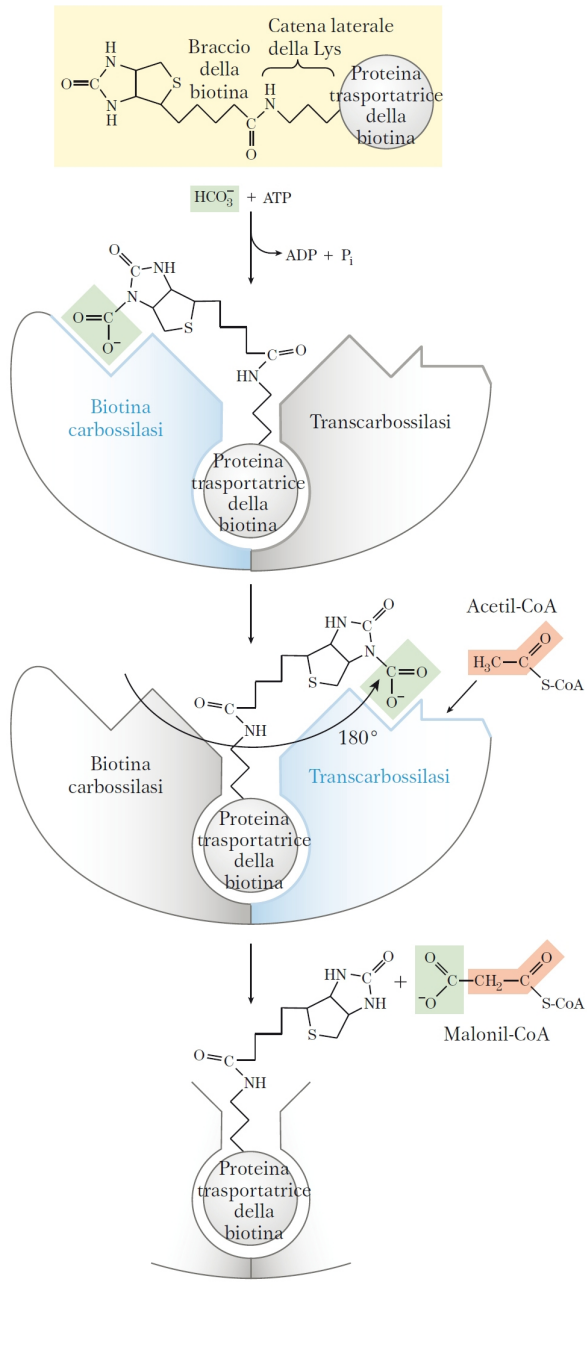


# Biosintesi dei Lipidi

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

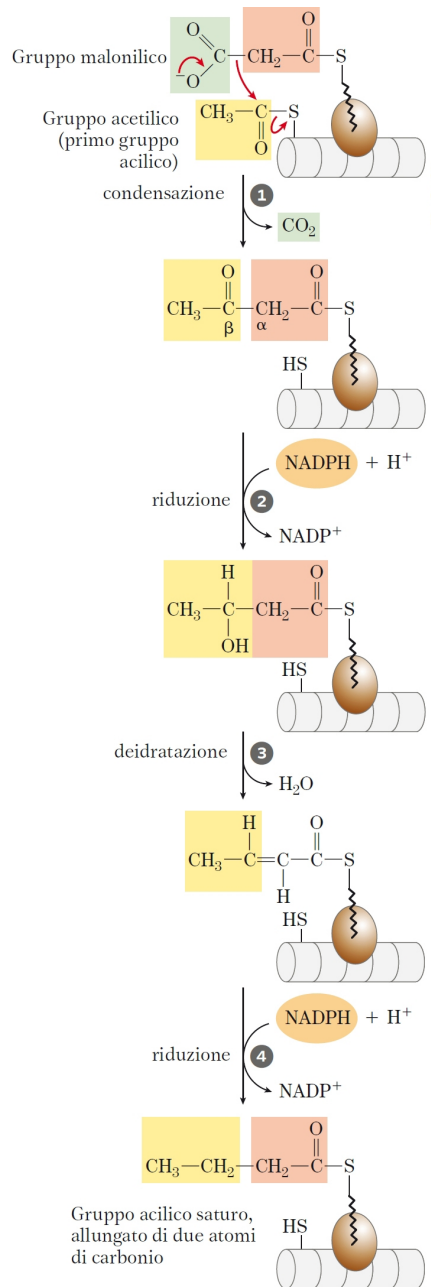
Utilizza una serie di enzimi diversi

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

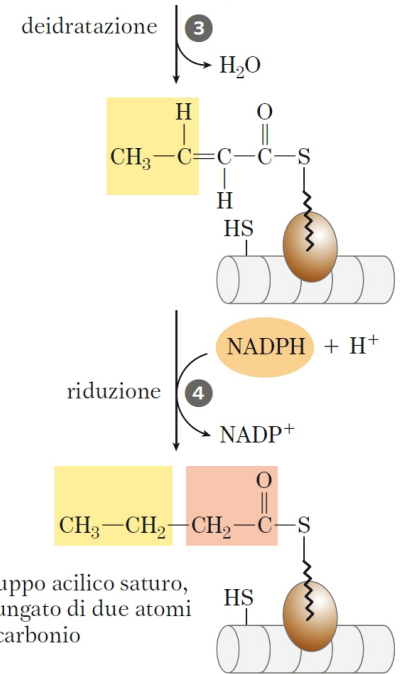
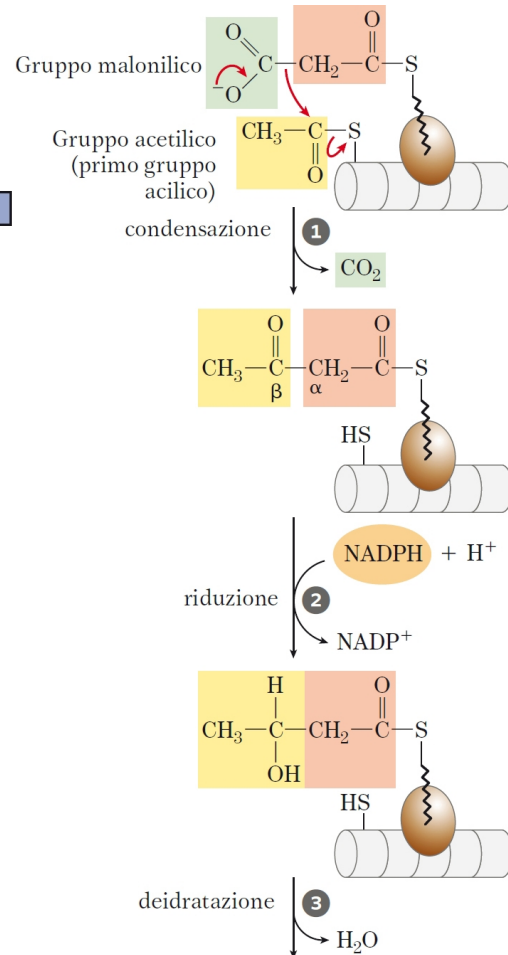
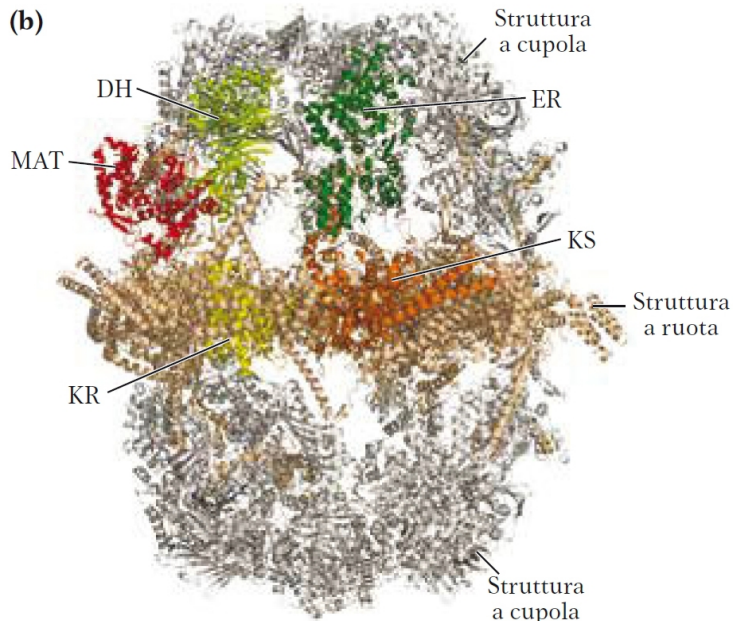
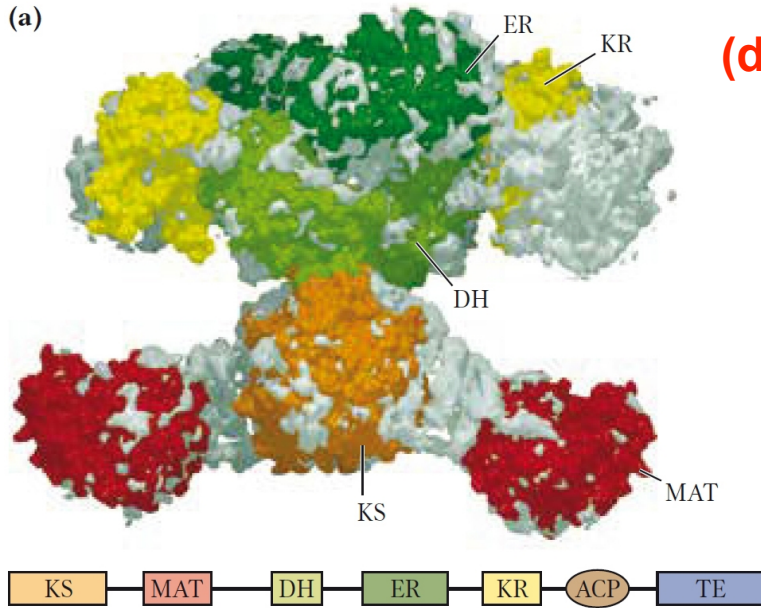


# Acido grasso sintasi I (FAS I)

(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

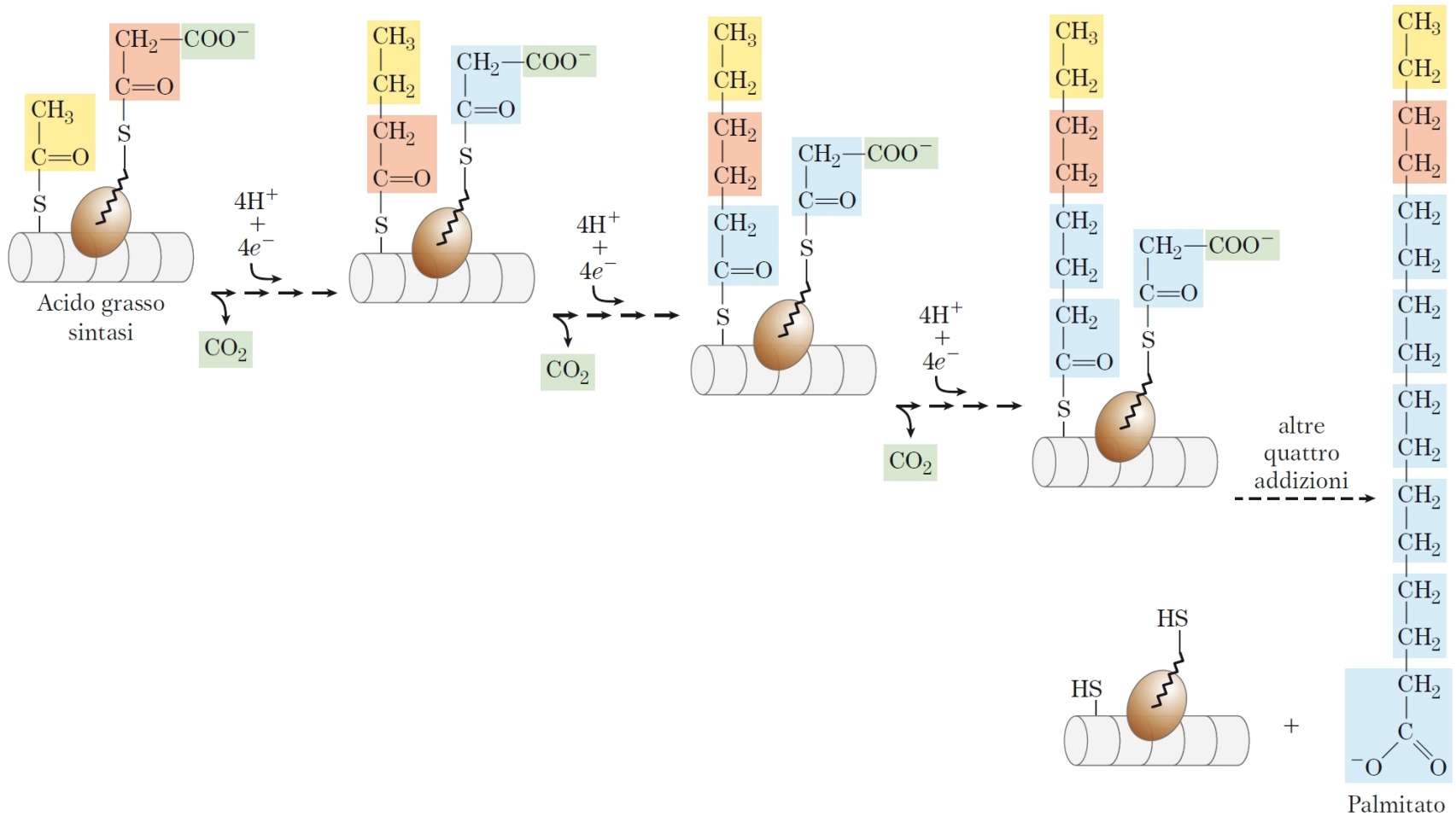
ER: Enoil-ACP reduttasi

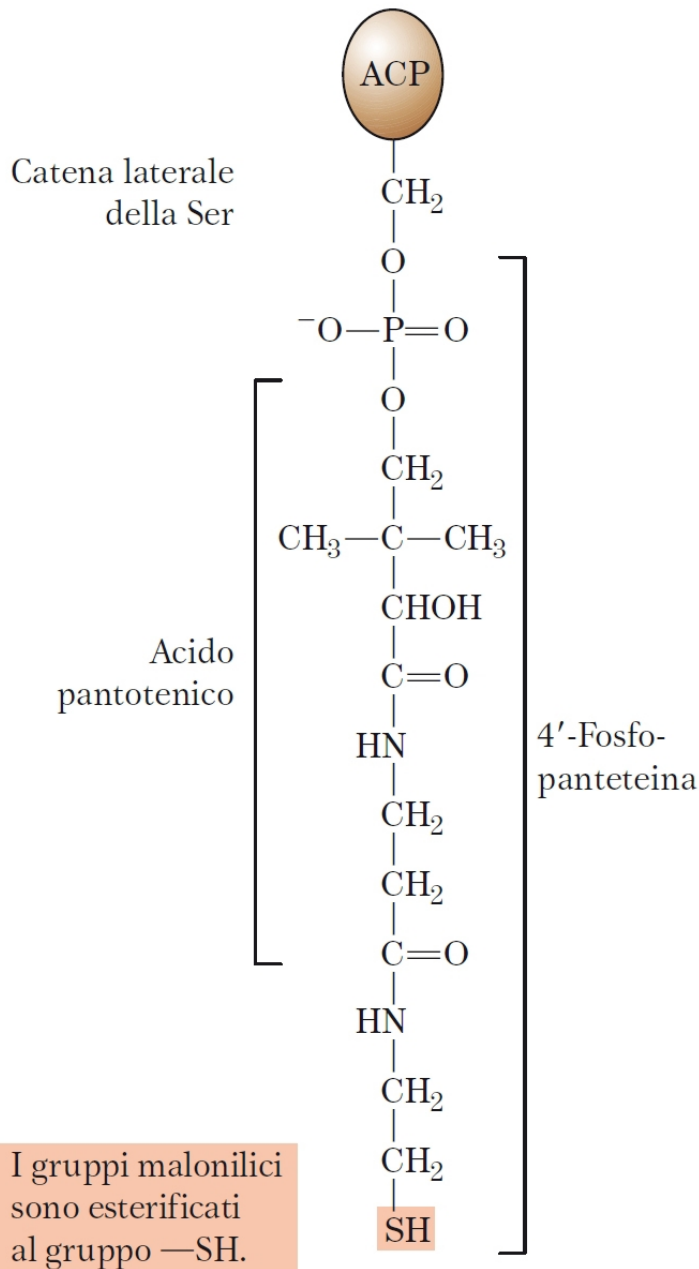
KR: Beta-chetoacil-ACP reduttasi

ACP: Acil Carrier Protein

TE: Tioesterasi (rilascio di Palmitato)

# Sequenza per la sintesi di Palmitato (16:0)

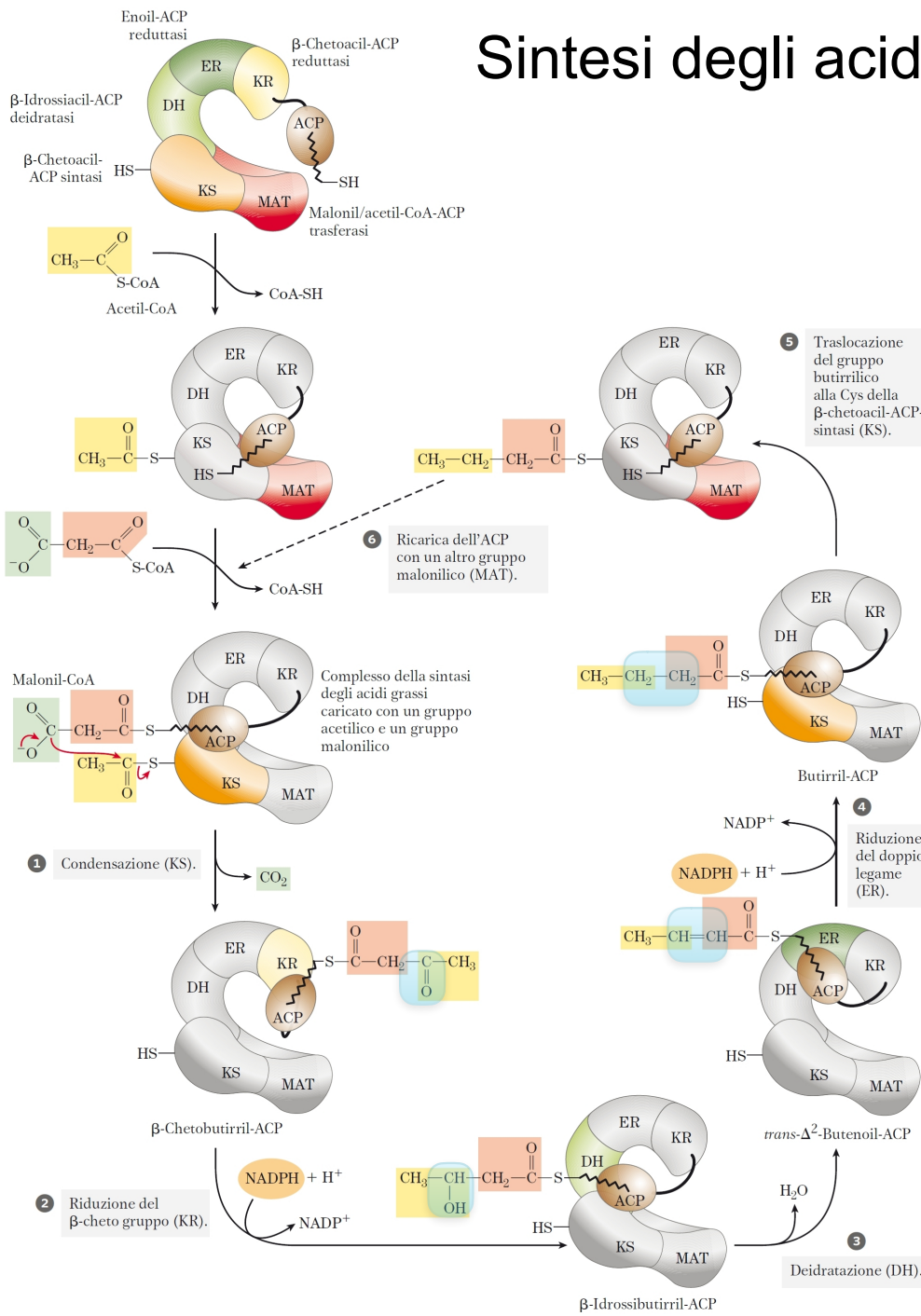




**Acido Pantotenico (vitamina B5)** è la base della **4' fosfopanteteina** (gruppo prostetico flessibile coinvolto nel posizionare la catena alchilica a livello dei vari domini catalitici della FAS I e legato al dominio **ACP (acil carrier protein)**).

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

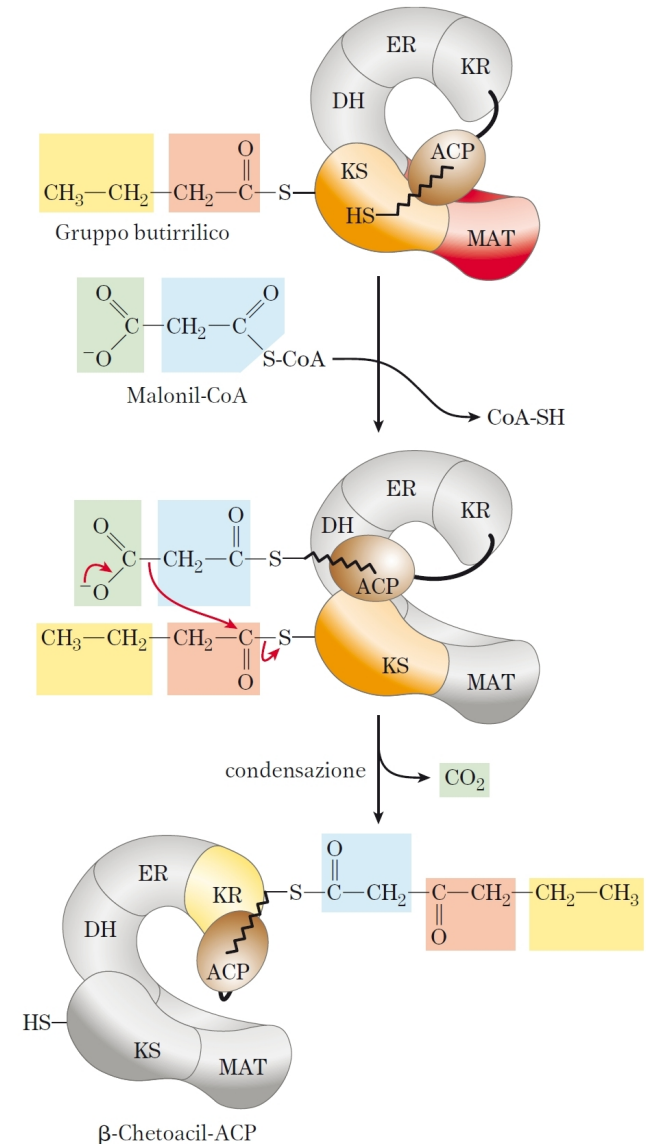
Malonil-CoA:

aggiunto a ACP

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

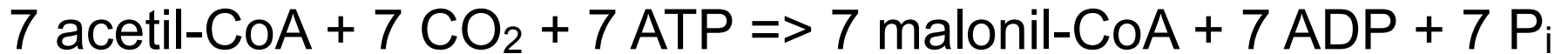
La serie di reazioni procede fino alla sintesi del **palmitato** (16:0).

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

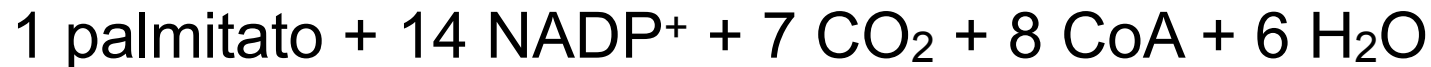
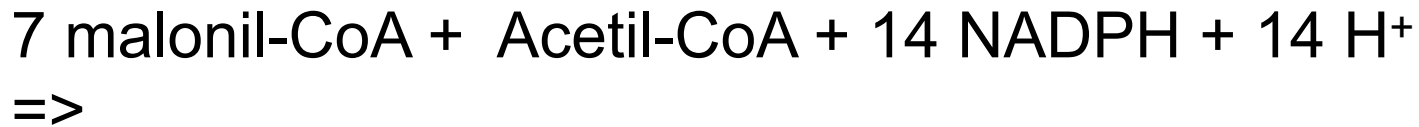


# Reazione complessiva sintesi palmitato

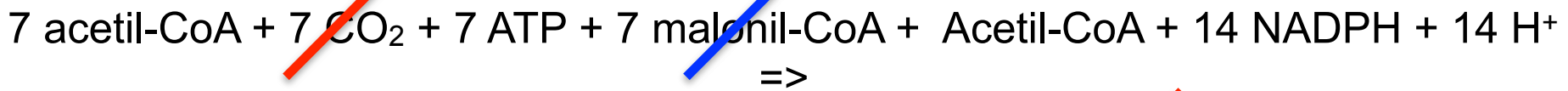
## Formazione malonil-CoA:



## Serie di reazioni di allungamento:



## Somma:





# Separazione Anabolismo / Catabolismo

## Citoplasma

Biosintesi:

Amminoacidi

Glucosio

Lipidi

Nucleotidi

Glicolisi

NADPH/NADP<sup>+</sup> elevato

(via del pentosio fosfato e enzima malico)

NADH/NAD<sup>+</sup> basso

(affinche glicolisi possa procedere)

## Mitocondrio

Degradazione:

Amminoacidi

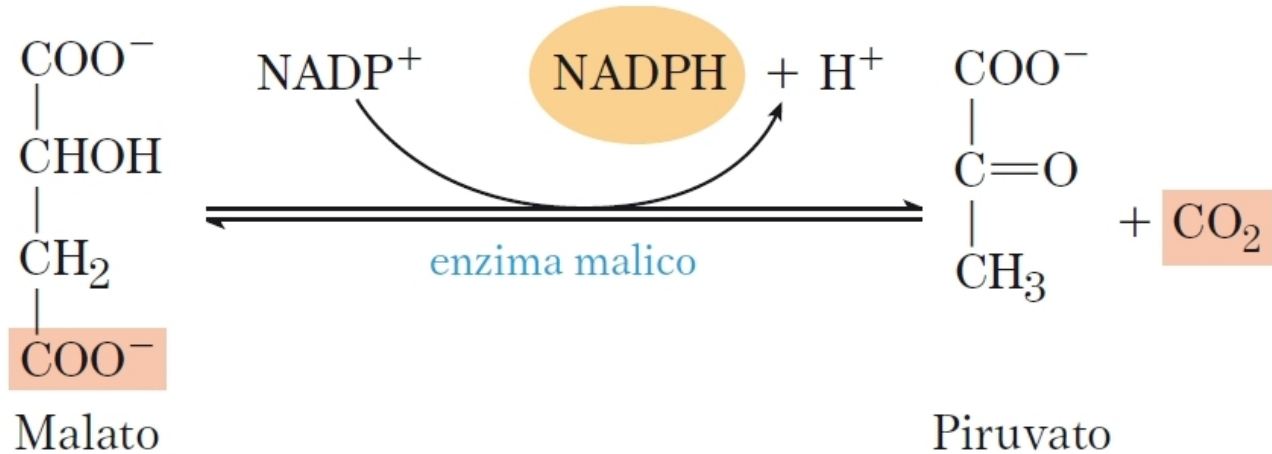
Lipidi

Ciclo di Krebs

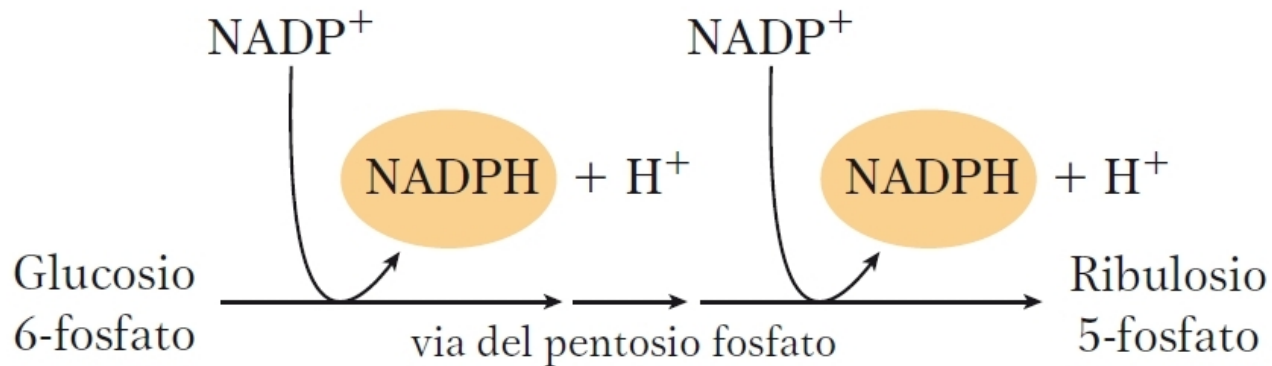
NADH/NAD<sup>+</sup> elevato

Fosforilazione ossidativa

# Da dove viene il potere riducente per la biosintesi dei lipidi



(a)

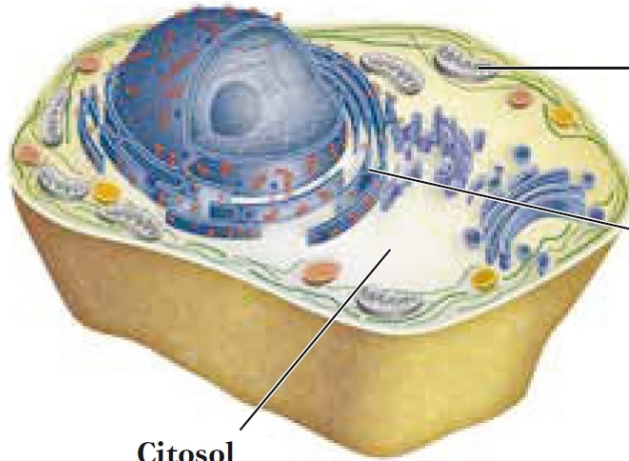


(b)

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

# Sintesi Acidi Grassi (disponibilità 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

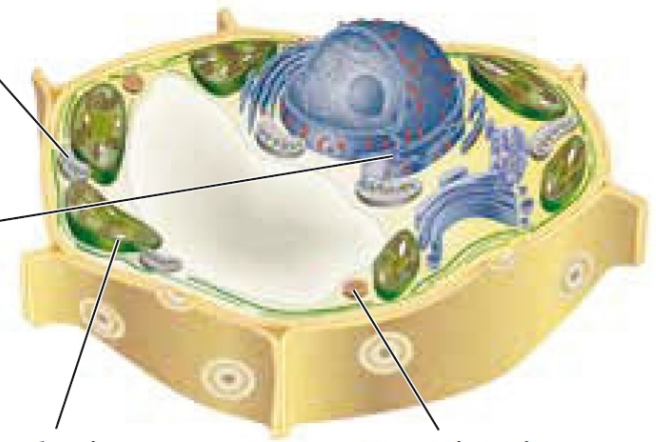
## Mitocondri

- 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

## Peroxisomi

- Ossidazione degli acidi grassi ( $\longrightarrow H_2O_2$ )
- Catalasi, perossidasi:  
 $H_2O_2 \longrightarrow H_2O$

Citosol

Cloroplasti

# Sintesi Acidi Grassi Da Acetil-CoA

Proveniente da:

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

!!!!

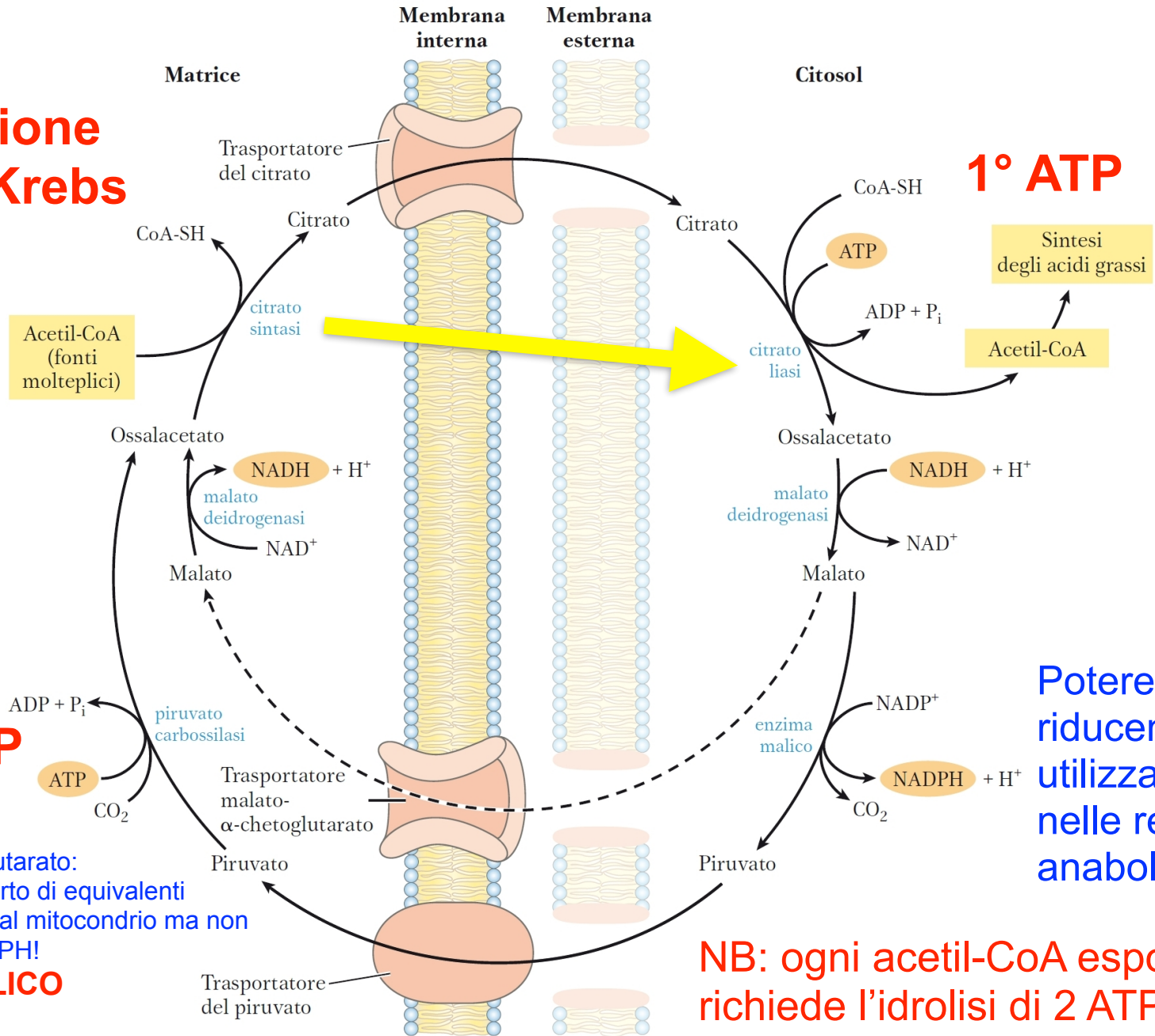
Non da degradazione Acidi grassi  
Perché degradazione e biosintesi AG sono  
Strettamente coordinate e regolate in modo che se procede una  
l'altra si arresti

!!!!

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

# Sistemi navetta per l'esportazione dell'acetil-CoA

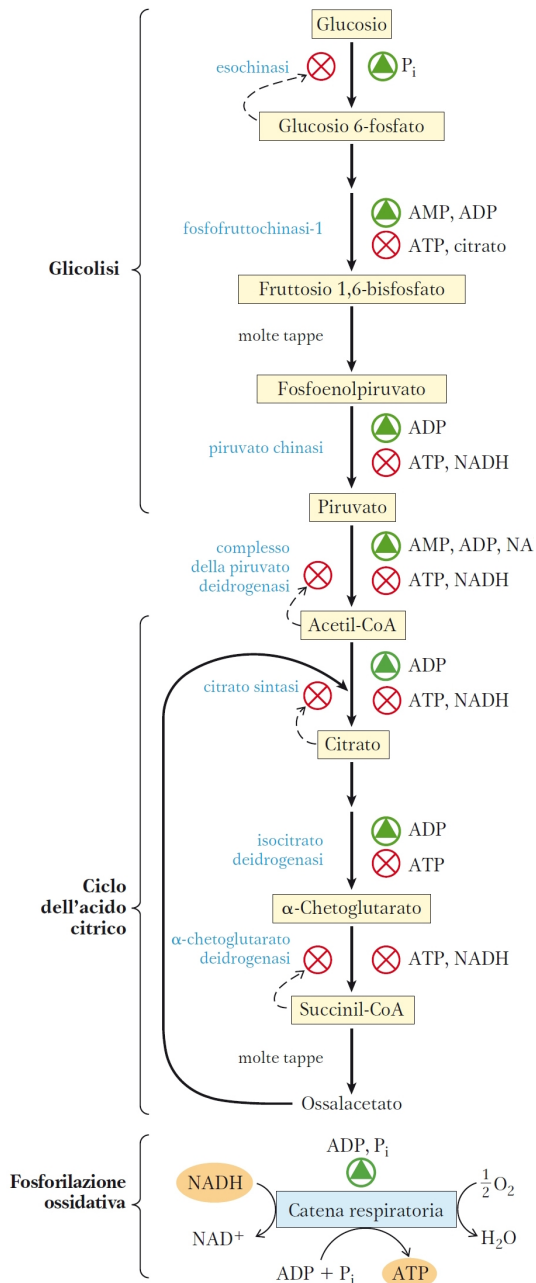
**1a reazione ciclo di Krebs**



**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

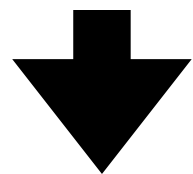
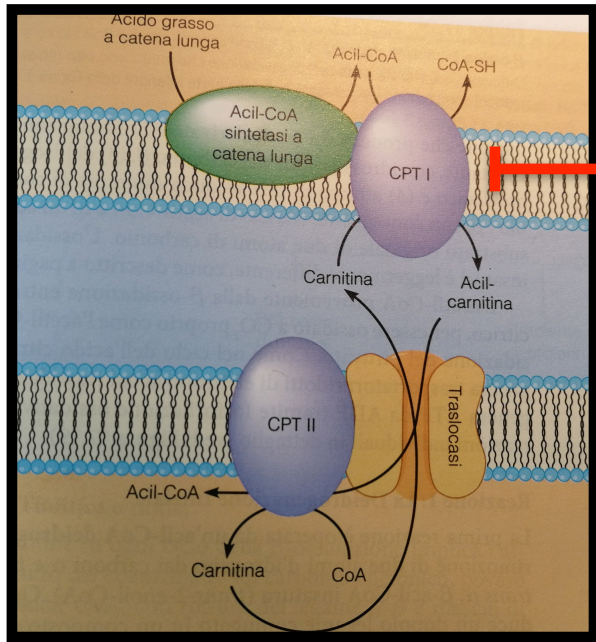
Inibitore della glicolisi, ma non blocca la formazione di glucosio 6P => via del pentosio fosfato può procedere => produzione di NADPH per la biosintesi degli acidi grassi.

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

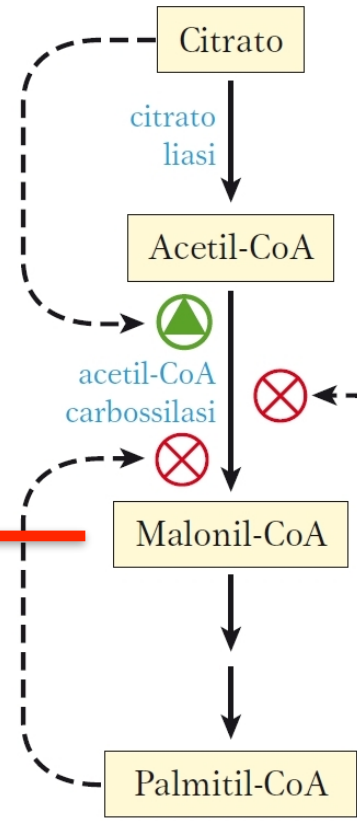
**Disponibilità: biosintesi**  
**Carenza: glicolisi**



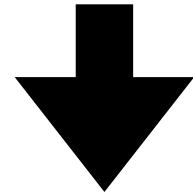
# Interconnessione Sintesi/Degradazione acidi grassi



**Degradazione acidi grassi**



(a)



**Biosintesi acidi grassi**

Poca disponibilità energetica (glucosio) (Glucagone)

Il glucagone e l'adrenalina innescano la fosforilazione/inattivazione

Situazione emergenza (adrenalina)

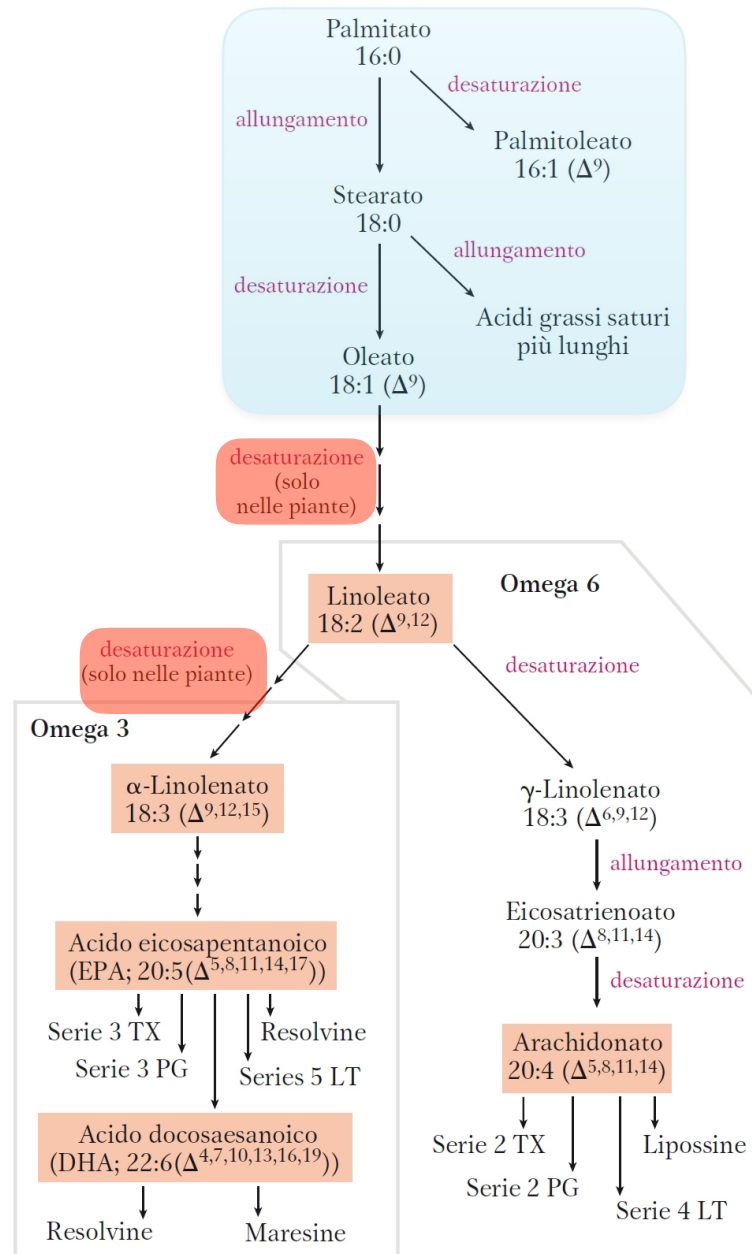
**Blocco Biosintesi**

# 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 Δ<sup>9,12</sup> (**linoleato**) e 18:2 Δ<sup>9,12,15</sup> (**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.