



Metabolismo lipidi

I Lipidi biologici

I principali lipidi biologici sono:

- **trigliceridi:**

Glicerolo+acidi grassi

funzione di riserva energetica

- **fosfolipidi:**

Glicerofosfolipidi

Sfingofosfolipidi

funzioni strutturali: membrane biologiche

- **colesterolo:** funzioni strutturali e precursore biosintetico

membrane biologiche

ormoni steroidei

sali bilari

- **glicolipidi**

Cerebrosidi

Gangliosidi

funzioni strutturali: membrane biologiche

Degradazione degli acidi grassi

Gli acidi grassi e i trigliceridi (che ne sono la principale forma di riserva) sono ampiamente utilizzati all'interno del metabolismo cellulare.

Assieme al glucosio rappresentano le principali molecole che, attraverso l'ossidazione completa a CO_2 , forniscono energia alla cellula.

Resa energetica:

lipidi (acidi grassi) $\approx 9,5$ Kcal/g

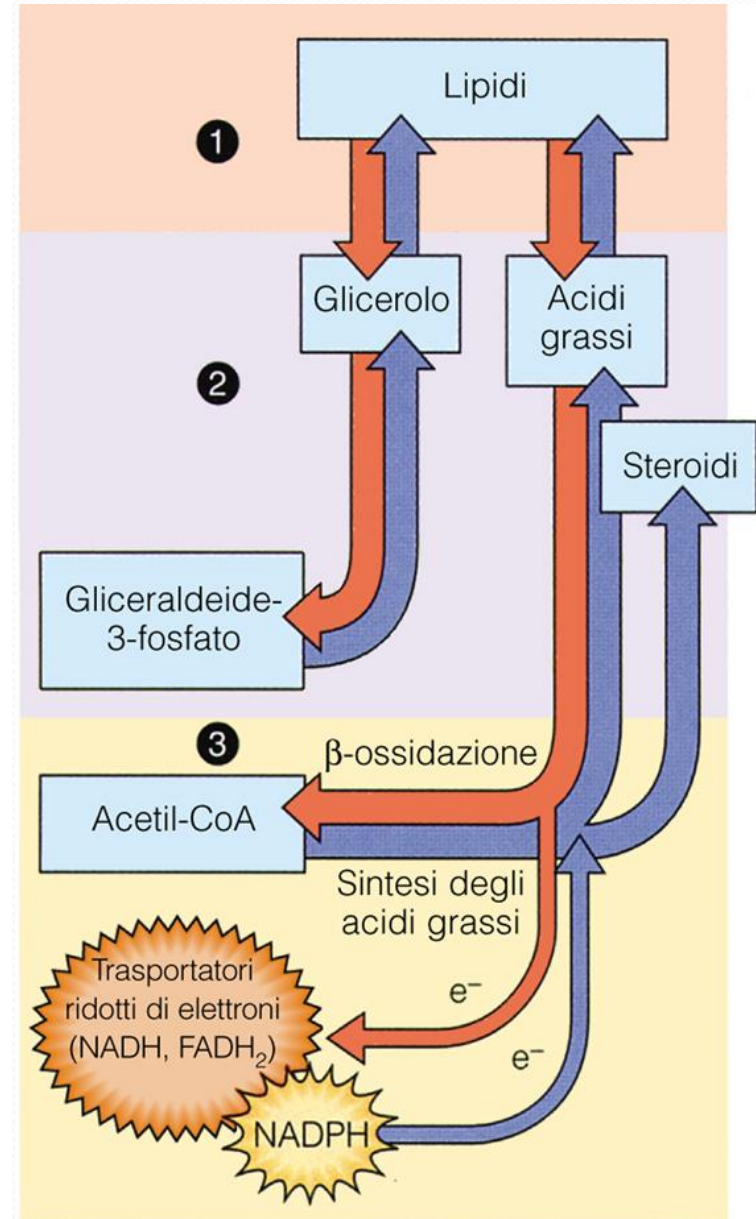
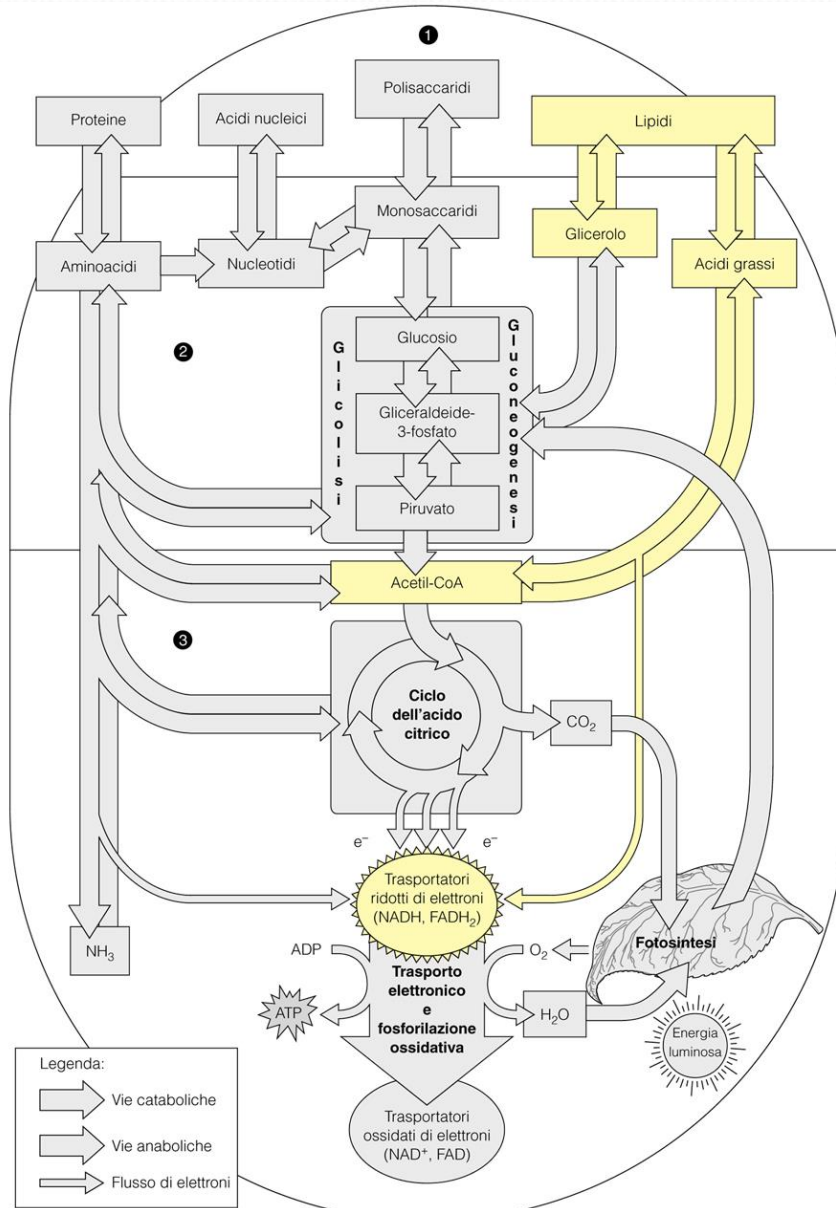
zuccheri (glucosio) $\approx 4,2$ Kcal/g

(il carbonio dei lipidi è mediamente più ridotto di quello dei glucidi)

Gli acidi grassi provengono da

- Grassi introdotti con la dieta (trigliceridi o triacilgliceroli)
- Lipidi di riserva depositati negli adipociti (trigliceridi triacilgliceroli)

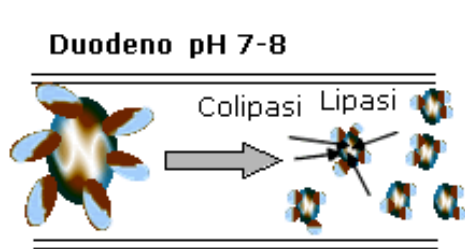
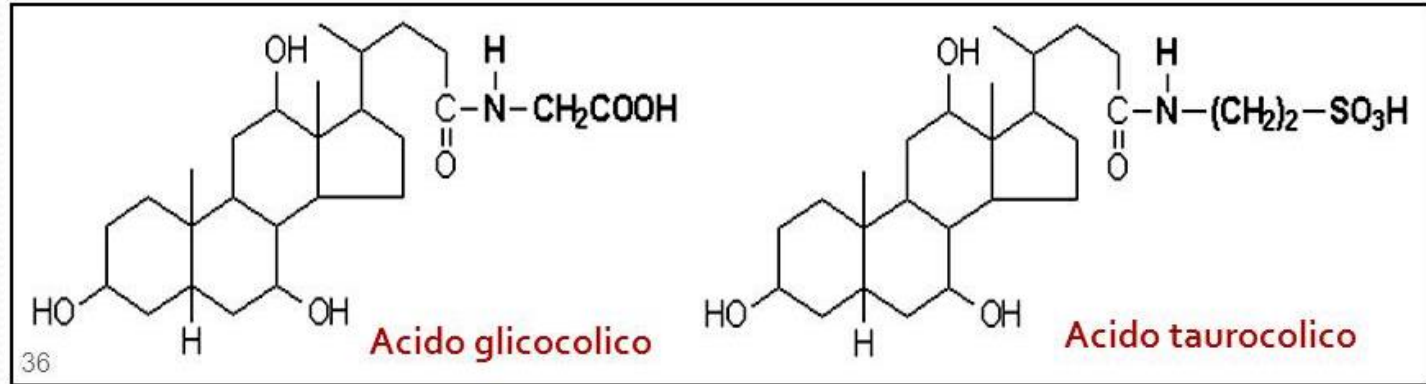
Metabolismo dei lipidi



I trigliceridi sono insolubili in H₂O

I trigliceridi devono essere emulsionati per poter essere assorbiti e metabolizzati

Gli acidi biliari hanno la funzione di solubilizzare i lipidi assunti con la dieta



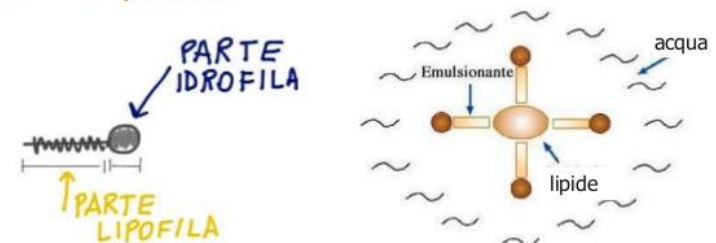
Nel duodeno le gocce lipidiche vengono attaccate dai sali biliari che, riducendole in molecole più piccole, facilitano enormemente l'azione digestiva delle lipasi pancreatiche

Sale biliare



FUNZIONE DEGLI ACIDI BILIARI

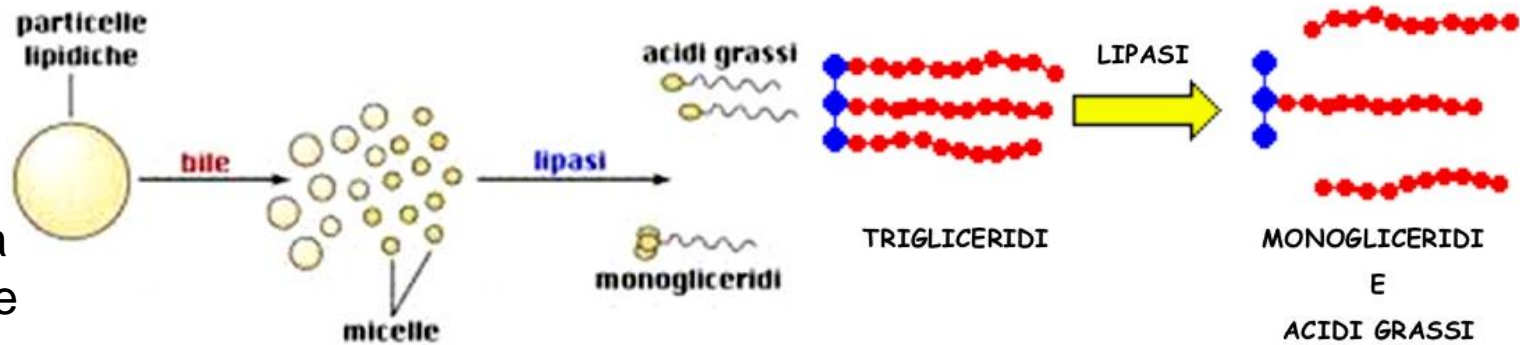
Hanno proprietà detergenti (=emulsionanti) per facilitare l'assorbimento dei grassi e delle vitamine liposolubili.



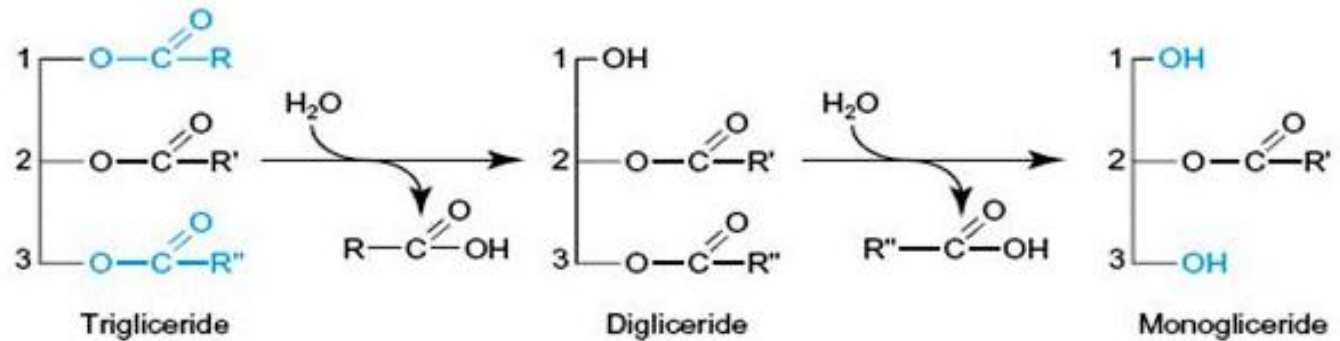
I sali biliari portano in soluzione i grassi sotto forma di micelle

Metabolismo dei lipidi

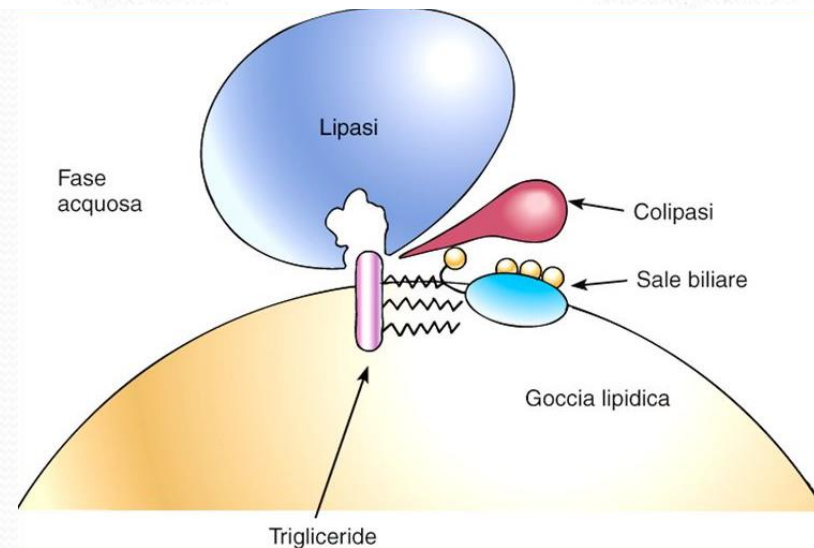
Gli acidi biliari emulsionano i grassi facilitandone la degradazione e l'assorbimento



La lipasi pancreatica idrolizza i trigliceridi liberando acidi grassi e glicerolo che vengono poi assorbiti attraverso la parete intestinale



La colipasi assiste la lipasi fissandola sulla superficie delle gocce lipidiche facilitando l'idrolisi dei trigliceridi



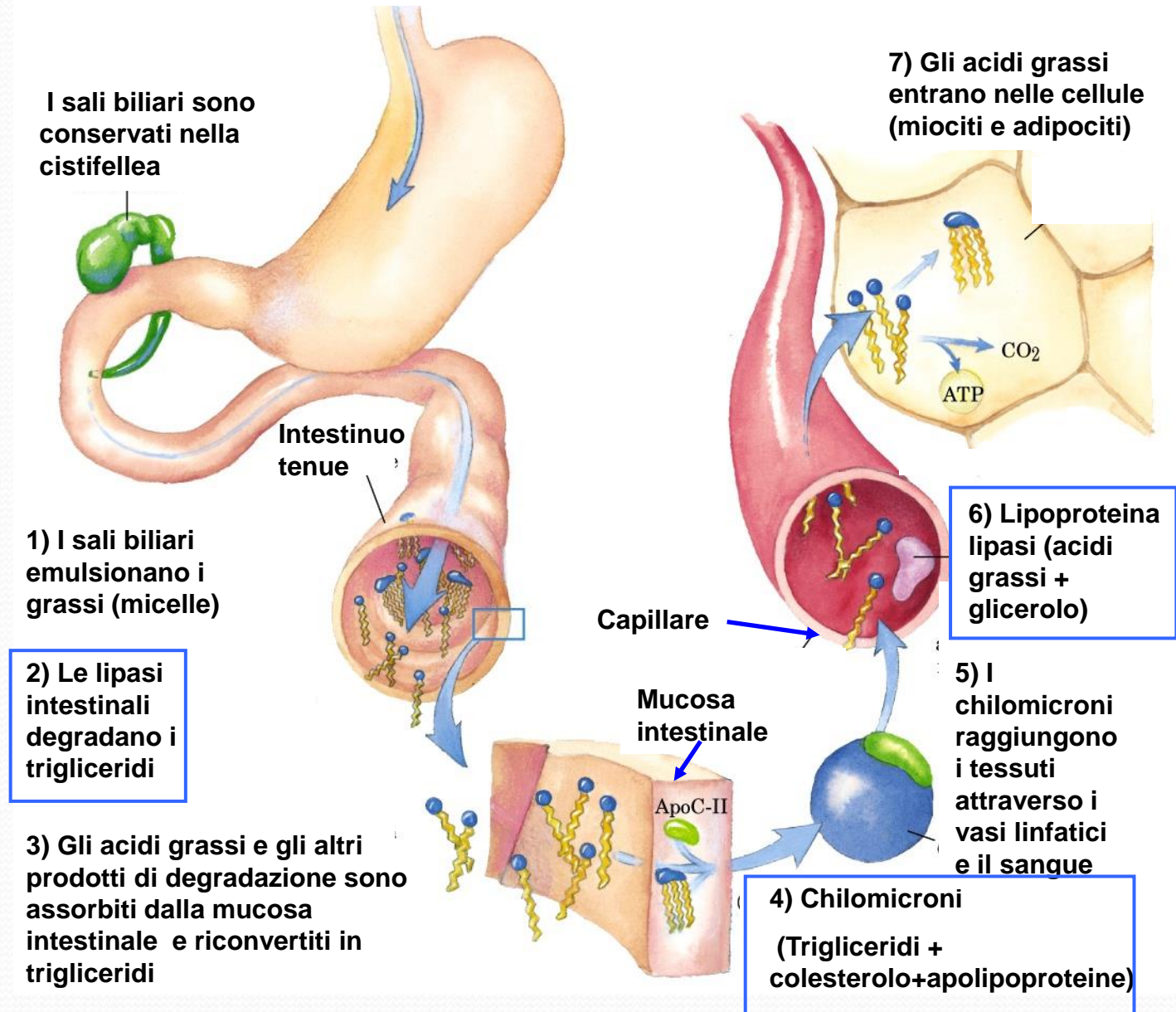
Metabolismo dei lipidi

Grassi ingeriti con la dieta

Le lipoproteine legano i lipidi nel sangue e li mantengono in soluzione

Nel muscolo gli acidi grassi sono ossidati per ricavare energia

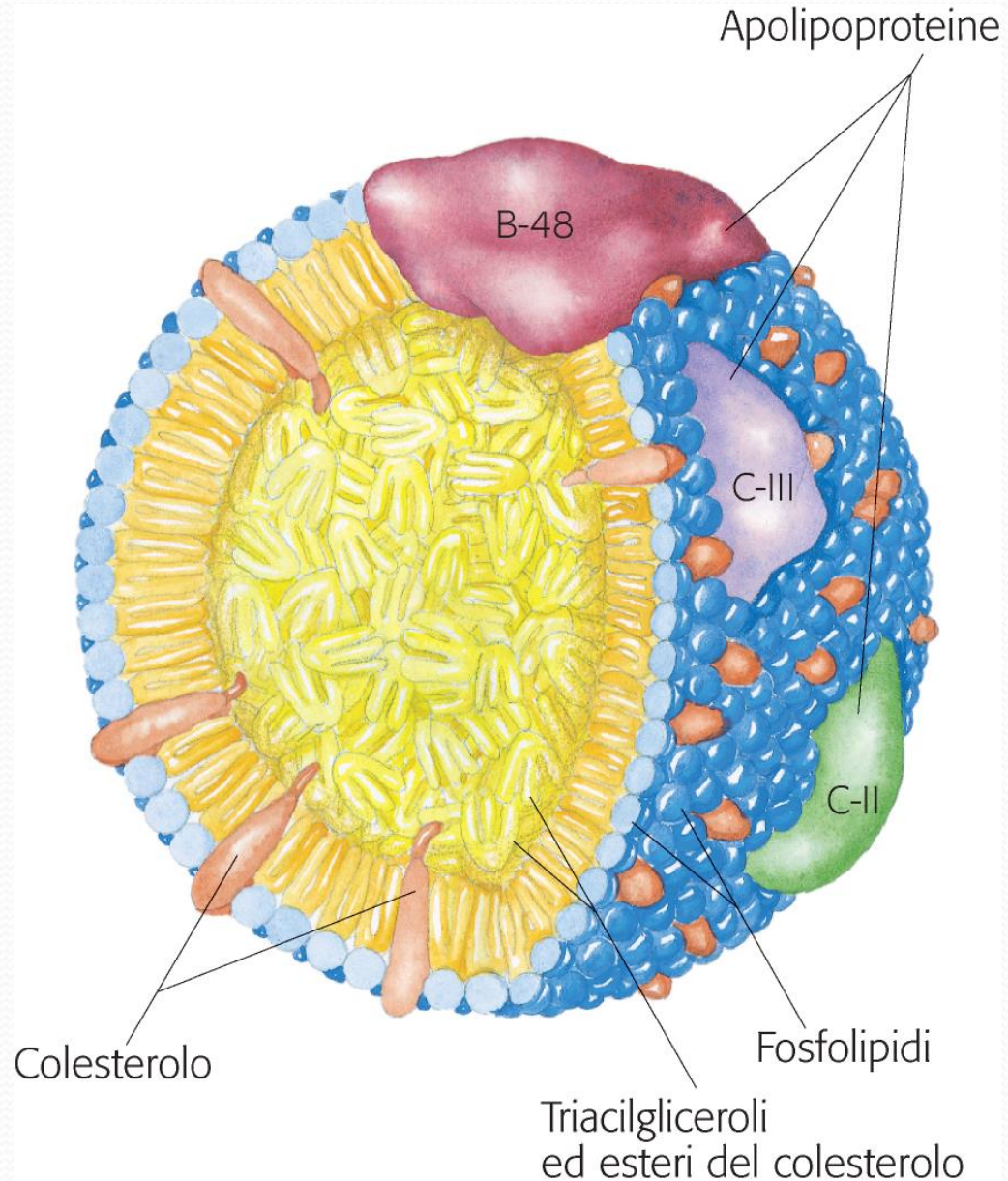
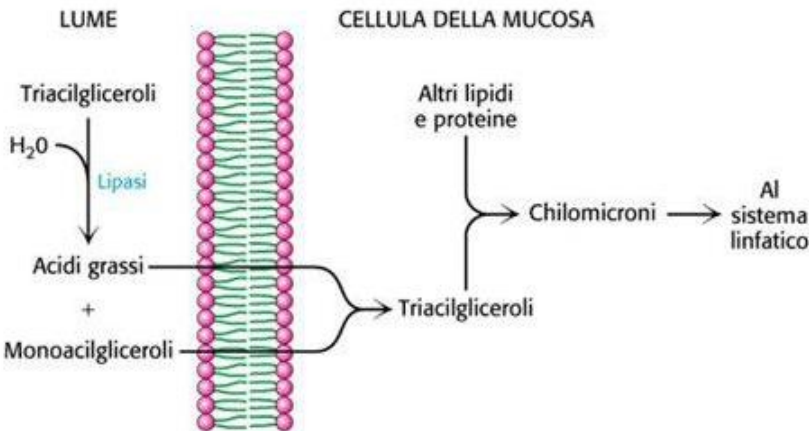
Nel tessuto adiposo gli acidi grassi sono riesterificati in trigliceridi e conservati



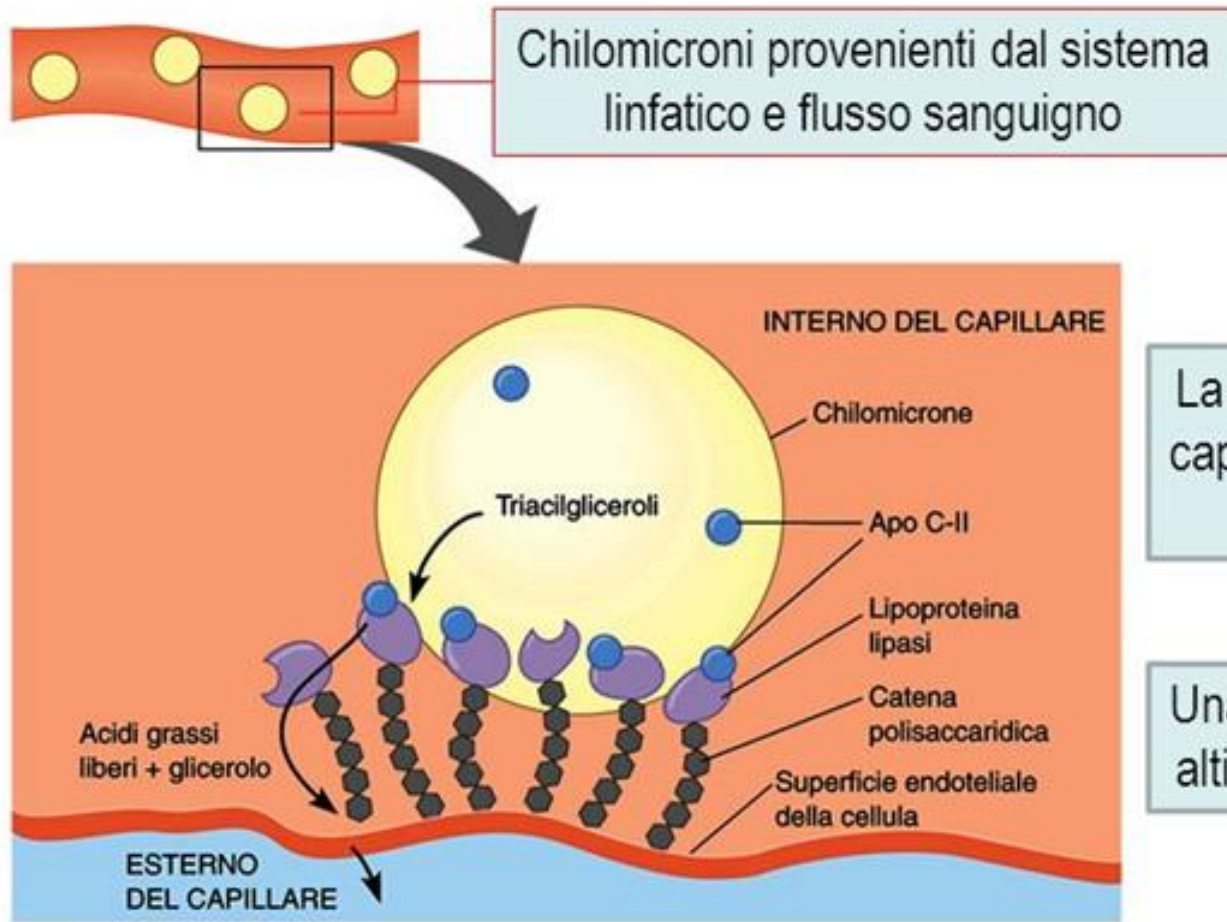
I chilomicroni

Acidi grassi e glicerolo dopo essere stati assorbiti attraverso la parete intestinale sono riconvertiti in trigliceridi e assemblati in aggregati lipoproteici, i chilomicroni.

Attraverso il sistema linfatico ed il sistema sanguigno i chilomicroni raggiungono il fegato ed i tessuti dove vengono poi assorbiti



Lipoproteina lipasi



La lipoproteina lipasi, attivata nei capillari dall'apoC-II, rilascia acidi grassi e glicerolo

Una carenza di apoC-II comporta alti livelli di trigliceridi nel sangue

Attraverso la lipoproteina lipasi i trigliceridi vengono scissi in acidi grassi liberi e glicerolo che poi vengono assorbiti dalle cellule per il metabolismo

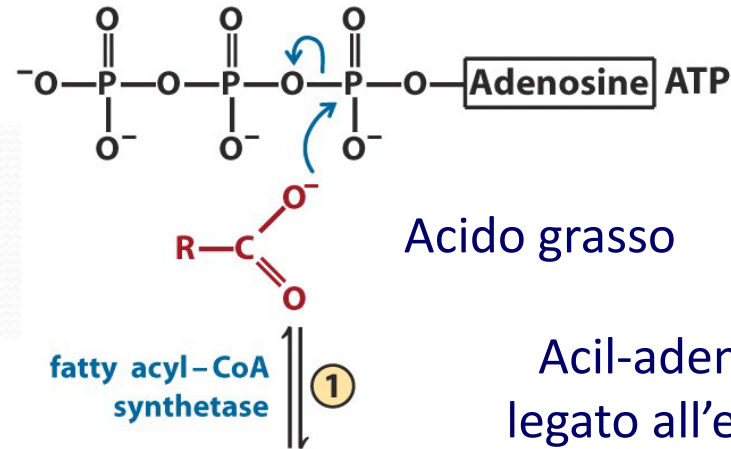
Metabolismo cellulare degli acidi grassi

Gli acidi grassi assorbiti dal sangue vengono trasportati nel citoplasma delle cellule

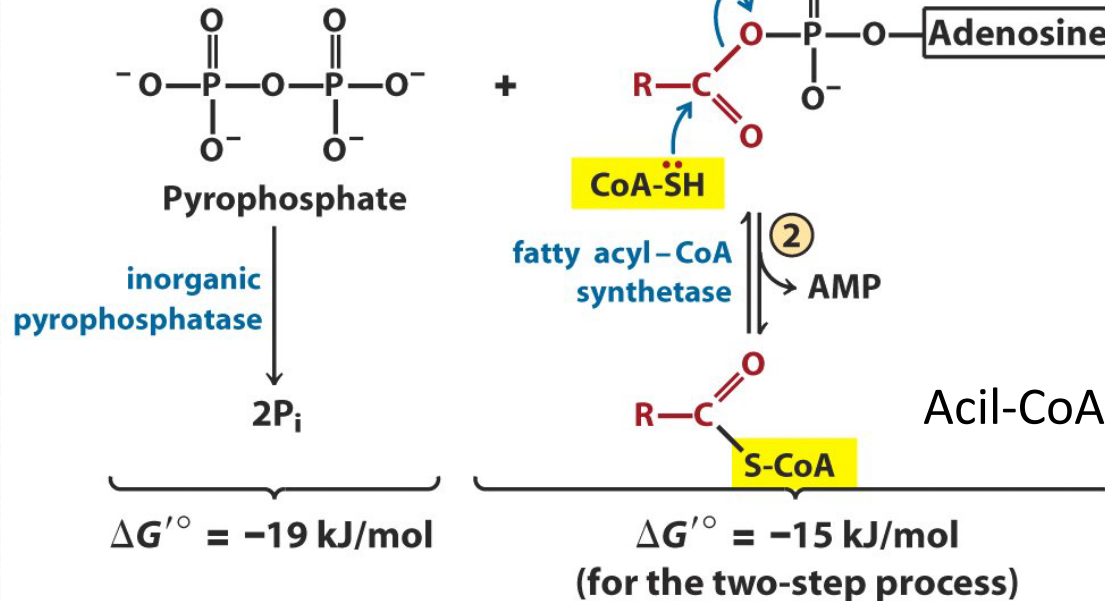
La degradazione degli acidi grassi avviene nel mitocondrio

Sulla membrana esterna mitocondriale gli acidi grassi vengono attivati e convertiti in acil-CoA

L'energia libera rilasciata dall'idrolisi dell'ATP è accoppiata alla formazione di un composto ad alto contenuto energetico: L'acil-CoA



La formazione di acil adenilato è molto comune nelle reazioni biochimiche. In cui vengono attivati dei gruppi carbossilici

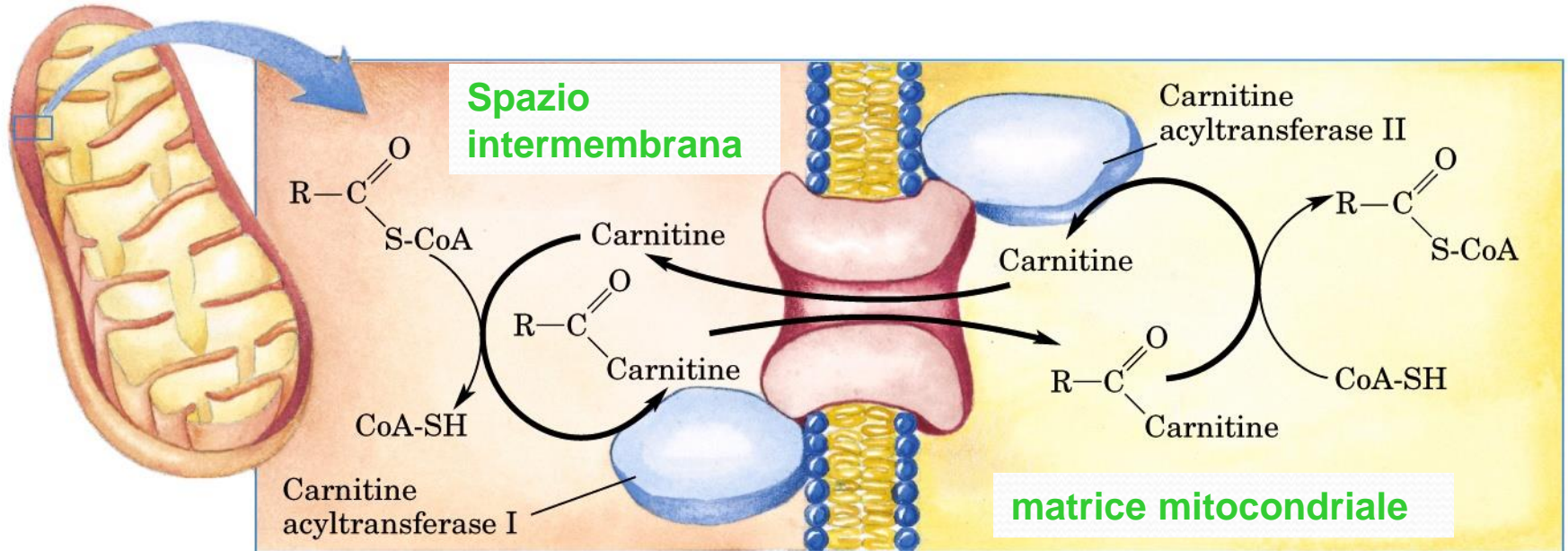
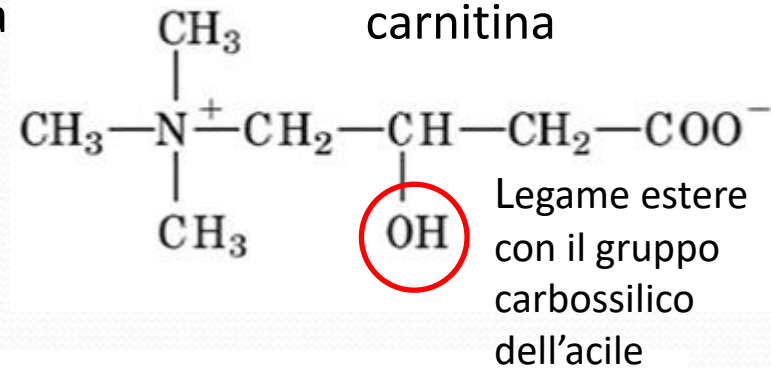


Il processo è reso irreversibile dall'idrolisi del pirofosfato inorganico

La degradazione degli acidi grassi

Gli acil-CoA non possono attraversare la membrana esterna mitocondriale e vengono trasportati nella matrice mitocondriale mediante il trasportatore acil-carnitina/carnitina

Nella matrice mitocondriale si trovano gli enzimi che catalizzano l'ossidazione degli acidi grassi

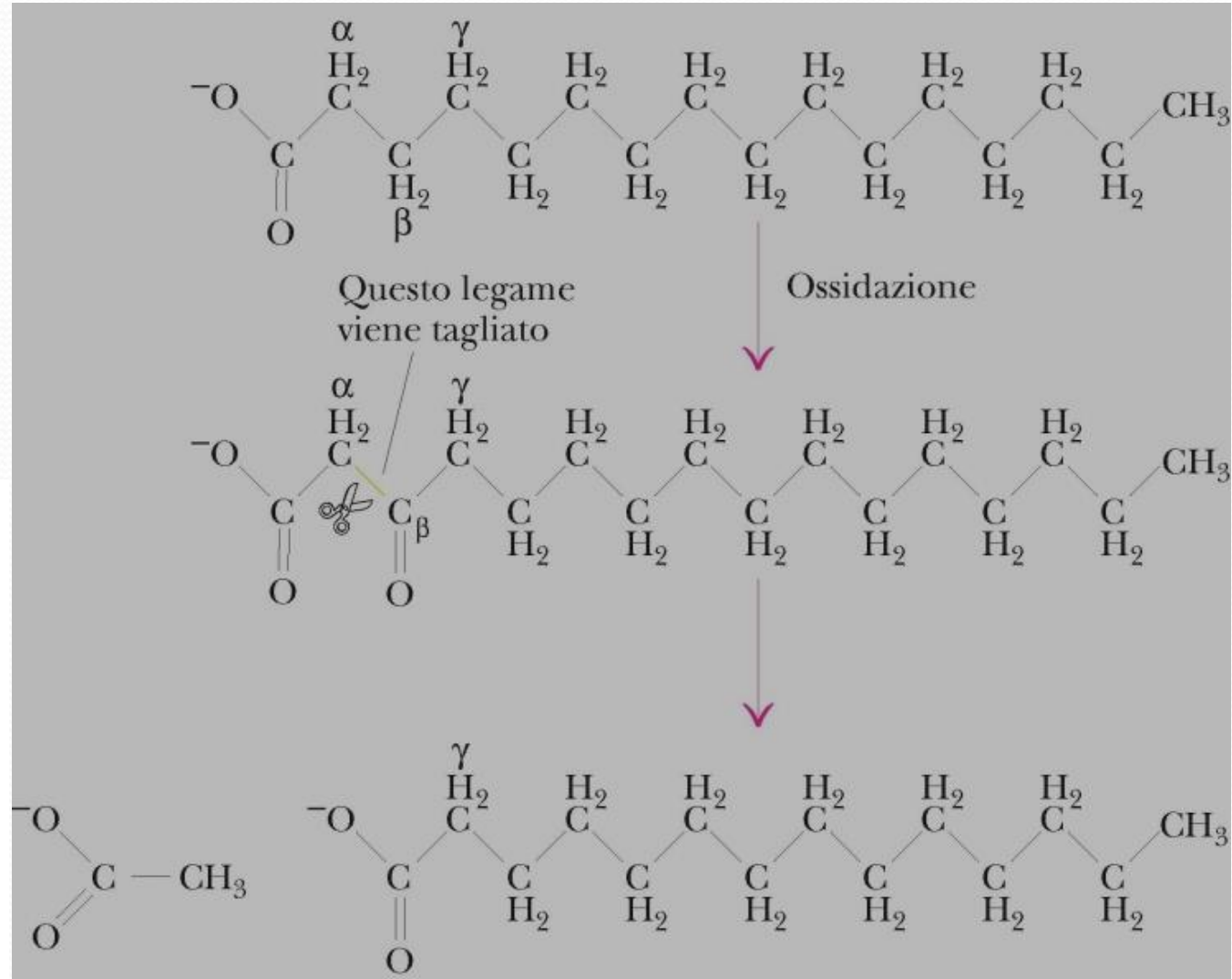
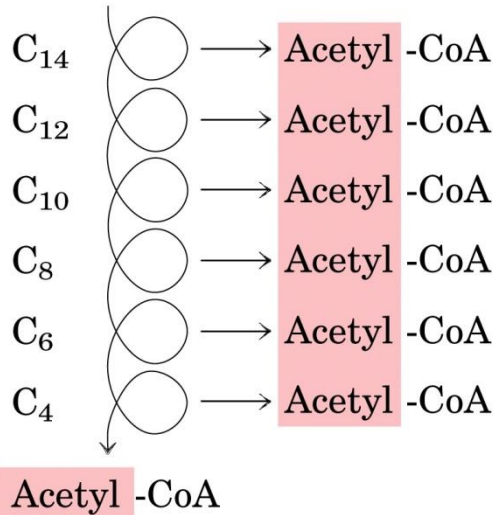


Questa è una tappa limitante dell'ossidazione degli acidi grassi nei mitocondri. Inoltre il processo ha anche l'effetto di separare il Co A citosolico da quello mitocondriale

Funzioni diverse per il CoA: CoA mitocondriale degradazione - CoA citosolico biosintesi

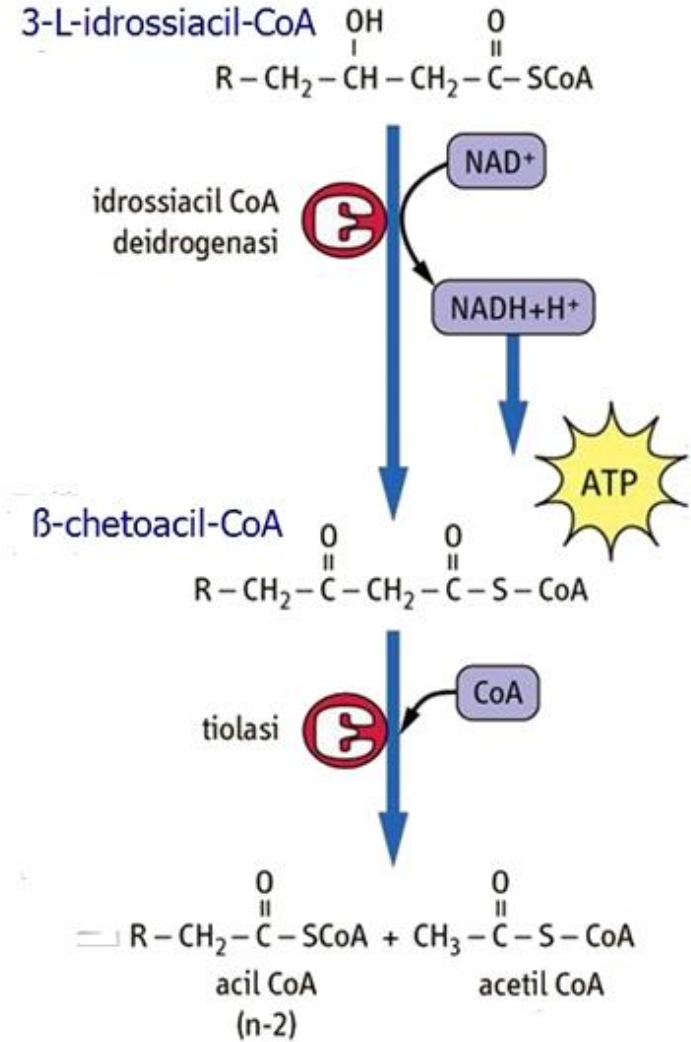
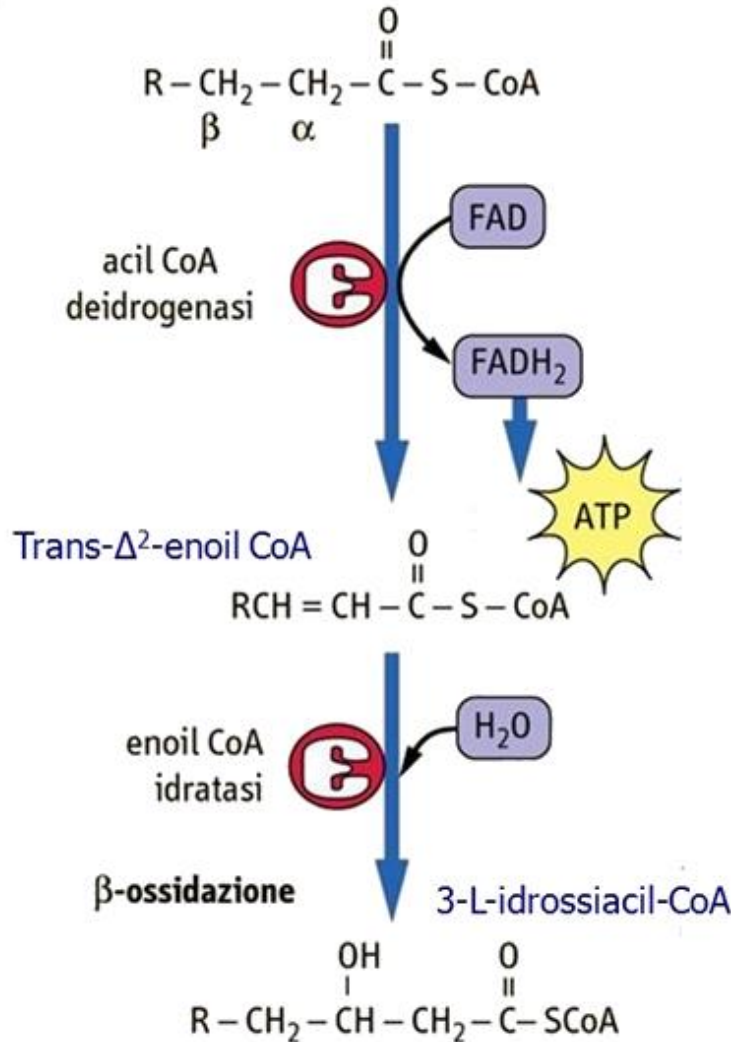
β -ossidazione degli acidi grassi

Gli acidi grassi sono degradati nei mitocondri mediante cicli ripetuti di ossidazione producendo unità bicarboniose (acetil-CoA)



β-ossidazione degli acidi grassi

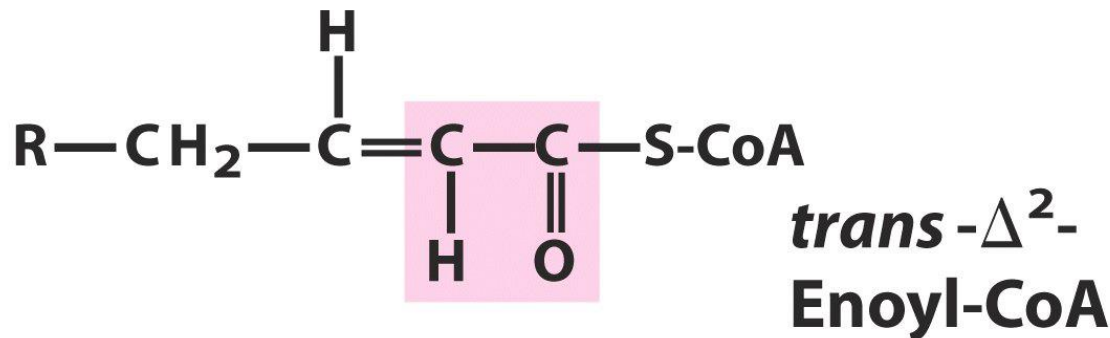
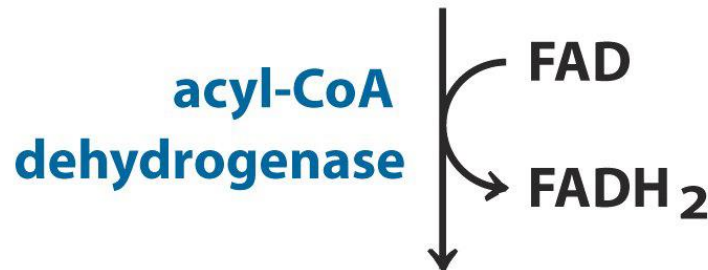
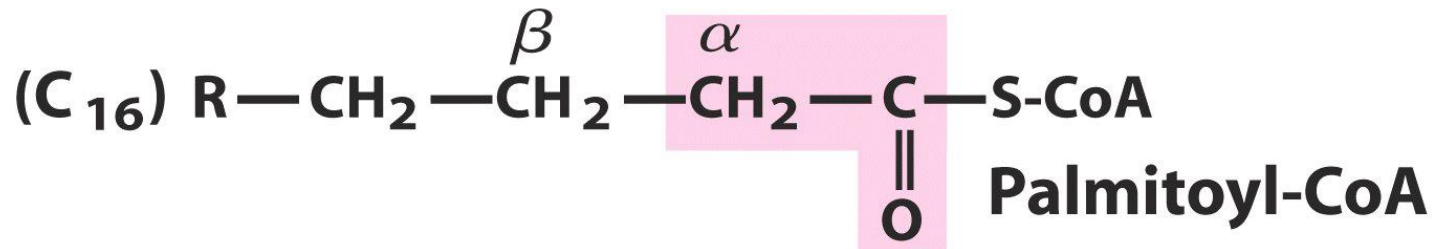
Ogni ciclo di β-ossidazione degli acidi grassi saturi comprende 4 reazioni



Ciascun ciclo libera 1 molecola di FADH₂, 1 molecola di NADH e 1 molecola di acetil-CoA, rilasciando un acido grasso accorciato di 2 atomi di carbonio

β -ossidazione degli acidi grassi

Prima reazione: formazione di acil-CoA α - β insaturo

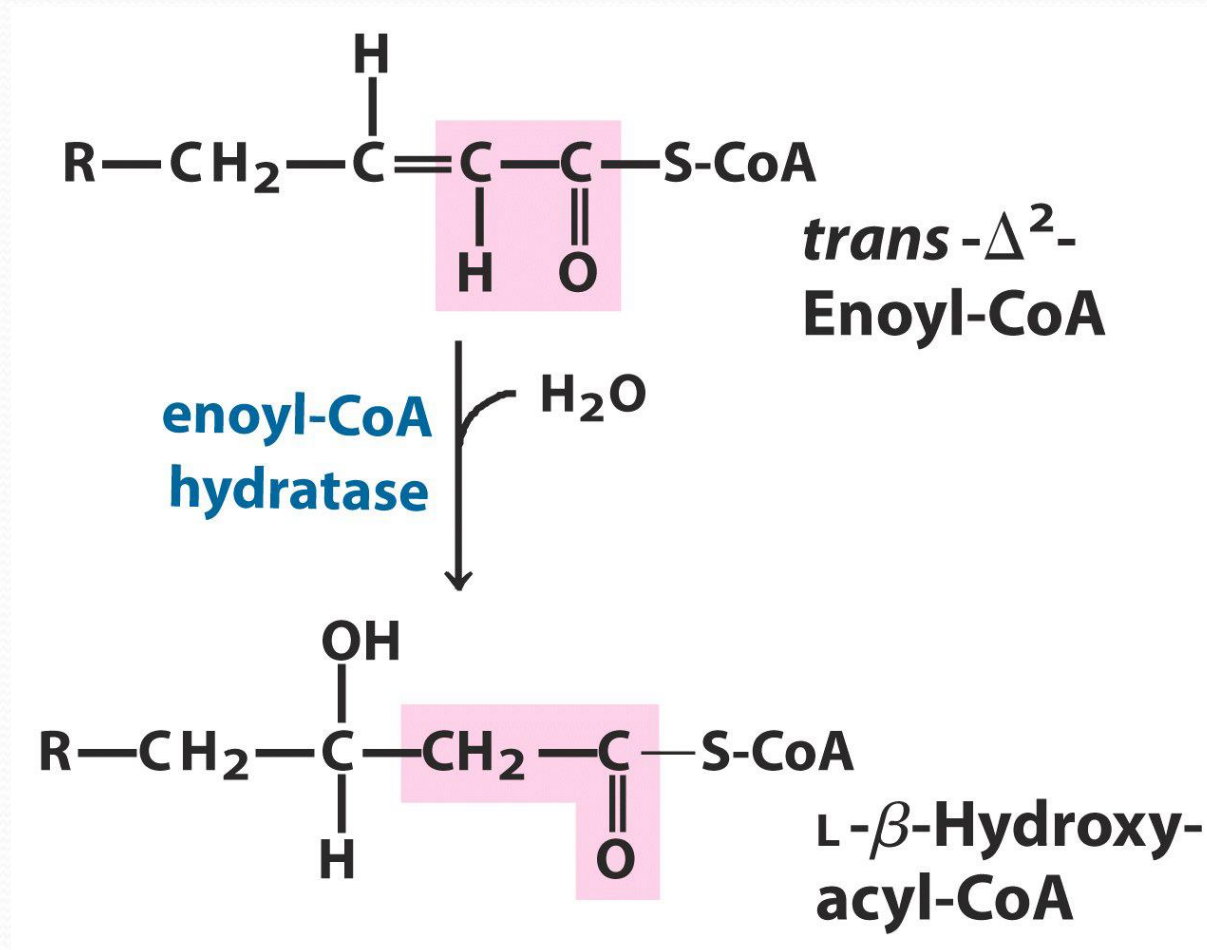


Nella cellula sono presenti tre diversi isoenzimi a seconda della lunghezza della catena acilica

Come nel caso della succinato deidrogenasi, l'enzima è legato alla membrana mitocondriale interna e gli elettroni del FADH₂ vengono direttamente trasferiti alla catena di trasporto

β -ossidazione degli acidi grassi

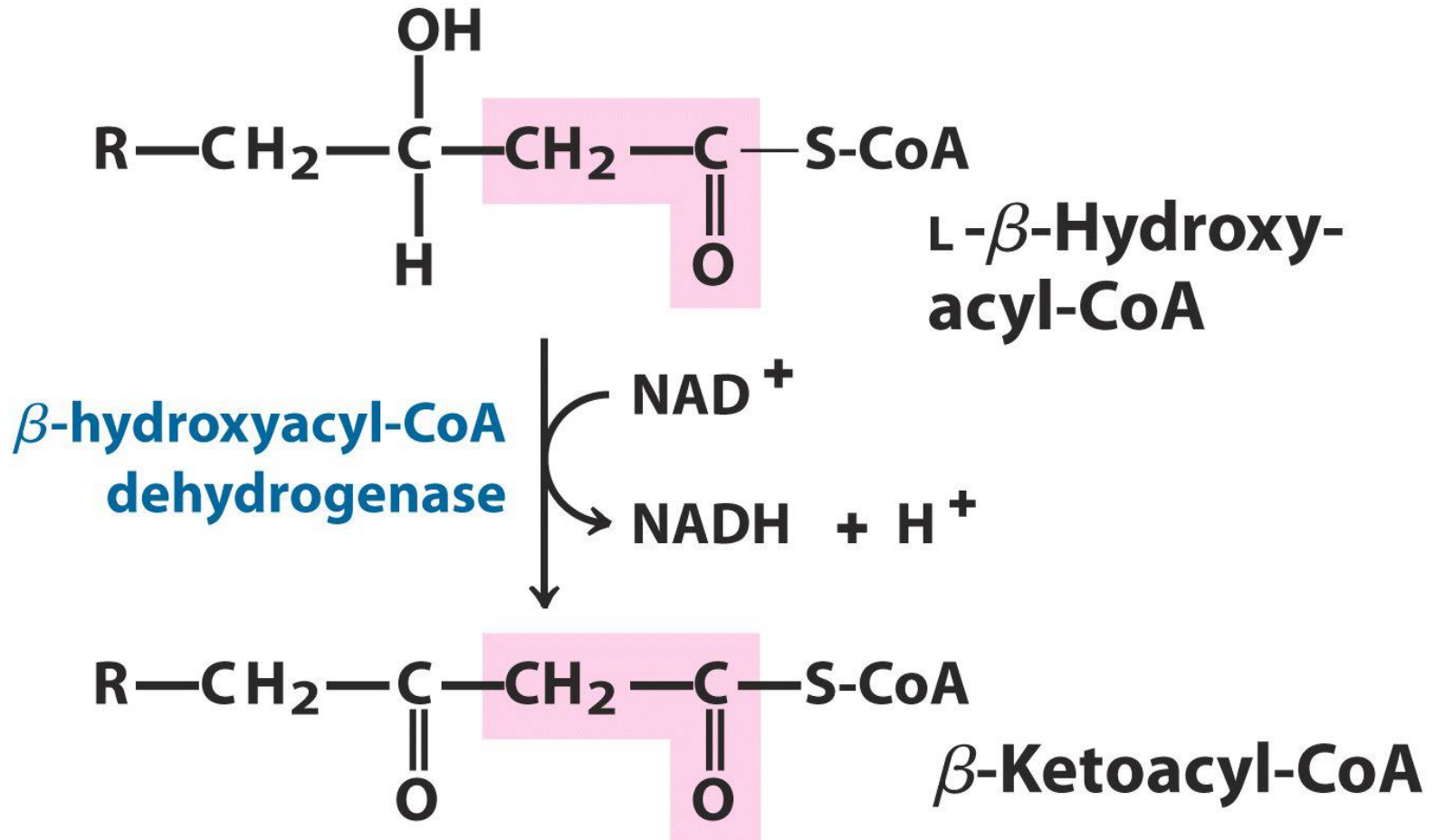
Seconda reazione: formazione di L- β -idrossiacil-CoA



La reazione è analoga a quella catalizzata della fumarasi nel ciclo dell'acido citrico

β -ossidazione degli acidi grassi

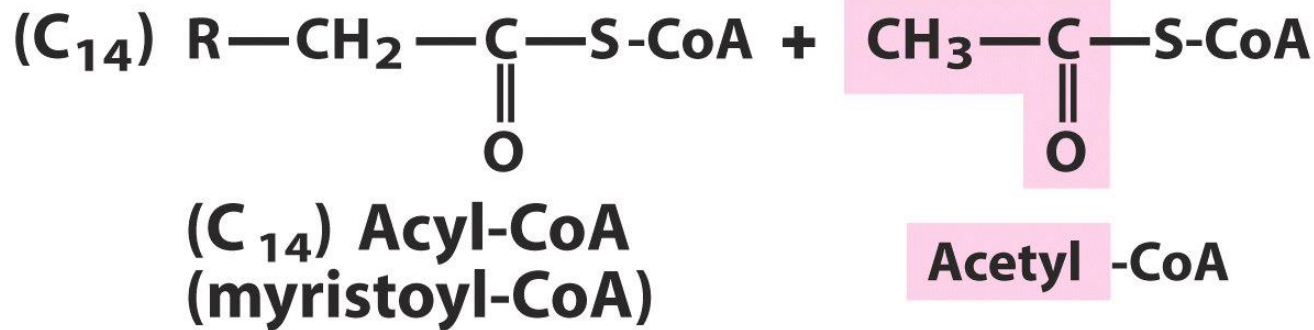
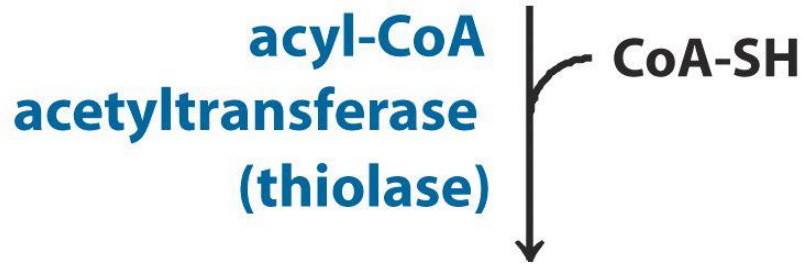
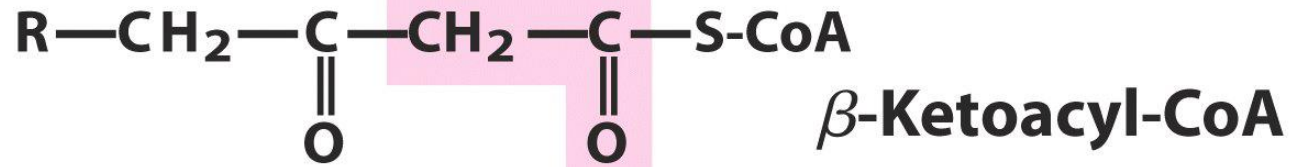
Terza reazione: formazione di β -chetoacil-CoA



L'enzima ha specificità per l'isomero L e reazione è analoga a quella catalizzata dalla malato deidrogenasi nel ciclo dell'acido citrico

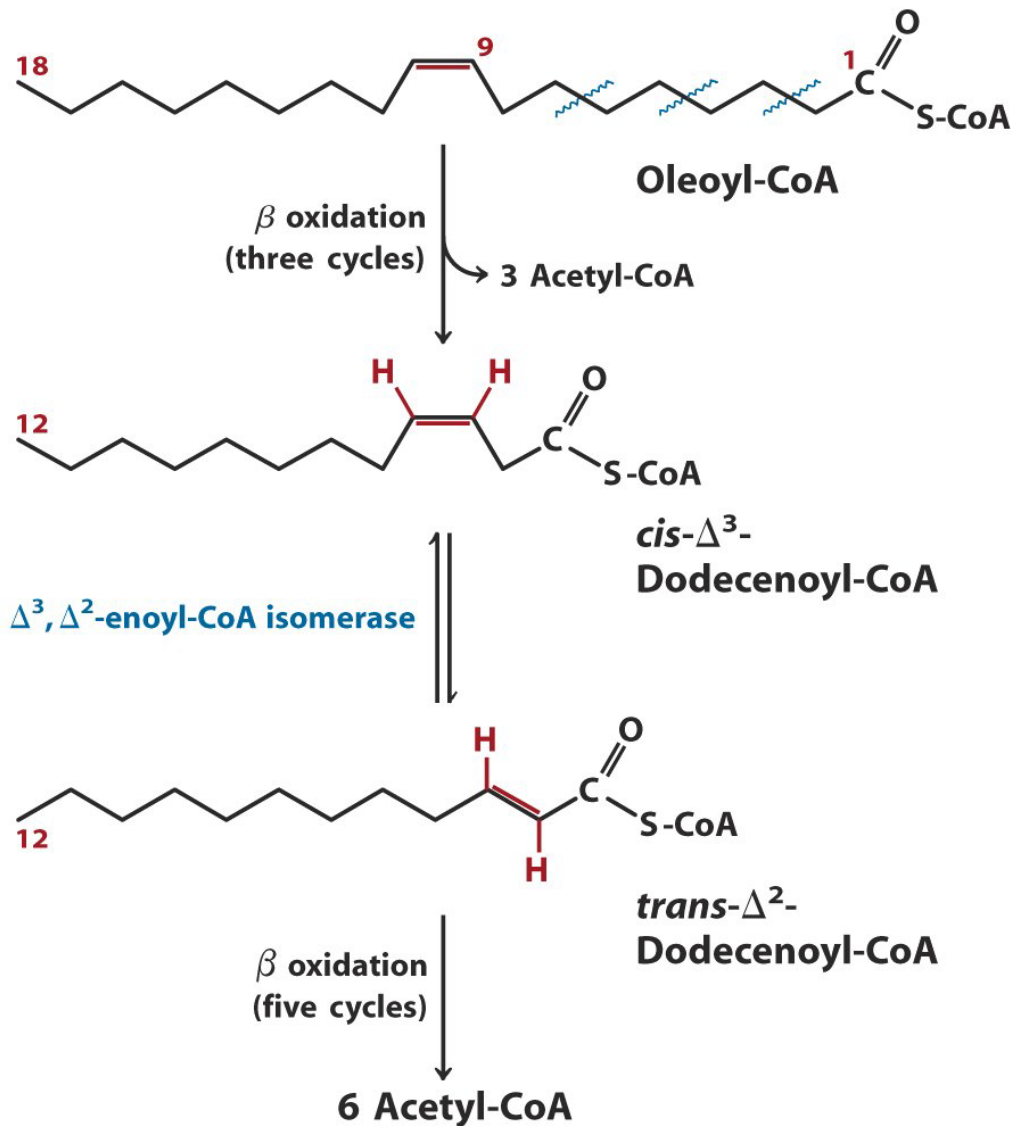
β -ossidazione degli acidi grassi

Quarta reazione: rottura del legame α - β



L'enzima viene anche chiamato tiolasi in quanto catalizza una reazione di tiolisi (scissione operata da un gruppo tiolico)

Ossidazione acidi grassi monoinsaturi

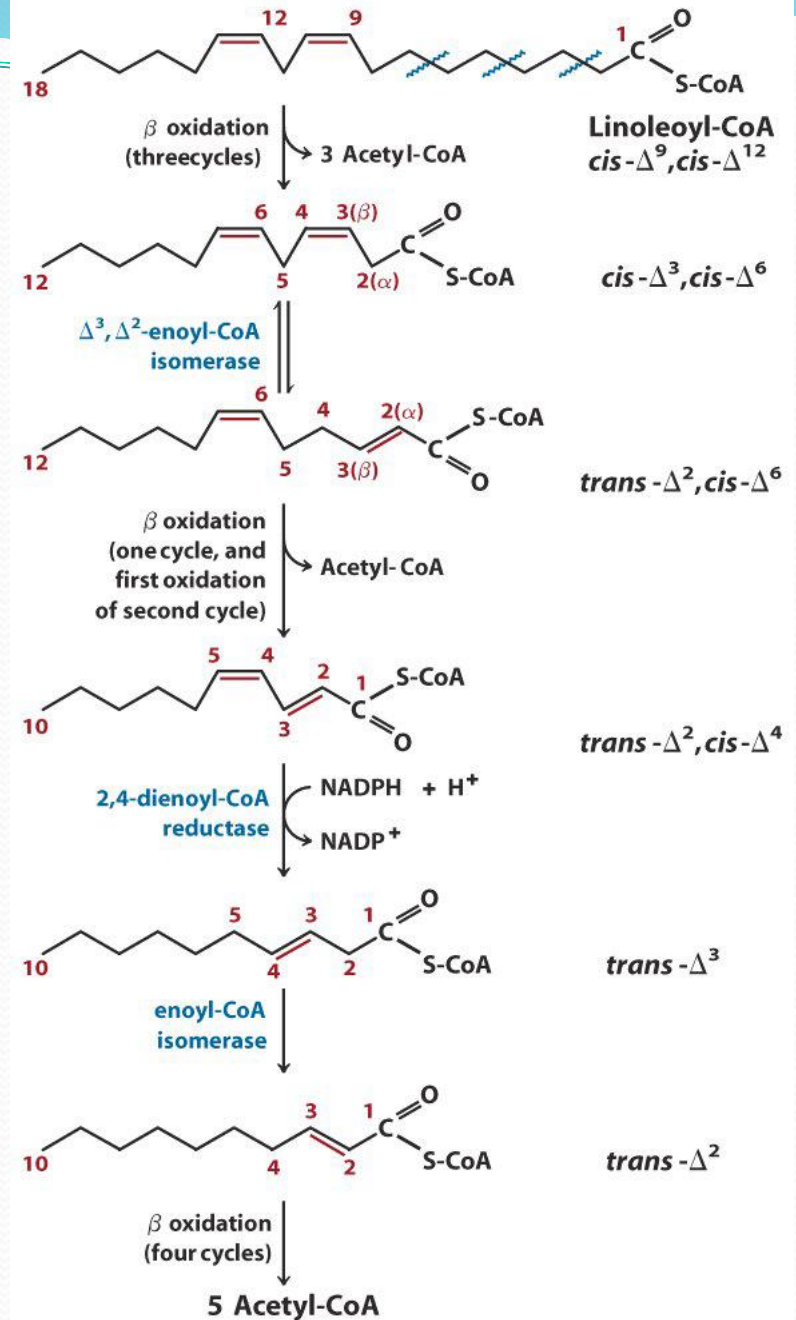


Il doppio legame presente negli acidi grassi insaturi è tipicamente nella configurazione *cis* mentre durante la β -ossidazione il doppio legame α - β insaturo è in configurazione *trans* (il substrato della enoil CoA idratasi è il legame *trans*- Δ^2).

Per questo motivo durante la β -ossidazione di un acido grasso insaturo è necessaria una isomerizzazione del doppio legame da *cis* a *trans* e il suo spostamento alla posizione Δ^2 (ovvero tra i gli atomi di carbonio in posizione α e β dell'acile che viene degradato. Questa reazione è catalizzata dalla Δ^2, Δ^3 - enoil-CoA isomerasi

Ossidazione acidi grassi poli-insaturi

Durante la degradazione degli acidi grassi poli-insaturi oltre alla attività della Δ^2, Δ^3 -enoil-CoA isomerasi (per isomerizzare il doppio legame da *cis* a *trans* e il suo spostamento alla posizione Δ^2) è necessaria una ulteriore attività enzimatica per eliminare il doppio legame coniugato *trans*- Δ^2, cis - Δ^4 che si viene a formare durante la degradazione. La reazione di riduzione genera un doppio legame *trans*- Δ^3 che viene poi isomerizzato a *trans*- Δ^2 dalla enoil-CoA isomerasi. Il *trans*- Δ^2 prodotto è poi substrato della enoil CoA idratasi

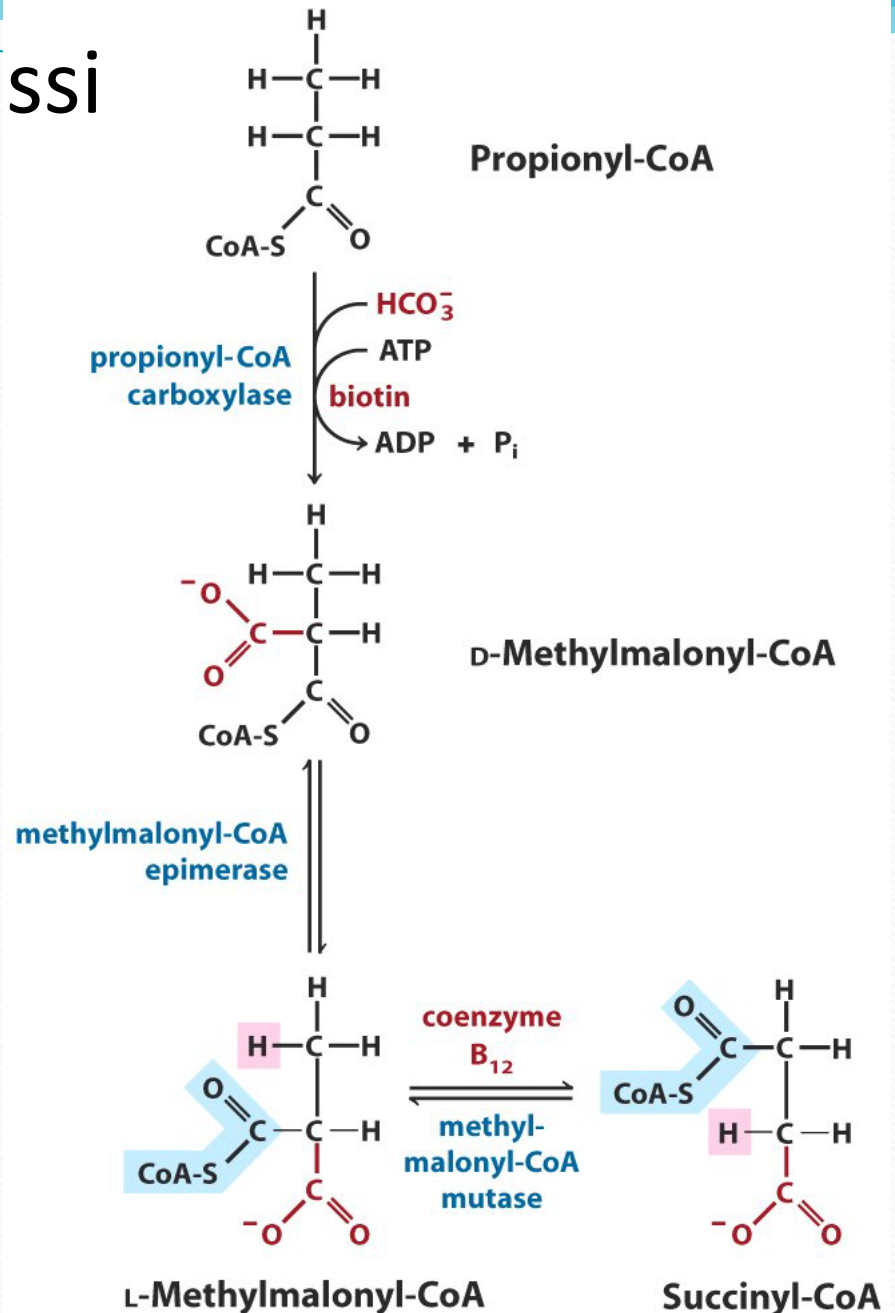


Ossidazione acidi grassi a catena dispari

La β -ossidazione degli acidi grassi a catena dispari di atomi di carbonio produce nella ultima reazione una molecola di propionil-CoA invece che acetil-CoA.

Per utilizzare questo intermedio a tre atomi di carbonio sono necessarie tre reazioni enzimatiche (catalizzate da una carbossilasi, una epimerasi ed una mutasi) che trasformano il propionil-CoA in succinil-CoA.

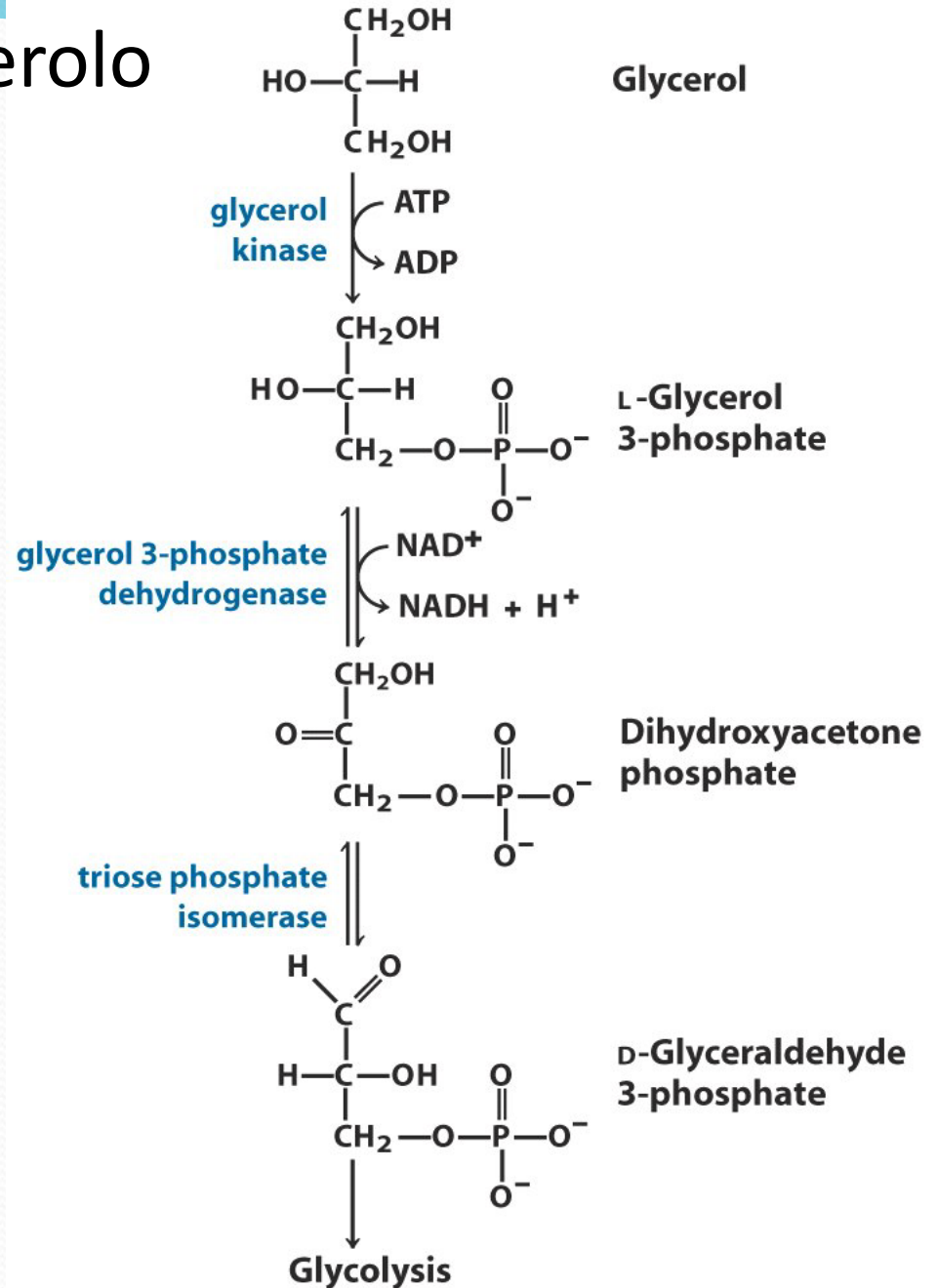
La metil-malonil-CoA mutasi utilizza la cobalamina come coenzima.



Metabolismo del glicerolo

Circa il 5% dell'energia ricavabile dal metabolismo dei trigliceridi deriva dal glicerolo, mentre il restante 95% deriva dalla ossidazione degli acidi grassi

Il glicerolo entra nel metabolismo come glicerolo fosfato. Questo può entrare nella via glicolitica dopo essere stato ossidato a diidrossiacetone-fosfato e isomerizzato a gliceraldeide3-fosfato

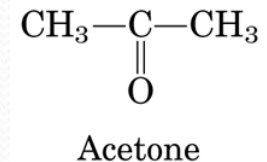
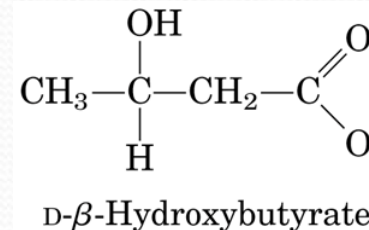
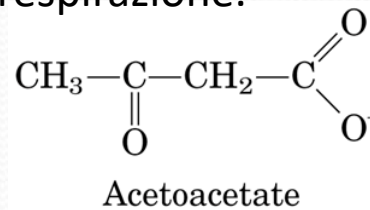
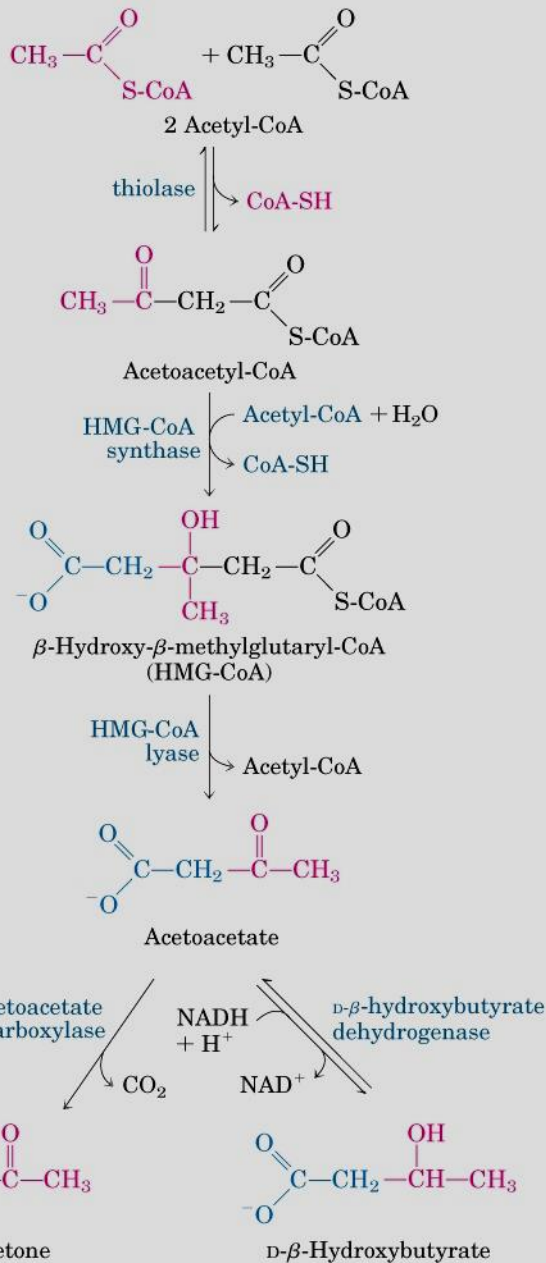


I corpi chetonici

Durante la degradazione degli acidi grassi l'acetyl-CoA che si forma deve essere continuamente consumato. Un eccesso di acetyl-CoA può portare alla formazione dei **corpi chetonici** (principalmente prodotti nella matrice dei mitocondri del fegato) attraverso una serie di reazioni. La funzione di queste reazioni è quella di consentire l'accumulo di unità acetiliche senza consumo di CoA e permettere il loro utilizzo in un momento successivo o in altri organi/tessuti.

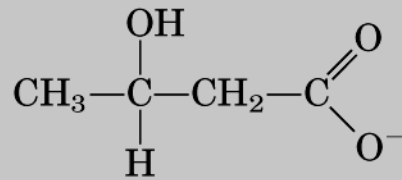
Le reazioni che portano alla formazione del β -idrossi- β -metilglutaril-CoA (HMG-CoA) sono comuni alle prime tappe della biosintesi del colesterolo.

L'HMG-CoA viene scisso dalla HMG-CoA liasi producendo acetoacetato che viene ridotto a idrossibutirrato (forma più stabile). Infatti l'acetoacetato tende a decarbossilare spontaneamente in acetone che può essere eliminato con la respirazione.

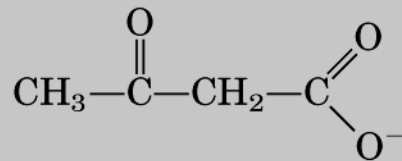


I corpi chetonici si formano durante il digiuno o nel diabete non controllato

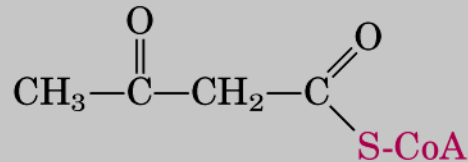
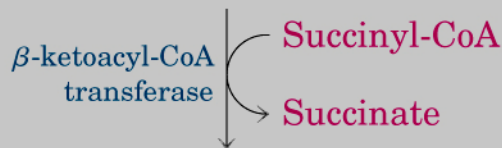
I corpi chetonici



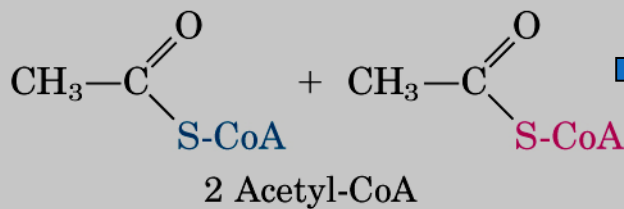
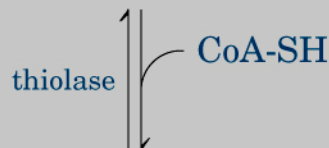
D-β-Hydroxybutyrate



Acetoacetate



Acetoacetyl-CoA



ciclo dell'acido citrico

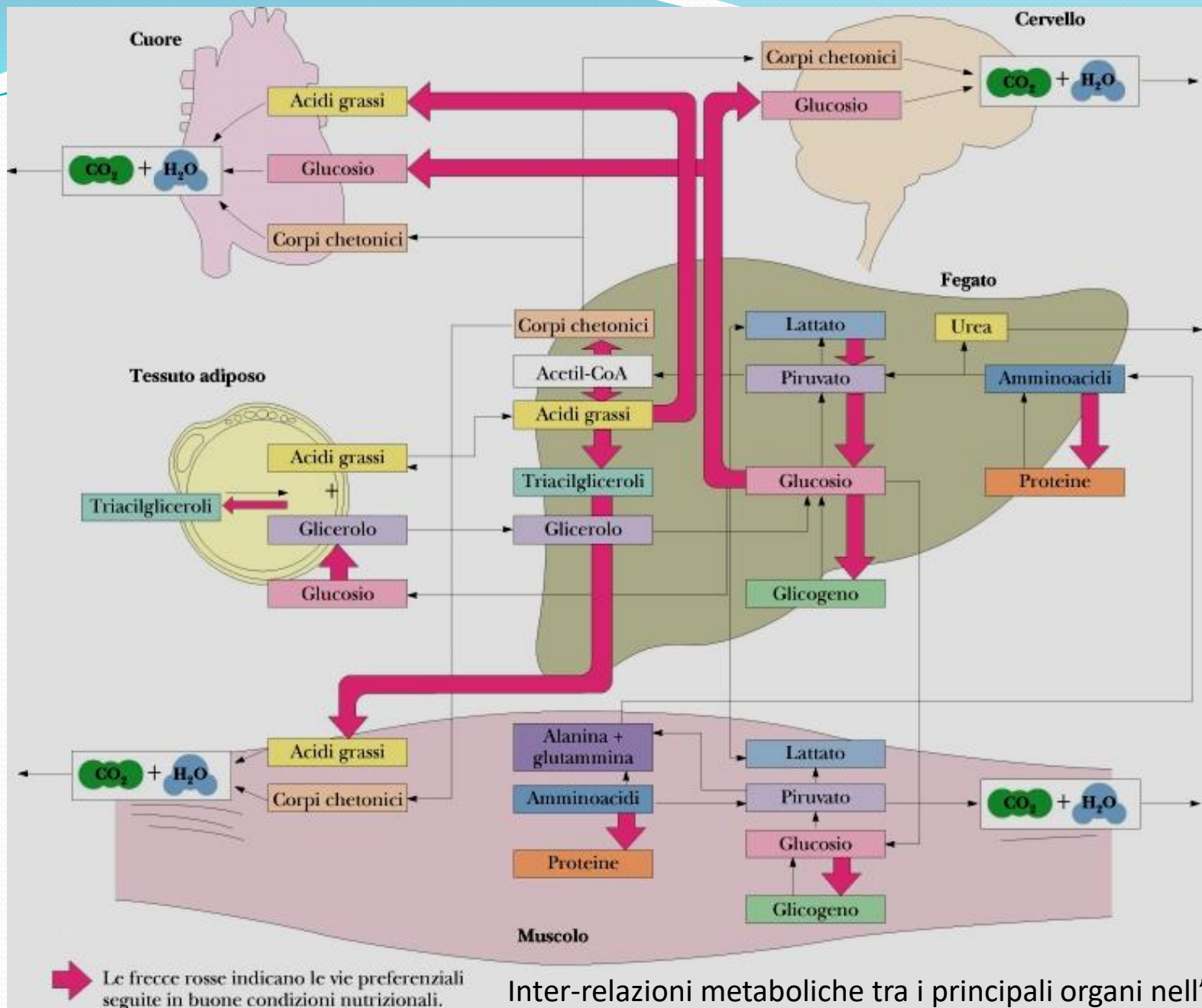
Il β-idrossibutirrato e l'acetoacetato prodotti dal fegato sono trasportati attraverso il sangue agli altri tessuti dove sono ossidati attraverso il ciclo dell'acido citrico.

Per essere metabolizzati il β-idrossibutirrato e l'acetoacetato devono essere riconvertiti in unità di acetil-CoA attraverso due/tre reazioni.

Da notare l'uso del succinil-CoA come donatore di CoA. In questo modo non viene generato GTP/ATP nel ciclo dell'acido citrico.

Il muscolo scheletrico, il cuore e la corteccia renale utilizzano i corpi chetonici come fonte di energia

In condizioni di digiuno prolungato anche il cervello utilizza i corpi chetonici per produrre energia



Inter-relazioni metaboliche tra i principali organi nell'uomo: cervello, muscolo, cuore, tessuto adiposo e fegato



Biosintesi acidi grassi

Biosintesi degli acidi grassi (lipogenesi)

La sintesi degli acidi grassi avviene essenzialmente nel fegato e negli adipociti e in misura minore in cellule specializzate, quali le ghiandole mammarie durante l'allattamento.

A differenza dei vegetali, gli animali sono incapaci di trasformare gli acidi grassi in glucosio (l'acetil-CoA non può essere riconvertito in piruvato e poi ossalacetato). Dato che la biosintesi degli acidi grassi richiede acetil-CoA ogni sostanza (compresi glucidi ed aminoacidi) che può essere trasformata è un precursore potenziale di acidi grassi.

La trasformazione di glucidi in lipidi avviene quando i livelli di glicogeno sono saturi (che corrisponde a circa 400-500g nell'uomo adulto, corrispondenti al fabbisogno energetico di un giorno).

La lipogenesi non procede attraverso lo stesso processo della β -ossidazione a ritroso ma è un processo distinto e indipendente

Biosintesi degli acidi grassi

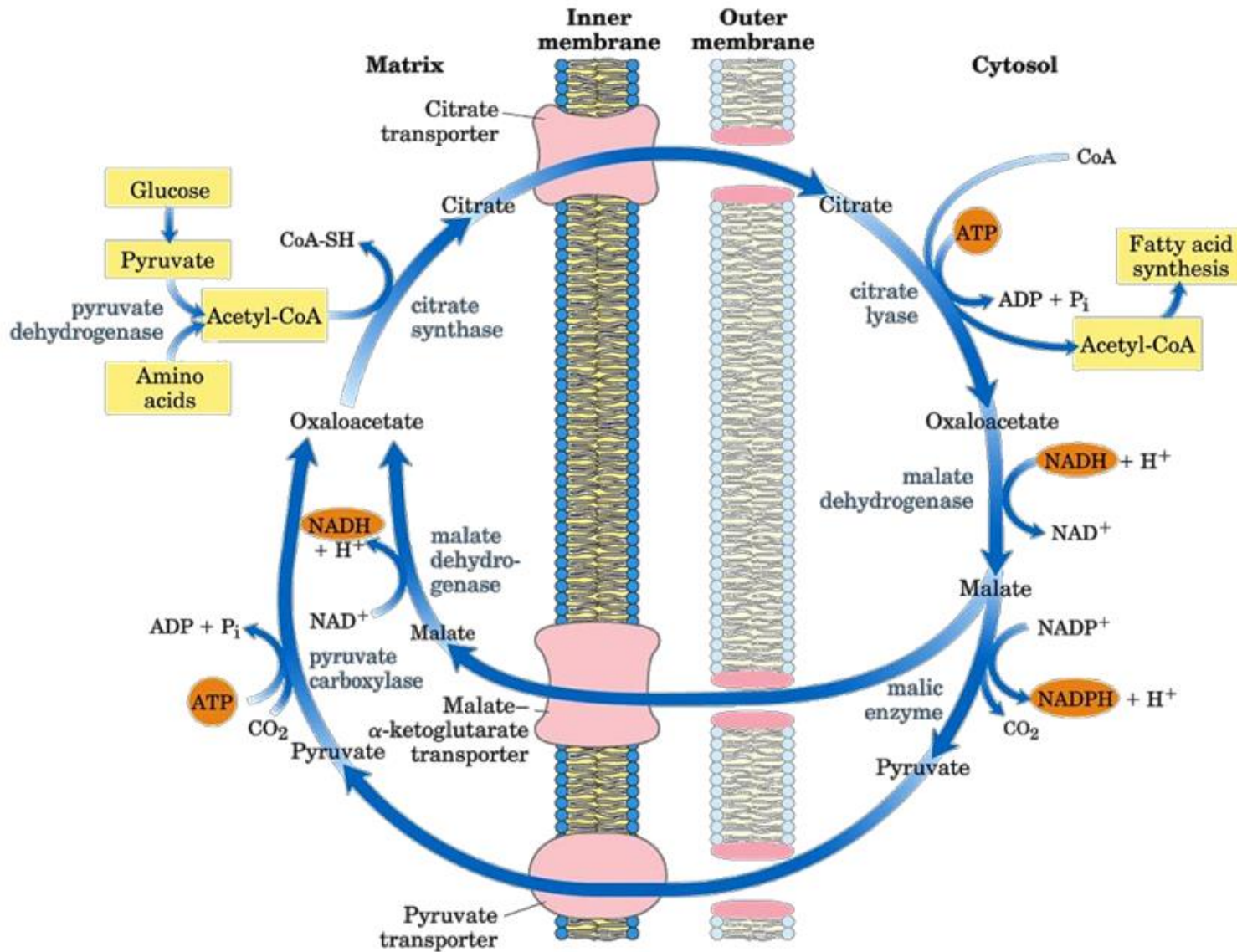
- La via di sintesi è nettamente distinta da quella degradativa (β -ossidazione)
- La sintesi si realizza nel citosol (mentre l'ossidazione nei mitocondri)
- Nella sintesi gli intermedi sono legati come tioesteri alla proteina trasportatrice di gruppi acilici (ACP) (nell'ossidazione i tioesteri attivi sono derivati del CoA)
- Una proteina multifunzionale formata da due catene polipeptidiche identiche catalizza gran parte delle reazioni biosintetiche (enzimi distinti catalizzano le reazioni di ossidazione).
- Sia la sintesi che la degradazione procedono per cicli che riguardano frammenti bicarboniosi; la sintesi richiede un substrato a 3 atomi di carbonio, il malonil-CoA generato attraverso la carbossilazione dell'acetil-CoA. Il malonil-CoA trasferisce unità bicarboniose alla catena nascente con liberazione di CO_2 (l'ossidazione invece produce un frammento a due atomi di carbonio, l'acetil-CoA).
- Il potere riducente per la sintesi proviene dal NADPH mentre l'ossidazione dipende dal NAD^+ e dalla proteina ETF (proteina ancorata alla membrana mitocondriale interna che trasporta gli elettroni del FADH_2 alla catena di trasporto elettronico)

Biosintesi degli acidi grassi

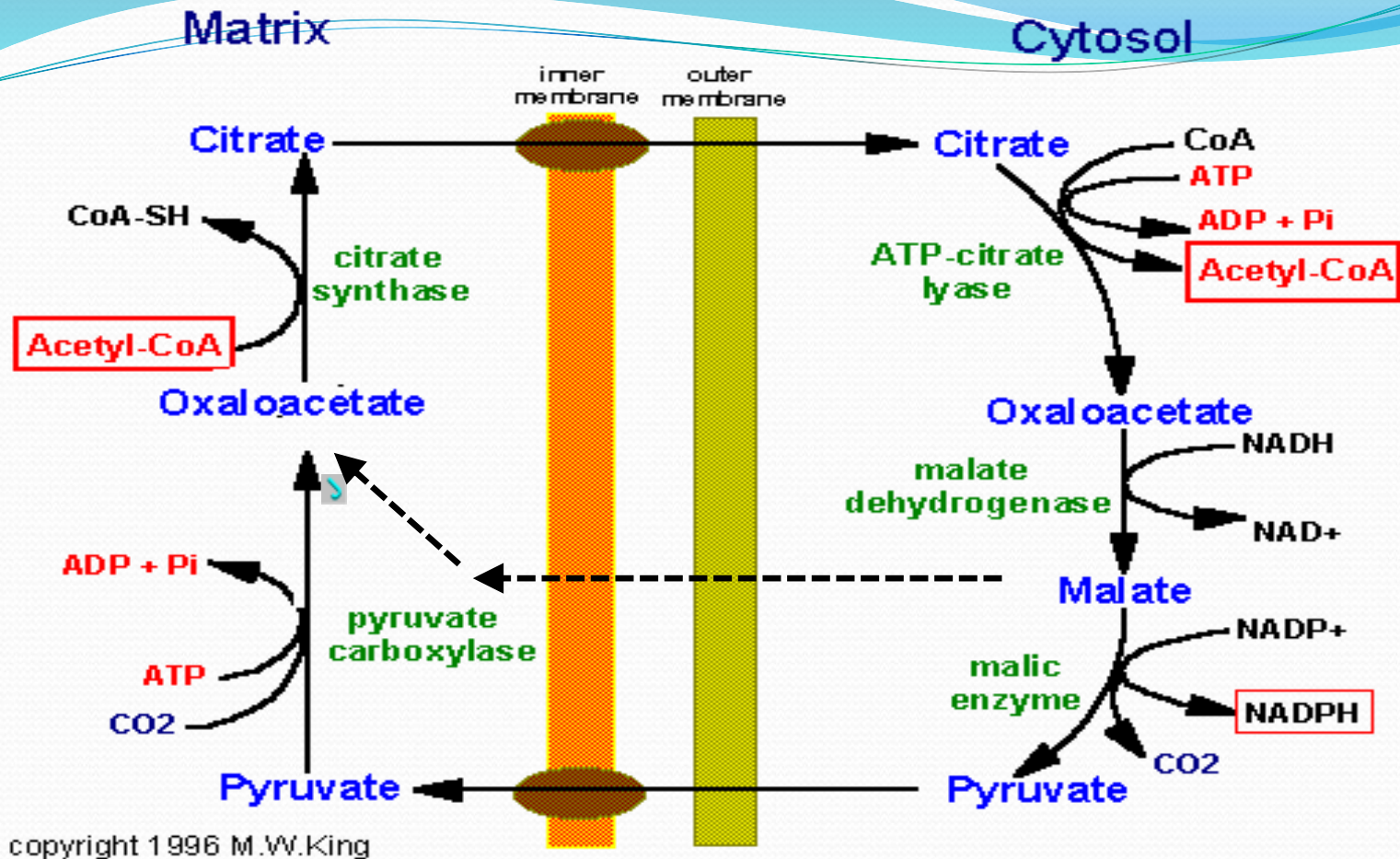
La sintesi degli acidi grassi può essere suddivisa in tre fasi:

- Nella prima fase l'acetil-CoA mitocondriale è trasportato nel citosol
- La carbossilazione dell'acetil-CoA genera malonil-CoA, substrato delle reazioni di allungamento della catena acilica
- L'acido grasso-sintetasi procede con la costruzione della catena acilica.

Uscita dell'acetil-CoA dal mitocondrio



Per poter essere utilizzato nella sintesi degli acidi grassi l'acetyl-CoA lascia il mitocondrio utilizzando diversi sistemi di trasporto (citrato, malato e piruvato)



L'ossalacetato ottenuto dopo la scissione del citrato nel citosol non può rientrare direttamente nel mitocondrio e viene ridotto a malato. Questo può rientrare nel mitocondrio oppure può essere decarbossilato a piruvato. La decarbossilazione ossidativa del malato ad opera dell'*enzima malico* consente di convertire parte NADH in NADPH, necessario per la sintesi degli acidi grassi

Destino del citrato mitocondriale

Il destino del citrato mitocondriale è sotto il controllo di due enzimi

isocitrato deidrogenasi

il carrier dei tricarbossilici o carrier del citrato

Il carrier del citrato ha una K_m verso il citrato più elevata di quella dell'isocitrato deidrogenasi e quindi di norma il citrato viene utilizzato nel ciclo dell'acido citrico

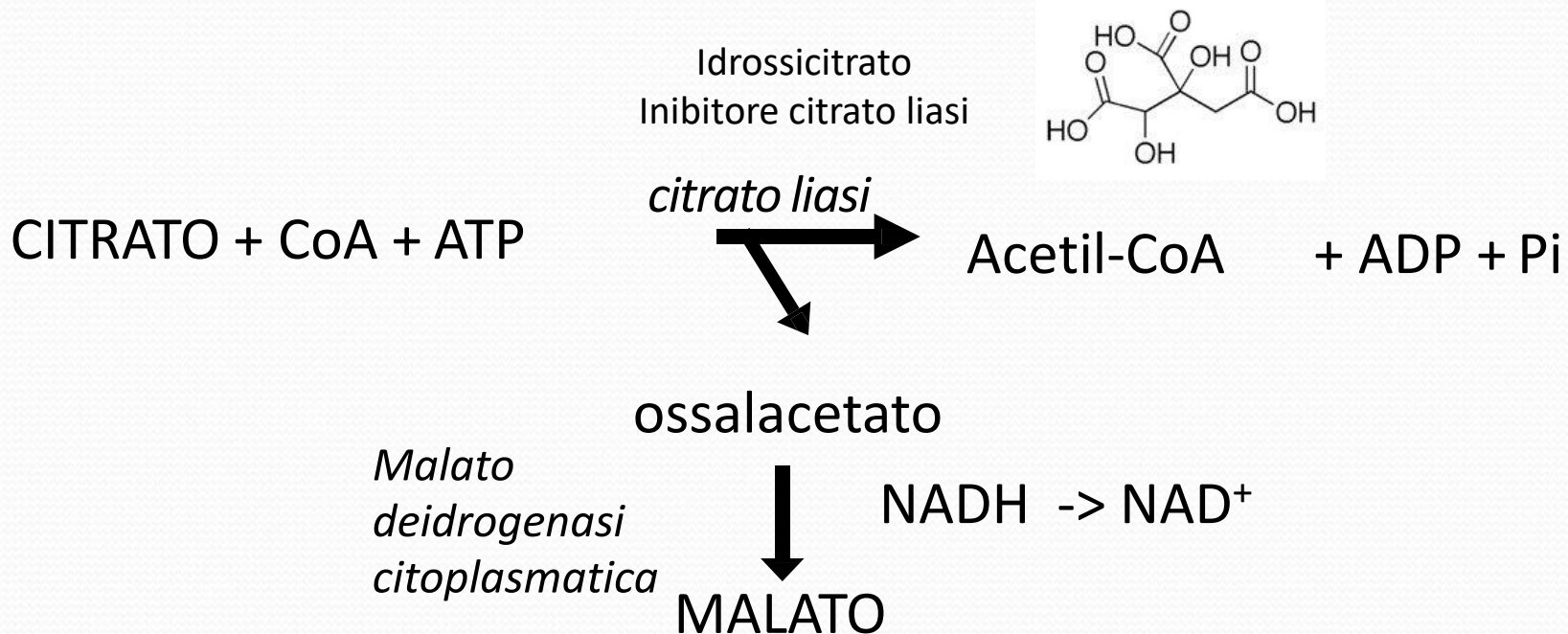
Quando la concentrazione di ADP è bassa (la carica energetica è elevata) la K_m dell'isocitrato deidrogenasi per il citrato aumenta e supera la K_m del carrier del citrato

In queste condizioni l'affinità del carrier verso il citrato diventa maggiore di quella dell'enzima isocitrato deidrogenasi, che convoglia il citrato nel ciclo, e quindi il citrato viene di preferenza trasportato fuori del mitocondrio

Destino del citrato citosolico

il citrato viene convertito ad ossalacetato e acetil CoA per mezzo dell'enzima citrato liasi. Il citrato è quindi la molecola che trasporta nel citosol l'acetil-CoA necessario per la sintesi degli acidi grassi, non potendo questo passare direttamente attraverso la membrana mitocondriale interna. Una volta nel citoplasma il citrato è scisso in acetil-CoA e ossalacetato dalla citrato liasi.

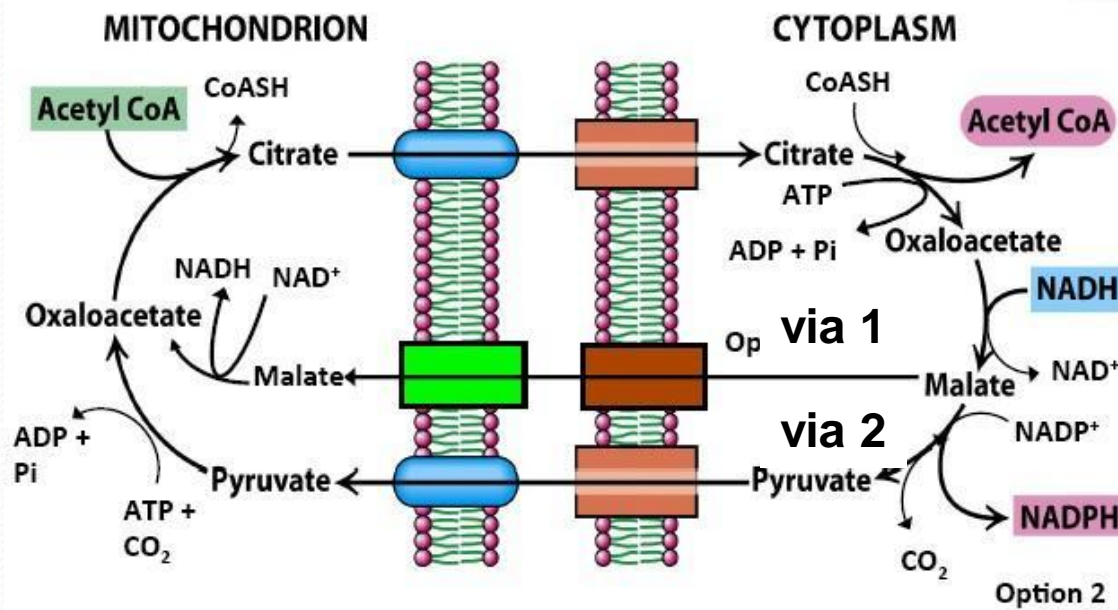
L'ossalacetato viene convertito in malato dalla malato deidrogenasi citoplasmatica. Questa reazione serve a riformare il NAD⁺ necessario alla glicolisi, quando l'organismo converte l'eccesso di carboidrati in acidi grassi.



Destino del citrato citosolico

Nella ghiandola mammaria il malato rientra direttamente nel mitocondrio dove viene ritrasformato in ossalacetato (via 1).

Nel fegato, invece il malato citoplasmatico forma il piruvato per mezzo dell'enzima malico. In questo modo si forma NADPH, necessario per la sintesi degli acidi grassi come equivalente riducente. Questa reazione rappresenta una sorgente di NADPH alternativa e alla via dei pentosi (via 2).



Malato e piruvato citosolici una volta rientrati nel mitocondrio sono trasformati di nuovo in ossalacetato che condensando con l'acetil-CoA forma citrato. Questo citrato può uscire di nuovo dal mitocondrio trasportando fuori acetil-CoA e generando malato e piruvato citosolici.

Il risultato di questa serie di reazioni cicliche è che molte molecole di acetil-CoA, provenienti dal glucosio possono formare molte molecole di acido grasso senza richiedere nuovo ossalacetato

Destino del citrato citosolico

Il primo evento nella biosintesi degli acidi grassi è rappresentato quindi dalla fuoriuscita del citrato dal mitocondrio.

Il citrato, una volta fuori del mitocondrio, può fare tre cose:

Inibire insieme all'ATP la fosfofruttochinasi della glicolisi, in modo da limitare la produzione di acetyl-CoA da glucosio.

Formare l'acetyl-CoA citoplasmatico che serve per la biosintesi degli acidi grassi.

Attivare l'acetyl-CoA carbossilasi per formare malonil-CoA. Questa reazione è importante in quanto il malonil-CoA è il donatore delle unità bicarboniose per la biosintesi degli acidi grassi.

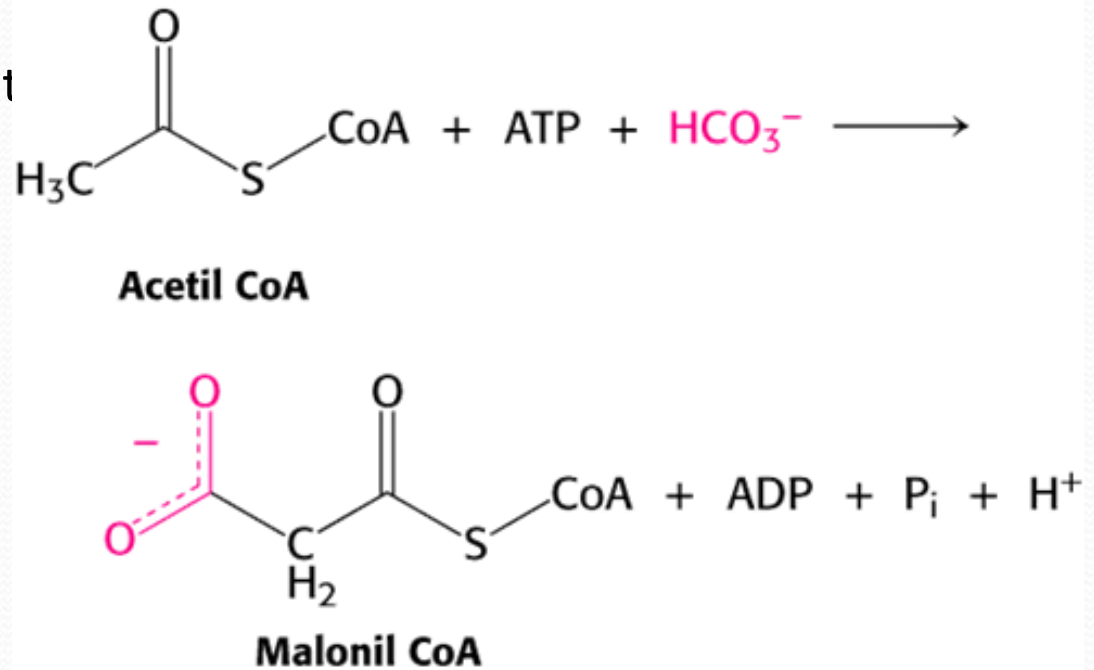
Formazione del malonil-CoA

La sintesi del malonil-CoA è il passaggio chiave e reazione limitante nella sintesi degli acidi grassi. L'acetil-CoA subisce una carbossilazione a malonil-CoA

La reazione è catalizzata dalla acetil-CoA carbossilasi (ACC) e richiede come coenzima per il trasferimento della CO₂ la biotina.

La reazione procede in due fasi:

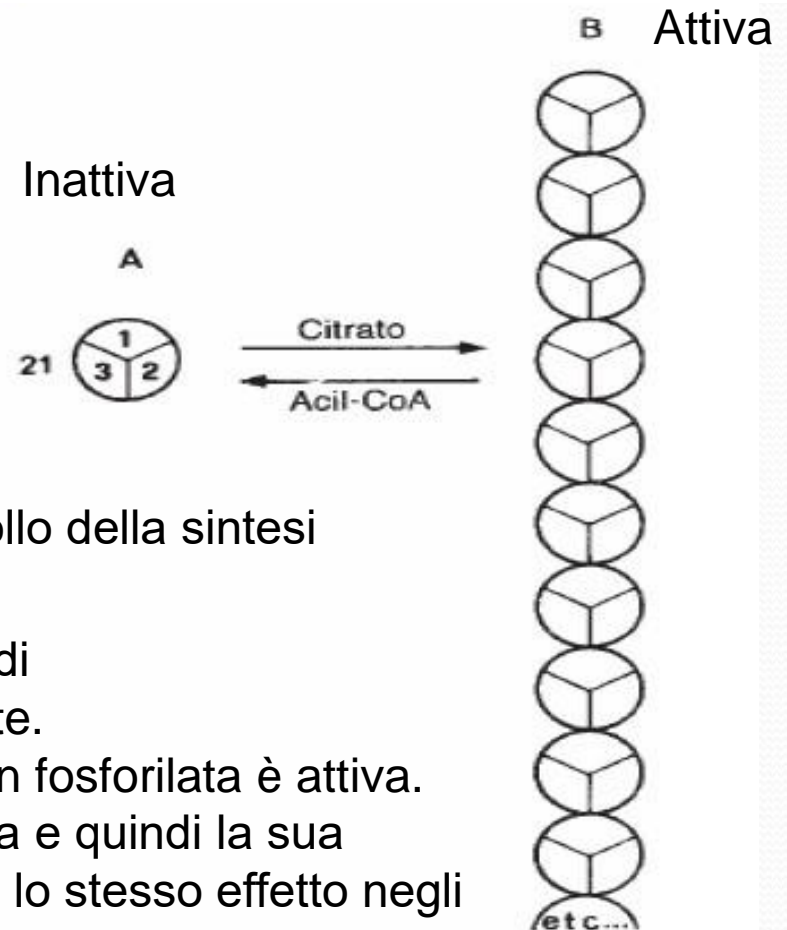
- Attivazione ATP-dipendente dell'HCO₃⁻ → CARBOSSIBIOTINA
- Trasferimento della CO₂ attivata all'acetil-CoA → MALONIL CoA



Acetil-CoA carbossilasi

L'ACC può esistere in una forma polimerica, forma attiva, che dipende dalla presenza del citrato e in una forma monomericamente inattiva, che si ha in presenza di acidi grassi ed in assenza di citrato.

- Enzima allosterico:
 - Positivo: citrato
 - Negativo: acil-CoA
- Formato da 21 protomeri (A) in un polimero (B)



L'ACC rappresenta un punto chiave nel controllo della sintesi degli acidi grassi

L'ACC è controllata anche da un meccanismo di fosforilazione/defosforilazione cAMP dipendente.

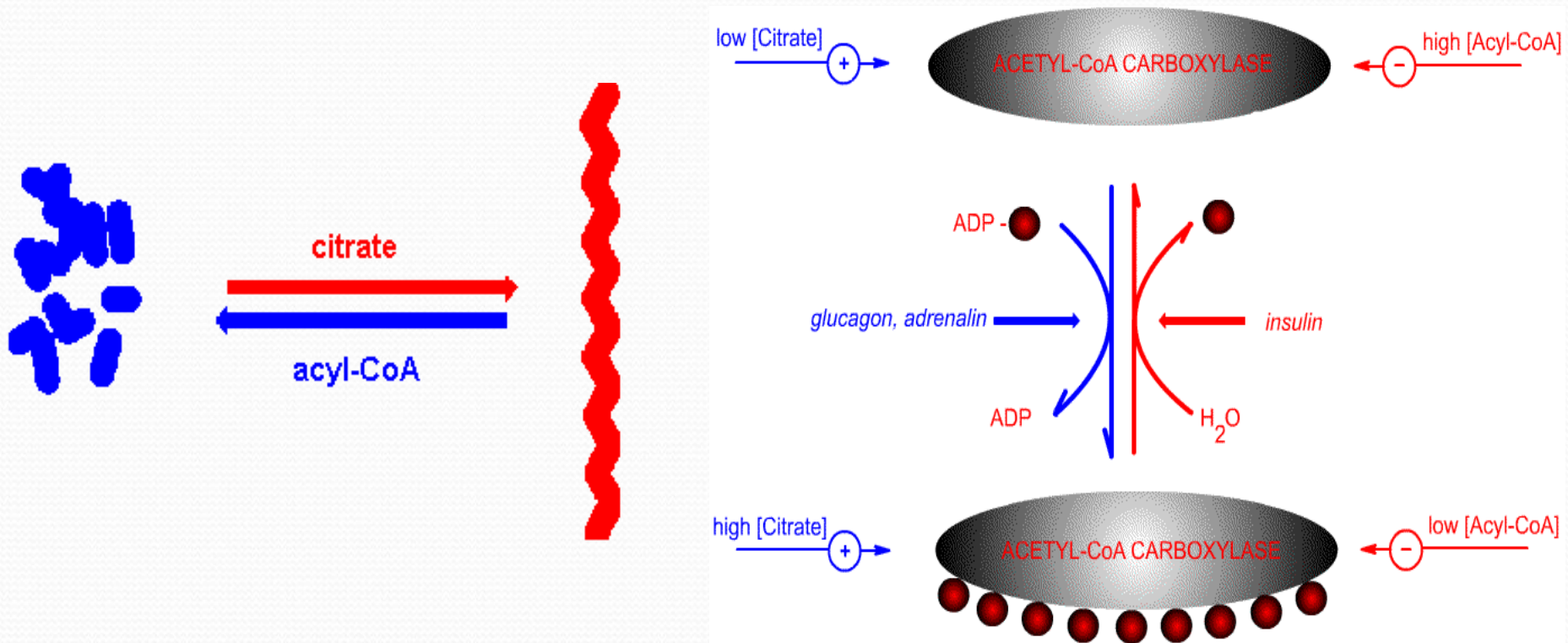
La forma fosforilata è inattiva mentre quella non fosforilata è attiva.

Il glucagone induce la fosforilazione dell'enzima e quindi la sua inattivazione nel fegato mentre l'adrenalina ha lo stesso effetto negli adipociti.

L'insulina invece promuove la defosforilazione attivando l'enzima.

Regolazione della sintesi degli acidi grassi

La sintesi degli acidi grassi è controllata in primo luogo dall'equilibrio esistente tra la forma monomerică dell'ACC (inattiva) e la forma polimerica (attiva). Il citrato, attivatore allosterico, sposta l'equilibrio verso la forma polimerica attiva mentre gli acil-CoA a lunga catena spostano l'equilibrio verso i monomeri inattivi.



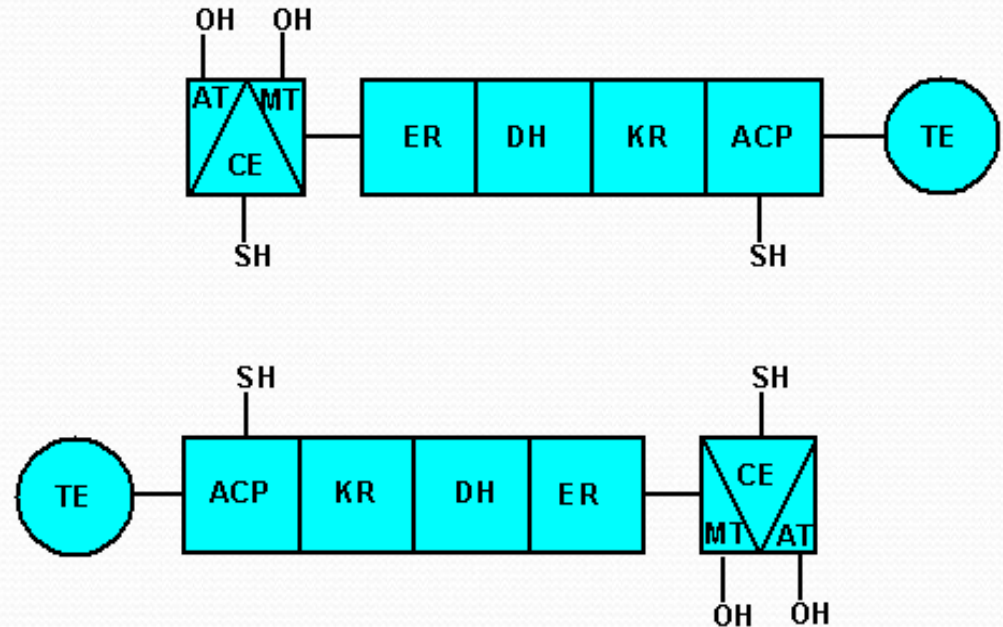
La fosforilazione dell'ACC modula l'attivazione da parte del citrato e l'inibizione da parte dell' acil-CoA.

Acido grasso sintasi

La via metabolica che porta alla sintesi degli acidi grassi richiede l'intervento di sette reazioni enzimatiche di cui è responsabile un solo complesso enzimatico: l'acido grasso sintasi

È una proteina dimerica di 480 kDa, che ha due unità subunità uguali di 240 kDa orientate in modo opposto l'una rispetto all'altra. Ogni subunità diversi domini catalitici, 7 con attività enzimatica e un trasportatore di gruppi acilici (ACP).

L'associazione di enzimi che catalizzano reazioni sequenziali di una via metabolica è molto vantaggioso. Consente di trasferire i substrati tra i vari siti attivi senza che vengano in contatto con il solvente, velocizzando la via metabolica e riducendo la formazione di intermedi instabili.



AT: Acetyl transacylase

MT: Malonyl transacylase

CE: Condensing enzyme

ACP: Acyl Carrier Protein

KR: 3-Ketoacyl reductase

DH: 3-Hydroxyacyl dehydratase

ER: Enoyl reductase

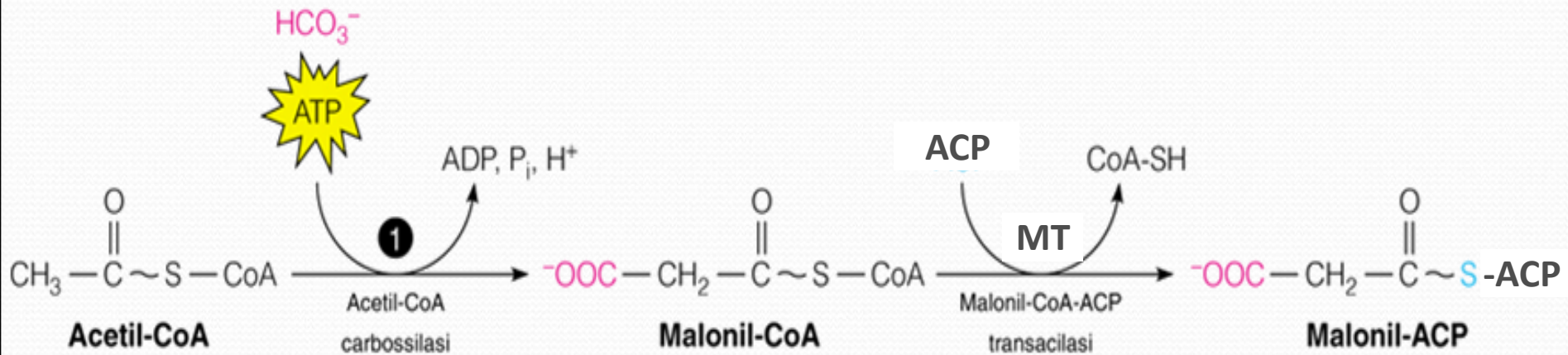
TE: Thioesterase

I fase : caricamento del complesso

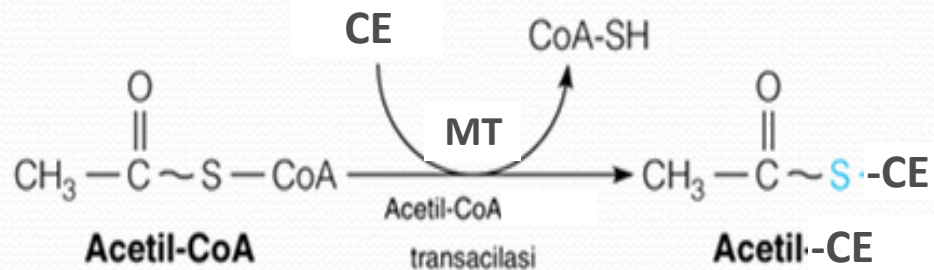
reazioni 1 e 2

I primi due enzimi che intervengono sono:

l'acetil-CoA-transacilasi (AT) e la malonil-CoA-ACP transacilasi (MT)

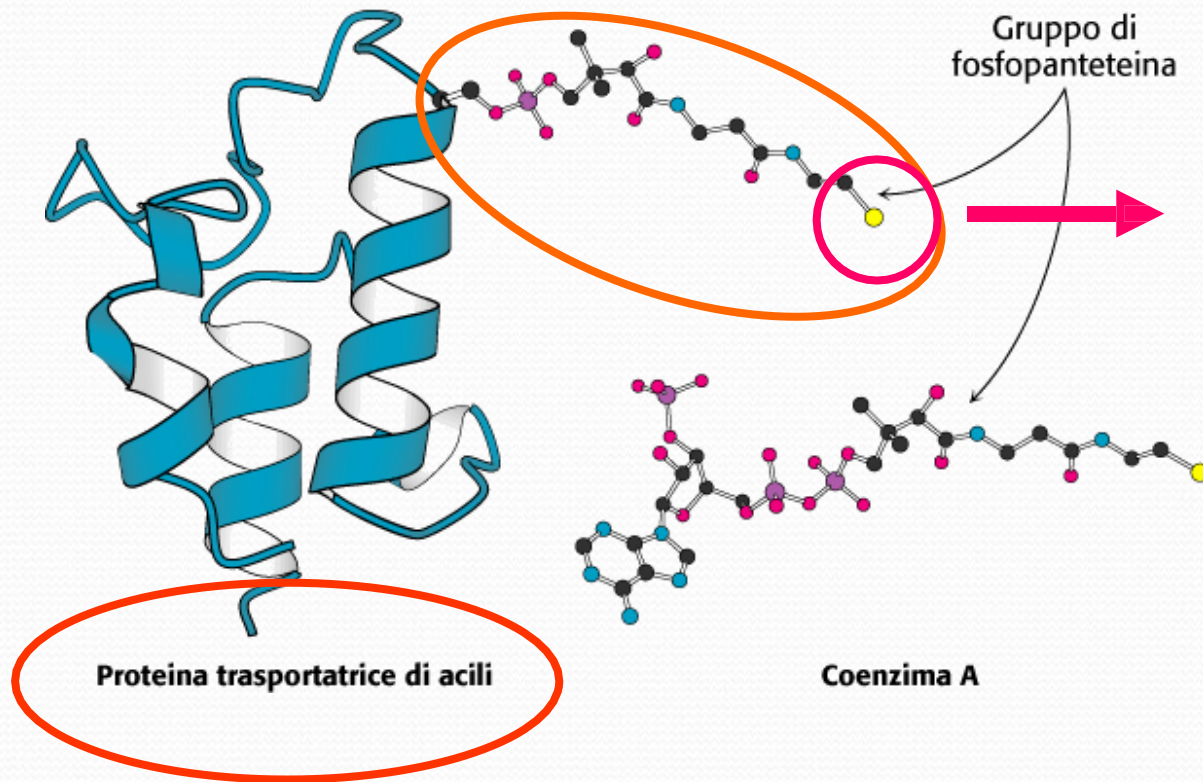


La funzione di queste due attività enzimatiche è quella di caricare le unità carboniose (acetile e malonile) sul complesso enzimatico.



L'acetil-CoA, che viene utilizzato solo in questa prima reazione, viene trasferito ad un residuo di cisteina dell'enzima di condensazione (CE) mentre il malonil-CoA è trasferito alla proteina di trasporto dei gruppi acile o ACP

Proteina ACP

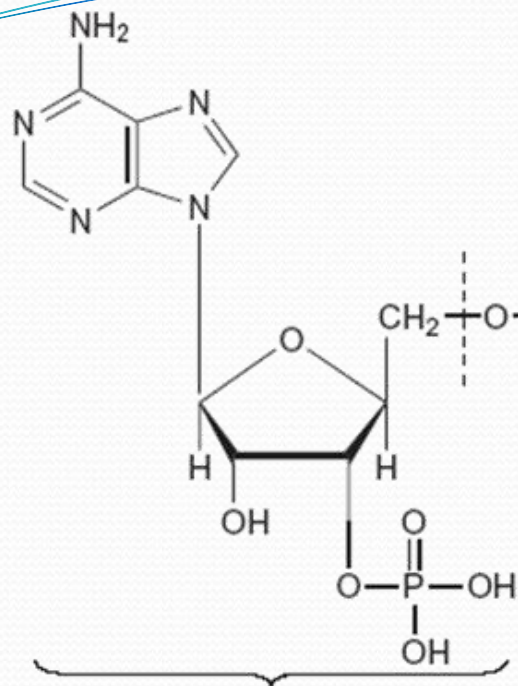


Qui si legano gli intermedi della sintesi degli acidi grassi, dando luogo a composti acilici attivati, sottoforma di tioesteri.

La proteina trasportatrice di acili (ACP) consta di:

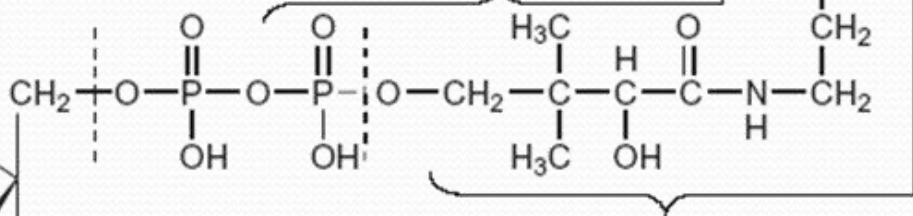
- una parte proteica
- una parte prostetica, che corrisponde alla fosfopanteteina, che deriva dal CoA.
- Il fosfato della fosfopanteteina si lega al residuo di serina-36 della proteina.

Il gruppo -SH (tiolico) all'estremità della fosfopanteteina è quello che lega gli intermedi acilici durante la biosintesi degli acidi grassi.

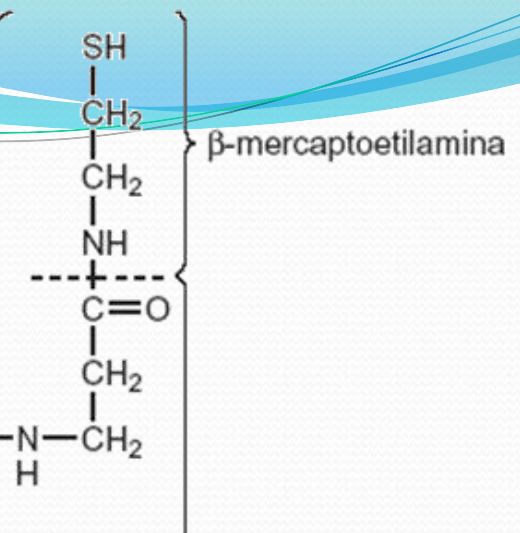


adenosin-3'-fosfato

4'-fosfopantoteina

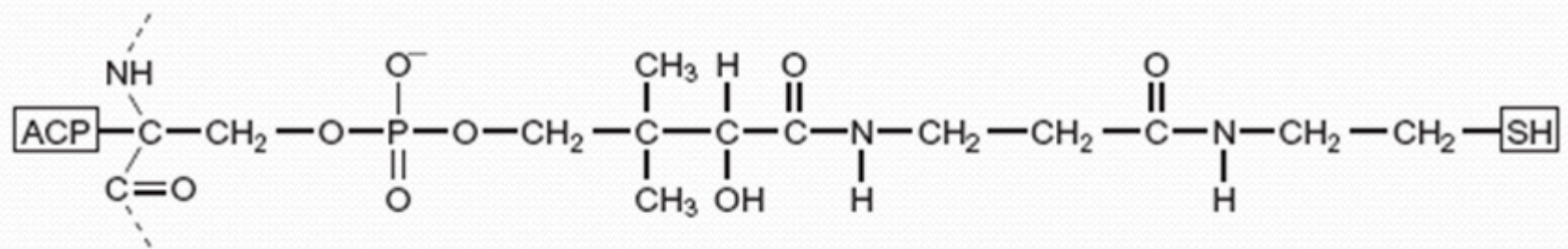


pantotenato

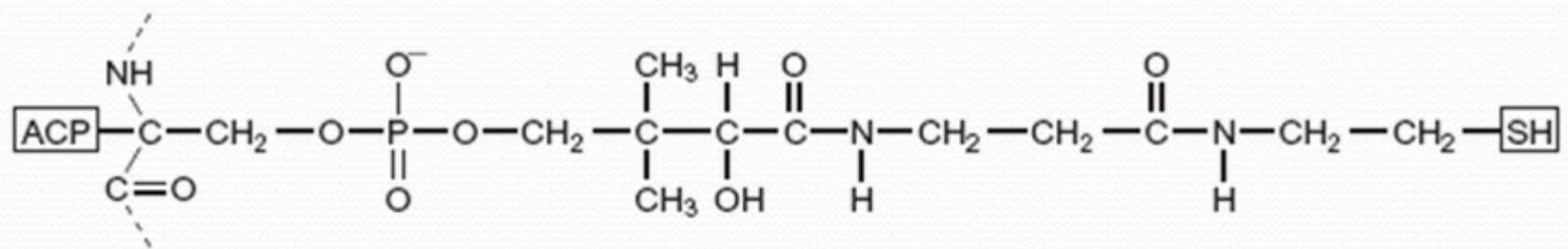


β -mercaptoetilamina

COENZIMA A

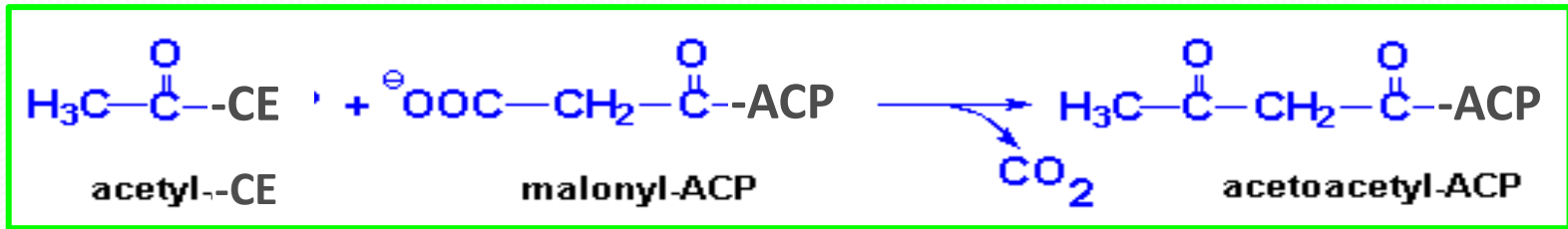


4'-fosfopantoteina

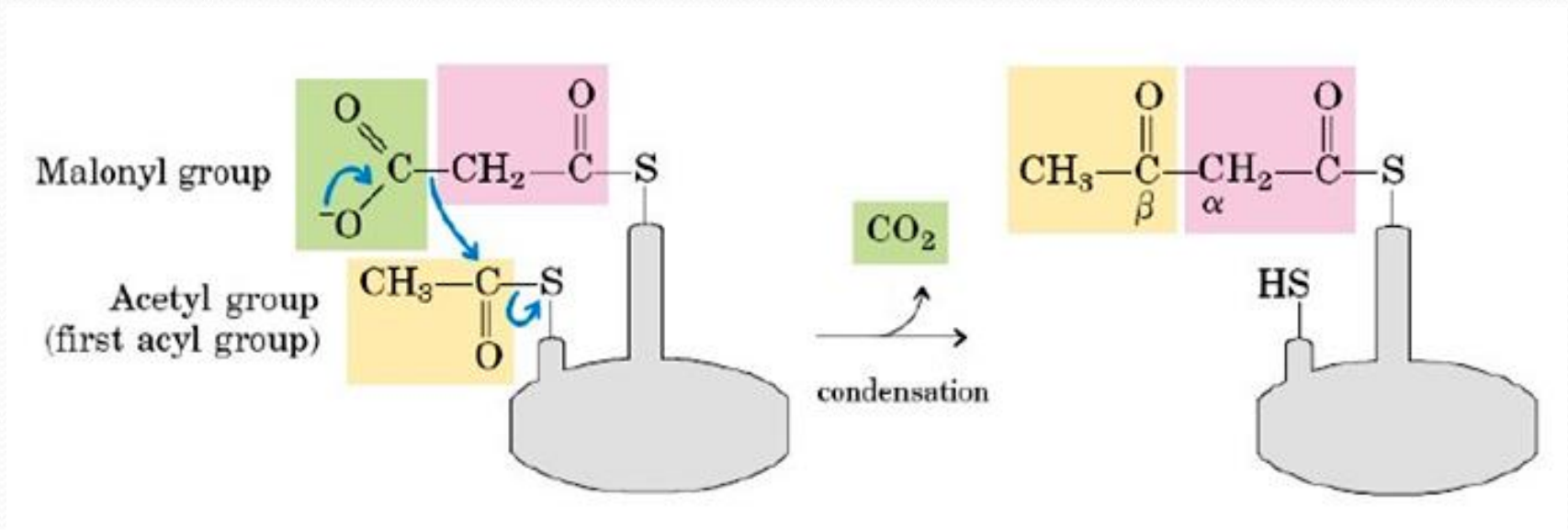


Fase di condensazione

reazione 3

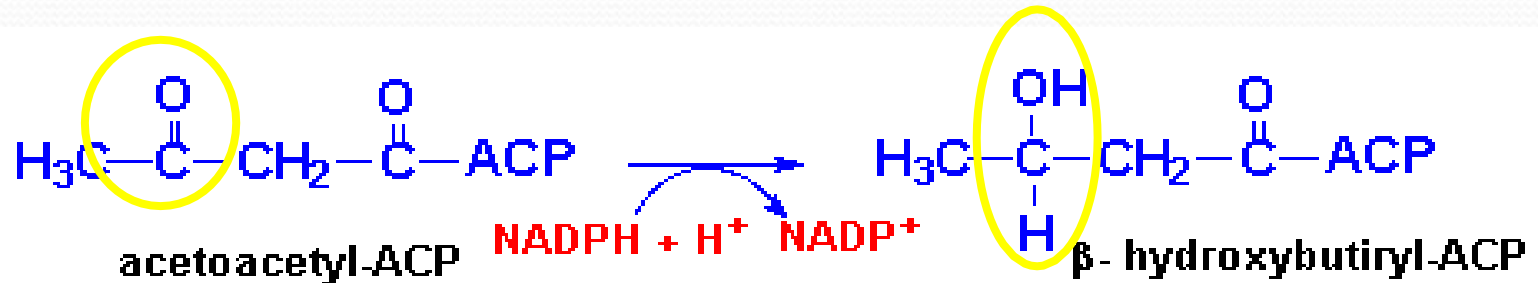


La chetoacil-ATP sintetasi, detta anche enzima condensante trasferisce il gruppo acetile dell'acil-ACP al malonil-ACP con liberazione di CO₂ formando aceto-acetil-ACP

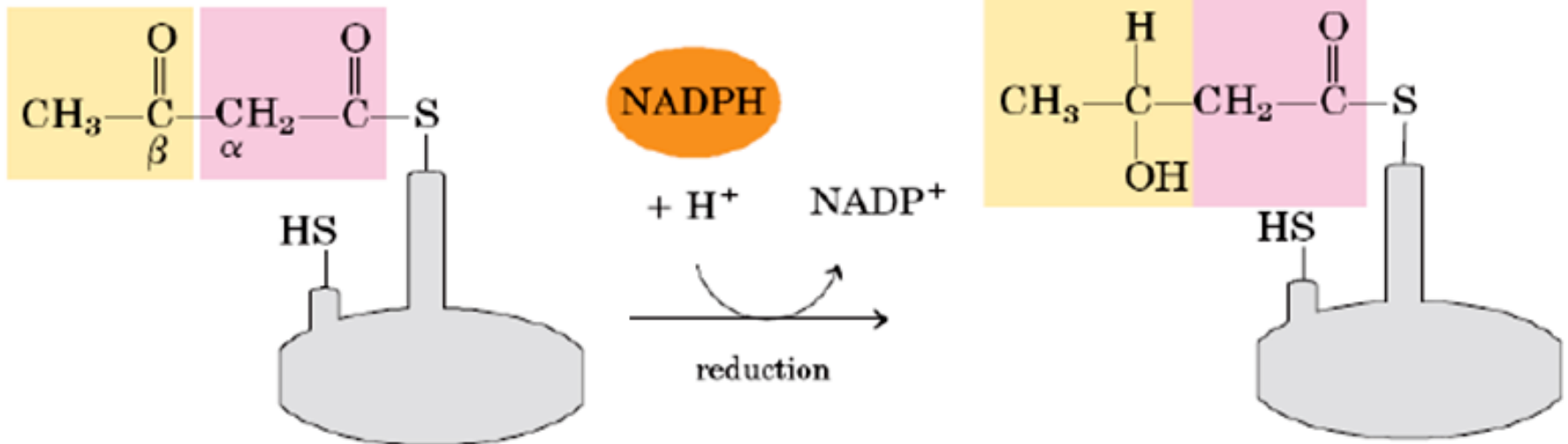


Riduzione

reazione 4

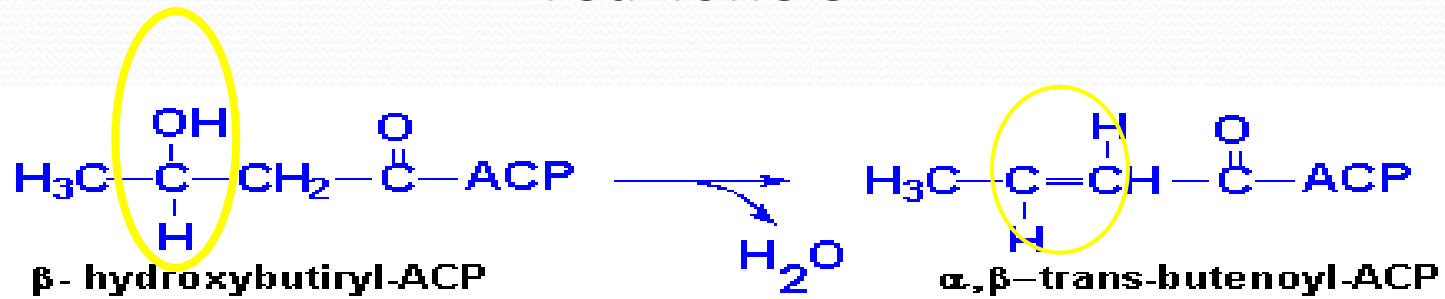


Il gruppo chetonico in posizione β è ridotto a gruppo alcolico ad opera della β -chetoacil-ACP reductasi

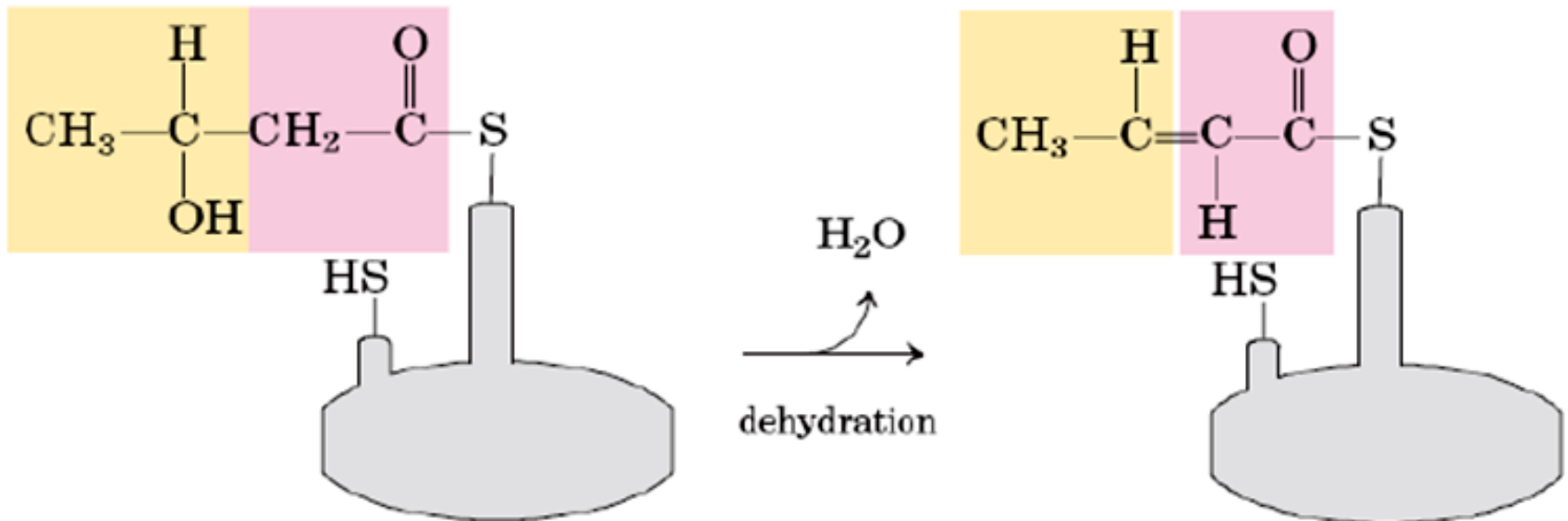


Deidratazione

reazione 5

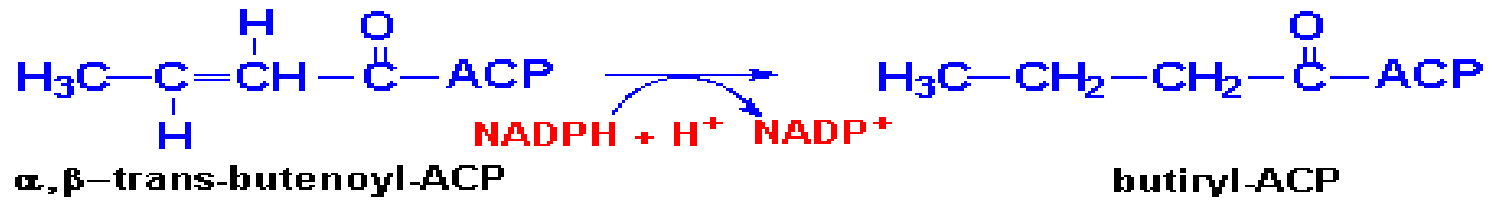


L'enzima β -D-idrossiacil deidratasi rimuove una molecola d'acqua con formazione di un doppio legame.

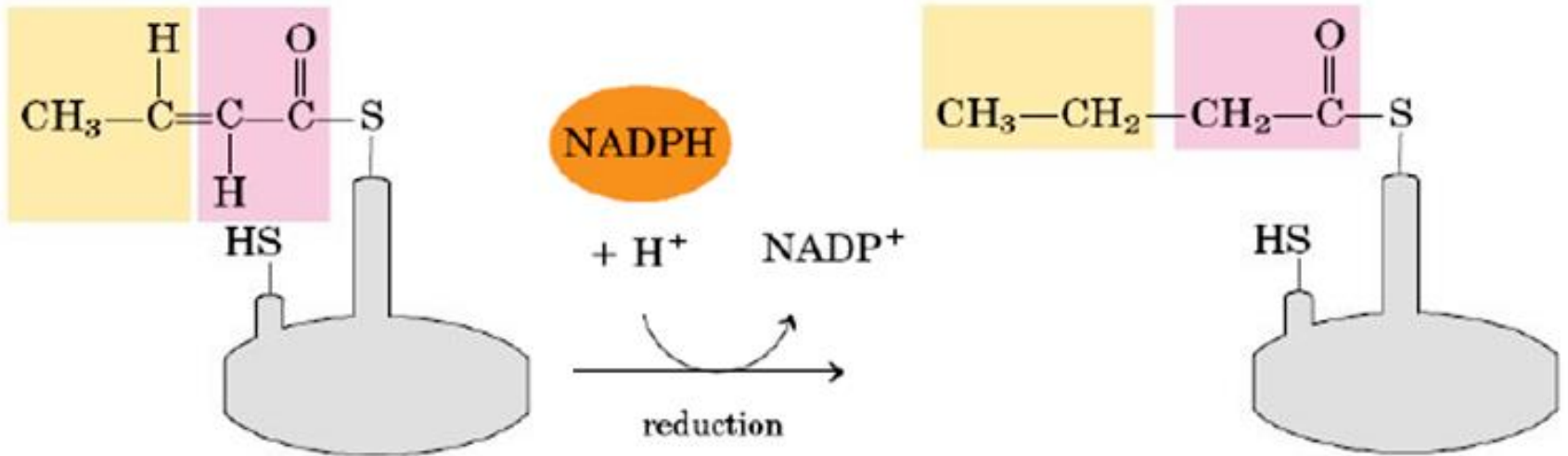


Riduzione

reazione 6



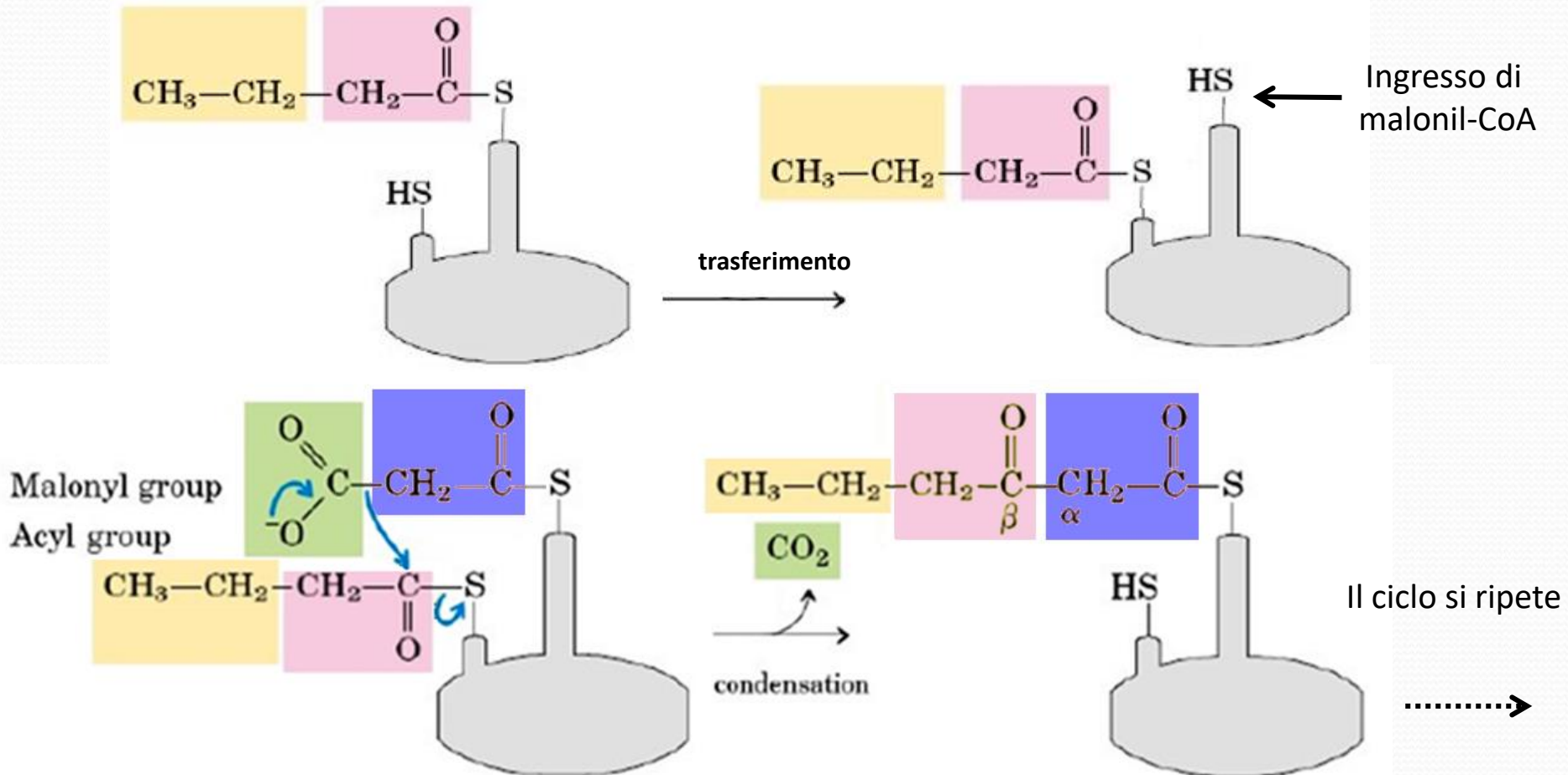
La reazione catalizzata dalla enoil-ACP-reduttasi NADPH-dipendente porta alla formazione di un acil-ACP a quattro atomi di carbonio, il butirril-ACP.



Trasferimento

Inizio nuovo ciclo

Il butirrato così formato viene trasferito dall'ACP all'enzima condensante dalla acil-ACP-transacilasi, la stessa che aveva trasferito la molecola di acetil-CoA nella prima reazione della sintesi. Sull'ACP reso libero si lega un'altra unità di malonato. Il ciclo riprende con il legame del butirrato al malonato, con perdita della CO_2 , come nel primo ciclo solo che ora il butirrato sostituisce l'acetato.



Biosintesi del palmitato (C16)

La sintesi procede per ripetizione del processo a partire dallo stato di condensazione. L'acil-ACP, ovvero il butirril-ACP, sostituisce l'acetil-ACP ed una nuova molecola di malonil-CoA entra in ciascun ciclo.

Mentre nel primo ciclo l'acetil-CoA fornisce l'unità bicarboniosa che corrisponde all'ultimo e penultimo atomo di carbonio della molecola in formazione, nei cicli successivi il malonil-CoA fornisce l'unità bicarboniosa terminale.

I cicli sintetici continuano fino alla formazione di un acile a 16 atomi di carbonio, il palmitoile. Il palmitoil-ACP è substrato di una tiolasi che lo libera dall'ACP mediante attività idrolitica

La sintesi di acidi grassi a catena maggiore di 16 atomi procede in maniera diversa.

Allungamento e desaturazione

L'allungamento della catena a 16 atomi di carbonio può avvenire nel mitocondrio o nel reticolo endoplasmatico

Nel reticolo endoplasmatico l'allungamento avviene per addizione di unità C2 in forma di malonil-CoA

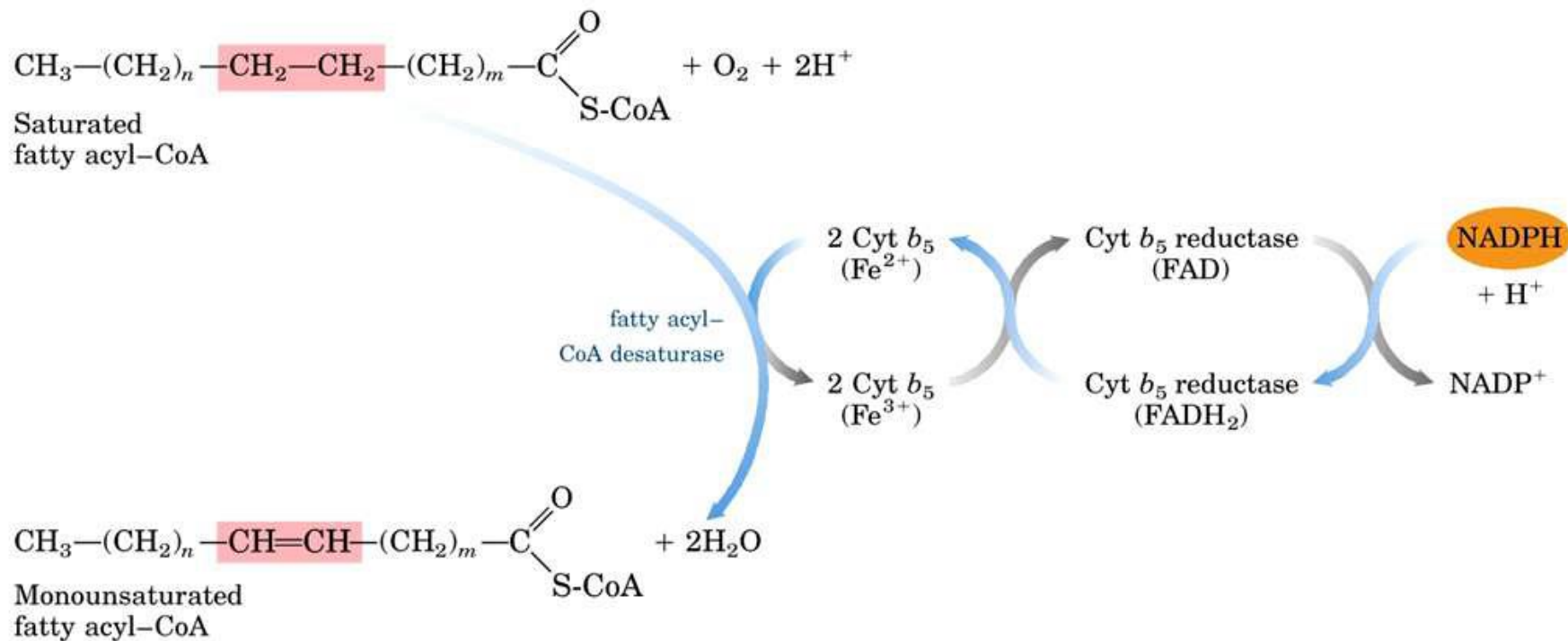
palmitoil-CoA + malonil-CoA $\xrightarrow{\text{-----}}$ β -chetostearoil-CoA + HS-CoA + CO₂
seguita dalle reazioni catalizzate dalla idrossiacil-CoA deidrogenasi, enoil-CoA deidratasi ed enoil-CoA reductasi.

Per le reazioni di riduzione viene utilizzato esclusivamente NADPH.

Gli enzimi **desaturasi** catalizzano la formazione dei doppi legami all'interno della catena carboniosa degli acidi grassi.

Desaturazione

Negli animali superiori è possibile la desaturazione di un acido grasso a livello del reticolo endoplasmico come nel caso della *stearoil-desaturasi*.

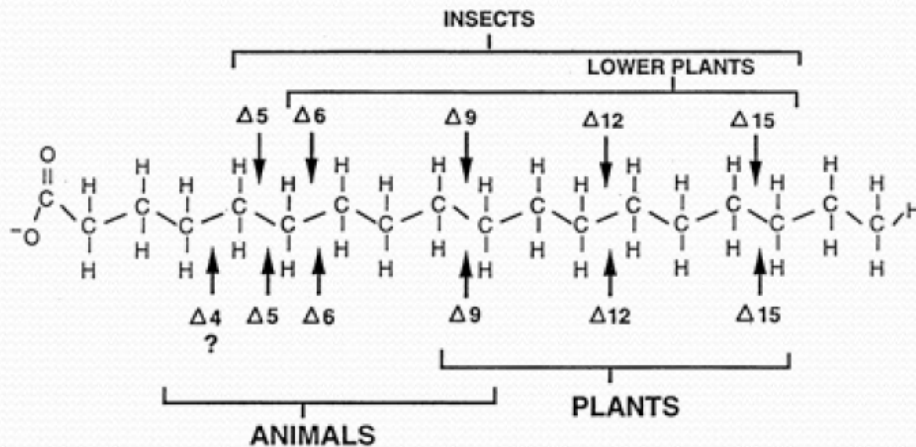


Gli acidi grassi insaturi così ottenuti possono essere successivamente allungati. Dall'acido grasso essenziale linoleico ($\Delta 9,12 - 18:2$) si ottiene nel reticolo endoplasmico l'acido arachidonico ($\Delta 4,8,11,14 - 20:4$)

Acidi grassi essenziali

Le cellule animali contengono enzimi in grado di desaturare solo fino alla posizione 9 a partire dal gruppo carbossilico dell'acido grasso. Solo le piante sono in grado di andare oltre con l'insaturazione.

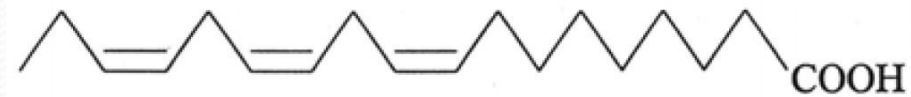
Desaturasi negli organismi viventi



Acidi Grassi Essenziali (AGE)



acido linoleico (18:2 n-6; cis, cis Δ9,12)



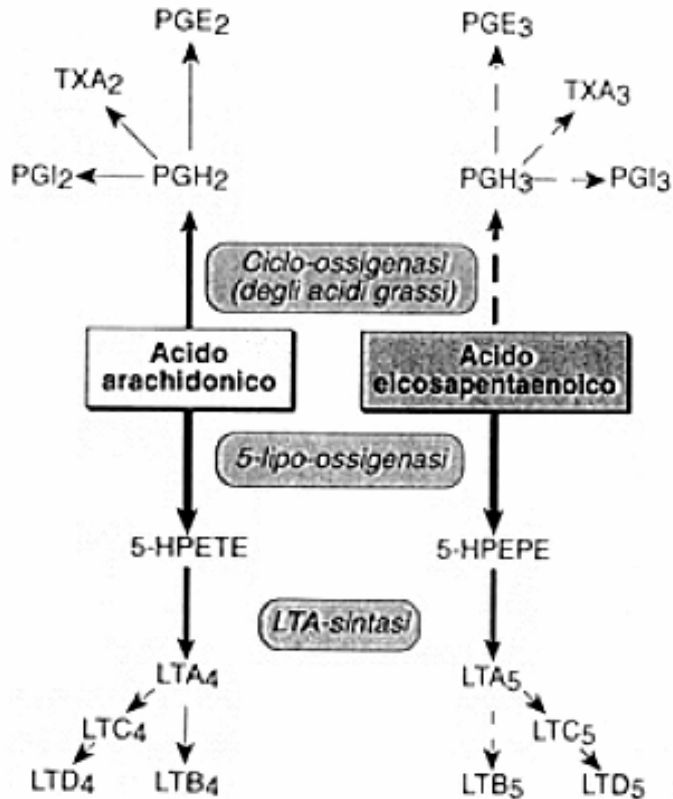
acido α-linolenico (18:3n-3; cis, cis, cis Δ9,12,15)

L'essenzialità risiede nel fatto che l'organismo non riesce ad inserire insaturazioni ossia doppi legami in determinate posizioni ω3 ed ω6.

Eicosanoidi

Derivano dagli acidi grassi insaturi a lunga catena e funzionano come molecole regolatrici di numerosi processi nell'organismo. L'acido arachidonico è presente nel foglietto interno della membrana cellulare. Esso viene liberato per azione di una fosfolipasi A2 per essere utilizzato nella sintesi degli eicosanoidi

Sintesi di eicosanoidi



Effetti degli eicosanoidi

Inibiscono l'aggregazione piastrinica	Favoriscono l'aggregazione piastrinica
Favoriscono la vasodilatazione	Favoriscono la vasocostrizione
Inibiscono la proliferazione cellulare	Favoriscono la proliferazione cellulare
Stimolano la risposta immunitaria	Deprimono la risposta immunitaria
Combattono le infiammazioni	Favoriscono le infiammazioni



Biosintesi trigliceridi e fosfolipidi

Sintesi dei trigliceridi

Gli acidi grassi non si possono accumulare nella cellula in forma libera e appena sintetizzati (o assunti) vengono esterificati in trigliceridi o fosfolipidi. Questo previene la possibile azione detergente e disgregante nei confronti delle strutture cellulari (attraverso la loro capacità di formare micelle)

La sintesi dei trigliceridi procede a partire dagli acidi grassi attivati (acil-CoA) e dal glicerolo-3-fosfato

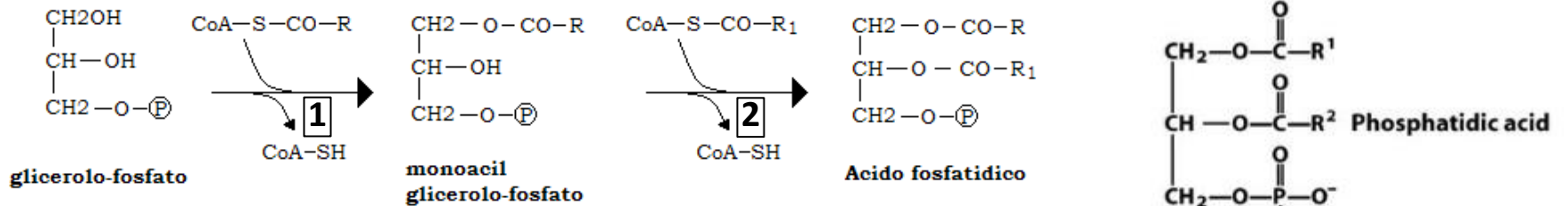
Nel fegato il glicerolo-3-fosfato può provenire dalla via glicolitica, attraverso la riduzione del diidrossiacetone fosfato catalizzata dalla glicerolo-3-fosfato deidrogenasi, oppure mediante fosforilazione diretta del glicerolo (derivato dalla demolizione di lipidi) ad opera da una glicerocinasasi e ATP



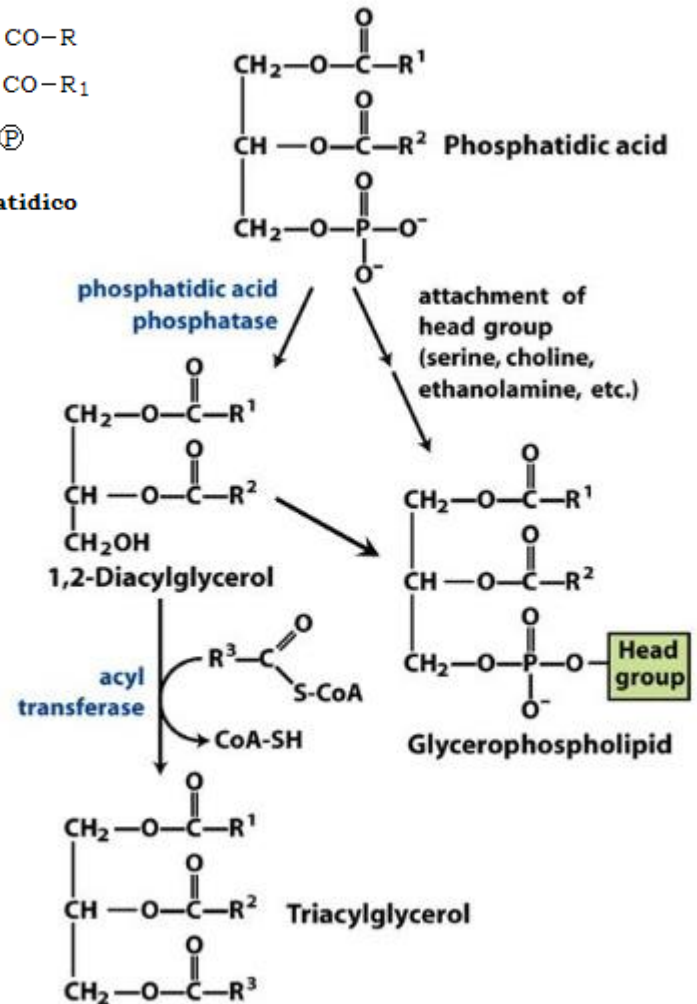
Nel tessuto adiposo il glicerolo-3-fosfato proviene solo dalla via glicolitica

Sintesi dei trigliceridi

Il glicerolo-3-fosfato serve da scheletro per le successive acilazioni con molecole di acil-CoA grazie a due differenti acil- trasferasi. Si ottiene così l'acido fosfatidico.



L'acido fosfatidico può essere convertito in trigliceride per aggiunta di una terza catena acilica oppure utilizzato per la biosintesi dei glicero-fosfolipidi.



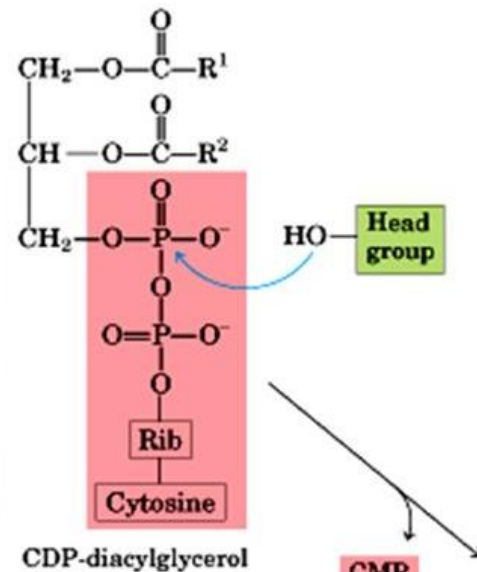
Sintesi dei fosfolipidi

Per la sintesi dei fosfolipidi sono possibili due strategie:

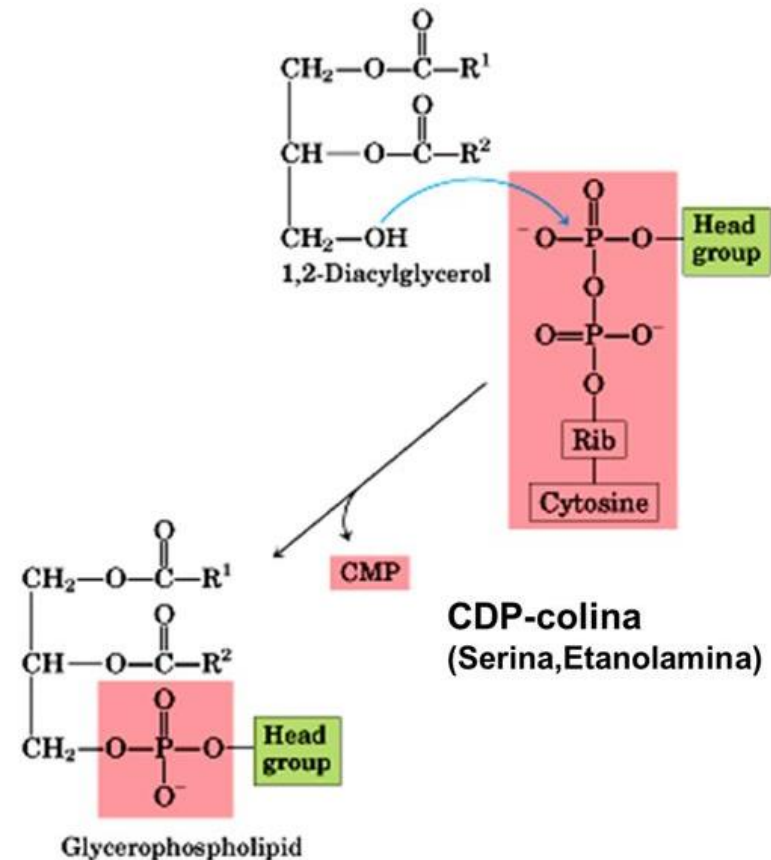
L'acido fosfatidico viene attivato attraverso reazione con CTP per formare il CDP-dicilglicerolo che poi condensa con il gruppo polare (colina, l'etanolamina o la serina)

In alternativa l'acido fosfatidico è defosforilato a diacil-glicerolo e condensa con la colina, l'etanolamina o la serina (tutti attivati come CDP-derivati) per formare i rispettivi fosfolipidi

Strategy 1
Diacylglycerol
activated with CDP



Strategy 2
Head group
activated with CDP

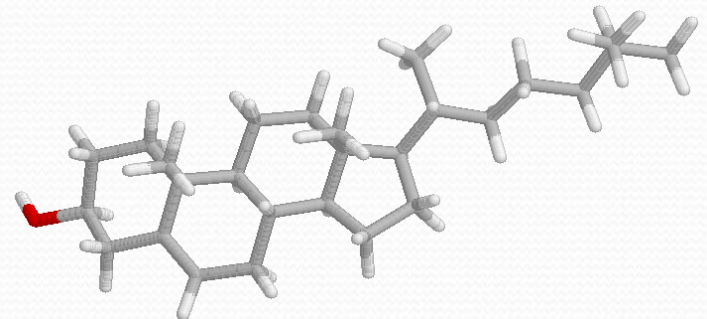
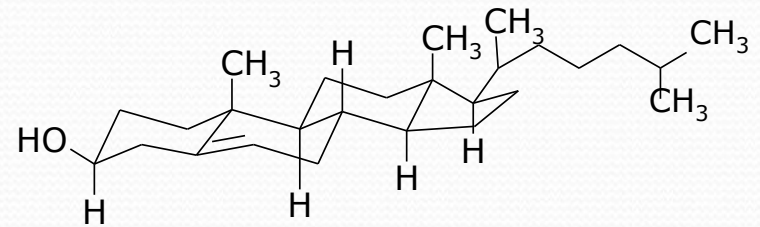
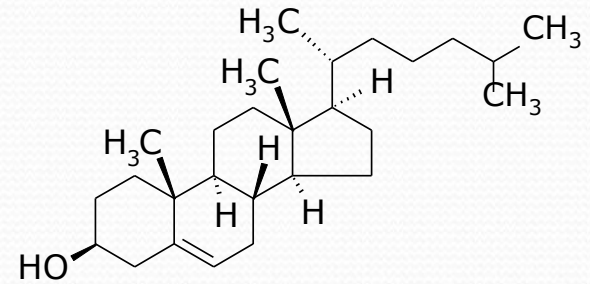




Biosintesi colesterolo

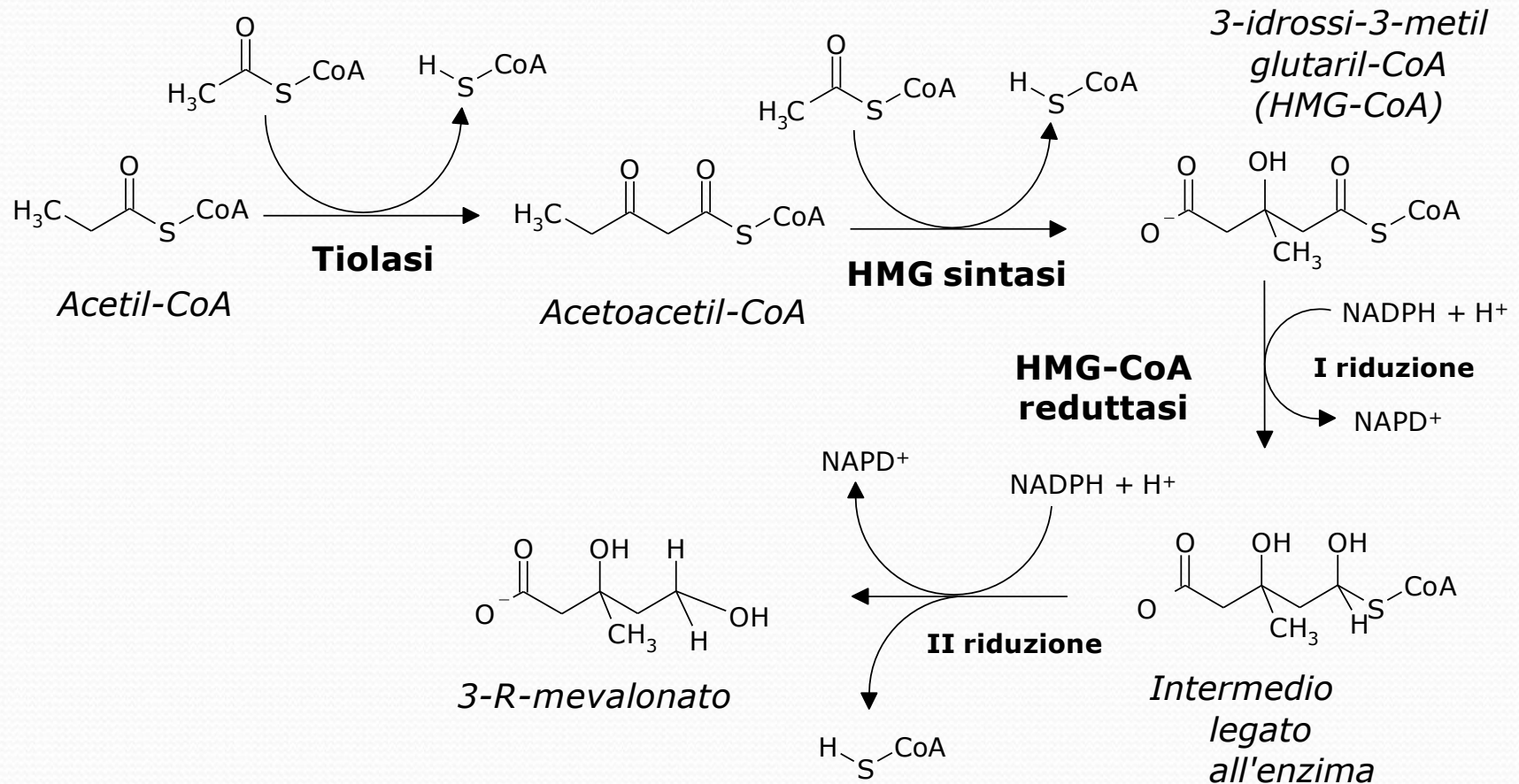
Colesterolo

- Il colesterolo appartiene alla famiglia degli steroidi
- È un componente fondamentale delle membrane biologiche
- È il precursore nella sintesi degli acidi biliari (acido colico, acido taurocolico, acido glicocolico) e della sintesi degli ormoni steroidei (testosterone, estradiolo, progesterone) e della vitamina D₃.
- Viene sintetizzato prevalentemente nelle cellule epatiche a partire da acetil-CoA.



Biosintesi del colesterolo

Viene sintetizzato nelle cellule epatiche a partire da acetil-CoA per formare 3-R-mevalonato. La prima parte della via è in comune con quella che porta alla formazione dei corpi chetonici. Il 3-idrossi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) è soggetto ad una doppia reazione di riduzione catalizzata dalla HMG-CoA reduttasi



HMG reduttasi

Enzima chiave per il metabolismo del colesterolo

La sua attività determina la quantità di acetil-CoA che verrà convertito in colesterolo

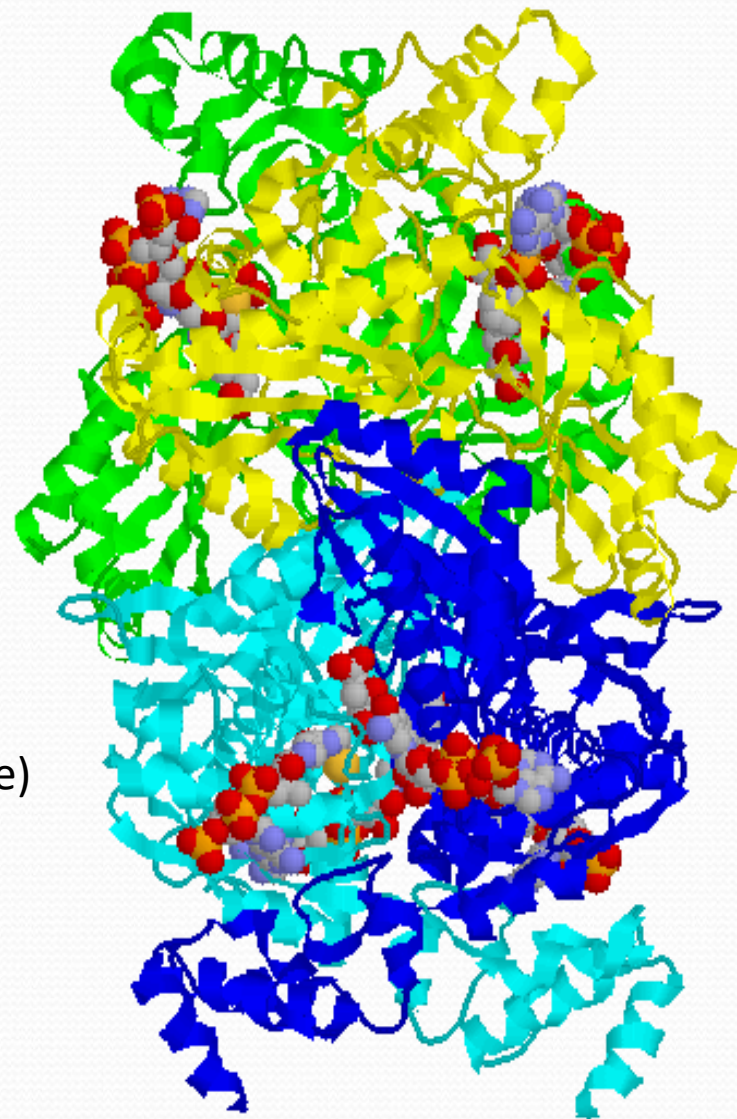
È una glicoproteina di membrana del reticolo endoplasmatico

Il suo peso molecolare è di 97 kDa

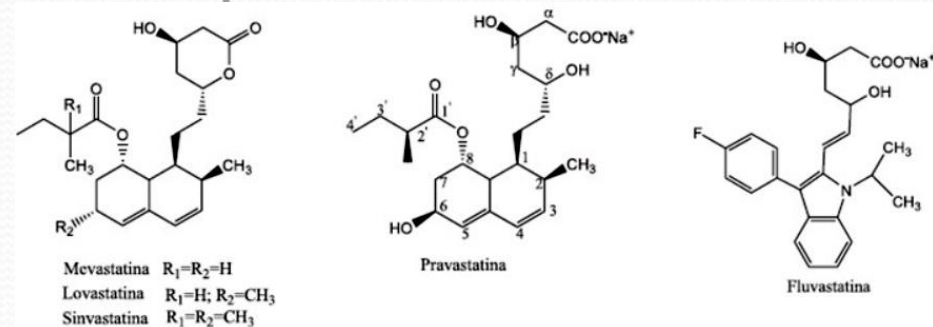
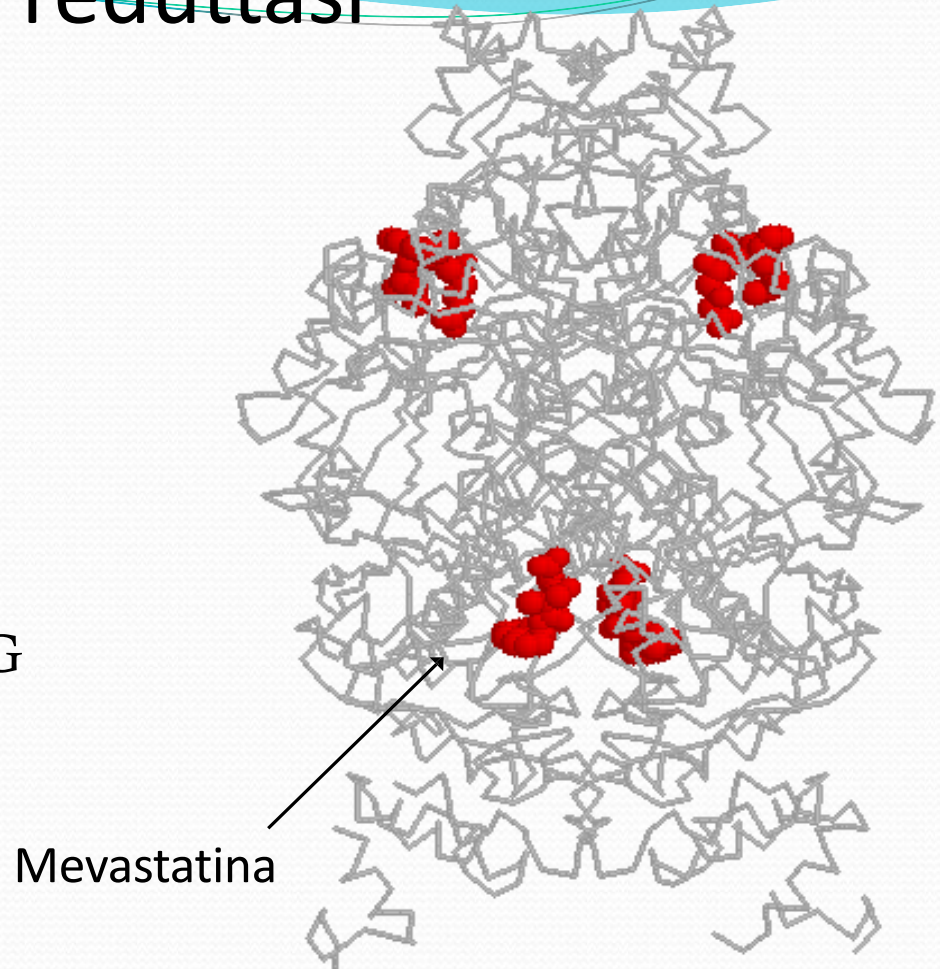
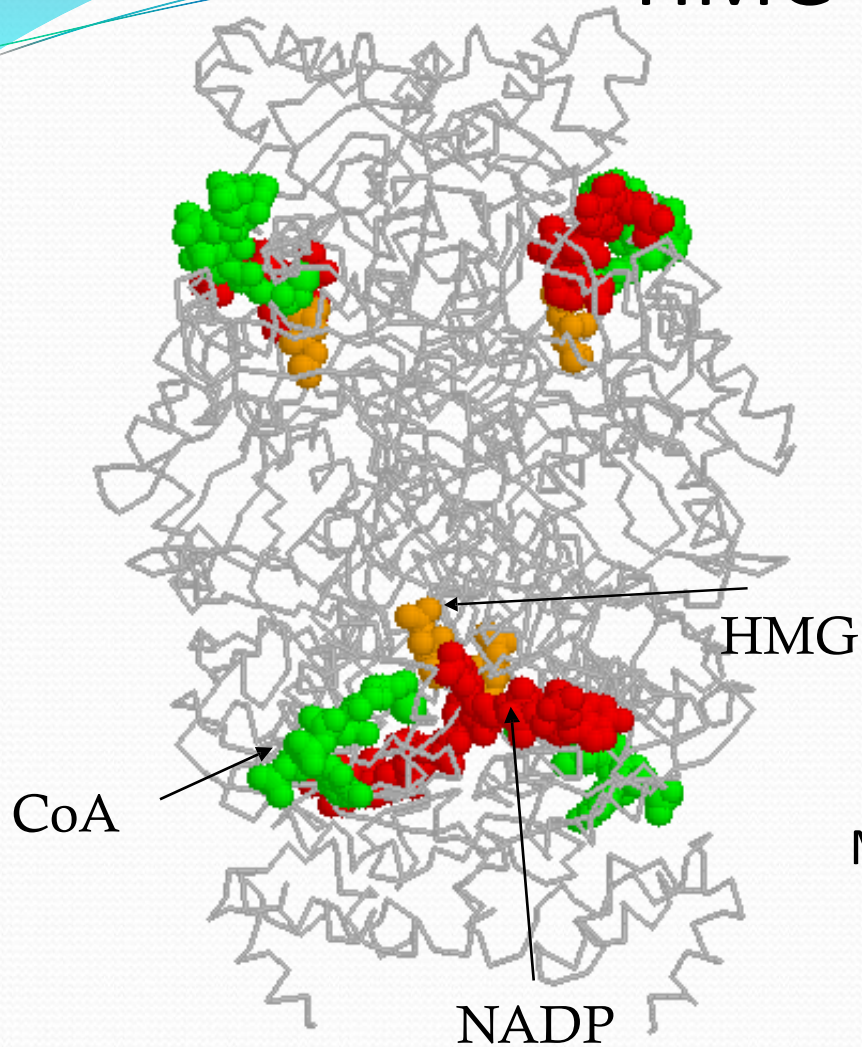
Il sito attivo è rivolto verso il citoplasma.

È sottoposta a diversi livelli di regolazione:

- Modulazione dell'attività da prodotti o analoghi (inibizione da mevalonato e farmaci/statine)
- Fosforilazione/defosforilazione
Fosforilata (AMPK), meno attiva (indotta dal glucagone)
Defosforilata, più attiva (indotta dall'insulina)
Una diminuzione dei livelli di ATP inibisce la sintesi di colesterolo
- Modulazione dei livelli della proteina (sintesi e degradazione)



HMG reduttasi



Viene inibita dalle statine, usate come farmaci per ridurre elevati livelli di colesterolo.

Regolazione della biosintesi del colesterolo

Ormone
(Adrenalina o glucagone)

G_{α} -GTP

Adenilato ciclasi
(attiva)

AMP

Fosfodiesterasi

Adenilato
ciclasi
(inattiva)

ATP \rightarrow cAMP + PPi

HMG-CoA reduttasi
chinasi chinasi (inattiva)

HMG-CoA reduttasi
chinasi chinasi (attiva)

HMG-CoA reduttasi
chinasi (inattiva)

ATP \rightarrow ADP
Fosfatasi specifica
 \rightarrow Pi

HMG-CoA reduttasi
chinasi (attiva)

3-R-mevalonato

Pi

HMG-CoA
reduttasi
(attiva)

ATP \rightarrow ADP
Fosfatasi specifica
 \rightarrow Pi

HMG-CoA
reduttasi
(inattiva)

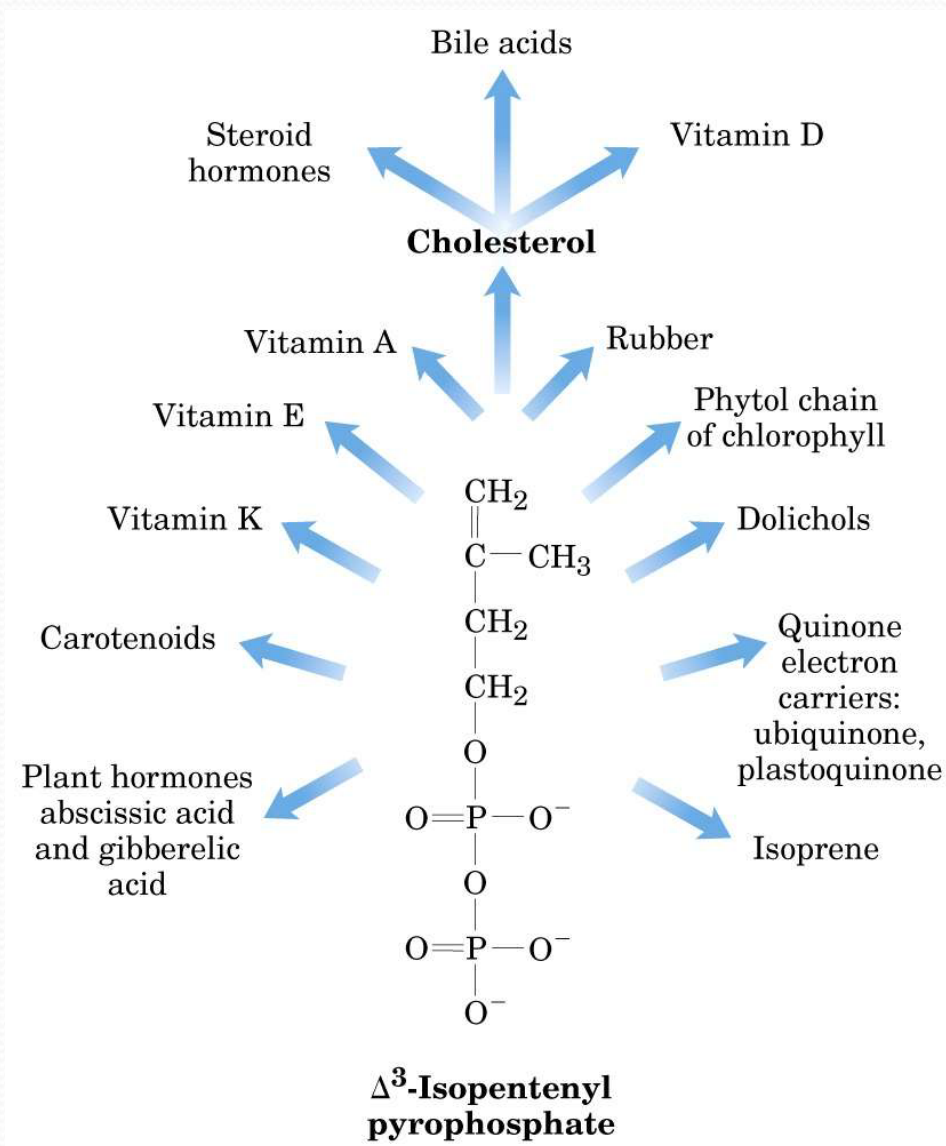
HMG-CoA

Pi

P

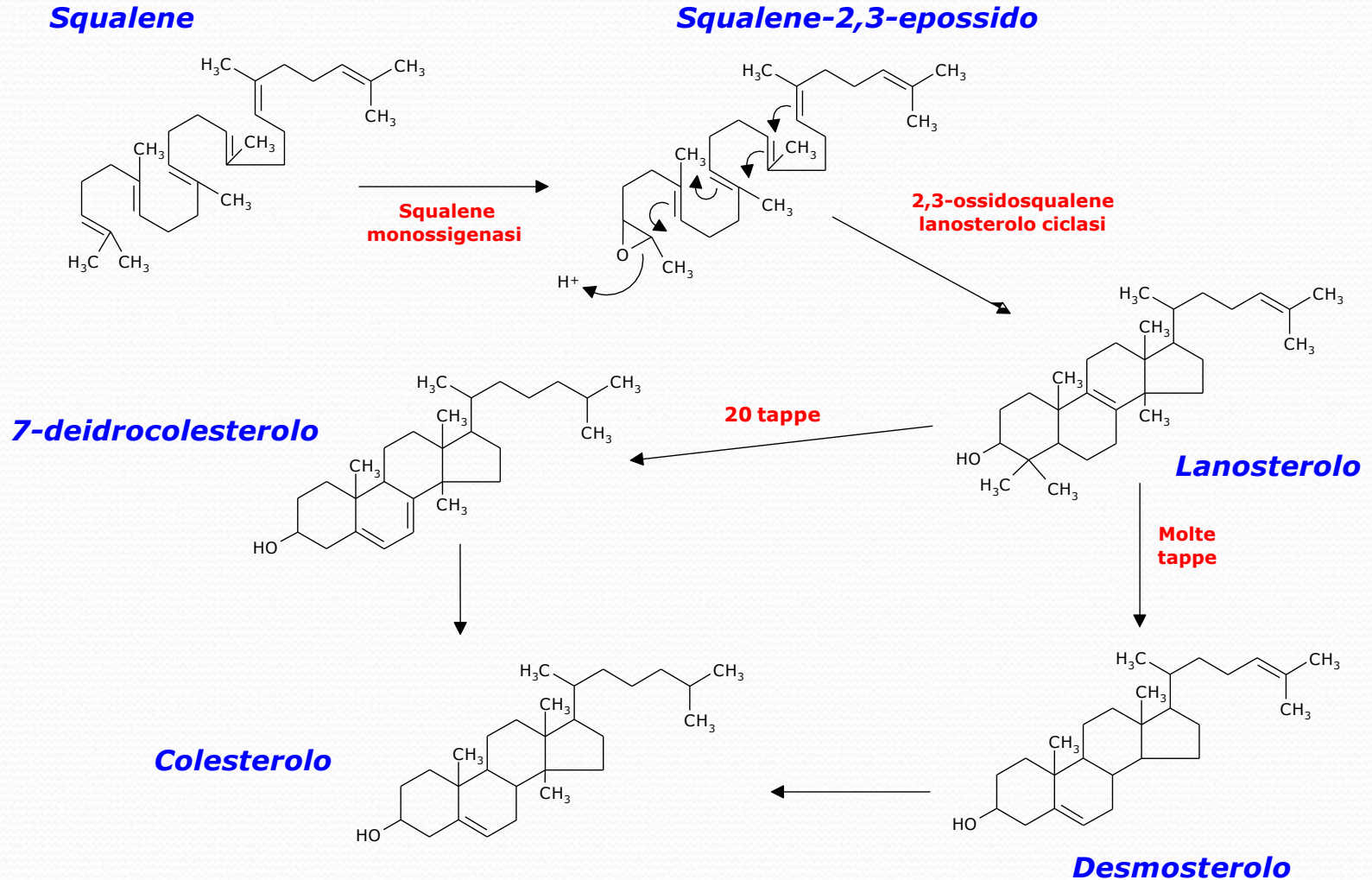
P

Ruolo dell'isopentenil-pirofosfato



Biosintesi del colesterolo

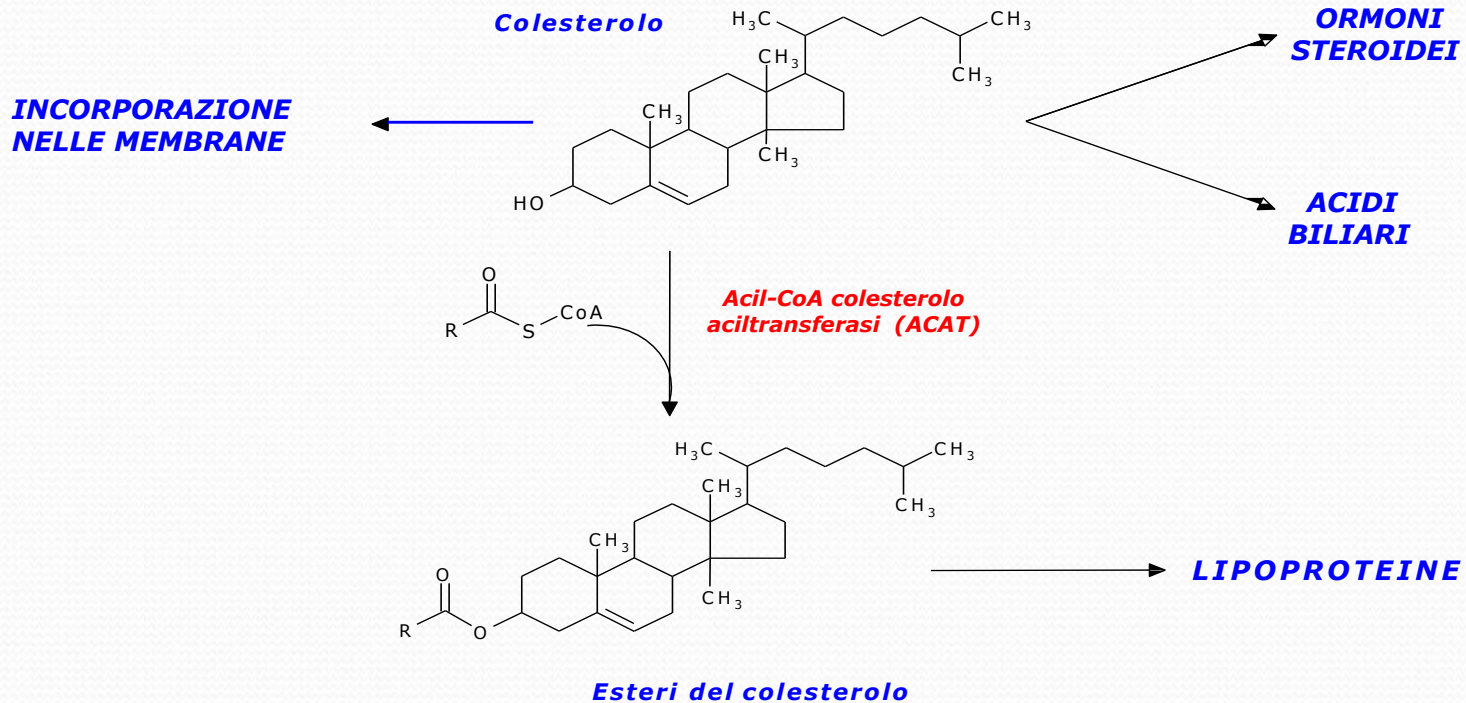
Lo squalene viene convertito in colesterolo attraverso monossigenasi e ciclasti



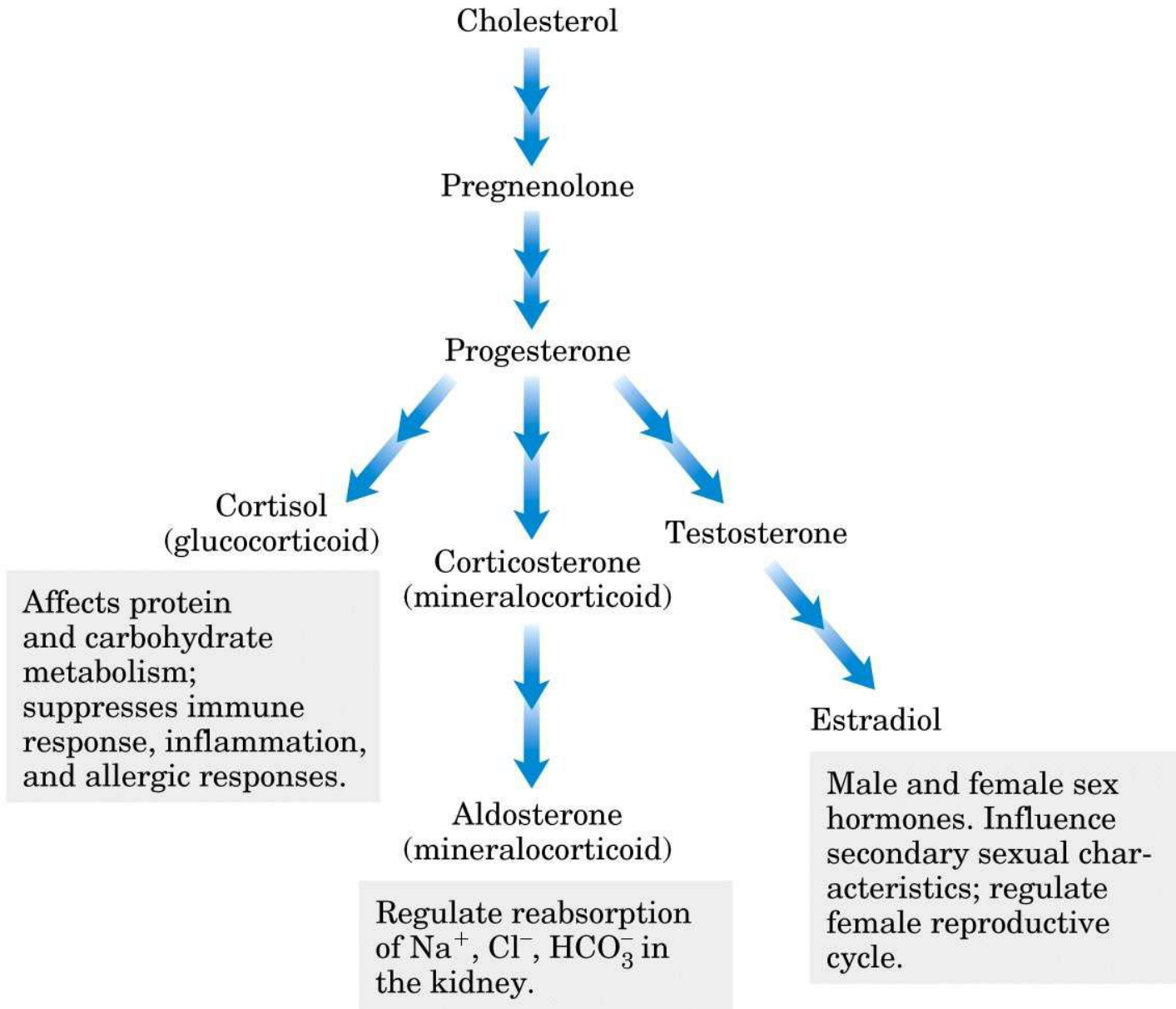
Destino del colesterolo

Il colesterolo può:

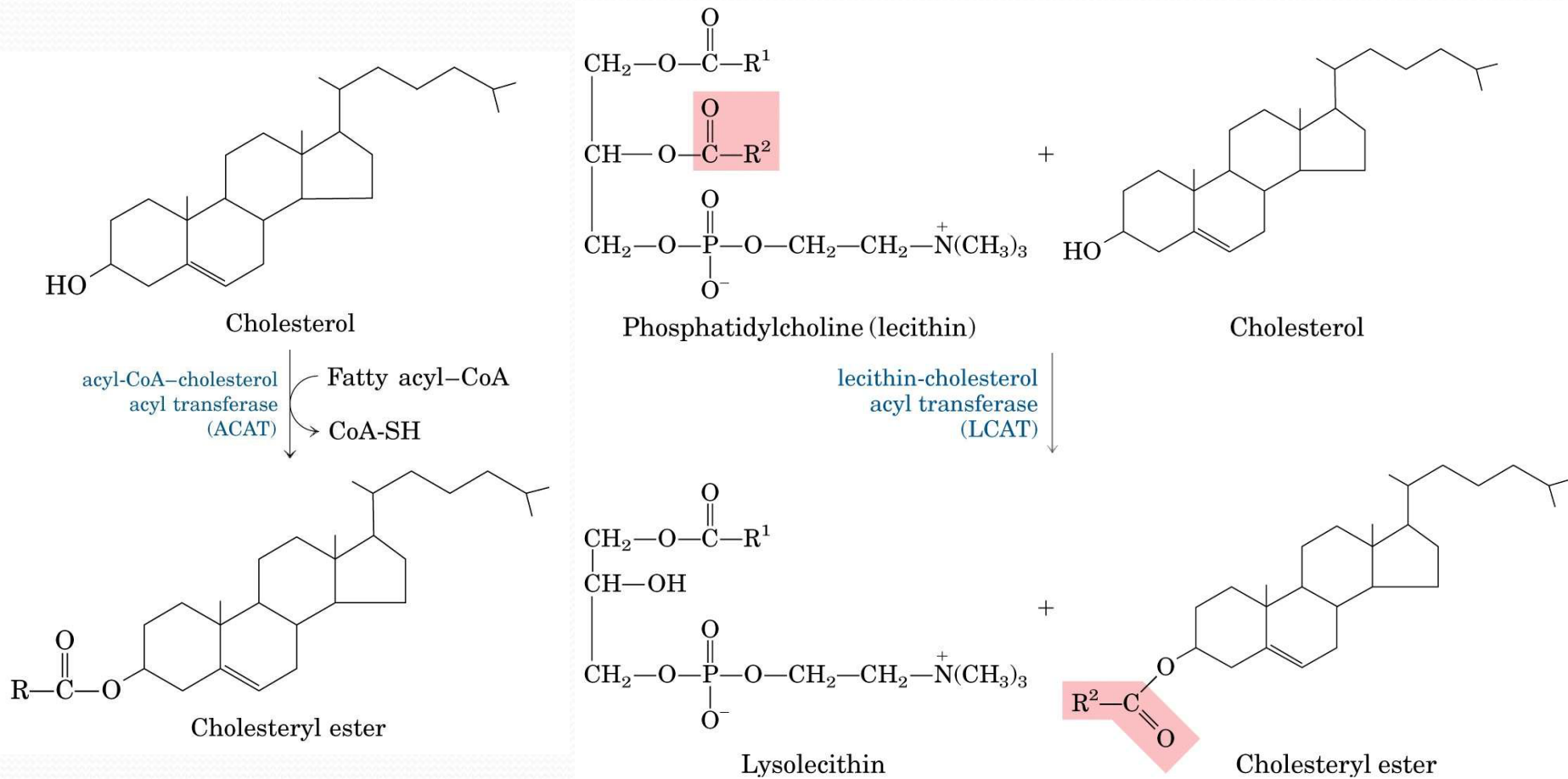
- entrare nella costituzione delle membrane,
- essere convertito in esteri del colesterolo e trasportato dalle lipoproteine alle cellule bersaglio
- essere sorgente per la sintesi degli ormoni steroidei e gli acidi biliari.



Ormoni steroidei



Esteri del colesterolo



Così come gli acidi grassi non viaggiano liberi ma esterificati sotto forma di trigliceridi anche il colesterolo viaggia in gran parte sotto forma di esteri



Lipoproteine plasmatiche

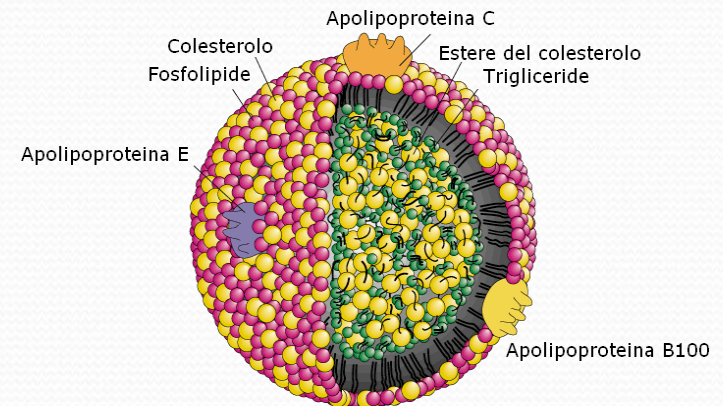
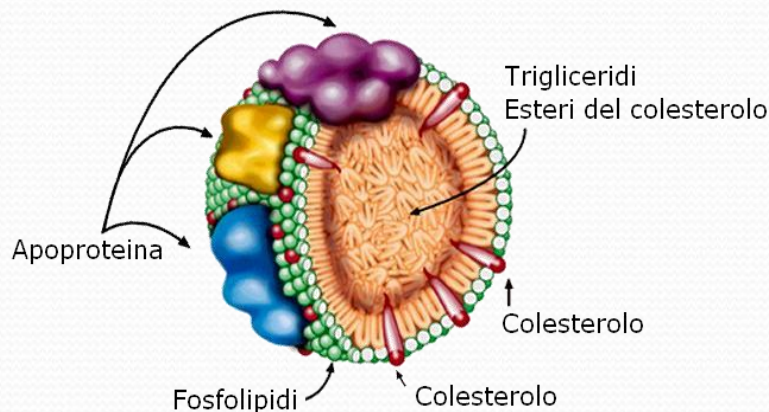
Lipoproteine plasmatiche

I lipidi circolano all'interno dell'organismo sottoforma di complessi lipoproteici:
Gli acidi grassi sono coniugati con l'albumina
I triacilgliceroli, i fosfolipidi, il colesterolo ed i suoi esteri sono trasportati come lipoproteine (complessi formati da proteine e lipidi)

Major Classes of Human Plasma Lipoproteins: Some Properties

Lipoprotein	Density (g/mL)	Composition (wt %)				
		Protein	Phospholipids	Free cholesterol	Cholesteryl esters	Triacylglycerols
Chylomicrons	<1.006	2	9	1	3	85
VLDL	0.95–1.006	10	18	7	12	50
LDL	1.006–1.063	23	20	8	37	10
HDL	1.063–1.210	55	24	2	15	4

Le lipoproteine vengono sintetizzate nel fegato (VLDL, LDL e HDL) e nell'intestino (chilomicroni).

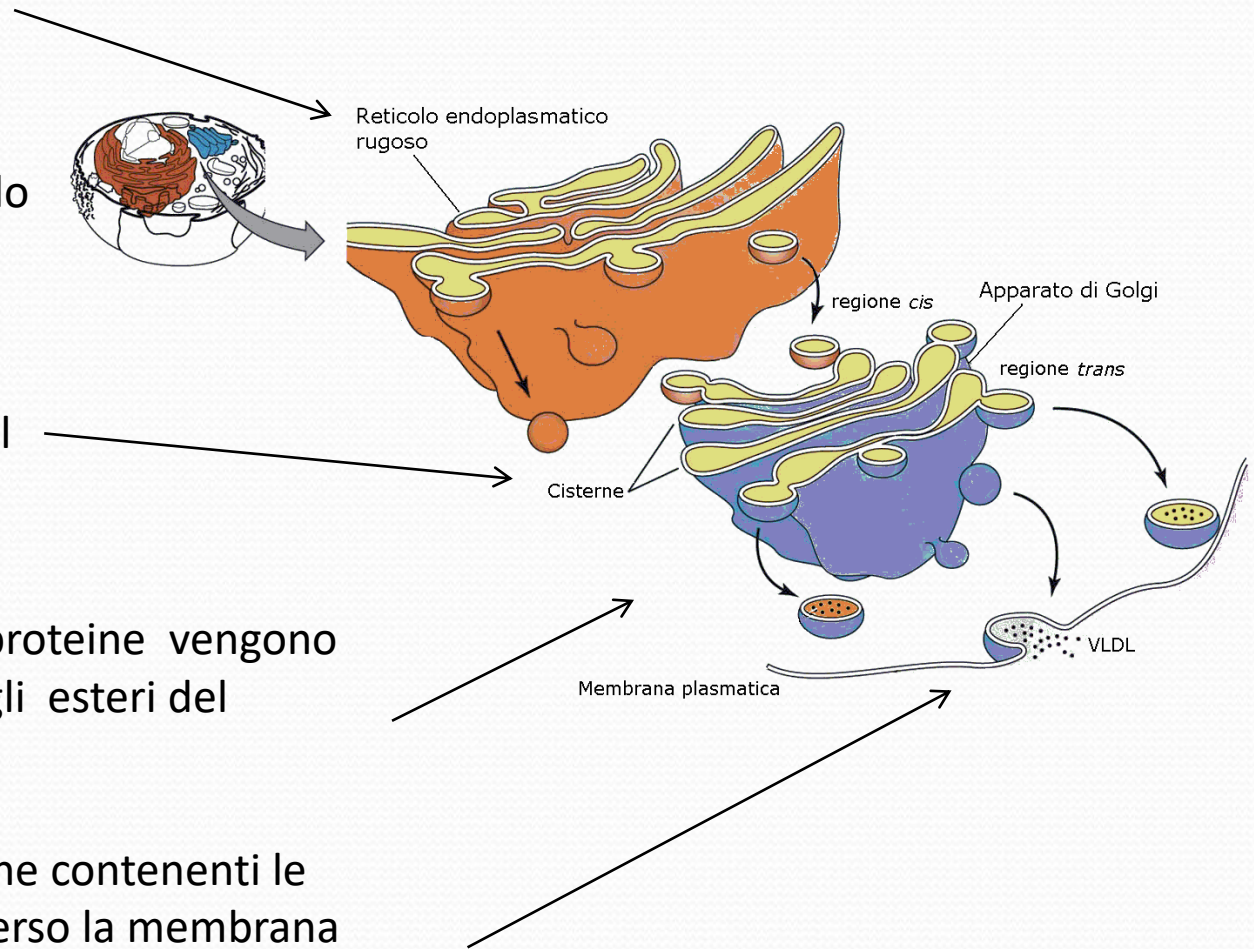


Complessi lipoproteici

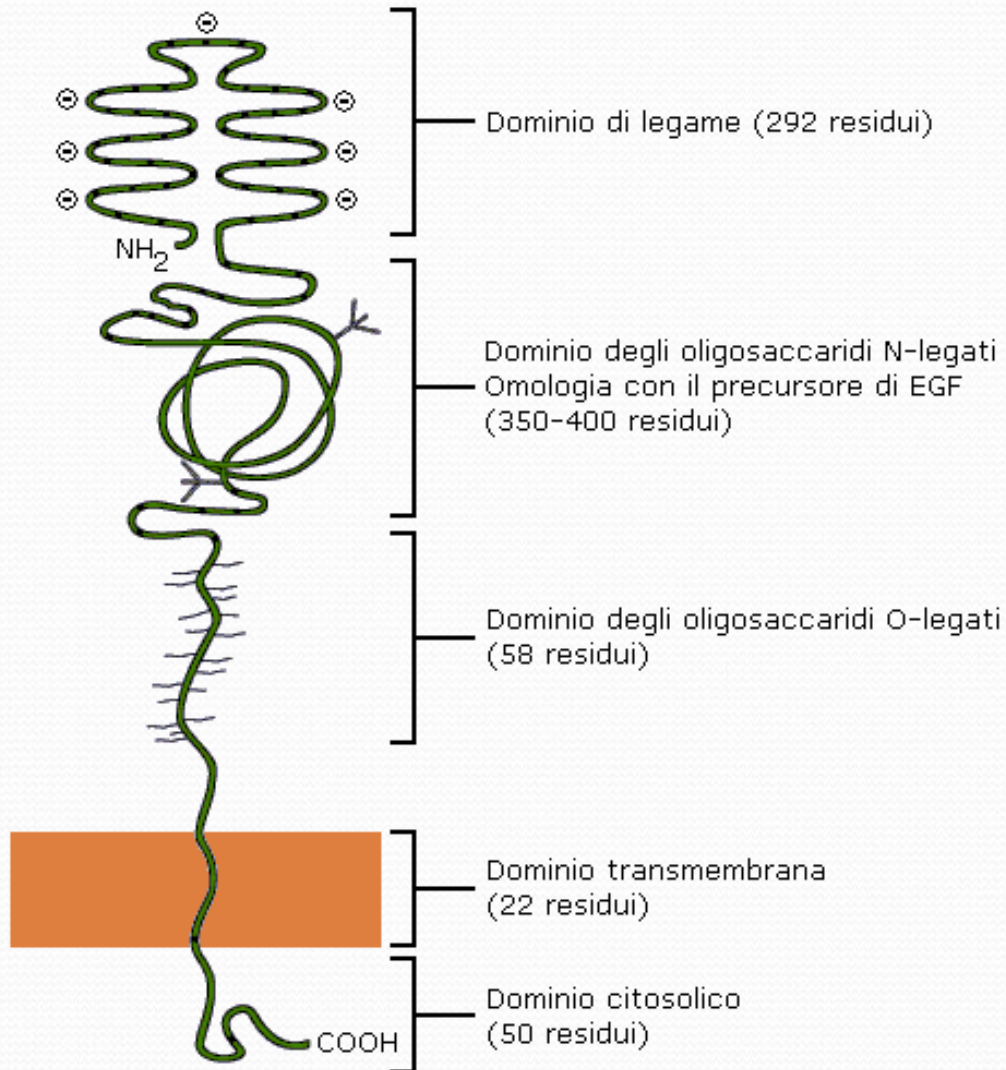
Apoproteina	PM	Concentrazione nel plasma (mg/100ml)	Distribuzione
A-1	28.000	90-120	Proteina principale nelle HDL
A-2	8.700	30-50	Si trova come dimero nelle HDL
B-48	240.000	<5	Solo nei chilomicroni
B-100	500.000	80-100	Proteina principale nelle LDL
C-1	7.000	4-7	Nei chilomicroni, VLDL, IDL, HDL
C-2	8.800	3-8	Nei chilomicroni, VLDL, IDL, HDL
C-3	8.800	8-15	Nei chilomicroni, VLDL, IDL, HDL
D	32.500	8-10	Nelle HDL
E	34.100	3-6	Nei chilomicroni, VLDL, IDL, HDL

Complessi lipoproteici

- La sintesi delle apoproteine, dei fosfolipidi, del triacilglicerolo, del colesterolo e dei suoi esteri avviene nel reticolo endoplasmatico (RE)
- L'assemblaggio dei componenti nelle pre-lipoproteine avviene nel RE e queste vengono trasferite nel Golgi.
- Nel Golgi alle pre-lipoproteine vengono aggiunti i fosfolipidi e gli esteri del colesterolo.
- Le vescicole di secrezione contenenti le lipoproteine migrano verso la membrana plasmatica dove si fondono con essa e rilasciano nel circolo le lipoproteine.

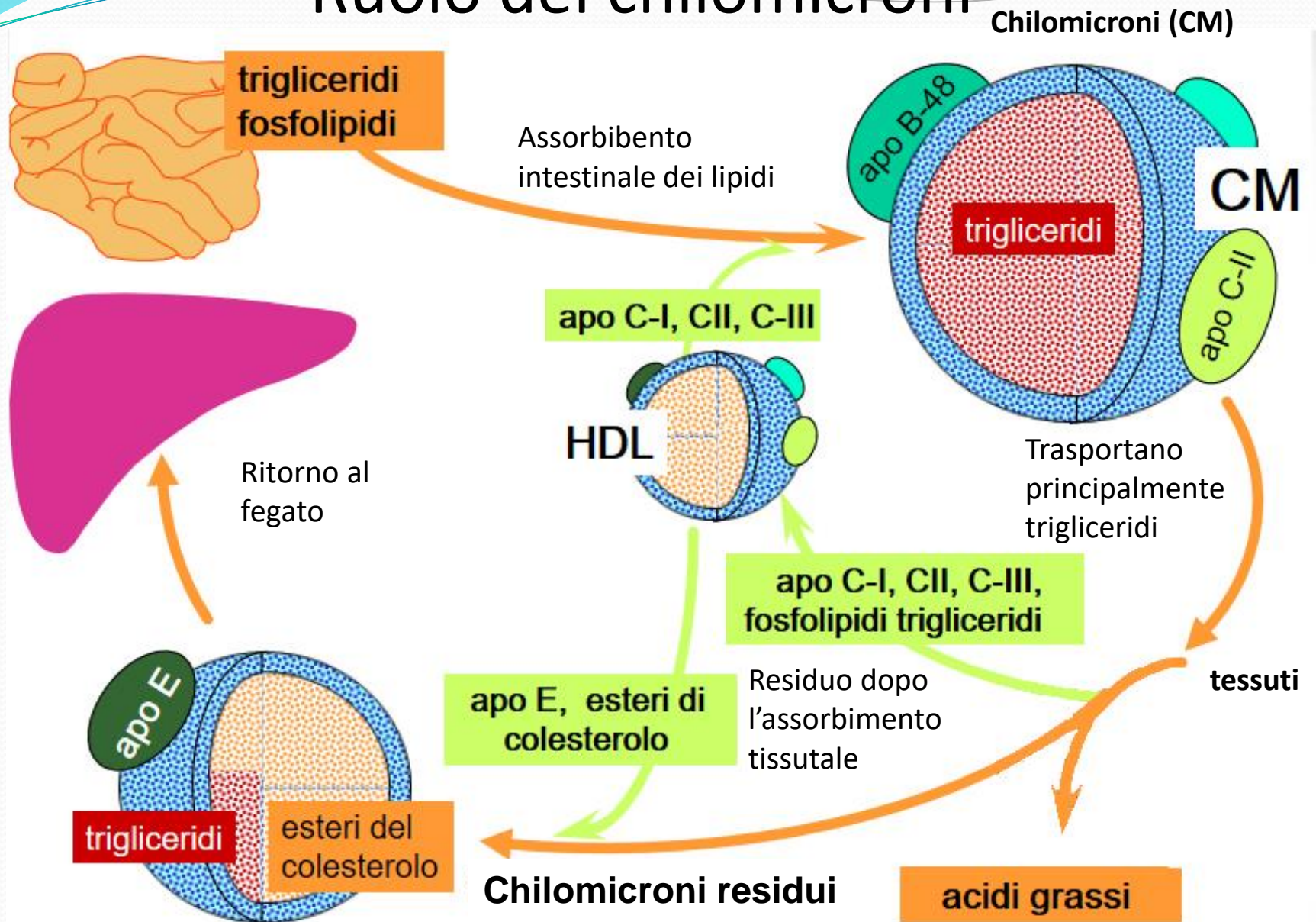


Complessi lipoproteici

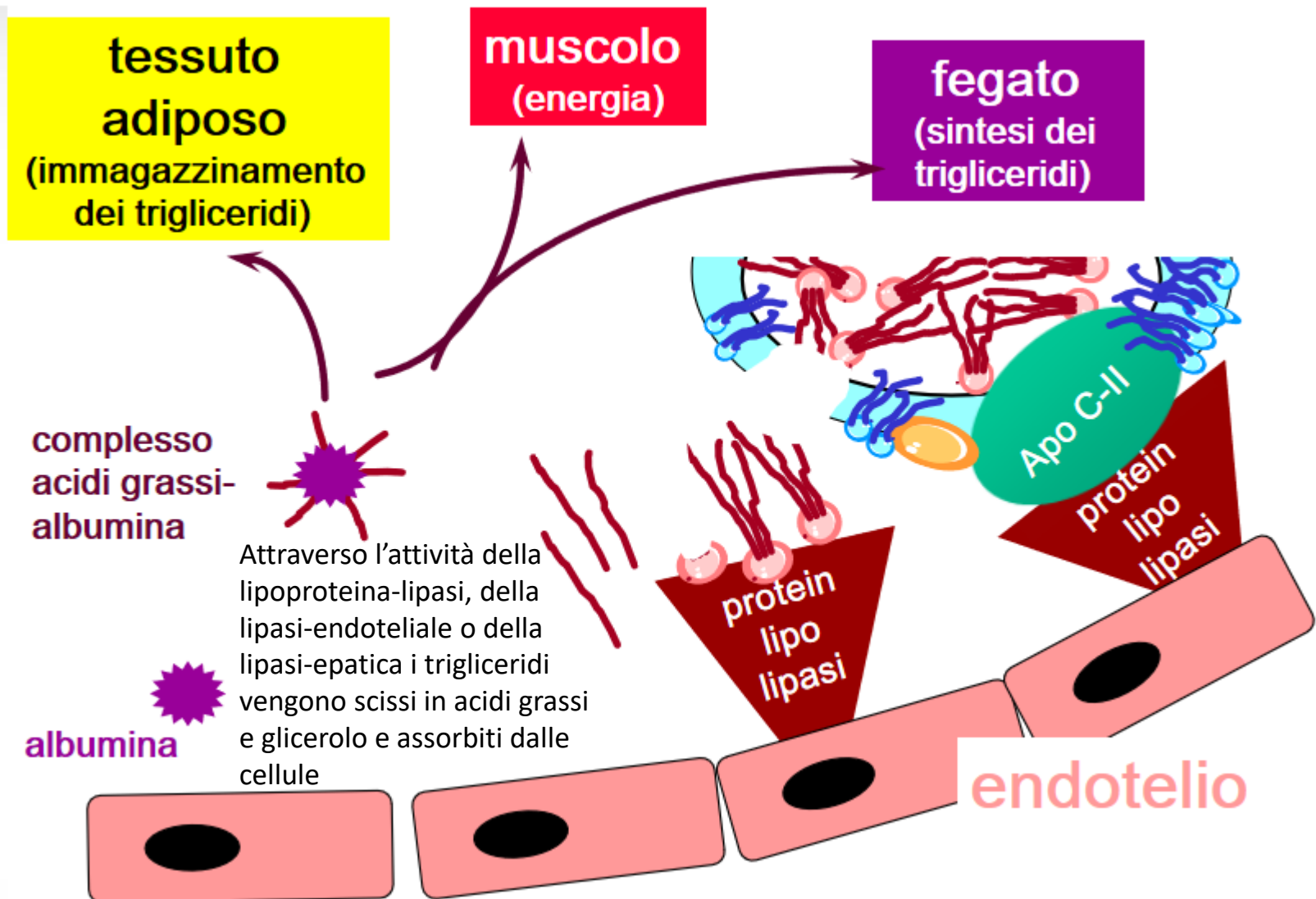


- Le lipoproteine circolanti vengono internalizzate dalle cellule bersaglio.
- Esse vengono riconosciute da uno specifico recettore (Low Density Lipoprotein Receptor) che media il processo.

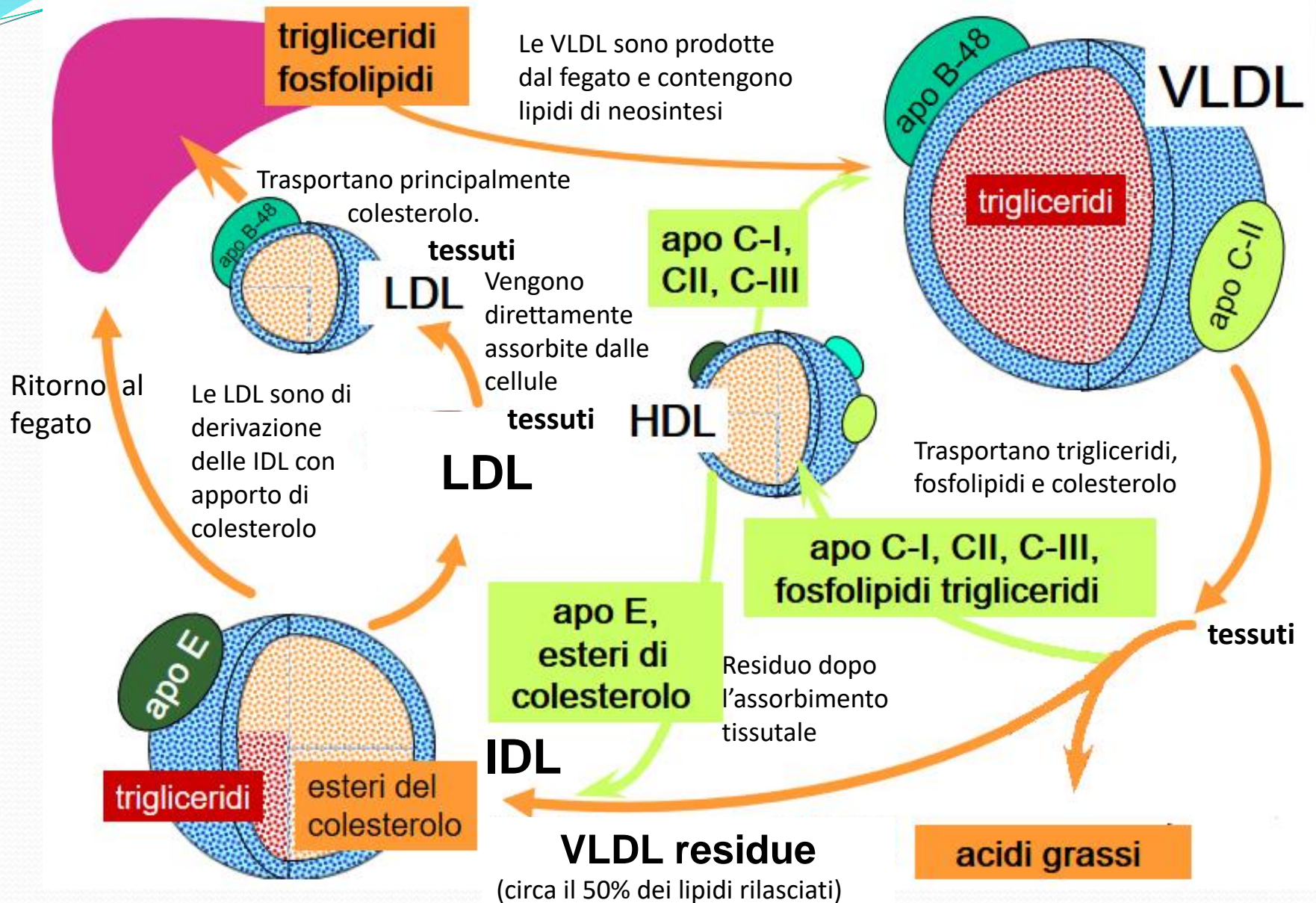
Ruolo dei chilomicroni



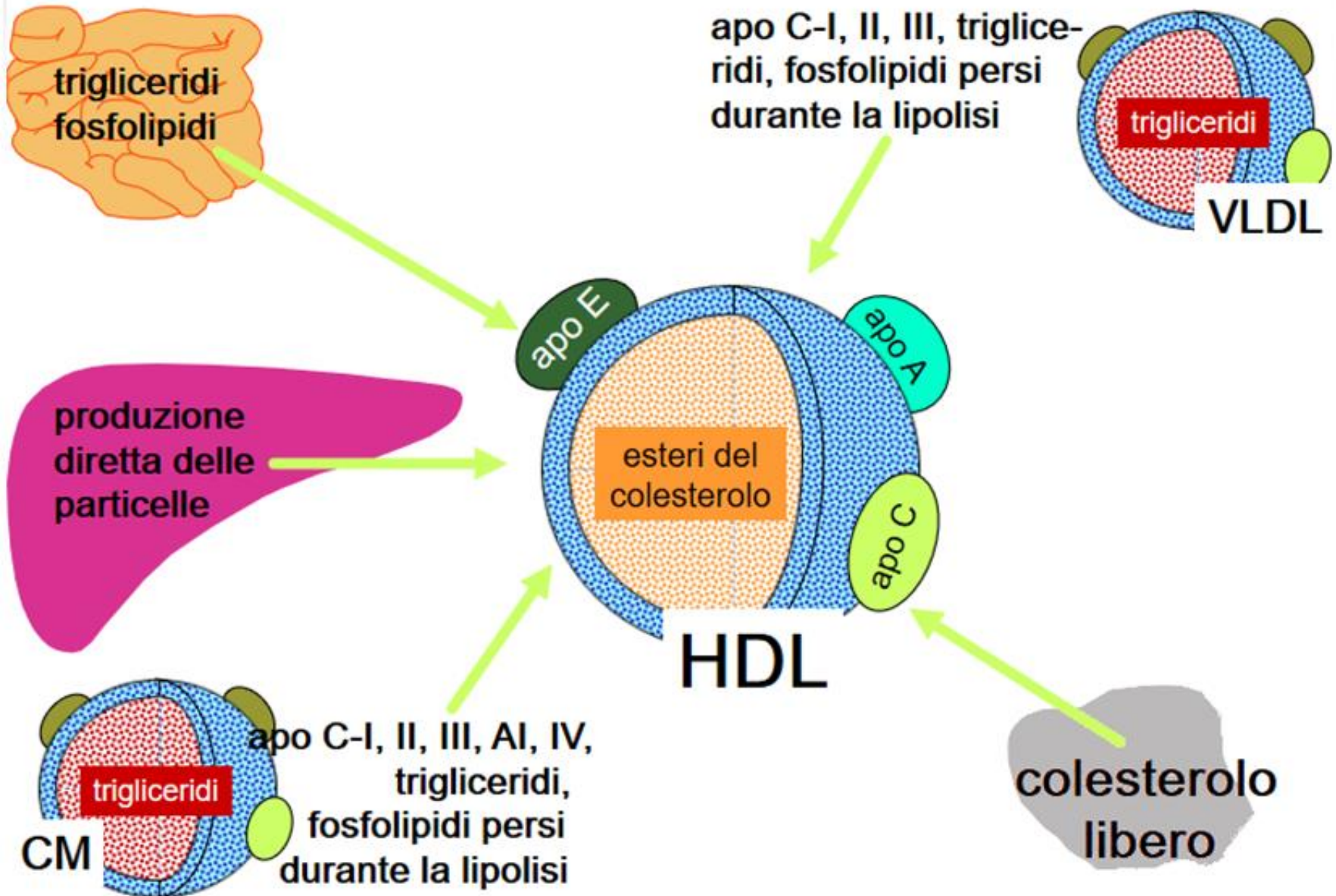
Metabolismo dei chilomicroni



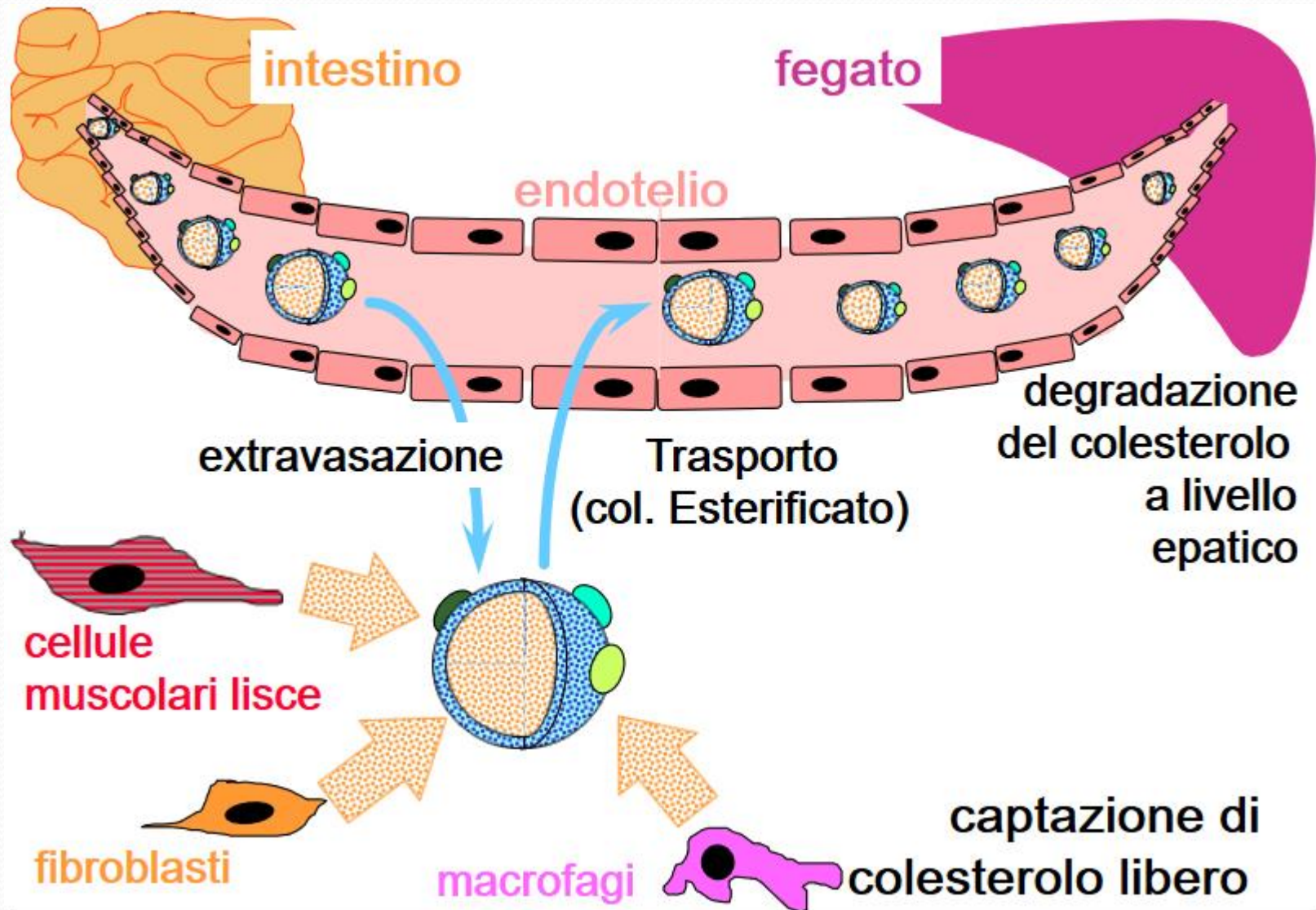
Metabolismo VLDL e LDL



Funzioni delle HDL



Funzioni delle HDL

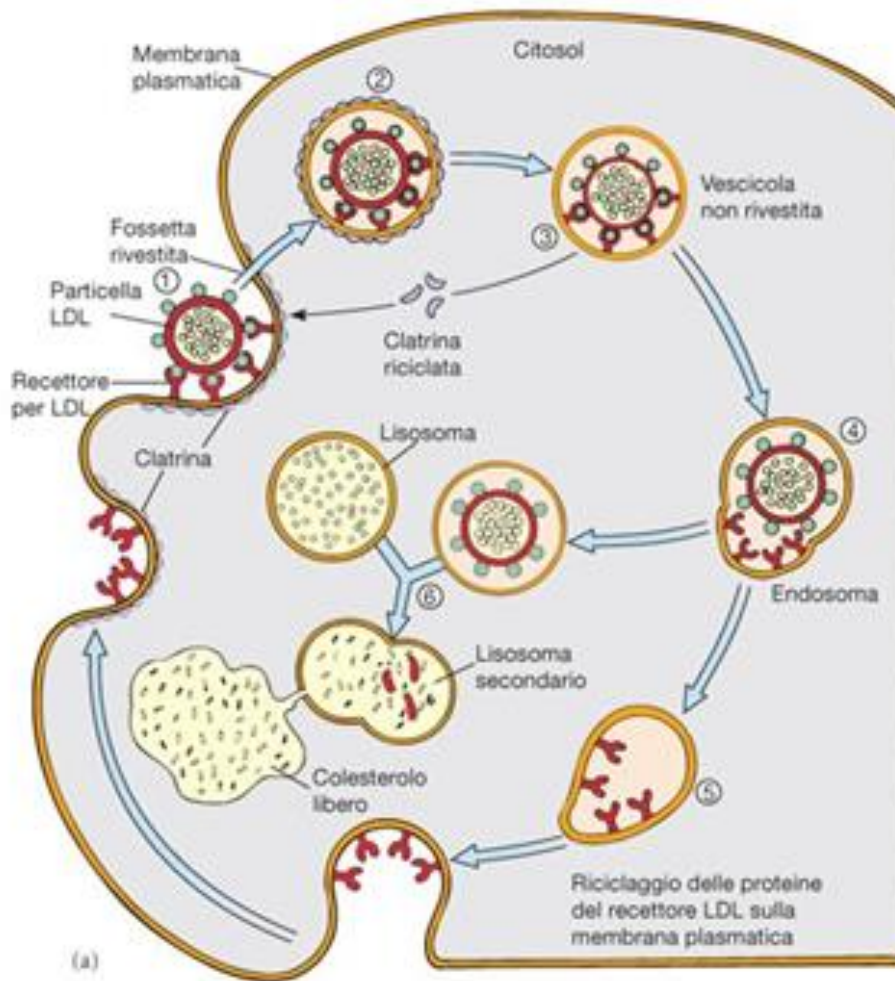


Metabolismo del colesterolo



Metabolismo del colesterolo

Le lipoproteine a bassa densità (LDL) che trasportano colesterolo vengono assorbite grazie a specifici recettori presenti sulla superficie della membrana plasmatica. Il colesterolo, come gli altri lipidi, deve essere complessato con proteine ed eventualmente anche esterificato per aumentarne la solubilità in acqua.



Mediante endocitosi (invaginazione della membrana plasmatica) le LDL vengono internalizzate. I recettori per le LDL vengono riciclati mentre la LDL viene fusa con un lisosoma. Enzimi idrolitici liberano il colesterolo che viene utilizzato dalla cellula.

Nella ipercolesterolemia familiare esiste un deficit dei recettori per le LDL, per cui i livelli ematici di colesterolo sono elevati

