

## Omega ossidazione e ruolo del Citocromo P450

L'omega ossidazione è un processo minore (circa il 5-10%) rispetto alla beta-ossidazione, ma diventa significativo in condizioni particolari come il digiuno prolungato, il diabete (quando ci sono tanti acidi grassi che sono processati - sovraccarico del sistema della beta-ossidazione) o in presenza di acidi grassi a catena molto lunga che sono difficili da metabolizzare o in situazioni in cui ci sono delle alterazioni nel sistema di trasporto degli acidi grassi carnitina-dipendenti.

### Citocromo P450

Il Citocromo P450 (CYP450) è un sistema enzimatico ubiquitario, cruciale per il metabolismo di farmaci, tossine e molecole endogene, ma che interviene anche nella omega-ossidazione degli acidi grassi. In generale il ruolo di questi enzimi è quello di introdurre un ossidrile e questo rende in generale più solubile (idrofilica) la molecola alterata.

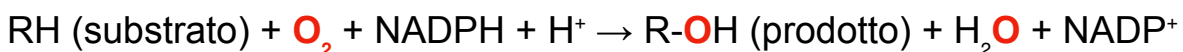
#### 1. Identità e Nomenclatura

Termine Tecnico Moderno: Monossigenasi dipendente da NADPH.

Termine Storico/Comune: Ossidasi a Funzione Mista.

La precisazione è importante: Il termine "monossigenasi" descrive con precisione la reazione chimica: incorpora un solo atomo di ossigeno nel substrato.

#### 2. La Reazione Chiave



Destino dell'Ossigeno (O<sub>2</sub>):

Un atomo → viene inserito nel substrato (idrossilazione).

L'altro atomo → viene ridotto per formare una molecola d'acqua (H<sub>2</sub>O).

Fonte di Elettroni: NADPH è il donatore essenziale.

#### 3. Funzioni Principali

Metabolismo di Fase I: È il principale sistema per la bio-trasformazione di farmaci e xenobiotici (tossine).

Sintesi di Molecole Essenziali: Partecipa alla sintesi di colesterolo, ormoni steroidei e acidi biliari, e al metabolismo della vitamina D.

Omega ossidazione degli acidi grassi

## Omega Ossidazione: Meccanismo, Sedi e Destino Finale

### 1. QUANDO Funziona

È una via compensativa che si attiva in condizioni di stress metabolico:  
Blocco della beta-ossidazione mitocondriale (es. deficit del sistema carnitina).  
Saturazione della beta-ossidazione (es. digiuno prolungato, diabete).  
Presenza di acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA) o con sostituzioni che li rendono difficili da metabolizzare.

### 2. DOVE Avviene e CHI la Catalizza

Il processo è prevalentemente svolto nel reticolo endoplasmatico nelle sue fasi iniziali.

#### a. ω-IDROSSILAZIONE

Sede: Reticolo Endoplasmatico.

Enzima: Citocromo P450 (Famiglia CYP4).

Reazione:  $\text{R-CH}_3 + \text{O}_2 + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{R-CH}_2\text{OH} + \text{H}_2\text{O} + \text{NADP}^+$

#### b. OSSIDAZIONE da ALCOOL ad ALDEIDE

Sede: Reticolo Endoplasmatico.

Enzima: Deidrogenasi microsomiali

Reazione:  $\text{R-CH}_2\text{OH} + \text{NAD}^+ \rightarrow \text{R-CHO} + \text{NADH} + \text{H}^+$

#### c. OSSIDAZIONE da ALDEIDE ad ACIDO

Sede: Reticolo Endoplasmatico / Perossisomi.

Enzima: ALDH3A2 (FALDH - Fatty Aldehyde Dehydrogenase). Questo è un enzima di membrana, NON citosolico.

Reazione:  $\text{R-CHO} + \text{NAD}^+ + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HOOC-R-COOH} + \text{NADH} + \text{H}^+$

### 3. Destino dei Prodotti

Il prodotto finale delle tre reazioni sopra è l'Acido Dicarbossilico: (HOOC-R-COOH).

Fase Successiva: L'acido dicarbossilico viene attivato ad Acil-CoA dicarbossilico.

Sede della Beta-Ossidazione: L'Acil-CoA dicarbossilico entra nei PEROSSISOMI (ricordiamo che ha una catena solitamente compresa tra i 12 e i 18 atomi di C e che il sistema di trasporto Carnitina-dipendente di solito quando avviene la omega-ossidazione ha dei problemi di funzionamento).

Processo: Nei perossisomi subisce 2-3 cicli di beta-ossidazione, venendo accorciato.

Destino Finale: Il prodotto accorciato (un acido dicarbossilico a catena corta, es. C6-C8) può:

1. Entrare nel mitocondrio (senza bisogno di carnitina) per l'ossidazione completa.

2. Venire escreto nelle urine.

In sintesi: L'omega ossidazione è un pathway microsomiale-perossisomiale che fornisce un bypass alla beta-ossidazione mitocondriale, agendo principalmente su acidi grassi a catena lunga (C12-C18).

Importanza Fisiologica

Via Alternativa: Fornisce una via metabolica per gli acidi grassi quando la beta-ossidazione mitocondriale è satura o inefficiente.

Detossificazione: Aiuta a metabolizzare acidi grassi insaturi o a catena molto lunga.

Sintesi di Eicosanoidi: Alcuni enzimi CYP4F sono specializzati nel metabolizzare e inattivare eicosanoidi pro-infiammatori come il leucotriene B4 (LTB4).

RIASSUNTO:

Acidi grassi a 12-18 C che non possono entrare in mitocondrio (blocco) e in una situazione dove anche i perossisomi sono sotto stress.

=> trasportati nel lume RE

Qui subiscono omega-ossidazione

=> possono ritornare nel citosol ed essere accorciati nei perossisomi

=> ritornare nel citosol, dove, una volta accorciati possono passare liberamente nel mitocondrio (Acidi grassi a numero di C minore di 10/12 C, passano con un sistema carnitina indipendente).

=> beta ossidazione.

## Passaggio attraverso le membrane biologiche degli Acidi Grassi

La differenza di permeabilità degli acidi grassi risiede nella composizione biochimica e nella struttura fisica radicalmente diversa delle due membrane.

### 1. Composizione Lipidica: Fluidità vs. Rigidità

#### Membrana del Reticolo Endoplasmatico:

È ricca in fosfolipidi con catene insature (con doppi legami).

I doppi legami creano "pieghe" nelle code lipidiche, impedendo che si impacchettino strettamente.

Risultato: Una membrana molto fluida e "lassa", con ampio spazio tra le molecole fosfolipidiche. Un acido grasso libero (una semplice catena idrocarburica) trova facilmente spazio per dissolversi e diffondere attraverso questo ambiente fluido.

#### Membrana Mitocondriale Interna:

È eccezionalmente ricca di un particolare fosfolipide: cardiolipina (circa il 20% dei lipidi totali).

La cardiolipina ha quattro code di acido grasso (invece di due) ed è spesso altamente saturo.

Risultato: Le code sature e l'architettura unica della cardiolipina permettono un impaccamento molto stretto, denso e rigido dei fosfolipidi. Questo crea una barriera idrofobica molto più compatta e "stagna". La membrana mitocondriale interna ha una fluidità estremamente bassa rispetto a quasi tutte le altre membrane cellulari.

### 2. Densità Proteica:

#### Membrana del Reticolo Endoplasmatico:

Ha una densità proteica moderata con ampi spazi vuoti senza proteine (la matrice lipidica). Gli acidi grassi passano agevolmente attraverso questi spazi.

#### Membrana Mitocondriale Interna:

È estremamente ricca di proteine (circa 80% in peso, contro il 50% o meno di altre membrane). Queste proteine includono i complessi della catena respiratoria, le proteine trasportatrici (come la carnitina-acilcarnitina translocasi) e l'ATP sintasi.

Risultato: Il volume effettivo disponibile per la diffusione libera di lipidi attraverso la matrice lipidica è drasticamente ridotto. Un acido grasso che tenta di diffondere si scontrerebbe continuamente con ostacoli proteici.

Acidi grassi piccoli possono invece diffondere più facilmente attraverso il doppio strato fosfolipidico, questa è una ragione per cui gli acidi grassi piccoli o medi sono attivati nella matrice mitocondriale.

## Membrana dei Peroxisomi

La membrana perossisomiale è **selettivamente** permeabile. A differenza del mitocondrio, non deve mantenere un gradiente protonico, ma a differenza del RE, non permette una diffusione completamente libera per tutte le molecole.

1. Per gli Acidi Grassi a Catena Molto Lunga (VLCFA, C22+) e Acidi Dicarbossilici - **ENTRATA**

Meccanismo: **Trasporto Attivo Obbligatorio**

Passaggio 1 (Nel Citosol): Gli acidi grassi vengono prima attivati ad Acil-CoA da un'Acil-CoA sintetasi a catena molto lunga (VLACS).

Passaggio 2 (Attraverso la Membrana): L'Acil-CoA viene trasportato attivamente all'interno del perossisoma da un trasportatore specifico della famiglia ABC (**ABCD1**). Un processo analogo avviene per gli acidi dicarbossilici prodotti nella omega-ossidazione (COOH-R-COOH).

Meccanismo: ABCD1 utilizza l'idrolisi di ATP per "pompate" attivamente le molecole di Acil-CoA attraverso la membrana perossisomiale, *contro* un gradiente di concentrazione.

La molecola di Acil-CoA è troppo grande e idrofila (dovuto alla componente del coA) per diffondere passivamente.

2. Per gli Acidi Grassi a Catena Corta/Media (C6-C10) e l'Acetato - **USCITA**  
Questi sono i prodotti di scarto della beta-ossidazione perossisomiale (ciò che rimane dopo che i VLCFA sono stati accorciati).

Meccanismo: **Diffusione Passiva Facilitata**

Passaggio 1 (Nel Peroxisoma): Gli Acil-CoA accorciati (es. C8) e l'Acetil-CoA vengono idrolizzati alle loro forme libere (acido grasso libero, acetato) dall'enzima tioesterasi perossisomiale.

Passaggio 2 (Attraverso la Membrana): Le forme libere e più piccole (acido ottanoico C8, acetato) diffondono passivamente fuori dal perossisoma attraverso dei **pori** formati da proteine **PEX11**. Questi pori permettono il passaggio di piccoli metaboliti (peso molecolare < 300-400 Da). Gli acidi grassi C6-C10 e l'acetato rientrano in questa categoria.

## RIEPILOGO

### Integrazione RE - PEROSSISOMI - MITOCONDRIO

(situazione metabolica in cui risulta difficile importare nel mitocondrio acidi grassi (C12-C18))

1. Reticolo Endoplasmatico (RE): Omega ossidazione.

Input: Acido grasso a catena lunga.

Output: Acido dicarbossilico a catena lunga (es. C16).

Meccanismo di uscita: Diffusione passiva della forma libera nel citosol.

2. Citosol: attivazione.

L'acido dicarbossilico libero (C16) viene attivato ad Acil-CoA dicarbossilico.

Viene "consegnato" ai perossisomi.

3. Perossisoma: beta-ossidazione parziale.

Ingresso: Trasporto attivo (via trasportatore ABC, es. ABCD1/2) dell'Acil-CoA dicarbossilico.

Processo: Subisce 2-3 cicli di beta-ossidazione e viene accorciato, rimane bicarbossilico.

Prodotti: Acil-CoA a catena corta/media (C6-C10) bicarbossilici + Acetil-CoA.

Uscita: Idrolisi da tioesterasi per staccare il CoA. Le forme libere (acido grasso libero C6-C10 e acetato) diffondono passivamente nel citosol attraverso i pori PEX11.

4. Mitocondrio: beta ossidazione acidi grassi a catena media/corta.

Ingresso: Gli acidi grassi liberi a catena corta/media (C6-C10 - bicarbossilici) diffondono passivamente attraverso la membrana mitocondriale interna.

Processo: Nella matrice, vengono ri-attivati ad Acil-CoA e subiscono la beta-ossidazione completa fino ad Acetil-CoA.

Destino Finale: L'Acetil-CoA entra nel Ciclo di Krebs e nella Catena Respiratoria per produrre ATP.

Percorso metabolico collaborativo tra RE, perossisomi e mitocondrio per smaltire e ricavare energia da acidi grassi (C12-C18) che non possono seguire la via principale a causa di un non funzionamento del sistema di trasporto carnitina-dipendente.