

ANABOLISMO DEI LIPIDI

Sintesi di Acidi Grassi

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*

Quando con l'alimentazione vengono introdotti carboidrati e proteine in quantità superiore alle necessità metaboliche (Kcal) dell'organismo, **una parte di questi viene trasformata in grassi** che 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.

CONFRONTO TRA β -OSSIDAZIONE e SINTESI DEGLI A.G.

β -ossidazione

sintesi

1) Localizzazione cellulare;

mitocondri

citosol

2) Trasportatore di ACILI:

CoA-SH

Proteina (ACP)

3) Il coenzima redox

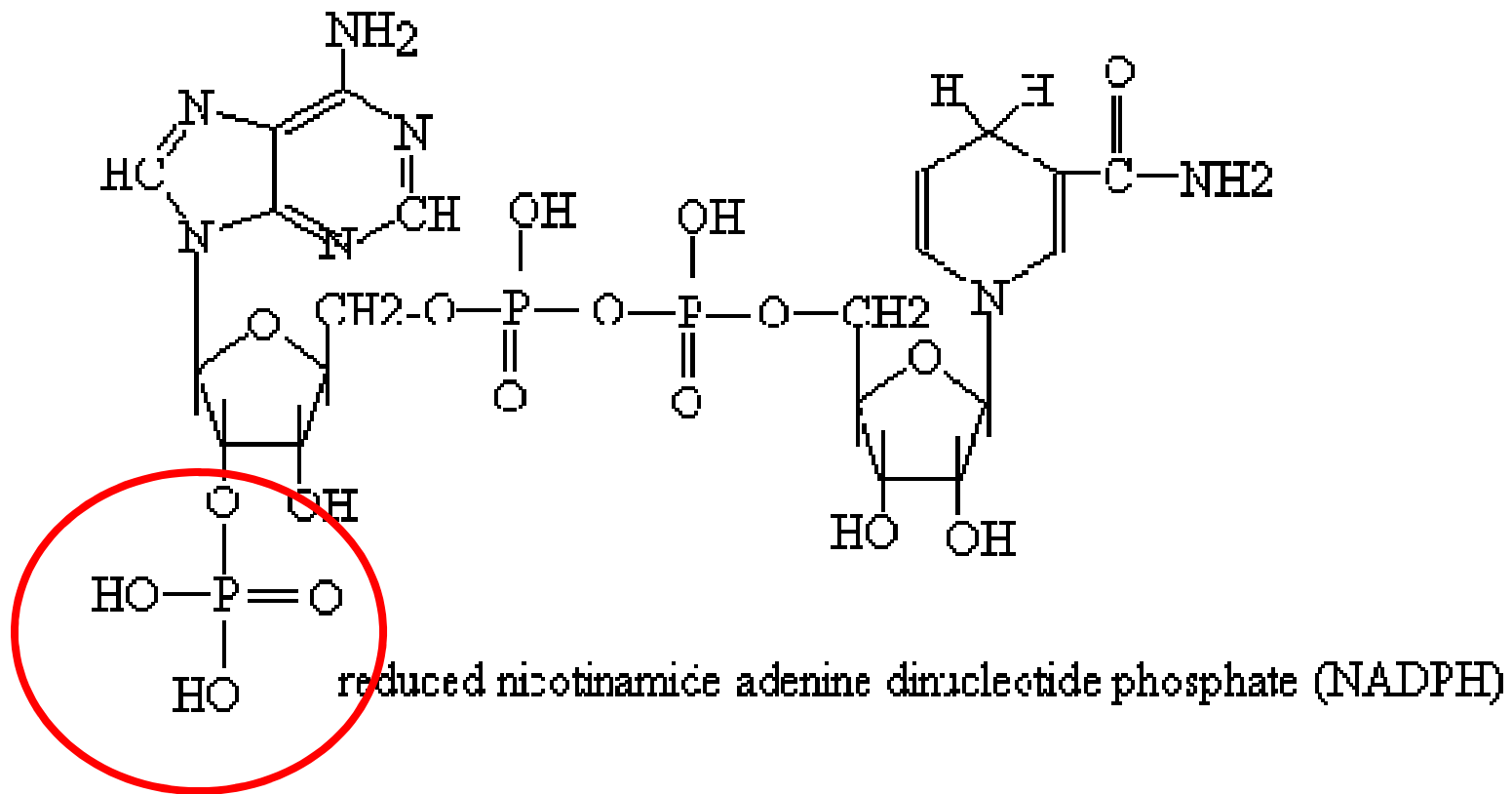
NAD⁺/FAD

NADPH

4) Unità carboniose

2C (Acetil-CoA)

3C (Malonil-CoA)



β -ossidazione

sintesi

1) Localizzazione cellulare;

mitocondri

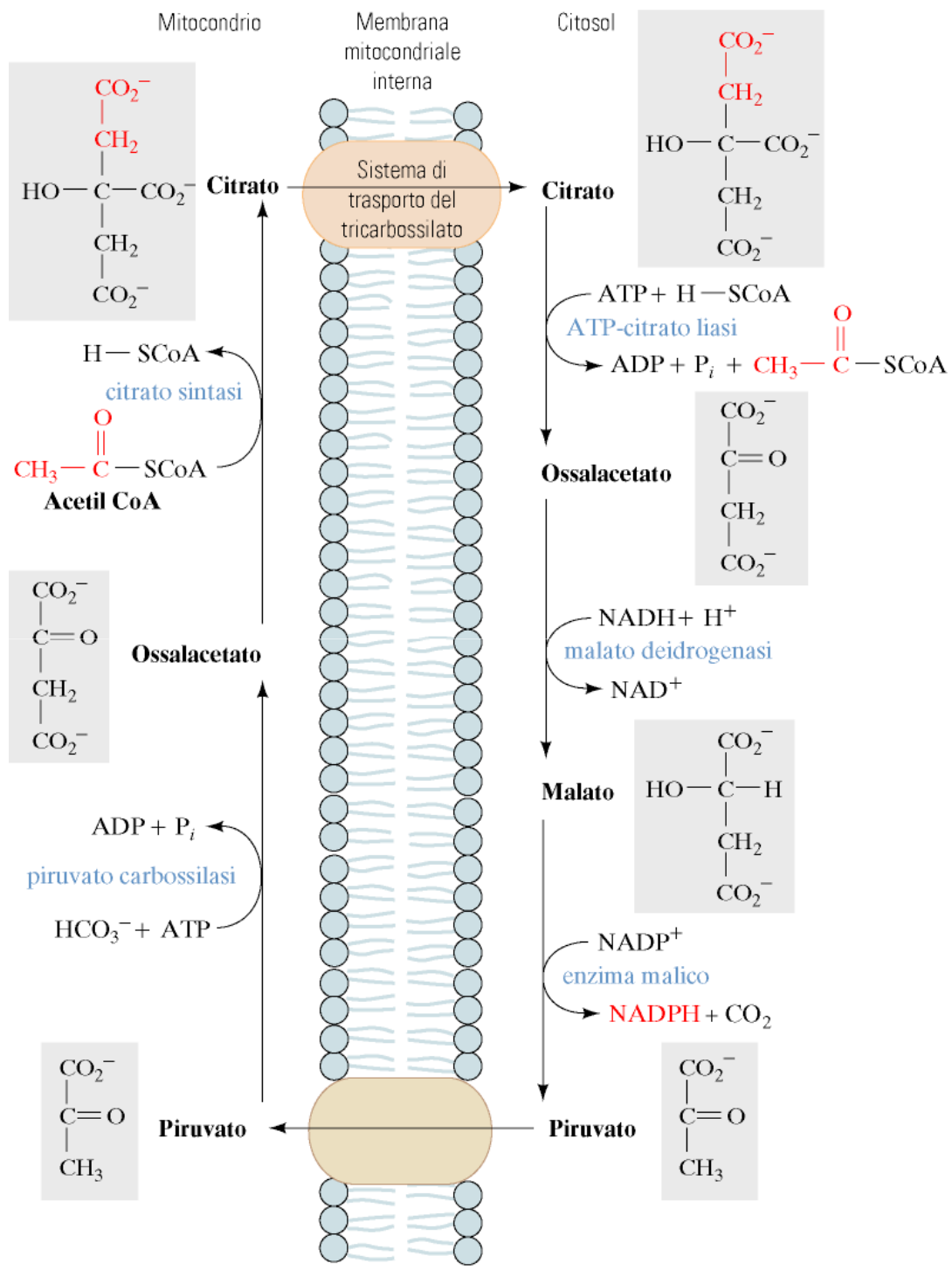
citosol

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

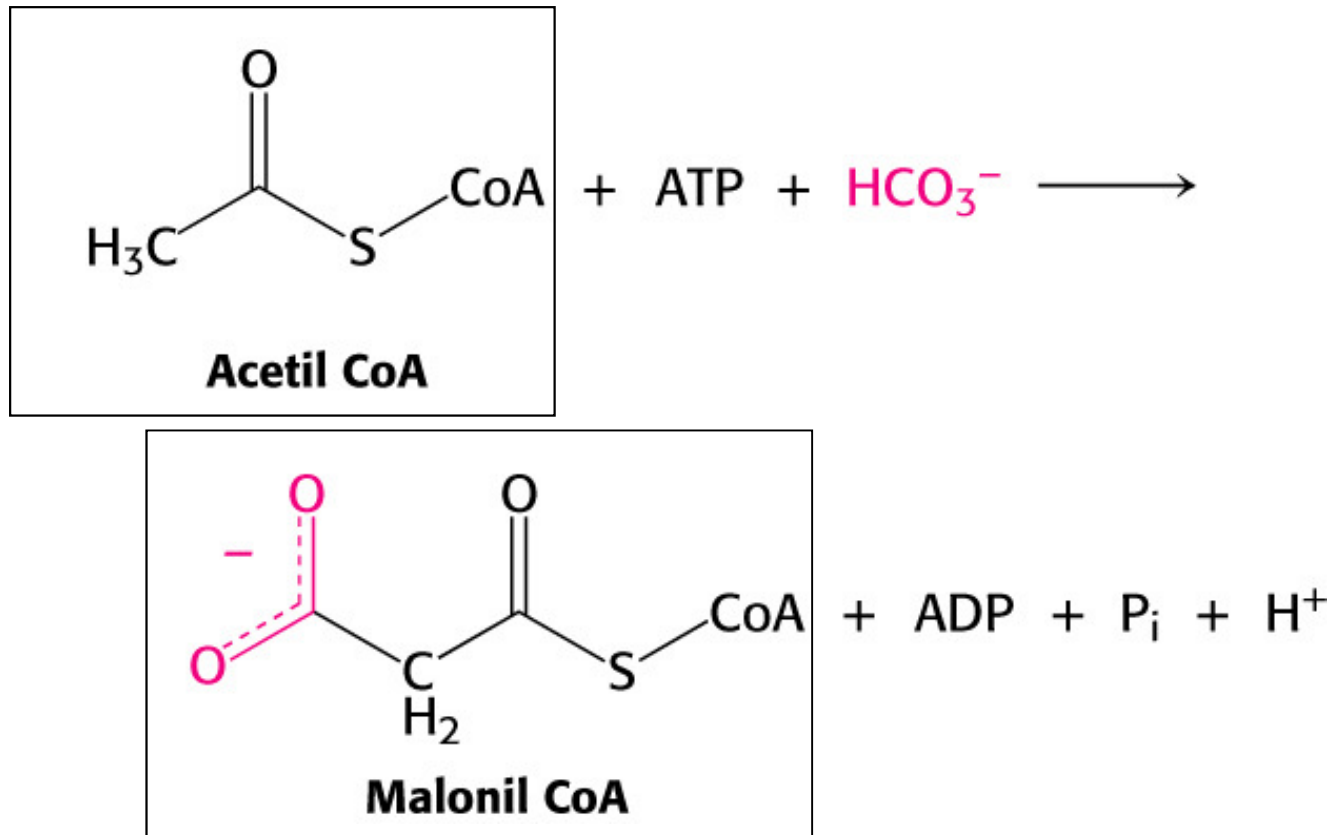
L'acetil-CoA non può attraversare la membrana mitocondriale e raggiungere il citosol.

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



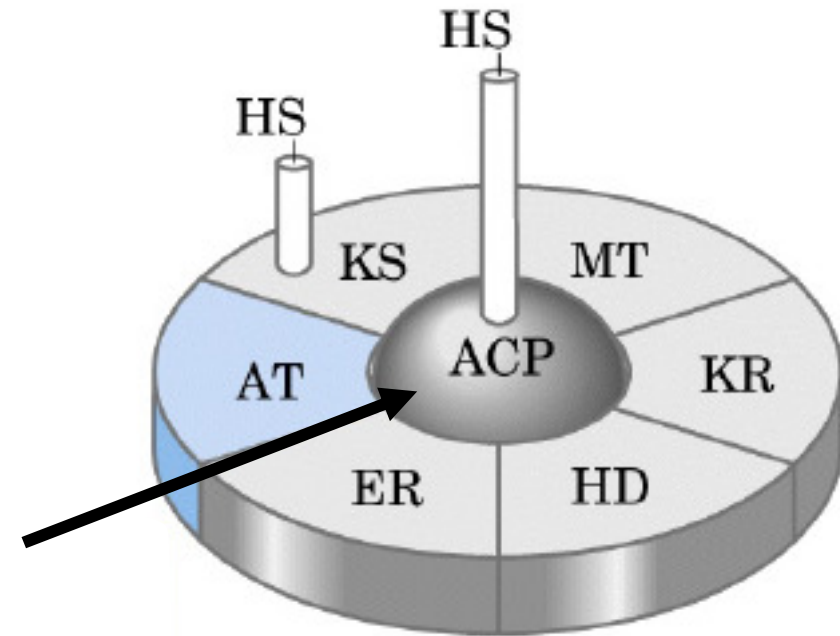
La reazione di carbossilazione è simile a quella che avviene a carico del piruvato per dare ossalacetato. L'enzima, **l'Acetil-CoA CARBOSSILASI** RICHIEDE BIOTINA

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

β -ossidazione

sintesi

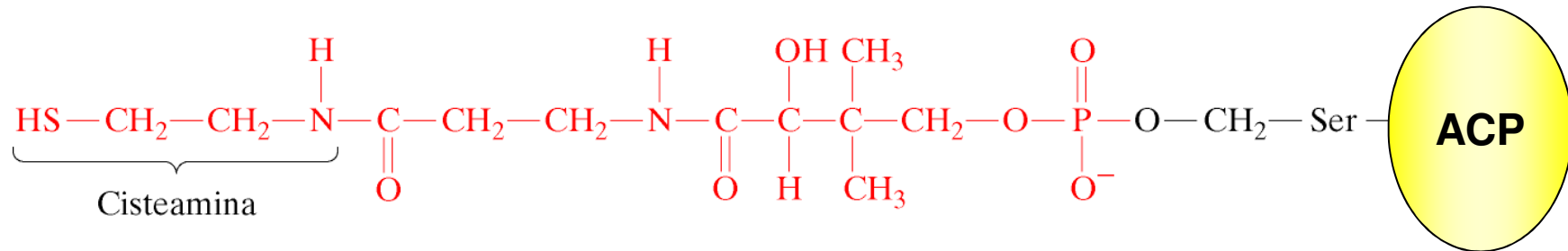
2) Trasportatore di ACILI:

CoA-SH

Proteina (ACP)

Svolge la stessa funzione del CoA-SH nella β -ossidazione

Analogie strutturali tra ACP e CoA-SH



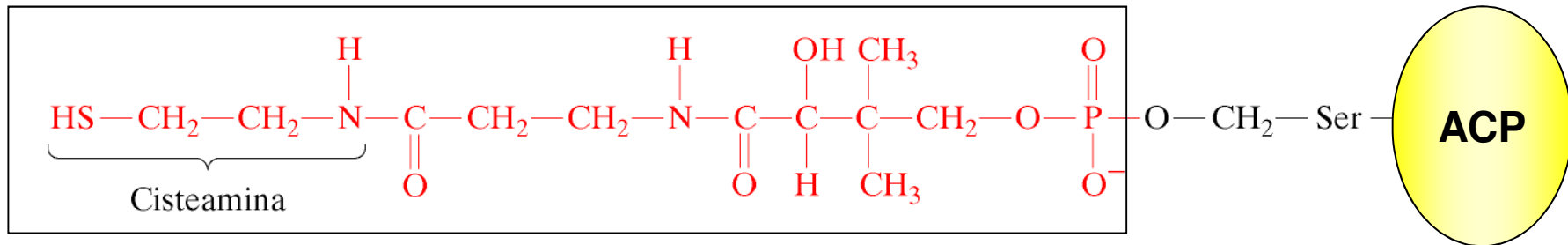
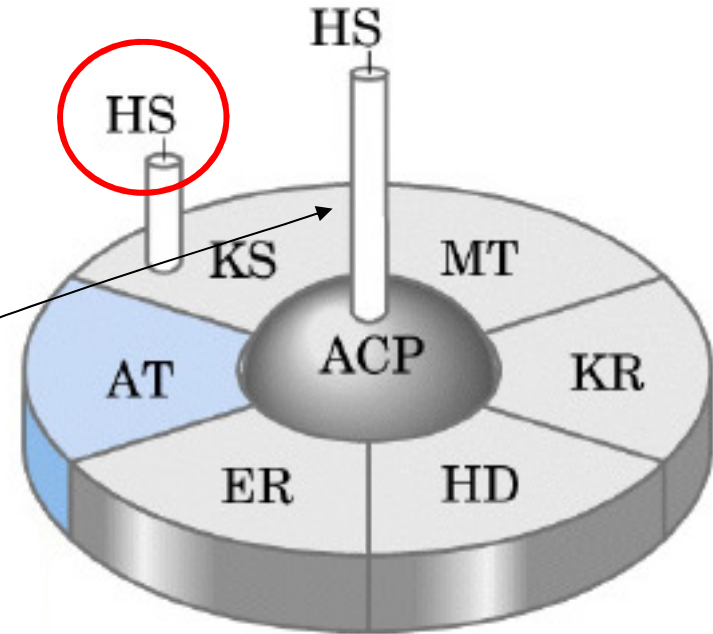
Gruppo prostetico della fosfopanteteina dell'ACP



Gruppo fosfopanteteinico del CoA

**ACP, “acyl carrier protein”,
 contiene un gruppo – SH tiolico,
 funzionalmente attivo,
 appartenente ad una fosfopanteteina (una
 frazione del CoA);**

**Un altro tiolo attivo deriva da un residuo di
 Cys, sulla subunità KS**

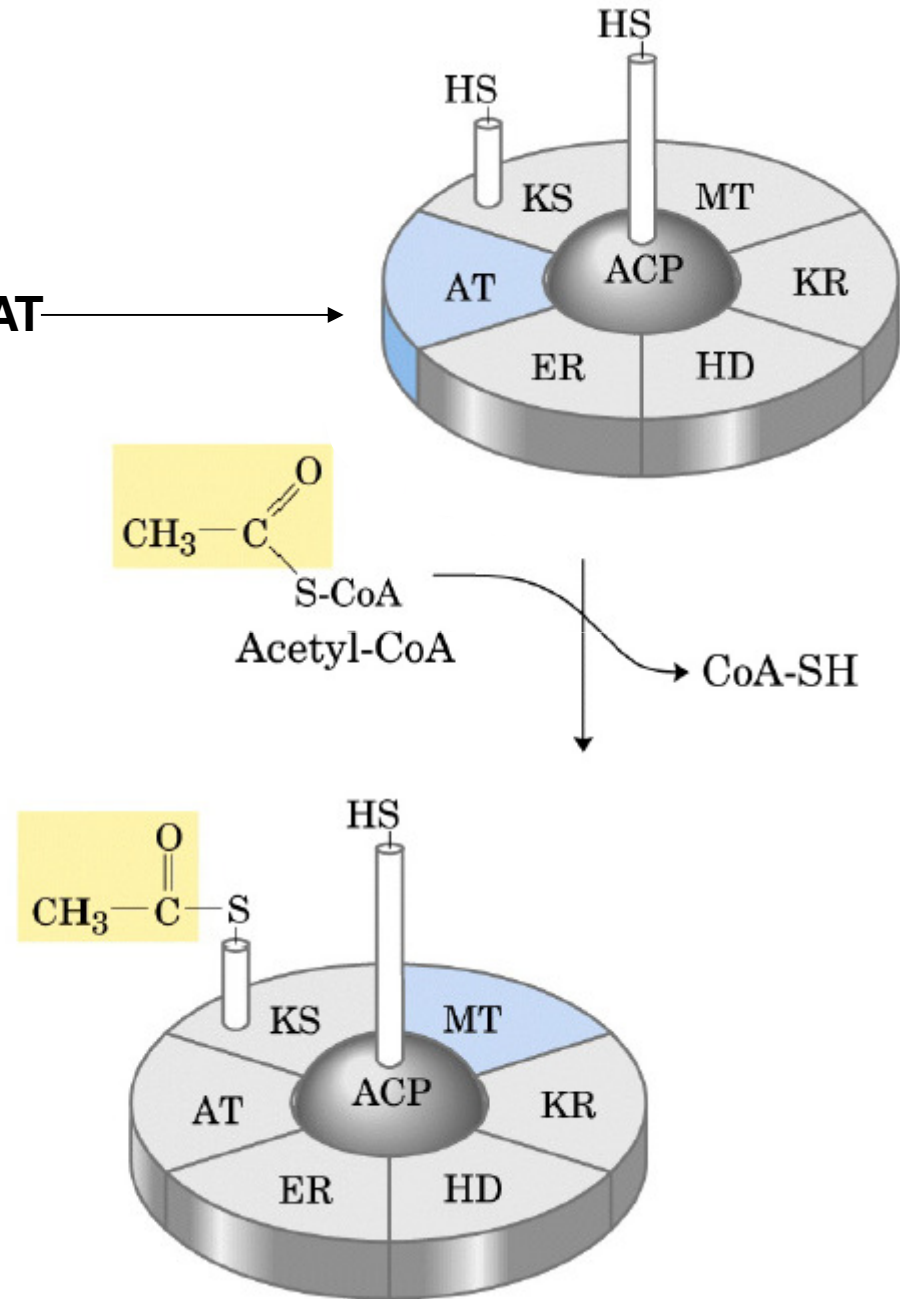


Gruppo prostetico della fosfopanteteina dell'ACP

REAZIONE 1:

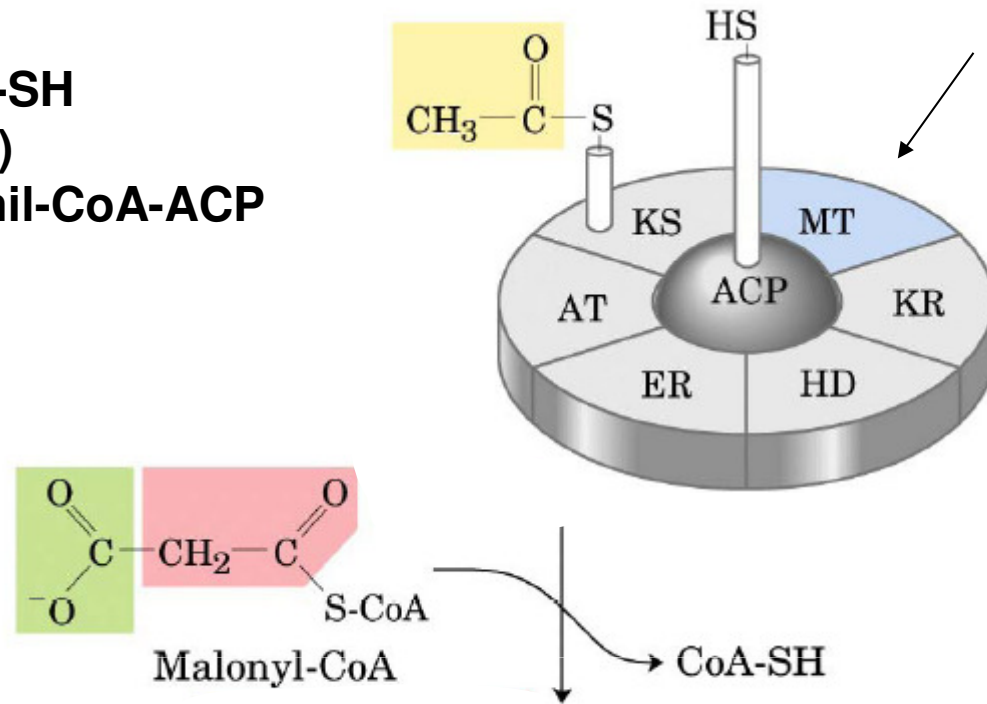
caricamento dell'acetile sull' -SH
di un residuo di Cys del dominio
KS (β -chetoacil-ACP sintasi),

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

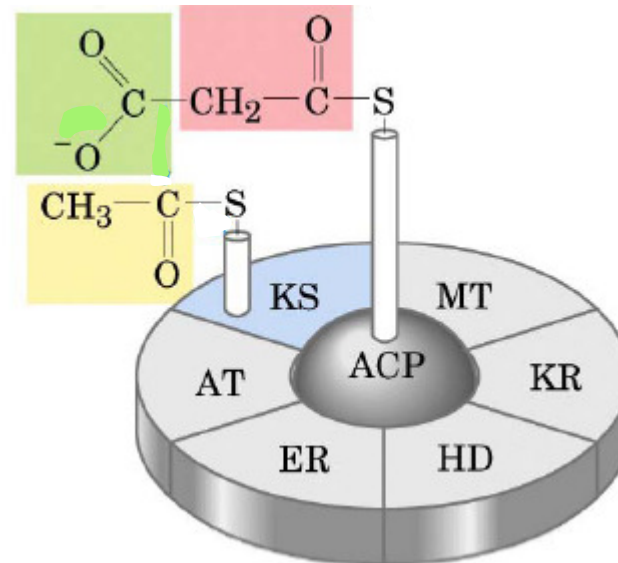


REAZIONE 2:

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

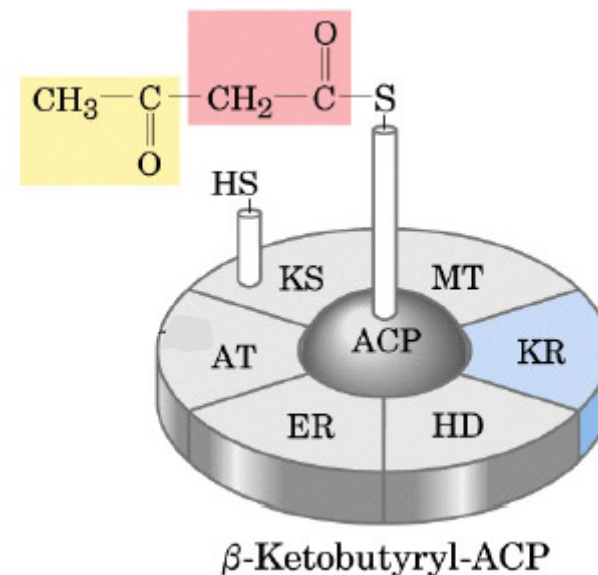
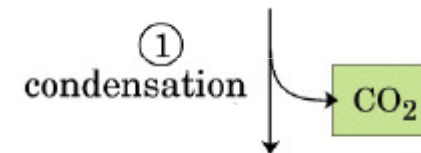
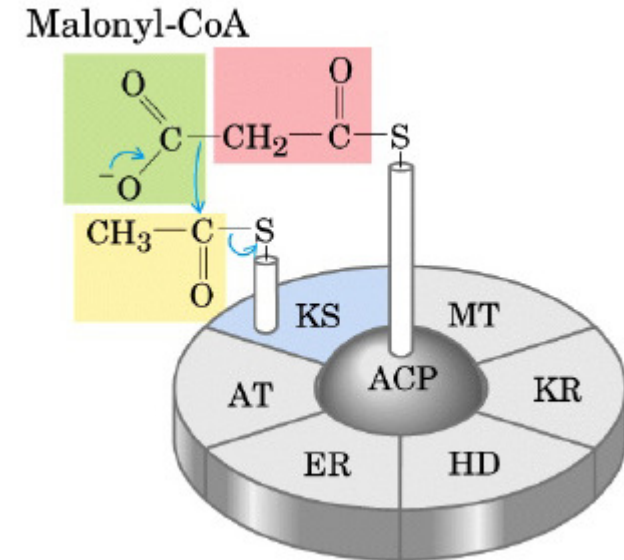


REAZIONE 3:

condensazione tra acetile e malonile per azione della KS (β chetoacil-ACP sintasi), con eliminazione di una molecola di CO_2 ;

Il 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

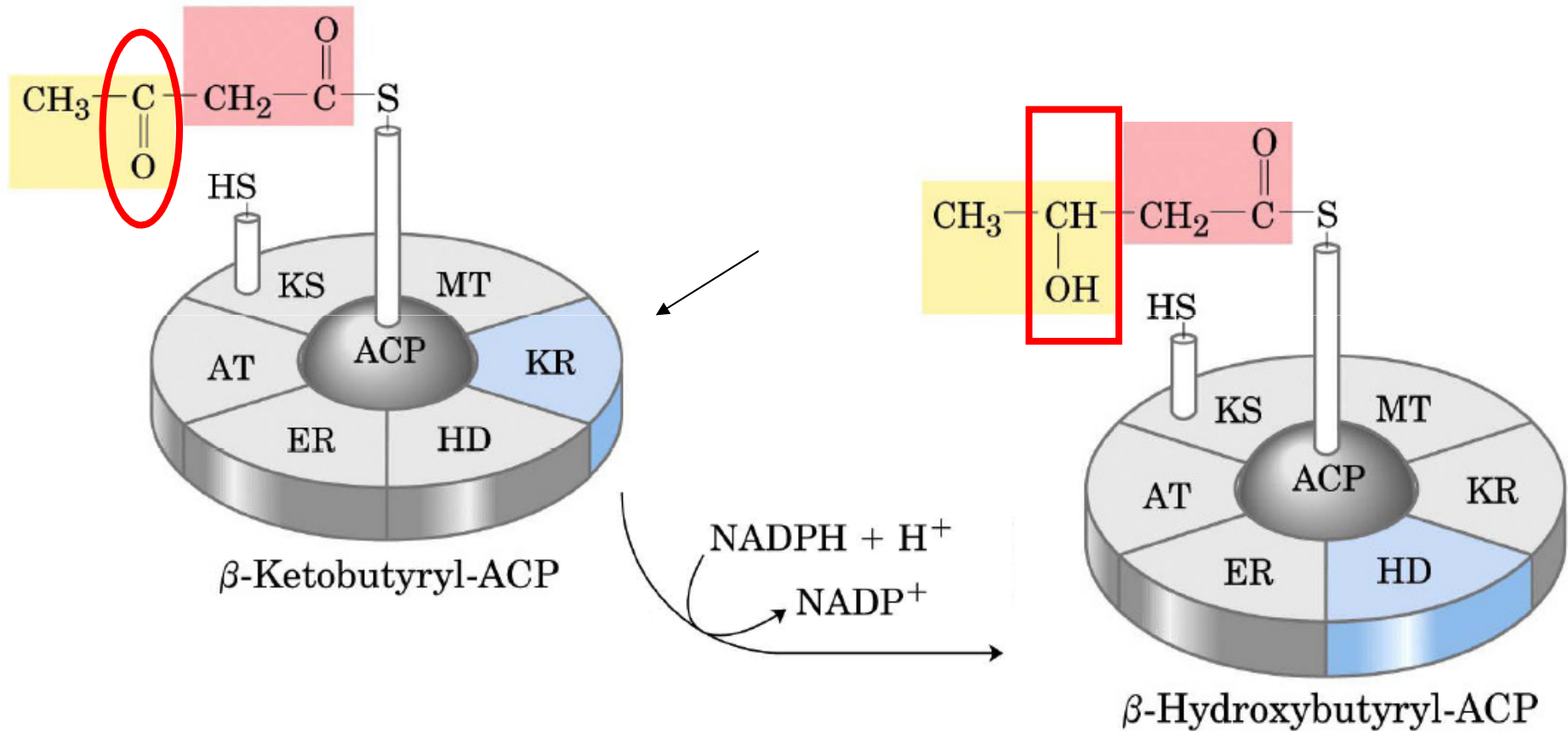


REAZIONE 4:

riduzione del β -chetogruppo

con utilizzo di NADPH

ad opera della KR (β chetoacil-ACP reduttasi);

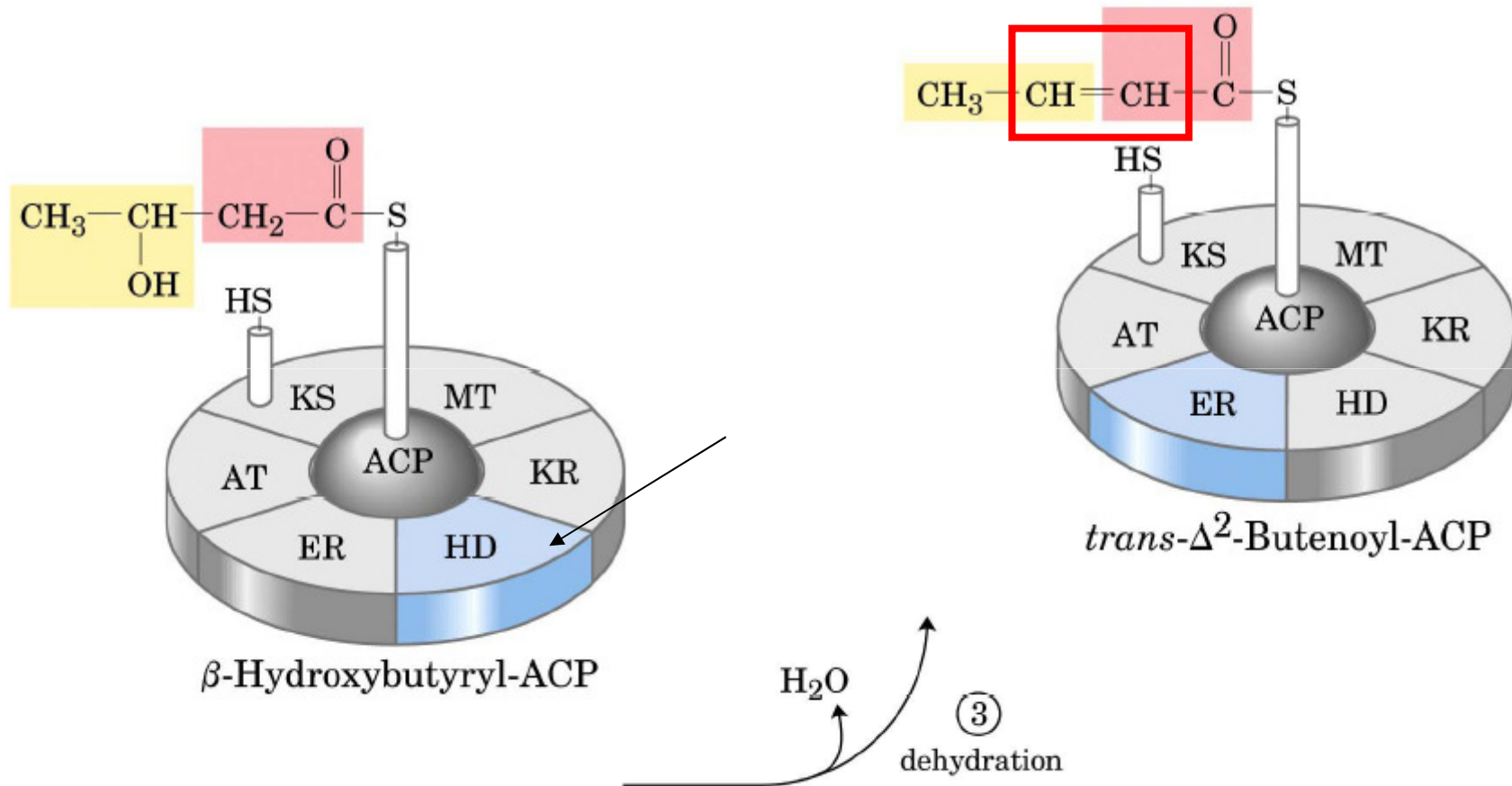


REAZIONE 5:

DEIDRATAZIONE: rimozione di H_2O

ad opera della HD (β -idrossiacil-ACP deidratasi)

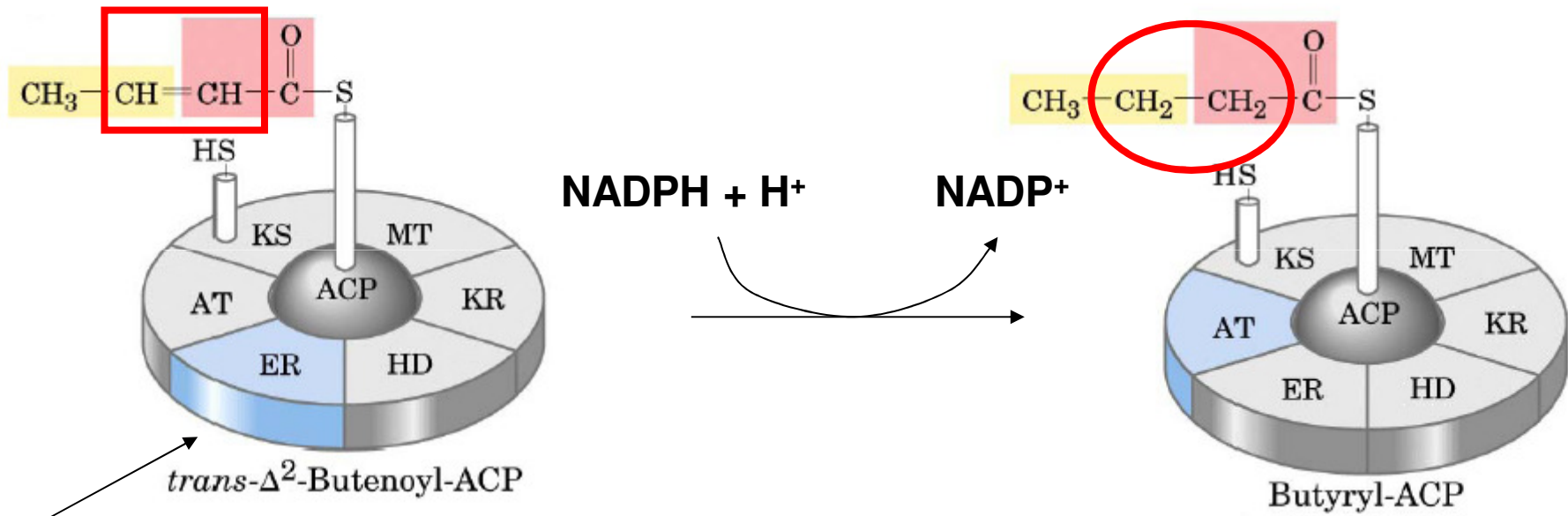
➤ formazione dell'insaturazione α - β in configurazione trans;

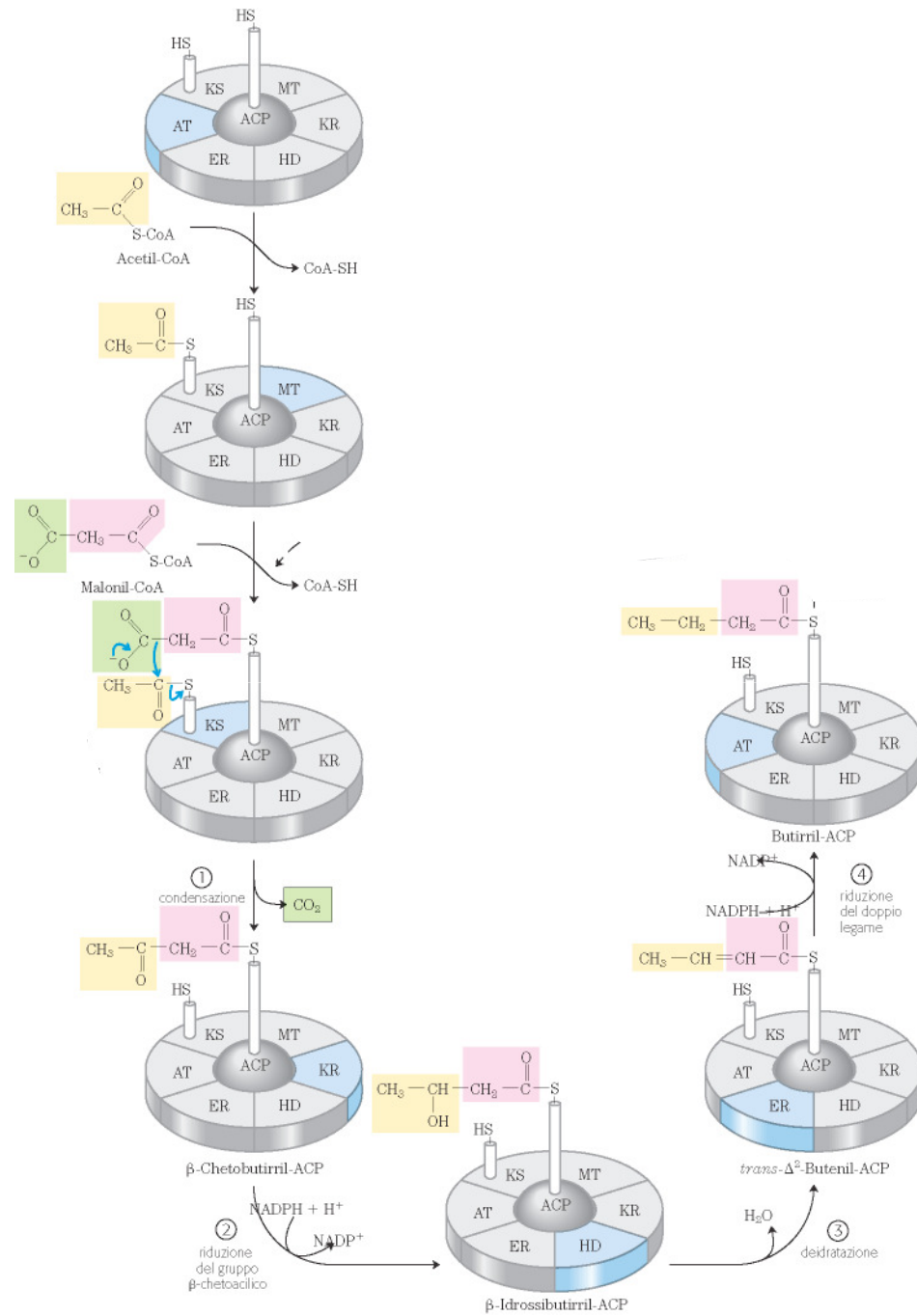


REAZIONE 6:

RIDUZIONE dell'insaturazione
utilizzando NADPH

Enzima: ER (Enoil- ACP reduttasi)



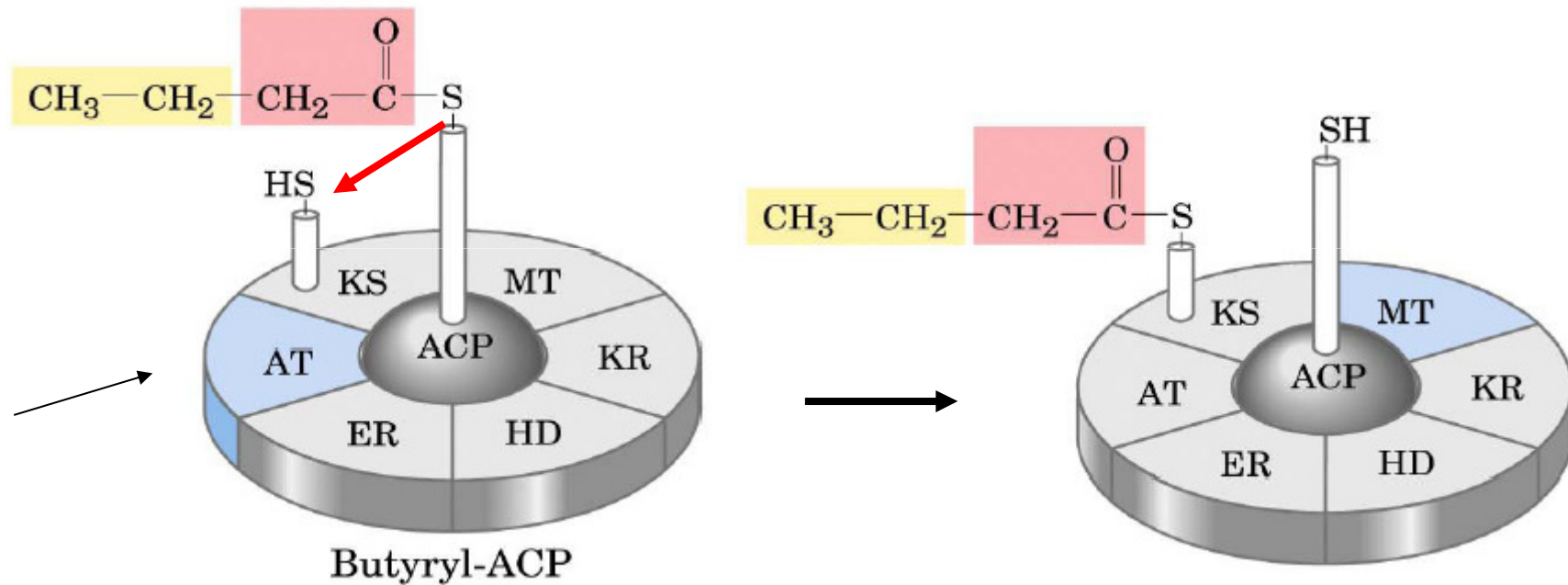


REAZIONE 7:

traslocazione del butirrile dall'-SH dell'ACP all'-SH della KS (sintasi);

l'AT (transacetilasi)

l'AT esprime anche un'attività aciltransferasica (REAZIONE 1).

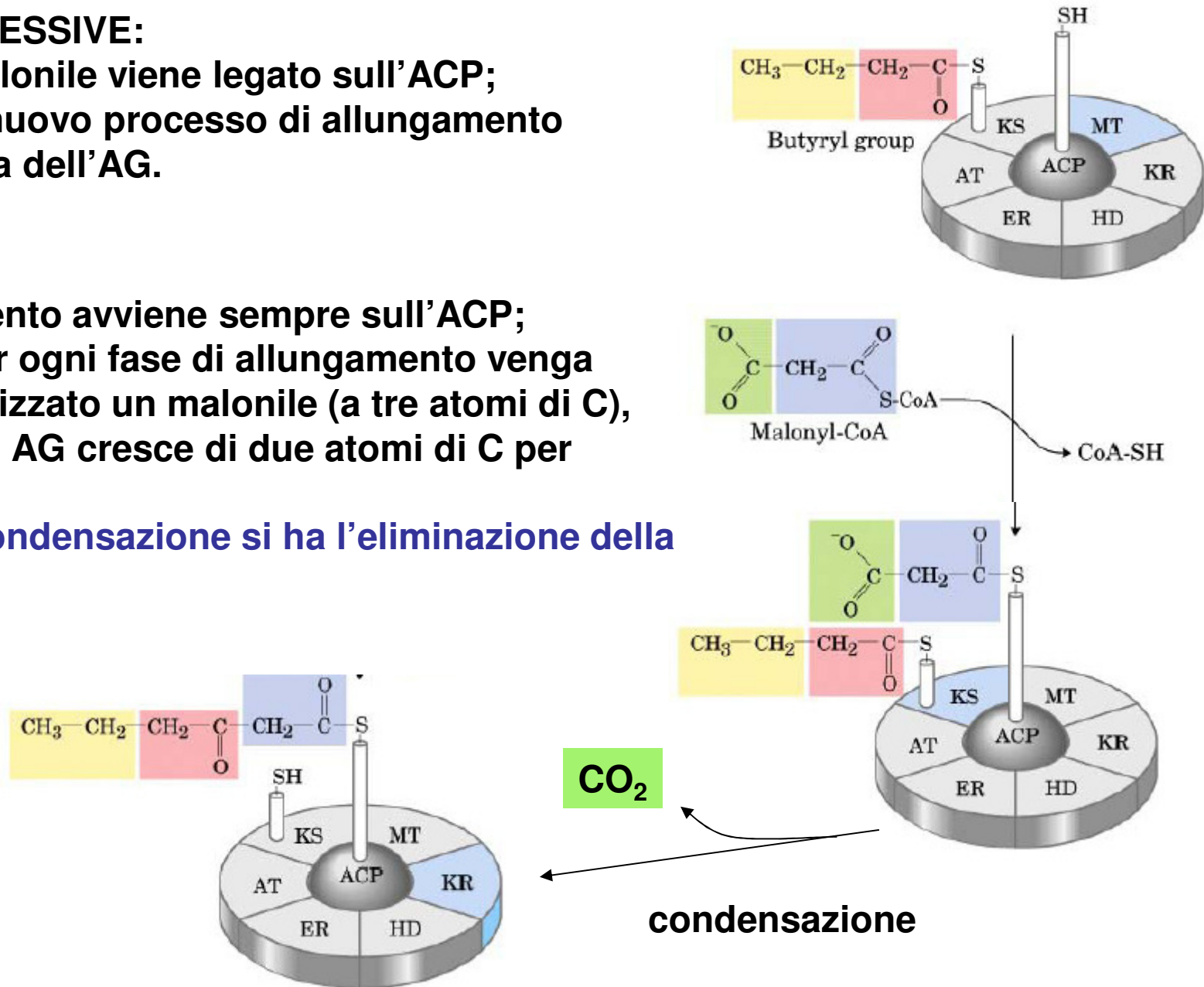


FASI SUCCESSIVE:

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

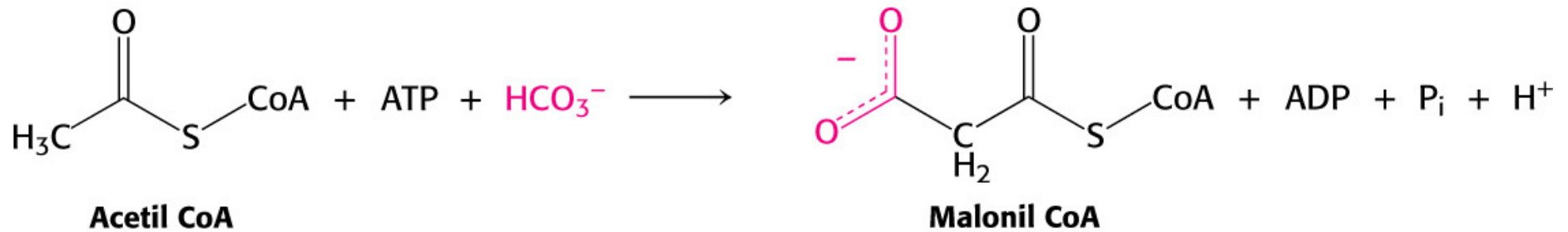
l'allungamento avviene sempre sull'ACP;
benchè per ogni fase di allungamento venga
sempre utilizzato un malonile (a tre atomi di C),
la catena di AG cresce di due atomi di C per
volta,

☞ con la condensazione si ha l'eliminazione della
 CO_2 .

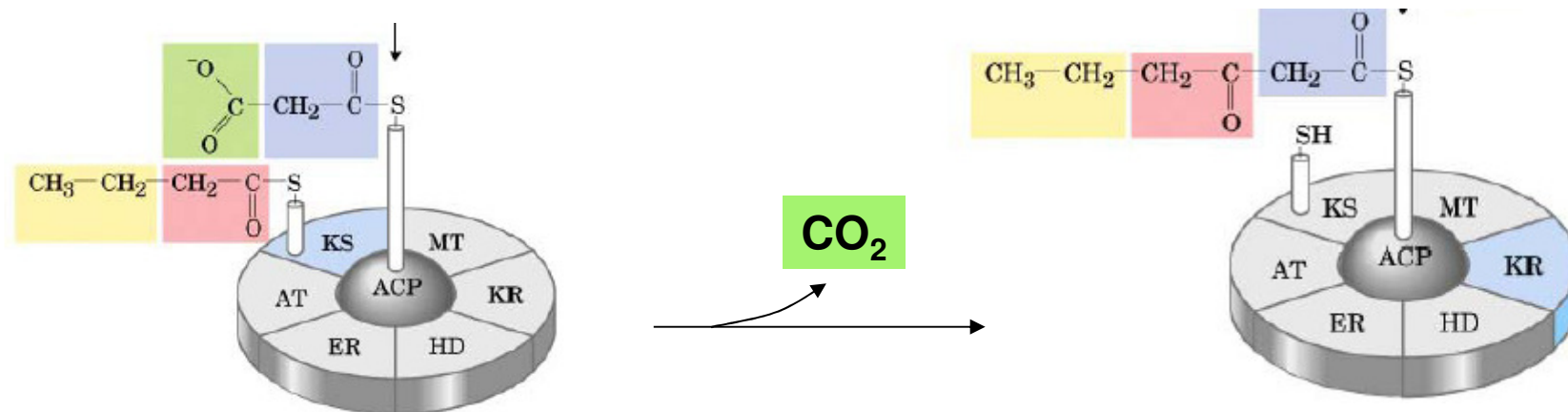


Sia l'allungamento durante la biosintesi,
che la demolizione attraverso la β - ossidazione,
avvengono sempre con l'inserimento o la sottrazione di un frammento a due
atomi di C, dalla parte del legame tioestere.

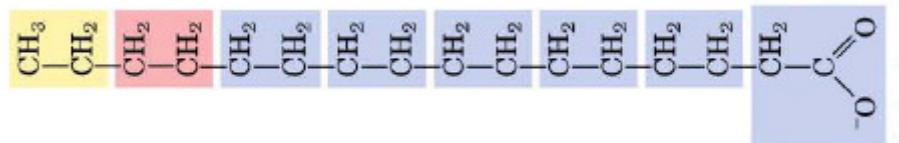
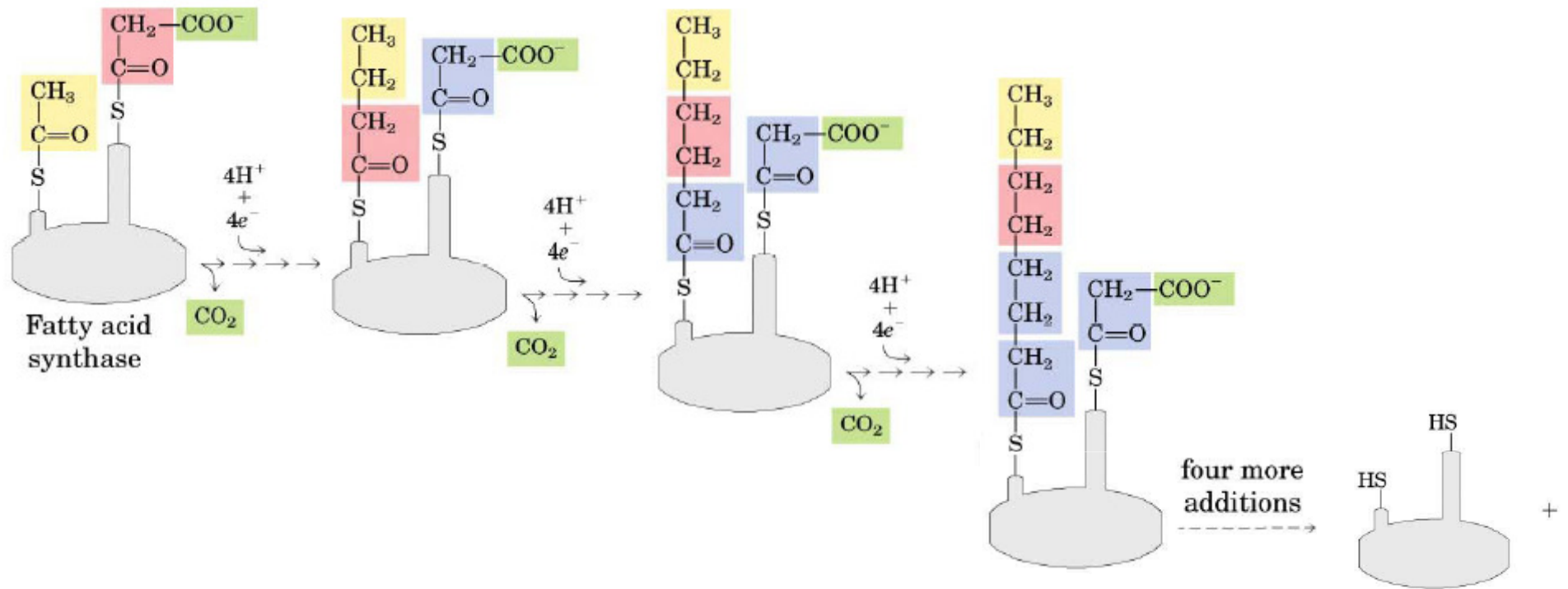
Poichè la CO_2 viene prima consumata per carbossilare l'acetil-CoA a malonil-CoA,



poi viene rigenerata nella reazione di condensazione,

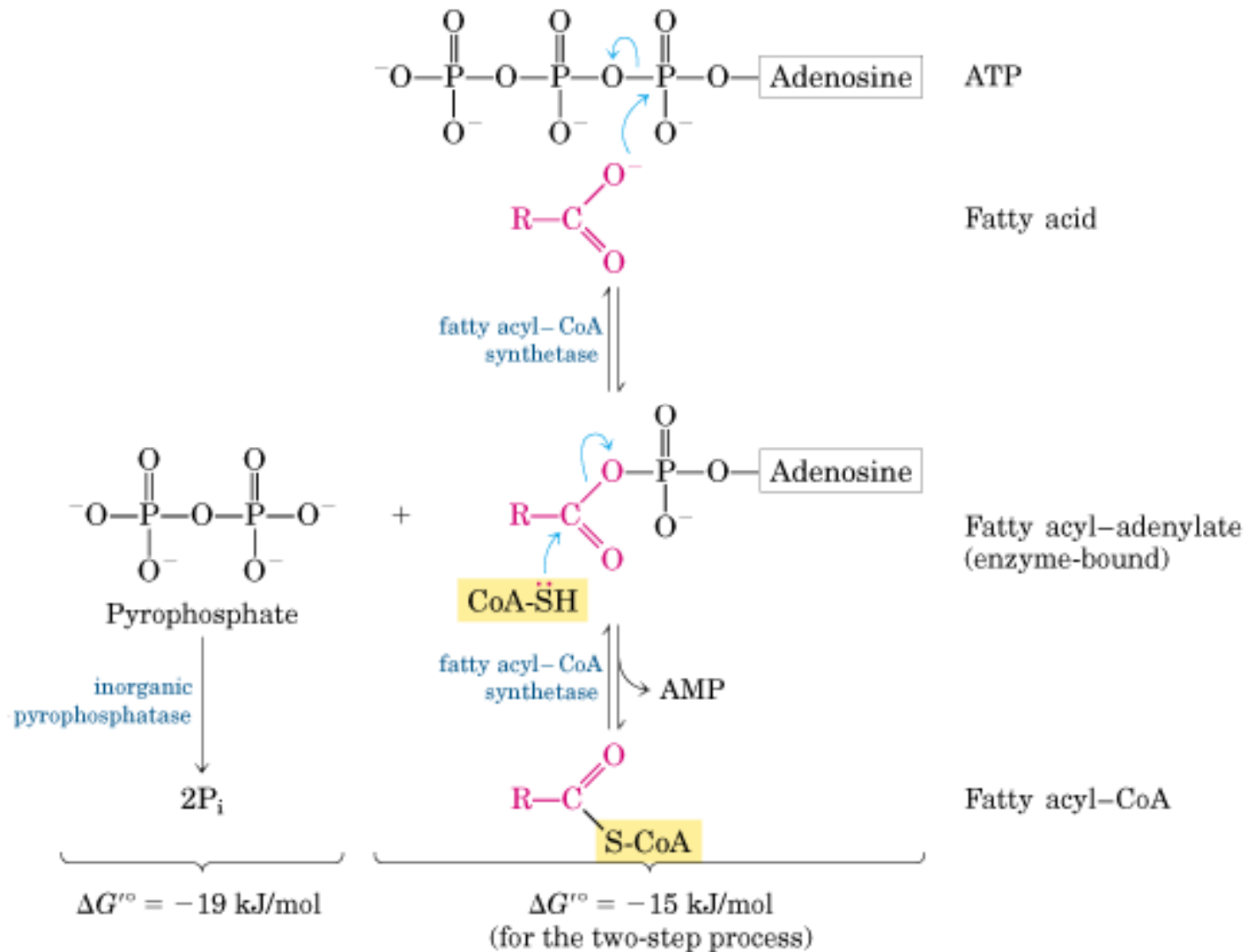


non viene considerata nella reazione globale



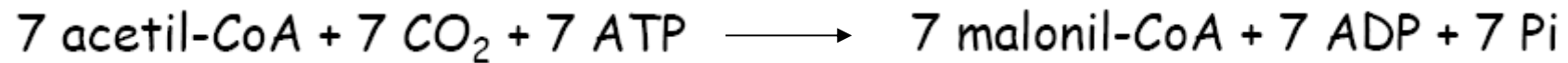
Palmitato (C16)

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

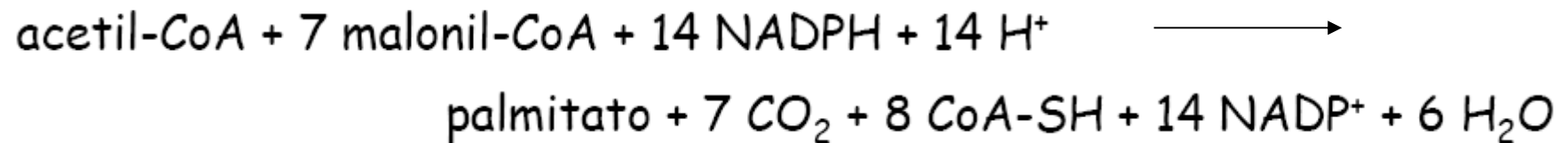


La reazione complessiva della sintesi di palmitato da acetil-CoA può essere riassunta:

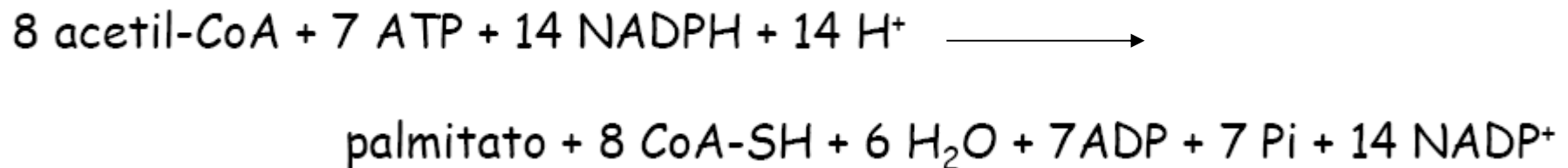
1) Carbossilazione dell'Acetil-CoA a Malonil-CoA

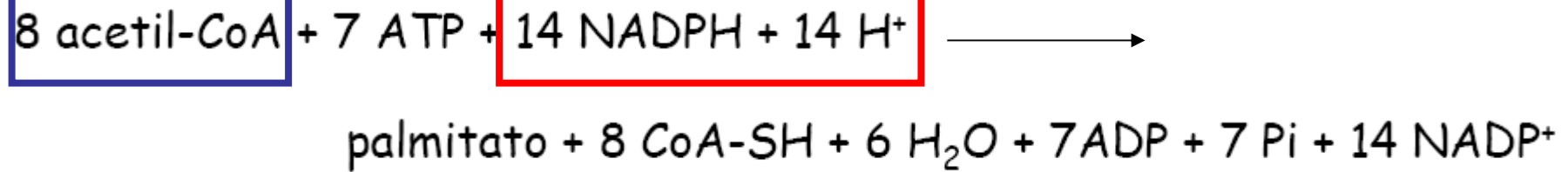


2) Condensazione e riduzione ripetuta di unità a 2 C



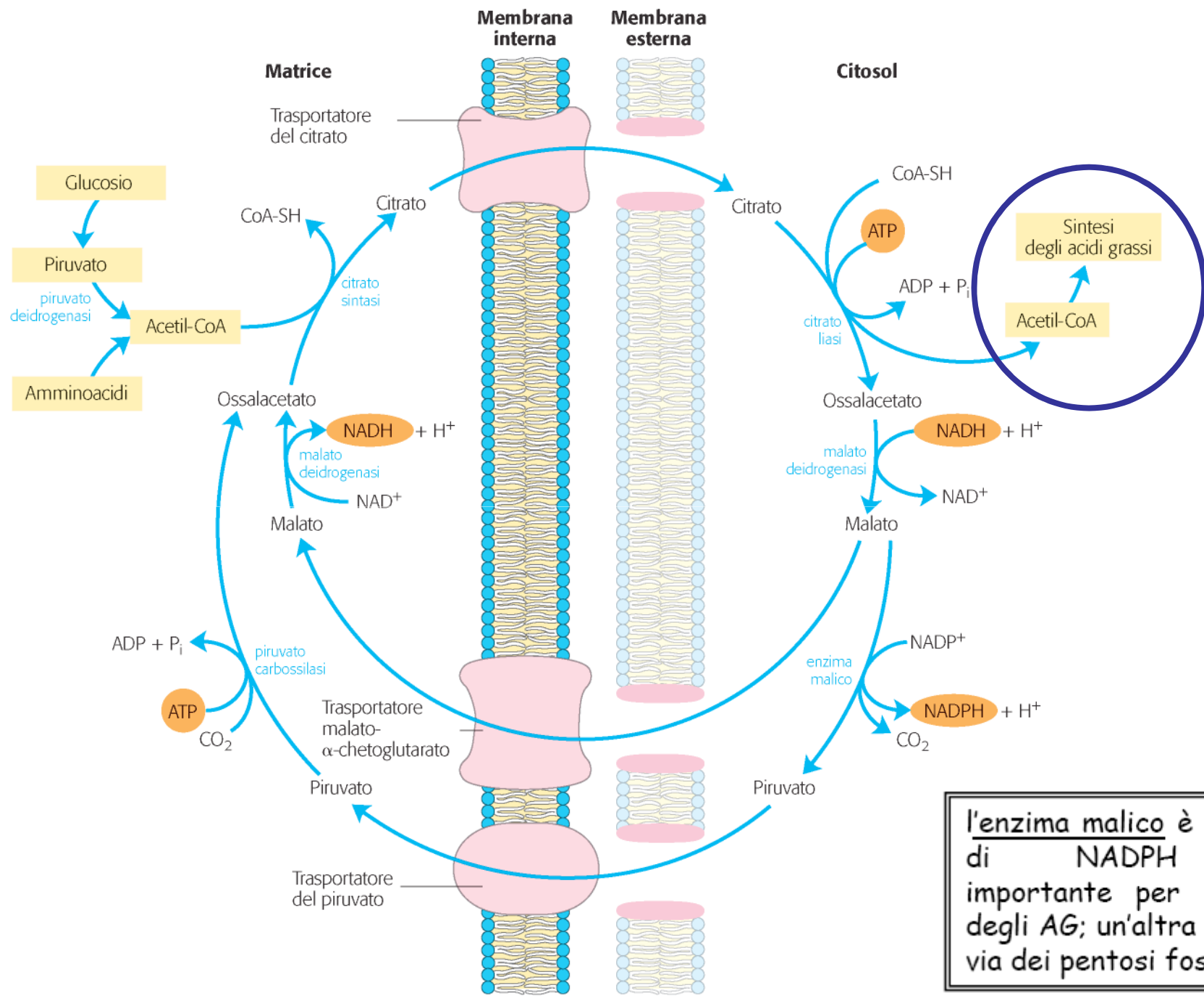
1+2)



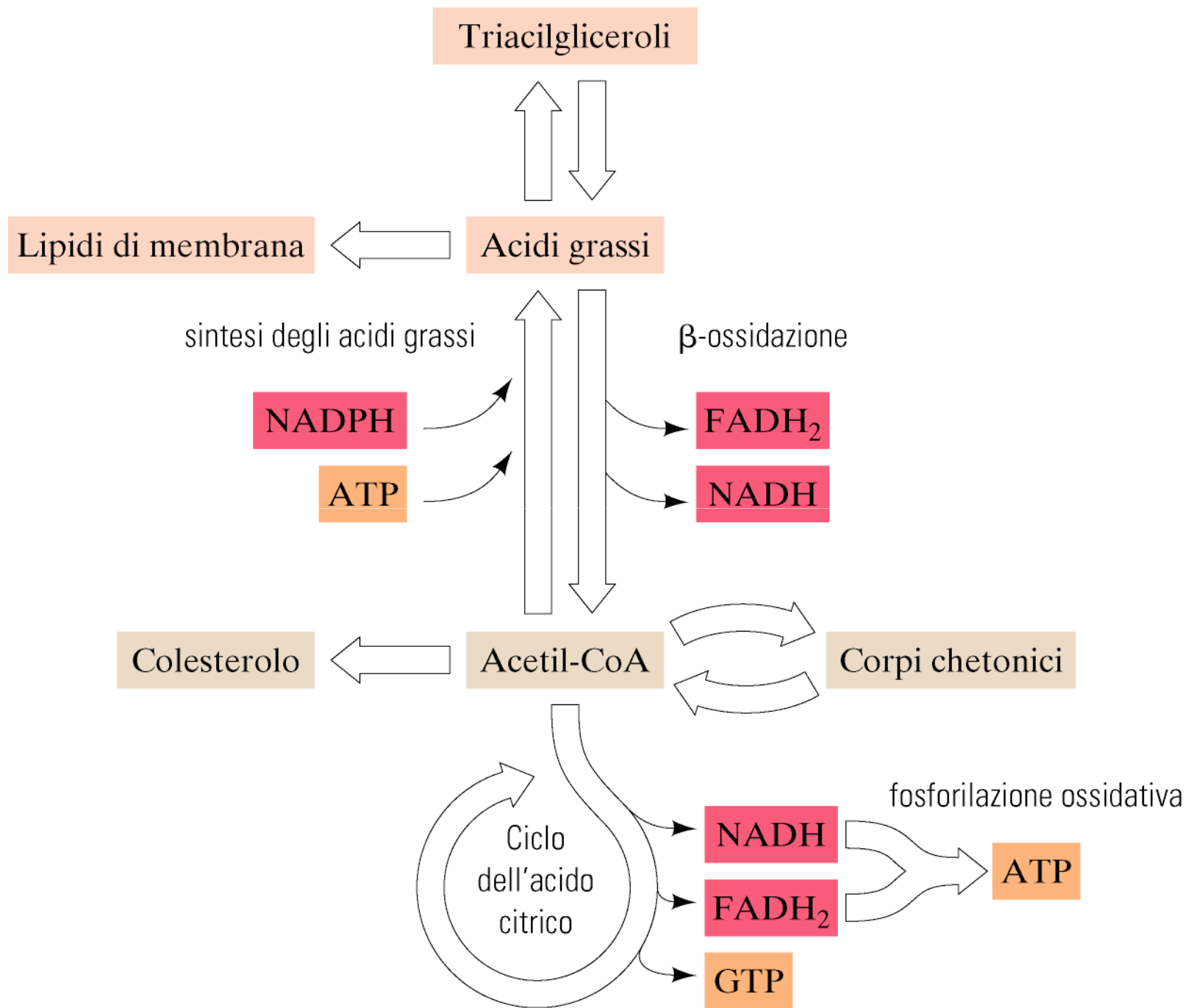


RIASSUMENDO:

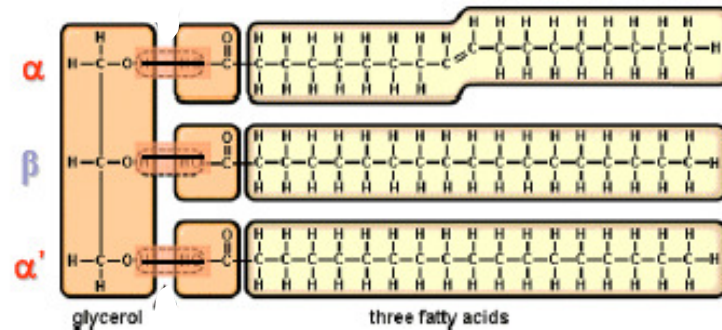
- **gli 8 acetil-CoA derivano dal metabolismo di carboidrati e proteine;**
- ➤ **fuoriescono dalla matrice mitocondriale attraverso la navetta del citrato;**
- **in questo modo vengono fornite anche 8 molecole di NADPH attraverso “l’enzima malico”,**
- **la restante parte di NADPH (6 molecole) vengono fornite da un ciclo metabolico di ossidazione del glucosio alternativo alla glicolisi (via dei pentosi fosfati).**



l'enzima malico è una fonte di NADPH molto importante per la sintesi degli AG; un'altra fonte è la via dei pentosi fosfati.



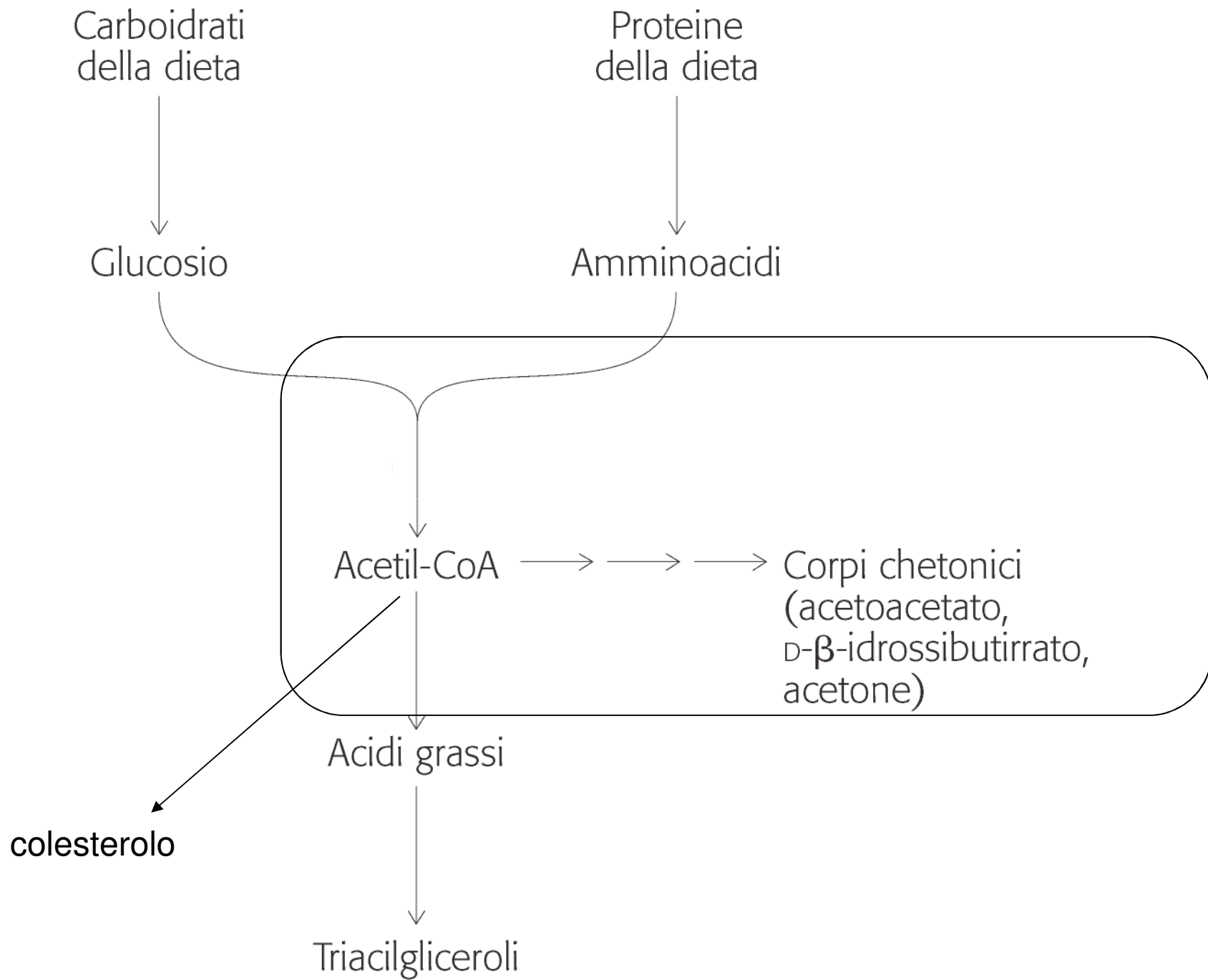
SINTESI dei TRIACILGLICEROLI



- Avviene principalmente in:
 - Intestino (TAG per i chilomicroni)
 - Fegato (TAG per le VLDL)
 - Tessuto adiposo (deposito di TAG)
 - Muscolo (fibroculture 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



I trigliceridi sono trasportati nel sangue sotto forma di **lipoproteine**, particelle complesse la cui struttura comprende:

- a. Un **nucleo** di triacilgliceroli
- b. Uno **guscio superficiale** di fosfolipidi (in singolo strato), colesterolo, e proteine specifiche (apolipoproteine) (B-100).

