

CATABOLISMO DEI LIPIDI

Glucosio= forma di energia immediatamente disponibile

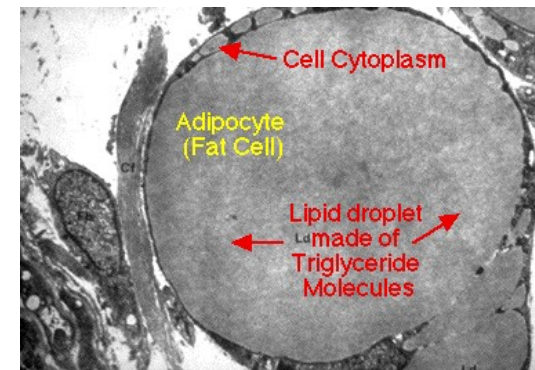
LIPIDI= Deposito energetico utilizzabile da tutti i tessuti, tranne cervello e globuli rossi

**Rispetto ai carboidrati,
i triacilgliceroli sono riserve di energia
molto concentrate
essendo **RIDOTTI** ed **ANIDRI**.
(1g di glucosio contiene 2g di H₂O;
1 g di lipide **NON** contiene H₂O)**

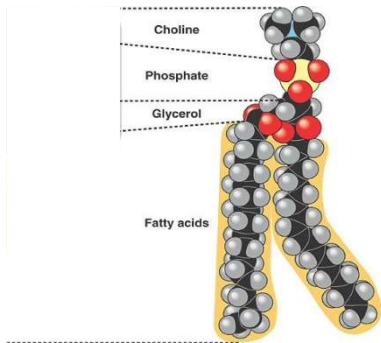


TESSUTO ADIPOSO

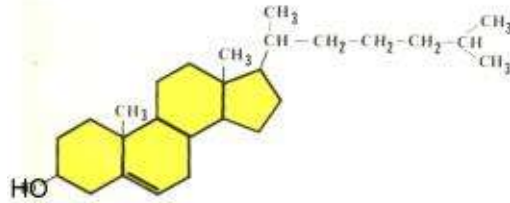
ADIPOCITA: Grande deposito di trigliceridi circondato da una piccola striscia di citoplasma.



Principali lipidi assunti con la dieta

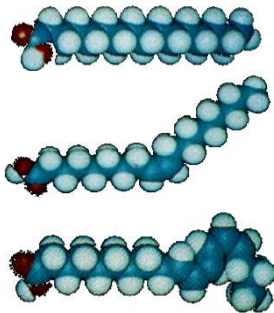


Fosfolipidi e colesterolo
(membrane)

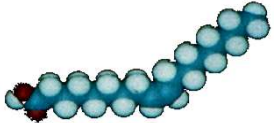


Triacilgliceroli
(oli e grassi)

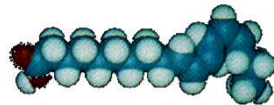
Le cellule importano ACIDI GRASSI e GLICEROLO



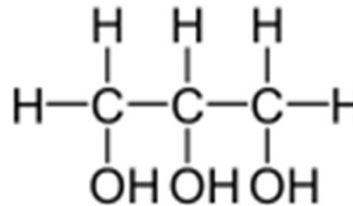
SATURI



MONOINSATURI



POLINSATURI

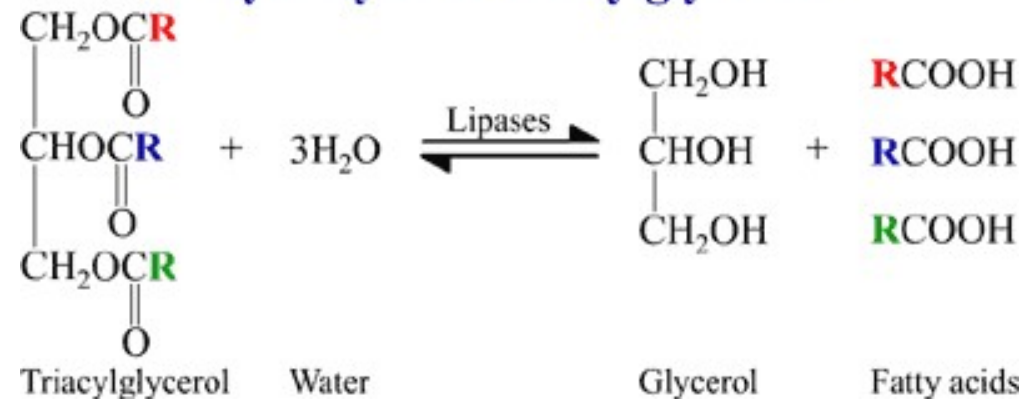


Il trasporto avviene in entrambi i casi per diffusione facilitata (passivo, mediato da carrier)

Quindi i legami esterei dei fosfolipidi e dei triacilgliceroli devono essere idrolizzati

LIPASI: enzimi che catalizzano l'idrolisi degli esteri lipidici

Hydrolysis of Triacylglycerols



- **LIPASI EXTRACELLULARI:**

- Lipasi gastrica e pancreatica: (*alimenti*)
- Lipoproteina lipasi: capillari dei vari organi (soprattutto tess. adiposo, muscolo, cuore, gh. mammaria) (*chilomicroni e VLDL*)

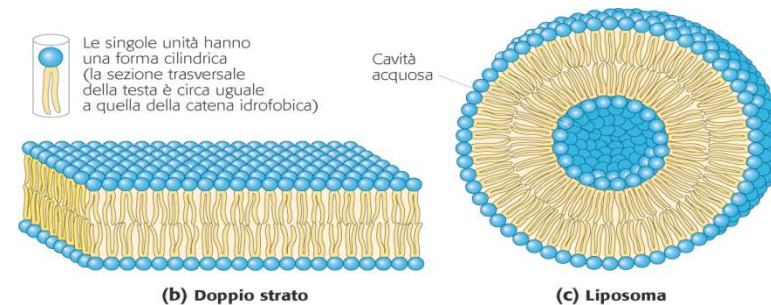
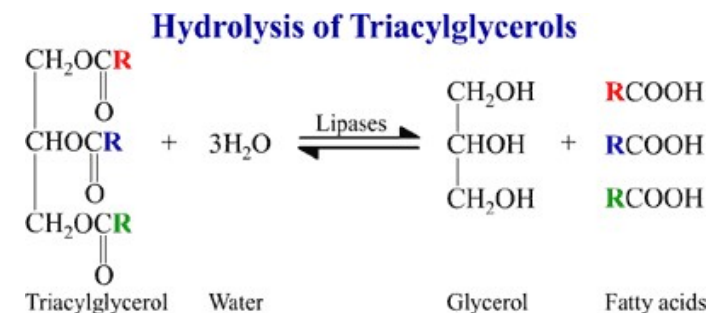
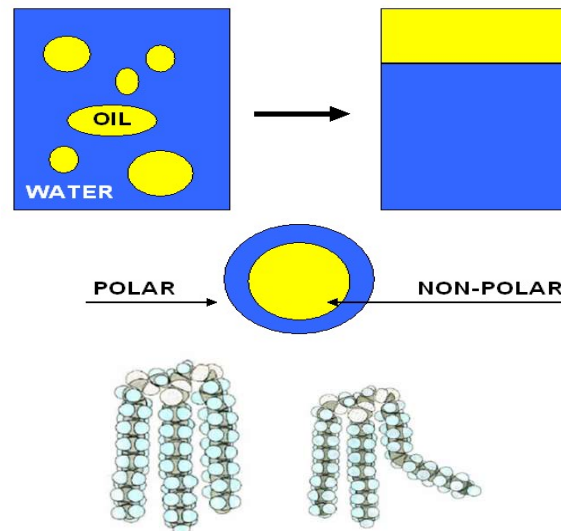
- **LIPASI INTRACELLULARI:**

- Lipasi ormone-sensibile: tess. adiposo, muscolo (*TAG di riserva*)
- Monoacilglicerolo lipasi: tess. adiposo (*TAG di riserva*)

Problemi nella digestione dei lipidi

La digestione dei lipidi è complessa in quanto:

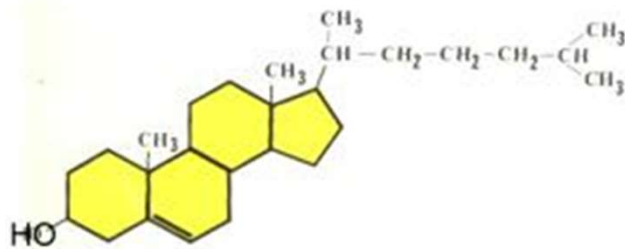
- ▶ i trigliceridi, che costituiscono la quota predominante, sono insolubili in acqua;
- ▶ i fosfolipidi e il colesterolo sono più solubili, ma hanno la tendenza a formare complessi sovramolecolari difficilmente assorbibili



PROBLEMA: L'accesso delle lipasi e dell'acqua al legame estere

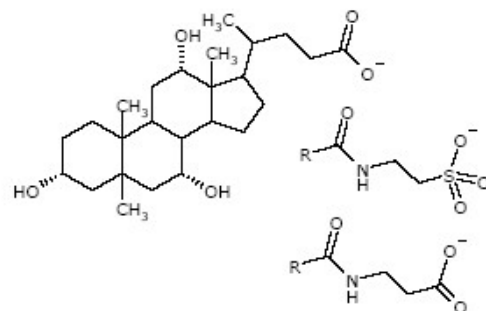
■ Queste difficoltà vengono superate

- aumentando la superficie di conta acquosa e lipidica;
- mediante emulsione dei trigliceridi con molecole tensioattive;



Detergenti

- L'accessibilità dei legami esterei dei TAG è favorita dalla presenza di sali di acili biliari che funzionano come emulsionanti:

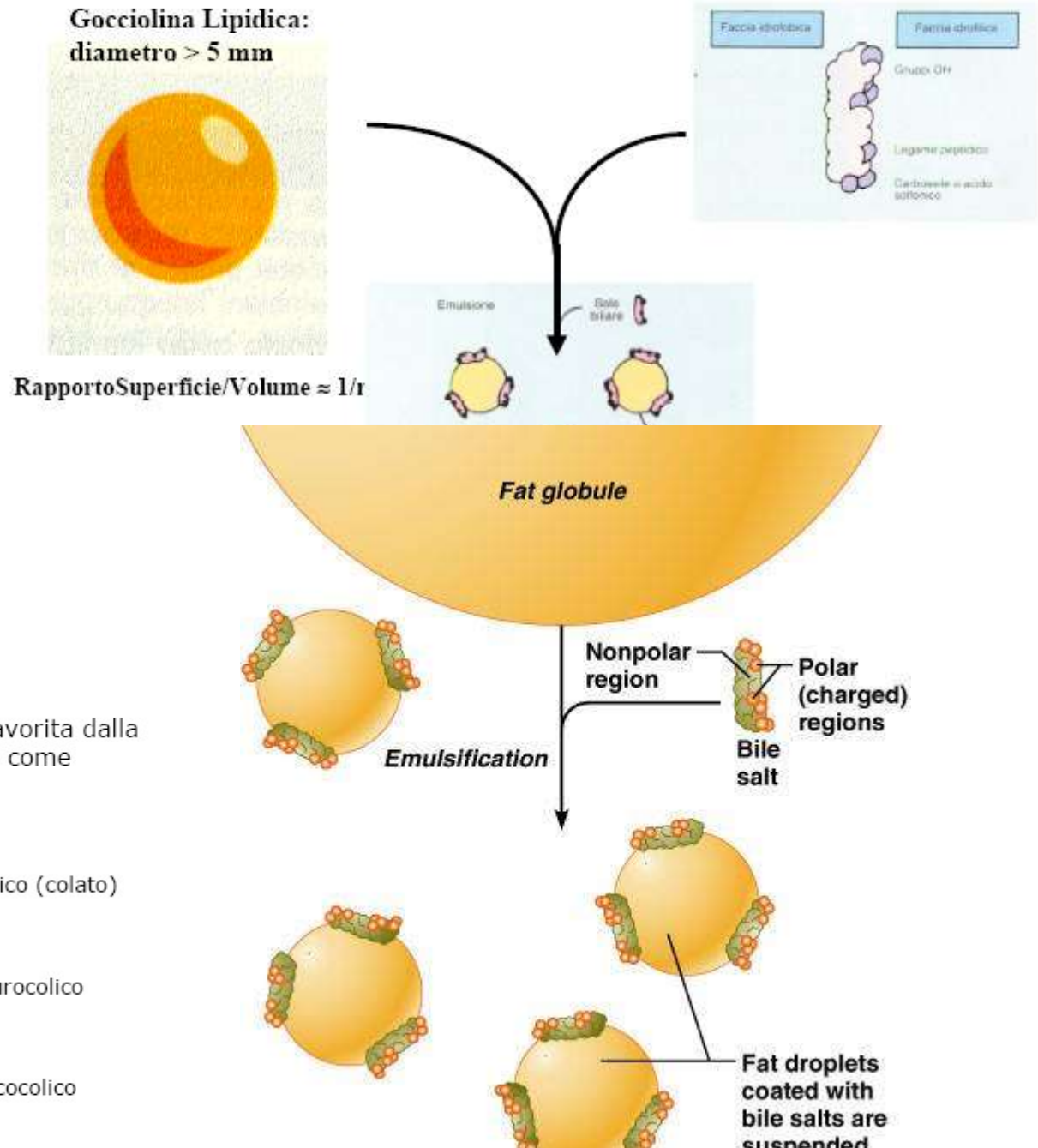


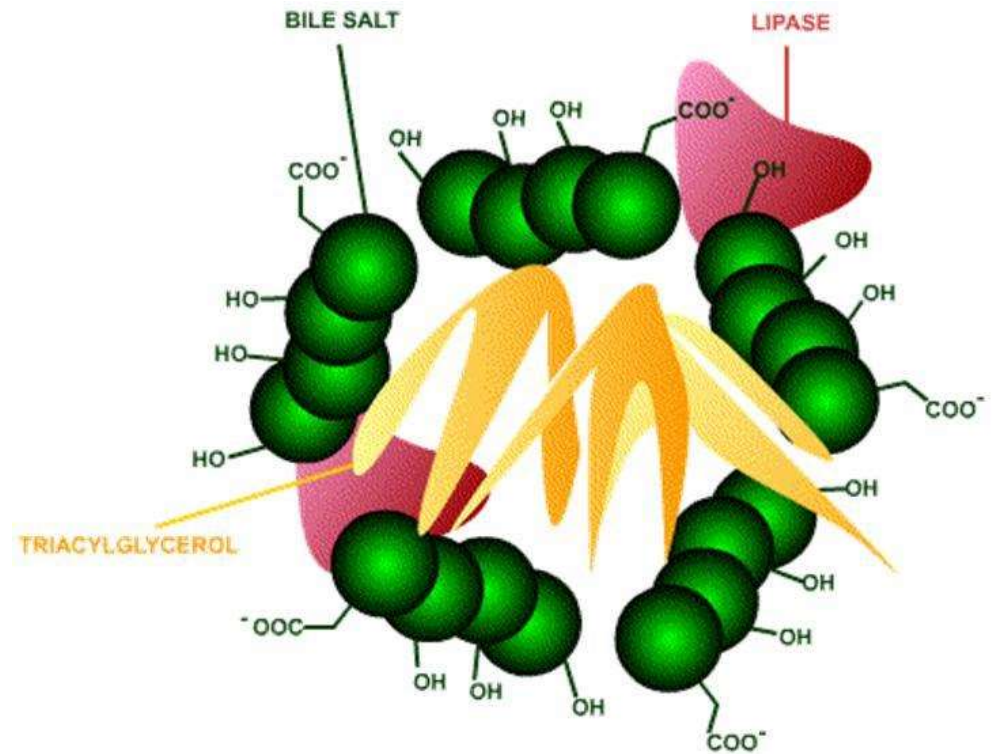
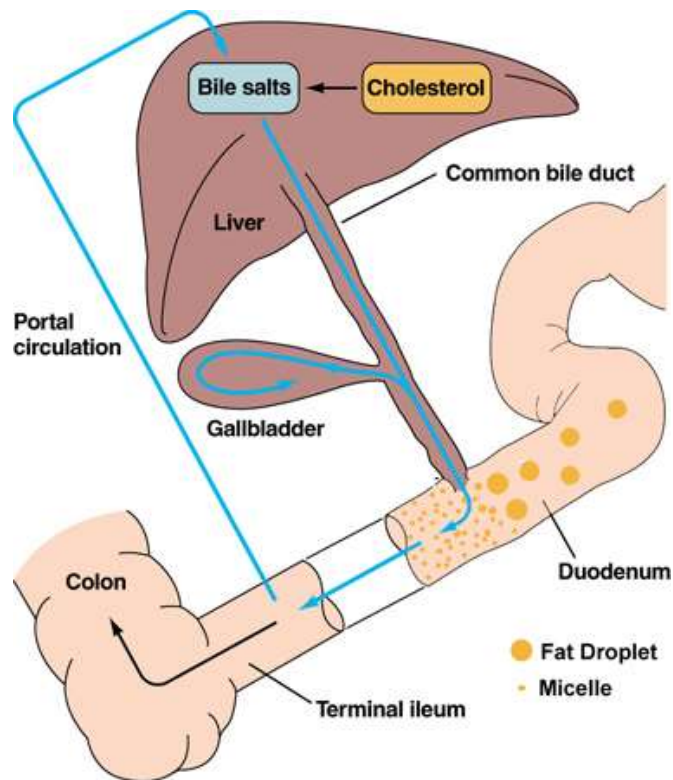
Acido colico (colato)

Acido taurocolico

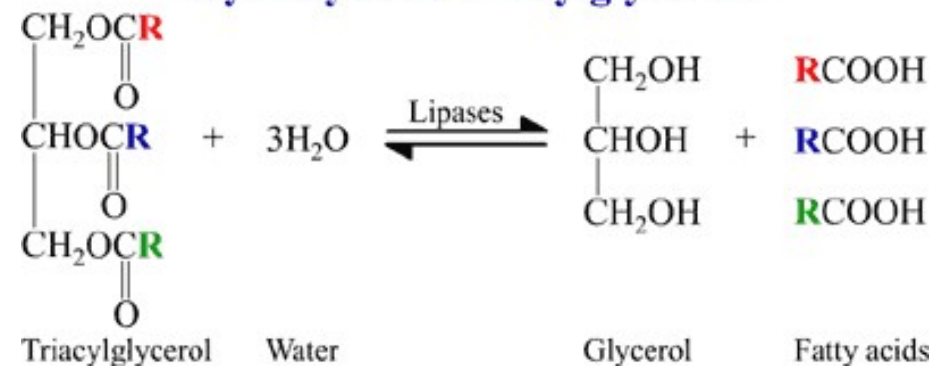
Acido glicocolico

Emulsione dei Lipidi



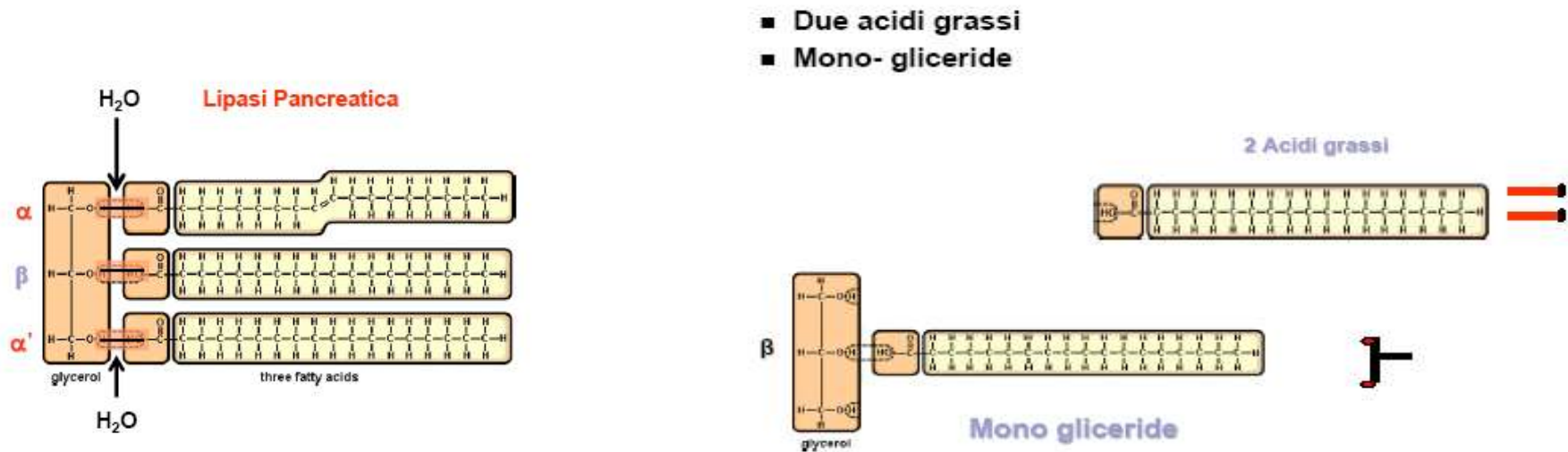


Hydrolysis of Triacylglycerols



La digestione dei lipidi si può riassumere in 7 fasi:

- Emulsione dei Trigliceridi (TG),
- Formazioni di micelle miste con i Sali biliari, fosfolipidi e colesterolo
- Idrolisi dei trigliceridi ad opera della lipasi pancreatica

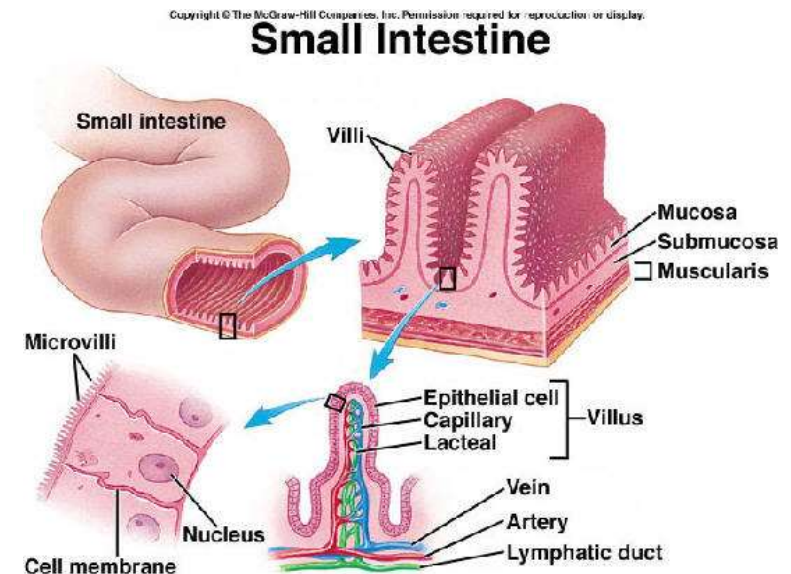
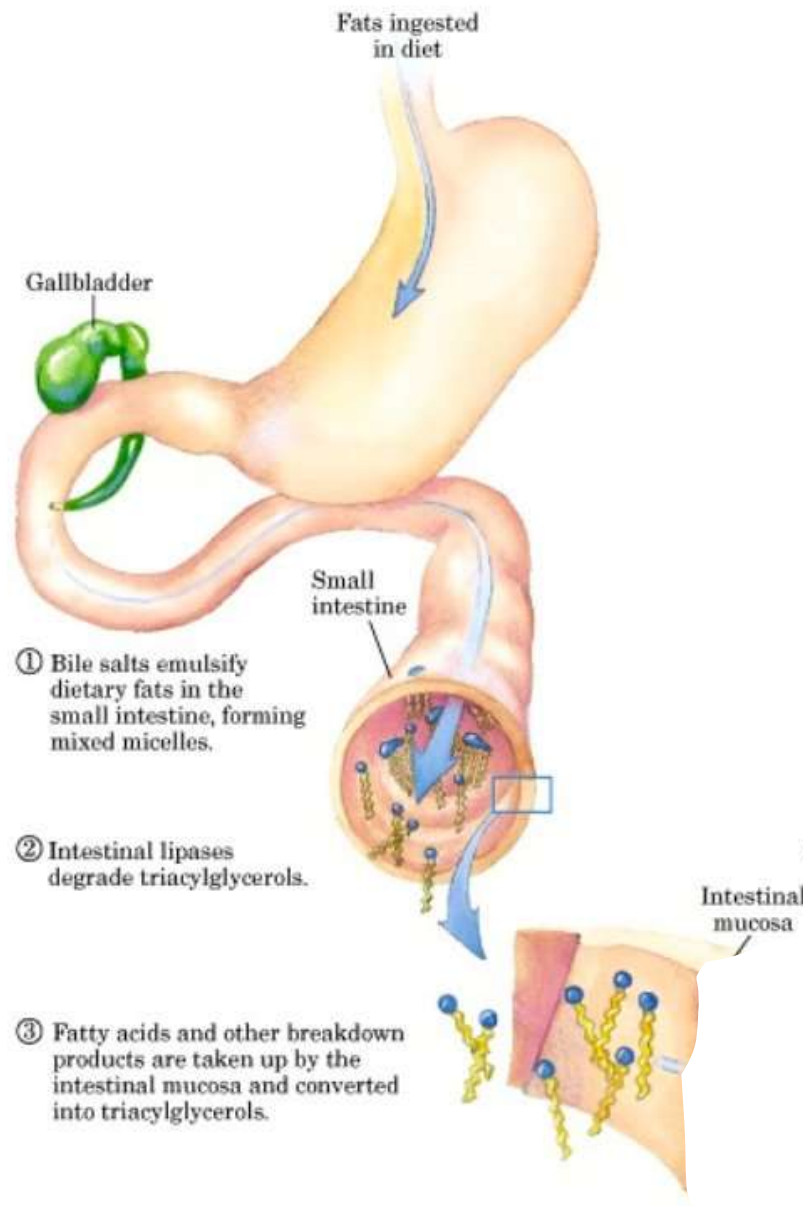


☞ Assunzione dei prodotti di idrolisi da parte delle cellule dell'epitelio intestinale

Il trasporto avviene
per diffusione
facilitata

Lipid uptake

Lunghezza: 6m
Superficie : 300 mq

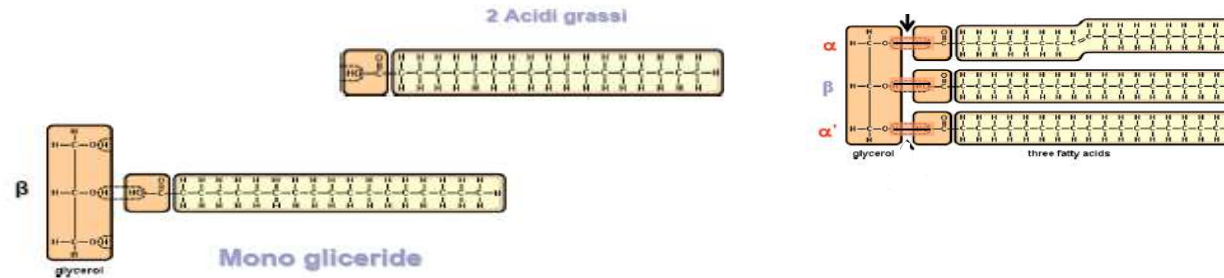


Per ogni molecola di triacilglicerolo,
viene assorbito
1 monogliceride
2 acidi grassi

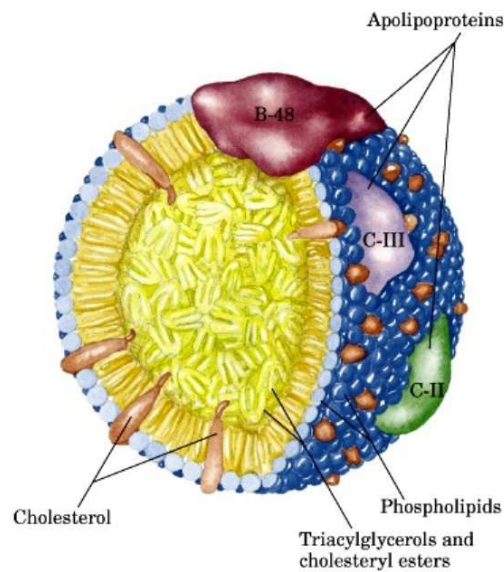
La digestione dei lipidi si può riassumere in 7 fasi:

- **Emulsione dei Trigliceridi (TG),**
- **Formazioni di micelle miste con i Sali biliari, fosfolipidi e colesterolo**
- **Idrolisi dei trigliceridi ad opera della lipasi pancreatica**
- **Assunzione dei prodotti di idrolisi da parte delle cellule intestinali**
- **Ri-sintesi dei trigliceridi da parte delle cellule intestinali**
- **Formazione dei chilomicroni da parte delle cellule intestinali**
- **Esocitosi dei chilomicroni ed immissione nella linfa**

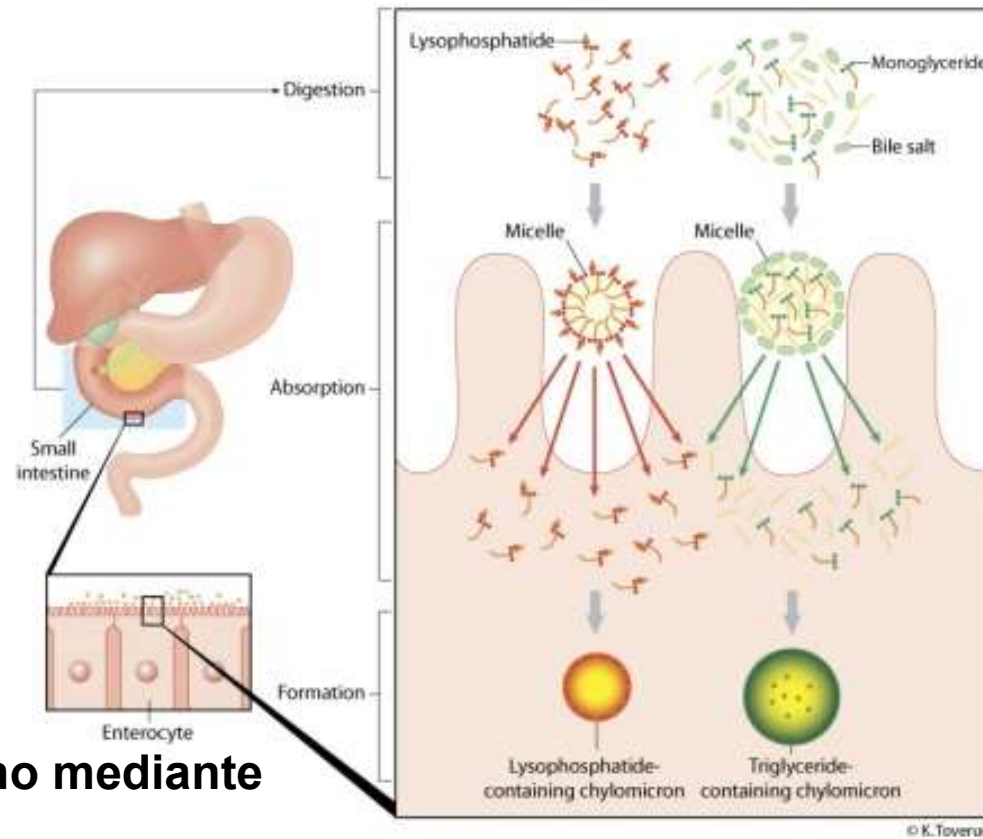
- La risintesi di TG a livello enterico ha lo scopo di favorirne il trasporto.

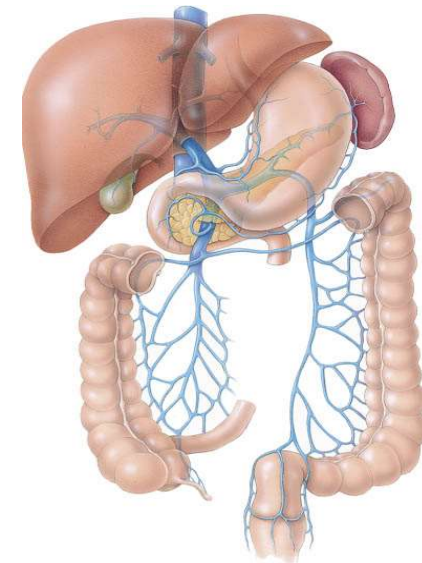
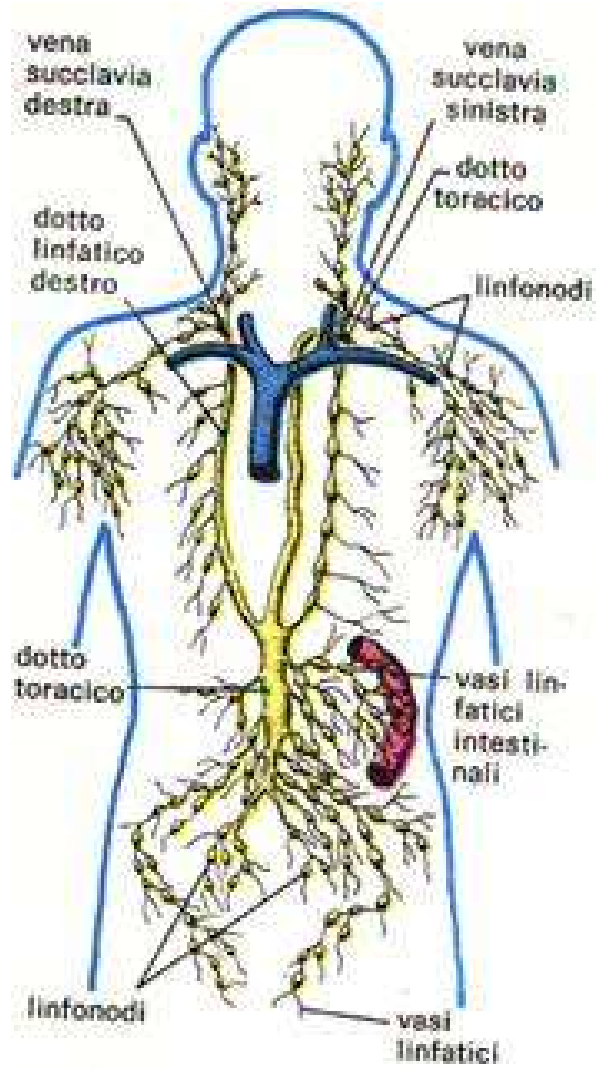
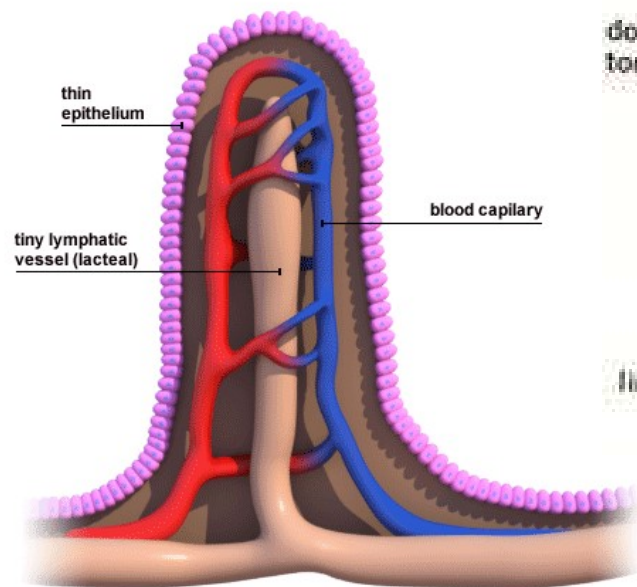


Chylomicron formation



Vengono trasportati all'esterno mediante ESOCITOSI





Dopo un pasto:

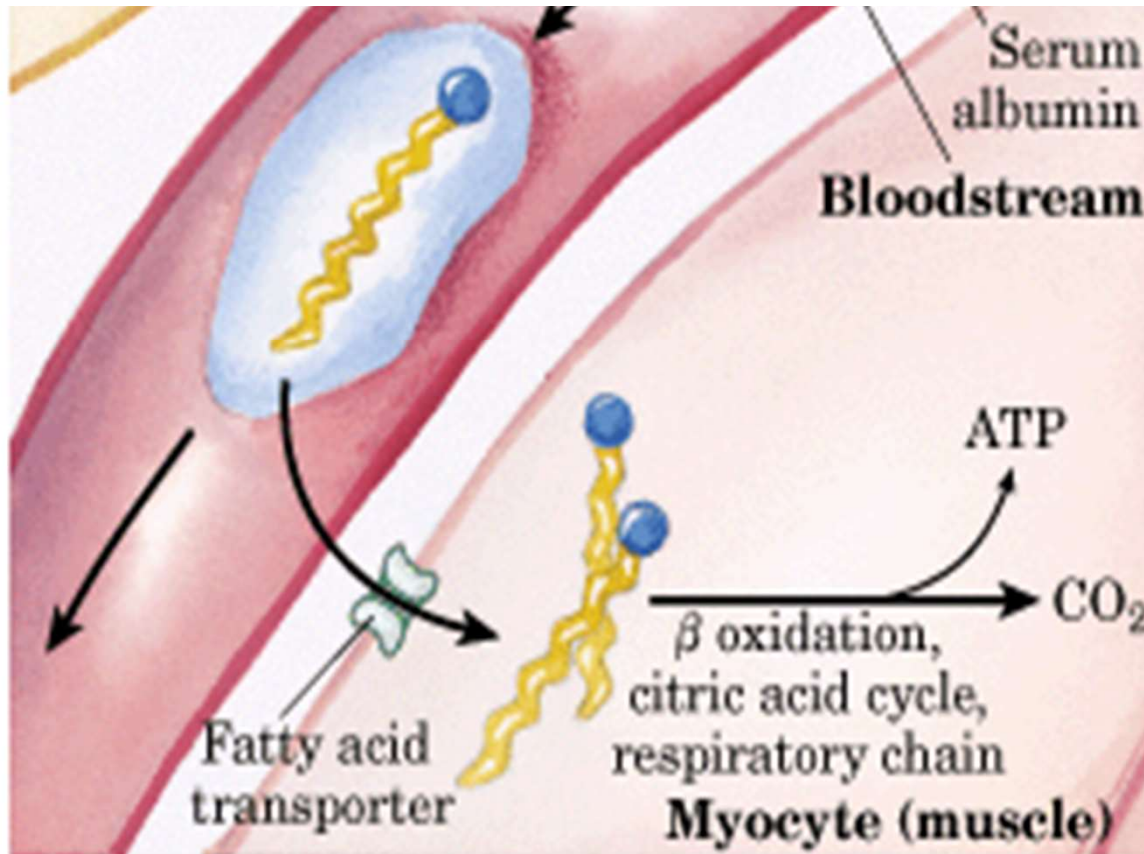
Benchè abbondanti, vengono prevalentemente accumulati (trigliceridi nel tessuto adiposo). Questo perché prevalgono i segnali anabolizzanti, primo tra tutti l'insulina.

A digiuno:

Vengono prodotti dall'idrolisi dei trigliceridi del tessuto adiposo e rilasciati in circolo. Nel sangue si legano all'albumina. Raggiungono tutti i tessuti (no SNC). Vengono captati dalle cellule.

Le cellule importano ACIDI GRASSI e GLICEROLO

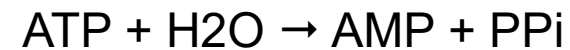
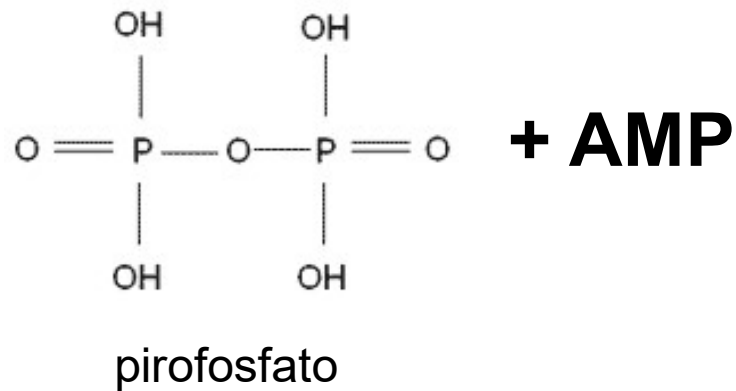
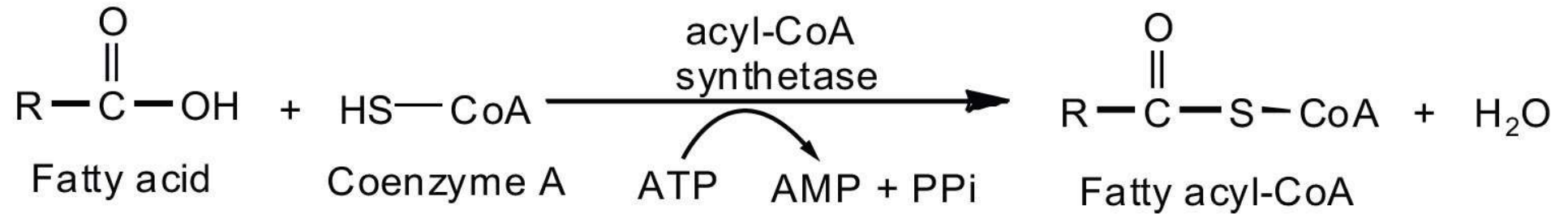
I tappa: ingresso nella cellula e attivazione degli acidi grassi



Gli acidi grassi vengono trasportati attraverso la membrana plasmatica mediante diffusione facilitata

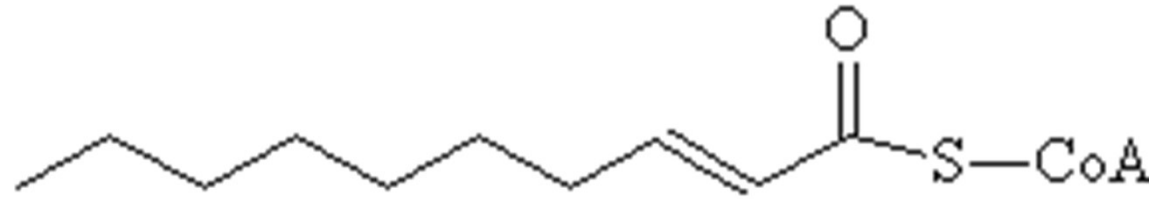
**Nel citosol vengono ATTIVATI:
condensano con il CoA-SH per formare ACIL-CoA**

Formazione di ACIL-CoA

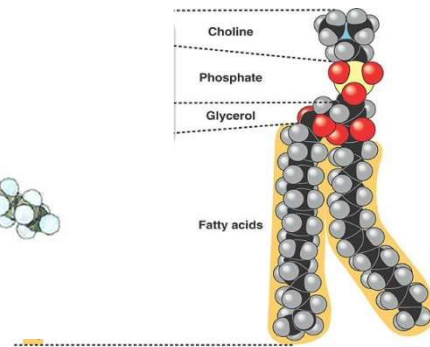
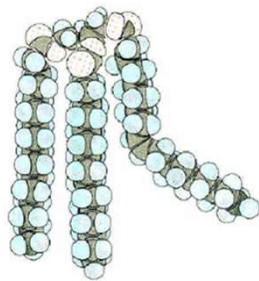


$$\Delta G = -45,6 \text{ kJ/mole}$$

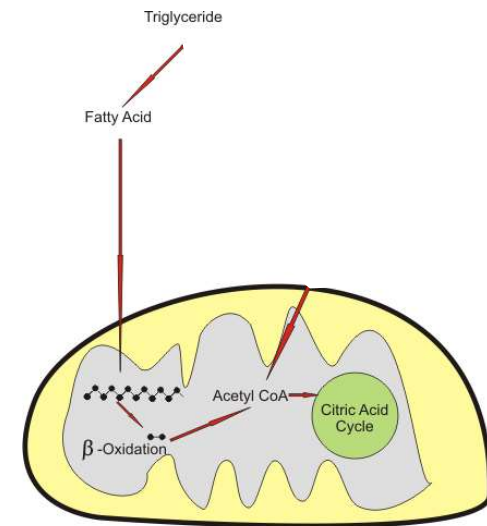
Il risultato è un ACILE ATTIVATO



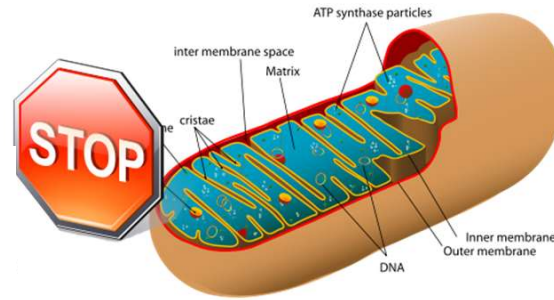
Sintesi trigliceridi e
fosfolipidi (CITOSOL)



Ossidazione a CO_2 e
 H_2O (MITOCONDRI)

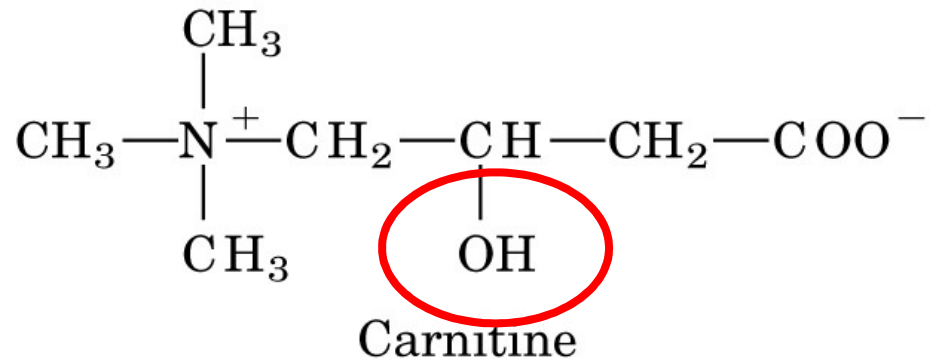


Fatty
Acids



**Gli enzimi per la β -ossidazione si trovano nella matrice mitocondriale.
L'Acil-CoA non può attraversare la membrana mitocondriale interna.**

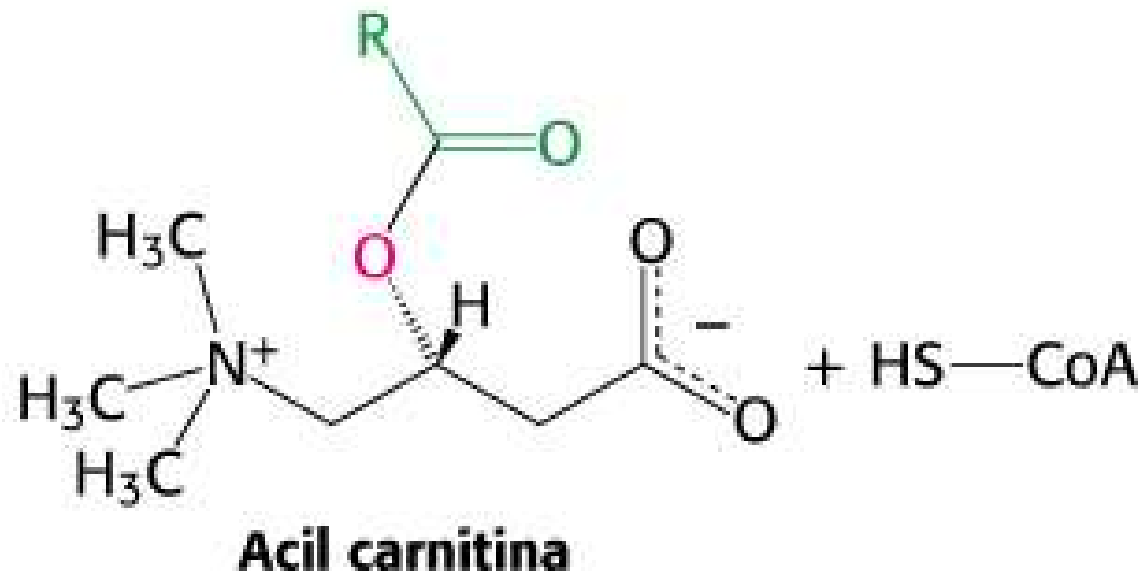
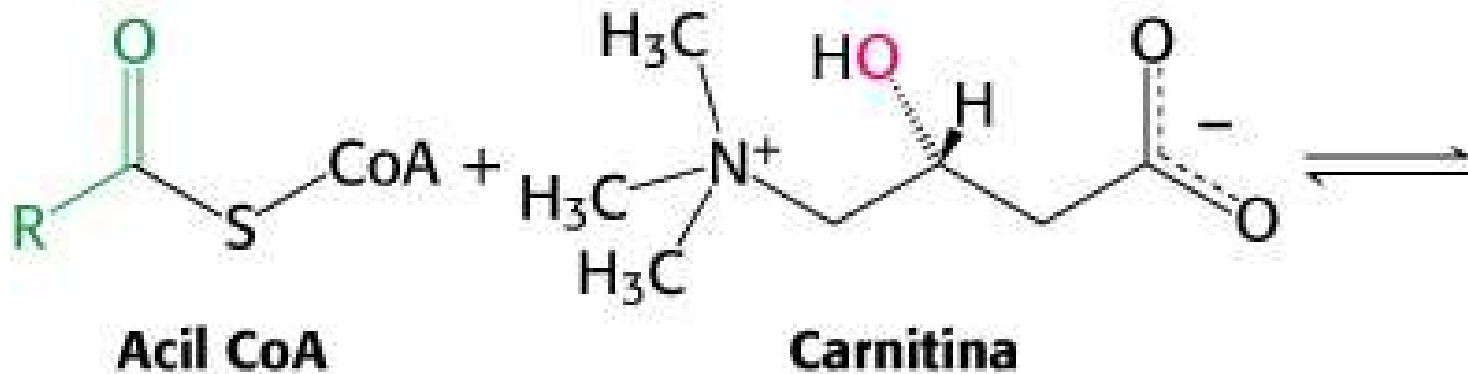
SISTEMA NAVETTA con la CARNITINA

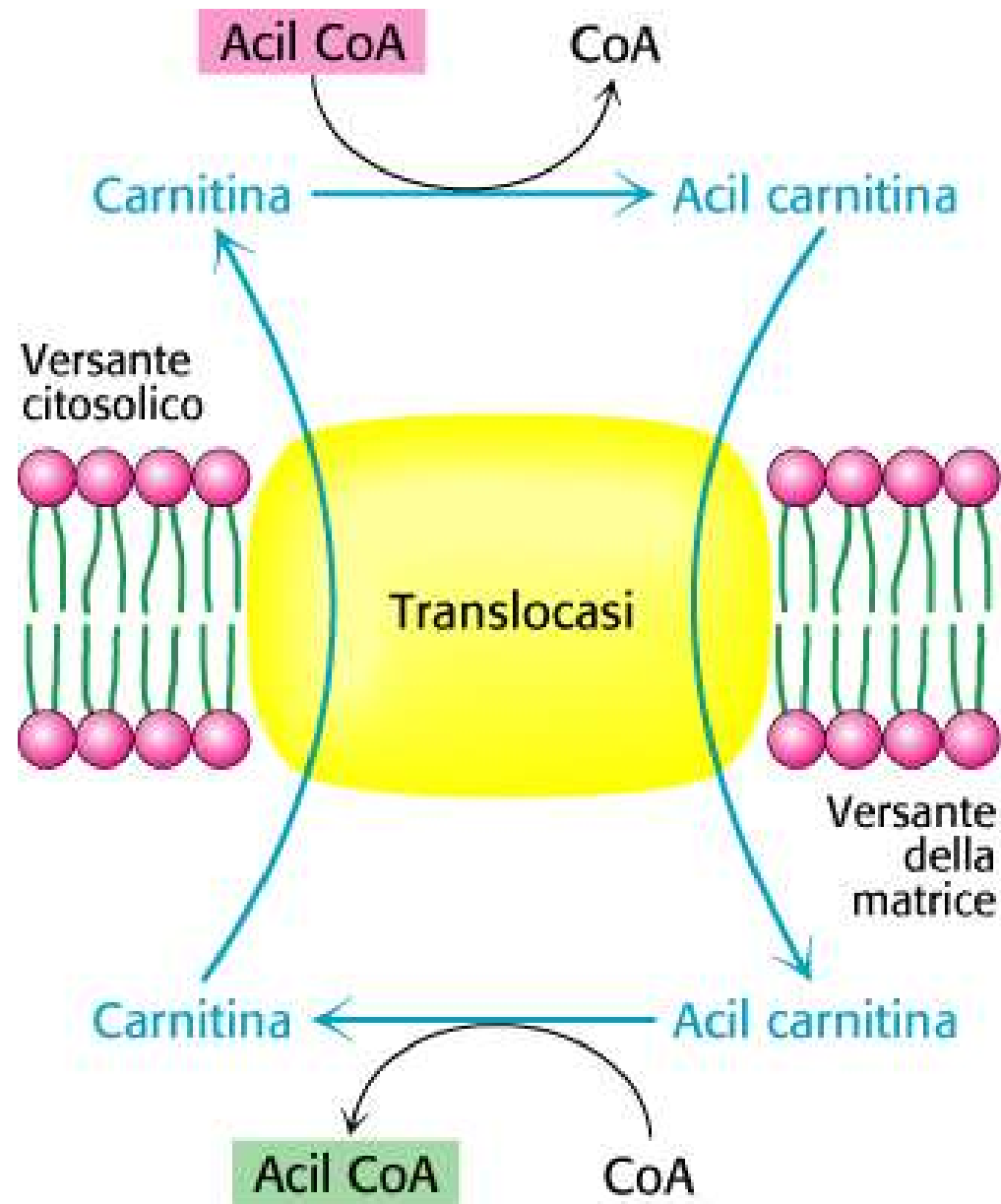


Può essere sintetizzata nel cervello, nel fegato e nel rene a partire da lisina, metionina in presenza di Vitamina C.

SINTESI DI ACIL-CARNITINA

Carnitina Acil-Transferasi





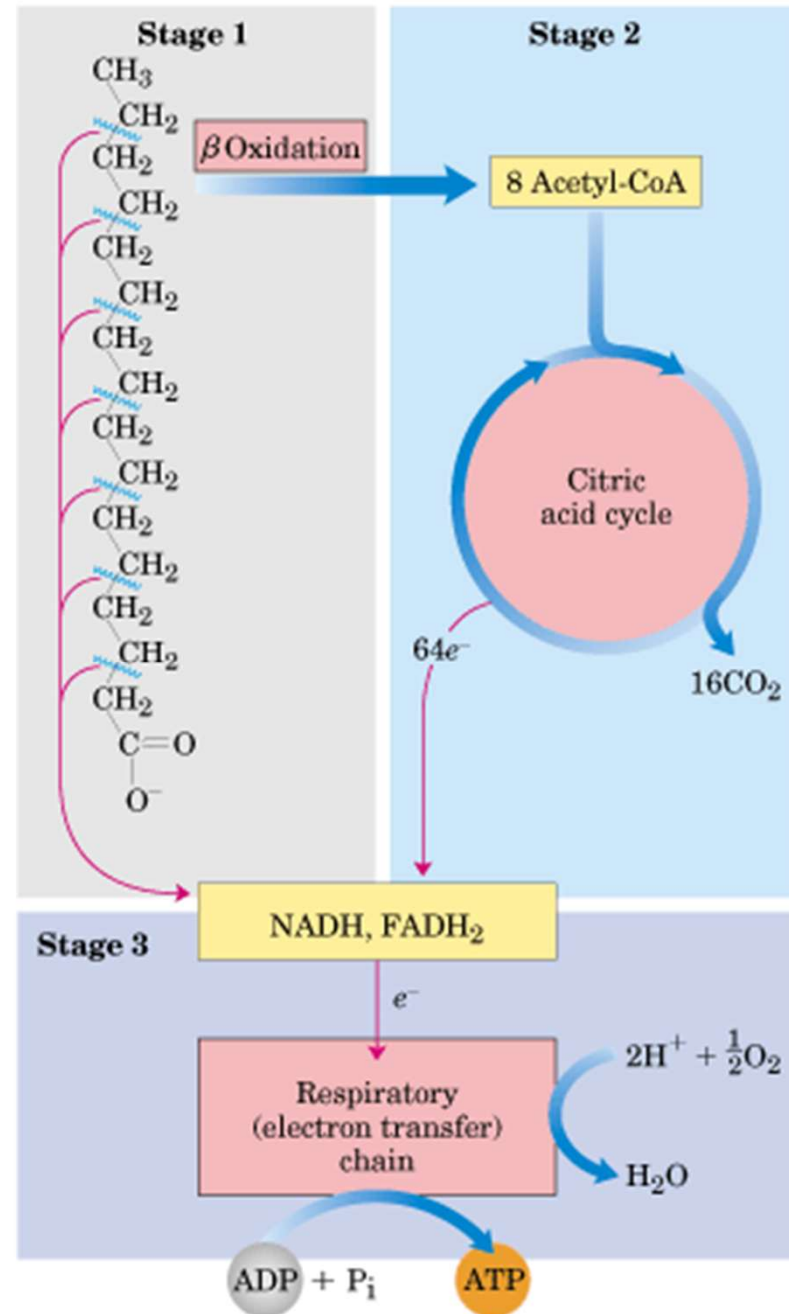
β -ossidazione

Rimozione progressiva di
unità a due atomi di carbonio

Condensazione in
Acetil-CoA

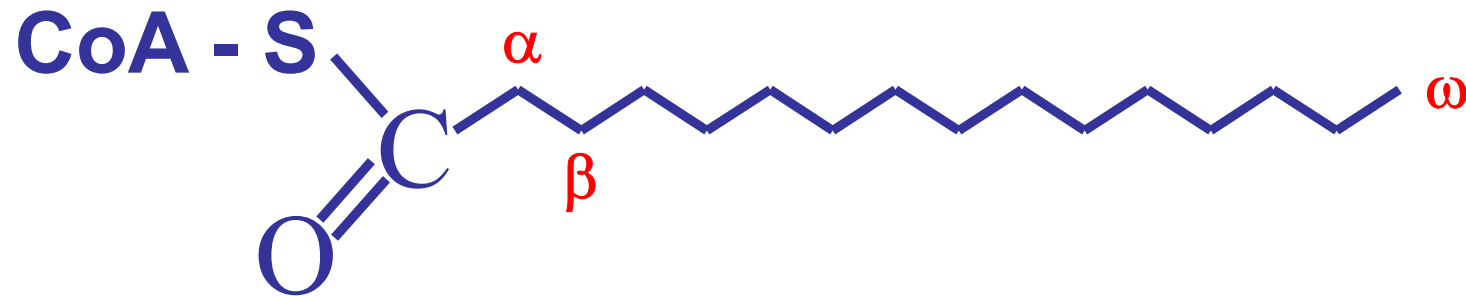
La rimozione
prevede due
passaggi di
ossidazione
per ciclo

Ciclo di Krebs
F.O.



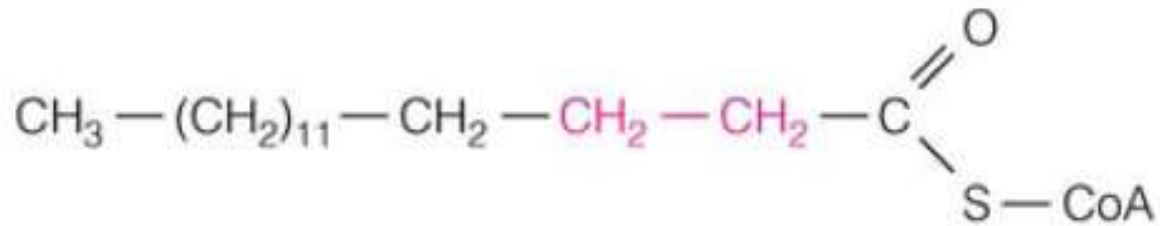
L'acilCoA è dentro la matrice mitocondriale, comincia la β -ossidazione

(la scissione ossidativa avviene tra i carboni $C\alpha$ e $C\beta$)



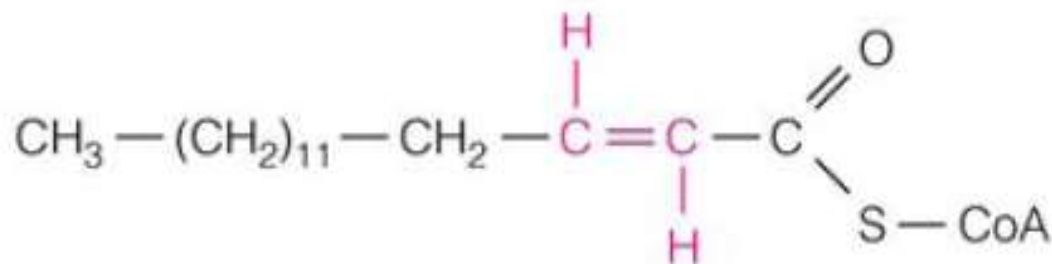
I reazione: deidrogenazione tra C α e C β

C₁₆: acido
palmitico



Palmitoil-CoA

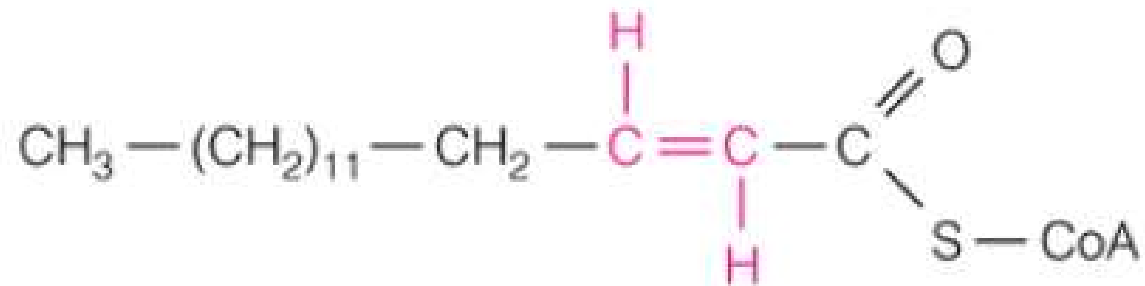
C₁₆ acil-CoA



trans- Δ 2-Enoil-CoA

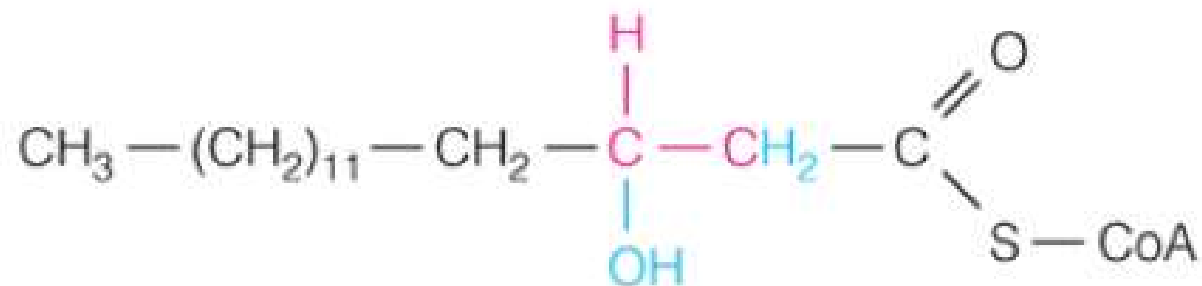
**Acil-CoA
DEIDROGENASI**

II reazione: idratazione tra C α e C β



trans- Δ 2-Enoil-CoA

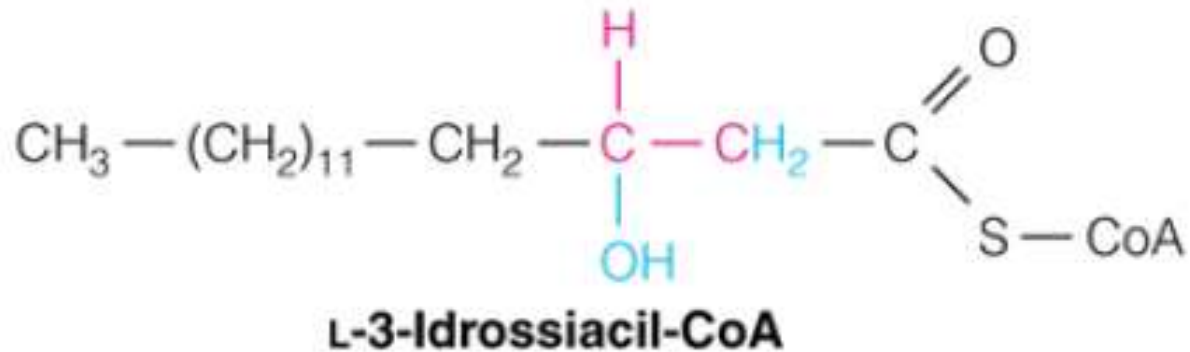
② Idratazione



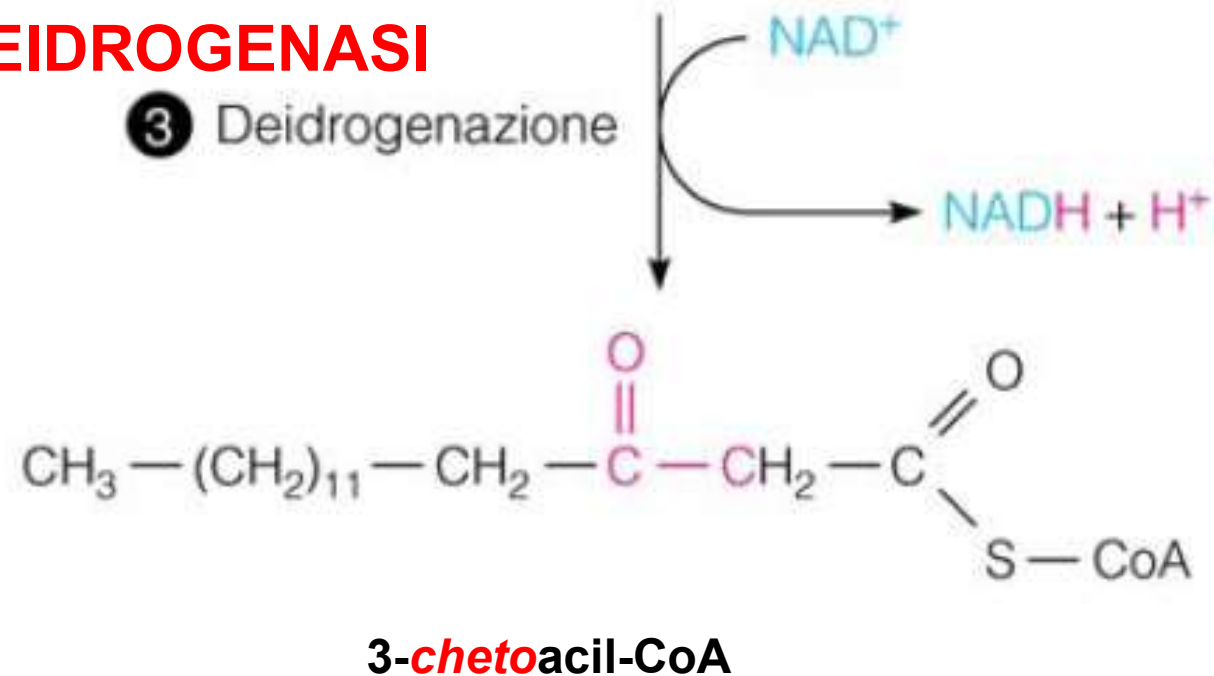
L-3-Ildrossiacil-CoA

**Enoil-CoA
IDRATASI**

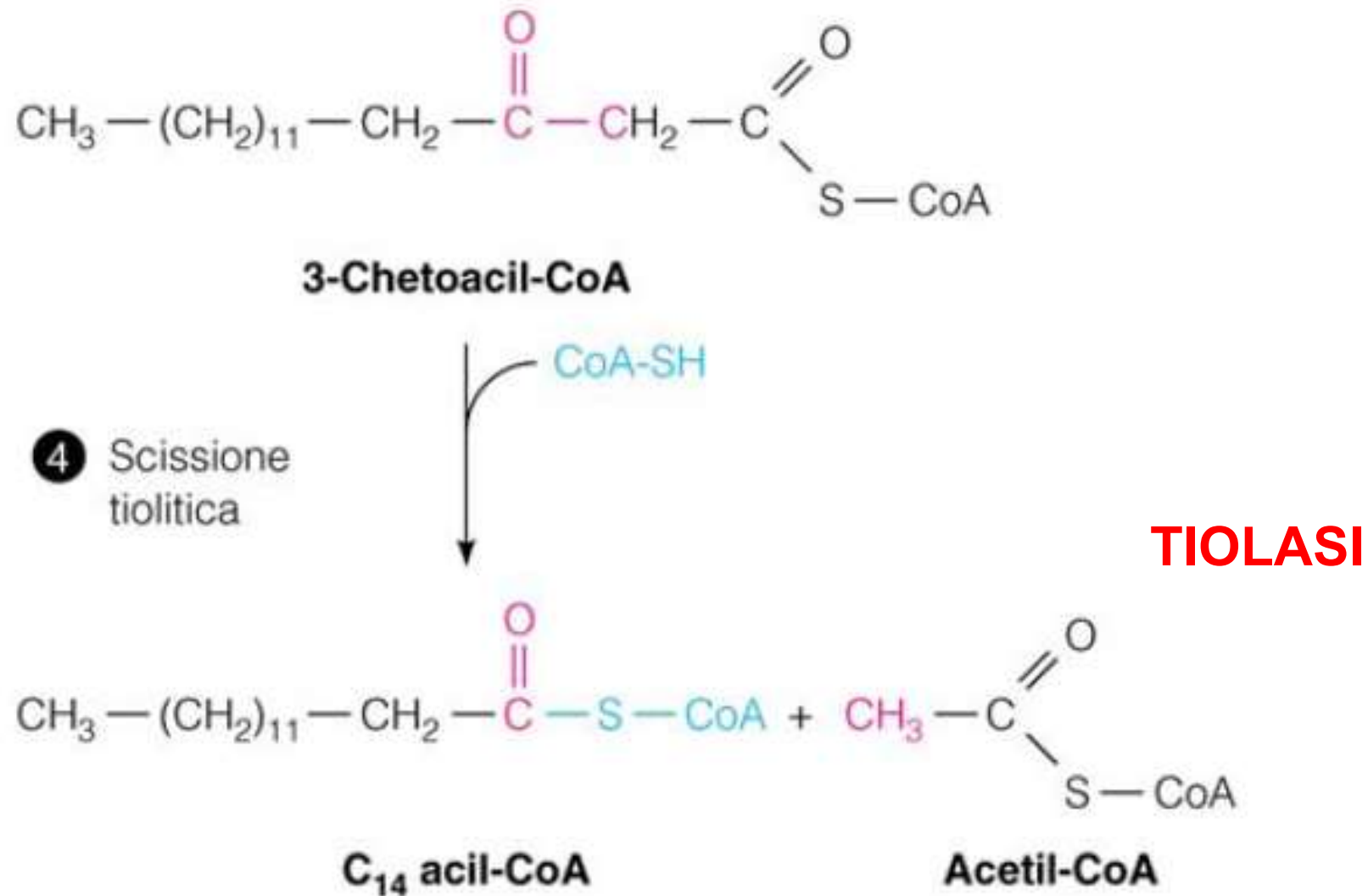
III reazione: ossidazione del gruppo alcolico in C β



L-idrossiacil-CoA DEIDROGENASI



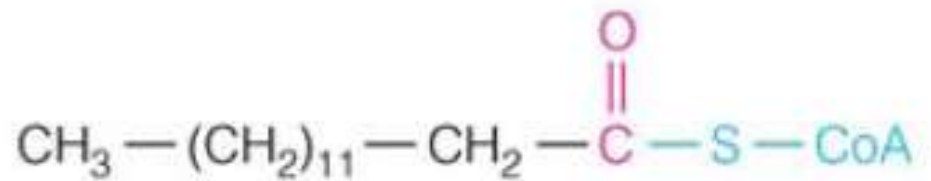
IV reazione: SCISSIONE TIO-LITICA



Si accorcia l'acido grasso di 2 C alla volta.

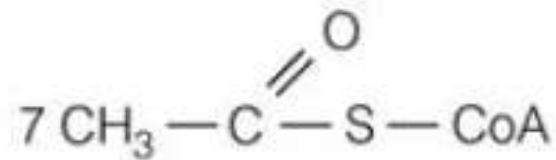
Da un acido grasso di 16 C otteniamo 1 Acetil-CoA e un Miristil-CoA (14 C)

Il ciclo di 4 reazioni si ripete altre 6 volte

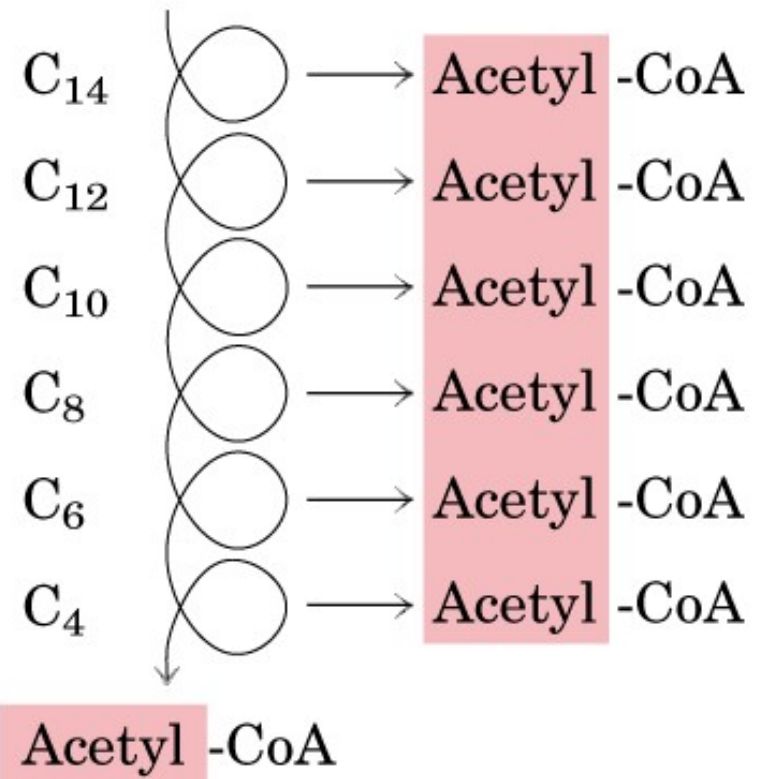


C₁₄ acil-CoA

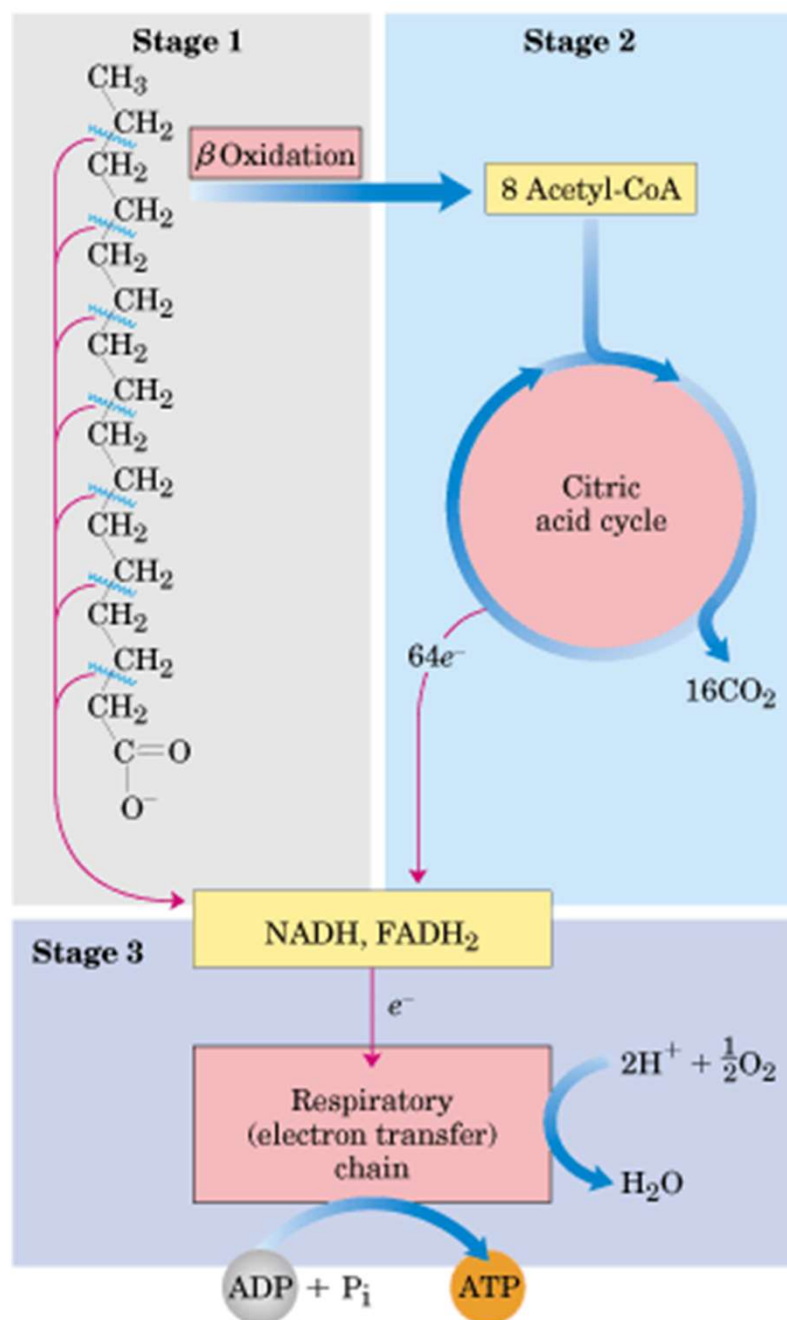
6 ulteriori cicli di
reazioni da 1-4



Acetil-CoA



(b)



RIASSUNTO:

- 1) Gli AG nel sangue legano l'albumina
- 2) Diffusione facilitata
- 3) Attivazione (2 ATP) – AcilCoA
- 4) Destino (dopo un pasto – anabolismo / a digiuno – catabolismo)
- 5) Carnitina e mitocondri
- 6) Le 4 reazioni: deidrogenazione/idratazione/ossidazione/tiolisi
- 7) Ciclo continua fino a butirrilCoA: poi 2 AcetilCoA
- 8) Acetil CoA ($\frac{1}{2}$ C AG); cicli di ossidazione ($\frac{1}{2}-1$) = n. NADH e FADH₂

RESA ENERGETICA della β -ossidazione

Es: ossidazione dell'acido stearico (C18)

8 cicli di ossidazione $\longrightarrow$ 9 molecole di Acetil-CoA

Dal Ciclo di Krebs

 1 molecola di Acetil-CoA $\longrightarrow$ 3 NADH + 1 FADH₂ + 1GTP (ATP)
9 molecole di Acetil-CoA $\longrightarrow$ 27 NADH + 9 FADH₂ + 9GTP (ATP)

8 cicli di ossidazione $\longrightarrow$ 8 NADH + 8 FADH₂

Totale: 35 NADH + 17 FADH₂ + 9 GTP (ATP)

1 NADH = 2,5 ATP

1 FADH₂ = 1,5 ATP

} $\longrightarrow$ 87,5 + 25,5 + 9 = 122 ATP

Per attivare l'acido grasso era stato speso l'equivalente di 2 ATP

ATP + H₂O $\rightarrow$ AMP + PP_i

 120 ATP

RESA ENERGETICA della β -ossidazione

Confronto con la resa energetica dell'ossidazione completa del glucosio (glicolisi + Ciclo di Krebs)

1 glucosio $\longrightarrow$ 32 ATP

Acido Stearico = C 18
Glucosio = C 6

3 glucosio (C 18) $\longrightarrow$ 96 ATP

1 acido stearico (C 18) $\longrightarrow$ 120 ATP

La resa energetica dell'ossidazione dei lipidi è più alta di quella dei carboidrati

Glucosio ($C_6H_{12}O_6$) $\longrightarrow$ Molecola parzialmente ossidata (1 O per 1 C)

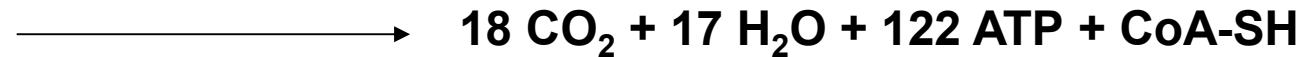
Acido grasso (stearico – $C_{18}H_{34}O_2$) $\longrightarrow$ La catena idrocarburica è interamente ridotta

☞ L'ossidazione di una molecola comporta la riduzione dei coenzimi

☞ Maggiore sarà la porzione ossidabile della molecola, maggiore sarà la quantità di coenzimi che verranno ridotti

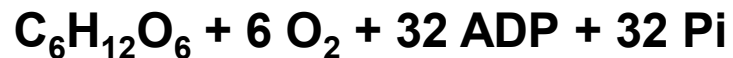
☞ **Coenzimi ridotti = ATP nella Fosforilazione Ossidativa**

L'equazione totale dell'ossidazione dello Stearil-CoA è:



$$26/18 = 1,45 \text{ O}_2 \text{ per } 1 \text{ C}$$

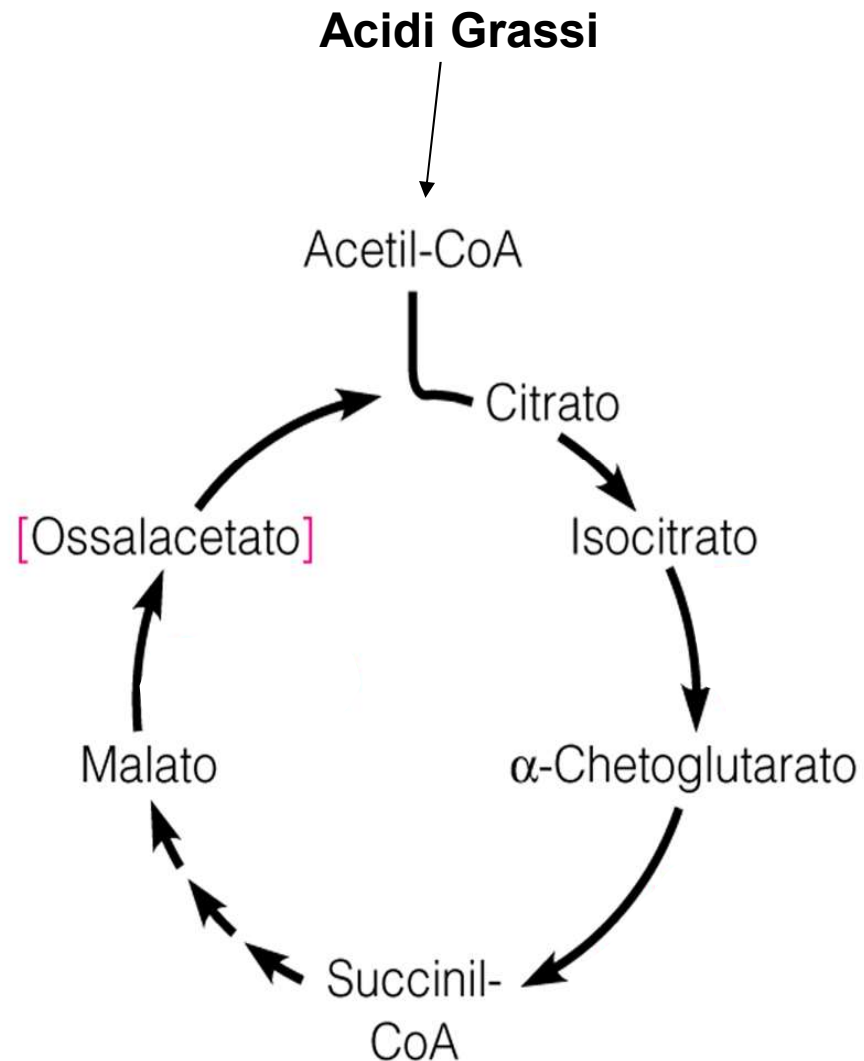
L'equazione totale dell'ossidazione del glucosio è:



$$6/6 = 1 \text{ O}_2 \text{ per } 1 \text{ C}$$

Rispetto all'ossidazione del glucosio (1 O₂ per 1 C),
l'ossidazione degli acidi grassi richiede più il 45% di ossigeno in più (1.45 O₂
per 1 C)

L'aumento di Acetil-CoA, indotto dalla β -ossidazione, alimenta il Ciclo di Krebs

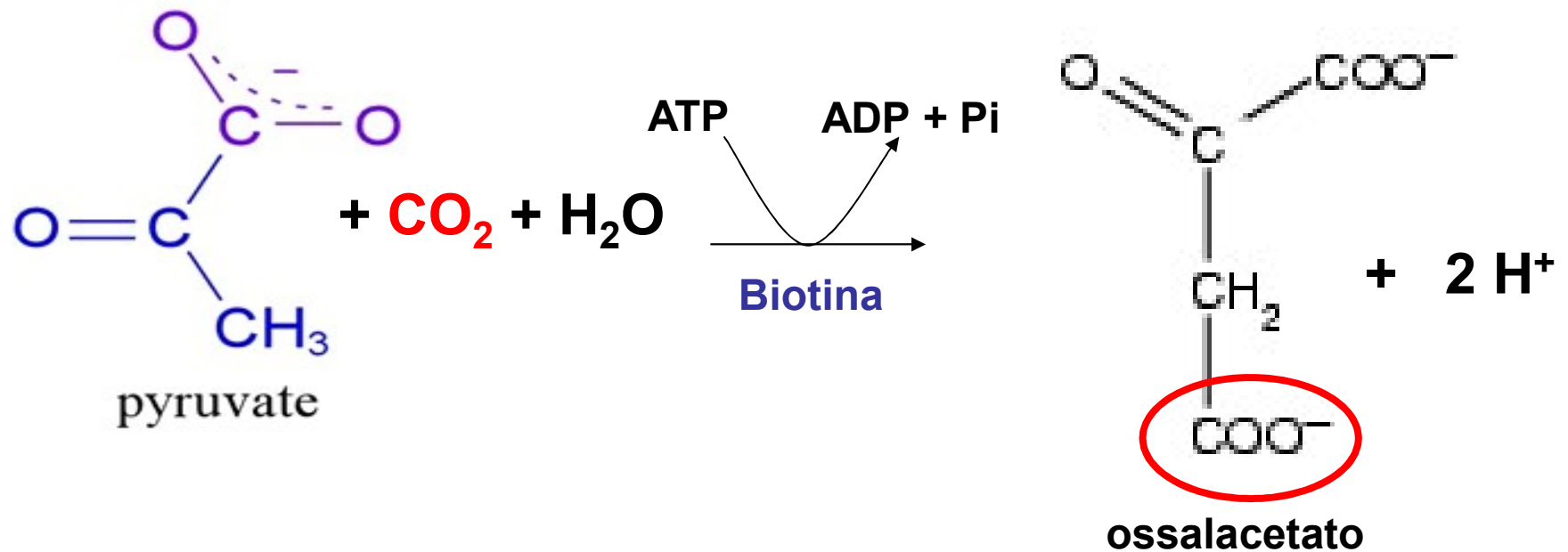


Per far funzionare il ciclo di Krebs è **necessaria** una certa quantità di **ossalacetato**, deve essere ripristinato continuamente.

*Se non però c'è questa quantità minima di ossalacetato **il ciclo smette di funzionare.***

La concentrazione di ossalacetato LIMITA IL CICLO DI KREBS

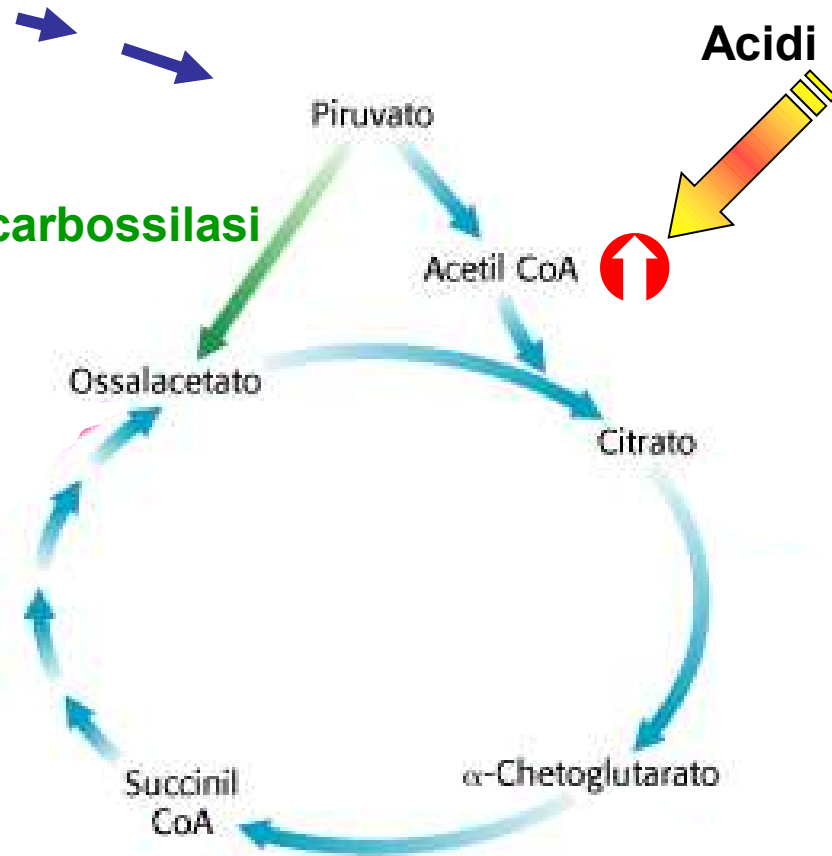
- Carbossilazione del piruvato,
catalizzata dalla
Piruvato carbossilasi



glicolisi

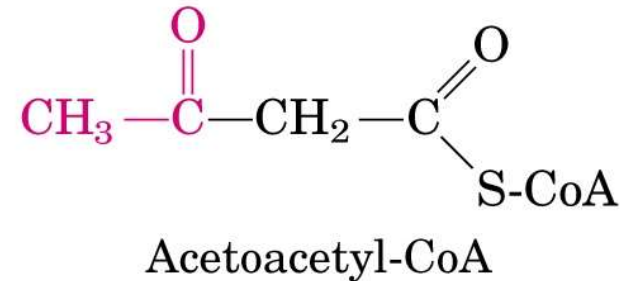
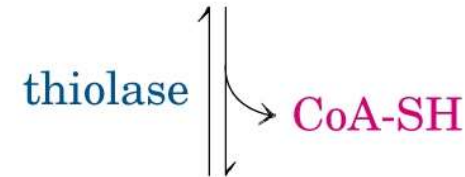
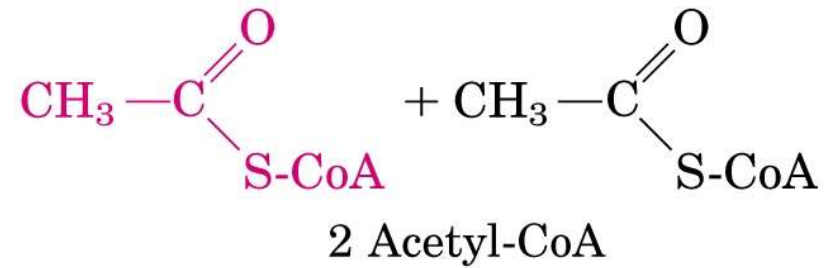
Piruvato carbossilasi

Acidi Grassi

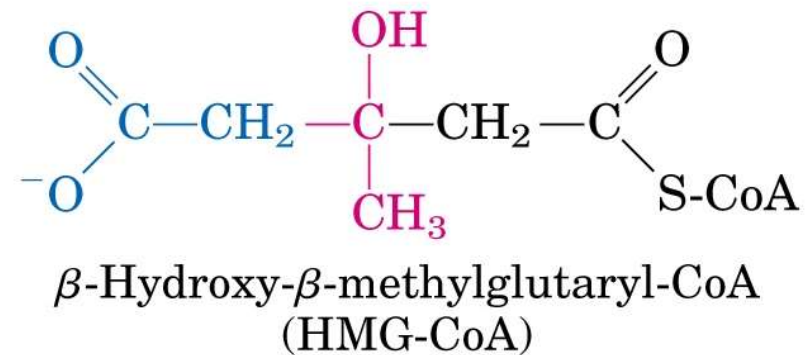
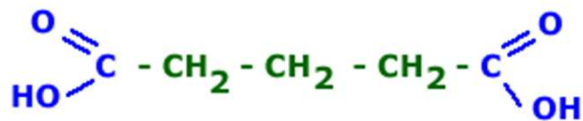
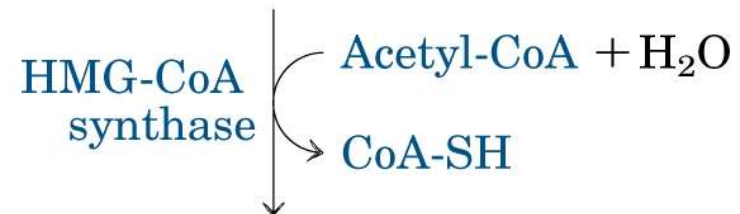


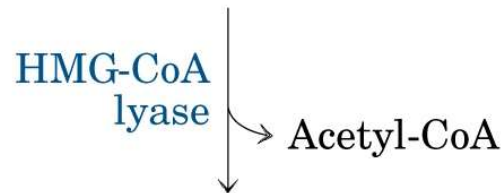
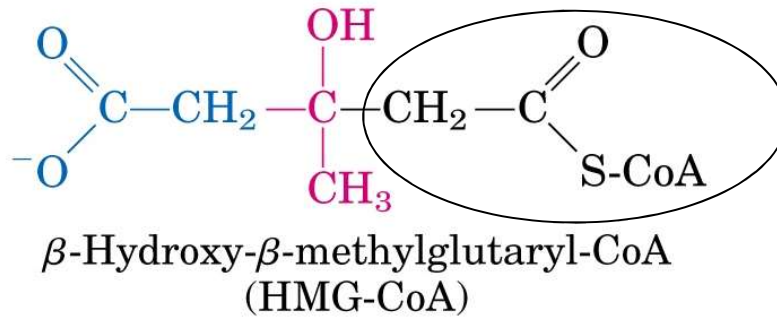
Se non c'è un contemporaneo
aumento di piruvato
si accumula Acetil-CoA

1. Condensazione dei due ACETILI

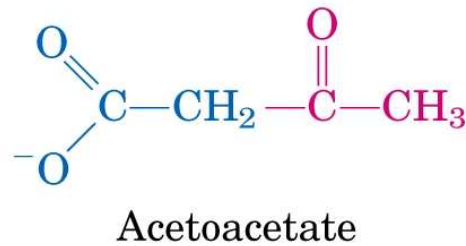


2. Condensazione con un terzo ACETILE

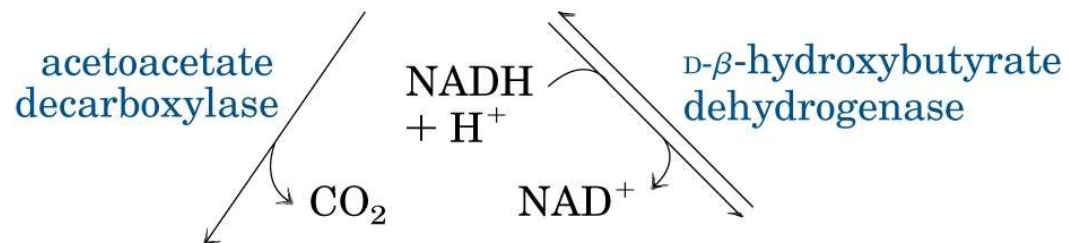




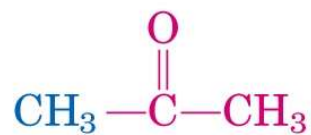
3. Rimozione dell'Acetil-CoA



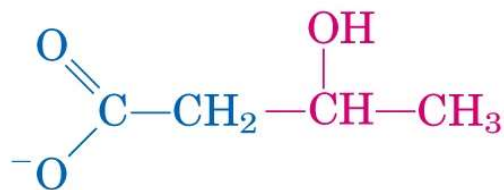
3a. Decarbossilazione dell'acetoacetato



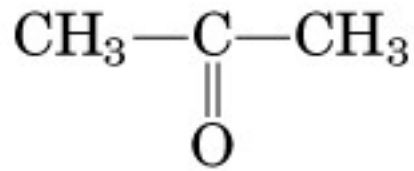
3b. Riduzione del chetone ad alcol



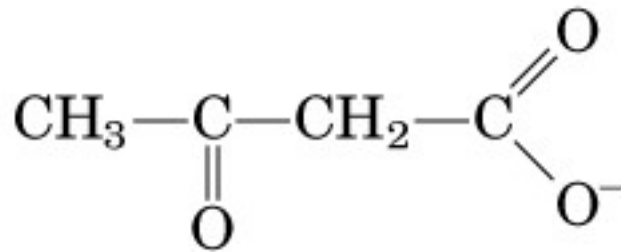
Acetone



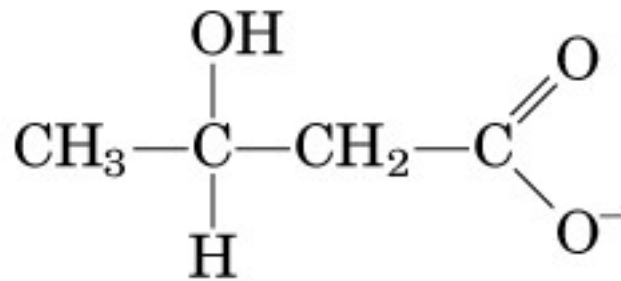
D- β -Hydroxybutyrate



Acetone



Acetoacetate

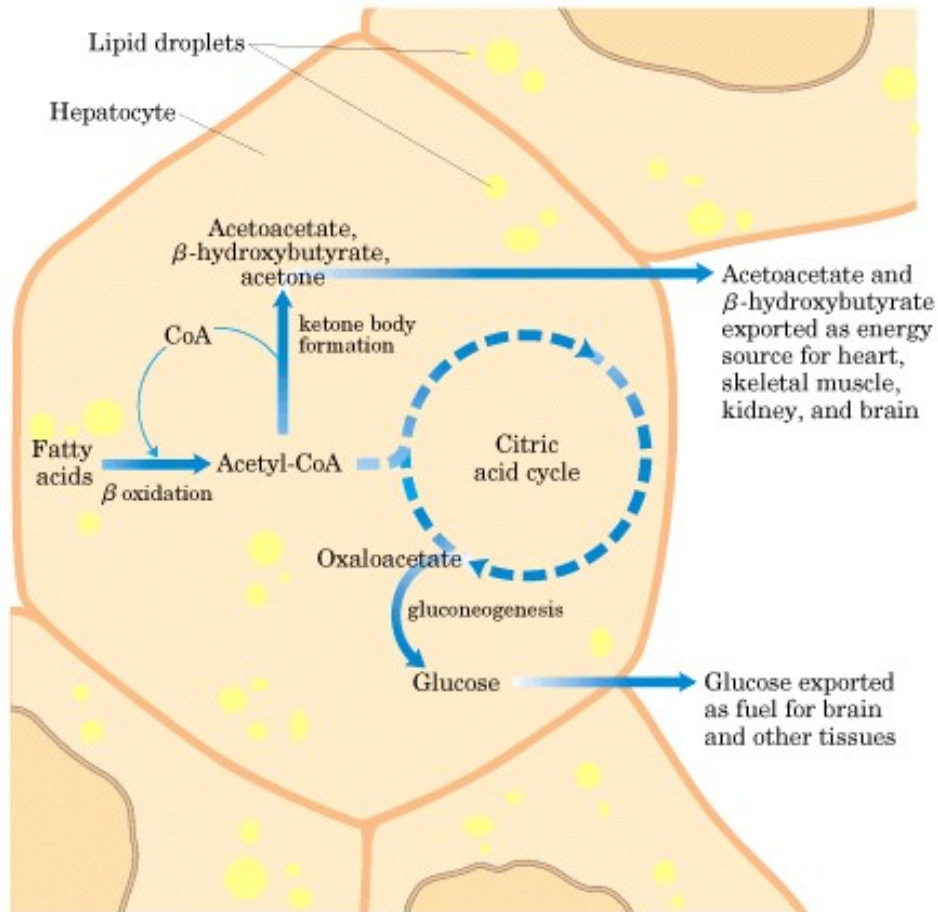


D-β-Hydroxybutyrate

CORPI CHETONICI

sono solubili in acqua e
sono rilasciati dal fegato
(non ha gli enzimi per
metabolizzarli)
nel sangue da cui
raggiungono i tessuti
periferici.

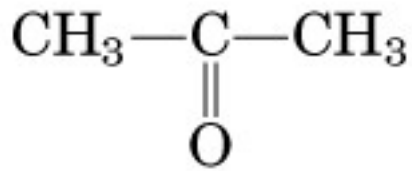
Formazione ed esportazione dei corpi chetonici



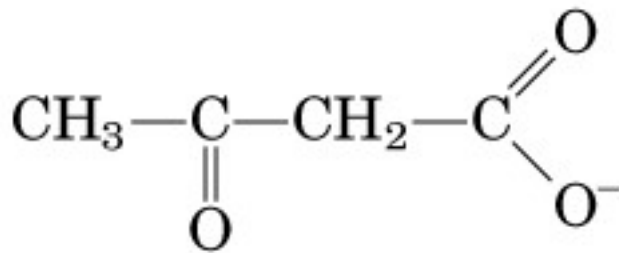
Le condizioni che determinano un accumulo di AcetilCoA senza un adeguato apporto di piruvato

rallentano il flusso dei metaboliti nel ciclo di Krebs
ed

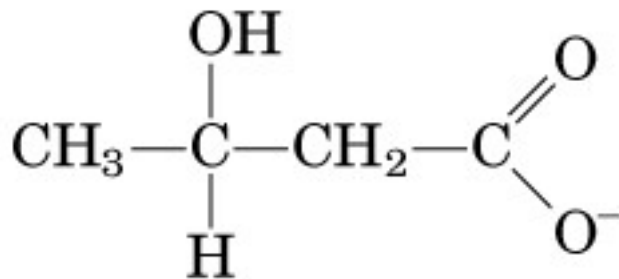
esaltano produzione di
CORPI CHETONICI



Acetone



Acetoacetate



D-β-Hydroxybutyrate

Eliminato con la respirazione

Sono assorbiti dal cuore e dai muscoli che li convertono in AcetilCoA da cui ricavano ATP.

La barriera ematoencefalica, dopo pochi giorni, comincia ad esprimere i trasportatori che ne permettono il trasporto all'interno cervello. Da quel momento, circa il 40% del metabolismo cerebrale dipende dai corpi chetonici

Acidi carbossilici, dissociati a pH fisiologico

RISCHIO in caso si produzione patologica (diabete mellito di tipo I – assenza totale di insulina):

il pH del sangue si abbassa e si instaura una condizione di acidosi, che in condizioni estreme porta al coma ed in alcuni casi alla morte.