

# WWW. IL METABOLISMO DEI LIPIDI

---

## Aspetti generali

I lipidi sono principi alimentari utilizzati soprattutto come riserve di energia alle quali l'organismo attinge al momento opportuno. Per questo motivo si differenziano dai glucidi, che rappresentano il materiale energetico di più facile impiego (energia di pronto uso). Infatti, il metabolismo dei lipidi è particolarmente evidente quando le riserve glucidiche cominciano a scarseggiare.

I lipidi immagazzinati dall'organismo non provengono soltanto da quelli introdotti con l'alimentazione, ma hanno origine anche dalla trasformazione metabolica di materiale alimentare non lipidico.

Infatti, quando con la dieta sono introdotte quantità di glucidi e protidi superiori al fabbisogno dell'organismo, una parte di questi macronutrienti è trasformata in lipidi che si accumulano in tessuti particolari, sia negli animali (tessuto adiposo) sia nei vegetali; essi rappresentano un'importante riserva di energia e una sorgente indispensabile di nutrienti essenziali.

Ogni organismo animale è in grado di accumulare grandi quantità di lipidi; la loro insolubilità in acqua li rende adatti a una lunga conservazione e a un uso estensivo soltanto quando i glucidi, che sono idrosolubili, iniziano a scarseggiare nella dieta. Nello stesso tempo, i lipidi sono una riserva energetica più vantaggiosa rispetto ai glucidi e alle proteine, perché, essendo formati da carbonio e idrogeno in una percentuale più alta di quella degli altri principi alimentari, contengono una quantità maggiore di materiale "combustibile" (9 kcal/g).

Nonostante la funzione principale di riserva energetica, i depositi dei lipidi non hanno un significato biologico passivo, poiché avviene un ricambio lento ma continuo di queste sostanze.

I lipidi di deposito sono costituiti principalmente da trigliceridi formati da due parti: il *glicerolo* e gli *acidi grassi*. Dal punto di vista energetico, gli acidi grassi sono i componenti più importanti, in quanto il glicerolo fornisce una modesta quantità di energia, anche se può essere trasformato in glucosio.

Il metabolismo dei lipidi presenta aspetti che variano in relazione alla loro complessità strutturale.

## L'ossidazione degli acidi grassi

Per gli scopi della nostra trattazione descriveremo in sintesi il metabolismo dei trigliceridi poiché, come si è ricordato, costituiscono la maggior parte dei lipidi di deposito nel tessuto adiposo. Essi, prima di essere metabolizzati, subiscono un'idrolisi in grado di liberare i costituenti chimici che contengono: per questa reazione sono utilizzati gli enzimi *lipasi*, contenuti nei lisosomi. Dopo l'idrolisi il destino metabolico dei

componenti è diverso: il glicerolo prima subisce la fosforilazione e poi segue la via del metabolismo dei glucidi (glicolisi); gli acidi grassi, invece, sono i costituenti da cui si ricava la maggior quantità di energia e vengono ossidati con un meccanismo metabolico caratteristico che prende il nome di *β-ossidazione*. Questo processo si svolge nella matrice dei mitocondri, dove si trovano gli enzimi specifici che catalizzano la serie delle reazioni chimiche che lo caratterizzano.

Nel processo metabolico (catabolismo) di ossidazione degli acidi grassi si possono distinguere due fasi:

- la prima fase comprende due tappe rappresentate l'una dall'attivazione della molecola dell'acido grasso e l'altra dal trasferimento, attraverso la membrana del mitocondrio, dell'acido grasso attivato;
- la seconda fase consiste anch'essa di due processi, cioè la *β-ossidazione* dell'Acil-CoA e l'ossidazione dell'AcetilCoA, prodotto da ciascun giro della *β-ossidazione*, nel ciclo di Krebs.

L'attivazione della molecola dell'acido grasso avviene nel citoplasma e consiste nel legame con il CoA e la formazione dell'acil-CoA a spese di una molecola di ATP. Il trasferimento, attraverso la membrana del mitocondrio, dell'acido grasso attivato avviene grazie all'intervento di un trasportatore specifico, la *carnitina*; l'acil-CoA, ossia la molecola di acido grasso attivata, che si è formata non è in grado, però, di attraversare la membrana mitocondriale; in questi casi il gruppo acile è trasferito alla carnitina che lo trasporta all'interno del mitocondrio sotto forma di Acil-carnitina (la reazione è catalizzata dall'enzima carnitina aciltransferasi I).

L'Acil-carnitina, dopo aver attraversato la membrana mitocondriale, giunta nella matrice, cede il gruppo acile a una molecola di CoA interna e ricostruisce la molecola dell'Acil-CoA, la quale entrerà nel processo metabolico della *β-ossidazione* (la reazione della formazione mitocondriale dell'Acil-CoA è catalizzata dall'enzima carnitina aciltransferasi II);

## La *β-ossidazione*

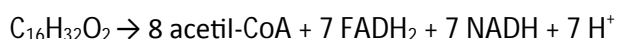
La *β-ossidazione* consiste nel separare dall'acido grasso due atomi di carbonio alla volta, sotto forma di acetilCoA, ossidando sempre il terzo atomo di carbonio (C3 o carbonio *β*) a partire dalla estremità carbossilica; per questo motivo l'intero processo prende il nome di *β-ossidazione*.

Attraverso questo processo l'acido grasso (sotto forma di acil-CoA) è frammentato in tante molecole di acetile, che lo compongono, fino alla sua totale ossidazione.

Si tratta di un processo ciclico con un andamento a spirale (spirale di Lynen) e ogni giro consiste di quattro sequenze enzimatiche al termine delle quali si forma una molecola di acetil-CoA e una di acil-CoA, formata dall'acido grasso di partenza ma ridotta di 2 atomi di carbonio. La natura ciclica di questa via metabolica si spiega perché la molecola di acil-CoA accorciata (cioè l'acido grasso perde un frammento di 2 atomi di C sotto forma di acetil-CoA) è disponibile per un nuovo ciclo di *β-ossidazione*, fino a esaurimento della catena carboniosa dell'acido grasso. La *β-ossidazione* è un processo, che, come si è già accennato, avviene nella

matrice mitocondriale ed è strettamente collegato al ciclo di Krebs e alla catena respiratoria, rispettivamente per l'ulteriore ossidazione dell'acetato e per la riossidazione dei coenzimi NADH e FADH<sub>2</sub>.

La  $\beta$ -ossidazione dell'acido palmitico (C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>) può essere riassunta globalmente dalla reazione:



La  $\beta$ -ossidazione si svolge mediante una serie di sequenze enzimatiche specifiche che riportiamo, in sintesi, di seguito.

- La prima reazione è la deidrogenazione dell'acido grasso grazie all'enzima acil-CoA deidrogenasi, che richiede come coenzima il FAD. In questa reazione si ha la formazione di un doppio legame tra il C2 e il C3, mentre gli atomi di idrogeno persi, grazie alla *deidrogenasi*, si legano al coenzima FAD che diventa FADH<sub>2</sub>.
- La seconda reazione è l'idratazione dell'acido grasso e consiste nell'aggiungere una molecola di acqua al doppio legame formato nella prima reazione; la reazione è catalizzata dall'enzima *enol-CoA idratasi*.
- La terza reazione è un'altra deidrogenazione che trasforma il gruppo ossidrilico (OH) sul C3, della molecola dell'acido grasso precedentemente idratato, in gruppo carbonilico (C=O). La reazione è catalizzata dall'enzima  *$\beta$ -idrossiacil-CoA deidrogenasi* e l'accettore di idrogeno è il coenzima NAD che diventa NADH.
- La quarta reazione provoca la scissione del chetoacido da parte dell'enzima *tiolasi*: si forma, quindi, una molecola di acetil-CoA e un acil-CoA con la catena carboniosa più corta (2 C in meno).

Questa serie di reazioni si ripete tante volte quanti sono gli atomi di C della catena/2-1.

Per esempio la  $\beta$ -ossidazione dell'acido palmitico (C<sub>16</sub>) si svolge attraverso 7 giri, cioè:

$$\text{palmitil-CoA } 16 : 2 - 1 = 7 \text{ giri}$$

Riassumendo ogni ciclo della  $\beta$ -ossidazione si svolge attraverso una serie di quattro sequenze enzimatiche specifiche con la formazione di una molecola di NADH E FADH<sub>2</sub>.

Il processo si ferma quando l'intera molecola dell'acil-CoA è stata trasformata in un'altra di acetil-CoA, che entra nel ciclo di Krebs per essere ossidata completamente e, grazie alla fosforilazione ossidativa, si produce ATP.

## Il destino dell'acetil-CoA

L'acetil-CoA prodotto con la  $\beta$ -ossidazione può entrare nel ciclo di Krebs dove si lega all'acido ossalacetico per l'ossidazione totale fino ad anidride carbonica ed acqua.

Tale acetil-CoA non differisce da quello proveniente dal metabolismo dei glucidi, formato mediante l'ossidazione del piruvato. Poiché sia la  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi sia l'ossidazione del piruvato avvengono nei mitocondri, l'acetil-CoA che si forma dalle due diverse vie metaboliche non può più essere distinto e, quindi, entra nel ciclo di Krebs per essere completamente ossidato a  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$  (Per la spiegazione più dettagliata della via metabolica del ciclo di Krebs si rimanda al testo). Bisogna evidenziare, tuttavia, che il metabolismo completo degli acidi grassi è condizionato dall'efficienza del metabolismo dei glucidi, che ha il compito di fornire adeguate quantità di acido ossalacetico, indispensabile per l'ossidazione finale dell'acetil-CoA. Infatti, se le molecole di acetil-CoA prodotte sono maggiori di quelle dell'acido ossalacetico, si verifica un loro accumulo e si assiste all'autocondensazione con formazione di *aceto acetil-CoA* da cui hanno origine i *corpi chetonici* (acetone, acido acetoacetico, acido  $\beta$ -idrossibutirrico). Questa situazione si verifica durante il digiuno prolungato, nella dieta povera di glucidi, nella dieta ricca di lipidi, nei bambini, soggetti spesso a un'iperalimentazione lipidica, come pure in soggetti affetti da diabete scompensato e nei casi di aumento del metabolismo, come accade, per esempio, negli stati febbrili. Quando, però, la produzione di corpi chetonici aumenta e i tessuti non riescono a ossidarli, essi si accumulano nel sangue (*chetonemia*) determinando un fenomeno detto *chetosi*, e ne abbassano il pH: in seguito a ciò, compare l'*acidosi metabolica* e, successivamente, i corpi chetonici sono eliminati con l'urina, provocando la *chetonuria*. In casi estremi, l'acidosi può portare, però, al coma e persino alla morte.

## Il bilancio energetico della $\beta$ -ossidazione

La  $\beta$ -ossidazione dell'acido palmitico  $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$ , a 16 atomi di C, attraverso 7 cicli, produce 8 molecole di acetil-CoA e 14 coppie di atomi di idrogeno sotto forma di 7 molecole di NADH e 7 molecole di  $\text{FADH}_2$ . Queste molecole entrano nella catena respiratoria per produrre ATP, mentre l'acetil-CoA entra nel ciclo di Krebs.

Acil-CoA →	8 Acetil-CoA	+ 7 $\text{FADH}_2$ →	14 ATP
		+ 7 NADH →	21 ATP
8 Acetil-CoA →	<b>Ciclo di Krebs</b> →	24 NADH →	72 ATP
8 $\text{FADH}_2$ →			16 ATP
8 GTP →			8 ATP
Totale			131 ATP
Molecole di ATP spese nella tappa di innesco →			-1 ATP
			<b>Totale 130 ATP</b>