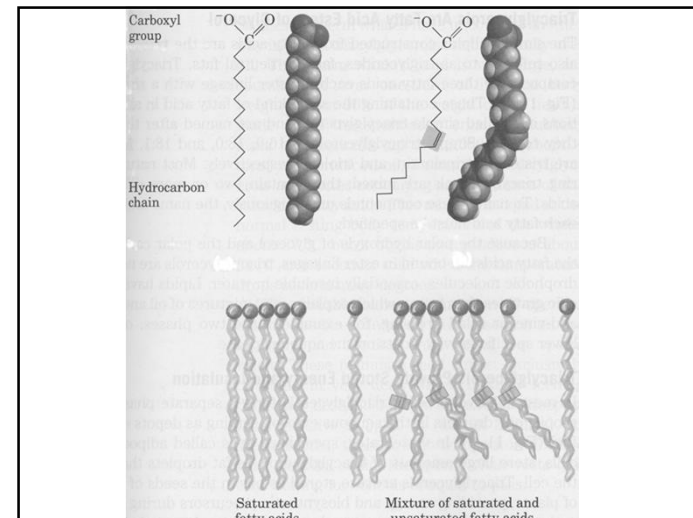
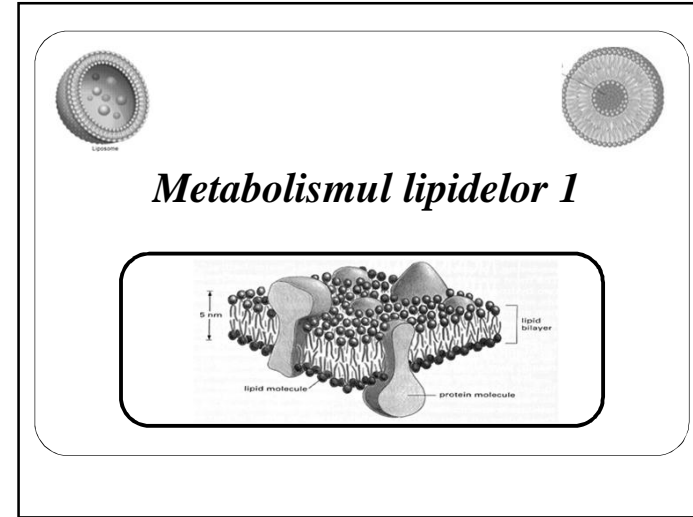




- Buna funcționare a organismului necesită obligatoriu vitamine liposolubile (A,D, E, K) și unii acizi grași nesaturați – nesintetizați de celule.
- Digestia – proces complex ce necesită pe lângă degradarea hidrolitică a componentelor lipidice din rație (trigliceride, fosfolipide, glicolipide, colesterol) și solubilizarea – menținerea în mediul apos a unor substanțe hidrofobe.



- În *cavitatea bucală*, lipidele, în procesul masticației, formează picături de grăsime emulsionate.
- *Lipaza linguală* (LL) hidrolizează trigliceridele cu lanț mediu și le transformă în digliceride și acizi grași, LL acționează și în mediu acid.
- Are valoarea funcțională minimă la adult, însă deosebit de importantă la nou-născut (glanda pancreatică în primul an de viață nu este încă dezvoltată).
- LL realizează hidroliza a 40 – 50% din grăsimile ingerate.

- În *stomac*, datorită contracției antrului se formează picături de grăsime mai mici de 0,5 microni.
- Lipaza gastrică are proprietăți identice cu LL, acționând asupra trigliceridelor pe care le hidrolizează la digliceride și acizi grași.
- Aceiași valoare funcțională ne semnificativă la adult, dar importantă la nou-născut.

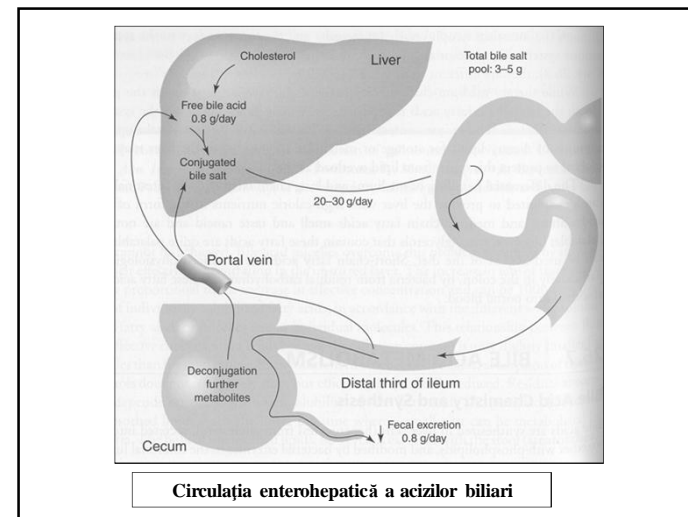
- Viteza catalizei nu este influențată substanțial de gradul nesaturării acizilor grași și lungimea catenei.
- Mărește viteza Ca^{2+} , formând cu acizii grași eliberați săpunuri insolubile, fapt ce preîntâmpină efectul lor inhibitor și deplasând reacția spre hidroliză.
- Fosfolipidele sunt scindate de *fosfolipazele pancreatice* de o specificitate *carboxiesterazică*, cu formarea *lizofosfatidelor*, ultimele contribuind la solubilizarea lipidelor în intestin.

- Componentele lipidice din secreția biliară sunt sub formă de vezicule, micelle simple sau micelle compuse.
- În canalul comun, componentele lipidice ale bilei (săruri biliare, lecitina, colesterol) se amestecă cu sucul pancreatic care conține enzime lipolitice și carbonat acid de sodiu.
- Enzimele lipolitice (lipaza pancreatică, colipaza pancreatică, fosfolipaza A_2 și carboxil – esteraza) se fixează prin absorbție pe micelle.

- Aceste complexe formate interacționează cu picăturile de grăsime emulsionate din chimusul gastric ajuns în duoden și hidrolizează trigliceridele, digliceridele, esterii colesterolului.
- *Digestia intraluminală* a lipidelor duce la formarea de acizi grași cu lanț lung (peste 12 atomi de carbon), acizi grași cu lanț mediu, 2 – monogliceride care rezultă din digestia incompletă a trigliceridelor, lizolecitina, provenită din digestia lecitinei și colesterol provenit din hidroliza colesterolului esterificat.

- *Lipaza pancreatică* hidrolizează triacilglicerolii în pozițiile 1,3 cu formarea 2-monogliceridelor asupra cărora va acționa *lipaza intestinală*.
- Acidul fosforic se absoarbe ca sare de Na^+ sau K^+ , bazele azotate sub formele sale active.
- Glicerolul solubil, de rând cu acizii grași cu catenă mică, părăsește intestinul prin intermediul circulației portale.
- Acizii grași cu catenă mare și monogliceridele formează cu sărurile acizilor biliari o *soluție micelară* – *nucleu hidrofob* – membrană hidrofilă compusă din acizi biliari și fosfolipide.

- Micelele sunt de 100 ori mai mici decât cele mai mici bule de grăsime emulată.
- Grație *difuziei micelare* și *pinocitozei*, micelele pătrund în spațiile intervillozitare de la nivelul jejunului proximal și se absorb.
- Sărurile biliare rămân în lumen, participând la solubilizarea și transportul altor molecule lipidice. Abia în porțiunea distală a ileonului sărurile sunt absorbite printr-un mecanism activ.
- Prin sistemul portal ajung în ficat și, după unele remanieri, revin din nou în bilă și intestin.

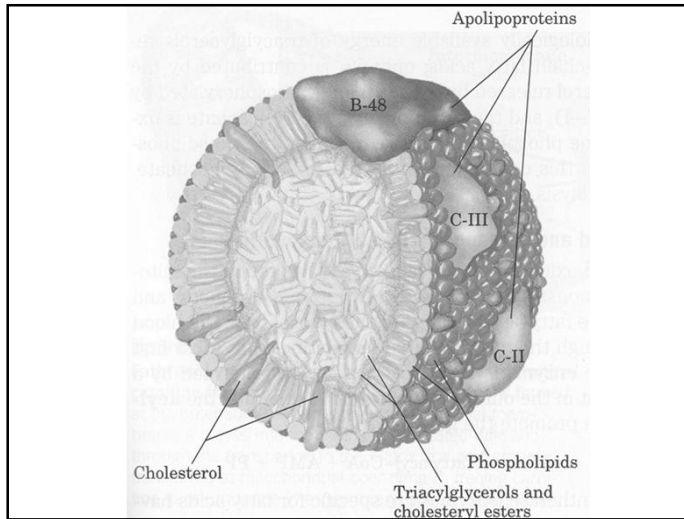


- Alt factor în procesul absorbției lipidelor constituie activitatea metabolică a enterocitelor.
- Ele reprezintă sisteme enzimatic de sinteză specifică a lipidelor pentru specia dată, care diferă radical de lipidele alimentare.
- Procesul este asigurat și de prezența acizilor grași endogeni.
- Lipidele străine, ca excepție, pot fi depozitate în țesutul adipos.

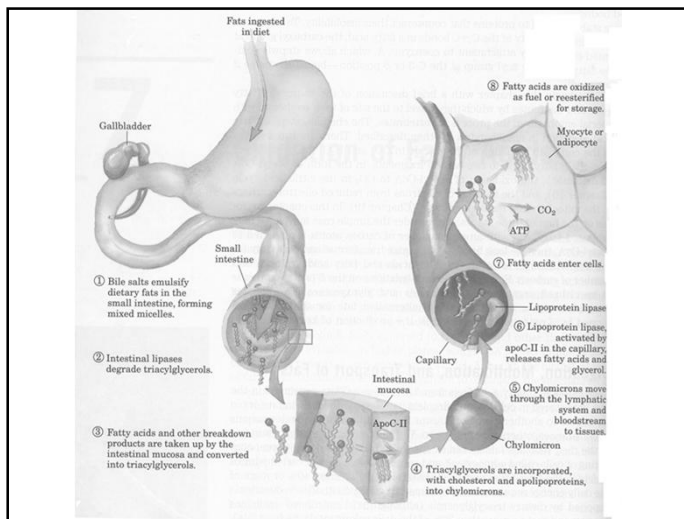
- După traversarea membranei apicale de către acizii grași, colesterol, lizolecitină, începe *faza enterocitară* care se desfășoară în trei etape: transportul intracitoplasmatic al produselor de lipoliză, *resinteza* trigliceridelor, lecitinei, esterificarea colesterolului, *cuplarea cu lipoproteinele* și eliberarea lor în circulația limfatică.

- Sinteza trigliceridelor este diferită în timpul absorbției și în perioadele interdigestive.
- În *perioadele digestive*, resinteza digliceridelor și apoi a trigliceridelor se face din acizii grași și 2 – monogliceridele absorbite sub influența enzimelor acil – coenzima A monoglicerid și diglicerid transferazele.
- În *perioadele interdigestive*, după ce digestia luminală și absorbția s-au terminat, sinteza trigliceridelor se face pe calea glicerofosfatului care provine din metabolismul glucozei și fructozei, iar acizii grași provin din plasmă.

- Resinteza fosfolipidelor decurge, cu formarea acidului fosfatidic: din glicerol-3-fosfat, apoi acilarea lui.
- Moleculele lipidice reconstituite (TAG, FL), împreună cu colesterolul și cantitățile mici de proteină, formează particule relativ stabile, numite *chilomicroni*
- Chilomicronii secretați, deplasându-se prin vasele chilifiere și sistemul limfatic, ajung în circulația sanguină.



- După o oră-două se observă hiperlipidemia alimentară, cu un apex la 4-6 ore; peste 12 ore chilomicronii dispar din circulația sanguină.
- Care este soarta lor ?
- Chilomicronii excelează liber din sânge în spațiul intercelular al ficatului, unde sunt supuși hidrolizei atât în interiorul, cât și pe suprafața hepatocitelor.
- Chilomicronii nu pătrund în țesutul adipos și în celule.



- Ca atare, TAG se hidrolizează pe suprafața endoteliului capilarelor țesutului adipos sub acțiunea *lipoproteinlipazei* (LPL), cu formarea acizilor grași și a glicerolului.
- O parte din acizii grași pătrunde în interiorul adipocitelor, alții se fixează de albumina sângelui și se transportă prin sânge, glicerolul la fel părește țesutul adipos.
- Colesterolul, fosfolipidele, apolipoproteinele sunt transferate pe HDL (lipoproteine cu o densitate mare).

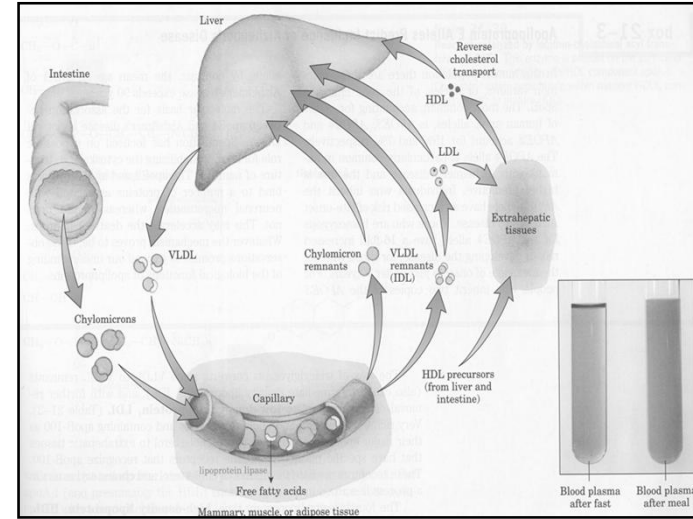
- LPL este activată de *apolipoproteina C – II* primită în prealabil de la HDL, veritabile „rezervoare” de apo C.
- Acizii grași eliberați sub acțiunea LPL pot fi catabolizați pe calea β -oxidării, cu generarea de energie, sau pot fi depozitați sub formă de TAG în țesutul adipos.
- Alternativ, acizii grași pot fi legați de albumina serică și transportați spre alte țesuturi.

- LPL este sintetizată de celulele endoteliale capilare și fixată pe suprafața lumenală a acestora prin intermediul heparan sulfatului.
- Sângele nu conține cantități mari de LPL. Însă prin administrarea de heparină, se observă desprinderea LPL de pe suprafața endoteliului și clarifierea serului lactescent.
- Cantități mari de LPL se evidențiază în țesutul adipos, inimă, glanda mamară în lactație, plămâni, splină, rinichi, cu excepția ficatului și a creierului.
- Afinitatea LPL pentru TAG chilomicronilor diferă de la țesut la țesut.

- Astfel, LPL din inimă are constanta Michaelis KM de 10 ori mai mică decât enzima din țesutul adipos.
- Această diferență explică de ce în condiții de inaniție, când are loc diminuarea concentrației TAG, enzima miocardică rămâne saturată vizavi de substratul său, iar activitatea enzimei din adipocite scade, ceea ce va determina redistribuția TAG din țesutul adipos spre inimă, unde vor fi hidrolizați de LPL.
- Acizii grași rezultați vor fi utilizați în celulele miocardice ca material energetic.

- S-a observat că LPL este produsă și de macrofagele din intima arterelor. Datele experimentale obținute de unii autori demonstrează că LPL din macrofage poate juca un rol important în procesul aterosclerozei.
- Cantitatea de LPL sintetizată de macrofage este influențată de stresul oxidativ.
- Cercetările au arătat că mutațiile la nivelul genei ce codifică LPL pot afecta activitatea enzimei, determinând o dezvoltare mai rapidă a leziunilor aterosclerotice.

- După acțiunea LPL asupra chilomicronilor, ei sunt transformați în particule reziduale - *chilomicroni remanenți* - având în compoziția lor apolipoproteinele B-48 și E.
- La nivelul ficatului, chilomicronii remanenți sunt captați prin intermediul unor receptori hepatocelulari specifici și componentele lor lipidice sunt catabolizate sub influența enzimelor lizozomale.



Lipidele organismului uman

- Țesutul adipos reprezintă sediul stocării trigliceridelor și eliberării acizilor grași și a glicerolului ca răspuns la solicitările energetice versatile.
- De asemenea, țesutul adipos participă la reglarea homeostaziei energetice în calitate de organ endocrin ce secretă un șir de adipokine biologic active, cum ar fi leptina, adiposina, rezistina, PAI-1 (plasminogen activator inhibitor – 1), TNF α (tumour necrosis factor – α), acizii grași liberi etc.



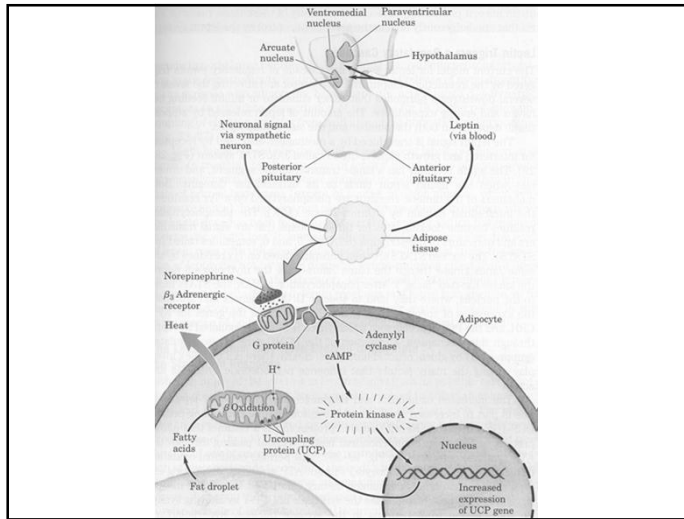
- Adipocitele pot utiliza doar glicerolul endogen rezultat din catabolismul glucozei.
- Glucoza pătrunde în adipocite prin intermediul transportatorului său GluT 4 și este oxidată prin reacțiile glicolizei, formând DHOAP.
- Forma activă a glicerolului rezultă din reducerea DHOAP la glicerol-3-fosfat, cauzată de dihidroxiacetonfosfat dehidrogenaza, în prezența coenzimei NADH + H⁺.



- *Leptina* este o proteină reglatoare sintetizată la nivelul țesutului adipos, e compusă din 167 resturi de aminocizi.
- Unul din efectele sale metabolice este suprimarea aportului alimentar, prin interacțiunea cu receptorul său hipotalamic specific, stimulând sinteza neuropeptidelor (POMC, CRH, CART – apetit supresoare).

- La interacțiunea leptinei cu eliberarea neuropeptidei Y se stabilește un răspuns contrar: cu activarea sistemului parasimpatic, micșorarea temperaturii și a fertilității.
- Leptina alterează transmisia sinaptică în neuronii nucleului arcuat, stimulând hiperpolarizarea neuronilor simpatici hipotalamici, cu eliberarea norepinefrinei în sinapsele adipocitelor.
- Prin intermediul β₃-adrenoreceptorilor și eliberarea AMPc are loc activarea proteinkinazei A, care facilitează transcrierea genei UCP.

- Proteina decuplantă mitocondrială (UCP-1) sintetizată determină efectul termogen drept consecință a modificărilor funcției complexului ATP-sintazic.
- Recent acest șir de substanțe active a fost completat de *adiponectină*, care pare să aibă roluri esențiale în medierea efectelor insulinei (sensibilizarea organismului față de insulină) și în instalarea insulinorezistenței.



- În confirmarea acestei ipoteze vin rezultatele unor studii genetice. Astfel polimorfismul unui singur nucleotid (SNP – single nucleotide polymorphism), și anume SNP 276 în intronul 2 al genei adiponectinei este asociat cu hipoadiponectinemie, insulinorezistență și susceptibilitate la diabetul zaharat tip 2.
- Subiecții cu fenotipul G/G au un conținut al adiponectinei cu mult mai redus comparativ cu cei cu fenotipul T/T.
- Un alt studiu a relatat că SNP 11377 și SNP 11391 în regiunea promotor a genei adiponectinei sunt însoțite de diminuarea adiponectinei plasmatică și diabet zaharat tip 2.

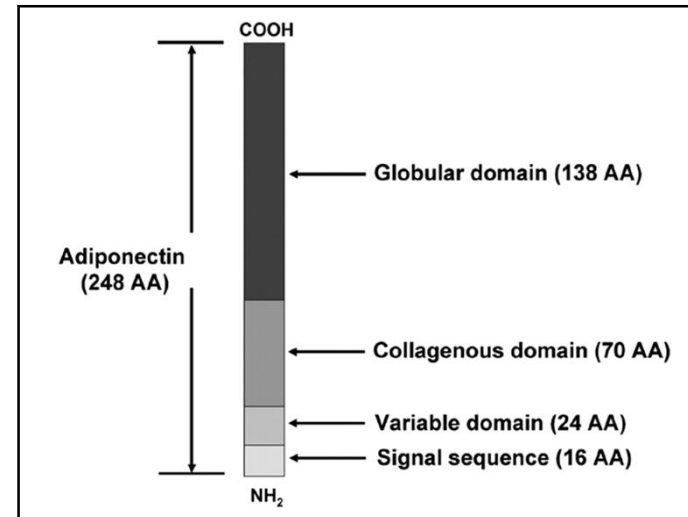
Structura adiponectinei

- Adiponectina este o glicoproteină ce posedă analogie structurală cu colagenul, $TNF\alpha$, complementul, fiind cunoscută, de asemenea ca **Acrp30** (adipose complement-related protein of 30 kDa), **AdipoQ** sau **GBP-28** (gelatin binding protein).
- Această moleculă este codificată de gena **ApM1** (**A**dipose **m**ost abundant gene transcript **1**) de pe cromozomul 3q27. *Se pare că pe același cromozom există un locus responsabil de susceptibilitatea la instalarea diabetului zaharat tip 2 și a sindromului metabolic.*

Structura primară a adiponectinei este reprezentată de 248 secvențe aminoacidice dispuse în patru regiuni distincte:

- *domeniul globular* (C – terminal) similar cu structura proteinei 1q a sistemului complementului și a factorului de necroză tumorală α ($TNF\alpha$).
- *domeniul colagenic* (collagen-like).

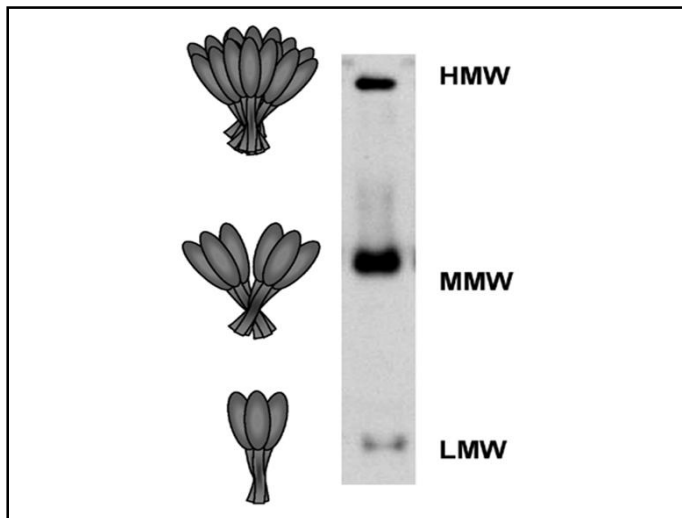
- *domeniul cu structură variabilă*, mai puțin cunoscut, care nu prezintă omologie structurală cu alte proteine.
- *domeniul N – terminal* (secvența semnal) care este responsabil de transmiterea semnalelor ce determină efectele biologice ale adiponectinei;



- Sunt cunoscute 8 izoforme ale adiponectinei, obținute prin glicozilare și hidroxilare posttranslațională.
- Glicozilarea se produce la nivelul resturilor de lizină din pozițiile 68, 71, 80 și 104, iar hidroxilarea la prolina din poziția 94.
- Toți acești aminoacizi sunt localizați la nivelul regiunii de tip collagen din structura adiponectinei.

- Analiza funcțională a adiponectinei a evidențiat că molecula glicozilată sintetizată *in vivo* este un agent de sensibilizare la acțiunea insulinei mult mai influent comparativ cu produsul neglicozilat, obținut prin recombinare genetică.
- Ca urmare modificările posttranslaționale ale adiponectinei sunt obligatorii pentru o activitate biologică optimă.

- Structural adiponectina posedă analogie cu proteina 1q a sistemului complementului ce posedă capacitatea de a forma homomultimeri.
- Prin asamblarea a trei monomeri la nivelul regiunii globulare carboxi-terminale se formează un trimer sau adiponectina cu masă moleculară joasă (LMW, **low molecular weight**).
- Combinarea a doi trimeri prin punți disulfidice aparținând domeniilor similare colagenului generează hexamerii sau adiponectina cu masă moleculară mijlocie (MMW, **medium molecular weight**).



- Multimerizarea ulterioară duce la formarea dodecamerilor și 18-merilor sau a adiponectinei cu masă moleculară înaltă (HMW, **high molecular weight**).
- Mutațiile genetice care duc la alterarea multimerizării adiponectinei și diminuarea nivelului HMW a adiponectinei sunt asociate cu diabetul zaharat tip 2 și insulinorezistență, sugerându-se că determinarea ei poate fi un indice mai relevant pentru diagnosticarea acestor stări patologice.

- De menționat, că adiponectina circulă în două forme moleculare distincte.
- Forma predominantă este cea cu structură completă, iar cea de a doua – globulară – în condiții obișnuite este prezentă în cantități minore.
- Formă globulară se obține prin clivarea proteolitică a adiponectinei sub acțiunea *elastazei leucocitare* secretată de monocitele activate și/sau de neutrofile.
- Rolul formei globulare a adiponectinei rămâne să fie elucidat.

- Studii recente au demonstrat că forma globulară obținută prin clivarea proteolitică a trimerului adiponectinei mutante (substituția restului de cisteină din poziția 39 prin serină) incapabil să se multimerizeze are o capacitate mai înaltă de a activa gluconeogeneza comparativ cu fracția HMW.

- Au fost identificați doi receptori exprimați ubicuitar prin intermediul cărora adiponectina își exercită efectele.
- Receptorul AdipoR1 este predominant exprimat în mușchi și celulele endoteliale.
- Receptorul AdipoR2 se găsește predominant hepatic.
- Ambii receptori pot interacționa atât cu forma globulară, cât și cu forma moleculară completă a adiponectinei.

- Prin intermediul acestor receptori adiponectina mediază activarea protein kinazei AMP – dependente (AMPK), PPAR – α (**p**eroxisome **p**roliferator – **a**ctivated **r**eceptor α), transportul glucozei și oxidarea AG.
- Obezitatea micșorează nivelul de expresie a acestor receptori, posibil prin intermediul TNF α , în așa mod diminuând sensibilitatea la adiponectină, ce duce la instalarea insulinorezistenței.

Modularea sintezei de adiponectină

- Nivelul circulant al adiponectinei este influențat de o serie de factori hormonal, nutriționali, de sex și de vârstă.
- Studii recente au evidențiat faptul că tratarea culturilor de adipocite cu insulină determină supresia expresiei genei adiponectinei și reduce cantitatea de ARNm corespunzător acesteia.

- Cercetările au relatat că agoniștii β -adrenergici, activatorii adenilatciclazei, glucocorticoizii inhibă expresia genei adiponectinei, ceea ce sugerează ideea că micșorarea concentrației adiponectinei este implicată în rezistența la insulină indusă de glucocorticoizi sau de catecolamine.
- Tratarea culturilor de adipocite cu testosteron a determinat reducerea sintezei de adiponectină, sugerând că hipoadiponectinemia determinată de hormonii androgeni este responsabilă, cel puțin parțial, de riscul aterogen înalt la bărbați.

- Studii clinice au evidențiat că nivelul adiponectinei serice crește semnificativ (de 4 ori) postprandial la subiecții obezi, în timp ce la normoponderali nu se modifică.
- Creșterea concentrației plasmatice a adiponectinei la pacienții obezi are efecte benefice, intervenind în modularea nivelului glicemiei și lipidemiei.
- Acesta este un mecanism compensatoriu de micșorare a glicemiei la pacienții obezi, care prezintă insulinorezistență și care necesită astfel o intervenție suplimentară a adiponectinei pentru reglarea echilibrului sangvin al glucidelor.

- De asemenea, prolactina, hormonii estrogeni reduc sinteza de adiponectină (în cursul sarcinii și lactației valorile adiponectinei sunt scăzute).
- Adiponectina crește în faza inițială a pubertății, scade spre sfârșitul acestei perioade, secundar scăderii sensibilității la insulină și creșterii concentrației hormonilor sexuali.

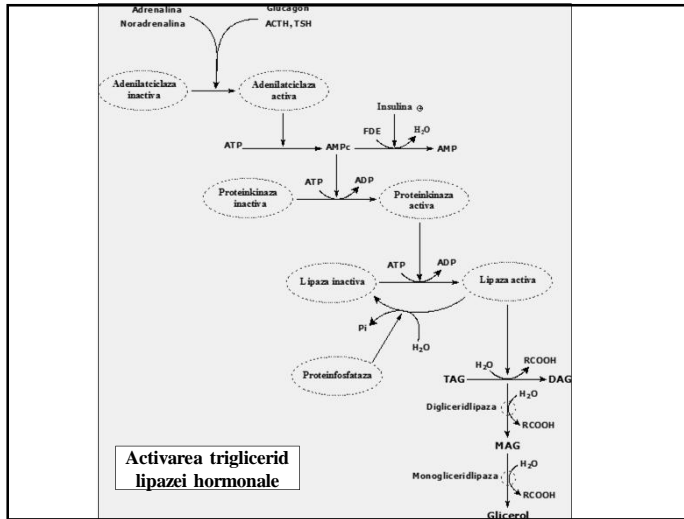
- La subiecții normoponderali, menținerea glicemiei și lipidemiei în parametri fiziologici este obținut prin intervenția unor concentrații semnificativ mai mici de insulină și adiponectină.
- Nivelul adiponectinei evoluează în funcție de consumul de alcool, grăsimi și dulciuri.
- Alcoolul în cantități moderate ridică nivelul acestui hormon, în timp ce excesul său îl scade.
- Consumul de grăsimi este însoțit de o creștere a cantității de adiponectină.
- Alimentele din categoria „rafinată” scad nivelul adiponectinei.

- Reglarea lipogenezei adipocitare are loc sub controlul factorilor endocrini, dintre care cel mai important este insulina.
- Creșterea secreției de insulină în perioadele post-prandiale activează lipogeneza la nivelul țesutului adipos prin următoarele mecanisme:
 1. inducerea transcrierii genei pentru LPL;
 2. activarea transportatorilor GluT 4 la nivelul adipocitelor;
 3. amplificarea glicolizei prin activarea fosfofructokinzei I (prin creșterea concentrației de fructozo-2,6-difosfat).

- În perioadele interalimentare aceste efecte sunt suspendate prin scăderea secreției de insulină.
- Acest fapt duce la activarea procesului invers, lipoliza. Lipoliza constă în degradarea trigliceridelor de depozit, la nivelul adipocitelor.
- Drept sursă de energie pot servi numai acizii grași liberi, neesterificați. TAG sunt scindate de enzimele tisulare specifice – lipaze – până la glicerol și acizi grași.

- Ultimii se fixează de albumine în plasmă, apoi sunt transportați la destinație și utilizați după scindarea legăturii cu proteinele.
- Celulele glicodependente (în principal, eritrocitele) și creierul nu pot utiliza acizii grași ca sursă de energie.

- *Glicerolul* rezultat nu poate fi reutilizat în eritrocite, deoarece acestea nu dispun de *glicerol kinază*.
- Ca urmare, glicerolul este eliberat în circulație și captat de ficat, care-l utilizează pentru sinteza de glucoză, prin gluconeogeneză.
- În lipoliză, o însemnătate cardinală o are *trigliceridlipaza* – enzimă hormonodependentă; activitatea di- și mono- gliceridlipazelor este de 10 – 100 ori mai intensă decât a TG-lipazei.



- Aceasta din urmă e activată de *adrenalină, noradrenalină, glucagon*, reprezentând o enzimă reglatoare.
- Hormonul primar interacționează cu receptorii celulari, modificând structura lor, ca rezultat e activată *adenilatciclaza* ce favorizează sinteza de AMPc din ATP.
- AMPc activează o *proteinkinază* care, fosforilând TG-lipaza, o activează.
- Produsele, glicerolul și acizii grași sunt scindați sau utilizați la sinteză.
- Acizii grași pot fi obținuți și din fosfolipidele membranare ca rezultat al reînnoirii lor metabolice permanente, cu formarea acizilor grași liberi.

Activarea acizilor grași

- Acizii grași conlucrează la toate procesele metabolice numai în stare activă.
- P. Berg a demonstrat că procesul include 2 etape:
 1. Formarea aciladenilatului, grupa carboxilică a acizilor grași fiind atașată de fosfatul AMP, cu eliminarea pirofosfatului:



2. Grupa SH a CoA atacă aciladenilatul fixat de enzimă, finalizând cu formarea acilCoA și AMP.



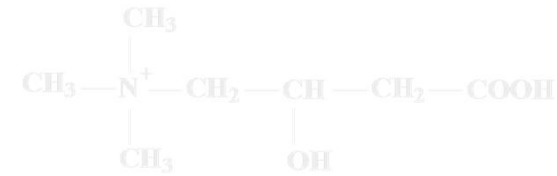
Ambele reacții sunt ușor reversibile.

- Pirofosfatul se hidrolizează rapid sub acțiunea pirofosfatazei.
- Reacția finală devine ireversibilă – sunt utilizate două legături macroergice, dar se formează una singură.

**Transportul acizilor grași în mitocondrii.
Carnitina (Vitamina Bt)**

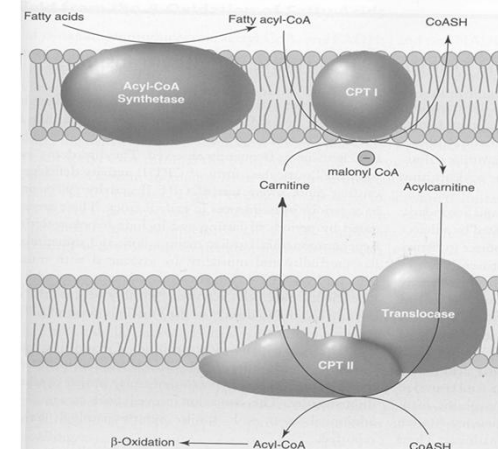
- Acil-CoA e o moleculă cu catenă lungă și astfel nu poate penetra membrana internă mitocondrială.
- De aceea e necesar un mecanism-navetă, cu participarea *carnitinei* (β -hidroxi- γ -trimetilaminobutirat) formată în organismul omului și al mamiferelor (ficat, rinichi) din lizină și metionina activă, cu participarea vitaminei C, B₆, NAD⁺.

- Carnitina este un compus azotat neproteic, provenit și din alimentație.



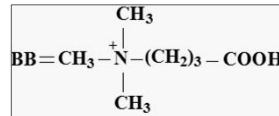
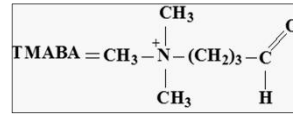
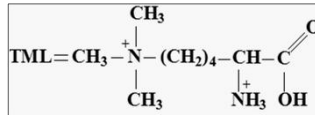
- Enzimele (*carnitin – acetil-transferaze*) sunt localizate pe ambele părți ale membranei mitocondriale, cuplate cu o proteină transportatoare (translocaza), care deplasează acilcarnitina în matrice și carnitina în sens opus.
- Mecanismul transportului acizilor grași constă în următoarele:

Schema transferului acizilor grași

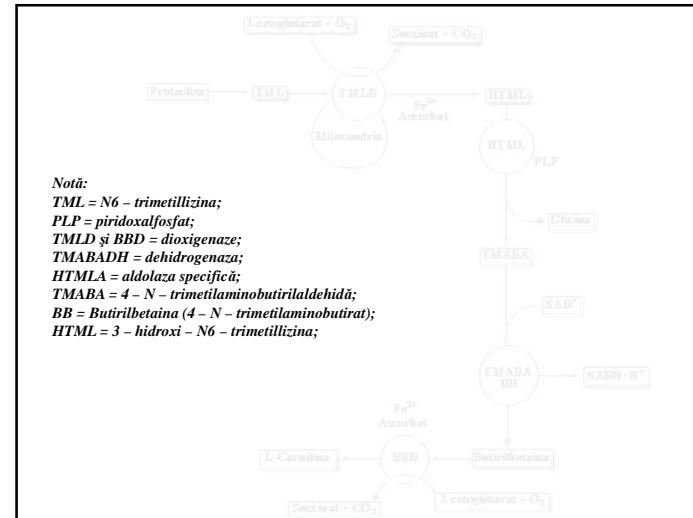


Sinteza carnitinei

- Sinteza carnitinei are loc în felul următor.
- Sunt implicați în acest proces cofactori respectivi și are loc în anumite compartimente celulare:



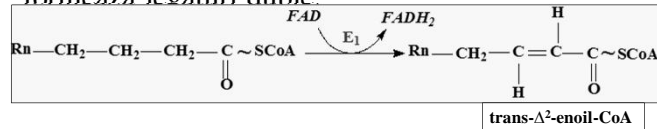
- HSCoA esterii acizilor grași transferați în mitocondrii sunt gata pentru oxidare.
- Procesul descris permite diferențierea a două cantități de CoA – cea citozolică și cea mitocondrială, ce îndeplinesc funcții diferite, examinate anterior (vezi studiul mitocondriilor – oxidarea piruvatului, acizilor grași, aminoacizilor).
- CoA – citozolică participând la procesele biosintetice.



- Clinic, a fost stabilit că dereglările transferării metabolitului dintr-un compartiment în altul poate cauza maladii la unii gemeni, care din fragedă copilărie suferă de convulsii dureroase în mușchii scheletali.
- Cercetările efectuate au confirmat că lor le lipsește *carnitina* – transportatorul acizilor grași cu catenă lungă. Cantități majore de carnitină în condiții fiziologice se găsesc în inimă și mușchi scheletali.

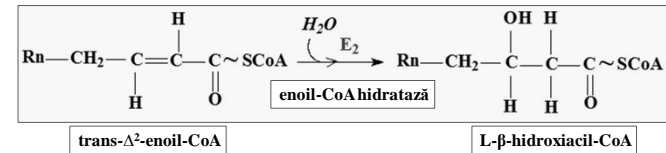
Oxidarea acizilor grași în mitocondrii

a) Acil-CoA saturați în mitocondrii sunt supuși procesului de dehidrogenare fermentativă la atomii α și β de C (poziția 2 și 3) și, în rezultat, se formează legături duble.

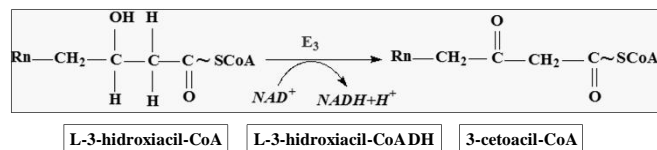


Produsul reacției catalizate de acil-CoA-dehidrogenază (E_1) e trans- Δ^2 -enoil-CoA. Grupa prostetică a E_1 e FAD. FADH₂ a enzimei își va transmite perechea de e- unui transportator specific, unui flavoproteid care, la rândul său, o va transmite ubichinonei din compusul integral al lanțului respirator mitocondrial, formând două molecule ATP prin fosforilarea la două molecule ADP.

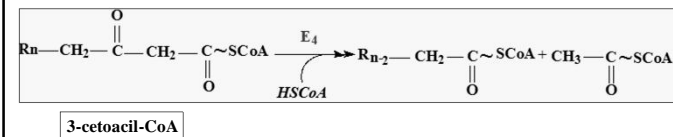
b) La această etapă a ciclului de β -oxidare a acizilor grași are loc hidratarea legăturii duble.



c) La etapa a treia L-3-hidroxiacil-CoA se dehidrogenează fermentativ cu formarea 3-cetoacil-CoA. Reacția e catalizată de L-3-hidroxiacil-CoA DH cu acceptorul său specific de electroni – NAD⁺. Echivalenții reduși sunt transmiși în lanțul respirator, cu formarea respectivă a 3 molecule de ATP.

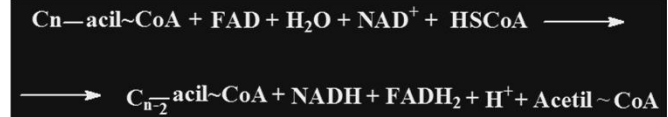


d) Ultima reacție de oxidare din acest ciclu e catalizată de acil-CoA acetil transferază (tiolază).

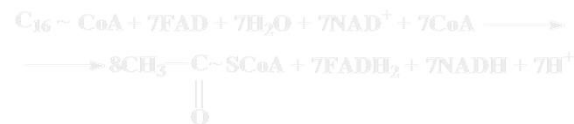


- Reacționând cu HS-CoA liber, substratul se scindează, formând un fragment de 2 atomi de C (acetil CoA) și ester al acidului gras cu 2 atomi de C mai puțin.
- O reacție de *tioliză*, scindare favorizată de interacțiunea cu grupa tiolică din CoA.
- Acil-CoA scurtat e supus oxidării continue în același ciclu, cu formarea în final a unui nou acetil-CoA, reducând lanțul cu 2 atomi de C.

Stoichiometria unui ciclu de β -oxidare



Stoichiometria oxidării $C_{16}\text{-CoA}$



- Oxidarea acidului palmitic, $C_{16} \sim SCoA$ (palmitoilul-CoA), necesită 7 cicluri. În ultimul ciclu, C_4 -oxoacil-CoA, prin tioliză, formează 2 molecule de acetil-CoA.

- Acetil-CoA, format la oxidarea acizilor grași, nu se deosebește cu nimic de acetil-CoA care se formează din piruvat. Grupa acetică se oxidează în final până la CO_2 și H_2O , prin ciclul Krebs.

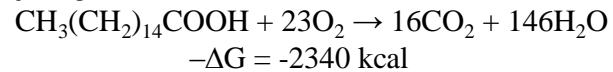


- Numărul de molecule ATP eliberate în final la oxidarea palmitoil-CoA este: **14** – din $7FADH_2$; **21** – din $7NADH$; $8 \times 12 = 96$ – din 8 molecule de acetil-CoA, și în total: $96 + 21 + 14 = 131$.

- Așadar, beneficiul net în ATP este de 129 molecule la oxidarea acidului palmitic. Suma reacțiilor *a* și *b* este, respectiv:



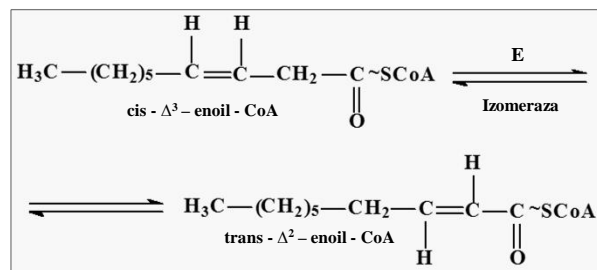
Arderea acidului palmitic oferă un efect energetic major egalat cu:



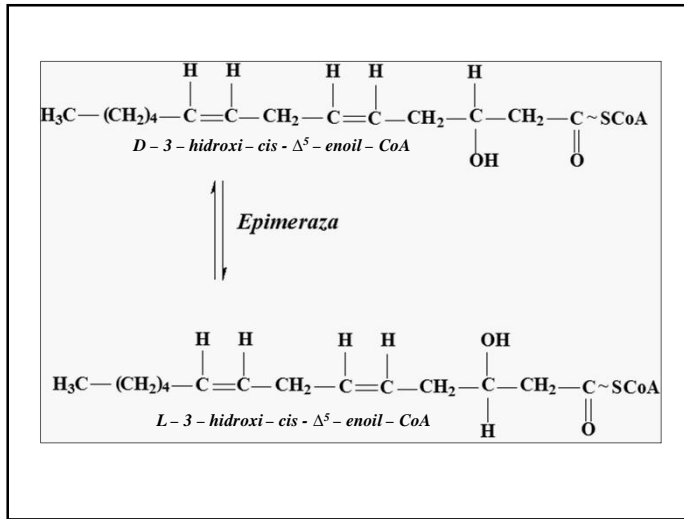
- Coeficientul respirator pentru palmitat este de:
 $\text{CR} = 16 \text{ mol. CO}_2 / 23 \text{ mol. O}_2 = \underline{0,7}$
- Comparativ cu arderea glucozei:
 $\text{CR} = 6 \text{ mol. CO}_2 / 6 \text{ mol. O}_2 = \underline{1,0}$
- Randamentul de conservare a energiei libere în ATP este aproximativ egal cu 40%.

β-oxidarea acizilor grași nesaturați

- Decurge normal până în vecinătatea legăturii duble originale, având configurația *cis*.
- Legătura dublă între C₃ și C₄ împiedică formarea legăturii similare între C₂ și C₃.

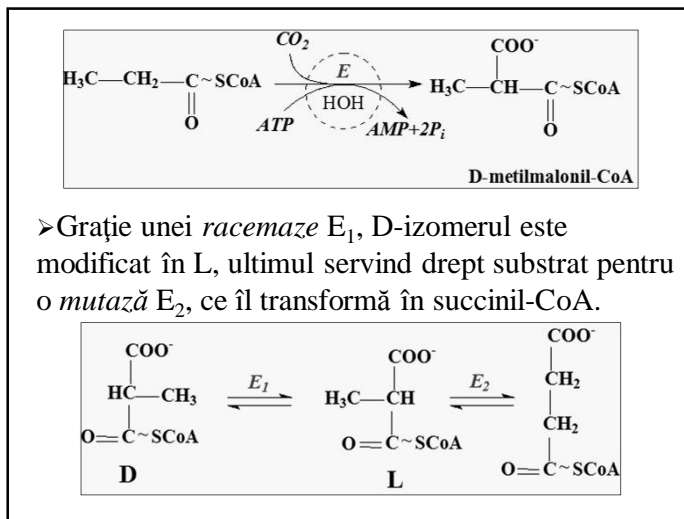


- Sub acțiunea *izomerazei*, legătura dublă trece în *trans-Δ2*-legătură dublă.
- Reacțiile ulterioare se aseamănă cu cele ale oxidării acizilor grași saturați.
- Pentru oxidarea acizilor grași polienici e necesară și o altă enzimă rezultată din hidratarea legăturii duble D-izomer-3-hidroxiacil-CoA, care nu poate fi substrat al enzimei de tipul L-DH.
- Enzimă – *epimeraza* modifică configurația grupei OH la C₃.



Oxidarea acizilor grași cu număr impar de atomi C

- În celulă se conțin în cantități mici.
- Se oxidează în același mod, însă la ultima etapă de scindare se formează o moleculă de propionil-CoA și doar a moleculă de acetyl-CoA.
- Propionatul în surplus de ATP se carboxilează, cu formarea D-izomerului metilmalonil-CoA. Reacția este catalizată de *propionil-CoA-carboxilaza*, enzimă ce conține vitamina H (biotin dependentă).



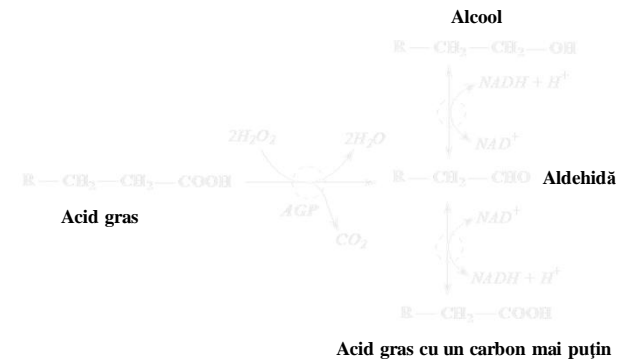
- Reacțiile descrise au modificatori intramoleculari – grupa C=O, ce migreză de la C₂ la C₃, substituind atomul de H.
- Izomerizarea neordinară e catalizată de *metilmalonil mutază* – enzimă ce conține drept cofactor un compus al vitaminei B₁₂.
- Metilmalonil-CoA servește drept produs intermediar și la procesul oxidării unor aminoacizi: metionină, valină, izoleucină.
- La om s-au înregistrat un șir de tulburări ale metabolismului acestui produs, manifestat încă în fragedă copilărie.

- Diminuarea sau lipsa completă a enzimei date este un defect genetic, adică netransformarea în succinil-CoA.
- În sânge și urină apare acidul metilmalonic, care micșorând pH sângelui, provoacă *acidemie metilmalonică*.
- Situația poate fi ameliorată dacă copiilor li se administrează cantități mari de vitamina B₁₂, la o diminuare a vitezei acestei reacții.
- Dacă defectul genetic afectează molecula proteică a mutazei, vitamina B₁₂ nu e în stare să redreseze situația și maladia devine incurabilă.

- Este o cale particulară de degradare a acizilor grași, fără semnificație cantitativă.
- Au loc concomitent două procese:
 - ✓ eliminarea carboxilului sub formă de CO₂;
 - ✓ oxidarea C_α la aldehydă;
- Procesul de α-oxidare are loc în prezența enzimei *acid gras peroxidază (AGP)*, care necesită prezența apei oxigenate.

α- și ω-oxidarea

- Există *căi alternative* de oxidare a acizilor grași, și anume: *α- și ω-oxidarea*.
- Numai o mică parte din acizii grași pot fi oxidați prin astfel de mecanisme.
- *α-oxidarea* predomină în țesutul nervos și necesită NAD⁺, vit.C, ATP, O₂, Fe²⁺.
- Prin acest proces se formează hidroxiacizii grași superiori, proprii lipidelor SNC.

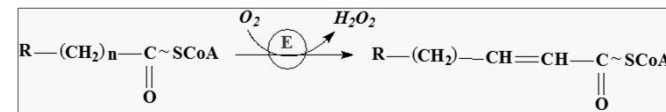


- În concluzie, câteva precizări legate de procesul α -oxidare:
 - ✓ nu intervine coenzima A și nu se formează ATP;
 - ✓ H_2O_2 rezultă prin autooxidarea flavinenzimelor;
 - ✓ aldehida poate fi redusă la alcool sau oxidată la acidul corespunzător, care reia șirul de reacții;
 - ✓ reacțiile nu duc la degradarea totală a acizilor grași, deoarece enzima este activă numai la acizii grași C_{13} - C_{18} .
 - ✓ α -oxidarea acizilor grași a fost evidențiată în creier.

Oxidarea acizilor grași (C_{20} – C_{26}) în peroxizomi

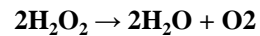
- Această oxidare conduce la acetyl-CoA, dar nu este asociată cu sinteza de ATP.
- Acetyl-CoA difuzează din peroxizomi în mitocondrii, unde este oxidat la CO_2 și H_2O , cu sinteza cuplată de ATP sau este convertit în corpi cetonici.

- ***ω -oxidarea*** catalizată de monooxigenaze hepatice, ce are loc în microzom, necesită O_2 , NADPH, cit.P-450.
- În final, acidul gras este degradat prin β -oxidare.

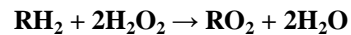


- β -oxidarea peroxizomală diferă de cea mitocondrială prin reacția de oxidare a acil-CoA la enoil-CoA și este catalizată de o oxidază:

➤ *Catalaza* în continuare scindează H_2O_2 :



➤ Fie că H_2O_2 servește ca oxidant în reacțiile catalizate de *peroxidaze*:



- Amploarea β -oxidării în peroxizomi variază în dependență de factorii nutriționali, hormonal, medicamentoși.
- Numărul peroxizomilor și conținutul lor crește la diabet, inaniție, la administrarea unor medicamente (aspirină, agenți hipolipemianți), la indigestia în urma reacțiilor cu exces de lipide, la ingerarea acizilor grași superiori.
- Absența peroxizomilor cauzează *sindromul Zellweger* manifestat prin creșterea marcată a acizilor grași cu catenă foarte lungă ($\text{C}_{24} - \text{C}_{26}$) și deces în primele luni de viață.

➤ La blocarea β -oxidării sau a deficitului de carnitină cota acestor căi este majoră – în urină se depistează derivați ai α -hidroxilaților și ai acizilor dicarboxilici, precum și esteri ai glicerolului și carnitinei cu radicalii acil.

➤ Deficitul acil CoA dehidrogenazelor (afecțiuni cu transmitere autosomal recesivă) se manifestă după vârsta de 1 an, o dată cu apariția unor perioade mai îndelungate între mese – 12 ore, cu comă, hipoglicemie severă. În absența diagnosticului și a tratamentului corect imposibilitatea producerii de energie conduce la deces.

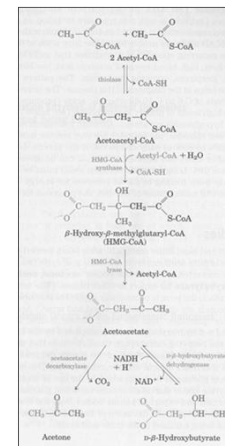
- Anomaliile enzimelor de transport sau oxidarea acizilor grași, cât și deficitul riboflavinei se evidențiază în special în organele cu necesități metabolice majore (miocardul, mușchiul scheletic).
- *Steatoza hepatică* se asociază cu insuficiențe pluriorganice și neuropatii severe.
- În plasmă se evidențiază prezența unei hipoglicemii, absența corpurilor cetonice și acumularea acidului lactic – *acidoza lactică*.

Cetoza

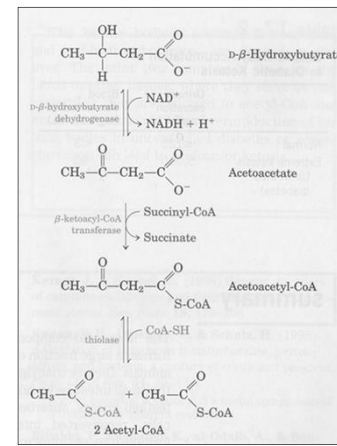
- Mărirea concentrației de corpi cetonici e denumită *cetonemie*, iar apariția lor în urină – *cetonurie*.
- Situația metabolică asociată cu mirosul acetonei la respirație este considerată drept *cetoză*.
- La inaniție, dereglări gastrointestinale la copii sau gravide, ori la glucozurie renală sau la modificări ale dietei de la obișnuită la cea săracă în glucide și bogată în lipide, - în toate aceste situații se observă amplificarea metabolismului lipidic și diminuarea celui glucidic (incluzând și diabetul zaharat în care nu are loc utilizarea glucozei), cu apariția *cetozei*.

- E inhibată resinteza acizilor grași, cu reducerea capacității țesuturilor extrahepatici de a utiliza acetoacetatul, cauzată de amplificarea sintezei lui.
- În cetoacidoza diabetică cantitatea corpurilor cetonice depășește 20 mmol/L, valorile normale fiind de 3-5 mmol/L.
- Consecințele cetozei sunt determinate de caracterul eliminării hidroxibutiratului și acetoacetatului din organism.

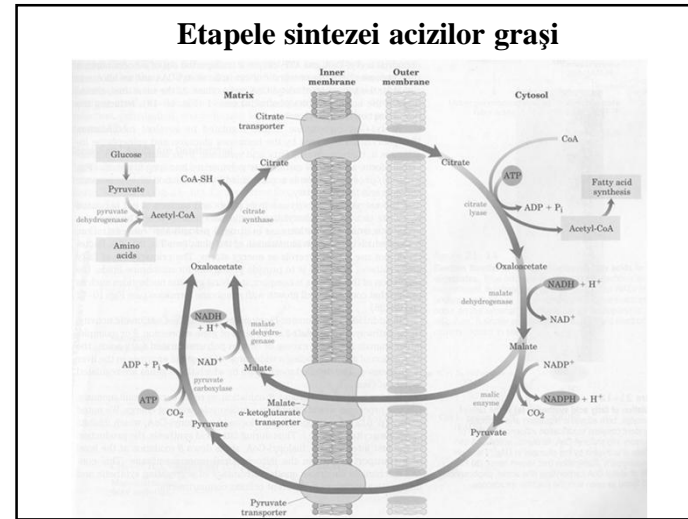
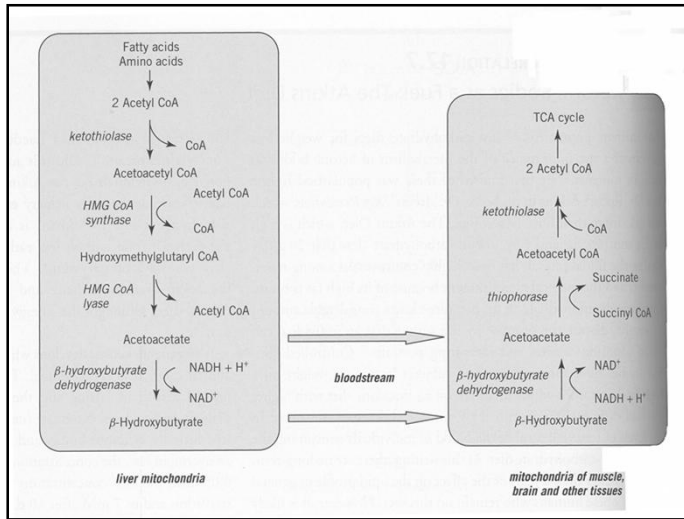
- Fiind anioni la excreție, se pierd și cationii – primordial Na^+ . Va rezulta *cetoacidoza*.
- Concomitent cu sărurile acestor acizi și glucoza la diabetul zaharat, se elimină prin urină și cantități mari de apă, provocând dehidratarea organismului.
- În deficiența β -oxidării acizilor grași, atât cetogeneza este diminuată, cât și activitatea (sau exprimarea) HMC – CoA – sintetazei.
- În ambele situații prelungirea perioadelor interalimentare poate avea consecințe metabolice severe, ce se manifestă prin tulburări neurologice.



Generarea corpurilor cetonici



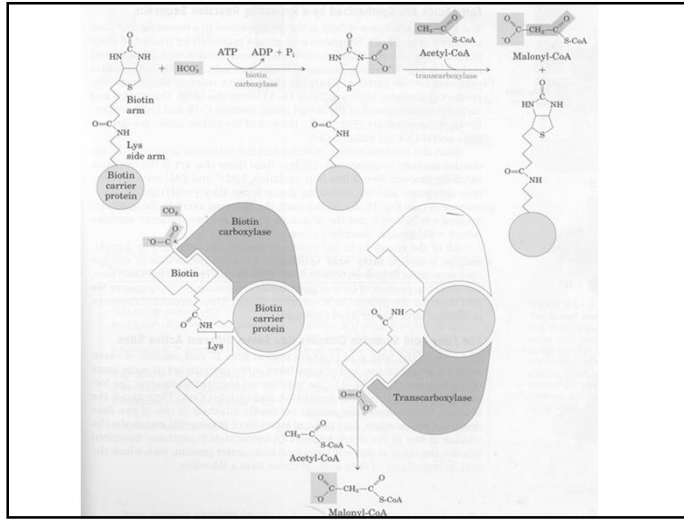
Utilizarea β -Hidroxibutiratului



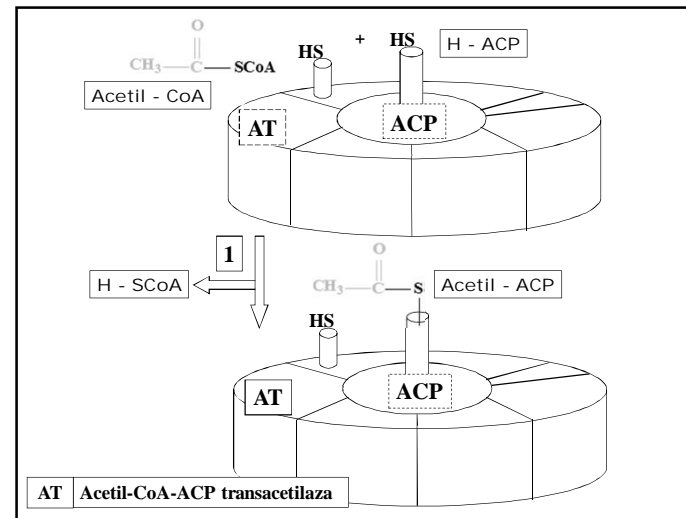
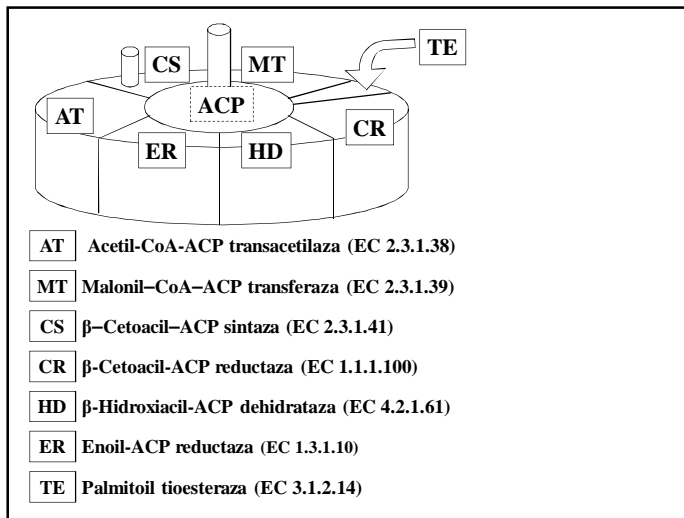
- Un moment decisiv în sinteza acizilor grași e formarea *malonil-CoA*.
- A fost demonstrat perfect că pentru sinteză e nevoie de bicarbonat.
- Sinteza necesită carboxilarea acetil-CoA în malonil, reacție catalizată de *acetil-CoA-carboxilază*, posedând drept coenzimă biotina.

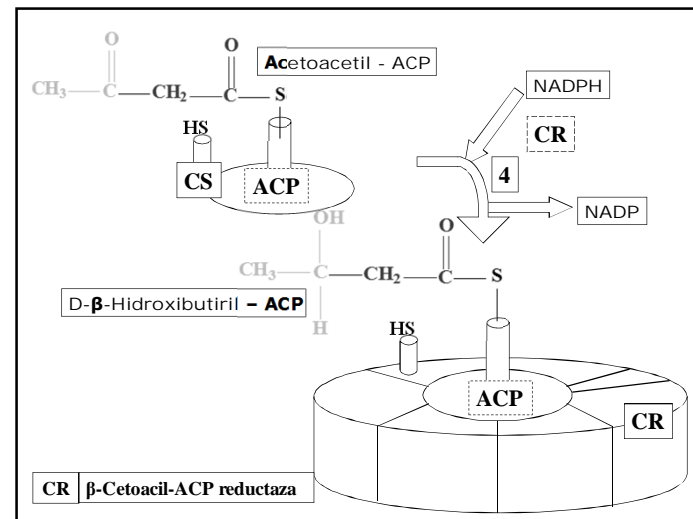
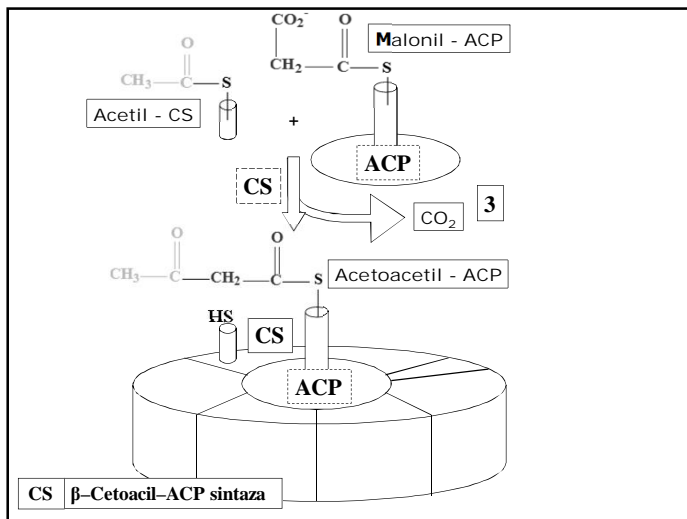
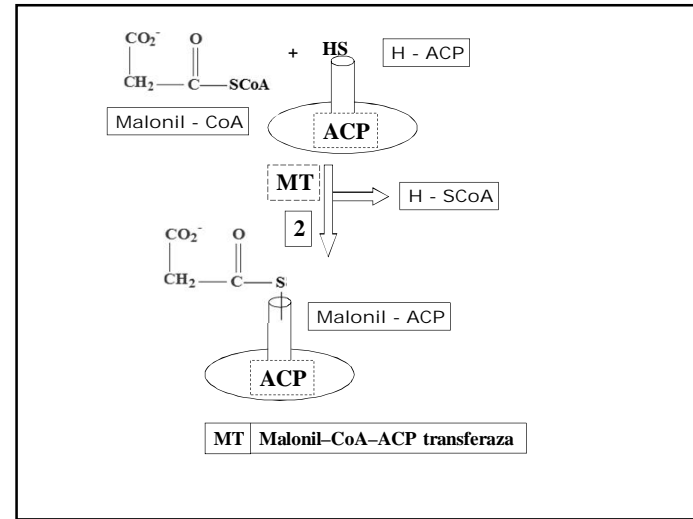
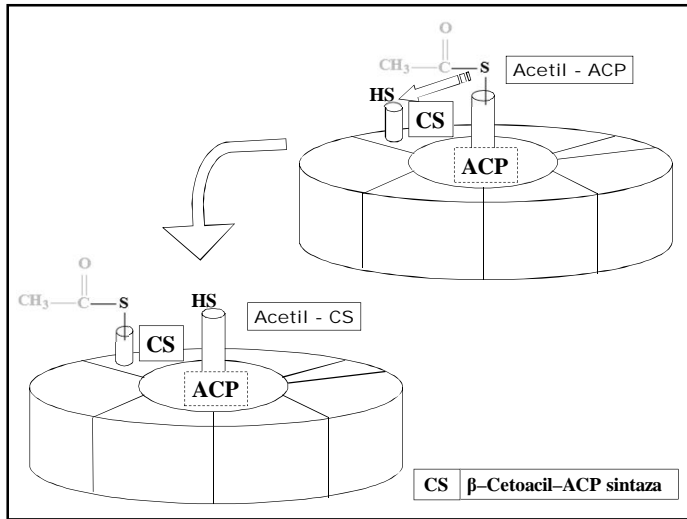
- Grupa carboxilică a biotinei se fixează covalent de aminogrupa lizinei în carboxilază.
 - Procesul de carboxilare are loc în anumite etape.

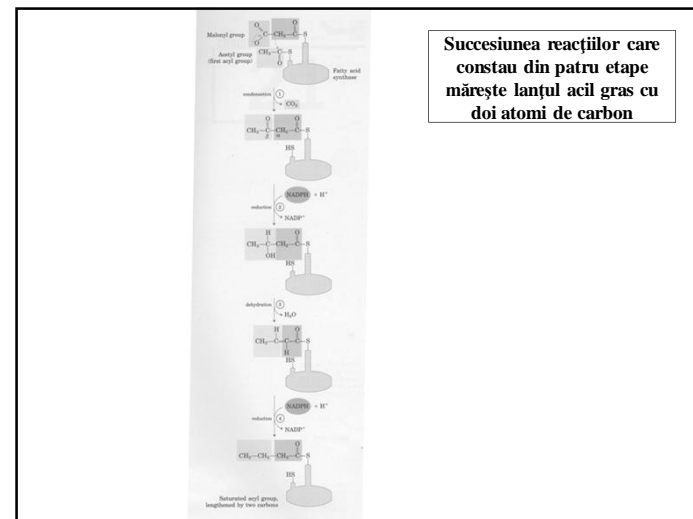
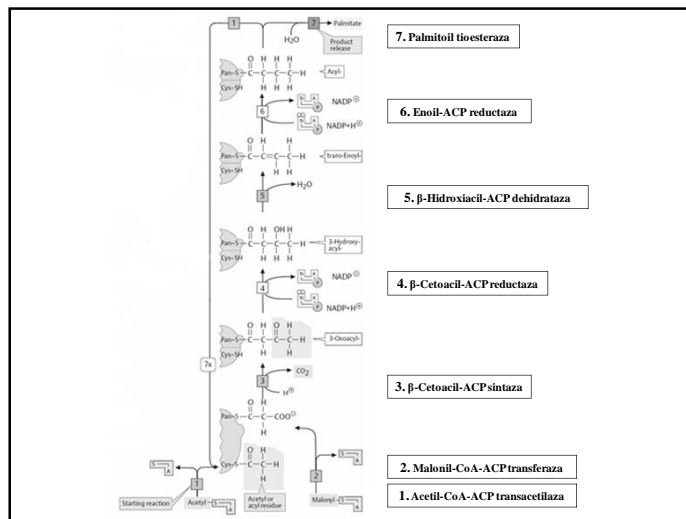
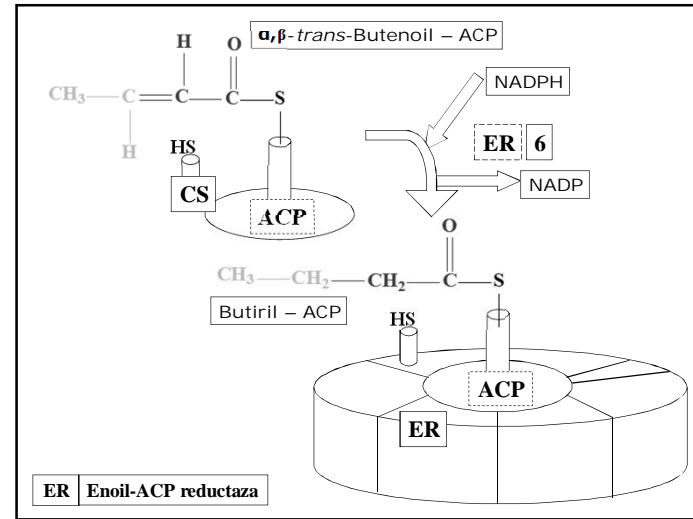
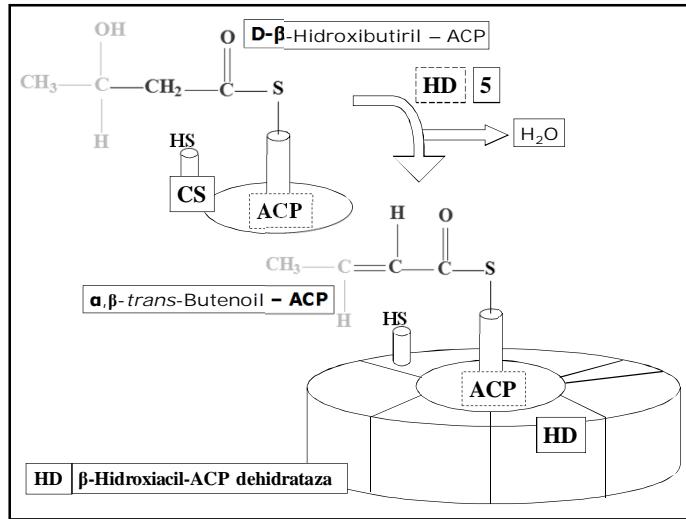
$$\text{E-biotina} + \text{HCO}_3^- + \text{ATP} \rightarrow \text{E-biotina-CO}_2 + \text{ADP} + \text{P}_i$$
 - La această etapă se formează *carboxibiotina* care transferă în etapa următoare CO₂ la acetil-CoA.
- $$\text{E-biotina-CO}_2 + \text{CH}_3\text{-C(=O)-SCoA} \rightarrow \text{E-biotina} + \text{OOC-CH}_2\text{-C(=O)-SCoA}$$



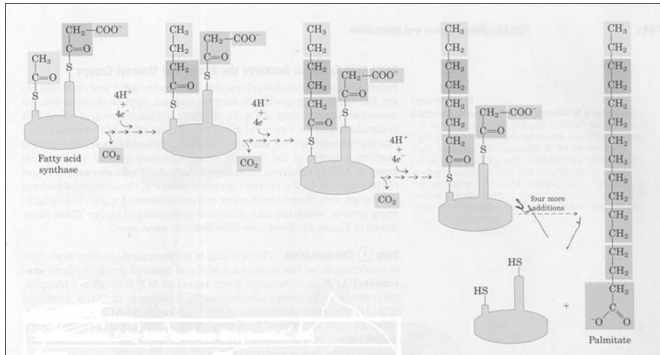
- S-a stabilit că produsele intermediare ale sintezei AG sunt fixate de *proteina transportatoare de acil* prin capătul HS al acidului fosfopantoteinic.
- Acest component, la scindarea AG, se include în structura CoA, iar la sinteză e legat cu serina în ACP.







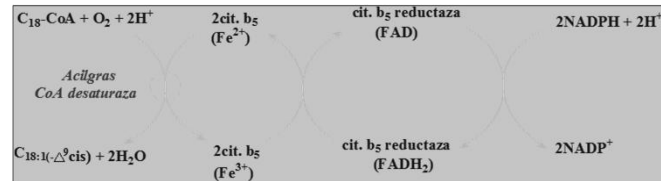
Procesul complet de sinteză a palmitatului



Biosinteza acizilor grași cu catena mai lungă și a celor nesaturați

- La eucariote acizii grași cu catena mai lungă se obțin prin elongarea acidului palmitic sau a altor acizi exogeni.
- Au loc, grație sistemelor enzimice fixate de membranele reticulului endoplasmatic, sisteme microzomale care atașează la acidul preexistent unității C₂, furnizate de malonil-CoA și atașate la capătul carboxilic al acizilor saturați și nesaturați.

- Sistemele microzomale catalizează și formarea legăturii duble în compușii CoA a acizilor grași cu catenă lungă.
- Capacitatea de a sintetiza acizi grași nesaturați e limitată.
- Pot fi sintetizați acizii grași monoetilenici.
- Introducerea unei legături duble are loc grație unei *monooxigenaze*, care cooptează gruparea OH, urmată de dehidratare.



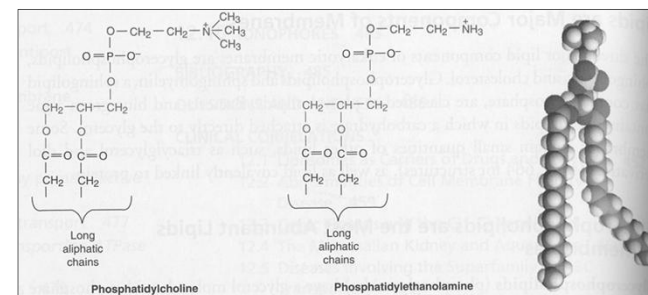
- Acest sistem favorabil combinării reacțiilor de elongare și desaturație conferă introducerea legăturii duble între cea precedentă și gruparea COO-
- Mamiferele nu posedă sisteme enzimatică, ce ar cataliza formarea legăturii duble dincolo de C₉.
- De aceea nu pot fi sintetizați acizii linoleic (18:2 cis-Δ⁹,Δ¹²) și linolenic (18:3 cis-Δ⁹,Δ¹²,Δ¹⁵).

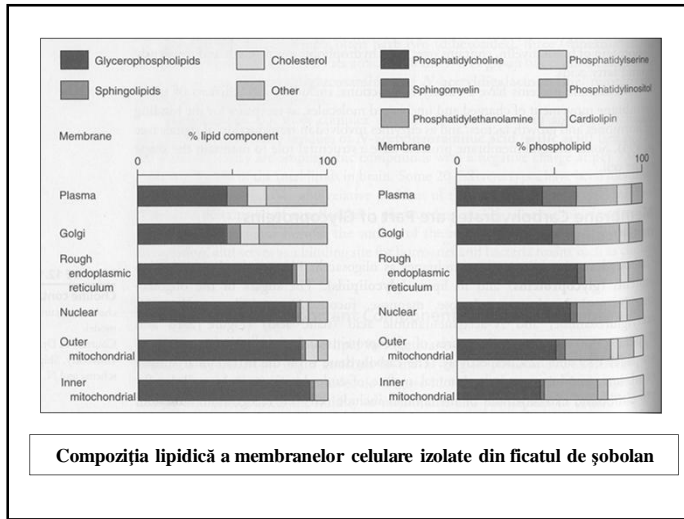
- Excesul de glucide, alcool, proteine conduce la steatoza hepatică (degenerescența grasă a ficatului), obezitate, hipertrigliceridemia familială endogenă (IV).
- Deficitul ereditar al acetil CoA carboxilazei, cât și al biotinei dereglează biosinteza acizilor grași, vizând un tablou clinic sever.

- Ei sunt acizi grași indispensabili la sinteza fosfolipidelor, esterilor colesterolului, prostaglandinelor.
- Pot fi obținuți numai pe cale exogenă, deoarece reprezintă AG nutritivi esențiali.
- Un aport exagerat alimentar care depășește necesitățile energetice ale organismului stimulează excesiv biosinteza acizilor grași.

Fosfolipidele

Structura celor mai comune două glicerofosfolipide





Sarcina predominantă a glicerofosfolipidelor și sfingomielinei

Lipid	Phosphate Group	Base	Net Charge
Phosphatidylcholine	-1	+1	0
Phosphatidylethanolamine	-1	+1	0
Phosphatidylserine	-1	+1, -1	-1
Phosphatidylglycerol	-1	0	-1
Diphosphatidylglycerol (cardiolipin)	-2	0	-2
Phosphatidylinositol	-1	0	-1
Sphingomyelin	-1	+1	0

