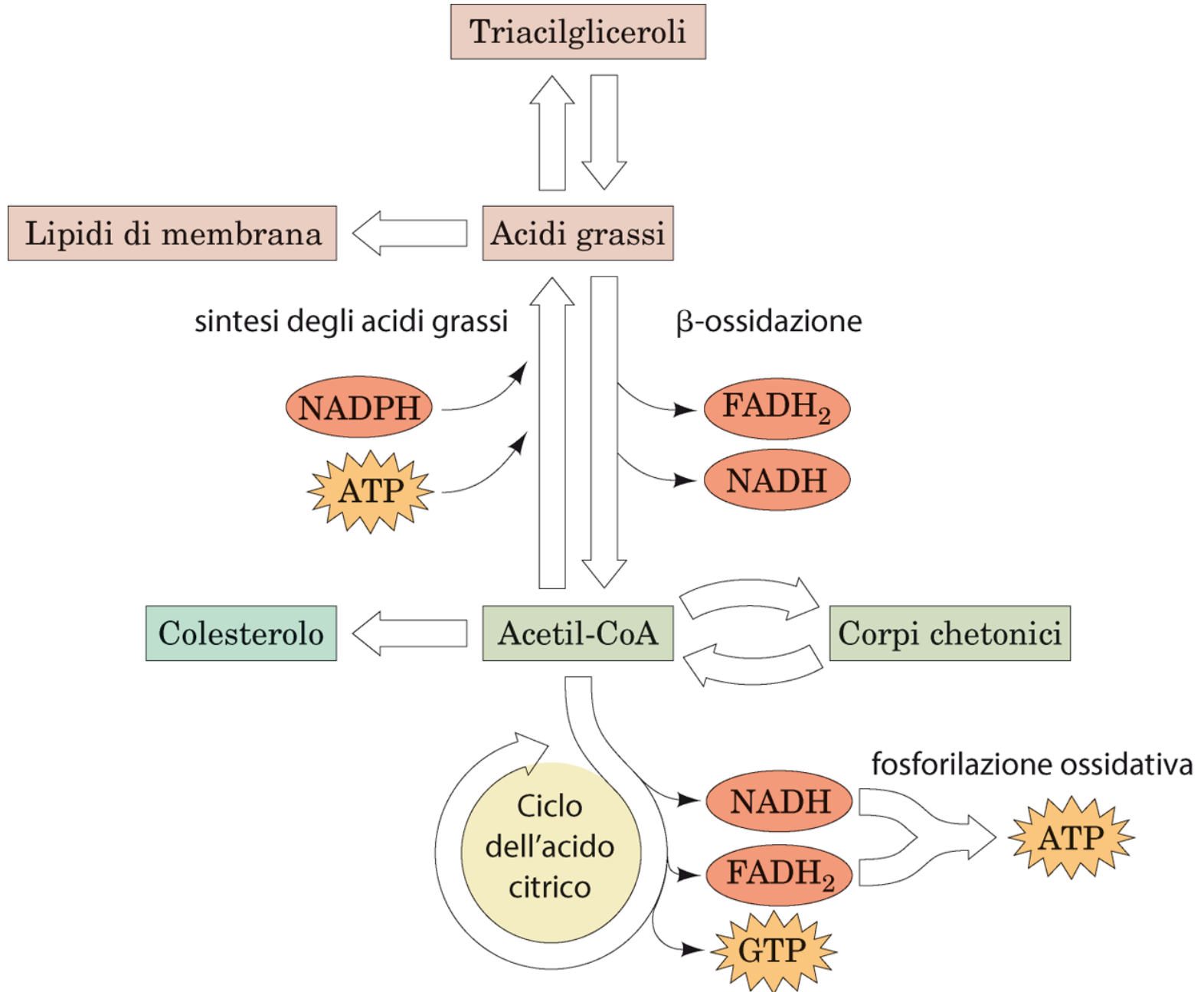


Biosintesi degli acidi grassi (acido palmitico)

Concetti chiave

- La sintesi degli acidi grassi è massima quando i carboidrati sono abbondanti e i livelli di acidi grassi sono invece bassi. La concentrazione di citrato nel citosol è il regolatore a breve termine più importante della sintesi degli acidi grassi. Il citrato stimola l'acetil-CoA carbossilasi

Schema riassuntivo

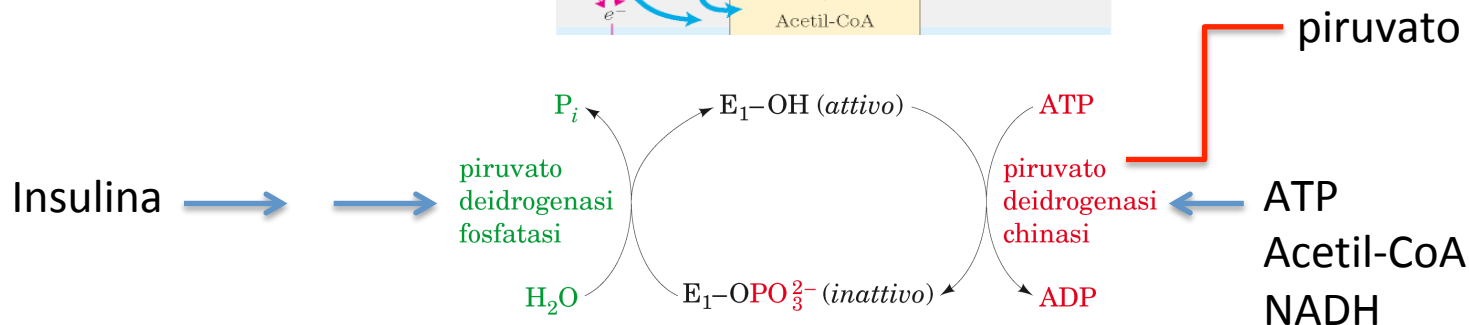
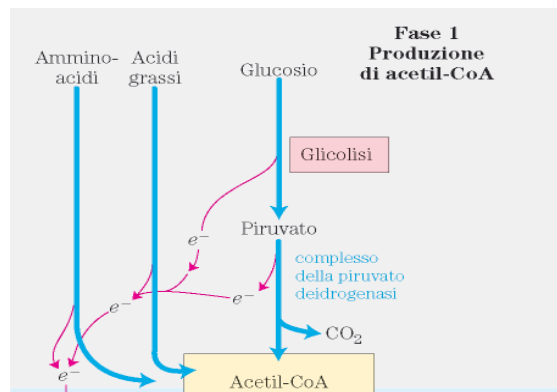


La biosintesi degli acidi grassi

Concetti chiave

- La biosintesi degli acidi grassi è una via dispendiosa dal punto di vista energetico ed è particolarmente attiva nel fegato, negli adipociti e nella ghiandola mammaria.
- Il sistema di trasporto degli acidi tricarbossilici trasferisce acetil-CoA nel citosol per la sintesi degli acidi grassi.
- La sintesi degli acidi grassi inizia con la carbossilazione dell'acetil-CoA che genera malonil-CoA.
- L'**acido grasso sintasi** catalizza sette reazioni e allunga un acido grasso di due atomi di carbonio alla volta (utilizzando ATP e 2 NADPH per ogni ciclo di allungamento).
- I triacilgliceroli sono sintetizzati a partire da glicerolo e acidi grassi.

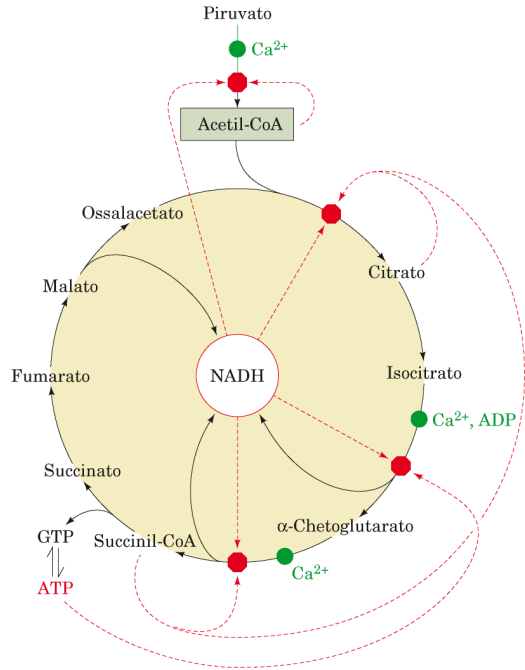
Regolazione della piruvato deidrogenasi (PDH) nel fegato: scelta tra biosintesi degli acidi grassi e quella del glucosio



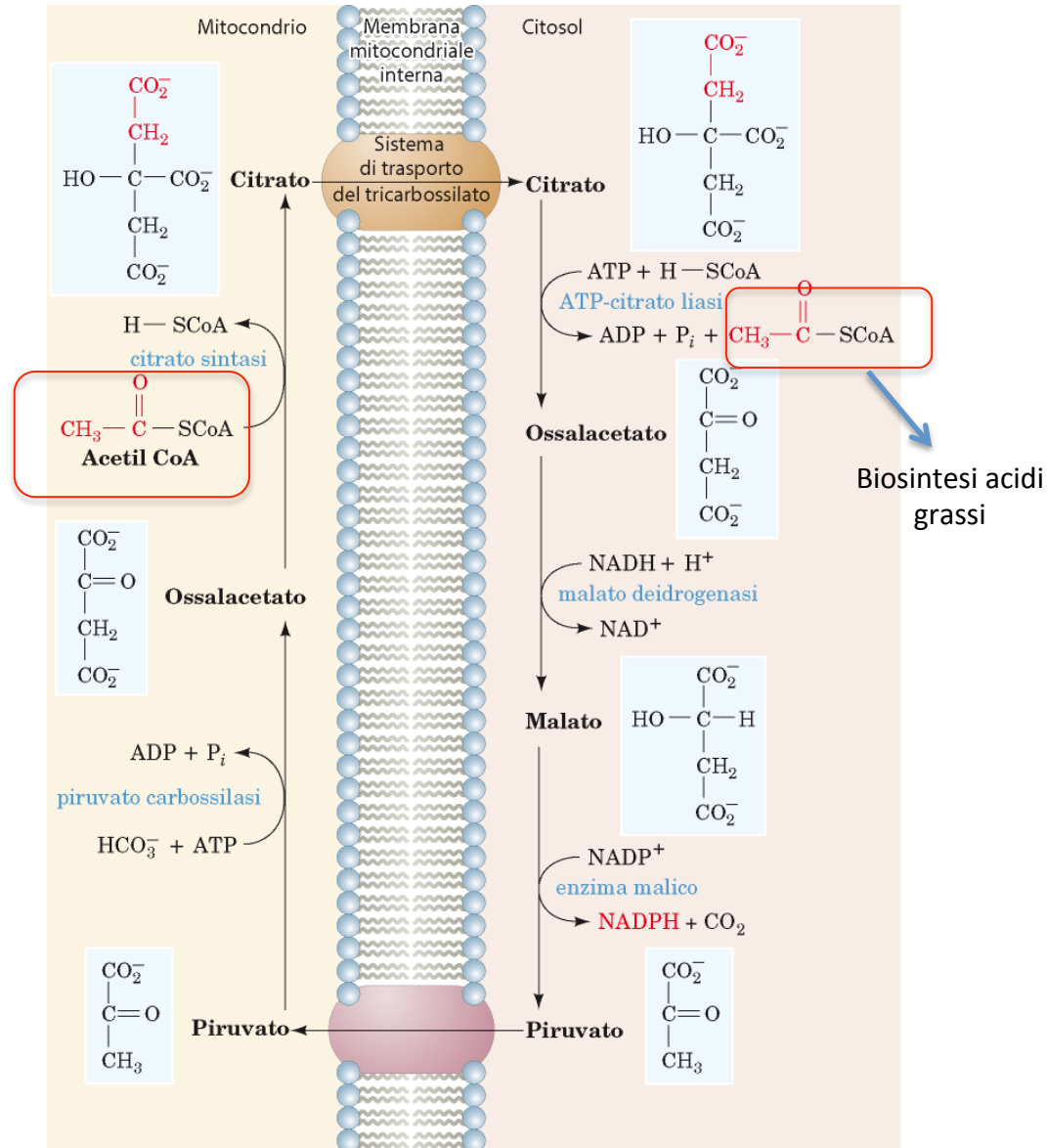
Dopo un pasto ricco in carboidrati (o proteine), l'insulina attiva la PDH (E1) favorendo la sua defosforilazione. Anche il piruvato proveniente dalla glicolisi attiva la PDH inibendo la **piruvato deidrogenasi (PDH) chinasi**. Il combinato disposto di questi due effetti stimola la trasformazione di piruvato ad acetil-CoA. In condizioni di alta carica energetica, l'acetil-CoA viene esportato all'esterno del mitocondrio sotto forma di citrato per essere usato nella **biosintesi degli acidi grassi**.

Al contrario, nel digiuno, il **catabolismo degli acidi grassi** nel fegato è particolarmente attivo, aumentando nei mitocondri la concentrazione di NADH, ATP e acetil-CoA. Questi tre composti, stimolando la **PDH chinasi**, causano l'inibizione della PDH e limitano l'entrata irreversibile del piruvato nel ciclo di Krebs. Il piruvato proveniente dal lattato del sangue, o dall'alanina dei muscoli, viene così dirottato verso la **gluconeogenesi**.

Il sistema di trasporto degli acidi tricarbossilici



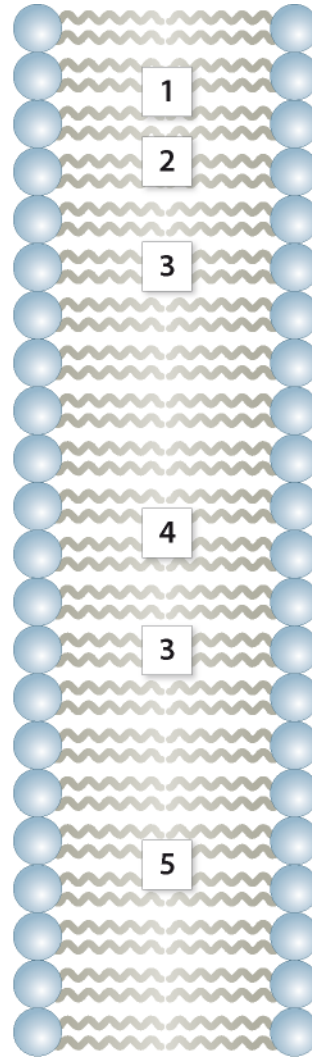
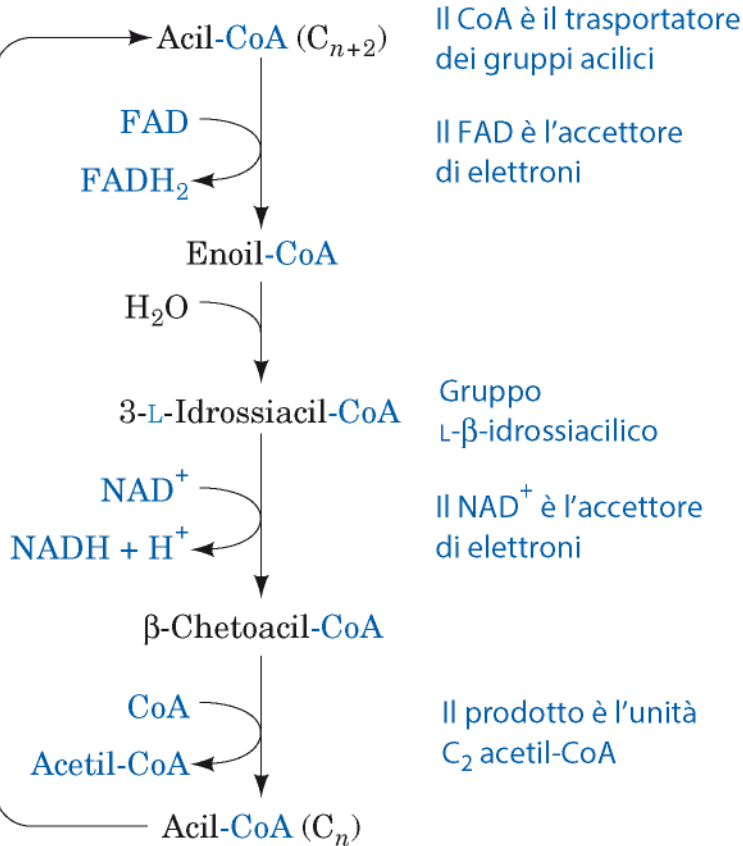
Dopo un **pasto ricco in carboidrati**, nel fegato ATP e NADH (e NADPH) aumentano per effetto del catabolismo del glucosio indotto dall'insulina. L'insulina aumenta l'attività della **PDH**, portando ad un aumento di acetil-CoA (dal catabolismo del glucosio). L'aumento di NADH e ATP inibisce il ciclo di Krebs, causando accumulo di citrato nel mitocondrio. Ciò favorisce l'esportazione di **unità acetile attivate** nel citoplasma attraverso il sistema di trasporto del citrato (che richiede consumo di ATP nel caso serva anche la produzione netta di **NADPH** da parte dell'**enzima malico**). Il citrato citosolico attiva inoltre allostericamente l'**acetil-CoA carbossilasi** stimolando la sintesi di acidi grassi.



Confronto tra β -ossidazione e biosintesi degli acidi grassi

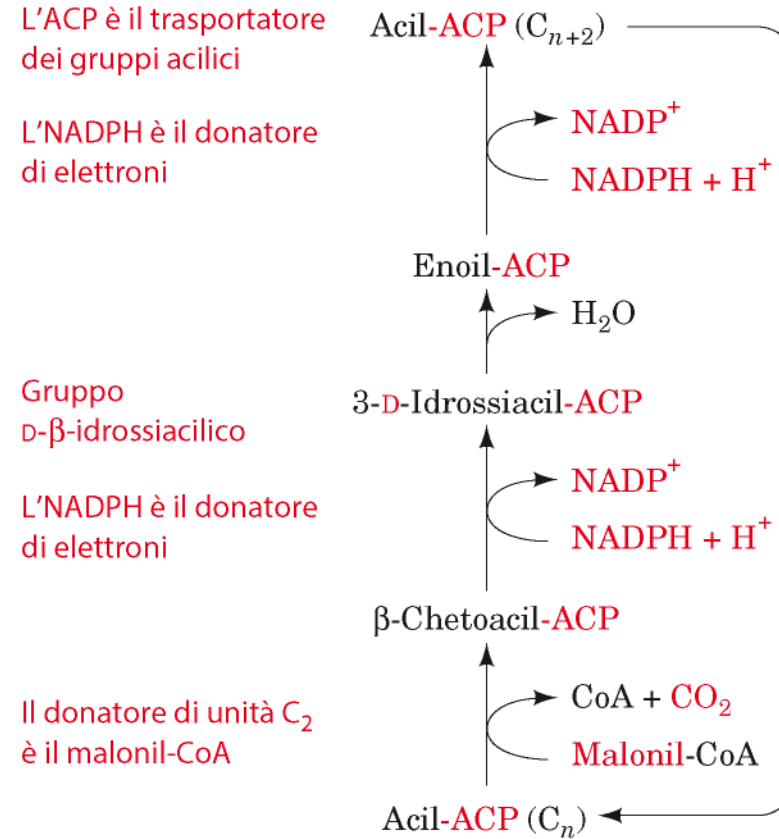
β -Ossidazione

Avviene nel mitocondrio

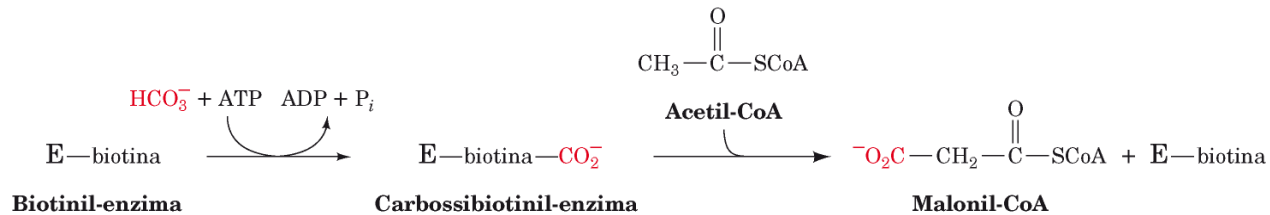


Biosintesi

Avviene nel citoplasma



Reazione catalizzata dall'acetil-CoA carbossilasi (ACC)



La carbossilazione dell'acetil-CoA a malonil-CoA, da parte della **acetil-CoA carbossilasi (ACC)**, è la reazione irreversibile (segnapasso) della sintesi degli acidi grassi. L'ACC è regolata allostericamente da citrato (effettore positivo) e palmitato (effettore negativo, prodotto finale della via), covalentemente tramite fosforilazione-defosforilazione (glucagone e insulina) e per regolazione dell'espressione genica (differenti regimi dietetici: p.e., digiuno, pasto ricco in carboidrati, pasto ricco in lipidi).