

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:

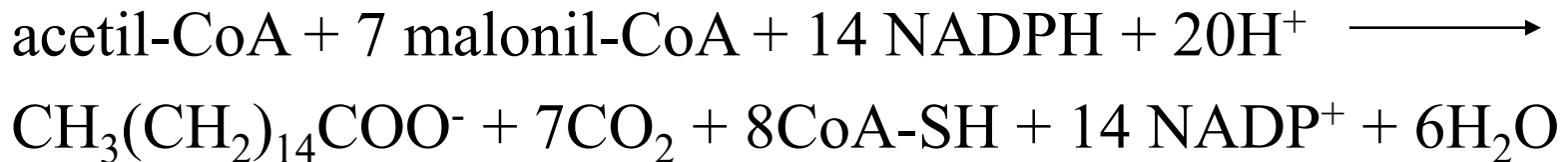
sintesi di glicogeno

sintesi di trigliceridi

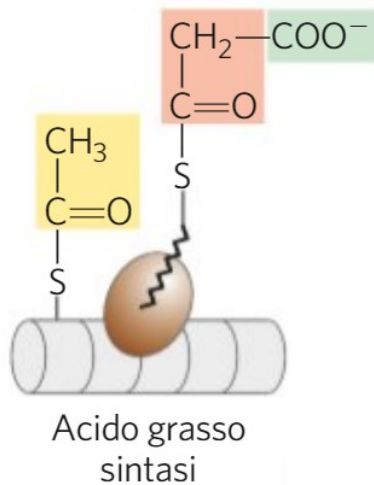
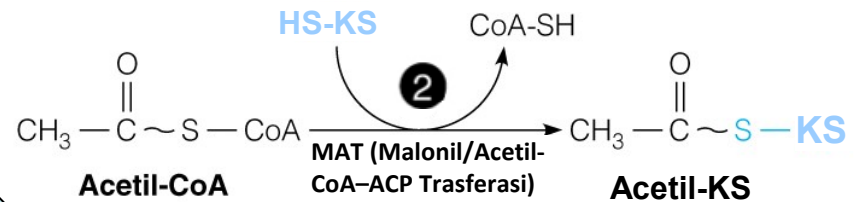
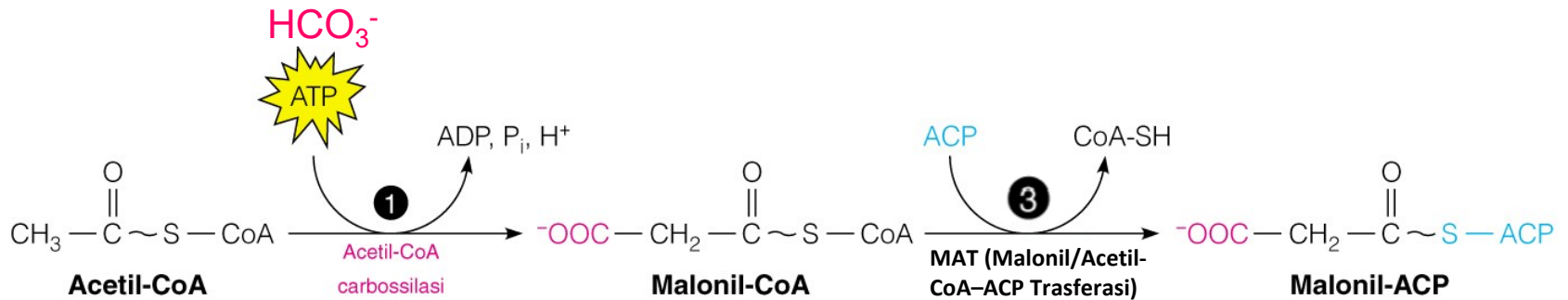
Biosintesi degli acidi grassi

avviene nel citosol

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

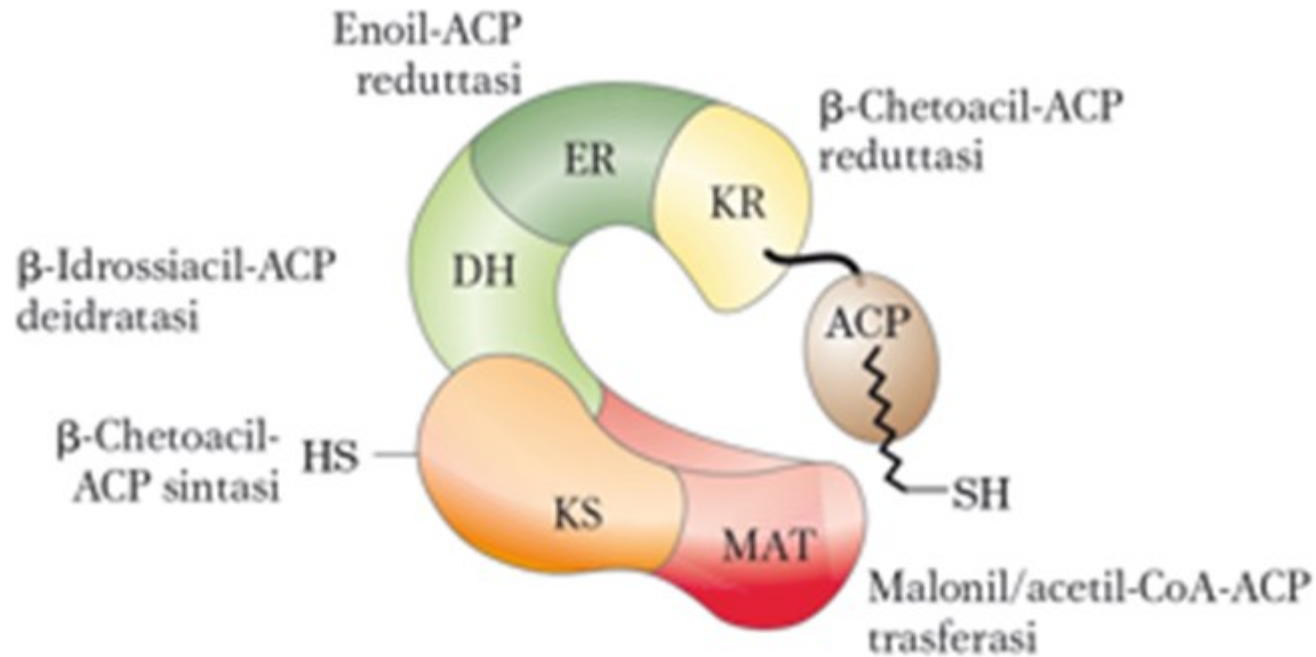


Nei mammiferi il sistema multienzimatico dell'acido grasso sintasi è costituito da una singola catena polipeptidica con 7 siti attivi in 7 domini diversi.

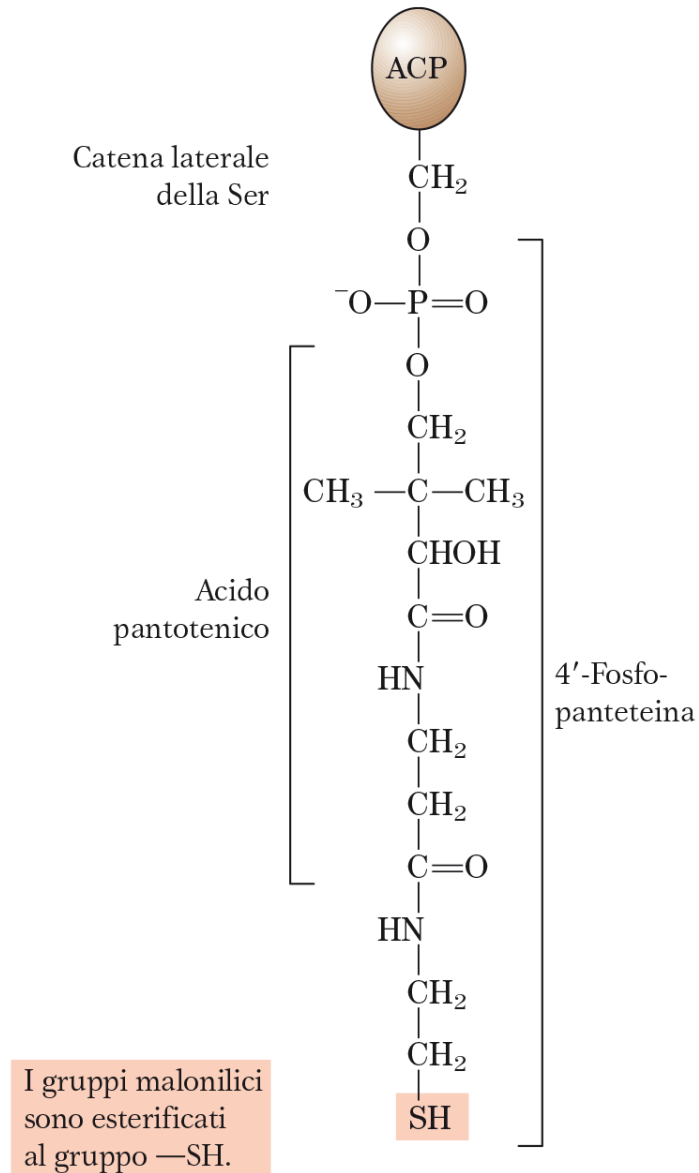


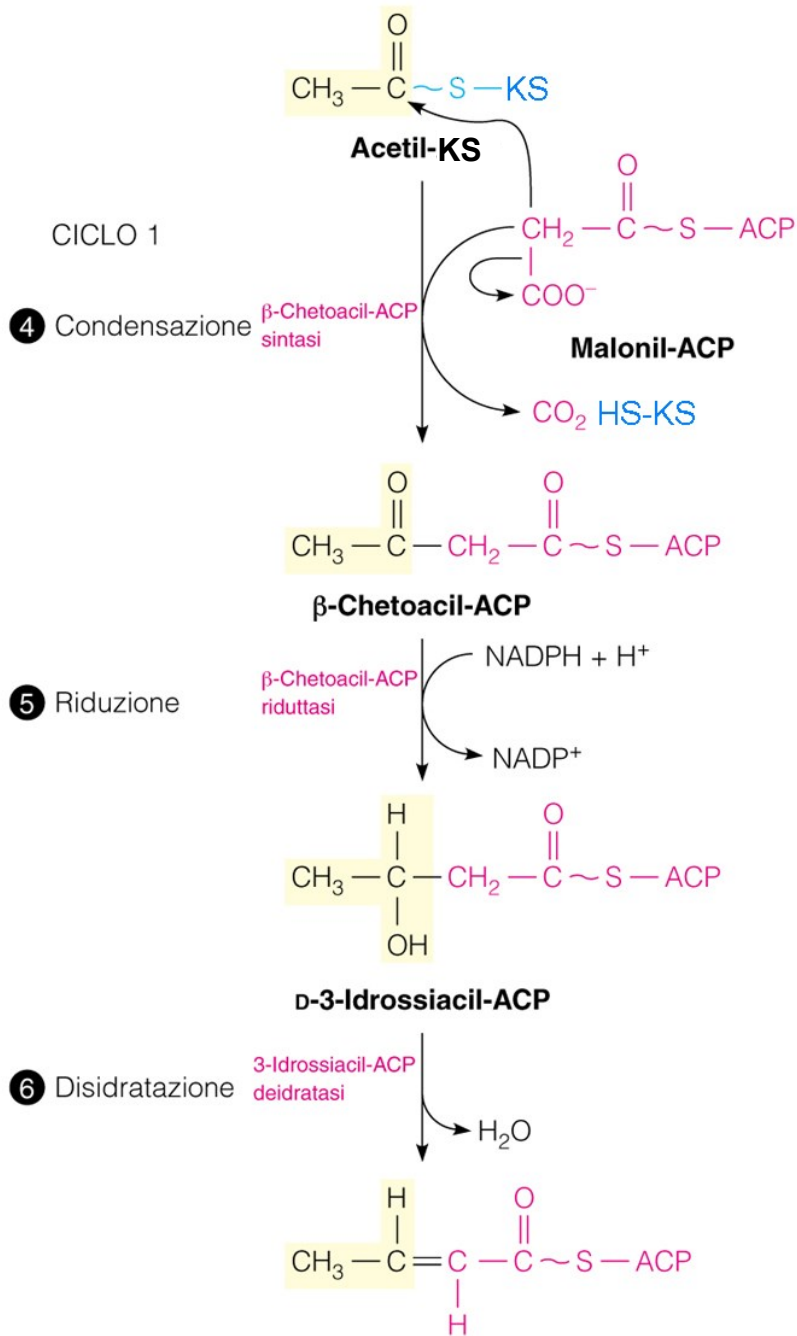
Acetil-CoA viene prima trasferito sulla ACP e poi sulla KS

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.



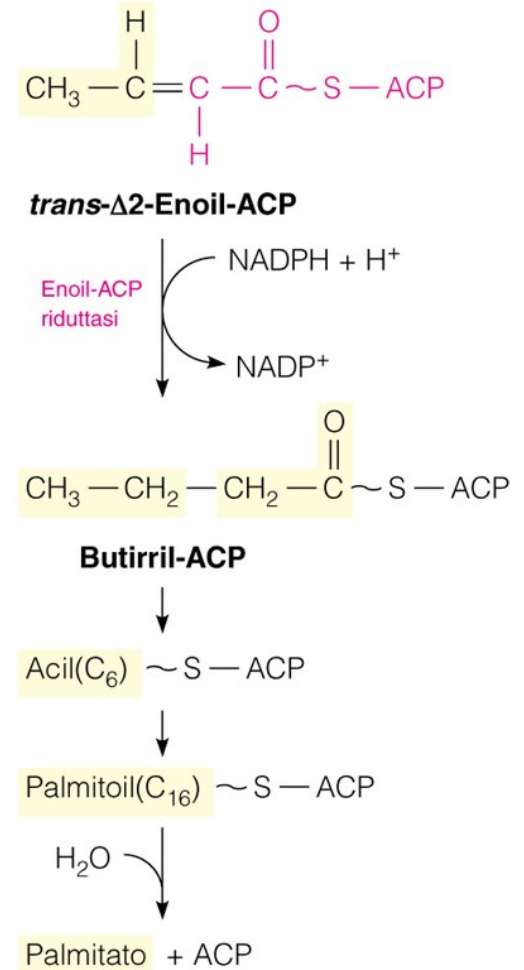


7 Riduzione

CICLO 2

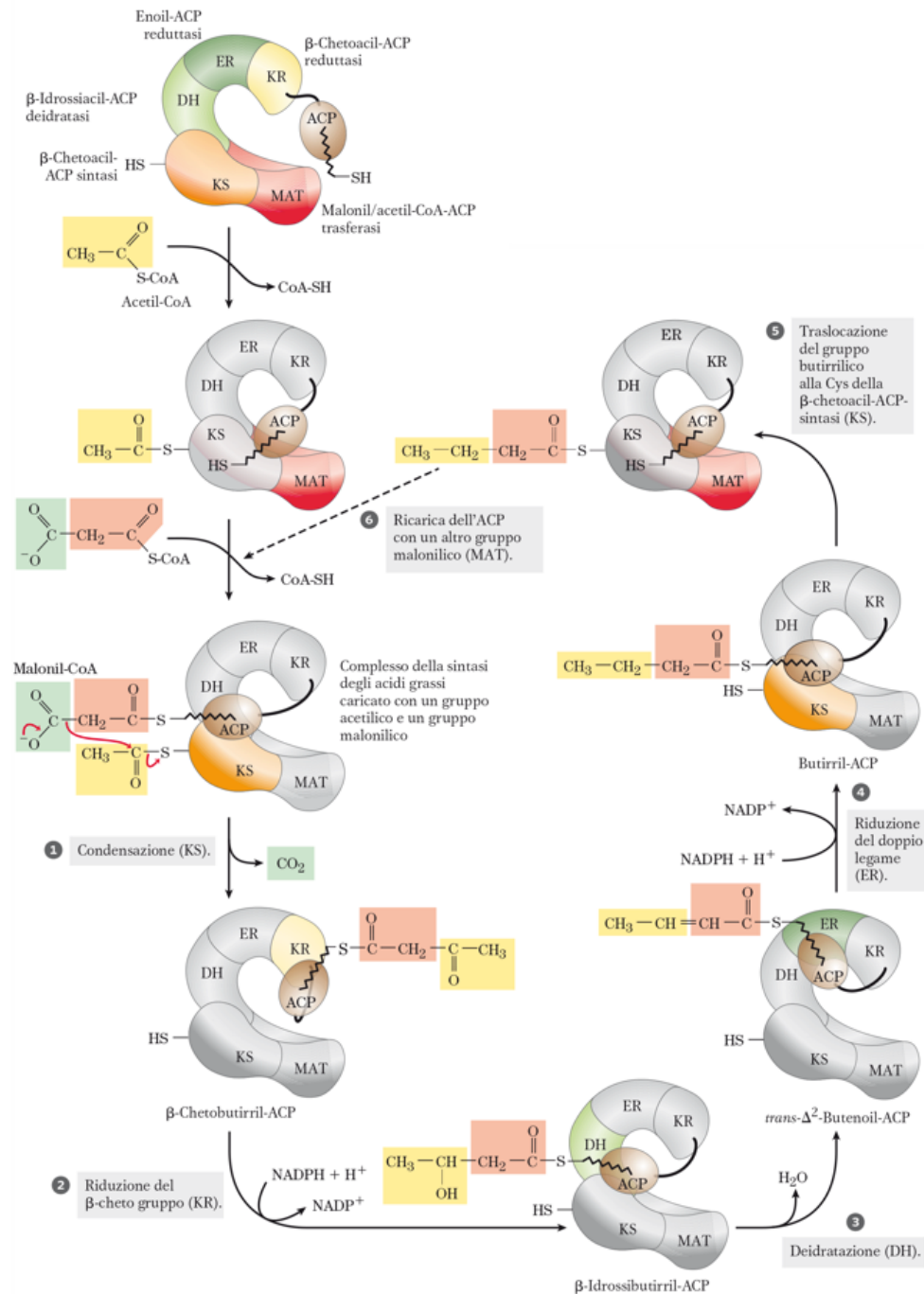
CICLI 3-7

IDROLISI

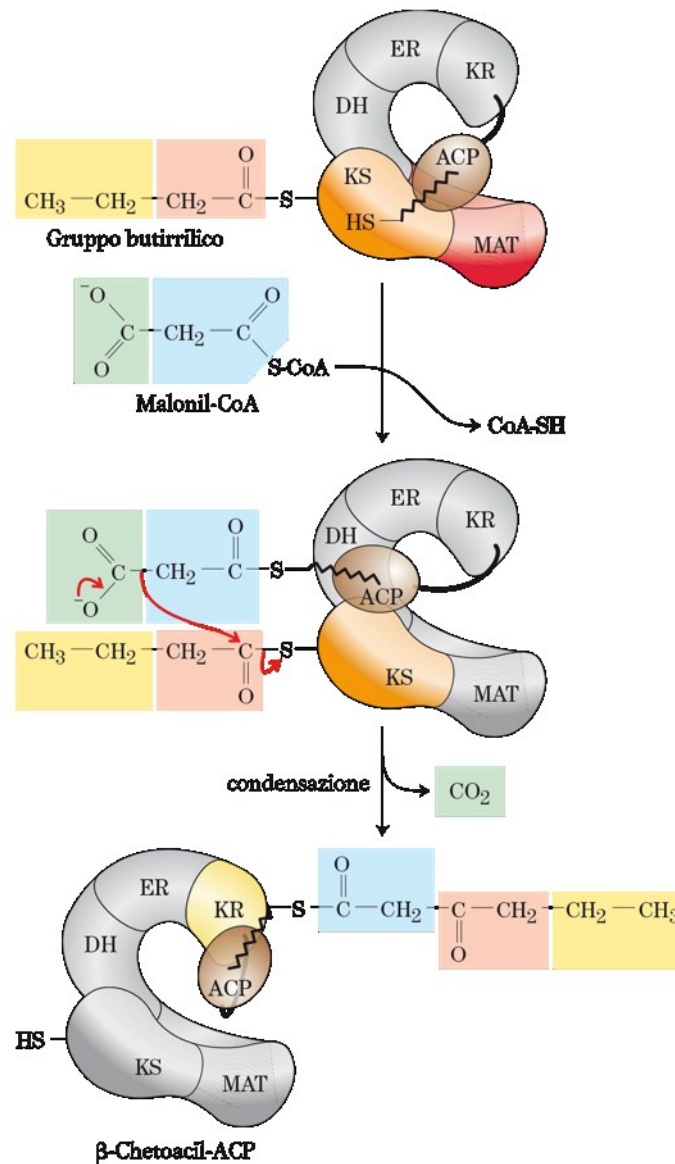


il butirril-ACP viene PRIMA
trasferito su HS-KS e POI
viene allungato

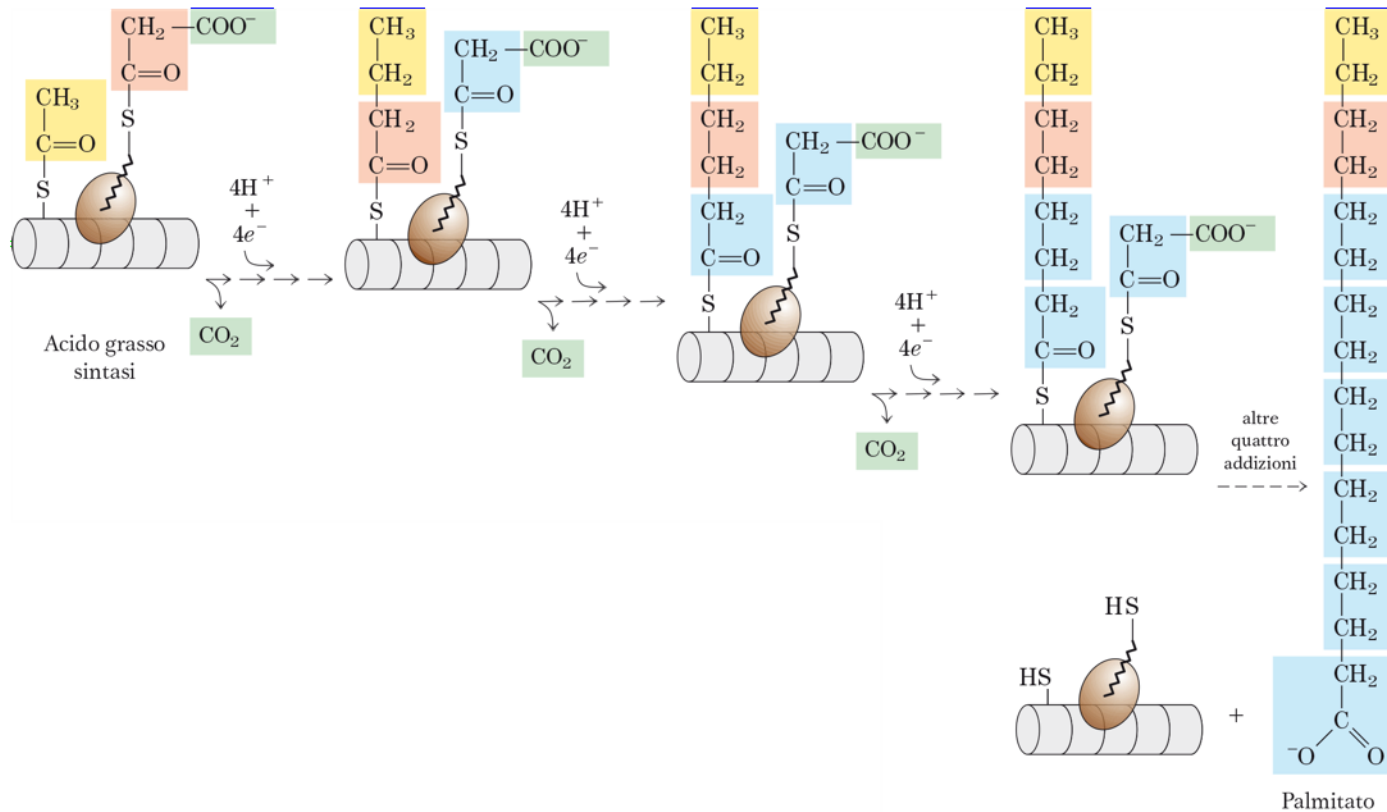
Sintesi di palmitato



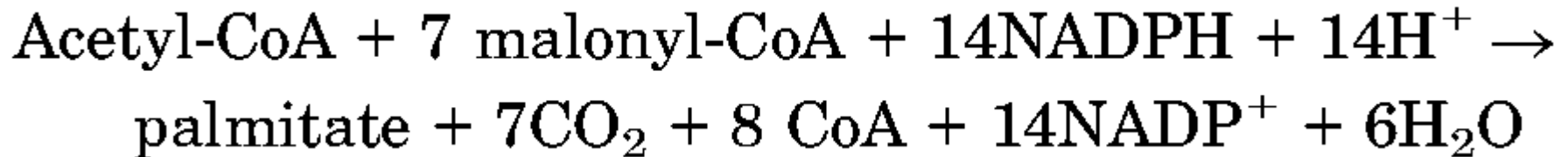
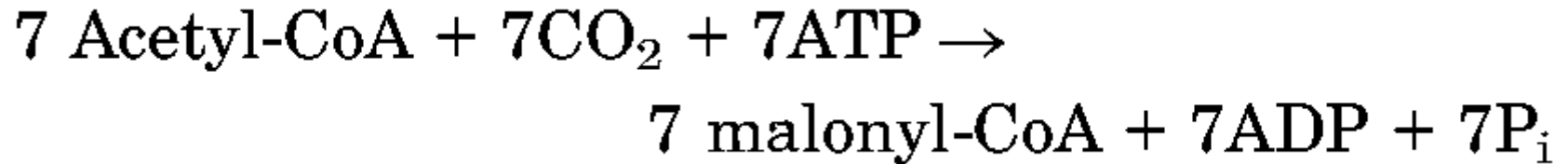
Inizio del secondo ciclo delle reazioni del complesso dell'acido grasso sintasi



SINTESI DI PALMITATO



La biosintesi in genere si ferma al palmitato



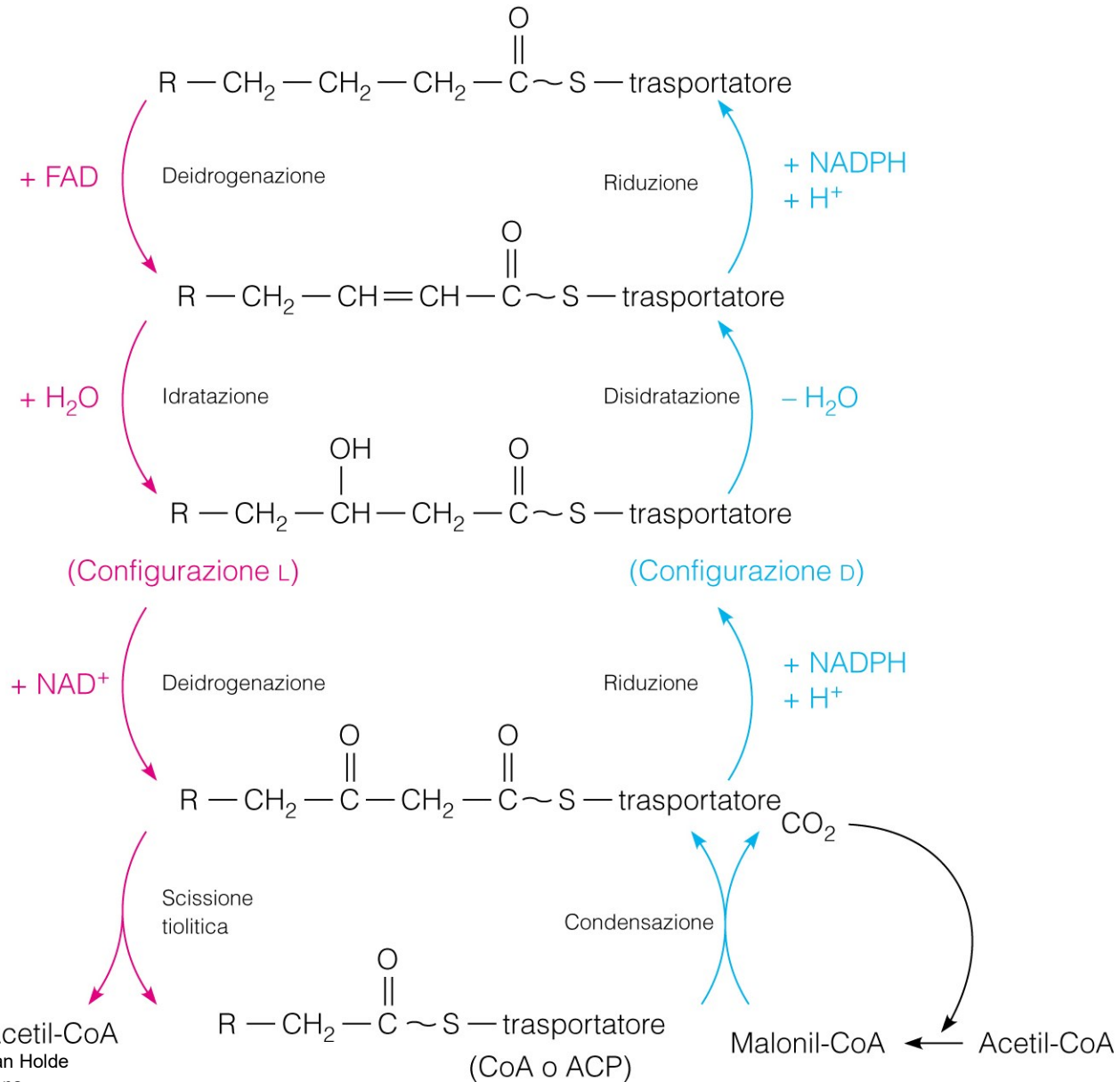
Negli eucarioti non fotosintetici costo aggiuntivo dovuto al trasporto di acetil-CoA dai mitocondri al citosol (2 ATP per 1 Acetile)

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 ⁺
CO ₂ partecipa alle reazioni	Sì	No

Degradazione ossidativa

Sintesi



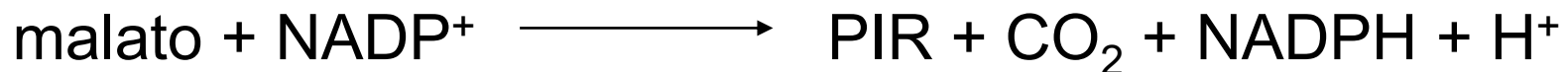
ENERGIA PER LA BIOSINTESI DEGLI ACIDI GRASSI

ATP: per legare CO_2 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



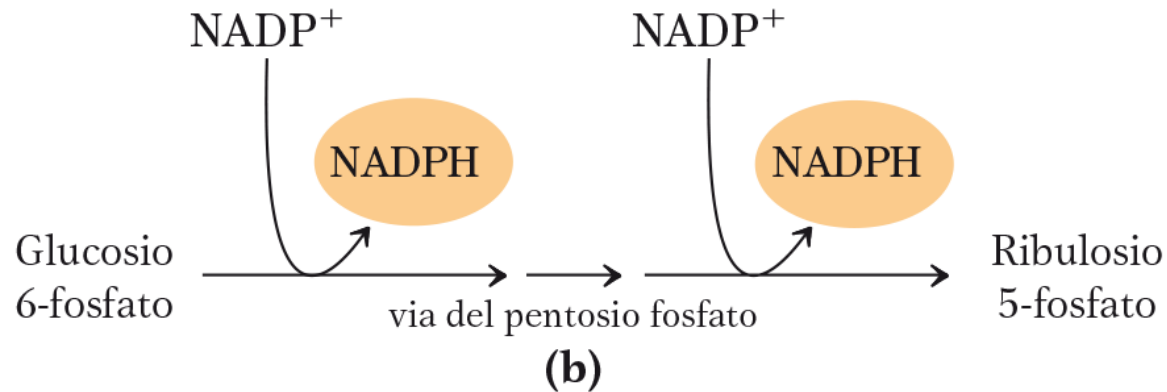
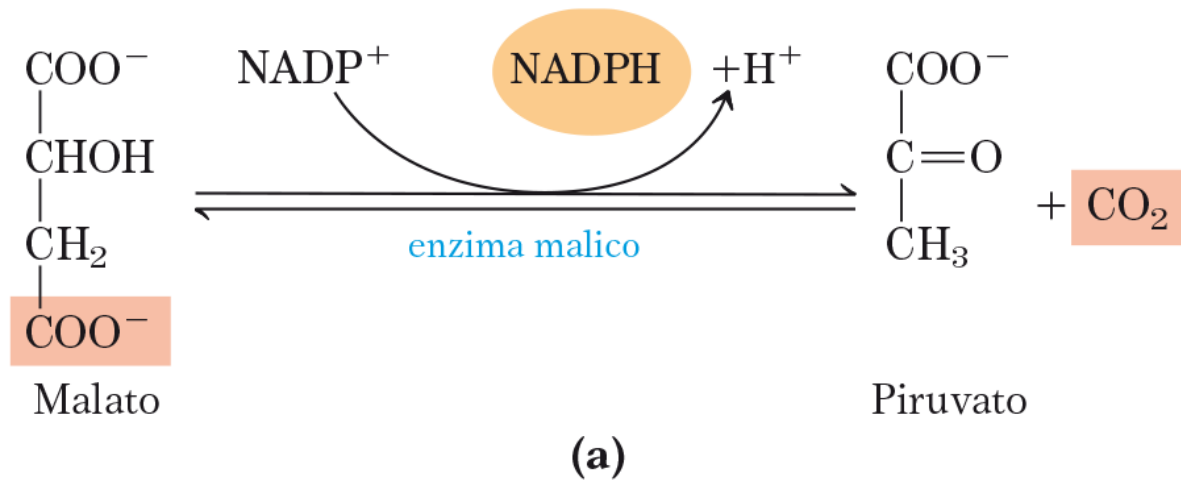
entrambe queste reazioni avvengono nel citosol dove

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

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

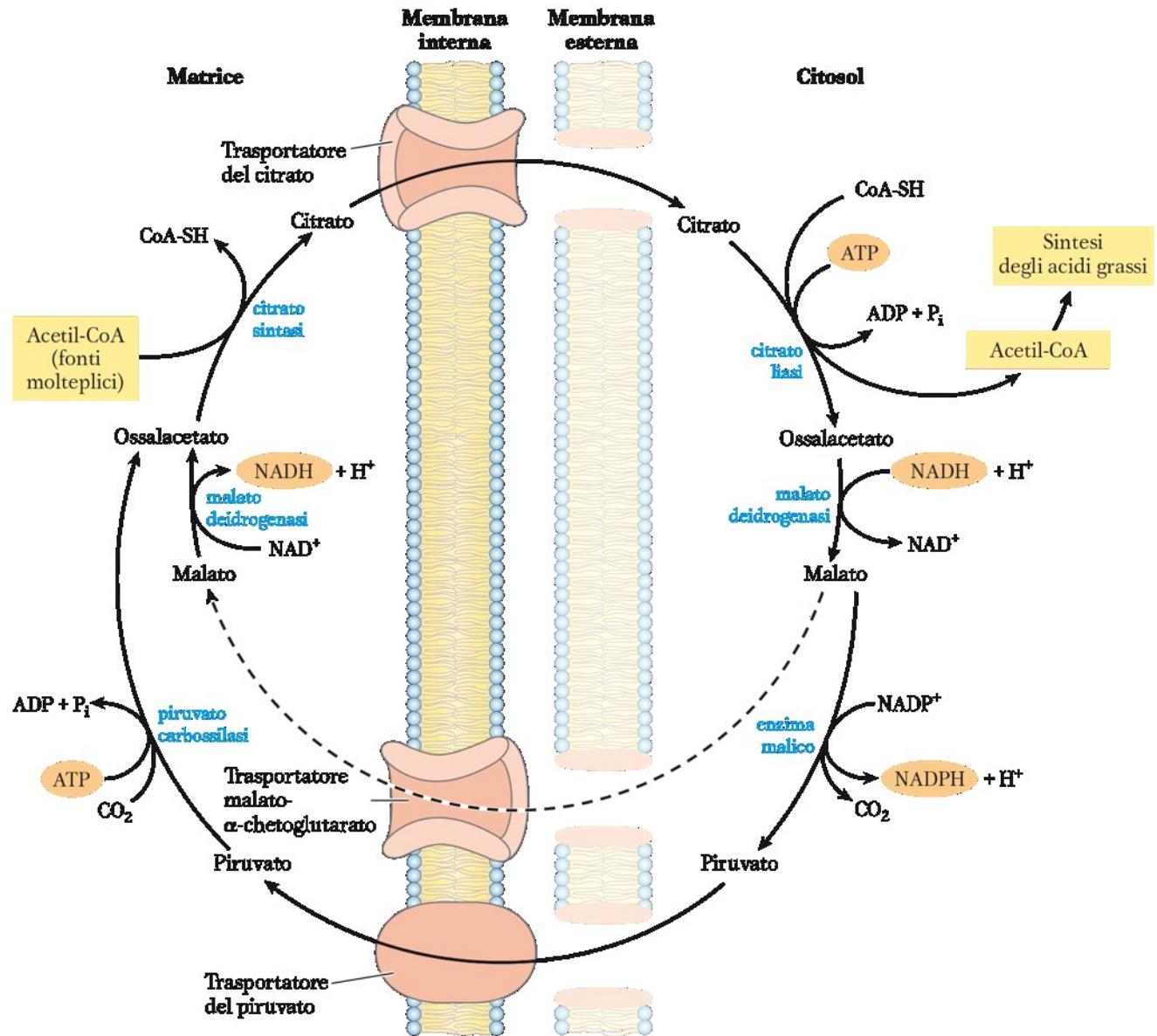
NADPH è molto adatto al suo ruolo di donatore di atomi di idrogeno.

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

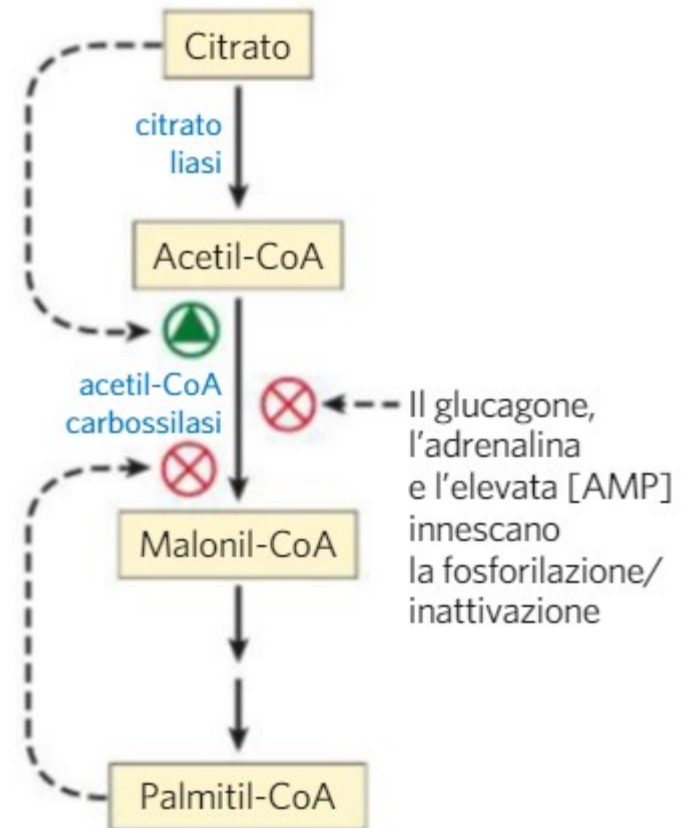
citrato: modulatore +

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 β -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 $\Delta 9$

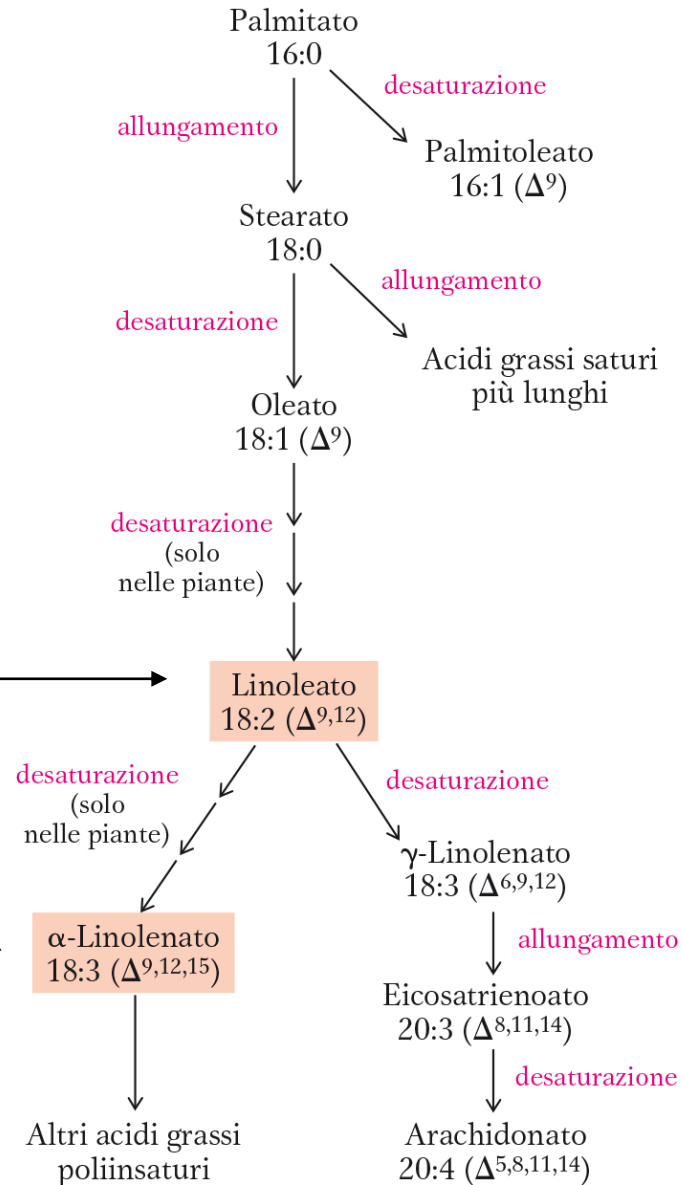
Le cellule animali non sono in grado di inserire ulteriori doppi legami fra $\Delta 9$ e l'estremità metile terminale delle catene.

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)

Acidi grassi essenziali



BIOSINTESI DEI TRIGLICERIDI

Destino degli acidi grassi sintetizzati o ingeriti:

- trigliceridi
- fosfolipidi e sfingolipidi

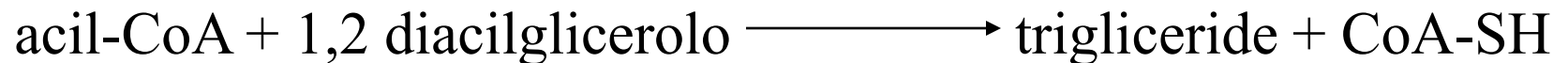
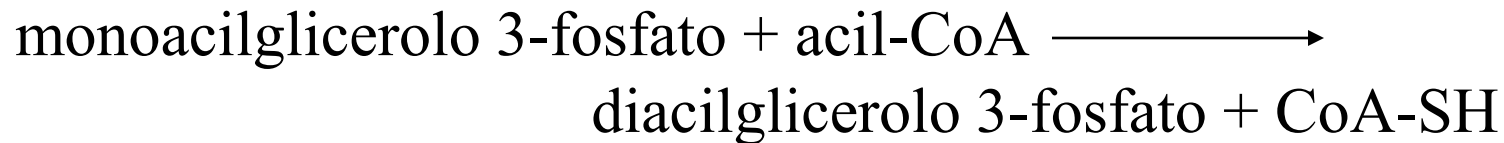
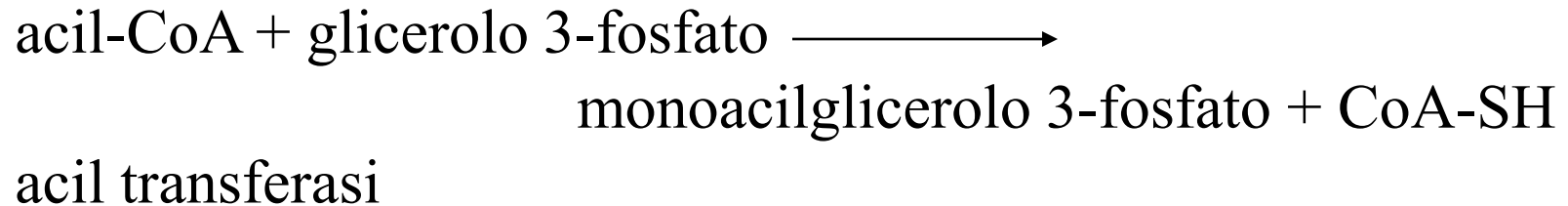
glicerolo $\longrightarrow$ glicerolo 3-fosfato

acidi grassi $\longrightarrow$ acil-CoA

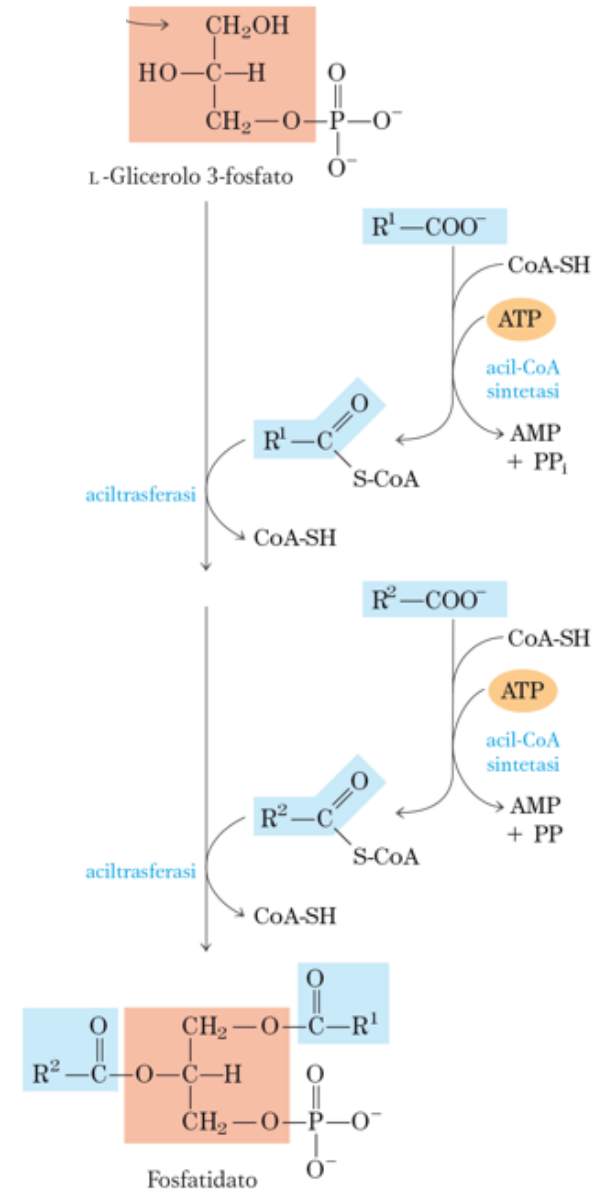
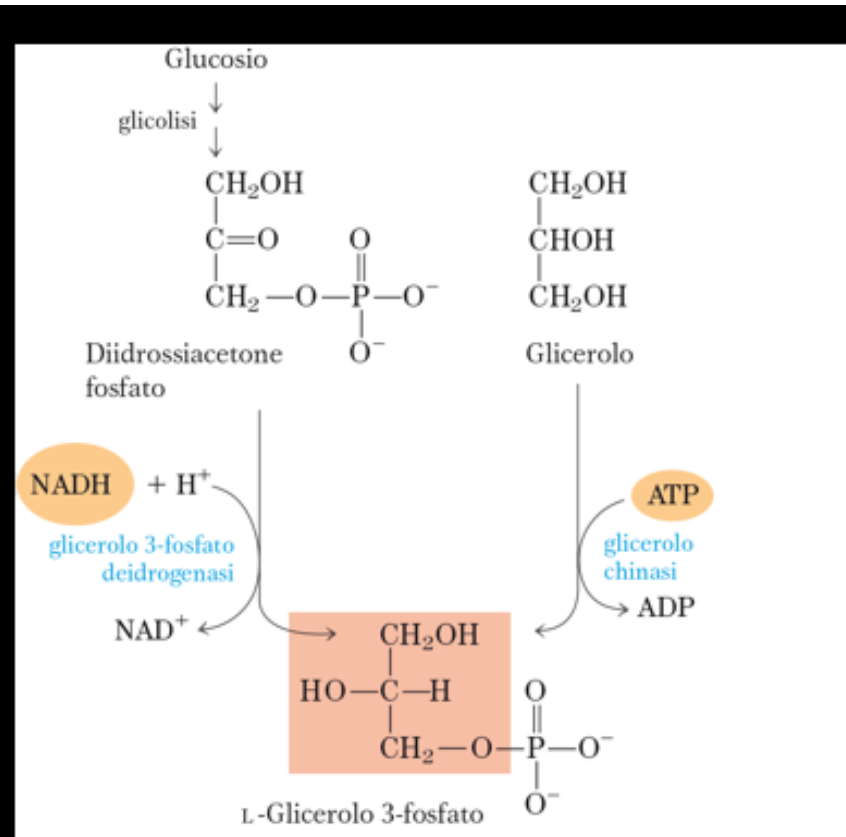
DHAP + NADH + H⁺ $\longrightarrow$ glicerolo 3-fosfato + NAD⁺
glicerolo fosfato DH

Nel fegato e nel rene anche:

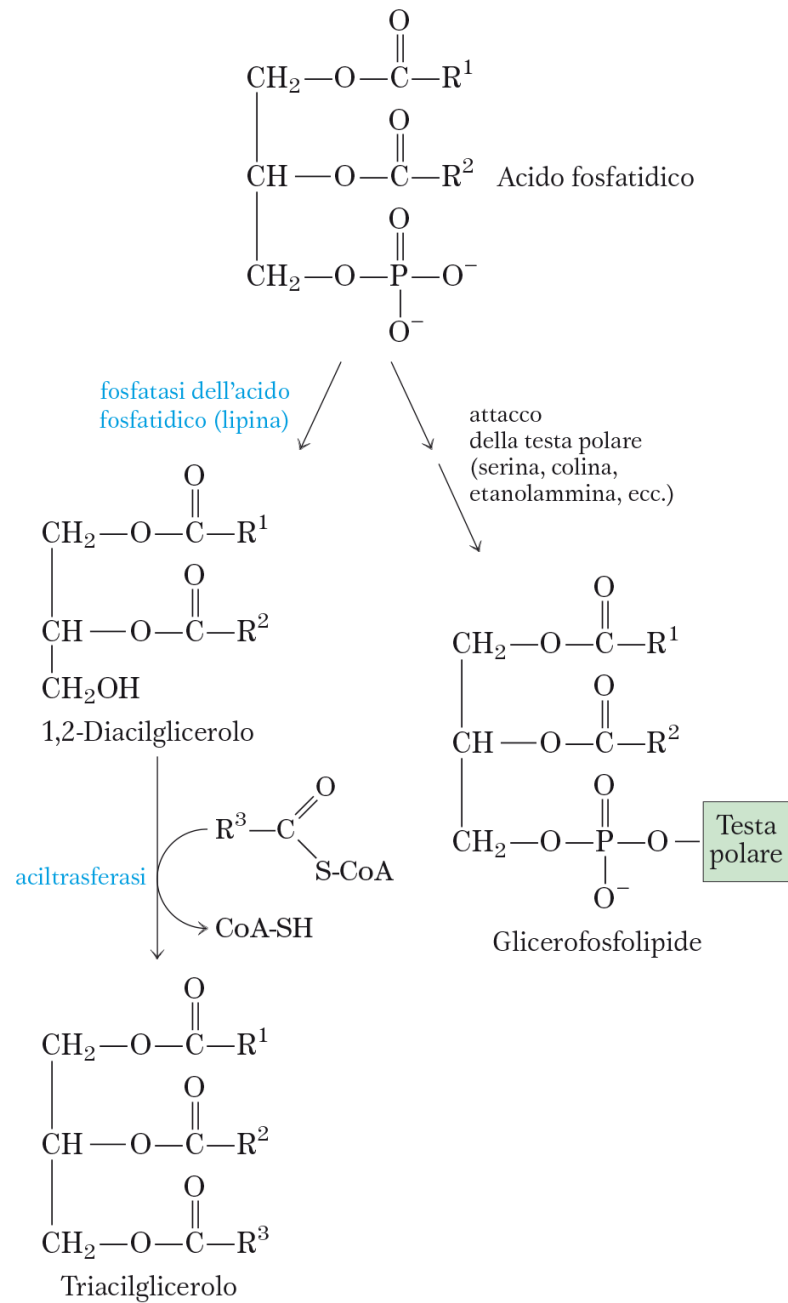
ATP + glicerolo $\longrightarrow$ glicerolo 3-fosfato + ADP
glicerolo chinasi



SINTESI DI FOSFATIDATO



SINTESI DI TRIACILGLICEROLI

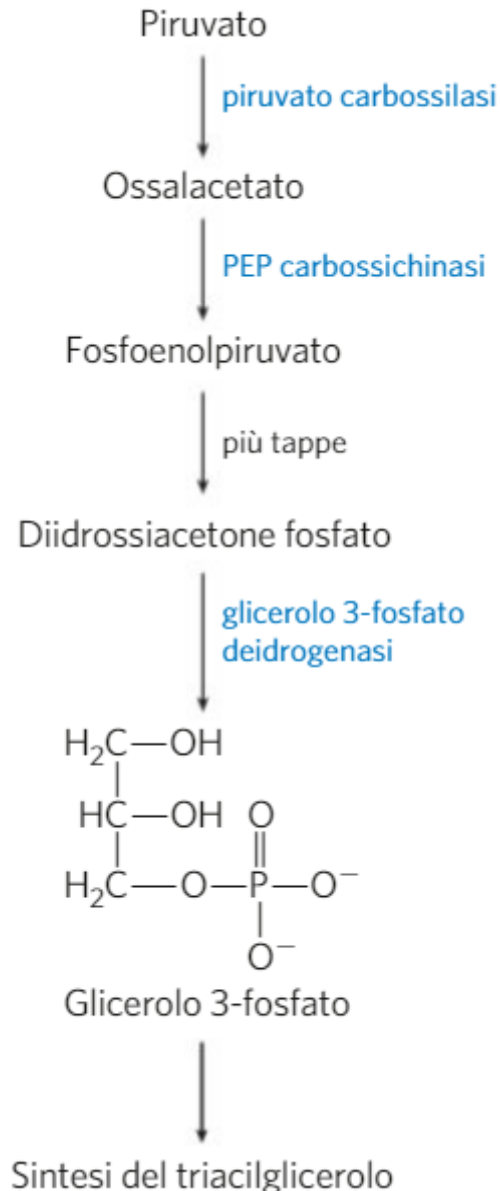


Il tessuto adiposo genera il glicerolo 3-fosfato mediante la gliceroneogenesi

versione abbreviata della gluconeogenesi

Ruoli:

- 1) accoppiata alla riesterificazione di acidi grassi controlla il loro rilascio nel sangue
- 2) Nel tessuto adiposo bruno può controllare la velocità con cui gli Ac. grassi sono trasportati nei mitocondri per la termogenesi



REGOLAZIONE DELLA BIOSINTESI DEI TAG

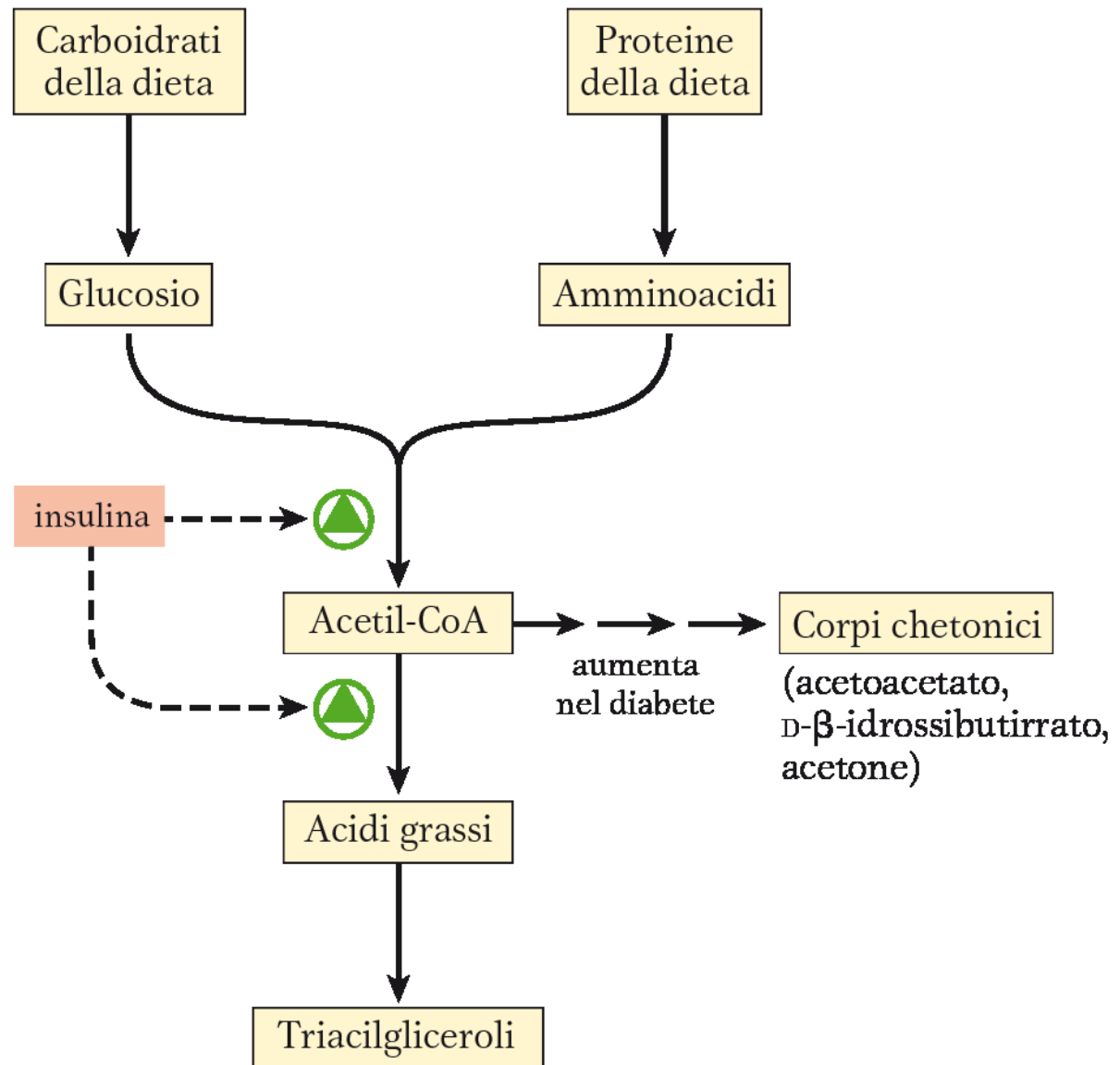
Ossidazione e biosintesi di trigliceridi avvengono contemporaneamente. Sono regolate in modo coordinato e complementare. La via favorita dipende dalle risorse metaboliche e dalle necessità del momento. Se nella dieta c'è un eccesso di carboidrati, grassi o proteine, si ha immagazzinamento di trigliceridi.

Controllo ormonale.

Insulina facilita la conversione di carboidrati in trigliceridi

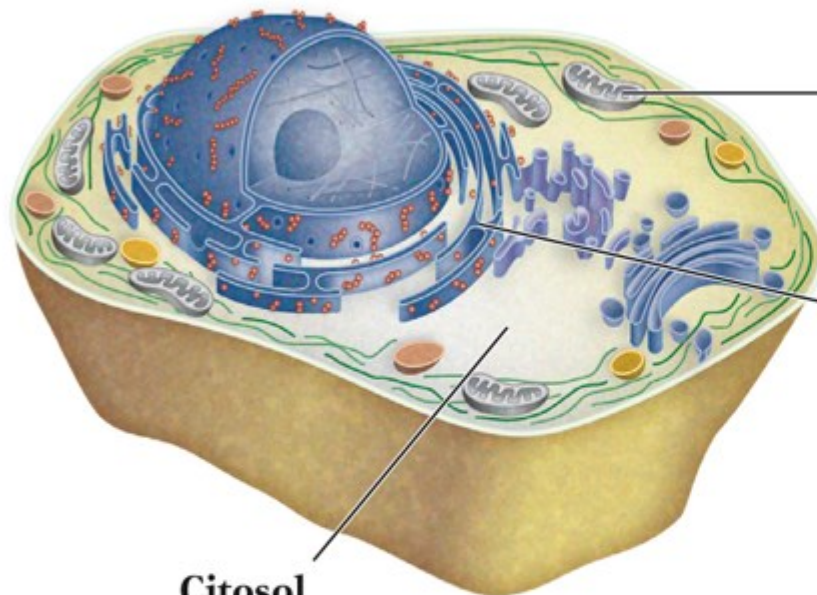
Glucagone e adrenalina stimolano il rilascio dei trigliceridi da parte del tessuto adiposo.

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