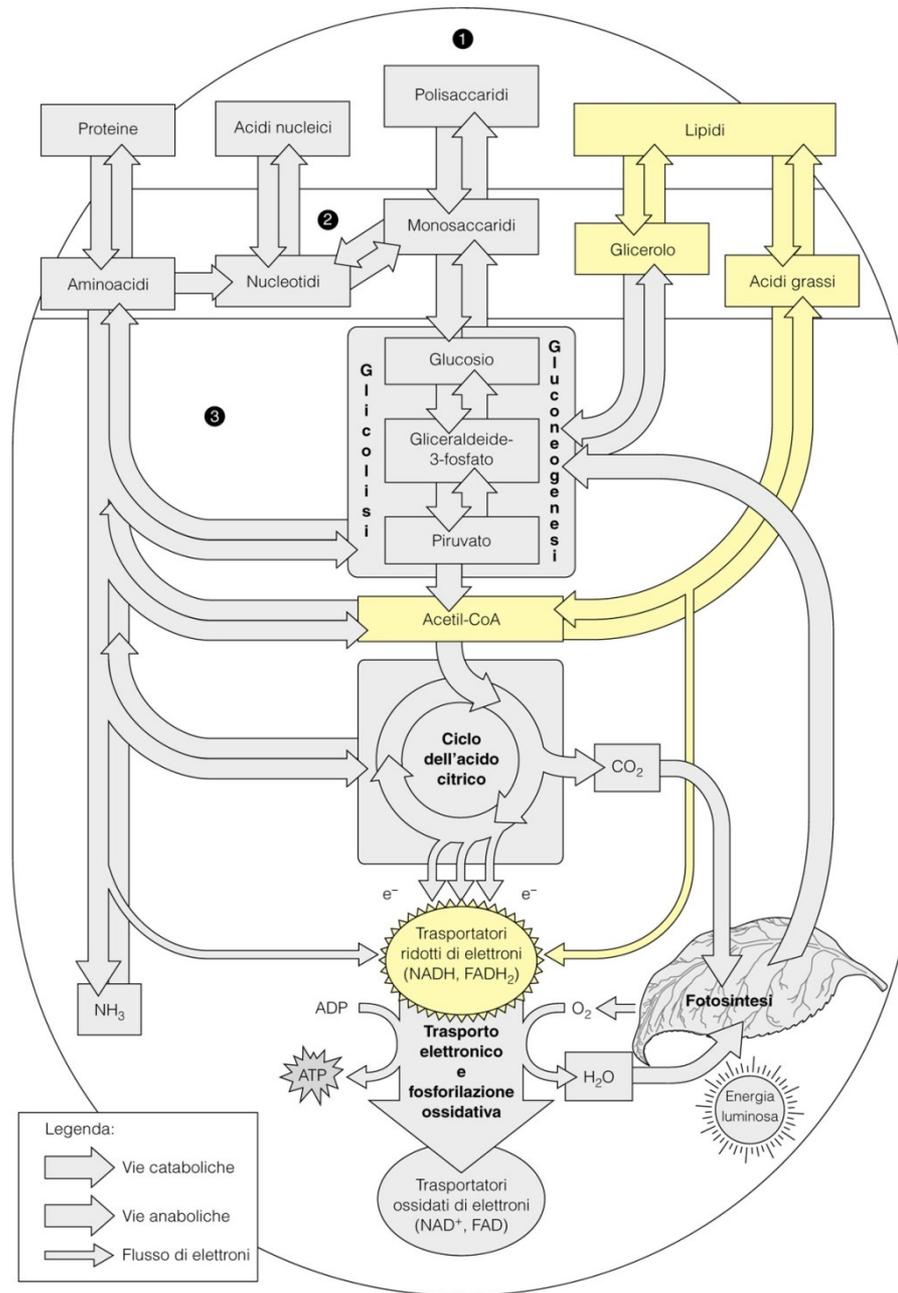


OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI



Legenda:
 ➡ Vie cataboliche
 ➡ Vie anaboliche
 ➡ Flusso di elettroni

Le cellule che ricavano energia dall'ossidazione degli acidi grassi li possono ottenere da 3 fonti:

- 1) I grassi della dieta (trasportati come chilomicroni)
- 2) I lipidi depositati nelle cellule adipose sotto forma di gocce insolubili e trasportati agli altri tessuti legati all'albumina sierica
- 3) Le lipoproteine plasmatiche. I lipidi sintetizzati in un organo (nel fegato, per esempio da carboidrati in eccesso) ed esportati in un altro (tessuto adiposo per la conservazione e altri tessuti per l'utilizzo). Corpi chetonici.

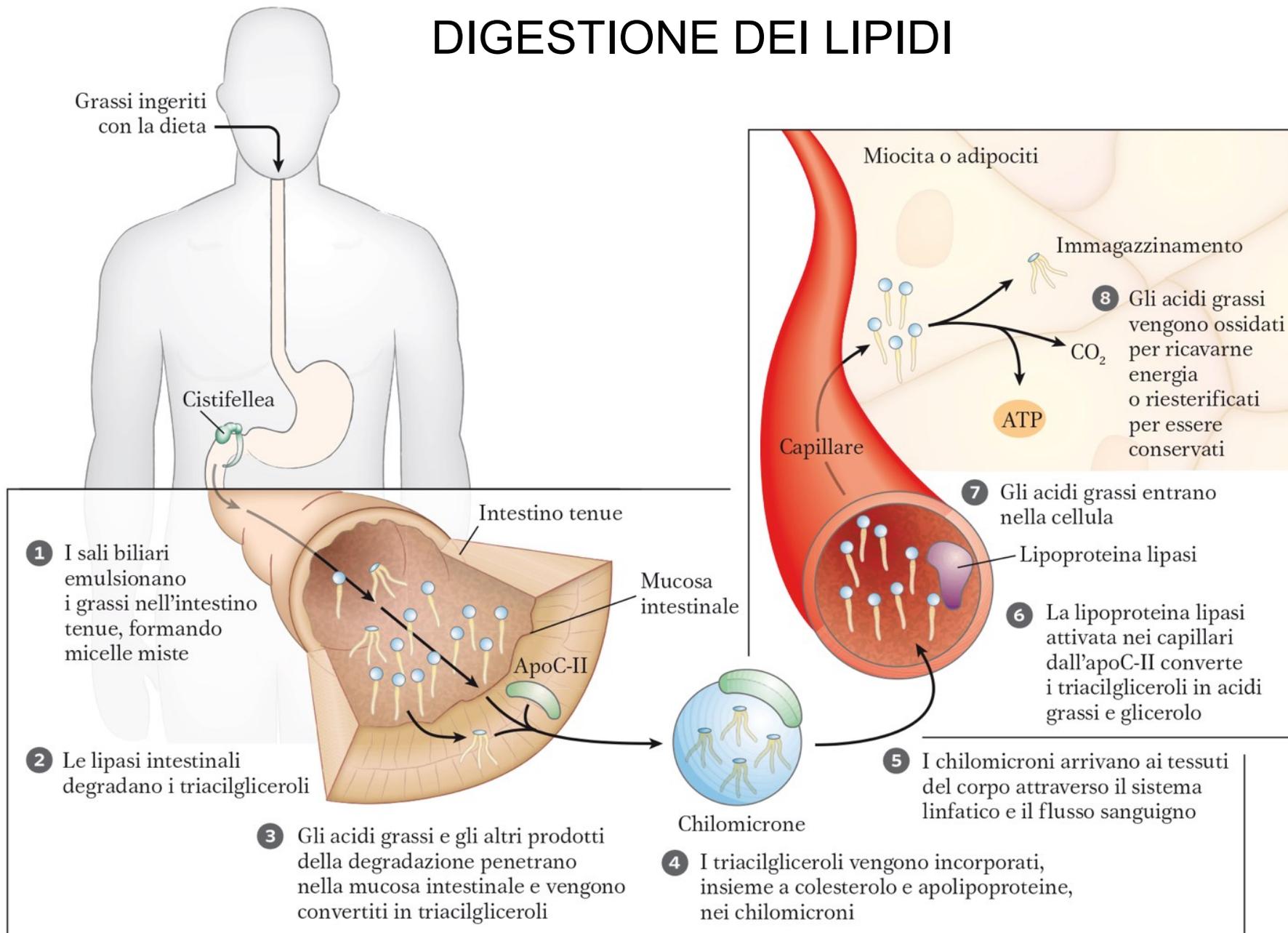
1) I GRASSI DELLA DIETA

Vengono convertiti da particelle di grasso macroscopico insolubile a micelle microscopiche. I sali biliari sono sintetizzati nel fegato (dal colesterolo), conservati nella colecisti e rilasciati nell'intestino tenue dopo un pasto ricco di grassi. Questi composti convertono i grassi della dieta in micelle composte da trigliceridi e sali biliari. Le lipasi intestinali (intestino tenue) degradano i trigliceridi in monogliceridi, digliceridi, ac. grassi e glicerolo. Questi composti diffondono nelle cellule epiteliali (int. tenue) dove vengono riconvertiti in trigliceridi, complessati con colesterolo e apolipoproteine a formare chilomicroni. Queste lipoproteine vengono riconosciute da recettori specifici posti sulle membrane cellulari.

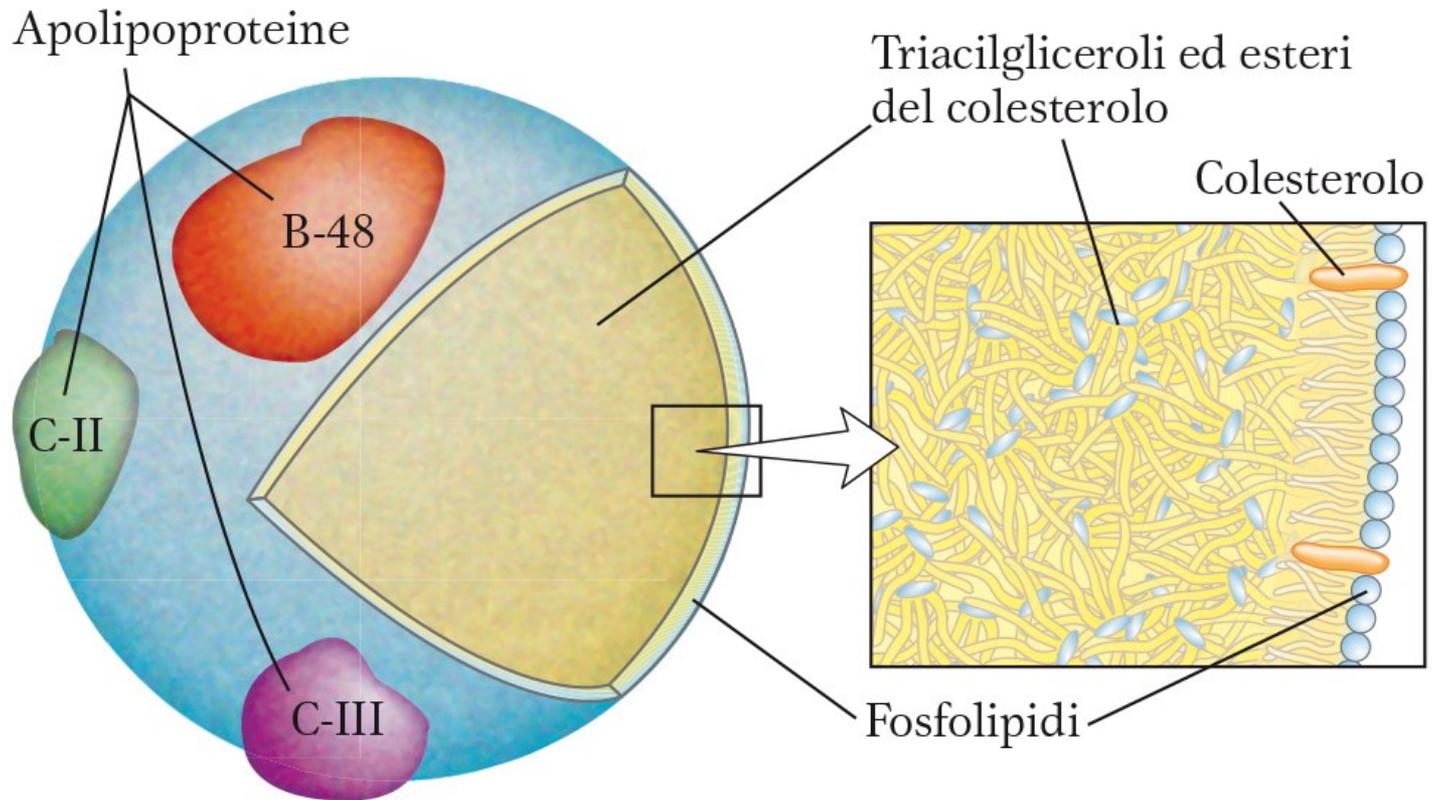
I chilomicroni, che contengono la proteina apoC-II, vanno al sistema linfatico, poi al sangue ed infine vengono assunti dal tessuto muscolare e da quello adiposo. Nei capillari di questi tessuti la apoC-II attiva una lipoproteina lipasi che idrolizza i trigliceridi ad ac. grassi e glicerolo. Questi ultimi entrano nelle cellule. Nel muscolo vengono utilizzati per produrre energia, nel tessuto adiposo vengono riesterificati a trigliceridi per essere conservati.

Quello che resta dei chilomicroni, passa dal sangue al fegato, dove sono assunti per endocitosi. Qui i trigliceridi vengono ossidati per produrre energia, oppure usati per la sintesi dei corpi chetonici. Quando la dieta contiene più grassi di quelli necessari, essi vengono convertiti nel fegato in trigliceridi che vengono legati a specifiche proteine per formare le VLDL (very low density lipoprotein). Esse vengono poi trasportate al tessuto adiposo dove i trigliceridi sono immagazzinati.

DIGESTIONE DEI LIPIDI



STRUTTURA MOLECOLARE DI UN CHILOMICRONE

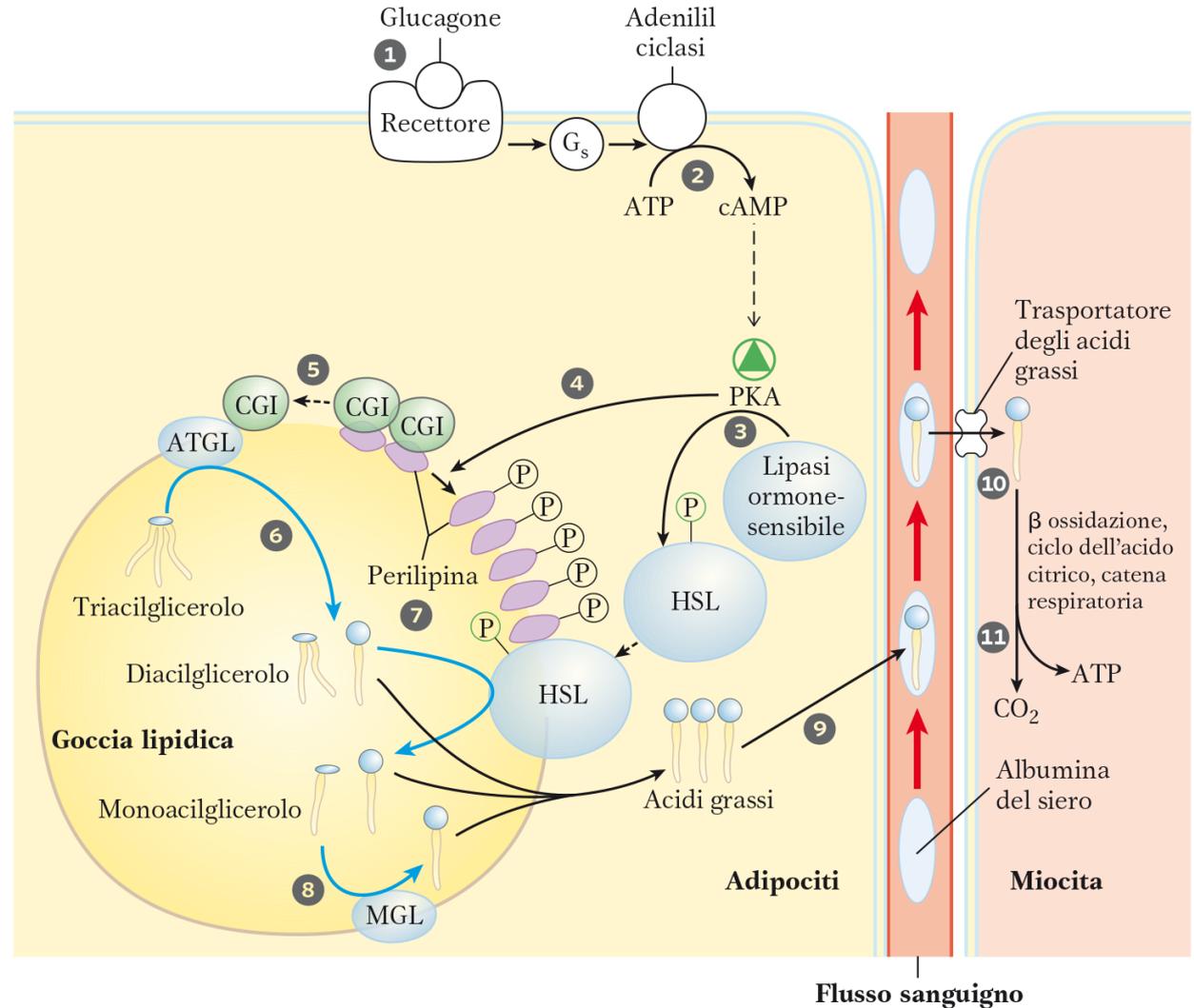


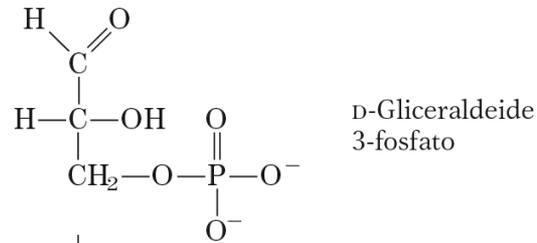
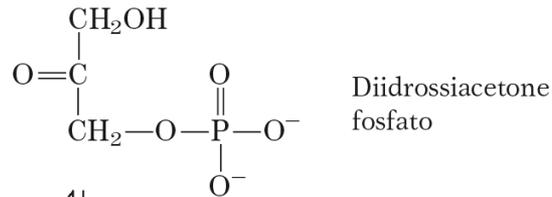
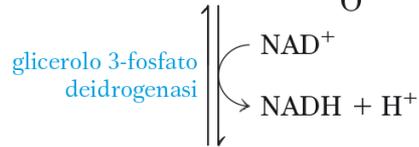
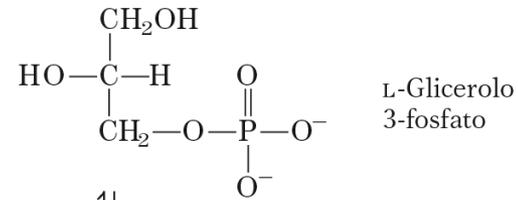
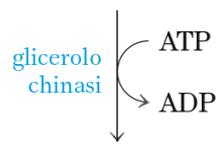
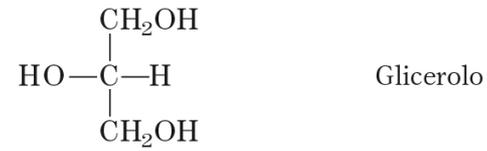
2) MOBILIZZAZIONE DELLE RISERVE DI TRIGLICERIDI

Quando gli ormoni segnalano una carenza di energia metabolica, i trigliceridi del tessuto adiposo vengono mobilizzati e trasportati a quei tessuti (muscolo, cuore, e corteccia surrenale) in cui possono essere ossidati per la produzione di energia. Adrenalina e glucagone, secreti in risposta a [Glc] ematica bassa, attivano l'enzima adenilato ciclasi della membrana degli adipociti. Viene prodotto cAMP, che a sua volta attiva PKA. La PKA mediante fosforilazione attiva la perilipina e la lipasi ormone-sensibile. La fosforilazione della perilipina consente l'accesso della lipasi ormone-sensibile alla goccia lipidica, dove idrolizza i trigliceridi. Gli acidi grassi rilasciati passano nel sangue, si associano all'albumina e così sono trasportati agli altri tessuti. Si dissociano poi dalla proteina ed entrano nelle cellule. Il glicerolo rilasciato dalla lipasi entra nella via glicolitica.

2) Mobilizzazione dei trigliceridi dal tessuto adiposo

Perilipina:
proteina che riveste le gocce lipidiche nelle cellule adipose e ne impedisce la mobilizzazione





↓

Glicolisi

3) LIPOPROTEINE PLASMATICHE

I trigliceridi sintetizzati nel fegato vengono trasportati agli altri organi sotto forma di lipoproteine. Le lipoproteine sono aggregati costituiti da: proteine (apolipoproteine), trigliceridi, colesterolo, esteri del colesterolo e fosfolipidi.

Combinazioni diverse di lipidi e proteine generano particelle diverse: VLDL, LDL, HDL.

Apolipoproteine: attivatori enzimatici o si legano a recettori specifici presenti sulle membrane.

VLDL e HDL prevalentemente assemblate nel fegato e secrete nel circolo sanguigno.

Rimanenze dei chilomicroni e HDL mature assunte dal fegato attraverso recettori specifici.

3) LIPOPROTEINE PLASMATICHE

VLDL: il fegato rilascia in circolo i lipidi destinati ai tessuti periferici che li usano per esigenze strutturali ed energetiche o di deposito.

VLDL mature secrete mediante esocitosi. I trigliceridi delle VLDL circolanti sono idrolizzati dalla lipoproteina lipasi presente sulla superficie delle cellule endoteliali dei capillari. La rimozione dei trigliceridi converte le VLDL in LDL (colesterolo).

LDL rimosse dal circolo e assunte da tessuti extraepatici mediante endocitosi mediata dal recettore. LDL in eccesso assunte dal fegato attraverso l'interazione con un recettore specifico.

[LDL]>> nel plasma, a causa di un difetto dei meccanismi di assunzione da parte delle cellule, fattore di rischio per l'insorgenza dell'aterosclerosi e delle patologie cardiovascolari.

3) LIPOPROTEINE PLASMATICHE

HDL mature acquisiscono il colesterolo interagendo con un trasportatore del colesterolo, e lo trasferiscono al fegato. HDL mature rimuovono quindi l'eccesso di colesterolo dai tessuti extraepatici e lo trasferiscono al fegato.

Questo processo, trasporto inverso del colesterolo, contribuisce all'omeostasi del colesterolo e diminuisce il rischio di formazione di placche aterosclerotiche all'interno della parete dei vasi sanguigni.

La maggior parte del colesterolo che rientra nel fegato attraverso questo meccanismo è convertito in sali biliari.

Un altro modo di trasportare energia dal fegato agli altri tessuti è mediante il trasporto dei **corpi chetonici**.

OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI

Avviene nei mitocondri
acidi grassi dal citosol devono entrare nei mitocondri

L'ingresso avviene con l'intervento di 3 enzimi.

1) acil-CoA sintetasi (membrana mitocondriale esterna)



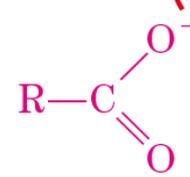
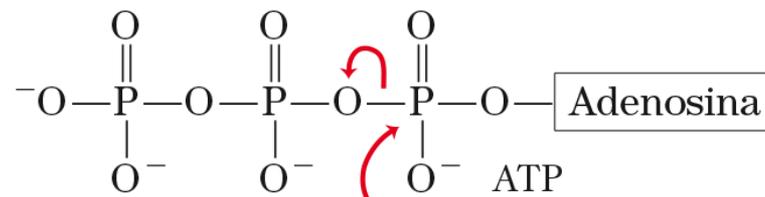
reazione accoppiata



Destino degli acil-SCoA:

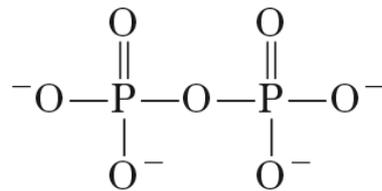
1) ossidati; 2) utilizzati per biosintesi

Reazione catalizzata dalla acil-CoA sintetasi



Acido grasso

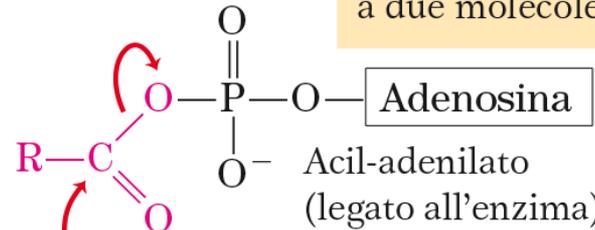
Lo ione carbossilato viene adenilato dall'ATP, per formare un acil-adenilato e il PP_i . Il PP_i viene immediatamente idrolizzato a due molecole di P_i .



pirofosfatasi inorganica



$\Delta G'^{\circ} = -19 \text{ kJ/mole}$

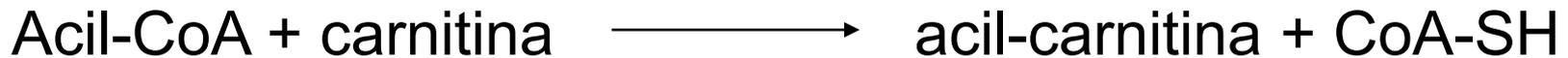


Il gruppo tiolico del coenzima A attacca l'acil-adenilato (un'anidride mista), spiazzando l'AMP e formando l'acil-CoA, un tioestere.

$\Delta G'^{\circ} = -15 \text{ kJ/mole}$
 (per il processo a due tappe)

2) carnitina aciltransferasi I

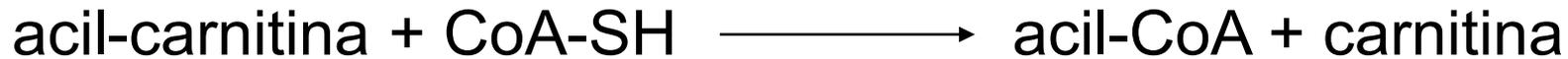
(membrana mitocondriale esterna)



Acil-carnitina passa attraverso la membrana mitocondriale interna nella matrice (trasportatore).

Enzima regolatore che controlla l'ingresso dei gruppi acile.

3) carnitina aciltransferasi II (superficie interna della membrana mitocondriale interna)



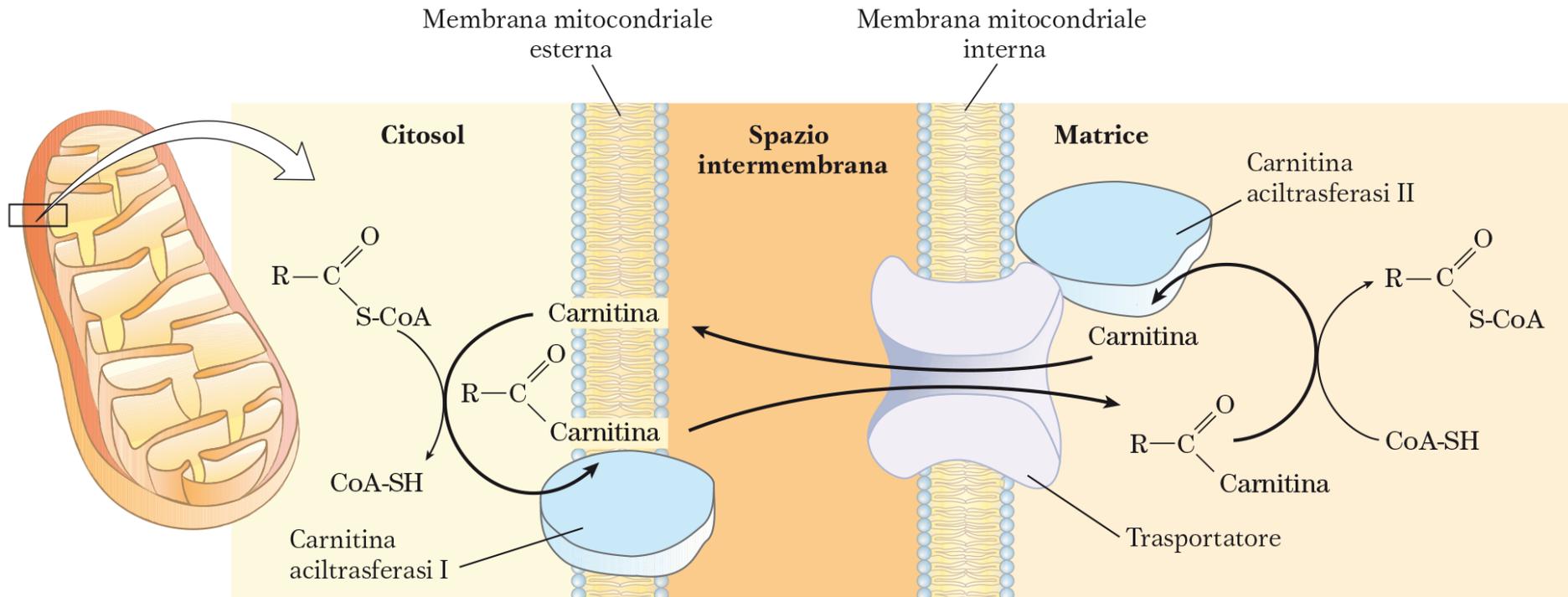
CoA citosolico viene mantenuto separato da quello mitocondriale perchè hanno funzioni diverse.

CoA mitocondriale: degradazione ossidativa di piruvato, acidi grassi e alcuni amminoacidi

CoA citosolico: biosintesi acidi grassi

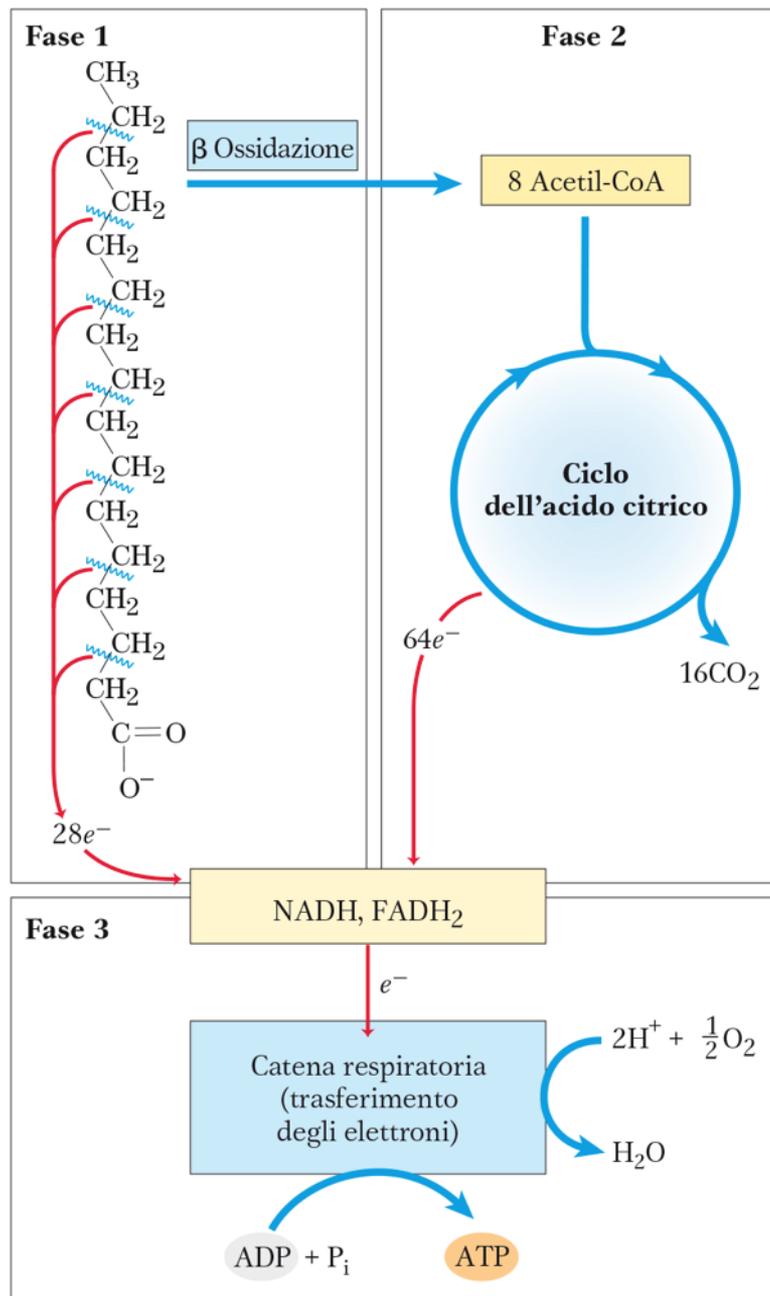
Anche NAD è mantenuto separato

Ingresso degli acidi grassi nei mitocondri attraverso il trasportatore acil-carnitina/carnitina

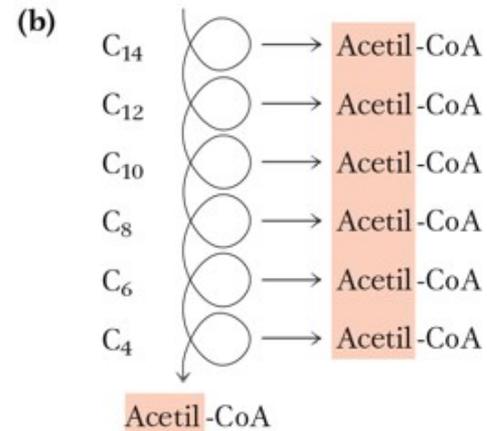
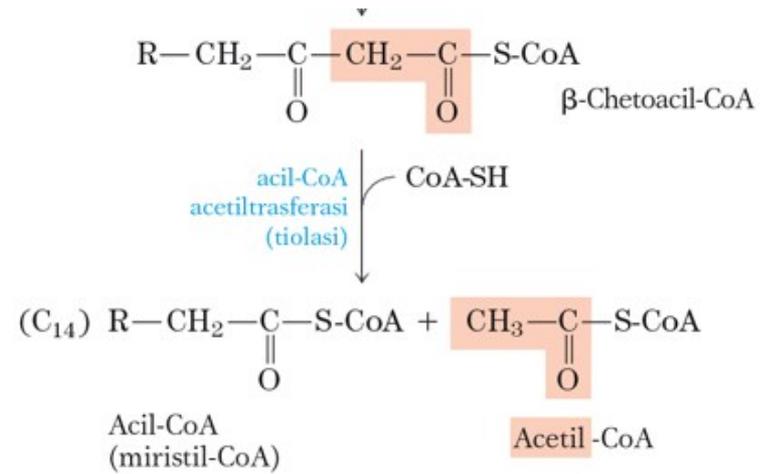
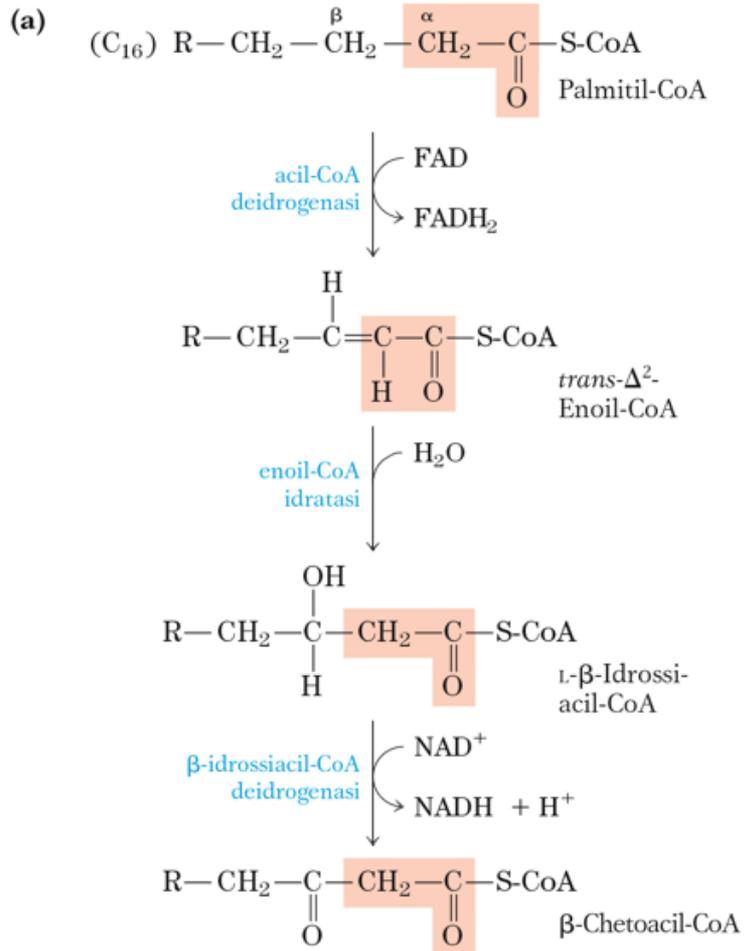


OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI

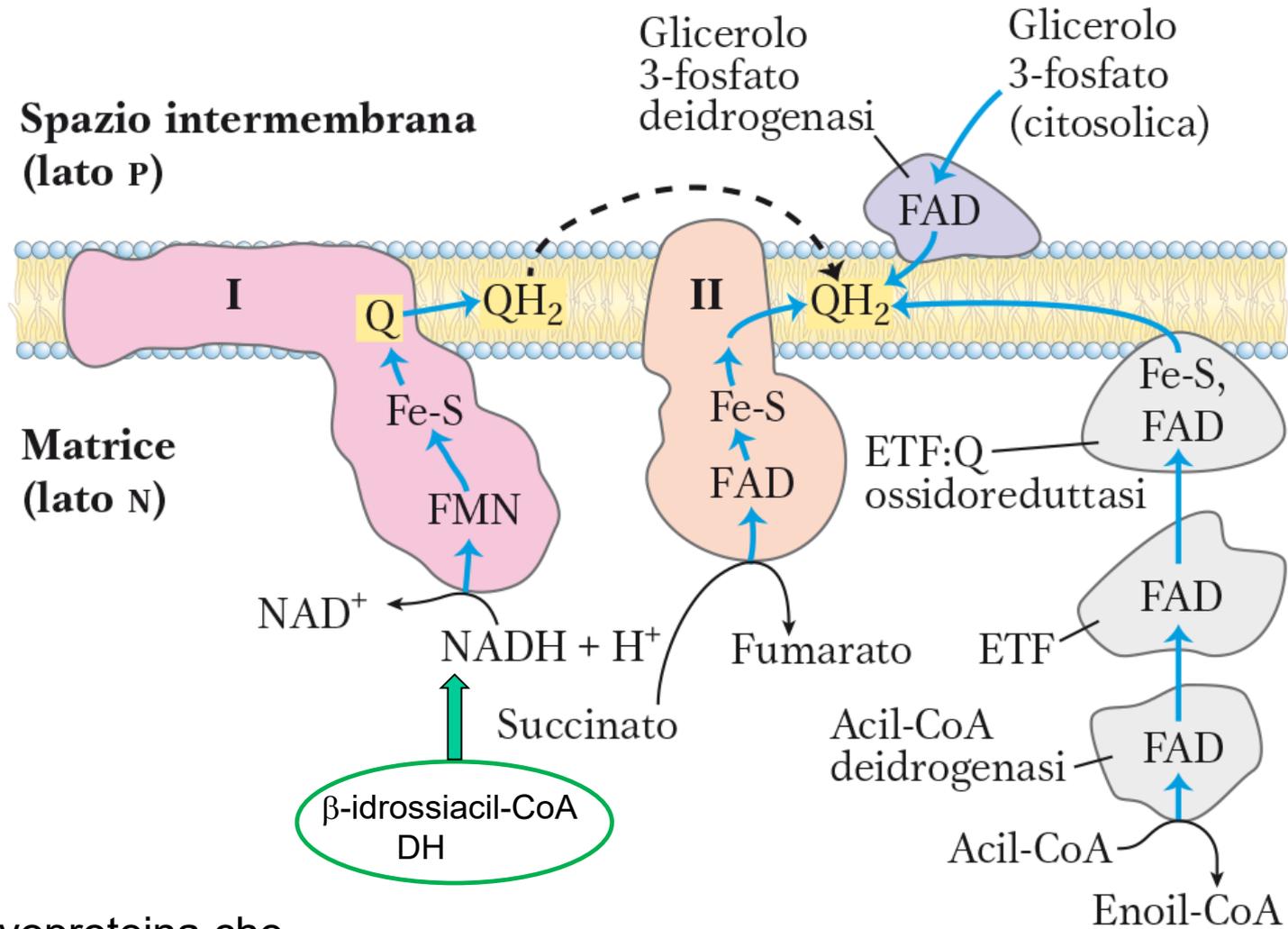
- 1) rimozione ossidativa di unità a due atomi di carbonio.
inizio dall'estremità carbossilica
rimozione di acetile sotto forma di acetil-CoA
- 2) acetile viene ossidato a CO_2 e H_2O nel ciclo dell'acido citrico
- 3) Il flusso di e^- va all' O_2 attraverso la catena respiratoria.
L'energia ricavata viene conservata sotto forma di ATP.



β -ossidazione degli acidi grassi



DESTINO DI NADH E FADH₂ FORMATI NELLA β-OSSIDAZIONE

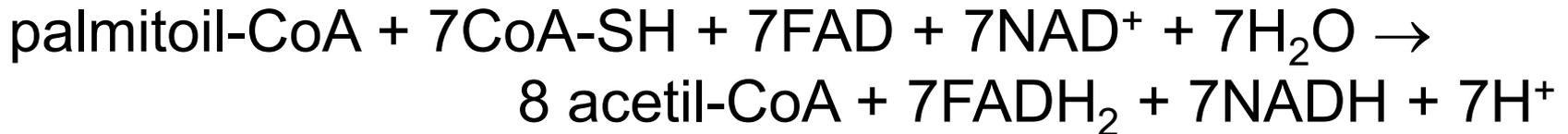


ETF = flavoproteina che trasferisce elettroni

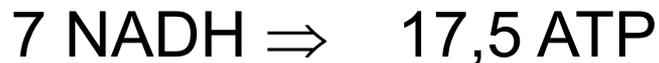
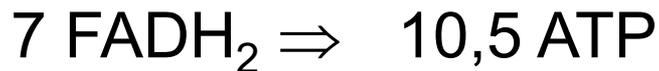
Un passaggio:



7 passaggi

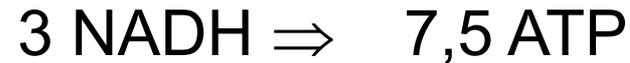


Fosforilazione ossidativa:



28 ATP

acetil-CoA nel ciclo di Krebs



10 ATP

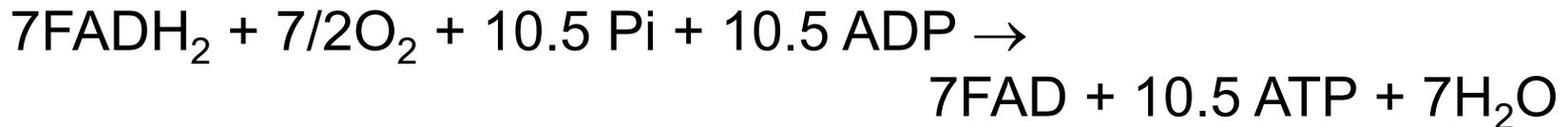
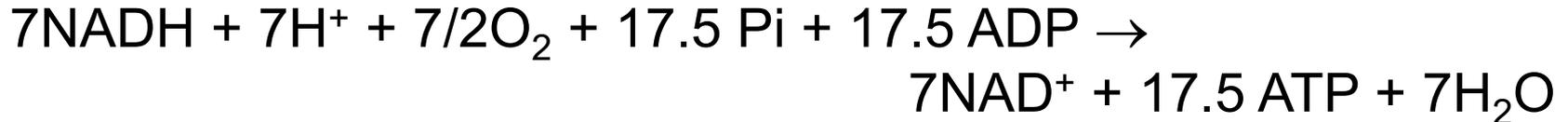


TOTALE 108 ATP

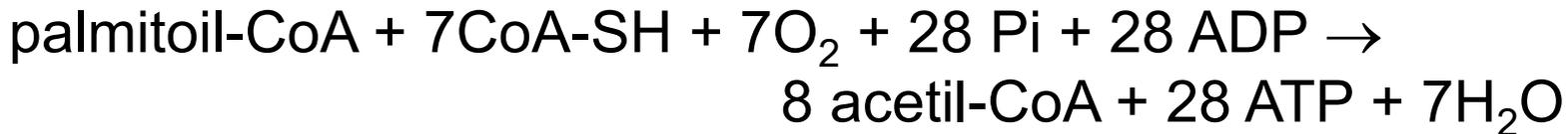
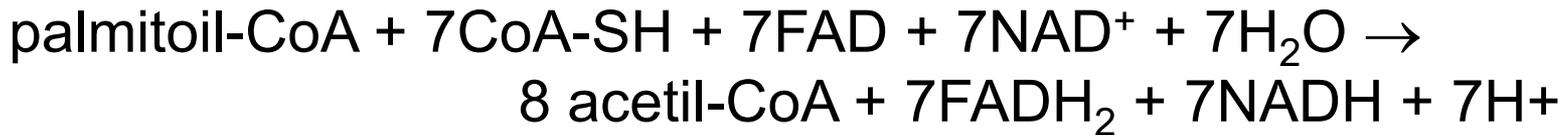
CONSIDERIAMO IL RAPPORTO P/O

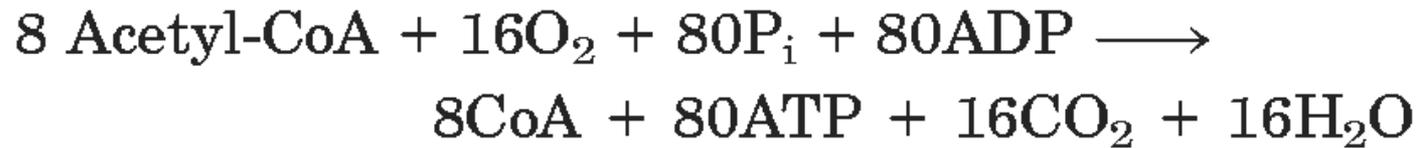
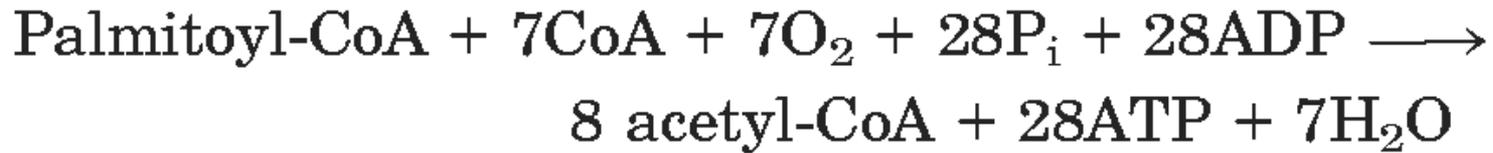


MOLTIPLICHIAMO X 7 E SOMMIAMO LE REAZIONI

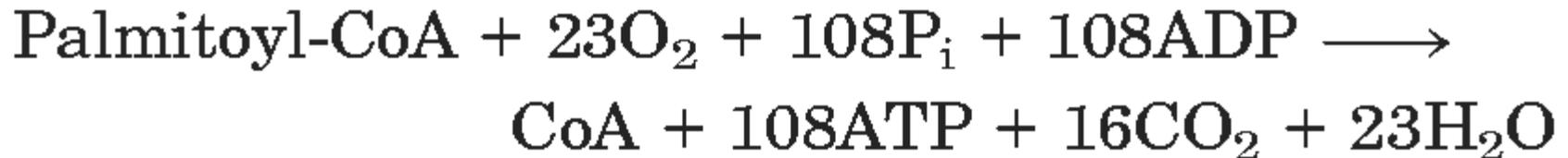


SOMMIAMO LE DUE EQUAZIONI



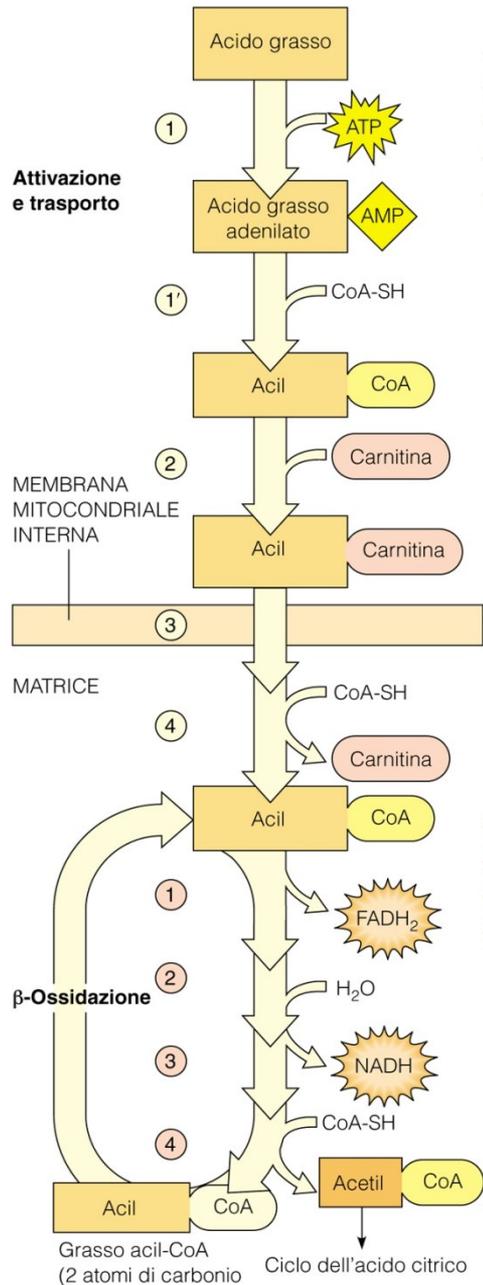


Combinando le due equazioni sopra:



L'attivazione di un acido grasso richiede 2 ATP

RESA NETTA È 106 ATP



Attivazione e trasporto:

- ① Adenilazione
- ①' Acilazione del CoA-SH
- ② Trasferimento alla carnitina
- ③ Trasporto attraverso la membrana interna
- ④ Riconiugazione con il CoA

β-Ossidazione

- ① Deidrogenazione
- ② Idratazione
- ③ Deidrogenazione
- ④ Scissione tiolitica che porta a un acetil-CoA più un acetil-CoA di due atomi di carbonio più corto dell'originale

β-Ossidazione

Grasso acil-CoA (2 atomi di carbonio) Ciclo dell'acido citrico

OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI INSATURI

acidi grassi monoinsaturi

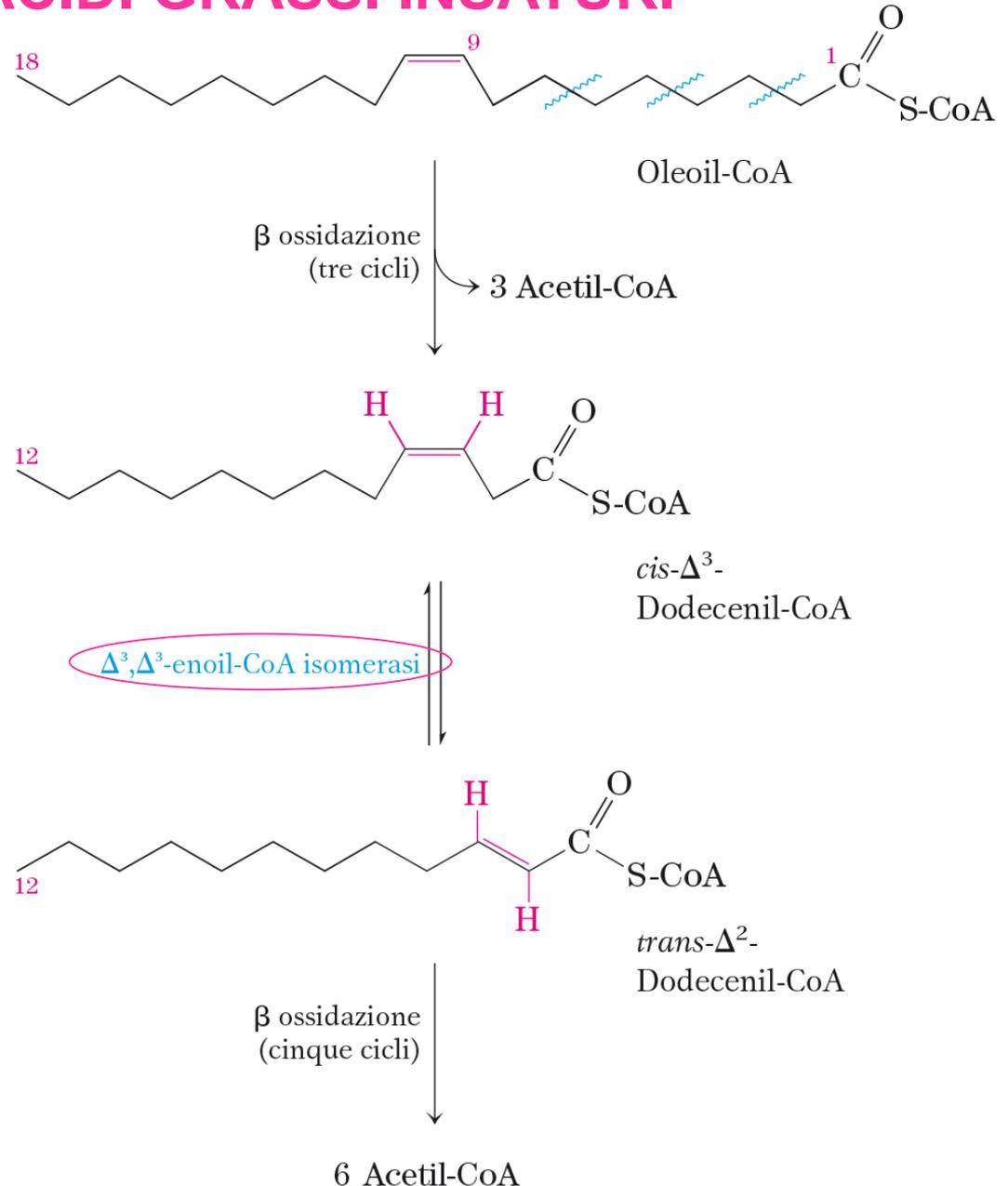
ostacolo: doppio legame cis

enoil-CoA isomerasi:

trasforma il composto da cis a trans.

Sull'isomero trans può agire l'enoil-CoA idratasi.

Continua così la degradazione.

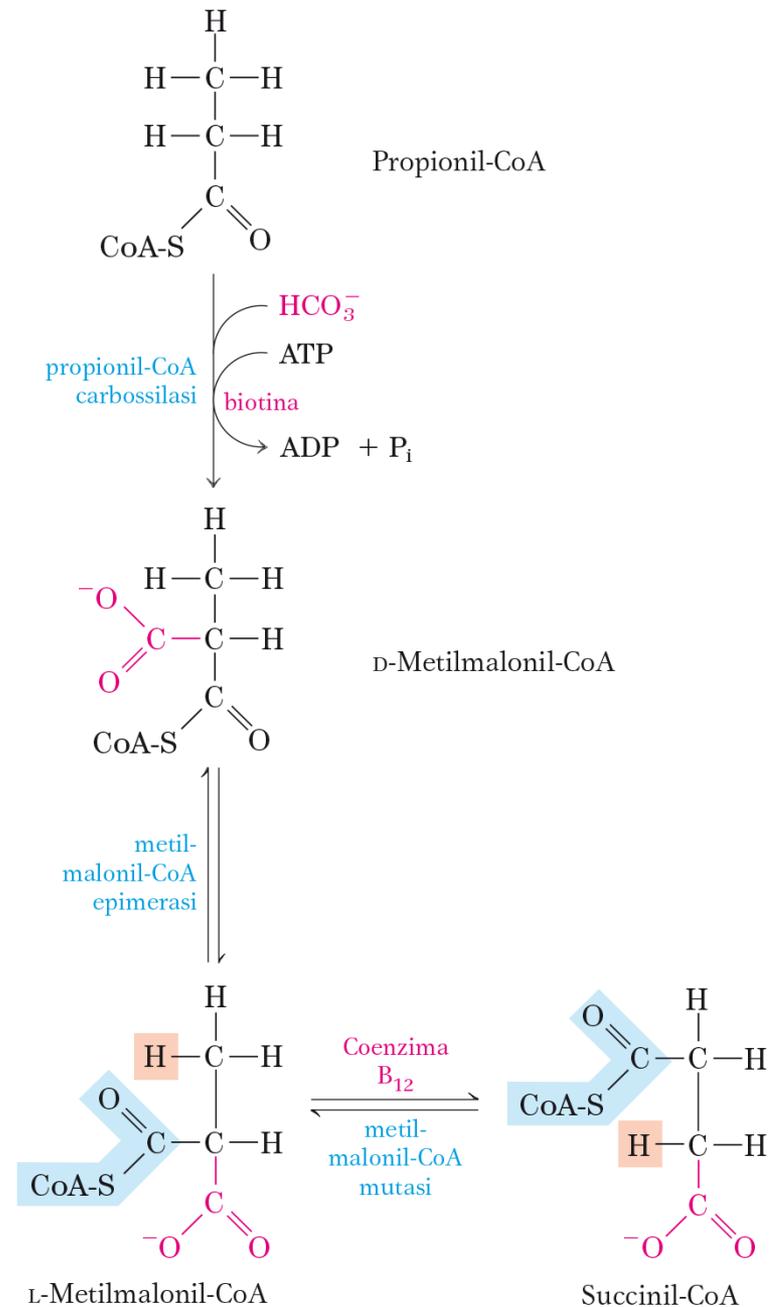


OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI A NUMERO DISPARI DI ATOMI DI CARBONIO

L'ossidazione procede come descritto per gli acidi grassi a numero pari di atomi di carbonio. Alla fine dell'ossidazione:
acetil-CoA e propionil-CoA.

Il propionil-CoA è il substrato di reazioni enzimatiche che portano alla sintesi di succinil-CoA (intermedio del ciclo di Krebs).

OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI A NUMERO DISPARI DI ATOMI DI CARBONIO



REGOLAZIONE

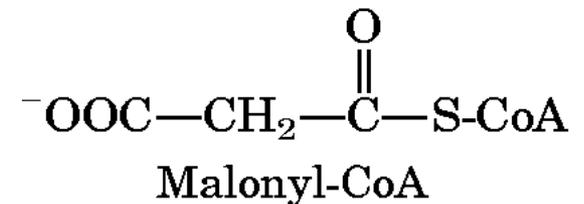
Nel **fegato** gli acil-CoA possono andare incontro a:

- 1) ossidazione (mitocondri)
- 2) conversione in trigliceridi e fosfolipidi (citosol)

La via che prenderanno dipende dalla velocità di trasferimento degli acil-CoA dal citosol ai mitocondri. Una volta che gli acil-CoA sono nei mitocondri, vengono ossidati

1) carnitina aciltransferasi I: enzima allosterico. Inibito da malonil-CoA che è il primo intermedio nella biosintesi degli acidi grassi a lunga catena che avviene nel citosol.

[malonil-CoA] è elevata quando c'è buon rifornimento di carboidrati
dieta ricca di carboidrati \Rightarrow sintesi di trigliceridi



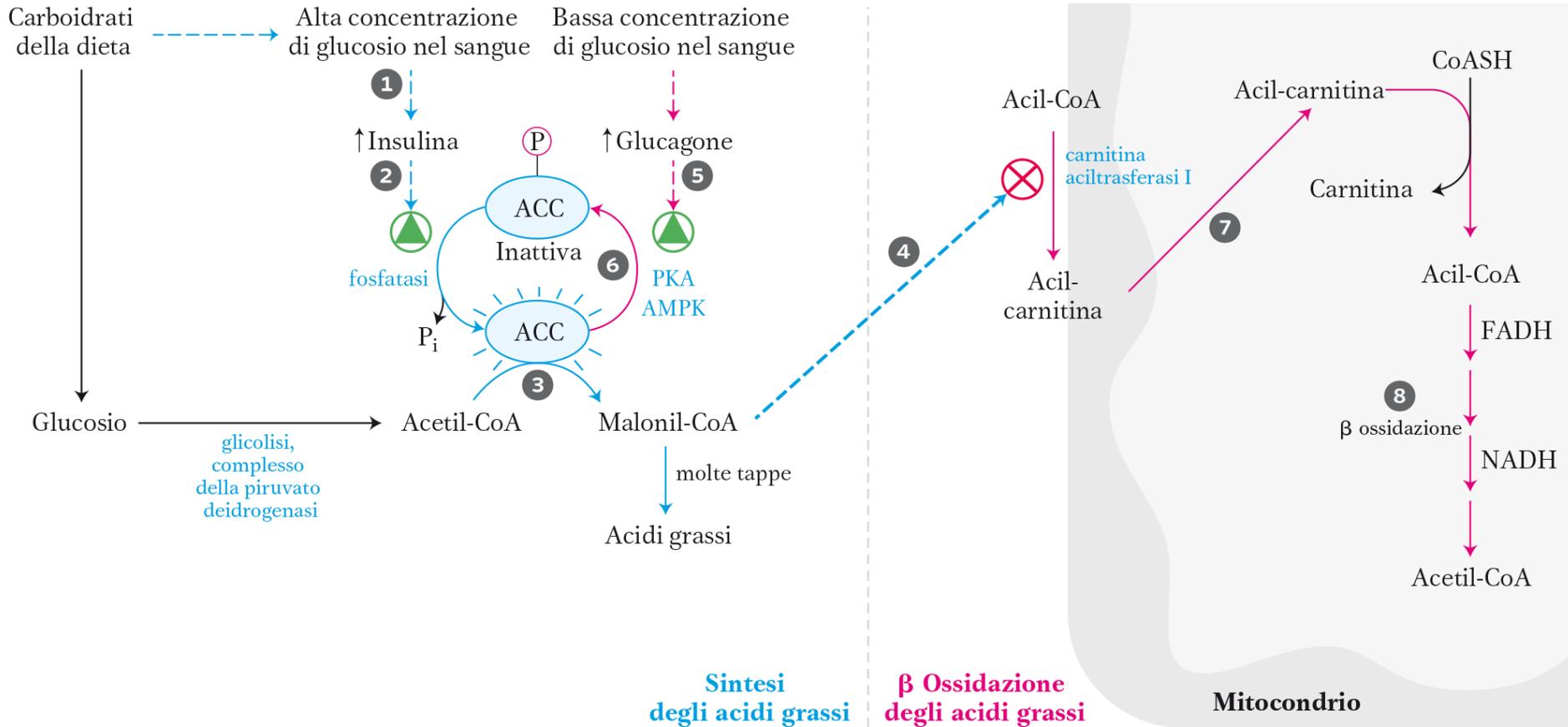
REGOLAZIONE

2) L'enzima β -idrossiacil-CoA DH è inibito da un elevato rapporto $[NADH]/[NAD^+]$.

3) Alte concentrazioni di acetil-CoA inibiscono la tiolasi.

4) La diminuzione di $[ATP]$ (digiuno ed esercizio fisico intenso) e l'aumento di $[AMP]$ attivano una AMPK. Questo enzima fosforila fra gli altri anche acetil-CoA carbossilasi, che catalizza la sintesi di malonil-CoA. La fosforilazione inibisce l'acetil-CoA carbossilasi, causando una diminuzione della conc. di malonil-CoA e quindi rimuovendo l'inibizione del trasporto dell'acil-carnitina dei mitocondri. La β -ossidazione riprende e contribuisce a ripristinare i livelli di ATP.

Regolazione coordinata della sintesi e della demolizione degli acidi grassi.



ACC= acetil-CoA
carbossilasi

DESTINO DELL'ACETIL-CoA

Una volta prodotto, l'acetil-CoA può seguire 2 destini nel **fegato**:

- 1) ossidato a CO_2
- 2) trasformato in corpi chetonici \Rightarrow tessuti periferici

OSSALACETATO

Se la concentrazione di ossalacetato è molto bassa (digiuno o dieta povera di glucosio, situazioni in cui l'ossalacetato viene utilizzato per la gluconeogenesi), la velocità di ossidazione degli acidi grassi aumenta.

L'acetil-CoA non può entrare nel ciclo di Krebs per mancanza di metaboliti.

L'acetil-CoA forma corpi chetonici che vanno ai tessuti periferici.

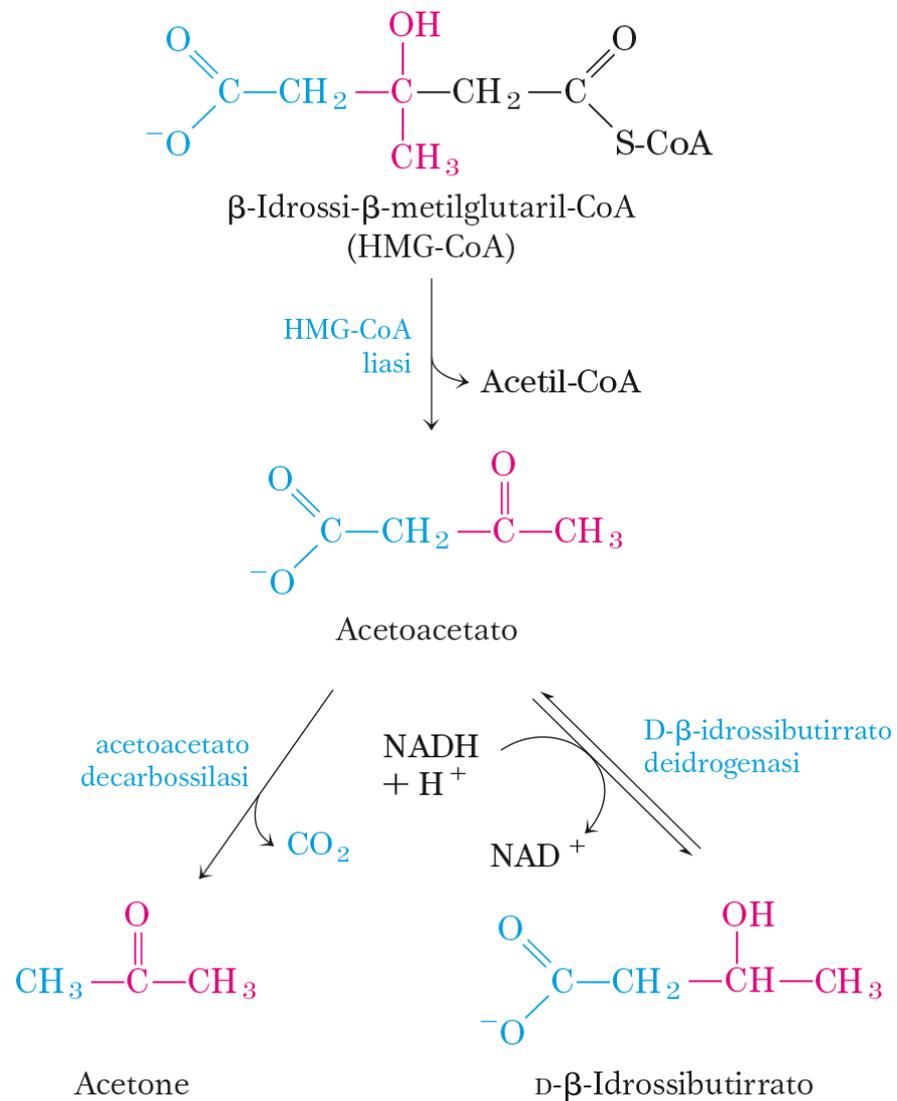
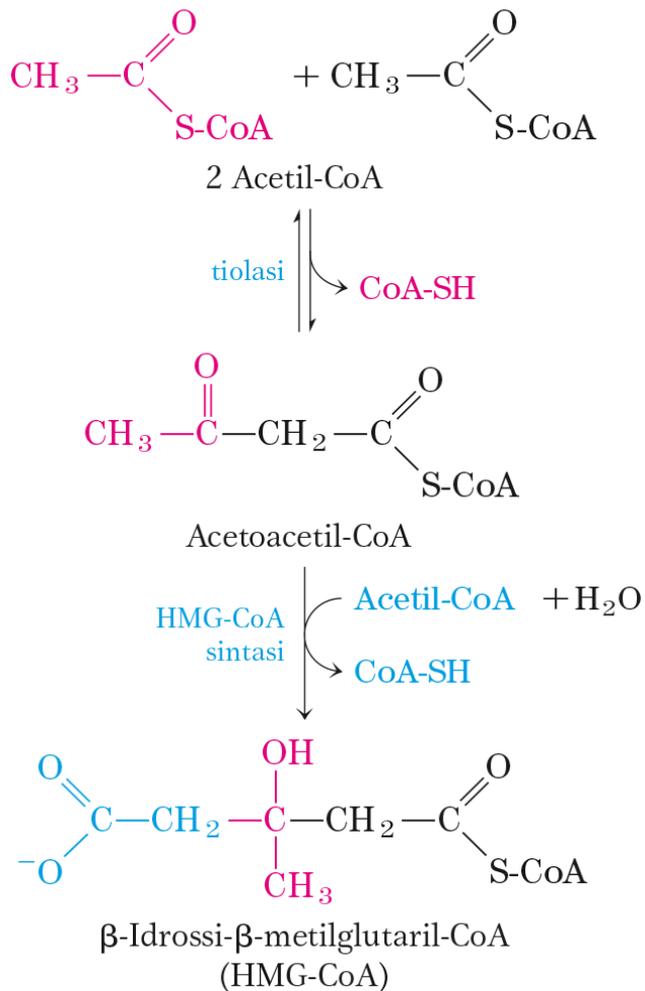
CORPI CHETONICI

Acetone, acetoacetato, D- β -idrossibutirrato
fegato \Rightarrow sangue \Rightarrow tessuti (muscolo scheletrico, cuore,
surreni)

L'acetone viene eliminato con la respirazione.

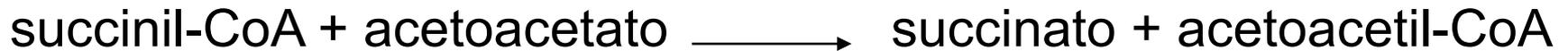
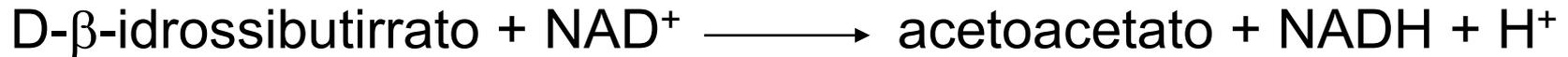
È un modo per distribuire "carburante" ai tessuti.
Normalmente la loro concentrazione è bassa, ma nel digiuno
o nel diabete mellito può raggiungere valori alti.

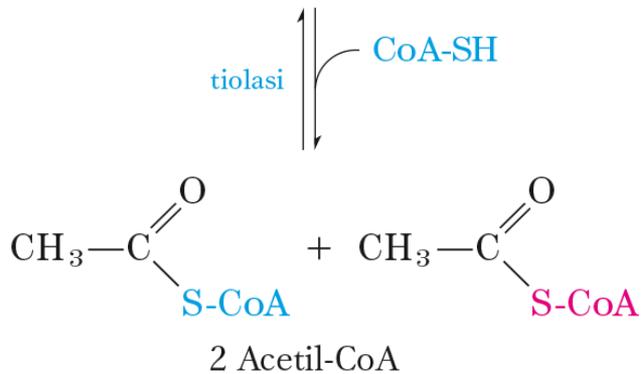
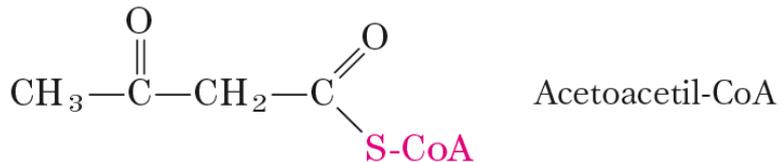
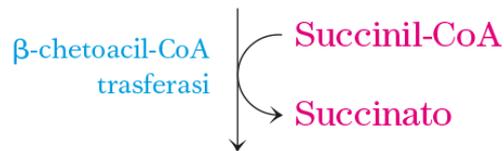
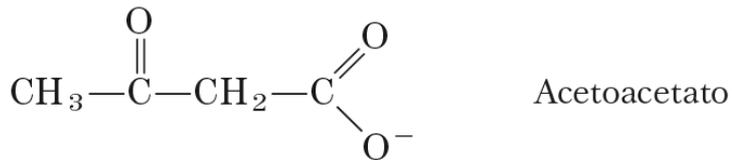
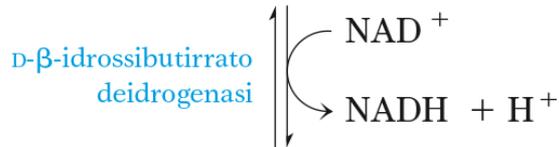
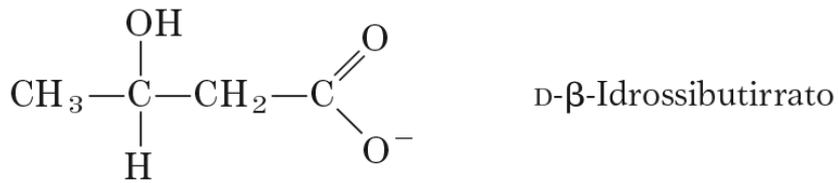
BIOSINTESI DEI CORPI CHETONICI



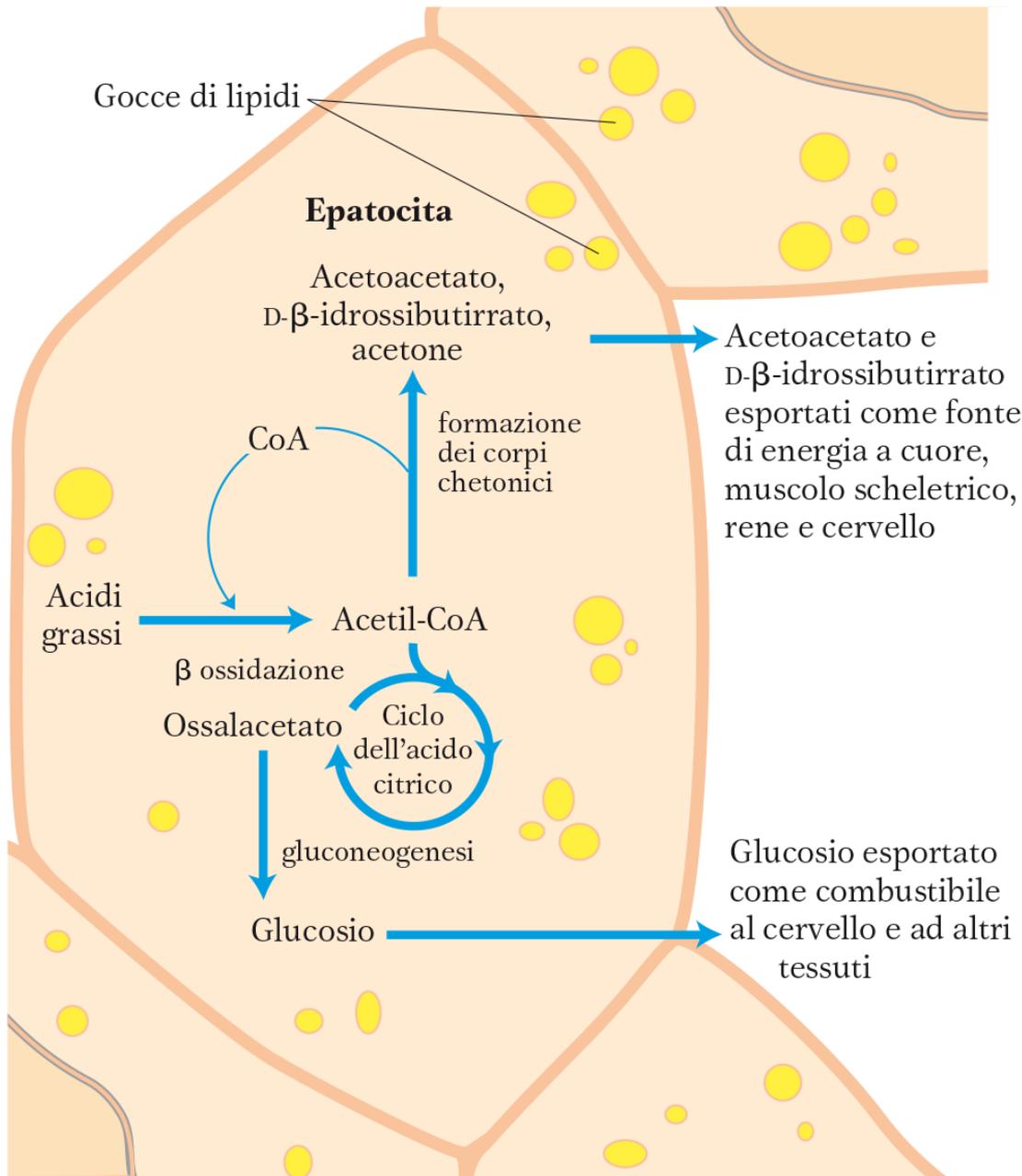
D-β-idrossibutirrato come fonte di energia

L'acetoacetato e il beta-idrossibutirrato sono trasportati attraverso il sangue ai tessuti, dove vengono convertiti in acetil-CoA. I corpi chetonici sono acidi grassi che sono trasportabili senza bisogno di essere legati ad un trasportatore (es: sieralbumina)





Manca nel fegato



Negli epatociti le condizioni che determinano un aumento della gluconeogenesi rallentano il flusso di metaboliti nel ciclo di Krebs (sottrazione di ossalacetato) e esaltano la produzione di corpi chetonici. Il CoA reso libero da questo processo permette la continuazione dell'ossidazione degli ac. grassi.