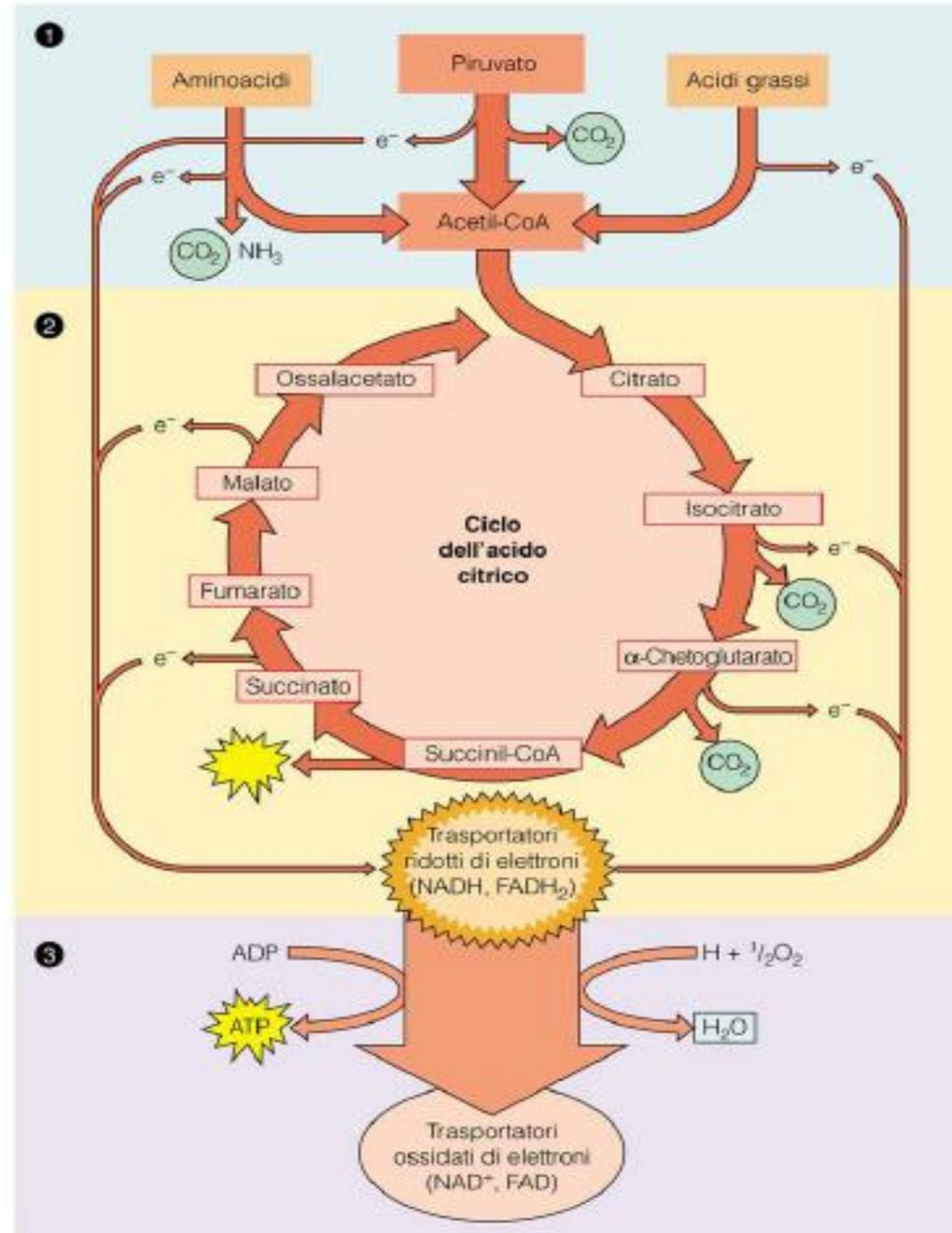
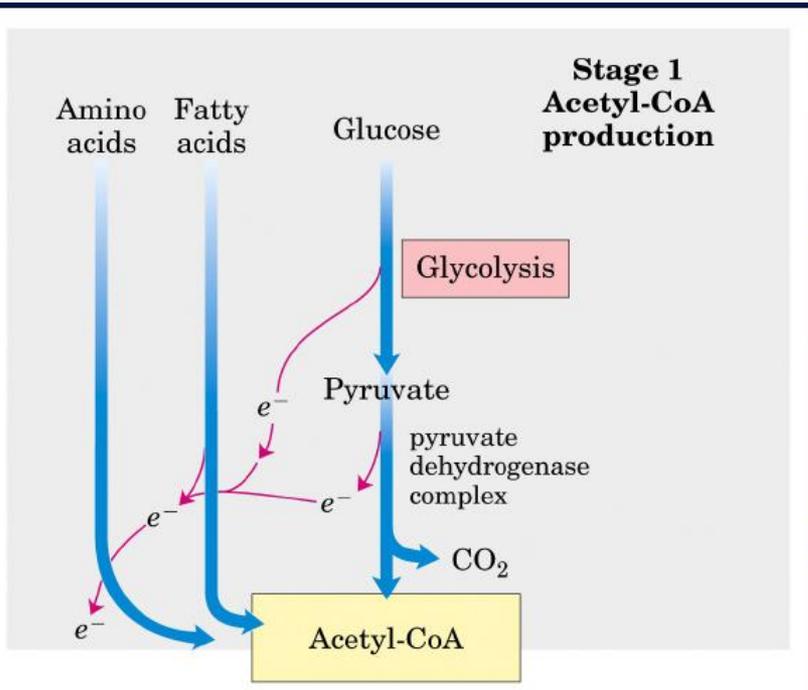
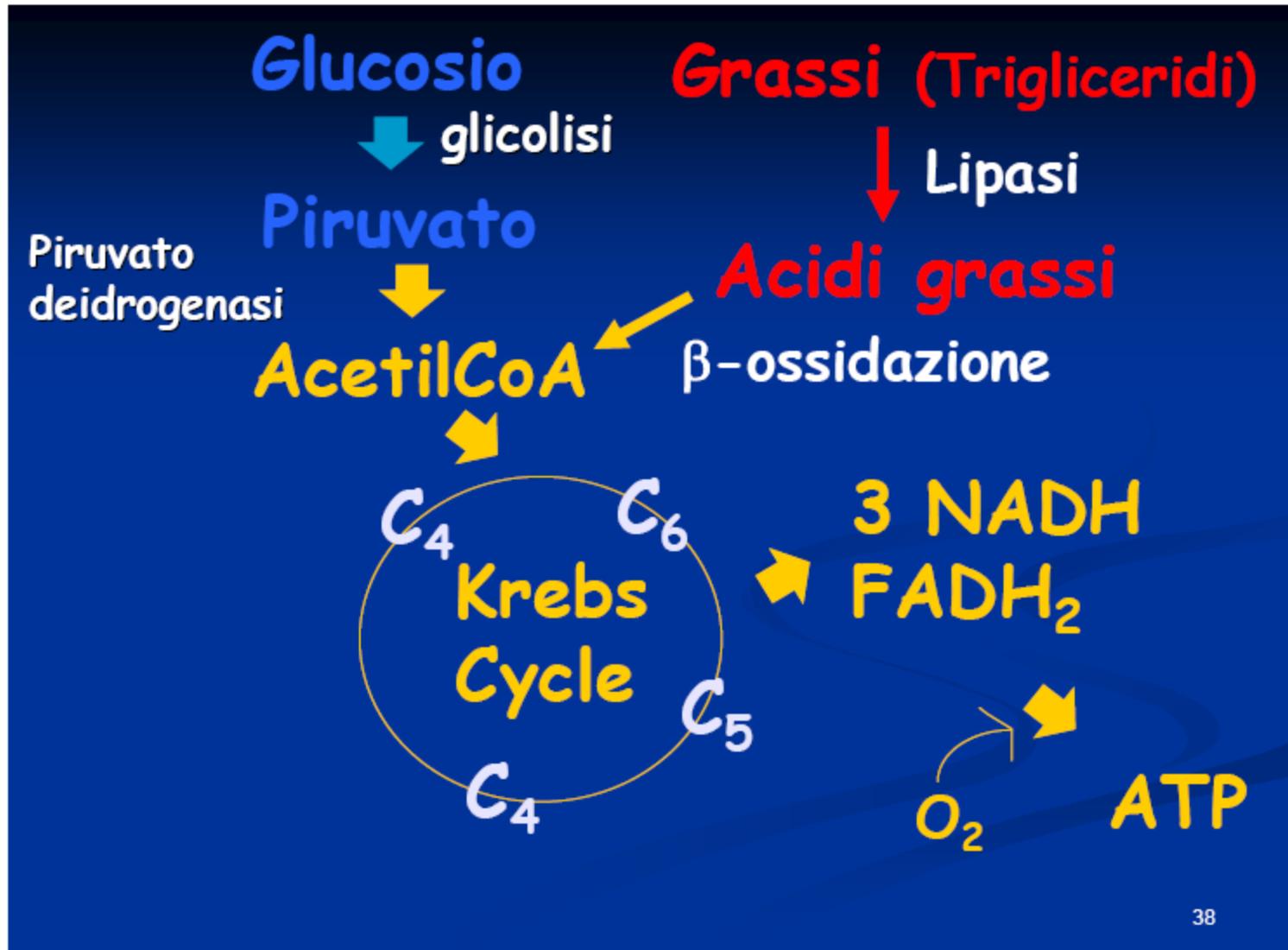


# METABOLISMO OSSIDATIVO

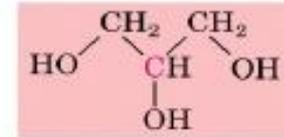




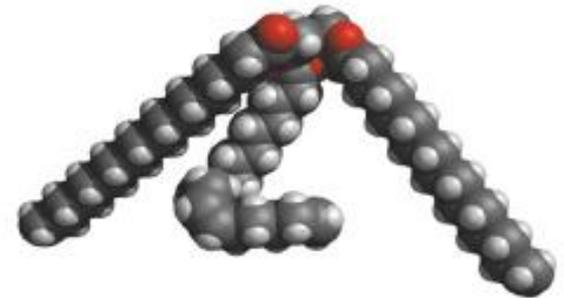
# IDROLISI DEI LIPIDI

## LIPASI

Degrada i triacilgliceroli in:  
*diacilgliceroli (glycerol+2 FAs)*  
*monoacilgliceroli (glycerol+1 FA)*  
*glicerolo*  
*acidi grassi liberi*

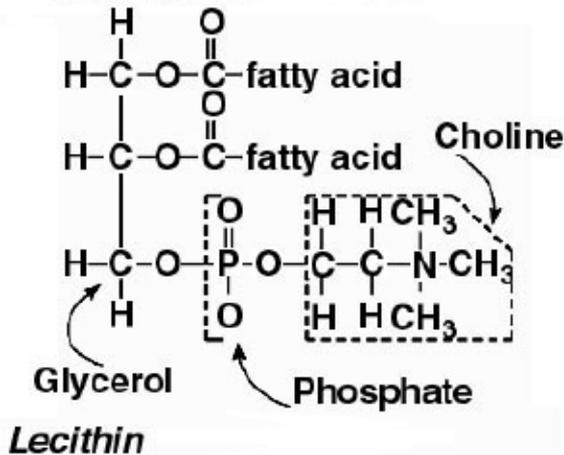


Glycerol

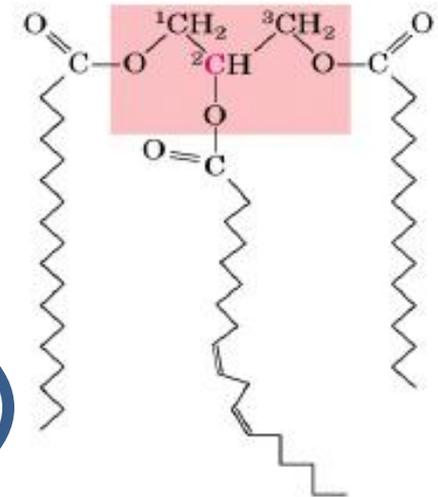


## Fosfolipidi

## Fosfolipasi



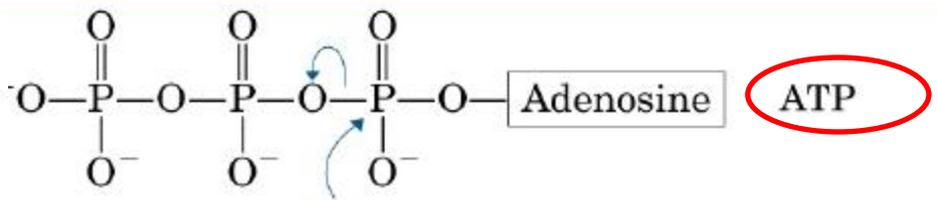
**$\beta$  -ossidazione  
degli acidi grassi**



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

# NEL CITOPLASMA: attivazione dell'acido grasso

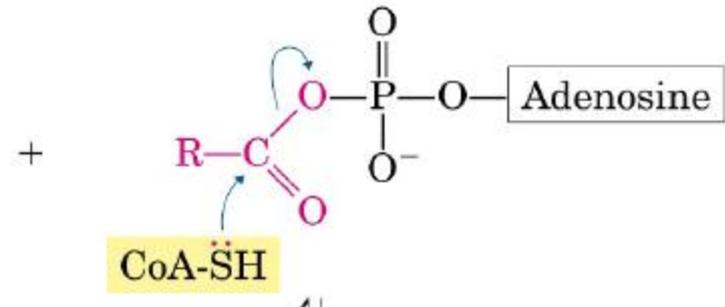
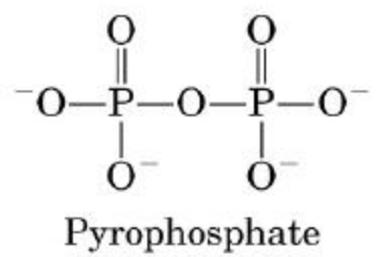
Consumo di 2 ATP



$\Delta G^\circ$  idrolisi ATP =  $-35,9 \text{ kJ mol}^{-1}$

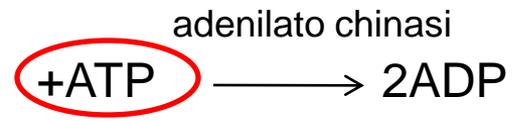
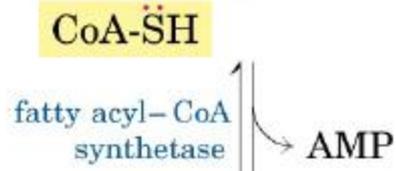


$\Delta G^\circ$  AcilCoa =  $32,2 \text{ kJ mol}^{-1}$



Fatty acyl-adenylate (enzyme-bound)

inorganic pyrophosphatase

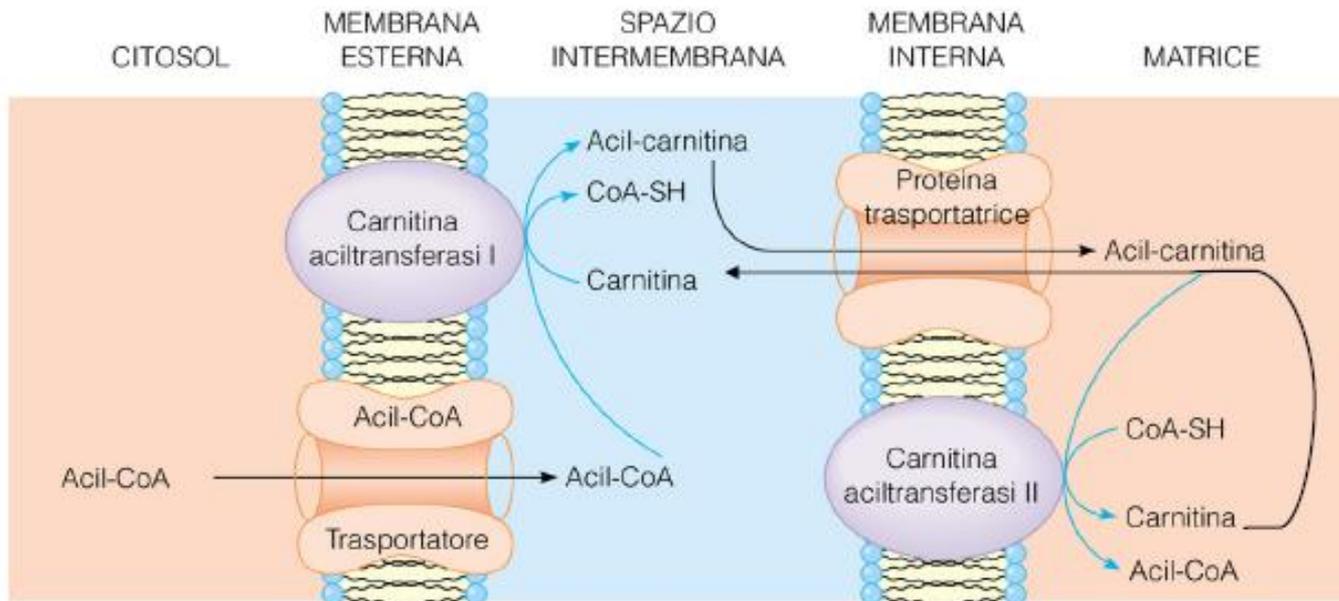


Fatty acyl-CoA

$\Delta G^\circ$  PPI =  $-33,5 \text{ kJ mol}^{-1}$



$\Delta G_{\text{netto}} = -37,2 \text{ kJ mol}^{-1}$

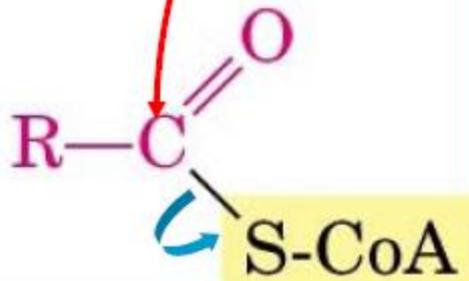
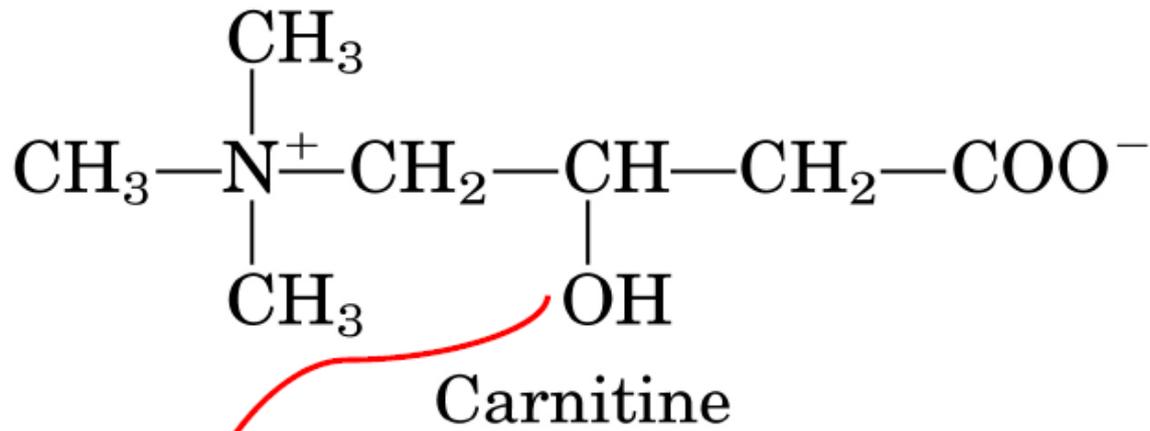


1. L'acido grasso, a livello della MME, attraverso una reazione enzimatica, è unito ad una molecola di CoA con consumo di una molecola di ATP. L'ATP fornisce l'energia per unire l'acido grasso al CoA. Si formano gli Acil-CoA che sono costituiti da un acido grasso di lunghezza variabile al quale viene attaccata una molecola di CoA. La forma più corta di un acil-CoA è l'acetilCoA

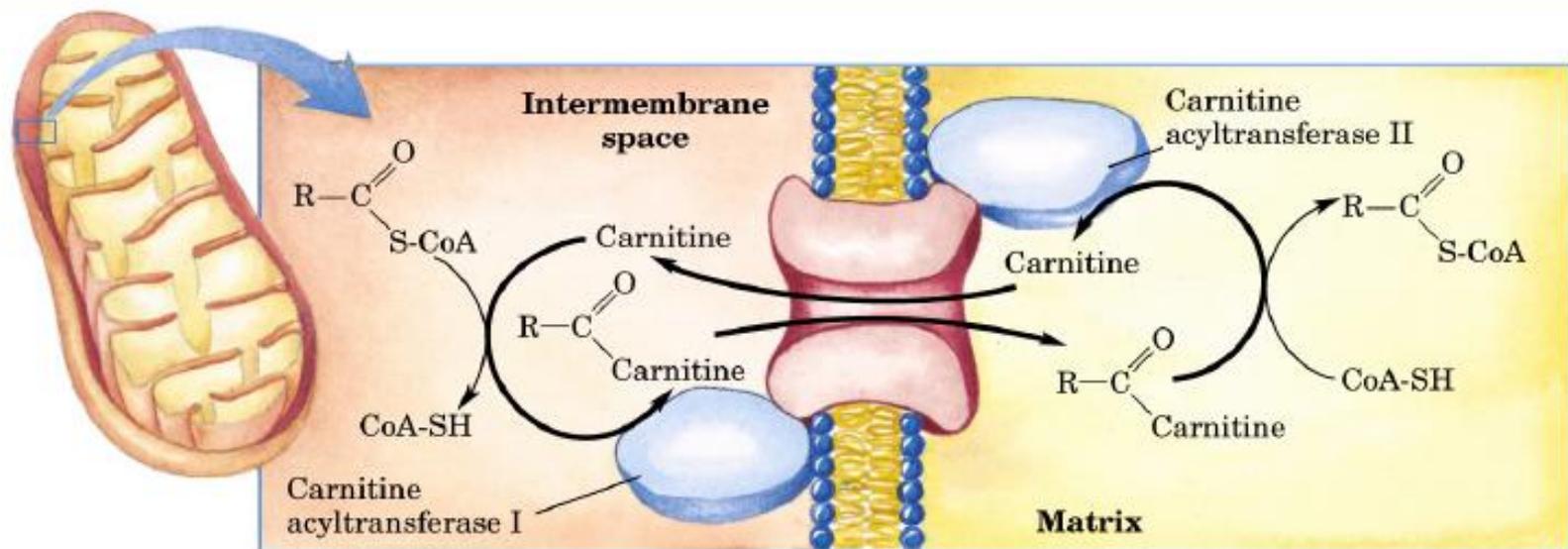
2

l'acido grasso viene trasferito momentaneamente dal CoA alla carnitina. Si forma l'acil-carnitina e viene rilasciato CoA libero. Questo trasferimento avviene nello spazio compreso tra le due membrane mitocondriali. L'acil-carnitina, attraverso un trasportatore presente

3. Nella tappa finale del processo di ingresso l'acido grasso viene trasferito dalla carnitina al CoA presente nella matrice mitocondriale. Si tratta di una molecola nuova di CoA e non di quella utilizzata precedentemente.

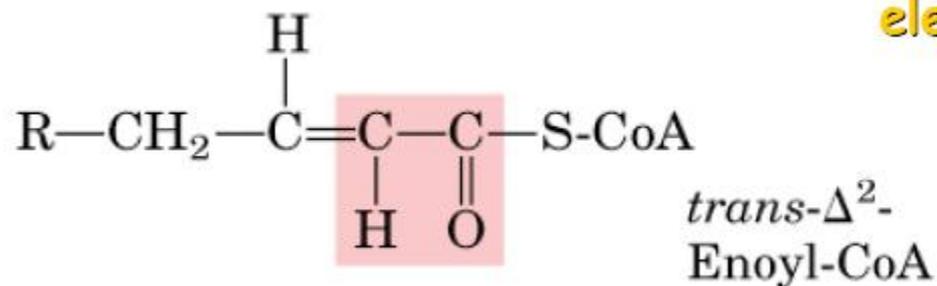
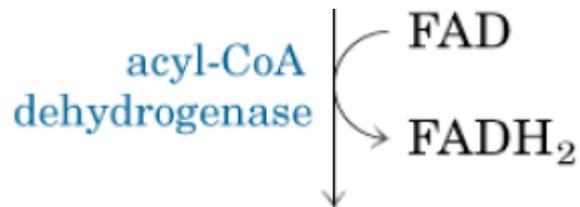
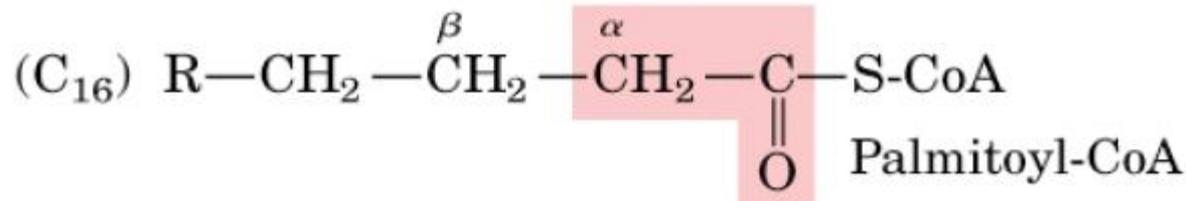


ACILCARNITINA + CoA-SH



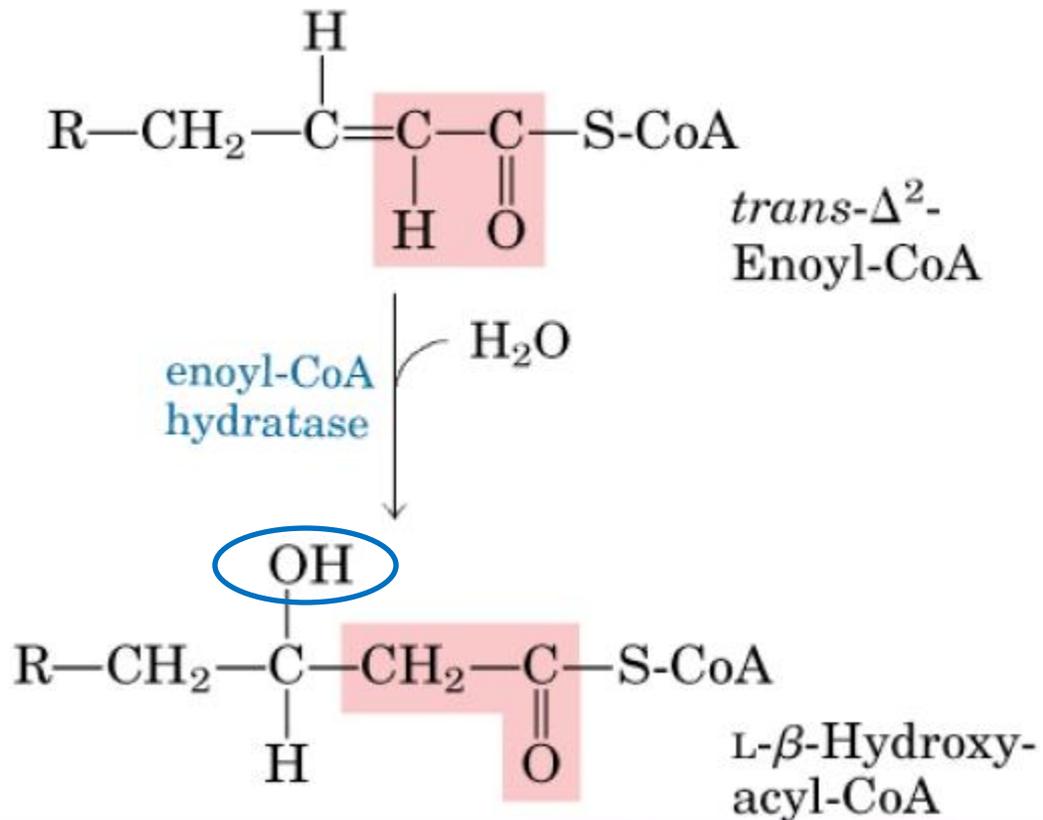
La membrana mitocondriale esterna (MME) è facilmente permeabile alle piccole molecole e agli ioni. La membrana mitocondriale interna (MMI) è impermeabile alla maggior parte delle piccole molecole e degli ioni. Di conseguenza, le sole molecole che possono attraversare la membrana sono quelle che possiedono una specifica proteina trasportatrice localizzata nella membrana stessa. Gli acidi grassi, con le loro lunghe catene idrocarburiche, necessitano di un sistema di trasporto che consenta loro di attraversare una membrana così selettiva come la MMI. Il sistema di trasporto specifico per gli acidi grassi è il sistema della **carnitina**, che permette il passaggio di queste molecole, che arrivano dal citoplasma e devono raggiungere la parte più interna del mitocondrio.

Una volta all'interno dei mitocondri, l'acil CoA è pronto per essere ossidato in una via metabolica chiamata  **$\beta$ -ossidazione**.



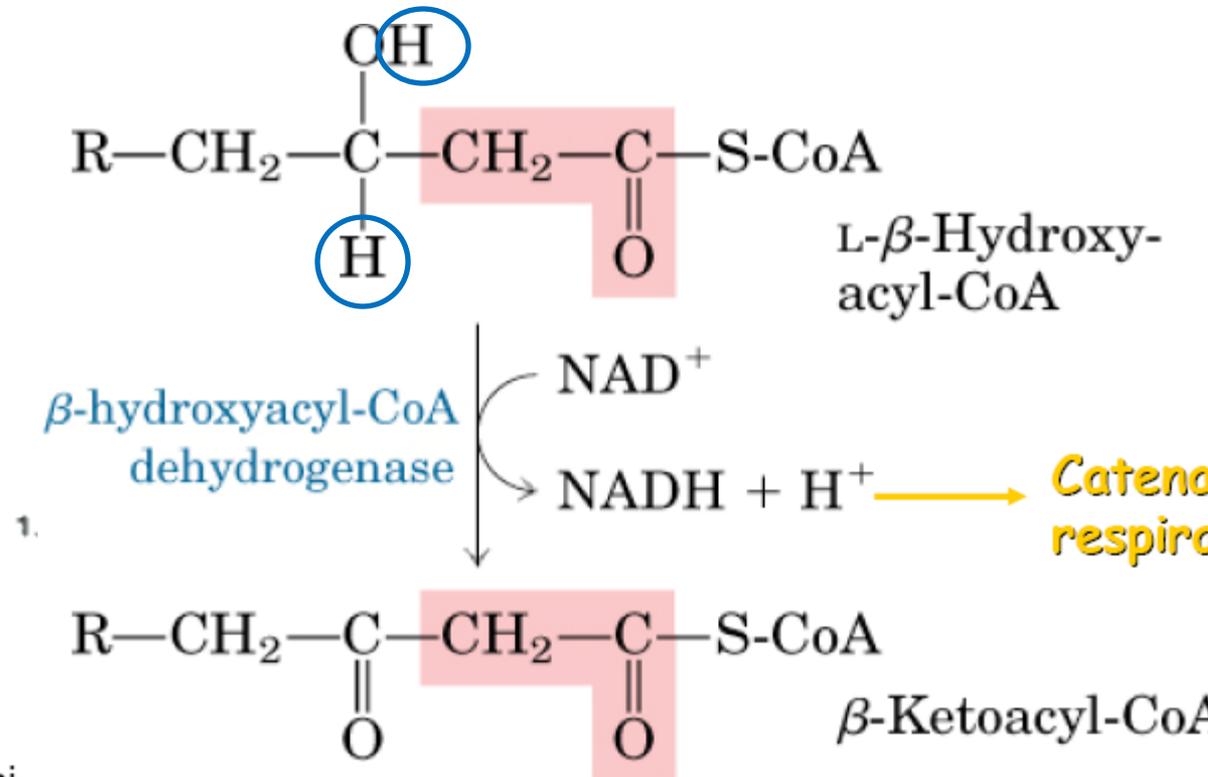
### Tappe della beta ossidazione.

❖ La prima tappa è catalizzata da un enzima chiamato deidrogenasi. Le deidrogenasi tolgono atomi di idrogeno (un elettrone e un protone). Al carbonio alfa e al carbonio beta viene tolto un atomo di idrogeno ciascuno e si forma un doppio legame tra il carbonio alfa e il carbonio beta. I due atomi di idrogeno sono trasferiti al FAD che diventa FADH<sub>2</sub>. Questa è una reazione di ossidoriduzione.

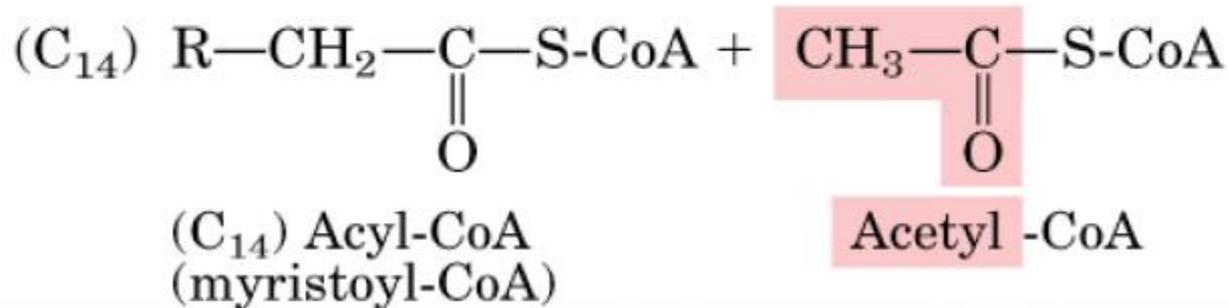
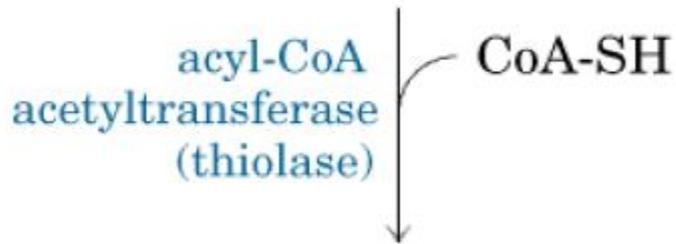
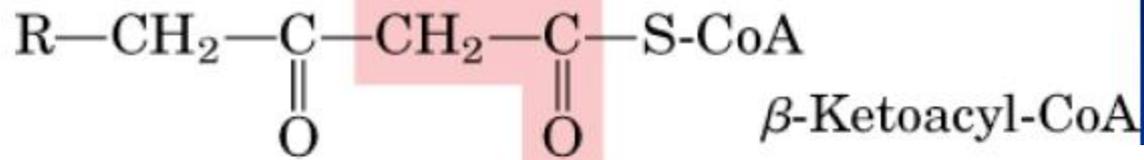


- ❖ Nella seconda tappa, un enzima chiamato idratasi, aggiunge  $\text{H}_2\text{O}$  al doppio legame. Il risultato è che il carbonio beta acquista un gruppo  $-\text{OH}$  (gruppo ossidrilico) e scompare il doppio legame. Abbiamo una reazione di idratazione.

❖ Nella terza tappa abbiamo ancora una reazione di ossidoriduzione. Il gruppo OH presente sul carbonio beta, diventa C=O (C doppio legame O) e contemporaneamente si perdono elettroni che vengono trasferiti all'unità riducente  $\text{NAD}^+$  la quale diventa NADH (molecola ridotta). Nelle reazioni di ossidoriduzione abbiamo sempre una molecola che si ossida, in questo caso l'acido grasso, e una molecola che si riduce, in questo caso il  $\text{NADH}$ . Nella prima tappa invece, la molecola che si riduce è il  $\text{FAD}$  che diventa  $\text{FADH}_2$ .



*NADH e  $\text{FADH}_2$  finiscono nella catena respiratoria (fosforilazione ossidativa)*

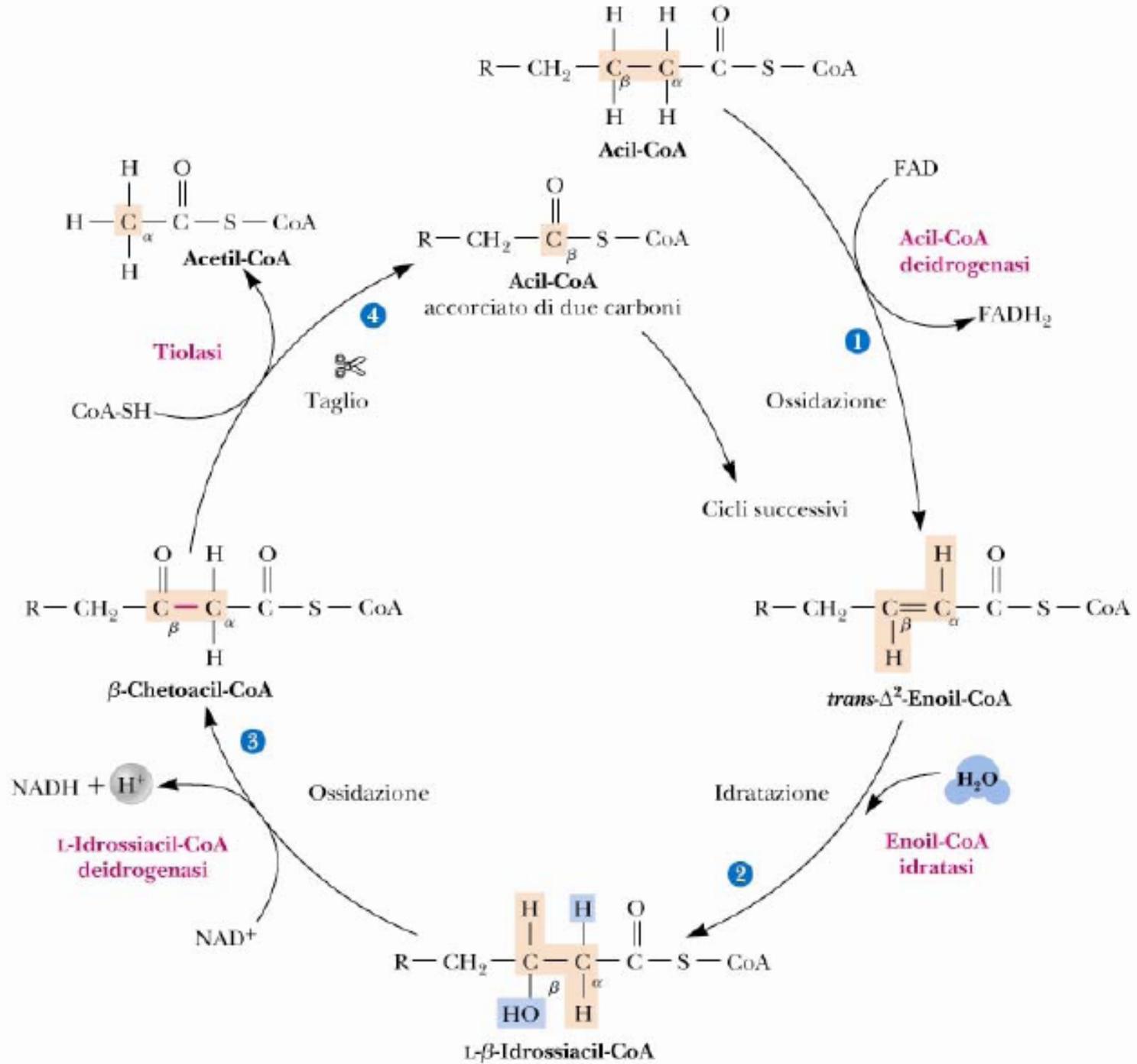


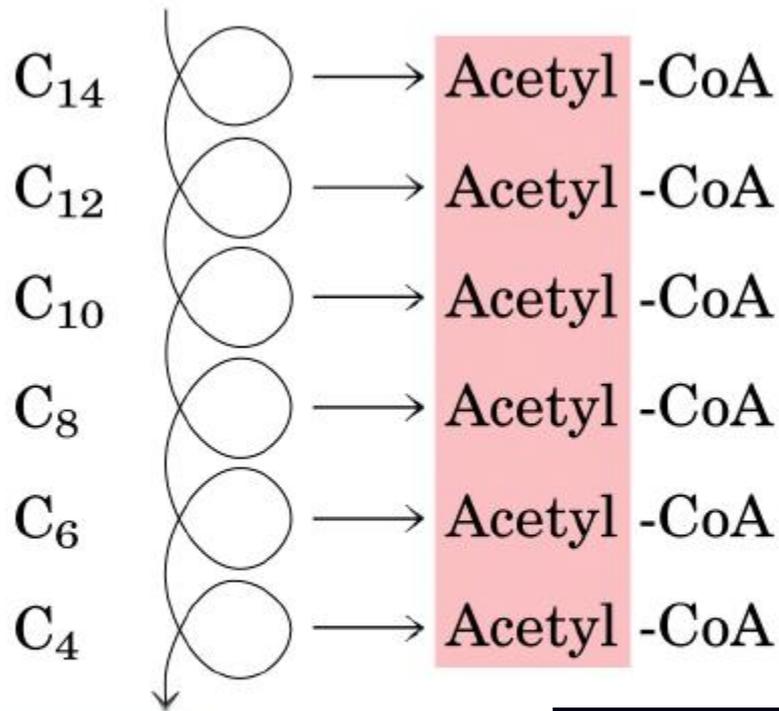
❖ Quarta ed ultima tappa. L'enzima chiamato tiolasi, rompe il legame tra il carbonio alfa e il carbonio beta e viene rilasciata una molecola a due atomi di carbonio sotto forma di Acetil CoA. Il resto dell'acido grasso rimane accorciato di due atomi di carbonio, ma l'acido grasso non rimane come tale: subito gli viene attaccata una nuova molecola di CoA. La molecola di CoA che, precedentemente era attaccata all'acido grasso è rimasta attaccata ai due atomi di carbonio

Ad ogni giro di  $\beta$ -ossidazione:

Accorciamento di 2 C della catena carboniosa

Fino a completo esaurimento dei C





$\beta$ -ossidazione dell'Acido Palmitico

Acetyl -CoA

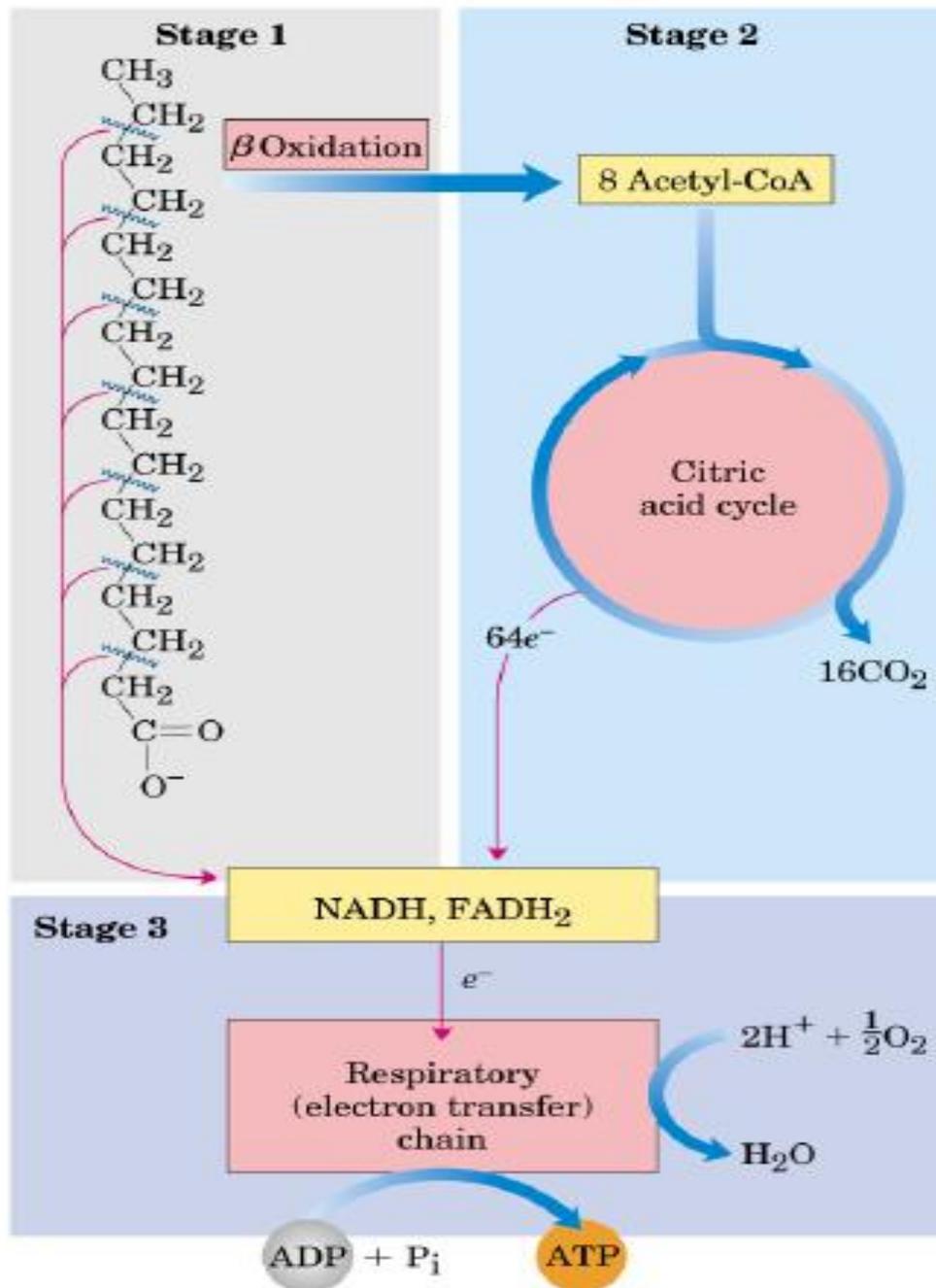
(b)

$\beta$  - Ossidazione: Reazione netta

Palmitato ( $C_{16}$ ) + 7CoA + 7FAD + 7NAD<sup>+</sup> + 7H<sub>2</sub>O



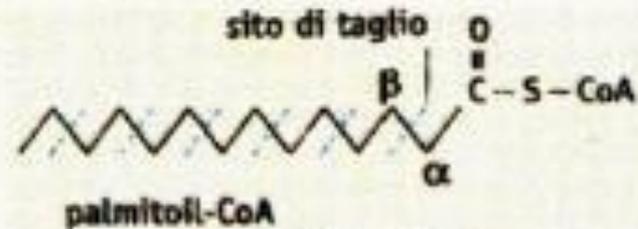
8Acetil CoA + 7FADH<sub>2</sub> + 7NADH + 7H<sup>+</sup>



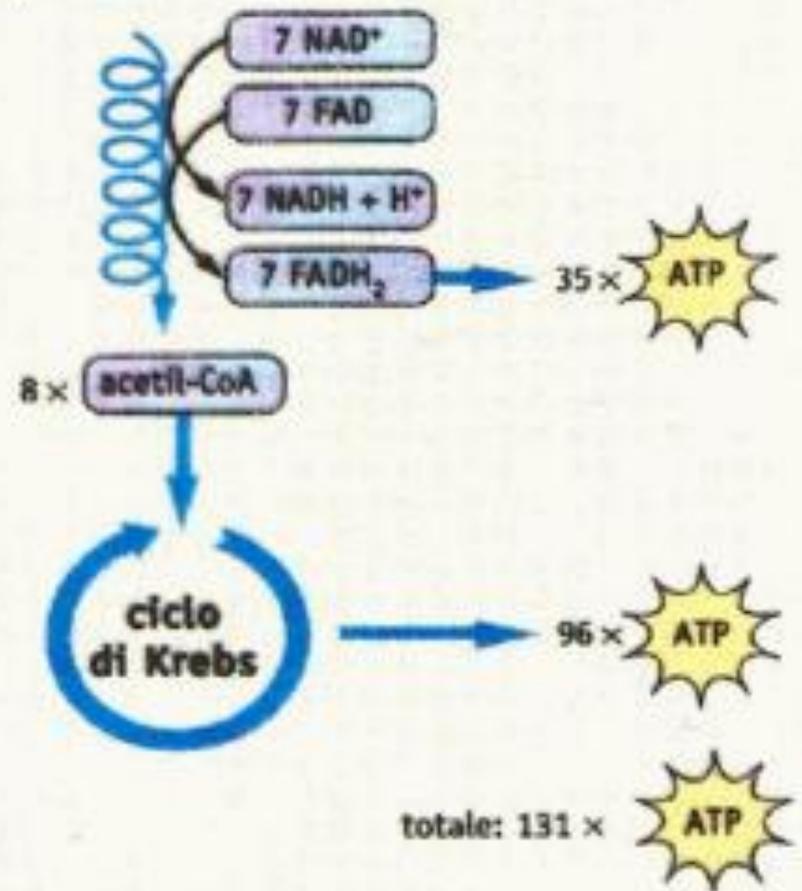
## β-ossidazione del palmitato



Mitocondrio



Enzyme catalyzing the oxidation step	Number of NADH or FADH <sub>2</sub> formed
Acyl-CoA dehydrogenase	7 FADH <sub>2</sub>
β-Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase	7 NADH
Isocitrate dehydrogenase	8 NADH
α-Ketoglutarate dehydrogenase	8 NADH
Succinyl-CoA synthetase	
Succinate dehydrogenase	8 FADH <sub>2</sub>
Malate dehydrogenase	8 NADH
Total	



(2 ATP per attivare l'acido grasso)

## Resa energetica dell'ossidazione del glucosio e del palmitato

Substrato	Peso molecolare	Resa netta in ATP (mol/mol)	Mol ATP/g	Valore calorico (cal/g)
glucosio	180	36-38	0.2	4
palmitato	256	129	0.5	9

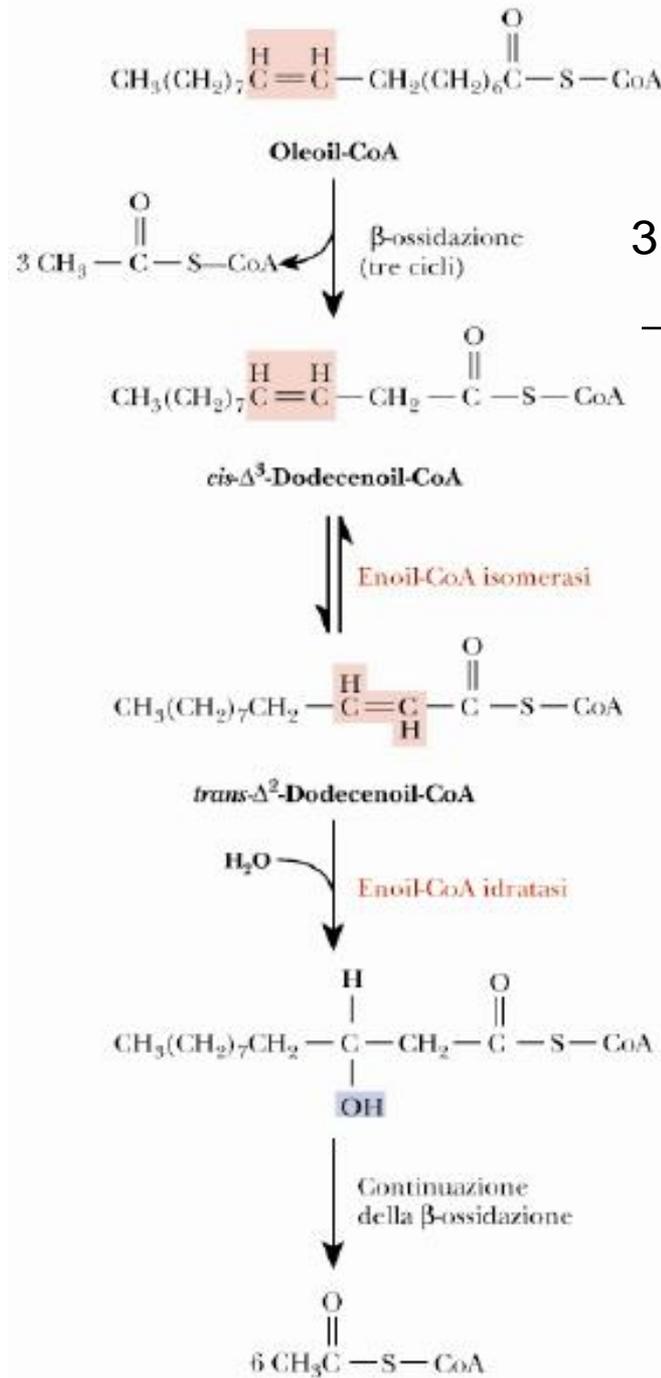
Dalle unità riducenti prodotte e che donano successivamente gli elettroni alla catena respiratoria, la ATPasi è in grado di produrre 35 molecole di ATP.

L'ossidazione dell'acido palmitico porta alla formazione di otto molecole di AcetilCoA. che entrano nel ciclo dell'acido citrico. La loro ossidazione in questo ciclo, compreso il trasferimento degli elettroni all'ossigeno e la fosforilazione ossidativa (sintesi di ATP), porta alla formazione di 96 molecole di ATP.

Dall'ossidazione completa dell'acido palmitico a  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$  si producono complessivamente 131 (35 + 96) molecole di ATP. Il numero di molecole di ATP che si ottiene dal palmitato è di gran lunga superiore a quello che si ottiene dall'ossidazione completa del glucosio a  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ : 38 molecole di ATP.

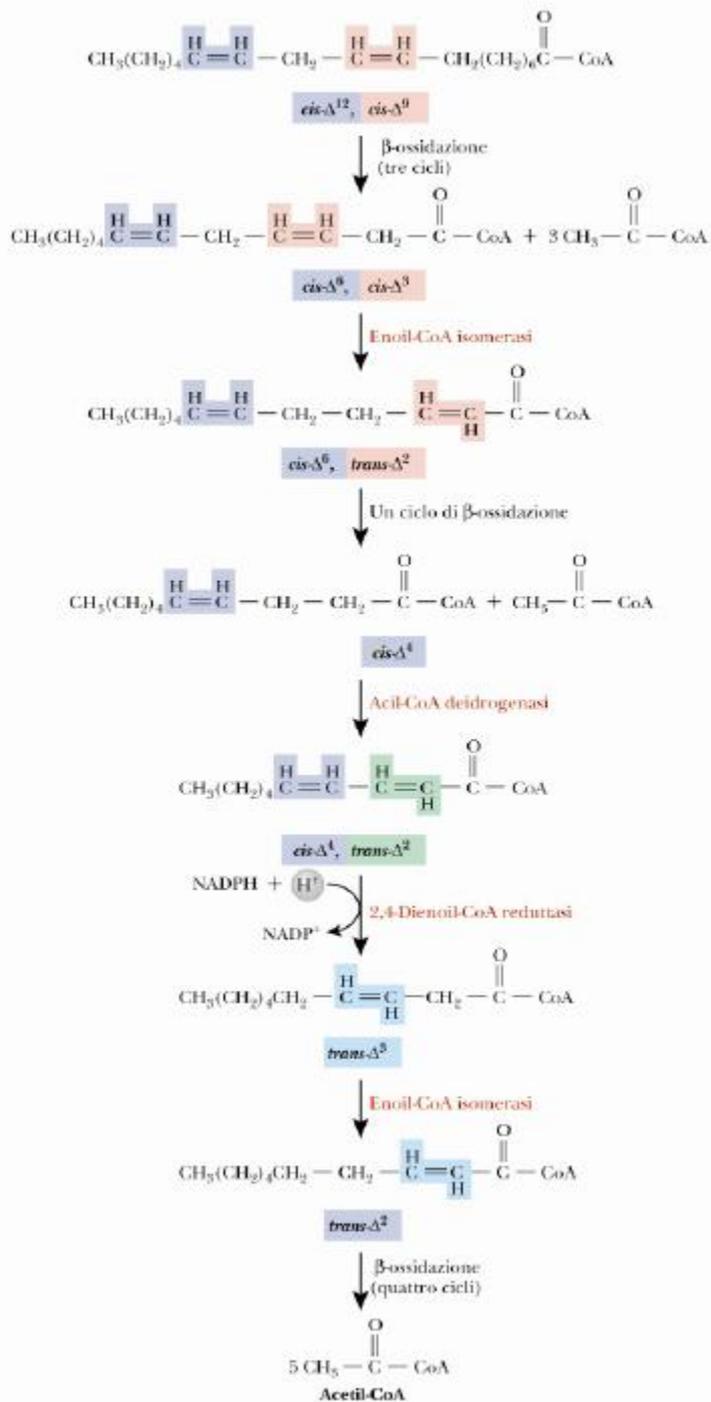
Metabolismo  
Acidi grassi  
monoinsaturi

Acido oleico (C18)



3 cicli di β-ossidazione:  
—————> 3 Acetil-CoA

Una *isomerasi* produce la **specie trans** che procede lungo la via normale della β-ossidazione



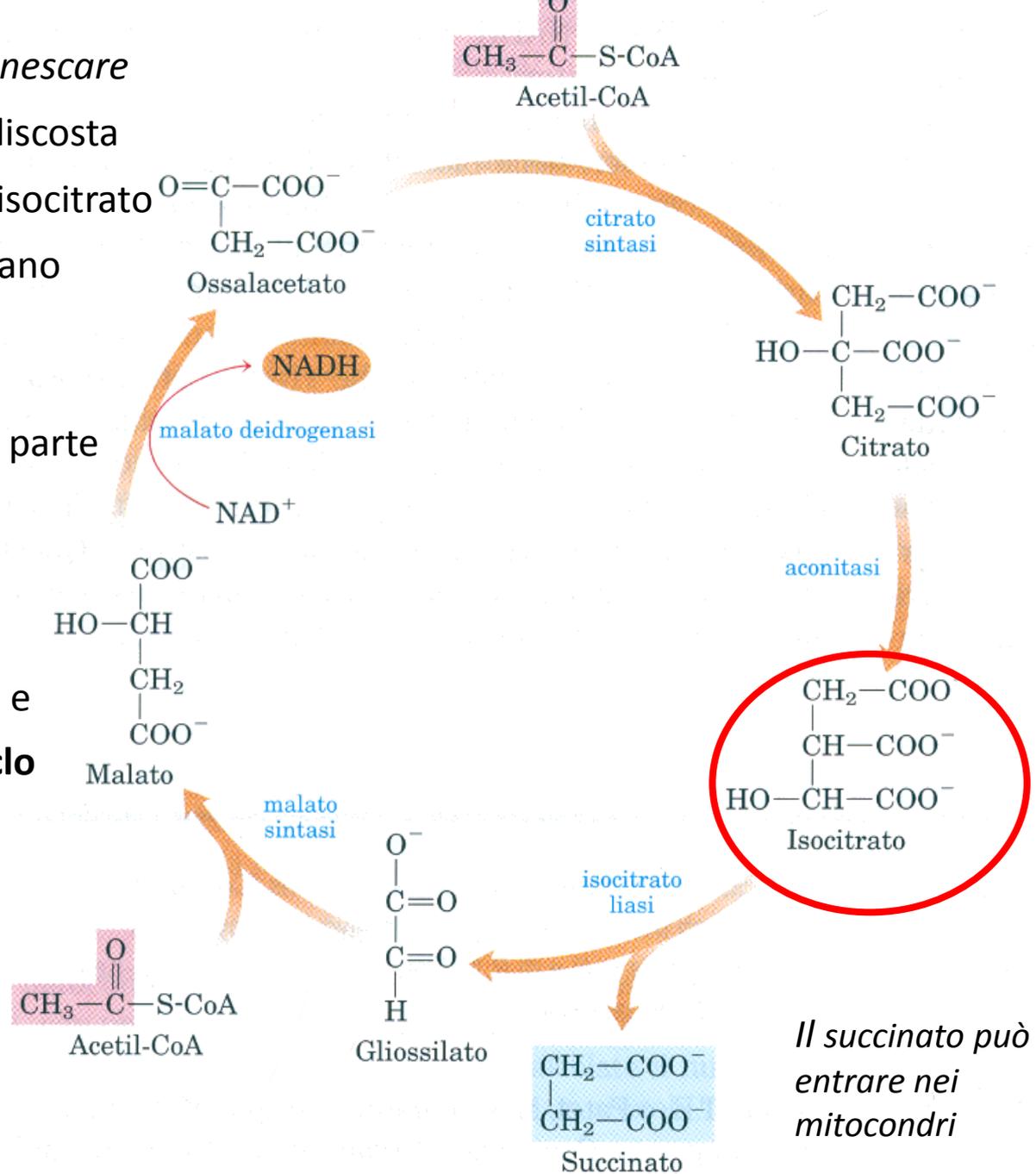
## Acidi grassi polinsaturi

Nelle piante l'Acetil-CoA può innescare la **via del gliossilato** che si discosta dal ciclo di Krebs a livello dell' isocitrato ed evita le reazioni che provocano liberazione di CO<sub>2</sub>

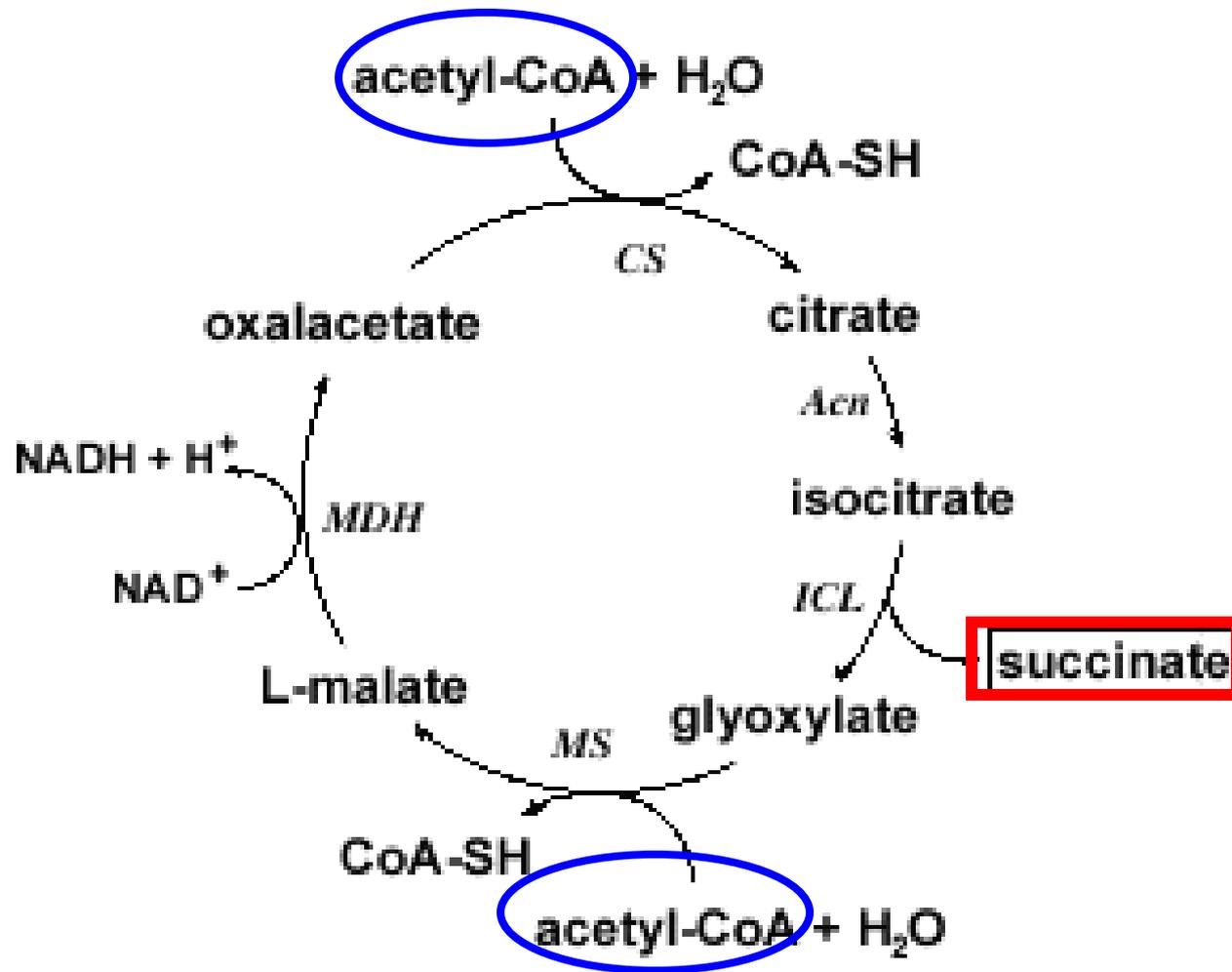
La via del gliossilato avviene in parte nei gliossisomi e in parte nei mitocondri

2 enzimi la **isocitrato liasi (ICL)** e la **malato sintasi (MS)** per il Ciclo

L'isocitrato non è quello mitocondriale perché non può passare dai mitocondri ai gliossisomi



Il succinato può entrare nei mitocondri

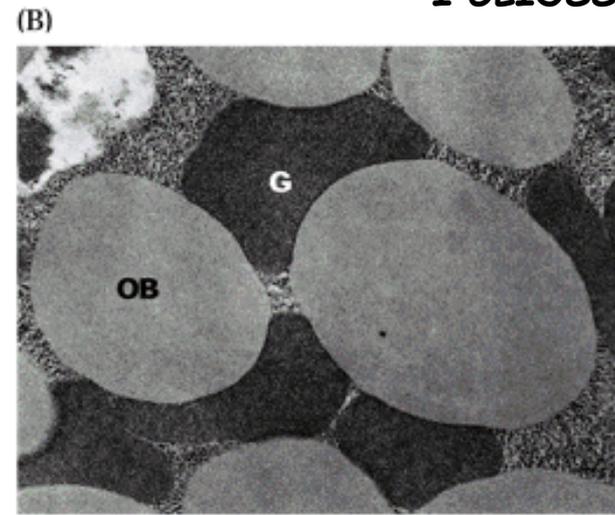
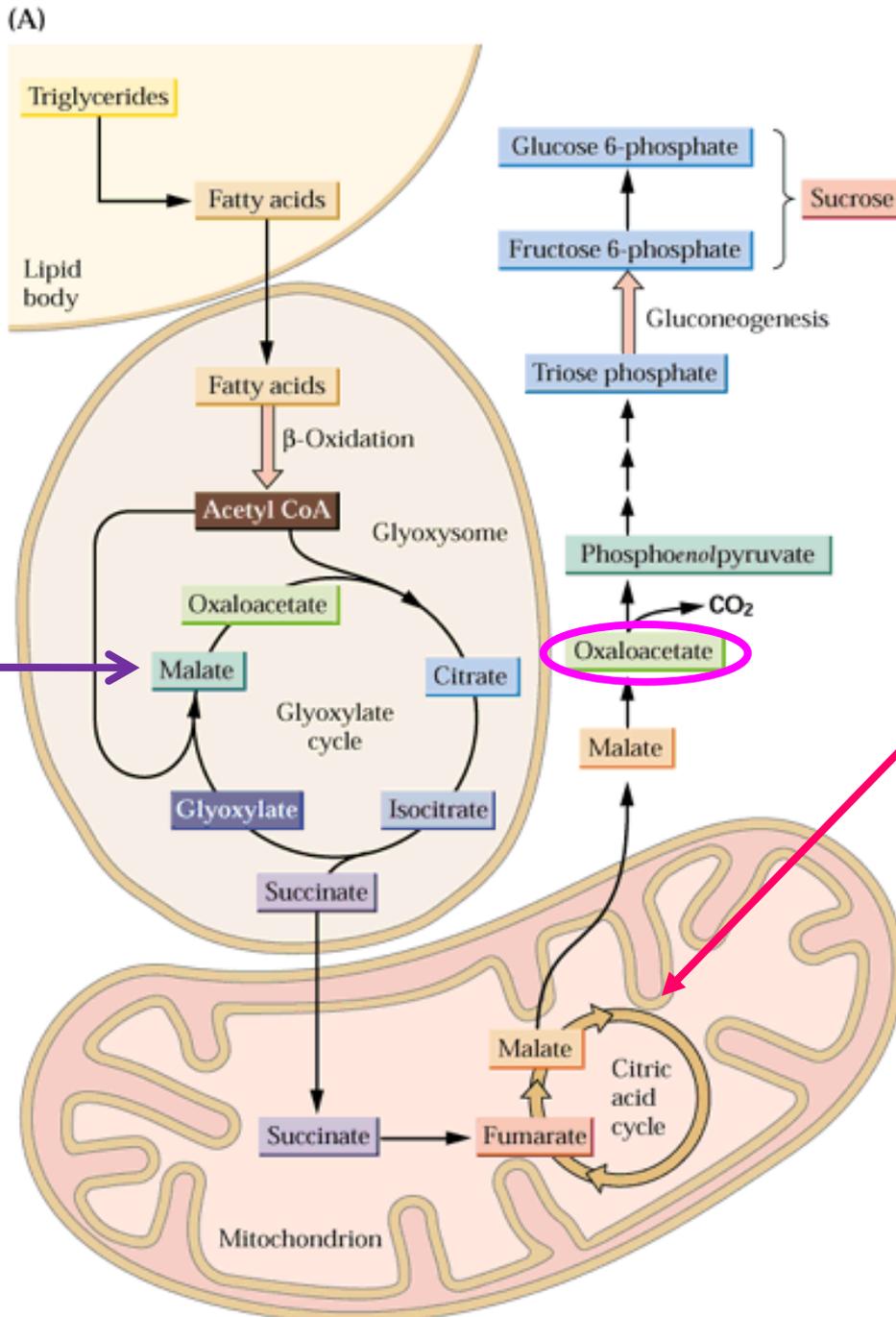


In definitiva, il ciclo del gliossilato consente la sintesi di una molecola di succinato da due molecole di acetato (acetil-CoA)

Reazione complessiva :



# I GLIOSSISOMI



Parte del *malato* viene utilizzata dal ciclo e parte esce nel citosol

→ **acido ossalacetico**

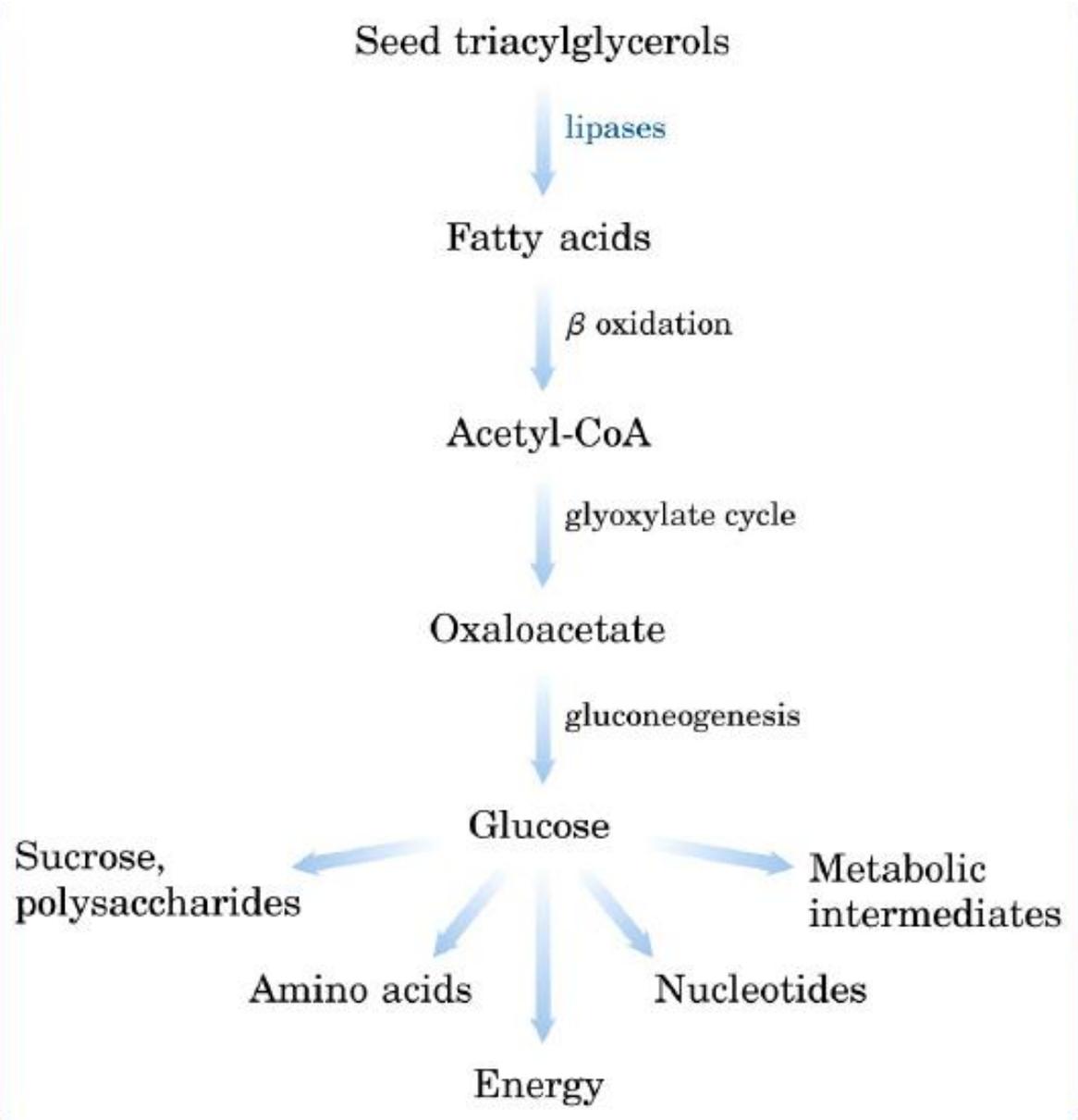
ad opera della malato deidrogenasi citosolica.

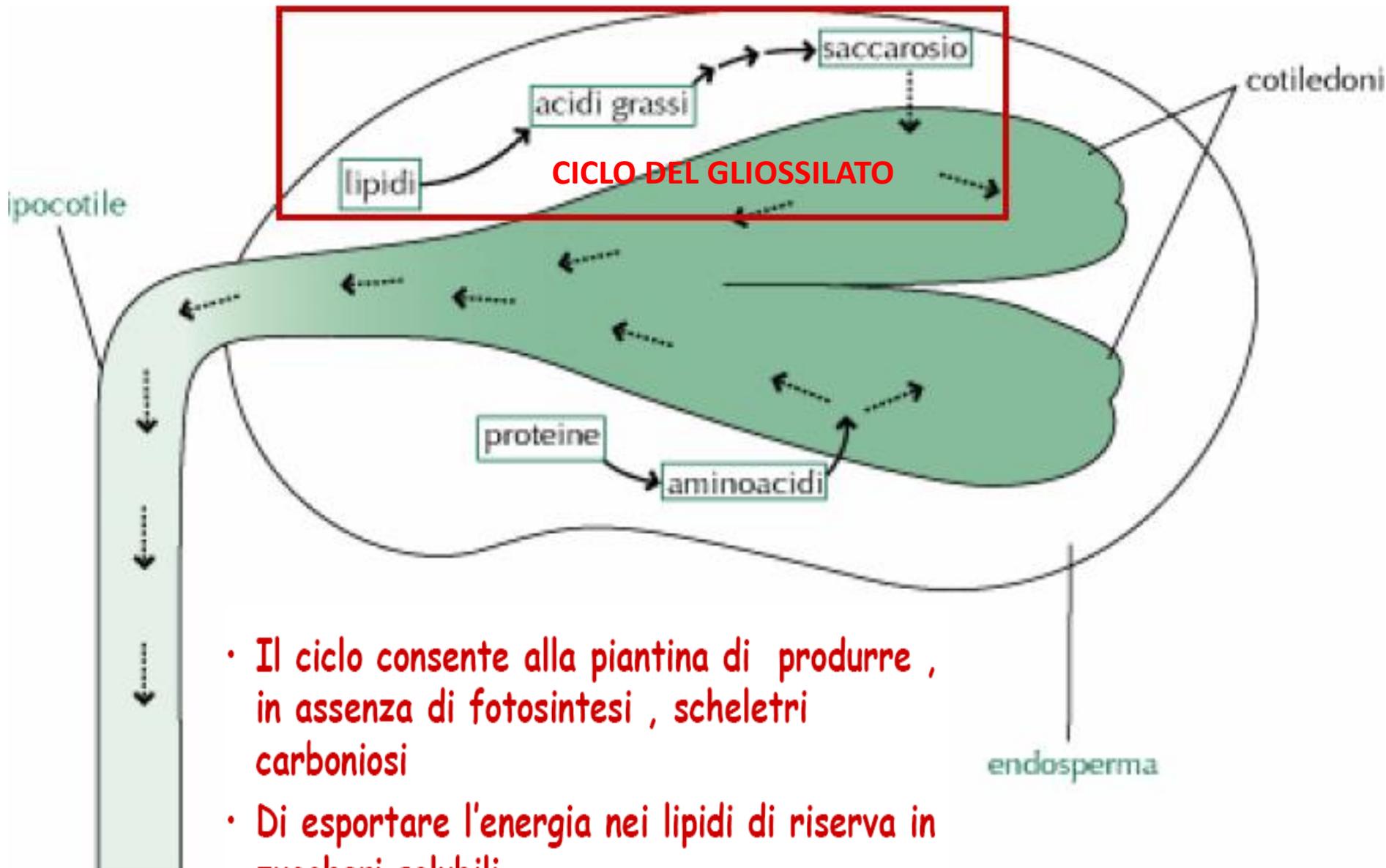
*L'acido ossalacetico nel citoplasma è il substrato dell'enzima fosfoenolpiruvato carbossichinasi con formazione di fosfoenolpiruvato che ripercorre la gluconeogenesi.*

- il ciclo del glicossilato può rifornire di intermedi il ciclo di Krebs  
**funzione anaplerotica**  
e conservare unità carboniose che sarebbero altrimenti ossidate e perdute per le vie biosintetiche.
- Meccanismo importante nella **germinazione dei semi oleosi**:  
viene utilizzato l'Acetil-CoA proveniente  
dal catabolismo dei gliceridi



*Il risultato finale è quello di una conversione netta degli acidi grassi in carboidrati.*





- Il ciclo consente alla piantina di produrre , in assenza di fotosintesi , scheletri carboniosi
- Di esportare l'energia nei lipidi di riserva in zuccheri solubili

## L'ATP è la moneta energetica della cellula:

la sua scissione esoergonica consente di fornire l'energia  
per reazioni endoergoniche

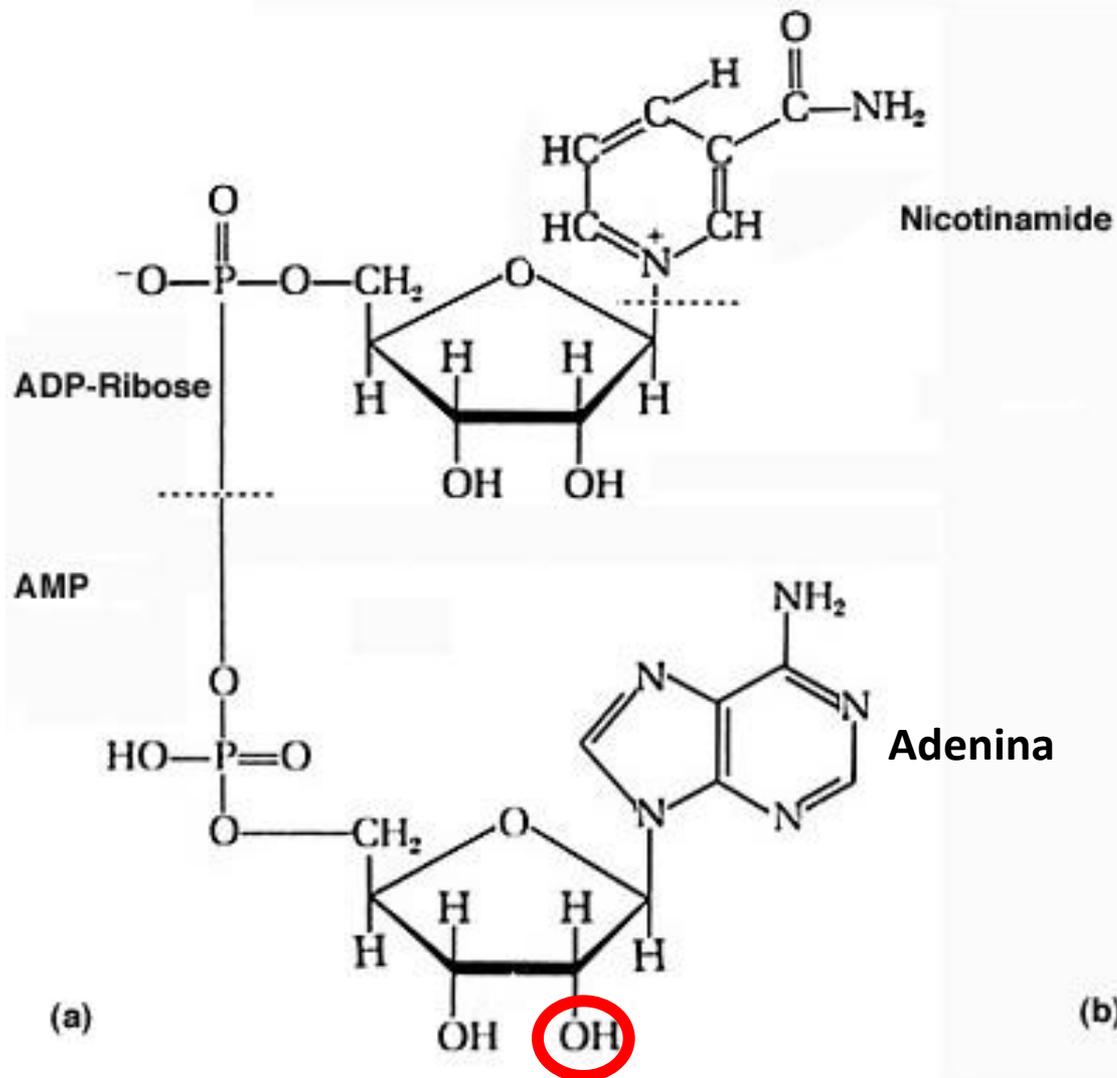
## Esiste una seconda moneta: il potere riducente

Alcune reazioni endoergoniche, come la sintesi di acidi grassi  
richiedono oltre l'ATP anche il NADPH

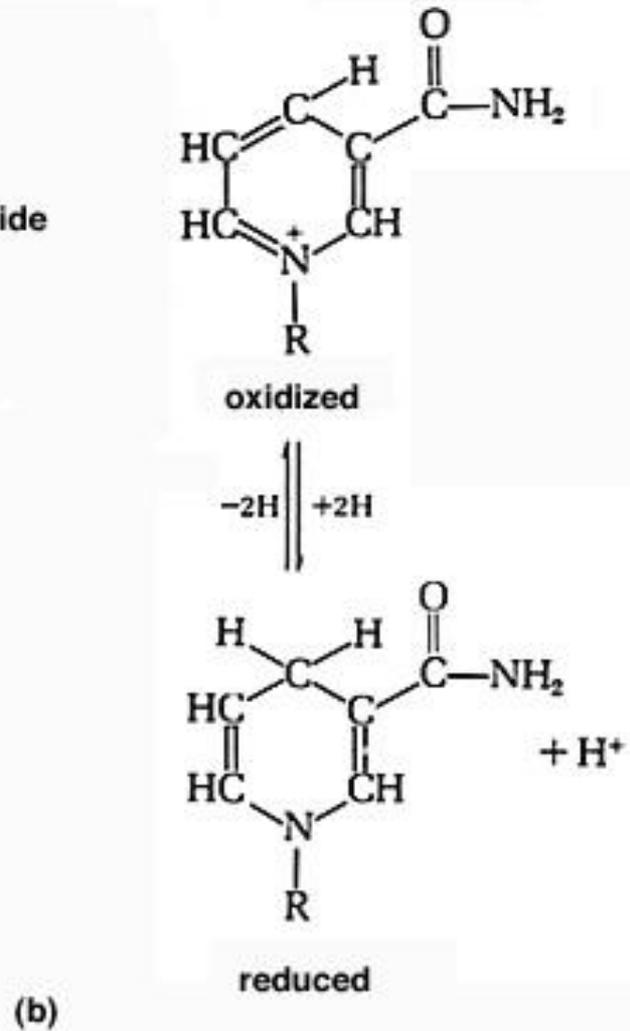
Nonostante la stretta somiglianza chimica

***NADH e NADPH non sono metabolicamente intercambiabili.***

- Il NADH utilizza l'energia delle ossidazioni metaboliche  
per produrre ATP (fosforilazione ossidativa)
- Il NADPH utilizza l'energia delle ossidazioni metaboliche  
per le biosintesi riduttive



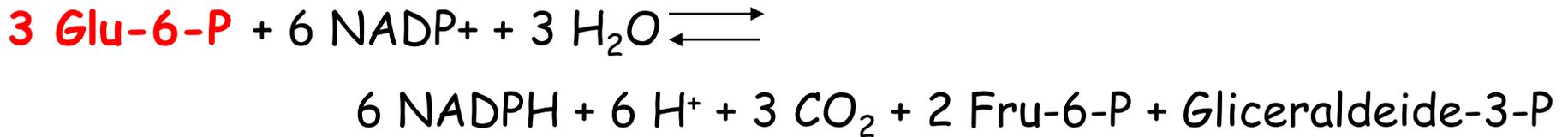
NAD



***Il NADPH viene generato dall'ossidazione del Glucosio-6-P  
in una via metabolica alternativa alla glicolisi:***

### **La via del Pentosio Fosfato**

La reazione complessiva è

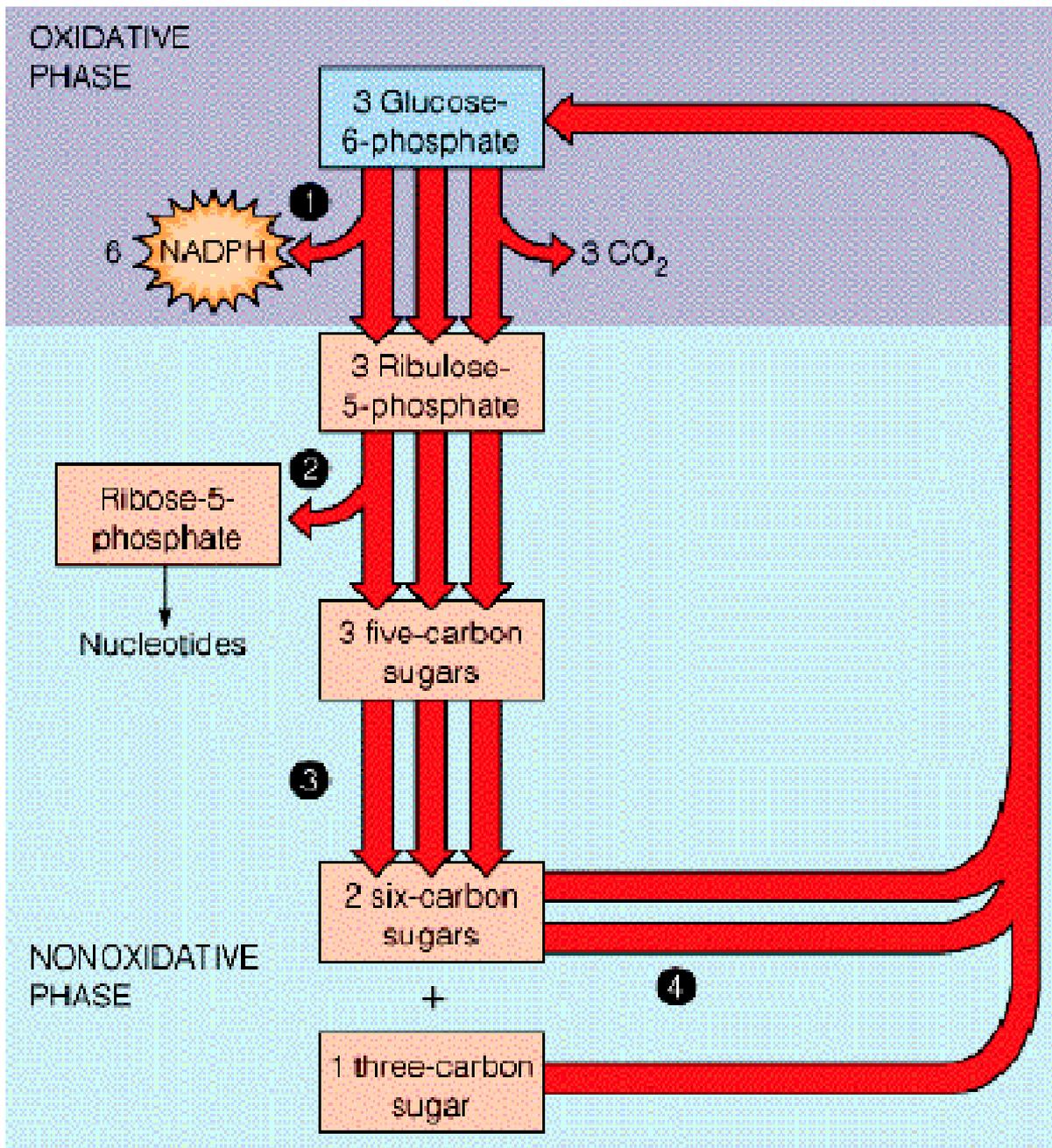


Comprende:

**Fase 1** : *Reazioni Ossidative* con formazione di  
NADPH e ribulosio- 5 fosfato (Ru5P)

**Fase 2** : Reazioni di *isomerizzazione e di epimerizzazione*:  
formazione di Ribosio 5P (R5P) e Xilulosio5P (Xu5P)

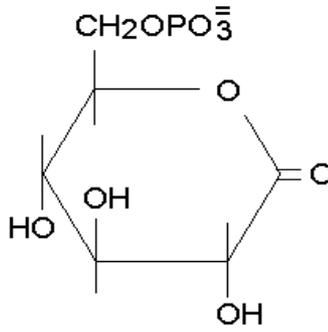
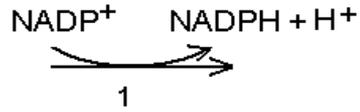
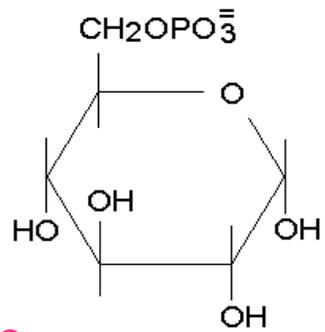
**Fase 3:** Trasformazione di **2 Xu5P e 1 R5P**  
in **2 moli di Fru-6-P e 1 di Gliceraldeide-3-P**



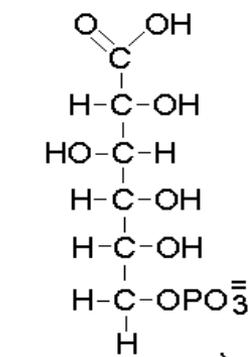
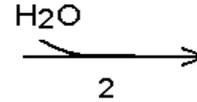
Nella via del pentosio fosfato il G6P viene ossidato e decarbossilato per produrre due molecole di NADPH, CO<sub>2</sub> e Ru5P. A seconda delle necessità il Ru5P può:

- **essere isomerizzato a R5P** per la sintesi di nucleotidi
- **essere convertito**, con l'utilizzo di R5P e Xu5P, **in F6P e P-Gliceraldeide**, che possono entrare di nuovo nella glicolisi.

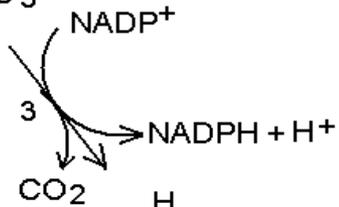
via dei pentoso fosfati



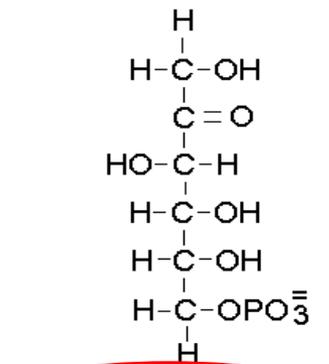
6 fosfo gluconolattone



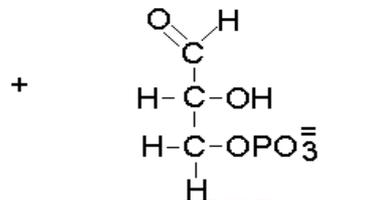
acido 6 fosfo gluconico



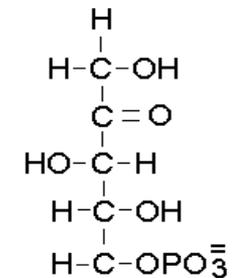
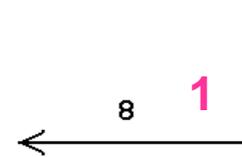
**3** glucoso 6 fosfato



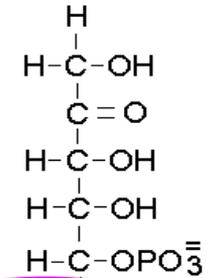
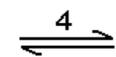
fruttosio 6 fosfato



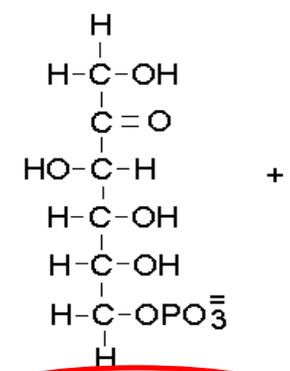
gliceraldeide 3 fosfato



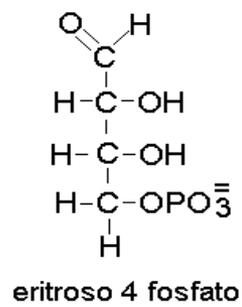
xiluloso 5 fosfato



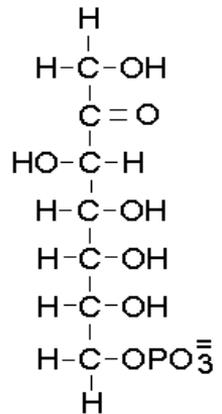
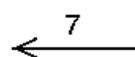
**3** ribuloso 5 fosfato



fruttosio 6 fosfato

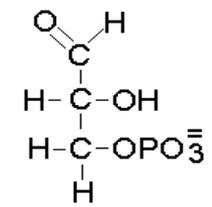


eritrosio 4 fosfato

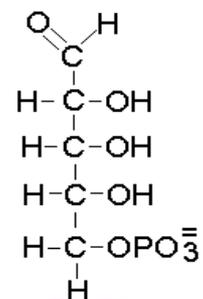
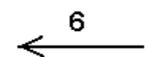


sedoepuloso 7 fosfato

**1**



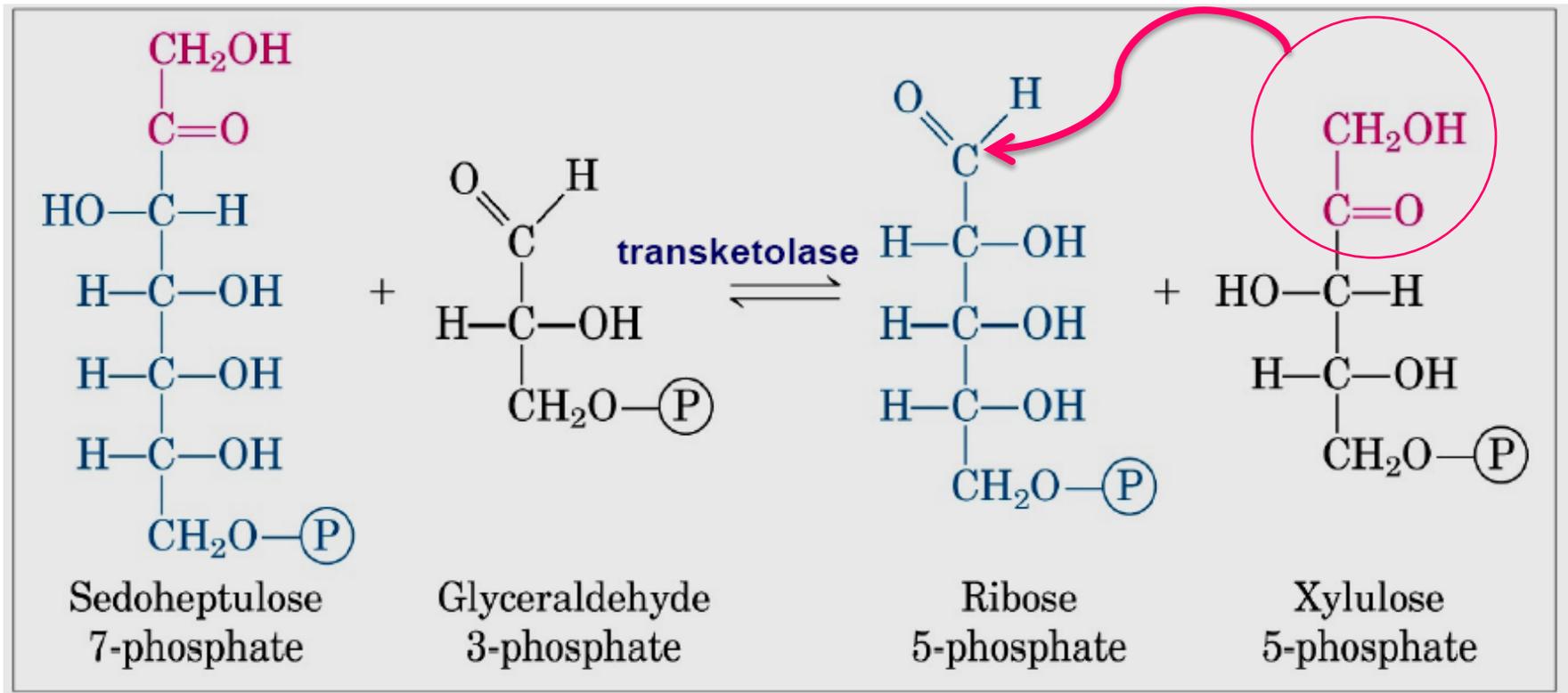
gliceraldeide 3 fosfato



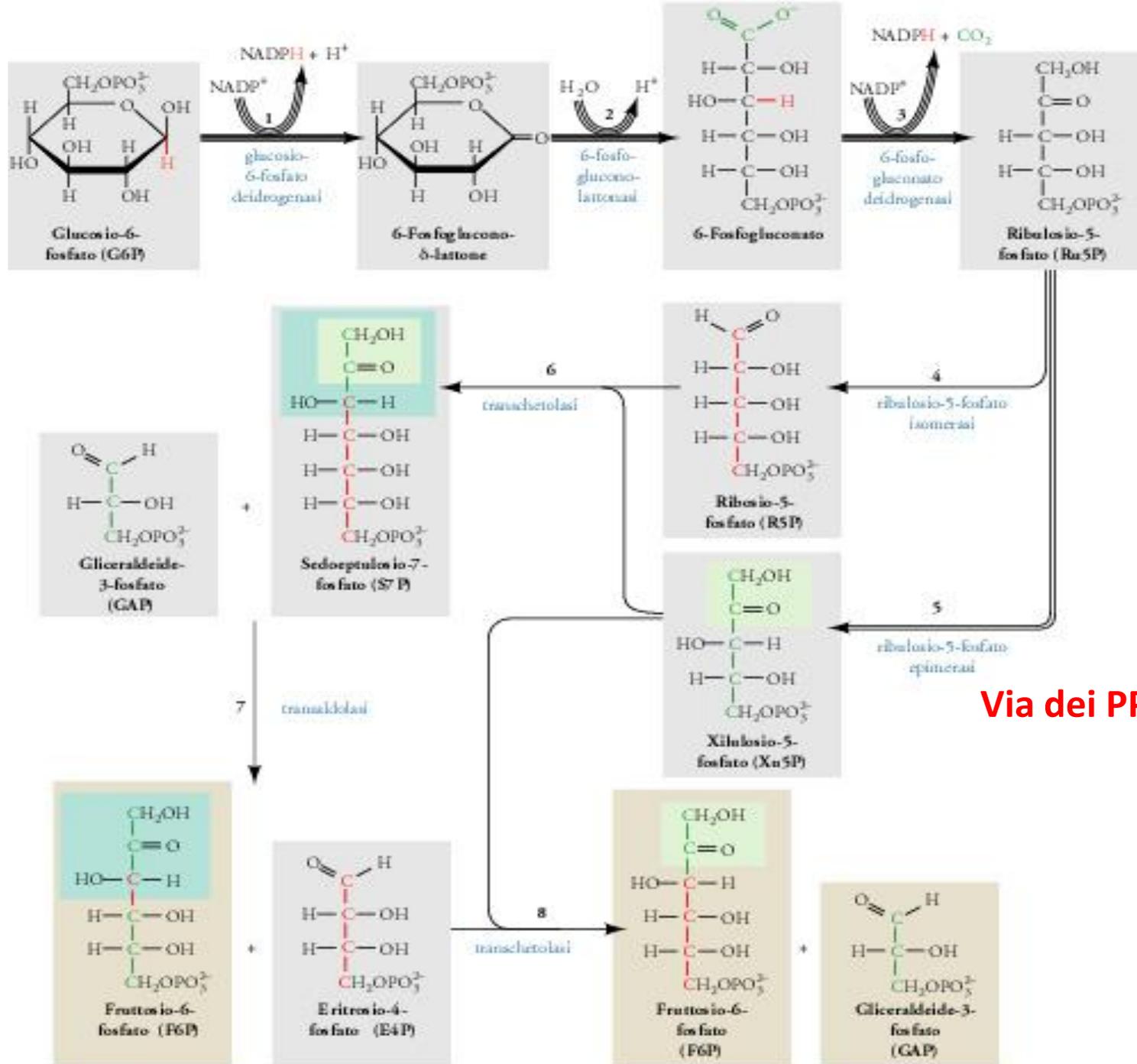
**1** ribosio 5 fosfato

**5**

La transchetolasi catalizza il trasferimento (reversibile)  
 di un'unità C2 dallo ***Xu5P*** al ***R5P***,  
 con formazione di GAP e sedoeptulosio-7-fosfato



***Le prossime due reazioni servono a riarrangiare uno zucchero a 5 atomi di carbonio in uno zucchero a 6 atomi di carbonio.***



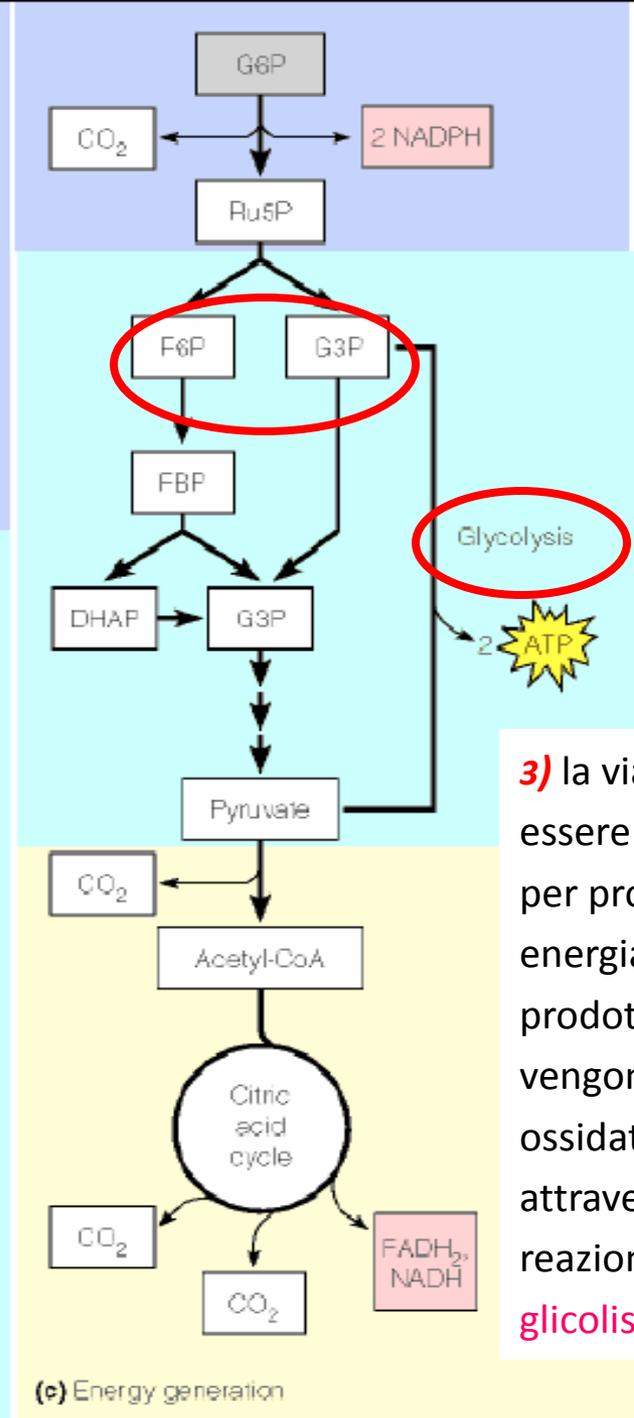
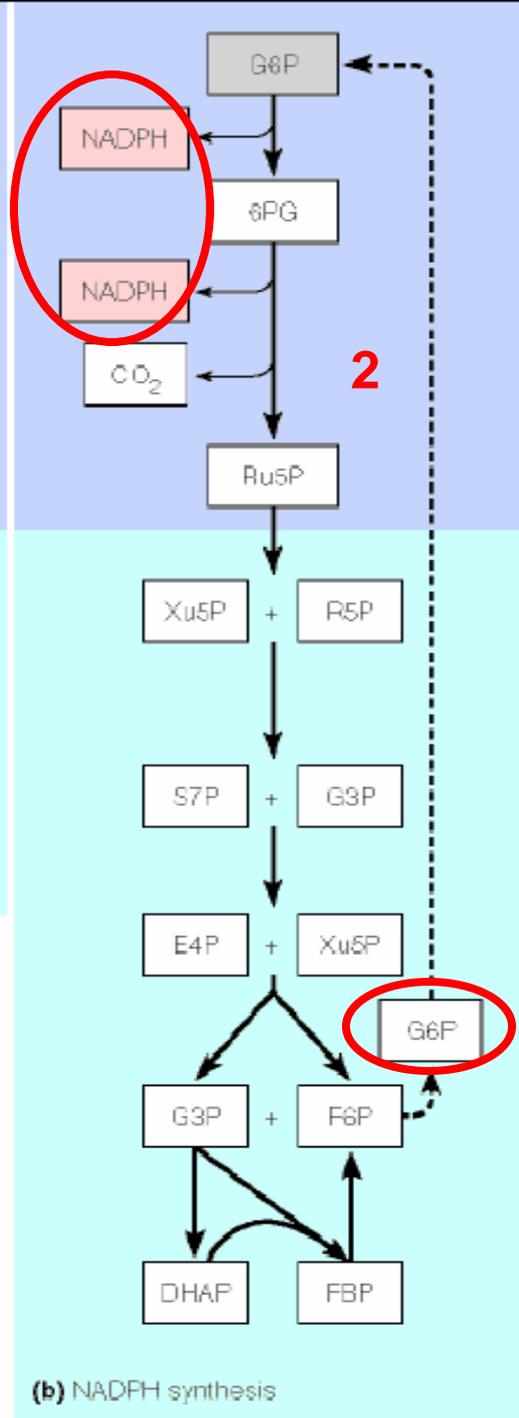
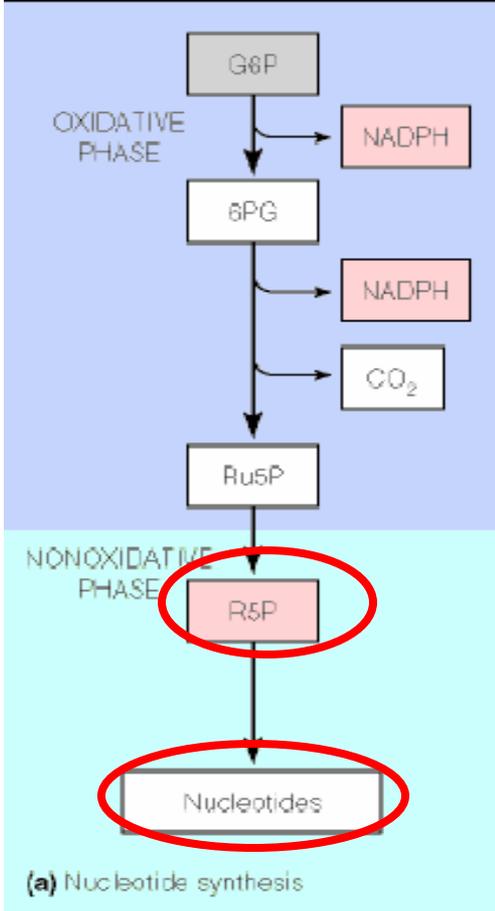
Via dei PP

La via dei PPP non è una sequenza di reazioni che porta a un determinato prodotto finale, ma a una serie di **prodotti intermedi** che possono essere prelevati per soddisfare necessità metaboliche contingenti:

- Integrare la glicolisi
- Produrre NADPH
- Utilizzare Glu-6P per produrre pentosi per la sintesi di acidi nucleici



1



3

3) la via può essere usata per produrre energia con i prodotti che vengono ossidati attraverso le reazioni della glicolisi

1) il prodotto principale è il ribosio-5-fosfato. Il NADPH prodotto viene utilizzato per ridurre i ribonucleotidi a desossiribonucleotidi

2) quando il fabbisogno primario è NADPH (potere riducente) il cammino diventa anaplerotico riconvertendo il fruttosio-6-fosfato in glucosio-6-fosfato