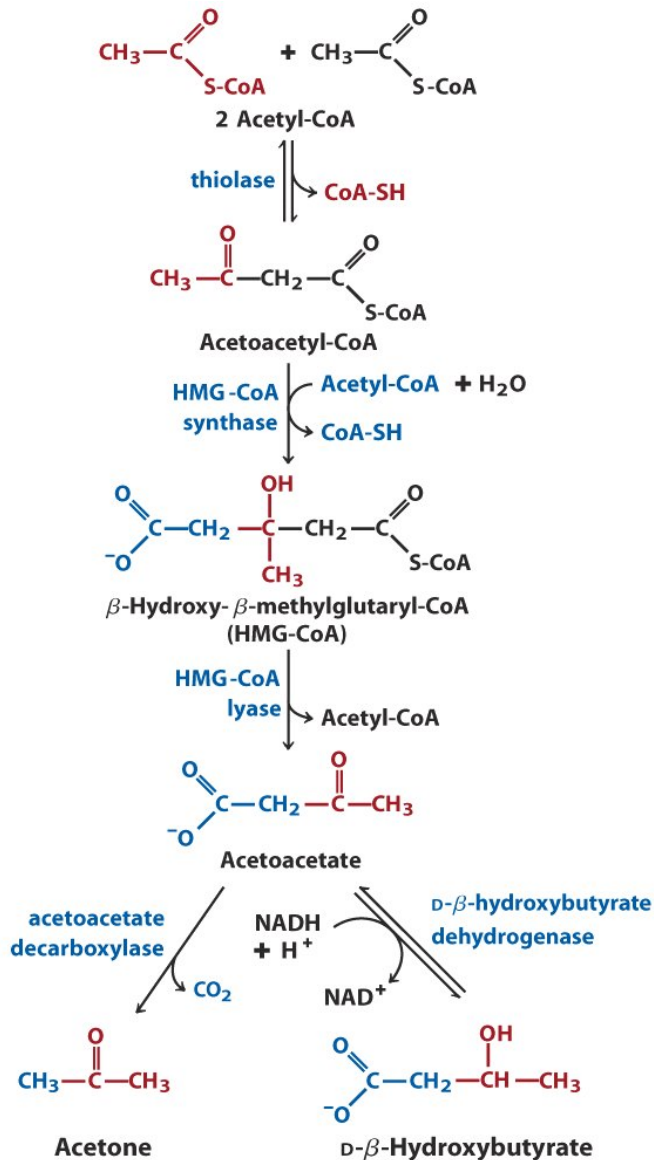
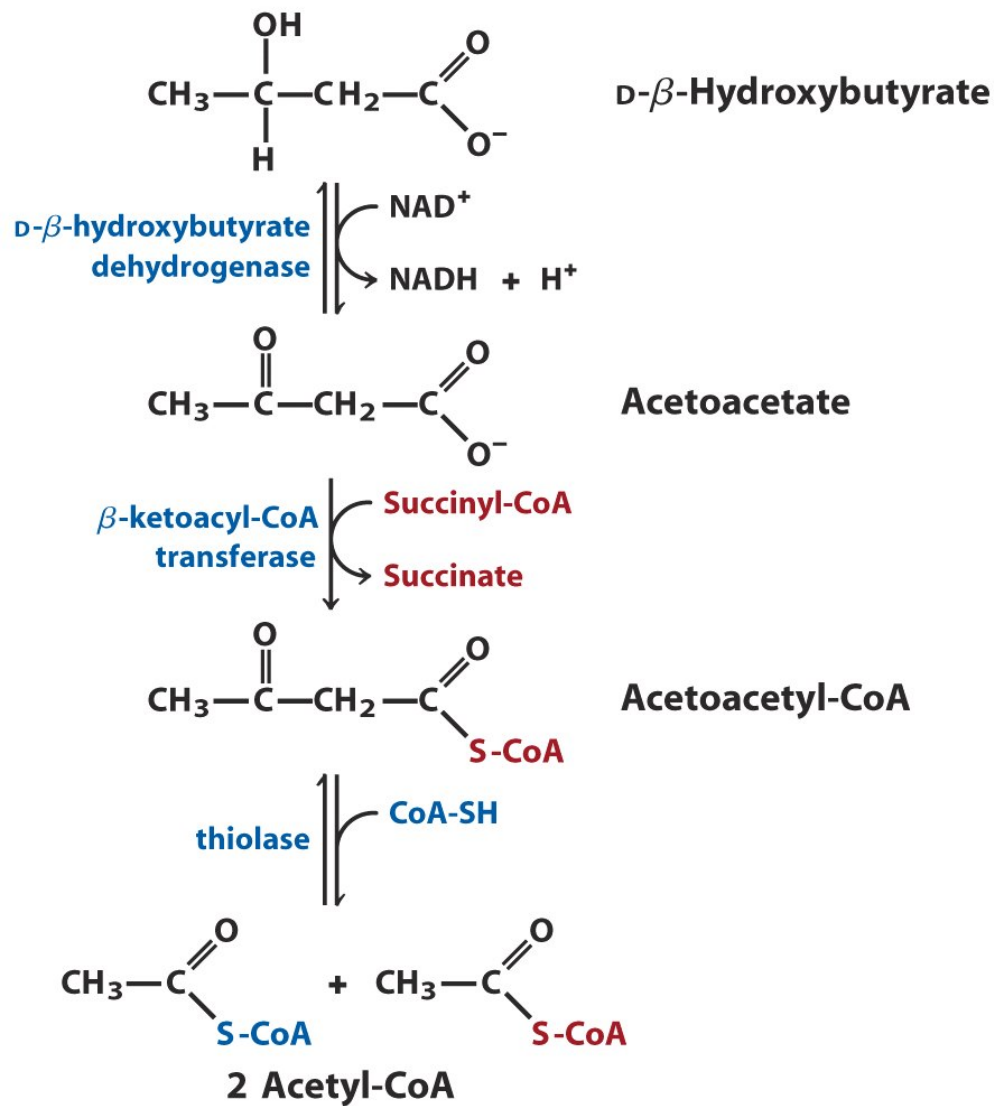


Produzione dei corpi chetonici (matrice mitocondriale delle cellule epatiche)



L'enzima D-β-idrossibutirrato deidrogenasi è specifico per lo stereoisomero D. Non agisce sugli L-idrossiacilCoA (substrati per la L-idrossiacilCoA deidrogenasi), intermedi della β-ossidazione degli acidi grassi.

L'idrossibutirrato può essere utilizzato come fonte di energia:



In condizioni normali e con una dieta equilibrata i corpi chetonici vengono prodotti in piccole quantità perché acetilCoA viene utilizzato principalmente nel ciclo dell'acido citrico.

In condizioni che portano ad accumulo di acetilCoA, il fegato si libera dall'eccesso producendo i corpi chetonici, che invia attraverso il flusso sanguigno ai tessuti periferici dove vengono ossidati per produrre energia (idrossibutirrato).

I CORPI CHETONICI SONO PRODOTTI IN ECCESSO NEL DIABETE O DURANTE IL DIGIUNO

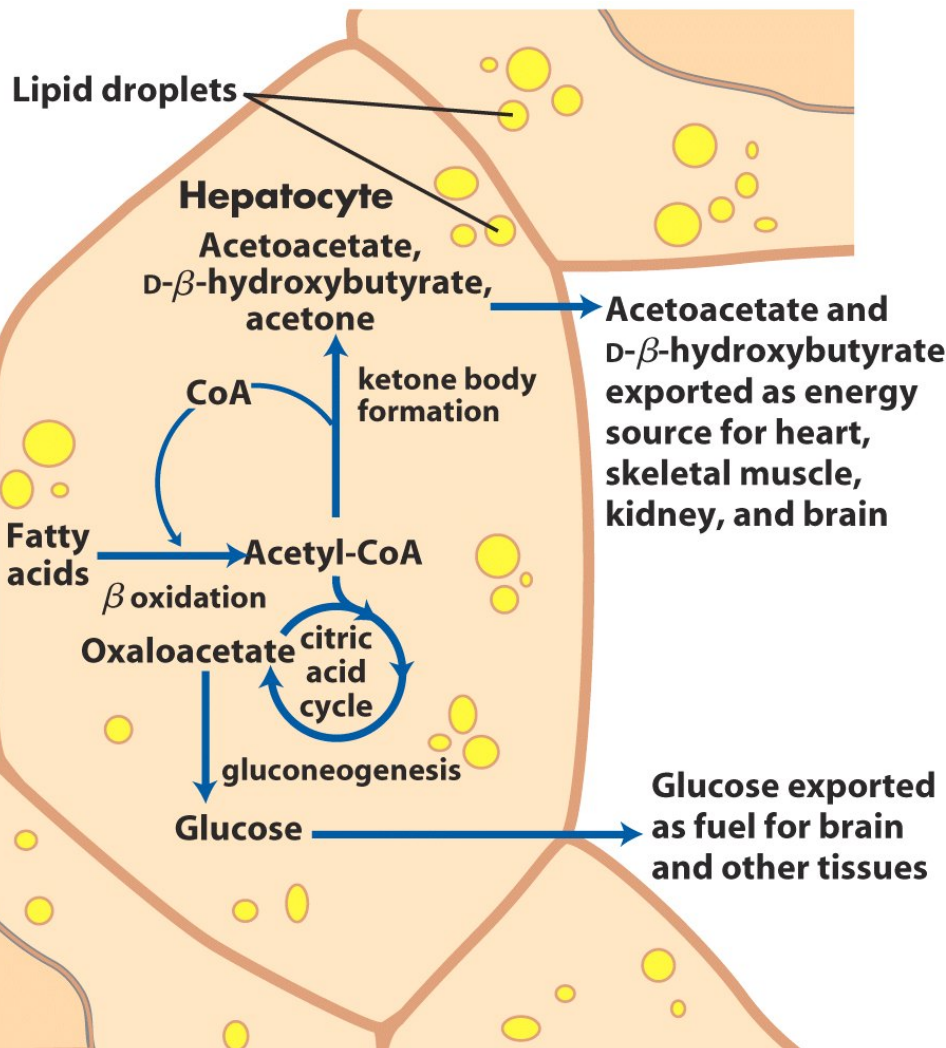
NEL DIABETE non trattato la mancanza o scarsità di insulina impedisce l'ingresso del glucosio dal sangue nei tessuti.

Per incrementare i livelli di glucosio si verifica un incremento di
gluconeogenesi nel fegato
ossidazione degli acidi grassi nel muscolo e nel fegato

DURANTE UN DIGIUNO PROLUNGATO si riduce drasticamente l'apporto di carboidrati da parte della dieta.

Anche in questo caso si verifica
aumento della gluconeogenesi
gli acidi grassi del tessuto adiposo diventano la principale fonte di energia

In entrambi i casi, si verifica un accumulo di acetilCoA con conseguente produzione di corpi chetonici in quantità superiori alla capacità di utilizzazione da parte degli organi extraepatici



Le condizioni che determinano un aumento della gluconeogenesi rallentano il flusso di metaboliti attraverso il ciclo dell'acido citrico (mediante la sottrazione di ossalacetato) e contemporaneamente esaltano la conversione di acetilCoA in acetoacetato. CoA reso libero permette la continuazione della β -ossidazione degli acidi grassi. Quindi la produzione ed esportazione di corpi chetonici consente di continuare l'ossidazione degli acidi grassi anche se nel fegato l'ossidazione di acetilCoA tramite il ciclo dell'acido citrico è minima.

L'accumulo di corpi chetonici nel sangue e nelle urine determina la CHETOSI. La presenza di acetoacetato e D- β -idrossibutirrato in eccesso abbassa il pH del sangue generando la condizione di ACIDOSI che, in condizioni estreme, porta al coma e alla morte.



Biosintesi degli acidi grassi



Figure 21-3a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

La biosintesi degli acidi grassi

può avvenire per

- ricostruire un trigliceride di riserva
- costituire la base strutturale di un fosfolipide di membrana

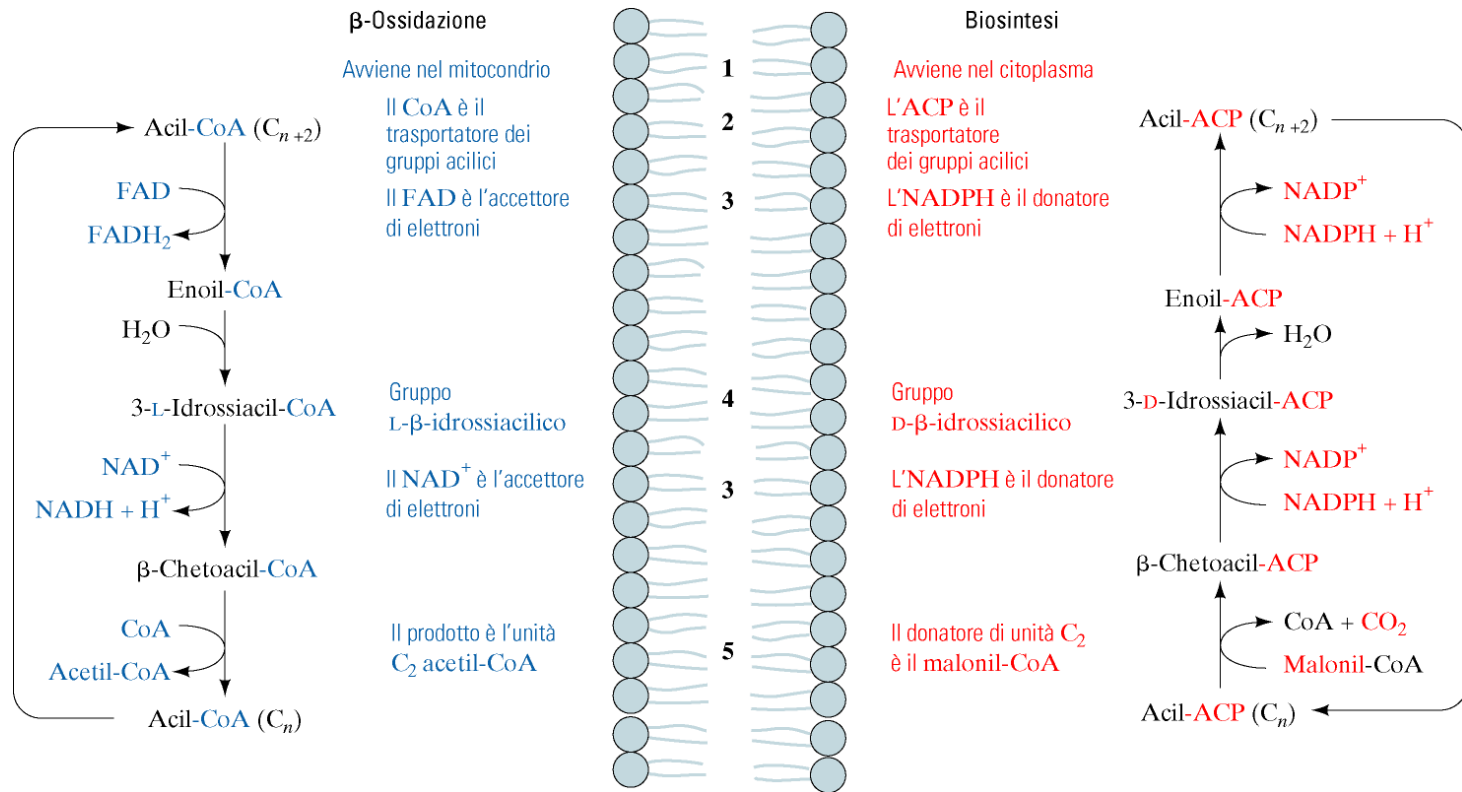
Utilizza frammenti bicarboniosi sotto forma di acetil-CoA

L'acetilCoA necessario per la sintesi degli acidi grassi può provenire

- dalla demolizione del glucosio
- dal catabolismo di alcuni aminoacidi

L'acetilCoA che deriva dalla β -ossidazione degli acidi grassi non è una fonte significativa per la sintesi perchè le due vie sono regolate in maniera coordinata e complementare

LA BIOSINTESI E LA DEGRADAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI SI SVOLGONO LUNGO VIE METABOLICHE DIVERSE

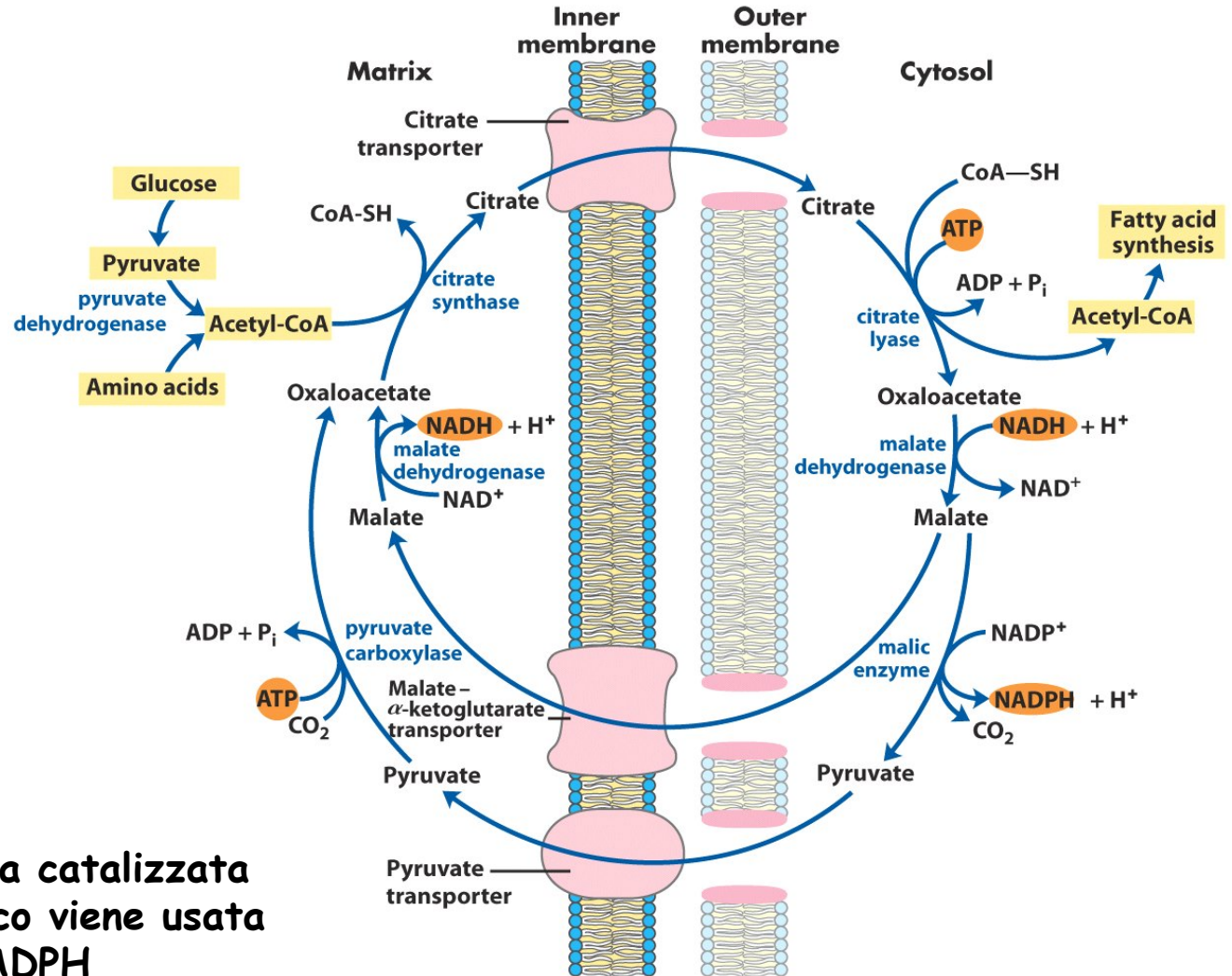


Le differenze riguardano:

1. la localizzazione cellulare
2. il trasportatore di gruppi acilici
3. l'accettore/donatore di elettroni
4. la stereochimica delle reazioni di idratazione/deidratazione
5. il prodotto finale/iniziale

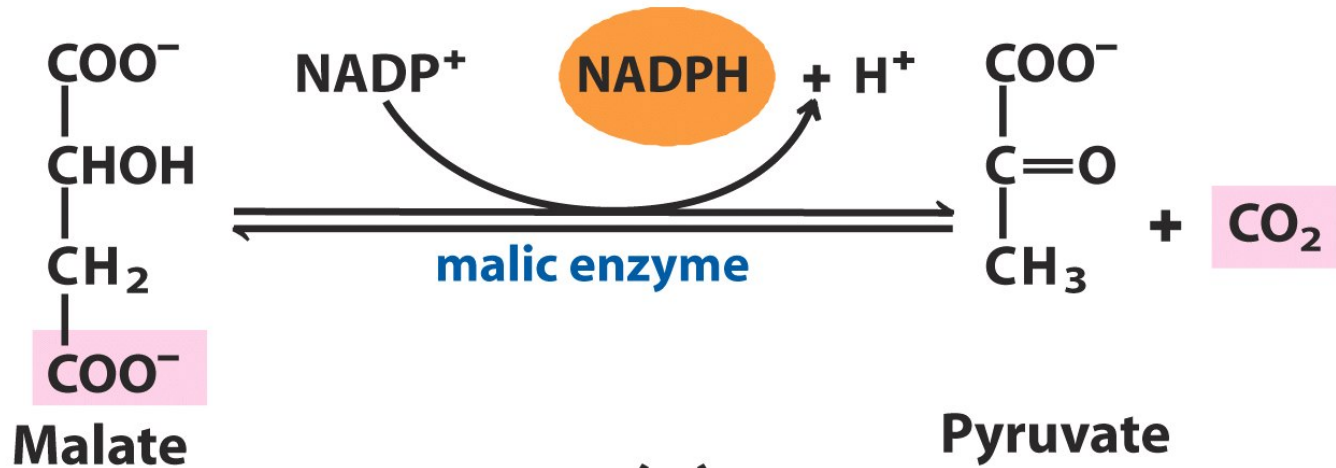
L' acetilCoA necessario per la sintesi degli acidi grassi viene prodotto all' interno dei mitocondri

Per partecipare alla biosintesi deve essere trasportato nel citoplasma sotto forma di citrato

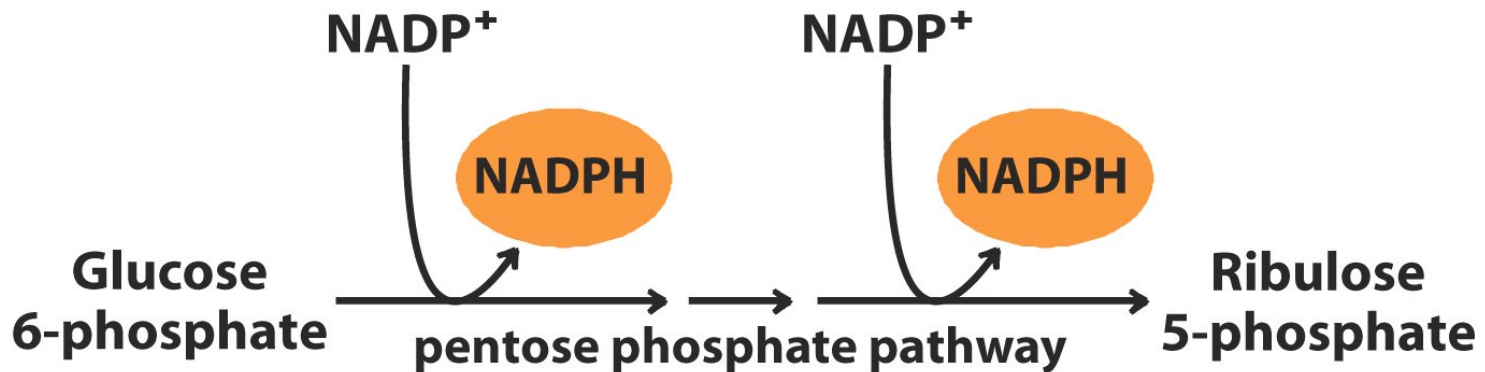


La via alternativa catalizzata dall' enzima malico viene usata per generare NADPH

Le due diverse vie per la produzione di NADPH

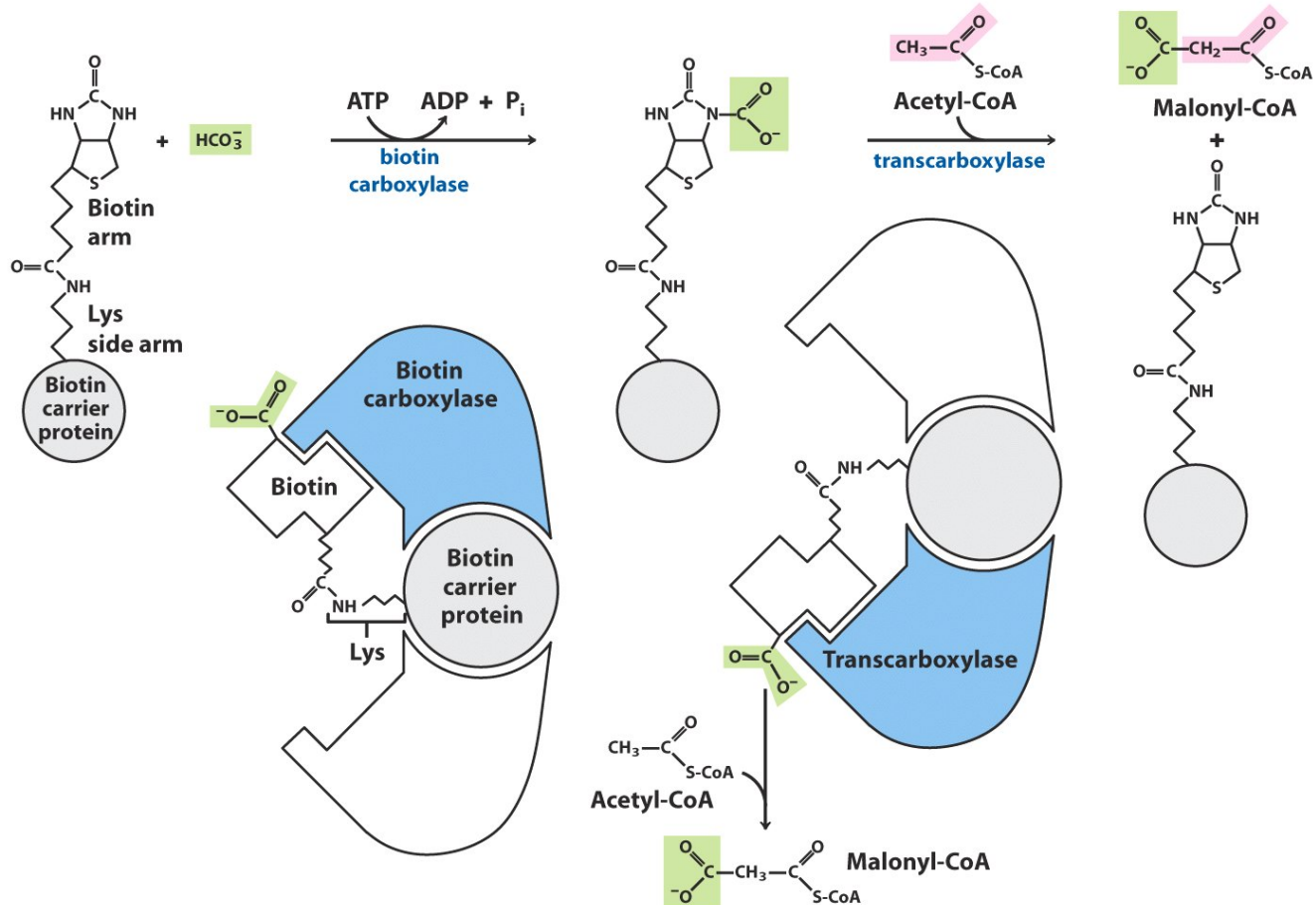


(a)



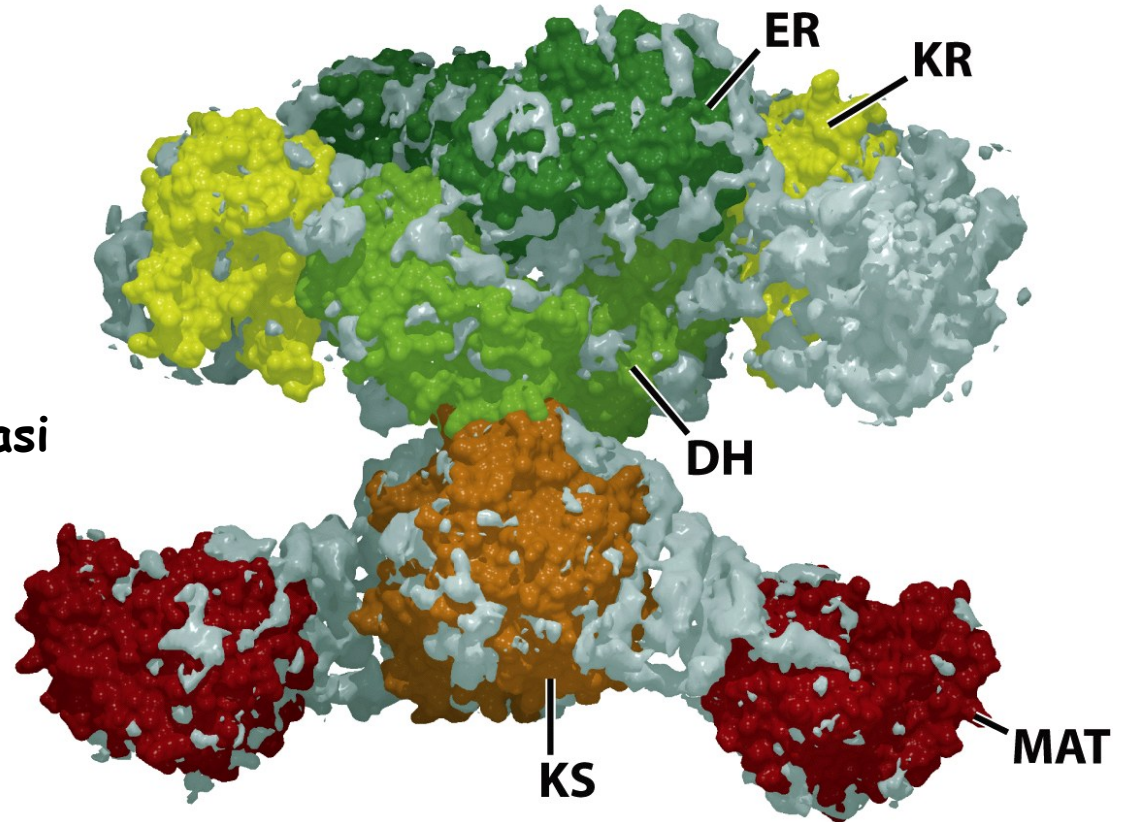
(b)

Il donatore di unità bicarboniosa è **MALONIL-CoA** che si forma da Acetil-CoA e bicarbonato ad opera dell'enzima **Acetil-CoA Carbossilasi (ACC)**



La formazione di **MALONILCoA** è un processo irreversibile e punto di regolazione

Tutte le reazioni del processo biosintetico sono catalizzate dal complesso multienzimatico **ACIDO GRASSO SINTASI**



KS: β -chetoacil-ACP sintasi
MAT: Malonil/acetilCoA-ACP transferasi
DH: β -idrossiacil-ACP deidratasi
ER: enoil-ACP reduttasi
KR: β -chetoacil-ACP reduttasi
ACP: acyl carrier protein
TE: tioesterasi



Figure 21-3a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Gli intermedi che si formano durante il processo (acili) restano sempre legati covalentemente a uno dei due gruppi tiolici che costituiscono i punti di legame del complesso:

-il gruppo -SH di un residuo di Cys della β -chetoacil-ACP sintasi (KS)

-il gruppo -SH di una Cys della proteina trasportatrice di acili (ACP)

Ogni gruppo acilico viene attivato mediante la formazione del legame tioestereo (alta energia di idrolisi)

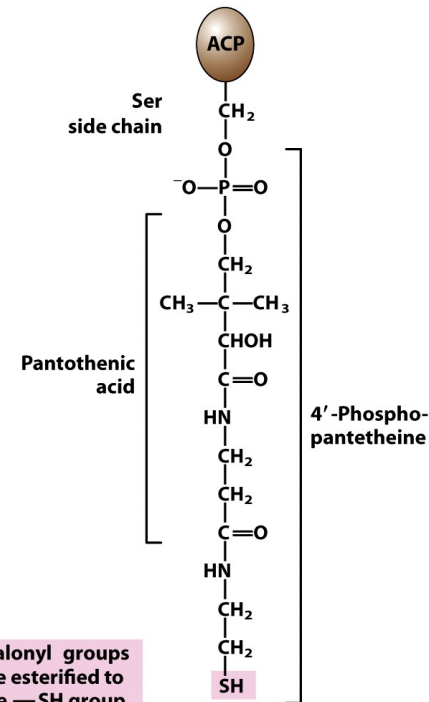
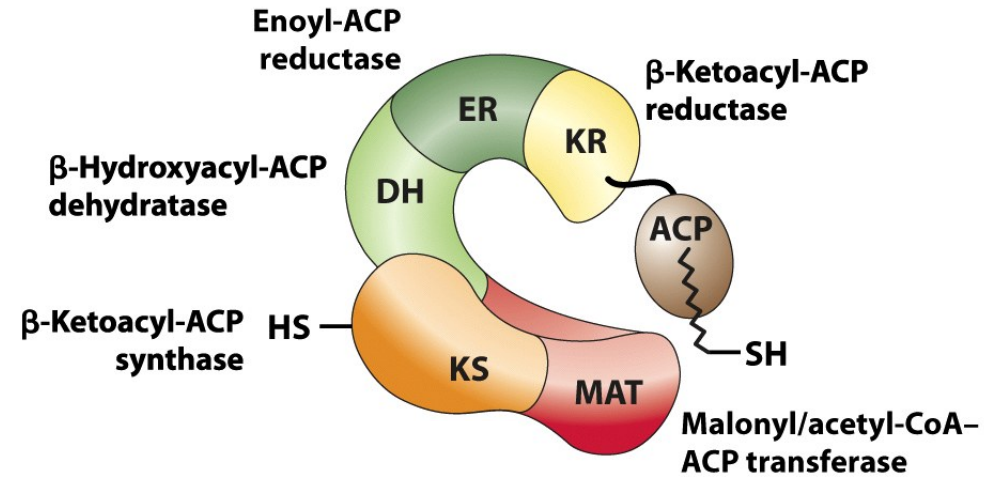


Figure 21-5
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

L'acido grasso sintasi inizia utilizzando gruppi acetilici e malonilici

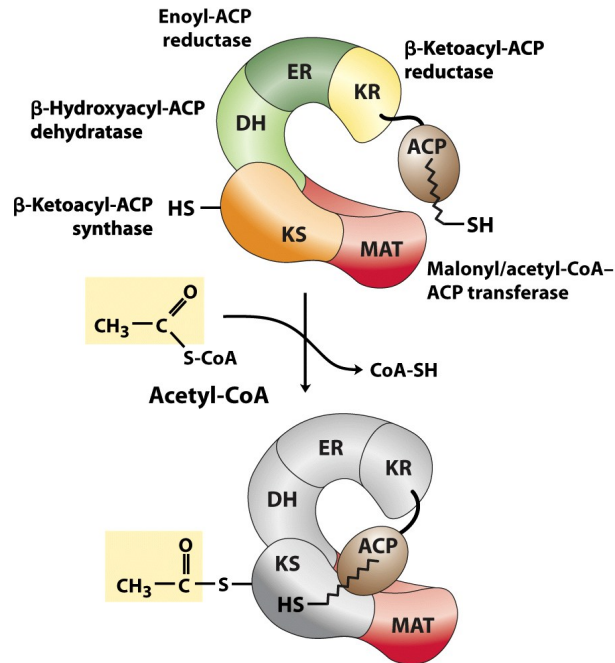


Figure 21-6 part 1
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

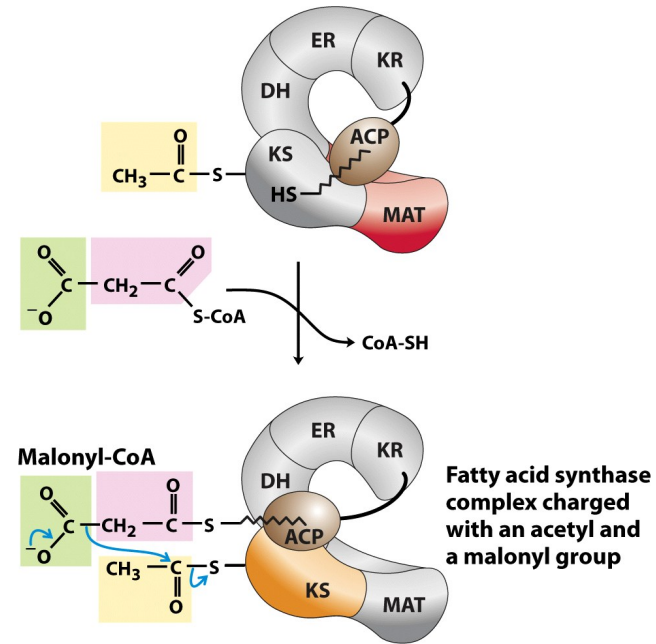


Figure 21-6 part 2
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

All'inizio del processo di biosintesi i due gruppi tiolici presenti nel complesso devono essere caricati con i gruppi acilici corretti:

1. Il gruppo acetilico di acetil-CoA viene trasferito a -SH di KS (**MAT-malonyl/acetyl-CoA-ACP transferasi**)
2. Il gruppo malonilico di Malonyl-CoA viene trasferito a -SH di ACP (**MAT**)

I tappa: condensazione di un gruppo acilico attivato (il primo è il gruppo acetilico) legato a KS e il malonile legato ad ACP con eliminazione di CO_2 dal malonile (**KS- β -chetoacil-ACP sintasi**).

L'acetile diventa l'unità bicarboniosa terminale del'acetoacetile.

Alungamento della catena di due C.

Il C di CO_2 che si forma è lo stesso che era stato introdotto per formare malonil-CoA: CO_2 viene legata solo in modo temporaneo (**attivazione per carbossilazione, analoga a quella della reazione piruvico-PEP nella gluconeogenesi**)

L'uso di unità maloniliche attivate al posto di unità acetiliche favorisce la condensazione perché il CH_2 del malonile si comporta da ottimo nucleofilo (il processo è reso esoergonico dall'accoppiamento condensazione-decarbossilazione)

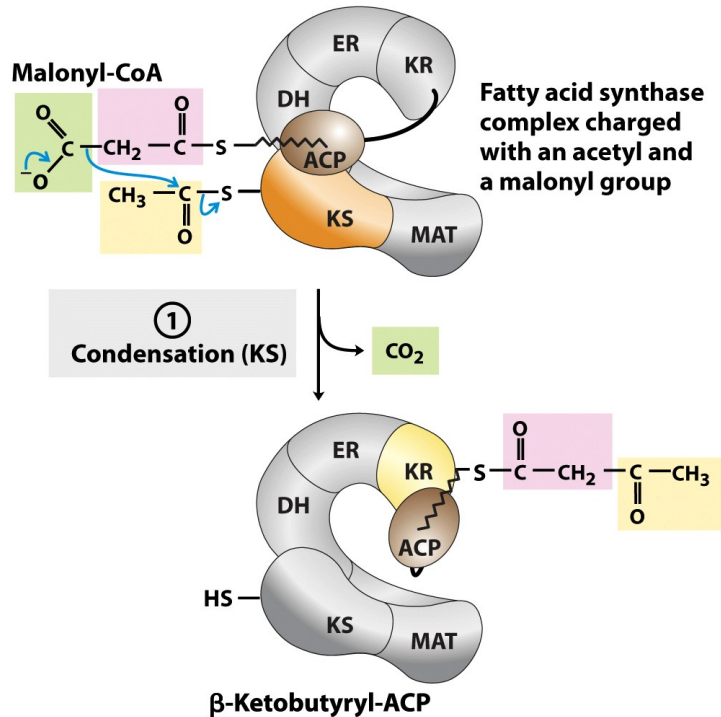


Figure 21-6 part 3
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Il β -chetoacile prodotto dalla condensazione viene trasformato nel corrispondente acile saturo in tre tappe identiche a quelle della β -ossidazione, ma poste in sequenza inversa

2. Riduzione del β -chetoacile a β -idrossiacile

- l'enzima è **KR** (β -chetoacil-ACP reduttasi) NADPH dipendente
- si forma D- β -idrossibutirril-ACP e non l'isomero L come nella β -ossidazione

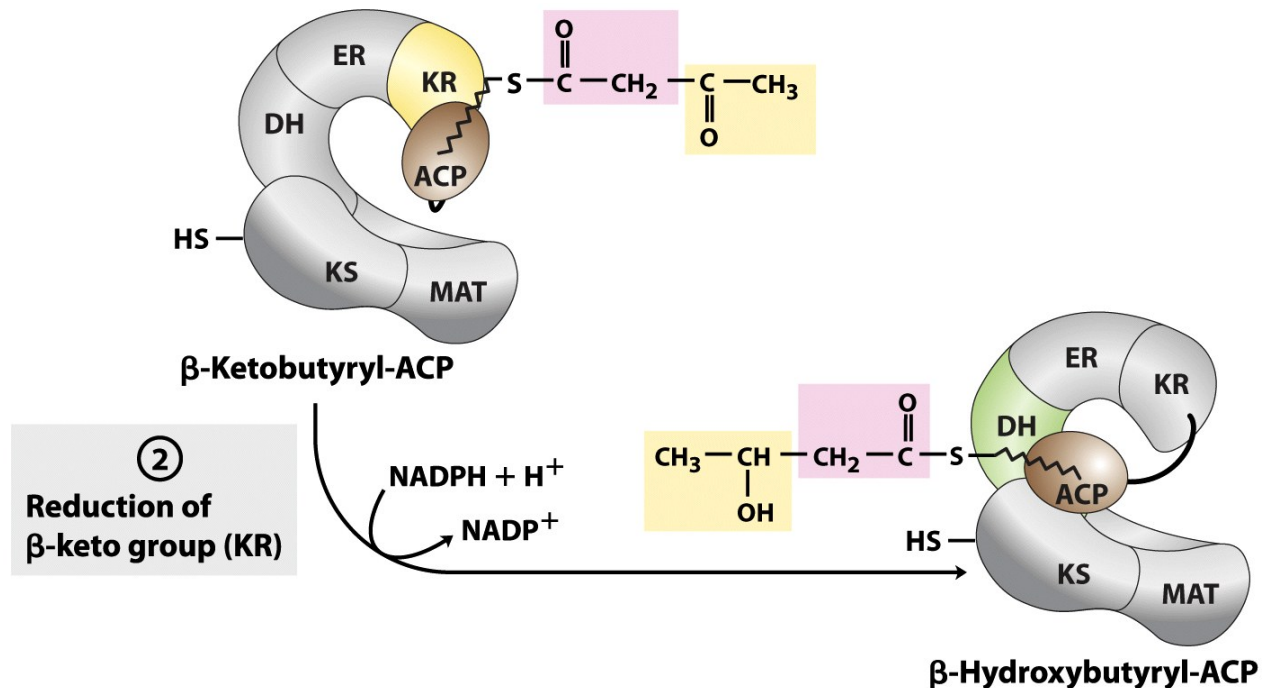


Figure 21-6 part 4
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

3. Eliminazione di una molecola d'acqua e formazione dell'acile α - β insaturo

- l'enzima è DH (β -idrossiacil-ACP deidratasi)

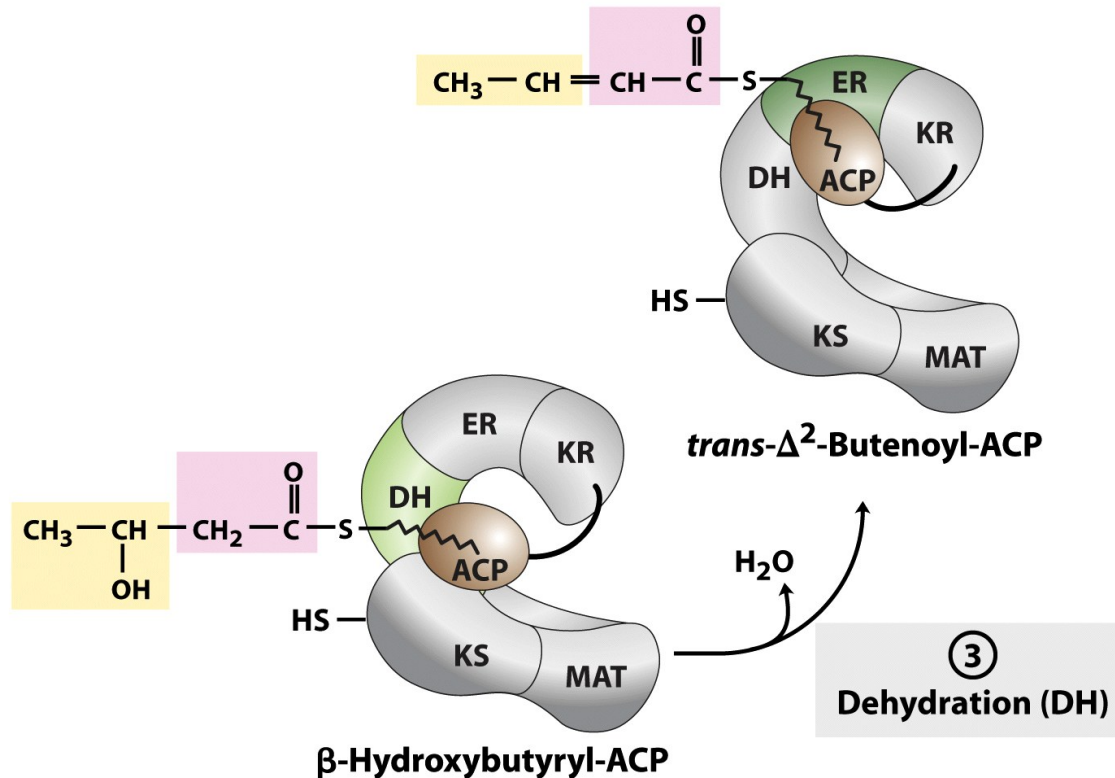
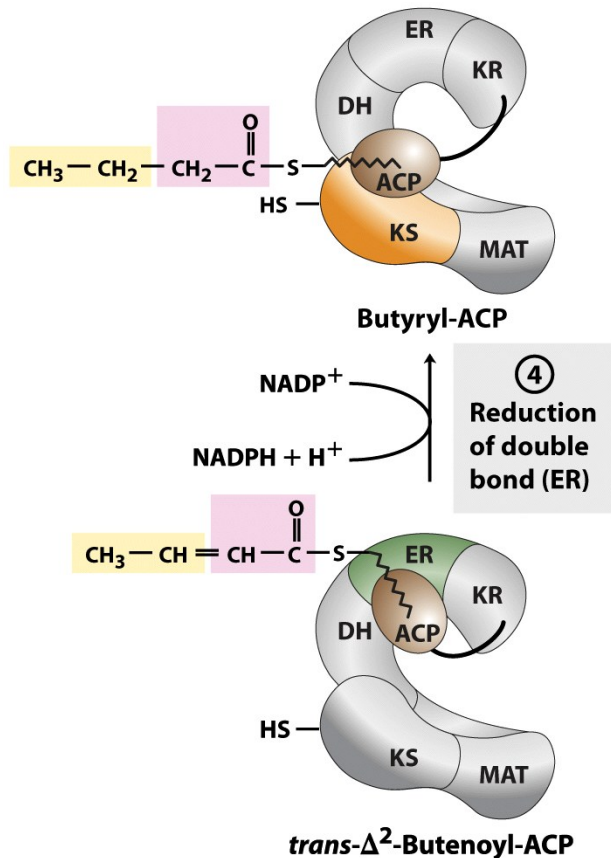


Figure 21-6 part 5
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

4. Riduzione del doppio legame e formazione dell'acile saturo

- l'enzima è ER (enoil-ACP reduttasi) NADPH dipendente



La formazione dell'acil-ACP saturo a quattro atomi di C completa il primo passaggio attraverso il complesso dell'acido grasso sintasi

Il butirrile viene trasferito dal gruppo -SH di ACP a quello di KS, che inizialmente era occupato dall'acetile (l'enzima è **MAT**)

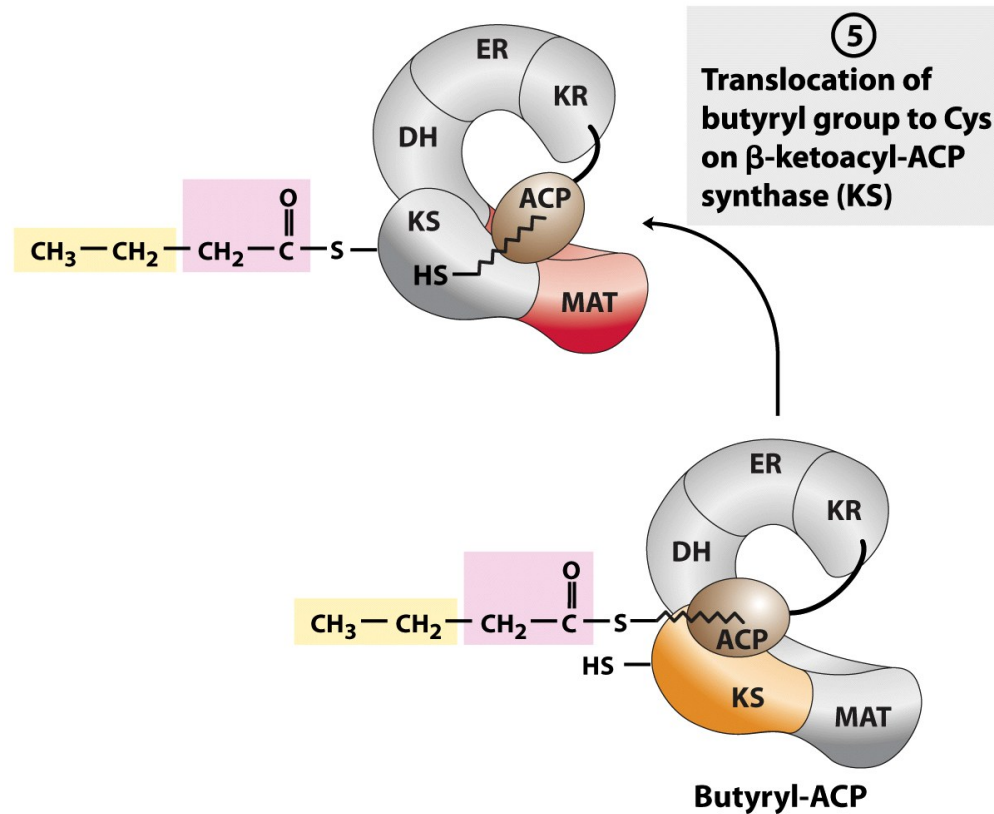


Figure 21-6 part 7
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

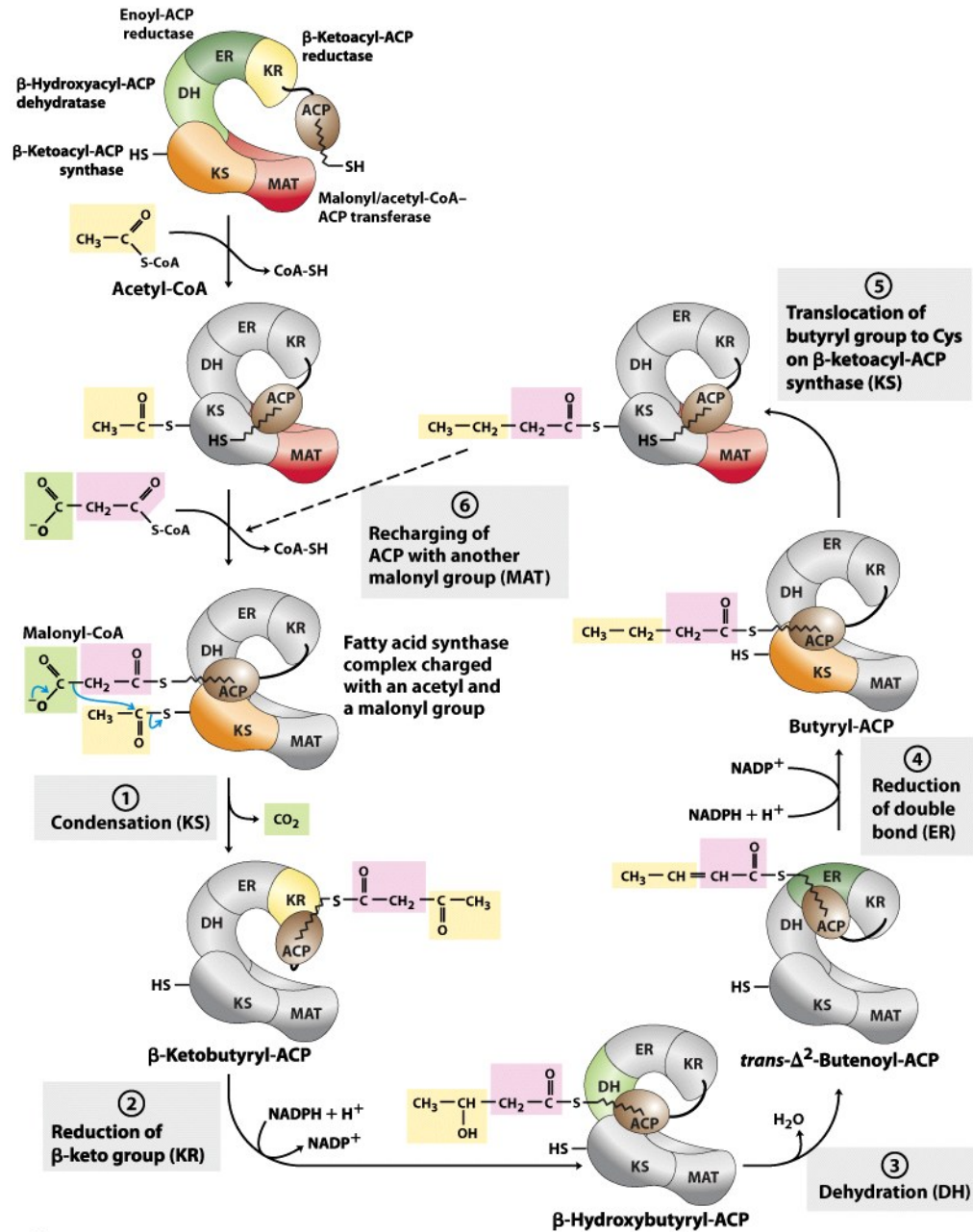


Figure 21-6
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

Secondo ciclo delle reazioni del complesso acido grasso sintasi

Il meccanismo dell'acido grasso sintasi spiega perché gli acidi grassi naturali hanno normalmente numero pari di atomi di C

Per ragioni non ancora note il processo va avanti solo fino alla produzione di palmitato (7 cicli)

Il palmitato viene staccato da ACP per azione di un'attività idrolitica presente nel complesso (TE)

Si possono formare anche piccole quantità di acidi più lunghi, come lo stearato, mentre in alcuni tipi di piante le catene sono interrotte a lunghezze più brevi

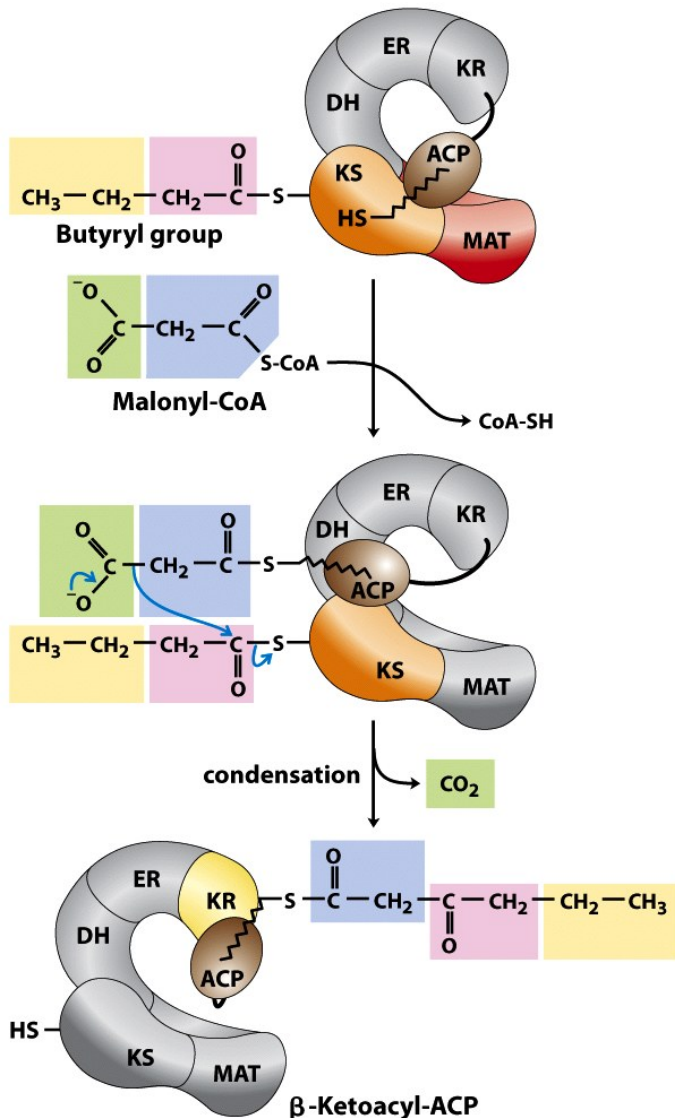


Figure 21-7
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

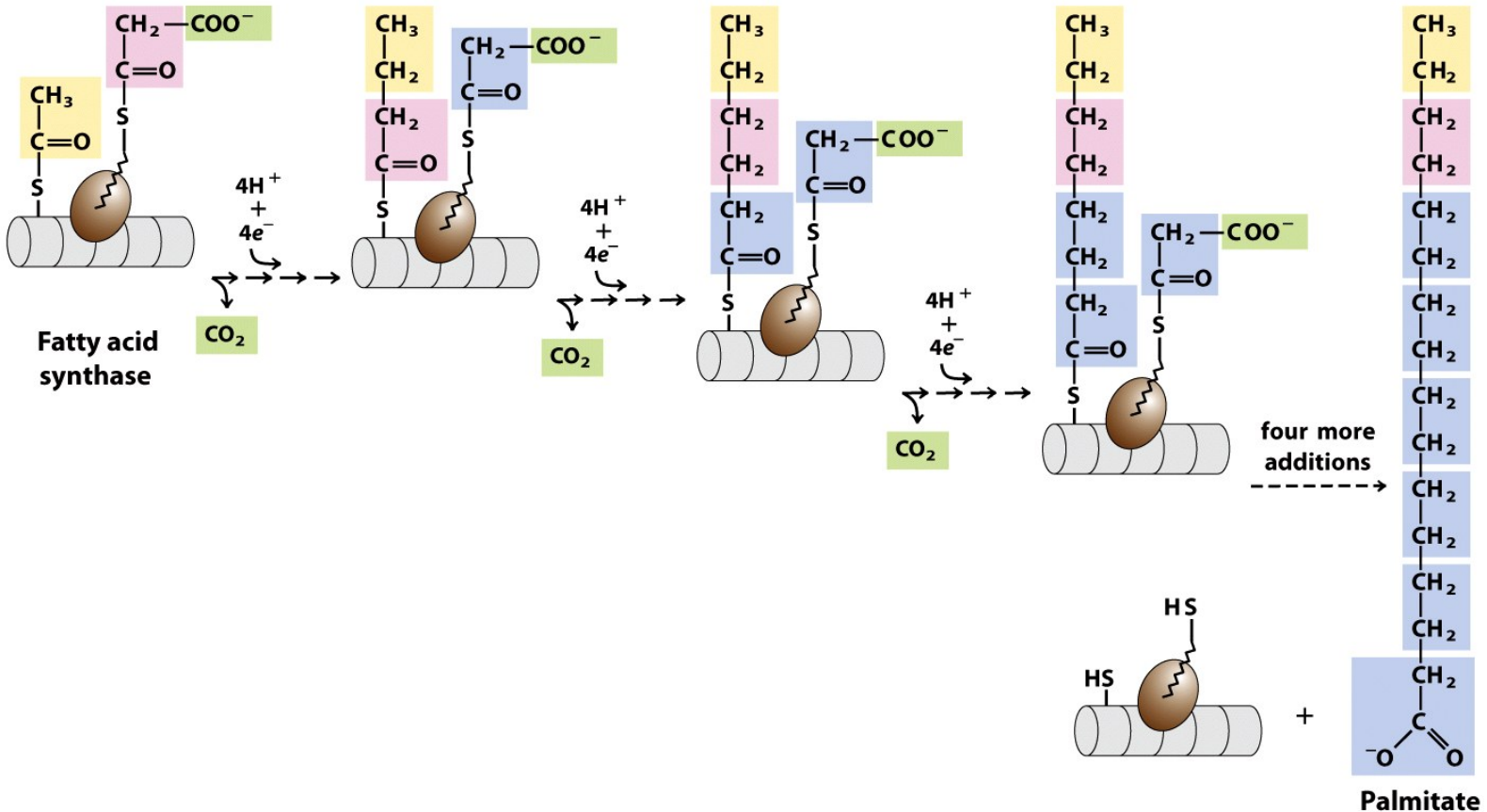
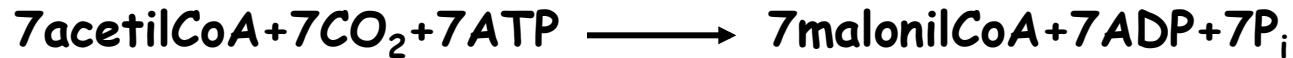


Figure 21-4
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

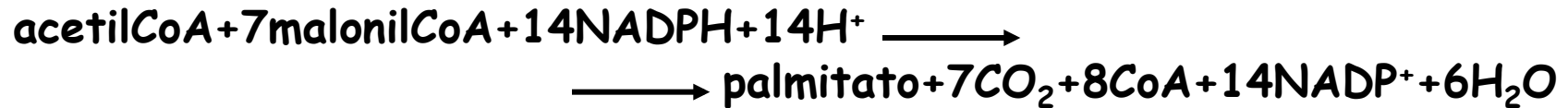
Nella sintesi di palmitato, i C metilico e carbonilico di **acetilCoA iniziale** diventano rispettivamente C₁₆ e C₁₅ del prodotto finale. Gli altri atomi di C dell'acido grasso derivano da malonilCoA.

REAZIONE COMPLESSIVA DELLA SINTESI DI PALMITATO DA ACETILCoA:

I. Formazione di malonilCoA



II. Condensazione e riduzione



Reazione complessiva:



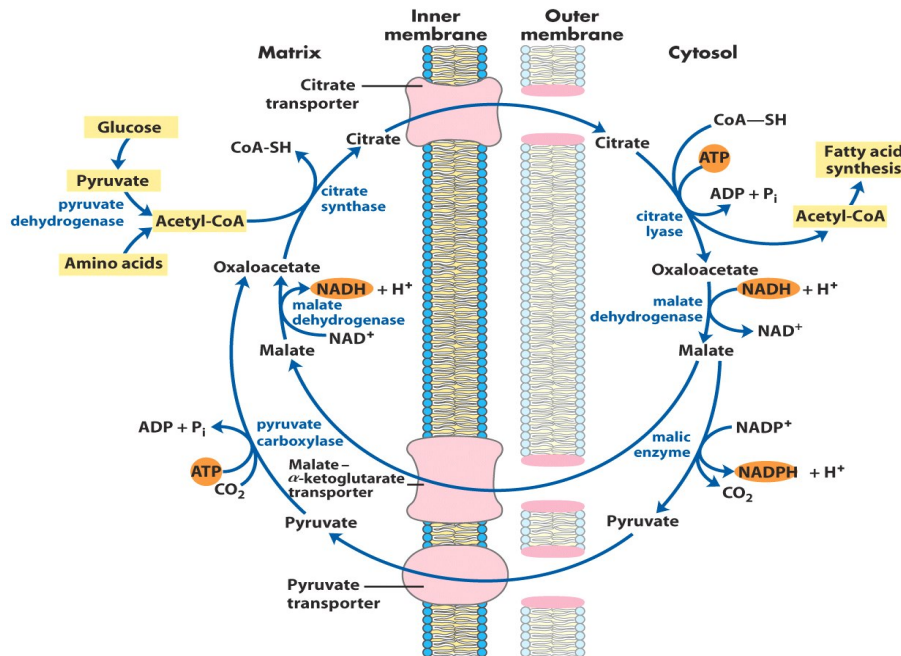
Il rifornimento di energia chimica avviene in due forme:

1. potenziale di trasferimento di gruppo di ATP
2. potere riducente di NADPH

MOLI DI ATP CONSUMATO PER LA SINTESI DI UNA MOLE DI PALMITICO:

- Formazione di malonilCoA (1x7 cicli) -7
- Consumo di NADPH (2x7 cicli) -35
- Trasporto di acetilCoA come citrato attraverso la membrana -8
- Produzione di NADPH per rientro di ossalacetato nel mitocondrio (enzima malico) (1x8 moli) +20

totale -30



Allungamento degli acidi grassi

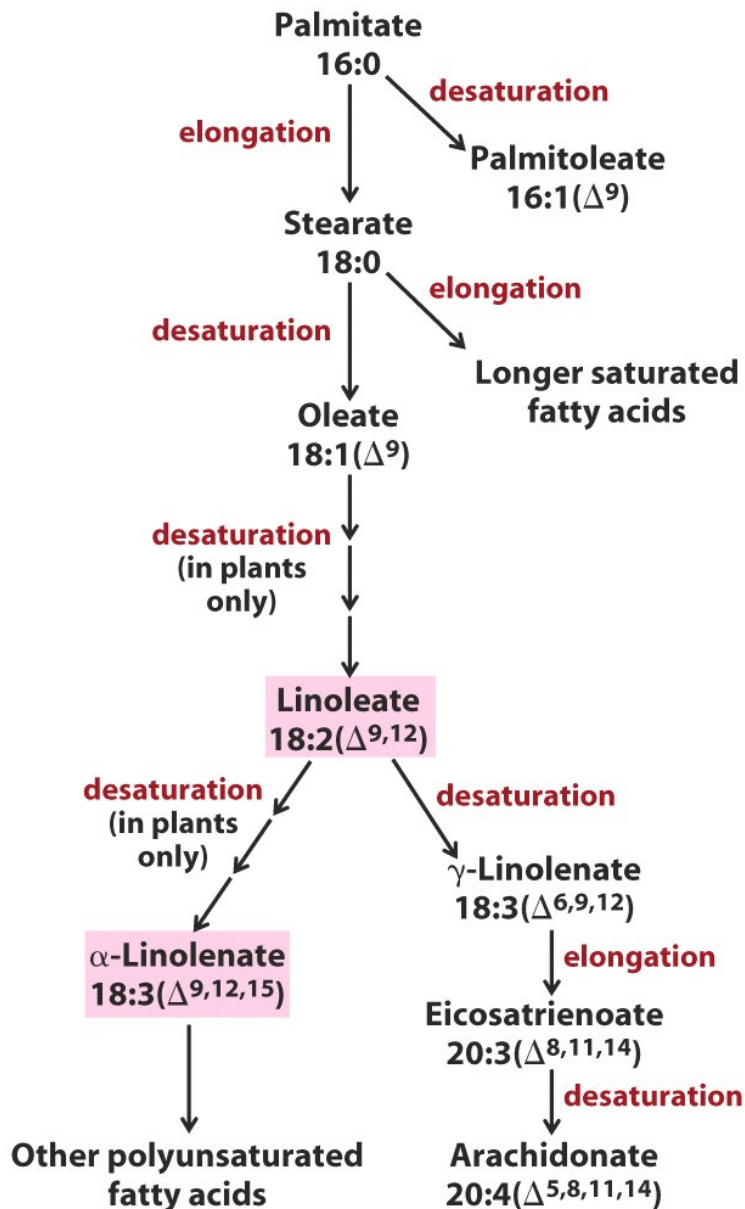
Sono utilizzate vie metaboliche diverse con diversa localizzazione subcellulare

Sistema di allungamento: reticolo endoplasmatico liscio e mitocondri

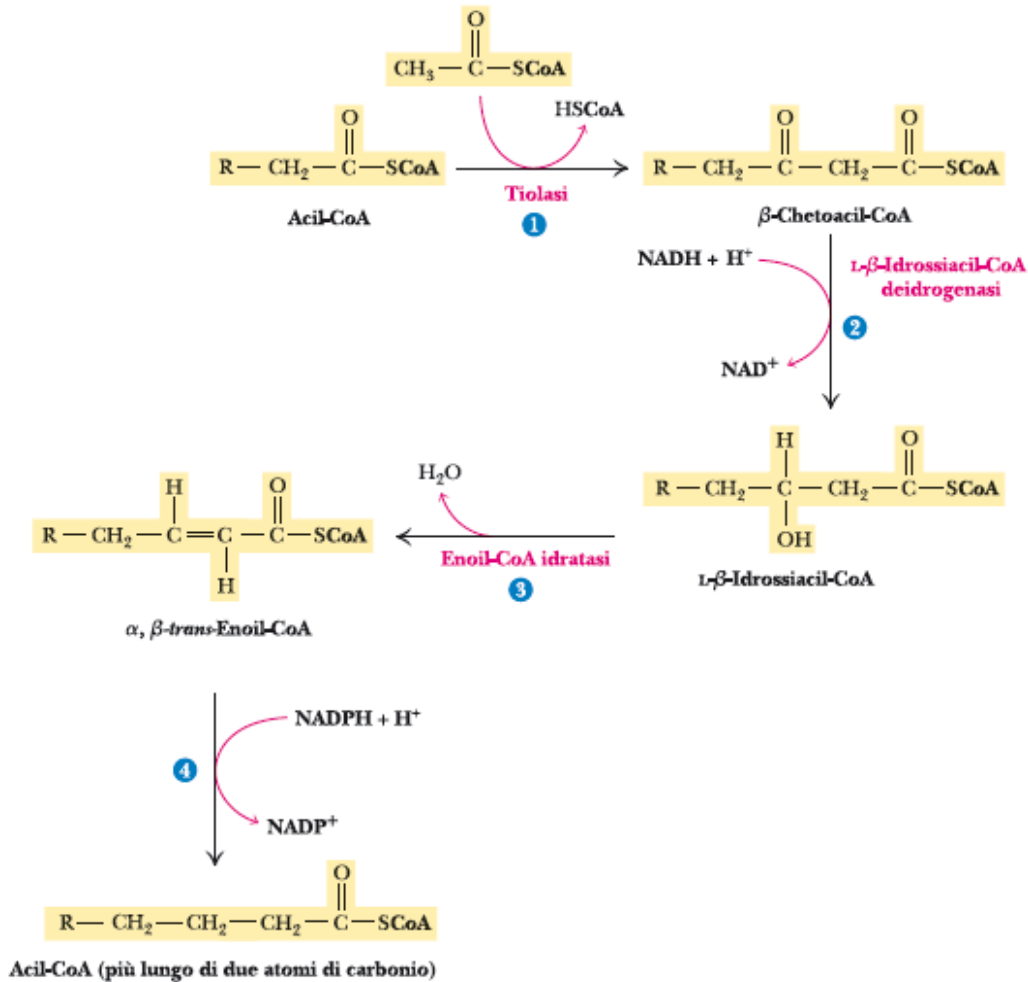
Insaturazione (desaturasi): reticolo endoplasmatico liscio

Le desaturasi dei mammiferi possono introdurre solo un doppio legame in Δ^9
Ulteriori doppi legami sono introdotti solo dalle desaturasi delle piante

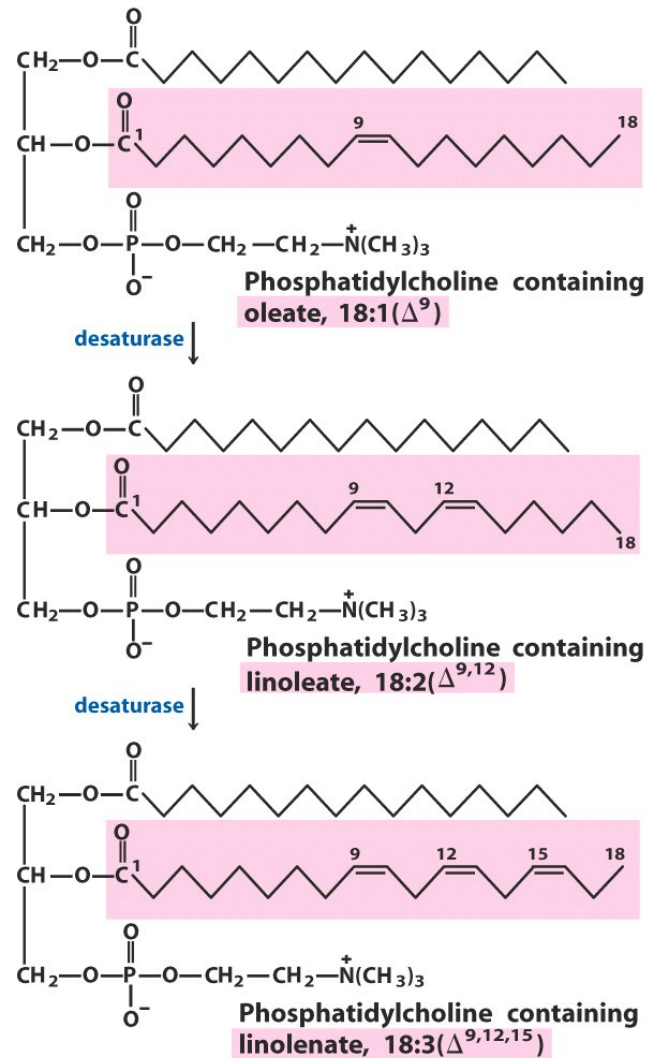
Per questo motivo gli acidi linoleico e linolenico sono essenziali



Sistema di allungamento dei mitocondri

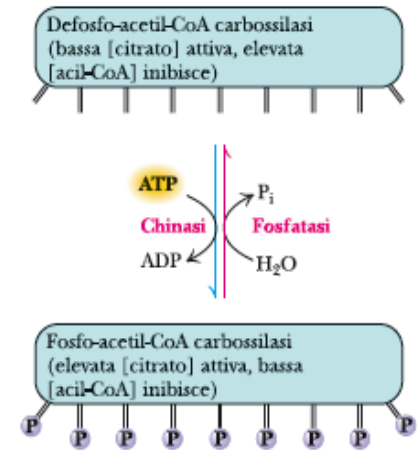
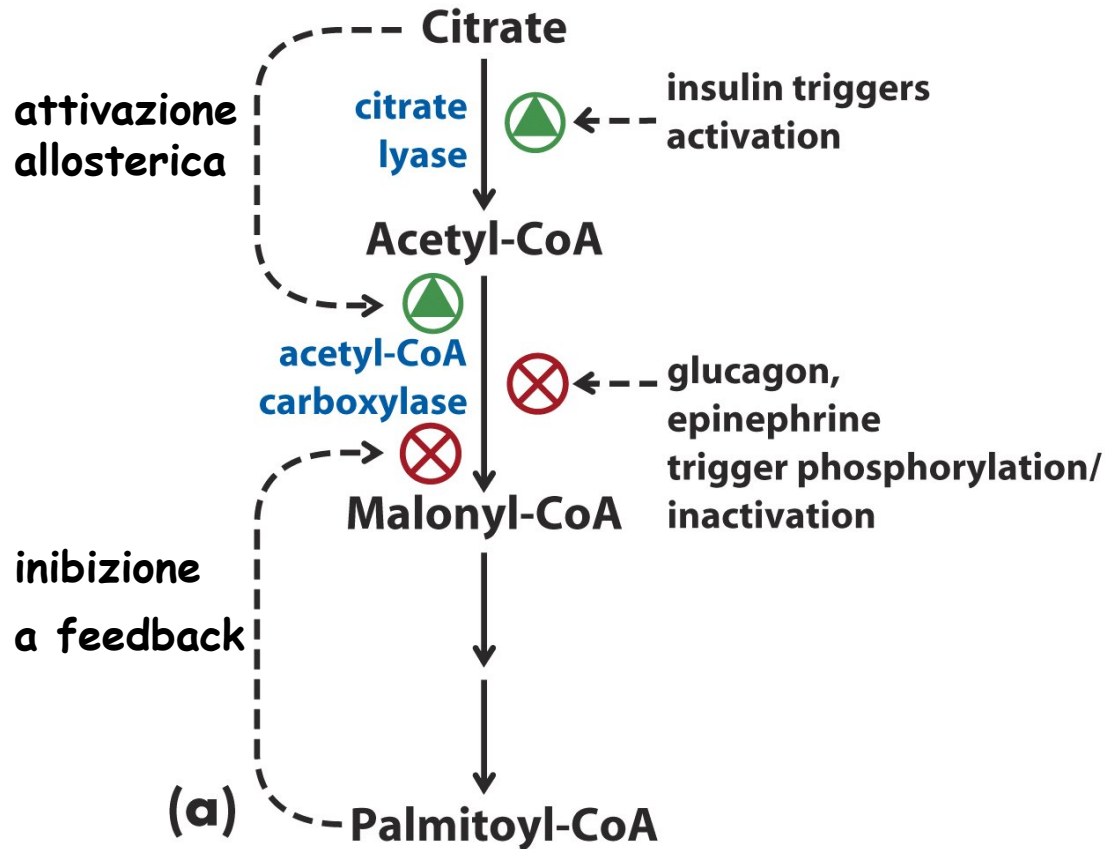


Le desaturasi delle piante possono introdurre doppi legami in C_{12} e C_{15}
Non agiscono sugli acidi grassi liberi, ma su un fosfolipide.

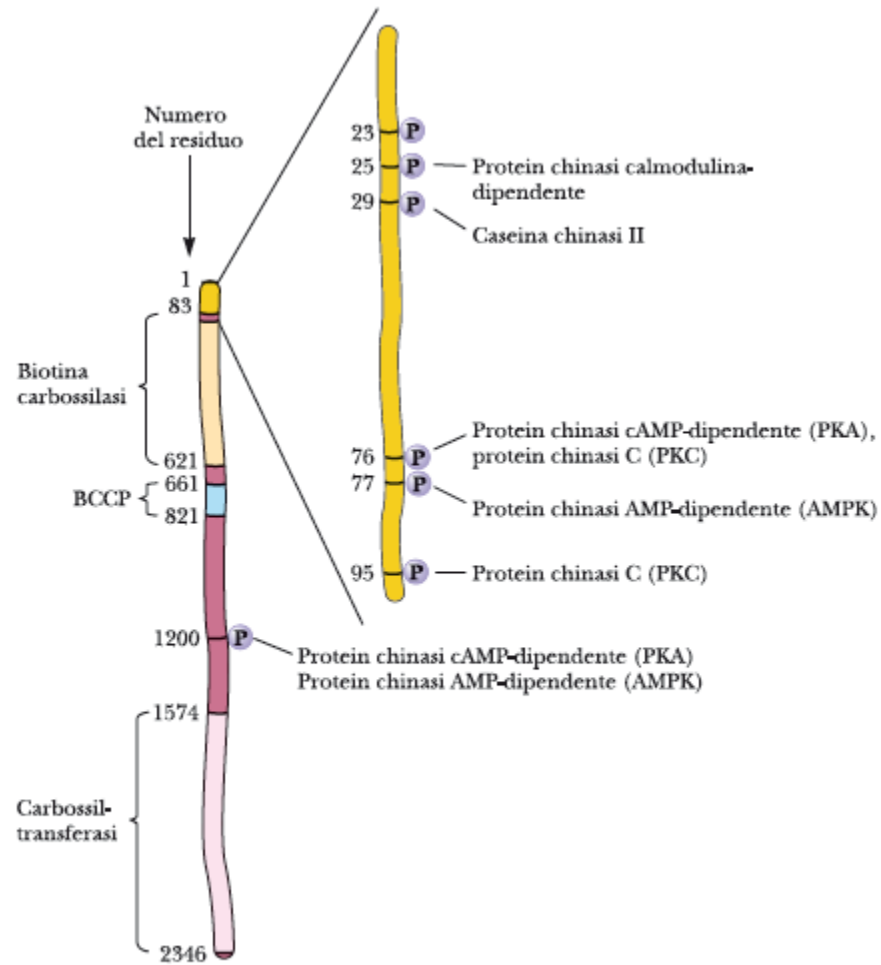


Regolazione della sintesi degli acidi grassi

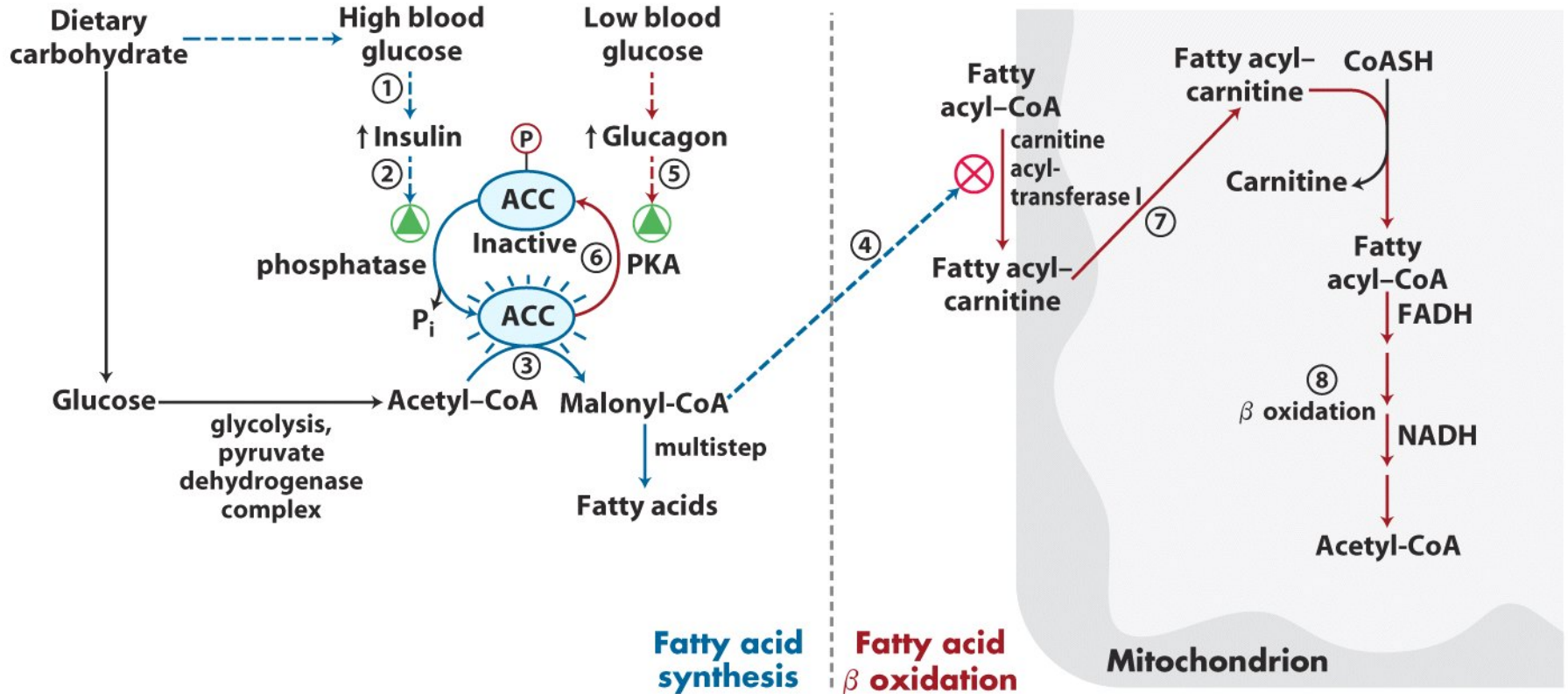
La reazione catalizzata da AcetilCoA carbossilasi è la tappa limitante la velocità della biosintesi ed è un sito di regolazione metabolica



Siti di fosforilazione di ACC



Regolazione coordinata di sintesi e degradazione degli acidi grassi



Basse concentrazioni ematiche di glucosio promuovono anche (via glucagone) la rimozione degli acidi grassi dalle riserve attraverso la stimolazione della lipasi ormone sensibile

