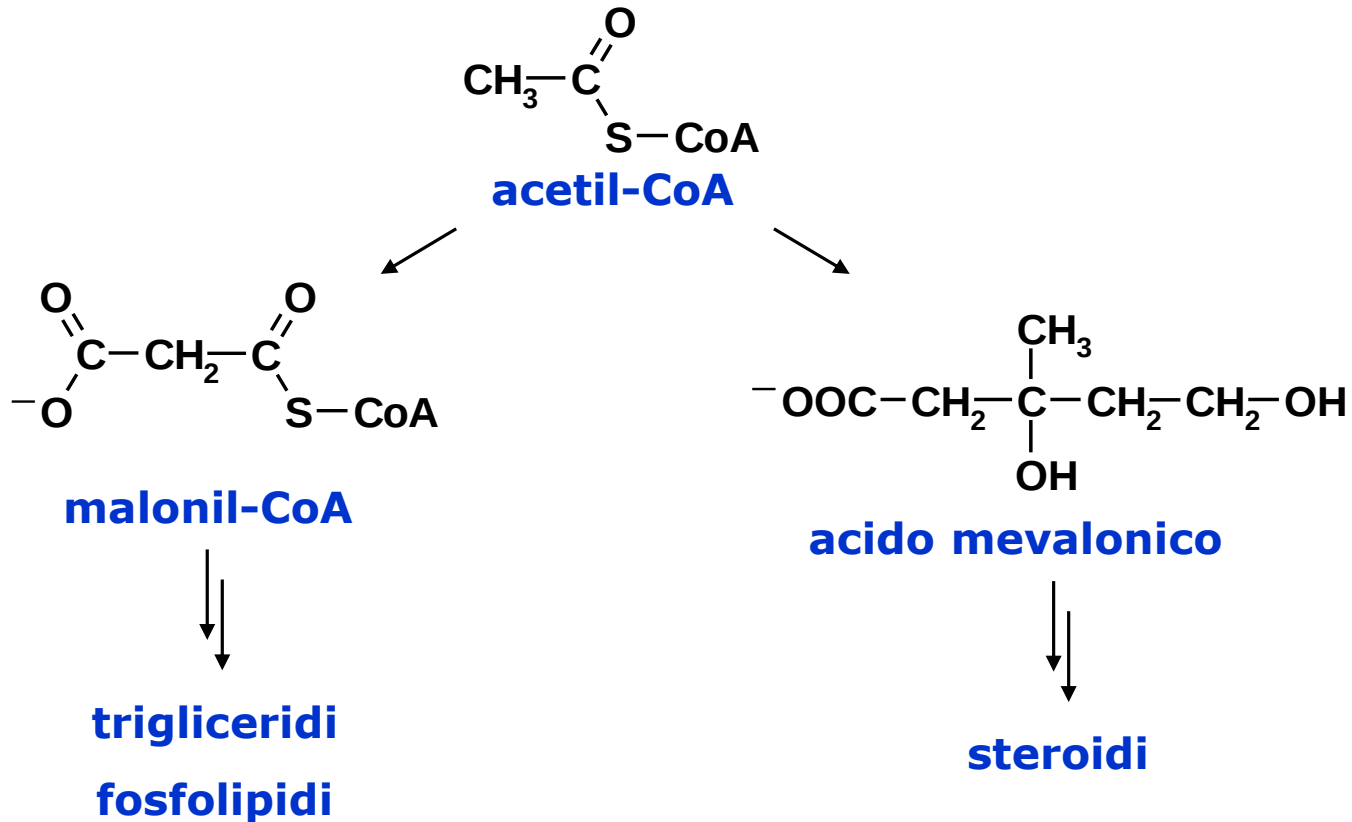
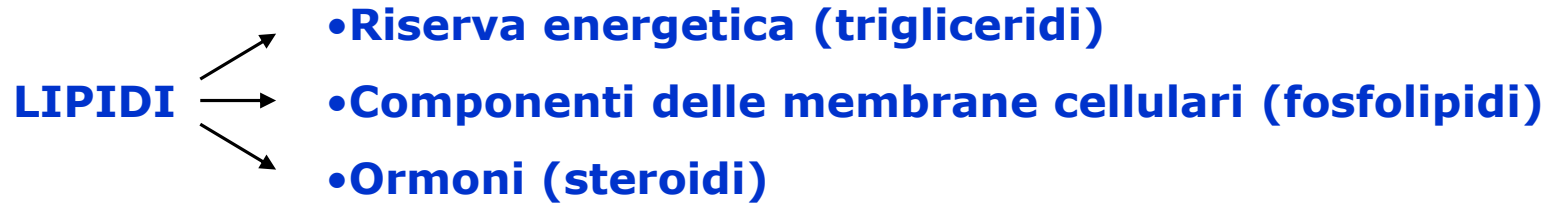


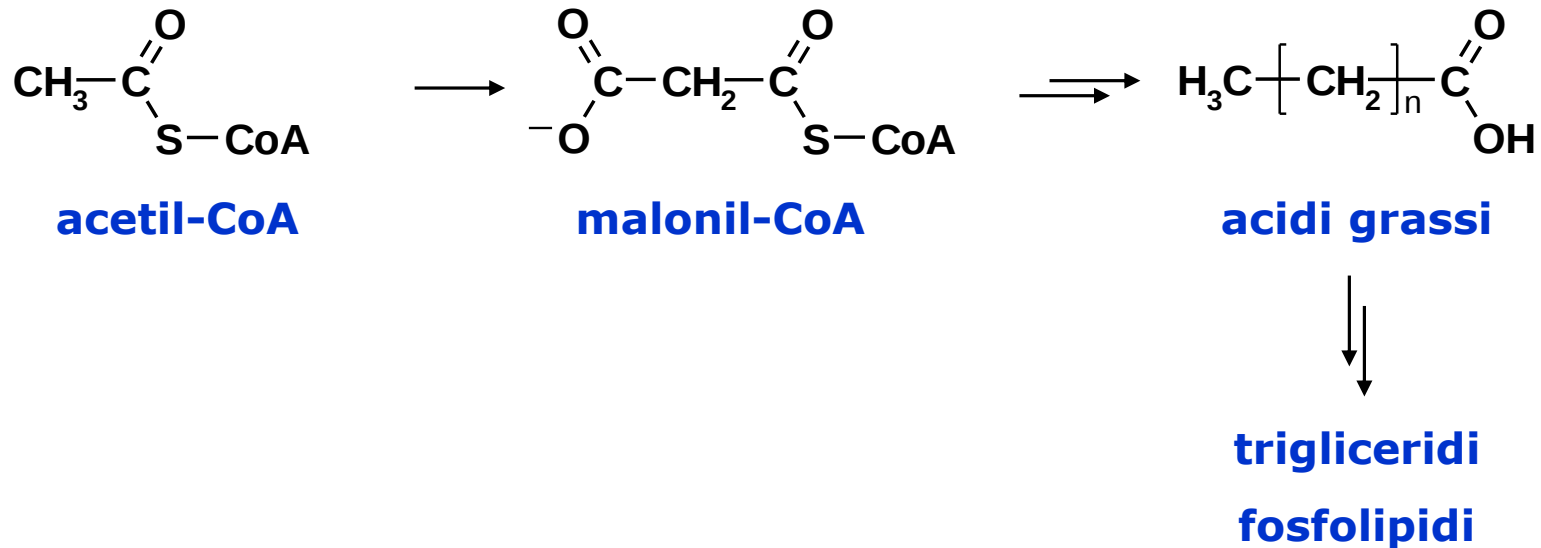
BIOSINTESI DEI LIPIDI



BIOSINTESI DEGLI ACIDI GRASSI

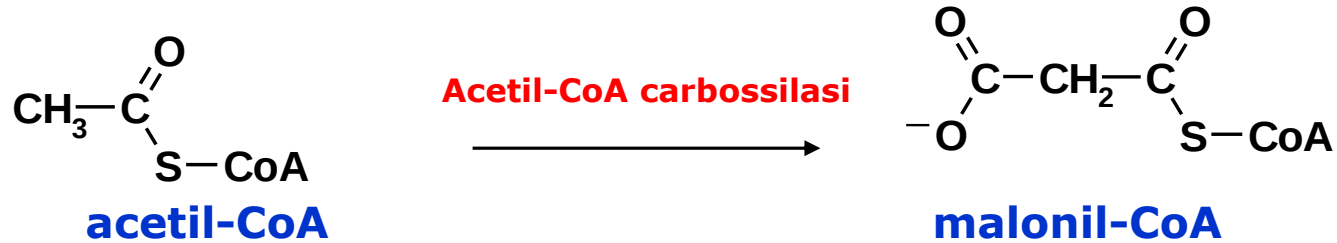
Confronto con la β -OSSIDAZIONE

- Biosintesi nel citosol, degradazione nei mitocondri
- Vie metaboliche diverse catalizzate da enzimi diversi
- Intermedio malonil-CoA nella biosintesi, assente nella degradazione

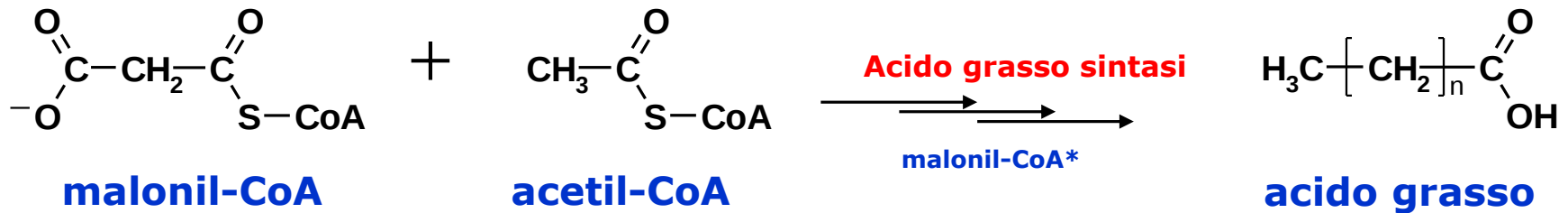


BIOSINTESI DEGLI ACIDI GRASSI

Prima fase: sintesi del malonil-CoA



Seconda fase: sintesi della catena carboniosa

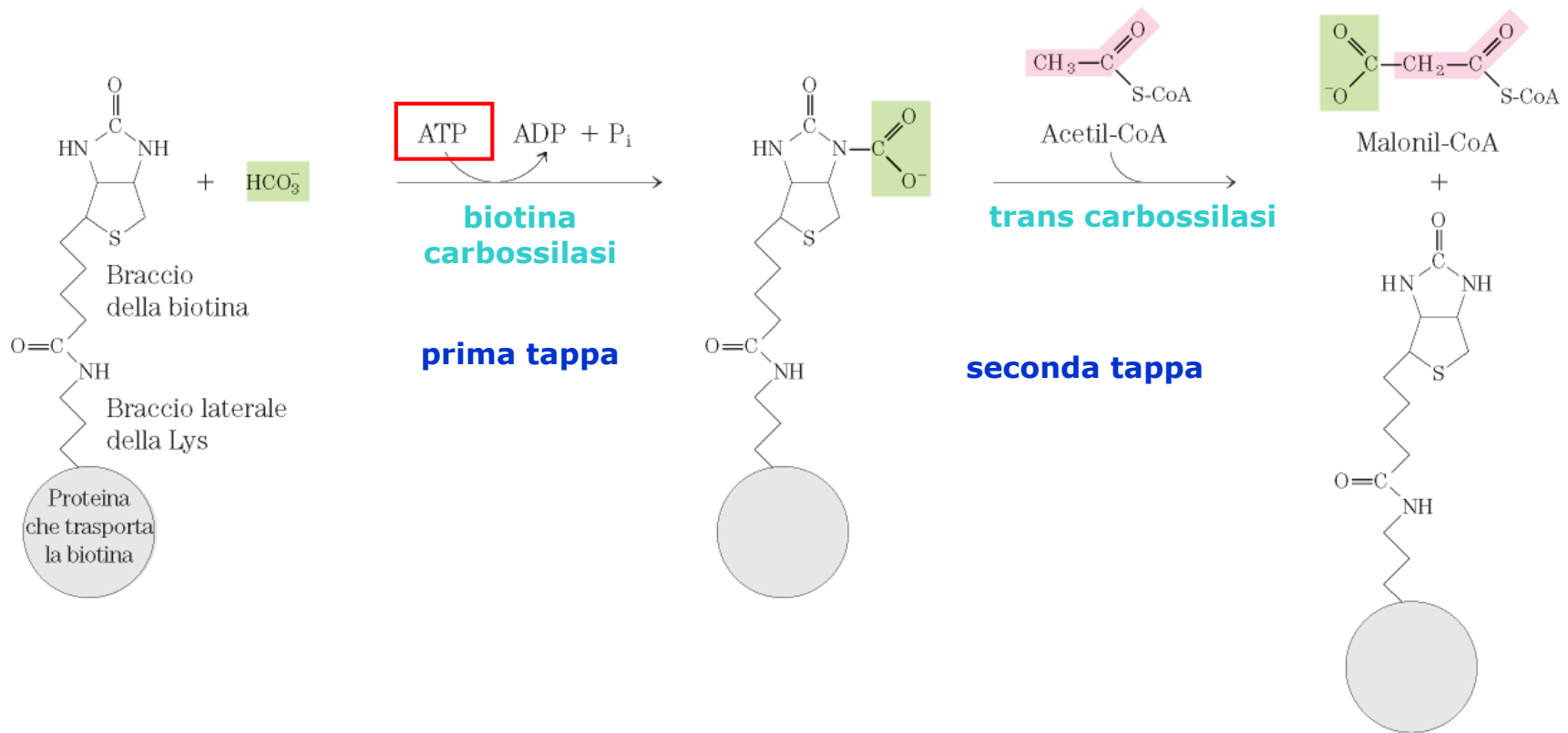


* Le unità di acetil-CoA sono avviate alla biosintesi dopo la trasformazione in malonil-CoA che ha lo scopo di attivare il precursore biosintetico

Prima fase: sintesi del malonil-CoA

Acetil-CoA carbossilasi: 3 regioni funzionali

- proteina che trasporta la biotina
- biotina carbossilasi
- transcarbossilasi

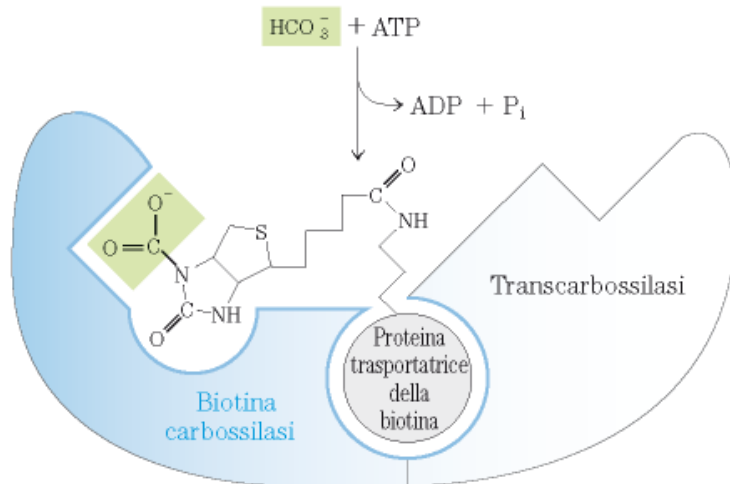
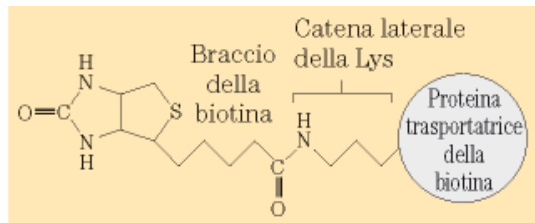


Il braccio flessibile della biotina porta la CO_2 attivata dal sito della biotina carbossilasi a quello della transcarbossilasi

Prima fase: sintesi del malonil-CoA

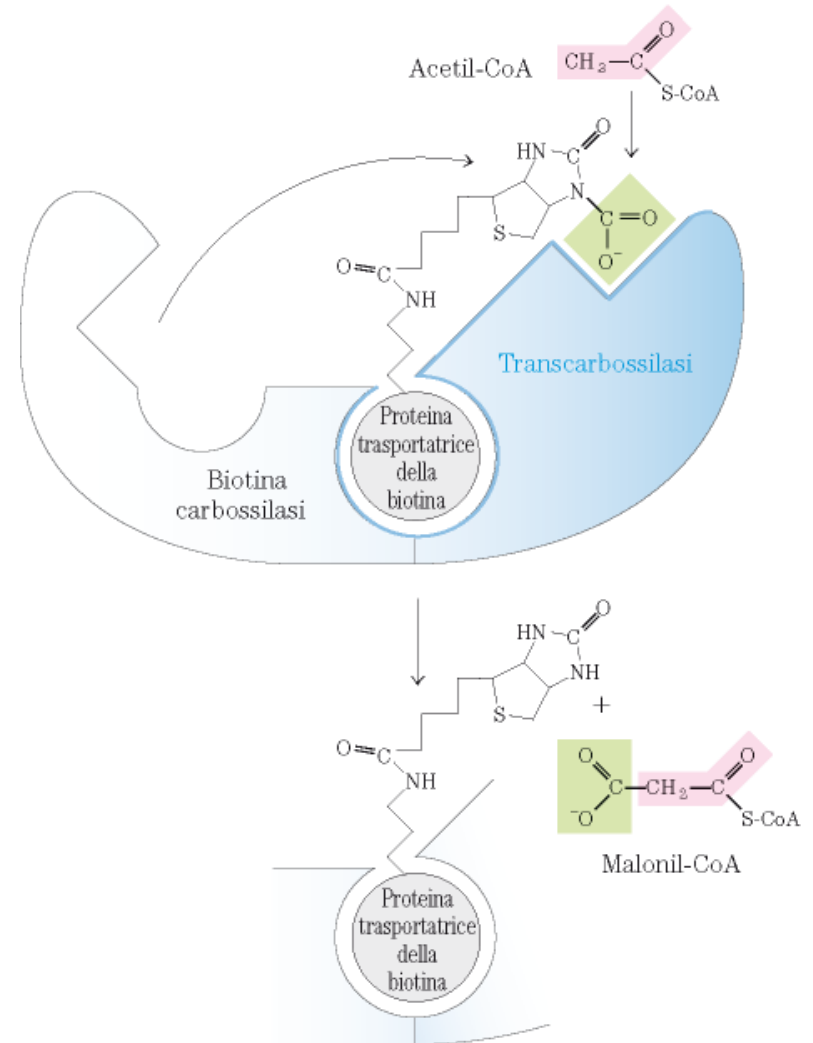
Acetil-CoA carbossilasi

- batteri: 3 catene polipeptidiche
- animali: 3 domini di uno stesso polipeptide



prima tappa

Trasferimento del gruppo carbossilico sulla biotina, richiede ATP



seconda tappa

Trasferimento della CO_2 attivata all'acetil-CoA

Seconda fase: sintesi della catena carboniosa

Si svolge in quattro tappe:

1. Condensazione di un gruppo acilico con malonil-CoA a dare un β -chetoacido
2. Riduzione del β -chetoacido a β -idrossiacile
3. Deidratazione del β -idrossiacile al corrispondente acile insaturo
4. Riduzione dell'acile insaturo

Tutte le tappe sono catalizzate da un complesso multienzimatico

ACIDO GRASSO SINTASI



in *E. coli* (batteri) è formato da

7 catene polipeptidiche
corrispondenti a sette
siti attivi differenti

+

3 proteine associate



Nei vertebrati è costituito da

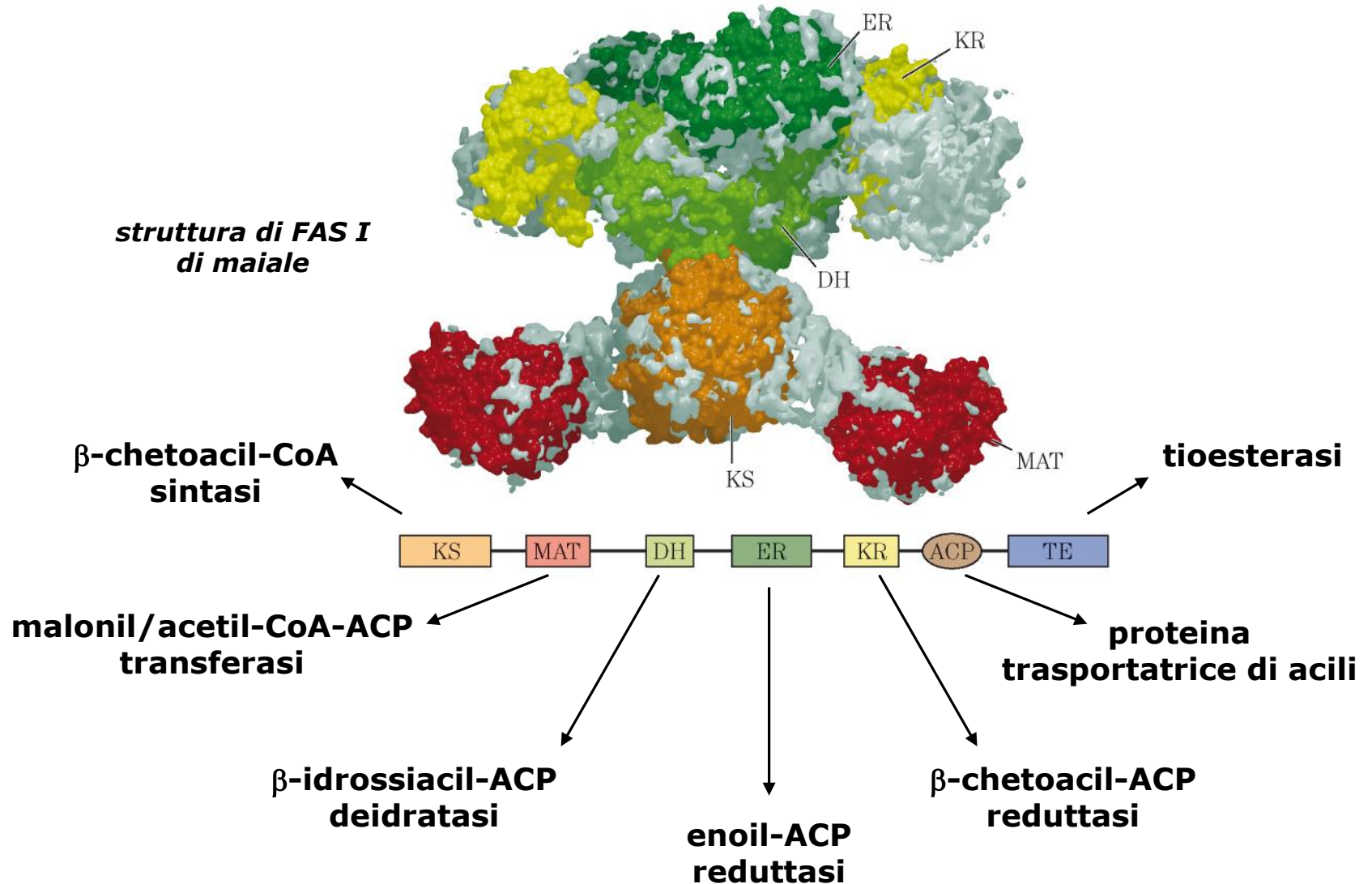
singola catena polipeptidica
multifunzionale (PM = 240 KDa) che
possiede 7 domini corrispondenti a
7 siti attivi differenti

si presenta come omodimero

(FAS I)

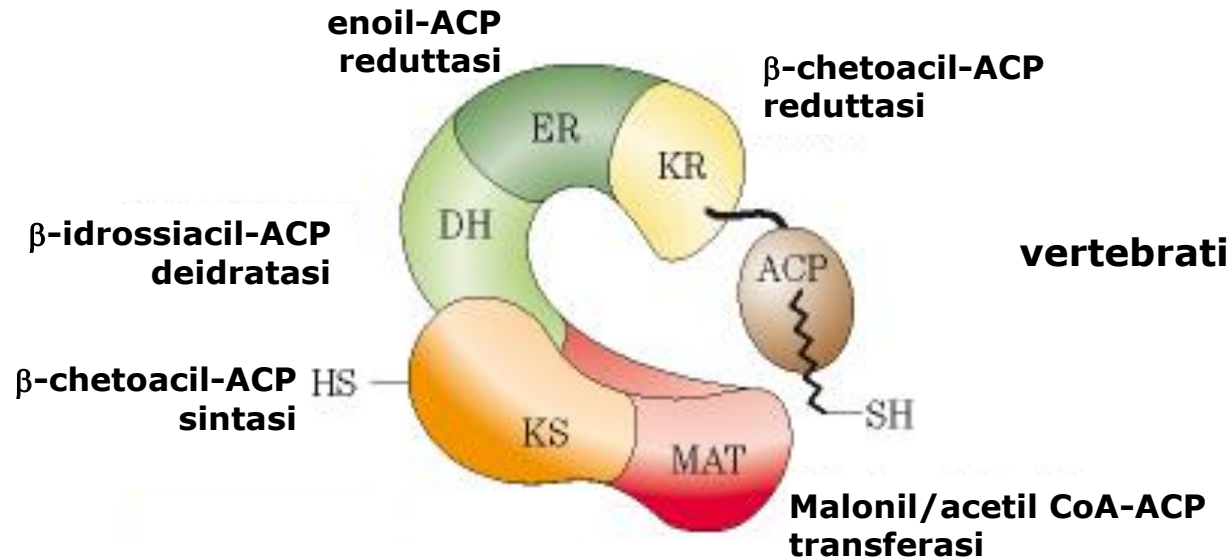
Seconda fase: sintesi della catena carboniosa

ACIDO GRASSO SINTASI



Tutte le tappe sono catalizzate da un enzima unico che presenta 7 domini funzionali

ACIDO GRASSO SINTASI



singola catena polipeptidica multifunzionale

- **7 domini funzionali legati in sequenza**
- **7 siti attivi differenti e separati**
- **2 gruppi -SH legano covalentemente gli intermedi**

Residuo di Cys della
 β -chetoacil-CoA sintasi (KS)

Residuo -SH dell'ACP, proteina
trasportatrice di acili

ACP

Proteina che trasporta gli acili

4'-fosfopanteteina gruppo prostetico

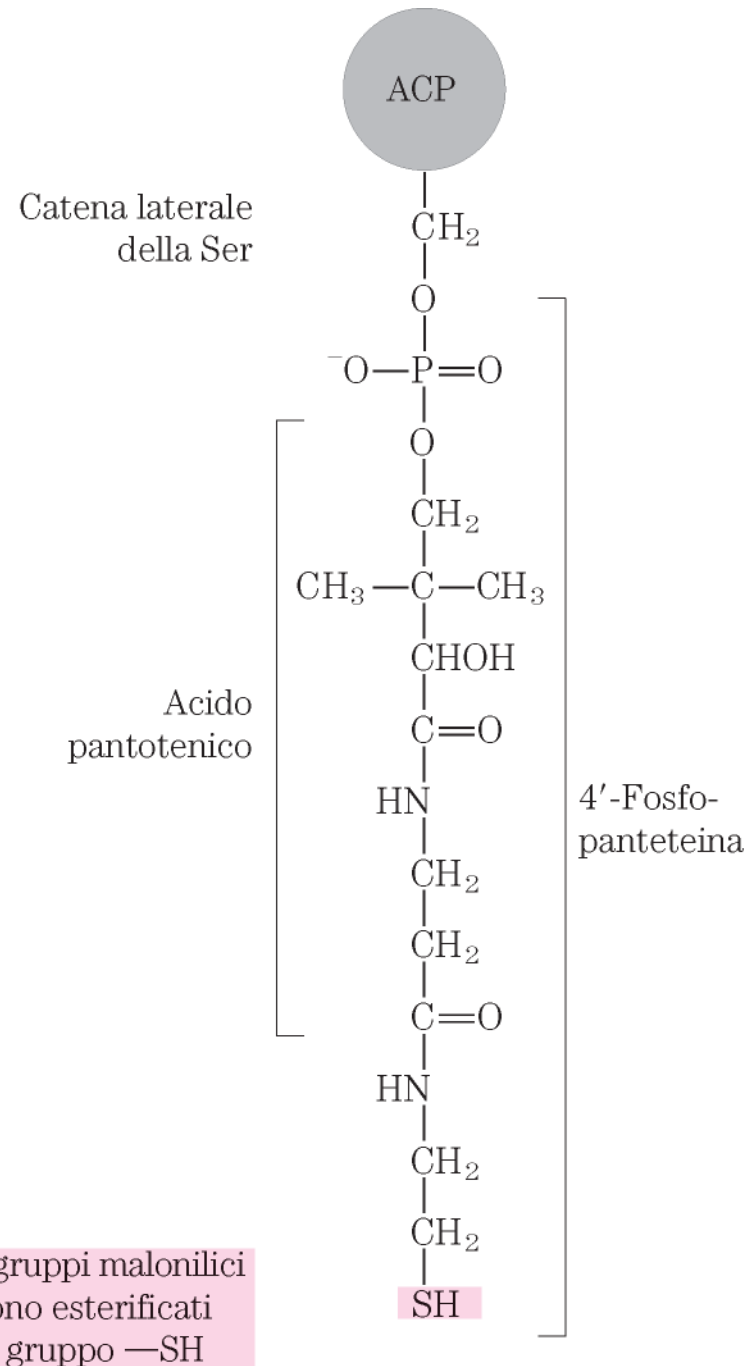
Contiene la vitamina B (acido pantotenico)

Il gruppo prostetico agisce da braccio flessibile che ancora la catena in crescita sulla superficie del complesso enzimatico e trasporta gli intermedi da un sito attivo all'altro

Mammiferi: inserita come dominio nel polipeptide

Batteri: agisce da braccio flessibile che si muove tra le varie catene peptidiche del complesso

Il gruppo -SH dell'ACP lega covalentemente con legame tioestere i gruppi acilici (malonile e poi catena in fase di accrescimento durante le fasi 1-4)

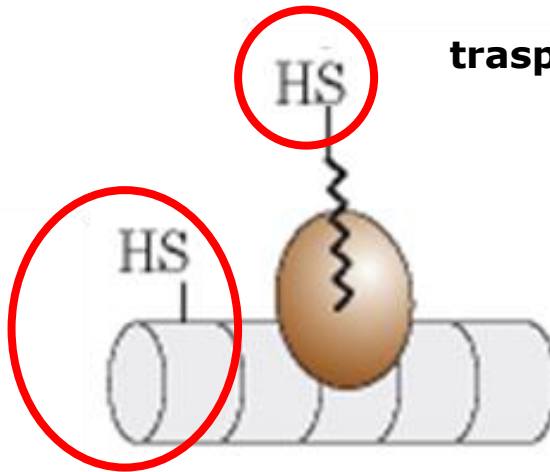


Due domini dell'acido grasso sintasi presentano un gruppo tiolico (-SH)



β -chetoacil-CoA sintasi

proteina trasportatrice di acili

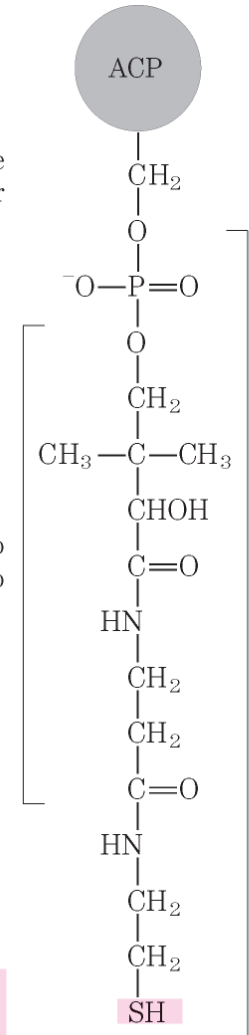


Catena laterale della Ser

Acido pantotenico

4'-Fosfo-panteteina

I gruppi malonilici sono esterificati al gruppo —SH



⑤

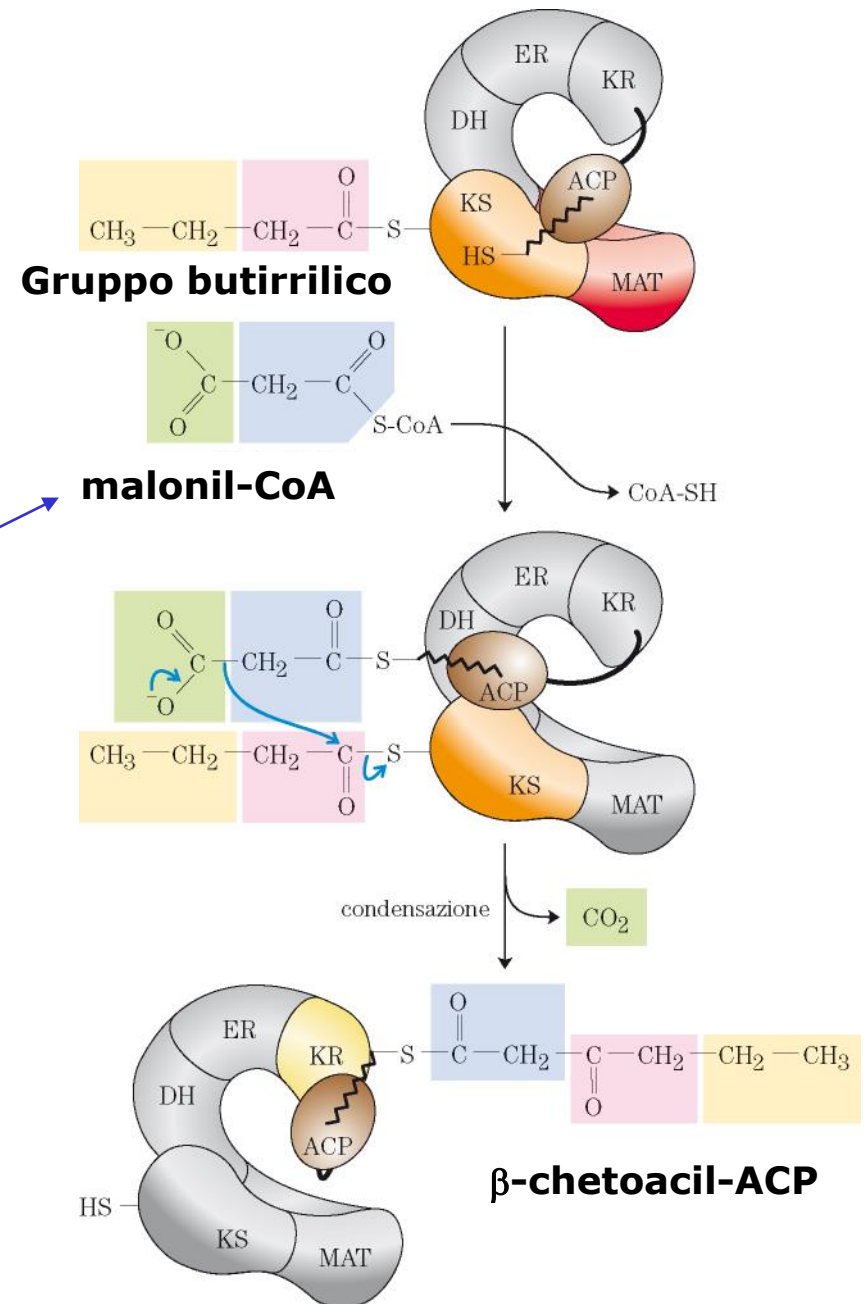


Sequenza delle reazioni che portano alla sintesi di un acido grasso: secondo ciclo

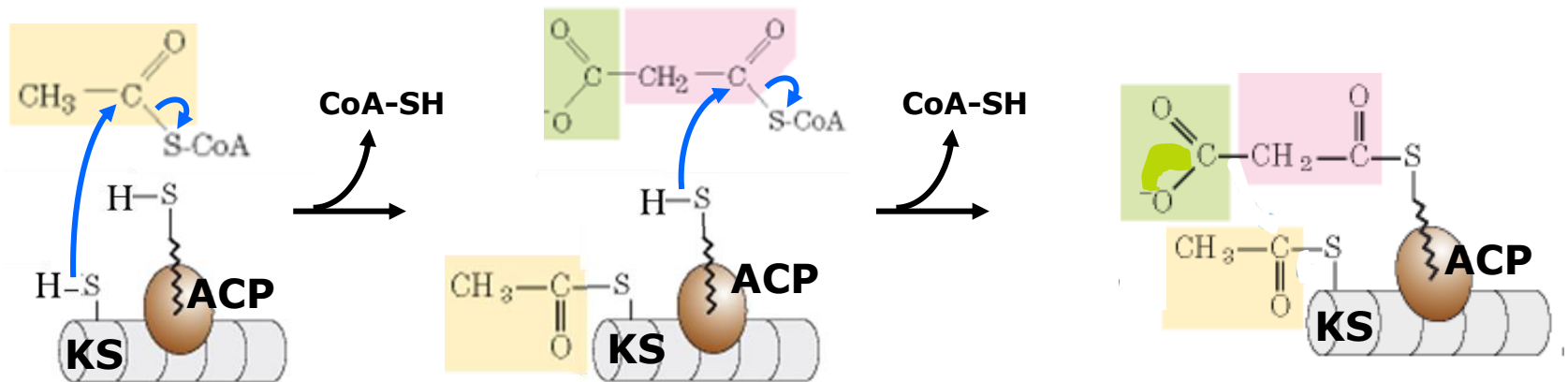
Le unità bicarboniose sono aggiunte alla catena nascente sotto forma di malonile per rendere termodinamicamente favorevoli le fasi di condensazione

La decarbossilazione del malonile rende esoergonico tale processo

L'energia necessaria alla biosintesi è fornita dall'ATP consumato nella prima fase di carbossilazione dell'acetil-CoA

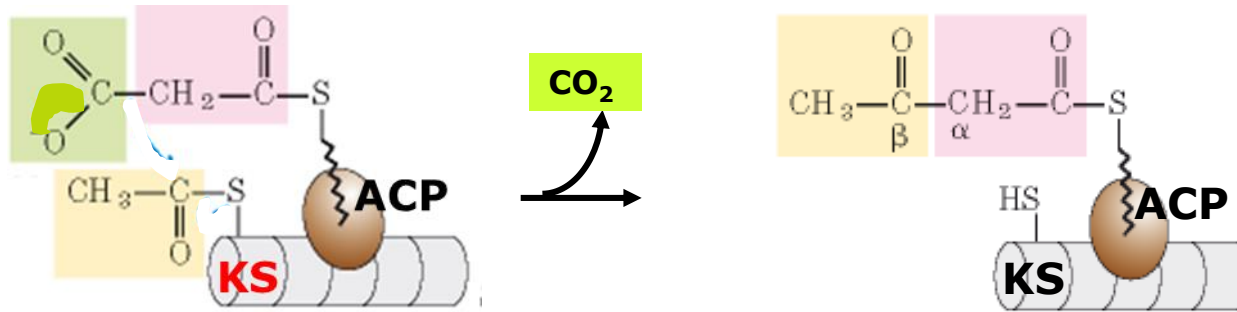


Caricamento del complesso con i gruppi acilici: catalizzato dal dominio malonil/acetil-CoA-ACP transferasi



Acido grasso Sintasi caricata con un gruppo acetilico ed uno malonilico

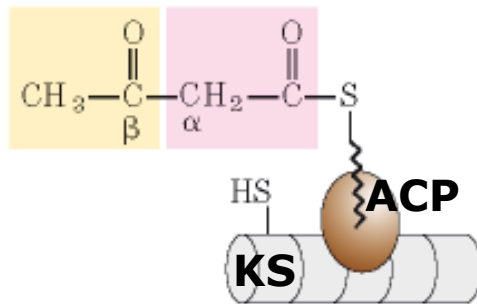
Condensazione di malonile ed acetile: catalizzata dal dominio β -chetoacil-CoA sintasi, formazione del β -chetobutirril-ACP



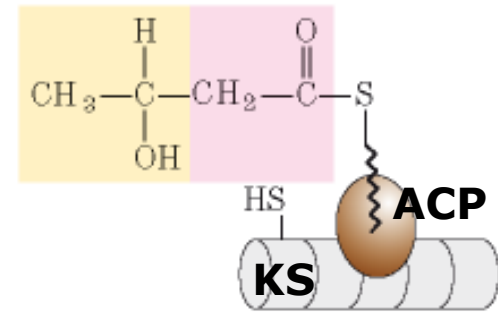
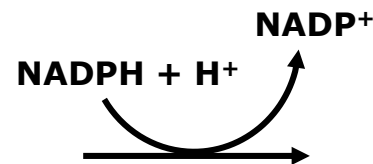
Acido grasso Sintasi caricata
con un gruppo acetilico ed uno
malonilico

β -chetobutirril-ACP

Riduzione del β -chetobutiril-ACP: catalizzata dal dominio β -chetoacil-ACP reduttasi, formazione del β -idrossibutiril-ACP

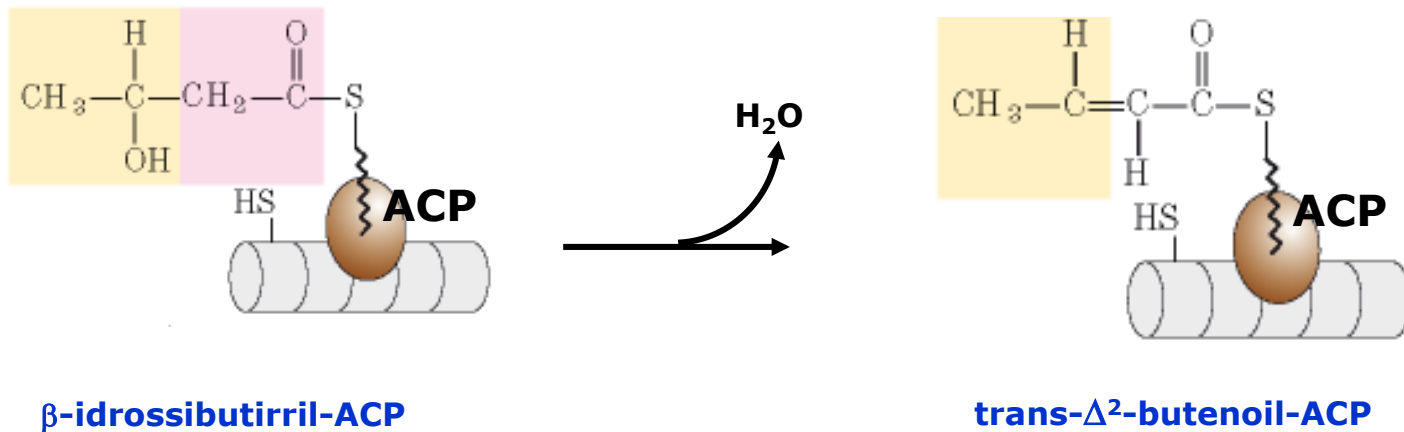


β -chetobutirril-ACP

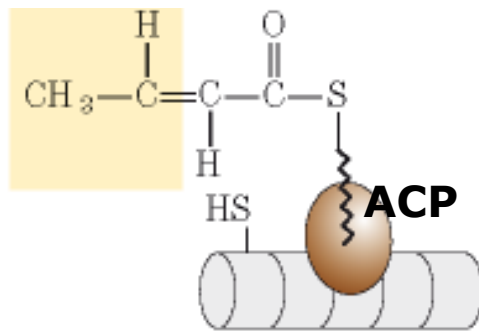


β -idrossibutirril-ACP

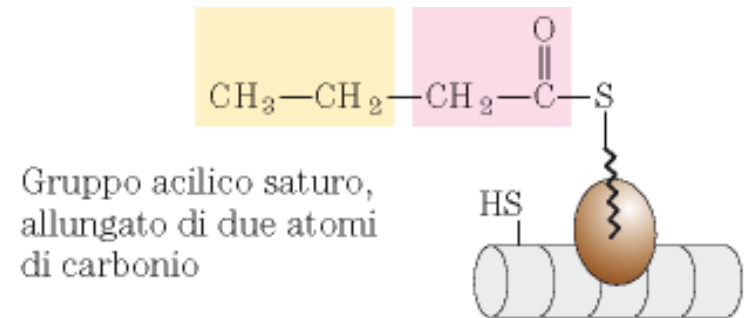
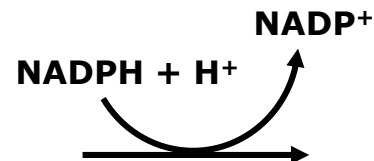
Deidratazione del β -idrossibutiril-ACP: catalizzata dal dominio β -idossiacil-ACP deidratasi, formazione del **trans- Δ^2 -butenil-ACP**



riduzione del trans- Δ^2 -butenil-ACP: catalizzata dal dominio **enoil-ACP** **reduttasi**, formazione della **catena a 4 atomi di C satura**



trans- Δ^2 -butenil-ACP

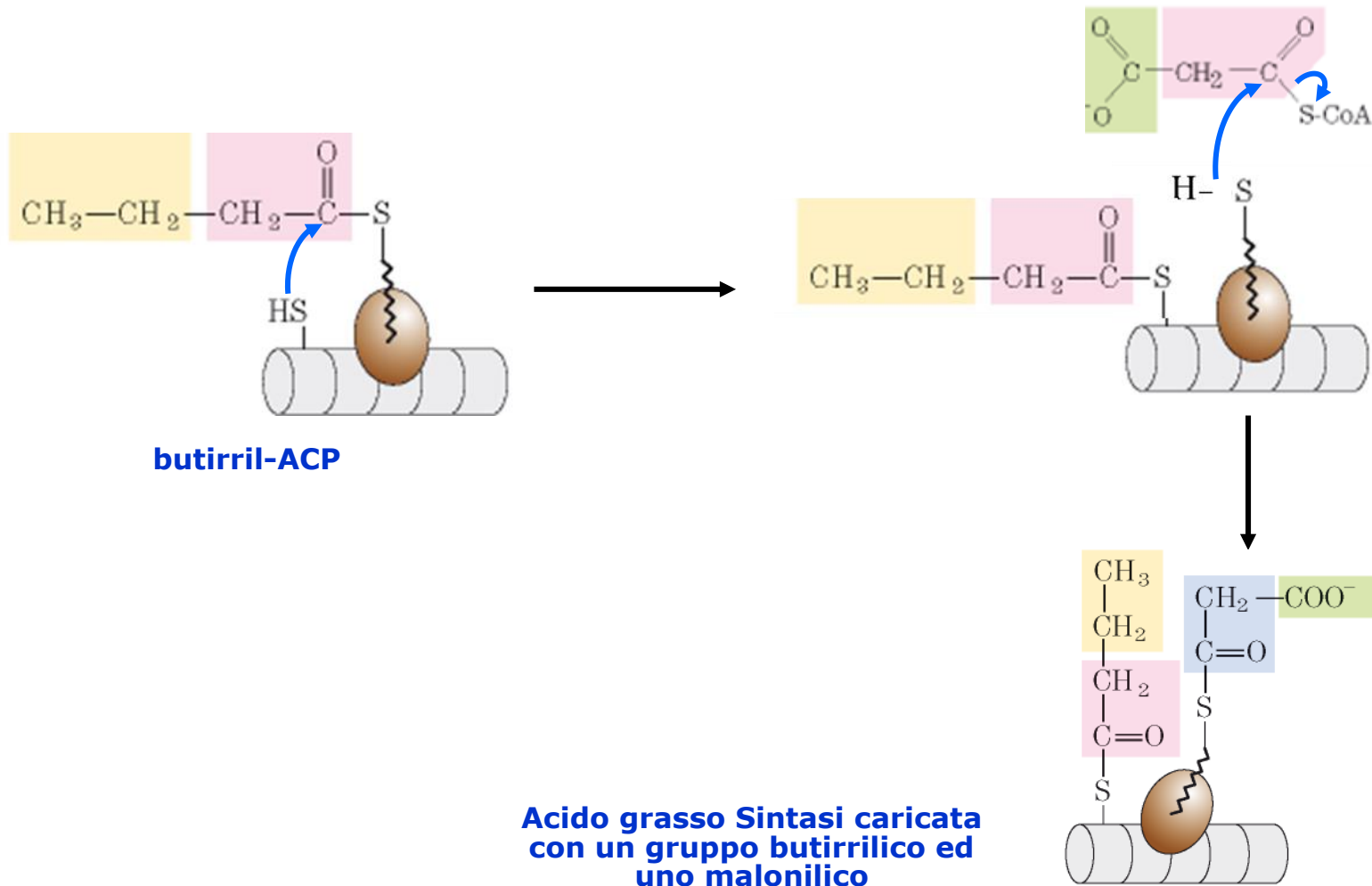


Gruppo acilico saturo,
allungato di due atomi
di carbonio

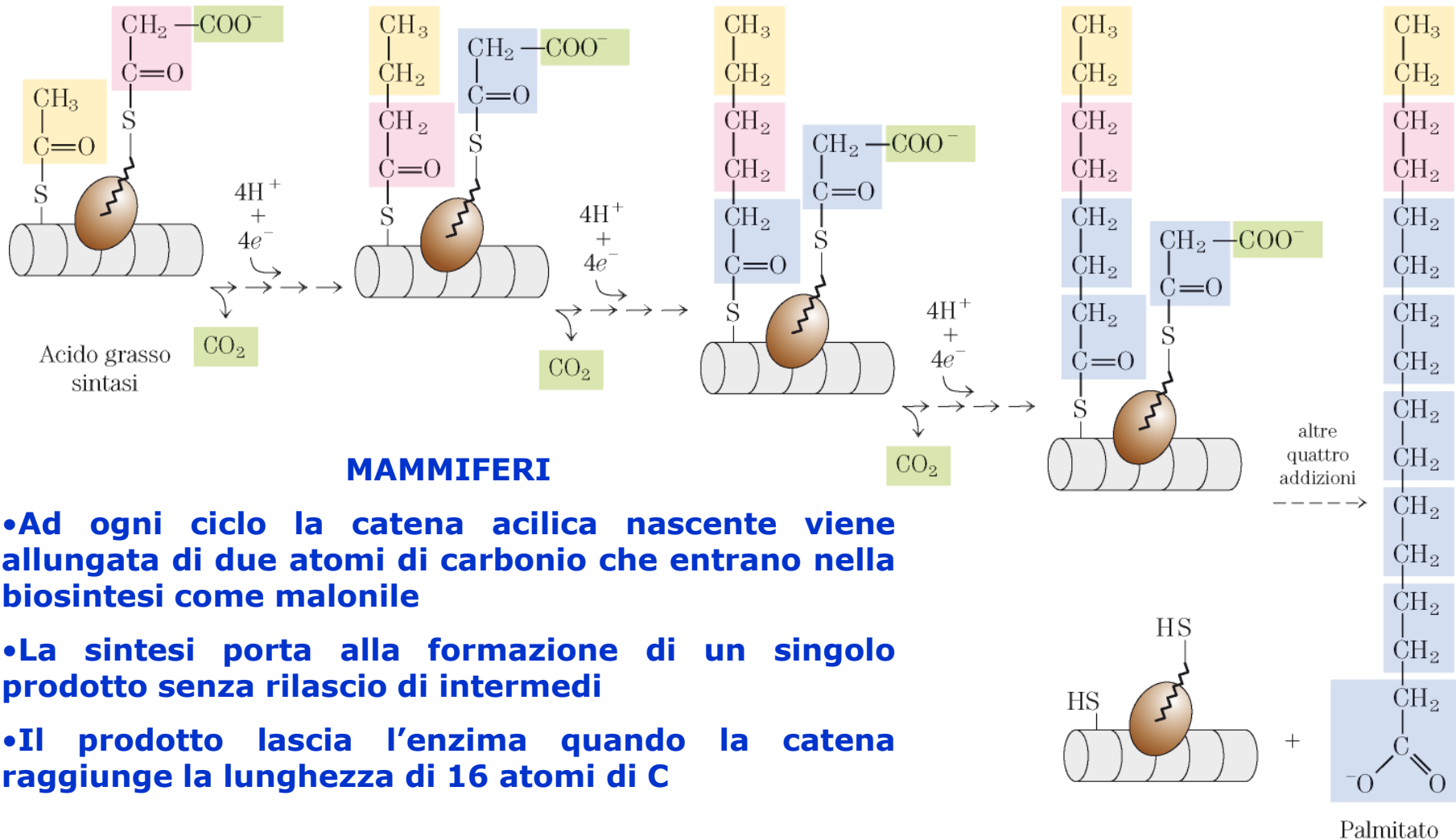
butiril-ACP

sintesi della catena carboniosa

Traslocazione della catena neosintetizzata da ACP al dominio KS ed ingresso della seconda molecola di malonil-CoA: catalizzata dal dominio malonil/acetil-CoA-ACP transferasi



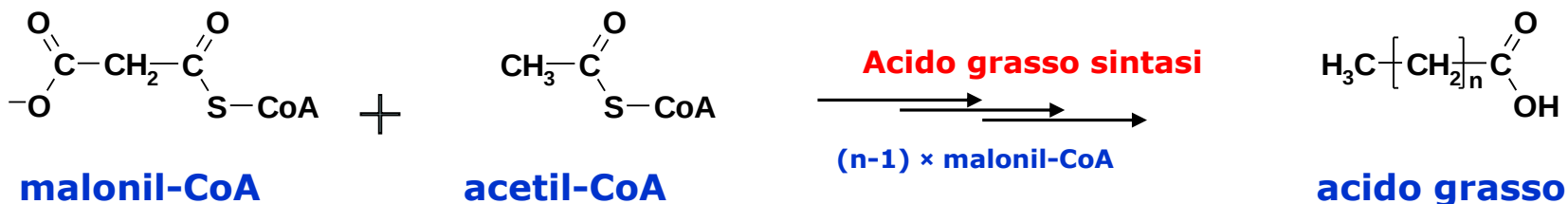
Seconda fase: sintesi del palmitato (C₁₆)



PIANTE E BATTERI

- Enzimi ed intermedi sono diffusibili
- Sono prodotti acidi a diversa lunghezza della catena, con insaturazioni e ramificazioni

Seconda fase: sintesi della catena carboniosa



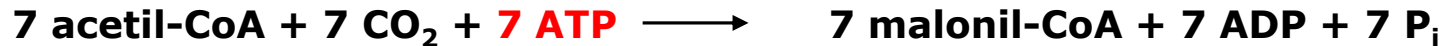
Sequenza delle reazioni

- Caricamento del complesso enzimatico con i gruppi acilici
- primo ciclo $\longrightarrow$ Condensazione di malonile ed acetile
- secondo ciclo $\longrightarrow$ Condensazione di malonile e butirile
- successivi cicli $\longrightarrow$ Condensazione di malonile ed acile allungato

ogni ciclo è composto dalla sequenza delle 4 reazioni: condensazione, riduzione del β -chetoacido, deidratazione del β -idrossiacile e riduzione dell'enoilacile per dare l'ACP-acile saturo allungato di 2 atomi di C

biosintesi del palmitato (C₁₆) : costo energetico

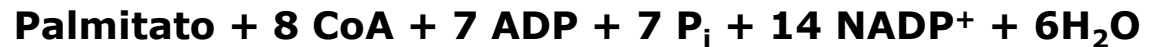
•Prima fase: sintesi del malonil-CoA



•Seconda fase: sintesi della catena carboniosa



•Reazione complessiva



il palmitato (C₁₆) è il prodotto principale dell'acido grasso sintasi ed è il precursore di acidi grassi a catena più lunga

BIOSINTESI ACIDI GRASSI

(via riduttiva)

eucarioti superiori:

ha luogo nel citosol e necessita quindi che in tale comparto cellulare siano presenti substrati e coenzimi ridotti

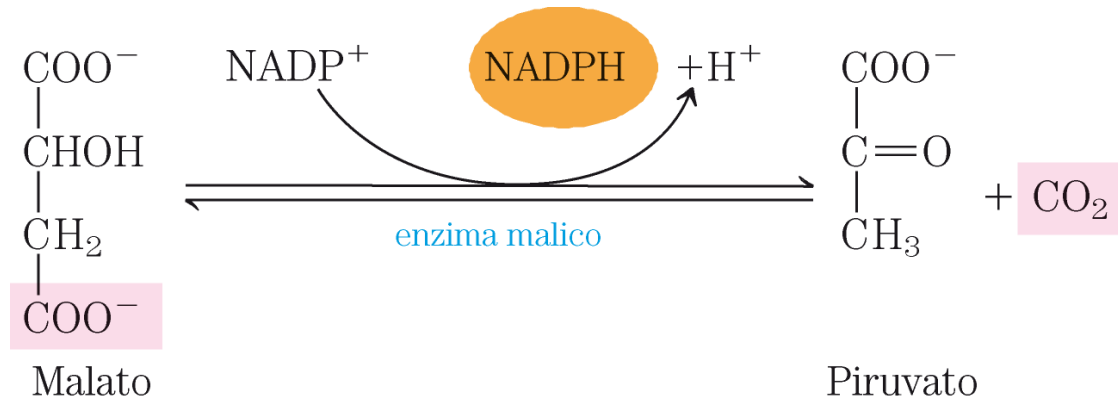
prodotto
nel citosol



prodotto
nel mitocondrio

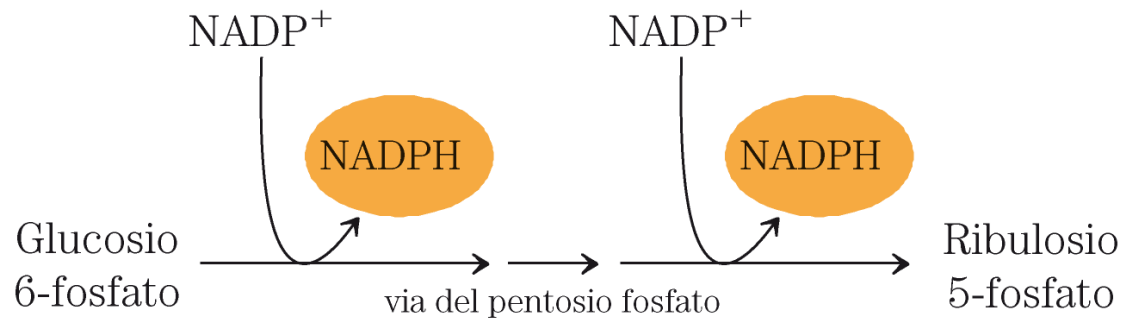
Produzione di NADPH nel citosol

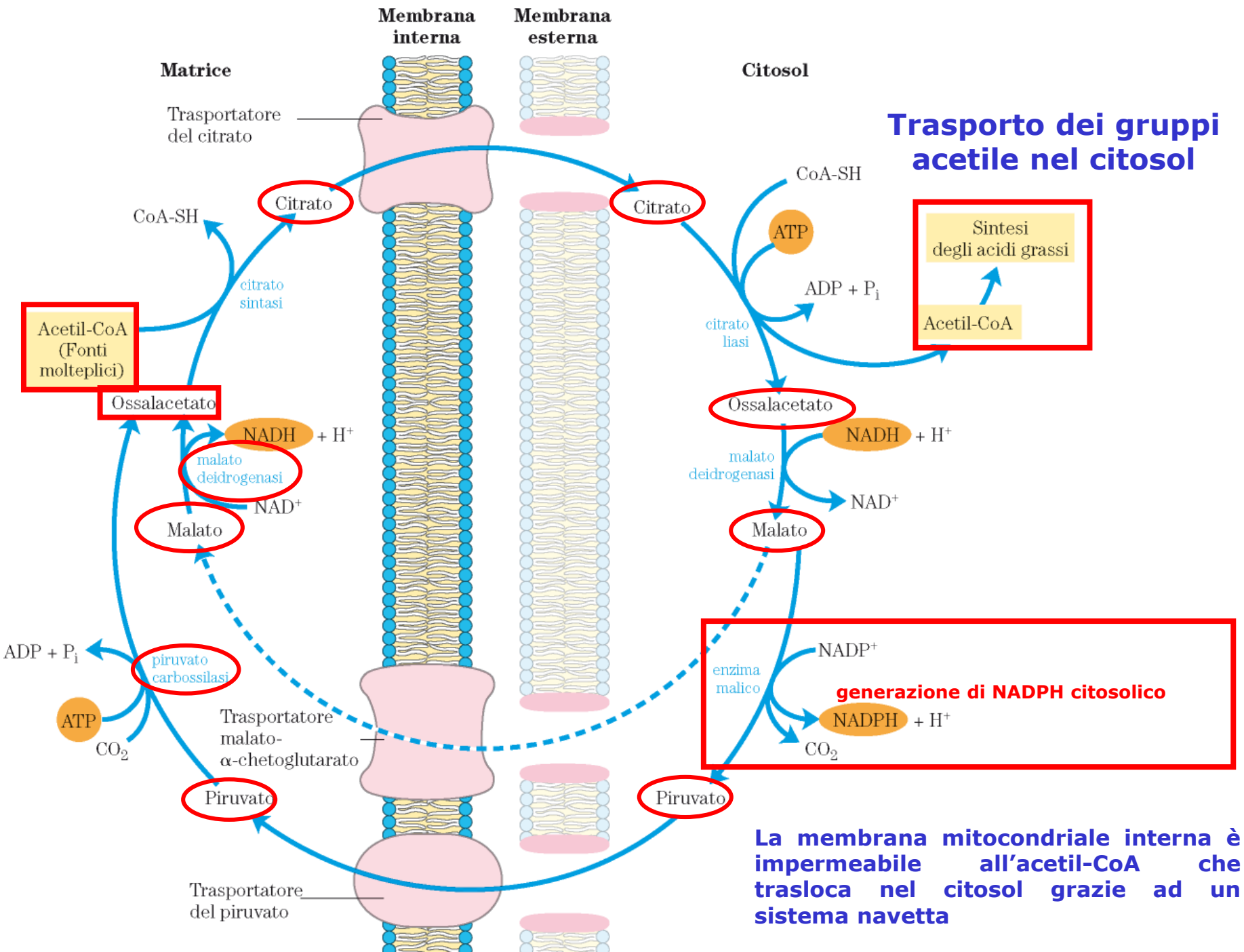
ENZIMA MALICO



il piruvato può poi entrare nel mitocondrio grazie al suo trasportatore

VIA DEL PENTOSIO FOSFATO





Regolazione della biosintesi degli acidi grassi

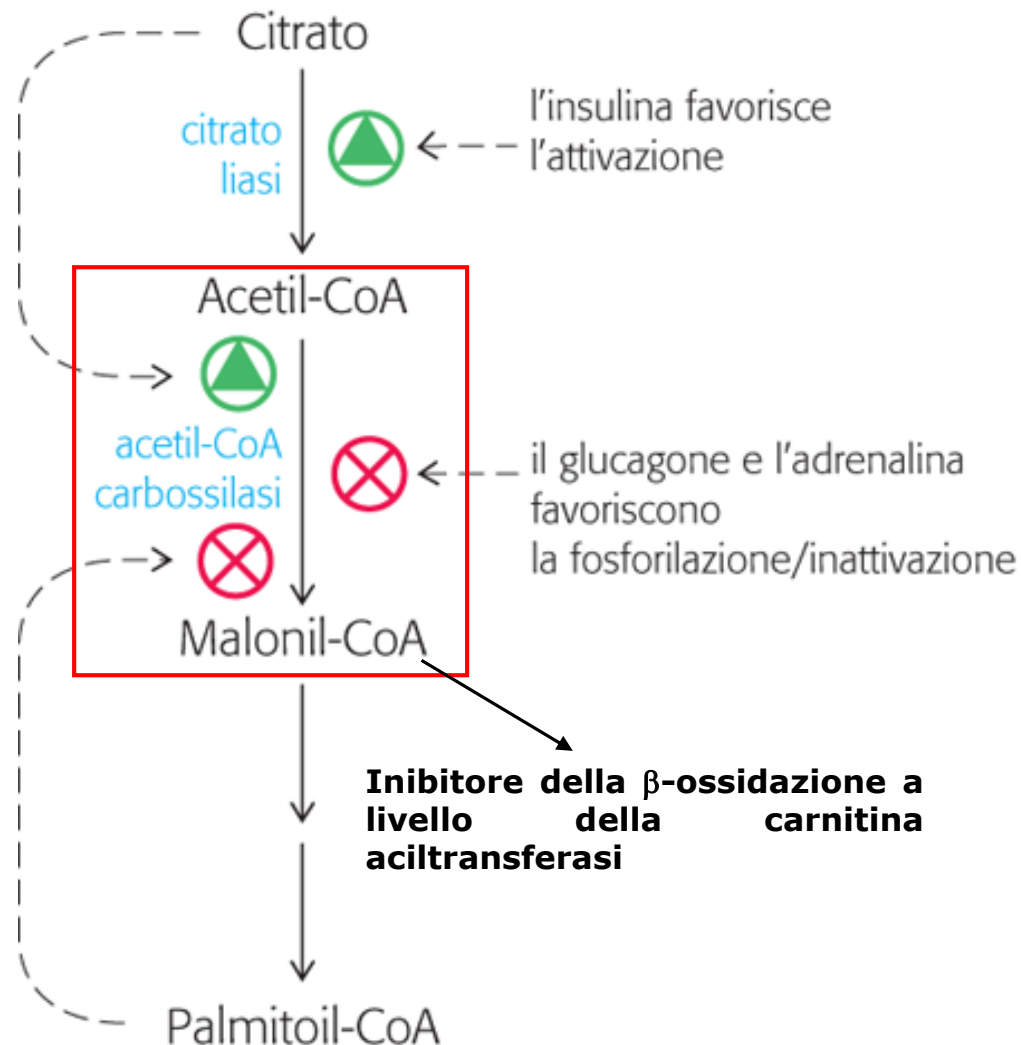
L'eccesso di nutrienti viene convertito in acidi grassi

Acetil-CoA carbossilasi
tappa che limita la velocità della biosintesi degli acidi grassi

Regolazione allosterica:

- **attivatore:** citrato
- **inibitore:** palmitoil-CoA (feedback)

Regolazione covalente :
glucagone ed adrenalina



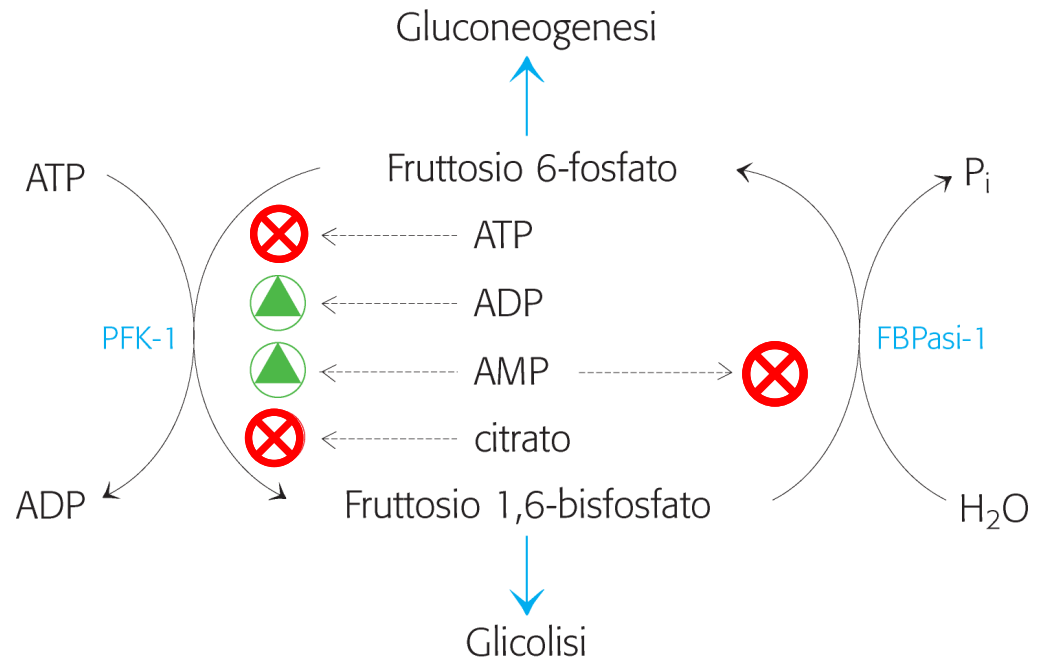
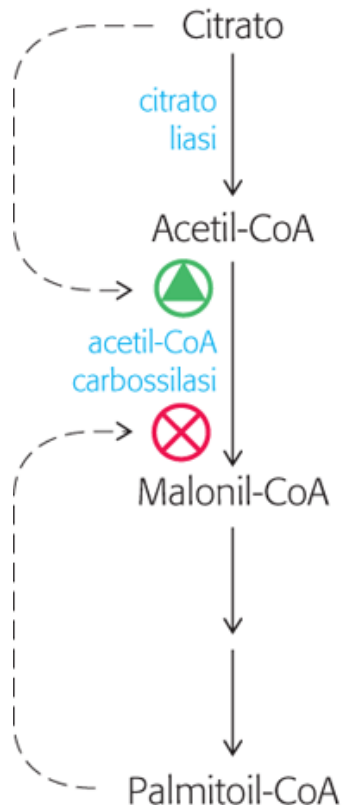
Il citrato regola la direzione del metabolismo

Quando nei mitocondri si accumulano acetil-CoA ed ATP il citrato viene esportato nel citosol dove

ATTIVA la biosintesi
degli acidi grassi

← contemporaneamente →

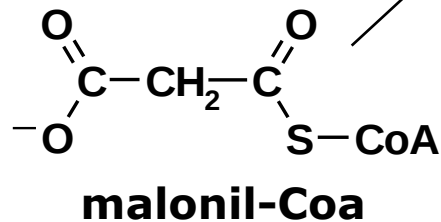
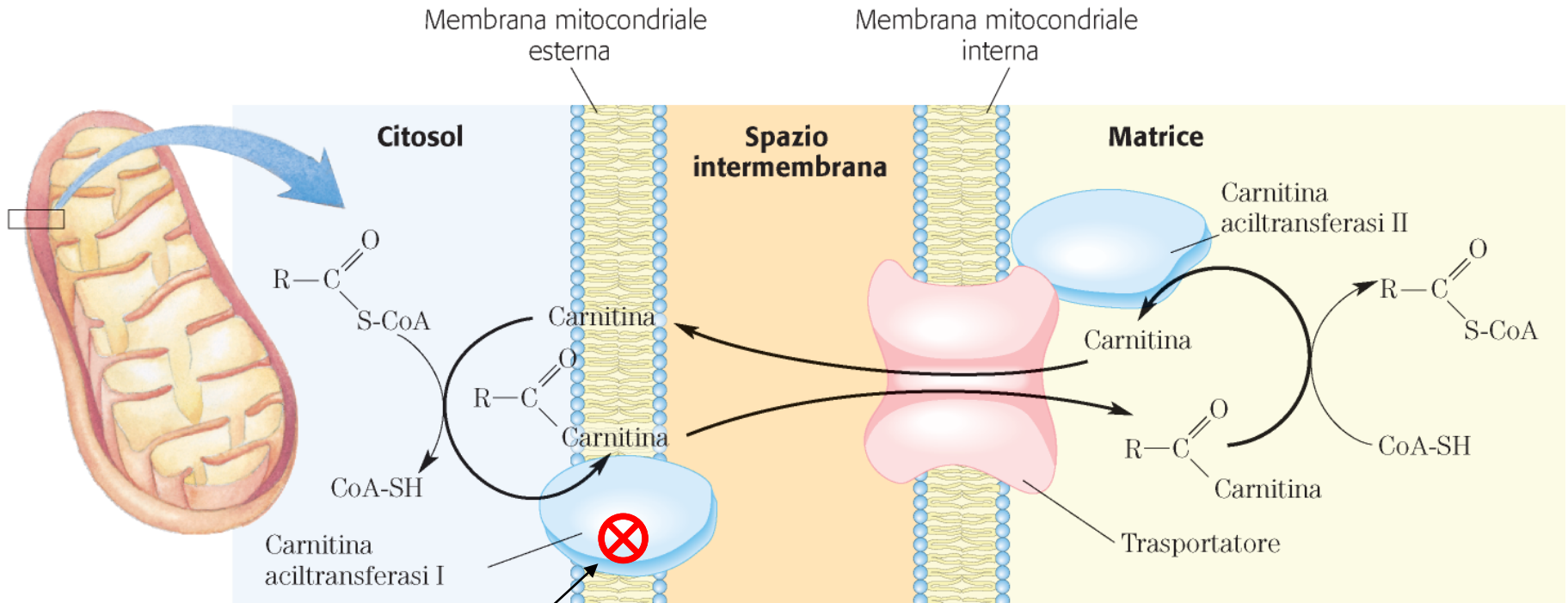
INIBISCE la glicolisi a
livello della PFK-1



**Il citrato inverte la direzione del metabolismo dal
consumo dei nutrienti alla sintesi di acidi grassi**

Biosintesi e degradazione degli acidi grassi: REGOLAZIONE COORDINATA

a livello del processo di trasferimento dell'acil-CoA nel mitocondrio:



L'enzima carnitina aciltransferasi I è inibito dal malonil-CoA il primo intermedio della biosintesi degli acidi grassi

il palmitato (C₁₆) è il precursore di acidi grassi a catena più lunga

ANIMALI: è possibile introdurre un solo doppio legame cis in 9; processo catalizzato da acil-CoA desaturasi

I processi avvengono principalmente nel reticolo endoplasmatico liscio (in parte nei mitocondri)

VEGETALI: è possibile introdurre più doppi legami

**acidi grassi essenziali per gli animali:
vengono assunti con la dieta**

