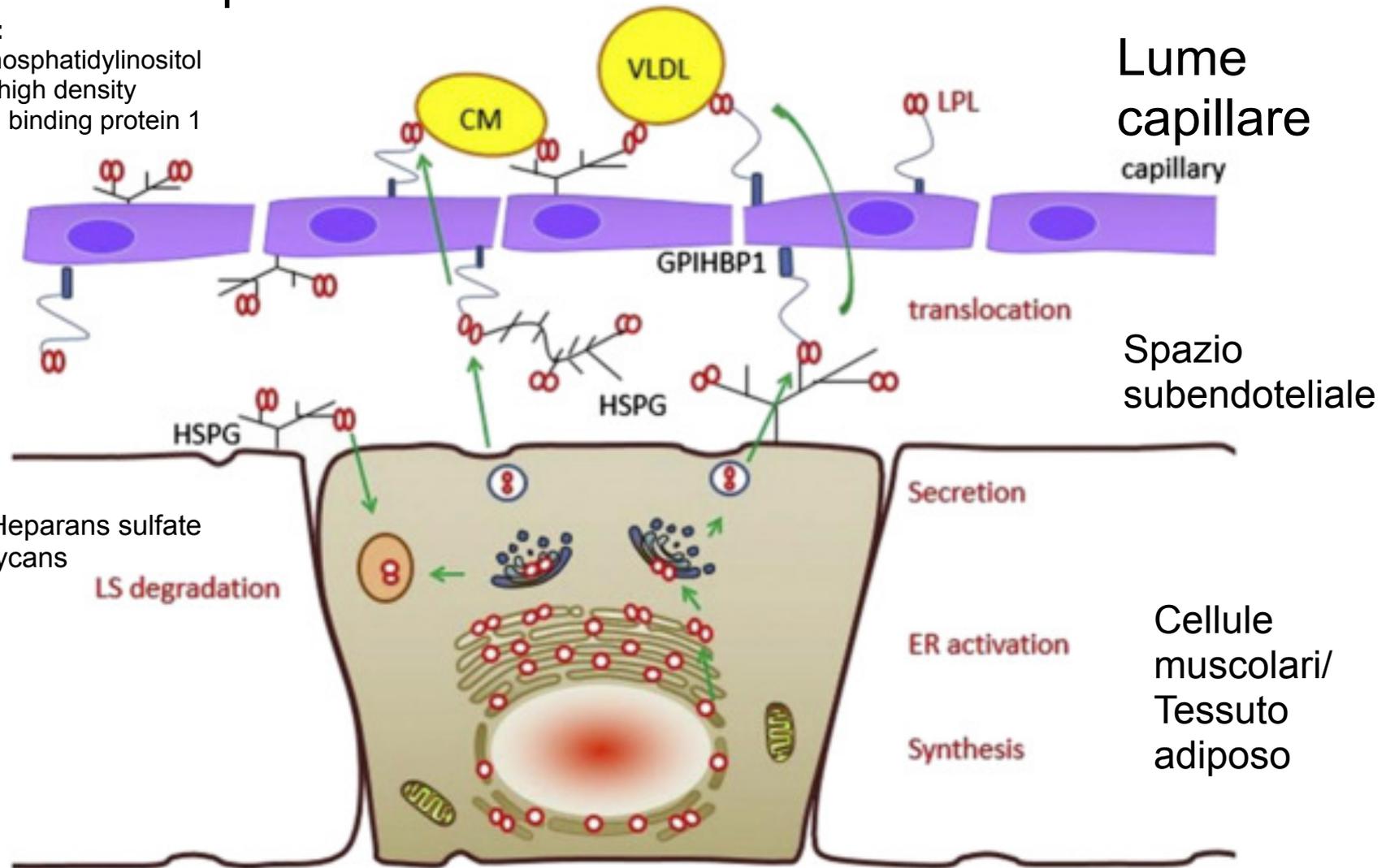


# LIPOPROTEINLIPASI

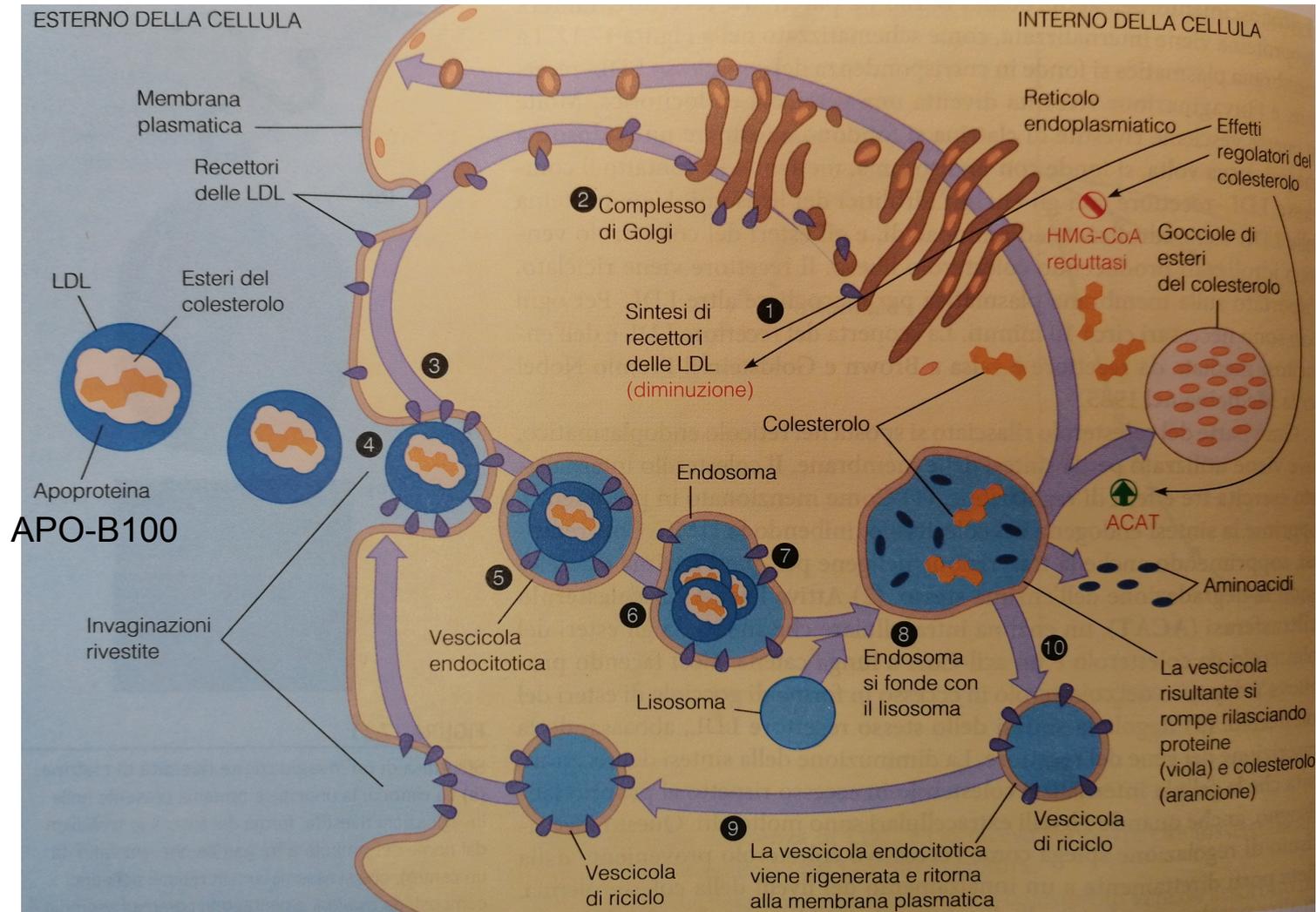
Prodotta da cellule (i.e. muscolo e adipe) e veicolata nel lume dei capillari che irrorano i tessuti sottostanti

**GPIHBP1:**  
glycosylphosphatidylinositol  
anchored high density  
lipoprotein binding protein 1



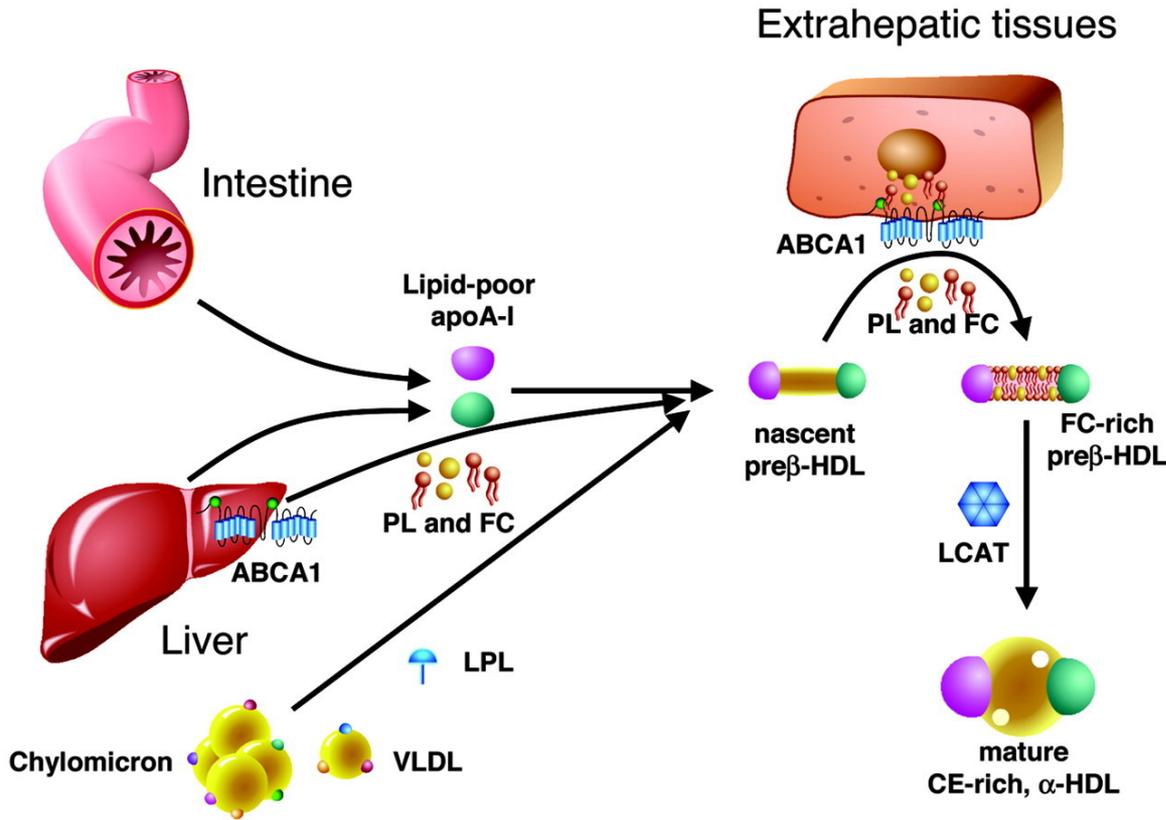
**HSPG:** Heparans sulfate  
proteoglycans

# Trasporto Colesterolo - LDL -



NB: alti livelli di colesterolo sono responsabili per una riduzione della sintesi di recettori per le LDL, che in questo modo rimangono in circolo causando i problemi legati al loro accumulo nei vasi sanguigni. La terapia con le **statine** blocca la sintesi endogena del colesterolo contribuendo a ridurre i livelli di colesterolo ed innalzare i livelli di espressione dei recettori per le LDL.

# Biosintesi / maturazione delle HDL



The main role of ABCA1 is to transport intracellular free cholesterol (FC) and phospholipids (PL) to extracellular lipid-poor apolipoprotein (primarily apoA-I) to assemble nascent HDL (i.e. pre-βHDL). LCAT can convert free cholesterol in nascent HDL into cholesterol ester (CE) in order to ultimately form mature HDL.

**Processo di maturazione**  
(progressiva acquisizione di componenti)

1) Secrezione apoA-I: fegato e intestino;

2) Acquisizione grazie al trasportatore ABCA1 (trasportatore) da fegato di PL e FC (PhosphoLipids and Free Colesterol)

3) **Acquisizione PL, FC, e apolipoproteine da chilomicroni e VLDL;**

=> **nascent prebeta-HDL**

Acquisizione da cellule periferiche di PL e FC

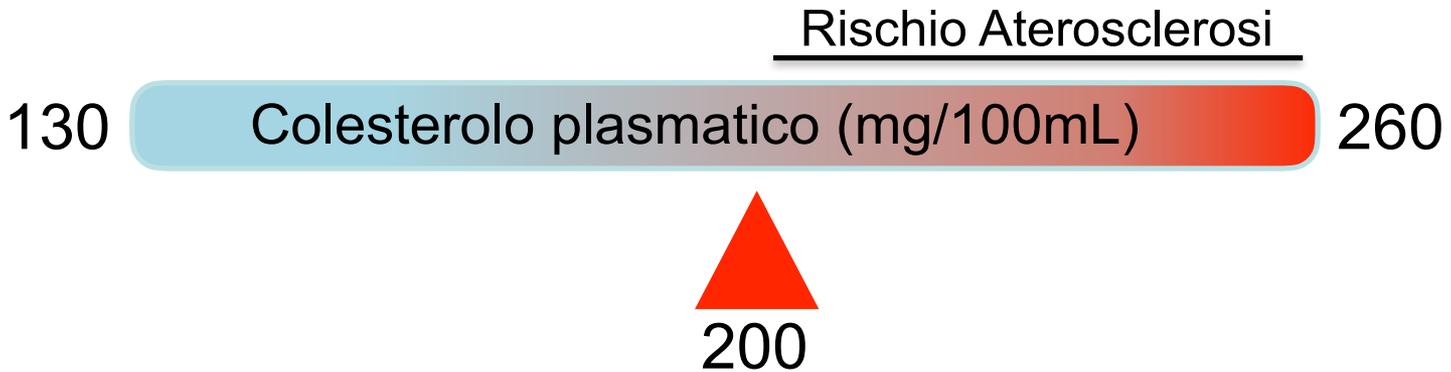
Esterificazione LCAT-mediata di FC (LCAT: fosfatidilcolina-sterolo O-aciltransferasi)

=> **HDL matura**

**Ricaptazione da parte del fegato tramite SR-B1 (scavenger receptor B1)**

Conversione in componenti della bile (sali biliari).

# Trasporto Colesterolo



...ma il colesterolo plasmatico si trova principalmente nelle LDL...

**LDL: ApoB-100** - cellula (organi periferici): **Recettore per LDL**  
(i livelli di espressione del recettore per le LDL sono controllati dai  
livelli di colesterolo => **una delle principali cause del fatto che  
l'eccesso di colesterolo non può venir internalizzato**)

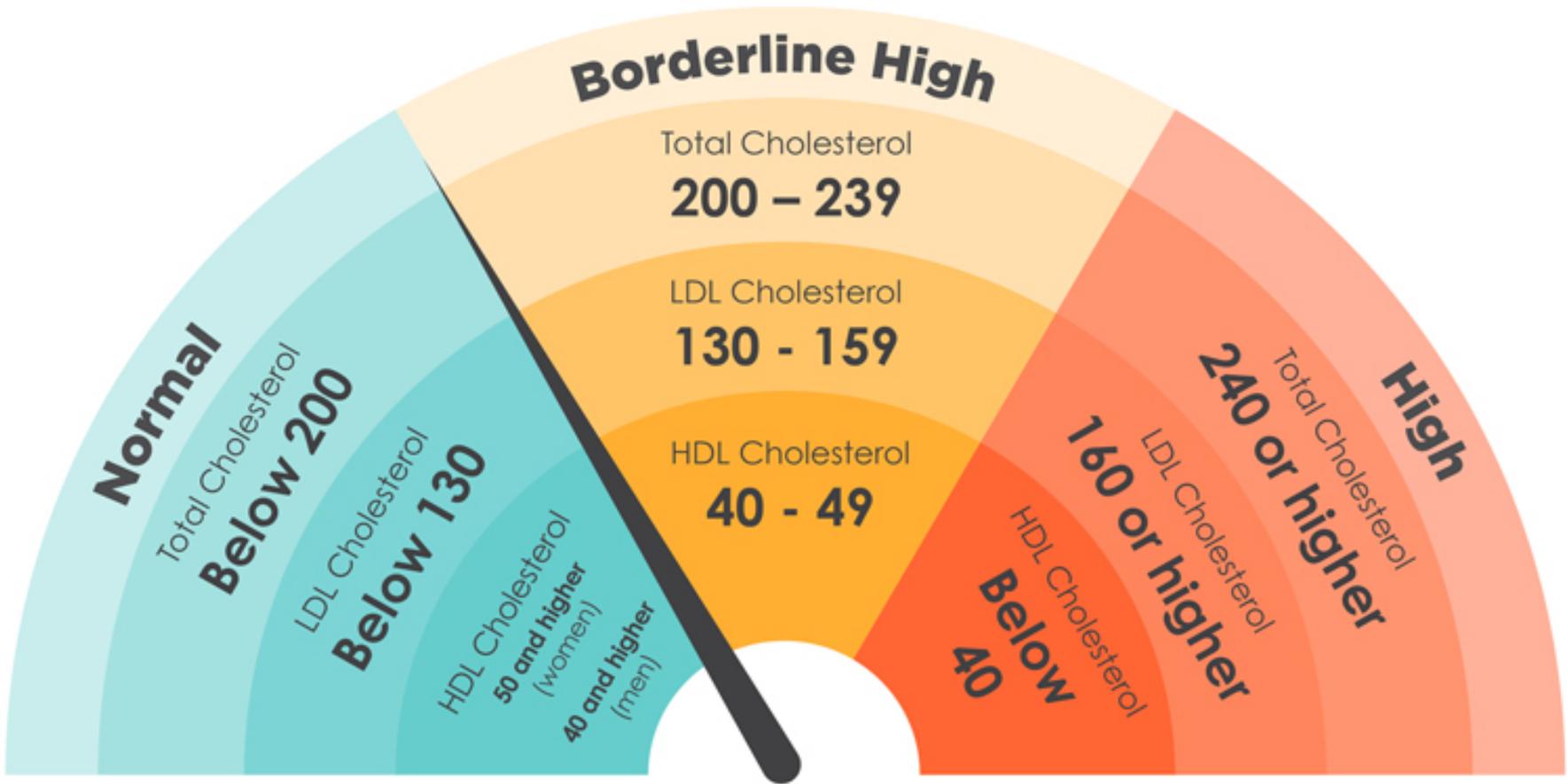
Mancato assorbimento delle LDL causa la loro permanenza nei vasi => accumulo spazio  
sub-endoteliale vasi arteriosi => si ossidano

Attivazione risposta infiammatoria => richiamo di monociti e linfociti T => differenziazione  
in macrofagi

Inglobano le LDL ossidate => cellule schiumose

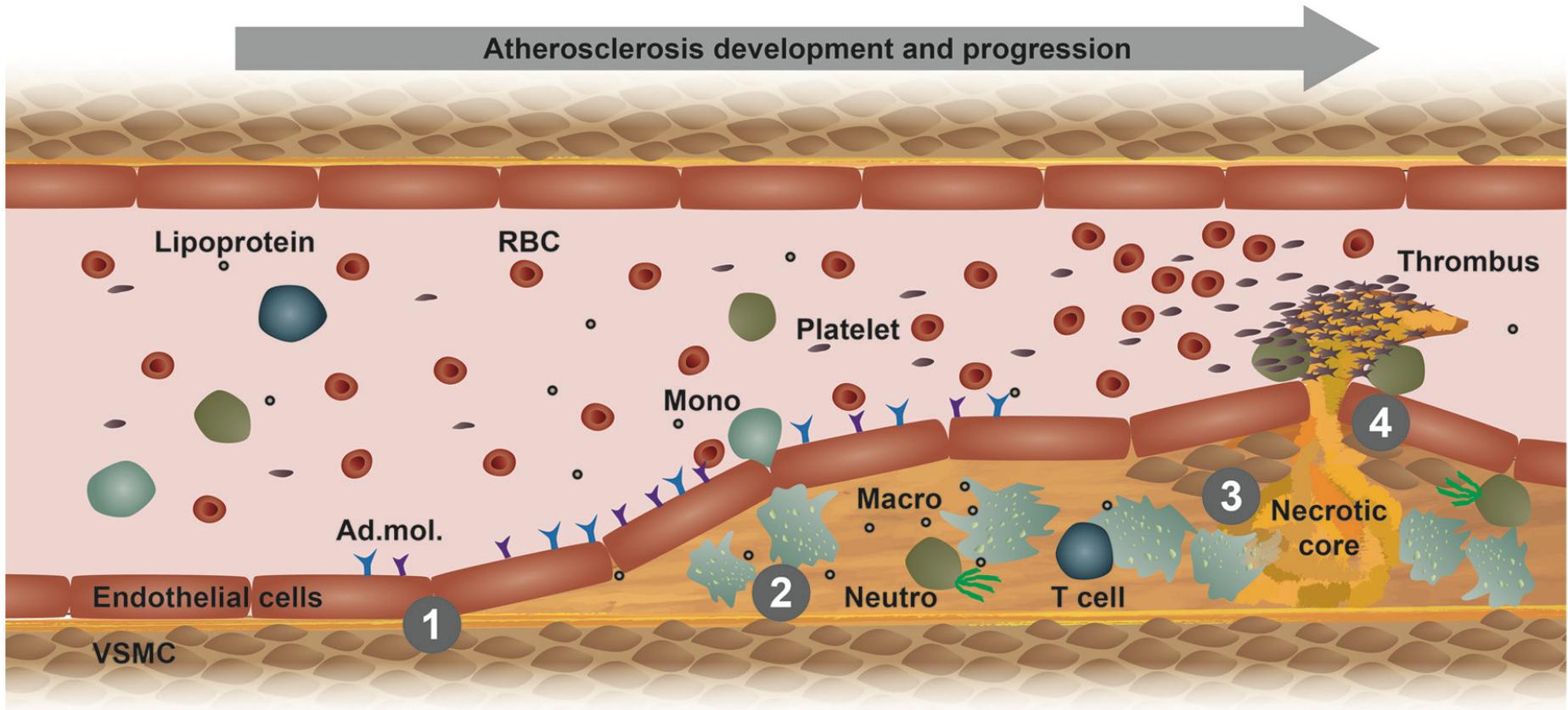
=> processo che si amplifica (anche altri tipi cellulari coinvolti nell'ispessimento e  
restringimento dell'arteria - formazione della placca)

...(the good [HDL] and the bad [LDL])



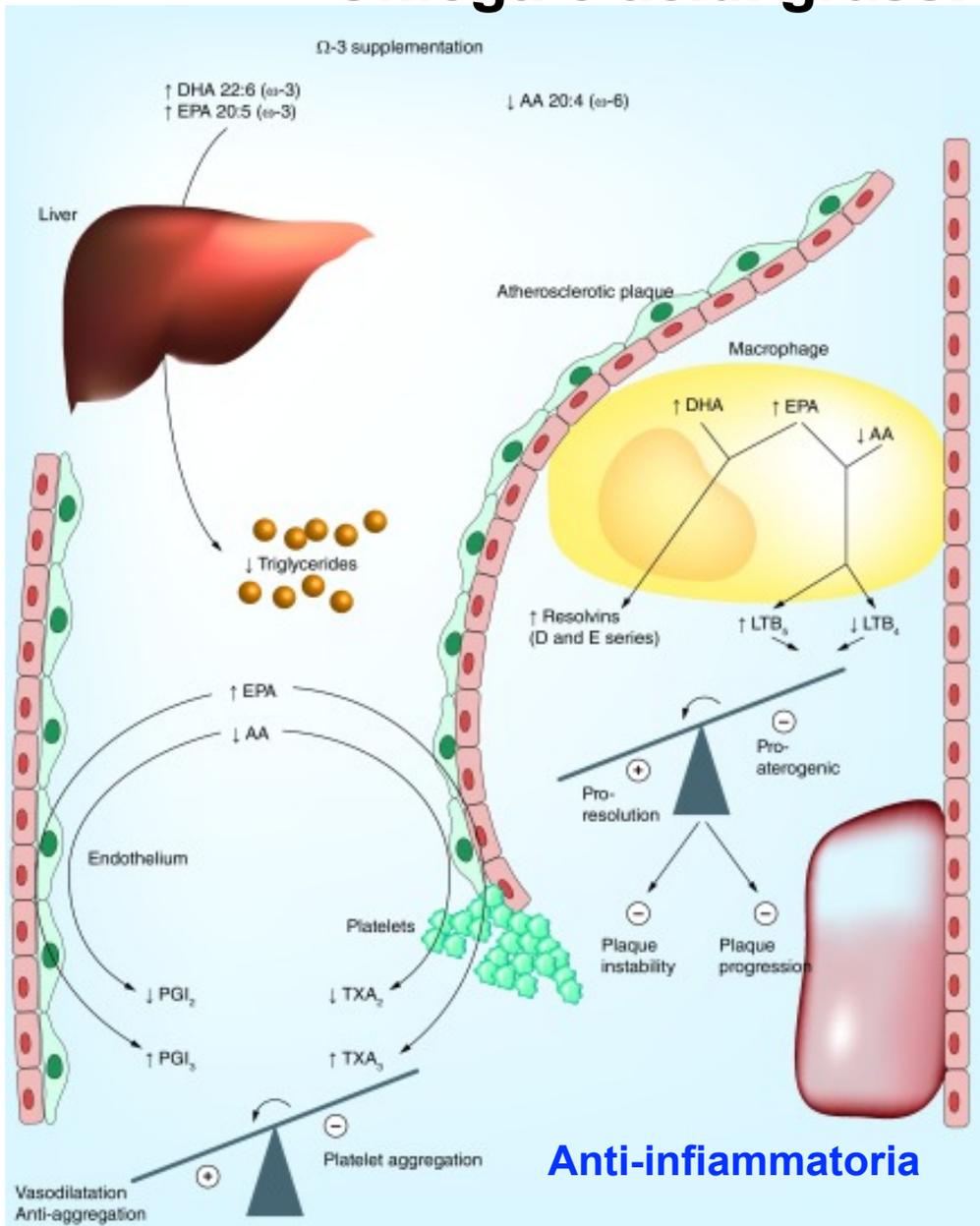
HDL: lipoproteine coinvolte nel trasporto del colesterolo al fegato (dove verrà utilizzato per vari scopi, tra cui la sintesi di acidi biliari).

# Atherosclerosi



[LDL] elevata => infiltrazione nella parete arteriosa => accumulo  
Ossidazione di LDL => attivazione endotelio => richiamo cellule  
sistema immunitari => fagocitosi e innesco risposta immunitaria =>  
fenomeni di necrosi => amplificazione risposta immunitaria =>  
danno alle pareti => coagulo => trombi.

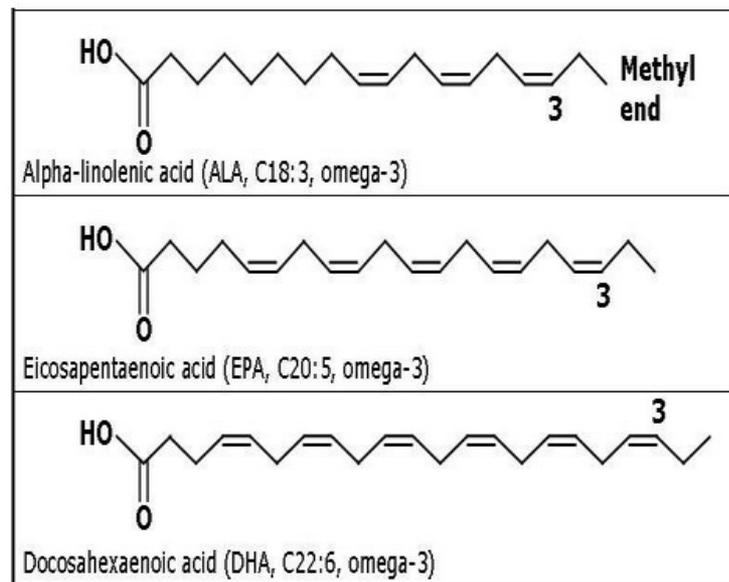
# Omega-3 acidi grassi polinsaturi (PUFA)



Acidi grassi che sono incorporati nei fosfolipidi e che costituiscono dei precursori per eicosanoidi (superormoni derivati dagli acidi grassi C20, in particolare dall'acido arachidonico (omega-6) .

Gli omega-3 hanno in generale un'azione volta a risolvere una risposta infiammatoria (spegnerla, al contrario dell'azione prodotta dagli eicosanoidi derivanti dagli omega-6) e ricordiamo che lo sviluppo delle placche aterosclerotiche ha un'origine infiammatoria.

Inoltre possono modulare l'espressione genica, azione tramite la quale abbassano i livelli di VLDL (agendo sull'attività di fattori di trascrizione coinvolti nel metabolismo degli acidi grassi (tra cui ad esempio PPARα, SREBP-1)



**Vasodilatazione / Anti-aggregazione**

# Acidi grassi polinsaturi

## Omega-3 vs Omega-6



## Omega-3 vs Omega-6

Acido alfa linolenico (18C **ALA**) **AG essenziali**  
(devono essere introdotti con la dieta)

Acido linoleico (18C **LA**)

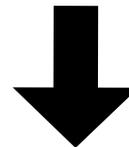
=>  
Acido eicosapentaenoico (20C **EPA**)  
Acido docosaesaenoico (20C **DHA**)

=>  
Acido arachidonico (20C **AA**)

Precursori



**Eicosanoidi polinsaturi a 20C - Ormoni "locali"**



**"the good"**

**"the bad"**

**PGE3**  
**TXA3**  
**PGI3**

Prostaglandine  
Trombossani  
Prostaciline  
Leucotrieni

**PGE2**  
**TXA2**  
**PGI2**  
**LTB4 LTD4**

**LTB5 LTD5**



Vasodilatazione  
Anti aggreg. piastrinica  
Ruolo anti-infiammatorio

Vasocostrizione  
Pro aggreg. piastrinica  
Ruolo pro-infiammatorio

**Rapporto omega6/omega3 attuale: 15/1 => ideale 1/2 - 1/1**

# Mobilizzazione acidi grassi dalle goccioline lipidiche nei adipociti

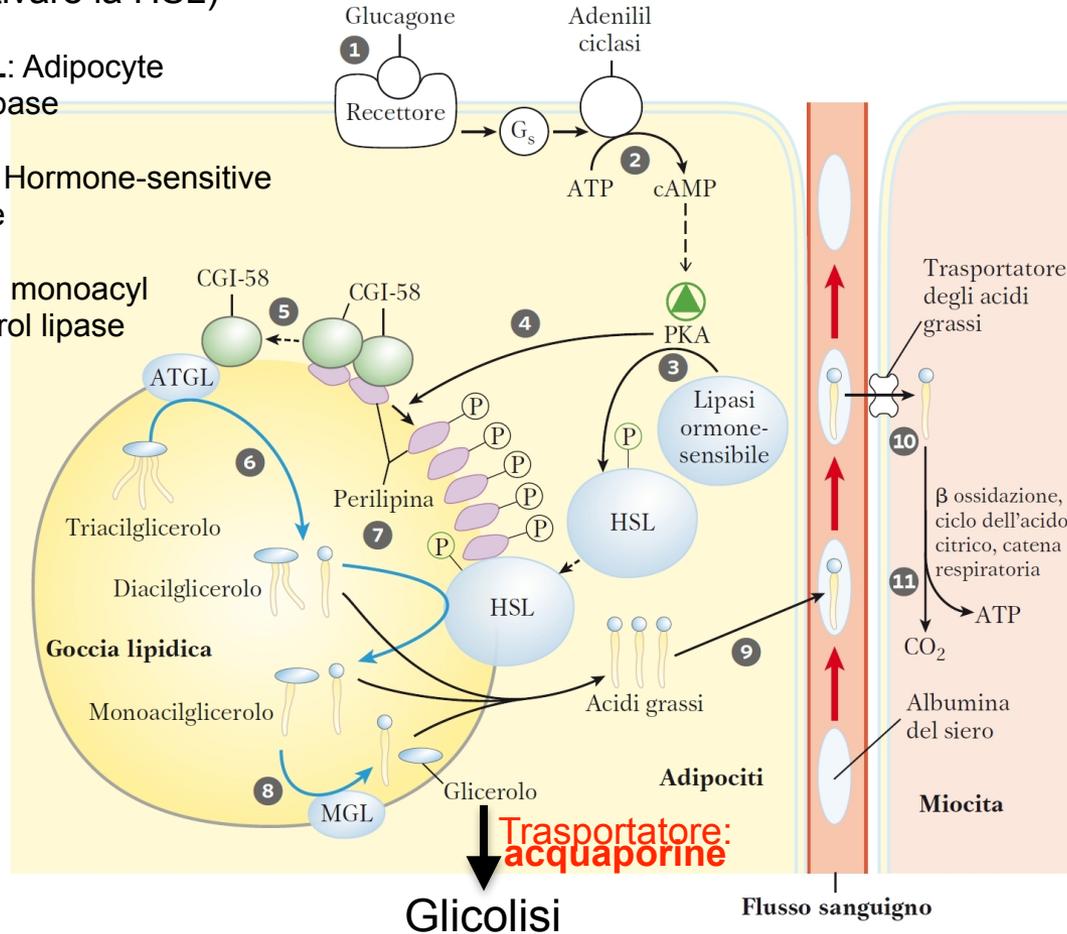
## TG da fonti interne

Negli adipociti i TG sono accumulati in goccioline delimitate dalla perilipina in modo da poterne regolare la loro accessibilità. **CGI-58** è un'attivatore della **ATGL** che è sequestrato dalla perilipina. **HSL** è una lipasi ormone-sensibile (glucagone sensibile, nel senso che è la risposta innescata dal **glucagone** ad attivare la HSL)

**ATGL:** Adipocyte TG lipase

**HSL:** Hormone-sensitive lipase

**MGL:** monoacyl glycerol lipase



Digiuno => glucagone

Attivazione adenilato Ciclasi e a cascata di PKA

Fosforilazione di perilipina e HSL

Attivazione di tri-, di- e mono- acil glicerolo lipasi per il rilascio di acidi grassi e glicerolo

Acidi grassi diffondono fuori dall'adipocita (diffusione passiva) e entrano in circolo dove legano l'albumina

Per poi essere rilasciati dove serve (miociti) per la produzione di ATP tramite la beta-ossidazione e il ciclo dell'acido citrico.

NB: acidi grassi non sono solubili in acqua => trasportatore (HSA)

NB: glucagone non è il solo ormone che innesci l'attivazione dell'adenilato ciclasi, ad esempio l'adrenalina attiva questo processo in condizioni di stress/allerta.

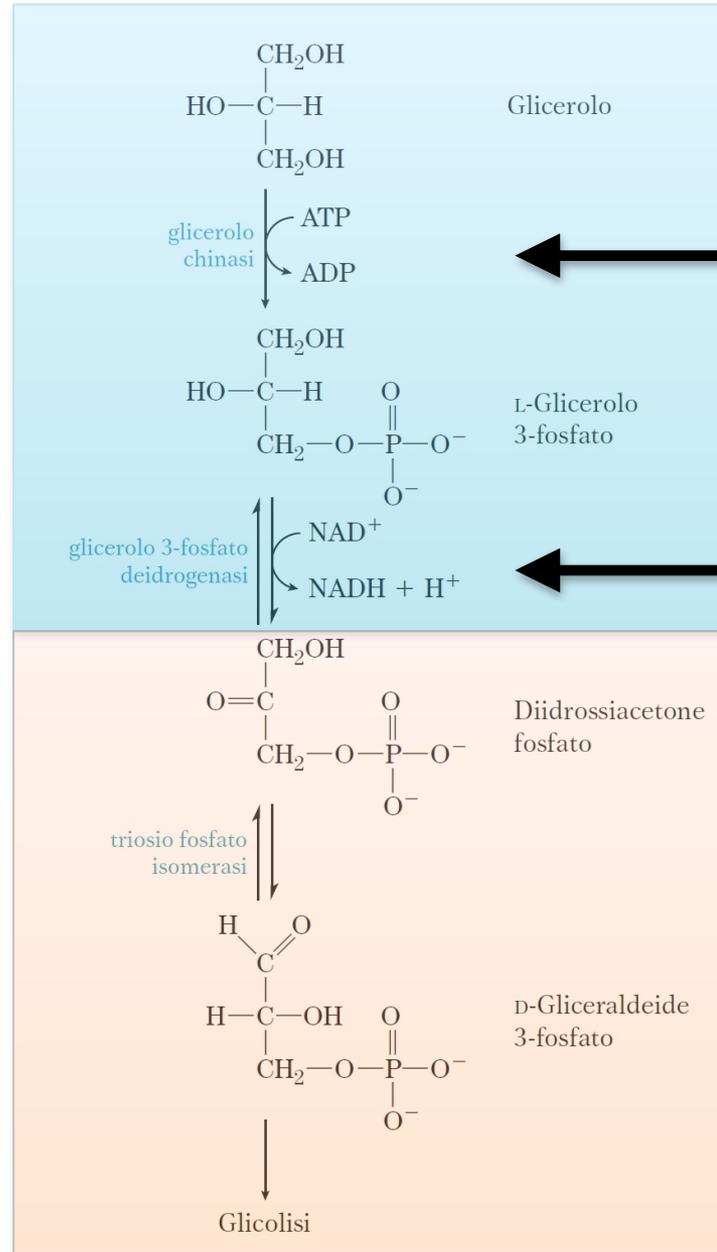
NB: **ATGL, HSL, MGL** (stessa reazione ma specificità diversa)

**TRI- DI- MONO- GLICERIDI**

# Riciclo del glicerolo

Conversione in  
intermedio  
glicolisi

GLICOLISI  
(Gluconeogenesi)



Glicerolo

L-Glicerolo  
3-fosfato

Diidrossiacetone  
fosfato

D-Gliceraldeide  
3-fosfato

Glicolisi

Spesa energetica

Recupero energetico

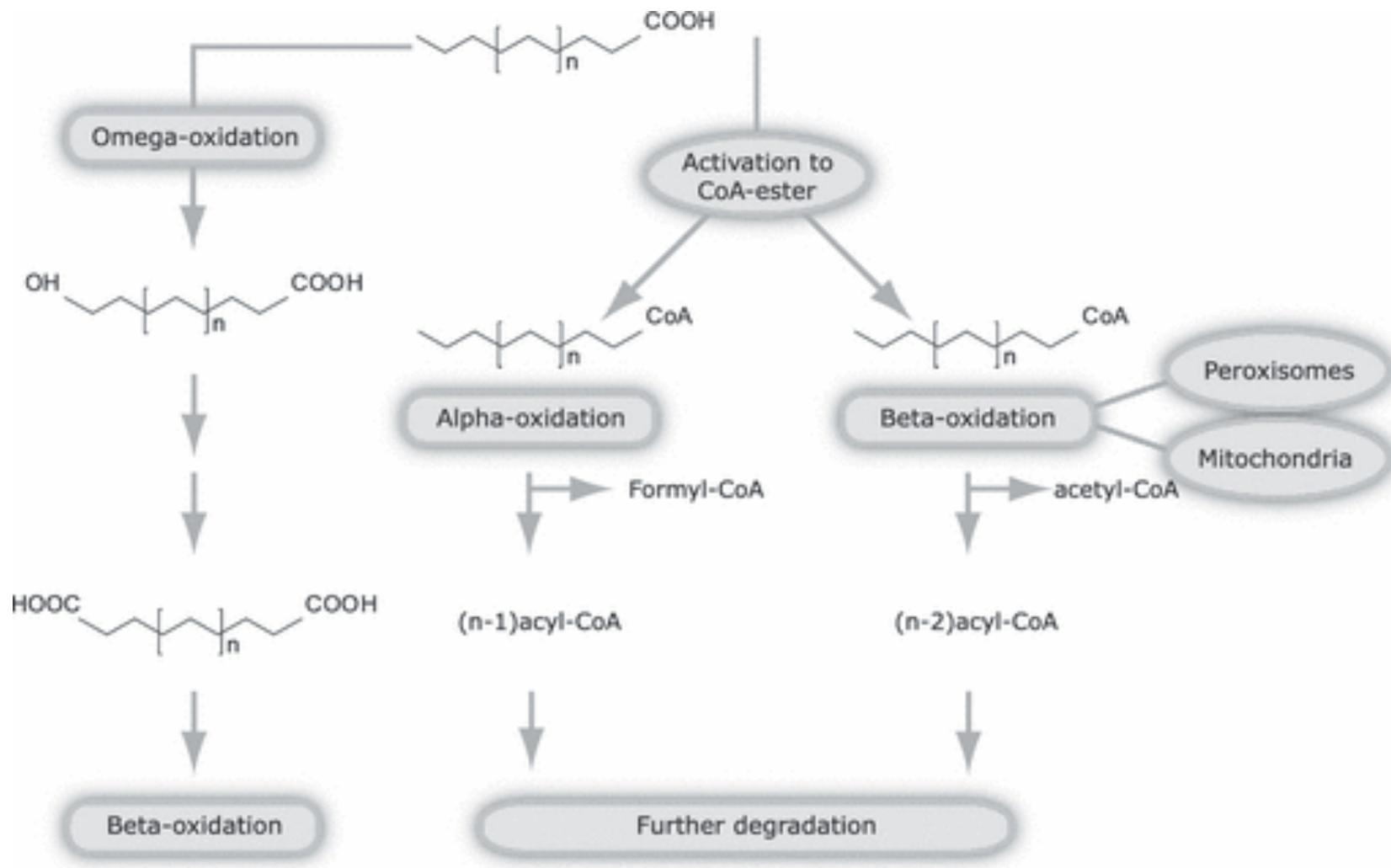
Il glicerolo derivante dalla lipolisi viene ad essere esportato dagli adipociti al fegato dove viene convertito in gliceraldeide 3P

# Tabella riassuntiva strategia degradazione acidi grassi

Acidi grassi (AG)	Sede di attivazione	Trasporto	Degradazione	Reazioni
AG a <b>catena corta</b> (C <sub>4</sub> -C <sub>6</sub> ) e a <b>catena media</b> (C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub> )	Nella matrice mitocondriale	Nei mitocondri	<b>β-ossidazione</b> nei mitocondri	-
AG a <b>catena lunga</b> (C <sub>12</sub> -C <sub>18</sub> )	Membrana mitocondriale esterna	Shuttle della carnitina nei mitocondri	<b>β-ossidazione</b> nei mitocondri	-
AG a <b>catena molto lunga</b> (≥ C <sub>18</sub> ), AG <b>ramificati</b> , <b>xenobiotici</b>	Membrana dei perossisomi	Nei perossisomi (Pos)	<b>α-ossidazione</b> e <b>β-ossidazione</b> nei Pos → AG a catena media e corta, ulte- riore degradazione nei mitocondri	Durante <b>β-ossidazione</b> nel Pos, nessun ricavo di ATP, ma produzione di H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
AG <b>insaturi</b> , a catena lunga (C <sub>12</sub> -C <sub>18</sub> )	Membrana mitocondriale esterna	Shuttle della carnitina nei mitocondri	<b>β-ossidazione</b> nei mitocondri	Spostamento di doppi legami, riduzione di doppi legami <i>trans</i>
AG a <b>C dispari</b> , per esempio acido margarico (C <sub>17</sub> )	Membrana mitocondriale esterna	Shuttle della carnitina nei mitocondri	<b>β-ossidazione</b> nei mitocondri	Prodotto finale: propionil-CoA
Alcuni <b>AG</b> e <b>xenobiotici</b>	-	Nel RE	<b>ω-ossidazione</b> nel RE	Prodotti: acidi dicarbossilici C <sub>6</sub> -C <sub>10</sub>

Xenobiotici: prodotti estranei all'organismo

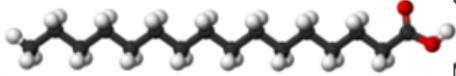
# Schema riassuntivo strategia degradazione acidi grassi



# Ripasso: Nomenclatura acidi grassi

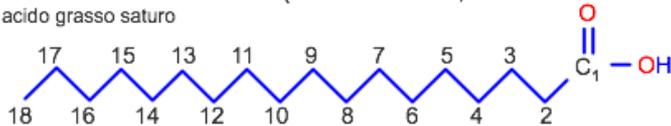
Acido palmitico C 16:0  
acido grasso saturo

n-Esadecan-acido  
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$   
C 16:0 (ionizzato)



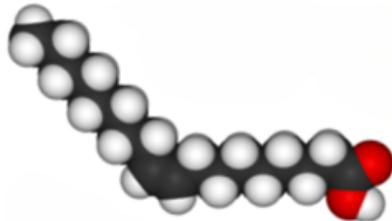
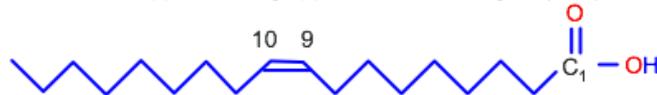
Modello a calotta

Acido stearinico C 18:0 (n-Octadecan-acido)  
acido grasso saturo



Acido oleico C 18:1,  $\Delta^9$

monoinsaturo: appartiene al gruppo metabolico omega-9 (18-9)

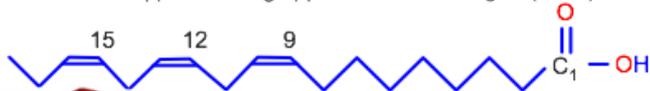


cis-9-Octadecen-acido  
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COO}^-$   
C 18:1,  $\Delta^9$  (ionizzato)

Modello a calotta

Acido linolenico C 18:3,  $\Delta^9, 12, 15$

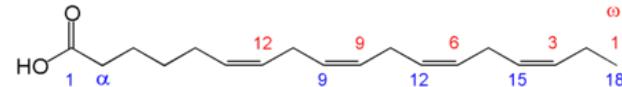
triplice insaturo: appartiene al gruppo metabolico omega-3 (18-15)



Z,Z,Z-9,12,15-  
Octadecatrien-acido  
C 18:3,  $\Delta^9, 12, 15$

Modello a calotta

A volte, come nella beta ossidazione, si fa riferimento al carbonio alfa o beta, dove l'alfa è il primo atomo di carbonio dopo il gruppo carbossilico



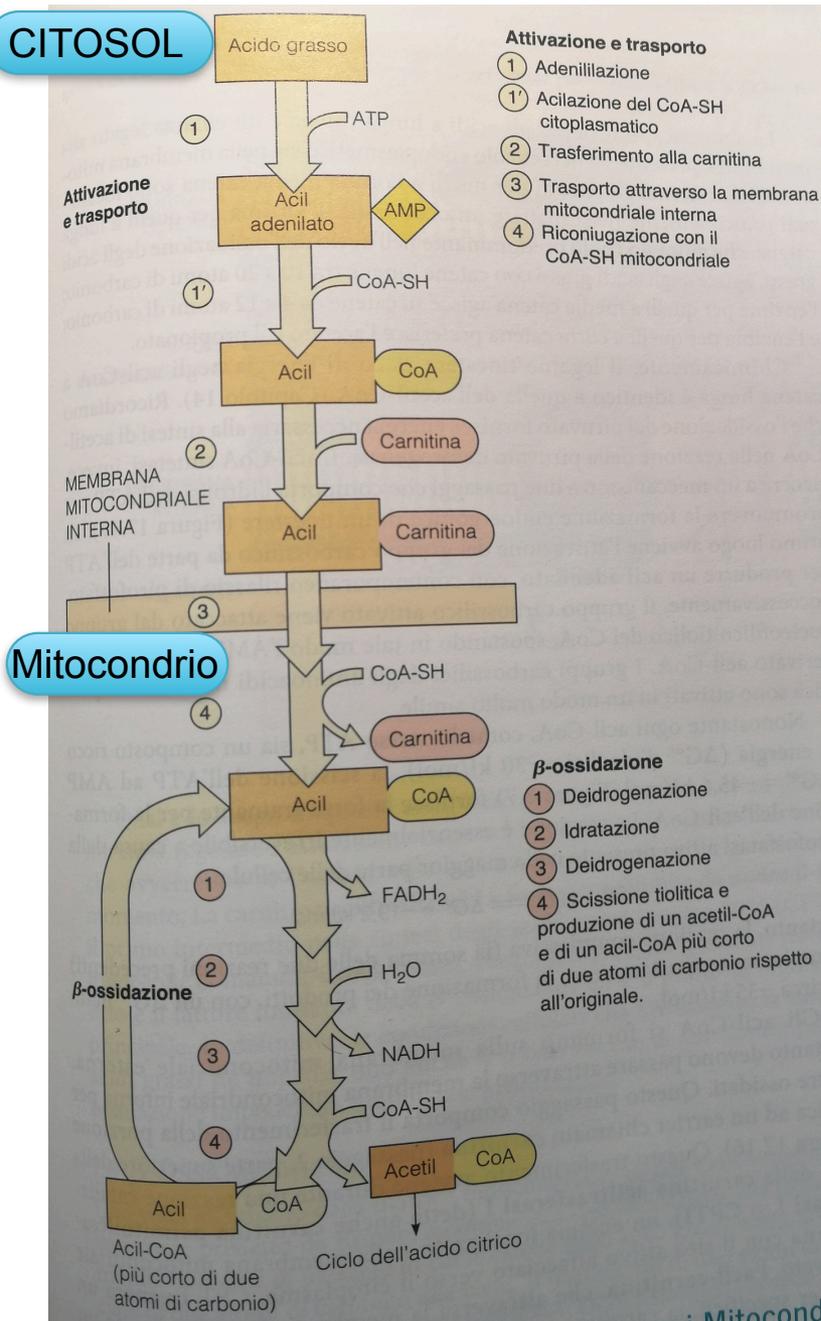
Altre volte si utilizza l'ultimo atomo di carbonio della catena alchilica (omega) per identificare la posizione delle insaturazioni (omega3, omega6, etc)

In molti casi viene indicato:

C18:1 (18 indica il numero di carboni, il numero che segue indica le insaturazioni.

Per indicare le insaturazioni si utilizza poi il simbolo delta seguito dal numero del carbonio con l'insaturazione

C18:1 delta9 => insaturazione tra C9 e C10.



# Via di ossidazione degli acidi grassi (una visione d'insieme)

## Tappe:

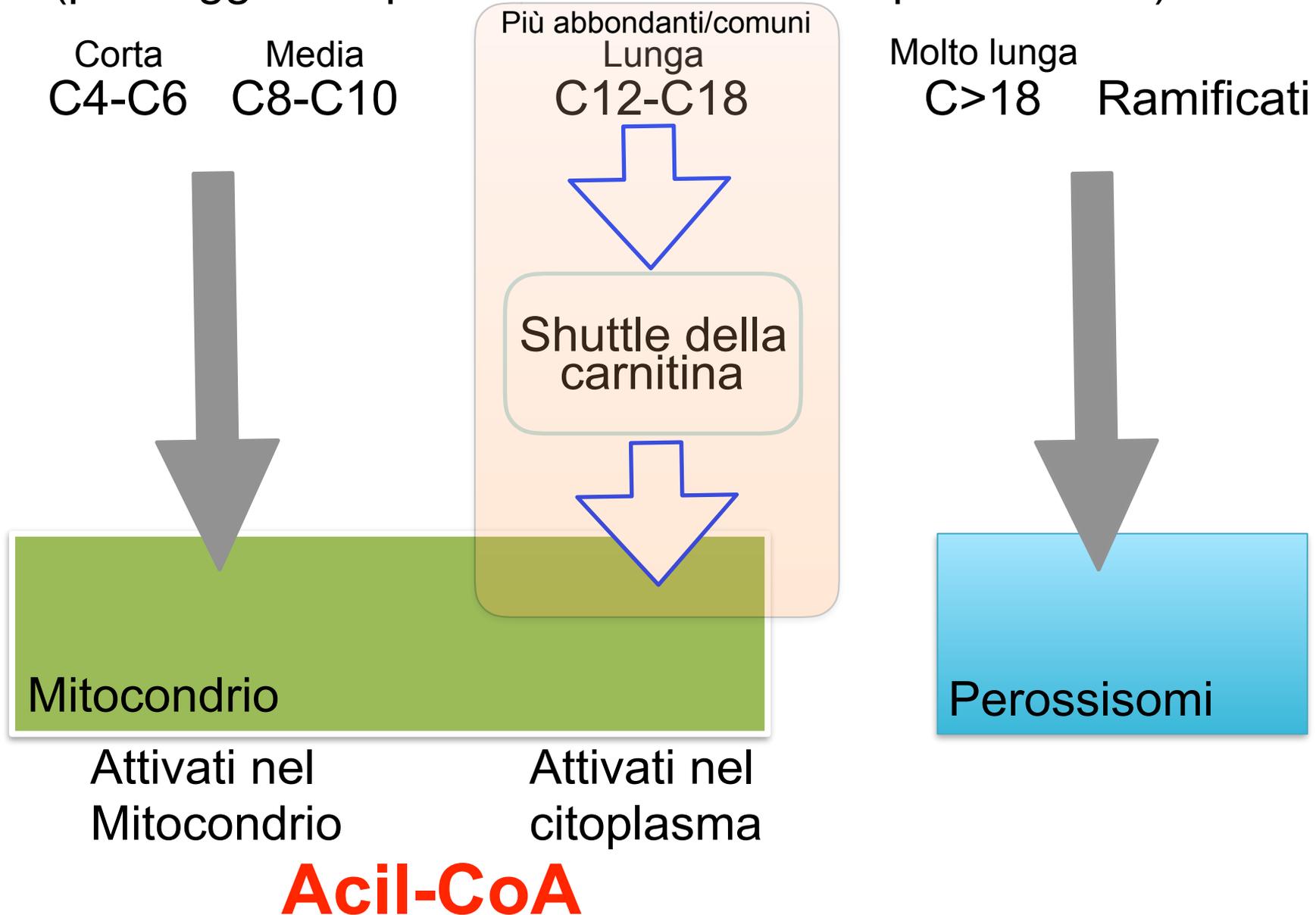
- 1) Attivazione
- 2) Trasporto nel mitocondrio
- 3) Beta-ossidazione  
(Ciclo dell'acido citrico)
- 4)

## Attori protagonisti:

- 1) Acido grasso
- 2) Coenzima A (CoA) - attivazione
- 3) Carnitina - Trasporto
- 4) Sistemi trasporto elettroni (FAD e NAD)

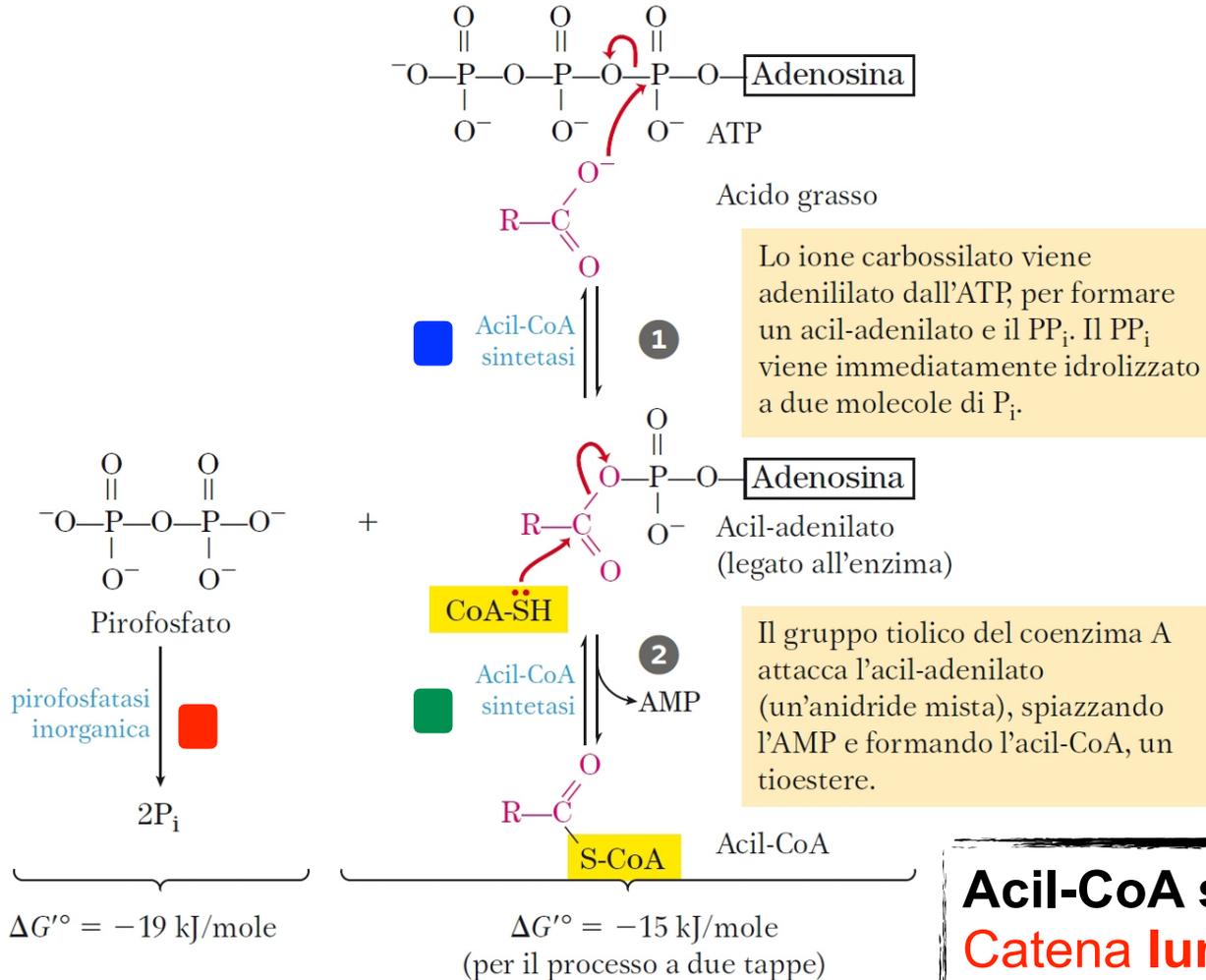
# Degradazione acidi grassi

(passaggio/trasportati in mitocondrio o perossisomi)



ENTRATA: Libera (trasportatore): C=<12 / Shuttle della carnitina: C>=14

## Entrata acidi grassi nel mitocondrio - **Attivazione** tramite CoA Spesa energetica ATP => AMP + 2Pi



Acil-CoA  
↓  
Acil-Carnitina

Carnitina: Molecola essenziale per il trasporto degli acidi. Grassi nel mitocondrio => metabolismo energetico

**Acil-CoA sintetasi: 4 isoforme**  
**Catena lunga (12-20)**, **media (6-12)**  
 e **corta (2-4 - i.e. acetato e propionato)**  
 e **catena molto lunga (>20)**

$$(-19) + (-45.6) + (+31) = -34 \text{ kJ/mole}$$