

# **BIOSINTESI DEI LIPIDI**

## VIE ANABOLICHE

Utilizzo di energia chimica (ATP e NADPH) per biosintesi.

Catabolismo e anabolismo procedono simultaneamente in equilibrio dinamico. La degradazione di componenti cellulari con formazione di energia è bilanciata da processi biosintetici che creano e mantengono la struttura cellulare ordinata e compatta.

- 1) La via di biosintesi di una molecola non è come regola la stessa via della sua degradazione
- 2) Le vie biosintetiche sono controllate da enzimi regolatori diversi da quelli che controllano le vie cataboliche corrispondenti.
- 3) I processi biologici che richiedono energia sono sempre accoppiati all'idrolisi di ATP in modo da rendere il processo complessivo irreversibile.

# BIOSINTESI DEI LIPIDI

carboidrati consumati in eccesso:

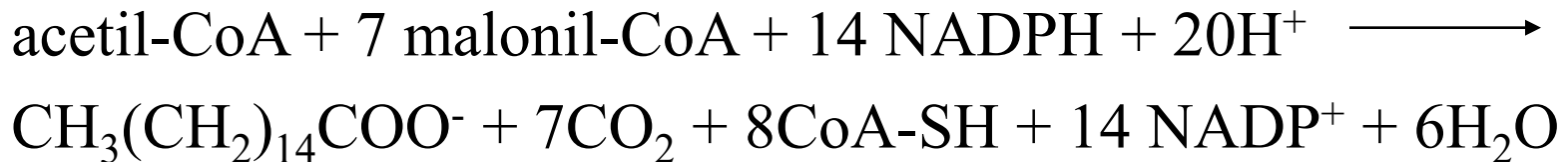
sintesi di glicogeno

sintesi di trigliceridi

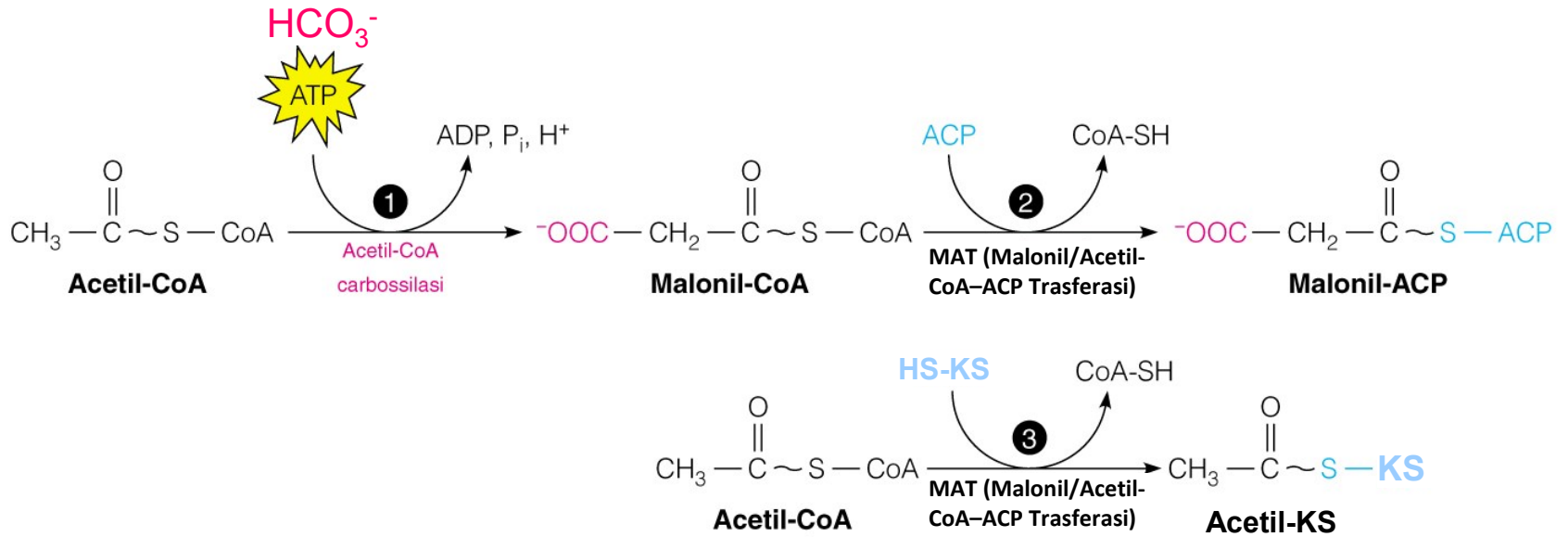
## *Biosintesi degli acidi grassi*

avviene nel citosol

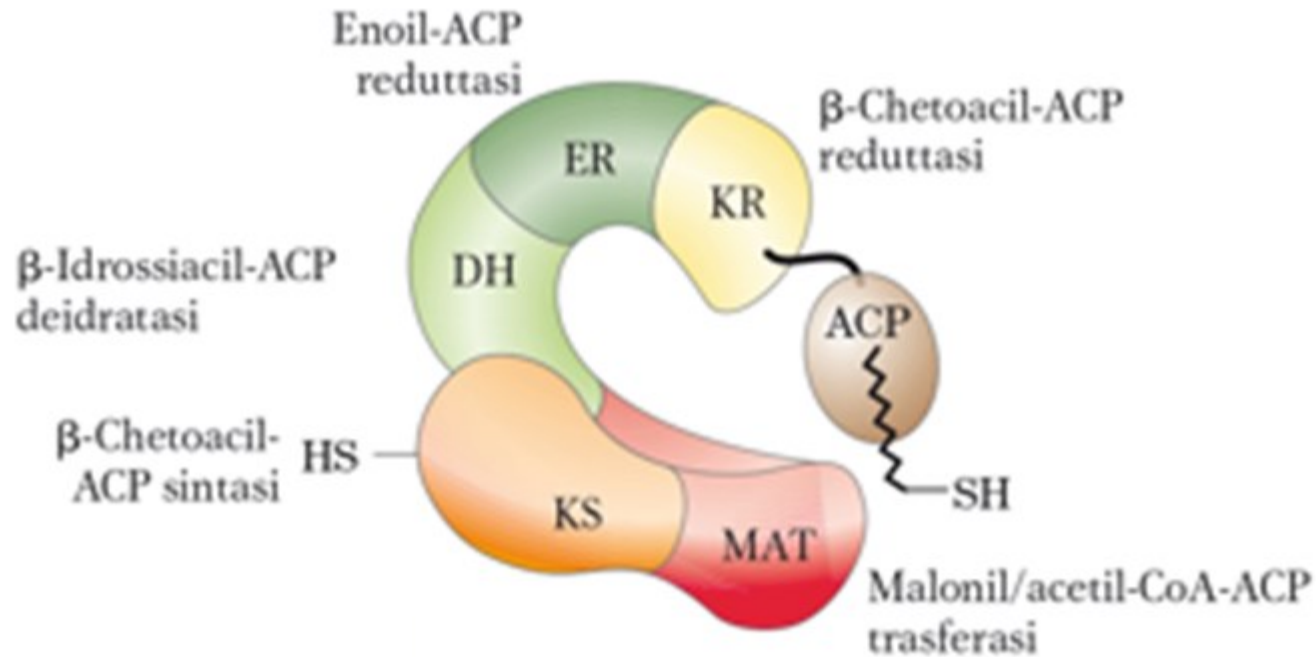
L'enzima acido grasso sintasi catalizza la seguente reazione complessiva.



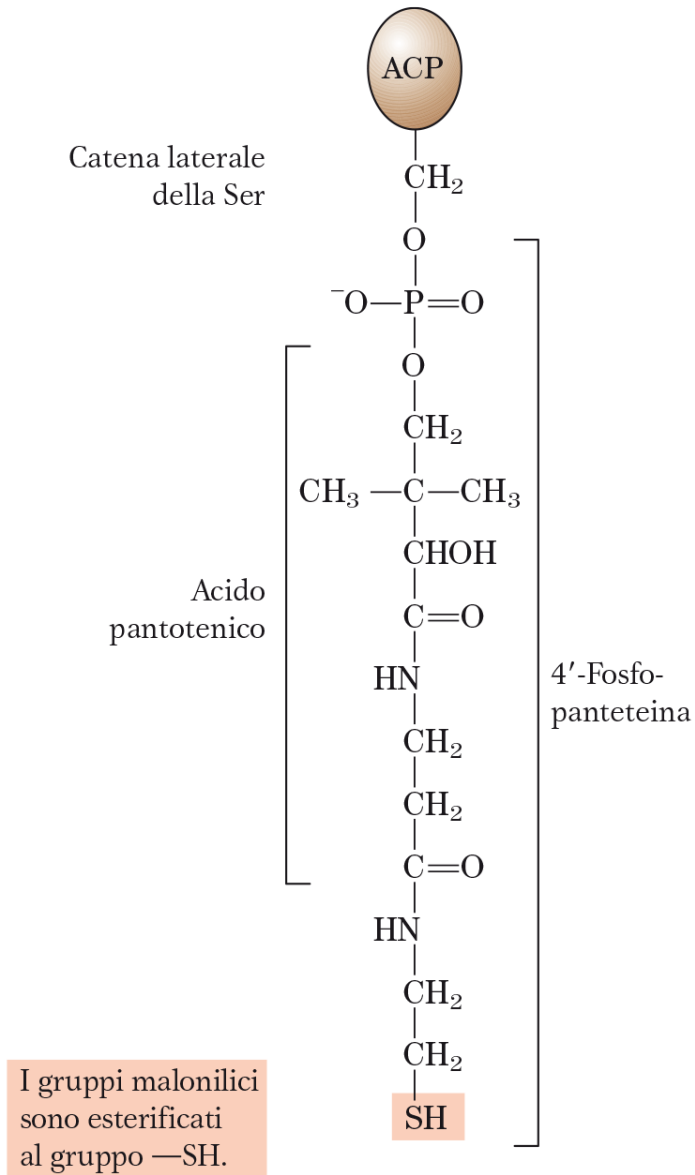
Nei mammiferi il sistema multienzimatico dell'acido grasso sintasi è costituito da una singola catena polipeptidica con 7 siti attivi in 7 domini diversi.

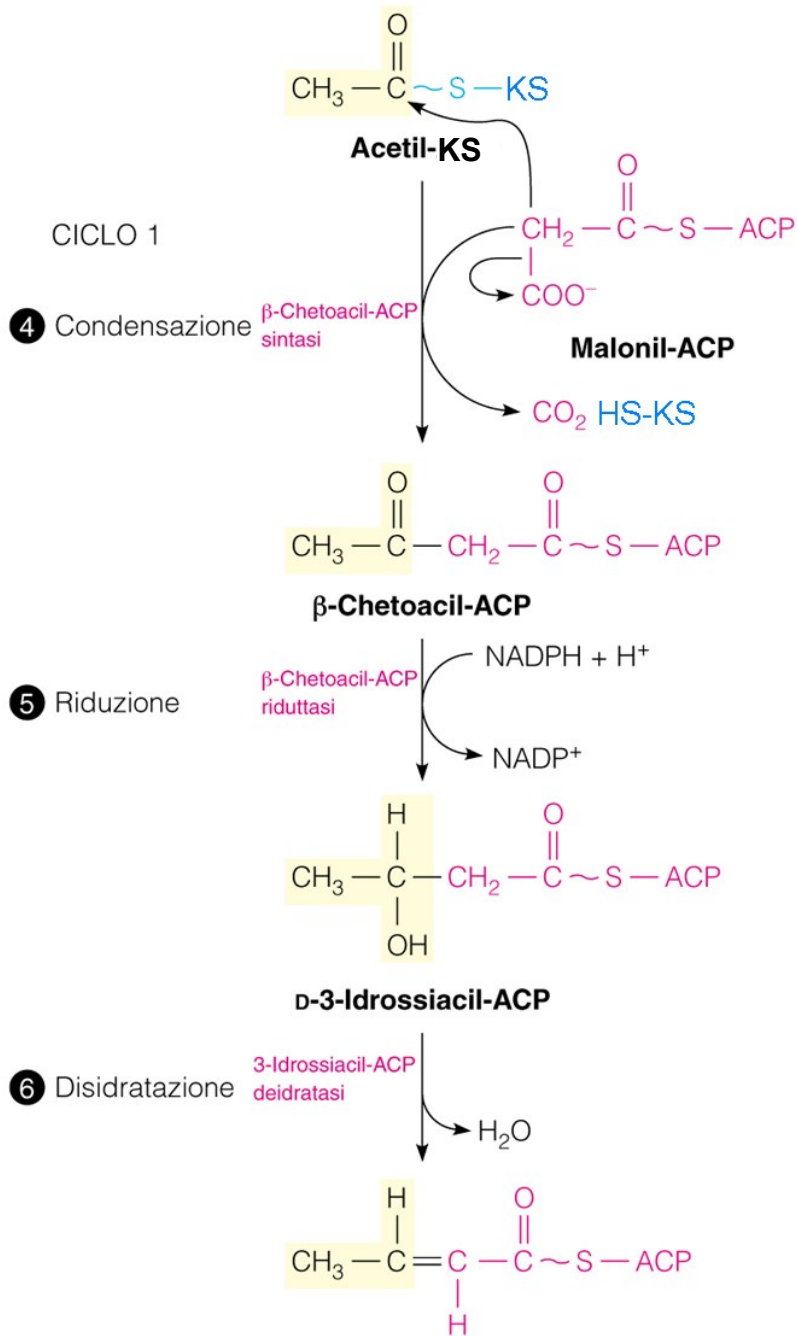


# COMPLESSO ENZIMATICO DELL'ACIDO GRASSO SINTASI

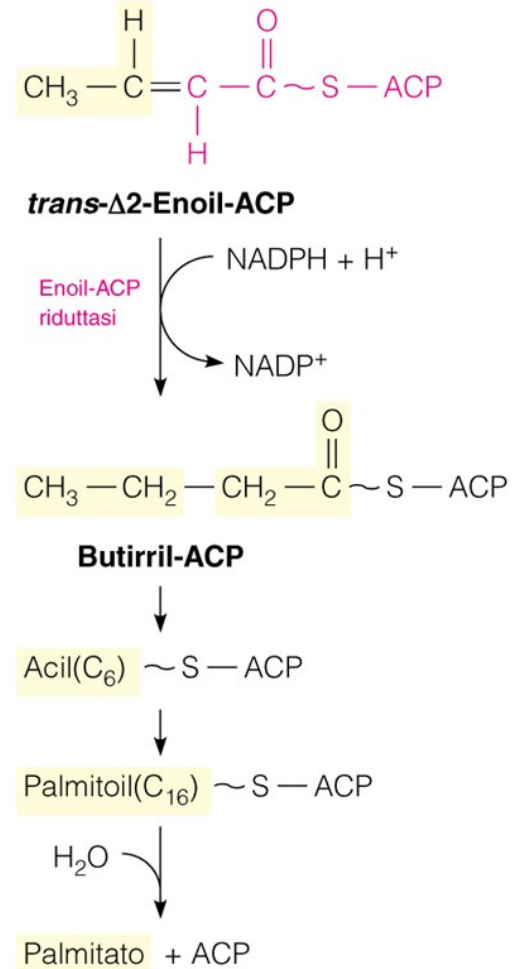


ACP: proteina trasportatrice di acili. C'è anche il dominio TE (tioesterasi) che rilascia il palmitato al termine della sintesi.



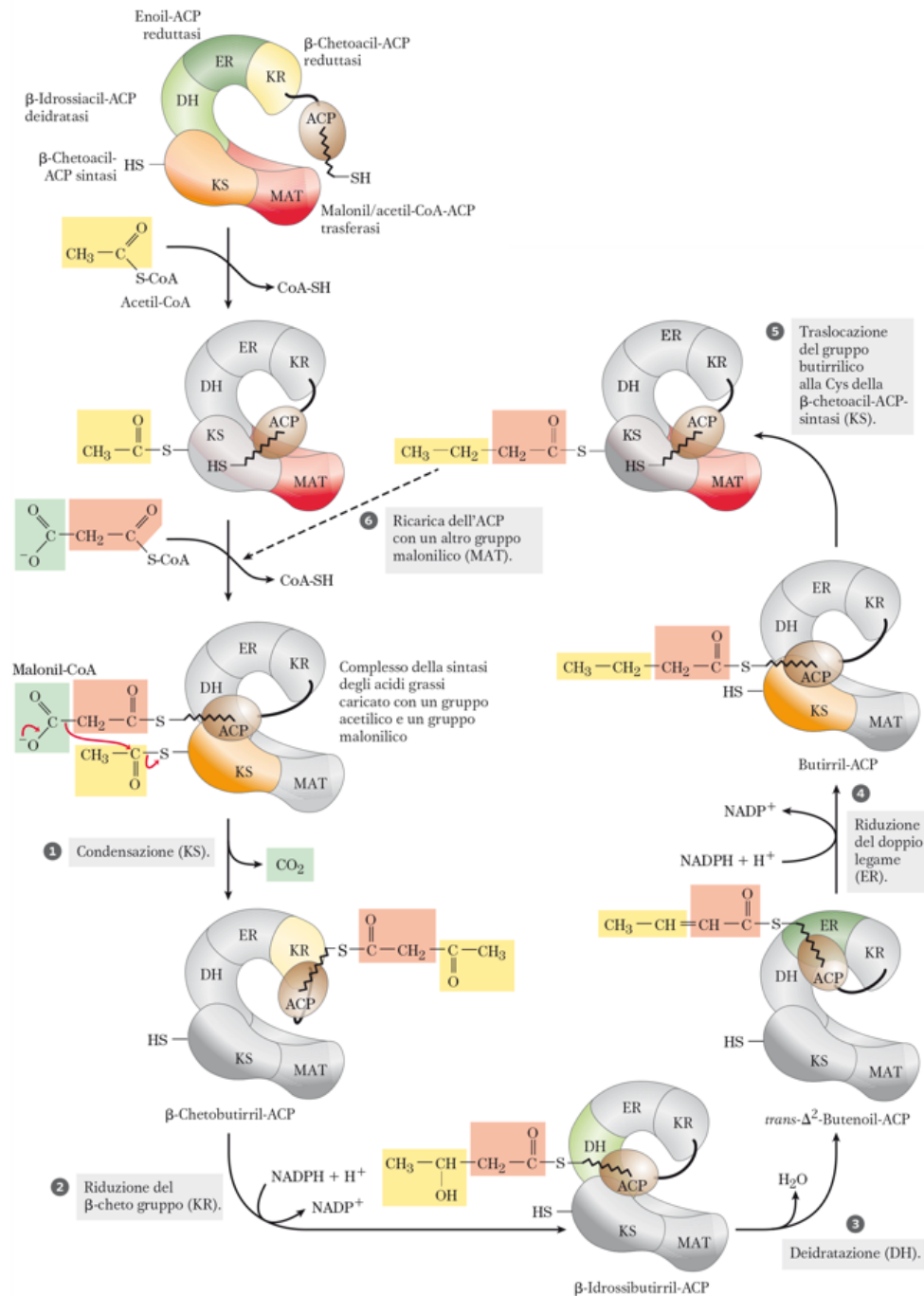


**7** Riduzione



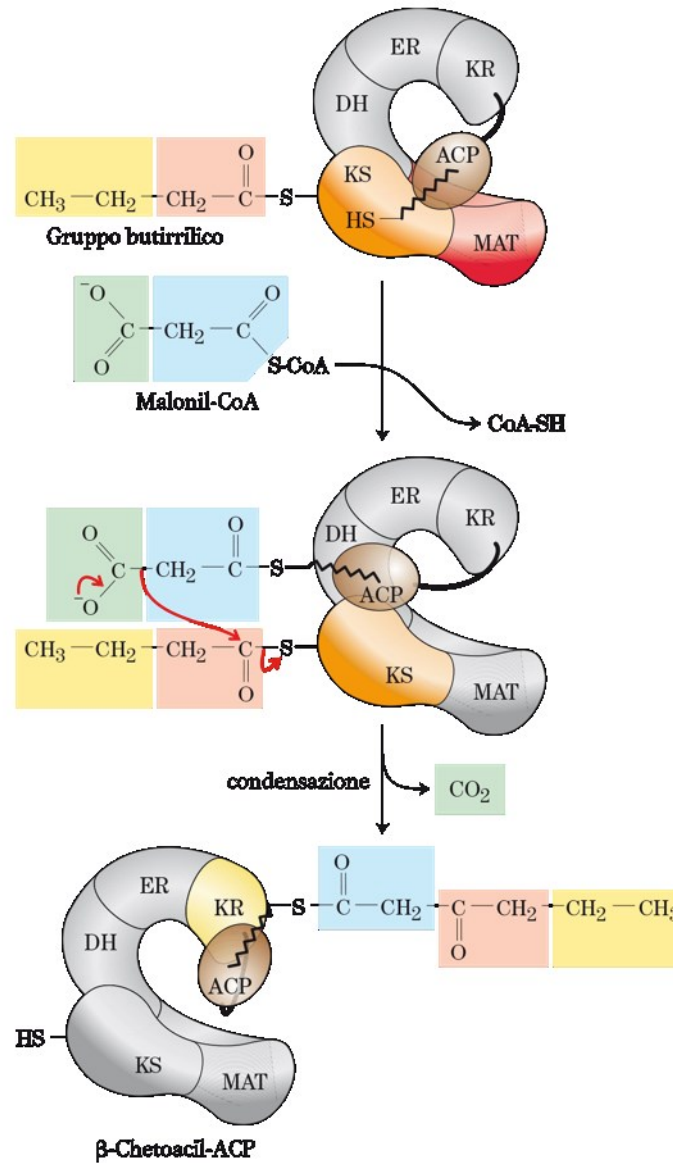
il butirril-ACP viene PRIMA trasferito su HS-KS e POI viene allungato

# Sintesi di palmitato

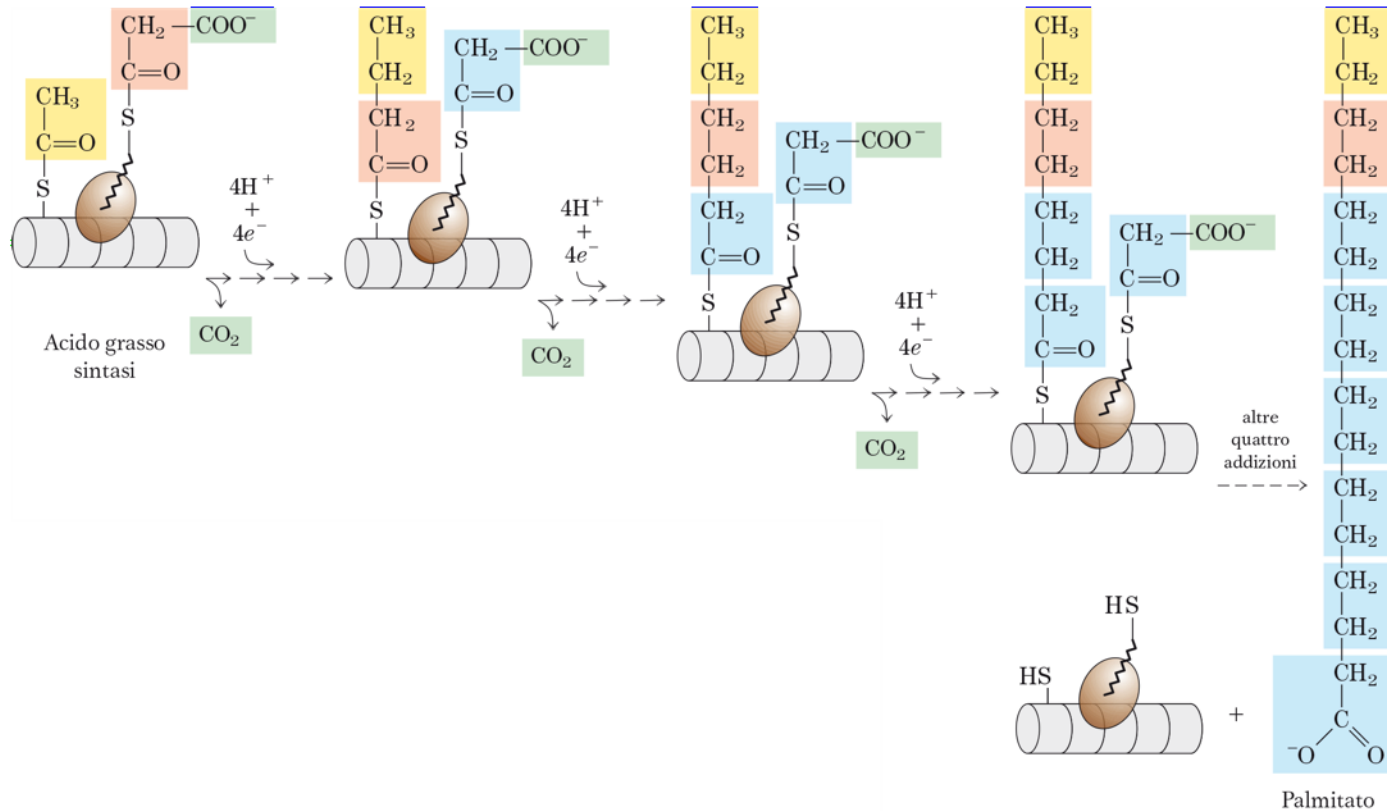




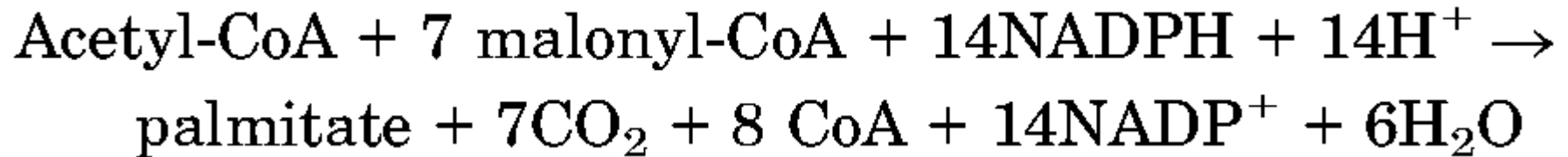
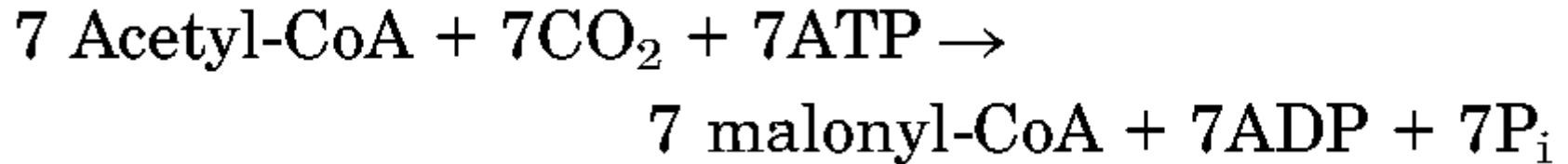
# Inizio del secondo ciclo delle reazioni del complesso dell'acido grasso sintasi



# SINTESI DI PALMITATO



## La biosintesi in genere si ferma al palmitato



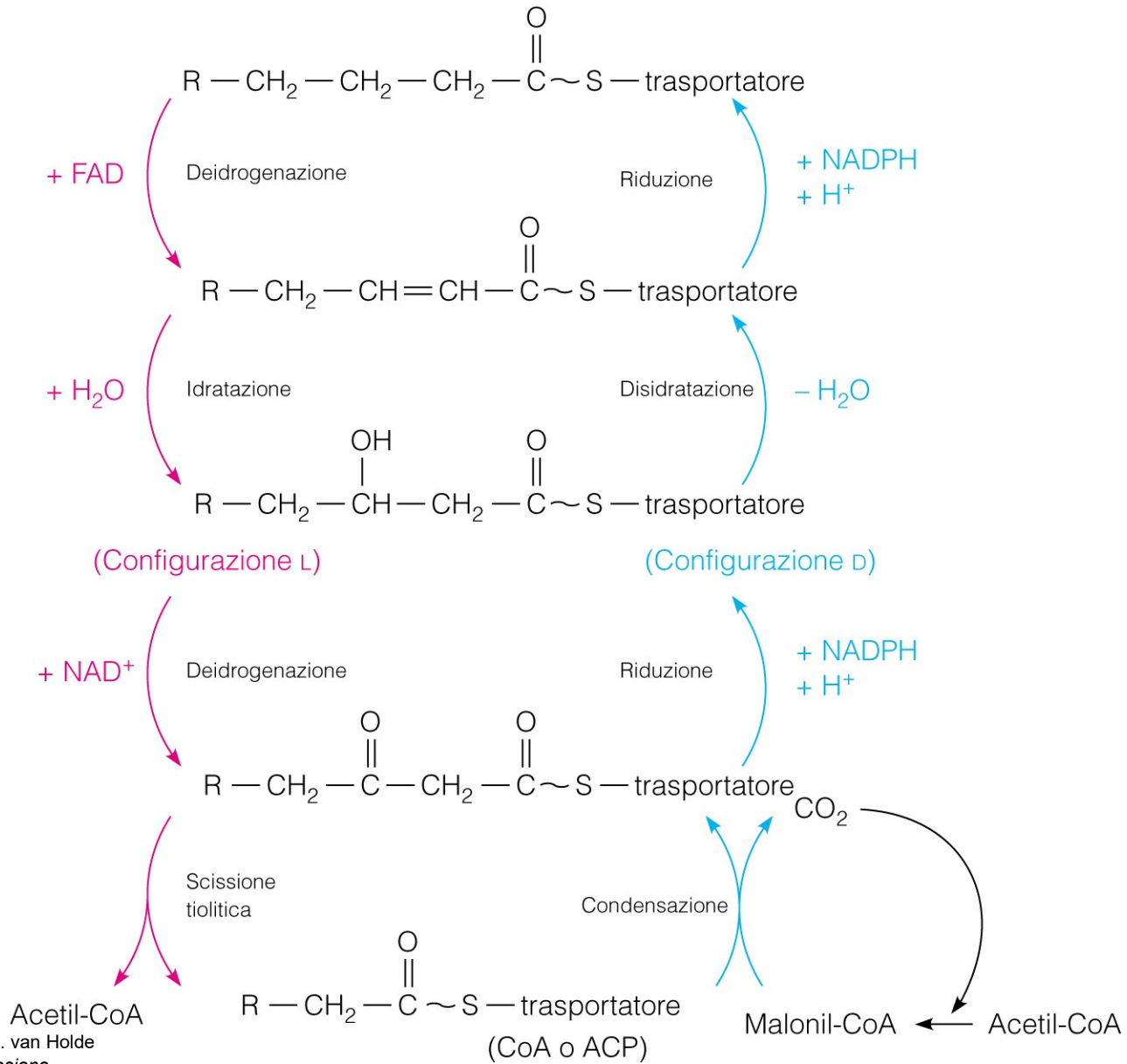
**Negli eucarioti non fotosintetici costo aggiuntivo dovuto al trasporto di acetil-CoA dai mitocondri al citosol (2 ATP per 1 Acetile)**

## Differenze fra la biosintesi e l'ossidazione dell'acido palmitico

	<i>Biosintesi</i>	<i>Ossidazione</i>
Localizzazione intracellulare	Citosol	Mitocondri
Trasportatore di gruppi acile	ACP	CoA
Forma unità a 2 atomi di C	Malonil-CoA	Acetil-CoA
Forma stereoisomerica del gruppo 3-idrossiacilico	D	L
Donatore o accettore di elettroni	NADPH	FAD, NAD <sup>+</sup>
CO <sub>2</sub> partecipa alle reazioni	Sì	No

Degradazione ossidativa

Sintesi



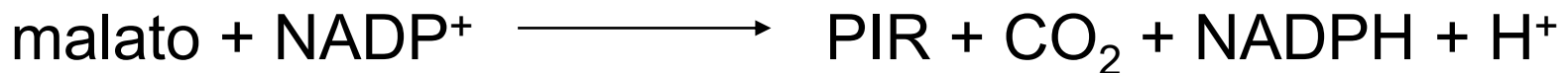
# ENERGIA PER LA BIOSINTESI DEGLI ACIDI GRASSI

ATP: per legare CO<sub>2</sub> a Acetil-CoA  
trasporto di Acetil-CoA al citosol dai mitocondri

NADPH: per ridurre i doppi legami

NADPH proviene da:

- Epatociti ed adipociti:
  - via dei pentosi fosfato
  - enzima malico



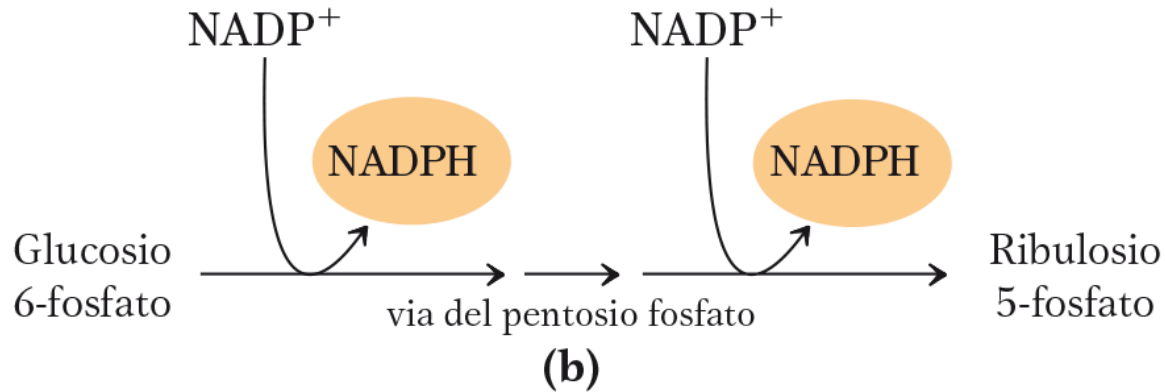
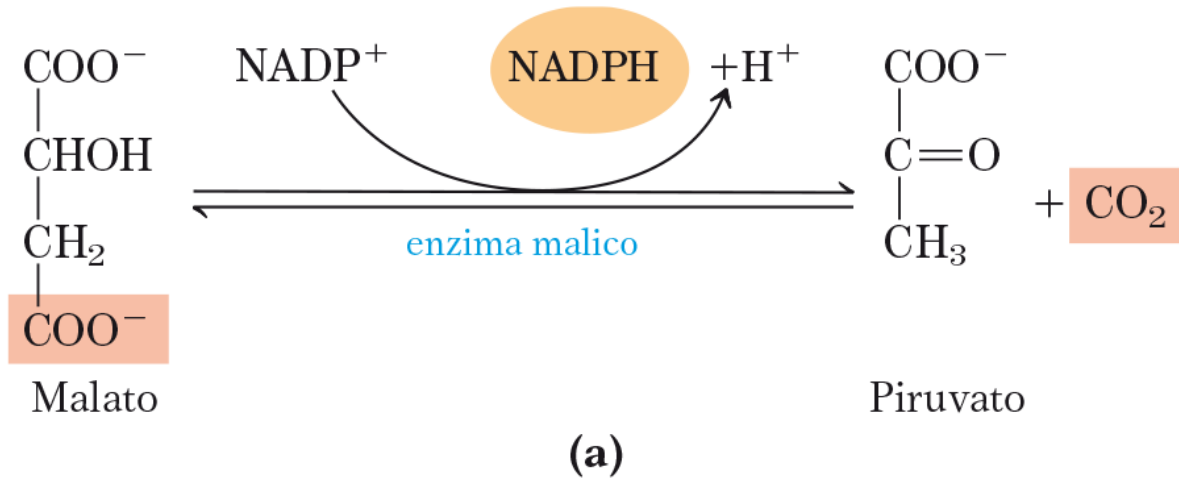
entrambe queste reazioni avvengono nel citosol dove

$$\text{NADPH}/\text{NADP}^+ = 75$$

$$\text{NADH}/\text{NAD}^+ = 8 \times 10^{-4}$$

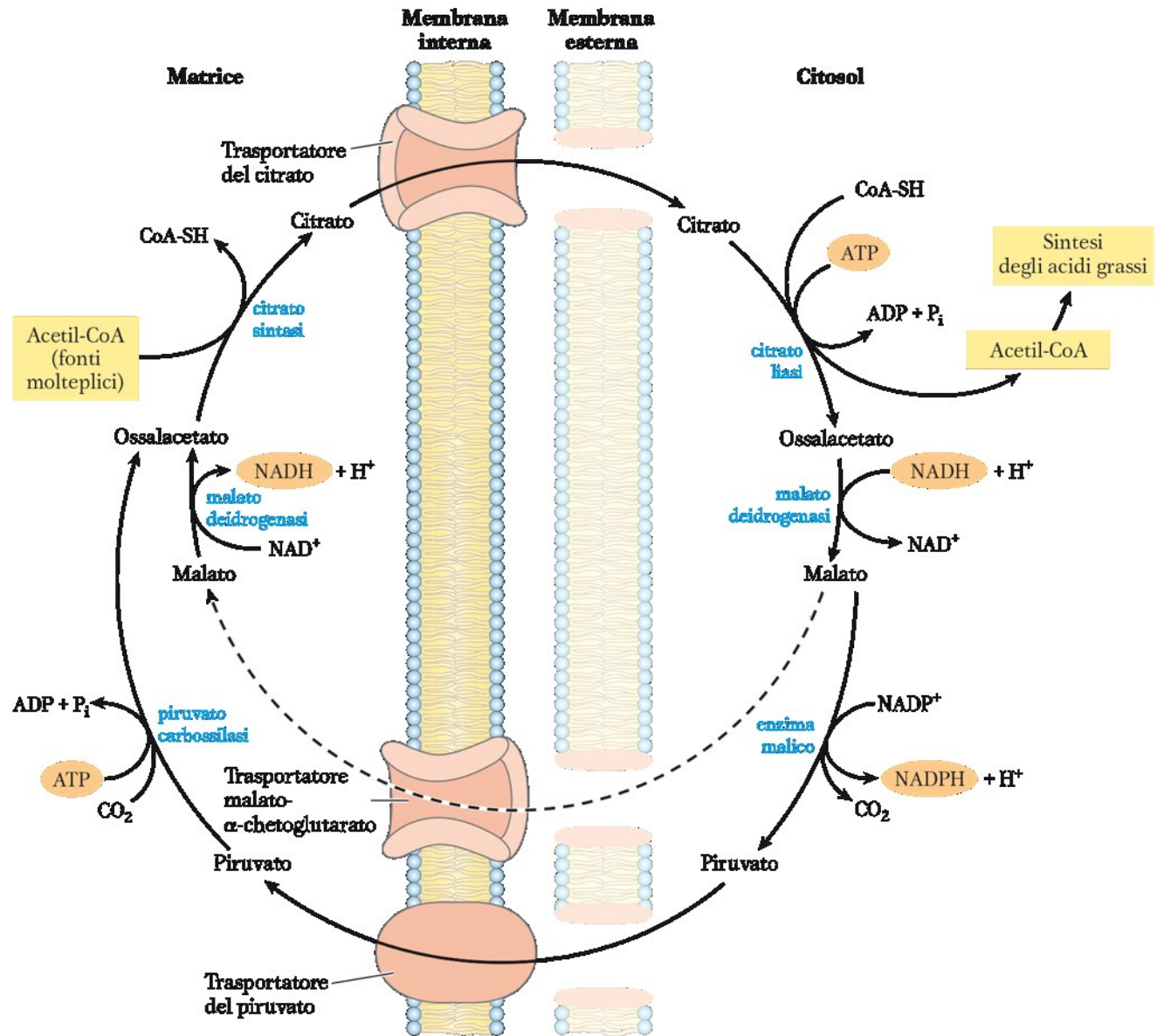
NADPH è molto adatto al suo ruolo di donatore di atomi di idrogeno.

# PRODUZIONE DI NADPH



# SISTEMA NAVETTA PER IL TRASPORTO DI ACETILI

Acetil-CoA per la sintesi degli acidi grassi deriva da piruvato (glicolisi) e amminoacidi. Acetil-CoA che deriva dalla ossidazione dei grassi NON è utilizzato per la biosintesi in quanto le due vie sono regolate in modo coordinato e complementare





# REGOLAZIONE

## acetil-CoA carbossilasi

Regolato mediante fosforilazione ad opera di una AMPK :

Enzima defosforilato: ATTIVO

Enzima fosforilato: INATTIVO

Regolazione allosterica

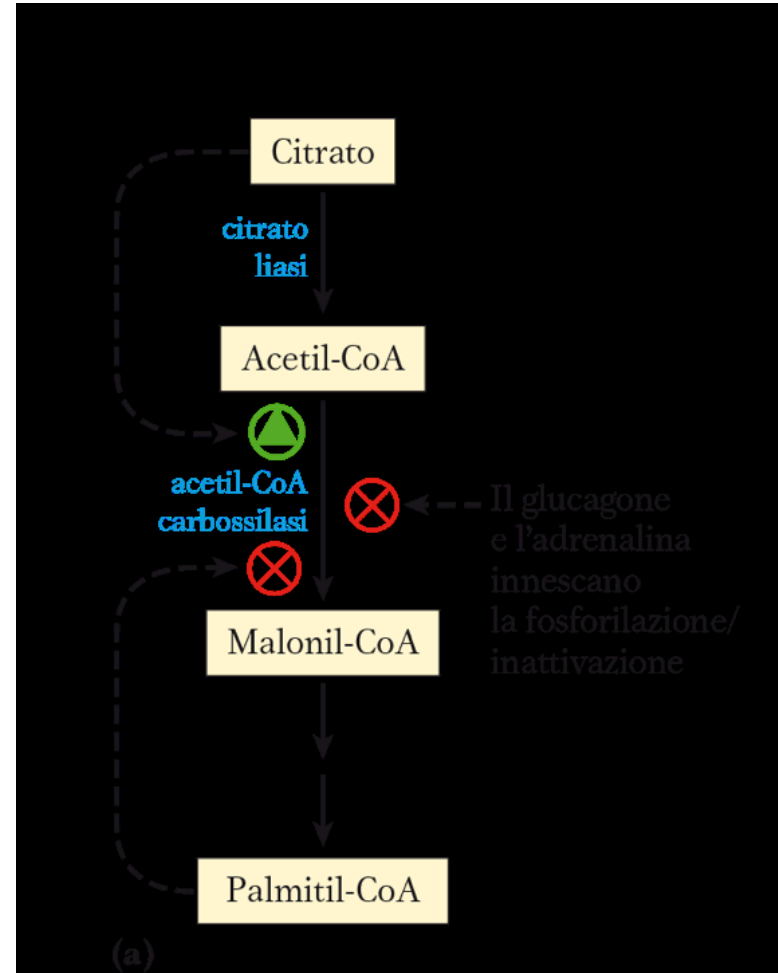
citrato: modulatore +

in sua assenza l'enzima è poco attivo.

Quando nei mitocondri [acetil-CoA] e [ATP] >>, citrato viene esportato nel citosol.

Citrato:

- 1) attiva l'acetil-CoA carbossilasi
- 2) porta acetil-CoA nel citosol.
- 3) inibisce PFK-1



# REGOLAZIONE

Palmitoil-CoA: modulatore negativo di ACC

È abbondante quando c'è un eccesso di biosintesi di ac. grassi  
Inibisce anche la traslocasi del citrato e la Glc-6P DH (via del pentoso fosfato)

Disponibilità di glicerolo fosfato

Glucagone e adrenalina sono responsabili della fosforilazione dell'enzima (sua inattivazione).

Il Malonil-CoA è l'inibitore della carnitina acil transferasi I, quindi inibisce la  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi. I due processi non avvengono simultaneamente.

# SINTESI DI ALTRI ACIDI GRASSI

L'acido palmitico è il precursore di altri acidi grassi a lunga catena

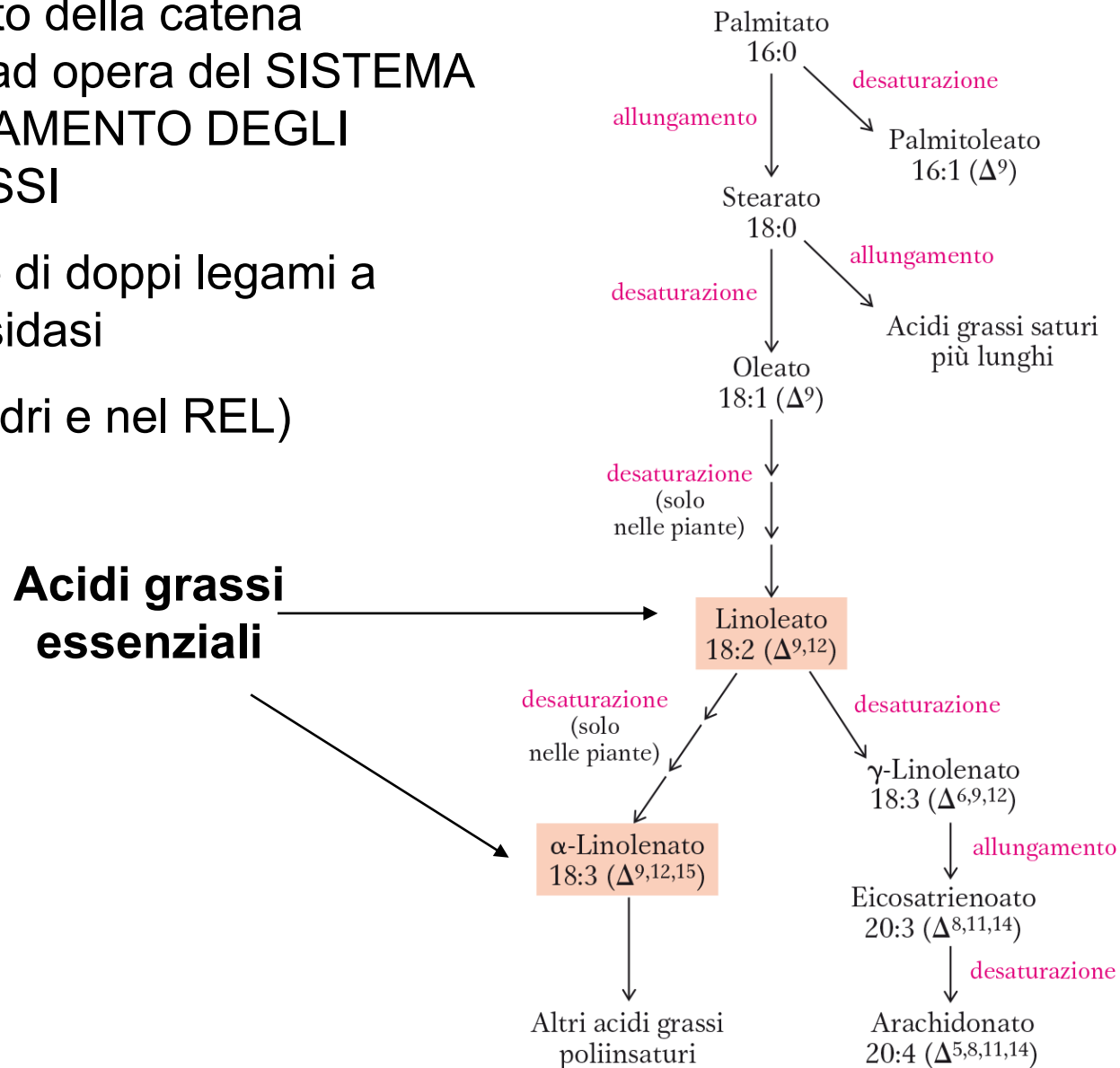
- 1) può venir allungato (es: acido stearico)
- 2) può venir introdotto un doppio legame cis in posizione  $\Delta 9$

Le cellule animali non sono in grado di inserire ulteriori doppi legami fra  $\Delta 9$  e l'estremità metile terminale delle catene.

acido linoleico ( $\Delta 9,12$ ) e acido linolenico ( $\Delta 9,12,15$ ) non possono venir sintetizzati dai mammiferi. Sono acidi grassi essenziali. Sono i precursori dell'acido arachidonico che a sua volta è il precursore di prostaglandine, trombossani e leucotrieni.

# Allungamento della catena carboniosa ad opera del SISTEMA DI ALLUNGAMENTO DEGLI ACIDI GRASSI

Introduzione di doppi legami a carico di ossidasi  
(nei mitocondri e nel REL)



# BIOSINTESI DEI TRIGLICERIDI

Destino degli acidi grassi sintetizzati o ingeriti:

- trigliceridi
- fosfolipidi e sfingolipidi

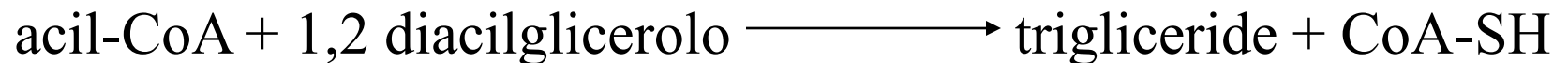
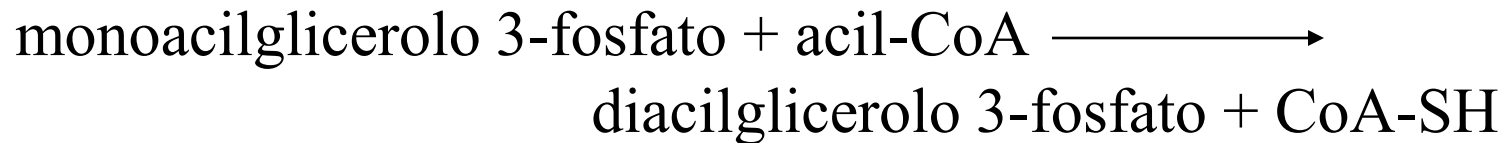
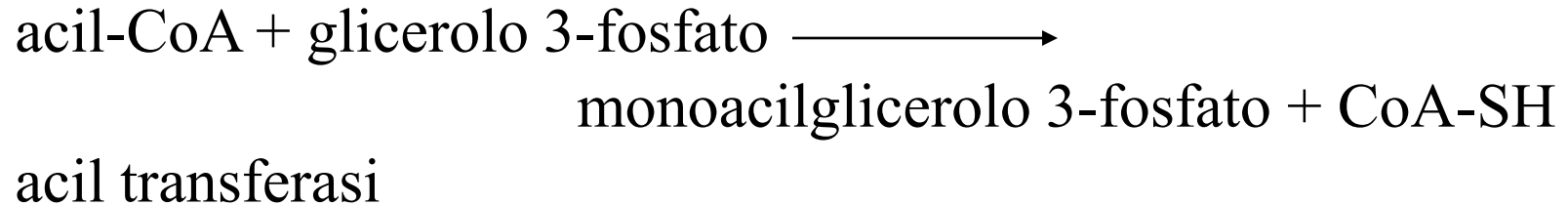
glicerolo  $\longrightarrow$  glicerolo 3-fosfato

acidi grassi  $\longrightarrow$  acil-CoA

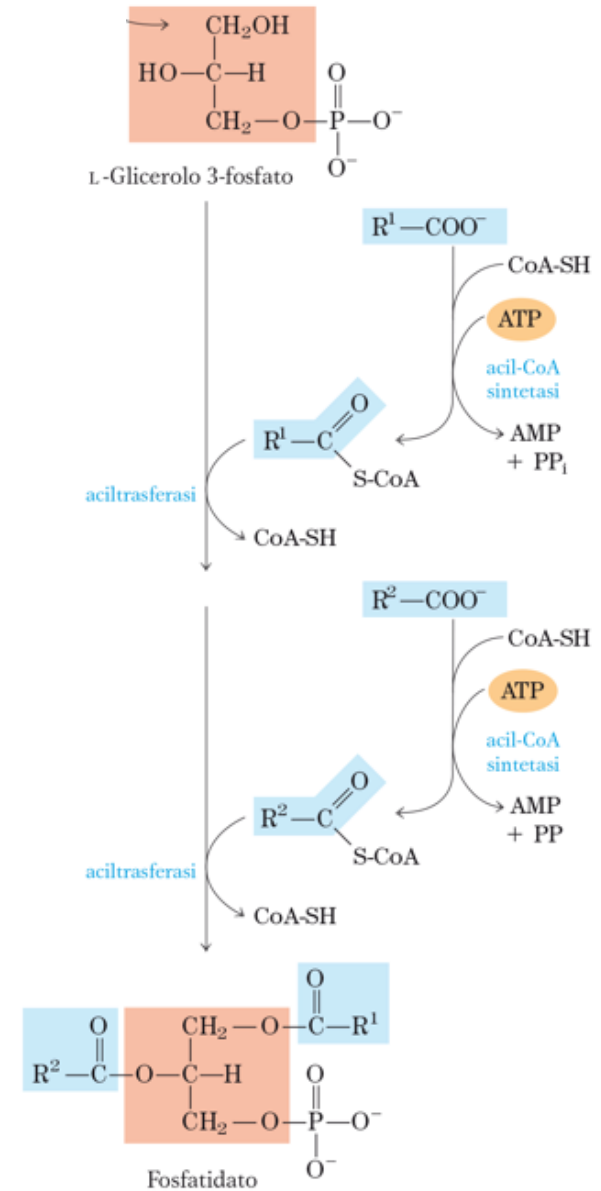
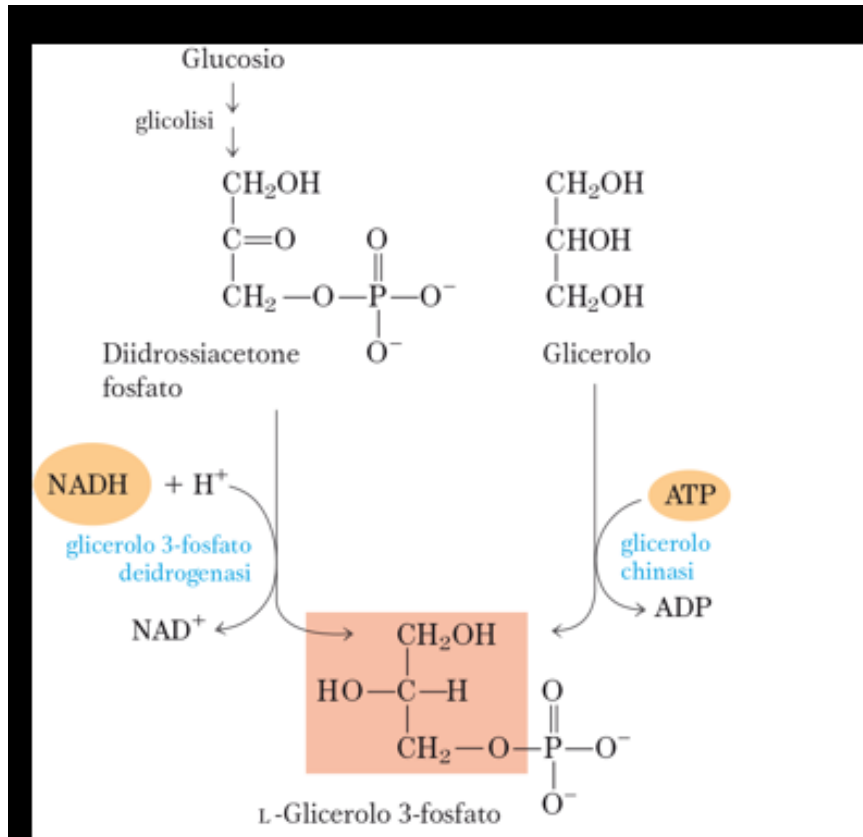
DHAP + NADH + H<sup>+</sup>  $\longrightarrow$  glicerolo 3-fosfato + NAD<sup>+</sup>  
glicerolo fosfato DH

Nel fegato e nel rene anche:

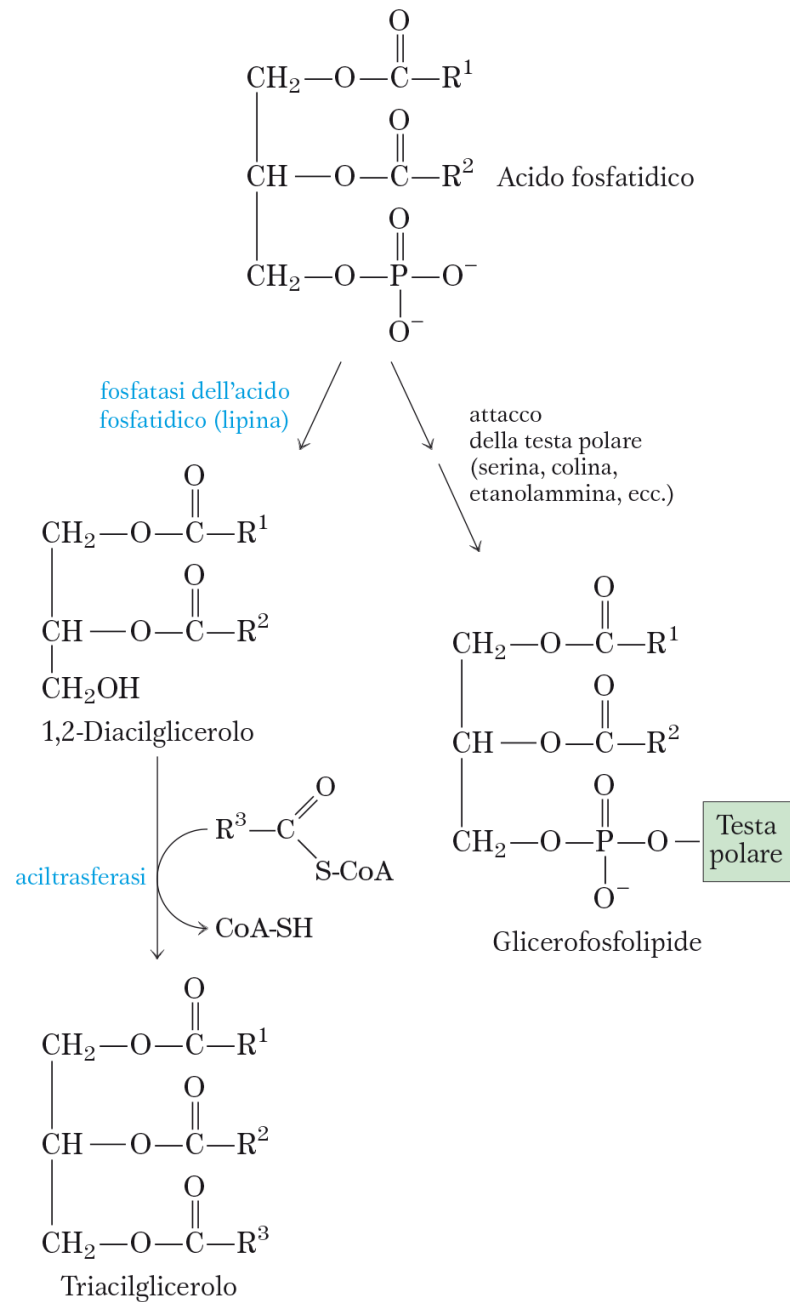
ATP + glicerolo  $\longrightarrow$  glicerolo 3-fosfato + ADP  
glicerolo chinasi



# SINTESI DI FOSFATIDATO



# SINTESI DI TRIACILGLICEROLI





# REGOLAZIONE

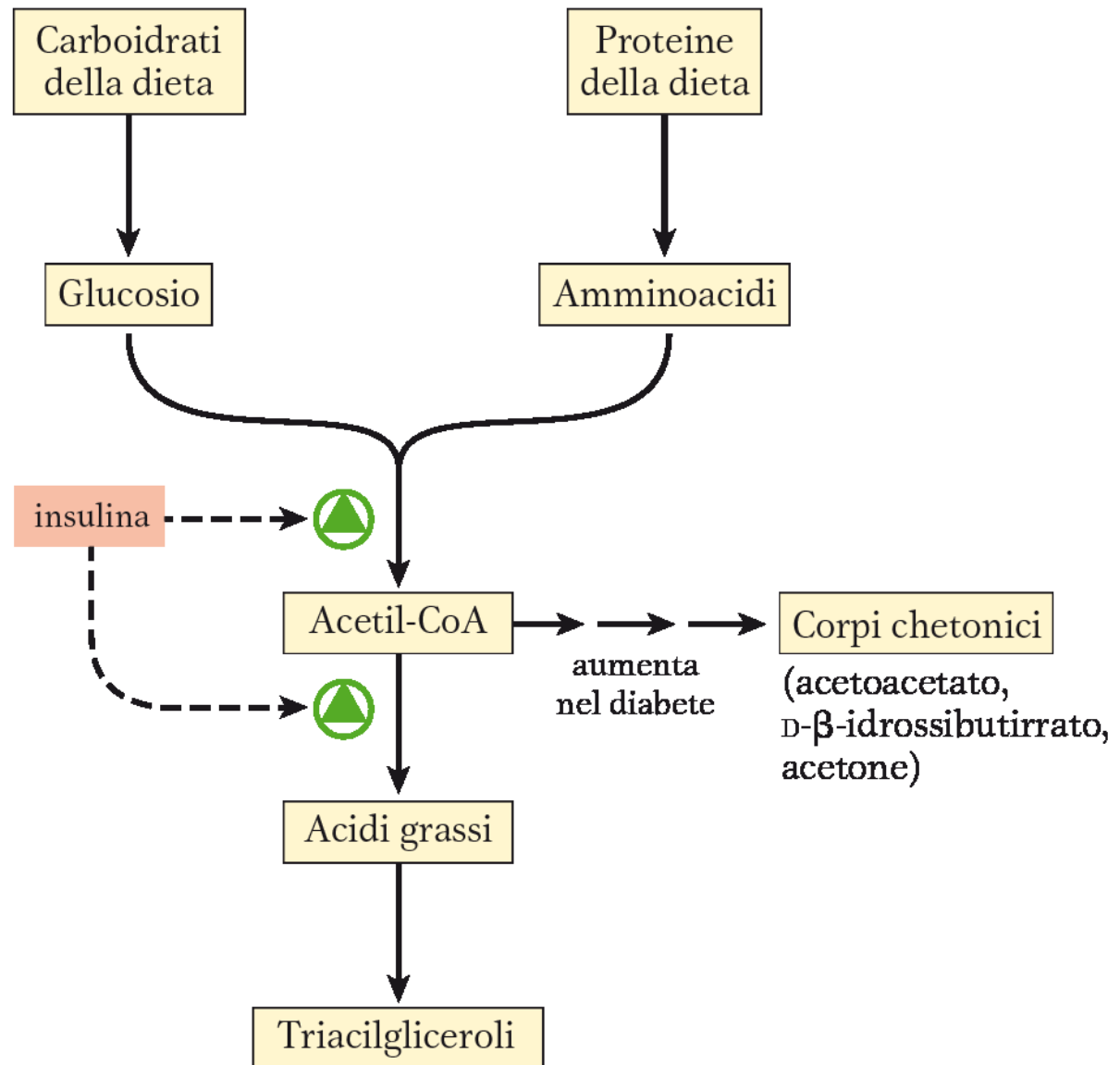
Ossidazione e biosintesi di trigliceridi avvengono contemporaneamente. Sono regolate in modo coordinato e complementare. La via favorita dipende dalle risorse metaboliche e dalle necessità del momento. Se nella dieta c'è un eccesso di carboidrati, grassi o proteine, si ha immagazzinamento di trigliceridi.

## **Controllo ormonale.**

Insulina facilita la conversione di carboidrati in trigliceridi

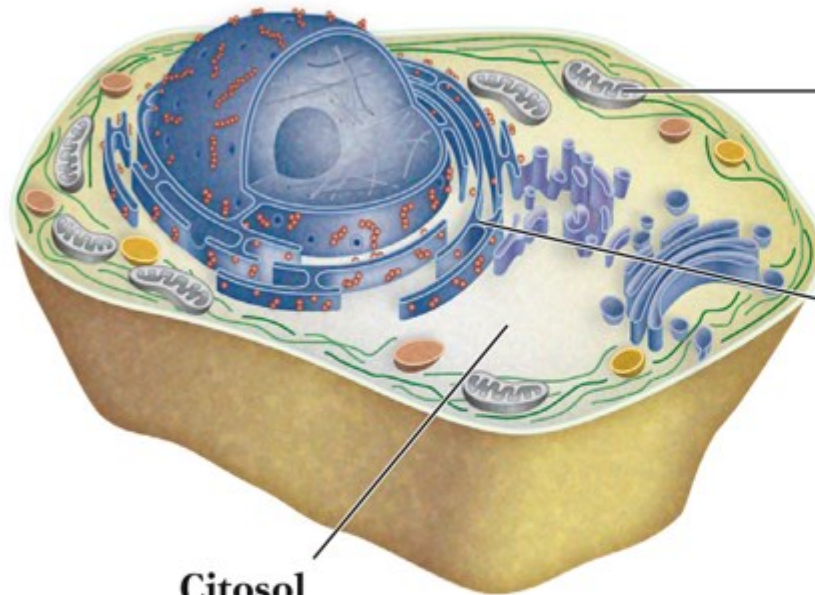
Glucagone e adrenalina stimolano il rilascio dei trigliceridi da parte del tessuto adiposo.

# REGOLAZIONE DELLA SINTESI DI TAG DA PARTE DELL'INSULINA



# LOCALIZZAZIONE SUBCELLULARE DEL METABOLISMO LIPIDICO

Cellule di animali, cellule di lievito



## Mitocondri

- Ossidazione degli acidi grassi
- Produzione di acetil-CoA
- Sintesi dei corpi chetonici
- Allungamento degli acidi grassi

## Reticolo endoplasmatico

- Sintesi dei fosfolipidi
- Sintesi degli steroli (tappe finali)
- Allungamento degli acidi grassi
- Insaturazione degli acidi grassi

## Citosol

- Produzione di NADPH (via del pentosio fosfato; enzima malico)
- Rapporto  $[NADPH]/[NADP^+]$  elevato
- Sintesi di isoprenoidi e di steroli (prime tappe)
- Sintesi degli acidi grassi