

METABOLISMO LIPIDICO

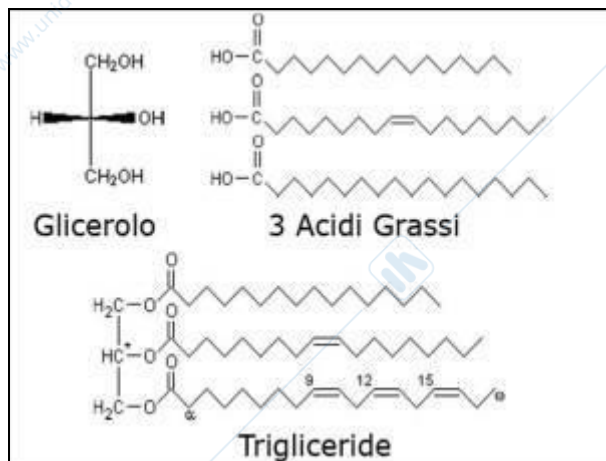
Il metabolismo lipidico consente di ottenere la quasi totalità del nostro fabbisogno energetico. Se paragoniamo 1 grammo di glucidi e 1 grammo di acidi grassi il quantitativo di energia che si riesce a ricavare nel secondo caso è circa il doppio. Inoltre, mentre le scorte di glucidi nel nostro fegato si esauriscono nel giro di 24 ore le riserve lipidiche sono ben più cospicue e per intaccarle si deve digiunare per un periodo molto più lungo infatti il nostro organismo può sopravvivere ad un digiuno di circa una settimana ossia di vari giorni. Ciò è possibile proprio grazie ad una serie di adattamenti sviluppati e grazie proprio alla presenza dei lipidi. Il metabolismo dei glucidi e quello dei lipidi sono connessi e si parla di “METABOLISMO CONVERGENTE” in quanto l’Acetil-CoA può provenire dai polisaccaridi ma anche dai trigliceridi e acidi grassi.

Nell’organismo umano la quantità dei lipidi è presente in modo variabile ad esempio in un individuo normale di 70 kg, la quantità di trigliceridi nel tessuto adiposo è di circa 15 kg; in un soggetto obeso di 100 kg questa quantità può arrivare a 45 kg. C’è anche una differenza tra uomo e donna. (Nelle donne i lipidi costituiscono il 25-30%) e la maggior parte dei lipidi è presente sotto forma di acidi grassi.

La forma di deposito dei lipidi è costituita dagli acidi grassi. Si tratta di molecole completamente idrofobiche ossia a che respingono l’acqua. **Il luogo di deposito** è il tessuto adiposo.

Il luogo principale di utilizzo è rappresentato da tutte le cellule in particolar modo quelle del tessuto muscolare scheletrico e cardiaco e del fegato. Fanno eccezione il cervello e i globuli rossi. Il cervello non può utilizzare gli acidi grassi perché questi non riescono a superare la barriera macroencefalica. I globuli rossi non hanno i mitocondri e per questo non possono utilizzare gli acidi grassi.

I trigliceridi rappresentano la forma di immagazzinamento degli acidi grassi, un po' come avviene per il glicogeno ed il glucosio. I trigliceridi (detti anche triacilgliceroli) sono esteri neutri del glicerolo. Il glicerolo è un alcool costituito da una catena di tre atomi di carbonio con un gruppo ossidrilico legato a ciascun atomo di carbonio. Nei triacilgliceroli al posto dei gruppi ossidrilici sono presenti le catene di tre acidi grassi. Perciò l’unica parte polare del glicerolo si perde.



Per disidratazione si forma acqua e la molecola di triacilglicerolo è totalmente idrofobica e non avrà alcuna interazione con l'acqua. Se facciamo un paragone con un glucide vediamo che gli atomi di carbonio del triacilglicerolo sono più ridotti e poiché la strategia è quella di ossidarli se si parte da un livello di riduzione più elevato si otterrà più energia. Inoltre essendo la molecola di trigliceride completamente idrofobica non si porta dietro nessuna molecola di acqua e perciò va a occupare uno spazio che è molto più ridotto. Con poco spazio c'è un fattore di energia enorme. Se teniamo conto di tutti questi fattori il **potenziale energetico** del trigliceride paragonato al glicogeno è circa 6 volte maggiore. Questo spiega perché il deposito preferenziale del nostro organismo è rappresentato dai grassi

DA DOVE PROVENGONO GLI ACIDI GRASSI NEL NOSTRO ORGANISMO

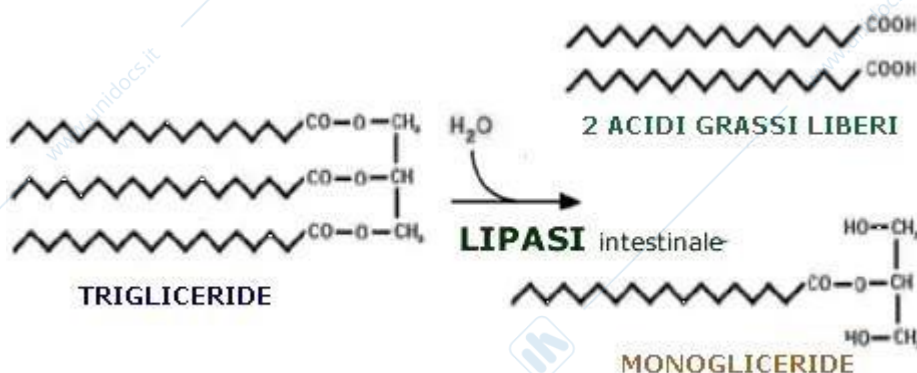
Gli acidi grassi possono essere esogeni ossia possono essere assunti con la dieta. Se la dieta non è adeguata possiamo utilizzare quelli già presenti nel nostro organismo a livello del tessuto adiposo. In alternativa possiamo anche sintetizzarli.

ASSUNZIONE DEGLI ACIDI GRASSI ESOGENI I lipidi introdotti con l'alimentazione sono, nella stragrande maggioranza dei casi (> 90%), rappresentati dai trigliceridi. Questi per il loro carattere idrofobico tendono ad unirsi insieme formando grossi agglomerati difficilmente attaccabili. In questo modo viene fortemente limitata l'azione digestiva su di essi. Ricordiamo che si trovano nel lume intestinale ossia in un contesto acquoso e ciò gli impedirebbe di essere attaccati. Per poter essere digeriti ed assorbiti i grassi devono quindi essere trasformati in aggregati solubili in acqua. Questo processo, chiamato emulsione, avviene per opera della bile, una sostanza prodotta dal fegato e riversata nel duodeno dalla cistifellea. Nella bile sono presenti gli acidi biliari (prodotti nel fegato)



to a partire dal colesterolo) e sono capaci di disgregare l'agglomerato disperdendolo in piccole goccioline. In particolare i sali biliari sono formati da una componente liposolubile e da un'altra idrosolubile e vanno ad inserirsi nelle gocce lipidiche con la loro porzione liposolubile mentre dispongono la faccia idrofila verso l'esterno. In questo modo riducono la coesione tra i vari trigliceridi, facilitando enormemente l'attività digestiva delle lipasi pancreatiche.

Dopo aver subito il processo di emulsione i trigliceridi vengono infatti aggrediti da specifici enzimi prodotti dal pancreas (lipasi, fosfolipasi e colesterolo esterasi) che separano il glicerolo dagli acidi grassi.

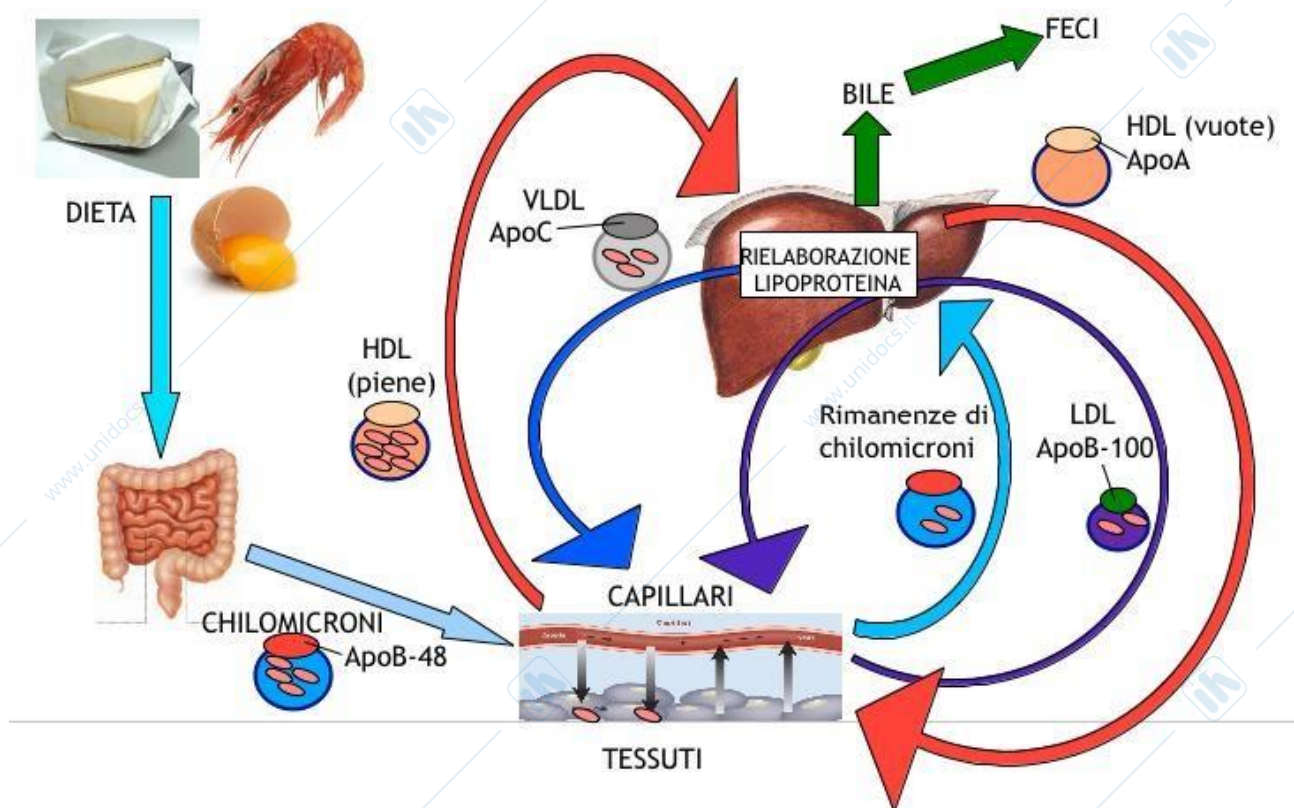


In questo modo gli acidi grassi possono entrare all'interno della mucosa intestinale e all'interno delle cellule della mucosa intestinale.

In particolare gli acidi grassi a corta e media catena (10-12 atomi di carbonio) vengono assorbiti direttamente nell'intestino tenue e giungono al fegato dove vengono rapidamente metabolizzati.

Gli acidi grassi a lunga catena vengono assorbiti dagli enterociti (le cellule dell'intestino) e riesterificati a trigliceridi. Ci troviamo quindi davanti al paradosso che ingeriamo triacilgliceroli, questi vengono degradati in acidi grassi e glicerolo per poter passare attraverso i villi intestinali e poi sono nuovamente trasformati in triacilgliceroli. Questi vengono poi associati al colesterolo dando luogo a particolari lipoproteine chiamate chilomicroni. I chilomicroni sono lipoproteine di grosso diametro (fino a 1000 nm) a densità molto bassa che hanno la funzione di trasportare i trigliceridi, il colesterolo e altri lipidi assunti con la dieta. Si possono osservare nel sangue fresco e nella linfa soprattutto dopo un pasto ricco di grassi.

I chilomicroni passano nei vasi linfatici e poi nel sangue. Nel sangue un lipoproteina lipasi è in grado di agire su questi chilomicroni e di riversare il loro contenuto (i triacilgliceroli) nei vari tessuti periferici ed esempio il muscolo. Nel muscolo questi acidi grassi saranno poi utilizzati. Quindi mentre i glucidi ed in particolare il glucosio sono in grado di viaggiare liberamente nel sangue, i trigliceridi a causa della loro idrofobicità, devono essere accompagnati da una parte proteica e per questo viaggiano nel sangue formando lipoproteine dette chilomicroni.



I chilomicroni residui, poveri di trigliceridi e ricchissimi di colesterolo vengono captati ed incorporati dal fegato che metabolizza il colesterolo residuo e utilizza i pochi trigliceridi rimasti per i processi metabolici.

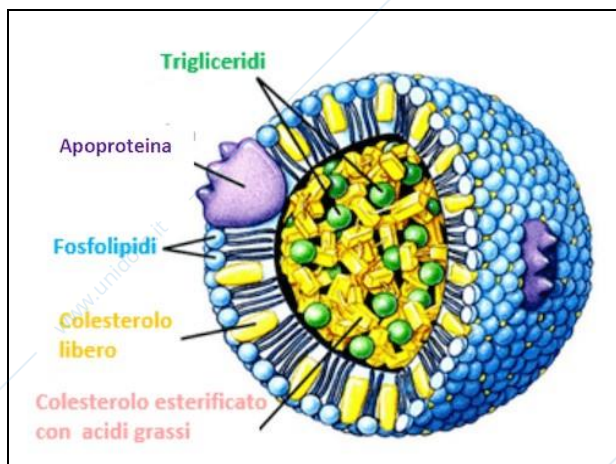
Le lipoproteine sono un a famiglia di composti formati da proteine e lipidi. Un altro ruolo importante è svolto dall'**albumina** che è una proteina del nostro plasma sanguigno ch trasporta fino a 10 molecole di acidi grassi

LE LIPOPROTEINE hanno una forma sferica e hanno genericamente una tipica struttura costituita da un nucleo centrale idrofobico costituito da lipidi idrofobici come trigliceridi e colesterolo esterificato, circondato da uno strato di lipidi polari (fosfolipidi) e apolipoproteine

Son state identificate 7 tipi di apoproteine principali .

Le lipoproteine possono contenere quantità e tipi differenti di lipidi e proteine e sono classificate in base alla loro densità come indicato in tabella

Lipoproteine	Densità (g/mL)	Dimensioni (Nanometri)	Colesterolo (%)	Trigliceridi (%)	Fosfolipidi (%)	Proteine (%)
HDL	>1.063	5-15	30	4	29	33
LDL	1.019-1.063	18-28	50	8	21	25
IDL	1.006-1.019	25-50	29	31	22	18
VLDL	0.950-1.006	30-80	22	50	18	10
CHILOMICROMI	<0.95	100-1000	8	84	7	2



Abbiamo quindi

-chilomicorni sono le lipoproteine più voluminose con una densità molto bassa perché ricchi di trigliceridi e hanno un contenuto proteico molto basso.

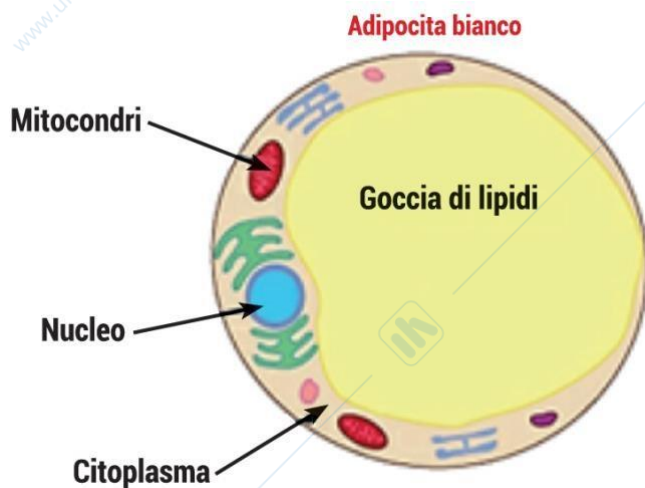
VLDL Very Low Density Lipoprotein, ovvero "lipoproteine a densità molto bassa",

-IDL Intermediate Density Lipoprotein ovvero "lipoproteine a densità intermedia"

_LDL Low Density Lipoprotein, ovvero "lipoproteine a densità bassa", le LDL trasportano il colesterolo da fegato ai tessuti extra epatici

HDL High Density Lipoprotein, ovvero "lipoproteine ad alta densità", rimuovono l'eccesso di colesterolo dai tessuti periferici e lo trasportano al fegato (ecco perché è detto buono) . Se abbiamo una dieta sbilanciata con un eccesso di colesterolo le HDL agiscono per rimuovere l'eccesso. Il colesterolo è una molecola così preziosa che non è prevista una sua degradazione per cui l'eccesso viene trasportato nel fegato.

Gli adipociti (cellule del tessuto adiposo) sono il luogo di deposito dei grassi. Se guardiamo un adipocita vediamo che la maggior parte della cellula è occupata da grasso (goccia di lipidi costituita fundamentalmente da triacilgliceroli). che sono una forma di deposito.



Questa forma di deposito è immobilizzata grazie **all'azione di ormoni**. C'è infatti una lipasi che è l'enzima che scinde i triacilgliceridi che è sotto il controllo ormonale (ormone-sensibile) che inizia a lavorare quando l'ormone gli manda un segnale e così converte il triacilgliceride in diacilgliceride.

Poi un altro enzima scinde il diacilgliceride in monoacilgliceride e alla fine abbiamo glicerolo che è libero di muoversi nel sangue ed acidi grassi anch'essi liberati nel sangue.

BETA OSSIDAZIONE

Una cellula adiposa è una cellula che costituisce il nostro tessuto adiposo. La maggior parte della struttura che costituisce la cellula adiposa è occupata da una goccia di grasso che a sua volta è costituita principalmente da triacilgliceroli. Sono quindi una forma di deposito e questo deposito deve essere utilizzato. Tale utilizzo avviene grazie all'azione di ormoni che agiscono sul tessuto adiposo facendo sì che esso liberi degli acidi grassi. Questo avviene grazie ad una lipasi, ossia quell'enzima che catalizza la degradazione

dei triacilgliceroli in acidi grassi. E' una lipasi ormonosensibile che inizia a svolgere il suo compito grazie all'attivazione dell'ormone e questa converte il triacilglicerolo prima in diacilglicerolo, poi in monoacilglicerolo e alla fine otteniamo: il glicerolo libero che può viaggiare liberamente nel sangue e gli acidi grassi che andranno nel plasma del sangue dove si degrada l'albumina plasmatica, la proteina più abbondante nel plasma, è deputata al trasporto in circolo degli acidi grassi liberi.

□ Ossidazione del glicerolo: Come abbiamo detto i trigliceridi sono costituiti dall'unione del glicerolo con tre catene più o meno lunghe di acidi grassi. Il glicerolo non ha nulla a che fare dal punto di vista molecolare con l'acido grasso. Esso viene rimosso ed utilizzato nella gluconeogenesi, un processo che porta alla formazione di glucosio a partire da composti non carboidrati (lattato, amminoacidi ed, appunto, glicerolo).

Gli acidi grassi attraverso il sangue giungono alla cellula che li deve utilizzare, entrano all'interno di essa e in seguito devono entrare nel mitocondrio per poter essere degradati. Lì ha luogo il processo chiamato Beta ossidazione che crea acetil CoA che usiamo nel ciclo di krebs. Oppure questi acidi grassi potranno essere accumulati per formare i triacilgliceroli. Una volta che il nostro tessuto adiposo aumenta e quindi aumentano gli acidi grassi o aumentano quelli esogeni introdotti con la dieta che vanno ad aumentare gli acidi grassi plasmatici, questi possono entrare nella cellula e devono essere portati nel mitocondrio dove avverrà l'ossidazione. Il primo passaggio è l'attivazione. Essendo gli acidi grassi delle molecole inerti queste devono essere attivate per essere ossidate. L'attivazione consiste nel trasporto dell'acido grasso nel mitocondrio e una volta che si trova nella matrice mitocondriale avviene l'ossidazione che genera Acetil CoA che potrà essere usato per il krebs già lì

ATTIVAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI

La beta ossidazione inizia nel citoplasma con l'attivazione dell'acido grasso mediante legame tioestere con il CoA formando l'acil-CoA e consumando 2 molecole di ATP. (L'acil CoA sintetasi è deputato alla sintesi dell'acil CoA). L'ATP diventa AMP. Sebbene alcune piccole molecole di Acil-CoA siano in grado di attraversare spontaneamente la membrana interna dei mitocondri, la maggior parte degli Acil-CoA prodotti non è in grado di attraversare tale membrana. L'acil-CoA che si è venuto a formare viene trasportato all'interno del mitocondrio dalla carnitina aciltransferasi I e carnitina acil transferasi II. Il primo enzima è integrale di membrana della membrana mitocondriale esterna, il secondo interna. Nel citosol l'acil CoA reagisce con la carnitina transferasi che converte l'acil CoA in acil carnitina liberando il coenzima A. Così facendo attraversa lo spazio inter membrana ed è riconosciuto dall'acil transferasi 2 che fa entrare soltanto l'acil carnitina e una volta dentro è convertito in Acil CoA e la carnitina è recuperata all'esterno.

SHUTTLE DELLA CARNITINA: Carnitina + Acil CoA \rightarrow Acil carnitina + CoA
L'Acil-carnitina entrata nel mitocondrio dona il gruppo acile ad una molecola di CoA

interna, per intervento dell'enzima carnitina aciltransferasi II. Si viene così nuovamente a formare una molecola di Acil-CoA la quale entrerà nel processo chiamato β ossidazione.



Beta ossidazione: La β -ossidazione consiste nel separare dall'acido grasso due atomi di carbonio alla volta sotto forma di Acetil CoA ossidando sempre il terzo carbonio (C-3 o carbonio β) a partire dalla estremità carbossilica (quell'atomo che con la vecchia nomenclatura veniva indicato come carbonio β). Per questo motivo l'intero processo prende il nome di β -ossidazione. La β -ossidazione è un processo che ha luogo nella matrice mitocondriale ed è strettamente collegato al ciclo di Krebs (per l'ulteriore ossidazione dell'acetato) e alla catena respiratoria (per la riossidazione dei coenzimi NAD e FAD).

□ Partendo dall'acido grasso si ottengono molecole di Acetil CoA da atomi di carbonio: da un acido con 16 molecole di carbonio otteniamo 8 Acetil CoA

Fasi della β -ossidazione: 4 reazioni che si ripetono e accorciano ogni volta l'acido grasso di due atomi di carbonio:

1. **Reazione di deidrogenazione** dell'acido grasso ad opera di un enzima chiamato Acil CoA deidrogenasi. Questo enzima è un enzima FAD dipendente e in questo processo il fad e diventa fadh₂: questo enzima permette la formazione di un doppio legame tra il C2 e il C3 e gli atomi di idrogeno persi grazie alla deidrogenasi si legano al FAD che diventa FADH₂.
2. **Idratazione** consiste nell'aggiungere una molecola di acqua al doppio legame
3. **Deidrogenazione nad dipendente** che trasforma il gruppo ossidrilico sul C3 in gruppo carbonilico. L'accettore di idrogeno questa volta è il NAD.
4. **Scissione tiolica** comporta la scissione del chetoacido da parte di una tiolasi: si forma un Acetil CoA e un Acil CoA con catena più corta (2 C in meno).

La beta ossidazione non produce di per se ATP ma produce coenzimi ridotti che verranno ossidati nella catena di trasporto di elettroni e produce Acetil CoA per il krebs. Questa serie di reazioni viene ripetuta tante volte quanti sono il C della catena/2 meno uno, poiché in fondo si formano due Acetil CoA.

□ Es: palmitil CoA 16:2-1 = 7 volte. L'acido palmitico ha 16 atomi di carbonio, viene attivato diventando palmetil CoA, entra nel mitocondrio e avviene la β -ossidazione e si ripete 7 volte il processo della β -ossidazione e si generano 8 molecole di Acetil CoA che andranno a fare 8 cicli di krebs e poiché si producono 10 molecole di ATP per ogni ciclo saranno prodotte 80 molecole di ATP. La riossidazione dei coenzimi nella catena respiratoria, comporta, a seguito della fosforilazione ossidativa, la produzione di 2,5 molecole di ATP per ogni coenzima NADH + H⁺ e 1,5 per ogni FADH₂. Dai 7 fadh₂ avremo 10,5 molecole di ATP e dai 7 NADH 10,5 molecole di ATP per un totale di 108 molecole di ATP. Si devono poi sottrarre le molecole

necessarie per attivare l'acido grasso quindi in totale ci saranno 106 molecole di ATP. Ogni volta che il processo si ripete l'acido grasso è accorciato di due molecole di carbonio.

□ Rispetto all'ossidazione del glucosio otteniamo più molecole di Acetil CoA.

BIOSINTESI DEGLI ACIDI GRASSI O LIPOGENESI

In condizioni opposte questo Acetil CoA può essere usato per la biosintesi degli acidi grassi quando non necessita di energia, ossia di ATP. La biosintesi degli acidi grassi avviene principalmente nel citoplasma delle cellule del fegato (epatociti) a partire dai gruppi acetile (Acetil CoA) generati all'interno del fegato. Dato che tali gruppi possono derivare dal glucosio è possibile convertire i carboidrati in grassi. Tuttavia non è possibile convertire i grassi in carboidrati poiché l'organismo umano non possiede quegli enzimi necessari per convertire l'Acetil CoA derivato dalla β -ossidazione in precursori della gluconeogenesi. Mentre la β -ossidazione avviene all'interno della matrice mitocondriale, la biosintesi degli acidi grassi avviene nel citosol. Abbiamo altresì affermato che per formare la biosintesi degli acidi grassi avviene tramite la condensazione di unità C₂, un processo inverso rispetto alla beta-ossidazione. In entrambi i casi viene utilizzato Acetil CoA, tuttavia, la via di sintesi è diversa da quella di ossidazione un acido grasso occorrono gruppi acetili che vengono prodotti all'interno della matrice mitocondriale. L'acetil-CoA usato per la biosintesi degli acidi grassi non deriva dal loro catabolismo!

SINTESI COLESTEROLO

Il colesterolo è una molecola organica appartenente alla classe dei lipidi e, più nel dettaglio, degli steroli. La molecola del colesterolo ha una struttura a quattro anelli rigidi ed è un costituente insostituibile delle membrane cellulari animali, oltre a essere un precursore degli ormoni steroidei, della vitamina D e degli acidi biliari. L'Acetil CoA può servire per la sintesi del colesterolo. Questo avviene quando tutte le richieste energetiche sono soddisfatte e vi è un eccesso. La sintesi avviene nella cellula epatica e questo colesterolo può uscire e sarà distribuito ai tessuti. La sintesi degli acidi grassi è un processo opposto alla beta ossidazione. La biosintesi del colesterolo tramite Acetil CoA avviene raramente poiché di norma ne ingeriamo una quantità sufficiente e questo processo prevede tre fasi distinte:

1. Conversione dell'Acetil CoA in mevalonato (6 atomi di carbonio) grazie a 3 molecole di Acetil CoA
2. Conversione di 6 molecole di mevalonato in squalene (30 molecole di carbonio)
3. Conversione delle molecole di squalene in molecole di colesterolo (27 atomi di carbonio). Solo questo passaggio comporta più di 30 reazioni

Tra gli enzimi che intervengono durante la sintesi del colesterolo endogeno, spicca la cosiddetta HMG-CoA reduttasi; questo enzima agisce in uno dei primi passaggi della biosintesi del colesterolo, catalizzando la riduzione dell'Acetil CoA a mevalonato.

L'HMG-CoA reduttasi richiama particolare attenzione, in quanto è l'enzima che l'organismo umano ha scelto come regolatore della sintesi del colesterolo endogeno (è dalla sua inibizione, infatti, che dipende il controllo a feed-back negativo dell'intero processo). L'enzima soggetto a inibizione da parte delle statine, statine che sono i farmaci indicati alla riduzione del colesterolo ematico nei soggetti con ipercolesterolemia.

CHETOGENESI

Si vengono a formare i corpi chetonici tramite Acetil CoA. I corpi chetonici sono acetone, aceto acetato e β -idrossibutirrato. Acetone meno importante. Sintetizzati a livello epatico nella matrice mitocondriale. Si attua dopo un digiuno di almeno 3 giorni, con una dieta iperproteica o con un esercizio intenso o diabete scompensato. Il glucosio epatico svanisce ma il cervello ne ha bisogno allora attiva la gluconeogenesi. In seguito rallenta quindi il cervello e il cervello si adatta ai corpi chetonici come combustibile alternativo. In queste condizioni di digiuno un intermedio del krebs, l'ossalacetato, è distratto dal krebs poiché è un intermedio gluconeogenico quindi il krebs rallenta e si accumula Acetil CoA. Nel fegato quindi è usato per i corpi chetonici che vanno nel sangue per raggiungere il cervello dove riformeranno l'Acetil CoA in delle reazioni inverse a queste.

□ **Formazione dei corpi chetonici:** Quando l'Acetil CoA è in eccesso rispetto alla capacità di ricezione del ciclo di Krebs (carenza di ossalacetato) viene trasformato in corpi chetonici. Non è invece possibile una sua conversione in glucosio attraverso la gluconeogenesi. In particolare l'Acetil CoA in eccesso si condensa in due molecole di Acetil CoA formando Acetoacetil CoA. A partire dall'acetoacetil CoA, un enzima produce aceto acetato (uno dei tre corpi chetonici) che può essere trasformato in β -idrossibutirrato o in acetone (gli altri due corpi chetonici)