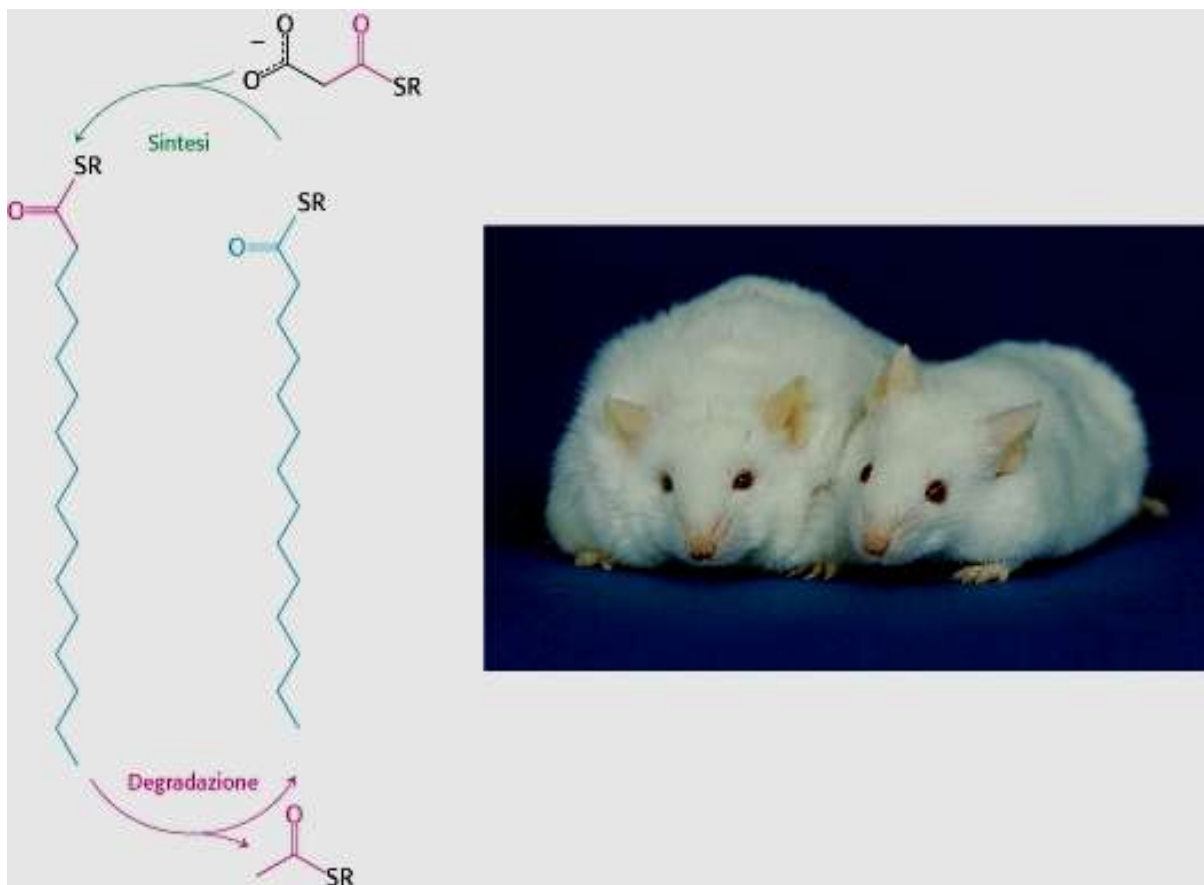
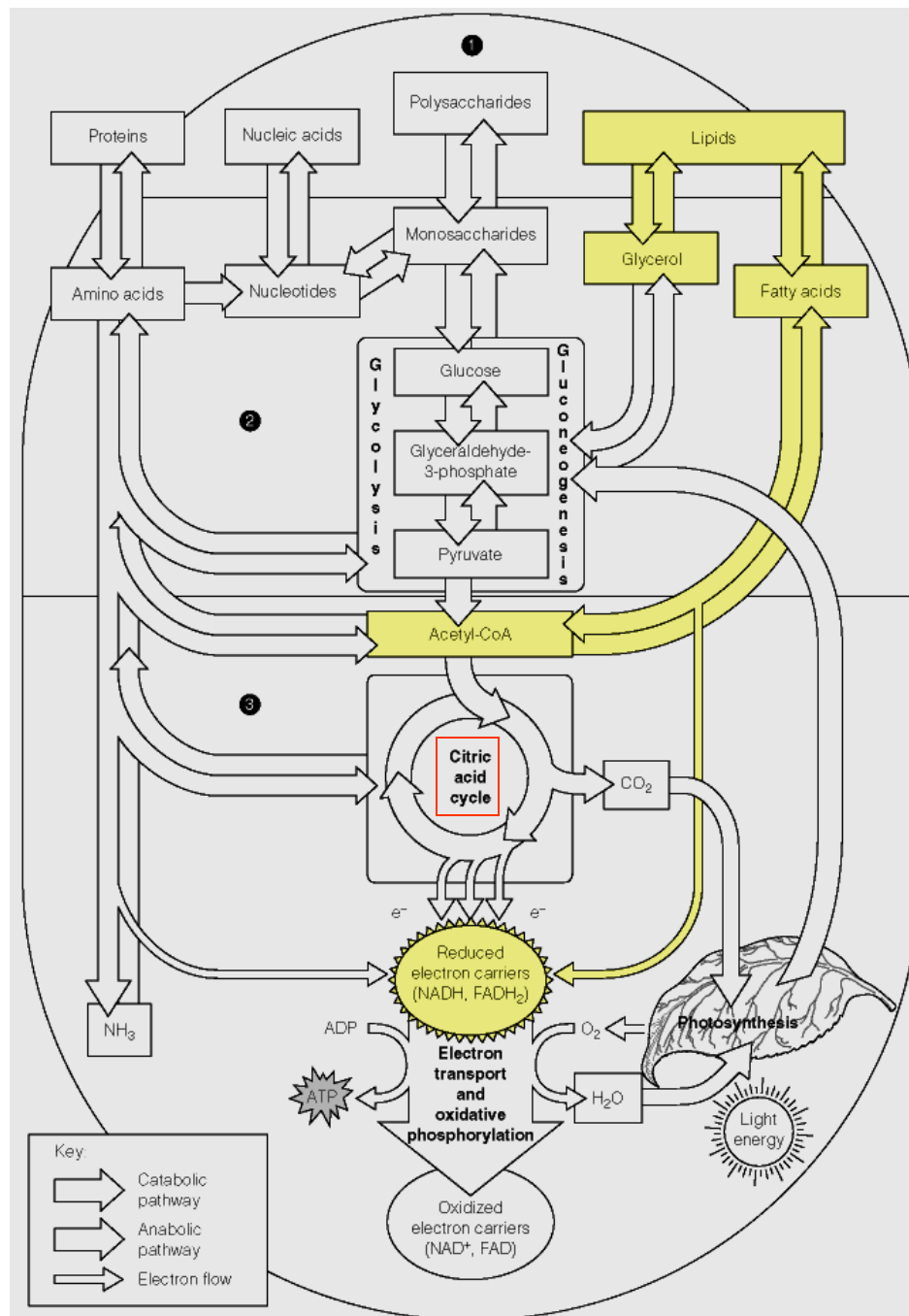


Attenzione : lunedì 29 aprile NON ci sarà lezione

Metabolismo dei lipidi



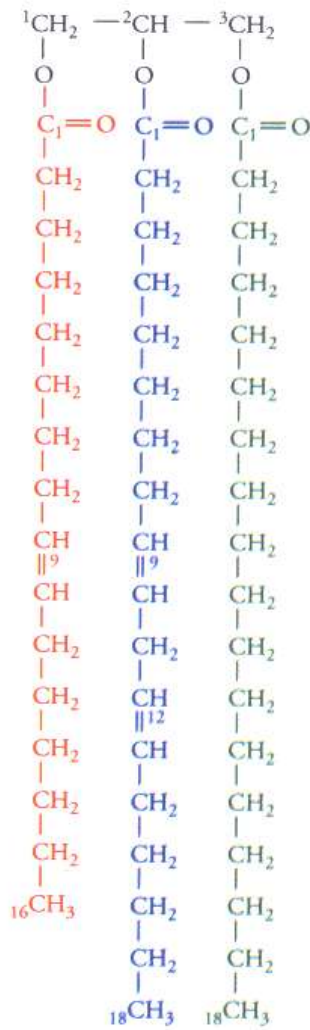
a) Ossidazione degli acidi grassi



Triacilgliceroli

(90% del totale)

Gruppi
metilenici o
metilici
Richiedono
molto
 O_2 per essere
ossidati ma
forniscono
molta energia



1-Palmitoleil-2-linoleil-
3-stearil-glicerolo

A parità di peso, i grassi
forniscono circa sei volte
più energia metabolica di un
ugual peso del glicogeno
perché sono in uno stato
maggiormente

ridotto e sono **anidri**

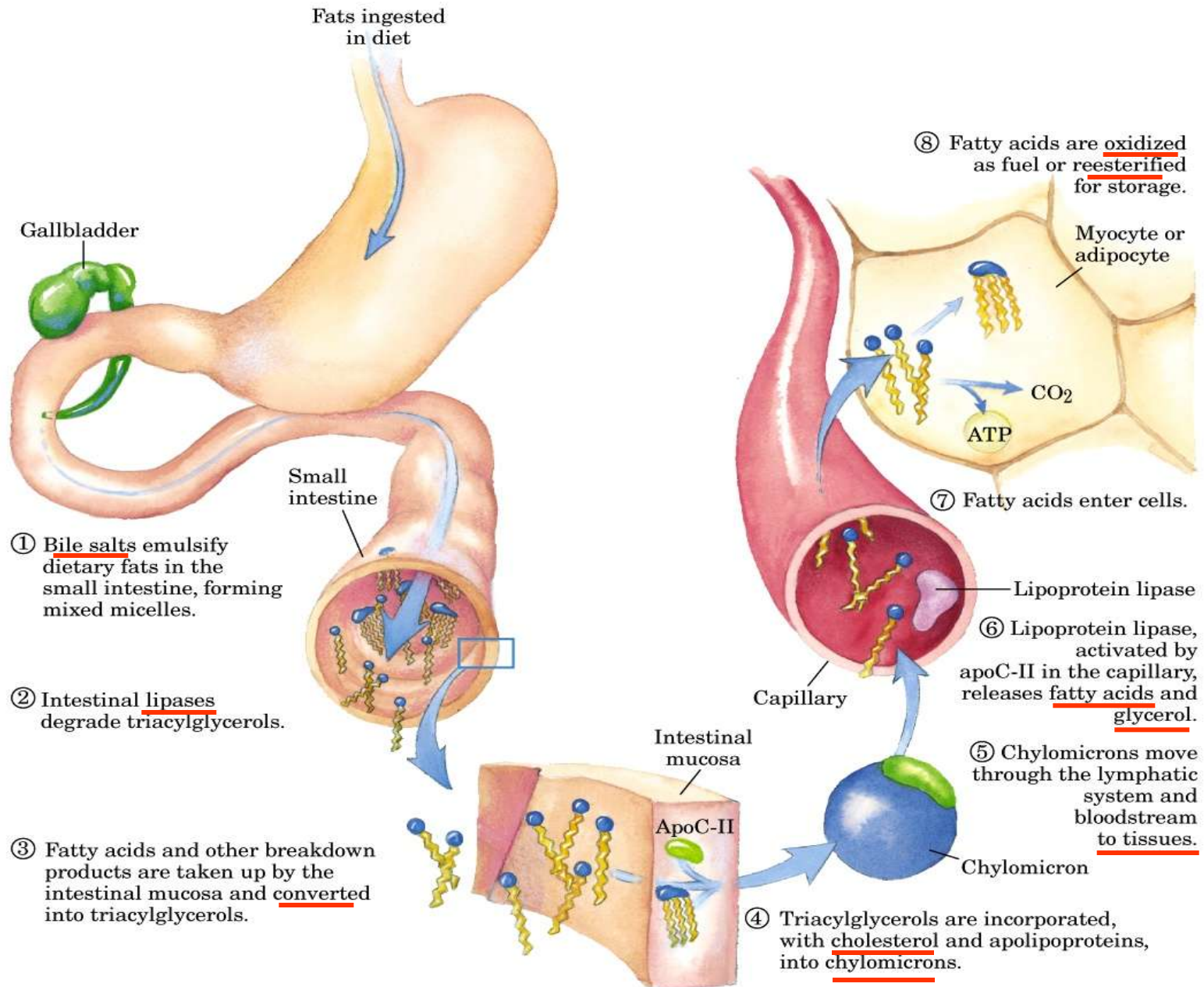
Digestione, mobilizzazione e trasporto degli acidi grassi

- Gli acidi grassi possono derivare: a) dalla dieta; b) da depositi (adipociti); c) da lipidi sintetizzati in un organo (fegato) e trasportati in un altro
- I vertebrati possono usare tutte e tre le fonti di acidi grassi

Digestione mobilizzazione e trasporto degli acidi grassi

- Nell'uomo almeno il 40% dell'energia utilizzata giornalmente deriva dai triacilgliceroli ingeriti con la dieta
- > 50% dell'energia consumata da cuore, fegato e muscolo scheletrico **a riposo** deriva dai triacilgliceroli
- I triacilgliceroli sono l'unica importante fonte di energia per gli animali in **letargo** o gli uccelli in **migrazione**
- Le piante li utilizzano quasi esclusivamente nel corso della **germinazione**

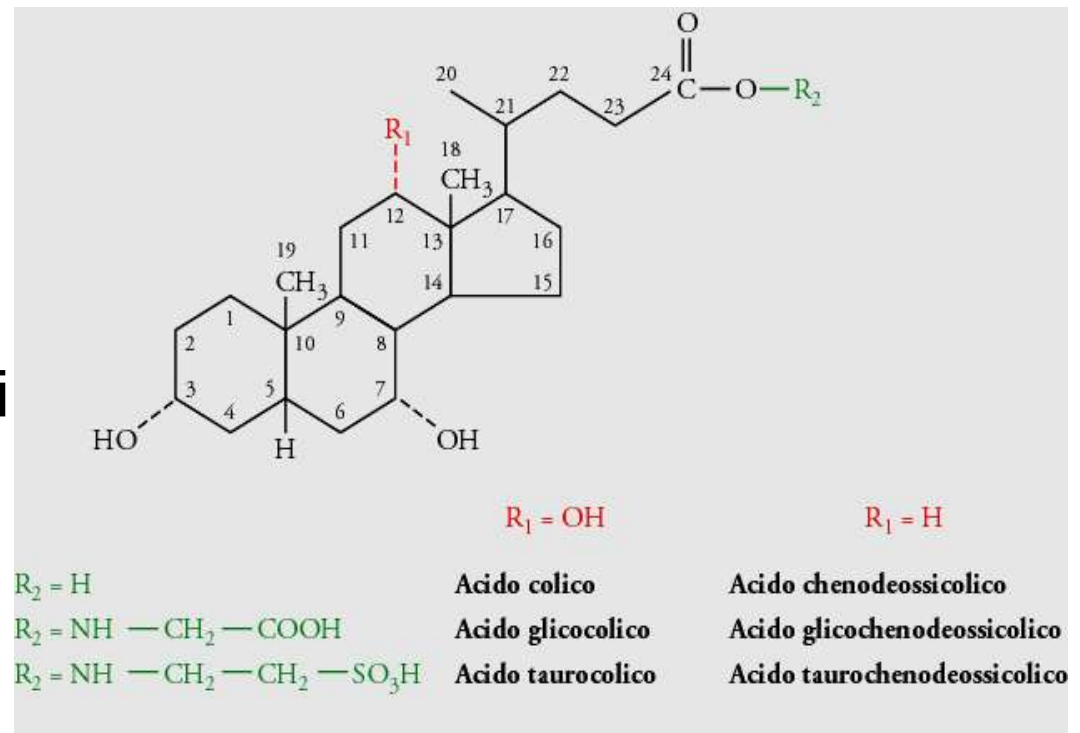
Assorbimento dei lipidi



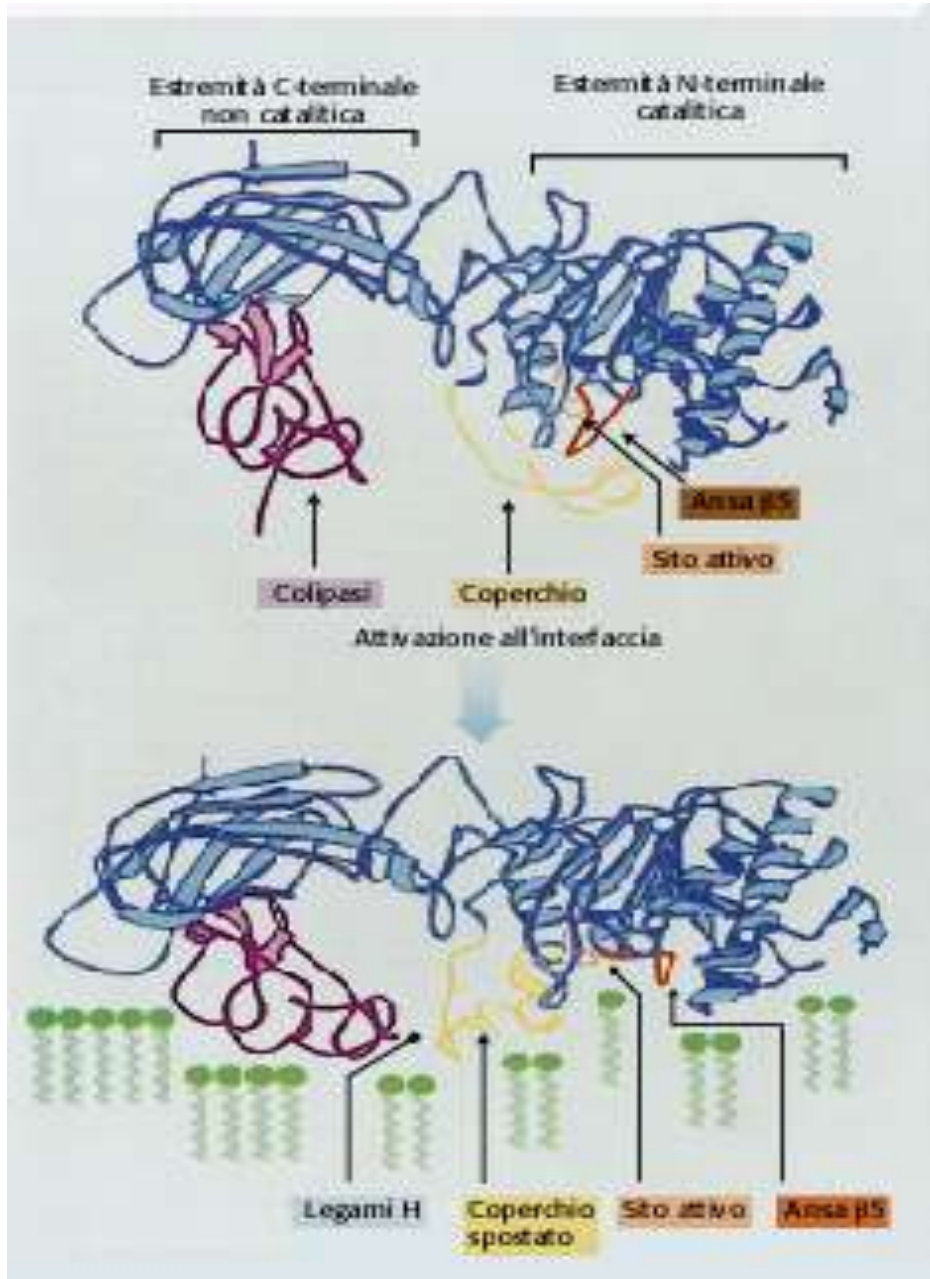
La digestione avviene nell'intestino tenue

I triacilgliceroli, insolubili in acqua, devono essere convertiti in micelle finemente disperse. Questo avviene grazie ai **Sali biliari** (detergenti prodotti nel fegato a partire dal colesterolo)

La loro azione aumenta la frazione di lipidi accessibili all'azione di **lipasi** solubili

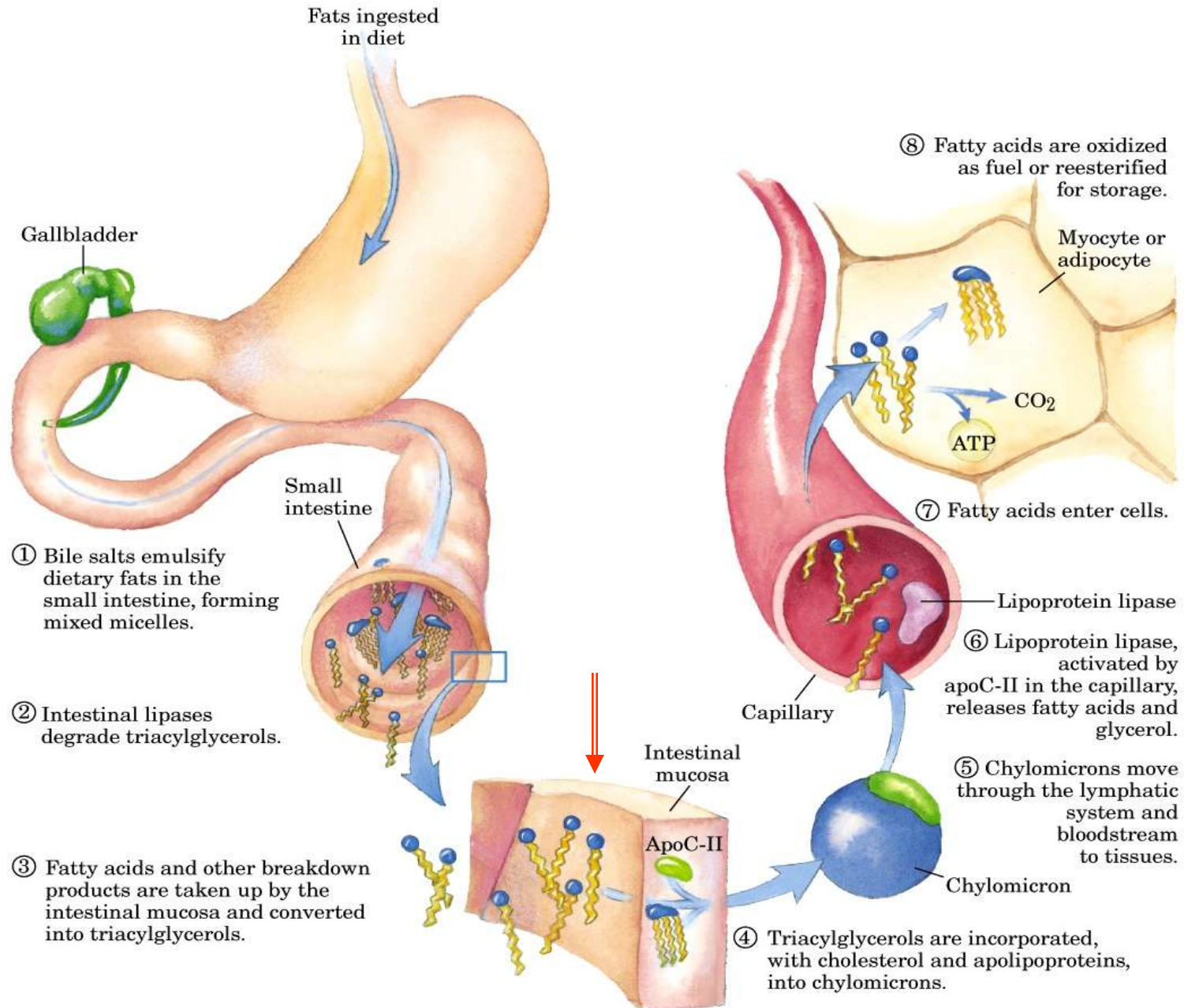


Attivazione all'interfaccia della triacilglicerolo lipasi

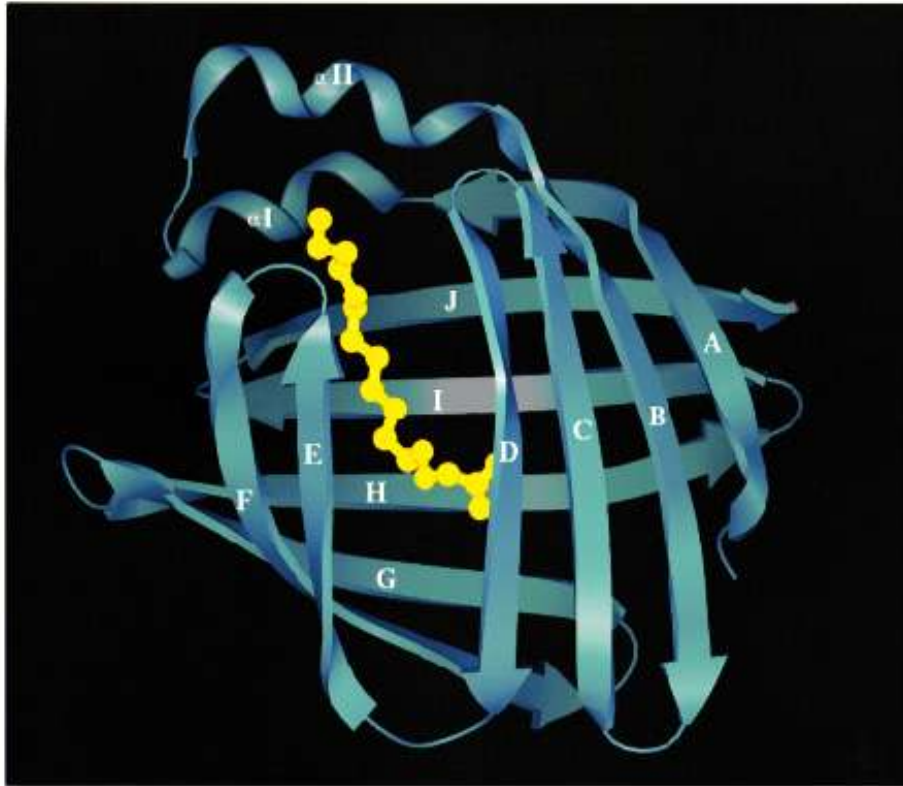


La lipasi digerisce (idrolizza) i lipidi ad acidi grassi liberi e mono- e di-acilgliceroli e ne consente il passaggio attraverso le cellule della mucosa intestinale.

Assorbimento dei lipidi



Proteina che lega gli acidi grassi intestinali (I-FABP)



Nell'intestino gli acidi
grassi vengono riconvertiti
a trigliceridi

Le lipoproteine sono complessi lipide-proteine che consentono il movimento di **lipidi polari in ambiente acquoso** e quindi consentono il trasporto di grassi ai tessuti

VLDL = very low density lipoprotein

IDL = intermediate density lipoprotein

LDL = low density lipoprotein

HDL = high density lipoprotein

Le lipoproteine comprendono - in ordine dalla più grande e meno densa (più lipidi che proteine) alla più piccola e più densa (più proteine e meno lipidi):

- * **chilomicroni** - raccolgono soprattutto trigliceridi a livello dell'intestino tenue introdotti con la dieta e sono dirette ai tessuti muscolare e adiposo prima di essere catturate dal fegato;

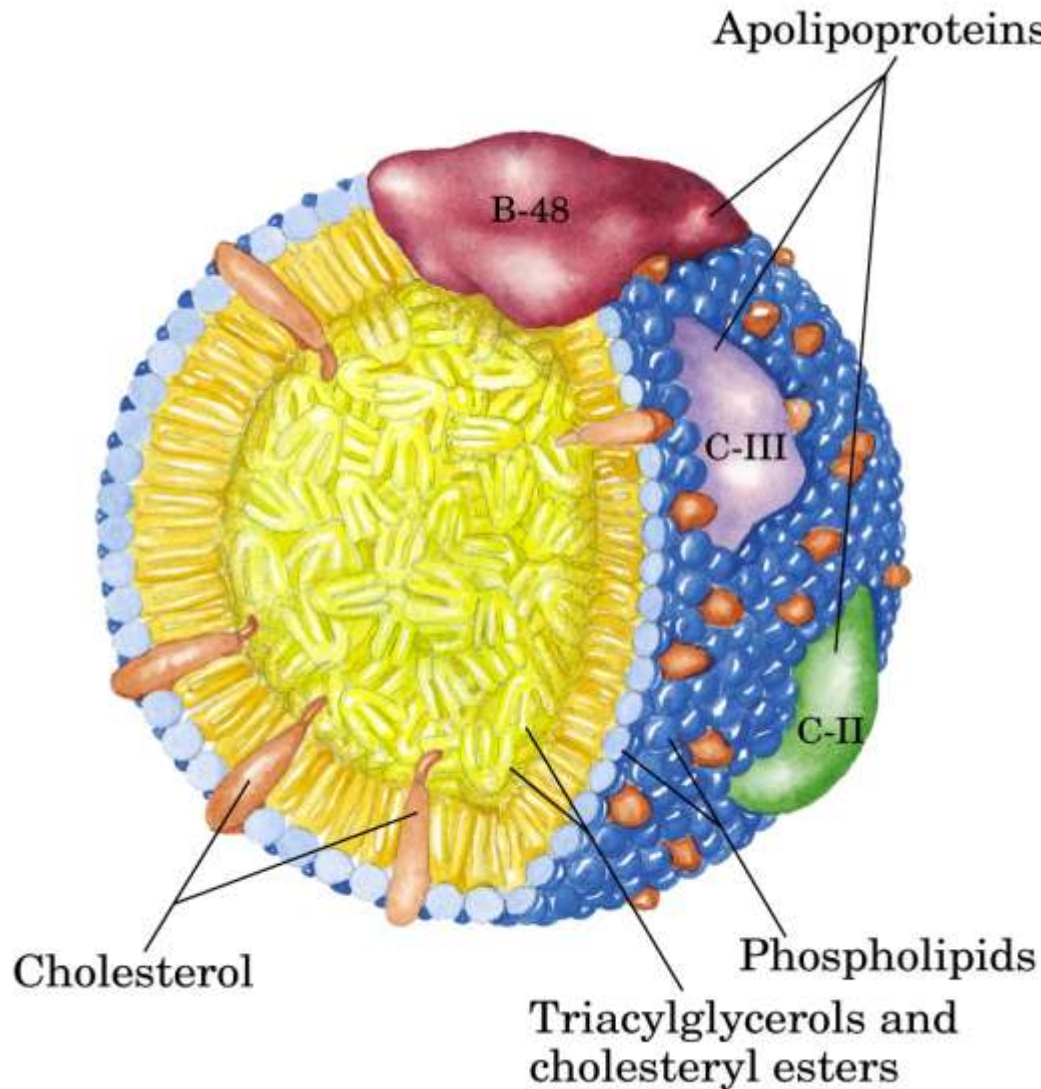
- * VLDL - trasportano il triacilglicerolo appena sintetizzato dal fegato al tessuto adiposo.

- * IDL non sono normalmente riscontrabili nel sangue.

- * LDL - trasportano il colesterolo dal fegato alle cellule del corpo ("colesterolo cattivo") .

- * HDL - recuperano il colesterolo dal corpo e lo ritrasportano al fegato ("colesterolo buono").

Struttura molecolare di un chilomicrone



Nell'intestino tenue i trigliceridi ed il colesterolo vengono complessati con proteine a formare chilomicroni, le lipoproteine caratterizzate dalla minor densità e dal maggior diametro.

Le lipoproteine comprendono - in ordine dalla più grande e meno densa (più lipidi che proteine) alla più piccola e più densa (più proteine e meno lipidi):

- * chilomicroni - raccolgono soprattutto trigliceridi a livello dell'intestino tenue introdotti con la dieta e sono dirette ai tessuti muscolare e adiposo prima di essere catturate dal fegato;

- * **VLDL** - trasportano il triacilglicerolo appena sintetizzato dal fegato al tessuto adiposo.

- * IDL non sono normalmente riscontrabili nel sangue.

- * **LDL** - trasportano il colesterolo dal fegato alle cellule del corpo ("colesterolo cattivo") .

- * **HDL** - recuperano il colesterolo dal corpo e lo ritrasportano al fegato ("colesterolo buono").

$$\text{LDL} = \text{Total cholesterol} - \text{HDL} - (\text{Triglycerides} \div 5)$$

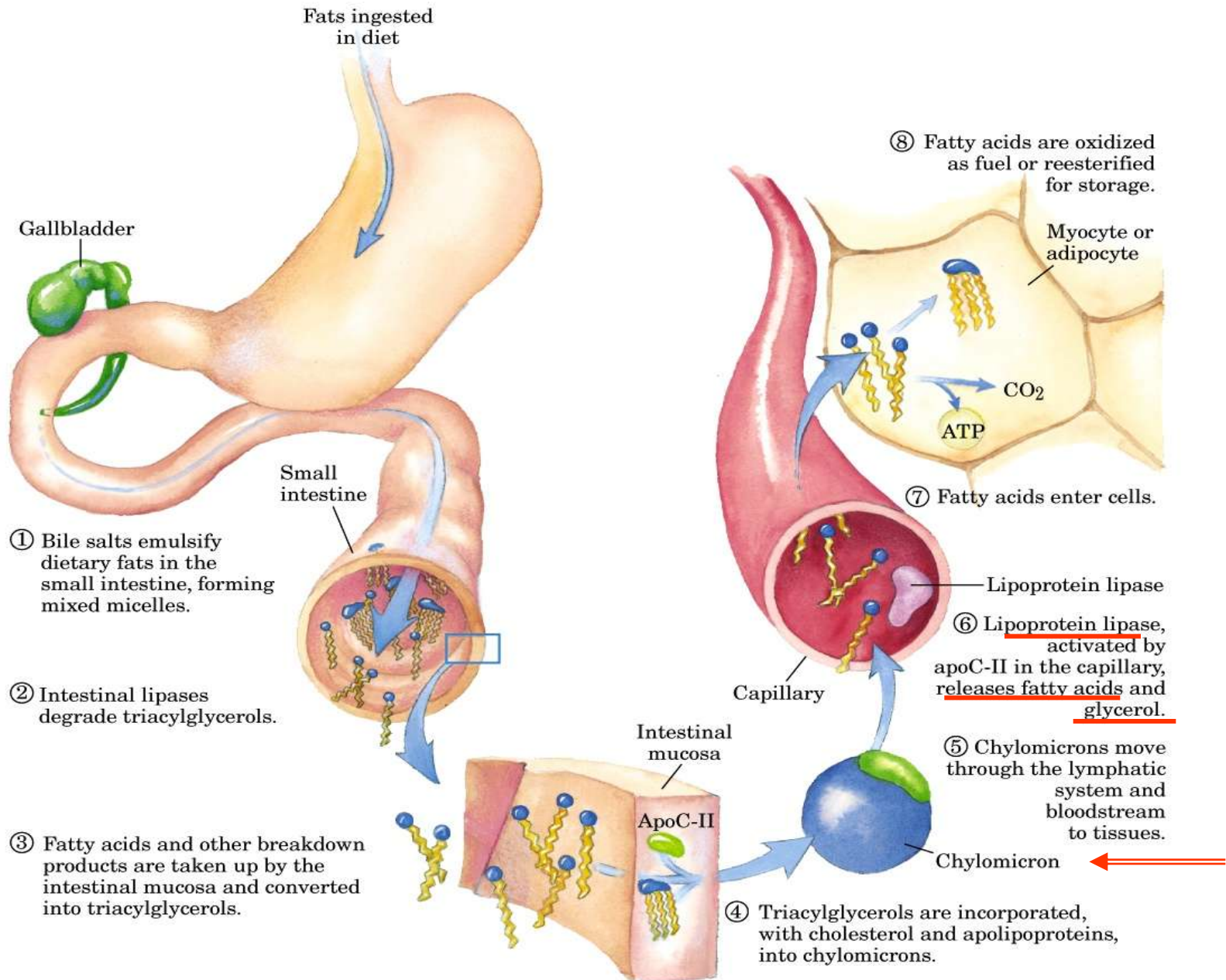
total cholesterol : HDL ratio

- 5 average risk for heart disease;
- 3.4 about half the average risk;
- 9.6 about double the average risk.

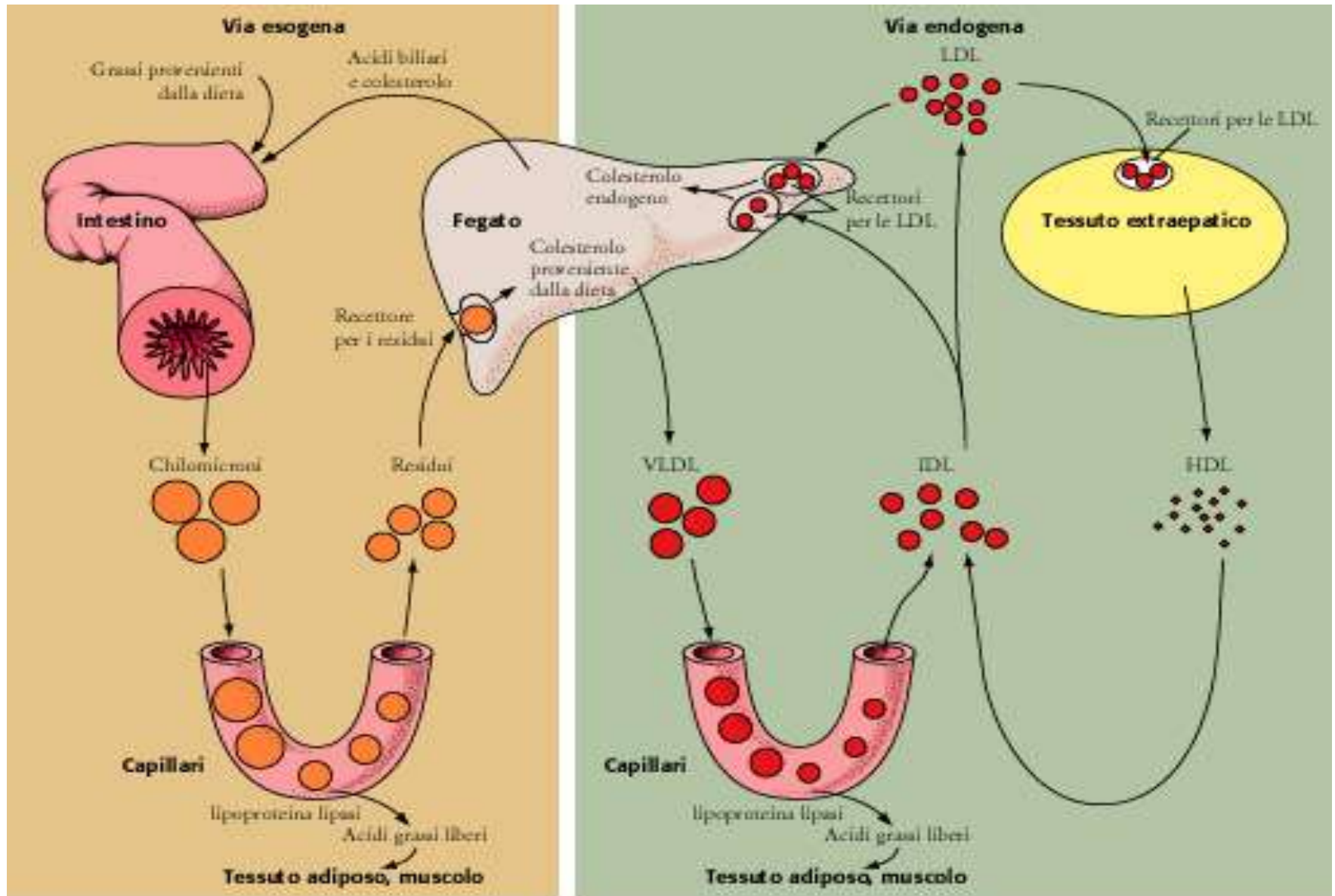
Women tend to have higher HDL levels →

- 4.4 average risk;
- 3.3 about half the average;
- 7 about double.

Assorbimento dei lipidi

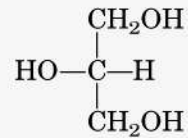


Trasporto dei triacilgliceroli e del colesterolo

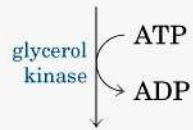


Sulla superficie interna dei capillari, i triacilgliceroli contenuti in lipoproteine vengono idrolizzati da **lipoproteine lipasi** a **glicerolo** (che ritorna al fegato per la sintesi di glucosio) e **acidi grassi**.

Gli acidi grassi vengono trasportati alle cellule dall'**albumina** e poi immagazzinati per **riserva** oppure ossidati per produrre **energia**.

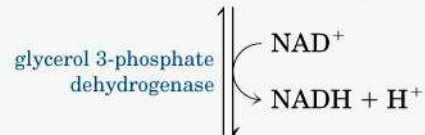


Glicerolo



ATP
ADP

Glicerolo- 3P



NAD⁺
NADH + H⁺

Di-idrossiacetone-P



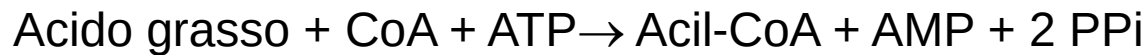
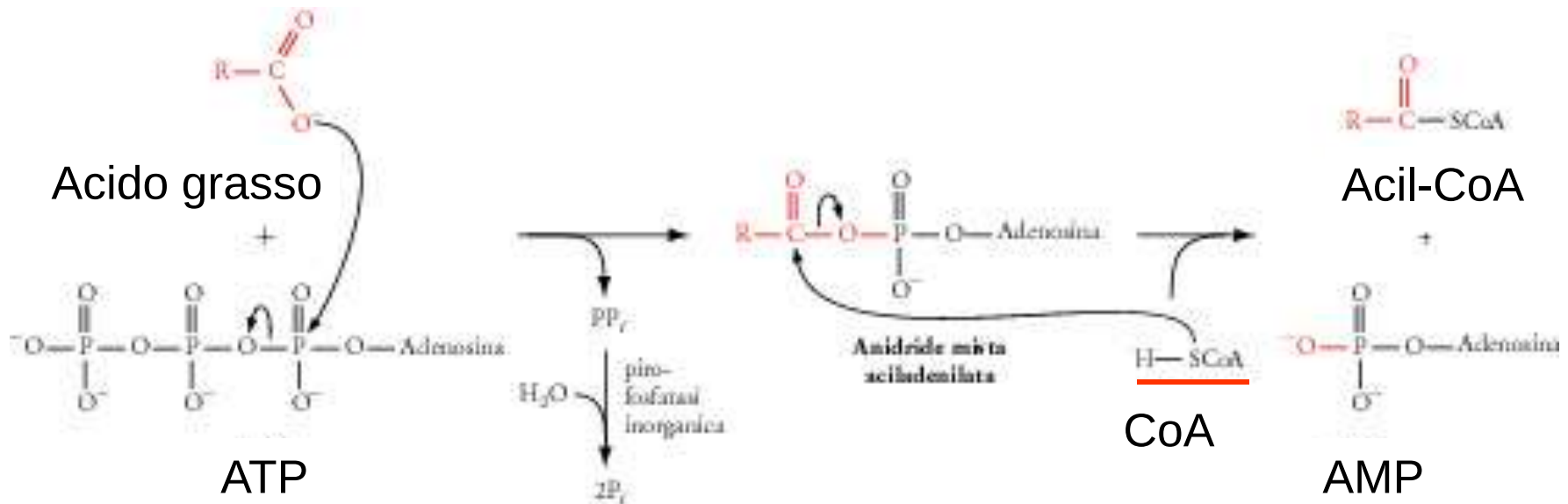
Gliceraldeide 3P

Glucosio

Glycolysis

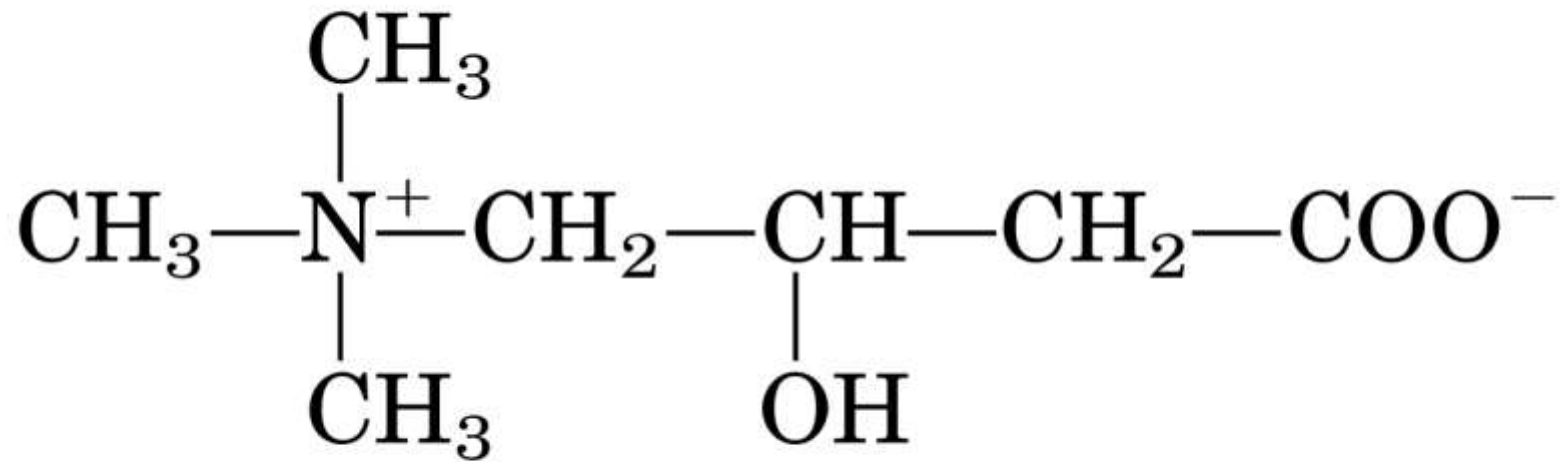
Il trasporto dal citosol al mitocondrio richiede la **attivazione** degli acidi grassi

Acil-CoA sintetasi



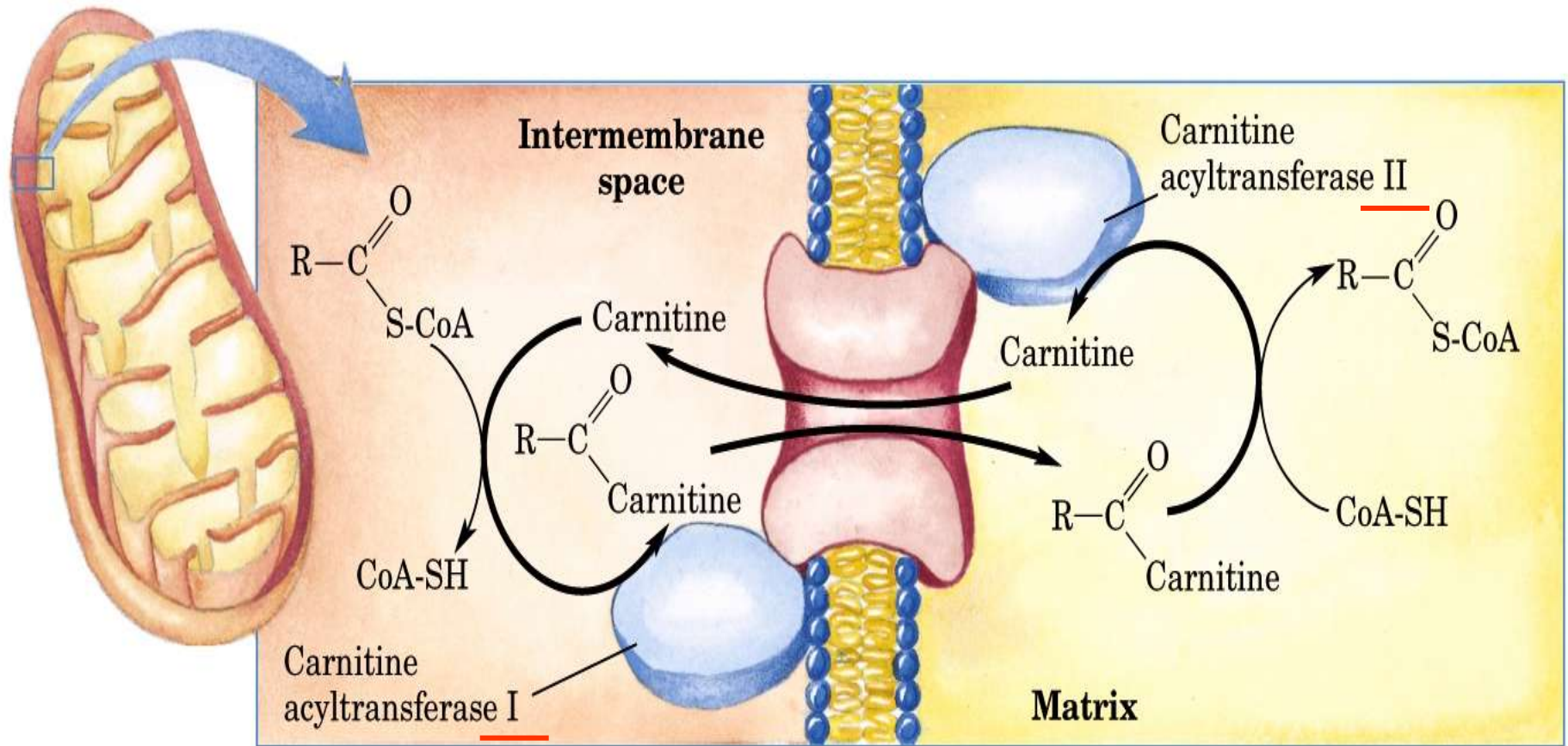
$$\Delta G = -34 \text{ kJ/mole}$$

L'Acil-CoA ha bisogno di carnitina per il trasporto attraverso la membrana interna

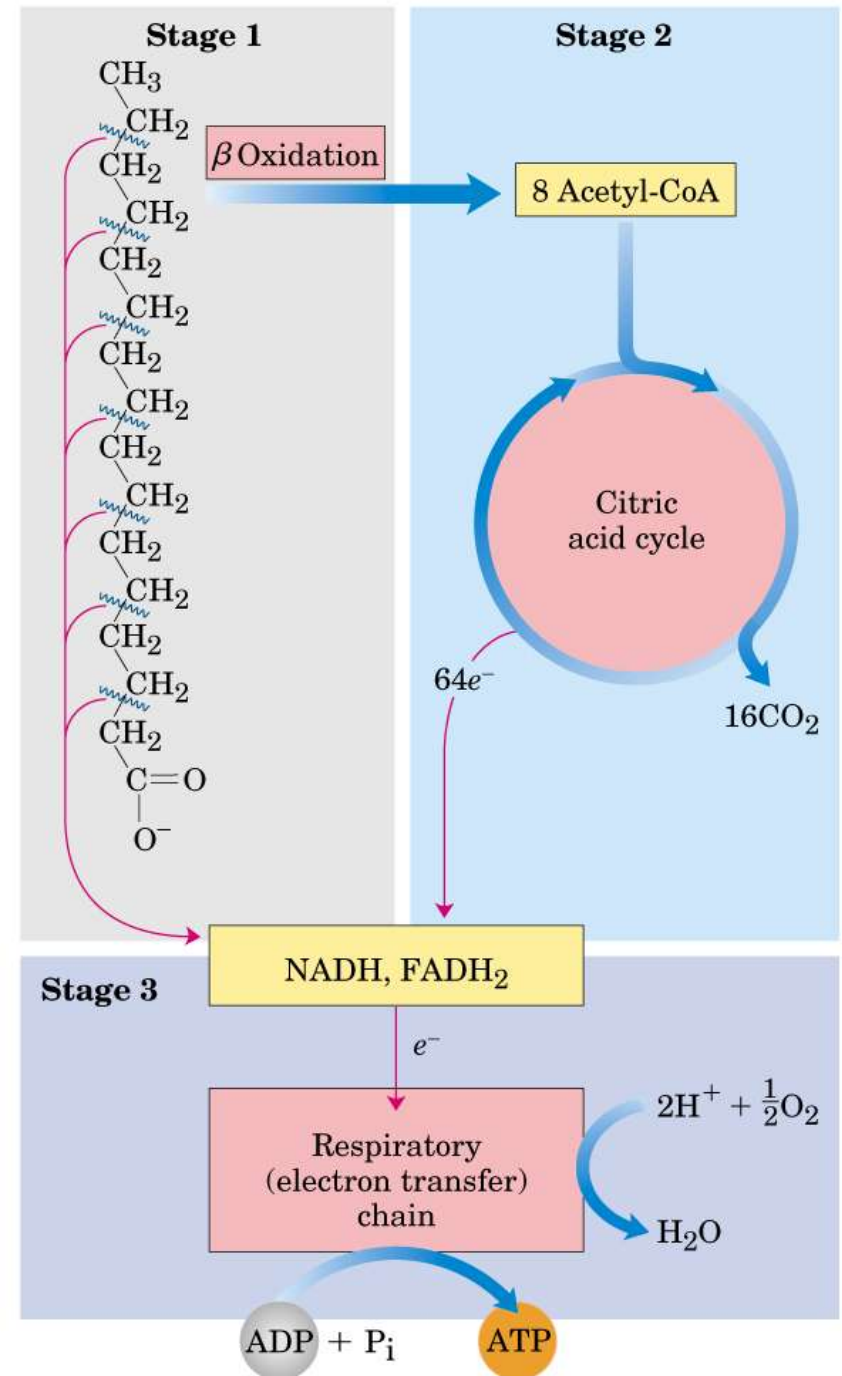


Carnitine

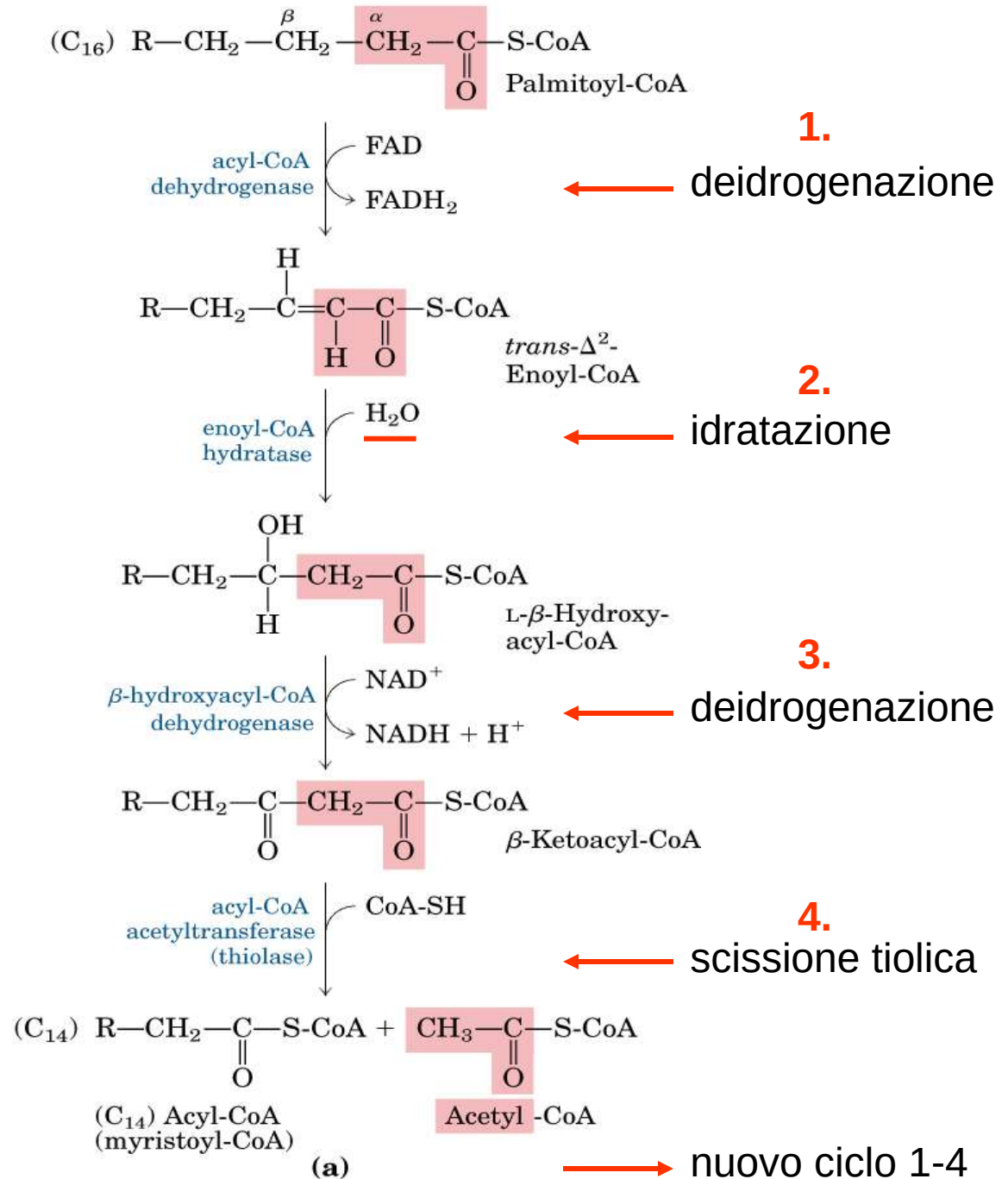
Trasporto attraverso la membrana interna dell'acil-carnitina



Fasi dell'ossidazione degli acidi grassi

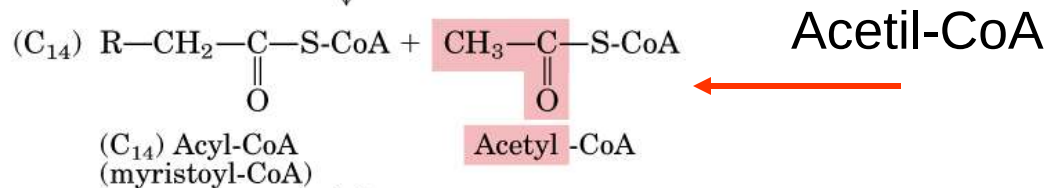
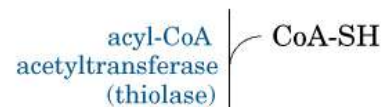
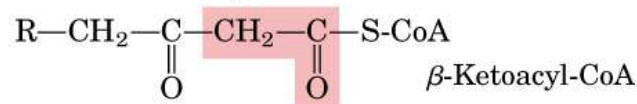
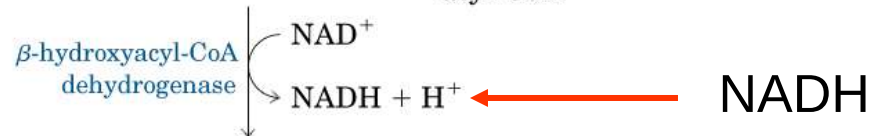
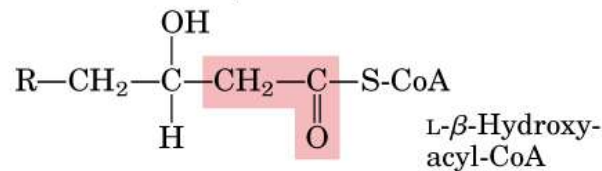
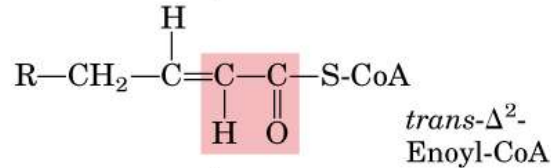
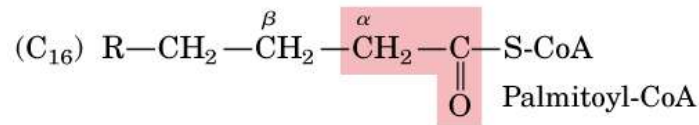


β-ossidazione dell'acil-CoA

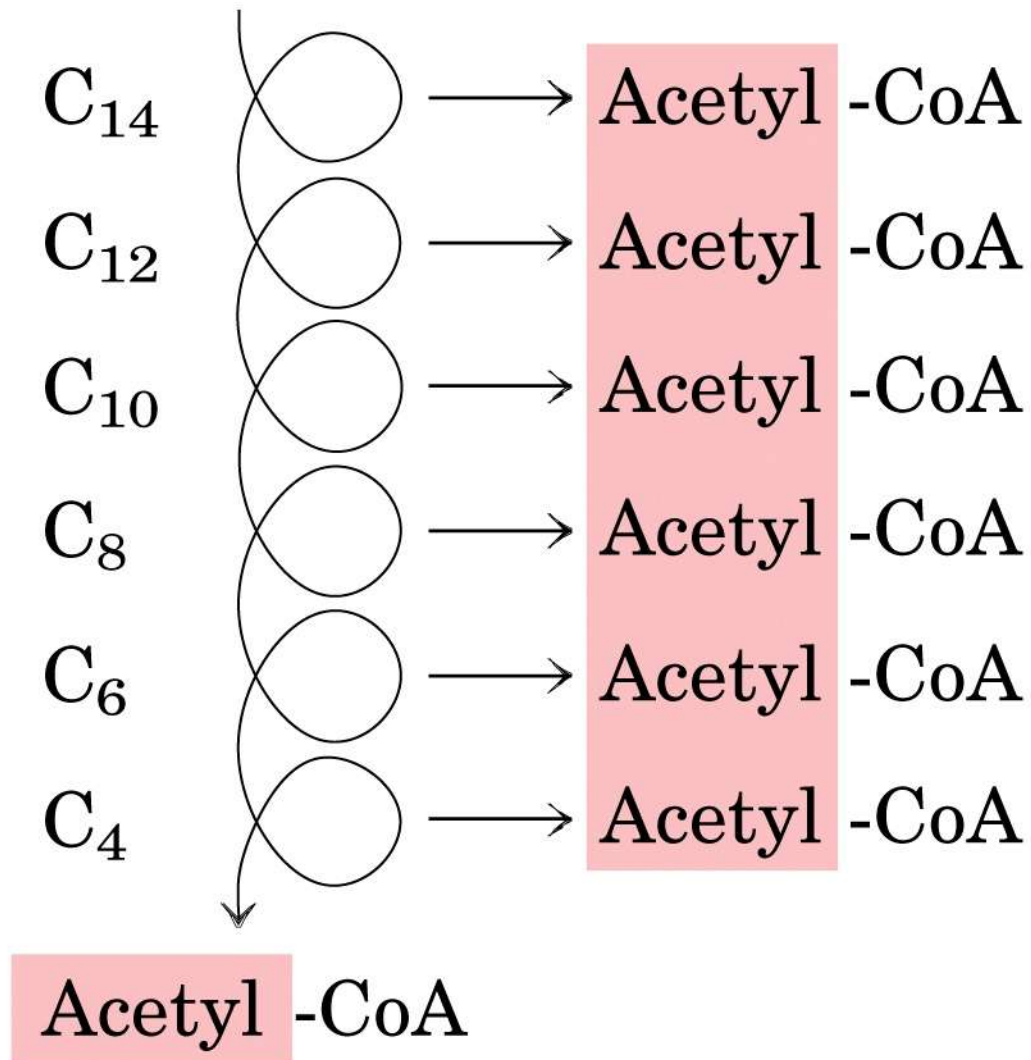


Prodotti della β -ossidazione dell'acil-CoA

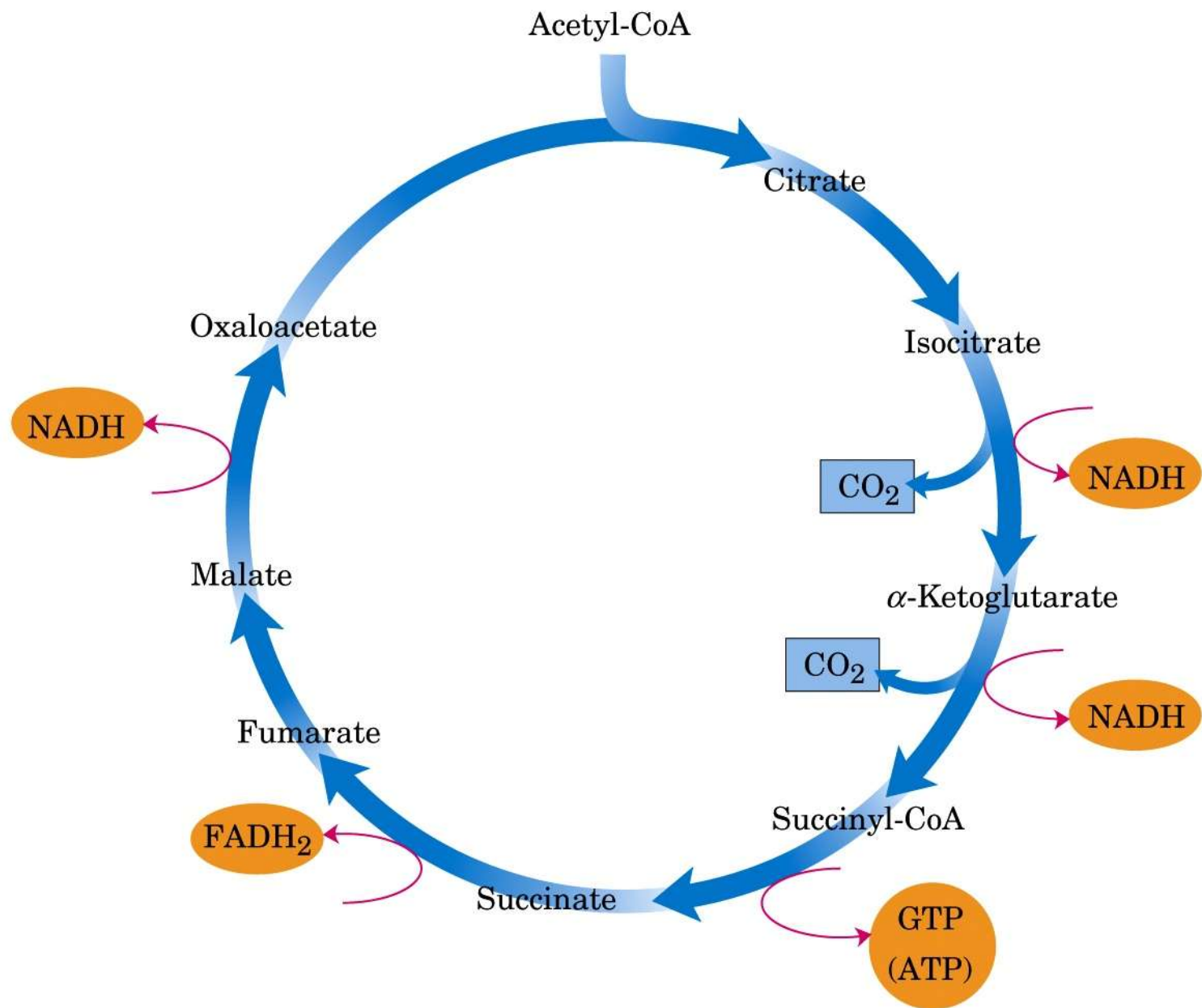
Acil-CoA n-2



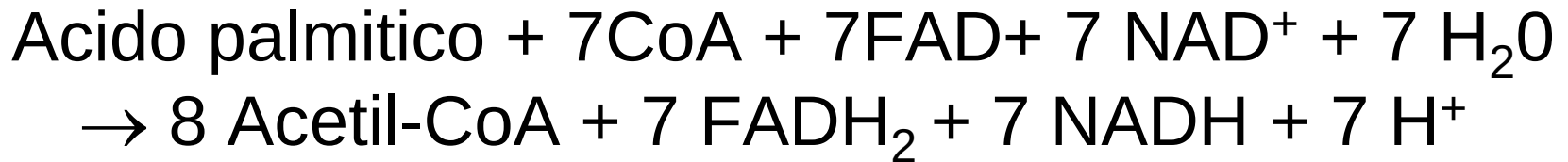
(C₁₄) Acyl-CoA
(myristoyl-CoA)



(b)



L'ossidazione degli acidi grassi è un processo altamente esoergonico

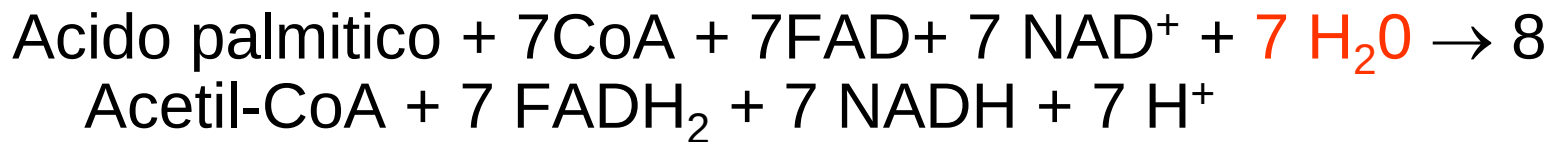


Tramite il ciclo dell'acido citrico, ciascun Acetil-CoA porta alla produzione di un altro FADH_2 , di tre NADH e un GTP

Totale 15FADH_2 , 31NADH , $8\text{GTP} = 129\text{ATP}$
(circa)

L'ossidazione degli acidi grassi porta anche alla produzione di acqua

Nell'ossidazione dell'acido palmitico si **consumano** 7 molecole di acqua (nella reazione 2. - idratazione)



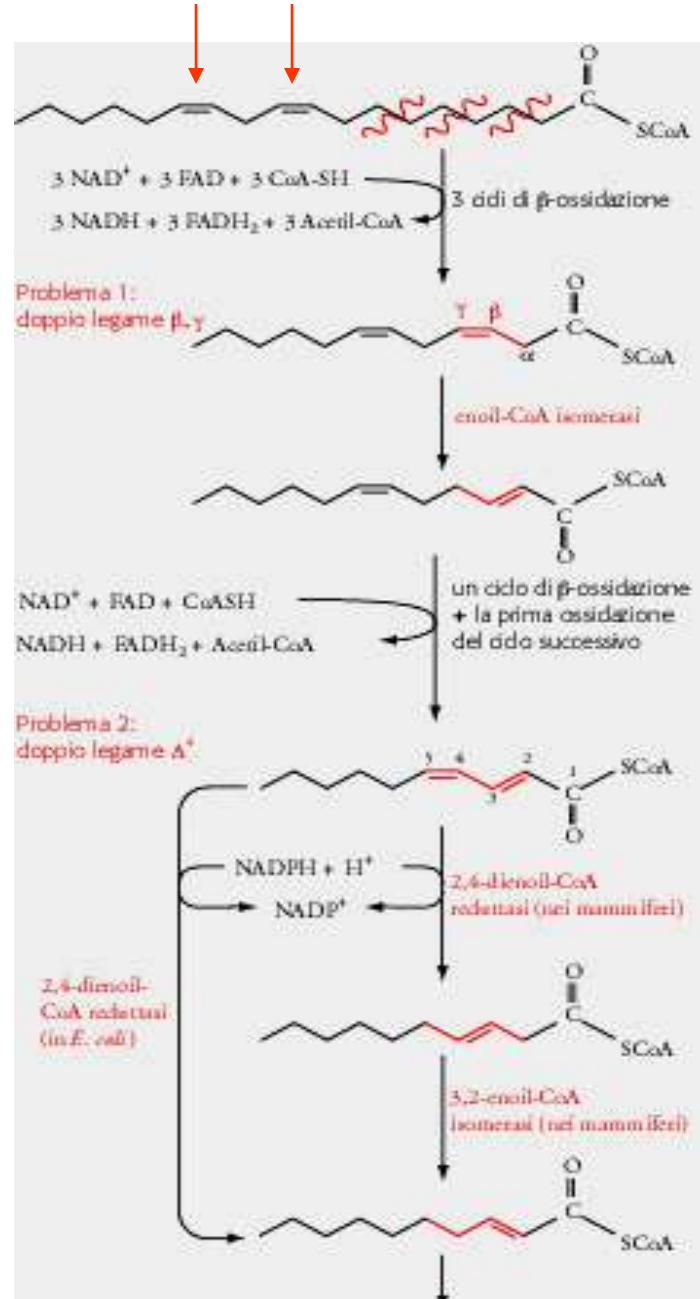
Altre molecole d'acqua vengono **utilizzate** per la sintesi di acido citrico da Acetil-CoA

Ma si **produce** una molecola di H_2O per ogni coppia di elettroni trasferita alla catena di trasporto mitocondriale

Ossidazione degli acidi grassi insaturi

Avendo configurazione *cis* non possono essere attaccati dalla enoil-CoA idratasi (reazione 2.)

→ Enzimi ausiliari



isomerasi

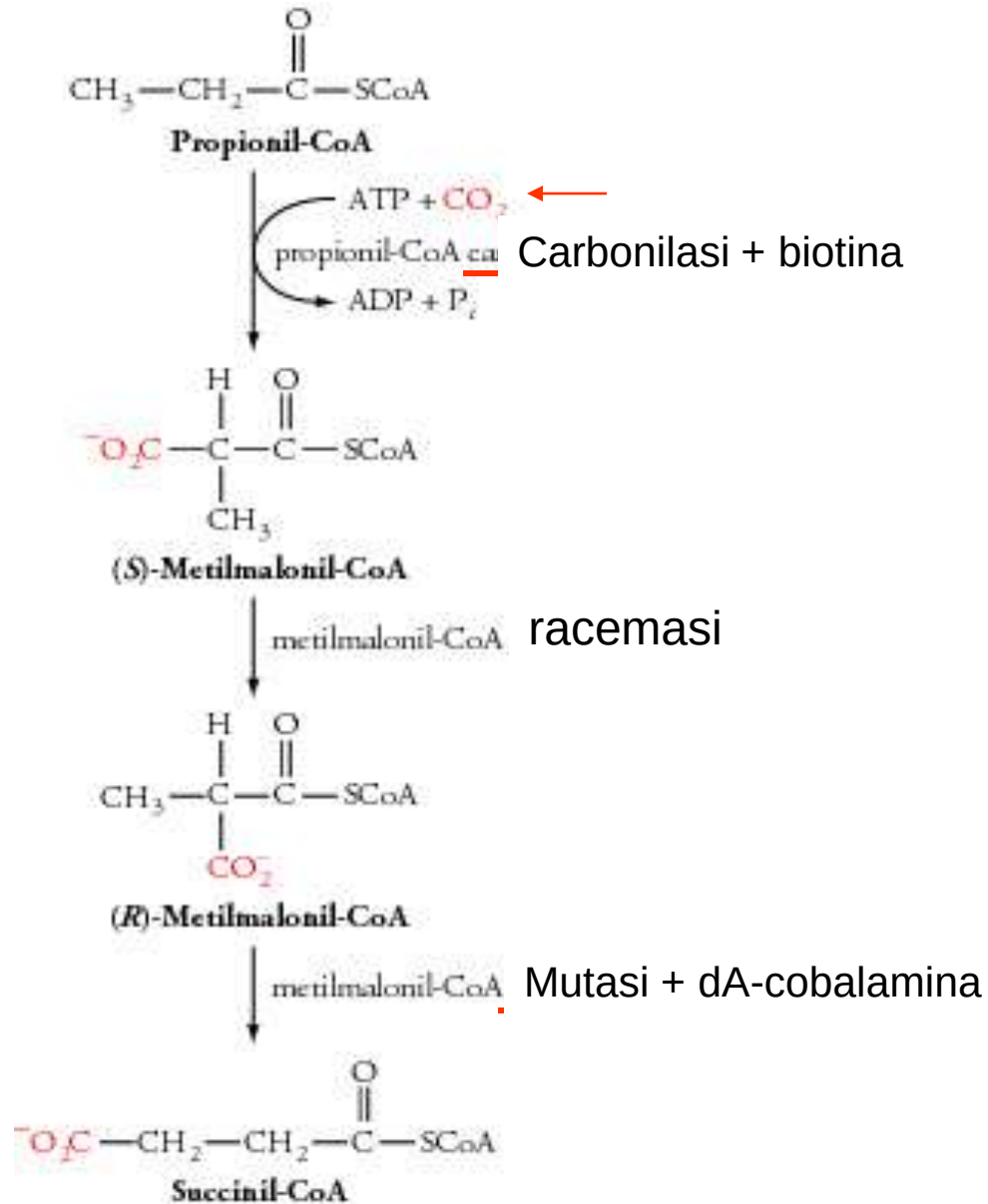
reduttasi

isomerasi

Continuazione della β -ossidazione

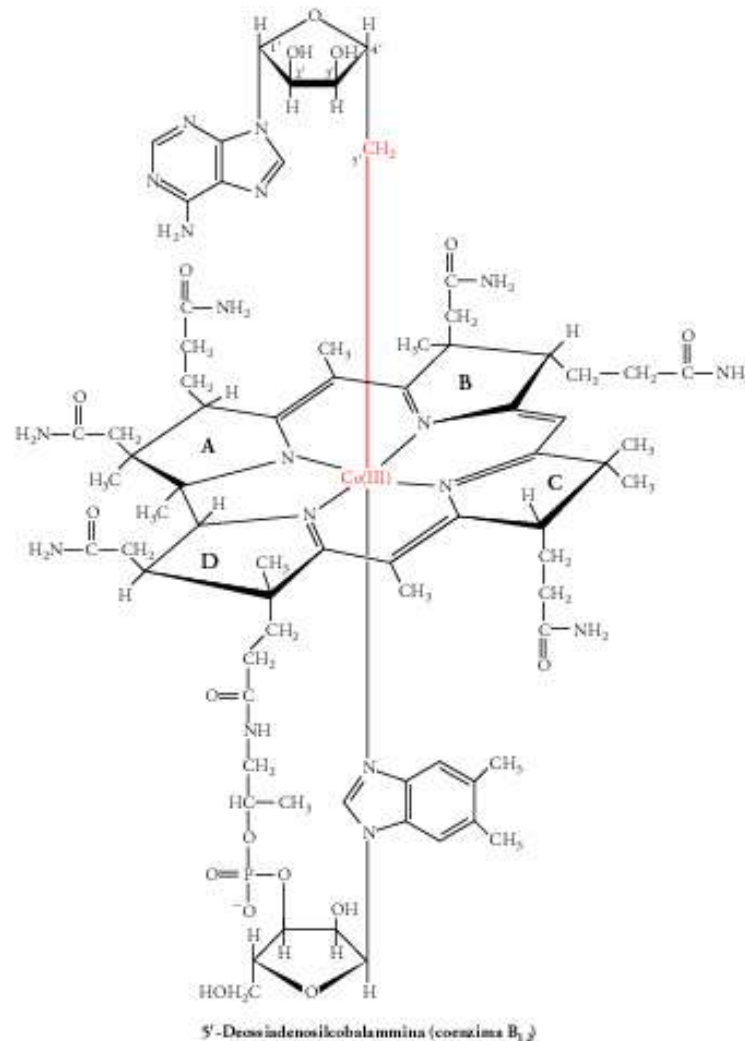
Ossidazione degli acidi grassi a catena dispari

Cicli di β -ossidazione $\rightarrow$
(3 atomi C)



Il succinil-CoA entra
nel ciclo di Krebs

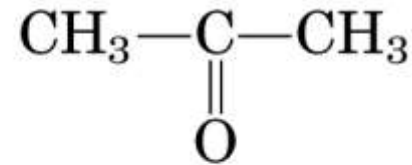
5'-deossiadenosil-cobalamina (un derivato della vitamina B12)



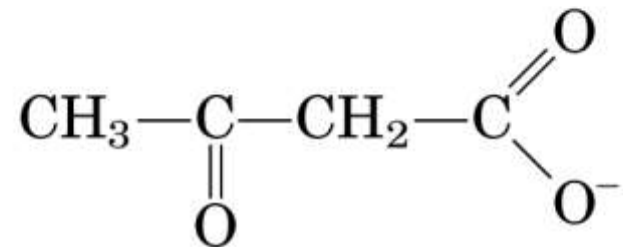
β -ossidazione nei perossisomi

- La beta ossidazione può avvenire anche nei perossisomi: Negli animali solo per acidi grassi a catena molto lunga ($C > 22$), nelle piante sempre.
- Ci sono alcune differenze:
 - A) Acil-CoA sintetasi/ossidasi: utilizza l'ossigeno come accettore di H^+ (non è prodotto $FADH_2$);
 - B) le attività dell'Enoil-CoA idratasi e Idrossiacil-CoA deidratasi sono presenti in un unico enzima;
 - C) La tiolasi perossisomale è inattiva con Acil-CoA $< 8C$

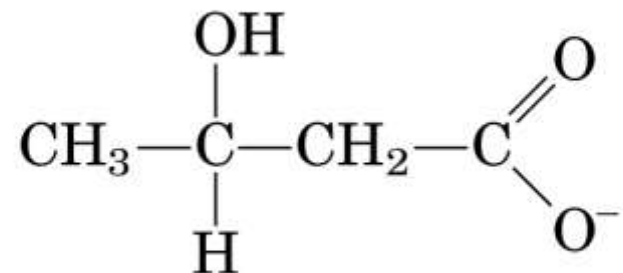
Quando l'Acetil CoA è molto abbondante e/o quando la concentrazione di ossalacetato è molto bassa, l'Acetil-CoA non può venire utilizzato nel ciclo di Krebs o per la biosintesi degli acidi grassi → vengono formati i **corpi chetonici**



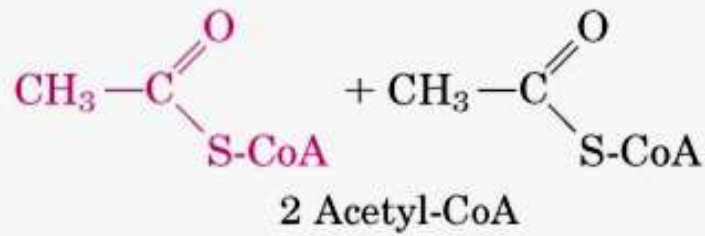
Acetone



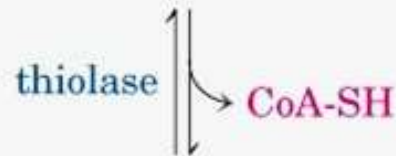
Acetoacetate



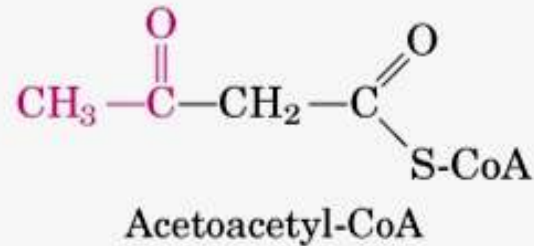
D-β-Hydroxybutyrate



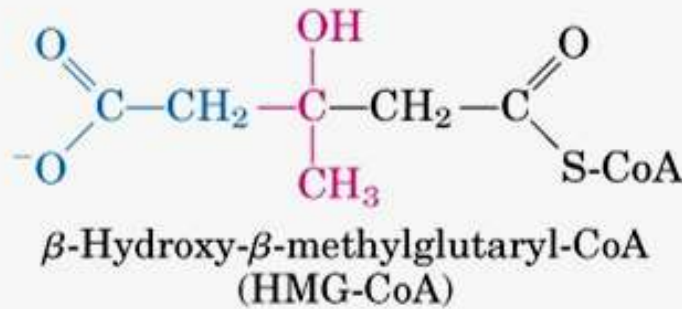
2 Acetil-CoA



1. tiolasi



2. HMG sintasi

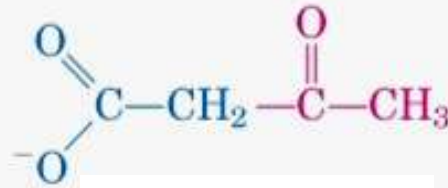


β -Hydroxy- β -methylglutaryl-CoA
(HMG-CoA)

HMG-CoA
lyase

Acetyl-CoA

3. HMG-CoA liasi



Acetoacetato

acetoacetate
decarboxylase

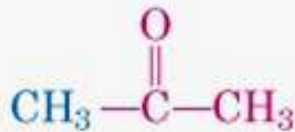
NADH
+ H⁺

D- β -hydroxybutyrate
dehydrogenase

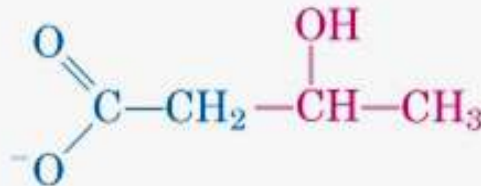
4a. decarbossilasi

CO₂

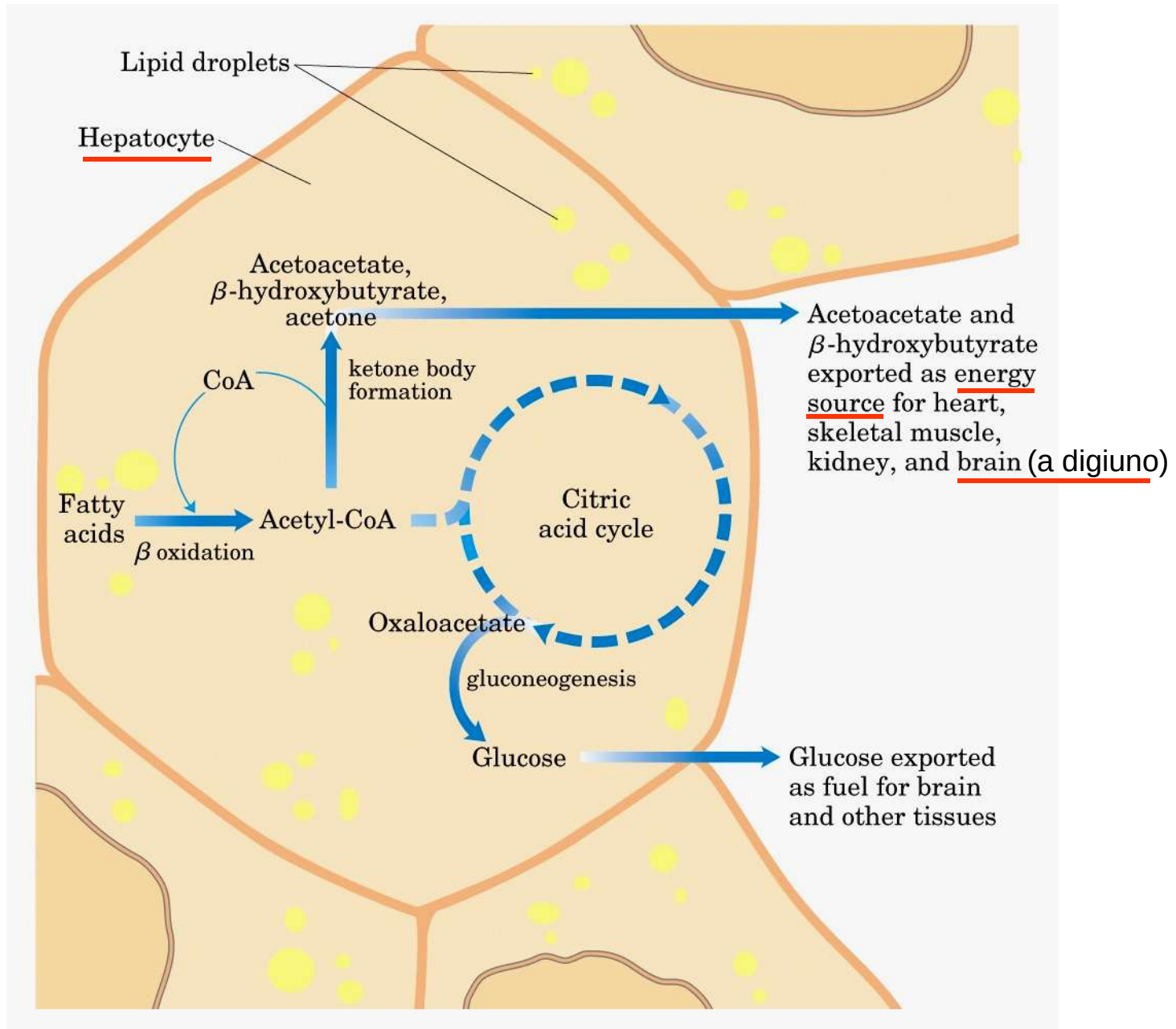
4b. deidrogenasi



Acetone



Idrossibutirrato



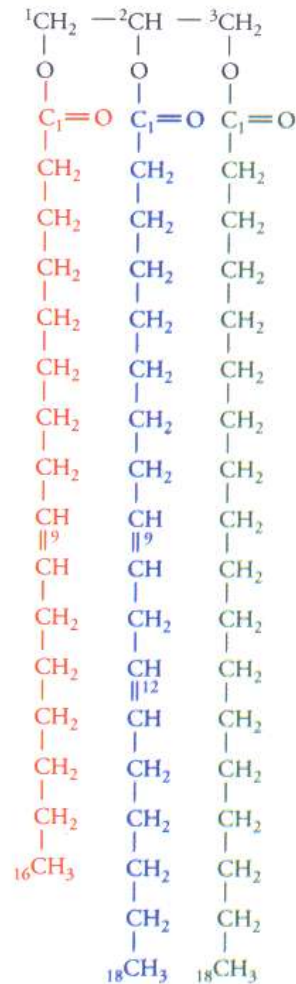
Nel **diabete**, non potendo utilizzare glucosio, l'organismo attiva la β -ossidazione aumentando la produzione di Acetil-CoA $\rightarrow$ produzione di corpi chetonici

table 17-2

**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

Quanti ATP si formano dall'ossidazione completa di questo triacilglicerolo? (assumete che il glicerolo fornisca 21 ATP)



1-palmitoleil-2-linoleil-
3-staeril-glicerolo

1-Palmitoleil-2-linoleil-
3-stearil-glicerolo