•Intermediarii NU se acumulează în țesuturi pentru că sunt hidrolizați cu o viteză mai mare decât cea cu care se formează.

III.2.Biosinteza TAG

Biosinteza TAG constă în esterificarea glicerolului cu acizi grași. Are loc în citoplasmă (cu viteză mai mică) și în microsom

•Precursorii biosintezei sunt:

–Radicalii acil activați

–Glicerolul sub formă activă de glicerol fosfat,

•În sinteza TAG acționează enzime specifice – TRANSACILAZE.

IV. Metabolismul fosfatidelor

•Fosfatidele sunt componente structurale ale pereților celulari și posedă capacitatea de a se fixa la limita de separație dintre mediul hidrofil și hidrofob,

•Prezintă un caracter amfipatic → participă la formarea structurilor lipoproteice din membranele celulare, la alcătuirea chilomicronilor și a altor lipoproteine plasmatice.

•Durata medie de viață a unei fosfatide este mult mai scurtă decât viața componentelor proteice ale membranelor,

Rolul sintezei fosfatidelor

•Procesul este localizat mai ales în țesutul hepatic, unde se constituie 60% din lecitine și 20% din cefaline.

•Rolul:

–Asigurarea componentelor fosfatidice necesare constituirii lipoproteinelor plasmatice

–Asigurarea fosfatidelor necesare altor țesuturi

- Proprietățile tensioactive ale PL joacă un rol important în bilă, unde sunt implicate în solubilizarea colesterolului. Dereglarea producției și secreției de PL poate conduce la formarea de calculi de colesterol și de pigmenți biliari.

-

V. Metabolismul colesterolului

- Colesterolul este un derivat ciclopentanoperhidro-fenantrenic, cu 27 de atomi de C în moleculă, din care 19 în ciclu și 8 în catena laterală

- Colesterolul – este un component al organismului în cantitate de 130-150 g la adult, fiind prezent majoritar în țesutul nervos, cortexul suprarenal, pielea și ficat. Calculii vezicii pot conține până la 99% colesterol.

- Originea colesterolului din organism este dublă:

- Colesterolul exogen → din aportul alimentar

- Colesterolul endogen → din biosinteza realizată în organism

- *Funcțiile colesterolului:*

- Realizarea structurilor lipoproteice celulare și a lipoproteinelor stabile din plasmă

- Este precursorul hormonilor steroizi (corticosuprarenalici și gonadici)

- Constituie materia primă pentru biosinteza acizilor biliari

- Este precursor al vitaminei D3 (colecalfiferol)

Digestia, absorbția și transportul colesterolului

- Aportul alimentar zilnic: 500-1200 mg colesterol

- Alimentele cu conținut ridicat în colesterol sunt: creierul (2300 mg / 100 g aliment), gălbenușul de ou (230 mg / 100 g gălbenuș), ficatul (420 mg / 100 g aliment).

- În lumenul intestinal există **colesterol endogen și exogen**, ambele forme urmând aceleași transformări. Colesterolul este stabilizat prin încorporarea sa în picăturile de emulsie și în agregatele micelare, din acestea din urmă colesterolul fiind absorbit în enterocite. Capacitatea de absorbție intestinală a colesterolului este limitată 0,2-0,5 g / 24 h. Colesterolul biliar se află în fază micelară și, ca urmare, se absoarbe mai repede decât cel exogen.

- În enterocite, colesterolul este esterificat în majoritate și împreună cu fracțiunea liberă este încorporat alături de acilgliceroli, PL și proteine în chilomicroni. Ulterior, acesta trece în vasele limfatice, de unde, prin canalul toracic, trece în plasmă.

- Colesterolul chilomicronic este preluat de celula hepatică, după o prealabilă cedare de TAG și transformarea chilomicronilor în reziduu chilomicronic.

V.1. Biosinteza colesterolului

- Toate țesuturile animale sunt capabile de sinteza de colesterol într-o măsură mai mare sau mai mică. Capacitatea maximă de sinteză o prezintă ficatul, pielea, intestinul, cortexul suprarenal și glandele sexuale. La nivel celular, sinteza de colesterol este localizată în microzomi și în citoplasmă.

- În decursul procesului de biosinteză se succed cinci etape

Reglarea sintezei de colesterol

- Trebuie ținut cont de faptul că:

–**Sinteza de colesterol este un proces endergonic** care necesită 36 de moli ATP pentru 1 mol colesterol.

Colesterolul hepatic poate participa la una din următoarele căi metabolice:

–**Excreția de bilă sub formă de colesterol liber, sau transformarea în săruri biliare** (zilnic 250 mg săruri biliare și 550 mg colesterol liber sunt pierdute în circulația entero-hepatică)

–**Esterificare și stocare** sub formă de colesterol esterificat în ficat

–**Încorporarea în lipoproteine (LDL și VLDL)** și secreția lor în circulație

•În cazul unei diete sărace în colesterol, ficatul va sintetiza aproximativ 800 mg de colesterol.

Reglarea hormonală

•*Insulina* → intervine în mod indirect în reglarea sintezei de colesterol, având un efect antilipolitic. În DZ sau diabetul experimental, sinteza de colesterol crește prin favorizarea în aceste condiții a lipolizei în țesutul adipos.

•*Tiroxina* → scade colesterolemia

•*Estrogenii* au efect de reducere a sintezei de colesterol

V.2.Utilizarea și eliminarea colesterolului

•Nucleul steranic nu poate fi degradat până la dioxid de carbon și apă → se elimină sub forme inactive.

•*Modalități de eliminare a colesterolului:*

–Prin materiile fecale → *sub formă de steroli neutri* (colestanol și coprostanol) rezultați în urma acțiunii florei microbiene intestinale asupra colesterolului adus cu bila și neabsorbit, precum și asupra celui provenit din alimente sau din celulele descuamate ale peretelui intestinal

–Colesterolul excretat în bilă → este reabsorbit în circulația portală și readus la ficat, urmând ciclul enterohepatic. La o compoziție nesatisfăcătoare a bilei din punct de vedere a solubilizării colesterolului se formează calculii colesterolici

–Calea cutanată (glande sebacee) sau prin descuamarea mucoasei intestinale

–

Modalități de transformare a colesterolului:

•**În ficat → acizi biliari** (forma majoră sub care se elimină colesterolul)

–Fondul de acizi biliari la adult este de 2-4 g care circulă de 6-12 ori / zi. Zilnic în intestin sunt absorbiți 18-32 g de acizi biliari, iar pierderile zilnice se estimează la 0,3-0,7 g. Acizii biliari exercită o acțiune coleretică și colagogă.

–Importanța acizilor biliari din punct de vedere medical:

•Reprezintă singura cale semnificativă de excreție a colesterolului datorită faptului că scheletul acestuia nu poate fi degradat la dioxid de carbon și apă

•Favorizează dizolvarea colesterolului în vezica biliară

•Acționează ca agenți emulsionanți, facilitând acțiunea lipazei pancreatice asupra TAG

•Favorizează absorbția vitaminelor liposolubile, în special a vitaminei D din intestin.

•**În CSR → corticosteroizi**

•**În testicul, ovar și placentă → hormoni sexuali**, ai căror metaboliți se elimină prin urină

•**În piele → 7-dehidrocolesterol** care, prin iradiere UV se transformă în vitamina D3.

VI. Cetogeneza → reprezintă o posibilitate specială de transformare metabolică a acetyl-CoA.

• În categoria corpilor cetonici intră următoarele substanțe:

– **Acidul acetoacetic** ($\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-COOH}$) → reprezintă molecula „princeps” a seriei de corpi cetonici

– **Acidul β -hidroxibutiric** ($\text{CH}_3\text{-CHOH-CH}_2\text{-COOH}$) → derivat din acidul acetoacetic printr-un proces de hidrogenare enzimatică, atunci când acesta este prezent în exces

– **Acetona** ($\text{CH}_3\text{-CO-CH}_3$) → formată prin decarboxilare spontană din acidul acetoacetic, în condițiile excesului pronunțat al acestuia.

• **Sinteza corpilor cetonici** se realizează pe două căi:

– una principală (constă în condensarea a trei molecule de acetyl-CoA)

– una secundară Există o relație strânsă între biosinteza corpilor cetonici și a colesterolului.

• **Catabolismul corpilor cetonici**

– Nu poate avea loc în ficat deoarece acesta nu conține enzima necesară reactivării acidul acetoacetic.

– Catabolismul se realizează pe două căi:

• una cuplată cu formarea acidului succinic din succinil-CoA, cu formare de acetoacetyl-CoA

• a doua care implică activarea acetoacetatului cu ATP, în prezență de CoA-SH.

– β -hidroxibutiratul se transformă în acetoacetat sub acțiunea β -hidroxibutirat dehidrogenazei și apoi urmează calea degradativă a acesteia.

– Acetona (caracteristică cetogenezei patologice mult exacerbate) este o substanță volatilă și se elimină prin plămâni, motiv pentru care bolnavii diabetici care prezintă comă cetoacidotică prezintă o respirație cu miros de acetonă – halenă acetonică.

• Corpii cetonici reprezintă o sursă energetică de care se uzează în eforturi fizice prelungite, în inanție sau aport alimentar insuficient pentru a suplini glucoza. *În aceste condiții glucoza este oxidată doar în celule strict dependente de ea, așa cum sunt celulele din creier și hematiile.*

• Cetogeneza hepatică și cetoлиза extrahepatică sunt legate de energogeneză. *În foamă prelungită până la 75% din necesitățile energetice ale creierului sunt satisfăcute de acidul acetoacetic.*

• **Cetonemia**: 1 mg / 100 ml

• **Cetonuria**: 10 mg acid acetoacetic / 24 h

• **Cetoza** este caracterizată prin depășirea capacității țesuturilor extrahepatice de a cataboliza corpi cetonici, cetonemia crescând până la valori de 70 mg / 100 ml, cu apariția cetonuriei.

VII. **Lipidele plasmatic**

• **Lipoproteinele plasmatic** sunt particule macromoleculare sferice ce transportă în centrul lor lipide hidrofobe (TG și CE = colesterol esterificat) acoperite de un strat unic de suprafață format din apolipoproteine (Apo), PL și CL =colesterol liber, ce solubilizează particulele și permite circulația lor în mediu apos.

• În funcție de densitate și de raportul dintre componenta lipidică și cea proteică, LP se sistematizează în 5 clase:

– **Chilomicroni**

– **VLDL (very-low density LP)** – fracțiunea pre- β

– **IDL (intermediate density LP)** – fracțiunea pre- β lentă

– **LDL (low-density LP)** – fracțiunea β

–HDL (high density LP) – fracțiunea α

• Apoproteinele

–Componenta proteică a LP este variată și, în afara rolului structural, au o multitudine de funcții: liganzi ai LP pe receptori specifici celulari, cofactori ai enzimelor plasmatice ce intervin în metabolizarea LP.

–Astfel, Apo nu joacă doar rol structural, ci sunt extrem de active din punct de vedere funcțional. Apo au fost notate cu majuscule, de la A la E și, atunci când a fost cazul, s-au adăugat și cifre romane.

• Chilomicronii

–După un prânz ce conține TG, acestea, împreună cu colesterolul sunt degradate în AGL și CL, forme sub care sunt absorbite în mucoasa intestinală.

–Aici ele sunt retransformate în TG și CE și încorporate în miezul chilomicronilor (aceștia au în exterior un strat compus din PL, Apo AI, AII și AIV).

–Chilomicronii trec în limfaticile intestinale, ajungând în canalul toracic și de aici în plasmă.

–Atât în limfă, cât și în plasmă pe chilomicroni se formează Apo CII, CIII și E, prima activând LPL, enzimă prezentă pe celulele endoteliale ale capilarelor, ce produce hidroliza TG și AGL.

–Partea ce rămâne din particula de chilomicron este denumită remnant (rest), care are un miez mic bogat în CE și suprafața bogată în Apo CII, CIII și E ce sunt transferate către HDL o dată cu CE.

• VLDL și IDL

–Între prânzuri, AGL mobilizați din țesutul adipos sau proveniți din sinteză de novo (din glucide și proteine) ajung în ficat unde sunt fie transformați în TG la nivelul citoplasmei, fie oxidați în mitocondrii.

–TG și colesterolul (provenit din remnanți sau din sinteză de novo) + ApoB-100 + PL = particula de VLDL, mai mare sau mai mică (în funcție de cantitatea de TG sintetizate în ficat (de exemplu, particula este mare în DZ tip 2, obezitate, consum de alcool).

–Din ficat, VLDL trece în plasmă (timpul de înjumătățire este de aproximativ 1 oră), mediu în care particulei i se mai adaugă și alte Apo (CII, CIII, E) și astfel se ajunge în țesutul adipos unde TG sunt depozitate și în mușchi unde sunt folosite între mese ca substrat energetic, sub influența LPL.

–După hidroliza TG, nucleul VLDL se reduce, iar excesul componentelor de suprafață sunt transferate în HDL.

–VLDL-ul golit de TG și lipsit de alte lipide și Apo devine IDL, bogat în CE și conținând doar Apo B-100 și Apo E.

–În mod normal, aceste particule sunt preluate de ficat prin intermediul unor receptori: receptori LDL și receptori pentru remnanți care recunosc apoproteinele, ei fiind, probabil, LRP (LDL receptor related protein);

–în ficat, din IDL se formează particule de LDL ce trec în plasmă.

• LDL

–Particulele de LDL provin din VLDL prin intermediul IDL și conțin doar Apo B100 și C.

–Deși numai o mică parte din VLDL trec în LDL, cea mai mare proporție de colesterol plasmatic se află în aceasta din urmă, din cauza degradării și eliminării sale lente (timpul de înjumătățire este de 2-3 zile), pe calea receptorului LDL (75%) și prin ficat (25%).

–După legarea LDL pe receptorul de LDL (prezent în toate celulele mamiferelor), complexul format este internalizat, după care receptorul revine la suprafață, iar LDL trece în lizozom, unde Apo B100 este degradată la AA sau la oligopeptide.

–CE este hidrolizat luând naștere CL, care părăsește lizozomul și este folosit de celule la sinteza membranelor, a hormonilor, pentru producția acizilor biliari (în hepatocite) sau este esterificat.

•HDL

•După ce chilomicronii și VLDL au fost hidrolizate de LPL (eliberând AGL), învelișul lor format din colesterol neesterificat, fosfolipide și diverse Apo sunt „acceptate” de HDL.

–HDL-ul este sintetizat în ficat și intestin și este compus în primul rând de PL (mai ales lecitină), Apo AI și AII.

–Enzima LCAT, asociată cu HDL preia un acid gras de pe lecitină și îl trece pe colesterolul neesterificat de pe suprafața HDL, făcând-o pe aceasta aptă să preia pe suprafața ei o altă moleculă de CL.

–Particula de HDL ce are pe suprafața ei colesterol neesterificat se mai numește HDL3, iar cea care conține în profunzime CE – HDL2.

–Astfel, în HDL sau prin intermediul VLDL, IDL sau LDL, CE ajunge din nou în ficat, de unde este excretat, plasma fiind „curățată” de el.

–HDL preia această substanță din toate țesuturile, inclusiv din peretele arterial, ceea ce face din această LP un factor antiaterogen important.

Patologia lipidelor plasmatice – dislipidemiile

A. Hipolipemiile – se pot datora unei sinteze deficitare de lipoproteine sau unui catabolism accelerat al acestora.

–Hipolipemii fiziologice

•La nou-născut se întâlnesc valori mai mici ale concentrației HDL și LDL. Valorile colesterolului sunt în jur de 70 mg%, ale PL de 100 mg%, iar ale TG de 20mg%

•Secundare – se întâlnesc în stări de denutriție, anemii severe și în cursul proceselor de fază acută. Ex: hipertiroidism (scad CT și LDL datorită catabolismului accelerat; în cirozele avansate scad HDL și VLDL, în colestaza hepatică apare hipercolesterolemie)

•

–Hipolipemii patologice primare

•**Abetalipoproteinemia** – este produsă de un defect în sinteza apo-B, din care cauză nu se formează chilomicroni. Conținutul sângelui în TG este scăzut, iar în intestin nu se acumulează TG. Colesterolemia atinge valori de sub 100 mg%, iar triglicerolemia sub 20 mg%. Afecțiunea se asociază cu eliminarea lipidelor prin scaun, modificări ale formei eritrocitelor (acantocitoza), afectarea retinei și tulburări nervoase caracteristice (ataxie)

•**Hipobetalipoproteinemia familială** – este o afecțiune congenitală cu caracter genetic autozomal dominant care constă într-o reducere a vitezei de sinteză a LDL, concentrația sa fiind 10-60% din cea normală. Chilomicronii se formează lent. Colesterolemia oscilează între 55-140 mg%, PL între 100-170 mg%, TAG între 20-140 mg%. Modificările clinice sunt mult mai atenuate.

•**Deficitul familial de α -lipoproteine** – este o afecțiune rară, cu caracter genetic autozomal recesiv, în care HDL sunt mult reduse sau chiar absente și au structură anormală. Absorbția TG la nivel intestinal, respectiv chilomicronilor nu este perturbată. Deficitul se repercutează negativ asupra activității lipoproteinlipazei, ceea ce duce la o întârziere în îndepărtarea TG din plasmă. La EL-FO, apare o bandă β lată, asemănătoare cu cea apărută în hiperlipoproteinemia tip III. Călini se constată o acumulare de colesterol în amigdale, care au un aspect gălbui, sub formă de fagure de miere.

•**Deficitul familial de lecitin-colesterol aciltransferază (LCAT)** – este o afecțiune genetică cu caracter autozomal recesiv care se datorează lipsei de LCAT, enzimă care catalizează reacția de esterificare a colesterolului în circulația sanguină, prin transferul unui acid gras de pe o moleculă de lecitină. În consecință, se produce o scădere marcată a esterilor de colesterol și a lizolecitinei, în timp ce colesterolul liber și lecitina prezintă valori crescute. Afecțiunea se manifestă prin proteinurie, anemie și opacitate corneană, iar boala evoluează spre insuficiență renală. La mulți bolnavi se constată dezvoltarea unei ateroscleroze severe și precoce.

–**B.Hiperlipemiile (hiperlipoproteinemii, HLP)** – apariția lor indică existența unui dezechilibru între sinteza și degradarea lipoproteinelor plasmatice **Hiperlipoproteinemii primare (familiale)**

Hiperlipoproteinemii secundare

•**Din diabetul zaharat** – apare în diabetul sever, necontrolat, cu deficit grav de insulină și comă cetoică. Se ajunge la o hipertrigliceridemie accentuată cu creșterea VLDL și a chilomicronilor, cu exagerarea lipolizei în țesutul adipos și creșterea AGL în sânge și apariția unui deficit în procesul de îndepărtare a TG din plasmă. Tratamentul cu insulină aduce valorile lipidice în parametri normali. Se pare că mecanismul apariției HLP în DZ este reprezentat de o exagerare a sintezei de TG și LDL la nivelul hepatocitului.

•**Din sindromul nefrotic impur** – este caracterizată prin creșterea valorilor CT, TG, PL, LDL, VLDL.

•**HLP a alcoolicii** – sunt crescute în ser VLDL și TG, datorită, se pare, unei reduceri a activității LPL. Aceste manifestări evoluând la alcoolici cu ficat gras se însoțesc de anemie hemolitică și icter. În cirozele atrofice se produce o reducere a concentrației lipidelor plasmatice.

•Din hipotiroidism

•**Din colestază** – se produce o creștere a colesterolului liber, hiperbilirubinemie și creșterea unor enzime specifice: fosfatază alcalină, GGT.