

# Metabolismo dei lipidi

Rappresentano la principale riserva energetica per gli organismi superiori oltre ad avere una funzione strutturale, essi rappresentano infatti uno dei componenti della membrana plasmatica.

Vengono conservati principalmente in cellule specializzate: gli adipociti. Da queste cellule i lipidi passano nel circolo sanguigno per diffusione passiva secondo gradiente di concentrazione.

I triacilgliceroli (trigliceridi), i fosfolipidi e il colesterolo vengono trasportati dal sangue ai tessuti di utilizzo sotto forma di *chilomicroni e/o lipoproteine*

*I chilomicroni* sono particelle lipoproteiche contenenti i grassi (trigliceridi) che provengono dalla dieta (**lipidi esogeni**). Si formano in seguito alla digestione dei grassi e dopo l'assorbimento intestinale. Vengono trasportati ai diversi tessuti attraverso il circolo venoso.

Quasi tutte le *lipoproteine* invece vengono sintetizzate a livello epatico e la loro funzione è quella di trasportare ai tessuti i lipidi sintetizzati a livello epatico (**lipidi endogeni**).

## Trasporto dei lipidi (1): *chilomicroni*

Gli acidi grassi assorbiti dalla mucosa intestinale, vengono prima riconvertiti in triacilgliceroli e poi impacchettati nei *chilomicroni*, particelle lipoproteiche che vengono rilasciate nel circolo sanguigno venoso e che contengono anche colesterolo.

Arrivati ai tessuti di utilizzo (muscolo scheletrico e tessuto adiposo), i trigliceridi contenuti nei chilomicroni vengono idrolizzati dall'enzima extracellulare *lipoproteina lipasi*.

Gli acidi grassi che si liberano, vengono assorbiti ed utilizzati dalle cellule, mentre i *chilomicroni residui* (ricchi di colesterolo) vengono trasportati al fegato.

I *chilomicroni* quindi trasportano ai muscoli e al tessuto adiposo i trigliceridi, e trasportano al fegato il colesterolo entrambi provenienti dalla dieta.

## **Trasporto dei lipidi (2): *lipoproteine***

**Le lipoproteine si possono classificare in base alla loro densità, misurabile attraverso la loro velocità di sedimentazione.**

***VLDL: Very Low Density Lipoproteins***

***LDL: Low Density Lipoproteins***

***HDL: High Density Lipoproteins***

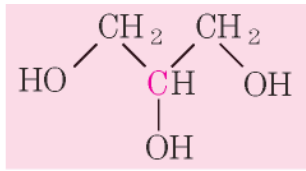
**Maggiore il contenuto di grassi, minore la densità.**

**Le lipoproteine sono in genere costituite da un nucleo di lipidi non polari, circondato da un unico strato di lipidi anfipatici (fosfolipidi e colesterolo) a contatto con la porzione proteica (apolipoproteine).**

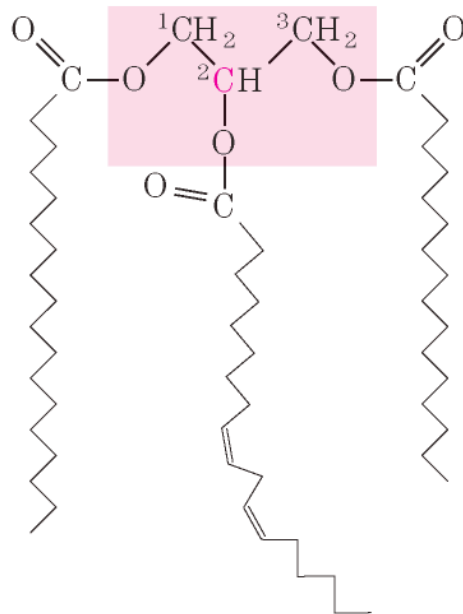
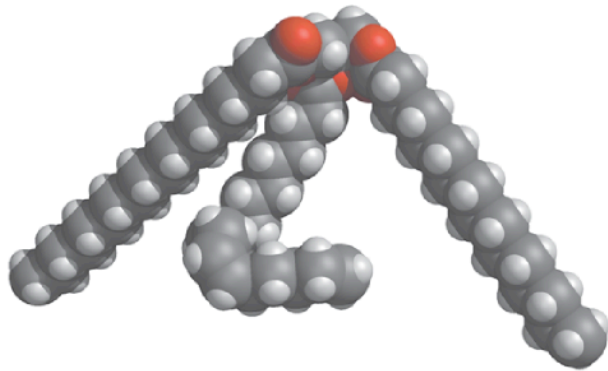
**Le LDL derivano dalle VLDL in seguito al rilascio degli acidi grassi o dei mono-acilgliceroli ai tessuti.**

**Le HDL hanno una funzione opposta, trasportando però il colesterolo dai tessuti al fegato.**

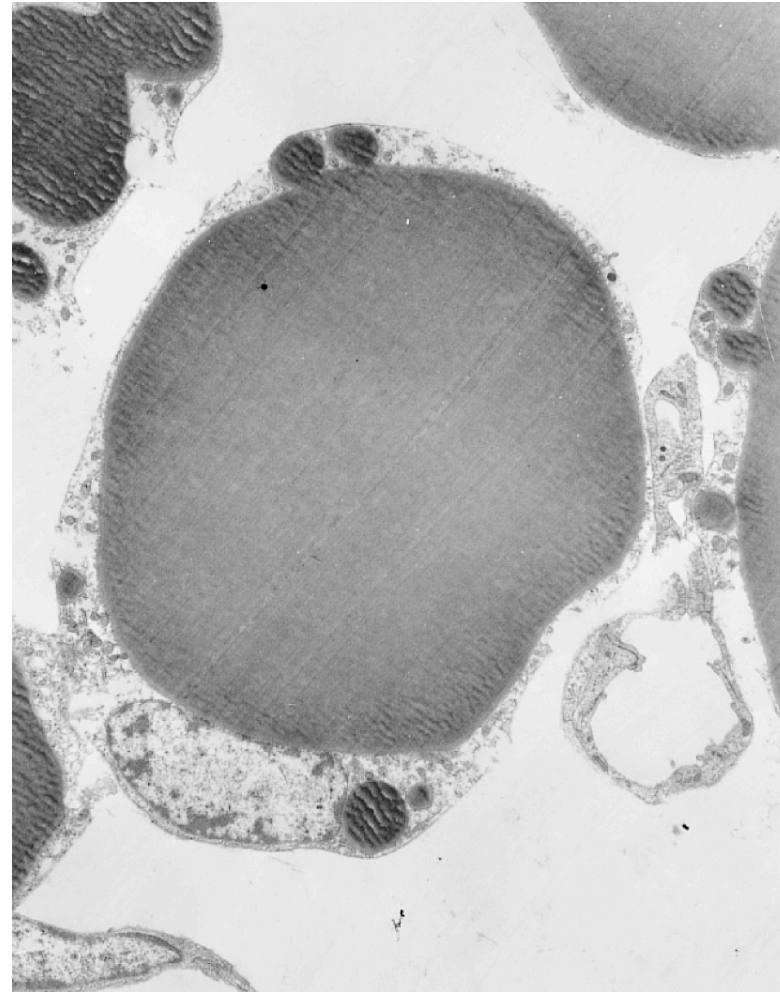
# Trigliceridi



Glicerolo



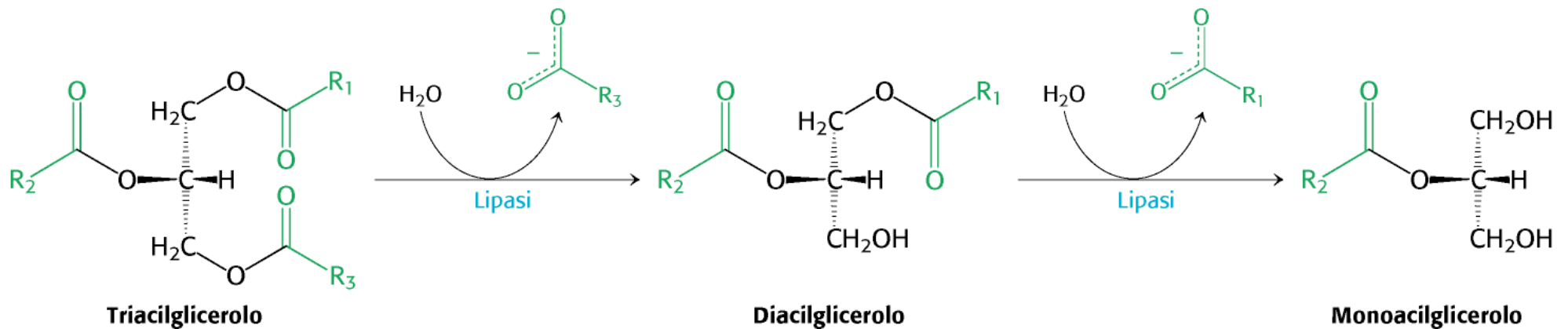
1-Stearil,2-linoleil,3-palmitil glicerolo,  
un triacilglicerolo misto



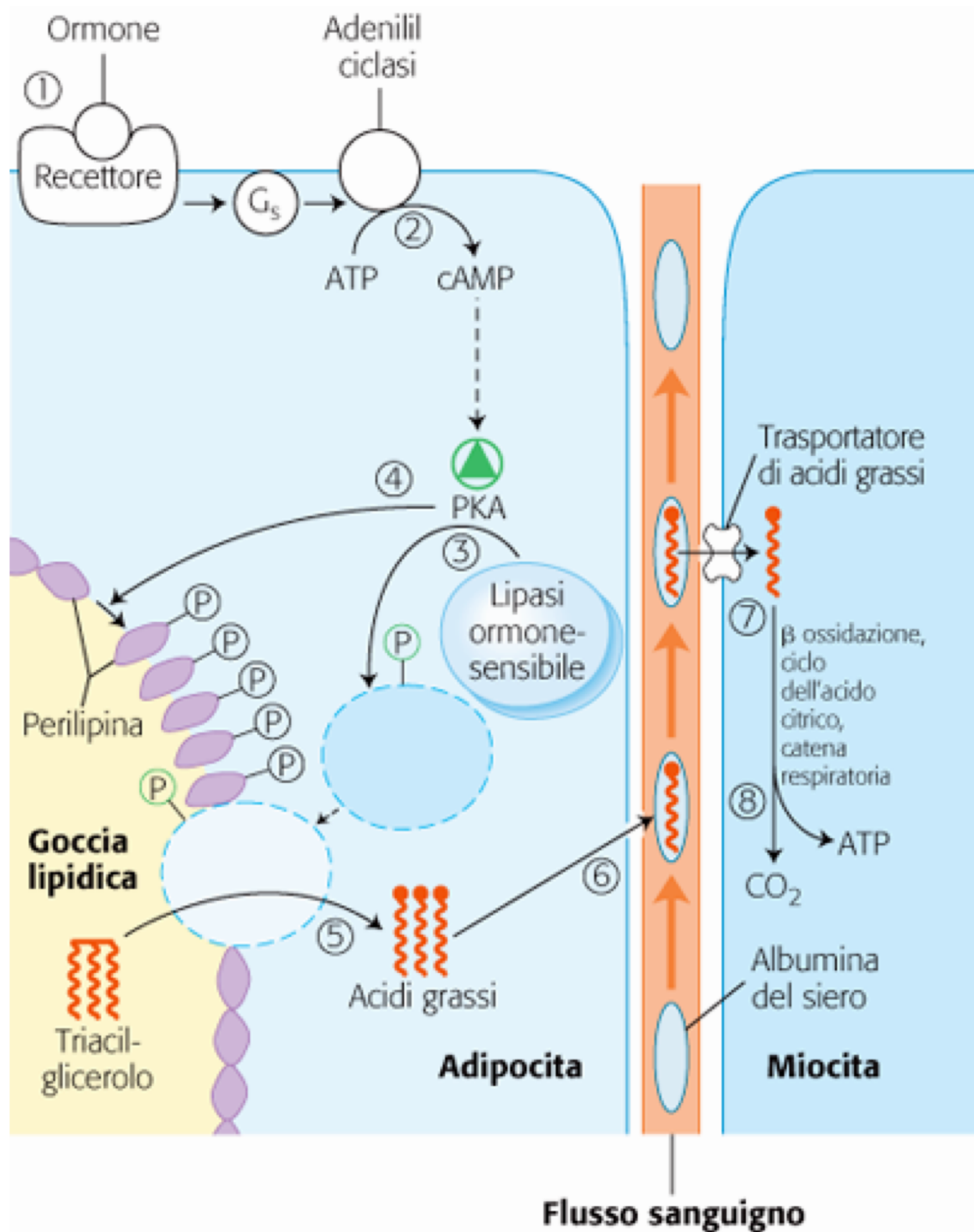
**Fotografia al microscopio  
elettronico di un adipocita**

# L'utilizzo degli acidi grassi come combustibili avviene in tre fasi

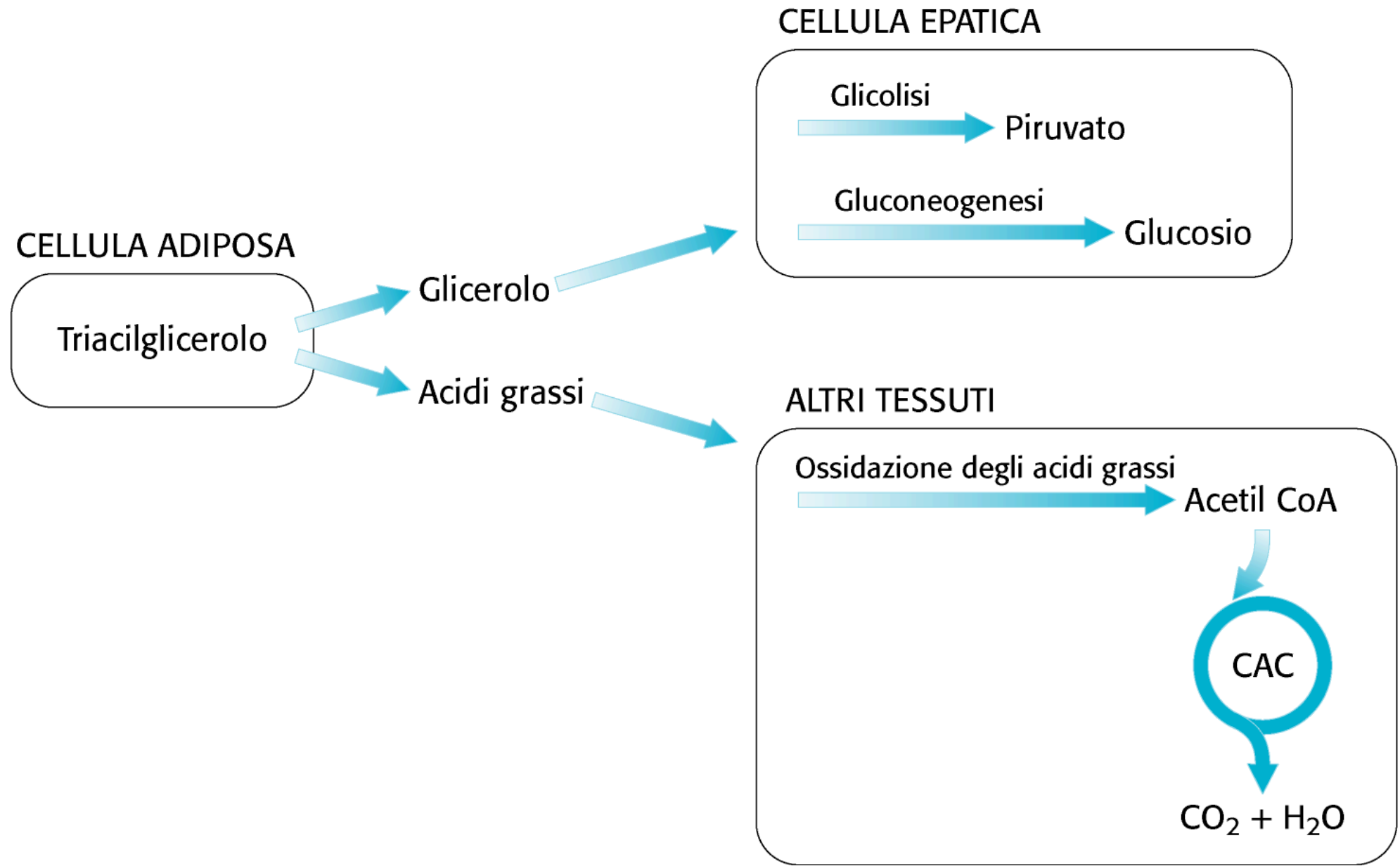
- 1) Mobilizzazione dei lipidi dal tessuto adiposo ai tessuti periferici: idrolisi dei trigliceridi in glicerolo ed acidi grassi ad opera delle lipasi
- 2) Attivazione e trasporto nei mitocondri
- 3) Degradazione mediante la beta-ossidazione

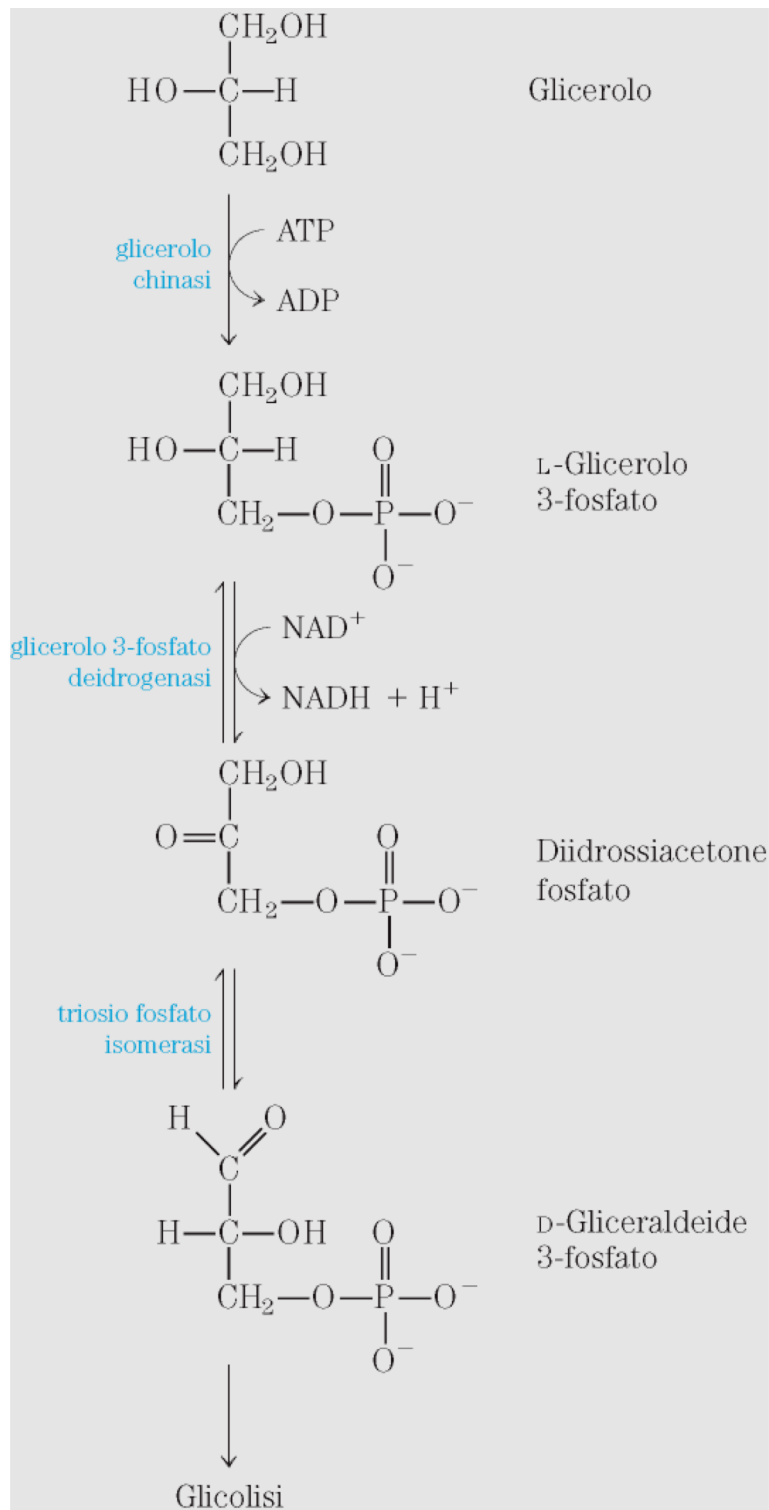


## Mobilizzazione dei triacilgliceroli



## Mobilizzazione dei triacilgliceroli





## Destino del glicerolo



# Catabolismo degli acidi grassi

Avviene nella matrice mitocondriale, mediante un processo detto di “ $\beta$ -ossidazione” che consiste di 4 reazioni che si ripetono ciclicamente.

La  $\beta$ -ossidazione porta alla formazione di:

- **acetil-CoA** e coenzimi ridotti (**NADH e FADH<sub>2</sub>**).

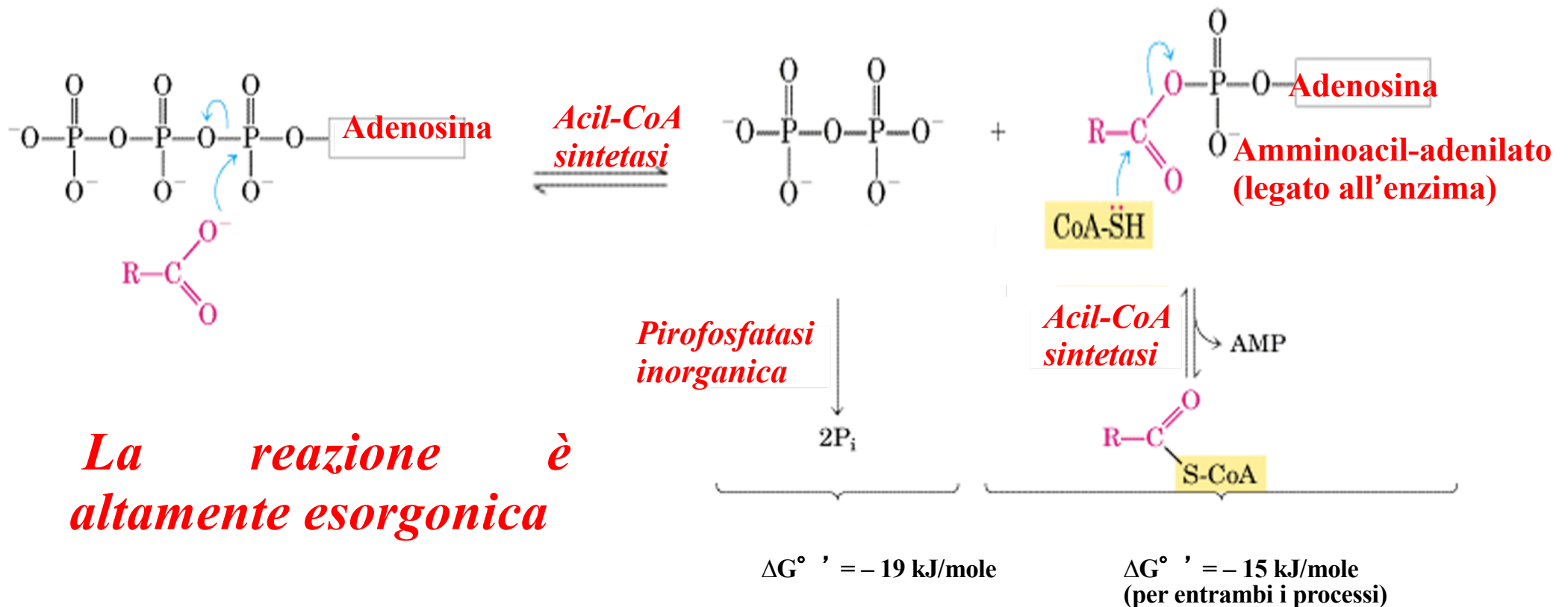
La  $\beta$ -ossidazione è preceduta da:

- una tappa di attivazione dell'acido grasso (formazione di Acil-CoA) che avviene nel citoplasma;

- trasporto dell'Acil-CoA nel mitocondrio, mediante un trasportatore specifico

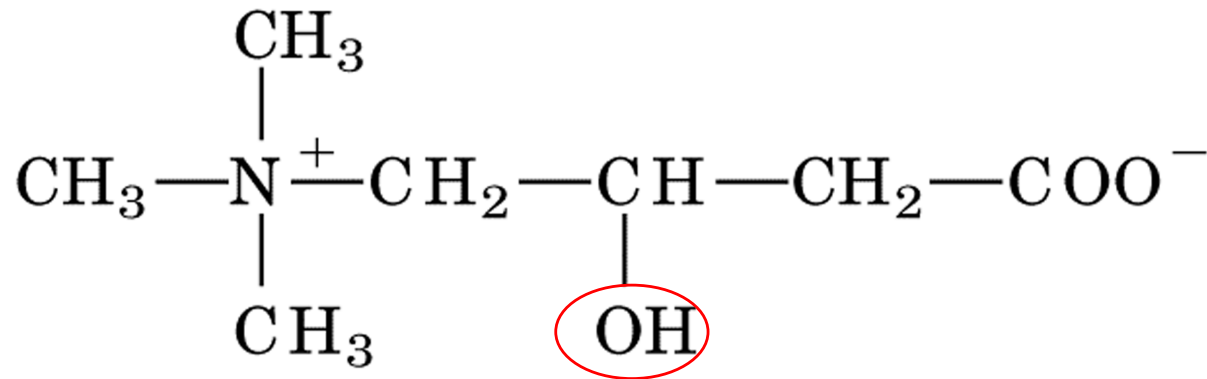
# Attivazione dell'acido grasso: formazione di Acil-CoA

La reazione avviene nel citoplasma ed è catalizzata dall'enzima *Acil-CoA sintetasi*, associato al reticolo endoplasmatico rugoso o alla membrana mitocondriale esterna. È consumato ATP



# La carnitina

Gli acidi grassi attivati vengono trasportati attraverso la membrana mitocondriale mediante un trasportatore particolare la carnitina.

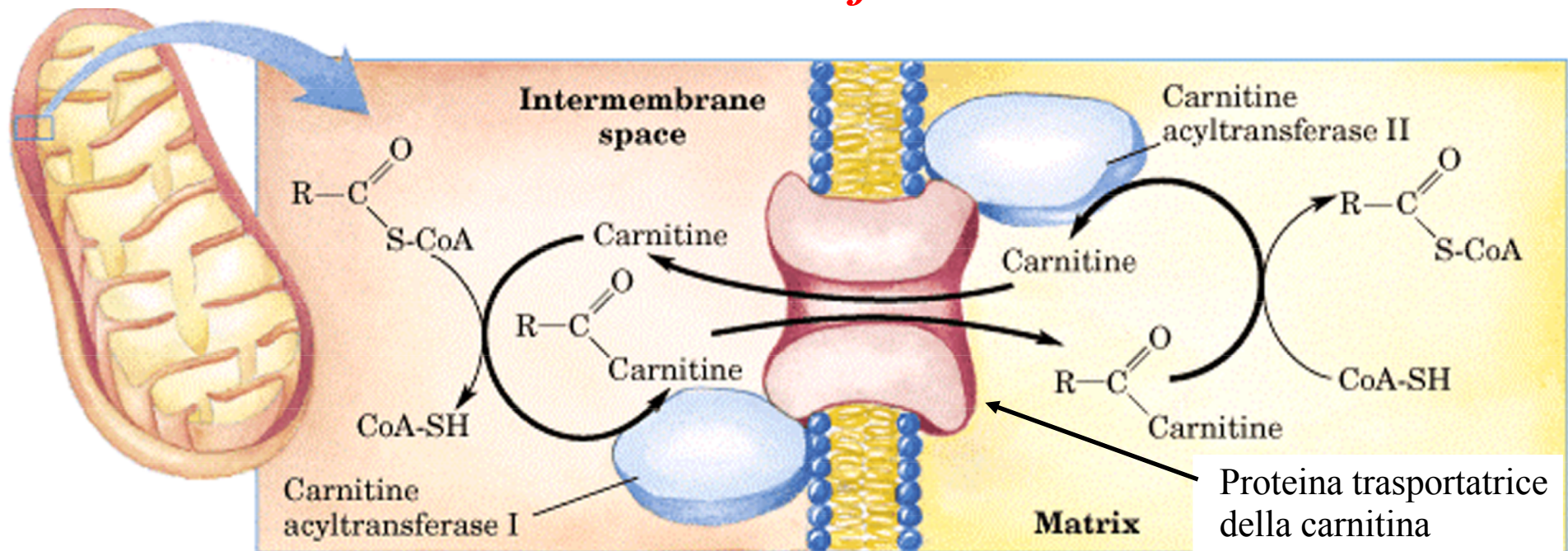


Gli acili provenienti dagli acidi grassi attivati si legano alla carnitina mediante un legame estereo al gruppo -OH.

La reazione è catalizzata dall'enzima *carnitina-acil-trasferasi di tipo I*, un enzima citoplasmatico.

L'Acil-carnitina così formata viene trasportata attraverso la membrana da una proteina trasportatrice specifica della carnitina.

L'Acil-carnitina viene ritrasformata in Acil-CoA e carnitina nel mitocondrio dalla *carnitina acil-trasferasi II*.



La carnitina viene ritrasportata nel citoplasma dalla stessa proteina trasportatrice specifica della carnitina.

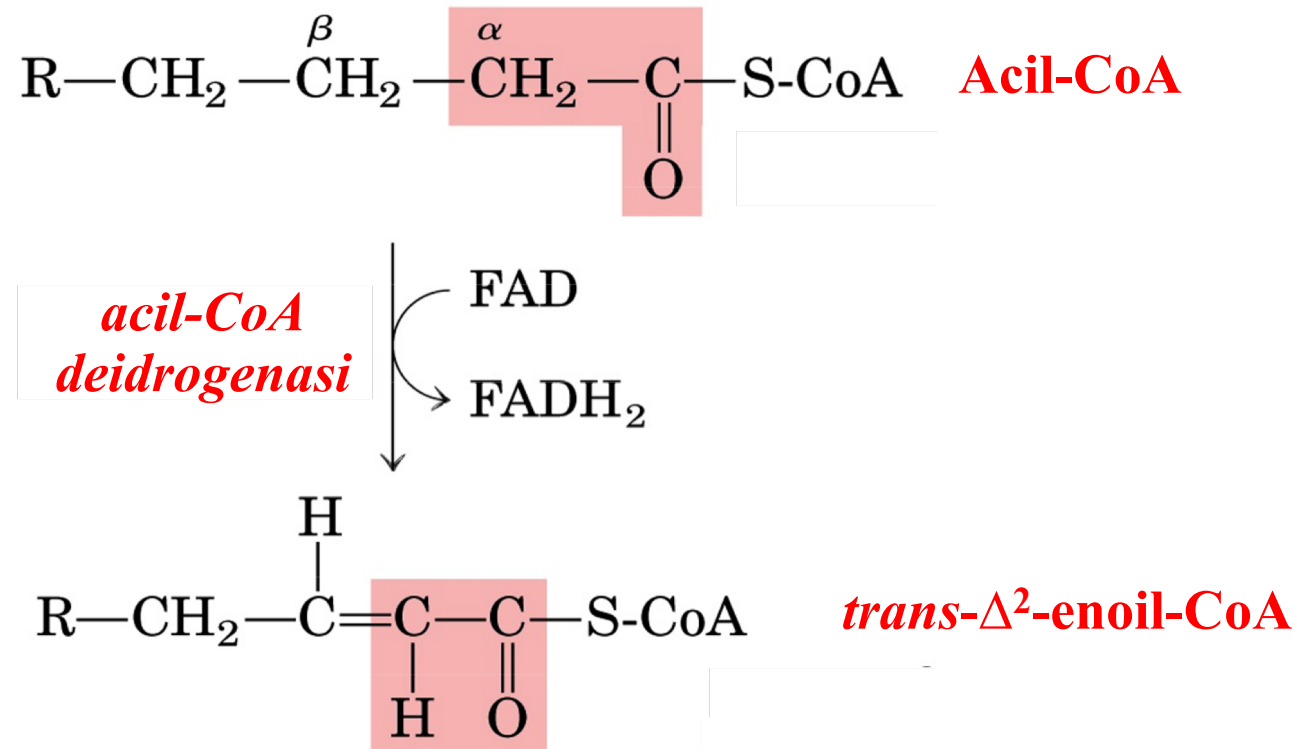
# **Catabolismo degli acidi grassi: la $\beta$ -ossidazione**

**La  $\beta$ -ossidazione è un processo ciclico di quattro reazioni in cui la molecola di acido grasso viene ridotta di due atomi di carbonio per ogni ciclo con formazione di:**

- Acetil-CoA**
- FADH<sub>2</sub>**
- NADH**

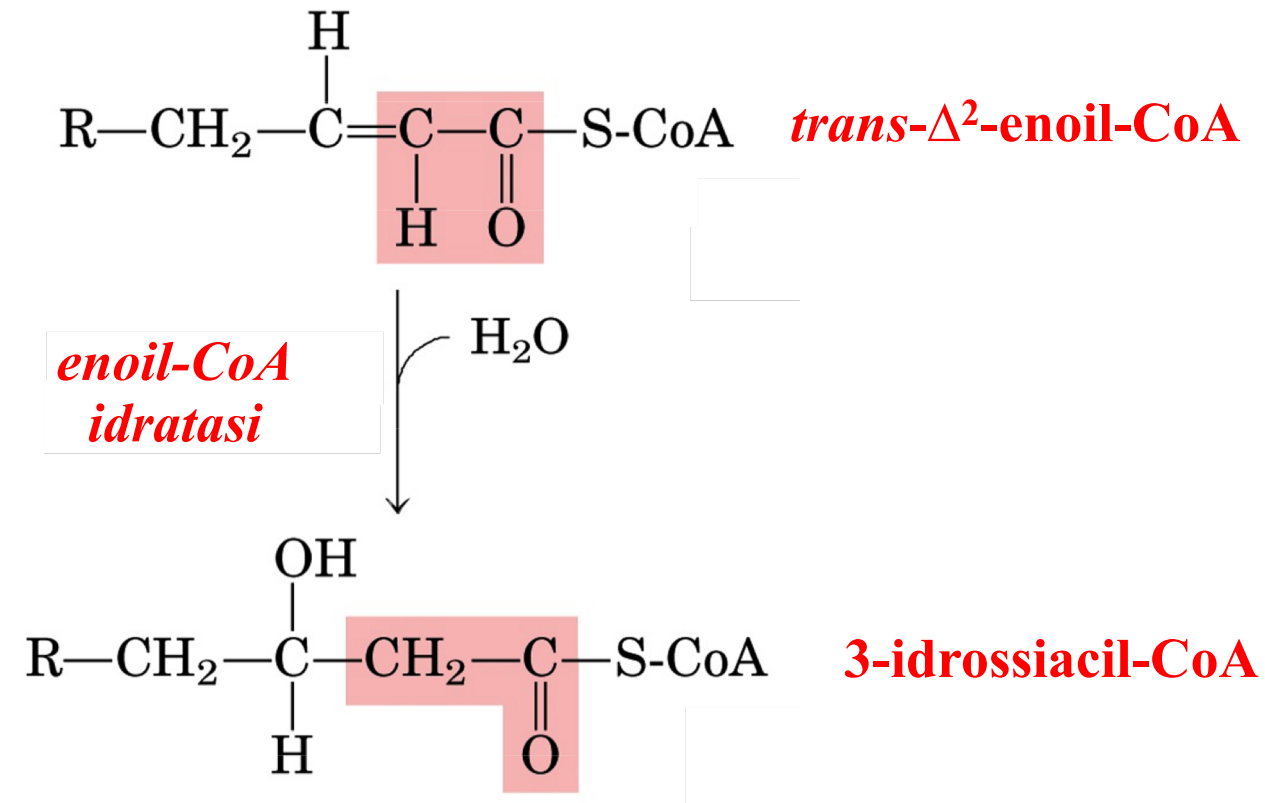
# Reazione 1 della $\beta$ -ossidazione: *Acil-CoA deidrogenasi*

Catalizza la formazione di un doppio legame attraverso una deidrogenazione tra il carbonio  $\alpha$  e  $\beta$  dell'Acil-CoA. Gli atomi di idrogeno e gli equivalenti riducenti vengono trasferiti al FAD.



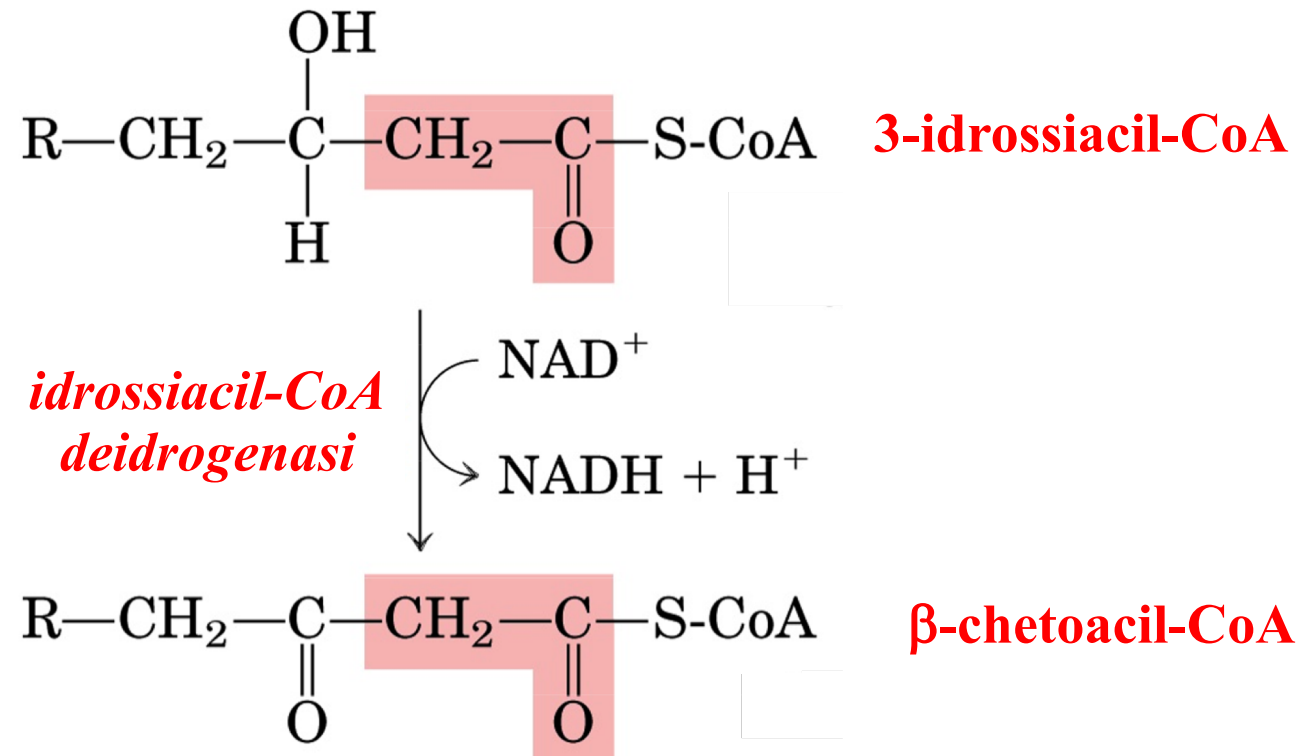
# Reazione 2 della $\beta$ -ossidazione: *enoil-CoA idratasi*

Catalizza l'idratazione del doppio legame dell'enoil-CoA.



# Reazione 3 della $\beta$ -ossidazione: *idrossiacil-CoA deidrogenasi*

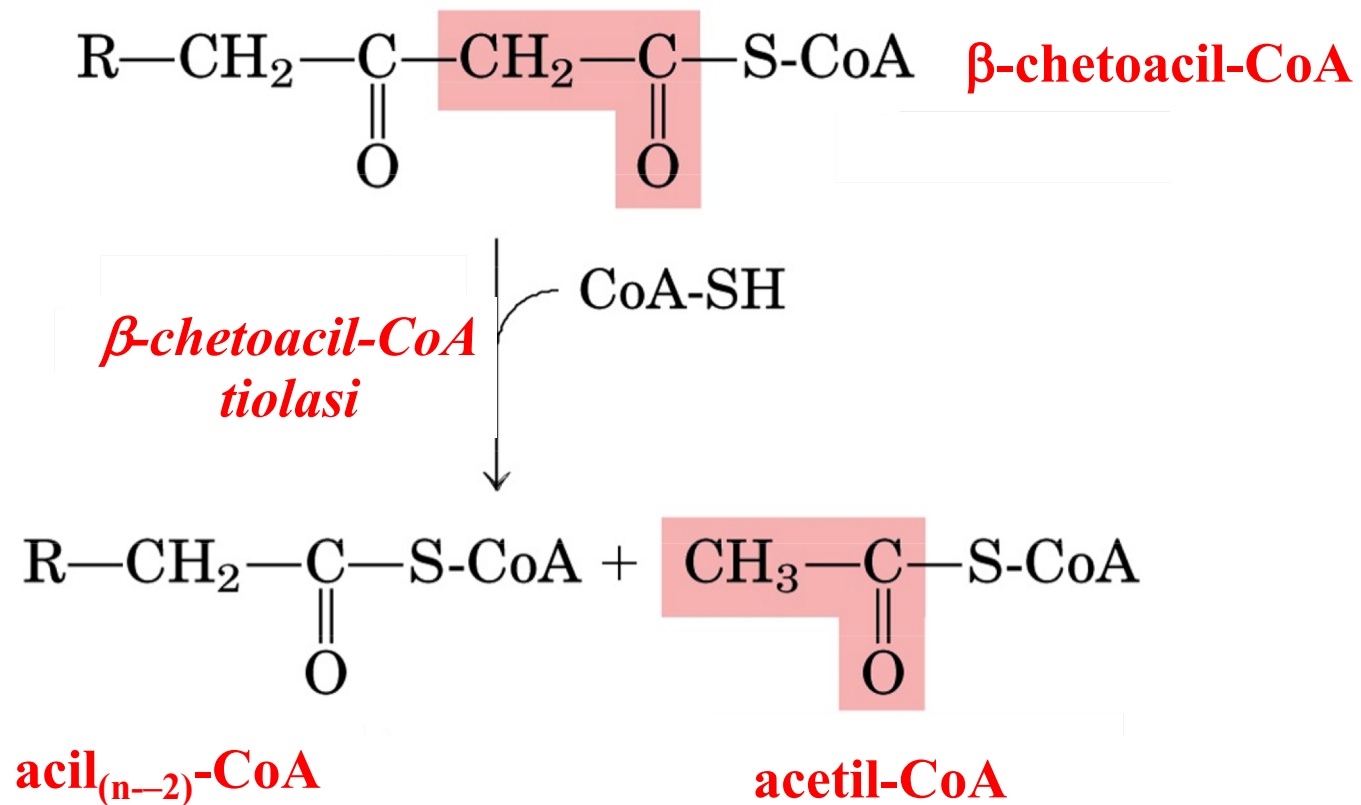
Catalizza la deidrogenazione  $\text{NAD}^+$  dipendente dell'idrossiacil-CoA. Si ha la produzione di una molecola di NADH.





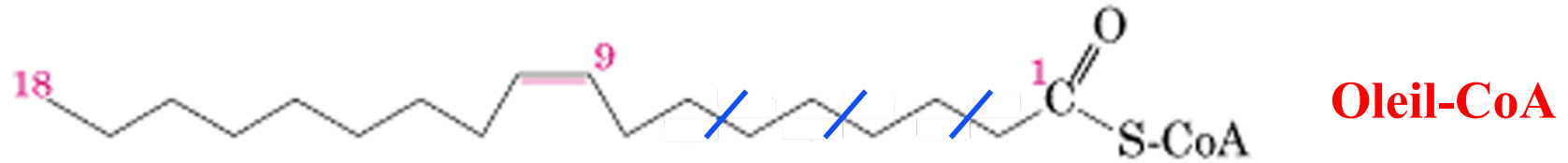
## Reazione 4 della $\beta$ -ossidazione: $\beta$ -chetoacil-CoA tiolasi

Catalizza la scissione del legame  $C\alpha - C\beta$  con produzione di Acetil-CoA ed un Acil-CoA ridotto di due atomi di carbonio.

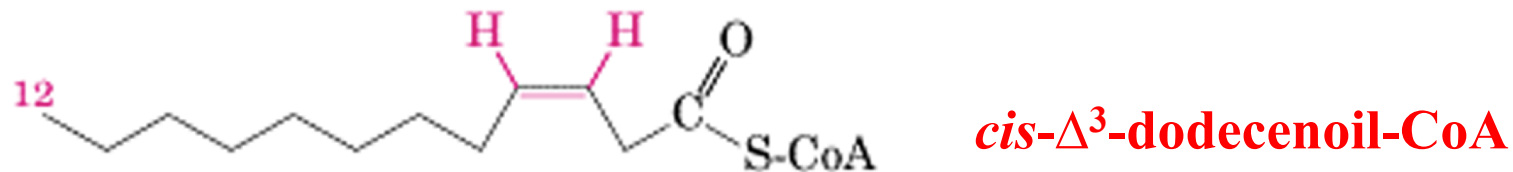


# Ossidazione degli acidi grassi insaturi

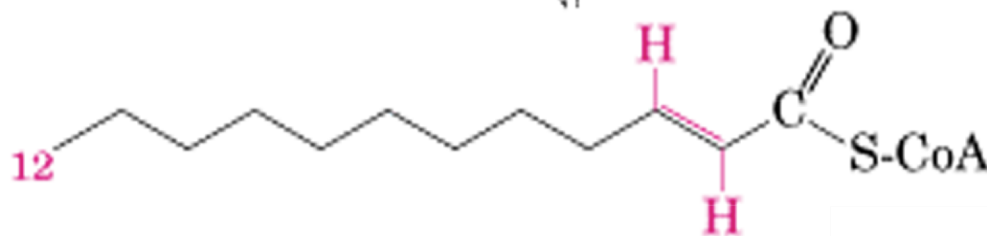
## Il caso dell'acido oleico (C18)



Tre cicli di  $\beta$ -ossidazione  
3 acetil-CoA



*enoil-CoA isomerasi*



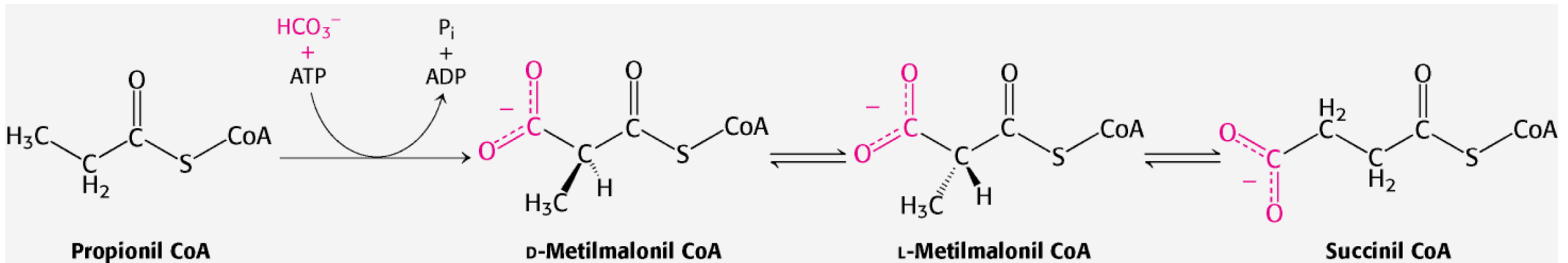
Cinque cicli di  $\beta$ -ossidazione

6 acetil-CoA

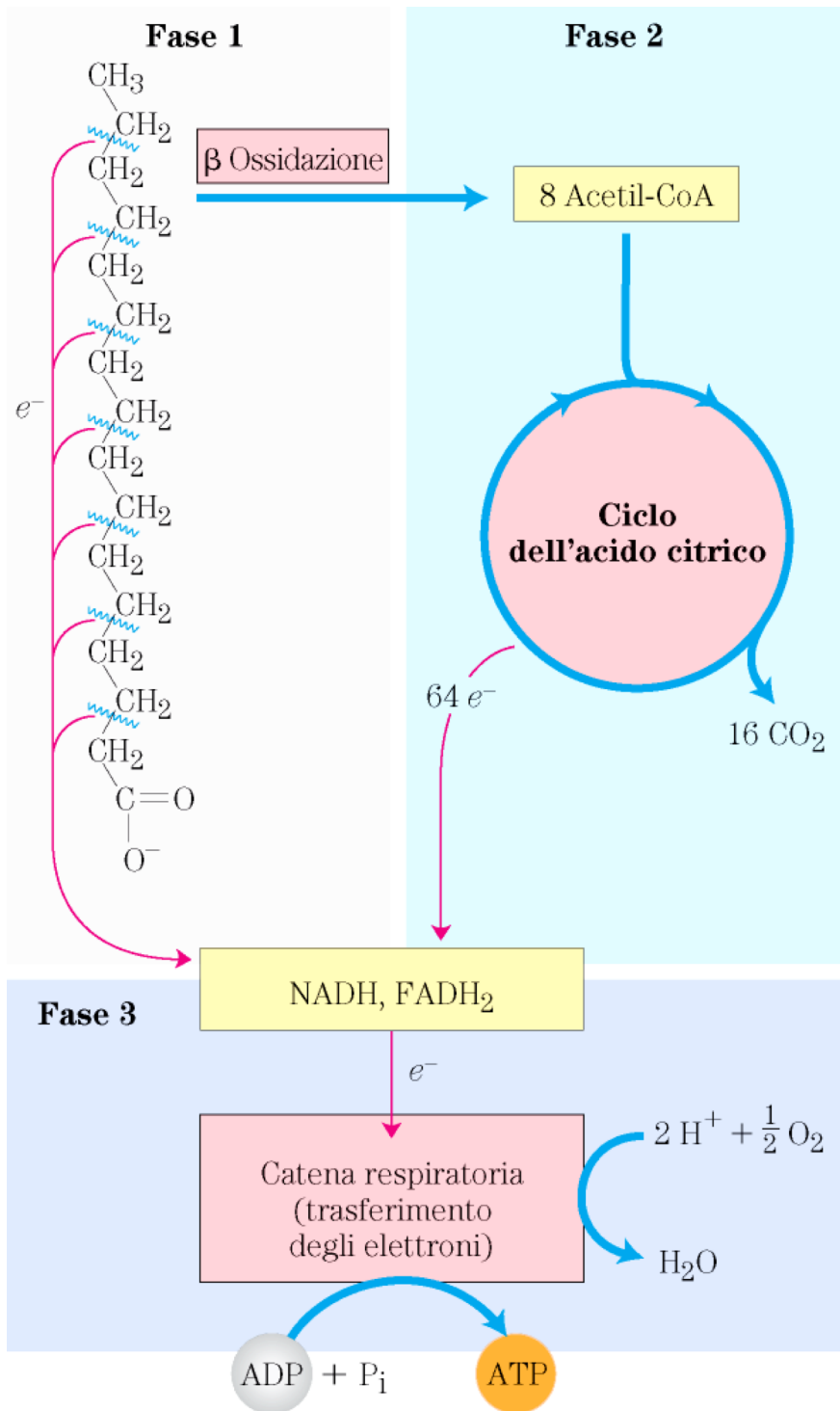
# Ossidazione degli acidi grassi a catena dispari

In questi casi, il prodotto dell'ultimo ciclo della  $\beta$ -ossidazione è il Propionil-CoA in cui un acido a tre atomi di carbonio è legato al Coenzima A.

Il Propionil-CoA viene trasformato in Succinil-CoA, un intermedio del ciclo di Krebs, mediante tre reazioni.



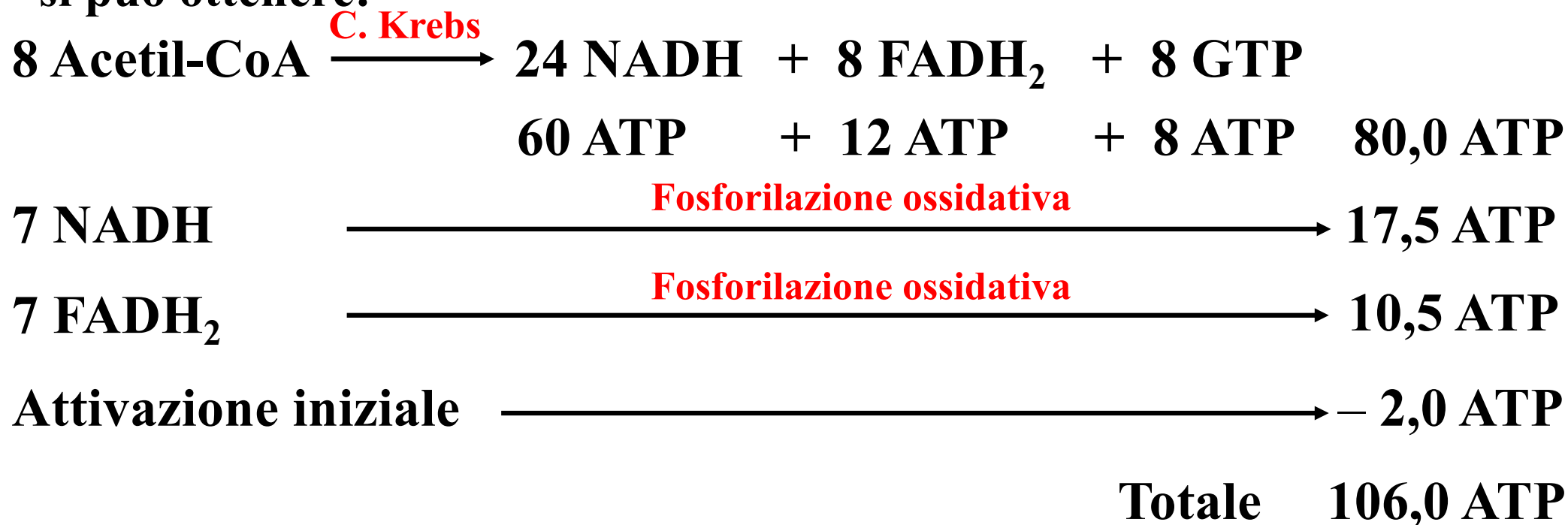
# Fasi dell'ossidazione degli acidi grassi



## Bilancio energetico nell'ossidazione degli acidi grassi

I prodotti della  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi sono Acetil-CoA e coenzimi ridotti (NADH e  $\text{FADH}_2$ ). Questi composti possono portare alla formazione di ATP se proseguono il loro catabolismo nel ciclo di Krebs e nella fosforilazione ossidativa.

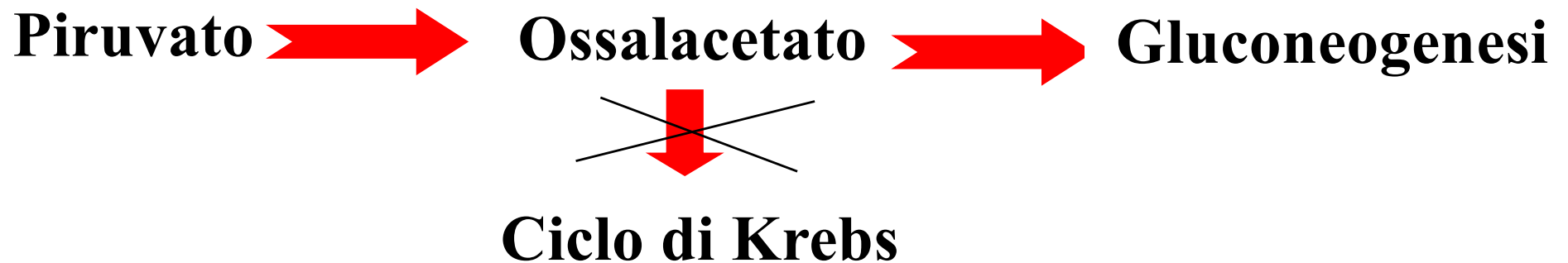
Il numero massimo di molecole di ATP che possono essere prodotte dalla ossidazione dipende dal numero di atomi di carbonio dell'acido grasso e dalla eventuale presenza di doppi legami. Per esempio dall'acido palmitico (satturo, C16) in seguito a 7 cicli di  $\beta$ -ossidazione si può ottenere:



# **“I grassi bruciano al fuoco dei carboidrati”**

**Quando i carboidrati non sono disponibili (condizione di digiuno prolungato o stato diabetico), predomina la degradazione degli acidi grassi.**

**In queste condizioni, la concentrazione di ossalacetato diminuisce e quindi l'Acetil CoA non può entrare nel ciclo di Krebs**



# Chetogenesi

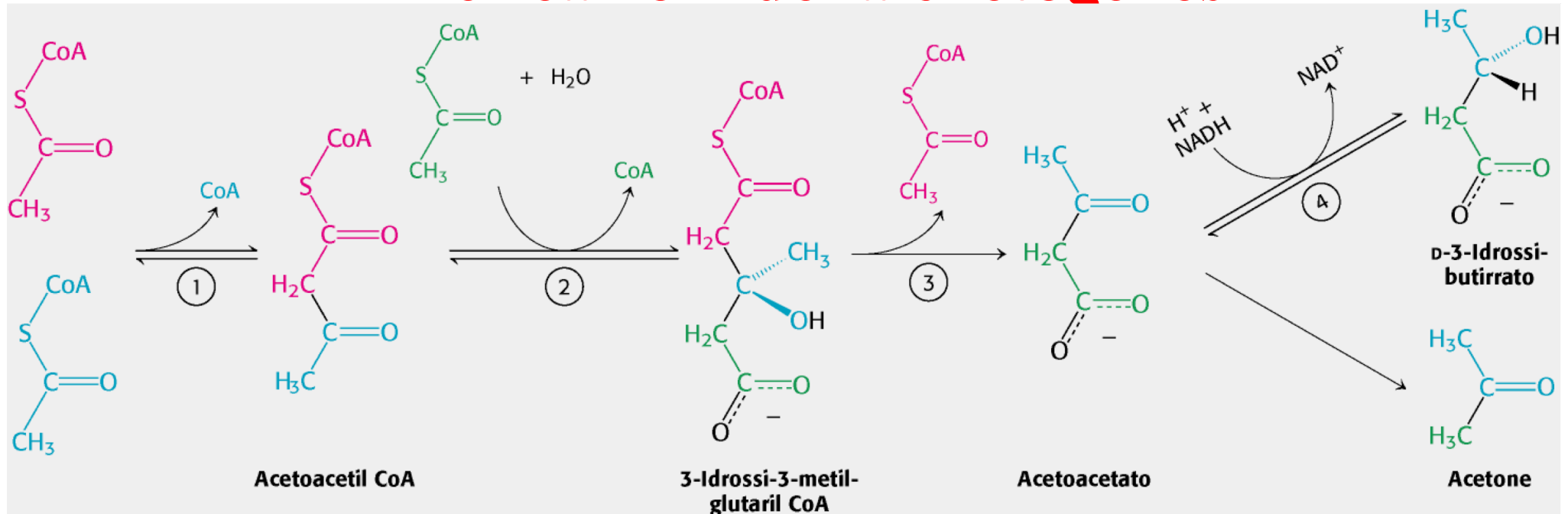
L'acetil-CoA prodotto dalla ossidazione degli acidi grassi può essere utilizzato anche per la produzione dei cosiddetti **corpi chetonici** (**acetoacetato,  $\beta$ -idrossibutirrato e acetone**).

Questo processo, definito **chetogenesi**, avviene nelle cellule epatiche.

I corpi chetonici costituiscono importanti carburanti metabolici per cervello, cuore e muscoli, quando l'apporto di glucosio si riduce.

La chetogenesi si verifica anche in condizioni di accumulo di Acetil-CoA (eccesso della dieta, condizioni patologiche, ecc.).

# Le reazioni della chetogenesi



- Enzimi:**
- 1) 3-chetotiolasi (reazione inversa della tiolisi della  $\beta$ -ossidazione)
  - 2) idrossimetilglutaril CoA sintasi
  - 3) enzima di scissione dell'idrossimetilglutaril CoA
  - 4) D-3-idrossibutirrato deidrogenasi

L'acetoacetato decarbossila spontaneamente o mediante l'enzima acetoacetato decarbossilasi formando **acetone, volatile, che è eliminato attraverso la respirazione.**



## **I corpi chetonici sono un importante combustibile per alcuni tessuti**

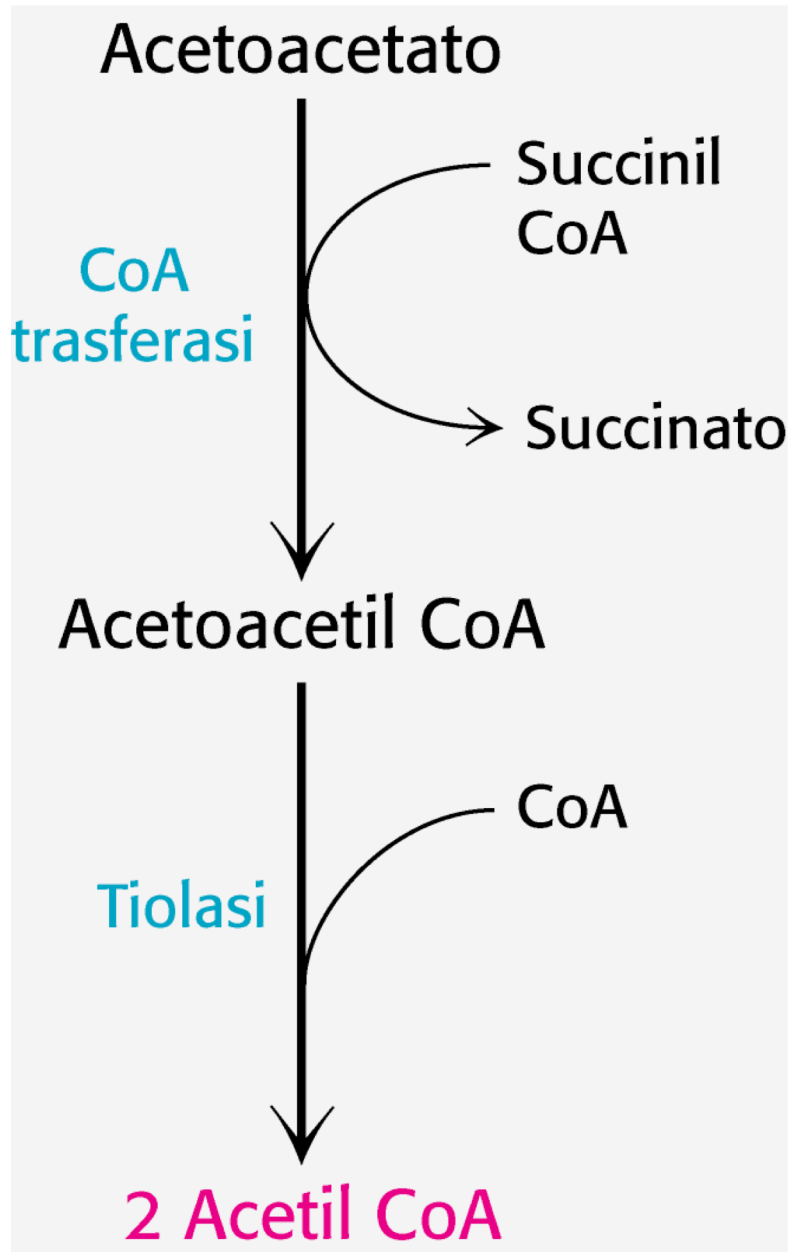
**I corpi chetonici diffondono dai mitocondri del fegato al sangue dove raggiungono i tessuti periferici**

**Il cuore, il muscolo e la corteccia renale preferiscono l'acetoacetato al glucosio**

**Al contrario, il cervello ed i globuli rossi preferiscono il glucosio se è disponibile, ma in condizione di digiuno o di diabete, il cervello si adatta ad utilizzare l'acetoacetato.**

**Nel digiuno prolungato, il 75 % della richiesta energetica è soddisfatta dai corpi chetonici**

# Utilizzo dell'acetoacetato



L'acetoacetato e il  $\beta$ -idrossibutirrato rilasciati dal fegato raggiungono i tessuti periferici dove sono riconvertiti in due molecole di acetil-CoA che poi entrano nel ciclo di Krebs.

Nella prima reazione l'acetoacetato è attivato tramite trasferimento del CoA dal Succinil CoA.

Nella seconda reazione, l'acetoacetil CoA è scisso in 2 molecole di Acetil CoA da una tiolasi.

**I corpi chetonici possono essere considerati come una forma idrosolubile e trasportabile di unità acetiliche.**

**L'acetoacetato svolge anche un ruolo di regolazione, infatti, quando raggiunge una concentrazione ematica elevata, determina una diminuzione della velocità di lipolisi nel tessuto adiposo.**

**Elevate concentrazioni di corpi chetonici che si riscontrano in alcune patologie possono condurre a morte, es. chetosi diabetica**

***(I corpi chetonici sono acidi moderatamente forti, per cui un loro accumulo provoca acidosi)***

# La chetosi diabetica si manifesta quando l'insulina è assente

