

I Lipidi

Gruppo eterogeneo di composti chimici la cui proprietà più importante è la loro insolubilità in acqua e solubilità nei solventi apolari.

Funzioni:

- principali forme di riserva dell'energia (grassi e oli derivati) in molti organismi;**
- costituenti strutturali delle membrane biologiche (fosfolipidi e steroli);**
- cofattori enzimatici, trasportatori di elettroni;**
- agenti emulsionanti del tratto intestinale;**
- ormoni e messaggeri intracellulari**

I Lipidi: struttura

Sono una classe di composti molto eterogenea dal punto di vista strutturale.

Possono essere costituiti da esteri, da ammidi, da catene idrocarburiche e possono essere lineari, ciclici, o policiclici.

Per questo motivo la loro classificazione risulta difficile.

I Lipidi di riserva:

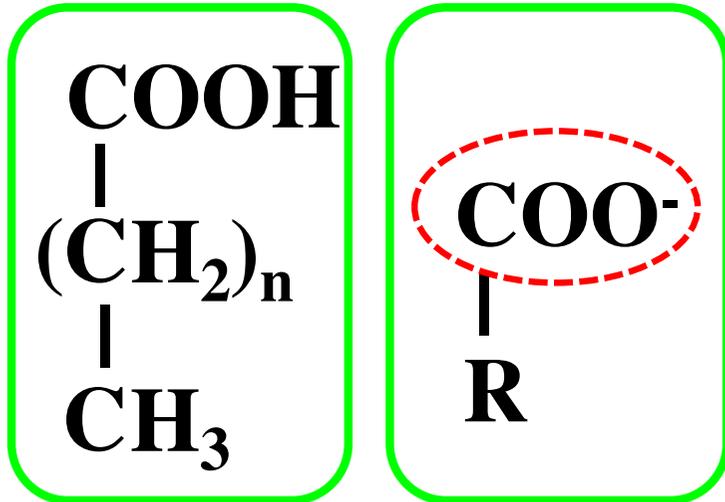
- **Grassi e oli (derivati degli acidi grassi)**
- **Triacilgliceroli**
- **Cere**

I Lipidi strutturali di membrana:

- **Fosfolipidi**
- **Glicolipidi**
- **Glicerofosfolipidi**
- **Sfingolipidi**
- **Steroli**

Gli acidi grassi

Gli acidi grassi sono acidi carbossilici con una catena idrocarburica (R).



A pH 7,0 tutti gli acidi grassi liberi presentano il gruppo carbossilico ionizzato (COO⁻) che costituisce la parte polare della molecola

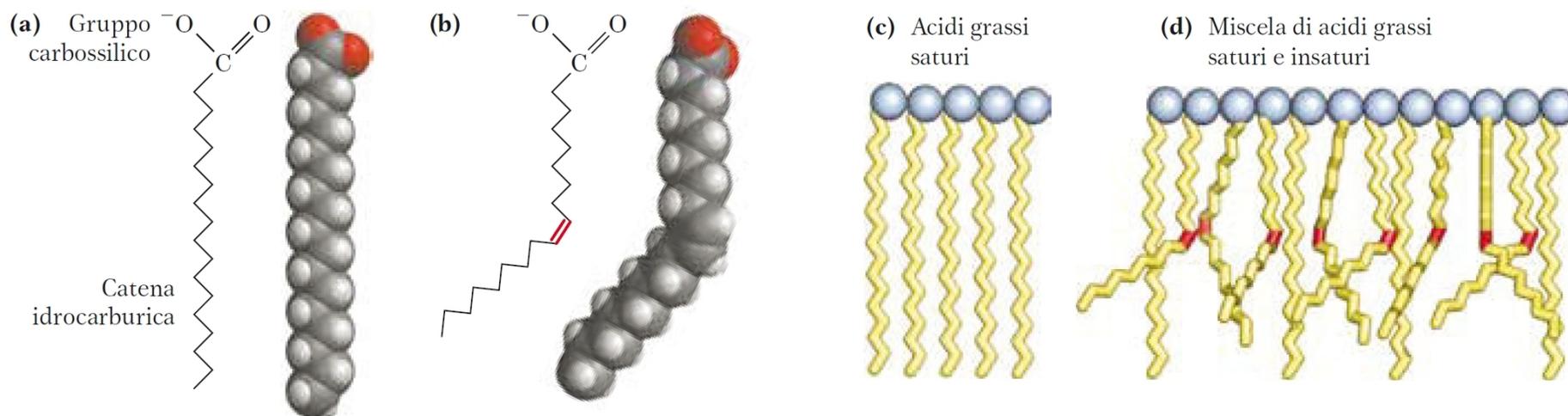
- R può contenere da 4 a 36 atomi di C. In natura sono più rappresentati gli acidi grassi a numero pari di atomi di carbonio (compreso quello del gruppo carbossilico).
- Possono presentare ramificazioni.
- Possono essere presenti uno o più doppi legami (insaturazioni), solitamente in forma cis.

Gli acidi grassi sono conosciuti con i loro nomi comuni.

Acidi grassi saturi

NOME (At. carbonio)	Formula razionale	P. di fusione (° C)
• Acido laurico (12)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	44
• Acido miristico (14)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	58
• Acido palmitico (16)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	63
• Acido stearico (18)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	70
• Acido arachidico (20)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	77

La lunghezza della catena carboniosa ed il numero di doppi legami influenza la T di fusione



(c) Acidi grassi saturi

(d) Miscela di acidi grassi saturi e insaturi

L'impacchettamento degli acidi grassi dipende dal grado di saturazione

Acidi grassi insaturi a 18 atomi di carbonio

Acido oleico (p.f. = 13° C)



Acido linoleico (p.f. = - 5° C)



Acido linolenico (p.f. = -11° C)

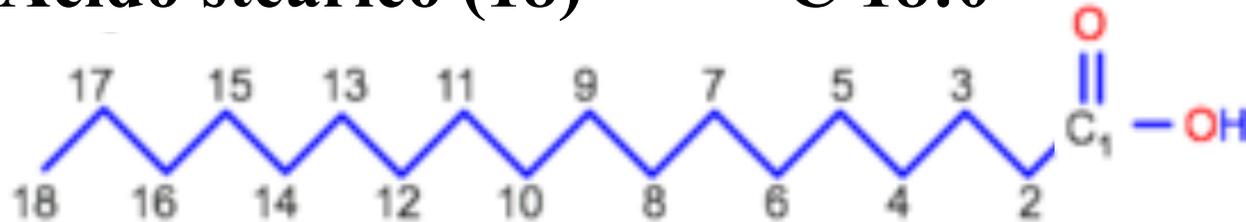


Prevalentemente in forma CIS

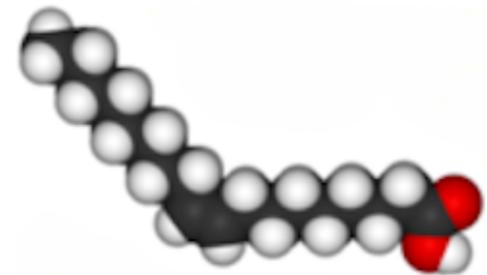
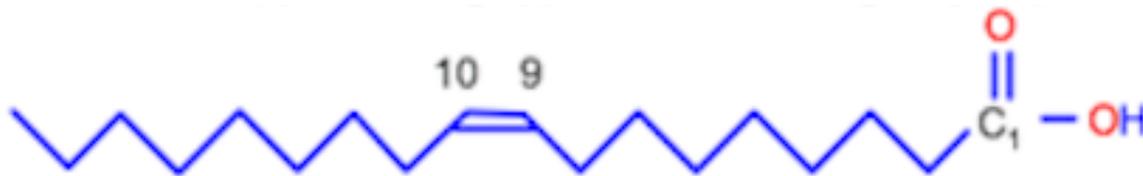
Rappresentazione e nomenclatura

Si specifica il numero di atomi di C ed il numero dei doppi legami separati dai due punti. Il simbolo Delta indica la presenza del doppio legame e n in apice la sua posizione.

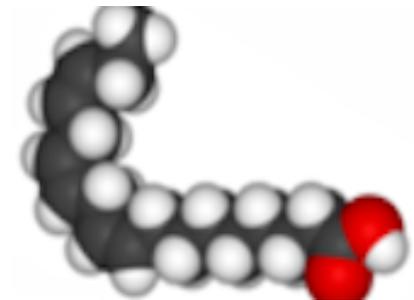
- **Acido stearico (18) C 18:0**



- **Acido oleico (18) C 18:1, Δ^9 (omega 9)**

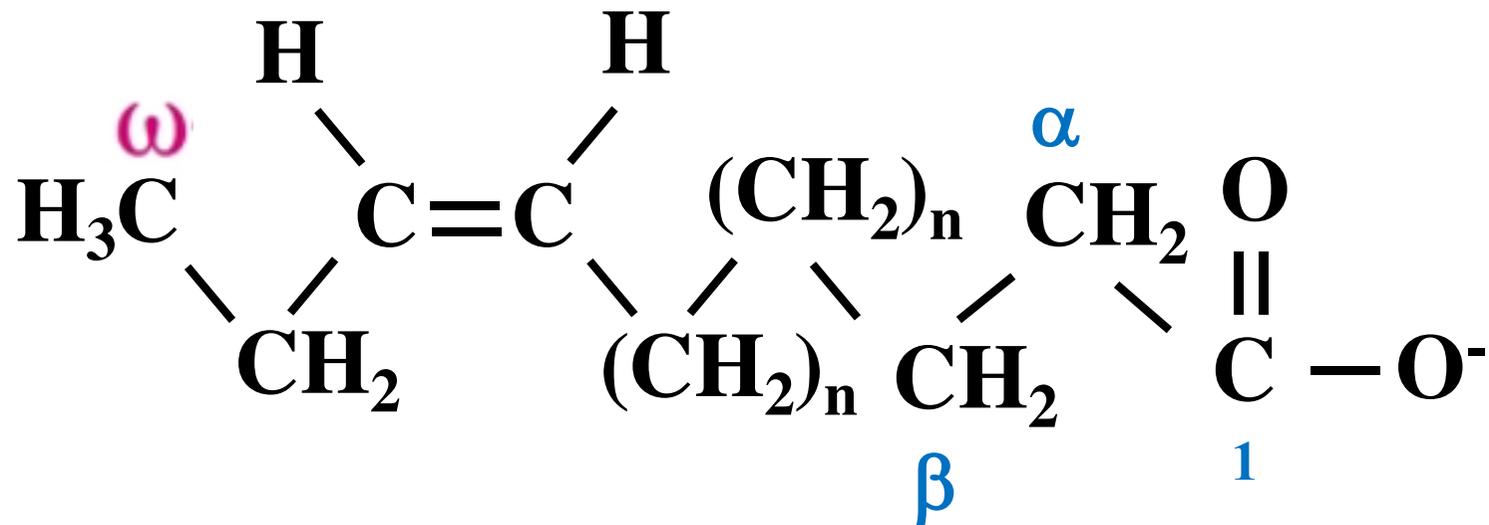


- **Acido linoleico (18) C 18:3, $\Delta^{9,12,15}$ (omega 3)**



Formula a linea di legame

Gli acidi grassi poliinsaturi (PUFA)



Il C metilico più distante dal carbossile è anche indicato come carbonio omega

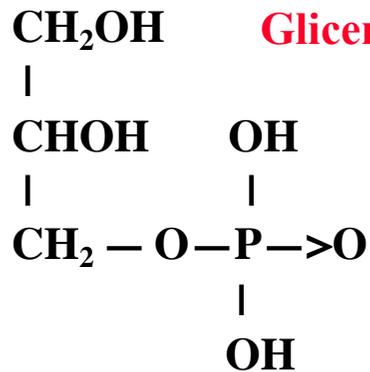
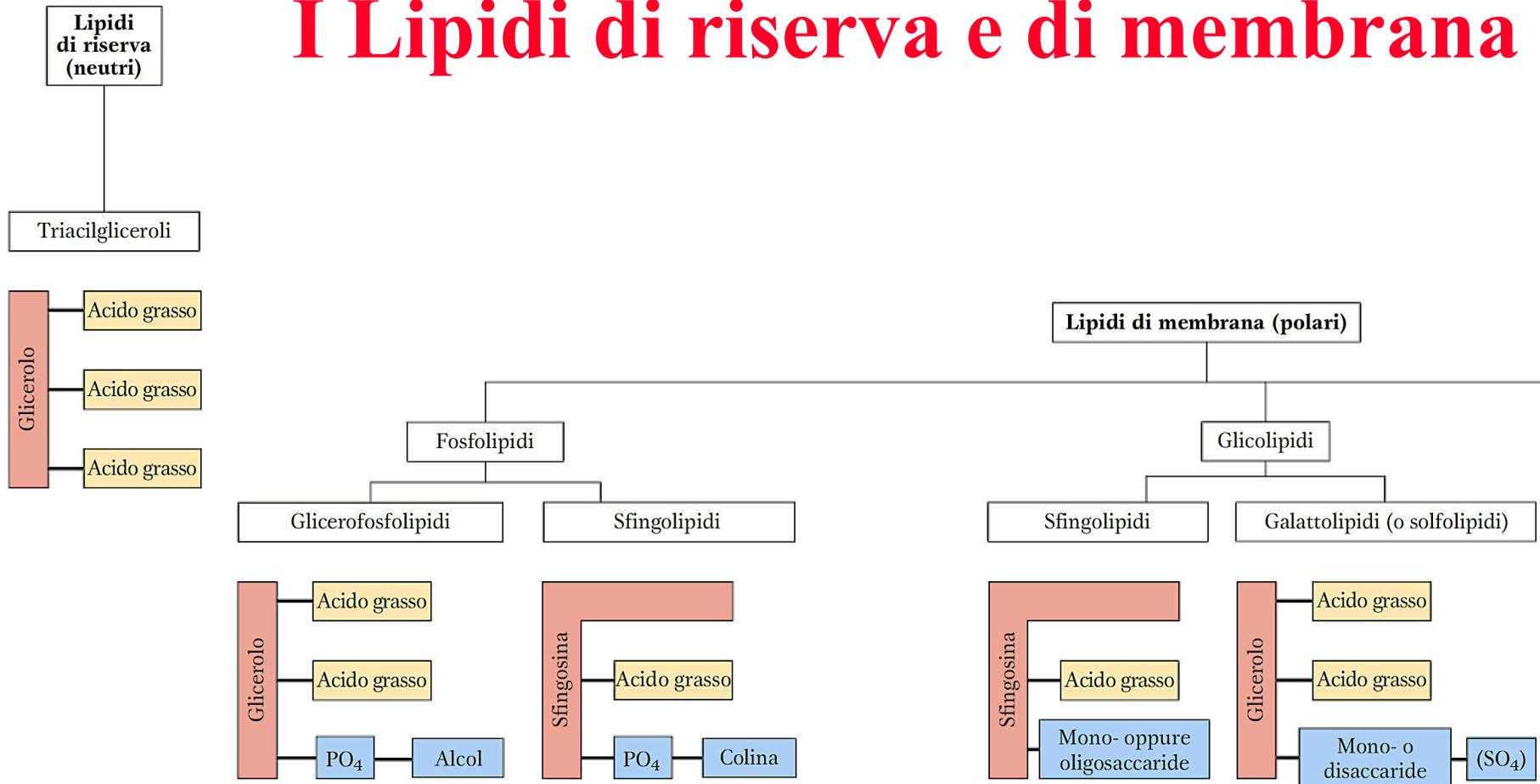
Doppio legame ω-3, numerazione a partire dal C metilico dell'estremità della catena alchilica

Acidi grassi omega-3: doppio legame tra il C-3 ed il C-4 (es. acido linolenico);

Acidi grassi omega-6: doppio legame tra il C-6 ed il C-7 (es. acido linoleico);

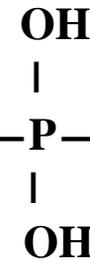
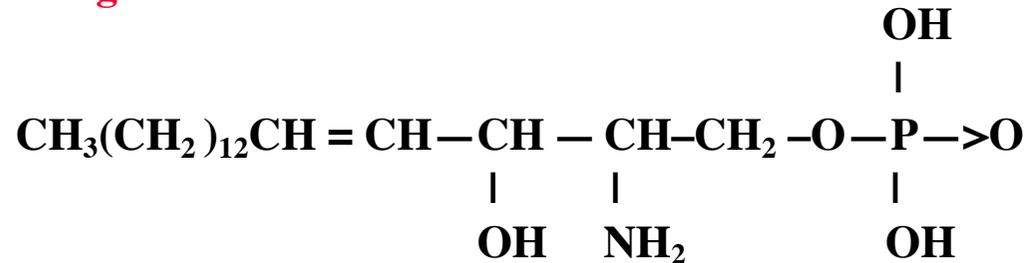
Gli omega 3 ed omega 6 sono acidi grassi essenziali.

I Lipidi di riserva e di membrana



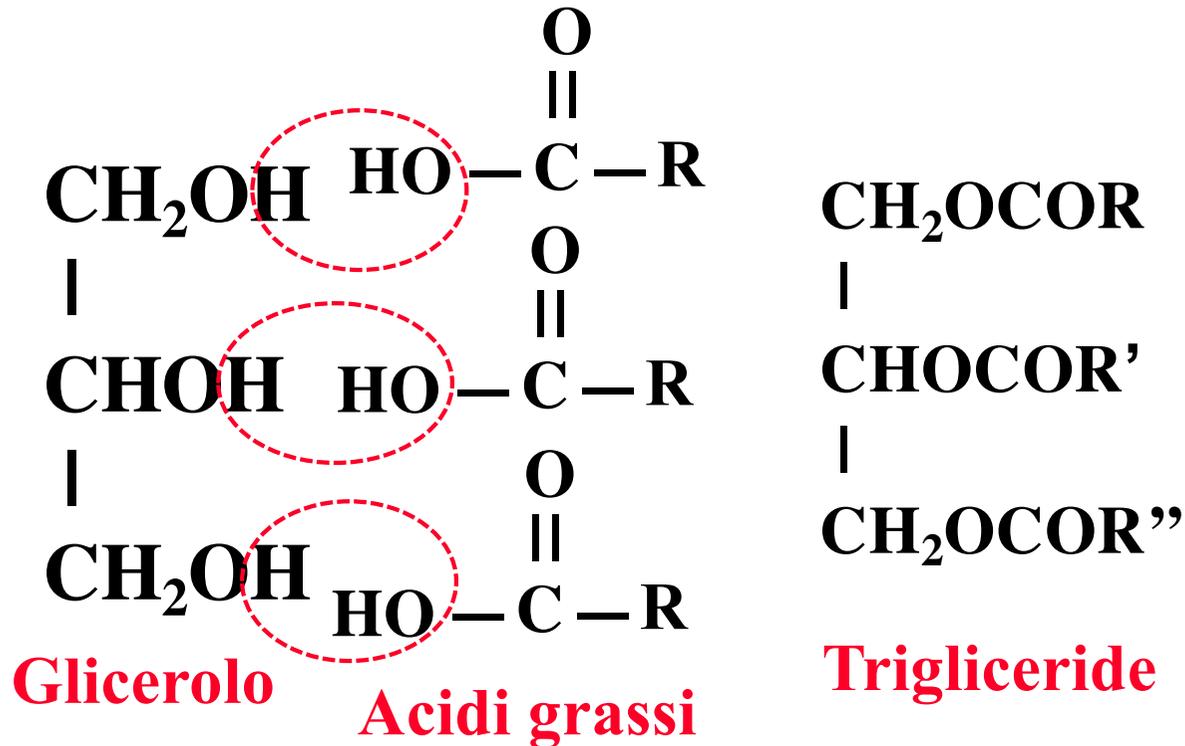
Glicerofosfato

Sfingosinafosfato



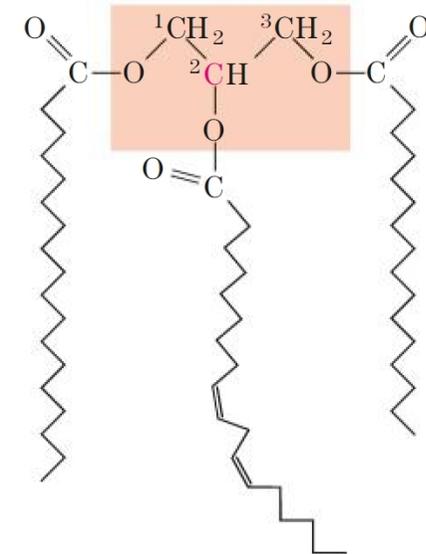
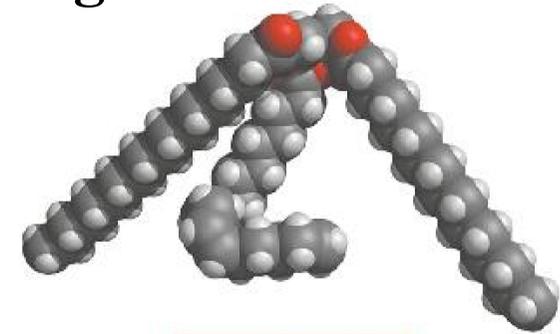
Triacilgliceroli o Trigliceridi

Lipidi di riserva o neutri. Tre acidi grassi legati mediante un legame estere ai 3 gruppi -OH del glicerolo



$\text{R} = \text{R}' = \text{R}''$ Trigliceride semplice

$\text{R} \neq \text{R}' \neq \text{R}''$ Trigliceride misto



1-Stearil,2-linoleil,3-palmitil glicerolo, un triacilglicerolo misto

I trigliceridi che contengono in prevalenza acidi grassi saturi sono solidi (**grassi**) mentre quelli contenenti acidi grassi insaturi sono liquidi (**oli**). Sono insolubili in acqua per l'assenza di gruppi polari.

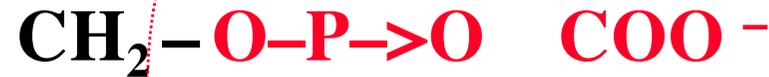
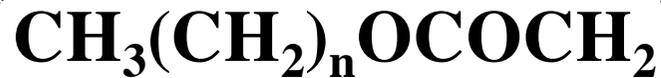
Fosfolipidi

Testa polare



Coda idrofobica

Sono molecole anfipatiche, che presentano cioè nella stessa molecola è presente una **testa polare** costituita dal **gruppo fosfodiester** e una coda apolare costituita dalle lunghe catene idrocarburiche.

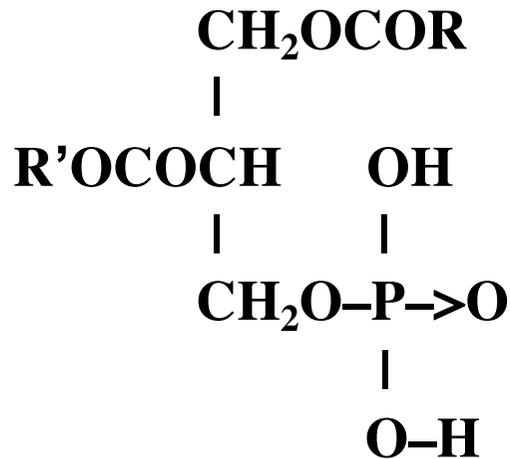


Testa polare

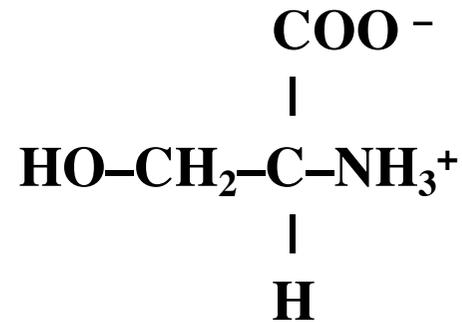
Coda apolare

Fosfogliceridi

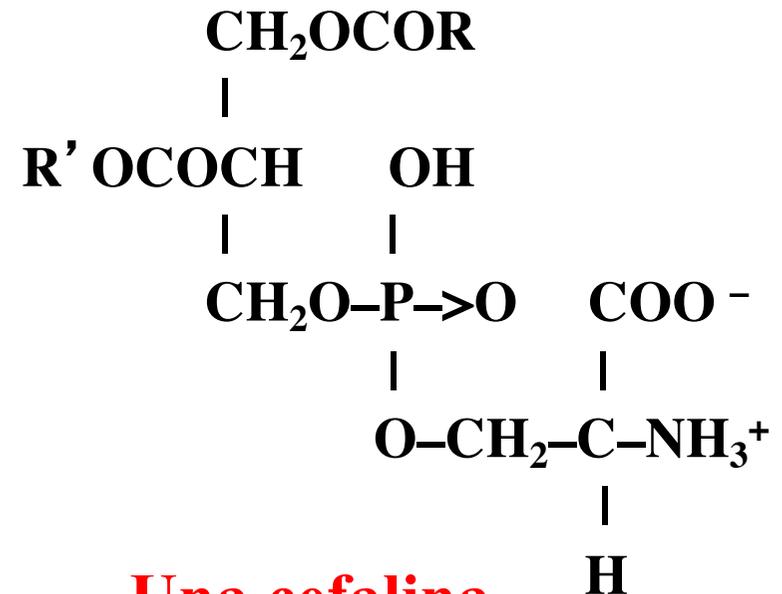
Se l'acido fosforico dell'acido fosfatidico viene esterificato con l'etanolammina o la serina si ottengono le cefaline.



Un acido α -fosfatidico

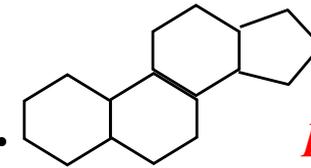


Serina



Una cefalina

Steroli

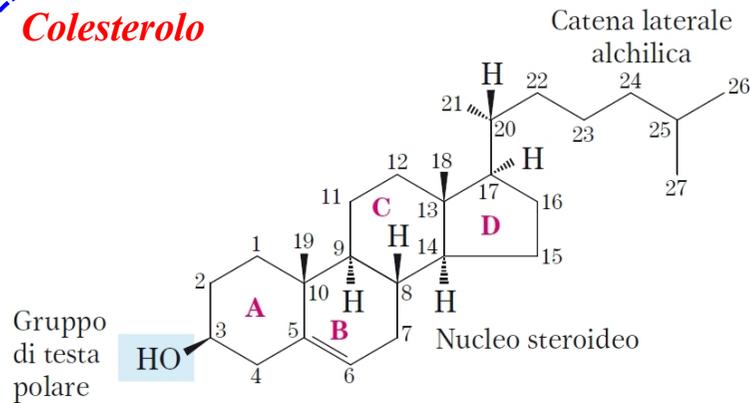


*ciclopentano-
peridrofenantrene*

In prevalenza sono lipidi strutturali delle membrane.

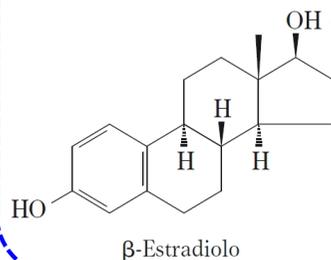
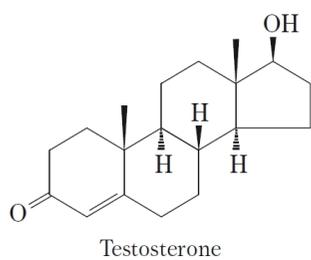
Presentano un sistema ciclico costituito da quattro anelli condensati: il ciclopentano-peridrofenantrene

Colesterolo

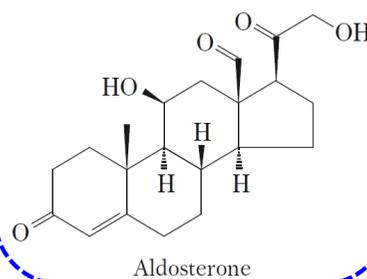
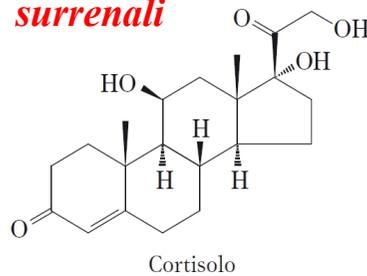


- Precursore ormoni steroidei
- Vitamina D3
- Sali biliari

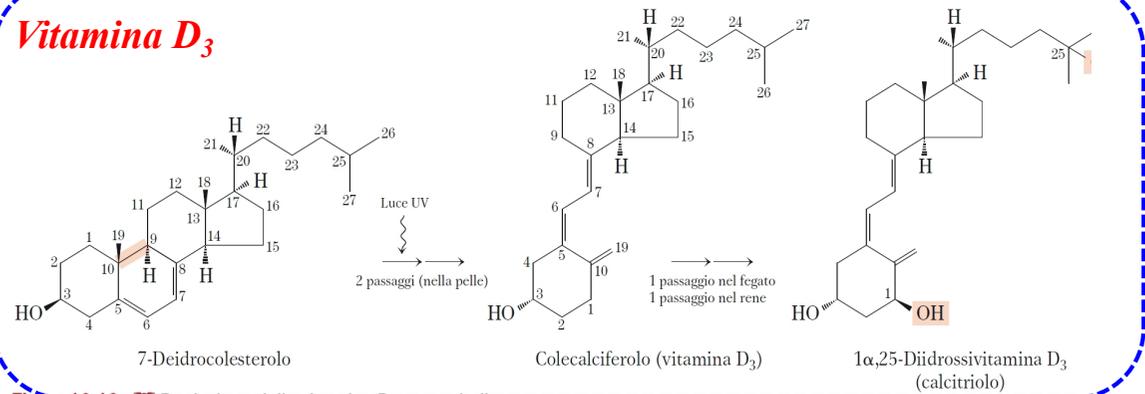
Ormoni sessuali



Corteccia ghiandole surrenali



Vitamina D₃



Metabolismo dei Lipidi

La digestione dei lipidi alimentari (circa il 90% sono trigliceridi) ed il loro assorbimento avviene a livello intestinale.

La loro digestione coinvolge sia enzimi (**lipasi pancreatici**) sia sostanze emulsionanti (**sali biliari**).

I **lipidi esogeni** provenienti dalla dieta sono trasportati dai ***chilomicroni***, particelle lipoproteiche

I **lipidi endogeni** sono trasportati dalle ***lipoproteine***, sintetizzate a livello epatico.

Digestione dei lipidi ed assorbimento

La digestione dei lipidi alimentari (circa il 90% sono trigliceridi) ed il loro assorbimento avviene a livello intestinale.

La loro digestione coinvolge sia enzimi (**lipasi pancreatici**) sia sostanze emulsionanti (**sali biliari**).

La **lipasi pancreatici** idrolizza i legami esterei dei trigliceridi, portando alla formazione di acidi grassi liberi e glicerolo, nonché di mono- e diacil-glicerolo. Agisce all'interfaccia tra lipide ed acqua.

I **sali biliari**, derivati del colesterolo a livello epatico, rappresentano l'unico modo che le cellule epatiche utilizzano per eliminare l'eccesso di colesterolo.

Trasporto dei lipidi esogeni (1): i *chilomicroni*

Gli acidi grassi assorbiti dalla mucosa intestinale, vengono prima riconvertiti in trigliceridi e poi impacchettati nei *chilomicroni*, particelle lipoproteiche contenenti anche colesterolo, che vengono rilasciate nel circolo venoso.

Arrivati ai tessuti di utilizzo (muscolo scheletrico e tessuto adiposo), i trigliceridi contenuti nei chilomicroni vengono idrolizzati dall'enzima extracellulare *lipoproteina lipasi*.

Gli acidi grassi che si liberano, vengono assorbiti ed utilizzati dalle cellule, mentre i *chilomicroni residui* (ricchi di colesterolo) vengono trasportati al fegato.

I chilomicroni quindi trasportano ai muscoli ed al tessuto adiposo i trigliceridi e trasportano al fegato il colesterolo, entrambi provenienti dalla dieta.

Trasporto dei lipidi: le *lipoproteine*

Le lipoproteine sono costituite da un nucleo di lipidi non polari, circondato da un unico strato di lipidi anfipatici (fosfolipidi e colesterolo) a contatto con la porzione proteica (apolipoproteine).

Le lipoproteine si classificano in base alla loro densità, misurabile determinando la loro velocità di sedimentazione:

VLDL: Very Low Density Lipoproteins

LDL: Low Density Lipoproteins

HDL: High Density Lipoproteins

Maggiore è il contenuto di grassi, minore la densità.

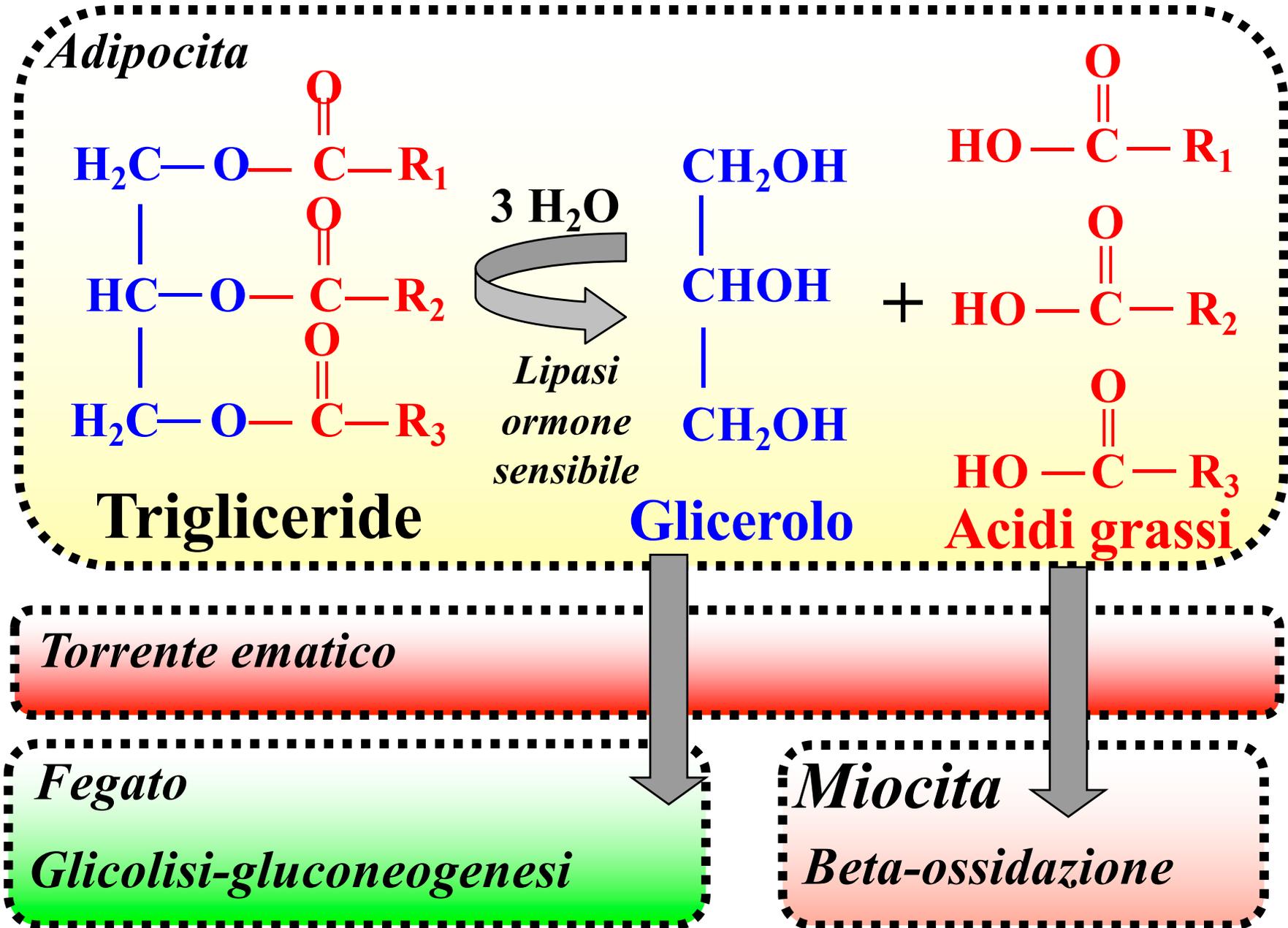
Le LDL derivano dalle VLDL in seguito al rilascio degli acidi grassi o dei mono-acilgliceroli ai tessuti.

Le HDL hanno una funzione opposta, trasportano il colesterolo dai tessuti al fegato.

L'utilizzo degli acidi grassi come combustibili avviene in tre fasi:

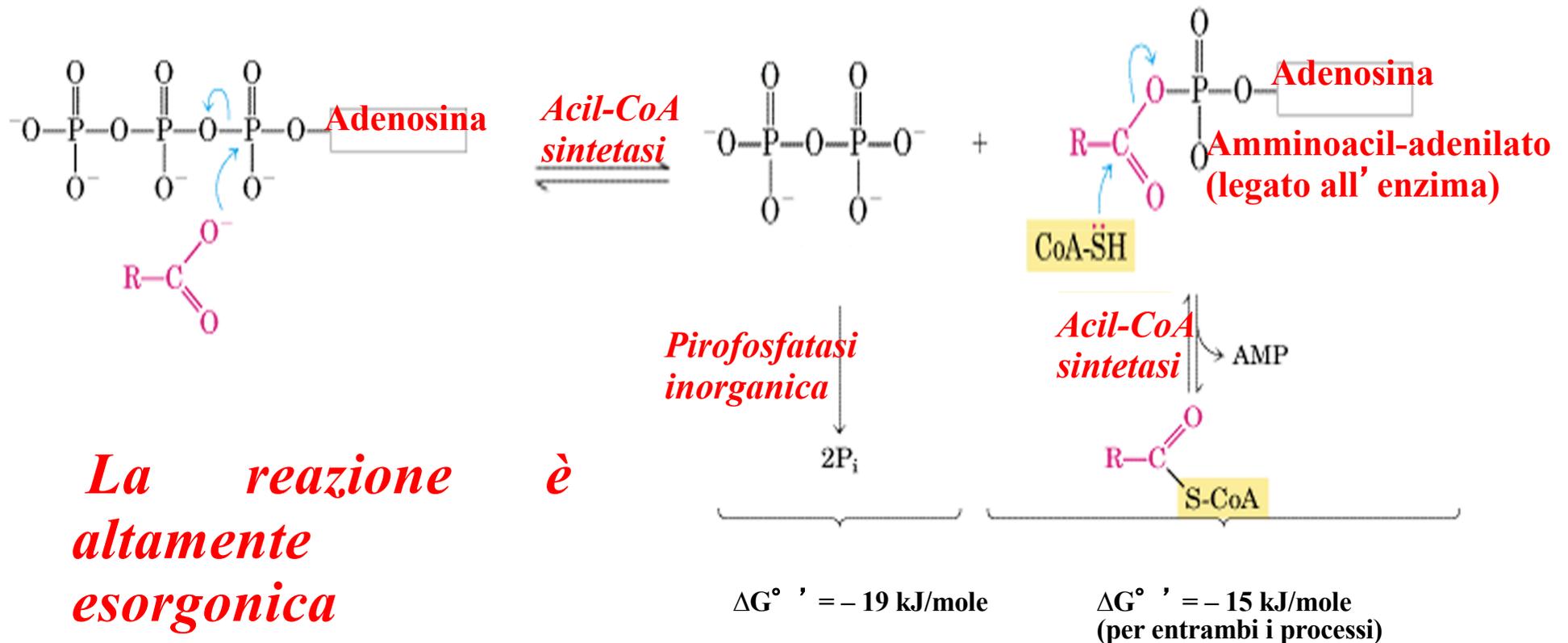
- 1) Mobilizzazione dei lipidi dal tessuto adiposo ai tessuti periferici: idrolisi dei trigliceridi in glicerolo ed acidi grassi ad opera delle lipasi;**
- 2) attivazione e trasporto nei mitocondri;**
- 3) degradazione mediante la β -ossidazione.**

Mobilizzazione dei trigliceridi



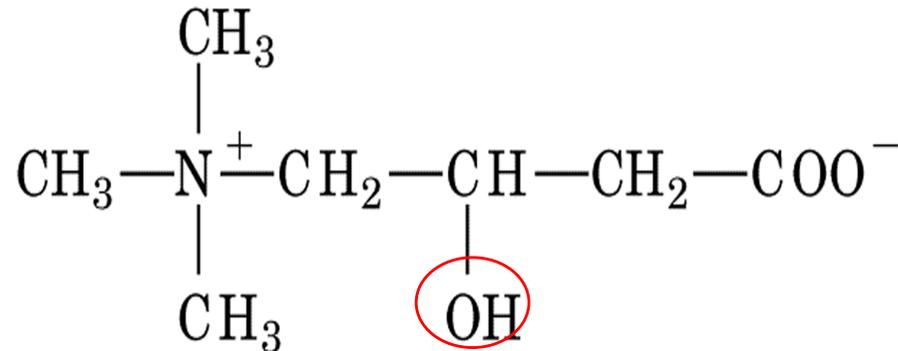
Attivazione dell'acido grasso: formazione di Acil-CoA

Nel citosol, l'enzima *Acil-CoA sintetasi*, associata al reticolo endoplasmatico rugoso o alla membrana mitocondriale esterna, catalizza la sintesi di Acil-CoA. E' consumato ATP.



Trasporto dell'acido grasso nel mitocondrio (1) ²¹

Gli acili provenienti dagli acidi grassi attivati si legano alla carnitina mediante un legame estereo al gruppo –OH.



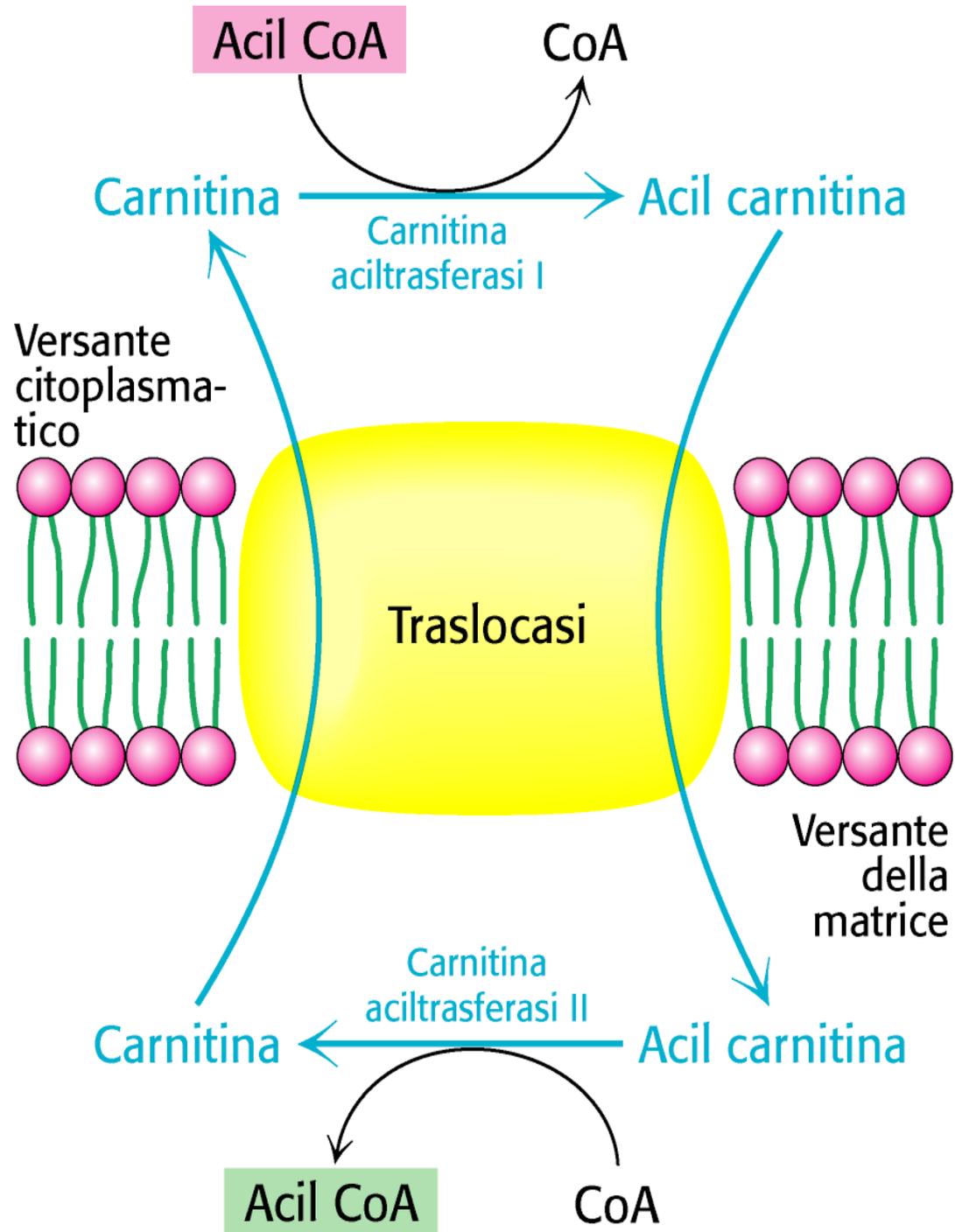
La reazione è catalizzata dall'enzima citoplasmatico *carnitina-acil-trasferasi di tipo I*.

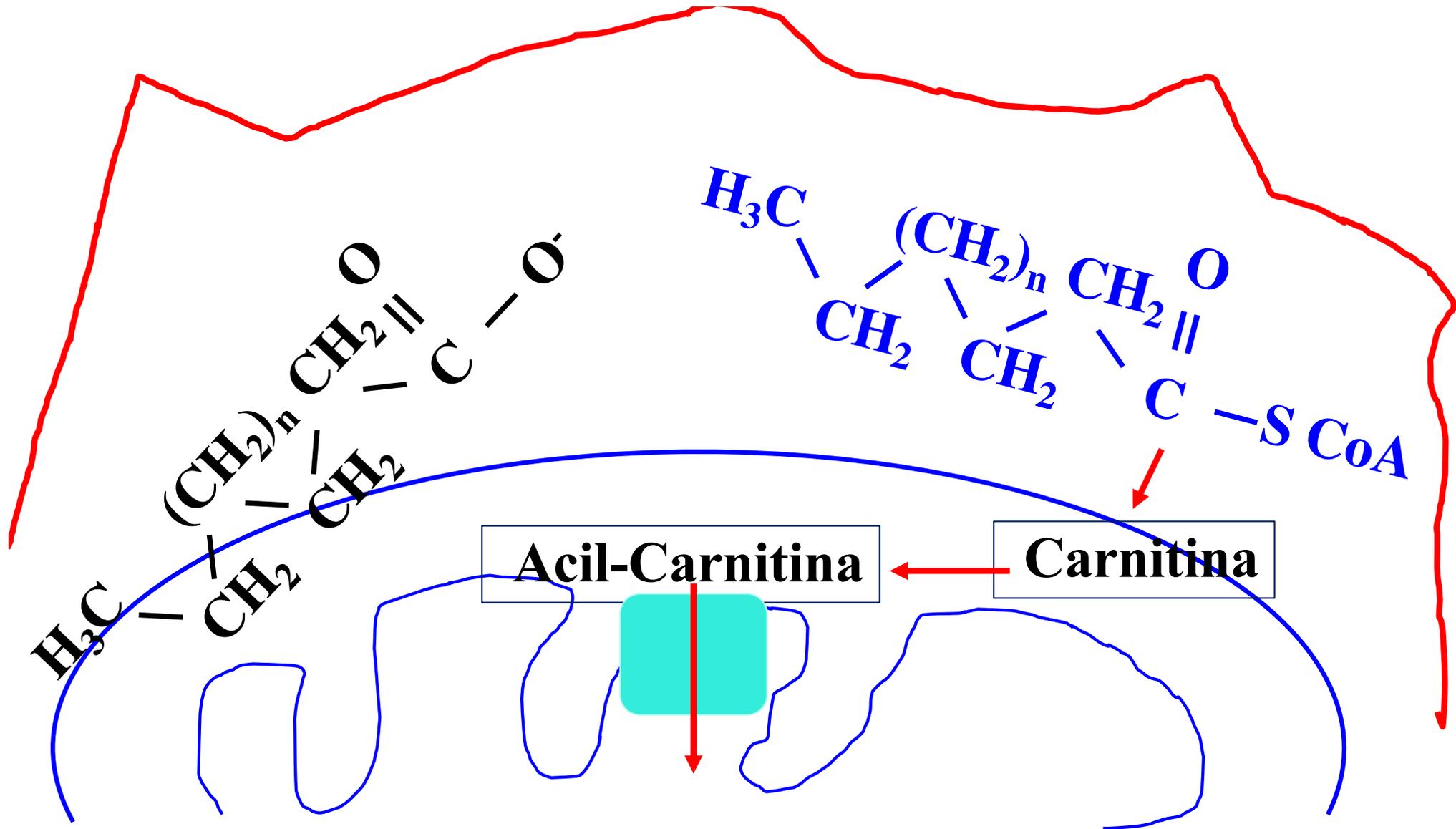
L'acil-carnitina così formata viene trasportata attraverso la membrana da una proteina trasportatrice specifica della carnitina.

Trasporto dell'acido grasso nel mitocondrio (2)

L'Acil-carnitina viene ritrasformata in Acil-CoA e carnitina nel mitocondrio dalla *carnitina Acil-trasferasi II*.

La carnitina viene ritrasportata nel citoplasma dalla stessa proteina trasportatrice specifica della carnitina.





La β -ossidazione

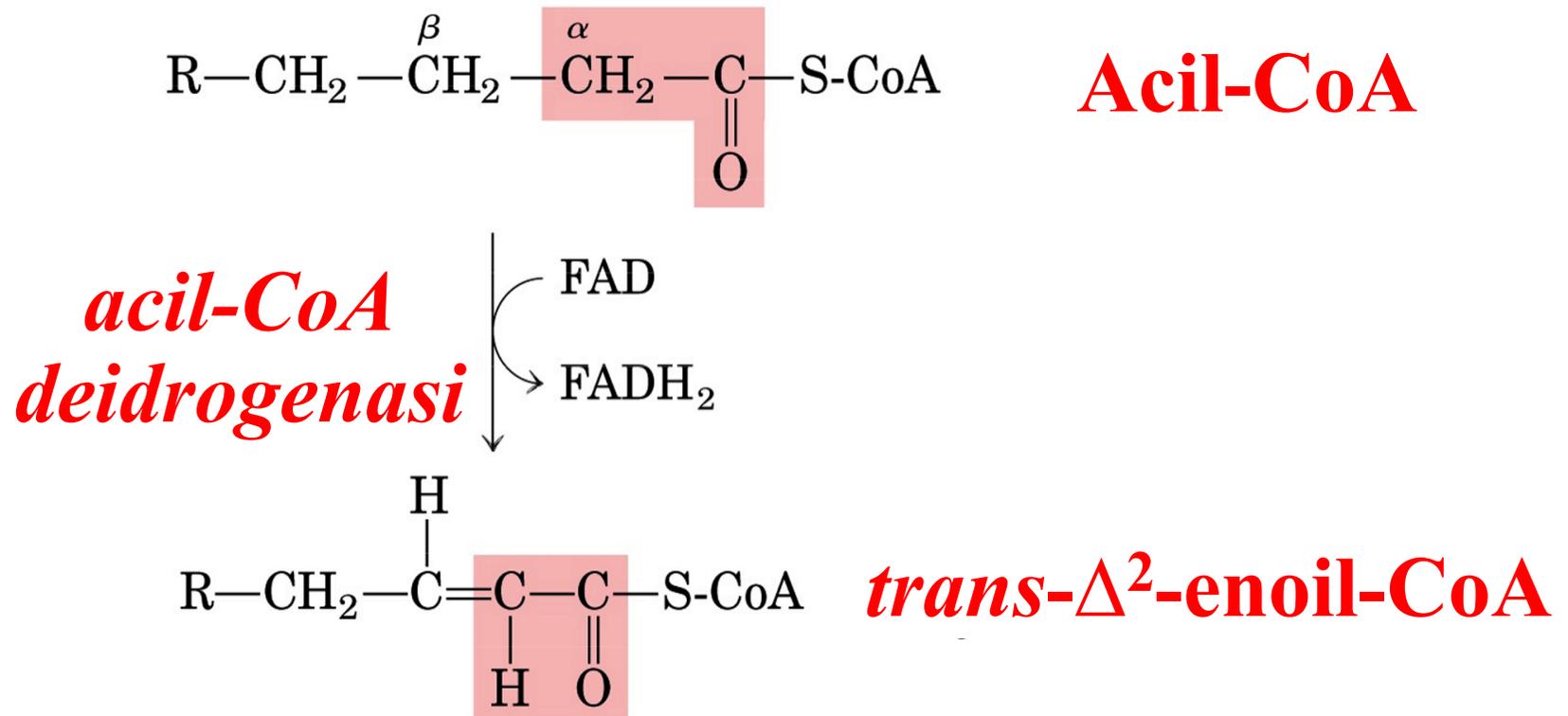
La β -ossidazione avviene nella matrice mitocondriale. E' un processo di quattro reazioni, in cui la molecola di acido grasso viene ridotta di due atomi di carbonio per ogni ciclo con formazione di:

- 1 Acetil-CoA
- 1 Acil-CoA ridotto di 2 atomi di C
- 1 FADH₂
- 1 NADH + H⁺

Reazione 1 della β -ossidazione: *acil-CoA deidrogenasi*

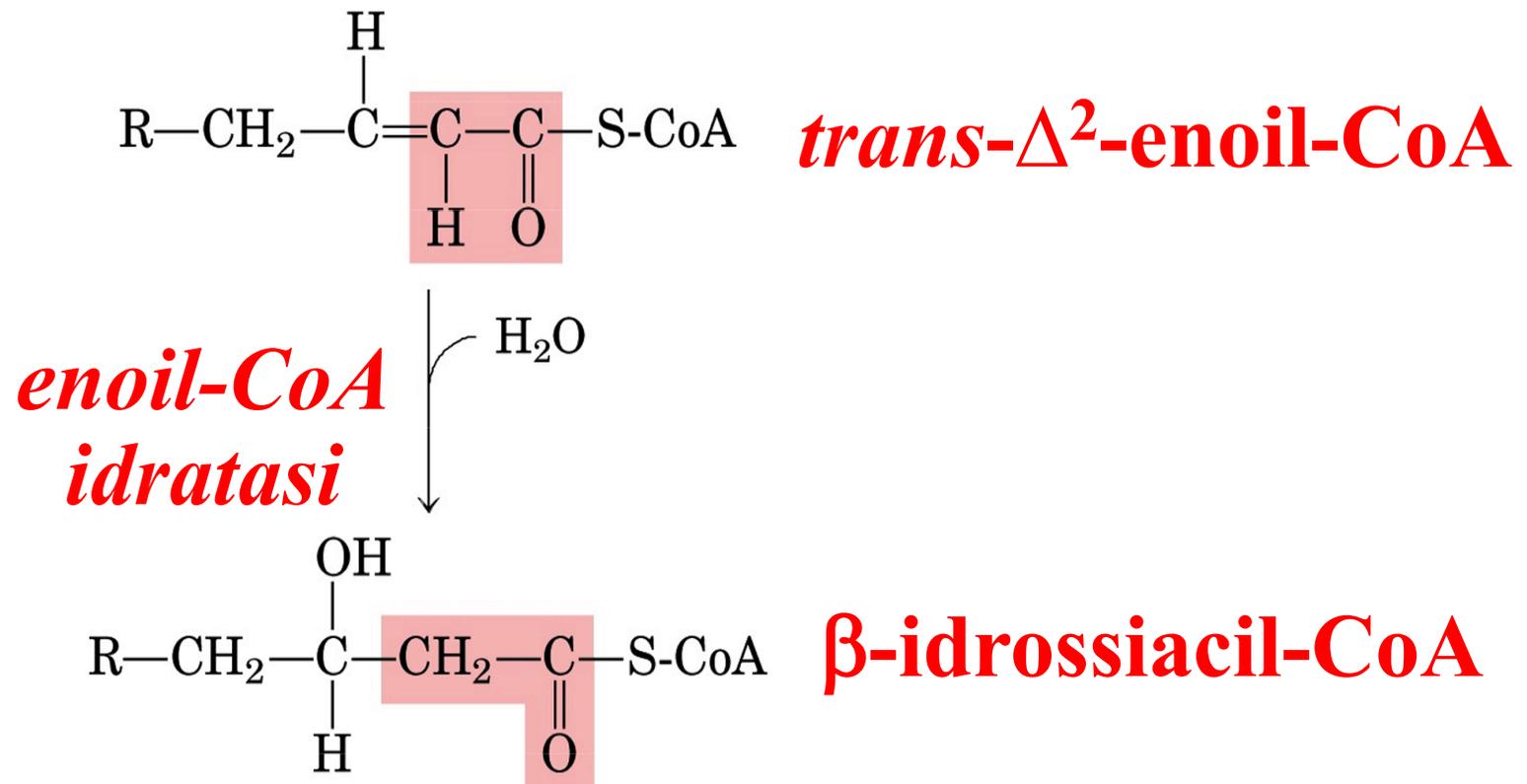
Formazione di un doppio legame mediante una deidrogenazione tra il carbonio α e β dell' acil-CoA.

Gli atomi di idrogeno e gli equivalenti riducenti sono trasferiti al FAD.



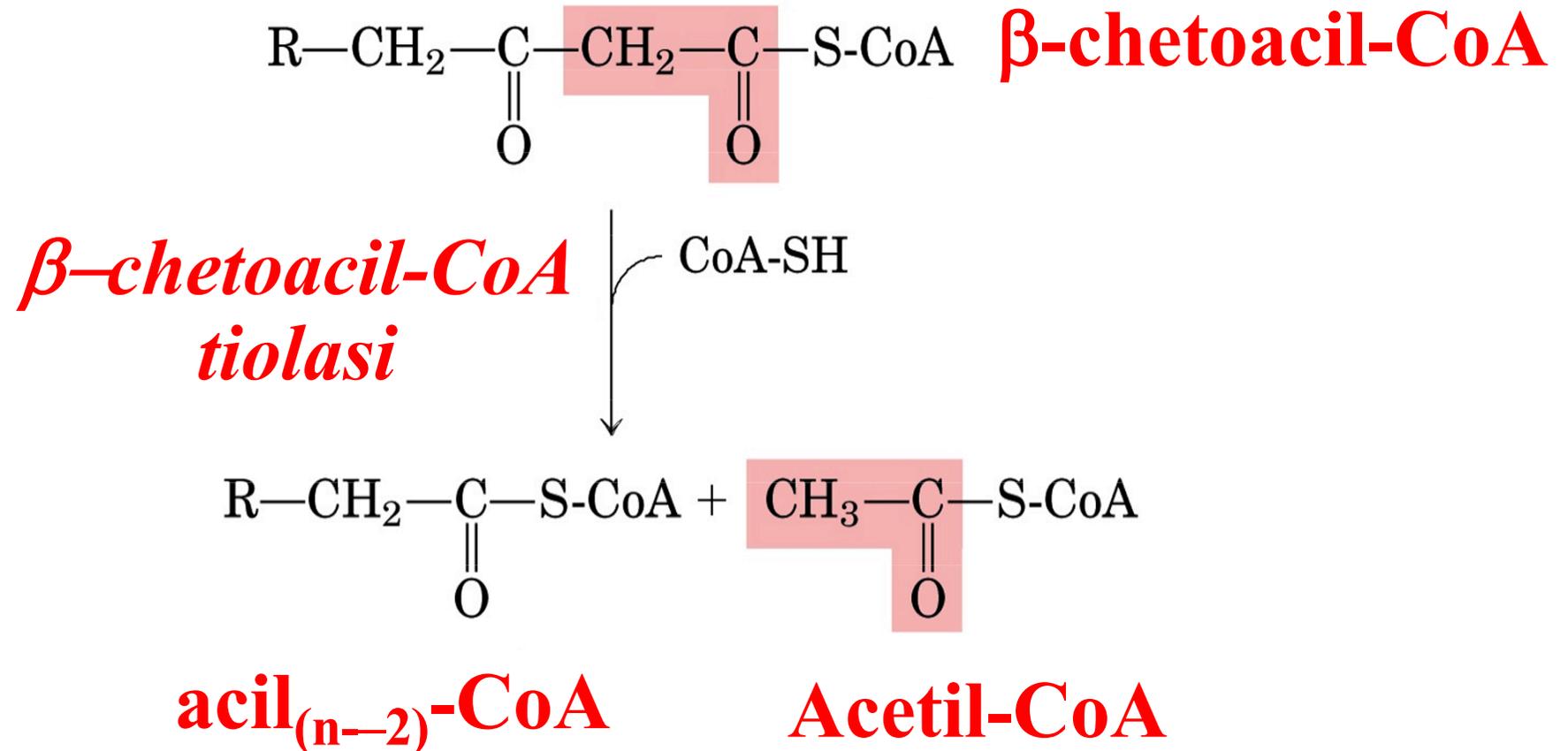
Reazione 2 della β -ossidazione: *enoi-CoA idratasi*

Idratazione del doppio legame dell'enoil-CoA.



Reazione 4 della β -ossidazione: *β -chetoacil-CoA tiolasi*

Scissione del legame C α – C β con produzione di Acetil-CoA e un acil-CoA ridotto di due atomi di carbonio.



Ossidazione degli acidi grassi a catena dispari

Il prodotto dell'ultimo ciclo della β -ossidazione è il propionil-CoA.

Il propionil-CoA viene trasformato in succinil-CoA, un intermedio del ciclo di Krebs, mediante tre reazioni.

Bilancio energetico della β -ossidazione

Il numero massimo di molecole di ATP prodotte dipende dal numero di atomi di carbonio dell'acido grasso e dalla eventuale presenza di doppi legami.

L'AcetilCoA e coenzimi ridotti, portano alla formazione di ATP se proseguono il loro catabolismo nel **ciclo di Krebs (acetilCoA)** e nella **fosforilazione ossidativa (NADH e FADH₂)**.

Per esempio, dal **palmitato** (satturo, C16) in seguito a 7 cicli di β -ossidazione si può ottenere:

8 AcetilCoA	$\xrightarrow{\text{C. Krebs}}$	24 NADH + 8 FADH ₂ + 8 GTP	
		60 ATP + 12 ATP + 8 ATP	80 ATP
7 NADH	$\xrightarrow{\text{Fosforilazione ossidativa}}$		17,5 ATP
7 FADH ₂	$\xrightarrow{\text{Fosforilazione ossidativa}}$		10,5 ATP
Attivazione iniziale	$\xrightarrow{\hspace{15em}}$		- 2 ATP
		Totale	106 ATP

“I grassi bruciano al fuoco dei carboidrati”

Quando i carboidrati non sono disponibili (condizione di digiuno prolungato o stato diabetico), predomina la degradazione degli acidi grassi.

In queste condizioni, la concentrazione di ossalacetato diminuisce e quindi l'Acetil CoA non può entrare nel ciclo di Krebs



Chetogenesi

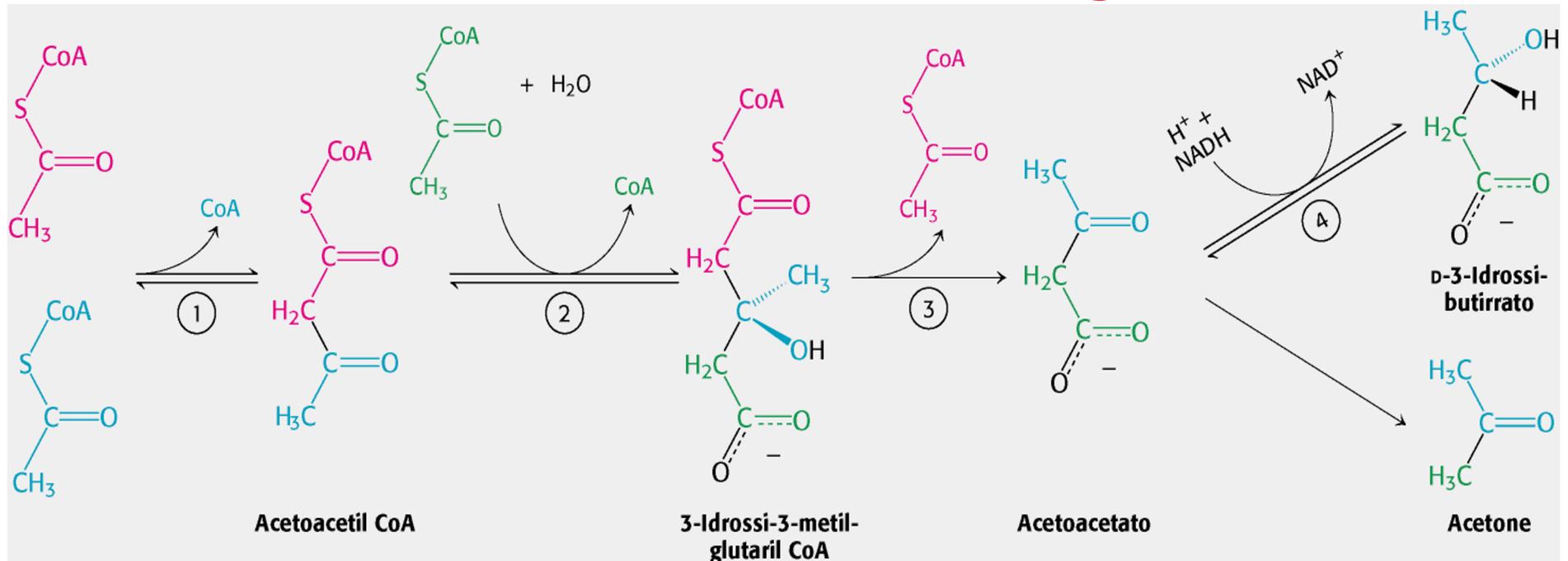
In condizioni di digiuno prolungato, condizioni patologiche, ecc.), l'Acetil-CoA prodotto dalla ossidazione degli acidi grassi si accumula ed è utilizzato per la produzione dei **corpi chetonici: acetoacetato, β -idrossibutirrato e acetone.**

Questo processo, definito **chetogenesi**, avviene nel fegato.

I corpi chetonici costituiscono importanti carburanti metabolici per cervello, cuore e muscoli, quando l'apporto di glucosio si riduce.

Le reazioni della chetogenesi

34



- Enzimi:**
- 1) 3-chetotiolasi (reazione inversa della tiolisi della β -ossidazione)
 - 2) idrossimetilglutaril CoA sintasi
 - 3) enzima di scissione dell'idrossimetilglutaril CoA
 - 4) D-3-idrossibutirrato deidrogenasi

L'acetoacetato decarbossila spontaneamente o mediante l'enzima acetoacetato decarbossilasi formando **acetone, volatile, che è eliminato attraverso la respirazione.**

I corpi chetonici sono un importante combustibile per alcuni tessuti

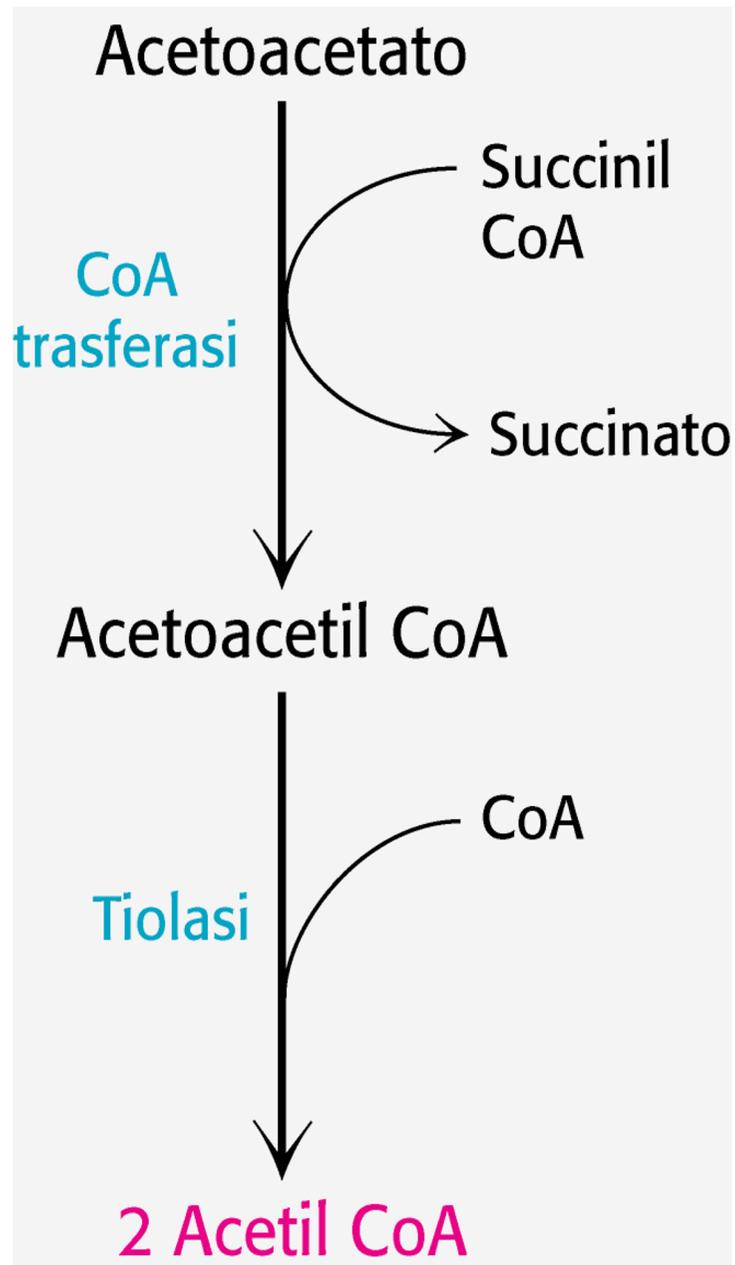
I corpi chetonici diffondono dal fegato al sangue dove raggiungono i tessuti periferici.

Il cuore, il muscolo e la corteccia renale preferiscono l'acetoacetato al glucosio.

Al contrario, il cervello ed i globuli rossi preferiscono il glucosio se è disponibile, ma in condizione di digiuno o di diabete, il cervello si adatta ad utilizzare l'acetoacetato.

Nel digiuno prolungato, il 75 % della richiesta energetica è soddisfatta dai corpi chetonici

Utilizzo dell'acetoacetato



L'acetoacetato e il β -idrossibutirrato nei tessuti periferici sono riconvertiti in due molecole di AcetilCoA che poi entrano nel ciclo di Krebs.

Prima reazione: sintesi di AcetoacetilCoA mediante trasferimento del CoA dal Succinil CoA.

Seconda reazione: scissione dell'AcetoacetilCoA in 2 molecole di AcetilCoA mediante una tiolasi.

Ruolo dei corpi chetonici

I corpi chetonici possono essere considerati come una forma idrosolubile e trasportabile di unità acetiliche.

L'acetoacetato svolge anche un ruolo di regolazione, infatti, quando raggiunge una concentrazione ematica elevata, determina una diminuzione della velocità di lipolisi nel tessuto adiposo.

Elevate concentrazioni di corpi chetonici che si riscontrano in alcune patologie possono condurre a morte, es. chetosi diabetica.

(I corpi chetonici sono acidi moderatamente forti, per cui un loro accumulo provoca acidosi)

Biosintesi degli acidi grassi o lipogenesi

Ha luogo prevalentemente nel: fegato, tessuto adiposo, ghiandola mammaria (allattamento)

Non è l'inverso della beta-ossidazione e si verifica nel citosol;

- E' una via anabolica dispendiosa dal punto di vista energetico e richiede: ATP, NADPH (potere riducente) Acetil-CoA e Malonil-CoA;

- consiste in una serie di 7 reazioni che si ripetono ciclicamente e gli enzimi coinvolti sono strettamente associati formando **il complesso multienzimatico dell'acido grasso sintasi (FAS)** che richiede la vitamina acido pantotenico come cofattore.

- gli intermedi sono legati covalentemente (legame tioestere) ad una proteina trasportatrice dei gruppi acili (**ACP**) ed alla β -chetoacil-ACP sintasi.

Biosintesi degli acidi grassi

La biosintesi inizia a partire da una molecola di Acetil-CoA che viene carbossilata formando Malonil-CoA, reazione che richiede la vitamina biotina.

L'allungamento della catena dell'acido grasso avviene con la condensazione di unità bicarboniose provenienti dal Malonil-CoA.

Le reazioni catalizzate dall'acido grasso sintasi

Le due subunità identiche dell'enzima legano il malonil-ACP e la catena di acido grasso in accrescimento (acil-ACP), rispettivamente.

Sequenza ripetuta delle reazioni:

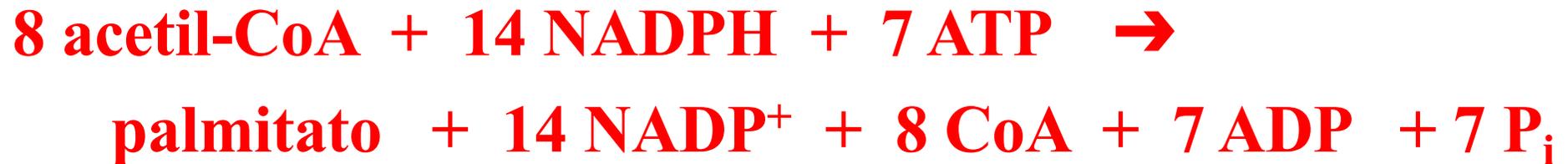
- 1) condensazione**
- 2) riduzione del gruppo carbonilico**
- 3) deidratazione**
- 4) riduzione del doppio legame**

L'acido grasso sintasi possiede oltre alle attività enzimatiche coinvolte nell'allungamento della catena, una per l'idrolisi finale dell'acido grasso sintetizzato (tioesterasi).

Stechiometria della sintesi degli acidi grassi

Per la sintesi del palmitato (C16) occorrono sette cicli di reazioni catalizzate dall'acido grasso sintasi.

La stechiometria complessiva è la seguente:



La biosintesi si arresta alla formazione del palmitato (C16).

Per l'ulteriore allungamento della catena idrocarburica e per l'introduzione di doppi legami intervengono altri sistemi enzimatici (RER).