



PEGASO

Università Telematica

“METABOLISMO LIPIDICO”

PROF.SSA ROSANNA MANCO

Indice

1	INTRODUZIONE	3
2	IL TRASPORTO DEGLI ACIDI GRASSI	8
3	IL TURN OVER DEGLI ACIDI GRASSI	11
4	IL METABOLISMO DEL TESSUTO ADIPOSO	14
5	LE REAZIONI ANABOLICHE NEL METABOLISMO DEI LIPIDI	18
6	ANABOLISMO DEGLI ACIDI GRASSI SATURI E INSATURI	20
7	ANABOLISMO DEGLI STEROIDI, IL COLESTEROLO	24
8	IL CATABOLISMO DEI LIPIDI	27
	BIBLIOGRAFIA	31



Attenzione! Questo materiale didattico è per uso personale dello studente ed è coperto da copyright. Ne è severamente vietata la riproduzione o il riutilizzo anche parziale, ai sensi e per gli effetti della legge sul diritto d'autore (L. 22.04.1941/n. 633)

1 Introduzione

E' noto che tra le fonti di energia che l'organismo possiede in totale sono due le riserve di energia dalle quali può attingere substrati prontamente ossidabili (pronti al catabolismo al fine di soddisfare la richiesta energetica): i grassi o lipidi che si accumulano a livello epatico e nel tessuto adiposo sottoforma di trigliceridi e il glucosio, presente nella sua forma polimerizzata (glicogeno). Entrambe le fonti energetiche possono essere utilizzate indipendentemente dall'apporto alimentare che trattandosi di un processo discontinuo non può garantire un flusso costante di substrati né tanto meno la modulazione di tale flusso in rapporto alla variabilità delle richieste energetiche dell'organismo.

La soddisfazione delle richieste energetiche delle cellule deriva da un sistema complesso di interazioni tra il tessuto adiposo, il muscolo ed il fegato come mostrato in Figura 1.

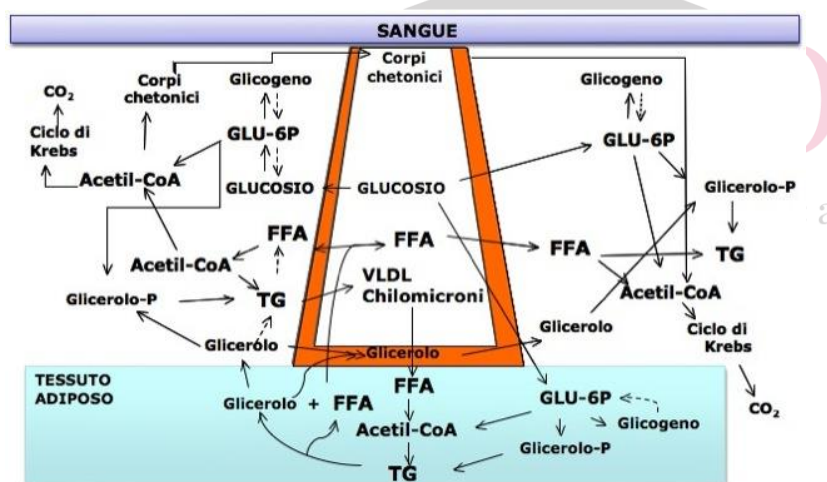


Figura 1: Sistema di interazioni complesse tra il metabolismo del tessuto adiposo, del fegato e del muscolo (FFA: acidi grassi liberi; TG: trigliceridi).

Attenzione! Questo materiale didattico è per uso personale dello studente ed è coperto da copyright. Ne è severamente vietata la riproduzione o il riutilizzo anche parziale, ai sensi e per gli effetti della legge sul diritto d'autore (L. 22.04.1941/n. 633)

Ne deriva che la principale funzione dei lipidi (una tra le principali biomolecole degli organismi viventi: carboidrati, lipidi, proteine ed acidi nucleici) è quella di fornire energia all'organismo, la quantità di energia che il corpo umano riesce a ricavare dalla loro β -ossidazione (processo di catabolismo/degradazione) è pari a 9kcal per grammo di lipidi.

Il sito di conservazione dei grassi è dato dalle cellule del tessuto adiposo, anche se una piccola parte di essi è presente nel sangue e nelle cellule dei diversi organi. Quando se ne presenta la necessità, le diverse cellule dell'organismo, sono in grado di usare direttamente gli acidi grassi come fonte di energia.

Depositandosi nel pannicolo adiposo sottocutaneo queste macromolecole forniscono inoltre protezione termica all'organismo fungendo da isolanti.

In particolare l'accumulo dei lipidi a livello del tessuto adiposo differenzia quest'ultimo in tessuto adiposo bianco e tessuto adiposo bruno. Gli adipociti del tessuto adiposo bianco contengono una singola grossa goccia lipidica costituita da trigliceridi, scarso citoplasma, pochi mitocondri e assenza di vascolarizzazione. Svolgono una funzione energetica e di accumulo/rilascio degli acidi grassi in circolo .

Di contro, gli adipociti del tessuto adiposo bruno contengono numerose goccioline lipidiche nel citoplasma, mitocondri ed estesa vascolarizzazione. La loro funzione è essenzialmente quella di regolare la termogenesi (Figura 2).

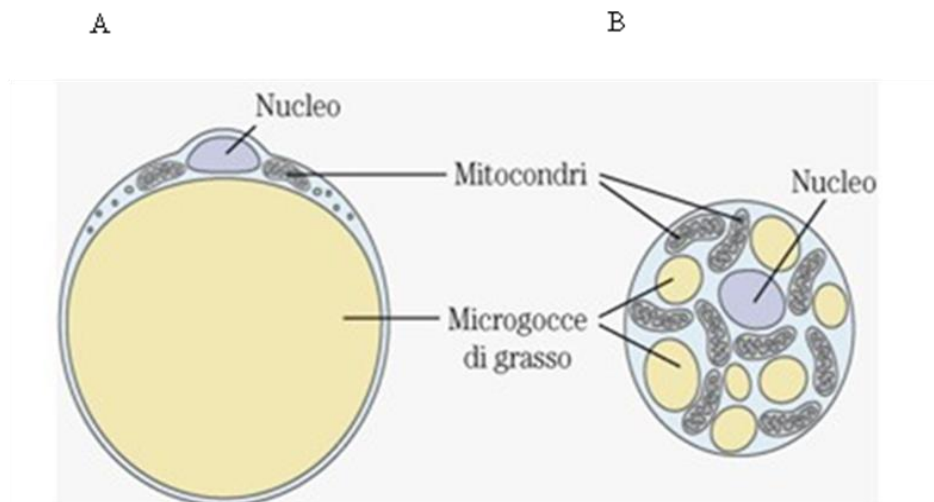
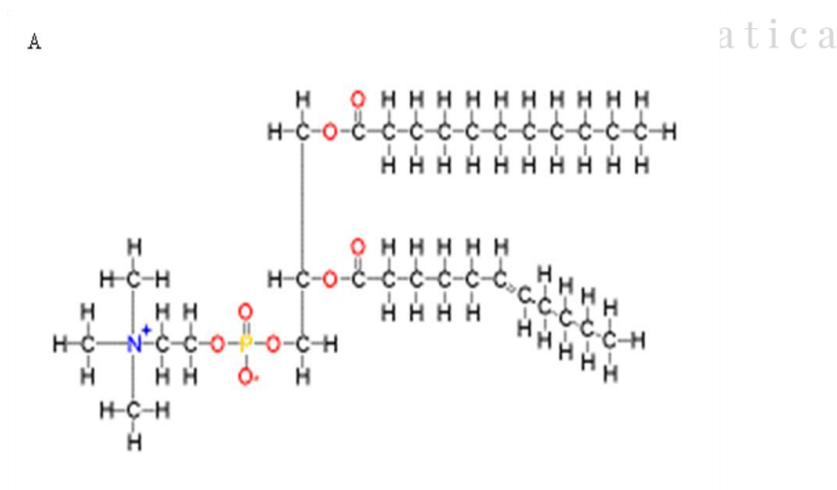


Figura 2: Differenze tra gli adipociti del tessuto adiposo bianco (A) e gli adipociti del tessuto adiposo bruno (B).

In ultimo, i lipidi rappresentano i principali costituenti delle membrane biologiche, una classe di essi, i fosfolipidi (il 2% di tutti i lipidi), costituiscono quello che è definito *bilayer*, un doppio strato lipidico in grado di isolare l'interno della cellula dallo spazio extracellulare (Figura 3).



Attenzione! Questo materiale didattico è per uso personale dello studente ed è coperto da copyright. Ne è severamente vietata la riproduzione o il riutilizzo anche parziale, ai sensi e per gli effetti della legge sul diritto d'autore (L. 22.04.1941/n. 633)

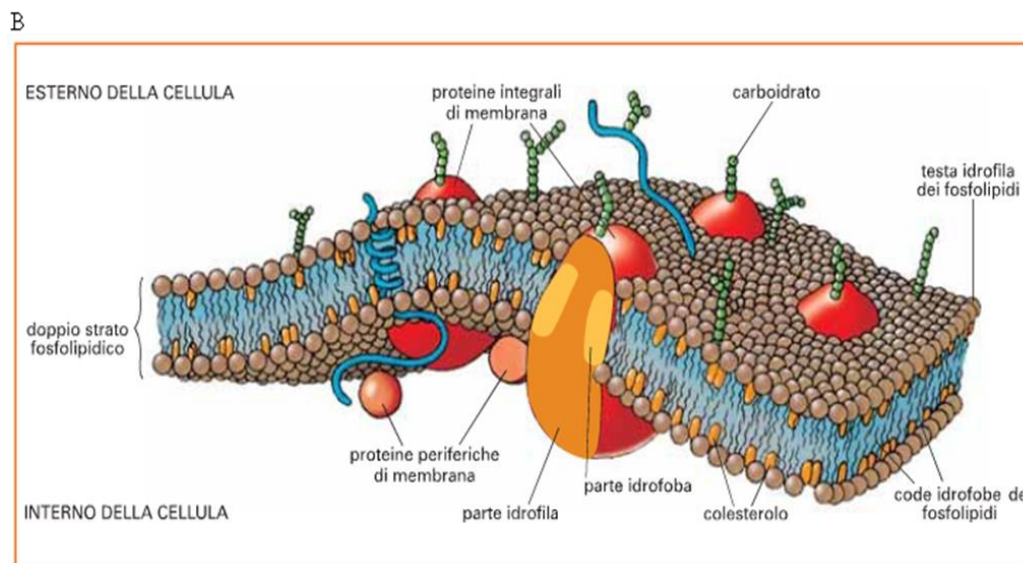


Figura 2: A) Immagine di un fosfolipide di membrana caratterizzato da due acidi grassi che rappresentano la parte idrofobica della biomolecola che legano una molecola di glicerolo, un gruppo fosfato ed un'ammina (la colina); B) Il doppio strato fosfolipidico si genera attraverso l'interazione di due strati fosfolipidici che si dispongono esponendo all'ambiente extracellulare la componente idrofila (in grado di reagire in ambiente acquoso) e disponendo nella parte interna della membrana la componente idrofobica.

Università Telematica

La membrana così composta è in grado di regolare la concentrazione di sostanze all'interno della cellula, in particolare quella degli ioni Ca^{++} , Na^+ , K^+ , e Cl^- (calcio, sodio, potassio e cloro) e di alcuni nutrienti tra i quali zuccheri, acidi grassi, amminoacidi e prodotti di scarto in particolare l'anidride carbonica CO_2 .

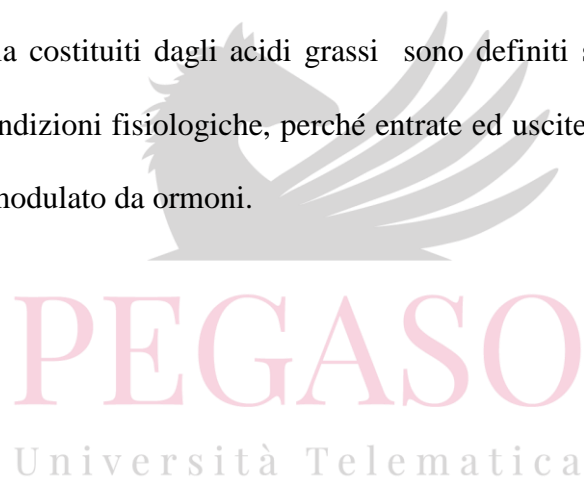
Si parla di metabolismo dei lipidi quando la molecola di partenza adoperata dalle reazioni biochimiche che avvengono nell'organismo è un lipide oppure il prodotto finale delle reazioni è un acido grasso.

Attenzione! Questo materiale didattico è per uso personale dello studente ed è coperto da copyright. Ne è severamente vietata la riproduzione o il riutilizzo anche parziale, ai sensi e per gli effetti della legge sul diritto d'autore (L. 22.04.1941/n. 633)

Il metabolismo lipidico rappresenta per l'organismo una valida alternativa al metabolismo glucidico sebbene quest'ultimo sia di fondamentale importanza in quanto risulta quello maggiormente adoperato dal cervello e può essere innescato e disinnescato a seconda delle esigenze dell'organismo.

Sebbene il loro utilizzo può rappresentare un vantaggio da parte del corpo in quanto i grassi si dimostrano degli ottimi combustibili per l'abbondanza di atomi di Idrogeno legati alla catena carboniosa, di contro essi hanno lo svantaggio di poter rimanere in circolo per molto tempo anche quando termina la richiesta energetica, ciò può essere causa con il tempo di danni al sistema cardiocircolatorio predisponendo l'individuo ad ictus e infarto del miocardio.

I depositi di energia costituiti dagli acidi grassi sono definiti sistemi stazionari i quali si mantengono costanti in condizioni fisiologiche, perché entrate ed uscite si equivalgono grazie a un meccanismo omeostatico modulato da ormoni.



2 Il trasporto degli acidi grassi

I grassi assunti con l'alimentazione si accumulano nelle cellule della mucosa intestinale come trigliceridi (il 98% di tutti i lipidi) (Figura 3).

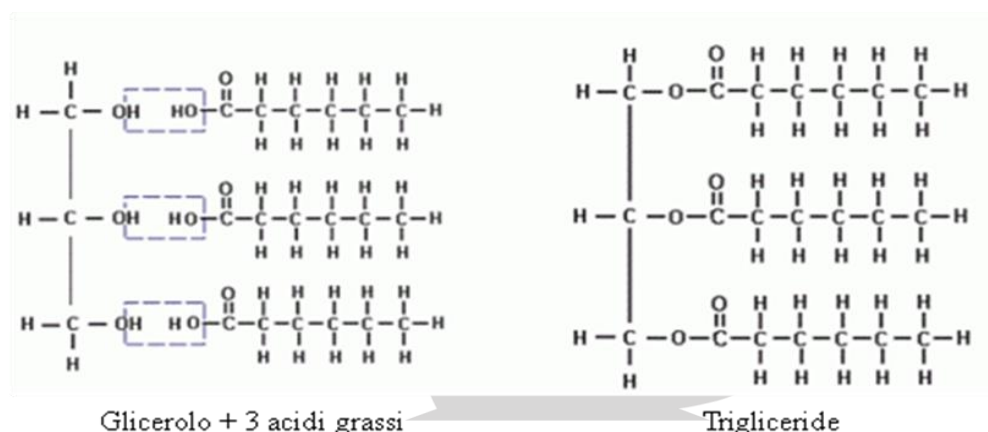


Figura 3: Struttura di un trigliceride costituito da una molecola di glicerolo che si lega mediante i 3 gruppi ossidrilici (OH) al gruppo carbossilico (COOH) di tre acidi grassi mediante un legame estere (esterificazione). Dalla reazione di condensazione si liberano 3 molecole di H_2O .

I trigliceridi sono immessi nella linfa e in parte nel sangue assemblati a proteine che ne assicurano la solubilità, le lipoproteine.

Le lipoproteine sono costituite da trigliceridi, colesterolo, fosfolipidi e apoproteine. (Figura 4).

Attenzione! Questo materiale didattico è per uso personale dello studente ed è coperto da copyright. Ne è severamente vietata la riproduzione o il riutilizzo anche parziale, ai sensi e per gli effetti della legge sul diritto d'autore (L. 22.04.1941/n. 633)

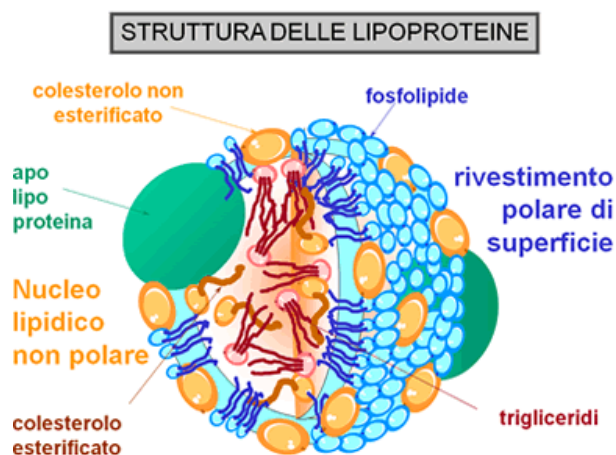


Figura 4: Struttura delle lipoproteine

Vengono classificate comunemente mediante elettroforesi in base alle loro proprietà chimiche in (Figura 5):

- **CHILOMICRONI** (cioè trigliceridi e, in quantità minore, colesterolo e fosfolipidi). Si formano in seguito all'emulsione di gocce di lipidi che lasciano l'intestino prendendo la strada dei dotti linfatici. I chilomicroni vengono assunti dal fegato che li metabolizza e li trasforma per essere successivamente immagazzinati come grasso di deposito. Hanno la funzione di trasportare le

vitamine liposolubili (solubili in grasso): A, D, E, K.

- **HDL** (lipoproteine ad alta densità). Sono prodotte a livello epatico e del piccolo intestino. Sono denominate "colesterolo buono" perché rimuovono il colesterolo dalla parete delle arterie e lo riportano, attraverso la circolazione, al fegato dove viene usato per la formazione della bile.

Attenzione! Questo materiale didattico è per uso personale dello studente ed è coperto da copyright. Ne è severamente vietata la riproduzione o il riutilizzo anche parziale, ai sensi e per gli effetti della legge sul diritto d'autore (L. 22.04.1941/n. 633)

- **LDL** (lipoproteine a bassa densità) e **VLDL** (lipoproteine a densità molto bassa) contengono una maggiore percentuale di lipidi e di colesterolo e una minore quantità di proteine. Le lipoproteine LDL manifestano un'affinità per le cellule dell'endotelio delle arterie, liberano colesterolo in questa sede dove, in caso contrario, può essere parzialmente ossidato o partecipare ad un processo di proliferazione cellulare da cui deriva un'alterazione funzionale della parete arteriosa e un restringimento del lume del vaso.

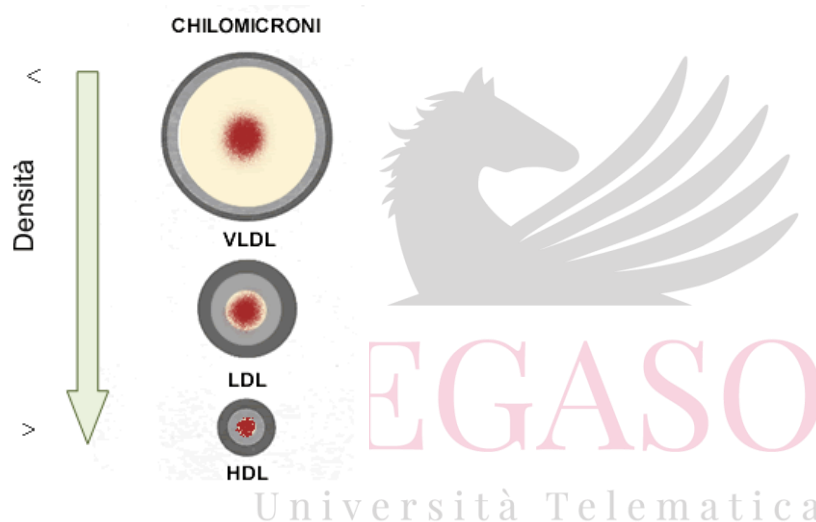


Figura 5: Classificazione delle lipoproteine in base alla loro densità stabilita attraverso una metodica comunemente utilizzata in laboratorio chiamata elettroforesi in grado di stabilire alcune tra le proprietà chimiche di una molecola in base alla capacità della stessa di migrare da un polo all'altro (polo positivo-polo negativo e viceversa)

3 Il turn over degli acidi grassi

I trigliceridi contenuti all'interno delle lipoproteine vengono scissi da una lipasi lipoproteica (LPL), enzima sintetizzato dal tessuto adiposo e muscolare rispettivamente in 2 forme isoenzimatiche diverse e secreto nel letto vascolare. Questo enzima si localizza sulla superficie luminale (lume del vaso: diametro del vaso attraverso cui scorre il sangue) delle cellule endoteliali dei capillari. La sua attivazione dipende in maniera specifica dall'Apolipoproteina CII presente nei chilomicroni e nelle VLDL. La scissione dei trigliceridi ad opera della LPL presente nelle cellule endoteliali dei capillari di parecchi tessuti permette che gli acidi grassi liberi vengano assorbiti prevalentemente dagli adipociti che li riesterificano a trigliceridi. Anche il fegato assume grassi i quali, se vengono reimmessi in circolo in forma di lipoproteine a bassissima densità, possono essere assunti dagli adipociti.

Questo meccanismo è caratterizzato dalla possibilità che ha il fegato di sintetizzare acidi grassi a partire dall'acetyl Coenzima A, un prodotto di condensazione tra un tiolo (composto organico assimilabile ad un alcol in cui l'atomo di ossigeno è stato sostituito da un atomo di zolfo) e l'acido acetico e la capacità che hanno gli adipociti di assorbire glucosio e di trasformarlo in acidi grassi.

Nel dettaglio, una parte di glucidi (il glucosio in questo caso) assunta con l'alimentazione ed immagazzinata negli adipociti, viene utilizzata per la sintesi dei trigliceridi nel seguente modo: una parte del glucosio immagazzinato viene convertito passando per l'intermedio diidrossiacetone fosfato in glicerolo 3 fosfato necessario per la sintesi. Poiché il processo mediante il quale gli adipociti immagazzinano glucosio è strettamente regolato dall'ormone peptidico insulina (ormone peptidico dalle proprietà anaboliche costituito da due catene polipeptidiche rispettivamente di 21 e

Attenzione! Questo materiale didattico è per uso personale dello studente ed è coperto da copyright. Ne è severamente vietata la riproduzione o il riutilizzo anche parziale, ai sensi e per gli effetti della legge sul diritto d'autore (L. 22.04.1941/n. 633)

30 amminoacidi e prodotto da parte delle cellule beta delle isole di Langerhans all'interno del pancreas) ne deriva che anche il processo di sintesi dei trigliceridi è insulino-mediato.

In condizioni di iperglicemia, l'ingresso del glucosio all'interno dell'adipocita è mediato dal trasportatore GLUT4 la cui attivazione all'interno della cellula è strettamente regolata dalla produzione di insulina. Nella cellula il glucosio fa da *START* per l'attivazione della via glicolitica (catabolismo del glucosio) mediante la defosforilazione dell'enzima fruttosio-6-chinasi. Attraverso un meccanismo di defosforilazione enzimatica viene stimolata l'attività della LPL ed inibita l'attività dell'enzima responsabile della degradazione dei trigliceridi, la trigliceride lipasi.

In condizioni di ipoglicemia l'attività della LPL viene invece inibita a favore dell'attivazione della trigliceride lipasi.

In una condizione di insulino resistenza questo meccanismo finemente regolato si altera in quanto nei soggetti affetti da Diabete Mellito di tipo II manca l'equilibrio tra glucidi e lipidi che determina un aumento dell'uptake degli acidi grassi all'interno del muscolo scheletrico con conseguente accumulo di lipidi intramuscolari e di intermedi metabolici ad essi connessi che aumentano in relazione ad una riduzione della capacità ossidativa.

Il rilascio e l'accumulo degli acidi grassi, nel primo caso dopo un pasto abbondante e durante l'esercizio fisico e nel secondo caso in una situazione di digiuno, di stress e di stati ansiosi è regolato dal sistema nervoso vegetativo. Nello specifico sono le terminazioni adrenergiche a regolare questi eventi che possono non avvenire simultaneamente in tutti i comparti adiposi. Quello che chiamiamo *turn over* degli acidi grassi può infatti avvenire più o meno velocemente nei diversi distretti che per questo motivo si dicono *multicompartmentali*.

In una situazione come quella del digiuno che rappresenta una condizione di stress per l'organismo, la mobilitazione dei lipidi di deposito viene forzata al fine di soddisfare il fabbisogno energetico dell'individuo. Allo stesso modo, ma in maniera più lenta anche alcuni ormoni come il

Attenzione! Questo materiale didattico è per uso personale dello studente ed è coperto da copyright. Ne è severamente vietata la riproduzione o il riutilizzo anche parziale, ai sensi e per gli effetti della legge sul diritto d'autore (L. 22.04.1941/n. 633)

GH (*Growth hormone*-Ormone della crescita) e la tiroxina (*FT4*, ormone prodotto dalle cellule tiroidee) provocano la liberazione degli acidi grassi dai depositi.



Attenzione! Questo materiale didattico è per uso personale dello studente ed è coperto da copyright. Ne è severamente vietata la riproduzione o il riutilizzo anche parziale, ai sensi e per gli effetti della legge sul diritto d'autore (L. 22.04.1941/n. 633)

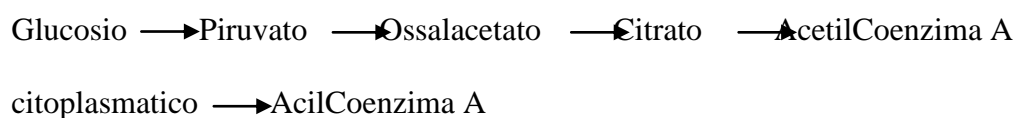
4 Il metabolismo del tessuto adiposo

Andiamo adesso ad analizzare con maggior dettaglio il metabolismo del tessuto adiposo.

Il metabolismo all'interno del tessuto adiposo è essenzialmente caratterizzato da biosintesi e degradazione dei trigliceridi. Consta nei meccanismi di Liponeogenesi o sintesi di trigliceridi ottenuti da fonti diverse (di origine non lipidica), maggiormente da glucosio e amminoacidi e di Lipogenesi o sintesi di trigliceridi a partire da composti preformati quali acidi grassi attivati ad acetil Coenzima A e glicerolo 3 fosfato.

Per i trigliceridi esistono altre 2 vie biochimiche di sintesi, la Sintesi Totale a partire dagli acidi grassi e dal glicerolo 3 fosfato e la reazione di Acilazione (o alcanoilazione, il processo attraverso cui ad un composto viene aggiunto un gruppo acile- un acido carbossilico COOH privato del suo gruppo ossidrilico OH. Il composto che fornisce il gruppo acile è denominato agente acilante) di mono-di-gliceridi, derivati dall'idrolisi dei trigliceridi adipocitari.

Il tessuto adiposo rappresenta il sito primario per l'accumulo dei trigliceridi, in modo particolare degli acidi grassi provenienti dalle lipoproteine plasmatiche. La sintesi di trigliceridi ex novo rappresenta esclusivamente il 10% dell'origine di tutti i lipidi e sfrutta come precursore l'acetil Coenzima A prodotto dalla glicolisi:

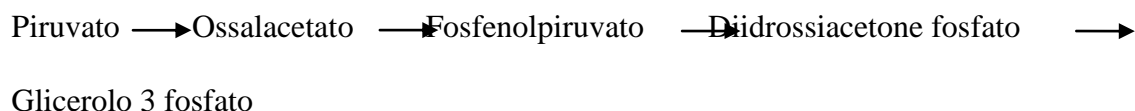


il NADPH (nicotinammide adenina dinucleotide fosfato in forma ridotta) cofattore essenziale per il funzionamento della via biosintetica dei lipidi deriva dall'ossidazione del malato a piruvato + CO₂ che avviene nel corso della via glicolitica e dalla via del pentoso fosfato che dal glucosio 6 fosfato genera il ribulosio 5 fosfato. Il glicerolo 3 fosfato necessario per la sintesi ex

Attenzione! Questo materiale didattico è per uso personale dello studente ed è coperto da copyright. Ne è severamente vietata la riproduzione o il riutilizzo anche parziale, ai sensi e per gli effetti della legge sul diritto d'autore (L. 22.04.1941/n. 633)

novo degli acidi grassi proviene dal diidrossiacetone fosfato glicolitico prodotto dall'enzima glicerolo 3 fosfato deidrogenasi.

La gliceroneogenesi illustrata di seguito sostiene la sintesi ex novo del glicerolo



Nel tessuto adiposo bianco avvengono le reazioni di sintesi ma anche di degradazione degli acidi grassi. Il processo conosciuto con il nome di Lipolisi ha come risultato la produzione di acidi grassi e glicerolo dai trigliceridi catabolizzati. Gli acidi grassi prodotti a seguito della degradazione vengono riversati in circolo oppure riesterificati per formare nuovi acidi grassi. Il glicerolo in assenza dell'enzima glicerolo chinasi entra in circolo ed è trasportato al fegato.

I livelli ematici di acidi grassi liberi dipendono dalle attività metaboliche del tessuto adiposo. Lipolisi e Lipogenesi sono due processi coinvolti in un ciclo continuo: fino al 70% degli acidi grassi rilasciati dalla trigliceride lipasi vengono riesterificati negli adipociti per riformare trigliceridi.

Nella Lipolisi sono coinvolti 3 enzimi: 1) Trigliceride lipasi; 2) Digliceride lipasi; 3) Monogliceride lipasi.

La Trigliceride lipasi è anche conosciuta come lipasi ormone sensibile in quanto sembrerebbe essere controllata dall'azione diretta dei seguenti ormoni: il glucagone con effetto stimolatorio, le catecolammine con effetto variabile e l'insulina con effetto inibitorio.

Gli ormoni tiroidei, i glucocorticoidi, la caffeina e la teofillina (un alcaloide) contribuiscono ai processi metabolici in modo indiretto (Figura 6).

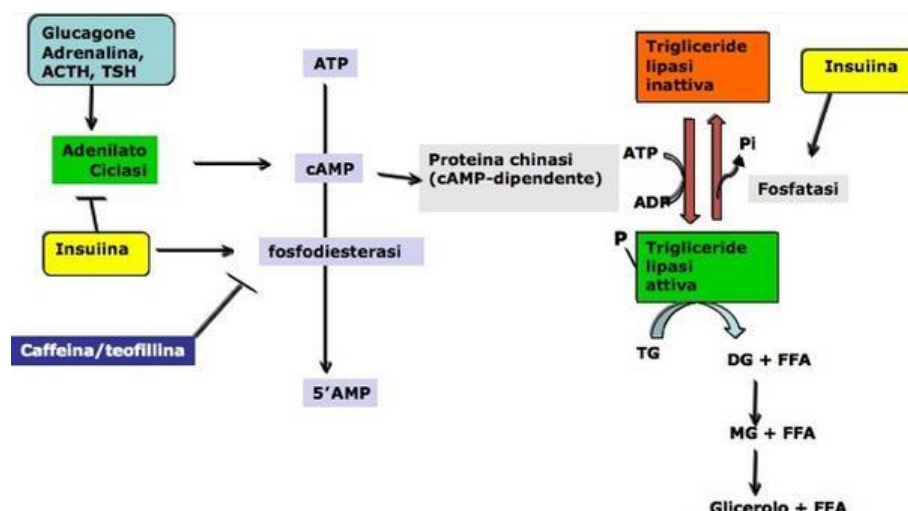


Figura 6: Schema generale della regolazione ormonale della lipolisi

Il meccanismo che regola il rilascio di acidi grassi liberi in circolo e la loro sintesi è illustrato in figura 6. Il mediatore che regola l'attivazione della via biochimica è il cAMP (Adenosina mono fosfato ciclico).

In una condizione di digiuno, in carenza di glucosio, il glucagone e l'adrenalina (rispettivamente un ormone peptidico secreto dal pancreas e un neurotrasmettitore appartenente alla classe delle catecolammine) provocano l'attivazione dell'enzima adenilato ciclasi in grado di produrre AMP ciclico. Il cAMP attiva a sua volta la protein chinasi A (PKA) che fosforila le molecole di perilipina, una proteina presente sulla superficie degli adipociti, e la trigliceride lipasi.

La fosforilazione della perilipina consente l'accesso della trigliceride lipasi alla goccia lipidica causando la liberazione degli acidi grassi che sono a questo punto liberi di raggiungere il circolo legati ad una proteina del plasma prodotta dalle cellule epatiche, l'Albumina.

Come detto in precedenza il tessuto adiposo si divide in tessuto adiposo bianco e tessuto adiposo bruno. Entrambi i tessuti sono in grado di produrre calore.

Attenzione! Questo materiale didattico è per uso personale dello studente ed è coperto da copyright. Ne è severamente vietata la riproduzione o il riutilizzo anche parziale, ai sensi e per gli effetti della legge sul diritto d'autore (L. 22.04.1941/n. 633)

La termogenesi nel tessuto adiposo bianco avviene mediante: 1) meccanismo diretto e quindi produzione di calore *in situ* attraverso rottura del legame estere tra glicerolo e acidi grassi adipocitari, mediante i cicli continui di idrolisi ed esterificazione dei trigliceridi, attraverso il trasporto del glicerolo in condizioni di eccesso di glicerolo 3 fosfato; 2) meccanismo di tipo indiretto mediante la produzione degli acidi grassi.

Il tessuto adiposo bruno svolge un ruolo chiave nella termogenesi in quanto produce calore dalla β -ossidazione degli acidi grassi. Il tessuto bruno differisce dal bianco nella regolazione della termogenesi in quanto risulta programmato in maniera specifica per la produzione di calore poichè fortemente vascolarizzato, innervato da fibre noradrenergiche e ricco di mitocondri che contengono la termogenina o proteina disaccoppiante UCP1.



5 Le reazioni anaboliche nel metabolismo dei lipidi

Analizziamo adesso la biochimica delle reazioni anaboliche che hanno come fine ultimo la sintesi dei lipidi. Il punto di partenza per la biosintesi è l'acetil-CoA o acetil Coenzima A. Le reazioni anaboliche dei lipidi così come quelle dei carboidrati avvengono nel citosol o fluido intracellulare e sono tutte catalizzate da enzimi solubili che non sono legati alla membrana cellulare. L'acetil Coenzima A che deriva dalla glicolisi è ragionevolmente l'intermedio metabolico più importante di tutte le reazioni biochimiche in quanto è in grado di collegare il metabolismo delle 3 classi principali di alimenti: carboidrati, lipidi e proteine.

Durante la sintesi lipidica all'acetil-CoA vengono aggiunti atomi di carbonio a due a due, il catabolismo invece procede in direzione opposta.

Nel citosol l'acetil-CoA viene carbossilato (viene aggiunto un gruppo carbossilico COOH) producendo un composto conosciuto con il nome di malonil-CoA un intermedio chiave nella biosintesi degli acidi grassi. Questa reazione chiave è catalizzata dall'enzima acetil-CoA carbossilasi che per funzionare ha bisogno di manganese, biotina ed ATP. La produzione del malonil-CoA ha due funzioni molto importanti all'interno della cellula: 1) è l'intermedio obbligatorio della sintesi degli acidi grassi; 2) inibisce l'enzima che fa da *START* alla β -ossidazione. Il livello di malonil-CoA nel citosol può determinare se la cellula dovrà ossidare o depositare i grassi.

Di questo enzima vengono trascritte due isoforme. Una isoforma espressa a livello epatico e nel tessuto adiposo (ACC1) ed una isoforma che si trova nel muscolo scheletrico e nel muscolo cardiaco (ACC2). I ricercatori generando in laboratorio un modello animale transgenico mancante del gene codificante l'isoforma ACC2 compresero che i ridotti quantitativi di malonil-CoA dovuti

Attenzione! Questo materiale didattico è per uso personale dello studente ed è coperto da copyright. Ne è severamente vietata la riproduzione o il riutilizzo anche parziale, ai sensi e per gli effetti della legge sul diritto d'autore (L. 22.04.1941/n. 633)

alla mancanza di ACC2 erano responsabili di un aumento della β -ossidazione a discapito della sintesi degli acidi grassi.

La biosintesi degli acidi grassi coinvolge gli acilgliceroli (tra i quali i mono-, i di- e i trigliceridi) e i lipidi complessi come il colesterolo.



6 Anabolismo degli acidi grassi saturi e insaturi

È bene fare una differenza tra gli acidi grassi, essi possono essere raggruppati in acidi grassi saturi ed acidi grassi insaturi. Se ciascun atomo di carbonio facente parte della catena carboniosa dell'acido è legato a due atomi di idrogeno allora l'acido grasso si definisce saturo. Si definisce insaturo quando invece all'interno della catena una o più coppie di atomi di carbonio legano a sé un solo atomo di idrogeno per unità, in questo caso l'acido grasso si presenta con uno o più doppi legami C=C. Quando tale tipo di legame si registra soltanto in un punto della catena l'acido grasso viene detto monoinsaturo, al contrario, quando vengono a mancare due o più paia di idrogeni si definisce polinsaturo.

La sintesi *de novo* degli acidi grassi è un processo biochimico simile in tutti gli esseri viventi. Infatti, sia nelle piante che negli animali prendono parte alla biosintesi i due enzimi: acido grasso sintetasi la cui funzione è quella di allungare la catena acilica aggiungendo atomi a due a due e l'acetil-CoA carbossilasi descritto nel paragrafo precedente.

Negli animali il sito primario per il metabolismo lipidico è il fegato, nelle piante il processo ha sede nei cloroplasti delle cellule fotosintetiche.

Sebbene possono essere prodotti anche altri tipi di acidi grassi tra i quali l'acido miristico, il laurico e tracce di stearico, il prodotto principale della sintesi *de novo* in tutti gli esseri viventi è l'acido palmitico (Figura 7).

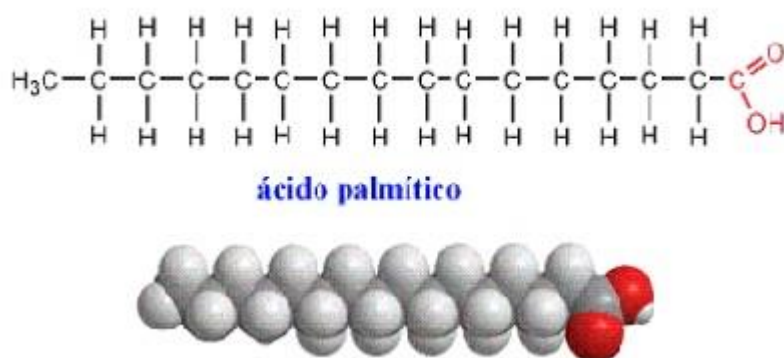
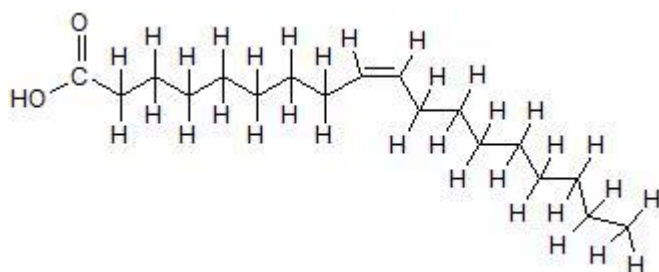


Figura 7: struttura dell'acido palmitico, un acido grasso a 16 atomi di carbonio. In rosso, al termine della catena, è presente il gruppo funzionale carbossilico COOH. A sinistra è presente il gruppo metile CH₃

L'acido palmitico è l'acido grasso saturo più comune nei lipidi, ma generalmente non è presente in grandi quantità poiché può prendere parte a differenti vie metaboliche.

Infatti: è il precursore dell'acido stearico (un acido con 18 atomi di carbonio); può essere desaturato (inserzione di un doppio legame all'interno della catena dell'acido grasso) a dare acido palmitoleico, il precursore di tutti gli acidi grassi della famiglia omega-7, in una reazione catalizzata dall'enzima Δ^9 -desaturasi, un enzima ubiquitario in grado di catalizzare anche la desaturazione dell'acido stearico ad acido oleico (Figura 8).



Attenzione! Questo materiale didattico è per uso personale dello studente ed è coperto da copyright. Ne è severamente vietata la riproduzione o il riutilizzo anche parziale, ai sensi e per gli effetti della legge sul diritto d'autore (L. 22.04.1941/n. 633)

Figura 8: struttura dell'acido oleico. Tra il carbonio 9 ed il carbonio 10 è presente un doppio legame che ne conferisce la struttura di un acido grasso monoinsaturo

Naturalmente in tutti gli esseri viventi ci sono acidi grassi sia con catene più lunghe sia con gradi di insaturazione maggiori rispetto a quelli visti, il tutto grazie a sistemi enzimatici (di desaturazione e allungamento), che catalizzano reazioni di sintesi degli acidi grassi che sono organismo-, tessuto- e cellula specifiche. Ad esempio l'acido stearico può essere allungato ad una serie di acidi grassi saturi tra i quali l'arachidico, e desaturato, come visto, nella reazione catalizzata dalla Δ^9 -desaturasi, a dare acido oleico, un acido grasso omega-9.

Diversi ricercatori hanno supposto che la ragione per cui l'acido stearico non è ipercolesterolemizzante è la sua rapida conversione in acido oleico.

L'acido oleico è il punto di partenza per la sintesi di molti acidi grassi insaturi attraverso reazioni di allungamento e/o desaturazione.

Gli acidi grassi saturi ed i monoinsaturi della famiglia omega-9, in genere l'acido oleico (ma anche l'acido palmitoleico e gli altri omega-7) sono gli unici acidi grassi prodotti attraverso la sintesi *de novo* nei mammiferi.

Gli animali non sono in grado di sintetizzare gli acidi grassi omega-3 ed omega-6, acidi grassi polinsaturi caratterizzati dalla presenza di doppi legami anche oltre il carbonio 9. Per questa ragione tali acidi vengono definiti essenziali ed è necessario garantire all'organismo un adeguato apporto di essi. Questa tipologia di acidi grassi è particolarmente presente nei grassi di origine vegetale. Tra gli acidi grassi polinsaturi vale la pena enunciare l'acido linoleico e l'acido arachidonico, quest'ultimo di fondamentale importanza per l'organismo in quanto coinvolto nella sintesi delle prostaglandine (importanti mediatori flogistici). Gli acidi grassi introdotti con l'alimentazione possono avere anche un'origine animale. Questa tipologia di lipidi è necessaria per

Attenzione! Questo materiale didattico è per uso personale dello studente ed è coperto da copyright. Ne è severamente vietata la riproduzione o il riutilizzo anche parziale, ai sensi e per gli effetti della legge sul diritto d'autore (L. 22.04.1941/n. 633)

la sintesi di vitamine liposolubili (A, D, E e K) senza le quali potrebbero instaurarsi condizioni di avitaminosi.

Tra i grassi assunti con la dieta è stato visto che l'assunzione di elevate quantità di acidi grassi saturi è direttamente proporzionale all'insorgenza di alterazioni arteriosclerotiche.



7 Anabolismo degli steroidi, il colesterolo

L'anabolismo degli acidi grassi coinvolge la sintesi di acidi grassi complessi che prendono il nome di steroidi. Tutti gli steroidi condividono una struttura costituita da atomi di carbonio disposti ad anello. Il precursore di tutti gli steroidi è il colesterolo la cui struttura è descritta in figura 9.

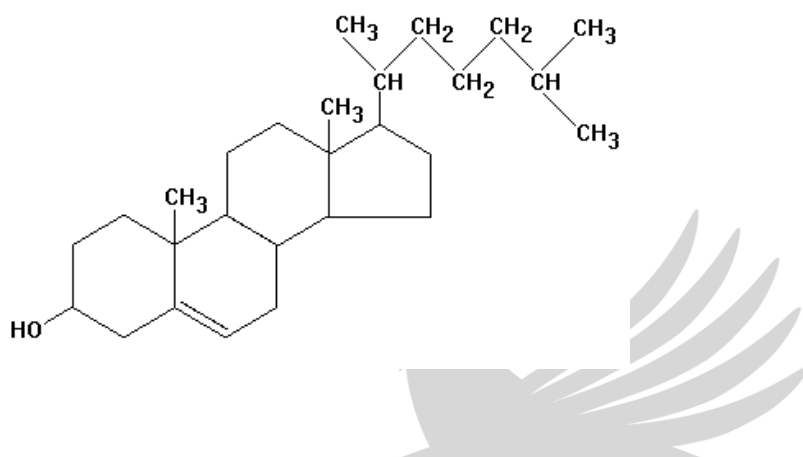


Figura 9: struttura ad anello del precursore di tutti gli steroidi, il colesterolo

Anche per il colesterolo il precursore della sintesi è l'acetil-CoA. La biosintesi del colesterolo avviene attraverso una via biosintetica di reazioni *concertate* in cui ogni fase è essenziale perché avvengano tutte le altre. Il prodotto finale della prima parte della via biosintetica è il lanosterolo, un composto caratterizzato da uno scheletro ad anelli così come tutti gli altri steroidi, il successivo passaggio dal lanosterolo al colesterolo prevede ulteriori 19 reazioni. La sintesi del colesterolo avviene nel reticolo endoplasmatico liscio (Figura 10) così come la sintesi di tutti gli altri steroidi.

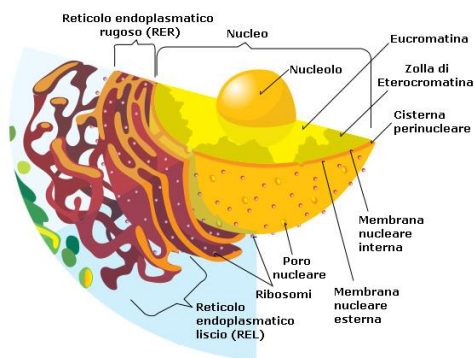


Figura 10: compartimentalizzazione della cellula. Il reticolo endoplasmatico liscio (REL) è deputato alla sintesi degli steroidi

Durante la sintesi degli steroidi la maggior parte del colesterolo che si forma nel fegato è convertito in acidi biliari che aiutano la digestione delle goccioline lipidiche emulsionandole e rendendole maggiormente accessibili all'azione enzimatica. Tra gli steroidi che derivano dal colesterolo bisogna enunciare: gli ormoni steroidei, tra questi gli ormoni sessuali, il testosterone ed il progesterone; i glucocorticoidi, tra questi il cortisone; i mineralcorticoidi, tra questi l'aldosterone. Nelle cellule impegnate nella sintesi del colesterolo si osserva un reticolo endoplasmatico liscio più sviluppato al fine di assicurare a questo processo una sede adeguata.

Il colesterolo è noto per la sua implicazione nella patogenesi della malattia cardiaca.

L'aterosclerosi è una condizione in cui le arterie sono ostruite da depositi di placche di colesterolo e ciò può determinare danni cardiaci. Il processo mediante il quale si verifica l'ostruzione è un processo complesso che coinvolge una causa genetica ed una causa alimentare. Se da un lato una dieta ricca di colesterolo è predisponente alla malattia, dall'altro il colesterolo viene prodotto anche a livello endogeno poiché risulta un componente essenziale delle membrane, un alterato funzionamento dei sistemi che ne controllano la sintesi e la degradazione possono ugualmente predisporre alla patologia.

Attenzione! Questo materiale didattico è per uso personale dello studente ed è coperto da copyright. Ne è severamente vietata la riproduzione o il riutilizzo anche parziale, ai sensi e per gli effetti della legge sul diritto d'autore (L. 22.04.1941/n. 633)

Anche il colesterolo ha bisogno di essere trasportato in circolo assemblandosi alle lipoproteine e ai chilomicroni la cui parte proteica (apolipoproteina) interagisce con i recettori cellulari garantendo l'internalizzazione del lipide trasportato.

Le lipoproteine che rivestono un ruolo fondamentale nella patologia cardiaca sono le HDL o “colesterolo buono” e le LDL. Scopriamo di più sulle LDL. Queste lipoproteine a bassa densità vengono internalizzate nella cellula mediante un meccanismo di endocitosi (processo attraverso il quale la cellula internalizza sostanze dall'ambiente extracellulare modificando la sua membrana). A contatto con la membrana cellulare le LDL interagiscono con il loro recettore e una volta internalizzate vengono degradate mentre il recettore ritorna sulla superficie cellulare pronto ad interagire con un'altra lipoproteina LDL. Il colesterolo all'interno della cellula può essere utilizzato direttamente come componente delle membrane mentre gli acidi grassi possono prendere parte alle vie anaboliche discusse in precedenza o cataboliche discusse più avanti. Un'alterazione del numero di recettori per le LDL sulla superficie cellulare può essere predisponente alla malattia cardiaca in quanto può essere causa di una aumentata concentrazione di LDL cariche di colesterolo e di lipidi nel sangue e quindi della formazione delle placche aterosclerotiche. Questo è ciò che avviene in una patologia genetica che prende il nome di *ipercolesterolemia familiare*.

Le HDL, di contro, hanno la funzione di trasportare il colesterolo al fegato per la degradazione ad acidi biliari riducendone il quantitativo in circolo.

8 Il catabolismo dei lipidi

Andiamo ad analizzare nel dettaglio la via biochimica del catabolismo dei lipidi.

Attraverso una serie di reazioni biochimiche coinvolte nel catabolismo (degradazione) dei lipidi la cellula è in grado di liberare grosse quantità di energia.

L'ossidazione degli acidi grassi, in particolare, è la principale fonte di energia affinché le successive reazioni coinvolte nel catabolismo avvengano correttamente.

Il processo di ossidazione in una reazione chimica prevede uno scambio di elettroni tra il composto che si ossida, in questo caso un trigliceride o un fosfolipide, ed il composto che si riduce. Gli acidi grassi liberi che si generano durante il processo di ossidazione possono essere successivamente riutilizzati.

Sia gli acidi grassi saturi che quelli insaturi possono subire il processo di ossidazione.

Ai fini della produzione di ATP il bilancio energetico della degradazione delle due tipologie di acido grasso è differente. In particolare due acidi grassi che presentano lo stesso numero di atomi di carbonio, ma differiscono per la presenza di doppi legami producono a seconda che ci sia o non ci sia il doppio legame rispettivamente meno o più FADH_2 (flavina di nucleotide in forma ridotta. Importante coenzima coinvolto nelle reazioni metaboliche degli organismi viventi. È un trasportatore di elettroni.).

Il primo enzima che interviene nel catabolismo dei lipidi è la lipasi (nel caso dei trigliceridi) o la fosfolipasi (nel caso dei fosfolipidi). Il processo di lipolisi è stato già descritto in precedenza ed in dettaglio è riportato in Figura 6. Tutte le reazioni di ossidazione avvengono nella matrice mitocondriale (la struttura del mitocondrio è descritta in Figura 11).

Attenzione! Questo materiale didattico è per uso personale dello studente ed è coperto da copyright. Ne è severamente vietata la riproduzione o il riutilizzo anche parziale, ai sensi e per gli effetti della legge sul diritto d'autore (L. 22.04.1941/n. 633)

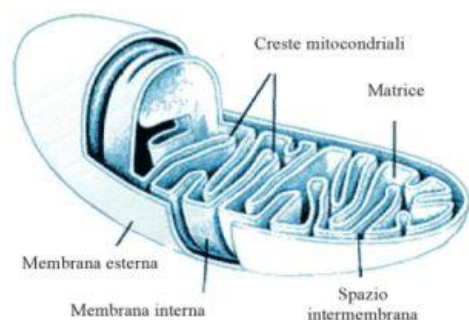


Figura 11: struttura del mitocondrio. Al suo interno si differenziano diversi compartimenti: le creste mitocondriali, la matrice mitocondriale, lo spazio intermembrana, la membrana interna e la membrana esterna.

Gli acidi grassi che devono subire il processo di ossidazione devono essere trasportati dal citosol (sede dell'esterificazione tra glicerolo ed acidi grassi) al mitocondrio. Affinché avvenga il passaggio dal citosol all'interno del mitocondrio l'acil-CoA deve essere sottoposto ad una reazione enzimatica che trasferisce il gruppo acile alla carnitina generando l'acilcarnitina che a questo punto può attraversare la membrana interna del mitocondrio mediante l'azione di un enzima, la carnitina traslocasi. Nel mitocondrio l'acilcarnitina trasferisce per via enzimatica il suo gruppo acile al Coenzima A mitocondriale, a questo punto hanno inizio una serie di reazioni che insieme costituiscono la via biochimica della β -ossidazione (Figura 12).

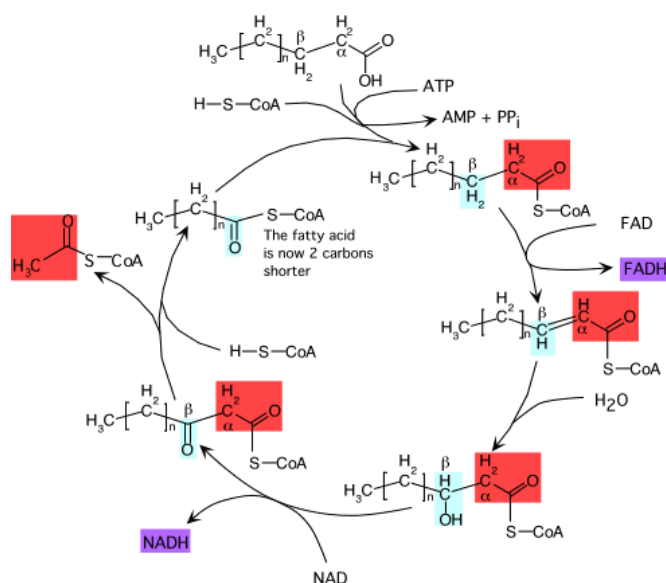


Figura 12: descrizione della β -ossidazione che avviene all'interno della matrice mitocondriale

In totale la β -ossidazione coinvolge quattro reazioni nel seguente ordine: 1) ossidazione; 2) idratazione (aggiunta di una molecola d'acqua); 3) ossidazione; 4) scissione.

Tutte le reazioni cataboliche dell'organismo sono coinvolte nella produzione di ATP. Anche la β -ossidazione può essere utilizzata dalla cellula a tal fine. La resa di ATP dell'ossidazione dei lipidi è ancora più alta di quella data dai carboidrati. Il motivo è che un acido grasso è una catena idrocarburica, cioè contiene solo atomi di carbonio ed idrogeno, eccetto che per il gruppo carbossilico, si trova quindi in uno stato chimico altamente ridotto. Di contro, uno zucchero è una biomolecola già in parte ossidata per la presenza dei suoi gruppi contenenti ossigeno. Poiché l'ossidazione di un combustibile comporta la riduzione dei trasportatori di elettroni della catena respiratoria (coinvolta nella respirazione cellulare e principale produttrice di ATP che ha luogo nei mitocondri) un combustibile già ridotto come un acido grasso può essere ulteriormente ossidato rispetto ad un combustibile parzialmente ossidato come un carboidrato.

Attenzione! Questo materiale didattico è per uso personale dello studente ed è coperto da copyright. Ne è severamente vietata la riproduzione o il riutilizzo anche parziale, ai sensi e per gli effetti della legge sul diritto d'autore (L. 22.04.1941/n. 633)

Un altro punto da tener presente nel processo di ossidazione degli acidi grassi è l'acqua prodotta. L'acqua è prodotta anche dall'ossidazione completa dei carboidrati.

La produzione di quella che chiamiamo acqua metabolica è una caratteristica comune al metabolismo aerobio (condizione in cui si utilizza l'ossigeno molecolare O_2). Questo processo può costituire una fonte di acqua per gli organismi che vivono in ambiente desertico. L'acqua metabolica prodotta è sempre adeguata al fabbisogno idrico.

Una delle principali reazioni correlate all'ossidazione degli acidi grassi è la formazione di sostanze correlate all'acetone, i corpi chetonici, che avviene in condizioni nelle quali l'acetil-CoA è in eccesso. Questa condizione si verifica quando non è disponibile un quantitativo di ossalacetato (prodotto che deriva dalla glicolisi, nello specifico dal piruvato) in grado di reagire con grosse quantità di acetil-CoA.

Una situazione di eccesso di acetil-CoA può verificarsi quando un organismo assume grandi quantità di lipidi e pochi carboidrati, ma sono possibili anche altre cause quali il digiuno e il diabete. La condizione di digiuno fa sì che l'organismo demolisca i grassi per ottenere energia portando alla formazione di acetil-CoA con la β -ossidazione. La quantità di acetil-CoA è in eccesso rispetto alla quantità di ossalacetato.

Nel caso dei diabetici invece la causa dello squilibrio non è una assunzione inadeguata di carboidrati ma piuttosto l'incapacità di metabolizzarli.

Bibliografia

- Akoh C.C. and Min D.B. "Food lipids: chemistry, nutrition, and biotechnology" 3th ed. 2008
- Bender D.A. "Benders' dictionary of nutrition and food technology". 2006, 8th Edition. Woodhead Publishing. Oxford
- Burr G. and Burr M. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. J Biol Chem 1929;82:345-67
- Chow Ching K. "Fatty acids in foods and their health implication" 3th ed. 2008
- Cozzani I. e Dainese E. "Biochimica degli alimenti e della nutrizione". Piccin Editore, 2006
- Rosenthal M.D., Glew R.H. Medical biochemistry. Human metabolism in health and disease. John Wiley & Sons, Inc. 2009
- Stipanuk M.H.. Biochemical and physiological aspects of human nutrition. W.B. Saunders Company-An imprint of Elsevier Science, 2000
- Nelson DL & Cox MM "I principi di biochimica di Lehninger" Ed. Zanichelli.
- Conti F. "Fisiologia Medica" Ed. Edi-Ermes
- Campbell MK., Farrell S.O. "Biochimica" Ed. Edises
- Boundless. "The Plasma Membrane and the Cytoplasm." *Boundless Biology* Boundless, 22 Nov. 2016. Retrieved 09 Mar. 2017 from <https://www.boundless.com/biology/textbooks/boundless-biology-textbook/cell-structure-4/eukaryotic-cells-60/the-plasma-membrane-and-the-cytoplasm-314-11447/>
- www.mypersonaltrainer.it

Attenzione! Questo materiale didattico è per uso personale dello studente ed è coperto da copyright. Ne è severamente vietata la riproduzione o il riutilizzo anche parziale, ai sensi e per gli effetti della legge sul diritto d'autore (L. 22.04.1941/n. 633)