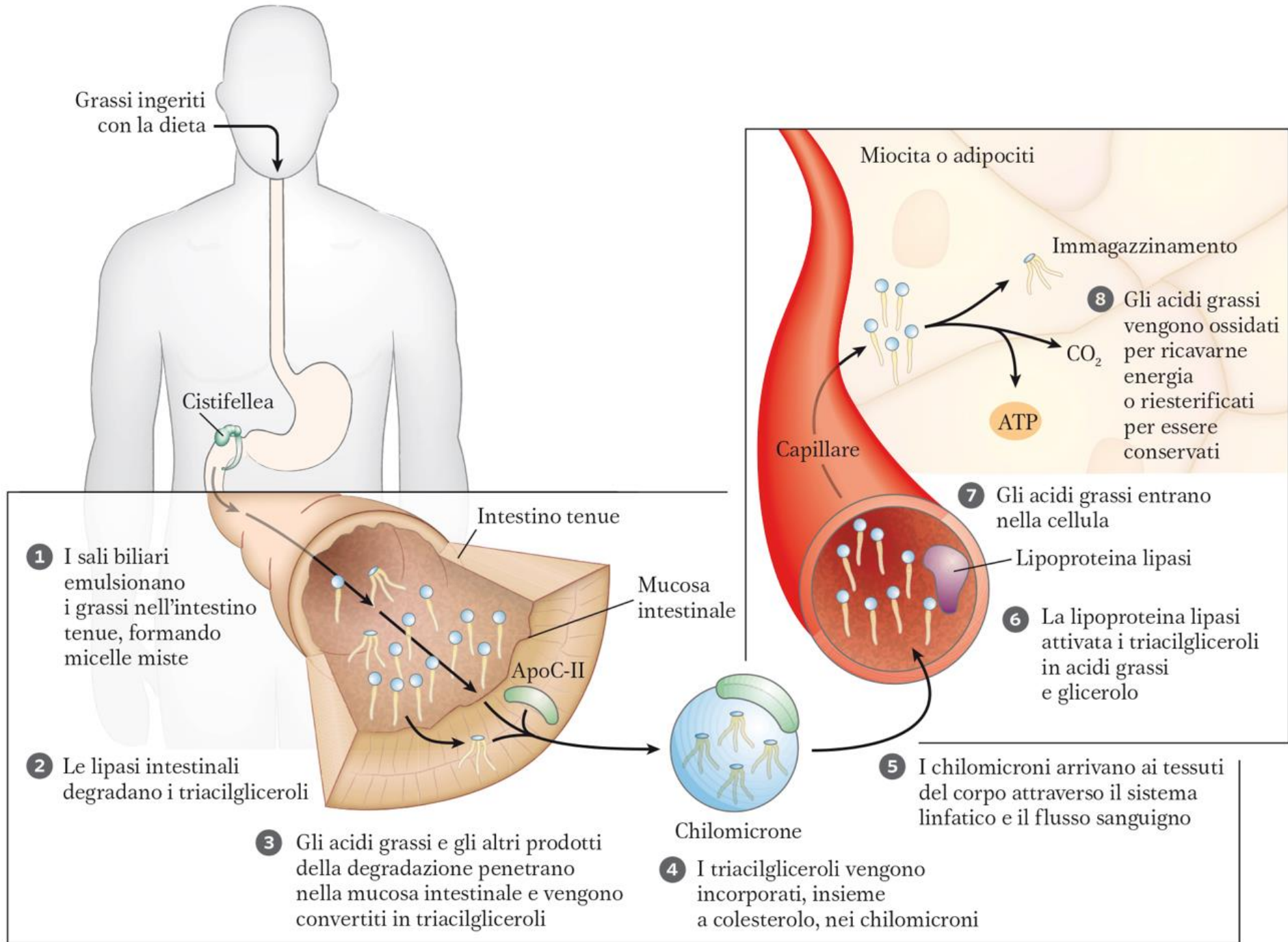
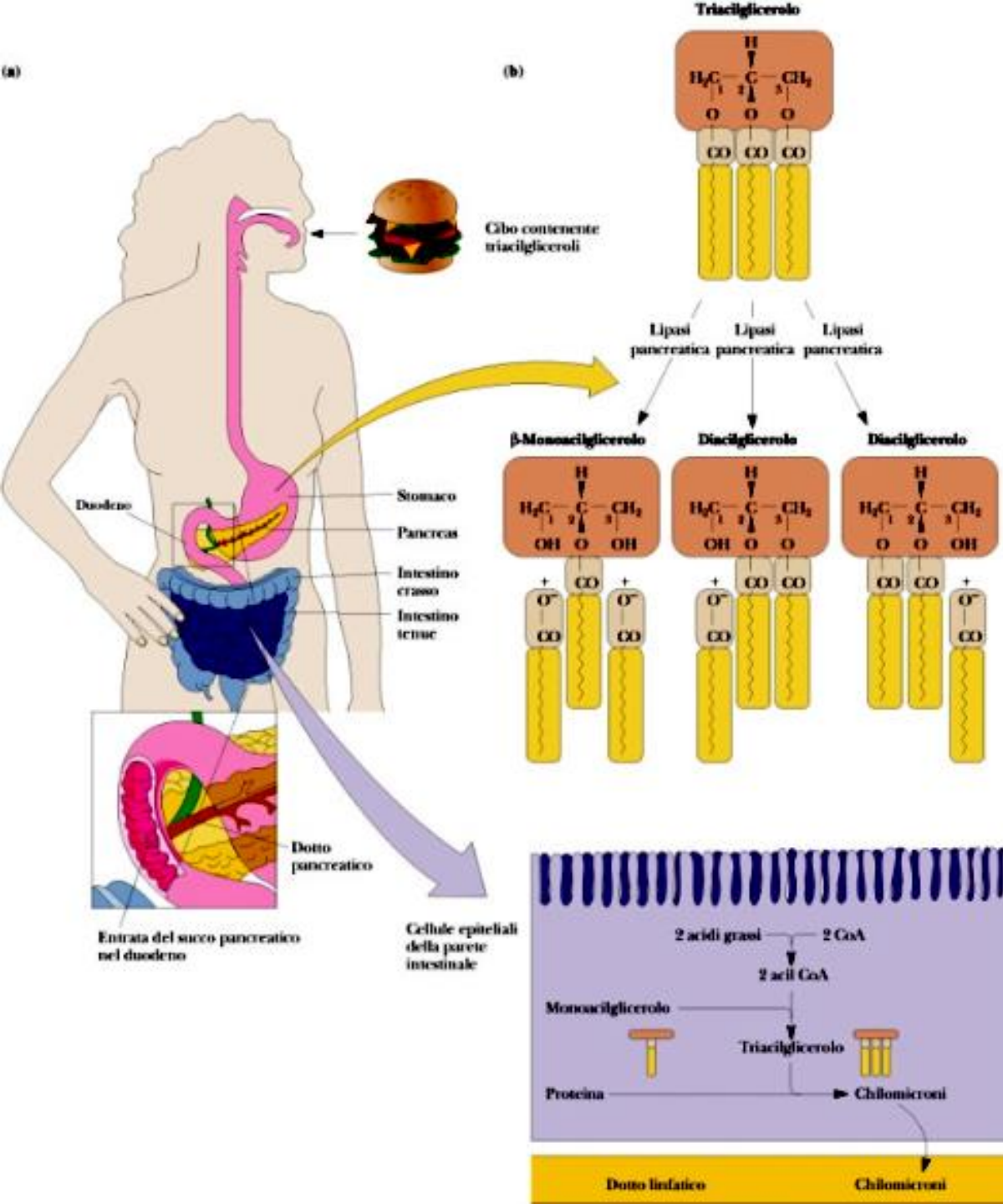


Metabolismo dei lipidi

- Il fegato ed il tessuto adiposo giocano un ruolo centrale nel metabolismo dei lipidi.
- Il tessuto adiposo rappresenta il maggiore sito di deposito di trigliceridi dell'organismo
- Il metabolismo dei lipidi si distingue in lipolisi e lipogenesi
- Entrambi i processi coinvolgono come prodotto o come precursore l'Acetil-CoA.

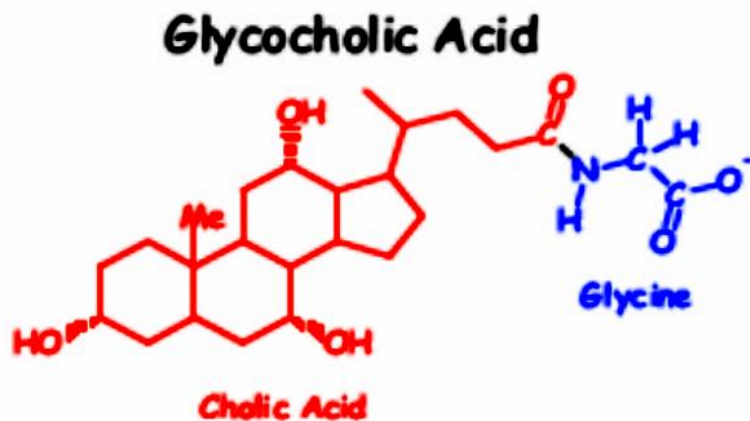


La digestione dei lipidi



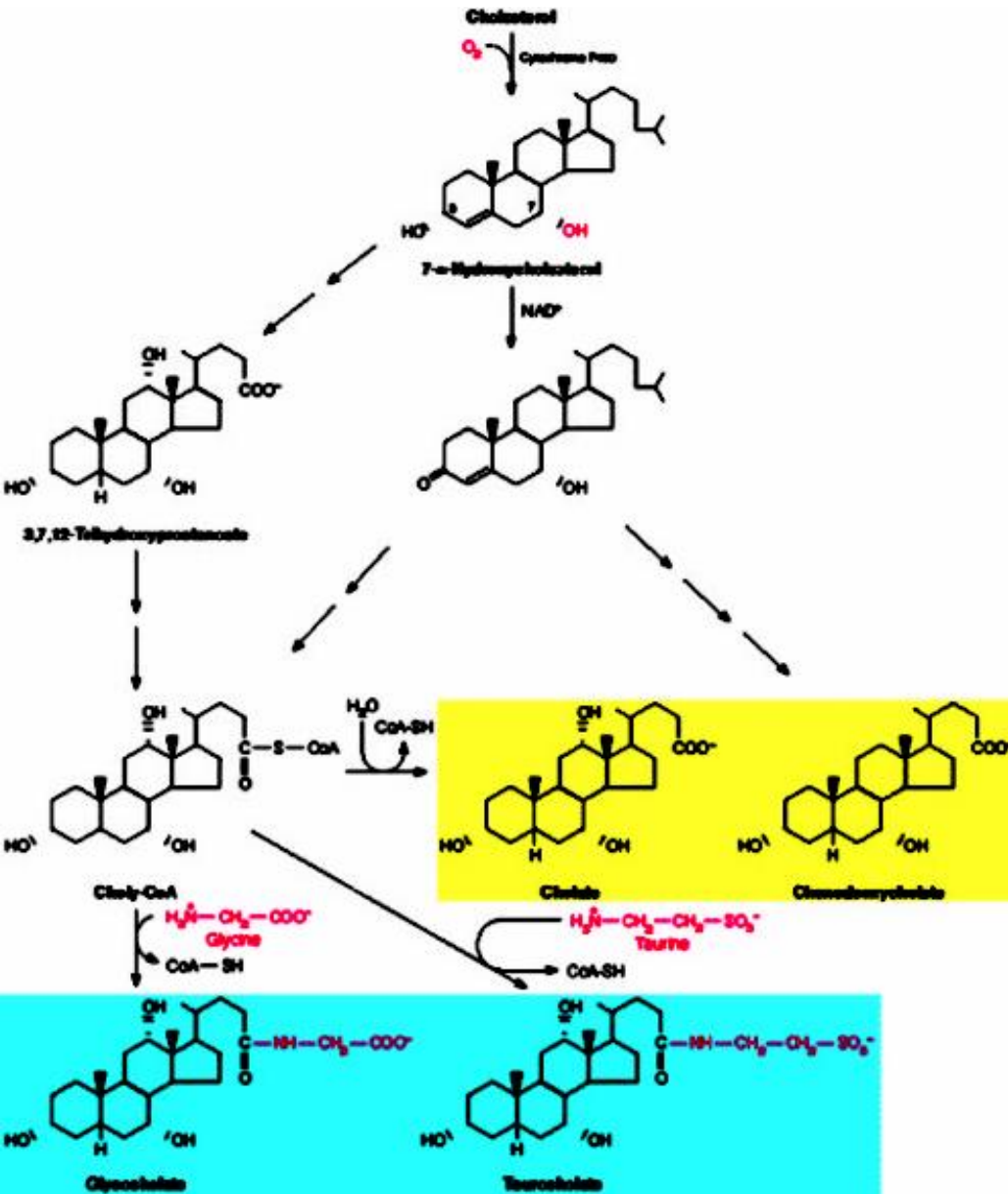
- I lipidi non sono idrolizzati in modo significativo nello stomaco
- Esiste tuttavia una lipasi gastrica che è attiva a pH vicino alla neutralità
- L'idrolisi dei triacilgliceroli e dei fosfolipidi avviene principalmente nell'intestino dove avviene il loro assorbimento

Lipidi: digestione ed assorbimento



- I lipidi vengono emulsionati dai sali biliari (detergenti) in modo da essere accessibili agli enzimi idrolitici
- Le lipasi e le esterasi idrolizzano i triacilgliceroli introdotti con la dieta all'interfaccia acqua/olio delle micelle formate dai sali biliari

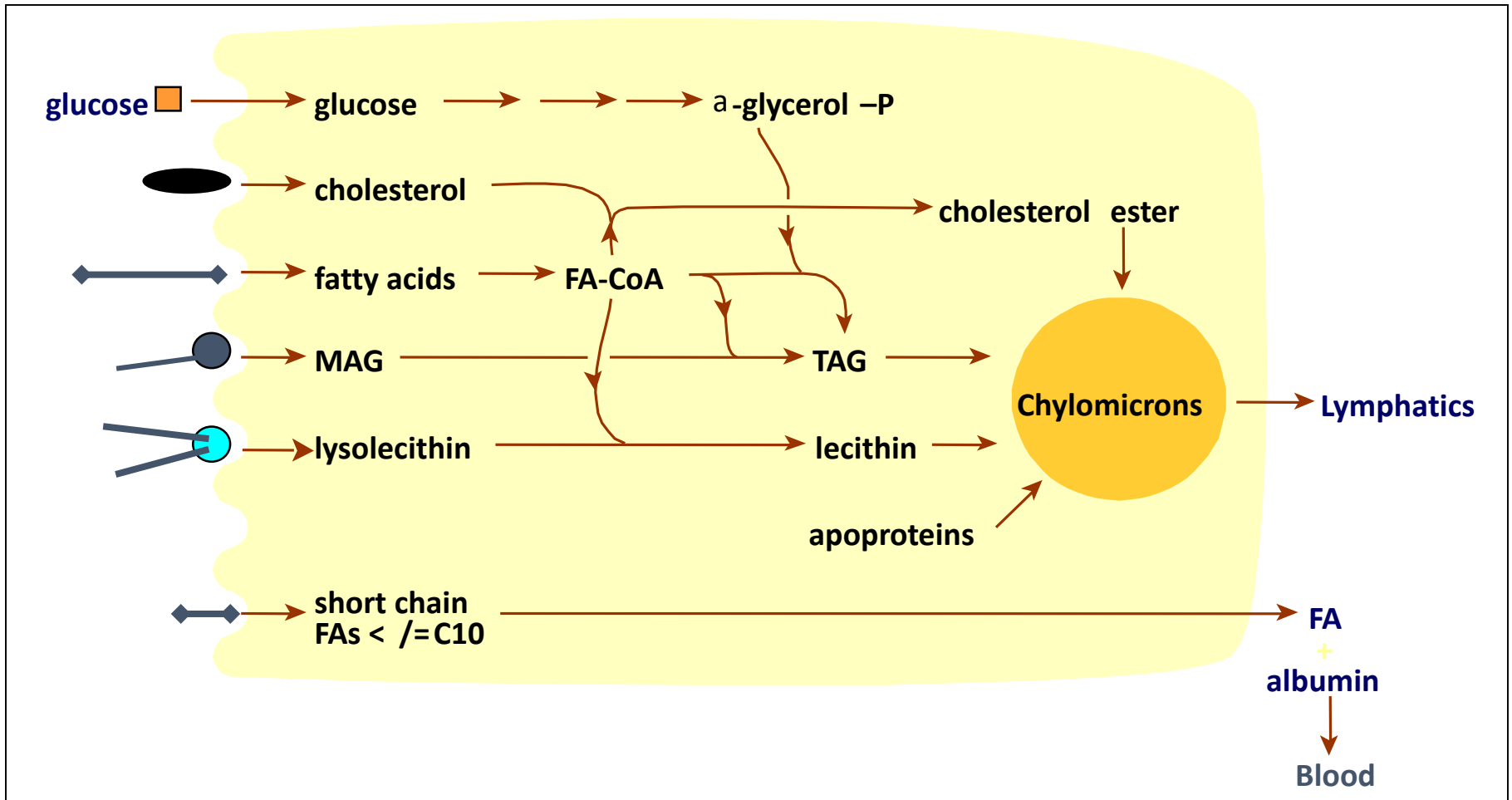
I sali biliari



- I sali biliari sono sintetizzati nel fegato a partire dal colesterolo.
- Vengono quindi coniugati con la glicina o la taurina per abbassare il loro pKa e renderli più anfifilici.
- In tal modo i sali biliari, rilasciati dalla cistifellea in risposta agli ormoni **colecistochinina e secretina**, sono in grado di emulsionare i lipidi ingeriti durante i pasti.
- Le micelle formatisi rilasciano i lipidi che vengono passivamente assorbiti nel primo tratto intestinale, mentre parte dei sali biliari rientrano in circolo mediante trasporto attivo nell'ileo per poi ritornare al fegato e riiniziare il ciclo (circolazione enteroepatica)

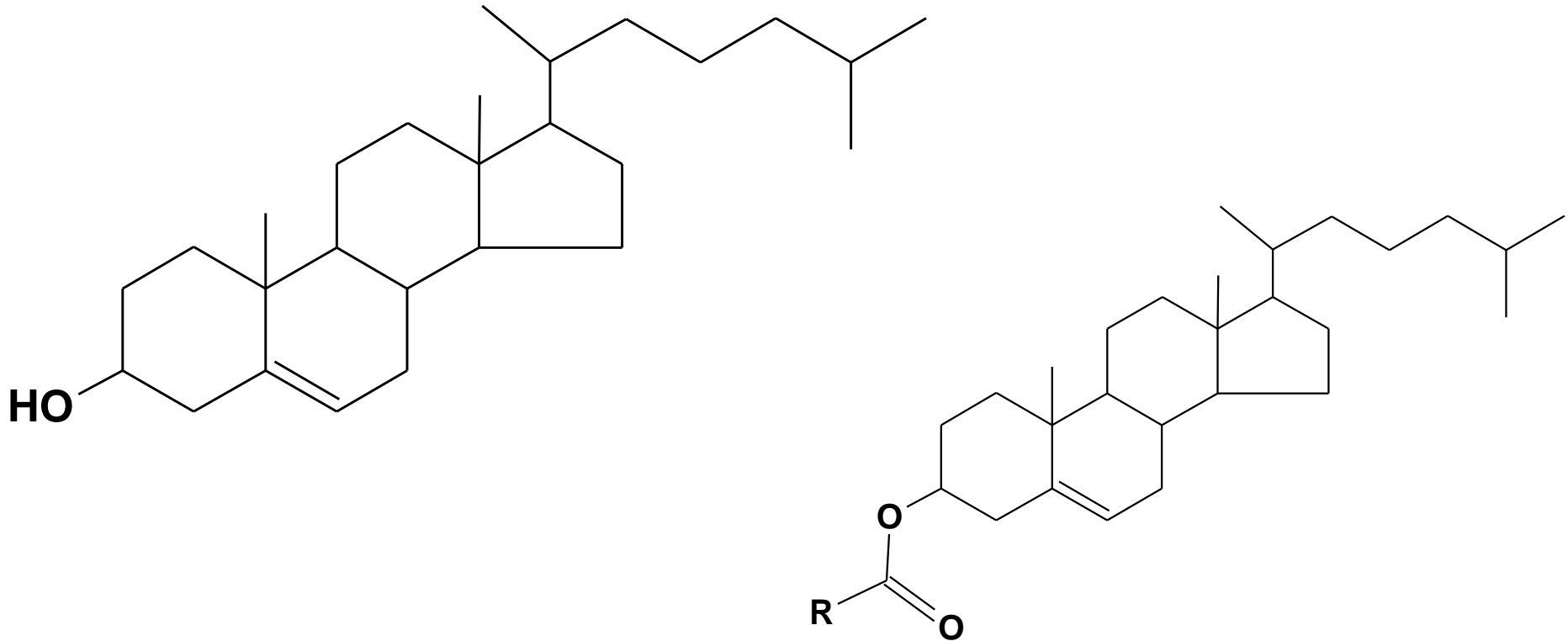
I sali biliari

- Il colesterolo ematico in eccesso è convertito nel fegato in sali biliari, che costituiscono la maggiore via di escrezione del colesterolo.
- I sali biliari vengono accumulati nella cistifellea assieme al colesterolo libero pronti per essere escreti nella prima porzione dell'intestino.
- Circa 30 g di sali biliari e 2 g di colesterolo sono escreti ogni giorno dal dotto biliare. Quasi tutto il colesterolo libero escreto viene riassorbito attivamente così che solamente 1-2 g al giorno di sali biliari e colesterolo vanno perduti. I sali biliari ed il colesterolo riassorbiti tornano al fegato legati all'albumina e riciclati (circolo enteroepatico).
- Le fibre alimentari possono legare i sali biliari ed il colesterolo impedendone il riassorbimento. Ciò è considerato uno dei benefici di una dieta ricche di fibre.⁶



- I prodotti dell'idrolisi delle lipasi (acidi grassi liberi e colesterolo) possono essere assorbiti passivamente dalle cellule epiteliali dell'intestino
- All'interno delle cellule in seguito avviene la riesterificazione degli acidi grassi (per dare triacilgliceroli) e del colesterolo (per dare i suoi esteri)
- Infine i prodotti vengono portati immessi nei vasi linfatici sotto forma di **chilomicroni**

Gli esteri del colesterolo



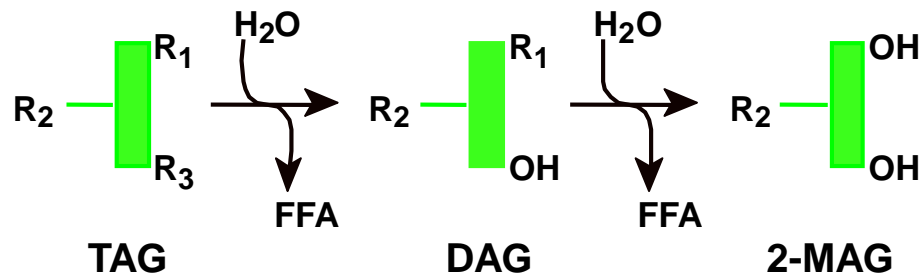
La reazione di esterificazione è catalizzata dall'enzima ACAT (Acil-CoA:colesterolo aciltrasferasi) ed avviene sul gruppo idrossilico con un acido grasso nelle cellule della mucosa intestinale

Le lipasi

Lipasi	Sito di Azione	Regolazione	Substrato preferito	Sito di idrolisi	Prodotti
Linguale acido stabile	Bocca, stomaco	----	TAG con acidi grassi a media catena	3	FFA+DAG
Lipasi pancreatica	intestino	Co-lipasi (+)	TAGs con acidi grassi a lunga catena	1 e 3	FFA+2MAG
milk lipase	intestino	Acidi biliari (+)	TAGs con acidi grassi a media catena	1, 2 e 3	FFA+ glicerolo
fosfolipasi A₂ (PLA₂)	intestino	Acidi biliari (+) Ca²⁺ (+)	PLs con acidi grassi insaturi in posizione 2	2	Insat. FFA lisolecitina
lipoproteina lipasi	Pareti dei capillari	apo CII (+) insulina (+)	TAGs in chilo-microni o VLDL	1, 2 e 3	FFA+ glicerolo
Lipasi ormone-sensibile	adipociti	insulina (-) glucagone (+) Adrenalina(+)	TAG accumulati negli adipociti	3	FFA+DAG

Lipasi pancreatica

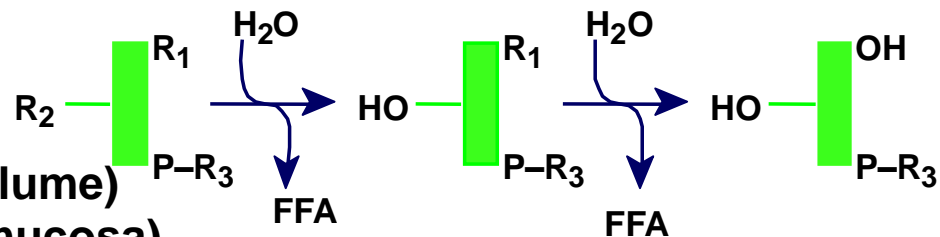
- specificità: lunga catena > corta catena
- inibita dai sali biliari
- Attivata da colipasi



Lipasi ed esterasi

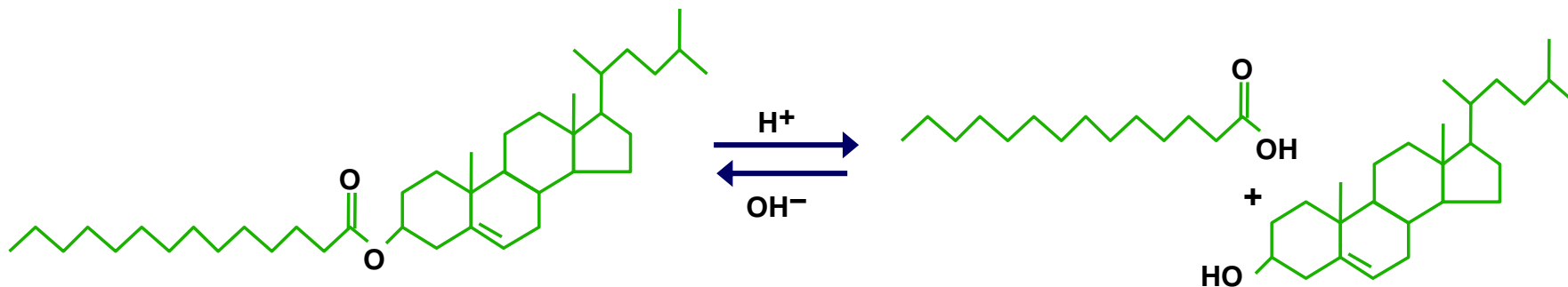
Fosfolipasi A2 = Lecitinasi

- Agisce in posizione 1 e 2 del fosfolipide
- Attivata da Ca^{2+} e da acidi biliari

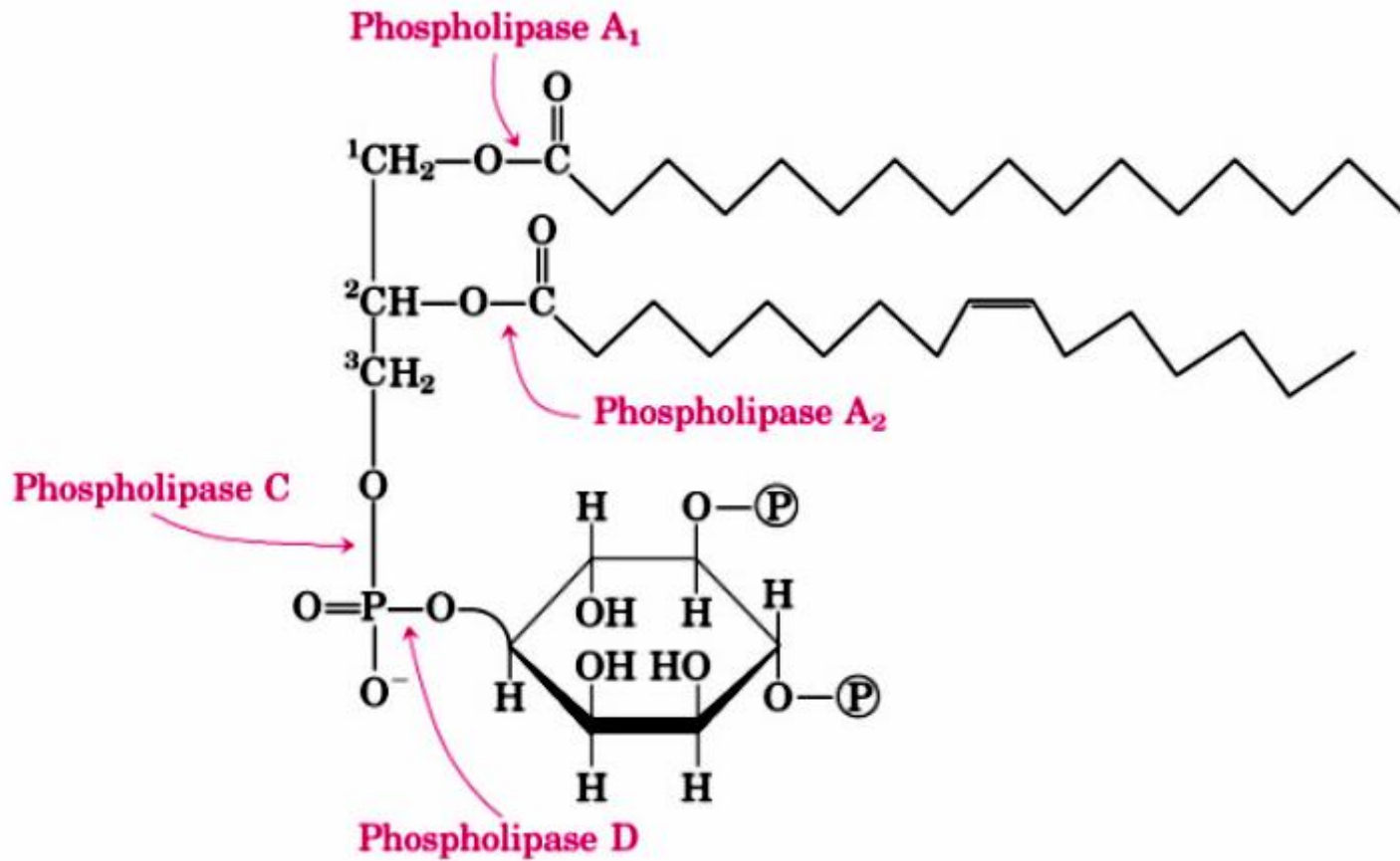


Colesterolo Esterasi

- Rimuove gli acidi grassi a pH acido (lume)
- Aggiunge acidi grassi a pH basico (mucosa)



Siti di idrolisi delle fosfolipasi

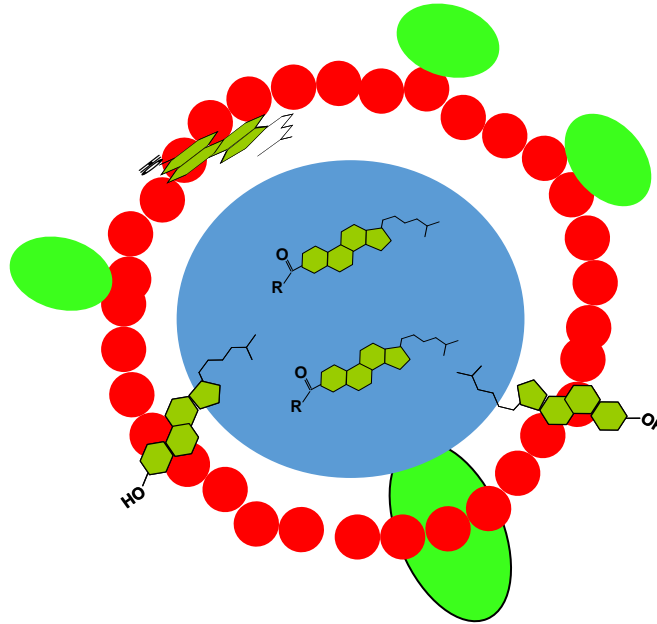


- Le fosfolipasi idrolizzano il legame tra acido grasso e glicerolo nei fosfolipidi

Nel lume intestinale

Micelle

Colesterolo



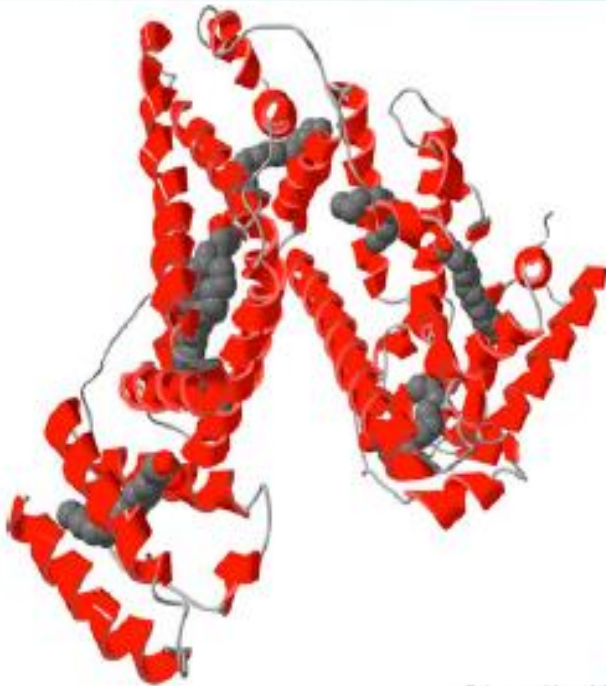
Proteine: (apolipoproteine)

Lipidi non polari
(TAG ed esteri del colesterolo)

- La digestione enzimatica genera dei prodotti più polari (acidi grassi liberi, monoacilgliceroli, colesterolo ed acidi biliari) che possono formare delle micelle ed essere quindi assorbiti
- Una volta assorbiti gli acidi grassi ed i 2-monoacil-gliceroli vengono ricombinati a dare i triacil-gliceroli
- I triacil-gliceroli, il colesterolo ed i fosfolipidi assieme ad alcune proteine formano complessi lipoproteici chiamati **chilomicroni** che vengono trasportati nel circolo sanguigno

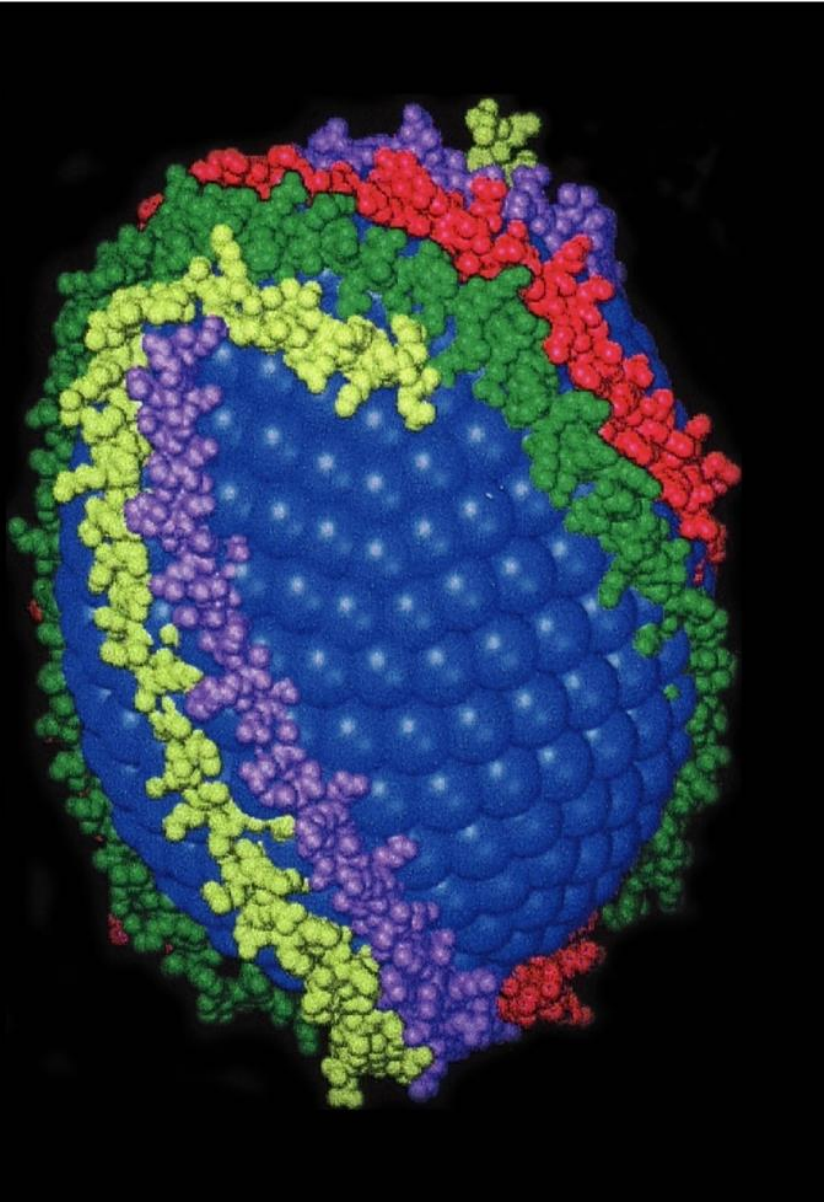
Gli acidi grassi possono essere trasportati nel circolo sanguigno dall'albumina

Serum albumin
carrying stearic
acid (16:0)
molecules



- Il trasporto degli acidi grassi liberi all'interno del nostro organismo è altamente regolato
- Gli acidi grassi, sia nel flusso ematico che a livello intracellulare, vengono trasportati da numerose proteine

Le lipoproteine




- I sistemi di trasporto dei lipidi provenienti dai processi digestivi prevedono un loro inserimento in complessi lipoproteici detti lipoproteine plasmatiche

- **Chilomicroni**
- **VLDL**
- **LDL**
- **HDL**

Le classi delle lipoproteine

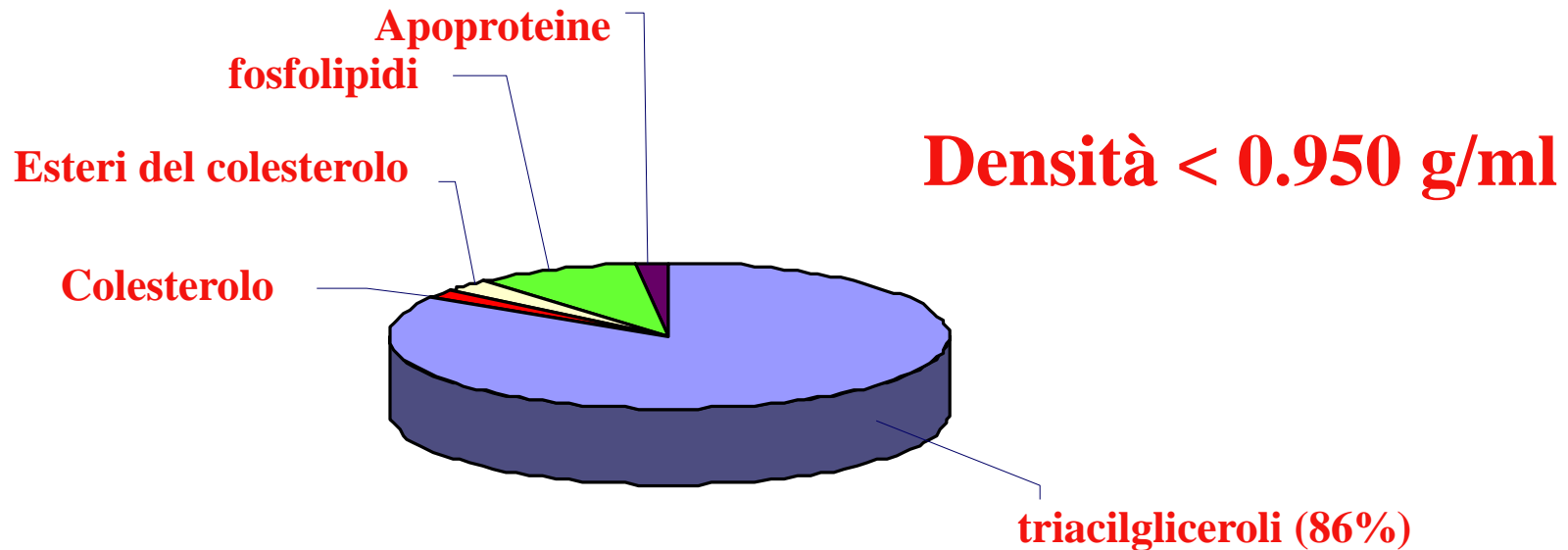
densità



Classe	Diametro (nm)	Fonte e funzione	Principali apolipoproteine
Chilomicroni (CM)	500	Intestino. Trasporto dei TAG appena assorbiti	A, B48, C(I,II,III) E
Very low density lipoproteins (VLDL)	43	Fegato. Trasporto dei TAG sintetizzati ex novo	B100, C(I,II,III) , E
Low density lipoproteins (LDL)	22	Si formano nel circolo per parziale demolizione delle VLDL. Rilasciano il colesterolo ai tessuti periferici	B100
High density lipoproteins (HDL)	8	Fegato. Rimuovono il colesterolo dai tessuti e lo trasportano al fegato. Forniscono le apolipoproteine ai CM ed alle VLDL	A, C(I,II,III), D, E

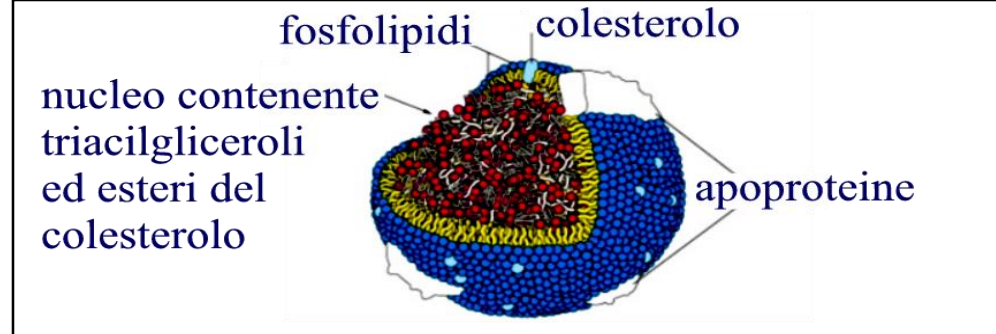
I chilomicroni

- Prodotti dalle cellule della mucosa intestinale
- I chilomicroni sono costituiti dalla **apoproteina B48** ed il loro assemblaggio è facilitato da una **triacylglycerol transfer protein (TTP)**; questi vengono infine escreti per esocitosi nei vasi linfatici e quindi nel sangue attraverso il dotto toracico
- Contengono principalmente triacilgliceroli di acidi grassi a corta e media catena
- I chilomicroni nativi contengono l'apoproteina B48, ma raccolgono altre apoproteine dalle HDL quando si trovano in circolo.



Trasportano i triacilgliceroli introdotti con la dieta al tessuto adiposo dove possono essere accumulati come grasso o verso i muscoli dove possono essere metabolizzati per produrre ATP

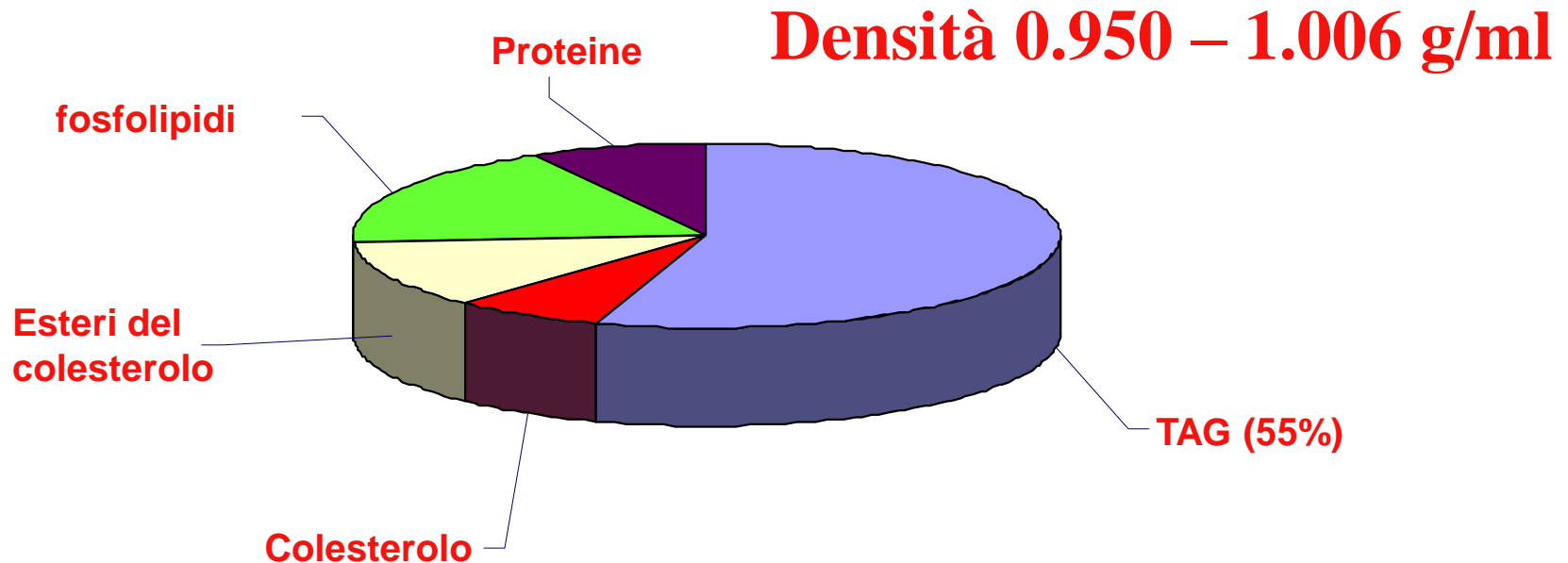
Destino dei chilomicroni



- In circolo i chilomicroni ricevono le apolipoproteine E e CII dalle lipoproteine ad alta densità (HDL).
- I chilomicroni vengono trasportati in circolo fino a che non si associano alla **lipoteina lipasi**, un enzima legato sulla superficie interna dei capillari. Tale associazione è mediata dalla **apoproteina CII**. La lipoteina lipasi idrolizza i triacilgliceroli liberando gli acidi grassi che diffondono nei tessuti circostanti.
- I chilomicroni diminuiscono di volume, si dissociano dall'apoproteina CII (che torna alle HDL) e vengono assorbiti dal fegato mediante endocitosi (i recettori epatici riconoscono le apolipoproteine B48 ed E)
- Il colesterolo rilasciato nel fegato dai chilomicroni può essere inserito nelle VLDL ed inviato ai tessuti o convertito in sali biliari.

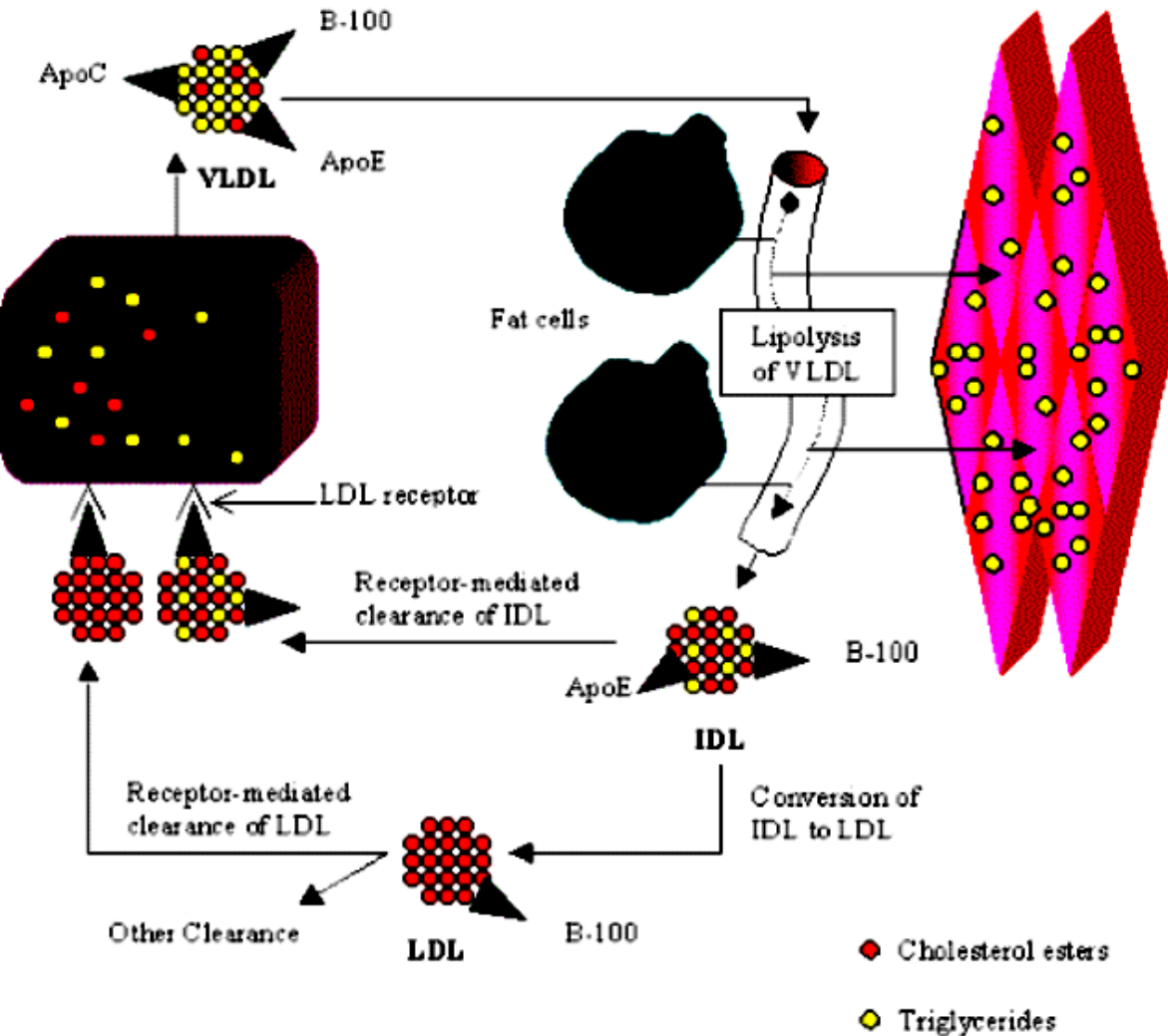
Very low density lipoproteins (VLDL)

- Sono prodotte nel fegato
- Contengono principalmente TAG, ma anche quote significative di colesterolo e dei suoi esteri
- Le VLDL native contengono l'apoproteina B100, ma raccolgono altre apoproteine dalle HDL in circolo



Trasportano i TAG sintetizzati a livello endogeno verso i tessuti extraepatici dove possono essere accumulati come grasso o verso i muscoli dove possono essere metabolizzati per produrre ATP. Il colesterolo viene rilasciato ai tessuti una volta che le VLDL sono state trasformate in LDL.

VLDL



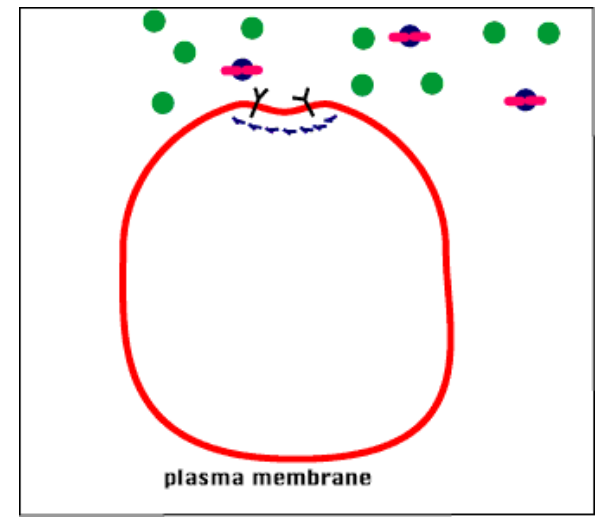
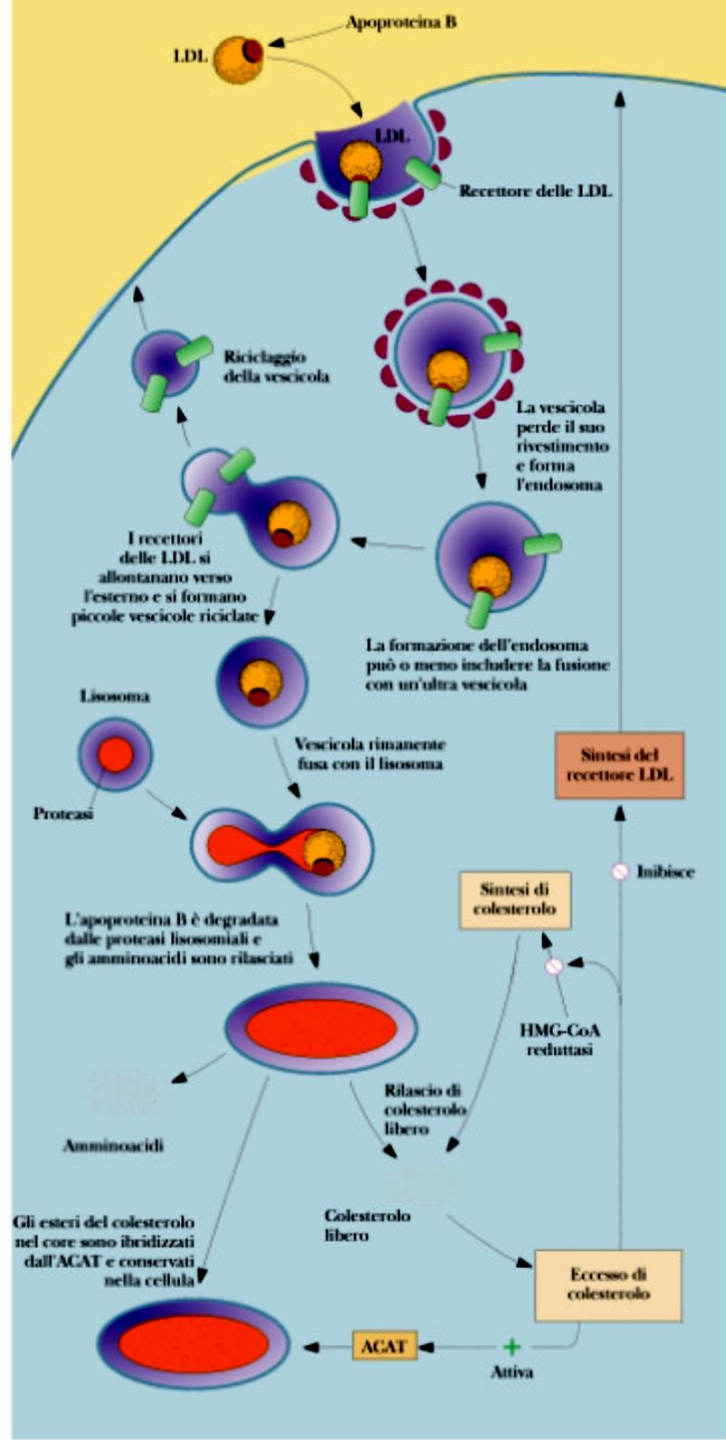
Le VLDL sono sintetizzate nel fegato assieme alla **apolipoproteina B100**. Una volta in circolo ricevono dalle HDL le apolipoproteine CII ed E. sempre in circolo trovano la **lipoproteina lipasi**, che si trova legata alle pareti interne dei vasi. Tale associazione è mediata dalla **apolipoproteina CII**. La **lipoproteina lipasi** idrolizza i triacilgliceroli liberando gli acidi grassi liberi che diffondono nei tessuti.

Perdendo triacilgliceroli le VLDL diminuiscono di dimensioni ed aumentano densità dando luogo alle LDL. Le LDL restituiscono le **apolipoproteine CII ed E** alle HDL e sono riassorbite mediante endocitosi dai tessuti extraepatici e dal fegato.

Low Density Lipoprotein (LDL)

- Le LDL, che hanno già perduto la maggior parte dei triacilgliceroli, sono ricche in colesterolo e dei suoi esteri e rappresentano il mezzo di trasporto con cui il colesterolo è fornito ai tessuti, anche se quest'ultimo composto può essere in qualche misura sintetizzato dai tessuti stessi.

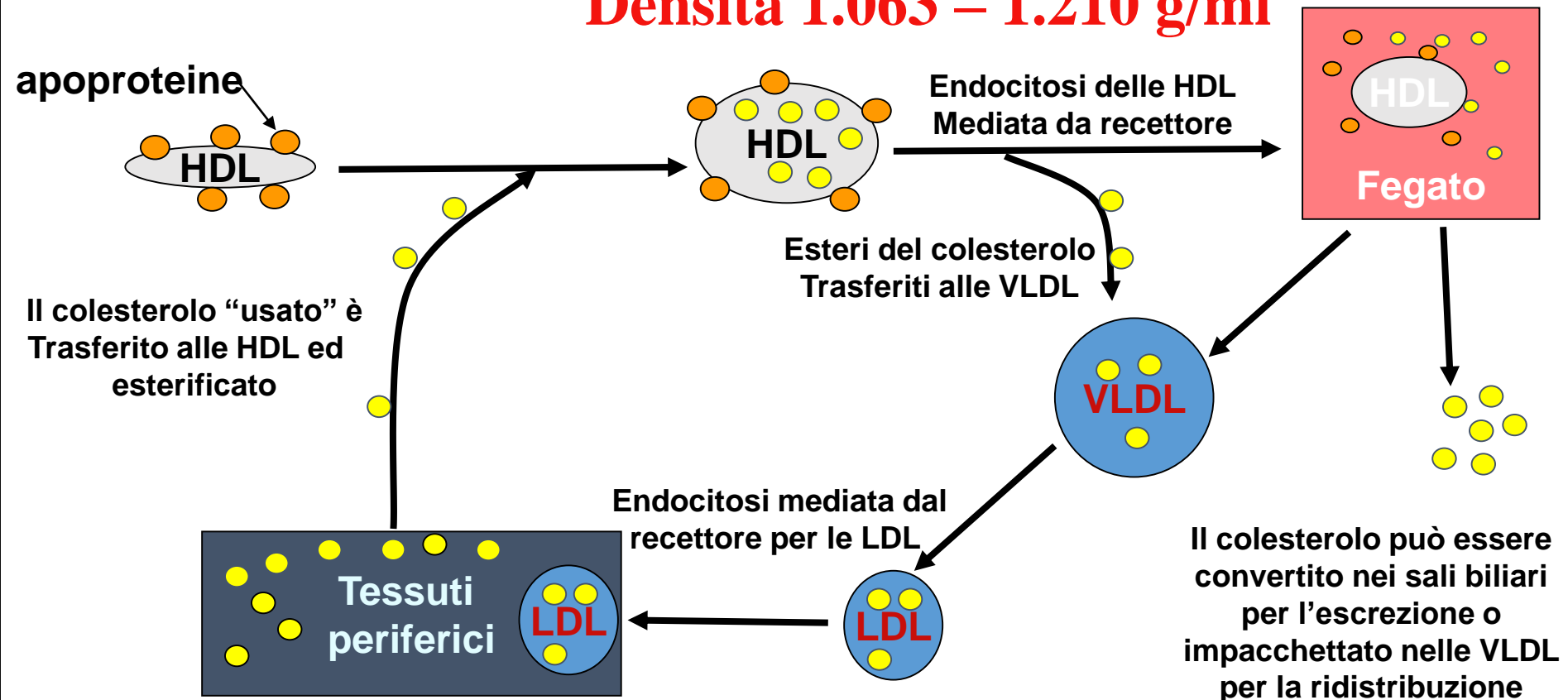
Densità = 1.006 – 1.063 g/ml

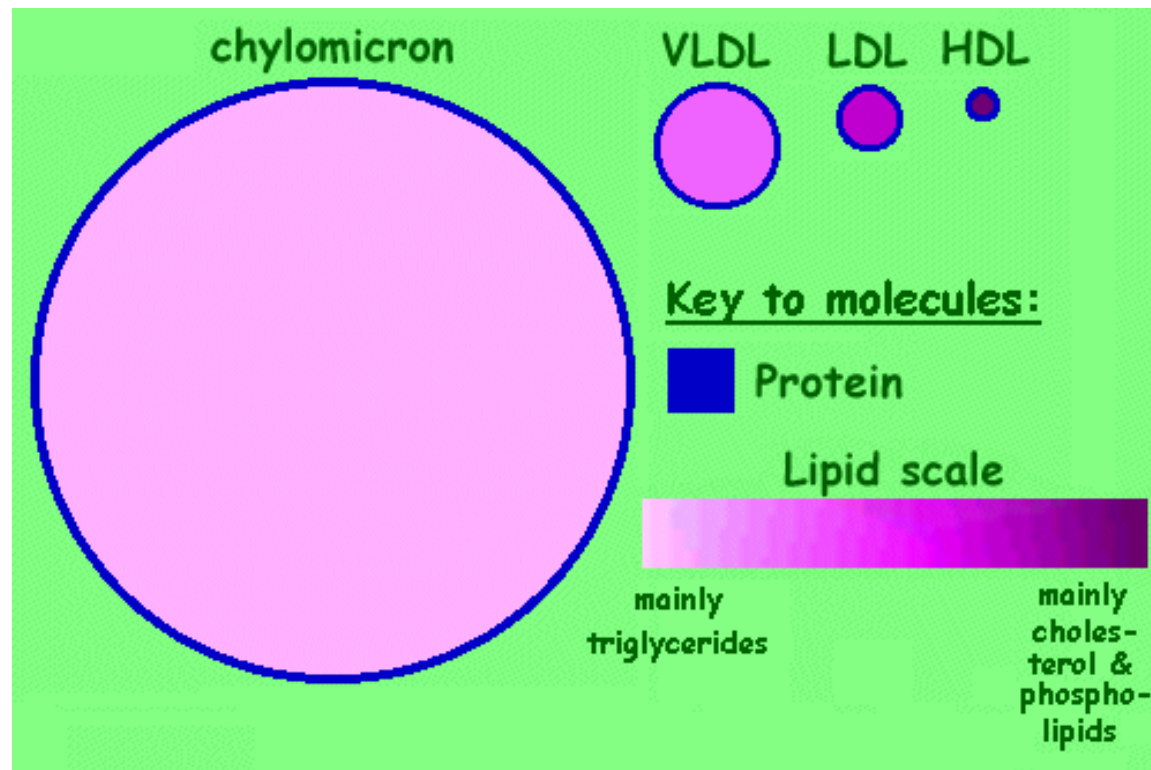


High density lipoproteins (HDL)

- **Fungono da riserva di apoproteine che possono essere scambiate con le altre lipoproteine.**
- **Si occupano inoltre dell'eliminazione del colesterolo in eccesso**

Densità 1.063 – 1.210 g/ml

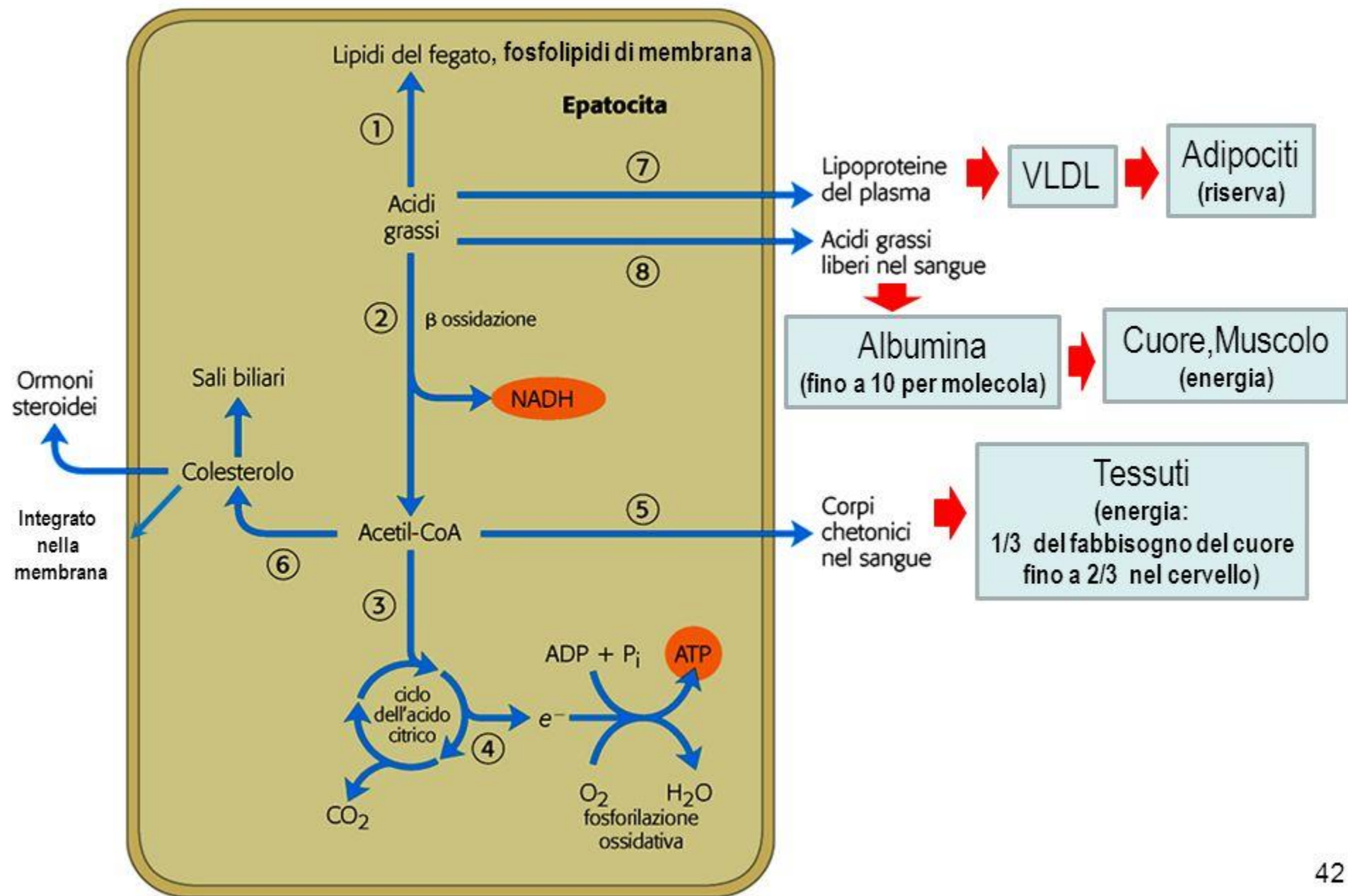




Le lipoproteine plasmatiche



Metabolismo degli acidi grassi nel fegato

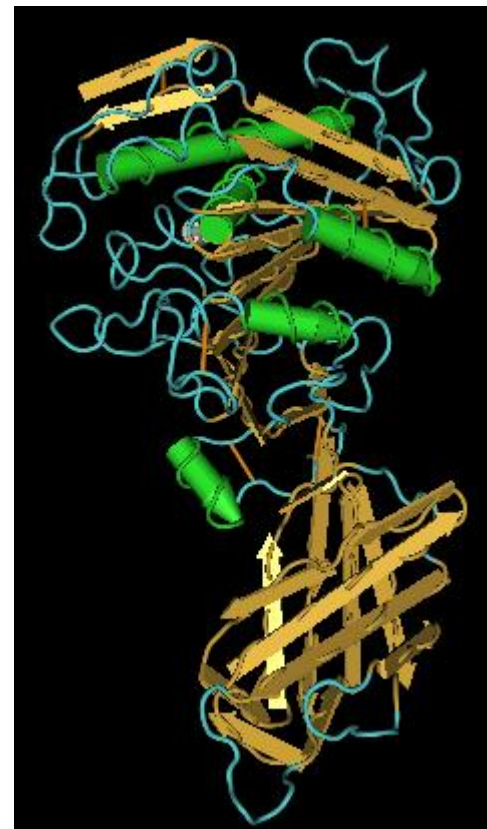
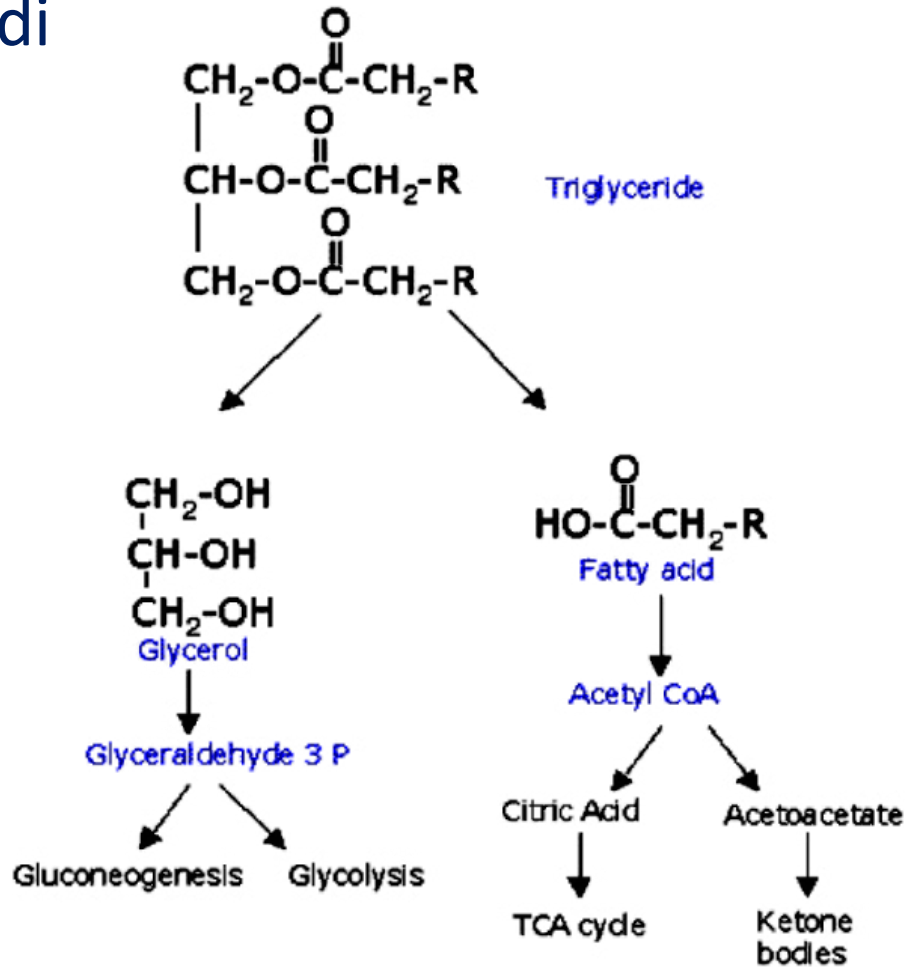


La lipolisi (β -ossidazione)

- Prevede la completa idrolisi dei trigliceridi con liberazione del glicerolo e degli acidi grassi nel citoplasma cellulare
- La β -ossidazione degli acidi grassi ha luogo nei mitocondri.
- Gli acidi grassi devono essere attivati prima di essere ossidati.

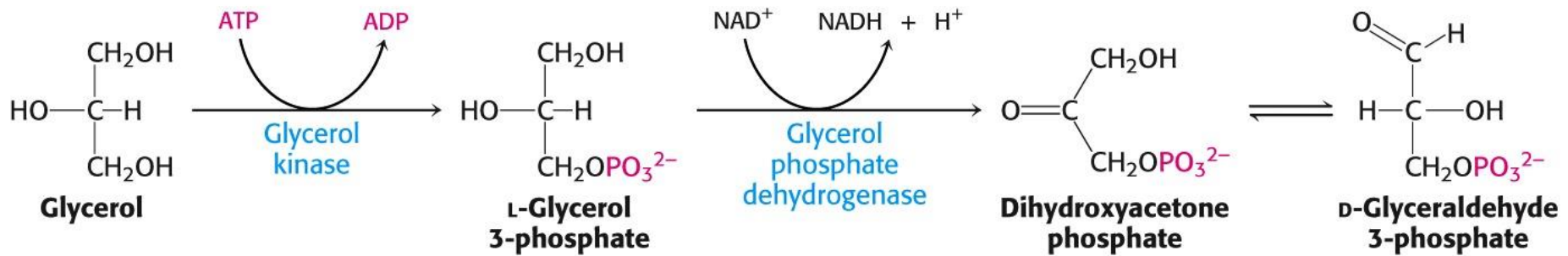
Le lipasi

- Le lipasi catalizzano l'idrolisi dei trigliceridi

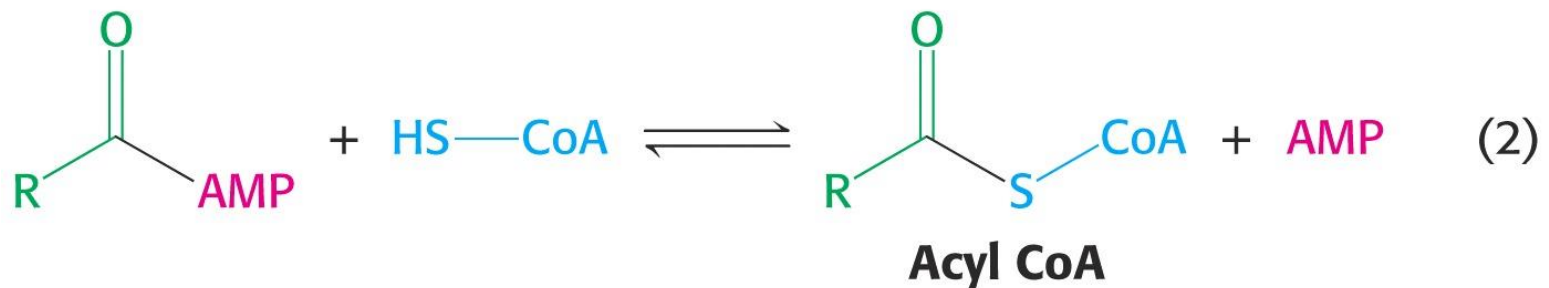
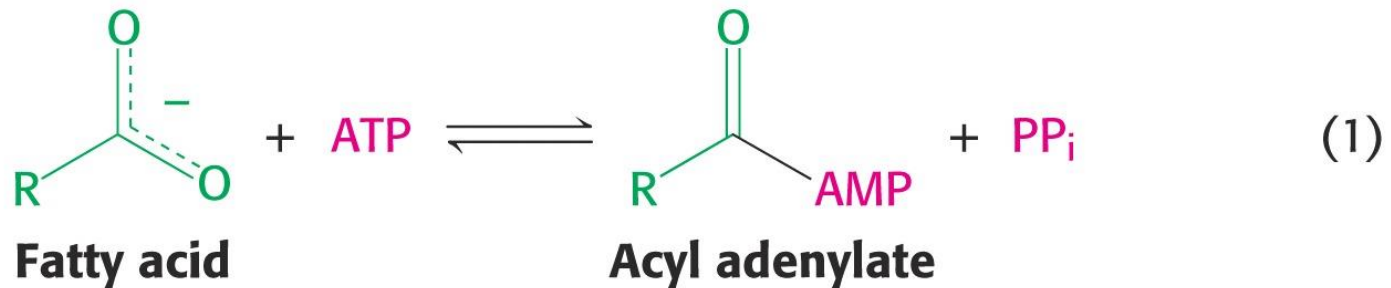


Cosa succede al glicerolo?

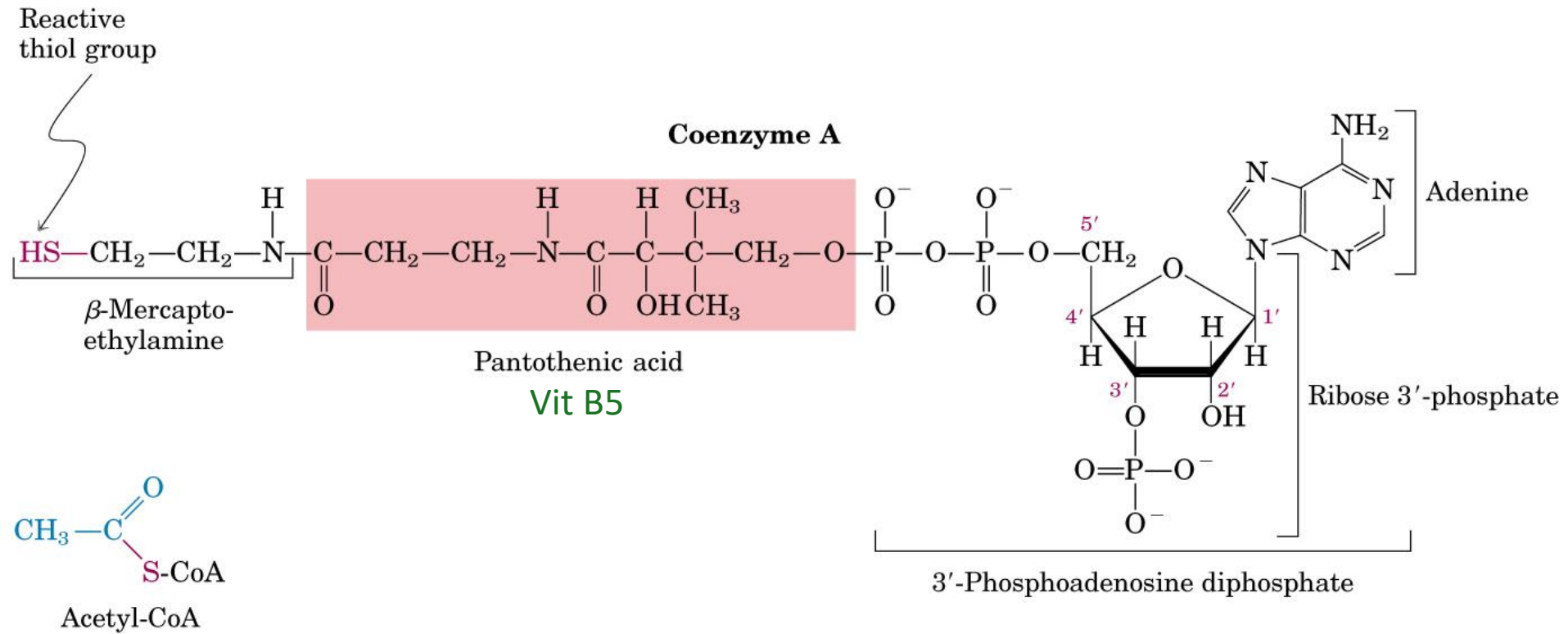
- È convertito in gliceraldeide-3-P che potrà essere inviata a:
 - glicolisi
 - gluconeogenesi



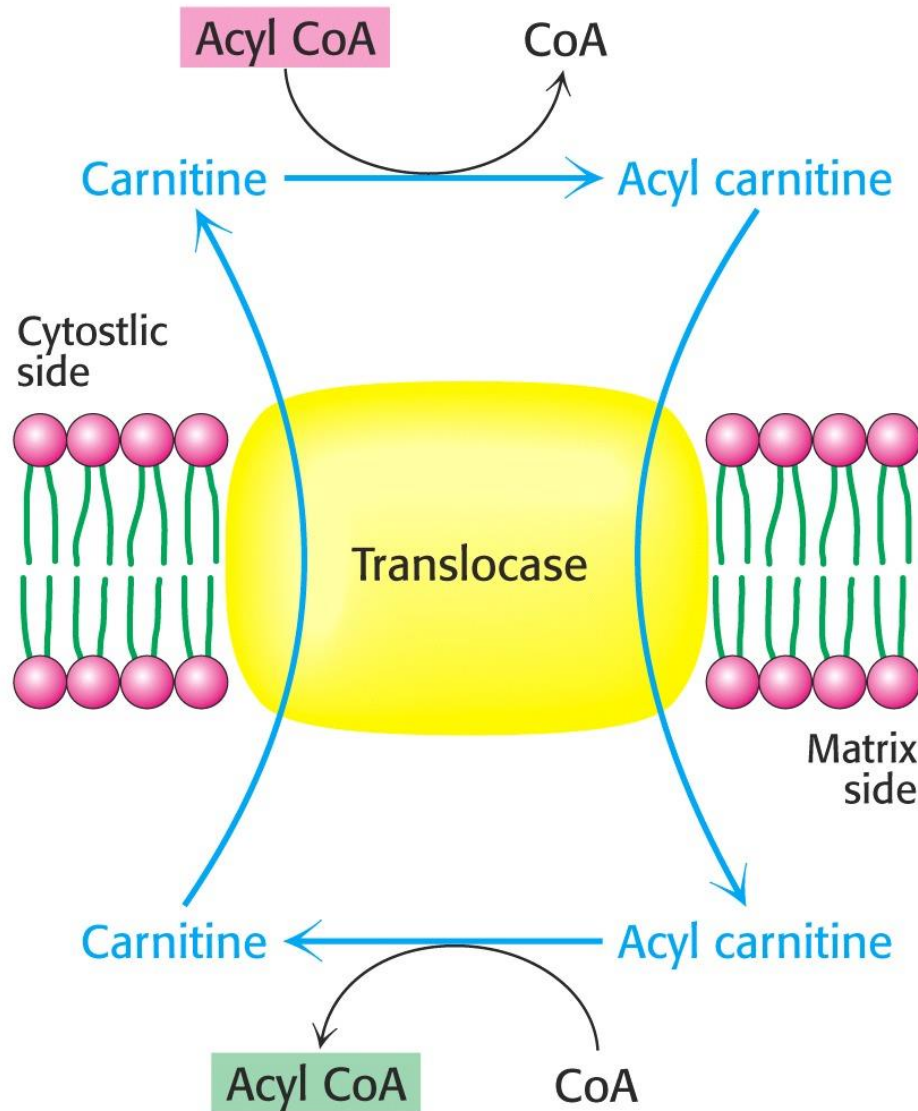
L'attivazione degli acidi grassi



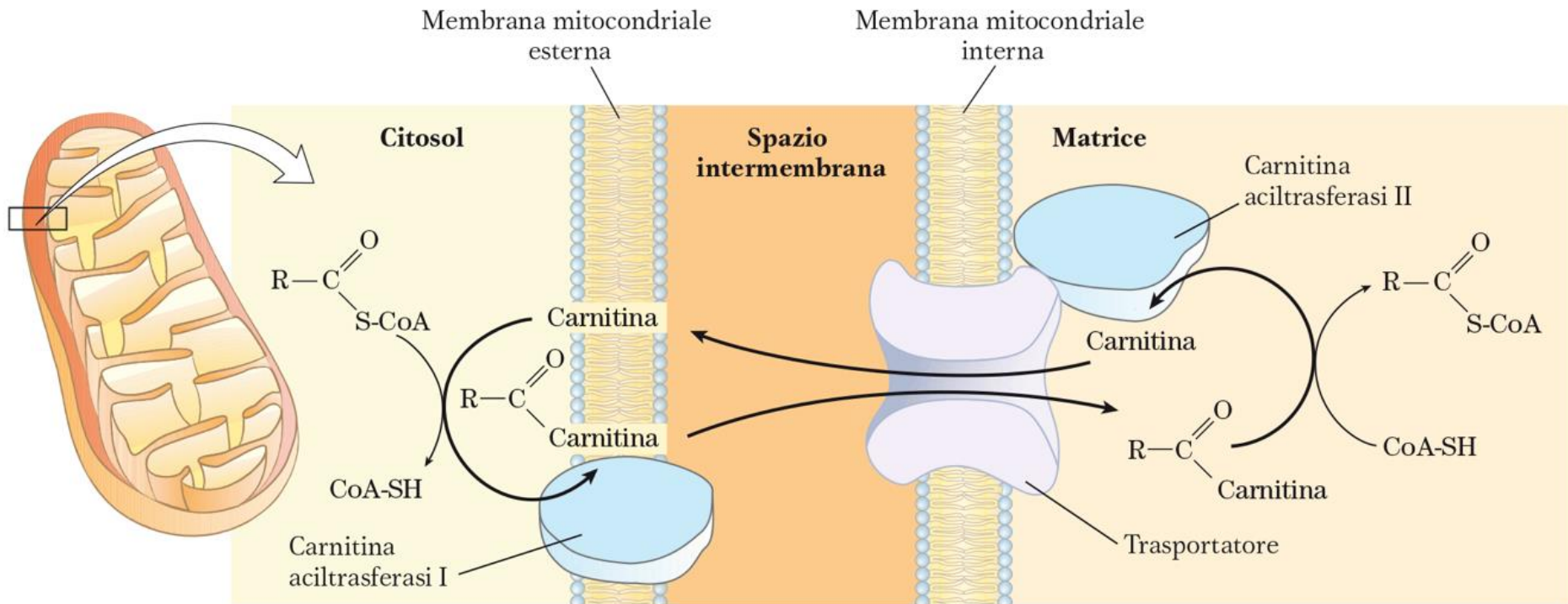
Il coenzima A



Gli acidi grassi devono attraversare la membrana interna dei mitocondri legati alla carnitina

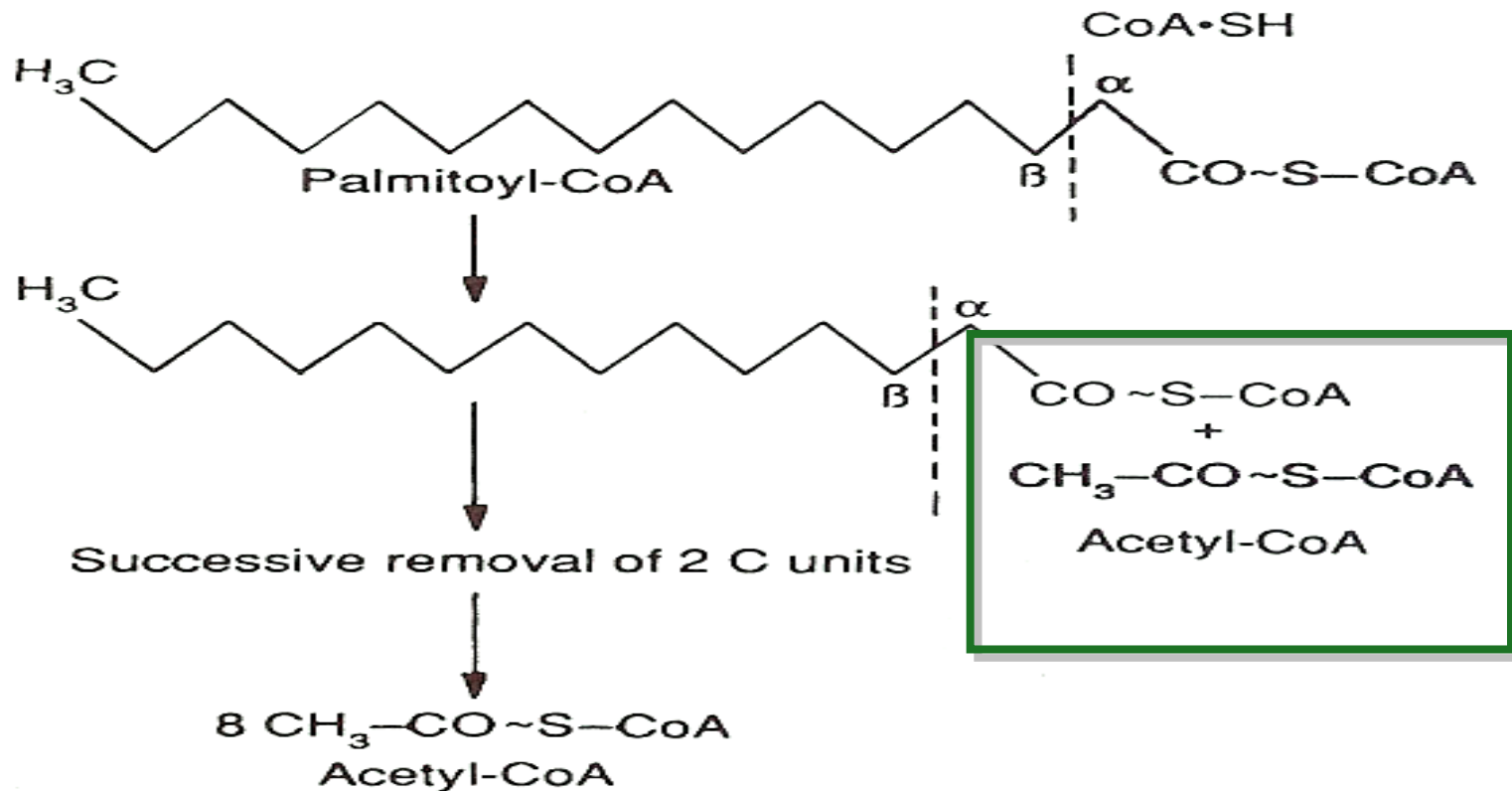


Trasporto degli acidi grassi legati alla carnitina

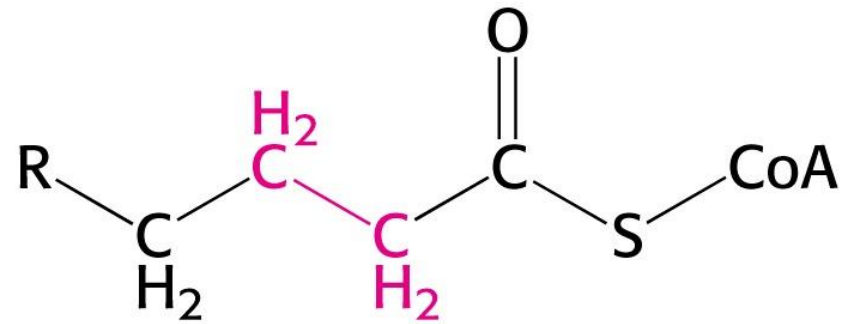


La β -ossidazione degli acidi grassi

- Molti tessuti sono in grado di ossidare gli acidi grassi nei **mitocondri** mediante β -ossidazione.
- La catena carboniosa dell'acido grasso viene spezzata tra il carbonio α (C = 2) and β (C = 3).

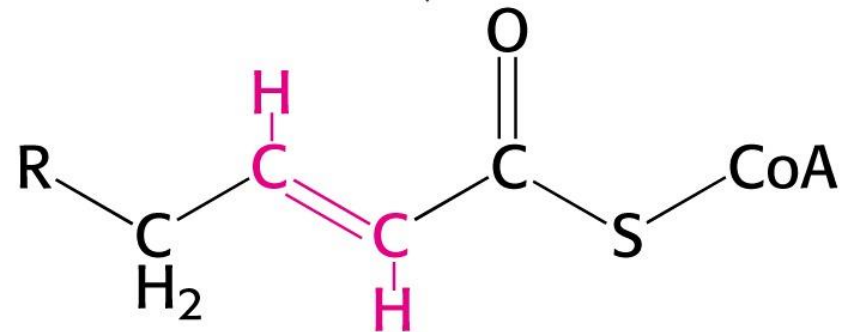
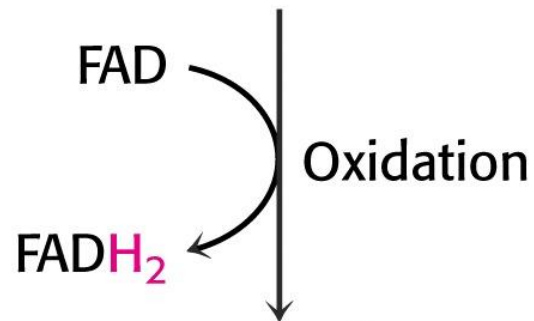


La prima reazione è una ossidazione



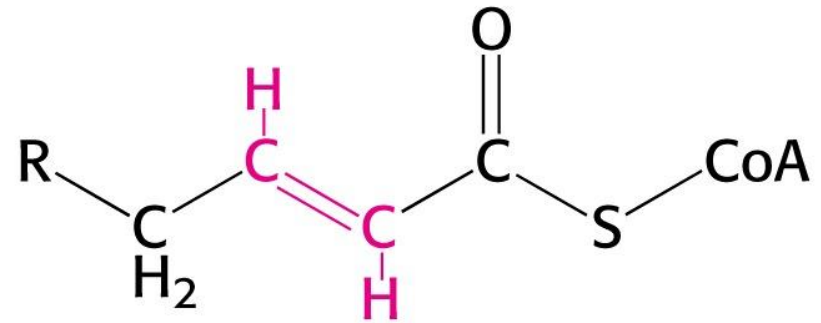
Acyl CoA

Acil-CoA deidrogenasi



***trans*-Δ²-Enoyl CoA**

La seconda reazione è una idratazione

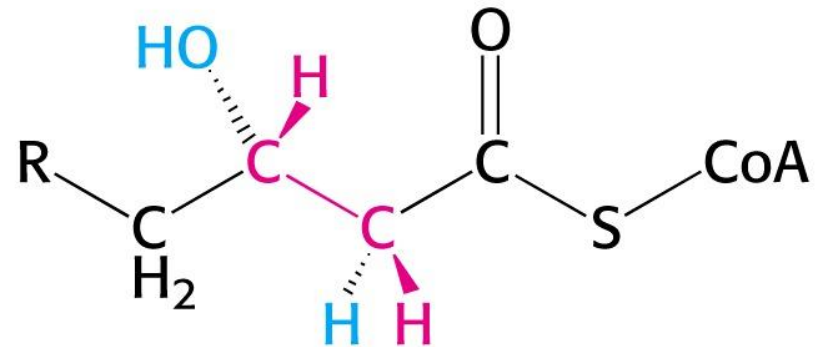


trans- Δ^2 -Enoyl CoA

Enoil-CoA idratasi



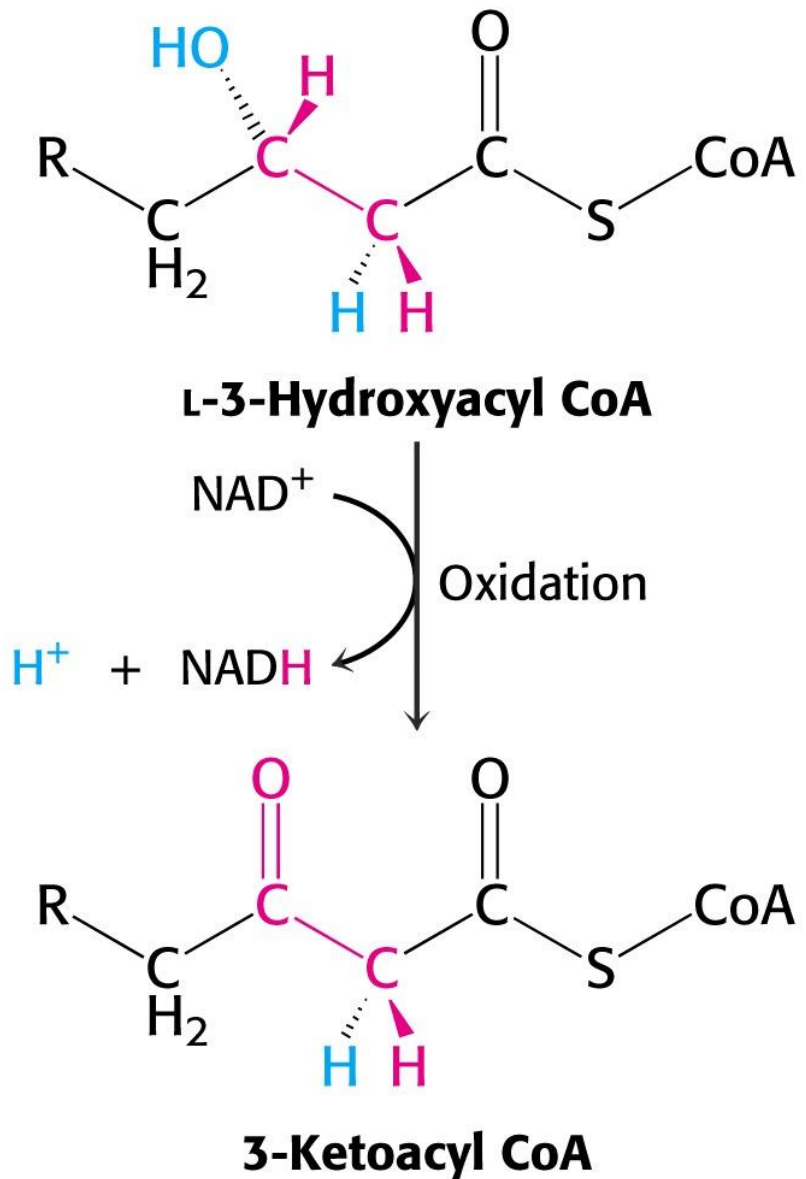
Hydration



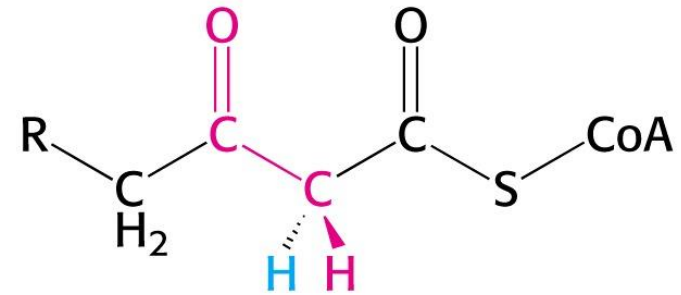
L-3-Hydroxyacyl CoA

La terza reazione è una ossidazione

L-3-idrossi-acil-CoA
deidrogenasi



La quarta reazione è la rottura del legame C-C

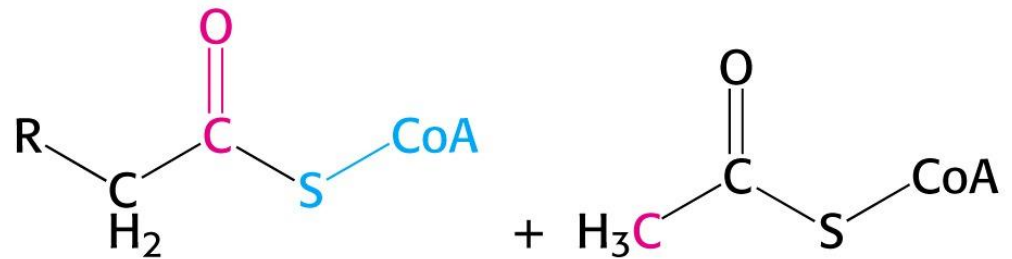


Acil-CoA acetiltransferasi
(tiolasi)

3-Ketoacyl CoA



Thiolysis



Acyl CoA
(shortened by
two carbon atoms)

Acetyl CoA

I prodotti di ossidazione degli acidi grassi

L'ossidazione degli acidi grassi produce una grande quantità di ATP.

Ad esempio: Acido palmitico (C:16)

7 cicli = 7 NADH + 7 FADH₂

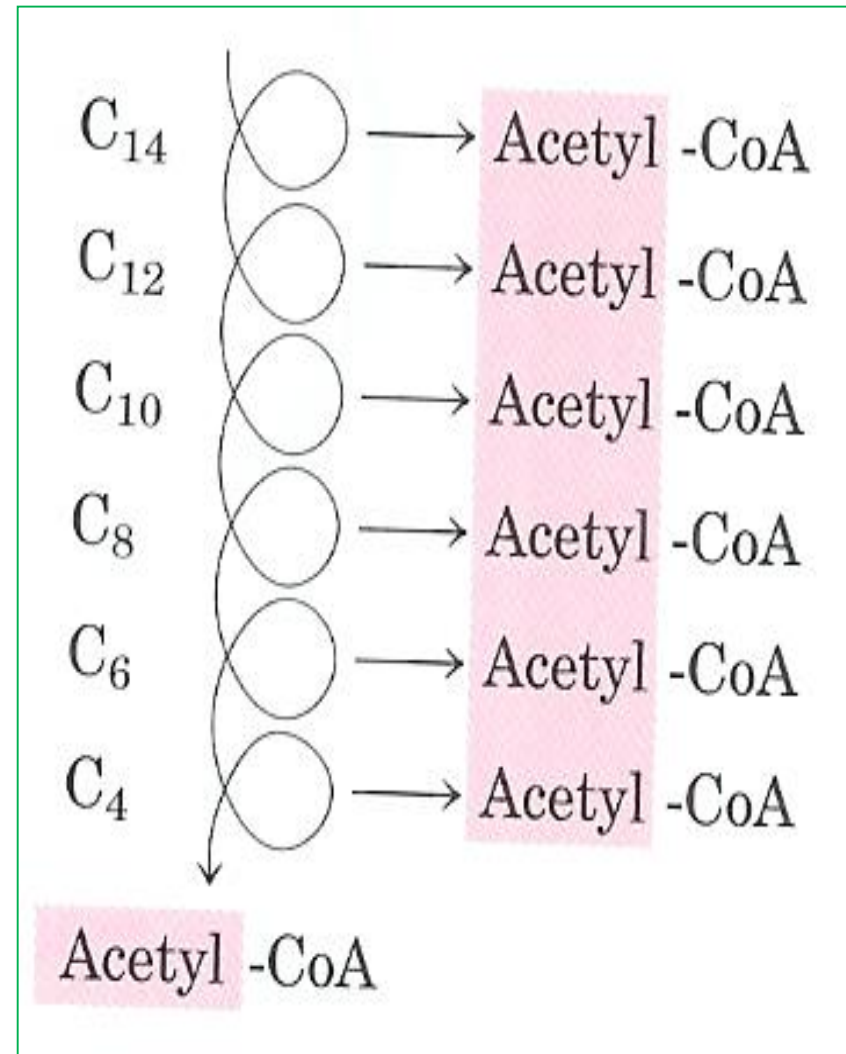
(7 x 5 = 35 ATP)

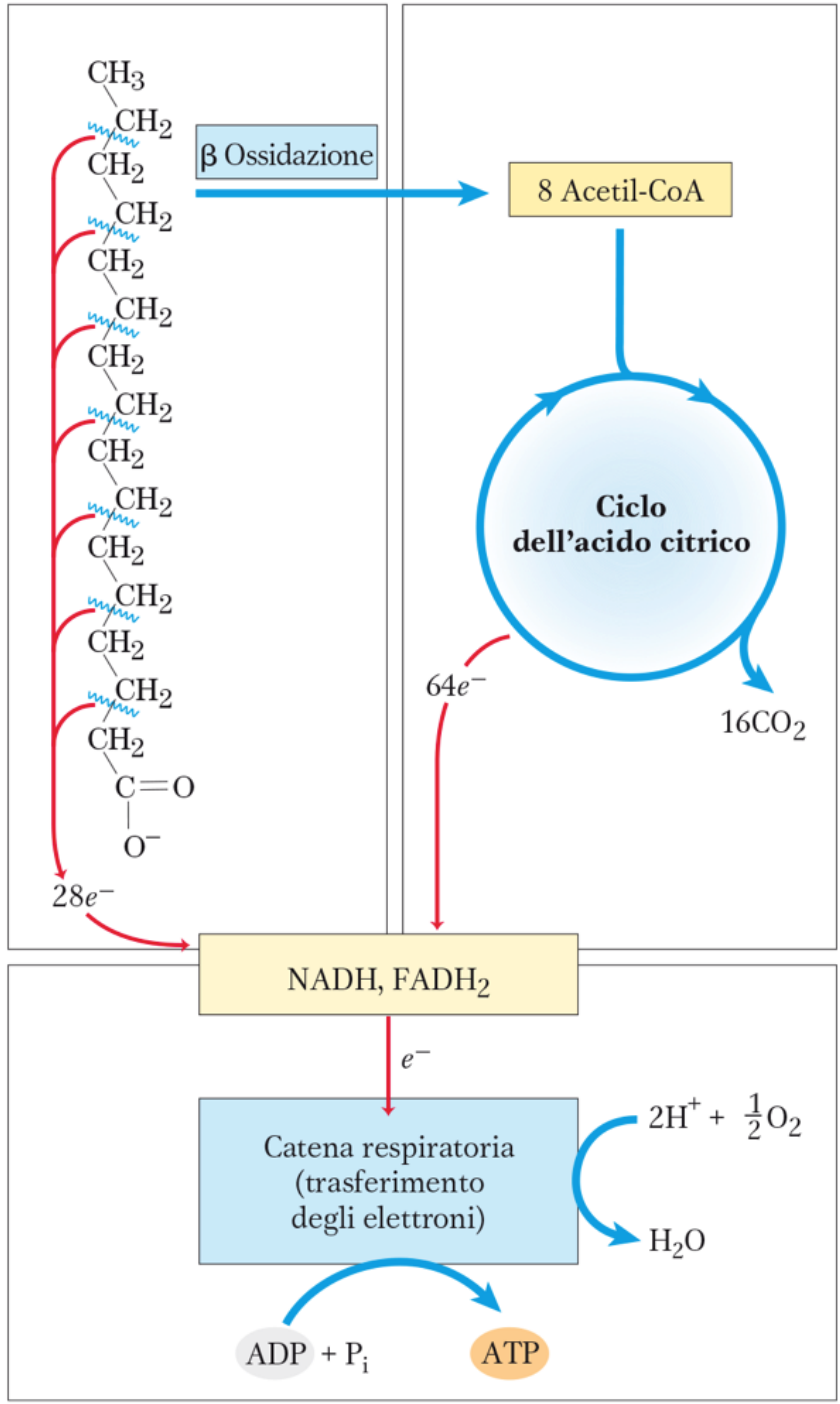
7 cicli danno 8 Acetil CoA

(8 x 12 = 96 ATP)

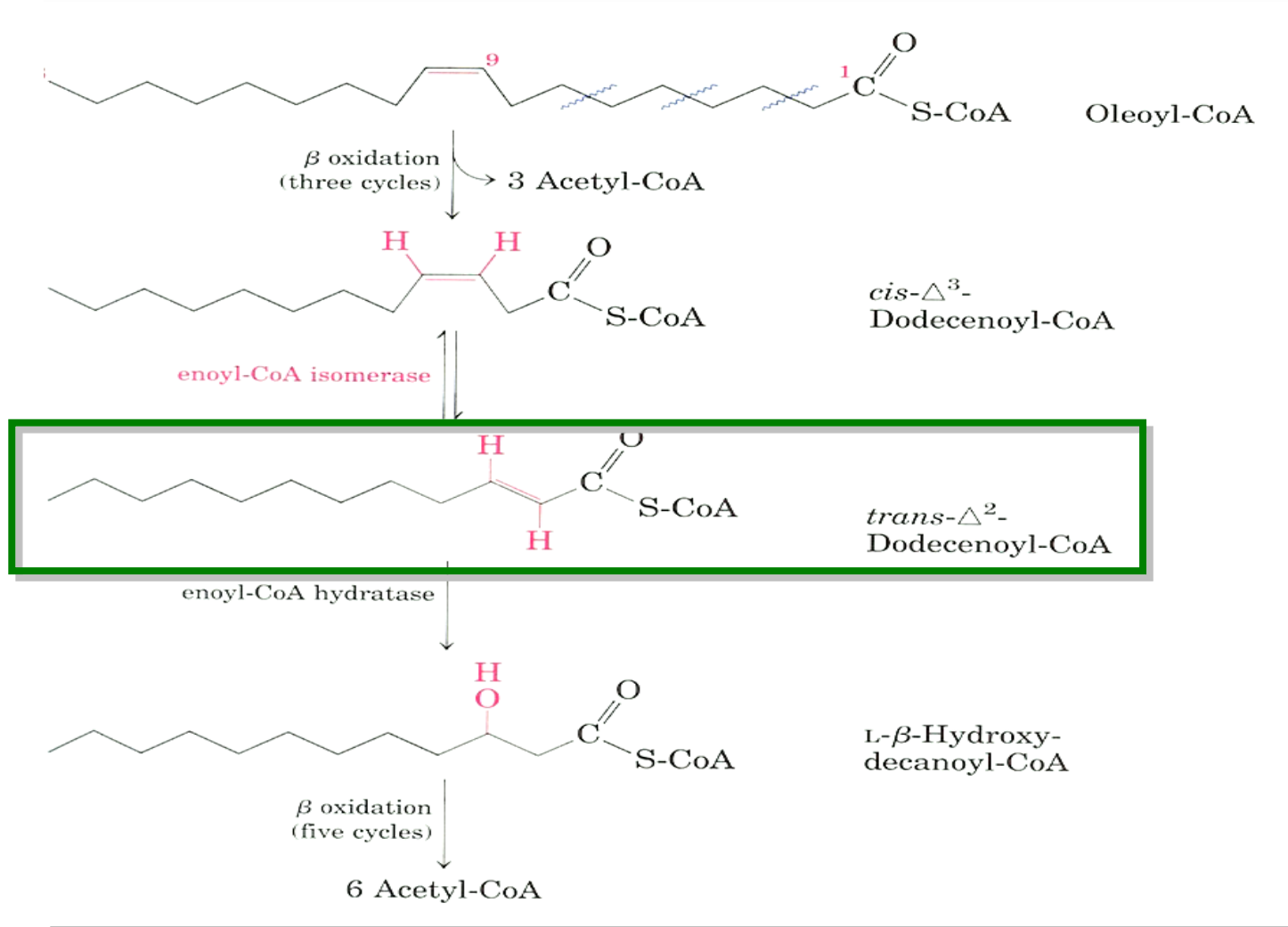
2 ATP sono necessari per l'iniziale attivazione dell'acido grasso

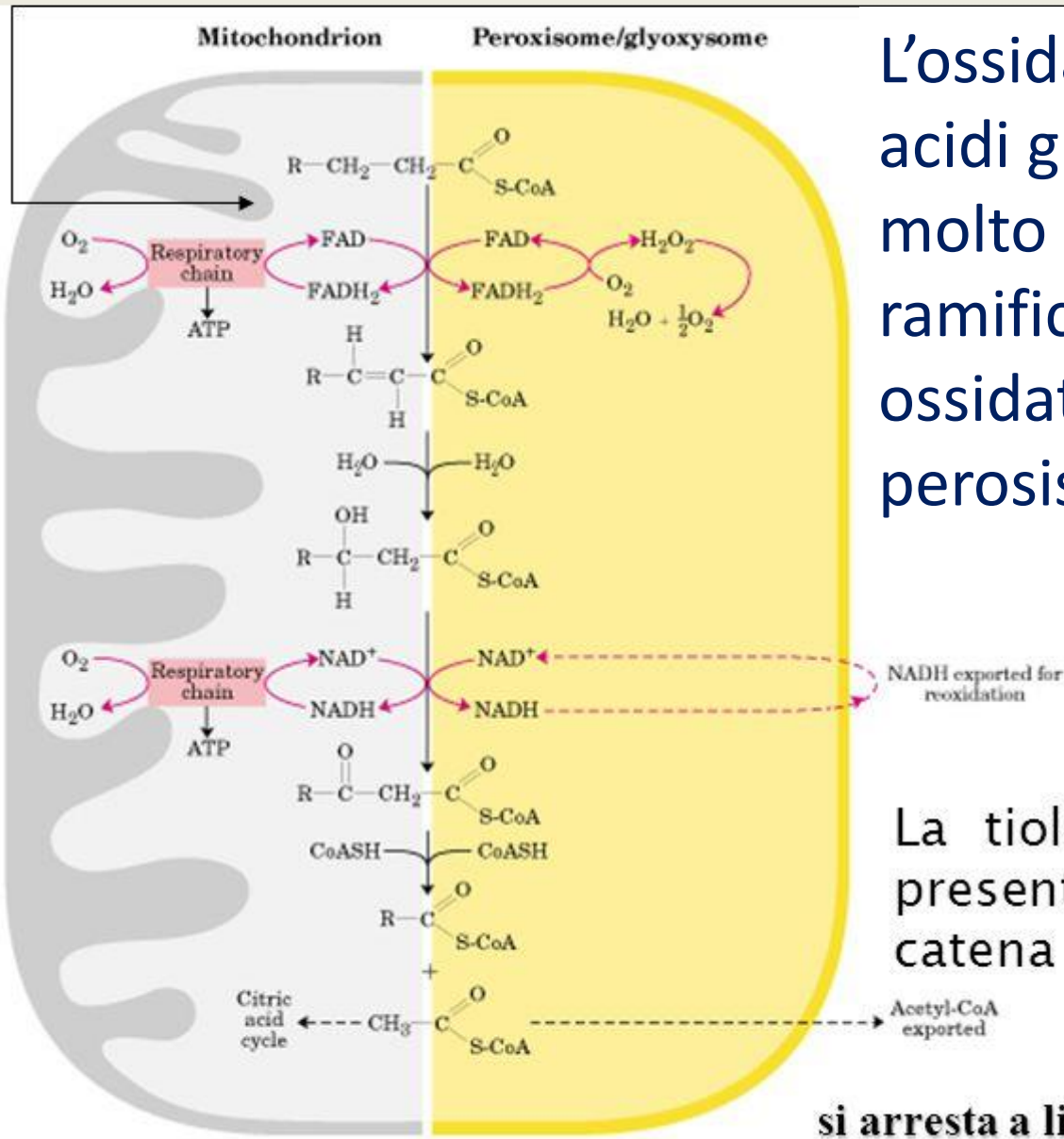
(35 + 96 - 2 = 129 molecole of ATP)





L'ossidazione degli acidi grassi insaturi avviene mediante una β -ossidazione modificata





L'ossidazione degli acidi grassi a catena molto lunga o ramificati sono ossidati nei perossisomi

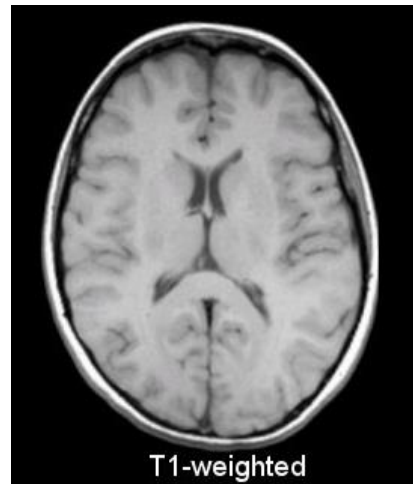
La tiolasi si blocca se presenti acil-CoA con catena C8 o minore

si arresta a livello dell'Ottanil CoA

Adrenoleucodistrofia

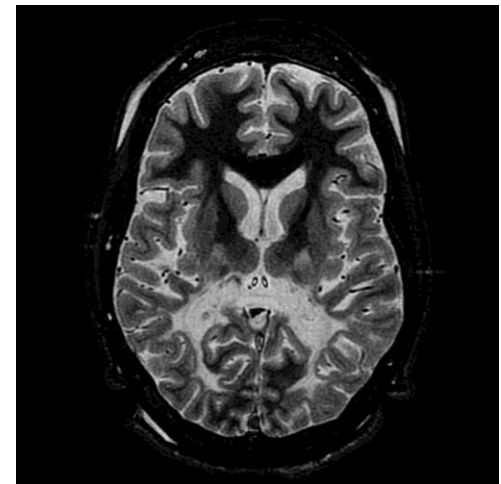
L'**adrenoleucodistrofia** è una malattia genetica rara dei perossisomi, di cui esistono varie forme: la più diffusa è l'adrenoleucodistrofia legata al cromosoma X.

Il malfunzionamento dell'ossidazione degli acidi grassi a lunga catena porta ad un loro accumulo nel sangue dove si comportano come saponi portando alla degenerazione della mielina. Senza la mielina i nervi non riescono a condurre l'impulso nervoso.



T1-weighted

Normal



ALD