

7. Ottobre

L'orologio circadiano, la dieta e la temperatura controllano l'omeostasi lipidica attraverso un trasportatore di metaboliti mitocondriali

*L'universo mi mette in imbarazzo e non posso pensare
che questo orologio non abbia il suo orologio.
Voltaire*

Premessa:

Gli adipociti termogenici bruni e beige (cellule adipose) possiedono una capacità di dispendio energetico eccezionalmente elevata. Questa attività è fondamentale per la difesa della temperatura corporea nei piccoli mammiferi ed è collegata alla salute cardiometabolica nell'uomo. Il dispendio energetico del tessuto adiposo termogenico segue un ritmo giornaliero regolato dall'orologio circadiano, aumentando al risveglio e diminuendo durante il sonno.

Tuttavia, questa attività può essere improvvisamente indotta in qualsiasi momento dall'esposizione al freddo o dall'ingestione di un pasto ad alta densità calorica e ricco di grassi. Il modo in cui il tessuto adiposo termogenico riesca a coniugare in modo fluido continuità ritmica e reattività acuta è una questione fondamentale dell'omeostasi energetica che è rimasta finora irrisolta.

Un team di ricercatori coordinati dal
**Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research,
University of Copenhagen,**



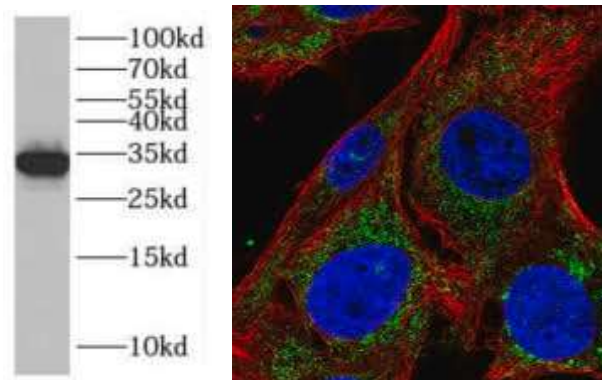
nel report

Karavaeva I et al.
**Mitochondrial carrier SLC25A34 links clock,
diet, and temperature control of interorganellar lipid cycling.**
bioRxiv [Preprint]. 2026 Jun 3:2026.05.30.724257.

si è proposto di comprendere come diversi segnali provenienti dall'orologio biologico, dalla temperatura ambientale e dalla dieta vengano integrati a livello molecolare negli adipociti per facilitare la regolazione sia anticipatoria che adattativa.

Combinando un'analisi imparziale dei modelli di legame al DNA, dell'espressione genica e dei livelli proteici nel tessuto adiposo termogenico di topi sottoposti a diverse perturbazioni circadiane, ambientali e dietetiche, è stato identificato il trasportatore orfano di metaboliti mitocondriali

SLC25A34



come punto di convergenza di tutti e tre i paradigmi fisiologici.

Analogamente all'attività termogenica del grasso, l'espressione *dell'mRNA di Slc25a34* ha mostrato un ritmo circadiano, mediato dai recettori nucleari REV-ERB α e REV-ERB β . I REV-ERB sono repressori trascrizionali dell'orologio circadiano che reclutano l'istone deacetilasi 3 sul promotore di **Slc25a34** durante il sonno per bloccare la trascrizione.

Quando gli animali si svegliano e la repressione circadiana dei REV-ERB viene meno, i recettori attivati dai proliferatori dei perossisomi α e γ (PPAR α e PPAR γ) sono in grado di legarsi al promotore di **Slc25a34** e ripristinare l'espressione.

Tuttavia, in qualsiasi momento, quando gli animali si trovano improvvisamente di fronte a un'esigenza imprevista di dispendio energetico degli adipociti, come l'esposizione a basse temperature o l'ingestione di un pasto ricco di lipidi, la repressione dei REV-ERB viene rapidamente superata e i PPAR vengono attivati da segnali lipolitici per aumentare i livelli di **SLC25A34**.

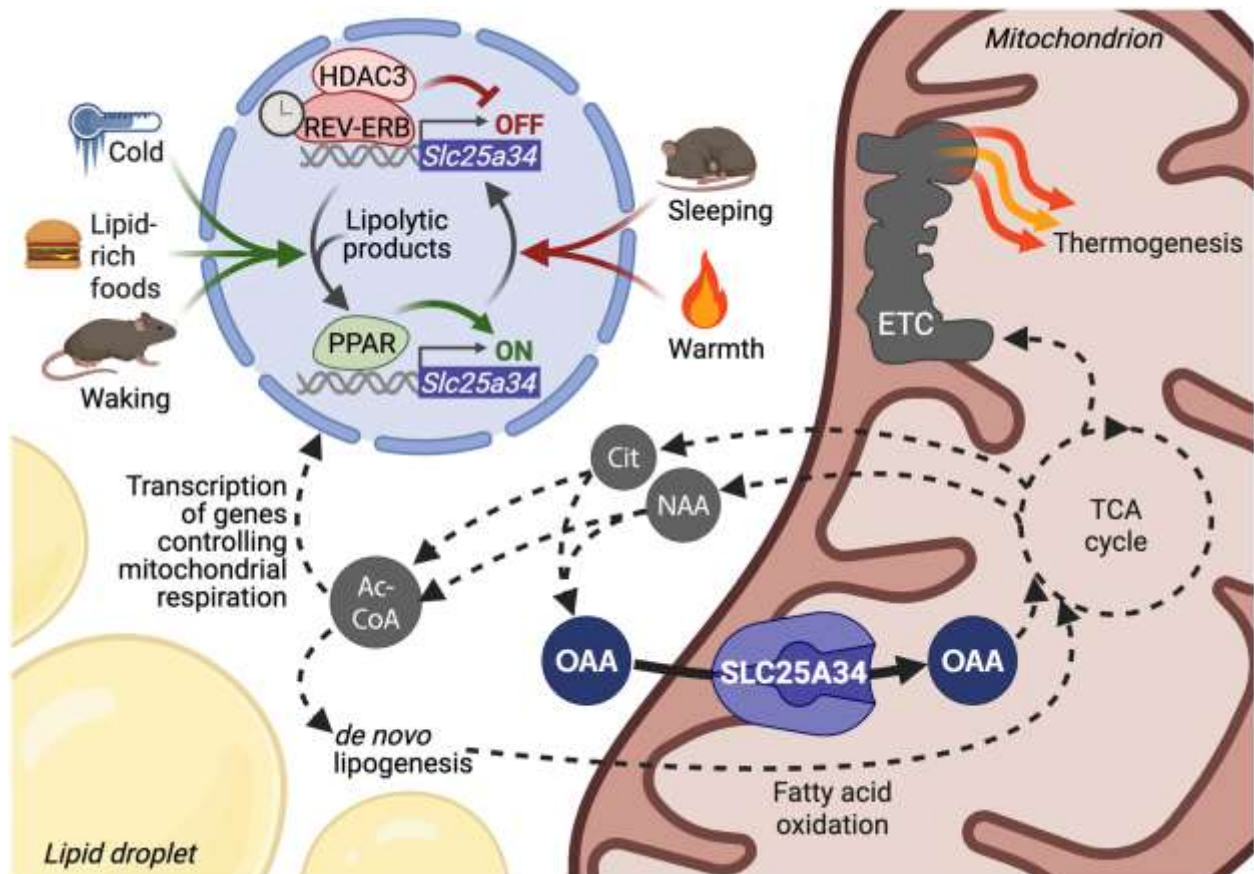
Quando il fabbisogno energetico viene soddisfatto, viene ristabilita la ritmicità di **Slc25a34** mediata da REV-ERB.

I dati biochimici e metabolici supportano un modello funzionale in cui **SLC25A34** trasporta l'ossalacetato nei mitocondri. In tal modo, **SLC25A34** contribuisce a mantenere un'elevata attività del ciclo degli acidi tricarbossilici (TCA), necessaria per alimentare il dispendio energetico negli adipociti termogenici.

La necessità di **SLC25A34** durante i periodi di elevata richiesta energetica deriva dal fatto che gli adipociti termogenici non solo ossidano gli acidi grassi nei mitocondri, ma sintetizzano simultaneamente anche lipidi nel citosol, un processo noto collettivamente come ciclo lipidico. La sintesi lipidica richiede la produzione continua di acetil-coenzima A (acetil-CoA) nel citosol, e le due principali vie metaboliche responsabili di questo pool di acetil-CoA generano anche ossalacetato come sottoprodotto, che deve poi essere trasportato nuovamente nei mitocondri.

L'aumento dell'acetil-CoA citosolico promuove inoltre la trascrizione dei geni legati alla respirazione mitocondriale. Pertanto, **SLC25A34** supporta entrambi i lati di questo ciclo autoalimentante in cui i lipidi vengono continuamente degradati e risintetizzati.

L'orologio circadiano, la dieta e la temperatura controllano l'omeostasi lipidica attraverso SLC25A34.



Durante il sonno, i REV-ERB reprimono *Slc25a34*. Dopo il risveglio, l'esposizione al freddo o pasti ricchi di lipidi, i PPAR inducono rapidamente l'espressione. Ipotizziamo che SLC25A34 importi ossalacetato (OAA) nei mitocondri per supportare l'ossidazione degli acidi grassi e la sintesi lipidica e massimizzare l'attività del ciclo di Krebs e della catena di trasporto degli elettroni (ETC). Cit, citrato; NAA, N -acetilaspartato. [Figura creata con BioRender.com]

Questi risultati identificano **SLC25A34** come un nodo molecolare che integra segnali circadiani, termici e dietetici e rivelano come l'attività termogenica del tessuto adiposo possa sostenere un ritmo circadiano pur rimanendo acutamente reattiva a improvvise richieste di energia. Questo meccanismo potrebbe offrire un nuovo punto di partenza per potenziare terapeutamente il dispendio energetico nelle malattie metaboliche.

Commento di BAEDEKER

Il metabolismo lipidico degli adipociti è coordinato dai ritmi circadiani, dalla dieta e dalla temperatura ambientale, ma non è ancora chiaro come questi diversi segnali vengano integrati a

livello molecolare. Il team ha dimostrato che questi segnali convergono sul trasportatore mitocondriale orfano SLC25A34 per orchestrare il ciclo dei lipidi. Durante la fase di sonno, l'orologio circadiano degli adipociti sopprime l'espressione di *Slc25a34* attraverso i repressori trascrizionali REV-ERB. L'ingresso nella fase attiva, l'assunzione di diete ricche di lipidi o l'esposizione al freddo aboliscono la repressione mediata da REV-ERB e i segnali lipolitici stimolano la trascrizione di *Slc25a34* attraverso i recettori attivati dai proliferatori dei perossisomi. Si ipotizza che SLC25A34 importi ossalacetato nei mitocondri, supportando duplicemente il ciclo dell'acido tricarbossilico e la produzione citosolica di acetil-coenzima A (acetil-CoA). L'aumento dell'acetil-CoA citosolico alimenta quindi la sintesi dei lipidi e promuove la trascrizione dei geni che potenziano l'ossidazione mitocondriale. Pertanto, SLC25A34 conferisce un controllo circadiano, dietetico e termico al metabolismo lipidico degli adipociti.

In sintesi la regolazione del metabolismo lipidico nei mitocondri degli adipociti richiede l'integrazione di informazioni relative all'ora del giorno provenienti dall'orologio circadiano, alla temperatura ambientale e alla disponibilità di nutrienti.

Gli input provenienti dall'orologio circadiano, dalle basse temperature e dalla dieta regolano tutti l'espressione di SLC25A34, consentendo il controllo della lipogenesi e della biogenesi mitocondriale, dell'ossidazione lipidica e della termogenesi.

