

Modulo 12

metabolismo dei lipidi

CdS in MCdS in Medicina e chirurgia ,
Odontoiatria e protesi dentaria 2025-26

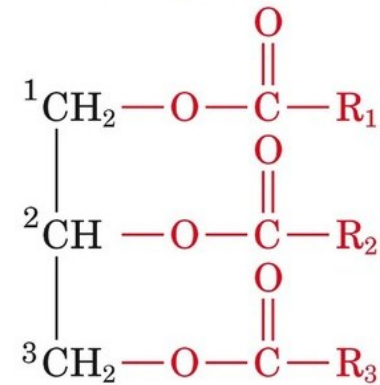
Gli acidi grassi come combustibile metabolico

I lipidi non sono solo riserve, ma rappresentano la fonte di energia primaria per il mantenimento basale dell'organismo, specialmente durante il digiuno o l'attività fisica prolungata. Circa il 30-40% del fabbisogno giornaliero di energia (kj) nell'uomo deriva dall'ossidazione degli acidi grassi.

Gli acidi grassi sono più efficienti dei carboidrati (~ 40 kJ/g contro ~ 16 kcal/g) perché sono più ridotti e anidri (non legano acqua, occupando meno spazio).

Le cellule attingono a 3 fonti differenti a seconda dello stato nutrizionale.

- Lipidi della dieta (trigliceridi)
- Trigliceridi immagazzinati nel **tessuto adiposo** e mobilitati sotto forma di acidi grassi liberi quando i livelli di glucosio scendono.
- Lipidi neo-sintetizzati nel **fegato** e distribuiti ai tessuti tramite lipoproteine (VLDL).

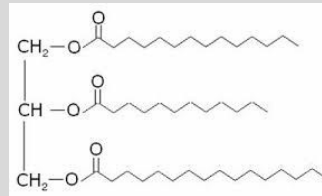
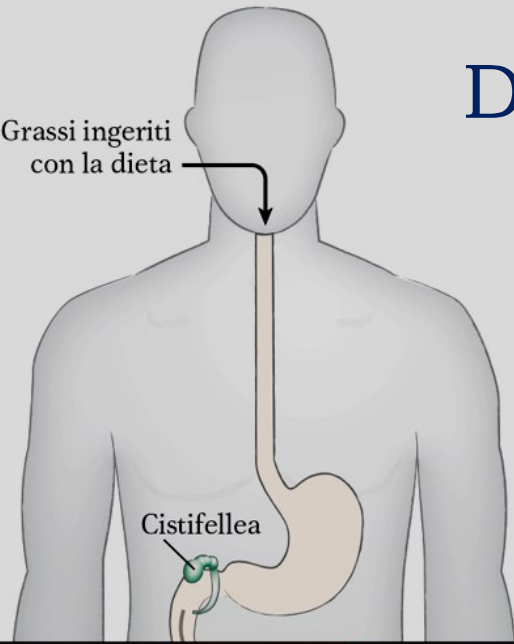


Triacilglicerolo

Non tutti gli organi usano i grassi allo stesso modo. Alcuni tessuti sono quasi interamente dipendenti da essi: **fegato, cuore e muscolo scheletrico (a riposo)**: 70-80% dell'energia deriva dall'utilizzo di acidi grassi. **Cervello**: solo glucosio e corpi chetonici.

Digestione dei triacilgliceroli

Grassi ingeriti con la dieta



Triacilglicerolo (trigliceride)

1 I sali biliari emulsionano i grassi nell'intestino tenue, formando micelle miste

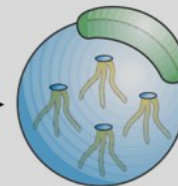
2 Le lipasi intestinali degradano i triacilgliceroli

3 Gli acidi grassi e gli altri prodotti della degradazione penetrano nella mucosa intestinale e vengono convertiti in triacilgliceroli

Intestino tenue

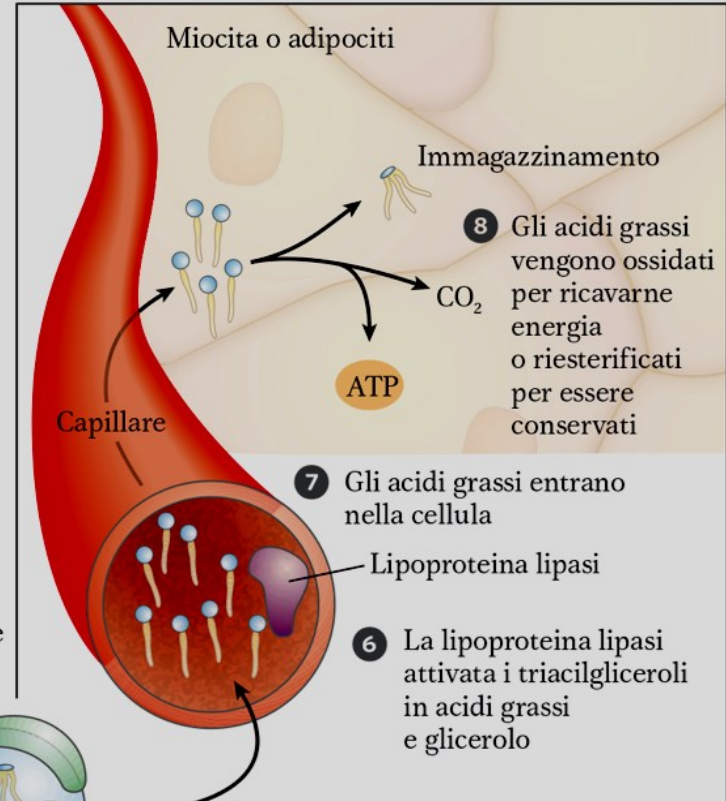
Mucosa intestinale

ApoC-II



Chilomicrone

4 I triacilgliceroli vengono incorporati, insieme a colesterolo, nei chilomicroni



Miocita o adipociti

Immagazzinamento

8 Gli acidi grassi vengono ossidati per ricavarne energia o riesterificati per essere conservati

CO₂

ATP

Capillare

7 Gli acidi grassi entrano nella cellula

Lipoproteina lipasi

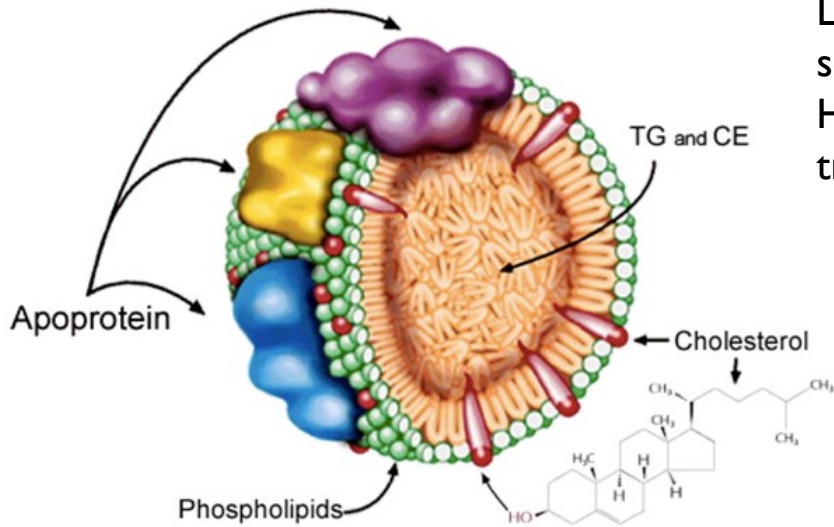
6 La lipoproteina lipasi attivata i triacilgliceroli in acidi grassi e glicerolo

5 I chilomicroni arrivano ai tessuti del corpo attraverso il sistema linfatico e il flusso sanguigno

I chilomicroni: Trasporto dei Lipidi Alimentari

I **chilomicroni** sono le **lipoproteine** responsabili del trasporto dei trigliceridi assorbiti dalla dieta dall'intestino ai tessuti periferici.

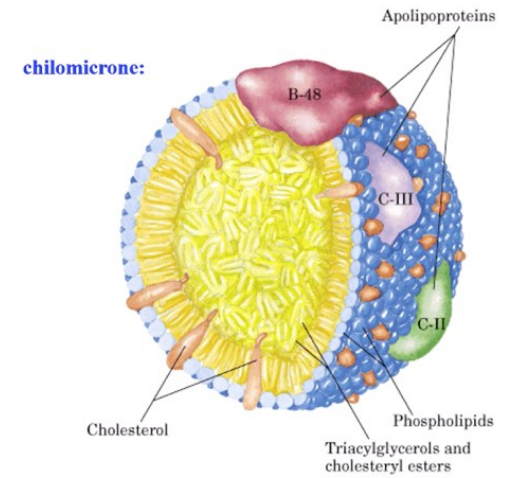
Lipoproteine (LP): aggregati micellari che formano sospensioni nel sangue e/o linfa. Le LP (chilomicroni, HDL, LDL, VLDL) sono le principali forme di trasporto dei lipidi nei fluidi biologici.



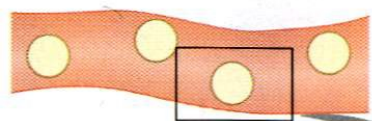
TG: triacilgliceroli
CE= colesterolo esterificato.

I chilomicroni sono le LP di > dimensioni (diametro: 100-500 nm) e minor densità. Composizione: esterno **fosfolipidi** e **colesterolo**: interno **TG** e **CE**.

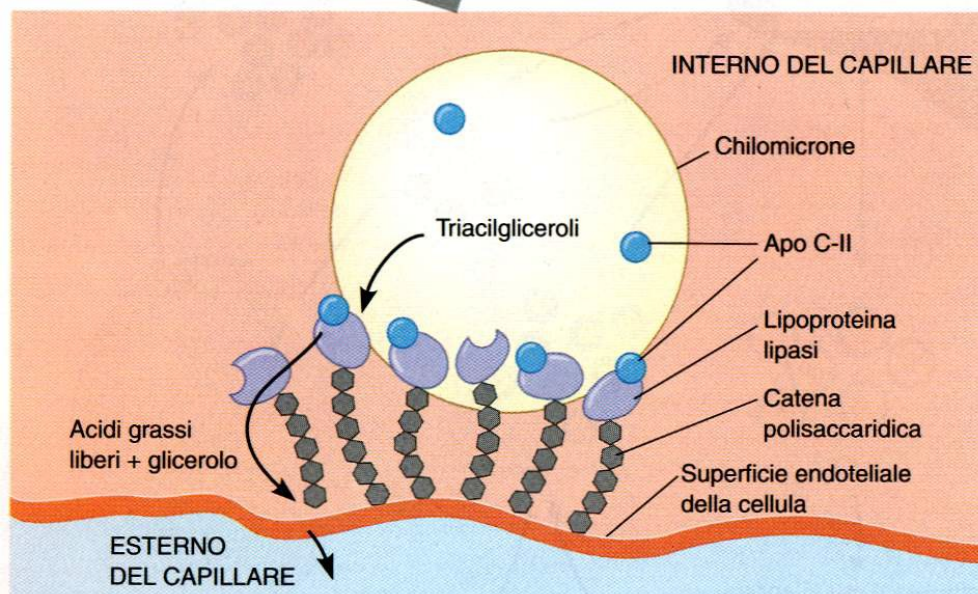
Parte proteica: apolipoproteine **ApoB-48**, con funzione strutturale), **ApoC-II** e **ApoC-III**: regolano il carico e lo scarico dei lipidi



L'azione della lipoproteinlipasi (LPL)



Il passaggio dei trigliceridi dal sangue ai tessuti non avviene per diffusione, ma richiede un **processo enzimatico** attivo sulle **pareti dei vasi**.



La **LPL** è un enzima extracellulare ancorato alla superficie interna (endotelio) dei capillari, particolarmente abbondante nel **tessuto adiposo**, nel **muscolo scheletrico** e nel **cuore**.

L'enzima è dormiente finché non incontra la proteina **ApoC-II** sulla superficie del chilomicrone e si attiva. **LPL** idrolizza i triacilgliceroli del chilomicrone liberando **acidi grassi (AG)** e **glicerolo**, nei pressi delle cellule che gli internalizzano.

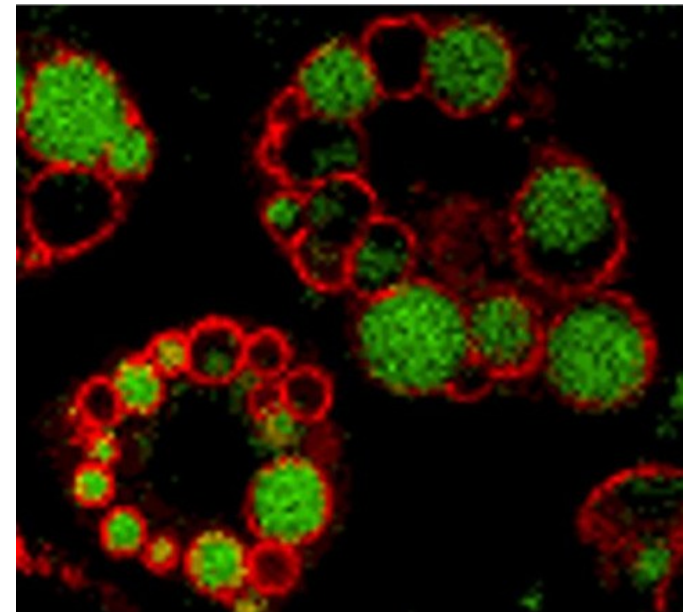
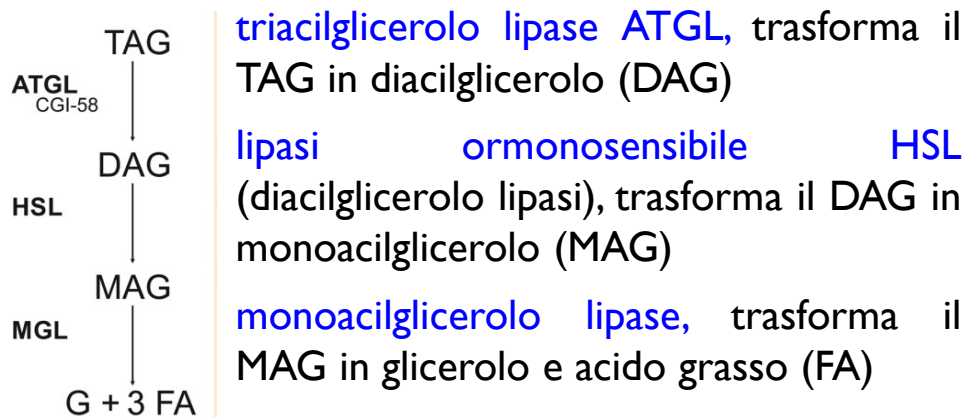
Nel **muscolo scheletrico e cardiaco**: gli AG sono ossidati per ricavare energia. Nel **T adiposo** gli AG sono riesterificati al glicerolo per essere conservati come trigliceridi (riserva energetica).

I chilomicroni, svuotati dei TG ma ancora ricchi di colesterolo e vitamine liposolubili, **chilomicroni remnants (residui)** sono catturati dal fegato per endocitosi attraverso specifici recettori.

La Mobilizzazione dei Grassi dal Tessuto Adiposo

Nel tessuto adiposo i lipidi neutri sono conservati sotto forma di goccioline lipidiche anidre. Core idrofobico: triacilgliceroli, e colesterolo esterificato, parte superficiale: monostrato di fosfolipidi. La superficie all'esterno è interamente rivestita da proteine, **le perilipine**, funzionano come scudo protettivo impedendo alle lipasi di idrolizzare senza controllo i lipidi.

La cascata delle lipase (esterasi): In seguito ad un segnale di attivazione, 3 enzimi agiscono in successione per smontare il trigliceride:



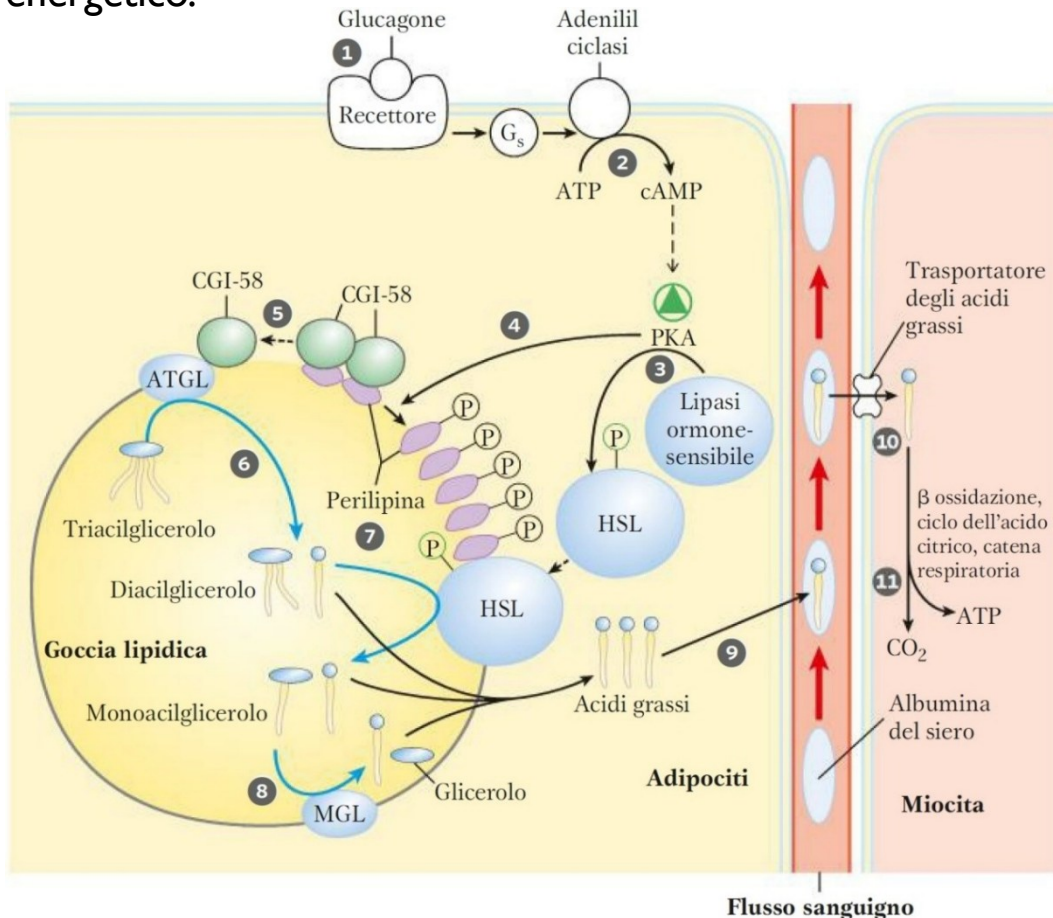
<https://www.jbc.org/article/S0021-9258%2817%2948947-2/fulltext>

La mobilitazione è attivata da **ormoni** che segnalano carenza di glucosio o necessità di energia immediata:

Perilipine (in rosso) circondano le goccioline lipidiche (verdi)

Mobilizzazione dei trigliceridi: il meccanismo della Lipolisi

La **lipolisi** è il processo catabolico che trasforma i trigliceridi stoccati in acidi grassi pronti per l'uso energetico.



L'**adrenalina** (nello stress/ esercizio) o **glucagone** (nel digiuno, effetto più moderato), attivano il segnale che porta all'attivazione della **PKA**, la quale fosforila sia le **perilipine** sia la lipasi ormone-sensibile **HSL** attivandola.

La proteina CGI-58 si stacca dalla perilipina quando fosforilata, e lega **ATGL** attivandola. Le altre lipasi agiscono in successione: **HSL fosforilata** e quindi **MGL**.

Trasporto: gli acidi grassi liberi si formano dalla lipolisi fuoriescono nel sangue per diffusione facilitata e sono trasportati ai tessuti legati all'**albumina**. (fino 10 molecole/proteina)

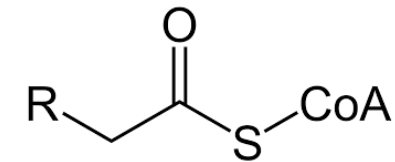
Attivazione degli Acidi Grassi: La Formazione dell'Acil-CoA

Gli acidi grassi provenienti dal tessuto adiposo o dalla dieta sono internalizzati nelle cellule da trasportatori e vengono «intrappolati» e attivati **nel citoplasma** legandoli al **Coenzima A**

L'attivazione è mediata dagli enzimi della famiglia delle **Acil-CoA sintetasi (tiochinasi)**. La reazione avviene in due tappe ma può essere riassunta così:



La cellula utilizza isoenzimi diversi di Acil-Coa sintetasi in base alla lunghezza della catena. Per catene lunghe (C12-C20) le più comuni si trovano sulla membrana mitocondriale esterna.

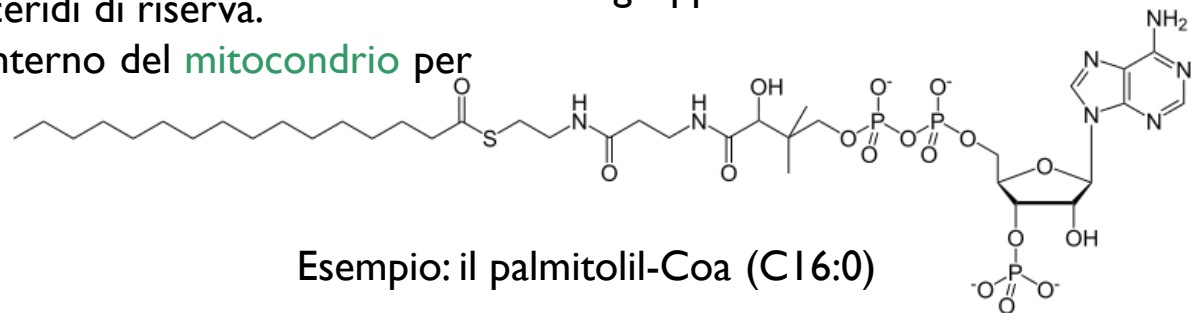


Acile: gruppo funzionale corrispondente ad un acido carbossilico privato del suo gruppo -OH.

Una volta attivato, l'**Acil-CoA** si trova nel citosol e ha davanti a sé due strade principali:

Via Anabolica: Utilizzo per la costruzione di fosfolipidi di membrana, sfingolipidi o trigliceridi di riserva.

Via Catabolica: Trasporto all'interno del **mitocondrio** per la β -ossidazione.



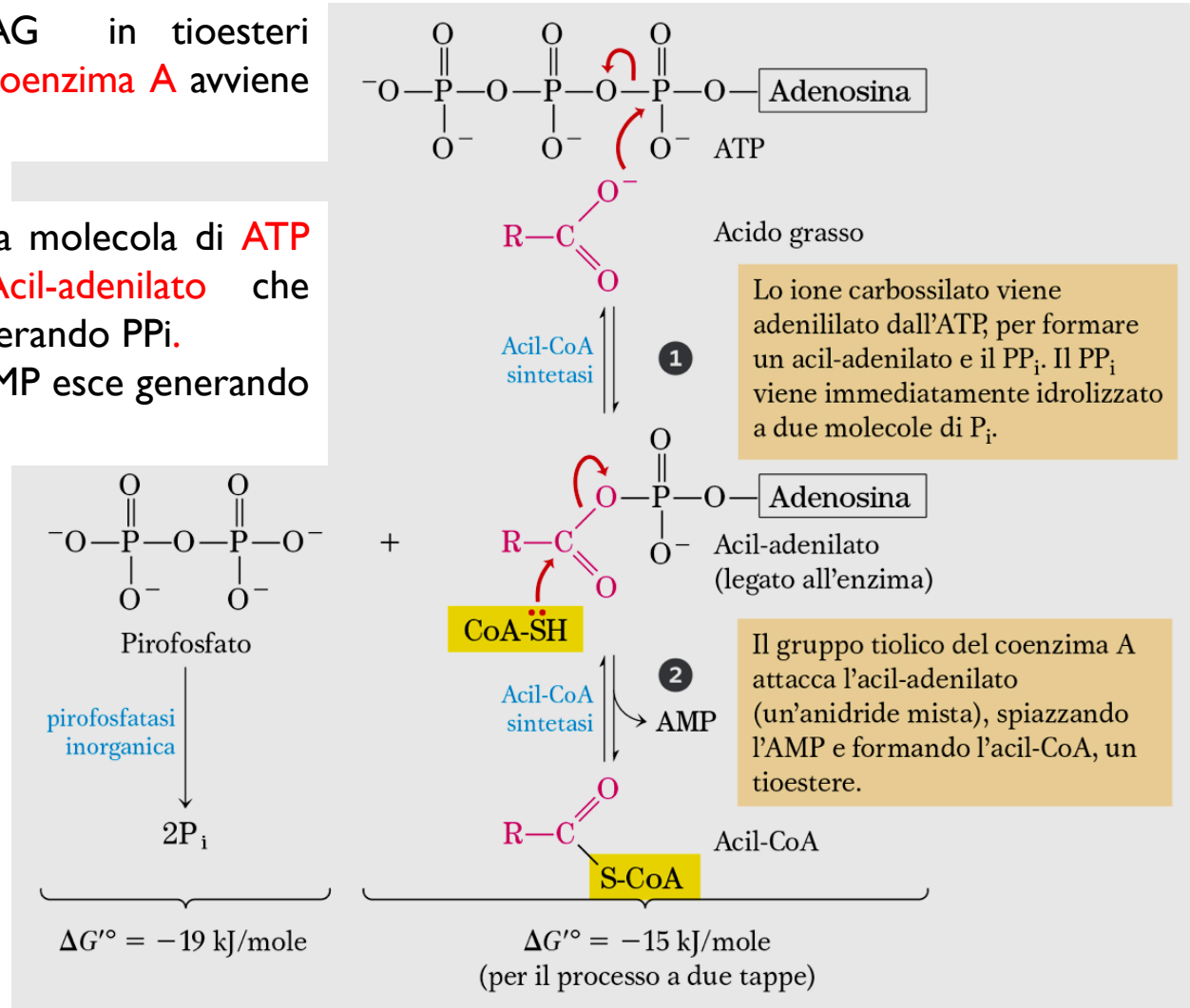
Esempio: il palmitoil-Coa (C16:0)

Conversione dell'acido grasso in Acil-Coa

La trasformazione degli AG in tioesteri attraverso il legame con il **Coenzima A** avviene in due passaggi.

- 1) L'acido grasso attacca una molecola di **ATP** generando l'intermedio **Acil-adenilato** che rimane legato all'enzima e liberando **PPi**.
- 2) Il **Coenzima A** entra e l'**AMP** esce generando **acil-Coa**.

Per attivare un AG' sono consumati 2 legami fosfoanidridici. l'idrolisi immediata del pirofosfato ($PPi \rightarrow 2P$) sposta l'equilibrio della reazione totalmente verso la formazione dell'Acil-CoA, rendendola irreversibile.

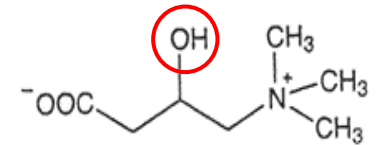


Gli acil-Coa sono trasportati nel mitocondrio dal sistema navetta della carnitina

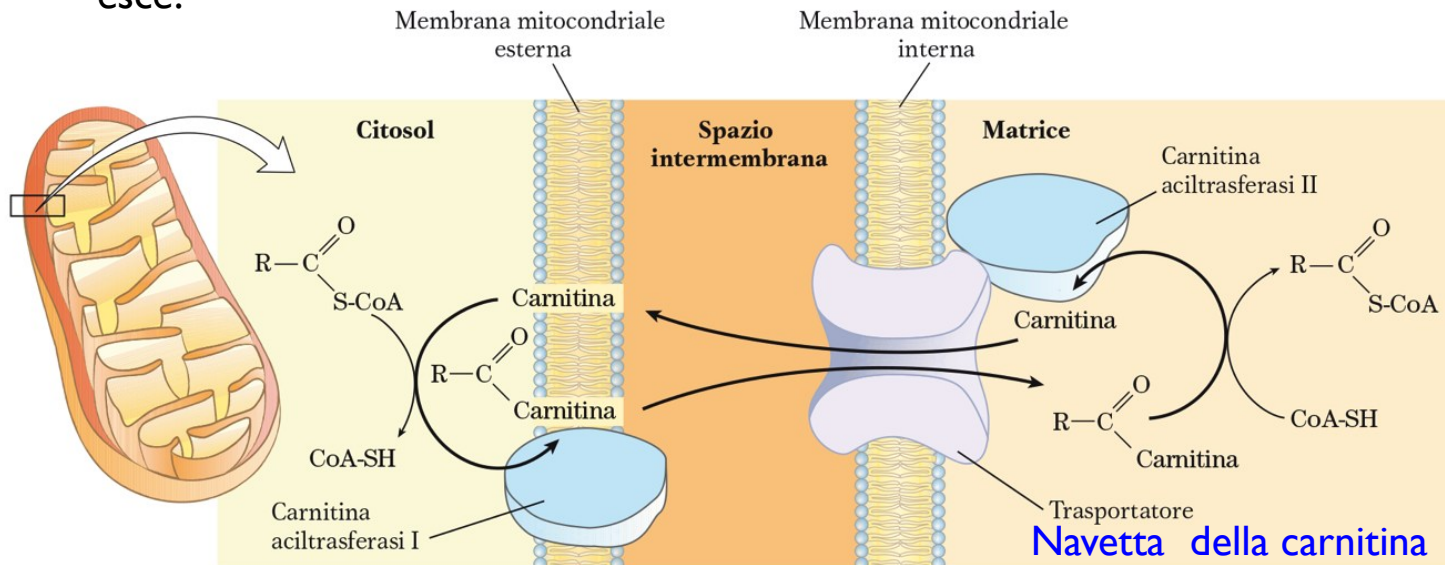
Gli acil-Coa necessitano di un **trasportatore** per entrare nei mitocondri. Gli acili vengono esterificati alla **carnitina** scambiandola con il Coa, una molecola necessaria al trasporto. L'enzima responsabile, **CPTI (carnitina-palmitoil transferasi I)** è situato nella membrana esterna del mitocondrio, che scambia il CoA con la carnitina.

L'**acil-carnitina** attraversa la membrana mitocondriale interna grazie al trasportatore **acil-carnitina/carnitina** scambiandola con carnitina libera che esce.

La carnitina



Derivato aminoacidico ed integratore

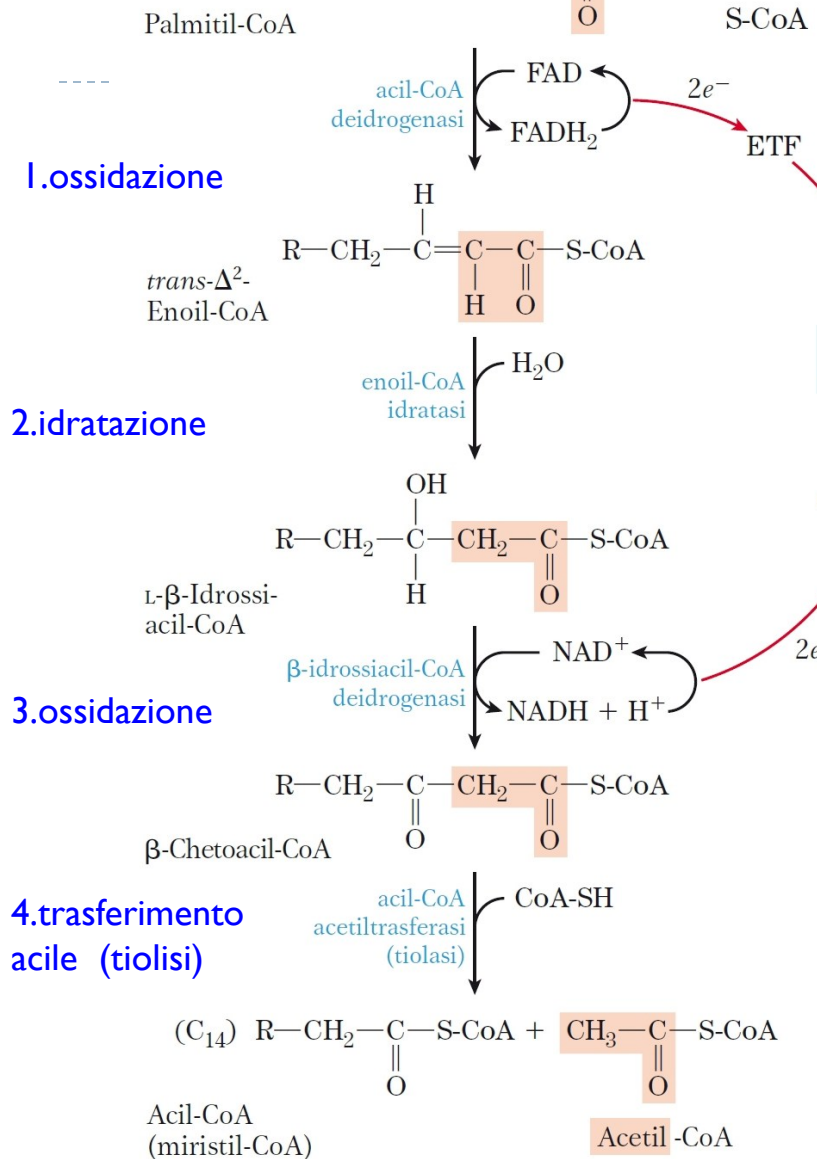


Nella matrice si riformano gli acil-Coa ad opera di una seconda transferasi: **CPTII** che scambia nuovamente la carnitina con CoA

L'entrata degli acil-CoA nel mitocondrio rappresenta il **punto principale della regolazione** della via metabolica. CPTI è l'enzima regolato.

I ciclo (a)

Le reazioni della β -ossidazione degli acidi grassi



La β -ossidazione consiste in una sequenza ciclica di 4 reazioni:

1. Ossidazione: **Acil-Coa DH (FAD)**
2. Idratazione: **enoil-Coa idratasi**
3. Ossidazione: **β -idrossiacil-Coa DH (NAD+)**
4. Tiolisi: **acil-Coa acetiltransferasi (tiolasi).**

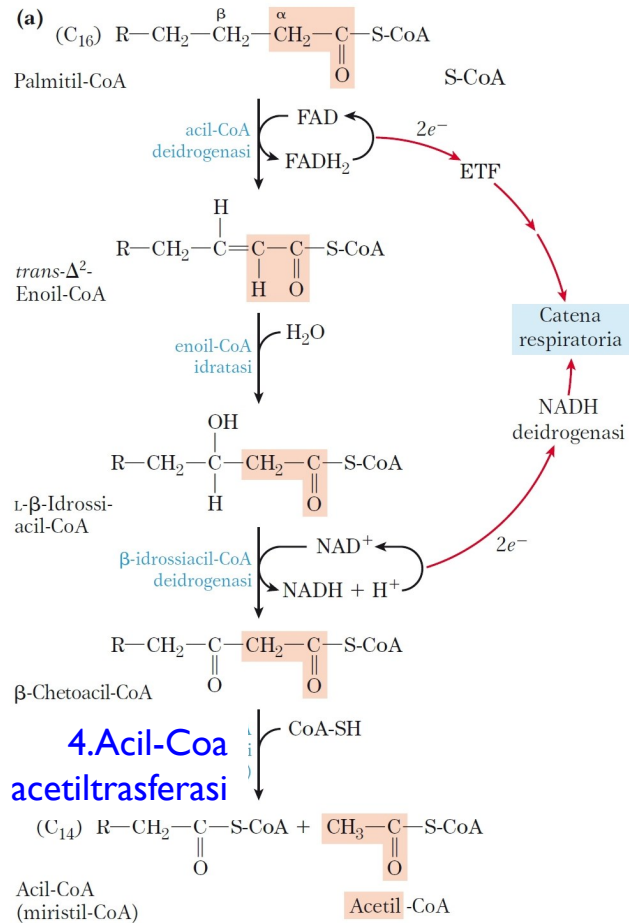
Le prime 3 sono simili alle ultime 3 reazioni del ciclo di Krebs (da succinato a OA).

Acil-Coa deidrogenasi: cede e^- del $FADH_2$ direttamente alla flavoproteina **ETF** che trasporta elettroni alla catena di trasporto degli elettroni. Forma un doppio legame *trans*

Tiolisi: il **β -chetoacil-Coa** reagisce con una molecola di **Coenzima A** libero, il quale stacca un frammento di 2 atomi di carbonio che si libera sotto forma di **acetil-Coa** dalla regione carbossiterminale dell'acido grasso. (tiolisi: opposto della condensazione di Claisen, vedi sintesi del citrato da acetil-Coa + OA)



Le reazioni della beta-ossidazione si ripetono in maniera ciclica



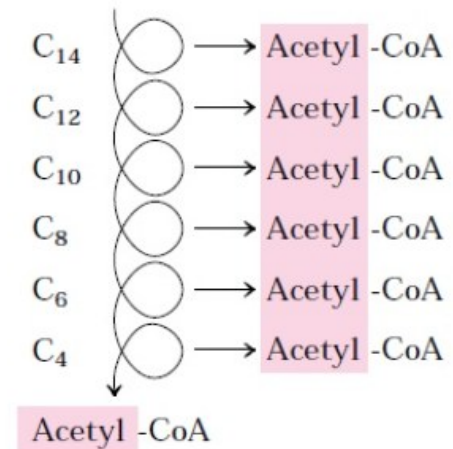
L'acil-Coa acetil-transferasi, oltre a generare una molecola di Acetil-Coa, produce un tioestere dell'acido grasso accorciato di 2 atomi di C.

Questo acil-Coa accorciato di 2 unità è nuovamente substrato dell'acil-Coa deidrogenasi iniziando così un secondo ciclo di beta ossidazione.

Il ciclo di 4 reazioni si ripete fino ad ottenere solo molecole di Acetil-Coa

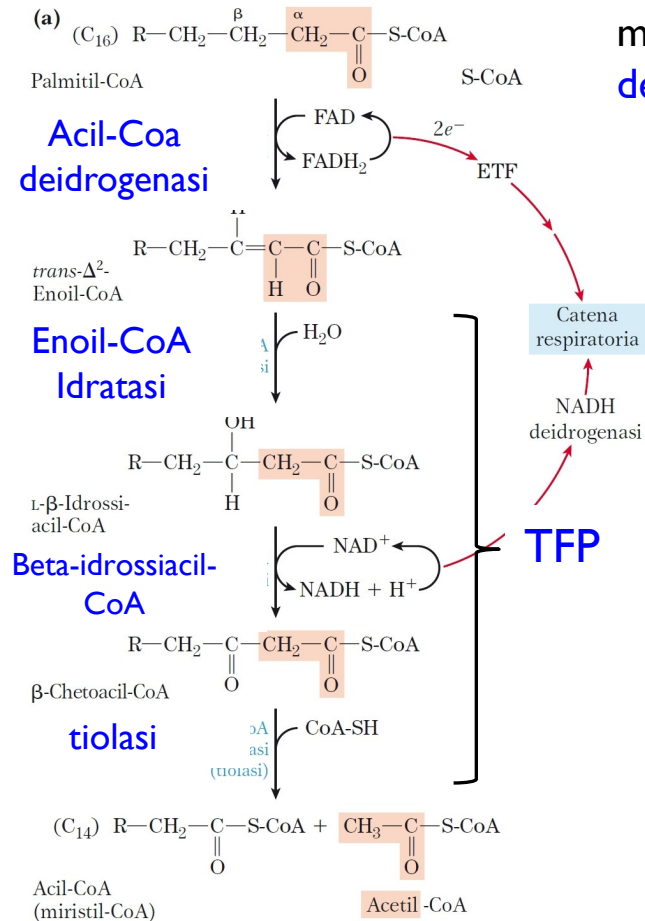
II-VII ciclo

β-ossidazione è una via a spirale



Gli enzimi della β -ossidazione hanno isoforme che riconoscono Acil-Coa di differente lunghezza

Man mano che la catena idrocarburica degli acil-Coa si accorcia la molecola diviene substrato di una diversa isoforma di **acil-Coa deidrogenasi**.



Sono presenti **3 isoforme** specifiche a seconda della lunghezza dell'acido grasso. L'isoforma β agisce su AG a catena lunga (12-18 C), presenti nella membrana mitocondriale interna; le altre due, che agiscono su AG a catena media (8-14 C) e a catena corta (4-8 C) sono presenti nella matrice.

Tre enzimi, **Enoil-CoA Idratasi**, **Beta-idrossiacil-CoA deidrogenasi** e **tiolasi** sono uniti nel complesso **TFP** (three functional protein) e processano acil-Coa ≥ 12 C (**Incalanamento dei substrati**).

Per Acil-Coa < 12 C sono presenti isoforme dei tre enzimi sono associate tra loro, ma come enzimi liberi nella matrice.

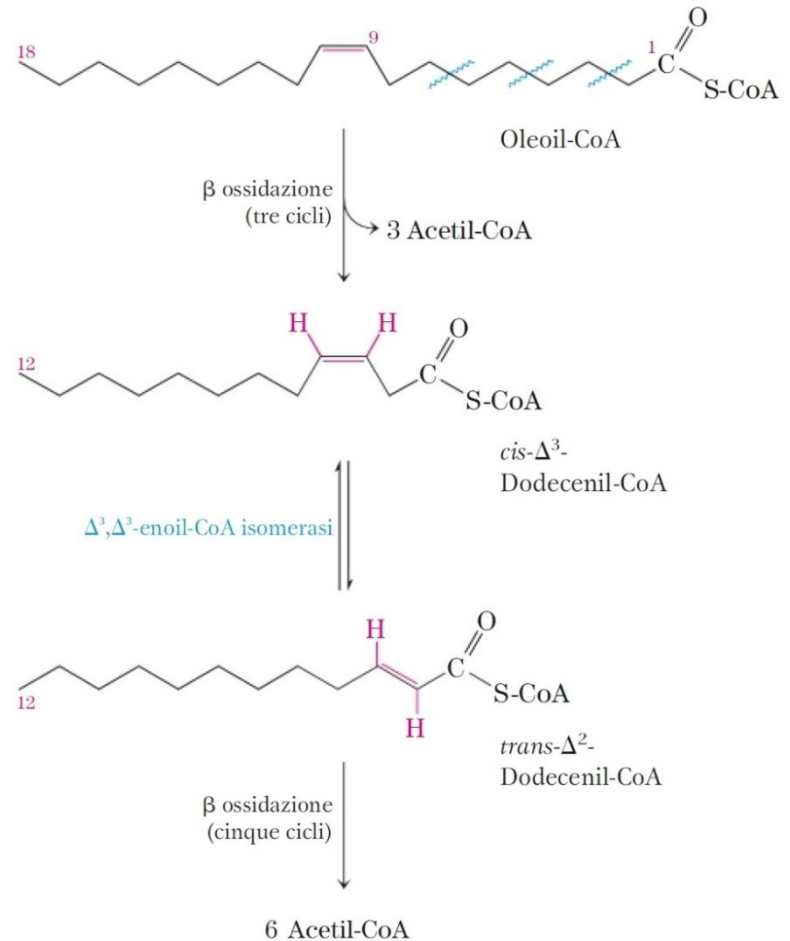
Ossidazione di un acido grasso monoinsaturo

Molti acidi grassi sono insaturi: l'ossidazione di un **acido grasso monoinsaturo** richiede un enzima aggiuntivo: l' **enoil-Coa isomerasi**.

Se la posizione dell'insaturazione è su C dispari o se il doppio legame è *cis*, l'AG non è substrato della **enoil-Coa idratasi** (l'enzima beta ossidazione) che riconosce solo legami **trans- Δ^2**

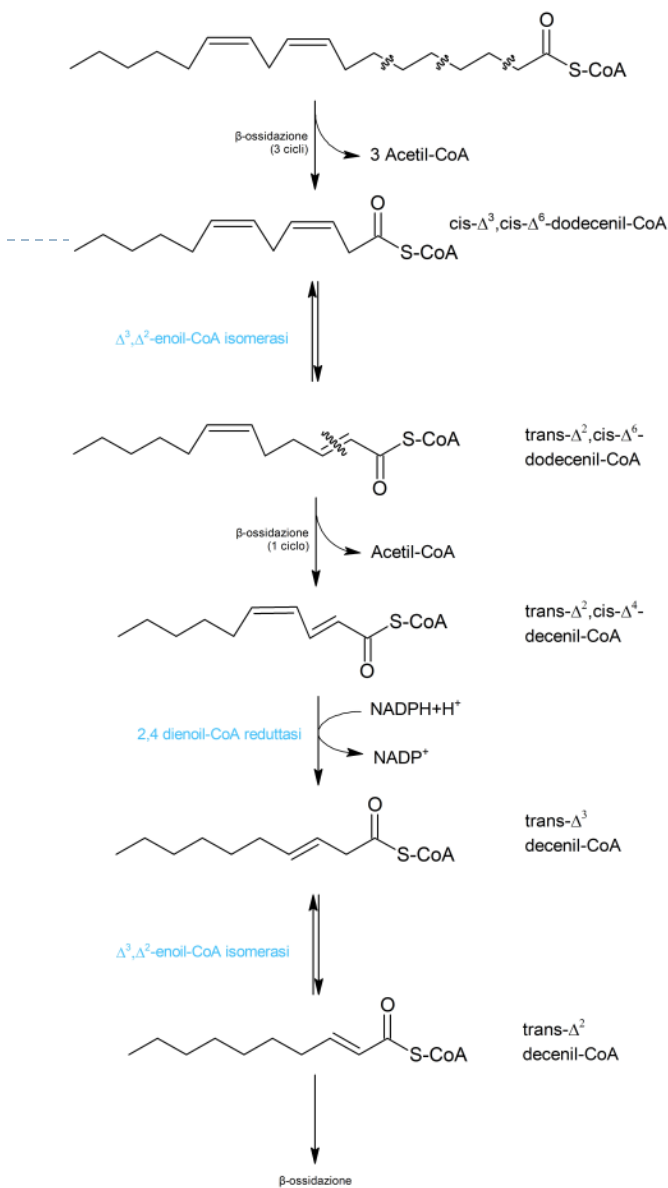
La **$\Delta^2\Delta^3$ -enoil-Coa isomerasi** ha due azioni: modifica la posizione del doppio legame, e lo trasforma da *cis* a *trans* rendendolo un substrato della β -ossidazione (**trans- Δ^2 enoil-Coa**).

Riduzione della resa energetica: ogni doppio legame presente nella catena dell'AG riduce la resa energetica, poiché salta un passaggio di deidrogenazione e porta alla mancata produzione di una molecola di $FADH_2$



β -ossidazione dell'acido oleico (18:1 (*cis* Δ^9))

Ossidazione di un acido grasso poliinsaturo



L'ossidazione di un **acido grasso poliinsaturo** richiede, oltre alla **enoil-Coa isomerasi**, anche un secondo enzima: **una reductasi** (2,4 dienoil-Coa reductasi, NADPH dipendente).

La reductasi rimuove per riduzione un doppio legame dalla posizione *cis* Δ^4 e lo sposta di posizione producendo un legame *trans* Δ^3 che diventa *trans* Δ^2 dopo l'azione della **$\Delta^2\Delta^3$ -enoil-Coa isomerasi**.

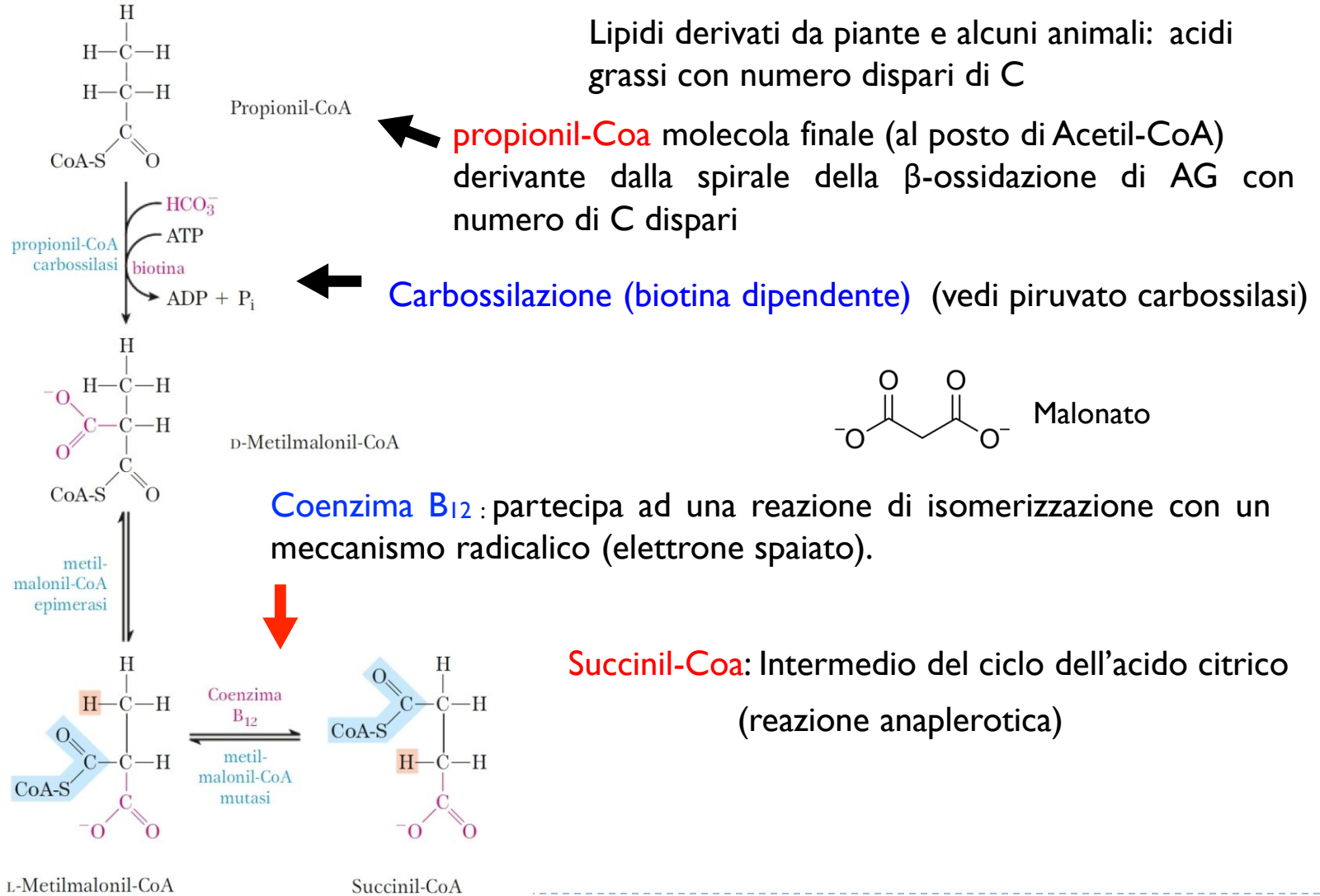
Esempio: linoleato (*cis* Δ^9 , *cis* Δ^{12}) dopo 3 cicli di ossidazione diventa *cis* Δ^3 , *cis* Δ^6

Dopo l'azione della isomerasi il doppio legame *cis* Δ^3 diventa *trans* Δ^2 e si completa un ciclo.

All'inizio del ciclo successivo (C10) il doppio legame è *cis* Δ^4 , per azione della reductasi e poi della isomerasi viene trasformato in *trans* Δ^2 per poter procedere con la beta ossidazione.

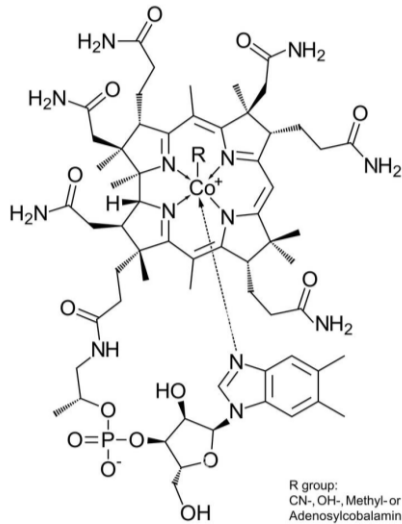
β -ossidazione del linoleato (18:2; *cis* Δ^9 , *cis* Δ^{12})

Ossidazione di acidi grassi a catena dispari



La vitamina B12 – coenzima B12

Vitamina B₁₂: assorbita nell'intestino in varie forme (in figura: idrossicobalamina) grazie ad una glicoproteina chiamata **fattore intrinseco** con cui viene internalizzata. La vit B12 è prodotta da microorganismi e presente nella carne.



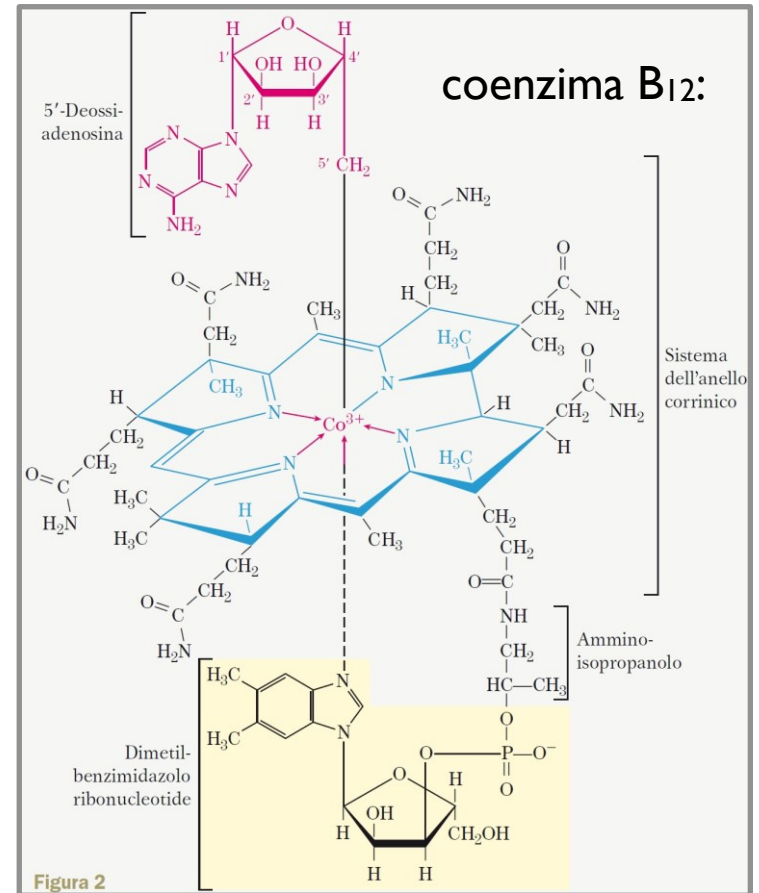
Vitamin B₁₂

La vitamina B12 viene modificata per dare il coenzima B12 (5' deossiadenosil cobalamina)

Essenziale nella produzione di **succinil-CoA** a partire da **Metilmalonil-CoA** e di **metionina** a partire da **omocisteina** (vedi metabolismo dei folati).

Meccanismo radicalico.

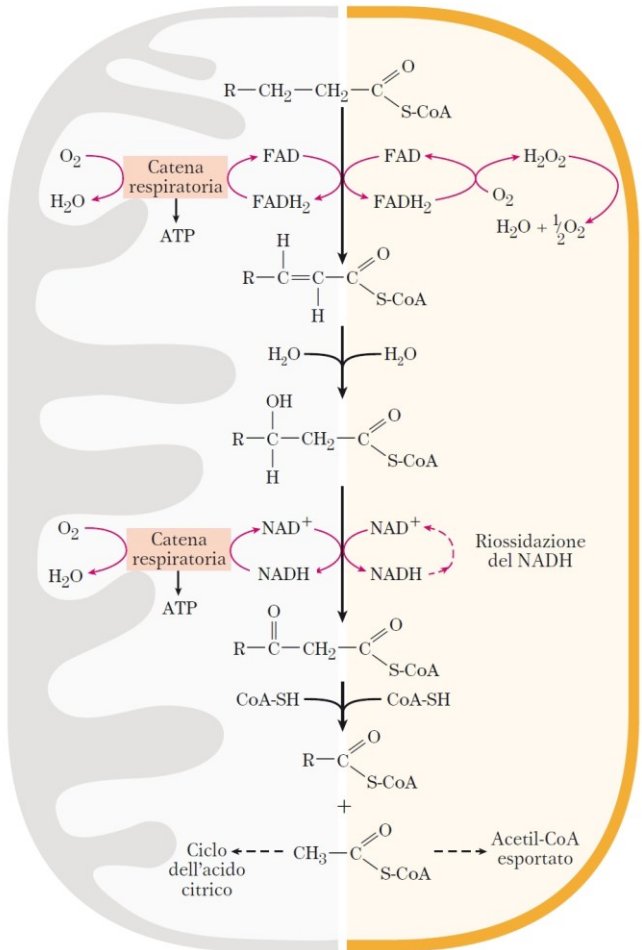
In caso di scarsa disponibilità di vitamina B₁₂ si accumulano **omocisteina** e **metilmalonil-CoA**. La sua carenza provoca **l'anemia perniciosa (megaloblastica)**.



La degradazione degli acidi grassi a catena molto lunga/ramificata avviene nei perossisomi

Mitocondrio

Perossisoma



La β -ossidazione avviene in parte anche nei **perossisomi**, più attiva su AG a lunga catena.

Esempi: AG a catena lunga: **Acido esacosanoico** (26:0), oppure a catena ramificata: acido fitanico e pristanico (α -ossidazione).

Perossisomi: organelli ricchi di H_2O_2 da cui deriva il nome. Sono ricchi di **perossidasi** e **catalasi**.

← In evidenza le differenze tra β -ossidazione nel mitocondrio e nel perossisoma.

Passaggio diretto e- all' O_2 per generare H_2O_2 tramite una ossigenasi. H_2O_2 immediatamente scissa in H_2O e O_2 da **catalasi** con generazione di calore (dissipazione energia).

L'acetyl-CoA e octanoyl-CoA (C8) prodotti nei perossisomi con la β -ossidazione vengono poi esportati al mitocondrio per essere processati ulteriormente.

Difetti genetici della β -ossidazione

Patologie dovute all'accumulo di acidi grassi e mancato utilizzo

Più di 20 malattie metaboliche: trasporto e/o β -ossidazione AG.

Comune malattia ereditaria del metabolismo, specialmente in soggetti originari dell'Europa settentrionale (Ca 1/10000, portatore 1:40). Deficit di **acil-CoA deidrogenasi (l enzima β -ossidazione)** a catena media (**MCAD**)



Impossibilità di degradare acidi grassi a catena media (6-12 C) => accumulo di **acili-carnitina** (a lunghezza media) nel fegato e nel sangue (diagnosi).

Sintomatologia complessa: elevati livelli di MCAD nel sangue, ipoglicemia.

I sintomi di deficit di MCAD appaiono spesso primi mesi di vita (elevata mortalità). Sintomi severi nel digiuno prolungato, in cui si riducono altre riserve di energia o se fabbisogno calorico aumentato. Situazione migliora con la dieta.

Più rare anche deficienze di deficit di **3-idroassiacil-CoA deidrogenasi** a catena lunga LCHAD), presenti nell'enzima trifunzionale.



Altri tipi di ossidazione degli acidi grassi: alfa-ossidazione e omega-ossidazione

Sono presenti anche altri tipi di ossidazione degli acidi grassi:

α -ossidazione: se impossibilit  di formare un gruppo carbonilico in posizione β quando   presente un'altro gruppo (es CH₃). Esempio acidi grassi ramificati: **acido fitanico**, derivato della clorofilla presente in quantit  nei latticini e nella carne derivante dai ruminanti.

L' **α -ossidazione** avviene nei **perossisomi**, introduce un gruppo ossidrile sul carbonio alfa.

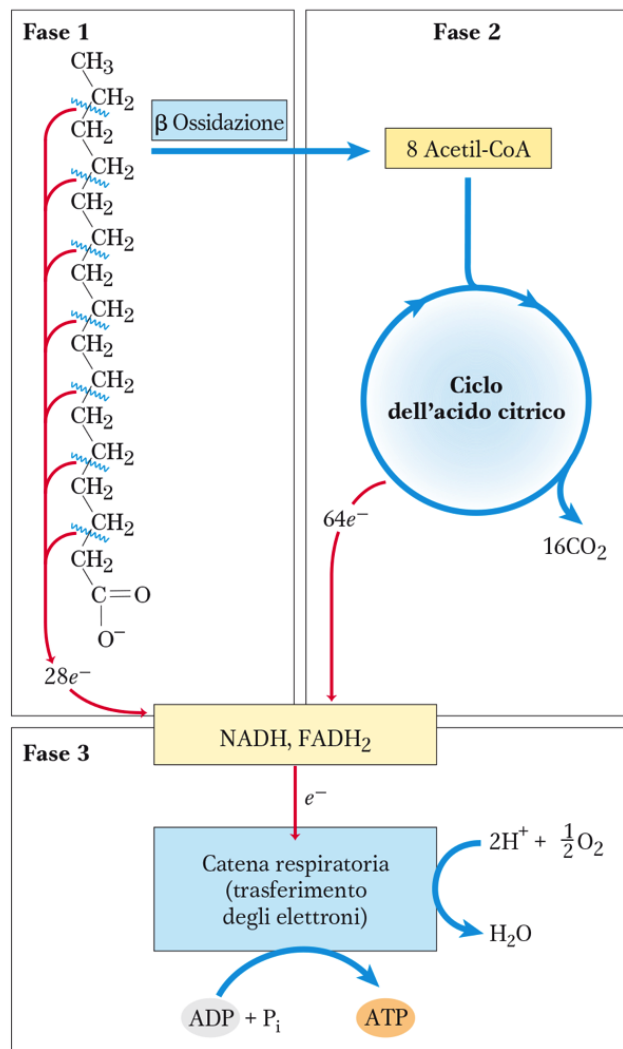
Ω ossidazione: Avviene fisiologicamente in piccole percentuali nel **reticolo endoplasmatico** del **fegato** e nel **rene**.

Nella **Ω ossidazione** viene modificato e ossidato il carbonio **Ω** , **quello** pi  distante dal gruppo carbossilico

La **omega ossidazione** acquista importanza se presenti disfunzioni della β -ossidazione. Sorta di via di recupero. Substrati: preferiti acidi grassi a media catena: C10-C12.

Si producono acidi dicarbossilici (es succinato)





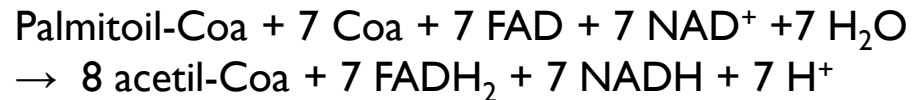
Resa della ossidazione degli acidi grassi

Prodotti della beta-ossidazione:

Acetil-CoA => ciclo dell'acido citrico

NADH e FADH_2 => Fosforilazione ossidativa

Resa (per un C16):



Nel ciclo di Krebs, per ogni acetil-Coa: 3 NADH, 1 FADH_2 e 1 ATP

Quindi in totale: 7 NADH + 8(3 NADH) + 7 FADH_2 + 8(1 FADH_2) + 8 ATP

Tot da palmitato (C16): $(31 \times 2,5) + (15 \times 1,5) + 8 = \mathbf{108 \text{ ATP}}$
 In realtà: **106** (2 ATP consumati per attivazione)

Da 1 glucosio = **32 ATP**

Resa per n di carboni:

1 glucosio / 6 C => 32 ATP / 6C => **5.33 ATP/C**

1 palmitato / 16C => 108 ATP / 16C => **6.75 ATP/C**

Acidi grassi sono molecole più ridotte rispetto ai carboidrati

considerando:

1 NADH = 2,5 ATP

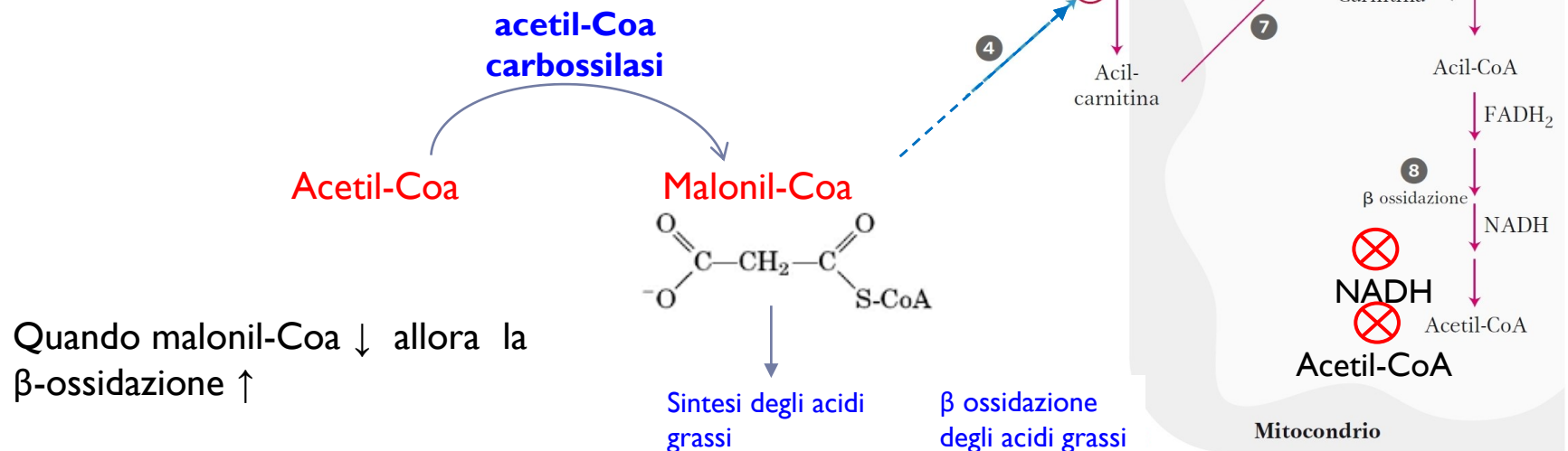
1 FADH_2 = 1,5 ATP

Regolazione della ossidazione degli AG

Regolazione è coordinata reciprocamente con la **sintesi degli acidi grassi** (vedi modulo 17) ed è sia rapida che lenta, trascrizione-dipendente.

Enzima regolatorio: **acetil-Coa carbossilasi (ACC)** regolato per fosforilazione da insulina (attivatore) e glucagone (inibitore) ed è bersaglio della **AMPK** (inibitore).

L'attivatore della sintesi degli acidi grassi: il **malonil-Coa**, precursore nella sintesi degli AG, è un inibitore del trasporto degli acidi grassi nel mitocondrio e quindi della β -ossidazione.



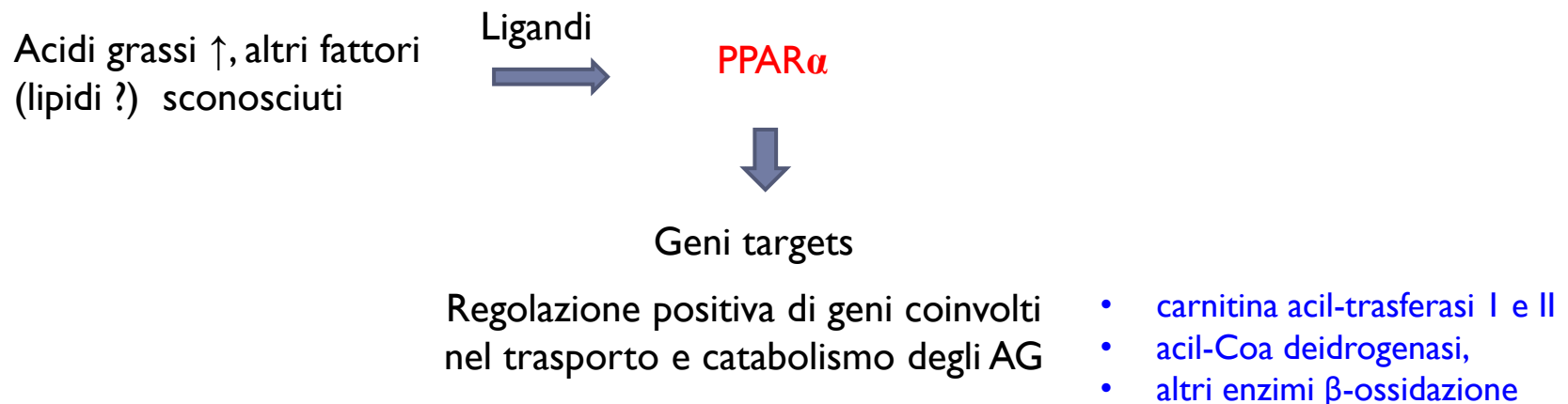
Malonil-Coa = inibisce la **carnitina acil (palmitoil)-trasferasi I** impedendo l'entrata nei mitocondri degli acil-Coa.

Regolazione lenta della ossidazione degli AG

Regolazione trascrizione-dipendente, analogamente alla regolazione del metabolismo dei carboidrati. Condizione di digiuno prolungato: adattamento ad usare acidi grassi e chetogenesi

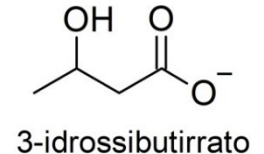
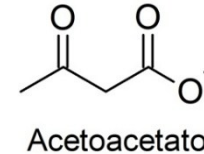
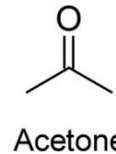
I principali regolatori trascrizionali dei geni coinvolti nel trasporto e nell'ossidazione degli acidi grassi: **PPAR** famiglia con diverse isoforme di recettori nucleari (recettore nucleare attivato da proliferatori perossisomiali).

PPAR α (alfa) fattore di trascrizione presente nel **muscolo scheletrico, nel fegato, cuore, rene** e in altri tessuti con elevato catabolismo degli acidi grassi.



Chetogenesi: sintesi nel fegato dei corpi chetonici quale fonte energetica

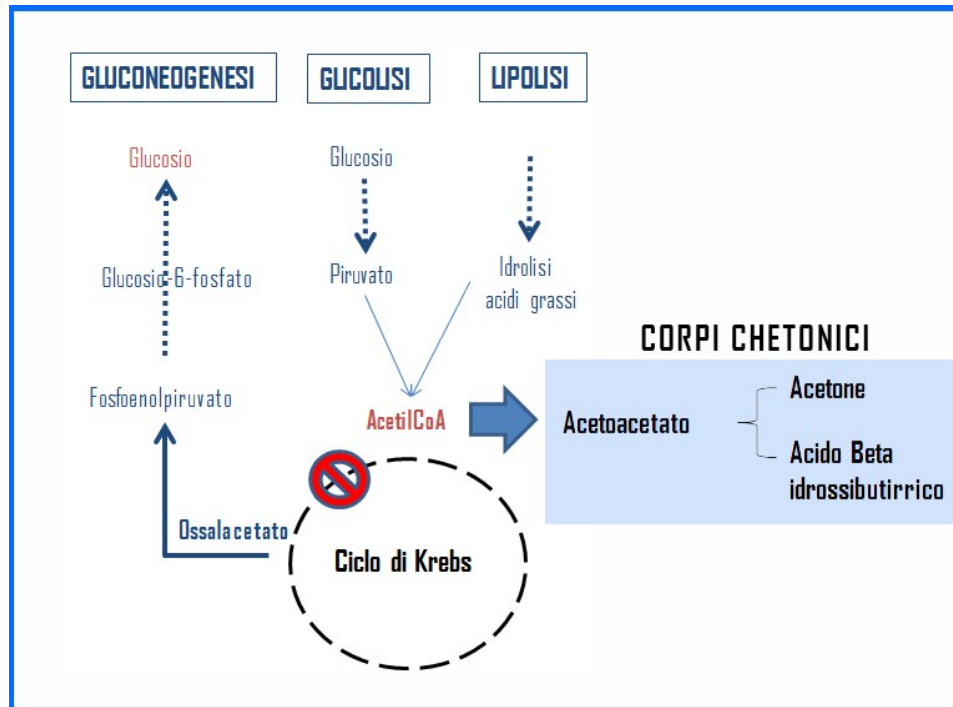
Durante il digiuno prolungato, o in caso di diete poverissime di carboidrati, nel **fegato** c'è disponibilità di **Acetil-Coa** ma non di **ossalacetato**, deviato per alimentare la gluconeogenesi. Senza OA, l'acetil-Coa in eccesso non può entrare nel ciclo di Krebs.



L'Acetil-Coa in eccesso viene utilizzato per sintetizzare i **corpi chetonici** (nome fuorviante).

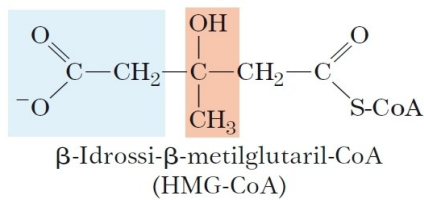
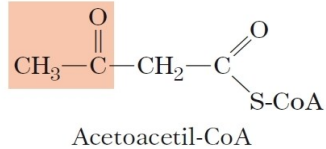
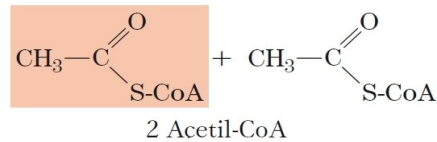
- **acetoacetato**,
- **β-idrossi-butirrato**
- **acetone**.

I **corpi chetonici**: prodotti solubili facilmente esportabili e trasportabili (a differenza dell'acetil-Coa) ad altri tessuti dove sono utilizzati come combustibile metabolico in carenza di glucosio

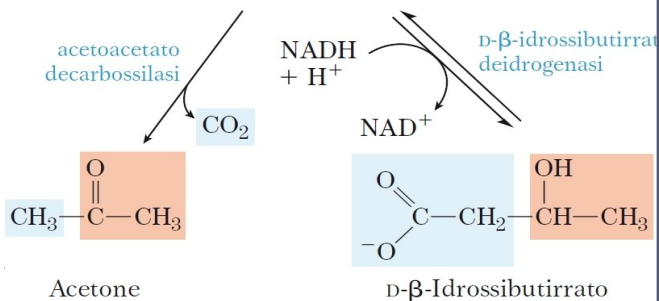
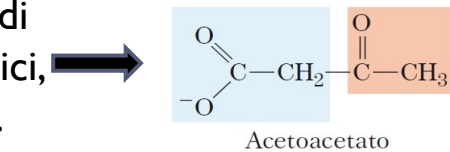


Fegato

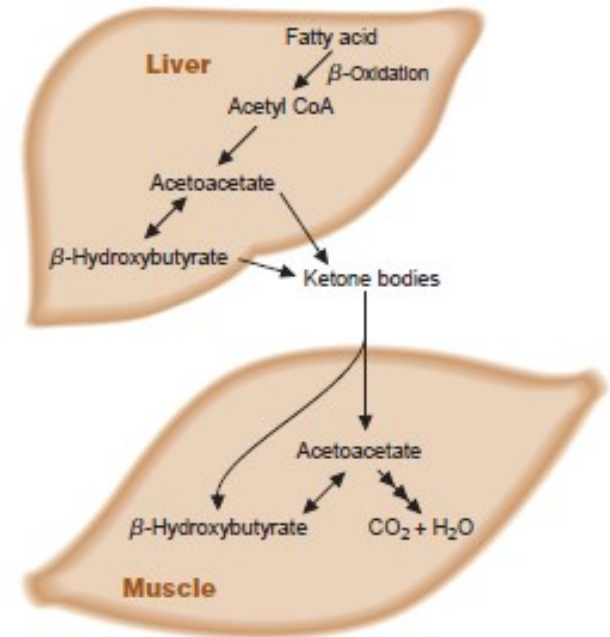
Inverso ultima
tappa beta-
ossidazione!



Scheletro C di
a.a. chetogenici,
(Leu, Lys, Trp).



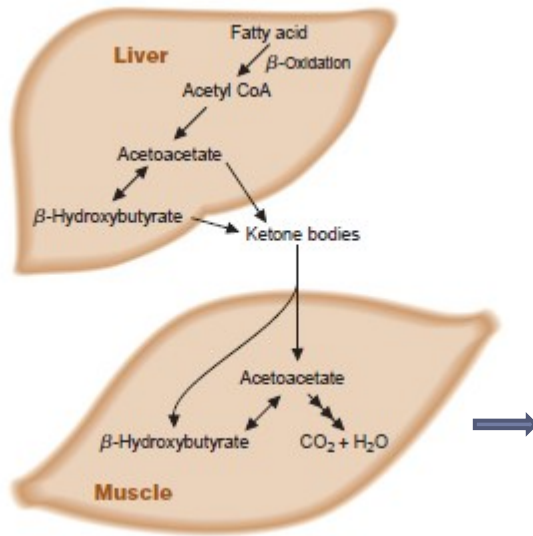
Sintesi (chetogenesi) dei corpi chetonici



Acetoacetato e **β -idrossi butirrato** sono esportati al sangue da dove raggiungono tutti gli organi periferici, soprattutto **muscolo**, **cervello**, **rene**.

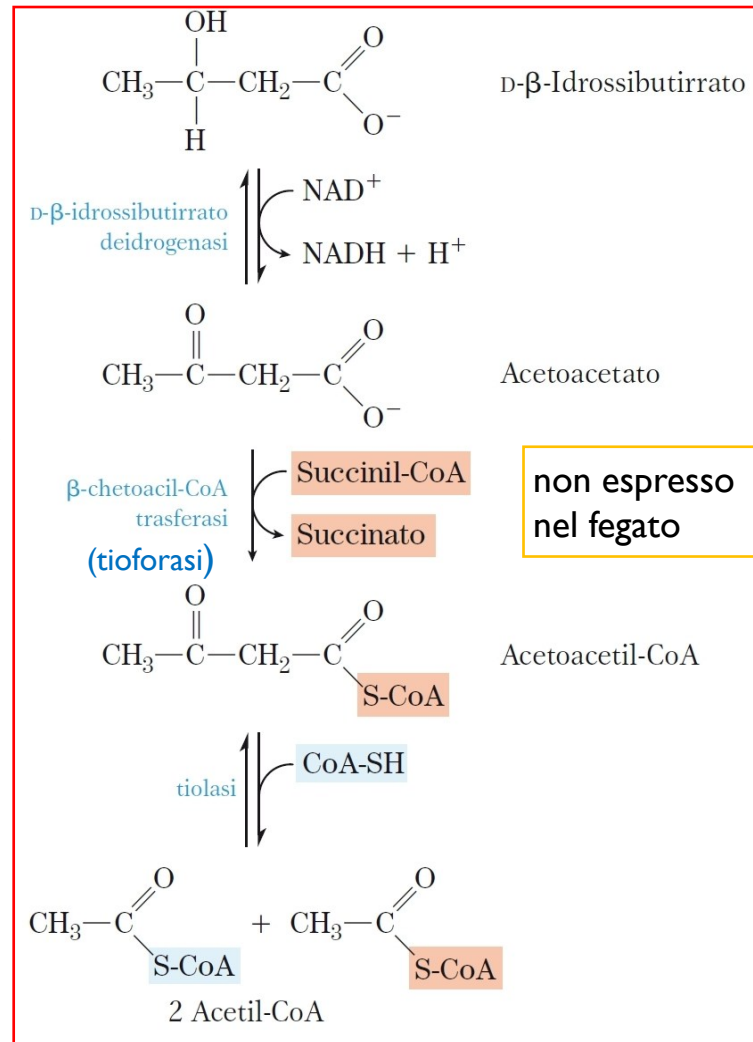
Acetone (sottoprodotto, piccole quantità) : eliminato con la respirazione.

Utilizzo dei corpi chetonici dai tessuti



Tutti gli organi periferici, in particolare

Muscolo scheletrico,
 muscolo cardiaco, rene,
 cervello,



non espresso nel fegato

Gli organi utilizzatori riconvertono il **\beta-idrossibutirrato** e l'**acetoacetato** in Acetil-Coa a scopo energetico.

Una reazione è differente rispetto alla chetogenesi: la genesi dell'**acetoacetyl-Coa** ad opera della **\beta-chetoacil-Coa transferasi** per trasferimento di Coa dal succinato.

Il fegato non può utilizzare i corpi chetonici che produce perché non possiede questo enzima

Il diabete mellito provoca una sovrapproduzione di corpi chetonici

Deficit di insulina (diabete di tipo I) causa iperglicemia per difetto di consumo periferico di glucosio. Continua liberazione di glucagone (non inibito da insulina), senza insulina è promossa la lipolisi.

gluconeogenesi ↑	→	↑ Glicemia
Lipolisi ↑	→	↑ Acidi grassi nel sangue
chetogenesi ↑	→	↑ Chetonemia

[corpi chetonici] nel sangue : normale < 1 mM
[corpi chetonici] chetosi elevata > 10 mM

Quando produzione supera l'utilizzo e supera la velocità di eliminazione (chetonuria): **chetosi**: corpi chetonici ad elevate concentrazioni sono tossici, e abbassano il pH

↓ pH = **chetoacidosi**

Diabetic Ketoacidosis

