

Digestione, assorbimento e trasporto dei lipidi

- **Lipidi = trigliceridi**
fosfogliceridi
colesterolo
esteri del colesterolo
- **Lipidi = 20-40% delle calorie assunte con la dieta**
- **Assorbimento:**
 - **Emulsionamento**
 - **Idrolisi**

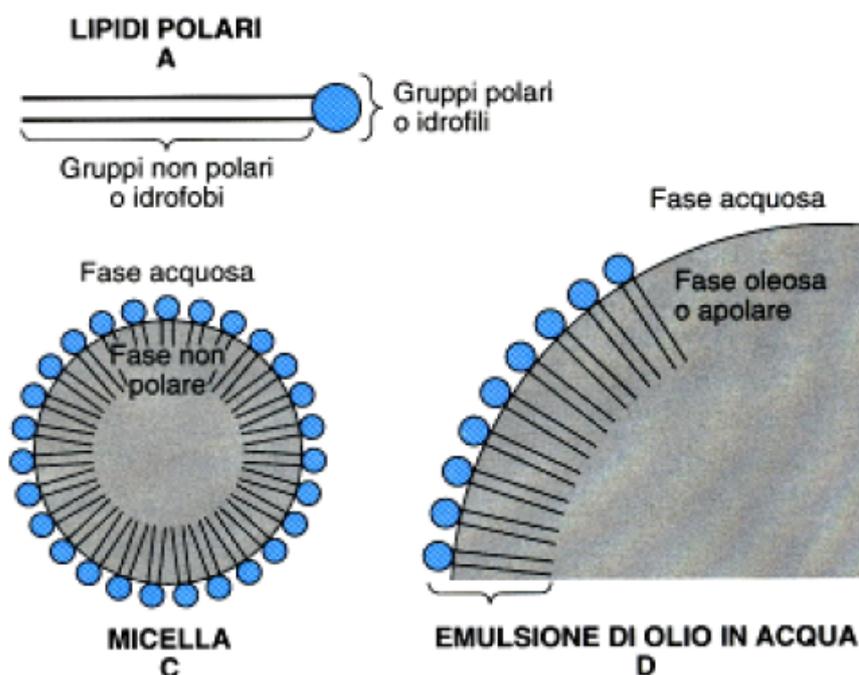
La **digestione dei lipidi alimentari**, in prevalenza trigliceridi , avviene nel **duodeno** e nel **digiuno** per azione combinata dei **sali biliari** e dei **fosfolipidi** della **bile** e delle **specifiche idrolasi pancreatiche**

La **colecistochinina** (ormone polipeptidico prodotto dal duodeno e dal digiuno in risposta a stimoli come i pasti grassi e proteici) stimola la secrezione biliare e pancreatica

Digestione, assorbimento e trasporto dei lipidi

Emulsione = formazione di MICELLE MISTE

BILE (Acidi Biliari, Fosfatidil-Colina, Colesterolo)

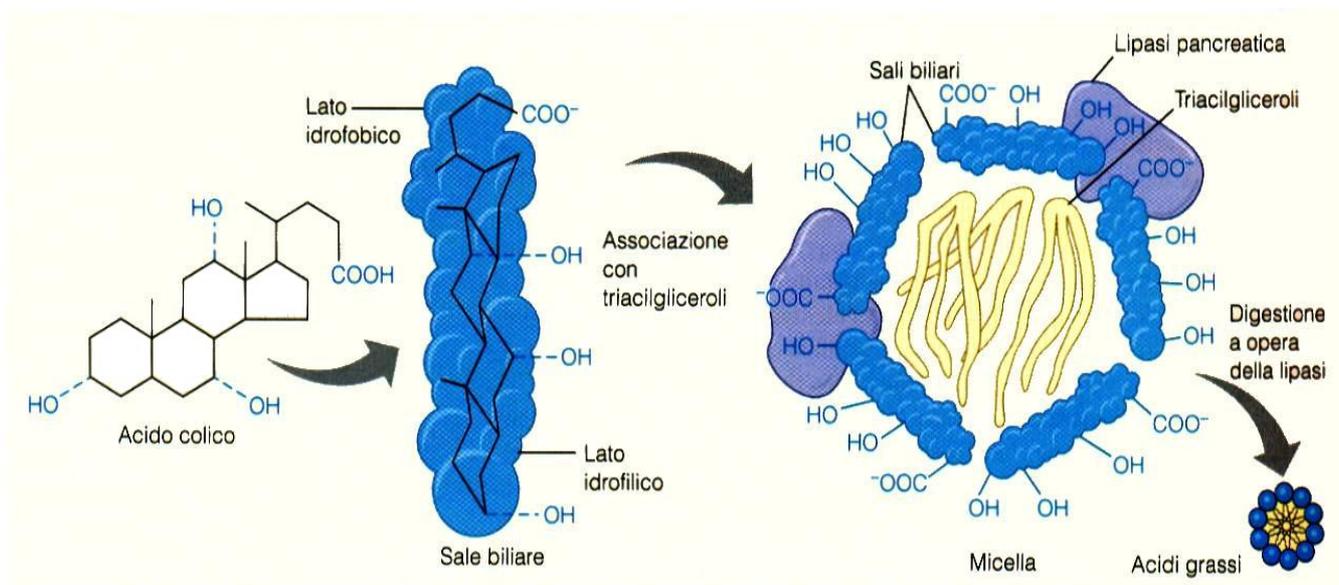
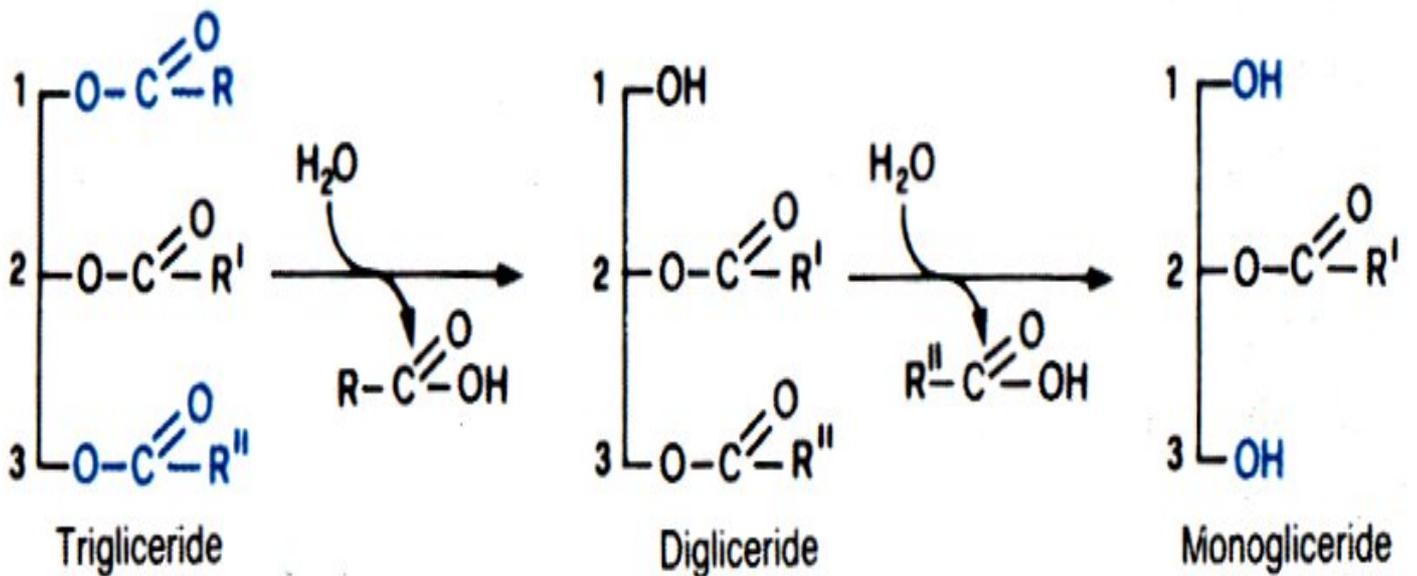


Emulsione: massa grassosa viene dispersa in finissimi aggregati (**MICELLE MISTE**) che formano una sospensione stabile nella fase acquosa

Idrolisi

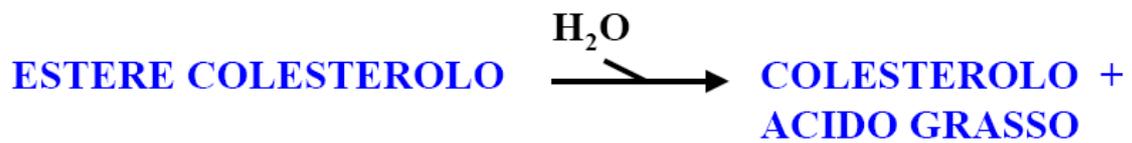
PANCREAS ESOCRINO

LIPASI PANCREATICA + COLIPASI
COLESTEROLO ESTERASI
FOSFOLIPASI A₂

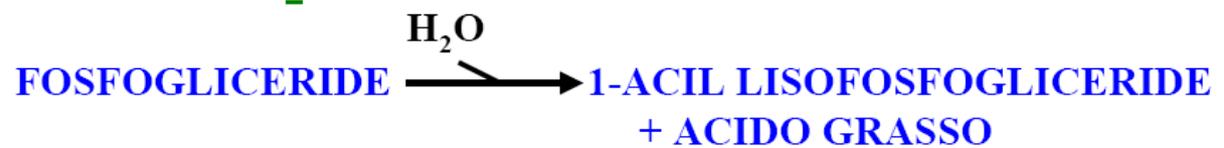


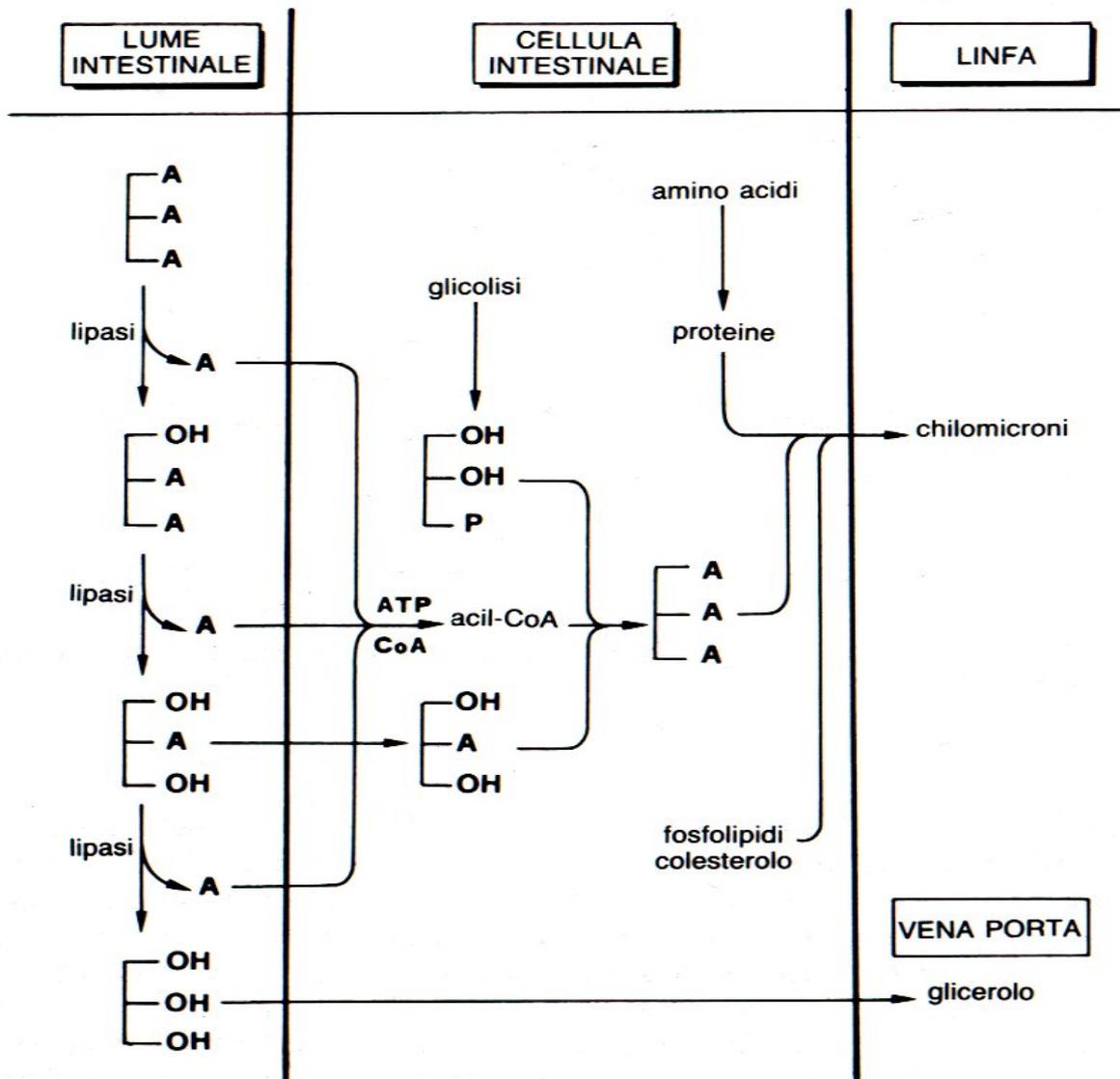
Idrolisi

Colesterolo esterasi



Fosfolipasi A₂





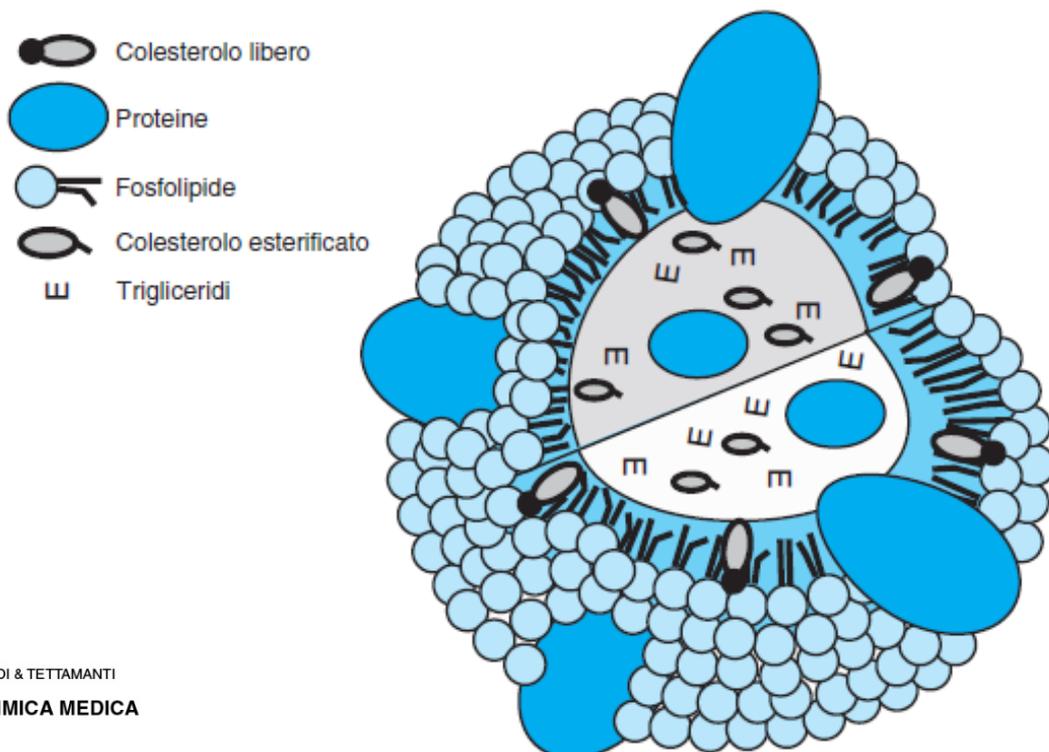
Acidi grassi e monogliceridi vengono assorbiti per diffusione dalle **cellule mucose intestinali**

Trasporto ematico dei lipidi

Gli **acidi grassi** sono trasportati nel sangue legati all'**albumina** (proteina sierica secreta dal fegato)

La maggior parte degli altri lipidi sono trasportati nel sangue sotto forma di **lipoproteine**, particelle complesse la cui struttura comprende:

- un nucleo di trigliceridi e esteri del colesterolo
- Uno strato superficiale di fosfolipidi, colesterolo e proteine specifiche

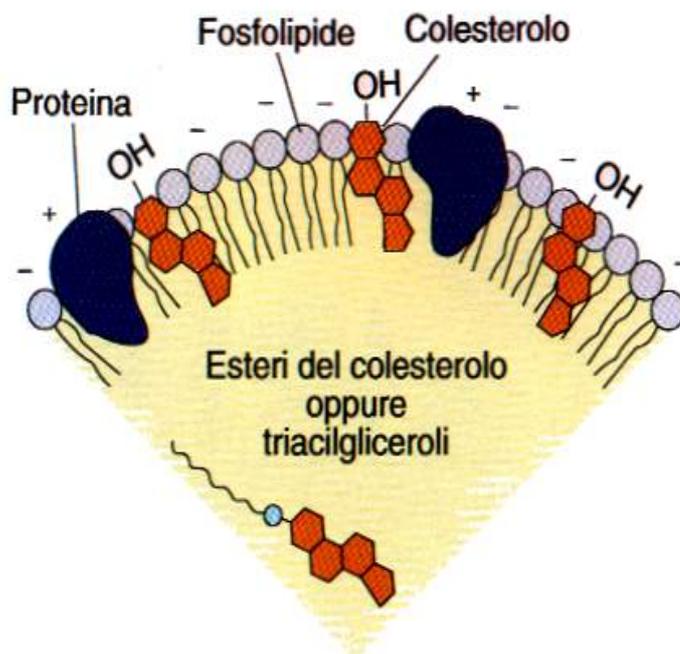


SILIPRANDI & TETTAMANTI
BIOCHIMICA MEDICA

Figura 13.4 Sezione parziale di una lipoproteina plasmatica, nella quale un singolo strato (monolayer) di componenti portanti gruppi idrofilici (proteine, fosfolipidi, colesterolo libero) racchiude una massa di lipidi completamente idrofobici (trigliceridi, colesterolo esterificato)

Le proteine (apoproteine) presentano la porzione idrofila affacciata all'esterno, quella idrofobica all'interno.

Nella cellula intestinale i trigliceridi neoformati (80-90%) si aggregano con i fosfolipidi neoformati (7-10%) e con il colesterolo libero ed esterificato (3-5%) formando aggregati rivestiti da proteine (2-3%), pure sintetizzate dalla cellula intestinale, costituiscono i **CHILOMICRONI**; questi vengono secreti nei vasi linfatici e tramite il dotto toracico vengono immessi nella vena succlavia e quindi nel circolo generale



La lipoproteina lipasi, un enzima contenuto nell'endotelio dei capillari, scinde i trigliceridi dei chilomicroni in glicerolo ed acidi grassi che sono captati molto rapidamente soprattutto dal muscolo e dal t. adiposo.

Il fegato assorbe, infine, i residui dei chilomicroni che sono completamente rimossi dal circolo entro due-tre ore dal pasto

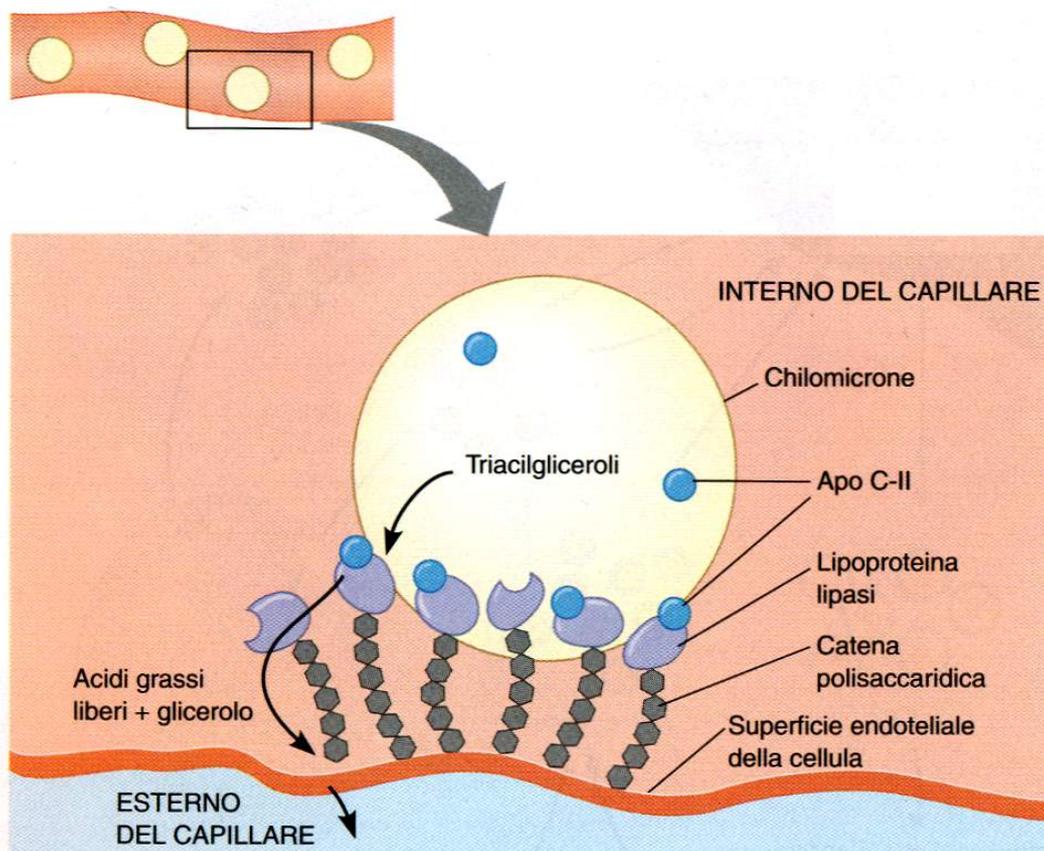


Tabella 13.I

Composizione delle lipoproteine plasmatiche.

Lipoproteina	Densità g/ml	Trigliceridi %	Fosfolipidi %	Colesterolo libero %	Colesterolo esterificato %	Proteine %
Chilomicroni	0,90-0,95	83-88	4-7	1-3	3-5	1-2
VLDL (pre β)	0,95-1,006	50-60	18-20	10-12	4-6	8-15
IDL	1,006-1,019	18-20	24-25	8-12	25-28	20-22
LDL (β)	1,019-1,063	9-11	22-24	8-13	34-36	20-22
HDL (α)						
HDL1	1,019-1,063	1-2	35-36	7-8	22-23	32
HDL2	1,063-1,125	10-11	28-29	6-7	20-21	33
HDL3	1,125-1,210	5-6	20-21	2-3	12-13	57



SILIPRANDI & TETTAMANTI
BIOCHIMICA MEDICA

Fonte principale e composizione delle varie lipoproteine plasmatiche

Nome	Fonte principale	Lipidi piu' abbondanti
Chilomicroni	Intestino	Trigliceridi
VLDL	Fegato Intestino	Trigliceridi Fosfolipidi
LDL	VLDL	Colesterolo
HDL	Fegato	Fosfolipidi Colesterolo

Trigliceridi vengono distribuiti prevalentemente al **t. adiposo e muscolare** (scheletrico e cardiaco), dove vengono, rispettivamente, accumulati e ossidati.

Esteri del colesterolo vengono distribuiti:

1) **a tutte le cellule** nelle quali, dopo idrolisi, il colesterolo viene utilizzato come costituente delle membrane; 2) **ghiandole endocrine** per la sintesi degli ormoni steroidei

- Per azione della lipoproteina lipasi le **VLDL** perdono buona parte dei trigliceridi; trasferiscono i componenti superficiali (fosfolipidi, colesterolo, Apo C e E) alle HDL ed acquistano dalle HDL colesterolo esterificato trasformandosi prima in **IDL** e poi in **LDL**
- Le **LDL** sono adibite al trasporto del colesterolo esterificato (di solito con acido linoleico e linolenico); possiedono sulla loro superficie un apolipoproteina che è riconosciuta da molecole recettoriali poste sulle cellule dei tessuti periferici.

La captazione, mediante endocitosi, delle LDL è il principale meccanismo mediante il quale il colesterolo viene distribuito alle cellule periferiche

L'eventuale eccesso di colesterolo viene rimosso dalle HDL che lo riportano al fegato

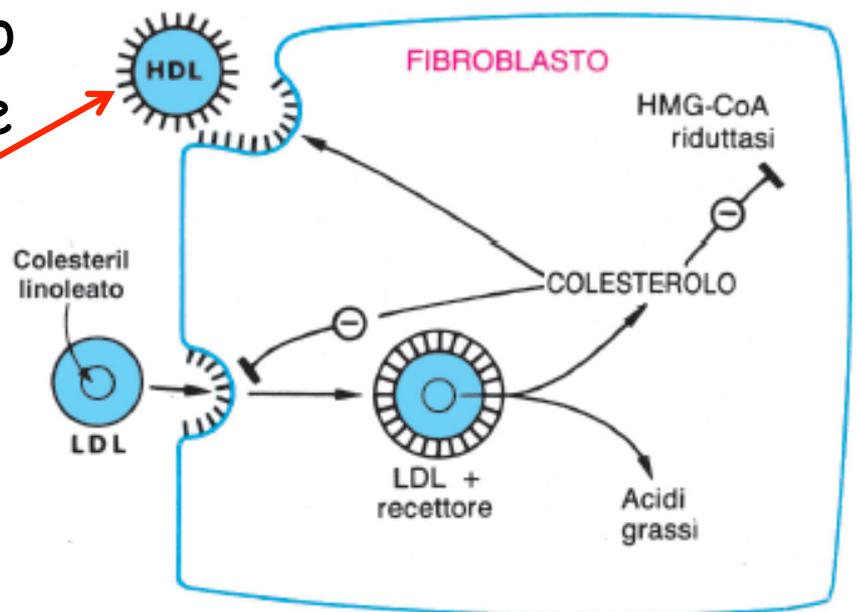


Figura 13.9 Destino metabolico delle LDL nei fibroblasti.

Le LDL, riconosciute dagli specifici recettori di membrana, vi si legano ed il complesso "LDL recettore" viene internalizzato nel fibroblasto. Per azione delle idrolasi lisosomiali le proteine delle LDL e del recettore vengono idrolizzate negli amino acidi costituenti ed il colesterolo esterificato in colesterolo + acido grasso. Il colesterolo libero, viene incorporato nella membrana plasmatica e utilizzato per sintesi speciali (ad es. ormoni steroidei). Un eccesso di colesterolo libero, oltre ad inibire l'attività della HMG-CoA riduttasi e quindi la formazione di colesterolo endogeno, inibisce la formazione di nuovi recettori per le LDL, e quindi l'assunzione di nuove LDL. L'eccesso di colesterolo viene rimosso dalle HDL che, grazie alla apo E in esse contenuta, sono riconosciute da specifici recettori di membrana.



SILIPRANDI & TETTAMANTI
BIOCHIMICA MEDICA

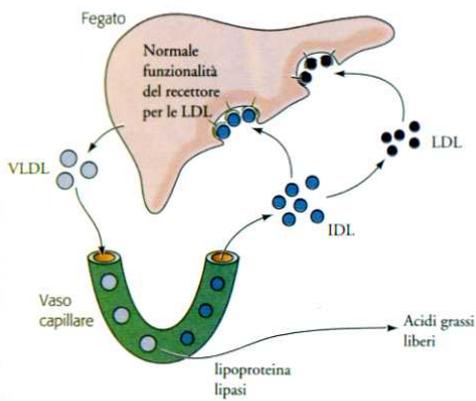
L'aumentata concentrazione di colesterolo inibisce la biosintesi del colesterolo endogeno e la sintesi dei recettori delle LDL

Un elevato livello ematico di LDL causa lesioni ateromatose delle arterie. Le placche ateromatose contengono colesterolo con acidi grassi che sono andati incontro a perossidazione. Le **LDL-perossidate** non vengono catturate in modo recettore-mediato e vengono accumulate nei macrofagi che diventano "cellule schiumose" che si depositano nelle placche

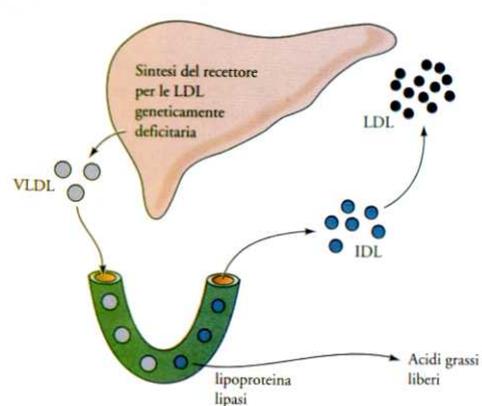
Ipercolesterolemia familiare

malattia genetica dovuta a carenza o anomalie dei recettori delle LDL

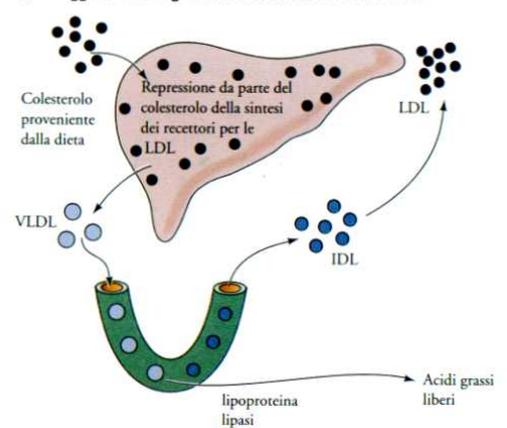
(a) Soggetto normale



(b) Soggetto affetto da ipercolesterolemia familiare



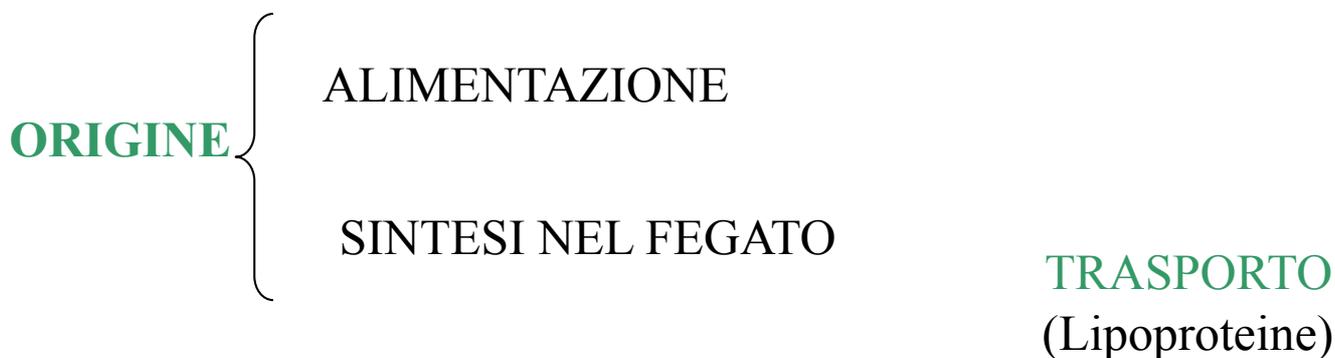
(c) Soggetto che segue una dieta ricca di colesterolo



- Le **HDL**, lipoproteine ad alta densità, vengono prodotte sotto forma di precursori nel fegato e nell'intestino.
- Tra le apolipoproteine contenute nelle HDL vi è la *lecitina-colesterolo aciltransferasi* che esterifica il colesterolo "raccolto" dai tessuti extra-epatici e da altre lipoproteine, grazie al legame di questo con un acido grasso della lecitina (fosfolipide contenuto in abbondanza nelle HDL nascenti).
- Gli esteri del colesterolo, molto più idrofobi del colesterolo, si trovano ammassati al centro della lipoproteina e quindi non in condizione di depositarsi sulla parete delle arterie, come può avvenire per il colesterolo trasportato dalla LDL.
- Le HDL nascenti discoidali si trasformano in HDL sferoidali

- Le HDL vengono infine captate dal **fegato** (dove il colesterolo è in parte trasformato in acidi biliari e quindi eliminato con la bile) e dalle surrenali
- Un elevato contenuto di HDL indica che il sistema di rimozione del colesterolo dai tessuti periferici è efficiente
- Per questo il *colesterolo-HDL* è detto a "*basso rischio*" mentre il *colesterolo-LDL* è considerato potenzialmente *pericoloso* per i suoi effetti aterogenici

TRIGLICERIDI



UTILIZZAZIONE
Tessuti periferici

DEPOSITO
Tessuto adiposo

MOBILIZZAZIONE

Ac. grassi

TRASPORTO
(Albumina)

**TESSUTI DI
UTILIZZAZIONE**

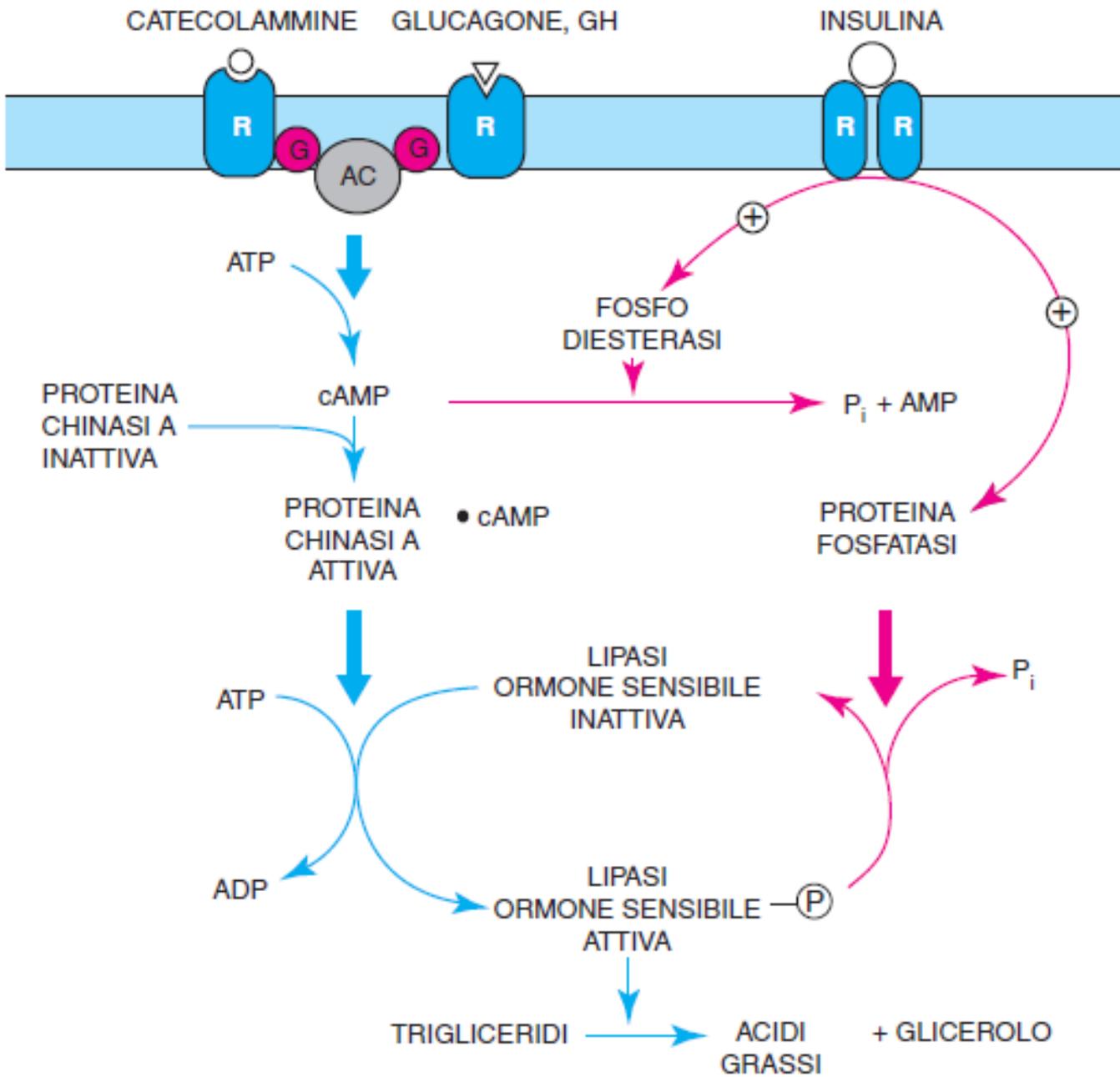


TRIGLICERIDI

- Funzione energetica dei lipidi si esplica nella ossidazione degli acidi grassi
- Dal momento che gli acidi grassi sono depositati nei trigliceridi, questi si possono considerare i substrati energetici dai quali molti tessuti (es. muscolo scheletrico e cardiaco), attingono l'energia per la loro attività
- La gran parte dei trigliceridi è depositata nel tessuto adiposo che, idrolizzandoli, fornisce al altri tessuti, tramite il sangue, gli acidi grassi ossidabili
- Il primo processo ossidativo degli acidi grassi può considerarsi la lipolisi dei trigliceridi, sottoposta a regolazione che ne adegua la velocità e l'intensità alla richiesta energetica dei tessuti

Analogia di funzione tra glicogeno del fegato e trigliceridi del tessuto adiposo: entrambi, su segnalazione proveniente da altri tessuti, rilasciano nel sangue i loro prodotti di idrolisi, glucosio ed acidi grassi rispettivamente, nella quantità richiesta

MOBILIZZAZIONE (1)



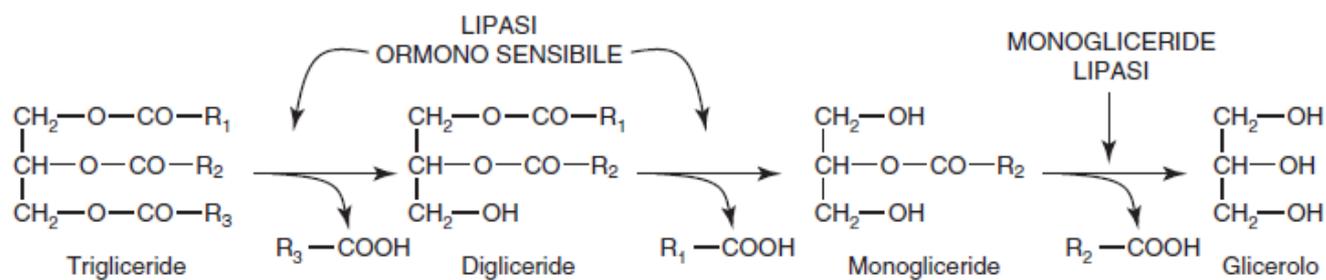


Figura 29.5 Schema della degradazione dei trigliceridi



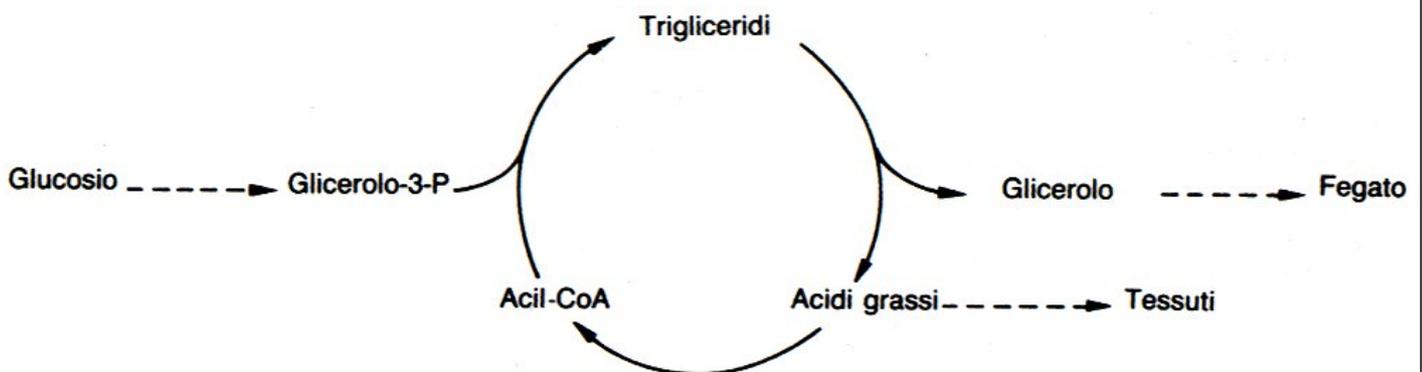
SILIPRANDI & TETTAMANTI
BIOCHIMICA MEDICA

DESTINO ACIDI GRASSI LIBERI PROVENIENTI DAL TESSUTO ADIPOSO

NEFA provenienti dal tessuto adiposo vengono trasportati dall'albumina ematica ai tessuti, principalmente muscoli (cardiaco e scheletrico) e fegato

FEGATO:

- ossidati a corpi chetonici
- riesterificati in trigliceridi che, incorporati nelle VLDL, vengono riesportati nel sangue

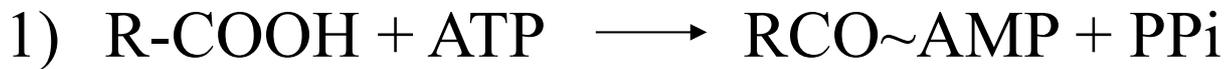


Utilizzazione ossidativa degli acidi grassi

Il catabolismo degli acidi grassi, attivati come acil-CoA, avviene attraverso la **b-ossidazione**:

- si verifica all'interno dei mitocondri
- porta alla liberazione di frammenti bicarboniosi, in forma di acetil-CoA
- si accompagna alla produzione di molecole di FADH_2 e $\text{NADH}(\text{H}^+)$

Attivazione degli acidi grassi



E= acil-CoA sintetasi (localizzate nel reticolo endoplasmatico e nella membrana esterna dei mitocondri)

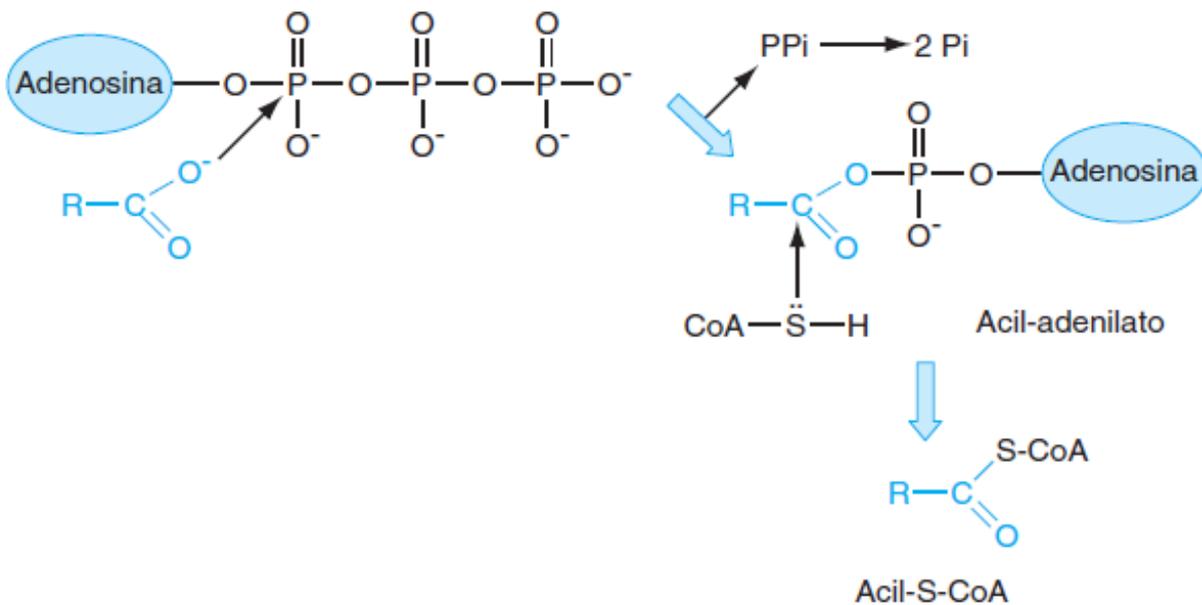


Figura 13.12 Attivazione degli acidi grassi per azione della acil-CoA sintetasi

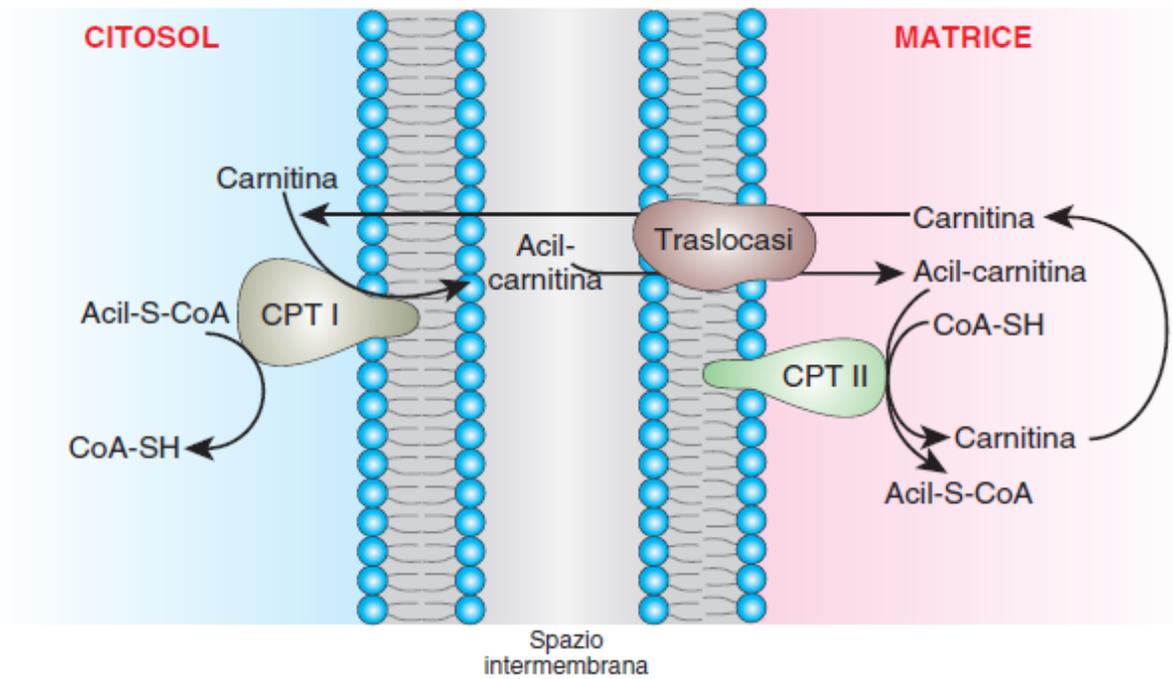
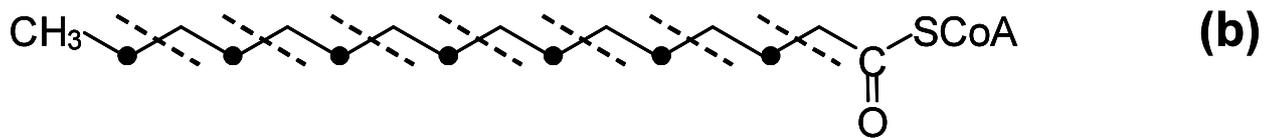
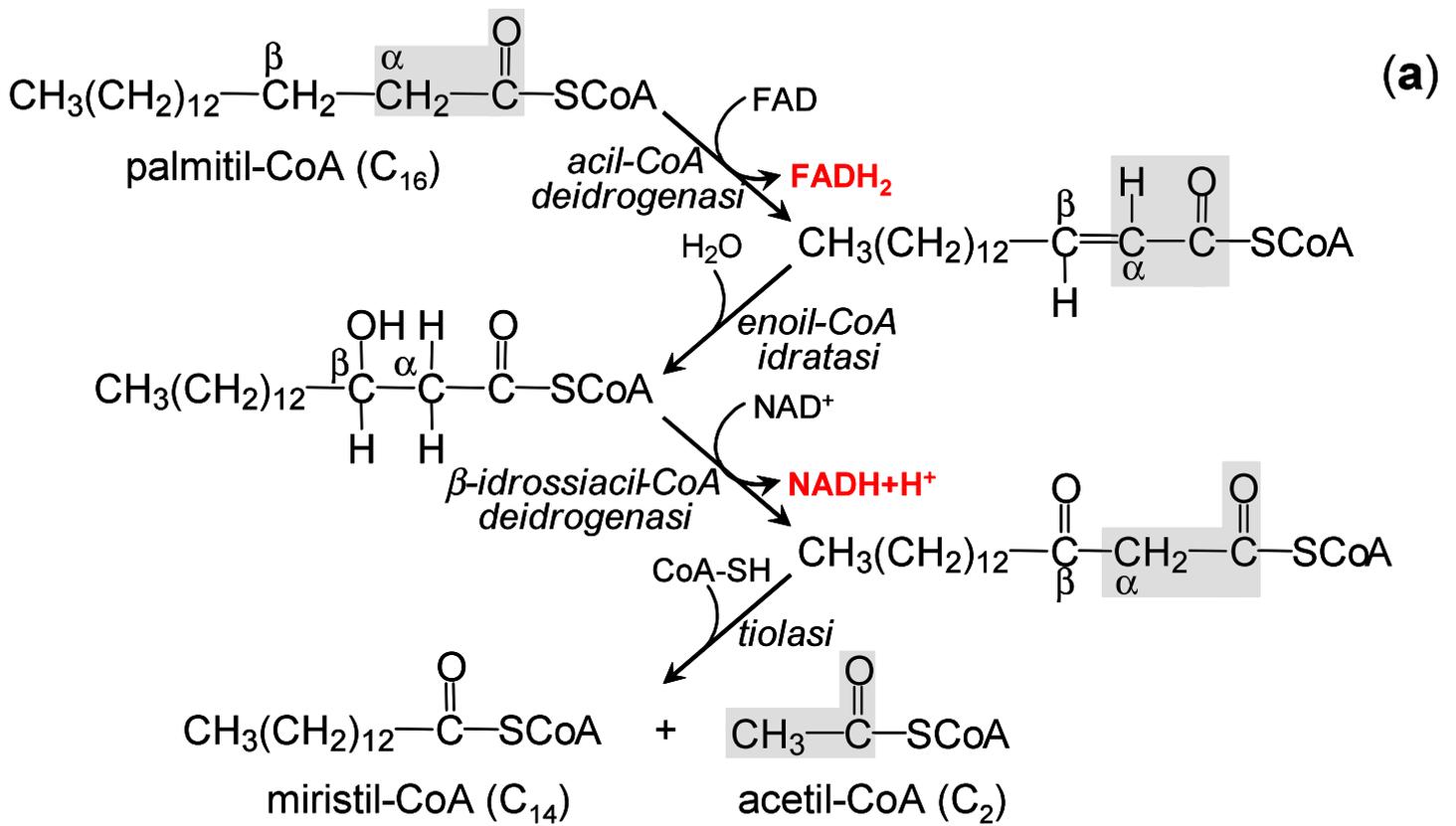
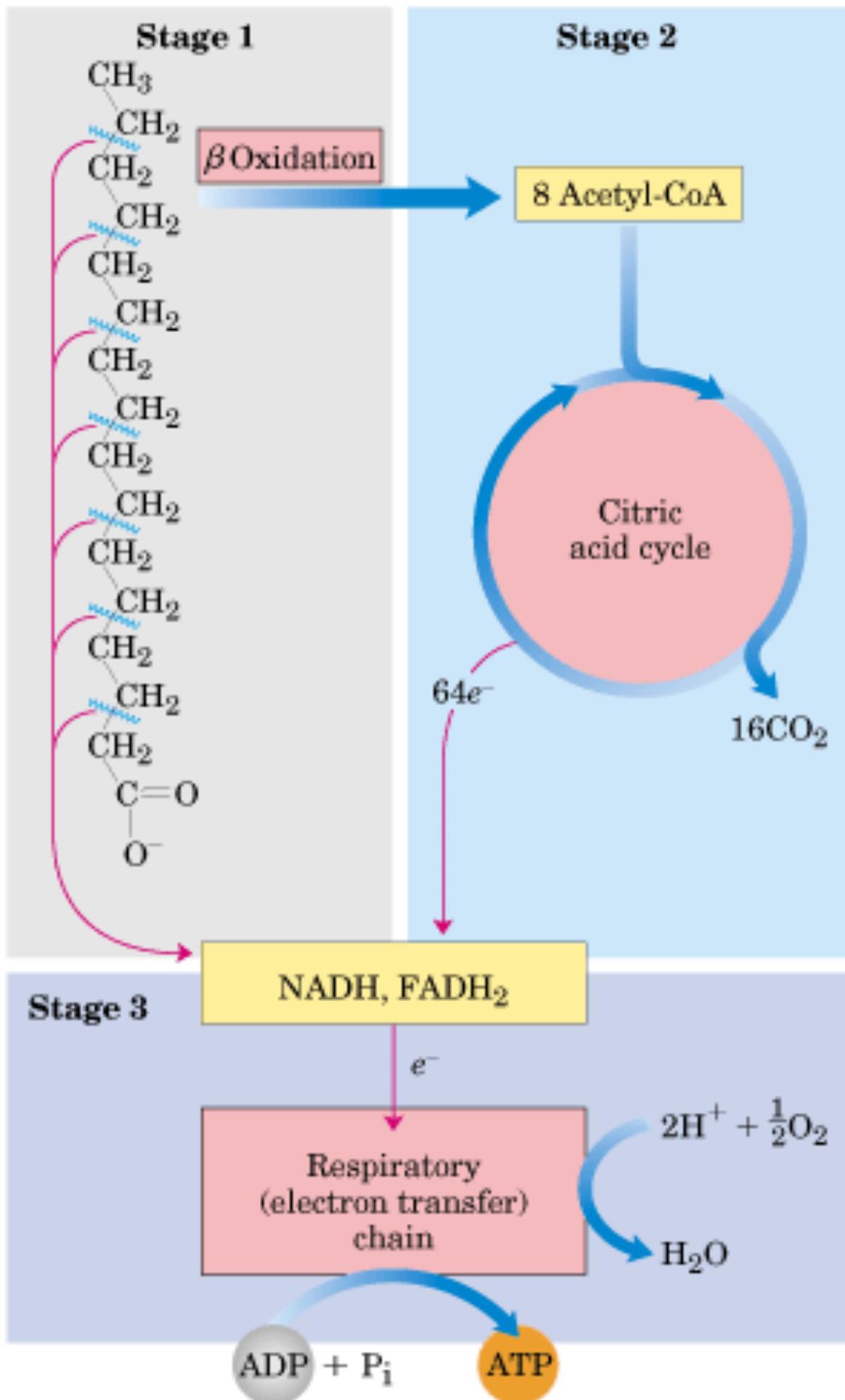


Figura 13.13 Trasporto degli acili nel mitocondrio

CPT = carnitina palmitoil transferasi.





La resa energetica della β -ossidazione

Acido Palmitico : 16 atomi di C [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$]

1) Palmitato + CoA + ATP \rightarrow Palmitoil-CoA + AMP + PPI

2) PPI + H₂O \rightarrow Pi + Pi

3) Palmitoil-CoA + 7 CoA \rightarrow 8 Acetil-CoA

4) 8 Acetil-CoA + 16 O₂ \rightarrow 16 CO₂ + 16 H₂O + 7 CoA

Reazione	N° ATP prodotti
1 + 2	-2 ATP
3	(1 FADH ₂ + 1 NADH) x 7 = 35 ATP
4	8 Cicli Krebs x 12 = 96 ATP
Totale	129 ATP

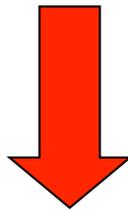
La β -ossidazione può avvenire in tutte le cellule eccetto eritrociti (che non posseggono mitocondri) e cervello (che utilizza esclusivamente glucosio per il suo metabolismo), e produce una grande quantità di ATP.

L'ossidazione degli acidi grassi è strettamente dipendente dalla presenza di O₂, in quanto l'acetilCoA può essere ossidato solo nei mitocondri (l'ossidazione del glucosio può avvenire in parte anche in assenza di O₂)

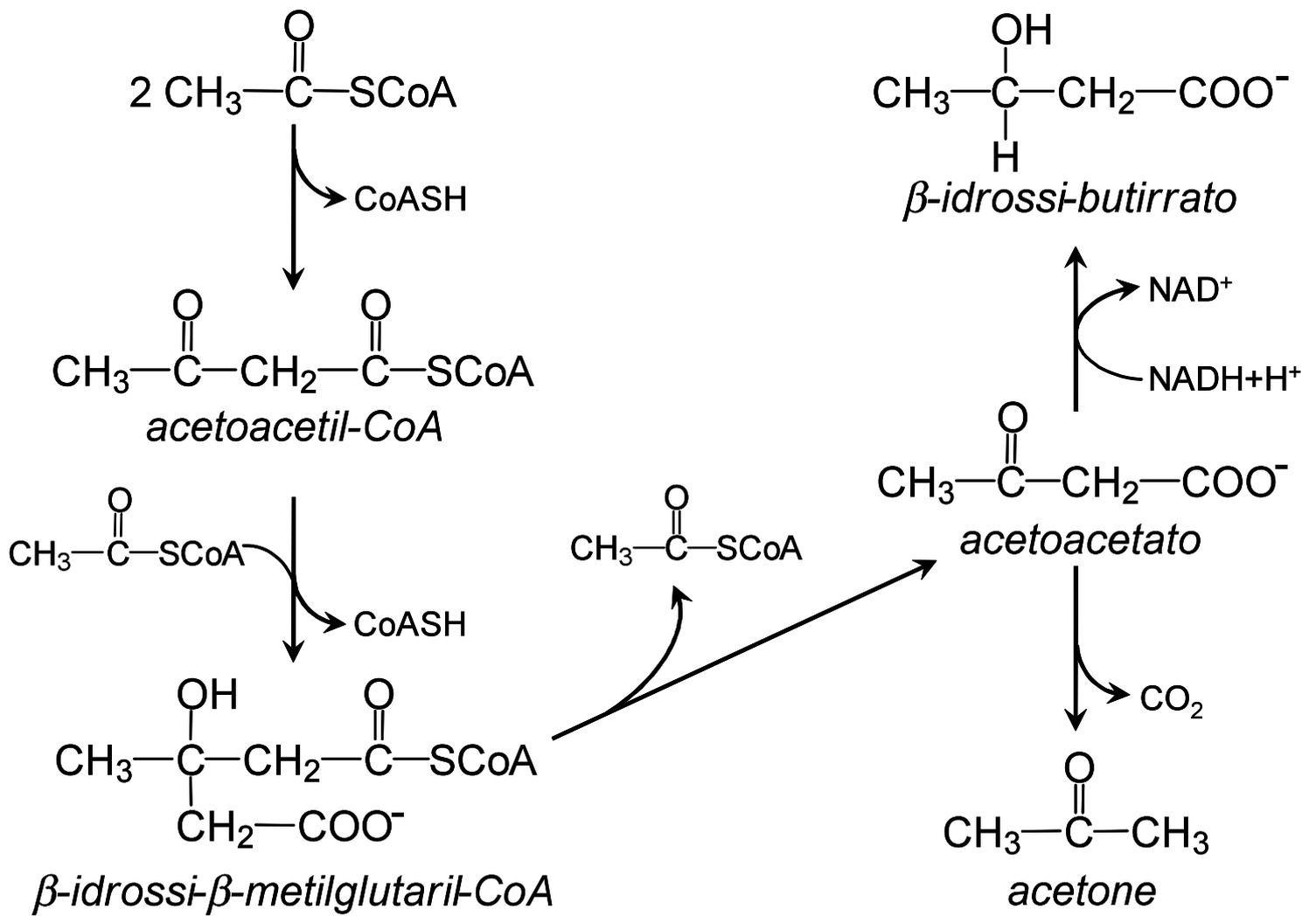
CHETOGENESI

In alcune condizioni fisiologiche (es. digiuno) o patologiche (es. diabete mellito), la velocità della β -ossidazione aumenta più della velocità di assorbimento di acetil-CoA nel ciclo di Krebs

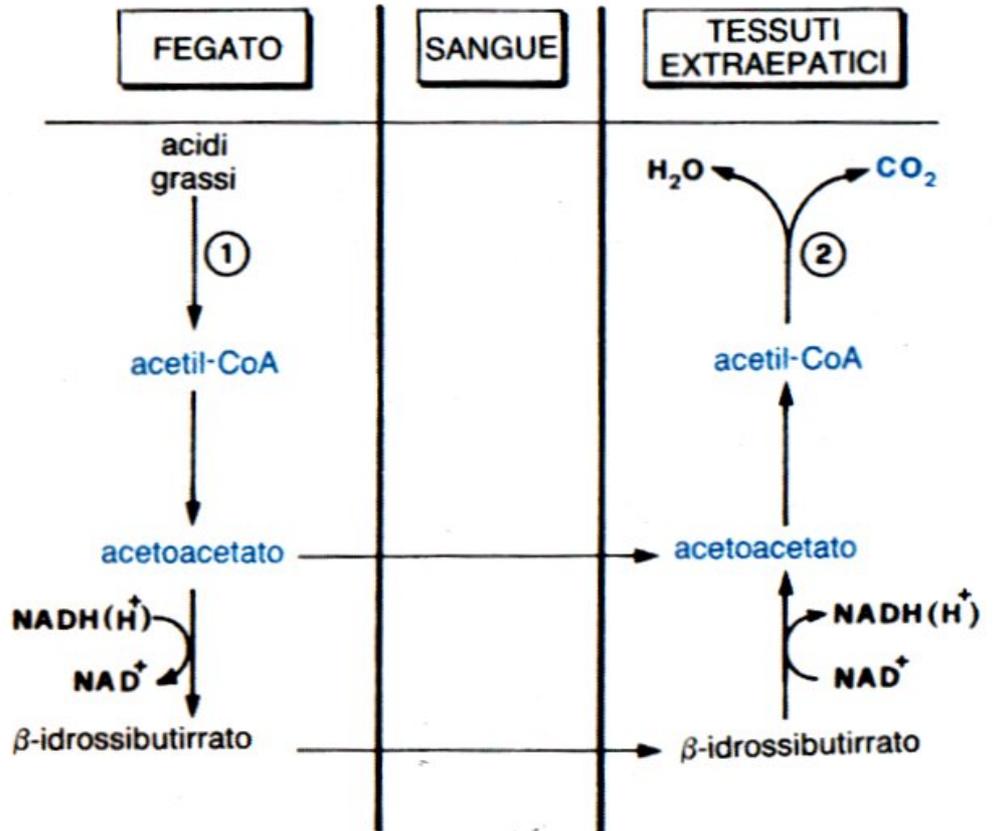
Ciò dipende dalla carenza di ossalacetato (metabolita necessario per l'immissione del acetil-CoA nel ciclo di Krebs)



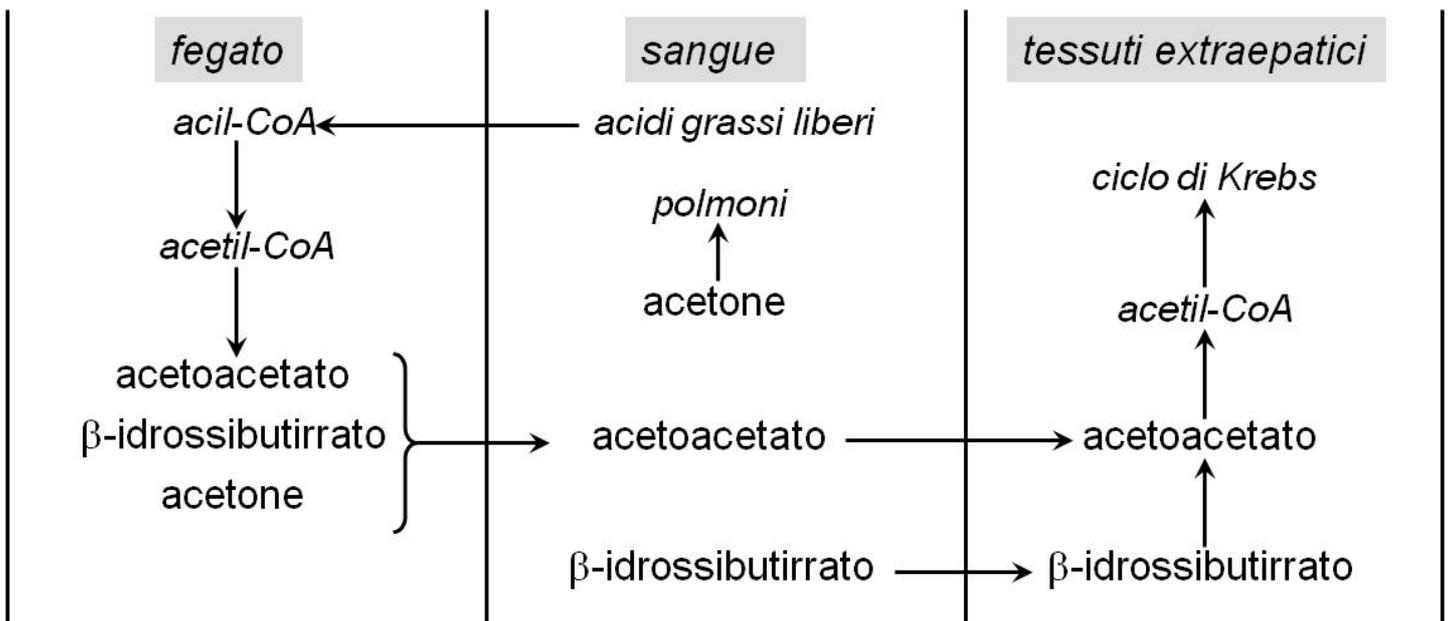
Acetil-CoA tende ad accumularsi nella cellula epatica con formazione di **corpi chetonici** (*acetoacetato, β -idrossibutirrato e acetone*). Il fegato non potendo metabolizzare ulteriormente questi composti, li riversa nel sangue e vengono eliminati con le urine



UTILIZZAZIONE DEI CORPI CHETONICI



SILIPRANDI & TETTAMANTI
BIOCHIMICA MEDICA



- Per i muscoli scheletrico e cardiaco, capaci di ossidare gli acidi grassi, l'acquisto dei corpi chetonici rilasciati dal fegato costituisce un vantaggio relativo. In condizioni di scarso apporto di glucosio o di deficit di insulina questi tessuti convertono l'acetocetato ed il β -idrossibutirrato ad acetilCoA per ricavare energia. La capacità di utilizzare questi composti per ricavare energia è proporzionale alla loro concentrazione nel sangue.

- Per le cellule nervose, invece, incapaci di ossidare gli acidi grassi, la disponibilità dei corpi chetonici, costituisce un importante surrogato del glucosio, l'abituale substrato del tessuto nervoso

- Il rene e i polmoni possono eliminare i corpi chetonici; l'eliminazione nelle urine è relativamente lenta, ma per l'acetone l'unica via di eliminazione è attraverso la respirazione

Biosintesi degli acidi grassi

A differenza dei vegetali, gli animali sono incapaci di trasformare gli acidi grassi in glucosio, in quanto l'acetil-CoA non può essere convertito in piruvato. Gli animali sono invece capaci di trasformare i glucidi in lipidi

Tutti i tessuti sintetizzano acidi grassi ma alcuni (fegato, t. adiposo, intestino, ghiandola mammaria funzionante) esplicano questa funzione in grado elevato

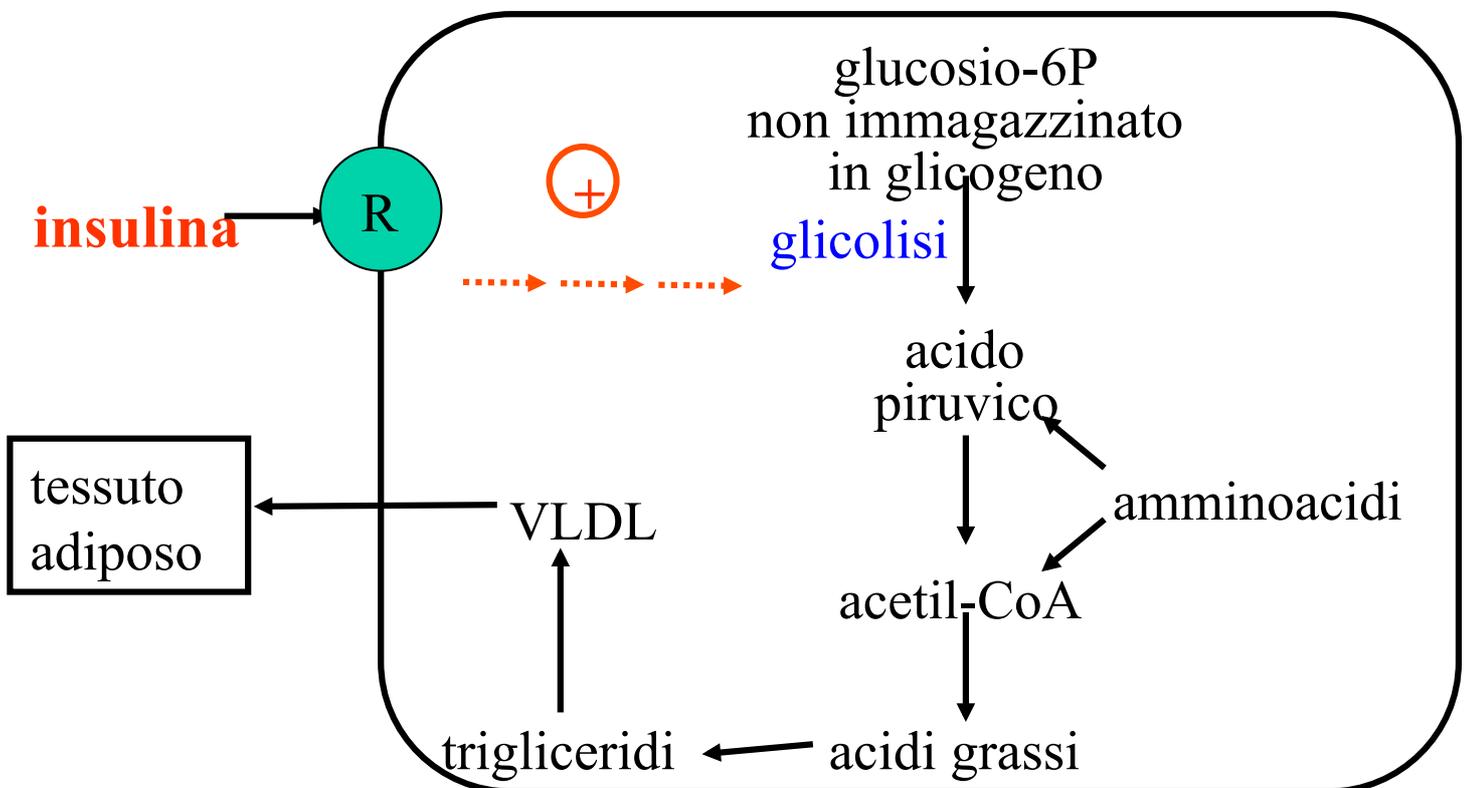
La sintesi degli acidi grassi procede dall'acetil-CoA. Quindi ogni sostanza (glucidi e amminoacidi) capace di dare acetil-coA è potenziale precursore degli acidi grassi.

L'acetil-CoA utilizzato per la biosintesi degli acidi grassi proviene principalmente dalla decarbossilazione mitocondriale dell'acido piruvico, una reazione irreversibile catalizzata dalla *piruvato deidrogenasi*.

La biosintesi degli acidi grassi avviene nel citosol mentre la maggior parte dell'acetil-CoA viene prodotto nei mitocondri.

In condizioni di buona alimentazione, a livello dell'epatocita l'insulina favorisce l'utilizzazione del glucosio e degli amminoacidi a scopi lipogenetici. I trigliceridi sintetizzati sono immagazzinati nelle VLDL e trasferiti al tessuto adiposo.

epatocita



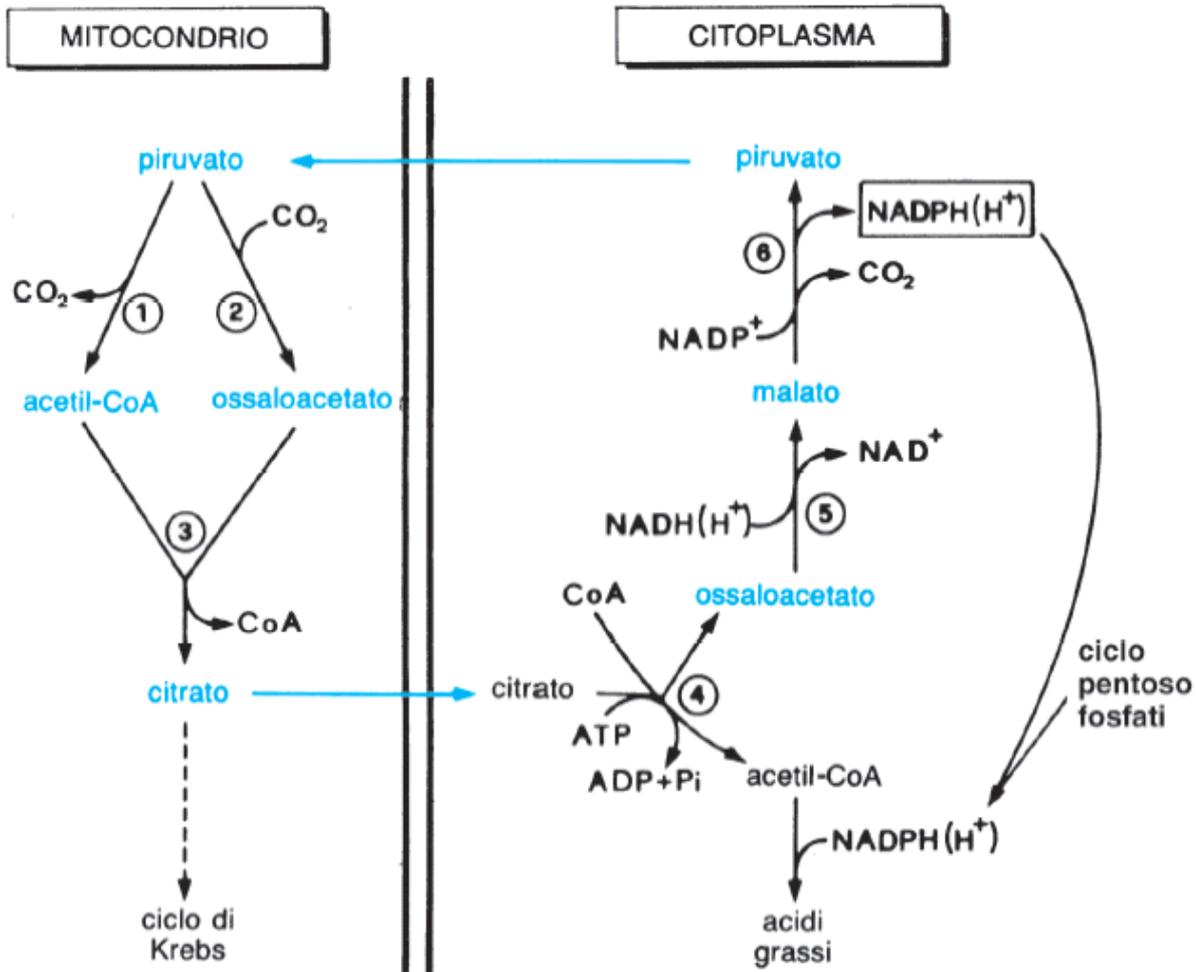


Fig. 12.25 Trasferimento dell'acetil-CoA dal mitocondrio al citoplasma e generazione di equivalenti riducenti.

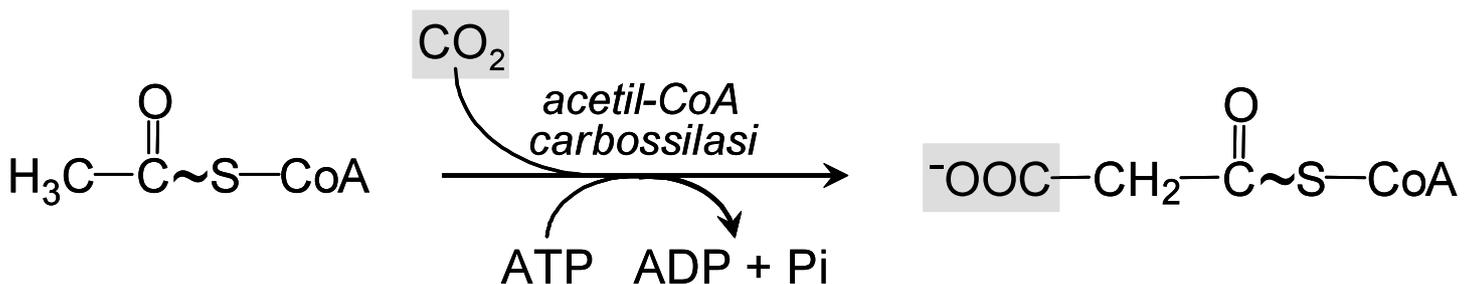
- (1) = Piruvato deidrogenasi; (2) = piruvato carbossilasi; (3) = citrato sintetasi; (4) = citrato liasi; (5) = malato deidrogenasi; (6) = enzima malico.

Biosintesi degli acidi grassi

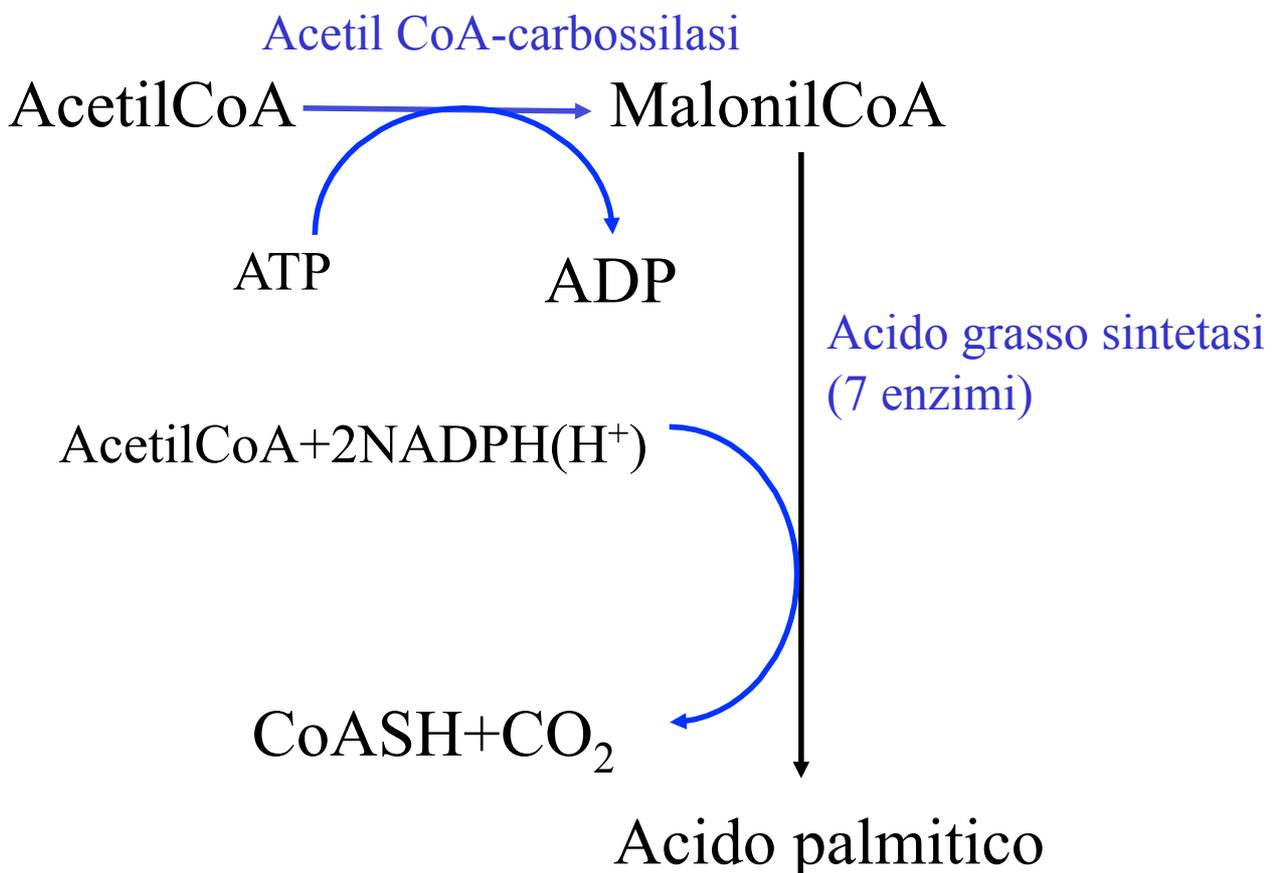
- La **biosintesi degli acidi grassi** (o **lipogenesi**) non è l'inverso della loro ossidazione ma utilizza un gruppo di enzimi completamente diverso, ed avviene nel citoplasma invece che nel mitocondrio
- La stechiometria della biosintesi dell'acido palmitico (C_{16}) è:

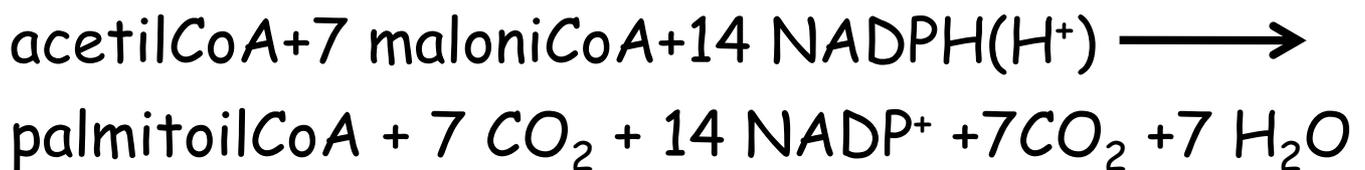
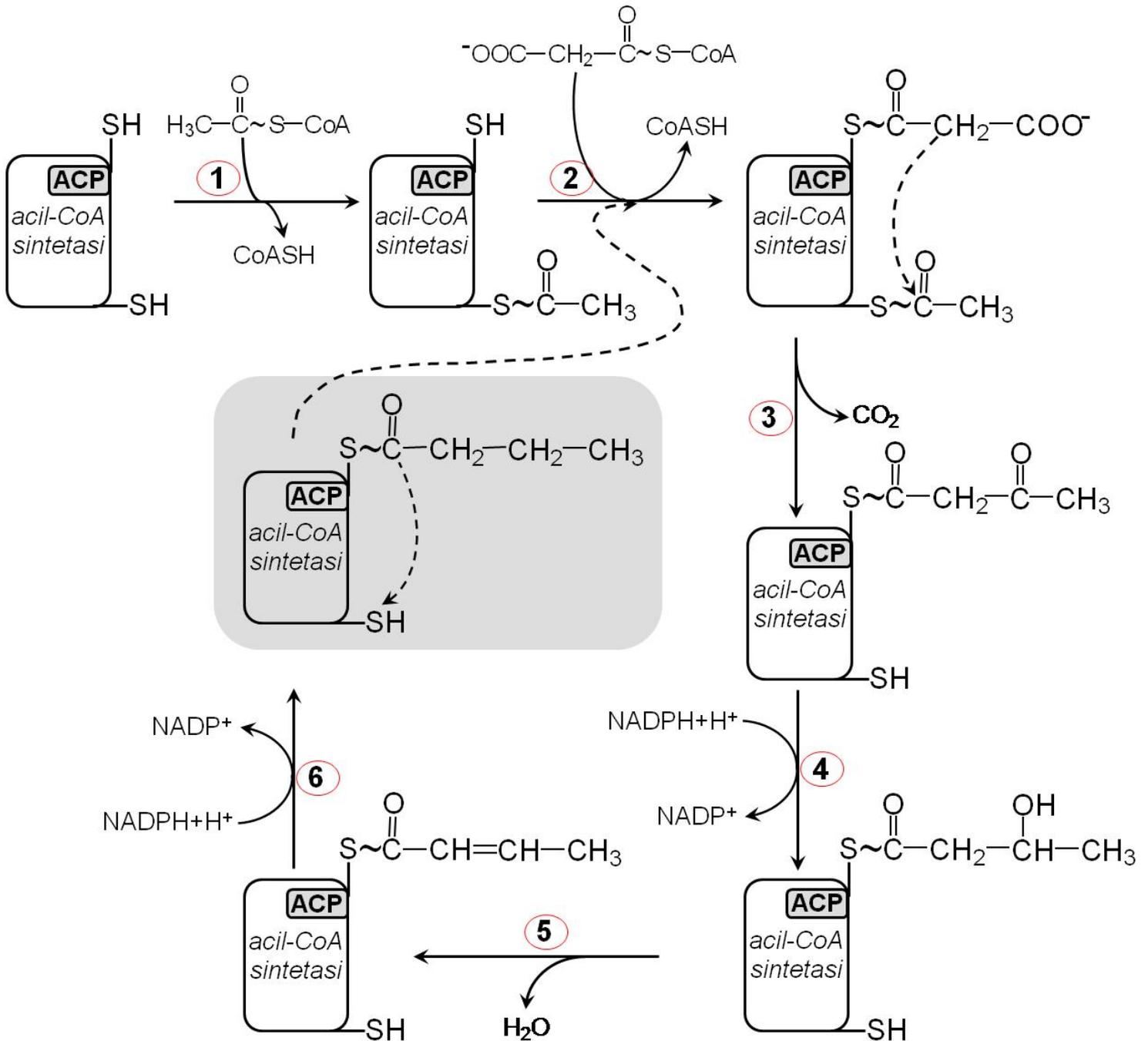


- Il primo passaggio della lipogenesi coinvolge la reazione di carbossilazione di acetil-CoA, catalizzata da acetil-CoA carbossilasi, in cui viene aggiunto un atomo di C sotto forma di CO_2 a formare malonil CoA (reazione biotina dipendente):



Successivamente, a malonil-CoA sono progressivamente aggiunte unità di acetil-CoA mediante una serie di reazioni complesse catalizzate da acido grasso sintetasi, un complesso multienzimatico con 7 attività enzimatiche diverse.





L'acido palmitico prodotto può essere successivamente modificato attraverso reazioni catalizzate da sistemi enzimatici che portano al suo allungamento e in alcuni casi, all'introduzione di doppi legami non oltre il C9. Per questo l'acido linoleico (18:2 w6) e l'acido linolenico (18:3 w3) non possono essere sintetizzati dal nostro organismo (*acidi grassi essenziali*)

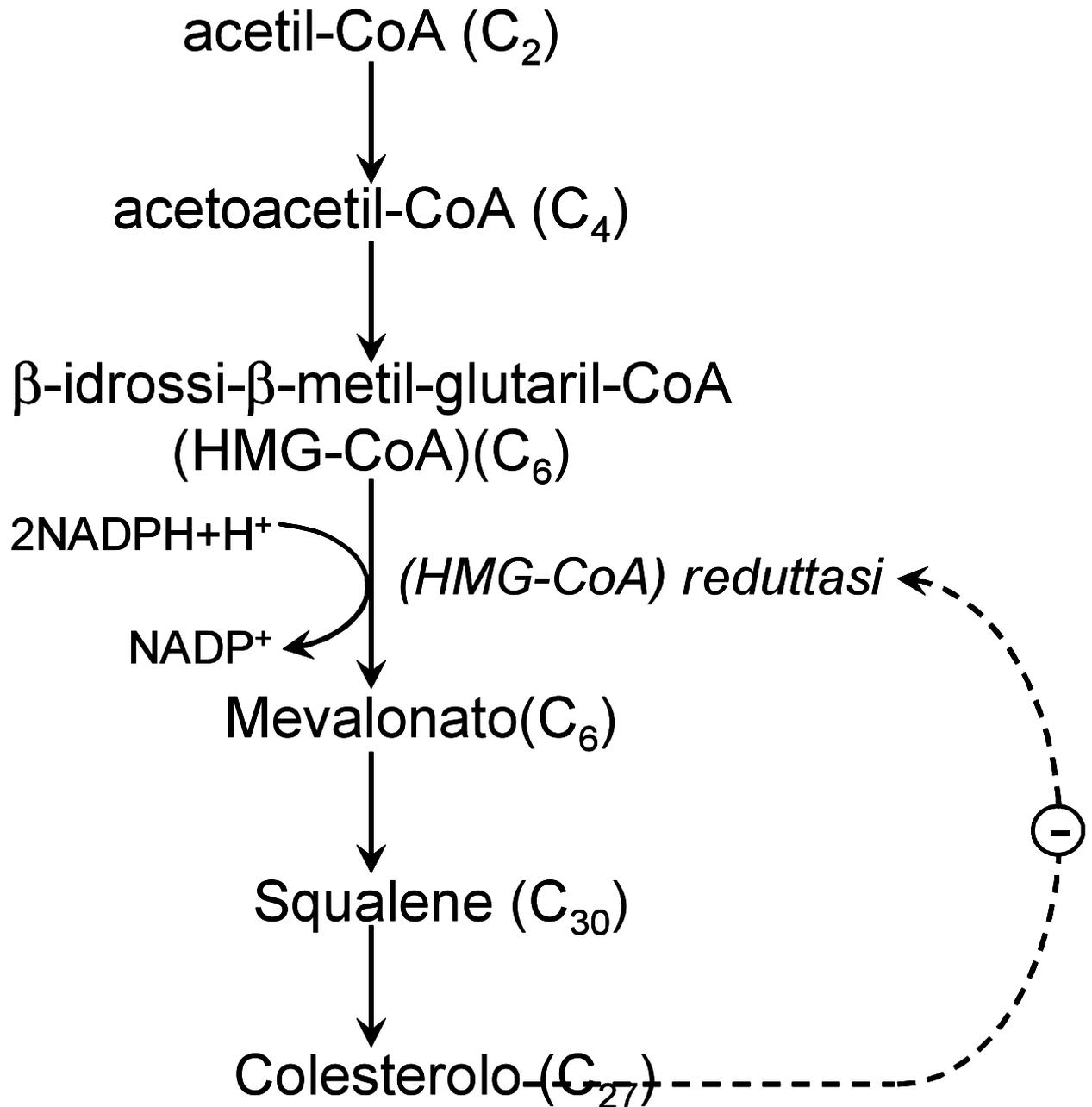
La **regolazione della biosintesi degli acidi grassi:**

- **Controllo positivo** da parte del **citrato** e dell'**acetilCoA**
- **Controllo negativo** da parte dell'acido palmitico, prodotto della via

COLESTEROLO

- L'organismo lo ottiene in parte dalla dieta ed in parte per sintesi endogena che avviene a partire da acetyl-CoA
- Il colesterolo serve come precursore per la produzione di acidi biliari, per la sintesi della vitamina D (nella pelle) e degli ormoni steroidei (nelle surrenali)
- La sintesi del colesterolo quindi è particolarmente attiva nelle cellule epatiche (per la formazione degli acidi biliari, *unica via di eliminazione del colesterolo dall'organismo*), intestinali, del surrene e ghiandole della riproduzione
- La sintesi del colesterolo, che ha sede citoplasmatica, avviene in piu' fasi:

Biosintesi del COLESTEROLO



Regolazione della biosintesi del colesterolo

La biosintesi del colesterolo avviene in più fasi. L'enzima più importante della sintesi del colesterolo è quello che converte l'idrossi-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) in mevalonato (HMG-CoA reduttasi). L'attività di questo enzima controlla la sintesi del colesterolo nell'organismo. Essa è inibita dalla concentrazione di colesterolo mediante un meccanismo a feed-back.

II livello di regolazione: enzima può esistere in una **forma fosforilata** (inattiva) oppure **defosforilata** (attiva);
insulina: forma defosforilata
glucagone: forma fosforilata