

AVVERTENZA

Il presente materiale didattico è messo a disposizione degli studenti per facilitare la comprensione degli argomenti trattati nel corso delle lezioni e lo studio individuale

Non sostituisce il libro di testo che rappresenta lo strumento fondamentale per lo studio della **Biochimica generale e molecolare**

Le immagini utilizzate sono tratte dal libro di testo consigliato e da quelli da consultare indicati nelle diapositive 3-7 del file
INTRODUZIONE

BIOSINTESI DEGLI ACIDI GRASSI

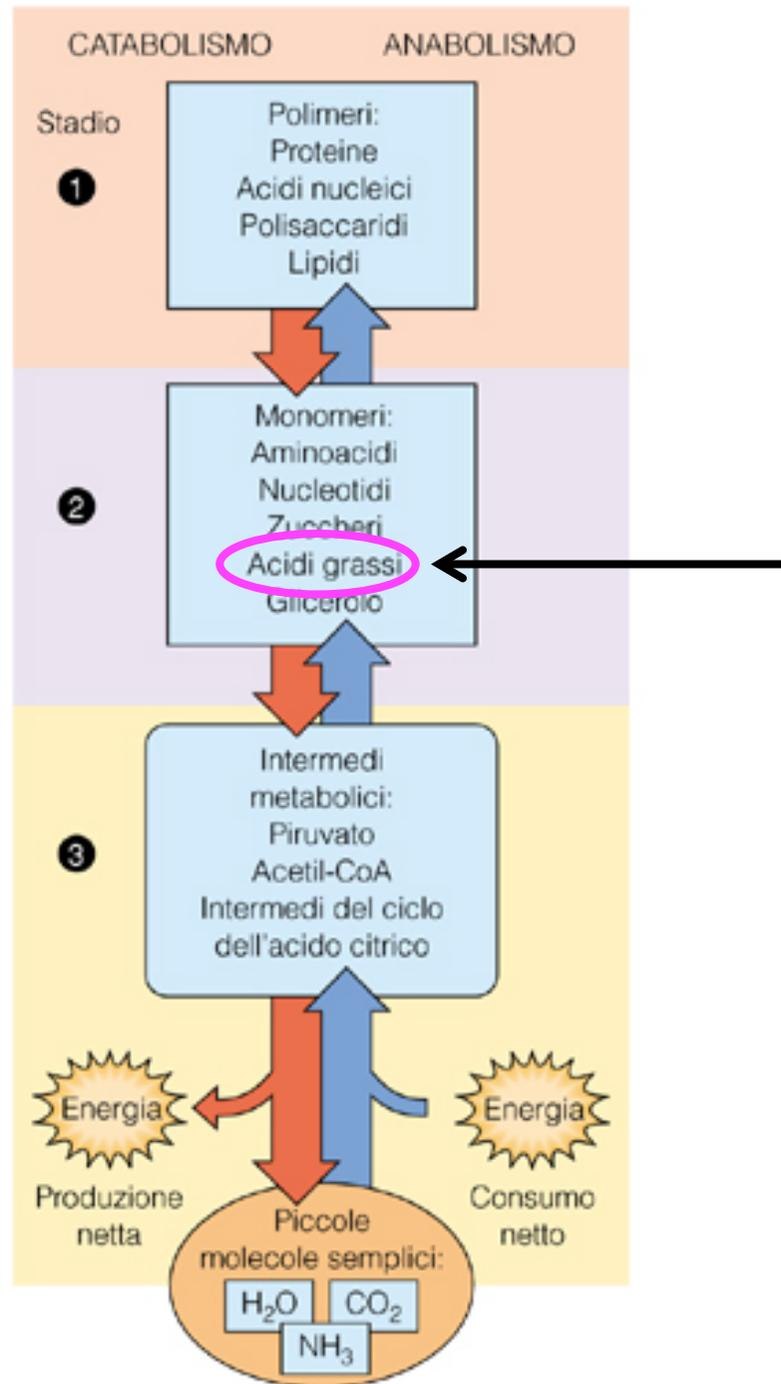
come

- la glicolisi e la gluconeogenesi (parzialmente)
- la glicogenolisi e la glicogenosintesi

anche

- la degradazione e la biosintesi degli acidi grassi

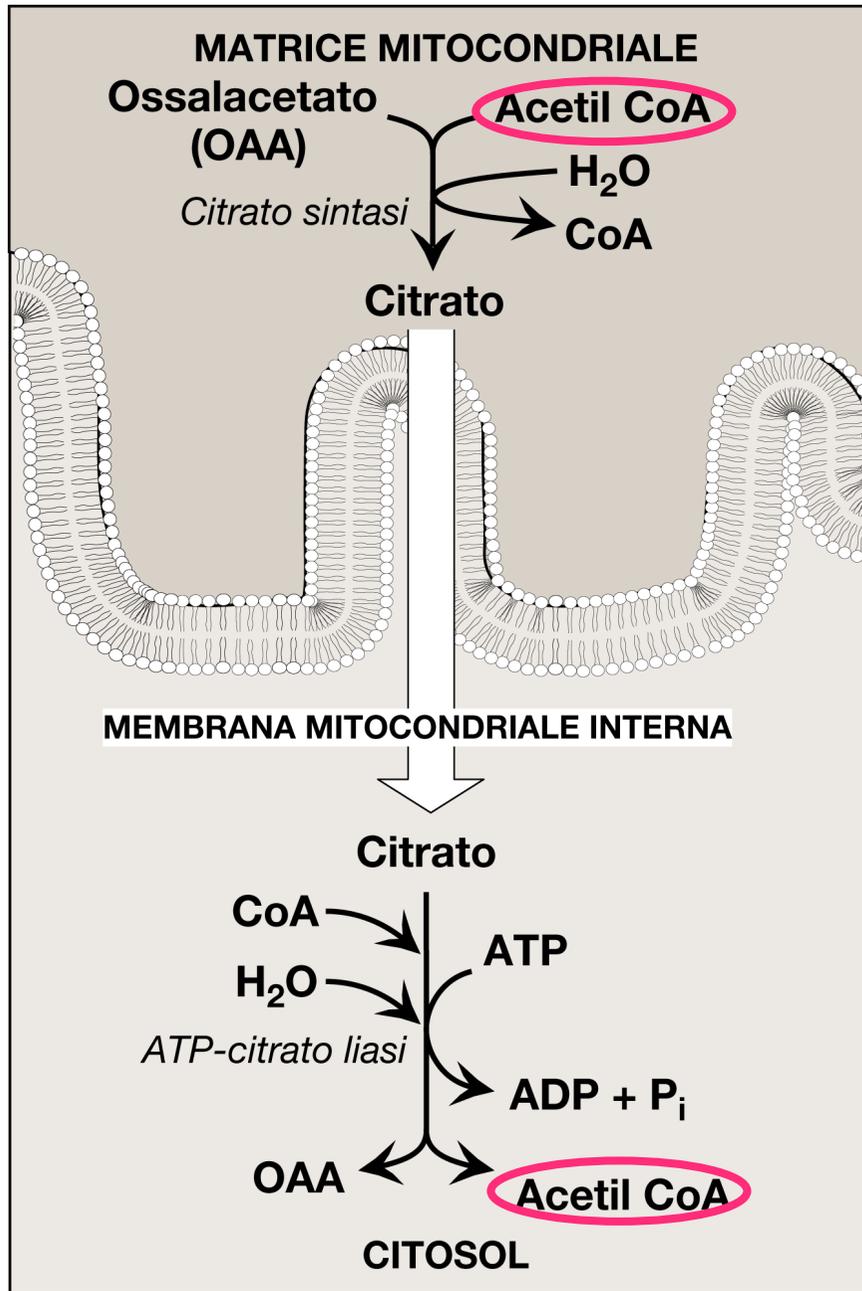
seguono vie diverse



BIOSINTESI DEGLI ACIDI GRASSI

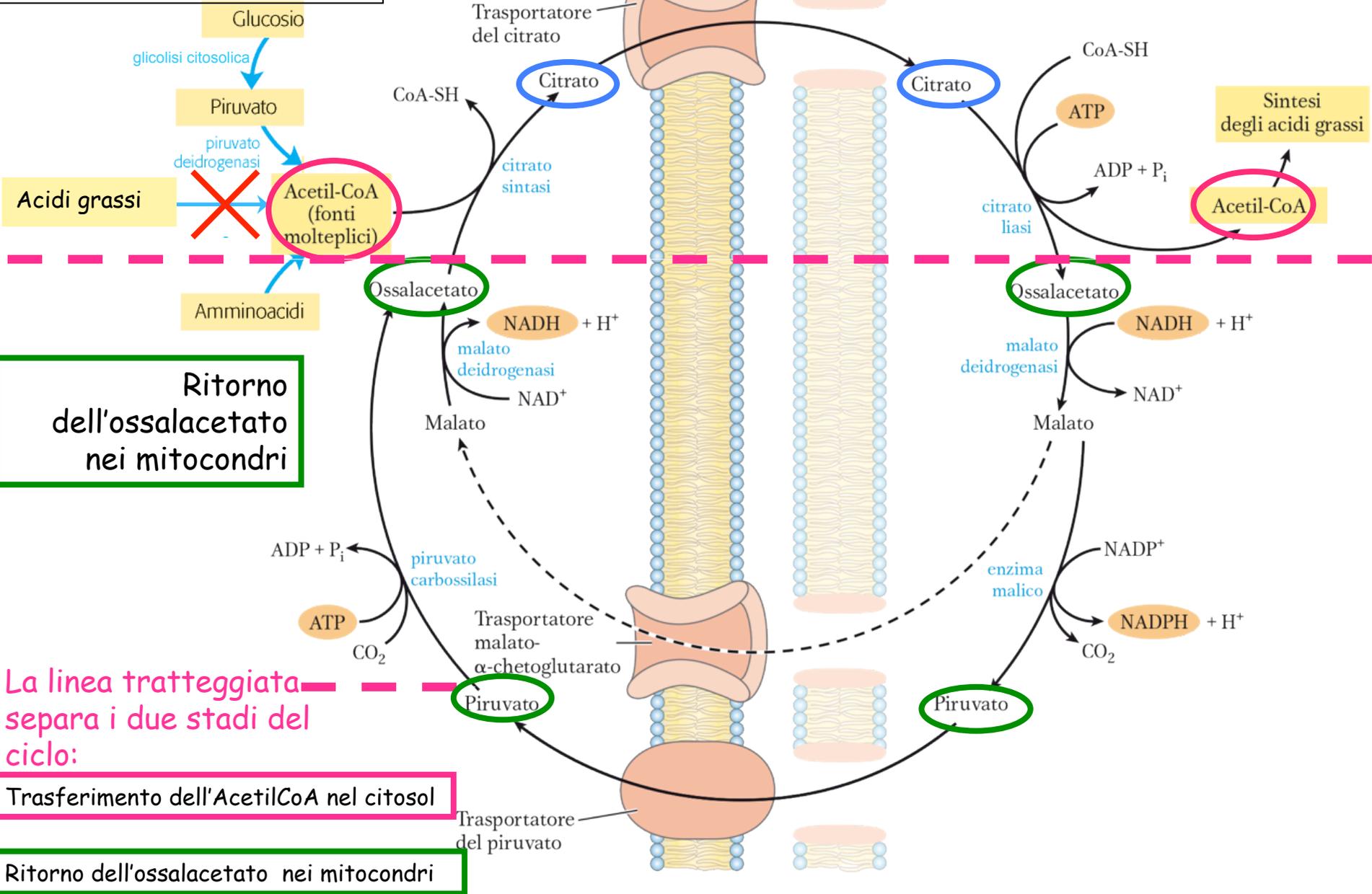
- Gli acidi grassi sono sintetizzati nel **citosol** degli epatociti, ghiandola mammaria e adipociti
- Gli acidi grassi si formano mediante addizioni riduttive successive di unità bicarboniose, **acetilCoA**
- Le unità di acetilCoA prima di essere addizionate sono attivate a **malonilCoA**
- La **decarbossilazione del malonilCoA** e la forza riducente del **NADPH** permettono l'accrescimento della catena di acido grasso
- L'accrescimento della catena oltre i 16 C e l'inserimento dell'insaturazione **non** avviene nel citosol

L'acetilCoA si forma nei mitocondri e deve dislocare nel citosol tramite il citrato



Trasferimento dell'acetilCoA nel citosol

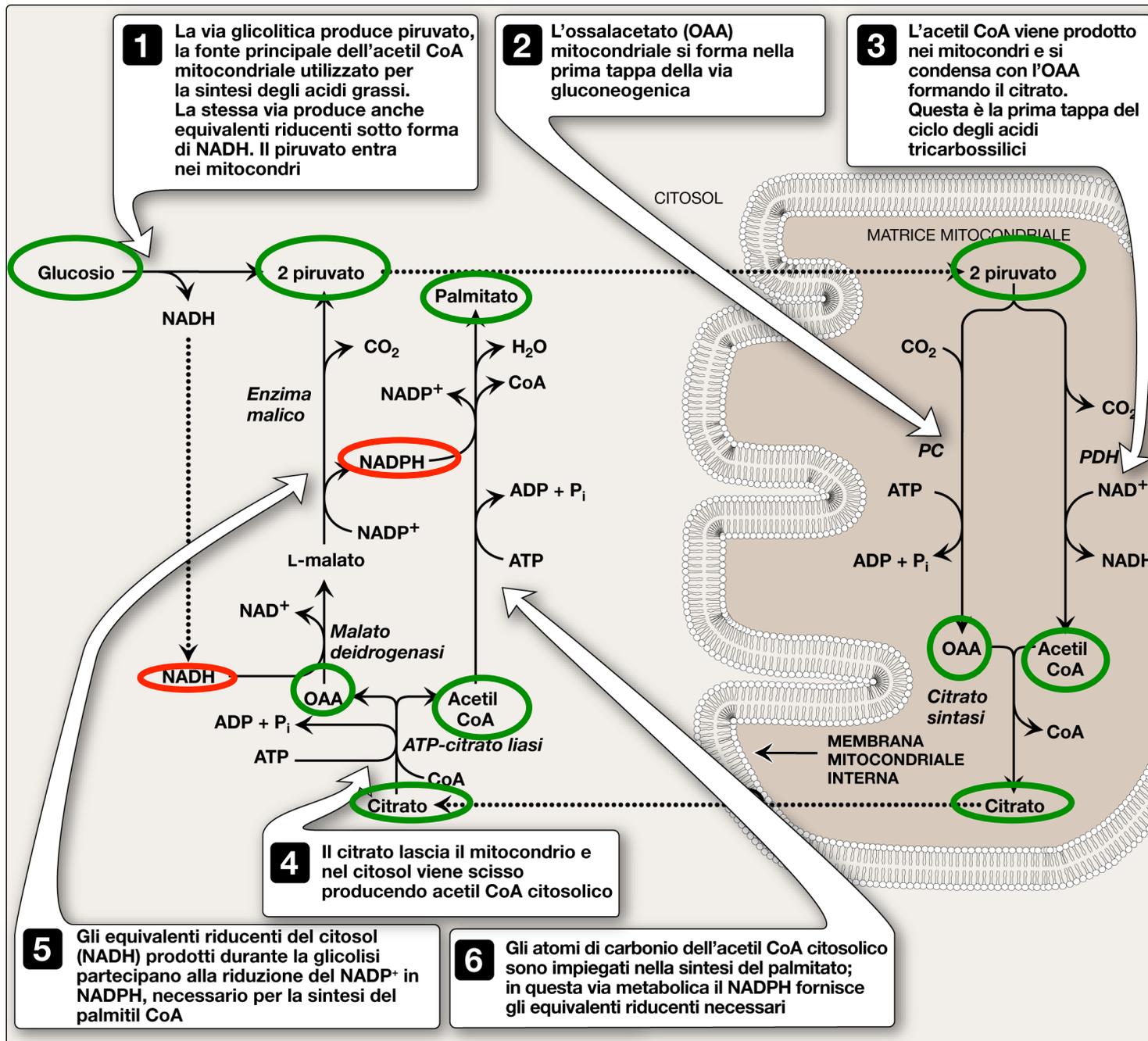
SISTEMA NAVETTA PER IL TRASFERIMENTO DEI GRUPPI ACETILICI DAI MITOCONDRI AL CITOSOL

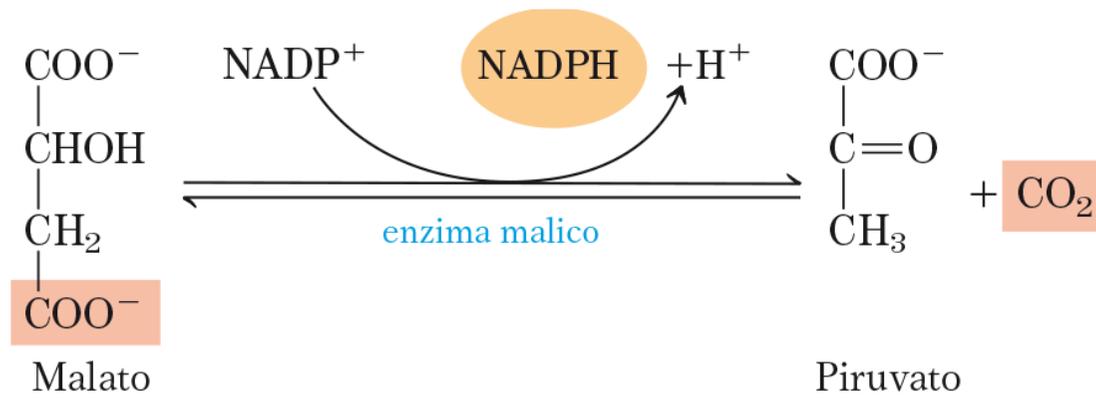


La linea tratteggiata separa i due stadi del ciclo:

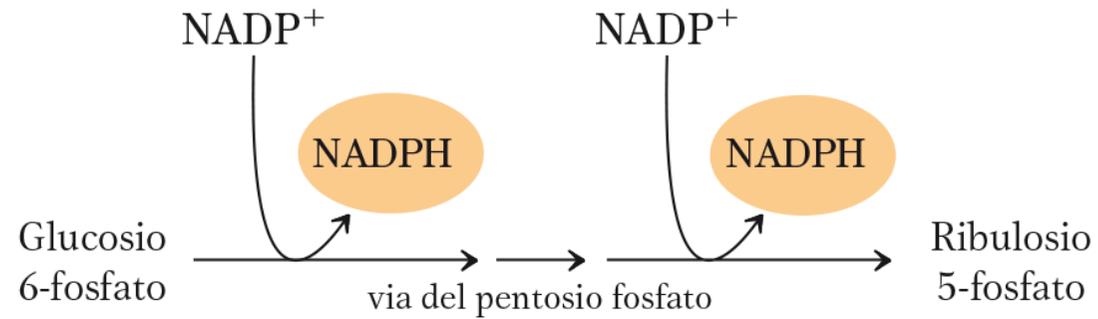
Trasferimento dell'AcetilCoA nel citosol

Ritorno dell'ossalacetato nei mitocondri



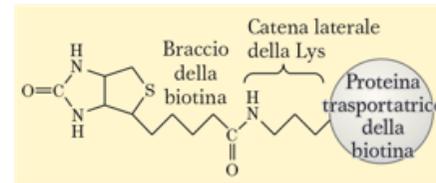


(a)

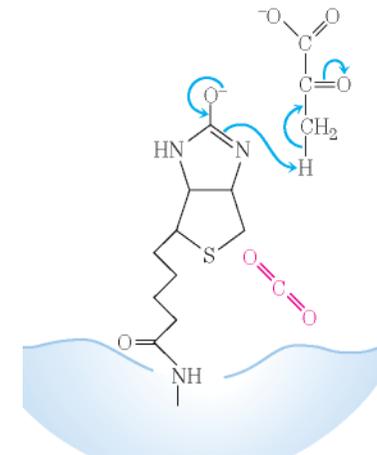
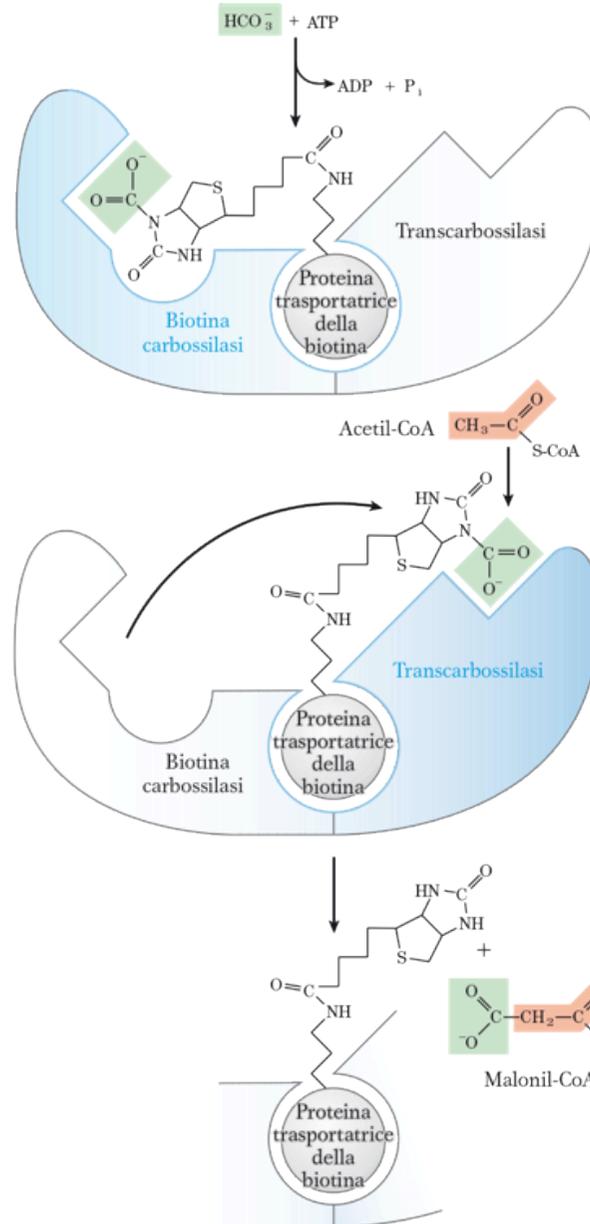


(b)

Per essere inserite nel processo biosintetico le unità acetiliche devono essere attivate a malonilCoA



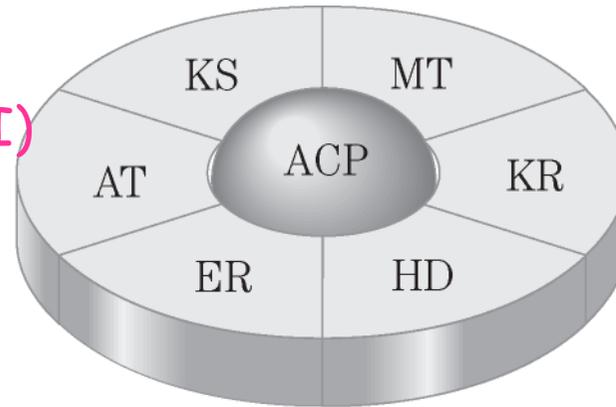
AcetilCoA carbossilasi (ACC)



Acido grasso sintasi
Fatty acid synthase
(FAS)

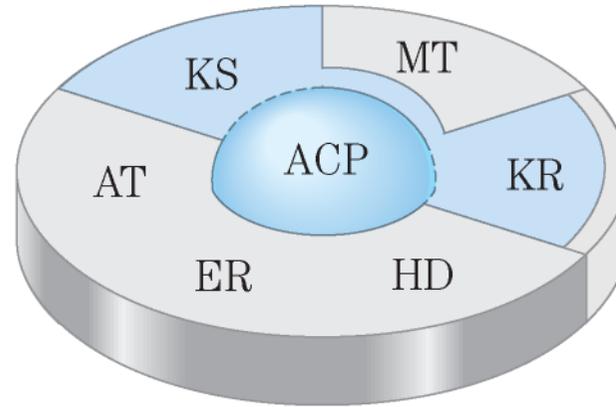
Batteri, piante (FAS II)

Sette attività
in sette polipeptidi
separati



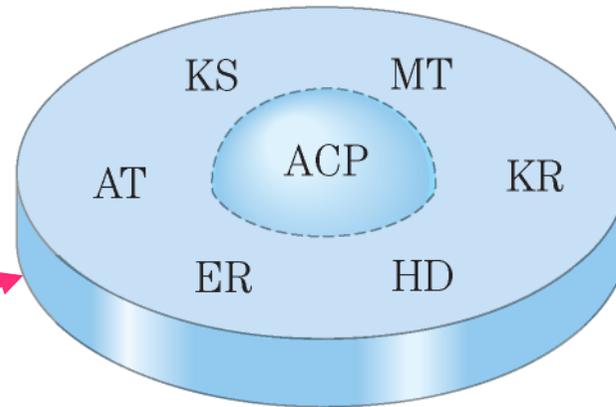
Lievito

Sette attività
in due polipeptidi
separati



Vertebrati (FAS I)

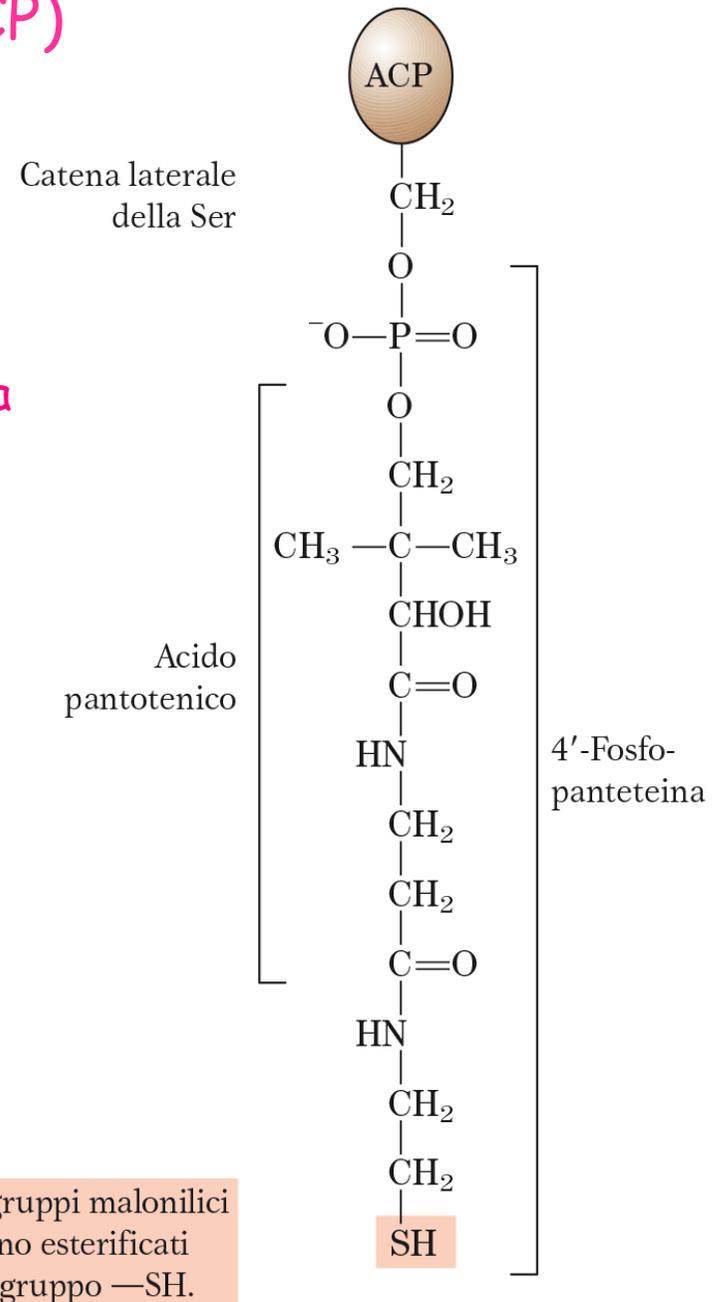
Sette attività
in una sola catena
polipeptidica



FAS I è un omodimero

Proteina trasportatrice di acili (ACP)

- Lega e trasferisce gli intermedi delle reazioni di biosintesi degli acidi grassi
- Contiene nella sua struttura lo stesso gruppo presente nel Coenzima A, la **4'-fosfopanteteina**



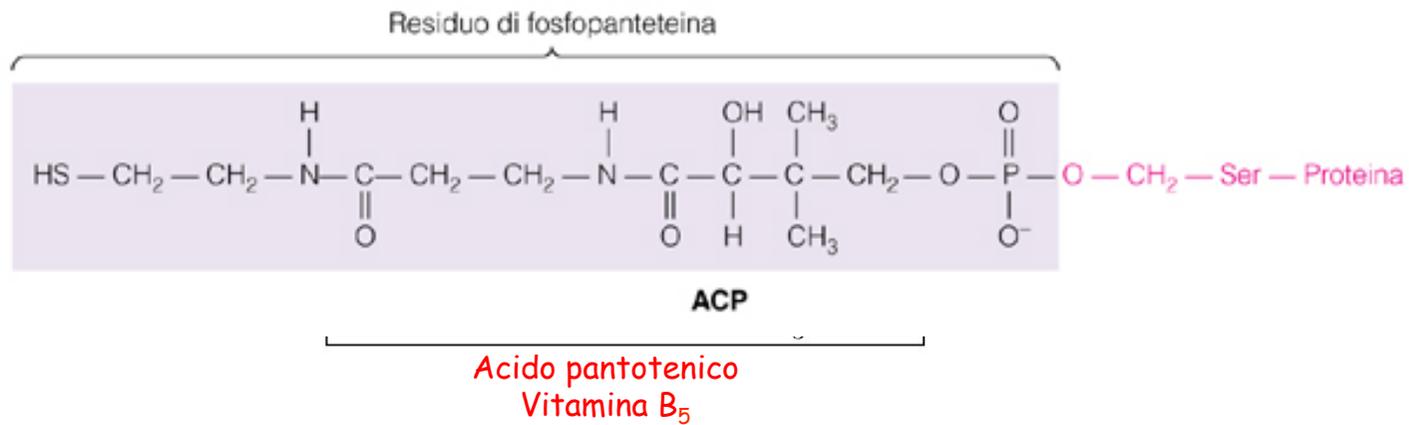
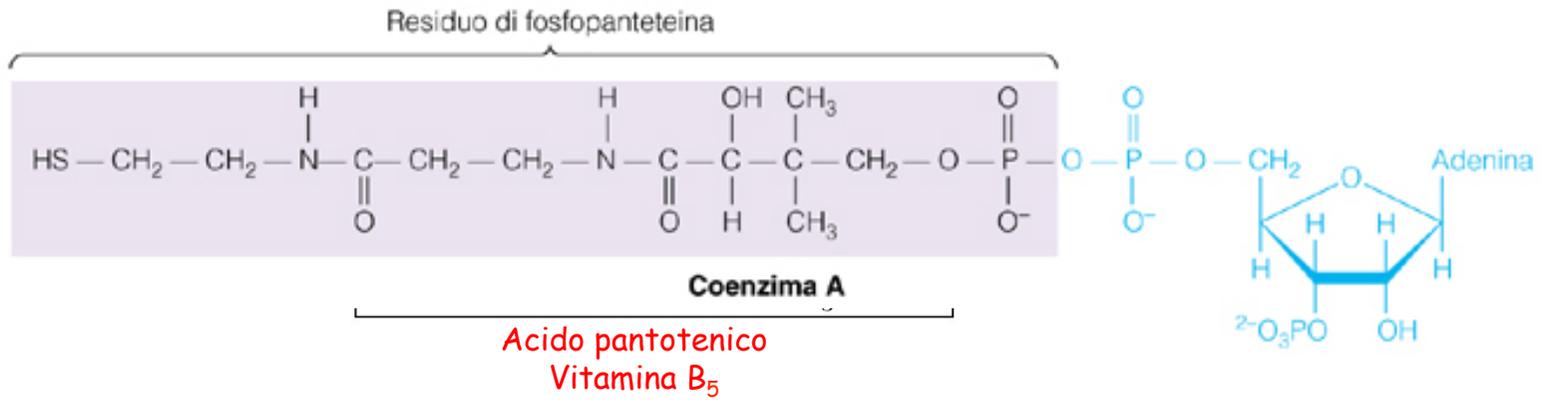
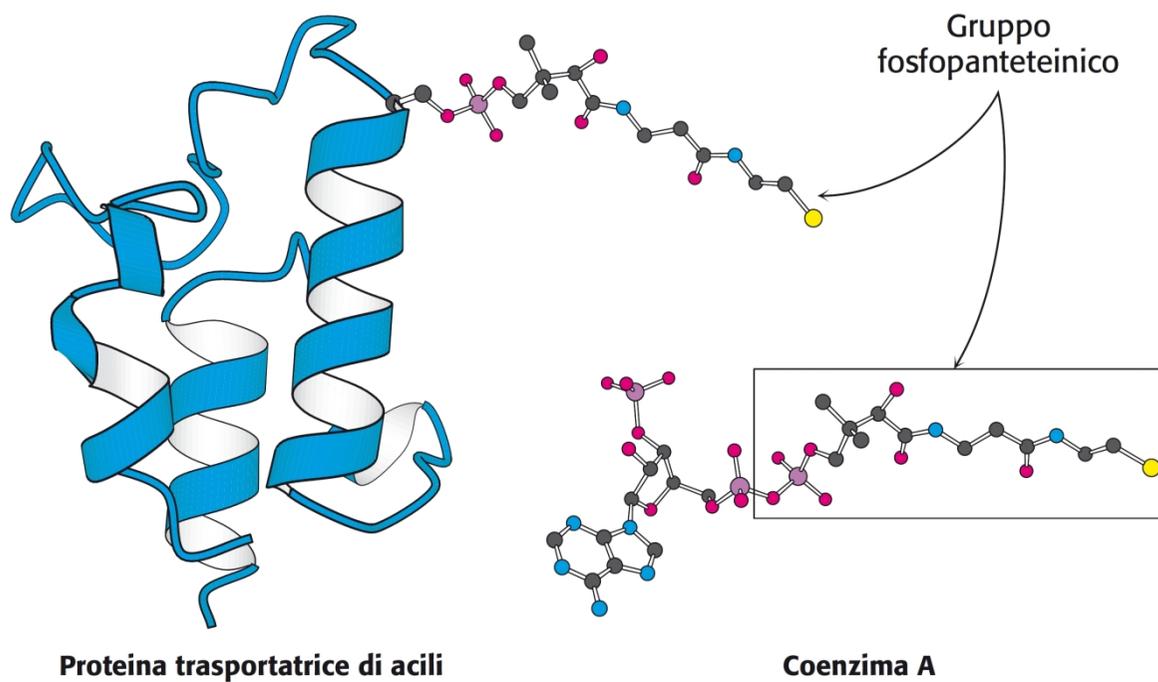
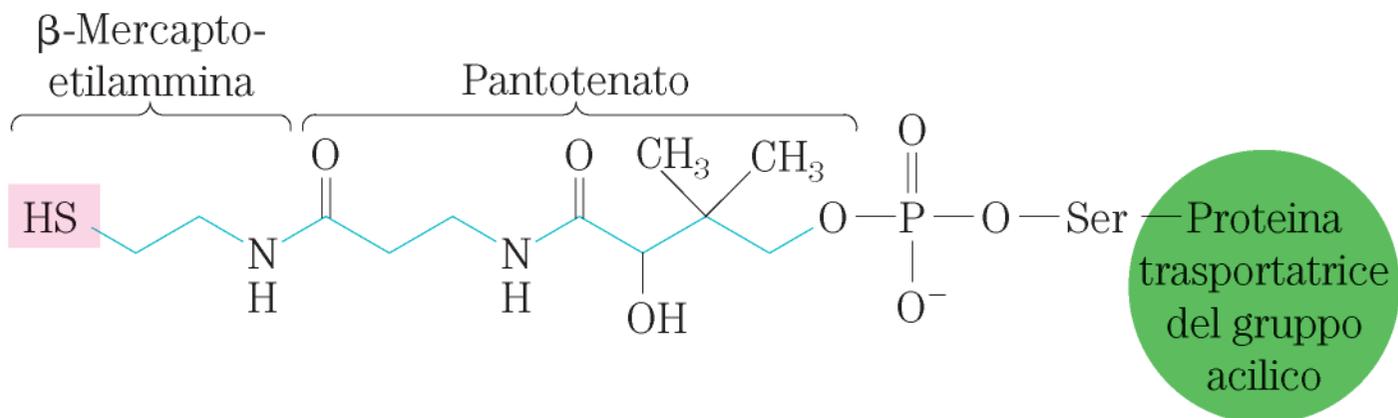
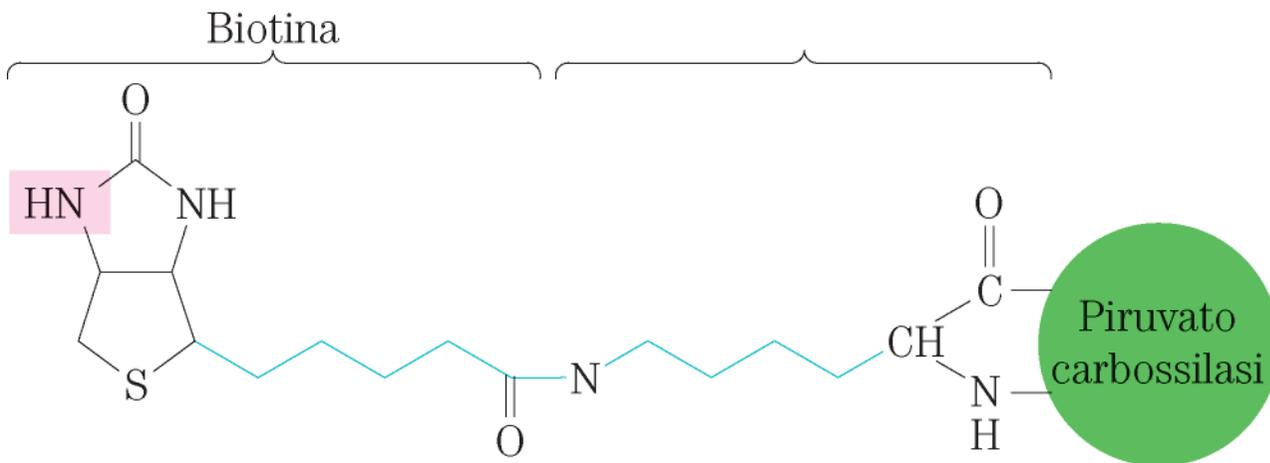
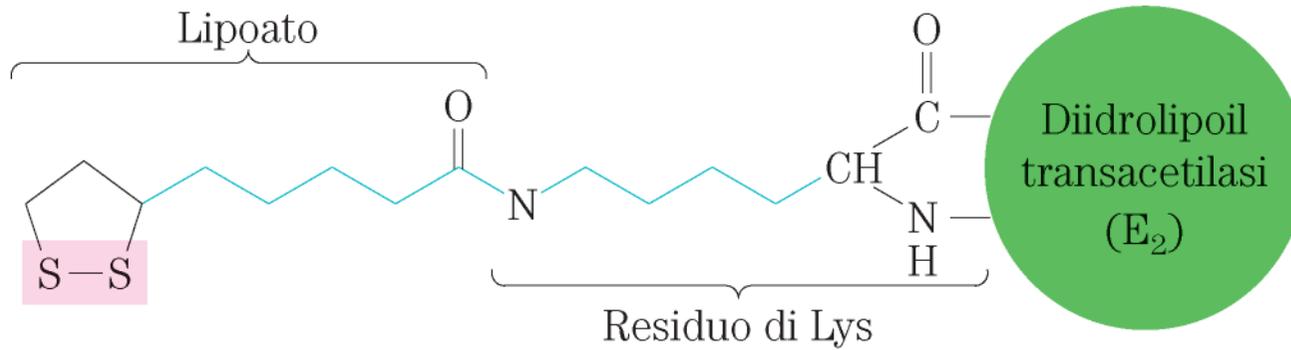
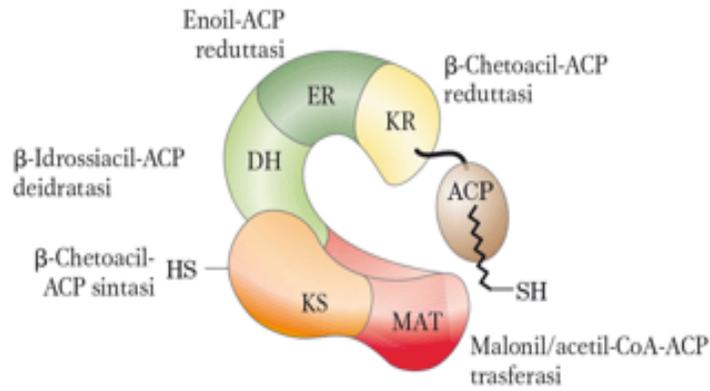


Figura 22.26 Fosfopanteteina
Sia la proteina trasportatrice
di acili sia il CoA contengono
fosfopanteteina come unità reattiva.
[Fonte: 1ACP.pdb.]





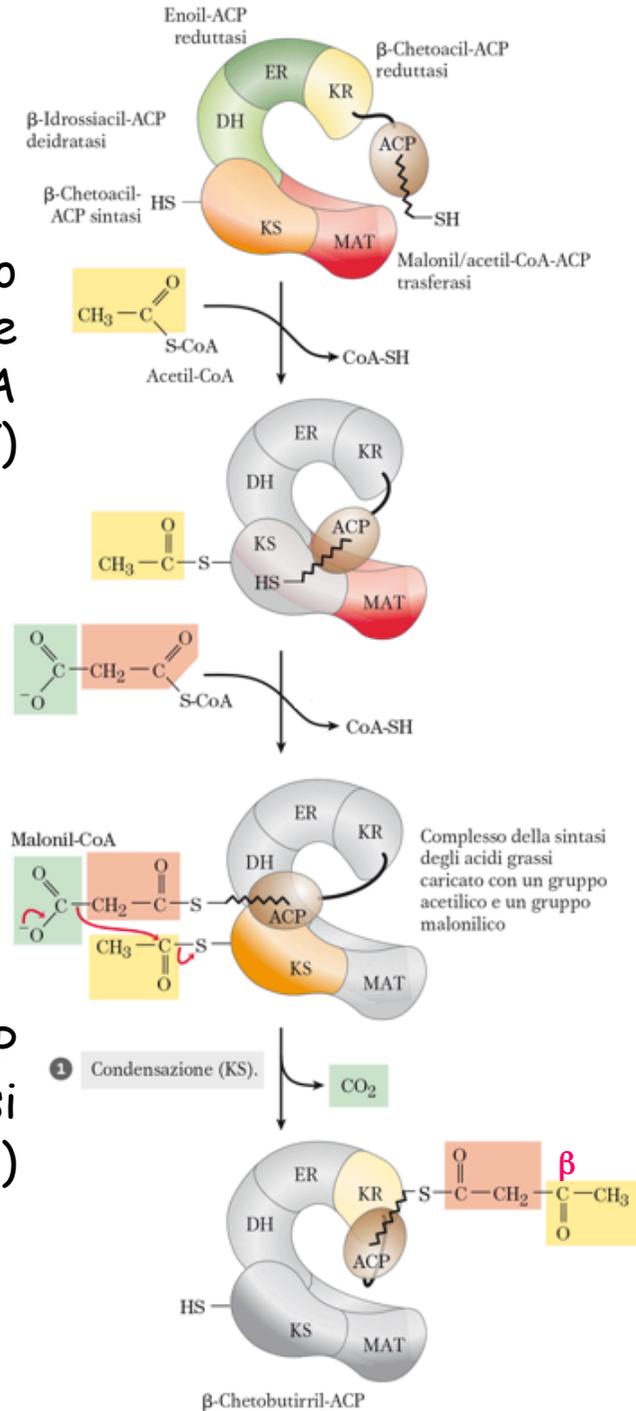
BIOSINTESI DELL'ACIDO PALMITICO



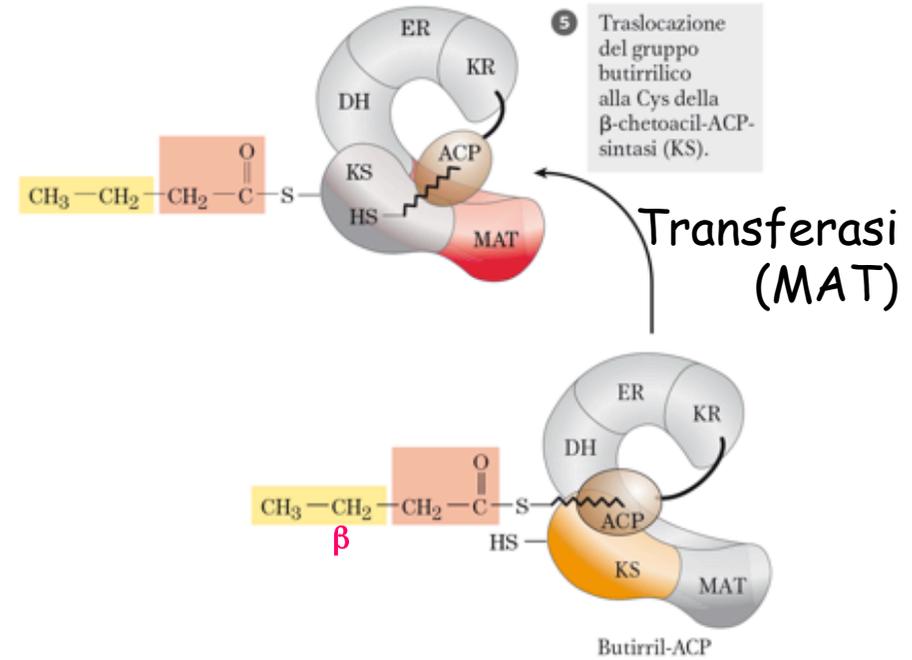
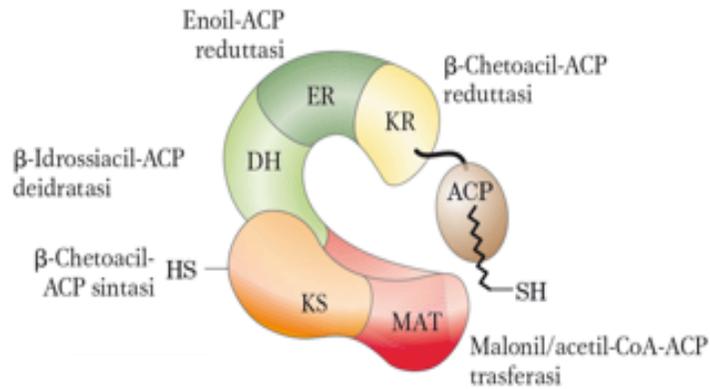
Caricamento dell'acetile dell'acetilCoA (MAT)

Caricamento del malonile del malonilCoA (MAT)

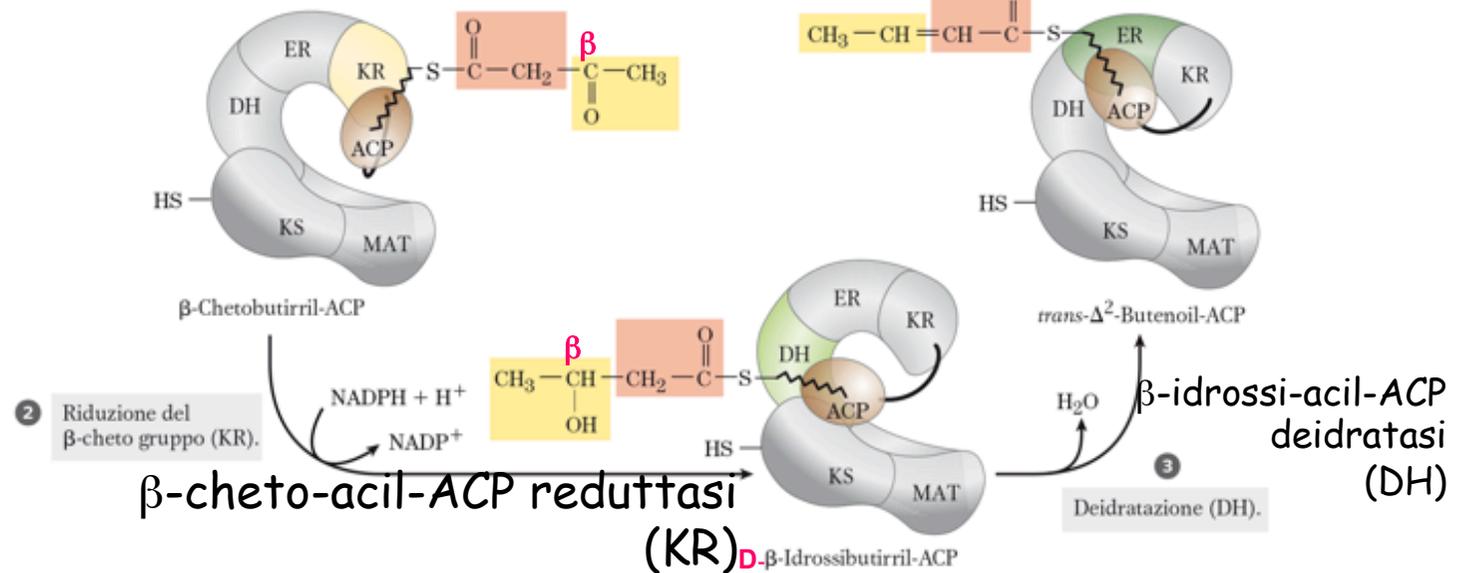
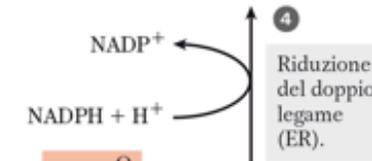
β -cheto-acil-ACP sintasi (KS)



BIOSINTESI DELL'ACIDO PALMITICO

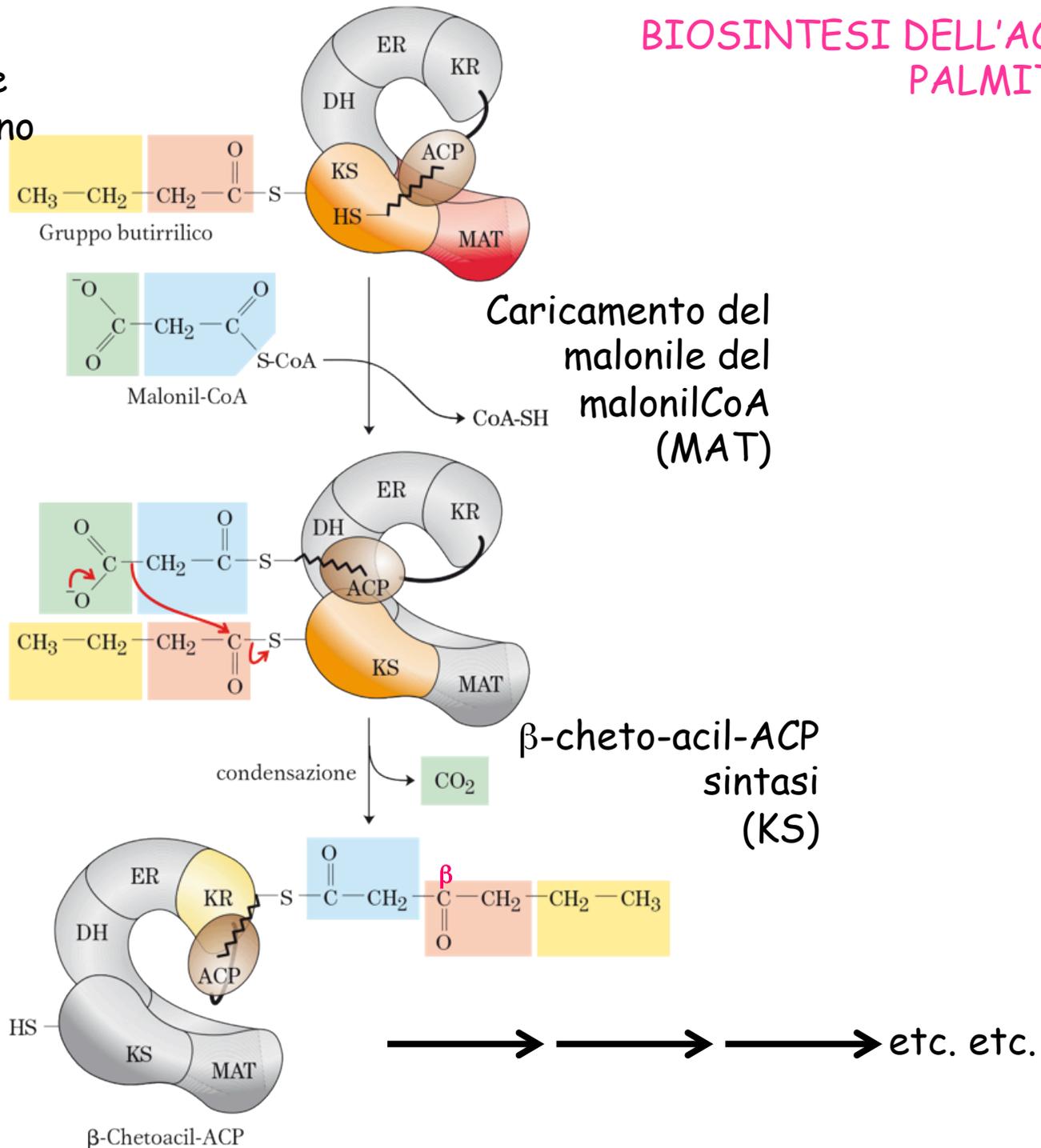


Enoil-ACP reductasi (ER)

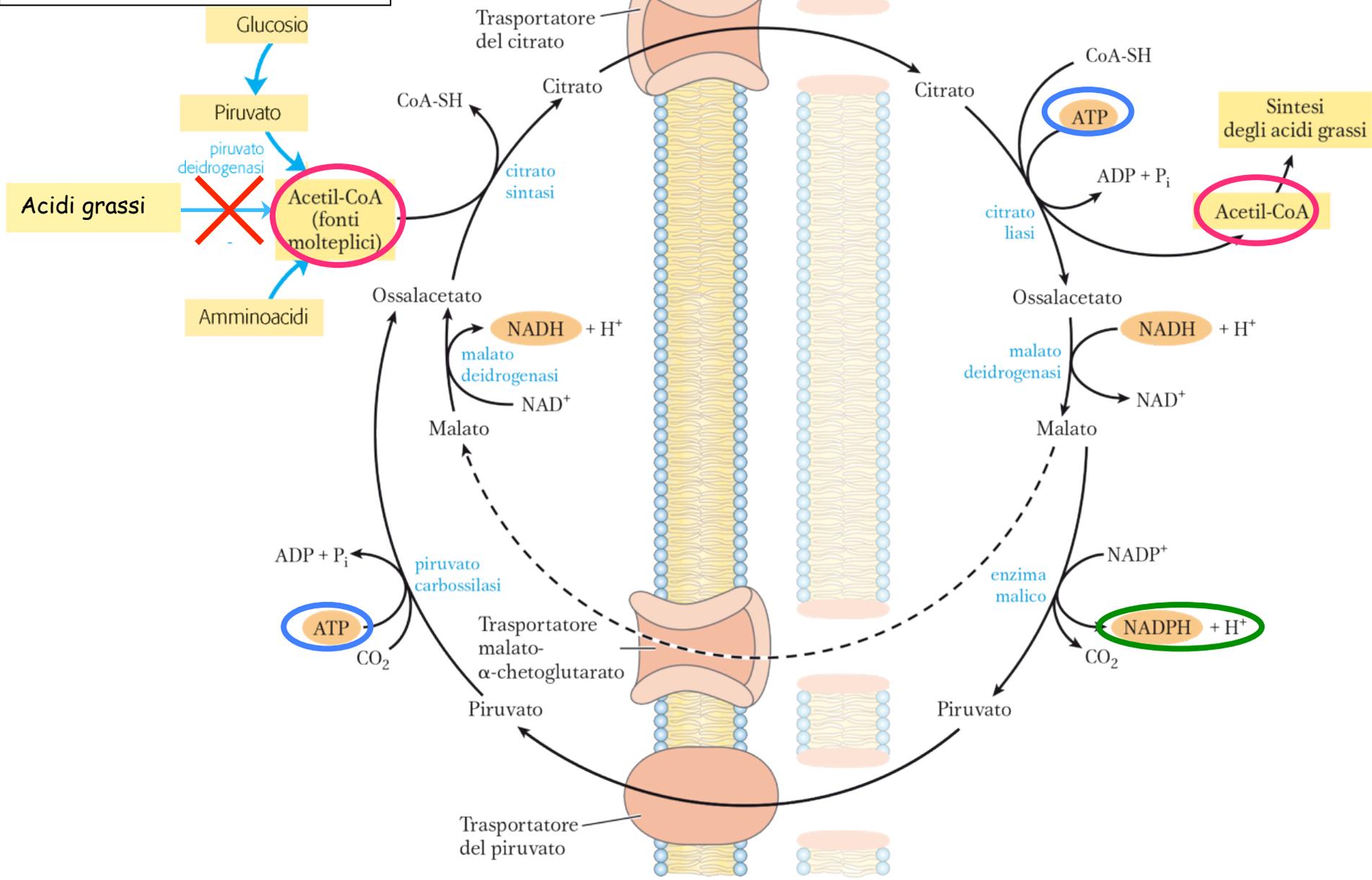


Per allungare la catena di due C le reazioni si ripetono

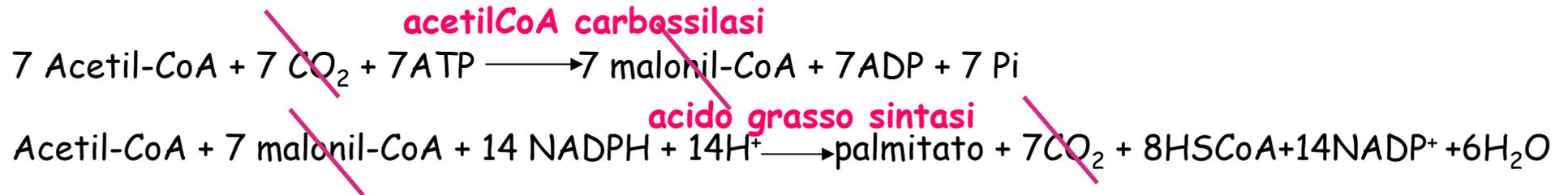
BIOSINTESI DELL'ACIDO PALMITICO



SISTEMA NAVETTA PER IL TRASPORTO DEI GRUPPI ACETILICI DAI MITOCONDRI AL CITOSOL



Sommando le reazioni dell'acetilCoA carbossilasi con la reazione complessiva dell'acido grassi sintasi:



Considerando anche il sistema navetta per il trasporto di 8 gruppi acetilici dai mitocondri al citosol, le molecole complessive di ATP e NADPH necessarie per la sintesi di una molecola di acido palmitico partendo da acetilCoA sono:

- 23 molecole di ATP:
 - 7 consumate nelle reazioni dell'acetilCoA carbossilasi
 - 16 consumate nel sistema navetta per gli 8 gruppi acetilici (2x8)
- 14 molecole di NADPH:
 - 8 si formano nel sistema navetta per gli 8 gruppi acetilici (enzima malico)
 - 6 provengono dalla fase ossidativa della via dei pentosi

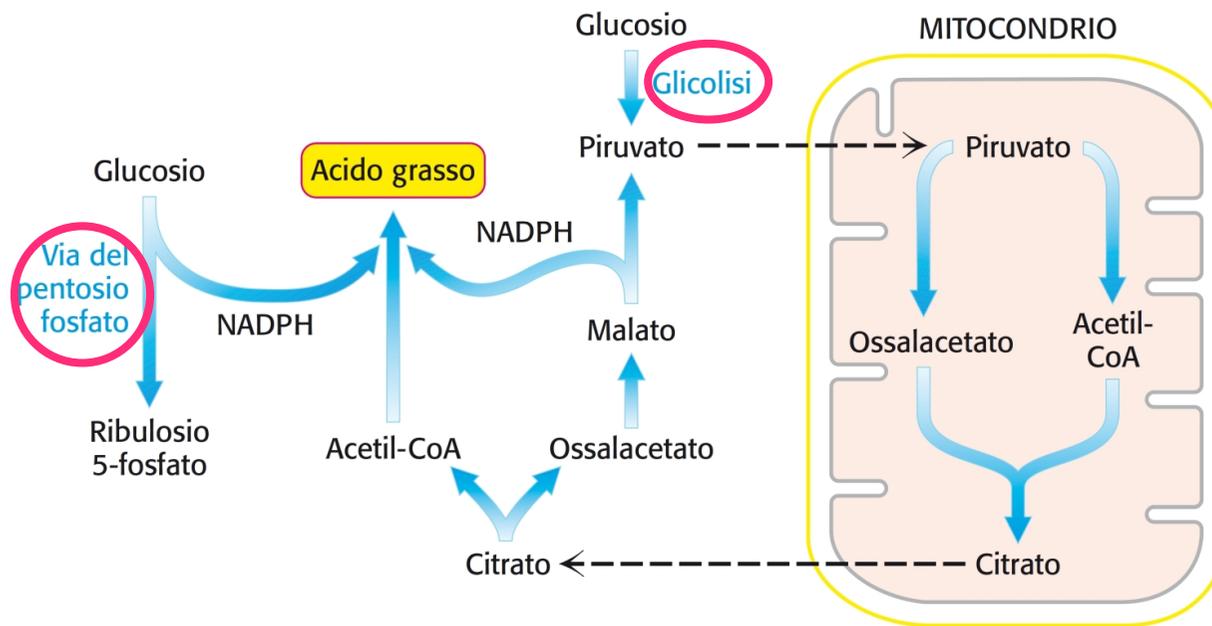
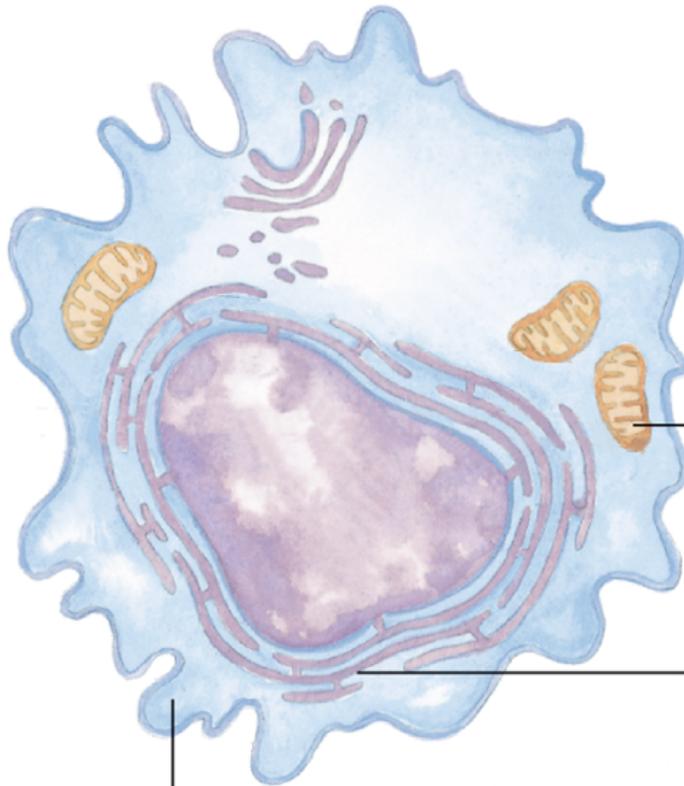


Figura 22.31 INTEGRAZIONE DELLE VIE METABOLICHE: la sintesi degli acidi grassi
 La sintesi degli acidi grassi comporta la cooperazione di diverse vie metaboliche localizzate in diversi compartimenti cellulari.

Cellule di animali, cellule di lievito



Mitocondri

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

Reticolo endoplasmatico

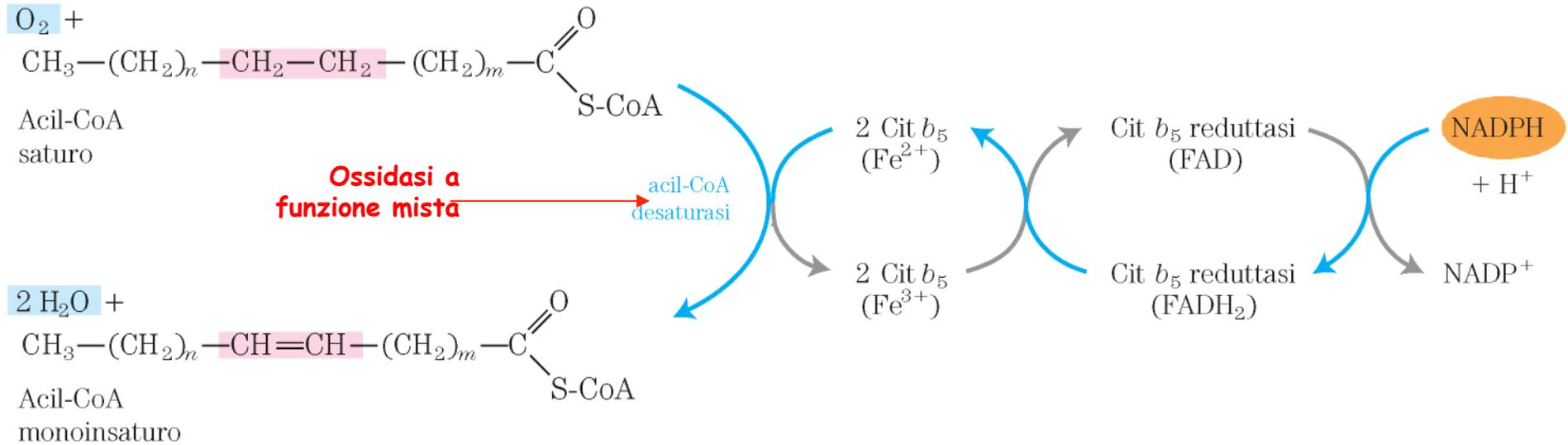
- Sintesi dei fosfolipidi
- Sintesi degli steroli (tappe finali)
- Allungamento degli acidi grassi
- Insaturazione degli acidi grassi

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

L'acido palmitico può essere allungato mediante l'aggiunta successiva di unità acetiliche

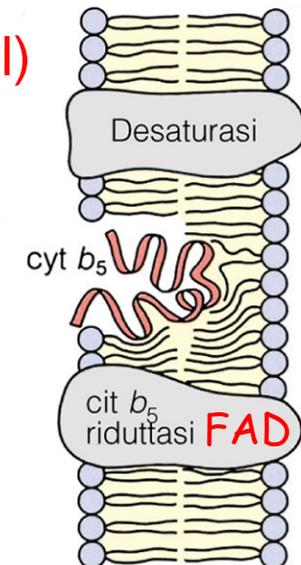
INSERIMENTO DELL'INSATURAZIONE



Reticolo endoplasmatico liscio (rel)

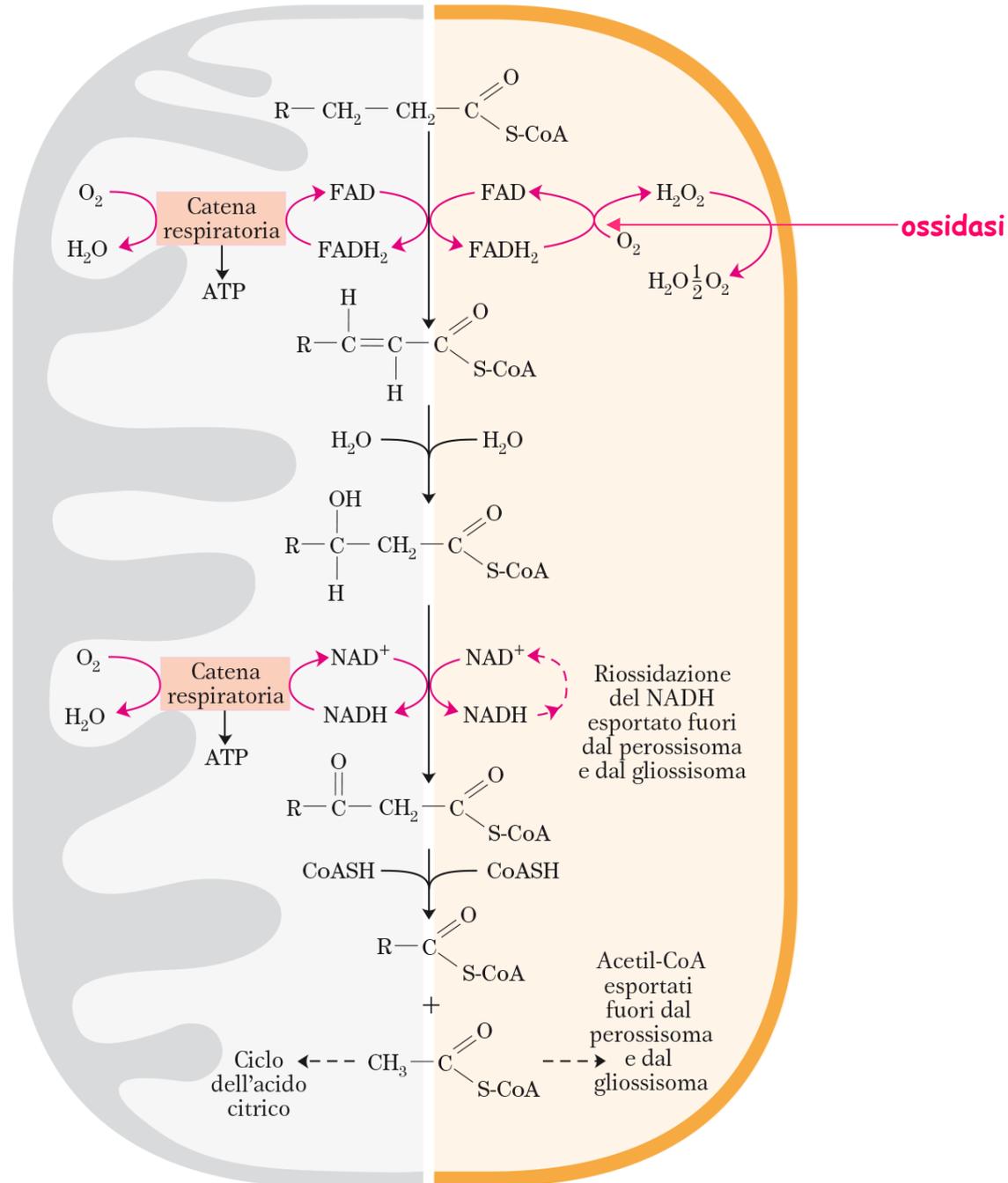
cit

L'insaturazione non si può inserire oltre il C₉ verso il C_ω



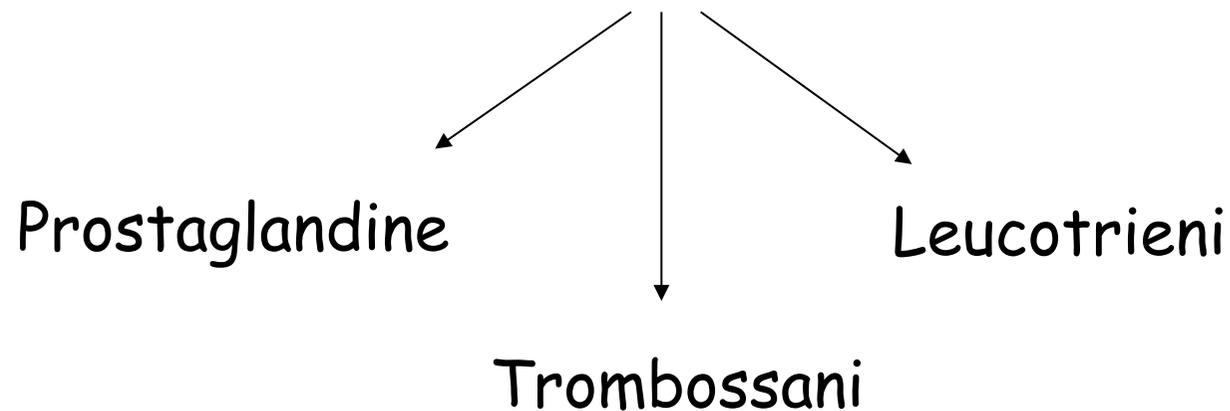
Mitocondrio

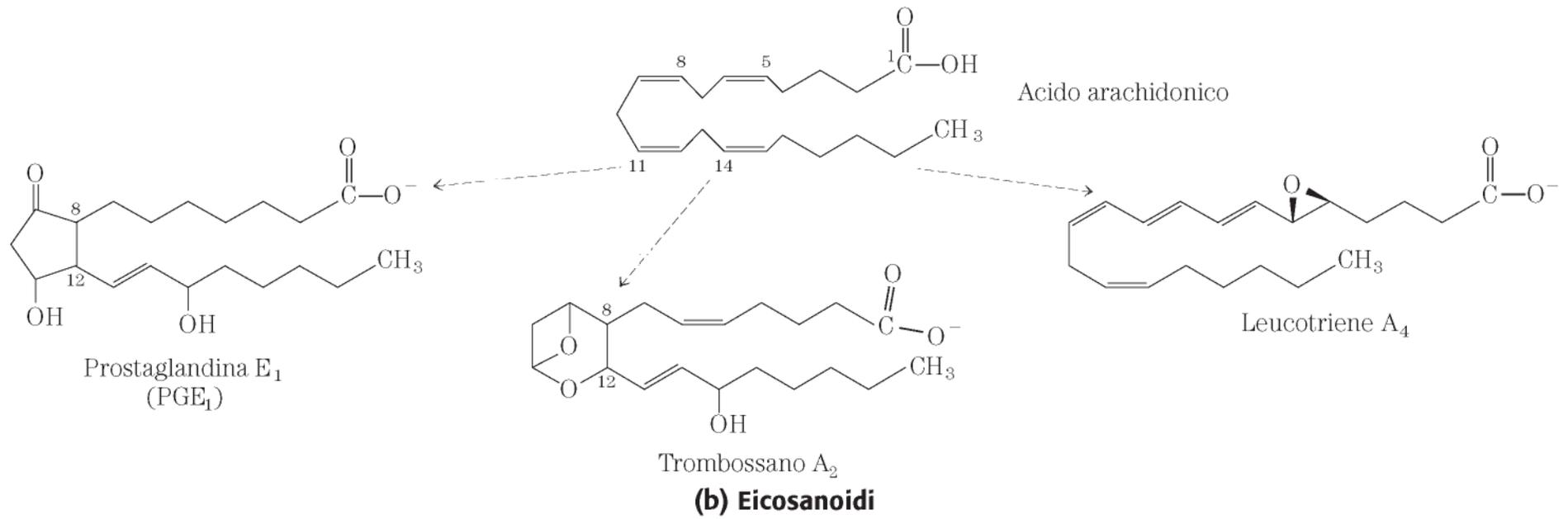
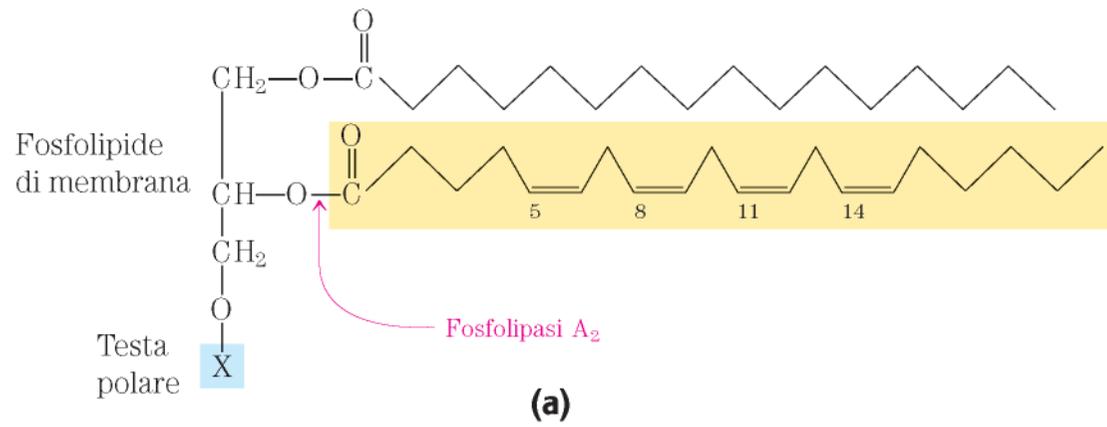
Perossisoma/gliosoma



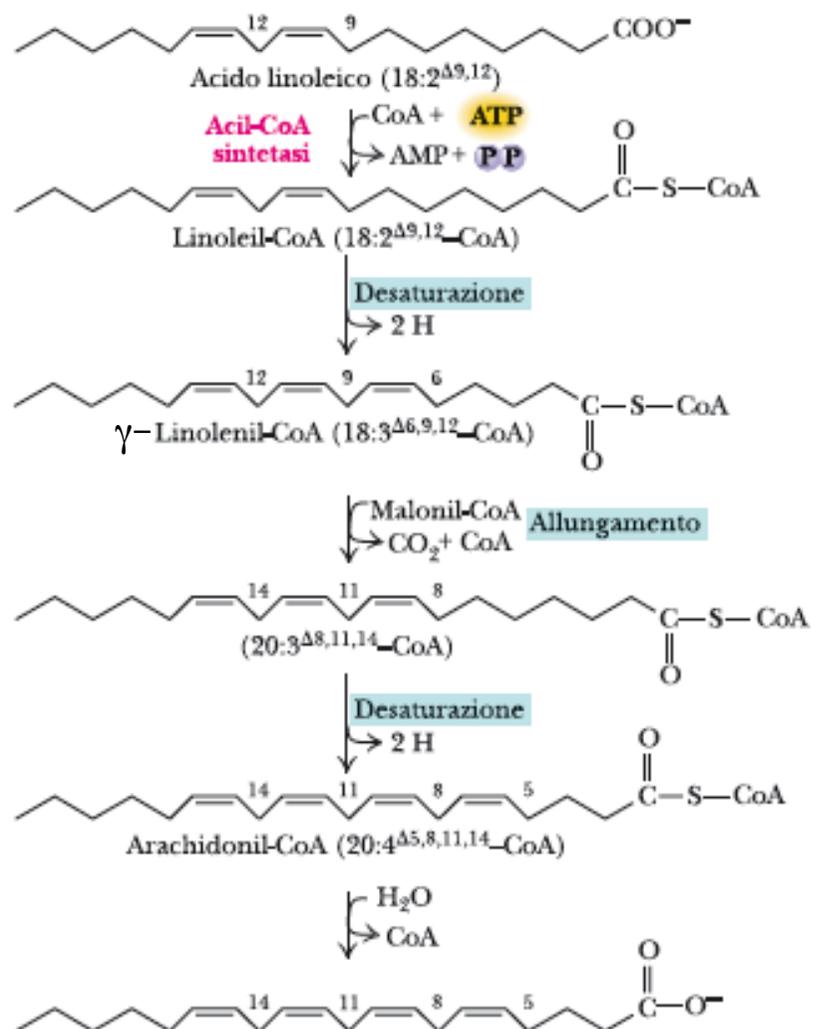
Gli eicosanoidi trasferiscono messaggi a cellule vicine

20:4 $cis\Delta^{5,8,11,14}$ acido arachidonico

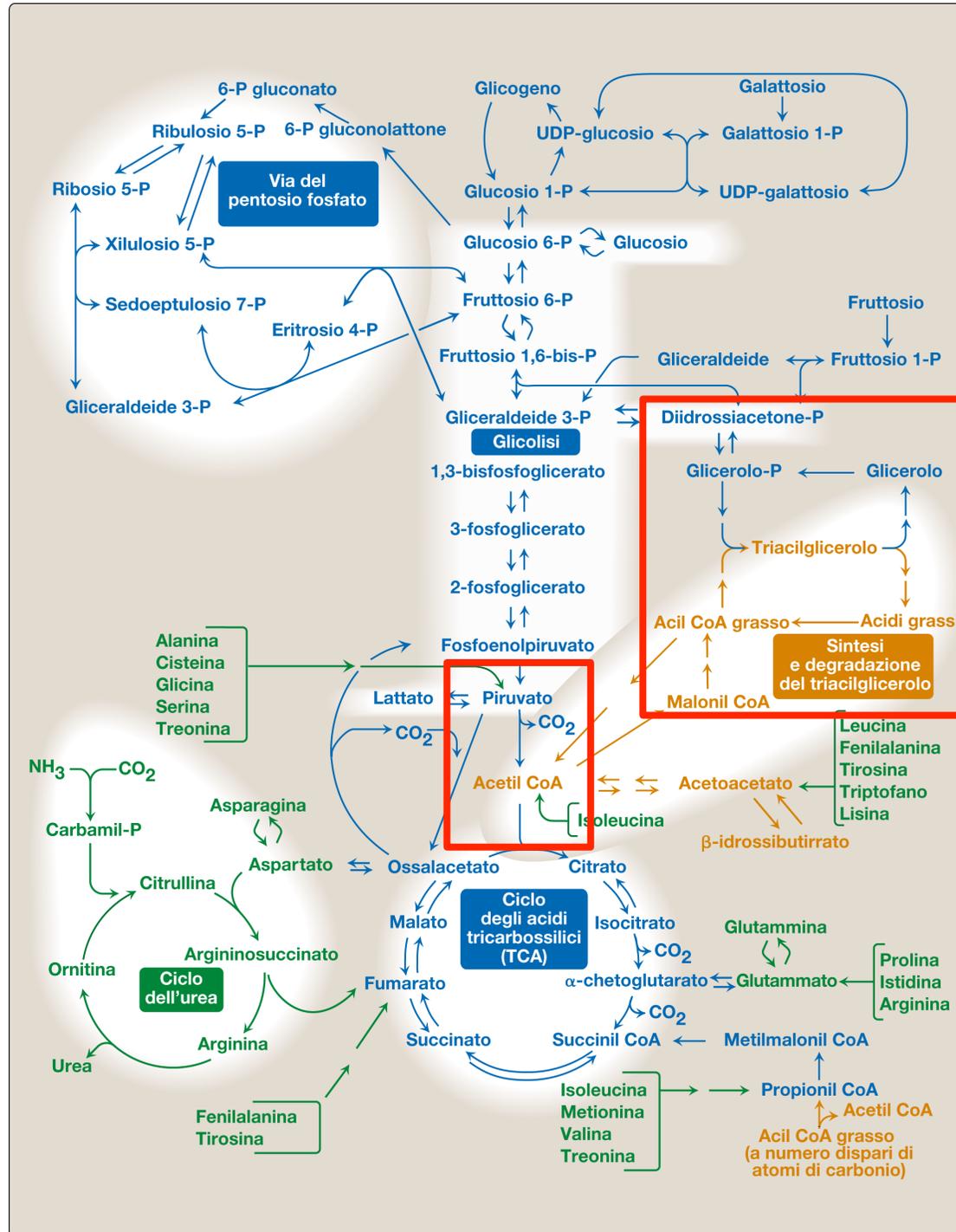




Sintesi dell'acido arachidonico



Mapa del metabolismo contenente le vie centrali del metabolismo energetico



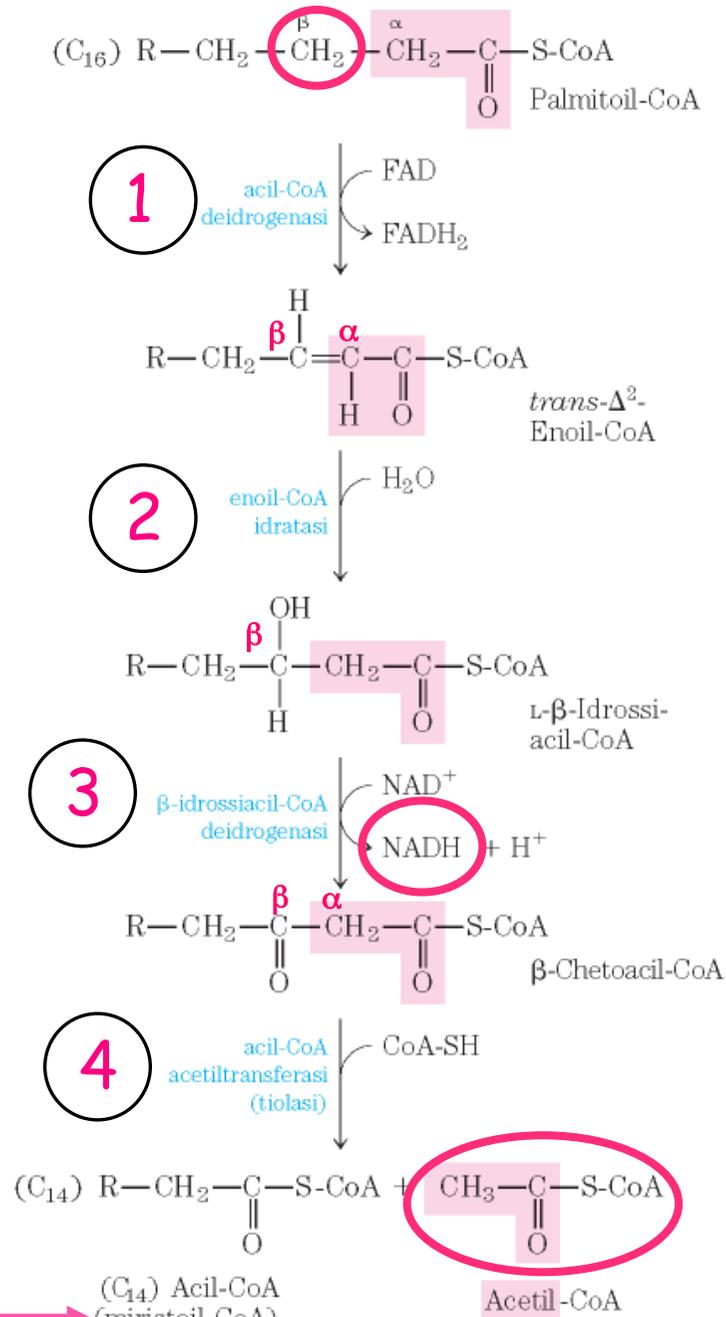
Confronto tra biosintesi e degradazione degli acidi grassi

	Sintesi	Degradazione
Flusso elevato lungo la via metabolica	Dopo un pasto ricco in carboidrati	Durante il digiuno
Condizioni ormonali che favoriscono la via metabolica	Rapporto insulina/glucagone elevato	Rapporto insulina/glucagone basso
Principali tessuti coinvolti	Fegato	Muscolo, fegato
Localizzazione subcellulare	Citosol	Principalmente nei mitocondri
Trasportatori di gruppi acilici/acetilici tra i mitocondri e il citosol	Citrato (dai mitocondri al citosol)	Carnitina (dal citosol ai mitocondri)
Trasportatori attivi contenenti la fosfopanteteina	Dominio della proteina trasportatrice di acili, coenzima A	Coenzima A
Cofattori ossidoriduttivi	NADPH (riduzione)	NAD ⁺ , FAD (ossidazione)
Donatori di unità a due atomi di carbonio o prodotti a due atomi di carbonio	Malonil CoA: donatore di un gruppo acetilico	Acetil CoA: prodotto della β -ossidazione
Attivatore	Citrato	
Inibitore	Acil CoA grasso a lunga catena (inibisce l' <i>acetil CoA carbossilasi</i>)	Malonil CoA (inibisce la <i>carnitina palmitiltransferasi-I</i>)
Prodotto della via	Palmitato	Acetil CoA
Processo a quattro tappe che si ripetono	Condensazione, riduzione, deidratazione, riduzione	Deidrogenazione, idratazione, deidrogenazione, tiolisi

DIFFERENZE TRA BIOSINTESI E DEGRADAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI

- Gli intermedi delle reazioni biosintetiche sono legati ad un gruppo -SH della proteina trasportatrice di acile (ACP), mentre nella degradazione sono legati ad un gruppo -SH del CoA
- La biosintesi avviene nel citosol mentre la degradazione avviene nei mitocondri
- La biosintesi è effettuata da un'unica proteina con diverse attività enzimatiche mentre la degradazione utilizza diverse proteine con distinte attività catalitiche
- La biosintesi utilizza NADPH/NADP⁺, la degradazione NADH/NAD⁺

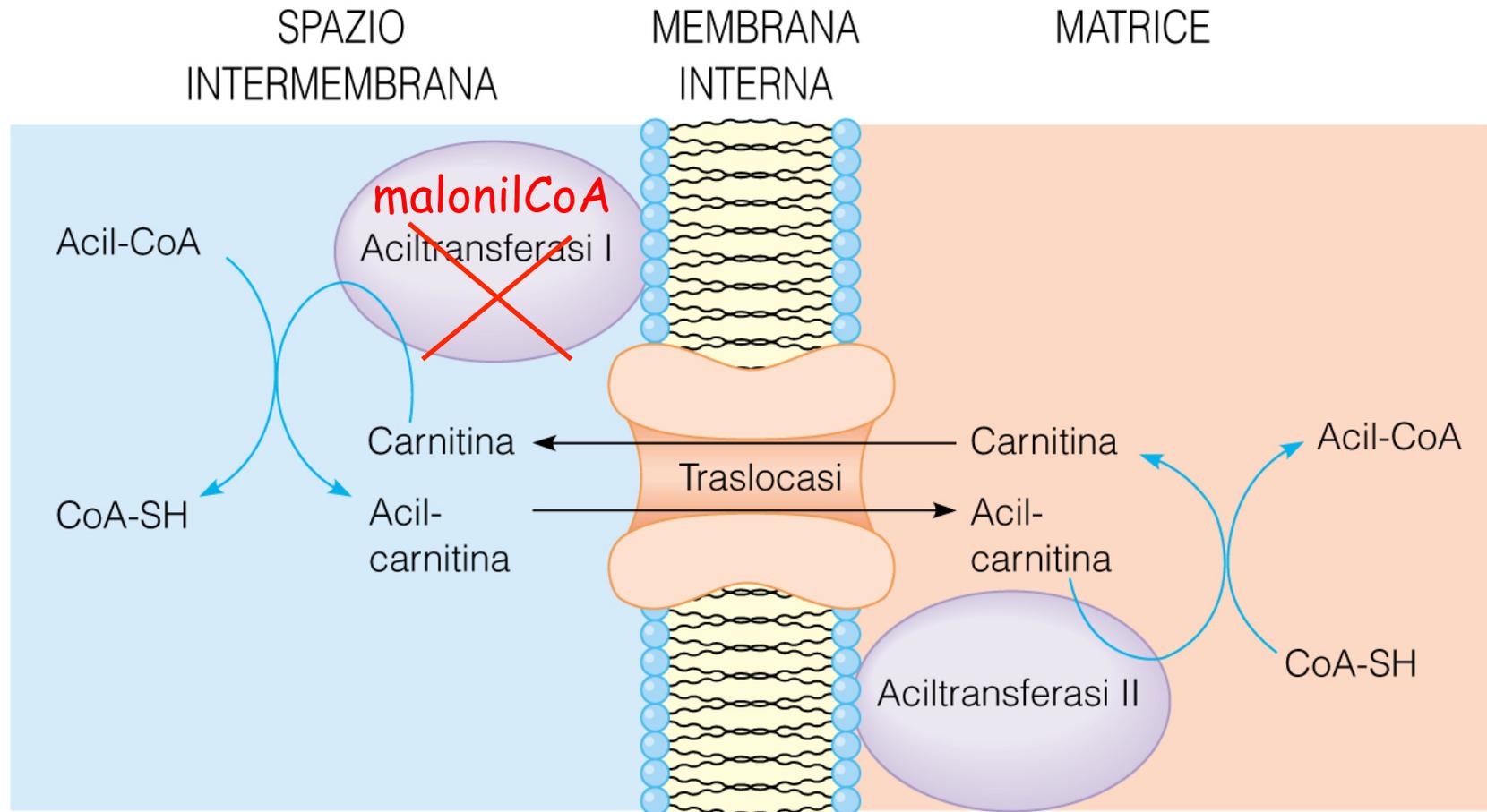
β ossidazione degli acidi grassi



acido grasso con due C in meno



Regolazione della
ossidazione degli
acidi grassi

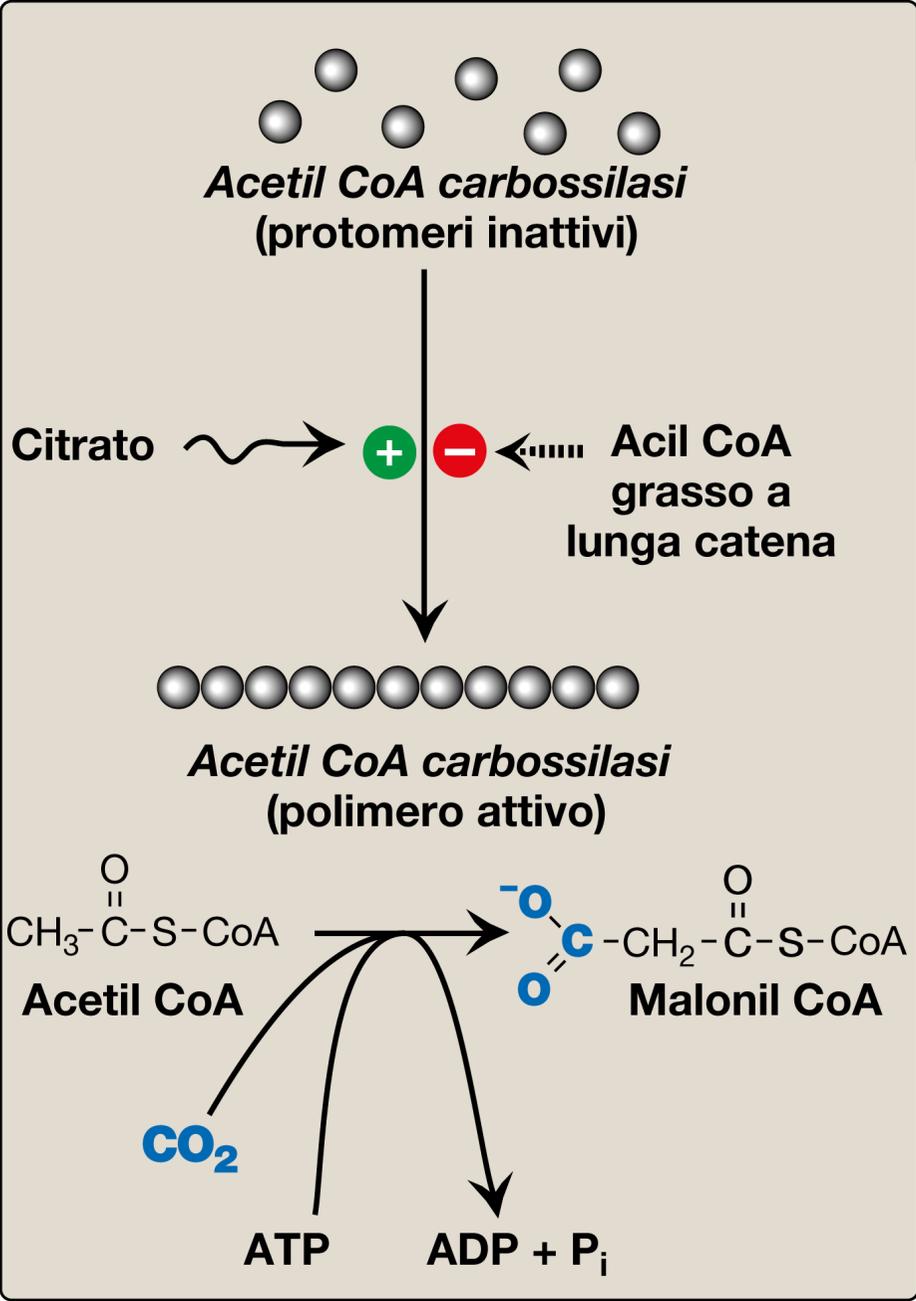


Inibizione da prodotto

- Inibizione da NADH della β -OH acilCoA deidrogenasi
- Inibizione della tiolasi da AcetilCoA

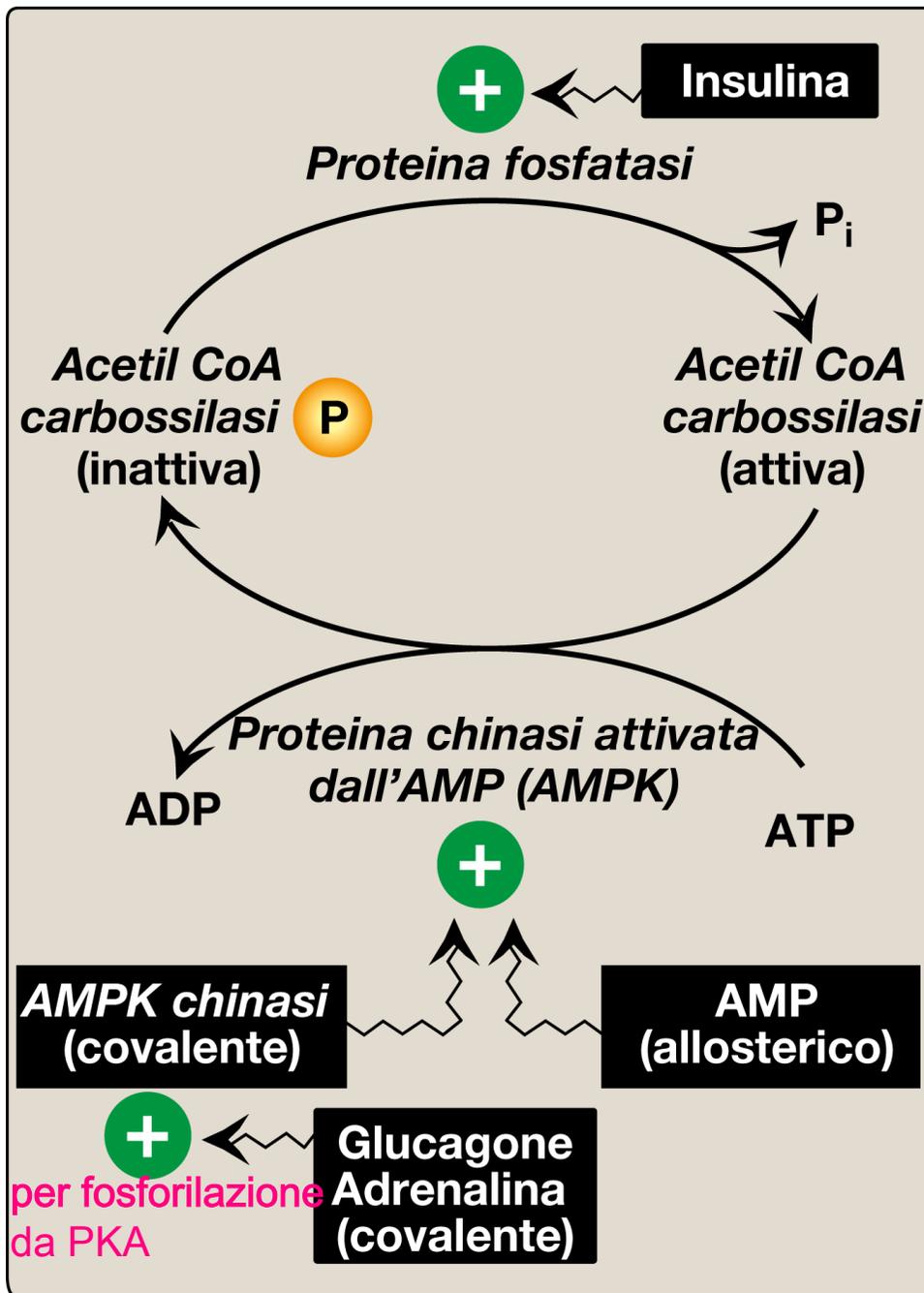
Regolazione della biosintesi dell'acido palmitico

Regolazione allosterica



Confronto tra biosintesi e degradazione degli acidi grassi

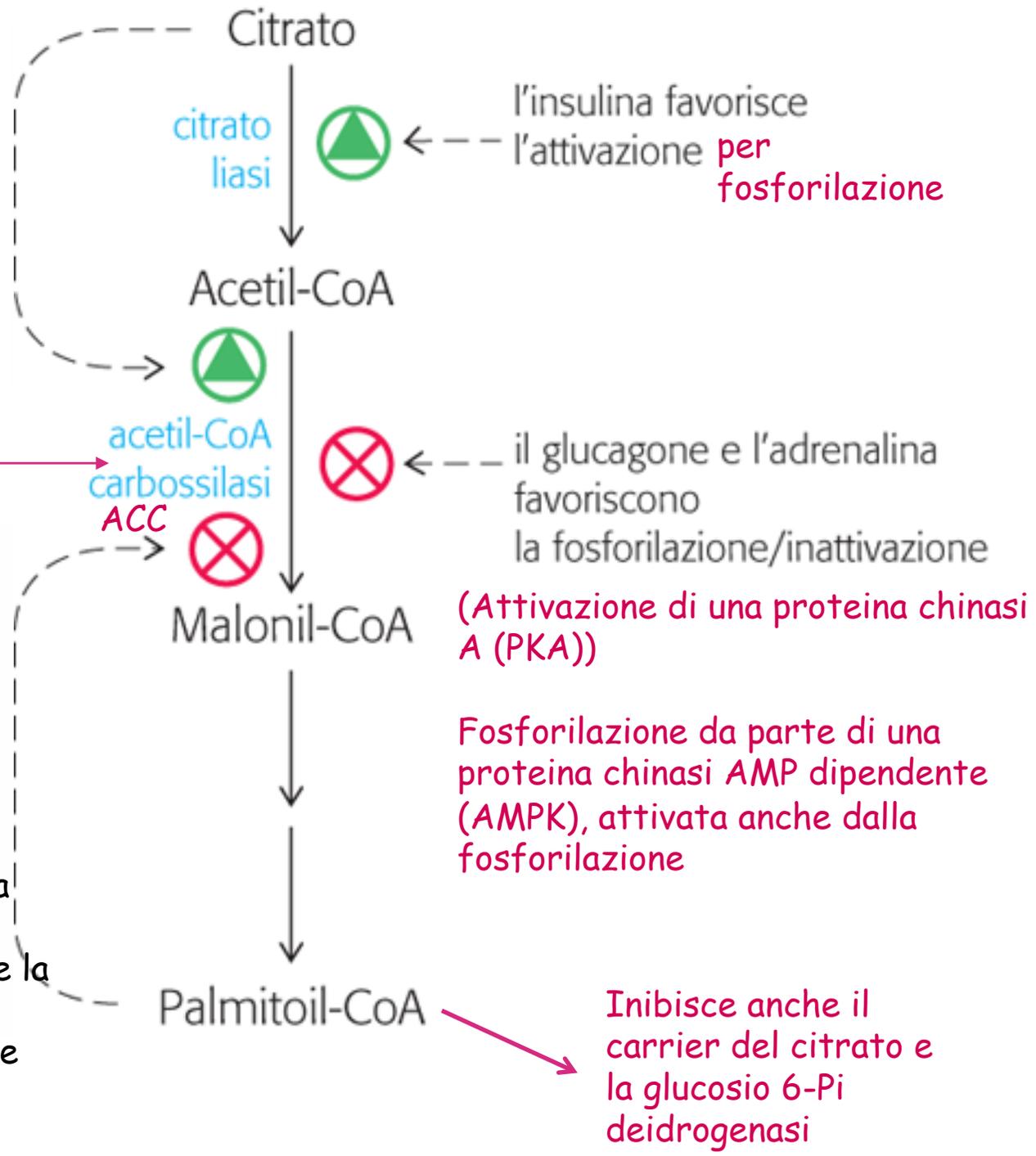
	Sintesi	Degradazione
Flusso elevato lungo la via metabolica	Dopo un pasto ricco in carboidrati	Durante il digiuno
Condizioni ormonali che favoriscono la via metabolica	Rapporto insulina/glucagone elevato	Rapporto insulina/glucagone basso
Principali tessuti coinvolti	Fegato	Muscolo, fegato
Localizzazione subcellulare	Citosol	Principalmente nei mitocondri
Trasportatori di gruppi acilici/acetilici tra i mitocondri e il citosol	Citrato (dai mitocondri al citosol)	Carnitina (dal citosol ai mitocondri)
Trasportatori attivi contenenti la fosfopanteteina	Dominio della proteina trasportatrice di acili, coenzima A	Coenzima A
Cofattori ossidoriduttivi	NADPH (riduzione)	NAD ⁺ , FAD (ossidazione)
Donatori di unità a due atomi di carbonio o prodotti a due atomi di carbonio	Malonil CoA: donatore di un gruppo acetilico	Acetil CoA: prodotto della β -ossidazione
Attivatore	Citrato	
Inibitore	Acil CoA grasso a lunga catena (inibisce l' <i>acetil CoA carbossilasi</i>)	Malonil CoA (inibisce la <i>carnitina palmitiltransferasi-I</i>)
Prodotto della via	Palmitato	Acetil CoA
Processo a quattro tappe che si ripetono	Condensazione, riduzione, deidratazione, riduzione	Deidrogenazione, idratazione, deidrogenazione, tiolisi



Regolazione della biosintesi dell'acido palmitico

Regolazione covalente

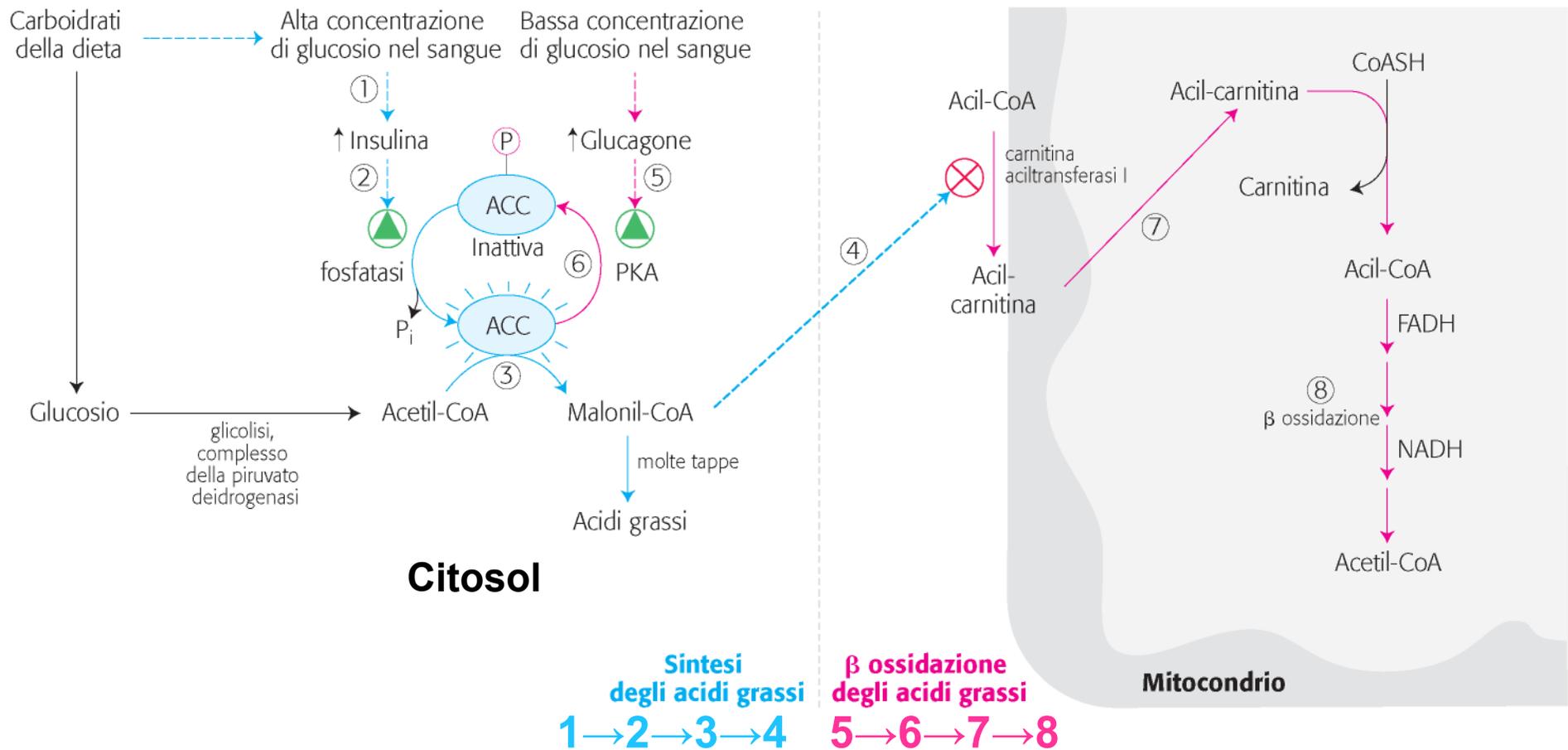
Regolazione della biosintesi degli acidi grassi



- L'insulina**
- Attiva per fosforilazione la citrato liasi
 - Attiva per defosforilazione la piruvato deidrogenasi (E₁)
 - Attiva per defosforilazione l'acetilCoA carbossilasi

Inibisce anche il carrier del citrato e la glucosio 6-Pi deidrogenasi

Regolazione coordinata della biosintesi e della degradazione degli acidi grassi

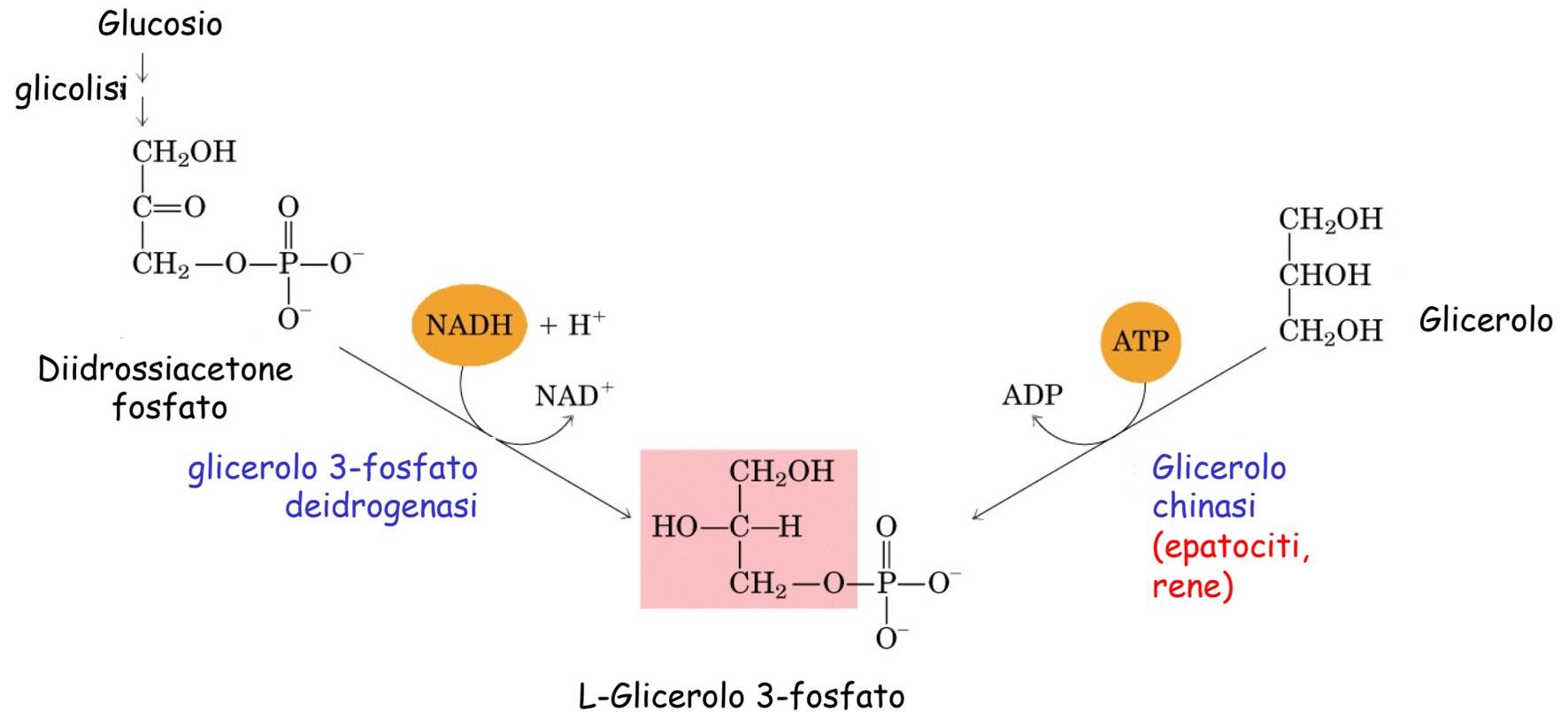


ACC = acetil-CoA carbossilasi

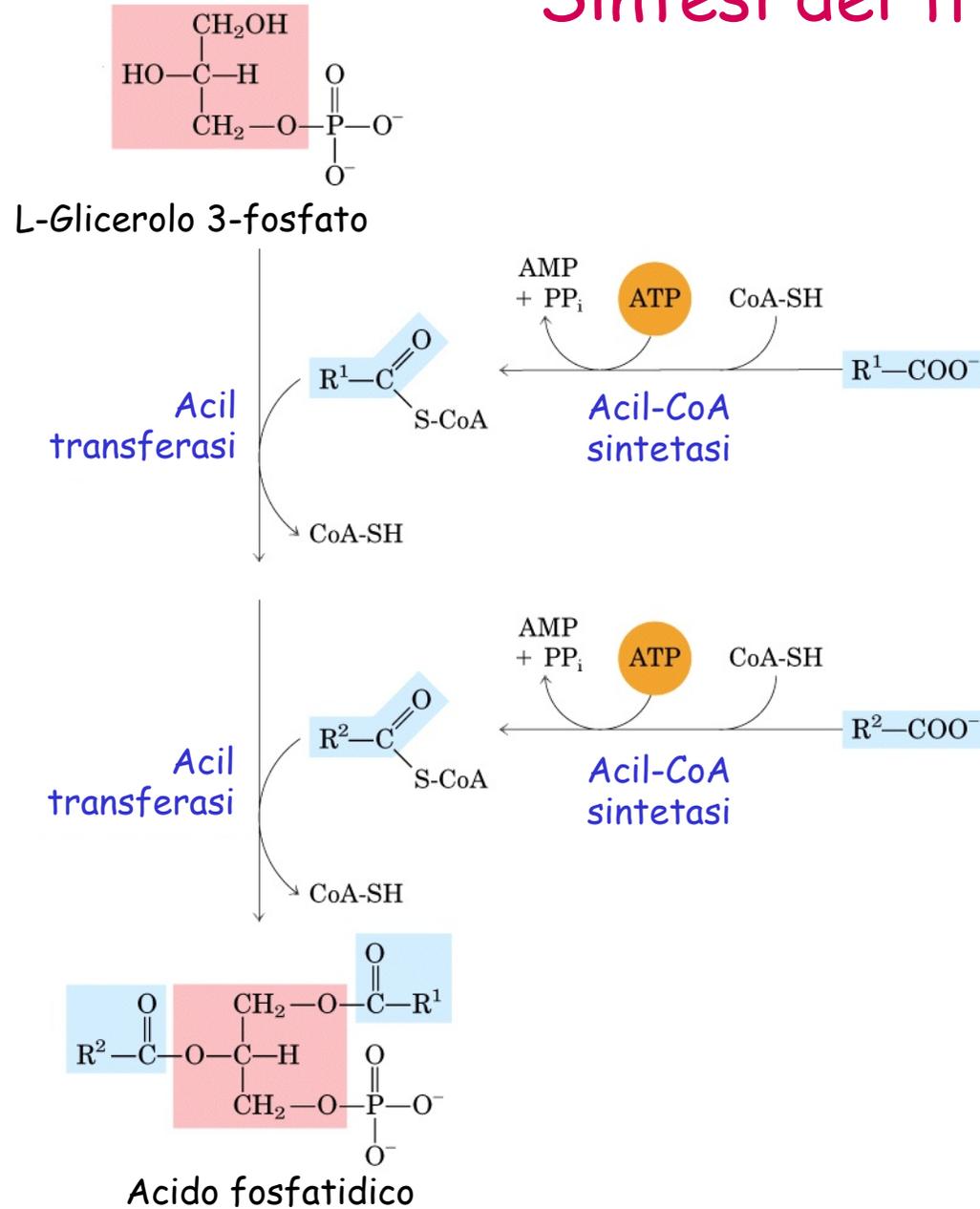
L'insulina

- Aumenta la sintesi epatica degli acidi grassi ed il loro trasporto al tessuto adiposo
- Aumenta l'ingresso di glucosio nell'adipocita e quindi la glicolisi con sintesi di glicerolo-3Pi
- Inibisce la lipolisi nell'adipocita

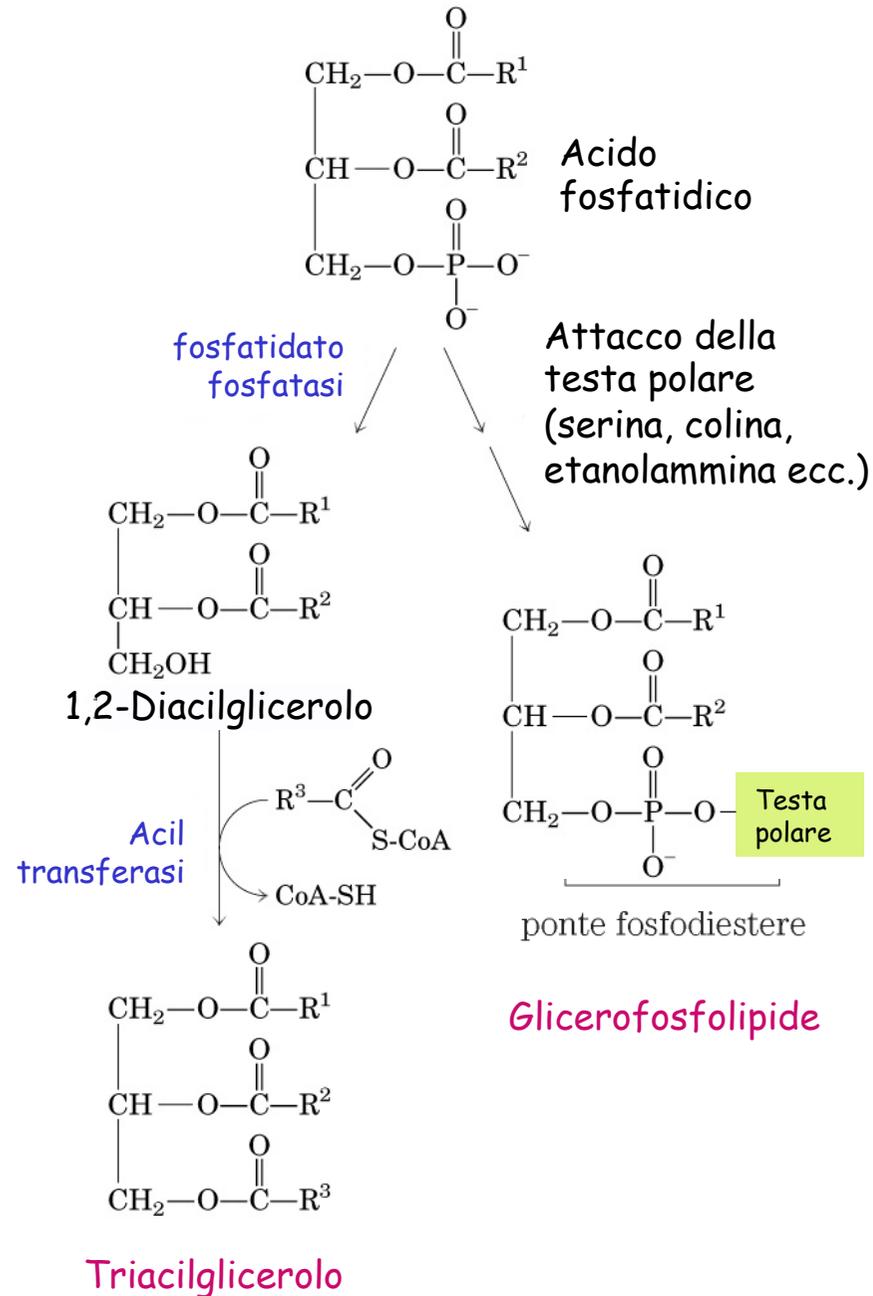
Per la sintesi dei trigliceridi serve glicerolo 3-fosfato



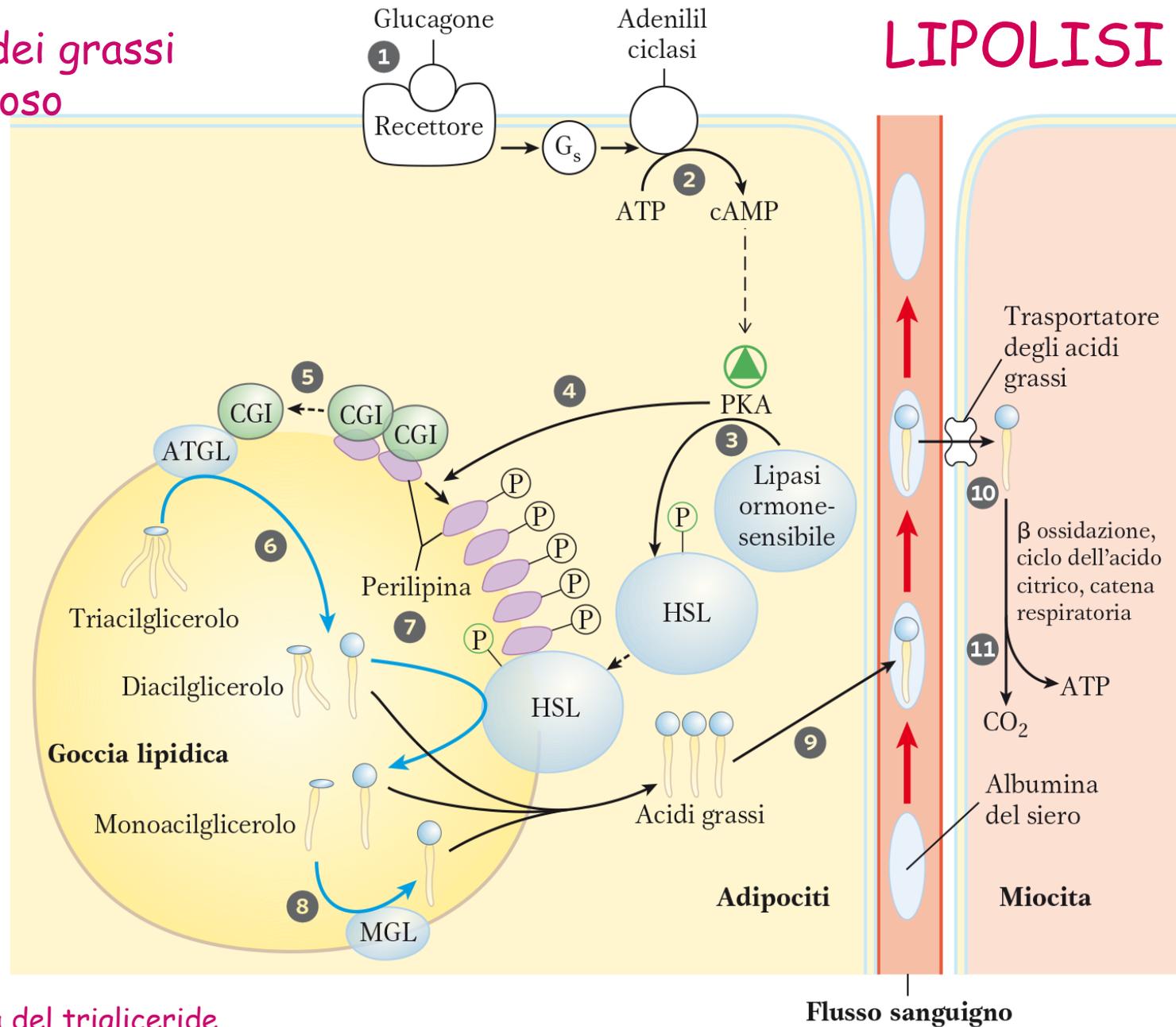
Sintesi dei triacilgliceroli



Sintesi dei triacilgliceroli

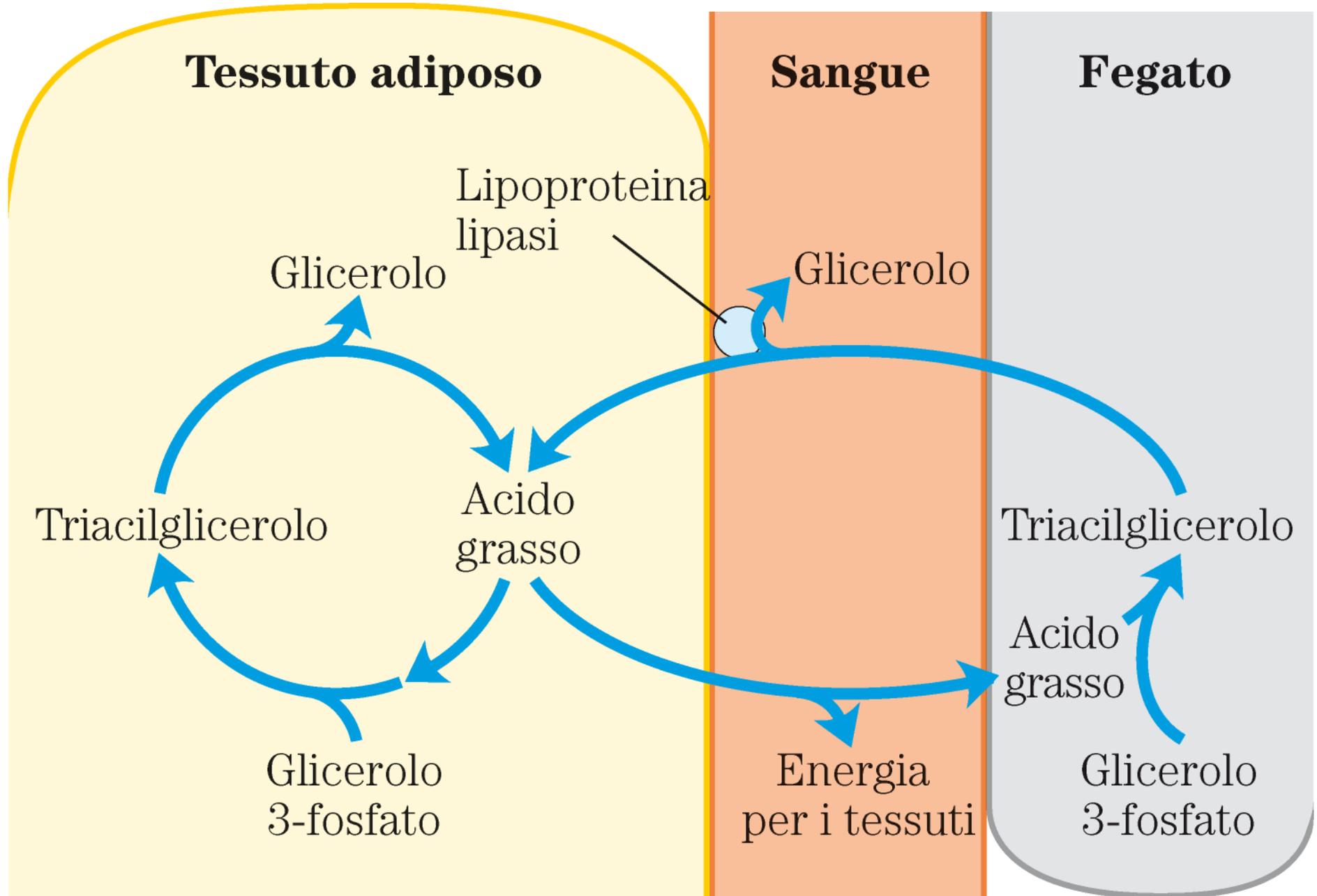


Mobilizzazione dei grassi del tessuto adiposo

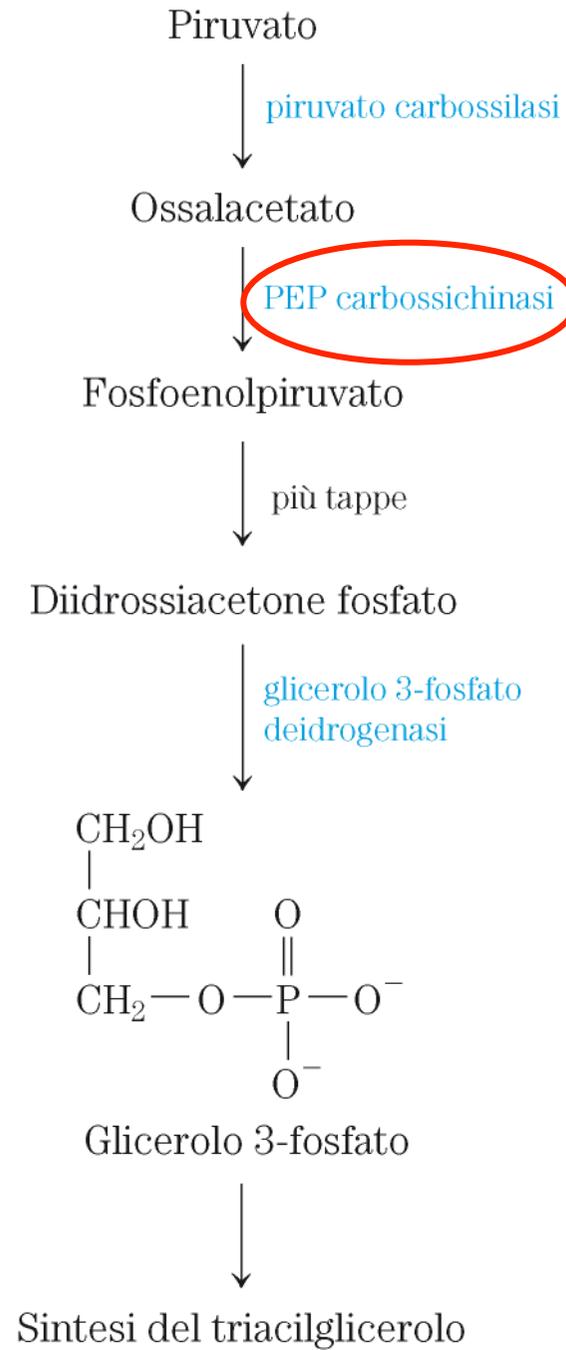


ATGL= lipasi adiposa del trigliceride
HSL= lipasi ormone sensibile
MGL= monoacilglicerolo lipasi

Ciclo triacilglicerolo/acidi grassi



Gliceroneogenesi nell'adipocita



Carboidrati
della dieta

Proteine
della dieta

Glucosio

Amminoacidi

La sintesi
dei trigliceridi
è stimolata
dall'insulina
negli epatociti

insulina



- Attivazione della proteina fosfatasi che attiva E_1
- Fosforilazione della citrato liasi
- Defosforilazione e attivazione dell'ACC

Acetil-CoA



aumenta
nel diabete

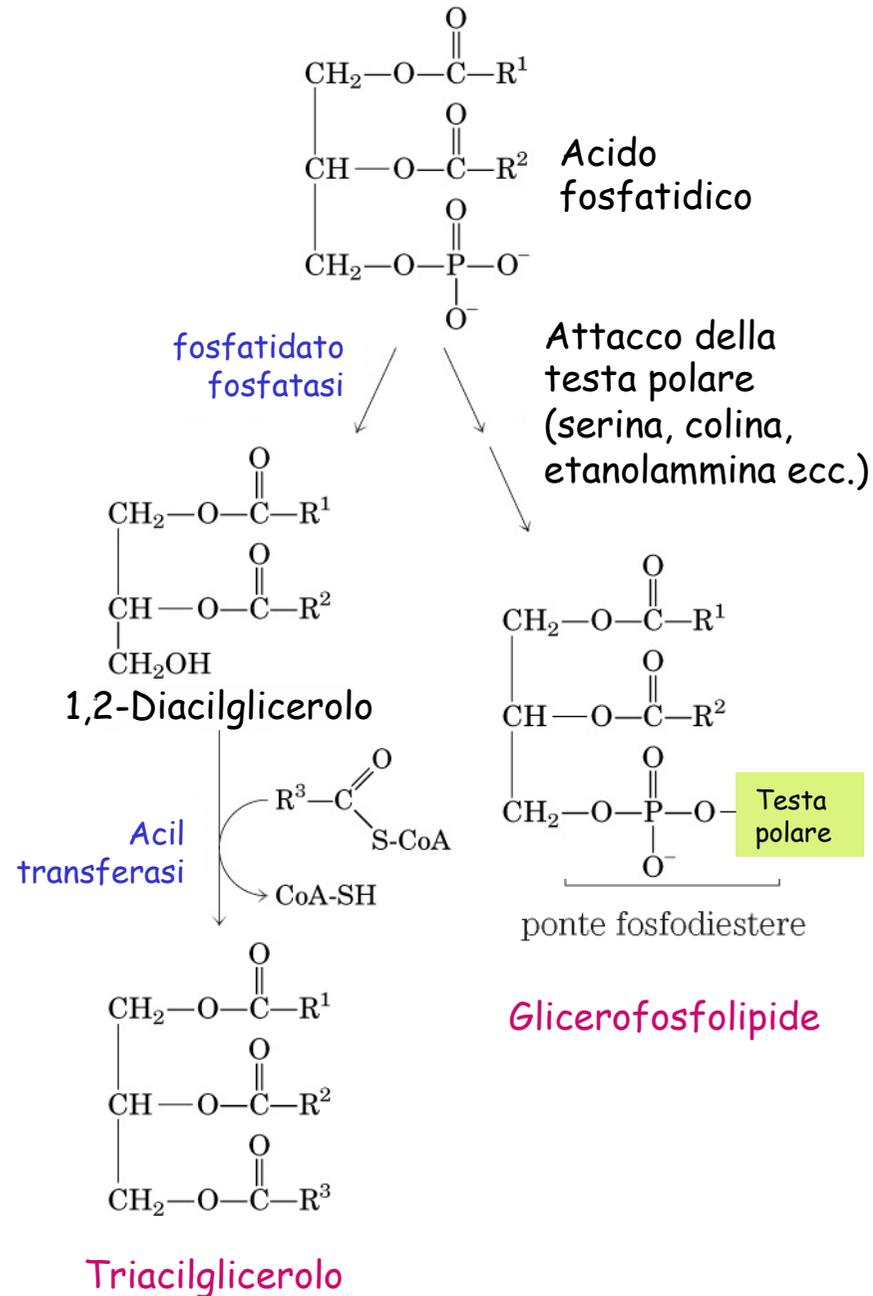
Corpi chetonici
(acetoacetato,
D- β -idrossibutirrato,
acetone)



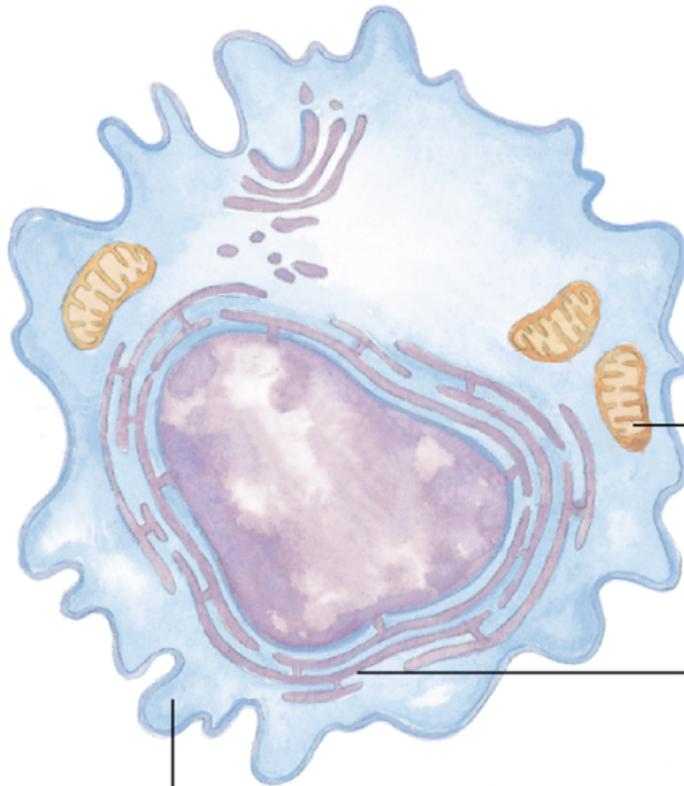
Acidi grassi

Triacilgliceroli

Sintesi dei triacilgliceroli



Cellule di animali, cellule di lievito



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

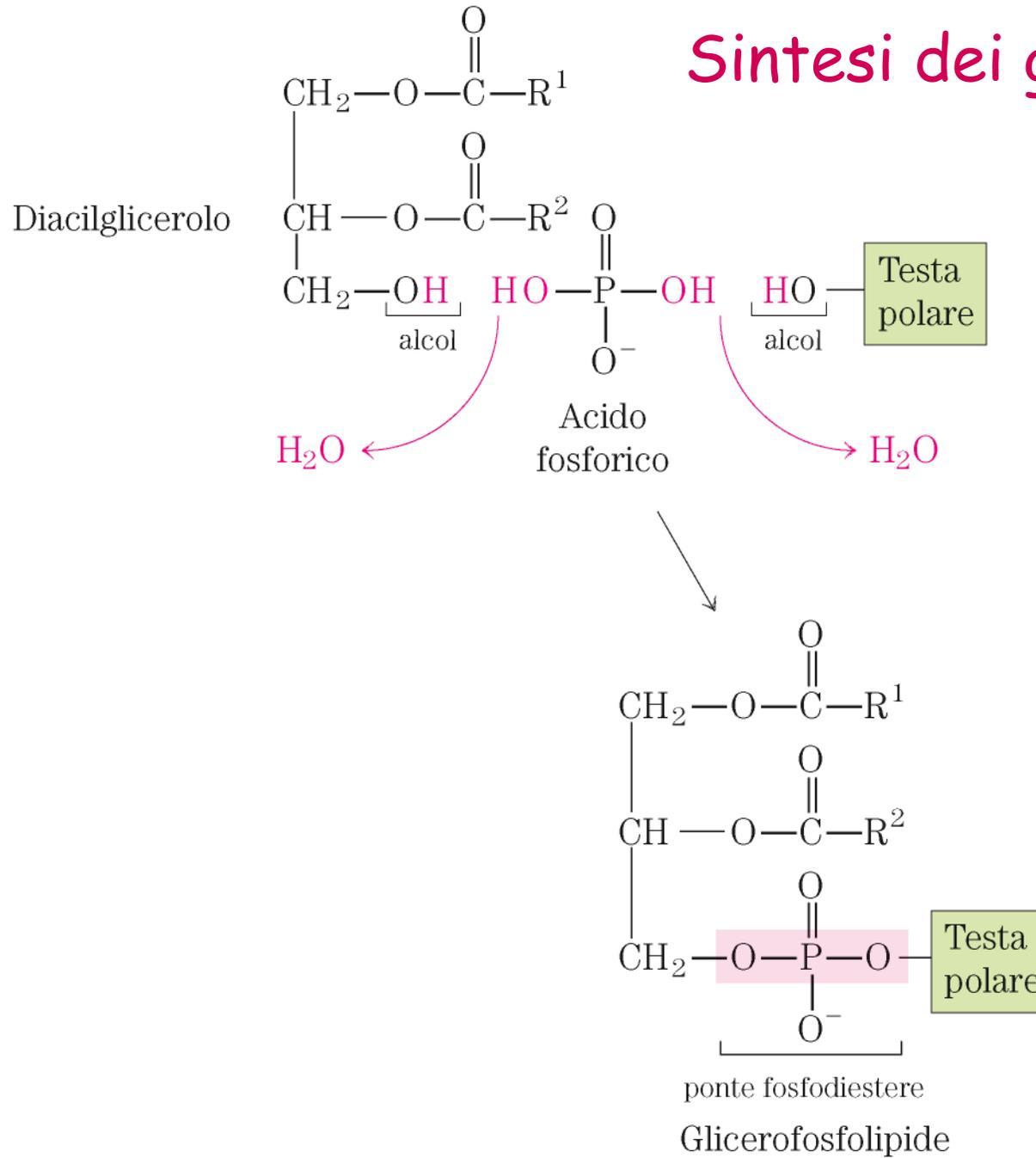
Reticolo endoplasmatico

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

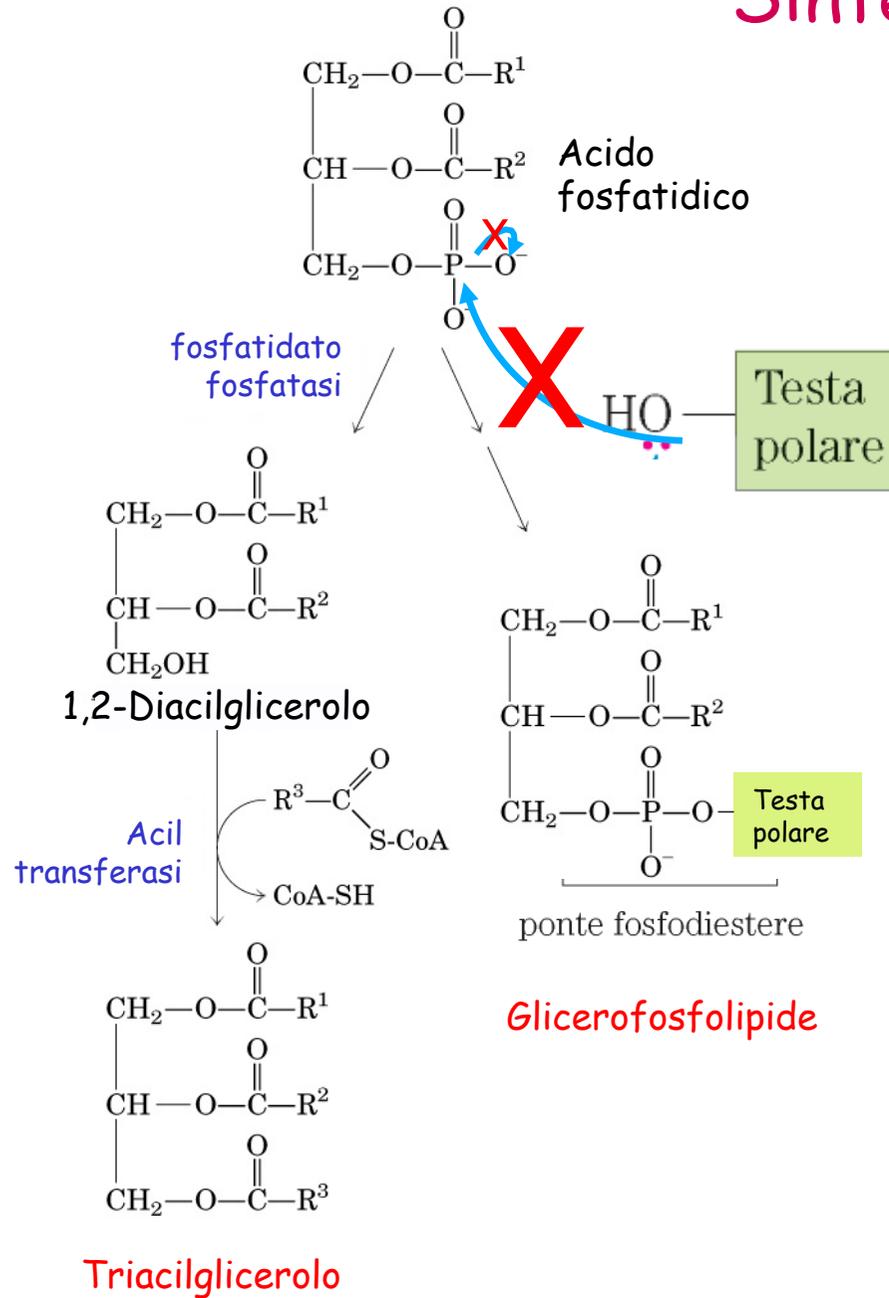
Citosol

- 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

Sintesi dei glicerofosfolipidi



Sintesi dei glicerofosfolipidi



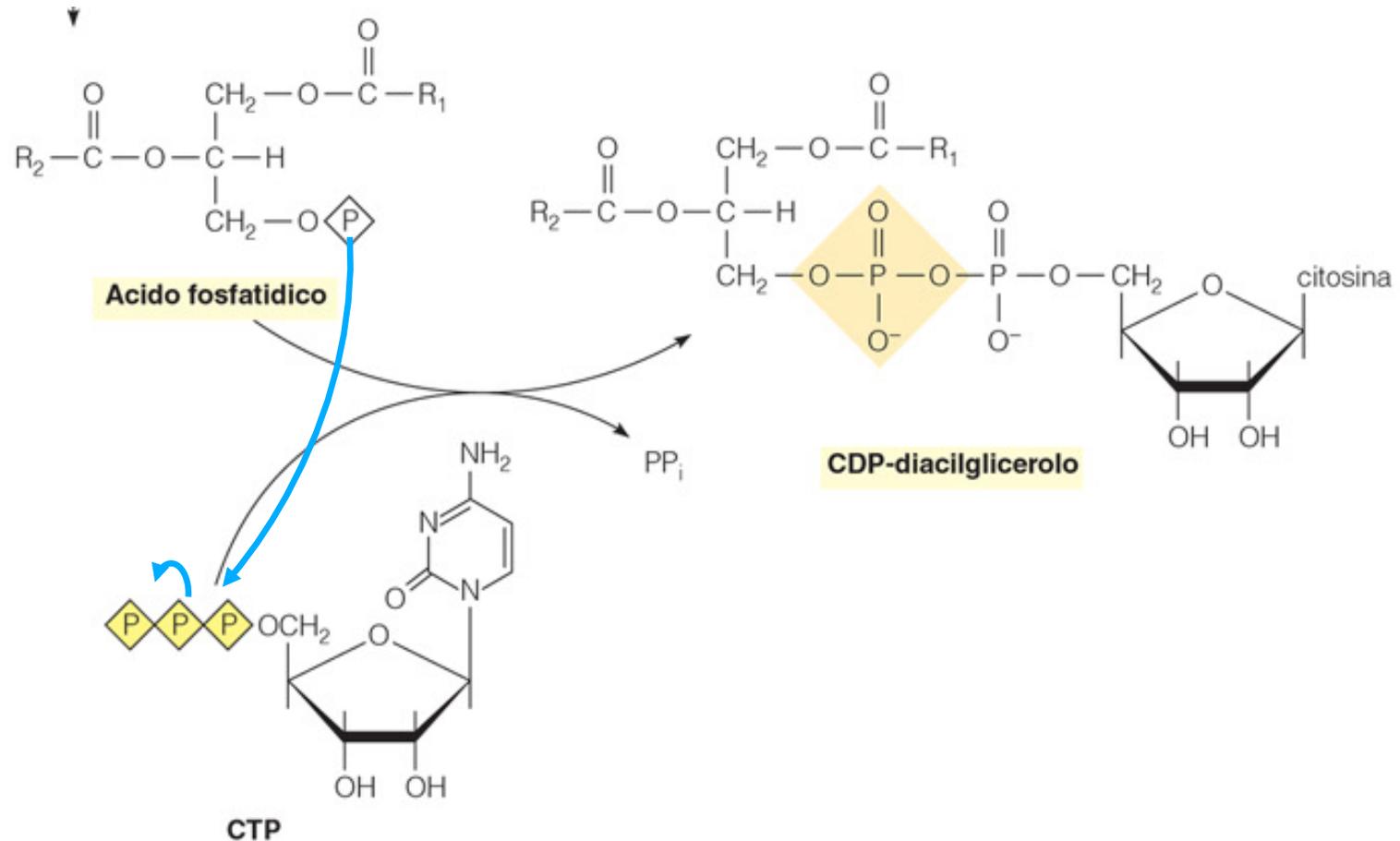
BIOSINTESI DEI GLICEROFOSFOLIPIDI

PARTE DALL' ACIDO FOSFATIDICO: 2 STRATEGIE

1. ATTIVAZIONE DELL'ACIDO FOSFATIDICO
2. ATTIVAZIONE DELLA TESTA POLARE

Strategia 1:
attivazione dell'acido
fosfatidico

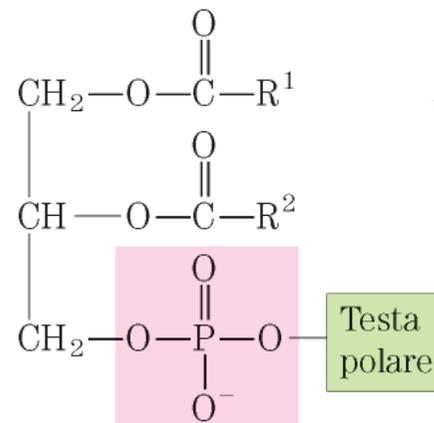
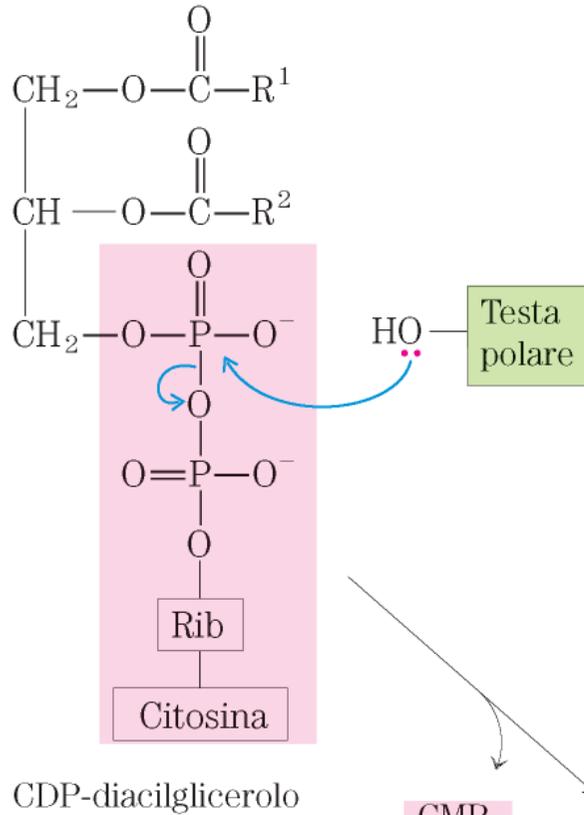
Sintesi dei glicerofosfolipidi



Sintesi dei glicerofosfolipidi

Strategia 1

Il diacilglicerolo viene attivato legandolo alla CDP

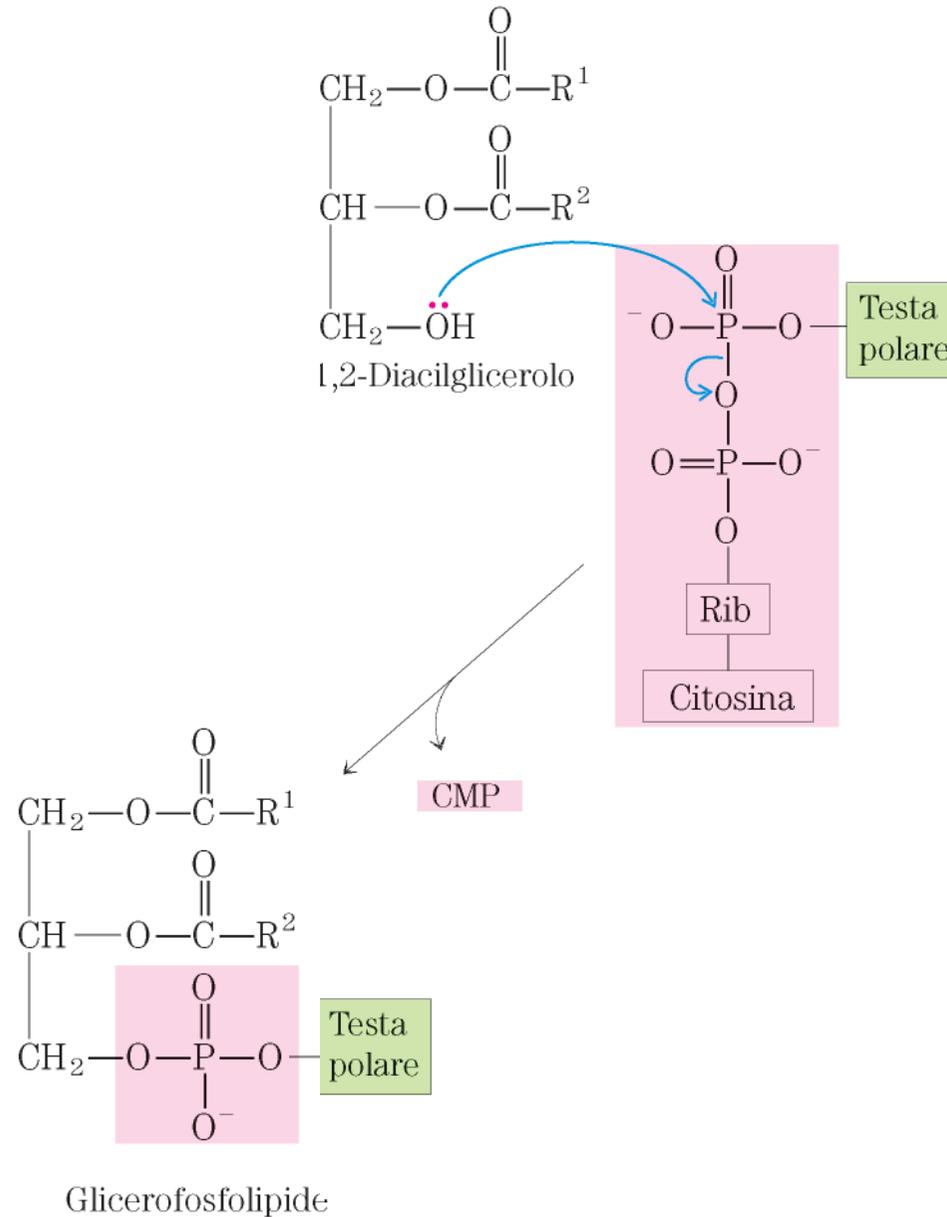


Glicerofosfolipide

Sintesi dei glicerofosfolipidi

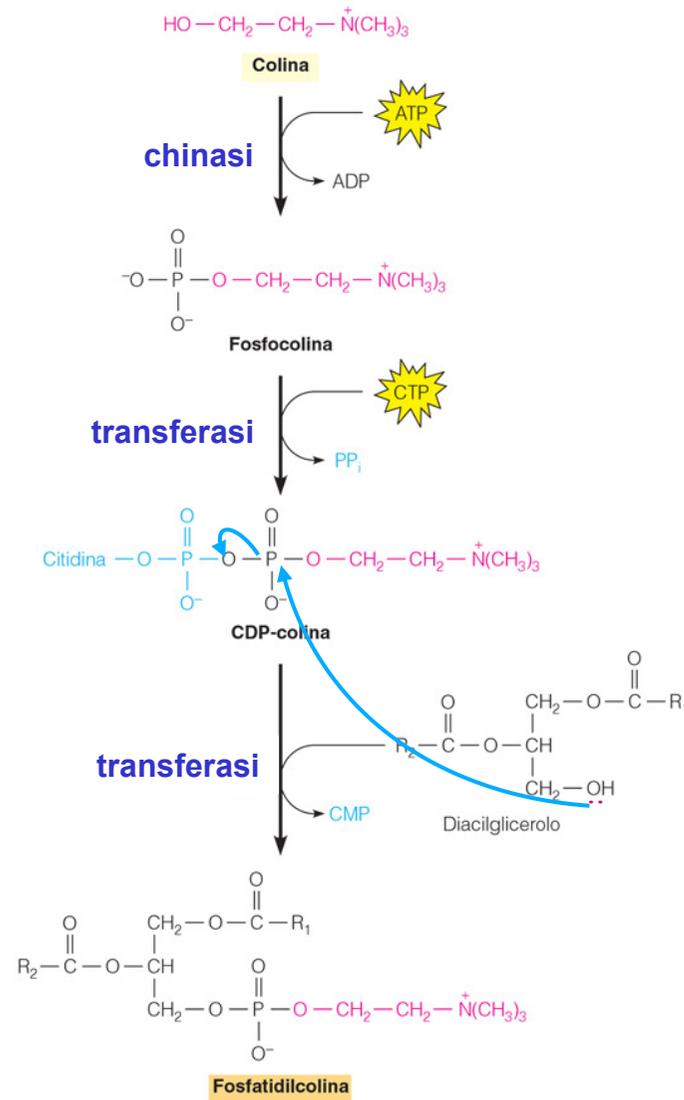
Strategia 2

La testa polare viene attivata legandola alla CDP



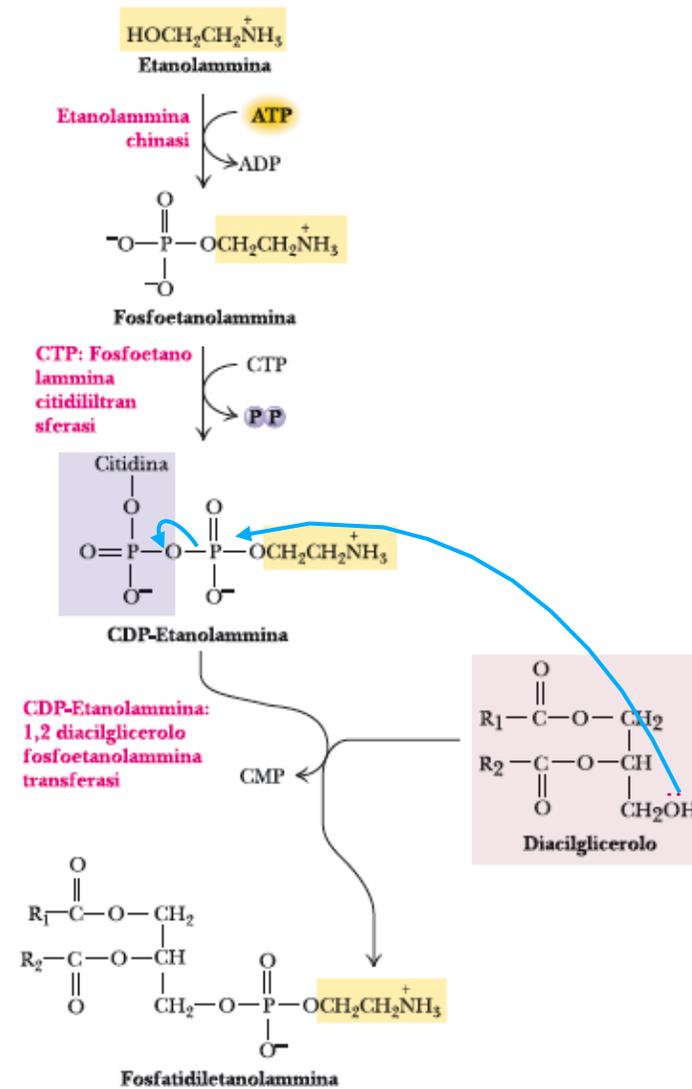
Sintesi dei glicerofosfolipidi

Strategia 2



In tutti i tessuti

Strategia 2

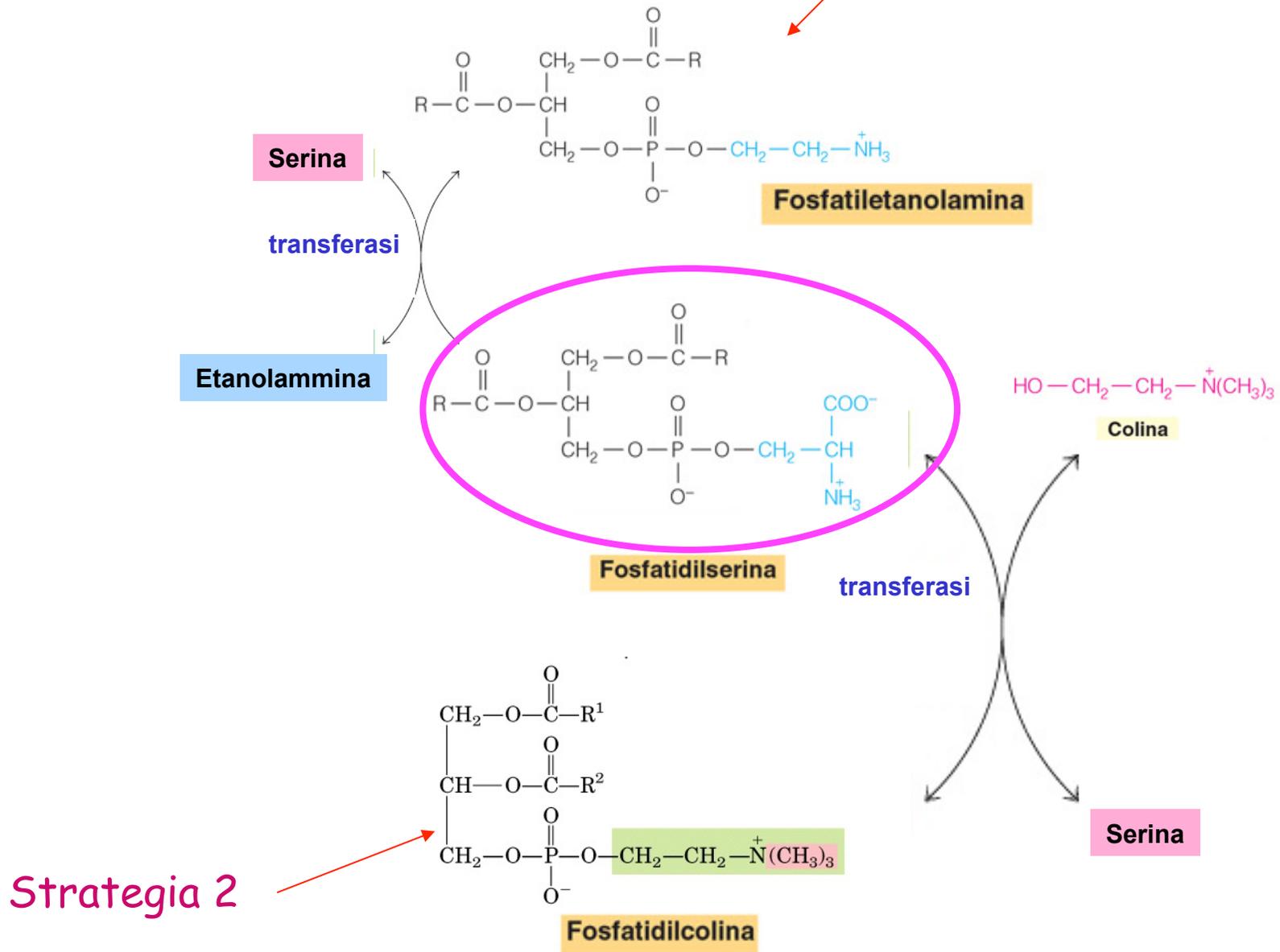


Sintesi dei glicerofosfolipidi

In tutti i tessuti

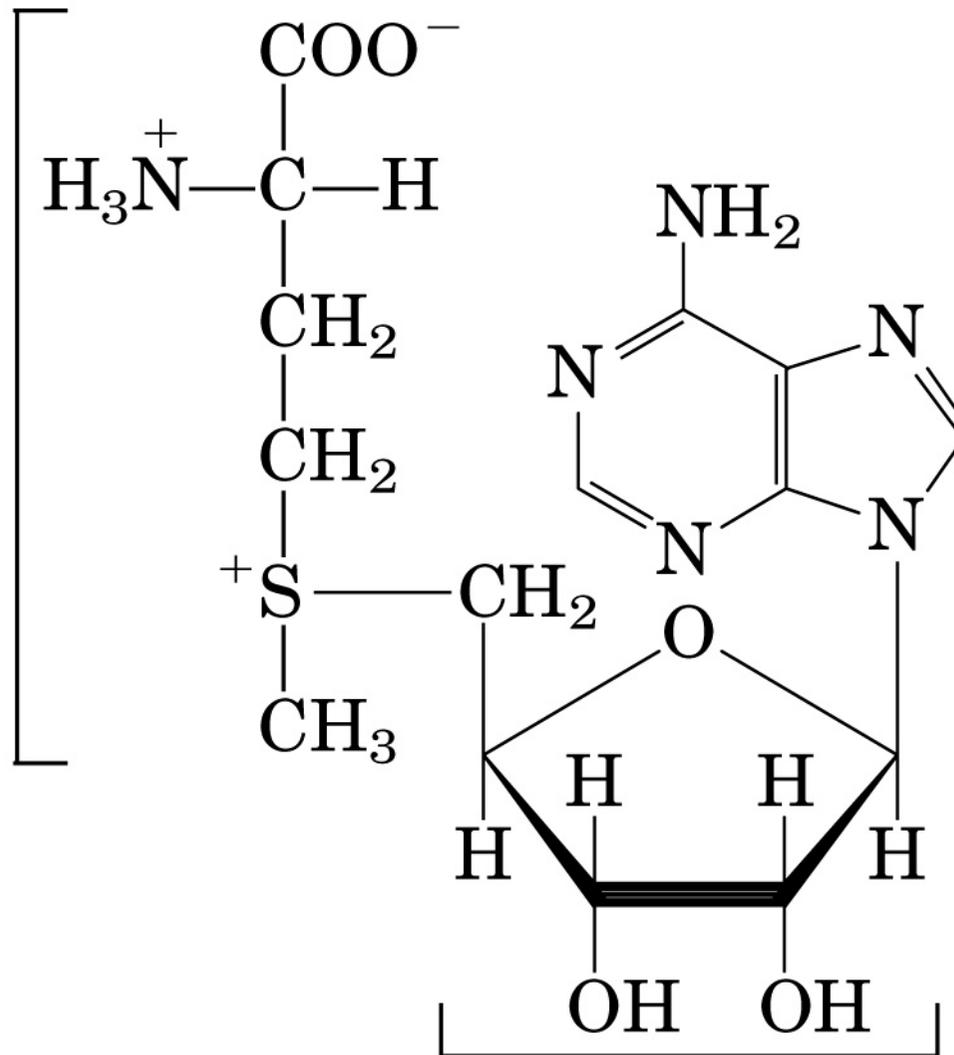
Sintesi dei glicerofosfolipidi

Strategia 2



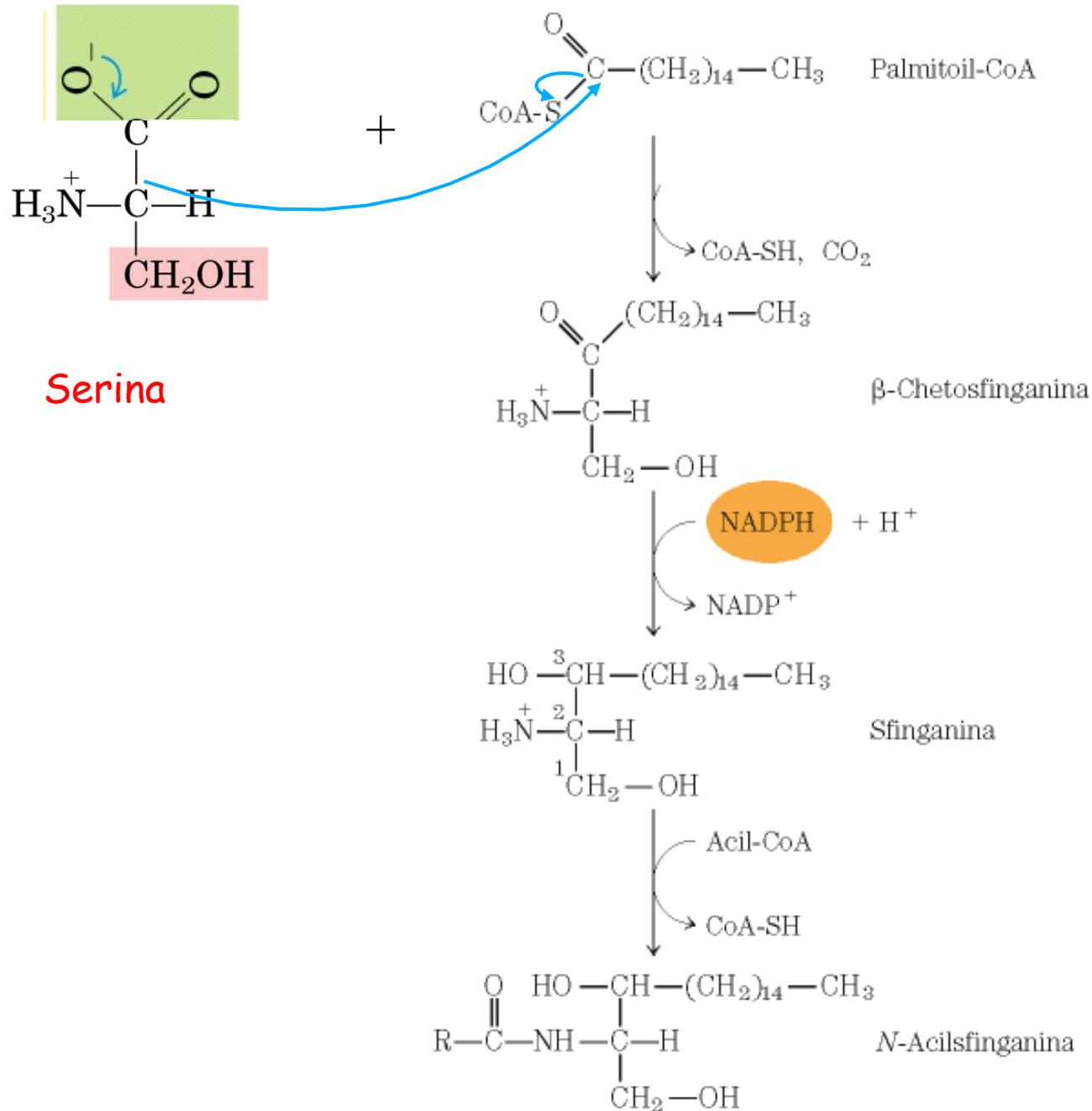
Trasportatore di unità
monocarboniosa:
S-adenosilmetionina
(SAM)

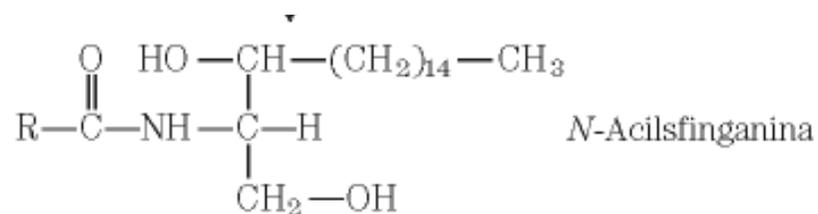
metionina



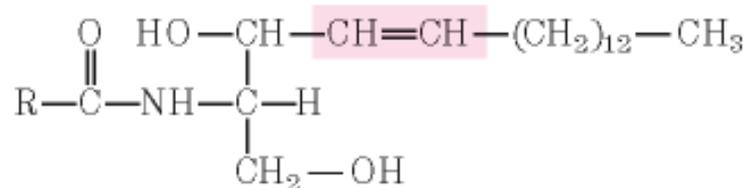
S-Adenosilmetionina (adoMet)
(SAM)

adenosina

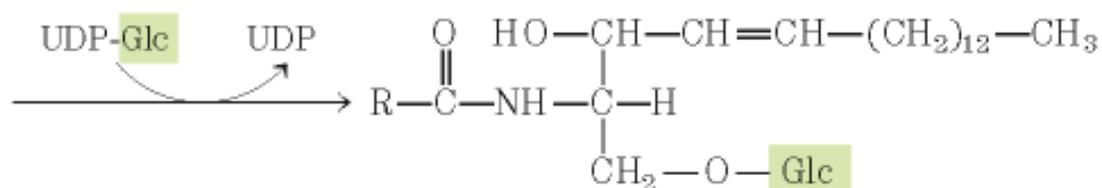




ossidasi
a funzione mista
(animali)



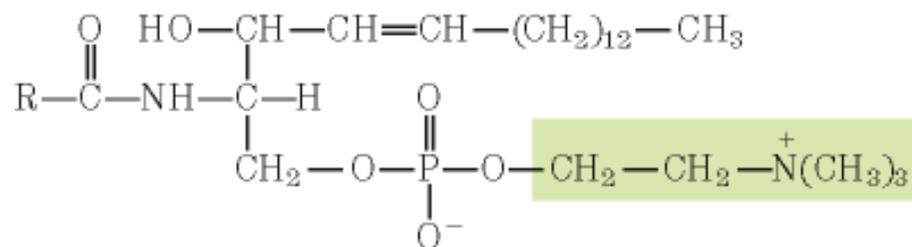
Ceramide contenente
sfingosina



Cerebroside

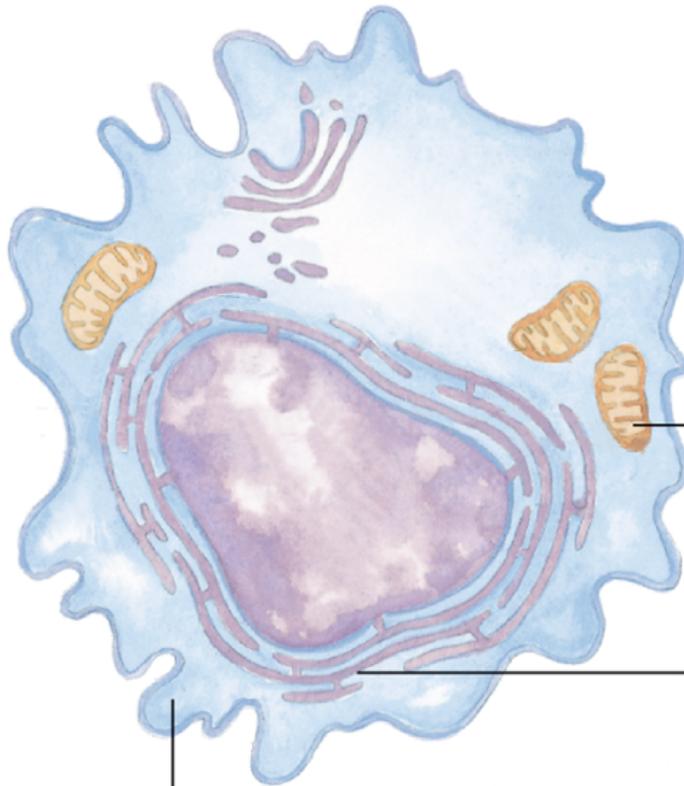
attacco
della testa polare

Fosfatidilcolina
Diacilglicerolo



Sfingomieline

Cellule di animali, cellule di lievito



- 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

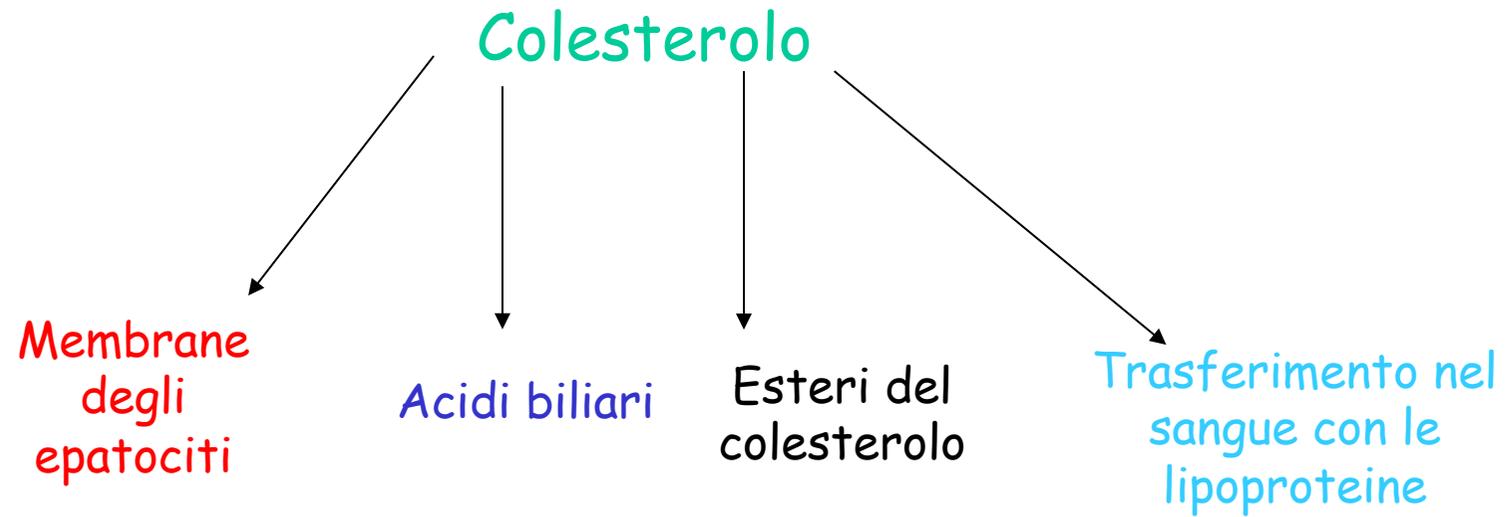
Citosol

- 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

BIOSINTESI DEL COLESTEROLO

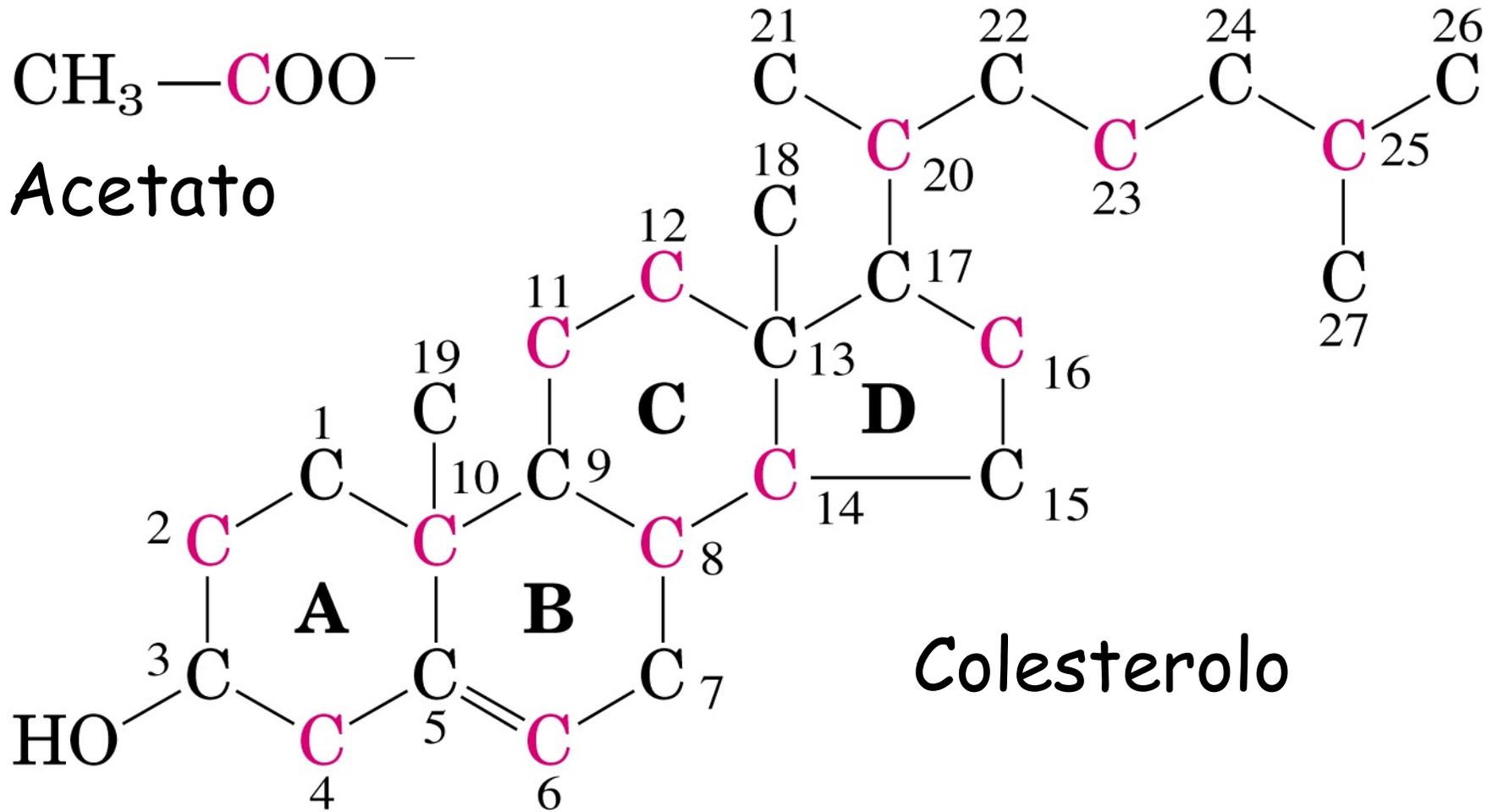
1. Avviene nel citosol e nel reticolo endoplasmatico di tutte le cellule umane, ma in misura maggiore del fegato, corteccia surrenale, tessuti riproduttivi (ovaie testicoli e placenta)
2. Tutti gli atomi di C derivano dall'acetilCoA la cui rottura del legame tioestereo fornisce l'energia alla via metabolica
3. Necessita di molte molecole di ATP e di NADPH

Negli epatociti



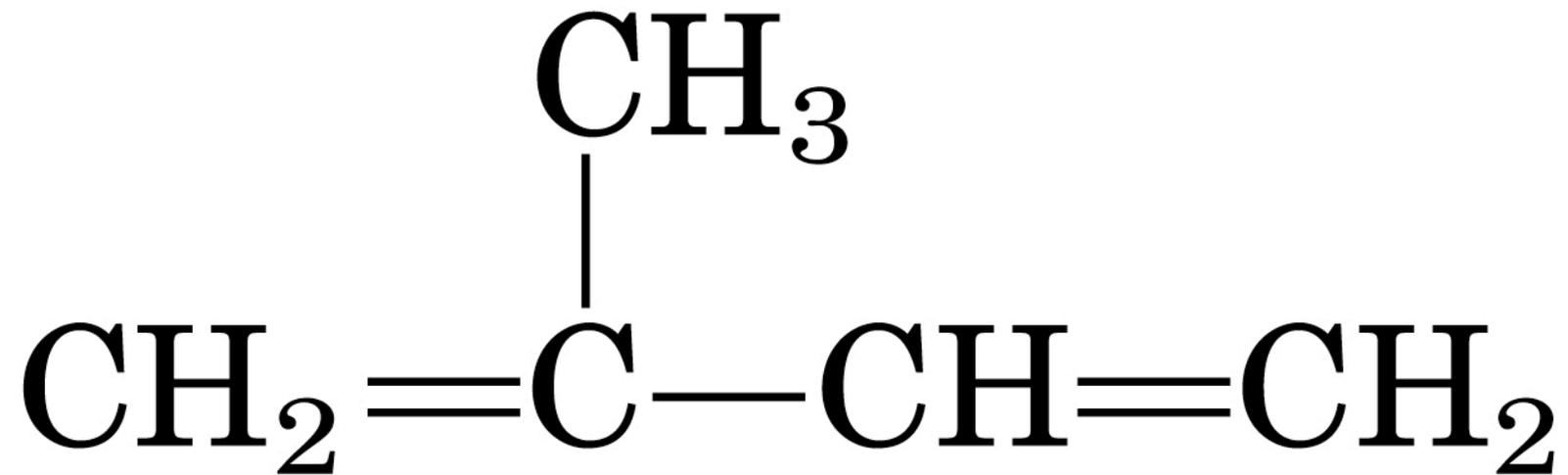


Acetato



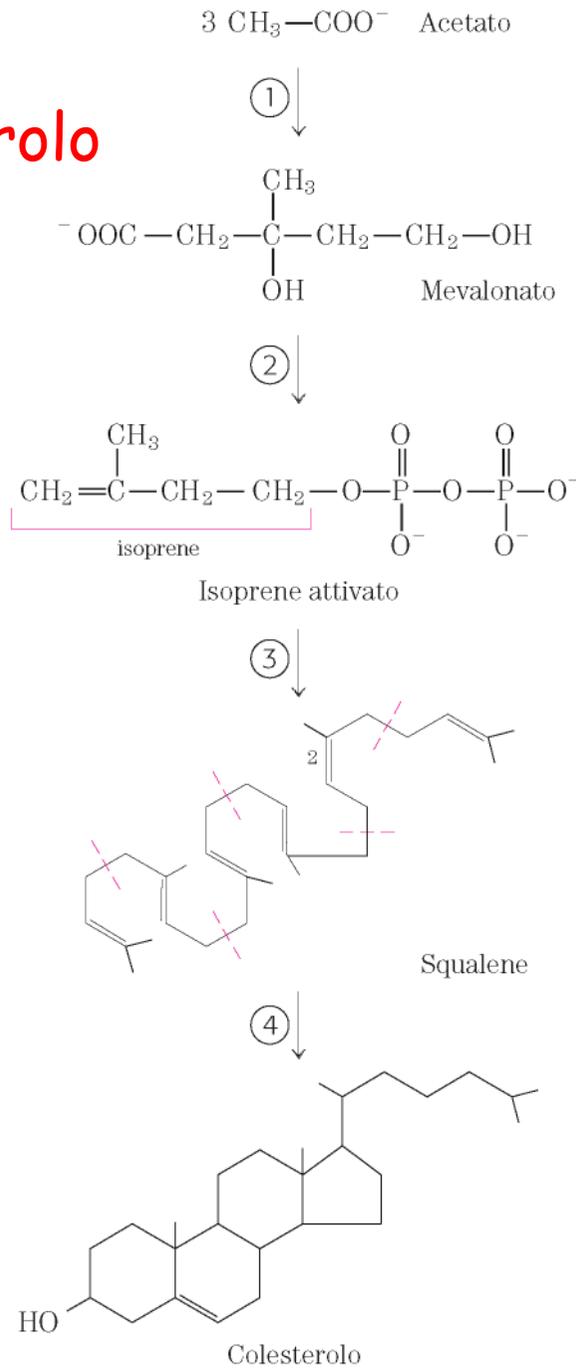
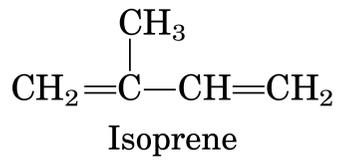
Colesterolo

Intermedio biosintetico della sintesi
del colesterolo

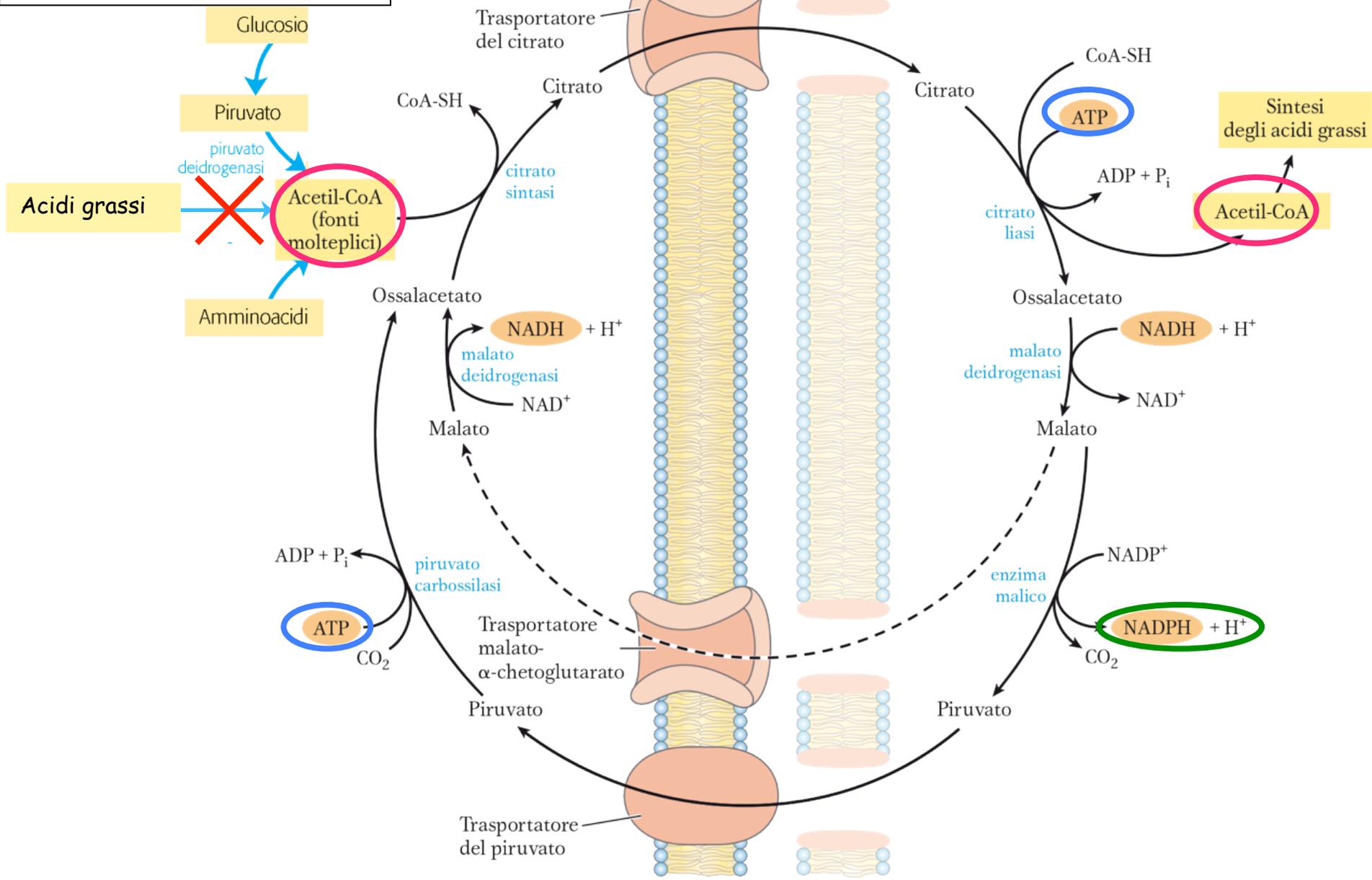


Isoprene

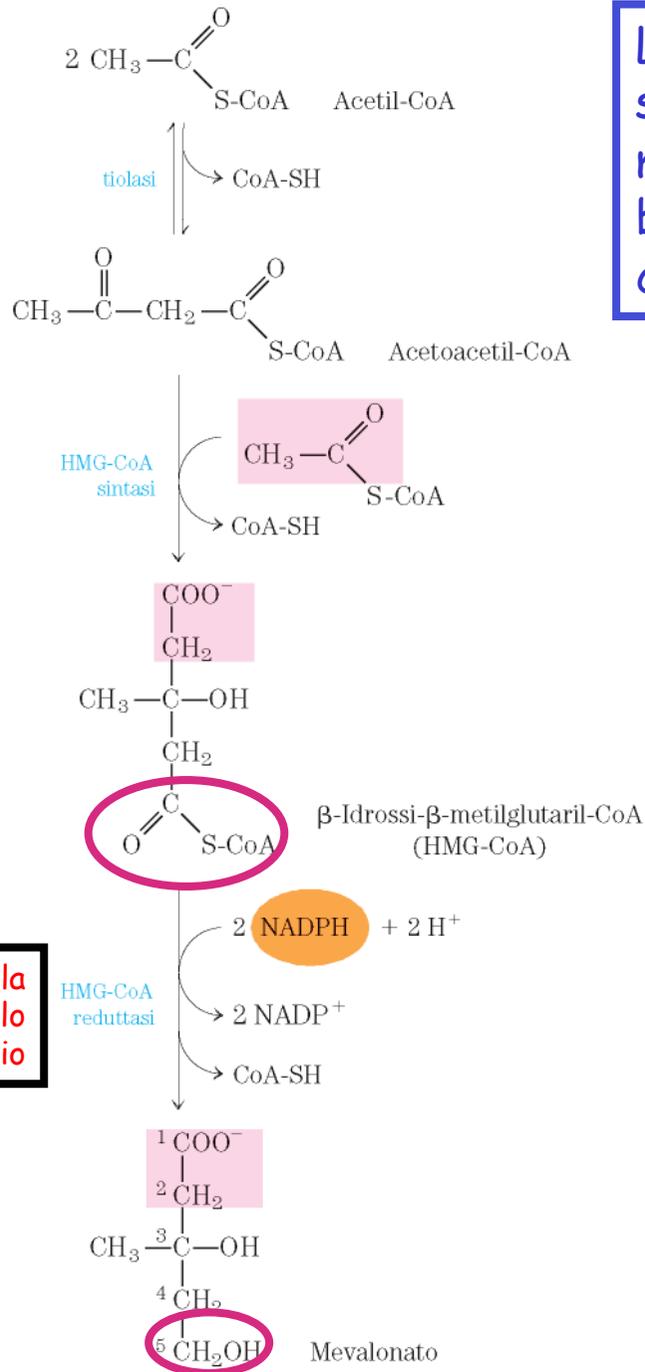
4 stadi della via di biosintesi del colesterolo



SISTEMA NAVETTA PER IL TRASPORTO DEI GRUPPI ACETILICI DAI MITOCONDRI AL CITOSOL



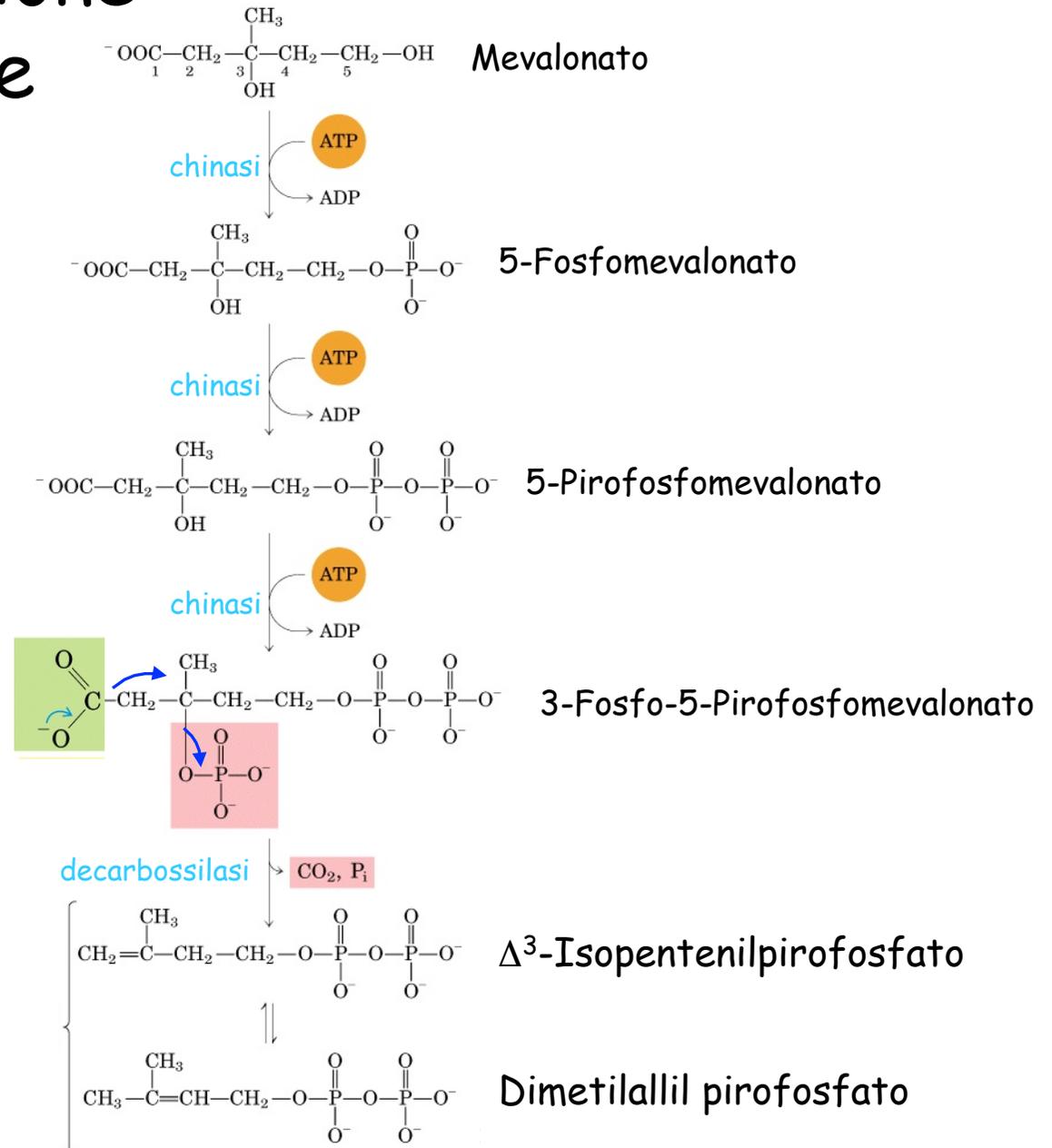
Stadio ①: formazione del mevalonato



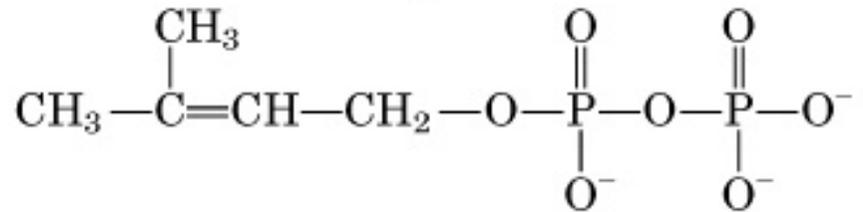
Le prime due reazioni sono uguali a quelle mitocondriali della biosintesi dei corpi chetonici negli epatociti

Proteina integrale della membrana del reticolo endoplasmatico liscio

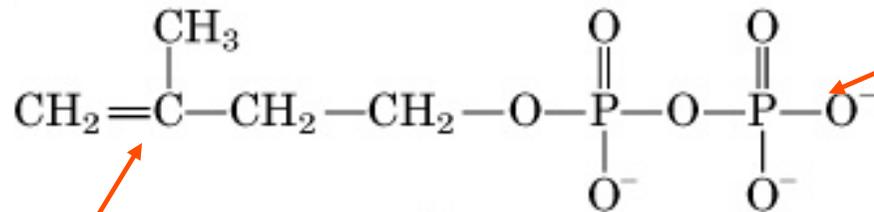
Stadio ②: formazione di unità isopreniche attivate



Stadio ③: condensazione delle unità isopreniche



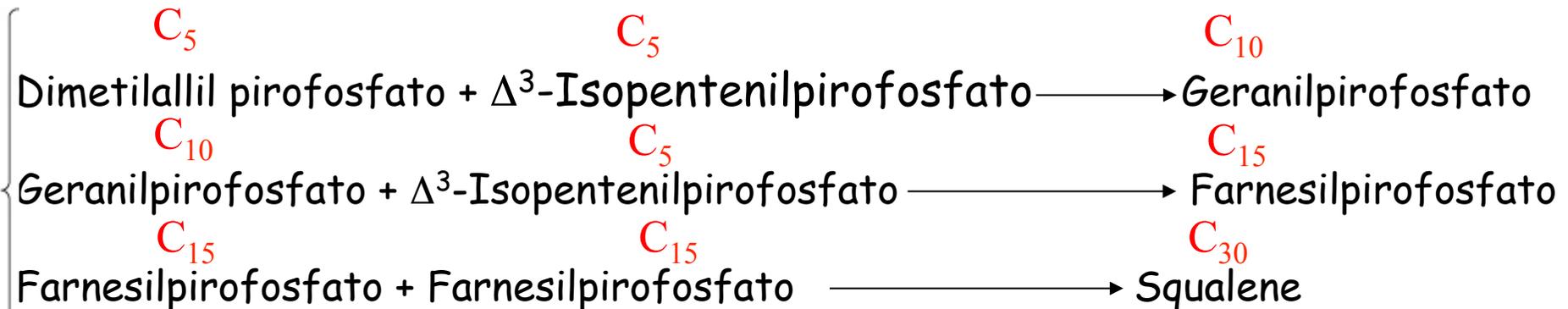
Dimetilallil pirofosfato



testa

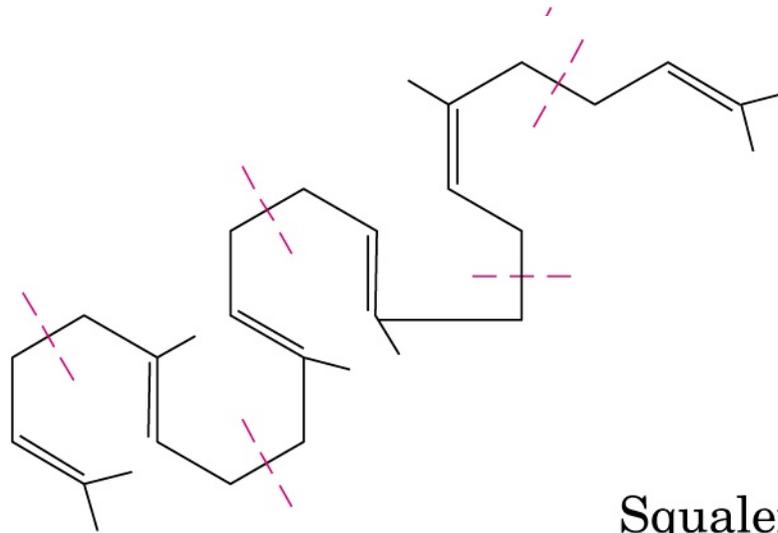
Δ^3 -Isopentenilpirofosfato

coda

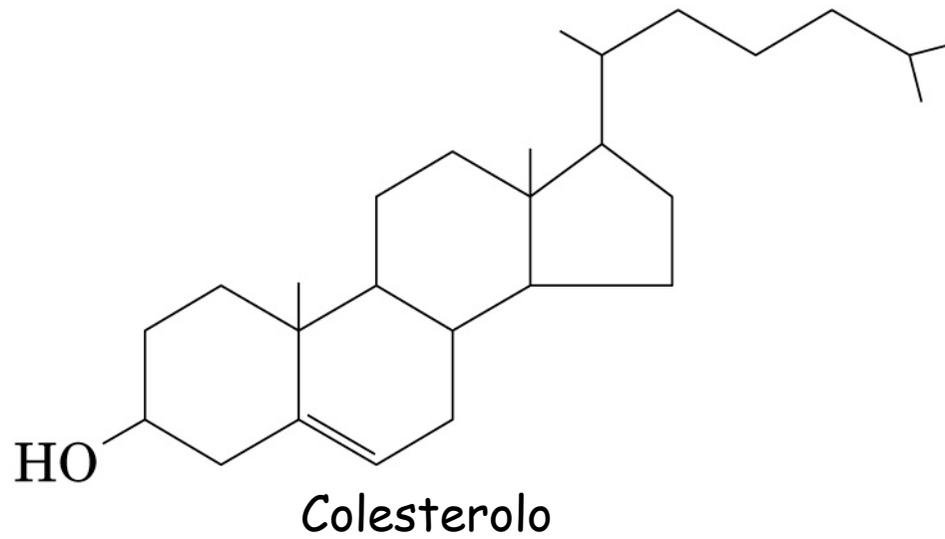


Stadio

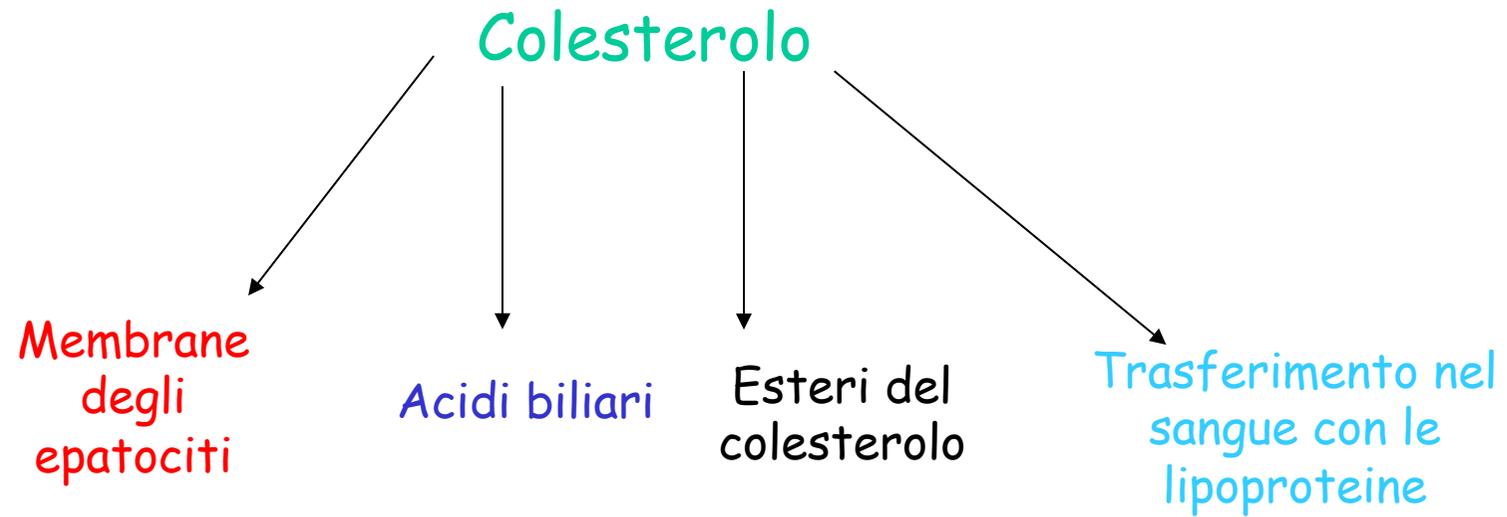
④



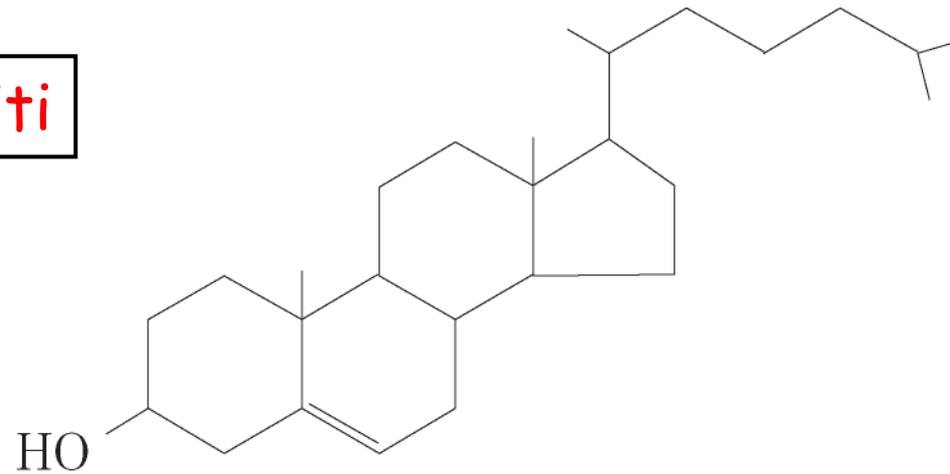
④ ↓



Negli epatociti



Negli epatociti

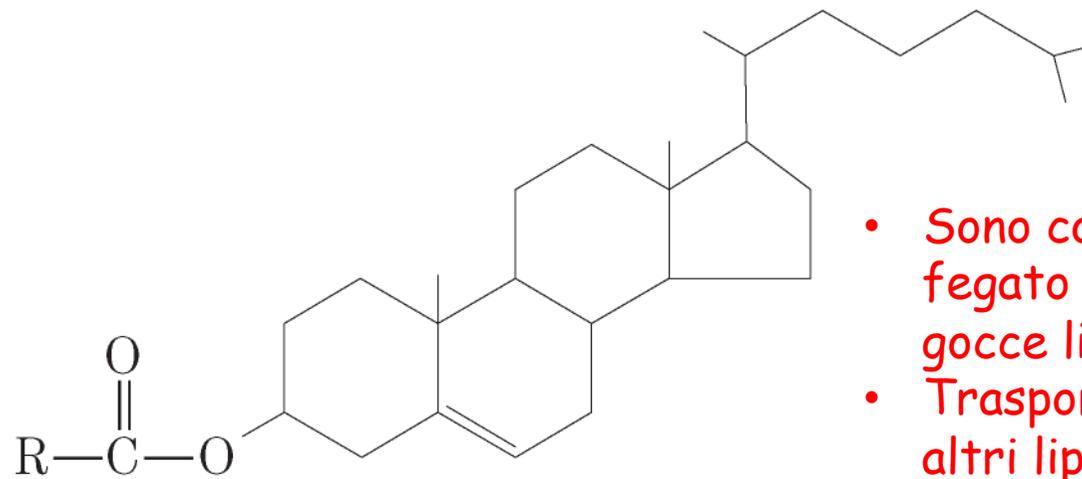


Colesterolo

acil-CoA-colesterolo
acil transferasi
(ACAT)

Acil-CoA

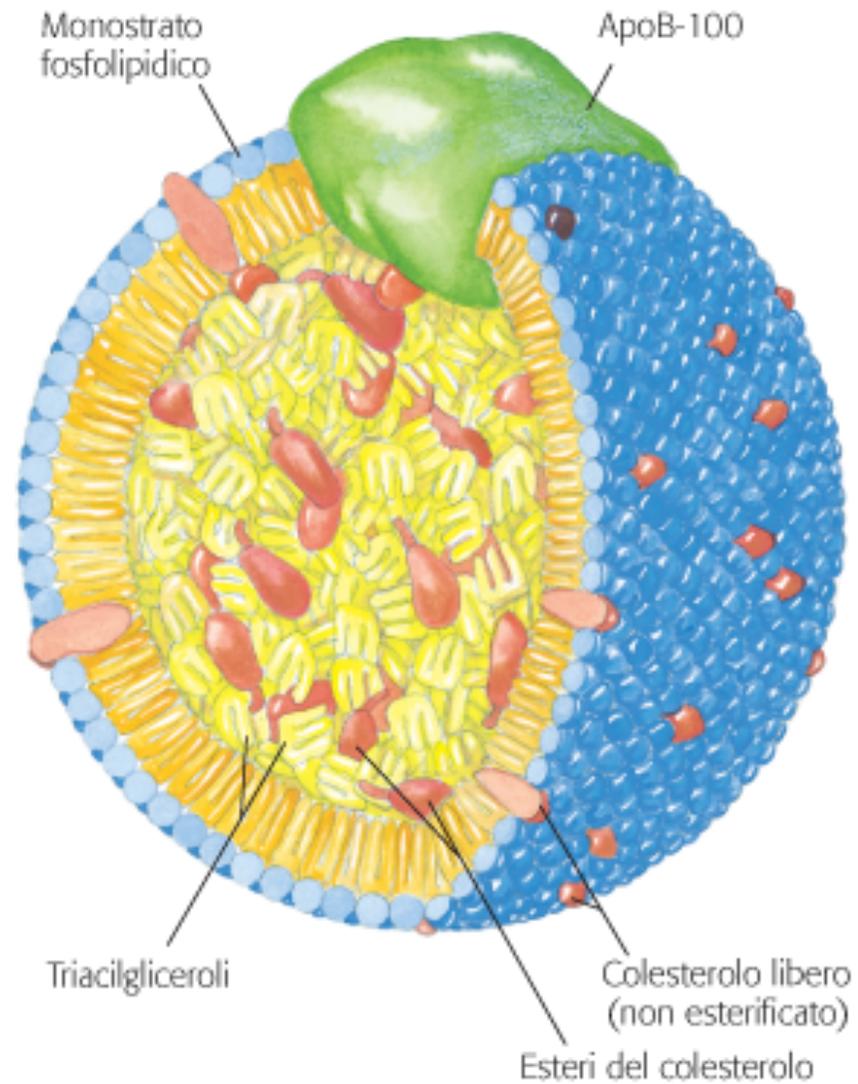
CoA-SH



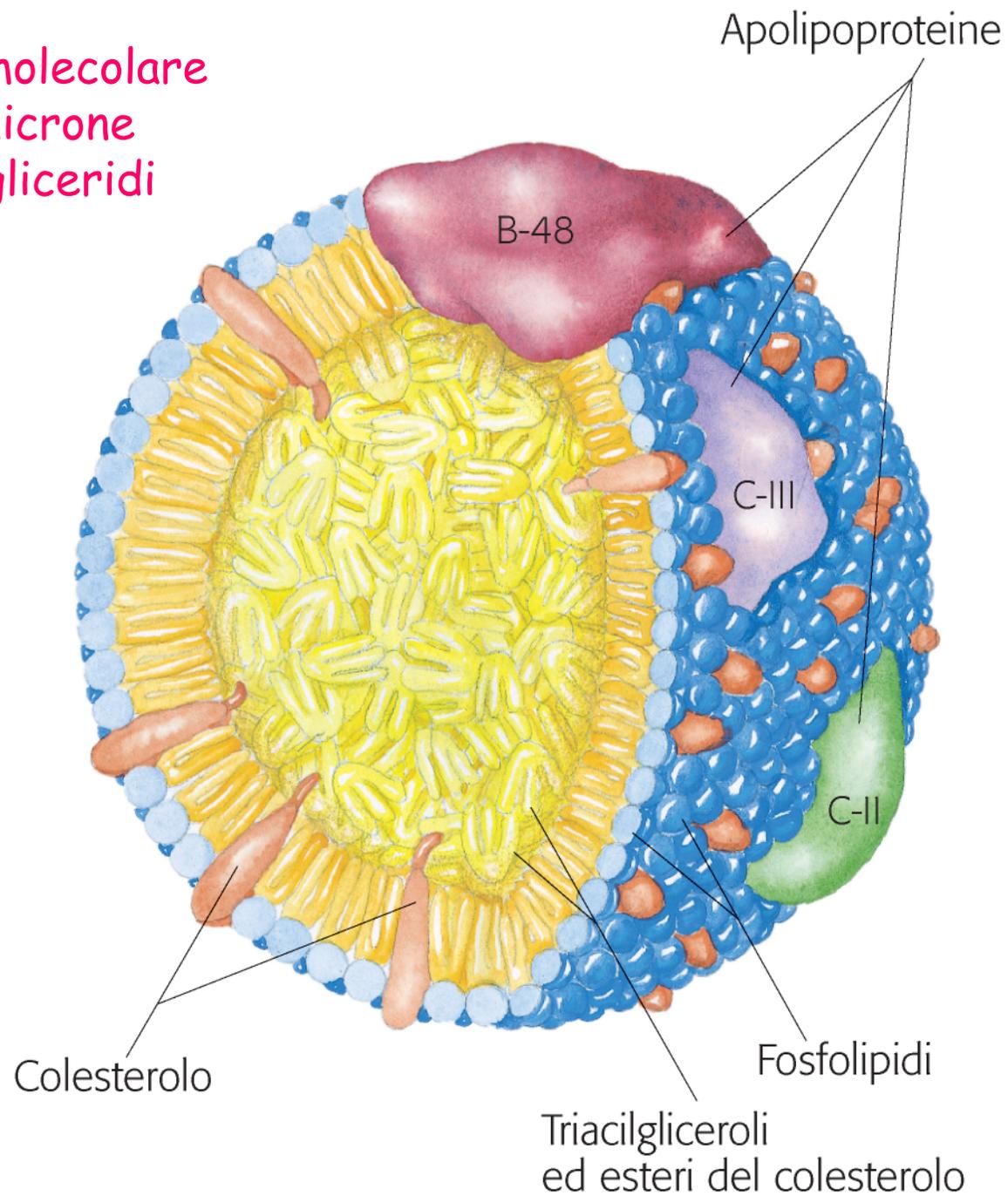
Estere del colesterolo

- Sono conservati nel fegato sotto forme di gocce lipidiche
- Trasportati insieme ad altri lipidi da lipoproteine ai tessuti che ne hanno bisogno

Struttura molecolare
di una lipoproteina a
bassa densità (LDL)
molto ricca di
colesterolo



Struttura molecolare
di un chilomicrone
ricco di trigliceridi



Regolazione della sintesi del colesterolo

La sintesi del colesterolo dipende essenzialmente da :

- Stato energetico della cellula
- Assunzione del colesterolo con la dieta

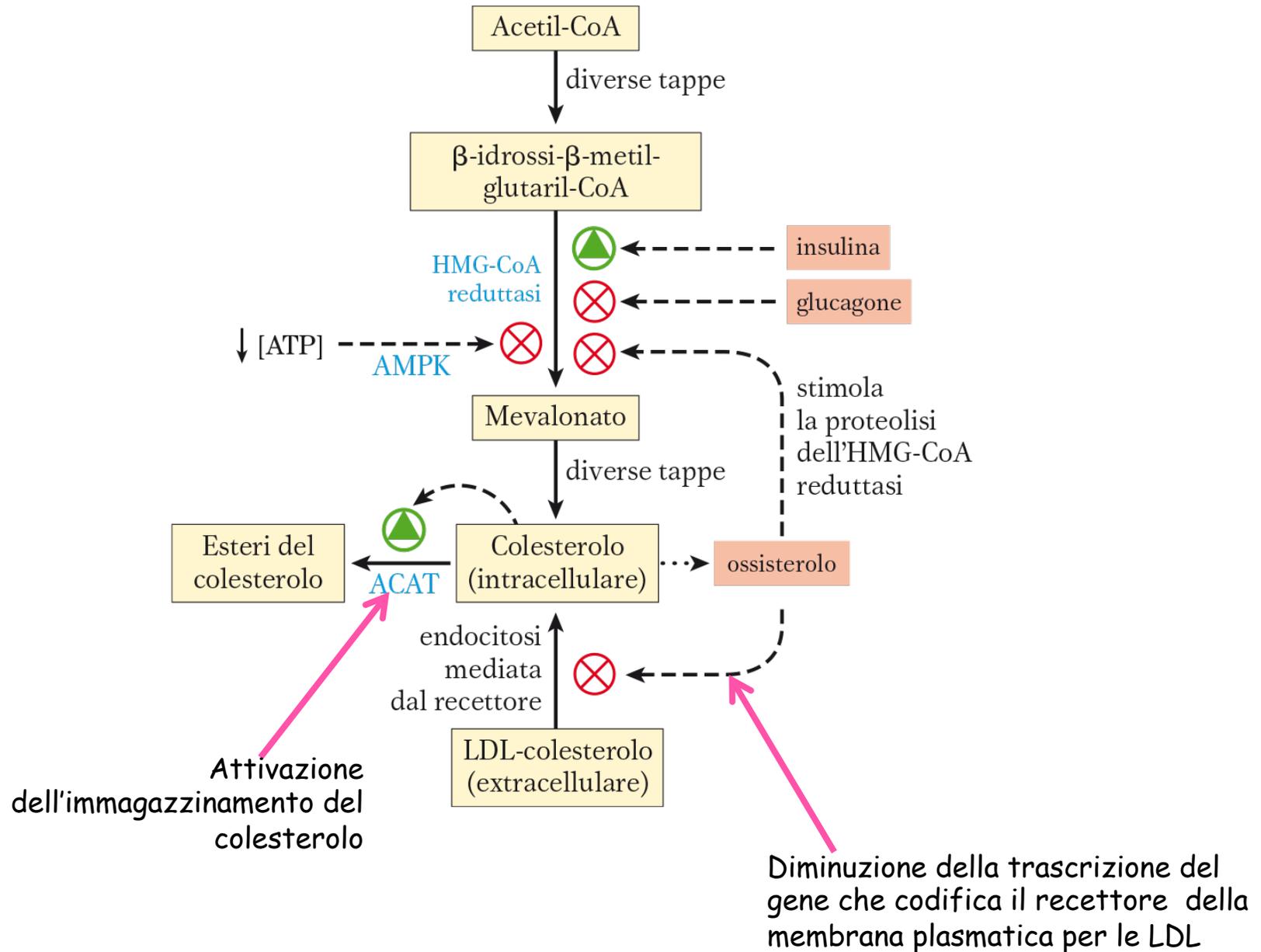
REGOLAZIONE DELL'ATTIVITA' DELLA HMG-CoA REDUTTASI

- Modificazione covalente, ovvero inattivazione per fosforilazione (glucagone, adrenalina e AMPK)

REGOLAZIONE DEL NUMERO DI MOLECOLE DELLA HMG-CoA REDUTTASI

- I livelli di colesterolo controllano la trascrizione del gene che codifica la HMG-CoA reduttasi
- I metaboliti del colesterolo stimolano la proteolisi della HMG-CoA reduttasi

Regolazione della sintesi del colesterolo



Isoprenoidi sintetizzati nelle cellule umane

