

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).

Digestione dei lipidi ed assorbimento

La digestione dei lipidi alimentari (90% sono trigliceridi) ed il loro assorbimento avviene a livello intestinale.

Questi processi coinvolgono sia enzimi (lipasi pancreatici) sia sostanze emulsionanti (sali biliari).

La lipasi pancreatica idrolizza i legami esterei dei trigliceridi, portando alla formazione di acidi grassi liberi e glicerolo, nonché di mono- e diacil-glicerolo. Agisce all'interfaccia tra lipide ed acqua.

Queste sostanze vengono emulsionate dai sali biliari, derivati del colesterolo sintetizzati dal fegato, ed assorbite dalla mucosa intestinale, anche grazie all'azione di specifiche proteine.

I sali biliari rappresentano inoltre l'unico modo che le cellule epatiche utilizzano per eliminare l'eccesso di colesterolo.

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.

Catabolismo degli acidi grassi

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

La β -ossidazione porta alla formazione di :

- **acetil-CoA** e coenzimi ridotti (**NADH e FADH₂**).

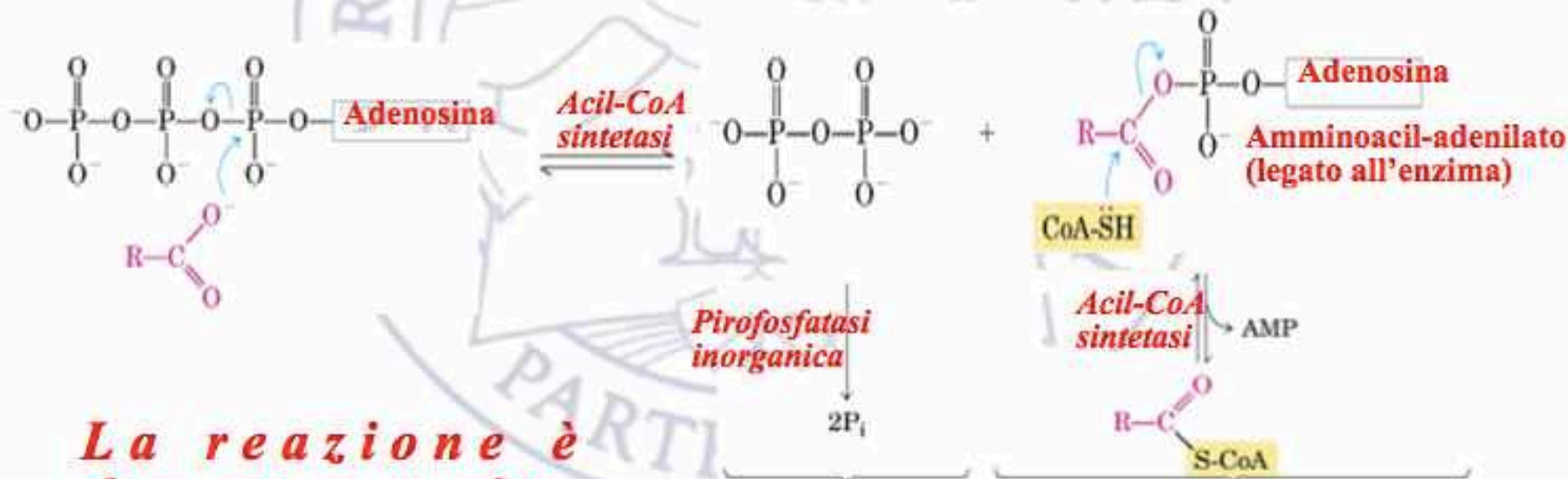
La β -ossidazione è preceduta da:

- 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. E' consumato ATP



La reazione è altamente esergonica

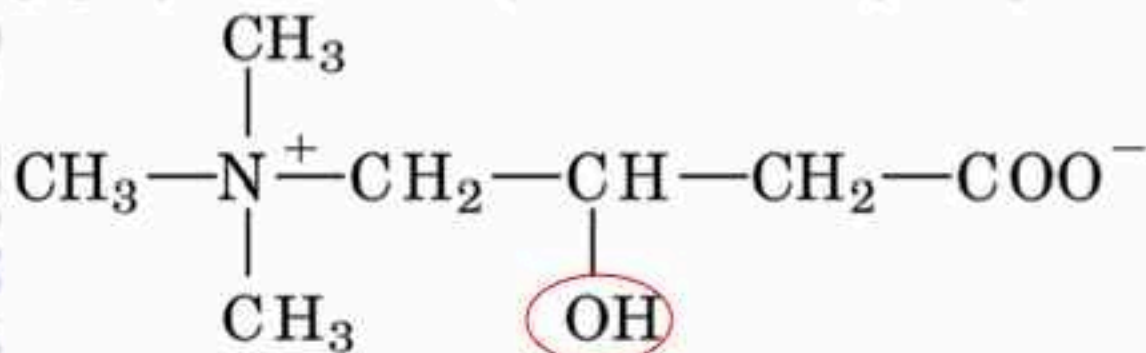
$$\Delta G^{\circ'} = -19 \text{ kJ/mole}$$

$$\Delta G^{\circ'} = -15 \text{ kJ/mole}$$

(per entrambi i processi)

La carnitina

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

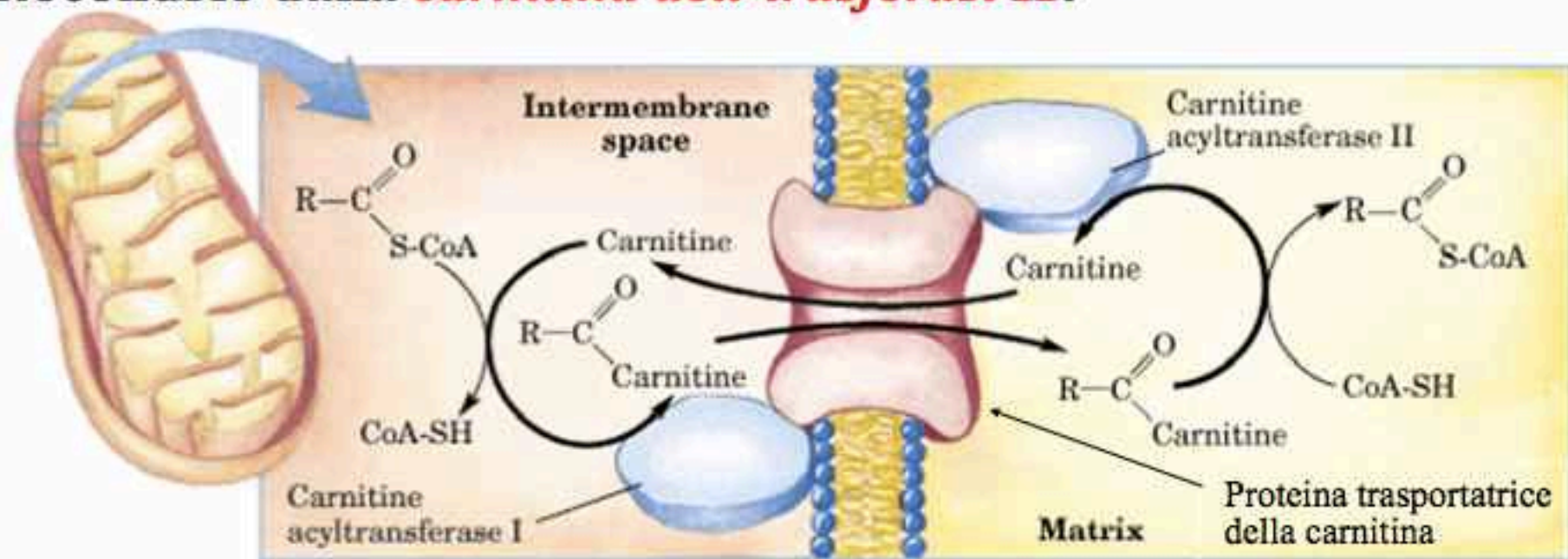


Gli acili provenienti dagli acidi grassi attivati si legano alla carnitina mediante un legame estereo al gruppo -OH.

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.

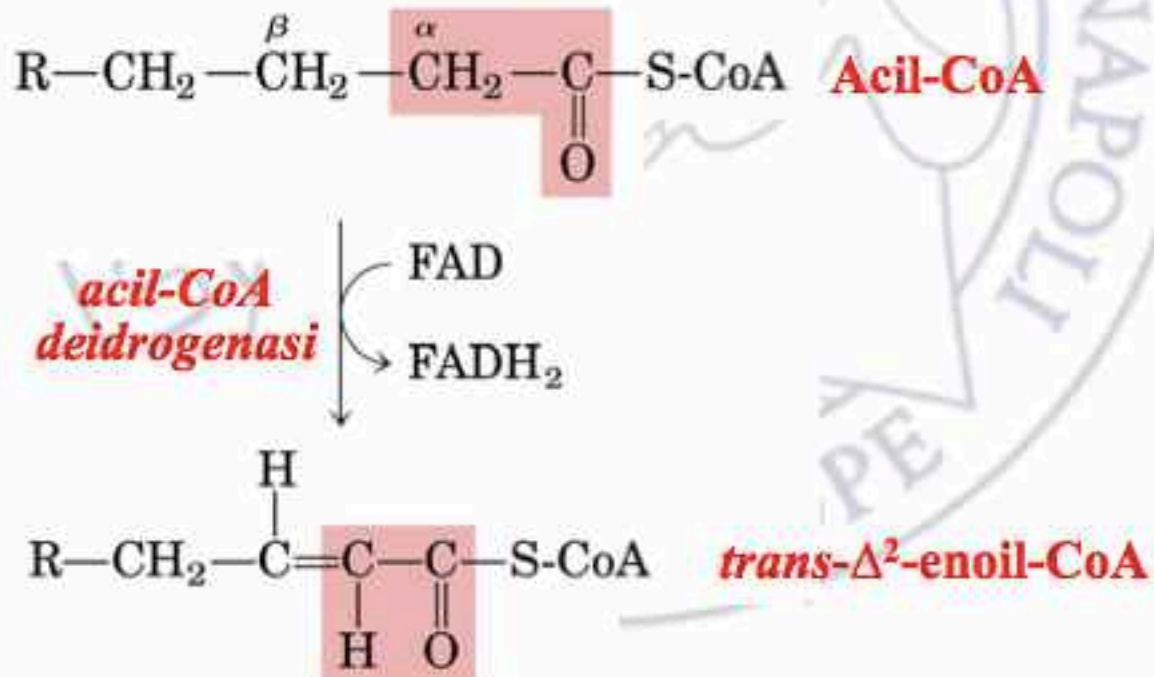
Catabolismo degli acidi grassi: la β -ossidazione

La β -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**
- $FADH_2$**
- NADH**

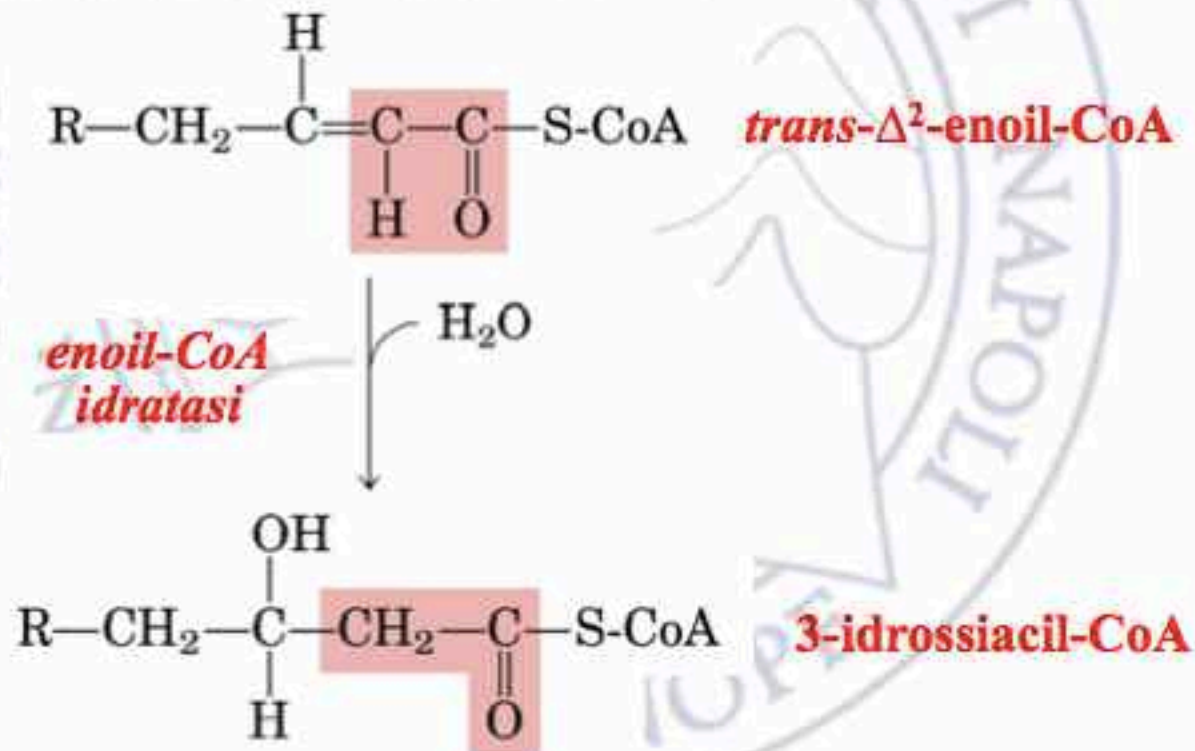
Reazione 1 della β -ossidazione: *acil-CoA deidrogenasi*

Catalizza la formazione di un doppio legame attraverso una deidrogenazione tra il carbonio α e β dell'*acil-CoA*. Gli atomi di idrogeno e gli equivalenti riducenti vengono trasferiti al FAD.



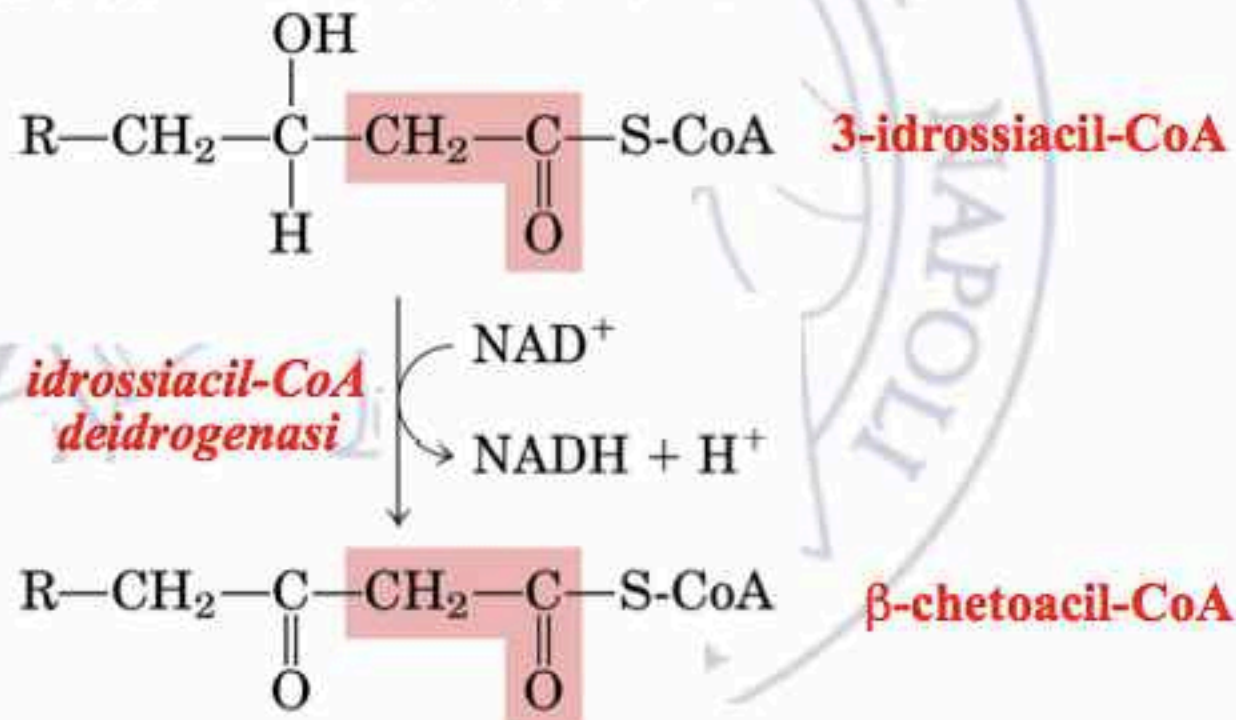
Reazione 2 della β -ossidazione: *enoi-CoA idratasi*

Catalizza l'idratazione del doppio legame dell'*enoi-CoA*.



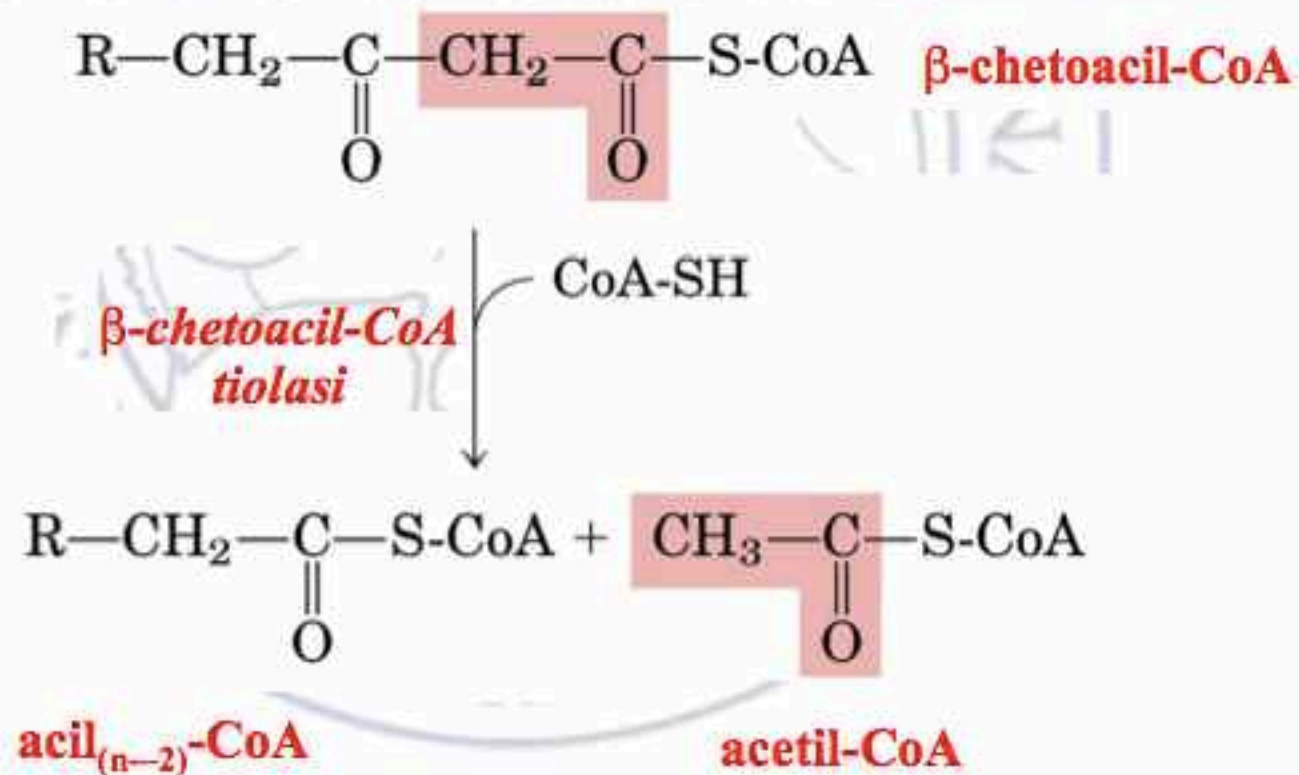
Reazione 3 della β -ossidazione: *idrossiacil-CoA deidrogenasi*

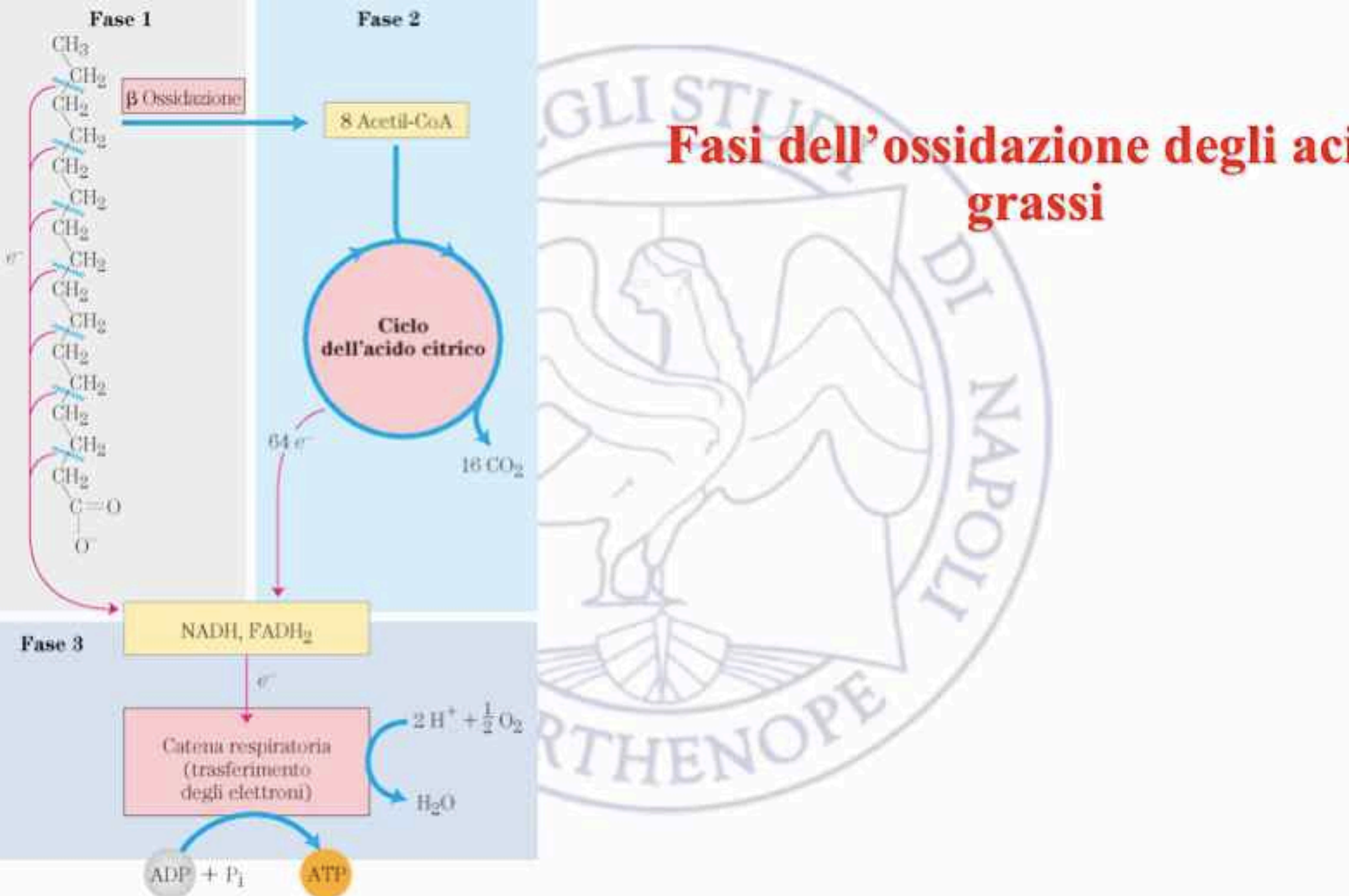
Catalizza la deidrogenazione NAD^+ dipendente dell'idrossiacil-CoA. Si ha la produzione di una molecola di NADH .



Reazione 4 della β -ossidazione: β -chetoacil-CoA tiolasi

Catalizza la rottura del legame $C\alpha - C\beta$ con produzione di acetil-CoA e un acil-CoA ridotto di due atomi di carbonio.





Fasi dell'ossidazione degli acidi grassi



Bilancio energetico nell'ossidazione degli acidi grassi

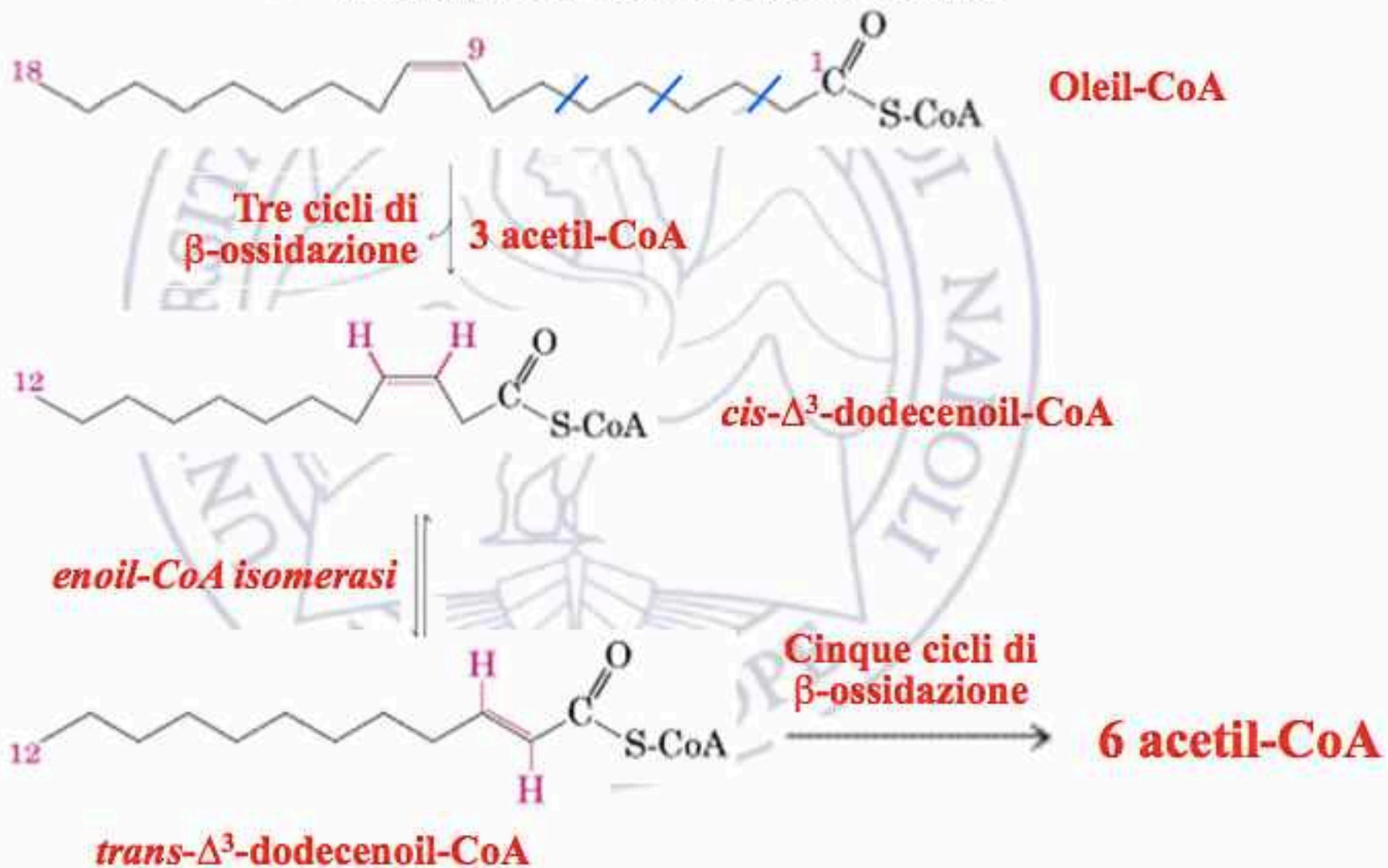
I prodotti della β -ossidazione degli acidi grassi sono acetil-CoA e coenzimi ridotti (NADH e FADH_2). Questi composti possono portare alla formazione di ATP se proseguono il loro catabolismo nel ciclo di Krebs e nella fosforilazione ossidativa.

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 β -ossidazione si può ottenere:

8 Acetil-CoA	$\xrightarrow{\text{C. Krebs}}$	24 NADH + 8 FADH ₂ + 8 GTP	
		72 ATP + 16 ATP + 8 ATP	96 ATP
		<i>Fosforilazione ossidativa</i>	
7 NADH	$\xrightarrow{\hspace{10em}}$		21 ATP
		<i>Fosforilazione ossidativa</i>	
7 FADH ₂	$\xrightarrow{\hspace{10em}}$		14 ATP
Attivazione iniziale	$\xrightarrow{\hspace{10em}}$		-2 ATP
		Totale	129 ATP

Ossidazione degli acidi grassi insaturi

Il caso dell'acido oleico (C18)

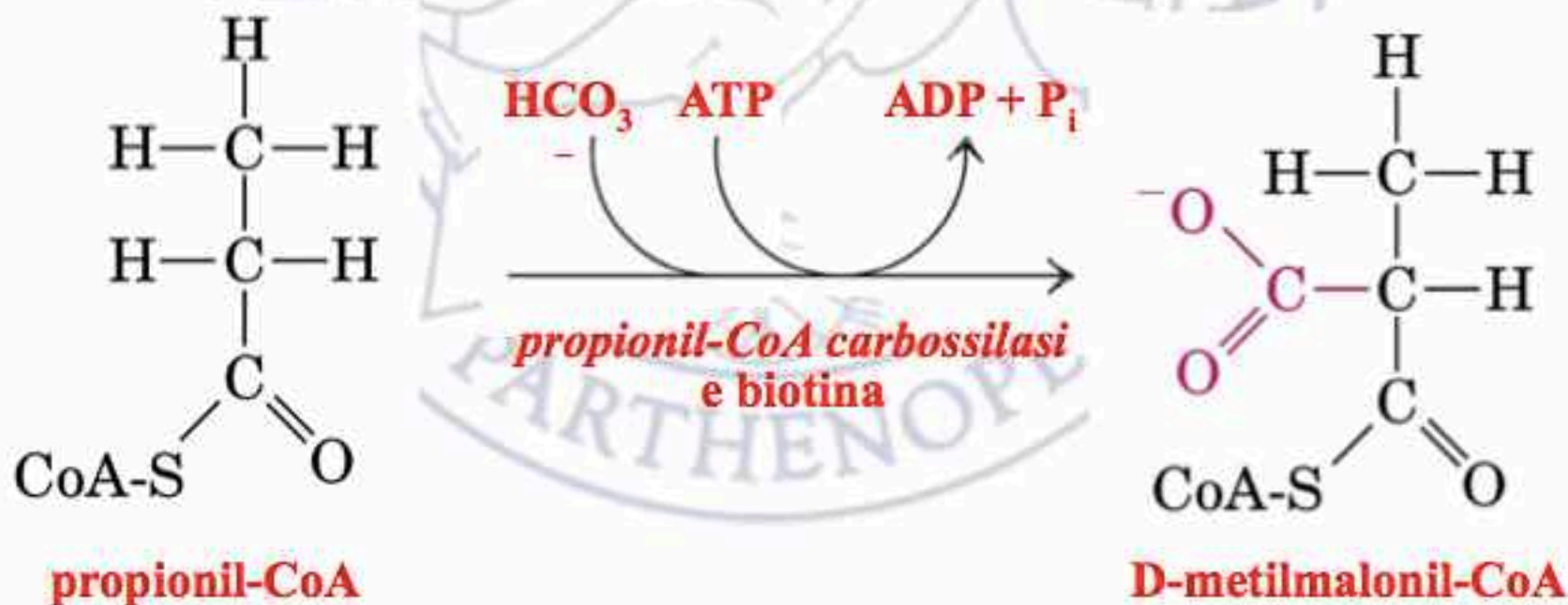


Ossidazione degli acidi grassi a catena dispari

In questi casi il prodotto dell'ultimo ciclo della β -ossidazione è il propionil-CoA in cui un acile 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.

Reazione 1: *propionil-CoA carbossilasi.*



Reazione 2: metilmalonil-CoA racemasi.



Reazione 3: metilmalonil-CoA mutasi.



L'enzima *metilmalonil-CoA mutasi*. Utilizza come gruppo prostetico un derivato della vitamina B12 o cobalammina, una vitamina contenente cobalto (Co^{3+}) non sintetizzabile dal organismo umano. L'apporto di questa vitamina, prodotta solo da alcuni batteri, viene assicurata con la dieta.

Questo gruppo prostetico (anche come coenzima B12) viene utilizzato in tutte le reazioni in cui gli enzimi catalizzano una trasposizione vicinale di gruppi funzionali.

Il succinil-CoA prodotto viene convertito in acetil-CoA attraverso:

- le ultime tre reazioni del ciclo di Krebs**
- la decarbossilazione ossidativa del malato a piruvato**
- l'azione della piruvato deidrogenasi**

Ulteriore destino dell'acetil-CoA prodotto dall'ossidazione degli acidi grassi

L'acetil-CoA prodotto dalla ossidazione degli acidi grassi può essere utilizzato, oltre per la produzione di ATP o di intermedi di altre vie metaboliche, anche per la produzione dei cosiddetti corpi chetonici (acetone, acetoacetato e β -idrossibutirrato).

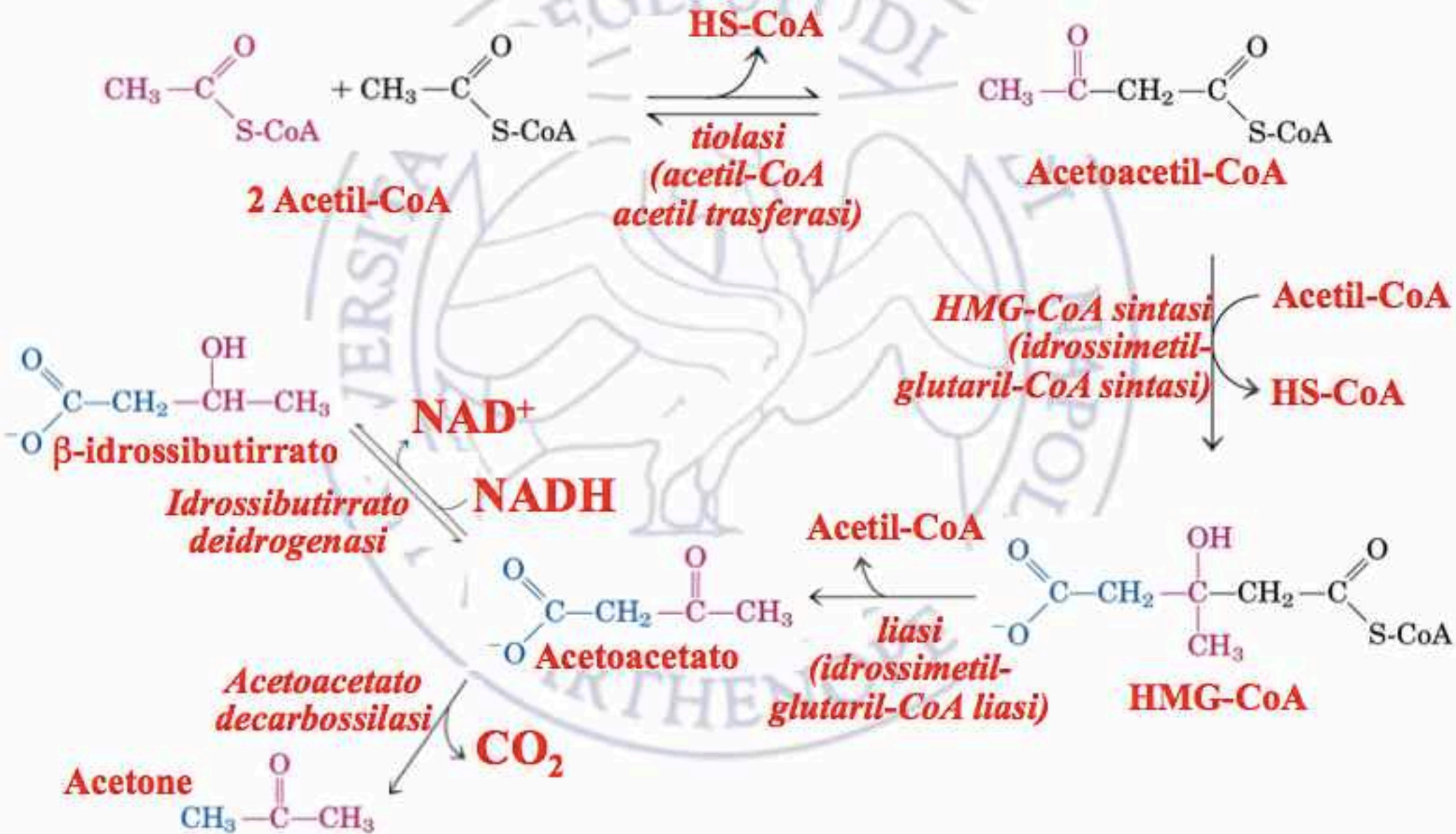
Questo processo, definito chetogenesi, avviene nelle cellule epatiche.

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

In particolare siccome il tessuto cerebrale non può utilizzare gli acidi grassi come fonte di energia in quanto questi composti non sono in grado di superare la barriera emato-encefalica, l'utilizzo di questi "carburanti alternativi" risulta particolarmente importante.

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

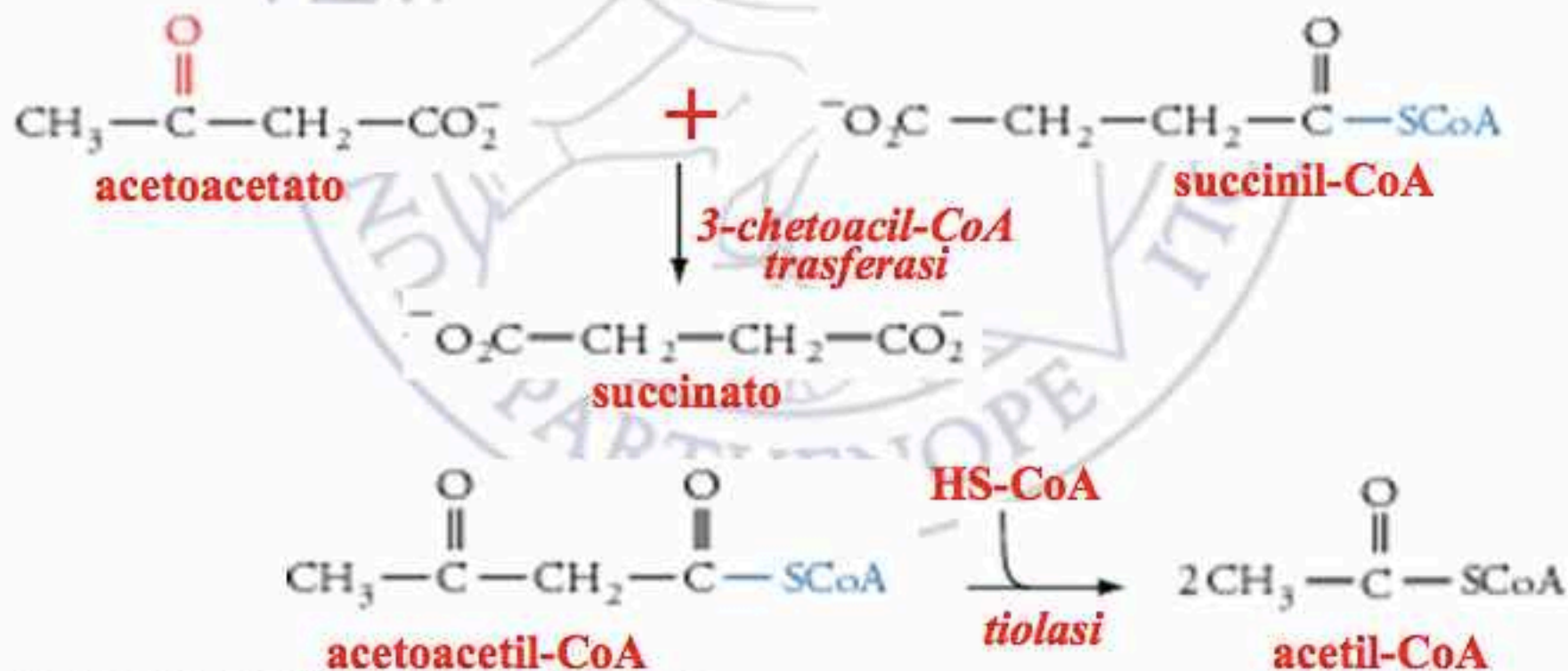
Le reazioni della chetogenesi



Il destino dei corpi chetonici

Acetoacetato e β -idrossibutirraro prodotti dal fegato con la chetogenesi, vengono rilasciati nel circolo sanguigno che li trasporta ai tessuti periferici dove vengono utilizzati come fonte di produzione alternativa di ATP.

Nelle cellule di questi tessuti l'acetoacetato viene riconvertito in acetil-CoA attraverso le reazioni seguenti.

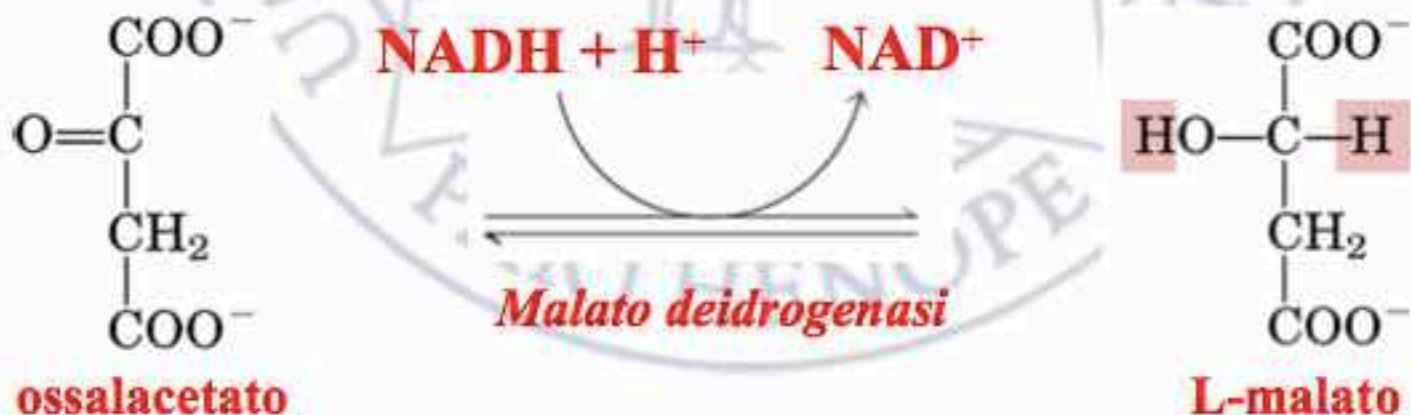


L'acetil-CoA viene trasportato all'esterno del mitocondrio sotto forma di citrato, in seguito alla sua condensazione con l'ossalacetato grazie alla citrato sintasi, un enzima del ciclo di Krebs.

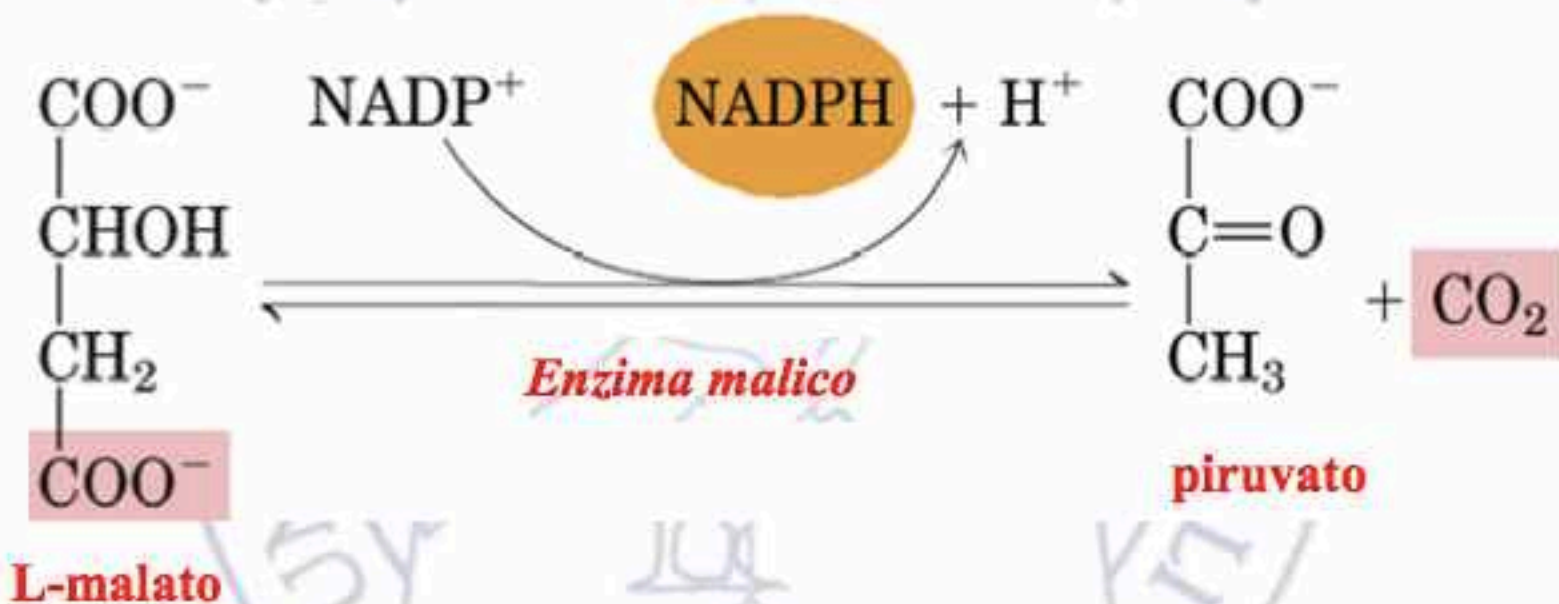
L'enzima *ATP citrato liasi* citoplasmatico catalizza la reazione:



L'enzima *malico deidrogenasi* citosolico converte poi l'ossalacetato in malato con consumo di NADH.



Il malato, mediante decarbossilazione ossidativa viene trasformato in piruvato dall'enzima *malico*.



Si ha produzione di NADPH che verrà successivamente utilizzato per la sintesi degli acidi grassi.

Il piruvato formatosi può rientrare nel mitocondrio oppure essere riutilizzato per altri destini metabolici (es. gluconeogenesi).