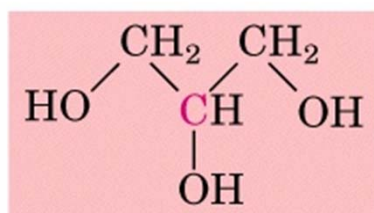


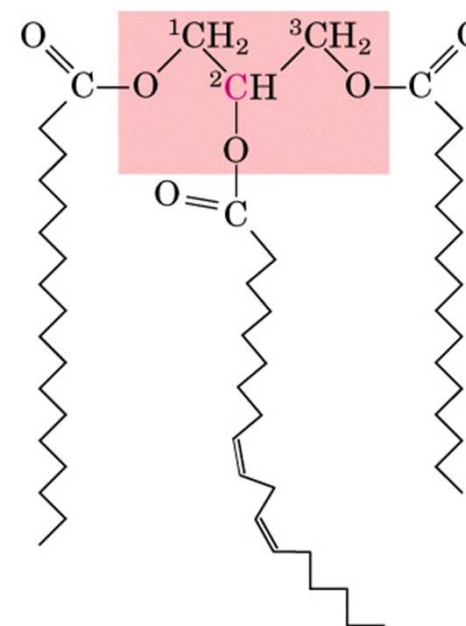
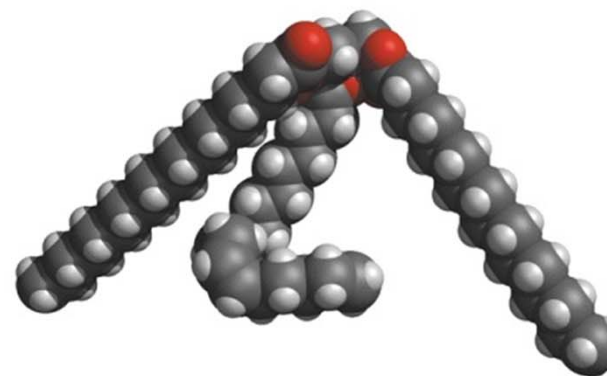
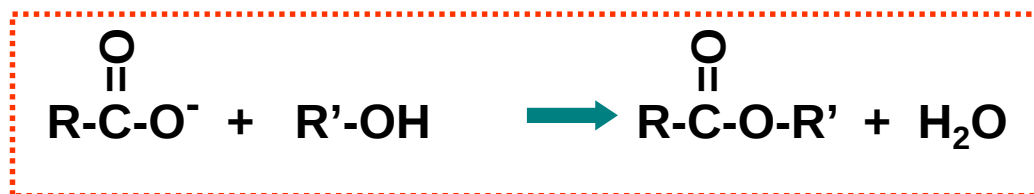
METABOLISMO DEI LIPIDI

STRUTTURA DEI TRIACILGLICEROLI

- Molecole non polari (grassi neutri)
- insolubili in H₂O



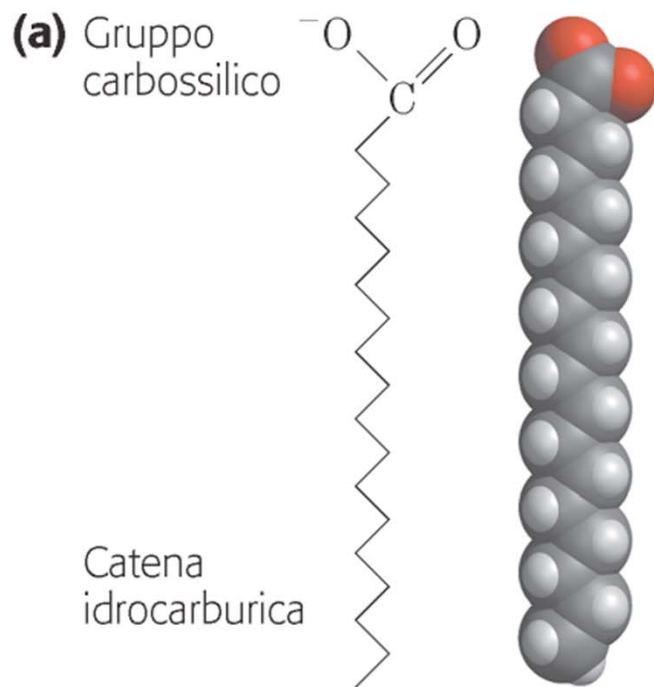
Glycerol



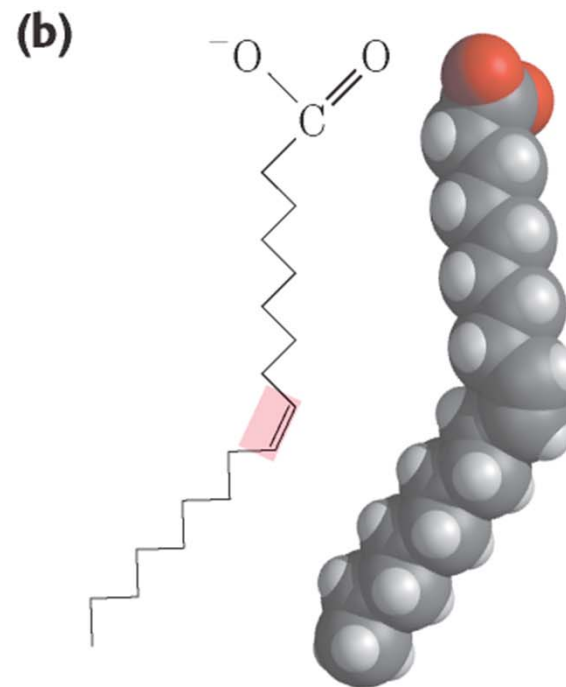
1-Stearoyl, 2-linoleoyl, 3-palmitoyl glycerol,
a mixed triacylglycerol

Acidi grassi: acidi carbossilici con catena idrocarburica di lunghezza variabile (da 4 a 36 atomi di carbonio)

Acidi grassi saturi



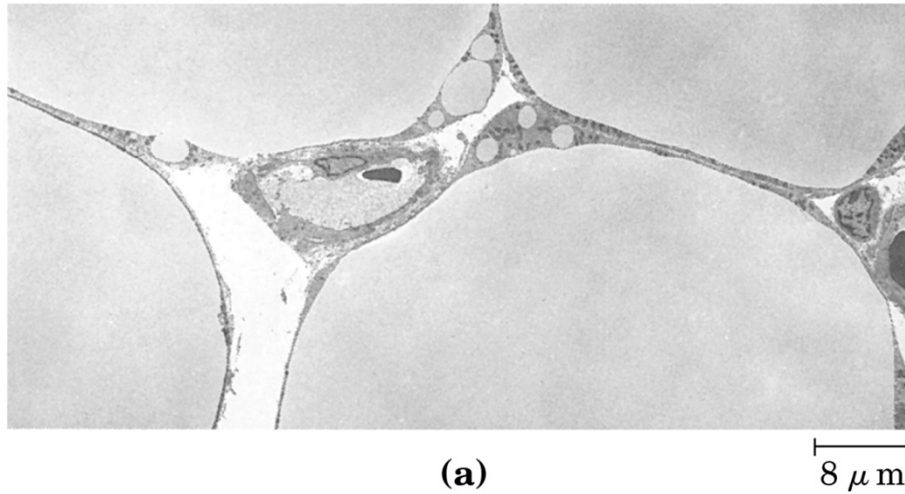
Acidi grassi insaturi



Alcuni acidi grassi presenti in natura

Carbon skeleton	Structure*	Systematic name [†]	Common name (derivation)	Melting point (°C)
12:0	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COOH	<i>n</i> -Dodecanoic acid	Lauric acid (Latin <i>laurus</i> , "laurel plant")	44.2
14:0	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COOH	<i>n</i> -Tetradecanoic acid	Myristic acid (Latin <i>Myristica</i> , nutmeg genus)	53.9
16:0	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COOH	<i>n</i> -Hexadecanoic acid	Palmitic acid (Latin <i>palma</i> , "palm tree")	63.1
18:0	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COOH	<i>n</i> -Octadecanoic acid	Stearic acid (Greek <i>stear</i> , "hard fat")	69.6
20:0	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ COOH	<i>n</i> -Eicosanoic acid	Arachidic acid (Latin <i>Arachis</i> , legume genus)	76.5
24:0	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ COOH	<i>n</i> -Tetracosanoic acid	Lignoceric acid (Latin <i>lignum</i> , "wood" + <i>cera</i> , "wax")	86.0
16:1(Δ ⁹)	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	<i>cis</i> -9-Hexadecenoic acid	Palmitoleic acid	-0.5
18:1(Δ ⁹)	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	<i>cis</i> -9-Octadecenoic acid	Oleic acid (Latin <i>oleum</i> , "oil")	13.4
18:2(Δ ^{9,12})	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	<i>cis</i> -, <i>cis</i> -9,12-Octadecadienoic acid	Linoleic acid (Greek <i>linon</i> , "flax")	-5
18:3(Δ ^{9,12,15})	CH ₃ CH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	<i>cis</i> -, <i>cis</i> -, <i>cis</i> -9,12,15-Octadecatrienoic acid	α-Linolenic acid	-11
20:4(Δ ^{5,8,11,14})	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH=CHCH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₃ COOH	<i>cis</i> -, <i>cis</i> -, <i>cis</i> -, <i>cis</i> -5,8,11,14-Icosatetraenoic acid	Arachidonic acid	-49.5

**Acidi grassi
essenziali**



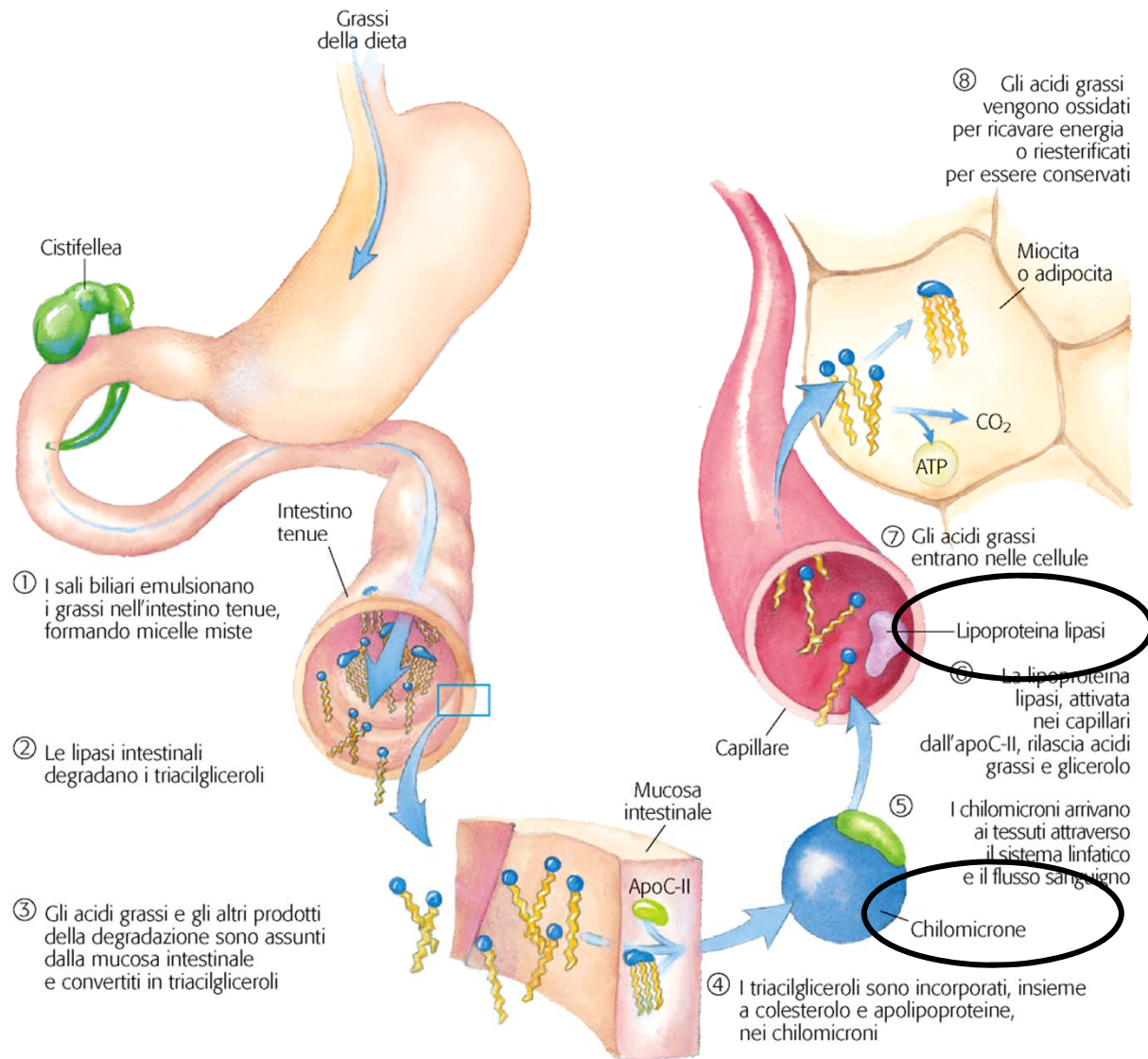
Gli adipociti conservano grandi quantità di triacilgliceroli sotto forma di gocce di grasso che riempiono quasi completamente la cellula

Rispetto ai polisaccaridi, i triacilgliceroli sono più vantaggiosi come depositi energetici perché:

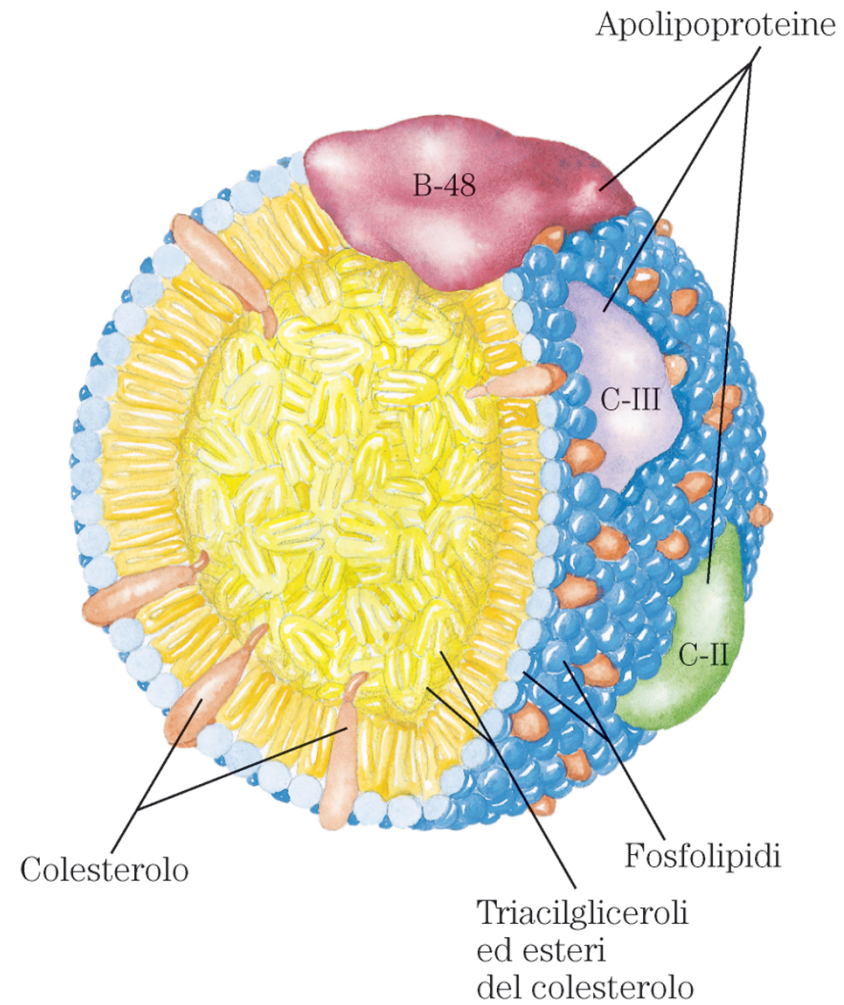
- Gli atomi di C degli acidi grassi sono più ridotti → + energia dalla loro ossidazione!**
- Non sono associati a molecole di H₂O (i polisaccaridi di deposito contengono 2 g di H₂O/1 g!)**

Fonti di acidi grassi (liberi o esterificati al glicerolo, triacilgliceroli):

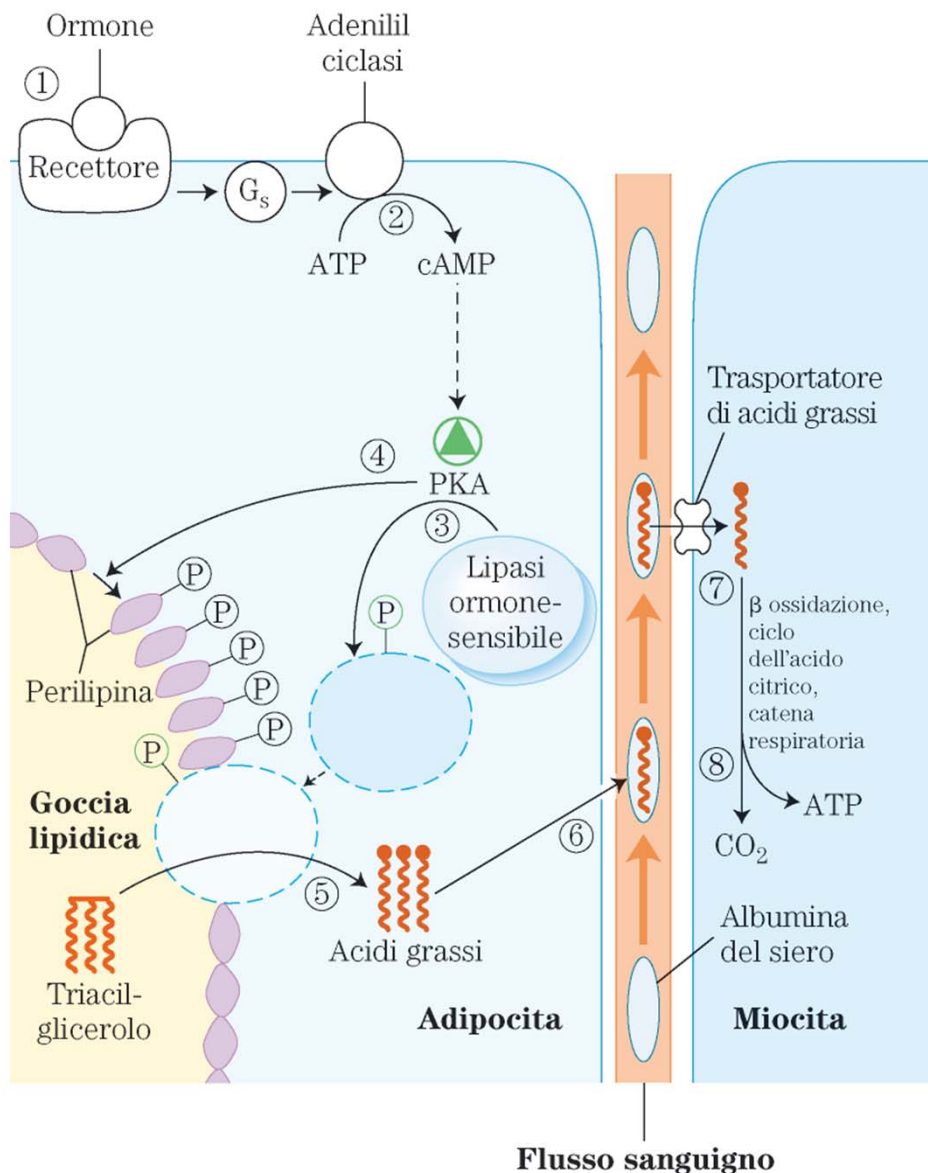
- grassi della dieta (circa il 40% dell'energia giornaliera)
- lipidi di deposito (presenti nel tessuto adiposo)



Struttura molecolare di un chilomicrone



Mobilizzazione dei triacilgliceroli dal tessuto adiposo

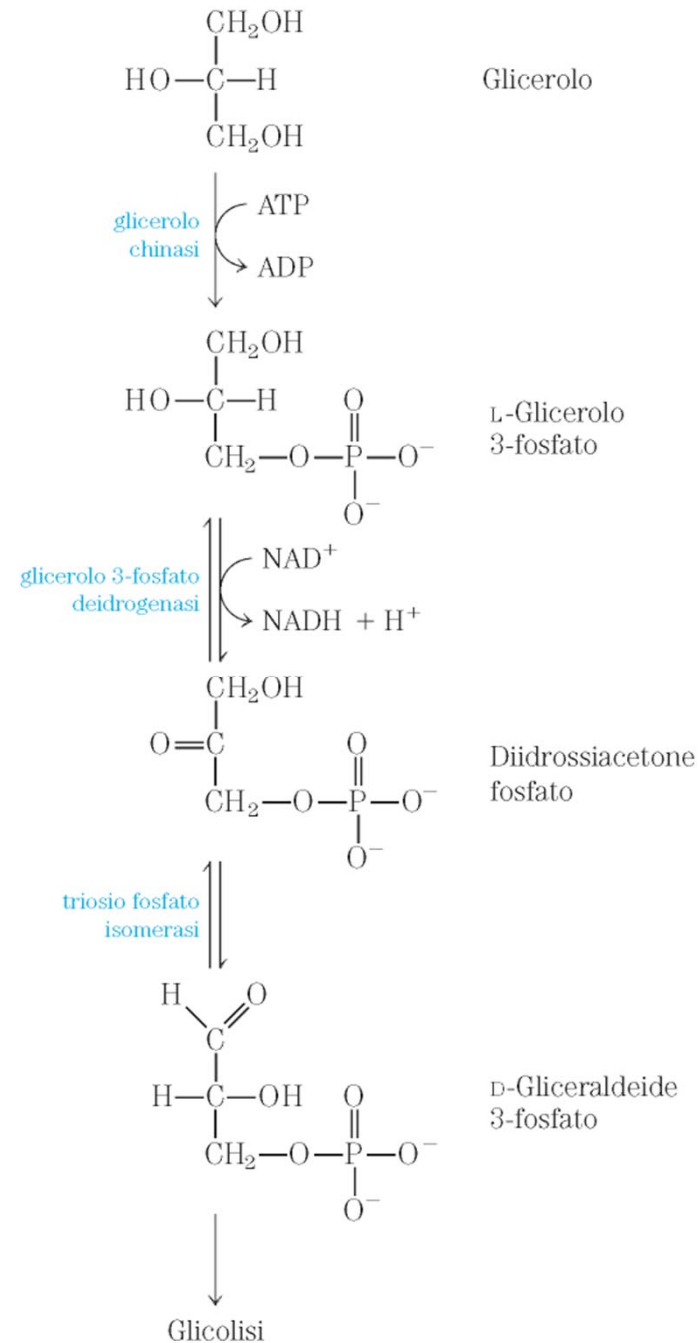


Bassa concentrazione di glucosio nel sangue determina:

- Rilascio di glucagone
- Attivazione della triacilglicerolo lipasi ormone-sensibile
- Gli acidi grassi raggiungono le cellule bersaglio legati all'albumina e vengono ossidati per produrre energia

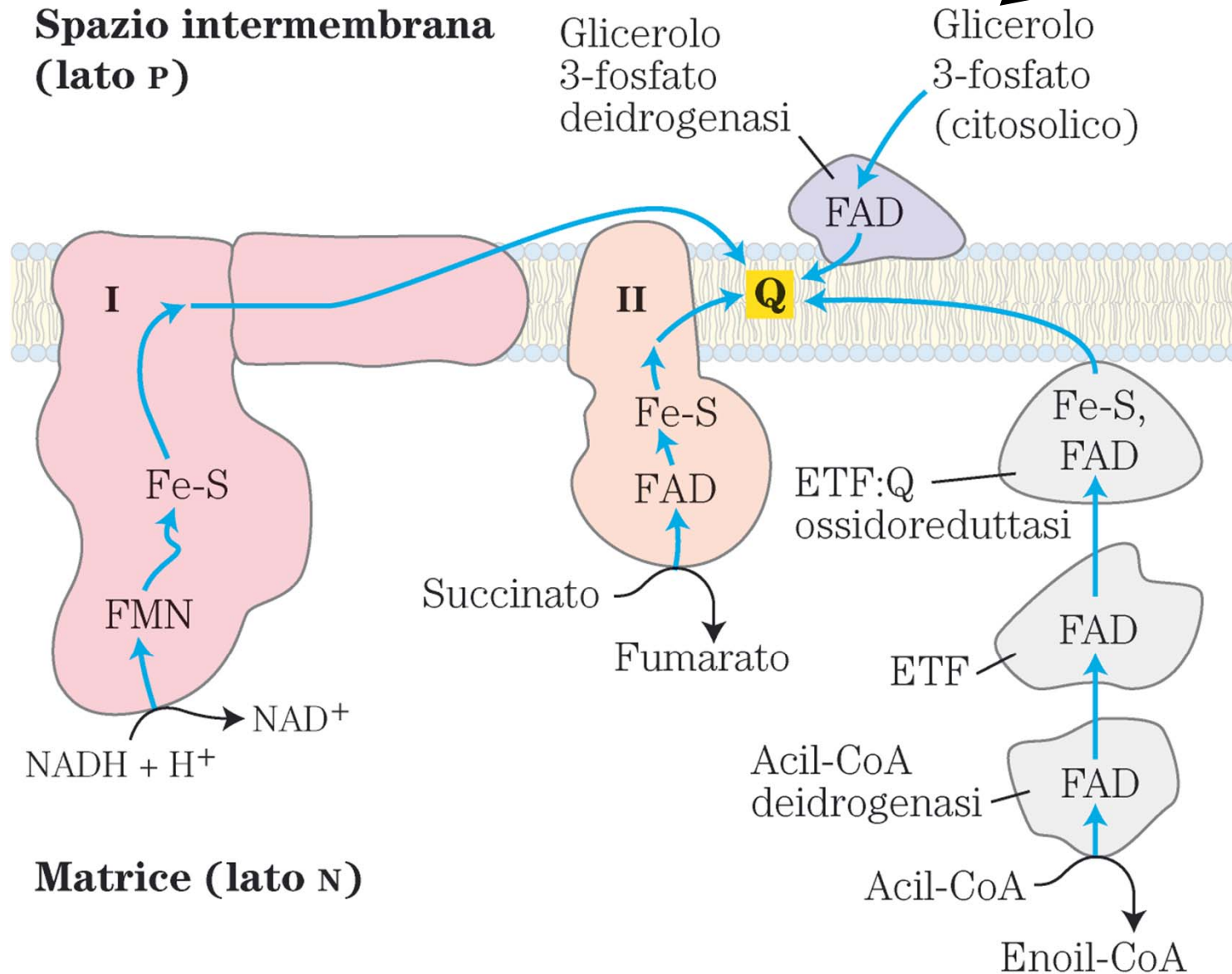
**Il 95% dell'energia deriva dagli acidi grassi
Il 5% dal glicerolo**

Via di ingresso nella glicolisi del glicerolo prodotto dalla demolizione dei triacilgliceroli



NADH

Trasporto degli elettroni attraverso Succinato



CATABOLISMO DEGLI ACIDI GRASSI (beta-ossidazione)

Compartimento cellulare: **mitocondri**

Acidi grassi con catena **< 12 atomi di carbonio**: entrano nei mitocondri
senza intervento di **trasportatori**

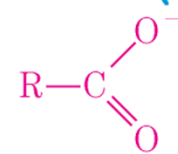
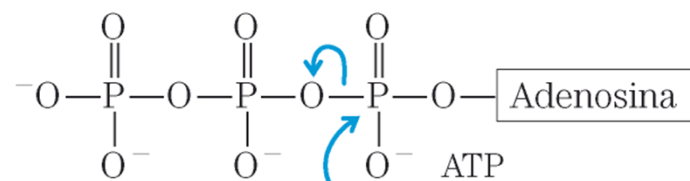
Acidi grassi con **catena ≥ 14 atomi di carbonio** entrano nei mitocondri
attraverso il **sistema navetta della carnitina**



- Attivazione dell'acido grasso (formazione di acil-CoA citosolico)
- Trasferimento dell'acile alla carnitina e passaggio attraverso la membrana mitocondriale
- Formazione di acil-CoA mitocondriale

CONVERSIONE DI UN ACIDO GRASSO IN UN ACIL-CoA

Fase I:
attivazione di un acido
grasso mediante
formazione di
un **acil-adenilato**

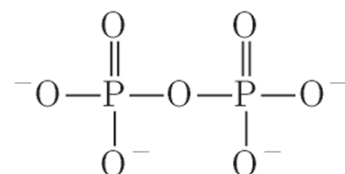


Acido grasso

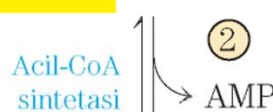
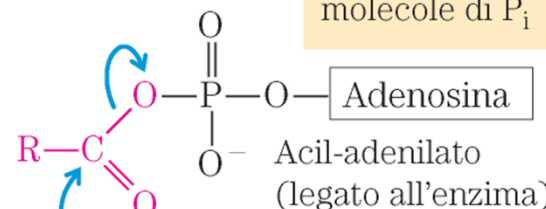
Lo ione carbossilato viene adenilato dall'ATP, per formare un acil-adenilato e il PP_i . Il PP_i viene immediatamente idrolizzato a due molecole di P_i



①



+



②

Il gruppo tiolico del coenzima A attacca l'acil-adenilato (un'anidride mista), spiazzando l'AMP e formando l'acil-CoA, un tioestere



Acil-CoA

Fase II:
formazione
di **acil-CoA**

pirofosfatasi
inorganica

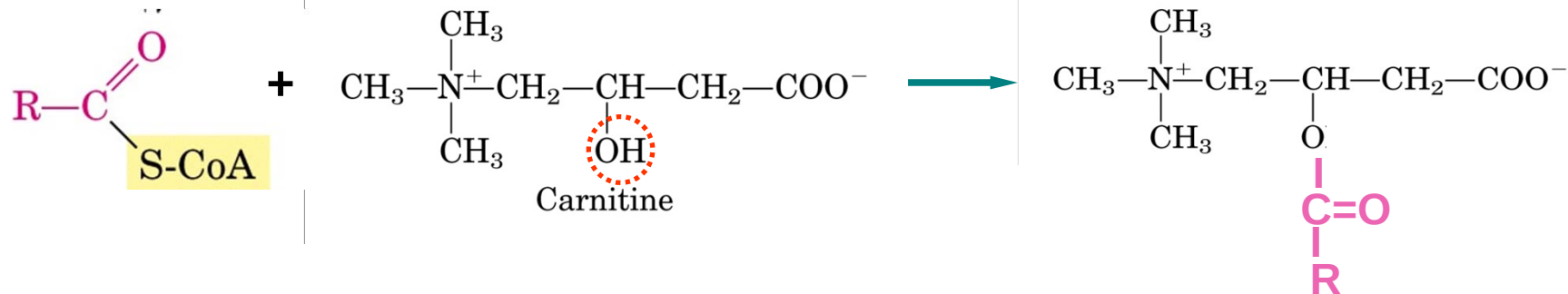
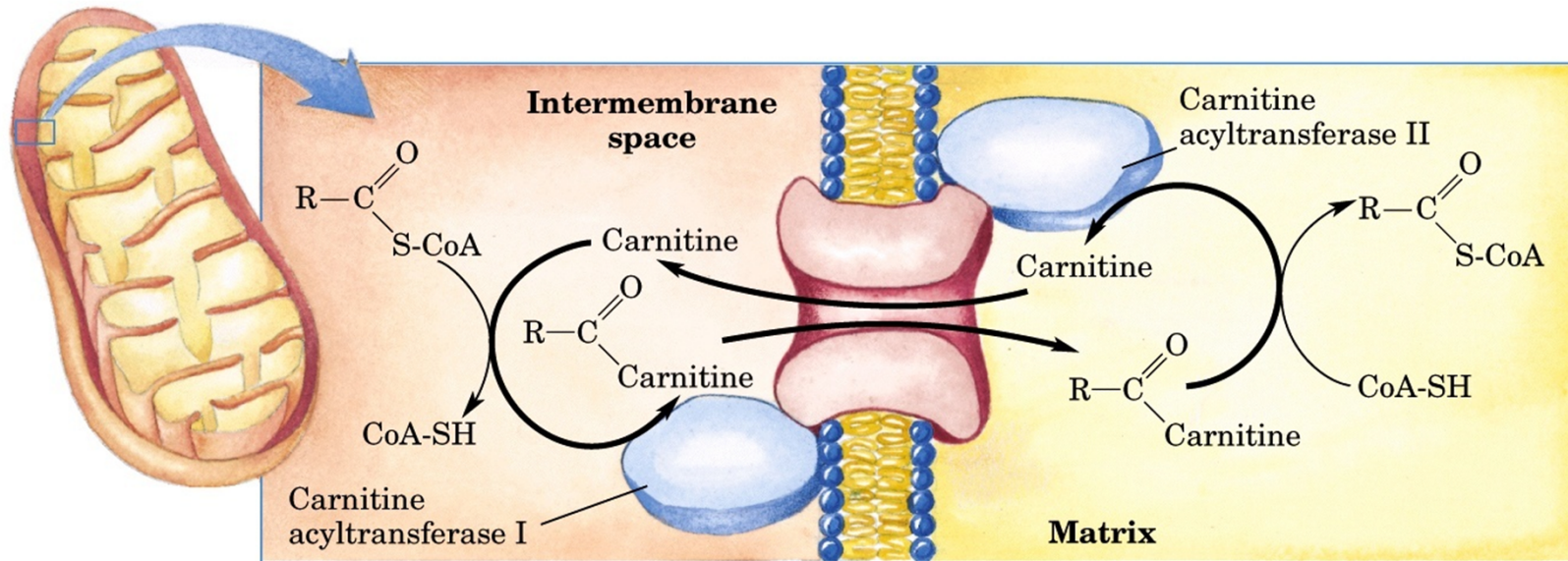


$\Delta G'^{\circ} = -19 \text{ kJ/mole}$

$\Delta G'^{\circ} = -15 \text{ kJ/mole}$
(per il processo a due tappe)

L'acil-CoA sintetasi è localizzata nella membrana mitocondriale esterna

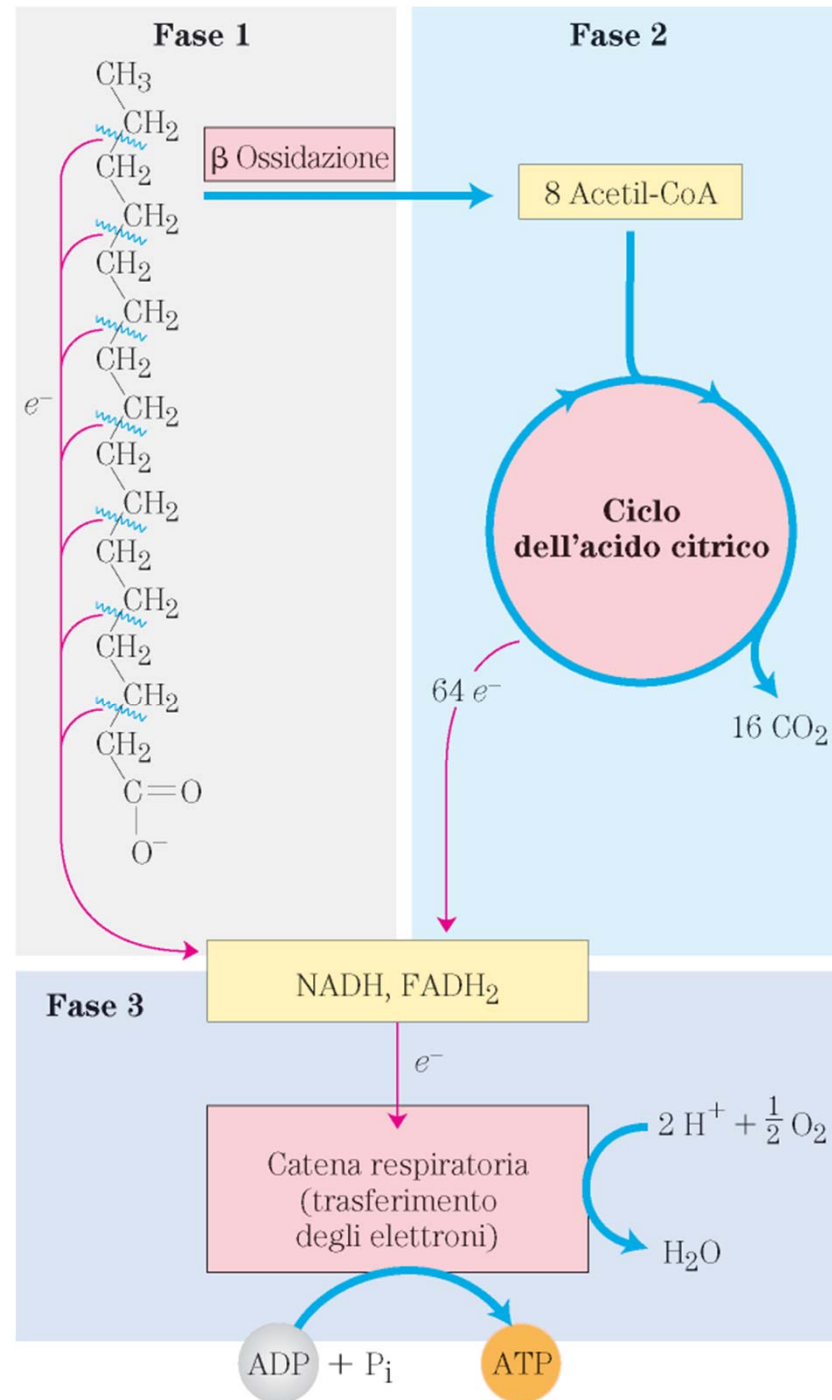
Trasferimento dell'acil-CoA nella matrice mitocondriale



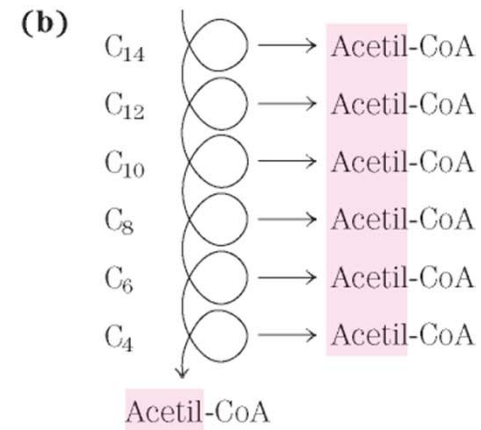
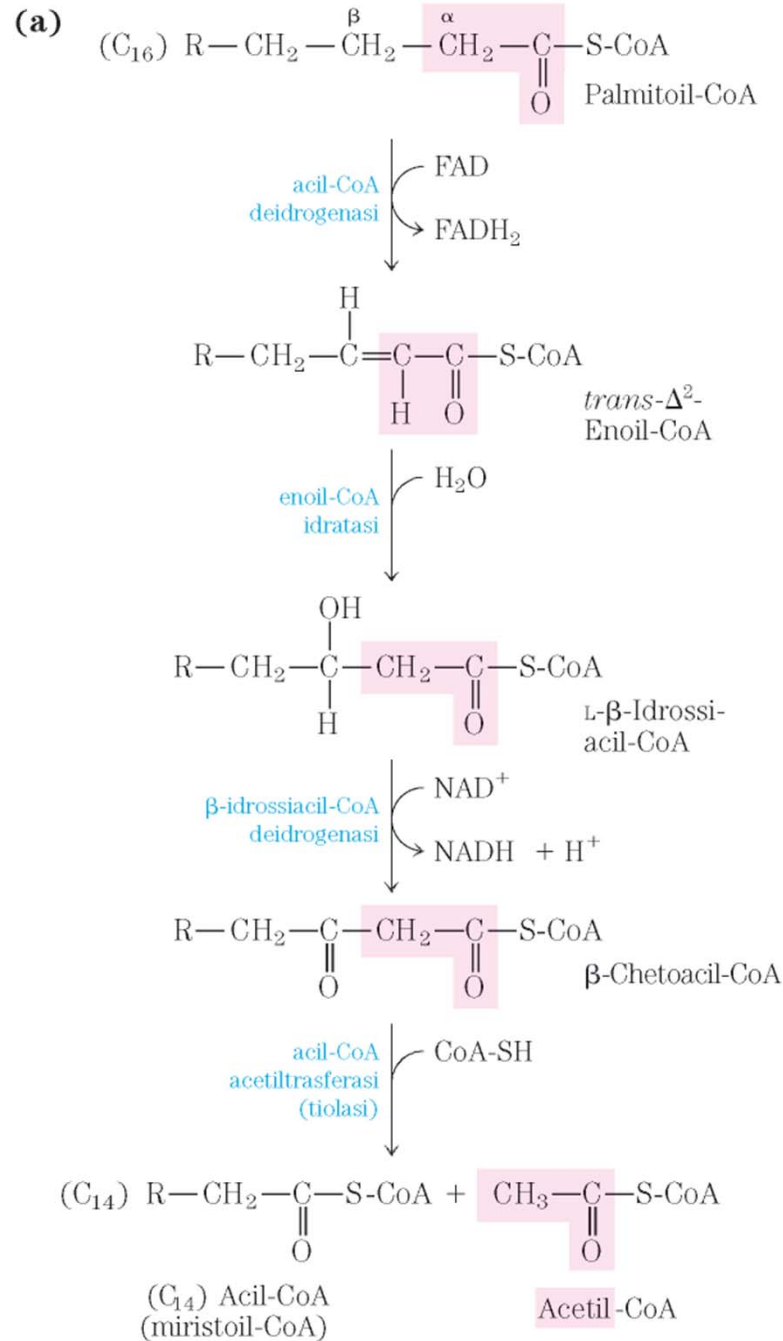
Il sistema shuttle della carnitina mantiene separato CoA citosolico, che serve per la biosintesi degli acidi grassi, dal **CoA mitocondriale** che serve per la degradazione ossidativa degli acidi grassi, per la degradazione ossidativa del piruvato

β - OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI

Ac. Palmitico



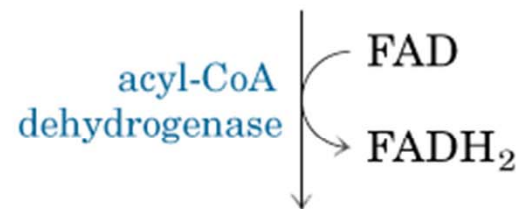
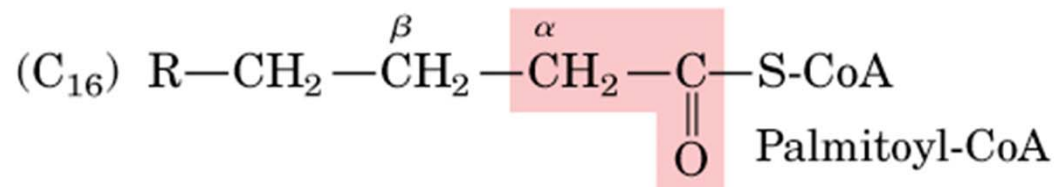
β -ossidazione degli acidi grassi



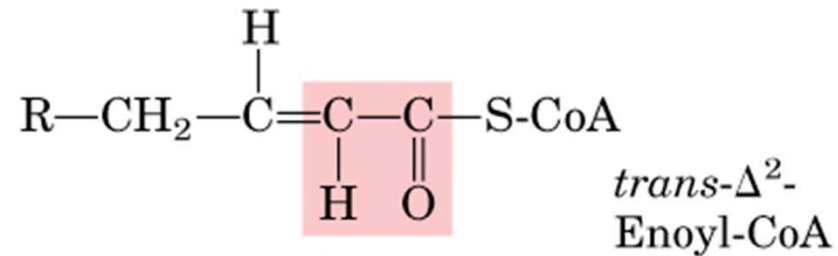
Reazione 1: ossidoriduzione

Enzima: acil-CoA **deidrogenasi**

*Diversi isozimi acido grasso-specifici : catena acilica lunga 12-18C
catena acilica media 4-14C
catena acilica corta 4-8 C*

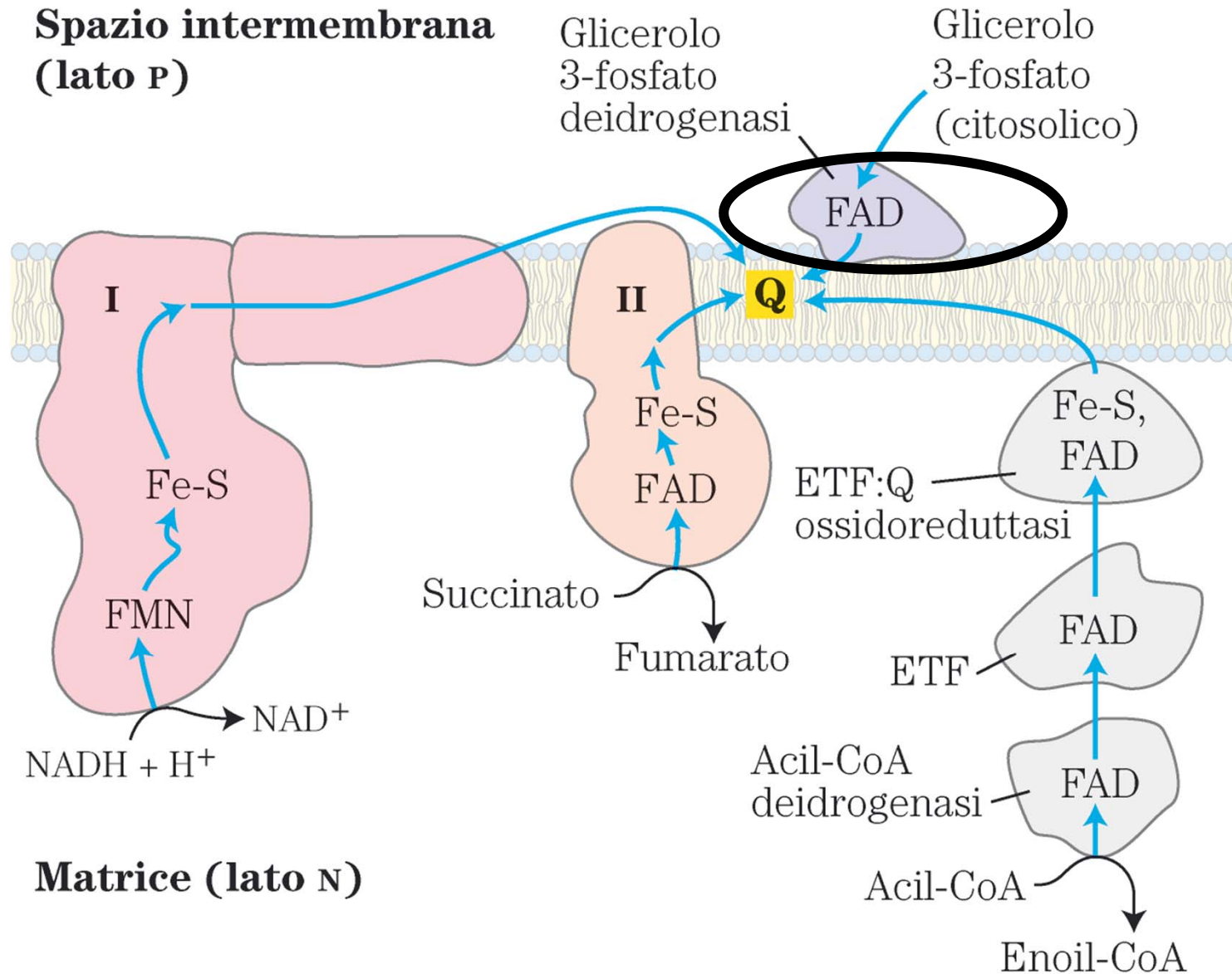


Flavoproteina
Trasportatrice di
Elettroni (ETF)



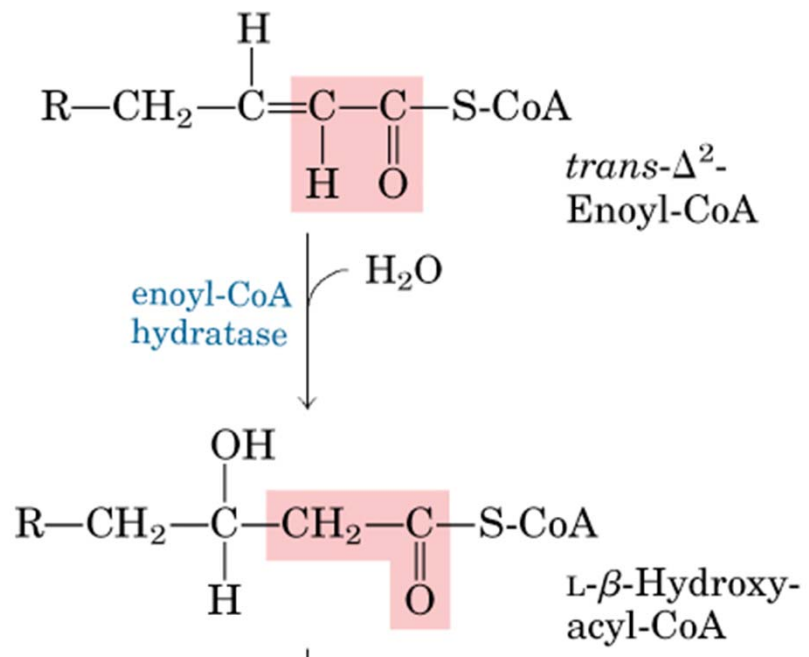
Trasporto degli elettroni attraverso

NADH Succinato Glicerolo Fosfato



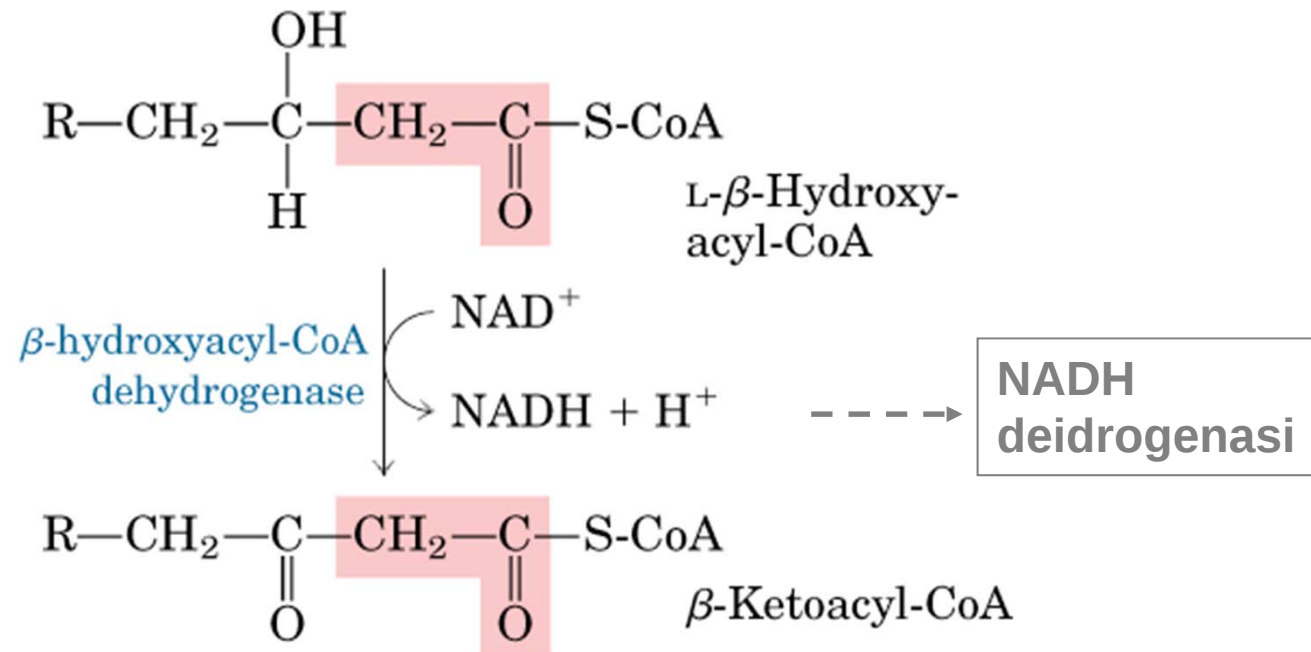
Reazione 2: idratazione

Enzima: enoil-CoA **idratasi**



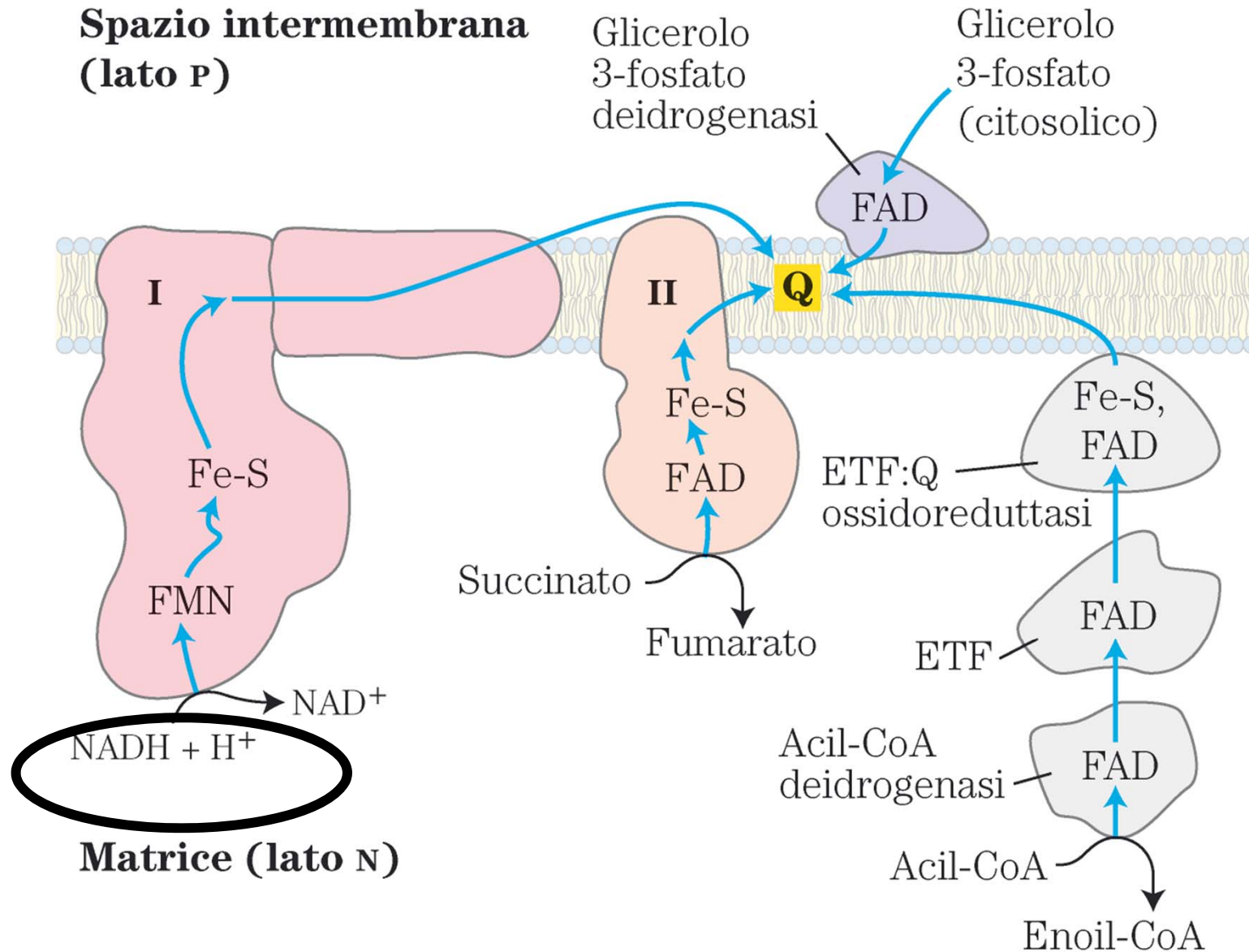
Reazione 3: ossidoriduzione

Enzima: beta-idrossiacil-CoA **deidrogenasi**



Trasporto degli elettroni attraverso

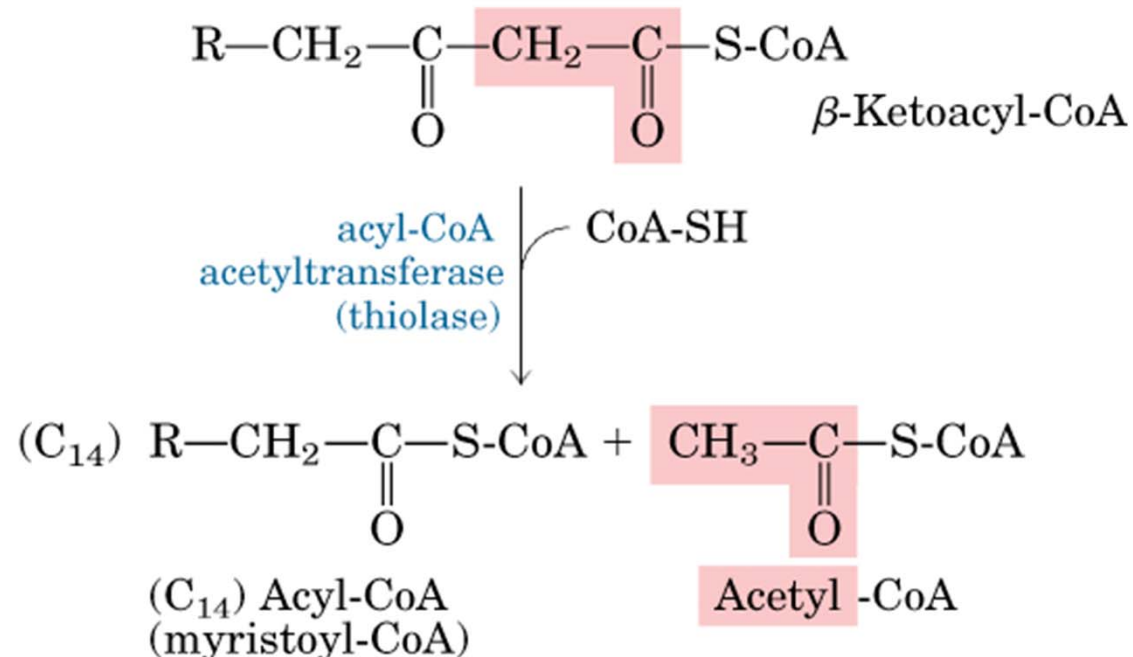
NADH Succinato Glicerolo Fosfato

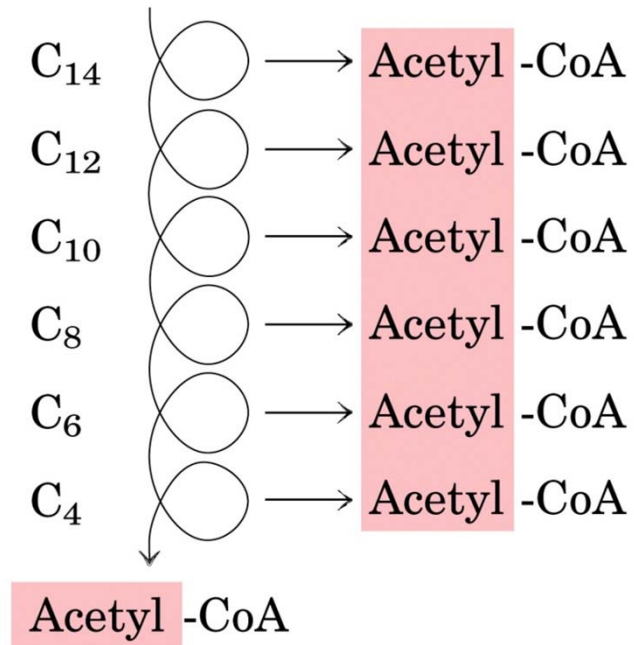


Reazione 4: formazione di acetil-CoA

Enzima: acil-CoA acetil trasferasi

o
tiolasi





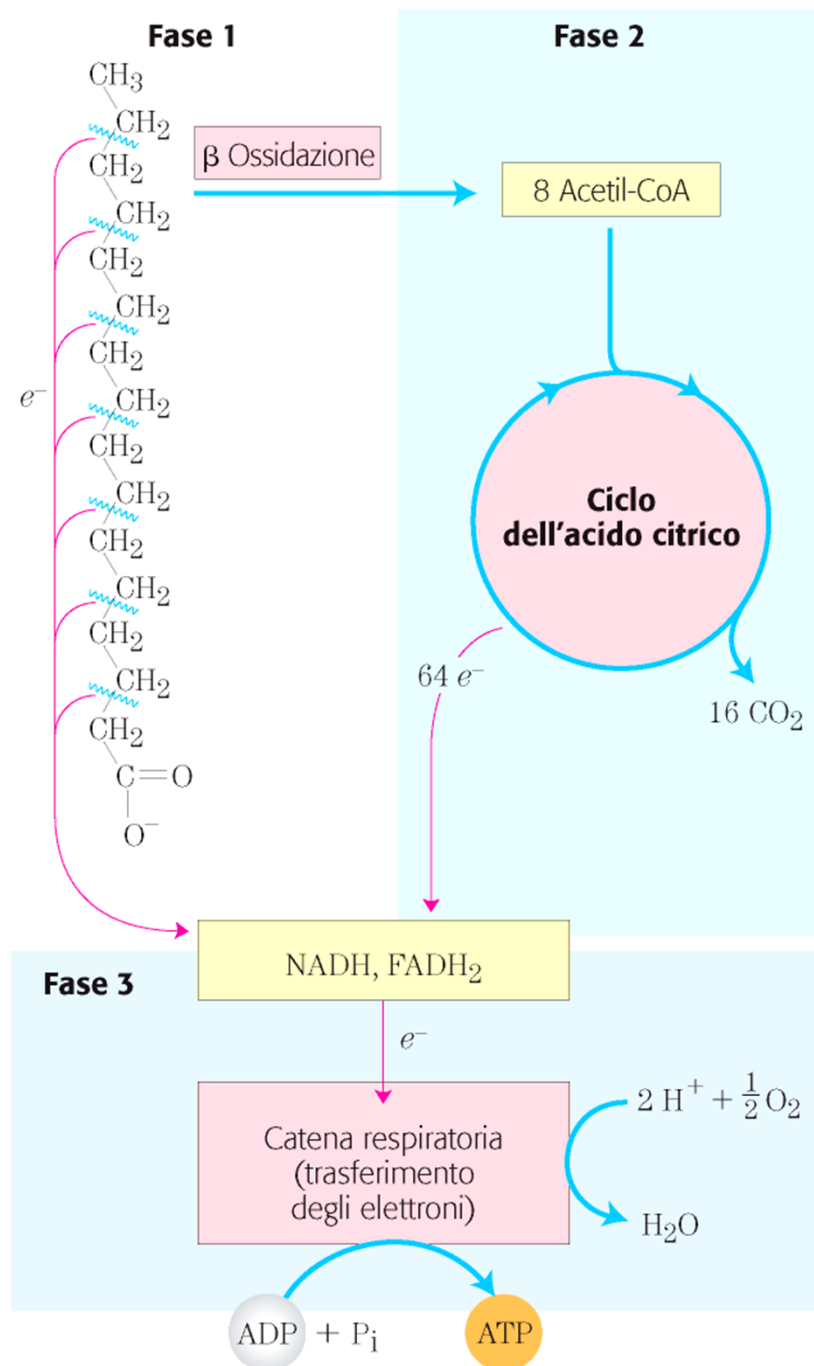
28 molecole di ATP

Yield of ATP during Oxidation of One Molecule of Palmitoyl-CoA to CO₂ and H₂O

Enzyme catalyzing the oxidation step	Number of NADH or FADH ₂ formed	Number of ATP ultimately formed*
Acyl-CoA dehydrogenase	7 FADH ₂	10.5
β-Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase	7 NADH	17.5
Isocitrate dehydrogenase	8 NADH	20
α-Ketoglutarate dehydrogenase	8 NADH	20
Succinyl-CoA synthetase		8 [†]
Succinate dehydrogenase	8 FADH ₂	12
Malate dehydrogenase	8 NADH	20
Total		108

*These calculations assume that mitochondrial oxidative phosphorylation produces 1.5 ATP per FADH₂ oxidized and 2.5 ATP per NADH oxidized.

[†]GTP produced directly in this step yields ATP in the reaction catalyzed by nucleoside diphosphate kinase (p. 578).

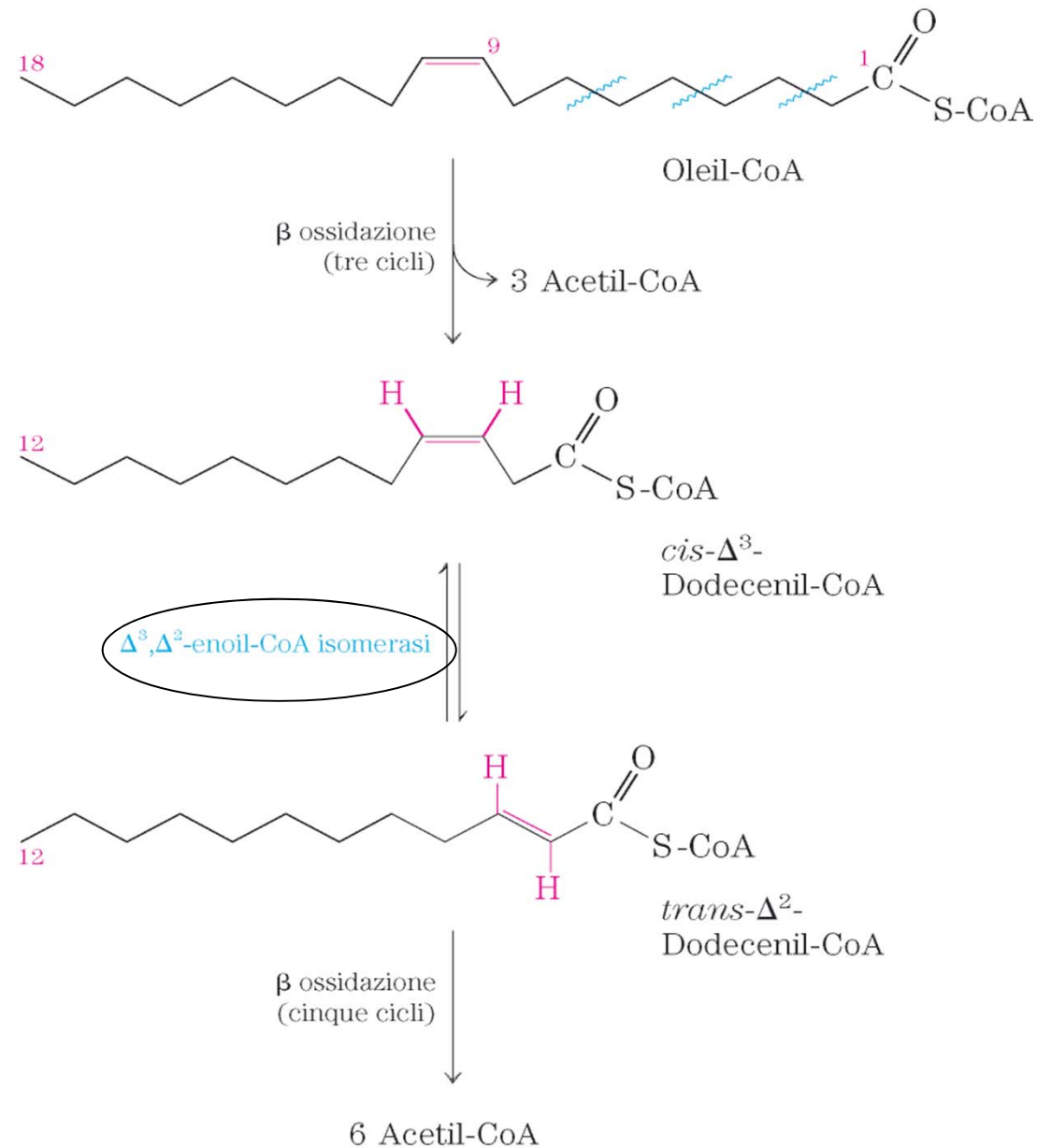


L'acetyl-CoA può essere ossidato ulteriormente nel ciclo dell'acido citrico.

L'ossidazione completa del palmitoil-CoA produce

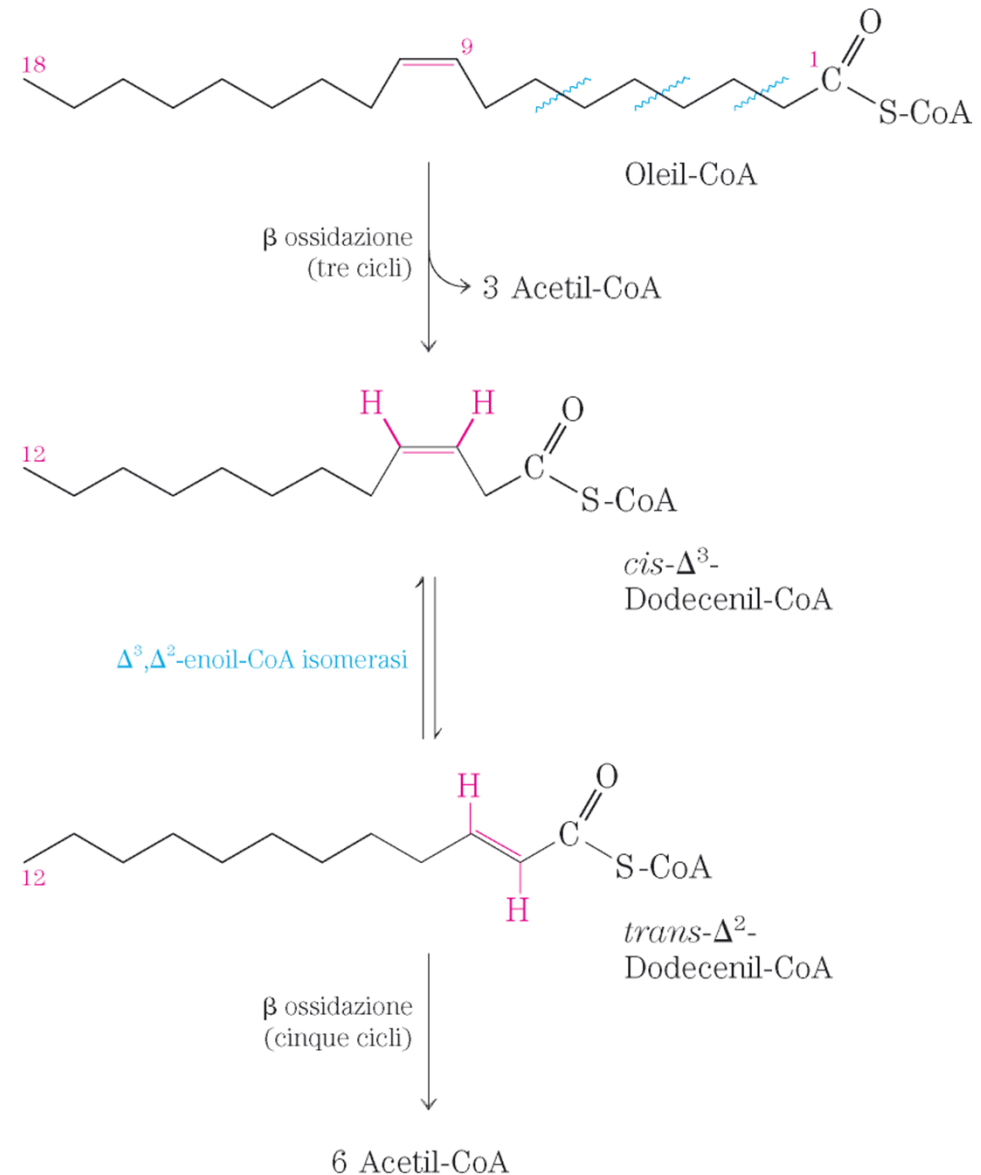
108 molecole di ATP

OSSIDAZIONE DI UN ACIDO GRASSO MONOINSATURO



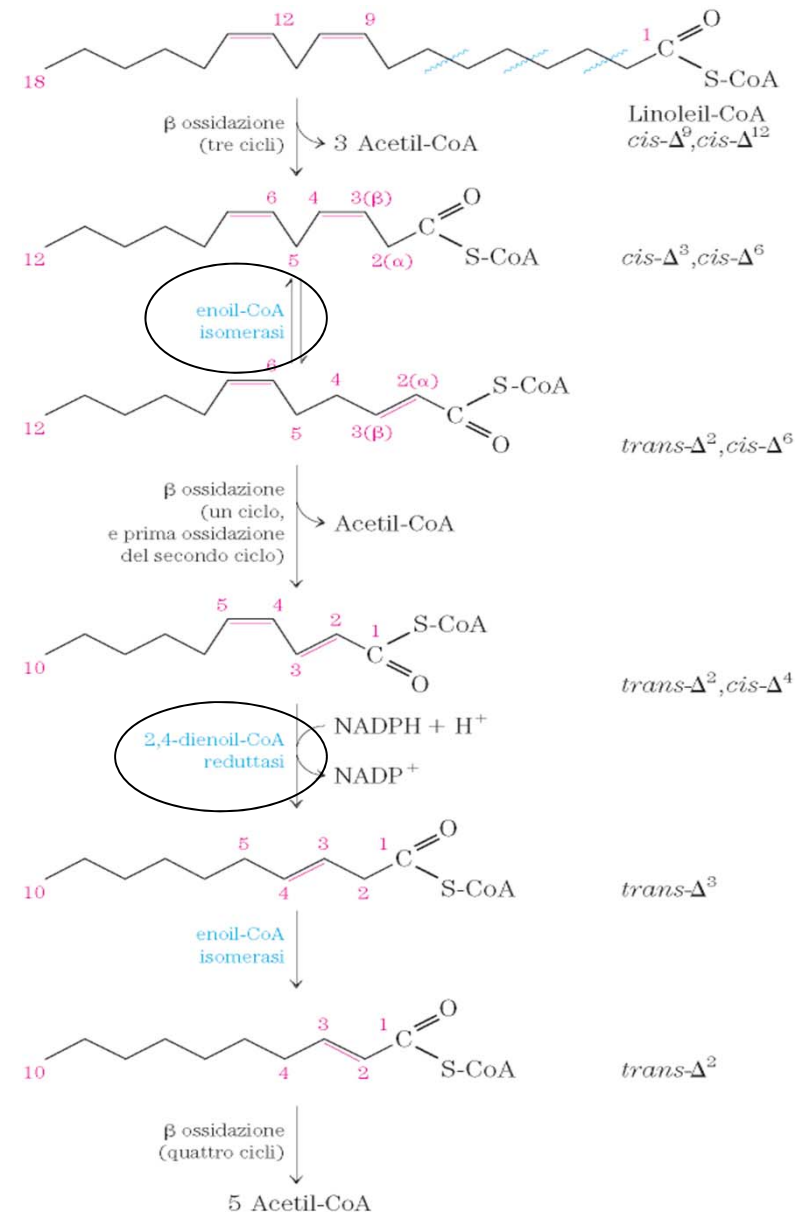
OSSIDAZIONE DI UN ACIDO GRASSO MONONSATURO

- 1) Conversione cis-trans del doppio legame dell'acido grasso monoinsaturo poiché L'enoil CoA idratasi riconosce solo isomeri trans

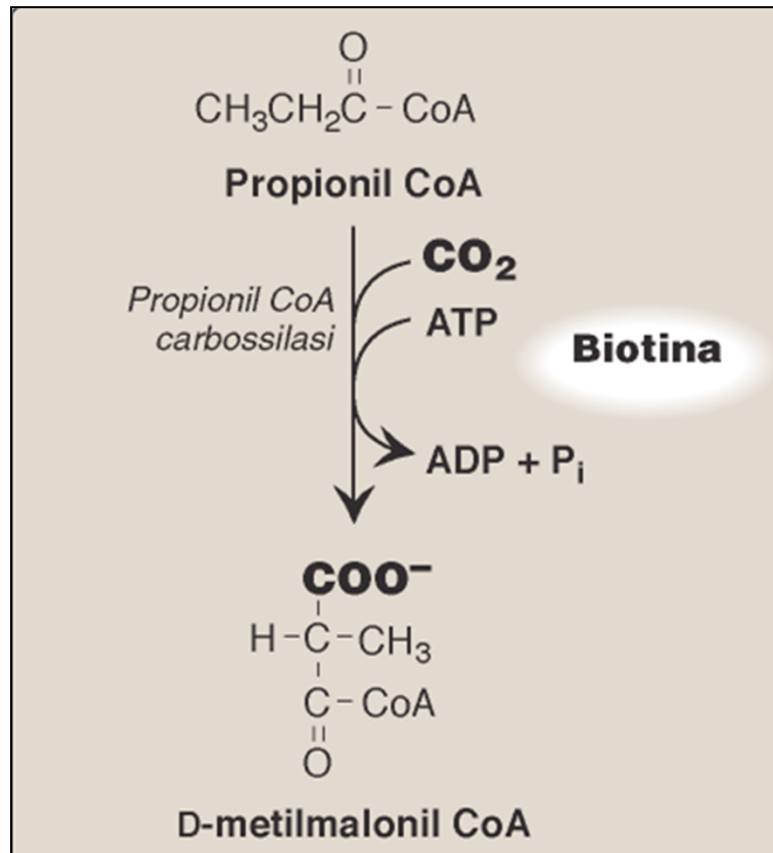


OSSIDAZIONE DI UN ACIDO GRASSO POLIINSATURO

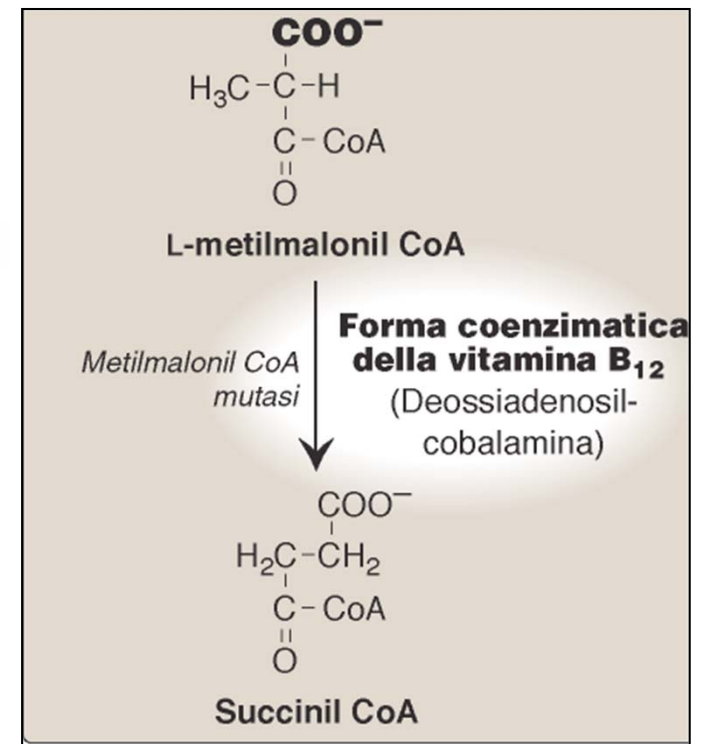
- 1) Per gli acidi grassi polinsaturi sono necessarie due reazioni: di isomerizzazione e una di riduzione per convertire il doppio legame da cis a trans



Degradazione di acidi grassi saturi a numero dispari di atomi di C

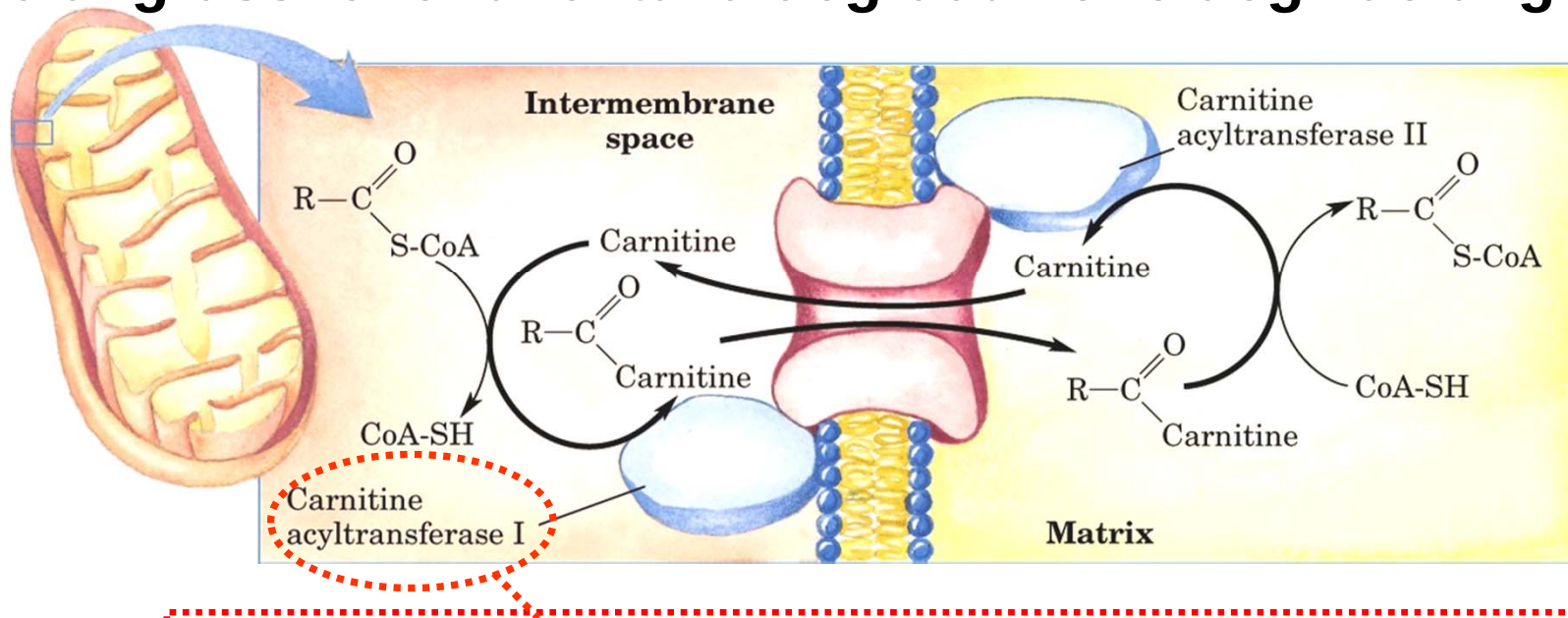


metil-
malonil-CoA
epimerasi



REGOLAZIONE DELLA β -OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI

L'eccesso di glucosio che non può essere ossidato o convertito in glicogeno viene convertito in triacilgliceroli.
L'inibizione del trasportatore dell'acilCoA nei mitocondri da parte del malonil-CoA primo intermedio della sintesi degli acidi grassi che rallenta la degradazione degli acidi grassi

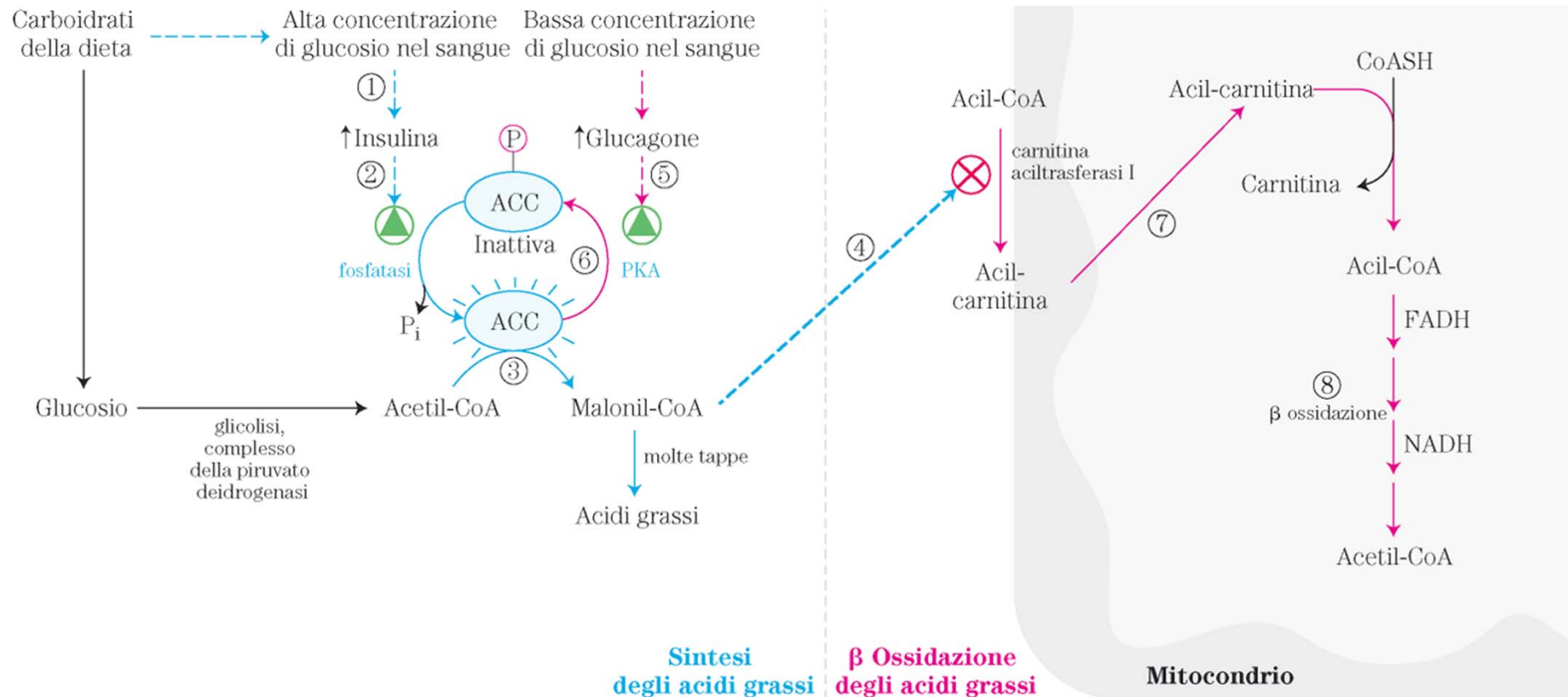


Inibizione da malonil-CoA (primo intermedio della sintesi degli acidi grassi)

β -idrossiacil-CoA deidrogenasi: inibita da alto rapporto $NADH/NAD^+$

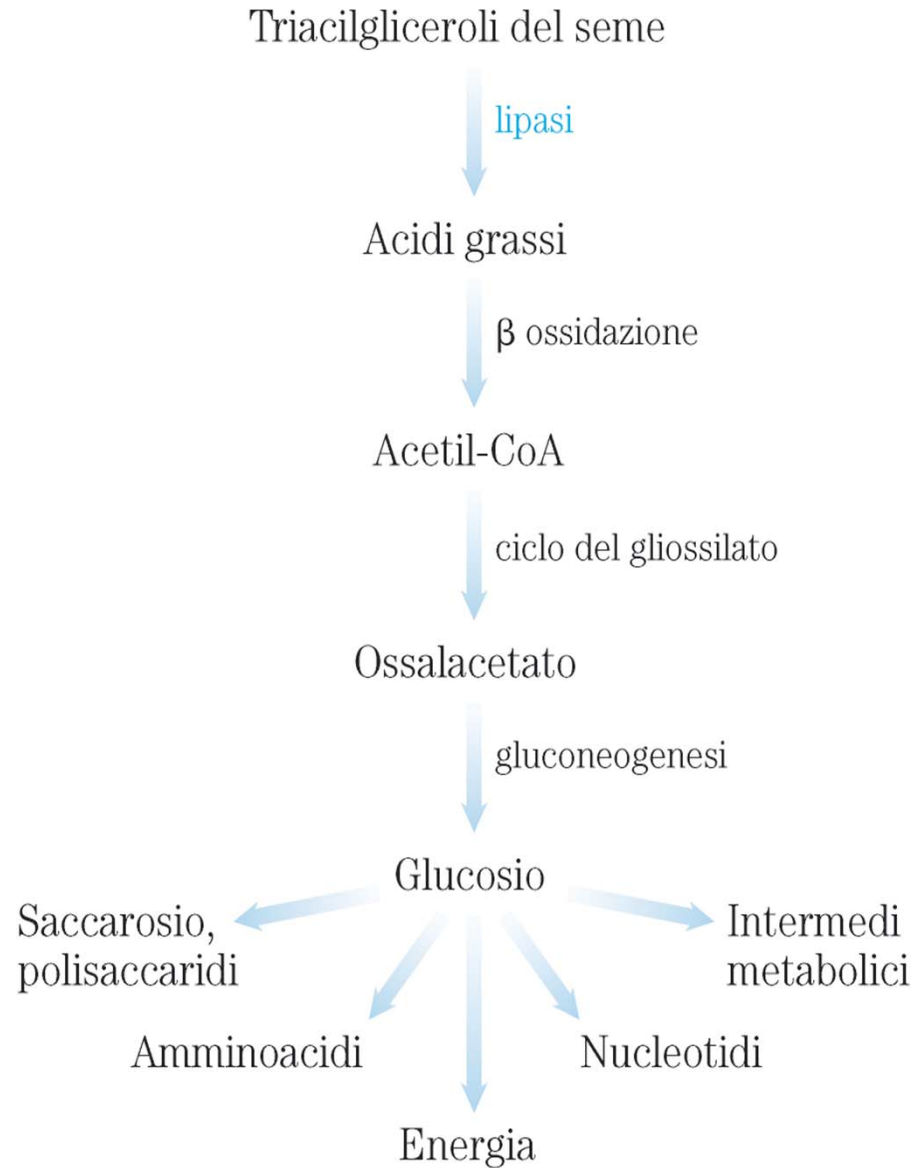
Tiolasi: inibita da alte concentrazioni di acetil-CoA

Regolazione coordinata della sintesi e degradazione degli acidi grassi

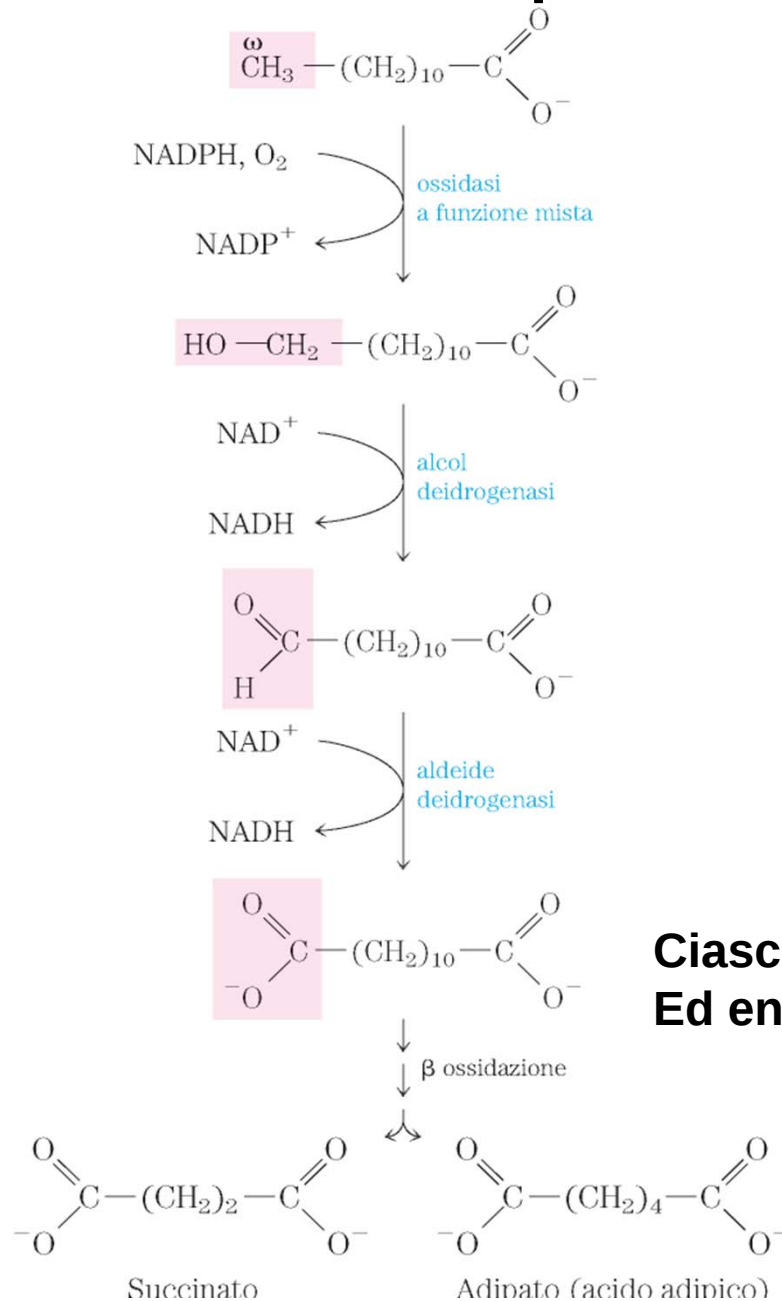


ACC= Acetil CoA Carbossilas,i catalizza la sintesi del malonilCoA

I triacilgliceroli come fonti di glucosio nei semi



La ω ossidazione degli acidi grassi avviene nel reticolo endoplasmatico del fegato e rene

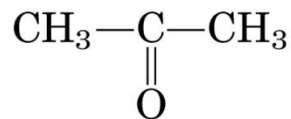


**Ciascuna estremità carbossilica può legare CoA
Ed entrare ne mitocondrio per la beta ossidazione**

Acidi grassi → **ACETIL-CoA**

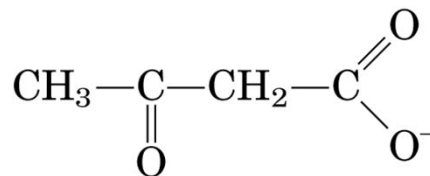
**OSSIDAZIONE NEL
CICLO DELL'ACIDO
CITRICO**

**TRASFORMAZIONE IN
CORPI CHETONICI**

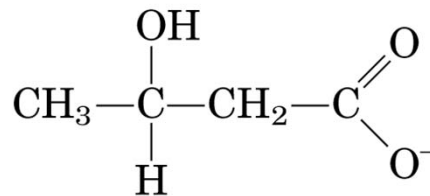


Acetone

Eliminato con la respirazione



Acetoacetate

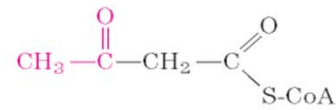
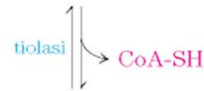
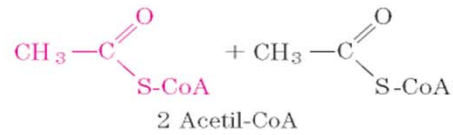


D-β-Hydroxybutyrate

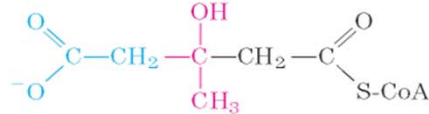
Sintetizzati nel fegato, sono trasportati nei tessuti extraepatici, in particolare muscolo scheletrico, cuore, corteccia renale (cervello, durante il digiuno)

Formazione dei corpi chetonici dall'Acetil-CoA

Condensazione di due molecole di Acetil CoA



Acetoacetyl-CoA

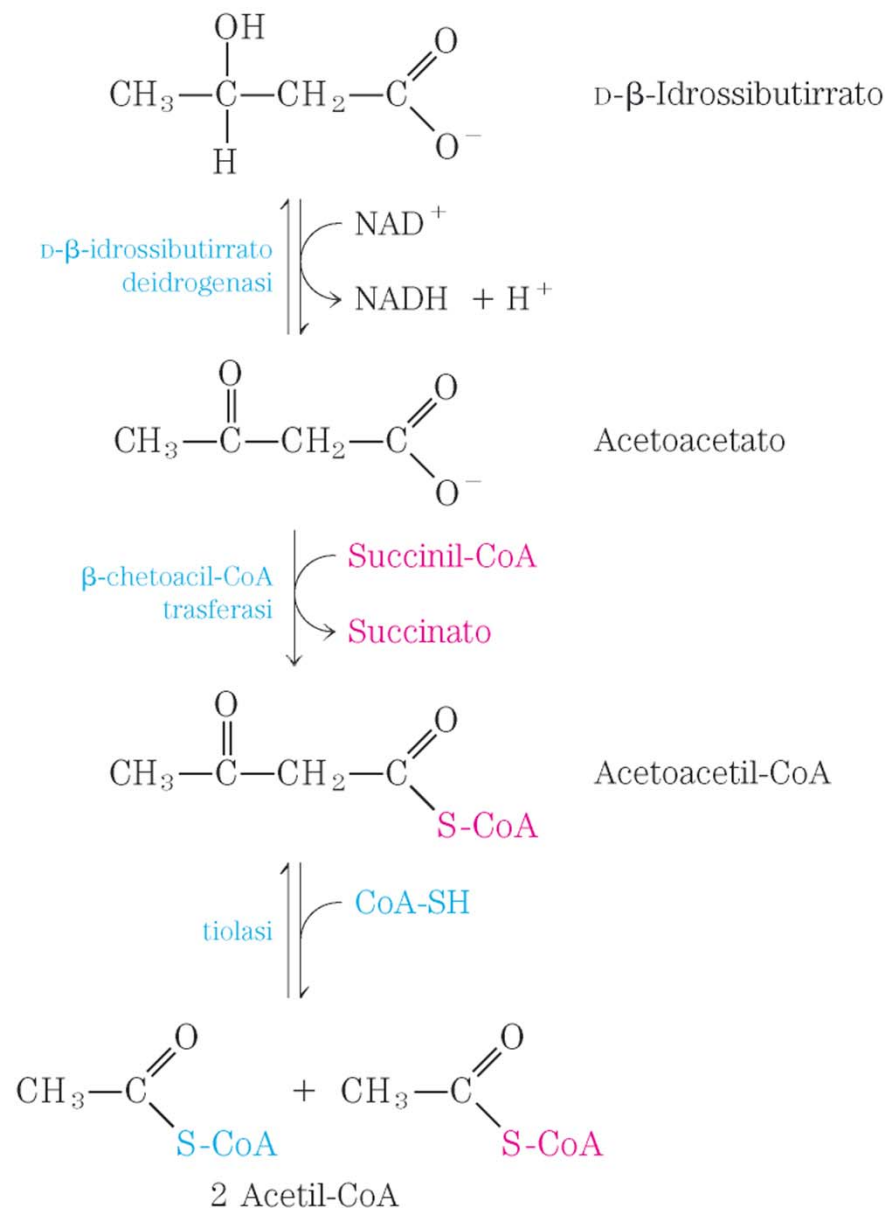


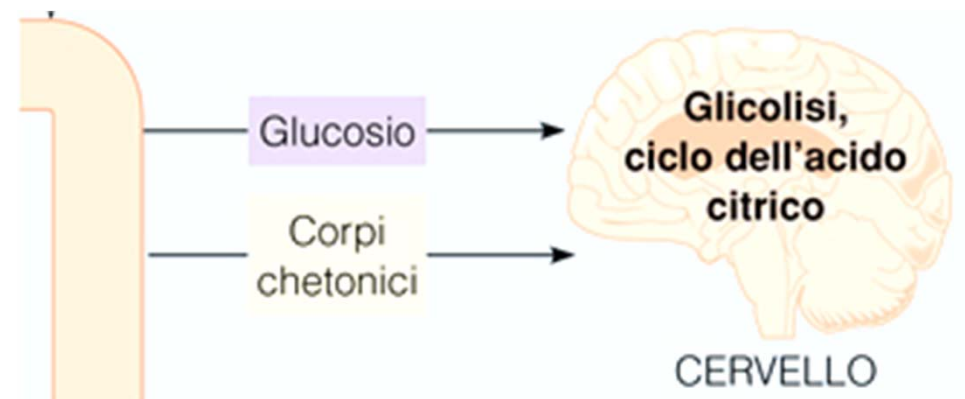
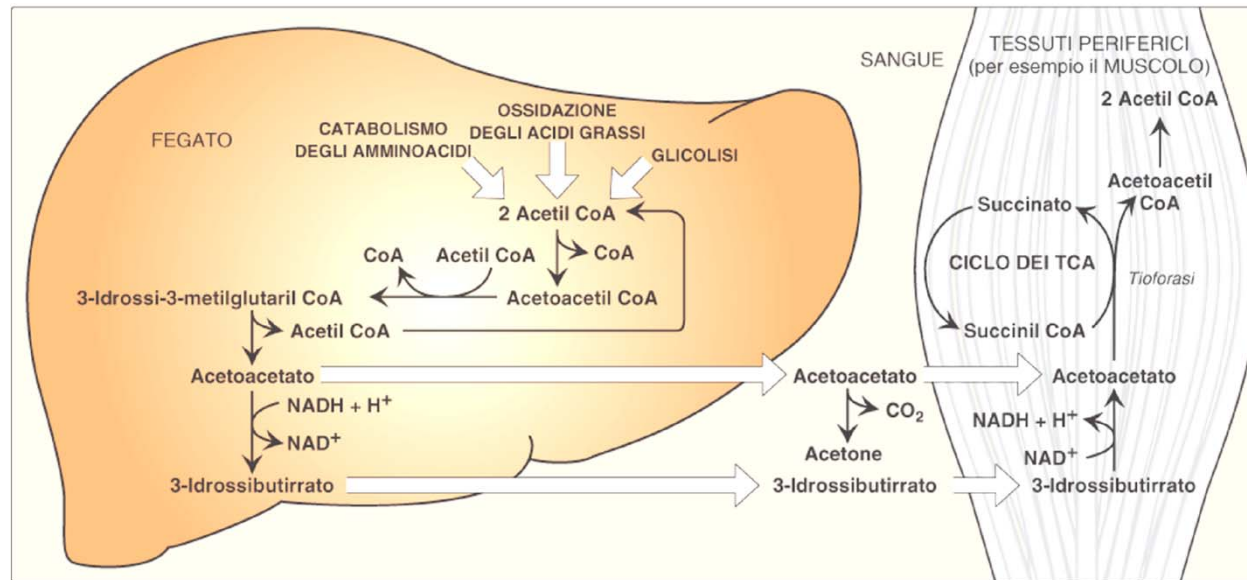
β-Idrossi-β-metilglutaril-CoA
(HMG-CoA)

..... con una Terza

Eliminazione di AcetilCoA
per formare Acetoacetato

Nei tessuti extraepatici
 Il D-β-idrossibutirrato
 viene ossidato ad
 acetoacetato e
 trasformato in acetil
 CoA utilizzato come
 fonte di energia

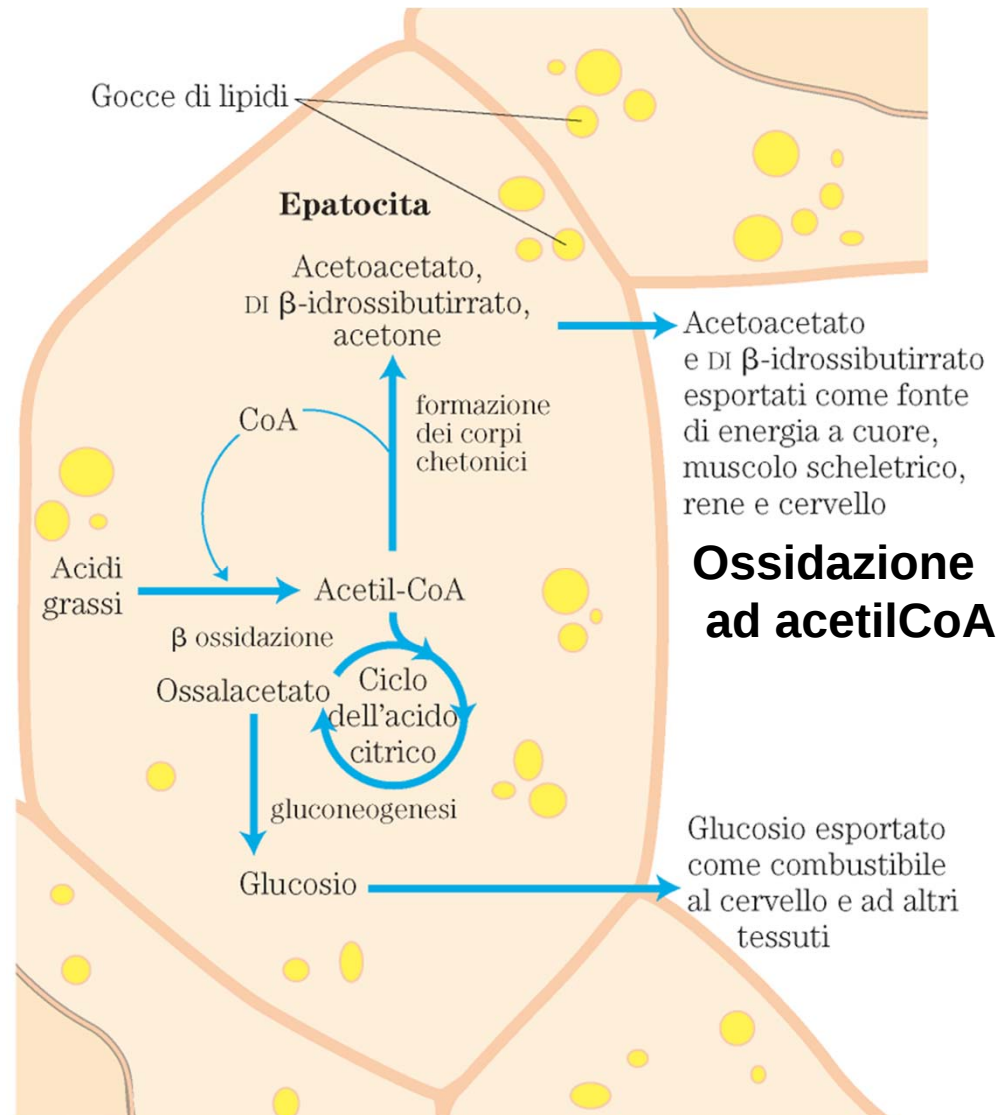




Nel digiuno prolungato, i corpi chetonici prodotti dal fegato diventano la principale fonte di energia per l'organismo

Formazione ed esportazione nei tessuti extraepatici dei corpi chetonici come fonte di energia

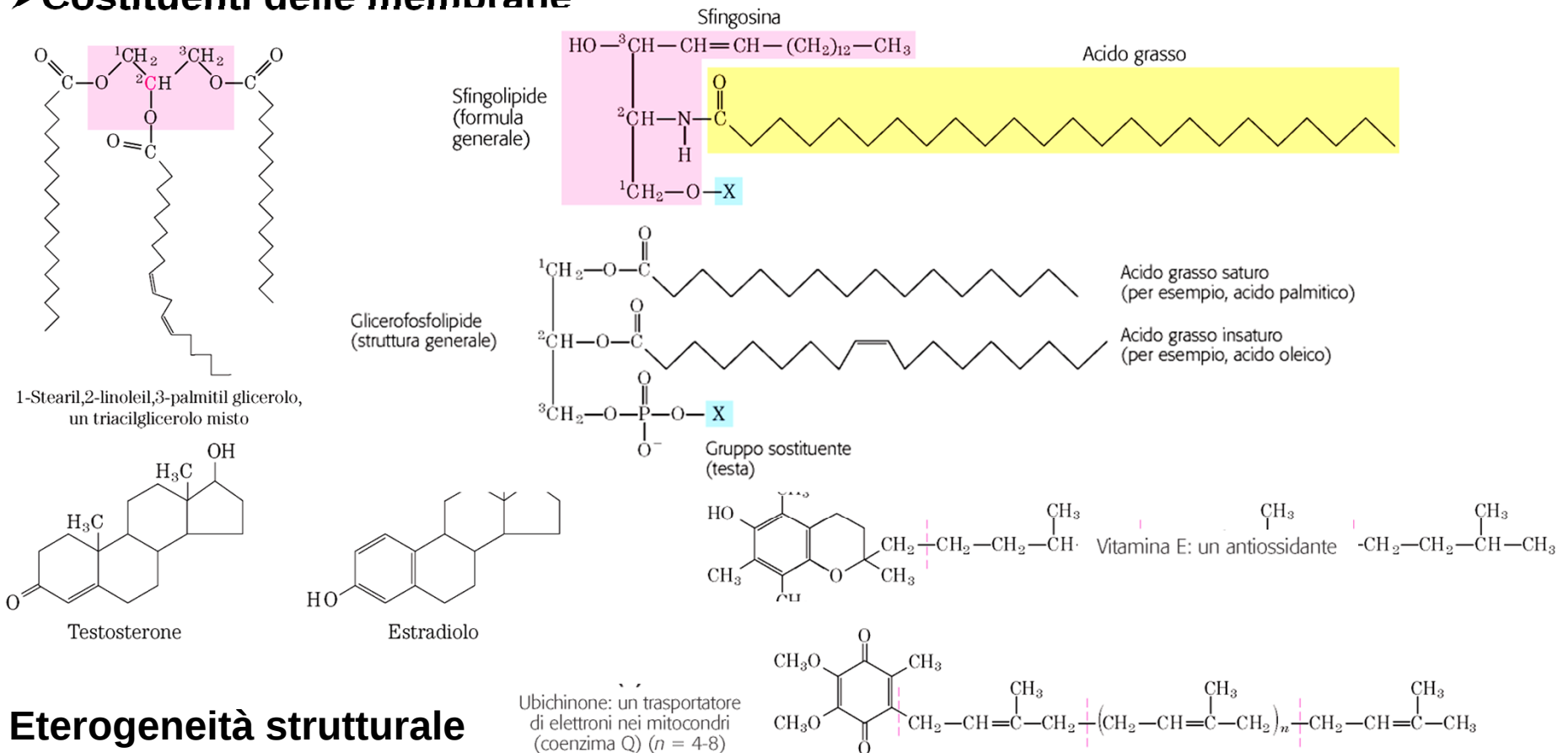
Nel fegato in condizioni di digiuno prolungato aumenta la gluconeogenesi poiché vengono sottratti intermedi del ciclo dell'acido citrico. Il conseguente accumulo di acetil CoA porta ad un aumento dei corpi chetonici che vengono esportati nel sangue abbassandone il pH generando una condizione di acidosi.



BIOSINTESI DEI LIPIDI RICHIEDONO Reazioni endoergoniche riduttive utilizzano ATP come fonte di energia e NADPH come fonte di equivalenti riducenti

LIPIDI

- Forma principale di conservazione dell'energia
- Costituiscono: Pigmenti (carotene), Cofattori (Vitamina K), detergenti (Sali biliari)
- Trasportatori (Dolicoli), Ormoni, messengeri intracellulari (fosfatidilinositolo)
- Costituenti delle membrane

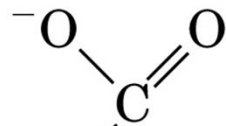


Eterogeneità strutturale e funzionale

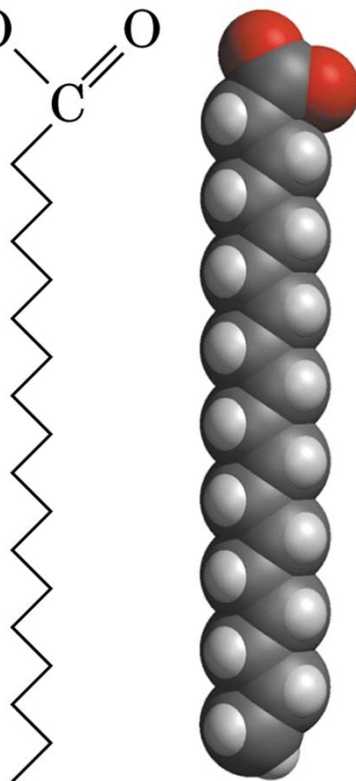
BIOSINTESI DEGLI ACIDI GRASSI

Compartimento cellulare: **CITOSOL**

Carboxyl
group



Hydrocarbon
chain

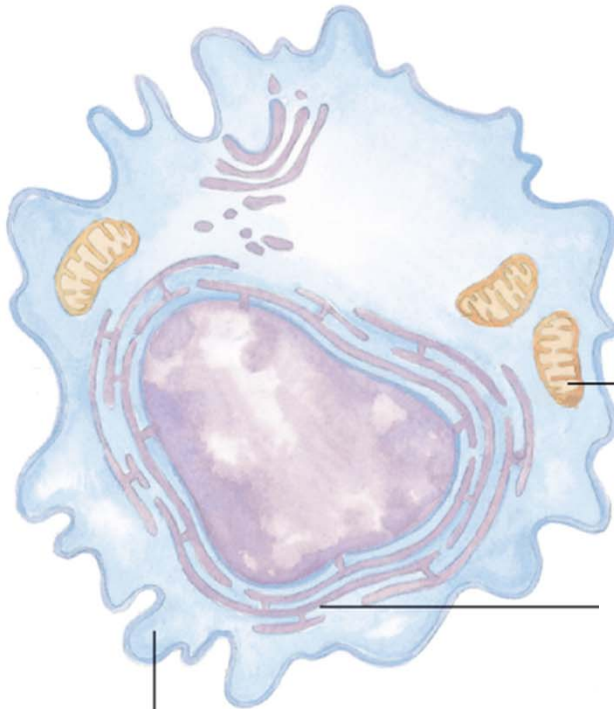


- Acetil CoA carbossilasi
- **Malonil-CoA** (forma attivata di acetil-CoA)
- Acido grasso sintasi
- Acetil-CoA
- NADPH

Cellule di animali, cellule di lievito

L'Acetil-CoA viene prodotto nei mitocondri dall'ossidazione del piruvato, dalla ossidazione degli acidi grassi, dal catabolismo degli amminoacidi

Mitocondri



- Ossidazione degli acidi grassi
- Produzione di acetil-CoA
- Sintesi dei corpi chetonici
- Allungamento degli acidi grassi

Come fa ad entrare nel citosol per poter cominciare la sintesi degli acidi grassi?

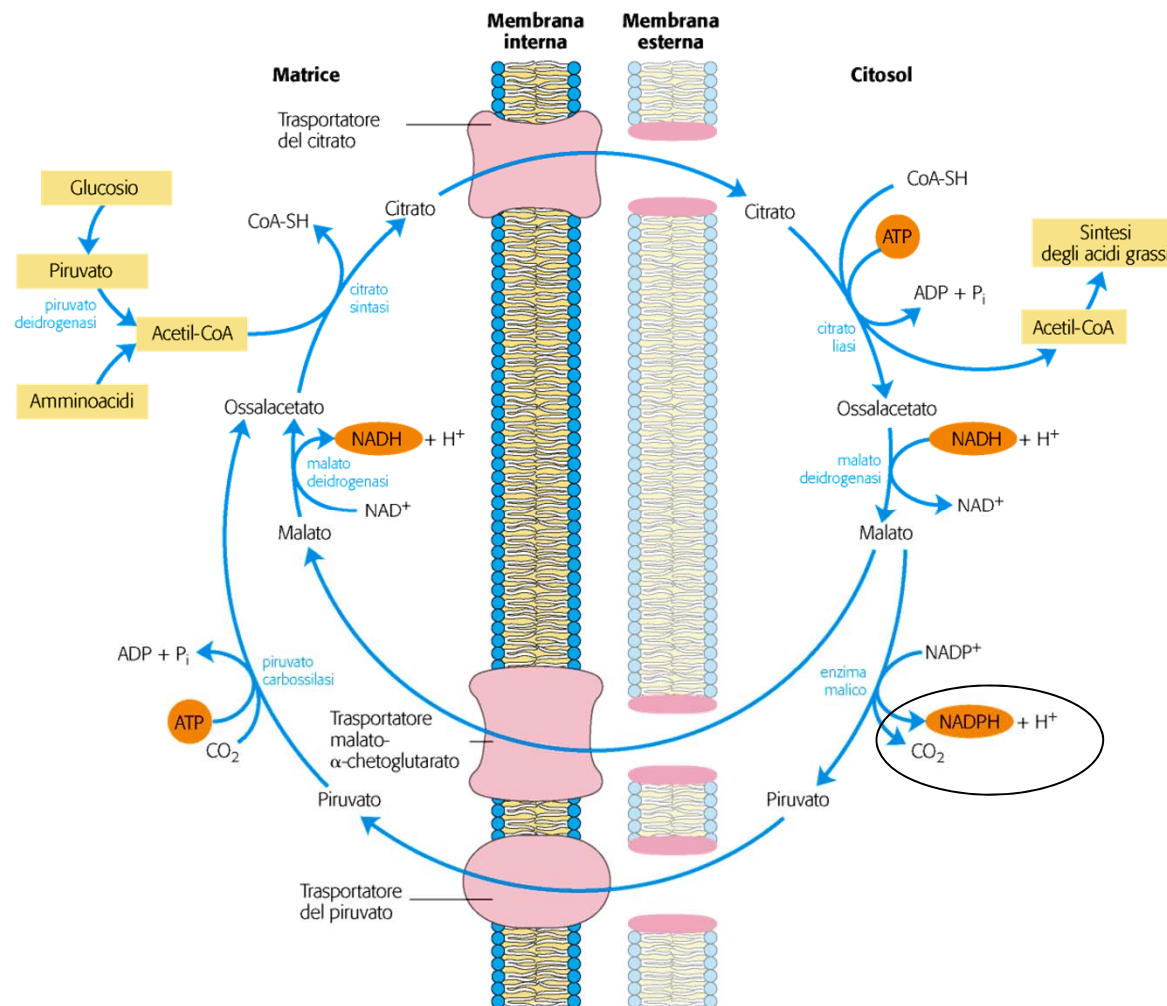
Citosol

- Produzione di NADPH (via del pentosio fosfato; enzima malico)
- Rapporto $[NADPH]/[NADP^+]$ elevato
- Sintesi di isoprenoidi e di steroli (prime tappe)
- Sintesi degli acidi grassi

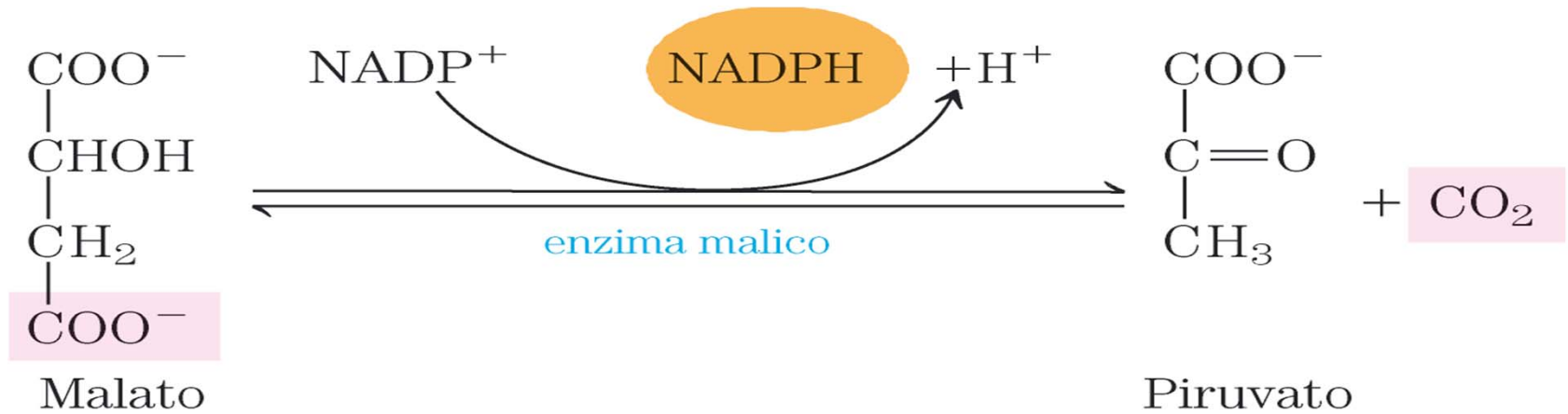


Sistema shuttle per il trasporto dei gruppi acetilici dai mitocondri al citosol

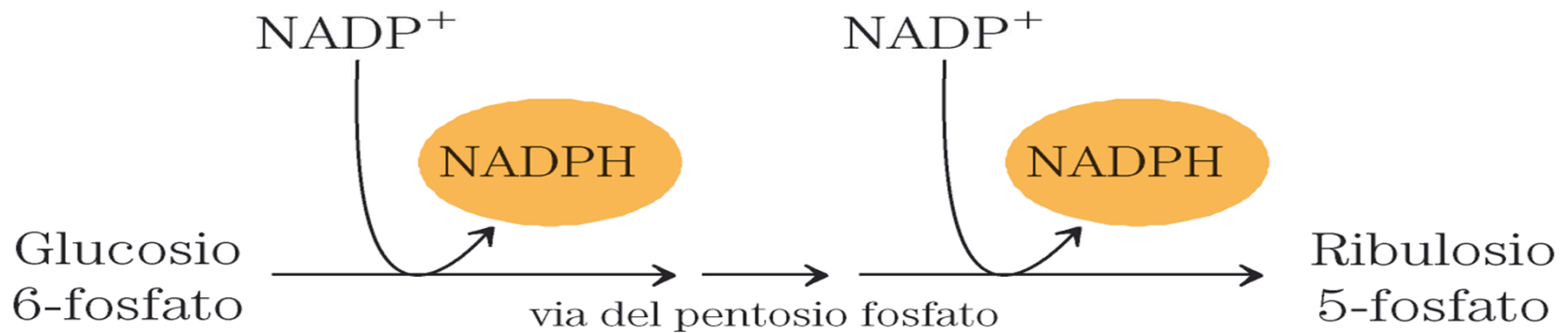
L'acetil-CoA viene trasportato fuori dai mitocondri sotto forma di citrato (trasportatore del citrato)



Produzione di NADPH per la biosintesi riduttiva degli acidi grassi



(a)



(b)

Formazione di **malonil-CoA dall'Acetil CoA e dal bicarbonato mediante l'Acetil-CoA carbossilasi**

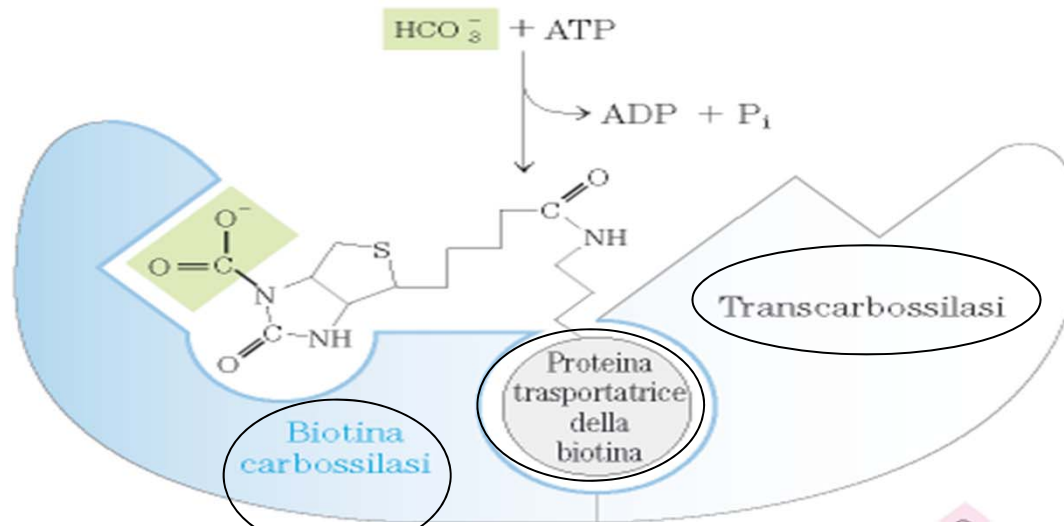
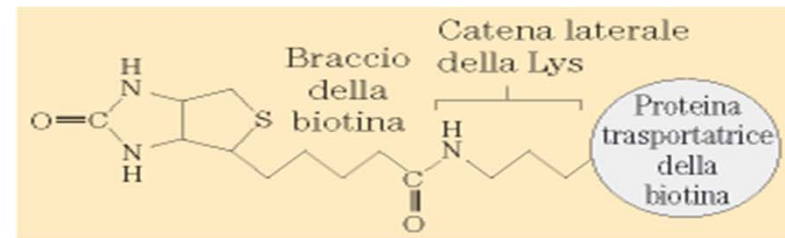
L'Acetil CoA carbossilasi è costituita dalla Biotina come gruppo prostetico e da tre subunità:

Proteina trasportatrice della Biotina

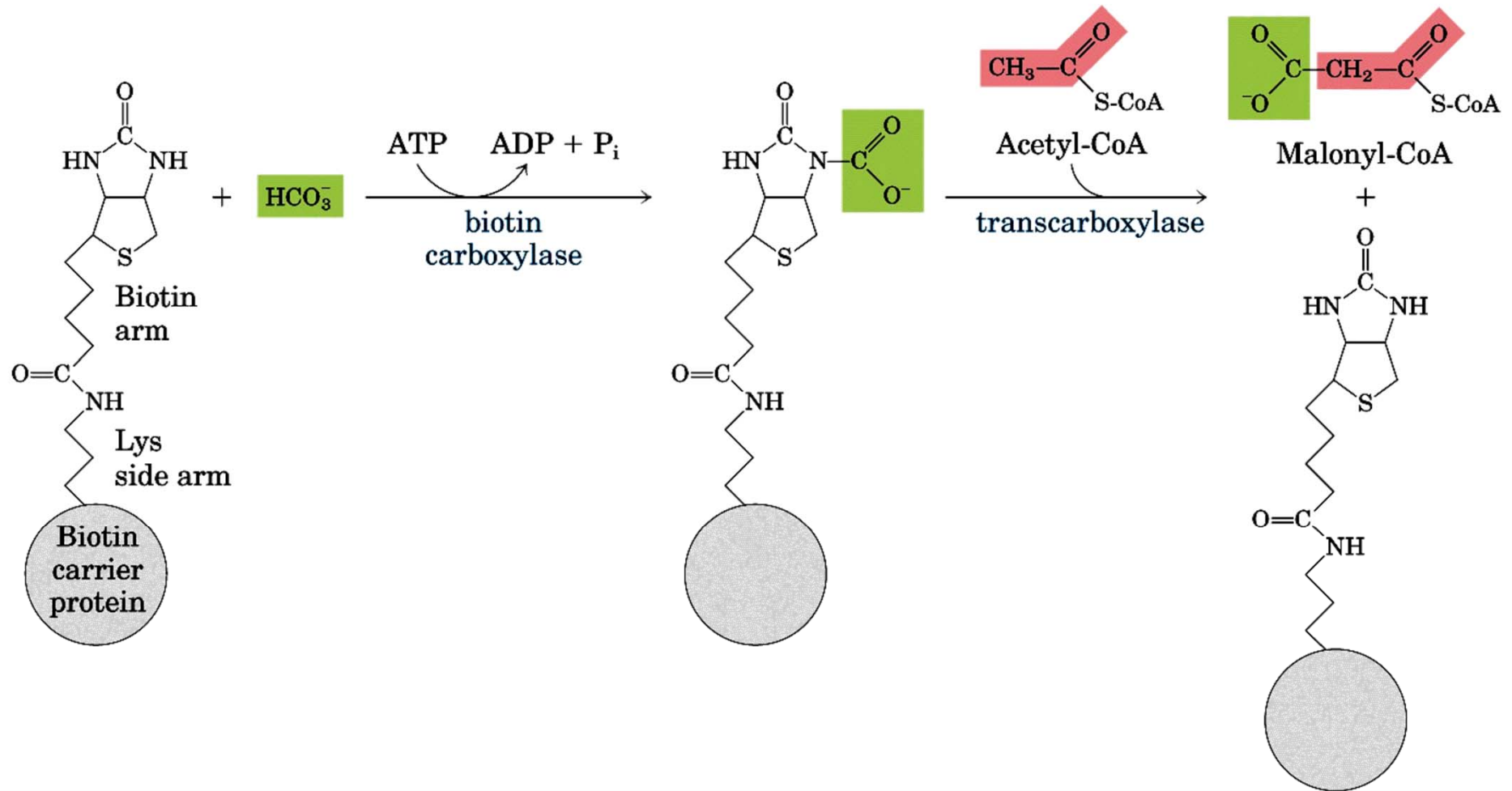
Biotina carbossilasi

Biotina transcarbossilasi

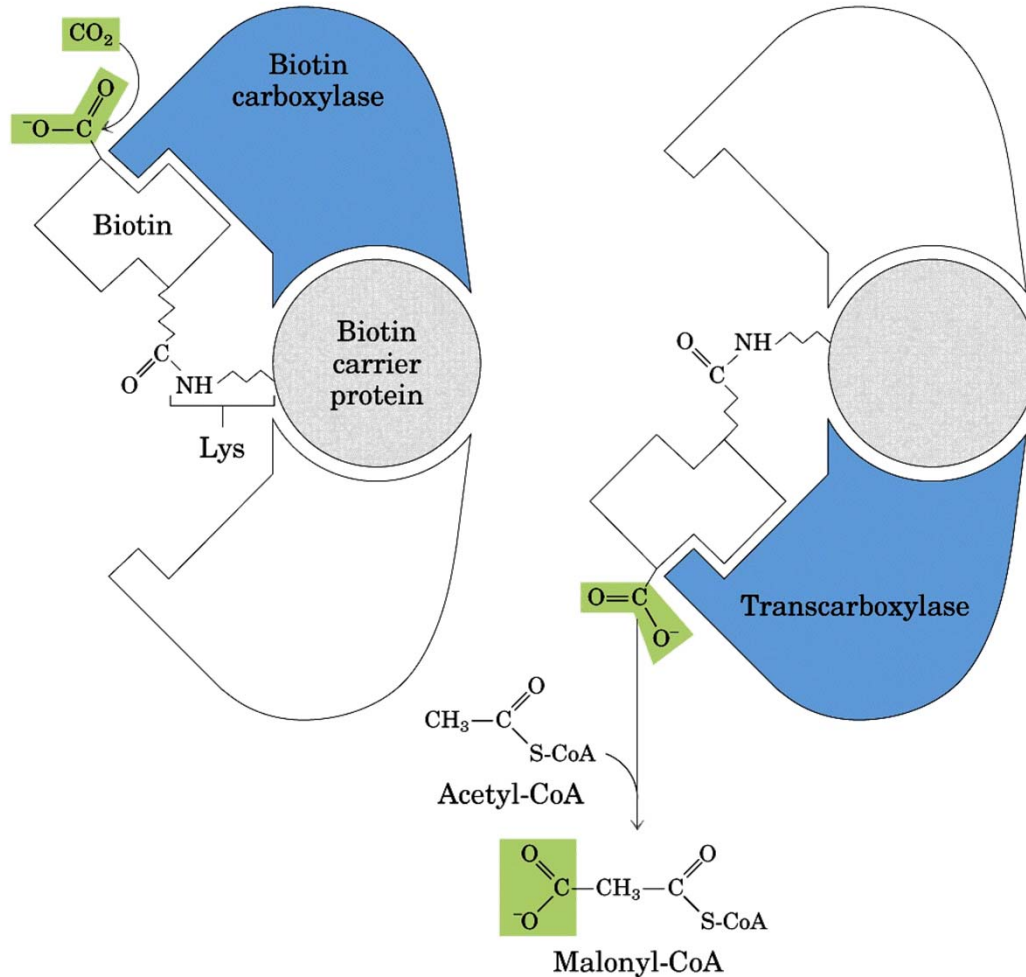
Biotina



1) Il gruppo carbossilico del bicarbonato viene trasferito alla biotina



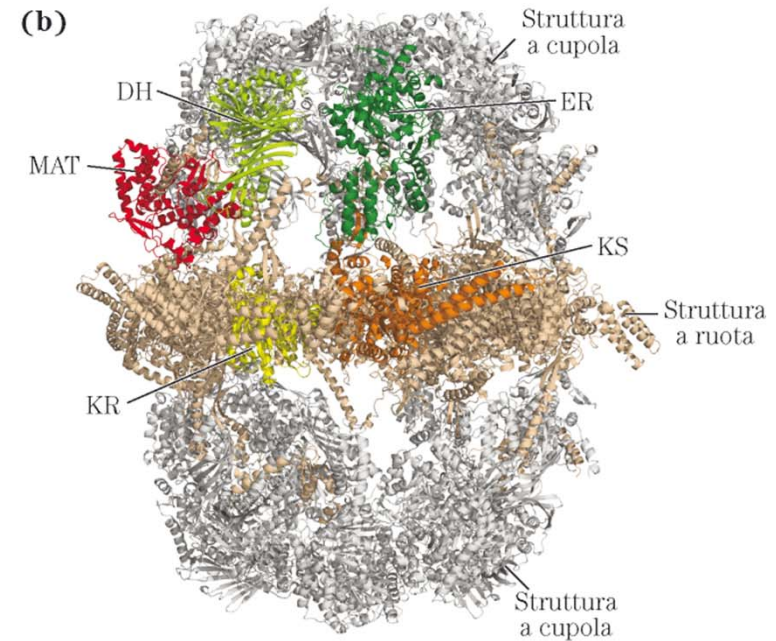
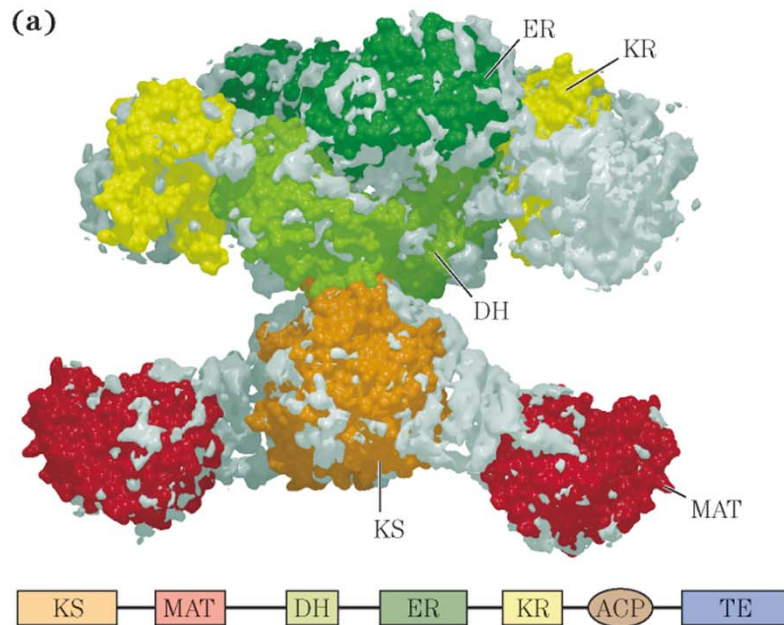
Formazione di malonil-CoA: **carbossilazione** dell'acetil-CoA



Enzima:acetil CoA carbossilasi:
attivata da citrato
inattivata mediante fosforilazione

2)Il lungo braccio flessibile della biotina porta la CO_2 attivata dal sito della biotina carbossilasi al sito della transcarbossilasi

La biosintesi degli acidi grassi avviene mediante una sequenza di reazioni ripetute catalizzata dal sistema multienzimatico della Acido grasso sintasi (FAS)



ACP (-SH) = proteina trasportatrice di acili

MT = malonil-CoA-ACP trasferasi

KS (-SH) = beta-chetoacil-ACP sintasi

HD = beta-idrossiacil-ACP deidratasi

TE = tioesterasi

AT = acetil-CoA-ACP transacetilasi

KR = beta-chetoacil- ACP reduttasi

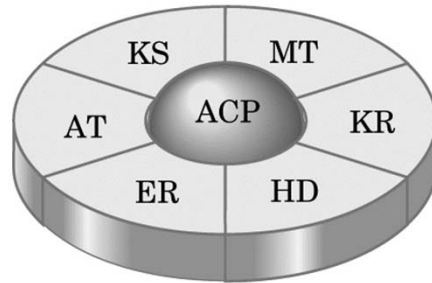
ER = enoil-ACP reduttasi

Acido grasso sintasi:FAS

(FAS II) 6 ENZIMI DISTINTI

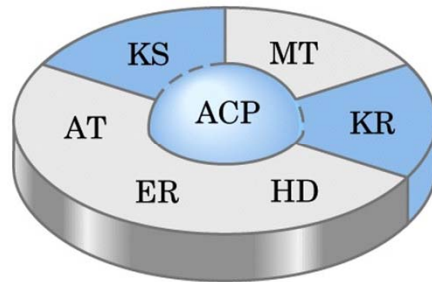
Bacteria, Plants

Seven activities
in seven separate
polypeptides



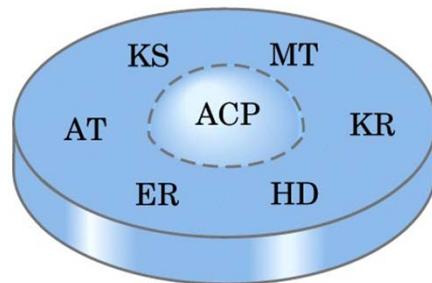
Yeast

Seven activities
in two separate
polypeptides



Vertebrates

Seven activities
in one large
polypeptide



ACP = proteina trasportatrice di acili
(-SH)

MT = malonil-CoA-ACP trasferasi

AT = acetil-CoA-ACP transacetilasi

KS = beta-chetoacil-ACP sintasi (-SH)

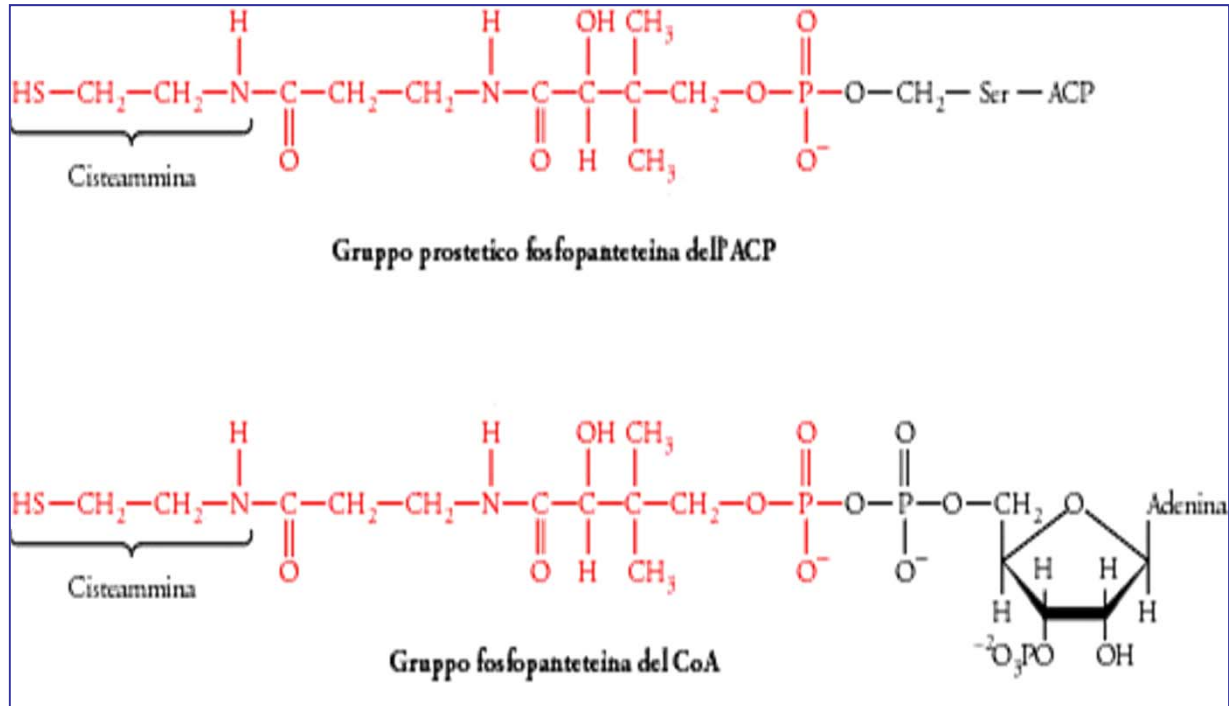
KR = beta-chetoacil- ACP reduttasi

HD = beta-idrossiacil-ACP deidratasi

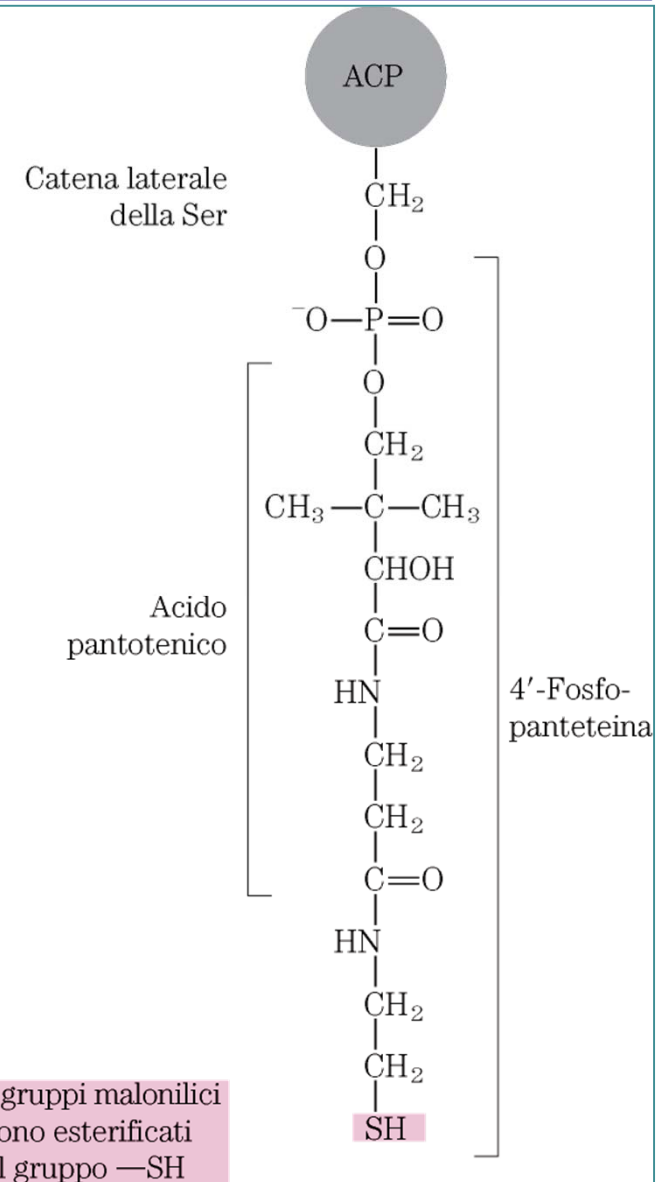
ER = enoil-ACP reduttasi

(FAS I) : complesso multienzimatico
(6 attività enzimatiche)
Mr 240000

Proteina Trasportatrice di acili (ACP)

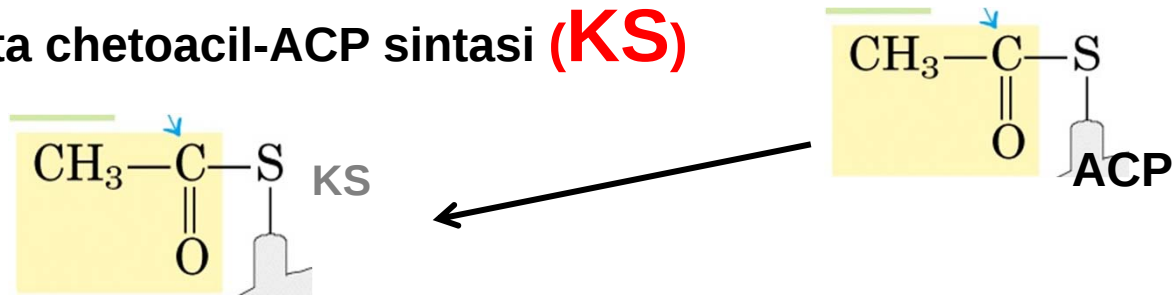


Coenzima A

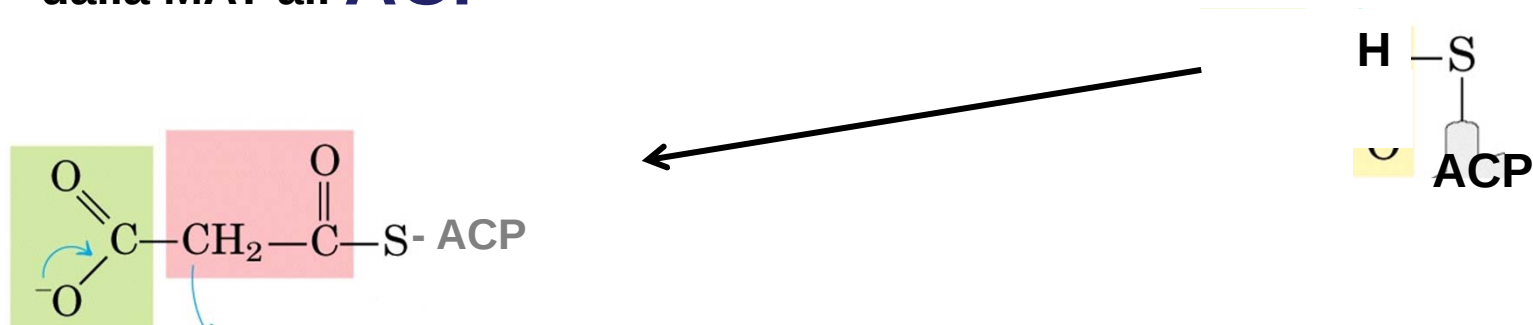


1° STEP: Caricamento dei gruppi acilici ai gruppi tiolici di ACP e KS del complesso FAS

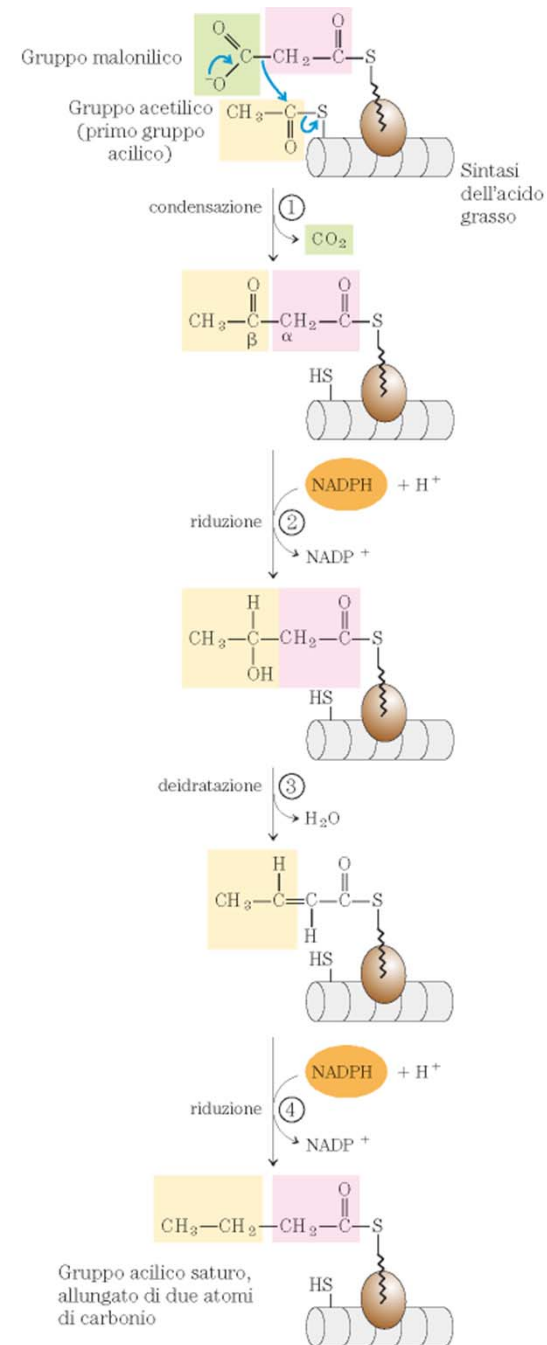
II GRUPPO ACETILE DELL' ACETIL CoA deve essere trasferito dalla Malonil/Acetil CoA-ACP Transferasi (MAT) **all'ACP** e al gruppo SH del residuo Cys della beta chetoacil-ACP sintasi (**KS**)



Il gruppo malonico del MALONIL CoA deve essere trasferito dalla MAT all'**ACP**

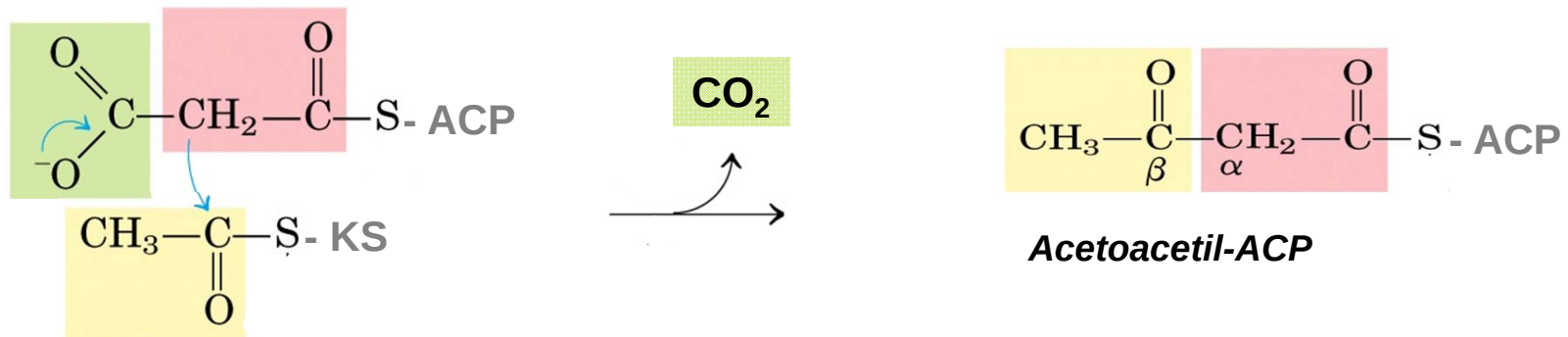


Aggiunta di due atomi di carbonio a una catena acilica in fase di crescita



Reazione 1: condensazione

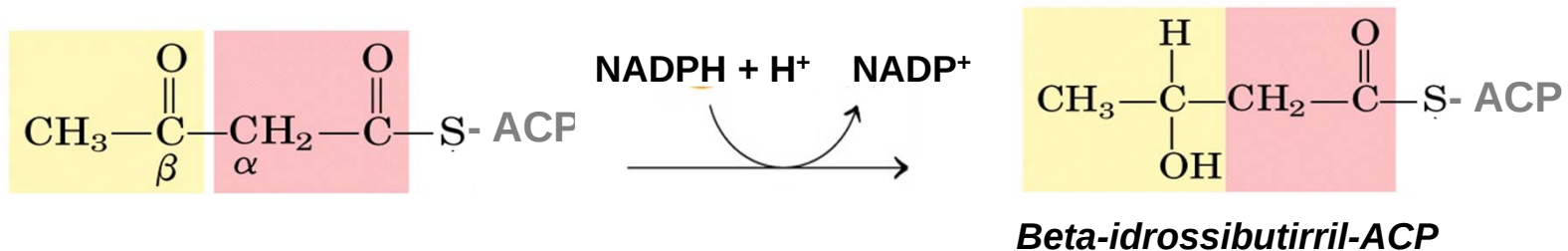
Enzima: beta-chetoacil ACP-sintasi (KS)



La decarbossilazione del malonil-CoA fornisce l'energia necessaria per la formazione del nuovo legame C-C

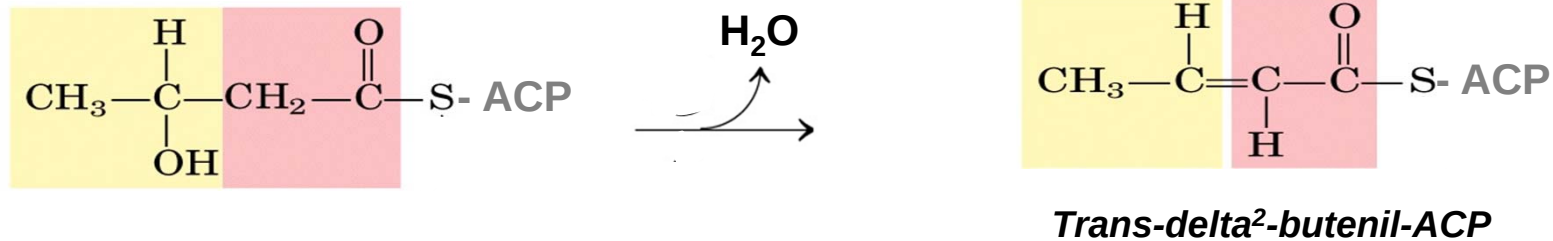
Reazione **2**: riduzione del gruppo carbonilico

Enzima: beta-chetoacil ACP-reduttasi (KR)



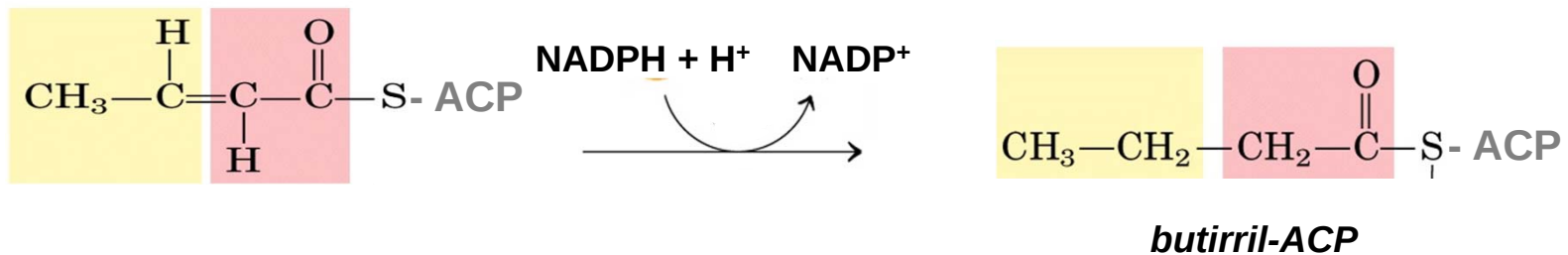
Reazione **3** :deidratazione

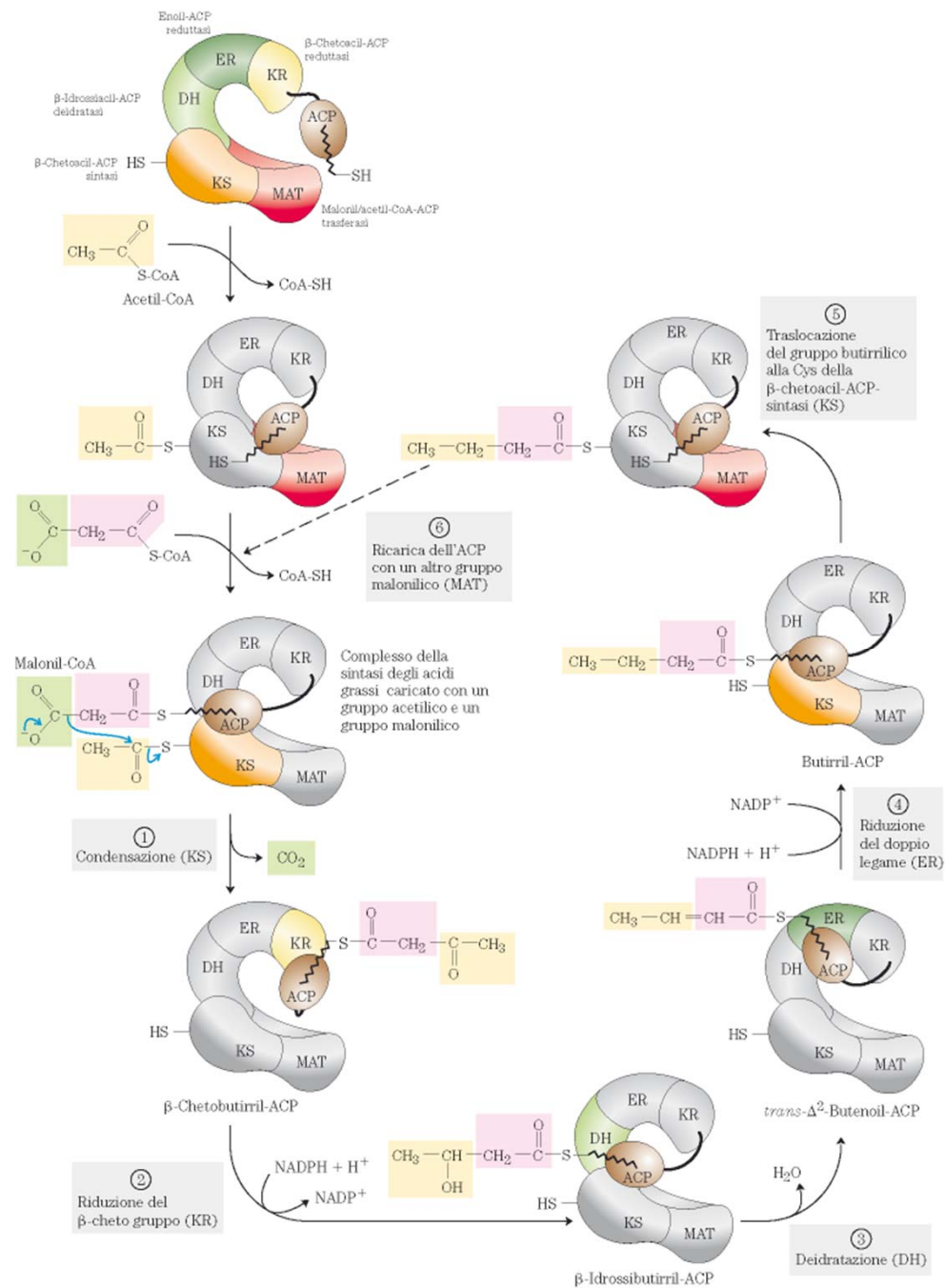
Enzima: **beta-idrossiacil ACP-deidratasi (HD)**



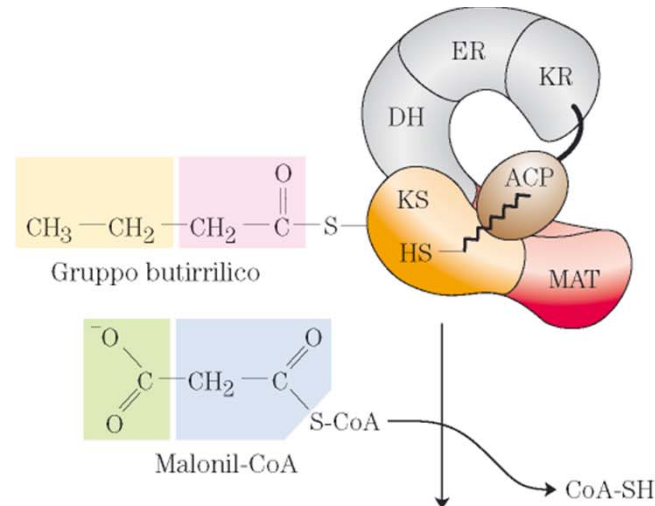
Reazione 4: riduzione del doppio legame

Enzima: **enoil ACP-reduttasi (ER)**



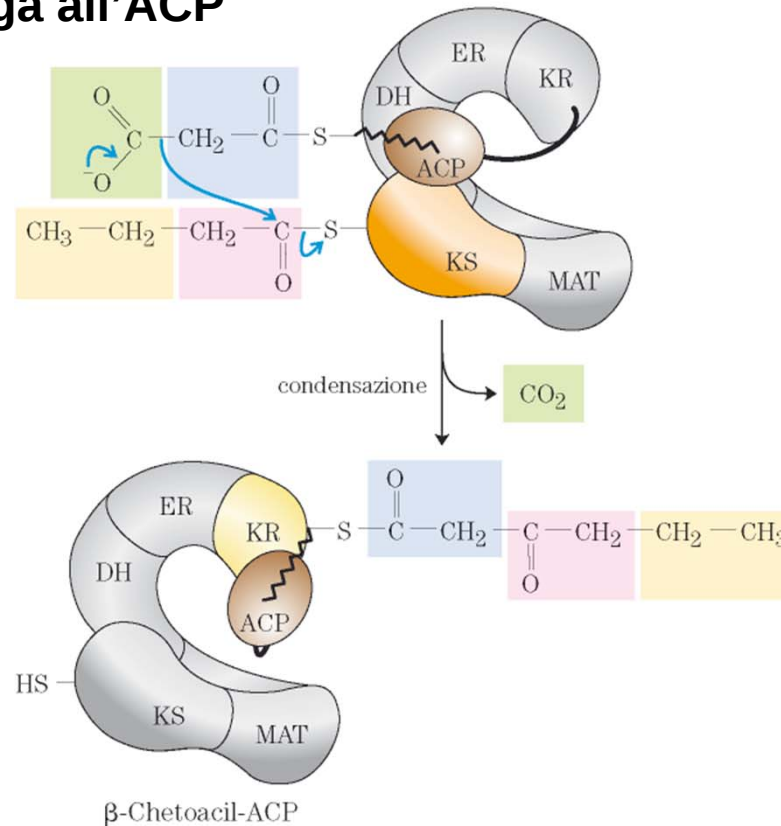


Inizio del secondo ciclo

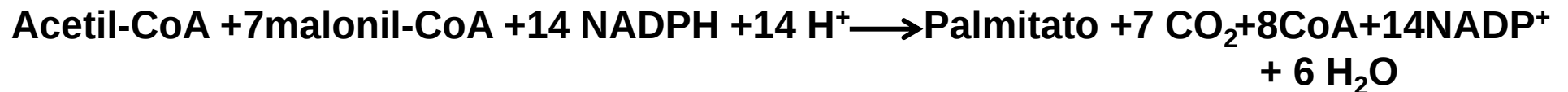
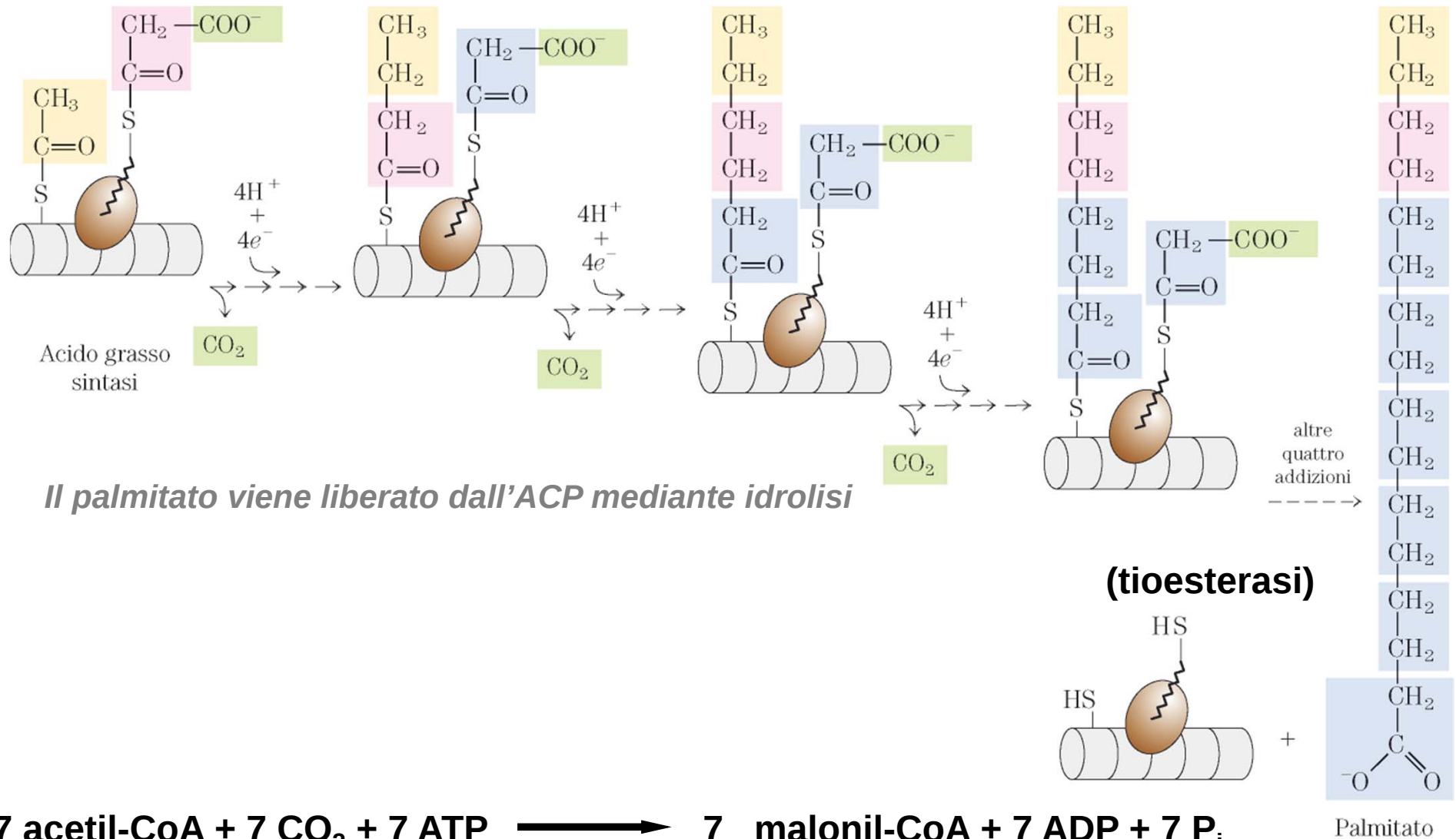


Il gruppo malonico entrante si lega all'ACP

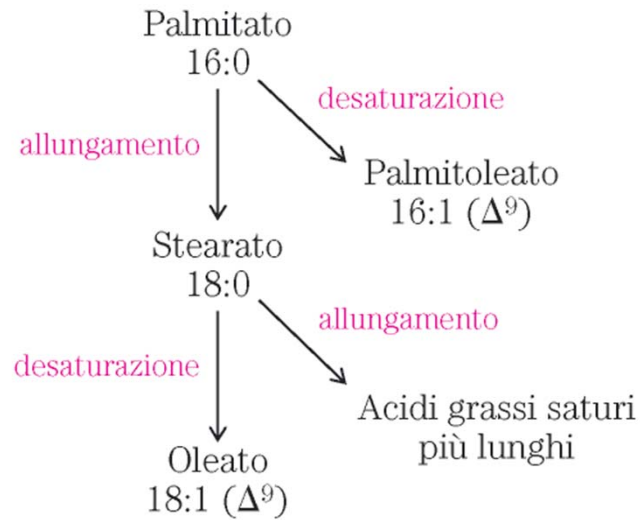
Nella reazione di condensazione
Il gruppo butirrico legato a KS
viene scambiato con il gruppo
carbossilico del malonile, che
viene perso come CO₂



SINTESI DEL PALMITATO

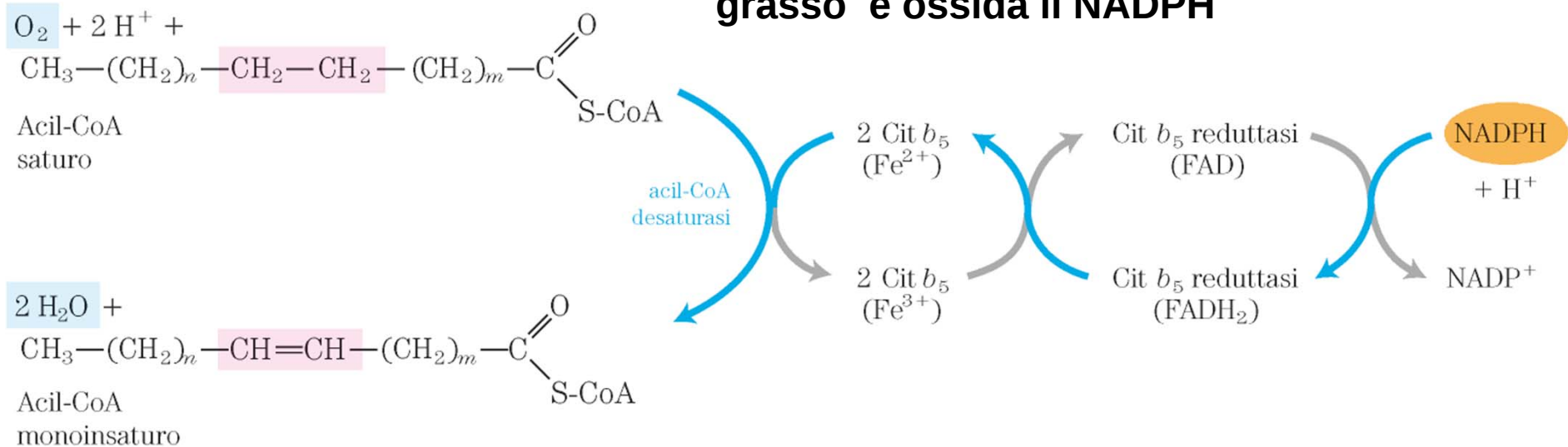


Vie di sintesi di altri acidi grassi a maggior numero di atomi di C rispetto al palmitato ed insaturi



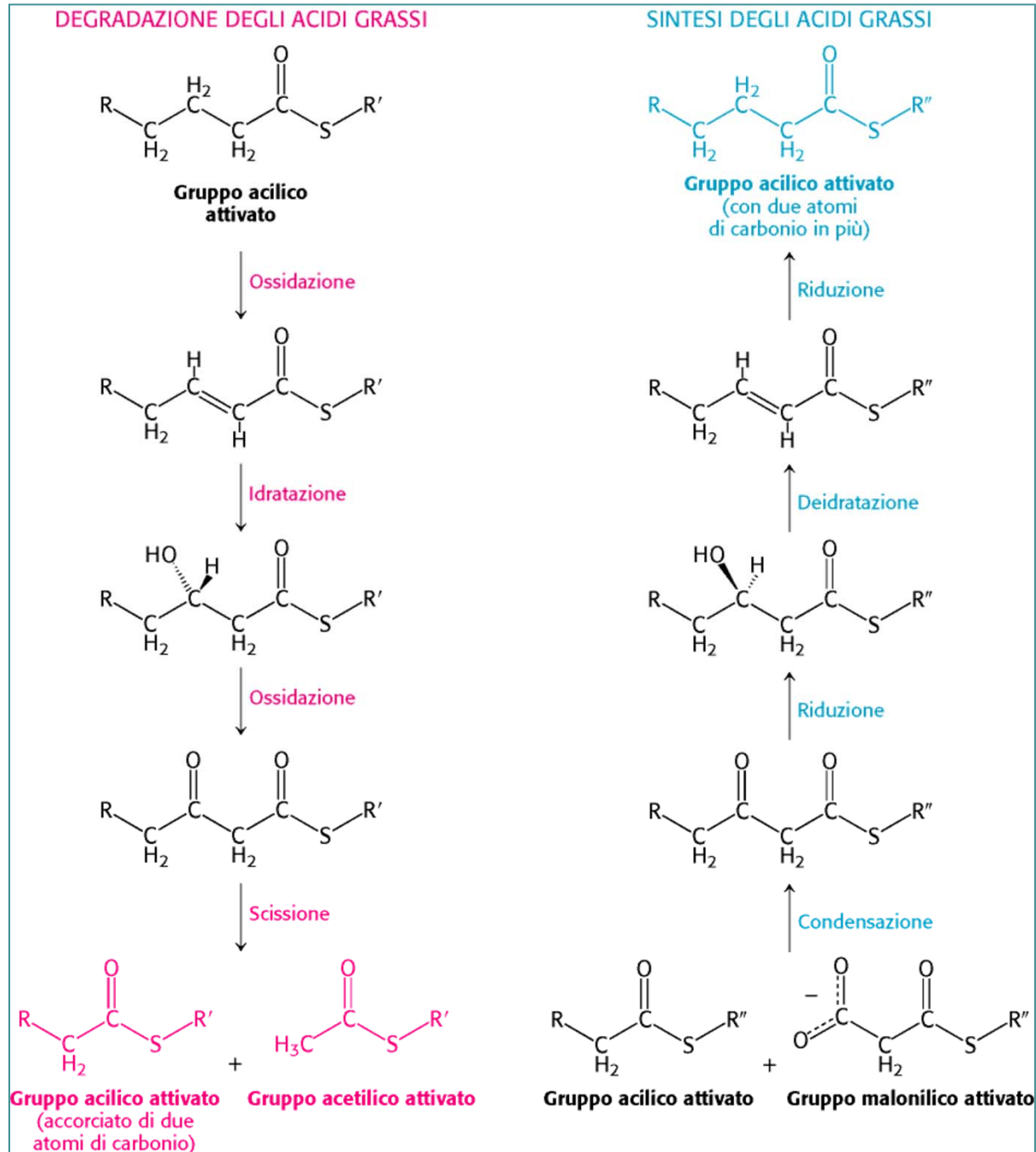
L'allungamento del palmitato avviene tramite il sistema di allungamento degli acidi grassi, analogo a quello del FAS, presente nel reticolo endoplasmatico

L'acil desaturasi in una reazione di ossidazione a funzione mista introduce il doppio legame nella catena dell'acido grasso e ossida il NADPH



$R' = \text{CoA}$

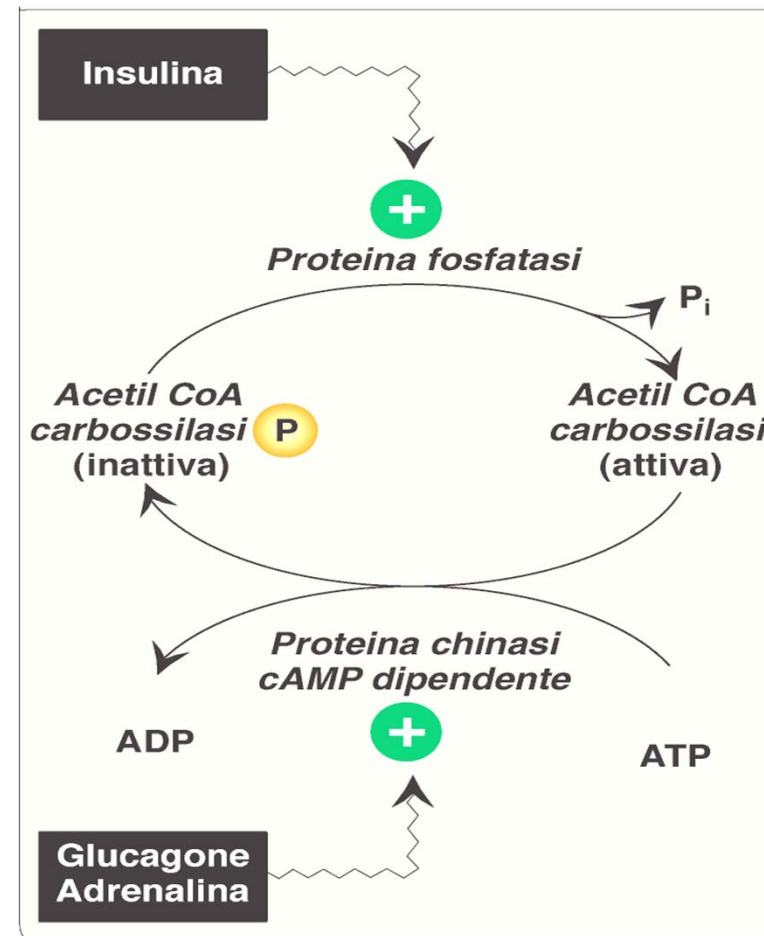
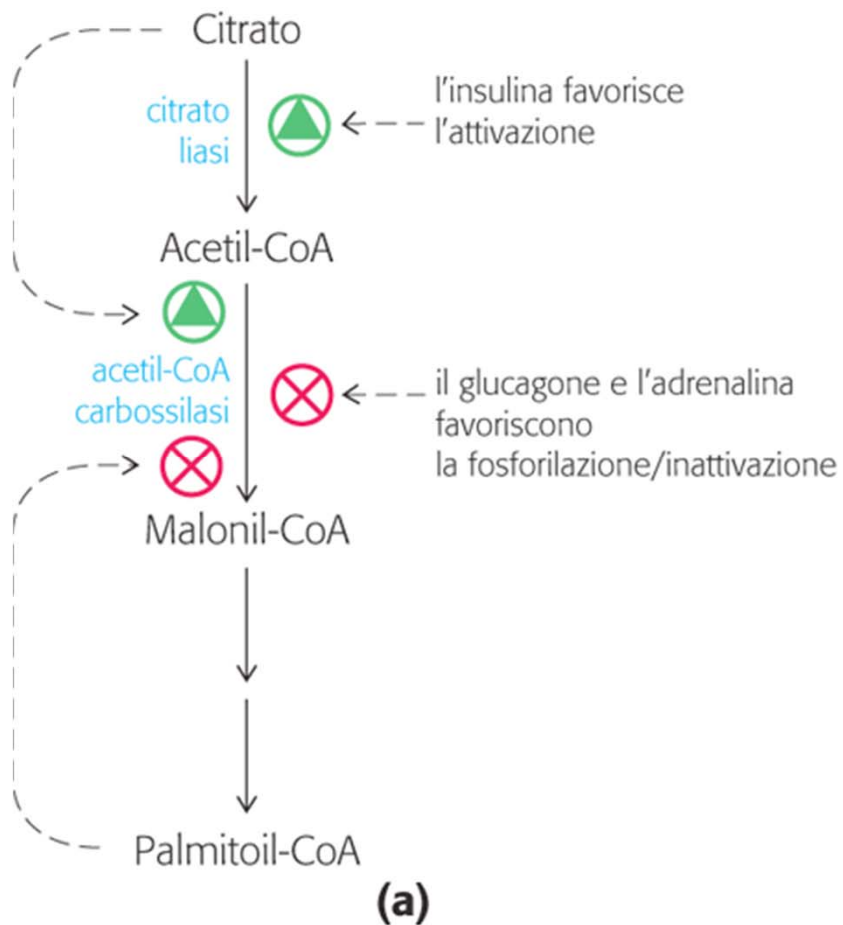
mitocondrio



$R' = \text{ACP/KS}$

citoplasma

Regolazione della sintesi degli acidi grassi



Regolazione coordinata della sintesi e della demolizione degli acidi grassi

Quando i carboidrati sono presenti nella dieta la degradazione degli acidi grassi non è necessaria e quindi la β ossidazione è inibita

