



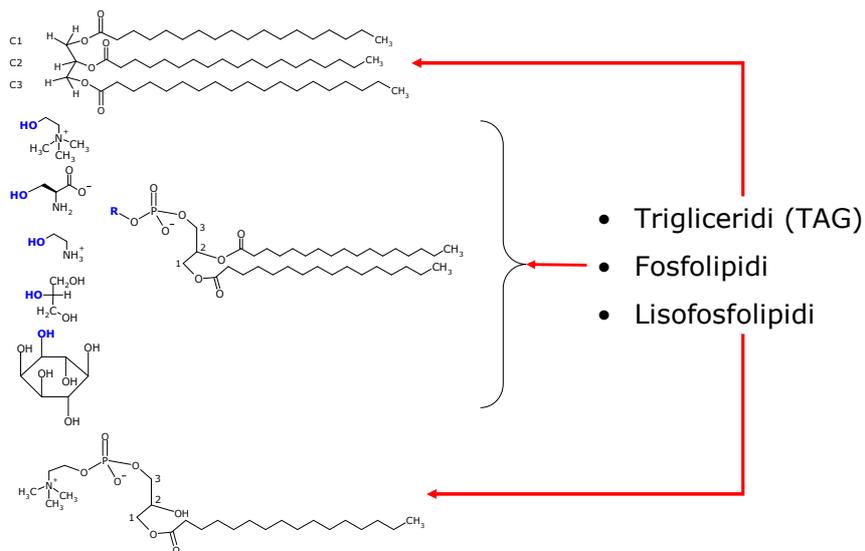
## Lipidi

- **Semplici**
  - Sono molecole che non contengono legami esterei o amidici
    - Acidi grassi
    - Colesterolo
- **Complessi**
  - Sono derivati di acidi grassi variamente esterificati o amidati.
    - Glicerofosfolipidi e sfingosidi
    - Trigliceridi

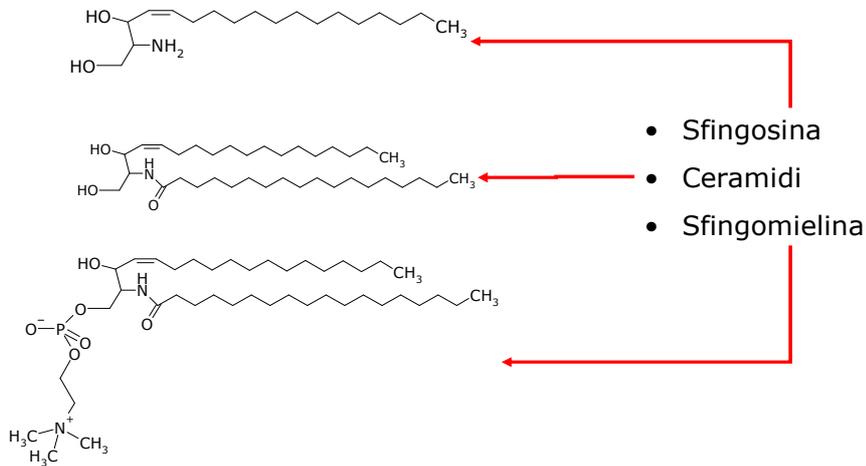
## Metabolismo dei grassi

1. Demolizione dei trigliceridi
2. Catabolismo degli acidi grassi
3. Biosintesi
  - degli acidi grassi e colesterolo
  - dei lipidi complessi
4. Trasporto dei lipidi

## I grassi (esteri del glicerolo)



## I grassi (esteri della sfingosina)



B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 5 -

## Metabolismo dei grassi

1. Demolizione dei trigliceridi
2. Catabolismo degli acidi grassi
3. Biosintesi
  - degli acidi grassi e colesterolo
  - dei lipidi complessi
4. Trasporto dei lipidi

B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

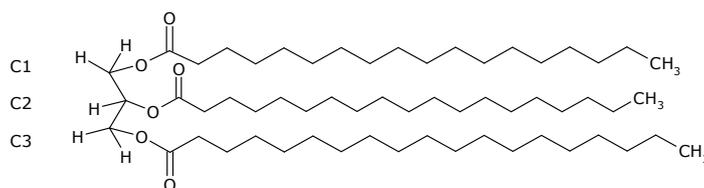
- 6 -

## Metabolismo dei grassi

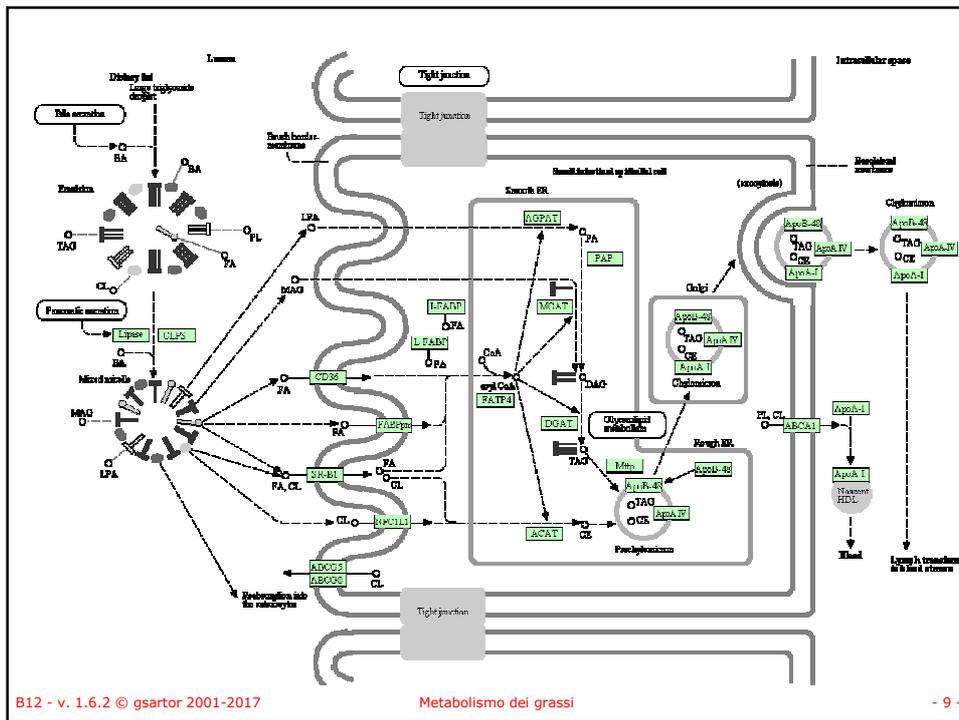
- I grassi sono fra le principali fonti di energia metabolica

	Energia (kJ·mole <sup>-1</sup> )	g/70Kg	Energia (kJ)
Grassi	37	15000	555000
Proteine	17	6000	102000
Glicogeno (fegato)	16	120	1920
Glicogeno (muscolo)	16	70	1120
Glucosio	16	20	360

## Digestione dei grassi

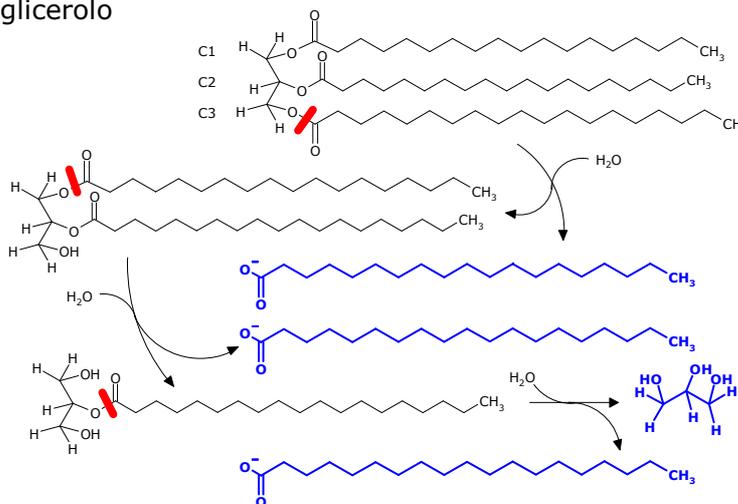


- A livello intestinale i grassi (triacylgliceroli, TAG) sono idrolizzati in C1 e C3 da lipasi pancreatiche mentre i C2 sono idrolizzati da lipasi intestinali



## Lipasi

- Catalizza l'idrolisi dei triacilgliceroli in posizione 1 e 3 formando 1,2-diacilgliceroli, 2-acilglicerolo e quindi glicerolo

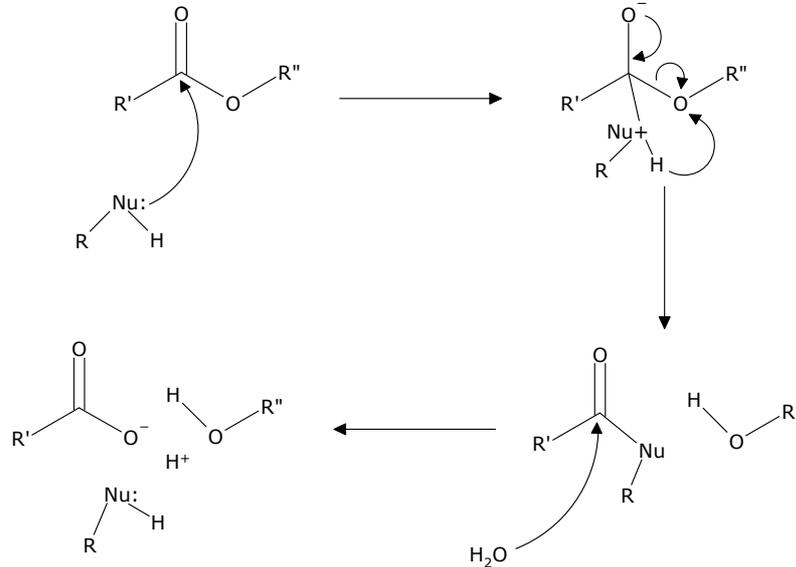


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 10 -

## Lipolisi: meccanismo generale

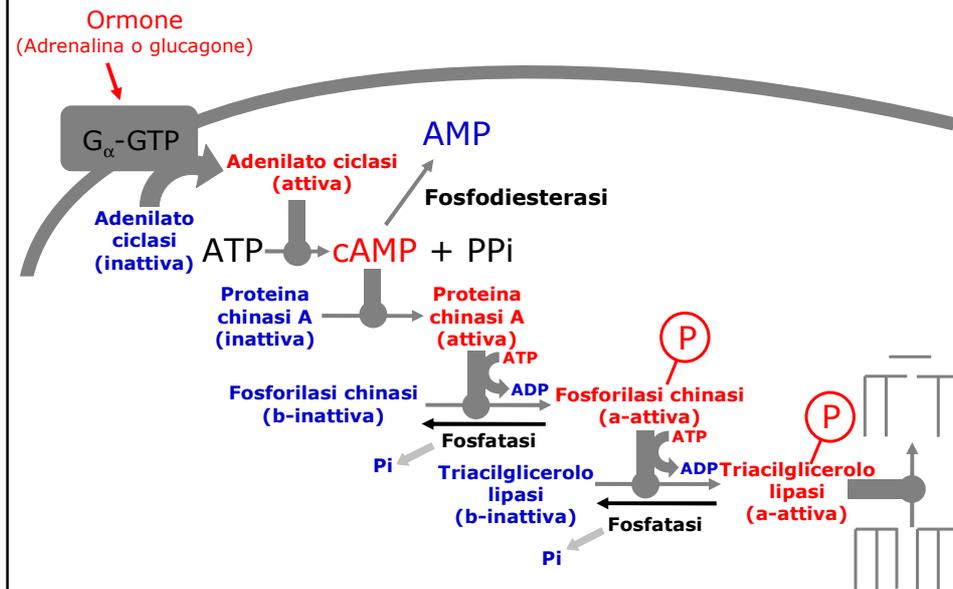


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 11 -

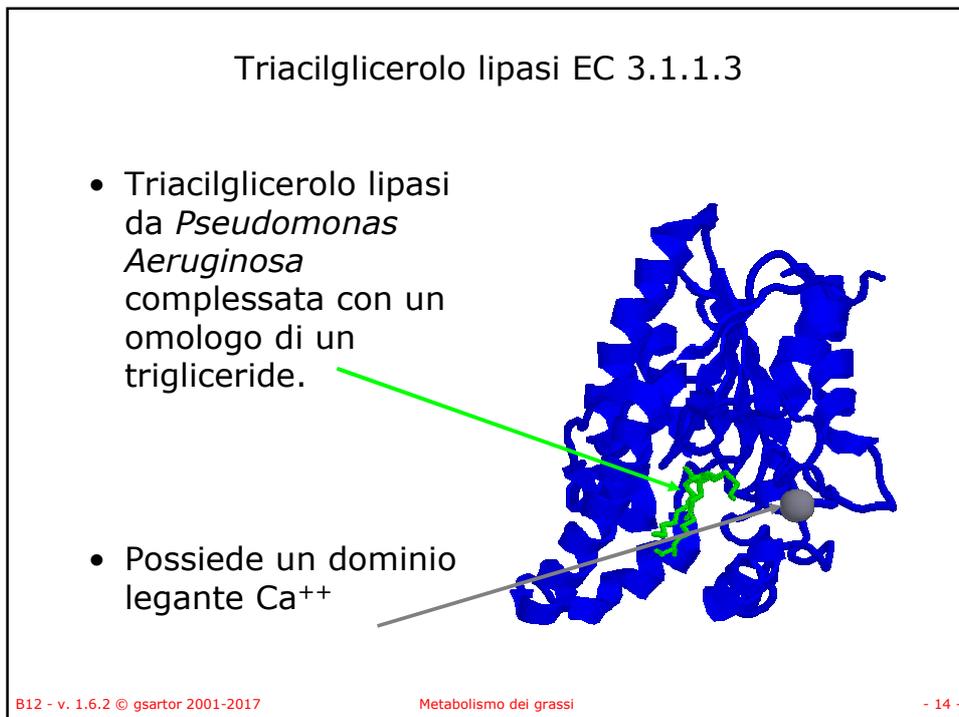
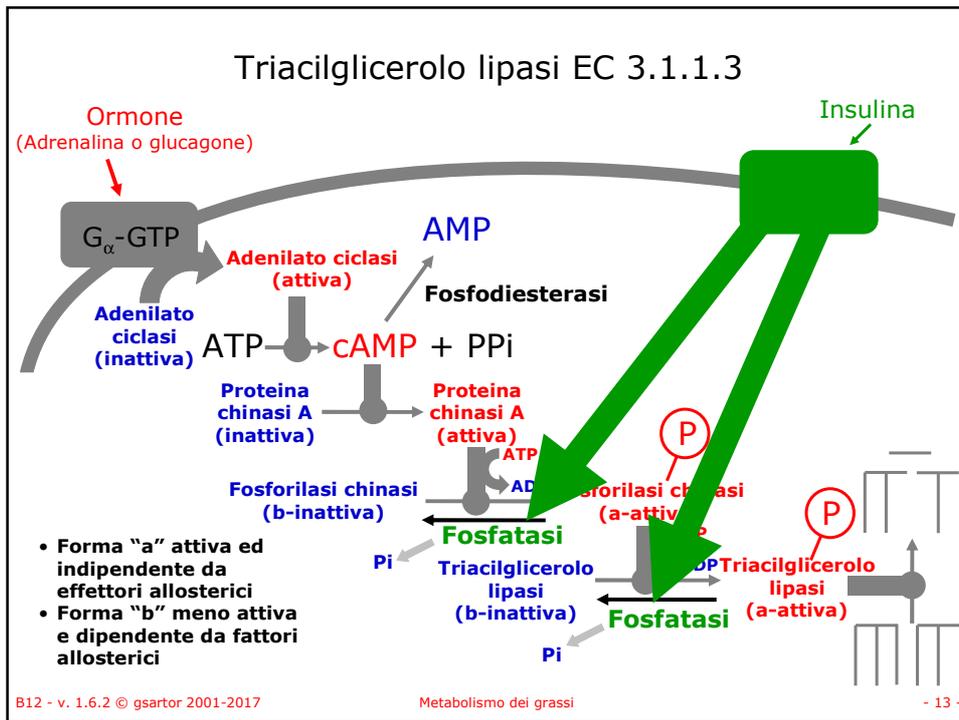
## Triacilglicerolo lipasi EC 3.1.1.3



B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

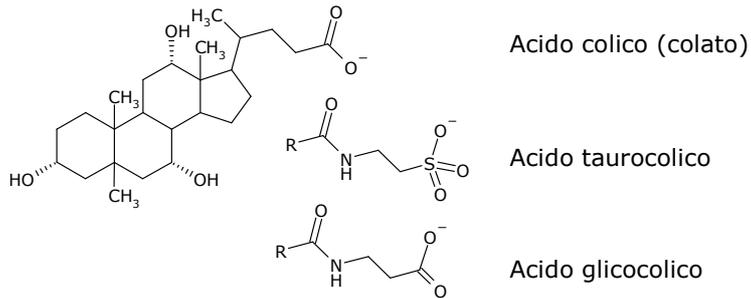
Metabolismo dei grassi

- 12 -

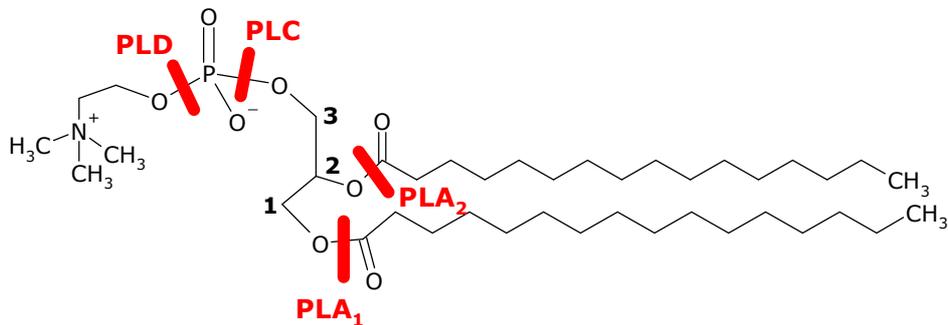


## Detergenti

- L'accessibilità dei legami esterei dei TAG è favorita dalla presenza di sali di acili biliari che funzionano come emulsionanti:



## Fosfolipasi



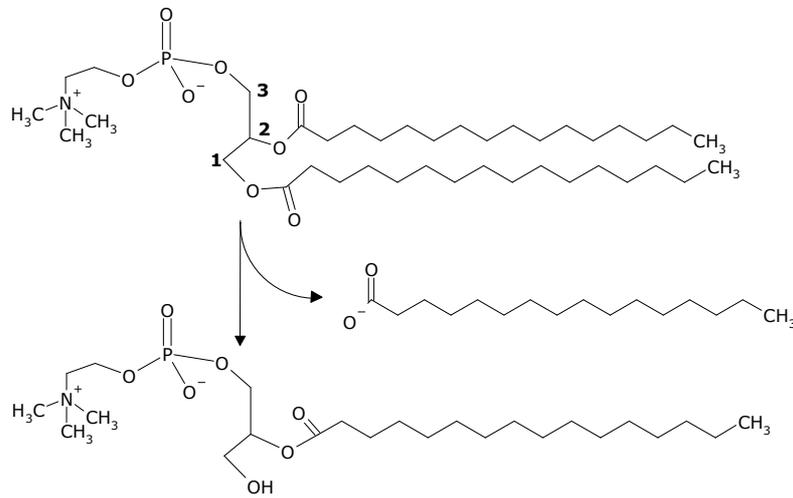
**MECCANISMO  
FOSFOLIPASI**

**DESTINO DEI  
PRODOTTI**

## Fosfolipasi

- Fosfolipasi A<sub>1</sub> EC 3.1.1.32
- Fosfolipasi A<sub>2</sub> EC 3.1.1.4
- Fosfolipasi C EC 3.1.4.3
- Fosfolipasi D EC 3.1.4.4
  
- Lipasi EC 3.1.1.3

## Fosfolipasi A<sub>1</sub> (EC 3.1.1.32 )

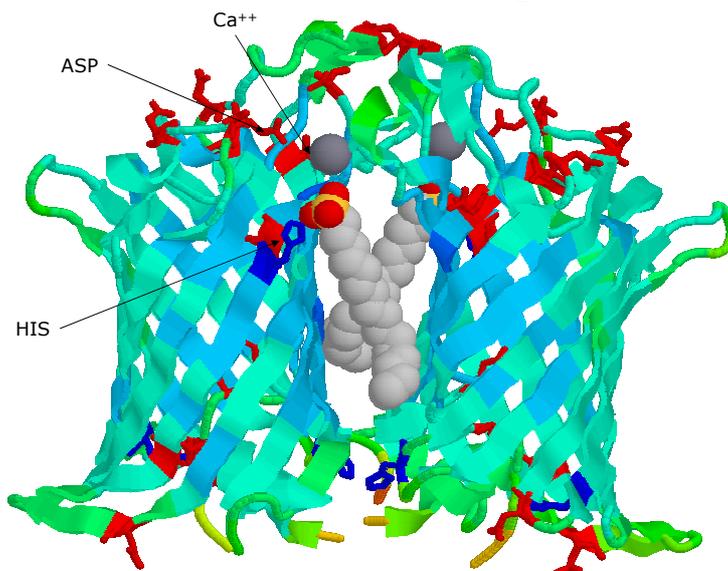


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 19 -

## Fosfolipasi A<sub>1</sub>



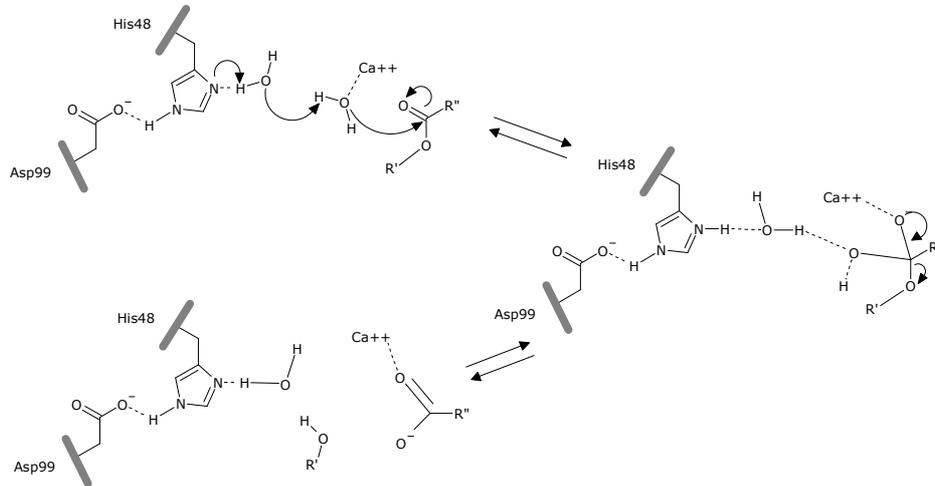
1QD6

B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 20 -

## Meccanismo (diade catalitica)

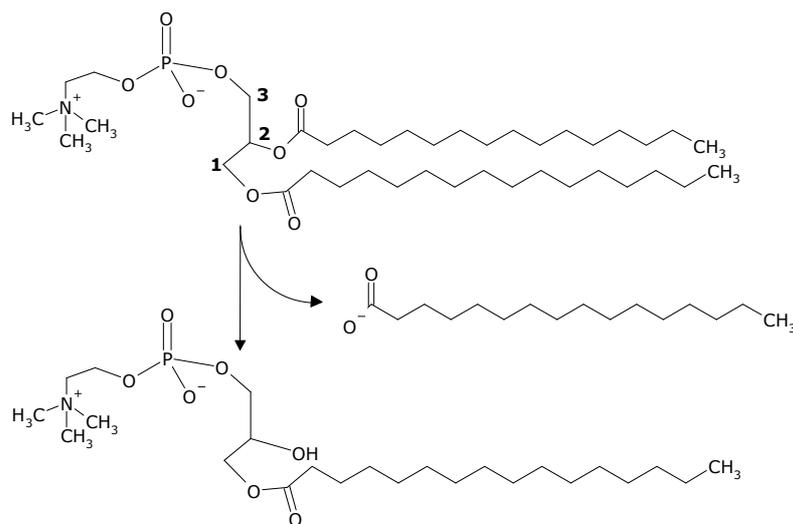


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 21 -

## Fosfolipasi A<sub>2</sub> (EC EC 3.1.1.4)



B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 22 -

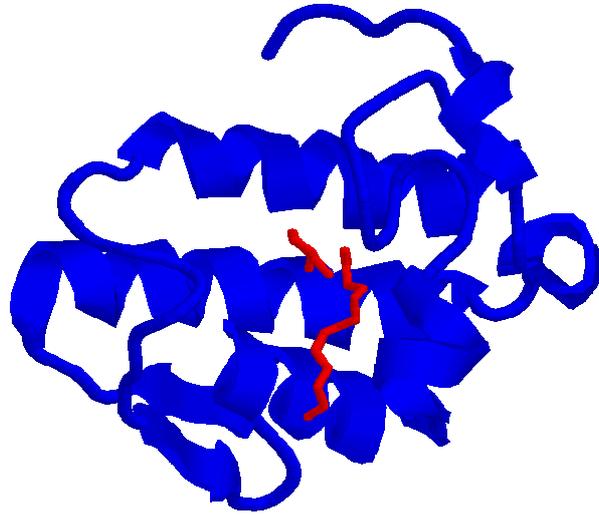
## Fosfolipasi A<sub>2</sub>

- Il lisofosfolipide è un detergente potentissimo,
- La fosfolipasi A<sub>2</sub> è contenuta nel veleno di serpenti (cobra), insetti (api), probabilmente anche in invertebrati marini (spugne), l'effetto è quello di lisare i globuli rossi attraverso l'effetto della lisofosfatidilcolina
- Nei mammiferi è secreta dal pancreas e una piccola quantità di lecitina viene secreta dal fegato, e quindi idrolizzata, per aiutare la solubilizzazione dei grassi.

## Fosfolipasi A<sub>2</sub>

- Esistono almeno due famiglie di PLA<sub>2</sub>:
  - sPLA<sub>2</sub>: secreta, che permette l'idrolisi dei fosfolipidi all'interfaccia, e possiede un dominio che si lega alla membrana (veleno delle api)
  - cPLA<sub>2</sub>: citosolica, che viene utilizzata per la produzione di acidi grassi (arachidonato), inositolo fosfato come messaggeri intracellulari.

## Fosfolipasi A<sub>2</sub> (EC 3.1.1.4)

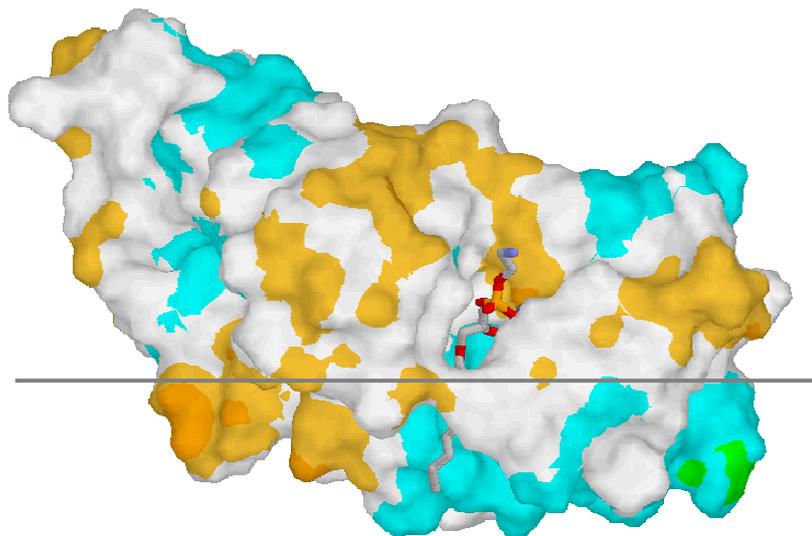


1S8G

B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 25 -



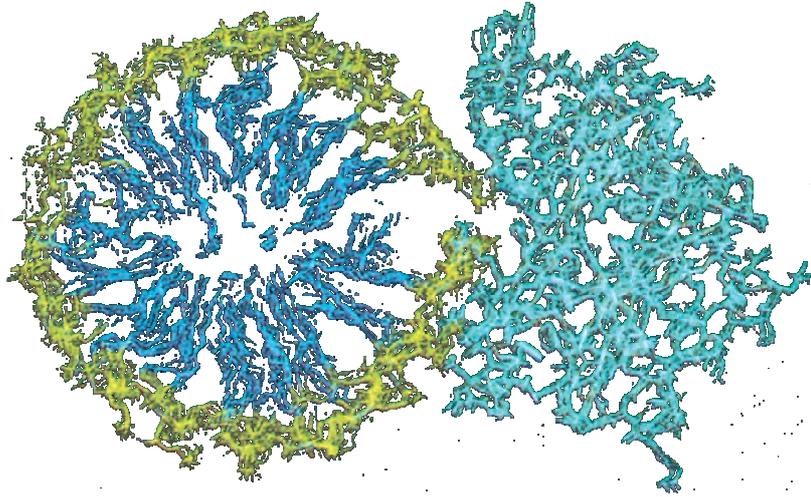
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 26 -



Ipotetico modo d'azione di Fosfolipasi A<sub>2</sub> su di una micella di fosfolipidi

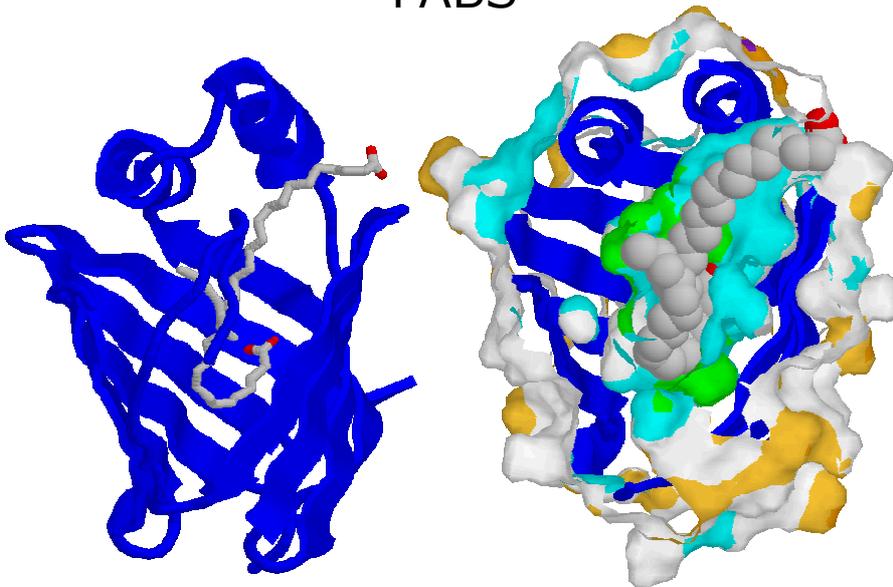


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 29 -

FABS

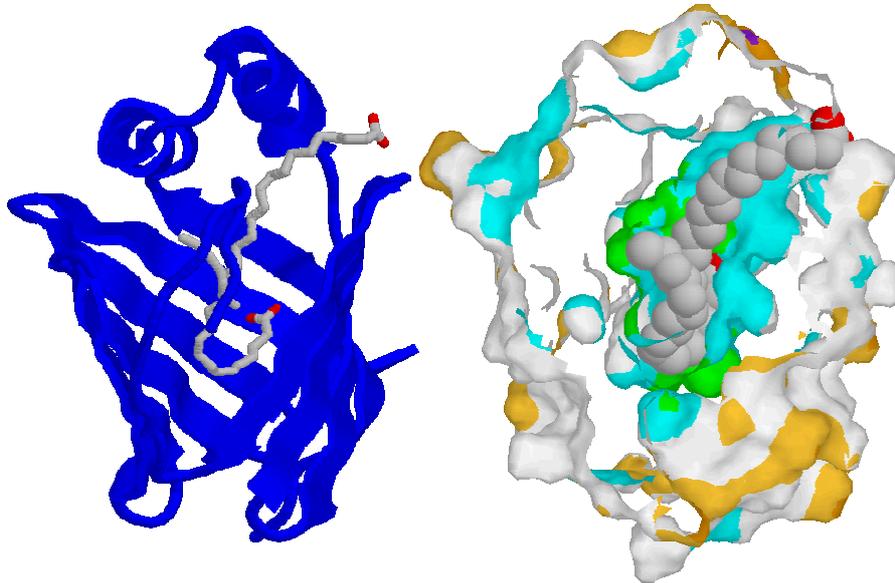


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 30 -

## FABS



B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 31 -

## Destino dei prodotti

- **Glicerolo**
  - Convertito in diidrossiacetonfosfato entra nella glicolisi
  - La conversione è catalizzata da:
    - Glicerolo fosfato deidrogenasi
    - Diidrossiacetone chinasi
- **Acidi grassi**
  - Ossidazione
    - Principalmente  $\beta$ -ossidazione
      - Produzione Acetil-CoA, NADH,  $FADH_2$
    - Oppure  $\omega$ -ossidazione
      - Processo aspecifico che porta alla produzione di composti idrosolubili più facili da eliminare.

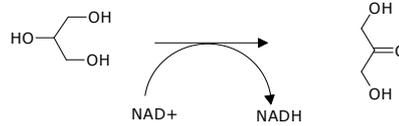
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

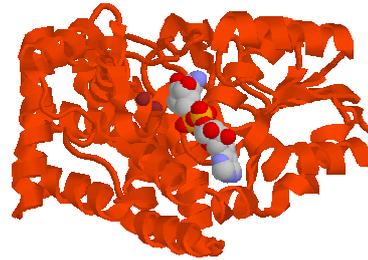
- 32 -

# Glicerolo

- L'ossidazione del glicerolo a diidrossiacetone è catalizzata dalla glicerolo fosfato deidrogenasi (EC 1.1.1.6)



1JQ5

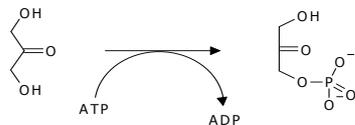


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

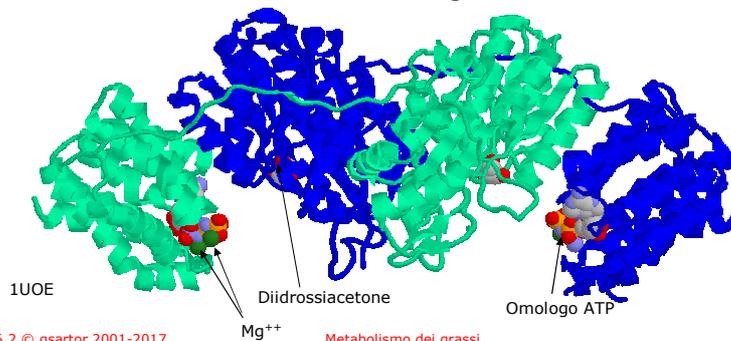
Metabolismo dei grassi

- 33 -

# Glicerolo



- La fosforilazione del diidrossiacetone è catalizzata dalla diidrossiacetone chinasi (EC 2.7.1.29).
- Il diidrossiacetonfosfato così formatosi è convogliato nella glicolisi

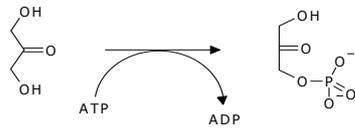


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

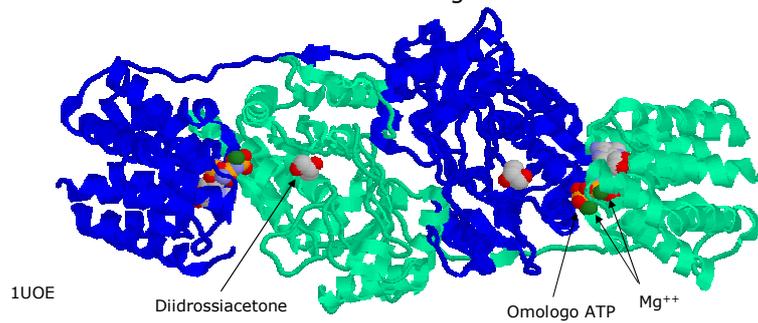
Metabolismo dei grassi

- 34 -

# Glicerolo



- La fosforilazione del diidrossiacetone è catalizzata dalla diidrossiacetone chinasi (EC 2.7.1.29).
- Il diidrossiacetonfosfato così formatosi è convogliato nella glicolisi



B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 35 -

# Lipidi

- **Semplici**
  - Sono molecole che non contengono legami esterei o amidici
    - Acidi grassi
    - Colesterolo
- **Complessi**
  - Sono derivati di acidi grassi variamente esterificati o amidati.
    - Glicerofosfolipidi e sfingosidi
    - Trigliceridi

B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 36 -

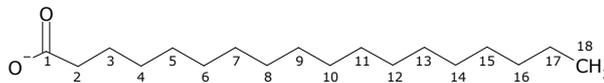
## Metabolismo dei grassi

1. Demolizione dei trigliceridi
2. Catabolismo degli acidi grassi
3. Biosintesi
  - degli acidi grassi e colesterolo
  - dei lipidi complessi
4. Trasporto dei lipidi

## $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi

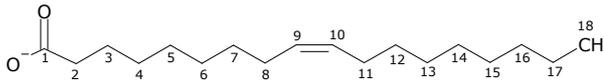
## Acidi grassi

- Acidi grassi saturi



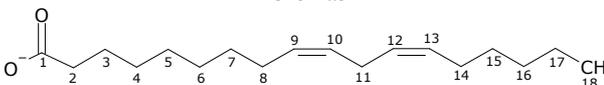
Acido stearico (C<sub>18</sub>)

- Acidi grassi insaturi



Acido oleico (C<sub>18</sub><sup>Δ9</sup>)  
C18:1<sup>ω9</sup>

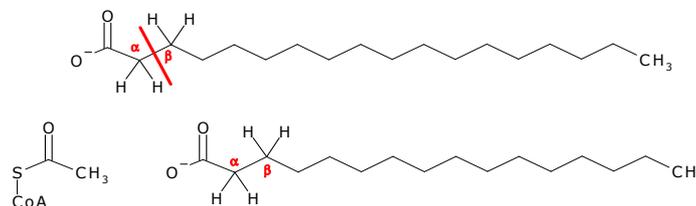
- Acidi grassi polinsaturi



Acido linoleico (C<sub>18</sub><sup>Δ9,12</sup>)  
C18:2<sup>ω6</sup>

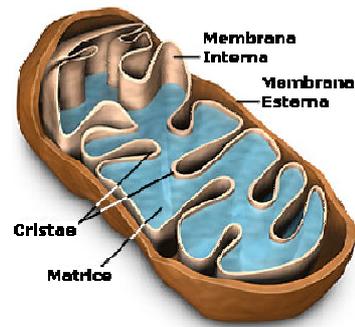
## β-ossidazione acidi grassi

- Una volta che i TGA sono idrolizzati ad acidi grassi questi ultimi vengono demoliti fondamentalmente attraverso l'ossidazione,
- Il principale meccanismo è quello della β-ossidazione che distacca unità bicarboniose, sottoforma di Acetil-CoA, rompendo il legame tra il C<sub>α</sub> e il C<sub>β</sub>,



## $\beta$ -ossidazione acidi grassi

- A seconda del numero ( $n$ ) di atomi di carbonio dell'acido grasso di producono  $n/2$  molecole di Acetil-CoA.
- La reazione avviene nella matrice mitocondriale.
- Gli acidi grassi vengono attivati attraverso la formazione di un Acil-CoA.
- L'Acil-CoA viene trasportato all'interno della membrana interna mitocondriale attraverso il sistema carnitina/acil-carnitina.



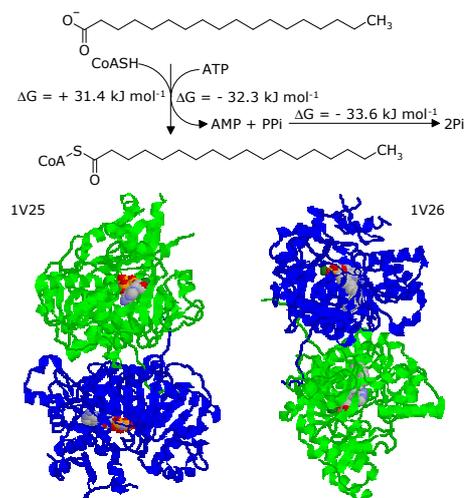
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 41 -

## Attivazione degli acidi grassi

- L'attivazione degli acidi grassi porta alla formazione di Acil-Coa
- Avviene nel citoplasma ad opera di una l'acil-CoA sintetasi (EC 6.2.1.3).
- Il processo è endoergonico ( $\Delta G = 31.4 \text{ kJ}\cdot\text{mole}^{-1}$ )
- Viene reso spontaneo dalla reazione di idrolisi di una molecola di ATP a AMP e PPi, il quale fornisce un surplus di energia convertendosi a 2Pi attraverso una pirofosfatasi, per un totale di  $-65.9 \text{ kJ}\cdot\text{mole}^{-1}$  di ATP impiegato.



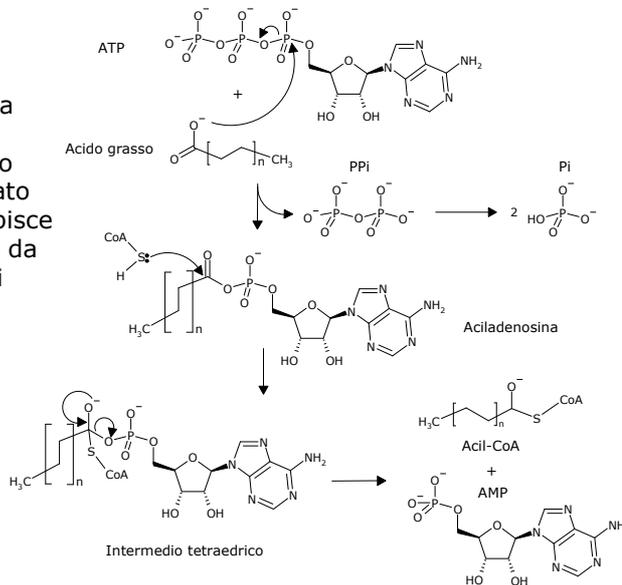
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 42 -

## Formazione di Acil-CoA

- Il meccanismo di reazione prevede la formazione di un derivato intermedio aciladenosina, legato all'enzima, che subisce l'attacco nucleofilo da parte dell'atomo di zolfo del CoA-SH.



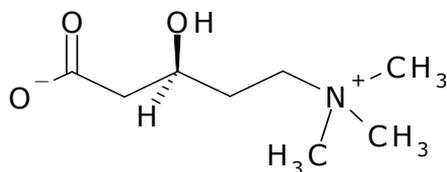
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 43 -

## Trasporto

- Il trasporto degli acilCoA nell'interno degli organelli subcellulari, dove avviene l'ossidazione degli acidi grassi, sfrutta il sistema carnitina/acilcarnitina.



B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 44 -

## Carnitina

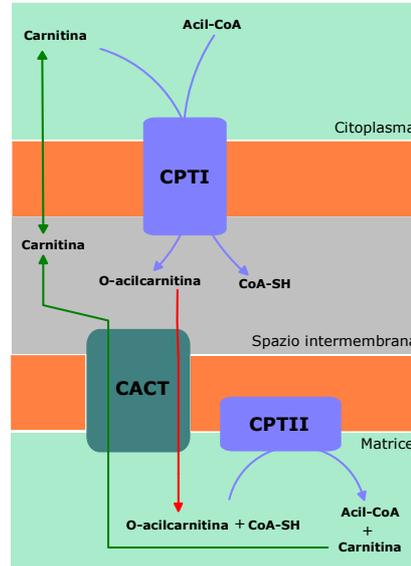
- Il sistema carnitina/acilcarnitina è stato scoperto la prima volta nei mitocondri.
- Esso contiene carnitina acetiltransferasi (CAT), legata strettamente alla faccia interna della membrana interna mitocondriale e quattro isoenzimi carnitina palmitoil transferasi (CPT, CPT-IA nel fegato, CPT-IB nel muscolo e altre cellule, CPT-IC nel cervello e CPT-II).
- Gli enzimi CPT-I sono localizzati nella membrana esterna mitocondriale con le loro porzioni catalitica e regolatoria (inibita da malonilCoA) che si affacciano verso il lato citoplasmatico mentre CPT II è localizzata come la CAT.
- Tale varietà isoenzimatica è legata alla diversa affinità per i diversi gruppi acilici:
  - CAT: C2-C10, CPTI: C6-C20
  - CPTII: C6-C18

## Carnitina

- Anche i perossisomi contengono una CAT,
  - la carnitina octiltransferasi (CROT) che ha un'affinità maggiore per C4-C16, è inibita da malonilCoA
  - ed un'altra acilcarnitina transferasi solubile non inibita da malonilCoA.
- Anche altre membrane (reticolo endoplasmatico, sarcoplasmatico, membrana nucleare e membrana plasmatica) contengono carnitina aciltransferasi.

## Trasporto nei mitocondri

- Il trasporto di Acil-Coa attraverso la membrana interna mitocondriale viene quindi mediato dalla carnitina attraverso tre sistemi enzimatici:
  - A. Carnitina aciltransferasi I, nel lato citoplasmatico,
    - CAT, CPT-IA nel fegato, CPT-IB nel muscolo e altre cellule, CPT-IC nel cervello.
  - B. Carnitina acilcarnitina traslocasi (CACT), nella membrana e
  - C. Carnitina aciltransferasi II, nel lato della matrice mitocondriale.
    - CPT-II

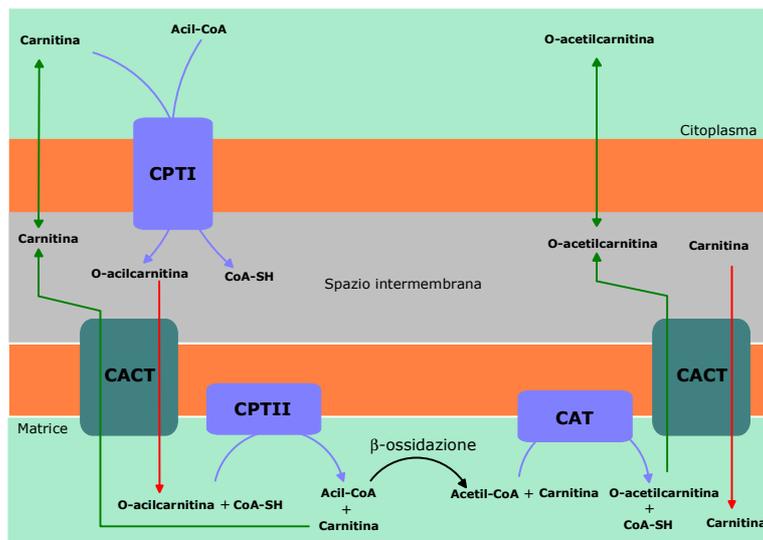


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 47 -

## Trasporto nei mitocondri



B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

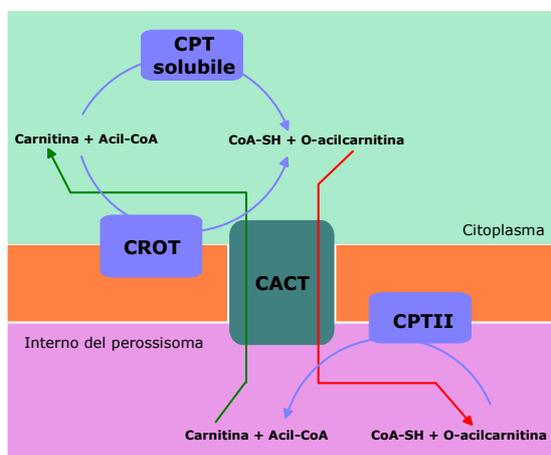
Metabolismo dei grassi

- 48 -

## Trasporto nei perossisomi

- Nei perossisomi il trasporto di Acil-Coa attraverso la membrana viene mediato dalla carnitina attraverso:

- Carnitina aciltransferasi I, nel lato citoplasmatico,
  - CROT e solubile.
- Carnitina acilcarnitina traslocasi, nella membrana e
- Carnitina aciltransferasi II, all'interno.
  - CPT-II

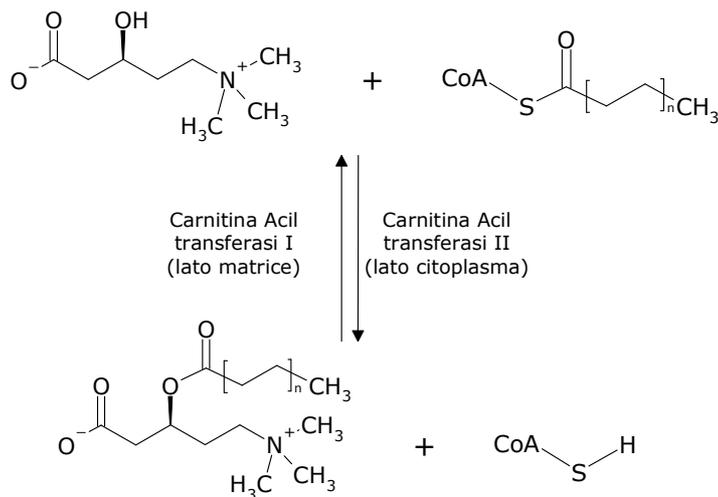


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 49 -

## Carnitina aciltransferasi EC 2.3.1.7

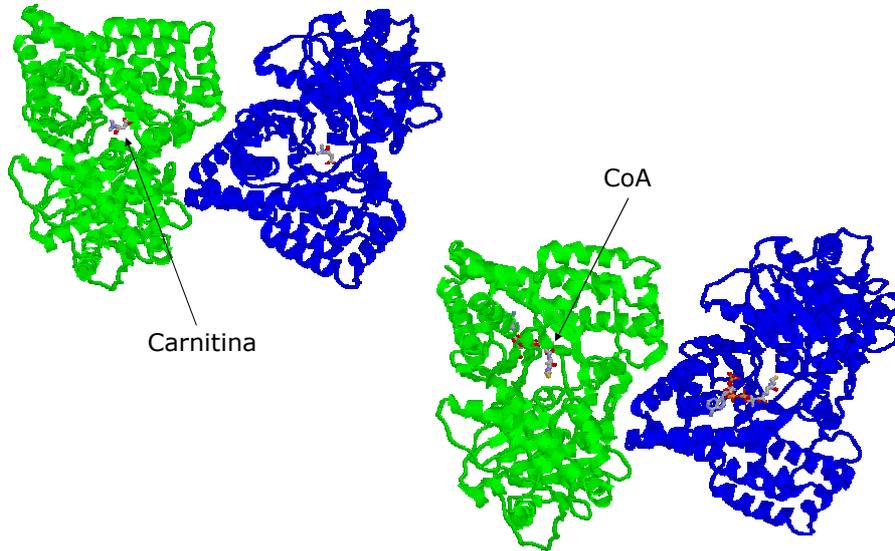


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 50 -

### Carnitina aciltransferasi EC 2.3.1.7

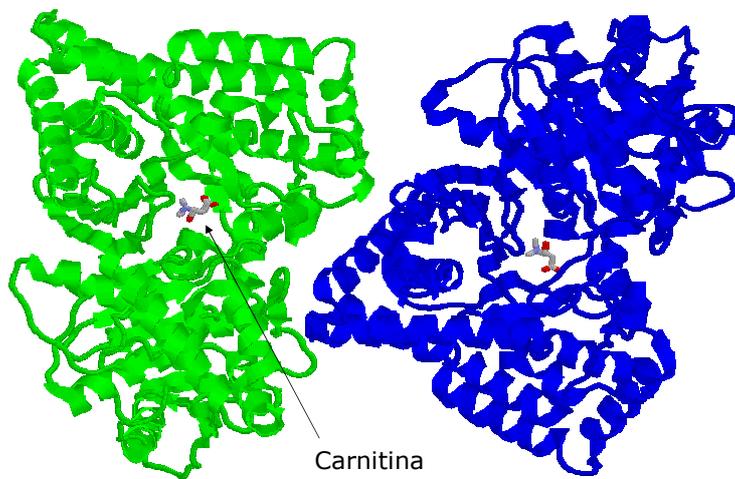


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 51 -

### Carnitina aciltransferasi EC 2.3.1.7

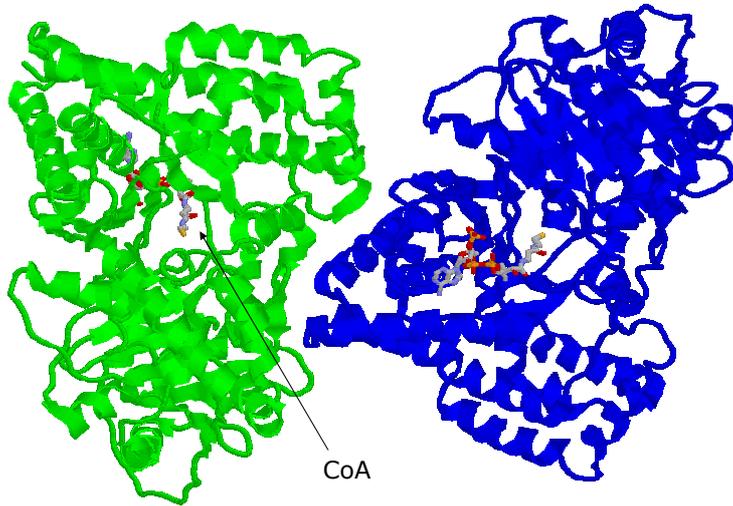


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 52 -

### Carnitina aciltransferasi EC 2.3.1.7

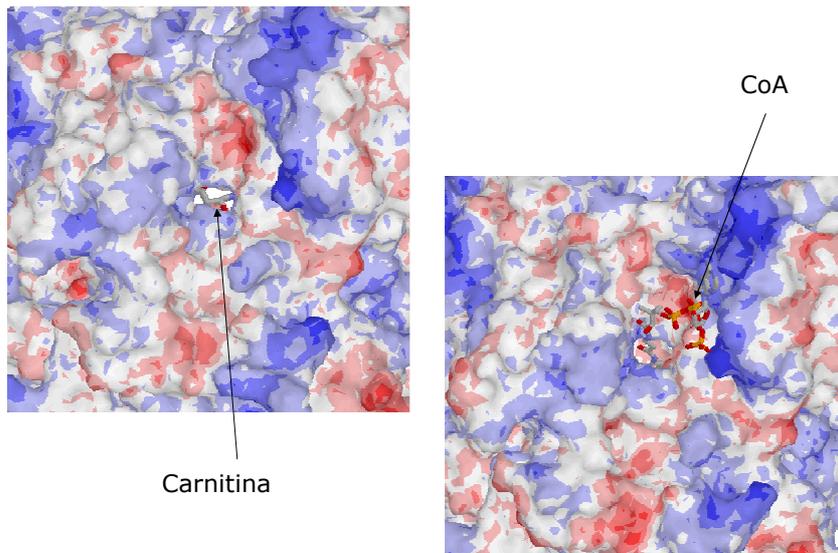


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 53 -

### Carnitina aciltransferasi EC 2.3.1.7

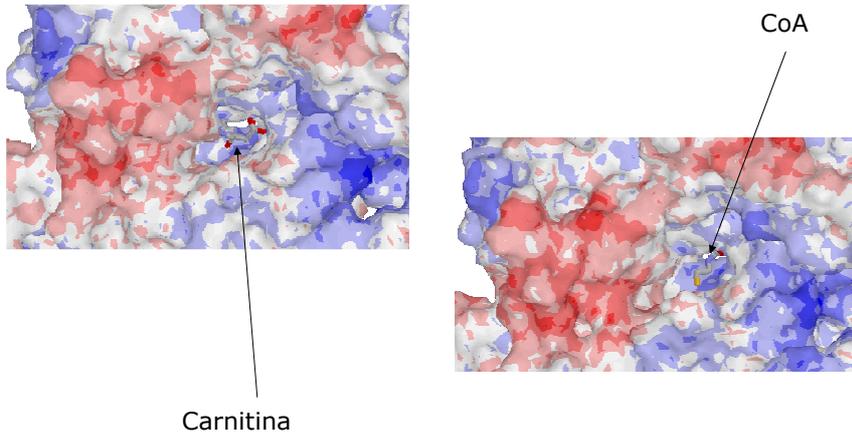


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 54 -

## Carnitina aciltransferasi EC 2.3.1.7



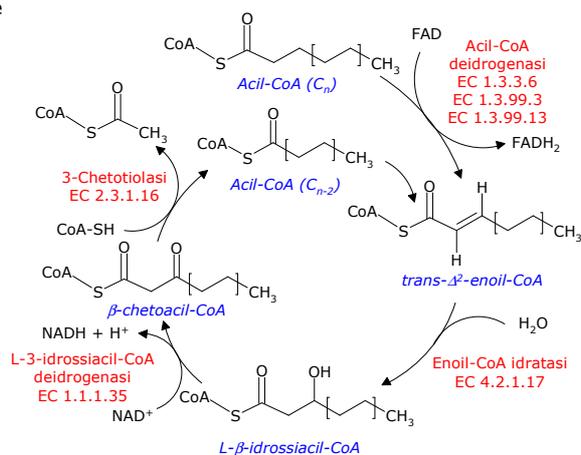
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 55 -

## $\beta$ -ossidazione acidi grassi

- La strategia della  $\beta$ -ossidazione consiste nel generare un nuovo carbonile in  $\beta$  a seguito della rottura del legame tra  $C\alpha$  e  $C\beta$ .
- Tale sequenza di reazioni produce:
  - Un Acetil-CoA
  - Un Acil-CoA piú corto di due unità carboniose.
  - Un  $FADH_2$
  - Un NADH
- La reazione procede ciclicamente fino a quando l'acil-CoA è ridotto a due unità (Acetil-CoA) o tre unità (Propionil-CoA) carboniose.



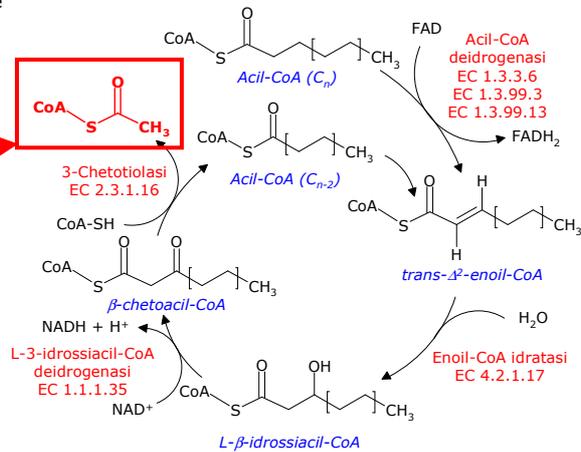
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 56 -

## β-ossidazione acidi grassi

- La strategia della β-ossidazione consiste nel generare un nuovo carbonile in β a seguito della rottura del legame tra C $\alpha$  e C $\beta$ .
- Tale sequenza di reazioni produce:
  - **Un Acetil-CoA**
  - Un Acil-CoA più corto di due unità carboniose.
  - Un FADH<sub>2</sub>
  - Un NADH
- La reazione procede ciclicamente fino a quando l'acil-CoA è ridotto a due unità (Acetil-CoA) o tre unità (Propionil-CoA) carboniose.



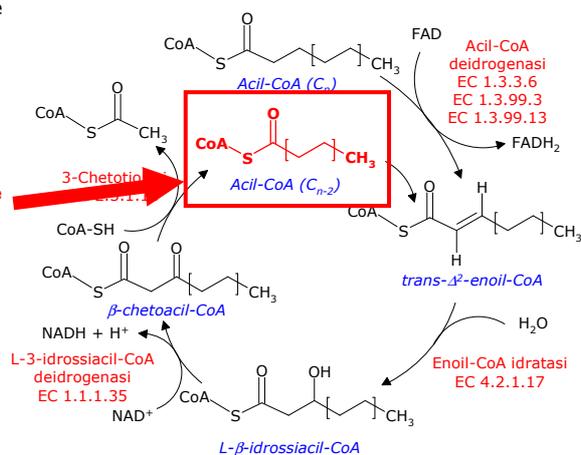
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 57 -

## β-ossidazione acidi grassi

- La strategia della β-ossidazione consiste nel generare un nuovo carbonile in β a seguito della rottura del legame tra C $\alpha$  e C $\beta$ .
- Tale sequenza di reazioni produce:
  - Un Acetil-CoA
  - **Un Acil-CoA più corto di due unità carboniose.**
  - Un FADH<sub>2</sub>
  - Un NADH
- La reazione procede ciclicamente fino a quando l'acil-CoA è ridotto a due unità (Acetil-CoA) o tre unità (Propionil-CoA) carboniose.



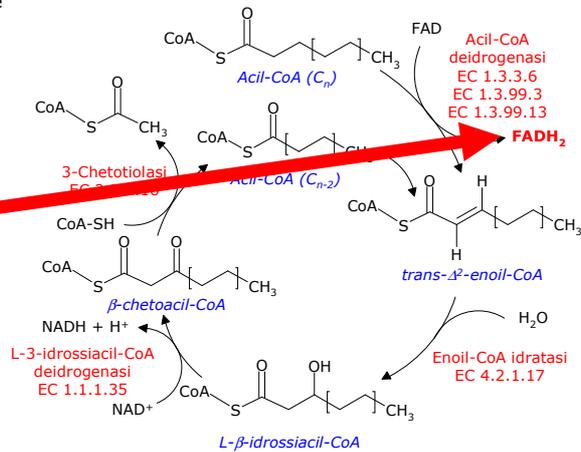
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 58 -

## β-ossidazione acidi grassi

- La strategia della β-ossidazione consiste nel generare un nuovo carbonile in β a seguito della rottura del legame tra Cα e Cβ.
- Tale sequenza di reazioni produce:
  - Un Acetil-CoA
  - Un Acil-CoA più corto di due unità carboniose.
  - **Un FADH<sub>2</sub>**
  - Un NADH
- La reazione procede ciclicamente fino a quando l'acil-CoA è ridotto a due unità (Acetil-CoA) o tre unità (Propionil-CoA) carboniose.



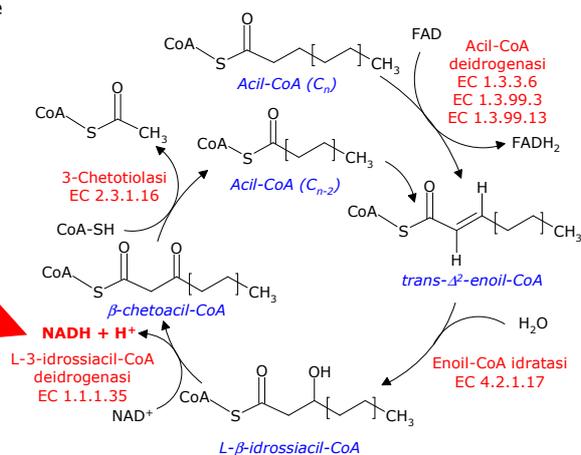
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 59 -

## β-ossidazione acidi grassi

- La strategia della β-ossidazione consiste nel generare un nuovo carbonile in β a seguito della rottura del legame tra Cα e Cβ.
- Tale sequenza di reazioni produce:
  - Un Acetil-CoA
  - Un Acil-CoA più corto di due unità carboniose.
  - Un FADH<sub>2</sub>
  - **Un NADH**
- La reazione procede ciclicamente fino a quando l'acil-CoA è ridotto a due unità (Acetil-CoA) o tre unità (Propionil-CoA) carboniose.



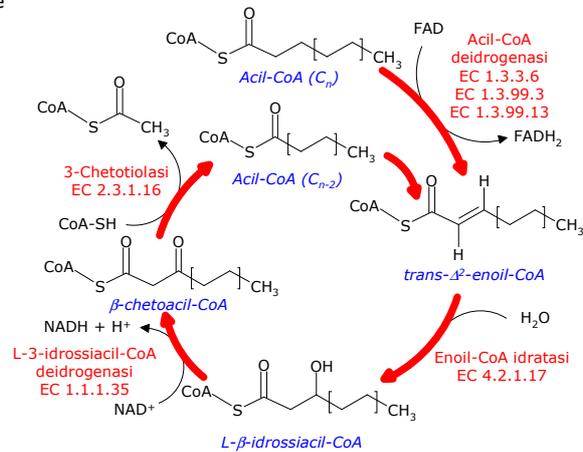
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 60 -

## β-ossidazione acidi grassi

- La strategia della β-ossidazione consiste nel generare un nuovo carbonile in β a seguito della rottura del legame tra C $\alpha$  e C $\beta$ .
- Tale sequenza di reazioni produce:
  - Un Acetil-CoA
  - Un Acil-CoA più corto di due unità carboniose.
  - Un FADH<sub>2</sub>
  - Un NADH
- **La reazione procede ciclicamente fino a quando l'acil-CoA è ridotto a due unità (Acetil-CoA) o tre unità (Propionil-CoA) carboniose.**



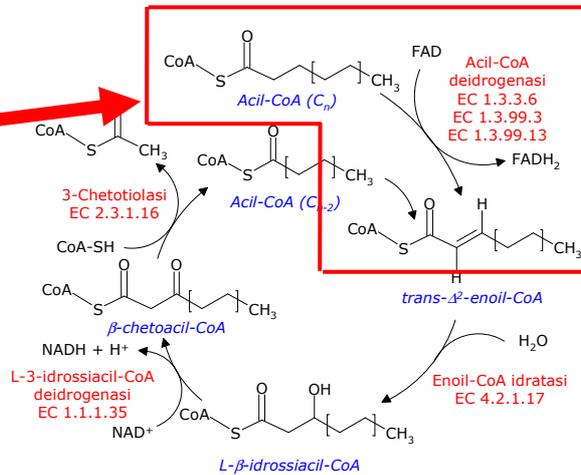
## Destino dei prodotti

- I prodotti della β-ossidazione:
  - Acetil-CoA e corpi chetonici: entrano nel ciclo di Krebs per produrre equivalenti riducenti (NADH e FADH<sub>2</sub>) che alimentano la fosforilazione ossidativa per la produzione di ATP.
  - Un Acil-CoA più corto di due unità carboniose: rientra nel ciclo successivo di β-ossidazione.
  - FADH<sub>2</sub> e NADH che alimentano la fosforilazione ossidativa per la produzione di ATP.

## β-ossidazione acidi grassi

- In tutto quattro attività enzimatiche catalizzano il processo ciclico:

- Una deidrogenasi riduce il legame CαCβ a doppio legame,
- Una idratasi aggiunge acqua in *trans* per formare un enolo
- Un'altra deidrogenasi riduce il gruppo OH a carbonile ed infine
- Una tiolasi permette la rottura del legame CαCβ per formare Acetil-CoA e Acil-CoA più corto di due unità.



B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

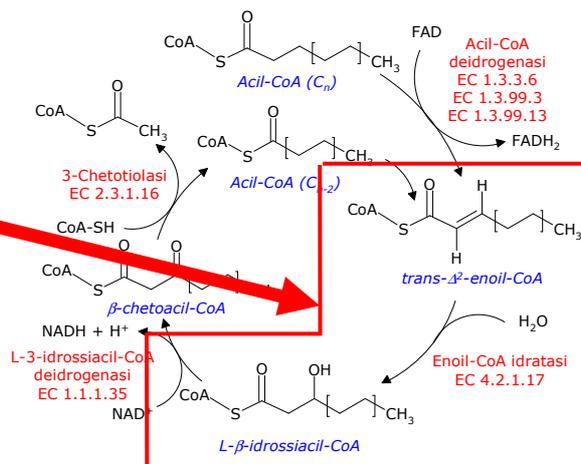
Metabolismo dei grassi

- 63 -

## β-ossidazione acidi grassi

- In tutto quattro attività enzimatiche catalizzano il processo ciclico:

- Una deidrogenasi riduce il legame CαCβ a doppio legame,
- Una idratasi aggiunge acqua in *trans* per formare un enolo
- Un'altra deidrogenasi riduce il gruppo OH a carbonile ed infine
- Una tiolasi permette la rottura del legame CαCβ per formare Acetil-CoA e Acil-CoA più corto di due unità.



B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

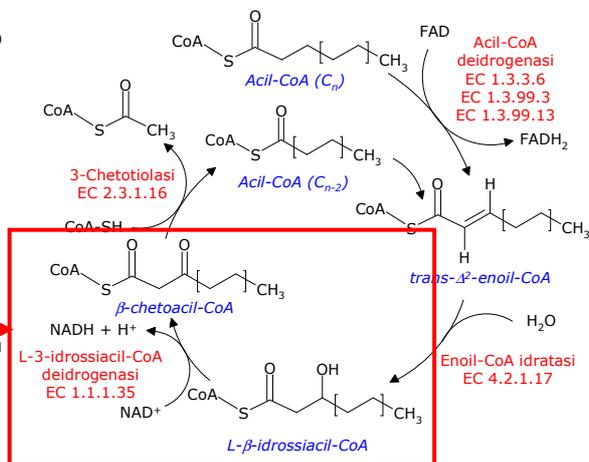
Metabolismo dei grassi

- 64 -

## β-ossidazione acidi grassi

- In tutto quattro attività enzimatiche catalizzano il processo ciclico:

- Una deidrogenasi riduce il legame CαCβ a doppio legame,
- Una idratasi aggiunge acqua in *trans* per formare un enolo
- Un'altra deidrogenasi riduce il gruppo OH a carbonile ed infine
- Una tiolasi permette la rottura del legame CαCβ per formare Acetil-CoA e Acil-CoA più corto di due unità.



B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

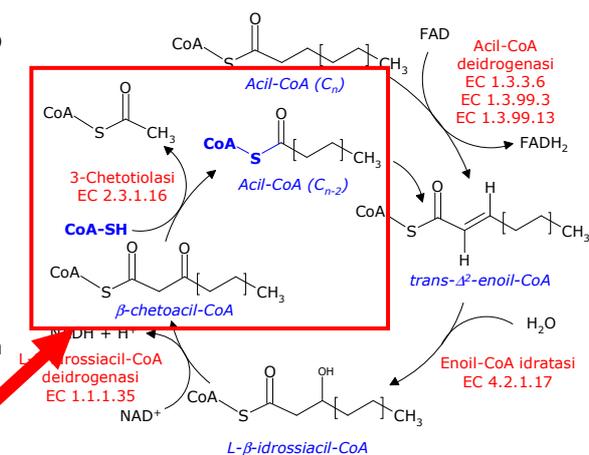
Metabolismo dei grassi

- 65 -

## β-ossidazione acidi grassi

- In tutto quattro attività enzimatiche catalizzano il processo ciclico:

- Una deidrogenasi riduce il legame CαCβ a doppio legame,
- Una idratasi aggiunge acqua in *trans* per formare un enolo
- Un'altra deidrogenasi riduce il gruppo OH a carbonile ed infine
- Una tiolasi permette la rottura del legame CαCβ per formare Acetil-CoA e Acil-CoA più corto di due unità.



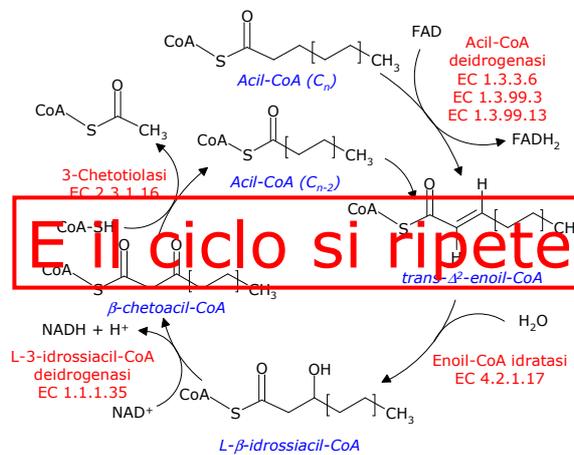
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 66 -

## β-ossidazione acidi grassi

- In tutto quattro attività enzimatiche catalizzano il processo ciclico:
  - Una deidrogenasi riduce il legame CαCβ a doppio legame,
  - Una idratasi aggiunge acqua in *trans* per formare un enolo
  - Un'altra deidrogenasi riduce il gruppo OH a carbonile ed infine
  - Una tiolasi permette la rottura del legame CαCβ per formare Acetil-CoA e Acil-CoA più corto di due unità.



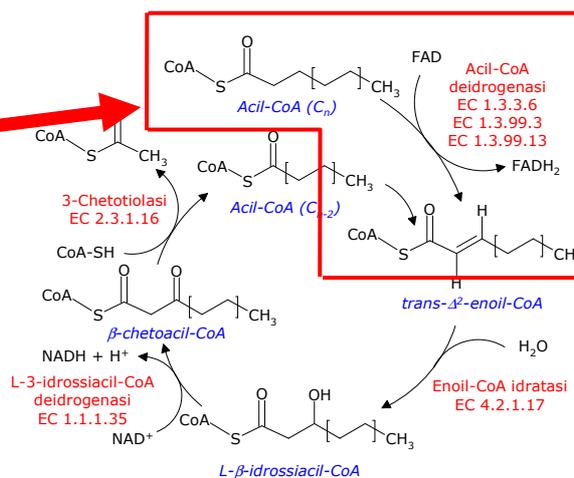
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 67 -

## β-ossidazione acidi grassi

- In tutto quattro attività enzimatiche catalizzano il processo ciclico:
  - Una deidrogenasi riduce il legame CαCβ a doppio legame,
  - Una idratasi aggiunge acqua in *trans* per formare un enolo
  - Un'altra deidrogenasi riduce il gruppo OH a carbonile ed infine
  - Una tiolasi permette la rottura del legame CαCβ per formare Acetil-CoA e Acil-CoA più corto di due unità.



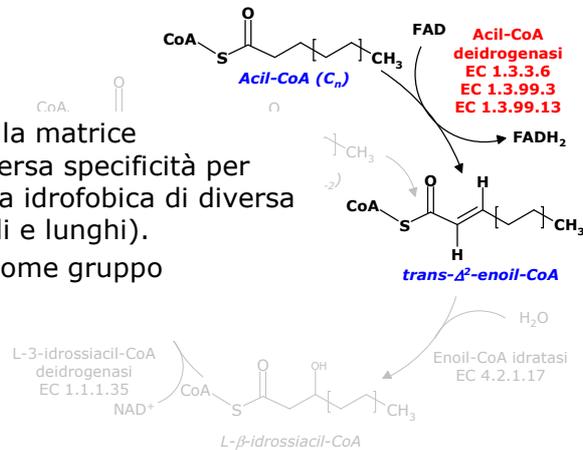
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 68 -

Acil-CoA deidrogenasi  
EC 1.3.3.6 - EC 1.3.99.3 - EC 1.3.99.13

- Tre enzimi solubili nella matrice mitocondriale con diversa specificità per acidi grassi con catena idrofobica di diversa lunghezza (corti, medi e lunghi).
- Contengono un FAD come gruppo prostetico.



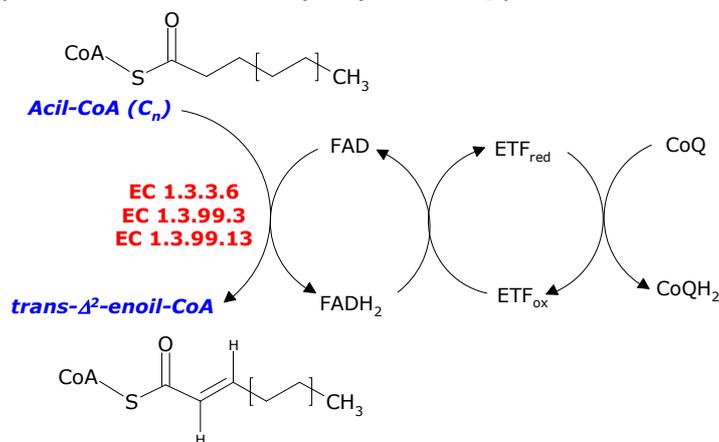
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 69 -

Acil-CoA deidrogenasi  
EC 1.3.3.6 - EC 1.3.99.3 - EC 1.3.99.13

- Il FAD viene ridotto a  $FADH_2$ , gli elettroni vengono poi convogliati alla catena respiratoria attraverso una flavoproteina trasportatrice di elettroni (ETF) e al CoQ per formare  $CoQH_2$ .



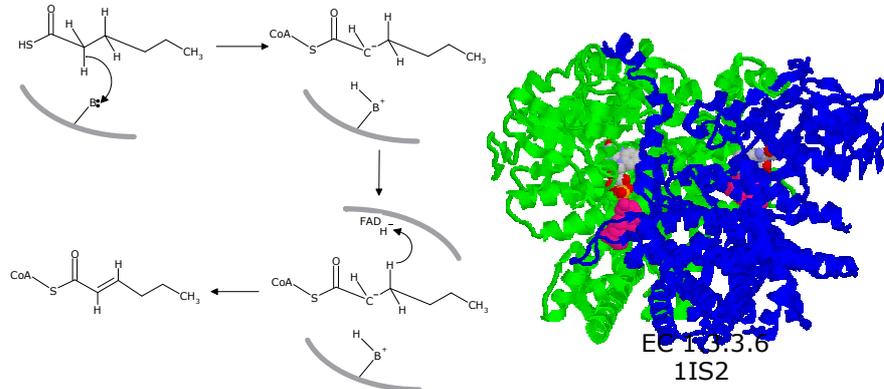
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 70 -

Acil-CoA deidrogenasi  
EC 1.3.3.6 - EC 1.3.99.3 - EC 1.3.99.13

• Meccanismo



B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

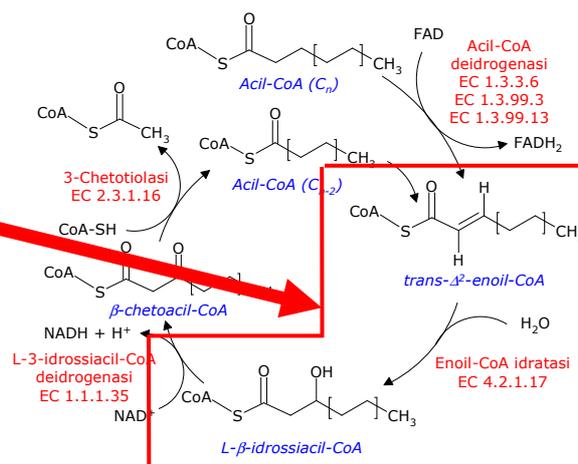
Metabolismo dei grassi

- 71 -

$\beta$ -ossidazione acidi grassi

- In tutto quattro attività enzimatiche catalizzano il processo ciclico:

- Una deidrogenasi riduce il legame  $C\alpha C\beta$  a doppio legame,
- Una idratasi aggiunge acqua in *trans* per formare un enolo
- Un'altra deidrogenasi riduce il gruppo OH a carbonile ed infine
- Una tiolasi permette la rottura del legame  $C\alpha C\beta$  per formare Acetil-CoA e Acil-CoA più corto di due unità.



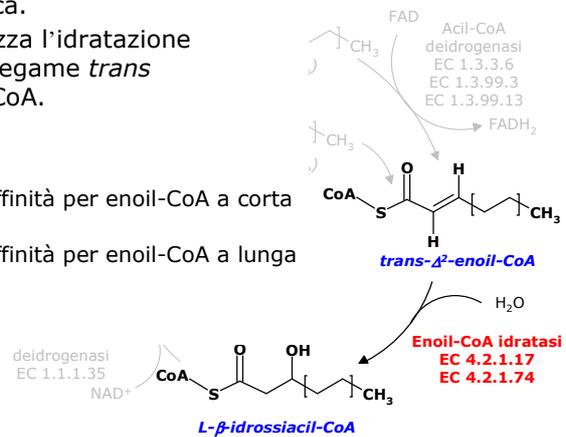
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 72 -

## $\beta$ -ossidazione acidi grassi

- Idratazione stereo specifica.
- L'enoil-CoA idratasi catalizza l'idratazione stereospecifica al doppio legame *trans* producendo L-idrossiacil-CoA.
- Esamero.
- Due enzimi:
  - EC 4.2.1.17: maggiore affinità per enoil-CoA a corta catena.
  - EC 4.2.1.74: maggiore affinità per enoil-CoA a lunga catena.

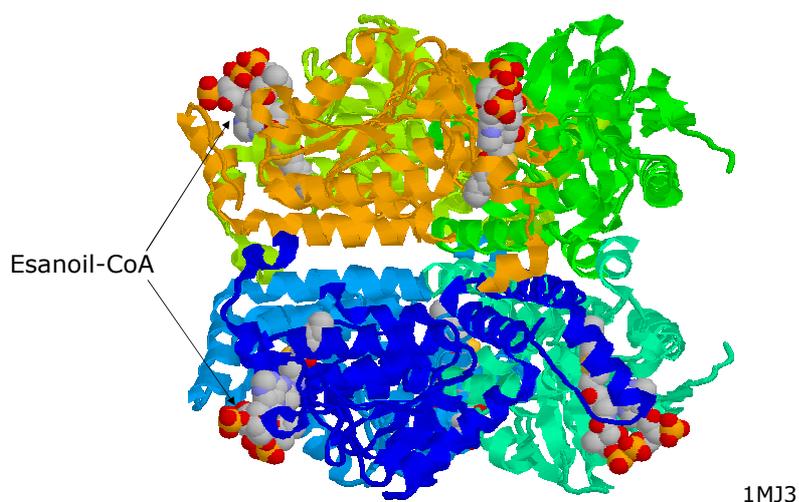


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 73 -

## Enoil-CoA idratasi EC 4.2.1.17

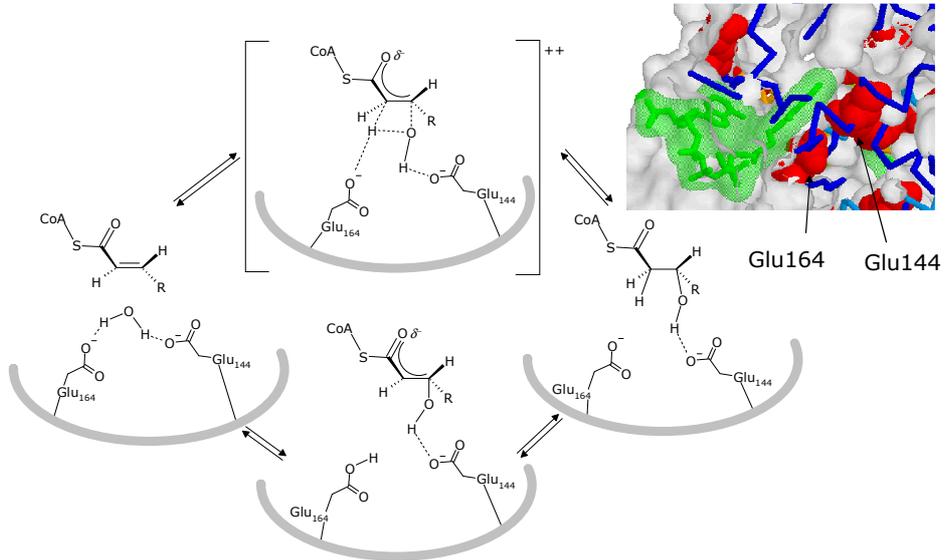


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 74 -

## Enoil-CoA idratasi EC 4.2.1.17

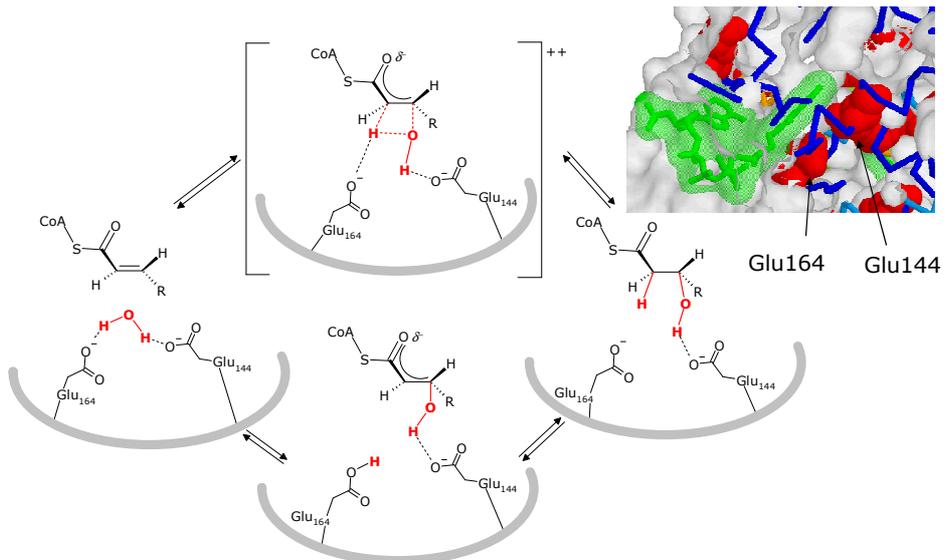


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 75 -

## Enoil-CoA idratasi EC 4.2.1.17



B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

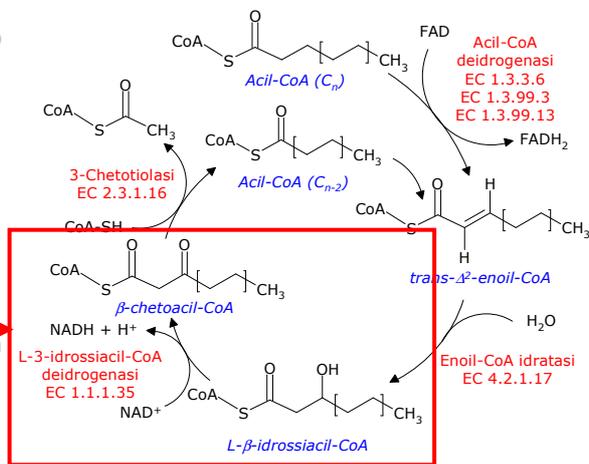
Metabolismo dei grassi

- 76 -

## β-ossidazione acidi grassi

- In tutto quattro attività enzimatiche catalizzano il processo ciclico:

- Una deidrogenasi riduce il legame C $\alpha$ C $\beta$  a doppio legame,
- Una idratasi aggiunge acqua in *trans* per formare un enolo
- Un'altra deidrogenasi riduce il gruppo OH a carbonile ed infine
- Una tiolasi permette la rottura del legame C $\alpha$ C $\beta$  per formare Acetil-CoA e Acil-CoA più corto di due unità.



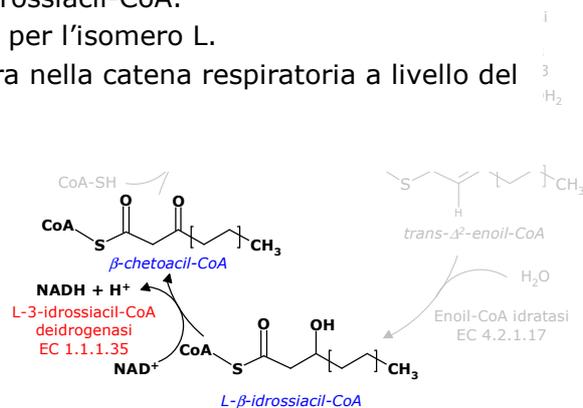
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 77 -

## β-ossidazione acidi grassi

- L'enzima L-3-idrossiacil-CoA deidrogenasi catalizza l'ossidazione di L-β-idrossiacil-CoA.
- È un enzima specifico per l'isomero L.
- Il NADH prodotto entra nella catena respiratoria a livello del complesso I.

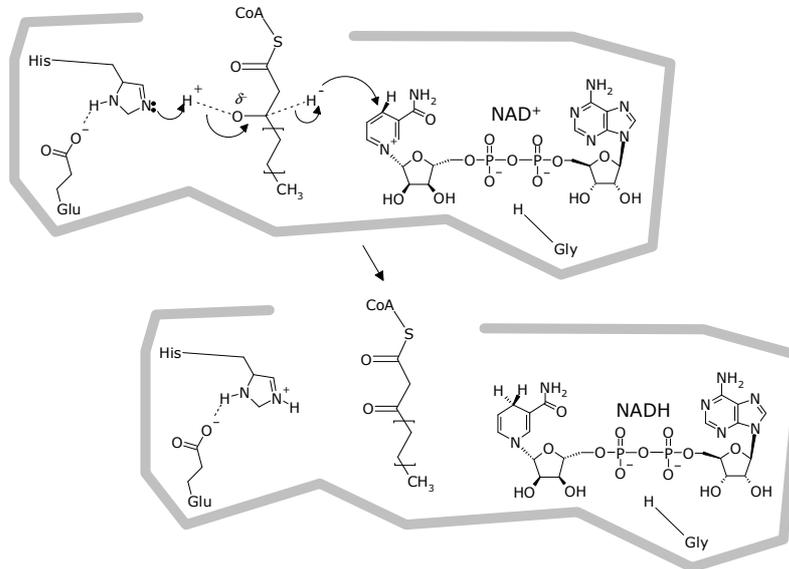


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 78 -

### L-3-idrossiacil-CoA deidrogenasi EC 1.1.1.35



B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

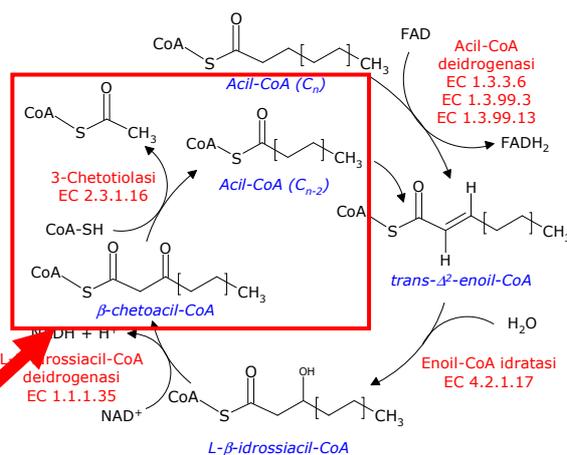
Metabolismo dei grassi

- 79 -

### $\beta$ -ossidazione acidi grassi

- In tutto quattro attività enzimatiche catalizzano il processo ciclico:

- Una deidrogenasi riduce il legame  $\alpha\text{C}\beta$  a doppio legame,
- Una idratasi aggiunge acqua in *trans* per formare un enolo
- Un'altra deidrogenasi riduce il gruppo OH a carbonile ed infine
- Una tiolasi permette la rottura del legame  $\alpha\text{C}\beta$  per formare Acetil-CoA e Acil-CoA più corto di due unità.



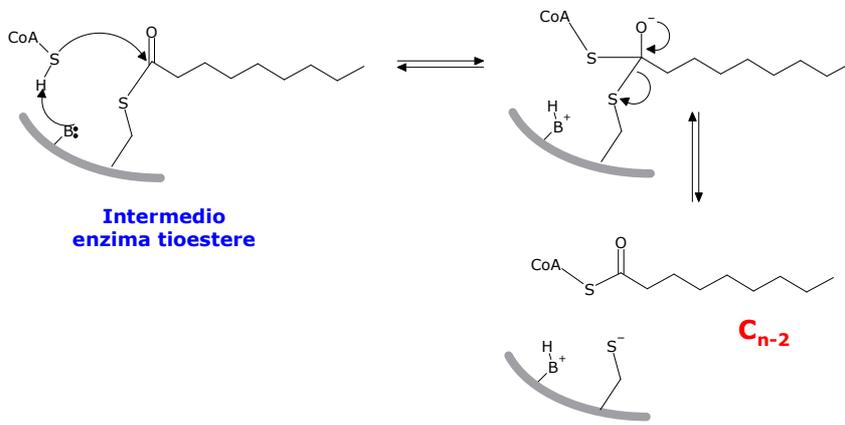
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 80 -



### 3-Chetotiolasi EC 2.3.1.16

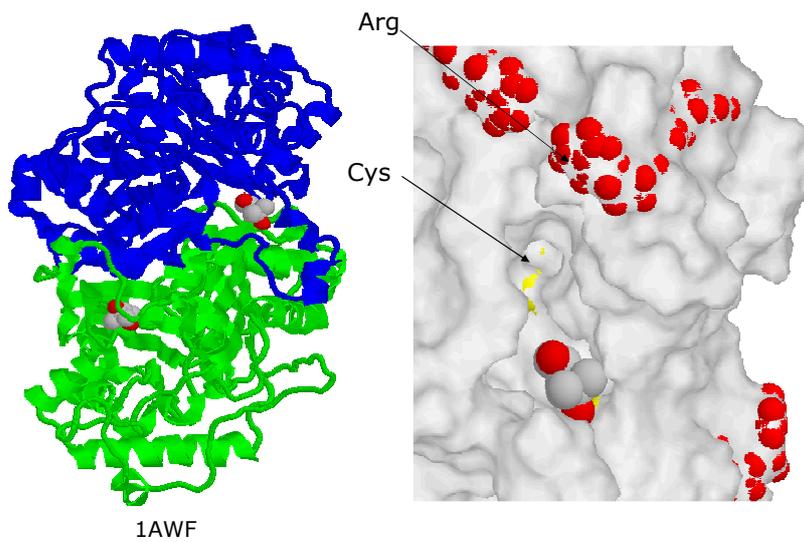


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 83 -

### 3-Chetotiolasi EC 2.3.1.16



B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

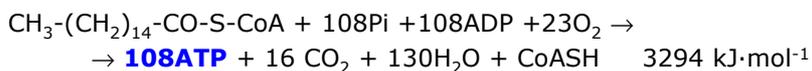
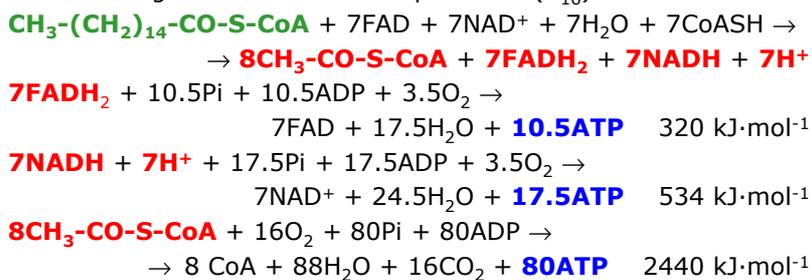
Metabolismo dei grassi

- 84 -

## Stechiometria

- Per ogni ciclo si producono:
  - NADH che equivale a 2.5 moli di ATP prodotte nella catena respiratoria.
  - FADH<sub>2</sub> che equivale a 1.5 moli di ATP prodotte nella catena respiratoria.

- Per la degradazione dell'acido palmitico (C<sub>16</sub>):



B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

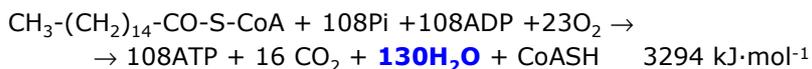
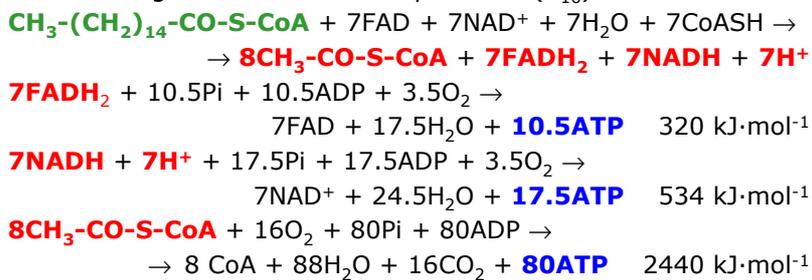
Metabolismo dei grassi

- 85 -

## Stechiometria

- Per ogni ciclo si producono:
  - NADH che equivale a 2.5 moli di ATP prodotte nella catena respiratoria.
  - FADH<sub>2</sub> che equivale a 1.5 moli di ATP prodotte nella catena respiratoria.

- Per la degradazione dell'acido palmitico (C<sub>16</sub>):



B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 86 -

## Rendimento

- Combustione dell'acido palmitico:  
 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COOH} + \text{O}_2 \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$   
 $\Delta G^{\circ'} = -9790 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
- Ossidazione dell'acido palmitico e respirazione cellulare:  
 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COOH} + \text{O}_2 \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$   
 $(108 - 2)\cdot\text{ATP} = \Delta G^{\circ'} = -3233 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

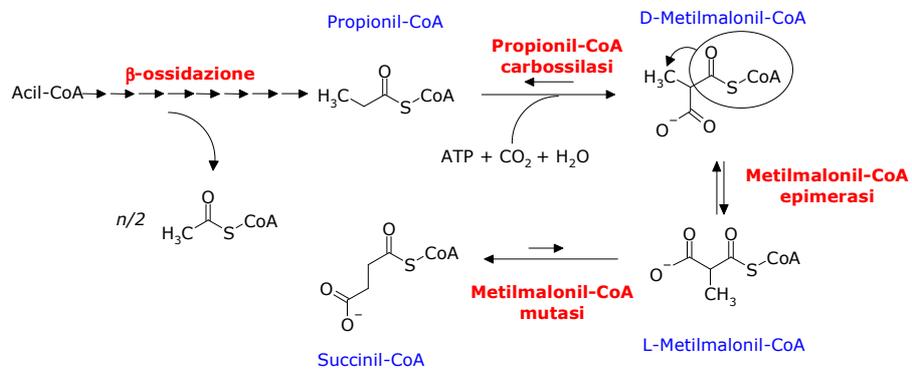
$$\text{Efficienza} = 3233/9790 = 33\%$$

- Produzione di 130 H<sub>2</sub>O metabolica per mole di acido palmitico che viene β-ossidato.

## Pari e dispari

- Dalla β-ossidazione di acidi grassi con atomi di carbonio pari ( $n$ ) si formano  $n/2$  acetil-CoA attraverso  $(n/2 - 1)$  cicli di reazioni.
- Dalla β-ossidazione di acidi grassi con atomi di carbonio dispari ( $n$ ) si formano  $n/2 - 1$  acetil-CoA + 1 propionil-CoA da  $(n/2 - 1)$  cicli di reazioni.

## Acidi grassi dispari

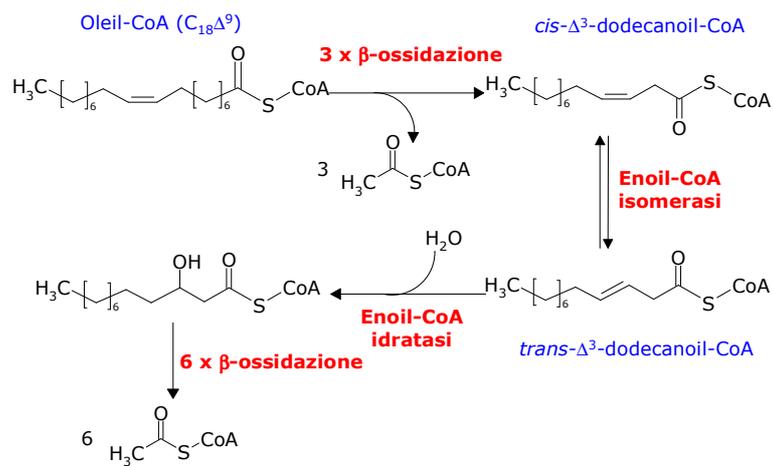


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 89 -

## Acidi grassi monoinsaturi

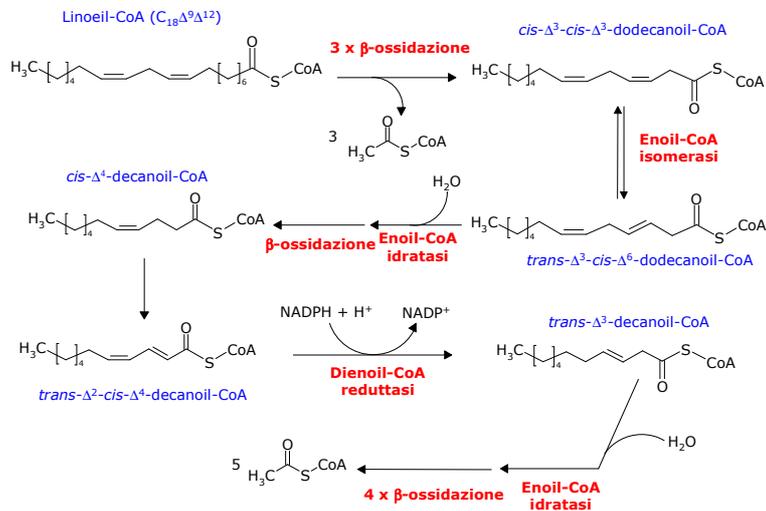


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 90 -

## Acidi grassi polinsaturi



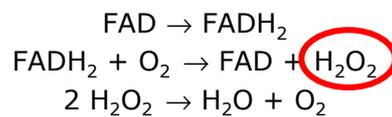
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 91 -

## Perossisomi

- La  $\beta$ -ossidazione avviene in molte strutture subcellulari, in particolare nei perossisomi.
- Sono deputati alla formazione di  $\text{H}_2\text{O}_2$  che viene utilizzata come sistema di difesa da batteri, virus, ecc.
- L'accettore di elettroni della acil-CoA ossidasi è il FAD:



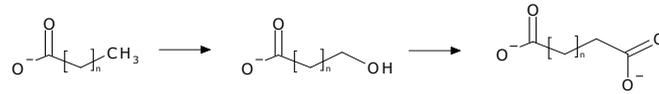
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 92 -

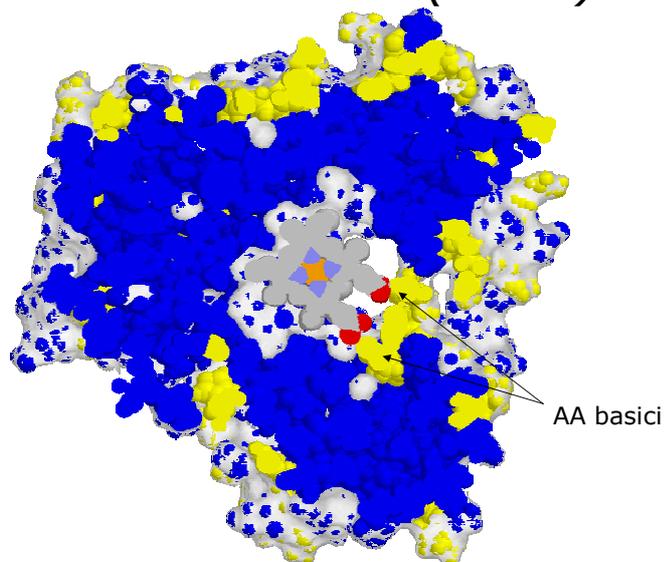
## $\omega$ -ossidazione

- Nel reticolo endoplasmatico può avvenire la  $\omega$ -ossidazione.

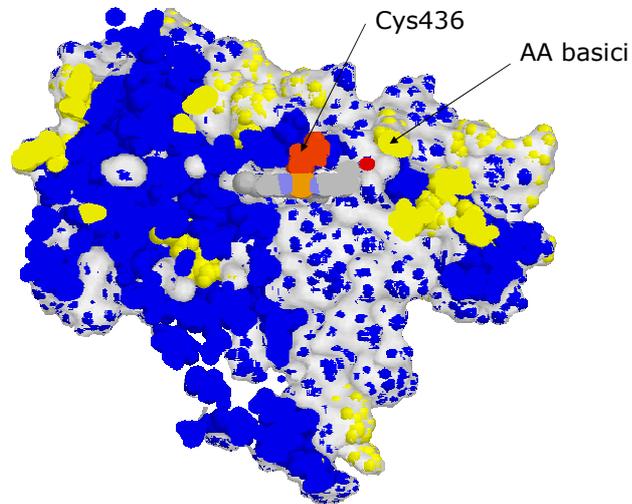


- Catalizzata da enzimi che appartengono alla classe delle ossidasi miste (CytP450, CYP)
- Provocano una idrossilazione e quindi una ossidazione.
- È un processo aspecifico che converte molecole lipofile in prodotti più idrosolubili più facili da eliminare.
- È un processo che detossifica le cellule da molecole lipofile.

## Struttura del CYP (1P05)



## Struttura del CYP (1PO5)

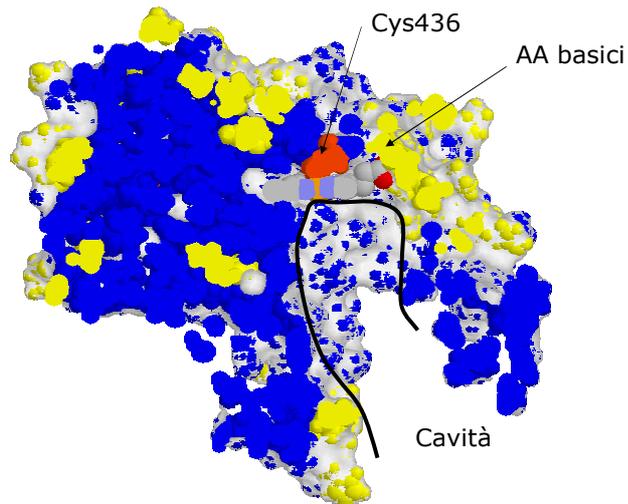


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 95 -

## Struttura del CYP (1PO5)

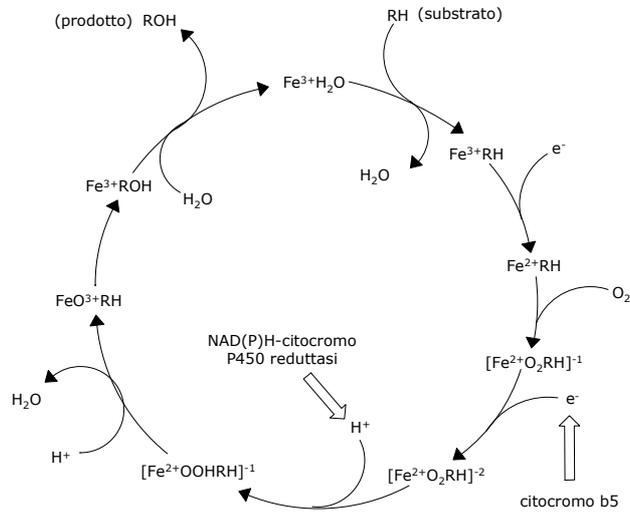


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 96 -

# Ciclo del CYP

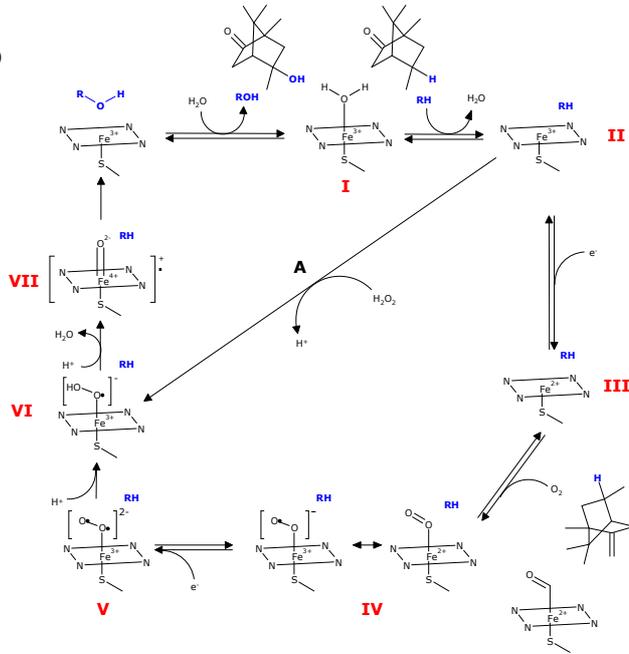


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 97 -

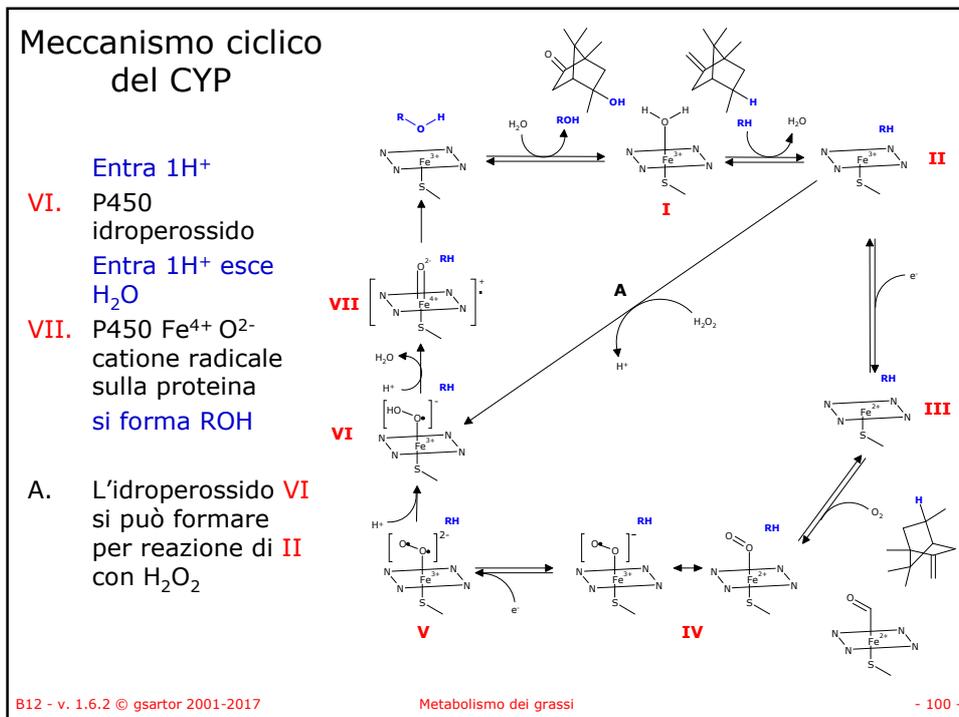
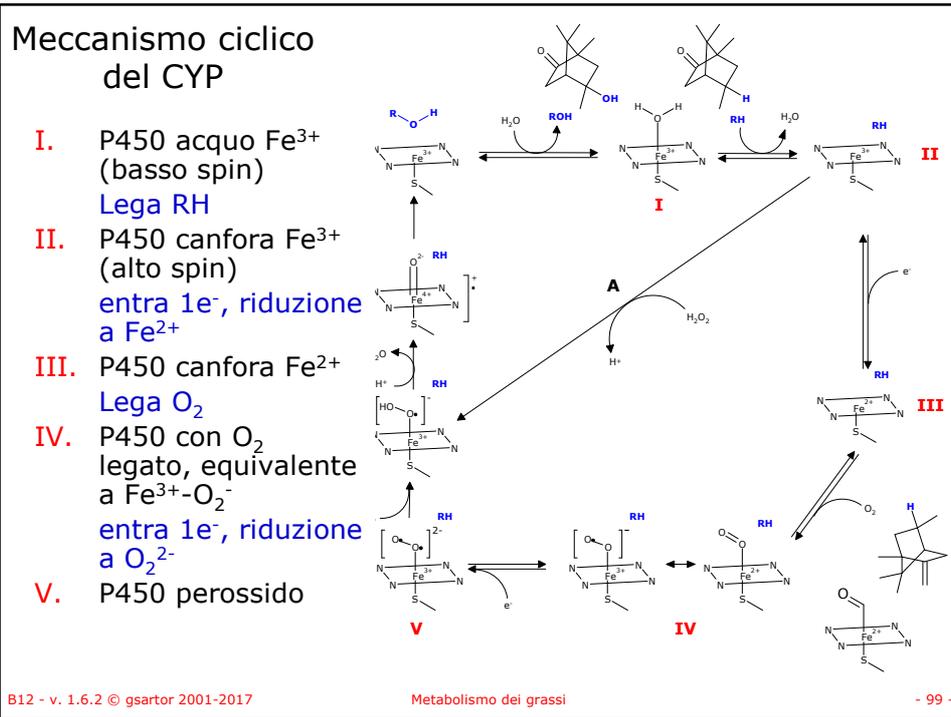
# Meccanismo ciclico del CYP



B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

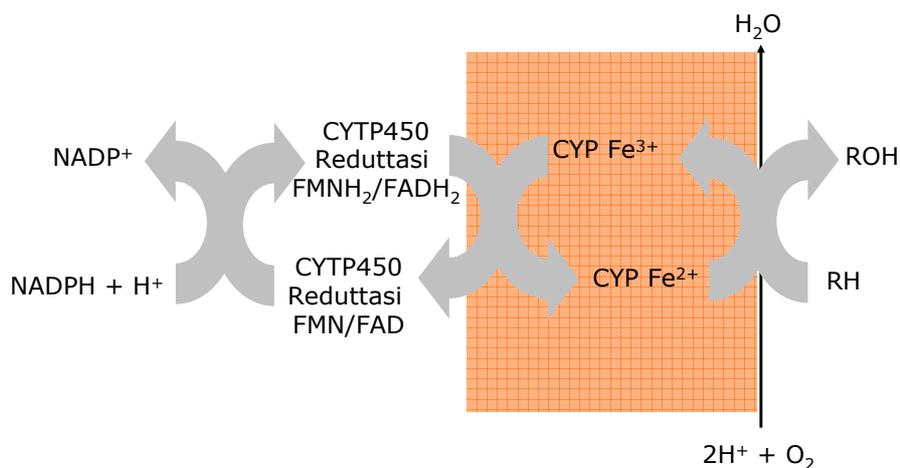
- 98 -



## Meccanismo

- L'ossigeno è legato non ad angolo retto.
- Il legame dell'ossigeno allontana il ligando (RH) solo dopo che i due atomi di ossigeno si sono ridotti il ligando si riavvicina. Ciò previene la formazione di ROS.
- Gli elettroni per la riduzione dell'ossigeno sono forniti da una proteina Fe-S (P450 batterica o mitocondriale) o da una NADPH-citocromo P450 ossidoreduttasi FAD/FMN dipendente (microsomi).

## Meccanismo generale del CYP



## Metabolismo dei grassi

1. Demolizione dei trigliceridi
2. Catabolismo degli acidi grassi
- 3. Biosintesi**
  - degli acidi grassi e colesterolo
  - dei lipidi complessi
4. Trasporto dei lipidi

## Biosintesi degli acidi grassi

- La sintesi degli acidi grassi segue un percorso diverso rispetto al catabolismo:
  - Le catene di acidi grassi sono costruite per addizione di unità di due atomi di carbonio derivate dal acetil-CoA.
  - Le unità di acetato sono attivate dalla formazione di malonil-CoA.
  - Gli intermedi della biosintesi sono legati a SH di proteine (proteine trasportatrici di acili, ACP) e non a CoA-SH.
  - La sintesi avviene nel citoplasma mentre la degradazione è mitocondriale.

## Biosintesi degli acidi grassi

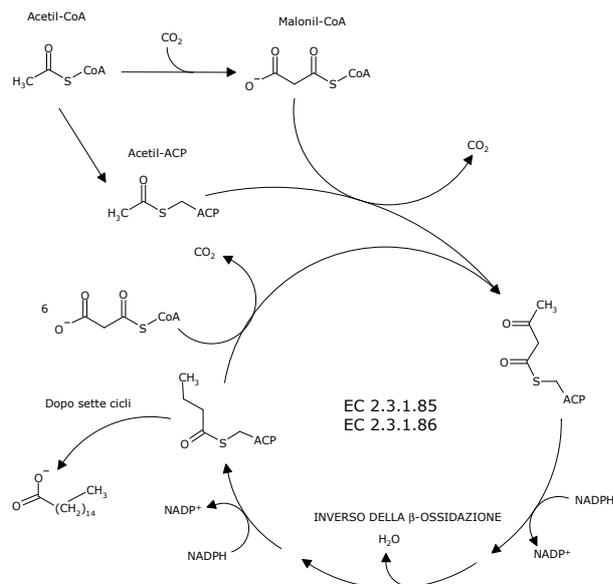
- Negli animali la sintesi è catalizzata da una serie di enzimi componenti del complesso acido grasso sintasi (EC 2.3.1.85 EC 2.3.1.86) mentre nelle piante e nei batteri gli enzimi sono separati
- La biosintesi usa come sistema redox il NADP<sup>+</sup>/NADPH (la degradazione usa il sistema NAD<sup>+</sup>/NADH).
- L'addizione dell'unità C<sub>2</sub> è alimentata dal ΔG negativo della decarbossilazione del malonil-CoA.
- L'allungamento è ripetuto fino alla formazione di C<sub>16</sub> (Acido palmitico).
- Altri enzimi catalizzano la ramificazione e l'insaturazione.

B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 105 -

## Strategia



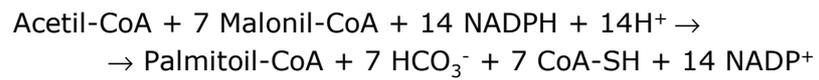
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 106 -

## Energia

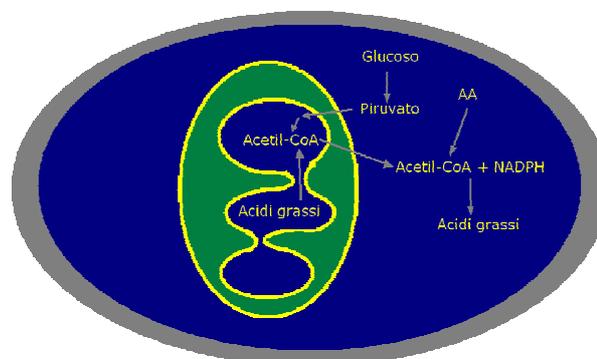
- La spinta è il potere riducente del NADPH

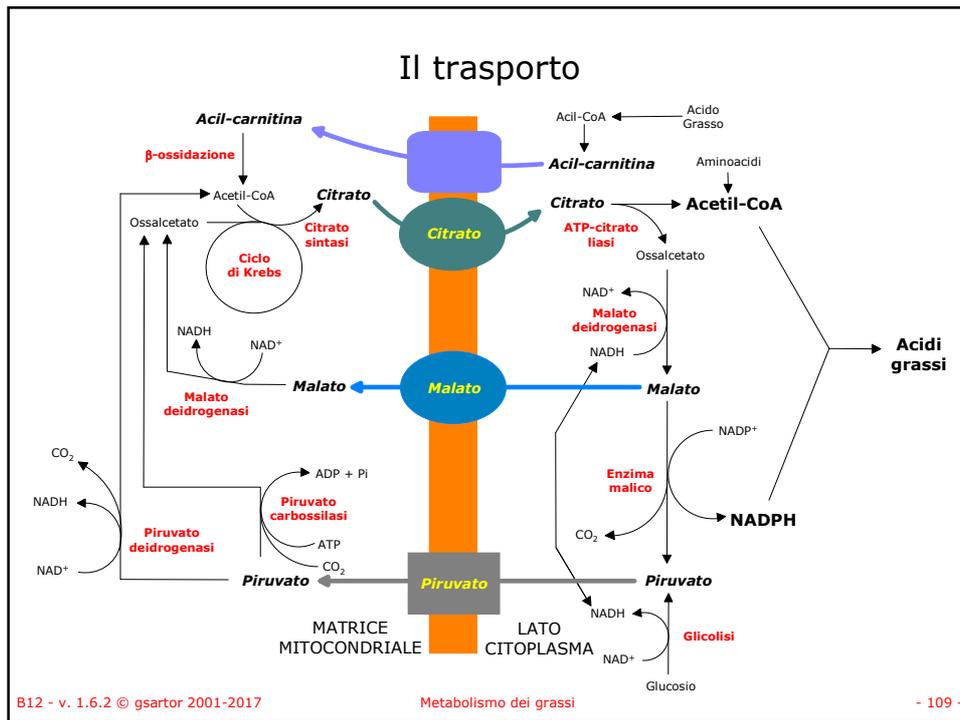


↓  
Formazione di esteri

## Quindi:

- Per produrre acidi grassi, nel citoplasma servono:
  - Acetil-CoA
  - Malonil-CoA
    - (Acetil-CoA + CO<sub>2</sub> → Malonil-CoA)
  - Equivalenti riducenti come NADPH





### Formazione di malonil-CoA

$$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{S}-\text{CoA} + \text{ATP} + \text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}^- \xrightarrow{\text{Acetil-CoA carbossilasi EC 6.4.1.2}} \text{O}^--\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{S}-\text{CoA} + \text{ADP} + \text{Pi} + \text{H}^+$$

Acetil-CoA
Malonil-CoA

- L'acetil-CoA carbossilasi (ACC) è un enzima biotina dipendente che funziona in modo simile alla piruvato carbossilasi,
- Non fa parte del complesso acido grasso sintasi,
- Ha un meccanismo a ping-pong:

ATP	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	ADP	Pi	Acetil-CoA	Malonil-CoA
↓	↓	↑	↑	↓	↑
└──────────┘		└──────────┘		└──────────┘	
E-biotina		E-carbossibiotina		E-biotina	

**B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017** Metabolismo dei grassi - 110 -

## Acetil-CoA carbossilasi (EC 6.4.1.2)

- Ha un peso molecolare da 4000 a 8000 kD è formata da monomeri di 230 kD
- Ogni subunità contiene le attività per:
  - Il trasporto della carbossibiotina,
  - La biotina carbossilasi
  - La transcarbossilasi
  - I siti di regolazione allosterica
- La forma polimerica è attiva, i singoli monomeri non sono attivi.
- L'equilibrio:
 

Monomeri inattivi ↔ polimero attivo
- È regolato dal prodotto (palmitoil-CoA) che lo sposta verso i monomeri, mentre il citrato lo sposta verso il polimero.
- Gli effetti allosterici sono regolati dalla fosforilazione.

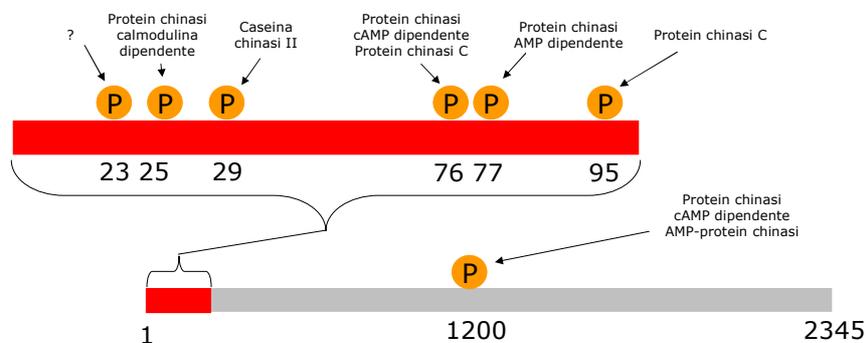
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 111 -

## Acetil-CoA carbossilasi (EC 6.4.1.2)

- Possiede numerosi siti di fosforilazione,
- È fosforilata da una chinasi e defosforilata da una fosfatasi.
- La ACC defosforilata è attivata da bassa concentrazione di citrato ed inibita da alta concentrazione di (grasso) acil-CoA, al contrario la ACC fosforilata attivata da alta concentrazione di citrato e inibita da bassa concentrazione di (grasso) acil-CoA.



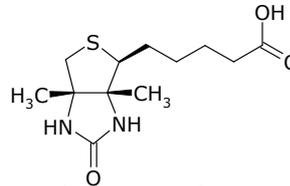
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

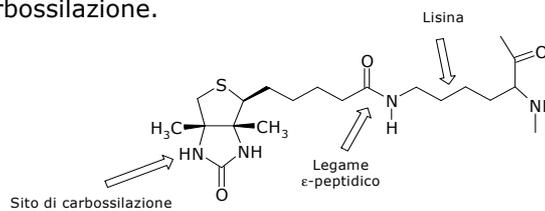
- 112 -

## Acetil-CoA carbossilasi (EC 6.4.1.2)

- È un enzima a biotina



- La biotina si lega ad una lisina nel sito attivo dell'enzima formando un lungo braccio flessibile ad una estremità del quale vi è il sito di carbossilazione.



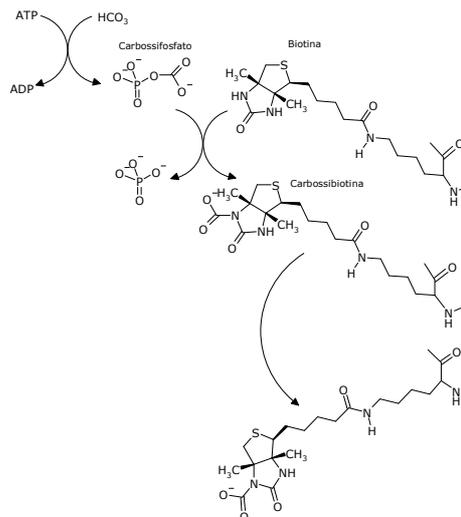
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 113 -

## Acetil-CoA carbossilasi (EC 6.4.1.2)

- Il lungo braccio flessibile permette il movimento della biotina tra il sito di carbossilazione e il sito di decarbossilazione e formazione del malonil-CoA.
- La carbossilazione avviene ad opera di carbossifosfato che si forma nel sito di carbossilazione per reazione di ATP e bicarbonato.



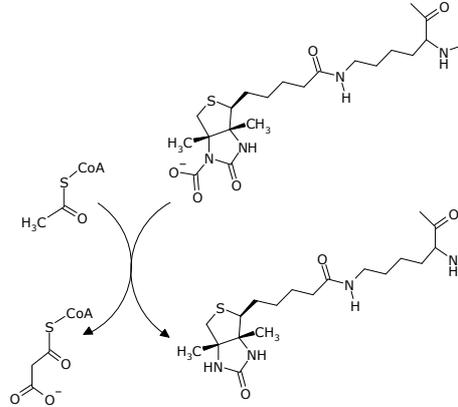
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 114 -

## Acetil-CoA carbossilasi (EC 6.4.1.2)

- La decarbossilazione e formazione di malonil-CoA avviene nel secondo sito della Acetil-CoA carbossilasi dove si lega acetil-CoA per formare malonil-CoA.

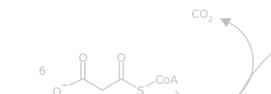
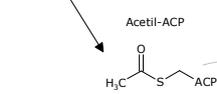


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 115 -

## Formazione di Acetil-ACP



- La reazione è catalizzata da [ACP]acetiltransferasi (EC 2.3.1.38),
- Per il malonil-CoA invece vi è una [ACP]maloniltransferasi (EC 2.3.1.39)

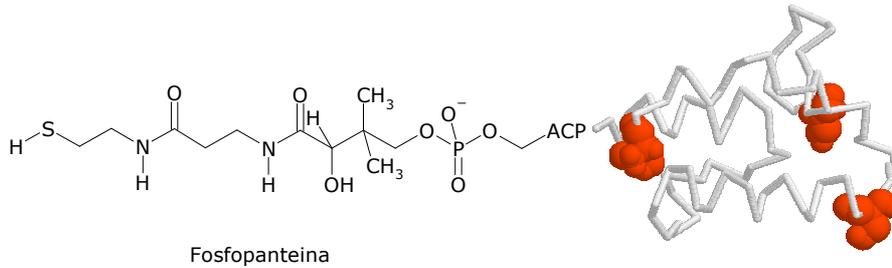
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 116 -

# Acyl Carrier Protein (ACP)

- Il legame avviene attraverso la Ser terminale che lega il gruppo prostetico:

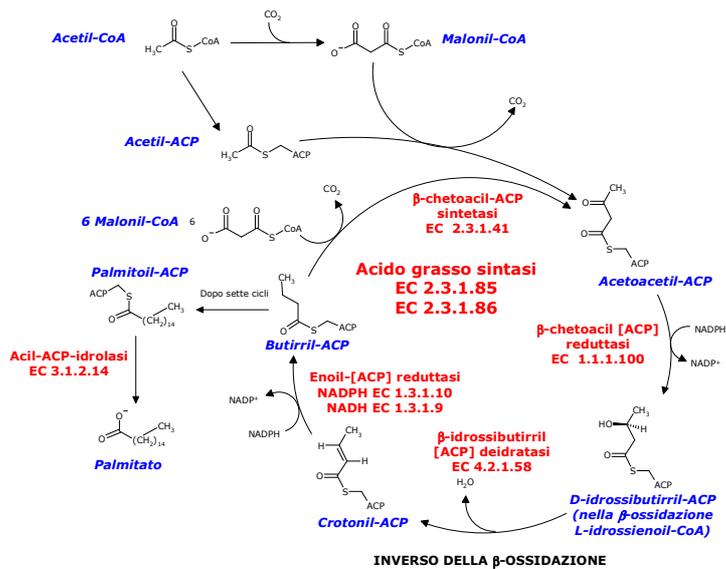


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 117 -

## Strategia



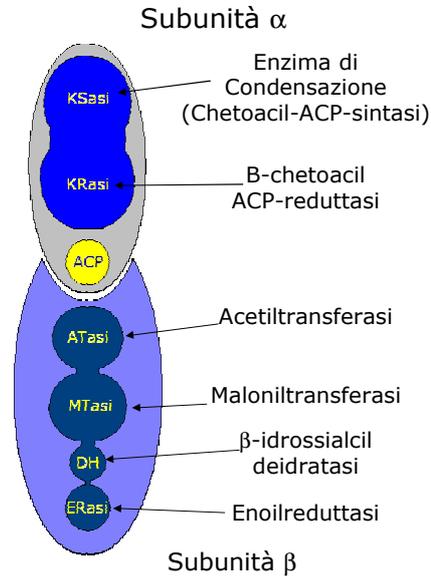
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 118 -

## Acido grasso sintasi

- Il meccanismo è lo stesso sia per gli organismi superiori che per i batteri che le piante,
- È diversa l'organizzazione degli enzimi:
  - Nel lievito e nelle piante il complesso acido grasso sintasi è un complesso enzimatico  $\alpha_6\beta_6$ .



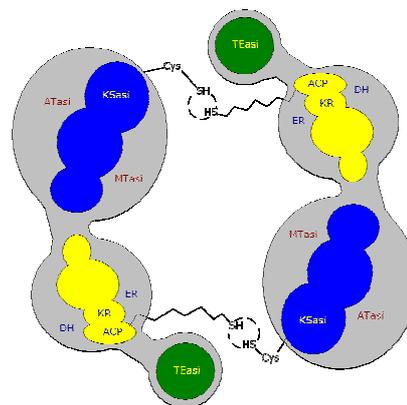
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 119 -

## Acido grasso sintasi

- Il meccanismo è lo stesso sia per gli organismi superiori che per i batteri che le piante,
- È diversa l'organizzazione degli enzimi:
  - Negli animali è un dimero nel quale ognuno dei monomeri contiene le attività enzimatiche della catena sintetica, i monomeri sono organizzati testa-coda in modo tale che il prodotto di una catena di reazioni entra nella successiva catena di reazioni

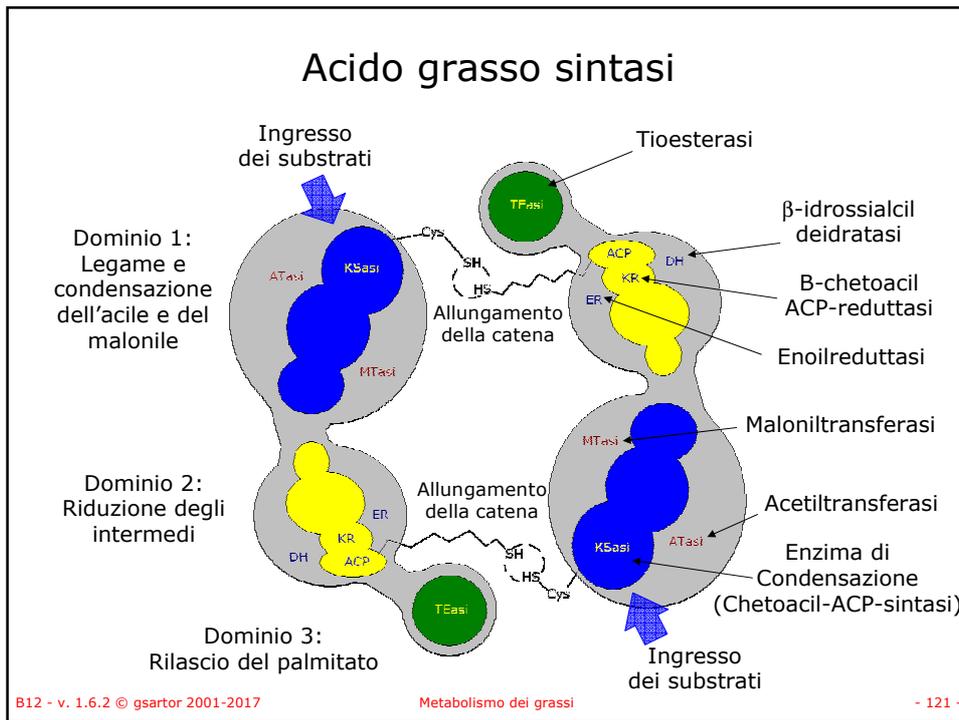


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

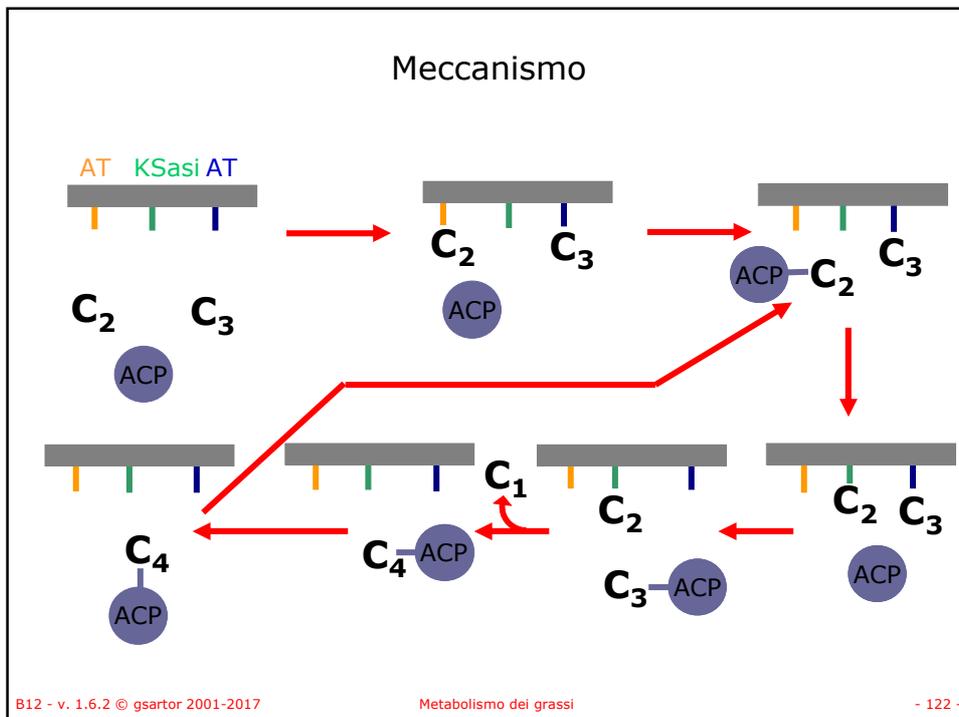
Metabolismo dei grassi

- 120 -

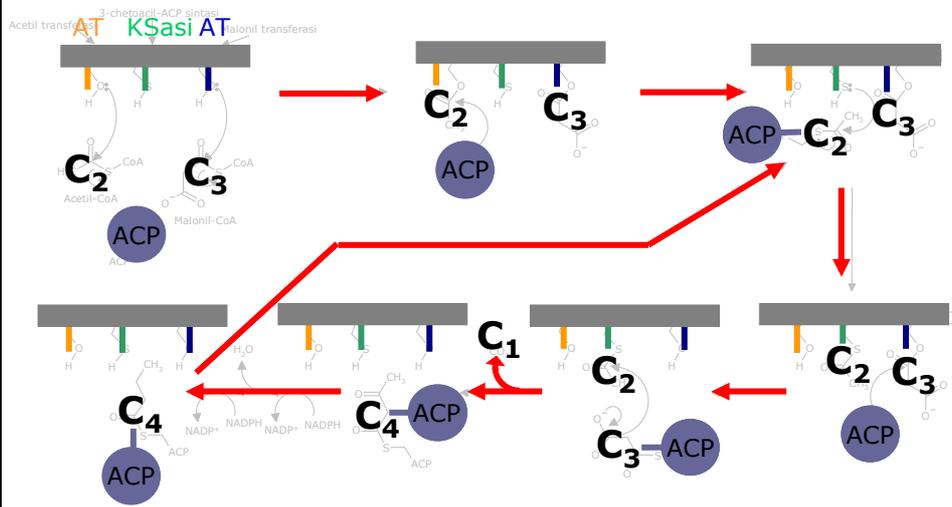
## Acido grasso sintasi



## Meccanismo



## Meccanismo

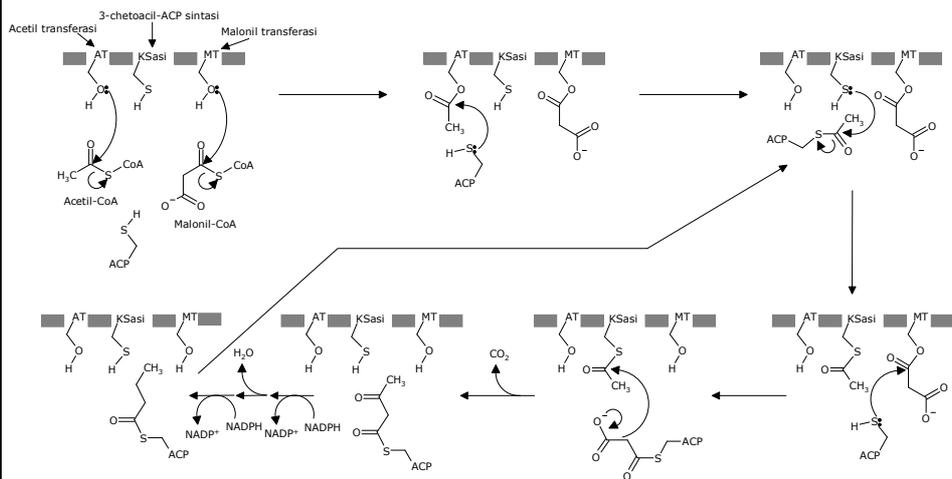


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 123 -

## Meccanismo



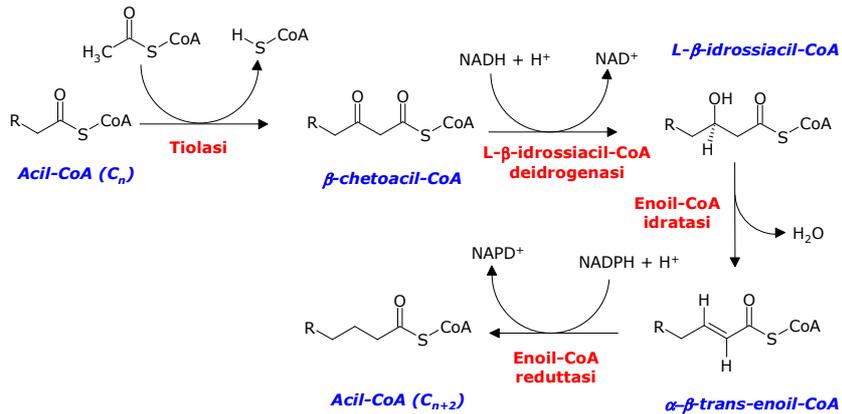
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 124 -

## Allungamento della catena

- L'allungamento della catena procede come inverso della  $\beta$ -ossidazione dell'acile attraverso legame con CoA.
- A differenza della  $\beta$ -ossidazione l'enoil-CoA riduttasi usa il NADPH invece del  $FADH_2$ .



B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 125 -



B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

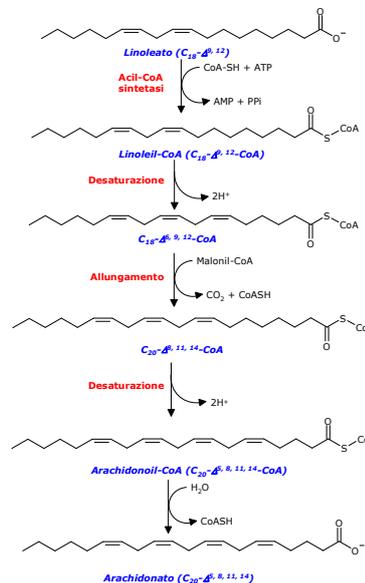
Metabolismo dei grassi

- 126 -



## Poli insaturazione

- La gestione degli acidi grassi polinsaturi (PUFA) è diversa nei diversi organismi, quindi i processi sono diversi a seconda dell'organismo.
- Nei mammiferi: 



B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 129 -

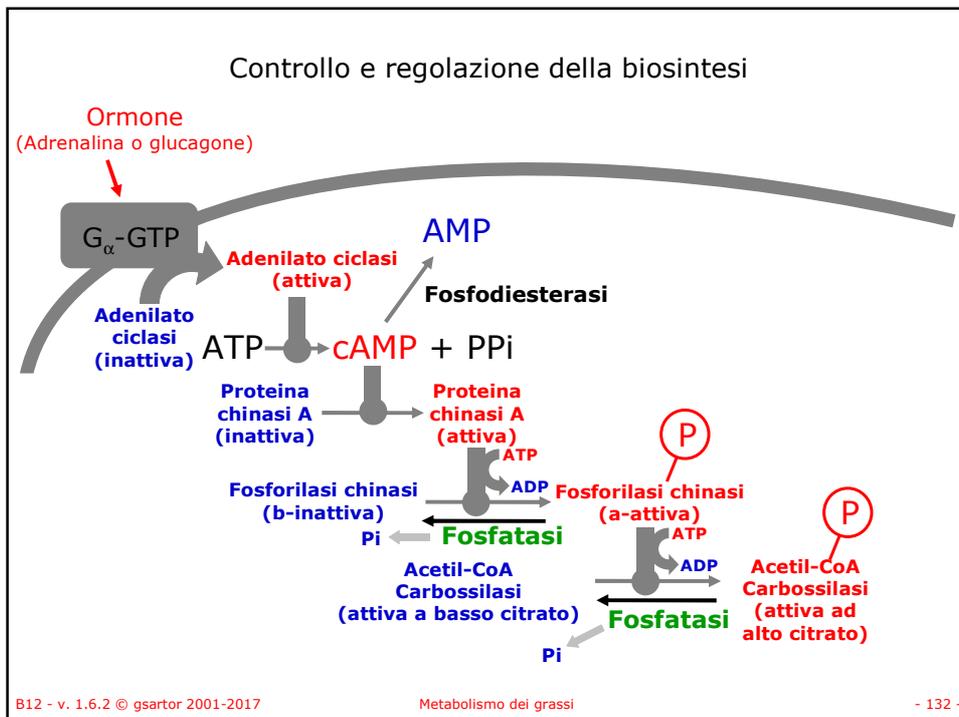
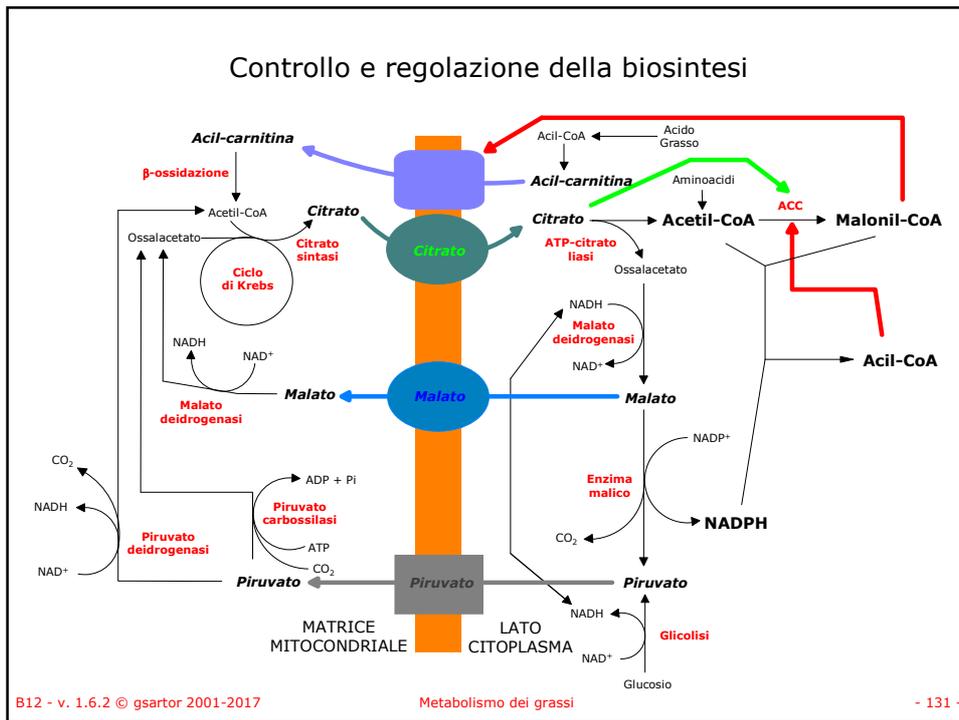
## Controllo e regolazione della biosintesi

- L'acetil-CoA ha un ruolo centrale della regolazione del metabolismo degli acidi grassi e dei glucidi.
- L'acetil-CoA carbossilasi è regolata allostericamente dal citrato (attivatore) e dagli acil-CoA (inibitore).
- Il malonil-CoA agisce invece come inibitore del trasporto di Acil-CoA all'interno dei mitocondri a livello della formazione dell'acil-carnitina.
- Vi è poi un'azione di controllo a livello di interazione tra gli organi mediata dagli ormoni attraverso le cascate enzimatiche attivate dal cAMP.

B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 130 -



## Metabolismo dei grassi

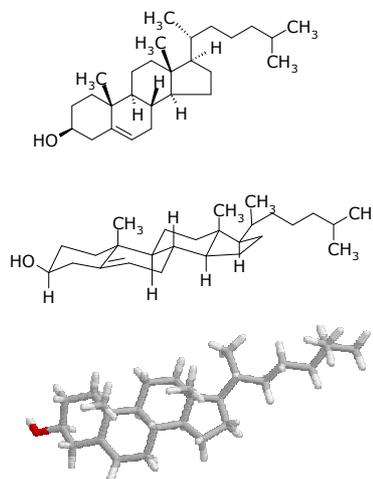
- Demolizione dei trigliceridi
- Catabolismo degli acidi grassi
- **Biosintesi**
  - degli acidi grassi e colesterolo
  - dei lipidi complessi
- Trasporto dei lipidi

## Lipidi

- **Semplici**
  - Sono molecole che non contengono legami esterei o amidici
    - Acidi grassi
    - Colesterolo
- **Complessi**
  - Sono derivati di acidi grassi variamente esterificati o amidati.
    - Glicerofosfolipidi e sfingosidi
    - Trigliceridi

# 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 D<sub>3</sub>.
- Viene sintetizzato prevalentemente nelle cellule epatiche a partire da acetyl-CoA.



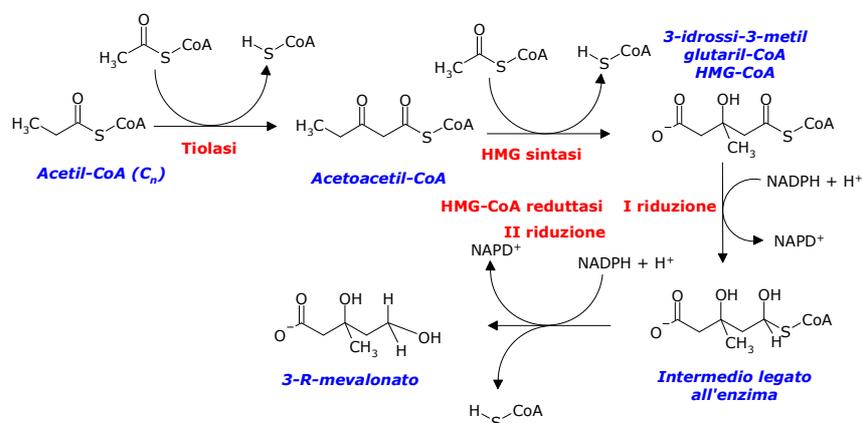
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 135 -

# Biosintesi del colesterolo

- Viene sintetizzato nelle cellule epatiche a partire da acetyl-CoA per formare 3-R-mevalonato.



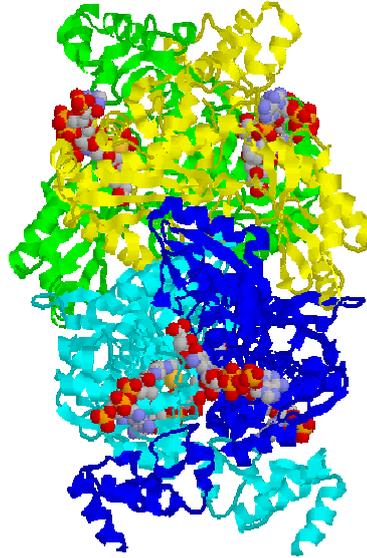
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 136 -

## HMG reduttasi EC 1.1.1.34

- È una glicoproteina di membrana del reticolo endoplasmatico,
- Il suo peso molecolare è di 97 kD,
- Il sito attivo è rivolto verso il citoplasma.
- È anch'essa regolata dal sistema protein chinasi.



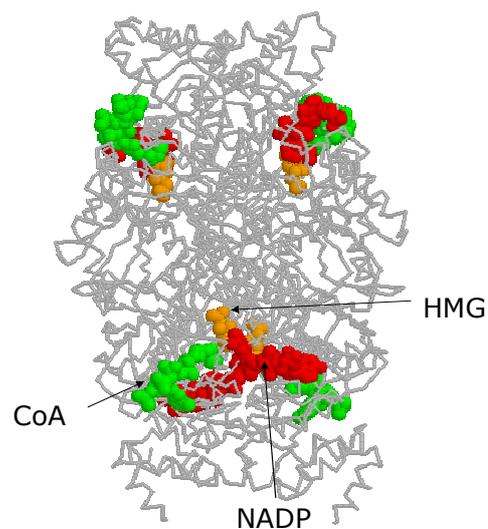
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 137 -

## HMG reduttasi EC 1.1.1.34

- È una glicoproteina di membrana del reticolo endoplasmatico,
- Il suo peso molecolare è di 97 kD,
- Il sito attivo è rivolto verso il citoplasma.
- È anch'essa regolata dal sistema protein chinasi.



B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

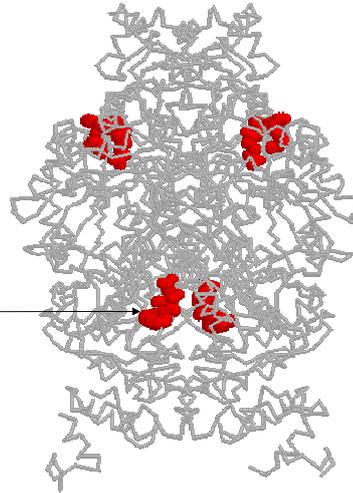
Metabolismo dei grassi

- 138 -

## HMG reduttasi EC 1.1.1.34

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

Mevastatina

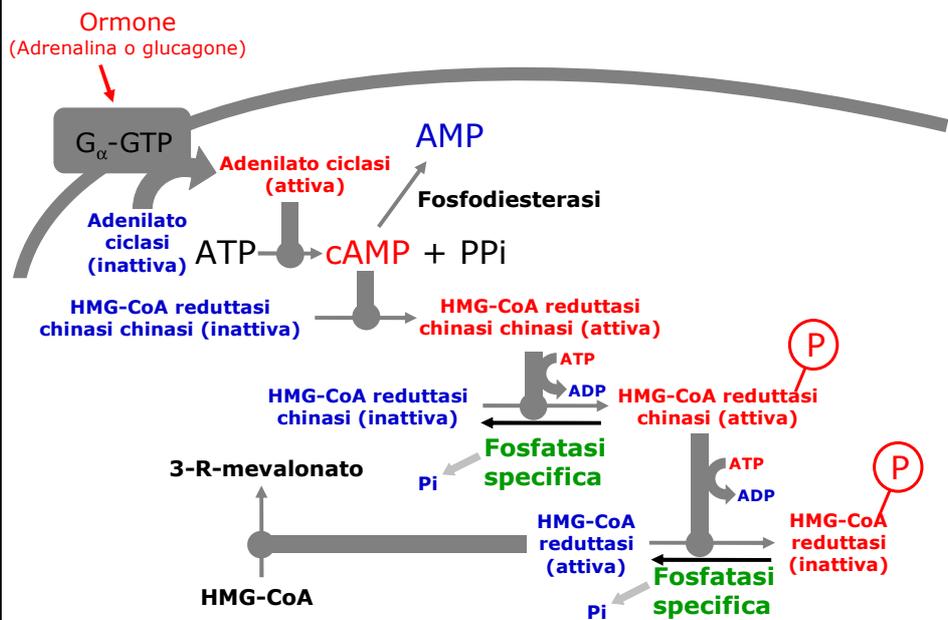


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 139 -

## Controllo e regolazione della biosintesi del colesterolo



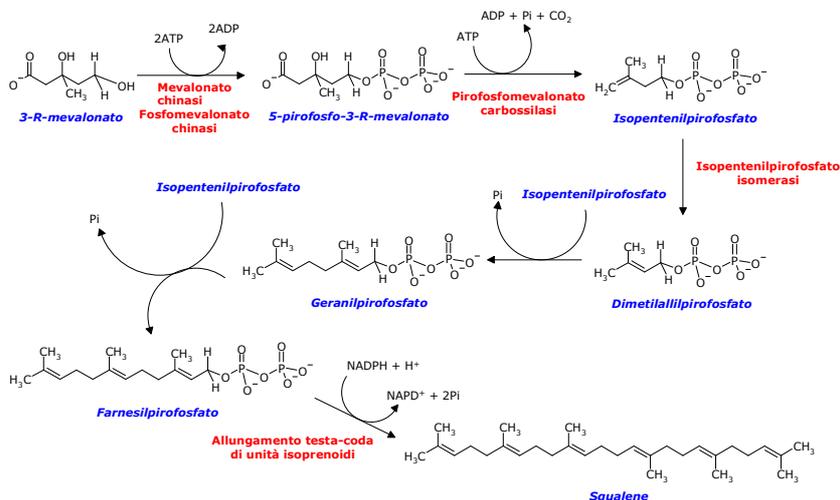
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 140 -

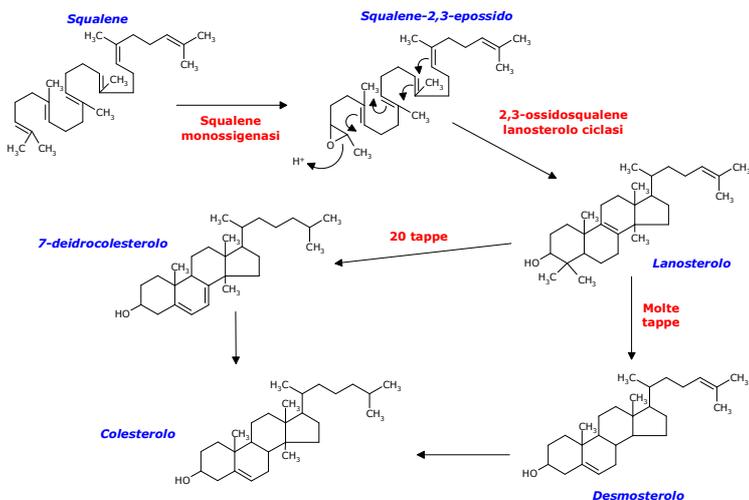
## Biosintesi del colesterolo

- Il mevalonato viene convertito in squalene attraverso l'allungamento con unità isoprenoidi.



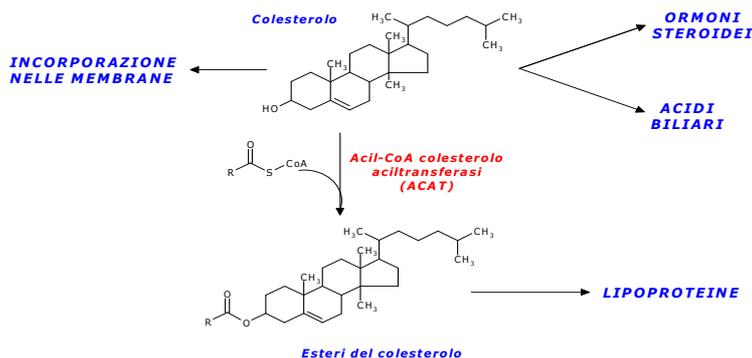
## Biosintesi del colesterolo

- 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.



B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 143 -

NATURE | Vol 438 | December 2005 INSIGHT REVIEW

**Figure 1 | Intracellular cholesterol transport.** LDL (yellow circles) carrying cholesterol and cholesterol esters bound to LDL receptors (light blue Y-shape) is internalized and transported to sorting endosomes and to late endosomes and lysosomes from which cholesterol can efflux to cellular compartments including the plasma membrane or the endoplasmic reticulum (ER). The LDL receptor recycles to the plasma membrane via the endocytic recycling compartment (ERC). Efflux from late endosomes and lysosomes is poorly characterized as indicated by the dashed lines. Cholesterol can move from the plasma membrane to the ER by a non-vesicular, ATP-independent process. Recycling of cholesterol back to the plasma membrane occurs by non-vesicular transport and in membrane-recycling vesicles carrying other recycling membrane components. Newly synthesized cholesterol in the ER is mostly transported from the ER directly to the plasma membrane, bypassing the Golgi, but some follows the biosynthetic secretory pathway from the ER to the Golgi. Excess cholesterol in the ER becomes esterified by ACAT and stored in cytoplasmic lipid droplets. TGN, trans-Golgi network.

B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017 Metabolismo dei grassi

- 144 -

## Metabolismo dei grassi

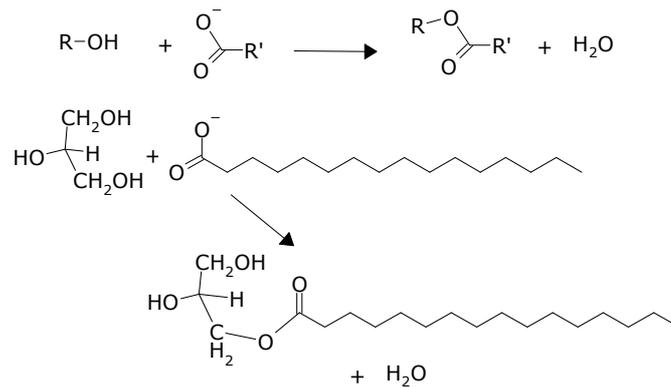
1. Demolizione dei trigliceridi
2. Catabolismo degli acidi grassi
- 3. Biosintesi**
  - degli acidi grassi e colesterolo
  - dei lipidi complessi
4. Trasporto dei lipidi

## Lipidi

- **Semplici**
  - Sono molecole che non contengono legami esterei o amidici
    - Acidi grassi
    - Colesterolo
- **Complessi**
  - Sono derivati di acidi grassi variamente esterificati o amidati.
    - Glicerofosfolipidi e sfingosidi
    - Trigliceridi

## Glicerofosfolipidi

- Sono esteri di acidi grassi e glicerolo



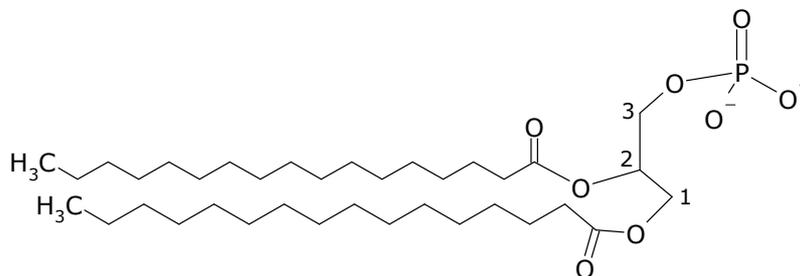
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 147 -

## Acido fosfatidico

- È il prototipo dei fosfolipidi,
- Si ottiene per esterificazione del glicerolo con due catene di acidi grassi (in C1 e C2) e di acido fosforico (in C3):



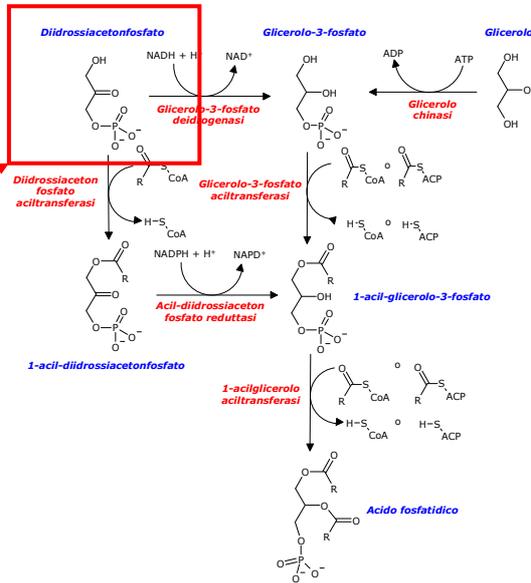
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 148 -

## Biosintesi dell'acido fosfatidico

- L'acido fosfatidico viene sintetizzato a partire da glicerolo-3-P e acil-ACP.
- Negli eucarioti la sorgente è il diidrossiacetonfosfato



B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

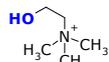
Metabolismo dei grassi

- 149 -

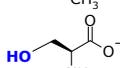
## Fosfolipidi

- Nei fosfolipidi la funzione acida libera del gruppo fosfato è esterificata con un alcool:

- Colina



- Serina



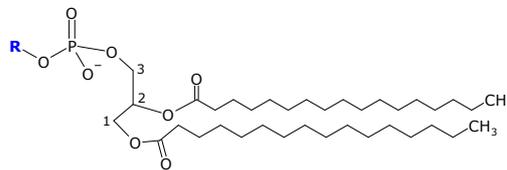
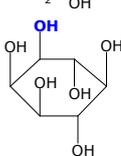
- Etanolamina



- Glicerolo



- Inositolo



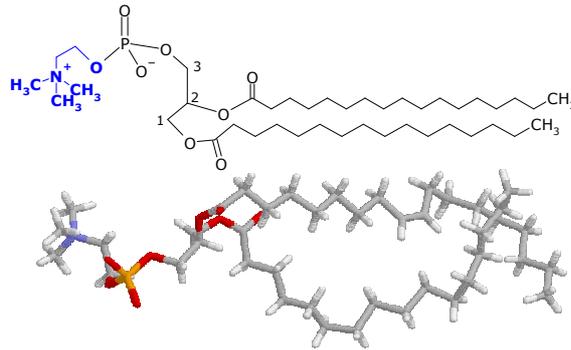
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 150 -

# Fosfatidilcolina

- Un esempio di glicerofosfolipide molto presente nelle membrane biologiche è la fosfatidilcolina dove la funzione acida libera del gruppo fosfato è esterificata con la **colina**.



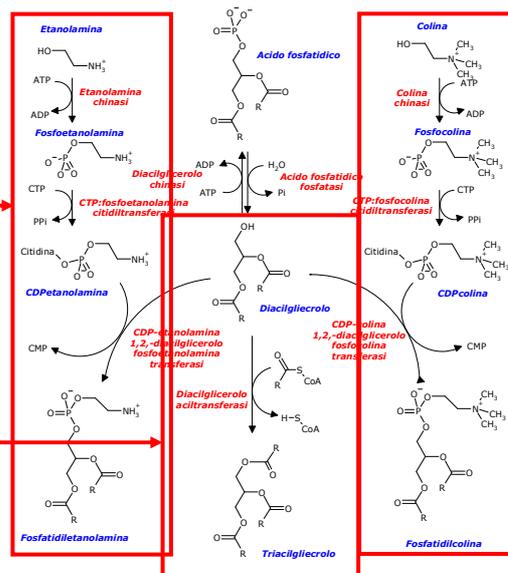
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 151 -

# Biosintesi di fosfolipidi

- Negli eucarioti i trigliceridi e i fosfolipidi provengono dall'acido fosfatidico.
- Il legame degli aminoalcoli al diacilglicerolo viene effettuato attivando gli aminoalcoli fosforilati con Citidina trifosfato (CTP).
- I triacilgliceroli si formano dal diacilglicerolo per trasferimento di un acile dal acil-CoA.



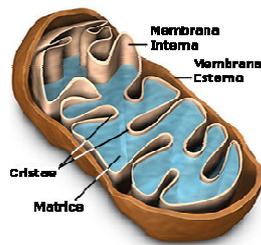
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

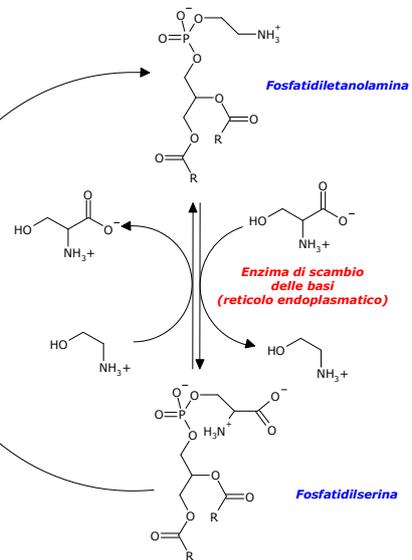
- 152 -

## Biosintesi di fosfatidilserina

- Nei mammiferi la sintesi di fosfatidilserina avviene attraverso lo scambio con etanolamina.



*Fosfatidilserina decarbossilasi (mitocondri)*



B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 153 -

## Metabolismo dei grassi

1. Demolizione dei trigliceridi
2. Catabolismo degli acidi grassi
3. Biosintesi
  - degli acidi grassi e colesterolo
  - dei lipidi complessi
4. Trasporto dei lipidi

B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 154 -

## Complessi lipoproteici

- I lipidi circolano negli organismi 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.

	Densità (g/ml)	Diametro (nm)
HDL (High Density Lipoprotein)	1.063-1.210	5-15
LDL (Low Density Lipoprotein)	1.019-1.063	18-28
IDL (Intermediate Density Lipoprotein)	1.006-1.019	25-50
VLDL (Very Low Density Lipoprotein)	0.950-1.006	30-80
Chilomicroni	< 0.950	100-500

B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 155 -

## Complessi lipoproteici

- I lipidi circolano negli organismi 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.

	Proteine	Colesterolo	Fosfolipidi	Triacilgliceroli
HDL (High Density Lipoprotein)				
LDL (Low Density Lipoprotein)				
IDL (Intermediate Density Lipoprotein)				
VLDL (Very Low Density Lipoprotein)				
Chilomicroni				

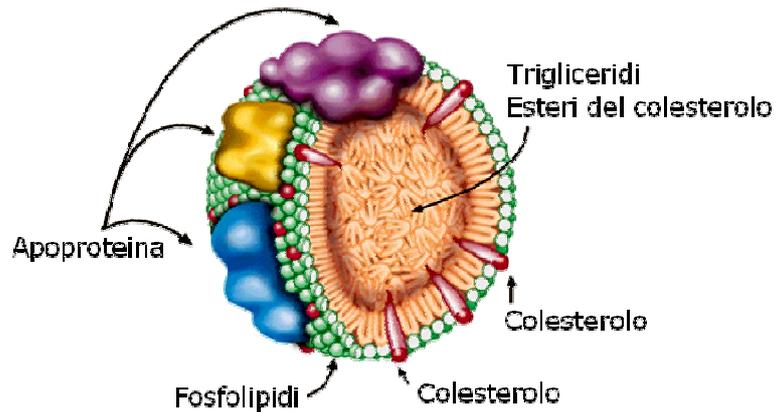
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 156 -

## Complessi lipoproteici

- Le lipoproteine vengono sintetizzate nel fegato e nell'intestino (chilomicroni).



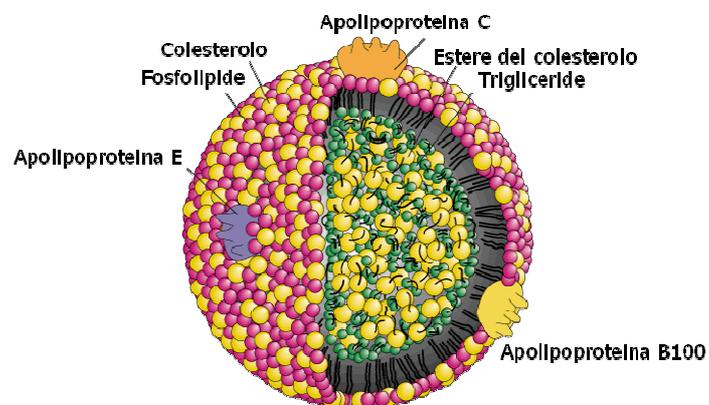
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 157 -

## Complessi lipoproteici

- Le lipoproteine vengono sintetizzate nel fegato e nell'intestino (chilomicroni).



B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 158 -

## 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

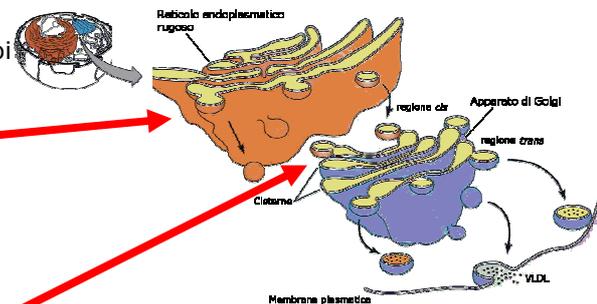
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 159 -

## Complessi lipoproteici

- La sintesi delle apoproteine, dei fosfolipidi, del triacilglicerolo, del colesterolo e dei suoi esteri avviene nel reticolo endoplasmatico,
- L'assemblaggio dei componenti nelle prelipoproteine avviene nel RE e queste vengono trasferite nel Golgi.



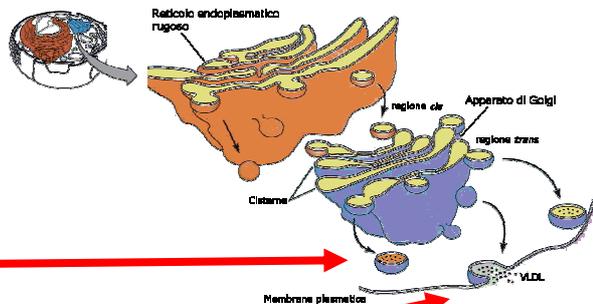
B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 160 -

## Complessi lipoproteici

- Nel Golgi alle prelipoproteine vengono aggiunti i fosfolipidi e, forse, 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.

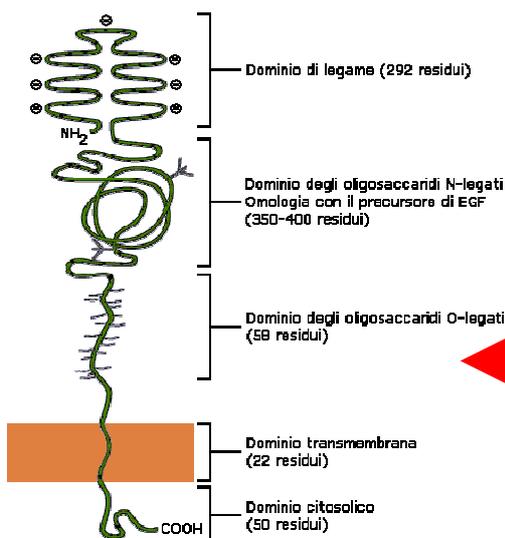


B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 161 -

## Produzione e rilascio



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

B12 - v. 1.6.2 © gsartor 2001-2017

Metabolismo dei grassi

- 162 -

## Crediti e autorizzazioni all'utilizzo

- Questo materiale è stato assemblato da informazioni raccolte dai seguenti testi di Biochimica:
  - CHAMPE Pamela , HARVEY Richard , FERRIER Denise R. LE BASI DELLA BIOCHIMICA [ISBN 978-8808-17030-9] - Zanichelli
  - NELSON David L. , COX Michael M. I PRINCIPI DI BIOCHIMICA DI LEHNINGER - Zanichelli
  - GARRETT Reginald H., GRISHAM Charles M. BIOCHIMICA con aspetti molecolari della Biologia cellulare - Zanichelli
  - VOET Donald , VOET Judith G , PRATT Charlotte W FONDAMENTI DI BIOCHIMICA [ISBN 978-8808-06879-8] - Zanichelli
- E dalla consultazione di svariate risorse in rete, tra le quali:
  - Kegg: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes <http://www.genome.ad.jp/kegg/>
  - Brenda: <http://www.brenda.uni-koeln.de/>
  - Protein Data Bank: <http://www.rcsb.org/pdb/>
  - Rensselaer Polytechnic Institute:  
<http://www.rpi.edu/dept/bcbp/molbiochem/MBWeb/mb1/MB1index.html>
- Il materiale è stato inoltre rivisto e corretto dalla **Prof. Giancarla Orlandini** dell'Università di Parma alla quale va il mio sentito ringraziamento.

Questo ed altro materiale può essere reperito a partire da: <http://www.gsartor.org/pro>

- Il materiale di questa presentazione è di libero uso per didattica e ricerca e può essere usato senza limitazione, purché venga riconosciuto l'autore usando questa frase:

**Materiale ottenuto dal Prof. Giorgio Sartor**  
Università di Bologna

Giorgio Sartor  
Ufficiale: [giorgio.sartor@unibo.it](mailto:giorgio.sartor@unibo.it)  
Personale: [giorgio.sartor@gmail.com](mailto:giorgio.sartor@gmail.com)

Aggiornato il 11/04/2017 10:15:50