

## La biosintesi degli acidi grassi avviene nel citosol ed è catalizzata da un complesso multienzimatico

La biosintesi degli acidi grassi è un processo costoso dal punto di vista energetico che richiede una via metabolica diversa dalla β-ossidazione percorsa a ritroso. Essa presenta le seguenti caratteristiche:

- si verifica nel citosol (soprattutto in cellule epatiche, del tessuto adiposo e della ghiandola mammaria prima e dopo il parto)
- può essere descritta come una serie ciclica di reazioni catalizzate da un complesso multienzimatico
- utilizza come molecola di partenza l'acetil CoA
- richiede la presenza di potere riducente fornito da molecole di NADPH + H<sup>+</sup>
- tutti gli intermedi della via sono legati alla *proteina trasportatrice di acili*

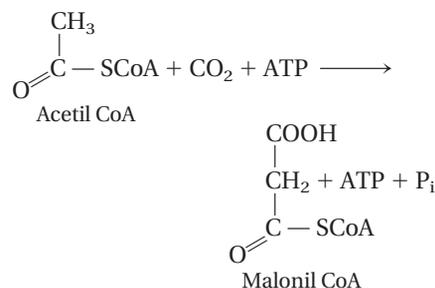
L'acetil CoA è un intermedio chiave del metabolismo: esso è il prodotto comune del catabolismo di carboidrati, lipidi e amminoacidi; a partire da questa molecola, oltre agli acidi grassi vengono sintetizzati colesterolo e corpi chetonici, mentre essa viene degradata nel ciclo dell'acido citrico, una delle vie ossidative terminali localizzate entro i mitocondri. L'acetil CoA utilizzato per la biosintesi degli acidi grassi proviene principalmente dal piruvato prodotto nel catabolismo degli zuccheri (e in minor misura degli amminoacidi). Il piruvato penetra nel mitocondrio attraverso un sistema di trasporto di membrana che lo scambia con il citrato; qui, attraverso una reazione *irreversibile* di decarbossilazione ossidativa catalizzata dalla *piruvato deidrogenasi*, viene trasformato in acetil CoA (vedi la scheda 9.2 «La piruvato deidrogenasi è strettamente controllata»). Dunque, grazie alla decarbossilazione ossidativa del piruvato, i carboidrati possono essere convertiti in grassi per quella frazione di acetil CoA da essi prodotto che non viene completamente ossidato a CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O. Invece, a causa dell'irreversibilità della reazione, l'acetil CoA, e dunque gli acidi grassi, non possono trasformarsi in piruvato e quindi, attraverso la gluconeogenesi, in glucosio.

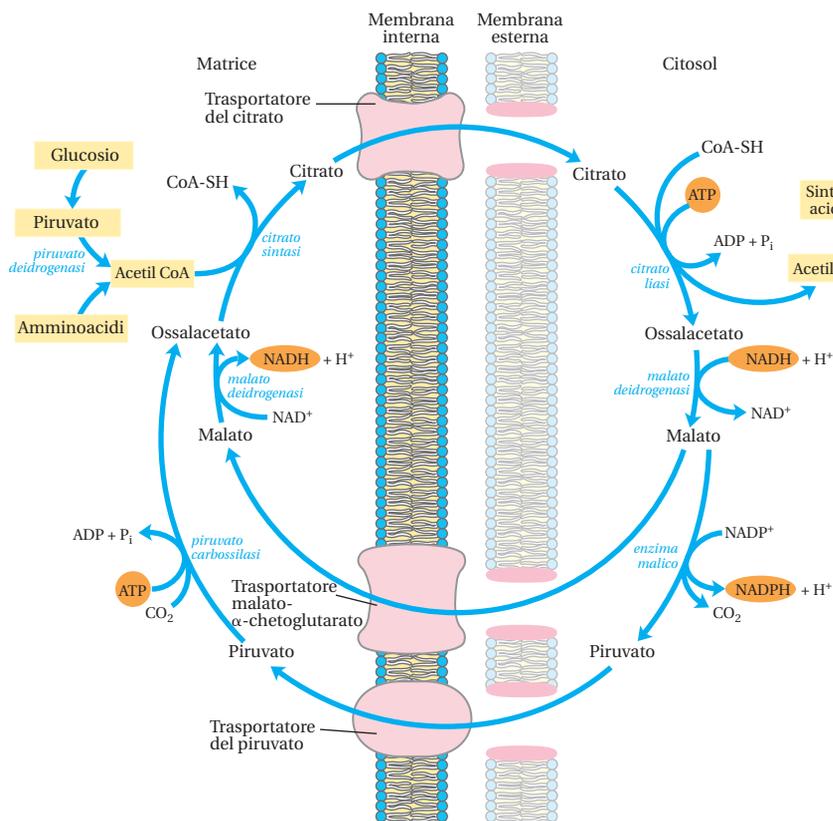
Come ricordato in precedenza, la maggior parte dell'acetil CoA cellulare viene prodotto nei mitocondri la cui membrana interna è impermeabile a questa molecola

(come a tutte le molecole contenenti nucleotidi dell'adenina); si pone pertanto il problema di come l'acetil CoA può uscire dai mitocondri per essere utilizzato nella biosintesi degli acidi grassi (e del colesterolo), che ha localizzazione citosolica. L'acetil CoA non fuoriesce dai mitocondri come tale, ma sotto forma di un derivato, il **citrato**, prodotto dalla reazione tra acetil CoA e ossalacetato catalizzata dalla *citrato sintasi* nel ciclo dell'acido citrico, una via metabolica del metabolismo ossidativo terminale; i livelli intracellulari di acido citrico sono un segnale dello stato energetico complessivo della cellula che regola anche il metabolismo del glucosio. Attraverso il trasportatore che lo scambia con il piruvato, l'acido citrico attraversa la membrana mitocondriale interna e passa nel citosol (**figura 1** a pagina seguente). Qui un enzima, la *citrato liasi*, scinde il citrato rigenerando acetil CoA e ossalacetato con il consumo di ATP. La reazione complessiva è tale che si accompagna anche al trasferimento di atomi di idrogeno dal NADH al NADP<sup>+</sup>. Il NADPH + H<sup>+</sup> così prodotto è necessario alla via biosintetica.

Questo complesso di reazioni si verifica solo quando la cellula dispone di un eccesso di energia metabolica, sotto forma di citrato e di ATP, da depositare in molecole di acidi grassi neosintetizzate deviando verso il citosol una frazione dell'acetil CoA disponibile nei mitocondri.

La maggior parte dell'acetil CoA non viene utilizzato nella biosintesi degli acidi grassi come tale, ma come **malonil CoA**; questo è un derivato «attivato» dell'acetil CoA prodotto in una reazione di carbossilazione catalizzata dall'*acetil CoA carbossilasi*, il principale enzima regolatore dell'intera via, che utilizza come coenzima la biotina, una vitamina del gruppo B, e richiede il consumo di una molecola di ATP:



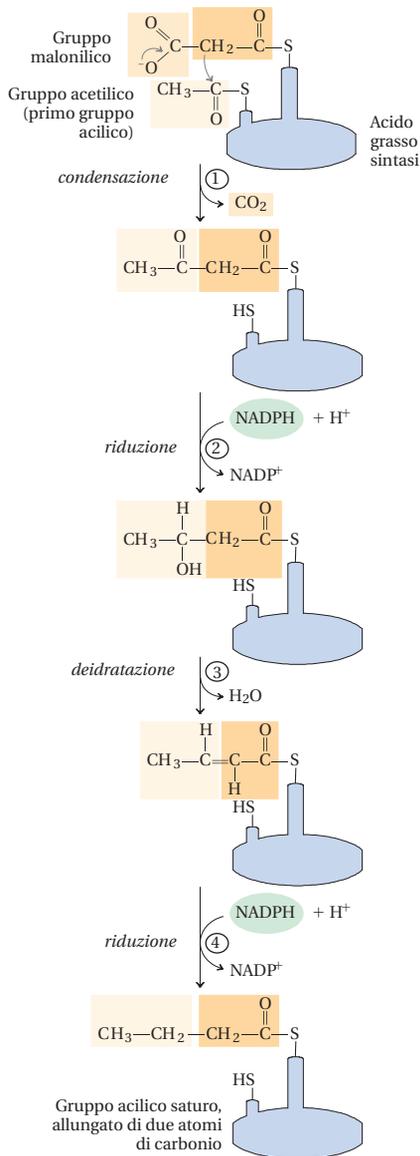


**Figura 1** Il trasporto del citrato per scambio con il piruvato attraverso la membrana mitocondriale interna realizza la traslocazione dell'acetil CoA e si accompagna alla produzione di  $\text{NADPH} + \text{H}^+$ .

Negli animali la biosintesi degli acidi grassi è catalizzata da sette proteine strettamente associate in una singola unità, un *complesso multienzimatico* noto come **acido grasso sintasi**. Come nella  $\beta$ -ossidazione, anche nella biosintesi degli acidi grassi si verifica la ripetizione ciclica di una serie di reazioni che costruiscono la molecola dell'acido grasso a partire da unità elementari di malonil CoA che a ogni ciclo si aggiungono al prodotto del ciclo precedente, determinandone la crescita in lunghezza di un segmento pari a una unità bicarboniosa. L'acetile iniziale, così come ogni gruppo acile prodotto da un ciclo di reazioni, si trova legato a un gruppo  $-\text{SH}$  di una delle subunità del complesso, la *proteina condensante*, mentre ogni successivo gruppo malonile e i vari intermedi della via restano legati al gruppo SH di un altro componente del complesso multienzimatico, la *proteina*

*trasportatrice di acili* (ACP). Pertanto in ciascun ciclo di allungamento si realizza lo spostamento della catena di acido grasso in via di sintesi avanti e indietro tra l'ACP e la proteina condensante (figura 2 a pagina seguente).

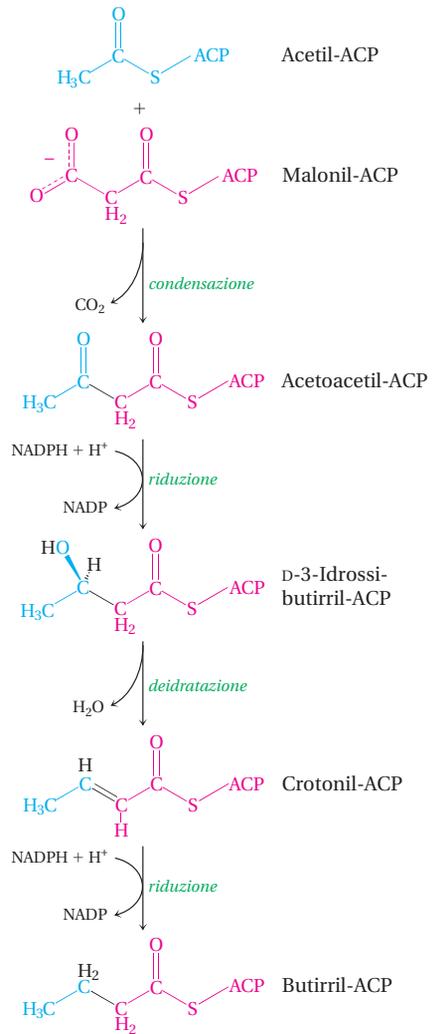
La *prima reazione* della via è una *condensazione* tra acetil-ACP e malonil-ACP che produce una molecola di acetoacetil-ACP con liberazione di  $\text{CO}_2$  e del gruppo  $-\text{SH}$  della proteina condensante. Le successive reazioni di riduzione avvengono sul gruppo acile legato all'ACP. La *seconda reazione* è una *riduzione* NADPH-dipendente a gruppo ossidrilico del gruppo chetonico in posizione beta dell'acetoacetil-ACP con la formazione di beta-idrossibutiril-ACP. Nella *terza reazione* l'idrossiderivato così prodotto viene *deidratato* con formazione di un doppio legame  $\text{C}=\text{C}$  nel prodotto, il crotonil-ACP. La *quarta reazione* è un'altra *ri-*



**Figura 2** Nella sintesi di un acido grasso, il prodotto di ogni ciclo di reazioni si sposta continuamente tra il gruppo —SH dell'ACP e quello della proteina condensante.

duzione NADPH-dipendente del doppio legame del crotonil-ACP con formazione del prodotto del primo ciclo di reazioni, il butirril-ACP, contenente un acido grasso saturo a 4 atomi di carbonio (**figura 3**).

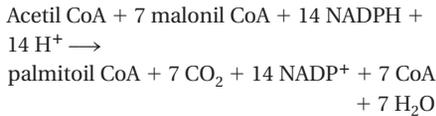
A questo punto può iniziare un secondo ciclo di reazioni: il gruppo butirrilico viene traslocato sul gruppo —SH della proteina condensante mentre l'ACP accoglie il se-



**Figura 3** Le reazioni della biosintesi degli acidi grassi.

condo gruppo malonile fornito dal malonil CoA. Il malonil-ACP condensa con il butirril-ACP legato alla proteina condensante e sul prodotto della reazione, legato all'ACP, avviene la stessa sequenza di reazioni vista in precedenza con la liberazione del gruppo —SH presente sulla proteina condensante e la formazione dell'acido grasso a 6 atomi di carbonio. La sintesi si arresta dopo sette cicli, quando è stata prodotta una molecola di palmitoil CoA (a 16 atomi di carbonio), che si stacca dal complesso enzimatico, mentre quest'ultimo così liberato può iniziare la biosintesi di una nuova molecola di acido grasso.

La stechiometria del processo, che può essere così riassunta:



ci dice che la biosintesi degli acidi grassi richiede l'abbondante presenza di molecole di NADPH, fornite in parte dal trasferimento dell'acetil CoA dai mitocondri al citosol e in parte dalla via dell'esoso monofosfato. Il risultato di tutto questo è che, in presenza di quantità in eccesso di energia metabolica, l'organismo immagazzina quest'ultima trasformando carboidrati in lipidi attraverso la decarbossilazione dell'acido piruvico e la biosintesi degli acidi grassi.

L'*acido palmitico* prodotto nella biosintesi degli acidi grassi può essere successivamente modificato attraverso reazioni catalizzate da sistemi enzimatici localizzati sulle membrane del reticolo endoplasmatico liscio che portano al suo allungamento ad acido stearico e, in alcuni casi, all'introduzione di doppi legami. Questi non possono essere inseriti mai oltre l'atomo di car-

bonio in posizione 9; per questo l'organismo non può sintetizzare acidi grassi insaturi come l'acido linoleico e linolenico, che contengono doppi legami oltre il C9 (*acidi grassi essenziali*).

La regolazione della biosintesi degli acidi grassi si realizza attraverso un controllo positivo da parte del citrato e dell'acetil CoA e un controllo negativo da parte del prodotto finale della via, l'acido palmitico sull'acetil CoA carbossilasi; l'enzima viene anche regolato per fosforilazione/defosforilazione in risposta a stimoli ormonali. Per esempio, l'enzima in forma fosforilata prodotta in risposta a glucagone e adrenalina è inattivo mentre la forma defosforilata prodotta in risposta all'insulina è attiva. Inoltre il malonil CoA presente nel citosol *inibisce* la *carnitina aciltrasferasi I* impedendo che l'acido grasso appena sintetizzato sia immediatamente trasferito nel mitocondrio per essere degradato in quello che si configurerebbe come un *ciclo futile* che dissiperebbe energia. In queste condizioni, infatti, la cellula epatica deve esportare gli acidi grassi assemblati nelle molecole dei trigliceridi presenti all'interno delle VLDL.