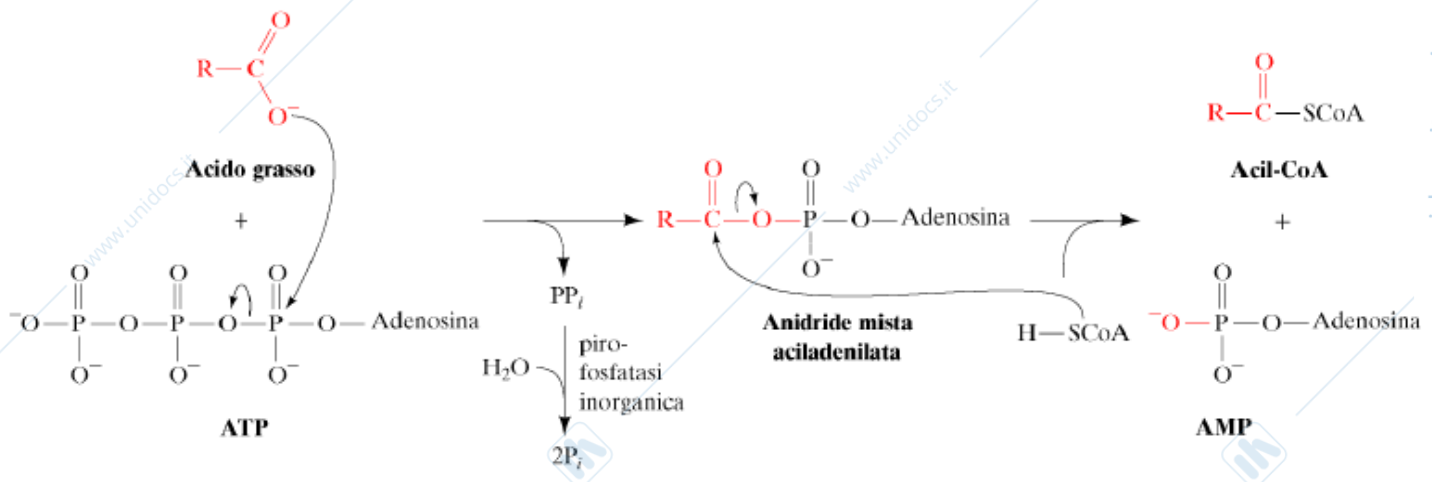


β-OSSIDAZIONE

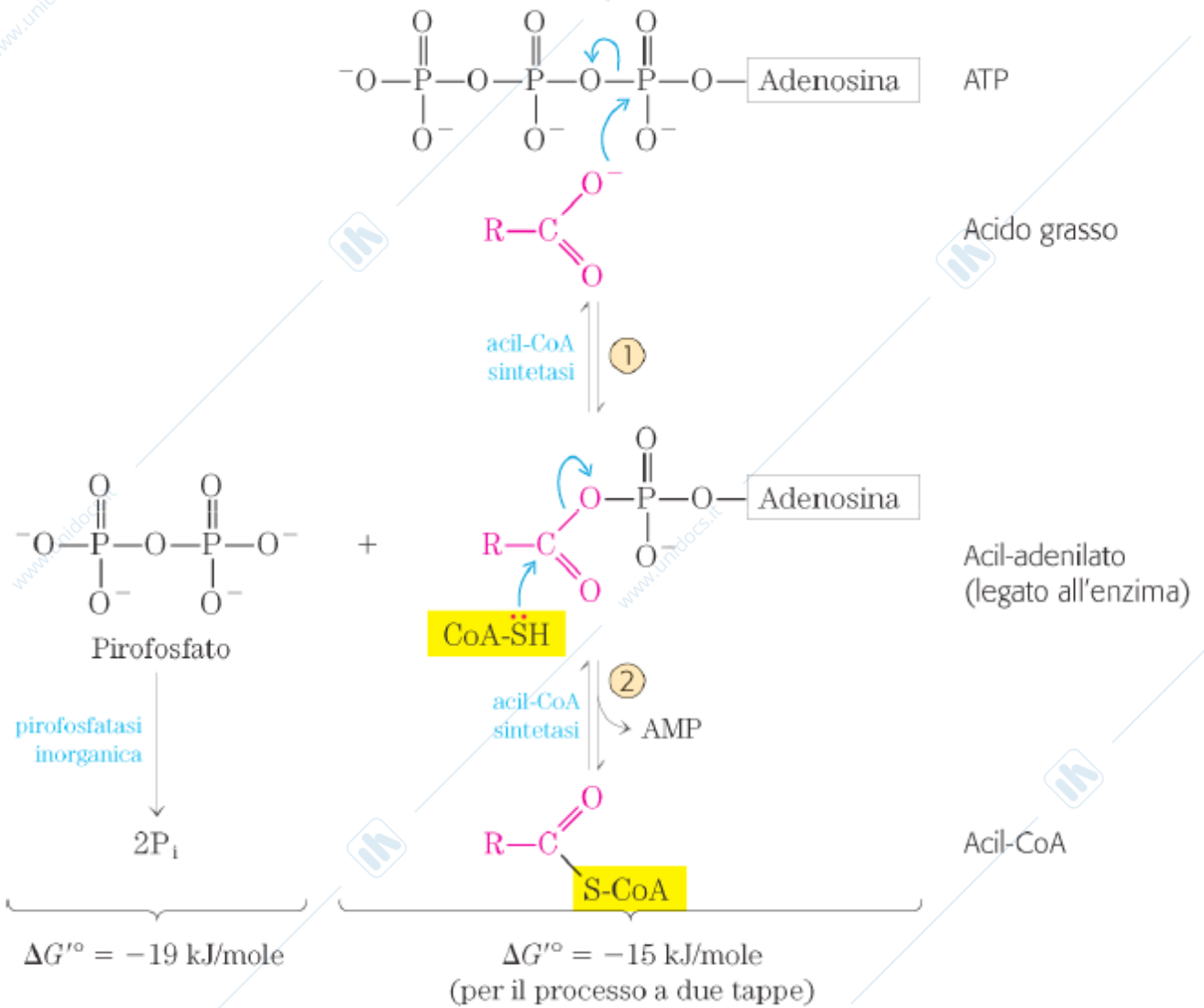
La β-ossidazione è una serie di reazioni enzimatiche ossidative in cui gli acidi grassi sono progressivamente degradati attraverso la rimozione di 2C alla volta sotto forma di acetil-CoA. Ad ogni ciclo di β-ossidazione, a partire da un acil-CoA vengono prodotti un acetil-CoA ed un nuovo acil-CoA avente 2C in meno rispetto al substrato iniziale. Sono prodotti anche un NADH ed un FADH₂.

Questa via metabolica ha luogo nella **matrice mitocondriale**, in quanto tutti gli enzimi coinvolti si trovano qui, ed è chiamata β-ossidazione xchè l'ossidazione avviene a livello del C β rispetto al gruppo carbossilico.

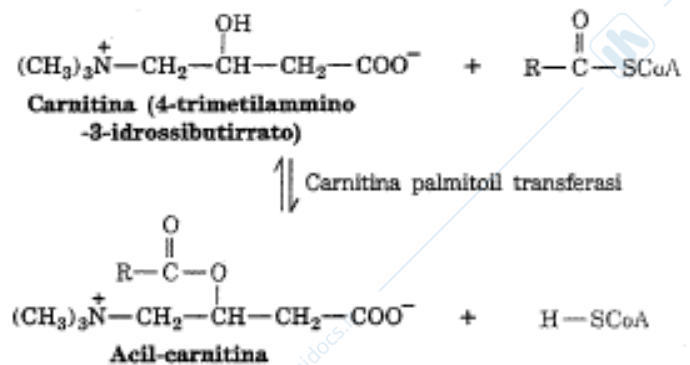
Prima di essere ossidati gli acidi grassi devono essere attivati al loro gruppo acilico mediante la formazione di un legame tioestere con il CoA. Questa reazione ATP-dipendente avviene, in 2 tappe, **sulla membrana esterna dei mitocondri** o **sulla superficie del reticolo endoplasmatico** ed è catalizzata dall'acil-CoA sintetasi detta anche tiochinasi. Nella prima tappa il gruppo carbossilato dell'acido grasso attacca il fosfato α dell'ATP, liberando pirofosfato (PP_i) e formando un intermedio aciladenilato (è un'anidride mista aciladenilata) legato all'enzima. Il PP_i viene immediatamente idrolizzato a 2 molecole di P_i dalla pirofosfatasi inorganica. Nella seconda tappa il gruppo sulfidrilico del CoA attacca l'intermedio aciladenilato formando l'acil-CoA e spiazzando l'AMP.



La formazione dell'acil-CoA è favorita dall'idrolisi del pirofosfato che spinge in avanti la reazione catalizzata dall'acil-CoA sintetasi

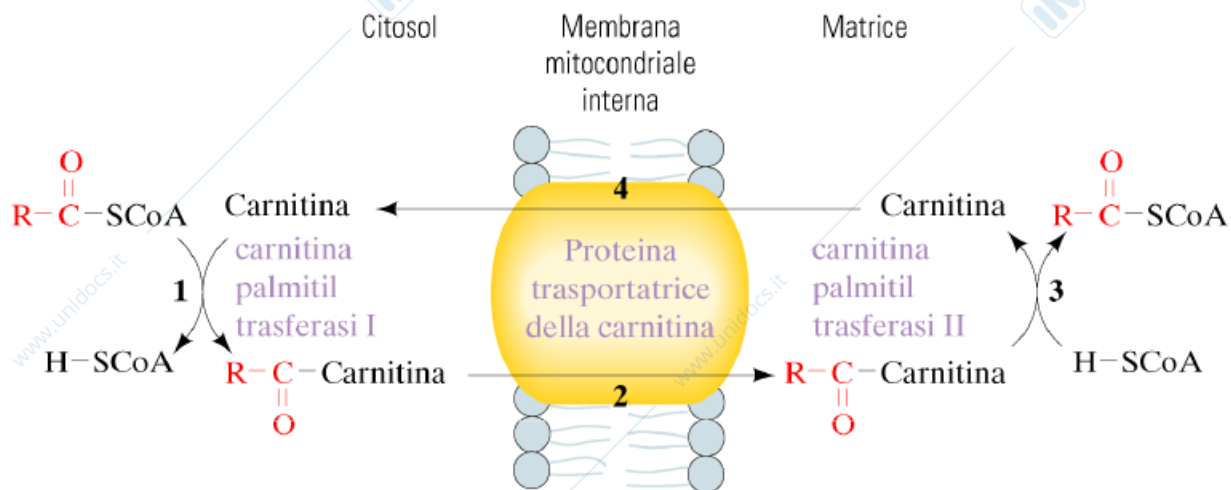


Gli acidi grassi ed i loro derivati a catena lunga (quelli con 14 o + atomi di carbonio), diversamente da quelli a catena corta non possono attraversare direttamente la membrana mitocondriale interna, la quale è inoltre impermeabile al CoA ed ai suoi derivati. Pertanto i gruppi acilici degli acidi grassi a lunga catena vengono trasportati nei mitocondri attraverso il **sistema navetta della carnitina**. Dapprima un enzima localizzato sulla membrana mitocondriale esterna, chiamato carnitina acil-transferasi I o carnitina palmitil-transferasi I catalizza la reazione di transesterificazione che lega il gruppo acilico dell'acil-CoA all'-OH della carnitina rilasciando il CoA nel suo pool citosolico



POOL = riserva

Successivamente l'acil-carnitina risultante è trasferito nella matrice mitocondriale interna da una traslocasi chiamata proteina trasportatrice della carnitina. Poi la carnitina acil-transferasi II, anche chiamata palmitil-transferasi II, trasferisce il gruppo acilico dalla carnitina al CoA presente nella matrice mitocondriale. Infine la carnitina è riportata nel citosol dalla proteina trasportatrice della carnitina.



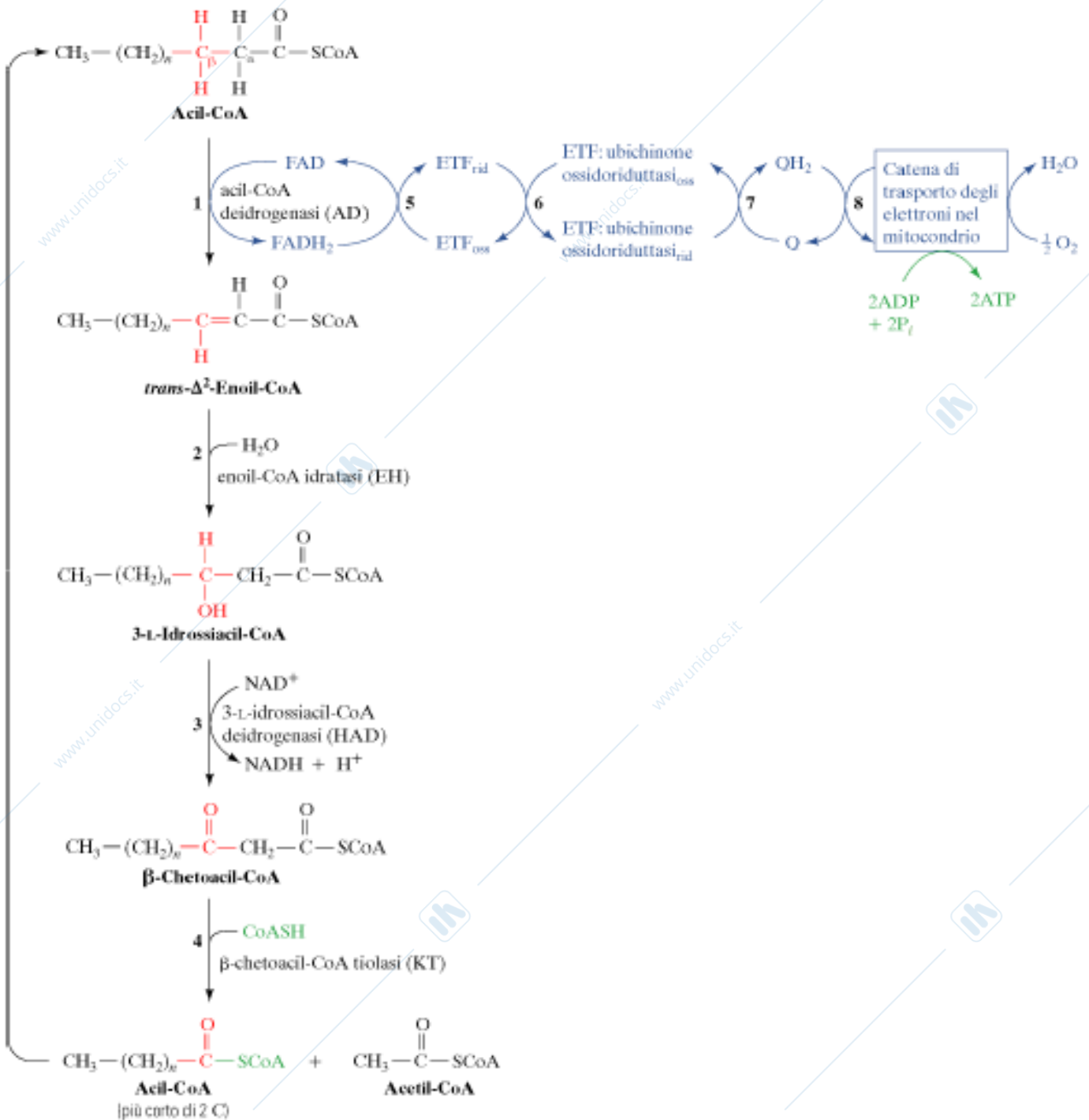
Gli acidi grassi a catena corta sono, invece, trasportati nella matrice mitocondriale come acidi grassi liberi e qui formano i derivati dell'acil-CoA.

La β -ossidazione consiste in 4 reazioni:

- ① deidrogenazione tra i C α e β cioè tra C_2 e C_3 \rightarrow questa reazione che porta alla formazione di un enoil-CoA, con un doppio legame trans tra C_2 e C_3 , è catalizzata dall'acil-CoA deidrogenasi (AD) una flavoproteina che utilizza il FAD come accettore di elettroni. Gli elettroni sono successivamente trasferiti alla catena respiratoria ed infine all'ossigeno che viene ridotto ad acqua con la sintesi concomitante di 1,5-2 molecole di ATP x ogni coppia elettronica trasferita. Il $FADH_2$ risultante, infatti, trasferisce gli elettroni ad una flavoproteina trasportatrice di elettroni (ETF) la cui forma ridotta è riossidata da una ossidoriduttasi specifica (è una proteina ferro-zolfo) che cede a sua volta la coppia elettronica alla catena di trasporto degli elettroni a livello del coenzima Q che viene così ridotto.
- ② idratazione del doppio legame \rightarrow questa reazione stereospecifica che porta alla formazione di 3-L-idrossiacil-CoA è catalizzata dall'enoil-CoA idratasi (EH)
- ③ ossidazione NAD^+ -dipendente del 3-L-idrossiacil-CoA a β -chetoacil-CoA \rightarrow questa reazione è catalizzata dalla 3-L-idrossiacil-CoA deidrogenasi (HAD). Viene prodotto anche NADH
- ④ scissione del β -chetoacil-CoA tra i C α e β \rightarrow questa reazione è catalizzata dalla β -chetoacil-CoA tiolasi (KT), anche detta tiolasi, porta alla formazione di acetil-CoA ed

un nuovo acil-CoA avente 2C in meno rispetto al substrato iniziale. Alla reazione partecipa il coenzima-A

L'acetil-CoA, il NADH ed il FADH₂ vengono poi utilizzati nella matrice mitocondriale x la produzione di energia attraverso il ciclo degli acidi tricarbossilici e la fosforilazione ossidativa. L'acil-CoA accorciato di 2C è, invece, pronto x iniziare un nuovo ciclo di β-ossidazione

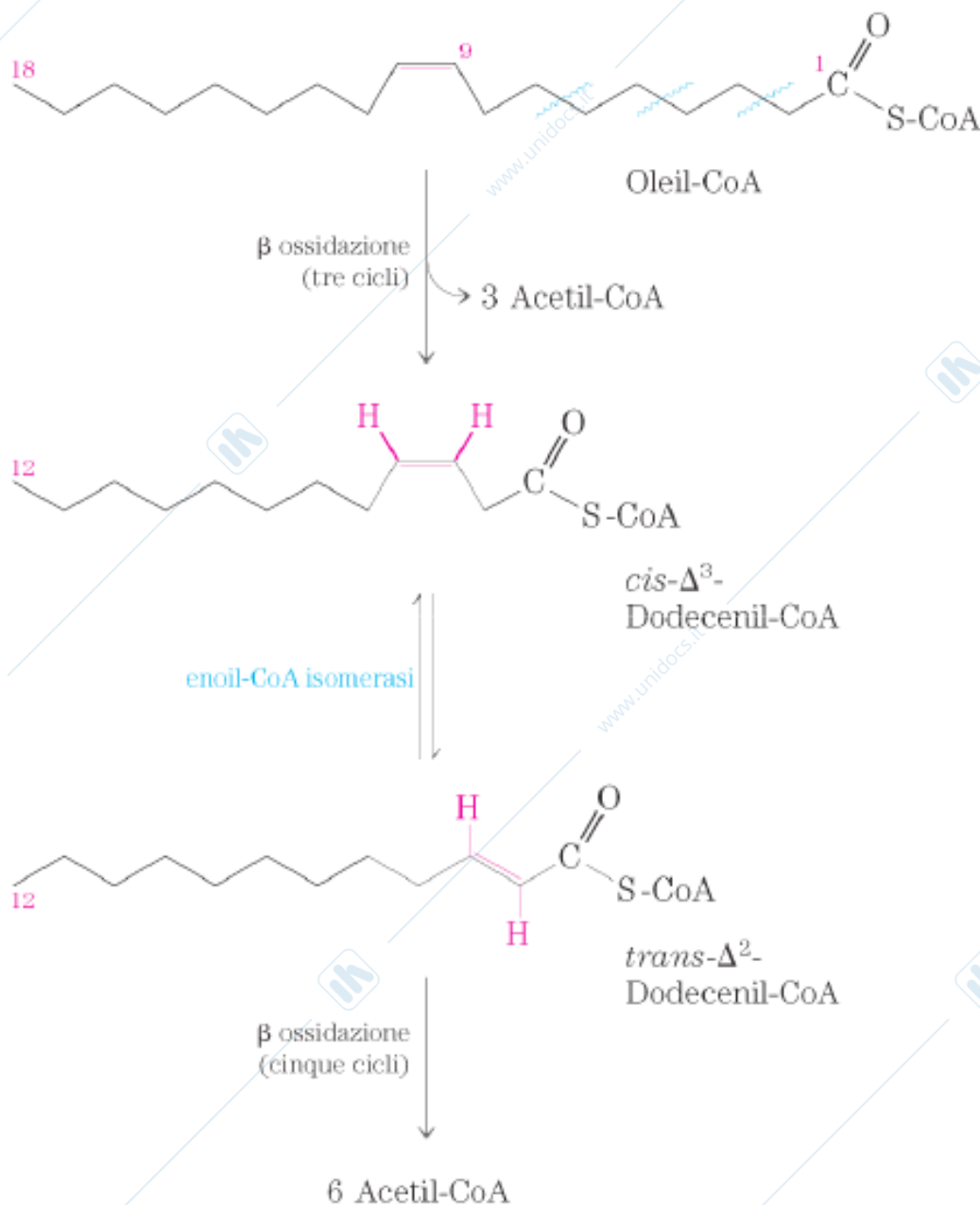


Le reazioni dalla 1 alla 4 degradano l'acil-CoA grasso ad acetil-CoA. Le reazioni dalla 5 alla 8 sono trasferimenti di elettroni

La sequenza di reazioni appena descritta è tipica degli acidi grassi saturi a n° pari di atomi di carbonio. Gli acidi grassi insaturi e quelli n° dispari di atomi di carbonio richiedono reazioni aggiuntive x essere ossidati.

Ossidazione degli acidi grassi insaturi

Visto l'enoil-CoA idratasi riconosce come substrati soltanto gli enoil-CoA aventi doppi legami in configurazione trans, gli acidi grassi insaturi in configurazione cis necessitano dell'intervento di Δ^3, Δ^2 -enoil-CoA isomerasi che converte il cis- Δ^3 -enoil-CoA nell'isomero trans- Δ^2 -enoil-CoA

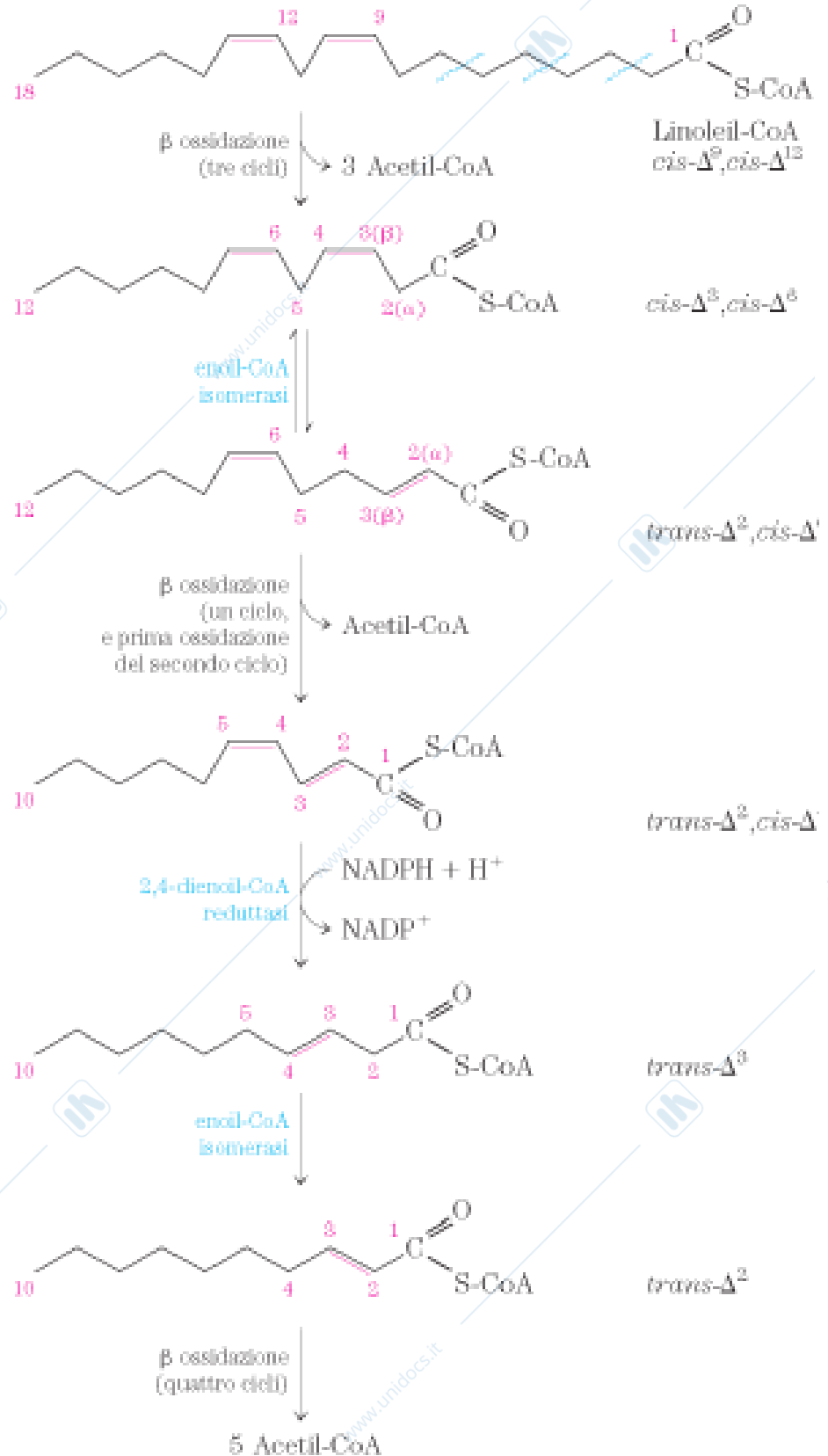


La Figura mostra, come es, l'ossidazione dell'acido oleico che un acido grasso

Il simbolo Δ^n indica la posizione del primo atomo di carbonio che partecipa alla formazione del doppio legame. Ad es Δ^2 indica la presenza di un doppio legame tra i carboni 2 e 3

Ossidazione acidi grassi polinsaturi

Oltre all'azione dell'enoil-CoA isomerasi occorre anche l'intervento della 2,4-dienoil-CoA reduttasi che è un enzima NADPH-dipendente. La 2,4-dienoil-CoA reduttasi converte il *trans*- Δ^2 , *cis*- Δ^4 -enoil-CoA (non è substrato dell'enoil-CoA idratasi) in un *trans*- Δ^3 -enoil-CoA



La Figura mostra, come es, l'ossidazione dell'acido grasso poliinsaturo linoleico

Ossidazione degli acidi grassi a numero dispari di atomi di carbonio

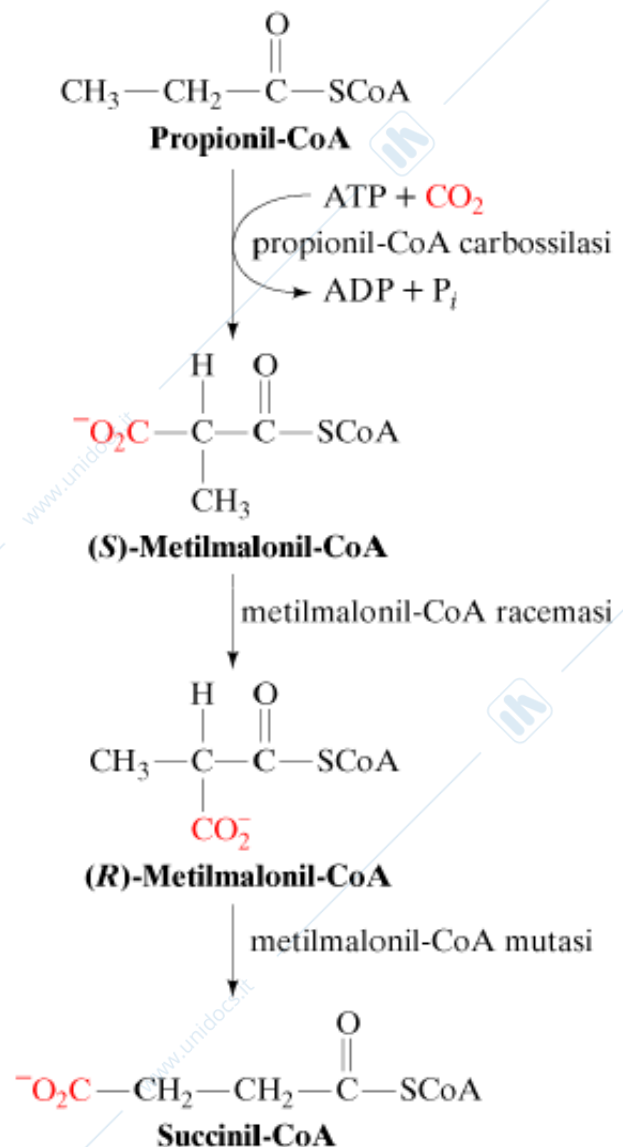
L'ossidazione degli acidi grassi a numero dispari di atomi di carbonio avviene nello stesso modo degli acidi grassi a numero pari di atomi di carbonio e produce acetil-CoA e propionil-CoA. L'acetil-CoA è ossidato nel ciclo dell'acido citrico, mentre il propionil-CoA è trasformato in succinil-CoA in 3 reazioni enzimatiche:

① carbossilazione del propionil-CoA ad (S)-metilmalonil-CoA → questa reazione ATP-dipendente è catalizzata dalla propionil-CoA carbossilasi che contiene la biotina come gruppo prostetico;

② epimerizzazione del (S)-metilmalonil-CoA ad (R)-metilmalonil-CoA → questa è catalizzata dalla metilmalonil-CoA racemasi;

③ conversione dell'(R)-metilmalonil-CoA a succinil-CoA → questa reazione è catalizzata dalla metilmalonil-CoA mutasi;

Anche il succinil-CoA prodotto entra nel ciclo dell'acido citrico

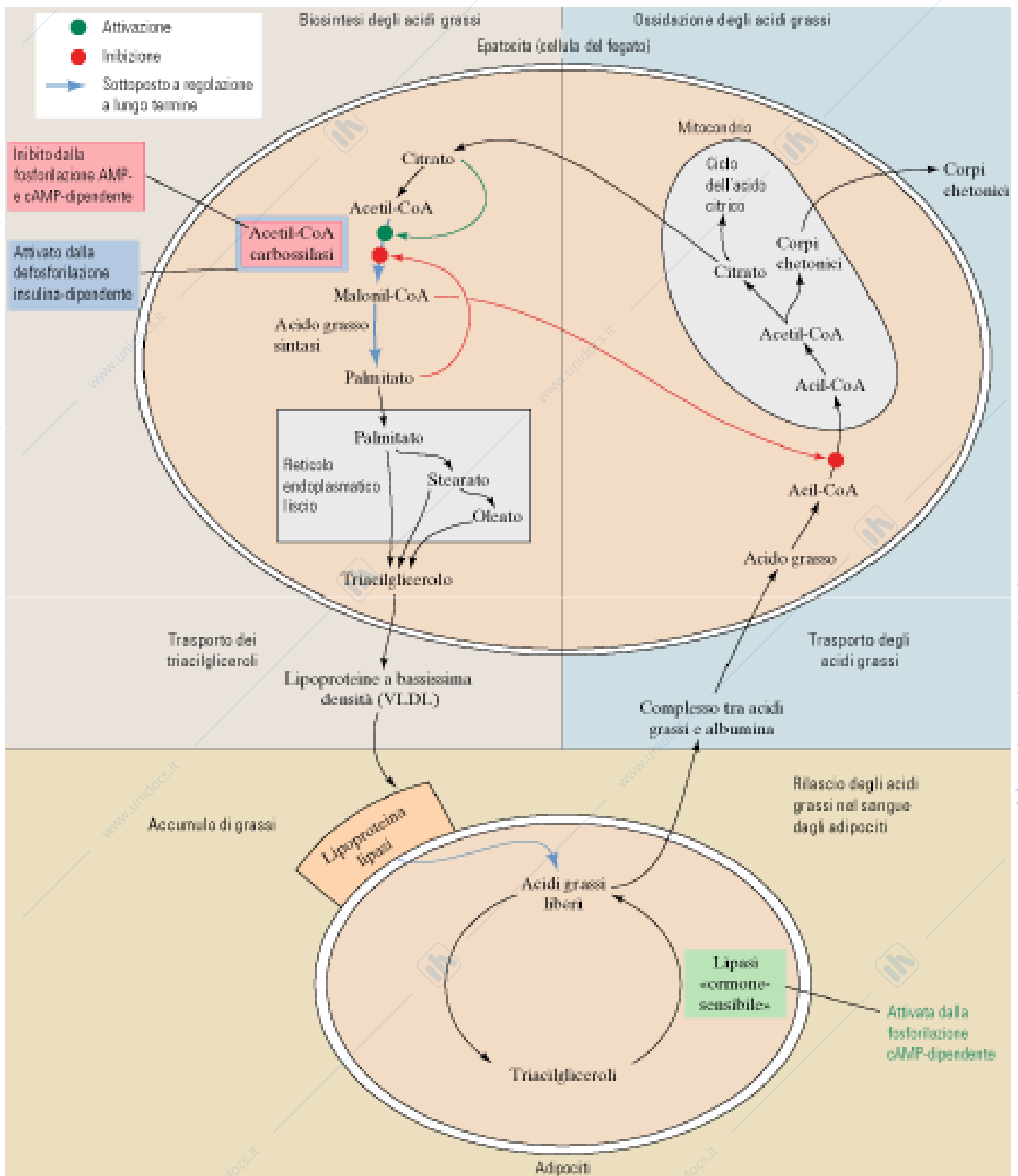


Regolazione della β -ossidazione

L'ossidazione degli acidi grassi è regolata principalmente dalla [acidi grassi] nel sangue che è controllata dalla velocità di idrolisi dei lipidi, operata dalla triacil-glicerolo lipasi ormone-sensibile, nel tessuto adiposo. L'enzima triacil-glicerolo lipasi ormone-sensibile è attivato dalla fosforilazione catalizzata dalla PKA che attivata allostericamente da elevate [cAMP]. L'**adrenalina** ed il **glucagone**, rilasciati nei periodi di necessità metaboliche (bassa glicemia), aumentano la [cAMP] stimolando di conseguenza l'ossidazione degli acidi grassi.

La PKA inibisce, inoltre, l'acetil-CoA carbossilasi e di conseguenza la sintesi degli acidi grassi.

L'**insulina** rilasciata in condizione di elevata glicemia (dopo un pasto ricco di carboidrati) diminuendo la [cAMP] inibisce di conseguenza la triacil-glicerolo lipasi ormone-sensibile e riduce la quantità di acidi grassi disponibili x l'ossidazione. L'insulina attiva, inoltre, l'acetil-CoA carbossilasi che catalizza la formazione del malonil-CoA (è il primo intermedio della biosintesi degli acidi grassi). Il malonil-CoA, inibendo la carnitina acil-transferasi I, impedisce l'ingresso degli acidi grassi nella matrice mitocondriale e la β -ossidazione



Resa energetica della β -ossidazione

A scopo esemplificativo consideriamo l'acido palmitico.

L'ossidazione del palmitoil-CoA (l'acido palmitico ha 16C) richiede 7 cicli di β -ossidazione e quindi produce 7 NADH, 8 acetil-CoA e 7FADH₂

L'ossidazione di 7 NADH e di 7FADH₂ durante la fosforilazione ossidativa produce 28ATP, mentre dall'ossidazione degli 8 acetil-CoA nel ciclo degli acidi tricarbossilici vengono prodotti 80 ATP. Quindi $28 \text{ ATP} + 80 \text{ ATP} = 108 \text{ ATP}$.

Tuttavia l'attivazione del palmitato a palmitoil-CoA consuma 2ATP. Di conseguenza l'ossidazione completa di una molecola di palmitato produce $108 - 2 = 106 \text{ ATP}$