

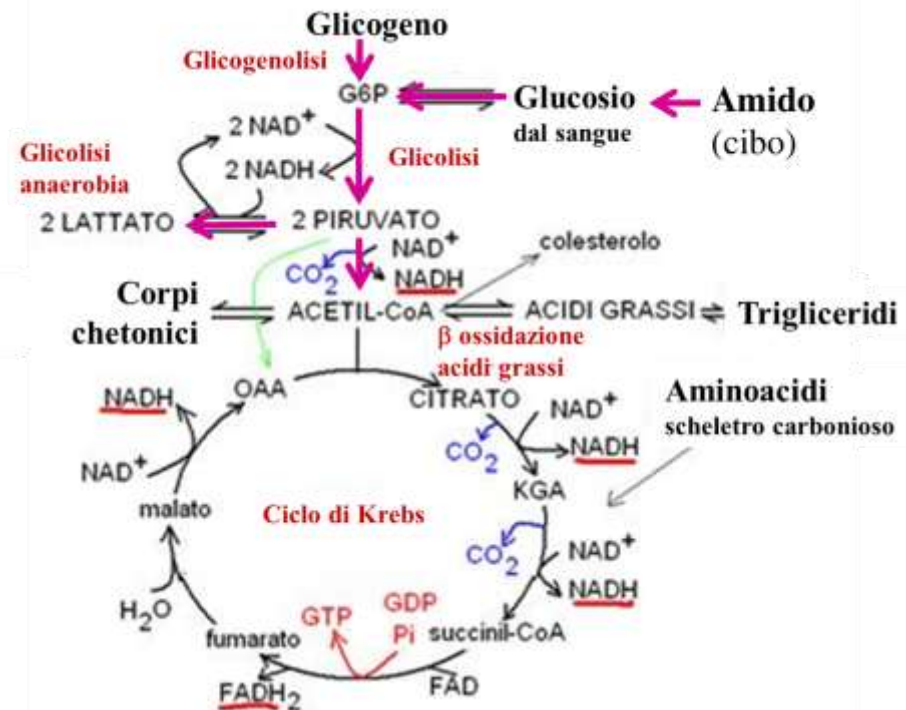
David L. Nelson Michael M. Cox

# Introduzione alla biochimica di Lehninger

Sesta edizione italiana a cura di Edon Melloni

BIOCHIMICA ZANICHELLI

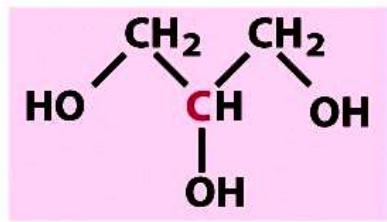
## Il catabolismo degli acidi grassi



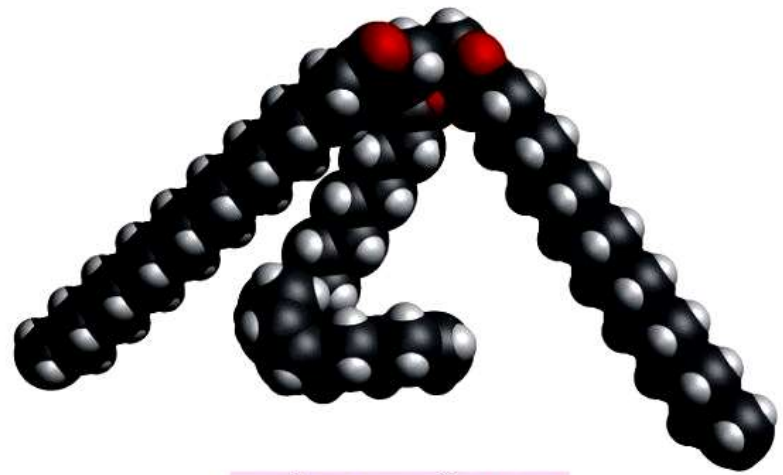
# Organizzazione della lezione....

- ✓ Assorbimento dei lipidi della dieta
- ✓ Lipolisi
- ✓ Beta-ossidazione
- ✓ Formazione dei corpi chetonici



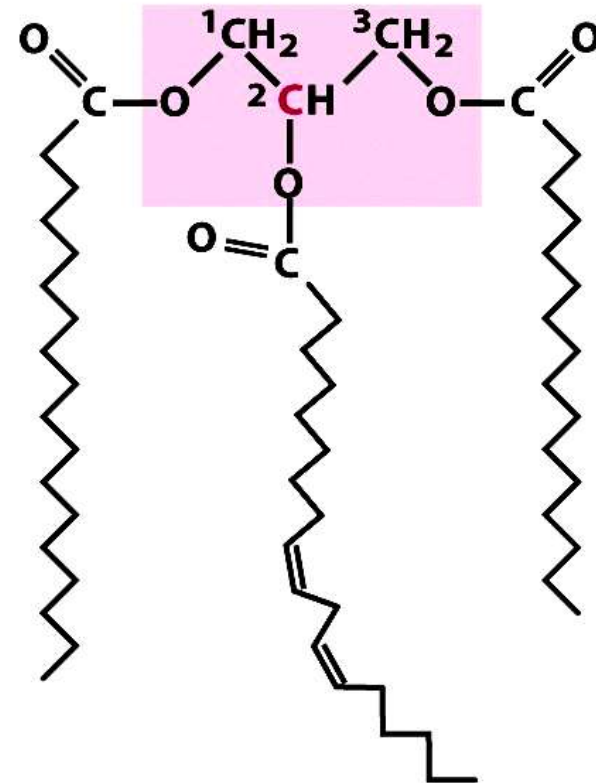


Glycerol



## Glicerolo e triacilglicerolo misto:

**3 diversi acidi grassi attaccati alla molecola di glicerolo.**



**1-Stearoyl, 2-linoleoyl, 3-palmitoyl glycerol,  
a mixed triacylglycerol**



**I Trigliceridi sono:**

- **insolubili in acqua** (**non alterano l'equilibrio osmotico** della cellula e sono molto compatti nelle gocce lipidiche di riserva che, diversamente dai carboidrati, **sono prive d'acqua d'idratazione**)
- **chimicamente inerti**
- **altamente ridotti**
- **forniscono il 40% del fabbisogno energetico giornaliero**  
(soprattutto per **fegato, cuore, muscolo scheletrico a riposo**)

L'ossidazione di un grammo di grassi sviluppa 9 Kcal, più del doppio rispetto alla stessa quantità di carboidrati e proteine.



# lipidi della dieta



La digestione e l'assorbimento dei lipidi alimentari avviene nell'intestino tenue e gli acidi grassi vengono poi consegnati ai muscoli, fegato e tessuto adiposo



## MCT - acidi grassi a catena corta

I trigliceridi contenenti acidi grassi a catena corta con un **numero di atomi di carbonio da 6 a 12** (MCT, medium chain triglycerides) hanno un assorbimento diverso da quelli contenenti acidi grassi a catena lunga.

Gli MCT vengono idrolizzati dalla **lipasi pancreatica** e assorbiti a livello intestinale per essere immessi nel flusso sanguigno (i **vasi mesenterici** prima e vena porta poi) e arrivare direttamente al **fegato**



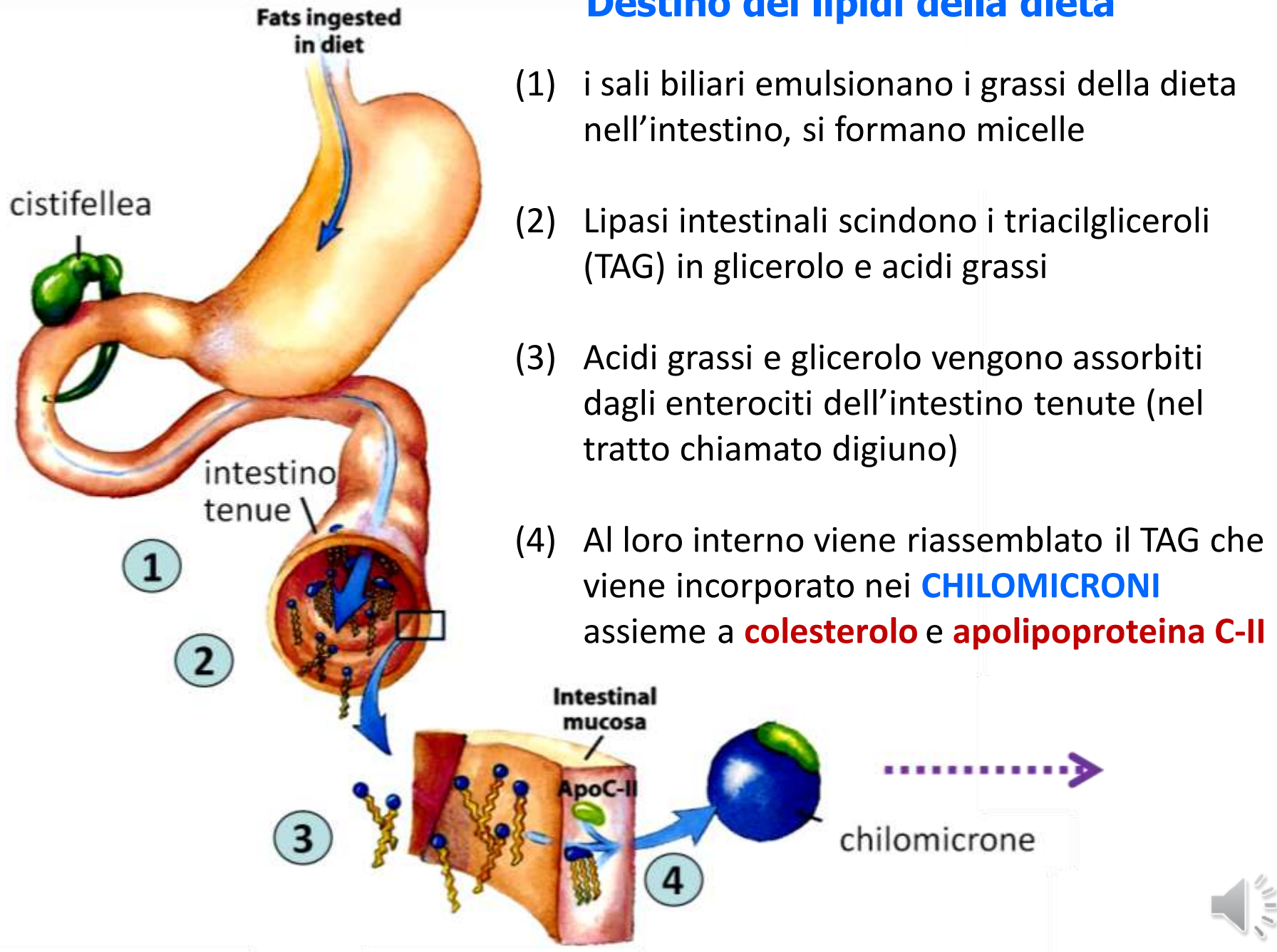
# Acidi grassi più lunghi di 12 atomi di carbonio

I trigliceridi con acidi grassi più lunghi di 12 C, a differenza di quanto fanno i carboidrati e gli amminoacidi, non passano nei vasi sanguigni, ma **vengono assorbiti dai vasi linfatici**; la linfa assume un aspetto lattiginoso e viene chiamata chilo (x la presenza dei chilomicroni).

Il chilo viene **riversato nella vena succlavia** avviando i chilomicroni verso il fegato



## Destino dei lipidi della dieta



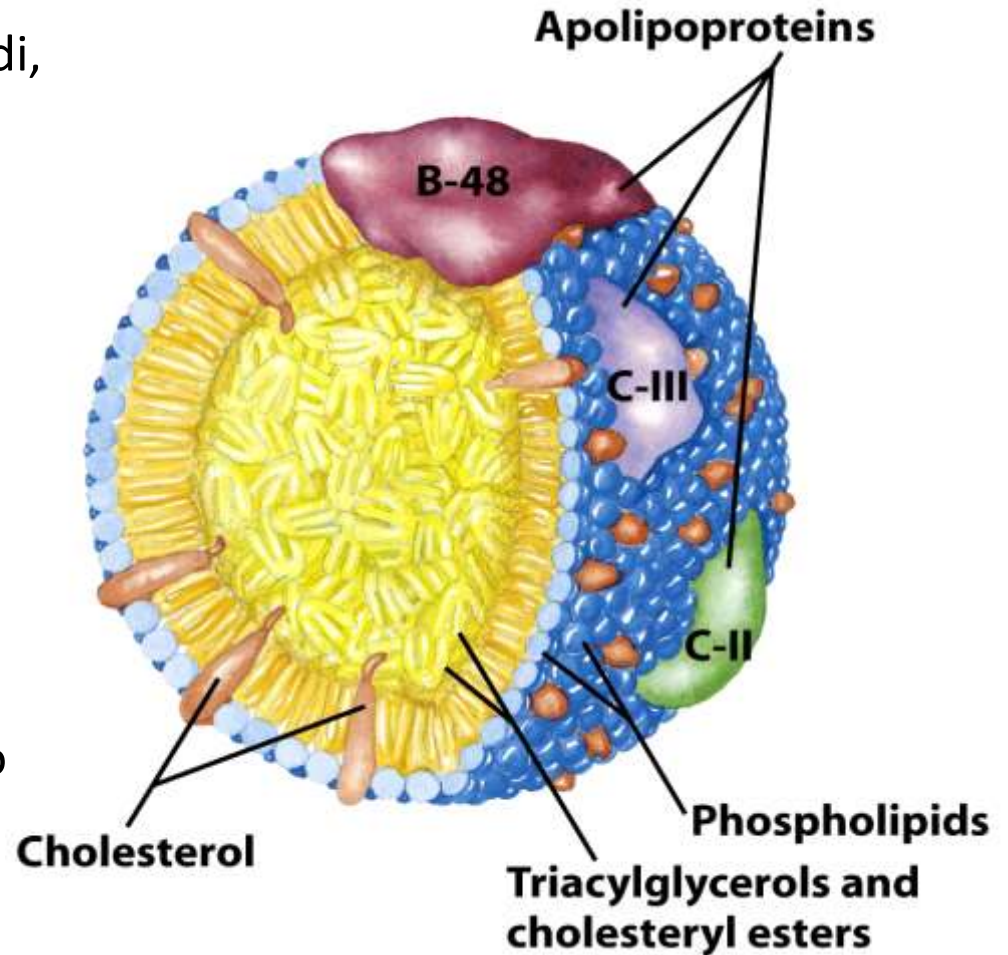
# Struttura molecolare di un chilomicrone.

La superficie è uno strato di fosfolipidi, con la testa rivolta verso la fase acquosa.

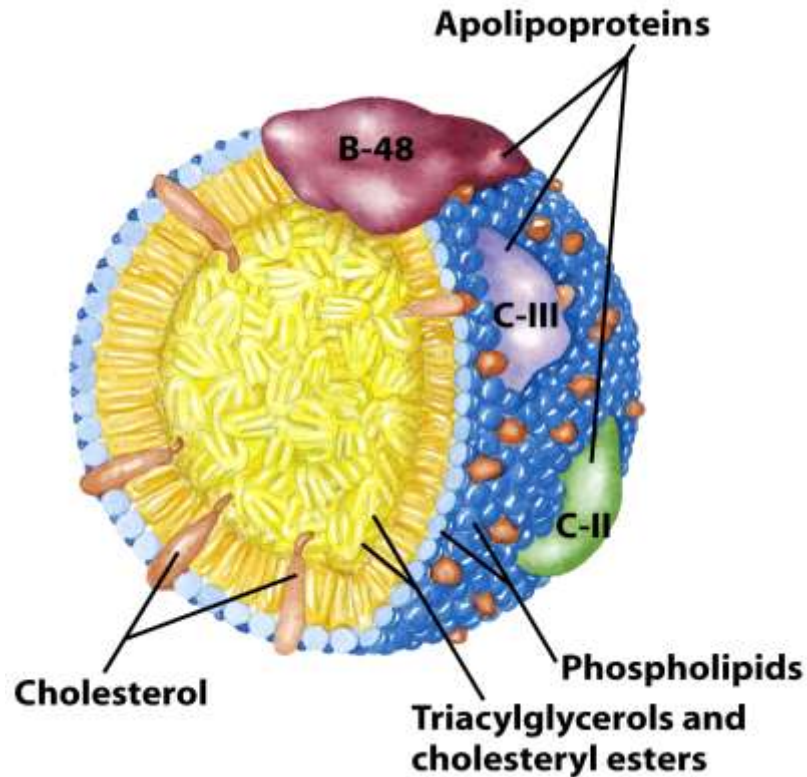
I triacilgliceroli sono sequestrati all'interno (giallo) e rappresentano oltre l'80% della massa.

Diverse apolipoproteine sporgono dalla superficie (B-48, C-III, C-II) e agiscono come segnali per la captazione tissutale e il metabolismo del contenuto dei chilomicroni.

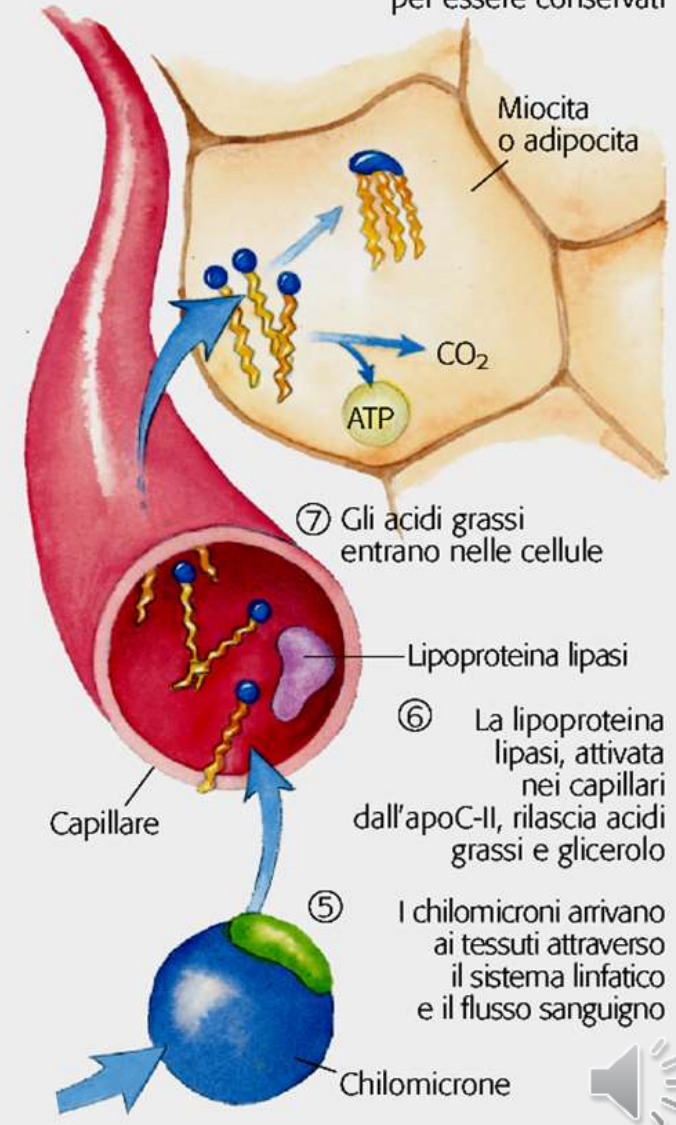
Il diametro dei chilomicroni varia da 100-500 nm.



## Destino dei lipidi della dieta.



⑧ Gli acidi grassi vengono ossidati per ricavare energia o riesterificati per essere conservati



# **lipidi dei depositi**

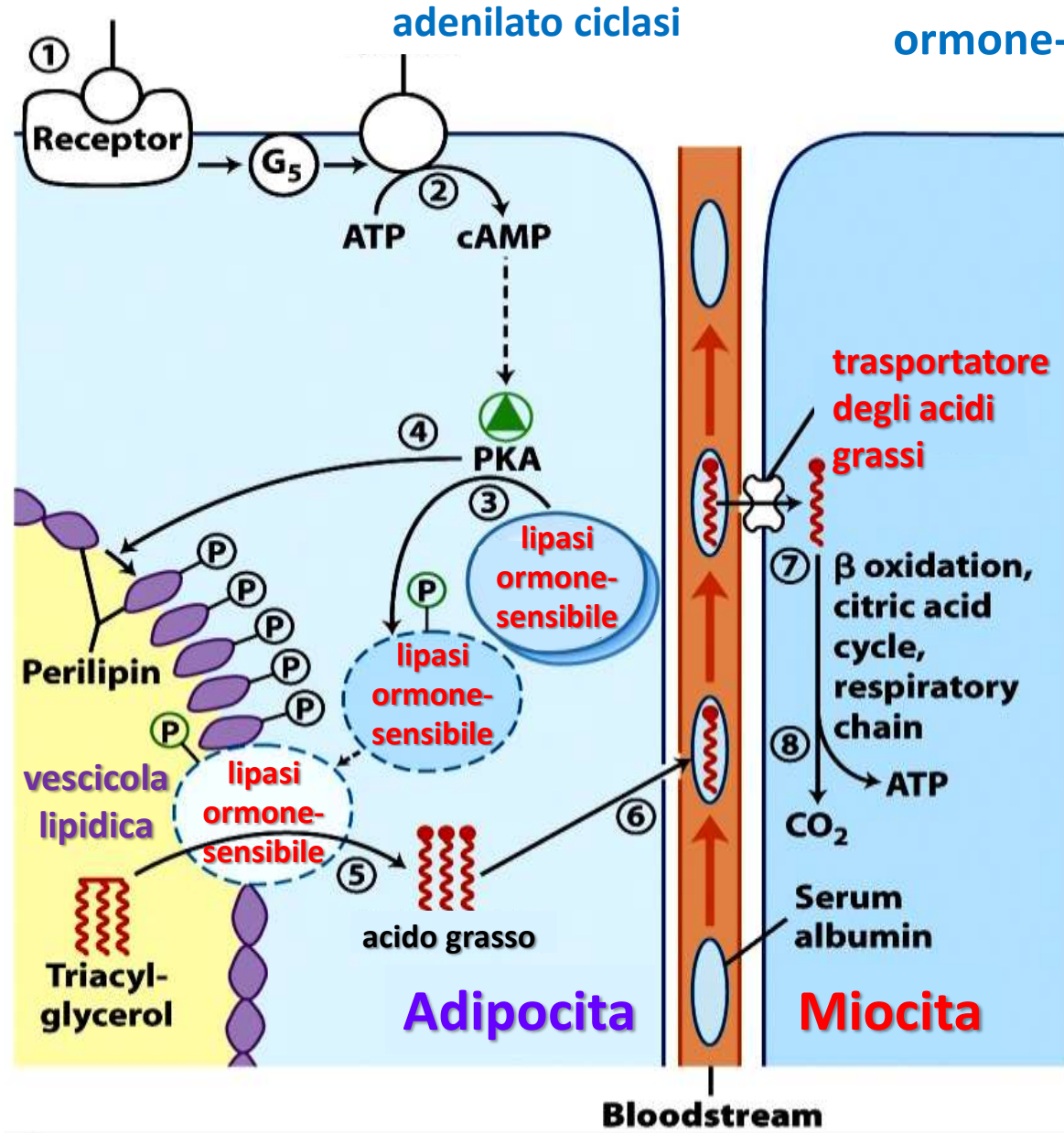
## **(LIPOLISI)**



**Glucagone**  
**Adrenalina**

**ipoglicemia**  
**attività motoria**

**Adipociti** – il glucagone (o l’adrenalina) attiva l’**adenilato ciclasi** → produce **cAMP** → attiva **PKA** → fosforila la **lipasi ormone-sensibile** e la **perilipina**



**Perilipina-P** → lascia varchi di accesso per la lipasi, che idrolizza i TAG della vescicola lipidica ad acidi grassi liberi e glicerolo.

Gli acidi grassi escono dagli adipociti, legano l'albumina sierica, e sono trasportati dal sangue.

Sono rilasciati dall’albumina, **entrano nei miociti** attraverso il **trasportatore**.

Qui gli acidi grassi vengono  **$\beta$ -ossidati a  $\text{CO}_2$  e ATP**



## la perilipina

- è una proteina presente sulla membrana delle goccioline lipidiche contenute negli adipociti.
- svolge un ruolo importante nella mobilizzazione e nell'accumulo di grasso
- agisce come uno strato protettivo per prevenire l'azione di lipasi, come la lipasi ormone-sensibile, che idrolizza i trigliceridi in glicerolo e acidi grassi in un processo chiamato lipolisi.

### **Regolazione della perilipina:**

- viene fosforilata su 6 residui di Serina dall'enzima PKA, a sua volta attivato dopo stimolazione da parte di recettori beta-adrenergici o del glucagone.
- la fosforilazione induce un cambiamento conformazionale, esponendo all'azione della lipasi ormone-sensibile i trigliceridi accumulati nelle goccioline lipidiche



## Mobilizzazione delle riserve di triacilgliceroli

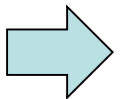
il 95% dell'energia ricavabile dai TAG è contenuto nelle catene degli acidi grassi

il 5% dell'energia deriva dal glicerolo



- Rilasciato nel sangue (dal tessuto adiposo) per essere trasportato ad altro tessuto
- oppure viene degradato in loco (muscolo → **β-ossidazione per energia**; Fegato → corpi chetonici → sangue)

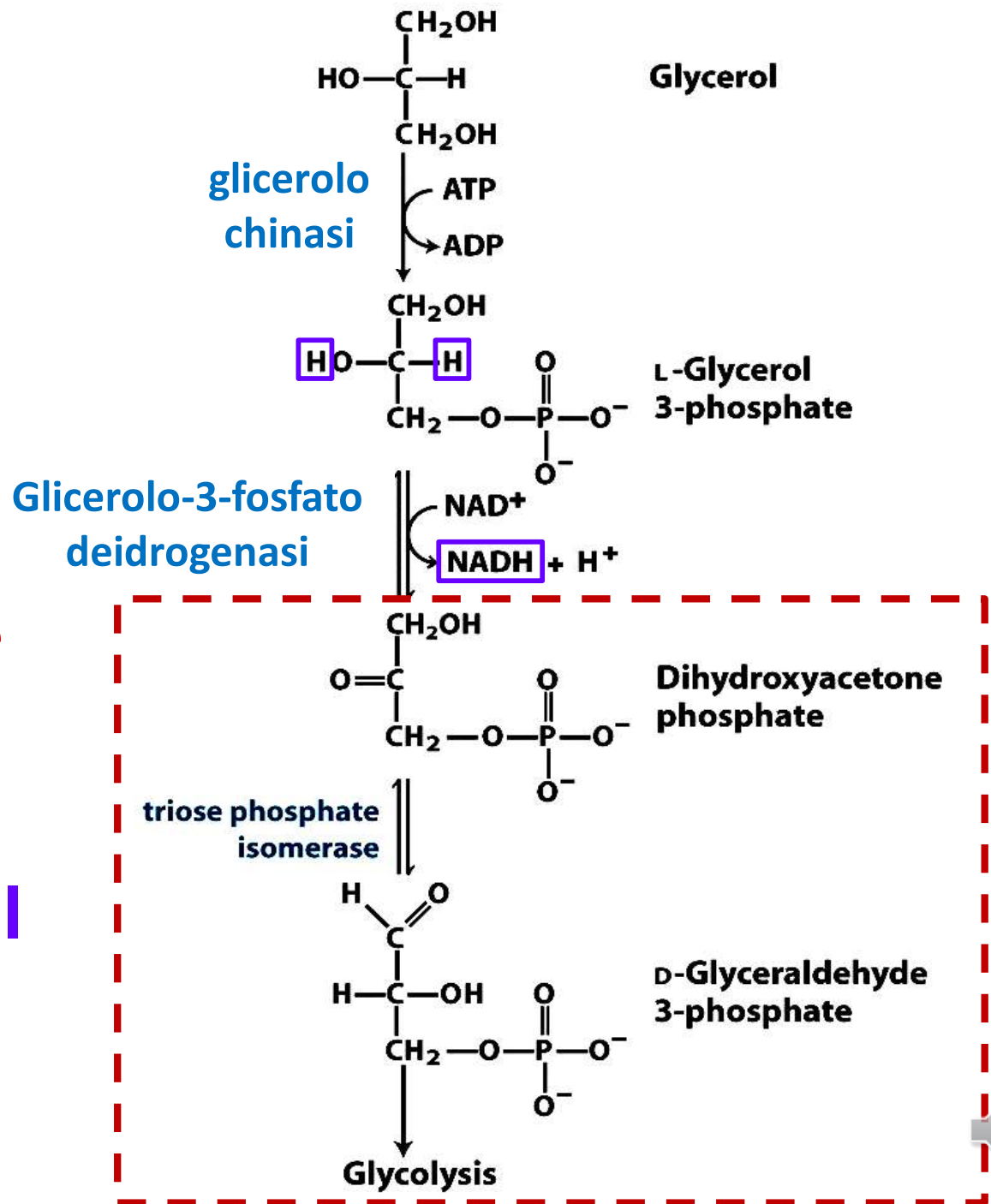
viene introdotto  
nella **glicolisi**  
(**fegato, muscolo,**  
**tessuto adiposo**)



# Il glicerolo entra nella glicolisi

già visto nello shuttle del glicerolo fosfato

## GLICOLISI



- Gli acidi grassi liberi circolanti, rilasciati dal tessuto adiposo nel sangue, si legano all'albumina sierica (molecola di trasporto) che li trasporta fino alle cellule bersaglio (cuore, muscolo scheletrico e altre cellule tissutali) dove vengono usati come substrato energetico.

**Per poter accedere alla matrice mitocondriale**, dove avviene la loro ossidazione ( $\beta$ -ossidazione) per la produzione di ATP:

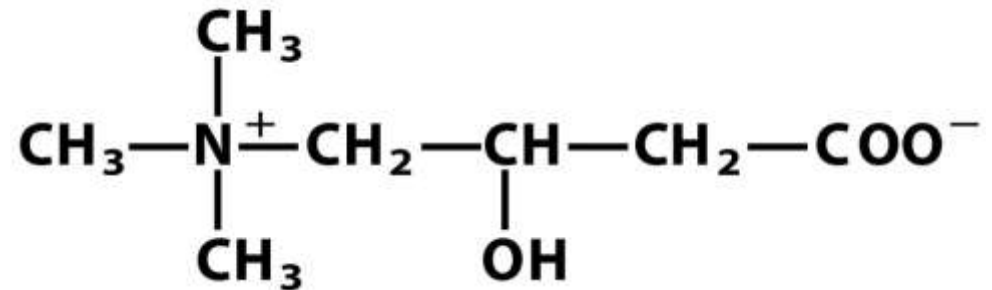
- **Acidi grassi MCT (6-12C)** entrano nel mitocondrio per **diffusione passiva**
- **Acidi grassi più lunghi di 14C** debbono essere **attivati e trasportati mediante le tre reazioni enzimatiche dello shuttle della carnitina**



# **shuttle della carnitina**



La Carnitina è un **aminoacido non essenziale** sintetizzato nel fegato e nei reni a partire da due **aminoacidi essenziali** - la Lisina e la Metionina - in presenza di Niacina, Vitamina B6, Vitamina C e Ferro.



**carnitina**

L'attività più nota della carnitina è il suo ruolo come trasportatore di acidi grassi a lunga catena nella matrice mitocondriale, sede nella quale gli acidi grassi vengono convertiti in energia tramite il processo di Beta-Ossidazione.



# Carnitina negli Alimenti

La Carnitina è contenuta soprattutto negli **alimenti di origine animale** come la **carne** ed i **prodotti caseari**.



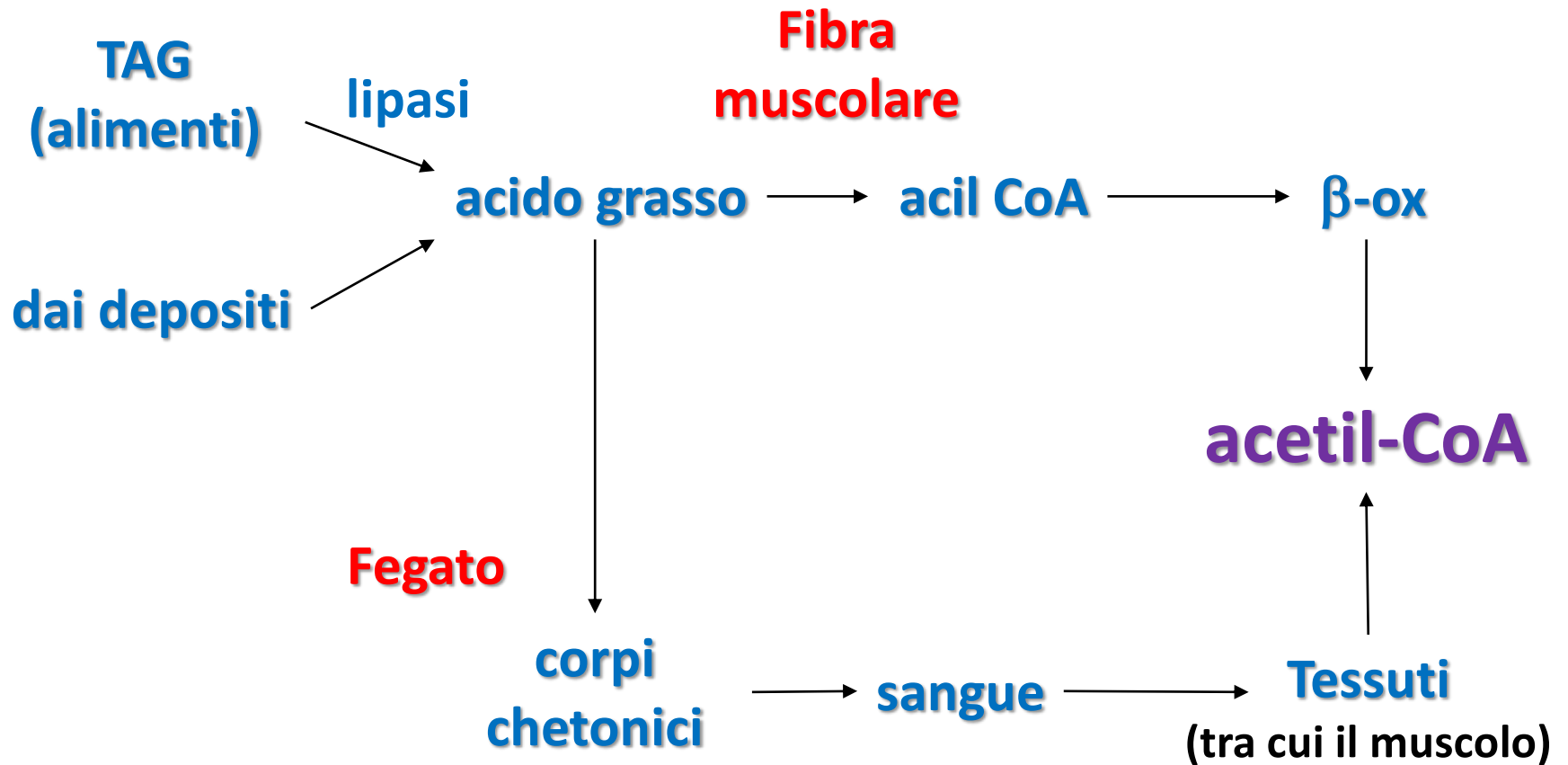
Anche l'avocado ed i semi di soia fermentati sono fonti di Carnitina.

- Nei vegani si può manifestare deficit di Carnitina.
- Nei vegetariani, la concentrazione di carnitina è ridotta solo del 10% rispetto alla popolazione onnivora.



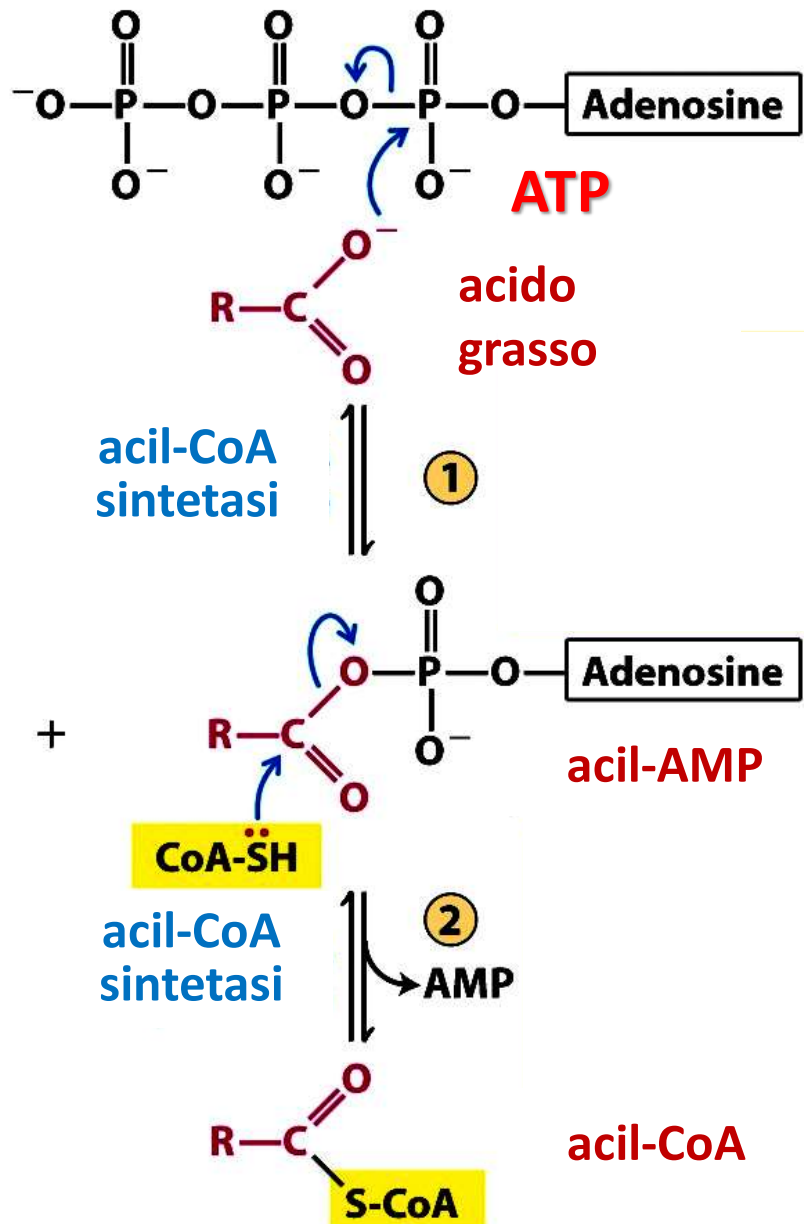
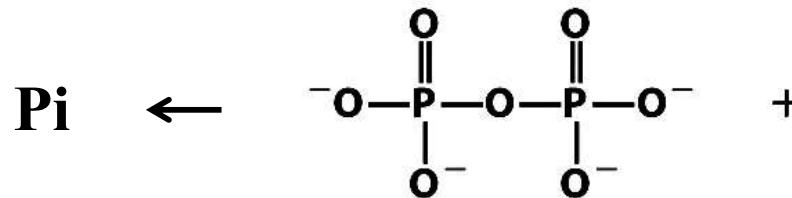
# Esistono numerosi prodotti a base di carnitina





# (1) Attivazione di un acido grasso ad **acil-CoA**

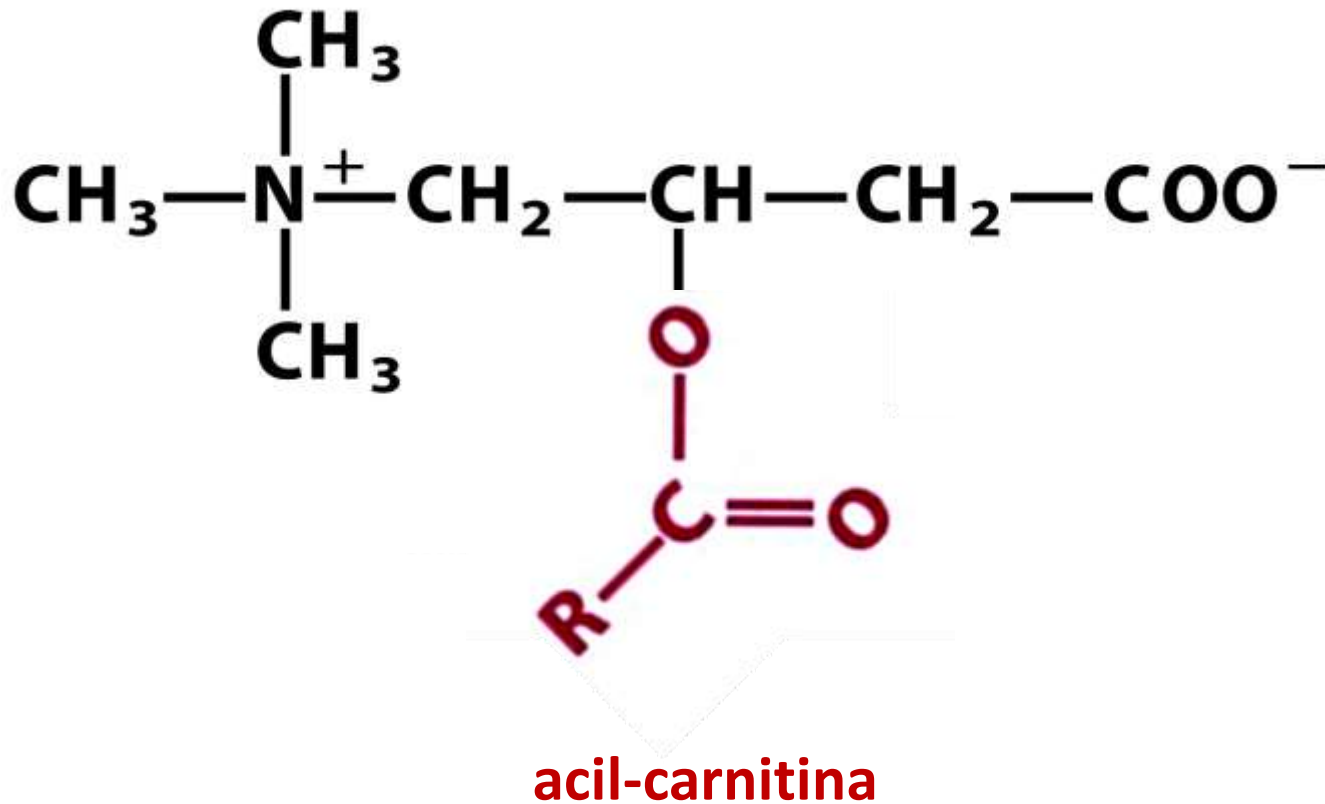
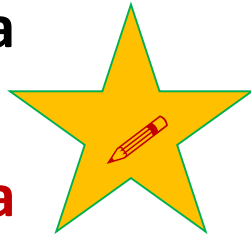
- avviene sulla faccia citosolica della membrana mitocondriale esterna.
- è una reazione fortemente esoergonica.



Costo energetico  
dell'attivazione: **2ATP**



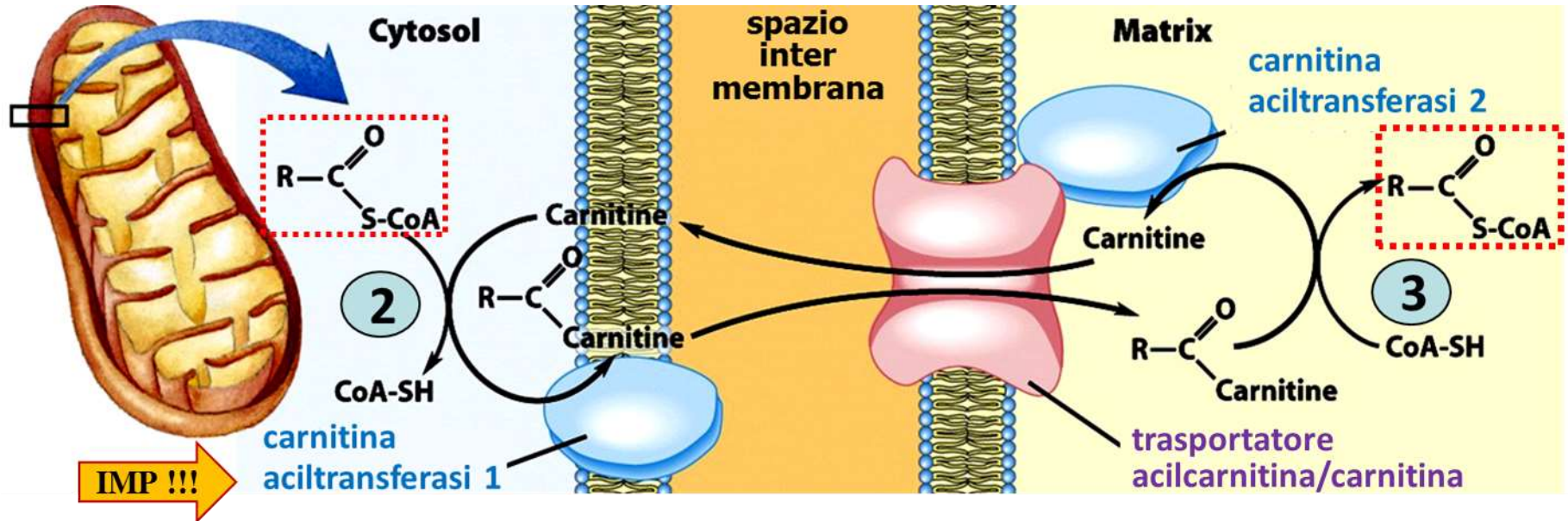
(2) Il **gruppo acile** dell'**acil-CoA** viene trasferito sull'**OH** della **carnitina** (carnitina acil transferasi 1, **CAT1**, sulla membrana mitocondriale esterna) → **acil-carnitina**



# Ingresso degli acidi grassi nei mitocondri attraverso il trasportatore acil-carnitina/carnitina.

tappa limitante  
dell'ossidazione  
degli acidi grassi

L'**acil-carnitina** arriva per diffusione facilitata sul **trasportatore acilcarnitina/carnitina** presente sulla membrana mitocondriale interna.



(3) Nella matrice il **gruppo acile** viene **trasferito al CoA** dalla **carnitina-aciltransferasi 2** mitocondriale riformando l'**acil-CoA**; la carnitina ritorna all'esterno attraverso il trasportatore.

La **carnitina-aciltransferasi 1** è **inibita dal malonil-CoA**

(1° intermedio sintesi acidi grassi), ciò impedisce che avvengano simultaneamente la sintesi e la degradazione degli acidi grassi.





**Esistono numerosi prodotti a base di carnitina**

servono per migliorare la prestazione nello sport?  
Solo la conoscenza della Biochimica ce lo può svelare !



# CARNITINA E SPORT

**RAZIONALE** - *L'esercizio fisico aerobico determina un graduale incremento delle concentrazioni ematiche di acidi grassi. La somministrazione di Carnitina potrebbe migliorare la performance atletica, permettendo l'afflusso di maggiori quantità di lipidi nel mitocondrio*

**Tuttavia l'efficacia della supplementazione con Carnitina in ambito sportivo non è stata provata, ANZI numerosi lavori scientifici hanno dimostrato che la supplementazione di L-Carnitina non migliora la prestazione atletica**

- Non migliora la performance (Am J Clin Nutr. 2000; 72:618S-623S).
- Non migliora la performance né le capacità di recupero nei [maratoneti](#) (Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1996;73:434-9)
- Non sono stati osservati miglioramenti prestazionali durante ripetuti cicli di [esercizi anaerobici](#) ad [alta intensità](#), nonostante gli elevati livelli serici di carnitina (Int J Sports Med 1994; 15:181-5).

**PERCHÉ ???**



Cruna dell'ago  
dell'ossidazione  
degli acidi grassi

trasportatore  
acilcarnitina/  
carnitina

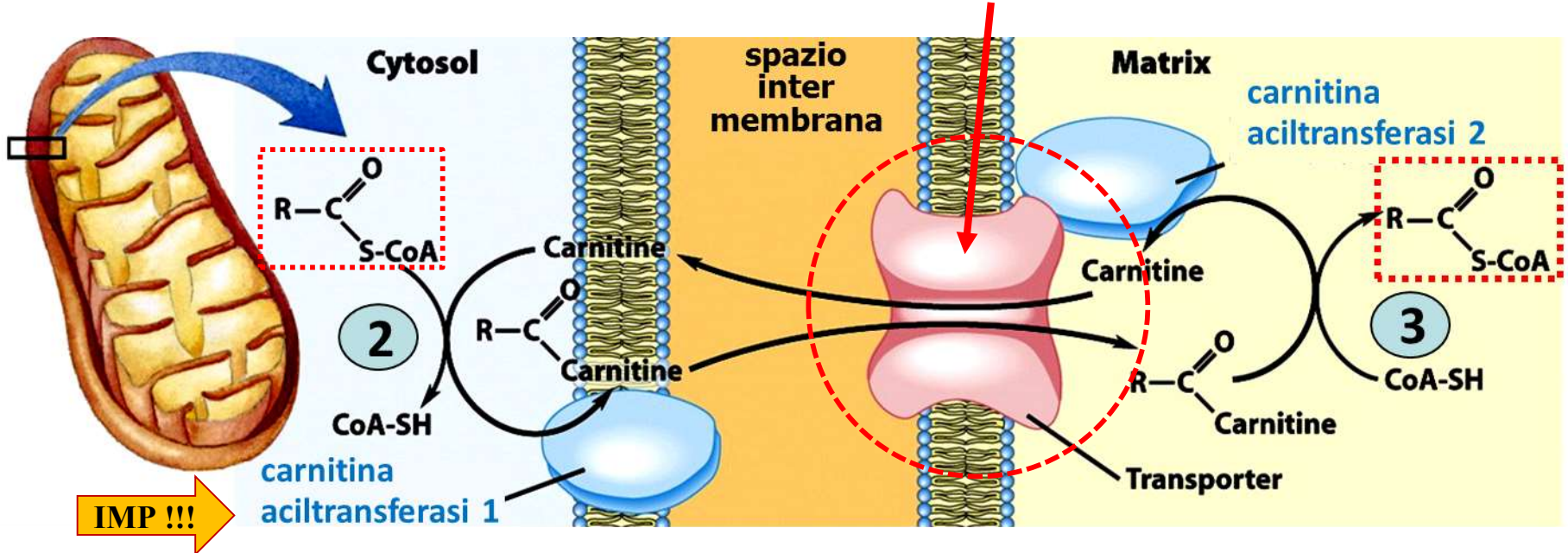


Foto delle  
molecole di  
carnitina in  
attesa di poter  
entrare nel  
mitocondrio



I trasportatori  
sono saturabili  
(entra una sola  
molecola per  
volta)



**Esistono numerosi prodotti a  
base di carnitina**

**servono per migliorare la  
prestazione nello sport?**



**FAKE !!!**



# BETA OSSIDAZIONE



# Ossidazione dell' acil-CoA

## Fase 1: $\beta$ -ossidazione

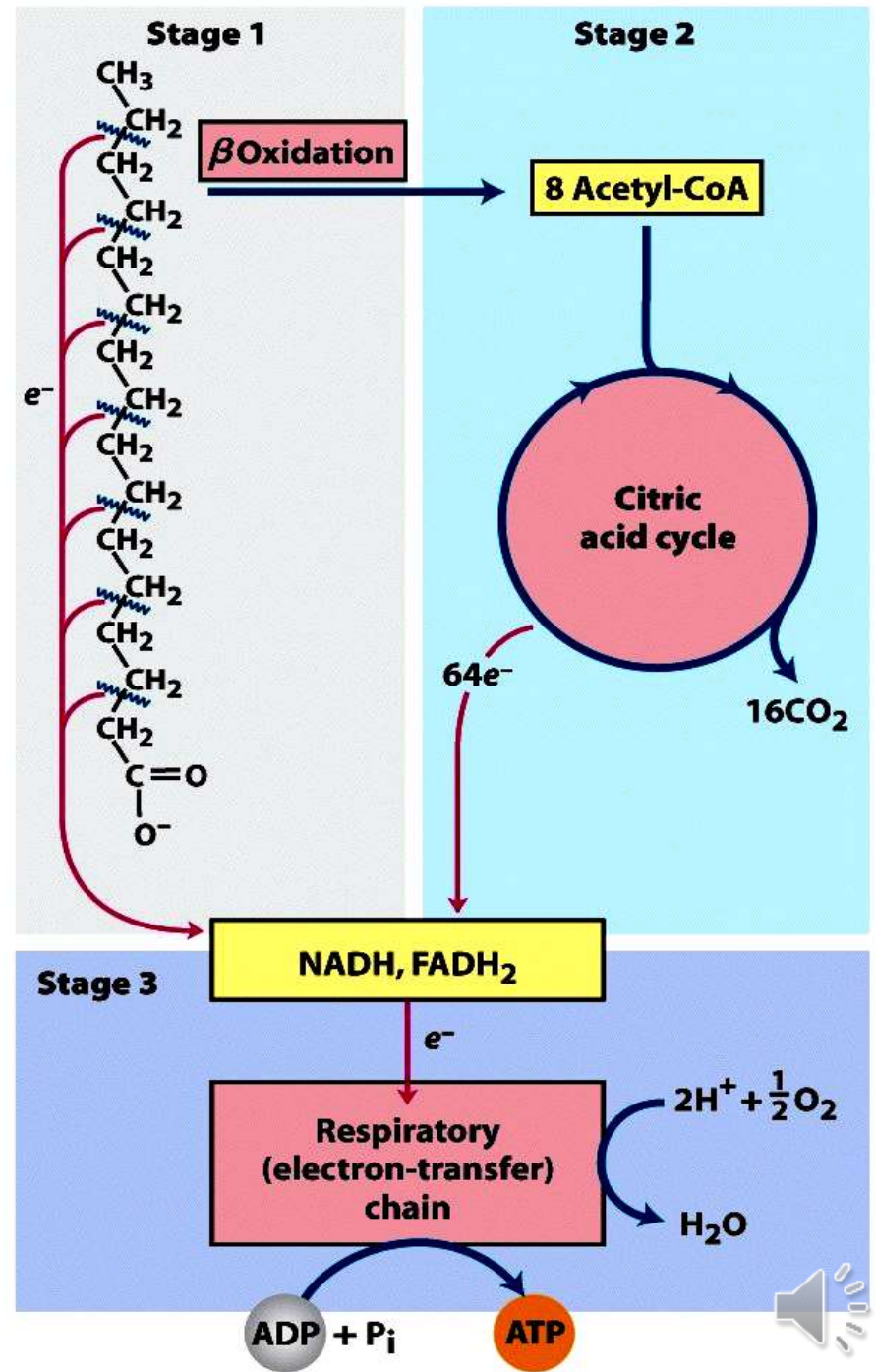
l'**acil-CoA** viene ossidato per staccare un gruppo **acetil-CoA**. Attraverso rimozioni successive viene demolita tutta la catena dell'acido grasso.

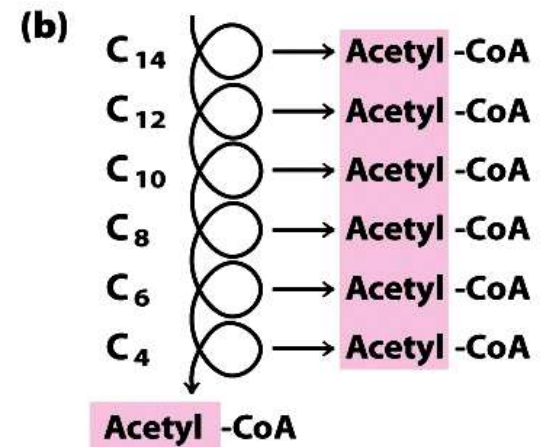
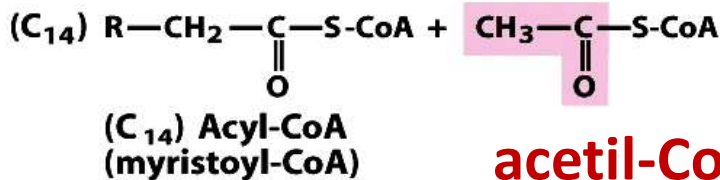
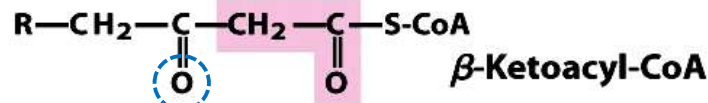
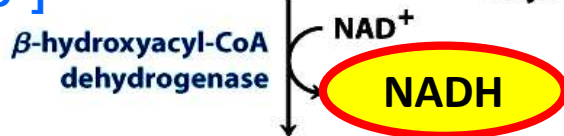
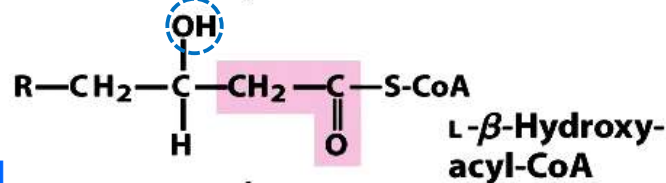
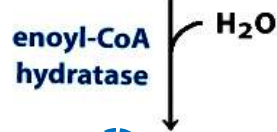
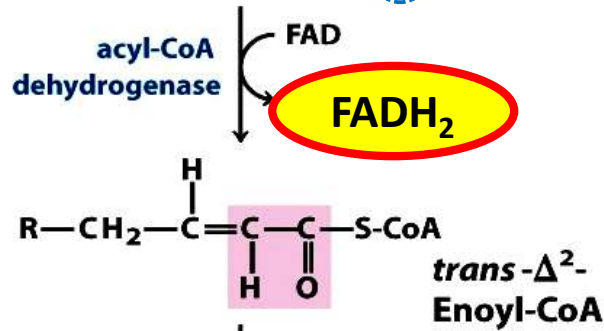
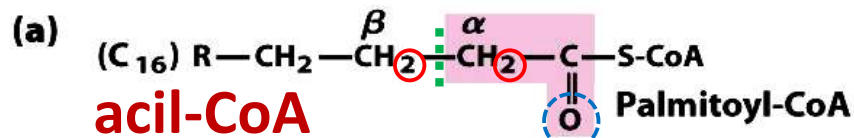
## Fase 2: ciclo di Krebs.

i gruppi **acetil-CoA** vengono trasformati in **CO<sub>2</sub>** e **molecole energetiche**.

## Fase 3: catena trasporto elettroni

Gli elettroni vengono ceduti all'O<sub>2</sub> dalla catena respiratoria mitocondriale, che fornisce l'energia per la **sintesi di ATP** attraverso la fosforilazione ossidativa.





## La $\beta$ -ossidazione

(A) La rimozione di un gruppo **acetyl-CoA** dall'acido grasso entrato come **acil-CoA** avviene in **4 fasi**: ad ogni ciclo viene rimosso un **acetyl-CoA** dalla estremità carbossilica.

(B) La ripetizione di queste reazioni produce **N** molecole di **acetyl-CoA**.



Inibita quando

$\uparrow [NADH]/[NAD^+]$

IMP !!!

Inibita quando

$\uparrow [Acetyl-CoA]$

IMP !!!

Nella  $\beta$ -ossidazione di **acidi grassi con un numero dispari di atomi di carbonio** sono necessarie **altre tre reazioni** per concludere la  $\beta$ -ossidazione.

L'ultimo ciclo di  $\beta$ -ossidazione forma un **propionil-CoA**:

- il **propionil-CoA (3C)** tramite una **carbossilasi** (propionil-CoA carbossilasi) viene trasformato in **D-metilmalonil-CoA (4C)**
- Il **D-metilmalonil-CoA** viene quindi epimerizzato in **L-metilmalonil-CoA (4C)** dalla **metilmalonil-CoA epimerasi**.
- L' **L-metilmalonil-CoA** viene quindi trasformato in **succinil-CoA (4C, intermedio del Krebs)** tramite una **metilmalonil-CoA-mutasi**.

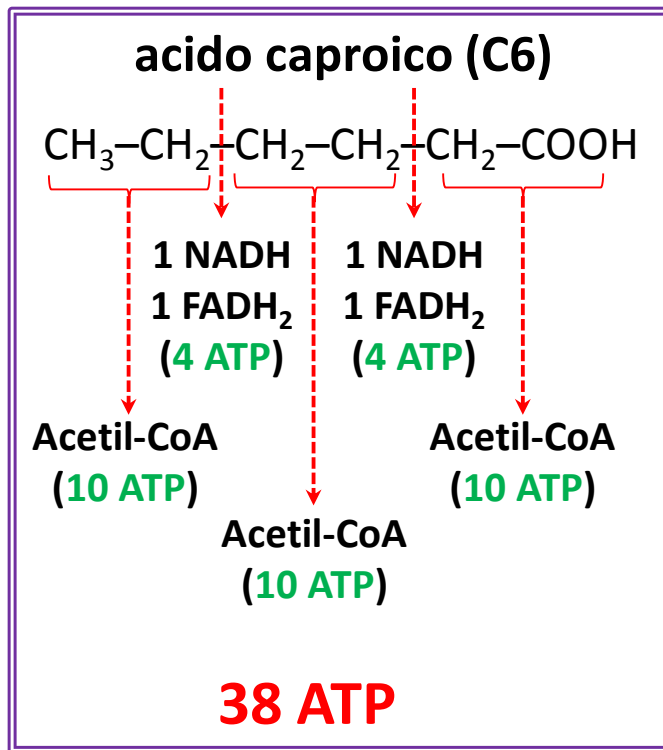


I grassi contengono più energia dei glucidi

## Resa in ATP di una molecola a 6 C

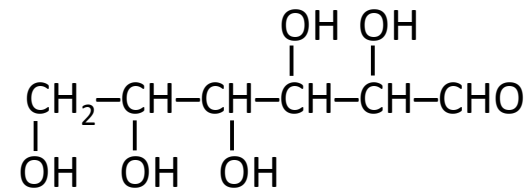
### $\beta$ -ossidazione

Krebs



### Glicolisi + Krebs

#### glucosio (C6)



**30-32 ATP**



## ***Materiale didattico di supporto***

---

- Materiale delle lezioni sarà reperibile nel minisito dell'insegnamento; esso è utile come traccia degli argomenti svolti, ma non sostituisce il libro di testo
- Piattaforma on line Moodle: approfondimenti e test di autovalutazione

**Raccomandazione importante:** Il materiale delle lezioni è per USO PERSONALE dello studente iscritto al corso di Biochimica per le Scienze Motorie UniFE ed è fatto divieto di diffonderlo in qualsiasi maniera, potendo contenere immagini/filmati per i quali valgono i diritti di copyright.

