

IL METABOLISMO DEGLI ACIDI GRASSI:

I lipidi passano immodificati nella bocca e nello stomaco essendo insolubili. La degradazione avviene nel duodeno, dove grazie al bicarbonato, il pH del sangue torna a essere intorno 7-8, e altri **lipasi pancreatiche** ed **esterasi**, che spezzano i lipidi nei loro componenti. Ottengo per azione della lipasi e colipasi, **2 monoacilgliceroli e 2 acidi grassi**. Necessito anche di **sali biliari**, derivati del colesterolo con gruppi acidi salificati, prodotti dal fegato e mantenuti nella cistifellea che emulsionano i grassi, quindi ne riducono le dimensioni (in modo da formare delle goccioline) così che le lipasi e colipasi li attacchino più facilmente. 2 monoacilgliceroli sono isomerizzati **a 1-mono acilgliceroli**. L'esterasi catalizza l'idrolisi (rompendo il legame tra glicerolo e l'ultimo acido grasso e i legami degli esteri del colesterolo, ottenendo il colesterolo e gli acidi grassi liberi) del glicerolo e di una molecola di acido grasso. Il colesterolo può essere libero o in forma esterificata.

Nello stomaco i grassi si aggregano tra di loro formando grosse gocce lipidiche. Le lipasi gastriche e salivari digeriscono solo i trigliceridi che sono sulla superficie esterna di queste gocce. La lipasi gastrica insieme a quella salivare digerisce dal 10-30 % dei lipidi alimentari dopo 2-4 ore nello stomaco. Per cui la vera digestione comincia nel duodeno dove le gocce lipidiche vengono attaccate dai sali biliari, che ne riducono le dimensioni facilitando insieme alla colipasi, l'azione digestiva delle lipasi pancreatiche. I prodotti finali sono gli acidi grassi liberi e mono gliceridi, che giungono agli enterociti, che li assorbono. Il colesterolo e le vitamine liposolubili sono assorbiti come tali. Il colesterolo esterificato viene idrolizzato a colesterolo libero e acido grasso dall'esterasi.

I 2 mono gliceridi possono essere assorbiti direttamente o subire l'azione di una isomerasi che sposta l'acido grasso dalla posizione due alla posizione uno delle glicerolo formando gli 1-monogliceridi. In seguito alla lipasi si liberano l'acido grasso e il glicerolo. L'acido grasso viene assorbito per diffusione semplice nel digiuno, all'interno delle cellule della mucosa intestinale gli acidi grassi vengono ri-sintetizzati in trigliceridi, consumando energia e vengono inglobati nei chilomicroni.

L'ossidazione degli acidi grassi a catena lunga ad acetilcoa è una via metabolica per la produzione di energia, infatti gli elettroni che si liberano dalla ossidazione consentono la sintesi di ATP, attraverso la catena respiratoria dei mitocondri. L'AcetilCoa prodotto viene completamente ossidato ad anidride carbonica nel ciclo di Krebs. Nel fegato l'acetilcoa può essere convertito in corpi chetonici, esportabili al cervello e altri tessuti. **La beta ossidazione è il processo tramite cui gli acidi grassi sono convertiti a Acetil-CoA.**

I grassi possono provenire dalla dieta, possono essere sintetizzati da altri organi o possono essere presi dai depositi cellulari.

I grassi assorbiti dalla dieta: prima di essere assorbiti dalla parete intestinale i trigliceridi devono presentarsi sotto forma di micelle microscopiche, questo è possibile grazie a sali biliari che emulsionano i grassi, così sono accessibili a lipasi, da cui ottengo monogliceridi, digliceridi, acidi grassi e glicerolo. Tali prodotti diffondono nelle cellule epiteliali che rivestono la superficie dell'intestino, dove sono riconvertiti in trigliceridi e vengono impacchettati in aggregati lipoproteici detti chilomicroni. I chilomicroni sono trasferiti nel circolo linfatico, poi nel sangue e vengono poi trasportati ai tessuti, nei cui capillari si trova l'enzima

Lipoproteine: sono proteine che legano i lipidi nel sangue e formano aggregati sferici in cui i lipidi idrofobici sono all'interno.

lipoproteina lipasi che idrolizza i trigliceridi ad acidi grassi e glicerolo. **Gli acidi grassi nel muscolo sono ossidati per ottenere energia mentre nel tessuto adiposo sono ri-esterificati per essere conservati.**

Gli ormoni mobilizzano le riserve di trigliceridi. I grassi vengono depositati negli adipociti sotto forma di goccioline lipidiche. **Adrenalina** e **glucagone** sono secreti in risposta a basse concentrazioni ematiche di glucosio, che attiva l'adenilil ciclasi della membrana plasmatica degli adipociti, producendo un messaggero cellulare AMP ciclico e la proteina chinasi AMP dipendente, apre la gocciolina lipidica rendendola accessibile all'azione di tre lipasi, rilasciando acidi grassi e glicerolo. Gli acidi grassi diffondono **dall'adipocita al sangue** dove si legano **all'albumina** e vengono trasportati ai tessuti come il muscolo scheletrico, il cuore e la corteccia renale, dove si staccano dall'albumina e diffondono nel citosol, per essere usati come combustibile metabolico. **Il glicerolo viene fosforilato dalla glicerolo chinasi a ottenere il glicerolo 3 fosfato**, ossidato a diidrossiacetone fosfato, convertito in gliceraldeide 3 fosfato, che entra in glicolisi.

Gli enzimi coinvolti nell'ossidazione degli acidi grassi si trovano nella **matrice mitocondriale**: gli acidi grassi con catene fino a 12 atomi di carbonio entrano nel mitocondrio senza l'aiuto di trasportatori di membrana, mentre quelli con più di 14 C attraversano la membrana mitocondriale grazie **allo shuttle della carnitina**, dentro si legano al coenzima A formano acilcoa, con scissione dell'ATP a ADP. Sono composti ad alta energia. Si legano al gruppo ossidrilico della carnitina formando acil-carnitina tramite l'enzima carnitina aciltransferasi, giungendo così alla matrice. Infine il gruppo acilico è trasferito dalla carnitina al coenzima A a opera della carnitina aciltransferasi 2.

L'OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI

Nella prima fase della ossidazione sia la rimozione ossidativa di unità bicarboniose sotto forma di acetilcoa e si rimuove dal gruppo acilico quattro atomi di idrogeno a opera della deidrogenasi. *Si separa dall'acido grasso due atomi di carbonio la volta, a partire dall'estremità carbossilica.*

<p>1° Deidrogenazione dell'acido grasso: deidrogenazione che produce un doppio legame tra gli atomi di carbonio a-b</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Enzima acil-Coa deidrogenasi, si forma un doppio legame tra il carbonio alfa e beta. L'enzima è dipendente dal FAD l'enzima a cui si legano i 2 atomi di idrogeno persi.
<p>2° Addizione di una molecola d'acqua al doppio legame.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Enoil-CoA idratasi aggiunge al doppio legame dell'enoil CoA una molecola di acqua, formando beta idrossiacil-CoA.
<p>3° Deidrogenazione</p>	<p>Il NAD accetta gli elettroni. Trasforma il gruppo ossidrilico sul C beta in gruppo carbonilico. Il beta idrossilcoa viene deidrogenato a b-chetoacil-coA.</p>
<p>4° Scissione del chetoacido</p>	<p>Enzima tiolasi, si forma un acetilcoa e un acilcoa. Catalizzata dall'acil-coa acetiltransferasi (tiolasi) in cui il b-chetoacil-CoA reagisce con un coenzima A libero staccando un frammento di 2 atomi di carbonio sottoforma di acetil-coA dalla regione carbossiterminale dell'acido grasso.</p>

Nella seconda fase si ossida l'unità acetilica dell'acetil-coA ad anidride carbonica nel ciclo di Krebs. Le prime due fasi riducono i trasportatori di elettroni a NADH e FADH₂, i quali cedono gli elettroni alla catena respiratoria.

L'acetilcoa prodotto dell'ossidazione degli acidi grassi può essere ossidato ad anidride carbonica nel ciclo dell'acido citrico. I coenzimi ridotti produrranno acqua nella catena respiratoria mitocondriale.

Bassi livelli di glucosio nel sangue stimolano la secrezione di due ormoni, l'adrenalina e il glucagone che favoriscono l'ossidazione degli acidi grassi. L'insulina, invece, stimola la biosintesi degli acidi grassi, favorisce l'ingresso del glucosio nelle cellule dove viene convertito in glicogeno e depositato come riserva nei muscoli nel fegato. L'aumento del glucosio epatico causa l'accumulo di malonil-CoA che inibisce la carnitina aciltransferasi.

Il tessuto adiposo bianco ha un colore giallognolo, contenendo carotenoidi, è il più abbondante, mentre il tessuto adiposo bruno è presente nei mammiferi che vanno in letargo mentre nell'uomo si trova solo nel neonato, che si trasformerà poi in tessuto bianco. Il tessuto adiposo bianco ha la funzione di sintetizzare i trigliceridi e immagazzinarli, e di idrolizzarli e liberare gli acidi grassi nel sangue quando serve, sintetizza i trigliceridi dal glucosio, fa da isolante termico, ammortizzatore meccanico e produce ormoni come la leptina, che regola l'appetito. Il tessuto bruno ha la sola funzione di produrre calore.

La beta ossidazione permette di togliere un gruppo di 2 atomi di carbonio dallo scheletro carbonioso sotto forma di gruppo acetile che si lega al coenzima A.

Bassi livelli di **glucosio** nel sangue stimolano la secrezione di due ormoni, l'**adrenalina** e il **glucagone**, che con la loro azione favoriscono l'ossidazione degli acidi grassi.

L'**insulina** ha invece azione opposta e con il suo intervento stimola la biosintesi degli acidi grassi. Un aumento del **glucosio** ematico causa un aumento della secrezione di **insulina**, che con la sua azione facilita il passaggio del glucosio all'interno delle cellule.

Il **glucosio** in eccesso viene convertito in **glicogeno** e depositato come riserva nei muscoli e nel fegato. Un aumento del **glucosio** epatico causa l'accumulo di **malonil-CoA** (primo **intermedio della biosintesi degli acidi grassi nel fegato**), che a sua volta inibisce la **carnitina aciltransferasi**, rallentando la velocità di ossidazione degli acidi grassi

L'acido palmitico, ha 16 atomi di carbonio e subisce 7 cicli di reazione. Alla fine dei 7 cicli anche gli ultimi 2 atomi di carbonio sono diventati acetil-coA. Il risultato complessivo è la conversione di una catena a 16 atomi di carbonio in 8 molecole di acetil-coA. L'acetil-CoA prodotto dall'ossidazione degli acidi grassi può essere ossidato a CO₂ nel ciclo dell'acido citrico; i coenzimi ridotti NADH e FADH₂ produrranno H₂O nella catena respiratorio mitocondriale. Se il numero di atomi di C dell'acido grasso è dispari, alla fine della b-ossidazione si ottiene una molecola a 3 atomi di C, il **propionil-CoA** (CH₃CH₂CO-CoA) che, attraverso una serie di reazioni, verrà trasformato in succinil-CoA (4C, intermedio del ciclo di Krebs). Il **succinil-CoA** può essere utilizzato direttamente o indirettamente in una grande varietà di processi metabolici, come ad esempio il ciclo di Krebs o la gluconeogenesi. Dal propionil-CoA quindi, a differenza che dall'acetil-CoA, è possibile sintetizzare glucosio.

Gli acidi grassi poliinsaturi vanno incontro a b-ossidazione, ma richiedono l'intervento di enzimi specifici, che rendono l'acido grasso aggredibile dagli enzimi della b-ossidazione.

Nelle persone sane l'acetone si forma in scarsissime quantità dall'acetato, che perde il suo gruppo carbossilico. Dato che i diabetici non producono grandi quantità di acetoacetato, il loro sangue contiene acetone (odore dal valore diagnostico). Nei tessuti extraepatici il betaidrossibutirrato è ossidato a acetoacetato, attivato formando un tioestere con il coenzima A grazie a betachetoacil-coA transferasi (per questo il fegato, non possedendo l'enzima, non li può usare). Il digiuno prolungato e il diabete mellito portano a sovrapproduzione di corpi chetonici. Durante il digiuno, gli intermedi del ciclo di krebs sono sottratti per produrre glucosio dalla gluconeogenesi per cui il ciclo avanza lentamente e per questo gli acetil-CoA, prodotti dall'ossidazione degli acidi grassi sono dirottati a formare corpi chetonici. La loro produzione eccede la loro ossidazione, abbassano il pH, portando ad acidosi.

L'acetil-Coa che si è formato nel fegato dalla beta ossidazione può essere ossidato ad anidride carbonica nel ciclo di Krebs o essere trasformato in **corpi chetonici** ovvero acetone (eliminato mediante respirazione), acetoacetato e beta idrossibutirrato, sono solubili nel sangue e nelle urine. Il beta idrossi butirrato e l'acetoacetato tramite il sangue giungono ai tessuti extraepatici, dove sono ossidati nel ciclo di Krebs per soddisfare la richiesta energetica di tessuti come muscolo scheletrico, corteccia renale e cuore.

L'acetoacetato si forma dalla condensazione di due molecole di acetil-coA, catalizzata dalla tiolasi. Si forma l'aceto acetil-CoA che condensa un'altra molecola di acetil-coA formando il beta idrossi-beta-metilglutarin-CoA che si scinde in acetoacetato libero e acetil-coA.

L'acetoacetato è ridotto a betaidrossibutirrato dalla betaidrossibutirrato deidrogenasi.

