

BIOSINTESI DEGLI ACIDI GRASSI

La biosintesi degli acidi grassi avviene tramite condensazione di unità bi-carboniose (C2), il contrario della β -ossidazione.

Le vie sono, però, differenti (meccanismi di reazione diversi).

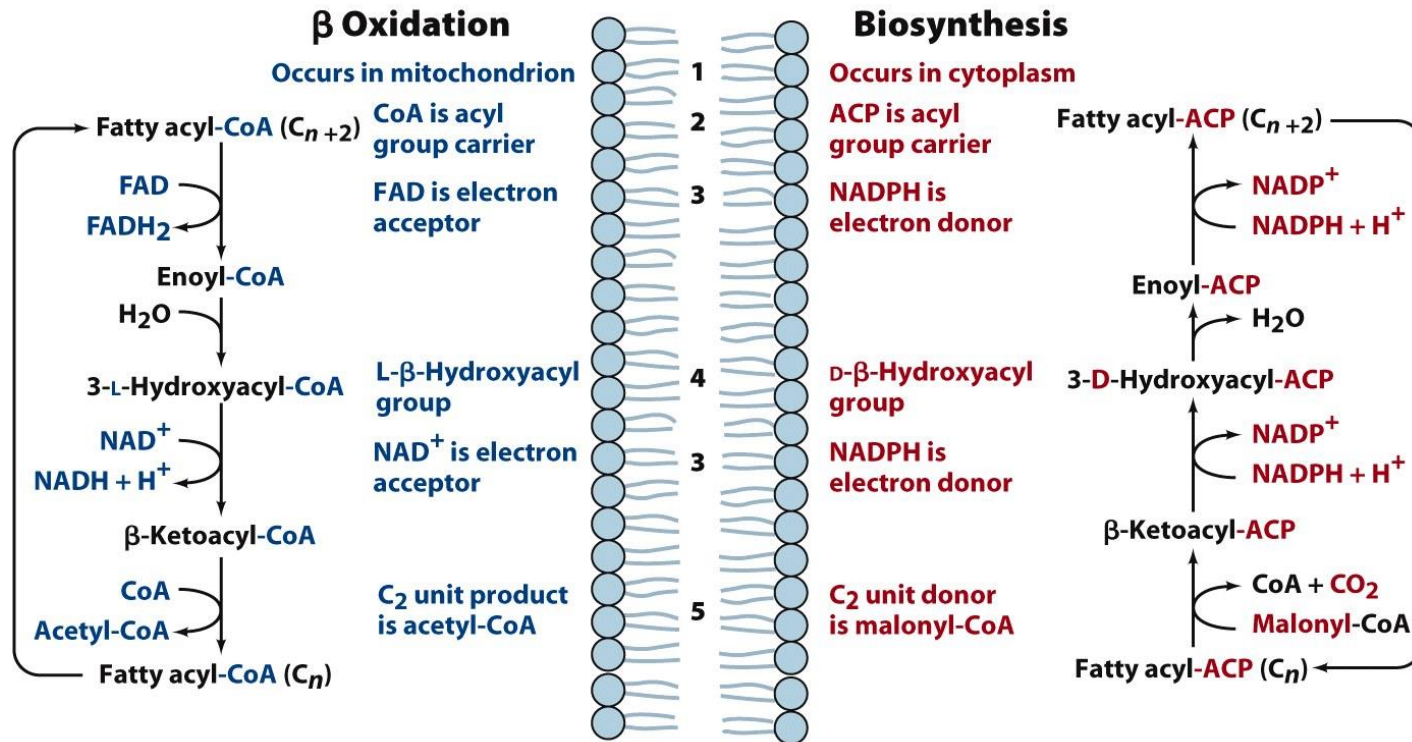


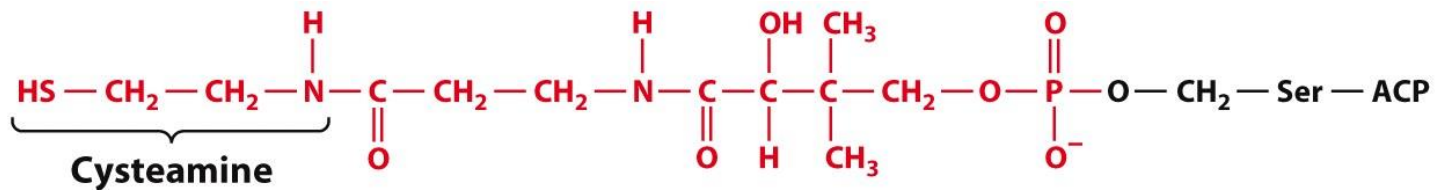
Figure 25-29
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

- 1) β -ossidazione \rightarrow mitocondrio; biosintesi \rightarrow citoplasma
- 2) Il gruppo che trasporta la catena carboniosa è il CoA nella β -ossidazione, mentre è la **proteina ACP** (acyl carrier protein) nella biosintesi

ACP – Acyl carrier protein

Come il CoA, la ACP contiene un gruppo prostetico di fosfopanteteina per la formazione di legami tioestere con gli acili.

Il gruppo fosforile è esterificato ad un residuo di serina nella ACP, nel CoA ad un AMP.



Phosphopantetheine prosthetic group of ACP



Phosphopantetheine group of CoA

Figure 25-30

© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

La ACP fa parte di un largo complesso multienzimatico nei mammiferi

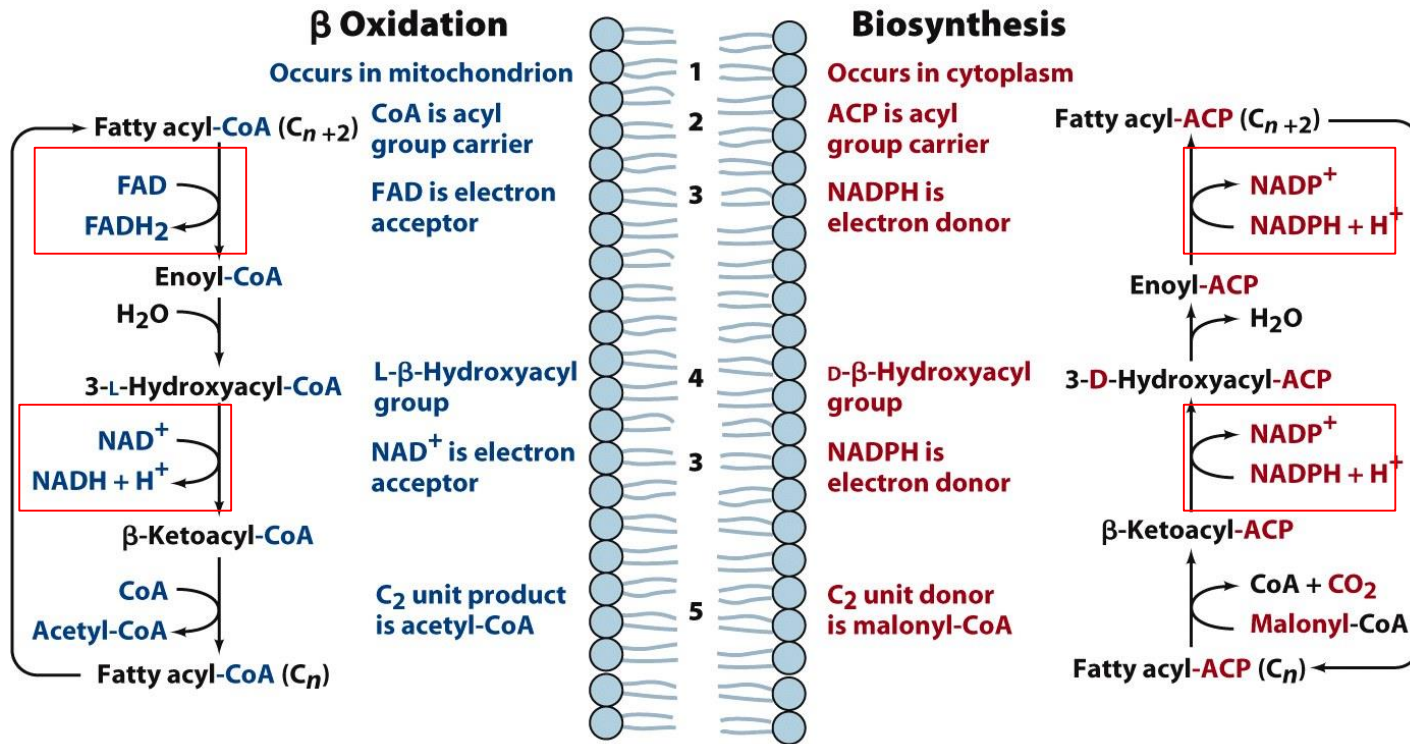


Figure 25-29
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

3) I coenzimi redox sono diversi: FAD e NAD⁺ per l'ossidazione, NADPH per la biosintesi

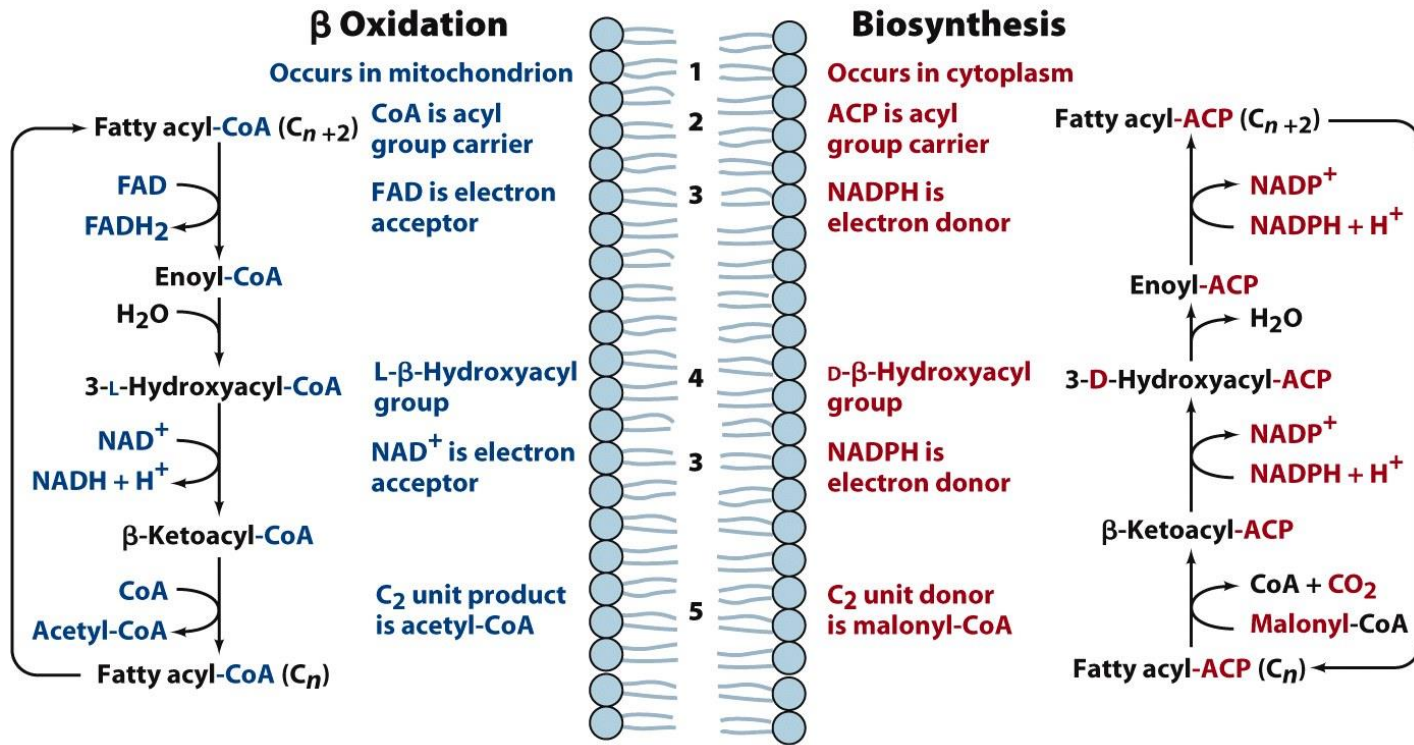


Figure 25-29
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

- 3) I coenzimi redox sono diversi: FAD e NAD⁺ per l'ossidazione, NADH per la biosintesi
- 4) La stereochimica è degli intermedi di idratazione/disidratazione sono diversi (L per l'ossidazione e D per la biosintesi)

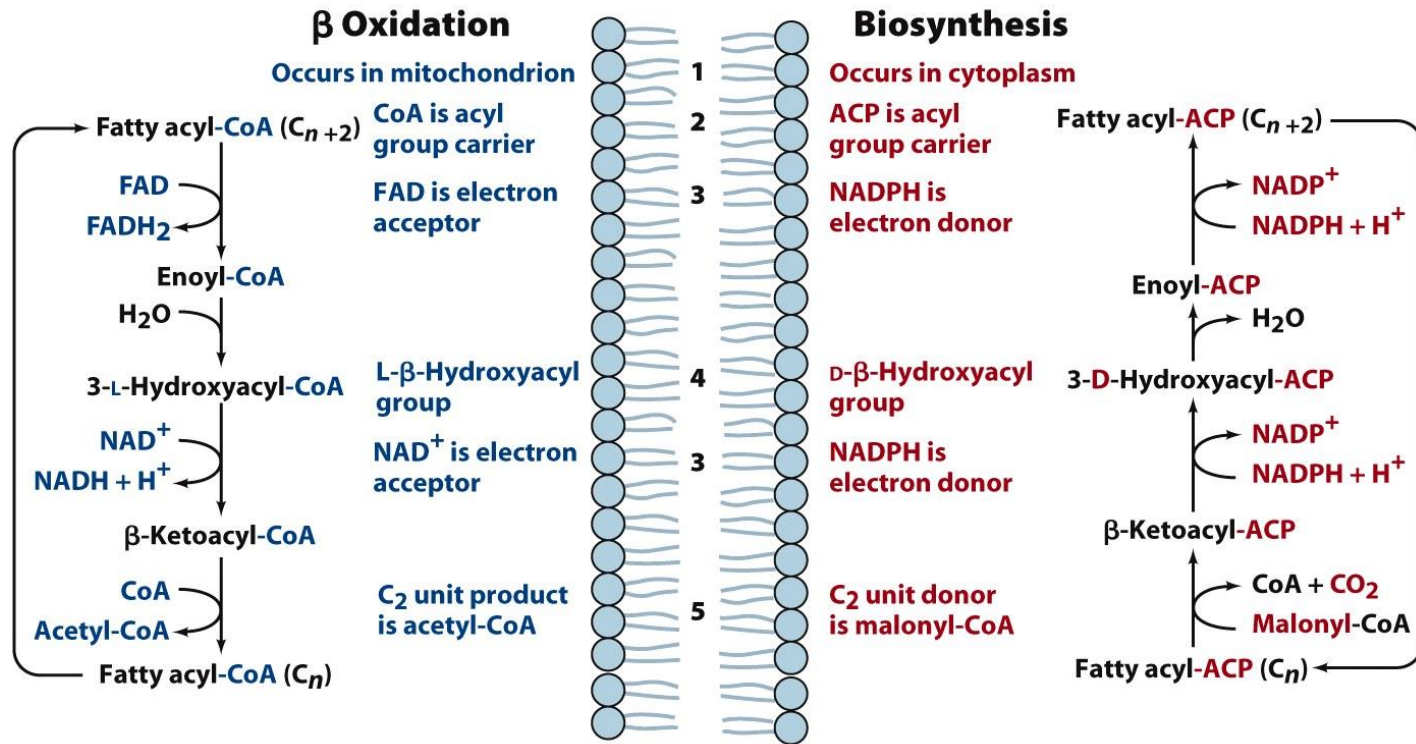


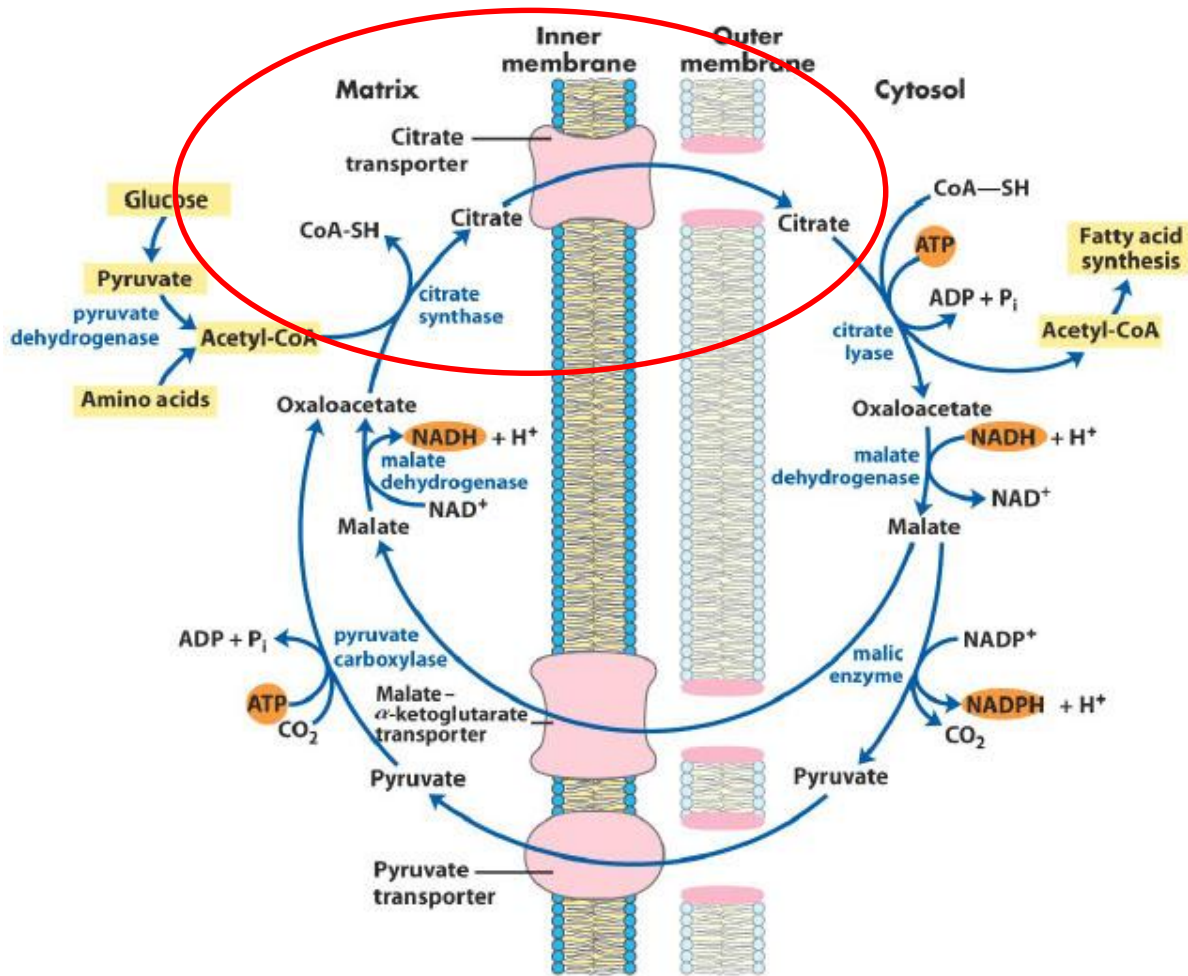
Figure 25-29
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

- 3) I coenzimi redox sono diversi: FAD e NAD⁺ per l'ossidazione, NADH per la biosintesi
- 4) La stereochimica è degli intermedi di idratazione/disidratazione sono diversi (L per l'ossidazione e D per la biosintesi)
- 5) Il modo in cui le unità C₂ sono rimosse/aggiunte alla catena
La reazione catalizzata dalla tiolasi è reversibile ($\Delta G^{0'} \sim 0$); nella biosintesi, la condensazione è accoppiata ad idrolisi di ATP (irreversibile)

Diversi passaggi nella via biosintetica degli acidi grassi:

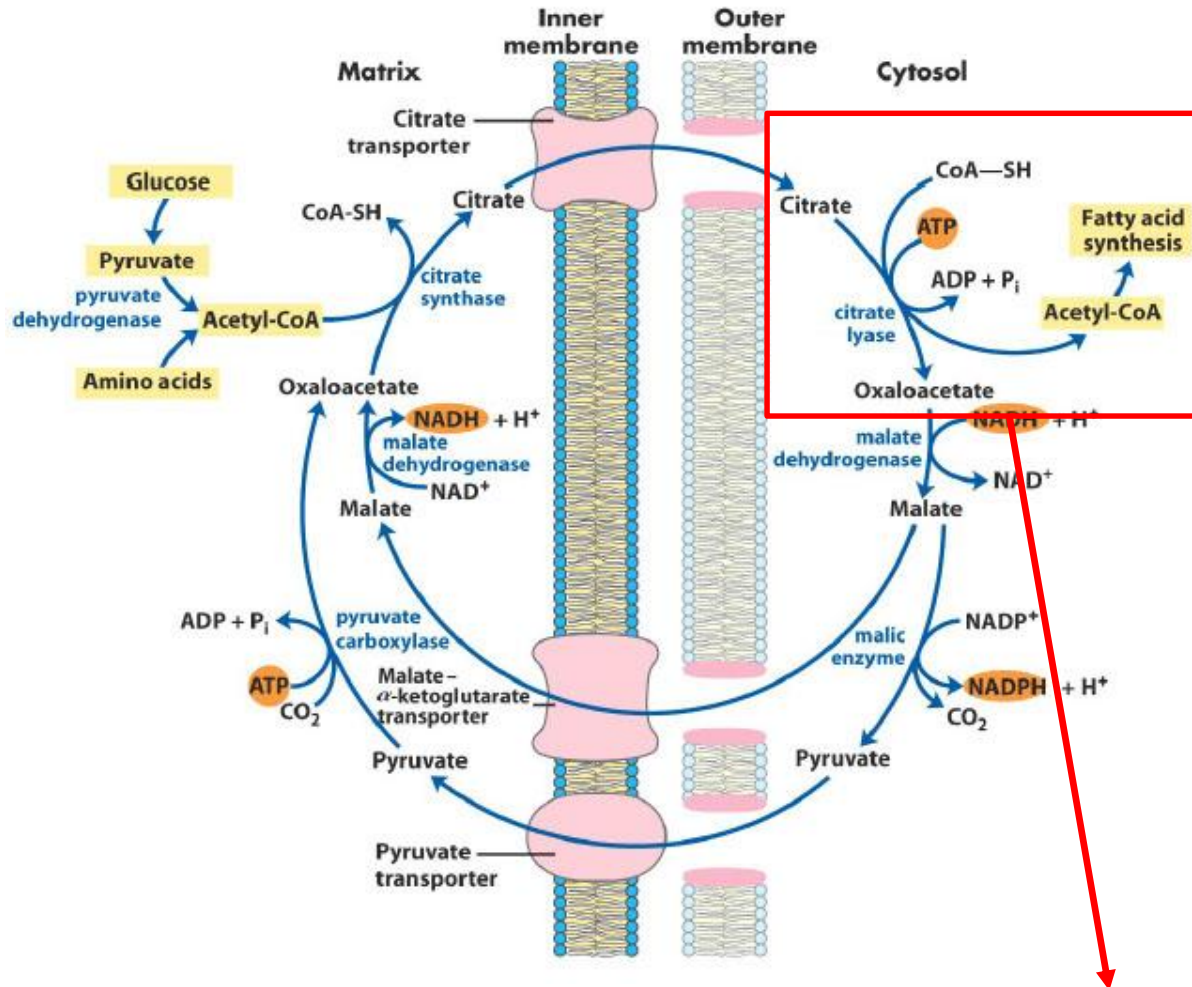
- 1) Trasporto acetil-CoA mitocondriale nel citosol
- 2) Carbossilazione dell'acetil-CoA a maloni-CoA
- 3) Sintesi dell'acido grasso ad opera della Acido Grasso Sintasi

1) Trasporto acetil-CoA mitocondriale nel citosol



La membrana mitocondriale è impermeabile all'acetil-CoA \rightarrow trasformato a citrato e trasportato nel citosol tramite il sistema di trasporto tricarbossilato

1) Trasporto acetil-CoA mitocondriale nel citosol



La membrana mitocondriale è impermeabile all'acetil-CoA → trasformato a citrato e trasportato nel citosol tramite il sistema di trasporto tricarbossilato

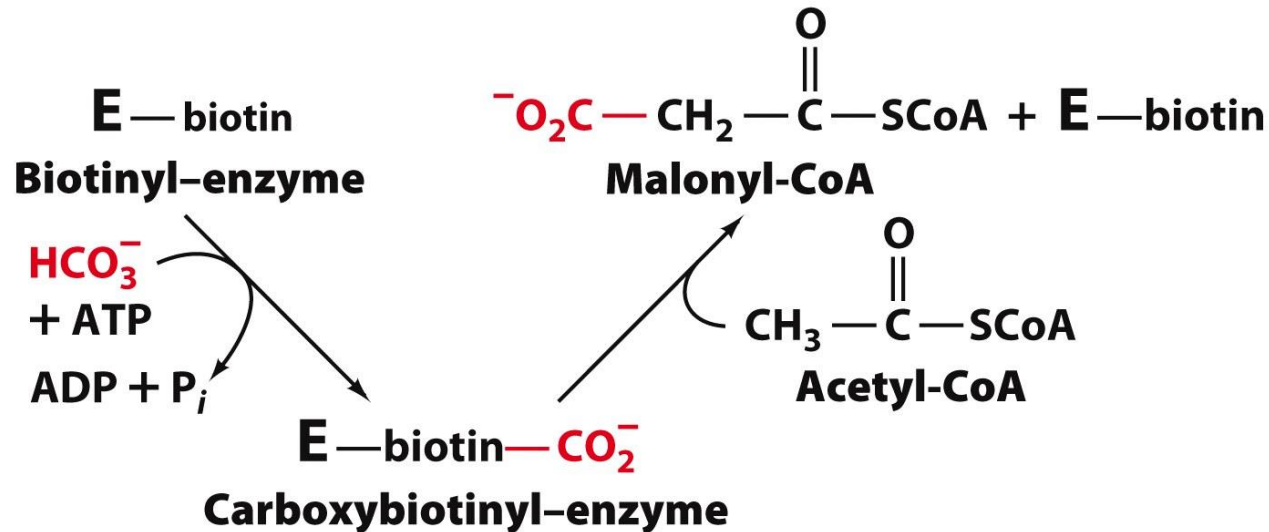
L'ATP-citrato liasi citosolica converte il citrato in Acetil-CoA e ossalacetato



2) Carbossilazione dell'acetil-CoA a malonil-CoA

Prima reazione della via (**step limitante**) catalizzata dall'**acetil-CoA carbossilasi** in due tappe:

- 1) «attivazione» della CO_2
- 2) Carbossilazione dell'acetil-CoA



Unnumbered 25 p962
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

L'enzima usa come cofattore la biotina (simile alla reazione catalizzata dalla propionil-CoA carbossilasi)

PUNTO DI CONTROLLO PER LA VIA BIOSINTETICA!!!

In che modo?

- 1) **Controllo allosterico dei substrati:** ↑[citrato] stimola; acil-CoA a lunga catena inibiscono
- 2) **Controllo ormonale tramite fosforilazione reversibile**

Fosforilazione = inattivazione

Defosforilazione = attivazione

Glucagone, adrenalina,
noradrenalina



Fosforilazione cAMP
dipendente = **inattivazione**

AMPK (chinasi attivata
da AMP)

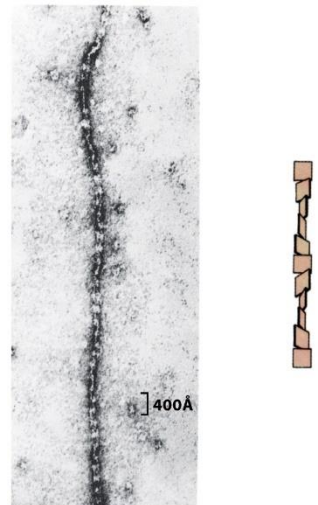
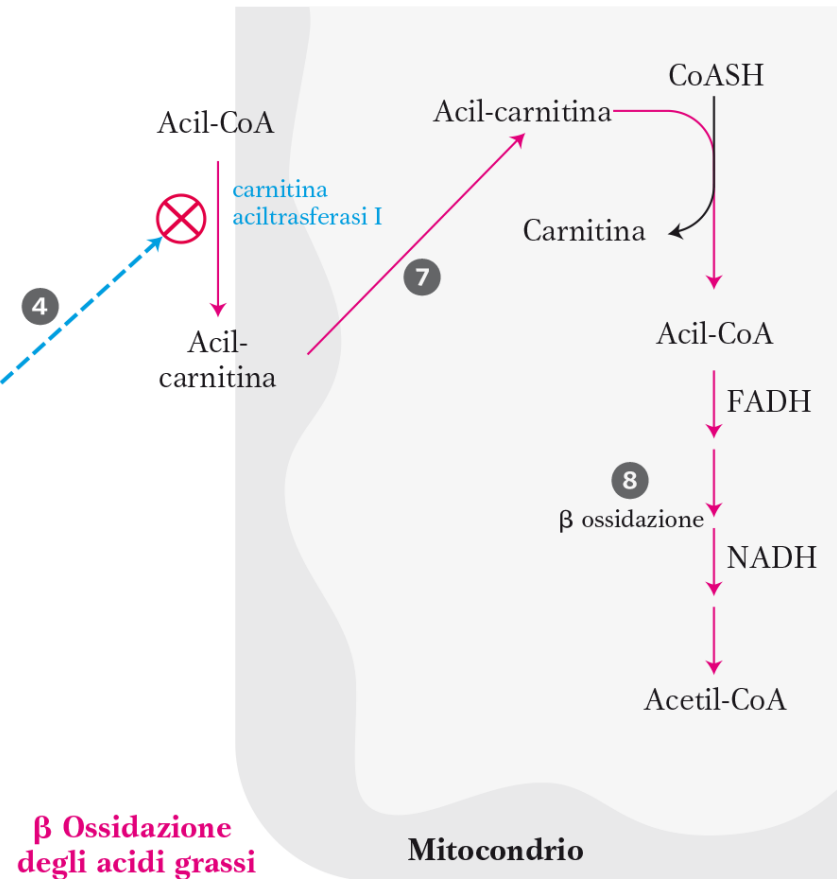
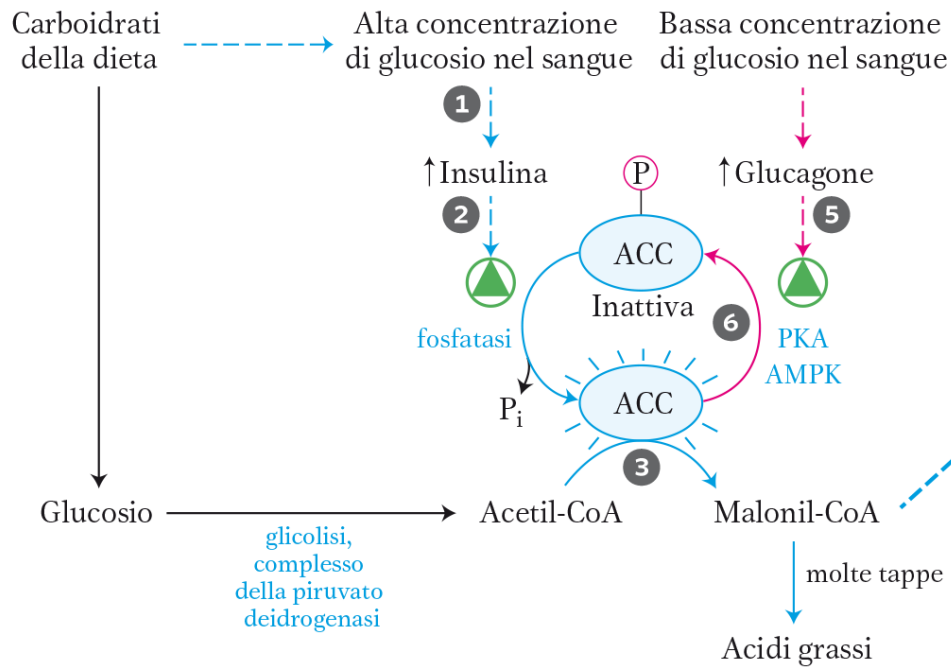


Fosforilazione = **inattivazione**

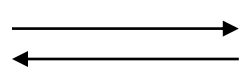
Insulina



Defosforilazione = **attivazione**



Protomero (inattivo)
fosforilato



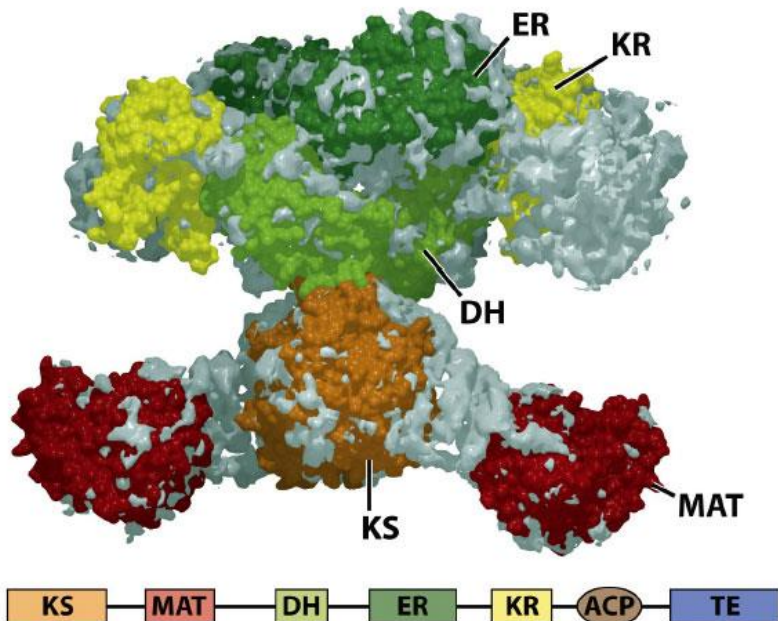
Polimero (attivo)
defosforilato

Figure 25-31
Courtesy of Malcolm Lane, The Johns Hopkins University School of Medicine

3) Sintesi dell'acido grasso ad opera della Acido Grasso Sintasi

La sintesi della catena avviene tramite 7 reazioni enzimatiche che formano principalmente acido palmitico (C16).

Negli animali avviene ad opera di un **enzima multifunzionale** costituito da 2 subunità identiche, ognuna delle quali **possiede le 7 attività necessarie e la ACP** (acyl carrier protein): **ACIDO GRASSO SINTASI (FAS-I)**.



KS: β -chetoacil-ACP sintasi

MAT: malonil/acetil-CoA-ACP trasferasi

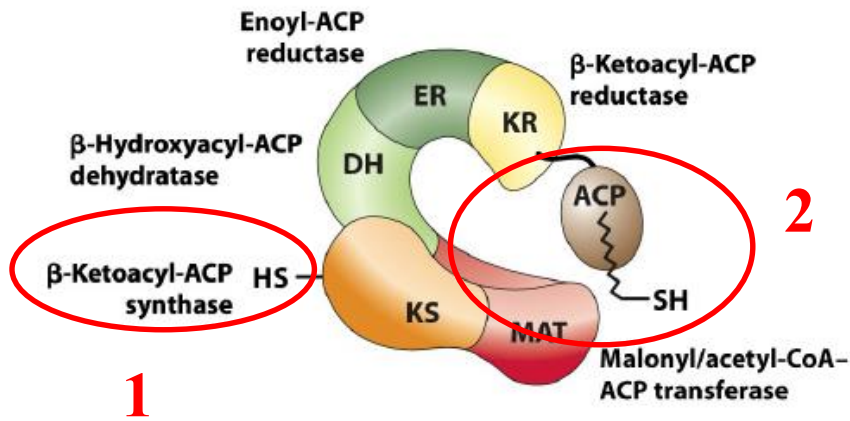
DH: β -idrossiacil-ACP deidratasi

ER: enoil-ACP reduttasi

KR: β -chetoacil-ACP reduttasi

ACP: Acyl carrier protein

TE: tioesterasi



Gli intermedi che si formano durante il processo (acili) restano sempre legati covalentemente ad uno dei due gruppi tiolici che costituiscono i punti di legame del complesso:

- 1) Il gruppo $-SH$ di una Cys della β -chetoacyl-ACP sintasi (KS)
- 2) Il gruppo $-SH$ della panteteina della ACP

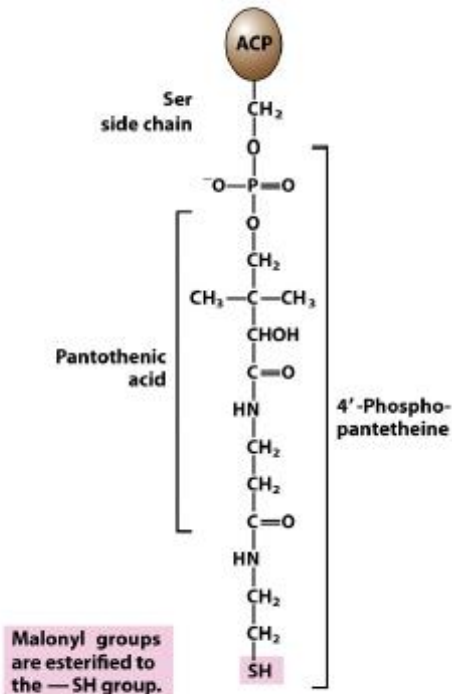
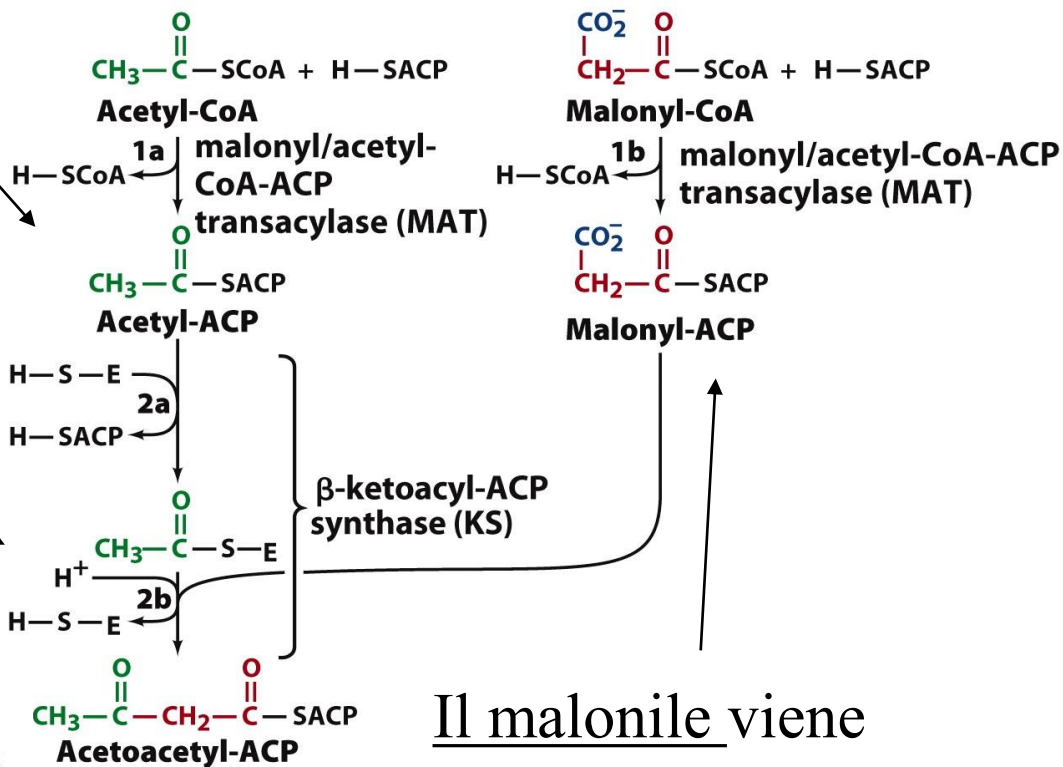
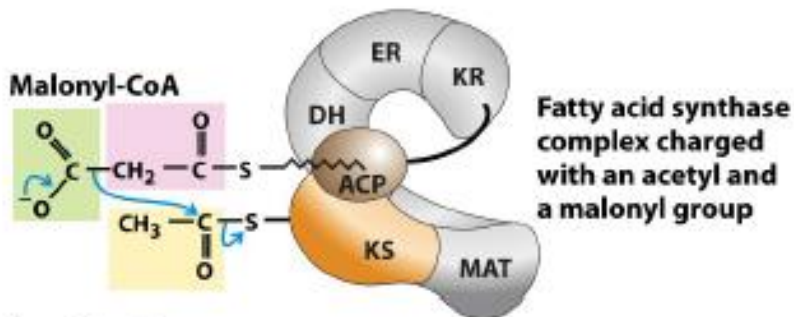


Figure 21-5
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Preparazione: caricare i gruppi acilici corretti per l'inizio della sintesi

L'acetile di un acetyl-CoA
viene trasferito all'ACP
(da parte di MAT) e
successivamente alla
cisteina di KS.

Condizioni iniziali



Il malonile viene
trasferito all'ACP (da
parte di MAT)

Passaggio 1: condensazione

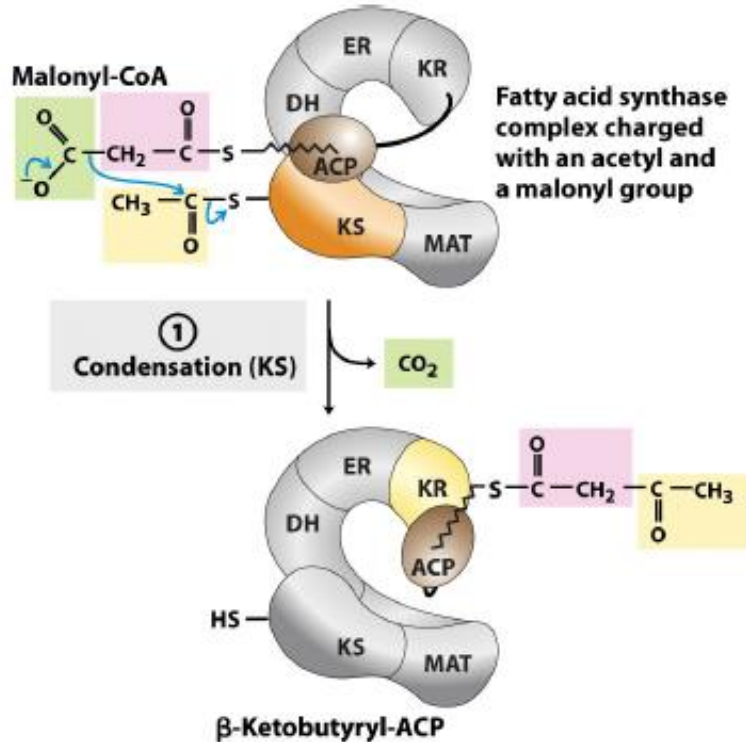


Figure 21-6 part 3
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Legame del carbonio α del malonil-ACP al carbonio acetilico legato a KS con **ELIMINAZIONE di CO₂** \rightarrow reazione esoergonica

Si forma un intermedio **β -chetoacil-ACP**

Il **β -chetoacile** prodotto dalla condensazione viene **trasformato nell'acile saturo** tramite tre tappe identiche a quelle della β -ossidazione ma poste in sequenza inversa.

Passaggio 2: riduzione – disidratazione - riduzione

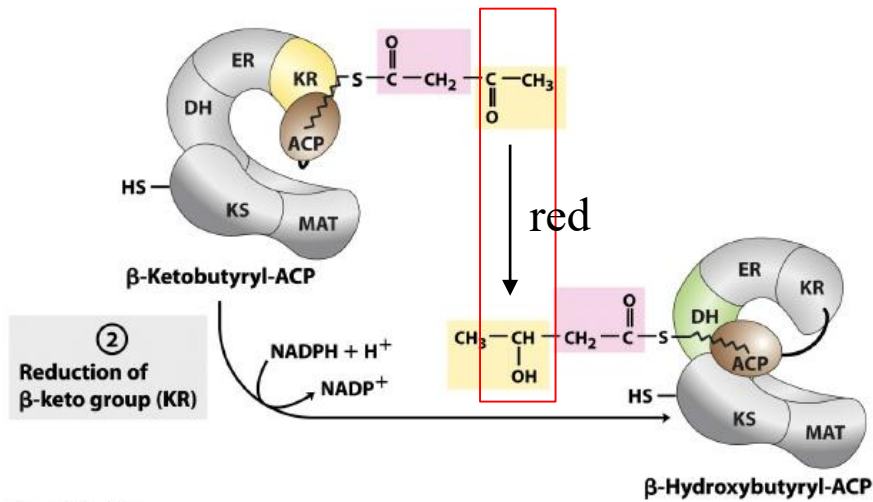


Figure 21-6 part 4
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Riduzione ad opera di KR (chetoacil reduttasi) usando NADPH e formando un D- β -idrossibutiril-ACP (non l'isomero L).

Disidratazione (eliminazione di H₂O) ad opera di DH formando trans- Δ^2 -butenoil-ACP

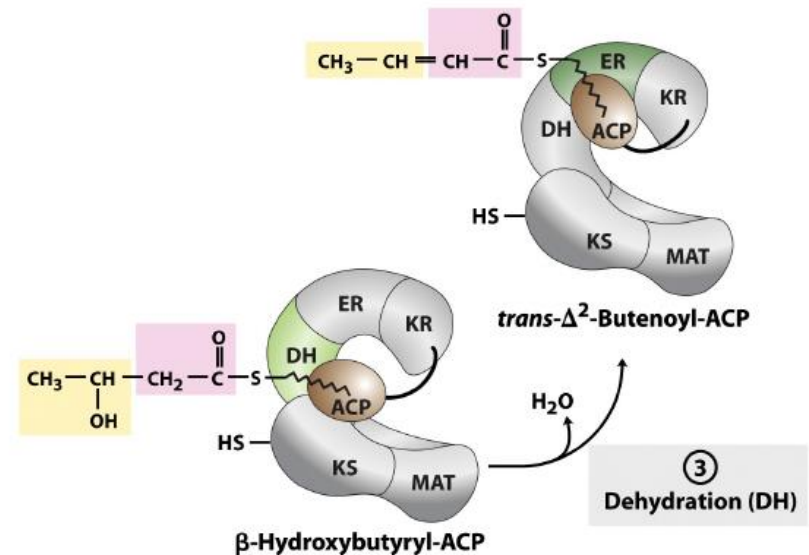


Figure 21-6 part 5
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

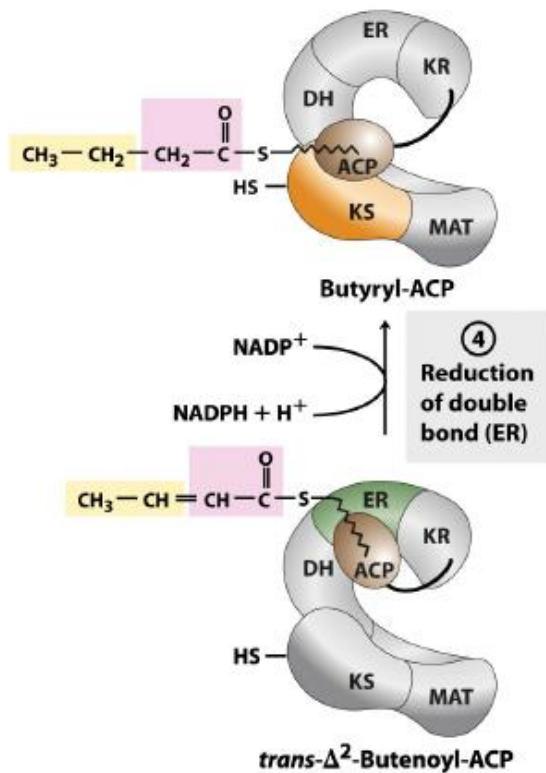


Figure 21-6 part 6
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Il butirrile viene trasferito all'enzima KS ed il malonil-CoA ad ACP: il ciclo ricomincia e si ripete per 7 volte totali

Riduzione del doppio legame ad opera di ER usando NADPH e formando il butiril-ACP.

La formazione dell'acile saturo a 4 C completa il primo passaggio attraverso il complesso dell'acido grasso sintasi

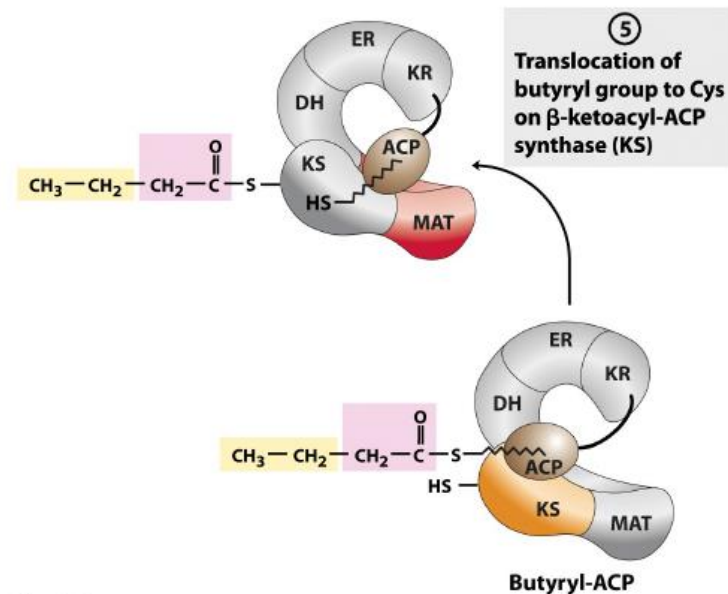


Figure 21-6 part 7
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

La reazione completa

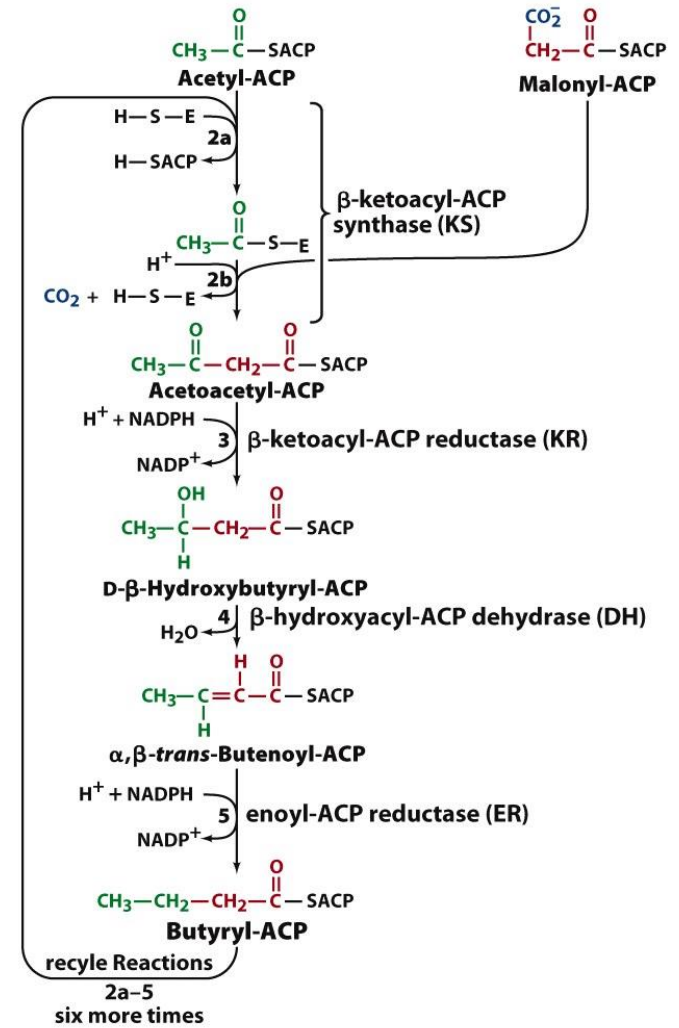
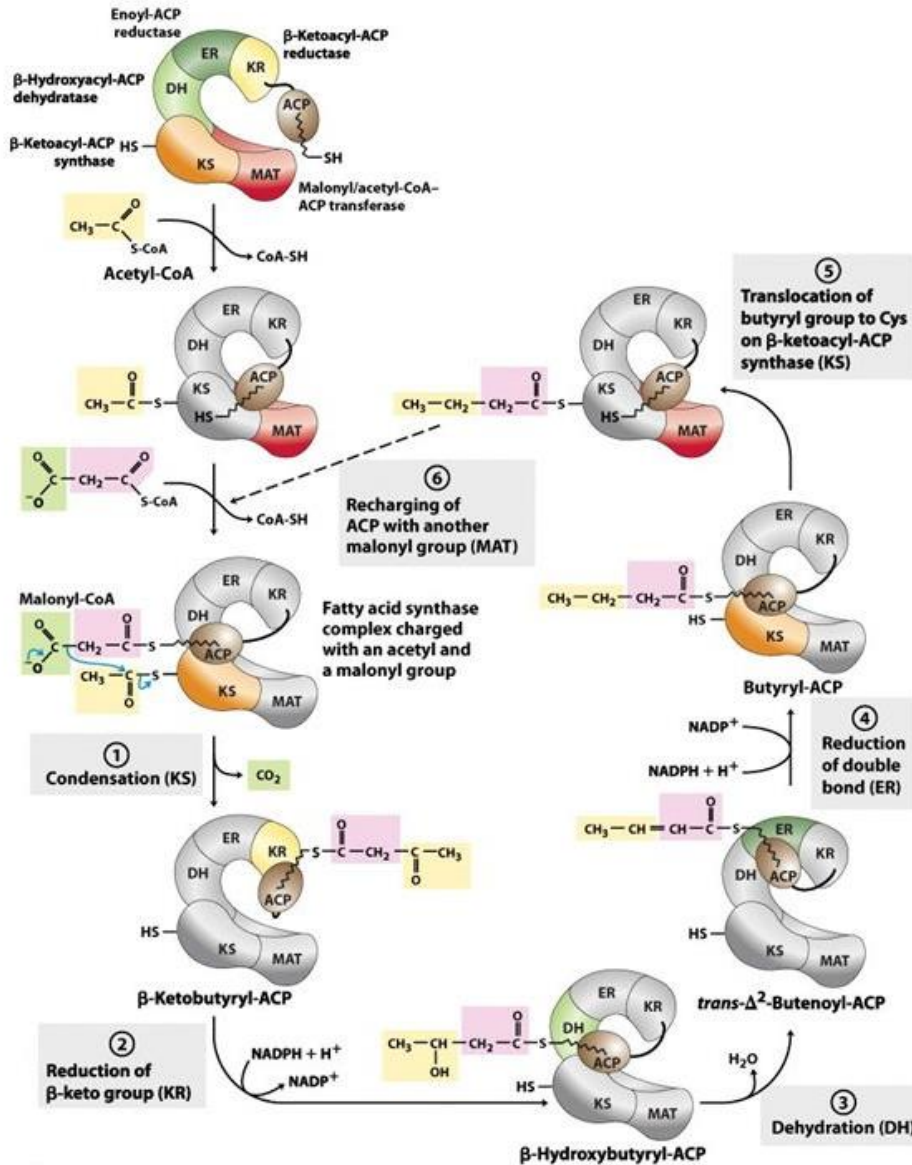


Figure 25-32 part 2
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Dalla sequenza delle reazioni capiamo il motivo per cui si formano acidi grassi a catena pari: allungamento di 2C alla volta.

La reazione in genere si ferma arrivati all'acido palmitico (C16): il legame tioestere nel palmitoil-ACP viene scisso dalla palmitoil tioesterasi (TE) formando palmitato.

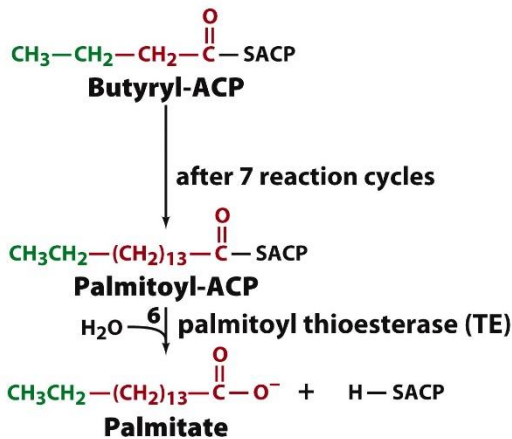


Figure 25-32 part 3
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

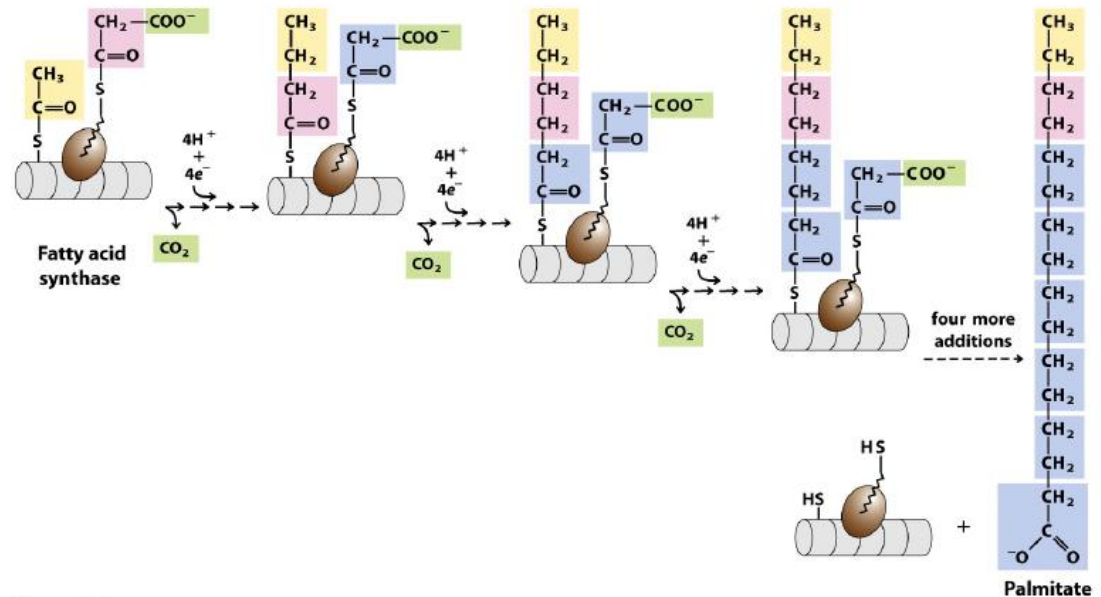


Figure 21-4
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

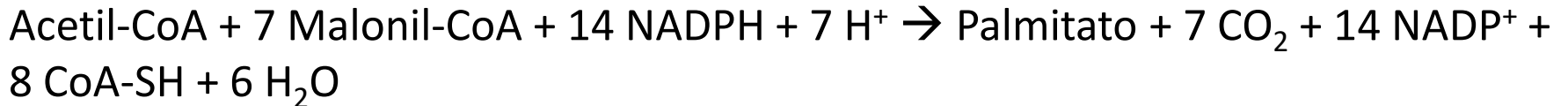
I carboni dell'acetyl-CoA iniziale diventano il C15 e C16 del prodotto finale

Stechiometria complessiva della sintesi del palmitato

a) Formazione del malonil-CoA:



b) Sintesi palmitato (condensazione/riduzione)



Reazione complessiva:

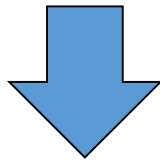


Allungamento degli acidi grassi

Il palmitato (C16) è trasformato ad acidi grassi saturi ed insaturi più lunghi attraverso le attività delle **elongasi** e **desaturasi**.

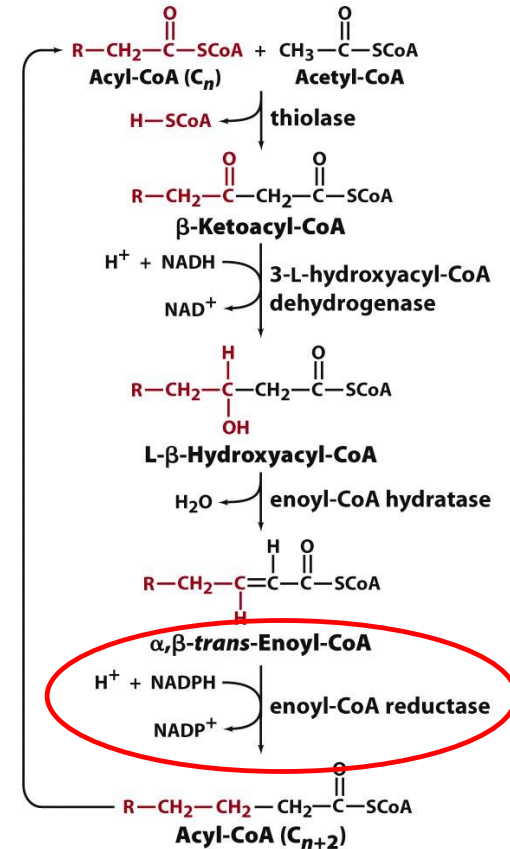
L'allungamento da parte delle elongasi può avvenire in due distretti diversi: **mitocondrio** e **reticolo endoplasmatico liscio**

Mitocondrio



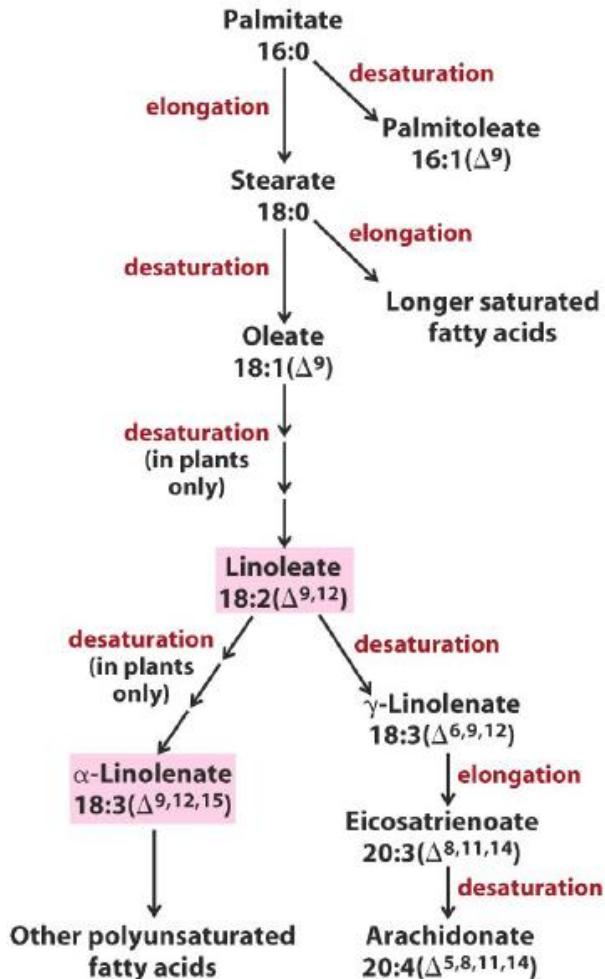
Procede con reazioni inverse a quelle della β -ossidazione, tranne per l'ultima tappa che utilizza NADPH invece che FADH_2 .

E' indipendente dalla via dell'acido grasso sintasi del citosol



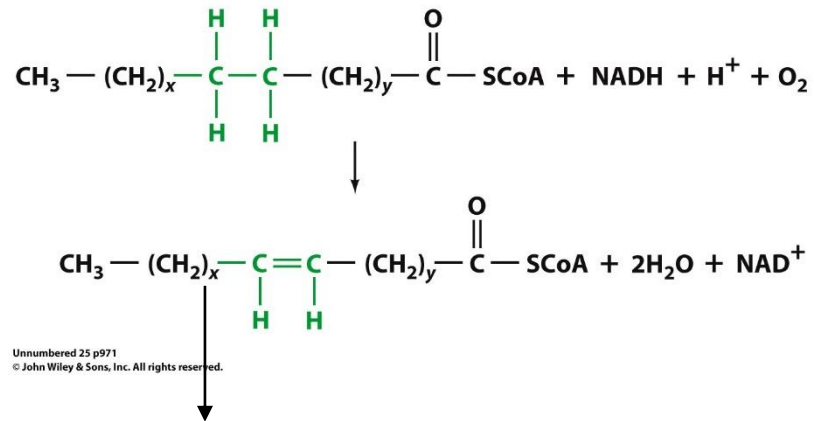
Nel reticolo endoplasmatico liscio...

Si produce la maggior parte degli acidi grassi a lunga catena e comporta condensazioni successive di malonil-CoA e l'acil-CoA a spese di NADPH: non viene usato acil-ACP.



Le elongasi del reticolo endoplasmatico lavorano in concerto con le **desaturasi terminali**, per introdurre doppi legami.

Gli acidi grassi insaturi sono prodotti da 4 tipi di desaturasi terminali: Δ^9 -, Δ^6 -, Δ^5 -, Δ^4 -acil-CoA-desaturasi



Valore almeno pari a 5

Le desaturasi (Fe^{2+} non eminico) sono componenti di una piccola catena di trasporto degli elettroni posta nella superficie interna del reticolo endoplasmatico (non associata alla catena respiratoria) → serve a «riciclare» la desaturasi.

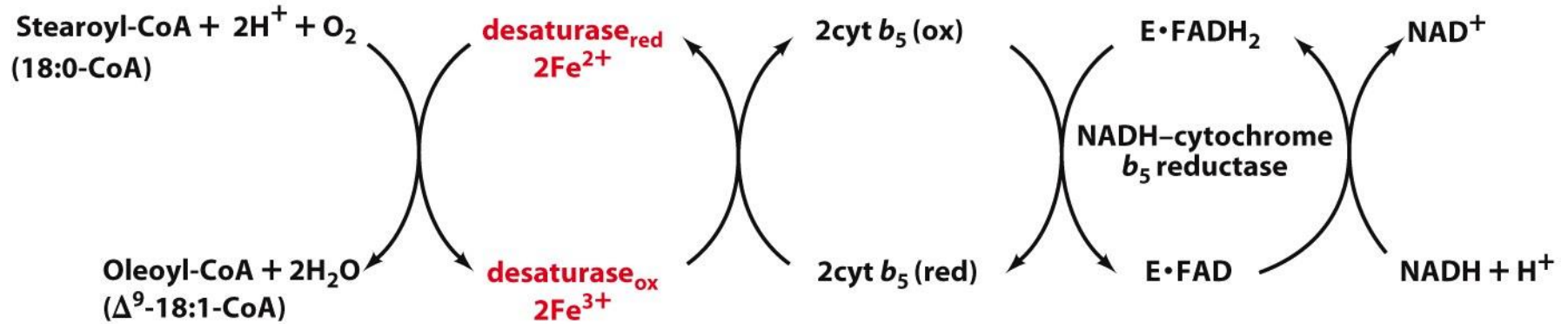


Figure 25-41

© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Dal momento che le desaturasi possono introdurre un legame massimo fino all'atomo C9, alcuni acidi grassi devono essere introdotti con la dieta: **acidi grassi essenziali**.

Acido linoleico (acido $\Delta^{9,12}$ -ottadecadienoico) \rightarrow precursore di prostaglandine

Acido α -linolenico (acido $\Delta^{9,12,15}$ -ottadecatrienoico, ω -3) \rightarrow convertito in EPA (acido eicosapentenoico, 20:5n-3) e DHA (acido docosaesaenoico, 22:6-n-3)

EPA e DHA (assunti anche con la dieta) proteggono da infiammazione e malattie cardiovascolari e migliorano la vista e le funzioni cognitive.

Sintesi dei triacilgliceroli

Sintetizzati a partire da **acil-CoA** e **glicerolo-3P** (mitocondri e reticolo endoplasmatico) o da **diidrossiacetone fosfato** (reticolo endoplasmatico e perossisomi) ad opera della glicerolo-3P aciltransferasi e diidrossiacetone fosfato acil trasferasi.

Intermedio comune è l'acido lisofosfatidico, esterificato in posizione C2, defosforilato ed esterificato in C3 formando il trigliceride.

Nota: i 2-monoacilgliceroli prodotti dalla lipasi pancreatica vengono convertiti in diacilgliceroli dalla 2-monoacilglicerolo aciltrasferasi

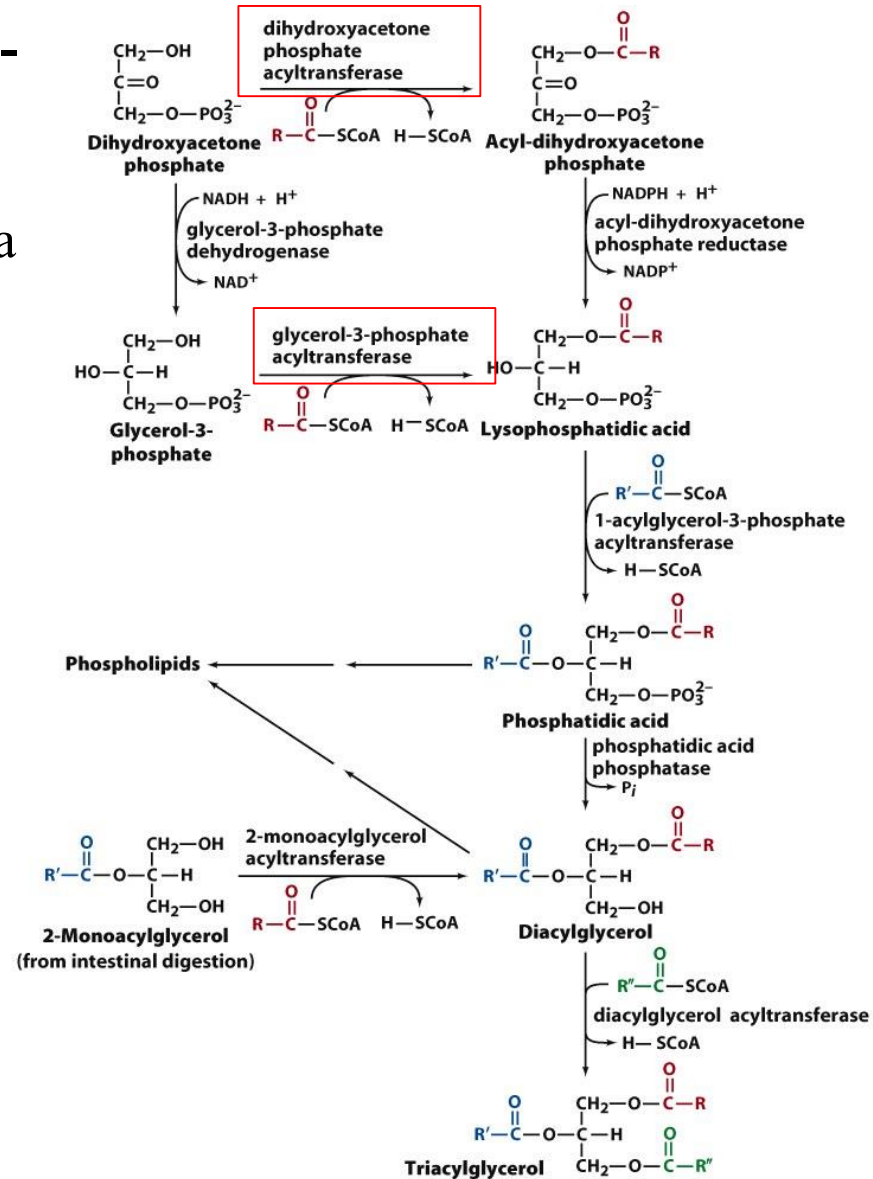
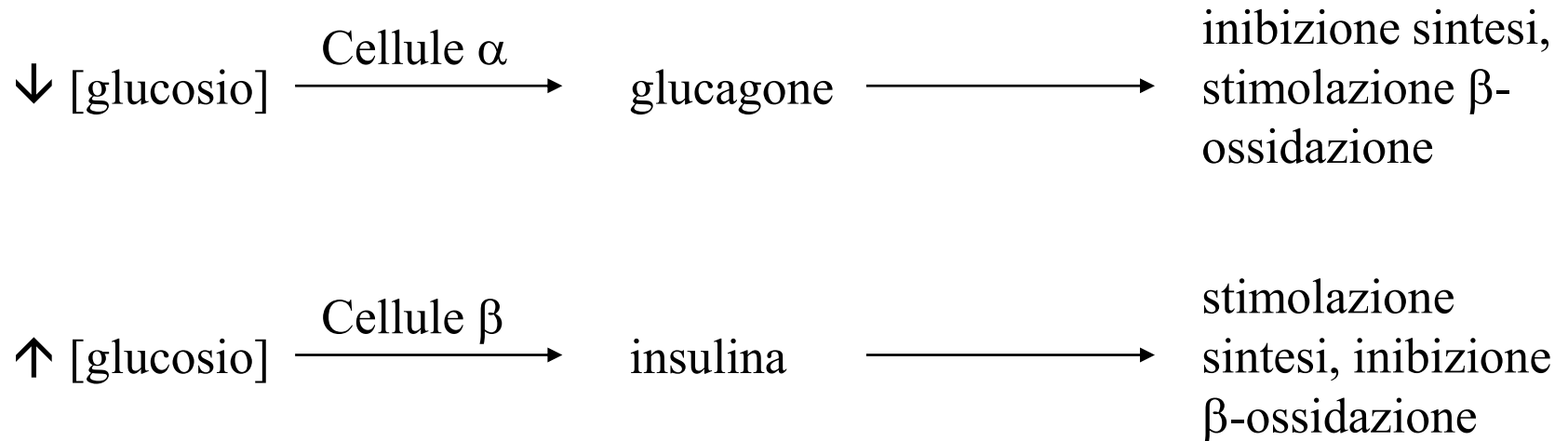


Figure 25-42

Regolazione del metabolismo degli acidi grassi

La regolazione del metabolismo degli acidi grassi dipende in maggior parte dagli ormoni: **glucagone ed insulina**.

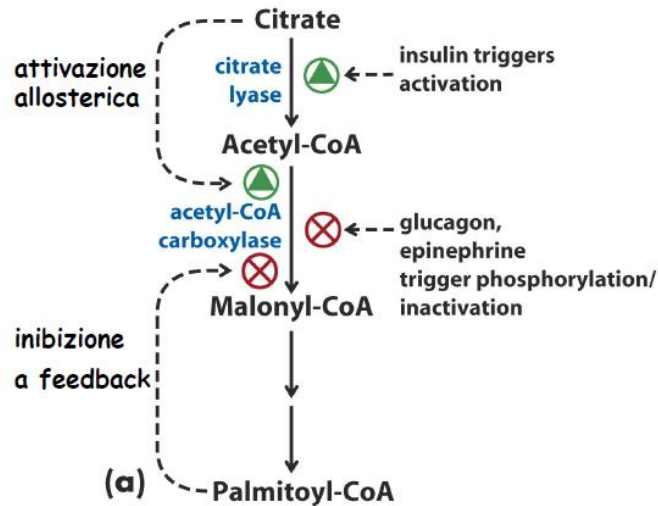
Il loro ruolo, nella sintesi/degradazione degli acidi grassi è opposto ed in linea con quanto svolgono nell'organismo:



In che modo???

Controllando enzimi in tappe limitanti dei processi

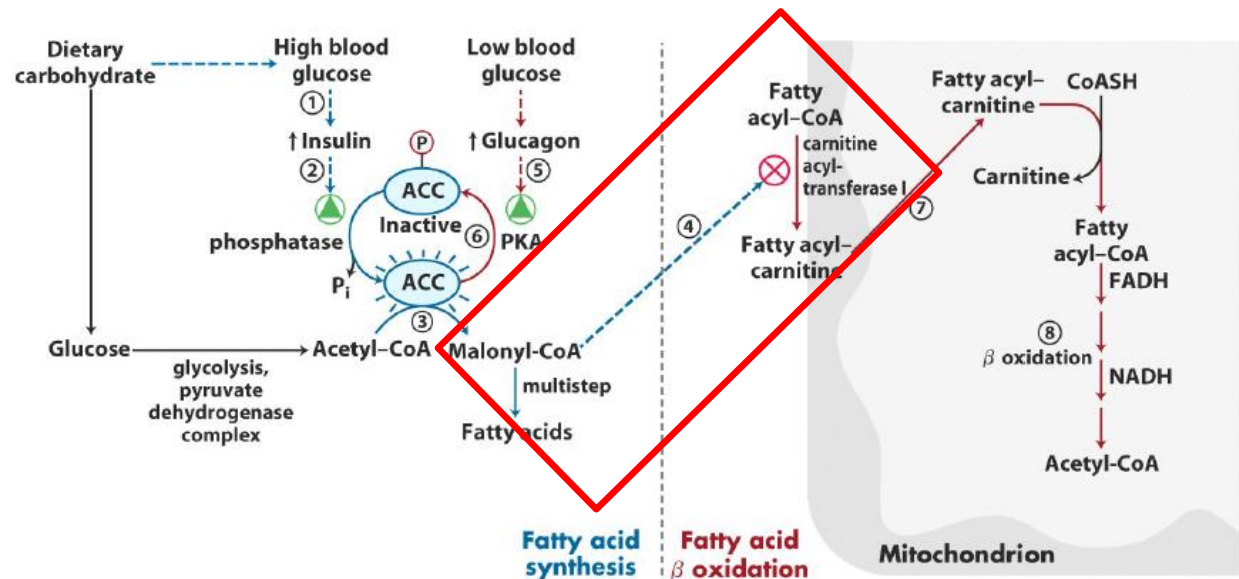
1) acetil-CoA carbossilasi (ACC)

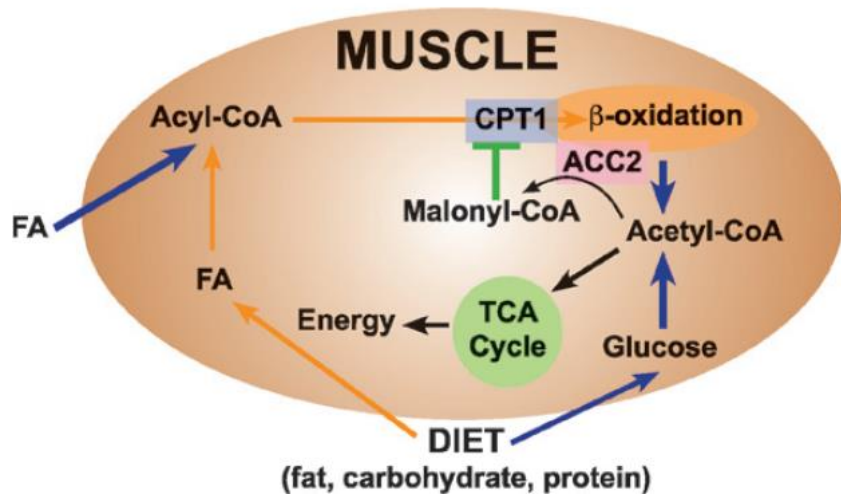


Viene attivata allostericamente da citrato ed inibita da palmitoil-CoA

Inattivata da glucagone (fosforilazione) e attivata da insulina (defosforilazione)

Il malonil-CoA prodotto dalla ACC inibisce la carnitina acil transferasi e quindi il trasporto degli acidi grassi nel mitocondrio (β -ox)





Un altro controllo metabolico importante avviene a livello del muscolo cardiaco

Il cuore non fa la biosintesi degli acidi grassi: deve utilizzare quelli provenienti dall'esterno

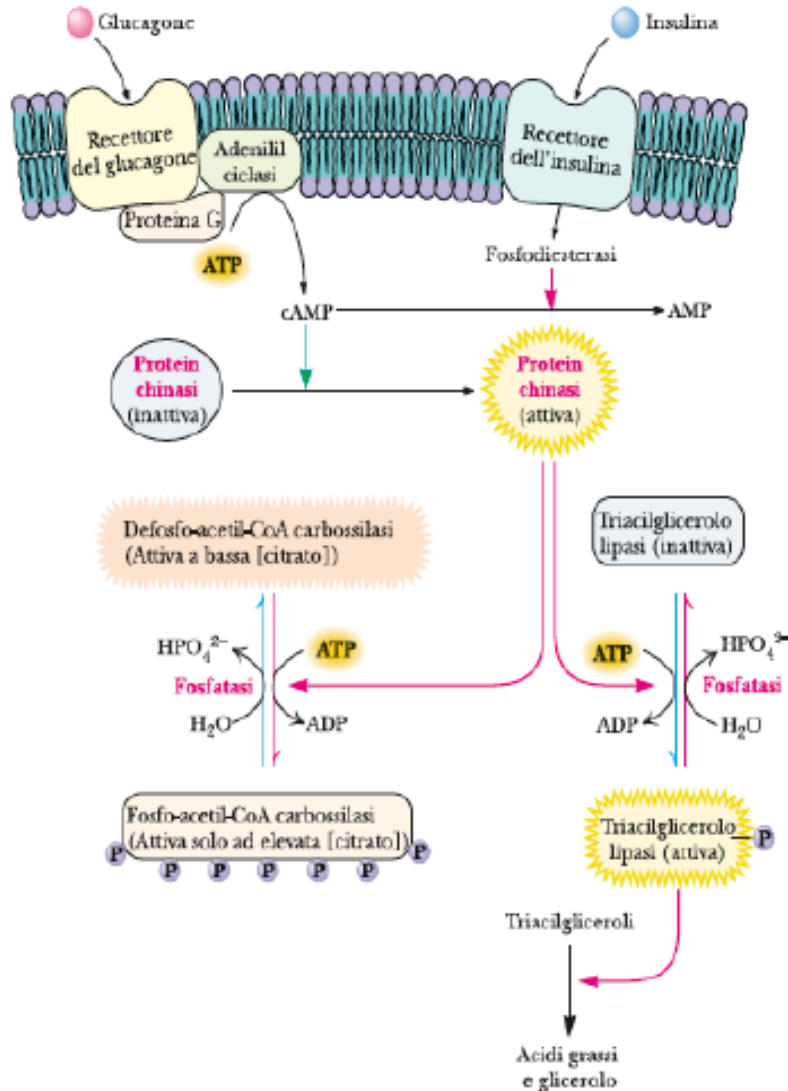
Le cellule cardiache possiedono anche un'altra isoforma della acetil-CoA carbossilasi: la ACC2.

La sua unica funzione sembra quella di sintetizzare malonil-CoA per inibire la β -ossidazione, inibendo la formazione di acil-carnitina.

Anche lei è soggetta a controllo da parte ormonale come la ACC1.

2) Triacil glicerolo lipasi ormone sensibile

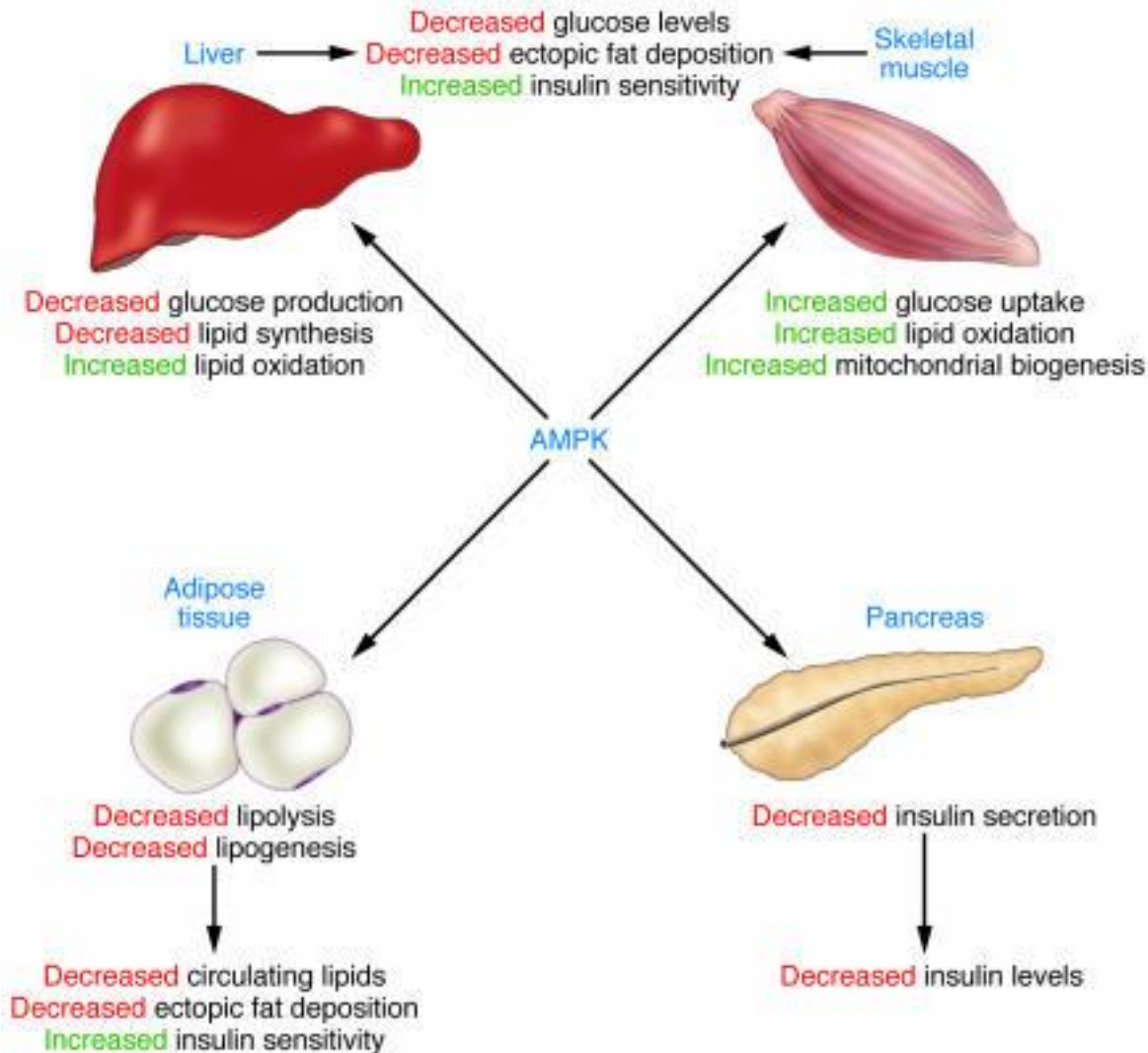
Nel tessuto adiposo, è suscettibile al controllo da parte degli ormoni



La fosforilazione cAMP dipendente ad opera di cascate attivate da **adrenalina**, **noradrenalina** e **glucagone**, **attivano** l'enzima → rilascio acidi grassi (lipolisi) → attivazione β -ox in altri tessuti

Insulina → attivazione di fosfatasi che **inattiva** la lipasi.

3) AMPK (AMP activated Kinase)

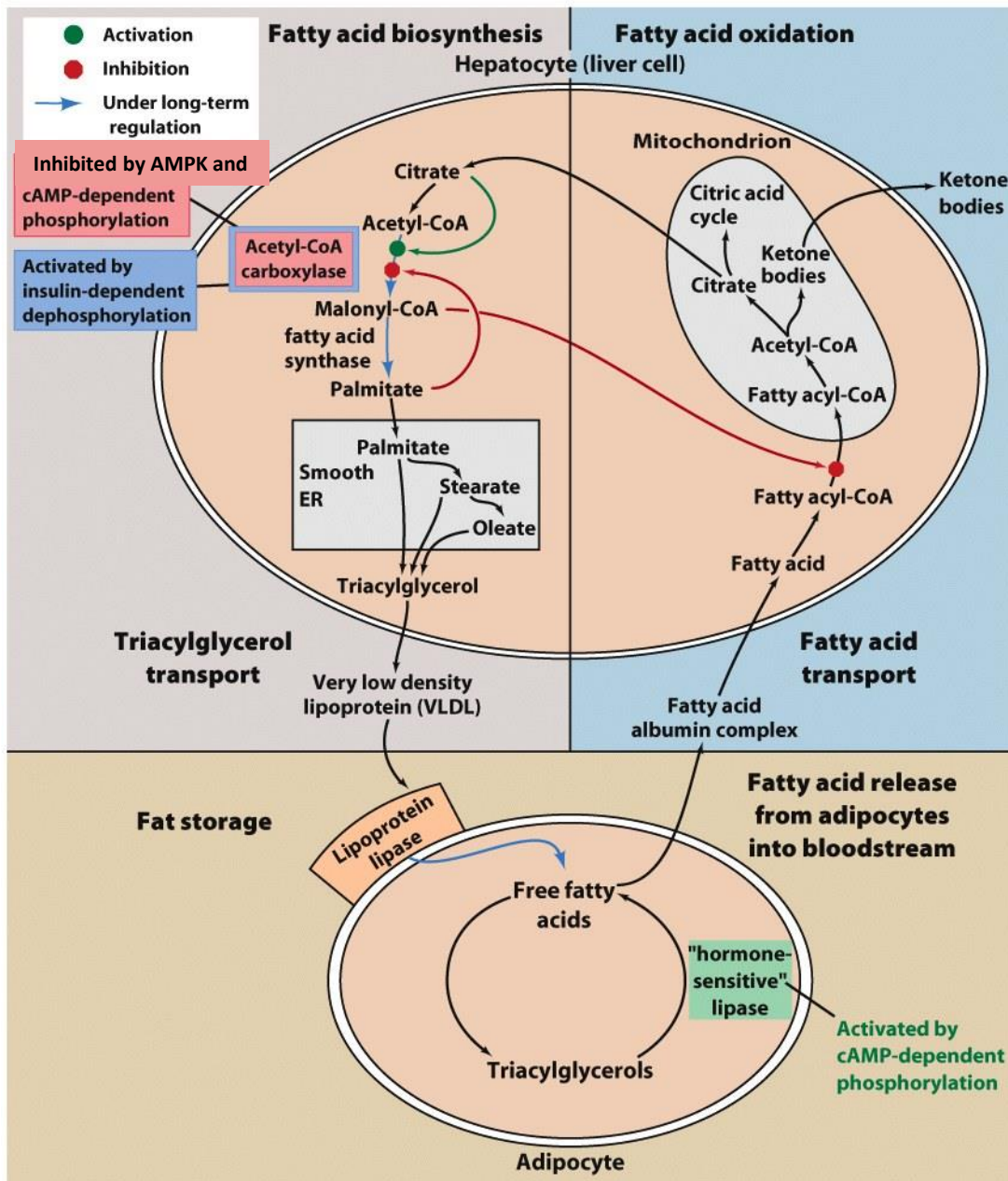


Questa protein chinasi viene attivata da **aumento di AMP** (cambio rapporto AMP:ATP) = **scarsità di energia**

Attiva i processi di produzione di ATP → β-ossidazione

Inibisce i processi di consumo di ATP → biosintesi lipidi

Modula l'attivazione di ACC



Esistono anche **punti di controllo a lungo termine**:

- Insulina aumenta la sintesi di ACC, acido grasso sintasi e lipoproteina lipasi adiposa.
- Diggiuno/esercizio regolare aumentano la sintesi degli enzimi della β -ossidazione e diminuiscono quelli della sintesi.

Figure 25-43

Metabolismo di glicerofosfolipidi e sfingolipidi

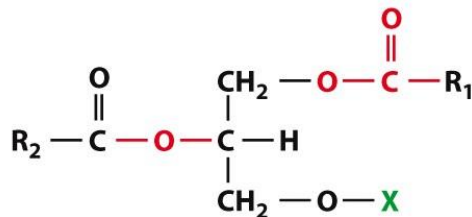
Molecole anfipatiche con **due «code» apolari**: 1,2-diacilglicerolo (per glicerofosfolipidi) o N-acilsfingosina (ceramide; per sfingolipidi). Hanno una **testa polare** data da carboidrati o da esteri fosfati.

2 categorie di **fosfolipidi**:

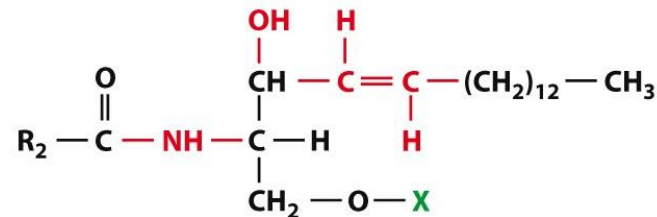
- Glicerofosfolipidi
- Sfingofosfolipidi

2 categorie di **glicolipidi**:

- Gliceroglicolipidi
- Sfingoglicolipidi



Glycerolipid



Sphingolipid

X = H

X = Carbohydrate

X = Phosphate ester

1,2-Diacylglycerol

Glyceroglycolipid

Glycerophospholipid

N-Acylsphingosine (ceramide)

Sphingoglycolipid (glycosphingolipid)

Sphingophospholipid

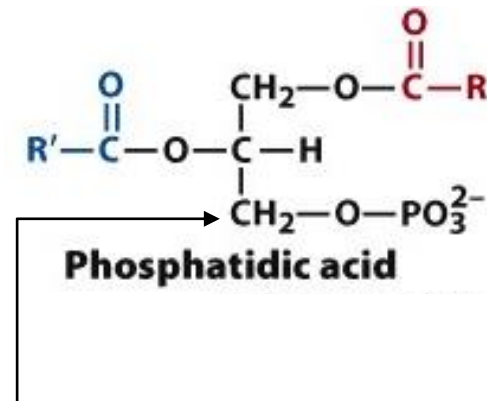
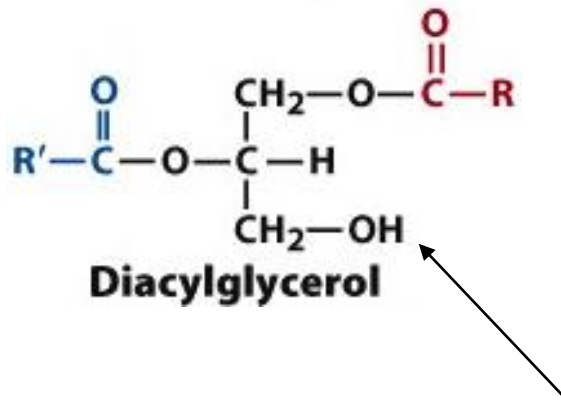
Glicerofosfolipidi

Asimmetria nelle catene aciliche legate al glicerolo:

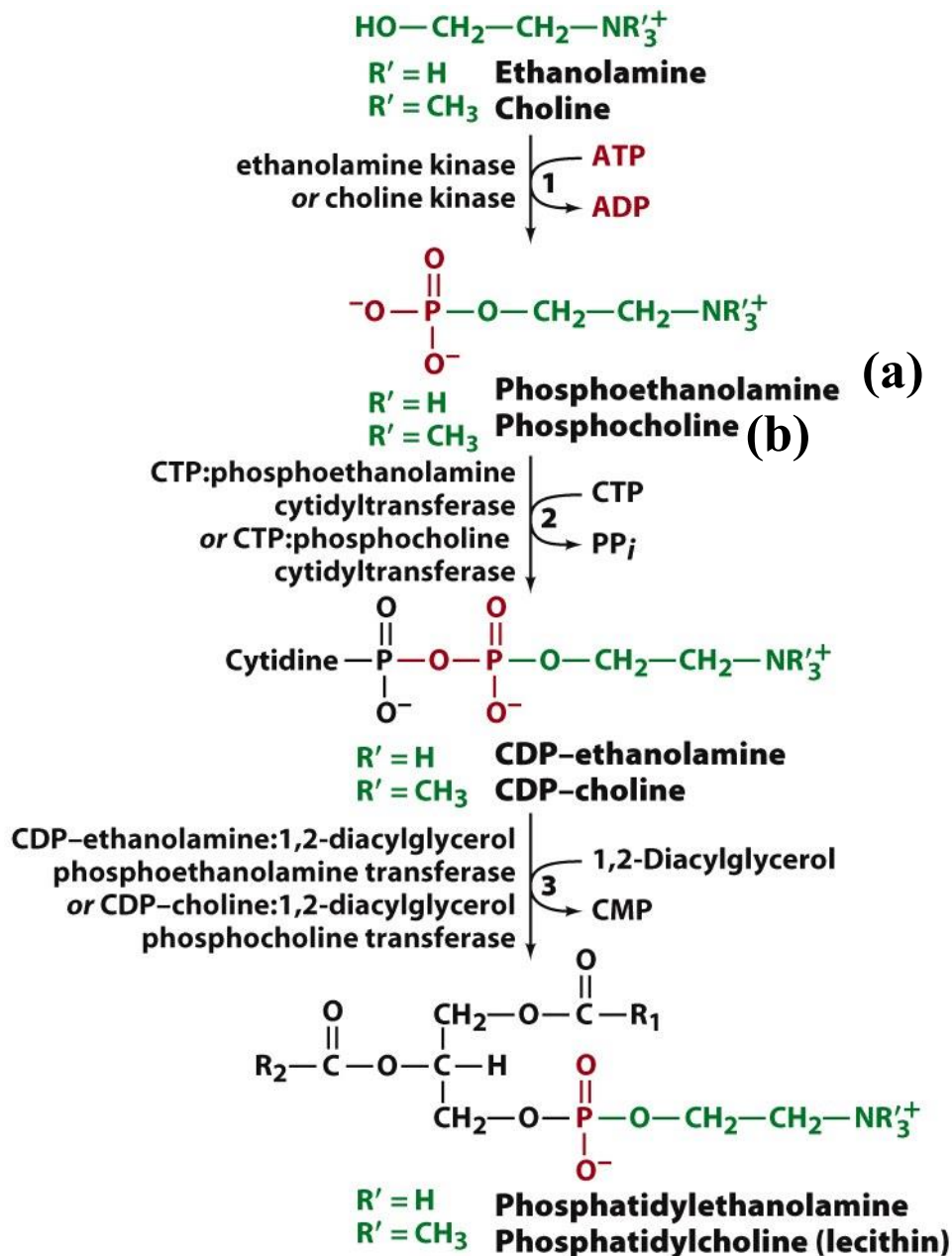
C1 → in genere saturi

C2 → in genere insaturi e a lunga catena

I precursori dei triacilgliceroli, 1,2-diacilglicerolo e acido fosfatidico sono precursori dei glicerofosfolipidi.



In C3 avviene il legame del gruppo polare tramite legame fosfodiesterico: **etanolamina e colina devono essere attivate!!!**



1) Fosforilazione di etanolamina/colina da parte di ATP → fosfoetanolamina (a)/fosfocolina (b)

2) Attacco da parte del gruppo fosforico di (a) e (b) di una CTP formando esteri fosforici attivati- CDP

3) Il C3-OH del glicerolo attacca l'estere attivato producendo il glicerofosfolipide e CMP

Sintesi della fosfatidilserina:

-OH di Ser attacca il fosfato della fosfatidiletanolamina

Il gruppo originario viene eliminato

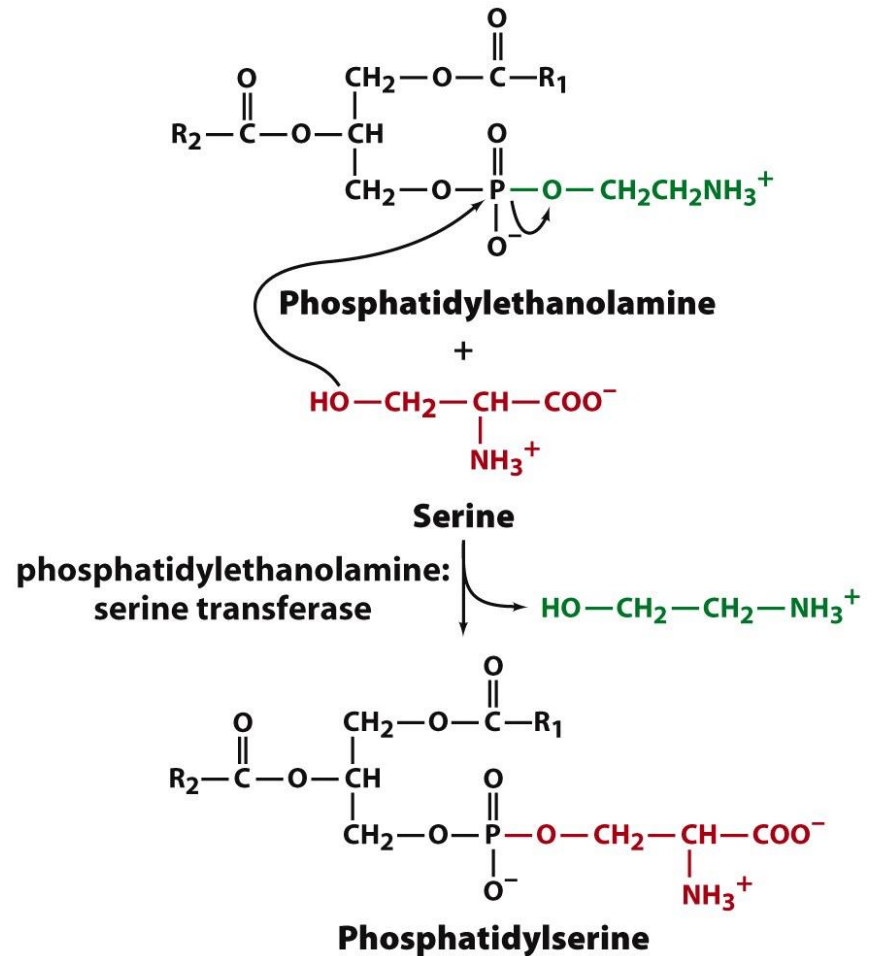
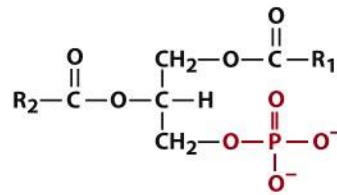


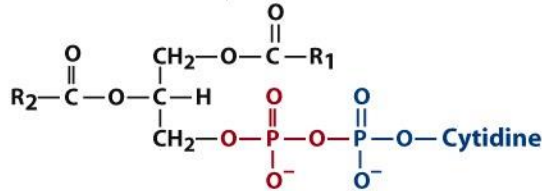
Figure 25-83
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Fosfatidilinositolo e fosfatidilglicerolo

Entrambi si formano dall'acido fosfatidico ma invece che attivare la «testa», viene attivata la «coda».



Phosphatidic acid



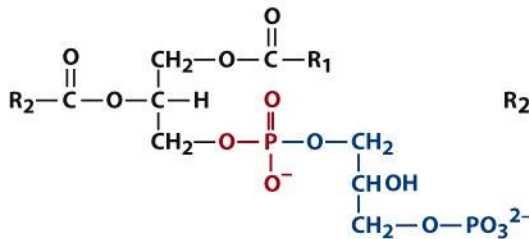
CDP-diacylglycerol

Glycerol-3-phosphate

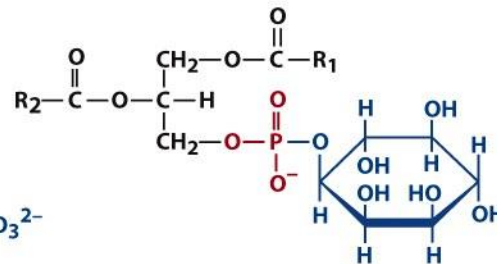
2b

Inositol

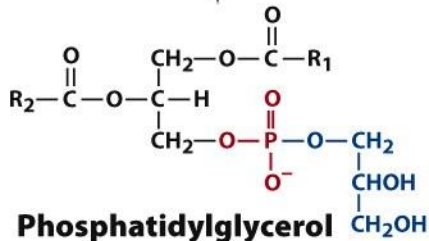
2a



Phosphatidylglycerol phosphate



Phosphatidylinositol



Phosphatidylglycerol

1) Attacco del fosfato del CTP da parte dell'acido fosfatidico \rightarrow **CDP-diacylglicerolo**

2a) Attacco dell'inositolo al fosfato formando **fosfatidilinositolo**

2b) Attacco di glicerolo 3-fosfato e poi idrolisi gruppo fosfato \rightarrow **fosfatidilglicerolo**

Cardiolipina

Lipide isolato per la prima volta dal cuore, è data dalla **condensazione di 2 molecole di fosfatidilglicerolo**.

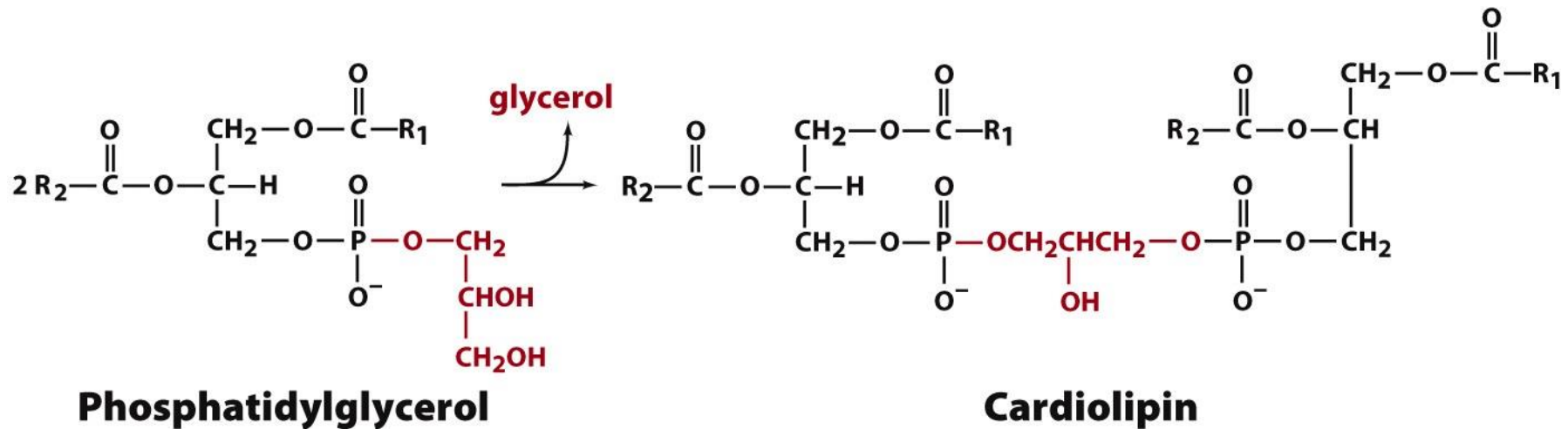


Figure 25-85

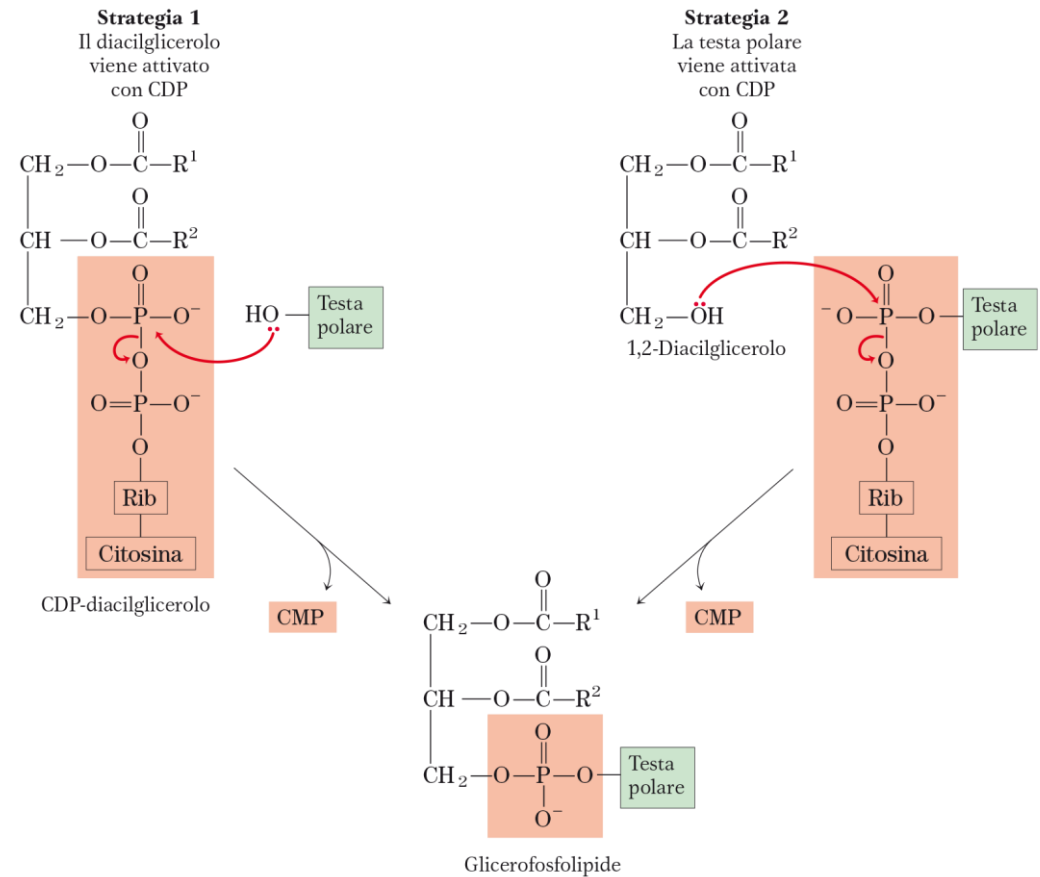
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

E' presente nella membrana mitocondriale interna e serve per il corretto funzionamento degli enzimi coinvolti nel metabolismo energetico

Riassumendo...

Per i glicerofosfolipidi, ci sono 2 vie:

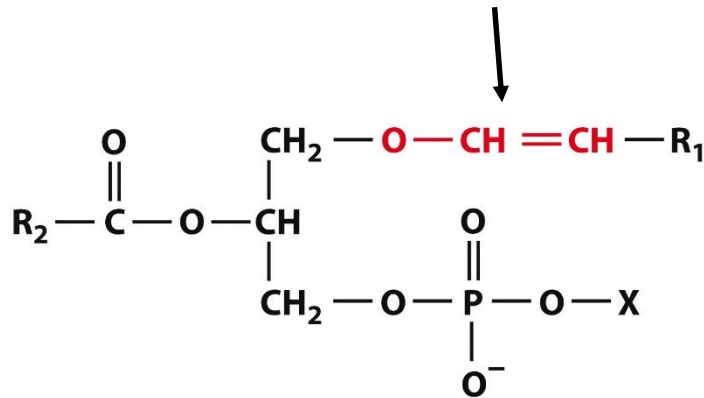
- 1) Attivazione «coda» apolare → fosfatidilinositolo e fosfatidilglicerolo
- 2) Attivazione «testa» polare → fosfatidiletanolamina e fosfatidilcolina



Fosfatidilserina è data per sostituzione mentre cardiolipina per condensazione

Nelle membrane degli eucarioti è presente una quantità significativa, ma variabile da organismo ad organismo e da tessuto a tessuto di altri 2 glicerofosfolipidi: **plasmalogeni e alchilacilglicerofosfolipidi.**

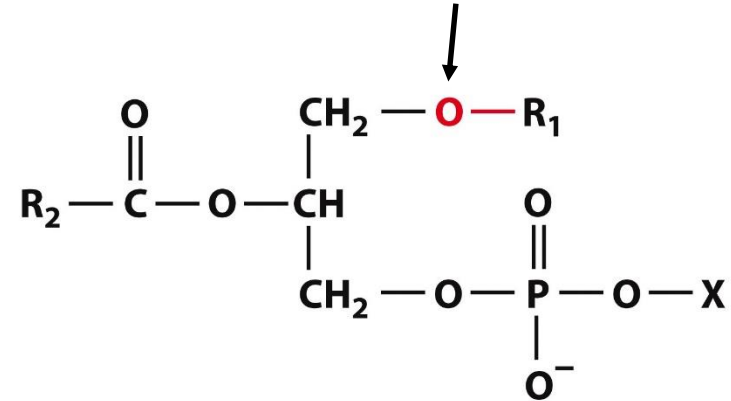
gruppo vinil-etere



A plasmalogen

Unnumbered 25 p1005
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

gruppo etere



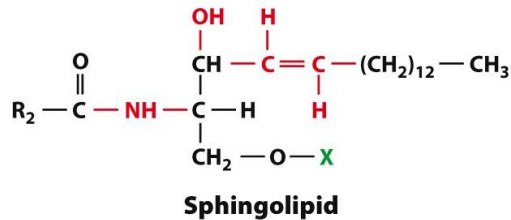
An alkylacyl-glycerophospholipid

Unnumbered 25 p1007
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Circa il 20% dei glicerofosfolipidi sono plasmalogeni, ma cambiano in base al tessuto (es. fegato 0.8%, cervello 23%). Modificano la fluidità della membrana, agiscono come «antiossidanti sacrificali», riserva di secondi messaggeri

Sfingolipidi

La maggior parte degli sfingolipidi sono **sfingoglicolipidi**, con teste polari date da unità di carboidrati.



X = H **N-Acylsphingosine (ceramide)**
X = Carbohydrate **Sfingoglycolipid (glycosphingolipid)**
X = Phosphate ester **Sfingophospholipid**

Figure 25-81
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

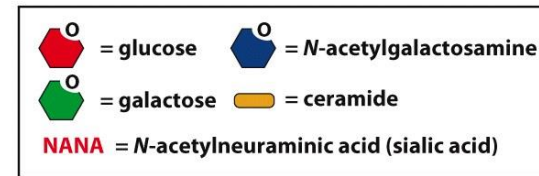
- **Cerebrosidi** (ceramide monosaccaridi)
- **Sulfatidi** (ceramide monosaccaridi solfati)
- **Globosidi** (ceramide oligosaccaridi neutri)
- **Gangliosidi** (ceramide oligosaccaridi+acido sialico, acidi)

Cerebrosides

Glucocerebroside 

Galactocerebroside 

Sulfatide 



Globosides

Lactosyl ceramide 

Trihexosyl ceramide 

Globoside 

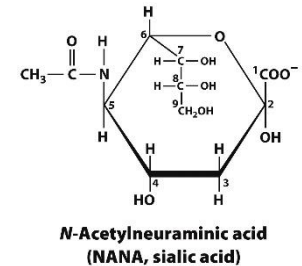
Gangliosides

G_{M3} 

G_{M2} 

G_{M1} 

Figure 25-88
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.



© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Sintesi del precursore: N-Acilsfingosina (ceramide)

La reazione avviene in 4 tappe a partire da palmitoil-CoA e serina:

- 1) **Condensazione** di palmitoil-CoA con serina dando 3-chetosfinganina (enzima PLP dipendente)
- 2) **Riduzione** del chetone con NADPH per dare la sfinganina
- 3) **Trasferimento** del gruppo acilico di un acil-CoA al gruppo amminico formando un ammido: la diidrossiceramide
- 4) **Ossidazione** della diidrossiceramide ad opera della diidrossiceramide reduttasi FAD dipendente formando la **ceramide**

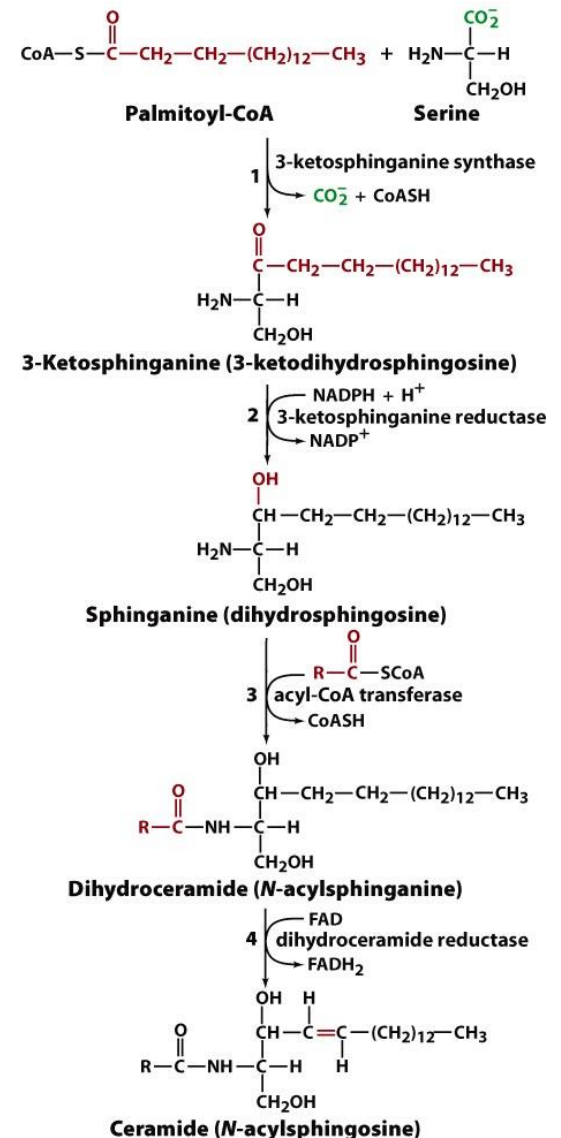


Figure 25-89

© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Cerebrosidi (glicosilceramidi)

I glicosilceramidi più comuni sono il **glucocerebroside** ed il **galattocerebroside**, quest'ultimo presente in maggiore quantità nei **lipidi cerebrali**.

Entrambi sono sintetizzati dall'addizione dell'unità glicosidica attivata con UDP (UDP-esoso) alla ceramide.

Il **glucocerebroside** è il precursore dei **globosidi** e **gangliosidi**.

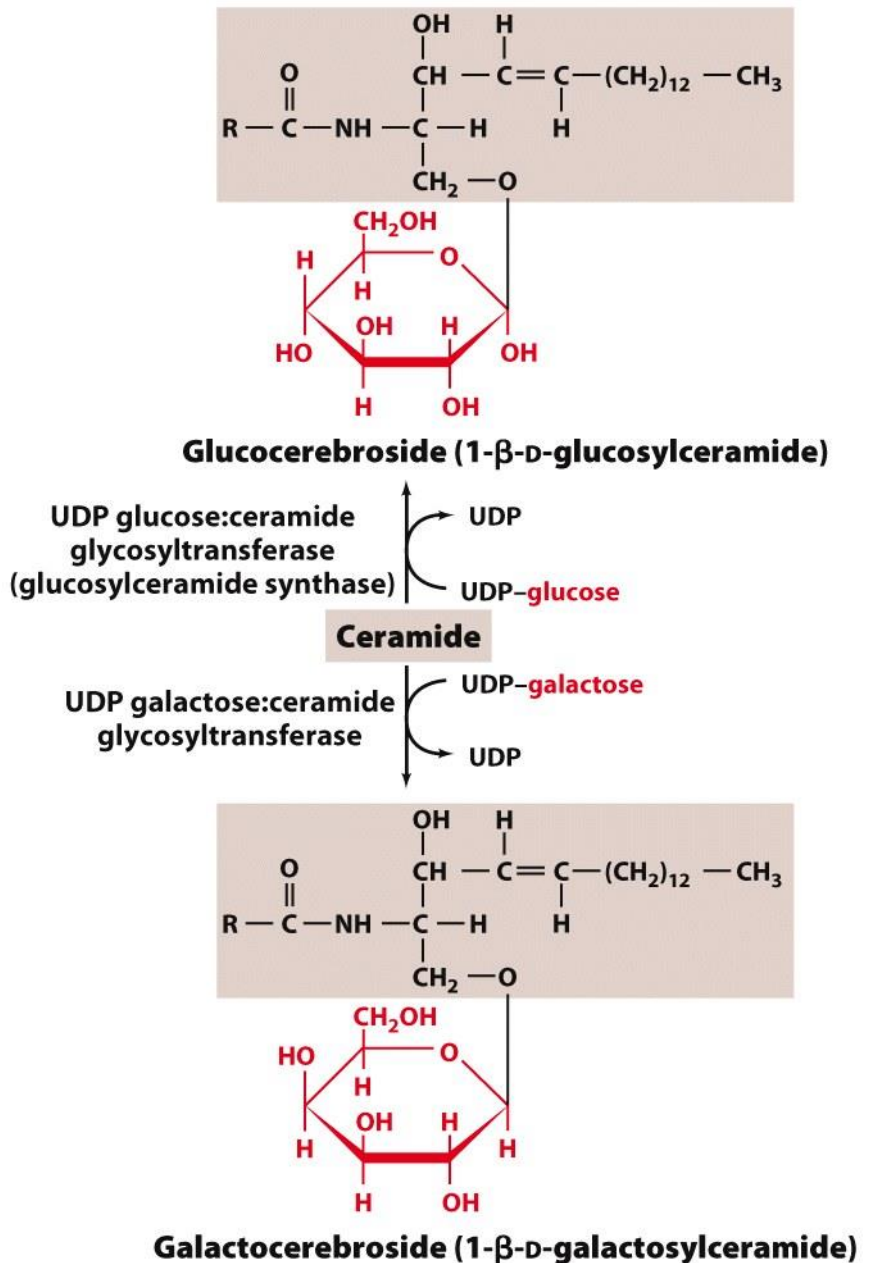


Figure 25-90

© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Sulfatidi

Rappresentano circa il 15% dei lipidi della materia bianca.

Sono formati per trasferimento di un gruppo solfato attivato da una unità di fosfoadenosina-5'-fosfosolfato (PAPS) al C3-OH del galattosio.

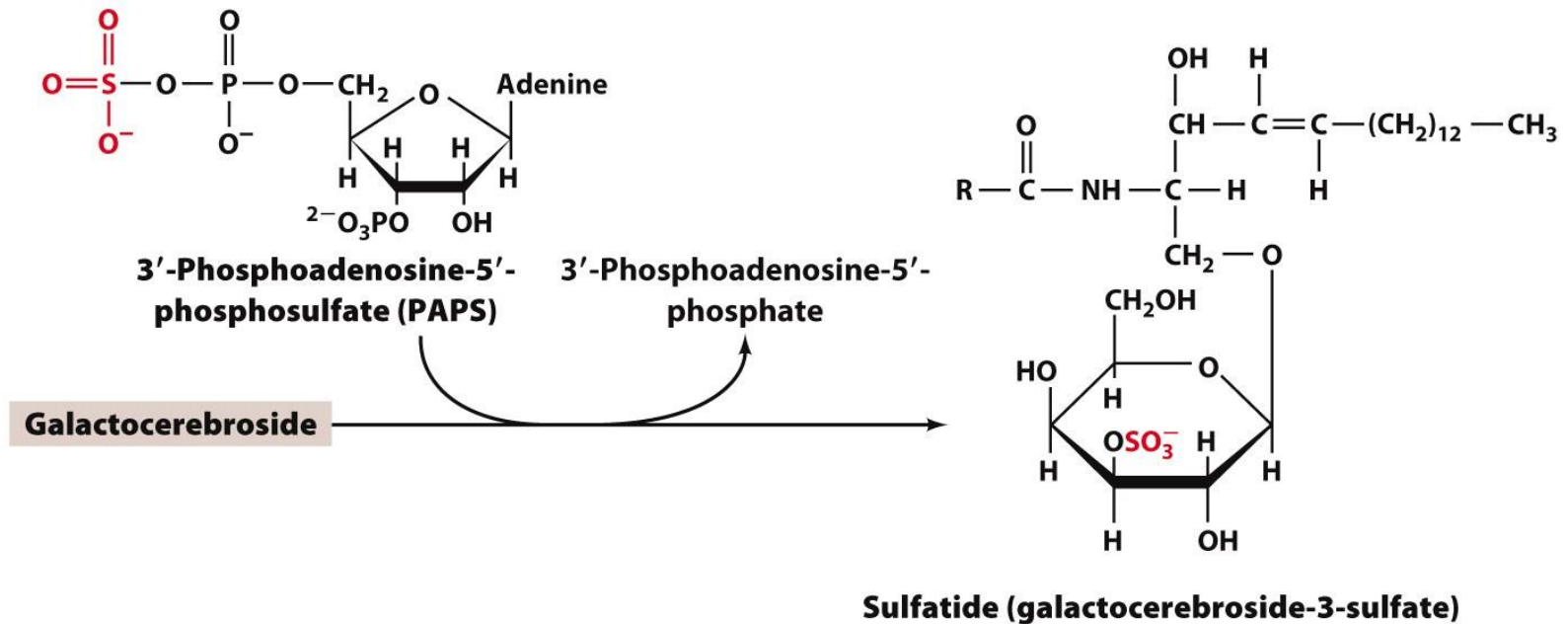
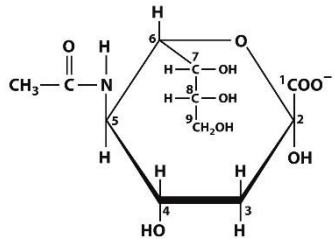


Figure 25-91

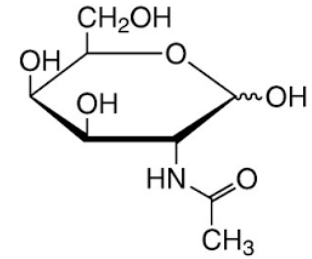
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Globosidi e gangliosidi



N-Acetylneuraminic acid (NANA, sialic acid)

Unsubstantiated 23 p2019 © John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.



N-acetilgalattosammina

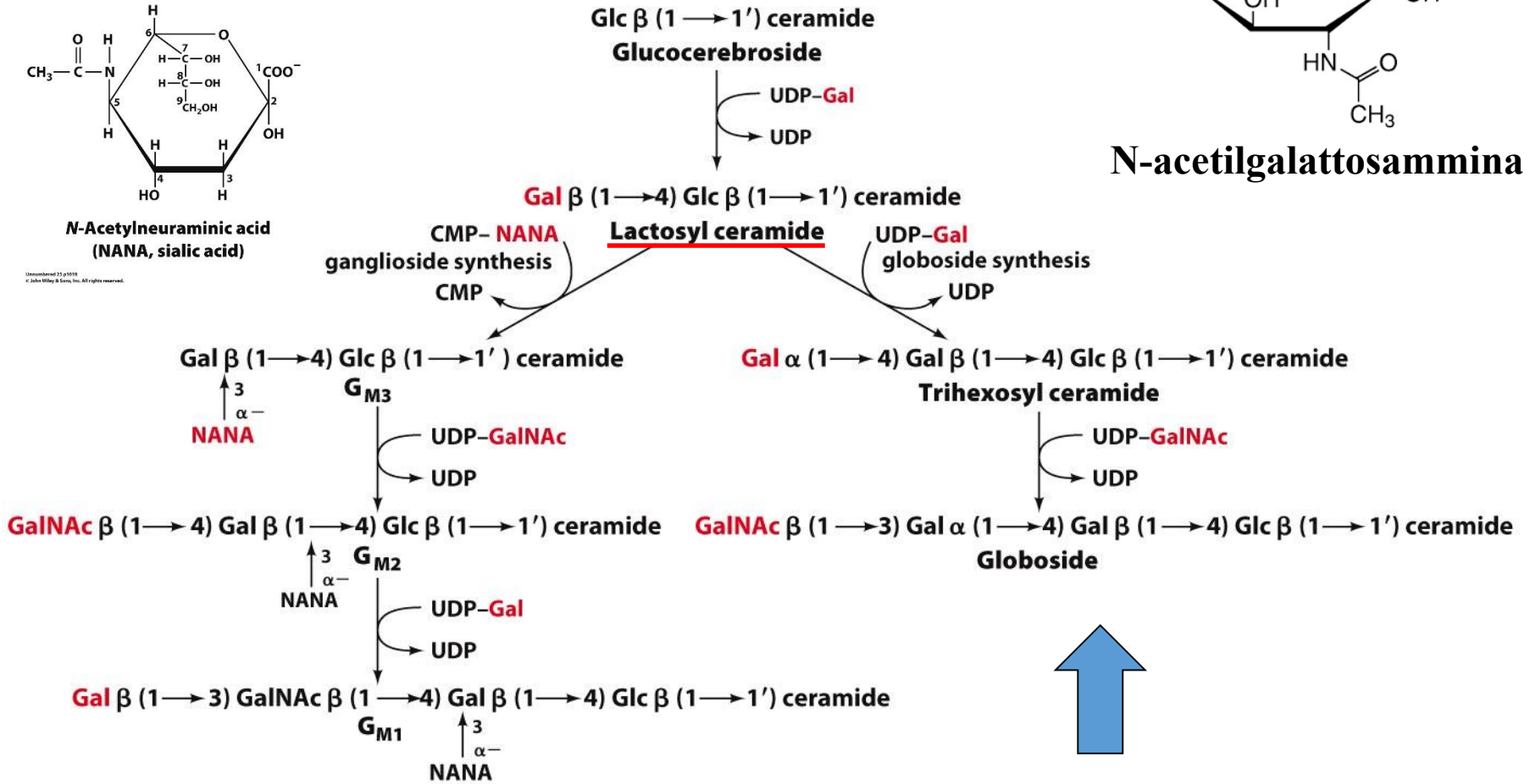


Figure 25-92
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Gangliosidi, acidi

Globosidi, neutri

Schema riassuntivo

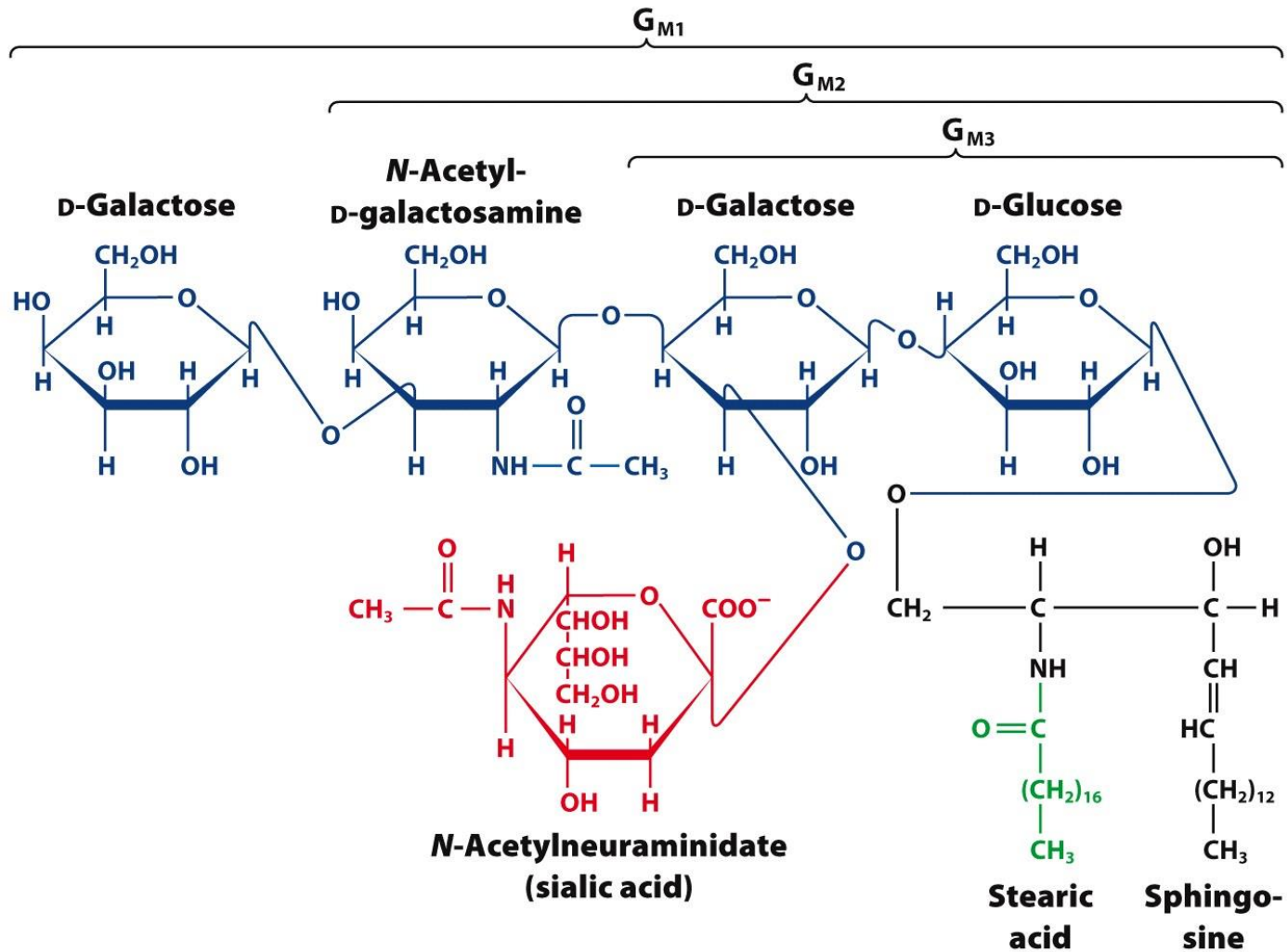


Figure 12-7a
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Degradazione degli sfingoglicolipidi: le malattie da accumulo lisosomiale

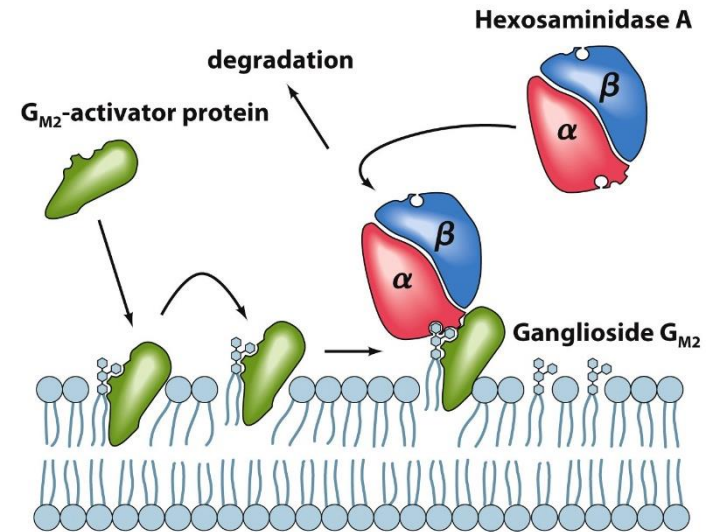
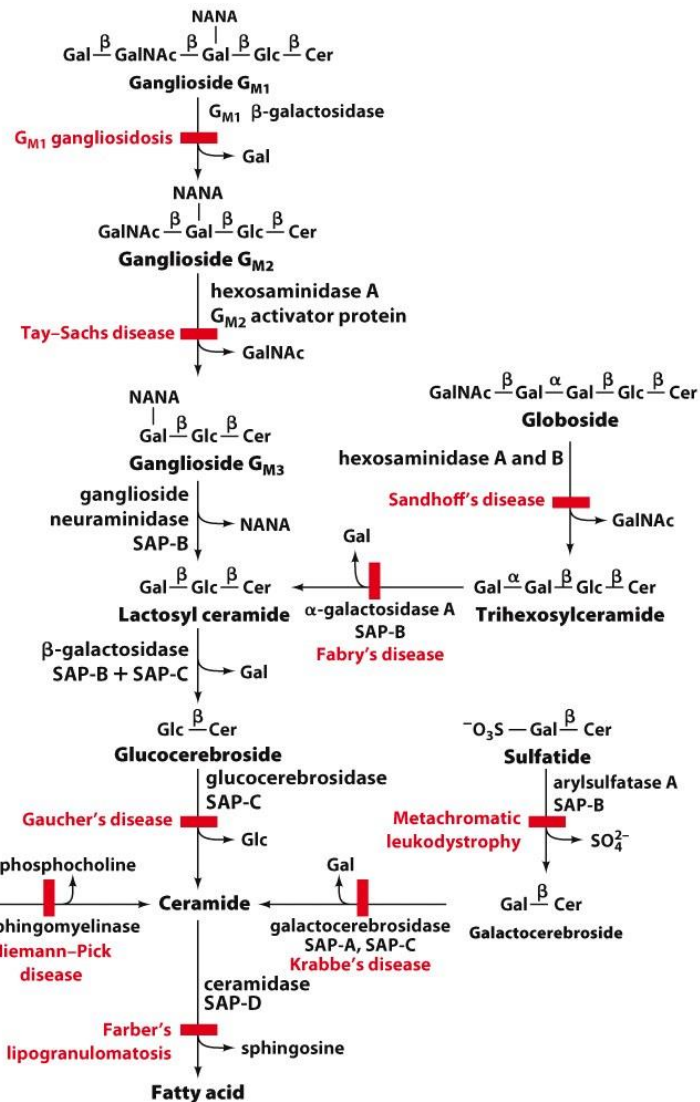


Figure 25-94
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.



Figure 25-95
Courtesy of John S. O'Brien, University of California at San Diego Medical School

Inclusione di lipidi non degradati nei lisosomi

Figure 25-93
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Table 25-2 Spingolipid Storage Diseases

Disease	Enzyme Deficiency	Principal Storage Substance	Major Symptoms
G _{M1} Gangliosidosis	G _{M1} β-galactosidase	Ganglioside G _{M1}	Mental retardation, liver enlargement, skeletal involvement, death by age 2
Tay–Sachs disease	Hexosaminidase A	Ganglioside G _{M2}	Mental retardation, blindness, death by age 3
Fabry’s disease	α-Galactosidase A	Trihexosylceramide	Skin rash, kidney failure, pain in lower extremities
Sandhoff’s disease	Hexosaminidases A and B	Ganglioside G _{M2} and globoside	Similar to Tay–Sachs disease but progressing more rapidly
Gaucher’s disease	Glucocerebrosidase	Glucocerebroside	Liver and spleen enlargement, erosion of long bones, mental retardation in infantile form only
Niemann–Pick disease	Sphingomyelinase	Sphingomyelin	Liver and spleen enlargement, mental retardation
Farber’s lipogranulomatosis	Ceramidase	Ceramide	Painful and progressively deformed joints, skin nodules, death within a few years
Krabbe’s disease	Galactocerebrosidase	Deacylated galactocerebroside	Loss of myelin, mental retardation, death by age 2
Metachromatic leukodystrophy (Sulfatide lipidosis)	Arylsulfatase A	Sulfatide	Mental retardation, death in first decade

Table 25-2

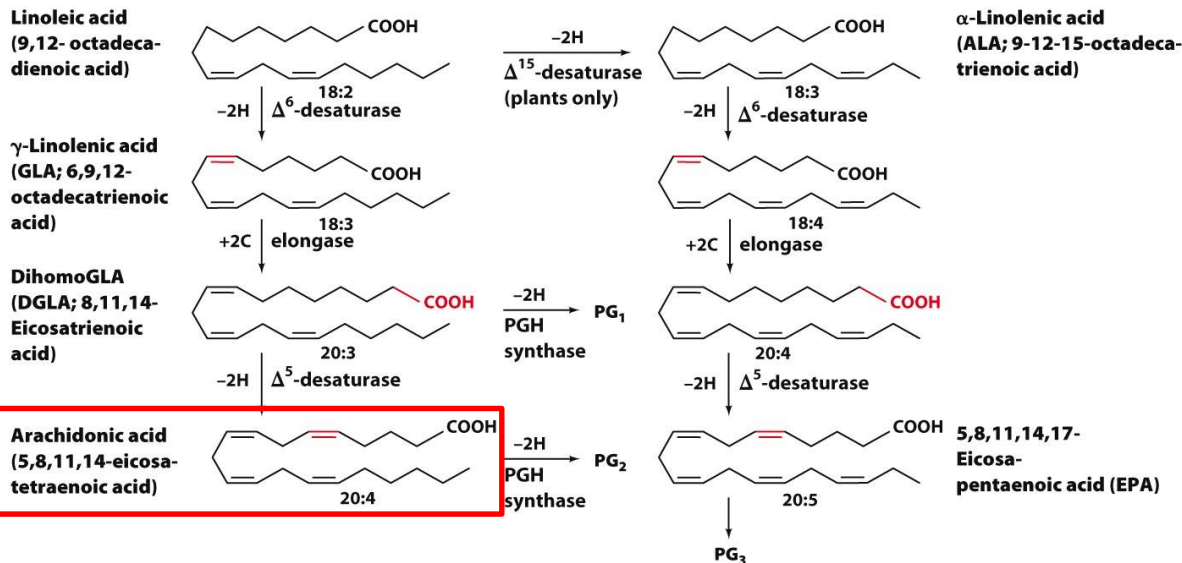
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Metabolismo degli eicosanoidi: le prostaglandine

Gli eicosanoidi (C20) sono una famiglia di molecole che comprendono le **prostaglandine, prostacicline, trombossani, leucotrieni e lipossine**.

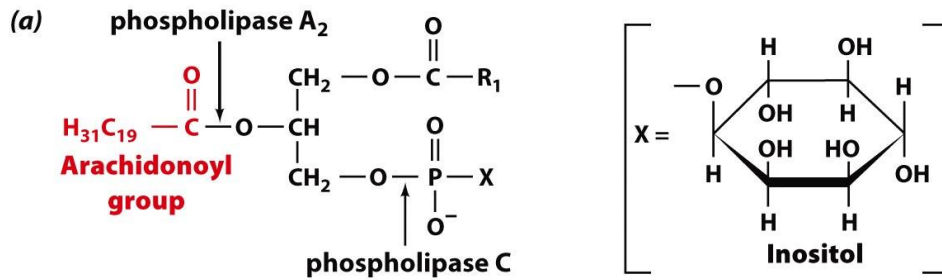
Svolgono diverse funzioni tra cui: mediatori infiammazione, produzione febbre e dolore, regolazione pressione sanguigna, induzione coagulazione, controllo riproduzione, regolazione ciclo sonno/veglia.

Nell'uomo, il precursore prevalente è l'**acido arachidonico**

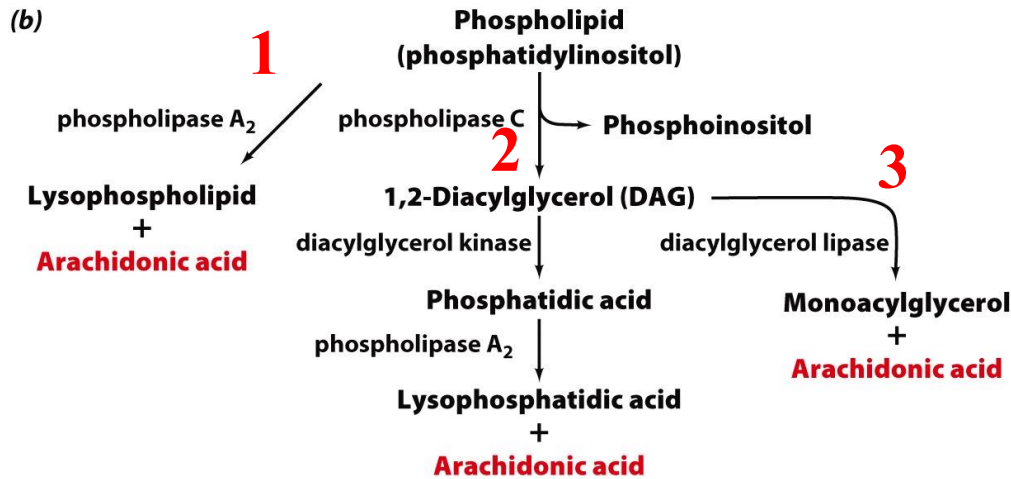


Prodotto a partire dall'acido linoleico (ω -6 essenziale introdotto con la dieta) per azione di desaturasi-elongasi-desaturasi.

L'arachidonato è immagazzinato in tutte le membrane cellulari in posizione C2 del fosfatidilinositolo e altri fosfolipidi



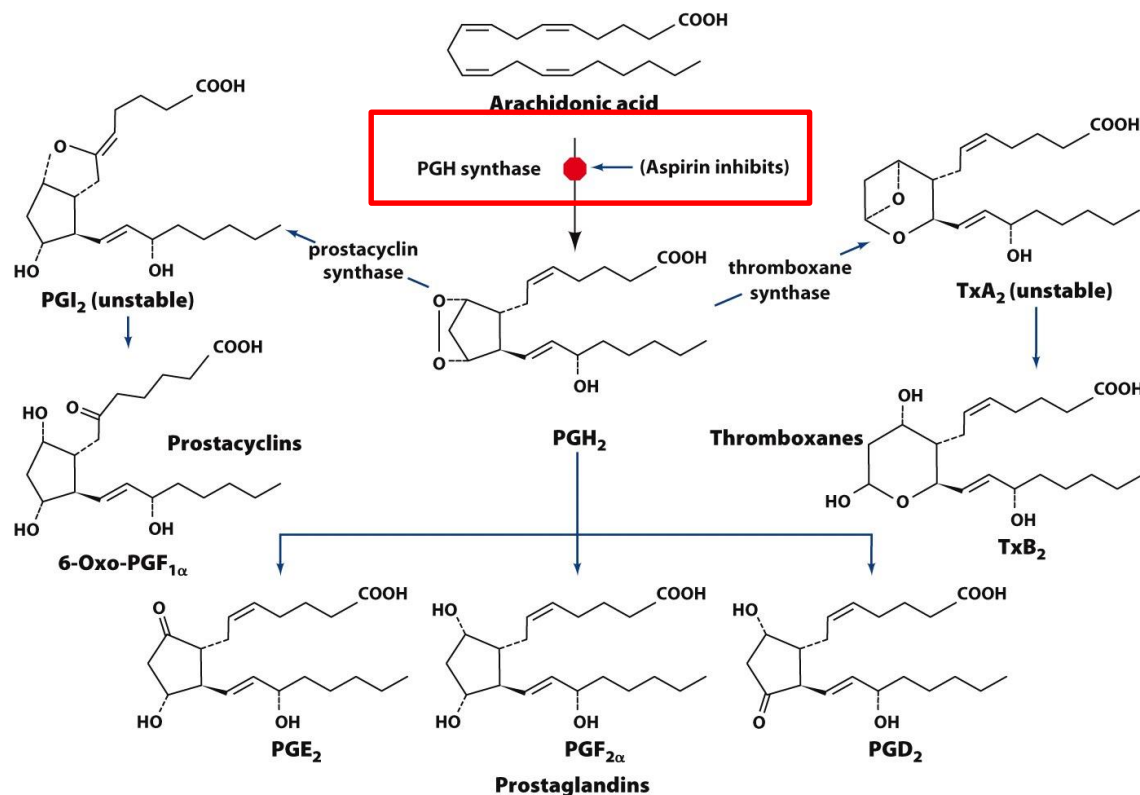
Il suo rilascio può avvenire tramite 3 vie:



- 1) Per opera della PLA₂
- 2) Per opera della PLC, rilasciando PI e DAG → viene poi rilasciato l'acido arachidonico
- 3) Idrolisi diretta del DAG

Ci sono due vie principali del metabolismo degli eicosanoidi:

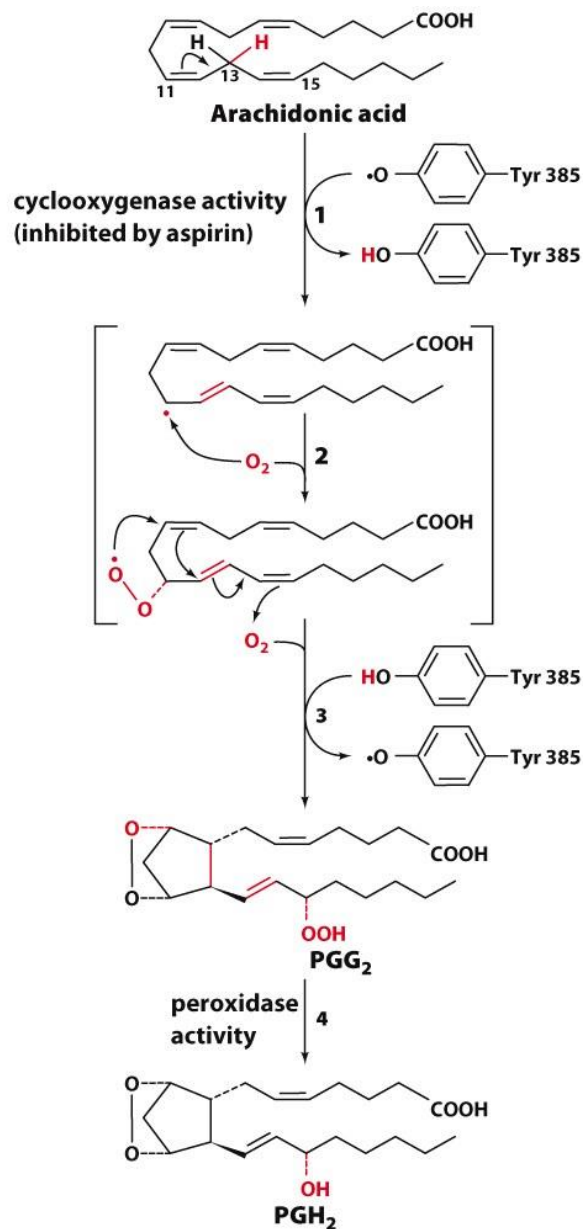
- 1) **Ciclica**, per prostaglandine, prostacicline, trombossani → inibita dai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS)
- 2) **Lineare**, per leucotrieni e lipoxine → non inibita da FANS



Nella via ciclica, il precursore acido arachidonico viene modificato dalla prostaglandina H sintasi (PGH) per produrre l'intermedio comune PGH₂.

L'enzima (**COX-1/2**) viene inibito dai FANS.

Funzionamento della PGH sintasi



Enzima contenente eme con 2 attività:

- 1) Cicloossigenasica**, catalizza l'aggiunta di 2 molecole di O₂, formando un ciclopentano ed un perossido.
- 2) Perossidasi**, converte il perossido in -OH formando la PGH₂.

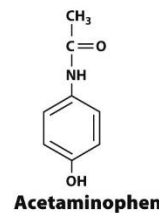


Figure 25-73
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

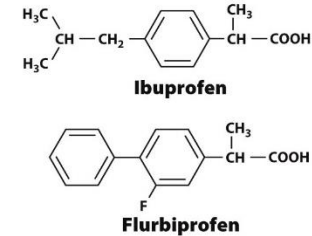
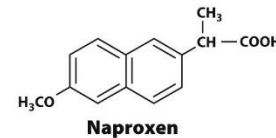
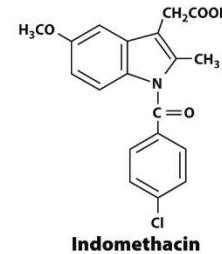


Figure 25-71
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

I FANS inibiscono l'attività cicloossigenasica

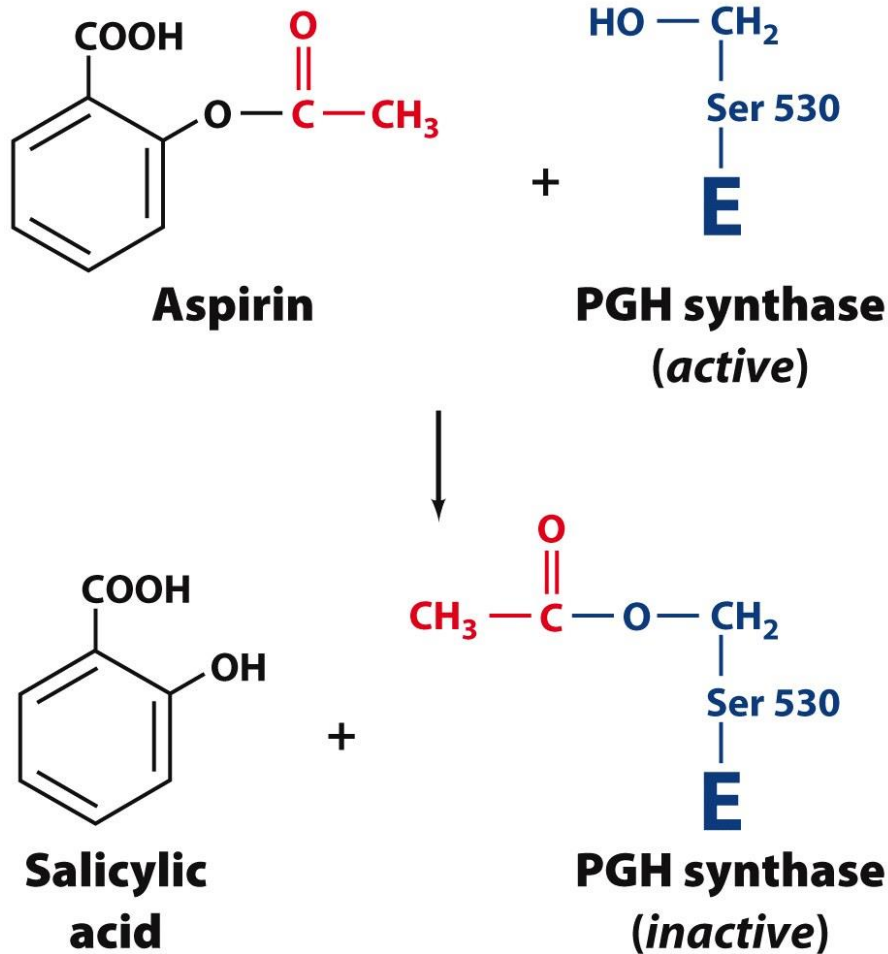


Figure 25-74
© John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

L'aspirina (acido acetilsalicilico) inibisce l'enzima irreversibilmente perché acetila il residuo di Ser 530 → l'arachidonato non entra nel sito attivo.

Ci sono, però, 2 isoenzimi:

COX-1: costitutiva

COX-2: inducibile in risposta ad infiammazione

I FANS sono farmaci aspecifici, perché i due isoenzimi condividono una alta omologia di sequenza e strutturale (60%).