

Prima di essere ossidati

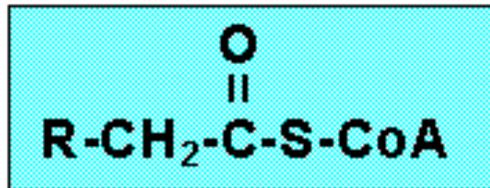
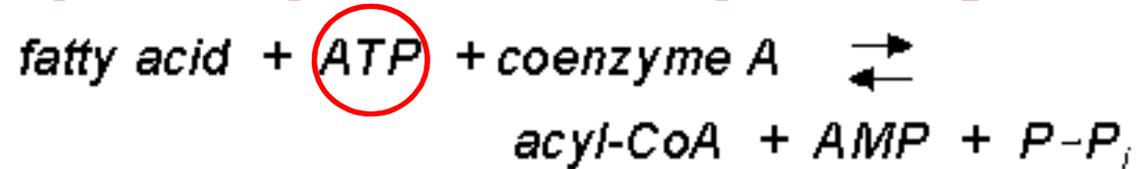
gli ACIDI GRASSI devono essere attivati

(cioè legati al CoA)

e poi entrare nel mitocondrio

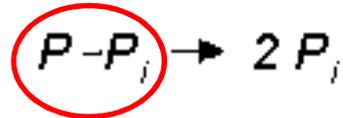
Activation of a Long-chain Fatty Acid

acyl-CoA synthetase or acyl-CoA ligase



$$\Delta G^{\circ} = -7 \text{ to } -8 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ for a thioester}$$

pyrophosphatase



L'enzima **acil CoA sintetasi (= acido grasso tiokinasi)** sta sulla membrana mitocondriale est.

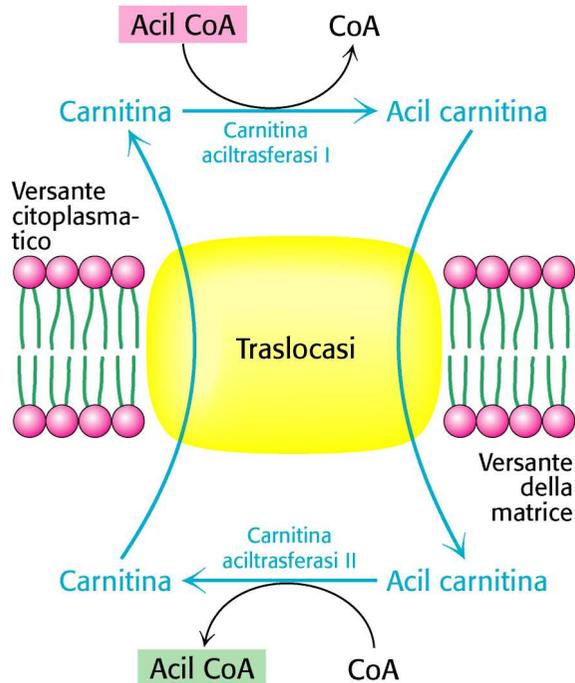
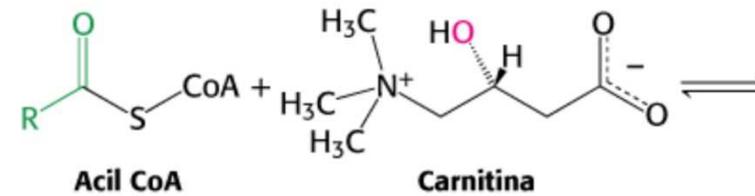
Accoppiata avviene una reazione catalizzata da una pirofosfatasi:

$\text{PP}_i \rightarrow 2 \text{P}_i$ (altamente esoergonica) che sposta l'equilibrio della reaz. globale della Acil CoA sintasi verso destra

(motivo ricorrente nelle reazioni biosintetiche)

Quindi vengono rotti 2 legami fosfoanidridici ad alta energia

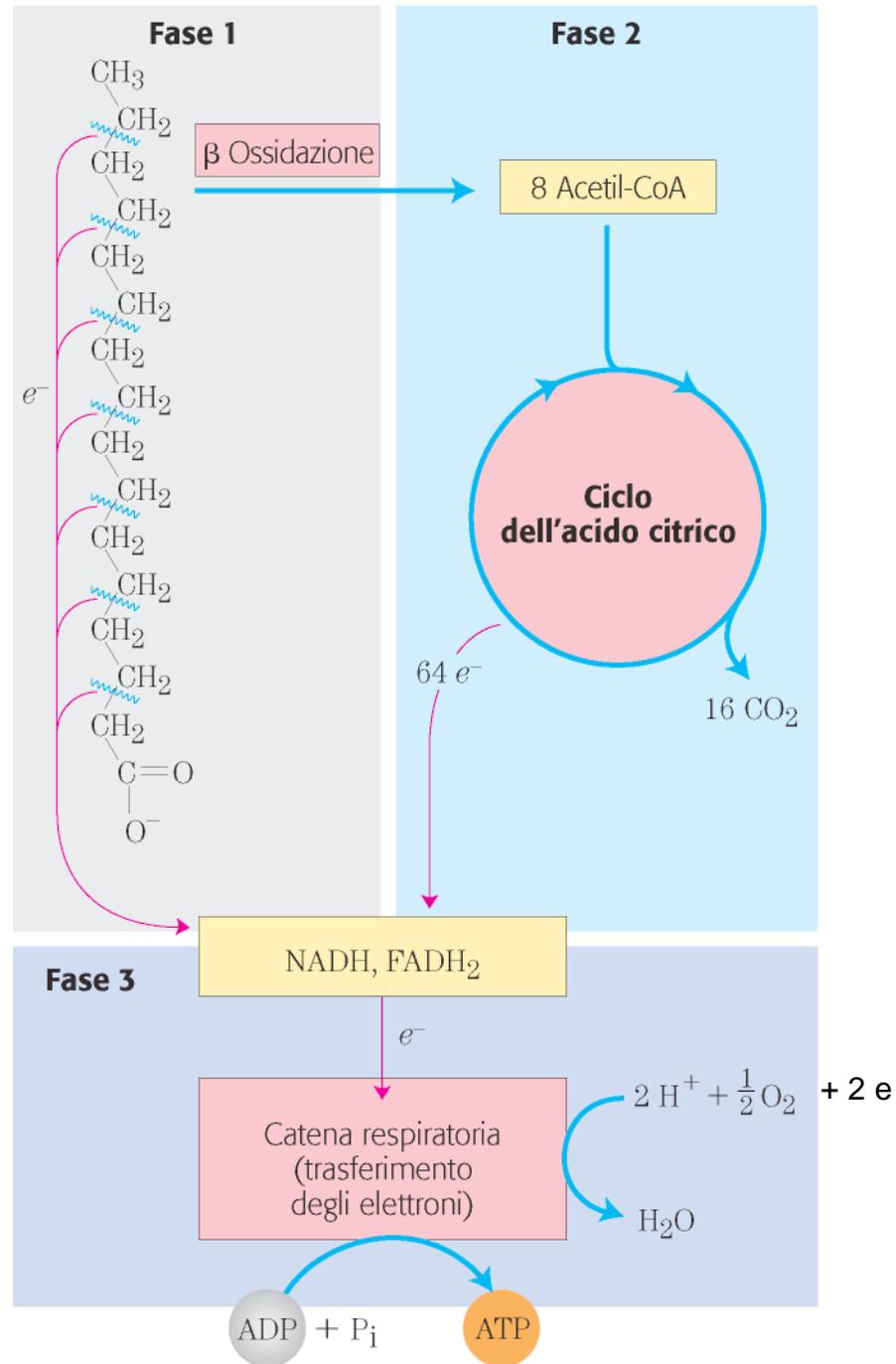
Gli ac. grassi con - di 12 C possono attraversare la m. mitoc. int. senza l'aiuto della carnitina. Gli altri:

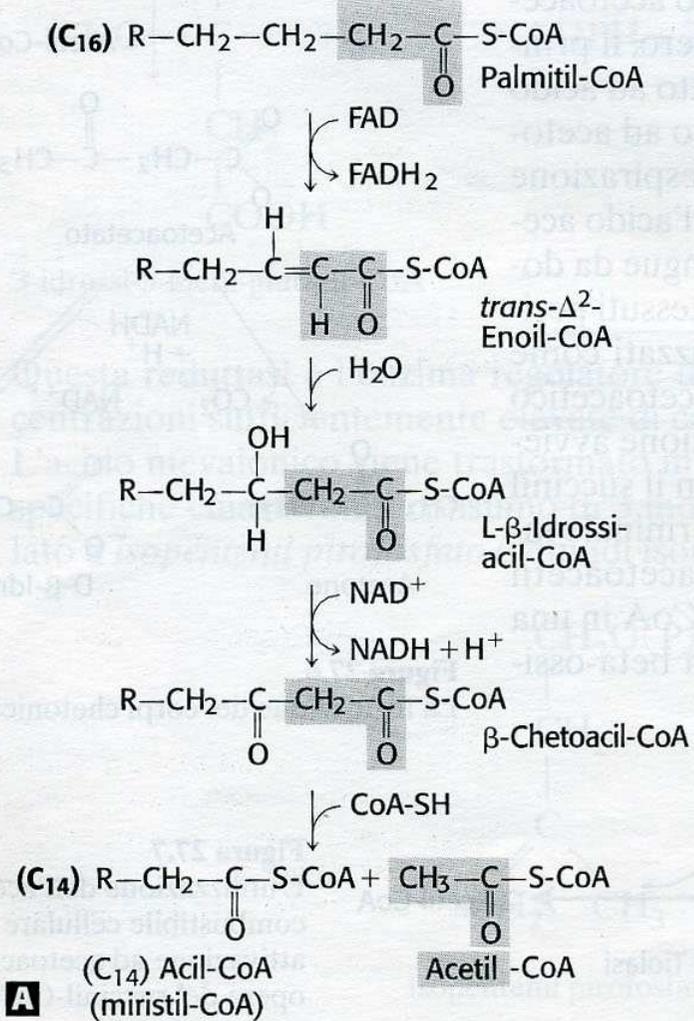


La **carnitina** è un aminoacido non proteico sintetizzato nel fegato e nel rene a partire da lys e met. Il 97% però di carnitina si trova nei muscoli scheletrici. Negli alimenti si trova soprattutto nella carne. Vi sono anche integratori contenenti carnitina

poi

β OSSIDAZIONE





beta-ossidazione dato a questa via metabolica e giustificato dal fatto che le due reazioni ossidative di ogni ciclo si verificano a carico dell'atomo di carbonio in posizione beta (il terzo dall'estremità carbossilica).

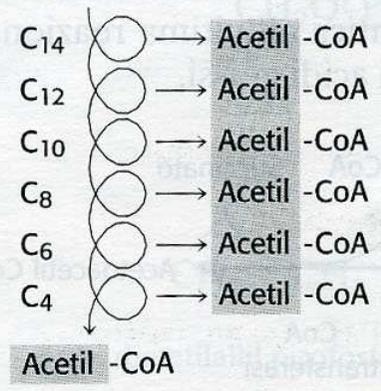


Figura 27.5
 Rappresentazione schematica delle reazioni della spirale della beta-ossidazione degli acidi grassi.

β ossidazione acidi grassi

(n° pari atomi C)

rendimento in ATP

Per ogni ciclo di beta- ossidazione (4 reazioni):

1 Acetil CoA

1 FADH₂

1 NADH

Per ogni acetile che entra nel ciclo dell'acido citrico

3 NADH x 2,5 ATP = 7,5 ATP

1 FADH₂ x 1,5 ATP = 1,5 ATP

1 GTP (ATP) = 1 ATP

Totale = 10 ATP

Esempio: Acido palmitico (satturo, **16 atomi C**)

7 cicli di β ossidazione

-8 acetil CoA (x 10 ATP) → 80 ATP

- 7 FADH₂ (x 1,5 ATP) → 10,5 ATP

- 7 NADH (x 2,5 ATP) → 17,5 ATP

108 ATP

-2 ATP (utilizzati per attivare l' acido grasso)

totale 106 ATP

Contro circa 30 ATP

prodotti dalla respirazione

partendo da 1 glucosio

Degradazione acidi grassi

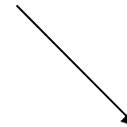
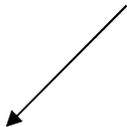
(n° dispari atomi di carbonio)

Beta ossidazione

Propionil CoA

Acetil CoA

intermedio ciclo di Krebs



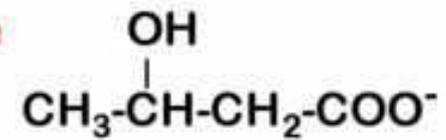
Corpi chetonici

- I corpi chetonici vengono sintetizzati nei mitocondri del fegato a partire da acetil-CoA prodotto dalla β -ossidazione degli acidi grassi.

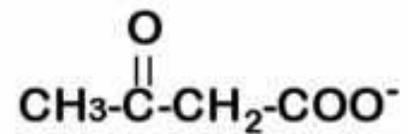
Ketone bodies

Produced from excess acetylCoA

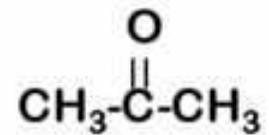
β -hydroxybutyrate

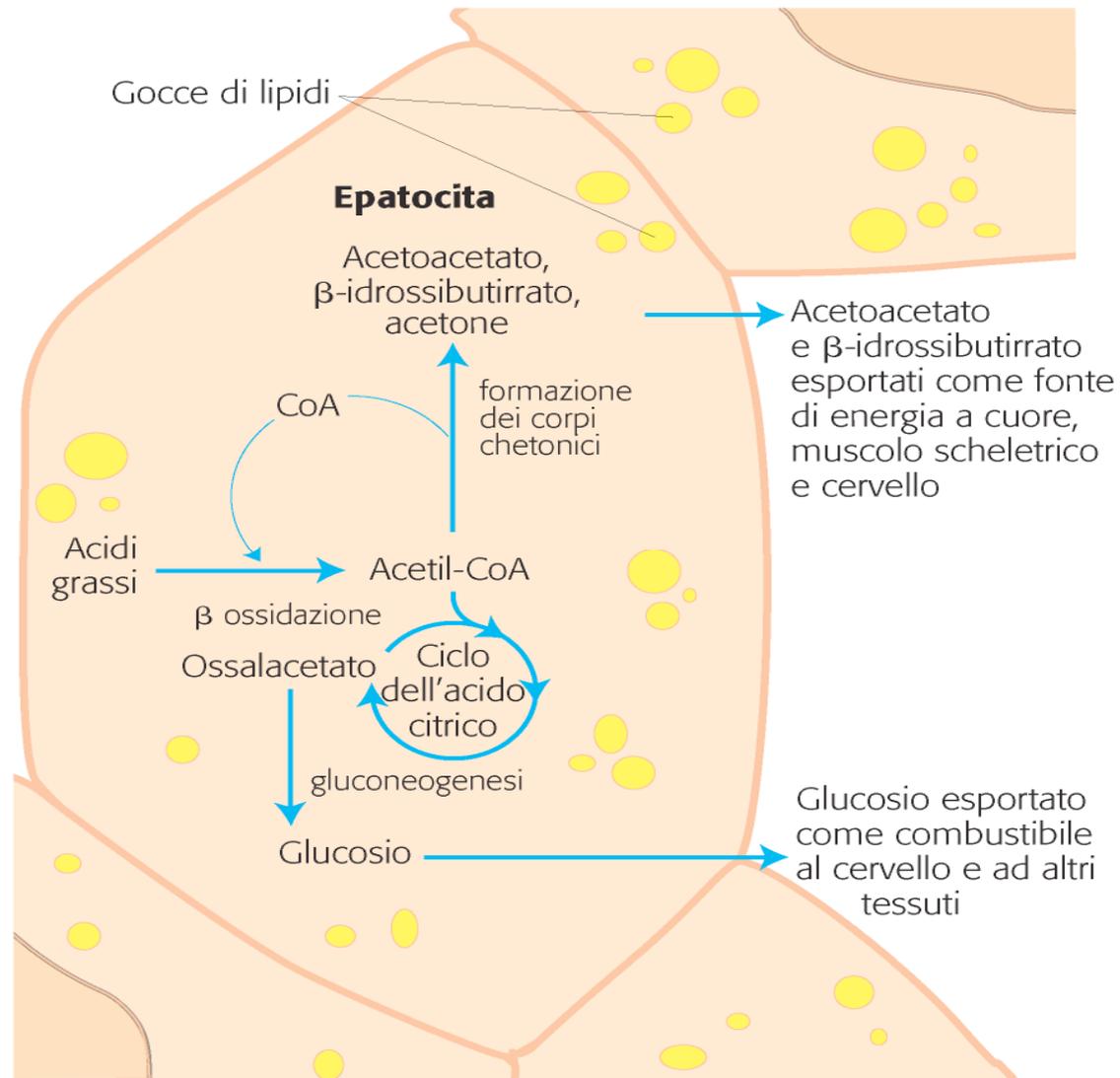


acetoacetate



acetone





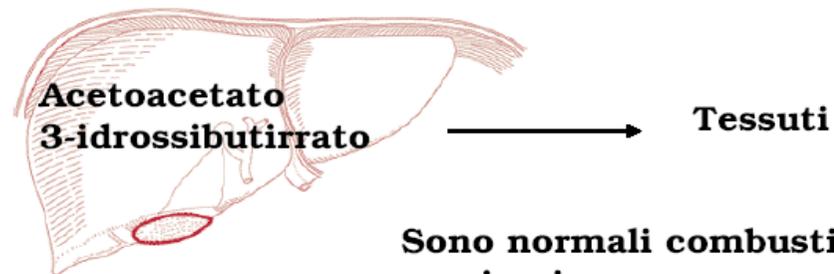
I CORPI CHETONICI

Condizioni per cui l'acetylCoA non entra in Krebs:

- digiuno prolungato**
- diabete**
- stati febbrili**



corpi chetonici: acetoacetato, 3-idrossibutirrato, acetone Quest'ultimo è eliminato col respiro e con l'urina



Sono normali combustibili della respirazione per muscolo cardiaco e corteccia surrenale. Durante il digiuno sono usati dal cervello.

Un'eccessiva presenza di corpi chetonici in circolo porta ad acidosi

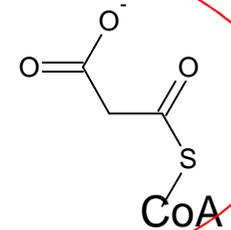
Biosintesi degli acidi grassi

1. La sintesi ha luogo nel **citoplasma** (la degradazione nella matrice mitocondriale).
2. Utilizza **acetil CoA** come precursore.
3. Il riducente nella sintesi è il **NADPH** (gli ossidanti nella degradazione sono il NAD^+ e il FAD).
5. Enzima: **acido grasso sintetasi**.
6. La sintesi è particolarmente attiva nel:
 - fegato
 - tessuto adiposo
 - ghiandola mammaria

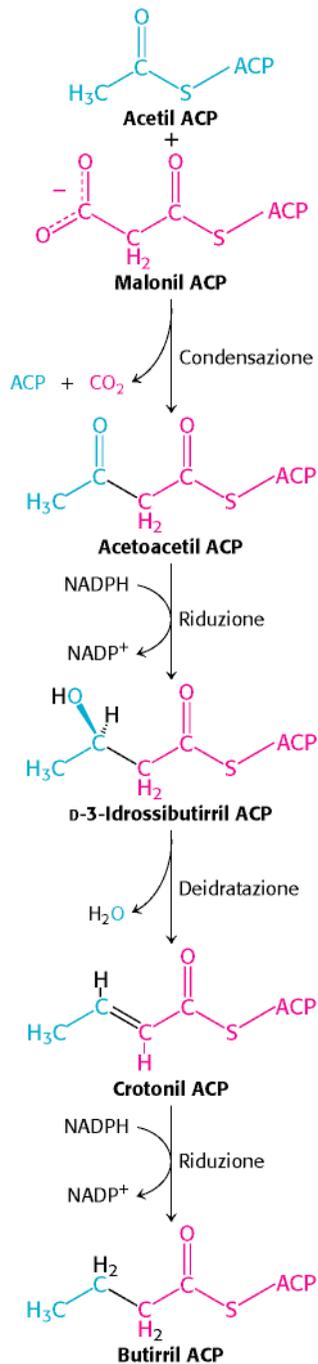
La biosintesi degli acidi grassi saturi fino a 16 C negli animali e nel lievito avviene nel citosol, è una **biosintesi riduttiva** che utilizza il **NADPH** come cofattore riducente, che nel citosol si trova in un rapporto di circa 75 sul NADP, quindi alto rispetto al NADH il cui rapporto sul NAD è invece 8×10^{-4} .

Il NADPH necessario proviene dalla via del pentoso fosfato.

I substrati iniziali della biosintesi sono **acetilCoA** e **malonilCoA**



All'acido grasso in allungamento vengono poi aggiunte, una alla volta, altre molecole di malonilCoA, l'allungamento però è di 2 C alla volta x cui a ogni ciclo viene liberata CO_2



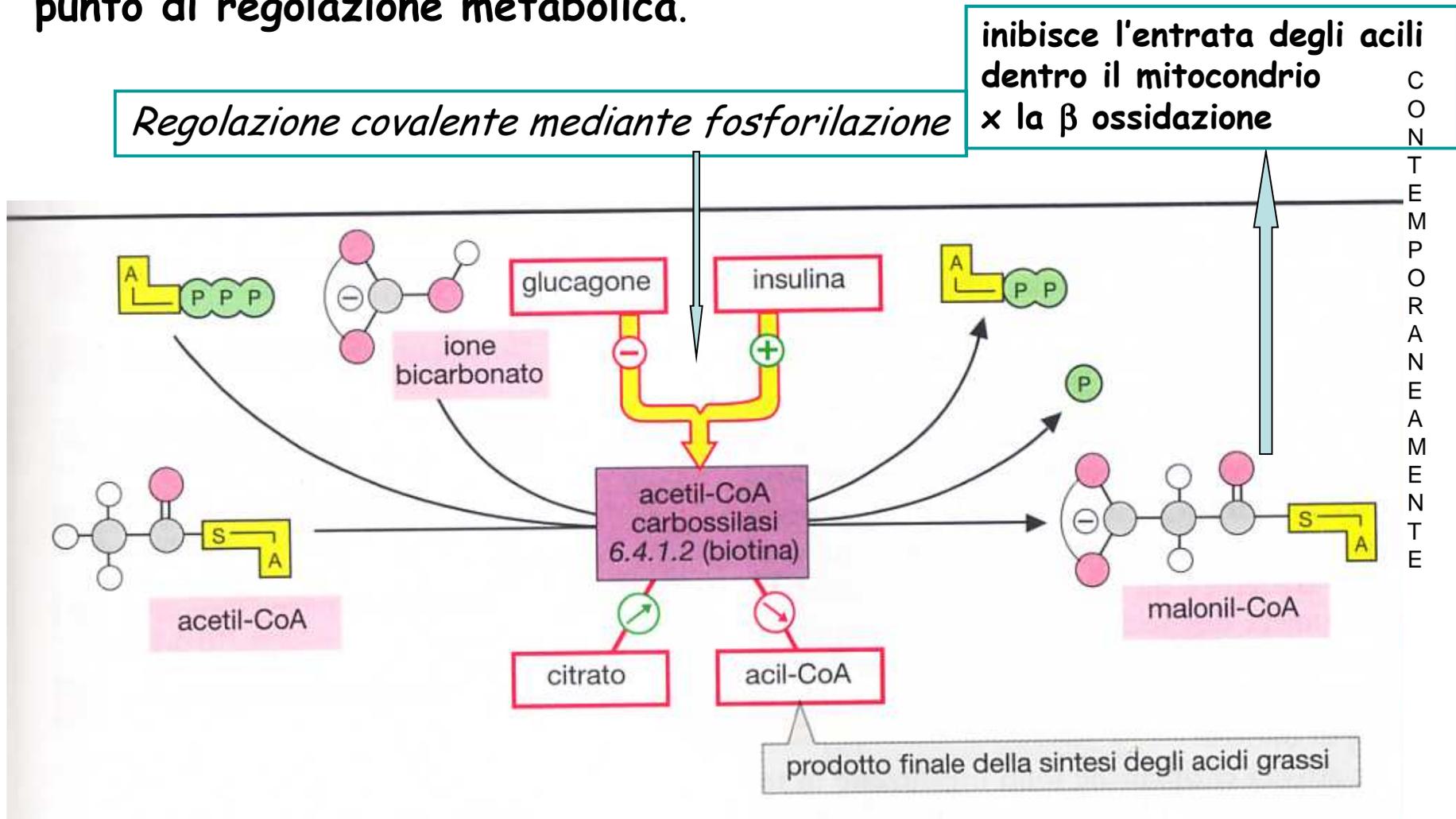
Il **C metilenico del malonile**, trovandosi tra un carbonile e un carbossile, può essere un **buon nucleofilo** che attacca il **C=O** dell'acetile nella fase di condensazione.

La decarbossilazione del malonile facilita la condensazione.

Per la sintesi di un palmitato (acido grasso saturo a 16C) occorrono quindi

1 Acetil CoA, 7 malonil CoA, 14 NADPH e oltre al palmitato si producono 7 CO₂, 8 CoA e 14 NADP, non tenendo conto della stechiometria degli H⁺ e delle molecole d'acqua che si producono.

Il malonilCoA è prodotto a partire da acetilCoA e bicarbonato nella reazione catalizzata dall'**Acetil-CoA carbossilasi**, reazione in cui è necessario ATP x l'attivazione del bicarbonato e **reazione che limita la velocità della sintesi degli acidi grassi**. L'enzima è infatti un **importante punto di regolazione metabolica**.



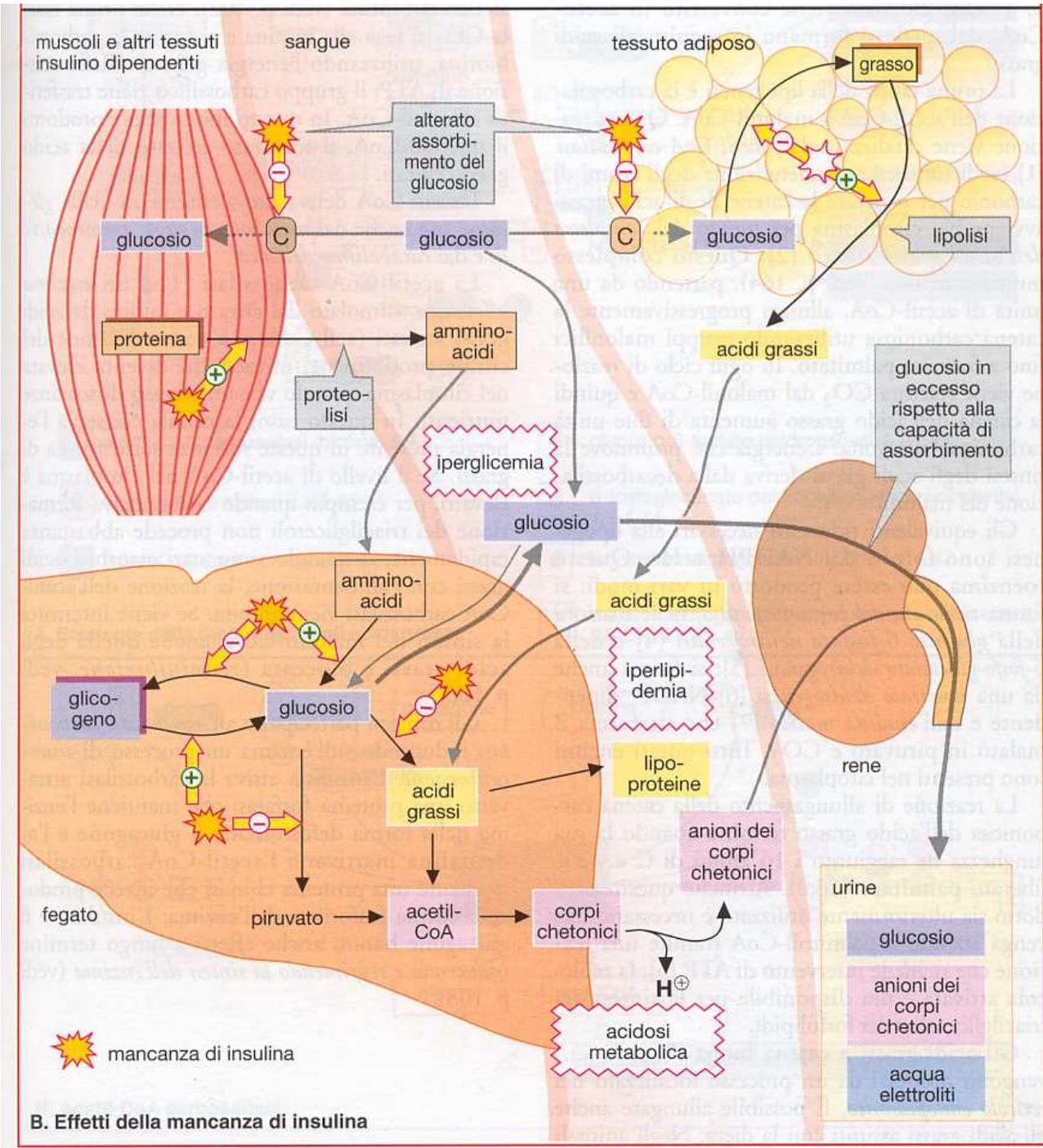
La membr. mitocondriale int. è impermeabile all'AcetilCoA, sicchè **l'Acetil CoA**, per uscire dal mitocondrio e poter essere substrato della *biosintesi degli acidi grassi e del colesterolo*, prima condensa con l'ossalacetato a formare il citrato nella 1° reaz. del ciclo di Krebs, poi attraverso un suo trasportatore viene portato nel citosol, dove la citrato liasi lo scinde consumando ATP e CoA a dare nuovamente **Acetil CoA** e ossalacetato.

Quando c'è **molto glucosio** avviene

- sia la sintesi degli acidi grassi

- che la sintesi del colesterolo, **sempre a**

partire da AcetilCoA



B. Effetti della mancanza di insulina