CATABOLISMO DEGLI ACIDI GRASSI

1

LIPIDI SONO LA PRINCIPALE RISERVA ENERGETICA

In un grammo di grassi è accumulata una quantità di energia libera 6 volte superiore rispetto ad un grammo di glucidi. Più ridotti e anidri.

Sono la principale riserva energetica selezionata dalla evoluzione. Se utilizzassimo i glucidi invece dei lipidi come riserva di energia principale, un uomo di 70 Kg peserebbe circa 50 Kg in più a parità di energia disponibile.

Gli uccelli migratori possono spostarsi nelle traversate senza alimentarsi per settimane grazie alle riserve lipidiche. Animali che vanno in letargo.

Nell'uomo in caso di digiuno le **riserve glucidiche** si esauriscono in **24 ore**, mentre le **riserve lipidiche** permettono la **sopravvivenza per settimane** …

2

LIPOPROTEINE

Trigliceridi, colesterolo e fosfolipidi essendo insolubili nel sangue, sono trasportati all'interno di strutture multimolecolari chiamate **lipoproteine:** sono micelle (strutture sferoidali) costituite all'esterno da lipidi anfipatici e proteine, mentre il core idrofobico è costituito da trigliceridi e colesterolo.

Le proteine esterne (**apolipoproteine**) vengono riconosciute dai recettori cellulari di superficie e permettono la captazione delle lipoproteine.

I **chilomicroni** sono le lipoproteine + grandi e trasportano trigliceridi e colesterolo di origine alimentare dall'intestino ai miociti e adipociti.

Dopo aver raggiunto le cellule, i triacilgliceroli dei chilomicroni vengono scissi in acidi grassi e monoacilgliceroli grazie all'enzima *lipasi* localizzata all'esterno delle cellule.

3

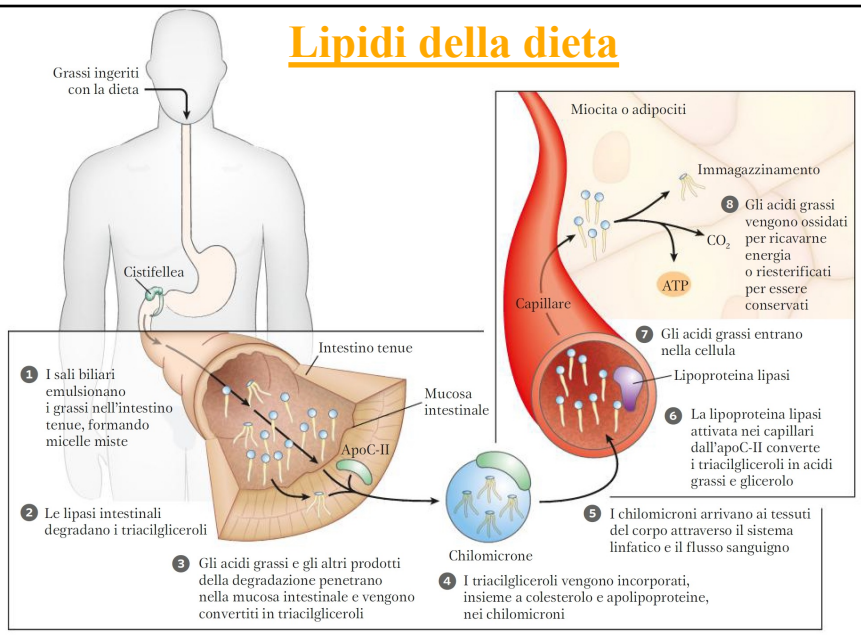
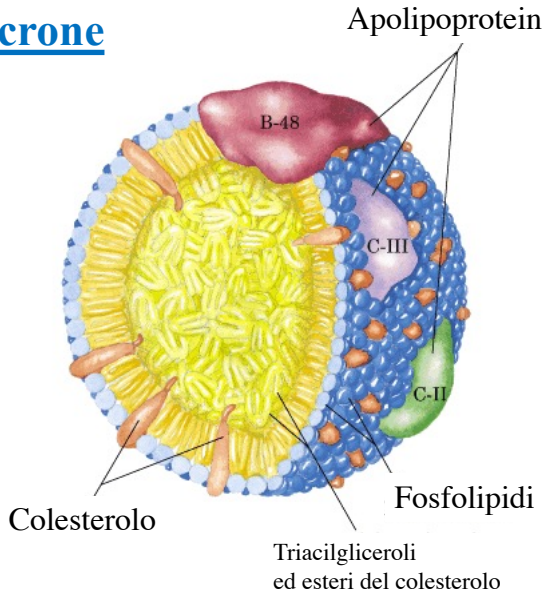


Figura 17.1 Destino dei lipidi della dieta nei vertebrati. La digestione e l'assorbimento dei lipidi della dieta hanno luogo nell'intestino tenue. Gli acidi grassi rilasciati dai triacilgliceroli vengono poi trasferiti ai muscoli e al tessuto adiposo. Le otto tappe vengono analizzate nel testo.

4 ZANICHELLI

4

Chilomicrone



5

LIPOPROTEINE DEL PLASMA

VLDL a densità molto bassa, IDL a densità intermedia e LDL a densità bassa sono tutte collegate

VLDL: sintetizzate dal fegato, i trigliceridi sono scissi da lipasi e gli acidi grassi sono assorbiti dalle cellule adipose e miociti. Le VLDL scariche rimangono in circolo e si trasformano prima in IDL e successivamente in LDL cariche di colesterolo

LDL: vengono captate da più cellule, rilasciano *colesterolo (cattivo)* e metabolizzate nei lisosomi.

HDL, lipoproteine ad alta densità, hanno una funzione opposta alle LDL perchè trasportano il colesterolo dalla periferia al fegato.
Si formano nel sangue dalle altre lipoproteine, estraggono il colesterolo dalle membrane e lo trasportano al fegato dove viene trasformato in acidi biliari *(colesterolo buono)*.

6

Gocciolina lipidica

- Glucagone, adrenalina, noradrenalina e l'adrenocorticotropo inducono la Lipolisi.
- L'insulina inibisce la Lipolisi.

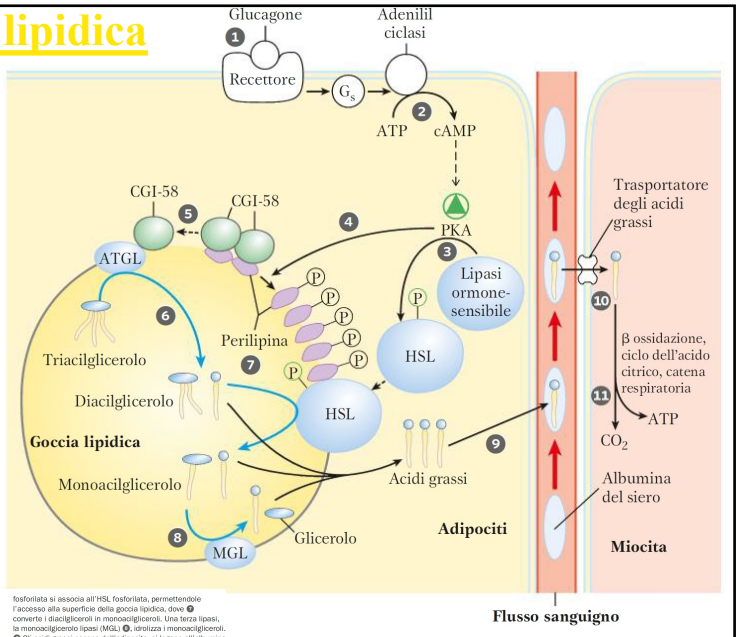
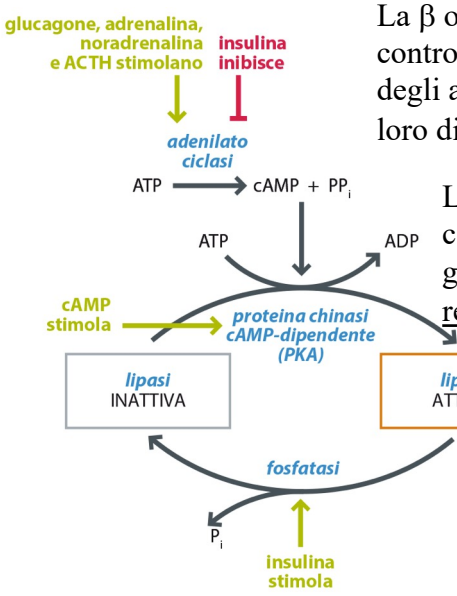


Figura 17.2 Mobilizzazione dei trigliceroli depositati nel tessuto adiposo. Quando una bassa concentrazione di glucosio nel sangue provoca il rilascio di glucagone, ❶, l'ormone si lega al suo recettore sulla membrana dell'adipocita e ❷ stimola, tramite una proteina G_s, l'adenilil ciclasi a produrre cAMP. Questo attiva la PKA, che fosforila ❸ la lipasi ormone-sensibile e ❹ le molecole di perilipina sulla superficie della goccia lipidica. La fosforilazione della perilipina induce ❺ la dissociazione della proteina CGI-58 dalla perilipina. La proteina CGI-58 si associa all'enzima triacilglicerolo lipasi degli adipociti (ATGL), attivandola. La lipasi ATGL attiva ❻ converte i triacilgliceroli in diacilgliceroli. La perilipina fosforilata si associa all'HSL fosforilata, permettendole l'accesso alla superficie della goccia lipidica, dove ❼ converte i diacilgliceroli in monoacilgliceroli. Una terza lipasi, la monoacilglicerolo lipasi (MGL), ❽ idrolizza i monoacilgliceroli. ❾ Gli acidi grassi escono dall'adipocita, si legano all'albumina del siero e sono trasportati dal flusso sanguigno agli altri tessuti; essi sono rilasciati dall'albumina e ❿ entrano nei miociti attraverso uno specifico trasportatore degli acidi grassi. ⓫ Nel miocita, gli acidi grassi sono ossidati a CO_2 e l'energia liberata dall'ossidazione viene conservata sotto forma di ATP da utilizzare nella contrazione del muscolo e in altre reazioni metaboliche che richiedono energia.

7



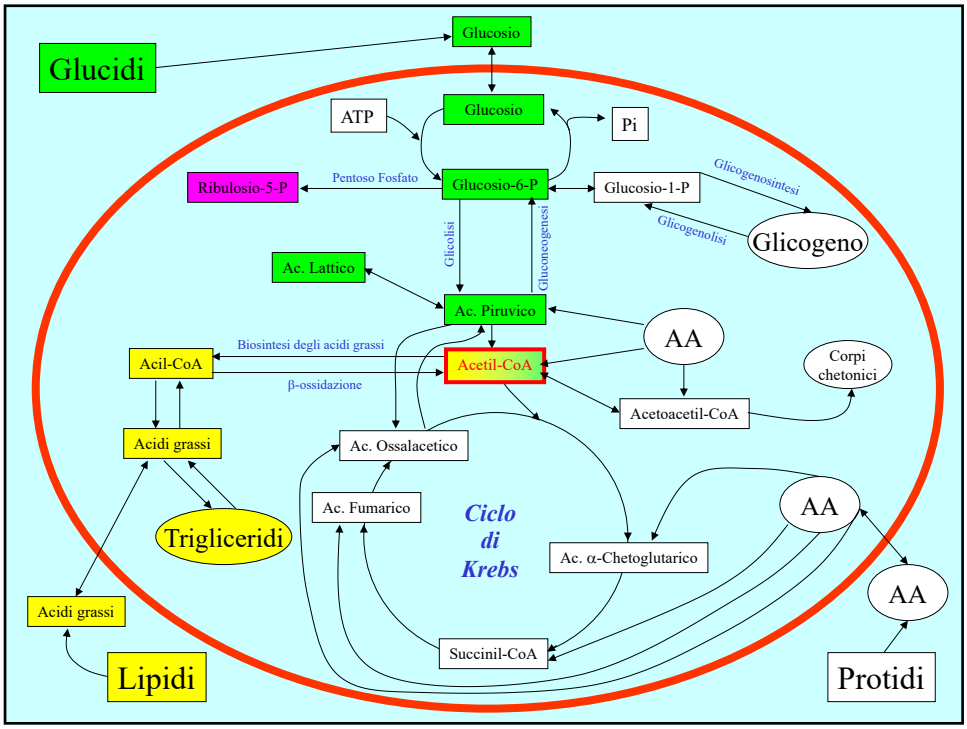
La β ossidazione non ha punti di controllo . La velocità di ossidazione degli acidi grassi dipende solo dalla loro disponibilità.

La lipolisi dipende dalla velocità con cui i trigliceridi rilasciano acidi grassi. La lipasi quindi catalizza la reazione che regola tutta la lipolisi

La lipasi è il principale regolatore della ossidazione degli acidi grassi

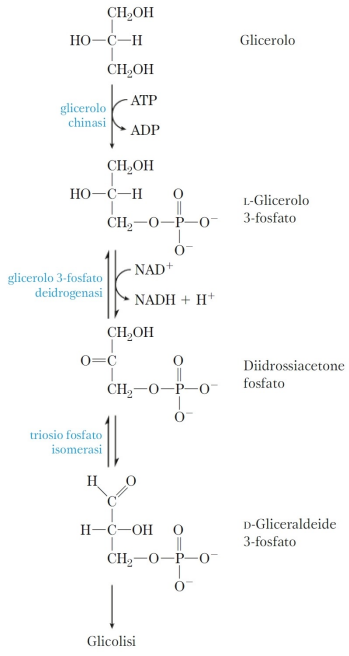
T.A. Brown, *Conoscere la biochimica*, Zanichelli editore 2018 8 ZANICHELLI

8



9

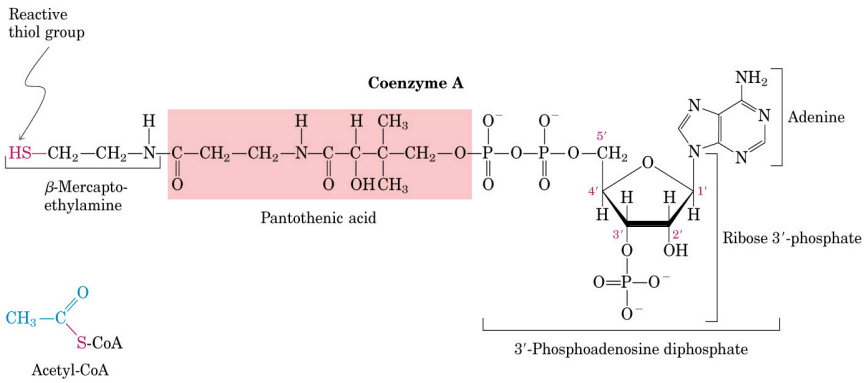
Il glicerolo prodotto dalle lipasi viene trasferito nel fegato



La via di ingresso del glicerolo nella glicolisi.

10

Coenzima A e Acetil-CoA



È definito acetato attivo (chimicamente) a differenza dell' acido acetico. Il legame tioestere con il CoA (ad alta energia) rende il gruppo metilico più reattivo a causa della maggiore acidità degli H in α.

La stessa attivazione si ha con gli acidi grassi più lunghi i quali senza il legame con il CoA sarebbero chimicamente inerti.

11

Conversione di un acido grasso in un acil-CoA, processo a 2 tappe

Gruppo uscente (PPi) che successivamente dissocia favorendo la reazione finale.

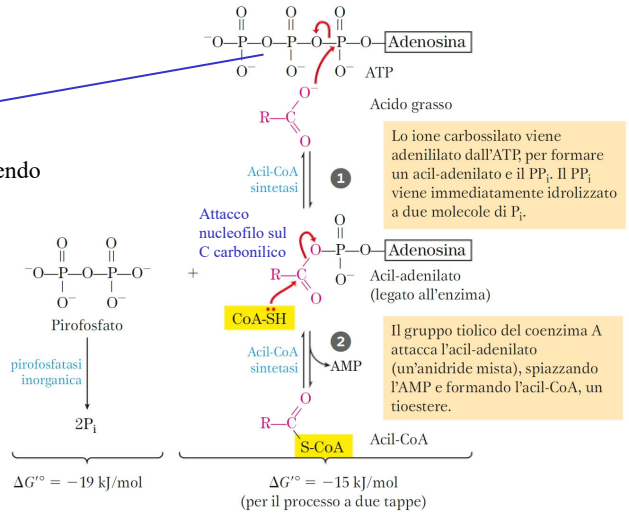
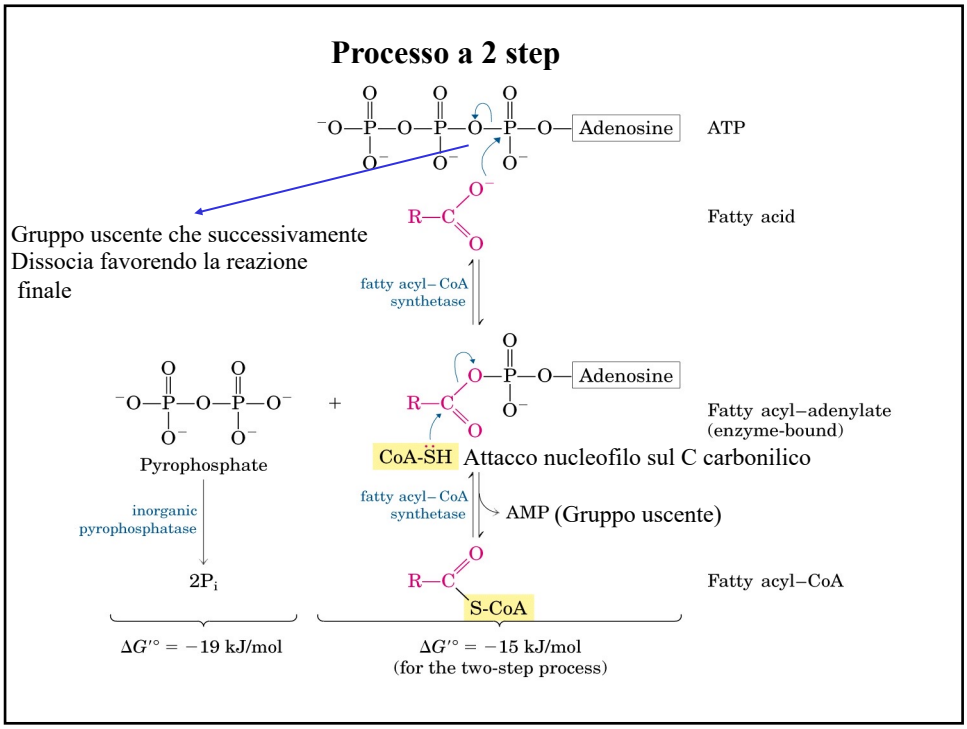


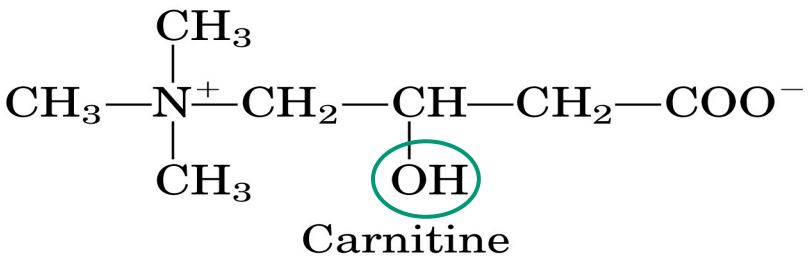
Figura 17.4 MECCANISMO D'AZIONE **Conversione di un acido grasso in un acil-CoA.** La conversione è catalizzata dalla acil-CoA sintetasi e dalla pirofosfatasi inorganica. L'attivazione dell'acido grasso tramite la formazione dell'acil-CoA avviene in due stadi. La reazione complessiva è fortemente esoergonica

12



13

Carnitina



14

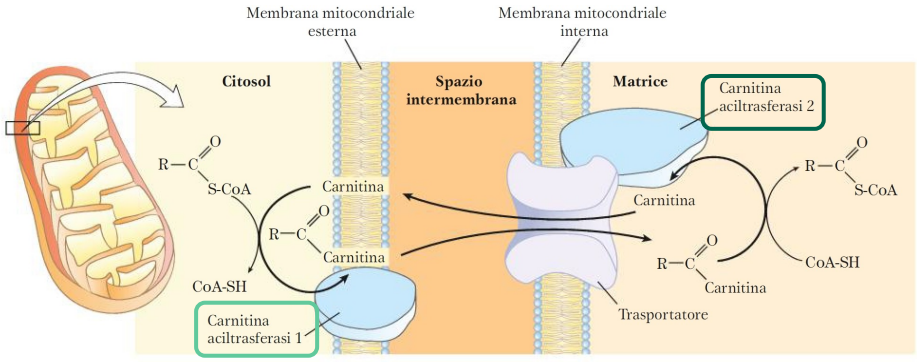
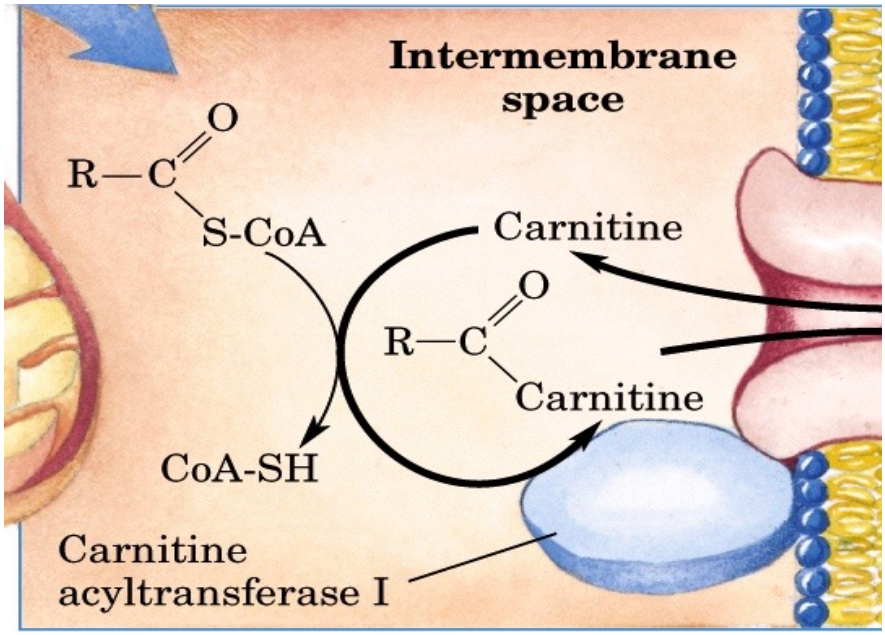


Figura 17.5 **Ingresso degli acidi grassi nei mitocondri attraverso il cotrasportatore acil-carnitina/carnitina.** Dopo la sua formazione sulla membrana mitocondriale esterna o nello spazio intermembrana, l'acil-carnitina passa nella matrice mediante trasporto passivo attraverso la membrana interna. Nella matrice, il gruppo acilico viene trasferito al coenzima A mitocondriale liberando la carnitina, che ritorna nello spazio intermembrana attraverso lo stesso trasportatore. La carnitina aciltrasferasi 1 viene inibita dal malonil-CoA, il primo intermedio nella sintesi degli acidi grassi. Questa inibizione impedisce che sintesi e degradazione degli acidi grassi avvengano contemporaneamente.

15

ZANICHELLI

15



16

Carnitina

La carnitina è sintetizzata a livello epatico a partire da metionina e lisina (AA Essenziali)

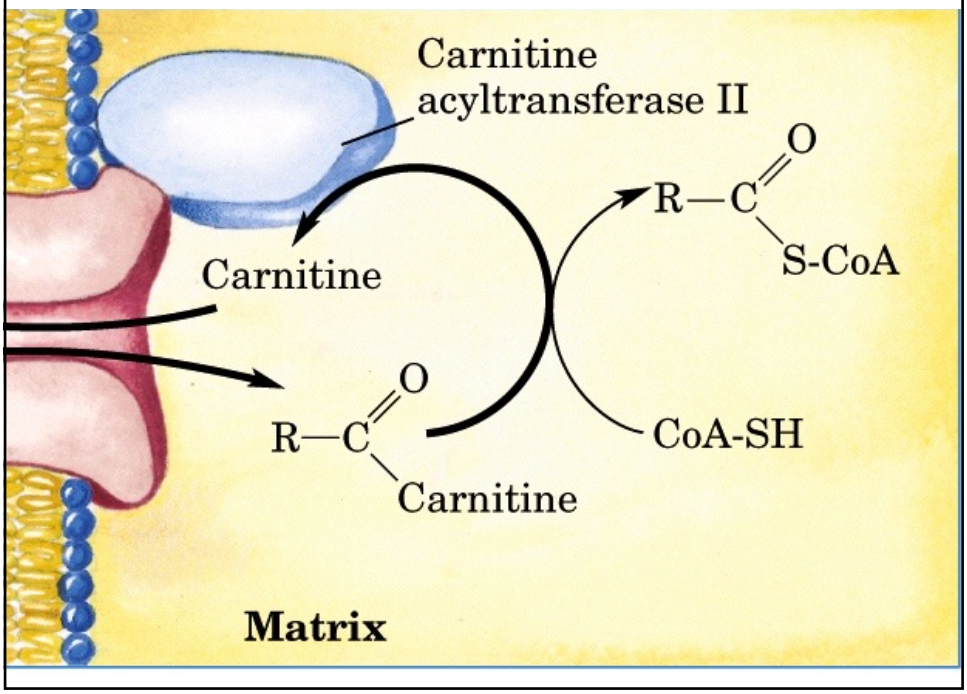
È presente in modo abbondante nelle carni.

L'assunzione di carnitina come integratore per migliorare talune prestazione sportive ha finora dato risultati contrastanti.

Il trasporto degli acidi grassi a catena lunga nel mitocondrio è lo step limitante della loro ossidazione. Questo si spiega con la necessità di regolare la produzione di ATP dai lipidi

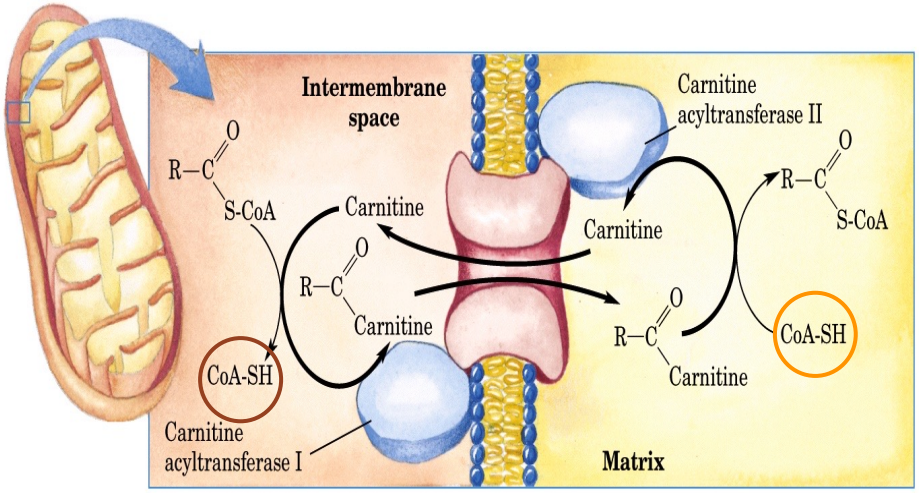
Un alto contenuto di zuccheri inibisce (tramite il malonil-CoA, intermedio della biosintesi degli acidi grassi) la carnitina aciltransferasi I e quindi rallenta l'ossidazione dei grassi.

17



18

Il CoA utilizzato per attivare gli acidi grassi fa parte del pool mitocondriale.
Il CoA mitocondriale e citosolico sono sepratati e attivano metabolismi differenti . Acidi grassi a catena lunga > 12 C



19

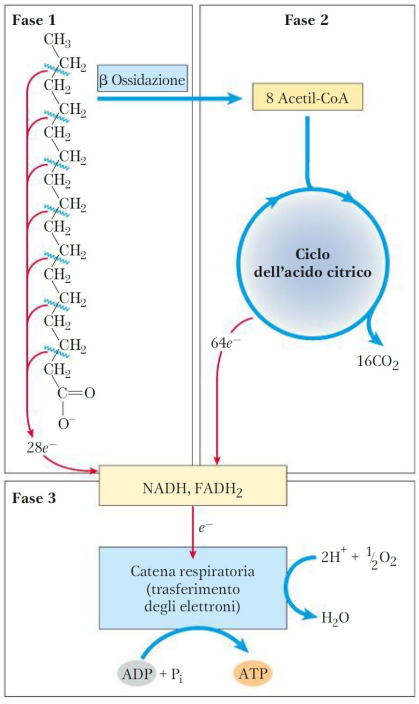


Figura 17.6 **Fasi dell'ossidazione degli acidi grassi.** Fase 1: un acido grasso a catena lunga di atomi di carbonio viene ossidato, generando residui acetilici sotto forma di acetil-CoA. Questo processo è chiamato β ossidazione. Fase 2: i gruppi acetilici vengono ossidati a CO_2 nel ciclo dell'acido citrico. Fase 3: gli elettroni che derivano dalle ossidazioni delle fasi 1 e 2 sono trasferiti all'O_2 tramite la catena respiratoria, fornendo l'energia necessaria alla sintesi di ATP attraverso la fosforilazione ossidativa.

20

OSSIDAZIONE del C_β

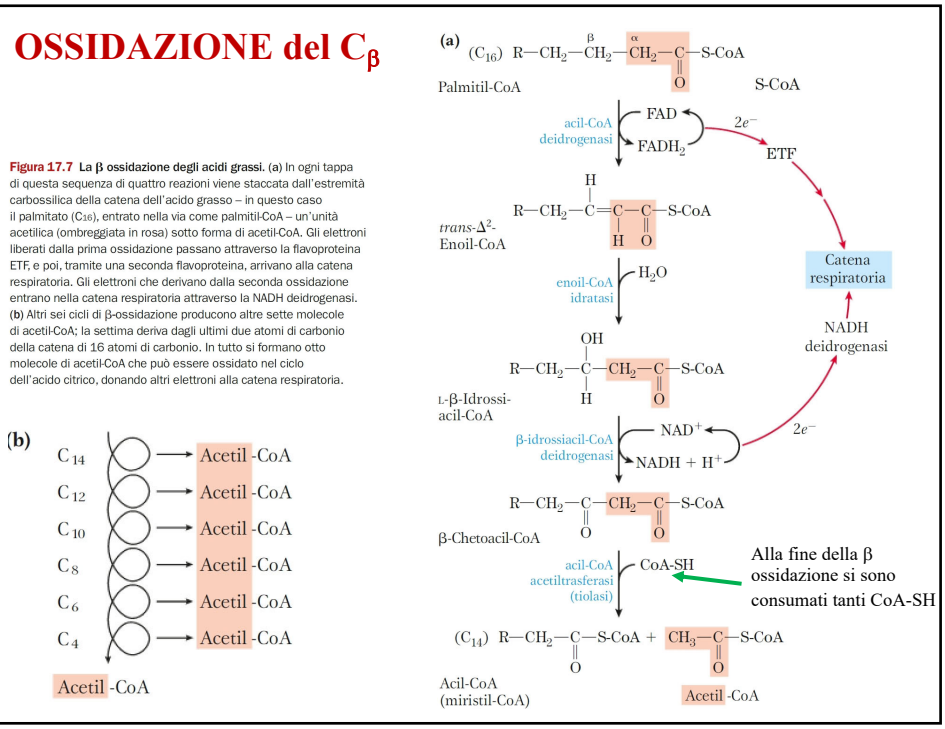


Figura 17.7 **La β ossidazione degli acidi grassi.** (a) In ogni tappa di questa sequenza di quattro reazioni viene staccata dall'estremità carbossilica della catena dell'acido grasso – in questo caso il palmitato (C_{16}), entrato nella via come palmitil-CoA – un'unità acetilica (ombreggiata in rosa) sotto forma di acetil-CoA. Gli elettroni liberati dalla prima ossidazione passano attraverso la flavoproteina ETF, e poi, tramite una seconda flavoproteina, arrivano alla catena respiratoria. Gli elettroni che derivano dalla seconda ossidazione entrano nella catena respiratoria attraverso la NADH deidrogenasi. (b) Altri sei cicli di β-ossidazione producono altre sette molecole di acetil-CoA; la settima deriva dagli ultimi due atomi di carbonio della catena di 16 atomi di carbonio. In tutto si formano otto molecole di acetil-CoA che può essere ossidato nel ciclo dell'acido citrico, donando altri elettroni alla catena respiratoria.

21

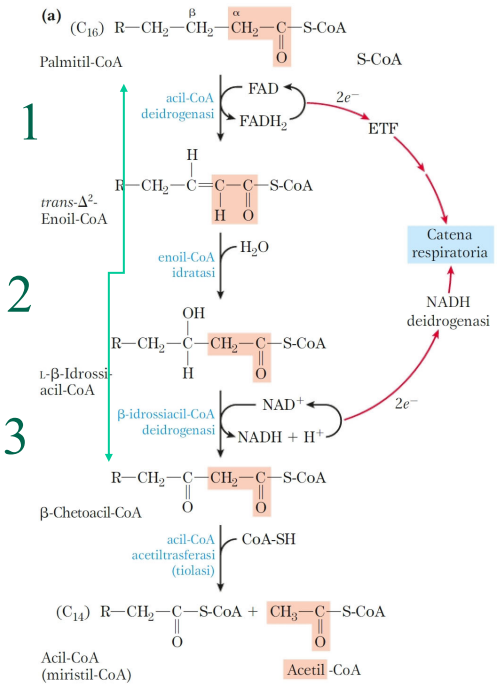
Perchè ci sono queste 4 tappe?

Qual è la logica chimica ?

22

Le prime 3 reazioni servono solo a cambiare il carbonio β: da metilenico diventa carbonilico.

Perché ?



23

Perchè avvengono queste 4 tappe?

Dato che il singolo legame C-C che unisce i gruppi metilenici negli acidi grassi è stabile, **le prime tre tappe della β ossidazione servono a ridurre la stabilità del legame** C-C (si forma il β-chetoacil-CoA).

La funzione chetonica presente sul Cβ rende questo atomo un buon elettrofilo, tanto da subire l'attacco nucleofilo da parte del gruppo -SH del CoA, nella reazione catalizzata dalla tiolasi.

L'acidità dell'idrogeno in α e la stabilizzazione per risonanza del carbanione generato dall'allontanamento di questo idrogeno, rendono il gruppo terminale --CH2--CO--S-CoA un buon gruppo uscente, facilitando la rottura del legame α-β.

24

RESA ENERGETICA IN ATP

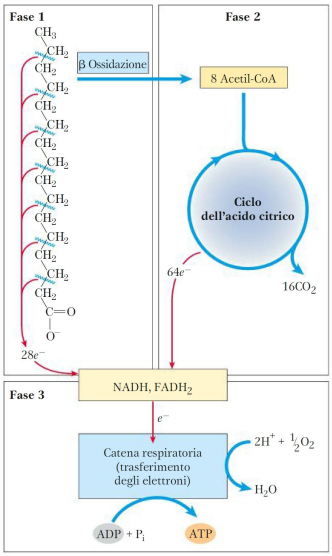
dall'ossidazione completa di un acido grasso a 16 C (16 CO_2):

8 Acetil CoA…..ATP

7 NADH…..ATP

7 $FADH_2$…….. ATP

ATP_{totali} = ?



Palmitoil-CoA + CoA + FAD + NAD^+ + H_2O → Miristil-CoA + acetil-CoA + $FADH_2$ + NADH + H^+

Palmitoil-CoA + 7CoA + 7FAD + $7NAD^+$ + $7H_2O$ → 8acetil-CoA + $7FADH_2$ + 7NADH + $7H^+$

Palmitoil-CoA + 7CoA + $7O_2$ + 28Pi + 28ADP → 8acetil-CoA + 28ATP + $7H_2O$

25

RESA ENERGETICA IN ATP

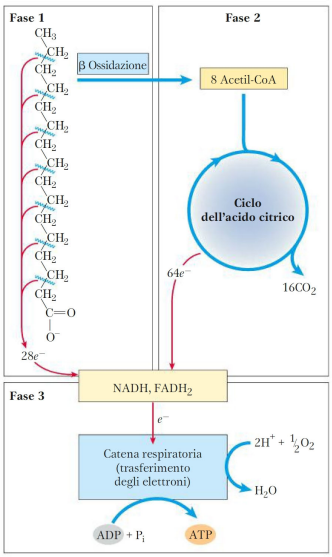
dall'ossidazione completa di un acido grasso a 16 C (16 CO_2):

8 Acetil CoA…..ATP

7 NADH…..ATP

7 $FADH_2$…….. ATP

ATP_{totali} = ?



Palmitoil-CoA + 7CoA + $7O_2$ + 28Pi + 28ADP → 8acetil-CoA + 28ATP + $7H_2O$

8acetil-CoA + 16O2 + 80Pi + 80ADP → 8CoA + 80ATP + $16CO_2$ + $16H_2O$

Palmitoil-CoA + $23O_2$ + 108Pi + 108ADP → CoA + 108ATP + $16CO_2$ + $23H_2O$

26

Ossidazione di Acidi Grassi Insaturi

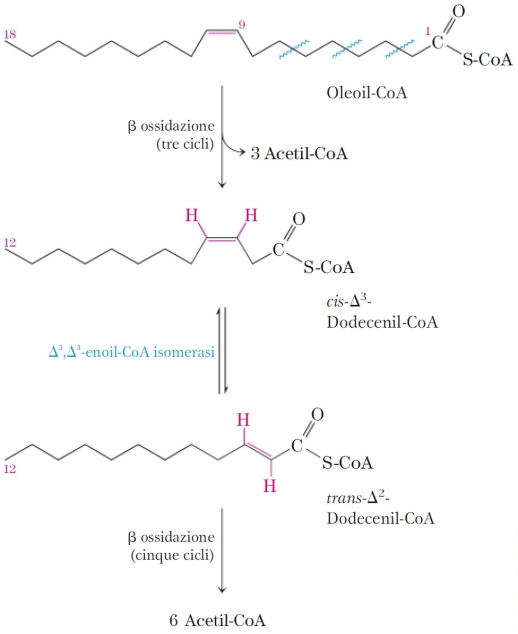
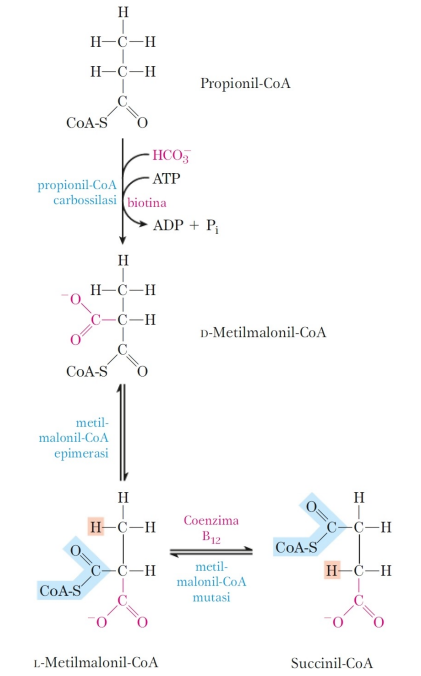


Figura 17.8 **Ossidazione di un acido grasso monoinsaturo.** Questo esempio si riferisce all'acido oleico, sotto forma di oleil-CoA (Δ^9). L'ossidazione richiede un altro enzima, l'enoil-CoA isomerasi, che modifica la posizione del doppio legame convertendo l'isomero *cis* nell'isomero *trans*, l'intermedio normale della β ossidazione.

27

Ossidazione di Acidi Grassi con numero dispari di atomi di C



È l'unico acido grasso che può diventare glucosio …

Figura 17.9 **Ossidazione del propionil-CoA prodotto dalla β ossidazione degli acidi grassi a catena dispari.** Il metabolismo del propionil-CoA coinvolge prima una carbossilazione del propionil-CoA con formazione di D-metilmalonil-CoA, e poi la conversione di quest'ultimo in succinil-CoA. Quest'ultima tappa richiede l'epimerizzazione del metilmalonil-CoA, che passa dalla forma D alla forma L, seguita da una reazione insolita in cui si ha uno scambio di sostituenti fra atomi di carbonio adiacenti.

Il succinil-CoA entra nel ciclo dell'acido citrico

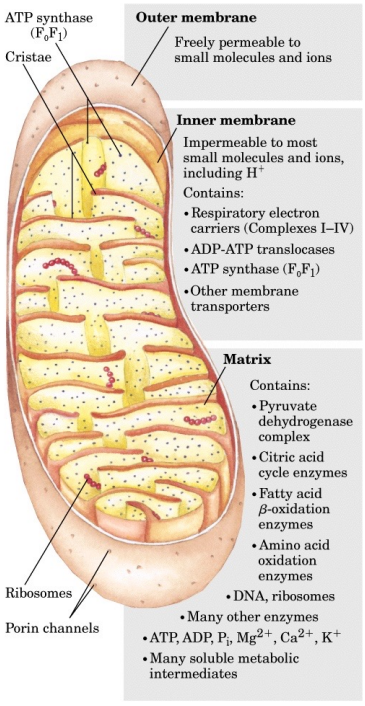
28

La resa energetica dell'Ossidazione di Acidi Grassi

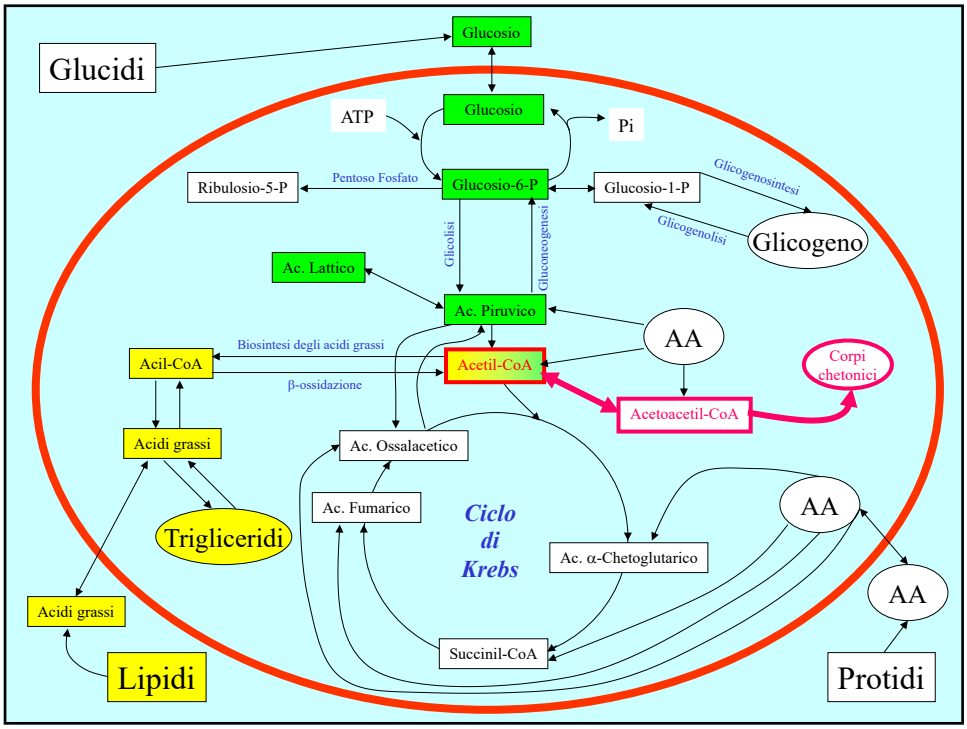
L'ossidazione degli acidi grassi porta alla produzione di una quantità di ATP molto superiore a quella prodotta dal metabolismo aerobico del glucosio. La quantità di ATP prodotto dipende anche dalla lunghezza della catena di acido grasso.

La produzione di energia avviene con la riossidazione dei coenzimi ridotti prodotti nella B-ossidazione e nel ciclo dell'acido citrico, sottraendo però la spesa energetica per la formazione di acil-CoA.

29



30



31

DESTINI METABOLICI DEL PIRUVATO

Si **forma** da:

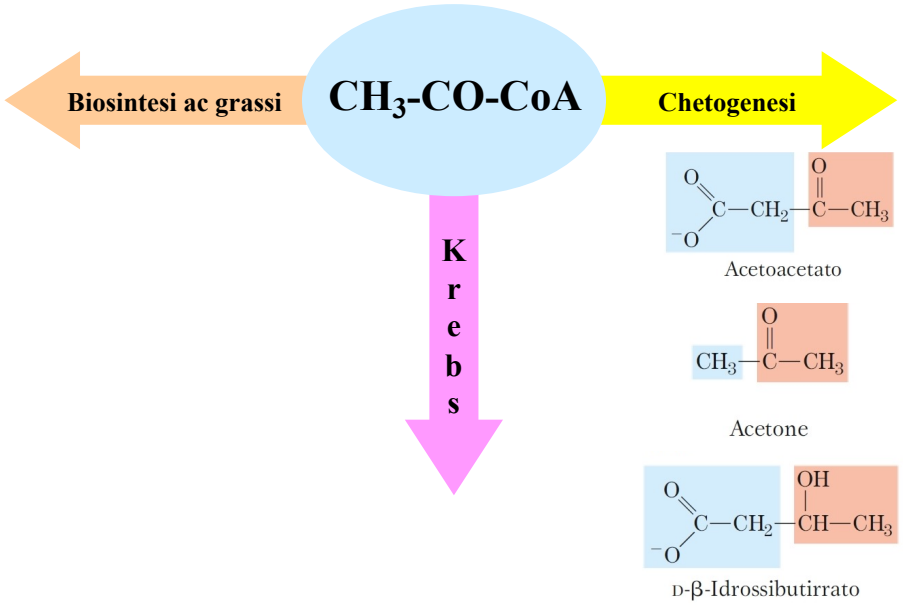
GLUCOSIO (glicolisi, principalmente)
DEAMINAZIONE DELL'ALANINA (ossidazione dell' aminoacido)

Si **trasforma** in :

ACIDO LATTICO (in mancanza di ossigeno)
ACETIL-COA (in presenza di ossigeno)
ACIDO OSSALACETICO (principale formazione di ac. ossalacetico)
GLUCOSIO (gluconeogenesi)

32

Destino dell' acetil-CoA



33

CARENZA DI GLUCIDI:

digiuno prolungato, diabete, attività fisica intensa e prolungata nel tempo

↓

Carenza di piruvato e quindi di ossalacetato

↓

Il ciclo di Krebs rallenta e quindi rallenta lo smaltimento dell'acetil-CoA

↓

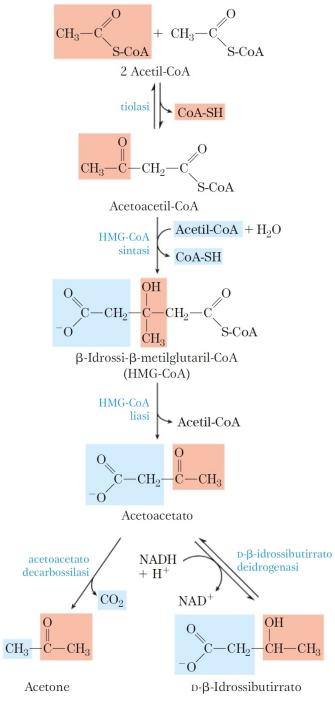
L'unico metabolismo energetico funzionante è la beta-ossidazione: aumenta la produzione di acetil-CoA

↓

Aumento eccessivo della concentrazione di acetil-CoA:

PRODUZIONE DI CORPI CHETONICI

34



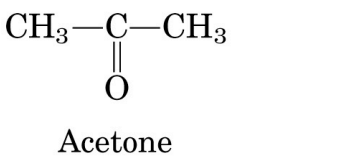
In carenza di glucidi si formano i corpi chetonici che sono tossici.

PERCHÉ si formano?

Nei mitocondri la concentrazione di CoA è bassa soprattutto durante la β-ossidazione. La formazione di corpi chetonici è una maniera per liberare CoA necessario per far continuare a far funzionare la β-ossidazione.

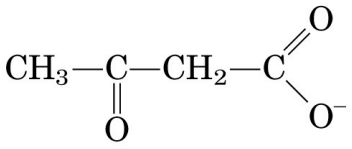
Figura 17.10 Formazione dei corpi chetonici dall'acetil-CoA. Gli individui che seguono una dieta equilibrata producono corpi chetonici in piccole quantità. In alcune circostanze, che determinano un accumulo di acetil-CoA (per esempio, digiuno o diabete non trattato), la tiolasi catalizza la condensazione di due molecole di acetil-CoA formando acetoacetil-CoA, il precursore dei tre corpi chetonici. Queste reazioni avvengono tutte nella matrice dei mitocondri del fegato. Il composto a sei atomi di carbonio β-idrossi-β-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) è anche un intermedio della biosintesi degli steroli, ma in questo caso l'enzima che forma l'HMG-CoA è citosolico. L'HMG-CoA liasi è presente soltanto nella matrice mitocondriale.

35

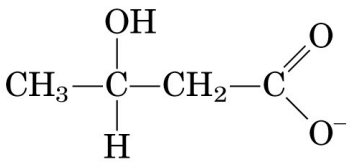


Acetone

Il fegato sintetizza i corpi chetonici
Il cuore e cervello li utilizza a fini energetici.



Acetoacetate



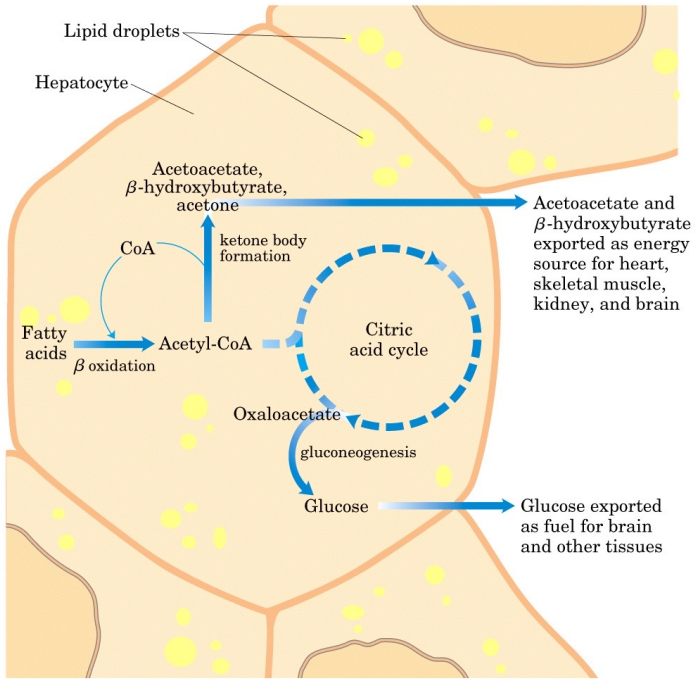
D-β-Hydroxybutyrate

36

Ketone Body Accumulation in Diabetic Ketosis

	Urinary excretion (mg/24 h)	Blood concentration (mg/100 mL)
Normal	≤125	<3
Extreme ketosis (untreated diabetes)	5,000	90

37



38

METABOLISMO NEL CERVELLO

Esempio di utilizzo metabolico dei corpi chetonici

- IL CERVELLO HA BISOGNO DI ATP PER CREARE POTENZIALI ELETTRICI SULLA MEMBRANA DEI NEURONI
- PRINCIPALE FONTE ENERGETICA E' IL GLUCOSIO CHE ARRIVA PREVALENTEMENTE DAL SANGUE (GLICOLISI E CICLO DI KREBS)
- L' IPOGLICEMIA (BASSA CONCENTRAZIONE DI GLUCOSIO NEL SANGUE) ANCHE PER PERIODI BREVI CAUSA DANNI IRREVERSIBILI AL CERVELLO
- DURANTE I DIGIUNI PROLUNGATI o DIABETE VIENE OSSIDATO IL β-IDROSSIBUTIRRATO
- VI E' QUINDI UN RISPARMIO DELLE PROTEINE MUSCOLARI CHE RAPPRESENTA L'UNICA FONTE PER LA SINTESI DI GLUCOSIO DURANTE IL DIGIUNO

39

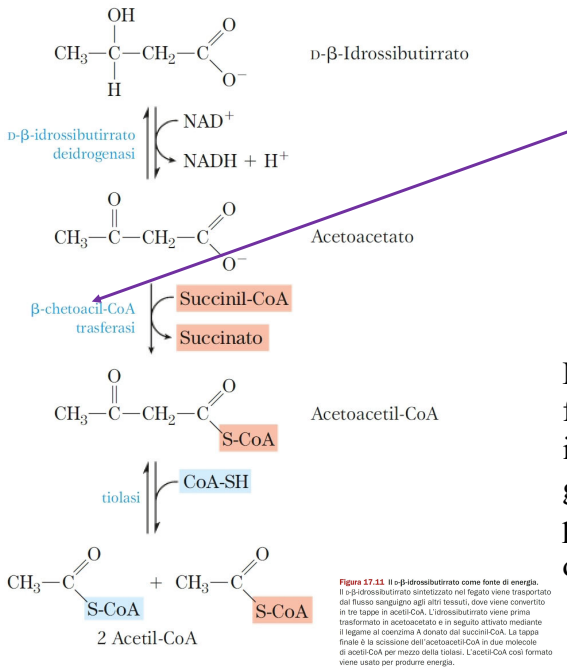


Figura 17.11 Il D-β-idrossibutirrato come fonte di energia. Il D-β-idrossibutirrato sintetizzato nel fegato viene trasportato dal flusso sanguigno agli altri tessuti, dove viene convertito in tre tappe in acetil-CoA. L'idrossibutirrato viene prima trasformato in acetoacetato e in seguito attivato mediante il legame al coenzima A donato dal succinil-CoA. La tappa finale è la scissione dell'acetoacetil-CoA in due molecole di acetil-CoA per mezzo della tiolasi. L'acetil-CoA così formato viene usato per produrre energia.

Questo enzima non è presente nel fegato che produce i corpi chetonici ma non li utilizza.

Mentre nel cervello questa fonte di energia è utilizzata in caso di grave carenza di glucidi, il cuore li utilizza preferenzialmente al posto del glucosio.

40