

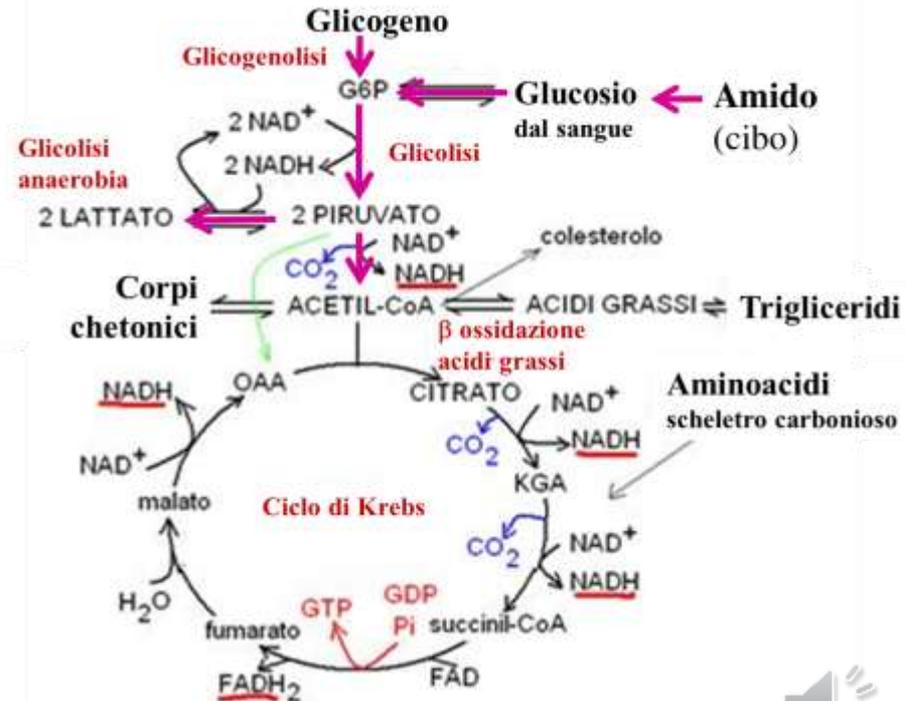
David L. Nelson Michael M. Cox

Introduzione alla biochimica di Lehninger

Sesta edizione italiana a cura di Edon Melloni

BIOCHIMICA ZANICHELLI

La biosintesi dei lipidi



Dopo i pasti, gli **zuccheri** (ed alcuni **amminoacidi**) vengono degradati attraverso la via **glicolitica** per produrre **piruvato**, convertito in **acetil-CoA** ad opera della **PDH** (**decarbossilazione ossidativa**) nel **mitocondrio**.

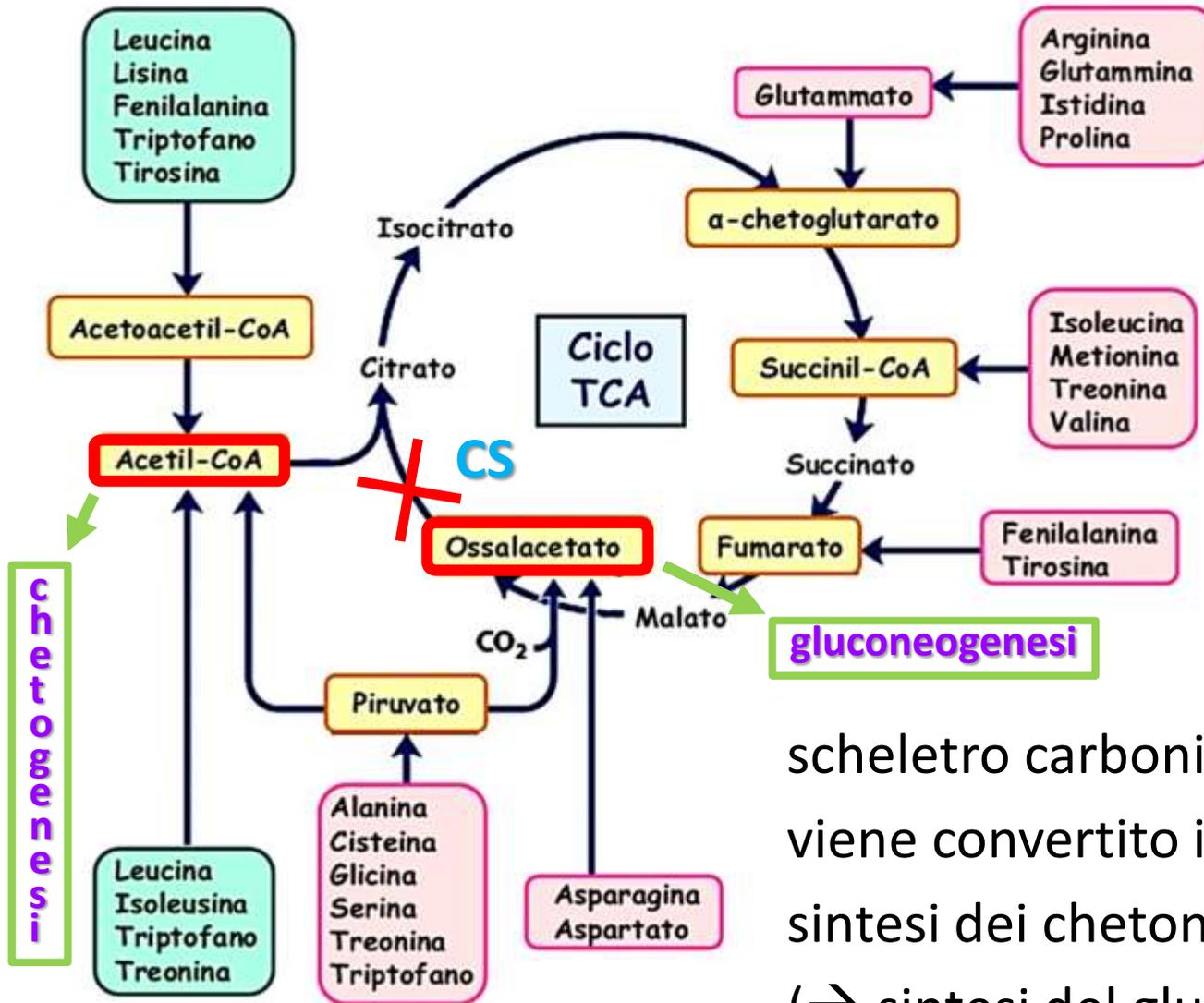
L'**acetil-CoA** è il principale substrato in ingresso del **ciclo di Krebs**, con il fine ultimo di produrre **ATP**, utile alle attività della cellula stessa.

Quando la cellula ha una sufficiente quantità di ATP, l'**acetil-CoA** viene utilizzato per produrre gli **acidi grassi**

Ma la **biosintesi degli acidi grassi** avviene nel **citoplasma** delle cellule del **fegato** e del **tessuto adiposo**, per cui l'**acetil-CoA sintetizzato all'interno del mitocondrio** deve essere spostato nel citoplasma ma non è in grado di attraversare spontaneamente la doppia membrana mitocondriale



NB nel fegato, che non necessita di grande produzione di energia per consumo proprio, prevale la **gluconeogenesi** e la **chetogenesi**



Attività fisica

la **citrato sintasi** è **inibita dalla carenza di ossalacetato indirizzato alla biosintesi del glucosio**

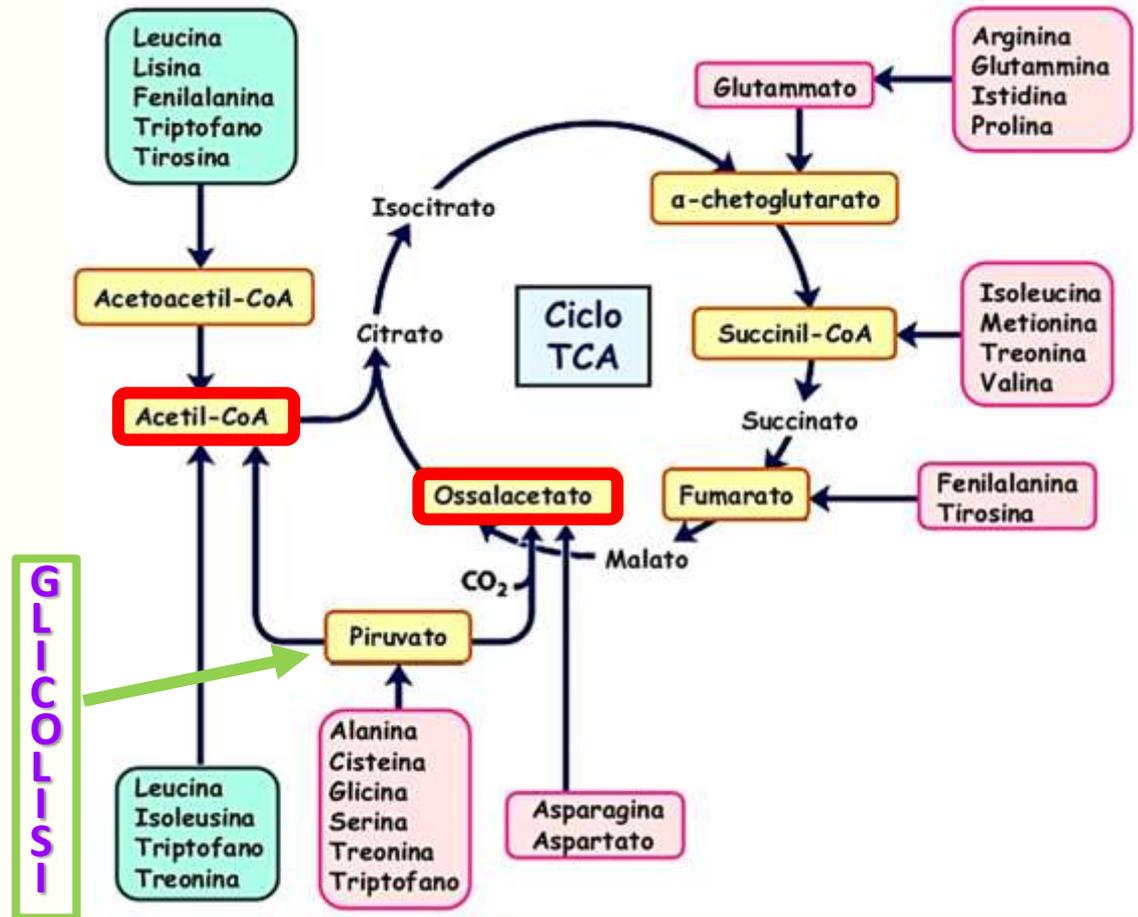
scheletro carbonioso degli aminoacidi viene convertito in **acetilCoA** (→ sintesi dei chetoni) o in **ossalacetato** (→ sintesi del glucosio)



NB nel **fegato**, che non necessita di grande produzione di energia per consumo proprio, prevale la **gluconeogenesi** e la **chetogenesi**

Inattività fisica

Dopo il pasto, gli **zuccheri** (ed **alcuni aminoacidi**) vengono **convertiti a piruvato** dalla via **glicolitica**, poi **trasformato in acetil-CoA** ad opera della **PDH** nel mitocondrio.



durante la **fase di riposo muscolare** (no richiesta di ATP)
l'acetil-CoA viene utilizzato per produrre **acidi grassi**



La **biosintesi degli acidi grassi avviene nel citoplasma** delle **cellule del fegato** e del **tessuto adiposo** e **necessita di acetil-CoA e NADPH**

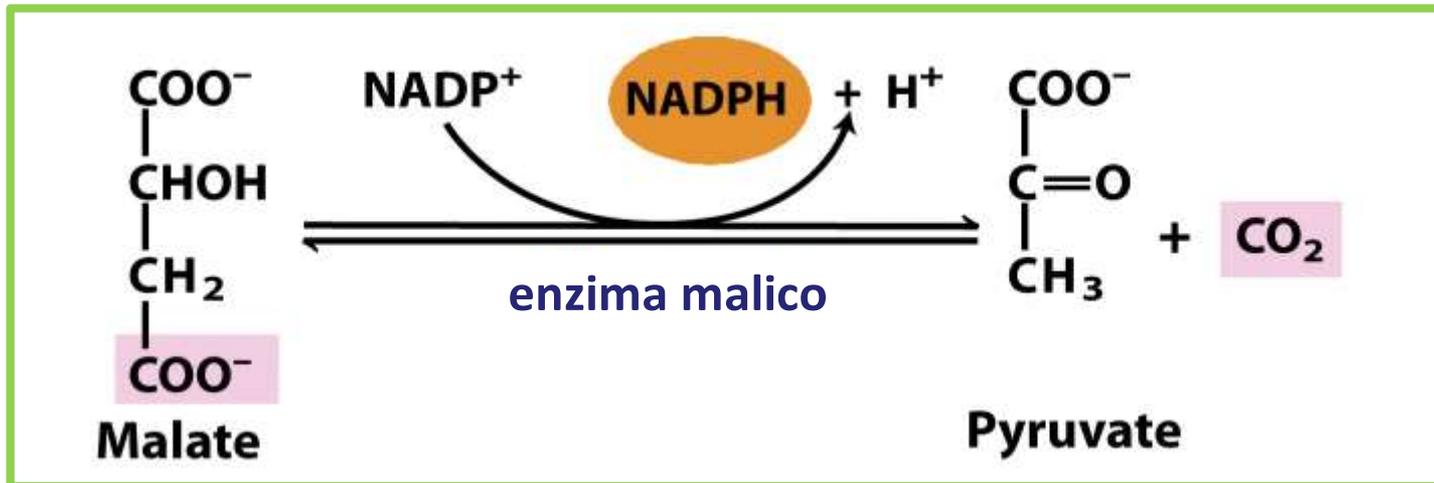
1. Poiché l'**acetil-CoA viene sintetizzato all'interno del mitocondrio** (la PDH è un enzima mitocondriale) ma **non è in grado di attraversare spontaneamente la doppia membrana mitocondriale**, la cellula deve **attivare il trasporto della molecola all'esterno del mitocondrio**.
2. Inoltre, poiché la biosintesi degli acidi grassi richiede **NADPH**, la cellula **deve garantire la presenza nel citoplasma di quantità sufficienti di NADPH** per la biosintesi.



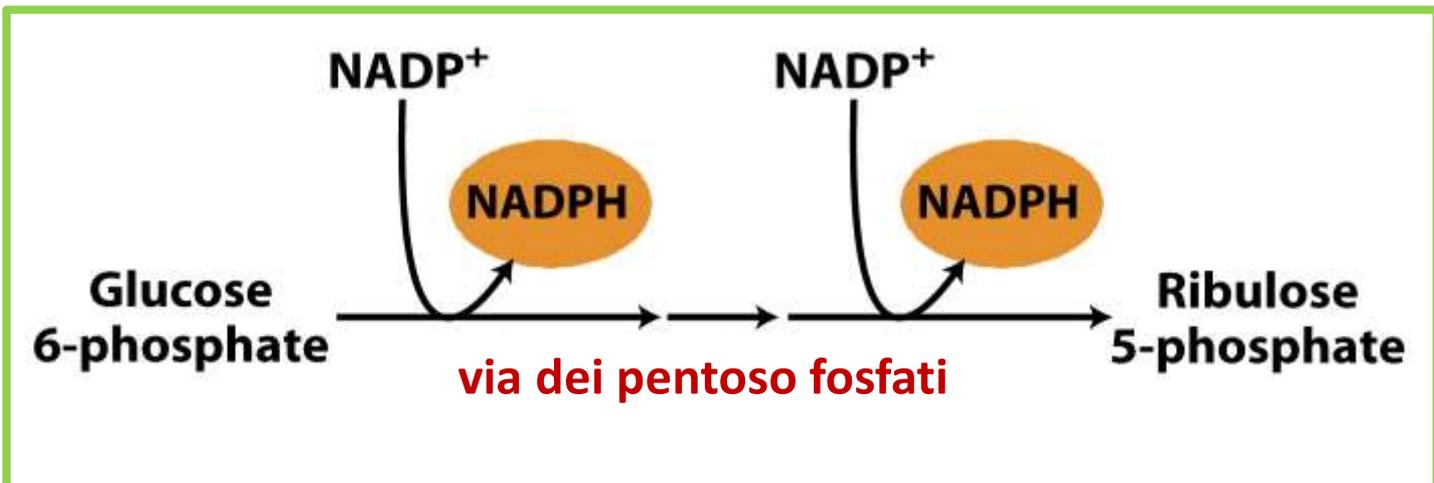
... la cellula deve garantire la **presenza nel citoplasma** di quantità sufficienti **di NADPH**, necessarie per la biosintesi.

Esistono 2 vie per produrre NADPH

1



2



fase di riposo

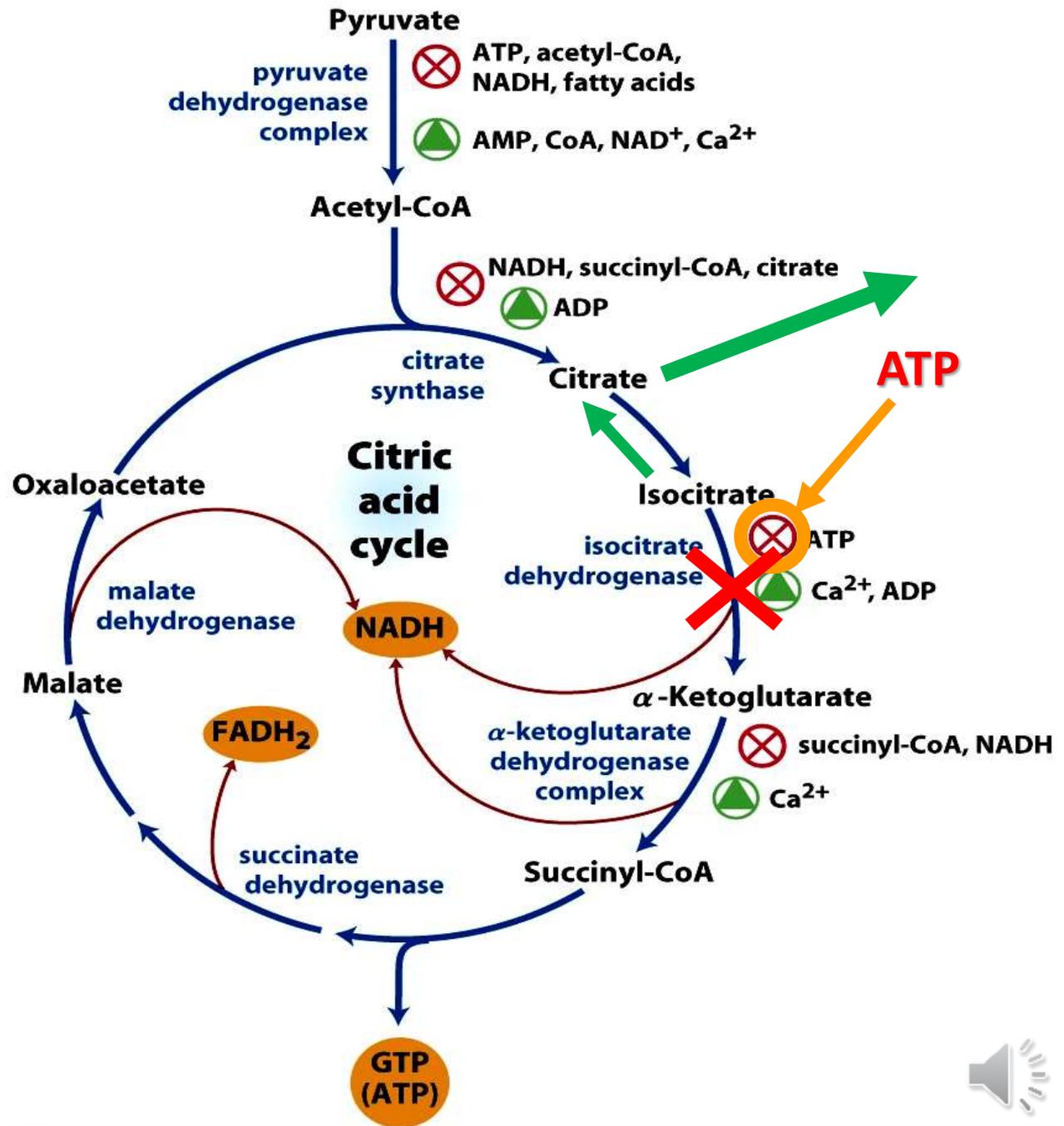
l'ATP non viene consumato e si accumula



eccesso di ATP inibisce la **Isocitrato deidrogenasi**

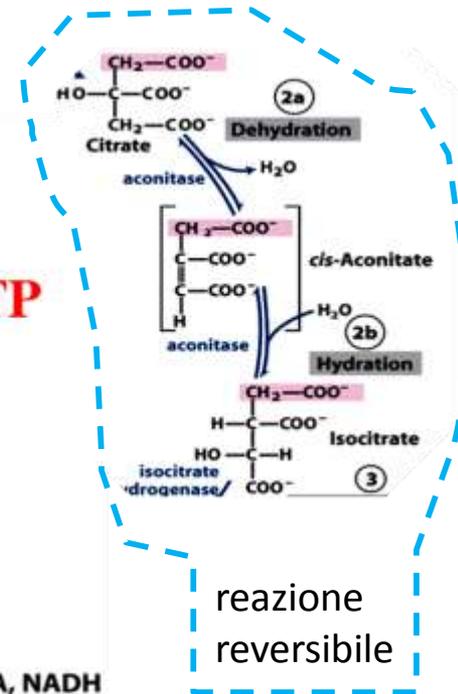
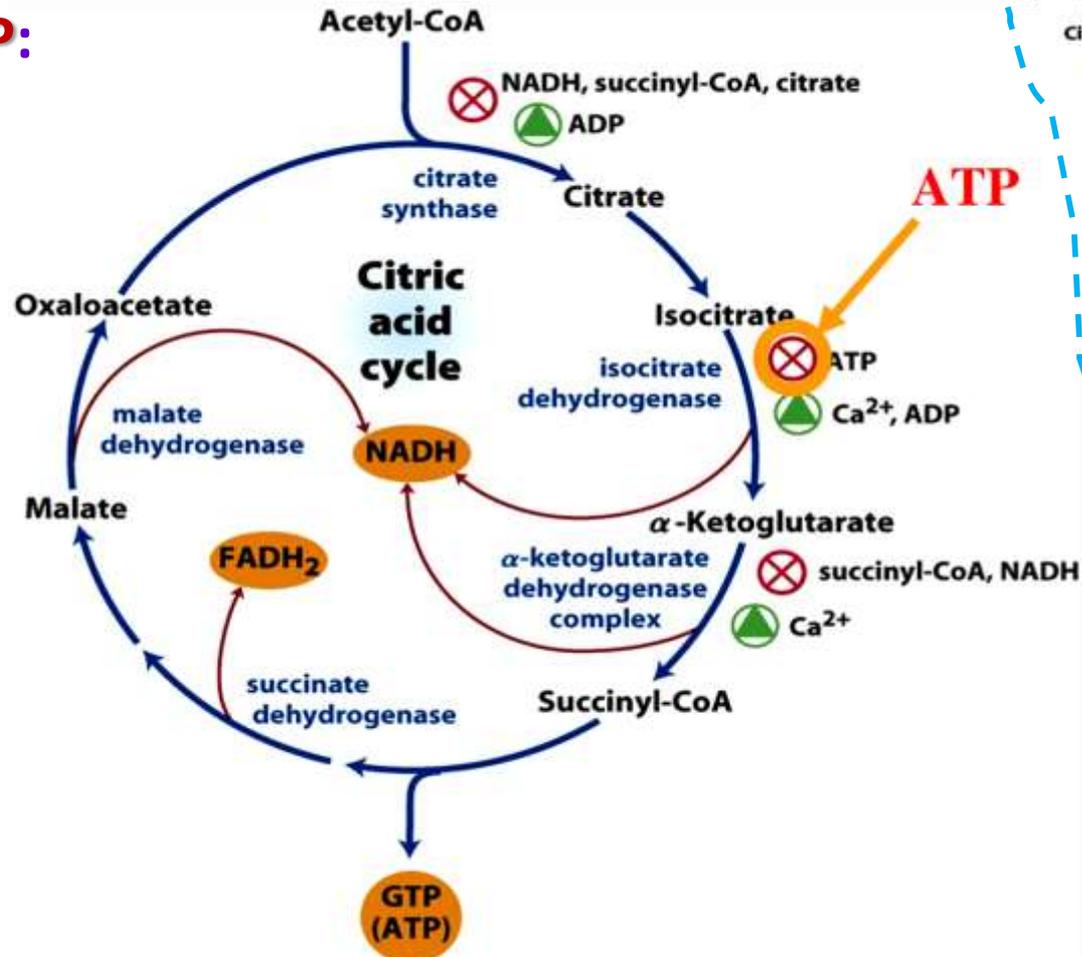


l'**acetil-CoA** viene dirottato verso la produzione di **acidi grassi**

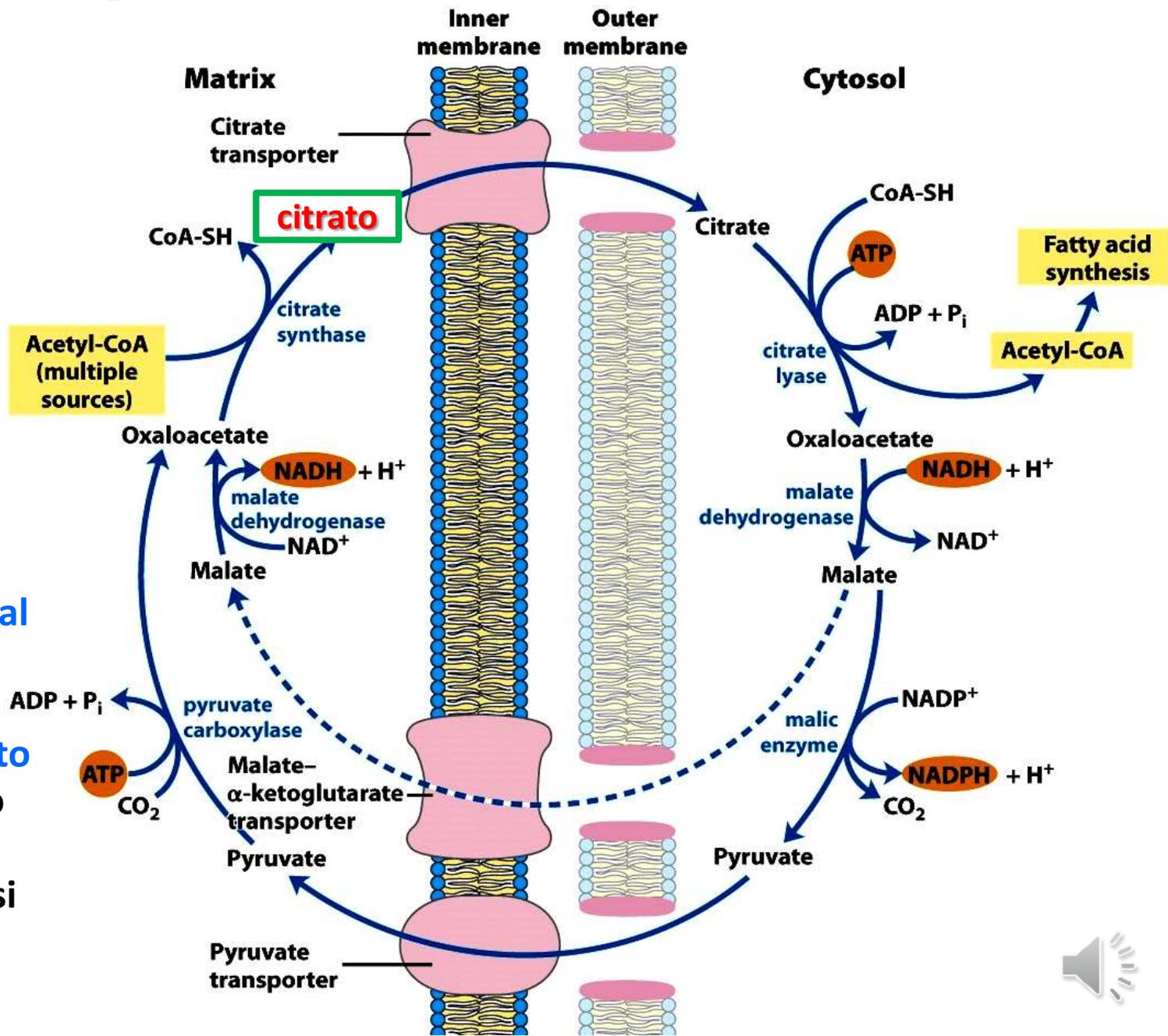


... quando la cellula ha una sufficiente quantità di ATP, l'**acetil-CoA** viene utilizzato per produrre gli **acidi grassi**

Eccesso di ATP:
isocitrato
deidrogenasi
viene inibita
dall'**ATP** e si
accumula
Citrato



Trasferimento degli Acetili dal mitocondrio al citosol



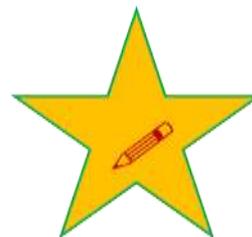
L'acetyl-CoA viene convertito in citrato che esce dal mitocondrio.

Nel citosol il citrato viene riconvertito ad Acetil-CoA (e OAA) per la sintesi degli acidi grassi.

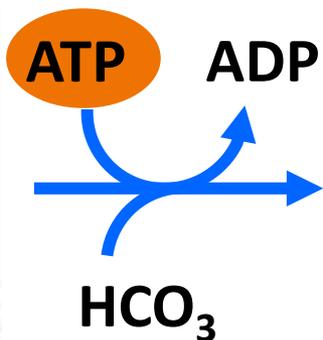
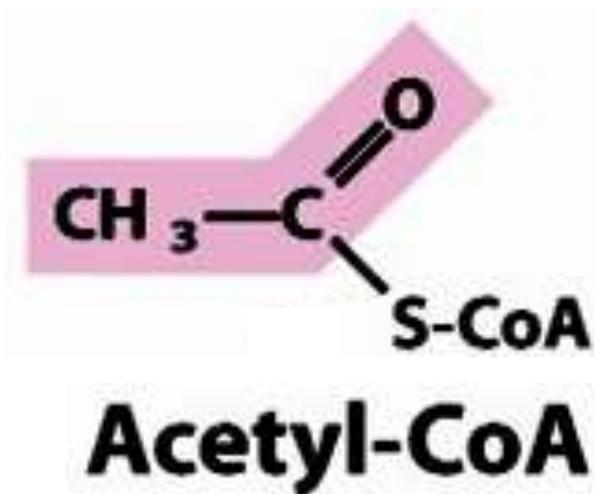


In seguito, l'**acetil-CoA** viene convertito in **malonil-CoA** ...

Acetil-CoA
Carbossilasi
(ACC)



insulina
glucagone



Coenzima: biotina



Acetil-CoA Carbossilasi

Ha tre regioni funzionali:

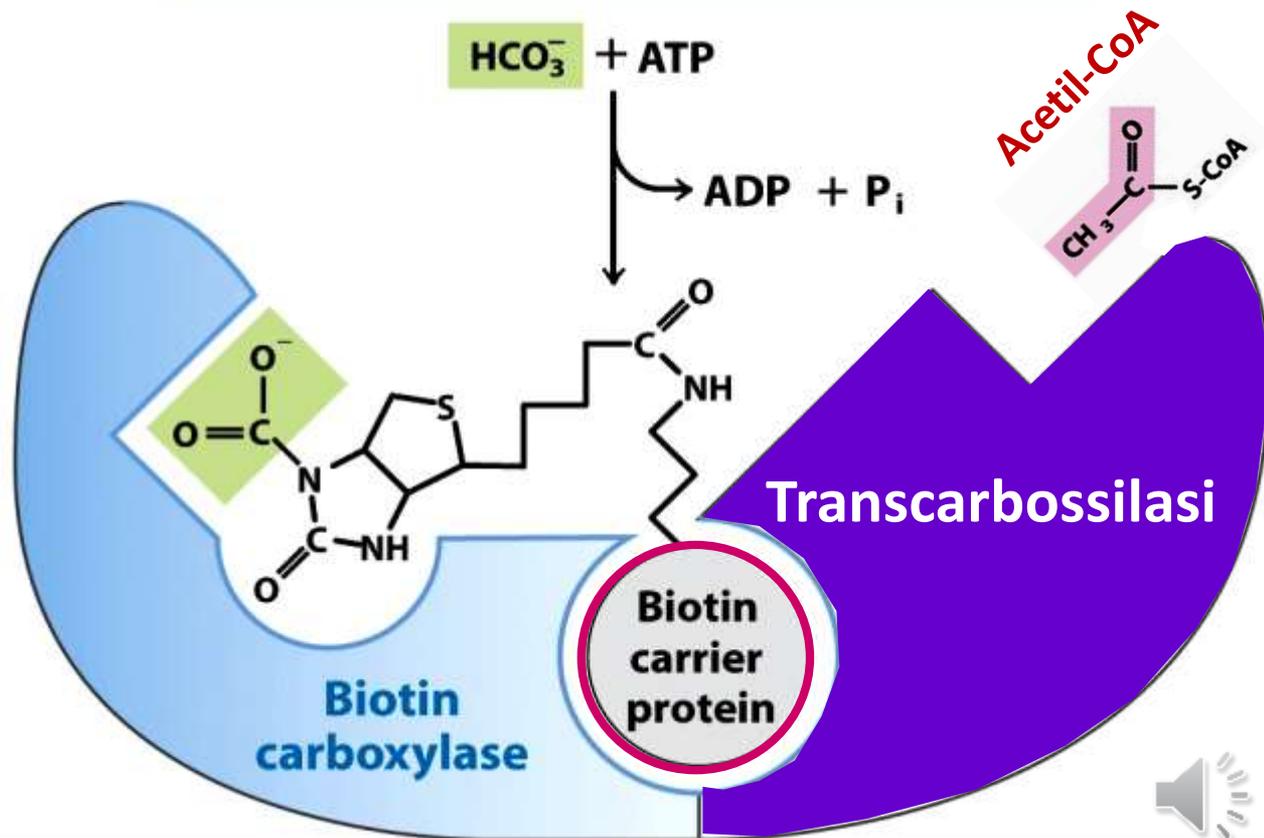
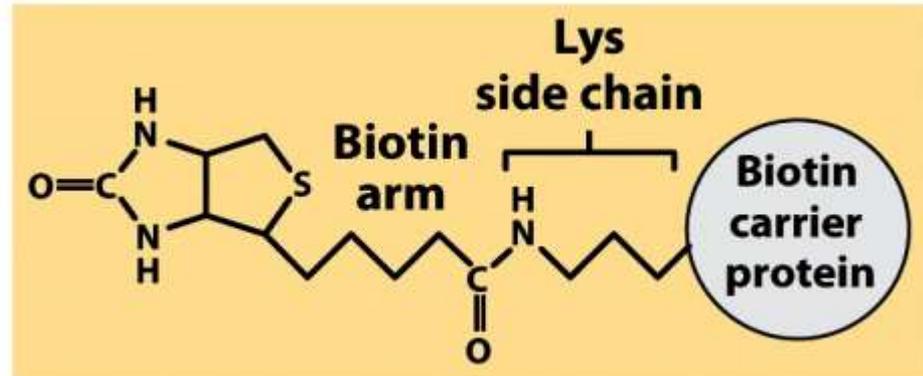
→ Proteina

trasportatrice della
Biotina

→ Carbossilasi della
Biotina (attiva la
 CO_2)

→ Transcarbossilasi

trasferisce la CO_2
attivata dalla
Biotina all'Acetil-
CoA.

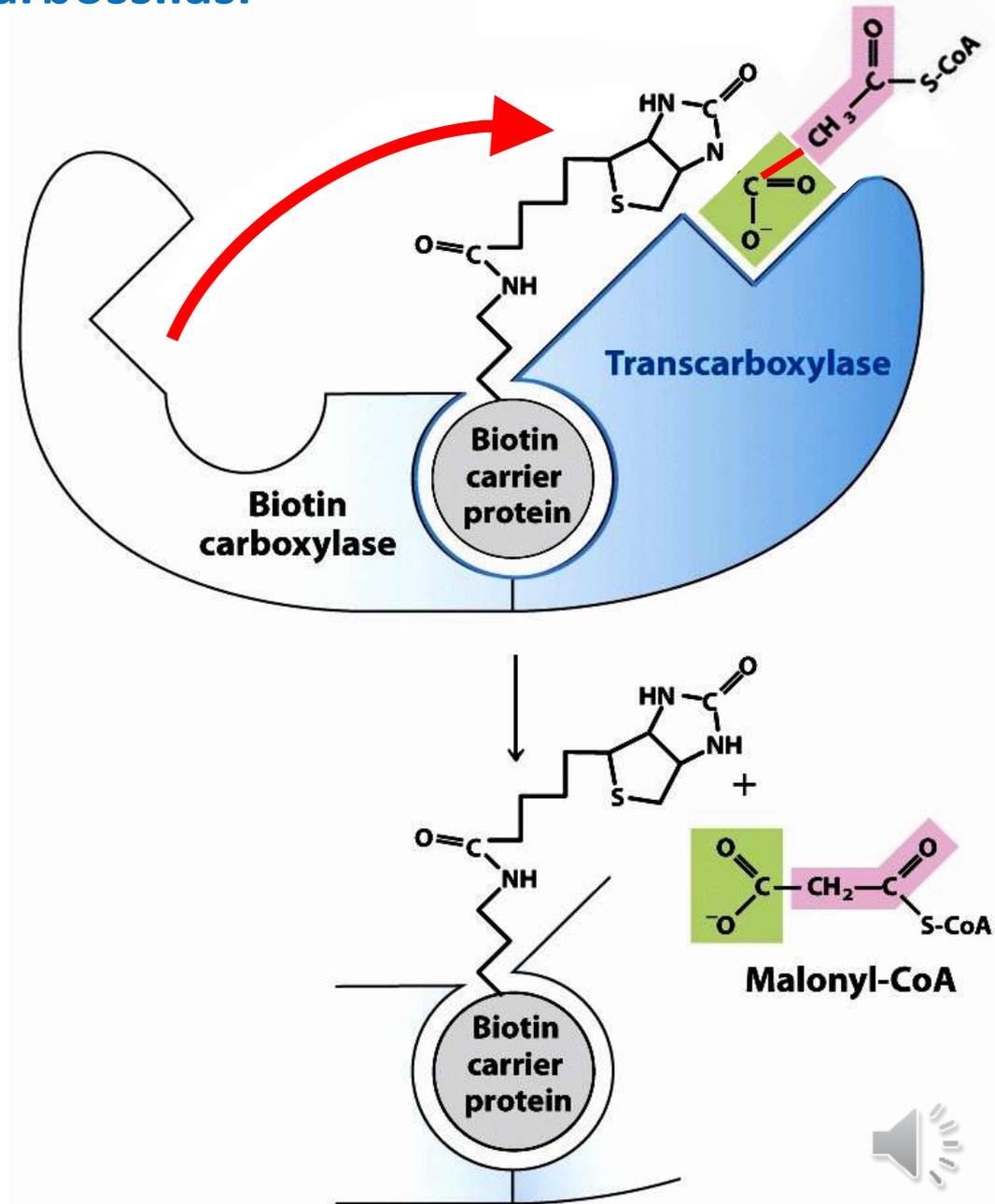


La reazione dell'Acetil-CoA Carbossilasi

- Transcarbossilasi

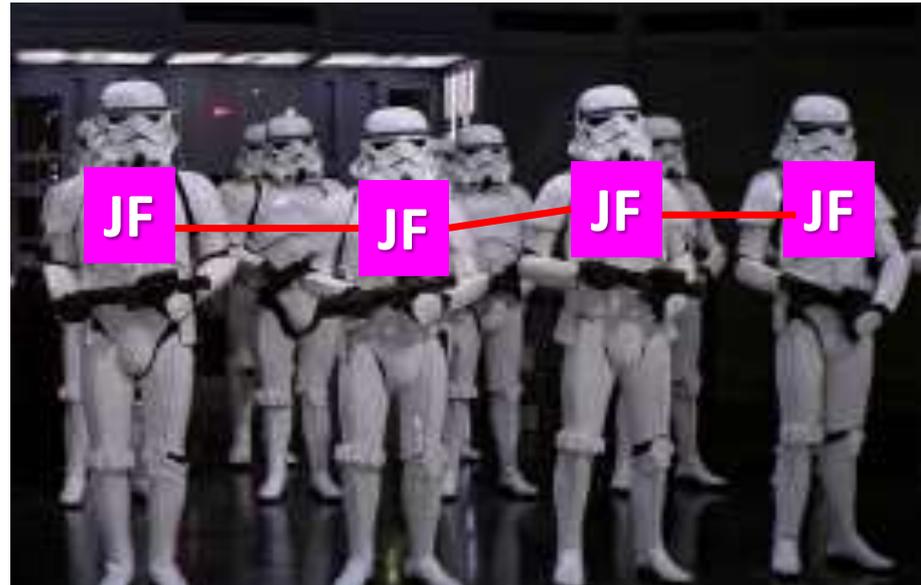
→ il braccio lungo e flessibile della biotina porta la CO_2 attivata dalla regione della **Carbossilasi** al sito attivo della **Transcarbossilasi**

→ trasferisce la **CO_2 attivata** all'Acetil-CoA, per produrre **Malonil-CoA**.



... ed ha inizio il processo di biosintesi degli acidi grassi vero e proprio, che consta dell'aggiunta progressiva di molecole di **malonil-CoA** all'estremità carbossilica della catena nascente

«Jango Fett» malonil-CoA



FILM: L'armata dei cloni lipidici

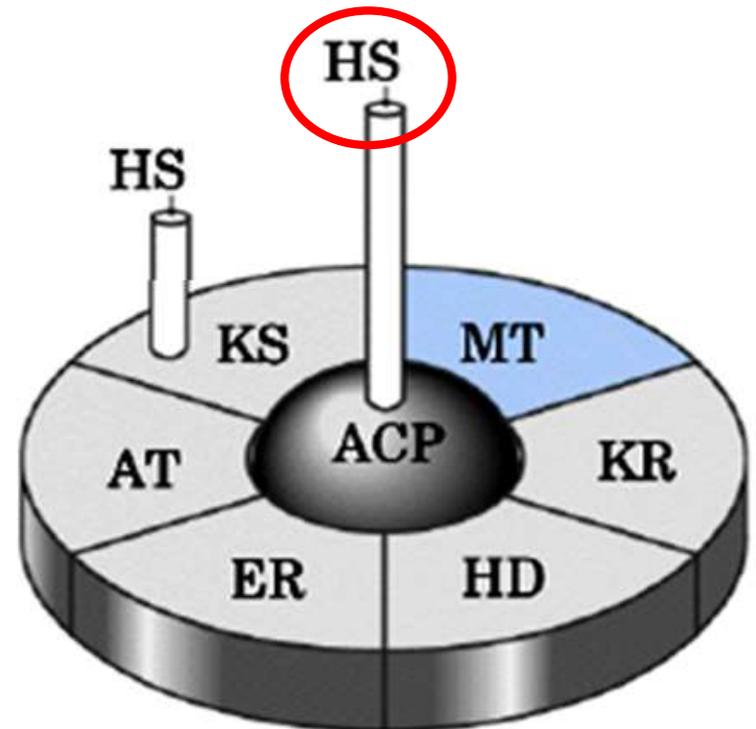
Protagonista: «Jango Fett» malonil-CoA

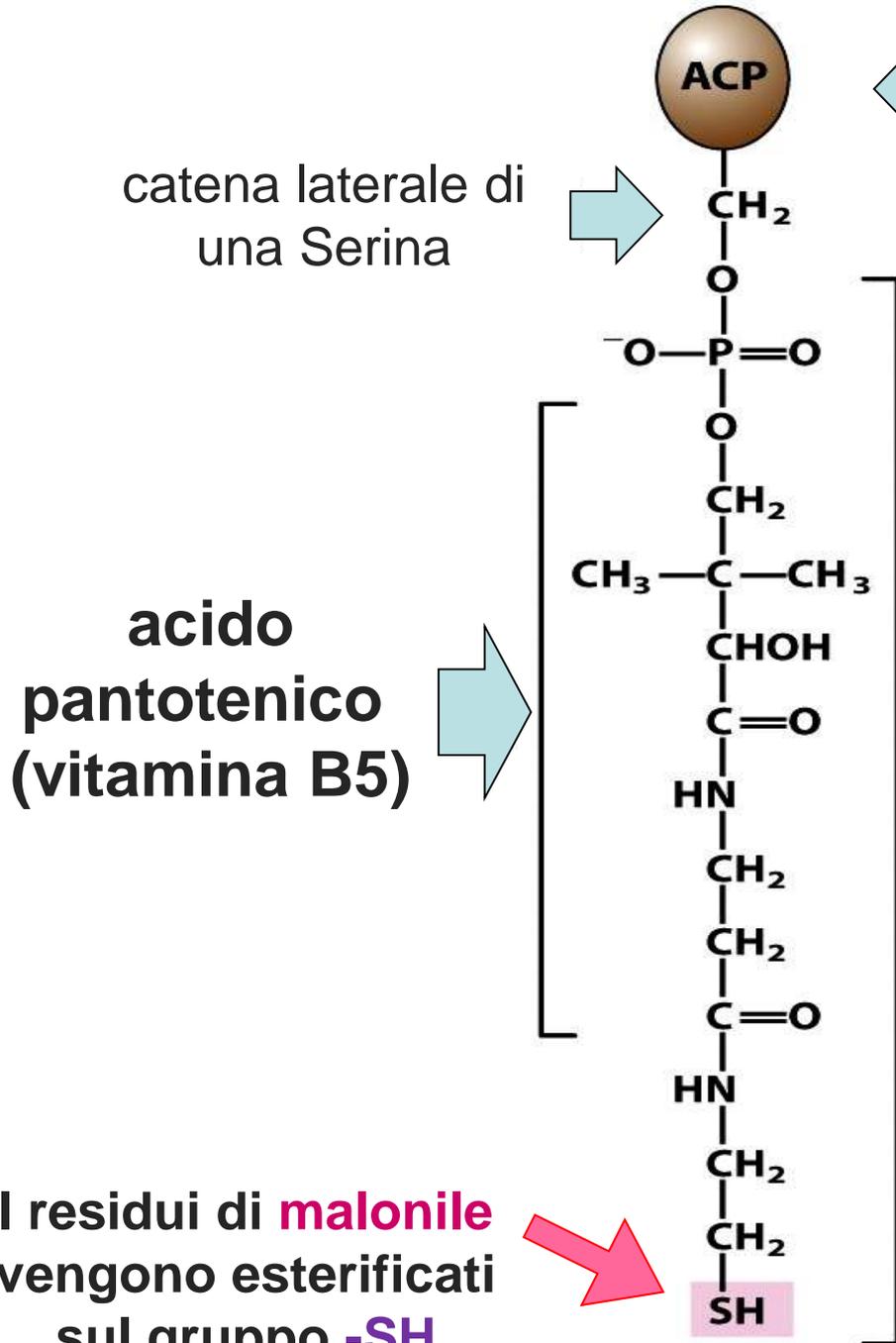
Regia: complesso dell'acido grasso sintasi

Le lontane lande dell'Impero sono percorse da febbrili attività di biosintesi animate da intense libagioni. Sui remoti pianeti epatocita e adipocita, nell'oceano del loro citosol, si sta producendo un esercito di cloni lipidici per la Repubblica di Maratona, il cui modello da replicare è il cacciatore di taglie «Jango Fett» malonil-CoA. Singole unità di malonil-CoA vengono aggiunte all'estremità carbossilica della molecola nascente per formare plotoni di acido grasso, riuniti a loro volta in poderose armate energetiche ammassate nei depositi di perilipina, pronte ad essere gettate nella mischia. All'orizzonte già si intravede l'inizio dell'attività che sconvolgerà la quiete del fisico dell'atleta, provocando la mobilitazione degli acidi grassi necessari per sostenere l'ennesima maratona.



Il **complesso dell'acido grasso sintasi** è simile alla **giostra dei cavalli**, dove ogni cavallo è un'enzima del complesso. La ruota girando attorno **all'asse** a cui **è legato l'acido grasso nascente** porta un enzima diverso in contatto con esso, che lo modifica a **livello molecolare**





Proteina trasportatrice di Acili (ACP).

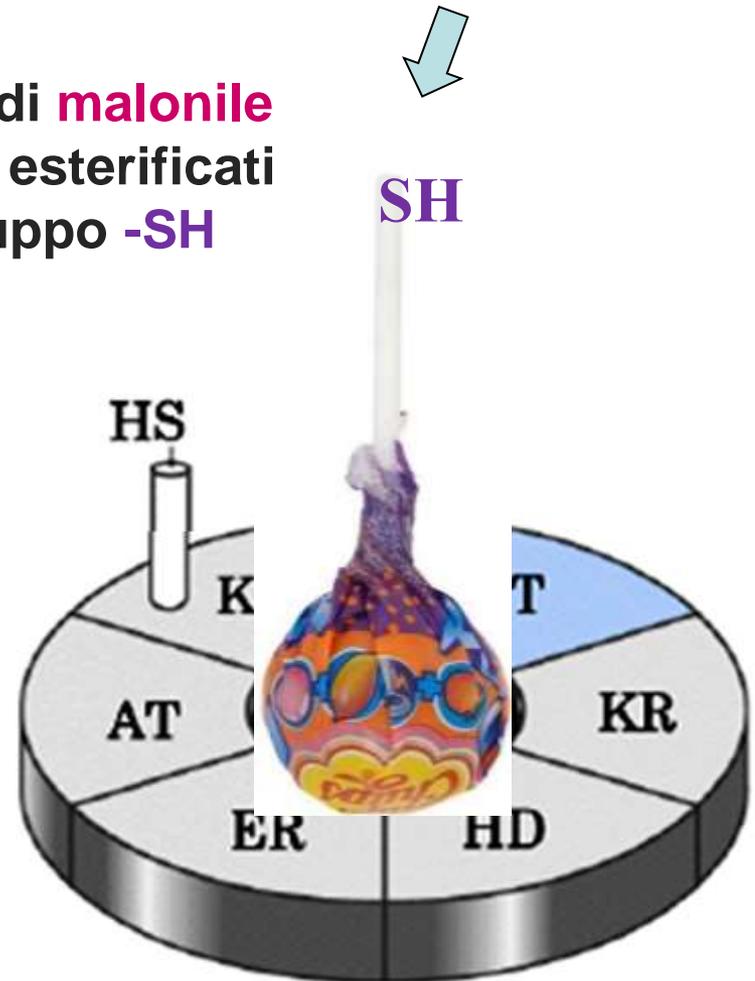
Assomiglia in parte al CoA

fosfo



la sintesi dell'acido grasso
inizia a partire dal **malonile**
bloccato sull'ACP

I residui di **malonile**
vengono esterificati
sul gruppo **-SH**



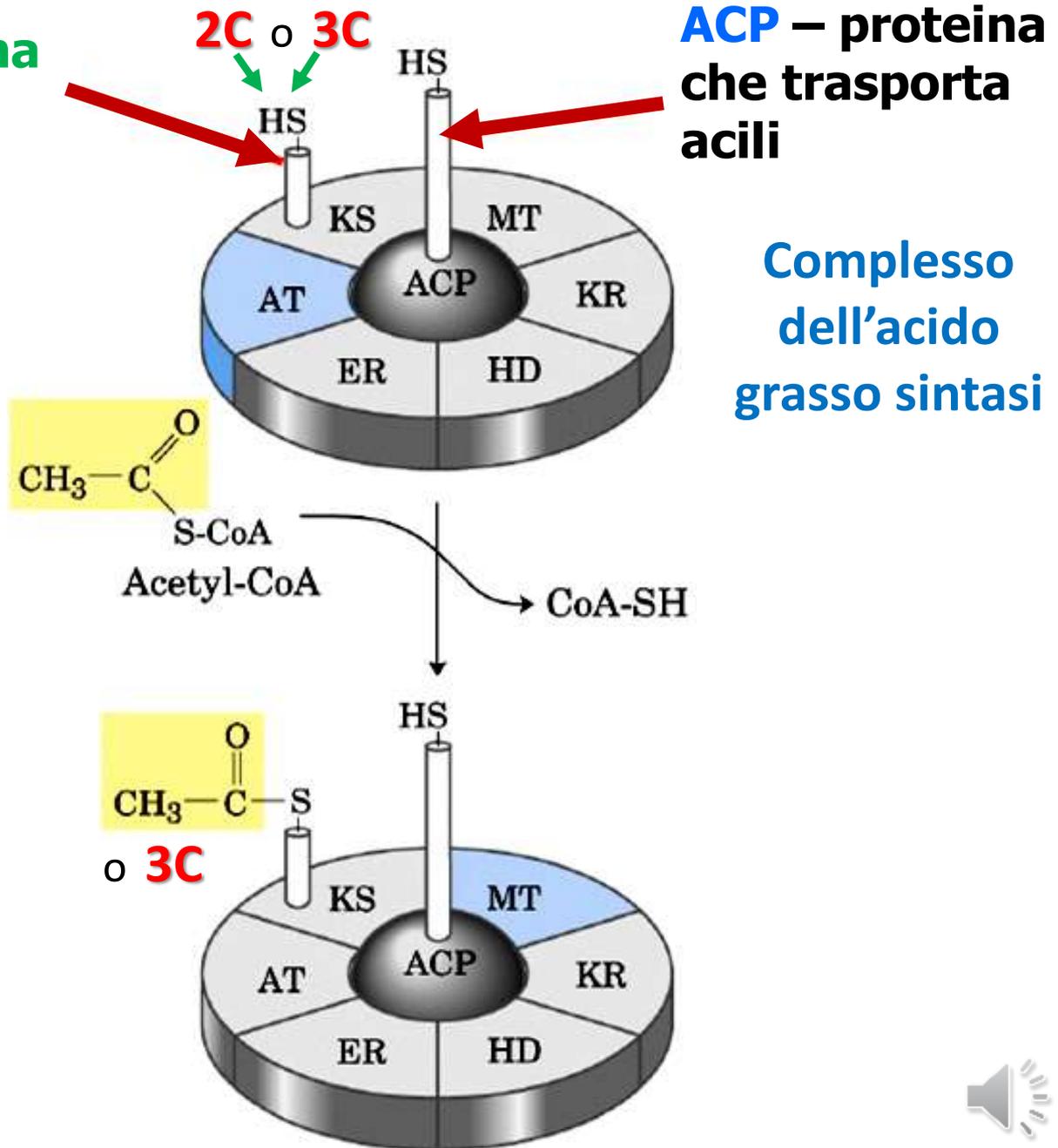
residuo di cisteina dell'enzima 1

1° reazione:
una molecola di **acetil-CoA** o di **propionil-CoA** si lega ad una cisteina dell'enzima 1

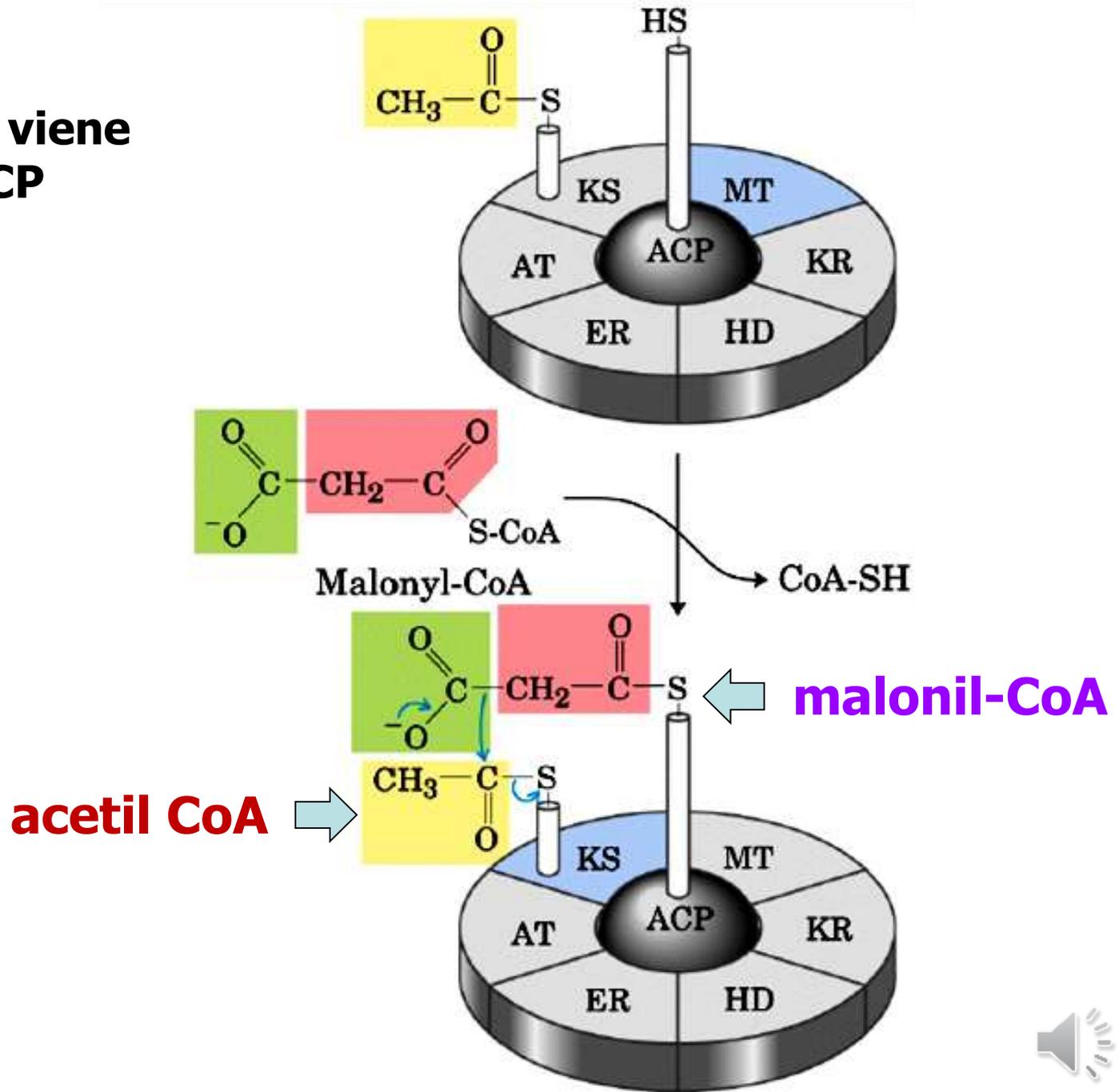
Se la prima molecola attaccata al complesso 1 è l'**acetil-CoA** l'acido grasso nascente avrà **catena a numero PARI** di atomi di C

Se invece è il **propionil-CoA**, l'acido grasso avrà **catena a numero DISPARI** di atomi di C

Riferimento bibliografico:
Marjorie G. Horning, Donald B. Martin, Arthur Karmen and P. Roy Vagelos.
Fatty Acid Synthesis in Adipose Tissue: II.
ENZYMATIC SYNTHESIS OF BRANCHED CHAIN AND ODD-NUMBERED FATTY ACIDS
J. Biol. Chem. 1961, 236:669-672.



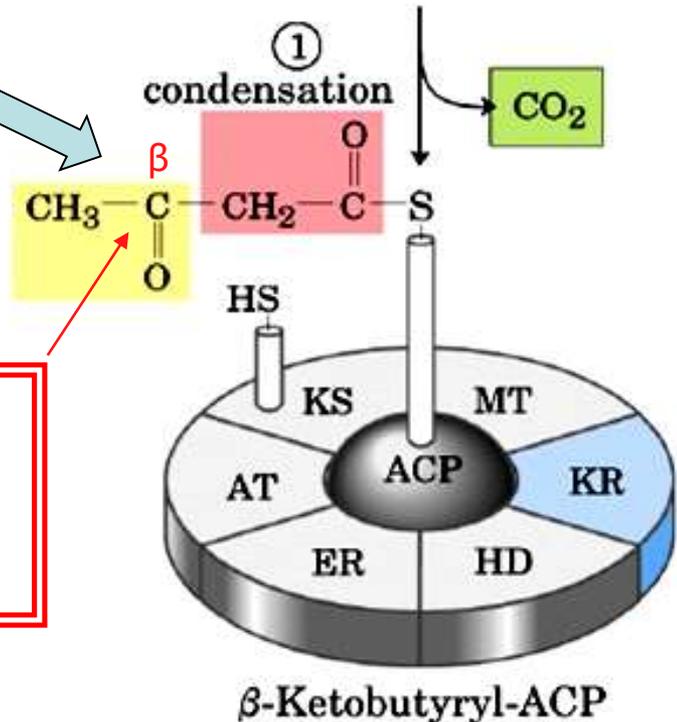
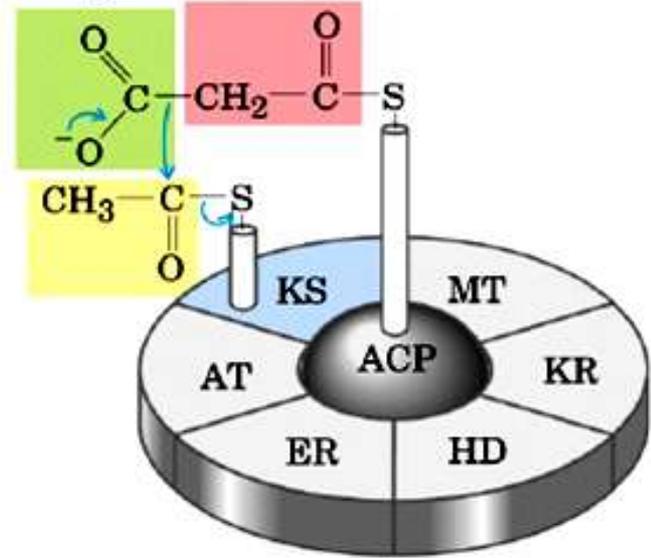
2° reazione:
il **malonil-CoA** viene
legato sulla ACP



3° reazione: condensazione
di acetil-CoA e malonil-CoA

Viene eliminata la molecola di **CO₂** servita per sintetizzare il malonil-CoA dall'acetil-CoA e si forma un cheto-acido

Malonyl-CoA

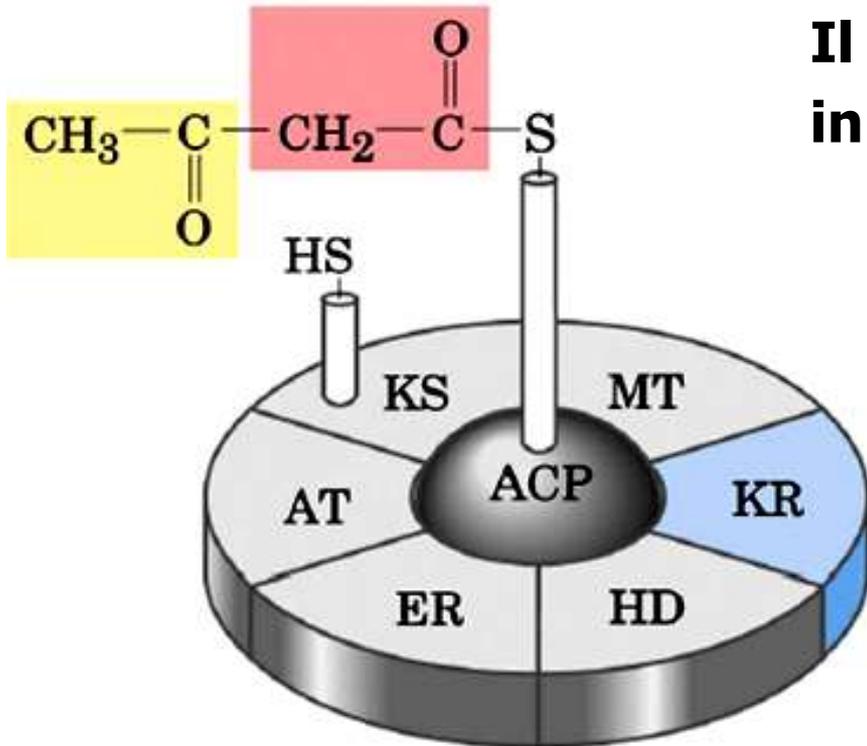


Le successive modificazioni hanno l'intento di rimuovere l'ossigeno dal carbonio β



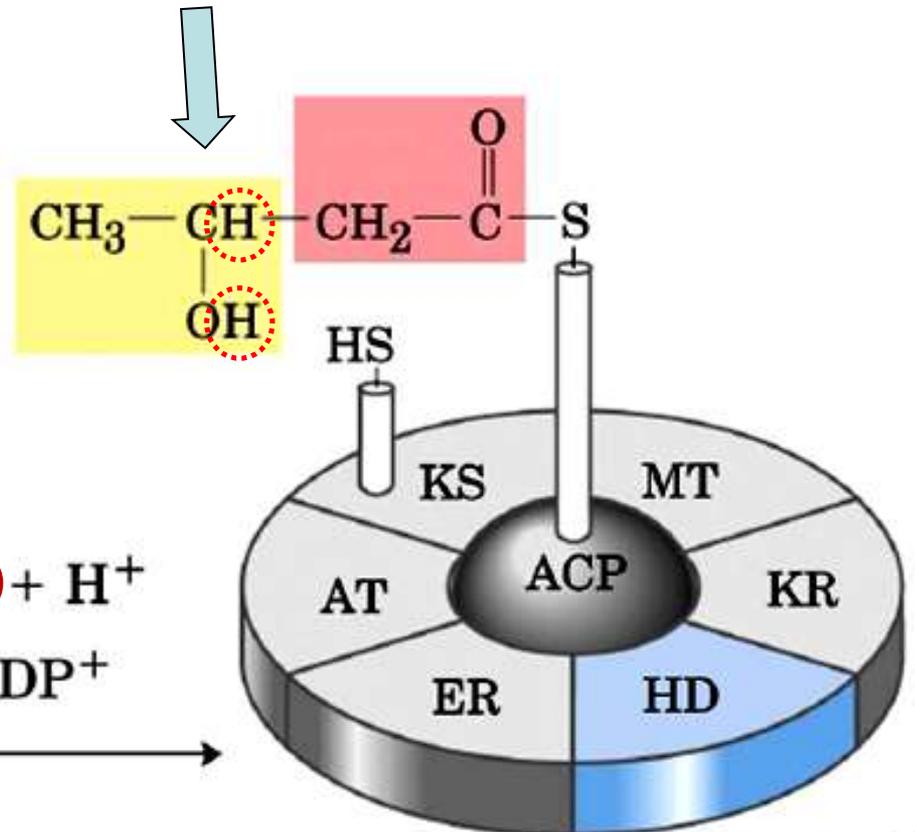
4° reazione: riduzione

Il gruppo cheto sul C β si trasforma in **idrossile** (consuma i **NADPH**)



β -Ketobutyryl-ACP

si forma un idrossi-acido



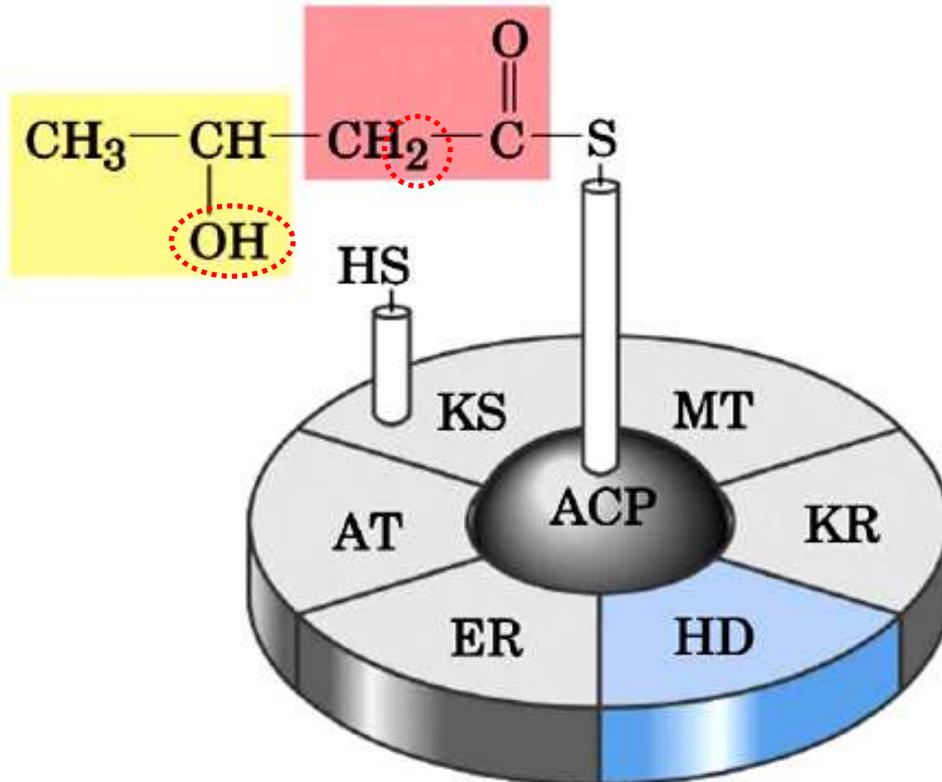
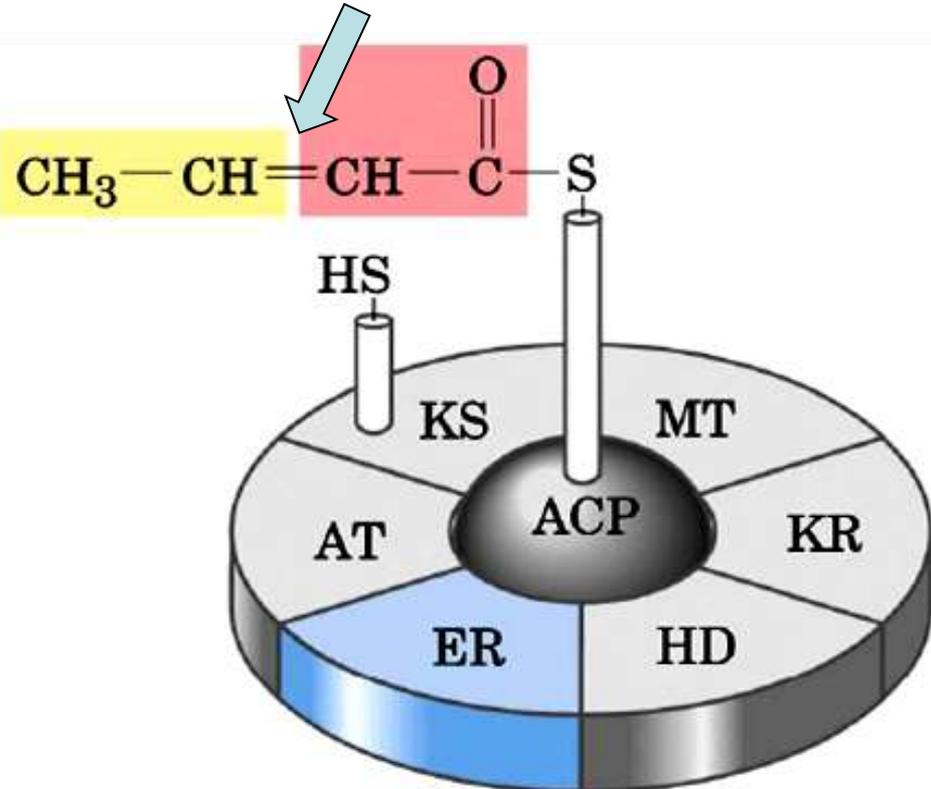
β -Hydroxybutyryl-ACP

NADPH + H⁺

NADP⁺

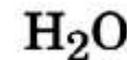
si forma un acido grasso insaturo

5° reazione: deidratazione
formazione di un doppio
legame tra C α e C β



β -Hydroxybutyryl-ACP

trans- Δ^2 -Butenoyl-ACP

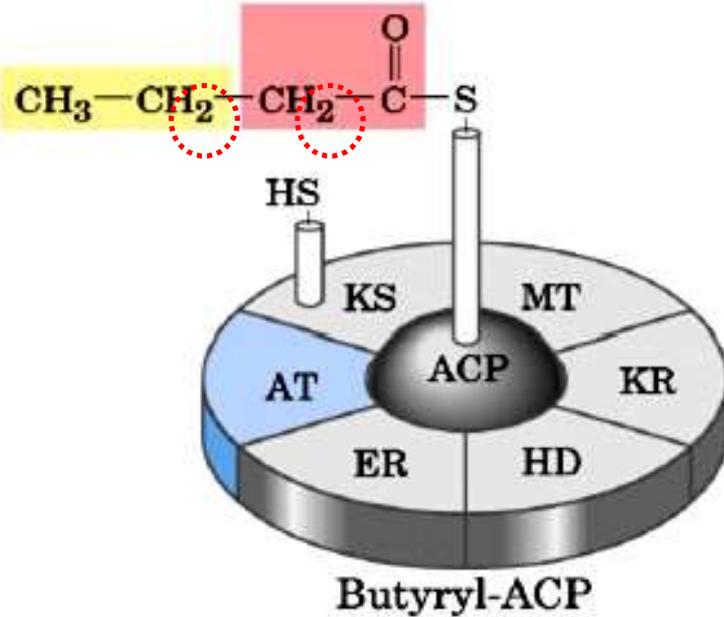


③

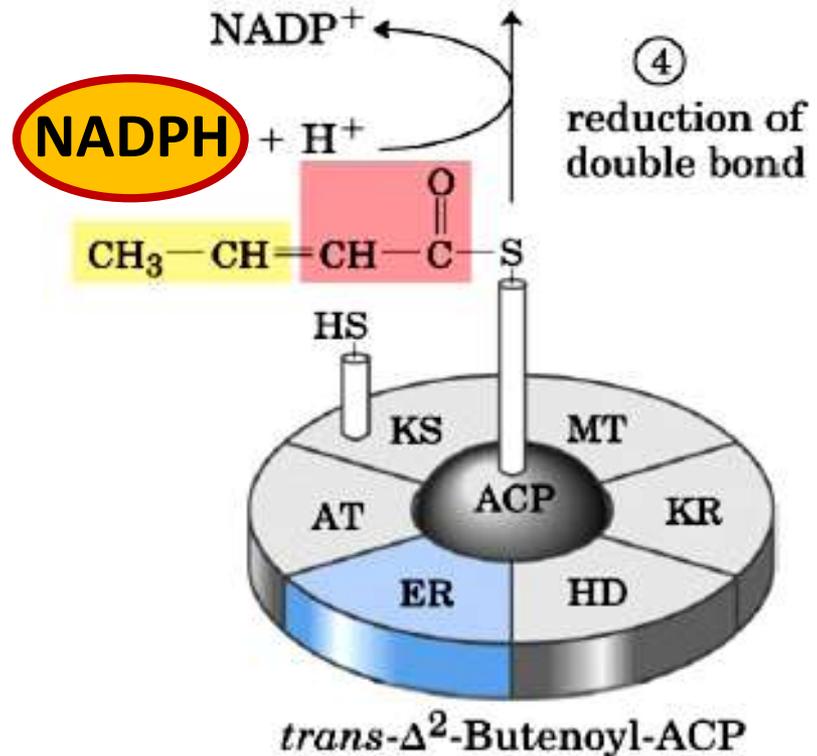
dehydration

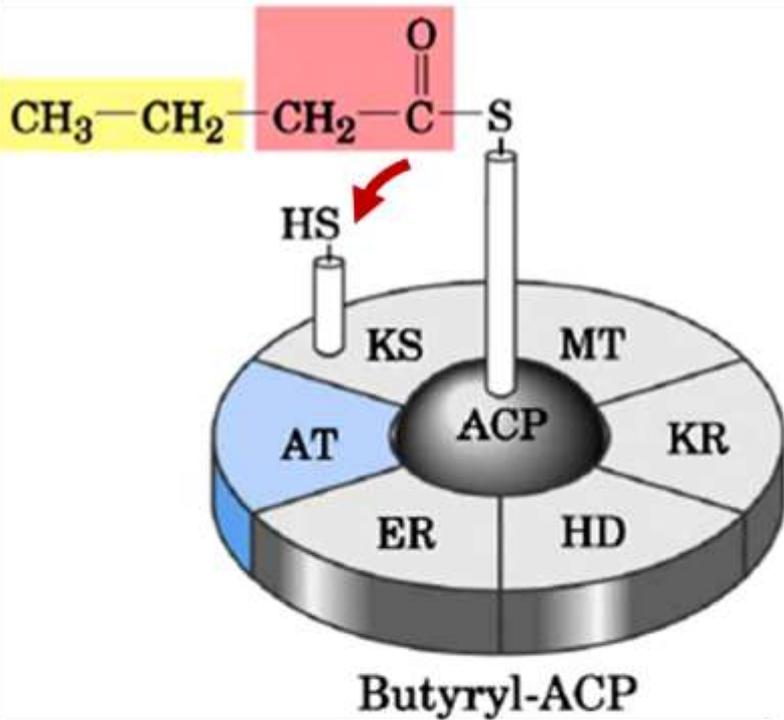


si forma un acido
grasso saturo



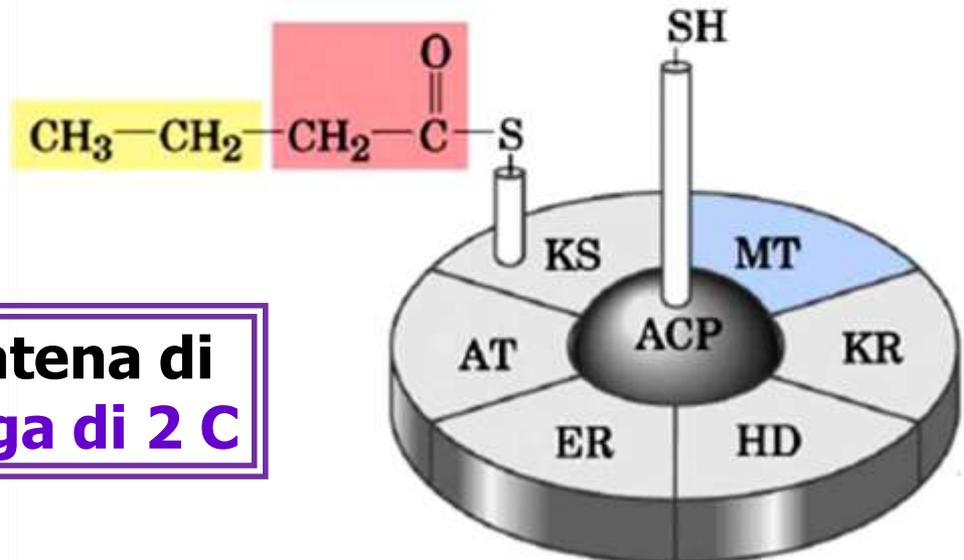
6° reazione: **riduzione**
idrogenazione del doppio
legame





7° reazione: trasferimento
l'acido grasso nascente
viene staccato dall'ACP e
spostato sull'enzima 1

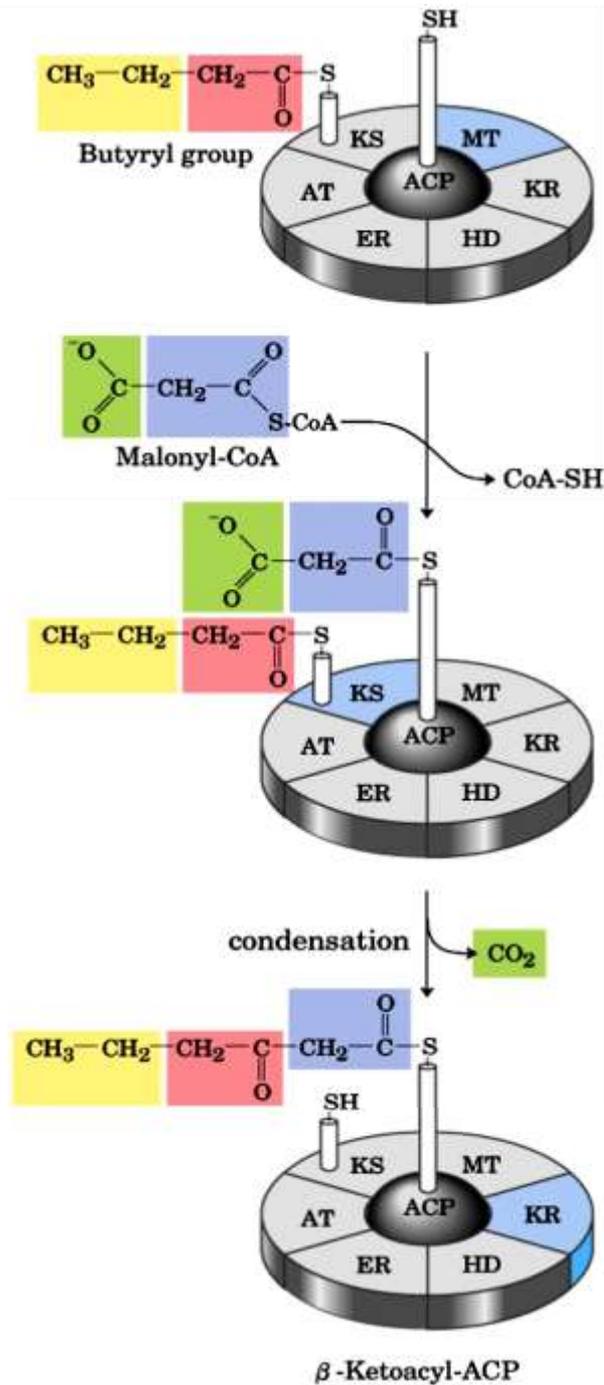
... sull'ACP può entrare una
 nuova molecola di **malonil-**
CoA per iniziare una ulteriore
 fase di allungamento



... ad ogni ciclo la catena di
 acido grasso si **allunga di 2 C**



Inizio del 2° Ciclo di allungamento complesso dell'acido grasso sintasi.



N = 4

N = 4 + 2

... etc ...

... etc ...

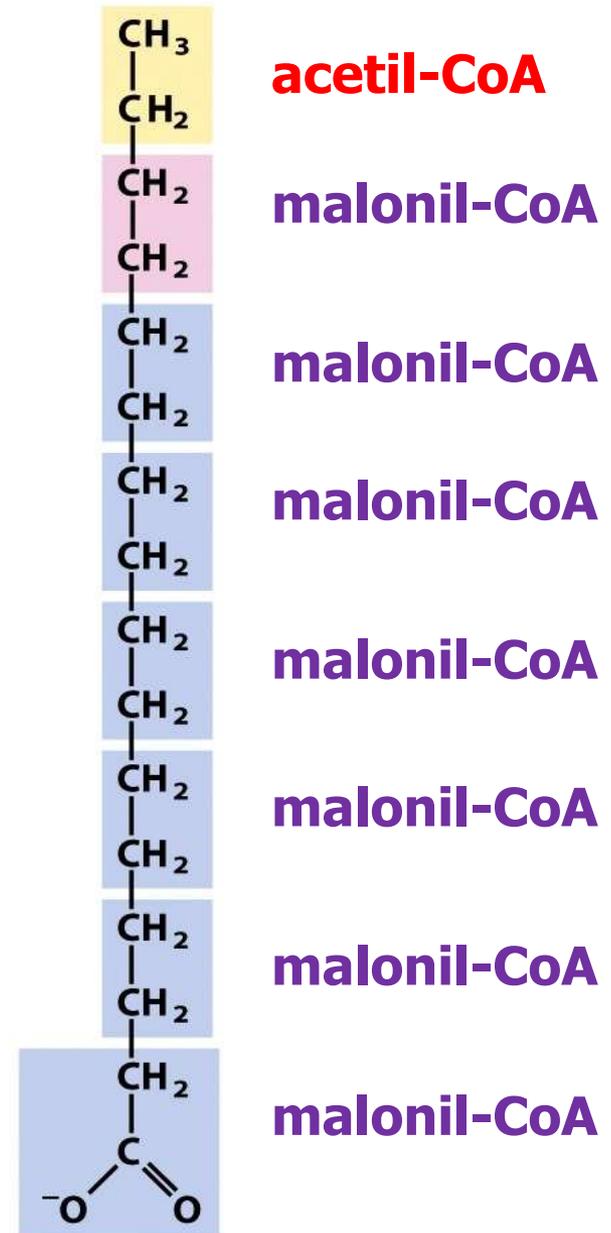
... etc ...



Sintesi del Palmitato (16:0).

... ma il **complesso dell'acido grasso sintetasi** può sintetizzare acidi grassi lunghi **al massimo 16 atomi di carbonio** (**palmitato**)

Ulteriori allungamenti della catena richiedono enzimi addizionali



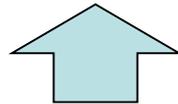
palmitato (C16)



Reazione complessiva



per produrre 7 malonil-CoA dall'acetil-CoA occorrono 7 ATP
l'aggiunta di ogni malonil-CoA richiede 2 NADPH



$$14 \times 2.5 = 35 \text{ ATP}$$

$$35 + 7 = 42 \text{ ATP}$$



energia prodotta dalla
degradazione del palmitato
in 8 molecole di acetile



28 ATP

1 FADH₂ + 1 NADH
(= 4 ATP) per ogni
distacco di acetil-
CoA ... x 7 distacchi

energia consumata per
produrre il palmitato da 8
molecole di acetile



42 ATP

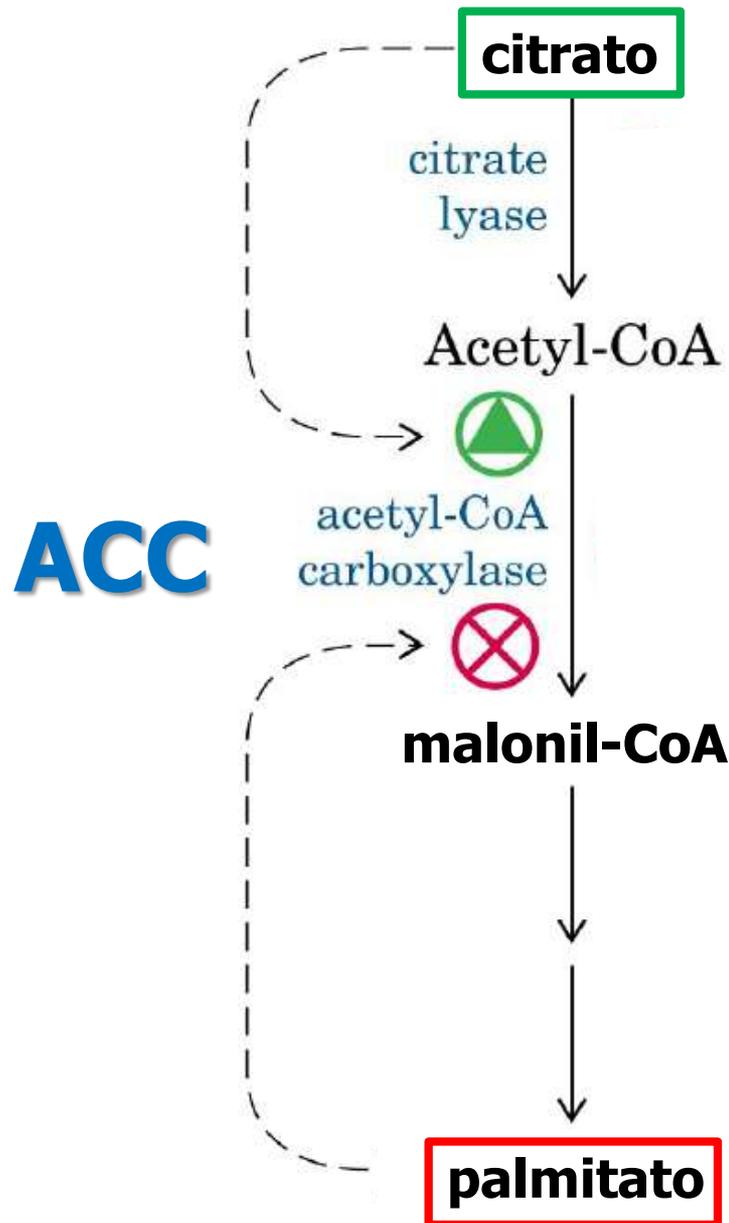
Recupero energetico

$$28 / 42 = 67\%$$

«... la biosintesi degli acidi grassi è un processo costoso dal punto di vista energetico...»



Regolazione della biosintesi degli acidi grassi



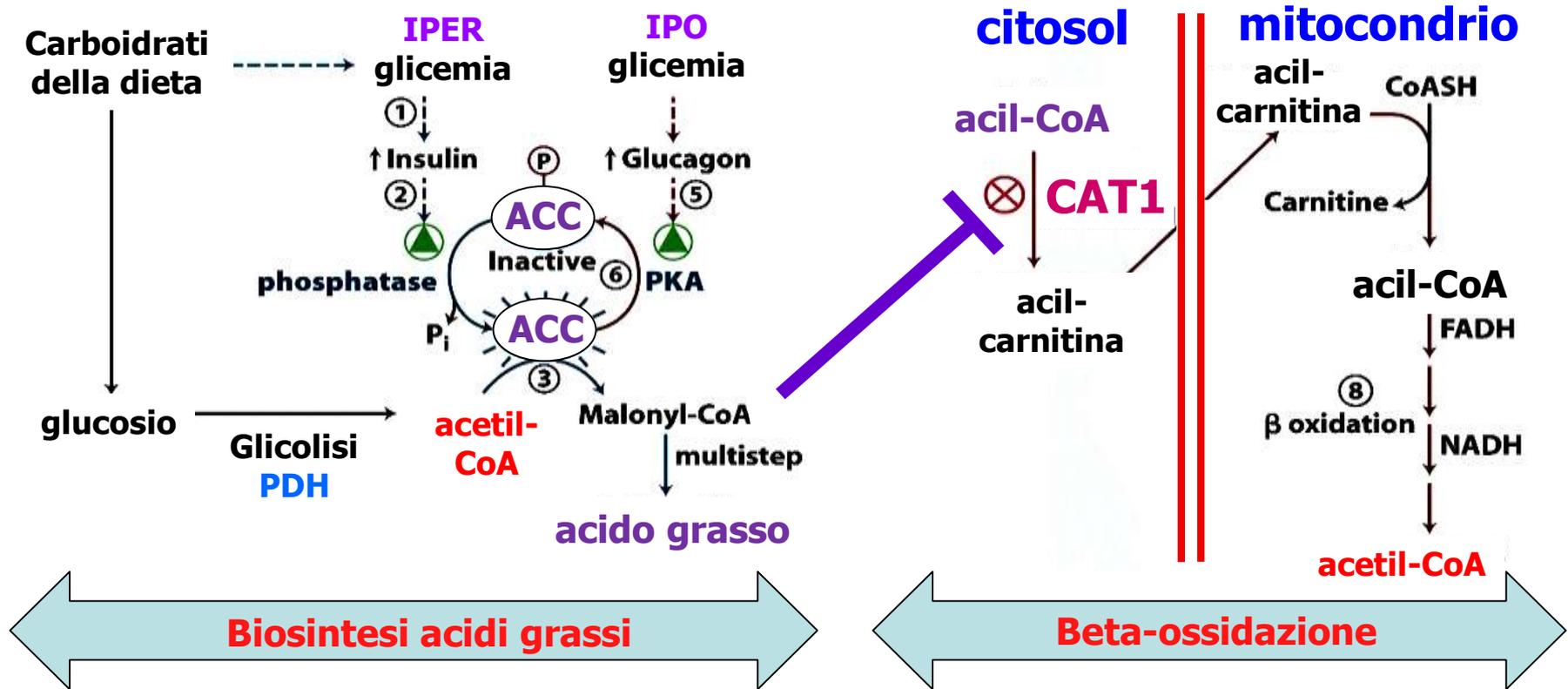
L'aumento della concentrazione del citrato segnala disponibilità di precursori per la biosintesi

→ aumenta la velocità (ACC)

se si accumula il prodotto finale (palmitato) diminuisce la velocità di biosintesi



Regolazione coordinata della sintesi e dell'ossidazione degli acidi grassi. Due enzimi regolano il metabolismo degli acidi grassi: l'**acetil-CoA carbossilasi (ACC)**, il 1° enzima nella sintesi degli acidi grassi, e **carnitina acil-trasferasi I (CAT1)**, che trasporta gli acidi grassi nella matrice mitocondriale per la β ossidazione.



Glucagone → **fosforila e inattiva ACC** ⇒ **blocca la biosintesi degli acidi grassi.**

Insulina → **defosforila e attiva ACC** ⇒ **attiva sintesi del Malonil-CoA e degli acidi grassi** (il **malonil-CoA** prodotto blocca il sistema navetta della carnitina ⇒ si blocca la β ossidazione)

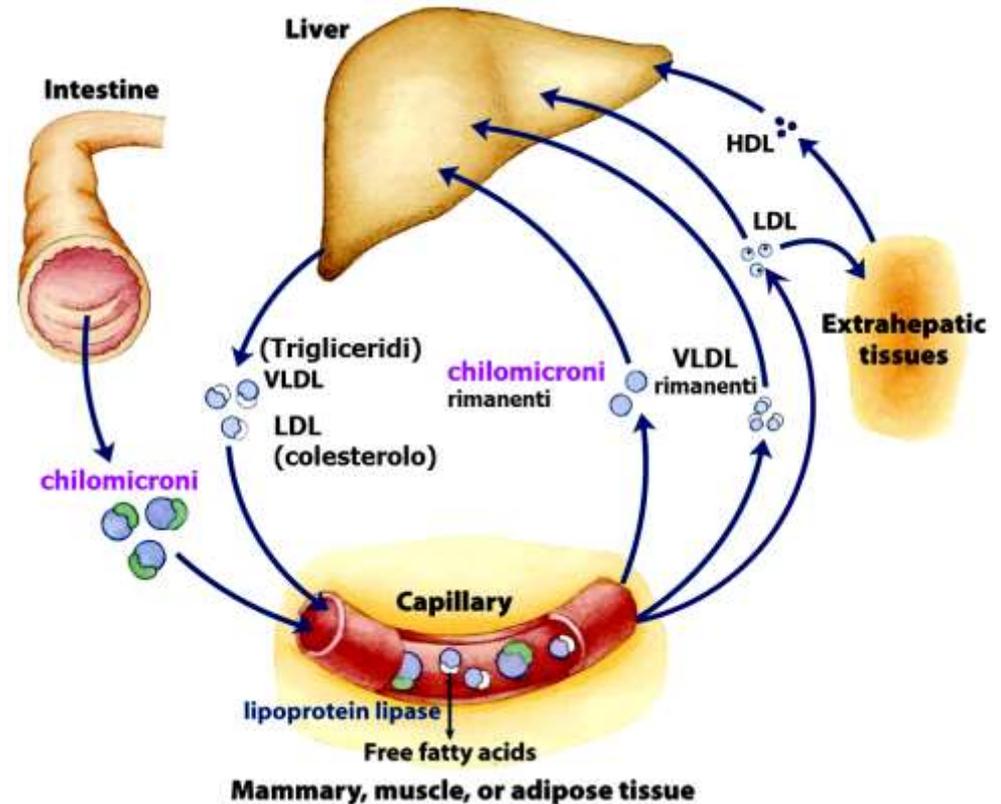
- **chilomicroni** - meno densi, sintetizzati nell'**intestino tenue**, **veicolano trigliceridi e colesterolo** introdotti con la dieta ai tessuti **muscolare** e **adiposo**. Le particelle rimanenti sono rimosse dal fegato. Presenti in circolo solo dopo il pasto;

- **Lipoproteine a densità molto bassa** o **VLDL** (*Very low density lipoprotein*) - **trasportano i trigliceridi sintetizzati dal fegato per i tessuti**.

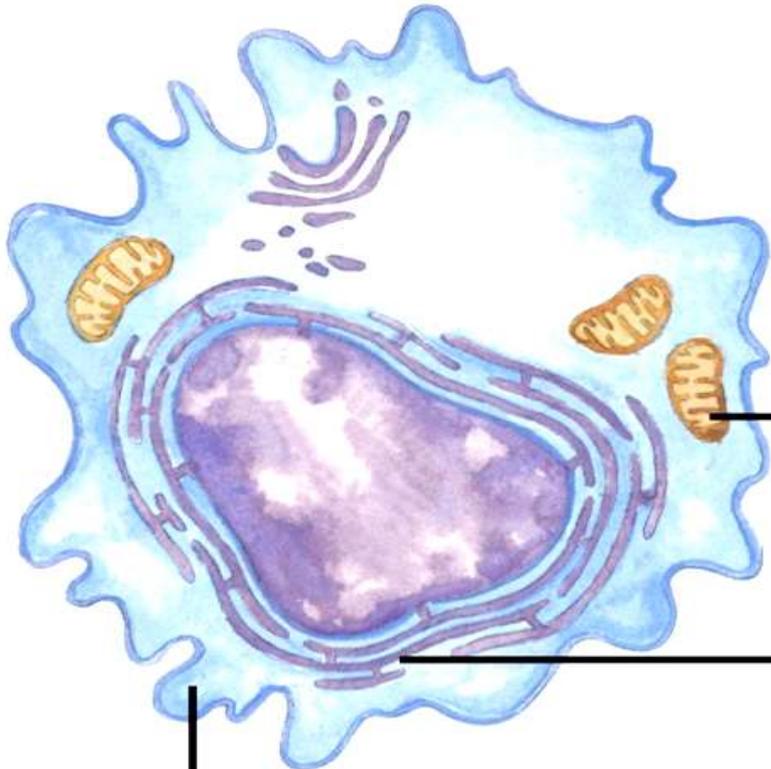
- **Lipoproteine a bassa densità** o **LDL** (*Low density lipoprotein*) - **trasportano il colesterolo dal fegato ai tessuti**. Sono note come le lipoproteine del "colesterolo cattivo".

- **Lipoproteine ad alta densità** o **HDL** (*High density lipoprotein*) - **recuperano il colesterolo dai tessuti** e lo trasportano **al fegato**. Sono note come le lipoproteine del "colesterolo buono".

Lipoproteine e trasporto ematico dei lipidi



Localizzazione subcellulare del metabolismo dei lipidi in una cellula animale.



Mitochondria

- Fatty acid oxidation
- Acetyl-CoA production
- Ketone body synthesis
- Fatty acid elongation

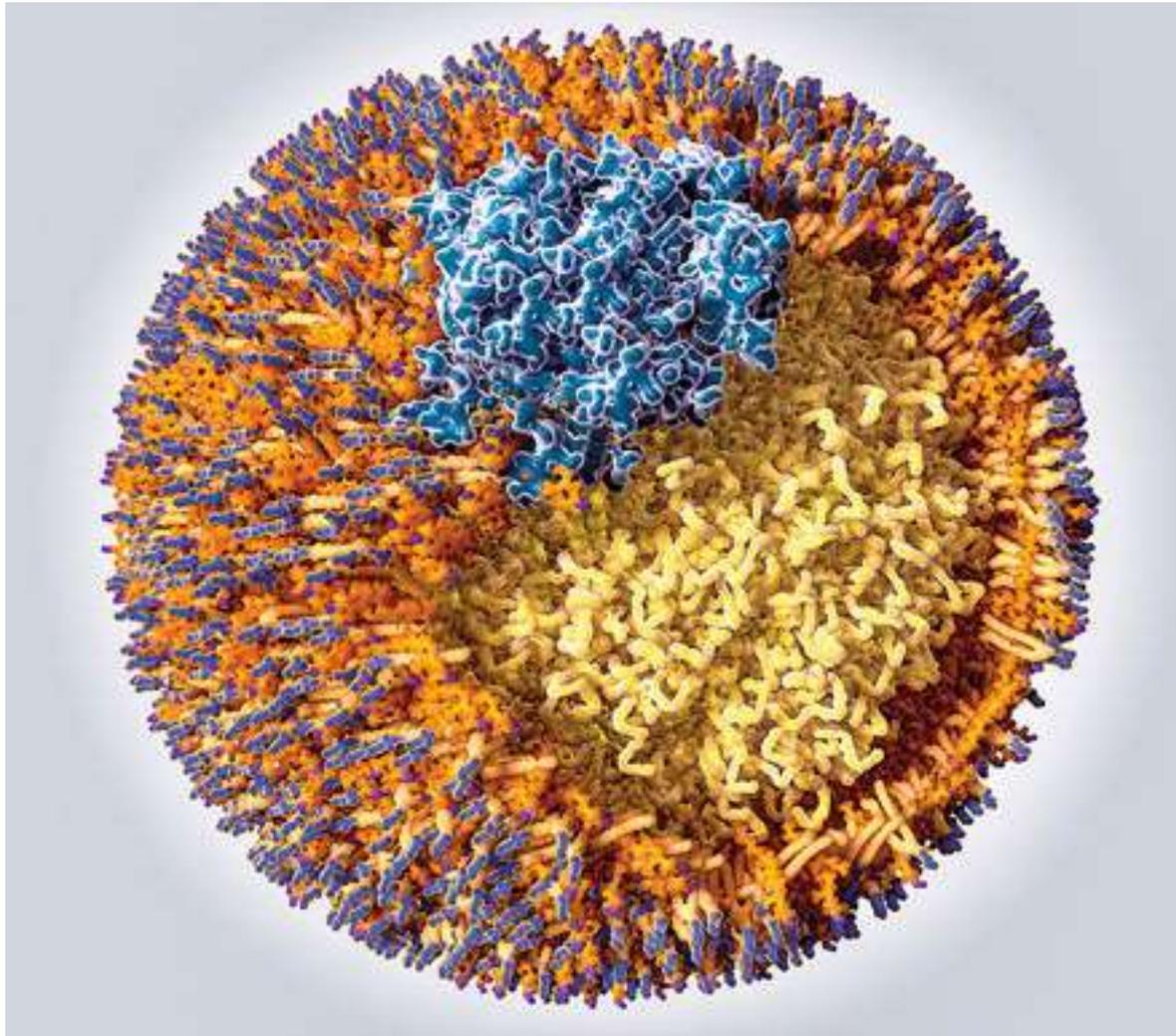
Endoplasmic reticulum

- Phospholipid synthesis
- Sterol synthesis (late stages)
- Fatty acid elongation
- Fatty acid desaturation

Cytosol

- NADPH production (pentose phosphate pathway; malic enzyme)
- $[NADPH]/[NADP^+]$ high
- Isoprenoid and sterol synthesis (early stages)
- Fatty acid synthesis





LDL: una lipoproteina a bassa densità, l'apolipoproteina B (blu), è circondata da varie forme di colesterolo (arancione) e altri lipidi (giallo) .



Materiale didattico di supporto

- Materiale delle lezioni sarà reperibile nel minisito dell'insegnamento; esso è utile come traccia degli argomenti svolti, ma non sostituisce il libro di testo
- Piattaforma on line Moodle: approfondimenti e test di autovalutazione

Raccomandazione importante: Il materiale delle lezioni è per USO PERSONALE dello studente iscritto al corso di Biochimica per le Scienze Motorie UniFE ed è fatto divieto di diffonderlo in qualsiasi maniera, potendo contenere immagini/filmati per i quali valgono i diritti di copyright.

