

Il catabolismo degli acidi grassi avviene prevalentemente nei mitocondri

Il catabolismo degli acidi grassi si realizza principalmente attraverso una via ossidativa detta **beta(β)-ossidazione**, presente nei mitocondri di tutte le cellule dell'organismo, con qualche eccezione tra cui il cervello e i globuli rossi. Infatti il cervello non utilizza metabolicamente gli acidi grassi circolanti perché questi non possono attraversare la barriera emato-encefalica e quindi non penetrano nel parenchima cerebrale mentre i globuli rossi non possiedono mitocondri; questo spiega perché queste cellule vivono quasi esclusivamente di glucosio. Attraverso la β-ossidazione non vengono prodotte direttamente molecole di ATP ma acetil CoA, FADH₂ e NADH + H⁺, la cui successiva ossidazione nei mitocondri si accompagna alla produzione di grandi quantità di ATP.

Le caratteristiche della β-ossidazione sono le seguenti:

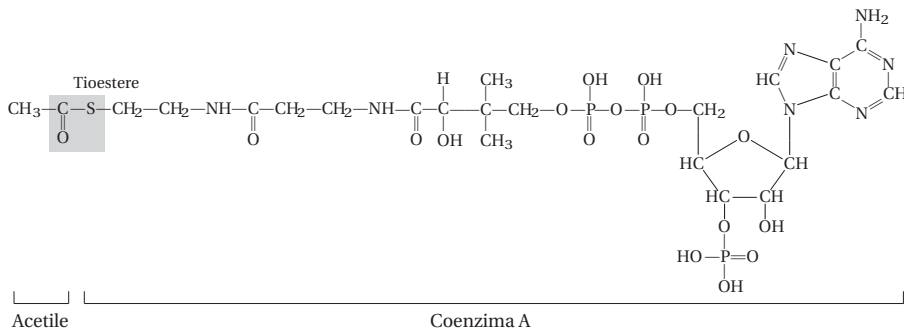
- è intramitocondriale
- consiste in una serie ciclica di reazioni indipendenti
- tutti i suoi intermedi sono permanentemente legati al coenzima A

- libera frammenti bicarboniosi di acetil CoA entro i mitocondri
- si accompagna alla massiccia riduzione dei coenzimi FAD e NAD⁺

Perché possano entrare nella loro via catabolica, gli acidi grassi, dopo essere stati assorbiti dalle cellule, devono essere attivati ad **acil CoA** (acil coenzima A) in una reazione a due tappe che richiede il consumo di una molecola di ATP e il cui equilibrio è ulteriormente spostato verso destra dalla contemporanea idrolisi del pirofosfato prodotto.



Il **coenzima A (CoA)**, che lega anche intermedi di altre vie metaboliche (per esempio, acido succinico, acido malonico, ecc.), è un attivatore generale di acidi carbossilici. La sua è una molecola complessa prodotta dall'unione di un nucleotide adeninico con una vitamina del gruppo B (acido pantotemico) che possiede un gruppo —SH in grado di reagire con il gruppo carbossilico della molecola di un acido formando un intermedio attivato (tioestere, qui sotto).



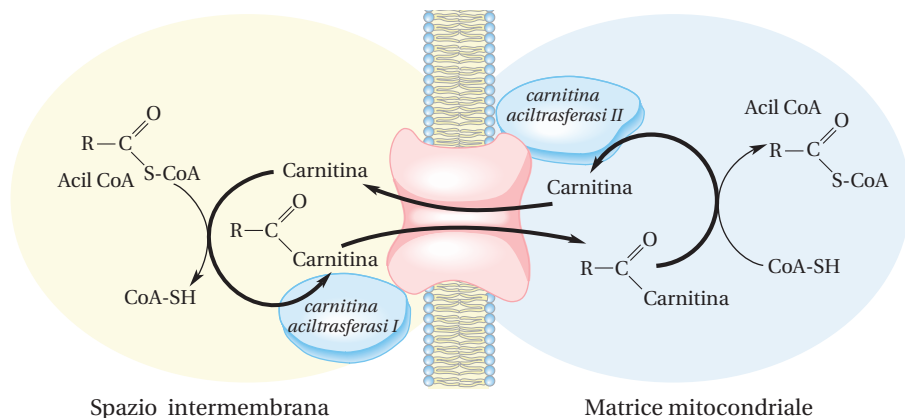


Figura 1 Attivazione degli acidi grassi e loro trasporto entro i mitocondri.

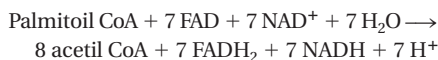
Come tutte le molecole contenenti nucleotidi adenilici, il CoA e i suoi derivati, come l'acil CoA, non possono attraversare la membrana mitocondriale interna. L'acido grasso viene perciò trasferito dal CoA su una molecola trasportatrice, la **carnitina**, in una reazione reversibile catalizzata dall'enzima *carnitina aciltrasferasi I*. L'**acilcarnitina** così formata passa attraverso la membrana mitocondriale interna, dove esiste uno specifico trasportatore per questa molecola, che la scambia con la carnitina. Dentro i mitocondri, l'acido grasso è trasferito nuovamente su una molecola di CoA intramitocondriale rigenerando acil CoA e carnitina in una reazione catalizzata dall'enzima *carnitina aciltrasferasi II* (figura 1).

All'interno dei mitocondri l'acil CoA subisce una serie ciclica di quattro reazioni catalizzate che portano al distacco di tanti frammenti bicarboniosi sotto forma di molecole di **acetil CoA** (la forma dell'acido acetico attivata con il CoA) in numero pari alla metà degli atomi di carbonio dell'acido grasso (figura 2 a pagina seguente).

Le quattro reazioni catalizzate della β -ossidazione sono:

1. una deidrogenazione FAD-dipendente
2. l'idratazione dell'intermedio insaturo così prodotto
3. la deidrogenazione NAD^+ -dipendente dell'idrossiacil CoA prodotto
4. la scissione della molecola del β -chettoacido formato con l'intervento di una molecola di CoA

I prodotti finali di ogni ciclo di reazioni sono una molecola di acetil CoA, una di $\text{NADH} + \text{H}^+$, una di FADH_2 e una molecola di acido grasso con due atomi di carbonio in meno della molecola di partenza. Questa subisce un secondo ciclo di reazioni con il distacco di un'altra molecola di acetil CoA, di coenzimi ridotti e la produzione di un acido grasso accorciato di altri 2 atomi di carbonio. Il ciclo di reazioni si ripete ancora più volte fino alla completa demolizione dell'acido grasso di partenza. Nel caso dell'acido palmitico, uno degli acidi grassi più abbondanti nei trigliceridi, occorrono 7 cicli di reazioni, con il seguente bilancio finale:



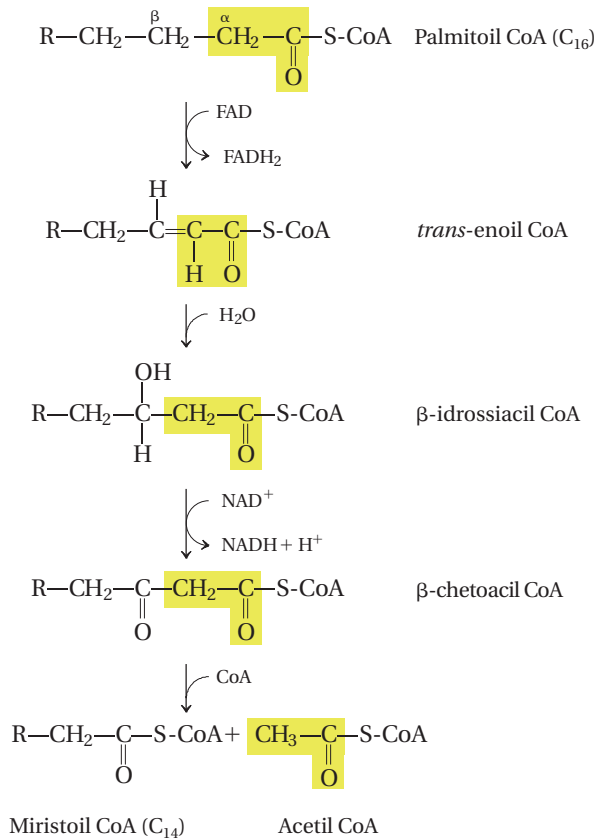


Figura 2 Il ciclo a quattro reazioni che nella β -ossidazione si ripete a carico del palmitoil CoA e di ogni successiva molecola di acil CoA che ha perduto due atomi di carbonio sotto forma di acetil CoA nel ciclo precedente.

Nel caso di *acidi grassi a numero dispari di atomi di carbonio* (presenti soprattutto nel regno vegetale) la via della β -ossidazione procede regolarmente fino alla fine, quando i due prodotti che si liberano non sono due molecole di acetil CoA ma una molecola di acetil CoA e una di propionil CoA. Quest'ultimo prodotto viene successivamente carbossilato a metilmalonil CoA e quindi isomerizzato a succinil CoA in una reazione catalizzata da una isomerasi che utilizza come coenzima la vitamina B₁₂.

L'acetil CoA prodotto nel catabolismo degli acidi grassi entra a far parte del pool mitocondriale di questa molecola, a cui

contribuisce anche l'ossidazione dell'acido piruvico prodotto dalla glicolisi; esso entra nel metabolismo terminale (ciclo dell'acido citrico) mentre i coenzimi ridotti cedono gli elettroni (si ossidano) nella catena respiratoria e vengono riutilizzati nella loro forma ossidata.

La regolazione della degradazione degli acidi grassi si basa fundamentalmente sulla disponibilità di queste molecole a livello mitocondriale: se un acido grasso è trasferito dal citosol al mitocondrio vi viene inevitabilmente degradato in modo controllato soltanto dalla disponibilità di coenzimi ossidati.