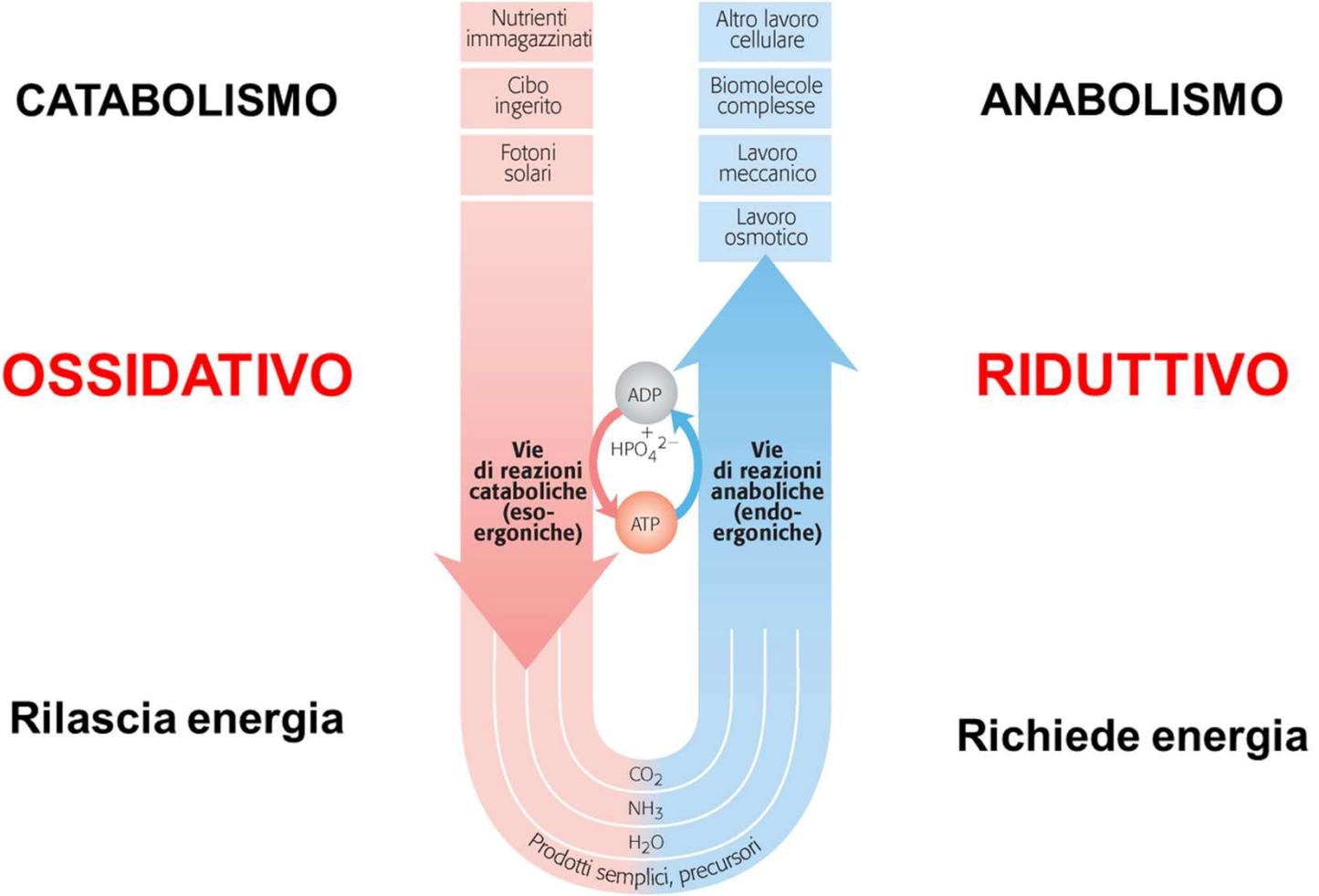
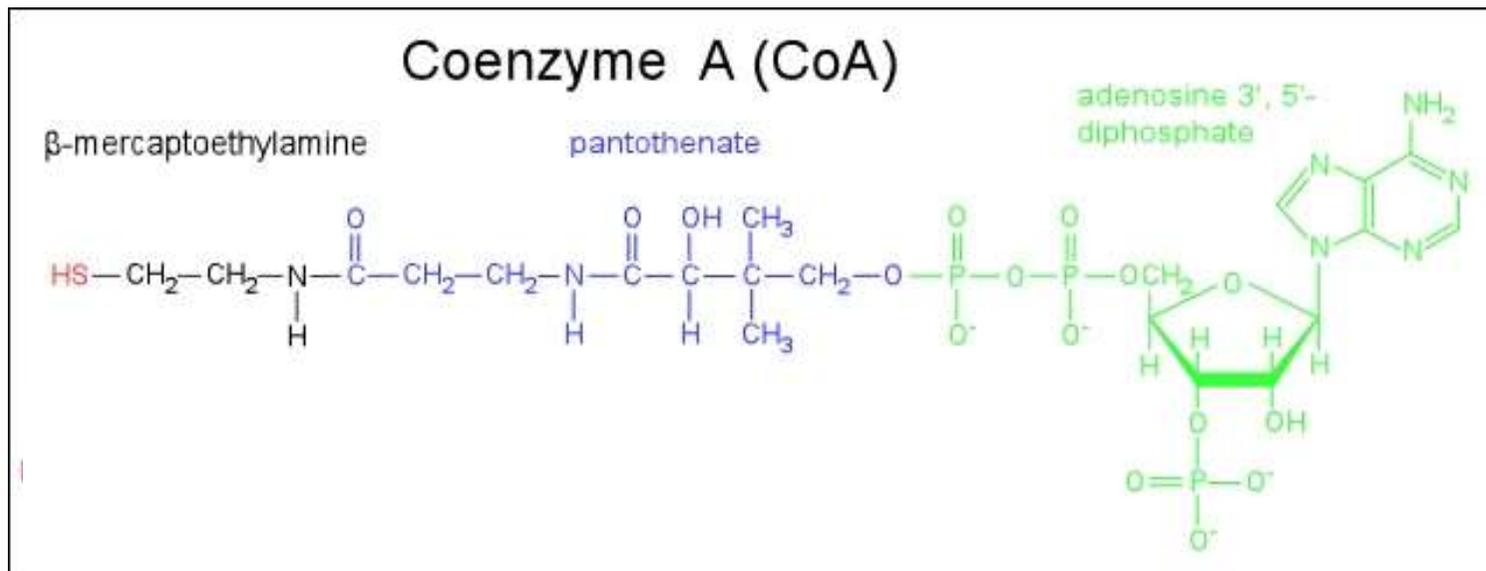
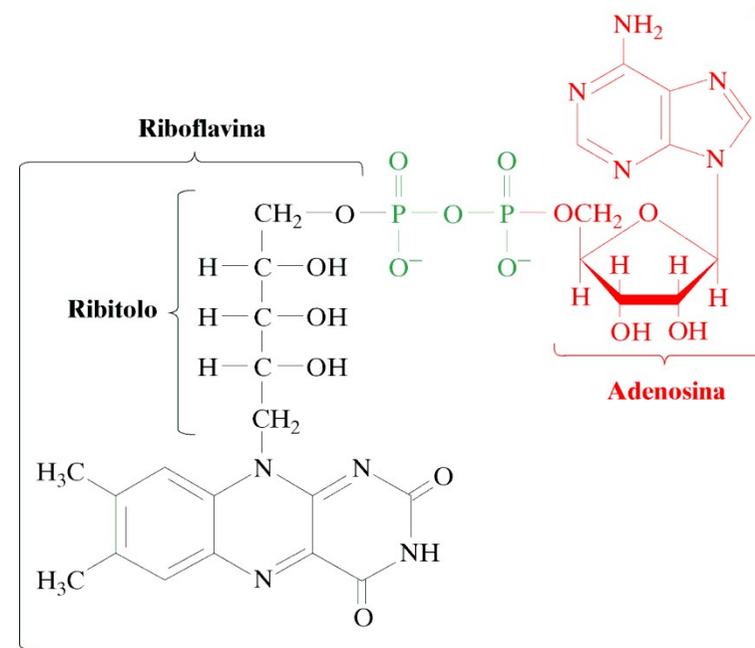
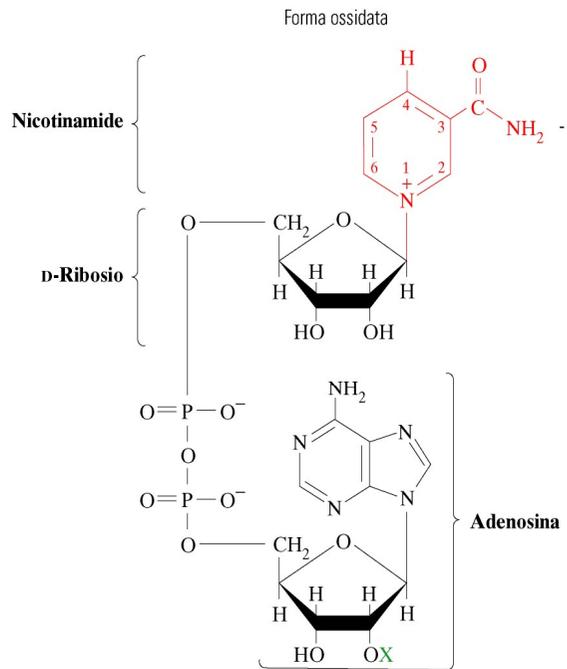
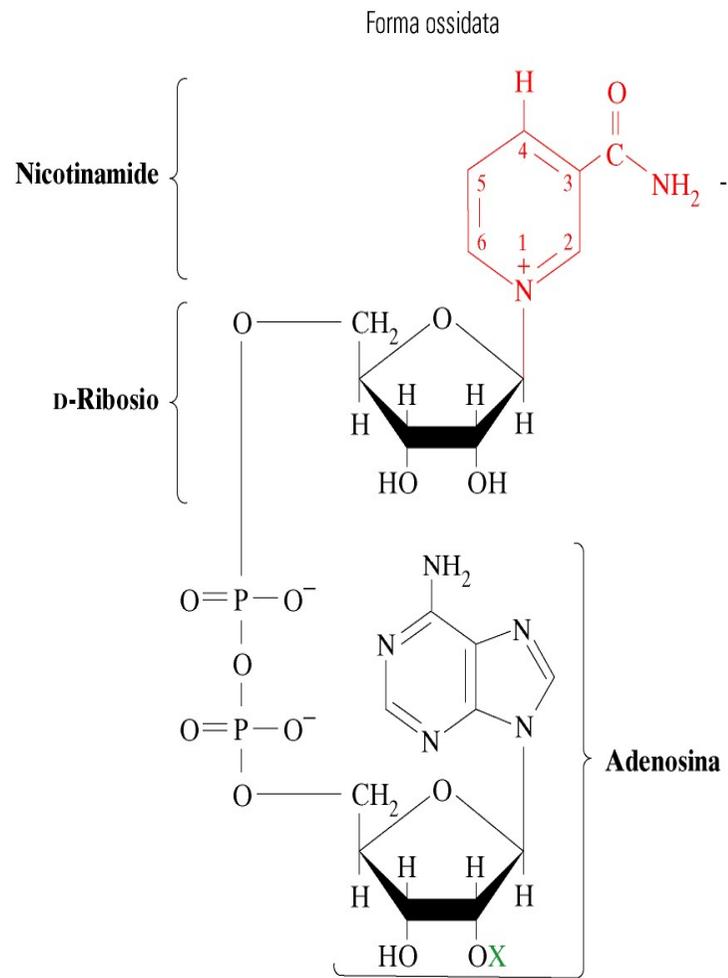


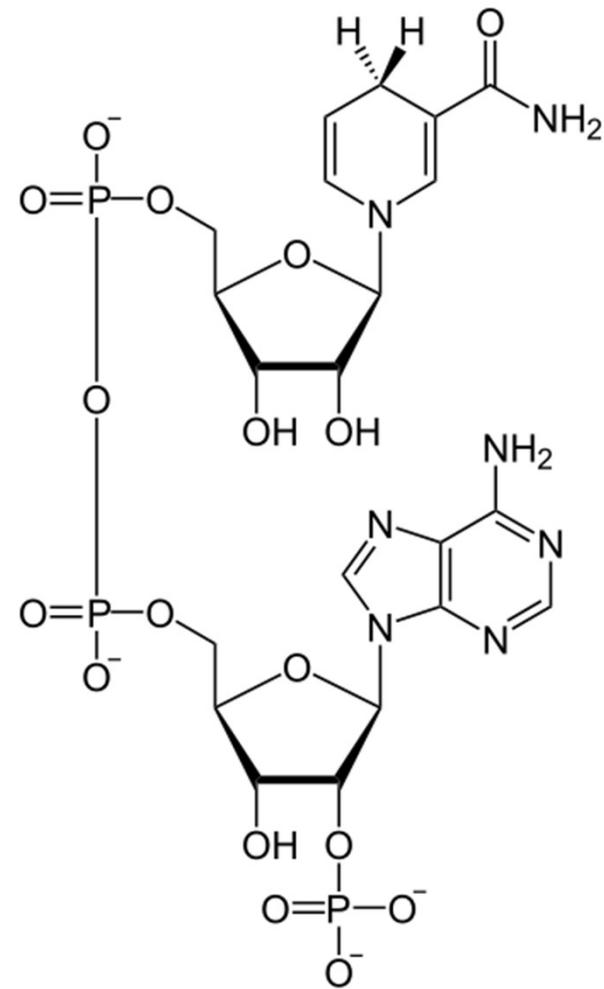
# ANABOLISMO DEI LIPIDI







**NAD<sup>+</sup>**



**NADPH**

# ANABOLISMO DEI LIPIDI

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*

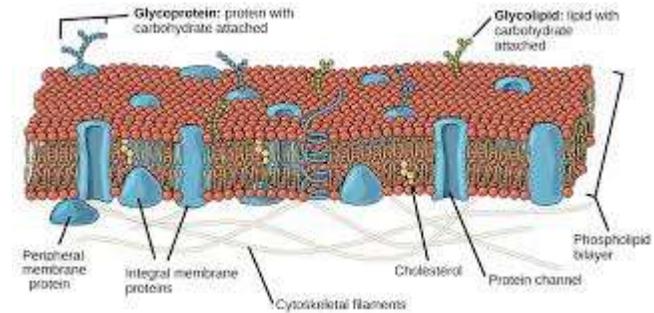
A cosa servono i lipidi nei tessuti?

Funzione energetica

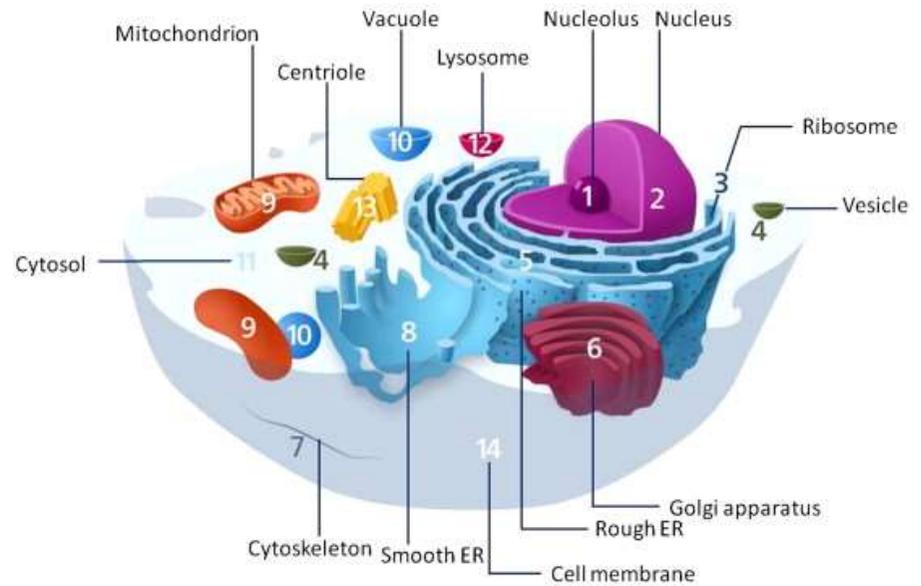
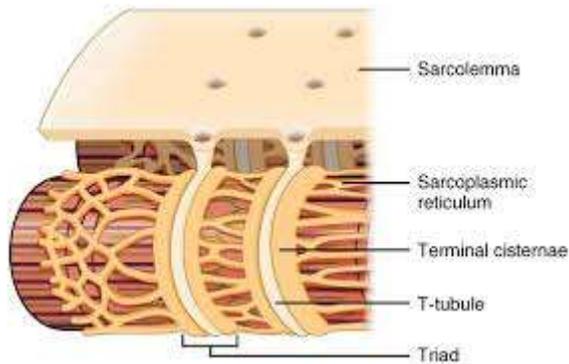
Funzione «plastica»

# Funzione Plastica

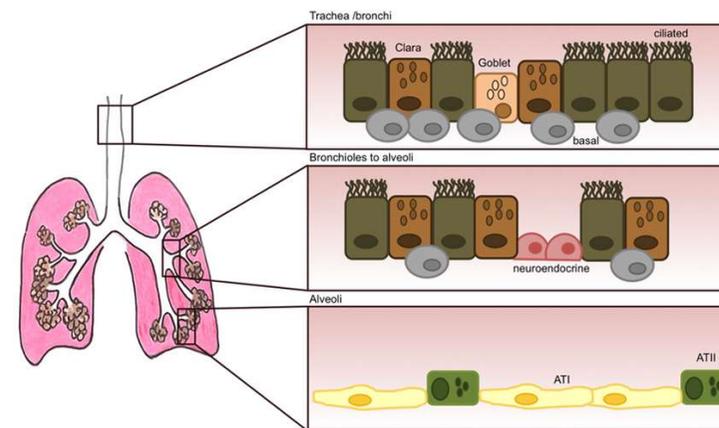
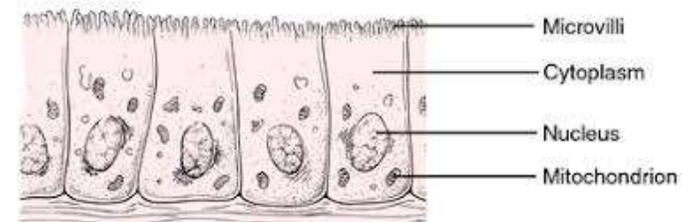
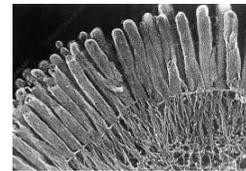
Membrana plasmatica

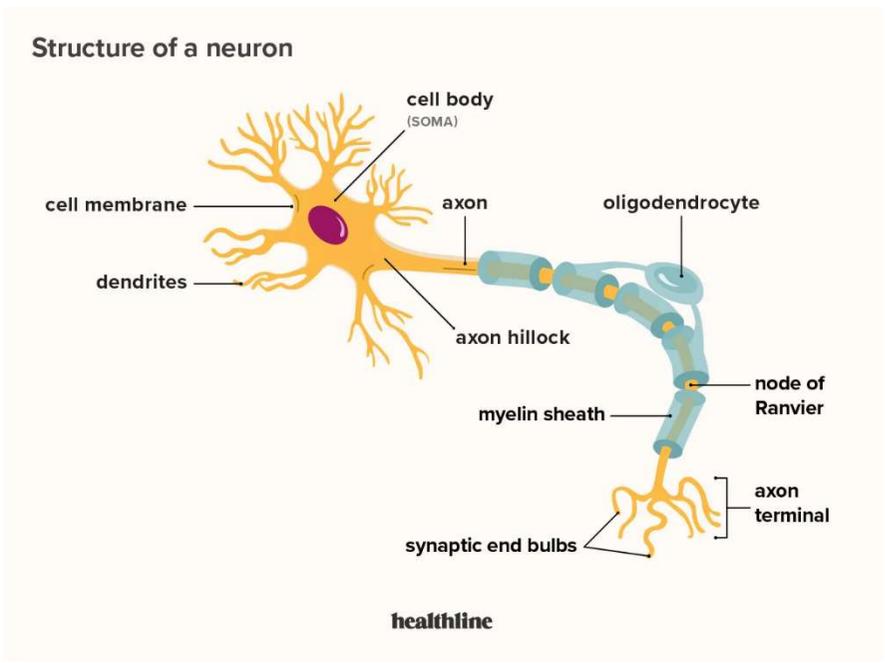
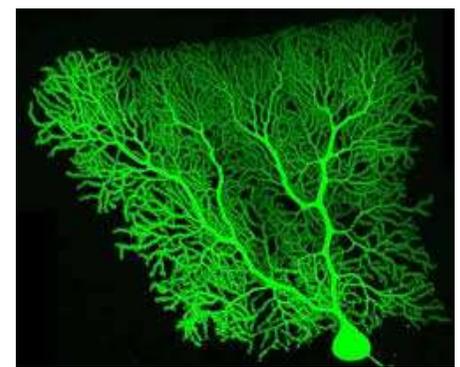
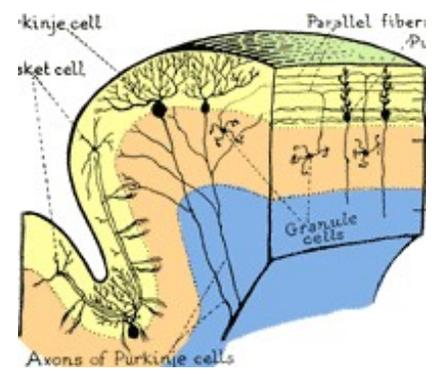
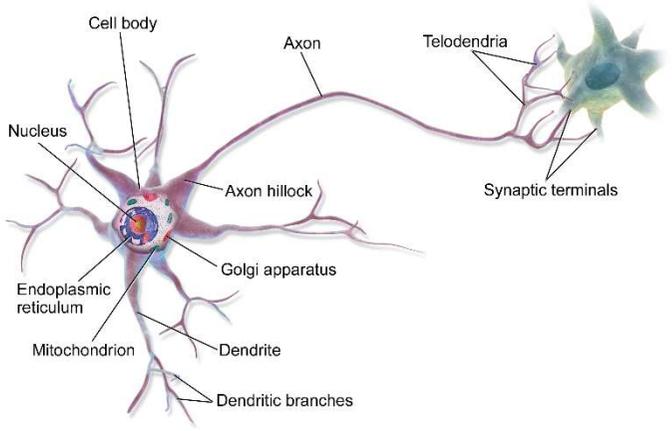


Membrane interne (endomembrane)



Epiteli  
gastrointestinale  
polmonare e bronchiale  
renale





# Sintesi di Acidi Grassi - LIPONEOGENESI

Quando con l'alimentazione vengono introdotti carboidrati e proteine in quantità superiore alle necessità metaboliche dell'organismo, **una parte consistente di questi viene trasformata in acidi grassi dal fegato.**

**Dagli acidi grassi neosintetizzati si producono fosfolipidi che vengono veicolati a tutti i tessuti mediante particelle simili ai chilomicroni (Lipoproteine)**

**Altri acidi grassi di neosintesi 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**

# CONFRONTO TRA $\beta$ -OSSIDAZIONE e SINTESI DEGLI A.G.

$\beta$ -ossidazione

sintesi

1) Localizzazione cellulare;

mitocondri

citosol

2) Trasportatore di ACILI:

CoA-SH

Proteina (ACP)

3) Il coenzima redox

NAD<sup>+</sup>/FAD

NADPH

4) Unità carboniose

2C (Acetil-CoA)

3C (Malonil-CoA)

$\beta$ -ossidazione

sintesi

1) Localizzazione cellulare;

mitocondri

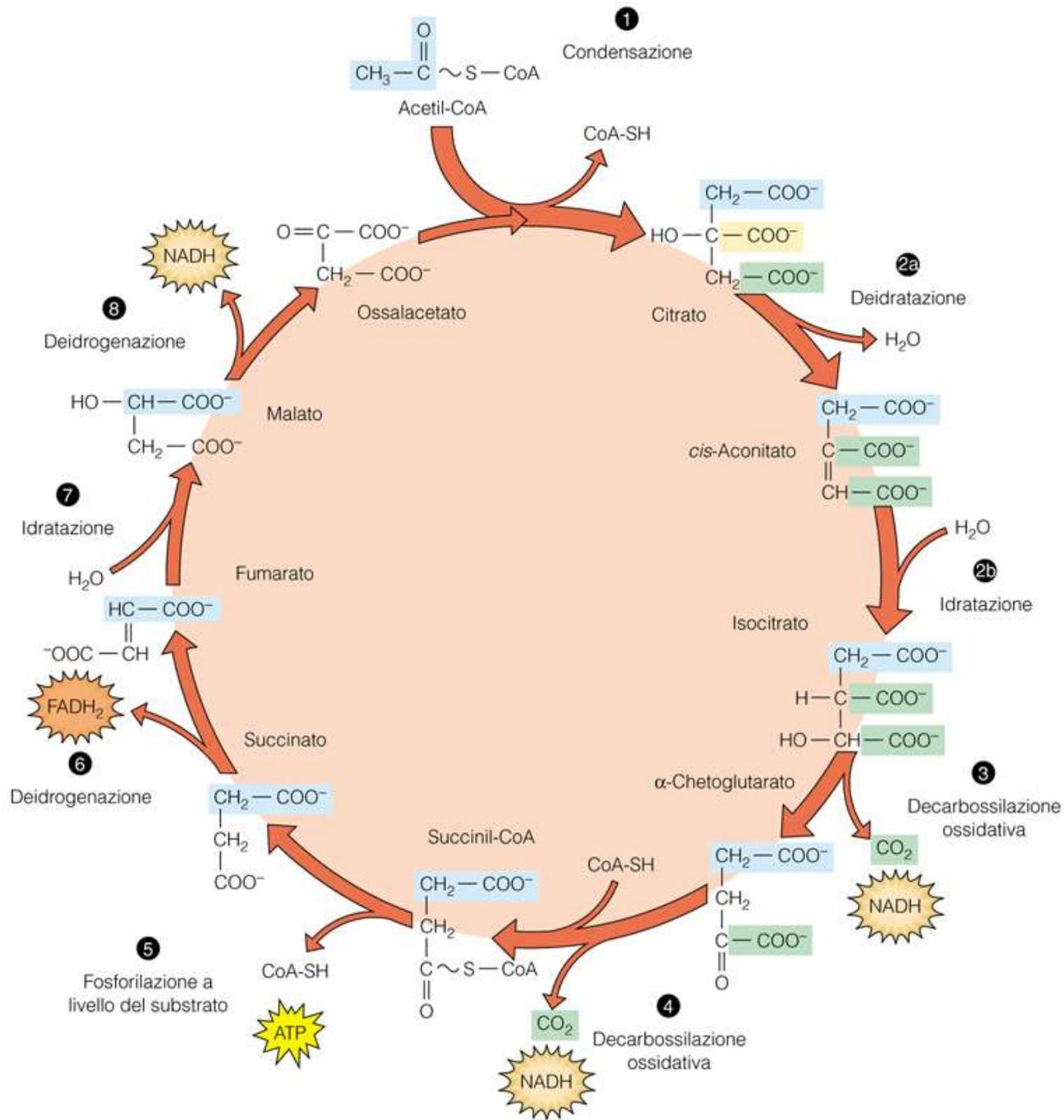
citosol

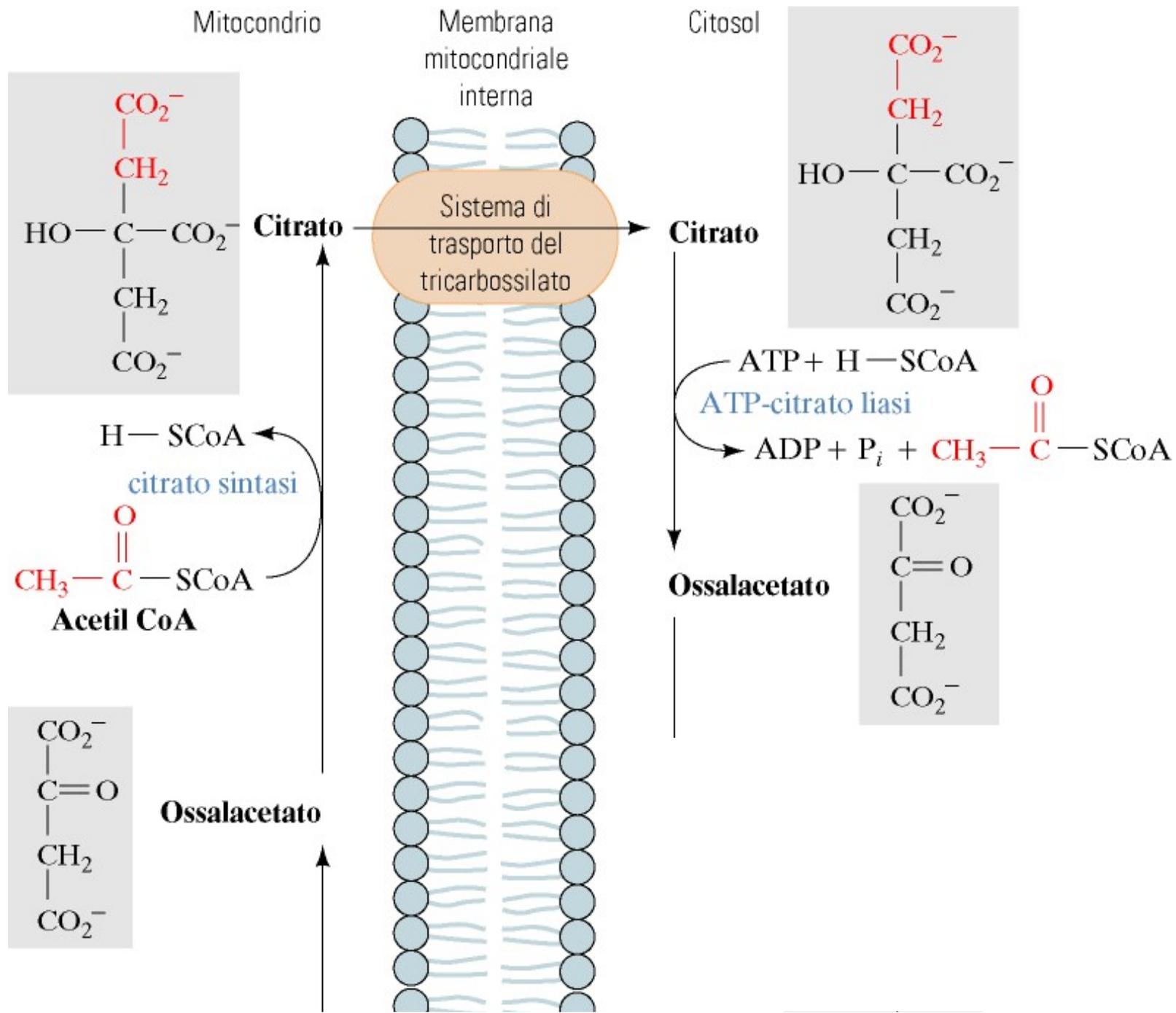
Il sistema citoplasmatico prende il nome di **ACIDO GRASSO SINTASI**  
☞ utilizza come composto di partenza **l'acetil-CoA prodotto nel mitocondrio.**

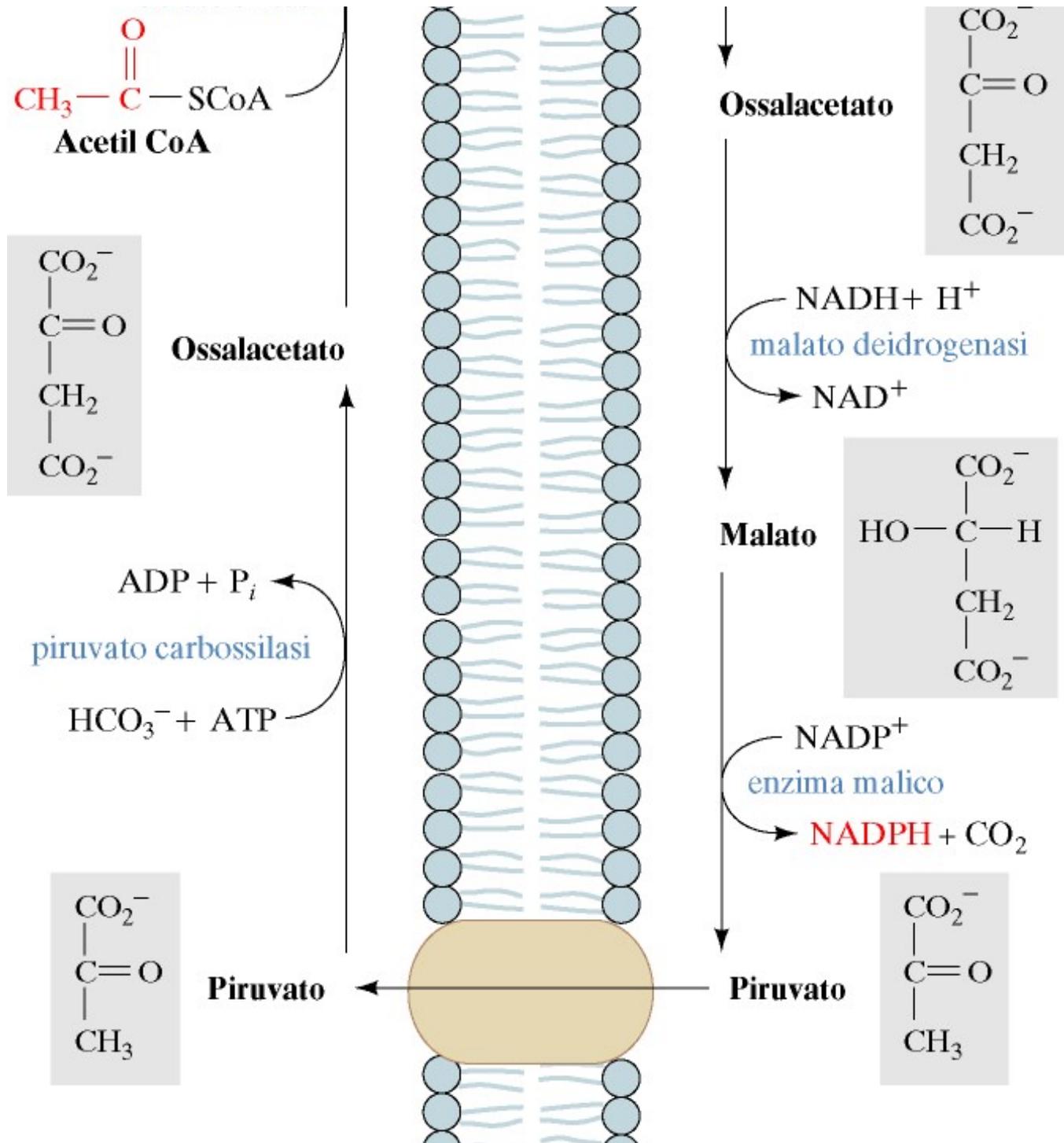
**L'acetil-CoA non può attraversare la membrana mitocondriale e raggiungere il citosol.**

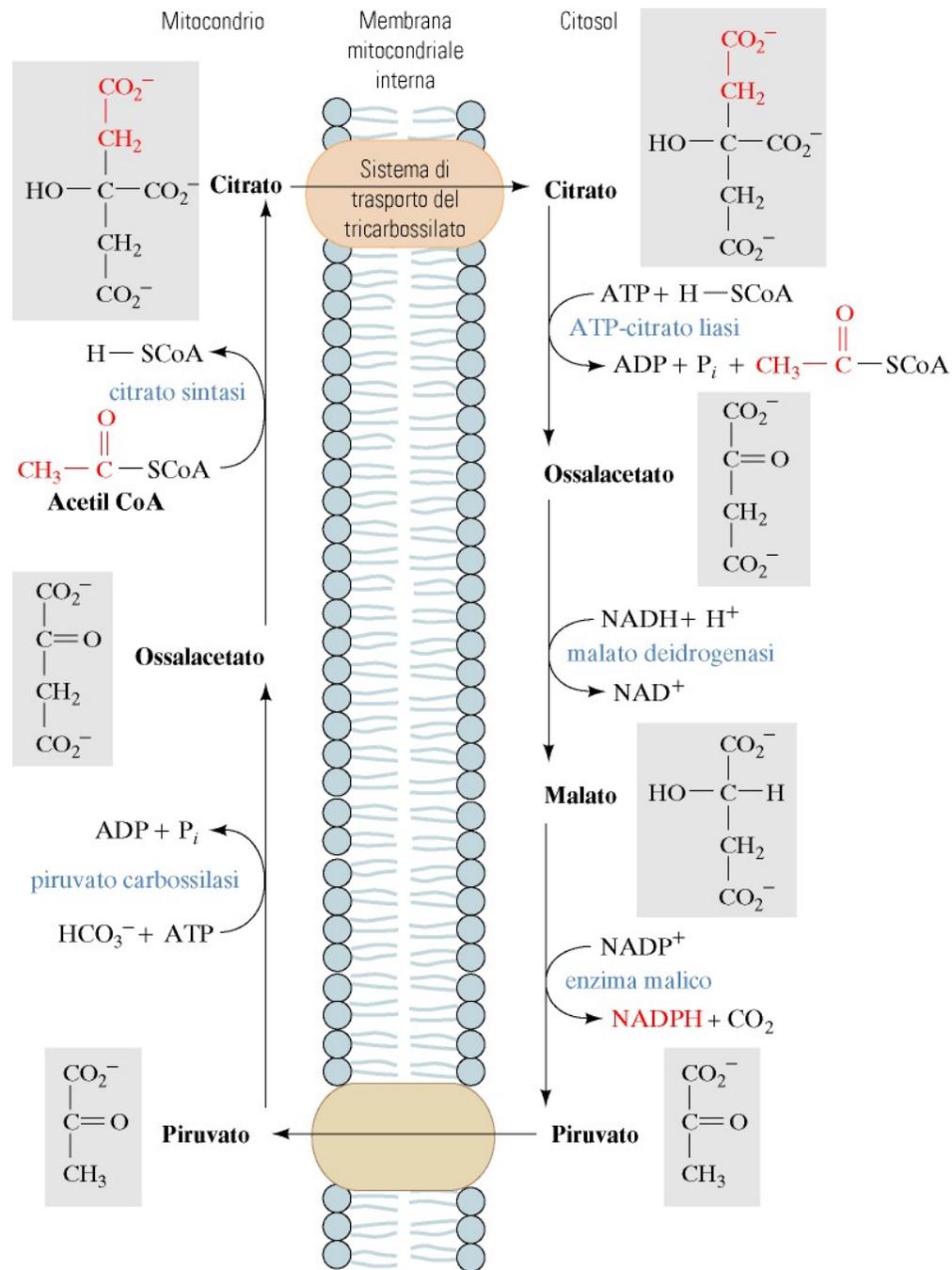
*L'acetile non può essere trasportato dalla carnitina, perchè questa è utilizzabile solo per gli AG a lunga catena.*

**SISTEMA NAVETTA del CITRATO**

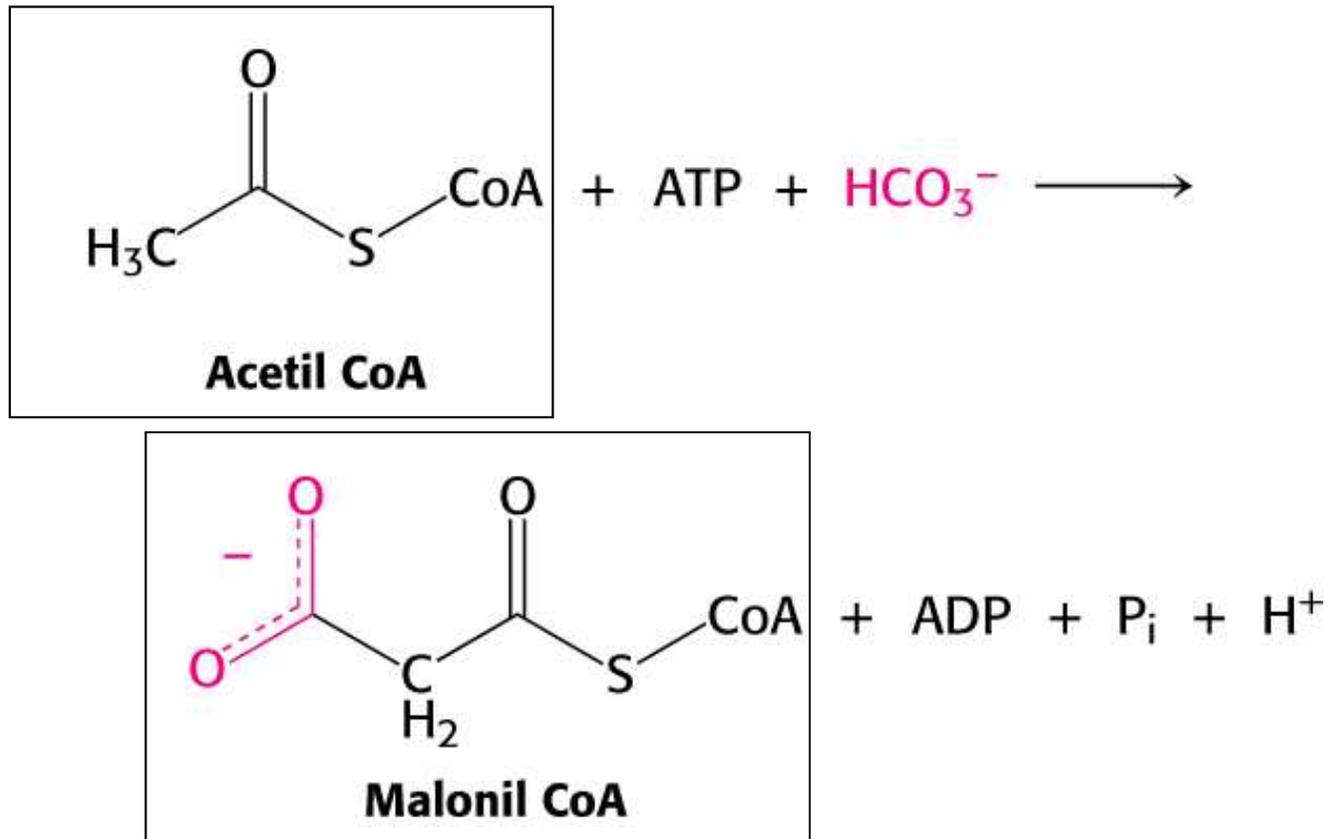








L'Acetil-CoA, trasportato nel citosol, viene carbossilato



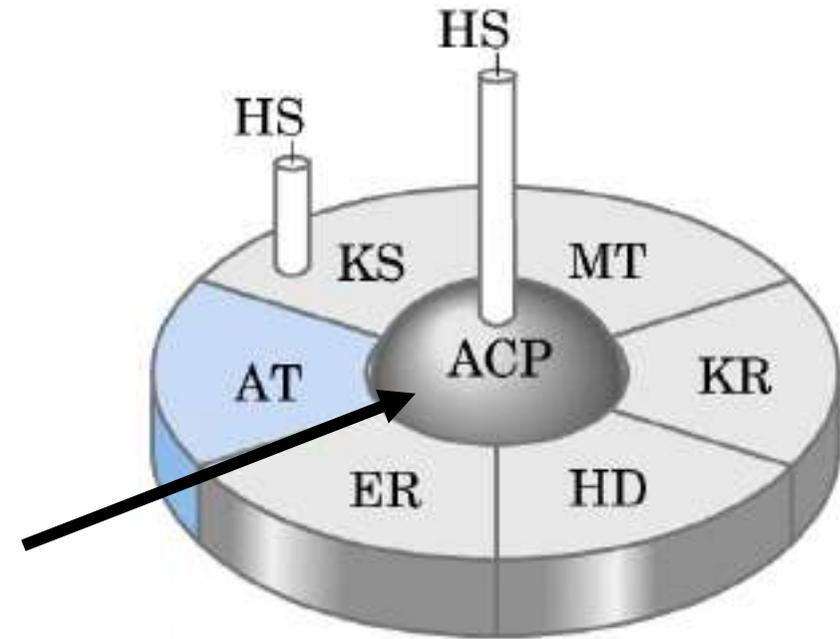
La reazione di carbossilazione è simile a quella che avviene a carico del piruvato per dare ossalacetato. L'enzima, **l'Acetil-CoA CARBOSSILASI** RICHIEDE BIOTINA

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

$\beta$ -ossidazione

sintesi

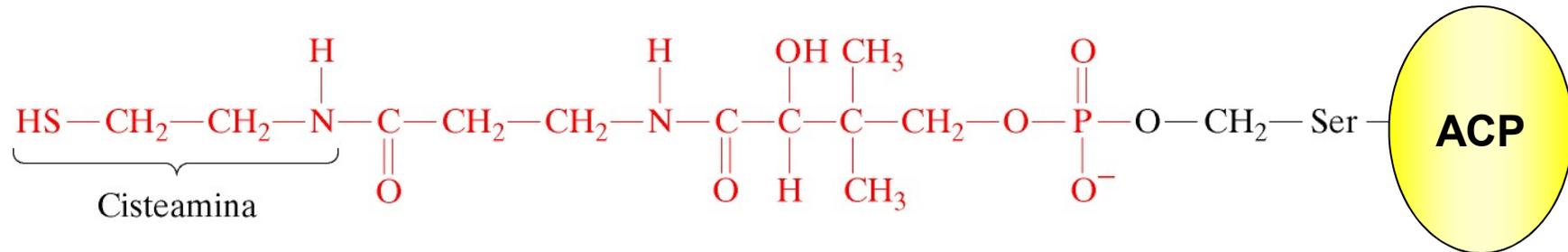
2) Trasportatore di ACILI:

CoA-SH

Proteina (ACP)

Svolge la stessa funzione del CoA-SH nella  $\beta$ -ossidazione

# Analogie strutturali tra ACP e CoA-SH



**Gruppo prostetico della fosfopanteteina dell'ACP**

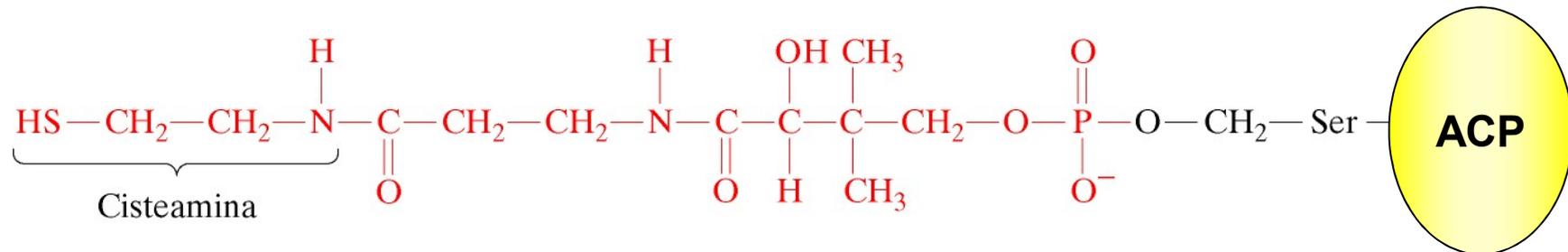
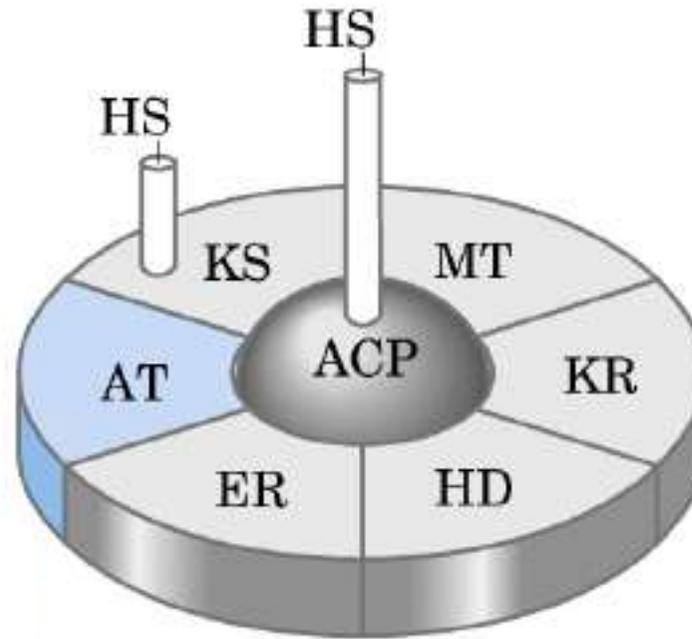


**Gruppo fosfopanteteinico del CoA**



# ACIDO GRASSO SINTASI

ACP Acyl Carrier Protein

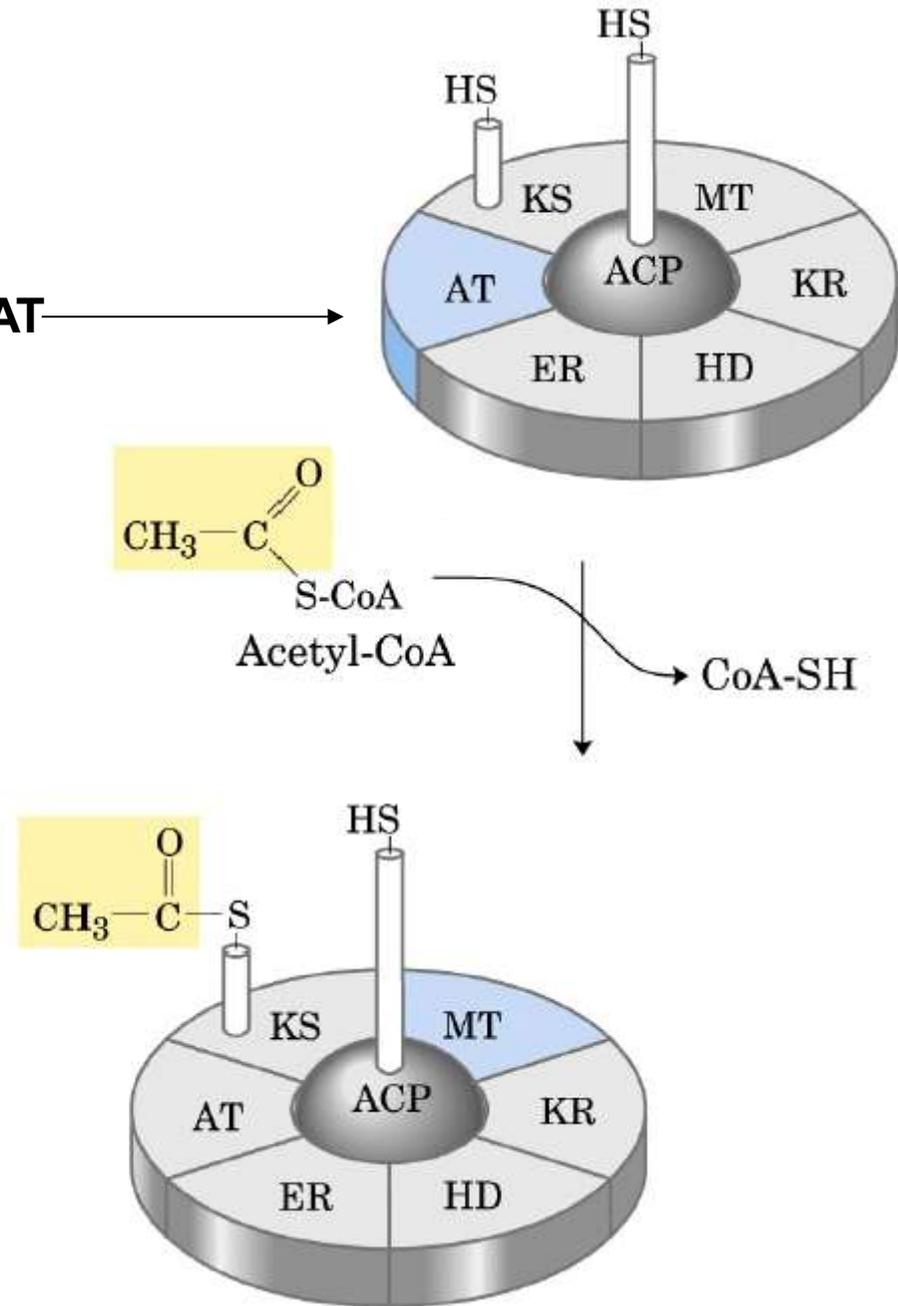


Gruppo prostetico della fosfopanteteina dell'ACP

## REAZIONE 1:

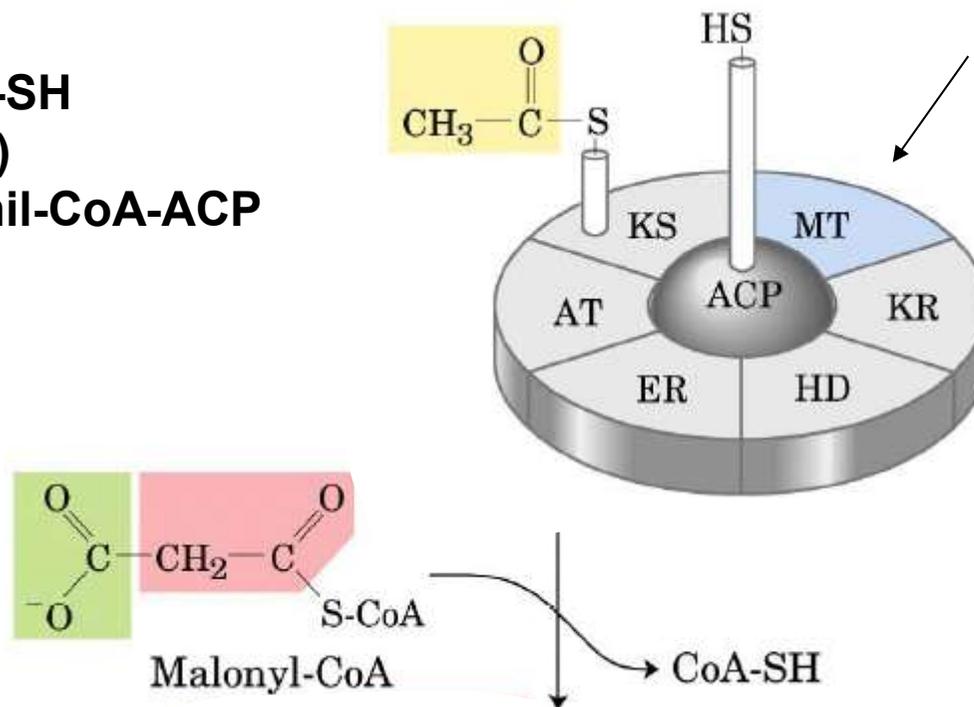
caricamento dell'acetile sull' -SH  
di un residuo di Cys del dominio  
KS ( $\beta$ -chetoacil-ACP sintasi),

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

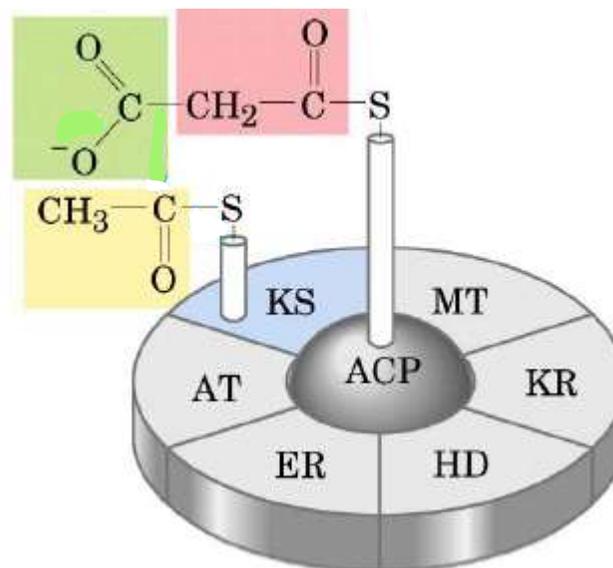


**REAZIONE 2:**

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

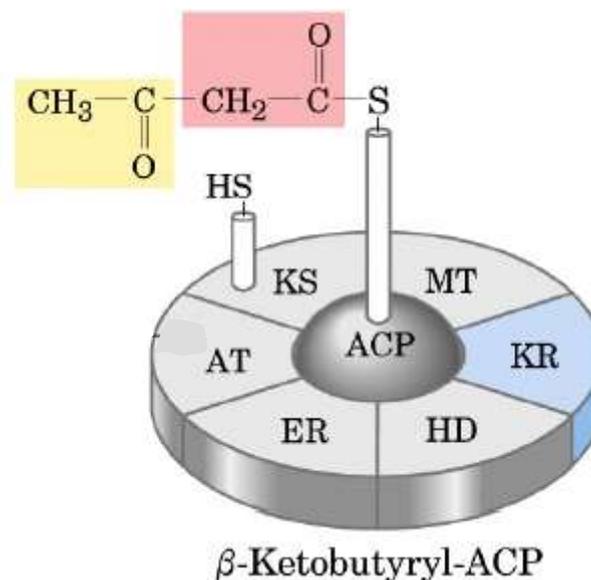
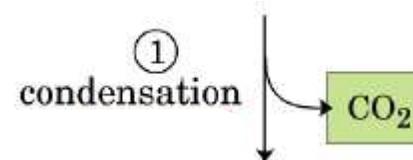
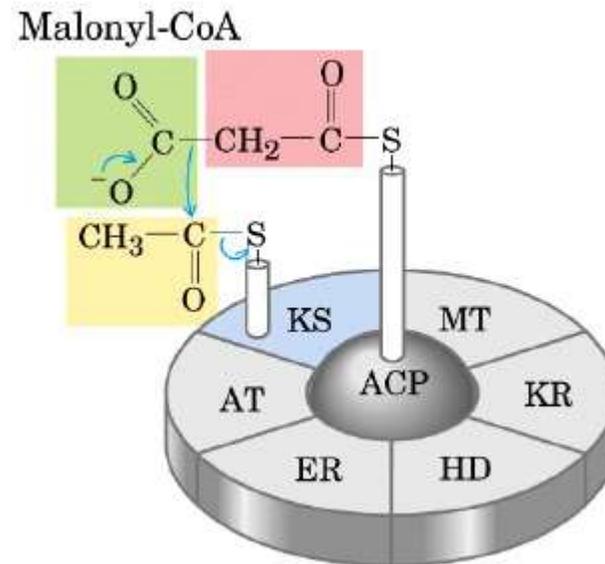


### REAZIONE 3:

condensazione tra acetile e malonile per azione della KS ( $\beta$ chetoacil-ACP sintasi), con eliminazione di una molecola di  $\text{CO}_2$ ;

Il  $\text{CH}_2$  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**

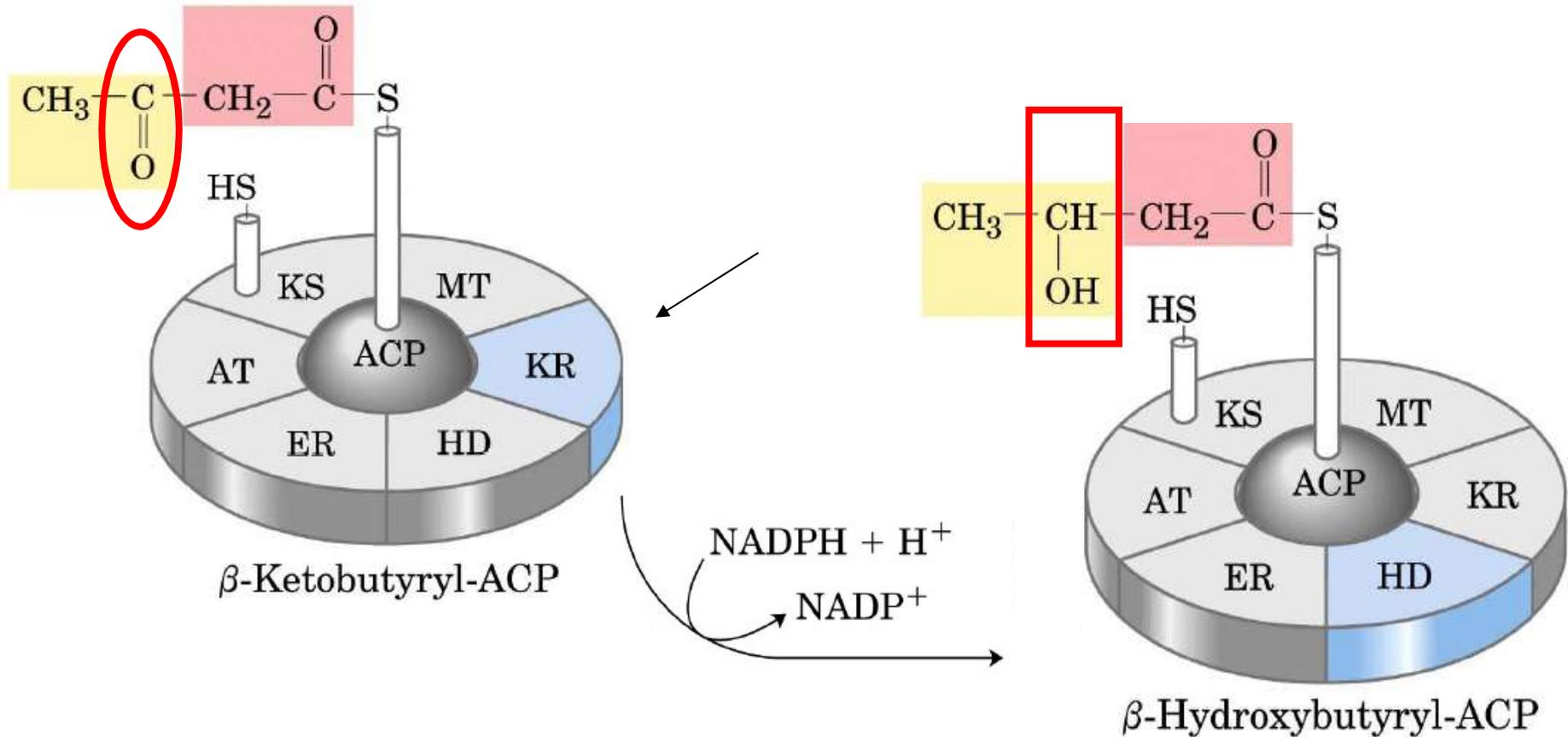


## REAZIONE 4:

**riduzione del  $\beta$ -chetogruppo**

con utilizzo di NADPH

ad opera della KR ( $\beta$ chetoacil-ACP reduttasi);

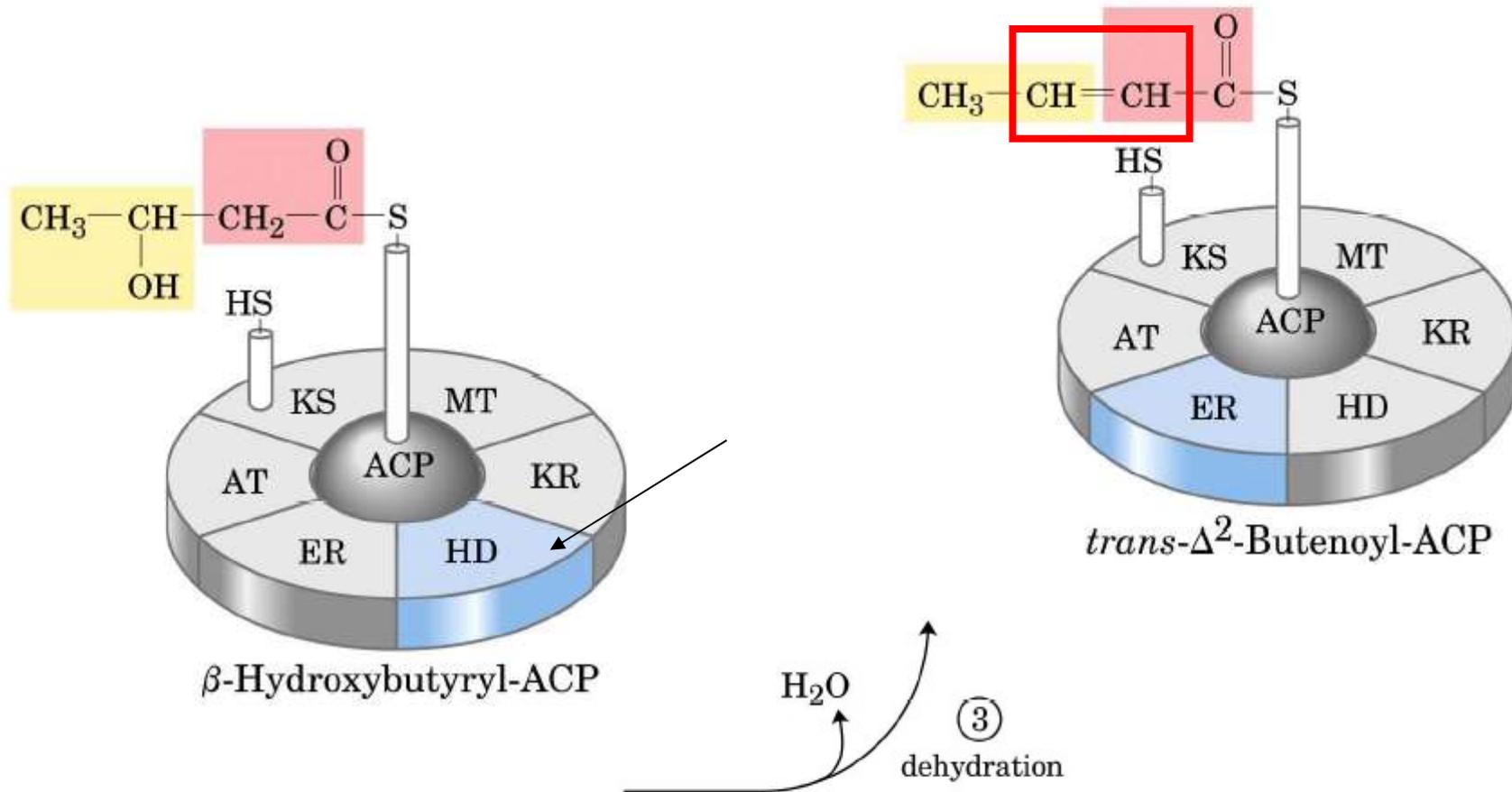


## REAZIONE 5:

**DEIDRATAZIONE:** rimozione di H<sub>2</sub>O

ad opera della HD ( $\beta$ -idrossiacil-ACP deidratasi)

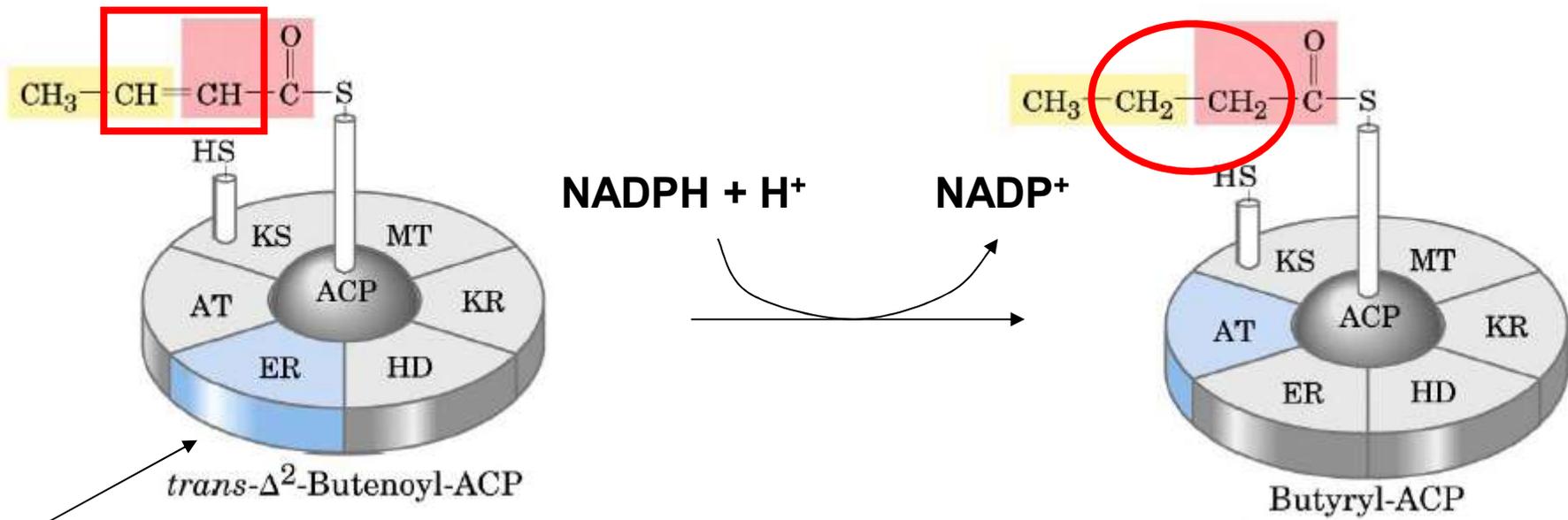
➤ formazione dell'insaturazione  $\alpha$ - $\beta$  in configurazione trans;



## REAZIONE 6:

**RIDUZIONE** dell'insaturazione  
utilizzando NADPH

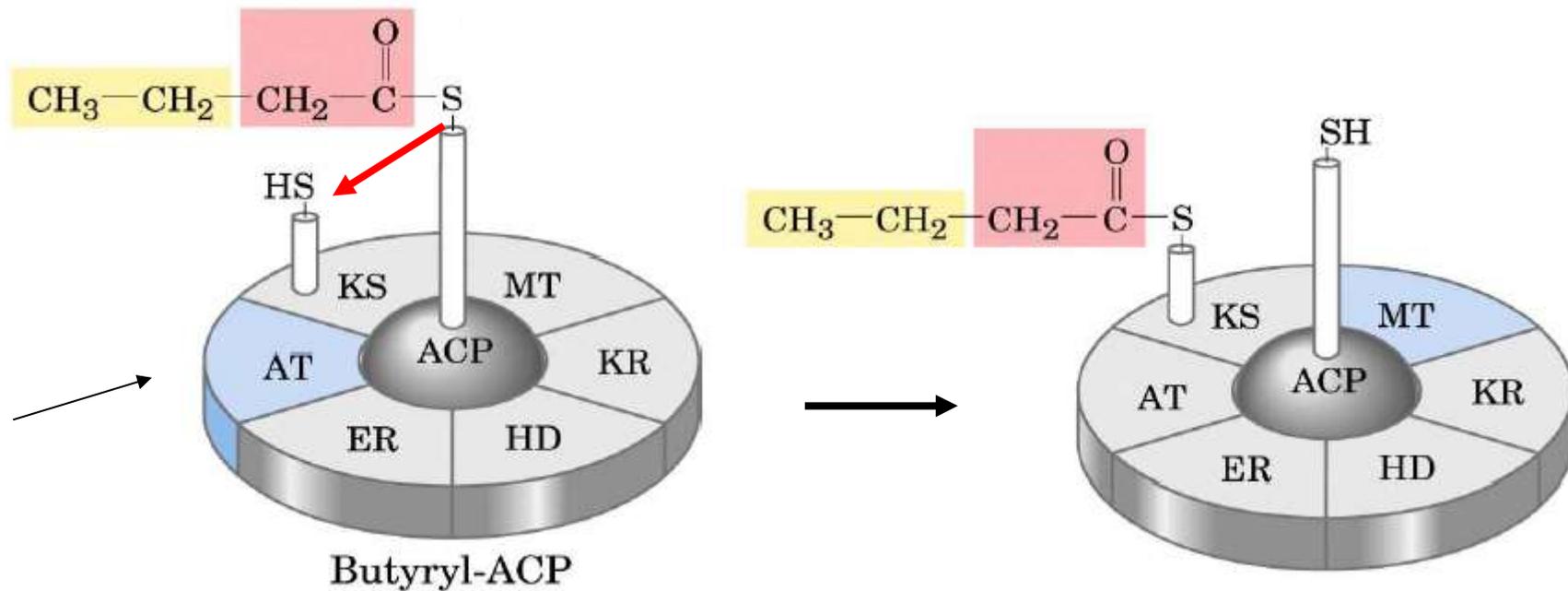
Enzima: ER (Enoil- ACP reduttasi)



## 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).

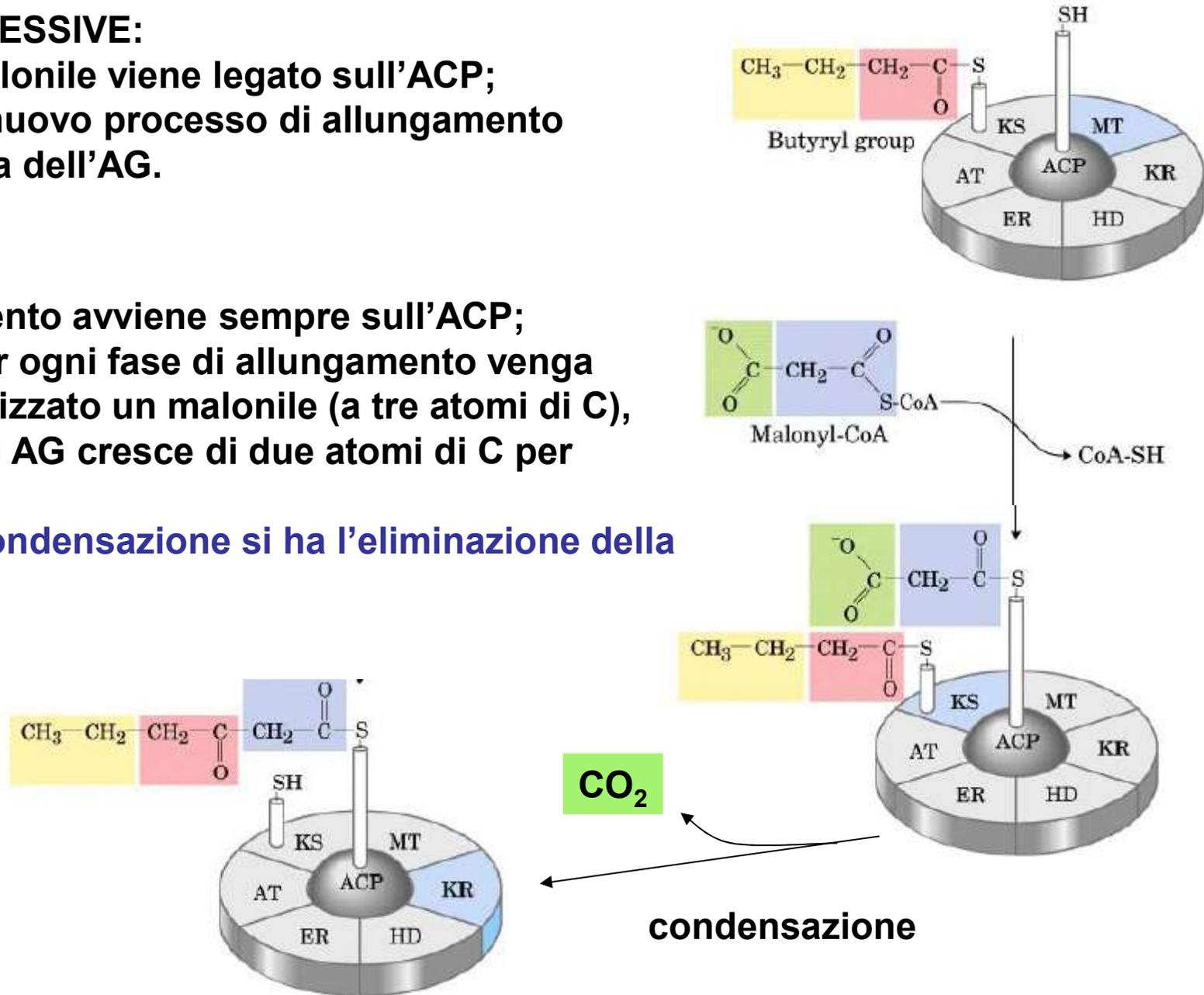


## FASI SUCCESSIVE:

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

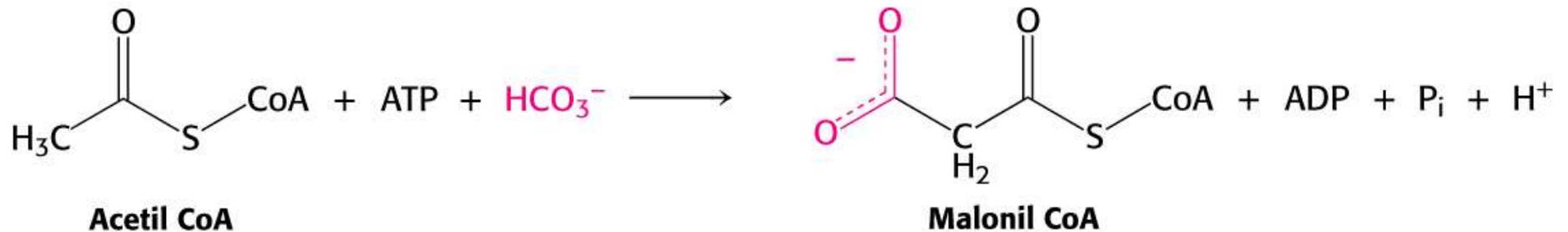
l'allungamento avviene sempre sull'ACP;  
benchè per ogni fase di allungamento venga  
sempre utilizzato un malonile (a tre atomi di C),  
la catena di AG cresce di due atomi di C per  
volta,

☞ con la condensazione si ha l'eliminazione della  
 $\text{CO}_2$ .

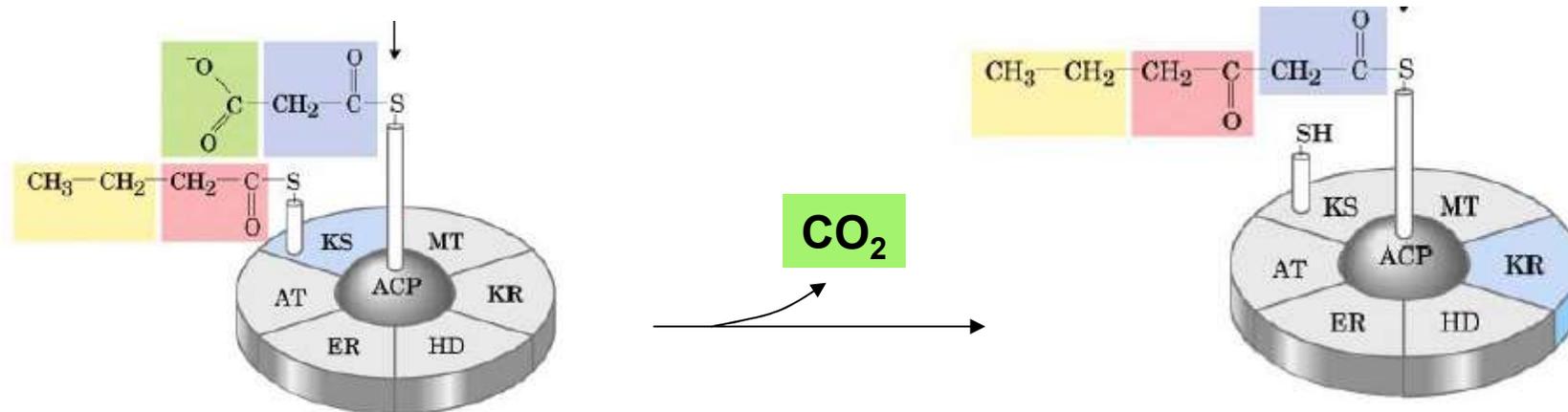


Sia l'allungamento durante la biosintesi,  
che la demolizione attraverso la  $\beta$ -ossidazione,  
avvengono sempre con l'inserimento o la sottrazione di un frammento a due  
atomi di C, dalla parte del legame tioestere.

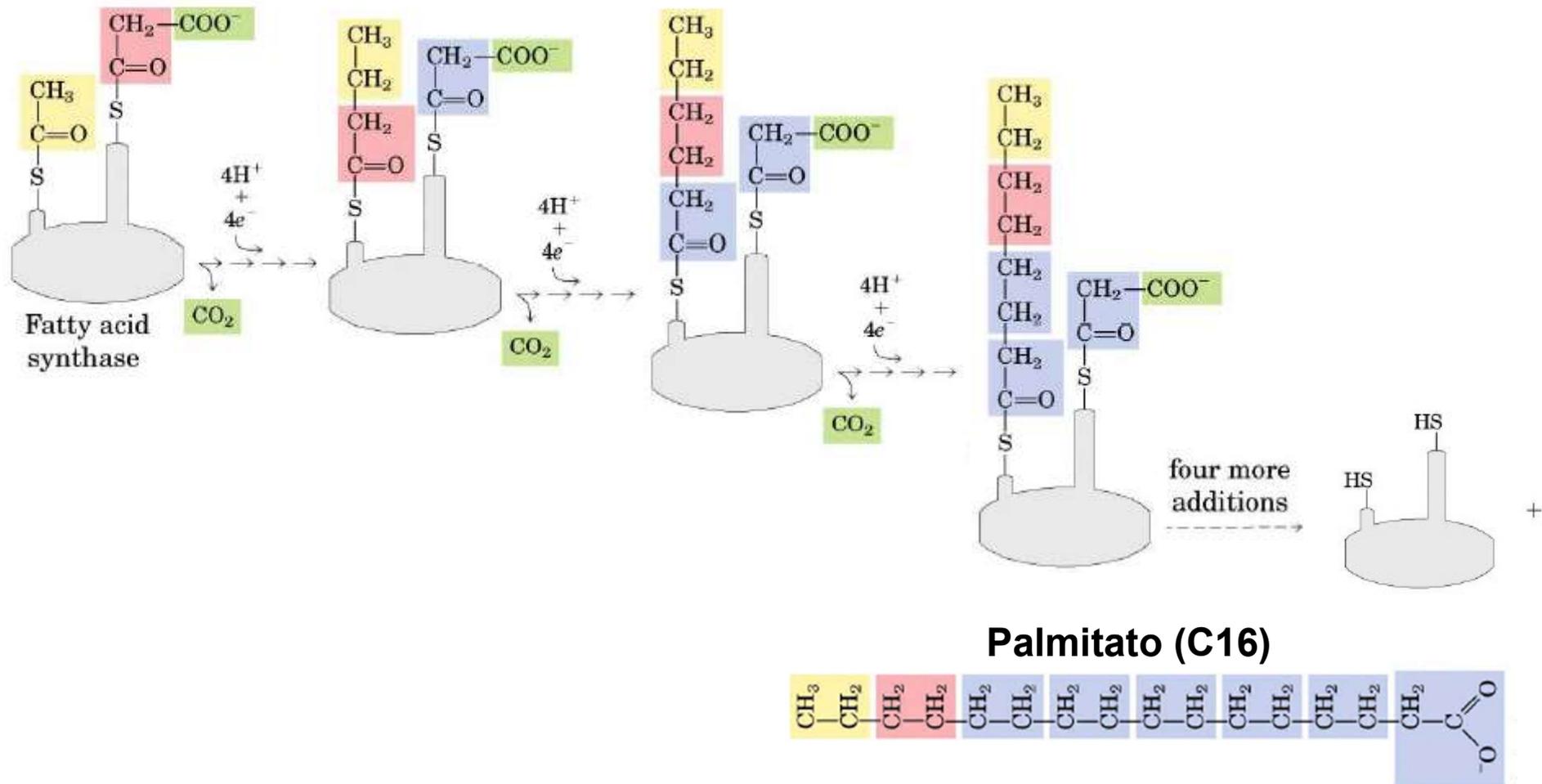
Poichè la  $\text{CO}_2$  viene prima consumata per carbossilare l'acetil-CoA a malonil-CoA,



poi viene rigenerata nella reazione di condensazione,



**non viene considerata nella reazione globale**

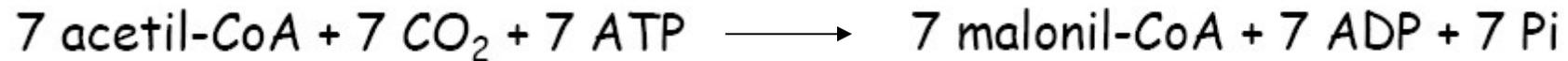


**L'AG neosintetizzato viene poi legato al CoA-SH attraverso l'acil-CoA sintetasi e destinato a processi di ulteriore allungamento e desaturazione.**

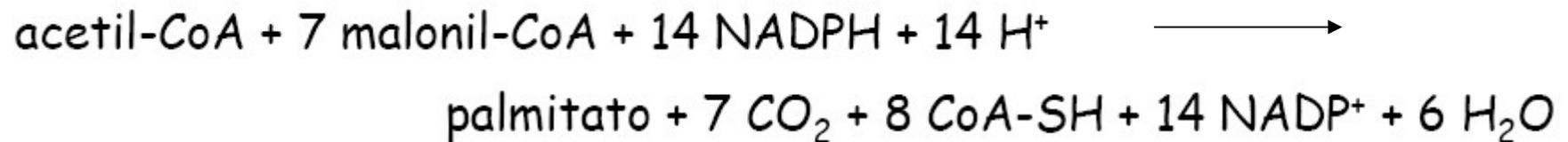


La reazione complessiva della sintesi di palmitato da acetil-CoA può essere riassunta:

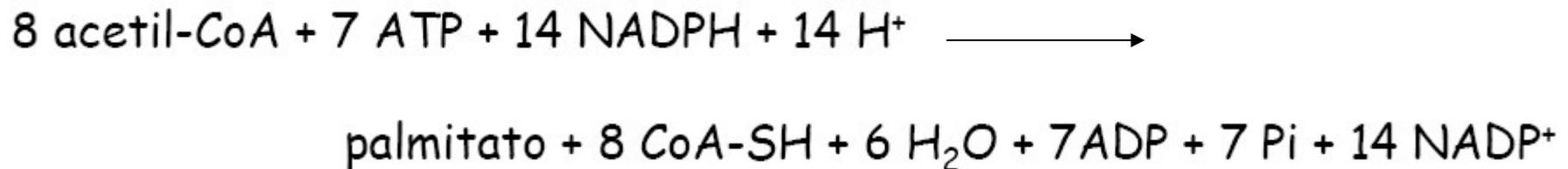
**1) Carbossilazione dell'Acetil-CoA a Malonil-CoA**

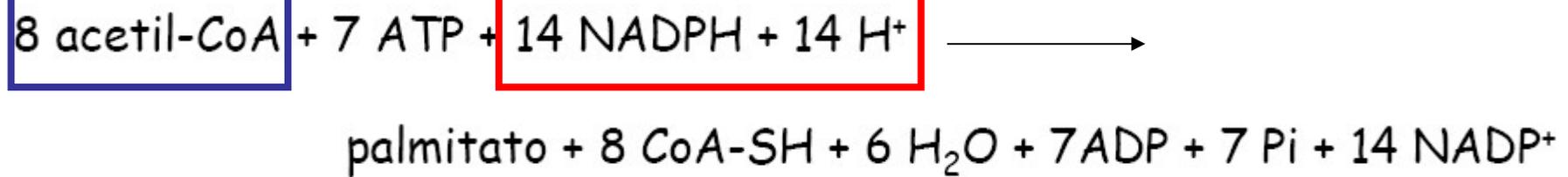


**2) Condensazione e riduzione ripetuta di unità a 2 C**



**1+2)**



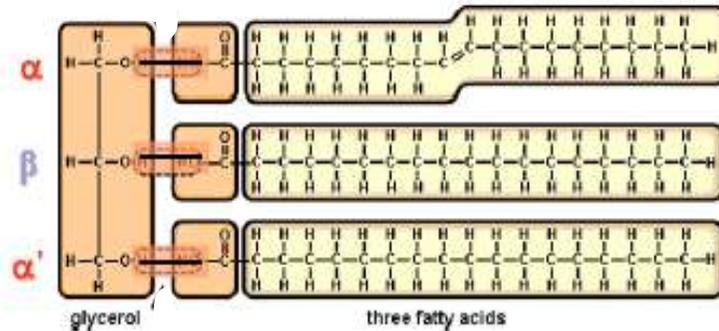


## RIASSUMENDO:

- 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 “l’enzima malico”,
- la restante parte di NADPH (6 molecole) vengono fornite da un ciclo metabolico di ossidazione del glucosio alternativo alla glicolisi ( via dei pentosi fosfati).

# SINTESI dei TRIACILGLICEROLI

## LIPOGENESI



- 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)

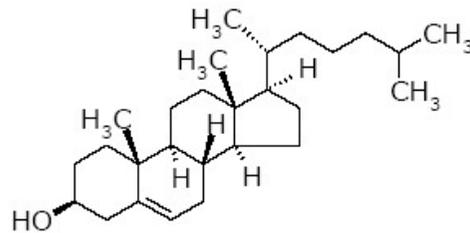
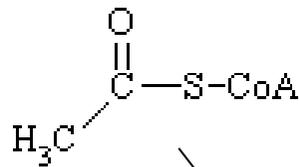
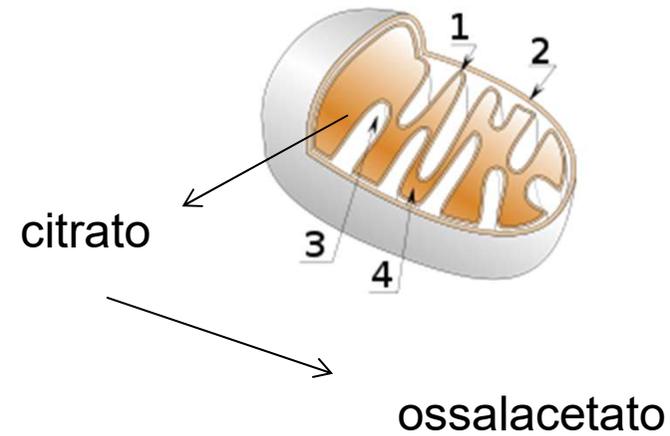
- I TAG rappresentano una forma “concentrata” di energia metabolica:
  - sono più ridotti del glucosio
  - sono depositati in forma anidra nel citoplasma
- I TAG sono assunti con la dieta (oli, grassi, carni, frutta secca etc)
- Sono presenti come depositi nel **citoplasma** di cellule del **tess. adiposo** e del **muscolo rosso**.
- Sono anche presenti in circolo, in alcune **lipoproteine** (particolarmente, i chilomicroni, prodotti dall'intestino e le VLDL, prodotte dal fegato)

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

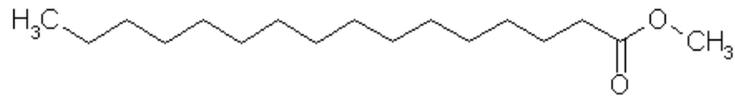
# Biosintesi del COLESTEROLO

## Fegato - citoplasma

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



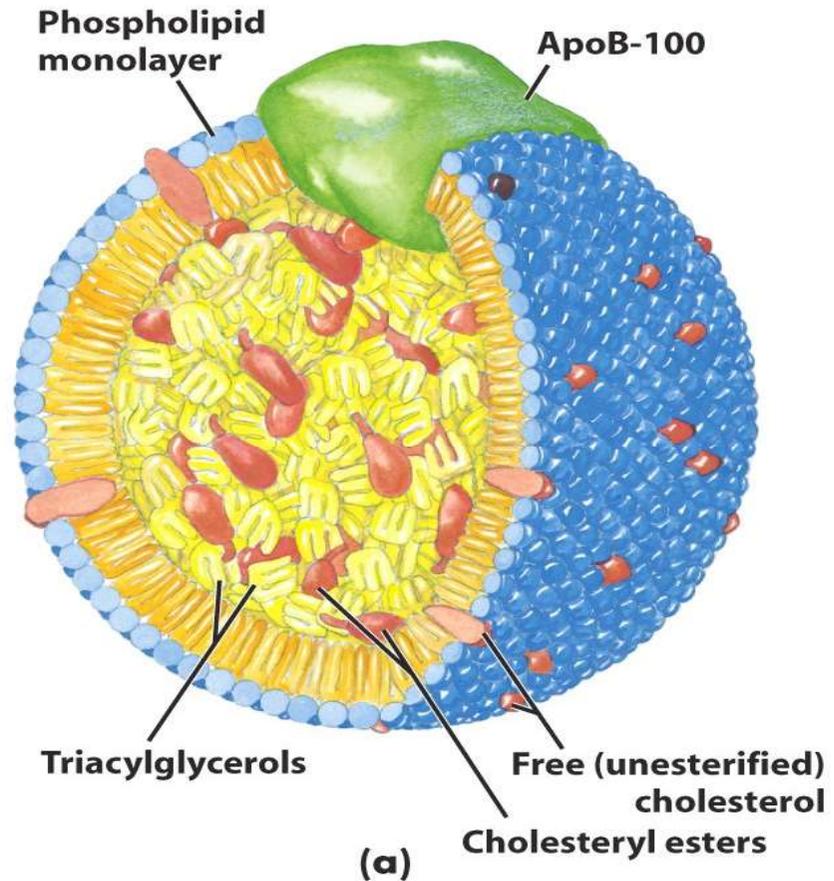
colesterolo

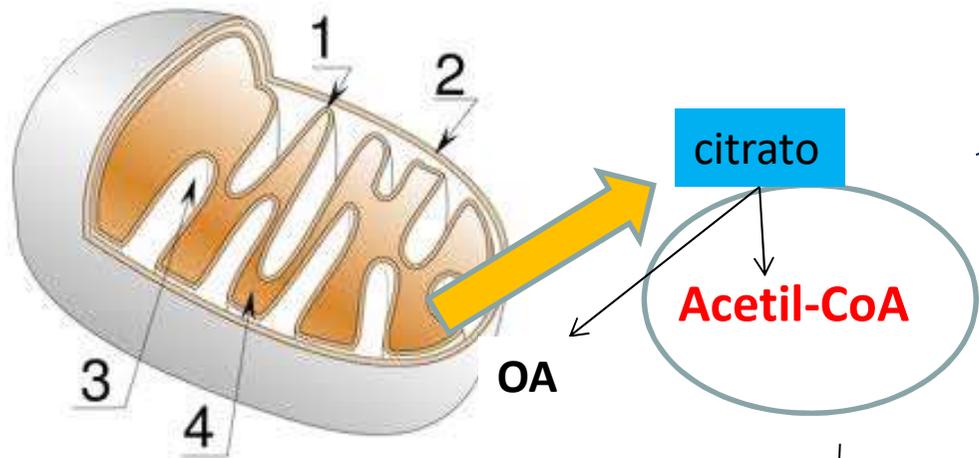


palmitato

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).



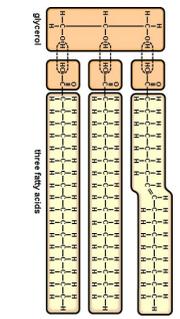
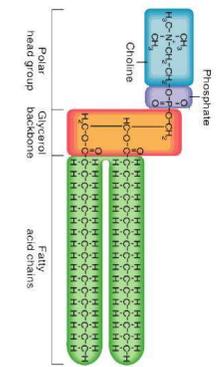


**Palmitoil-CoA**

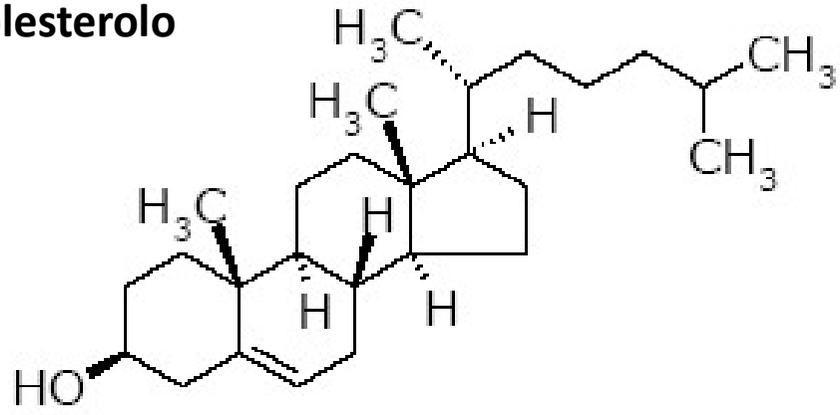
**Reazioni di allungamento e insaturazione (RE)**

**Fosfolipidi**

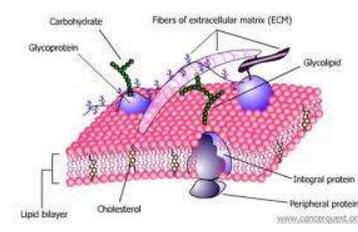
**Triacilgliceroli**



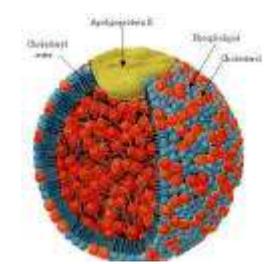
**Colesterolo**



**Membrane**



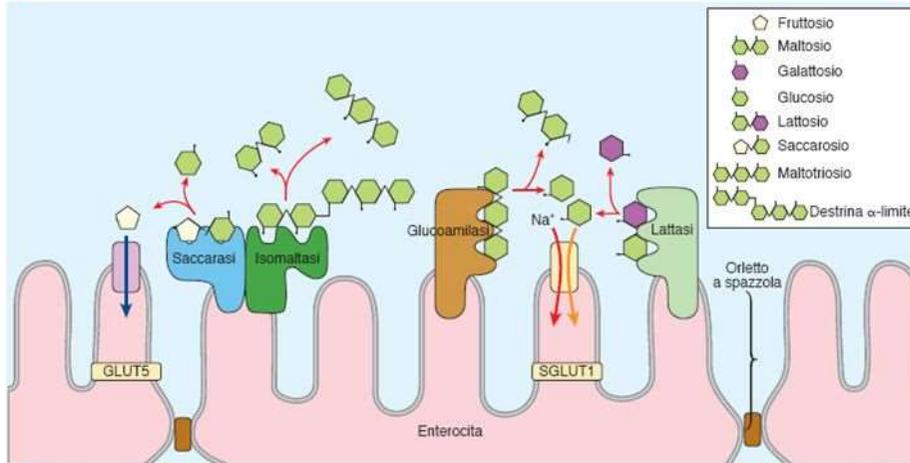
**Lipoproteine**



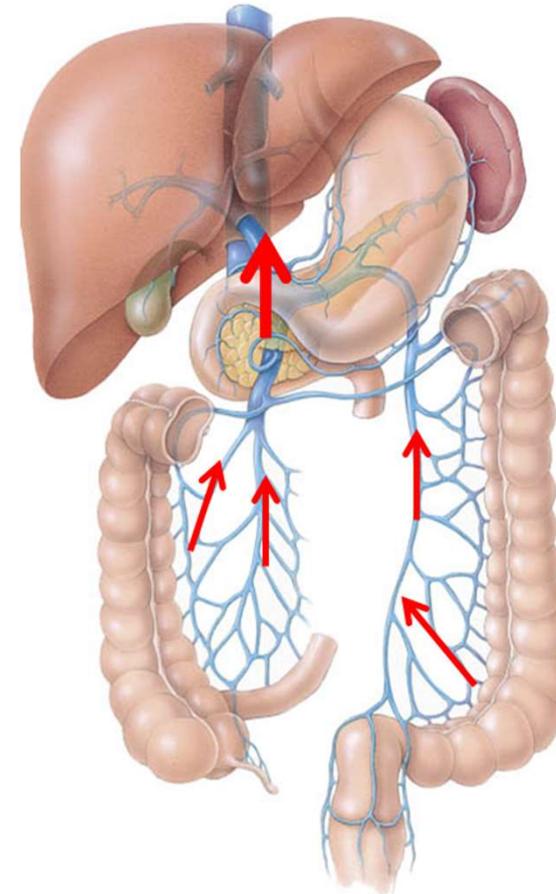
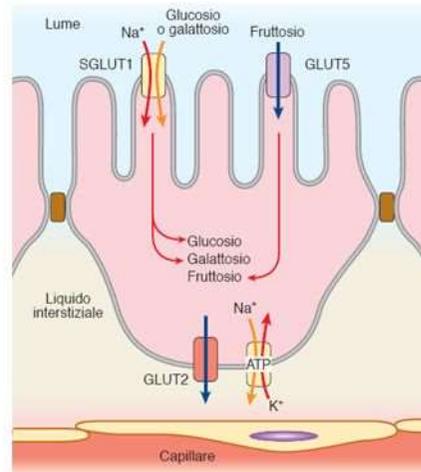
**Da cosa deriva la centralità del fegato nel metabolismo?**

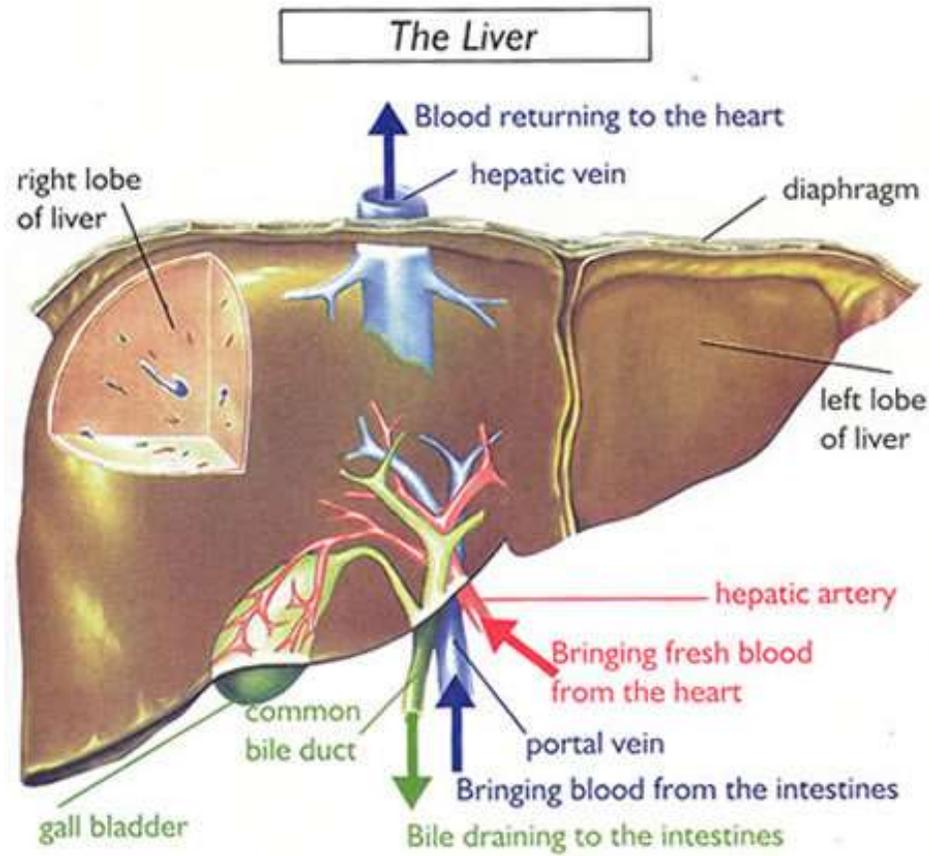
## Assorbimento dei carboidrati (oligo-monosaccaridi)

- la capacità di assorbimento degli zuccheri è maggiore nel duodeno e nel digiuno superiore, diminuisce nel digiuno inferiore e nell'ileo.
- gli unici monosaccaridi introdotti e ben assorbiti con la dieta sono il *glucosio*, il *galattosio* e il *fruttosio*.

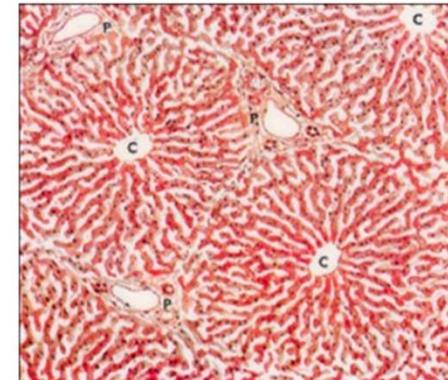


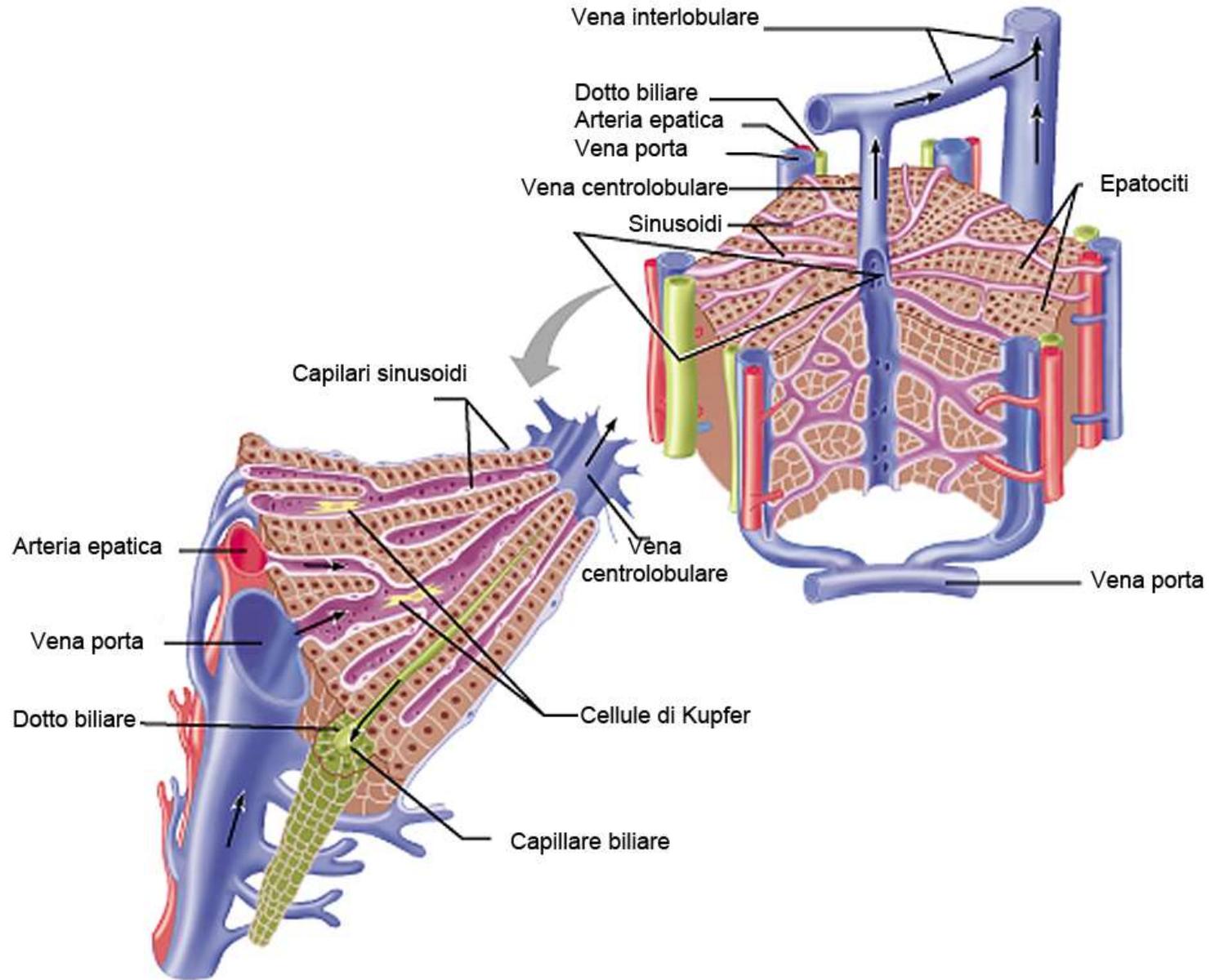
Questi trasportatori sono espressi solo nelle cellule epiteliali intestinali mature





L'unità funzionale del fegato è il **lobulo epatico**  
 - La più piccola struttura identificabile come **funzionalmente autosufficiente**

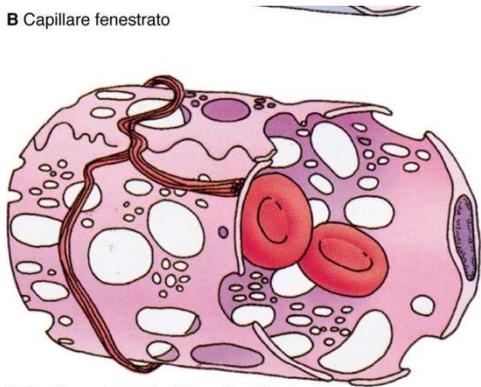




## SINUSOIDI:

Capillari epatici, caratterizzati da **ampie fenestrature**, ricevono sangue sia dall'arteria epatica che **dalla vena porta**, lo convogliano verso la vena epatica

B Capillare fenestrato

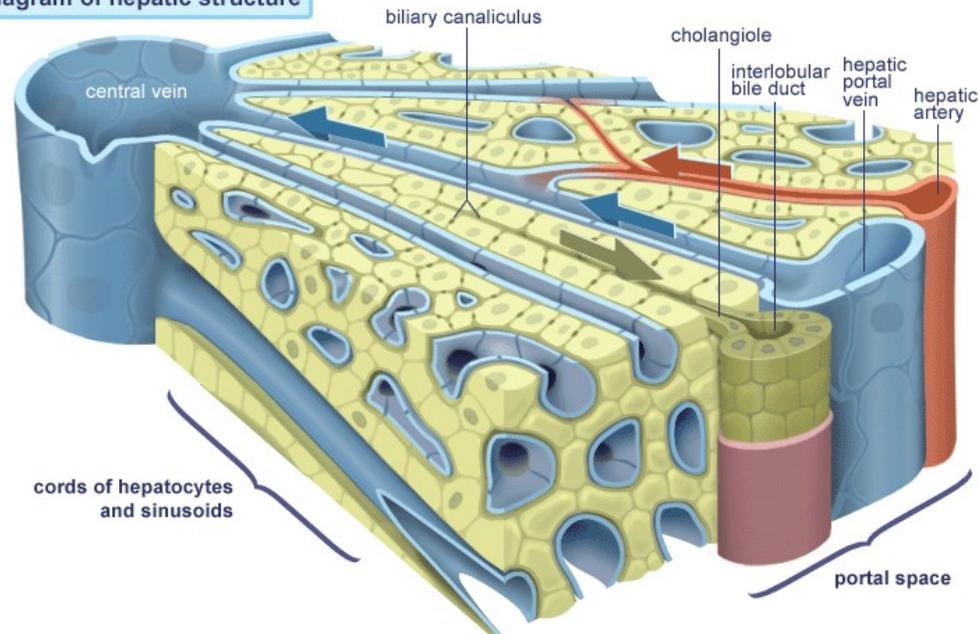


C Capillare sinusoidale (discontinuo)

**Epatociti perivenosi**  
**Detossificazione,**  
**Sitesi Sali biliari**

**Epatociti periportali**  
**Elevata pO<sub>2</sub>**  
**Elevata [nutrienti]**

Diagram of hepatic structure



# Stato post-prandiale.

