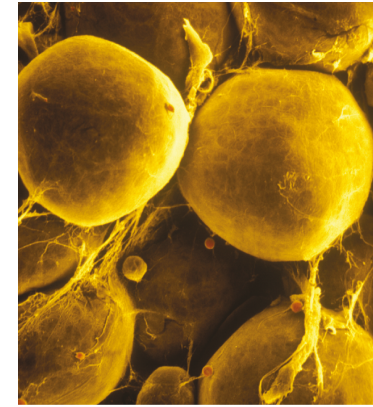


Catabolismo degli acidi grassi e chetogenesi

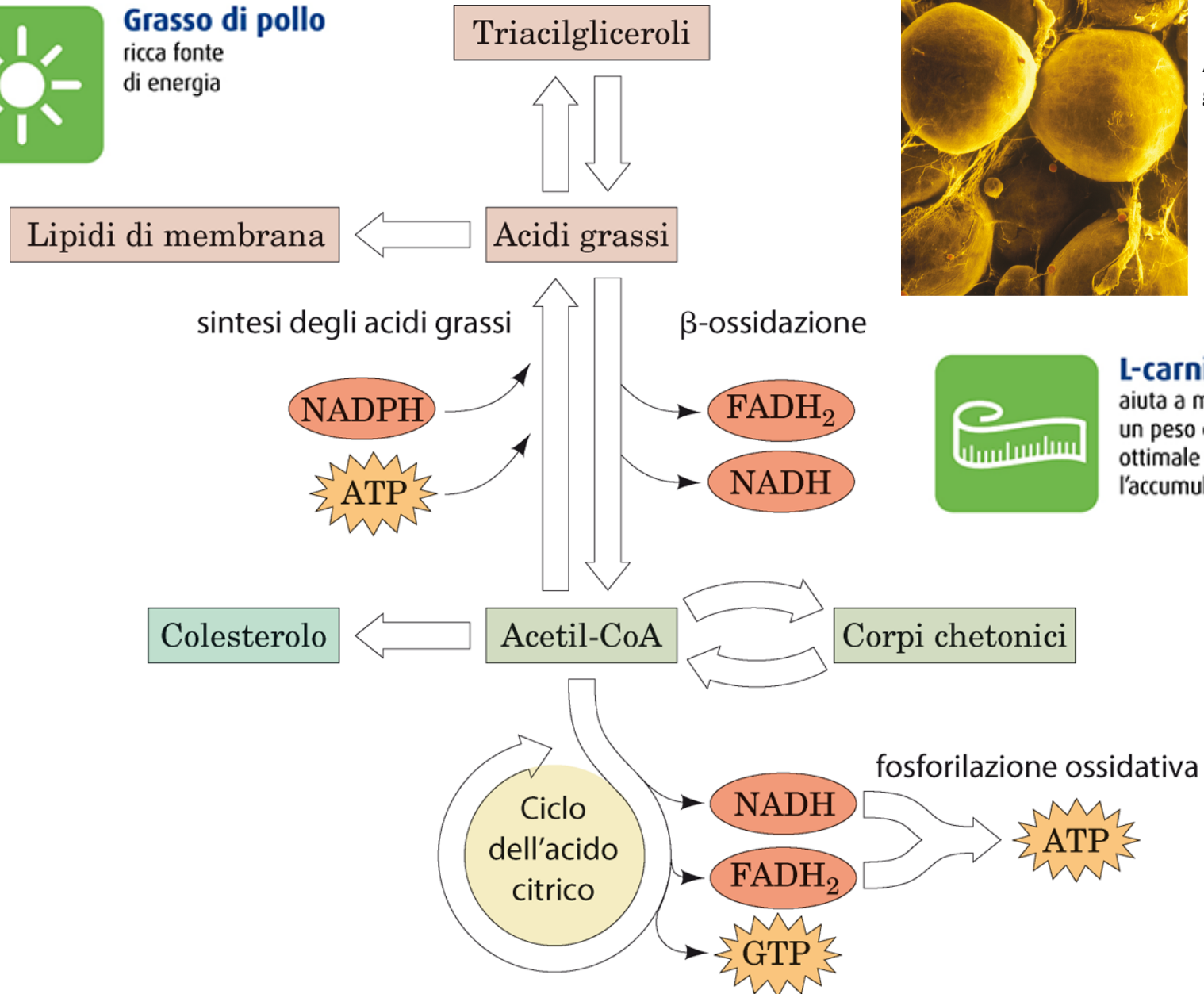
Metabolismo dei lipidi



Grasso di pollo
ricca fonte
di energia



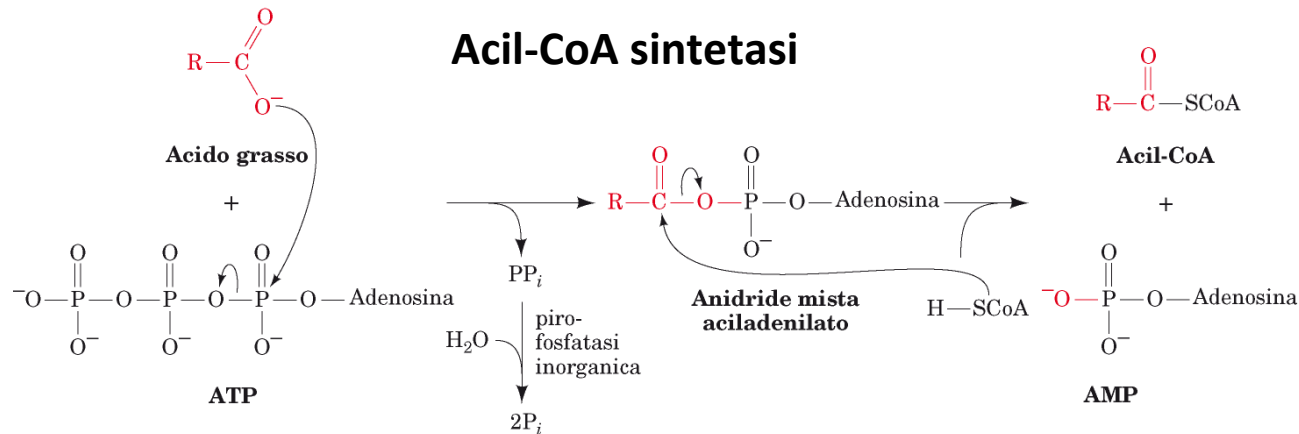
Adipociti del
grasso bianco



L-carnitina
aiuta a mantenere
un peso corporeo
ottimale e ridurre
l'accumulo di grasso

Tappa di preparazione all'ossidazione degli acidi grassi

La membrana mitocondriale interna è impermeabile agli acidi grassi (con catene alchiliche più lunghe di 12 atomi di C). La prima tappa dell'utilizzazione di un acido grasso è la sua attivazione ad acil-CoA. Tale reazione operata dall'**Acil-CoA sintetasi** è ATP dipendente e avviene nel citoplasma (consumo netto di due legami fosfoanidrididici).

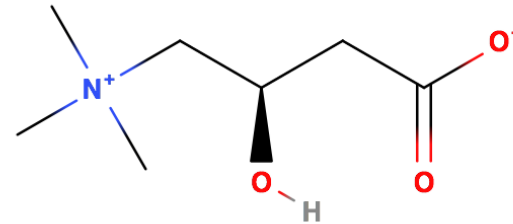


Per essere ossidato l'acil-CoA deve essere traslocato nel mitocondrio, ma anche in questo caso, la membrana mitocondriale interna è impermeabile sia al CoA che ai suoi derivati.

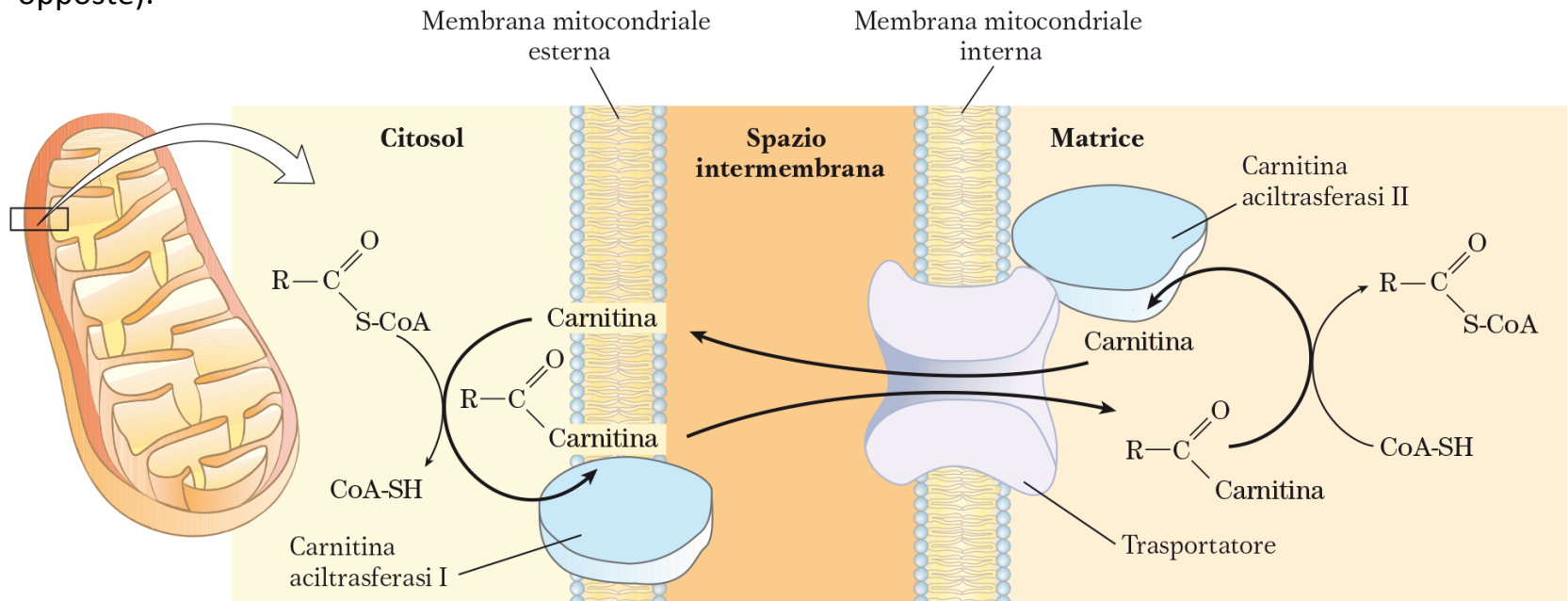
Il sistema di trasporto della carnitina



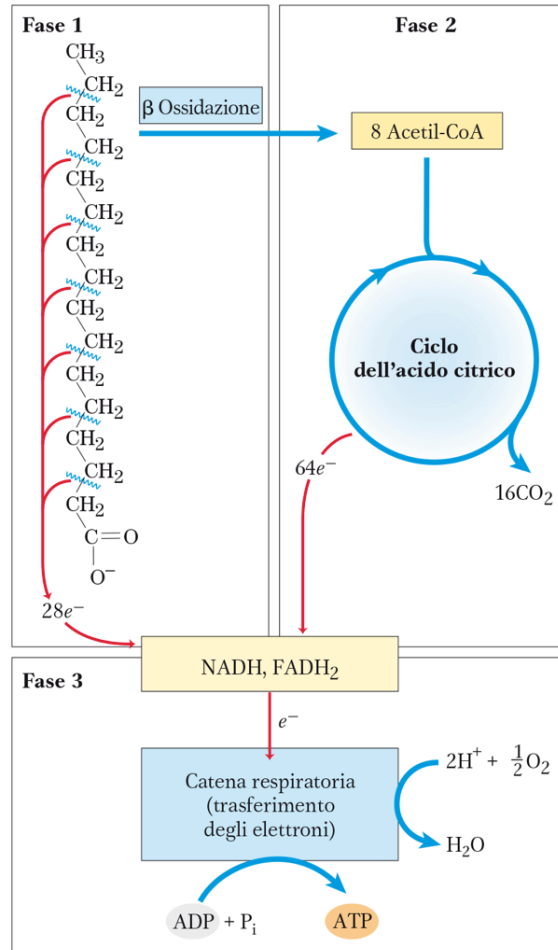
L-carnitina
aiuta a mantenere
un peso corporeo
ottimale e ridurre
l'accumulo di grasso



Per essere trasferiti nella matrice mitocondriale gli acidi grassi a lunga catena vengono prima legati a una molecola "carrier", la L-carnitina, ad opera dell'enzima **carnitina acil transferasi I** presente sulla membrana mitocondriale esterna. Un trasportatore specifico sulla membrana mitocondriale interna media il passaggio dell'acil-carnitina nella matrice del mitocondrio, dove un isoenzima della carnitina acil transferasi (II) rigenera l'acil-CoA e rilascia carnitina libera pronta per un nuovo ciclo di trasferimento. L'**acil-carnitina transferasi I** è l'enzima segnapasso della beta-ossidazione ed è inibita dal **malonil-CoA**, un intermedio cruciale della sintesi degli acidi grassi (regolazione coordinata di vie opposte).



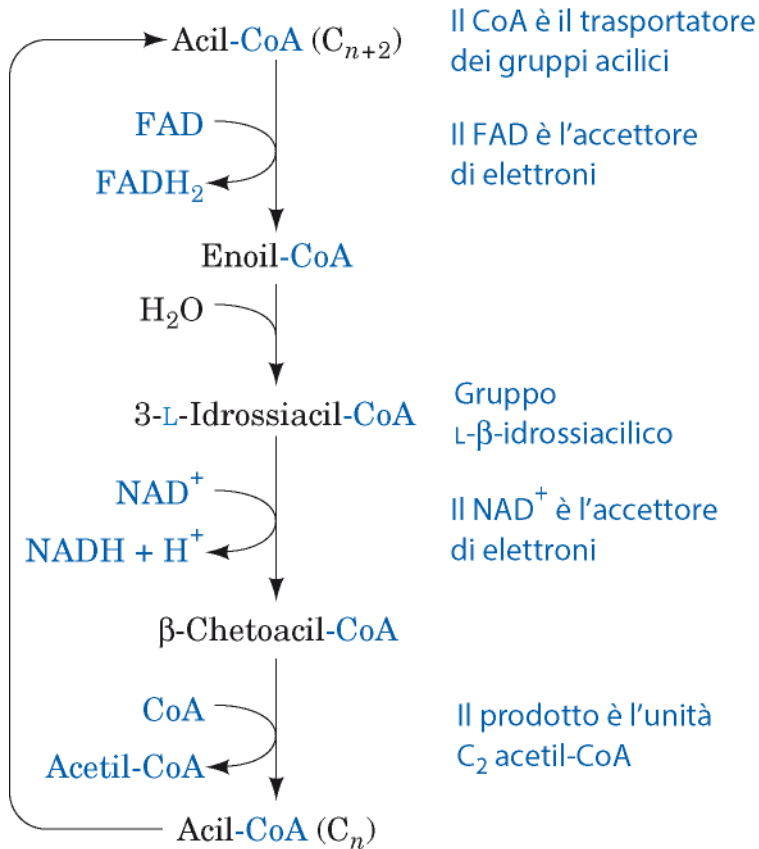
Beta-ossidazione degli acidi grassi



Anche se non consuma direttamente ossigeno molecolare, la beta-ossidazione è una via aerobia in quanto per proseguire richiede l'ossidazione O₂-dipendente dei coenzimi ridotti, tramite la catena respiratoria.

β -Ossidazione

Avviene nel mitocondrio



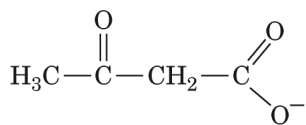
La beta-ossidazione è la ripetizione di una sequenza di 4 reazioni enzimatiche (deidrogenazione FAD-dipendente, idratazione, deidrogenazione NAD-dipendente e tiolisi) che mediano la progressiva rimozione di unità bicarboniose sottoforma di acetil-CoA dall'estremità carbossi-terminale dell'acido grasso, con la formazione di una molecola di acido grasso accorciato di due atomi di C, una molecola di FADH₂ e una di NADH, per ogni ciclo di reazioni.

Chetogenesi

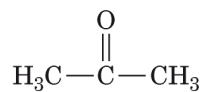
Concetti chiave

- Durante il digiuno prolungato, nel fegato la gluconeogenesi sottrae intermedi al ciclo di Krebs e gli acidi grassi endogeni e quelli mobilizzati dal tessuto adiposo vengono indirizzati verso la **sintesi dei corpi chetonici (chetogenesi)**, composti idrosolubili ricchi di energia e alternativi al glucosio in quanto carburanti metabolici
- I corpi chetonici sono usati come fonte di energia dai tessuti extraepatici (muscolo cardiaco e scheletrico, cervello, ecc.) nei momenti di digiuno prolungato

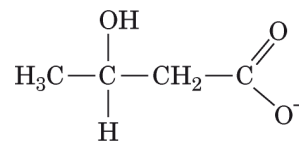
Sintesi dei corpi chetonici (Chetogenesi)



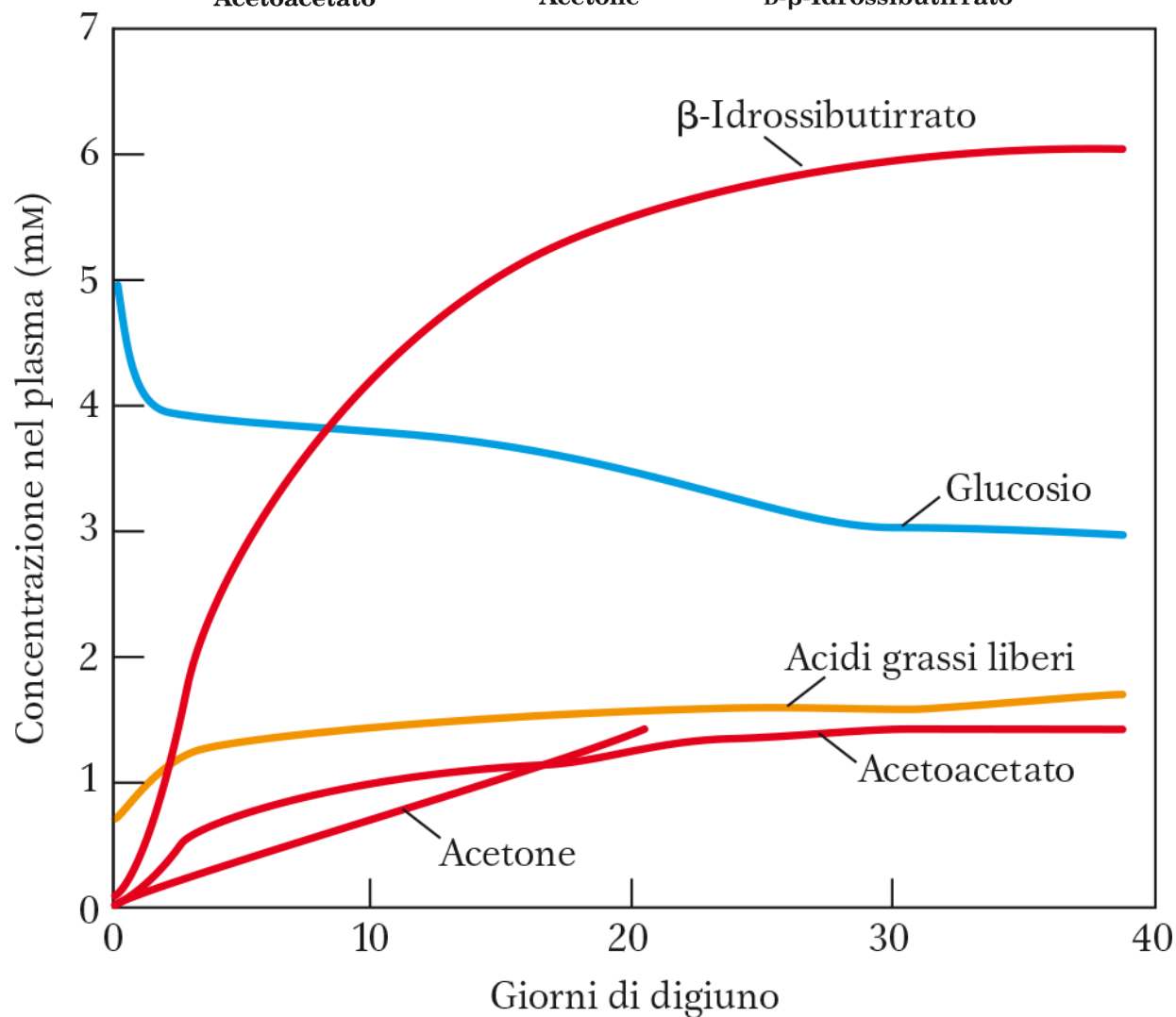
Acetoacetato



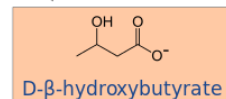
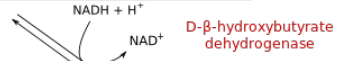
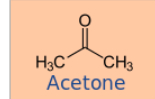
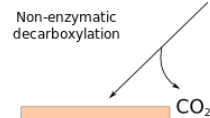
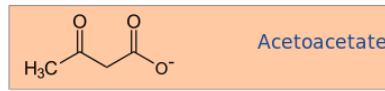
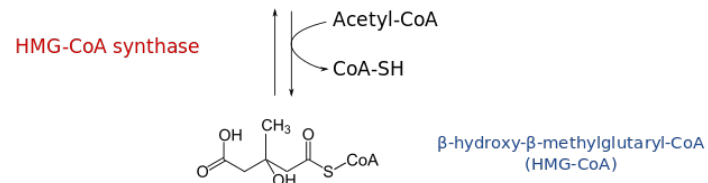
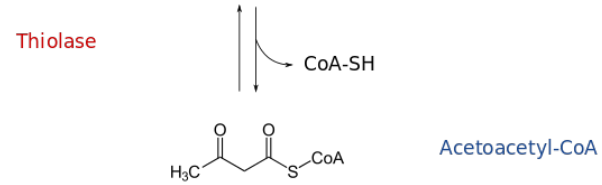
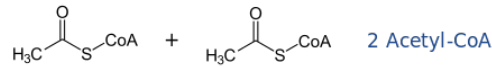
Acetone



D-β-Idrossibutirrato



Chetogenesi



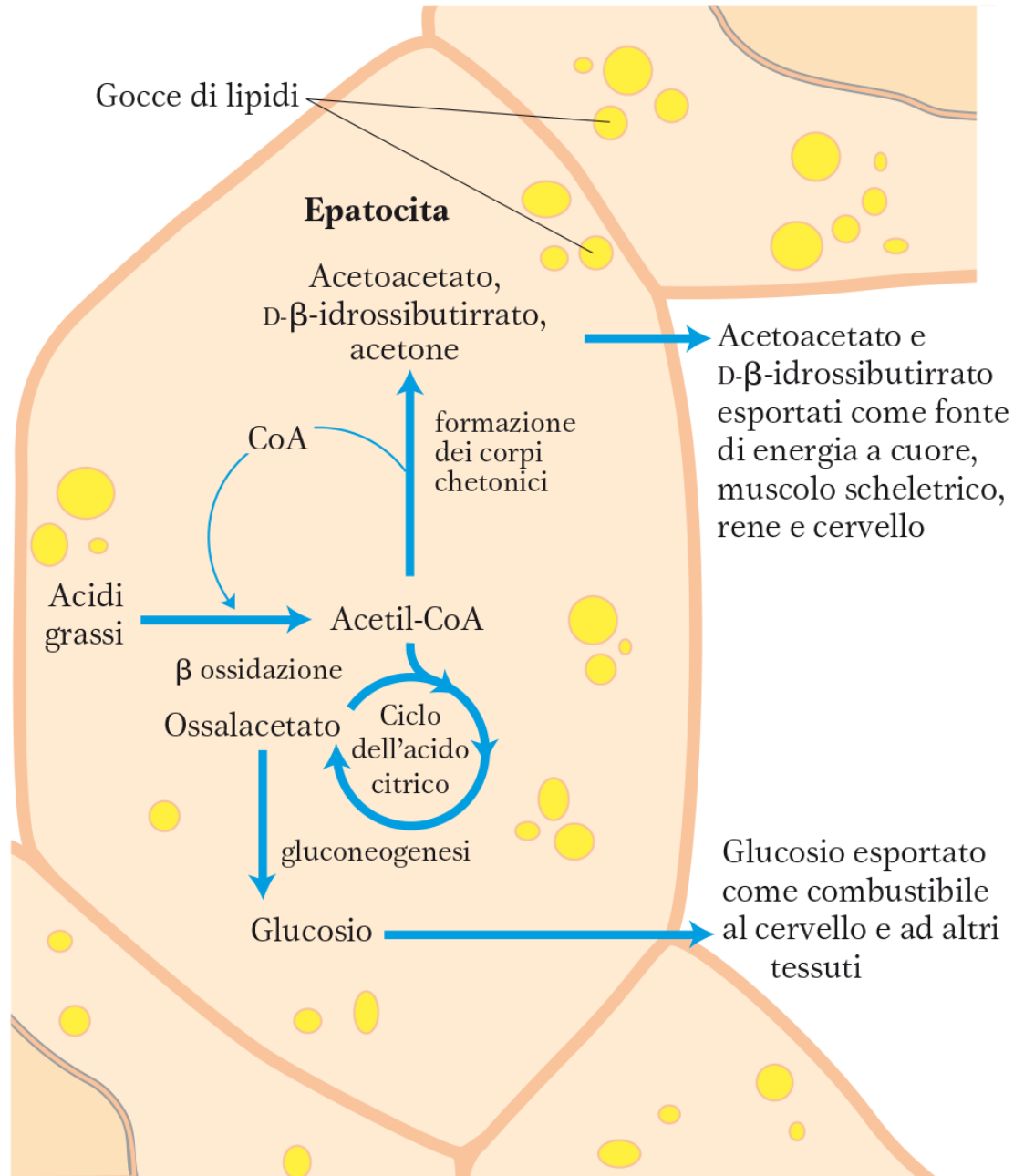
Escreto nelle urine o con la respirazione polmonare

La chetogenesi genera i corpi chetonici a partire dall'acetyl-CoA (proveniente dalla beta-ossidazione degli acidi grassi), rilasciando il CoA che serve per mantenere attiva la beta-ossidazione. I tre enzimi coinvolti sono mitocondriali e sono espressi solo negli epatociti.

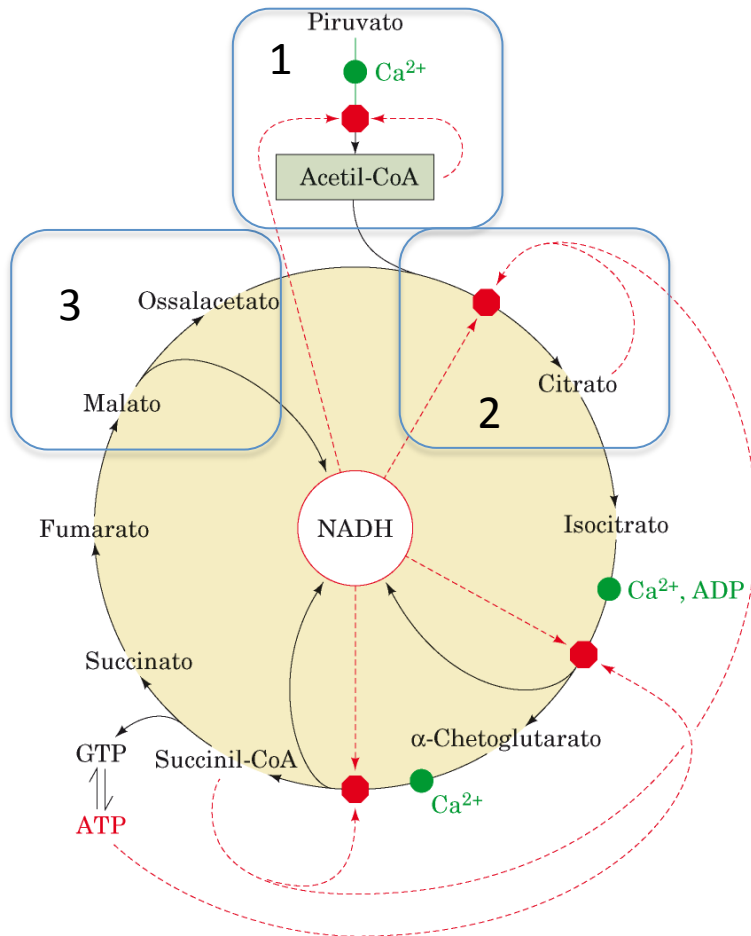
CHETOLISI - Utilizzazione dei corpi chetonici

L'enzima chiave dell'utilizzazione dei corpi chetonici, la **tioforasi**, si trova in molti tessuti ma non nel fegato. Questo è il motivo per cui una volta prodotti i corpi chetonici, il fegato non può utilizzarli come substrati energetici, ma li rilascia nel sangue per esportarli nei tessuti extraepatici.

Tramite chetolisi, i corpi chetonici sono convertiti nei mitocondri in acetil-CoA che entra nel ciclo di Krebs per produrre energia.



Chetogenesi e gluconeogenesi – regolazione dell'attività del ciclo di Krebs



Nel digiuno, nel fegato acetil-CoA, ATP e NADH aumentano per effetto della beta-ossidazione degli acidi grassi.

1- NADH e acetil-CoA inibiscono la PDH impedendo al piruvato di essere ossidato e dirottandolo verso la gluconeogenesi.

2- ATP e NADH inibiscono la citrato sintasi impedendo all'acetil-CoA formato dalla beta-ossidazione di essere ossidato nel ciclo di Krebs.

3- L'aumento di NADH sposta l'equilibrio malato=ossalacetato verso il malato, che viene esportato nel citosol per la gluconeogenesi.

Tutto ciò ha l'effetto di rallentare il ciclo di Krebs in modo da dirottare l'acetil-CoA prodotto dalla beta-ossidazione verso la sintesi dei corpi chetonici.