

## LEZIONE 18 (Sbodinatrice: Serena Spataro)

### BIOSINTESI DEI TRIGLICERIDI

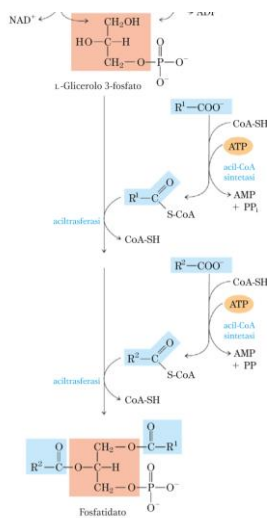
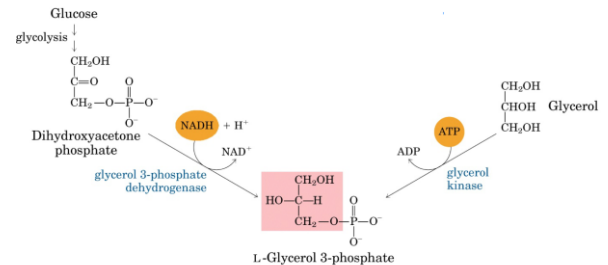
La sintesi degli acidi grassi è propedeutica alla sintesi dei trigliceridi che sono il sistema di deposito per acidi grassi e fosfolipidi.

I trigliceridi sono il prodotto dell'esterificazione di 3 acidi grassi su una molecola di glicerolo.

La sintesi dei trigliceridi parte dal **glicerolo-3-fosfato** che si può ottenere dal **diidrossiacetone fosfato** e dal **glicerolo**.

Una reazione è catalizzata dalla **glicerolo-3-fosfato deidrogenasi** in cui il **diidrossiacetone fosfato** passa al glicerolo 3-fosfato, questa è anche una reazione dello shuttle del glicerolo 3-fosfato deidrogenasi.

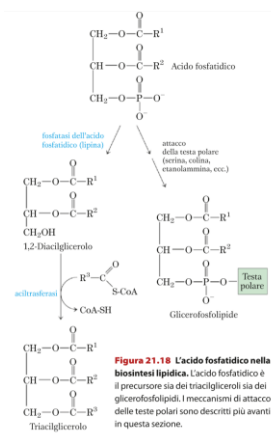
L'altra reazione è catalizzata dalla **glicerolo chinasi** in cui vi è trasferimento del gruppo fosfato in posizione 3 del glicerolo, reazione presente anche nella degradazione dei trigliceridi quando il glicerolo viene mandato nel ciclo di krebs.



Ottenuto il glicerolo-3-fosfato vengono trasferiti due acidi grassi sulle porzioni ossidriliche libere, in posizione 1 e 2, formando l'**acido fosfatidico**.

L'acido grasso deve arrivare sotto forma di acido grasso attivato ossia come **acetil-CoA** e il processo di attivazione viene catalizzato dall'enzima **acetil-CoA sintetasi**.

L'acido fosfatidico, che è la base per ottenere i trigliceridi e i fosfolipidi, è sottoposto a una reazione da parte della **fosfatidato fosfatasi** per rimuovere il gruppo fosfato dando l'**1,2-Diacilglicerolo**.  
Sull'1,2-Diacilglicerolo viene trasferito il terzo acido grasso attivato tramite l'**acil-transferasi** in modo da ottenere **triacilglicerolo**.



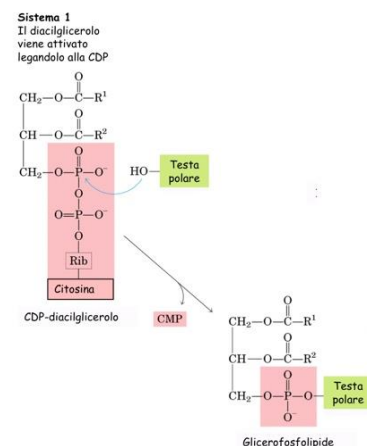
**Figura 21.18 L'acido fosfatidico nella biosintesi lipidica.** L'acido fosfatidico è il precursore sia dei triacilgliceroli sia dei glicerofosfolipidi. I meccanismi di attacco delle teste polari sono descritti più avanti in questa sezione.

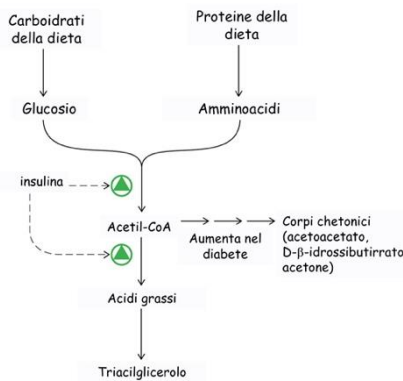
I fosfolipidi sono costituiti dal **glicerofosfolipide** con all'interno la testa polare e vengono sintetizzati a partire da due vie, in entrambe viene rimosso il gruppo fosfato dall'acido fosfatidico in modo da ottenere 1,2-Diacilglicerolo. Dall'1,2-Diacilglicerolo si hanno due modi per legare la testa polare:

- Attivare l'1,2-Diacilglicerolo a cui lega la testa polare in forma non attivata;
- Attivare la testa polare a cui lega l'1,2-Diacilglicerolo che non è stato attivato.

Nella prima via l'1,2-diacilglicerolo viene **attivato** tramite l'aggiunta di **citosina difosfato (CDP)** sul glicerolo in posizione 3, con fuoriuscita di un gruppo CMP, a questa struttura si lega la testa polare in modo da ottenere il **glicerofosfolipide**.

Nella seconda via il nucleotide CDP viene legato alla testa polare e l'1,2-diacilglicerolo fa attacco al gruppo fosfato della testa polare dando il glicerofosfolipide con fuoriuscita di CMP.





La sintesi dei trigliceridi è sotto il controllo dell'**insulina**, l'intermedio acetil-CoA può sintetizzare oltre ai trigliceridi anche corpi chetonici.

## IL COLESTEROLO

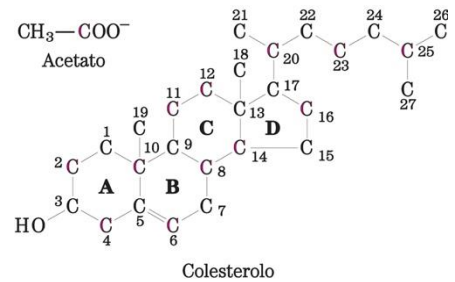
È formato da un nucleo steroideo, da una catena idrocarburica e da un gruppo ossidrilico, che può essere esterificato per rendere il colesterolo apolare.

È costituente essenziale di membrane cellulari, serve per la fluidità delle membrane plasmatiche ed è necessario per il trasporto transmembrana; circola sotto forma di lipoproteine ed è necessario per il trasporto dei trigliceridi.

È fondamentale per la sintesi di acidi biliari, per l'assorbimento intestinale dei grassi, per la sintesi di ormoni sessuali, estrogeni e androgeni, e per la sintesi di corticosteroidi, idrocortisone e aldosterone.

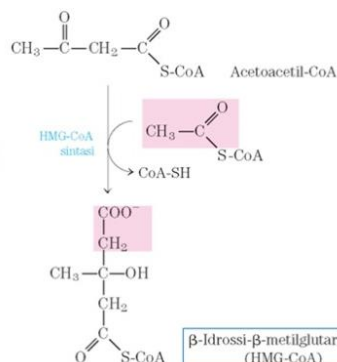
La sintesi del colesterolo avviene prevalentemente al livello nel **fegato** a partire da acetil-CoA, quindi da acetato attivato, e viene divisa in **4 tappe**, ciascuna formata da più reazioni enzimatiche.

In ogni tappa c'è la sintesi di un composto che il nostro organismo utilizzerà perché, a partire dal colesterolo, si ha la derivazione di una serie di composti come ormoni steroidei, acidi biliari e coenzima q (quest'ultimo si trova nella fosforilazione ossidativa).

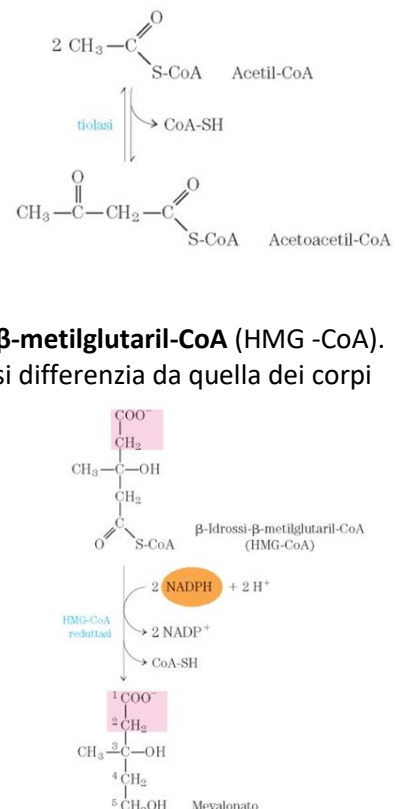


La **prima tappa** è la **sintesi di mevalonato a partire da acetato**, è la tappa nella quale avviene la regolazione di colesterolo e l'ingresso delle lipoproteine LDL, chiamato anche colesterolo cattivo, all'interno del fegato. Il fegato contribuisce a mantenere bassa la concentrazione di colesterolo nel sangue effettuando l'**omeostasi** del colesterolo, in realtà in maniera diretta mantiene costante la concentrazione a livello dell'epatocita e in maniera indiretta regola la concentrazione di colesterolo nel sangue.

La **prima reazione** della sintesi del mevalonato, uguale a quella della sintesi dei corpi chetonici, è la condensazione di 2 molecole di Acetil-CoA grazie alla reazione della **tiolasi** con sintesi di **Acetoacetil-CoA**.



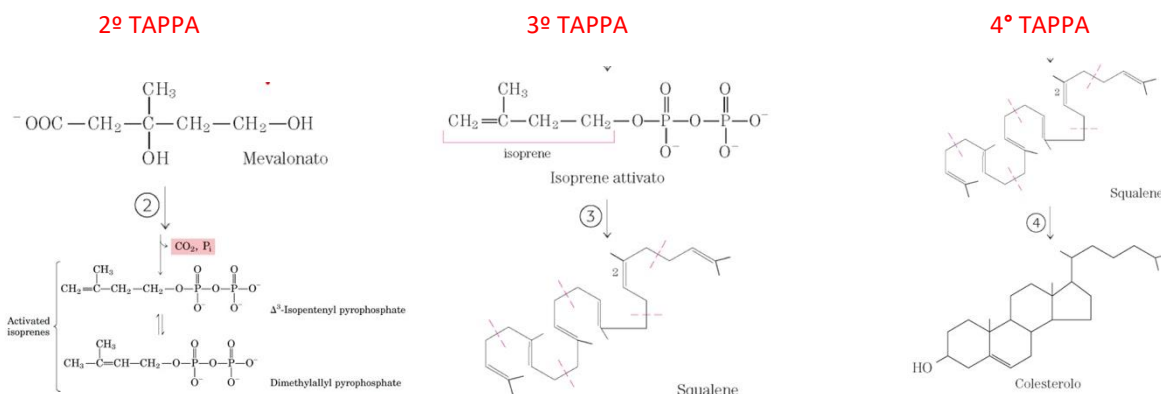
Segue l'aggiunta di una molecola di acetil-CoA catalizzata da **idrossimetilglutaril-CoA sintasi** (HMG - CoA sintasi) con formazione di **β-idrossi-β-metilglutaril-CoA** (HMG -CoA). L'acido grasso sintasi è **citosolica** quindi si differenzia da quella dei corpi chetonici per la sua localizzazione.



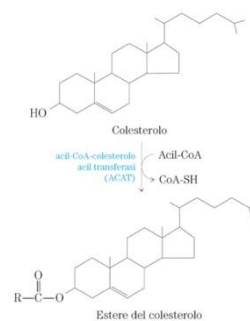
La tappa successiva è quella che effettivamente sintetizza il mevalonato ed è catalizzata dall'**idrossimetilglutaril-CoA reduttasi** che utilizza due molecole di NADPH, che vengono ossidate per ridurre l'idrossimetilglutaril-CoA in mevalonato.

L'idrossimetilglutaril-CoA reduttasi è l'enzima regolato nella sintesi del colesterolo.

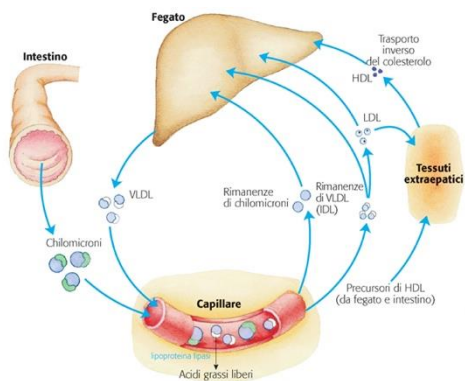
La **seconda tappa** vede la sintesi di **2** diverse **unità isopreniche** a partire dal mevalonato, a questa segue la **terza tappa** in cui 6 unità isopreniche si condensano per formare **squalene**. La **quarta tappa** vede la conversione dello squalene nel **nucleo steroideo** a quattro anelli del colesterolo.



Il colesterolo è formato da un anello steroideo e da un ossidril, sul quale può essere trasferito un acido grasso dall'**acil-CoA-colesterolo acil trasferasi** e dalla **lecitina aciltraferasi**.



## METABOLISMO DELLE LDL



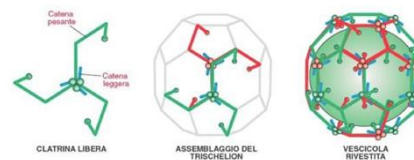
Le LDL si sintetizzano a partire dalle VLDL, che sono state sintetizzate nel fegato, per perdita dei trigliceridi e di alcune apolipoproteine. Le LDL hanno vita breve nel circolo sanguigno e vengono distribuite ai tessuti periferici (nei quali causano problemi secondari quando sono in eccesso) o sono internalizzate nel fegato.

L'**internalizzazione nel fegato** è vantaggiosa perché abbassa la concentrazione di LDL nel circolo sanguigno (le LDL aumentano dopo i pasti).

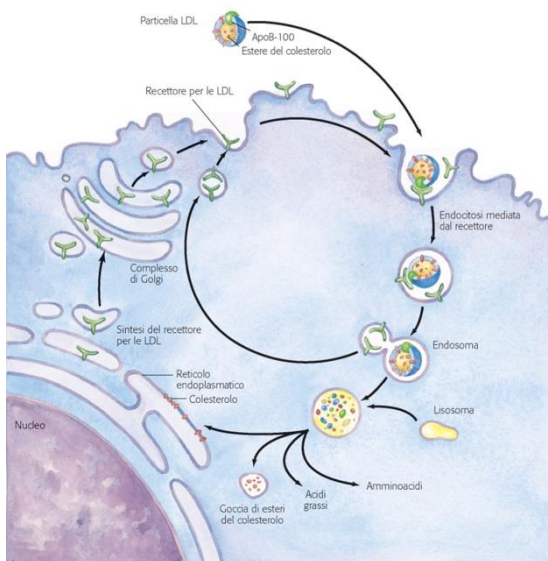
Le LDL vengono ricaptate dal fegato per **endocitosi**.

Il processo di endocitosi è favorito dalla presenza sulla membrana plasmatica di una proteina, la **clatrina**, che ha una struttura chiamata **triscel** formata dall'unione di 3 subunità.

L'unione delle clatrine determina l'invaginazione della membrana plasmatica.



Sulla membrana plasmatica del fegato è presente un recettore dell'LDL in grado di riconoscere in particolare una proteina transmembrana, la **APO B100**. Questo recettore presenta una parte che sporge verso il circolo sanguigno che è il sito di riconoscimento dell'APO B100, una regione transmembrana, una glicosilata.



Una volta formata l'invaginazione si crea una vescicola all'interno del fegato; qui i recettori dell'LDL, impaginati insieme alla lipoproteina, si separano da essa e ritornano sulla superficie della membrana plasmatica dell'epatocita mentre la lipoproteina condensa con i lisosomi. All'interno dei lisosomi avviene la degradazione delle proteine degli acidi grassi presenti all'interno dell'LDL. Il colesterolo viene rilasciato all'interno della cellula epatica contribuendo alla concentrazione di colesterolo epatico, una parte verrà rilasciato all'interno dell'epatocita e trasformato in altri composti o esterificato. La ricaptazione delle LDL è strettamente legata alla sintesi endogena del colesterolo che dipende dalla regolazione dell'enzima idrossimetilglutaril-CoA reduttasi.

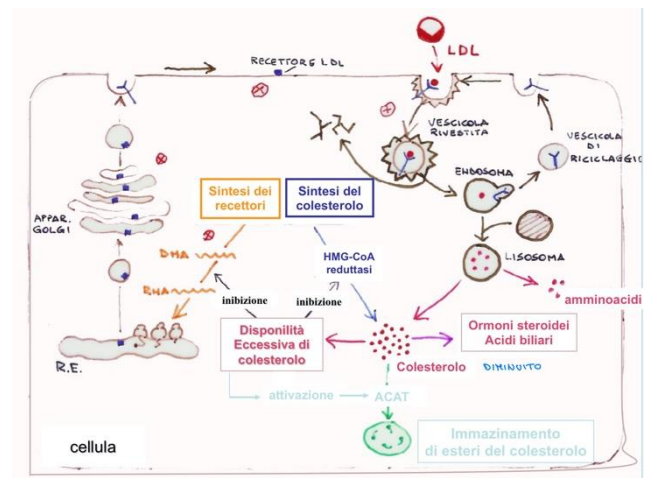
La proteina **HMG-CoA Reduttasi** è una proteina di membrana ancorata al reticolo endoplasmatico, ha un dominio citosolico **catalitico**, in cui avviene la sintesi di mevalonato e un dominio di membrana **sensore** perché viene attivato dalla presenza degli steroli.

La sintesi del colesterolo è attivata dall'**insulina**, inibita dal **glucagone** e regolata dall'**idrossimetilglutaril-CoA reduttasi** che dipende dalla concentrazione intracellulare di colesterolo, vi è quindi un feedback negativo dell'enzima che inibisce la sintesi endogena di colesterolo.

Per abbassare la concentrazione di colesterolo nell'epatocita il colesterolo può essere esterificato o deviato verso la sintesi di acidi biliari o ormoni steroidei.

La concentrazione elevata di colesterolo nell'epatocita inibisce la sintesi del recettore dell'LDL quindi sulla membrana plasmatica del fegato diminuirà il numero di recettori e di conseguenza diminuirà anche la ricaptazione delle LDL da parte del fegato, questo fa sì che si abbia un aumento di concentrazione di LDL circolanti.

I farmaci che si usano agiscono sull'idrossimetilglutaril-CoA reduttasi, sono inibitori competitivi della sintesi mevalonato, infatti se si blocca la sintesi del colesterolo endogeno, siccome la sua concentrazione deve essere mantenuta costante, l'inibizione della sintesi dei recettori viene sbloccata e ricomincia la ricaptazione delle LDL.



## IPERLIPOPROTEINEMIE

Esistono una serie di problematiche legate a tutte le lipoproteine definite **IPERLIPOPROTEINEMIE**.

Sono **disturbi del metabolismo lipidico** derivati da una accelerata sintesi o da una ritardata degradazione delle lipoproteine vettrici del colesterolo e dei trigliceridi.

L'importanza clinica delle iperlipoproteinemie deriva dal fatto che esse possono determinare patologie pericolose come l'**arteriosclerosi**, la **pancreatite**, e l'**infarto miocardico**.

Parallelamente a queste importanti patologie le iperlipoproteinemie determinano lo sviluppo di tutta una serie di patologie minori che possono indirizzare alla diagnosi della malattia: **xantomi eruttivi**, **epatomegalia**, **splenomegalia**.

Queste patologie minori e l'anamnesi permettono di smascherare eventuali familiarità della malattia (iperlipoproteinemie ereditarie) inoltre ci sono tanti fattori di rischio quali abitudini alimentari, sedentarietà, fumo, contraccettivi orali.

Dal punto di vista clinico è possibile determinare il colesterolo associato alle HDL/LDL tramite elettroforesi delle lipoproteine e dare diagnosi di iperlipoproteinemia.

Le iperlipoproteinemie possono derivare da diverse cause:

- **Difetti primari** nella sintesi o nella degradazione delle particelle lipoproteiche;
- **Difetti secondari** nelle quali l'aumento dei livelli plasmatici delle lipoproteine compare in seguito alla presenza di anomalie metaboliche.

I **difetti primari** possono essere **disordini di un unico gene**, che vengono trasmessi con semplici meccanismi dominanti o recessivi, o **disordini multifattoriali**, caratterizzati da modalità complesse di ereditarietà in cui molteplici geni varianti, ogni uno dei quali possiede un debole difetto, interagiscono con fattori ambientali, determinando iperlipoproteinemie di diverso grado.

I disordini di un unico genere sono:

- Deficit familiare di lipoproteinlipasi
- Deficit familiare di apoproteina CII
- Ipercolesterolemia familiare (FH)
- Deficit familiare di apolipoproteina B-100 (FDB)

I disordini multifattoriali sono:

- Iperlipoproteinemia familiare tipo 3 (disbetalipoproteinemia familiare)
- Ipercolesterolemia poligenica
- Iperlipidemia a fenotipi multipli (iperlipidemia familiare mista)

I **difetti secondari** possono essere malattie endocrine, metaboliche, a base immunitaria, iperlipoproteinemie indotte da farmaci, compromissione della funzione renale o della funzione epatica.

#### DEFICIT FAMILIARE DI LIPOPROTEINLIPASI

**Modalità di trasmissione:** autonoma recessiva

**Frequenza:** 1:100.000

**Patogenesi:** gli individui malati sono omozigoti per una mutazione sul gene che codifica la lipoproteinlipasi (scinde i trigliceridi in acidi grassi e glicerolo) che impedisce la normale attività dell'enzima. Il difetto è di tipo qualitativo piuttosto che quantitativo (l'enzima c'è ma non è attivo).

**Quadro clinico:** il paziente, spesso un'adolescente, riporta dolori addominali (dovuti a **pancreatite**, presenta **xantomi eruttivi**, **epatosplenomegalia**. Se non curata la malattia può dare gravi problemi a causa dei ripetuti episodi di pancreatite che possono sfociare nella compromissione della funzione dell'organo. Il deficit metabolico della lipoproteinlipasi non determina mai aterosclerosi perché le lipoproteinlipasi agisce sui chilomicroni e LDL, la mancata attività della lipoproteinlipasi determina un accumulo di chilomicroni (**iperchilomicronemia**) e quindi dei trigliceridi (**ipertrigliceridemia**)

**Diagnosi differenziale:** una prima diagnosi può essere fatta smascherando l'**iperchilomicronemia**, viene confermata dalla diagnosi della trigliceridemia e deve poi essere distinta dal deficit familiare di APO CII, proteina che determina il riconoscimento della lipasi.

**Trattamento:** **dieta** povera di grassi, per mantenere i livelli di trigliceridi a digiuno sotto i 1000 mg/dl. Per raggiungere la normale introduzione calorica si integra la dieta con acidi grassi a catena breve perché non vengono incorporati nei chilomicroni ma riversati nel sangue e complessati con l'albumina.

#### DEFICIT FAMILIARE DI APOPROTEINA C-II

**Modalità di trasmissione:** autonoma recessiva

**Frequenza:** rarissima

**Patogenesi:** gli individui malati sono omozigoti per una mutazione che impedisce la produzione dell'apolipoproteina C-II. Il difetto genico è di tipo quantitativo

**Quadro clinico:** si presenta simile a quello del deficit di lipoproteinlipasi, con un accumulo di chilomicroni e **VLDL** in quanto la C-II serve anche per la degradazione delle VLDL. Solitamente la malattia si manifesta in età più avanzata e gli xantomi sono più rari.

**Diagnosi:** la diagnosi differenziale dal deficit familiare di lipoproteinlipasi viene effettuato con l'elettroforesi delle lipoproteine, con la quale si smaschera l'assenza dell'APO C-II



## IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE (FH)

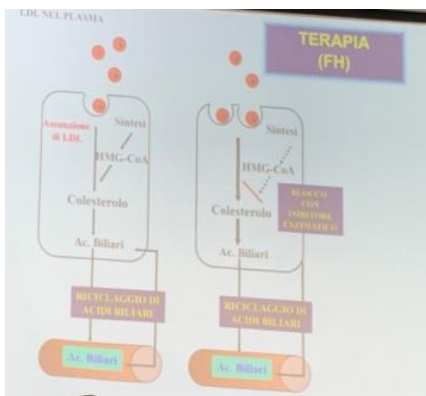
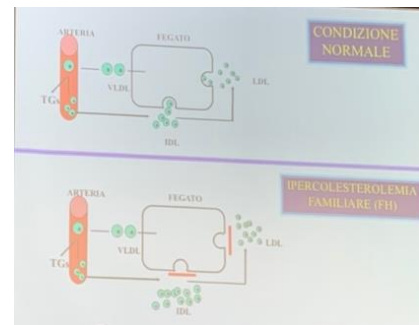
**Modalità di trasmissione:** autonoma dominante

**Frequenza:** 1:250 negli eterozigoti e 1:300.000 negli omozigoti

Interessa il livello plasmatico dell'LDL, strettamente legata alla concentrazione del colesterolo in circolo

**Patogenesi:** mancata sintesi del recettore delle LDL, il recettore c'è ma non riesce a legare le LDL, il recettore c'è ma non si ha endocitosi, il recettore è sintetizzato ma non raggiunge la membrana plasmatica.

Tutti questi fattori determinano che il fenomeno di ricaptazione delle LDL sulla membrana del fegato non avviene perciò si ha aumento di LDL circolanti nel circolo sanguigno.



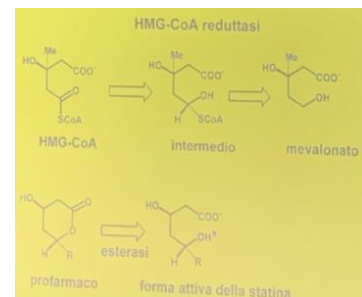
**Trattamento:** su questa malattia si può intervenire con i farmaci ma solo se la malattia è nella forma eterozigote perché si ha almeno un allele che sintetizza un recettore efficace quindi si blocca la sintesi endogena del colesterolo epatico in modo da aumentare la sintesi dei recettori delle LDL.

I farmaci che si usano sono le **statine**, inibitori competitivi dell'enzima HMG CoA che avendo una struttura simile all'idrossimetilglutaril-CoA agiscono sulla sintesi di mevalonato.

Esistono due tipi di statine, **profarmaco** e **farmaco**. Nelle statine profarmaco l'anello è chiuso quindi la struttura non è in grado di interagire con l'enzima ed è necessario l'intervento di enzimi esterasi che attivano la statina profarmaco.

Esistono diverse statine di generazione:

- **Mevastatina** è stata la prima sostanza scoperta isolata da culture di specie di *Penicillium*, è un **profarmaco** quindi per funzionare deve essere attivata.
- **Lovastatina** è analogo della mevastatina con aggiunto metile, è un **profarmaco**
- **Pravastatina** è un analogo della mevastatina con aggiunto un gruppo idrossilico, è un **farmaco** quindi non va attivato.



La somministrazione delle statine presenta dei problemi: la sintesi di colesterolo influenza la sintesi del coenzima Q; quindi, la somministrazione delle statine abbassa pericolosamente i livelli di coenzima-Q portando alterazione della struttura e funzionalità di muscoli, tessuto connettivo e sistema cardiovascolare. Studi dell'Unical dimostrano che il bergamotto da una copertura nei confronti delle ipercolesterolemie familiari, nel frutto del bergamotto ci sono una serie di flavonoidi tra cui **brutieridina** e **melitidina** che hanno azione anticolesterolemica.

Ad alti livelli plasmatici di colesterolo si associano spesso gravi alterazioni delle coronarie quali **arteriosclerosi**, indurimento delle arterie, e **aterosclerosi**, accumulo di lipidi, che portano depositi lipidici, formazione di placche ateromasiche, trombosi, ischemia e infarto.

Si ritiene che le lipoproteine associate all'aterosclerosi e infarto siano solo LDL a causa della loro concentrazione e della loro dimensione. La differenza di dimensione delle lipoproteine determina la loro capacità aterogena, le LDL sono aterogene mentre i chilomicroni non aterogeni perché sono troppo grandi per penetrare nello spazio subendoteliale, le VLDL non sono aterogene ma determinano la sintesi delle LDL.

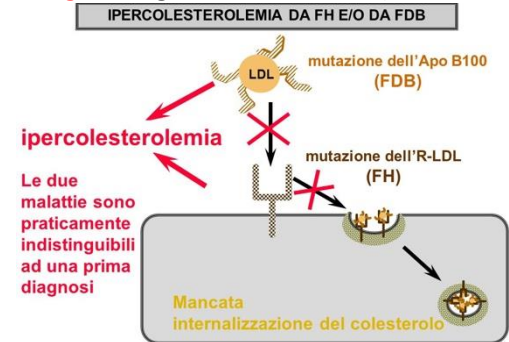
## DEFICIENZA FAMILIARE DI APO B100 (FDB)

È legata all'ipercolesterolemia familiare perché l'APO B100 è l'apo proteina che serve per il riconoscimento tra la LDL e il suo recettore.

**Modalità di trasmissione:** autosomica dominante

**Frequenza:** 1:500

**Patogenesi:** gli individui malati (sia etero che omozigoti) sono portatori di mutazioni sul gene che codifica



per l'APO B100 presente anche sulle VLDL, non essendoci non avviene la ricaptazione delle LDL.

La proteina viene normalmente tradotta ed assemblata nelle VLDL, ma queste risultano avere una affinità marcatamente ridotta per il recettore delle LDL sugli epatociti.

Il quadro clinico e la terapia sono sovrapponibili a quelli per l'FH.

Il meccanismo di FH e FDB è lo stesso, in un caso non funziona il recettore nell'altro non c'è il riconoscimento fra la lipoproteina e il recettore.