

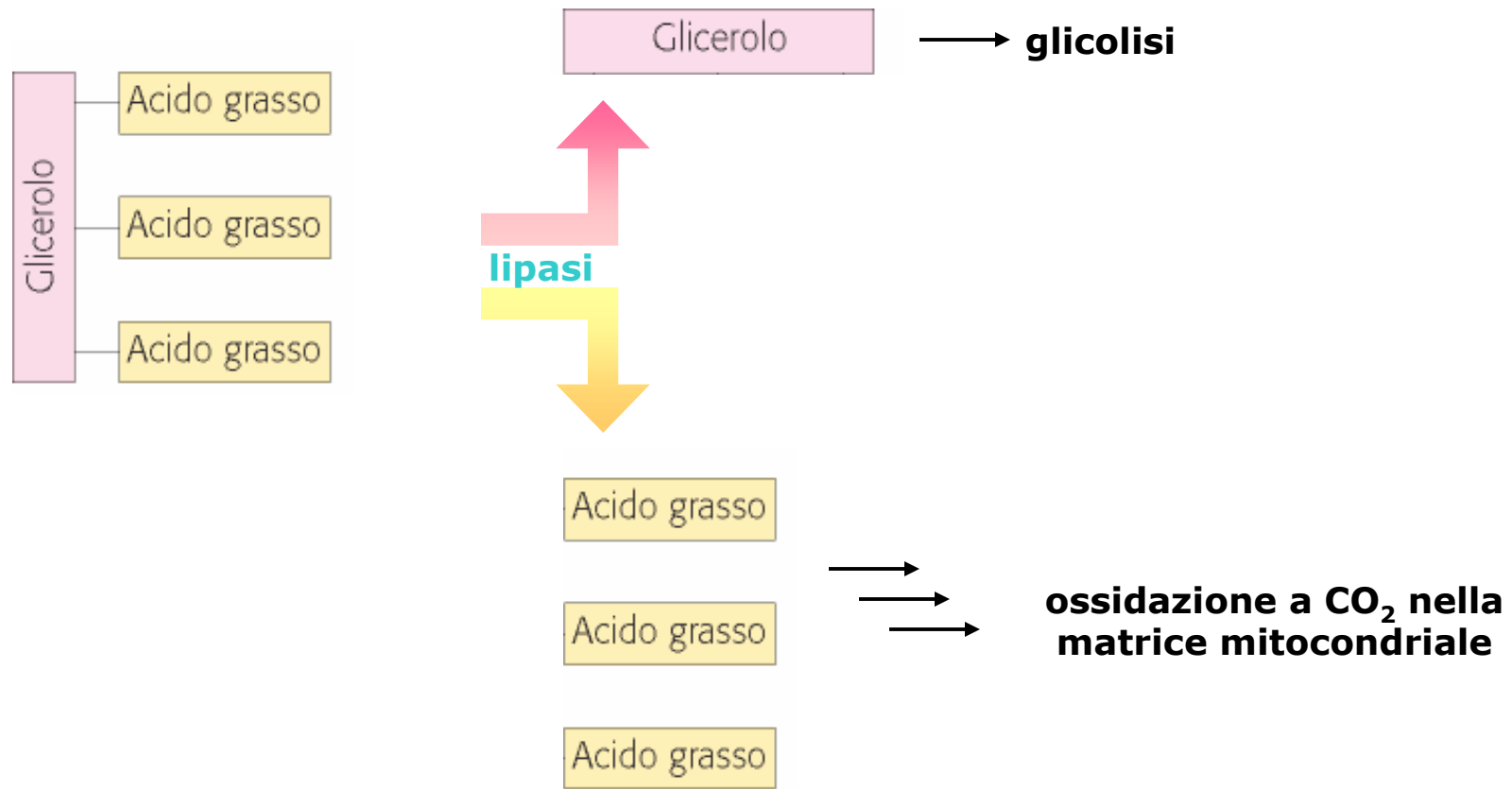
IL METABOLISMO DEI LIPIDI

- **presenti nelle cellule sotto forma di trigliceridi (lipidi semplici, esteri del glicerolo)**
- **hanno funzione di riserva energetica**
- **hanno elevato contenuto energetico (38 kJ/g contro i 17 kJ/g di carboidrati e proteine)**

OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI

- **funzione biologica: negli organismi superiori per la produzione di energia; nelle piante per fornire precursori biosintetici e in seconda battuta per la produzione di energia**
- **meccanismo: simile per i diversi tipi di organismo ovvero ossidazione della catena carboniosa dell'acido grasso per dare Acetil-CoA**

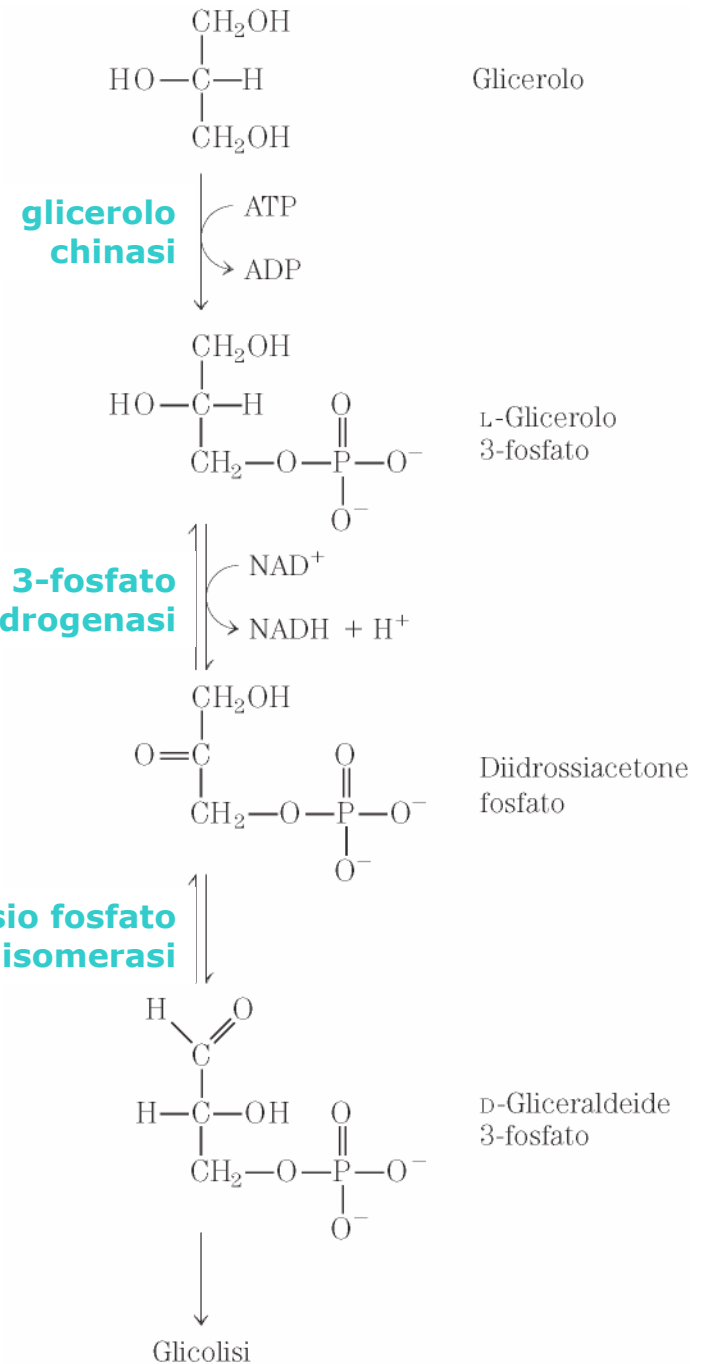
Mobilizzazione degli acidi grassi



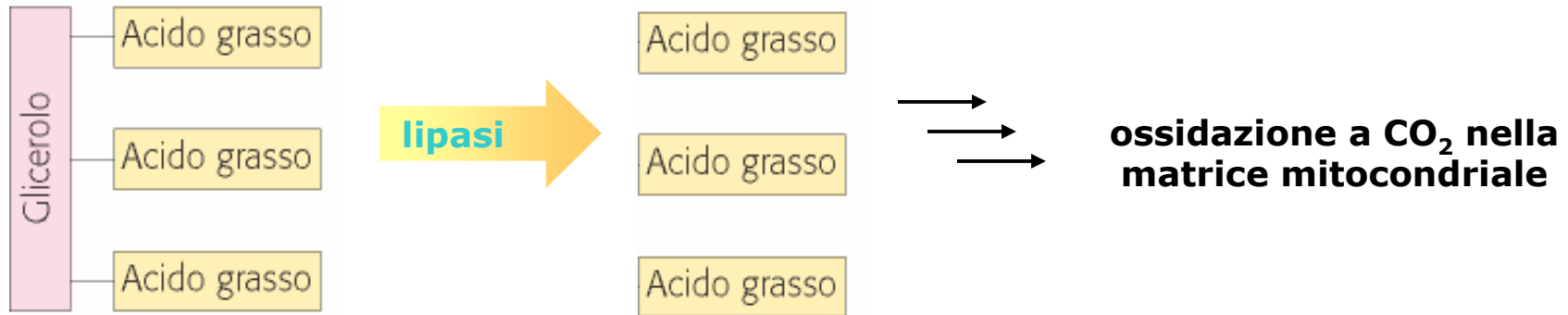
Ingresso del glicerolo nella glicolisi



Trigliceride: estere del glicerolo



Mobilizzazione degli acidi grassi



Gli acidi grassi con più di 12 atomi di C non sono in grado di attraversare la matrice mitocondriale interna ma utilizzano un sistema navetta:

SHUTTLE della CARNITINA

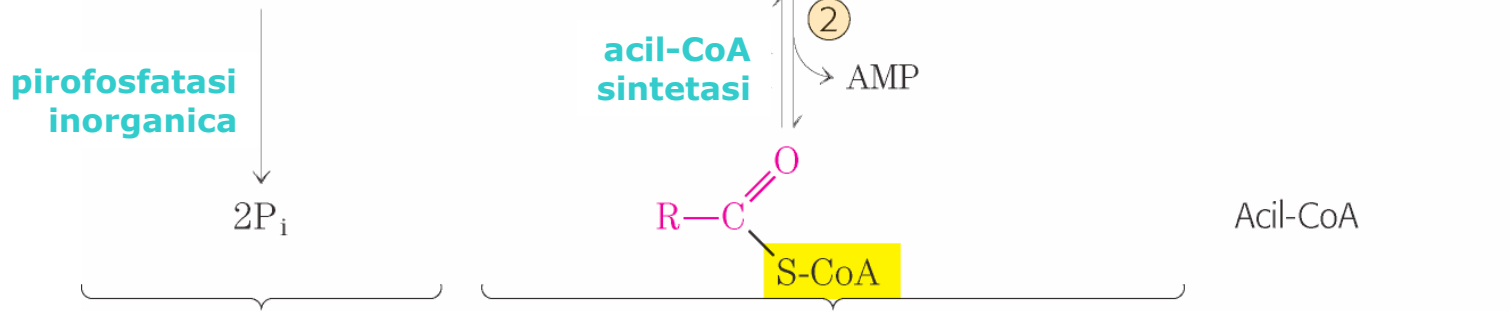
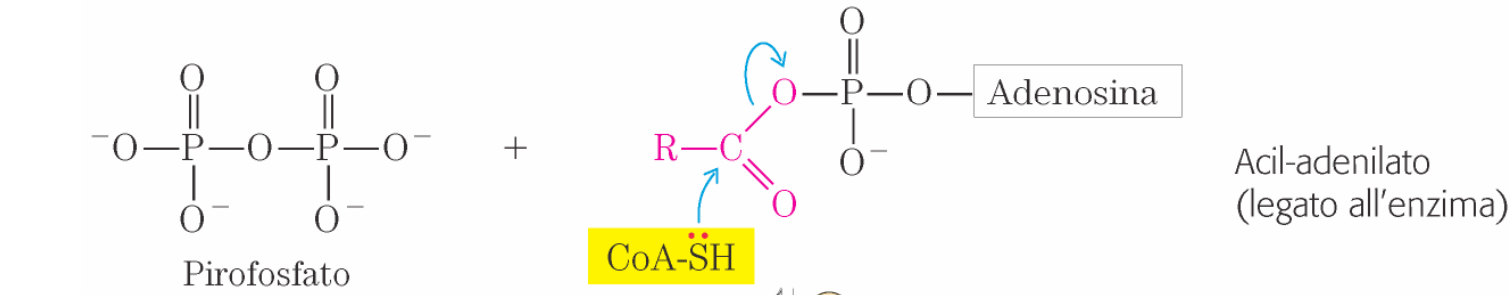
- 1. Formazione di un acil-CoA (citosol)**
- 2. Trans-esterificazione ad opera di carnitina aciltransferasi I (citosol)**
- 3. Trans-esterificazione ad opera di carnitina aciltransferasi II (matrice del mitocondrio)**

Conversione di un acido grasso ad acil-CoA

Processo di attivazione che avviene nel citosol sulla membrana mitocondriale esterna



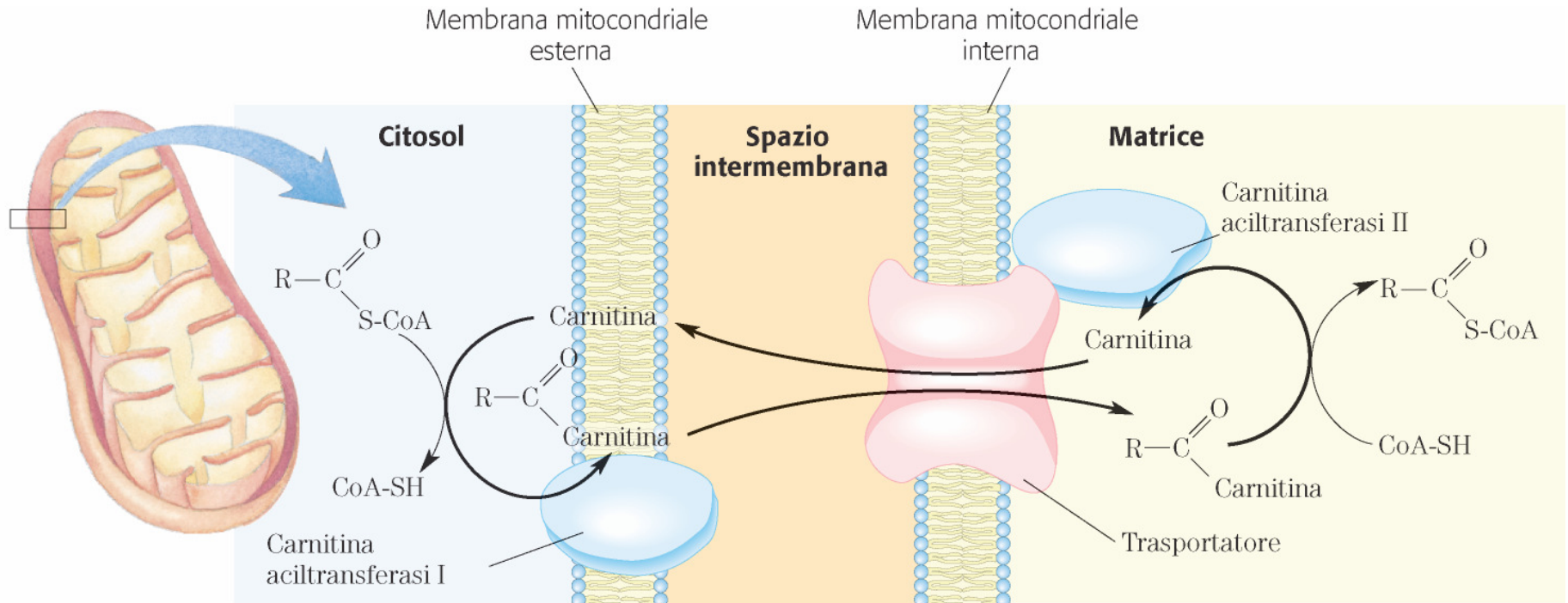
Enzima della membrana mitocondriale esterna acil-CoA sintetasi ①



$\Delta G'^{\circ} = -19 \text{ kJ/mole}$

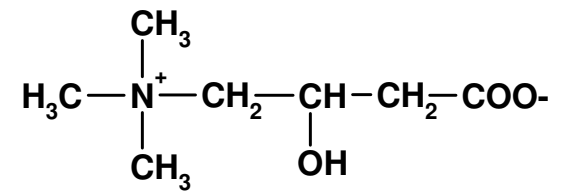
$\Delta G'^{\circ} = -15 \text{ kJ/mole}$
(per il processo a due tappe)

Ingresso degli acidi grassi nei mitocondri



L'acil-CoA formatosi sulla membrana esterna entra nella matrice del mitocondrio grazie all'azione dell'enzima carnitina aciltransferasi I

(compartmentalizzazione del coenzima A)



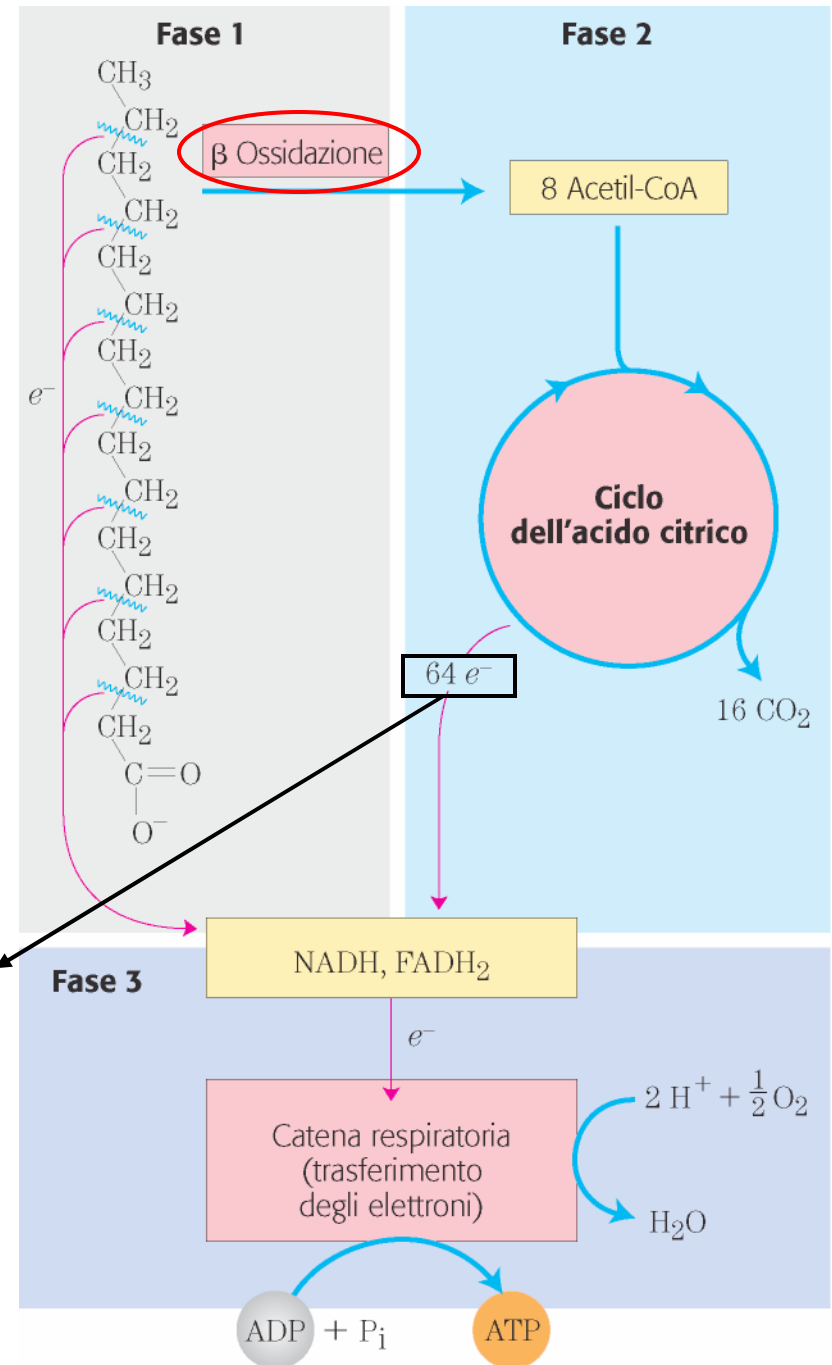
CARNITINA

Fasi dell'ossidazione degli acidi grassi (MITOCONDRIO)

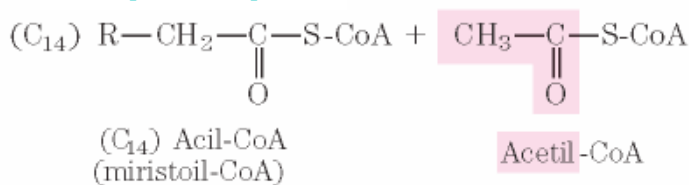
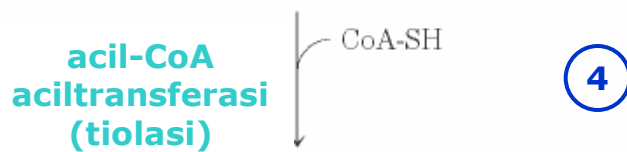
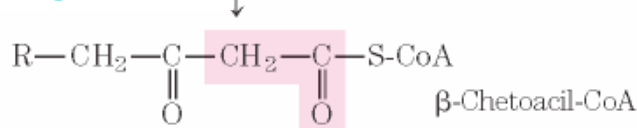
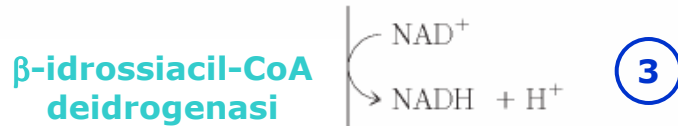
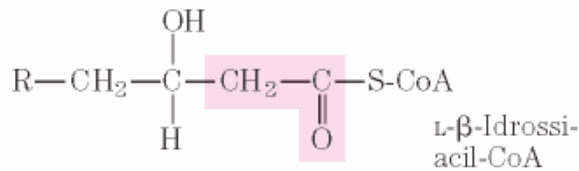
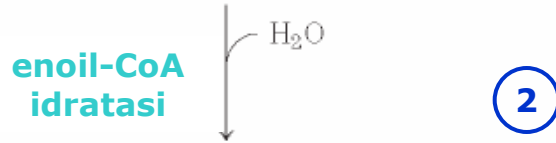
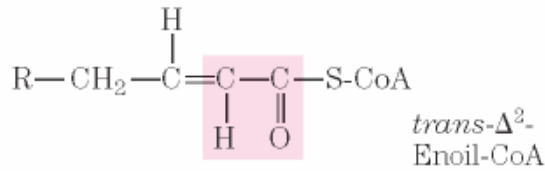
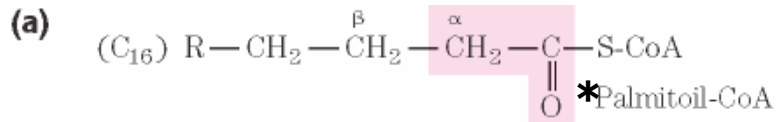
Via di ossidazione degli acidi grassi

β -ossidazione

Rimozione ossidativa (dalla catena dell'acido grasso) di unità C_2 sotto forma di acetil-CoA

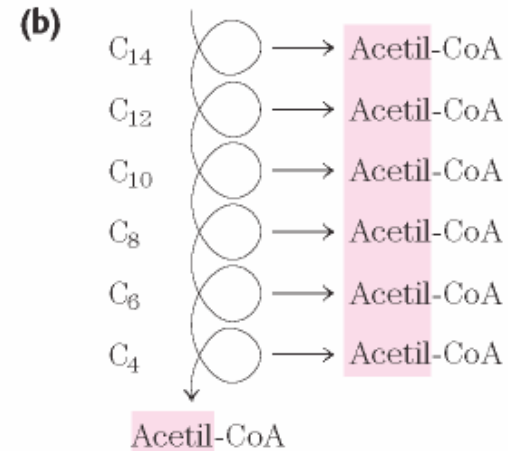


1 Acetil-CoA ossidato nel ciclo di Krebs \rightarrow 3 NADH + 1 FADH₂ che trasportano 8 e⁻
8 x acetil-CoA = 64 e⁻



Via di ossidazione degli acidi grassi β -ossidazione

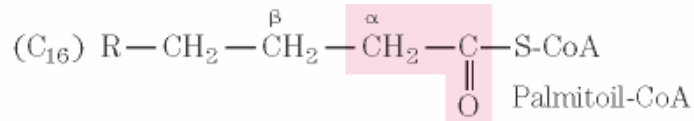
Inizia a partire dall'estremità carbossilica della catena



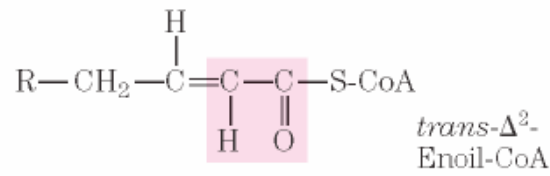
← Reazione di tiolisi per analogia con la reazione di idrolisi

*Palmitoile: acido grasso saturo a numero pari di atomi di C

β -ossidazione



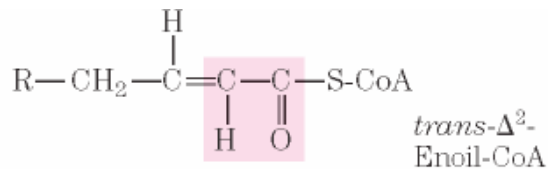
**acil-CoA
deidrogenasi**



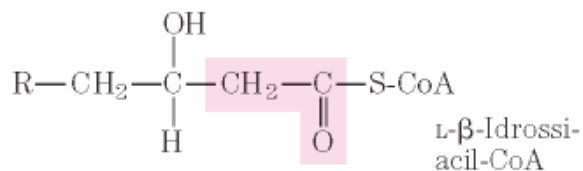
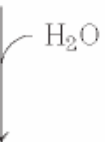
FASE 1. Reazione di deidrogenazione (ossidazione) catalizzata da tre diversi isozimi dell'acil-CoA specifici per diversi intervalli di lunghezza della catena carboniosa.

Gli isozimi sono proteine legate alla membrana mitocondriale interna.

Gli e⁻ trasferiti al FAD passano nella catena di trasporto degli elettroni grazie alla ETF (flavoproteina che trasferisce elettroni)

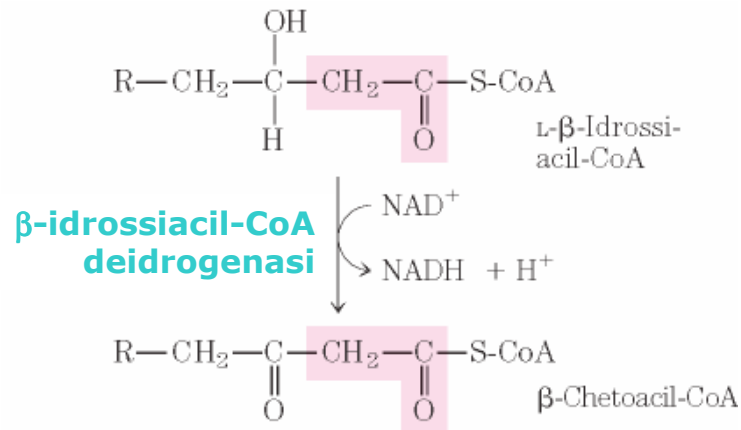


**enoil-CoA
idratasi**



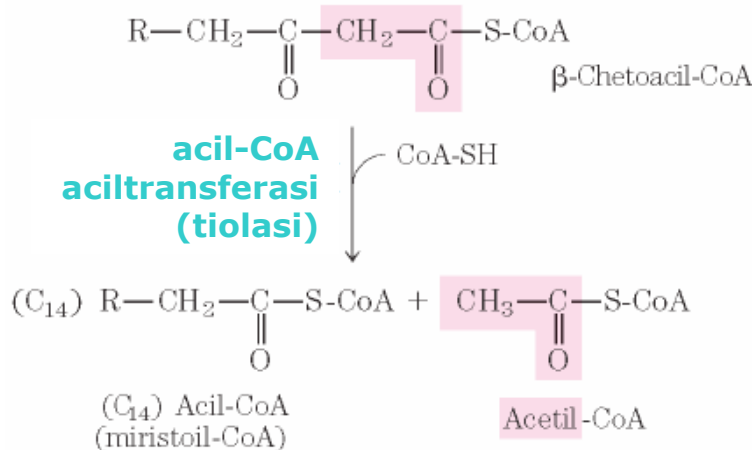
FASE 2. Aggiunta d'acqua al doppio legame trans e formazione dello stereoisomero L del β -idrossi-acil-CoA.

β -ossidazione



FASE 3. Reazione di deidrogenazione (ossidazione) catalizzata da un enzima che riconosce specificamente l'isomero L dell'idrossiacile formatosi in precedenza.

Gli e⁻ trasferiti al NAD⁺ vengono donati all'enzima NADH deidrogenasi, un trasportatore di elettroni della catena respiratoria.

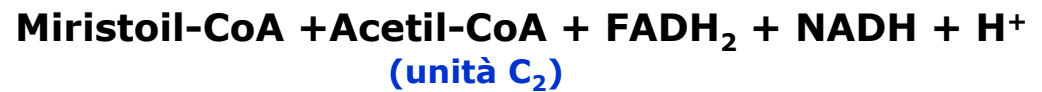


FASE 4. Reazione di tiolisi: la molecola di coenzima A libero attacca il carbonile in β del chetoacil-CoA liberando in tal modo, dall'estremità carbossiterminale dell'acido, un frammento C₂ sotto forma di acetil-CoA.

L'altro prodotto della reazione è una molecola di acido grasso (acil-CoA) accorciata di due atomi di carbonio che subirà di nuovo il ciclo di 4 reazioni che compongono la β -ossidazione.

β -ossidazione del palmitato (C₁₆)

- Per ogni singolo passaggio della β -ossidazione



- Dopo completa β -ossidazione (n passaggi per un acido C_{2n+2})



- Dalla ri-ossidazione dei coenzimi ridotti nella β -ossidazione si ottengono:

7 molecole di NADH (per ciascuna sono prodotte 2,5 ATP) → 17,5

7 molecola di FADH₂ (per ciascuna sono prodotte 1,5 ATP) → 10,5

TOTALE

28 ATP

β -ossidazione del palmitato (C₁₆)



• Per ogni molecola di acetil-CoA sono prodotte nel ciclo di Krebs 10 ATP

3 molecole di NADH (per ciascuna sono prodotte 2,5 ATP) → 7,5

1 molecola di FADH₂ (per ciascuna sono prodotte 1,5 ATP) → 1,5

1 molecola di ATP → 1

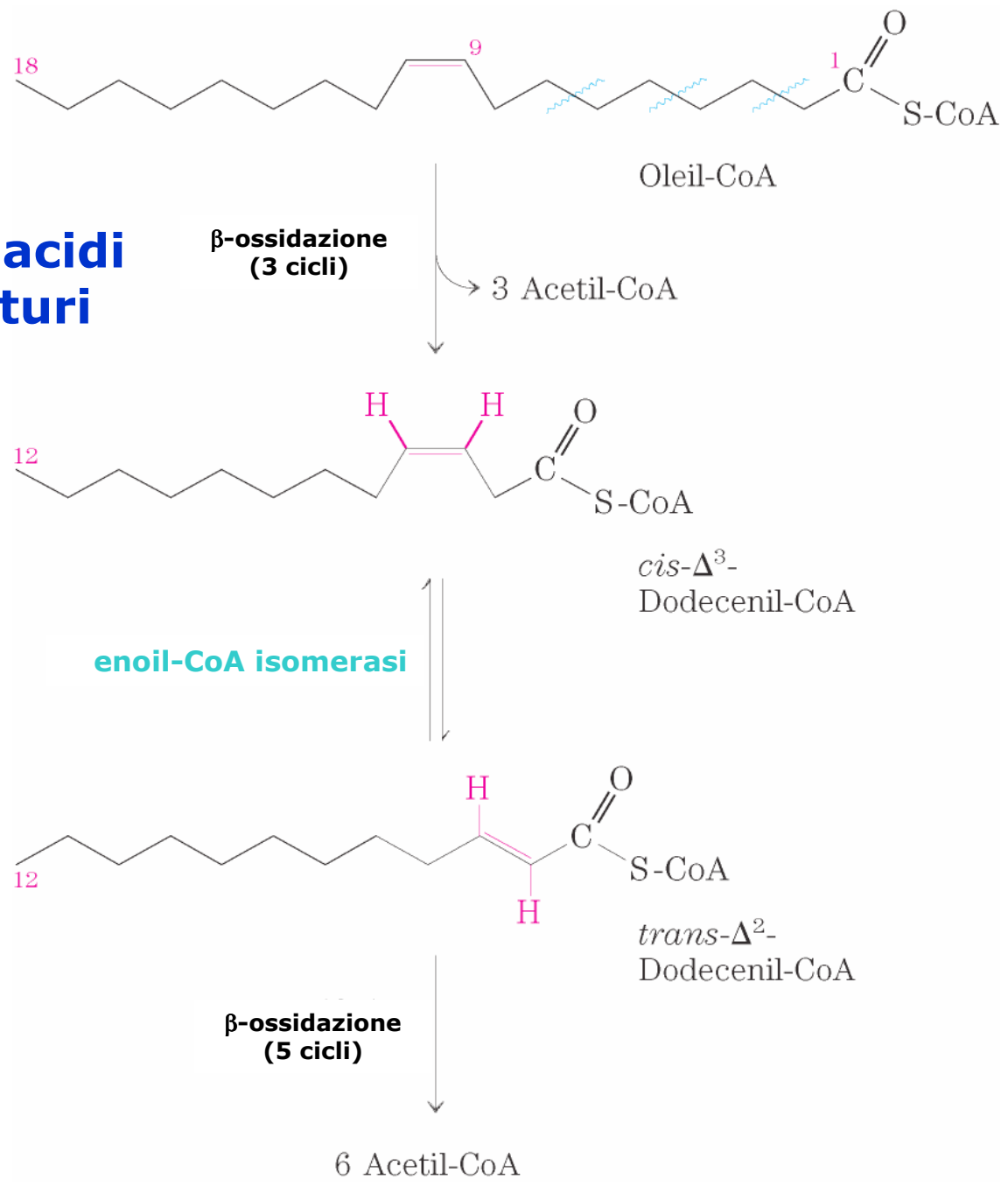
TOTALE **10 ATP**

Dunque 80 ATP per 1 molecola di palmitato C₁₆ attraverso il ciclo di Krebs

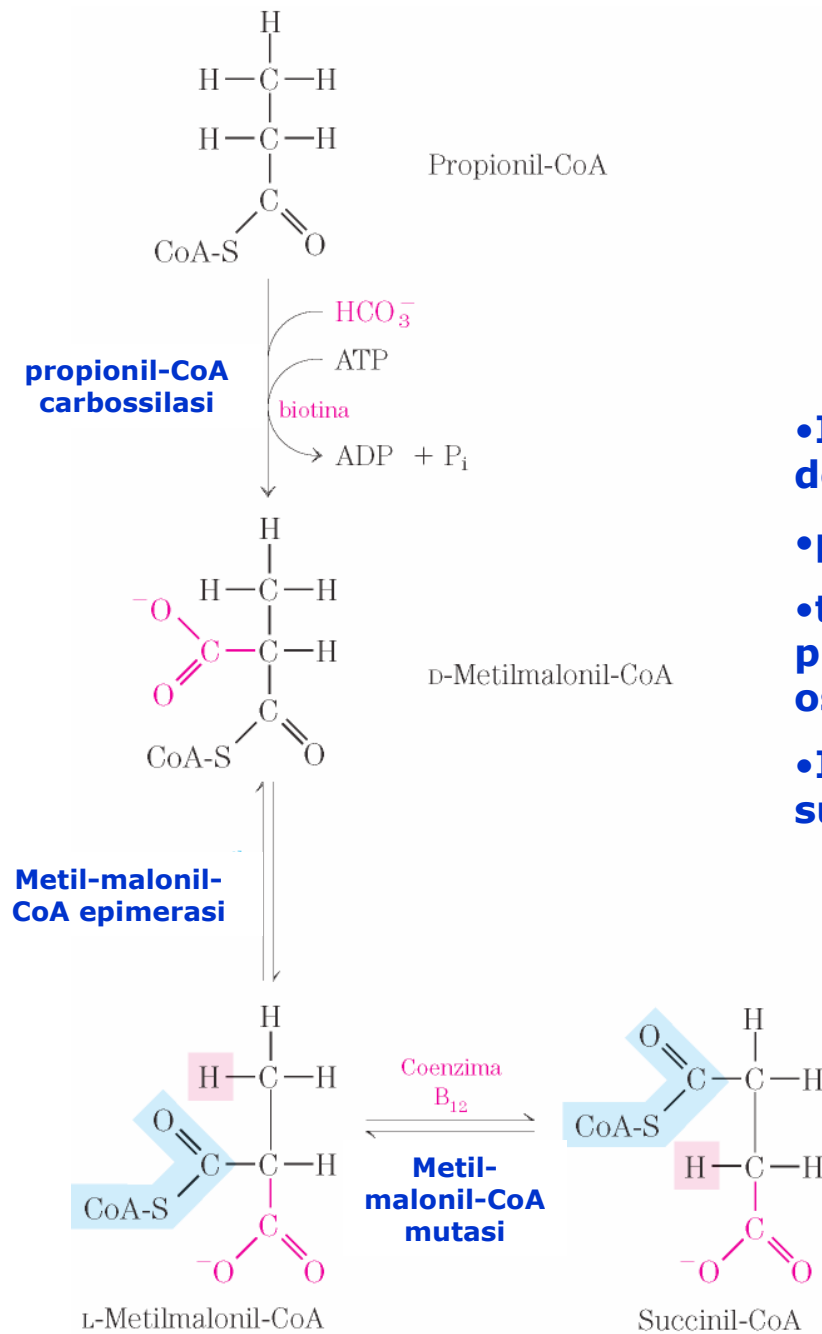
• Stechiometria complessiva dell'ossidazione del palmitato:



ossidazione degli acidi grassi monoinsaturi



ossidazione degli acidi grassi con numero dispari di atomi di carbonio

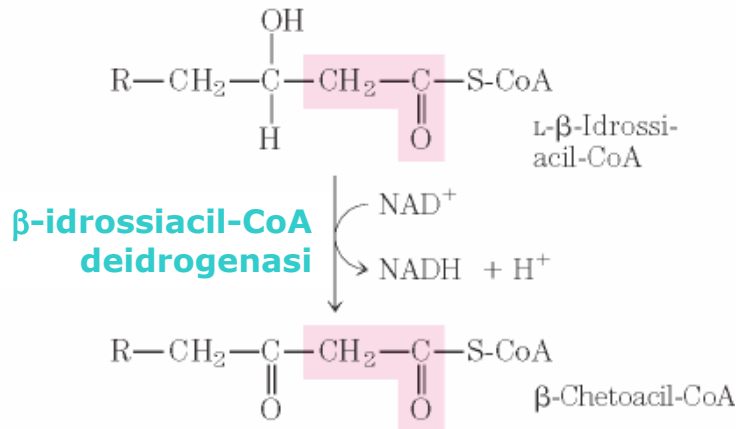


- **Inizia a partire dall'estremità carbossilica della catena**
- **procede sino alla formazione di un acido C₅**
- **tale acido è scisso in acetil-Coa e proprionil-CoA (C₃) (ultimo stadio della b-ossidazione)**
- **Il proprionil-CoA viene trasformato in succinil-CoA**

→ **ciclo di KREBS**

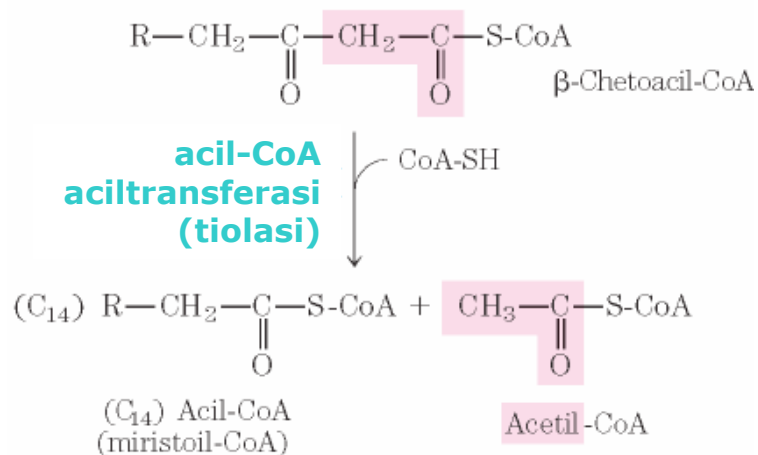
REGOLAZIONE DEL METABOLISMO DEI LIPIDI

Stato energetico della cellula



- Rapporto $[\text{NADH}]/[\text{NAD}^+]$ elevato

- **Inibizione** della β -idrossiacil-CoA deidrogenasi



- [acetil-CoA] elevata

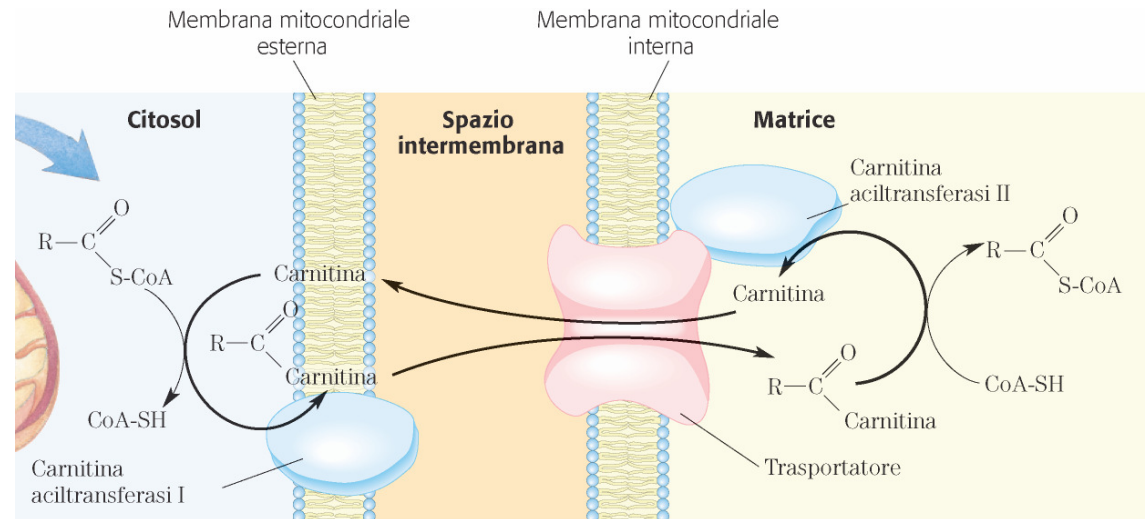
- **Inibizione** della tiolasi

REGOLAZIONE DEL METABOLISMO DEI LIPIDI

A livello del processo di trasferimento dell'acil-CoA nel mitocondrio:

Destino di acil-CoA nel citosol:

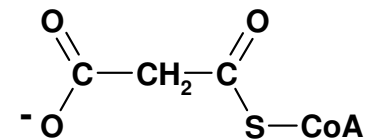
- ingresso nel mitocondrio e β -ossidazione
- Sintesi di trigliceridi o fosfolipidi nel citosol



La via metabolica che prende l'acil-CoA dipende dalla velocità con cui esso è trasferito nel mitocondrio

L'enzima carnitina aciltransferasi I è inibito dal malonil-CoA il primo intermedio della biosintesi degli acidi grassi

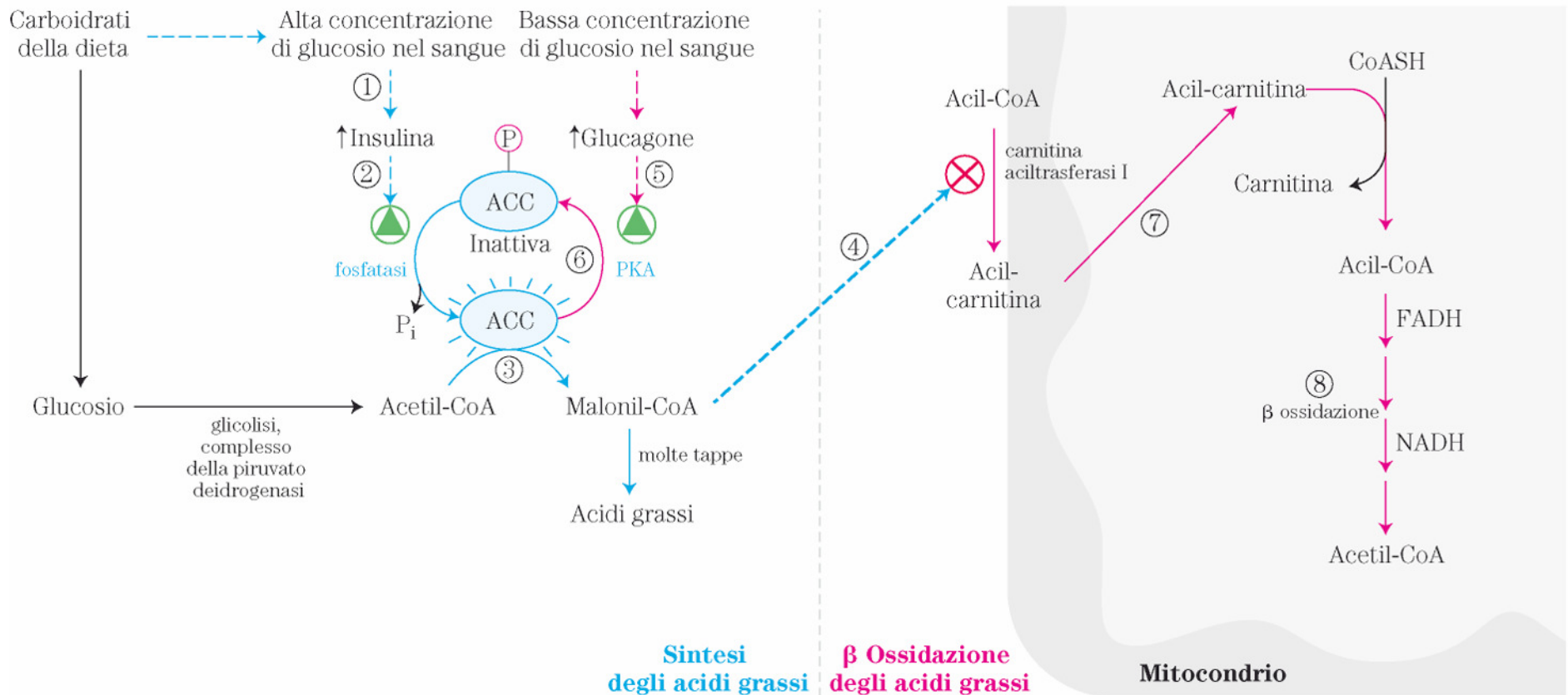
Malonil-CoA si accumula quando il fegato dispone di glucosio come combustibile e quando a partire dall'eccesso di questo produce acidi grassi



malonil-CoA

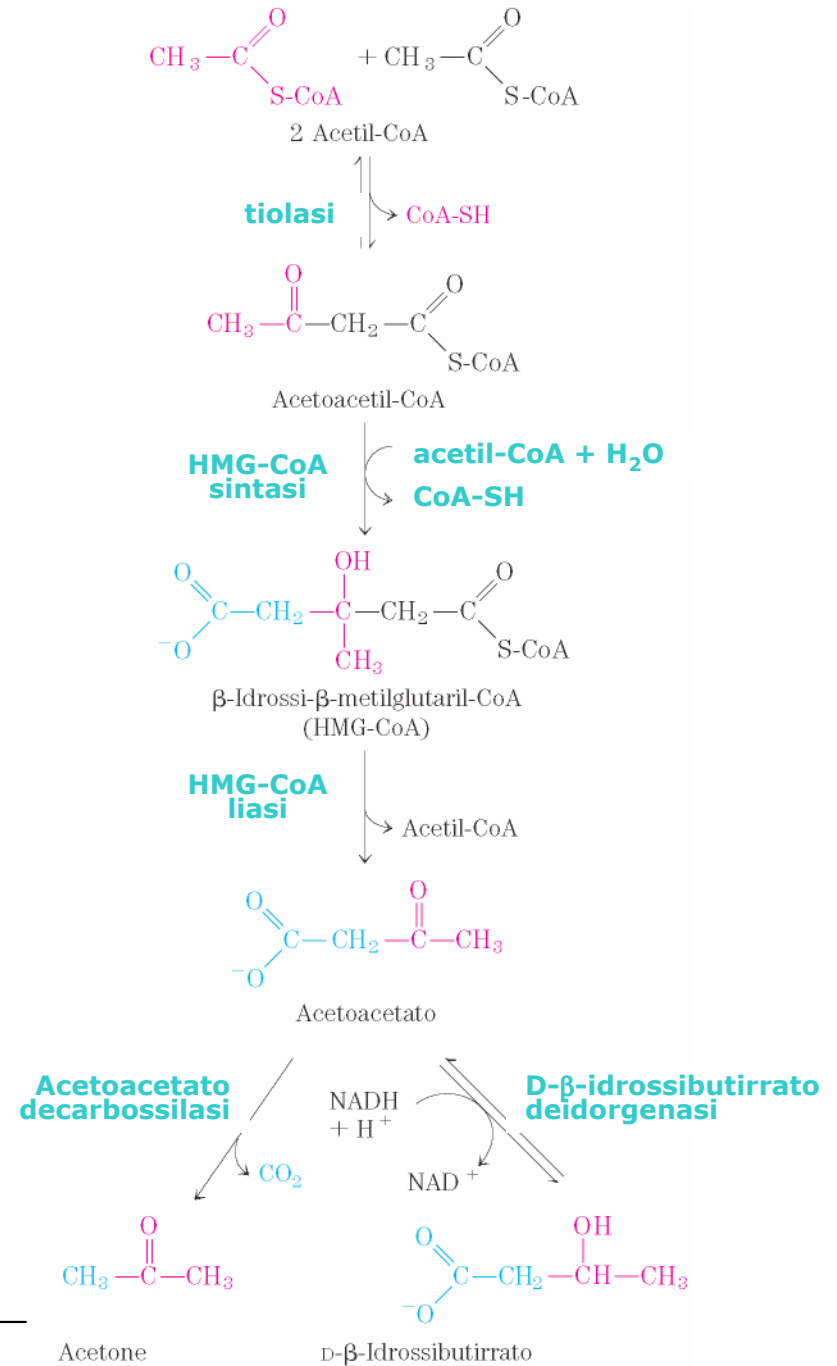
REGOLAZIONE DEL METABOLISMO DEI LIPIDI

A livello ormonale: coordinazione dell'ossidazione e della biosintesi degli acidi grassi



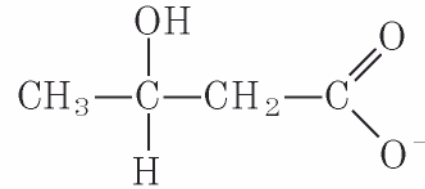
CORPI CHETONICI

Si formano nel fegato e sono trasferiti ai tessuti extraepatici dove vengono ossidati nel ciclo di Krebs per soddisfare la richiesta energetica del muscolo scheletrico, del cuore e della corteccia renale

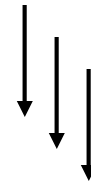


β -idrossibutirrato come fonte di energia

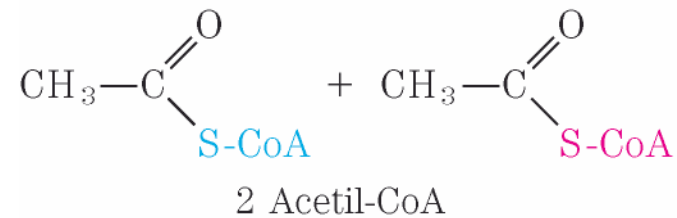
fegato



D- β -Idrossibutirrato



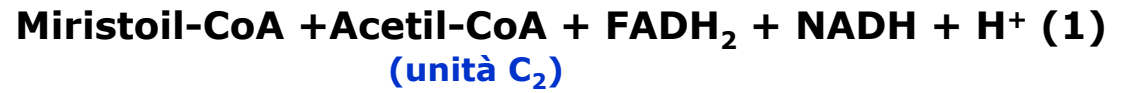
**tessuti
extraepatici**



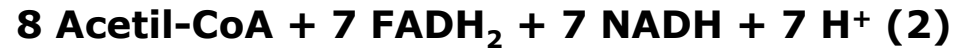
Ciclo di Krebs per la produzione di energia

β -ossidazione del palmitato (C₁₆)

- Per ogni singolo passaggio della β -ossidazione



- Dopo completa β -ossidazione (n passaggi per un acido C_{2n+2})

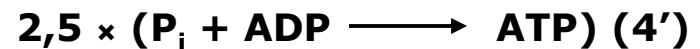
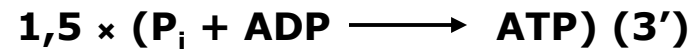


- I coenzimi ridotti sono ri-ossidati nella catena respiratoria a spese di O₂, accettore finale degli elettroni liberati dall'ossidazione dei nutrienti

ossidazione

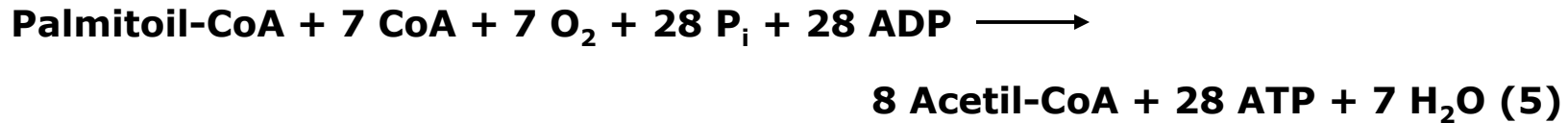


fosforilazione ossidativa

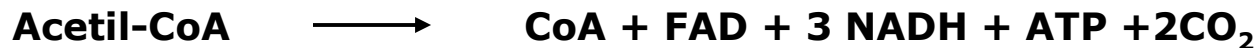


β -ossidazione del palmitato (C₁₆)

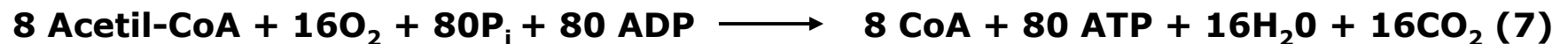
- combinando β -ossidazione, ossidazione dei coenzimi in essa prodotti e produzione di ATP per fosforilazione ossidativa (2, 3 e 4, 3' e 4'):



- Ossidazione dell'acetil-CoA nel ciclo di KREBS



- combinando la 6 con l'ossidazione dei coenzimi e la relativa produzione di ATP per fosforilazione ossidativa (6, 3 e 4, 3' e 4'):



- sostituendo la 7 nella 5 si ottiene il bilancio complessivo della β -ossidazione del palmitato

