

Biosintesi degli acidi grassi

Biosintesi degli acidi grassi (1)

E' una via anabolica dispendiosa dal punto di vista energetico (ATP).

Ha luogo prevalentemente nel:

- fegato

- tessuto adiposo

- ghiandola mammaria (allattamento)

Biosintesi degli acidi grassi (2)

- Si verifica nel citosol;
- richiede: ATP, NADPH (potere riducente) Acetil-CoA e Malonil-CoA;
- **consiste in una serie di 7 reazioni che si ripetono ciclicamente e gli enzimi coinvolti sono strettamente associati formando il complesso multienzimatico dell'acido grasso sintasi (FAS);**
- **gli intermedi sono legati covalentemente (legame tioestere) ad una proteina trasportatrice dei gruppi acili (ACP) ed alla β -chetoacil-ACP sintasi.**

Biosintesi degli acidi grassi (3)

- la biosintesi inizia a partire da una molecola di Acetil-CoA;**
- l'allungamento della catena dell'acido grasso avviene con la condensazione di unità bicarboniose provenienti dal Malonil-CoA;**
- la biosintesi si arresta alla formazione del palmitato (C16).**

Per l'ulteriore allungamento della catena idrocarburica e per l'introduzione di doppi legami intervengono altri sistemi enzimatici (RER).

Biosintesi degli acidi grassi

La condensazione ciclica di unità bicarboniose avviene secondo un processo inverso alla β -ossidazione ma con meccanismi diversi. Le differenze riguardano:

	Sintesi acidi grassi	β-ossidazione
Localizzazione	<ul style="list-style-type: none">• Citosol	<ul style="list-style-type: none">• Matrice mitocondriale
Provenienza acili	<ul style="list-style-type: none">• Malonil-CoA	<ul style="list-style-type: none">• Acetil-CoA
Coenzimi	<ul style="list-style-type: none">• NADPH (riducente)	<ul style="list-style-type: none">• NAD⁺/FAD (ossidanti)
Intermedi legati covalentemente	<ul style="list-style-type: none">• ACP (Proteina trasportatrice di acili)	<ul style="list-style-type: none">• Acil-CoA

Provenienza dell'Acetil-CoA

- β -ossidazione (mitocondrio)
- ossidazione degli amminoacidi (mitocondrio)
- decarbossilazione ossidativa del piruvato (mitocondrio)

Nelle cellule animali, l'Acetil-CoA proveniente dalla β -ossidazione non può essere utilizzato per la biosintesi del glucosio (la reazione catalizzata dalla piruvato deidrogenasi è irreversibile).

La conversione dei carboidrati in acidi grassi è unidirezionale.

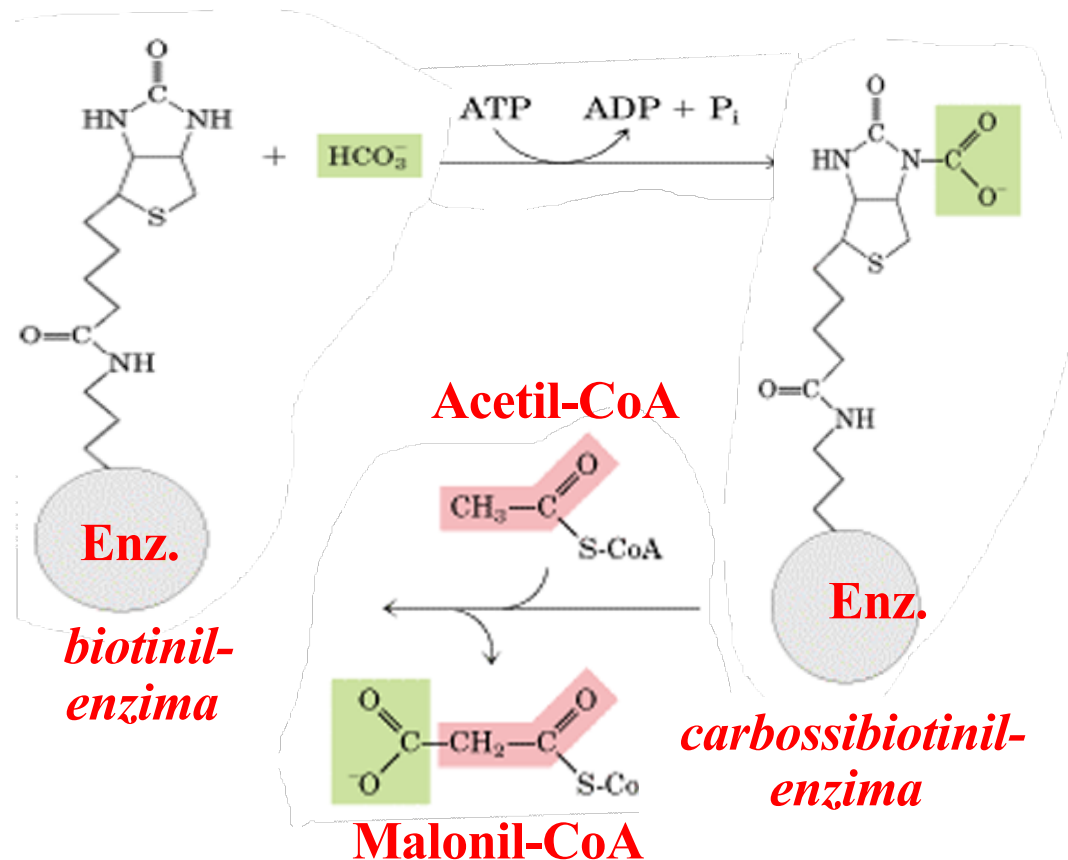
Provenienza del Malonil-CoA

Reazione di carbossilazione dell'Acetil-CoA e HCO_3^- a Malonil-CoA

- è una reazione irreversibile ed è la tappa di controllo della biosintesi degli acidi grassi.

Sintesi del Malonil-CoA dall'Acetil-CoA e da HCO_3^-

Carbossilazione dell'Acetil-CoA a Malonil-CoA



La reazione è catalizzata dall'*acetil-CoA carbossilasi* che contiene la **biotina** come gruppo prostetico legata ad una Lys. Avviene in 2 fasi:

1. Trasferimento del gruppo CO_2 alla biotina con consumo di ATP e formazione di un complesso carbossibiotinil-enzima.
2. Trasferimento del gruppo CO_2 all'Acetil-CoA con formazione di Malonil-CoA e rigenerazione del biotinil-enzima.

Il complesso dell'acido grasso sintasi (FAS)

La biosintesi degli acidi grassi avviene mediante **la ripetizione di 4 tappe** ed è catalizzata dal sistema multienzimatico **dell'acido grasso sintasi (FAS)**.

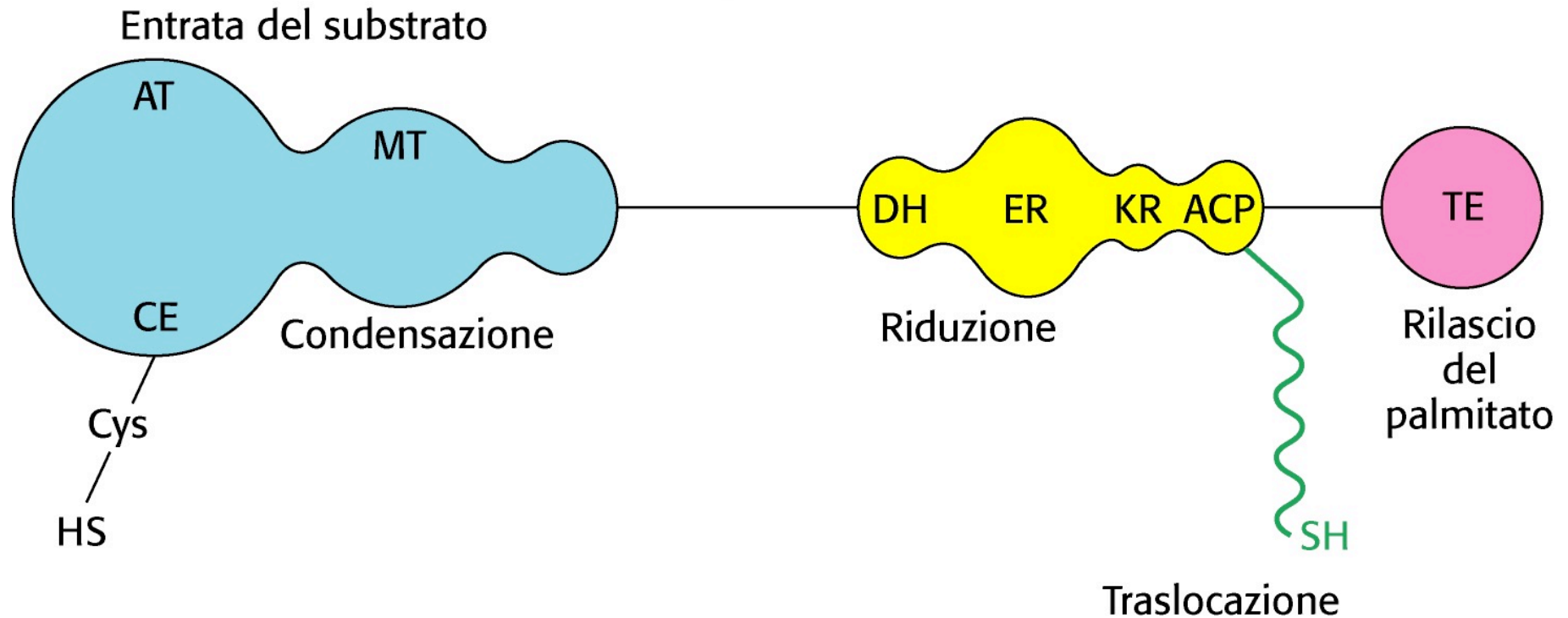
Mei mammiferi il complesso FAS è **costituito da un'unica catena polipeptidica con 7 differenti domini catalitici**, ciascuno con un sito attivo per 7 reazioni separate; i domini agiscono come enzimi distinti.

Il complesso FAS funziona come un omodimero.

Durante la sintesi, gli intermedi sono legati covalentemente mediante un legame tioestere a 2 gruppi tiolici (SH):

- gruppo SH della proteina ACP**
- gruppo SH della β -chetoacil-ACP sintasi**

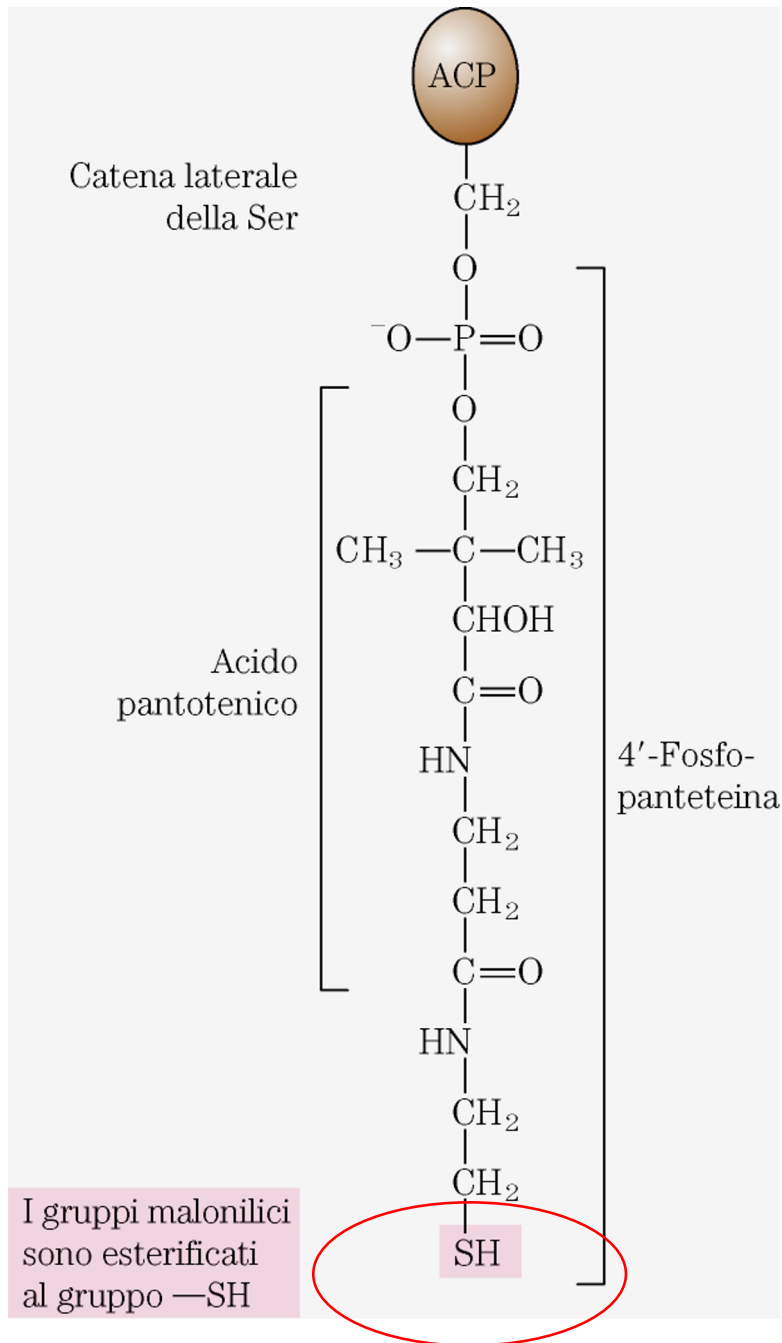
Il complesso FAS



AT=acetiltrasferasi; MT=maloniltrasferasi CE=enzima condensante;

DH=deidratasi; ER=enoli reduttasi; KR=chetoacil reduttasi;

TE = tiesterasi



La proteina trasportatrice di acili (acyl carrier protein, ACP)

Il gruppo prostetico dell'ACP, la 4'-fosfopanteteina, contiene la vitamina B, acido pantotenico, (presente anche nel CoA) che è legato ad un residuo di serina con un legame fosfoestereo.

Il suo gruppo SH è il sito d'ingresso dei gruppi malonilici durante la biosintesi.

In *E. coli*, il gruppo prostetico di ACP agisce da braccio flessibile durante l'allungamento.

Legame di gruppi acetilici e malonilici al complesso FAS

Prima dell'inizio delle reazioni di condensazione, avviene il trasferimento dei gruppi acilici dal CoA al gruppo SH dell'ACP



Una trans-acetilasi (*malonil/acetil-CoA-ACP trasferasi*) catalizza il trasferimento del malonile e dell'acetile dal CoA all'ACP, legata a sua volta all'*acido grasso sintasi*.

L'Acetil-ACP ed il Malonil-ACP reagiscono per formare l'Acetoacetil-ACP, mediante l'enzima beta-chetoacil ACP sintasi (reazione di condensazione)

Le reazioni catalizzate dall'acido grasso sintasi

Le due sub-unità identiche dell'enzima legano il Malonil-ACP e la catena di acido grasso in accrescimento (Acil-ACP), rispettivamente.

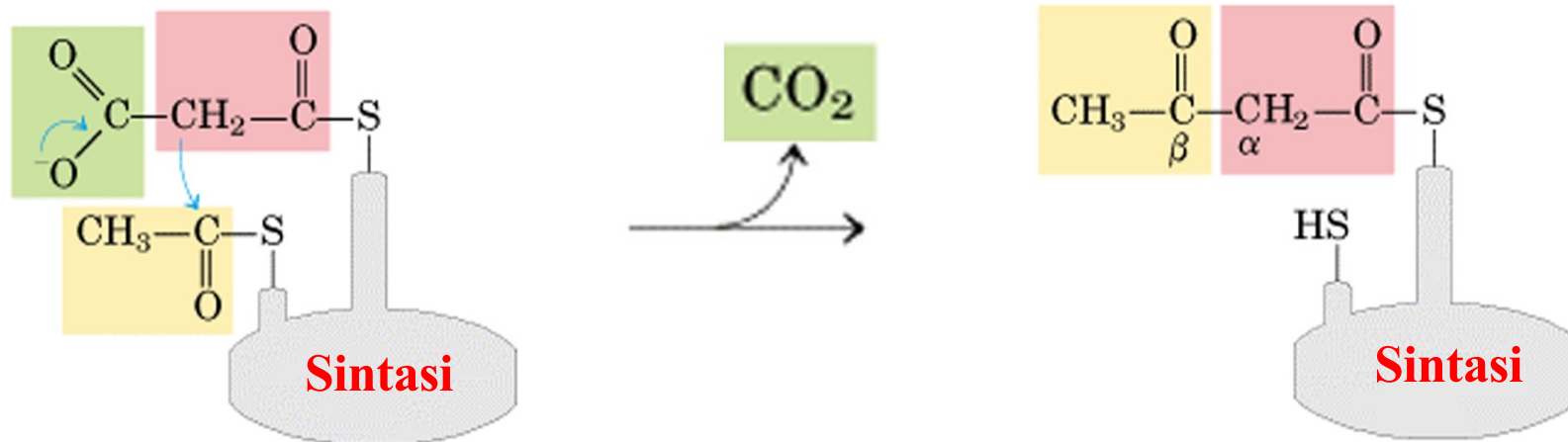
Sequenza ripetuta delle reazioni:

- 1) condensazione,**
- 2) riduzione del gruppo carbonilico**
- 3) deidratazione**
- 4) riduzione del doppio legame**

L'acido grasso sintasi possiede oltre alle attività enzimatiche coinvolte nell'allungamento della catena, una per l'idrolisi finale dell'acido grasso sintetizzato (tioesterasi).

Reazione 1) condensazione: formazione di Acetoacetyl-ACP

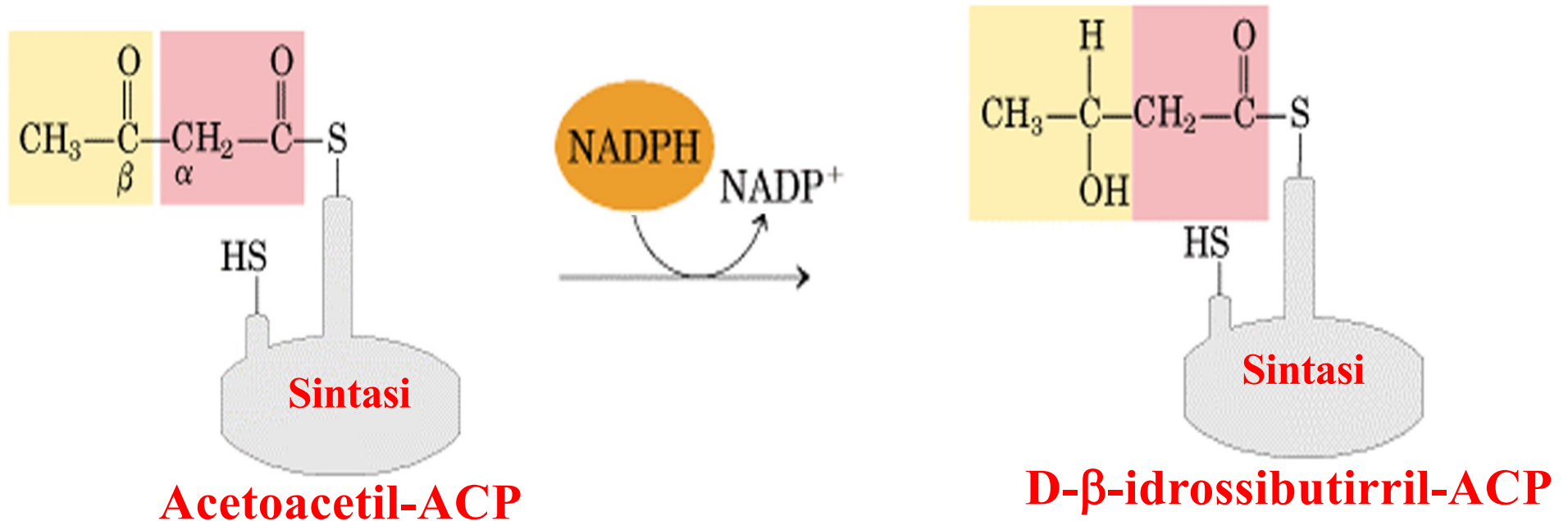
Attività 1: β -chetoacil-ACP sintasi, un enzima condensante.



Acetoacetyl-ACP

L'atomo di C della CO_2 liberata in questa reazione è lo stesso di quello introdotto nella reazione di carbossilazione per la formazione del Malonil-CoA

Reazione 2: riduzione del gruppo carbonilico

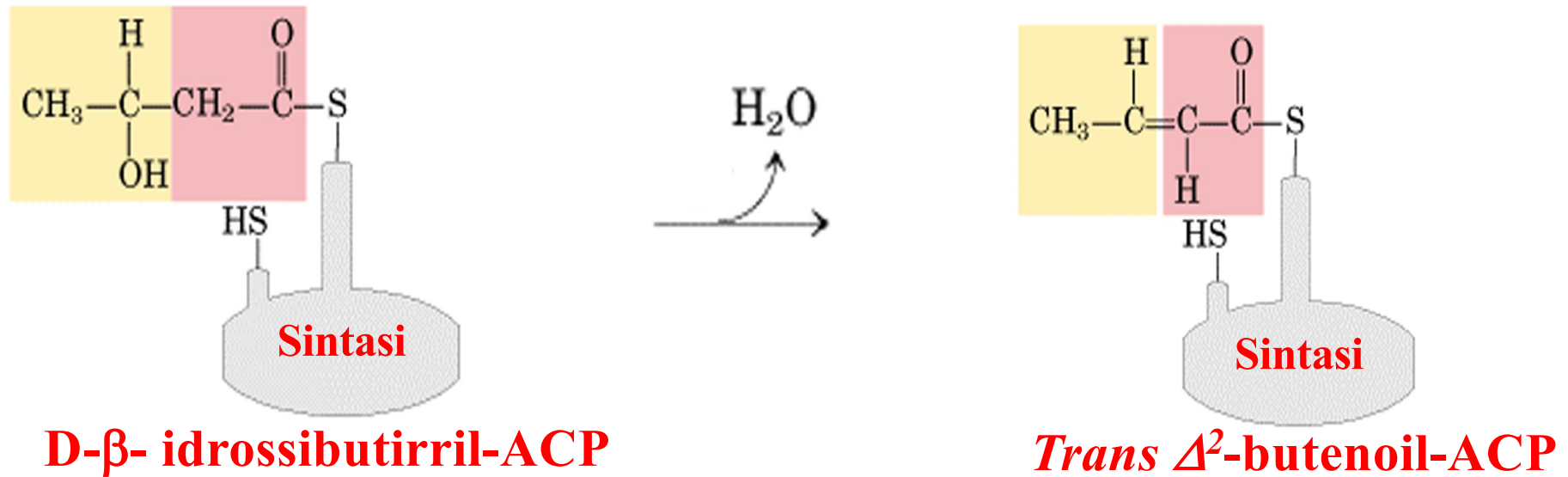


Attività: β-chetoacil-ACP reduttasi

Consumo di NADPH.

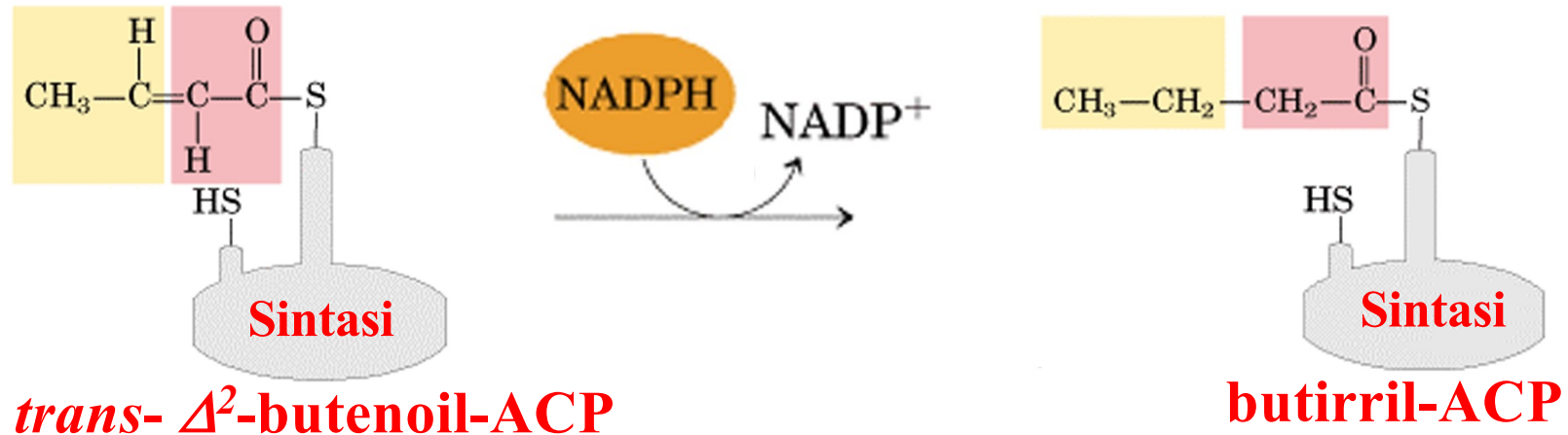
Il D-β-idrossibutirril è uno stereoisomero diverso dall'analogo intermedio (L-β-idrossiacile) che si forma nella β-ossidazione.

Reazione 3: deidratazione



Attività 3: β-idrossiacil-ACP deidratasi.

Reazione 4: riduzione del doppio legame



Attività 4: *enoyl-ACP reductasi*.

Per allungare ulteriormente la catena, interviene quindi l'attività *trans*-acetilasi che legherà un altro gruppo malonile (proveniente da un'altra molecola di Malonil-CoA) al gruppo -SH libero dell'ACP.

Le quattro reazioni si ripetono ciclicamente e, al raggiungimento della lunghezza desiderata interviene la quinta attività dell'*acido grasso sintasi*, la *acil-tioesterasi* che catalizza il rilascio dell'acido grasso dall'enzima.

Stechiometria della sintesi degli acidi grassi

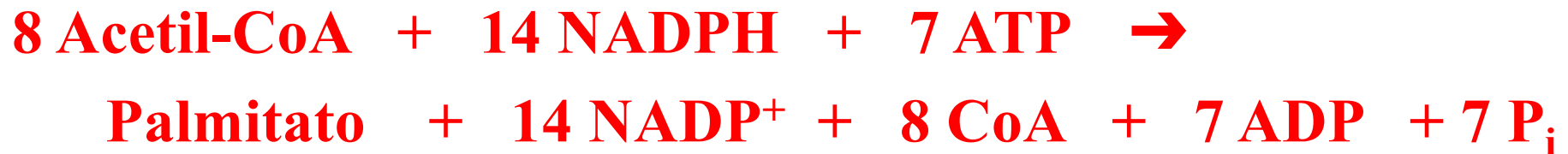
La stechiometria della sintesi degli acidi grassi dipende dal numero di atomi di carbonio. Per esempio per il palmitato (C16) occorrono sette cicli di reazioni catalizzate dall'acido grasso sintasi.



Le 7 molecole di malonil-CoA si ottengono dall'acetil-CoA come segue



La stechiometria complessiva è la seguente



L'acido palmitico (C16)

La sintesi si ferma dopo 7 cicli: il prodotto è l'acido palmitico (C₁₆).

Si stacca dal complesso FAS per consentire la sintesi di un'altra molecola.

L'acido palmitico può subire reazioni successive da parte di sistemi enzimatici presenti nel reticolo endoplasmatico liscio:

- allungamento** (aggiunta di unità bicarboniose)
- insaturazione** (formazione di doppi legami).

Acidi grassi essenziali

L'acido linoleico e l'acido α -linolenico non possono essere sintetizzati dal nostro organismo e pertanto devono essere assunti con la dieta (acidi grassi essenziali)

Utilizzo degli acidi grassi

Nel fegato, gli acidi grassi possono essere utilizzati:

- metabolismo ossidativo nei mitocondri**
- sintesi di triacilgliceroli o fosfolipidi**