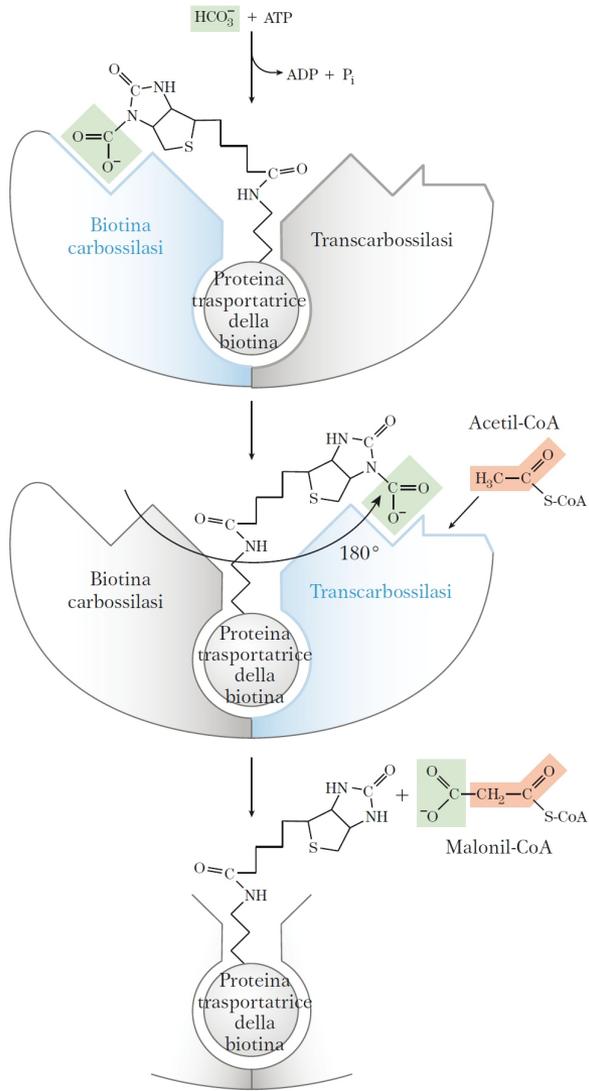
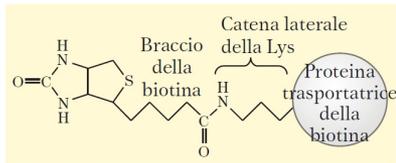


Biosintesi dei Lipidi

Fonte energetica e riserva
Costituenti membrane cellulari
Precursori pigmenti
Cofattori
Trasportatori
Ormoni
....

**Assimilati
con la dieta**

**Prodotti ex-novo
(anabolismo)**



Biosintesi dei lipidi:

Reazioni **endoergoniche** e riduttive (serve energia (ATP) e **potere riducente** (NADPH))

Nel **CITOPLASMA**

Tappe chiave:

- 1) Sintesi di **malonil-CoA**
- 2) **Allungamento** della catena carboniosa
- 3) Introduzione di **insaturazioni**

PRIMA TAPPA: Acetil-CoA Carbossilasi

Coenzima chiave è la Biotina che trasporta il gruppo carbossilico all'acetil-CoA producendo malonil-CoA. Bicarbonato deve essere attivato da ATP per essere trasferito (carbossifosfato - vedasi la reazione della piruvato carbossilasi per generare ossalacetato).

Biosintesi degli acidi grassi

Processo distinto dalla degradazione

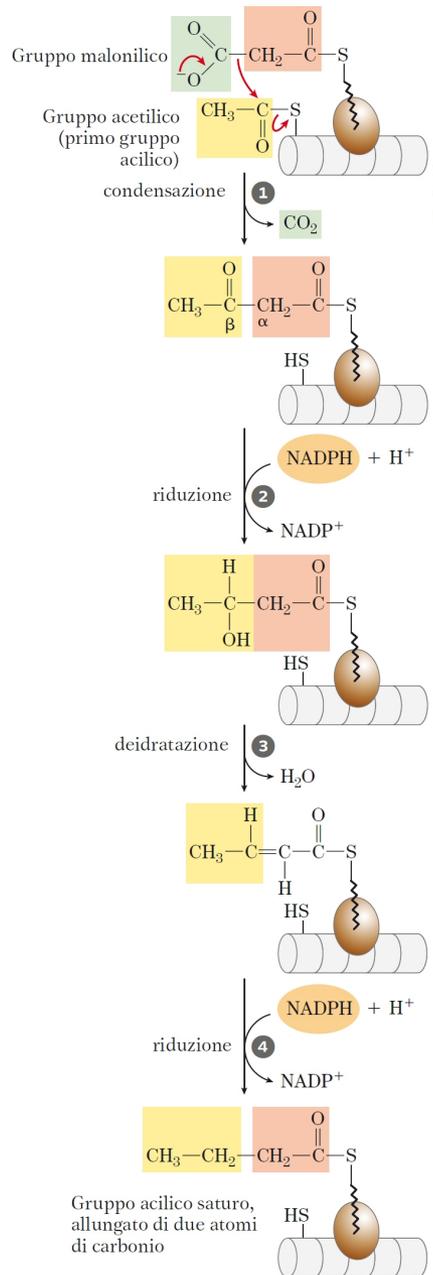
Utilizza una serie di enzimi diversi

Avviene nel citoplasma
E non nel mitocondrio

... ma...

Sostanzialmente segue la stessa
logica della degradazione in senso
inverso

Da gruppo carbonilico in posizione
beta => riduzione => deidratazione
=> riduzione

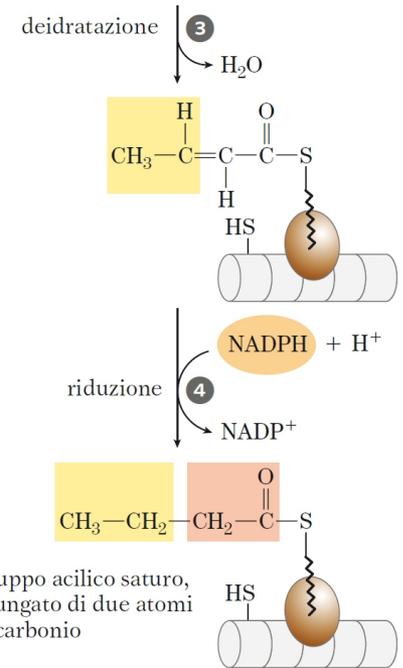
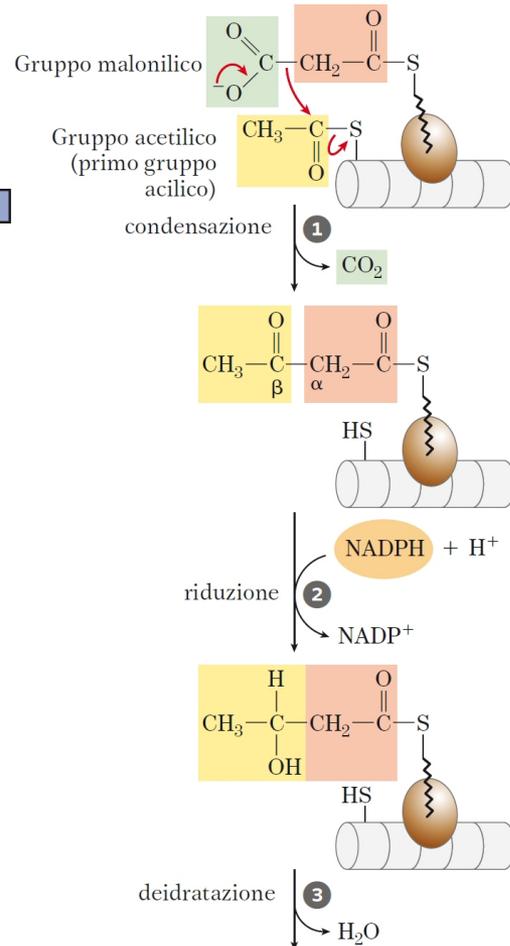
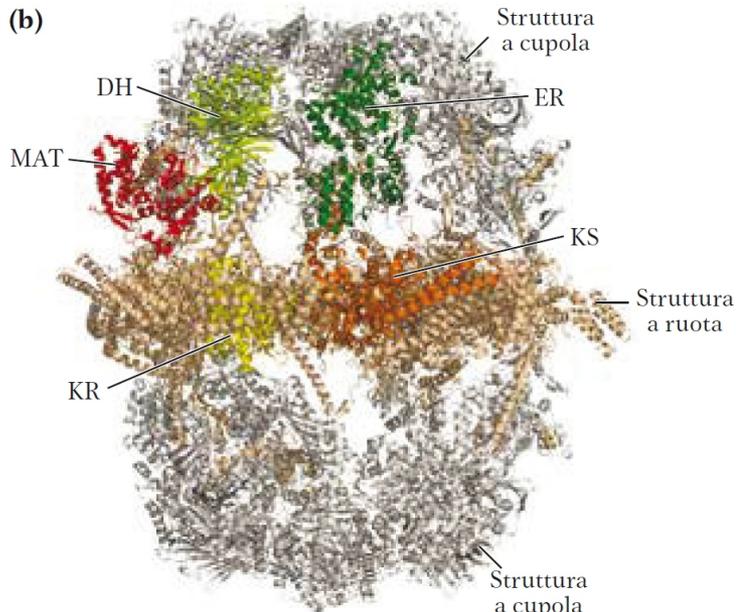
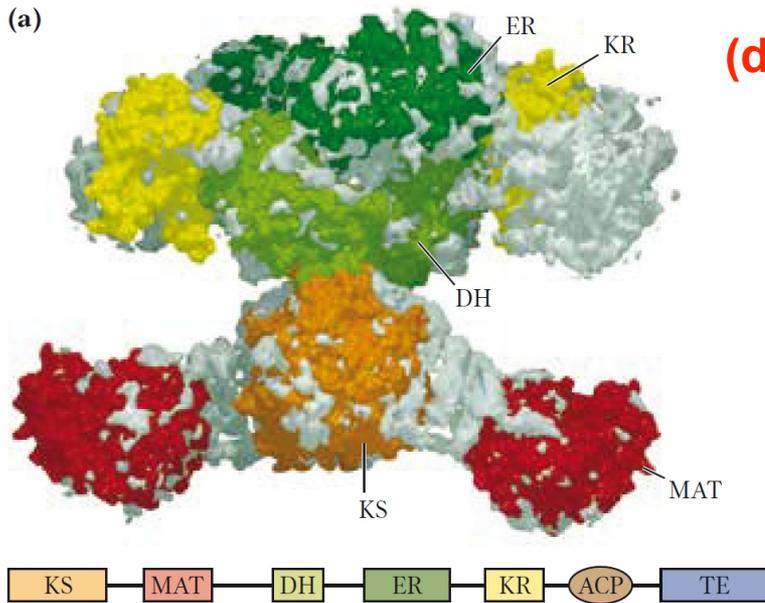


Acido grasso sintasi I (FAS I)

(dei vertebrati e funghi - proteina multifunzione
[FAS II piante e batteri proteine distinte])

Serie di 4 reazioni ripetute

Necessario l'apporto di potere riducente da parte del NADPH - Genera palmitato (16:0)



Domini della Acido Grasso Sintasi I (FAS I)



KS: Beta-chetoacil ACP sintasi (gruppo SH)

MAT: Malonil/acetil-CoA-ACP trasferasi

DH: Beta-idrossiacil-ACP deidratasi

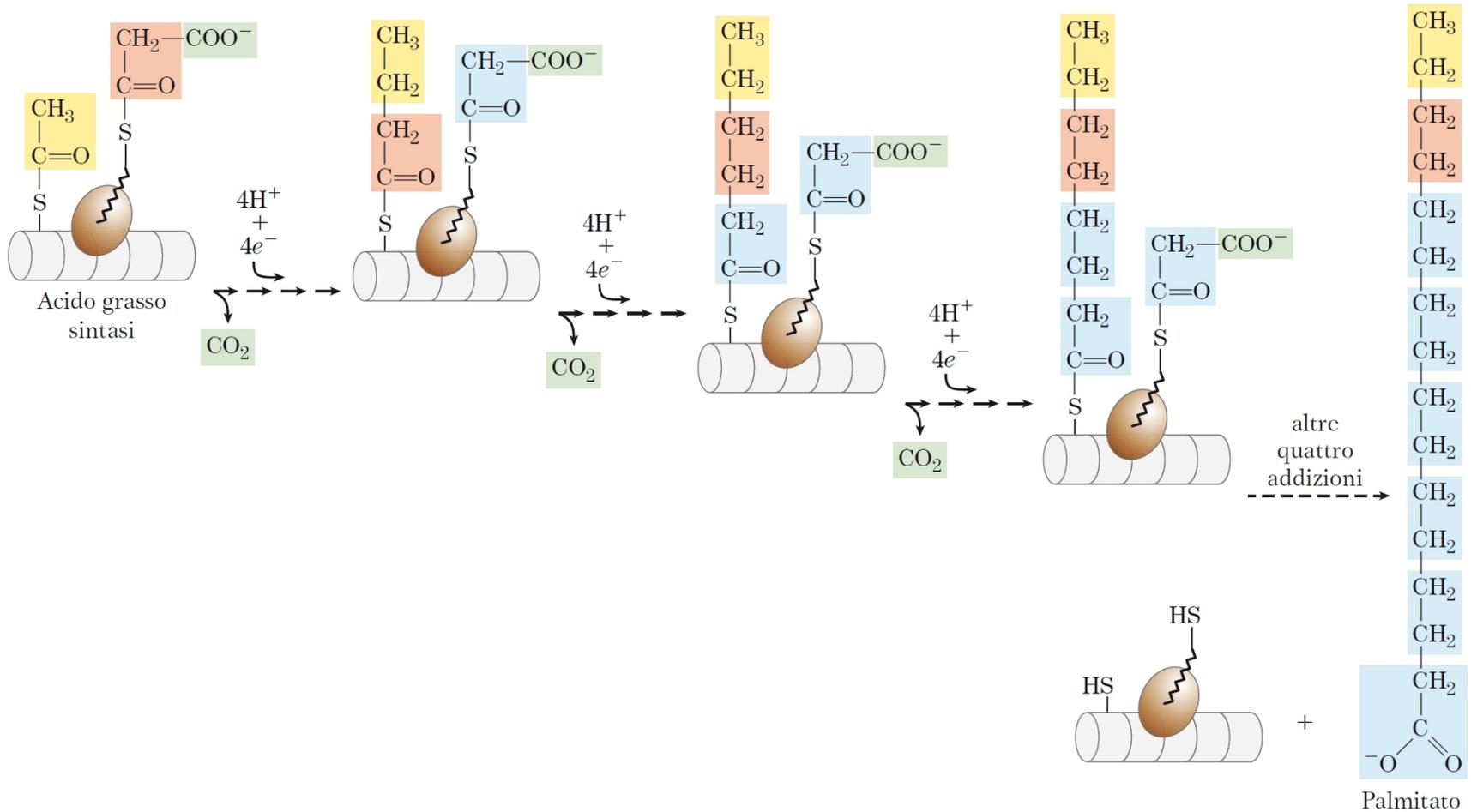
ER: Enoil-ACP reduttasi

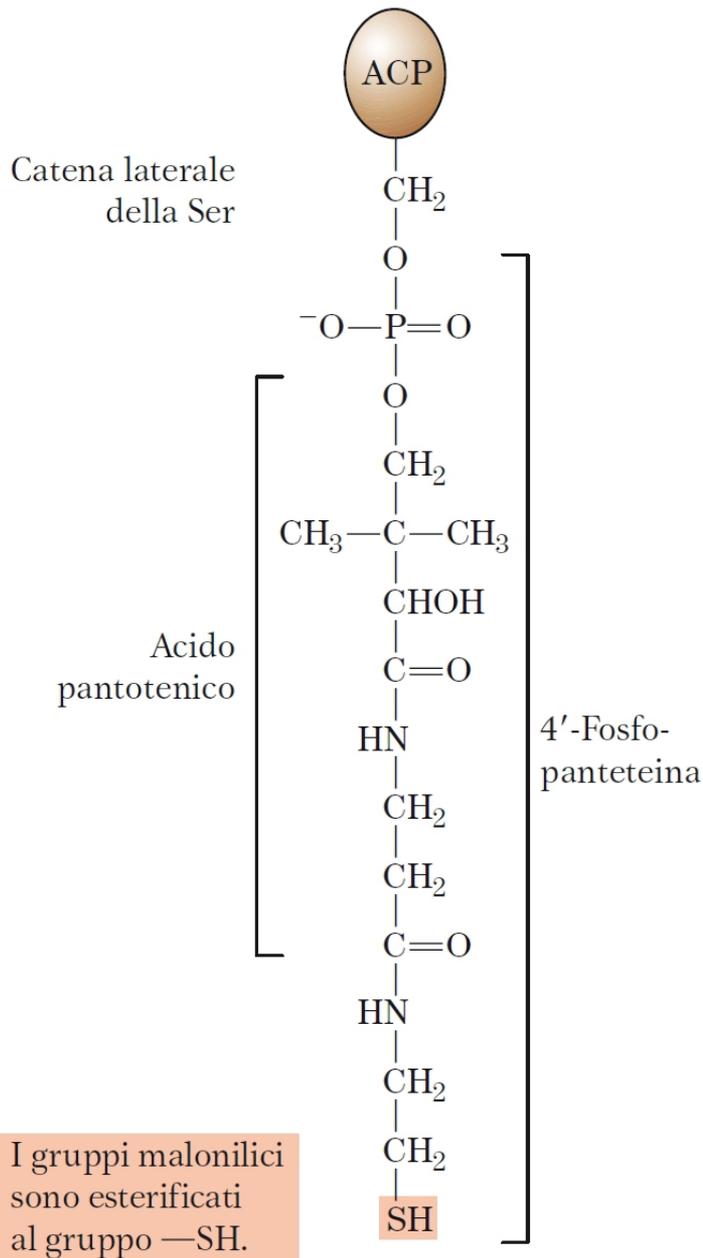
KR: Beta-chetoacil-ACP reduttasi

ACP: Acil Carrier Protein

TE: Tioesterasi (rilascio di Palmitato)

Sequenza per la sintesi di Palmitato (16:0)

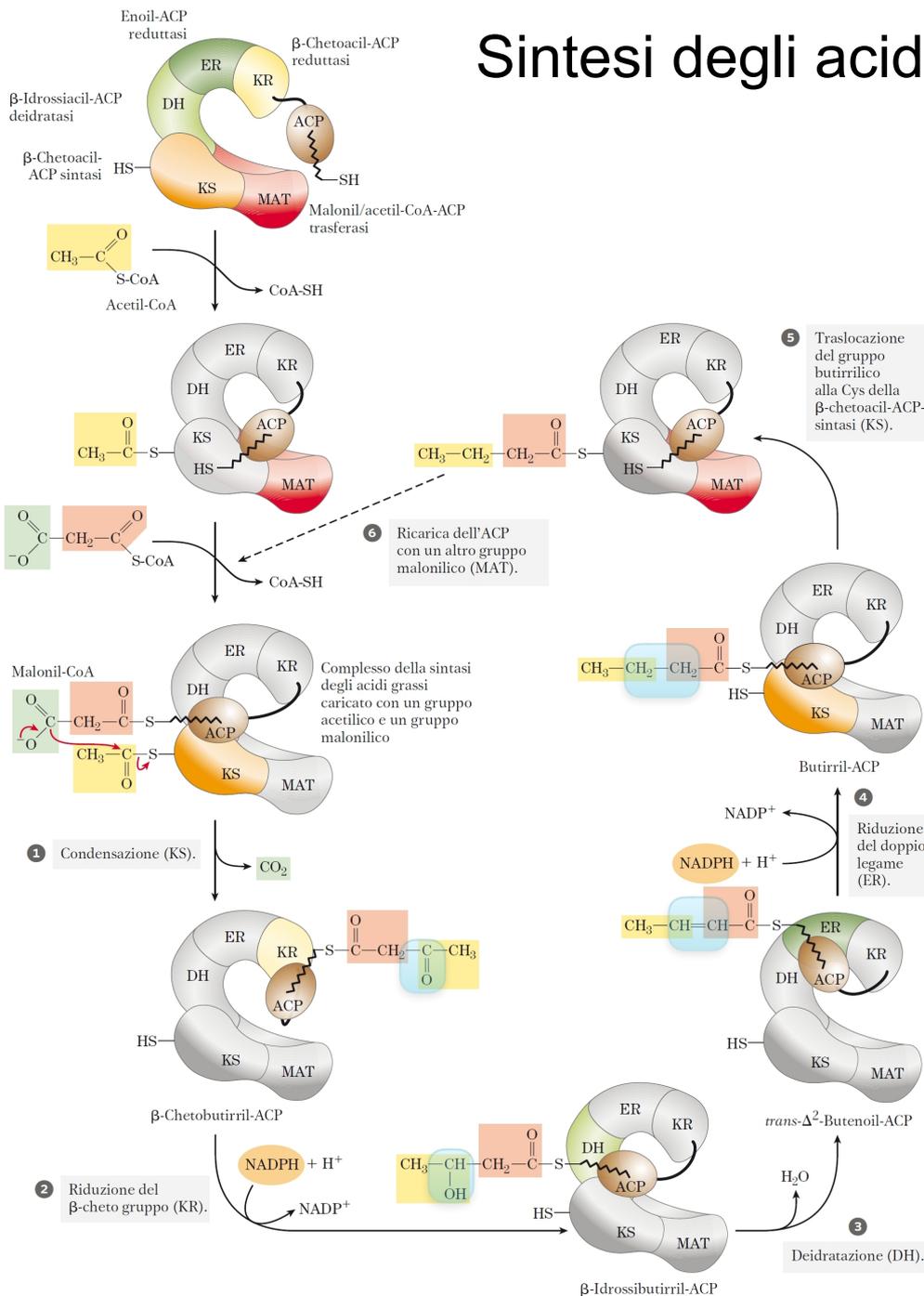




Acido Pantotenico (vitamina B5) è la base della **4' fosfopanteteina** (gruppo prostetico flessibile coinvolto nel posizionare la catena alchilica a livello dei vari domini catalitici della FAS I e legato al dominio **ACP (acil carrier protein)**).

Il **substrato** è legato **covalentemente** all'enzima e questo rende estremamente più efficiente la serie di reazioni che esso deve subire.

Sintesi degli acidi grassi: una visione d'insieme



Notare:

- Caricamento enzima con **Acetil-CoA** su ACP
(MAT: malonil/acetil-CoA-ACP trasferasi)
- trasferimento gruppo acetilico su KS
- Caricamento **Malonil-CoA** su ACP
(MAT: malonil/acetil-CoA-ACP trasferasi)
- Condensazione (KS)
(KS: Beta-chetoacil-ACP sintasi)
- Riduzione (KR)
(KR: beta-chetoacil-ACP reduttasi)
- Deidratazione (DH)
(DH: beta-idrossiacil-ACP deidratasi)
- Riduzione (ER)
(ER: enoil-ACP reduttasi)
- Traslocazione su KS
(MAT: malonil/acetil-CoA-ACP trasferasi)
- Ricarica con malonil-CoA (ACP)
(MAT: malonil/acetil-CoA-ACP trasferasi)

Sintesi degli acidi grassi: una visione d'insieme, seconda serie

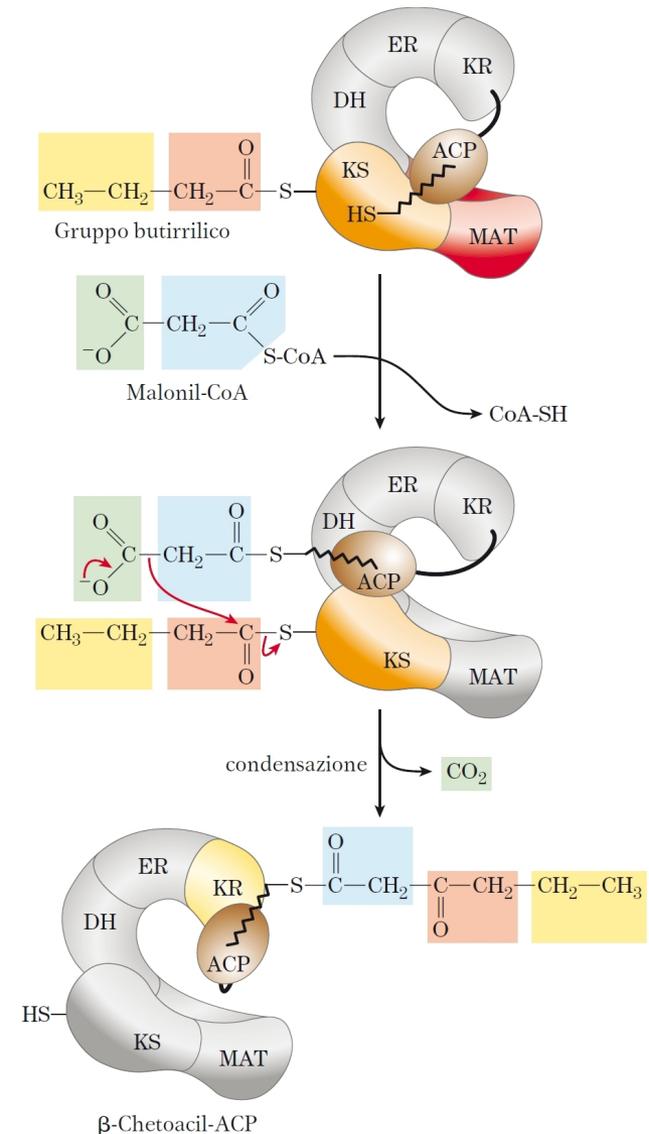
Malonil-CoA:

aggiunto a ACP

Dopo che il prodotto della prima serie di reazioni è stato spostato sul dominio KS

La serie di reazioni procede fino alla sintesi del **palmitato** (16:0).

A questo punto viene idrolizzato il legame tioestere (dominio TE - tioesterasi)

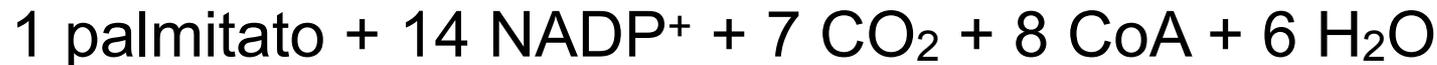


Reazione complessiva sintesi palmitato

Formazione malonil-CoA:



Serie di reazioni di allungamento:



Somma:



\Rightarrow



Separazione Anabolismo / Catabolismo

Citoplasma

Biosintesi:

Amminoacidi

Glucosio

Lipidi

Nucleotidi

Glicolisi

NADPH/NADP⁺ elevato

(via del pentosio fosfato e enzima malico)

NADH/NAD⁺ basso

(affinche glicolisi possa procedere)

Mitocondrio

Degradazione:

Amminoacidi

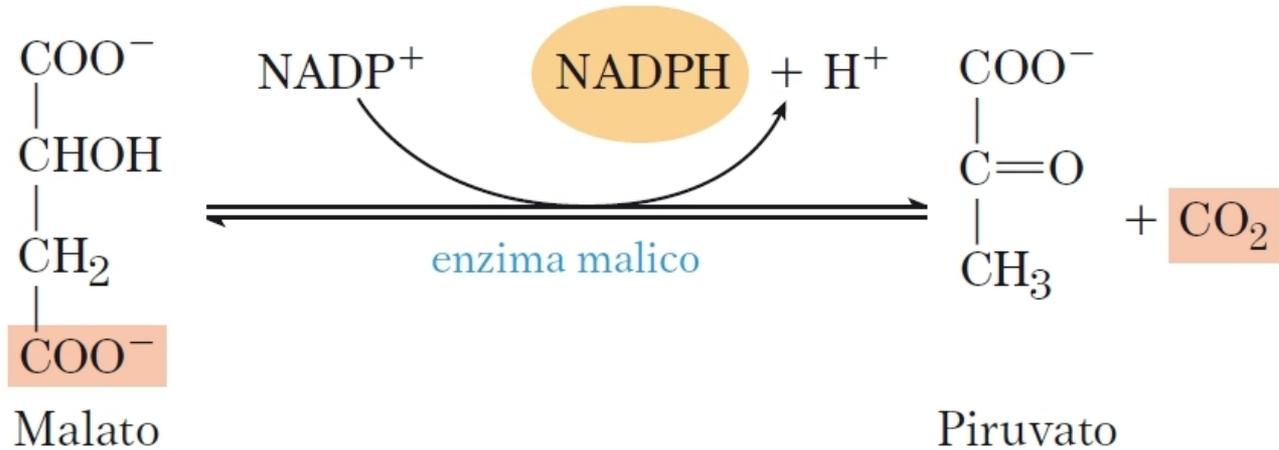
Lipidi

Ciclo di Krebs

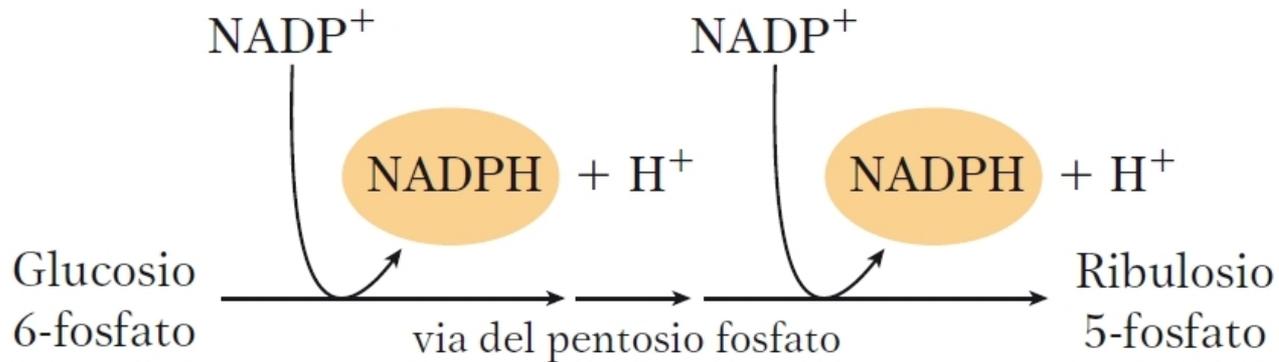
NADH/NAD⁺ elevato

Fosforilazione ossidativa

Da dove viene il potere riducente per la biosintesi dei lipidi



(a)

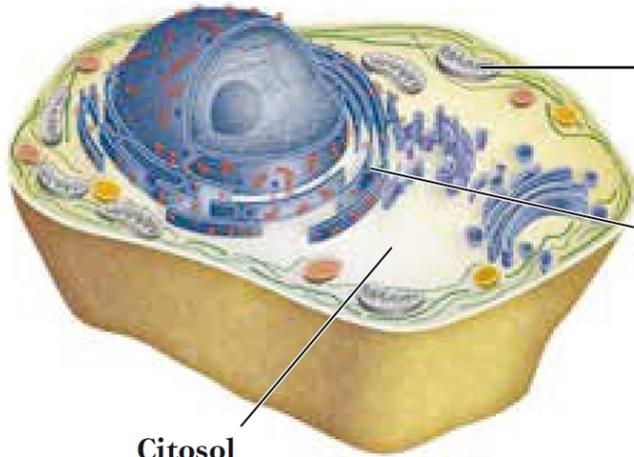


(b)

Enzima malico: coinvolto nel processo di export dell'acetyl-CoA

Sintesi Acidi Grassi (disponibilita di NADPH)

Cellule di animali, cellule di lievito



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

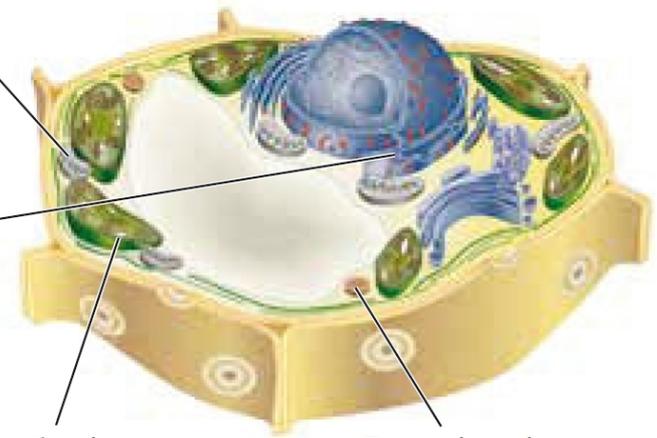
Mitocondri

- Non vi è ossidazione degli acidi grassi
- 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

Cellule delle piante



Cloroplasti

- Produzione di NADPH e di ATP
- Rapporto [NADPH]/[NADP⁺] elevato
- Sintesi degli acidi grassi

Perossisomi

- Ossidazione degli acidi grassi (\longrightarrow H₂O₂)
- Catalasi, perossidasi:
H₂O₂ \longrightarrow H₂O

Citosol

Cloroplasti

Sintesi Acidi Grassi Da Acetil-CoA

Proveniente da:

Glicolisi => Piruvato => Acetil-CoA
AA degradazione => intermedi ciclo di Krebs
AA degradazione => Acetil-CoA

!!!!

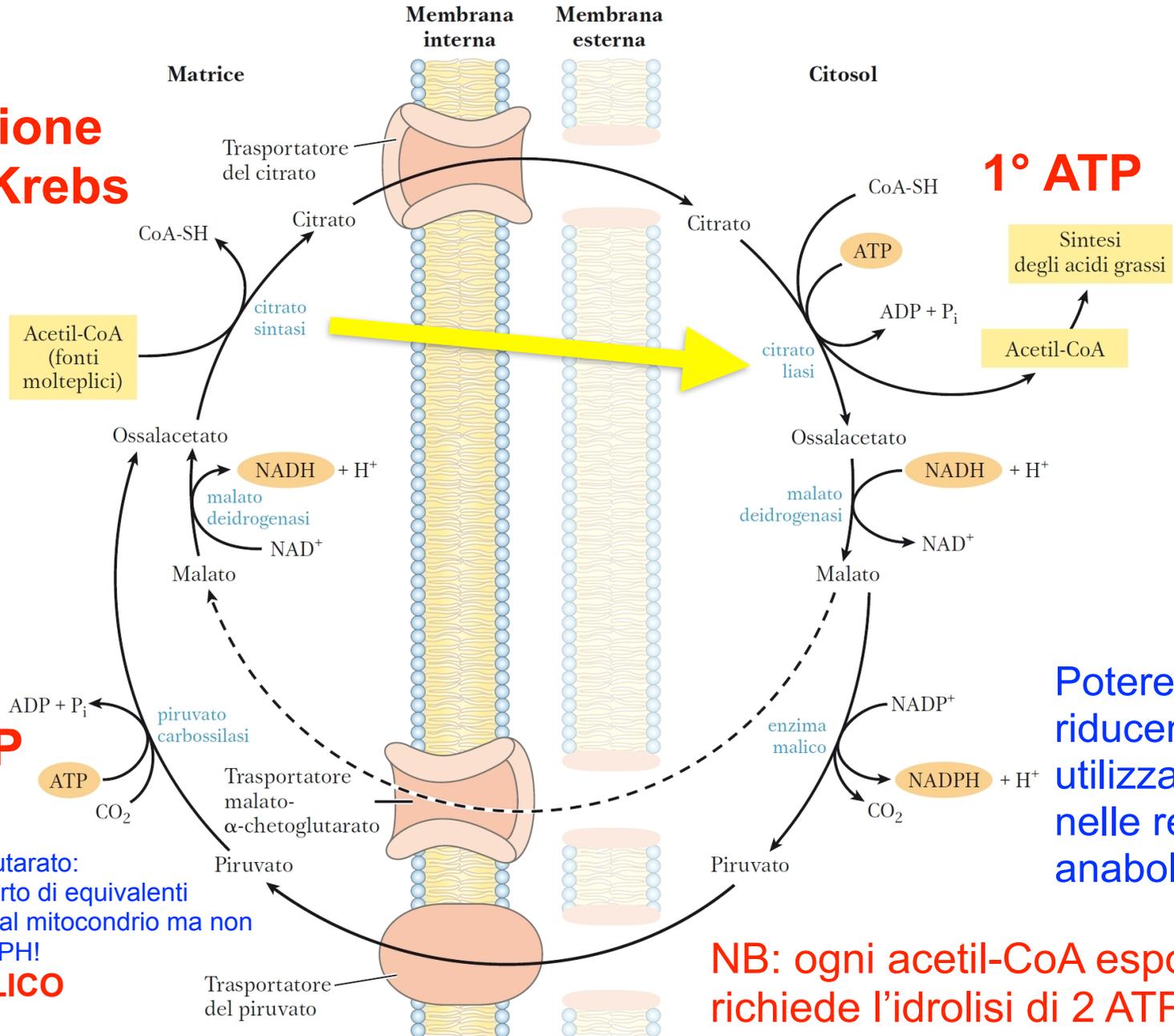
Non da degradazione Acidi grassi
Perché degradazione e biosintesi AG sono
Strettamente coordinate e regolate in modo che se procede una
l'altra si arresti

!!!!

**NB: Acetil-CoA prodotta dal catabolismo è Mitochondriale
=> ESPORTAZIONE**

Sistemi navetta per l'esportazione dell'acetil-CoA

1a reazione ciclo di Krebs



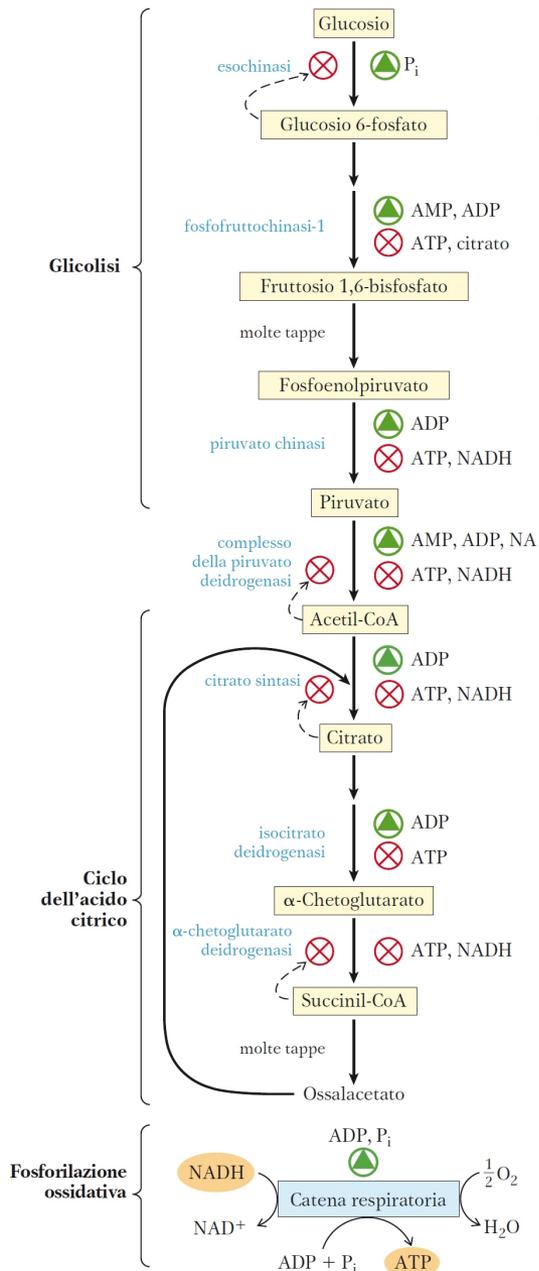
2° ATP

1° ATP

Potere riducente utilizzabile nelle reazioni anaboliche

NB: ogni acetil-CoA esportato richiede l'idrolisi di 2 ATP

Trasportatore Malato-alfa-chetoglutarato: Coinvolto nel trasporto di equivalenti riducenti dal citosol al mitocondrio ma non viene prodotto NADPH! => enzima MALICO



➔ Via del pentosio fosfato (NADPH)

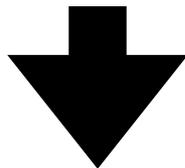
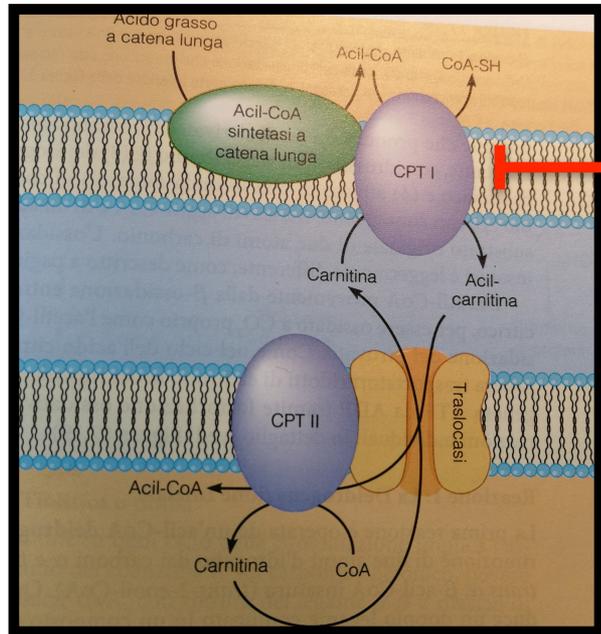
← Citrato

Inibitore della glicolisi, ma non blocca la formazione di glucosio 6P => via del pentosio fosfato può procedere => produzione di NADPH per la biosintesi degli acidi grassi.

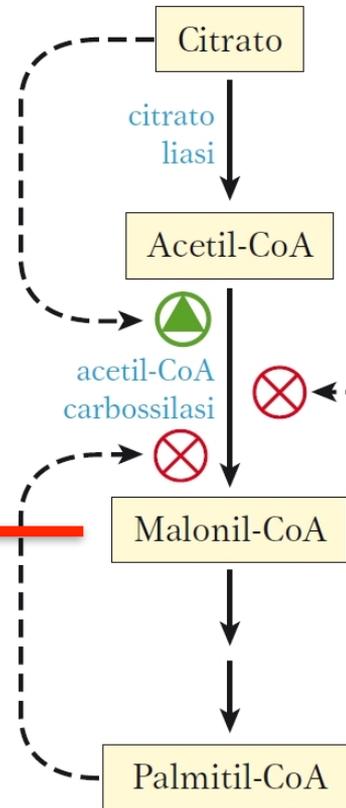
Citrato: metabolita estremamente importante nella coordinazione del metabolismo cellulare:
Glicolisi / Sintesi AG

Disponibilità: biosintesi
Carenza: glicolisi

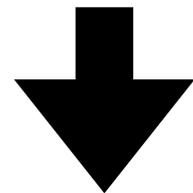
Interconnessione Sintesi/Degradazione acidi grassi



Degradazione acidi grassi



(a)



Biosintesi acidi grassi

Poca disponibilità energetica (glucosio) (Glucagone)

Il glucagone e l'adrenalina innescano la fosforilazione/inattivazione

Situazione emergenza (adrenalina)

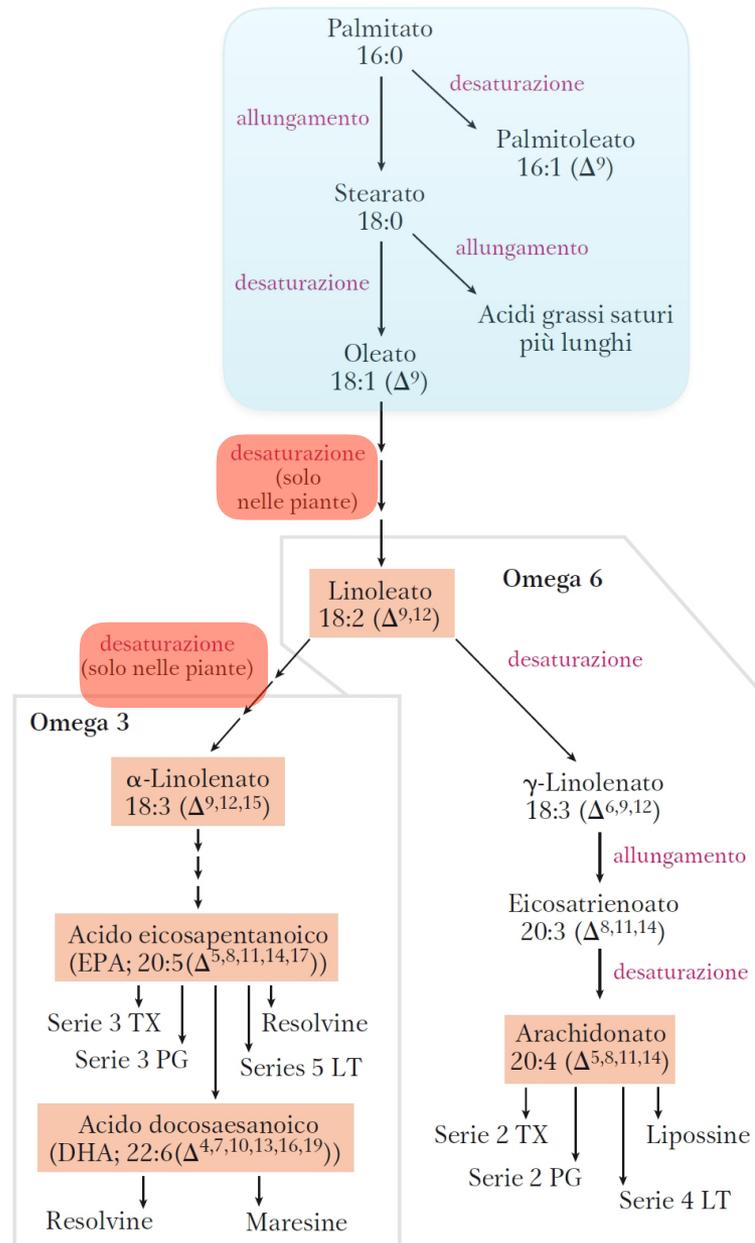
Blocco Biosintesi

Allungamento e desaturazione acidi grassi

Allungamento:
Reticolo endoplasmatico
(e mitocondri)

Linoleato e alfa-linolenato sono **essenziali** per l'uomo, devono essere assunti con la dieta perchè prodotti solo dai vegetali.

Nell'uomo non si ha una conversione efficace di alfa-linolenato in EPA e DHA => integrazione diretta con EPA e DHA.



Desaturazione
Mammiferi:

Reticolo endoplasmatico (fegato)

Possono introdurre insaturazioni tra il C9 e il C10, ma non dopo => 18:2 $\Delta^{9,12}$ (**linoleato**) e 18:2 $\Delta^{9,12,15}$ (**alfa-linolenato**) non sono sintetizzabili,

Ma una volta assimilati possono essere allungati per dare origine ad importanti acidi grassi polinsaturi, in particolare della famiglia omega-3 (i.e. **EPA e DHA**) e omega-6 (i.e. **Arachidonato**).

Possono ovviamente essere introdotte insaturazioni prima del C9.