

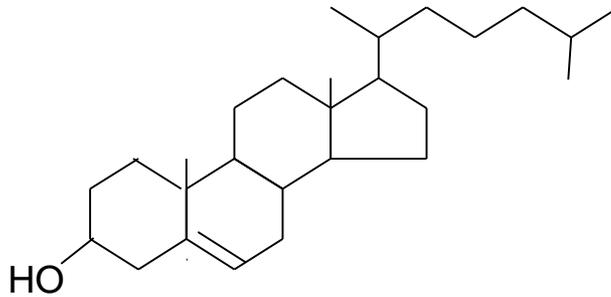
Metabolismo dei lipidi

I lipidi giocano un ruolo essenziale nel metabolismo cellulare:

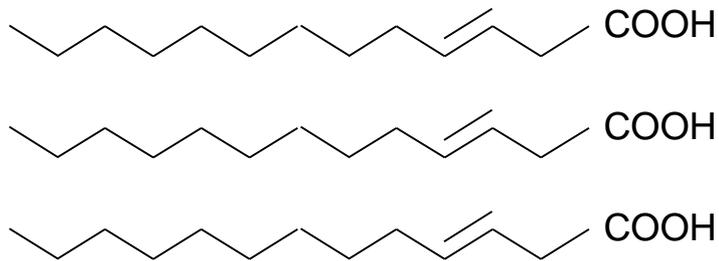
1. I triacilgliceroli sono la principale sorgente di energia immagazzinata negli animali
2. Il colesterolo è un componente essenziale delle membrane cellulari e precursore di ormoni e sali biliari
3. Svolgono ruoli importanti come mediatori intercellulari (arachidonato)
4. Glicolipidi e fosfolipidi sono i componenti principali delle membrane biologiche

Struttura dei Lipidi

Cholesterol



Fatty Acids

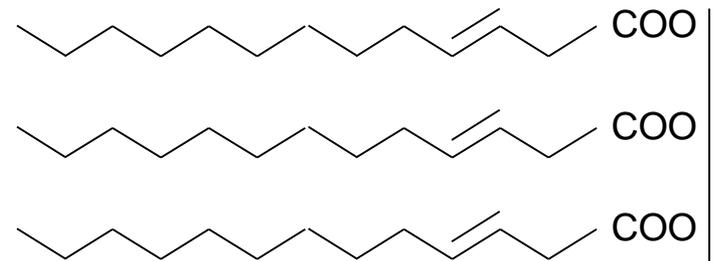


+

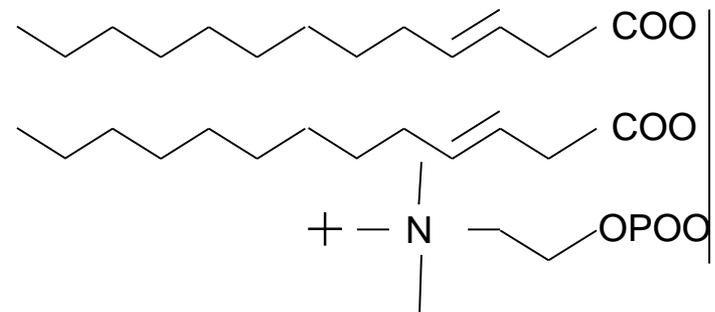
Glycerol



Triglycerides



Phospholipid: Lecithin



Sfingofosfolipidi

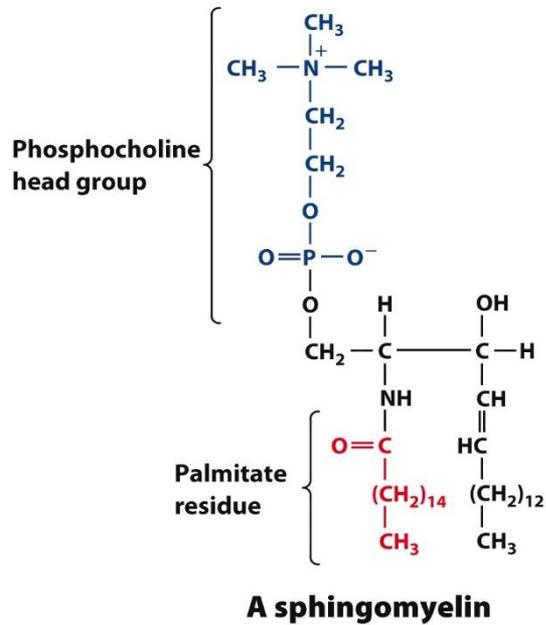
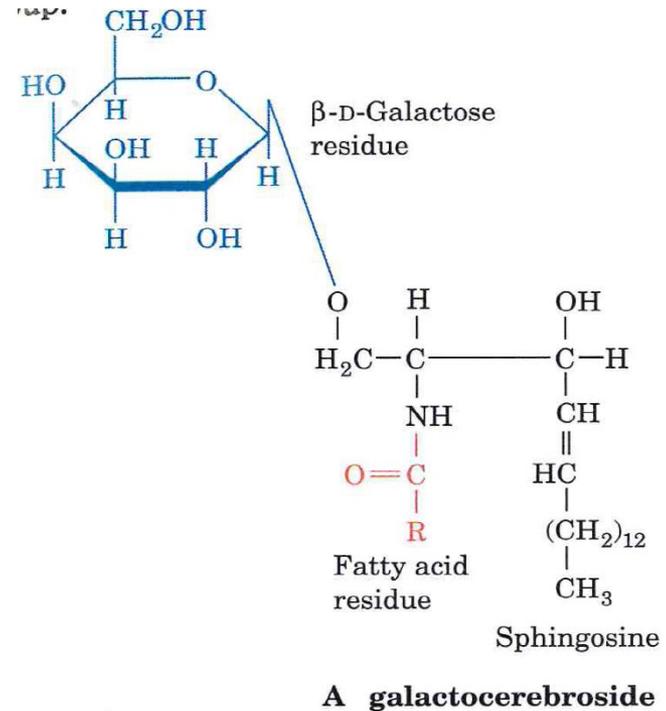


Figure 12-6a
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Sfingoglicolipidi



Derivano dalla ceramide (o sfingosina)

Esistono due vie di trasporto dei lipidi: esogena, per i lipidi ingeriti con la dieta, ed endogena, per quelli sintetizzati dall'organismo

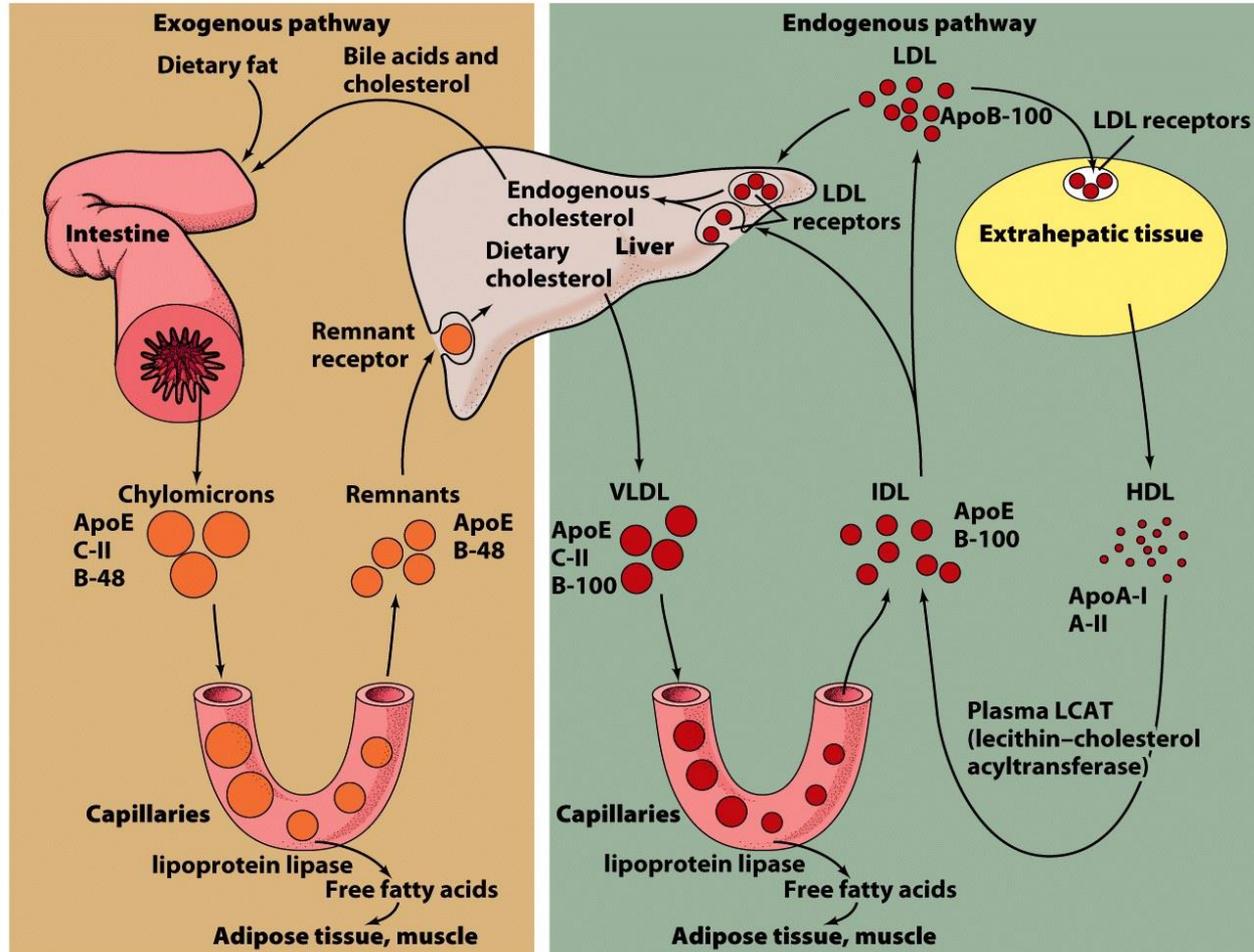
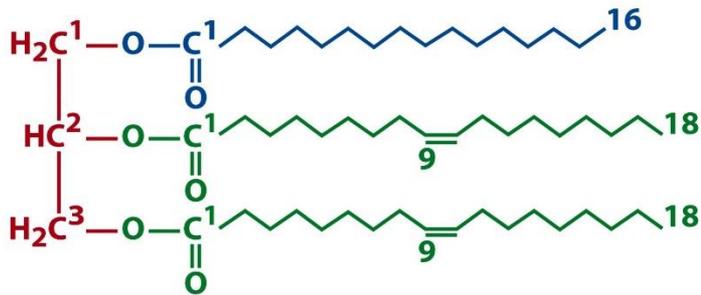


Figure 12-86
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Digestione ed assorbimento dei lipidi

Circa il 90% dei lipidi ingeriti sono **trigliceridi** (o triacilgliceroli o grassi).



1-Palmitoyl-2,3-dioleoyl-glycerol

Unnumbered 25 p940
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

La maggior parte dei carboni nei trigliceridi hanno uno stato di ossidazione più basso (es. -2 per le catene insature) rispetto ai carboidrati (es. 0 nella catena) → la loro ossidazione fornisce più energia per unità di peso

Vengono **ossidati** metabolicamente, come il glucosio, a CO_2 e H_2O .

Table 25-1 Energy Content of Food Constituents

Constituent	ΔH (kJ · g ⁻¹ dry weight)
Carbohydrate	16
Fat	37
Protein	17

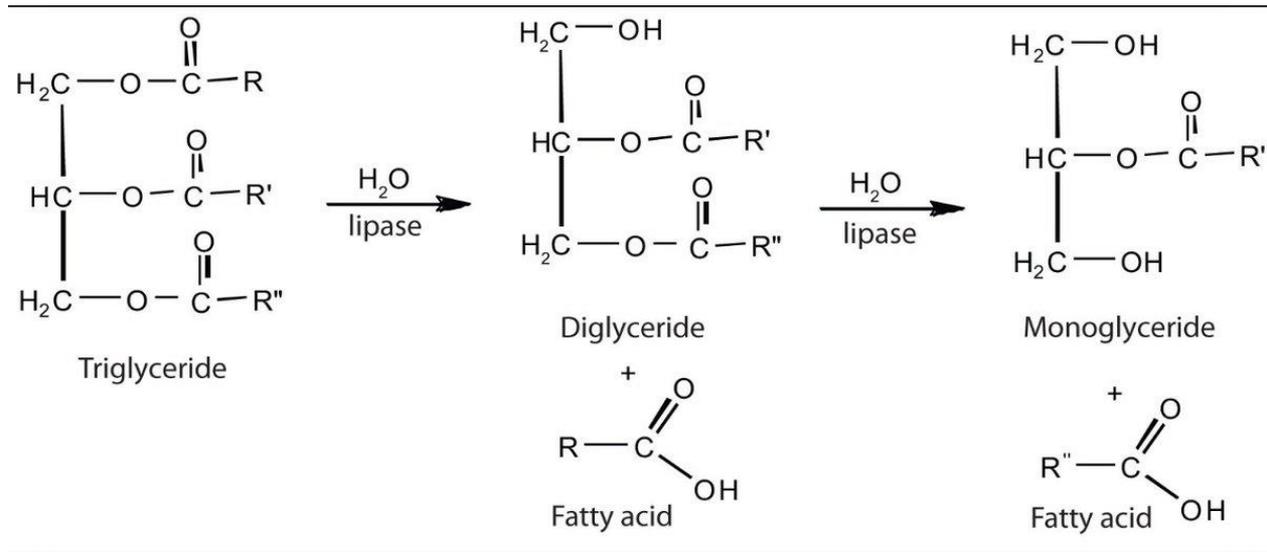
Source: Newsholme, E.A. and Leech, A.R., Biochemistry for the Medical Sciences, p. 16, Wiley (1983).

Table 25-1
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Eventi che portano all'assorbimento dei trigliceridi ingeriti:

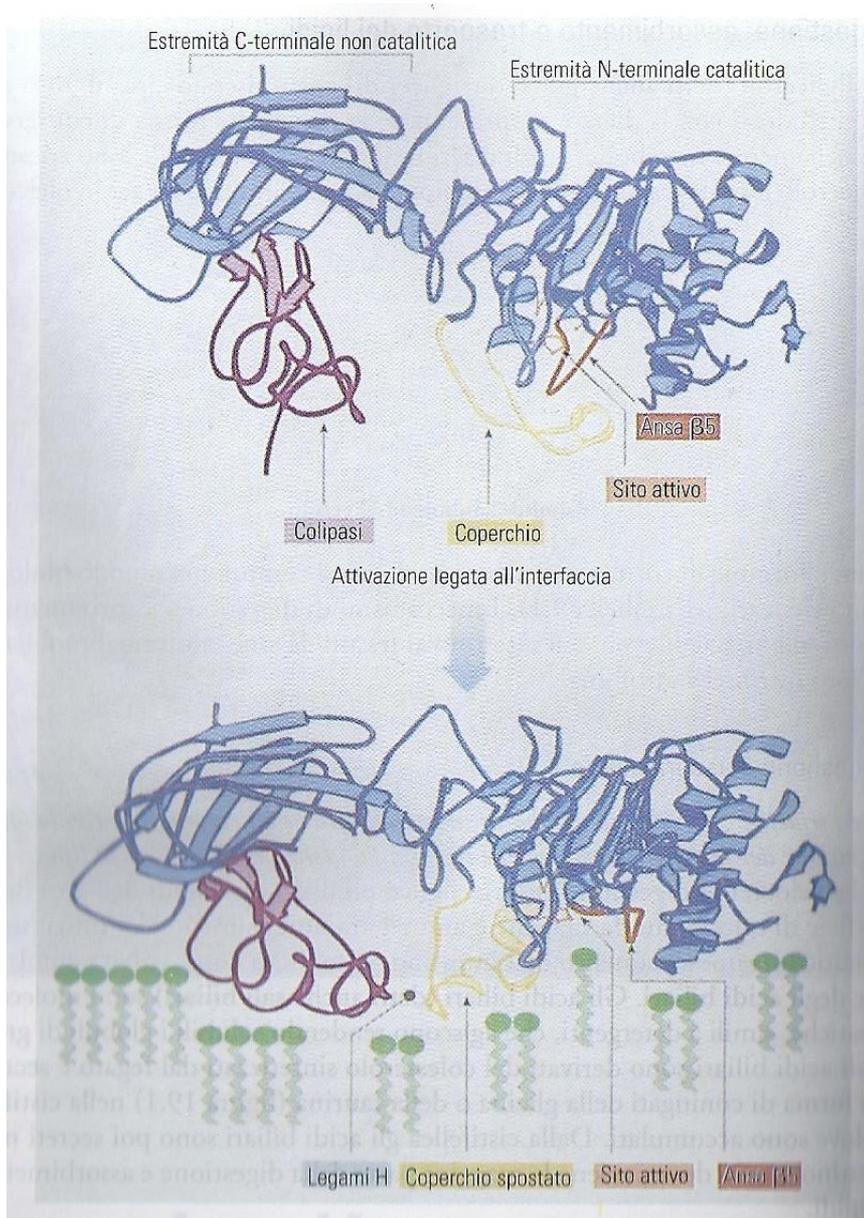
- 1) Scissione dei trigliceridi in mono, digliceridi e acidi grassi liberi ad opera della lipasi/colipasi pancreatiche
- 2) Assorbimento da parte delle cellule dell'intestino tenue e complessazione con la fatty acid binding protein (FABP) nel citosol
- 3) Risintesi dei trigliceridi assorbiti loro trasporto nelle lipoproteine

1) Scissione dei trigliceridi ad opera della lipasi



La lipasi catalizza la scissione dell'estere tra glicerolo e acido grasso prima in posizione 1 e poi in posizione 3, lasciando 2-acilgliceroli

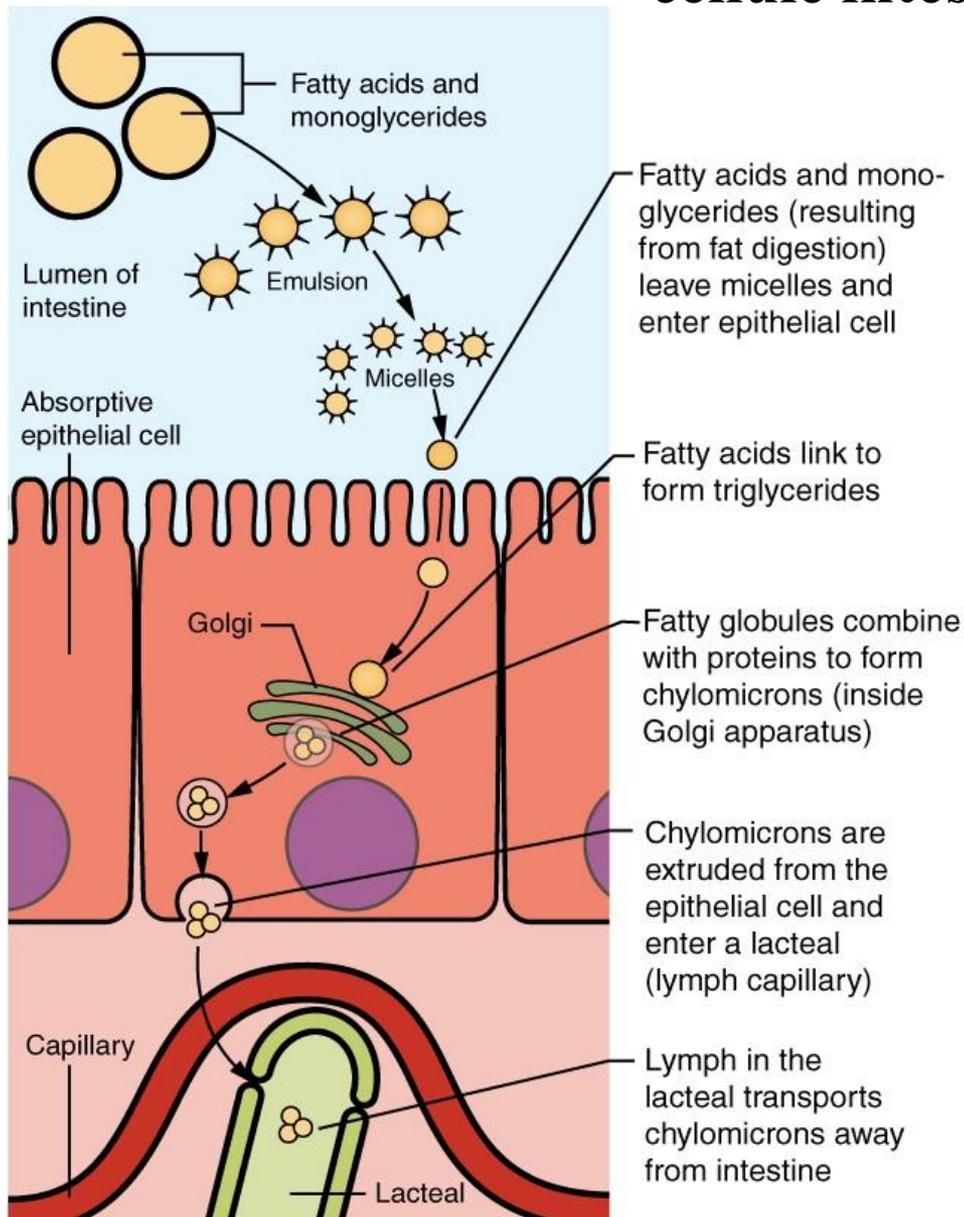
I trigliceridi sono apolari → non solubili in acqua. Come vengono digeriti?



Tratta da Voet, Zanichelli, seconda edizione

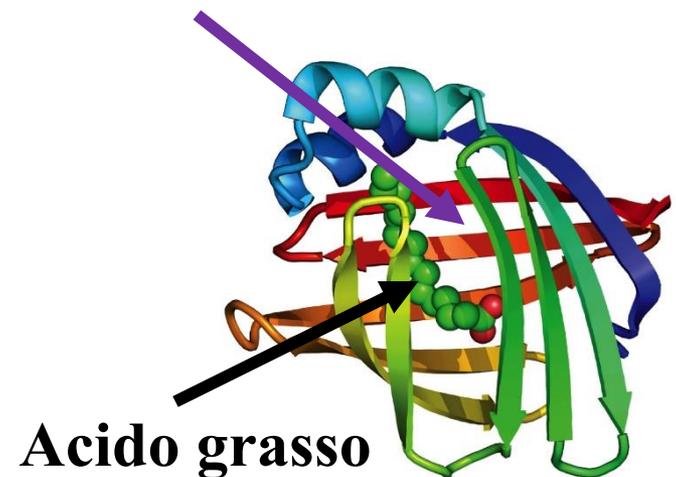
- La digestione dei trigliceridi avviene all'interfaccia lipidi-acqua delle micelle.
- I sali biliari sintetizzati dal fegato (simili a detergenti) diminuiscono la dimensione delle micelle dei trigliceridi → maggiore superficie di attacco.
- L'associazione lipasi/colipasi pancreatici (proteina di 90 aa) favorisce l'interazione ed il passaggio allo stato attivo dell'enzima
- Meccanismo chiamato: **attivazione legato all'interfaccia.**

2-3) Assorbimento, risintesi trigliceridi e circolo, da parte delle cellule intestinali



Una volta assorbiti, gli acidi grassi si complessano con una proteina citosolica: la «intestinal-fatty acids binding protein» (I-FABP), aumentandone la solubilità

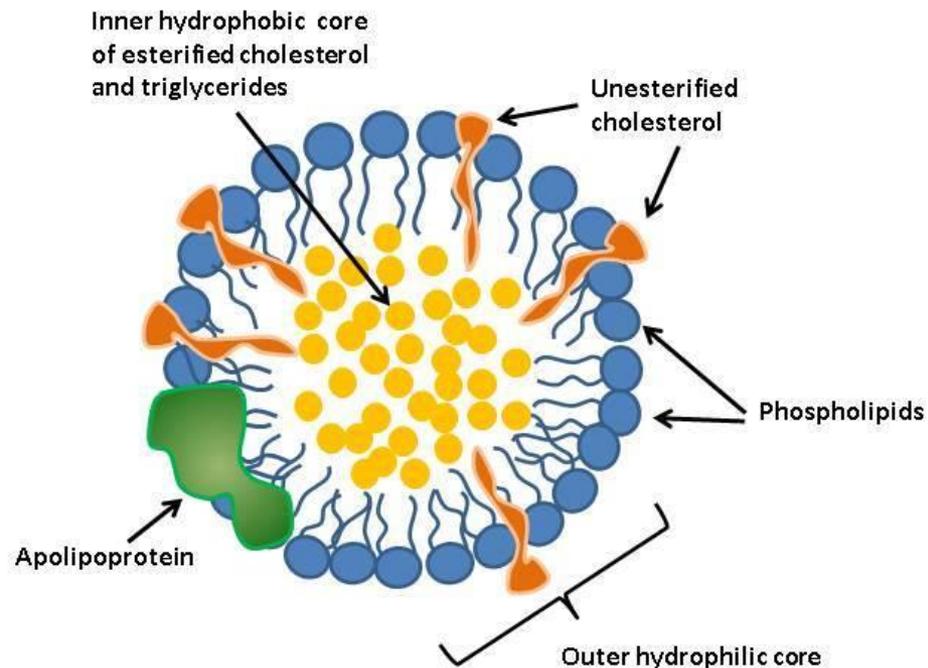
Core idrofobico



Trasporto dei lipidi

Gli acidi grassi prodotti dalla digestione ed assorbiti dalla mucosa intestinale sono avviati ad altri tessuti per il catabolismo o l'accumulo.

Data la loro scarsa solubilità, **circolano associati a lipoproteine.**

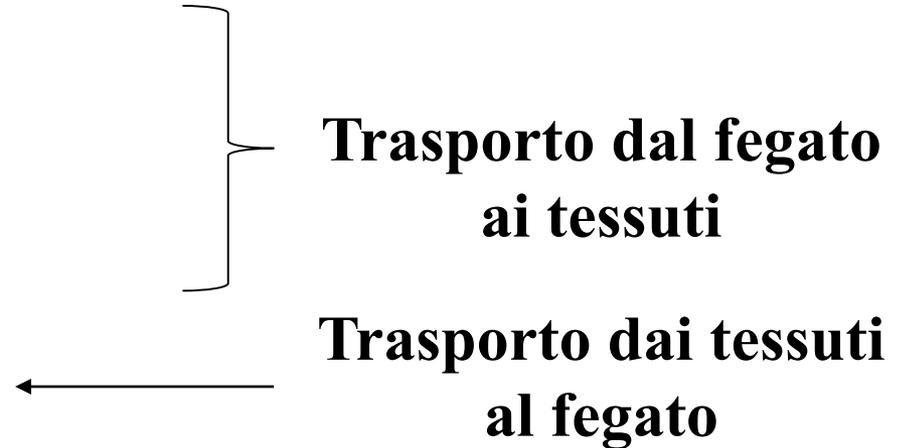


Gli acidi grassi assorbiti con la dieta, e trasformati in triacilgliceroli, vengono assemblati assieme al colesterolo ingerito in **chilomicroni**.

Altre lipoproteine trasportano il colesterolo e i triacilgliceroli ENDOGENI e sono sintetizzate dal fegato:

- **VLDL** (very low density lipoprotein)
- **IDL** (intermediate density lipoprotein)
- **LDL** (low density lipoprotein)

- **HDL** (high density lipoprotein)



La densità della particella aumenta con la diminuzione del diametro!

Tabella 19.1 Caratteristiche delle principali classi di lipoproteine del plasma umano

	Chilomicroni	VLDL	IDL	LDL	HDL
Densità (g·cm ⁻³)	<0,95	<1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,063-1,210
Diametro delle particelle (Å)	750-12 000	300-800	250-350	180-250	50-120
Massa delle particelle (kD)	400 000	10 000-80 000	5000-10 000	2300	175-360
% Proteine ^a	1,5-2,5	5-10	15-20	20-25	40-55
% Fosfolipidi ^a	7-9	15-20	22	15-20	20-35
% Colesterolo libero ^a	1-3	5-10	8	7-10	3-4
% Triacilgliceroli ^b	84-89	50-65	22	7-10	3-5
% Esteri del colesterolo ^b	3-5	10-15	30	35-40	12
Principali apolipoproteine	A-I, A-II, B-48, C-I, C-II, C-III, E	B-100, C-I, C-II, C-III, E	B-100, C-I, C-II, C-III, E	B-100	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, D, E

^a Componenti di superficie.

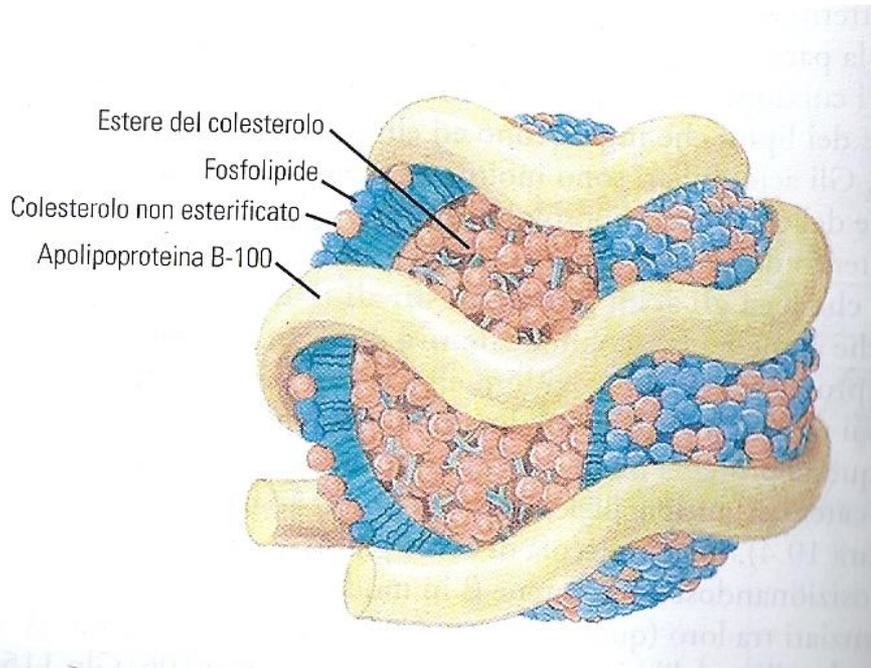
^b Lipidi della regione centrale.

Fonte: Voet, Zanichelli, II ed.

I componenti proteici delle lipoproteine sono le **apolipoproteine**:

- **ApoB-100** → LDL (VLDL e IDL)
- **ApoA-I** → HDL e chilomicroni

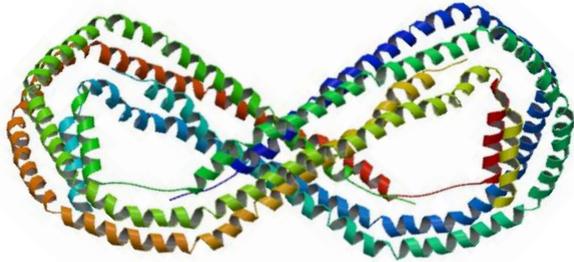
ApoB-100 nelle LDL



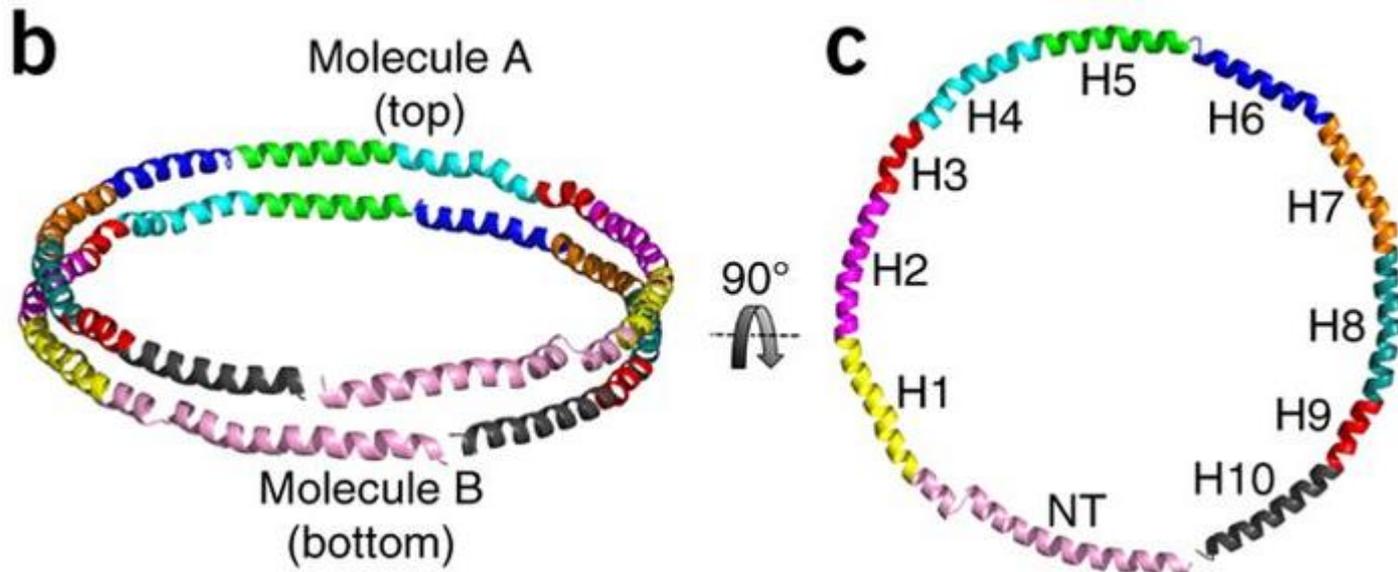
Fonte: Voet, Zanichelli, II ed.

- Proteina di 4536 aa (una delle più grandi)
- Si associa in rapporto 1:1 ApoB:particella
- Idrofobicità simile alle proteine integrali di membrana
- Hanno un elevato numero di α -eliche anfipatiche: 1 lato ha residui polari e l'altro residui idrofobici

ApoA-I in chilomicroni e HDL



- Polipeptide di 243 aa, con porzioni di 22 aa simili che si ripetono.
- Quattro monomeri si associano nella forma completa
- Si assemblano, nelle HDL, in una conformazione a «cintura»



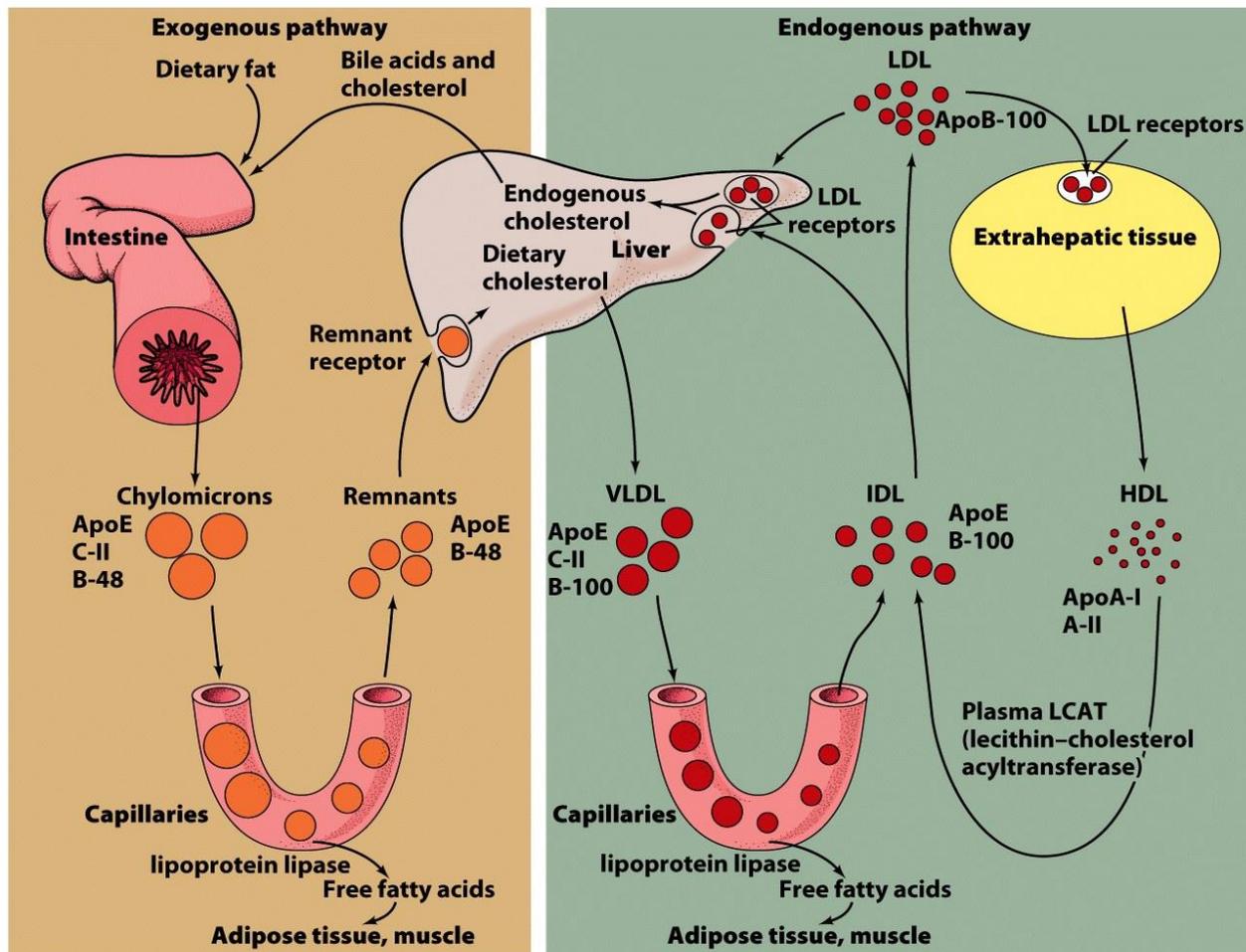


Figure 12-86
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

I **chilomicroni** trasportano i triacilgliceroli al muscolo e al tessuto adiposo, ed il colesterolo al fegato

Le **VLDL** subiscono un destino simile ai chilomicroni: nei capillari i triacilgliceroli vengono scissi, perdono parte delle lipoproteine e si convertono (una parte) in **IDL** e poi in **LDL**

Il colesterolo, essenziale per le membrane, viene o sintetizzato o recuperato dalle LDL → **endocitosi mediata da recettori**

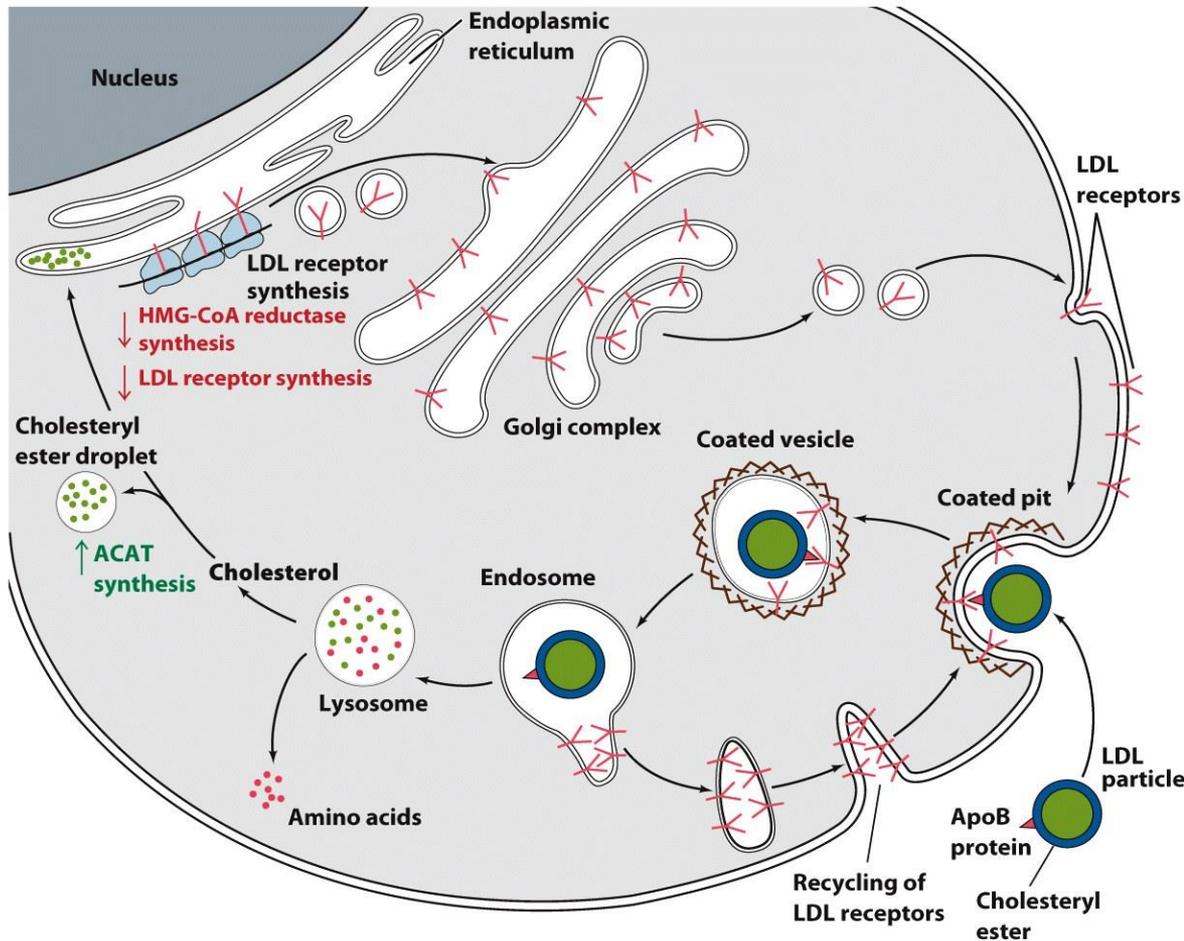


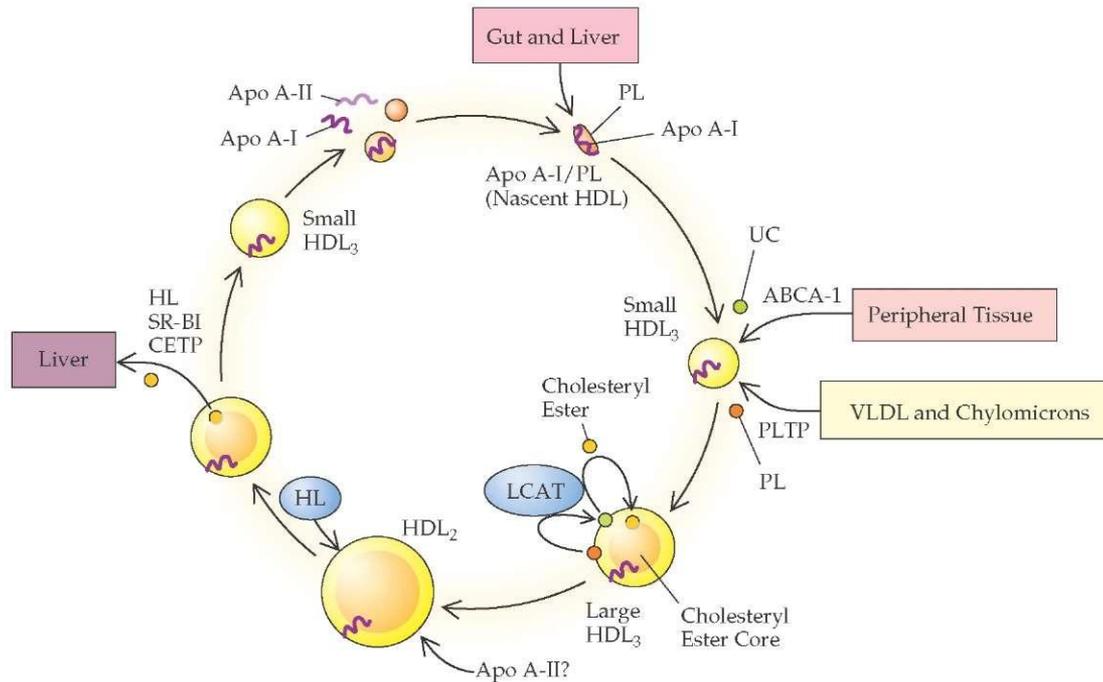
Figure 25-60
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

- 1 - I recettori per le LDL legano ApoB-100
- 2 - Vengono internalizzati da vescicole rivestite di clatrina
- 3 - Le vescicole perdono il rivestimento, si fondono agli endosomi
- 4 - I recettori sono riciclati e le LDL sono degradate

La concentrazione intracellulare di colesterolo libero controlla la velocità di sintesi dei recettori delle LDL.

Le HDL trasportano il colesterolo dai tessuti al fegato

Via del trasporto inverso del colesterolo (RCT) → serve per far tornare il colesterolo al fegato, secreto come sali biliari.



1-intestino e fegato sintetizzano ApoA-I → associazione con fosfolipidi: **HDL nascente**

2-captazione di lipidi/proteine da residui di VLDL e chilomicroni.
3-captazione colesterolo e lipidi in eccesso dai tessuti (ABCA1): **small HDL₃**

4-Il colesterolo viene esterificato dalla LCAT → **large HDL₃**

5-L'HDL₃ aumenta di dimensione e diventa HDL₂.

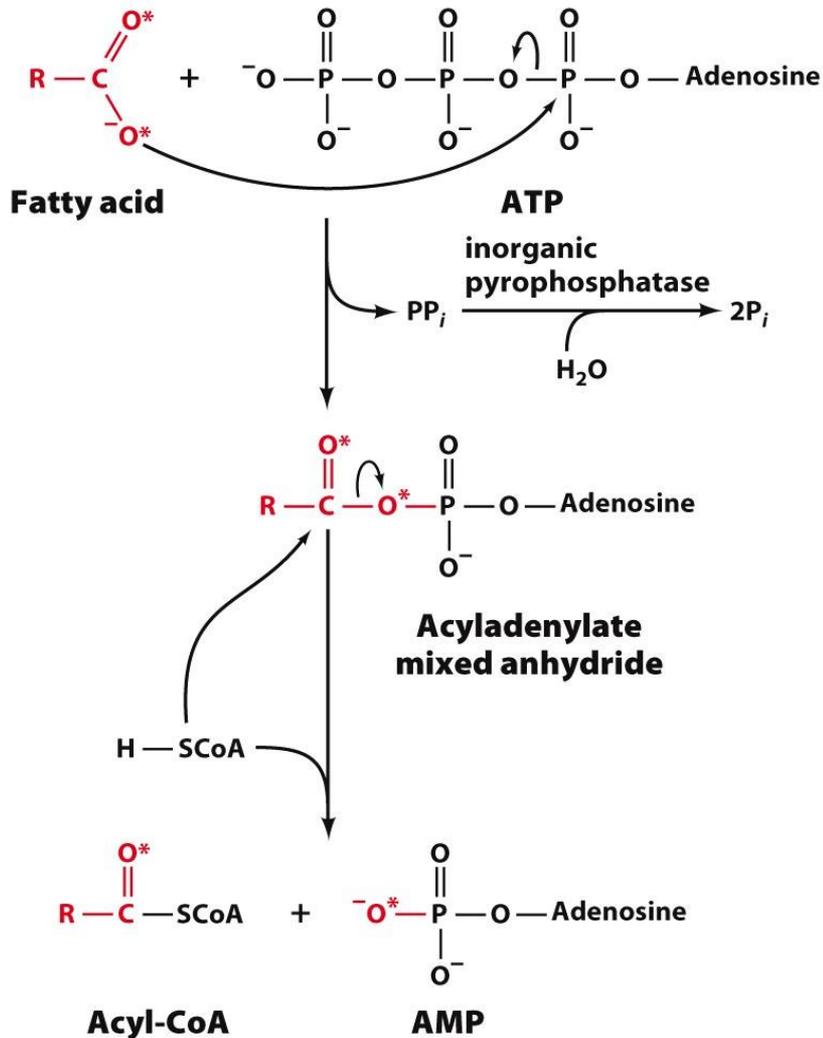
6-L'HDL matura viene captata dal fegato (tramite SR-B1 e CETP), «svuotata» dal colesterolo e rilasciata in circolo come HDL₃.

CATABOLISMO DEGLI ACIDI GRASSI

β -ossidazione degli acidi grassi (degradazione)

- Catabolizzati attraverso un processo ossidativo che rilascia energia libera: **la β -ossidazione**.
- Reazioni enzimatiche che si ripetono per degradare gli acidi grassi rimuovendo 2 unità carboniose alla volta dalla catena.
- Tutta la via di degradazione si può suddividere in 3 principali processi:
 1. **Attivazione degli acidi grassi (nel citosol)**
 2. **Trasporto attraverso la membrana mitocondriale**
 3. **β -ossidazione (nel mitocondrio)**

1 – Attivazione degli Acidi Grassi



Attivati mediante acilazione
ATP-dipendente formando **Acil-CoA** (Acil-CoA sintetasi)

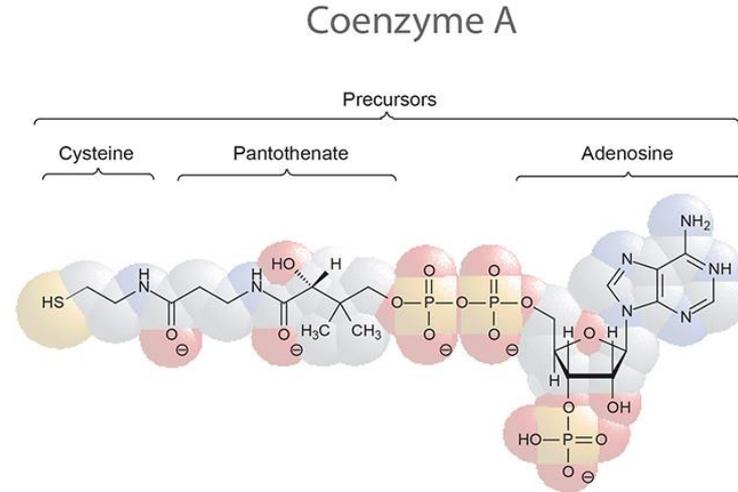
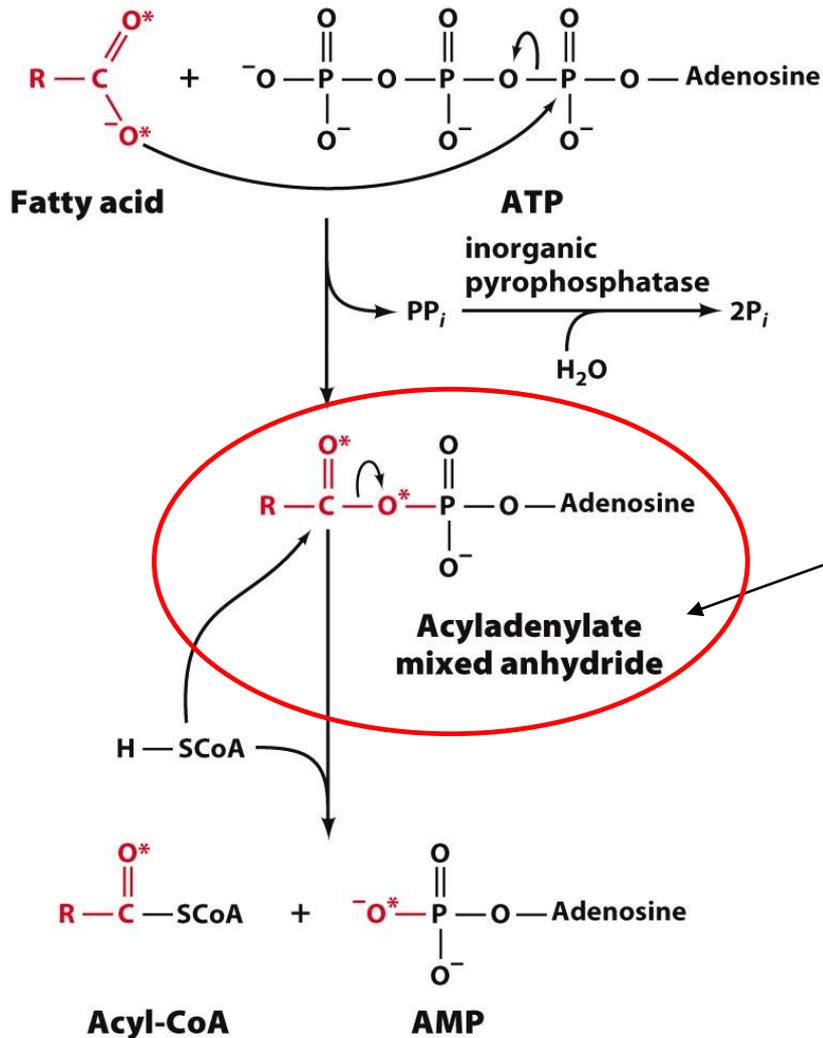


Figure 25-9
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

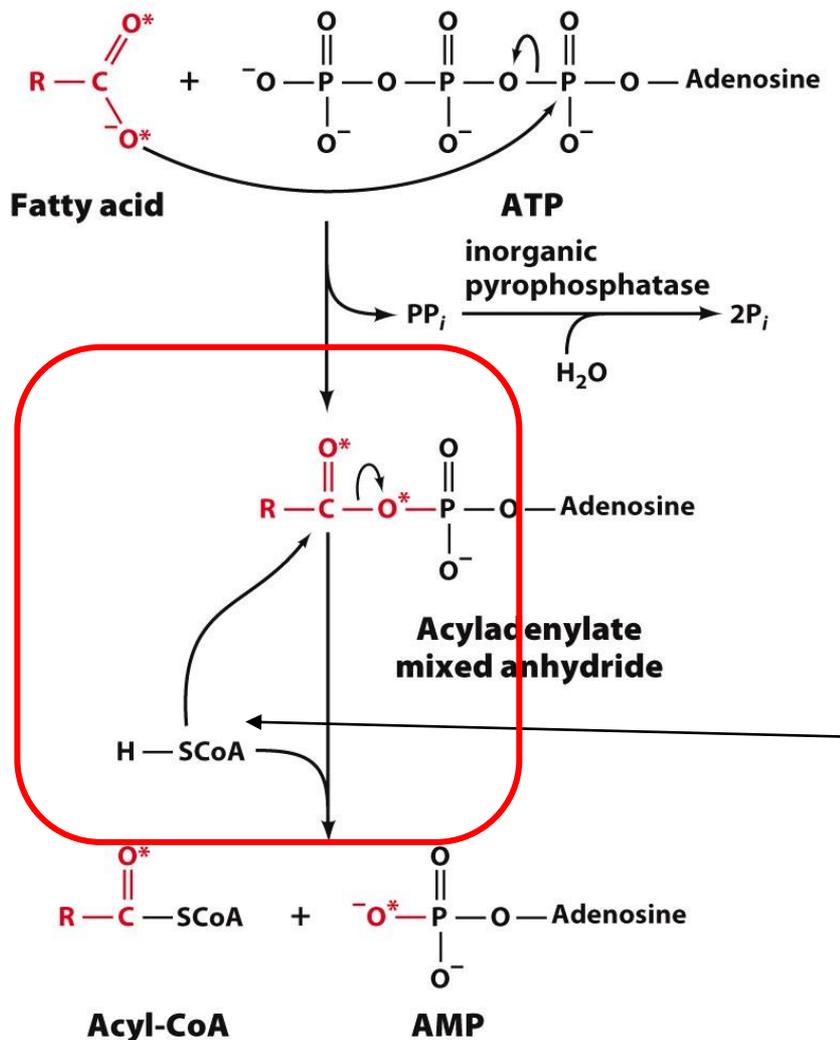
1 – Attivazione degli Acidi Grassi



Attivati mediante acilazione
ATP-dipendente formando **Acil-CoA** (Acil-CoA sintetasi)

La reazione avviene attraverso la
formazione di un intermedio:
anidride mista aciladenilato.

1 – Attivazione degli Acidi Grassi

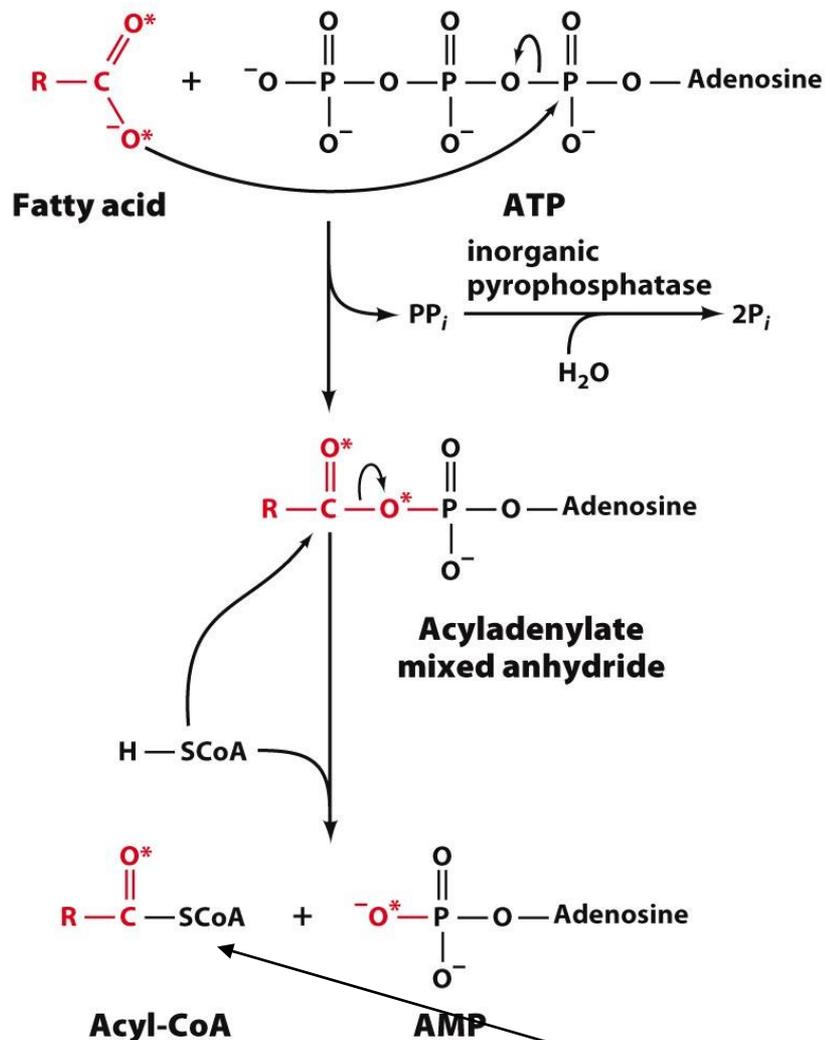


Attivati mediante acilazione ATP-dipendente formando **Acil-CoA** (Acil-CoA sintetasi)

La reazione avviene attraverso la formazione di un intermedio: **anidride mista aciladenilato**.

Il gruppo sulfidrilico del CoA-SH attacca l'anidride formando **Acil-CoA** e AMP.

1 – Attivazione degli Acidi Grassi



Attivati mediante acilazione ATP-dipendente formando **Acil-CoA** (Acil-CoA sintetasi)

La reazione avviene attraverso la formazione di un intermedio: **anidride mista aciladenilato**.

Il gruppo sulfidrilico del CoA-SH attacca l'anidride formando **Acil-CoA** e AMP.

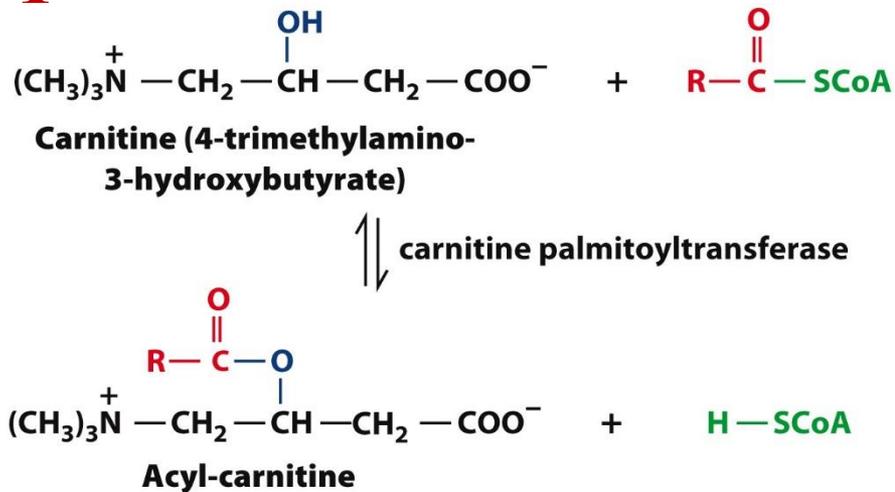
L'energia libera di idrolisi dell'ATP viene mantenuta nel legame tioestere dell'acil-CoA

2 – Trasporto attraverso la membrana mitocondriale

L'acil-CoA (a lunga catena) non può passare la membrana mitocondriale direttamente. Per questo motivo il trasporto avviene in due fasi:

- 1) Reazione dell'Acil-CoA con la carnitina.
- 2) Passaggio attraverso la membrana mitocondriale dell'acil-carnitina.

1



La formazione dell'acil-carnitina ad opera della **carnitina palmitiltrasferasi I** ha una $K_{eq} \sim 1$

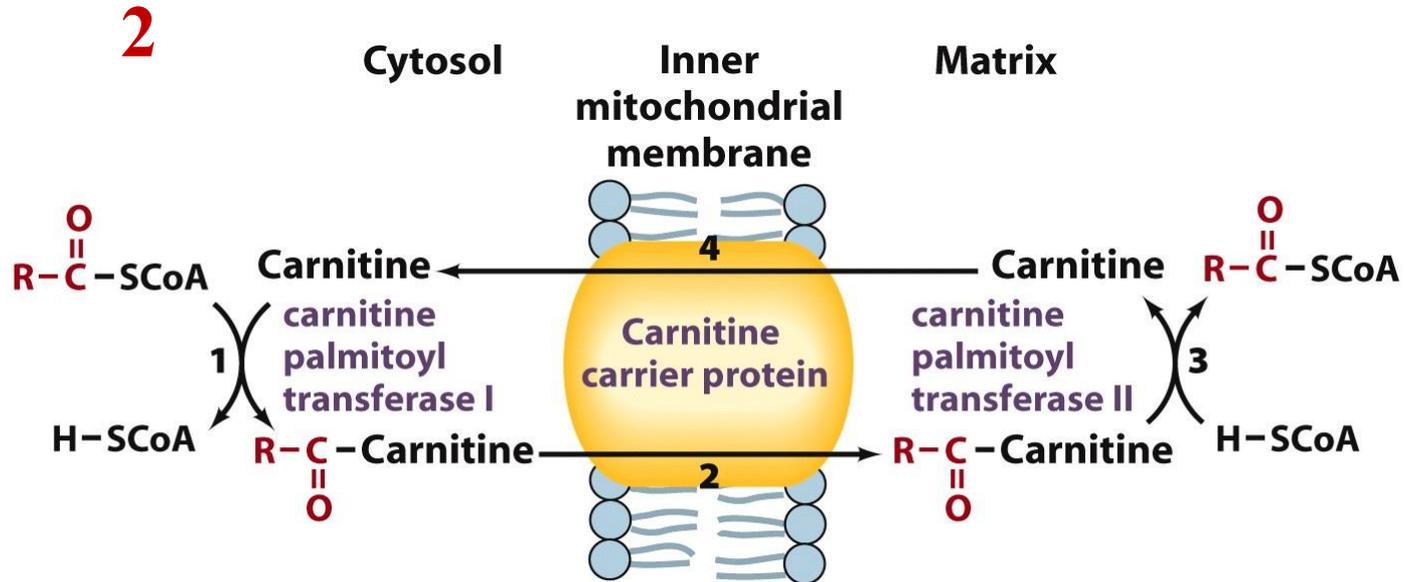


Figure 25-11
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

- a) Il gruppo acilico viene trasferito alla carnitina, liberando CoA-SH nel lato **citosolico**.
- b) L'acil-carnitina viene trasportata attraverso la membrana mitocondriale interna alla matrice ad opera del trasportatore della carnitina che la scambia con una carnitina (torna al citosol).
- c) La carnitina palmitoil trasferasi II trasferisce l'acile dall'acil-carnitina al CoA-SH **mitocondriale** riformando acil-CoA.

3 – β -ossidazione

La degradazione avviene in 4 reazioni:

- 1) Deidrogenazione** dell'acil-CoA tra $C\alpha$ - $C\beta$ con doppio legame trans (acil-CoA deidrogenasi FAD dipendente)
- 2) Idratazione** con formazione di 3-idrossiacil-CoA (enoil-CoA idratasi)
- 3) Deidrogenazione** (ossidazione) del gruppo alcolico a β -chetone (β -chetoacil-CoA; 3-idrossiacil-CoA deidrogenasi)
- 4) Rottura legame $C\alpha$ - $C\beta$** (tiolisi) usando CoA-SH (β -chetoacil-CoA tiolasi o tiolasi) e producendo ACETIL-CoA e ACIL-CoA (-2C).

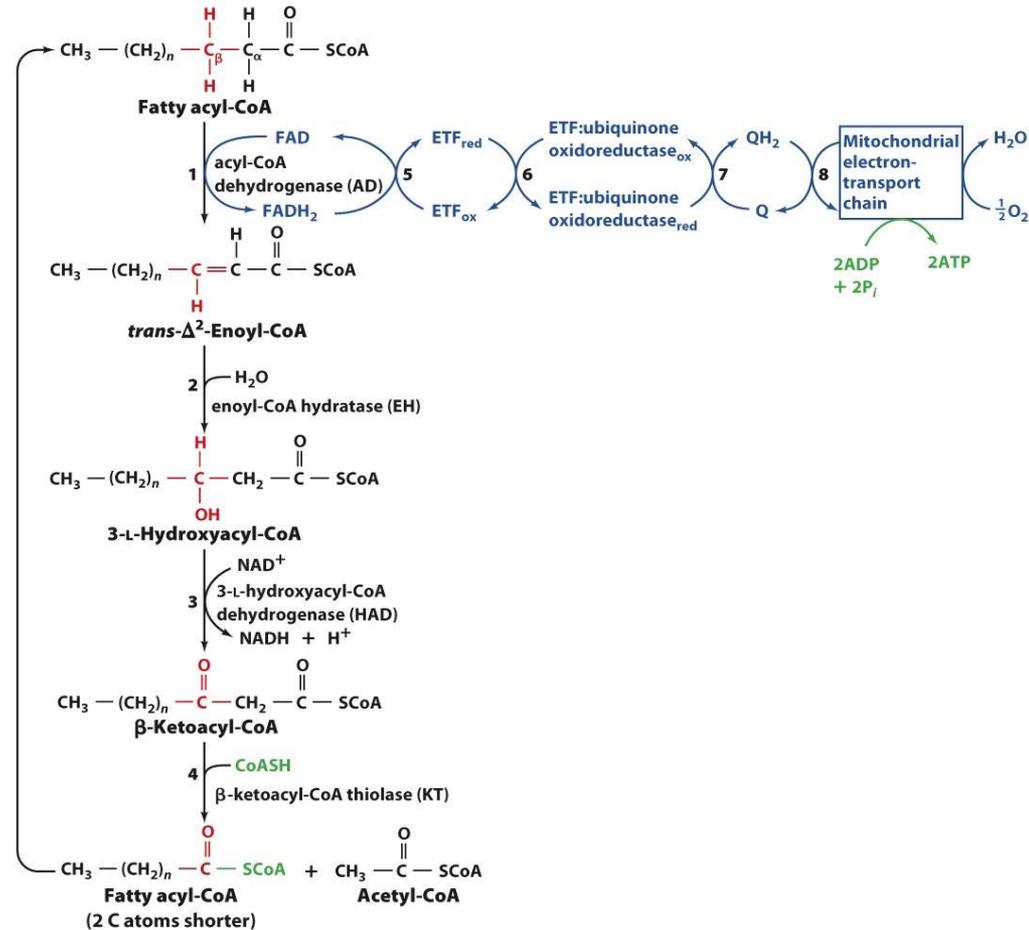
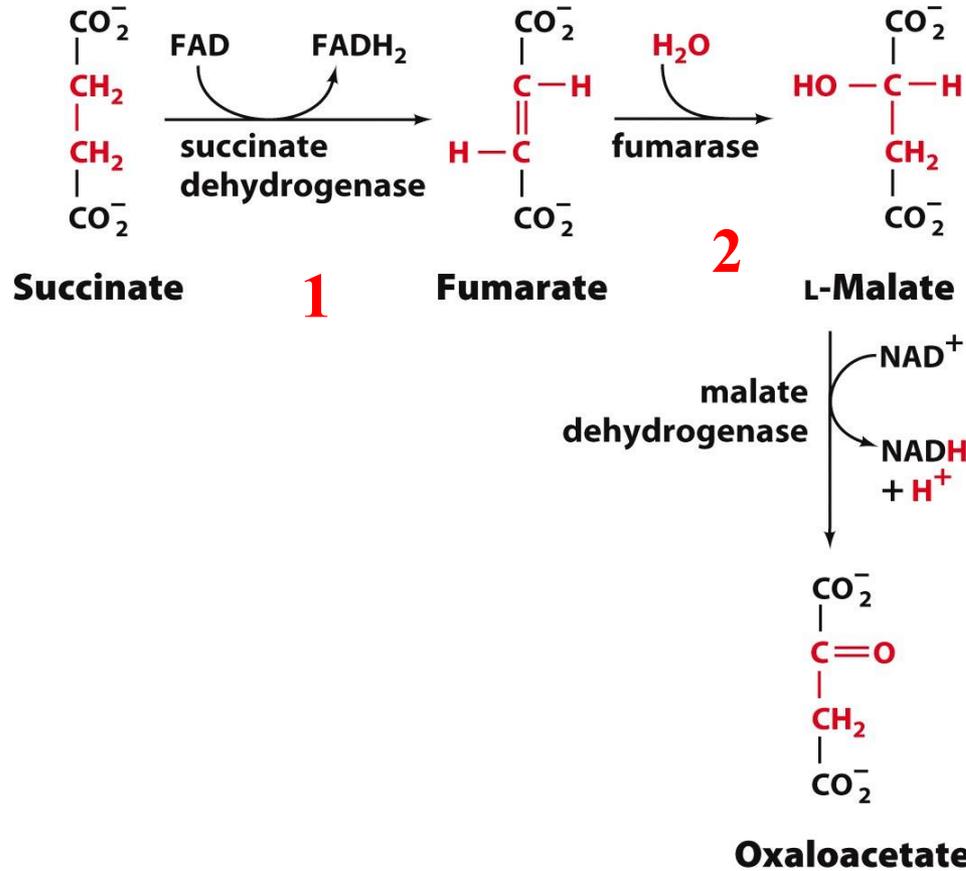
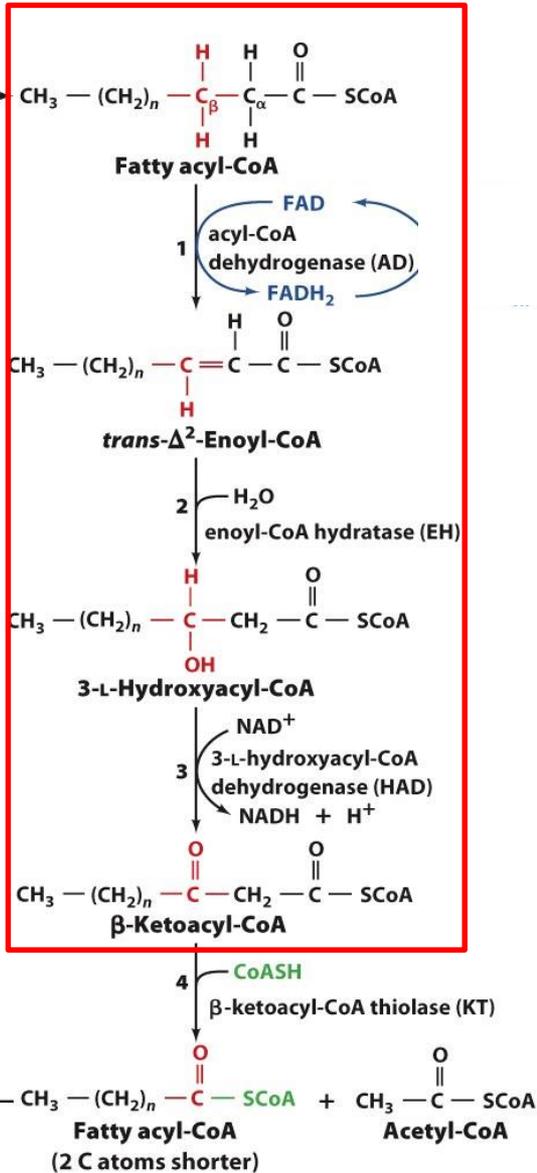


Figure 25-12
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

3 – β-ossidazione



Unnumbered 25 p947
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Figure 25-12
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

3 – β -ossidazione

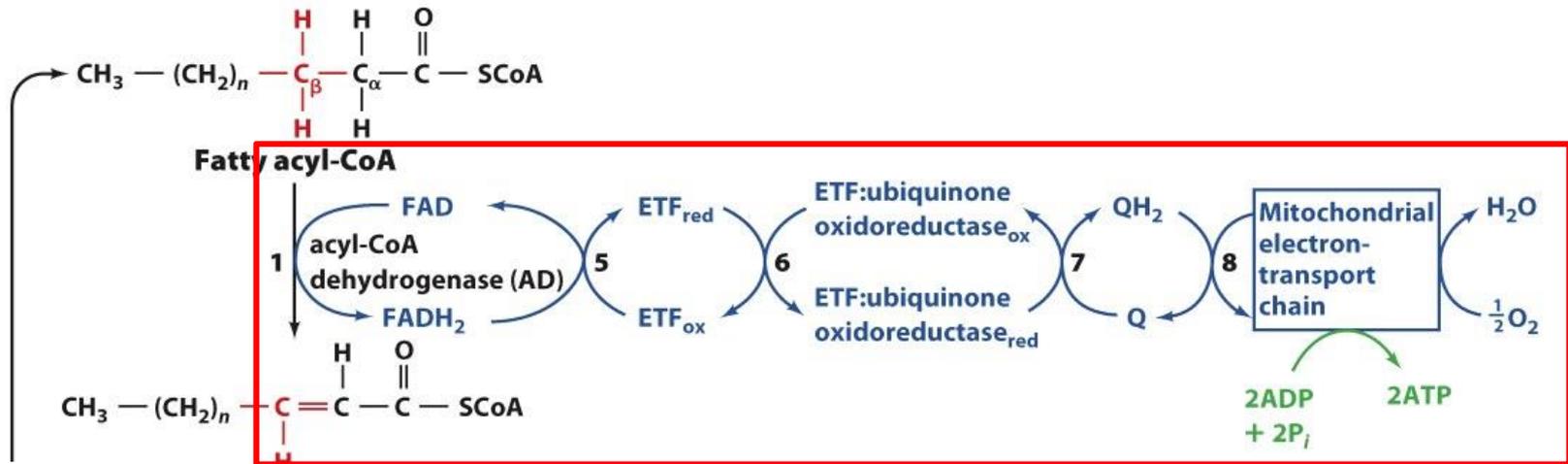
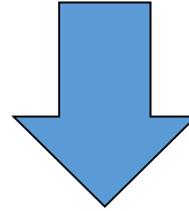


Figure 25-12

© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.



La β -ossidazione, nella prima reazione, è collegata alla catena di trasporto degli elettroni mitocondriale

ETF: flavoproteina che trasferisce gli elettroni

Q: Coenzima Q (CoQ o ubiquinone)

Bilancio della β -ossidazione

Ogni ciclo produce:

- 1) +1 NADH
- 2) +1 FADH₂
- 3) +1 Acetil-CoA \rightarrow ciclo acido citrico \rightarrow +1 FADH₂ + 3 NADH + 1 GTP

Tutti questi potenziali riducenti vengono utilizzati per produrre ATP.

Es. palmitoil-CoA \rightarrow 16 atomi di carbonio

8 cicli di degradazione \rightarrow 7 FADH₂ + 7 NADH + 8 Acetil-CoA

8 AcetylCoA \rightarrow 8 GTP + 24 NADH + 8 FADH₂

Totale: 15 FADH₂ (+22,5 ATP) + 31 NADH (+77,5 ATP) – 2 equivalenti ATP iniziali =
106 ATP

Processo fortemente esoergonico

Acidi grassi insaturi: come ossidarli?

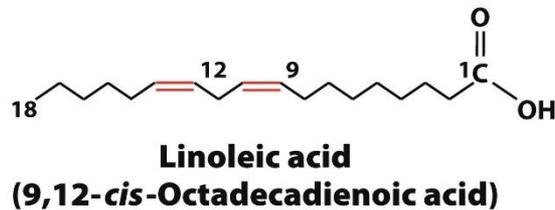
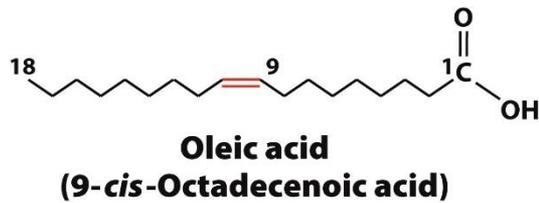


Figure 25-16
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Quasi tutti gli acidi grassi di origine biologica contengono doppi legami *cis*, spesso tra C9-C10 (Δ^9).

Altri doppi legami si trovano ogni 3 atomi di carbonio (non coniugati).

La presenza dei doppi legami pone 3 problemi:

- Presenza di un doppio legame β,γ all'inizio del quarto ciclo.
- Un doppio legame Δ^4 inibisce l'enoil-CoA idratasi.
- Isomerizzazione imprevedibile del 2,5-enoil-CoA da parte della 3,2-enoil-CoA isomerasi

a) Presenza di un doppio legame β,γ all'inizio del quarto ciclo

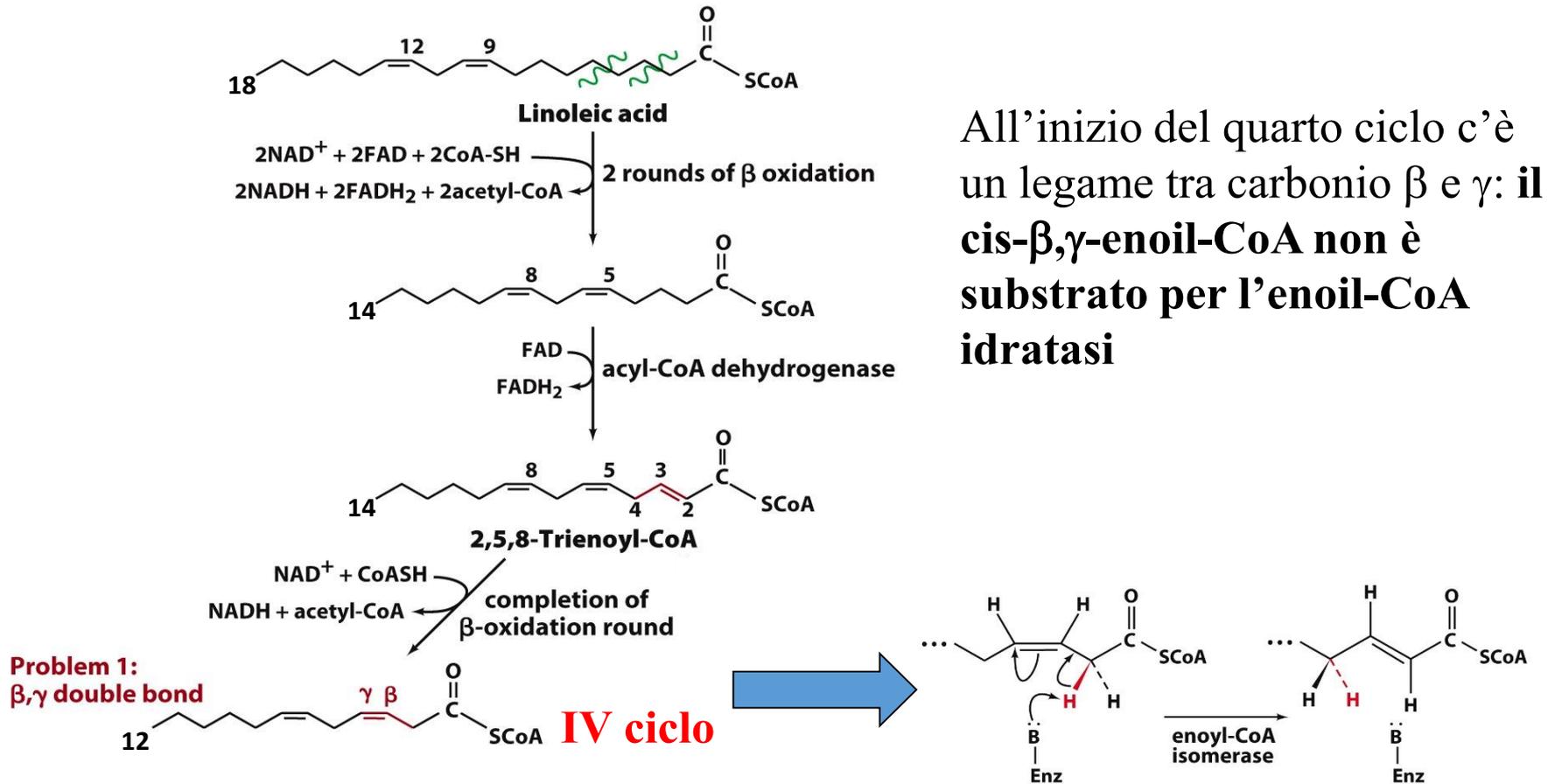
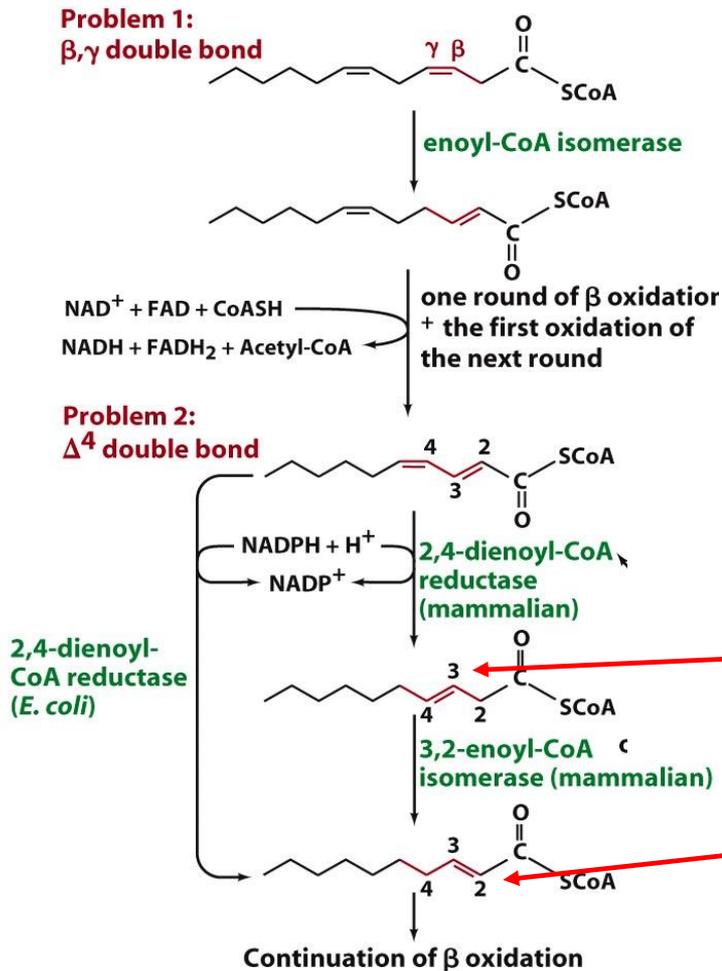


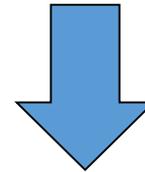
Figure 25-17 part 1
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

La 3,2-enoil-CoA isomerasi trasforma il doppio legame cis- Δ^3 in trans- Δ^2 : la β -ossidazione può proseguire

b) Un doppio legame Δ^4 inibisce l'enoil-CoA idratasi



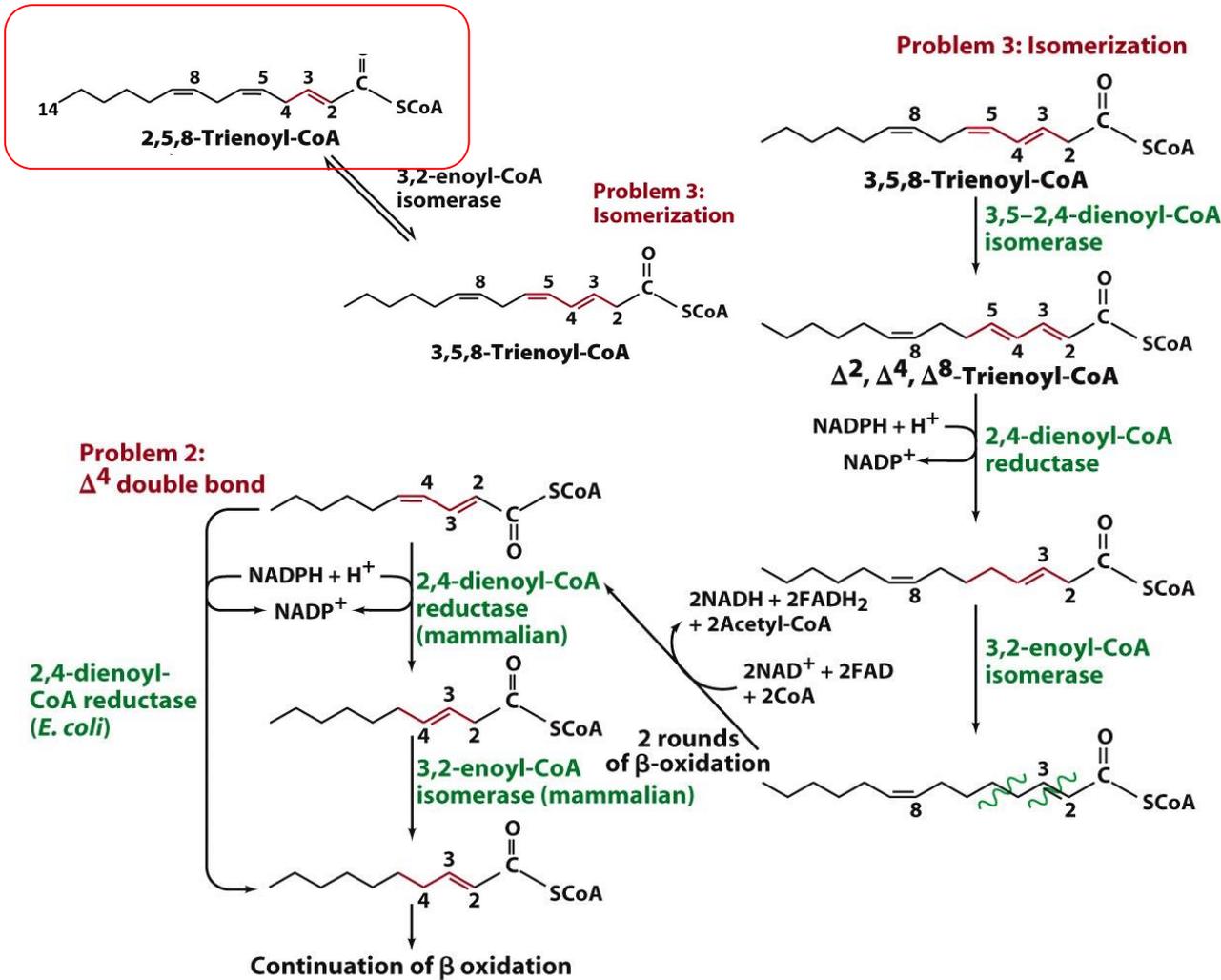
Al quinto ciclo di ossidazione si forma un 2,4-dienoil-CoA (coniugato): **substrato parzialmente inadatto per la enoil-CoA idratasi**



La 2,4-dienoil-CoA reductasi produce un doppio legame Δ^3 ...

...isomerizzato a Δ^2 dalla 3,2-enoil-CoA isomerasi

c) Isomerizzazione del 2,5-enoil-CoA da parte della 3,2-enoil-CoA isomerasi



La reazione catalizzata dalla 3,2-enoil-CoA isomerasi è reversibile: quando sono presenti doppi legami in C dispari, il legame in C2 può essere isomerizzato in C3 (diene C3-C5).

- 1) Il diene 3,5 viene isomerizzato a 2,4
- 2) La reductasi forma il doppio legame in C3
- 3) L'isomerasi lo «sposta» in C2

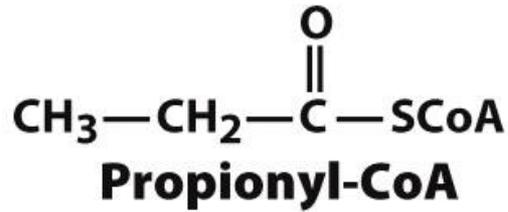
Riassumendo...

Nel caso di acidi grassi insaturi:

- 1) Se il doppio legame è in posizione 3, la 3,2-isomerasi lo «sposta» in posizione 2 → β -ossidazione
- 2) Se c'è un diene coniugato 2-4, i due legami vengono ridotti dalla 2,4-dienoil-CoA reductasi e lo riforma in C3 → isomerizzazione in C2 come sopra → β -ossidazione
- 3) Se c'è un diene coniugato 3-5, isomerizzazione a 2,4 e poi come punto 2 (riduzione/formazione in C3 ed isomerizzazione in C2) → β -ossidazione

Ossidazione degli acidi grassi a catena dispari

La maggior parte degli acidi grassi ha un numero pari di atomi di carbonio. Piante ed organismi marini producono, però, sintetizzano acidi grassi con numero dispari di atomi di carbonio.



L'ultimo ciclo della β -ossidazione produrrà **propionil-CoA** (comune ad altre vie metaboliche)

Qual è il suo destino?

Il propionil-CoA viene convertito a succinil-CoA

3 reazioni:

- 1) Carbossilazione ATP-dipendente
- 2) Racemizzazione da isomero S ad R
- 3) Isomerizzazione del metilmalonil-CoA a succinil-CoA

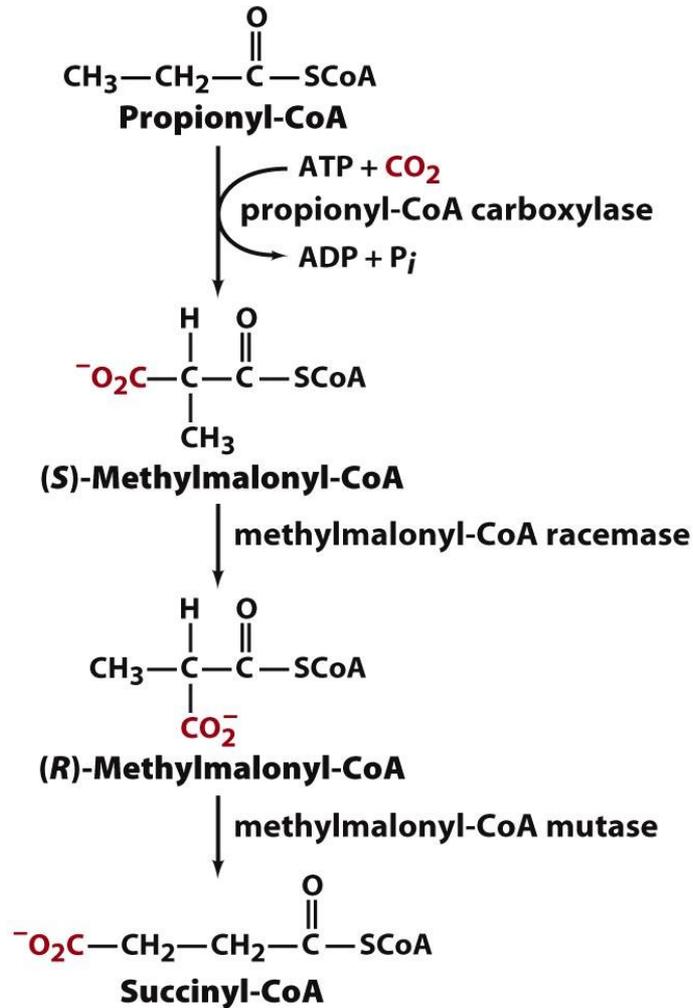
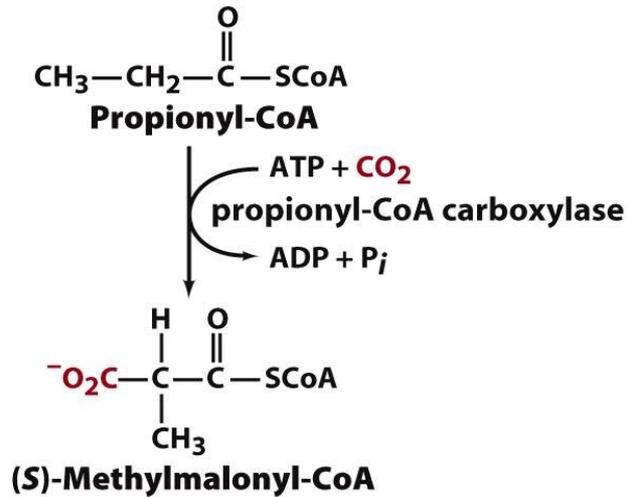


Figure 25-18

Il propionil-CoA viene convertito a succinil-CoA

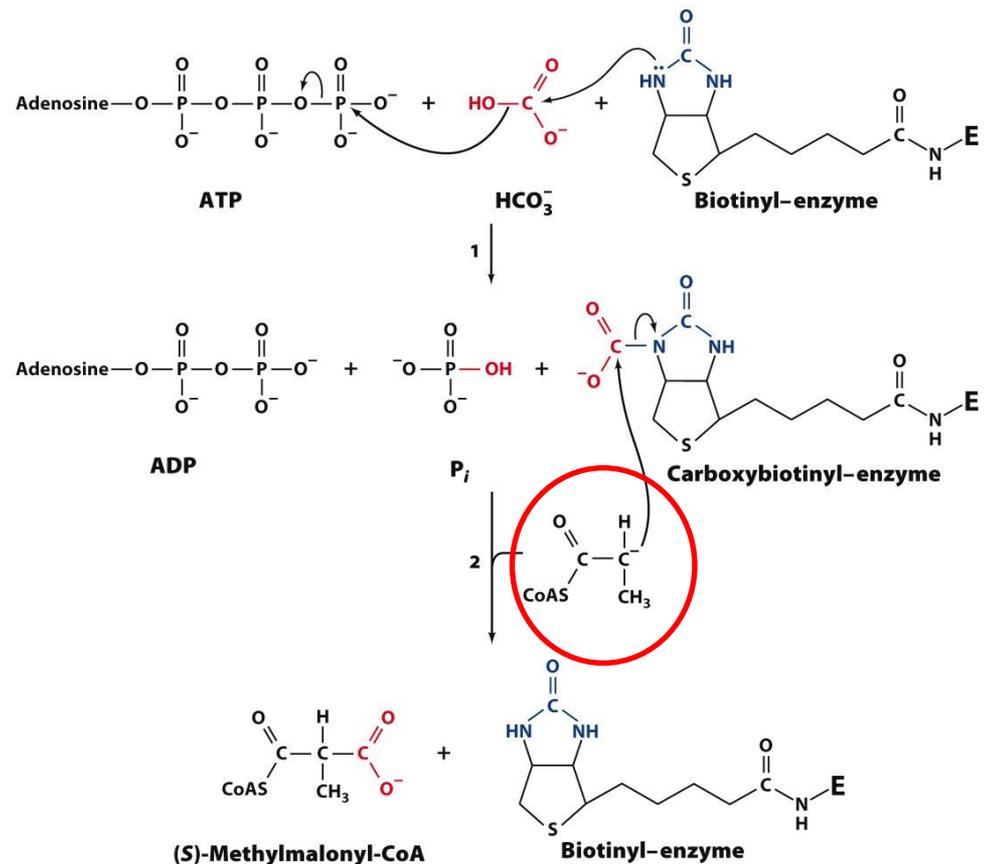


Reazione in 2 step:

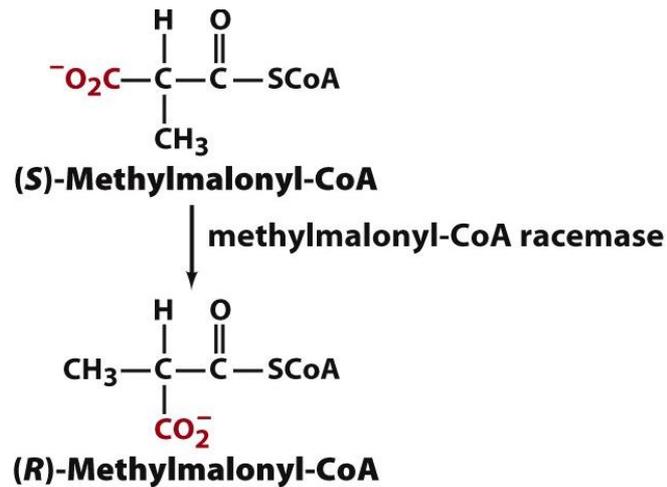
1) **Carbossilazione della biotina**, partendo da bicarbonato, a spese di 1 ATP

2) **Trasferimento stereospecifico** del gruppo carbossilico attivato al propionil-CoA formando (S)-Metilmalonyl-CoA

1) Carbossilazione ATP-dipendente

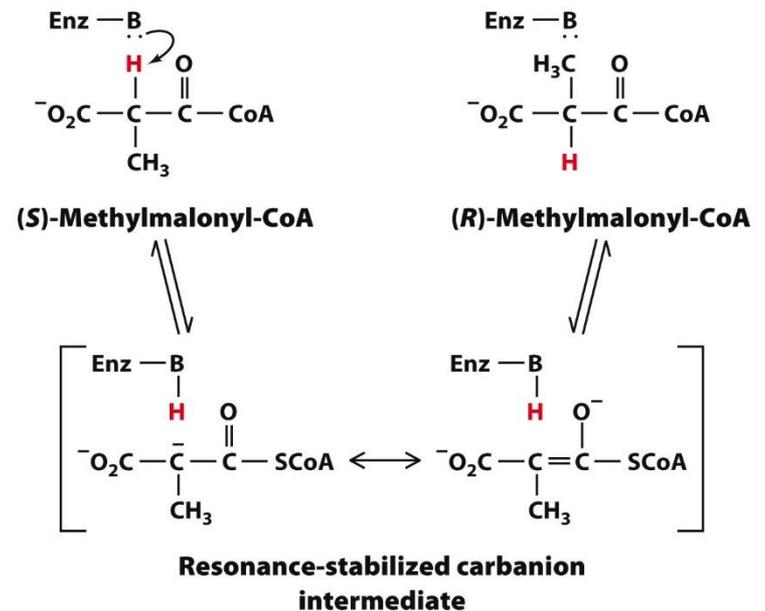


Il propionil-CoA viene convertito a succinil-CoA



Il cambiamento di conformazione produce l'**isomero R** che è **substrato del successivo enzima**, la metilmalonil-CoA mutasi

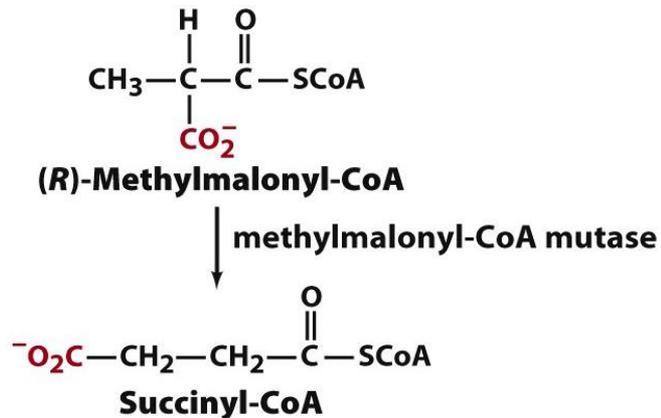
2) Racemizzazione da isomero S ad R



Unnumbered 25 p953
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

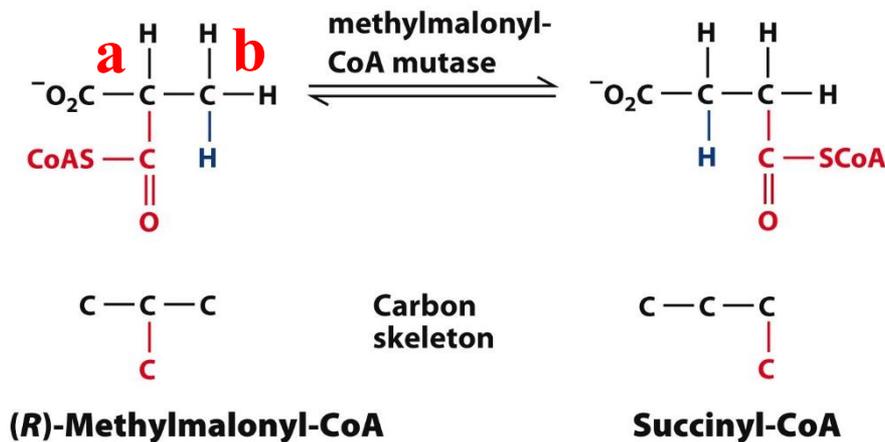
Avviene, probabilmente, tramite la promozione del carattere acido dell'H in α → carbanione stabilizzato per risonanza

Il propionil-CoA viene convertito a succinil-CoA



3) Isomerizzazione del metilmalonil-CoA a succinil-CoA

Figure 25-18
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.



L'enzima ha come cofattore la 5'-deossiadenosilcobalamina (AdoCbl), un derivato della vit. B₁₂ (cobalamina)
Catalizza il trasferimento del gruppo $-\text{C}=\text{O}-\text{SCoA}$ dal carbonio «a» a quello «b» adiacente

Figure 25-20
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

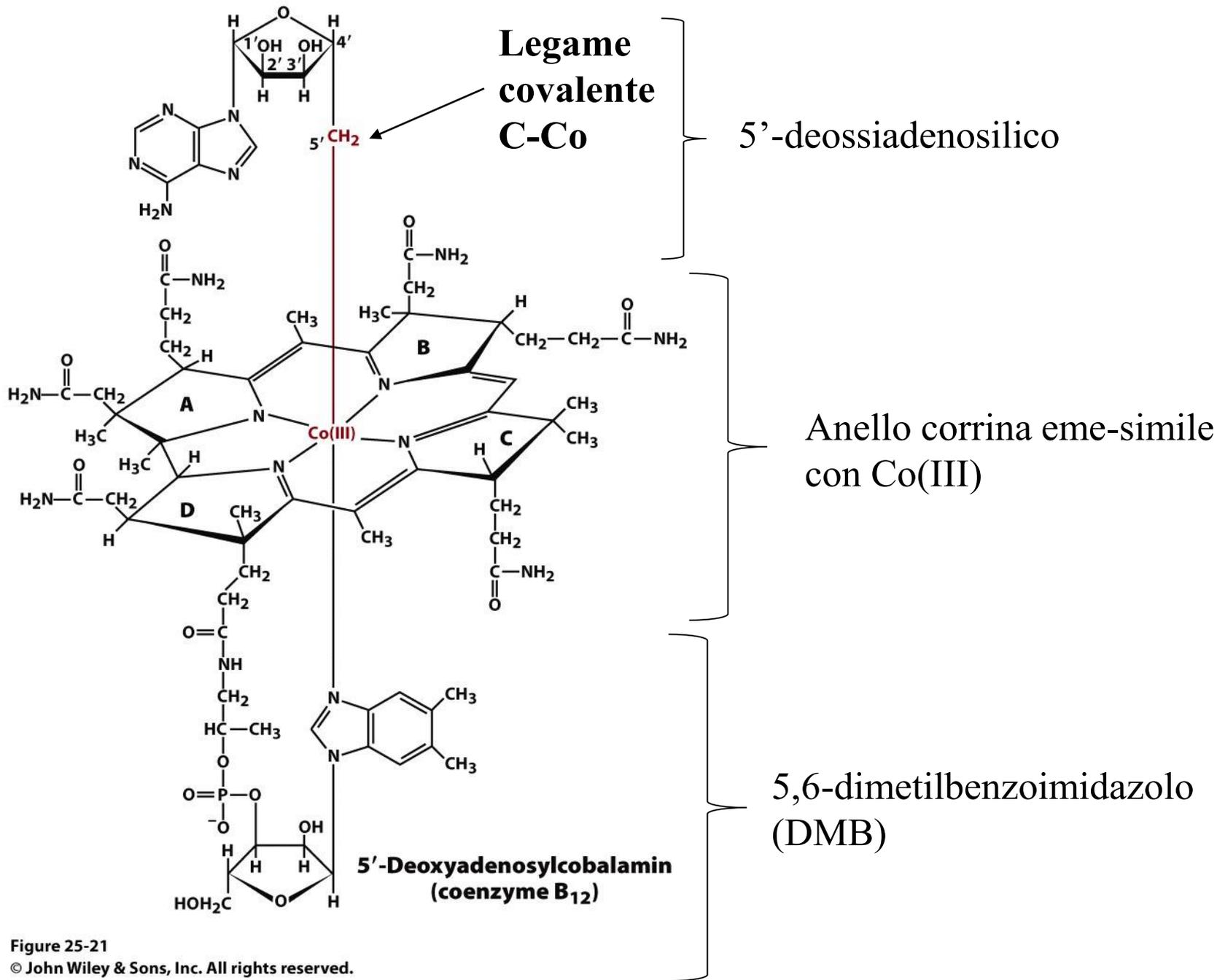


Figure 25-21

© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Come funziona l'enzima?

Tramite la formazione di intermedi radicalici:

1) Scissione omolitica del legame C-Co della cobalamina → formazione di un **radicale adenosilico**

2) Estrazione di un idrogeno vicinale al gruppo -COSCoA e formazione del radicale malonil-CoA

3) Riarrangiamento della molecola attraverso radicale ossiciclopropilico

4) Il radicale riarrangiato attacca il gruppo 5'-deossiadenosilico e diventa succinil-CoA

Il succinil-CoA prodotto viene trasformato a malato e poi a piruvato

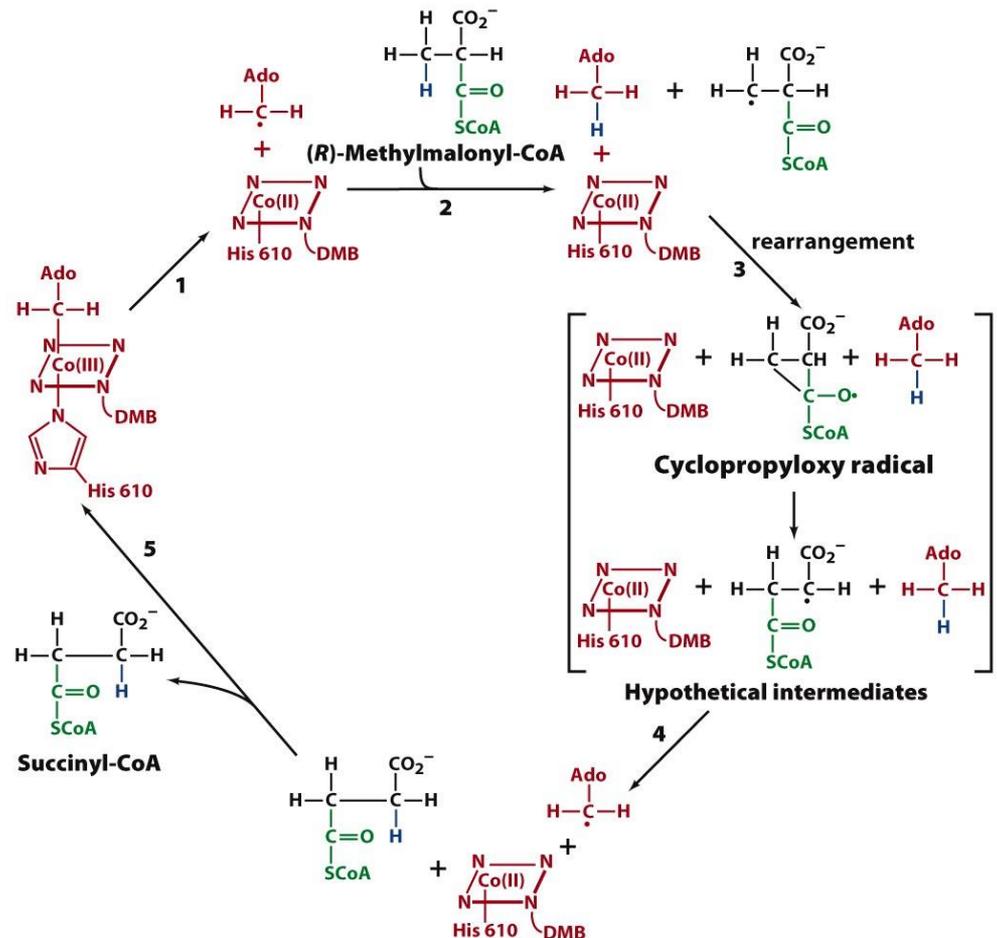
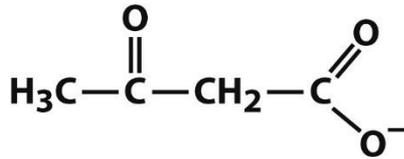


Figure 25-23
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

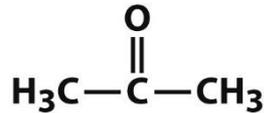
I corpi chetonici

L'acetil-CoA prodotto dalla β -ossidazione può:

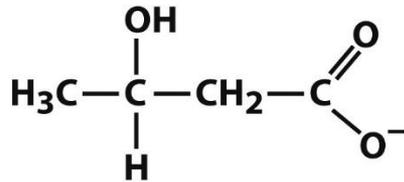
- 1) essere ossidato nel ciclo dell'acido citrico per dare altra energia.
- 2) Venire convertito in **acetoacetato** o **β -idrossibutirrato** tramite chetogenesi → **corpi chetonici**



Acetoacetate



Acetone



D- β -Hydroxybutyrate

- Importanti carburanti metabolici per tessuti periferici come cuore e muscolo.
- Fonte energetica per il cervello a digiuno (i lipidi no passano la BBB).

La formazione di acetoacetato avviene in 3 reazioni:

- 1) **Condensazione** di **due** molecole di **acetil-CoA** ad opera della tiolasi (acetil-CoA acetil trasferasi)
- 2) **Condensazione** dell'acetoacetil-CoA con una **terza molecola** di acetil-CoA ad opera della HMG-CoA sintasi
- 3) L'HMG-CoA è **degradato** ad **acetoacetato e acetil-CoA** dalla HMG-CoA liasi (scissione mista aldolica-estere di Claisen)

Nota: l'HMG-CoA è un precursore del colesterolo, ma l'HMG-CoA liasi si trova nel mitocondrio.

L'acetoacetato (β -chetoacido) può andare incontro a decarbossilazione spontanea (acetone+CO₂)

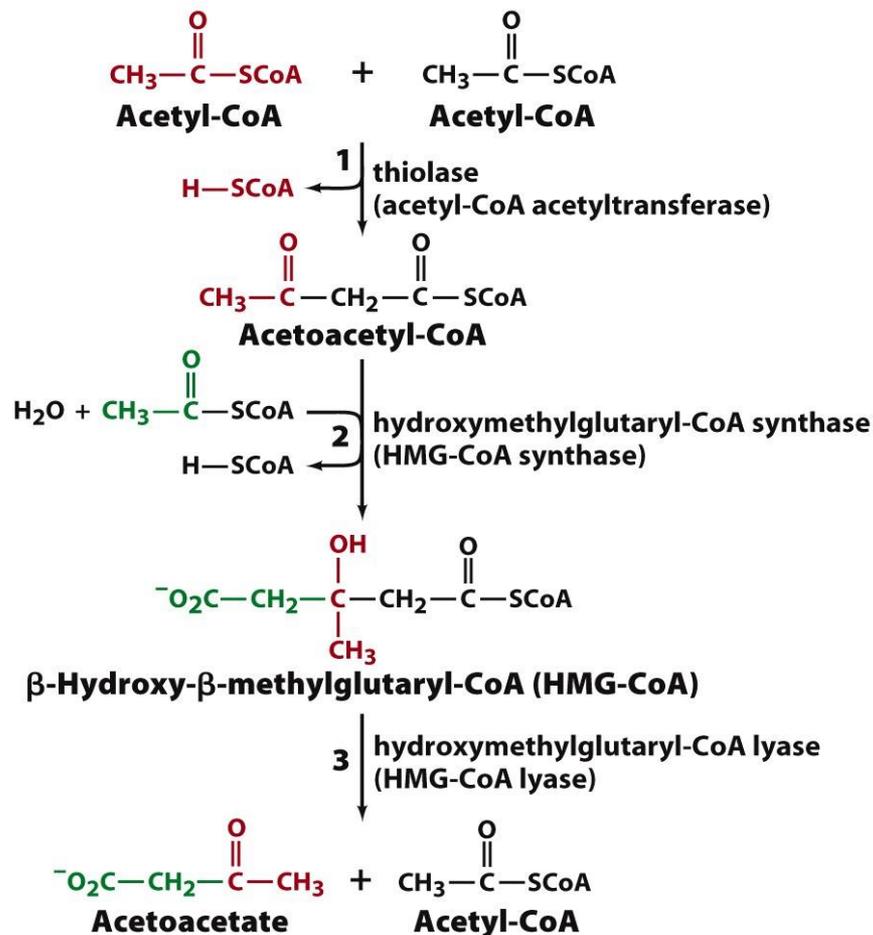
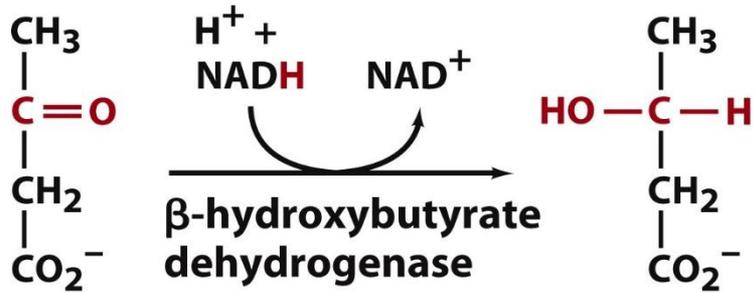


Figure 25-26
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.



Acetoacetate

D-β-Hydroxybutyrate

Unnumbered 25 p960
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Il fegato rilascia in circolo i corpi chetonici da usare come fonte energetica

Questi composti vengono **convertiti a 2 molecole di acetil-CoA** nel tessuto

L'acetoacetato può essere convertito a β-idrossibutirrato tramite **riduzione enzimatica**

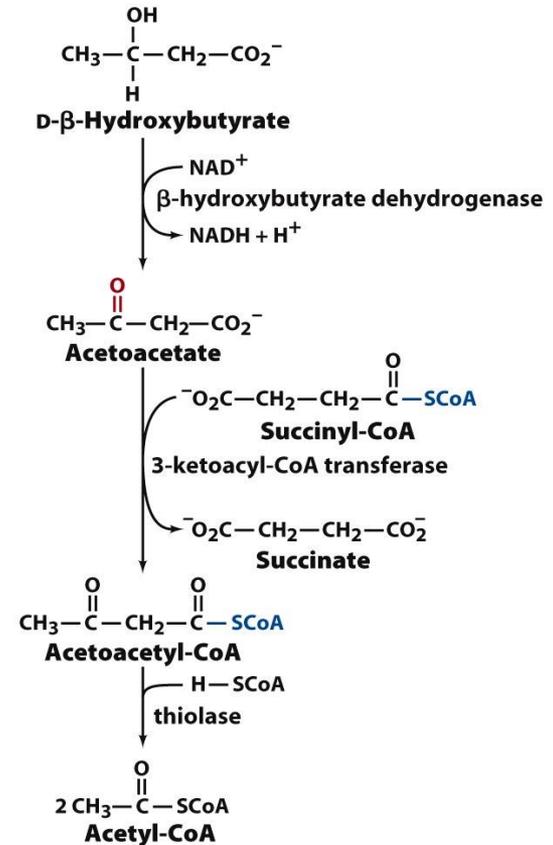


Figure 25-27
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Quando avviene la produzione di corpi chetonici?

In condizioni normali e con una dieta equilibrata, i corpi chetonici vengono prodotti in piccola quantità (l'acetyl-CoA è usato dal ciclo dell'acido citrico).

I corpi chetonici vengono prodotti in **eccesso** durante il **diggiuno** e nel **diabete**.

Digiuno prolungato → aumento di gluconeogenesi e β -ossidazione → accumulo acetyl-CoA → corpi chetonici

Diabete: malattia caratterizzata dalla mancata/minor produzione, o dalla diminuita efficacia d'azione, di insulina (ormone che regola l'assorbimento di glucosio).

Le cellule «muoiono di fame» perché il glucosio non entra nelle cellule: la gluconeogenesi, l'idrolisi dei triacilgliceroli, la β -ossidazione e quindi la formazione di corpi chetonici risulta accelerata.