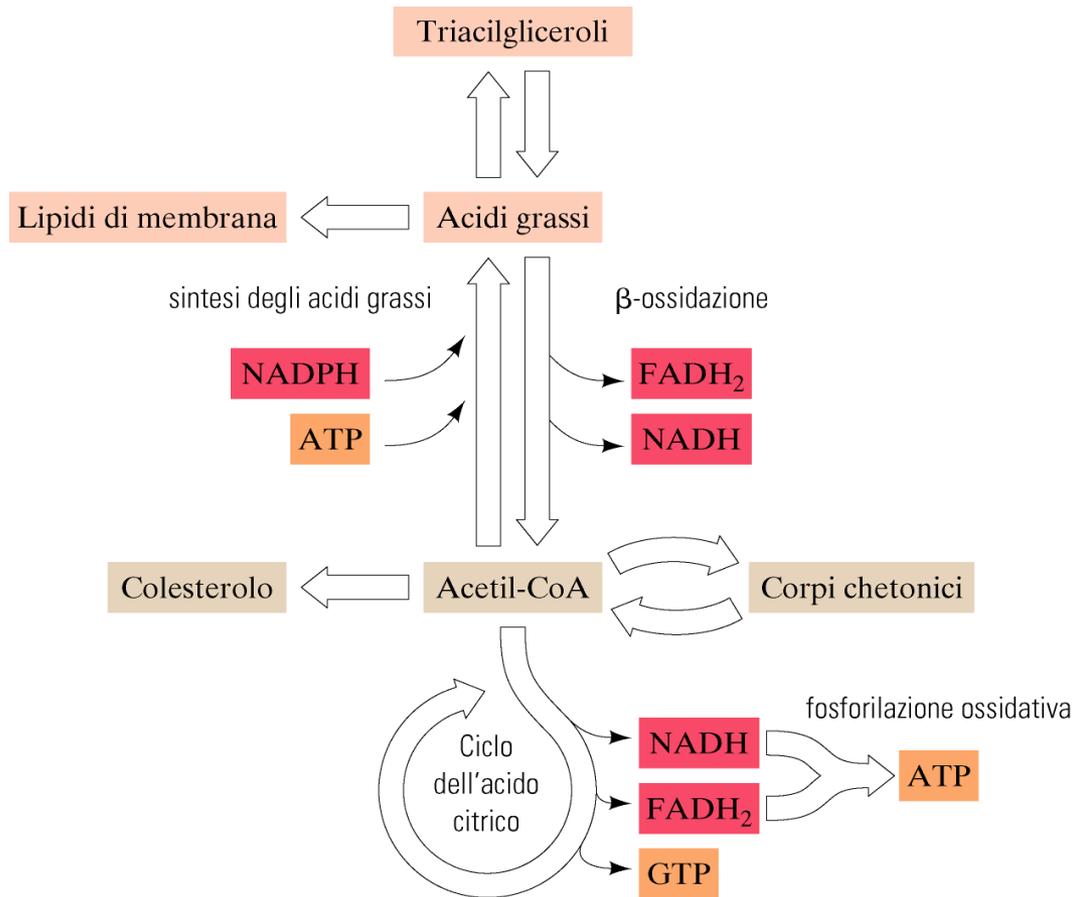


Biosintesi dei triacilgliceroli





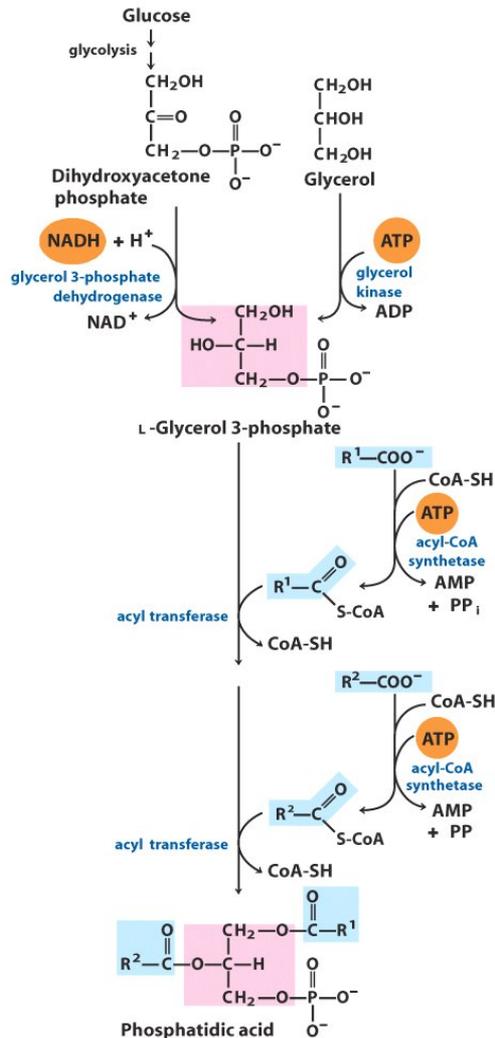
Destino della maggior parte degli acidi grassi sintetizzati o ingeriti:

- **triacilgliceroli (riserva)**
- **fosfolipidi (membrane)**

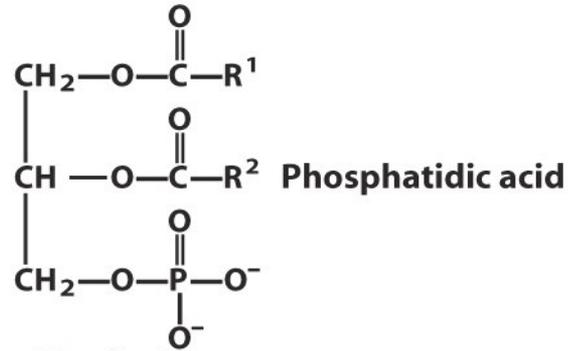
in base alle necessità metaboliche

I triacilgliceroli sono sintetizzati a partire da

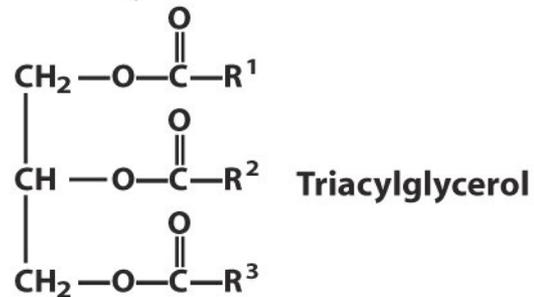
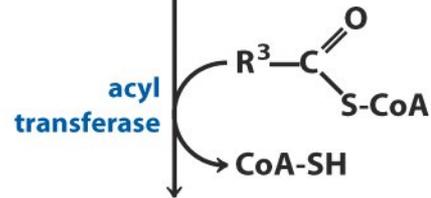
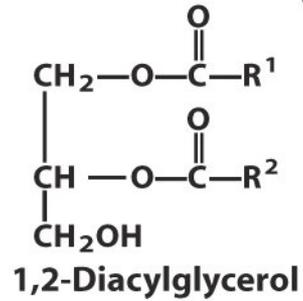
Acil-CoA e glicerolo-3-fosfato



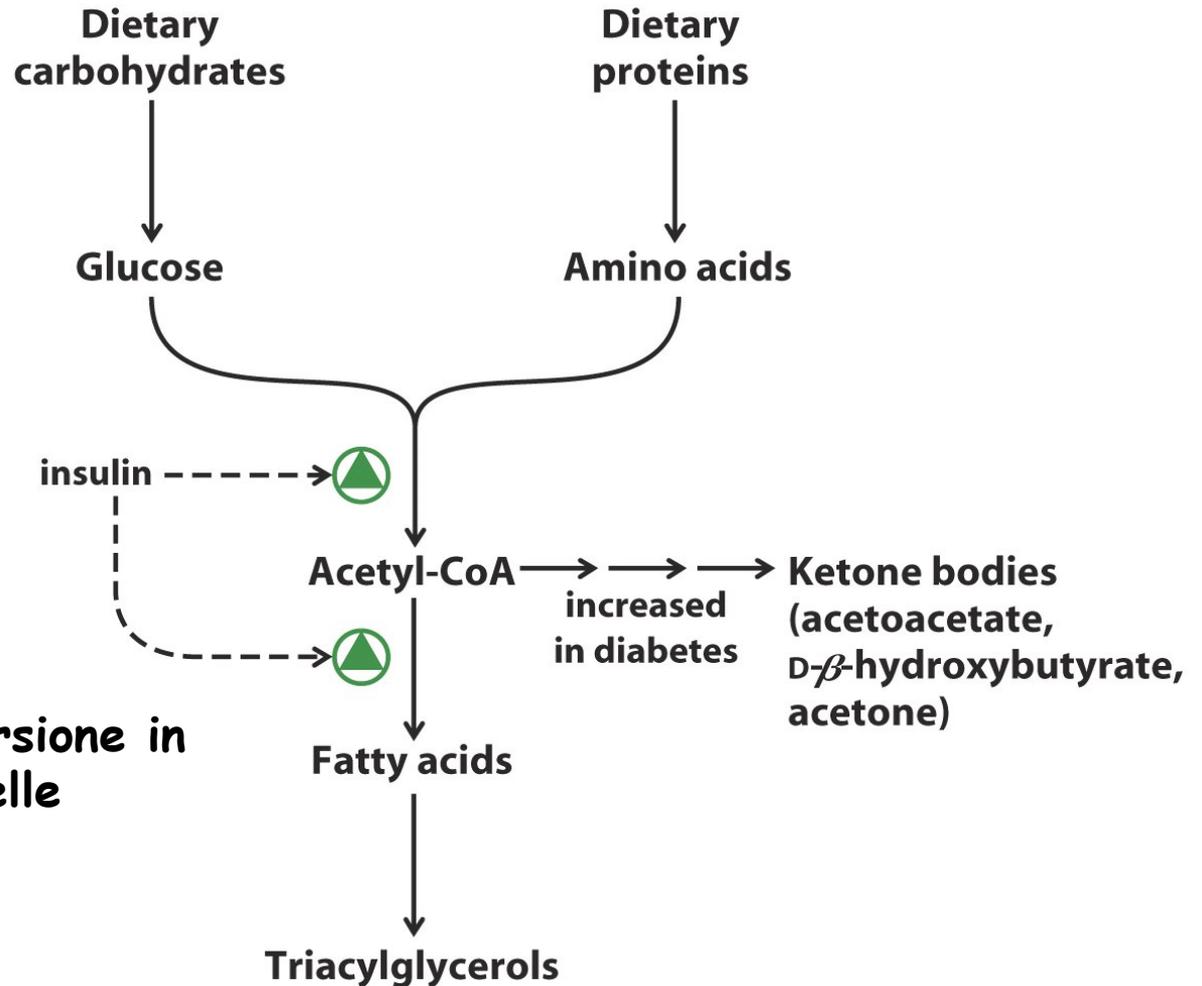
La prima fase della biosintesi è l'acilazione dei due -OH liberi del glicerolo-3-fosfato con due molecole di acilCoA per dare diacilglicerolo-3-fosfato (acido fosfatidico)



phosphatidic acid
phosphatase



Nei tessuti degli animali la biosintesi dei triacilgliceroli è regolata da ormoni



L'insulina stimola la conversione in grassi dei carboidrati e delle proteine della dieta

Biosintesi del colesterolo

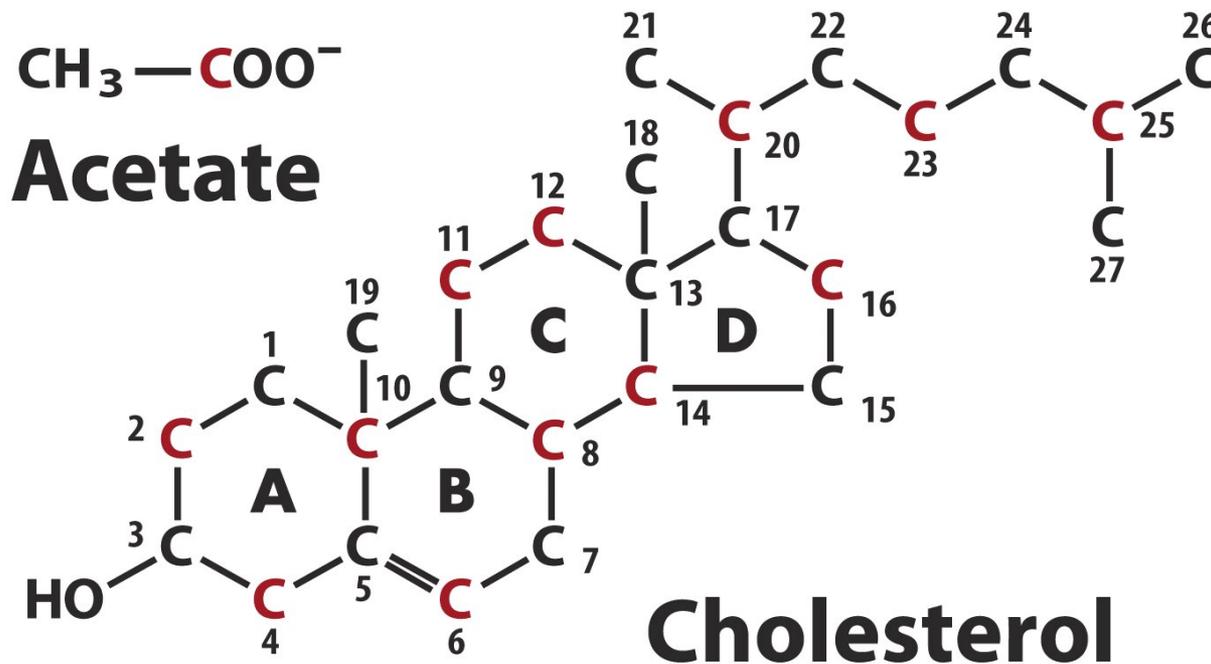
- componente delle membrane
- precursore della biosintesi di ormoni steroidei e sali biliari



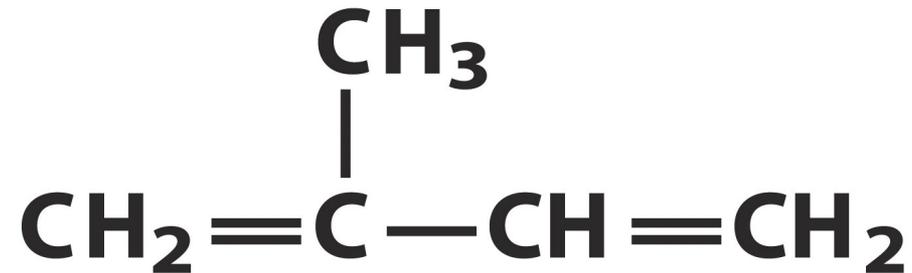
Le prime importanti indicazioni sulla biosintesi del colesterolo si devono a Block (1940):

due gruppi diversi di animali sono stati alimentati con acetato marcato con C^{14} a livello del C metilico o a livello del **C carbonilico**.

La distribuzione della marcatura nel colesterolo isolato dai due gruppi ha consentito di identificare le tappe enzimatiche coinvolte nella biosintesi



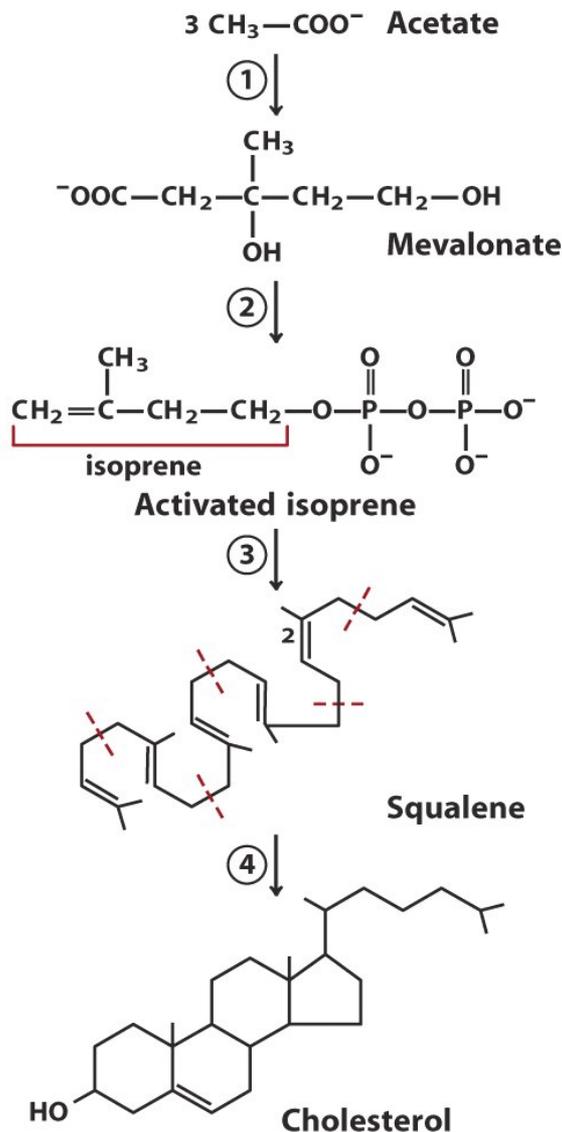
Intermedi fondamentali nella biosintesi del colesterolo sono le
UNITA' ISOPRENICHE



Isoprene

che sono anche i precursori di molti altri lipidi naturali

Il colesterolo viene prodotto da Acetil-CoA in quattro tappe

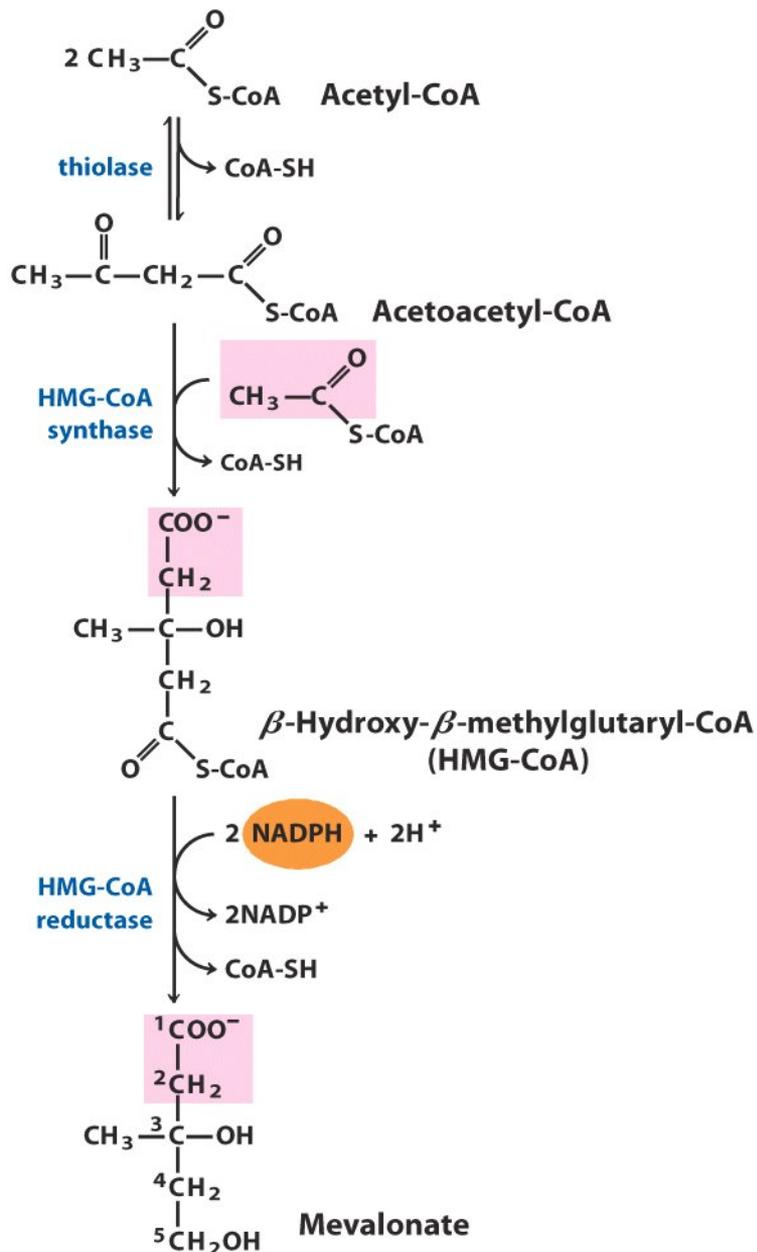


(1) tre unità **acetiliche** condensano per formare un intermedio a sei C, il **mevalonato**

(2) il mevalonato viene convertito in unità **isopreniche** (cinque C)

(3) la polimerizzazione di sei unità isopreniche produce una struttura lineare a 30 atomi di C (**squalene**)

(4) la ciclizzazione dello squalene produce i quattro anelli del nucleo steroideo, mentre un'ulteriore serie di modificazioni (ossidazioni, rimozione e spostamento di gruppi metilici) genera il **colesterolo**



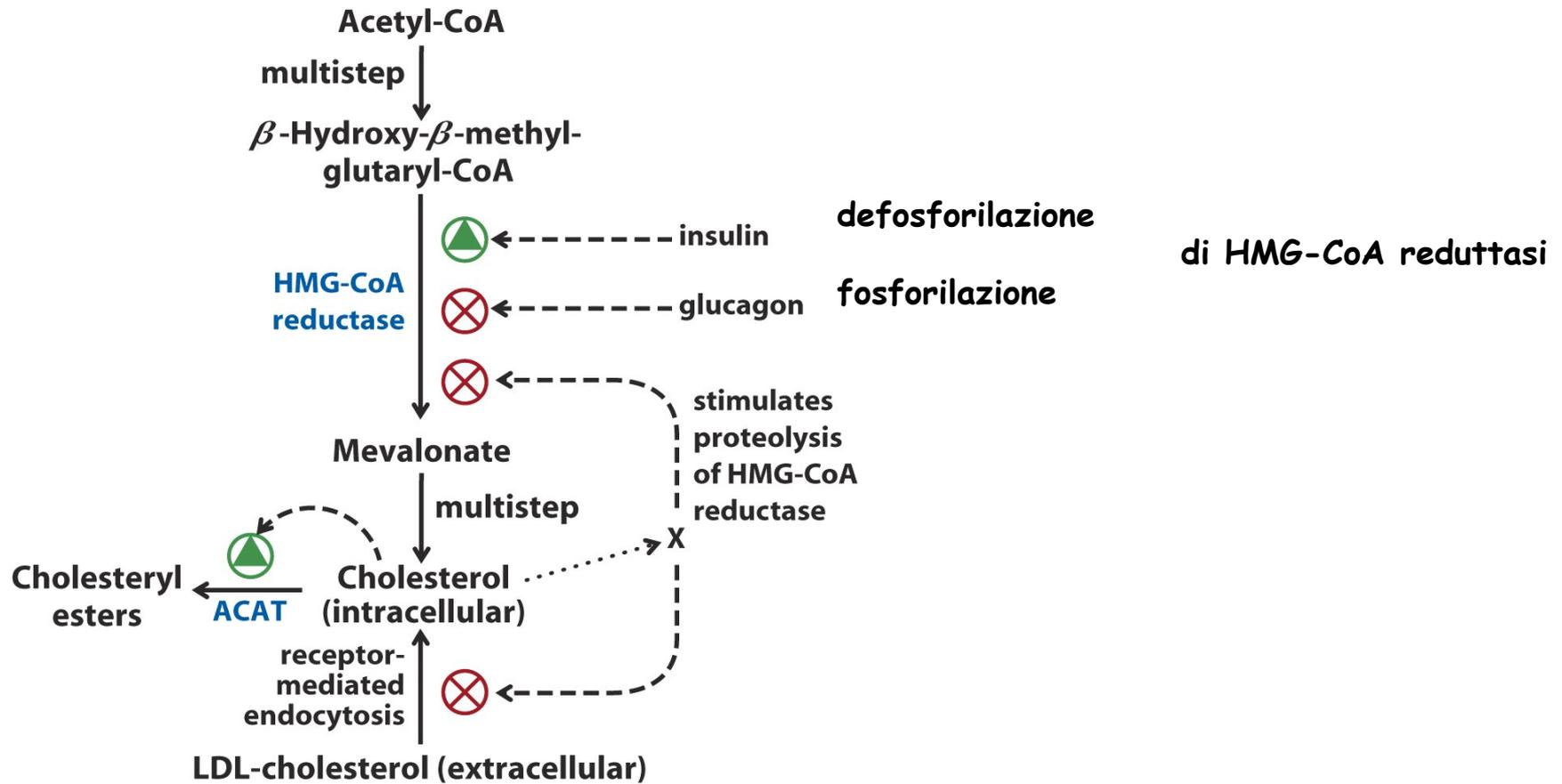
Prima tappa:
Sintesi di mevalonato da acetato

Tappa fondamentale

La terza reazione, catalizzata da **HMG-CoA reduttasi** è la tappa limitante dell'intero processo e punto di regolazione

Regolazione della biosintesi del colesterolo

necessaria per bilanciare la produzione endogena e l'assunzione con la dieta nei mammiferi la biosintesi viene regolata dalla concentrazione del colesterolo e da insulina e glucagone



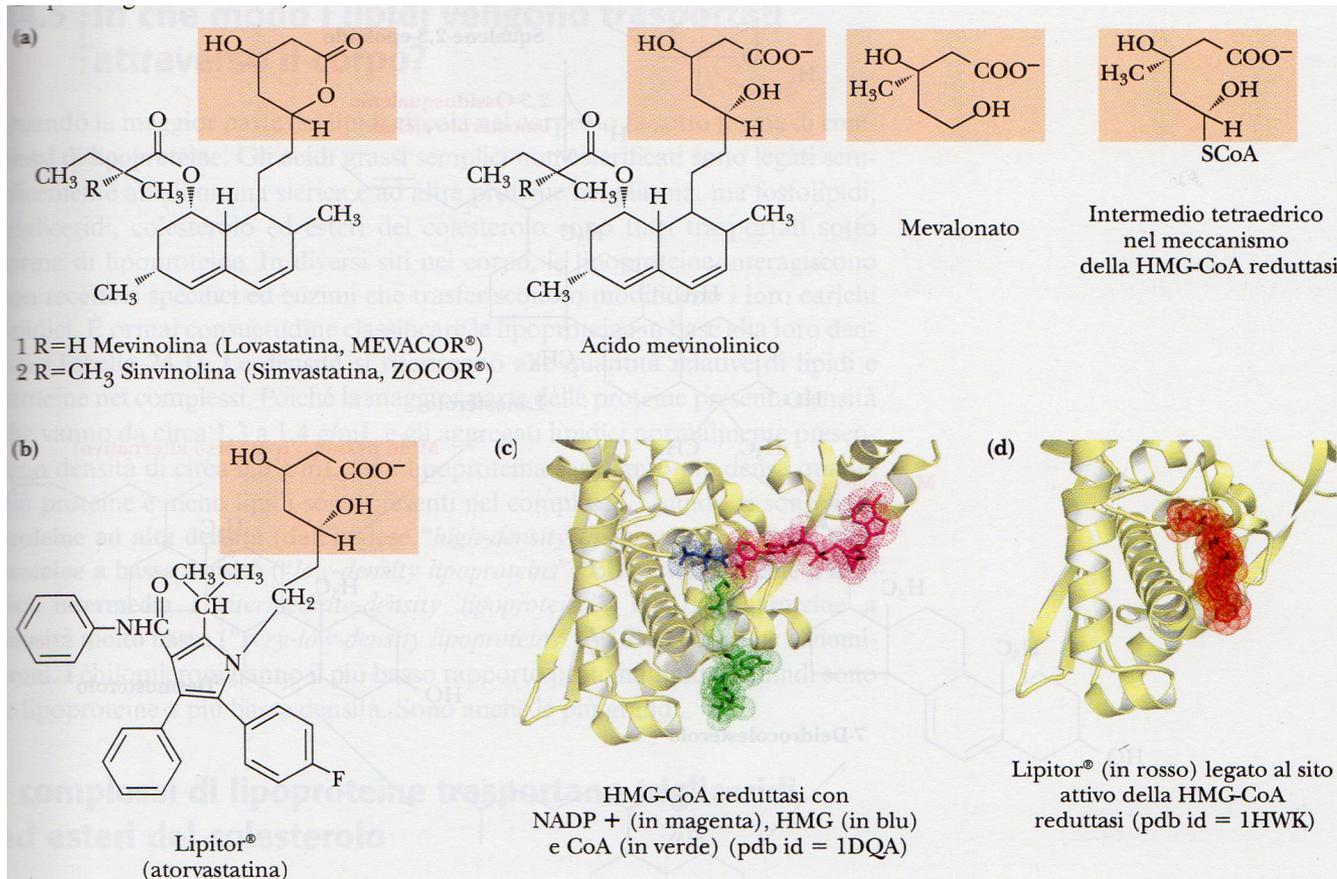
X è un metabolita del colesterolo non ancora identificato che stimola la proteolisi di HMG-CoA reductasi

Le statine abbassano i livelli di colesterolo nel siero:

Lovastatina (ricavata da funghi) e analoghi semisintetici

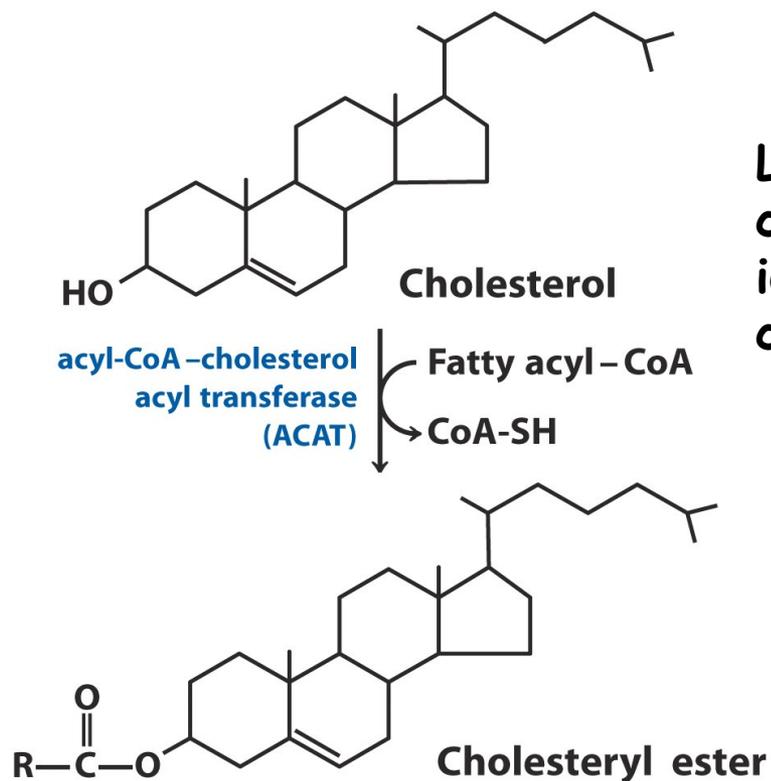
Inibitori di HMG-CoA reduttasi

Analoghi strutturali dello stato di transizione di un intermedio tetraedrico che si forma durante la reazione catalizzata da HMG-CoA reduttasi



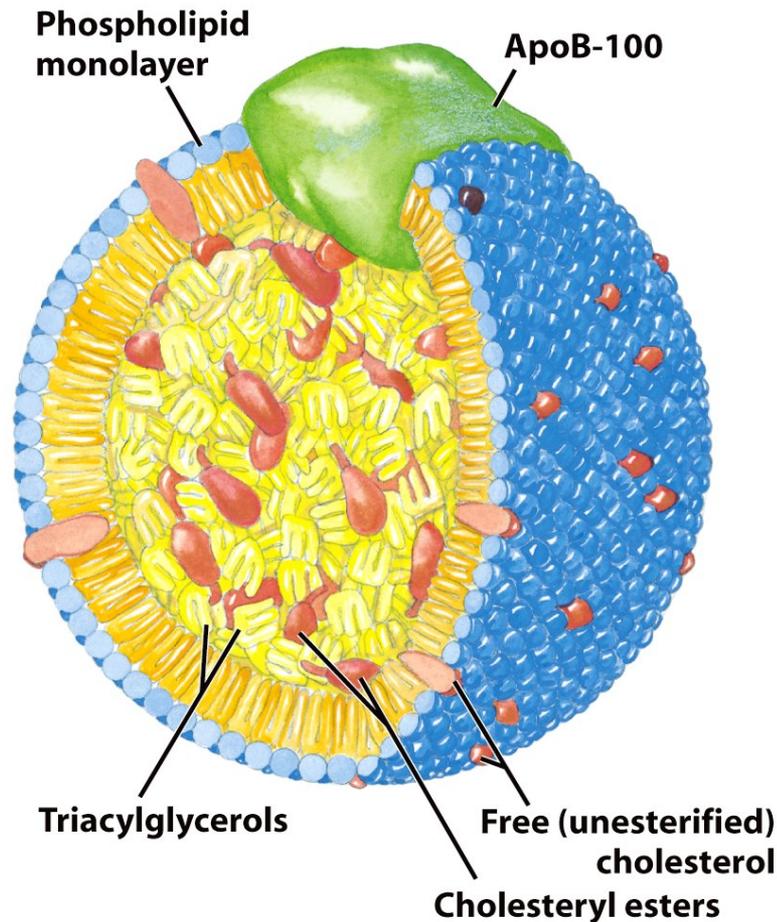
Nei vertebrati la biosintesi del colesterolo avviene principalmente nel citosol delle cellule epatiche

- una piccola parte viene incorporata nelle membrane dell'epatocita
- la maggior parte viene esportata sotto due forme:
 - acidi biliari
 - esteri



L'esterificazione converte il colesterolo libero in una forma più idrofobica sotto la quale viene conservato o trasportato

Il colesterolo, gli esteri del colesterolo, i tricilgliceroli ed i fosfolipidi sono trasportati dal torrente circolatorio dai tessuti di origine a quelli di destinazione finale, dove devono essere utilizzati o immagazzinati, sotto forma di **LIPOPROTEINE PLASMATICHE**



La componente proteica
viene definita
APOPROTEINA

LE LIPOPROTEINE PLASMATICHE

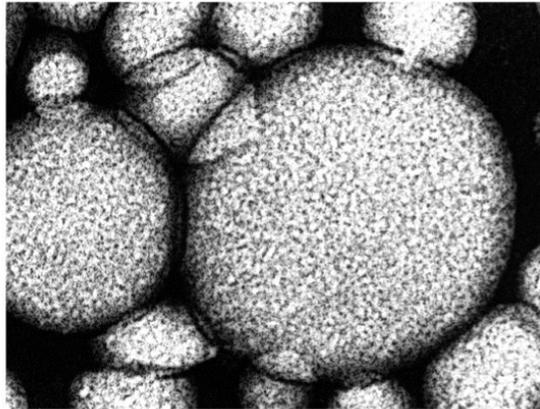
Combinazioni diverse di lipidi e proteine generano particelle con diversa densità:

TABLE 21-2 Major Classes of Human Plasma Lipoproteins: Some Properties

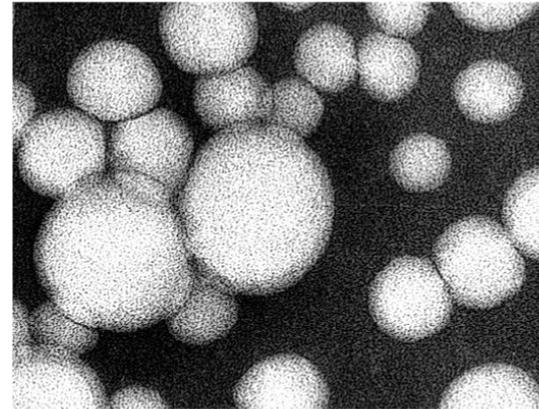
<i>Lipoprotein</i>	<i>Density (g/mL)</i>	<i>Composition (wt %)</i>				
		<i>Protein</i>	<i>Phospholipids</i>	<i>Free cholesterol</i>	<i>Cholesteryl esters</i>	<i>Triacylglycerols</i>
Chylomicrons	<1.006	2	9	1	3	85
VLDL	0.95–1.006	10	18	7	12	50
LDL	1.006–1.063	23	20	8	37	10
HDL	1.063–1.210	55	24	2	15	4

Source: Modified from Kritchevsky, D. (1986) Atherosclerosis and nutrition. *Nutr. Int.* **2**, 290–297.

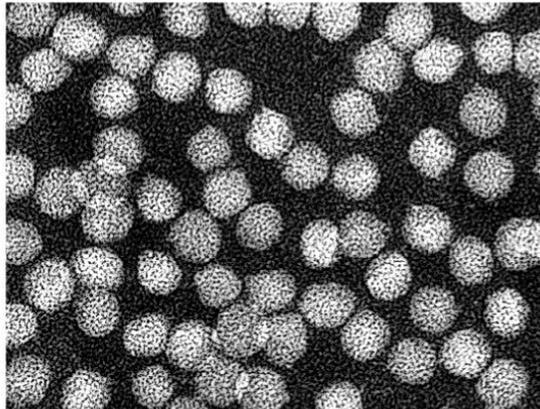
Grazie alla diversa densità le diverse lipoproteine possono essere separate tramite ultracentrifugazione ed osservate al microscopio elettronico



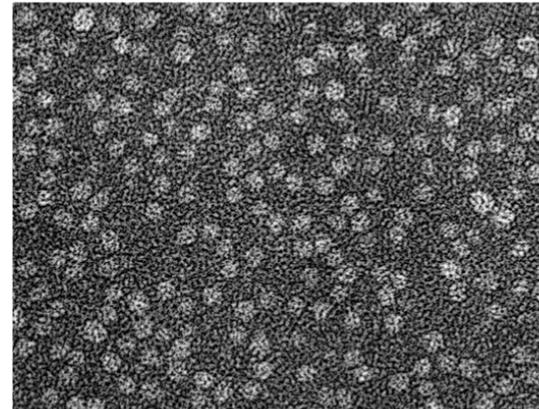
Chylomicrons ($\times 60,000$)



VLDL ($\times 180,000$)



LDL ($\times 180,000$)



HDL ($\times 180,000$)

Ogni classe di lipoproteine ha una funzione specifica, determinata dal suo sito di sintesi, dalla composizione in lipidi, dal contenuto in apolipoproteine

In genere le componenti proteiche agiscono come segnali che indirizzano le particelle verso tessuti specifici o attivano enzimi che poi agiscono sulle particelle stesse

TABLE 21-3 Apolipoproteins of the Human Plasma Lipoproteins

<i>Apolipoprotein</i>	<i>Molecular weight</i>	<i>Lipoprotein association</i>	<i>Function (if known)</i>
ApoA-I	28,331	HDL	Activates LCAT; interacts with ABC transporter
ApoA-II	17,380	HDL	
ApoA-IV	44,000	Chylomicrons, HDL	
ApoB-48	240,000	Chylomicrons	
ApoB-100	513,000	VLDL, LDL	Binds to LDL receptor
ApoC-I	7,000	VLDL, HDL	
ApoC-II	8,837	Chylomicrons, VLDL, HDL	Activates lipoprotein lipase
ApoC-III	8,751	Chylomicrons, VLDL, HDL	Inhibits lipoprotein lipase
ApoD	32,500	HDL	
ApoE	34,145	Chylomicrons, VLDL, HDL	Triggers clearance of VLDL and chylomicron remnants

Source: Modified from Vance, D.E. & Vance, J.E. (eds) (1985) *Biochemistry of Lipids and Membranes*. The Benjamin/Cummings Publishing Company, Menlo Park, CA.

Chilomicroni

Le lipoproteine più grandi

Contengono una elevata percentuale di triacilgliceroli

Sono sintetizzati nel reticolo endoplasmatico liscio delle cellule epiteliali che rivestono l'intestino tenue

Si spostano mediante il sistema linfatico ed entrano nel flusso sanguigno attraverso l'arteria succlavia

Trasportano ai diversi tessuti gli acidi grassi ingeriti con la dieta (sotto forma di triacilgliceroli)

Quando la dieta contiene un eccesso di acidi grassi o un eccesso di carboidrati:

Gli acidi grassi vengono convertiti in triacilgliceroli a livello epatico e trasferiti ad apolipoproteine specifiche formando

lipoproteine a densità molto bassa, VLDL

- contengono:

triacilgliceroli

colesterolo

esteri del colesterolo

apoC-I

apoC-II

apoC-III

apo-E

- sono trasportate dal fegato al tessuto adiposo

- apoC-II attiva una lipoproteina lipasi che idrolizza i triacilgliceroli

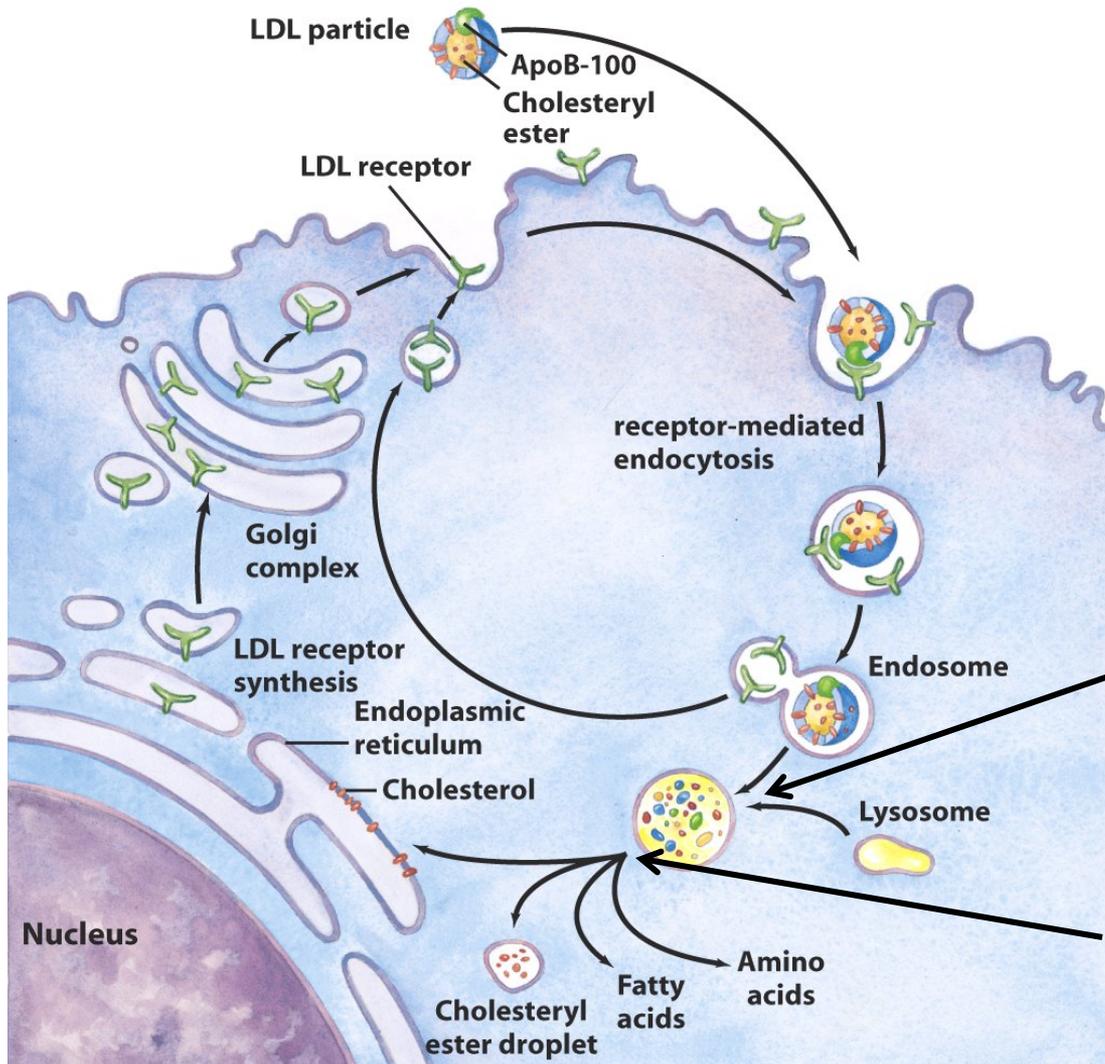
- si liberano acidi grassi che entrano negli adipociti dove sono usati per risintetizzare triacilgliceroli di riserva

La perdita dei triacilgliceroli converte le VLDL in

lipoproteine a bassa densità, LDL

- contengono:
 - colesterolo
 - esteri del colesterolo
 - apoB-100
- trasportano il colesterolo ai tessuti extraepatici che contengono un recettore specifico per apoB-100

Gli esteri del colesterolo entrano nella cellula per endocitosi mediata da recettore



Fusione con il lisosoma che contiene enzimi capaci di idrolizzare gli esteri del colesterolo liberando colesterolo ed acidi grassi

Il colesterolo viene incorporato nelle membrane o esterificato da ACAT (AcilCoA-Colesterolo Acil Transferasi) e immagazzinato sotto forma di gocce lipidiche

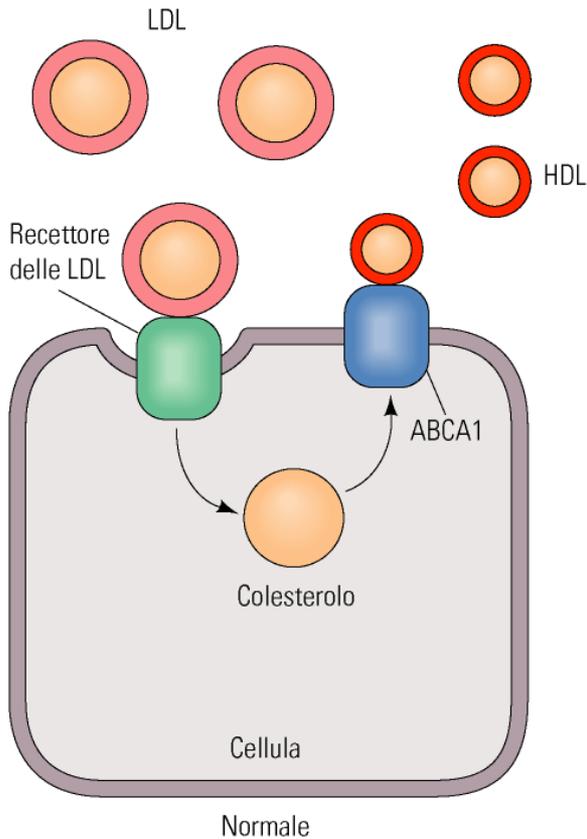
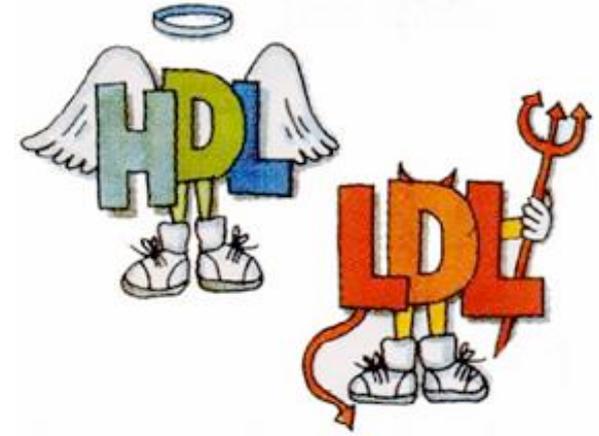
lipoproteine ad alta densità, HDL

- vengono sintetizzate nel fegato sotto forma di piccole particelle
- contengono:
 - quantità limitate di colesterolo libero e suoi esteri
 - apoC-I
 - apoC-II
 - Lecitina-colesterolo acil transferasi (LCAT)

LCAT catalizza la formazione di esteri del colesterolo a partire da colesterolo e lecitina (fosfatidilcolina)

Una volta sintetizzate, vengono rilasciate nel flusso sanguigno dove raccolgono esteri del colesterolo da chilomicroni e VLDL, riportandoli al fegato dove vengono convertiti parzialmente in sali biliari

Ruolo delle LDL e delle HDL nel metabolismo del colesterolo

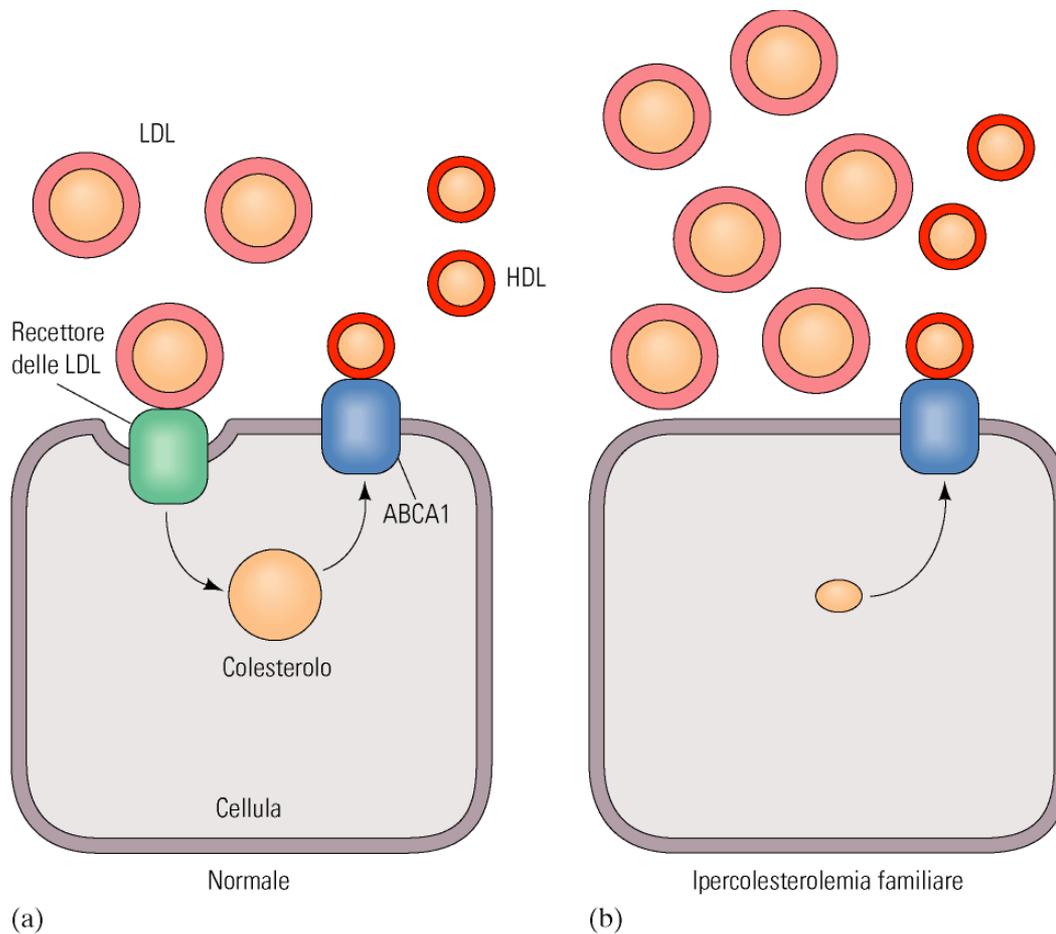


(a)

Quando la somma del colesterolo sintetizzato e di quello proveniente dalla dieta supera la quantità richiesta per la sintesi delle membrane, dei sali biliari e degli steroli, l'accumulo patologico di colesterolo nei vasi può portare alla formazione di placche che possono ostruire i vasi (aterosclerosi).

L'aterosclerosi è correlata in particolare ad alti livelli di colesterolo legato alle LDL
esiste invece una correlazione negativa fra i livelli di HDL e i danni coronarici

L'ingresso del colesterolo e dei suoi esteri nelle cellule sotto forma di LDL è mediato dal recettore specifico
La fuoriuscita di colesterolo dalle cellule per formare HDL è mediata dal trasportatore ABCA1 (ATP-Binding Carrier A1)



La malattia ereditaria nota come **IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE** è caratterizzata da alti livelli ematici di colesterolo che portano allo sviluppo di gravi forme di aterosclerosi già nell'infanzia. La malattia è dovuta ad un **difetto nel recettore LDL**.

Conseguenze:

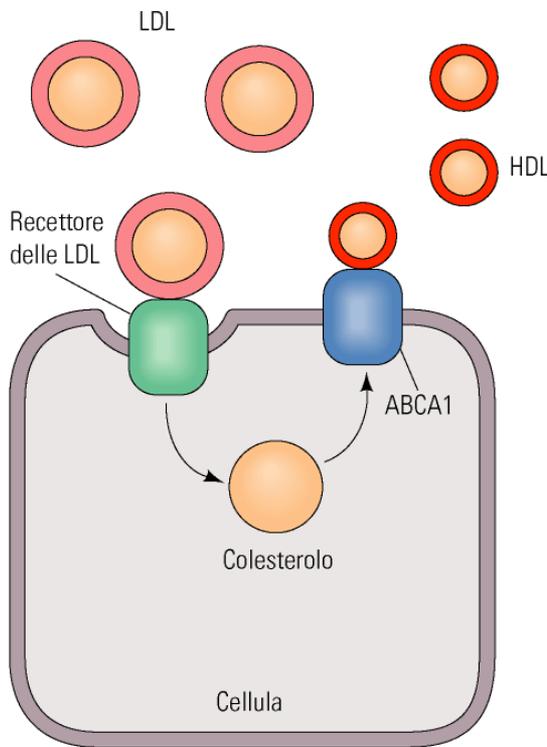
- mancato ingresso nelle cellule di colesterolo esogeno che si accumula nel sangue
- continua la sintesi di colesterolo endogeno, mancanza di controllo coordinato

Deficienza familiare di HDL

Malattia di Tangier

Malattie genetiche causate da mutazioni della proteina ABCA1

Il colesterolo si accumula nelle cellule, ma la fuoriuscita è impedita dall'assenza di ABCA1 funzionante

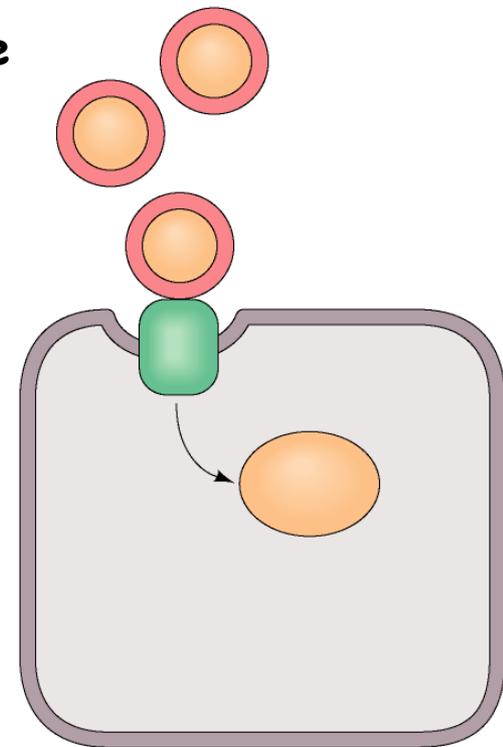


Normale

(a)

Entrambe caratterizzate da livelli di HDL molto bassi (le HDL povere di colesterolo vengono rapidamente rimosse dal circolo sanguigno e distrutte)

Bassi livelli plasmatici di HDL sono correlati con un'alta incidenza di patologie coronariche



Malattia di Tangier

(c)