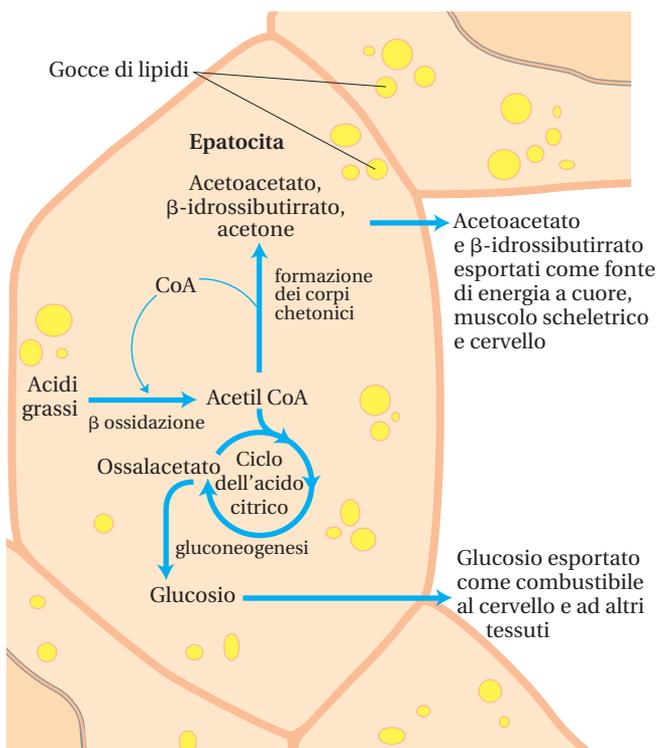


## La produzione dei corpi chetonici

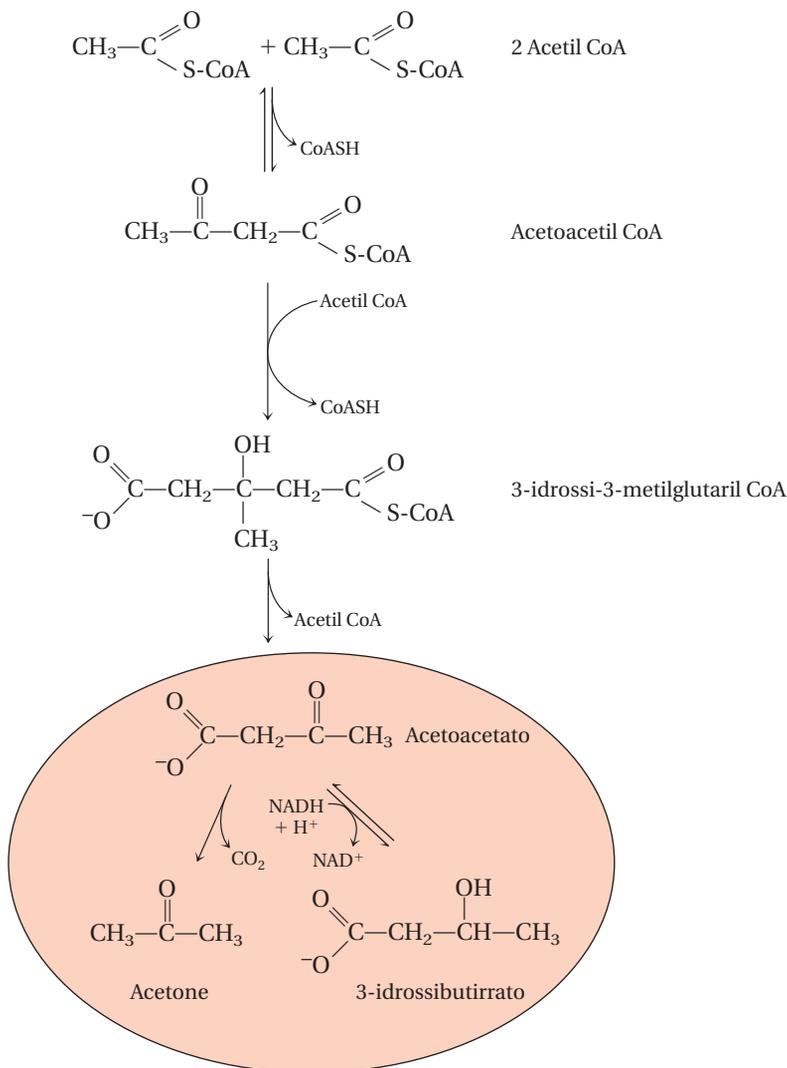
Normalmente la decarbossilazione ossidativa dell'acido piruvico e la  $\beta$ -ossidazione sono regolate in modo che non venga prodotto acetil CoA in eccesso rispetto alle possibilità di utilizzazione da parte della cellula. Queste prevedono soprattutto la completa ossidazione dell'acetil CoA nei mitocondri a  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$  oppure, nei tessuti ove si verificano, l'utilizzazione citosolica dell'acetil CoA per la biosintesi degli acidi grassi e, in misura minore, del colesterolo. L'ossidazione mitocondriale dell'acetil CoA dipende dai livelli mitocondriali di ossalacetato, prodotto soprattutto dalla carbossilazione dell'acido piruvico, il prodotto terminale della glicolisi e del metabolismo di certi amminoacidi (alanina, serina, glicina). Infatti acetil CoA e ossalacetato si condensano per formare citrato, che viene consumato nel mitocondrio nella via ossidativa terminale (*ciclo dell'acido citrico*) oppure esportato nel citosol (biosintesi di acidi grassi e colesterolo). Dunque *l'utilizzazione dell'acetil CoA nei mitocondri richiede un corretto metabolismo degli amminoacidi e so-*

*prattutto dei carboidrati che assicurino alla cellula un rifornimento adeguato di piruvato e quindi di ossalacetato.*

In condizioni particolari di stress (digiuno prolungato, gravi stati febbrili) o in condizioni di patologie dismetaboliche, come il diabete mellito, l'utilizzazione cellulare dei carboidrati risulta compromessa e il loro apporto energetico viene sostituito da quello fornito da un aumentato catabolismo dei grassi. Inoltre, in queste condizioni risulta generalmente favorita la gluconeogenesi a partire dal piruvato prodotto dal metabolismo degli amminoacidi invece della glicolisi al fine di assicurare la disponibilità della quantità minima di glucosio necessario al metabolismo delle cellule nervose e degli eritrociti. Si determina pertanto uno sbilanciamento tra produzione di piruvato e ossalacetato (i cui livelli diminuiscono anche per la loro utilizzazione nella gluconeogenesi) e quella di acetil CoA (i cui livelli aumentano per l'incrementata utilizzazione metabolica degli acidi grassi), a favore di quest'ultima (figura 1).



**Figura 1** Utilizzazioni metaboliche dell'acetil-CoA e sintesi dei corpi chetonici.



**Figura 2** Le reazioni della biosintesi dei corpi chetonici.

Nelle cellule epatiche l'eccesso di acetil CoA nei mitocondri viene in parte trasformato in **corpi chetonici**: *acetoacetato*, *3-idrossibutirrato* e *acetone* che si accumulano nel sangue e vengono utilizzati da altri tessuti o eliminati con le urine. La sintesi mitocondriale dei corpi chetonici (**figura 2**) avviene in tre tappe così schematizzabili:

1. reazione di due molecole di acetil CoA a formare acetoacetyl CoA
2. reazione dell'acetoacetyl CoA con una terza molecola di acetil CoA per formare il 3-idrossi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA)

3. scissione dell'HMG-CoA in acetoacetato e acetil CoA

L'**acetoacetato**, il principale corpo chetonico, viene in parte ridotto a *3(β)-idrossibutirrato* oppure decarbossilato ad *acetone*, una sostanza volatile eliminata con la respirazione, le urine e il sudore. Le cellule epatiche riversano in circolo l'acetoacetato e il 3-idrossibutirrato, che vengono captati dalle cellule dei tessuti periferici, in particolare di miocardio, muscolo scheletrico e cervello, e utilizzati come combustibili. Lo sfruttamento energetico dell'acetoacetato ne richiede l'attivazione ad acetoacetyl CoA.

