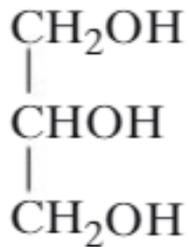
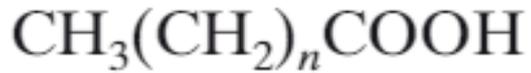


# **METABOLISMO DEGLI ACIDI GRASSI**

# LIPOLISI E $\beta$ -OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI

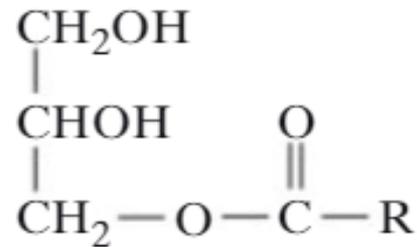
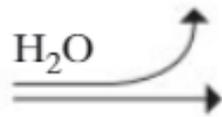
Acido grasso      R-COOH    composto da 12-20 atomi di C



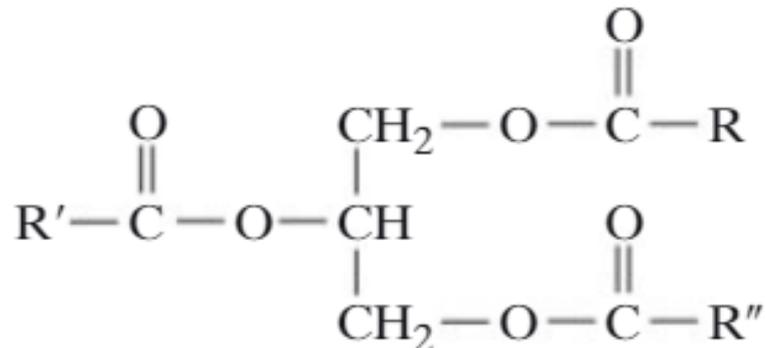
Glicerolo



Acido grasso



Monoacilglicerolo



Trigliceride

# GLI ACIDI GRASSI SONO I PRINCIPALI COMBUSTIBILI DEL METABOLISMO

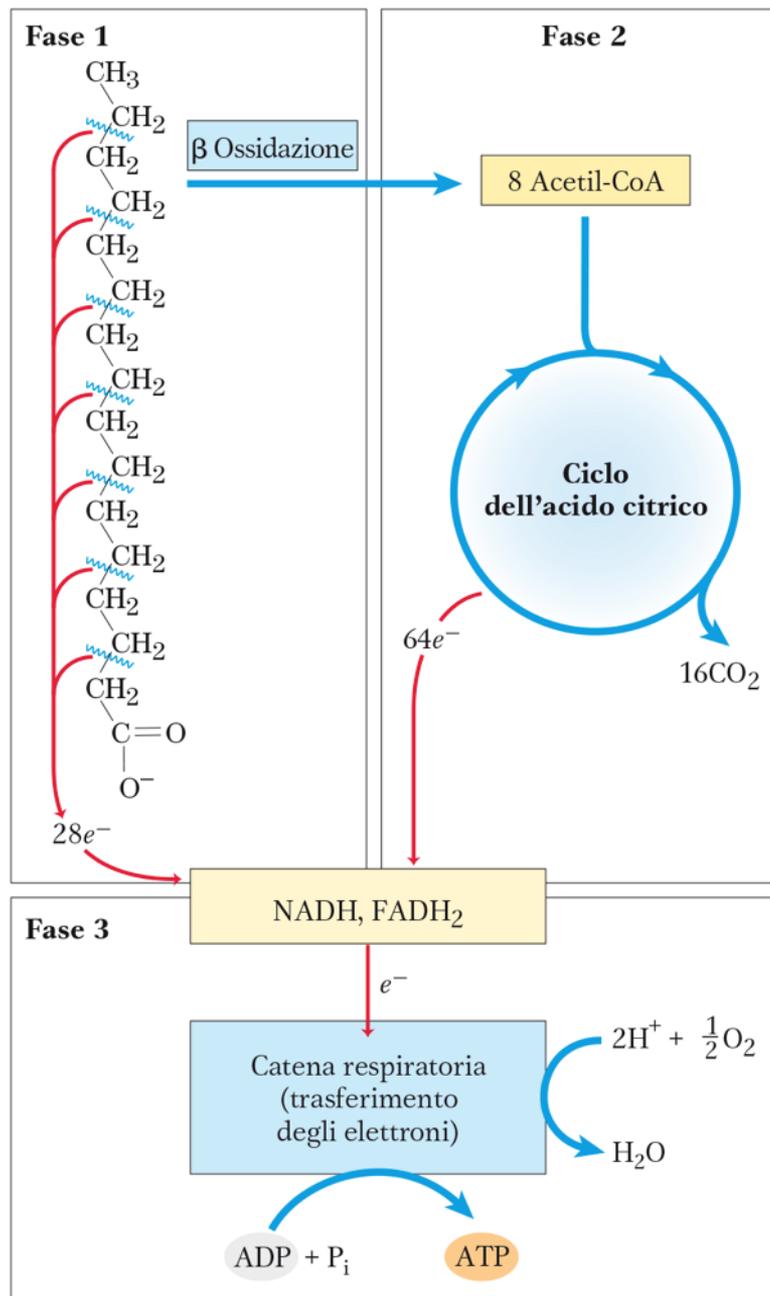
Trigliceridi: costituiti da 1 glicerolo e 3 acidi grassi

Importanti per il metabolismo energetico

Catabolismo degli acidi grassi: serie di reazioni fino a completa ossidazione a  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$  accoppiata alla sintesi di grandi quantità di ATP.  $\beta$ -ossidazione, ciclo di Krebs, catena di trasporto mitocondriale, fosforilazione ossidativa.

I lipidi alimentari forniscono all'organismo circa il 25% delle calorie necessarie giornalmente e per molti organi e tessuti rappresentano normalmente la fonte primaria di energia

equilibrio tra la velocità di produzione e quella di demolizione degli acidi grassi; nel medio periodo la quantità di queste sostanze rimane piuttosto costante in un organismo, salvo oscillazioni di breve durata



# LIPOLISI

Gli acidi grassi sono il principale combustibile in condizioni di digiuno, semidigiuno e in caso di esercizio muscolare prolungato e di intensità moderata.

LIPOLISI = mobilizzazione degli acidi grassi a partire da trigliceridi del tessuto adiposo. ENZIMA = lipasi ormone-sensibile, perché la sua attività è modulata da ormoni fra cui glucagone e adrenalina. I prodotti della lipolisi (ac. grassi e glicerolo) sono immessi nel circolo sanguigno.

Ac. grassi: circolano legati all'albumina (NEFA) e sono assunti da cuore, muscolo scheletrico, fegato e altri tessuti che li usano come fonte di energia. Il glicerolo viene captato dal fegato e usato per la gluconeogenesi

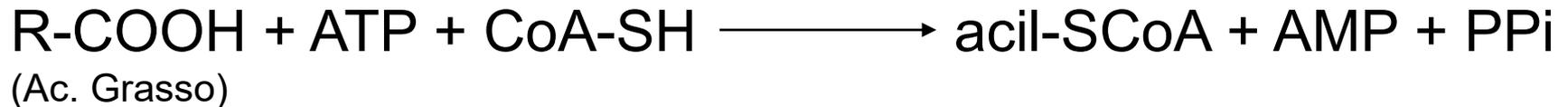
Mobilizzazione, trasporto, distribuzione, ossidazione dei grassi avvengono in modo coordinato con l'utilizzazione dei carboidrati e sono sottoposti a una complessa regolazione ormonale.

# $\beta$ -OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI

Processo aerobico. Avviene nei mitocondri e quindi gli acidi grassi dal citoplasma devono entrare nei mitocondri

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

## 1) acil-SCoA sintetasi

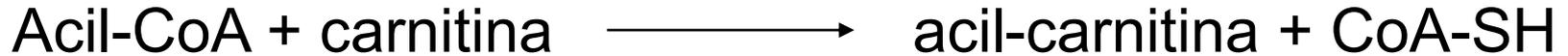


reazione accoppiata



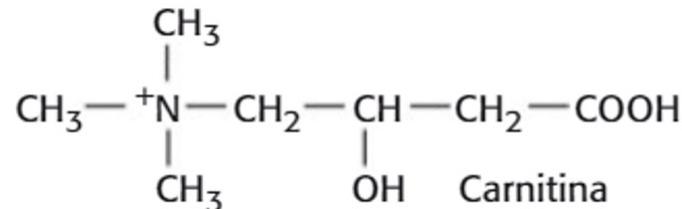
## 2) carnitina aciltransferasi I

(membrana mitocondriale esterna)



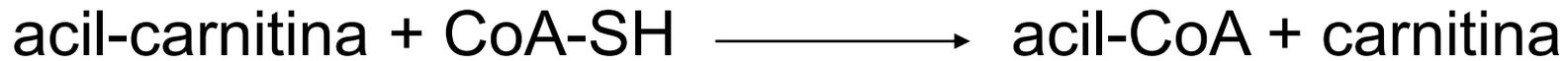
Acil-carnitina passa attraverso la membrana mitocondriale interna nella matrice (trasportatore).

**Enzima regolatore che controlla l'ingresso dei gruppi acile.**



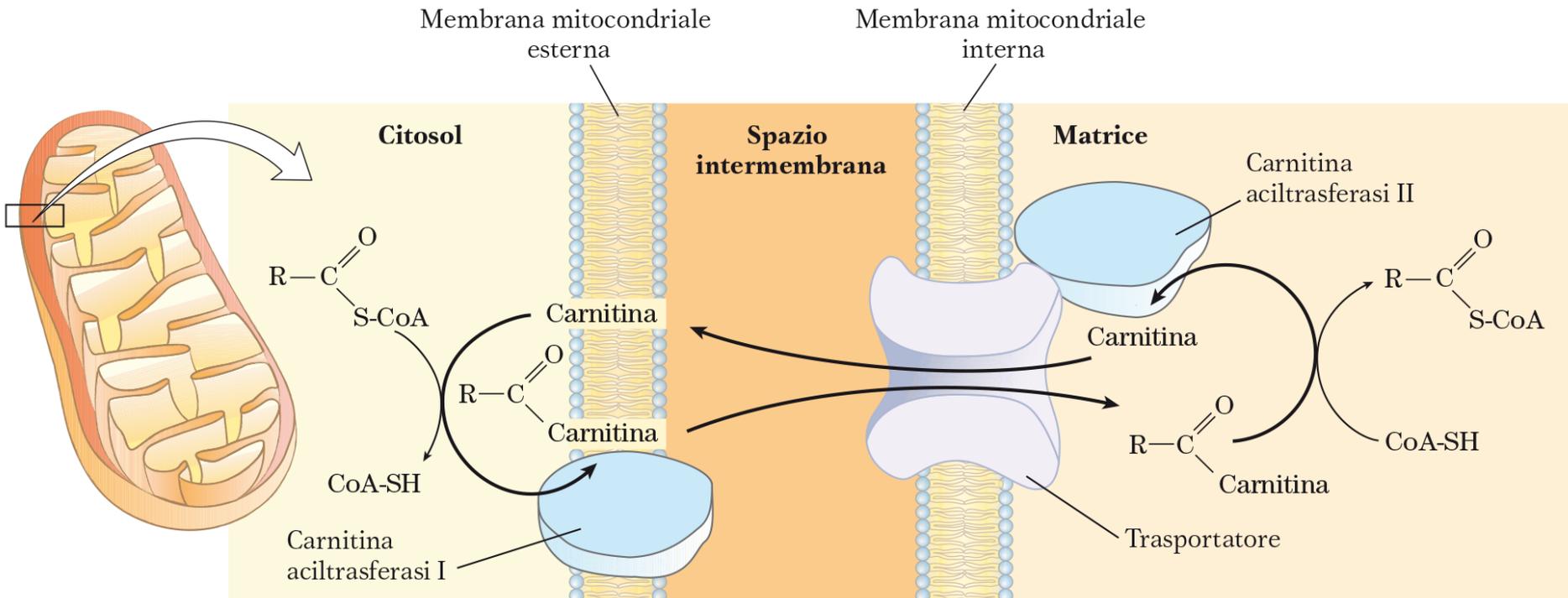
### 3) carnitina aciltransferasi II

(membrana mitocondriale interna)



CoA citosolico viene mantenuto separato da quello mitocondriale.

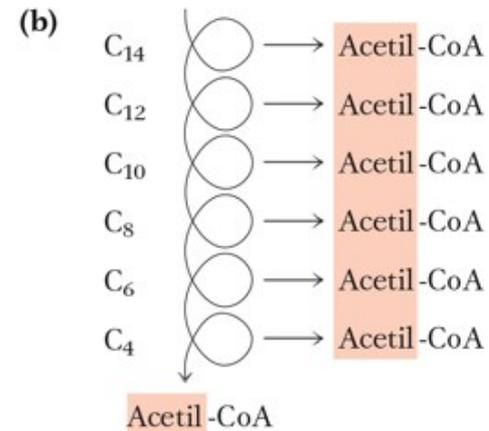
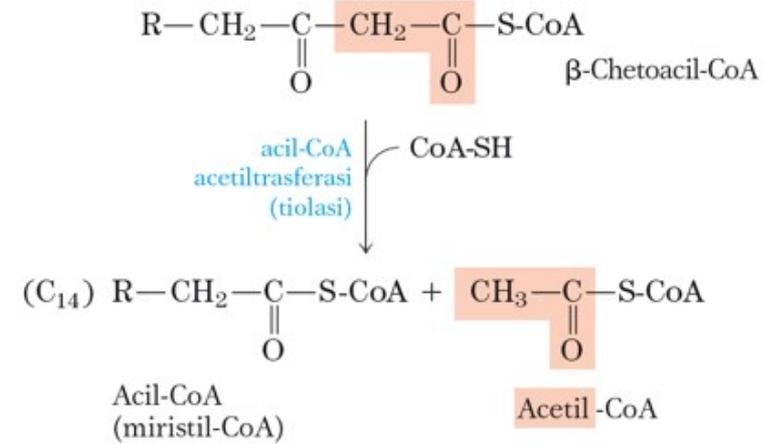
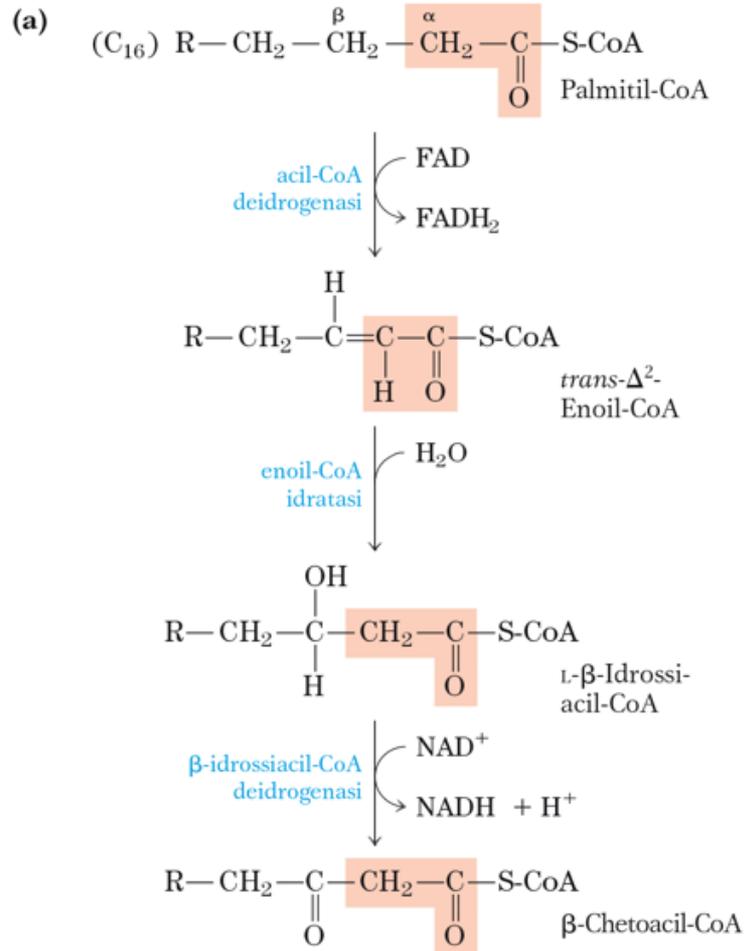
# Ingresso degli acidi grassi nei mitocondri attraverso il trasportatore acil-carnitina/carnitina

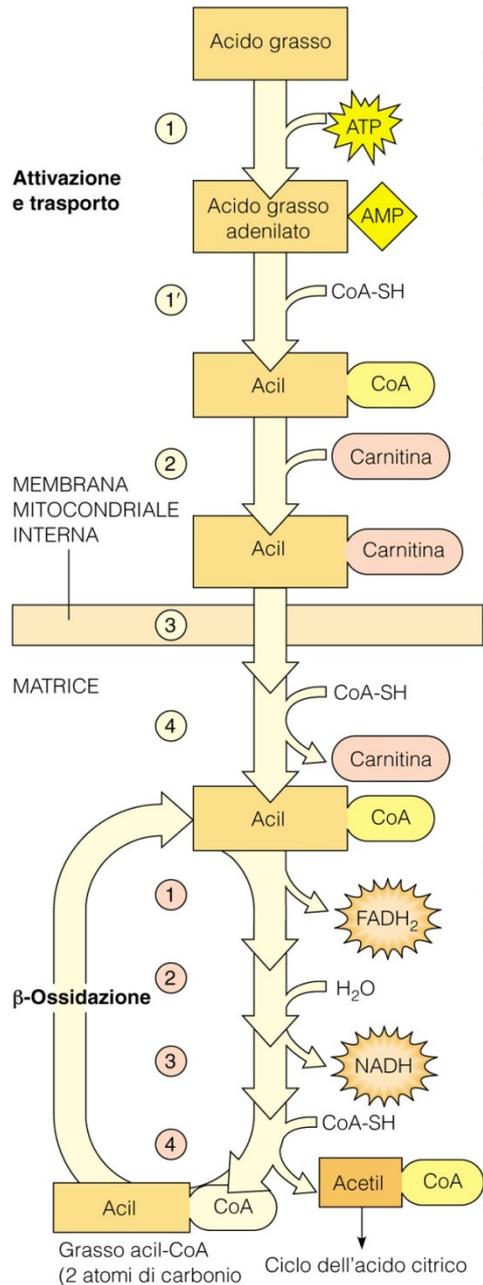


## **$\beta$ -OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI**

- 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  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$  nel ciclo dell'acido citrico
- 3) Il flusso di  $e^-$  va all' $\text{O}_2$  attraverso la catena respiratoria.  
L'energia ricavata viene conservata sotto forma di ATP.

# β-OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI





**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

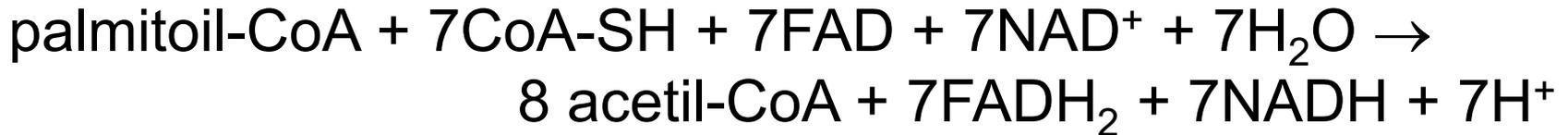
**β-Ossidazione**

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

Un passaggio:



7 passaggi



Acido palmitico = C:16

7 cicli di  $\beta$ -ossidazione per ottenere 8 acetil-SCoA

acetil-SCoA entra nel ciclo di Krebs dove è completamente ossidato a  $\text{CO}_2$ .

**Non c'è fosforilazione a livello del substrato.**

ATP viene prodotto dalla riossidazione dei coenzimi ridotti  $\text{FADH}_2$  e  $\text{NADH} + \text{H}^+$

		ATP
Attivazione ac. palmitico		-2
7 cicli di $\beta$ -ossidazione	7 $\text{FADH}_2$ (x 1,5 ATP)	10,5
	7 $\text{NADH} + \text{H}^+$ (x 2,5 ATP)	17,5
8 acetil-SCoA (Krebs)	8 x 10 ATP	80
<b>TOTALE ATP</b>		<b>106</b>

Il catabolismo degli acidi grassi produce più ATP del catabolismo aerobico del glucosio.

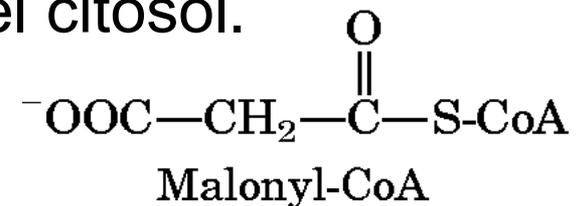
# REGOLAZIONE

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

**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 dalla dieta

dieta ricca di carboidrati  $\Rightarrow$  sintesi di trigliceridi

# DESTINO DELL'ACETIL-CoA

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

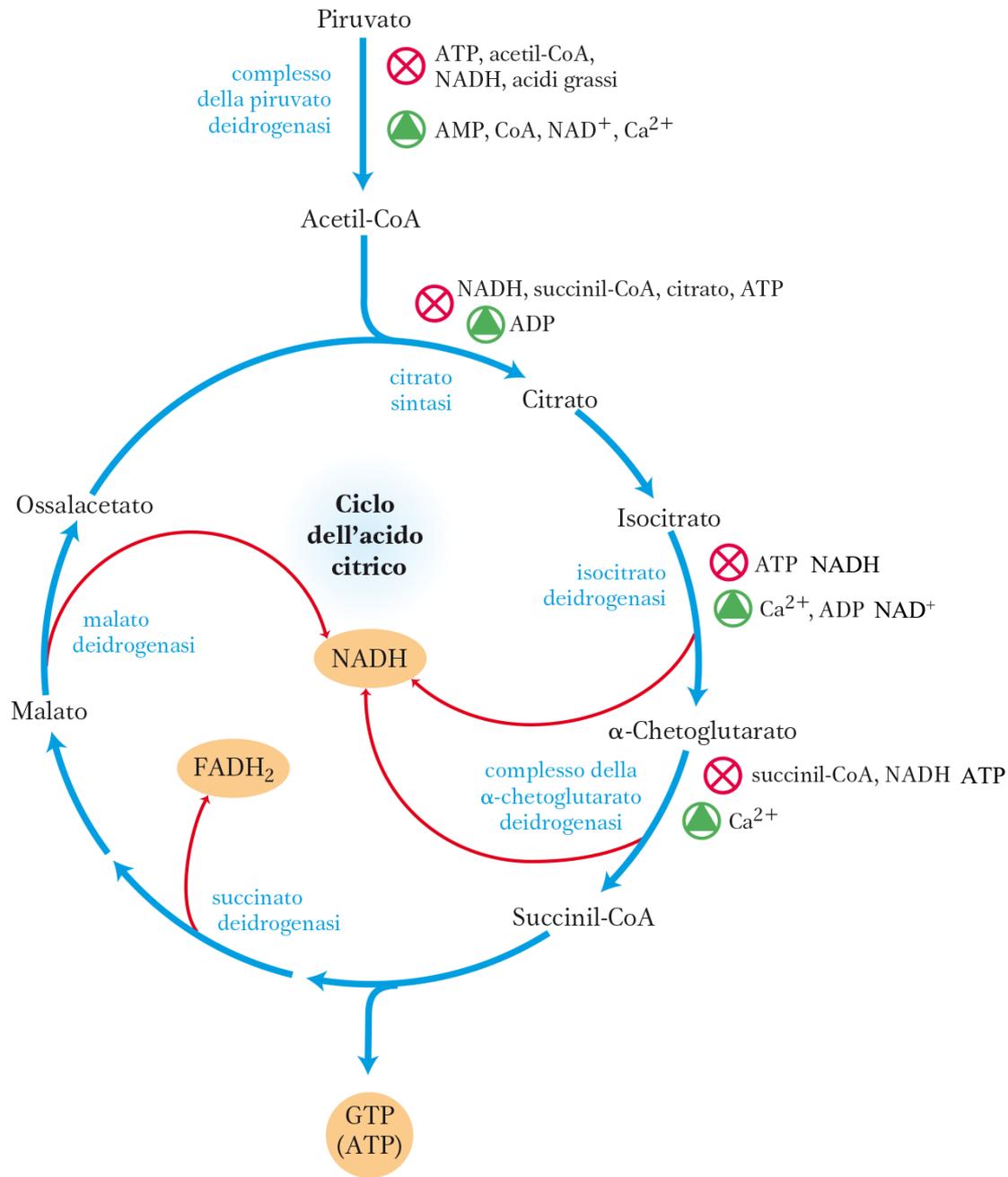
- 1) ossidato a  $\text{CO}_2$
- 2) trasformato in corpi chetonici  $\Rightarrow$  tessuti periferici

## OSSALACETATO

- Prodotto soprattutto da PIR (Glicolisi, alcuni amminoacidi). 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 ossalacetato.
- L'acetil-CoA forma corpi chetonici che vanno ai tessuti periferici.

La chetogenesi ha luogo in presenza di:

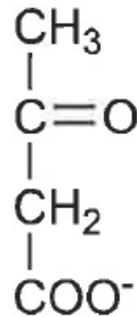
- digiuno
- dieta sbilanciata (basso Glu, alti trigliceridi)
- esercizio fisico prolungato
- patologie (es: diabete)



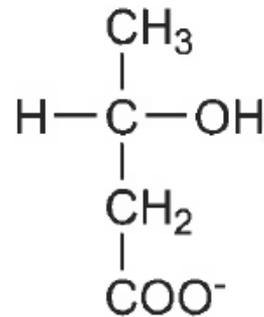
# CORPI CHETONICI

Acetone, acetoacetato, D-β-idrossibutirrato

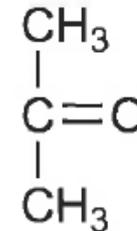
Sono sintetizzati a partire da acetil-SCoA nel fegato che non è in grado di metabolizzarli e quindi li esporta ad altri tessuti e organi (muscolo scheletrico, cuore, surreni, cervello).



Acetoacetato



β-idrossibutirrato



Acetone

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.

## **$\beta$ -idrossibutirrato e acetoacetato come fonte di energia**

L'acetone viene eliminato con la respirazione.

I corpi chetonici sono trasportabili senza bisogno di essere legati ad un trasportatore (es: sieralbumina). L'acetoacetato e il  $\beta$ -idrossibutirrato sono utilizzati da altri organi dove vengono trasformati in acetil-SCoA che viene ossidato nel ciclo di Krebs con successiva produzione di energia. In questo modo tessuti extraepatici (CERVELLO) ricavano un adeguato apporto energetico anche in carenza di glucosio. Se la produzione è molto elevata, l'accumulo di corpi chetonici porta ad un abbassamento del pH (acidosi) che può portare al coma e alla morte.

- I corpi chetonici: risorsa importante in condizioni particolari -digiuno prolungato- in cui l'organismo tende a «risparmiare» il glucosio.
- Sintesi dei corpi chetonici >>> modificazione del metabolismo in condizioni di ridotta utilizzazione del glucosio.
- Fabbisogno energetico del cervello: coperto dai corpi chetonici
- risparmio di amminoacidi, da cui in queste condizioni viene sintetizzato il glucosio attraverso la gluconeogenesi, e quindi di proteine.
- [corpi chetonici]>> nel sangue e nelle urine indica uno scompenso metabolico
- quadro sintomatico conosciuto come chetosi, spostamento del pH del sangue verso valori più bassi del normale (acidosi).

# **BIOSINTESI DEGLI ACIDI GRASSI**

- acidi grassi: equilibrio tra la velocità di produzione e quella di demolizione.
- in condizioni normali la quantità di acidi grassi rimane piuttosto costante in un organismo, salvo oscillazioni di breve durata.
- La biosintesi degli acidi grassi richiede una quantità di energia maggiore di quella liberata dalla demolizione.
- I due processi sono regolati in modo che quando l'organismo ha necessità di energia è attivata la demolizione e bloccata la biosintesi, mentre in presenza di un eccesso di energia metabolica come ATP o carboidrati deve essere bloccata la demolizione e attivata la biosintesi.
- La possibilità di immagazzinare energia sotto forma di acidi grassi (e quindi di trigliceridi) è molto importante nell'economia degli animali, data la scarsità delle riserve di carboidrati che essi possono accumulare.

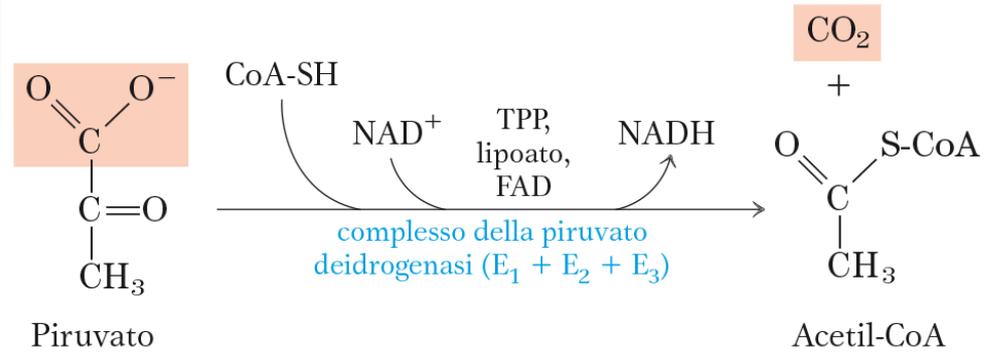
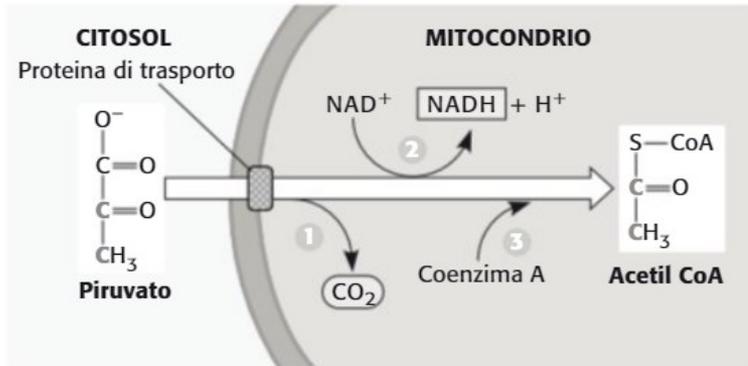
Utilizzo di energia chimica (ATP e NADPH) per la biosintesi.

- Non è il processo inverso della  $\beta$ -ossidazione
- Avviene nel citoplasma (fegato e tessuto adiposo)
- Utilizza enzimi diversi rispetto alla  $\beta$ -ossidazione
- Avviene quando l'apporto energetico è superiore al fabbisogno: il glucosio introdotto in eccesso con la dieta viene trasformato in acetil-SCoA.
- acetil CoA cellulare: prodotto nei mitocondri
- membrana mitocondriale interna è impermeabile all'acetil CoA
- Come acetil CoA esce dai mitocondri per essere utilizzato nella biosintesi degli acidi grassi?
- Nel mitocondrio l'acetil-SCoA entra nel ciclo di Krebs, si forma citrato che, in caso di eccesso energetico, va nel citosol

- Nel citosol enzima citrato liasi scinde il citrato rigenerando acetil-SCoA e ossalacetato con consumo di ATP.
- La biosintesi consiste nella condensazione sequenziale di acetil-SCoA fino a C:16, palmitato.
- Queste reazioni si verificano solo quando la cellula dispone di un eccesso di energia metabolica, sotto forma di citrato e di ATP, da depositare in molecole di triacilgliceroli (acidi grassi) deviando una frazione dell'acetil CoA disponibile verso il citosol.
- ENZIMA: acido grassi sintasi – complesso multienzimatico (una proteina trasportatrice di acili e 6 enzimi)

# DA DOVE VIENE IL PIRUVATO?

## COMPLESSO DELLA PIRUVATO DEIDROGENASI

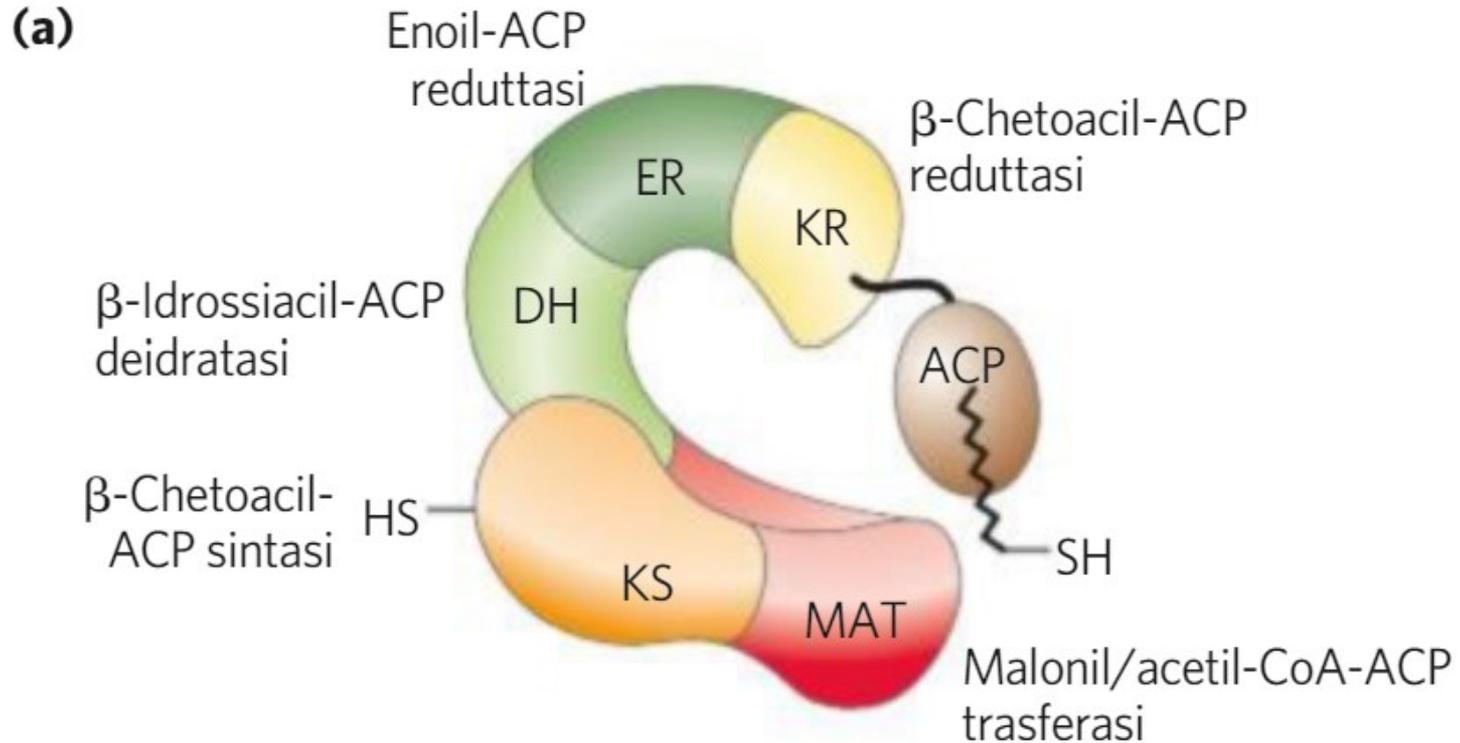


$$\Delta G'^{\circ} = -33,4 \text{ kJ/mole}$$

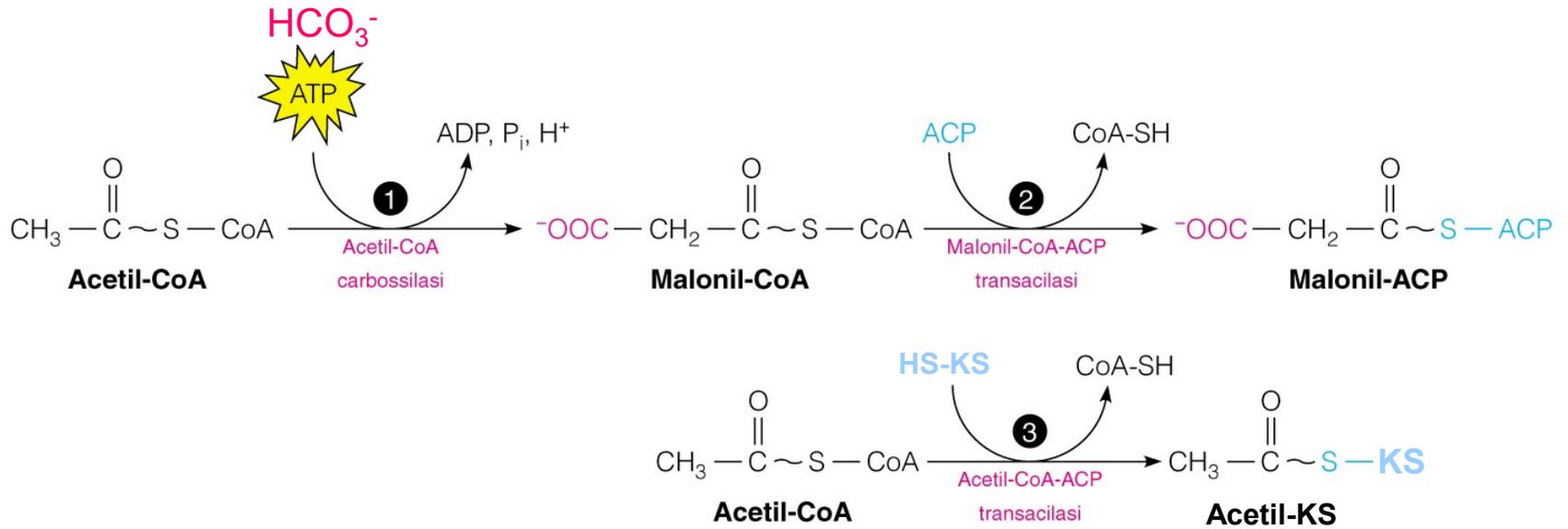


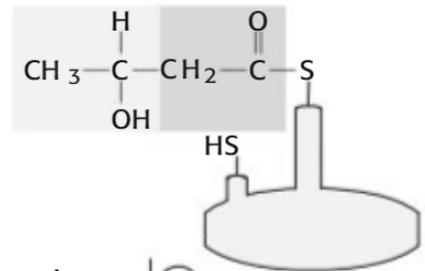
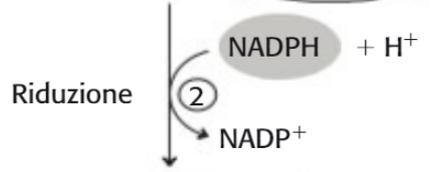
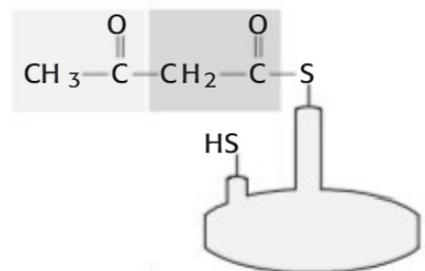
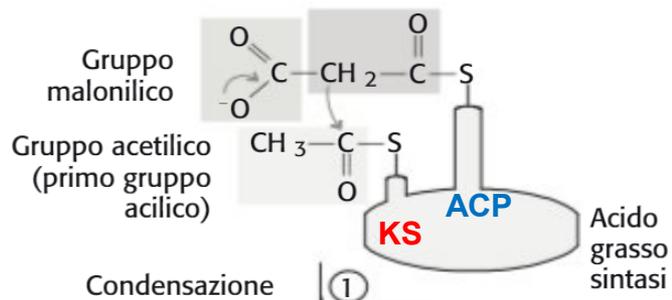
**Reazione irreversibile nella cellula.**

# COMPLESSO ENZIMATICO DELL'ACIDO GRASSO SINTASI



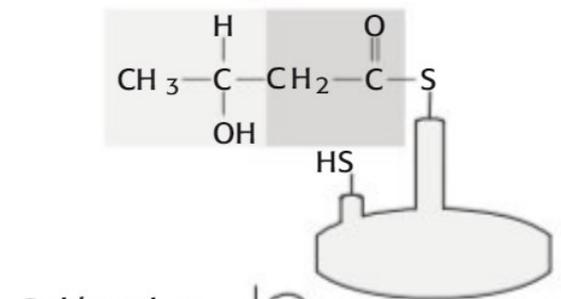
ACP: proteina trasportatrice di acili. C'è anche il dominio TE (tioesterasi) che rilascia il palmitato al termine della sintesi.





Deidratazione

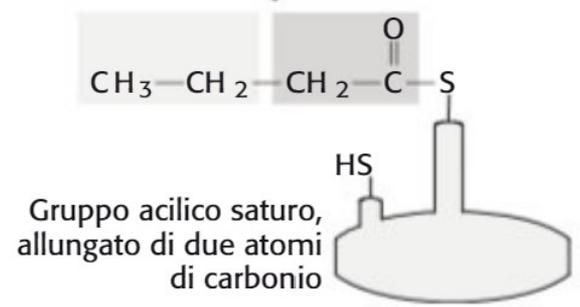
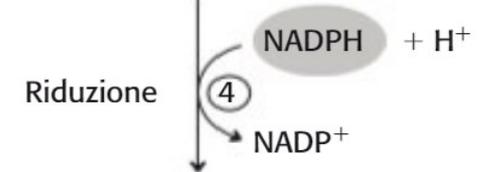
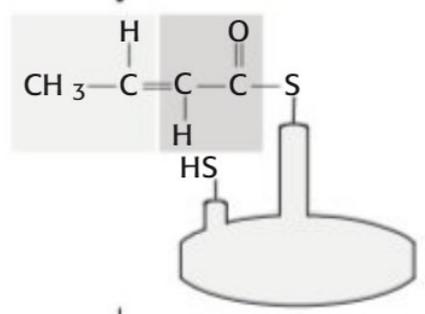
③



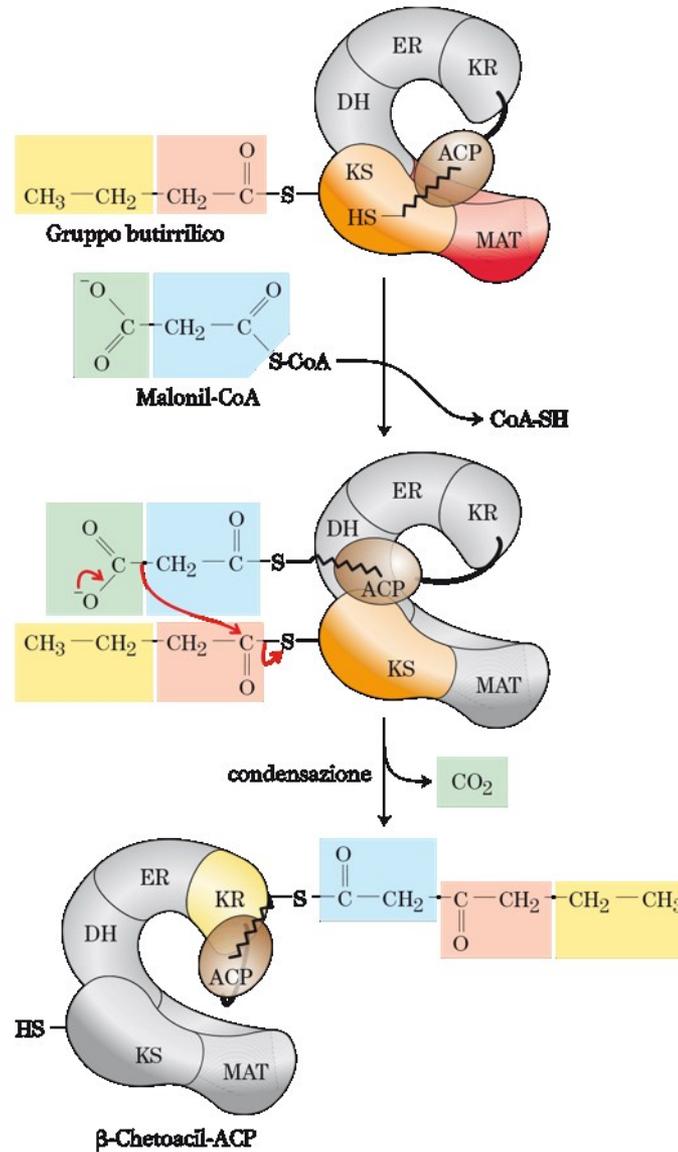
Deidratazione

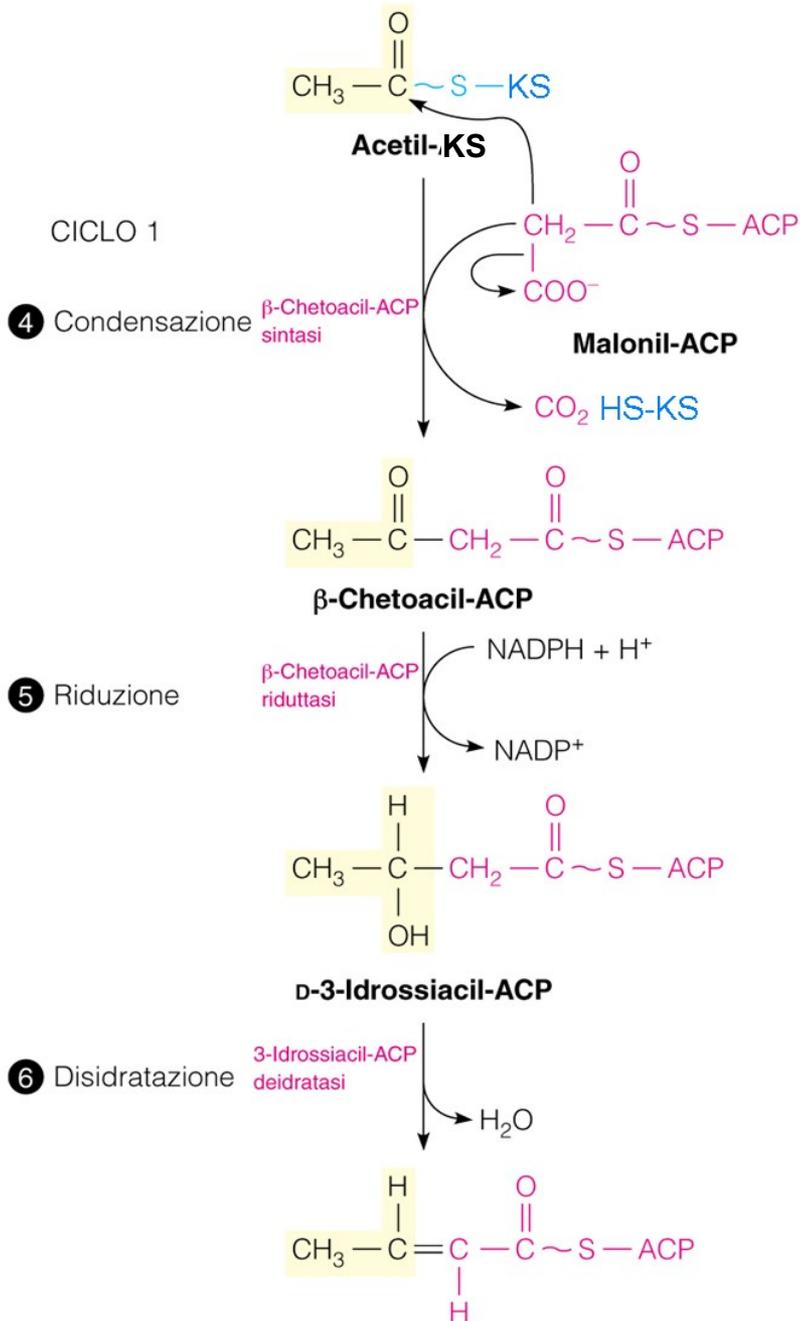
③

H<sub>2</sub>O

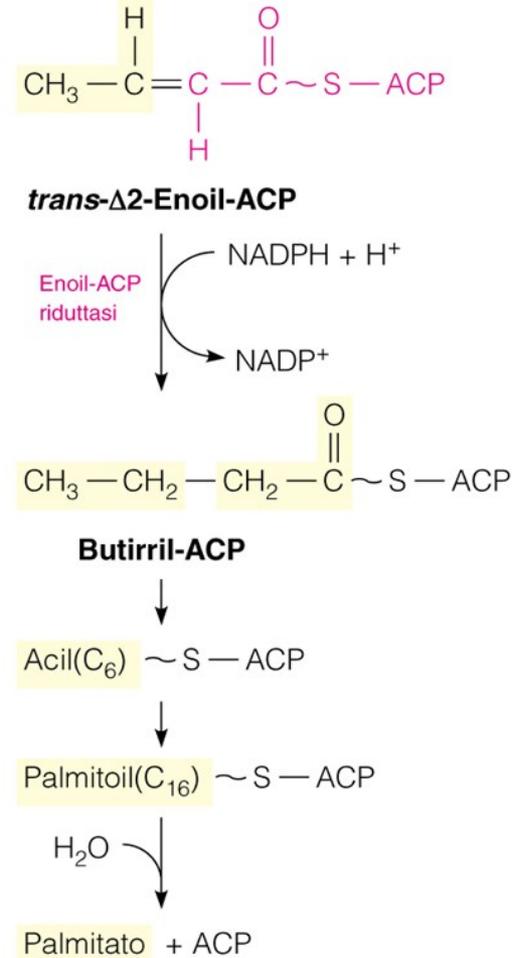


# Inizio del secondo ciclo delle reazioni del complesso dell'acido grasso sintasi



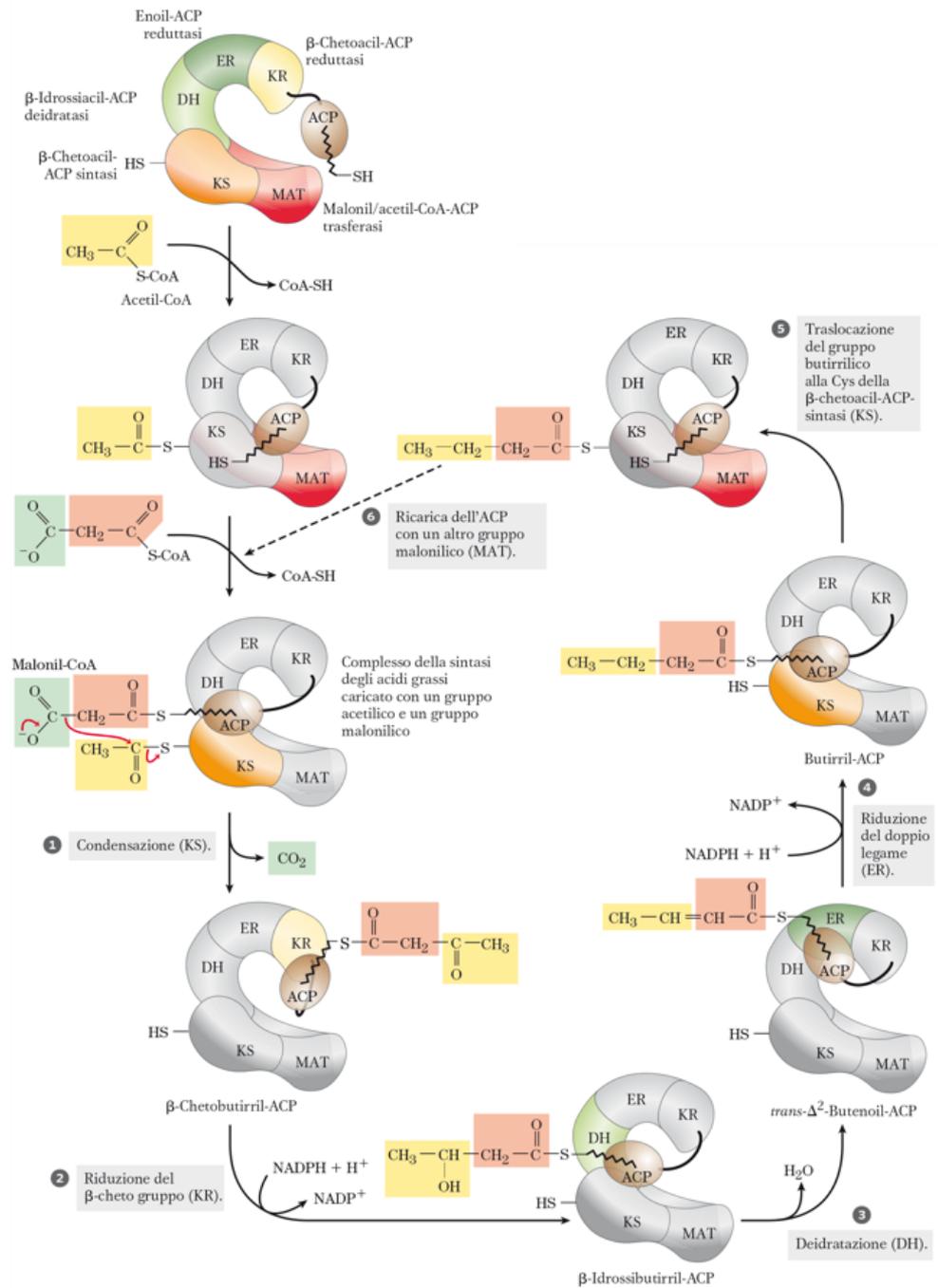


**7** Riduzione



il butirril-ACP viene PRIMA trasferito su HS-KS e POI viene allungato

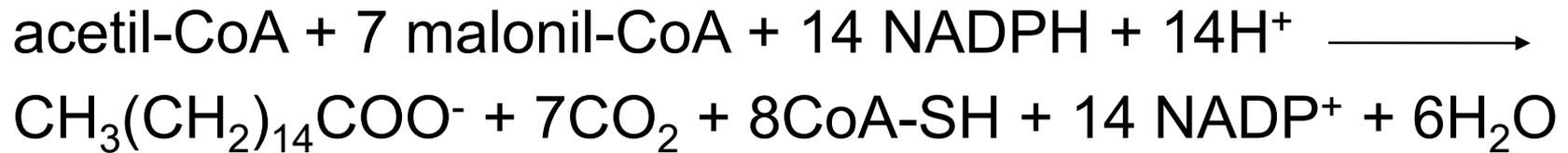
# Sintesi di palmitato





# BIOSINTESI DEL PALMITATO

L'enzima acido grasso sintasi catalizza la seguente reazione complessiva.



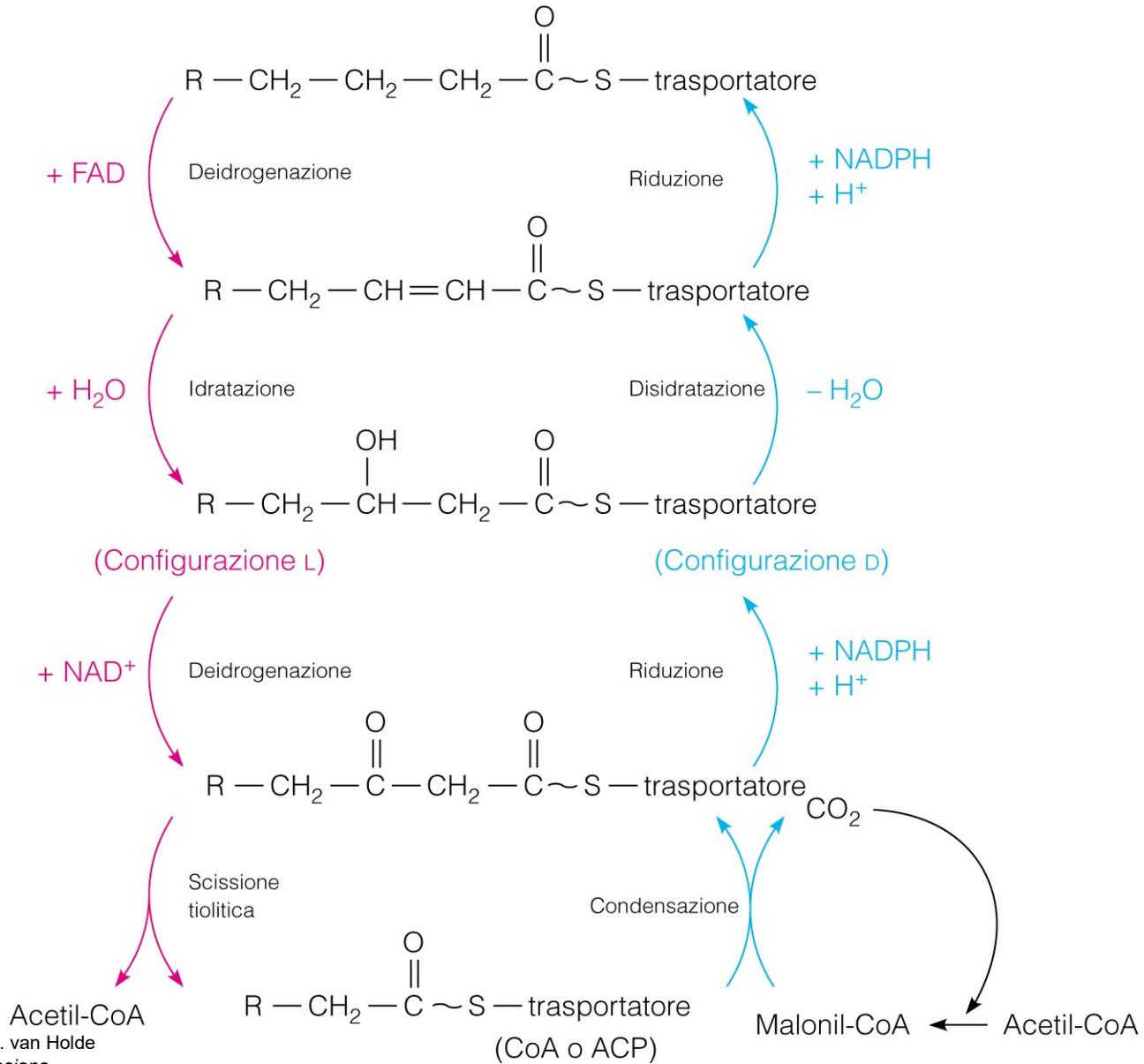
Servono anche 7 ATP per la sintesi di 7 malonil-SCoA

L'acido palmitico prodotto 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 uno o due doppi legami non oltre l'atomo di carbonio in posizione 9.

Per questo l'acido linoleico, arachidonico e soprattutto linolenico, contenenti doppi legami oltre il C9 (acidi grassi essenziali) non possono essere sintetizzati dall'organismo

Degradazione ossidativa

Sintesi



# REGOLAZIONE

## acetil-CoA carbossilasi

Regolato mediante fosforilazione:

Enzima defosforilato: ATTIVO

Enzima fosforilato: INATTIVO

Regolazione allosterica

citrato: modulatore +

in sua assenza l'enzima è poco attivo.

Quando nei mitocondri [acetil-SCoA] e [ATP] >>, citrato viene esportato nel citosol.

Citrato:

- 1) attiva l'acetil-SCoA carbossilasi
- 2) porta acetil-SCoA nel citosol.
- 3) inibisce PFK-1 (glicolisi)

