

CETOGENEZA

Acetil-CoA, format la oxidarea acizilor grași, se include în ciclul Krebs în condițiile în care scindarea lipidelor și a glucidelor e echilibrată. Cu certitudine este justificată fraza precum că lipidele "ard în flacăra glucidelor"- frază utilizată frecvent de savanți. Cooperarea acetil-CoA e dependentă de accesibilitatea oxaloacetatului pentru sinteza citratului.

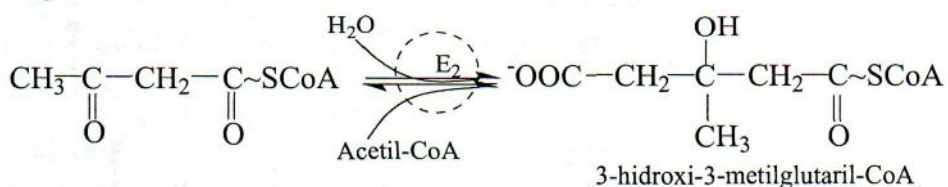
În condițiile surplusului de grăsimi, soarta acetilului se modifică. În lipsa glucidelor sau la dereglările utilizării lor, concentrația oxaloacetatului se micșorează. La inaniție, diabet oxaloacetatul se utilizează pentru generarea glucozei și nu poate fi condensat cu acetil-CoA. În astfel de condiții căile de metabolizare recurg la formarea corpurilor cetonici: *acetoacetatul*, *β-hidroxi butirat* și *acetonă*.

a) *Acetoacetatul* se formează în trei etape:

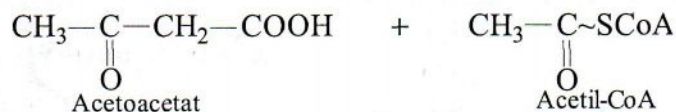
1) Enzima -E₁ e *acetil-CoA-acetil transferază*, ce catalizează o reacție inversă celei de tioliză în etapa de oxidare a acizilor grași.



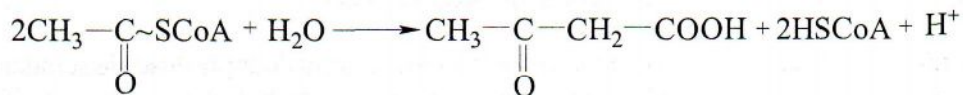
2) E₂ e o *hidroximetilglutaril sintază*, ce conduce la formarea 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA.



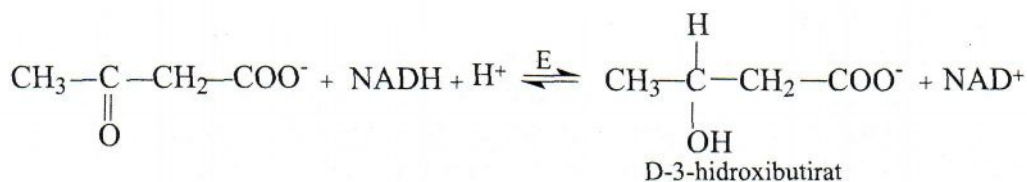
3) Grație *liazei* (E₃) corespunzătoare, are loc scindarea produsului cu formarea:



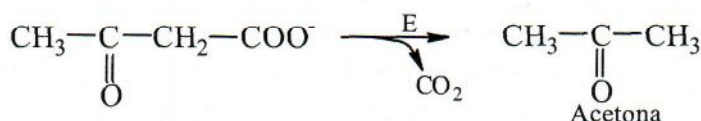
4) Reacția sumară a procesului:



b) În matricea mitocondrială acetoacetatul se reduce la *3-hidroxi butirat*. Raportul dintre acești produși e dependent de relația NADH/NAD⁺ în mitocondrii. Enzima ce catalizează această reacție reversibilă e *hidroxibutirat dehidrogenaza*:

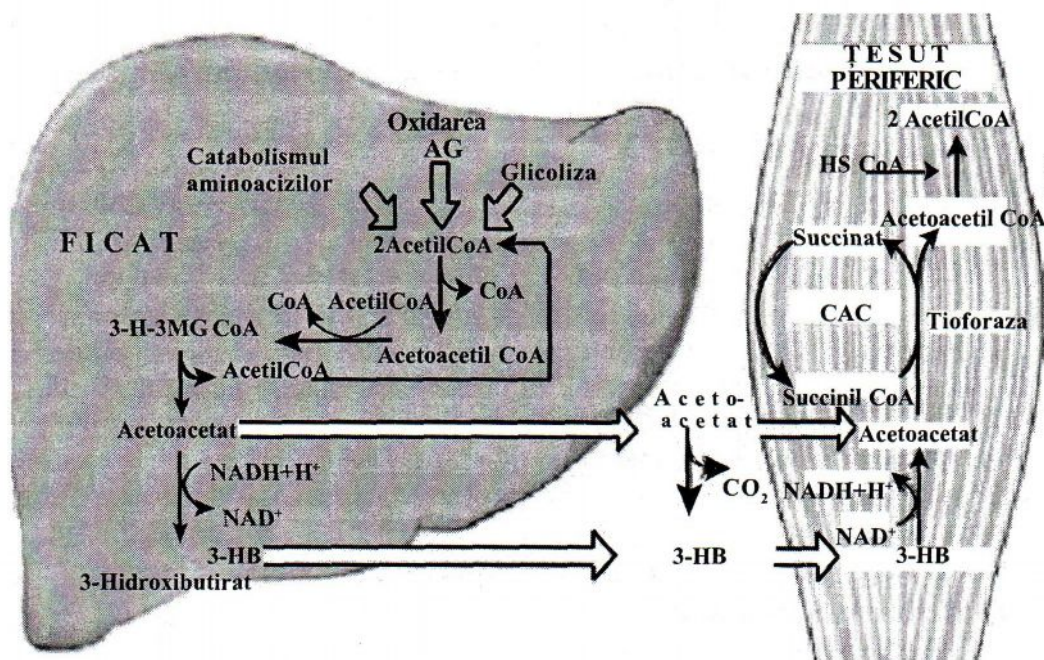


c) Acetoacetatul se modifică spontan prin decarboxilare în *acetona*. Persoanele cu exces de acetoacetat în sânge la expirare emană miros de acetona.



Corpii cetonici generează în ficat, difuzionând din mitocondrii în sânge și în țesuturile periferice.

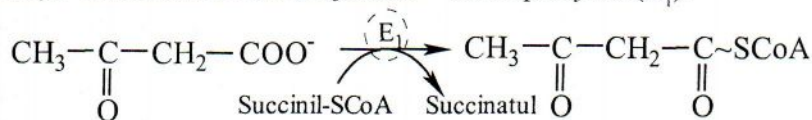
Schematic, sinteza corpilor cetonici în ficat și utilizarea lor în țesuturile periferice este redată mai jos.



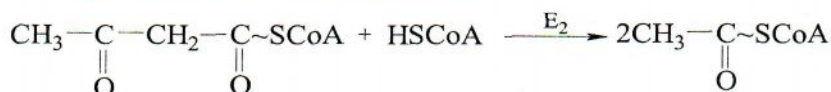
Sinteza corpilor cetonici în ficat și utilizarea lor în țesuturile periferice

Până acum câțiva ani se considera că corpii cetonici sunt doar produse ale scindării, fără vreun rol fiziologic. G. Cahill a demonstrat rolul lor în metabolismul energetic: mușchiul cardiac, stratul cortical al rinichilor preponderent utilizează nu glucoză, ci acetoacetat. Glucoza este o sursă de combustibil pentru creierul oamenilor cu o rație bine balanțată. În caz de inaniție ori diabet, creierul se adaptează la utilizarea acetoacetatului. În condițiile inaniției de lungă durată, pînă la 75% din necesitățile creierului sunt satisfăcute de acetoacetat.

Cetoliza. Acetoacetatul este activat prin transferul HSCoA de la succinil-CoA. Reacția catalizată de o *transferază – CoA specifică* (E_1).



Acetoacetyl-CoA este scindat de o *tiolază* (E_2), cu formarea a 2 molecule de $\text{CH}_3\text{CO}\sim\text{SCoA}$, utilizate ulterior în ciclul Krebs.



Cetoliza generează ATP prin intermediul ciclului Krebs și al lanțului respirator mitocondrial. Bilanțul energetic net la oxidarea acetoacetatului este de 23 ATP, pe cînd oxidarea unui mol de β -hidroxibutirat generează 26 mol de ATP.

Ficatul asigură celelalte organe cu acetoacetat. El nu posedă enzima trans-CoA - specifică. Așadar, acetoacetatul e o formă solubilă de transport al componentelor acetil. Acetoacetatului i se conferă și rol reglator – cantitățile mari în sînge asigură un surplus de acetil ce micșorează lipoliza în țesutul lipos.

Amintim: $\text{CH}_3\text{CO}\sim\text{SCoA}$ nu poate fi reutilizat pentru sinteza glucozei, fiindcă nu poate fi convertit în piruvat sau oxaloacetat. Doar atomii de carbon, datorită decarboxilării în ciclul Krebs, sunt eliminați – 2CO_2 .

Acetona poate fi utilizată pe două căi pînă la propandiol ($\text{CH}_3\text{-CHOH-CH}_2\text{OH}$) și apoi scindată, cu formarea fragmentelor acetil și formil sau grație unei duble hidroxilări (acetol, metilglixal) este transformată în acidul piruvic.

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 esențiale 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 (incluzînd și diabetul zaharat în care nu are loc utilizarea glucozei), cu apariția *cetozei*. E inhibată resinteza acizilor grași, cu reducerea capacității țesuturilor extrahepatice de a utiliza acetoacetatul, cauzată de amplificarea sintezei lui.

În cetoacidoza diabetică cantitatea corpurilor cetonici 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, provocînd dehidratarea organismului.

Cetogeneza este diminuată sau absentă în deficiența activității enzimelor implicate în β -oxidarea acizilor grași, cît și micșorarea activității (sau exprimării) HMC – CoA-sintetazei. În ambele situații prelungirea perioadelor interalimentare poate avea consecințe metabolice severe, ce se manifestă prin tulburări neurologice.

BIOSINTEZA LIPIDELOR

Calea de sinteză a acizilor grași nu reprezintă reversibilitatea celei de scindare. E o nouă secvență de reacții ce atestă faptul că căile de degradare și sinteză în sistemele biologice nu sunt identice. *Ce le este în comun și care este diferența între ele?*

1. Sinteza acizilor grași are loc în citozol, scindarea lor – în matricea mitocondrială.
2. Produsele intermediare în sinteză sunt legate covalent de grupele SH a proteinei transportatoare de acil (ACP), pe când în procesul scindării acizilor grași aceștia sunt fixați de CoA.

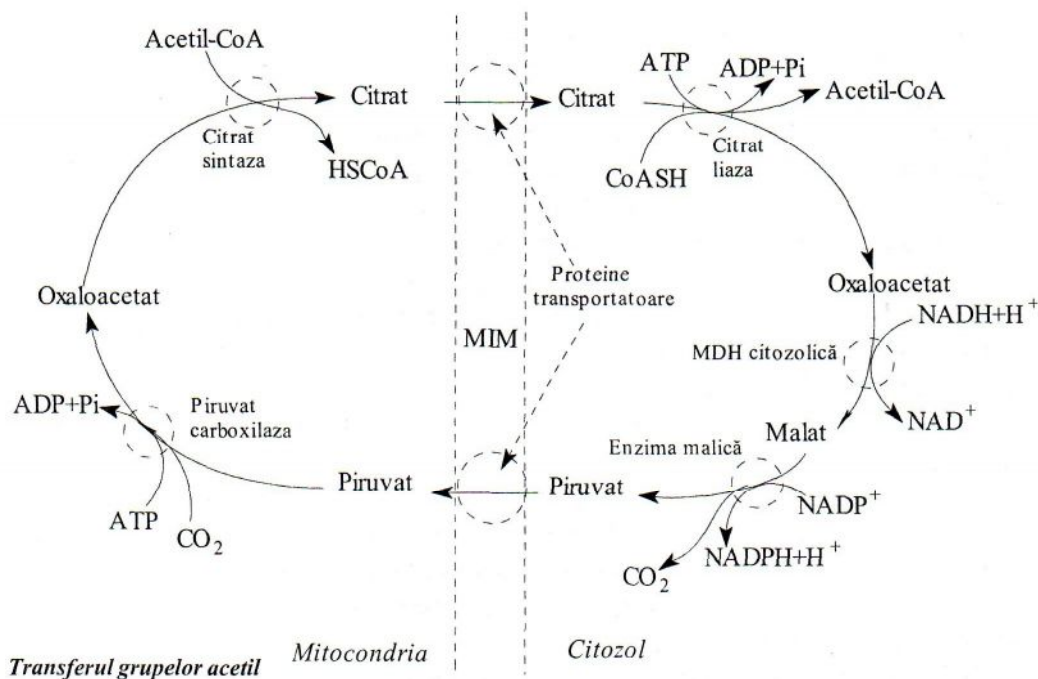
3. Enzimele sintezei acizilor grași la organisme superioare sunt structurate în complex multienzimatic denumit acid gras - sintetază (AGS). Enzimele, catalizând reacțiile de scindare, nu predispun la asociere.

4. Elongarea catenei acizilor grași e determinată de adăugarea consecutivă a componentului bicarbonic din acetil-CoA. Donator activ al acestor componente e malonil-ACP. Declanșator în reacția de elongare e detașarea CO_2 .

5. Rolul reducător în sinteza acizilor grași îl joacă NADPH.

6. Elongarea, sub acțiunea AGS, se stopează la etapa formării palmitatului (C_{16}). Elongarea ulterioară și formarea legăturilor duble e catalizată de alte sisteme fermentative.

Transferul grupelor acil. Acizii grași sunt sintetizați în citozol, pe când acetil-CoA se formează în mitocondrii din piruvat. E necesar transferul lui din mitocondrii în citozol. E vădit că mitocondriile sunt impermeabile pentru acetil-CoA; carnitina transferă acizii grași cu catenă lungă. Ocolirea acestei bariere se realizează cu implicarea citratului ce va deplasa grupele acil prin membrana internă mitocondrială (MIM) – vezi schema de mai jos.



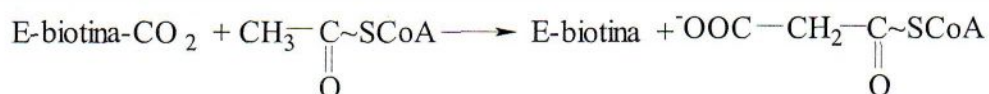
Așadar, la transferul fiecărei molecule de acetyl-CoA din mitocondrii în citozol, se formează o moleculă de NADPH, efectiv necesară pentru sinteza acizilor grași.

Etapele sintezei acizilor grași. 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 acetyl-CoA în malonil, reacție catalizată de *acetyl-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.



La această etapă se formează *carboxibiotina* care transferă în etapa următoare CO_2 la acetyl-CoA.



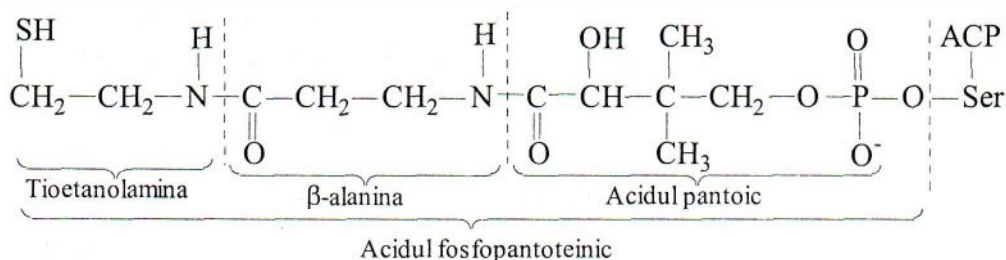
Reacția enzimatică dată e de tipul “ping-pong” și constă în faptul că eliberarea unui sau a mai multor produse ale reacției are loc pînă la legarea tuturor substraturilor. Enzima e compusă din mai multe subunități ce catalizează anumitele reacții:

a) Biotina este fixată covalent de o proteină mică (22 kDa), denumită *proteină transportatoare de biotină*.

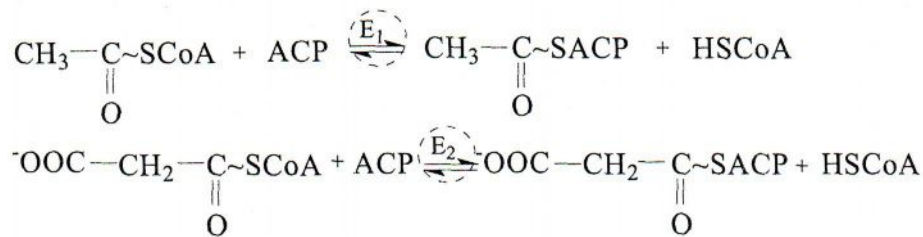
b) Carboxilarea componentului biotinic în complex e catalizată de a doua subunitate – *biotin carboxilază*.

c) Catalizează transferul CO_2 activat de la carboxibiotină pe acetyl-CoA o *transcarboxilază* – a treia subunitate. Trecerea enzimei (complexului) în formă activă de polimer fibrilar e reglată alosteric. Reglator principal e citratul care deplasează echilibrul reacției spre forma fibrilară, unde se creează condiții optime de orientare a biotinei spre substrat. Palmitoil-CoA deplasează reacția spre forma protomeră neactivă.

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.



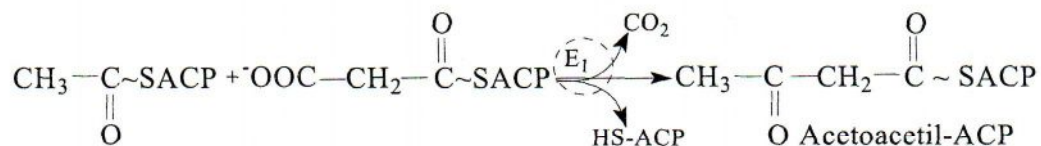
În sinteza acizilor grași elongarea e precedată de formarea acetyl-ACP și malonil-ACP, reacții catalizate de *acetyl transacilază* (E_1) și *malonil transacilază* (E_2)



Ultima enzimă e foarte specifică, pe cînd acetyl-TA poate transfera și alte grupe acil, fie chiar și cu o viteză mai mică. Sinteza AG, cu număr impar de atomi C, începe de la propionil-ACP, sintetizat din propionil-CoA, sub acțiunea acetyl-transferazei.

Ciclul de sinteză este urmat de:

Acetyl-ACP interacționează cu malonil-ACP și formează acetoacetyl-ACP. Reacția de condensare este catalizată de *acil-malonil-ACP* enzimă de condensare (sau β -cetoacil-ACP-sintază).

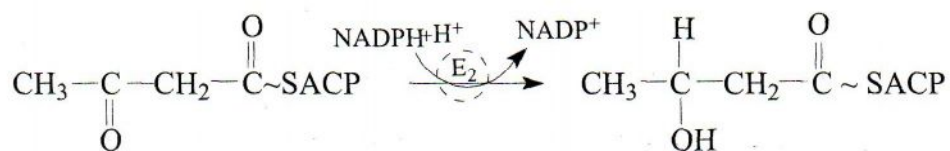


Care este cauza că fragmentul 4 carbonic nu se formează din două secvențe a câte doi atomi de carbon fiecare? La sinteza din două molecule de acetyl-ACP nu e convenabil echilibrul acestei reacții, ci e acceptabil pentru participarea malonil-ACP, catalizat de decarboxilarea lui, ceea ce micșorează cu mult nivelul energiei libere. Energia liberă condensată în malonil-CoA, ca rezultat al carboxilării, se degajă la decarboxilare și e însoțită de sinteza acetoacetyl-ACP.

Luînd în considerare faptul că CO_2 e necesar pentru sinteza AG, atomul său de C nu apare în produsul format. Toți atomii de C din AG cu număr par sunt de origine acetyl-CoA.

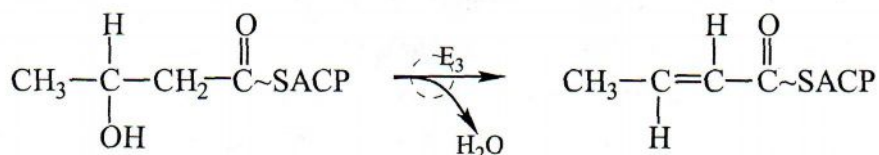
Următoarele trei etape constau în reducerea grupei de pe lîngă atomul C_3 în grupa metilen.

E_2 este *D-3-hidroxi-butiril-ACP-reductază*. Această reacție se deosebește de reacția corespunzătoare în β oxidare prin: a) se formează D, dar nu L-epimerul și b) drept reagent reducător servește NADPH, pe cînd la oxidare este utilizat NAD^+ .

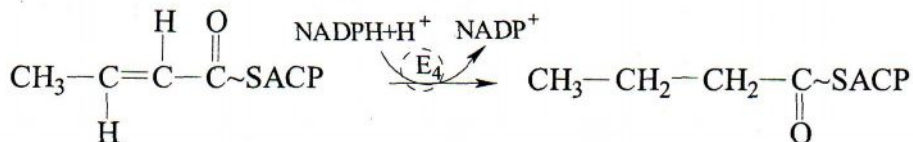


Reacția ilustrează principiul determinant – în reacțiile de biosinteză este utilizat NADPH, pe cînd în reacțiile de catabolism este generată NADH.

Enzima E_3 – *D*-3-hidroxiacil-ACP-dehidrataza catalizează formarea trans-enoil-ACP (crotonil-ACP)

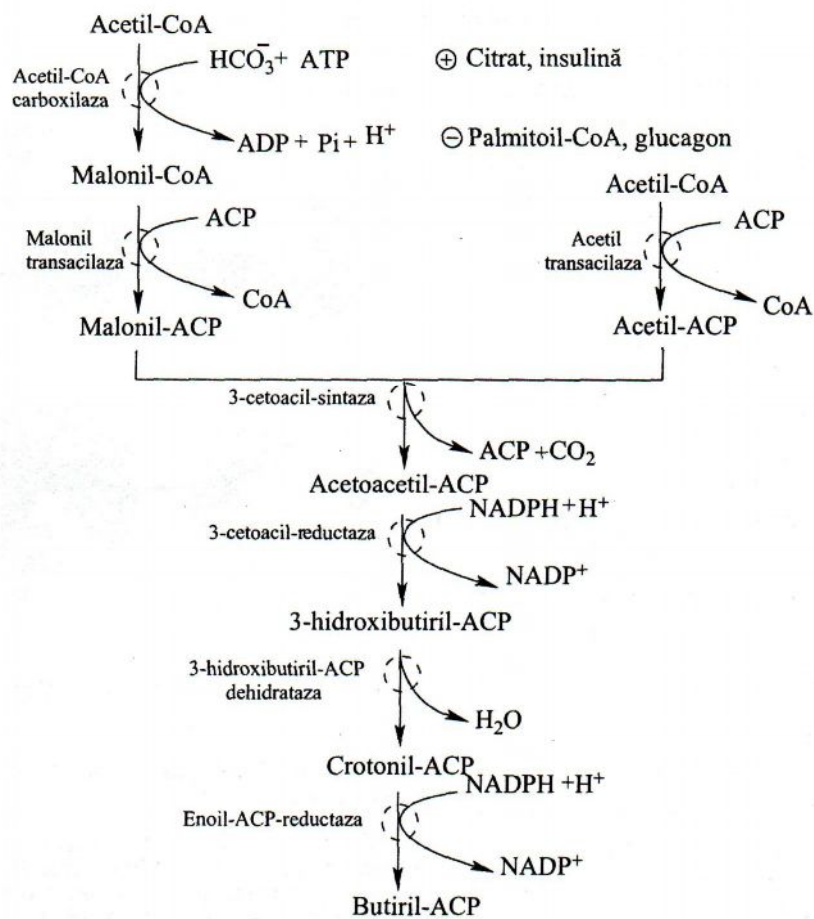


Enzima E_4 – *trans* Δ^2 -enoil-ACP-reductaza reduce produsul la butiril-ACP.



În reacția respectivă a β -oxidării este utilizat FAD.

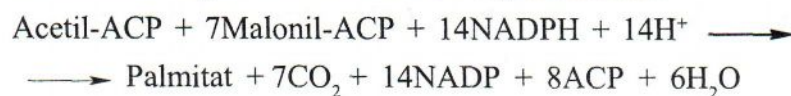
Așadar, primul ciclu de elongare a luat sfârșit. Cele descrise mai sus schematic pot fi reprezentate în felul următor:



Schema unui ciclu în sinteza acizilor grași

În ciclul următor de sinteză a AG, butiril-ACP se condensează cu malonil-ACP, formînd în final C₆-acil-ACP, care își continuă ciclul de sinteză pînă la formarea C₁₆-acil-ACP, ce este hidrolizat, creînd acidul palmitic și HS-ACP.

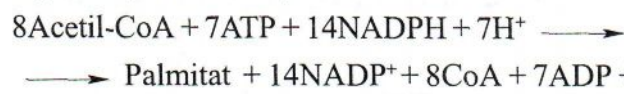
Stoichiometria procesului de sinteză a palmitatului:



Sinteza malonil-CoA necesită:



În final: (ACP = CoA)



Ce reprezintă acid gras sintaza? Este un complex multienzimatic cu masa mai mare de 400 kDa, formînd două subunități, fiecare fiind codificată de o anumită genă.

Subunitatea A conține β-oxiacil-sintază, β-oxiacil-reductază și tioesterază; proteina transportatoare de acil este atașată tot la această subunitate.

Subunitatea B: acetil transacilază, malonil transacilază, β-hidroxiacil-ACP-dehidratază, enoil-ACP-reductază. AGS funcționează sub forma unui dimer – gruparea ACP-SH a unui monomer conlucrează cu gruparea cis-SH a celuilalt monomer (HS-cisteină din β-cetoacil sintază) (fig.5.20).

Avantajele acestor complexe multienzimatice sunt evidente, dar e cazul să le mai nominalizăm o dată:

1. Contact perfect fără transformări structurale esențiale.
2. Transfer direct al intermediarilor de la un centru activ la altul.
3. Compușii nu diseminează în citozol și n-au nevoie să se caute.
4. Compușii sunt izolați și protejați de reacții concurente.

Evident că transferul a 8 molecule de acetil-CoA din mitocondrii în citozol e însoțit și de formarea a 8 NADPH. Cele 6 NADPH necesare pentru sinteza palmitatului generează în calea pentozo-fosfaților.

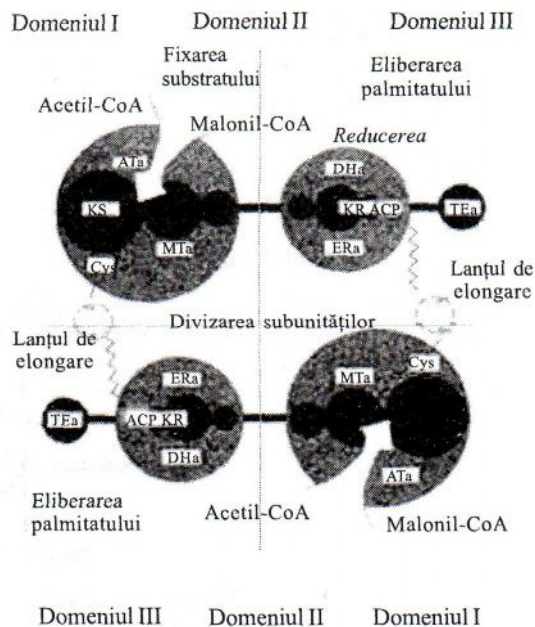
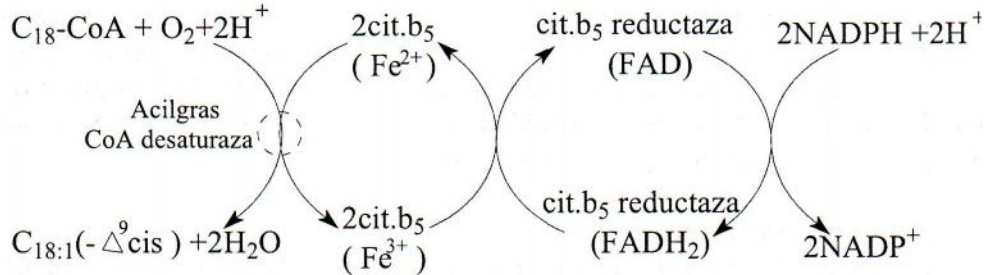


Figura 5.20. Complexul enzimatic AGS din ficatul animal

ATa - acetil transacilaza; *KS* - 3-cetoacil-sintaza;
TEa - tioesteraza; *KR* - 3-cetoacil-reductaza;
MTa - malonil transacilaza; *ERa* - enoil-ACP-reductaza.
DHa - 3-hidroxi-butiril - ACP - dehidrataza;

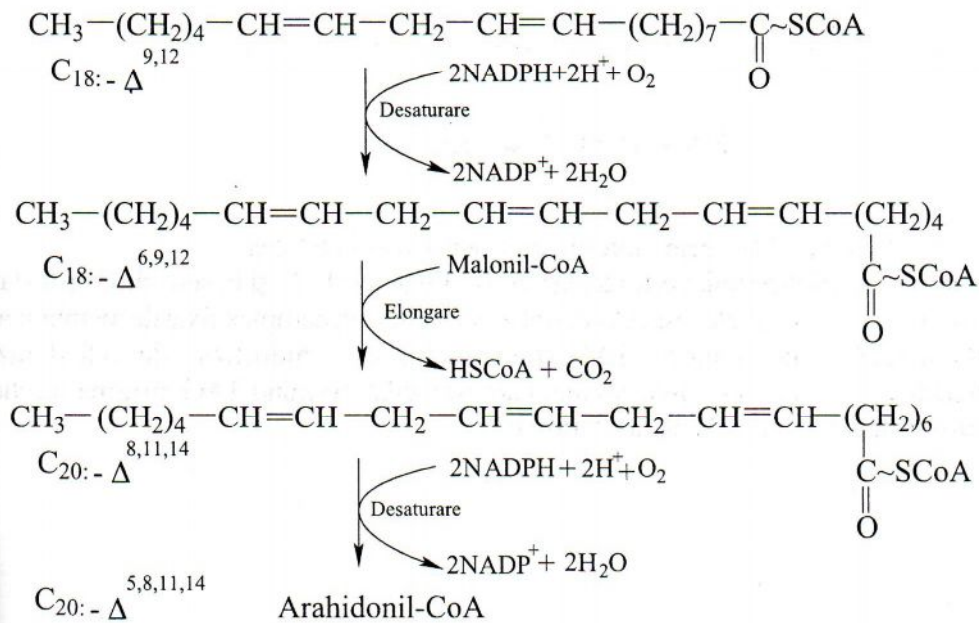
Biosinteza acizilor grași cu catena mai lungă și a celor nesaturați. La eucariote acizii grași cu catena mai lungă se obțin prin elongarea acidului palmitic sau a altor acizi exogeni. Au loc, grație sistemelor enzimactice fixate de membranele reticulului endoplasmatic, sisteme microzomale care atașează la acidul preexistent unități 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 enzimactice, ce ar cataliza formarea legăturii duble dincolo de C₉. De aceea nu pot fi sintetizați acizii linoleic (18:2 cis-Δ^{9,12}) și linolenic (18:3) - cis-Δ^{9,12,15}. Ei sunt acizi grași indispensabili la sinteza fosfolipidelor, esterilor colesterolului, prostaglandinelor. Pot fi obținuți numai pe cale exogenă, deoarece reprezintă AG nutritivi esențiali.

Acidul linoleic se transformă în acid arahidonic conform reacțiilor:



Viteza de sinteză e determinată de viteza reacției catalizate de acetyl-CoA-carboxilaza, cu regulatorul său alosteric – citratul. Sinteza AG atinge apogeul în condițiile surplusului de glucide și conținutului redus de AG. Concentrația citratului e mare când avem în surplus acetyl-CoA și ATP. Antagonistul citratului, cu efect asupra acetyl-CoA carboxilazei, este palmitoil-CoA, care se acumulează în surplusul de AG. El poate să inhibe funcția proteinei transportatoare de citrat din mitocondrii în citozol și e în stare să diminueze generarea NADPH, inhibând G-6-P-dehidrogenaza în ciclul pentozo-fosfaților. Controlul adaptiv de durată tardivă e determinat de viteza sintezei și a degradării enzimelor participante la sinteza acizilor grași.

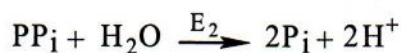
Un aport exagerat alimentar care depășește necesitățile energetice ale organismului stimulează excesiv biosinteza acizilor grași. Excesul de glucide, alcool, proteine conduce la steatoza hepatică (degenerescența grasă a ficatului), obezitate, hipertrigliceridemia familială endogenă (IV). Deficitul ereditar al acetyl CoA carboxilazei, cât și al biotinei dereglează biosinteza acizilor grași, vizînd un tablou clinic sever.

Biosinteza triacilglicerolilor

Acizii grași, atât endogeni cî și exogeni sunt activați în prezența HSCoA în acil CoA sub acțiunea acil CoA-sintetazei. Există trei izoforme ale enzimei (vezi mai sus). Celulele hepatice, spre deosebire de adipocite, pot utiliza glicerolul de diferită proveniență (endosau exogenă). Glicerol kinaza prezintă numai în ficat, fosforilează glicerolul, rezultant al dijestiei TAG alimentare, absorbției și captării lui.

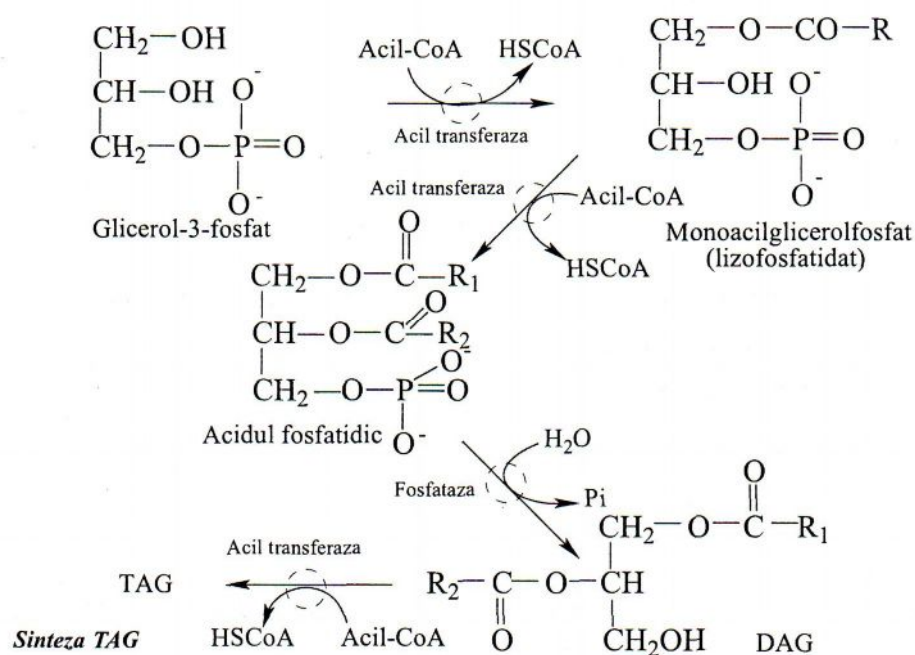
Biosinteza necesită prezența unor precursori comuni: glicerol-3-fosfat, CoA acil. Sursele acestor rezultante pot fi:

1) Glicerol-3-fosfatul, ca rezultat al glicolizei sau sintetizat din glicerol și ATP, reacție catalizată de *glicerol kinază*.



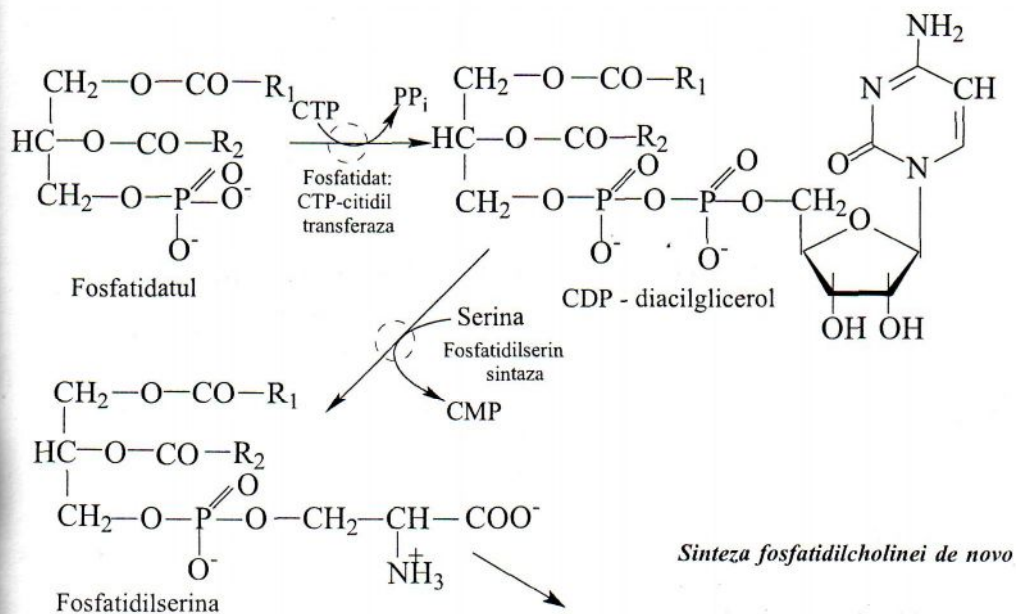
2) CoA esterii AG, prin intermediul acil-CoA-sintetazei.

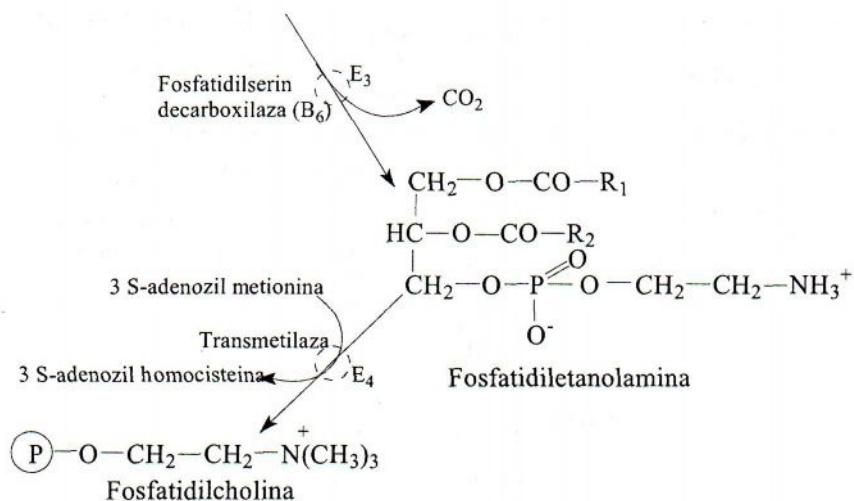
Sinteza triacilglicerolilor este redată mai jos. Enzimele E_1, E_2 și E_3 sunt glicerol-fosfat-acil transferaze. Enzimele respective sunt asociate într-un complex fixat de membrana TAG-sintază. Pentru sinteză, TAG - fosfatidatul este hidrolizat de o fosfatază specifică, cu formarea diacilglicerolului care este acilat, formînd TAG în urma reacției catalizate de diacilglicerolacil transferază E_3 .



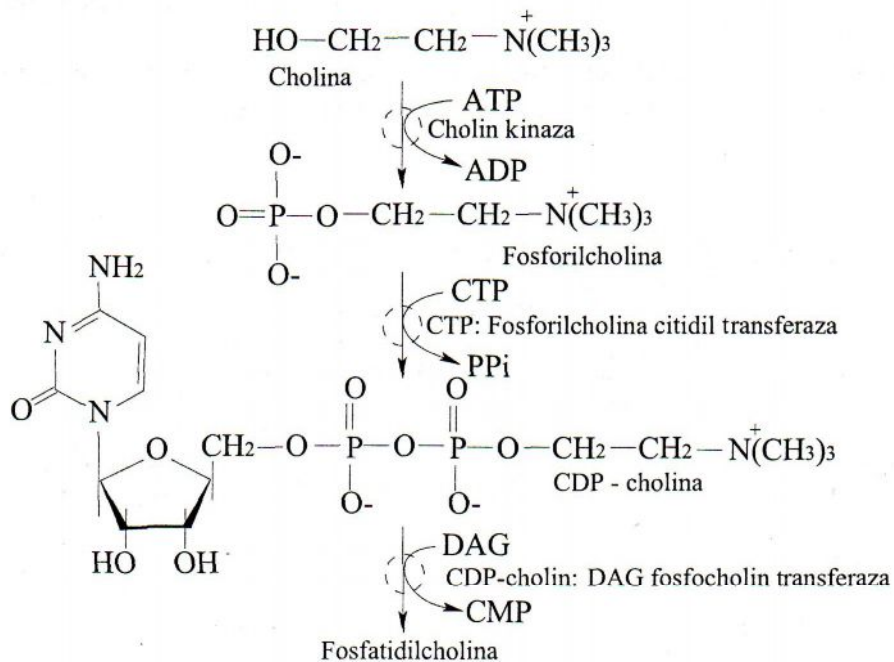
Biosinteza lipidelor membranare. Sinteza de novo (din precursori) a fosfatidelor utilizează ca intermediar acidul fosfatidic, care interacționează cu CTP, formînd CDP-DAC; la condensarea cu serina rezultă fosfolipidul fosfatidilserina, care, fiind decarboxilat, finalizează cu fosfatidiletanolamina.

Aminogrupa fosfatidiletanolaminei se metilează de trei ori, în calitate de donator servind S-adenozilmetionina (SAM), formînd fosfatidilcholina.





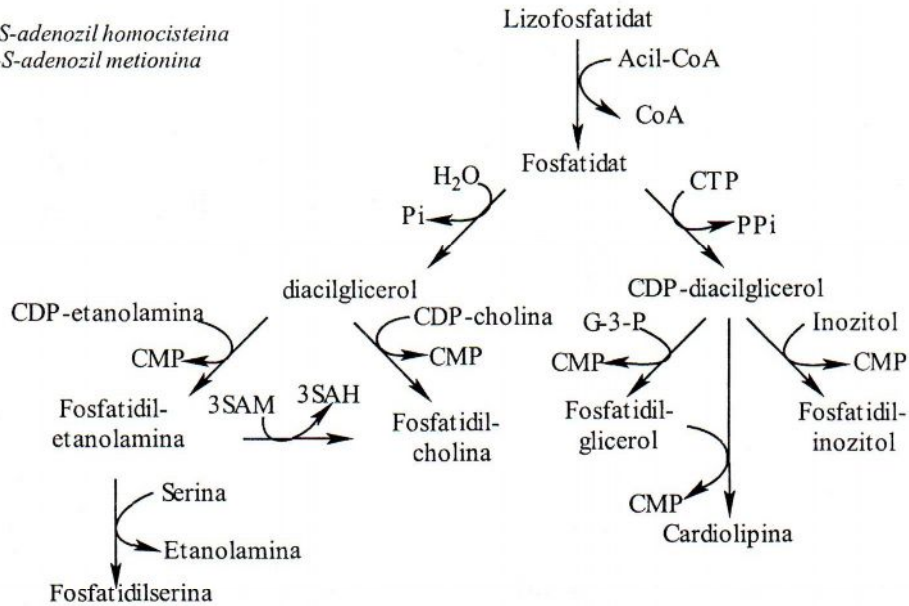
O altă cale de sinteză a fosfolipidelor utilizează cholina (*calea de rezervă*), consti-
tuind o sinteză din produse formate. Cholina este fosforilată de kinază prin ATP, formînd
fosforilcholina, apoi utilizînd CTP și DAG se sintetizează fosfatidilcholina.



Sinteza fosfatidilcholinei

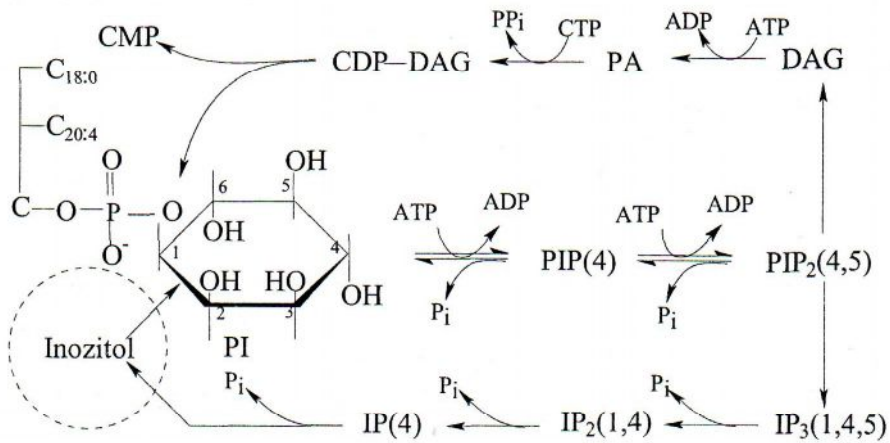
Schema sintezei fosfolipidelor membranare este redată mai jos.

SAN - S-adenozil homocisteina
SAM - S-adenozil metionina



Cantitatea sumară a fosfolipidelor ce conțin inozitol în membranele celulare diferă de la 2 la 8%, majoritatea îi revine fosfatidilinozitolului. Ea e situată în membranele interne, pe când cele ce posedă câteva grupe de fosfor sunt în membrana plasmatică; în componența lor intră acidul stearic și arahidonic (poziția 2).

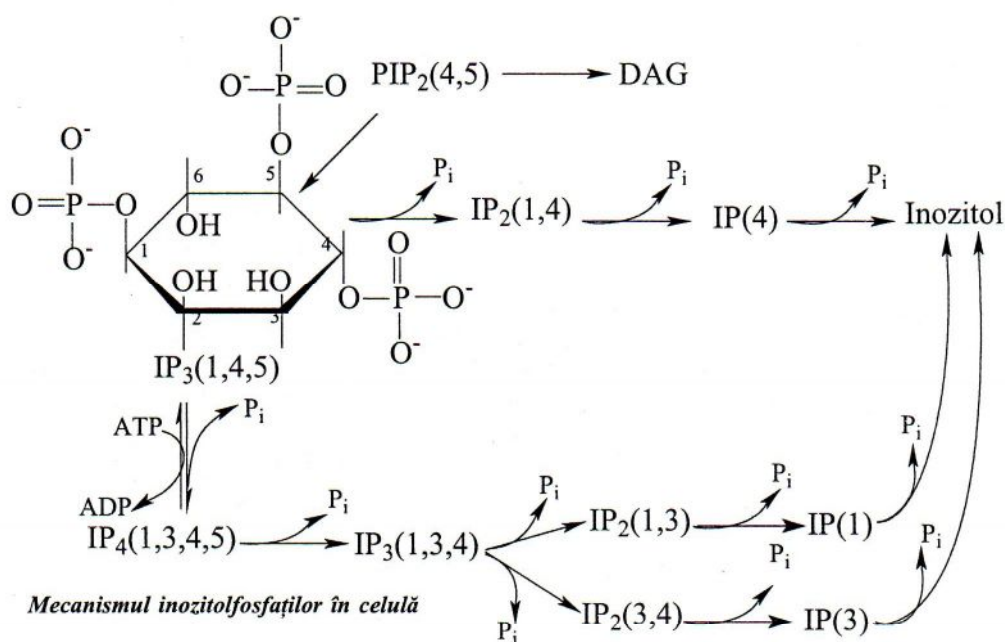
Apreciind rolul acestui fosfolipid ca mesager secundar hormonal, vom reda căile principale de metabolism.



Metabolismul fosfatidilinozitolului

În celule transformările $IP_3(1,4,5)$ sunt cauzate de 2 enzime: 5-fosfataza (E_1) și 3-kinaza (E_2) ce catalizează fosforilarea ATPd a inozitoltrifosfatului în poziția 3.

Schema de mai jos ilustrează metabolizarea inozitoltrifosfaților în celulă.



5-fosfataza posedă mai multe izoforme atât fixate de membrană, cât și solubile în citozol. 3-kinaza este specifică pentru $IP_3(1,4,5)$, avînd o afinitate mare la acest substrat. Ea se activează sub influența Ca^{2+} și este modelată de calmodulină.

Formarea $IP_4(1,3,4,5)$ și a metabolitului $IP_3(1,3,4)$ se înregistrează în celule la acțiunea hormonilor, ce măresc concentrația Ca^{2+} plasmatic. Pe această cale are loc nu numai anihilarea semnalului hormonal ce mărește conținutul Ca^{2+} , dar și formarea compușilor inozitolului care determină anumite funcții biologice, reglînd astfel torentul Ca^{++} în celulă și depozitarea sa.

Sinteza sfingolipidelor. Procesul parcurge cîteva etape: condensarea serinei cu palmitoil-CoA, cu formarea rezultatelor. Recent, s-a stabilit că sfingozina liberă se formează din ceramidă, ca rezultat al hidrolizei de către ceramidază, dar nu în consecința oxidării sfingoninei de flavoproteid. Actualmente, schema metabolismului sfingolipidelor ar fi următoarea (fig.5.21).

Sfingofosfatidele (sfingomielinele), deși se găsesc în toate membranele celulelor eucariote, apar în cantități mari în teaca de mielină a axonilor țesutului nervos, în cantități mai mici în ficat, mușchi, splină etc. Sfingomielinele se deosebesc între ele după acidul gras din compoziția lor. Predominanți în ele sunt radicalii acil, ce aparțin acidului palmitic și stearic. Acidul nervonic ($C_{24:1}$) și behenic ($C_{20:0}$) se decelează cu o frecvență mai mică în acești compuși. Toate etapele de sinteză a ceramidei se desfășoară pe suprafața citozolică a membranelor reticulului endoplasmatic.

O cale alternativă de sinteză a sfingomielinei cuprinde donarea radicalului de fosfocholină de la fosfatidilcholină. Reacția dintre ceramidă și CDP-etanolamină poate să conducă la ceramid-fosfoetanolamină.

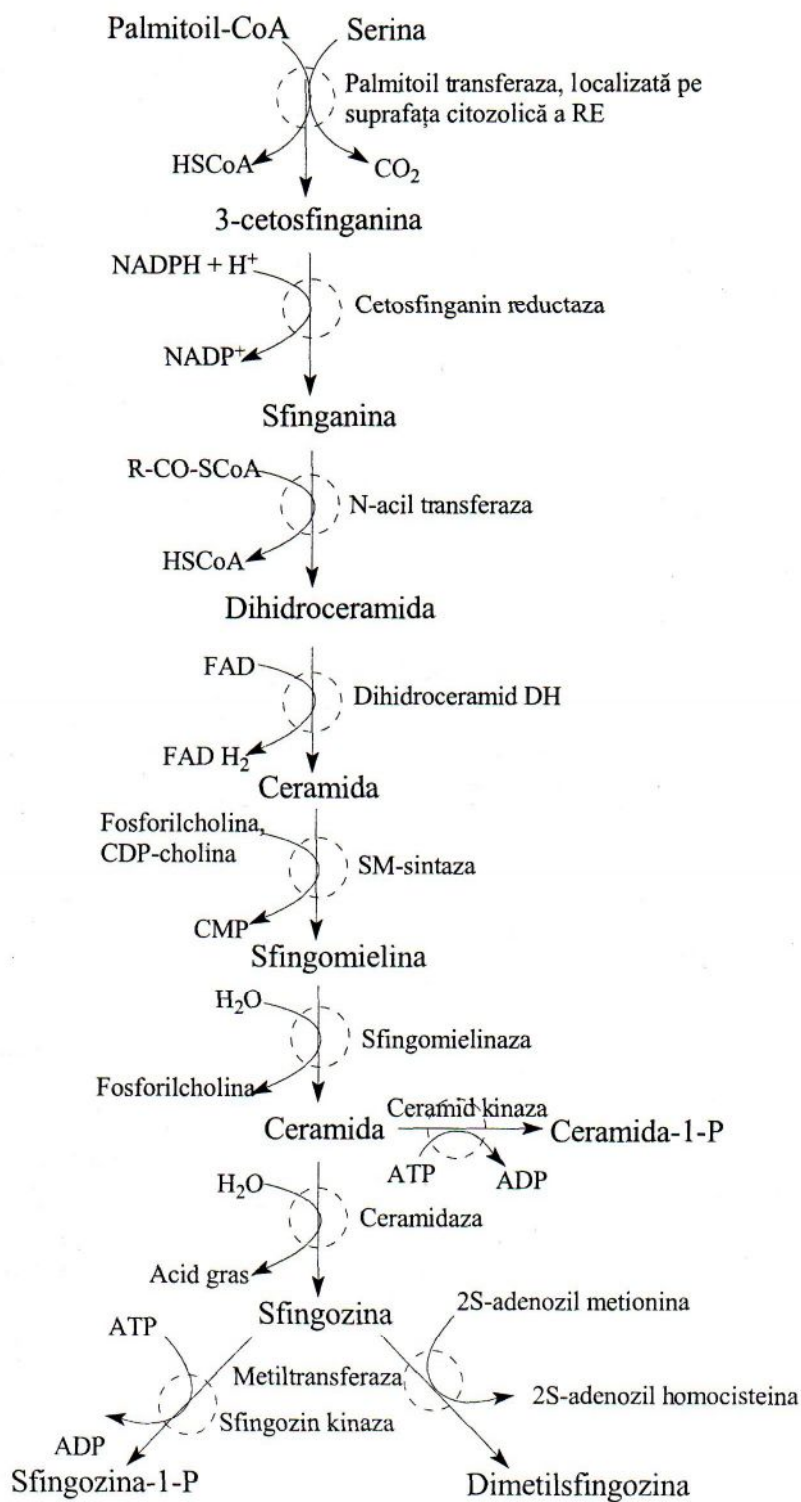
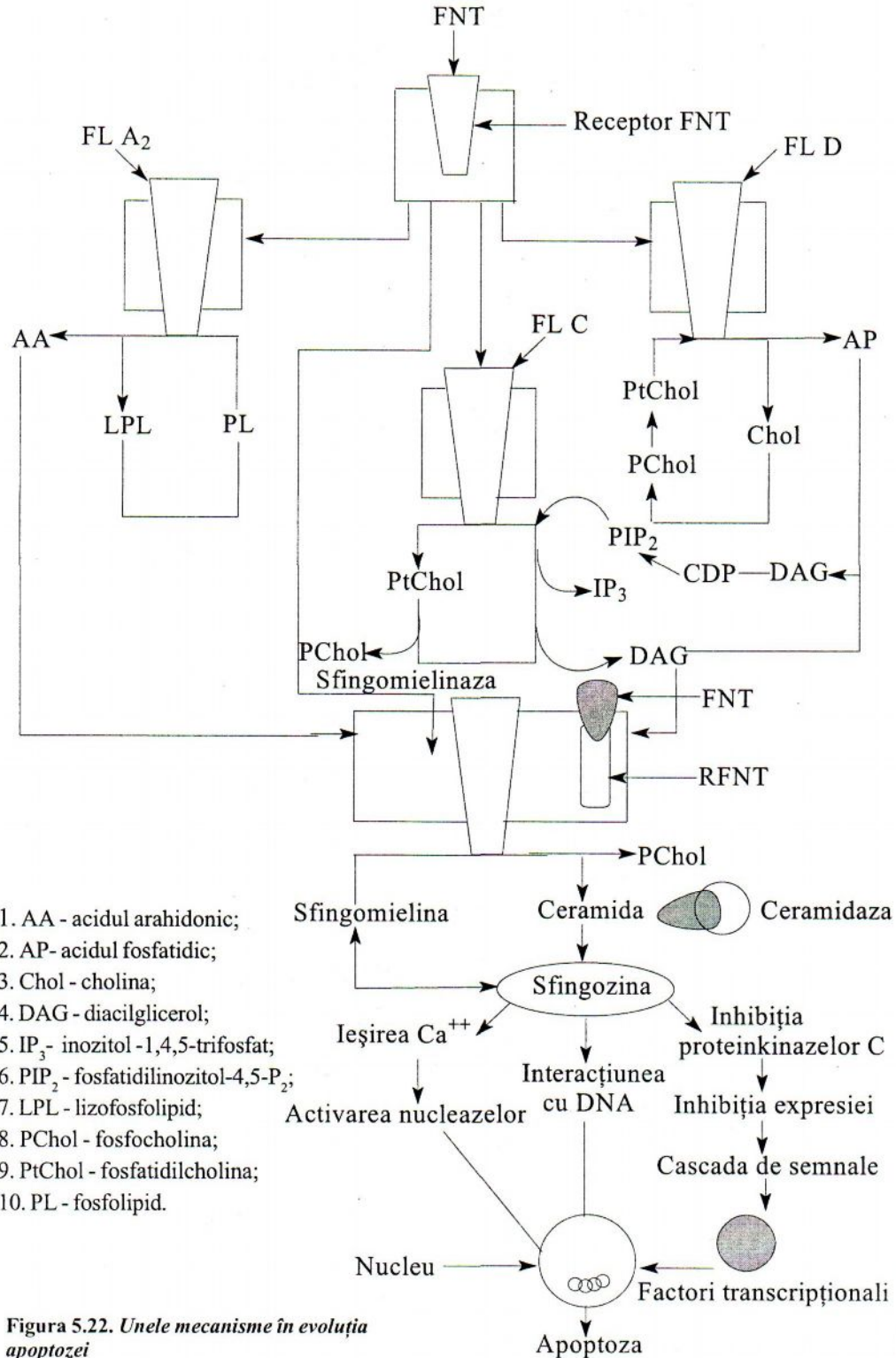


Figura 5.21. *Metabolismul sfingolipidelor*

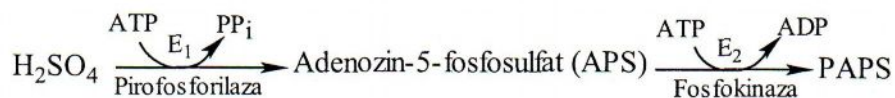


Sfingozina influențează activitatea multiplelor sisteme fermentative în celule. Un rol deosebit este determinat de capacitatea de inducție a apoptozei – moartea programată a celulelor. Acest proces stă la baza apărării organismului de infecțiile virale, imunodeficitului în SIDA-infecții, morții celulelor la radiație și sub influența glucocorticoizilor.

Apoptoza indusă prin receptorii FNT (factorul necrotic tumoral) se studiază intensiv, fiind determinată de rolul biologic vădit. E stabilit că componența lipidică a membranei plasmatică în care sunt situați acești receptori joacă un rol esențial în transmiterea semnalului apoptozei în nucleu. Fosfolipidele sunt sursa mesagerilor secunzi, ce reglează activitatea enzimelor apoptozei: proteinkinazele, fosfatazele și proteazele. Interacțiunea moleculelor-semnal cu receptorii induce activitatea enzimelor lipolitice (fosfolipazele A,C,D și a sfingomielinazei), cu acumularea ulterioară a compușilor hidrolizei (a. arahidonic, DAG, ceramidei etc.), care iau parte la transmiterea semnalului indus de FNT. Dar numai produsele ciclului sfingomielinei (ceramida și sfingozina) posedă acțiune proapoptotică la contact cu celula. Acidul arahidonic, acidul fosfatidic, DAG activează enzima -sfingomielinaza și în final induce acumularea produselor toxice ale ciclului sfingomielinei. Acest mecanism e ilustrat în fig. 5.22.

Glicosfingolipidele acoperă 5-10% din lipidele membranei plasmatică, în care îndeplinesc roluri majore. În procesele de sinteză se utilizează formele active ale glucozei (UDP-β-D-glucoza) sau galactozei (UDP-β-D-galactoza). Glucozil sau galactozil transferazele respective au o activitate intensă în perioada de mielinizare a sistemului nervos.

Sulfatidele (galactocerebrozid-3-sulfatul) se sintetizează, utilizând PAPS (3'-fosfoadenozin - 5'-fosfosulfat) care însuși este format prin următoarea secvență de reacții.

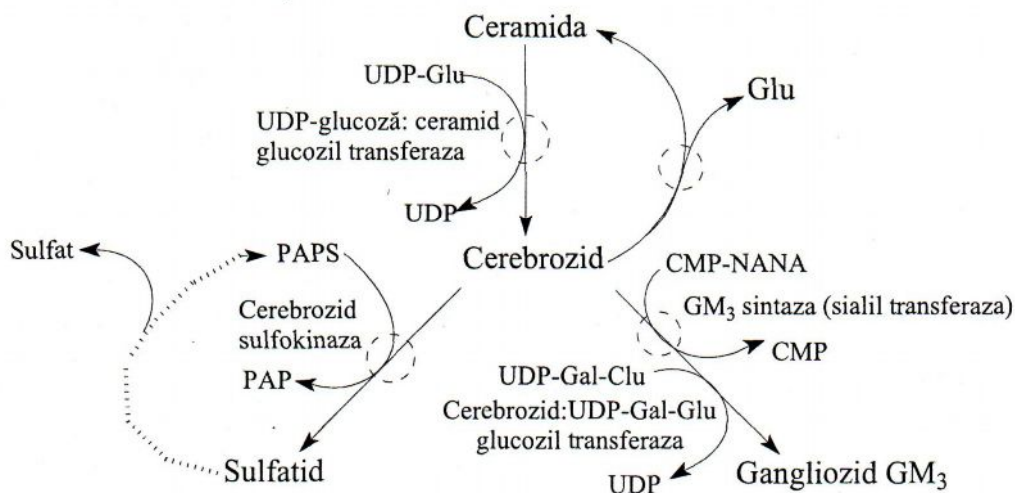


Reacția de sinteză a *sulfatidelor* este catalizată de galactocerebrozid sulfokinază. Sulfatidele alcătuiesc 15% din lipidele substanței albe a creierului.

Cele mai complexe glicosfingolipide sunt *gangliozidele*. Componenti ubiquitari ai membranelor celulare, ele se găsesc în cantități variabile și au o repartiție diversă în toate țesuturile organismului uman și animal, cu o concentrație avansată în țesuturile nervoase. Fiecare tip de celulă are un profil al său gangliozidic, care se modifică în timpul embriogenezei. Fiind localizate pe partea externă a membranei plasmatică, ele sunt ancorate prin intermediul componenței ceramidice, iar porțiunea lor oligoglucidică este orientată spre mediul extracelular.

Biosinteza gangliozidelor se realizează în aparatul Golgi prin adăugarea secvențială a monoglucidelor activate la lactozilceramidă. Adăugarea ultimilor, cât și a acizilor sialici (NANA) este controlată de enzime specifice: galactozil transferaze, sialil transferaze, N-acetilgalactozaminil-, N-acetilglucozoaminil transferaze. Enzimele date posedă o specificitate relativă față de substraturi.

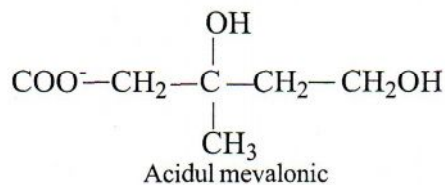
Ceramida este sursa de sinteză a cerebrozidelor, sulfatidelor și a ganglioizidelor, conform schemei de mai jos.



METABOLISMUL COLESTEROLULUI

Colesterolul este nu doar un component primordial al membranelor celulare și al lipoproteinelor plasmei sîngelui, dar și un precursor al multiplilor steroizi biologici – acizilor biliari, al diferitor hormoni steroizi. Colesterolul se conține numai în alimente de origine animală (gălbenușul de ou, carnea, ficatul, lactatele și derivați ai acestora). Esterii lui sunt hidrolizați de colesterol esterază pancreatică, apoi e absorbit în faza micelară, capacitatea de absorbție a colesterolului fiind limitată (300 mg). Aportul normal (800 mg – sinteza endogenă) compensează pierderea inevitabilă prin eliminarea intestinală a acizilor biliari.

Se sintetizează colesterolul din acetil-CoA care spre deosebire de sinteza AG, se unesc în moleculă în alt mod. Această concluzie este confirmată de experimentele asupra animalelor



hrănite cu acetat marcat – carbonul e radioactiv în grupa CH_3 și în grupa COOH . Colesterolul marcat a fost extras din țesuturile animalelor. Scindarea lui în etape secvenționale, cu determinarea radioactivității produselor, a permis stabilirea locului atomilor de C marcați de proveniență metilică sau carboxilică. Informația a contribuit la elucidarea secvenței reacțiilor fermentative în procesul de sinteză a colesterolului, ce are loc în câteva etape. Principalul organ de metabolizare a colesterolului este ficatul, dar are loc și în intestin, suprarenale, tegumente, etc.

În etapa I se sintetizează acidul mevalonic – fondul citoplasmatic de 3-hidroximetilglutaril produce mevalonatul utilizat în sinteza colesterolului.

În etapa II mevalonatul adăunează 3 grupe fosfat, ulterior pierde gr. COOH , un rest fosfat și 2 atomi de H^+ , formînd Δ^3 -izopentenil pirofosfat – forma activă a unității izoprenice.

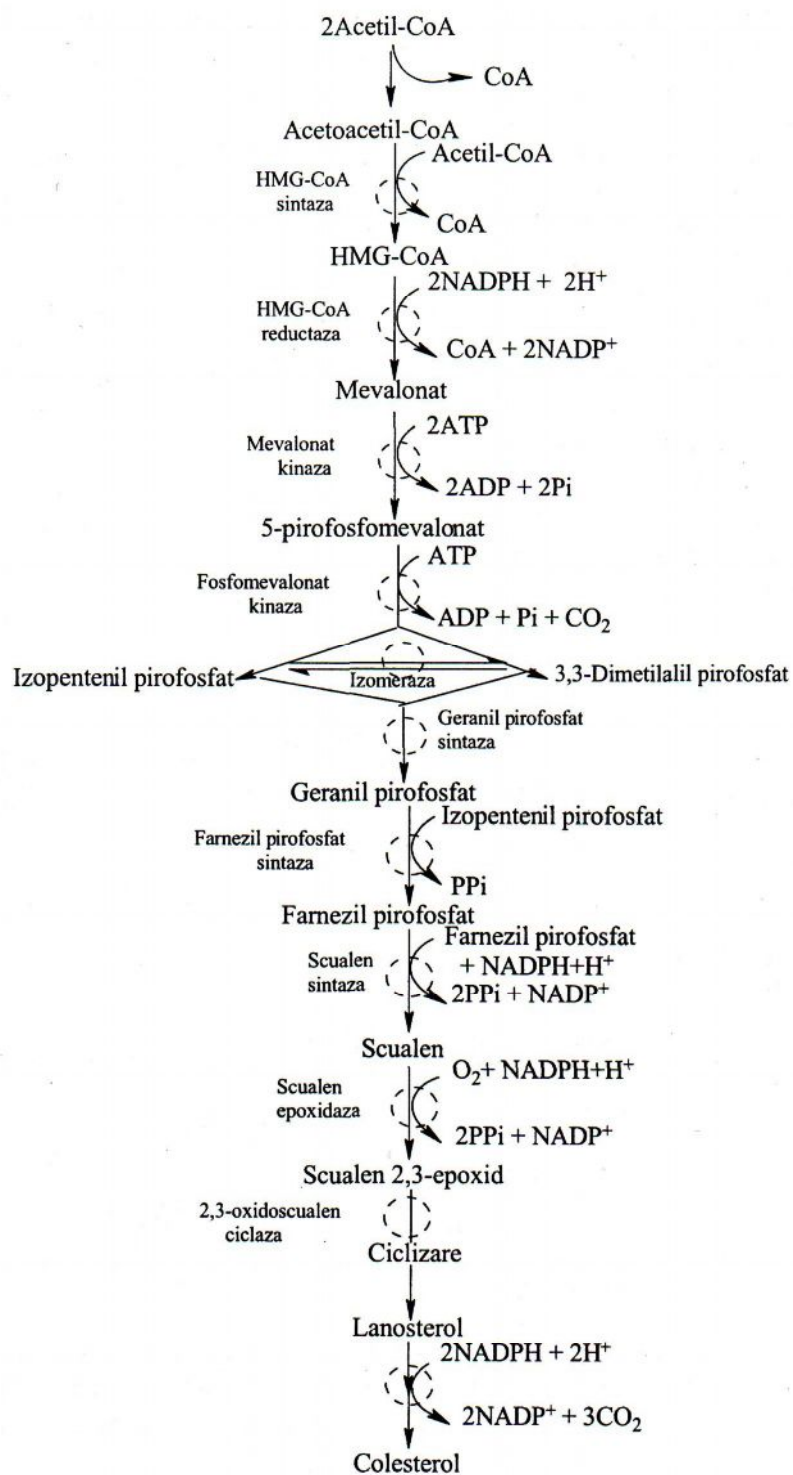


Figura 5.23. Sinteza colesterolului

În etapa III are loc condensarea și izomerizarea a 6 molecule de izopentenil pirofosfat, cu formarea unei hidrocarburi denumită squalen. Apoi el se supune ciclizării și formează lanosterolul, primul compus steroidic (IV). Această etapă necesită O_2 molecular. În final, lanosterolul se transformă în colesterol (etapa V) (fig.5.23).

Sinteza colesterolului este un proces anabolic, ce necesită un aport energetic deosebit: 18 moli de acetyl-CoA și 18 moli de ATP. Concentrația $NADP^+$, H^+ este furnizată de ciclulul pentozo-fosfat și de naveta citrat-piruvat.

Pentru descifrarea acestei căi originale de biosinteză, cea mai complicată dintre cele cunoscute, americanul K. Bloch, neamțul F. Lynen și englezul J. Cornforth, în 1961, se învrednicesc de premiul Nobel. Colesterolul ca substanță apare numai după ce atmosfera pământului a devenit aerobă. Colesterolul e propriu eucariotelor, dar nu și procariotelor. Numai colil-CoA (activată - grupa COOH) poate fi conjugat cu glicină sau taurină.

Reglarea biosintezei colesterolului

Reacția - limită a biosintezei e formarea acidului mevalonic, catalizată de o enzimă compusă reglatoare - *hidroximetil-glutaril-CoA reductază*. Enzima este inhibată de mevalonat și de colesterol, se localizează în reticulul endoplasmatic și în formă activă are stare nefosforilată - în stare fosforilată e inactivă (fig.5.24).

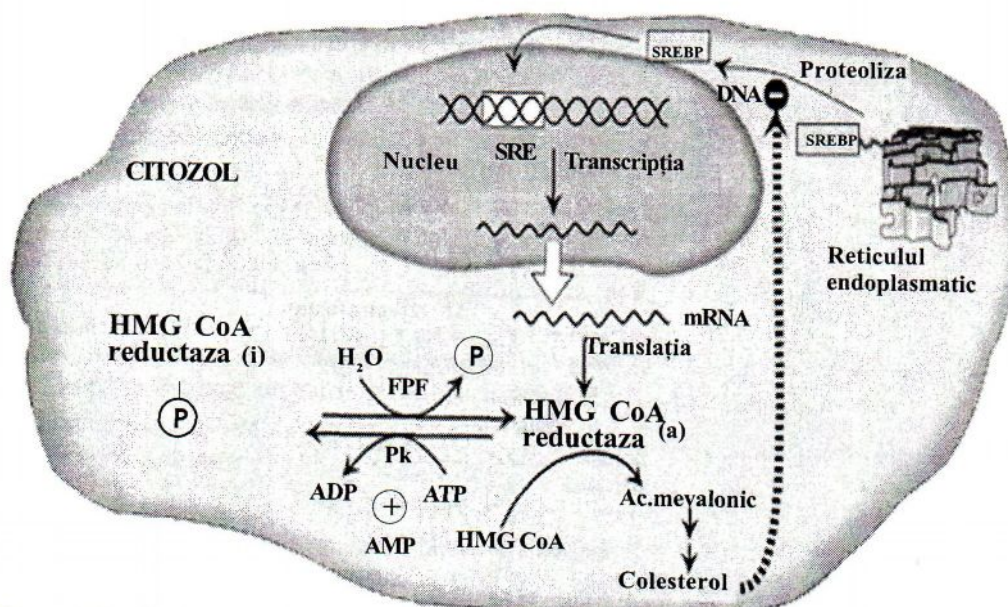
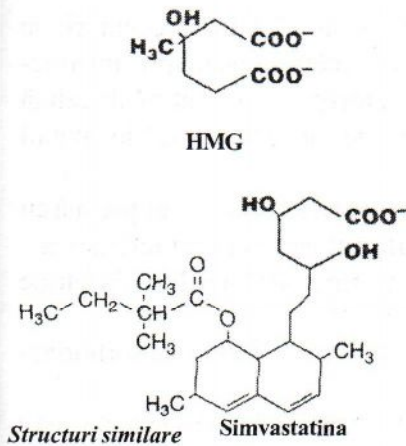


Figura 5.24. Reglarea HMG CoA reductazei. SRE - segment reglator al sterolului, SREBP - proteina fixatoare de SRE, FPF - fosfoprotein fosfatasa

Reglarea e dependentă și de concentrația proteinei specifice ce transportă colesterolul. Sunt caracterizate 8 tipuri de apoproteine, care solubilizează intens lipidele hidrofobe, posedă semnale care reglează transferul lipidelor în țesuturile specifice - țintă și ieșirea lor din ele.

La fixarea lipoproteinelor plasmei, ce conțin colesterol cu receptori corespunzători pe suprafața celulelor, biosinteza colesterolului se inhibă.



Viteza de sinteză e dependentă și de conținutul altor steroizi în țesuturi. Hormonii de tipul insulinei și hormonii tireoidieni activează enzima HMG-CoA reductaza, iar glucagonul la animale are efect antagonist. Unele statine ca: *simvastatina*, *lovastatina* și *mevastatina* au o structură asemănătoare cu HMG-CoA și sunt inhibitori reversibili ai HMG-CoA reductazei. Acești compuși micșorează nivelul plasmatic al colesterolului.

Conținutul colesterolului depinde de regimul alimentar. Acest colesterol alimentar frânează sinteza reductazei în ficat și inactivează moleculele de enzimă din țesut.

Celulele extrahepatice și ale intestinului recepționează colesterolul din serul sanguin. Sursa principală sunt lipoproteinele de densitate mică – celulele nu-l sintetizează *de novo*.

Înglobarea colesterolului în celulele din lipoproteinele de densitate mică (LPDM - LDL) include următoarele etape (fig. 5.25):

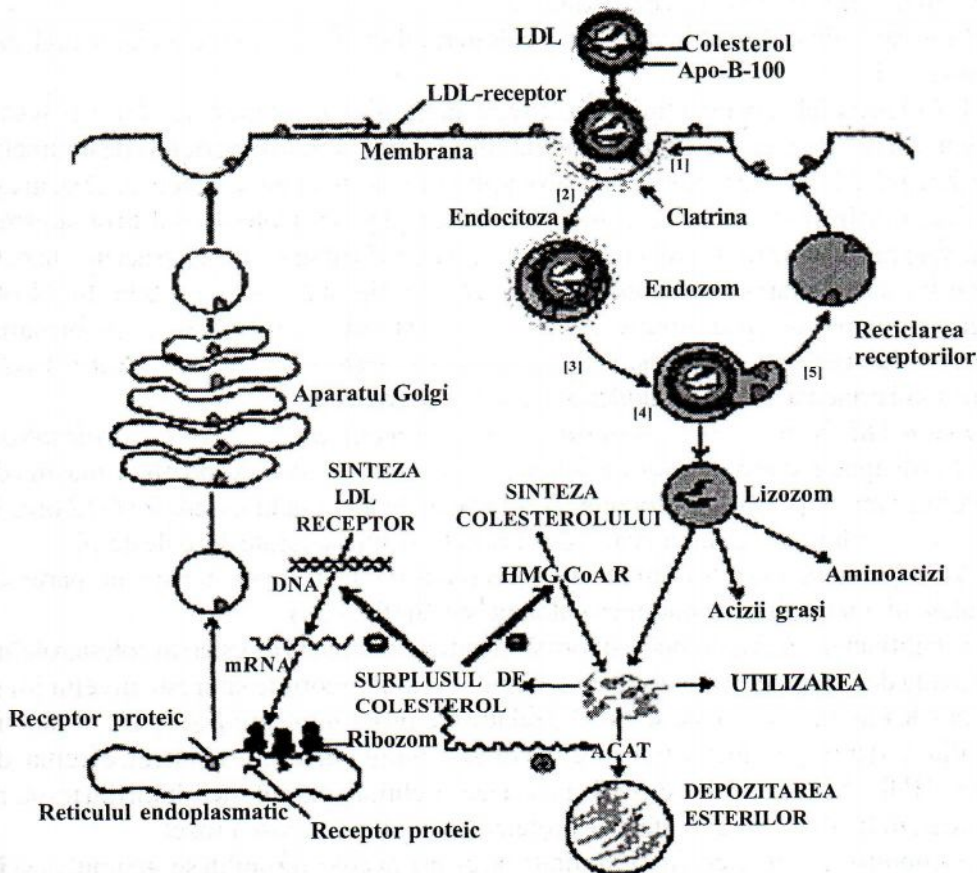


Figura 5.25. Transformările LDL în cultura fibroblaștilor omului

a) LP sunt fixate de receptori specifici pe membranele celulelor. Receptorii se postează în anumite locusuri, numite adâncituri cu chenar; interacționează prin intermediul apo- β -proteinelor și necesită Ca^{2+} . Numărul de receptori pe un anumit tip de celulă variază și este reglat printr-un mecanism de retroinhibiție de concentrația LP în spațiul extracelular.

Groșițele specifice conțin o proteină, numită *clatrină* (180 kDa), care, împreună cu o altă proteină (65kDa) formează o structură cu o conformație foarte caracteristică – elementul structural de bază e complexul proteic trivalent, denumit trischelion (3 clatine și 3 proteine mai mici).

b) Complexul receptor – LP – este translocat în celule prin endocitoza absorbționară, formând o bulă endocitară.

c) Fuzionarea cu lizozomi, unde proteinele sunt hidrolizate pînă la aminoacizi; esterii colesterolului sunt hidrolizați de lipaza acidă.

d) Colesterolul liber poate fi utilizat în biosinteza membranelor, reesterificat pentru depunerea în celulă – reacție catalizată de o *acil-CoA-colesterol-acil-transferază* (ACAT), rezultînd esterii lui cu diverși acizi celulari, în principal acid palmitic, palmitoleic, oleic (preponderent, cu o singură legătură dublă). Esterii colesterolului reprezintă forma de stocare a excesului său.

În aceste celule care utilizează activ colesterolul din β -LP, conținutul lui se reglează pe două căi:

1) Colesterolul eliberat reține sinteza reductazei, frînînd și sinteza lui *de novo*. Însuși receptorul la LP se reglează prin retroinhibiție (2). În fibroblaști perioada de înjumătățire durează 24 ore. Receptorii noi la un surplus de colesterol nu se sintetizează și, în așa mod, se blochează transferul colesterolului din LP plasmei. Colesterolul în organism e excretat prin celulele ficatului, fiind secretat de bilă; în ficat se formează și acizii biliari. O parte din acizii biliari sunt eliminați prin masele fecale, alta este absorbită. În 24 ore organismul pierde aproximativ 0,6 - 1,0 g colesterol. Un rol esențial la formarea colesterolului esterificat în plasmă îl joacă *lecitin-colesterol-acil-transferaza* (LCAT). Substratul principal este fosfatidilcholina și colesterolul liber.



Un rol aparte îl are și *lipoproteinlipaza* – enzimă tisulară ce purifică plasma de chilomicroni și pre- β -lipoproteine. Perioada lor de înjumătățire durează 6-12 ore; la β –3-4 zile ultimele se sintetizează din primele și sunt saturate de colesterol.

α -lipoproteinele (HDL), sintetizate și secretate de ficat, se pot forma în parte ca rezultat al metabolizării chilomicronilor intestinali (fig.5.26).

Sub influența LCAT, ei capătă o formă specifică înobilată de esterii ai colesterolului. Perioada de înjumătățire a lor e de 4-6 zile. Acidul nicotinic sporește nivelul lor și timpul de înjumătățire. Este stabilită o relație reciprocă între pre- β și α -LP. O funcție auxiliară, dar importantă, e transportul colesterolului din țesuturi în ficat, efectuat de aceste HDL. Nivelul înalt de α -LP favorizează eliminarea colesterolului din țesuturi, artere și, în final, conferă un efect de protejare în evoluția aterosclerozei.

În condiții fiziologice, mari cantități de esterii ai colesterolului se acumulează în unele glande endocrine, unde servesc ca precursori ai hormonilor steroizi.

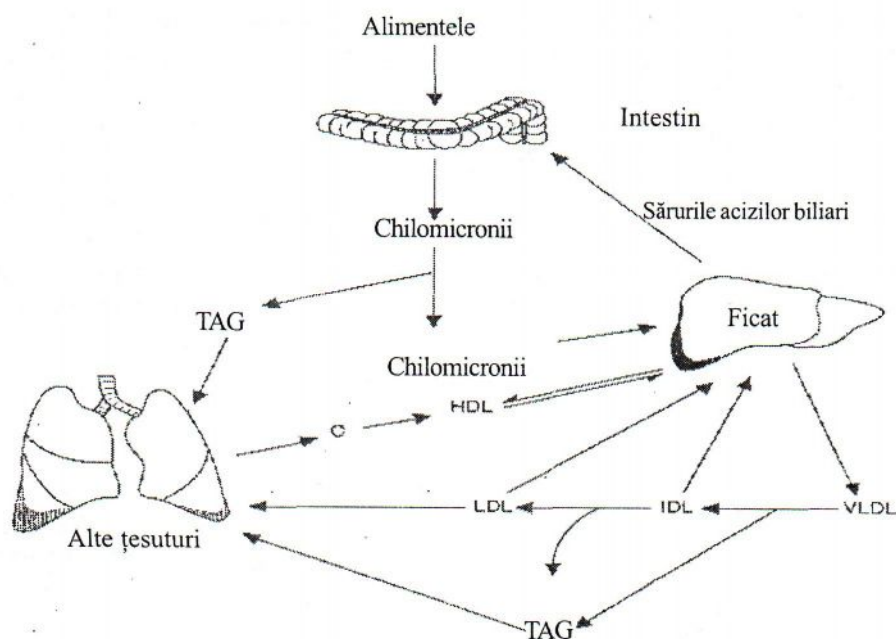


Figura 5.26. Metabolismul și transportul lipoproteinelor

Colesterolul liber se acumulează și în calculii biliari – cota lui e de pînă la 60-80% din întreaga masă. Procesul depinde de staza bilei și de procesele inflamatorii din vezica biliară, ce duc la micșorarea solubilității lui. Solubilitatea colesterolului în bila care conține micelle e dependentă de sărurile acizilor biliari și ai fosfolipidelor.

Deficitul ereditar al *colesterol-7 α -hidroxilazei* împiedică sinteza acizilor biliari și determină creșterea concentrației de colesterol liber în componența bilei, ce va avea în consecință apariția precoce a litiazei biliare.

Ateroscleroza e o afecțiune de acumulare a steroizilor în arterele mari, a colesterolului, mai ales a esterilor colesterolului în celulă, după care și extracelular; depozitarea cauzează proliferarea celulelor (mușchiului neted) și a colagenului care, dereglînd integritatea suprafeței endoteliului, formează plăci ce provoacă tromboza și agregarea trombocitelor (fig.5.27).

Colesterolul din plăci e de natură plasmatică din β -LP (și peretele vascular, însă e puțin capabil să sintetizeze colesterolul). În condiții de *hipercolesterolemie* și ale β -LP, ultimele sunt înglobate în peretele arterial cu o viteză ce depășește viteza de eliminare a lui în plasmă și fixarea de HDL pentru transportul în ficat. Sistemul de eliminare a surplusului de colesterol este suprasolicitat. Acumularea colesterolului e secundată și de concentrația patologică mică a α -LP. E argumentat faptul că în peretele arterial apare o insuficiență relativă a *hidrolazei esterilor colesterolului*, ce contribuie la acumularea lor. Alte fracții de lipoproteine – geneza lor în ateroscleroză variază. Surplusul de pre- β comportă riscul de provocare a bolii ischemice a inimii.

Un aport alimentar crescut al colesterolului, cît și dezechilibrul între sinteză și eliminarea (sau captarea intracelulară) duce la excesul sanguin. Colesterolul se poate depune în

țesuturi, formînd depozite xantomatoase, localizate primordial periorbital sau tendonale.

Deficitul de *7-dehidrocolesterol reductază* cauzează imposibilitatea sintezei colesterolului (sindromul *Smith-Lemli-Opitz*). Nivelul seric este scăzut și maladia se caracterizează printr-un sindrom plurimalformativ, afectînd primordial sistemul nervos.

Deficitul ereditar al *colesterol-26-hidroxilazei* cauzează *xantomatoza cerebro-tendinoasă*, afecțiune genetică, cauzată de blocarea etapei finale în biosinteza acizilor biliari și acumularea excesului de colesterol în țesuturi (xantoame tendinoase). Clinic, se depistează dereglări neuromotorice, cu apariția precoce a neuropatiei periferice. Tratamentul constă în utilizarea inhibitorilor HMG-CoA-reductazei. Administrarea sărurilor biliare inhibă biosinteza colesterolului și completează lipsa acestora la nivelul intestinului.

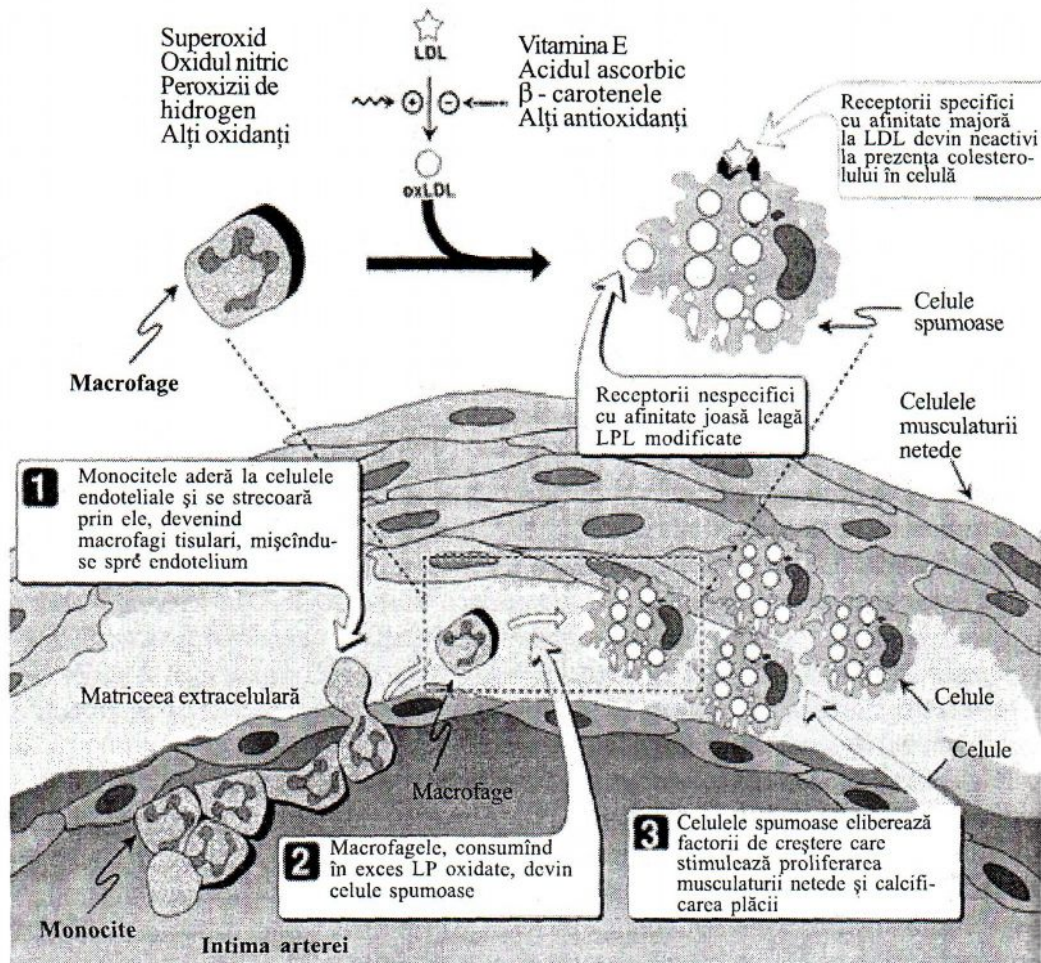


Figura 5.27. Rolul oxidării lipoproteinei în plăcile arteriale

PATOLOGIA LIPIDELOR

E concludentă o maladie rară, *afecțiunea Tangier*, cauzată de insuficiența sau lipsa totală de α -LP (HDL) în sânge și acumularea în țesuturi a esterilor colesterolului. Sunt descrise peste 30 de cazuri, în care predomină absorbția intensivă a chilomicronilor saturați de esterii colesterolului, de macrofagele reticulului endotelial. Afecțiunea este incurabilă.

Deficitul de sinteză sau anomaliile apo A1 cauzează reducerea captării colesterolului și deficitul esterificării lui sub acțiunea LCAT. În afecțiunile respective se observă un risc crescut pentru ateroscleroza coronariană.

Mai frecvent se întâlnește *hipo-*sau a *β -lipoproteinemia*, adică nu are loc sinteza LDL și a chilomicronilor de la naștere și, în consecință, este statornică steatoreea, adică nu se absorb lipidele și vitaminele corespunzătoare. Plasma conține puțin colesterol, TAG, ceea ce, în consecință, provoacă dereglări în sistemul nervos, aparatul vizual.

Insuficiența enzimei LCAT cauzează creșterea nivelului de colesterol, ateroscleroza infantilă. Deficitul ereditar are, în consecință, imposibilitatea esterificării colesterolului. Lipoproteinele au o structură modificată și transportul colesterolului prin intermediul HPL este diminuat. Afecțiunile se manifestă prin opacieri corneene și dezvoltarea precoce a aterosclerozei coronariene, iar insuficiența hidrolazei acide a esterilor colesterolului (*maladia Wolman*) duce la o afecțiune gravă, cu dereglări frecvente ale glandelor suprarenale, provocând exitus.

Hipercolesterinemia familială tip IIa e cauzată de insuficiența sau lipsa receptorilor activi la β -LP. Mutațiile au loc la nivelul genei pentru receptorul LDL. Homozigoții nu le posedă absolut, și copiii mor de afecțiuni ale vaselor coronariene din primul an de viață. La heterozigoți sunt de 2 ori mai puțini decât normal, ceea ce se soldează cu diferite forme de dereglări ale transferului β -LP în celule. Tratamentul constă în reducerea colesterolului seric, prin administrarea de inhibitori ai HMG-CoA reductazei, diminuarea aportului alimentar de colesterol și eliminarea altor factori de risc. Hipercolesterolemia familială tip IIb e caracterizată prin majorarea colesterolului seric (peste 6,3 mmol/L) și cu creșterea conținutului TAG și VLDL. Serul, spre deosebire de tip IIa, este opalescent. Deficitul genetic nu e definit. Tratamentul e cam același ca și la tip IIa.

În condiții normale, există un echilibru dinamic între procesele de sinteză și scindare a lipidelor membranare, gangliozidelor. Scindarea e specifică și are loc în lizozomi.

Predomină următoarele afecțiuni (fig.5.28):

a) *insuficiența sfingomielinazei* (enzima ce scindează fosfocholina sfingomielinei) duce la acumularea sfingomielinelor în creier, ficat, splină – insuficiență mintală – *boala Niemann-Pick*, afecțiune genetică la care bolnavii decedază în vârstă fragedă;

b) *lipsa β -N-acetilhexozoaminidazei* (nu are loc scindarea restului terminal al gangliozidului – N-acetilgalactozamin) provoacă *afecțiunea Tay-Sachs*. Suferă mai ales evreii americani (1:30), cealaltă populație mai rar (1:300). Se caracterizează prin tumefierea celulelor ganglionare ale scoarței creierului și ale altor porțiuni nervoase. Pe retina ochiului apar pete de culoare roșie-vișinie – gangliozid GM₂. Poate fi diagnosticată chiar la starea embrionară – se colectează lichid amniotic și se determină activitatea enzimei corespunzătoare;

c) boala Krabbe constă în deficitul de galactocerebrozidază și se manifestă prin demielinizări răspândite la nivelul creierului;

d) afecțiunea Gaucher – deficit de hidrolază, ce detașează glucoza din glicocerebrozide. Sunt deteriorate splina, ficatul, rinichii, intestinul, atestându-se afecțiuni hematologice evidente;

e) leucodistrofia metacromatică e provocată de deficitul de sulfatidază; se acumulează sulfatidele în substanța albă nervoasă, ficat. În consecință, apar dereglări

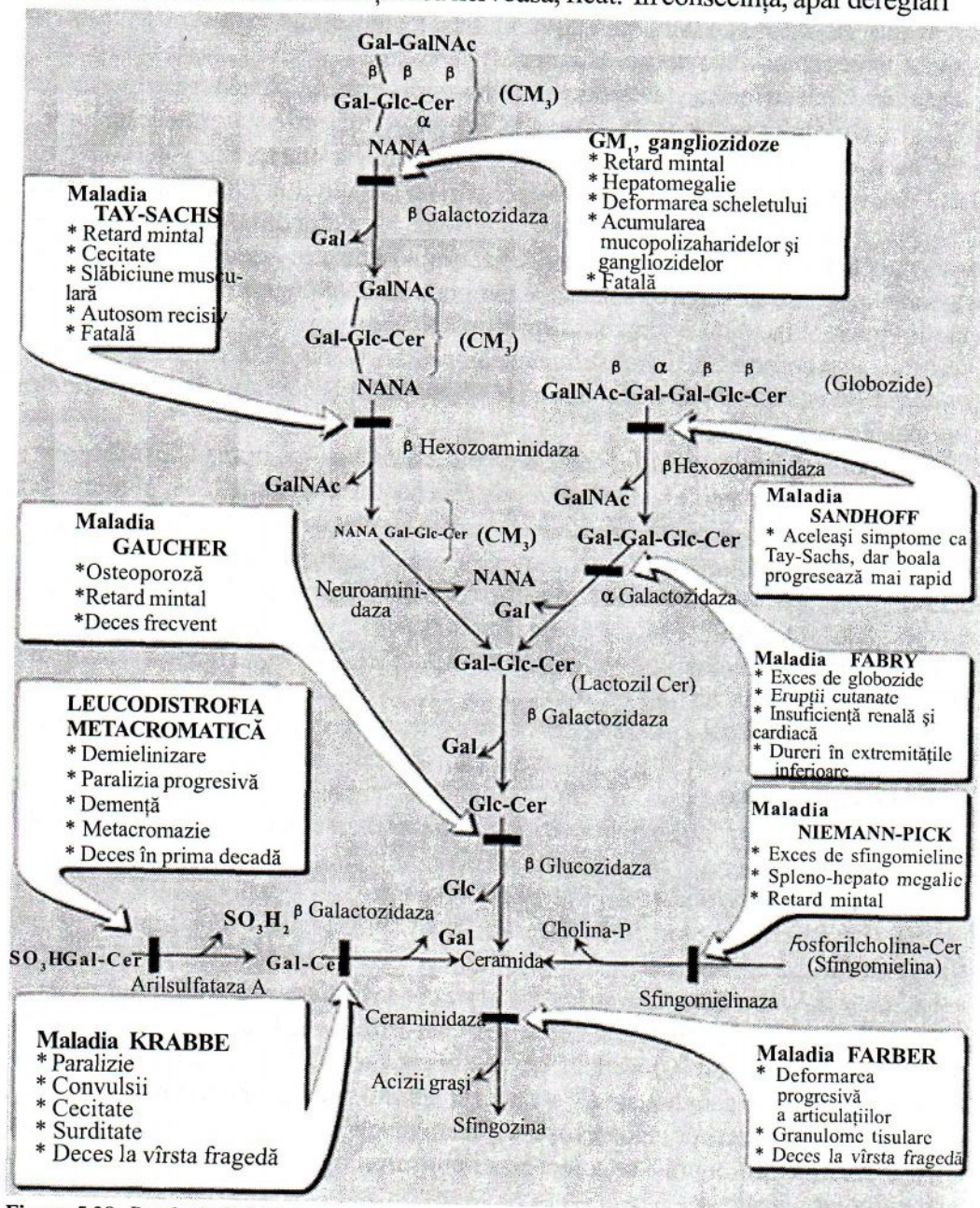


Figura 5.28. Patologia lipidelor conjugate

hematologice, psihice;

f) *boala Farber* – deficit de ceramidază, ce conduce la neuropatie, cataracte, tromboză vasculară.

Cum poate fi substituită enzima defectată? Există două căi:

a) în cromozomii defectați urmează să fie înglobată gena activă a enzimei;

b) se cere de modificat enzima defectată și introdusă în organismul bolnavului.

Studiile întreprinse în ultimii ani au stabilit modificări ale concentrației lipidelor totale plasmatice sau unele fracțiuni, dezechilibrarea raportului dintre diversele componente lipidice.

Hiperlipemiile primare sunt de natură genetică, iar cele *secundare* sunt determinate de diferite afecțiuni renale, diabet, hipotireoză, intoxicații de alcool.

Hiperlipidemia alcoolică: se observă o lipidemie alimentară o dată cu consumul de alcool; e însoțită și de o secreție intensă a pre- β -LP, de o hiperchilomicronemie și de un curenț lent al ambelor particule.

Alcoolul amplifică sinteza și secreția pre- β -lipoproteinelor determinate de valorile majorate ale NADH. Se formează la metabolizarea alcoolului sub acțiunea alcool dehidrogenazei. NADH inhibă oxidarea acizilor grași și amplifică sinteza TAG și a pre- β -lipoproteinelor (VLDL). Alcoolul favorizează inducția enzimelor microzomale în ficat.

Diabetul zaharat se manifestă prin diminuarea lipoproteinlipazei celulare, iar nivelul mare de acizi grași amplifică producerea de pre- β -LP. Rația tipică care provoacă conținutul excesiv de grăsimi, colesterol și cantități mici de glucide provoacă apariția hiperlipidemiei.

Reglarea metabolismului lipidic

Stresul emoțional negativ, inaniția, hipotermia, efortul muscular cauzează pierderea din greutate a organismului. Catecolaminele stimulează lipoliza prin mesagerul secund, activează lipaza hormono-dependentă. Glucagonul are o acțiune asemănătoare. La fel și hormonul de creștere, dar cu o fază mai tardivă (stimulează sinteza adenilatciclazei *de novo*). Insulina posedă efect contrar, activează fosfodiesteraza. Steroizii, tiroxina au efecte benefice – insuficiența lor favorizează depozitarea de grăsime.

Un șir de substanțe, medicamente poartă denumirea de *substanțe lipotrope*. Ficatul este un organ specific de sinteză a fosfolipidelor plasmei. În lipsa cholinei sau a grupelor CH_3 , necesare pentru sinteza lor, diminuează viteza de sinteză a fosfolipidelor și, respectiv, viteza cu care acizii grași sunt eliminați din ficat. În consecință, are loc depozitarea lipidelor în ficat. Orice substanță donatoare de CH_3 pentru sinteza cholinei este denumită lipotropă. Substanțele ce achiziționează grupele CH_3 din sinteza cholinei sunt capabile în anumite condiții să provoace distrofia grasă a ficatului.

Una din problemele cardinale ale medicinei, indiferent din ce prismă este privită, e cea a *obezității*. În sens biochimic, e vorba de majorarea cantității lipidelor neutre în organism. Cantitatea optimă e determinată de mai mulți factori – de la cei genetici, pînă la cei estetici. Surplusul de grăsimi e caracteristic în special sexului frumos.

Obezitatea poate fi hipercelulară (pînă la 20 ani) și hipertrofică – adipocitele constante la număr se măresc în volum. Obezitatea este cauzată de dereglările echilibrului

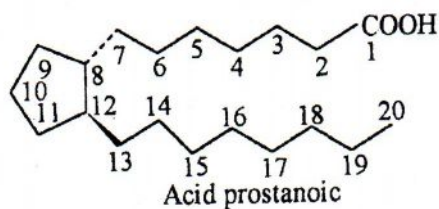
energetic, de surplusul față de necesitățile organismului. Mecanismul biochimic constă în insuficiența lipolizei, inactivarea trigliceridlipazei. E redusă și reacția de termoreglare: la utilizarea alimentelor, energia chimică nu se transformă în căldură (normal, circa 10%).

Un rol important îl are alimentarea corectă a copilului. O abundență de alimente, în primii 1-2 ani de viață, potrivit studiilor numeroase are o influență nefastă asupra dezvoltării ulterioare a organismului. Dintre factorii etiologici la acest proces contribuie: hiperinsulinismul, β endorfinele, dereglările hipotalamusului. Suferă îndeosebi femeile de vîrstă mijlocie. S-a observat corelația între nivelul intelectual și greutatea corpului, nivelul general de cultură al populației. Oamenii obezi, mai frecvent suferă de afecțiunile inimii – 40%, ale rinichilor – 30%, diabet – de 4 ori mai des decît întreaga populație.

Un tip particular de obezitate a fost descris la pacienții cu defecte în structura receptorilor β -adrenergici, care diminuează transmiterea intracelulară a efectelor hormonilor lipolitici.

EICOSANOIZII - PROSTAGLANDINELE (PG)

Sunt substanțe biologice active descoperite în 1930. Ele au produs o revoluție în știința medicală. Timp de 30 ani (1963) nu au suscitāt nici un interes lumii științifice și dacă în 1960-1961 au fost publicate numai 5 studii, apoi în 1970 au văzut lumina tiparului peste 1280 de lucrări științifice. Acest an se caracterizează prin faptul că savanții au reușit să izoleze, să purifice și să analizeze, în aspect chimic, cîteva dintre prostaglandine. În prezent în lume se publică aproximativ 9-10 lucrări pe zi. S-a demonstrat că PG realizează efecte biologice de o diversitate extraordinară. În mod virtual ele se află în toate țesuturile de mamifere și fac parte din cele mai active substanțe biologice, avînd efecte semnificative la concentrații extrem de mici (10 g/mL). Rolul lor nu este elucidat complet.



Termenul *prostaglandină* a fost sugerat de savantul U. Von Euler, în 1935, la descoperirea lor în extractele de prostată și în conținutul veziculelor seminale de berbec. Datorită concentrațiilor extrem de mici, a instabilității lor chimice, deficienței de izolare din țesuturi și tumori, a dificultății de sistematizare a efectelor lor biologice, ele au fost ignorate mai bine de trei decenii. Numai în 1960, S. Bergsfröm a reușit să izoleze din extractul de prostată de berbec PG E și F. Această posibilitate se datorează diferențelor de solvabilitate în eter și tampon fosfat. Prostaglandinele E – (PGE) sunt solubile în eter, iar cele F – în tampon fosfat. Au fost identificați drept acizi grași analogi ai unui acid gras cu 20 atomi de carbon, căruia, prin analogie cu denumirea de prostaglandine, i s-a dat denumirea de *acid prostanoic*.

Structura chimică a PG

Toate derivă din acidul prostanoic și sunt AG nesaturați cu 20 atomi de carbon, dispuși într-un inel ciclopentanic cu două lanțuri laterale: unul carboxilic și celălalt alchilic. Diversele molecule de PG se deosebesc între ele prin numărul și tipul funcțiilor

oxigen și prin numărul de duble legături atât în lanțurile laterale, cât și în inelul ciclopentanic și în izomeria α/β .

Au fost izolate cel puțin 15 PG, care au fost repartizate în serii, subserii și desemnate cu literele E,A,B,F,C și D. La cele primare s-au adăugat și cele PG, produse din sinteză chimică (fig.5.29).

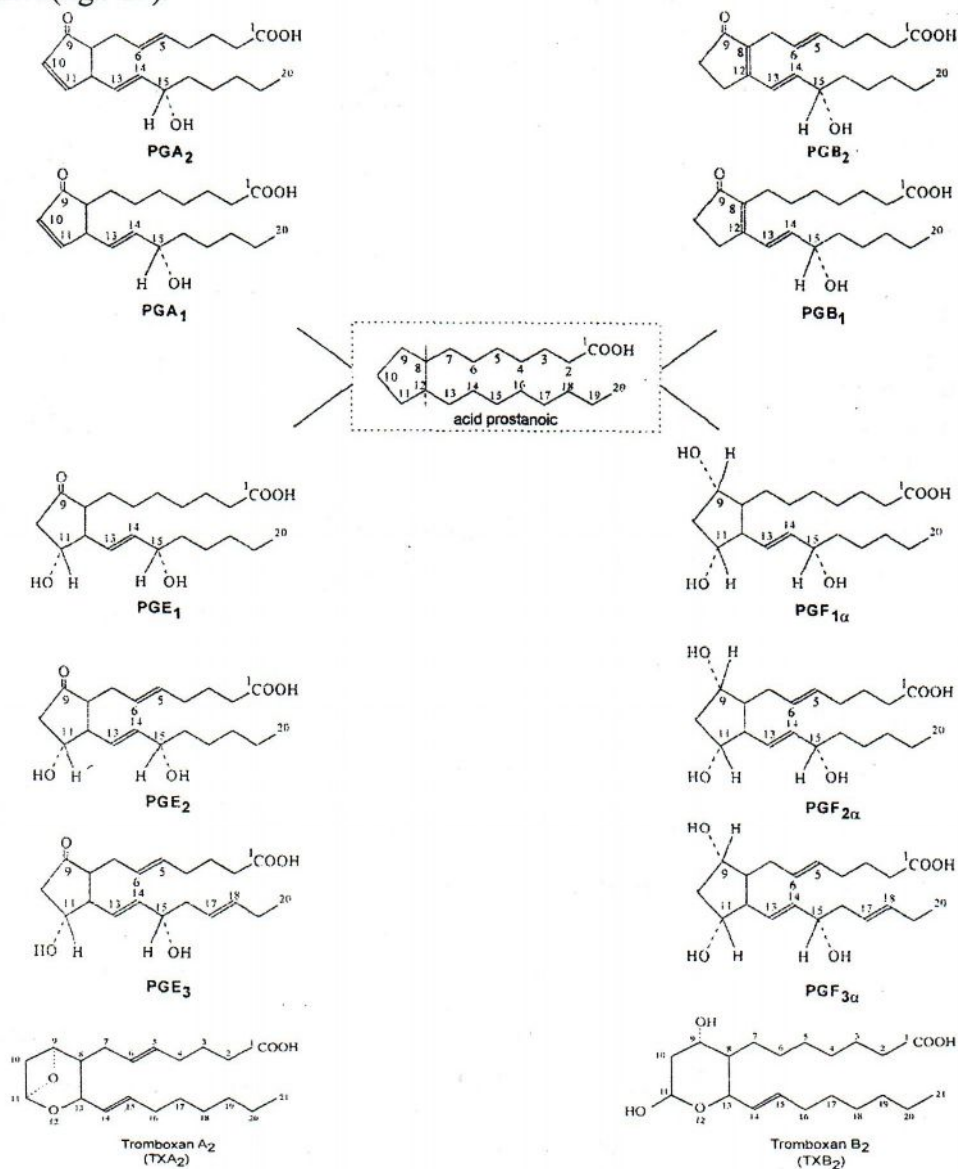


Figura 5.29. Cele mai răspândite prostaglandine și tromboxane

Toate PG sunt hidroxilite în poziția C_{15} și conțin o dublă legătură trans la $C_{13}-C_{14}$. De la acizii grași C_{20} derivă și alte lipide active ca: endoperoxizii prostaglandinici, prostaciclina, tromboxanii (TX), leucotrienele (LT) – toate denumite “eicosanoizi”, de la $C_{20}H_{42}$ – eicosan.

Biosinteza eicosanoizilor (EIC)

Are loc la nivelul tuturor țesuturilor, unde fiecare tip de celulă este apt să sintetizeze una sau mai multe substanțe. EIC nu sunt depozitați în celulă, după sinteză sunt eliberați și acționează imediat. Ca factori declanșatori, există o mare diversitate de stimulenți ce ajung la nivelul membranelor celulare, unde are loc o modificare a stării fosfolipidelor membranare prin activarea FLA₂, care atacă hidrolitic legătura esterică din poziția 2 a glicerolfosfolipidelor, eliberând, de regulă, acidul arahidonic. De la el pornesc două căi biosintetice – sub acțiunea ciclooxigenazei (PG - sintază) sau a lipooxigenazei. Cantitatea, seria și subseria de PG sintetizate de diverse celule, depind de: 1) natura substratului disponibil (acid eicosa-tri, tetra sau pentaenoic); 2) echipamentul enzimatic celular, balanța dintre ciclo- și lipooxigenază, prezența altor enzime specifice, unor ramificații; 3) prezența de inhibitori specifici ai uneia dintre căi; 4) natura semnalului - stimulentei (traumă, ischemie, catecolamie).

Ciclooxigenaza este o hemoproteină, cu o activitate dublă, dioxigenazică (încorporează O₂ în substrat) și peroxidazică (descompune peroxidul). Sub acțiunea ei se obțin endoperoxizii ciclici (PGG₂ și PGH₂) – compuși labili cu o T_{1/2} = 5', substanțe vasoactive puternice. Ei generează trei căi de sinteză spre PG clasice, prostaciclina (PS) și tromboxani (TS) (fig 5.30).

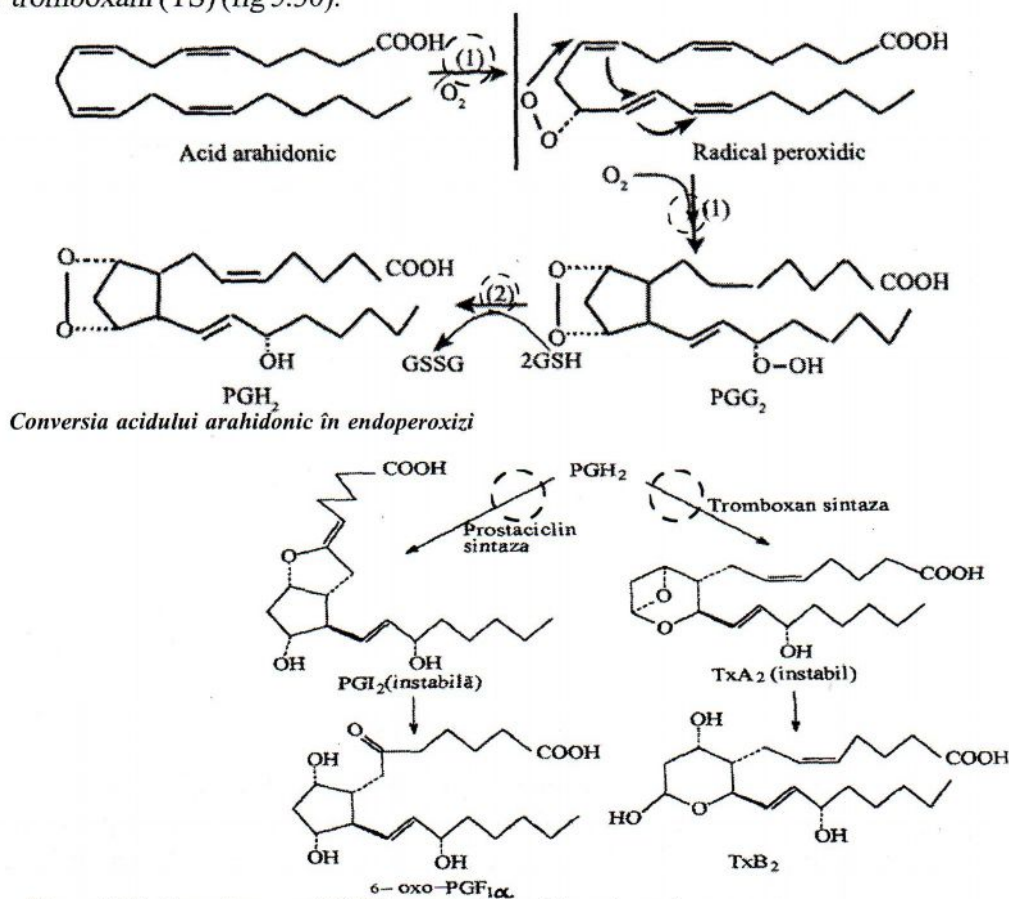


Figura 5.30. Transformarea PGH₂ în prostaciline și tromboxani

Profilul enzimatic specific fiecărui țesut determină proveniența uneia sau altele dintre aceste căi. TS se acumulează în creier, inimă, splină, fibroblaști de pulmon, leucocite, plachete. *Prostacilinele* predomină în endoteliul vascular, inimă și în alte țesuturi, iar prostaglandinele clasice sau sintetizate, în numeroase țesuturi.

Lipoxygenaza introduce o grupare peroxi în acidul arahidonic, rezultând 5-hidroxi-peroxi-eicozatetraenoat (5-HPETE), compus instabil cu formarea leucotrienelor (trei legături duble conjugate, cu configurația cis) (fig. 5.31).

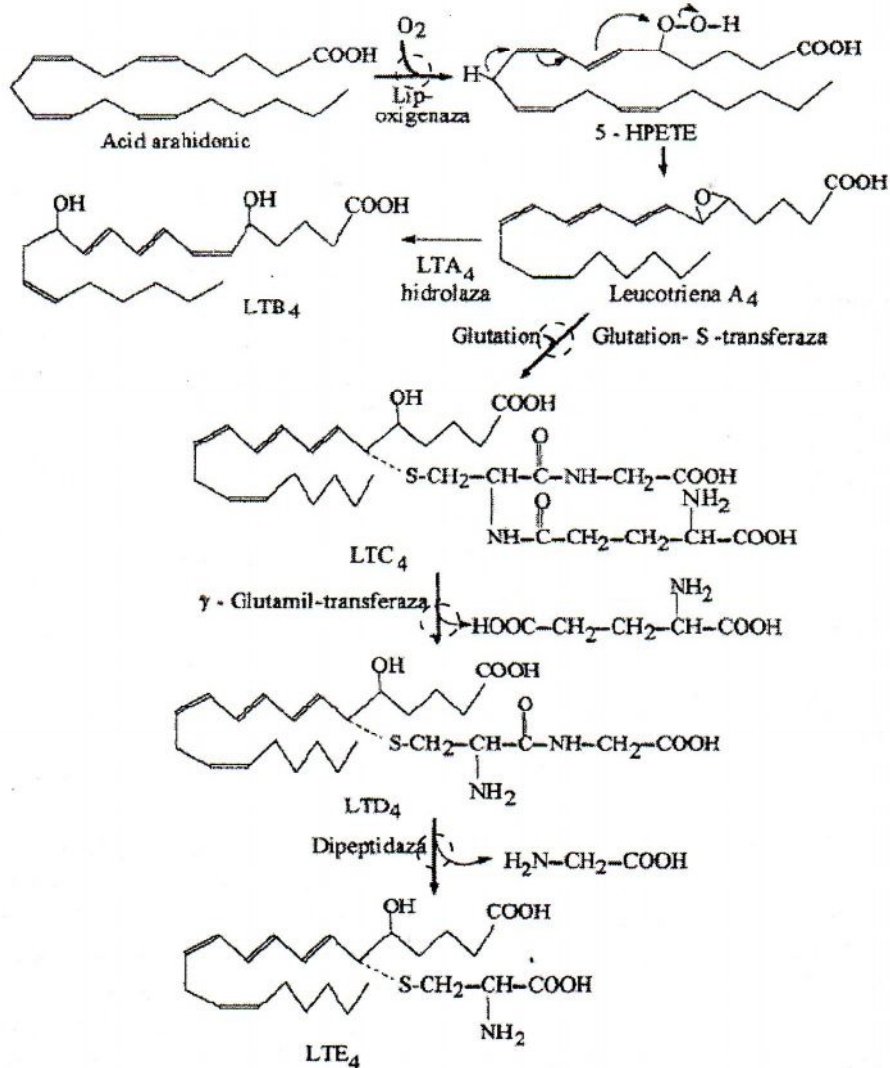
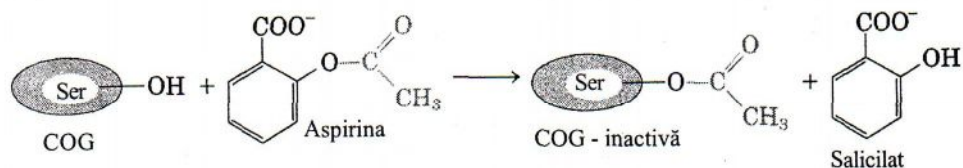


Figura 5.31. Conversia 5-HPETE în leucotriene

Cascada de sinteză poate fi întreruptă la diverse niveluri, prin acțiunea unor inhibitori: *corticosteroidii* inhibă fosfolipaza A₂ – întrerupe cascada de reacții la etapa inițială, prin inducția sintezei de proteine (nu are loc generarea ac.arahidonic din fosfolipidele membranare); plachetele sanguine nu sunt influențate de corticosteroidii (n-au echipa-

ment de sinteză proteică).

Aspirina reține ciclooxygenaza, prin acetilarea ireversibilă a proteinei; plachetele devin mai sensibile. Agenții antiinflamatori nesteroidici – indometacina, ibuprofenul și alții, acționează fie prin inhibiție competitivă cu acidul arahidonic, fie prin modificări conformaționale ale ciclooxygenazei (COG):



Catabolismul – T 1/2 pentru tromboxani durează pînă la 30 minute, prostaciclina – 3 minute.

Prostaglandinele primare sunt eliminate rapid la nivelul pulmonului (la o singură trecere plămînul reține 95%).

Principalul metabolit al PG sunt derivații 15-ceto rezultați din acțiunea PG-15-hidrooxi-dehidrogenază, precedată de activitatea unei reductaze-9-ceto PG reductază. Prostaciclina e metabolizată la 6-ceto. Enzimele biosintezei necesită glutation redus și acid tetrahidrofolinic.

Efectul biologic e multiplu și depinde nu numai de natura compusului, dar și de tipul celular, de specie. PG sunt mesageri chimici locali, modificînd concentrația nucleotidelor ciclice, nivelul intracelular al ionilor Ca^{++} sau transcrierea genetică.

PG primare se formează în cantități considerabile la nivelul tractului gastrointestinal, influențînd asupra motilității, secreției și absorbției la nivelul diferitelor segmente. Prostaglandinele seriei A stimulează expresia unor gene în stres, blochează ciclul celular la G_2/M , induc apoptoza în celulele tumorale, inhibă replicarea virușilor. Cele din seria B (B_2) primar sunt depistate în osteoblaști și induc hipertensia pulmonară. Seria E are efect antiulcerogen. Prostaglandinele E și F se implică în mod deosebit în fiziologia pulmonului, reglează fluxul renal sanguin, excreția de sodiu, homeostazia apei, transmisia sinaptică în SNC, determină modificările la nivelul nucleotidelor ciclice, în cadrul sistemului reproducător declanșează travaliul, avortul, controlează ciclul ovarian, spermatogeneza și fertilitatea la bărbați.

Prostaciclina și tromboxanul constituie un sistem de control al homeostazei tonusului vaselor sanguine și al agregării plachetare. TX posedă proprietăți de contractibilitate, acționînd asupra musculaturii netede din vasele periferice și arterele coronariene, favorizează agregarea și formarea trombusului. PC are o acțiune opusă celei exercitate de TXA_2 , relaxează musculatura vaselor și este un factor antitrombinic.

Acțiunea *leucotrienelor* se manifestă ca agenți chemotactici și chemocinetici, determinînd acumularea de neutrofile în focarul inflamator, instigatori ai producerii șocului anafilactic și astmului bronșic.

