

ANABOLISMO DEI LIPIDI

Sintesi di Acidi Grassi - LIPONEOGENESI

I grassi depositati come riserva nel nostro organismo non provengono soltanto dai grassi alimentari

☞ *normalmente i grassi alimentari rappresentano una quota minore rispetto ai carboidrati e alle proteine*

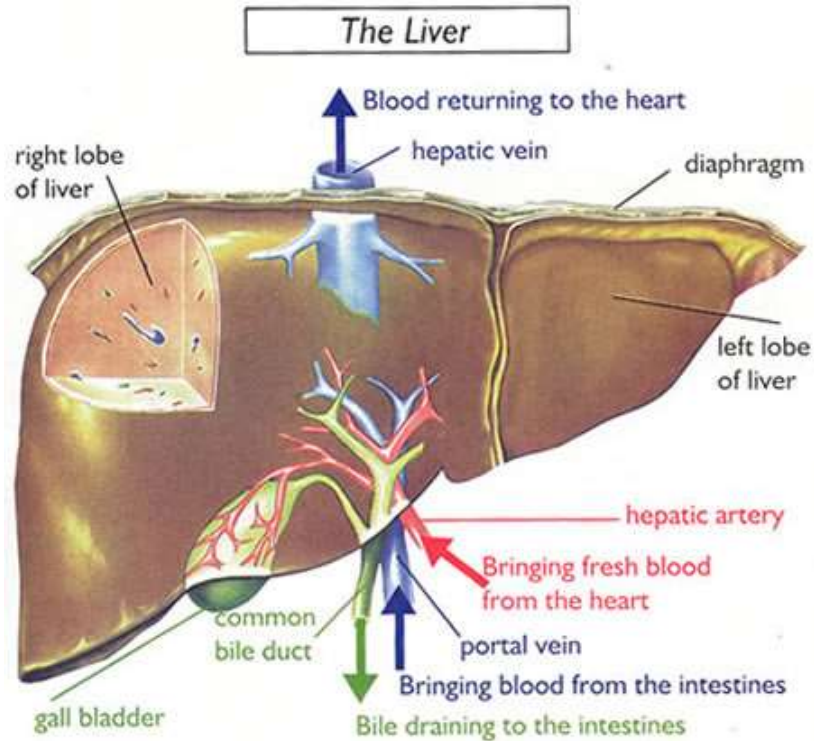
Quando con l'alimentazione vengono introdotti carboidrati e proteine in quantità superiore alle necessità metaboliche (Kcal) dell'organismo, **una parte consistente di questi viene trasformata in grassi** che vengono depositati nel tessuto adiposo (*connettivo sottocutaneo, intermuscolare, cavità addominale*).

I depositi lipidici non hanno un carattere passivo ed esiste un ricambio dei grassi dal tessuto adiposo lento ma continuo.

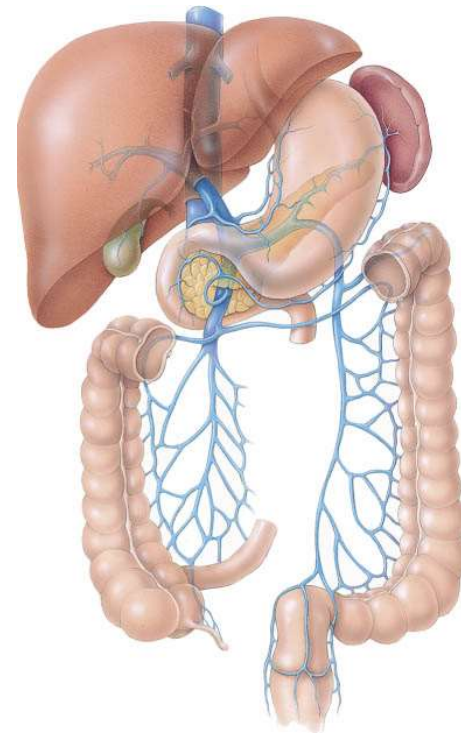
Il sistema di sintesi prende il nome di **ACIDO GRASSO SINTASI**

➤ *utilizza come composto di partenza l'acetil CoA prodotto nel mitocondrio.*

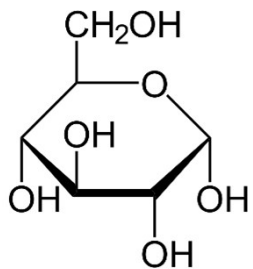
➤ **il FEGATO è l'organo dove avviene la LIPONEOGENESI**



Tramite la vena porta, è il primo organo a ricevere il sangue arricchito di nutrienti assorbiti dall'intestino.



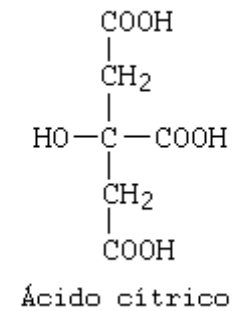
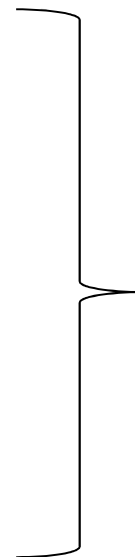
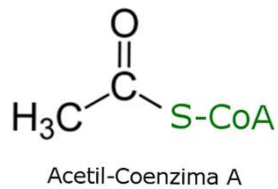
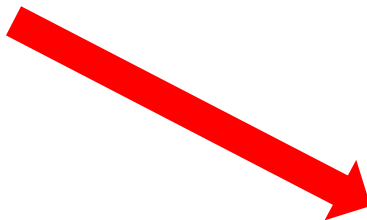
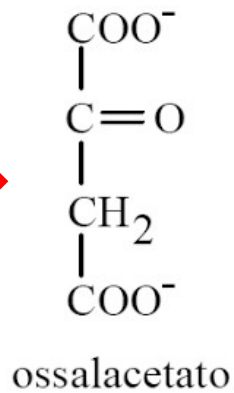
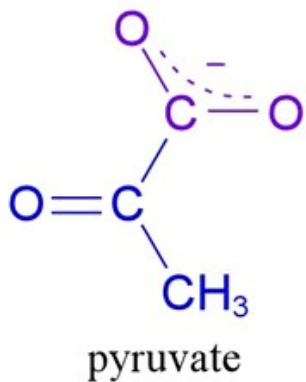
Polisaccaridi (amido)



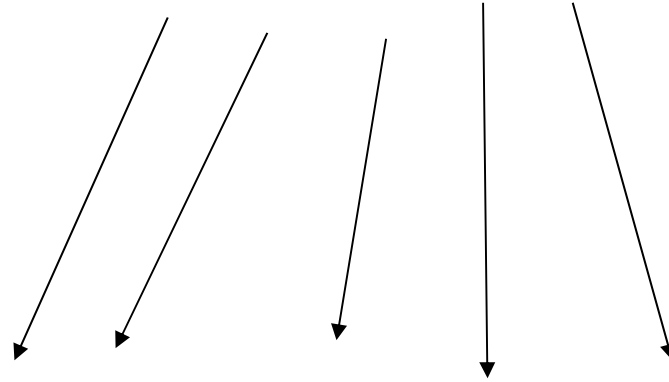
INTESTINO \Rightarrow SANGUE



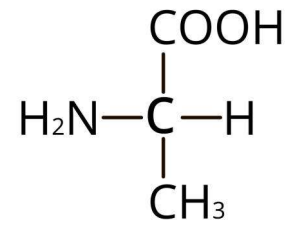
FEGATO



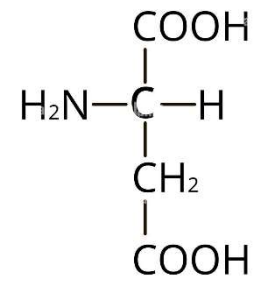
Aminoacidi assorbiti nell'intestino



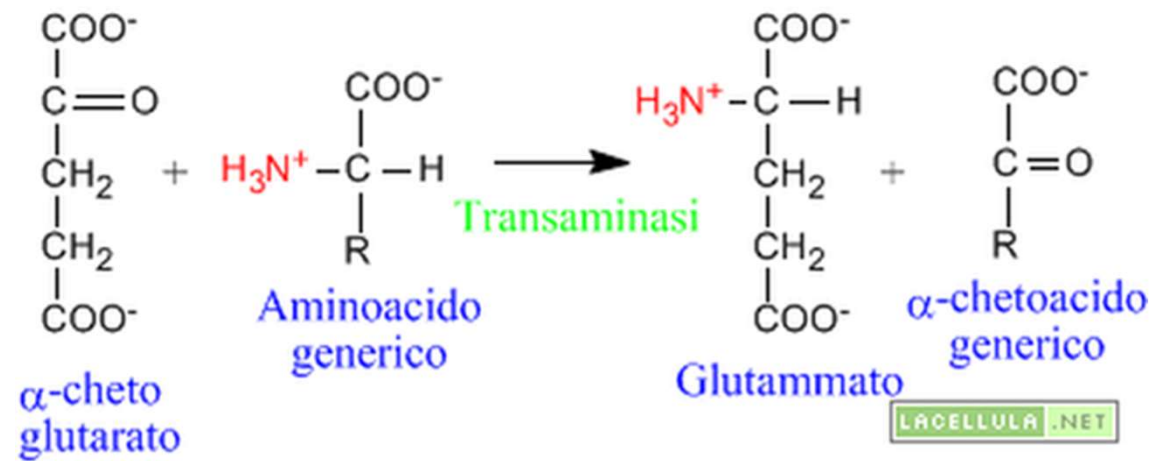
Alanine



Aspartic Acid

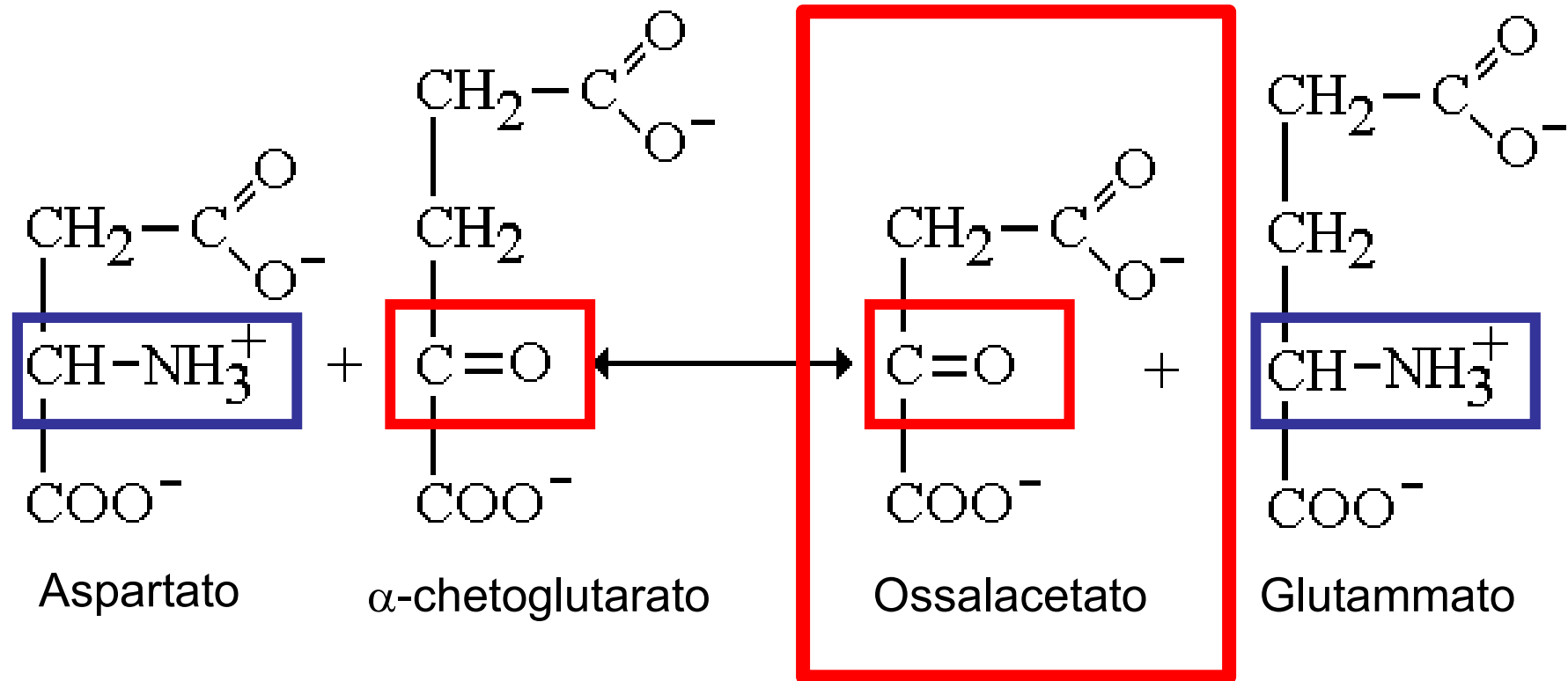


TRANSAMINAZIONE

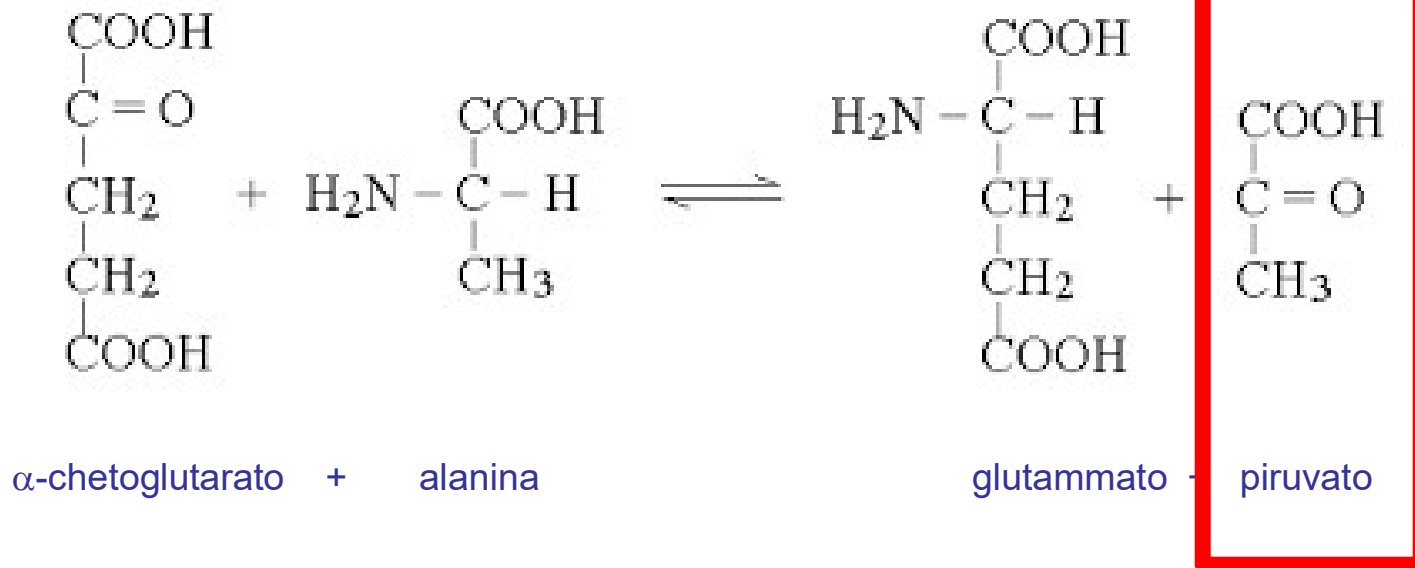


TRANSAMINAZIONE

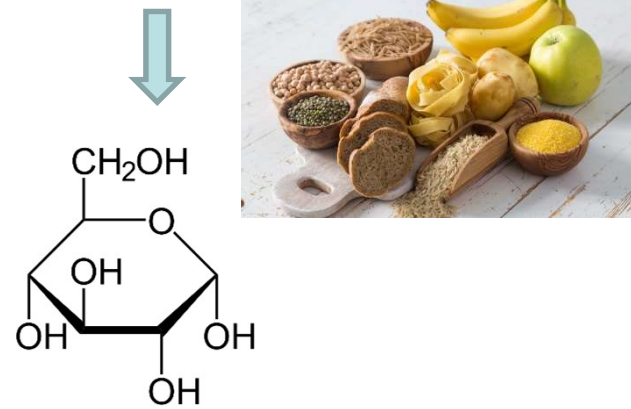
Glutammato Ossalacetato Transaminasi o GPT



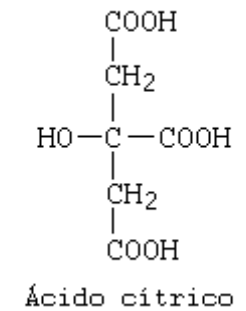
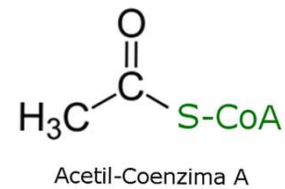
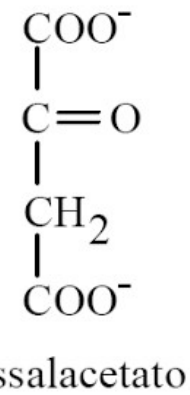
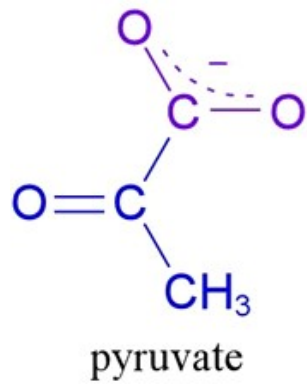
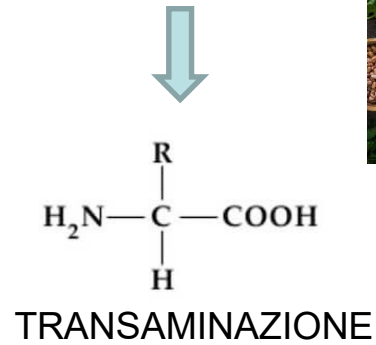
Glutammato Piruvato Transaminasi o GPT



Polisaccaridi (amido)



Proteine



CONFRONTO TRA β -OSSIDAZIONE e SINTESI DEGLI A.G.

β -ossidazione

sintesi

1) Localizzazione cellulare;

mitocondri

citosol

2) Trasportatore di ACILI:

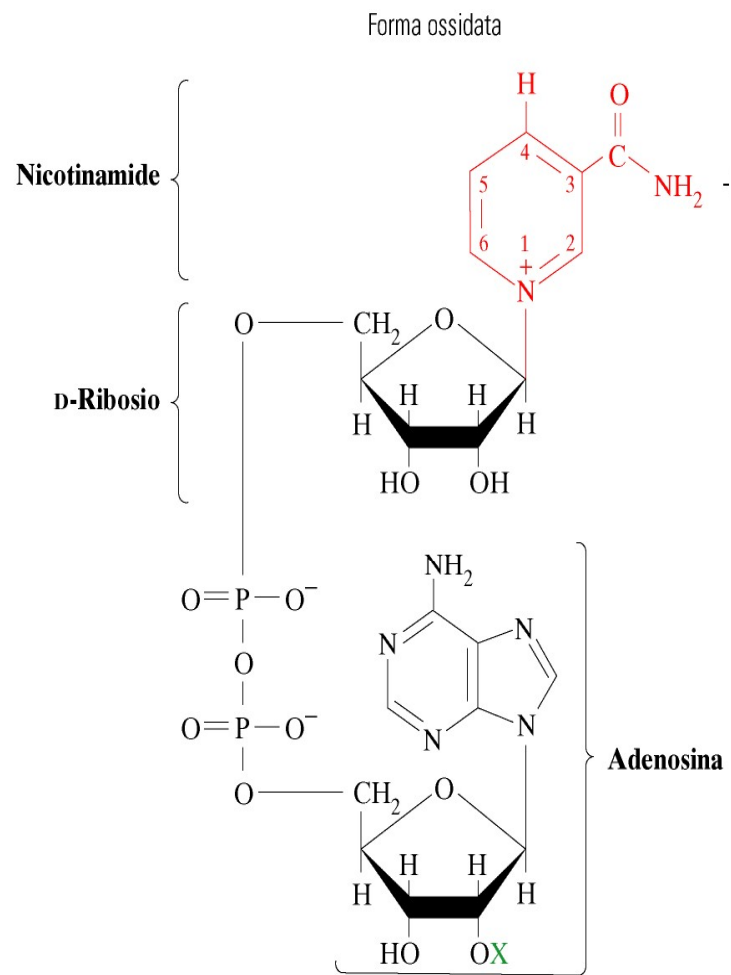
CoA-SH

Proteina (ACP)

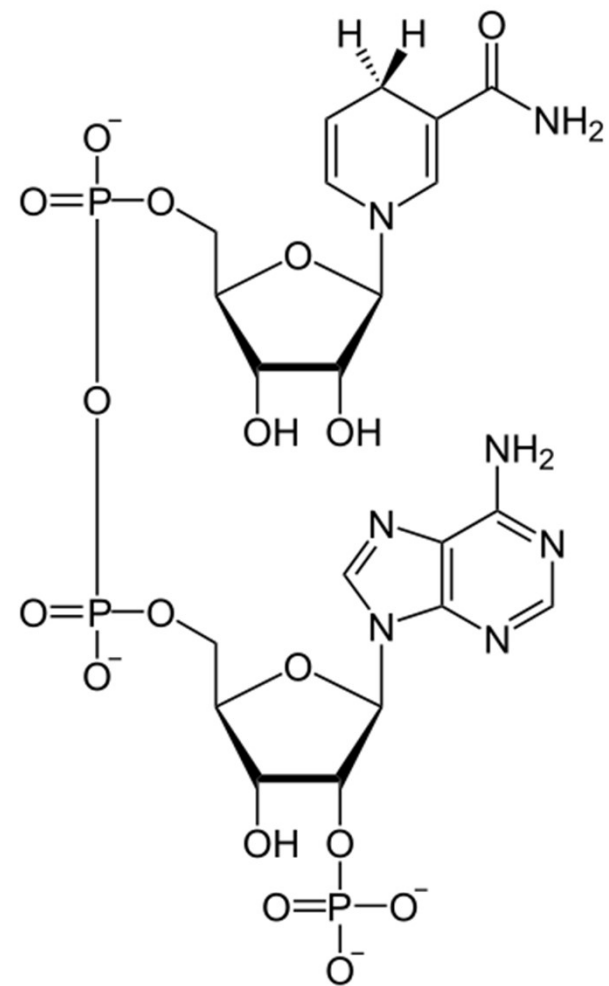
3) Il coenzima redox

NAD⁺/FAD

NADPH



NAD⁺



NADPH

β -ossidazione

sintesi

Localizzazione cellulare

mitocondri

citosol

Unità carboniose

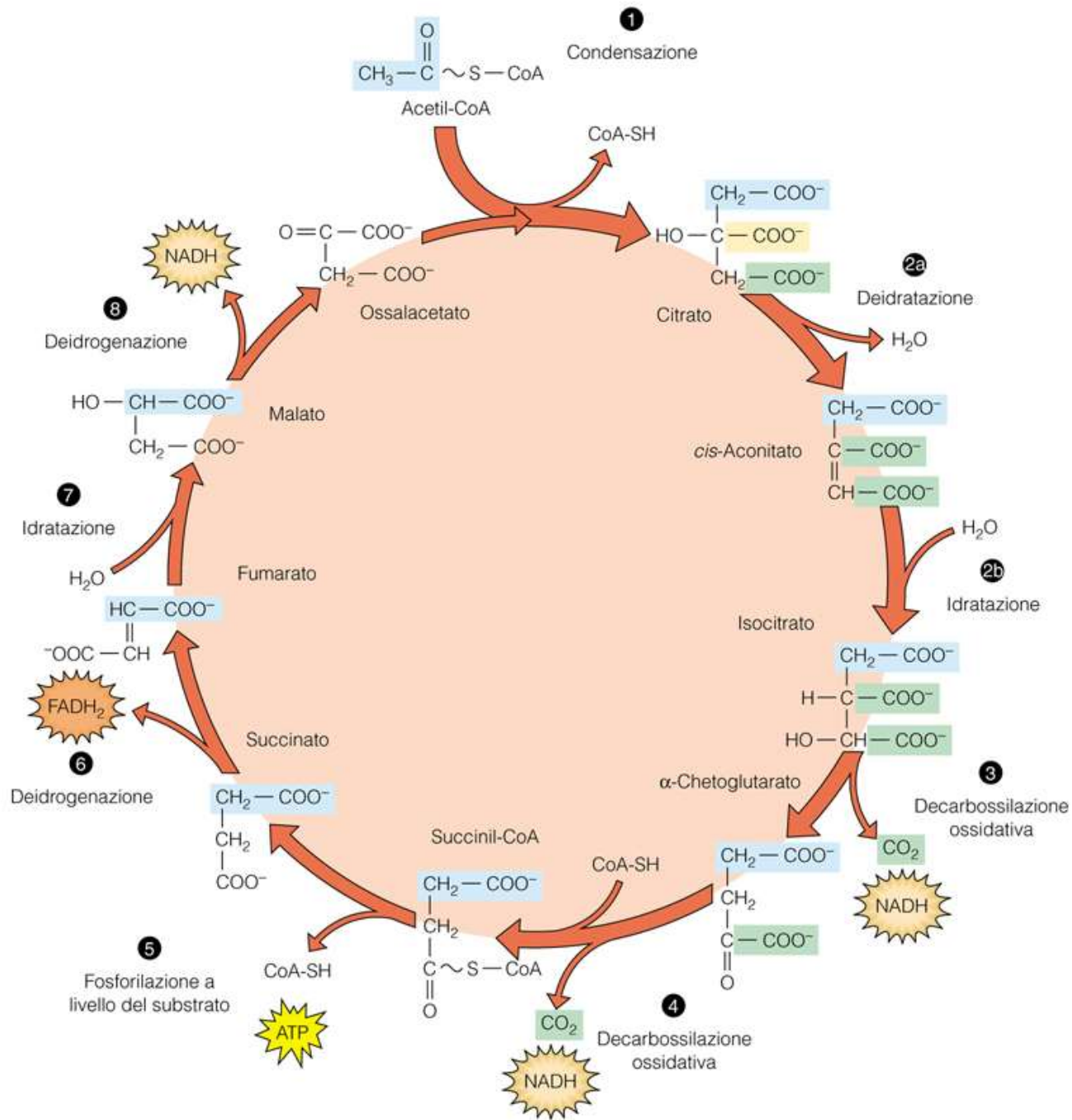
2C (Acetil-CoA)

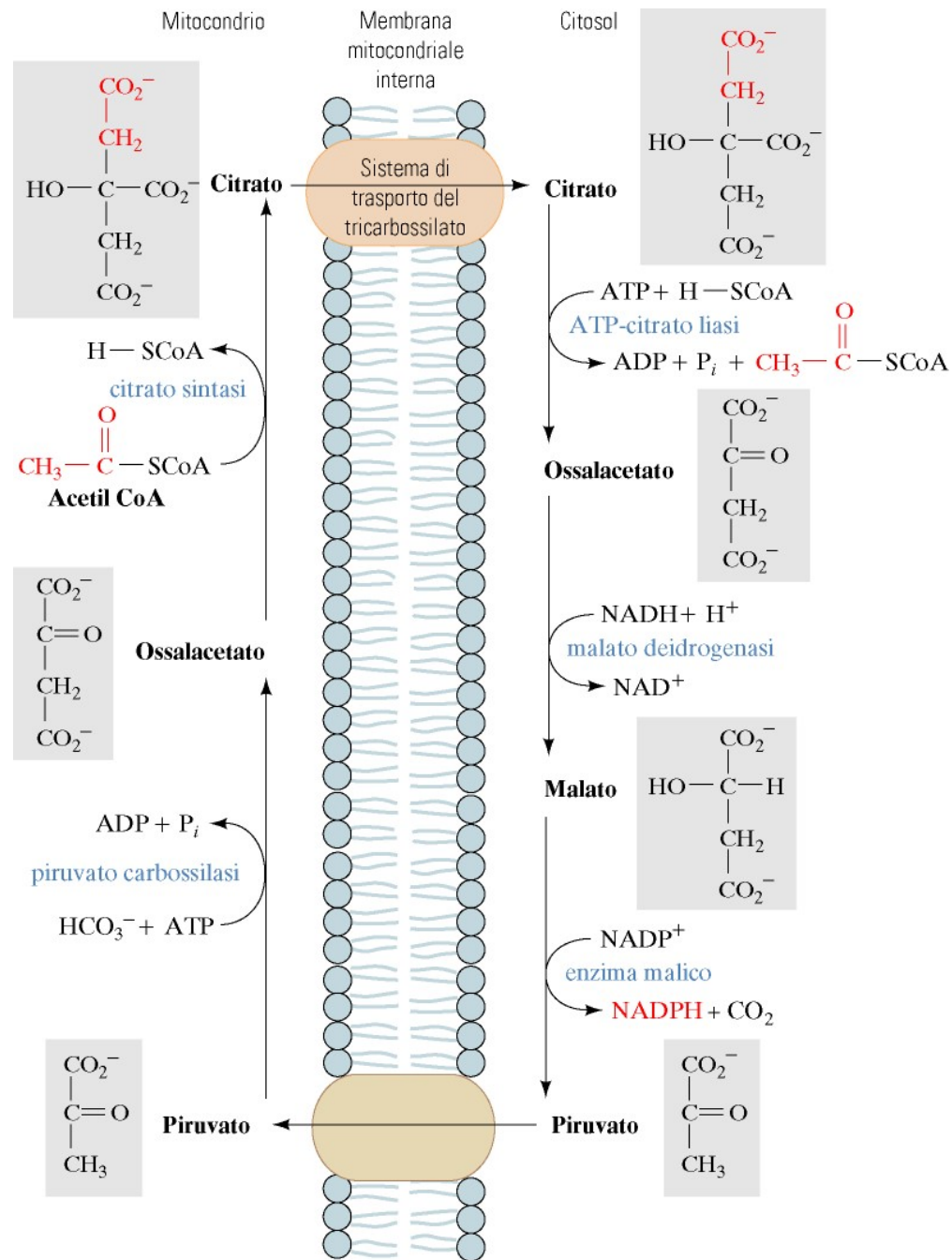
3C (Malonil-CoA)

Il sistema citoplasmatico prende il nome di ACIDO GRASSO SINTASI
☞ **utilizza come composto di partenza l'acetil-CoA prodotto nel mitocondrio.**

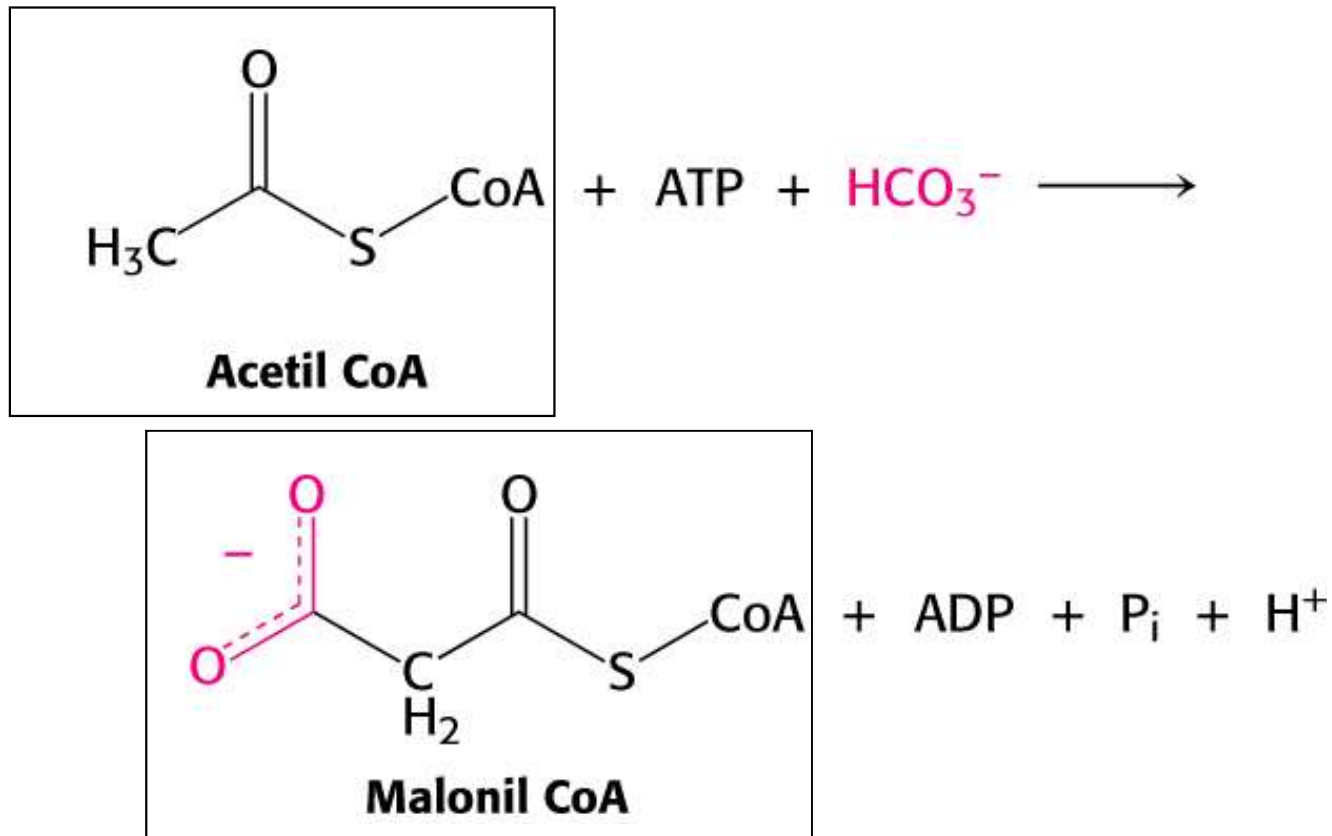
L'acetil-CoA non può attraversare la membrana mitocondriale e raggiungere il citosol.

SISTEMA NAVETTA del CITRATO





L'Acetil-CoA, trasportato nel citosol, viene carbossilato



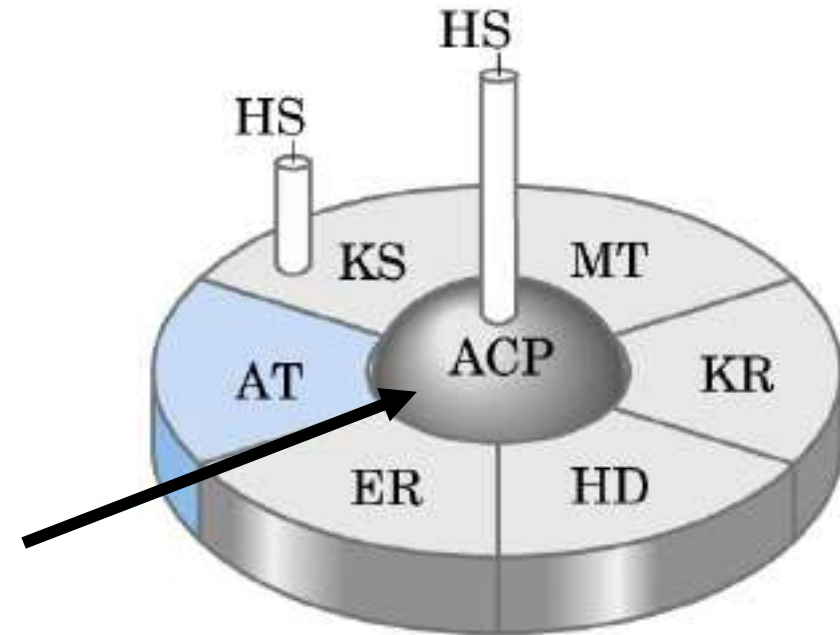
La reazione di carbossilazione è simile a quella che avviene a carico del piruvato per dare ossalacetato. L'enzima, **l'Acetil-CoA CARBOSSILASI** RICHIEDE BIOTINA

I due mattoni di partenza per la sintesi di Acidi Grassi

L'ACIDO GRASSO SINTASI è un singolo polipeptide organizzato in 7 domini indipendenti;

Ciascun dominio ha un sito attivo specifico, per un totale di 7 attività enzimatiche

Sei di questi domini sono disposti attorno ad un dominio centrale denominato Acyl Carrier Protein (ACP)



Proteina Trasportatrice di Acili

β -ossidazione

sintesi

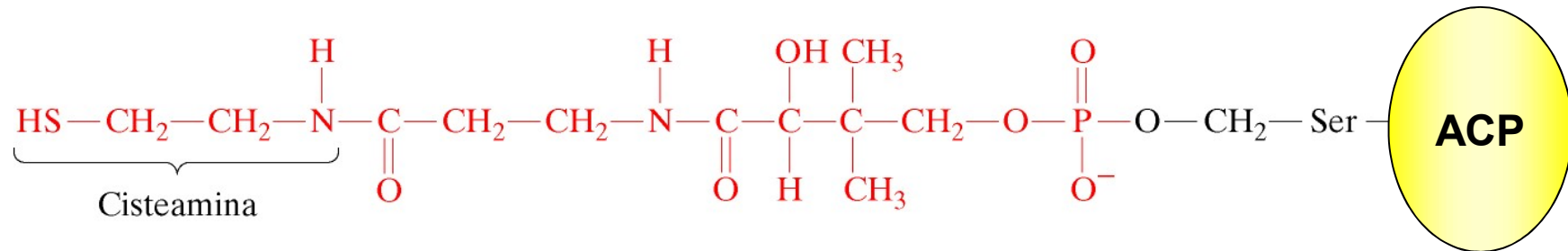
2) Trasportatore di ACILI:

CoA-SH

Proteina (ACP)

Svolge la stessa funzione del CoA-SH nella β -ossidazione

Analogie strutturali tra ACP e CoA-SH



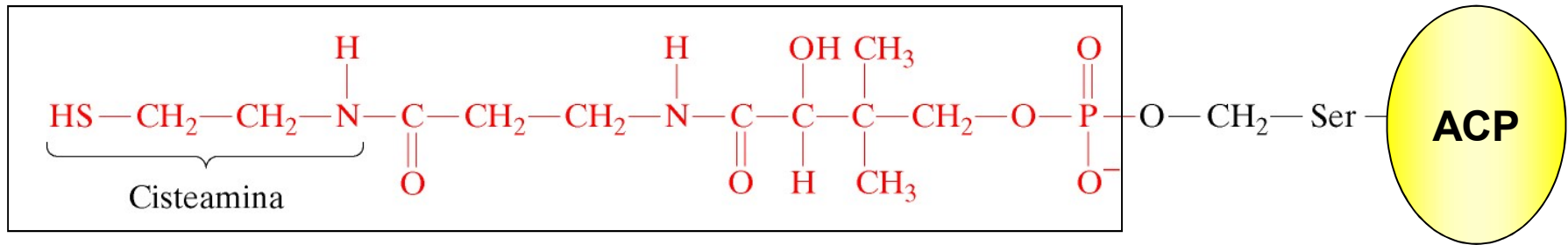
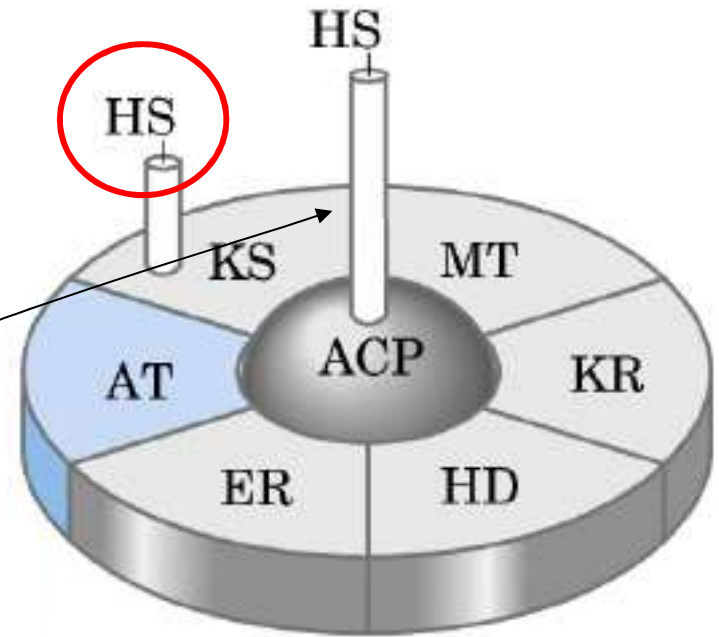
Gruppo prostetico della fosfopanteteina dell'ACP



Gruppo fosfopanteteinico del CoA

**ACP, “acyl carrier protein”,
 contiene un gruppo – SH tiolico,
 funzionalmente attivo,
 appartenente ad una fosfopanteteina (una
 frazione del CoA);**

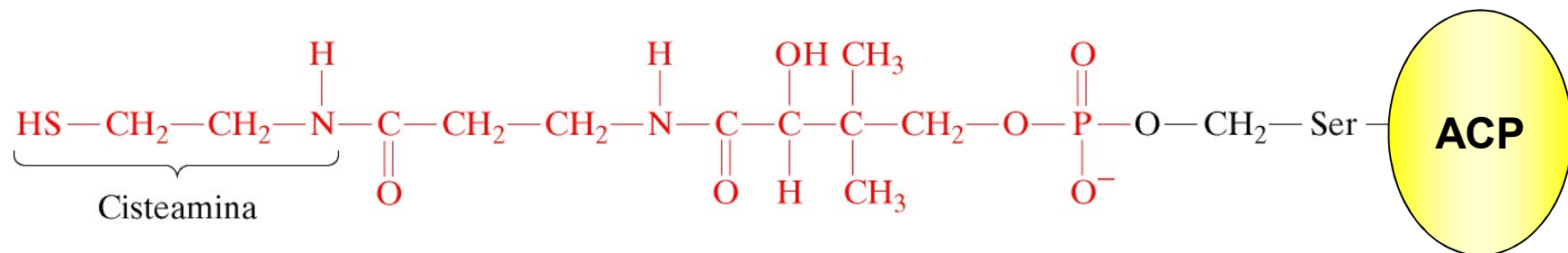
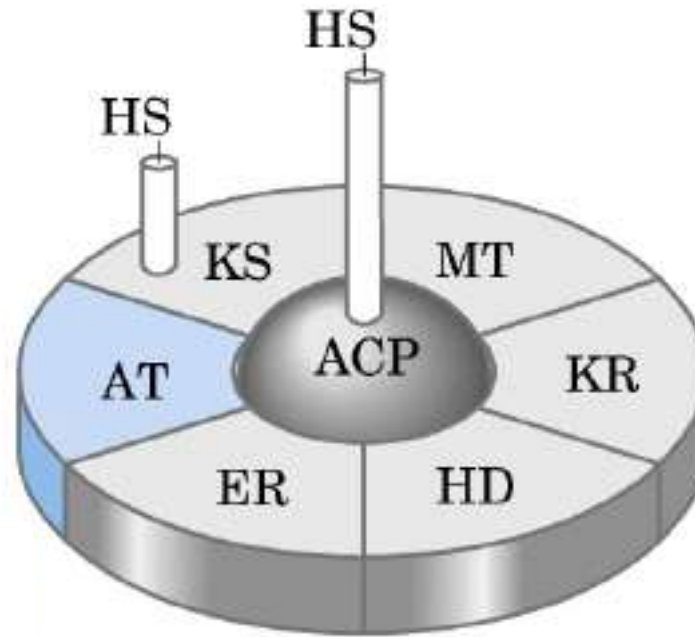
**Un altro tiolo attivo deriva da un residuo di
 Cys, sulla subunità KS**



Gruppo prostetico della fosfopanteteina dell'ACP

ACIDO GRASSO SINTASI

ACP Acyl Carrier Protein

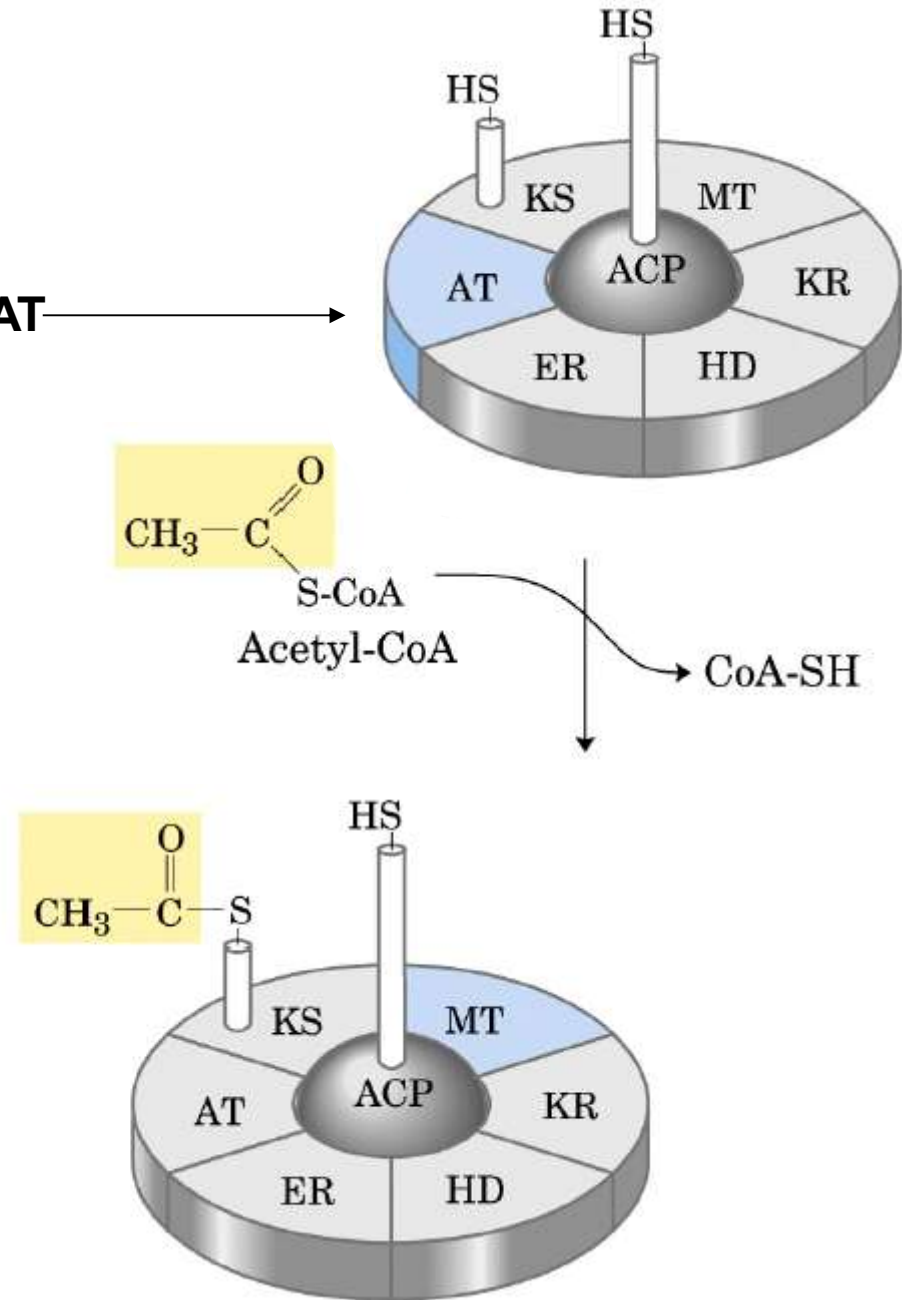


Gruppo prostetico della fosfopanteteina dell'ACP

REAZIONE 1:

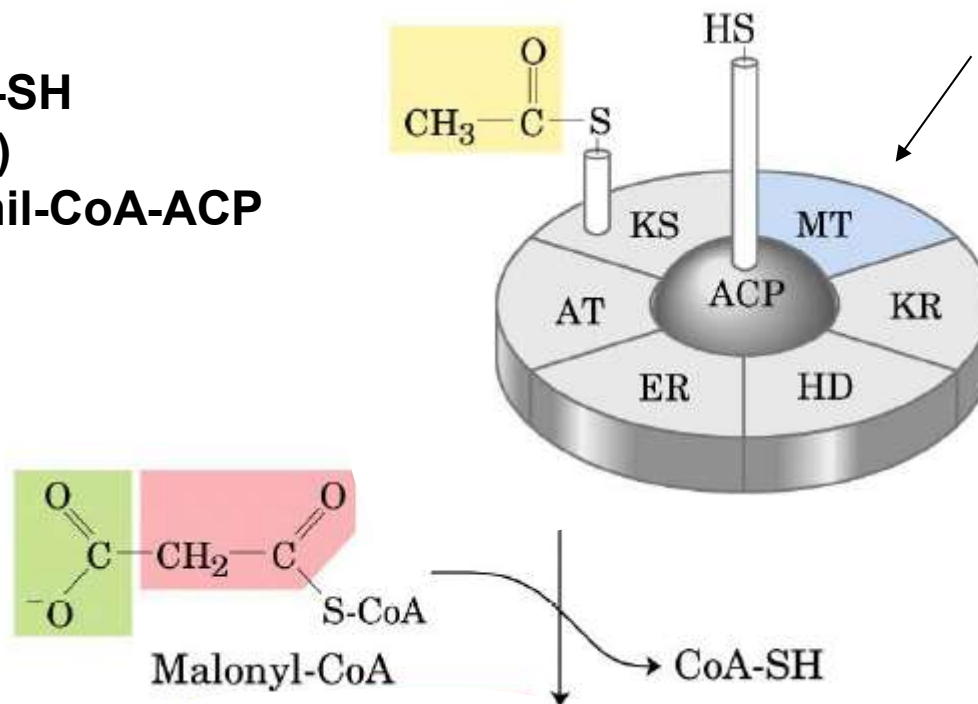
caricamento dell'acetile sull' -SH
di un residuo di Cys del dominio
KS (β -chetoacil-ACP sintasi),

La reazione è catalizzata dal dominio AT
(acetil-CoA-ACP- transacetilasi);

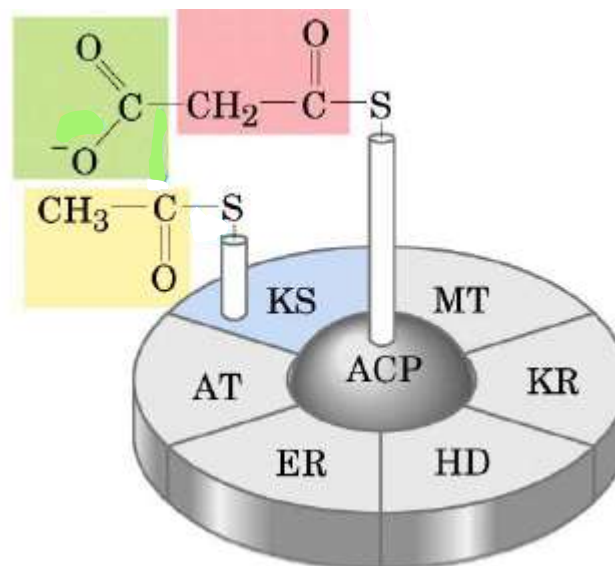


REAZIONE 2:

caricamento del malonile sull' -SH di ACP (proteina carrier di acili) mediante l'azione di MT (malonil-CoA-ACP transferasi);



In questo modo i due metaboliti di partenza vengono avvicinati

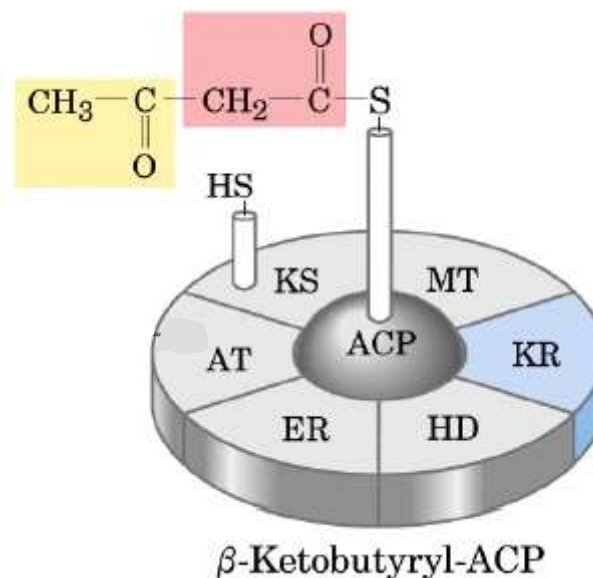
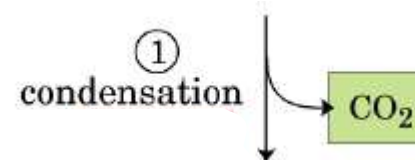
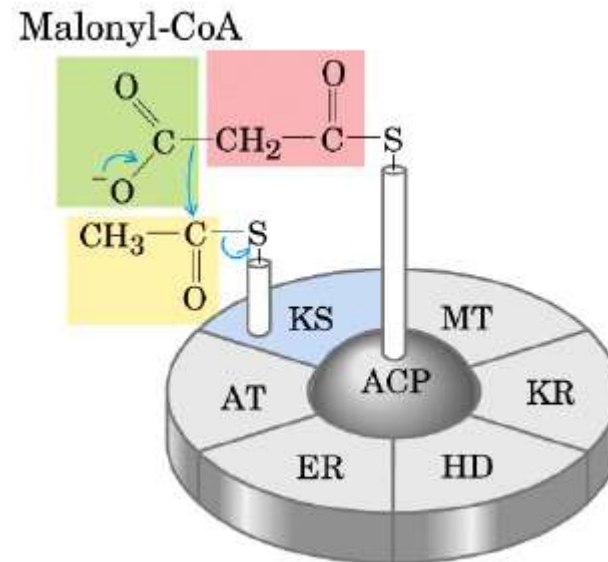


REAZIONE 3:

condensazione tra acetile e malonile per azione della KS (β chetoacil-ACP sintasi), con eliminazione di una molecola di CO_2 ;

Il CH_2 del malonile è un ottimo nucleofilo, la decarbossilazione facilita la condensazione

notare che il gruppo $-\text{SH}$ della Cys si libera
l'allungamento della catena
avviene sul residuo SH dell'ACP

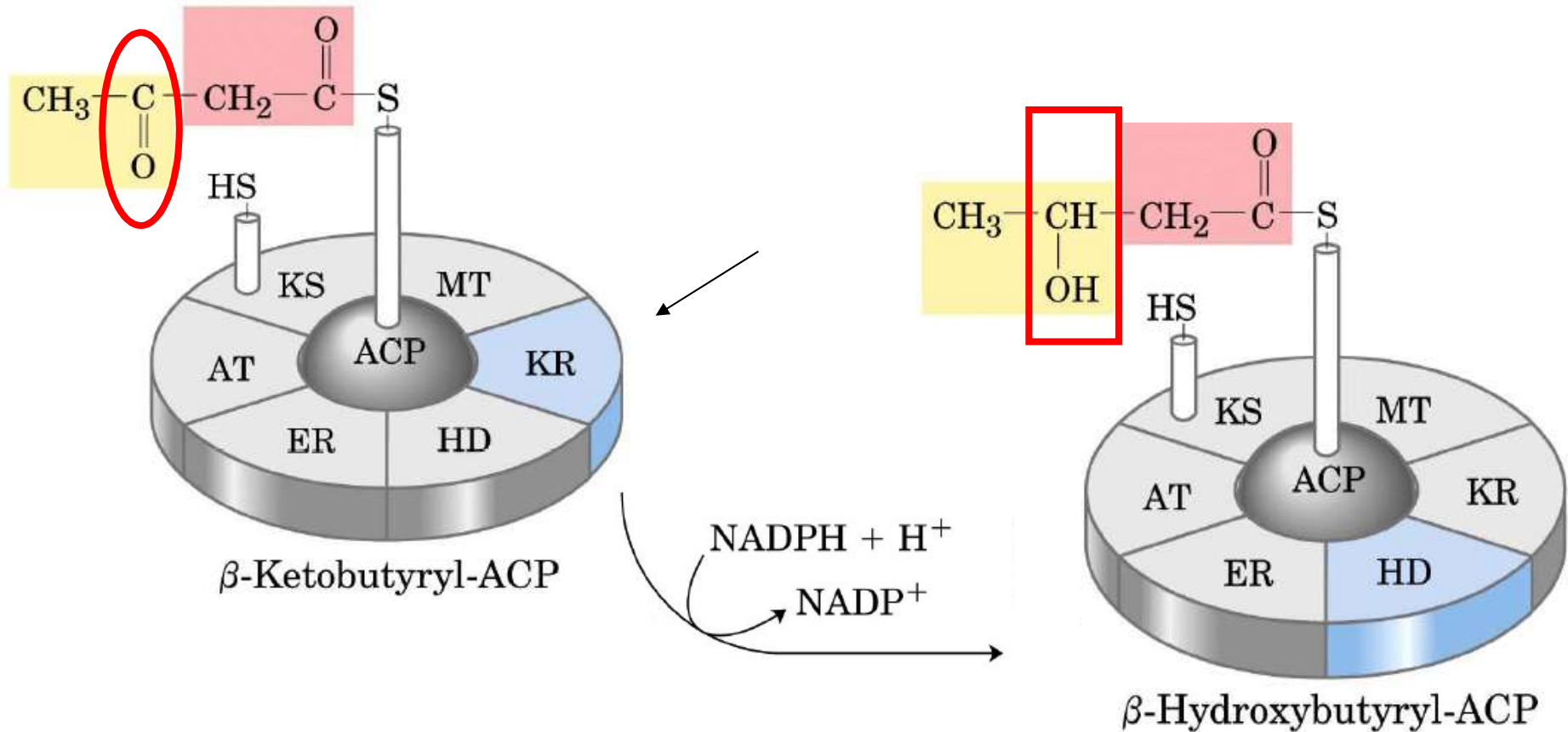


REAZIONE 4:

riduzione del β -chetogruppo

con utilizzo di NADPH

ad opera della KR (β chetoacil-ACP reduttasi);

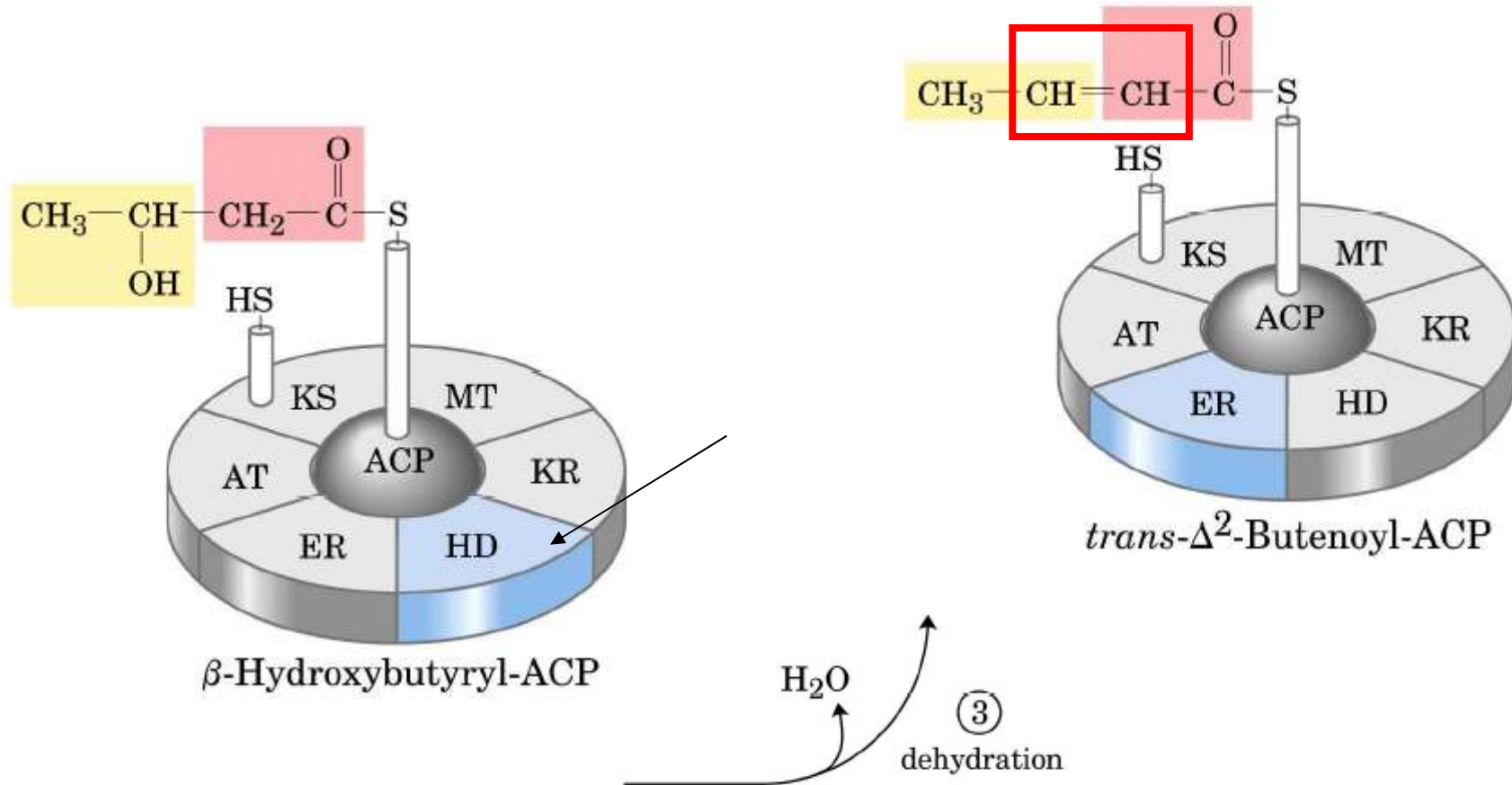


REAZIONE 5:

DEIDRATAZIONE: rimozione di H₂O

ad opera della HD (β -idrossiacil-ACP deidratasi)

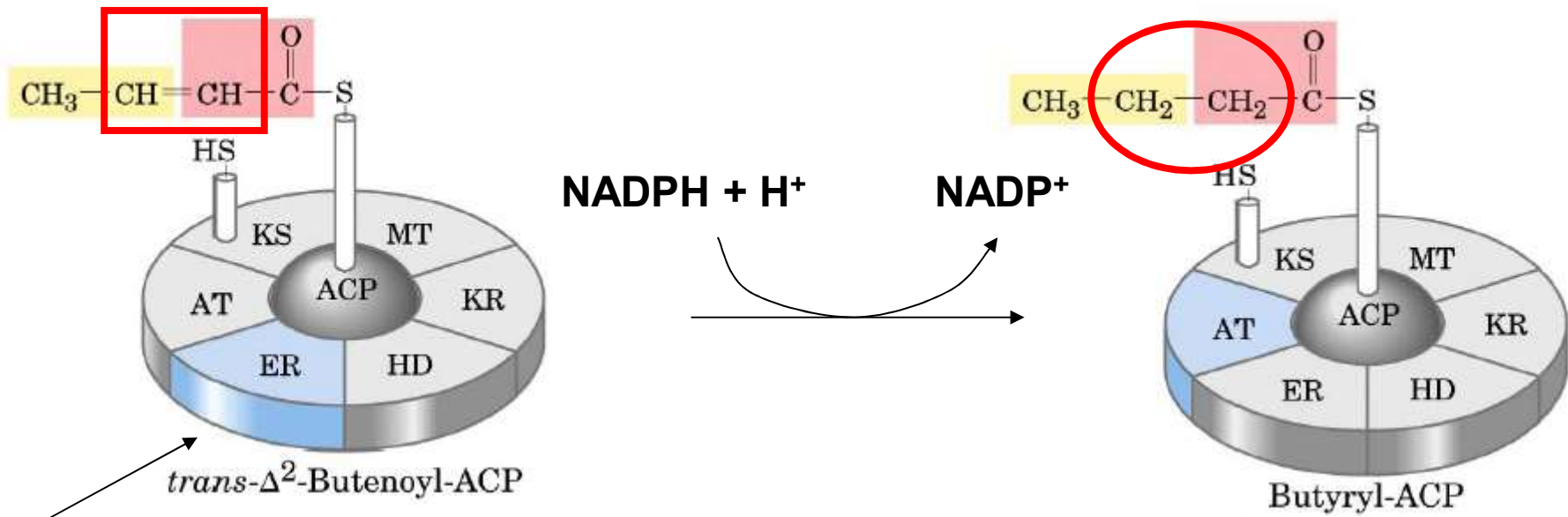
➤ formazione dell'insaturazione α - β in configurazione trans;



REAZIONE 6:

RIDUZIONE dell'insaturazione
utilizzando NADPH

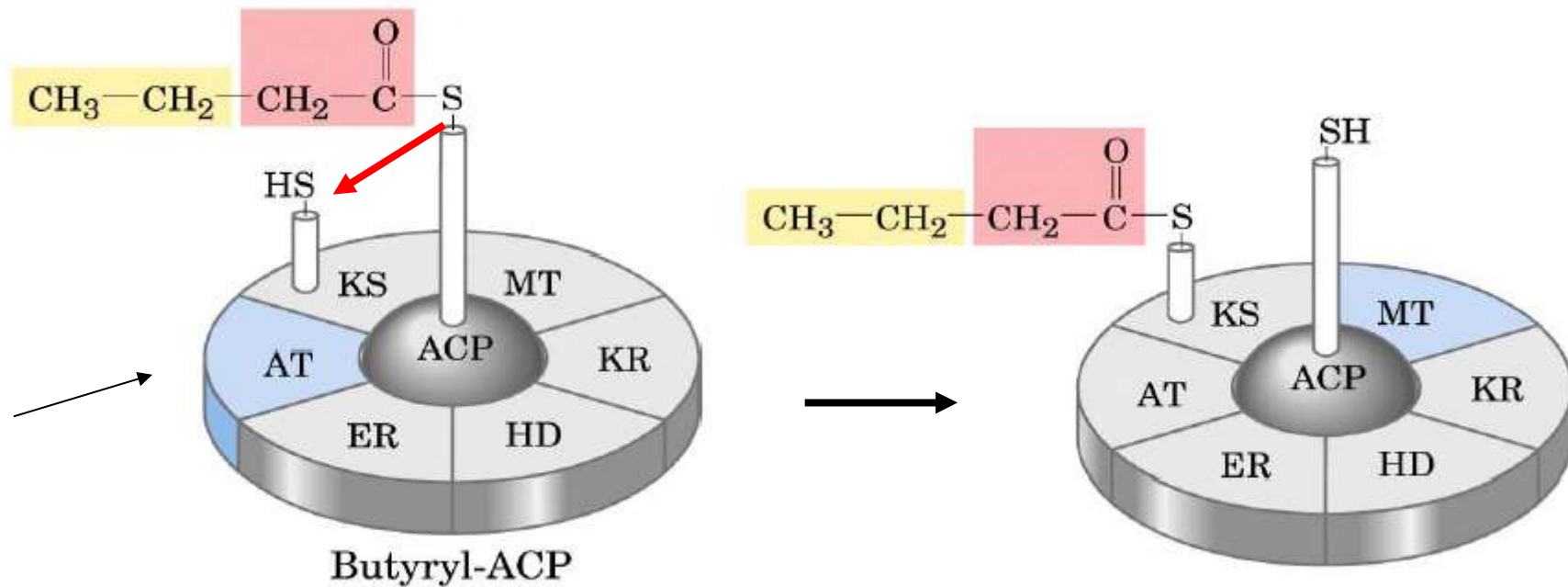
Enzima: ER (Enoil- ACP reduttasi)



REAZIONE 7:

traslocazione del butirrile dall'-SH dell'ACP all'-SH della KS (sintasi);
l'AT (transacetilasi)

l'AT esprime anche un'attività aciltransferasica (REAZIONE 1).

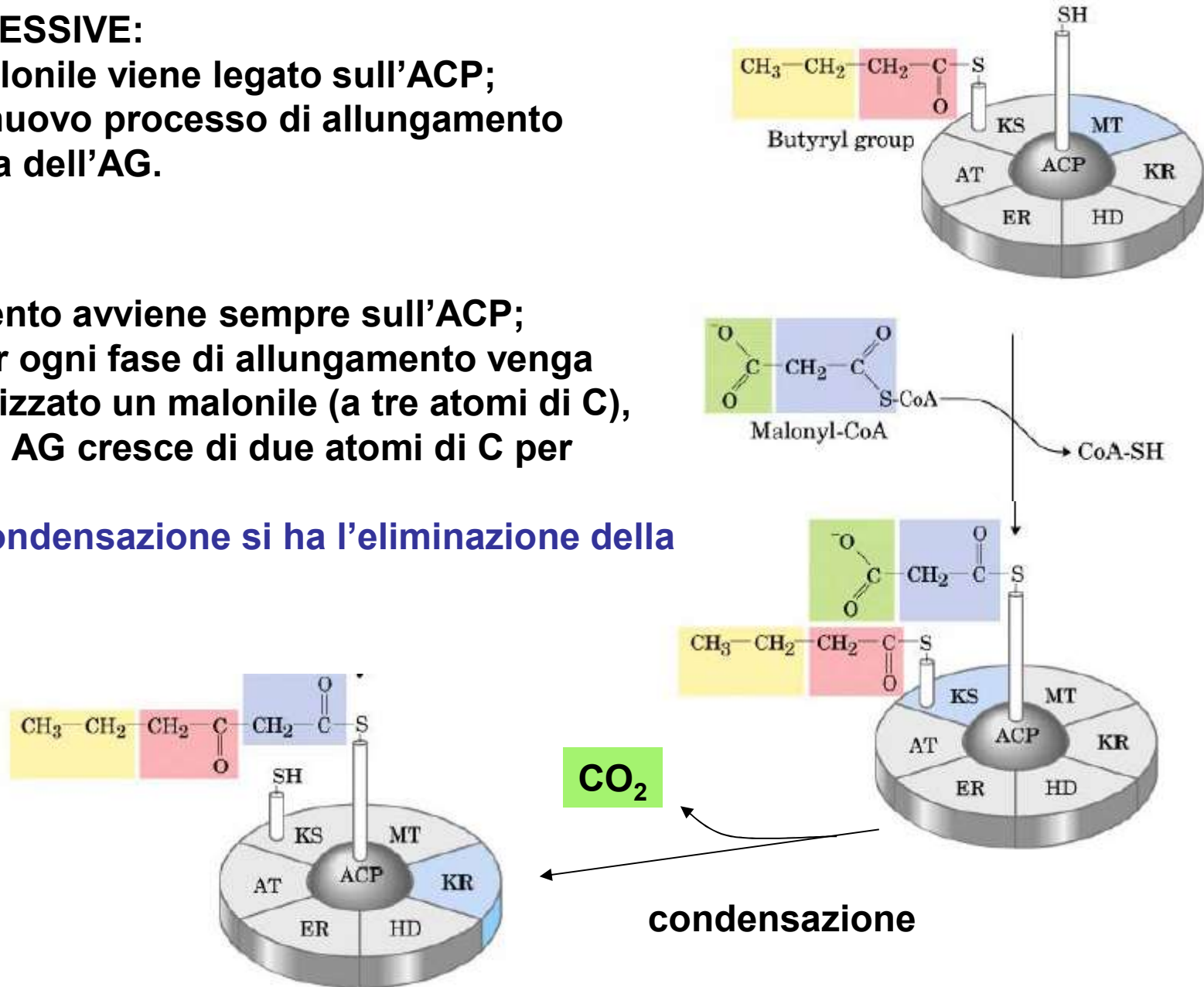


FASI SUCCESSIVE:

un altro malonile viene legato sull'ACP;
riparte un nuovo processo di allungamento
della catena dell'AG.

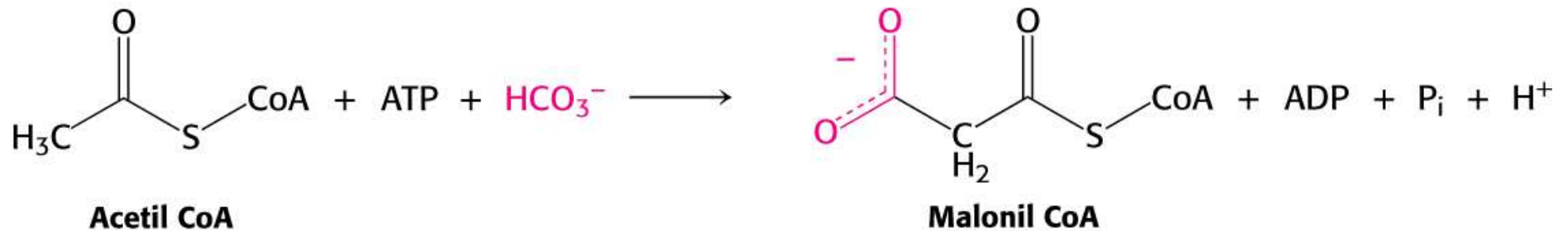
l'allungamento avviene sempre sull'ACP;
benchè per ogni fase di allungamento venga
sempre utilizzato un malonile (a tre atomi di C),
la catena di AG cresce di due atomi di C per
volta,

☞ con la condensazione si ha l'eliminazione della
 CO_2 .

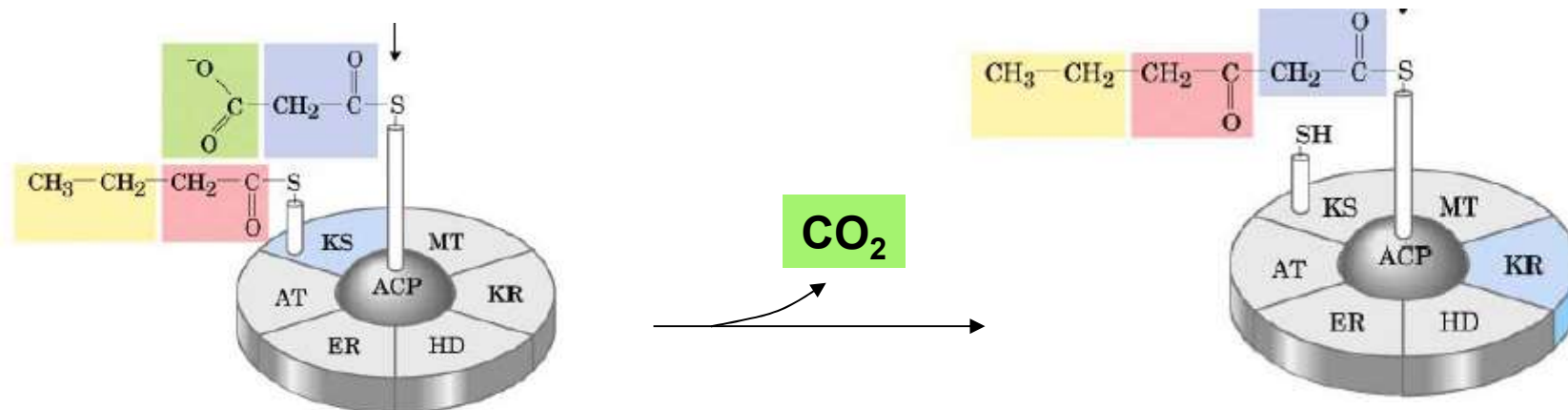


Sia l'allungamento durante la biosintesi,
che la demolizione attraverso la β -ossidazione,
avvengono sempre con l'inserimento o la sottrazione di un frammento a due
atomi di C, dalla parte del legame tioestere.

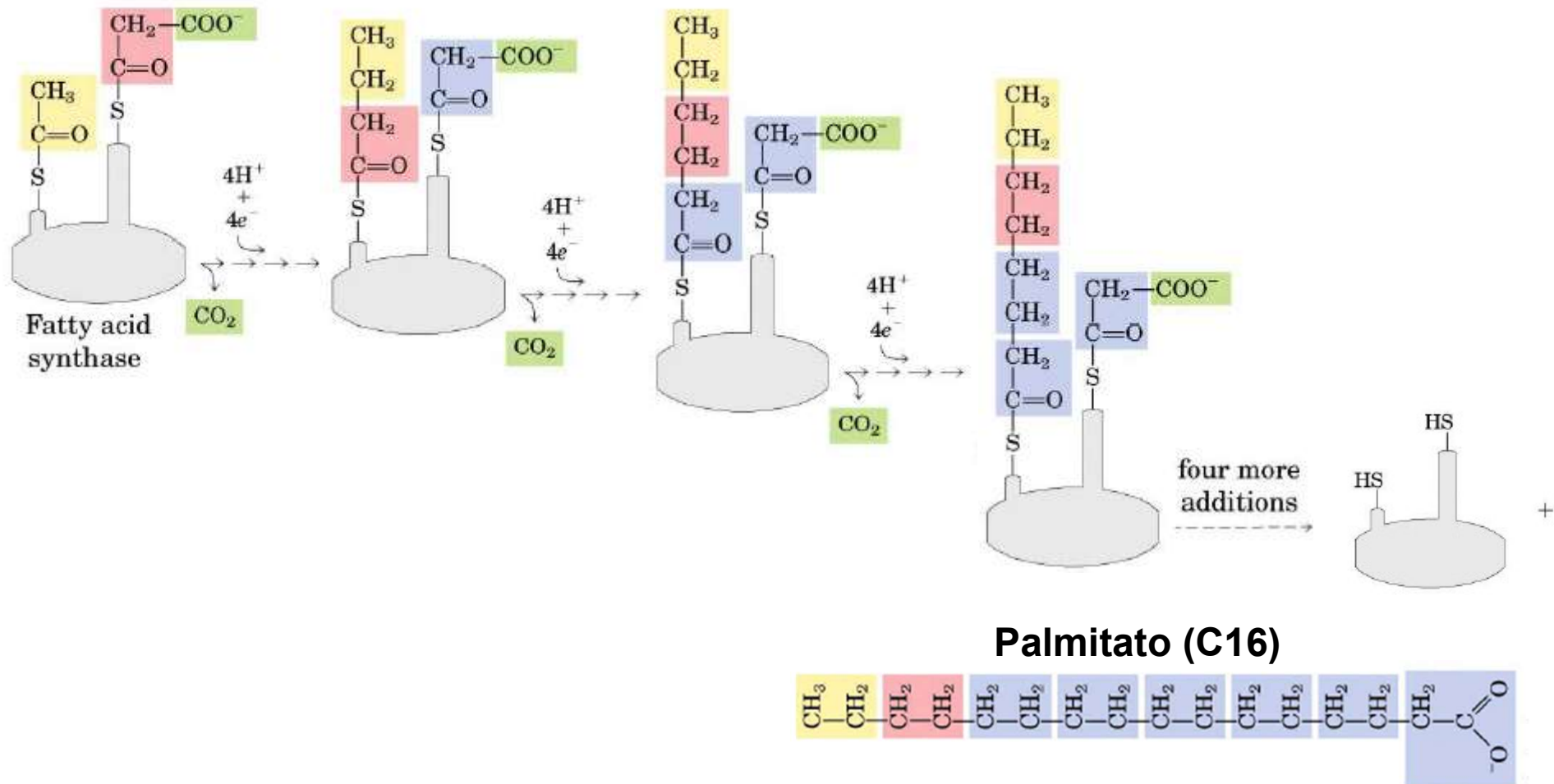
Poichè la CO_2 viene prima consumata per carbossilare l'acetil-CoA a malonil-CoA,



poi viene rigenerata nella reazione di condensazione,



non viene considerata nella reazione globale

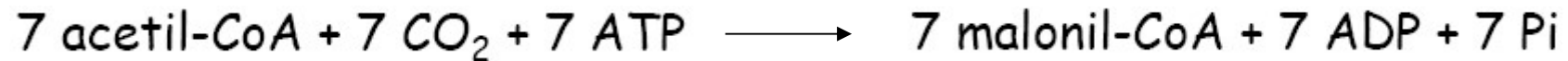


L'AG neosintetizzato viene poi legato al CoA-SH attraverso l'acil-CoA sintetasi e destinato a processi di ulteriore allungamento e desaturazione.

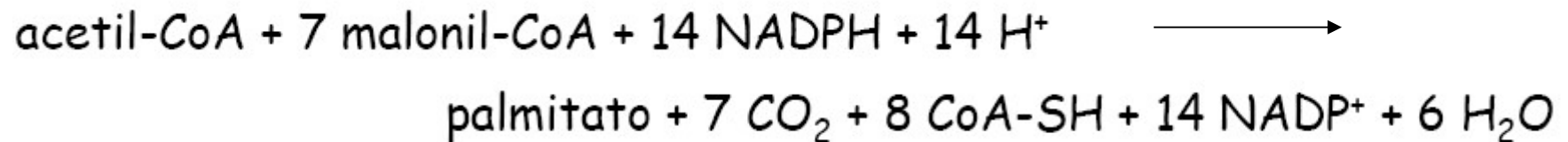


La reazione complessiva della sintesi di palmitato da acetil-CoA può essere riassunta:

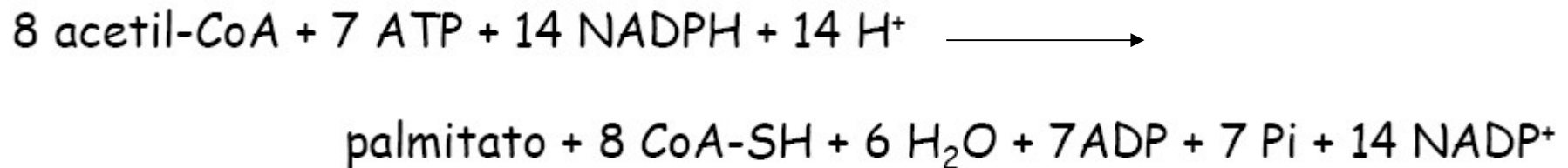
1) Carbossilazione dell'Acetil-CoA a Malonil-CoA

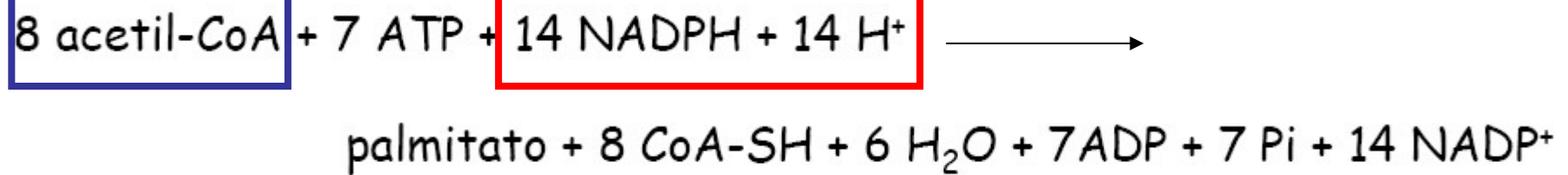


2) Condensazione e riduzione ripetuta di unità a 2 C



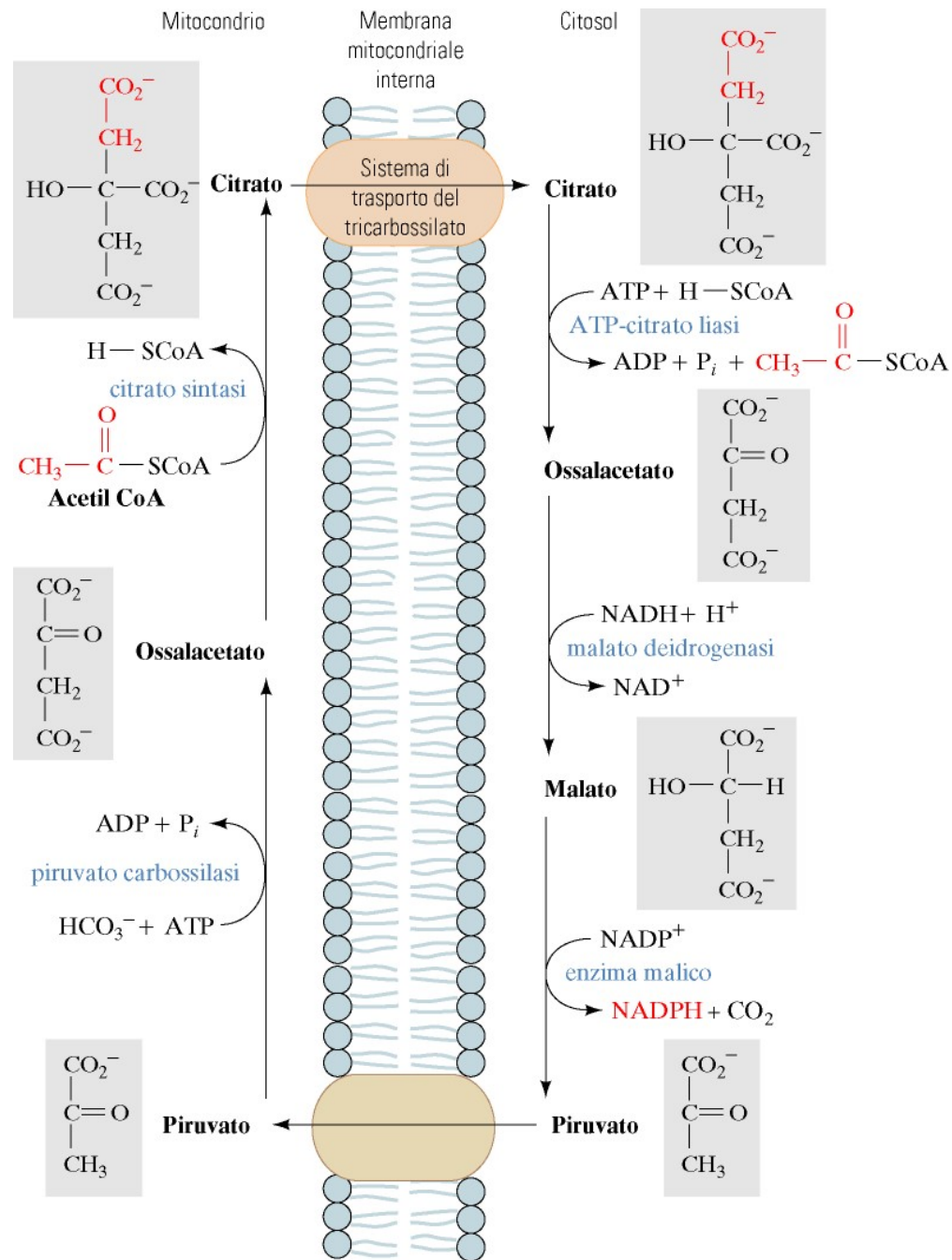
1+2)



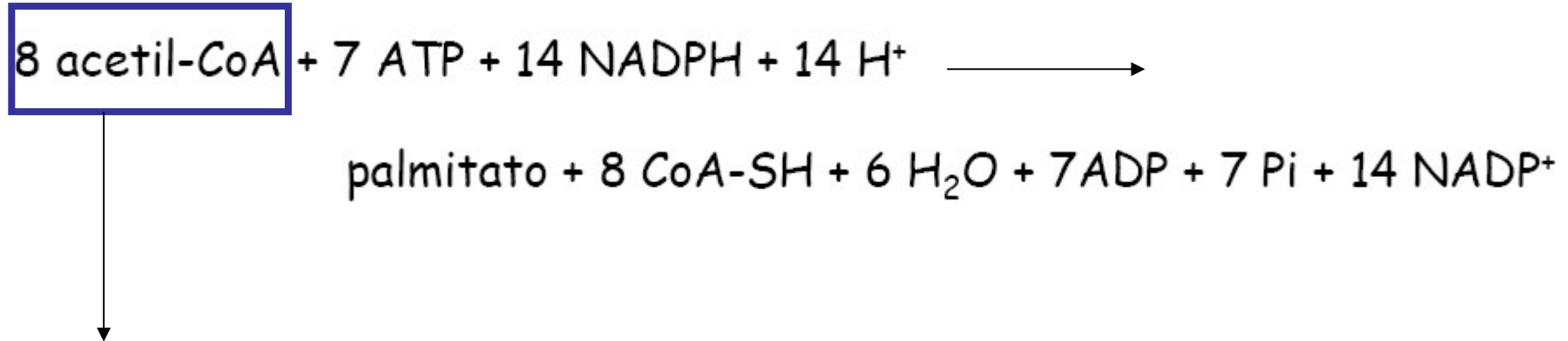


RIASSUMENDO:

- **gli 8 acetil-CoA derivano dal metabolismo di carboidrati e proteine;**
- ➤ **fuoriescono dalla matrice mitocondriale attraverso la navetta del citrato;**
- **in questo modo vengono fornite anche 8 molecole di NADPH attraverso la decarbossilazione ossidativa del malato nella navetta del citrato**
- **la restante parte di NADPH (6 molecole) vengono fornite da un ciclo metabolico di ossidazione del glucosio alternativo alla glicolisi (via dei pentosi fosfati).**



Costo energetico per la sintesi del palmitato



8 x 2 ATP = - 16 ATP spesi nella navetta del citrato

8 x 10 ATP = - 80 ATP sottratti al ciclo di Krebs

- 7 ATP impiegati per la sintesi di 7 molecole di malonil CoA

TOT = - 103 molecole di ATP

B-ossidazione palmitato:

8 Acetil CoA = 80 ATP

7 NADH = 17,5 ATP

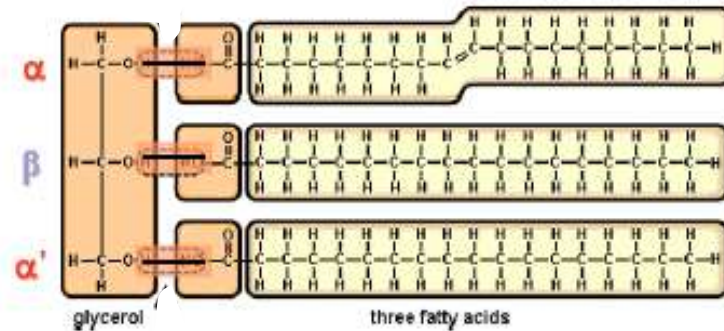
7 FADH₂ = 10,5 ATP

-2 ATP

TOT= 106

SINTESI dei TRIACILGLICEROLI

LIPOGENESI

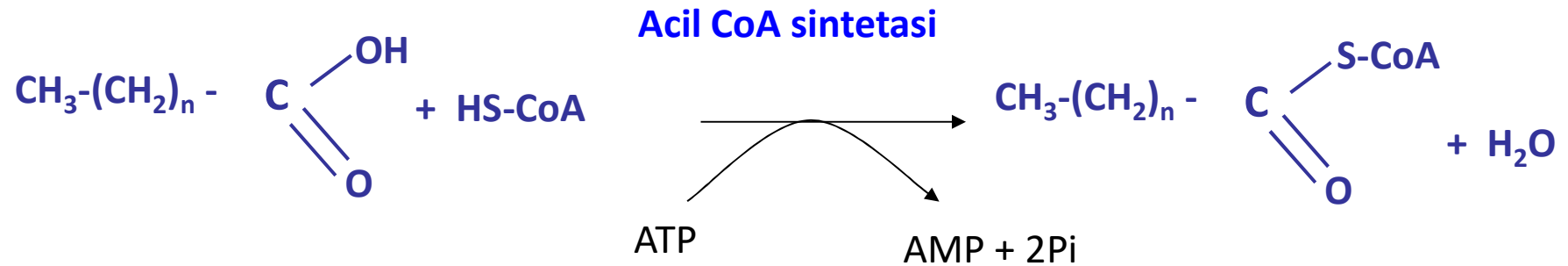


- I TAG rappresentano una forma “concentrata” di energia metabolica:
 - sono più ridotti del glucosio
 - sono depositati in forma anidra nel citoplasma
- I TAG sono assunti con la dieta (oli, grassi, carni, frutta secca etc)
- Sono presenti come depositi nel **citoplasma** di cellule del **tess. adiposo** e del **muscolo rosso**.

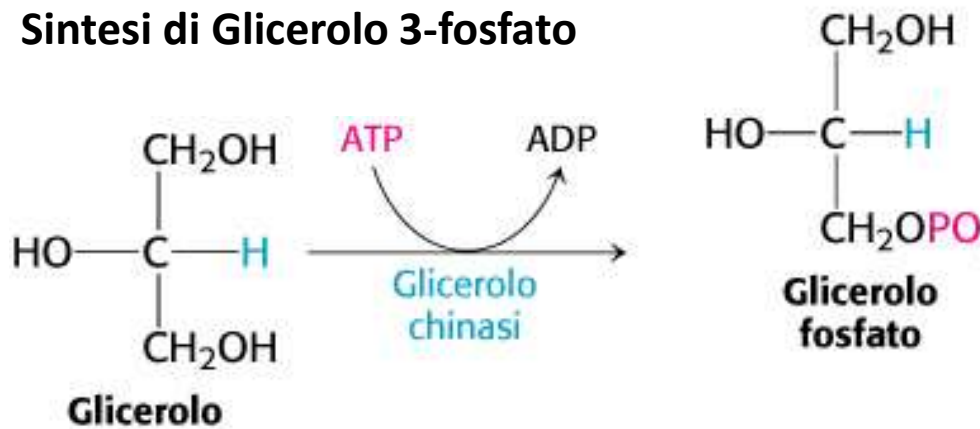
- Avviene principalmente in:
 - Intestino (TAG per i chilomicroni)
 - Fegato (TAG per le VLDL)
 - Tessuto adiposo (deposito di TAG)
 - Muscolo (fibrocellule rosse; piccoli depositi di TAG)
 - Ghiandola mammaria (allattamento: TAG nel latte)

Vengono sintetizzati a partire da Acil-CoA e Glicerolo 3-fosfato

Sintesi di Acil CoA



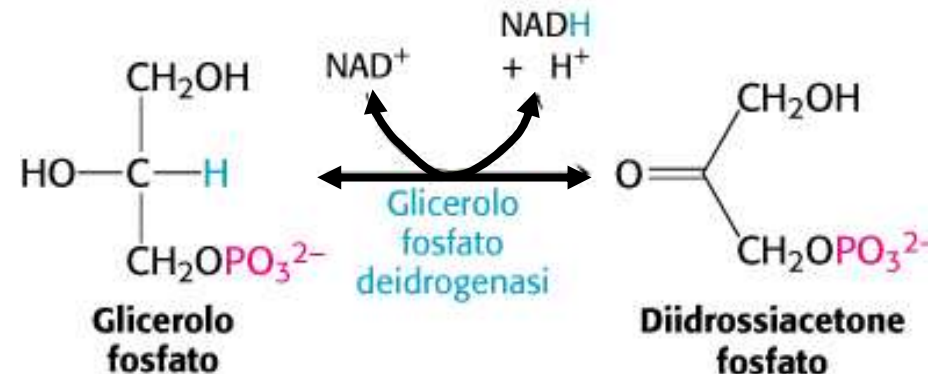
Sintesi di Glicerolo 3-fosfato



- La **glicerolo chinasi** è presente in vari organi (tra cui il fegato), ma **NON** nel tessuto adiposo e nel muscolo

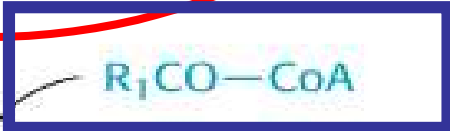
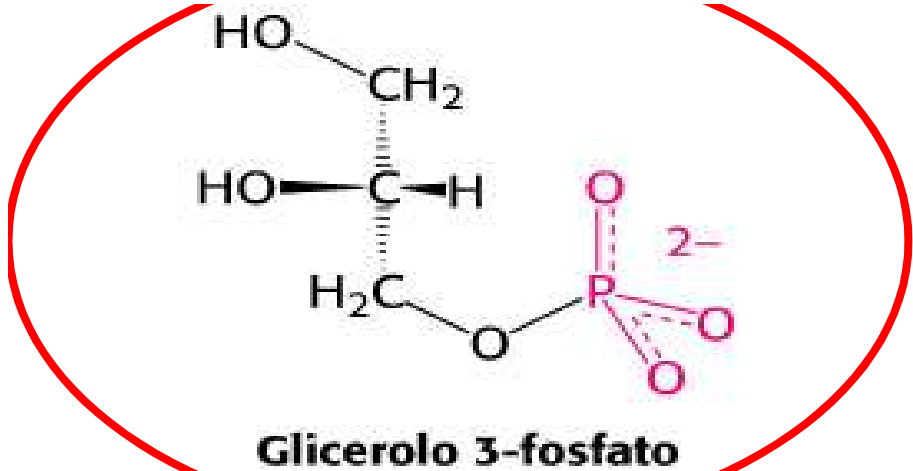
Sintesi di Glicerolo 3-fosfato **nel muscolo** e nel **tessuto adiposo**

Per la sintesi dei trigliceridi è necessario glucosio-6P
 i **TAG** si depositano nel **tess. adiposo** e nel **muscolo** solo se la glicolisi è attiva

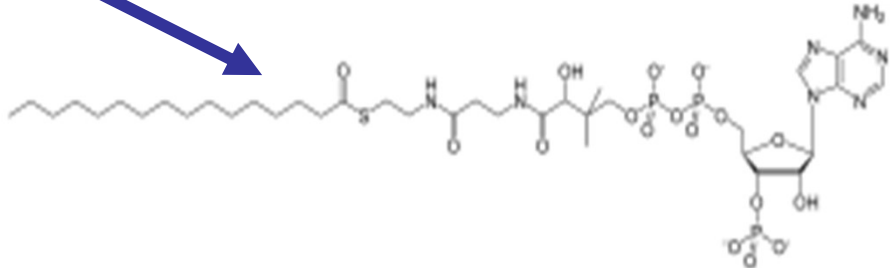


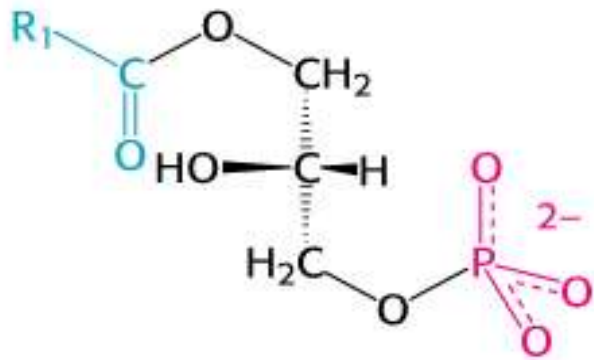
Sintesi dei trigliceridi

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

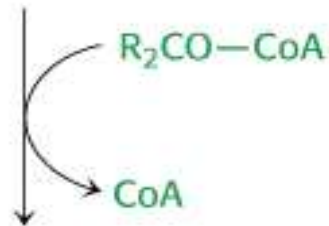


CoA

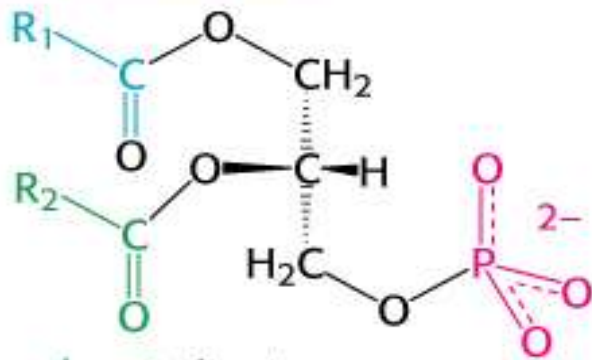




Lisofosfatidato

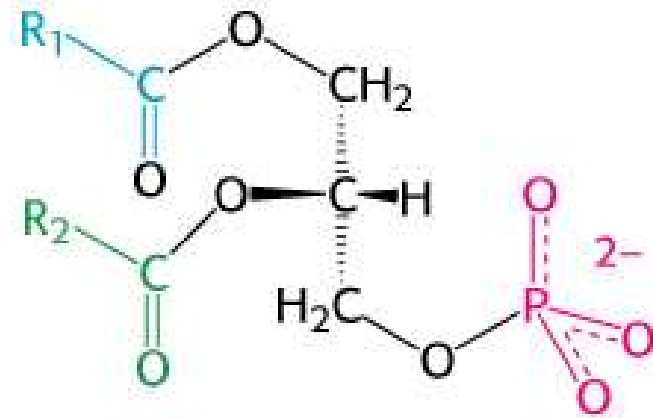


Normalmente saturo

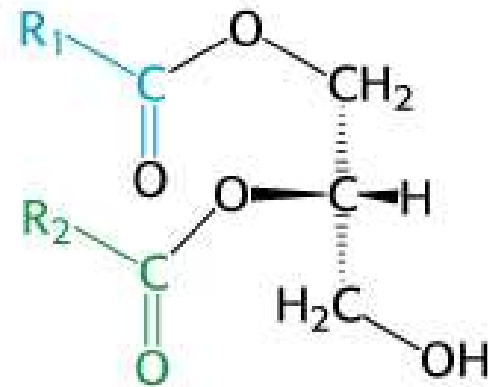
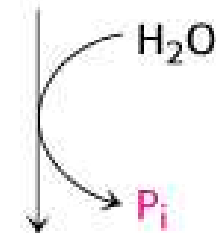


Normalmente insaturo

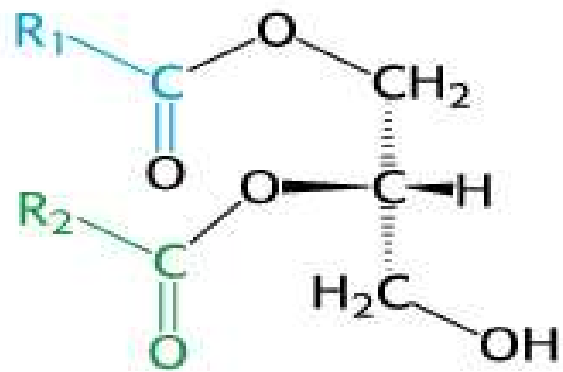
Fosfatidato



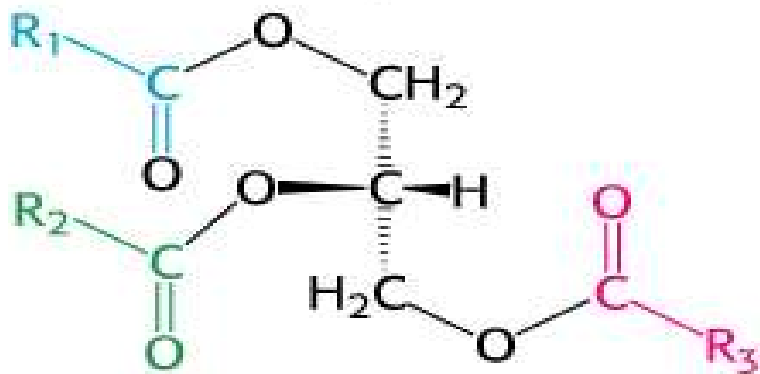
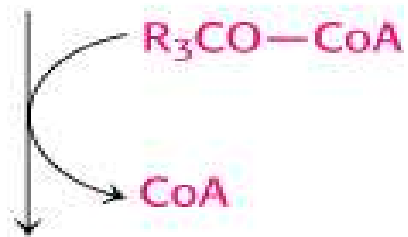
Fosfatidato



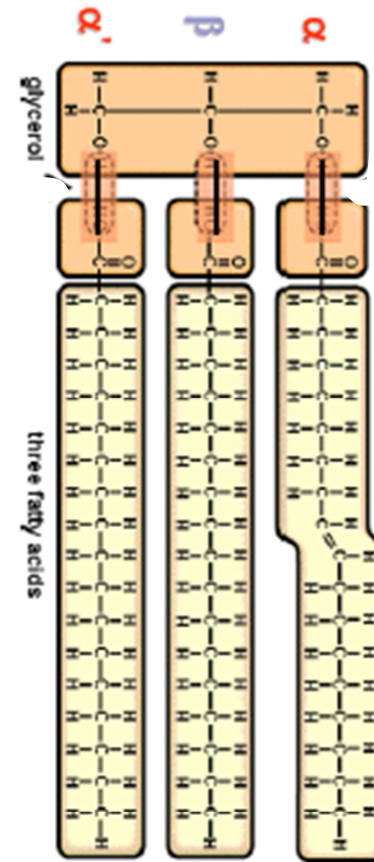
Diacilglicerolo (DAG)



Diacylglicerolo (DAG)

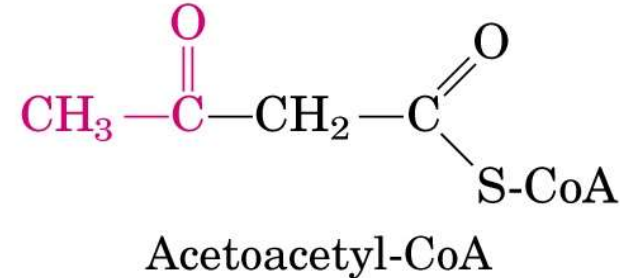
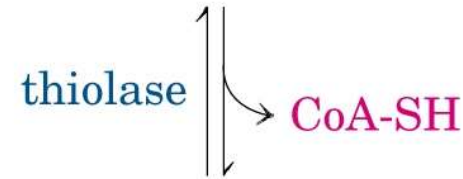
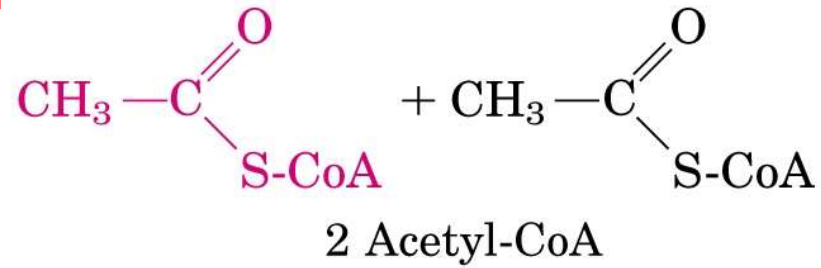


Triacylglicerolo

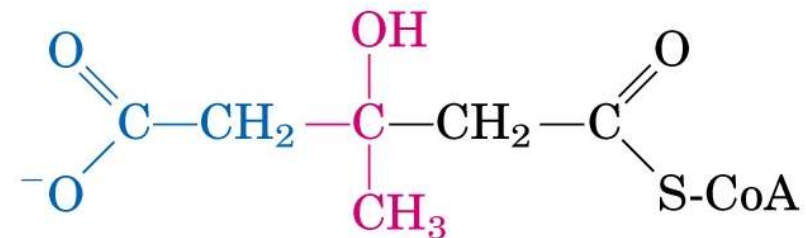
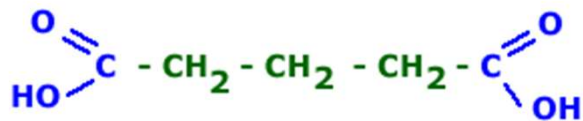
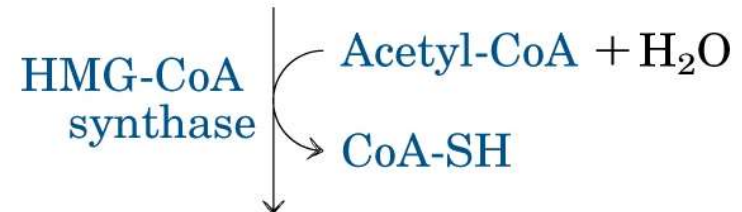


Se si accumula Acetil CoA nel citoplasma

1. Condensazione dei due ACETILI

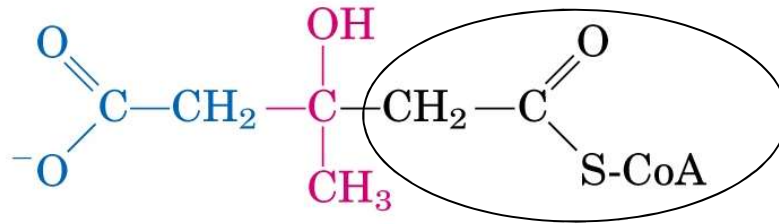


2. Condensazione con un terzo ACETILE

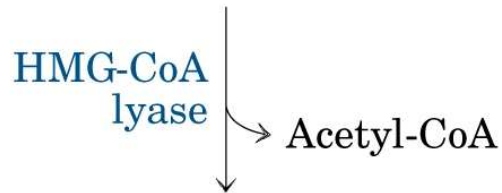


β -Hydroxy- β -methylglutaryl-CoA
(HMG-CoA)

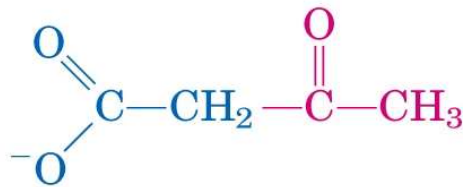
...nel mitocondrio



β -Hydroxy- β -methylglutaryl-CoA
(HMG-CoA)

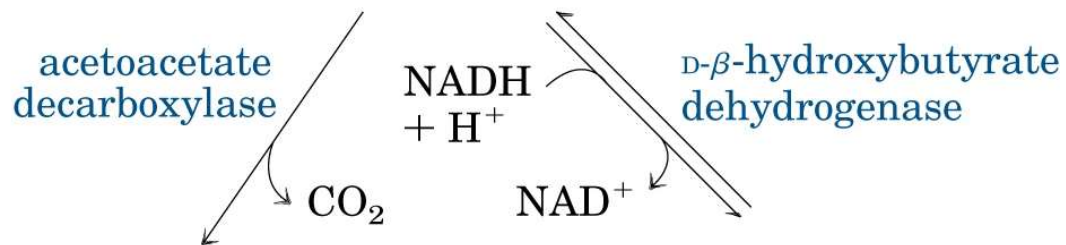


3. Rimozione dell'Acetil-CoA

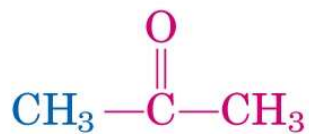


Acetoacetate

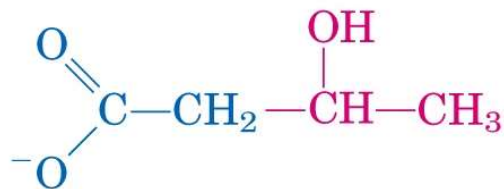
3a. Decarbossilazione dell'acetoacetato



3b. Riduzione del chetone ad alcol

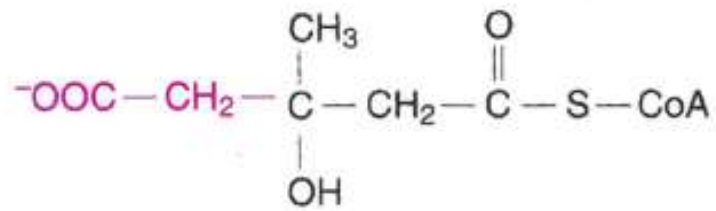


Acetone

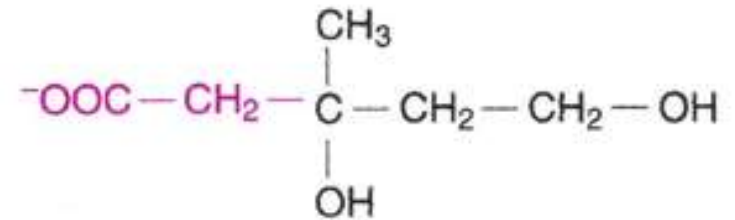
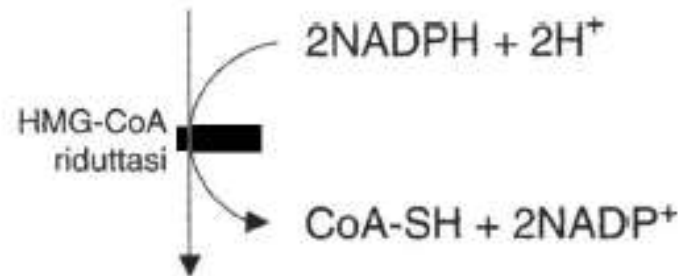


D- β -Hydroxybutyrate

nel citoplasma



3-Idrossi-3-metilglutaril-CoA

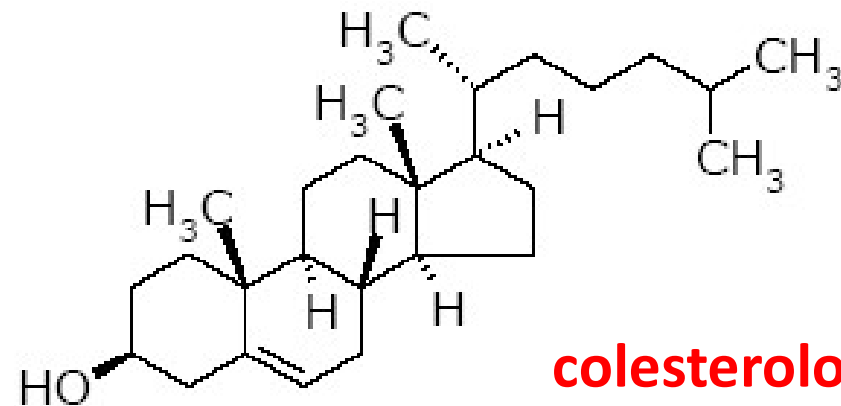


Mevalonato



Se si accumula Acetil CoA nel citoplasma

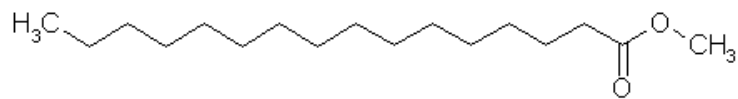
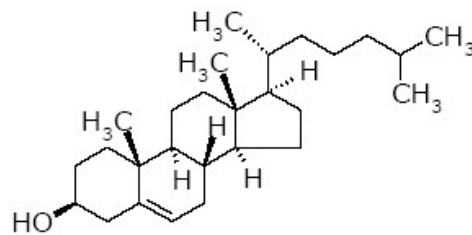
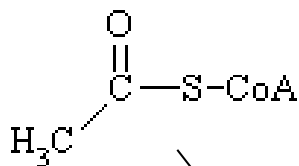
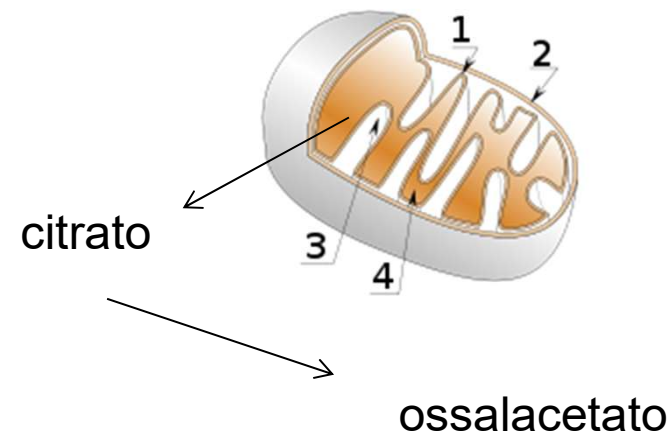
viene trasformato in colesterolo



Biosintesi del COLESTEROLO

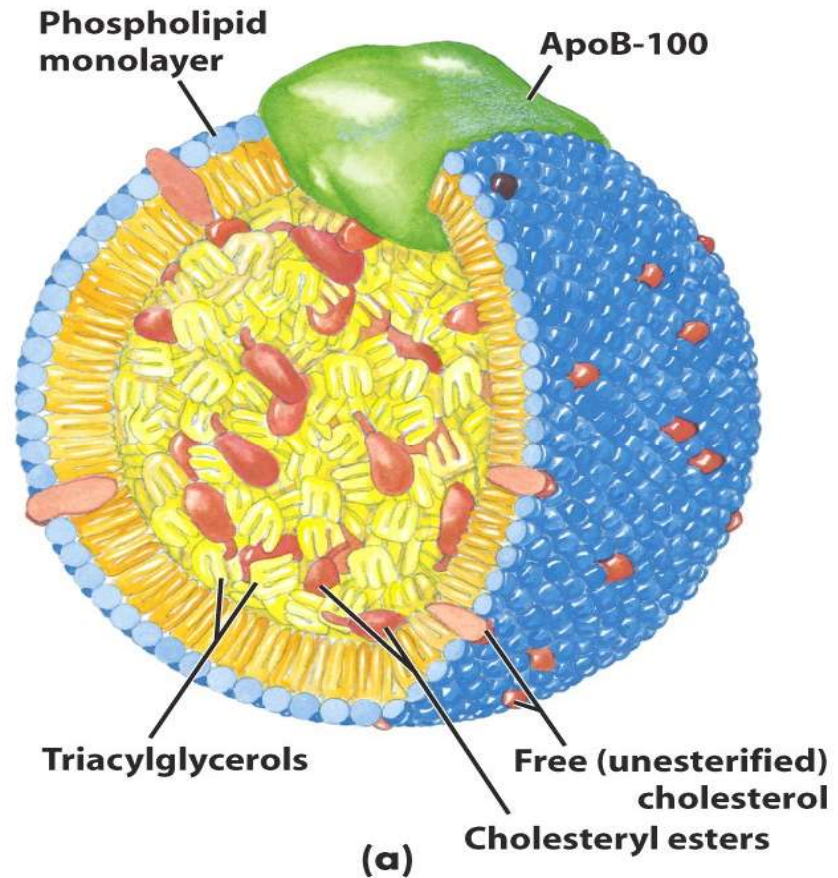
Fegato - citoplasma

Il punto di partenza è l'Acetil CoA che si accumula nel citosol

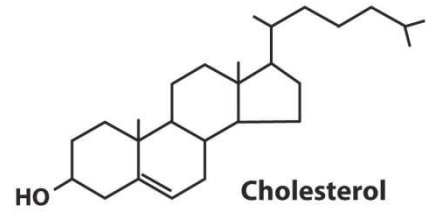
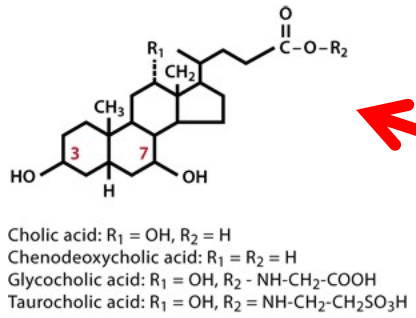
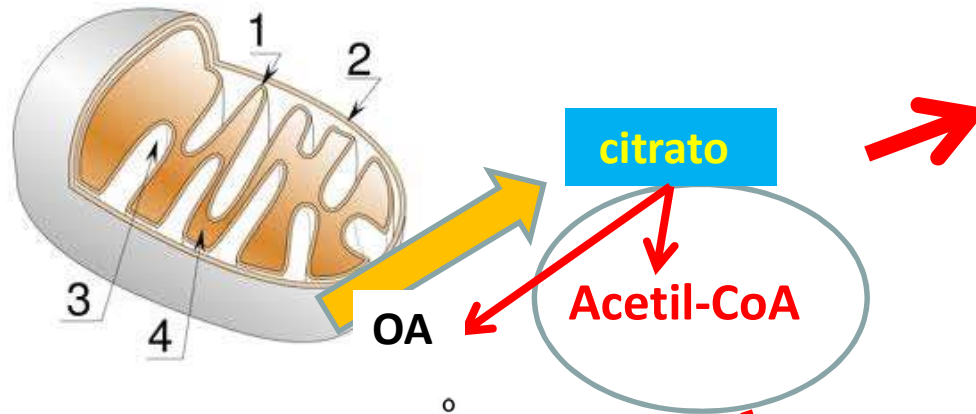


I trigliceridi e il colesterolo sono trasportati nel sangue sotto forma di **lipoproteine**, particelle complesse la cui struttura comprende:

- a. Un **nucleo** di triacilgliceroli e di esteri del colesterolo
- b. Uno **guscio superficiale** di fosfolipidi (in singolo strato), colesterolo, e proteine specifiche (apolipoproteine) (B-100).

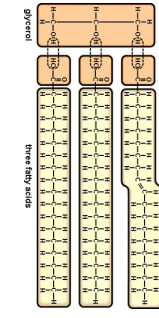


Stato post-prandiale.

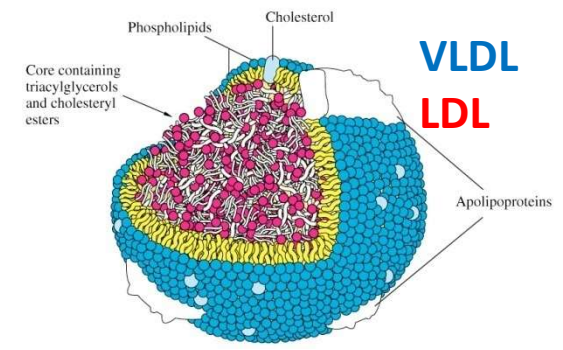
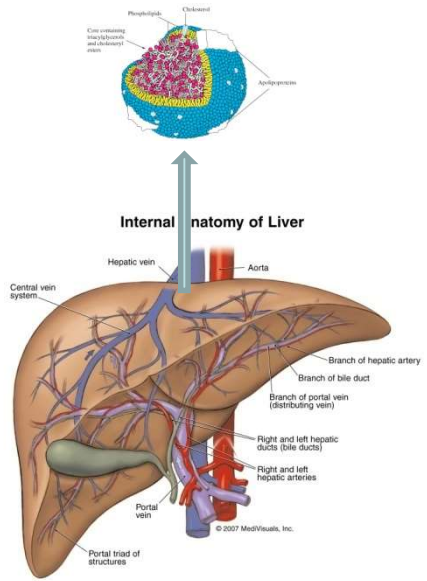


Palmitoil-CoA

↓
 allungamento e insaturazione
Acil-CoA
Glicerolo 3-P

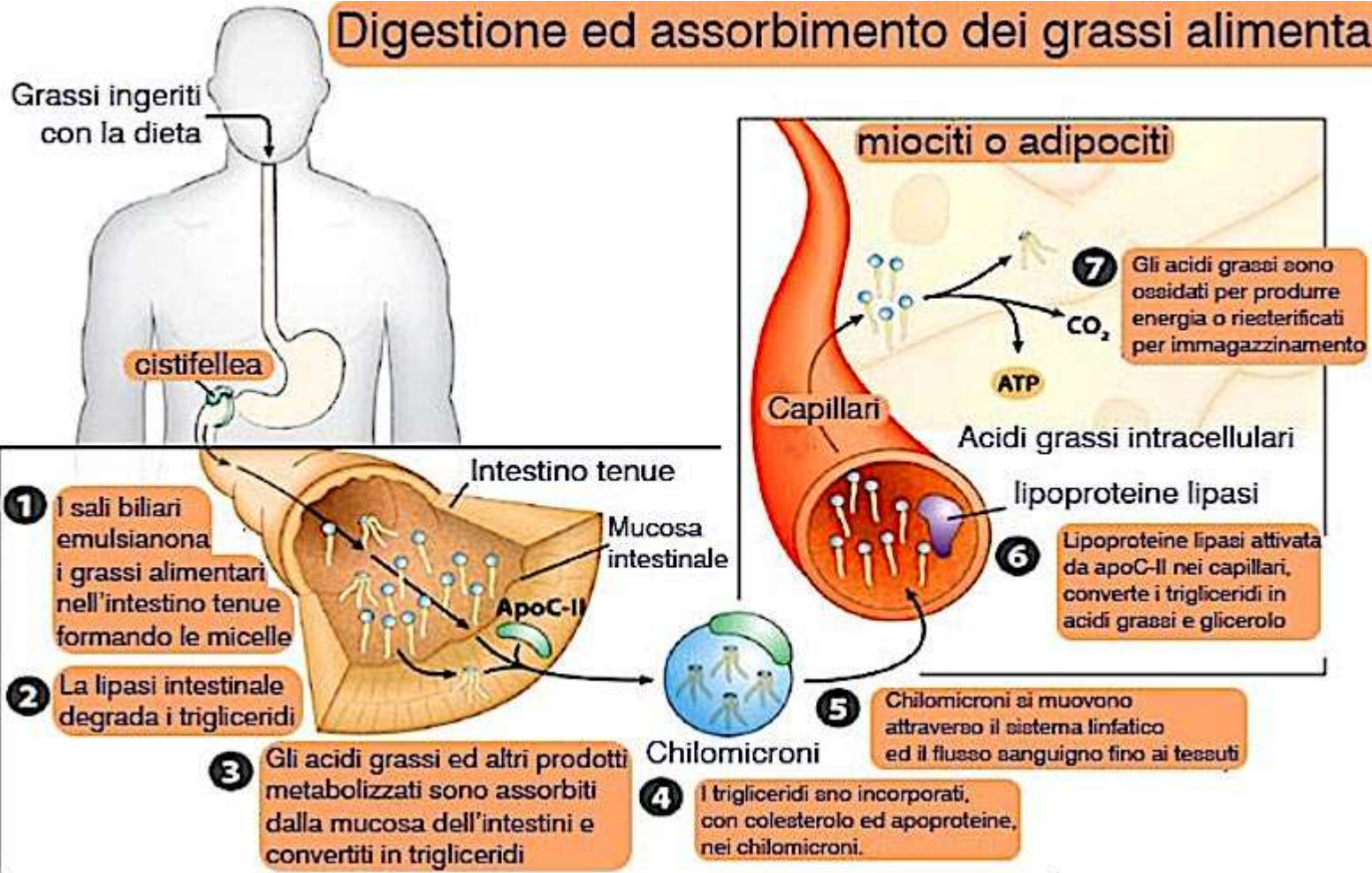


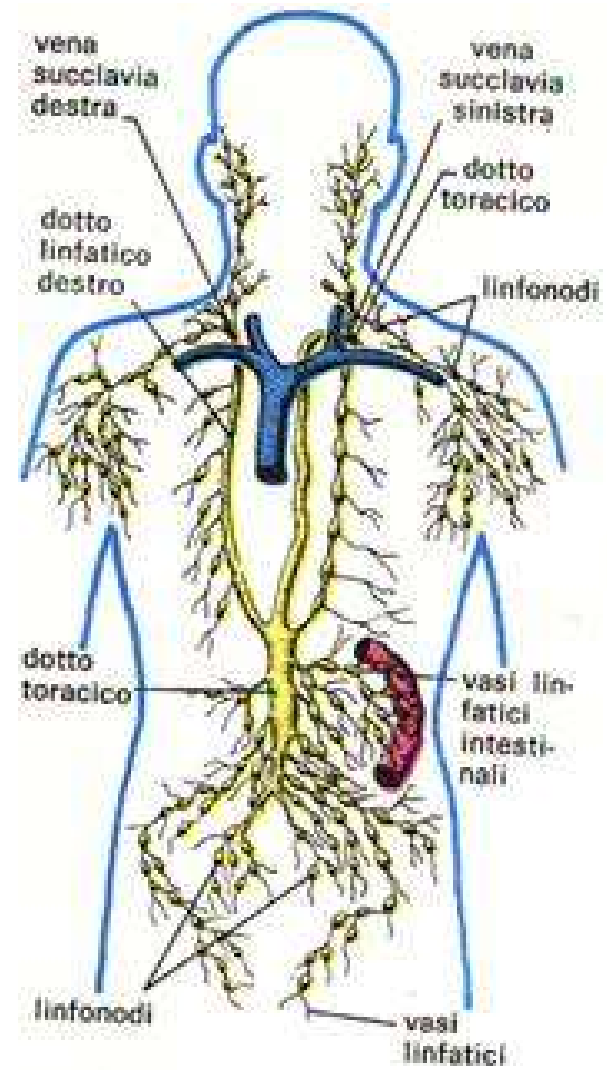
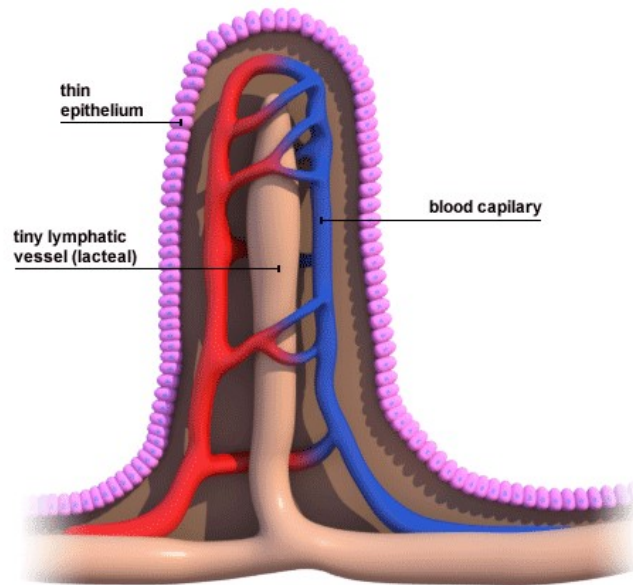
Triacilgliceroli



VLDL LDL

Digestione ed assorbimento dei grassi alimentari





CHILOMICRONI

P/L = 1/99

Sito di sintesi:

intestino,

•Apoproteine :

B48, AI, CII, E

•Funzione:

trasporto di TAG alimentari dall'intestino ai tessuti periferici.

VERY LOW DENSITY LIPOPROTEIN (VLDL)

P/L = 10/90

•Sito di sintesi:

fegato

•Apoproteine:

B100; CII, E

•Funzione:

trasporto di TAG endogeni dal fegato ai tessuti periferici

LOW DENSITY LIPOPROTEIN (LDL)*

P/L = 25/75

Sito di sintesi:

fegato per conversione dalle VLDL

•Apoproteine:

B100

•Funzione:

trasporto di colesterolo dal fegato ai tessuti

HIGH DENSITY LIPOPROTEIN (HDL)

P/L = 50/50

Sito di sintesi:

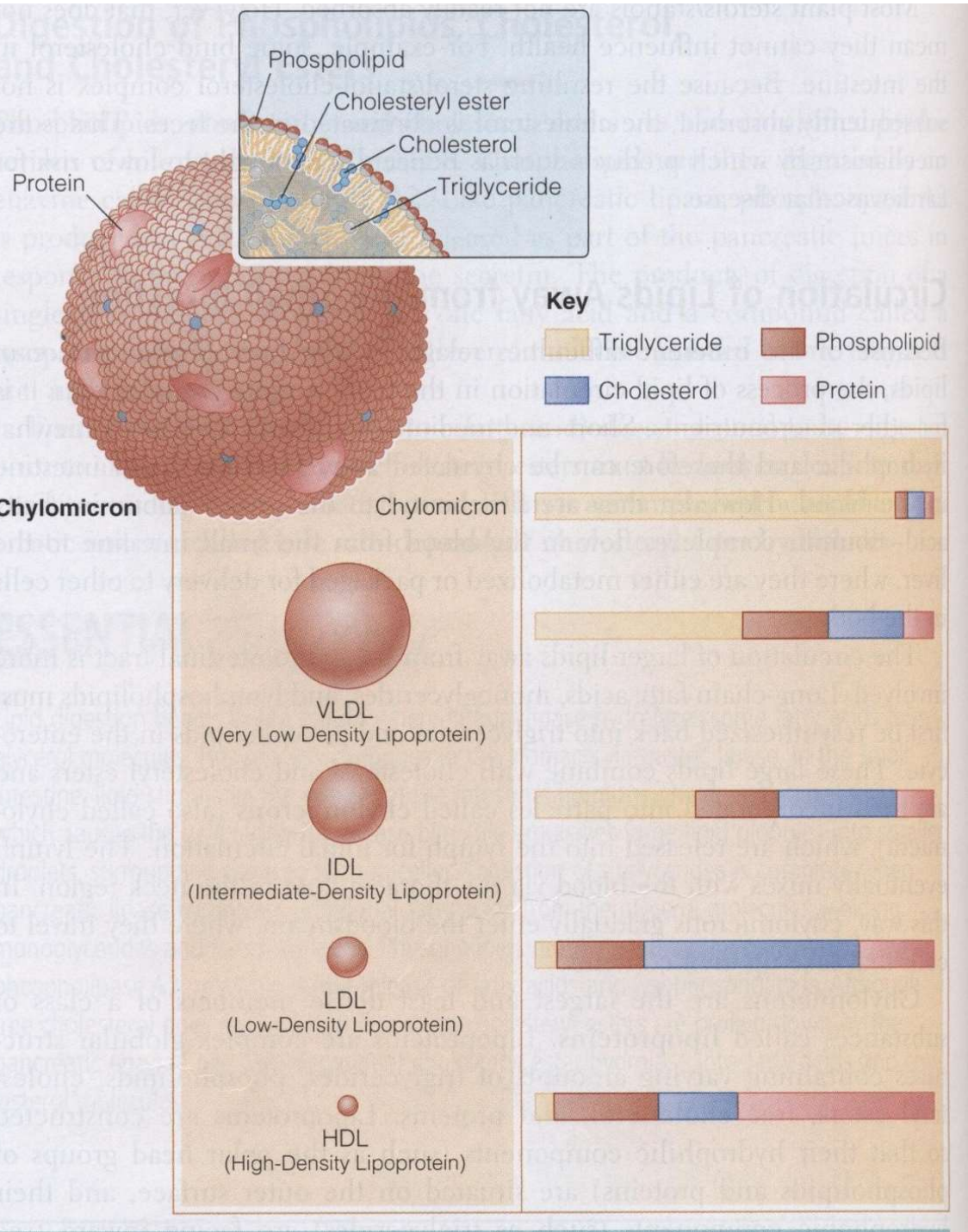
fegato

•Apoproteine:

AI, AII, E, C

•Funzione:

trasporto di colesterolo (in eccesso) dai tessuti al fegato



METABOLISMO LIPIDICO DOPO UN PASTO

