

## 4) METABOLISMO DEI LIPIDI

### 4.1. Generalità

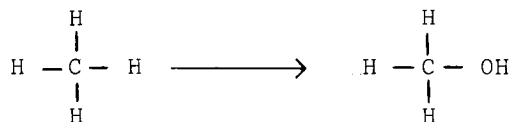
Prima di iniziare il discorso che ci permetterà di avere una più approfondita conoscenza del III gruppo di composti organici della materia vivente, è d'uopo precisare alcuni concetti che ci saranno utili per la miglior comprensione sia della costituzione della molecola lipidica, sia del suo metabolismo. Intendiamo riferirci alla conoscenza più specifica dei termini: alcool, acido e estere, che in seguito ricorreranno frequentemente.

Si è già osservato (Biochimica 1.2.2) che sotto il nome di lipidi si comprendono sostanze chimicamente diverse, con la presenza costante in esse, però, di acidi grassi (composti organici con C, H, O); inoltre, alcuni fra i lipidi, detti appunto *lipidi complessi*, possono contenere anche altri elementi oltre ai tre fondamentali.

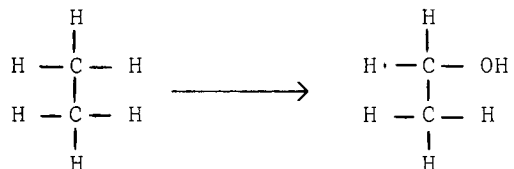
La maggior parte dei lipidi, comunque, sono esteri del glicerolo (o di altri alcoli) e acidi grassi, e costituiscono i cosiddetti *lipidi semplici*.

Con il nome di *esteri* si indicano quei composti che derivano dalla reazione di un acido con un alcool: tale reazione prende appunto il nome di *esterificazione*. Gli alcoli sono composti organici che derivano dagli idrocarburi per sostituzione di uno o più atomi di H con un *ossidrile* (OH): ogni atomo di C può pe-

rò portare un solo ossidrile. Così, per esempio, dal metano  $\text{CH}_4$  si avrà l'alcool metilico  $\text{CH}_3\text{OH}$ :



e dall'etano  $\text{C}_2\text{H}_6$  l'alcool etilico  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$



Gli acidi che si usano nell'esterificazione possono essere sia inorganici che organici: a noi qui interessano però solo gli acidi organici, composti cioè esclusivamente da C, H, O e che presentano come gruppo caratteristico il *carbossile*  $\text{COOH}$ .

Gli acidi organici si distinguono in acidi della serie grassa e acidi della serie aromatica a seconda che gli atomi di C della loro molecola siano disposti in catena aperta, più o meno ramificata, o in catena chiusa. Per la costituzione della molecola lipidica sono impiegati, come del resto dice il nome, gli acidi della serie grassa, e fra questi, tranne rare eccezioni, quelli monobasici (cioè con un solo  $\text{COOH}$ ) a catena rettilinea e, per lo più, con numero pari di atomi di carbonio. Ancora, questi acidi possono essere saturi od insaturi, a seconda che gli atomi di C siano tutti legati fra loro da un legame semplice, oppure che nella molecola siano presenti uno o più doppi legami. Fra gli acidi grassi saturi ricordiamo l'acido butirrico (a 4 atomi di C), l'acido palmitico (a 16 C), l'acido stearico (a 18 C), l'acido arachico (a 20 C). I termini da 4 C e 8 C sono liquidi oleosi di odore sgradevole; gli altri, con un numero superiore di atomi di carbonio, sono solidi e generalmente inodori. Gli acidi grassi insaturi, hanno una spiccata reattività dovuta alla presenza del doppio legame: così essi possono assumere idrogeno e trasformarsi nei corrispondenti acidi grassi saturi, op-

pure ossigeno per formare derivati ossigenati che tendono a decom-  
porsi, con rottura della catena, in composti di odore nauseabondo.  
Questo secondo processo avviene spontaneamente all'aria e costi-  
tuisce il cosiddetto *irrancidimento* dei grassi.

#### 4.2. *Classificazione dei lipidi*

I lipidi costituiscono una classe quanto mai eterogenea di so-  
stanze che non solo costituiscono riserve nutritive per l'organi-  
simo, ma partecipano anche alla costituzione strutturale della cel-  
lula. Per una loro classificazione si tiene conto dei costituenti  
della loro molecola e soprattutto del tipo di alcool impiegato.

##### LIPIDI SEMPLICI

- 1) *Gliceridi* (o grassi neutri) = esteri di glicerolo e acidi grassi.
- 2) *Cere* = esteri di alcoli monovalenti (con un solo OH) ad alto nu-  
mero di atomi di C e acidi grassi superiori.
- 3) *Steridi* = esteri di alcoli ciclici superiori (*steroli*) con acidi  
grassi.

##### LIPIDI COMPLESSI

###### A) FOSFOLIPIDI:

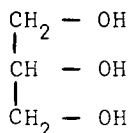
- 1) *Glicerofosfolipidi*: contengono glicerolo, acido fosforico e ba-  
si azotate.
- 2) *Sfingofosfolipidi*: contengono sfingosina (aminoalcool insaturo),  
colina (base azotata) e acido fosforico.

###### B) GLICOLIPIDI:

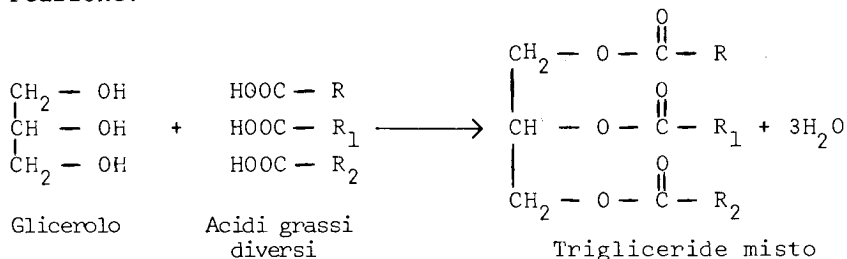
- 1) *Cerebrosidi*: contengono sfingosina e galattoso.
- 2) *Solfatidi*: sono cerebrosidi che contengono anche acido fosfo-  
rico.
- 3) *Gangliosidi*: contengono sfingosina, esosi ed acido neuramini-  
co.

Il cosiddetto "grasso", nella sua accezione più comune, è co-  
stituito da una miscela di *gliceridi*, o *grassi neutri*; i *gliceridi* sono  
esteri derivati dalla reazione fra una molecola di un alcool tri-  
valente (cioè con tre ossidrili OH), il *glicerolo*, e una, due o tre  
molecole di acidi grassi: in genere si tratta però di trigliceridi-

di, cioè di esteri di glicerolo e tre molecole di acidi grassi. Il glicerolo, la cui formula è



è in grado di legarsi alle molecole di acido grasso secondo la reazione:



Le tre molecole di acidi grassi che entrano a far parte della molecola di un trigliceride possono essere, come si vede del resto dalla reazione sopra indicata in cui R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> indicano i radicali diversi di ogni acido, di tipo diverso e costituire così un trigliceride misto. Nel caso invece in cui siano tutte dello stesso tipo si parlerà di trigliceride semplice: se, ad esempio, nella reazione intervengono tre molecole di acido butirrico si avrà la tributirina, se tre molecole di acido palmitico la tripalmitina e così via. In genere gli acidi grassi che prevalgono nella composizione dei trigliceridi sono l'acido palmitico (satturo) e l'acido oleico (insatturo): essi sono quasi sempre presenti in qualunque deposito di grasso naturale, dove formano rispettivamente i principali componenti delle frazioni sature e insature.

Le cere costituiscono generalmente dei rivestimenti protettivi e solo raramente entrano a far parte di depositi lipidici: sia gli alcoli che gli acidi che partecipano alla costituzione della loro molecola hanno un'alto numero di atomi di carbonio.

Gli *steridi*, come si è detto, sono esteri di steroli con acidi grassi; nell'organismo umano si trovano specialmente nel plasma del sangue, mentre nei globuli rossi e nei tessuti sono

presenti soprattutto steroli liberi. Gli *steroli* costituiscono un gruppo importantissimo di sostanze, largamente diffuse in natura, sia negli organismi animali che vegetali, che rientrano nel grande gruppo degli *steroidi*, denominazione generica con cui si indica una categoria di sostanze ad alto livello biologico, con funzioni importantissime e diverse, e caratterizzate da una comune struttura chimica fondamentale. Oltre agli steroli, degli steroidi fanno parte gli acidi biliari, e gli ormoni sessuali e corticosurrenali ci.

Fra gli steroli animali ricordiamo il colesterolo che si trova in tutti i tessuti animali; in particolare, è contenuto in percentuale elevata nella sostanza bianca del cervello e nel sangue, in cui è presente in quantità di 180-230 mg/100 ml. Il colesterolo presente nell'organismo umano è in parte di origine esogena, cioè introdotto con gli alimenti, e in parte di origine endogena in quanto l'uomo e gli organismi superiori hanno la capacità di sintetizzarlo.

Il colesterolo ha importanti funzioni in quanto, essendo un alcool, può legarsi agli acidi grassi e fungere così da trasportatore di questi composti; costituisce il precursore degli acidi biliari e partecipa alla sintesi degli ormoni steroidei; inoltre nel sangue esercita un'importante azione disintossicante.

I *fosfolipidi* e i *glicolipidi* sono stati ritrovati in tutta la materia vivente e la loro ubiquitarietà ne fa degli importanti costituenti protoplasmatici e delle membrane cellulari.

#### 4.3. *Significato biologico dei lipidi*

Si è già parlato della suddivisione dei lipidi in cellulari e di deposito. I *lipidi di deposito* sono soprattutto localizzati in alcuni ben specifici tessuti e provengono sia da quelli ingeriti con la dieta, sia dalla sintesi operata dall'organismo a partire da glicidi e protidi. I grassi di deposito rappresentano la più ampia riserva calorica dell'organismo sia per la maggiore quantità con cui possono essere accumulati, sia per il maggiore potere calorico rispetto a glicidi e proteine.

Questi grassi di deposito o di accumulo costituiscono quello

che da Terroine venne definito l' *élément variable*; infatti la loro quantità dipende da condizioni fisiologiche quali la dieta, l'età, il sesso, la specie e l'equilibrio ormonale. In particolare, i lipidi di deposito vanno a costituire il tessuto adiposo presente nel tessuto sottocutaneo, nella cavità peritoneale, intorno al rene e all'ovaio.

Un tempo si pensava che questo tessuto adiposo costituisse un accumulo di materiale inerte, con attività metabolica scarsa o nulla; ora invece si pensa che esso costituisca un importante anello nei processi metabolici animali.

Il tessuto adiposo contiene infatti una grande quantità di trigliceridi che costituiscono la maggior fonte di acidi grassi liberi del sangue.

Per *lipidi cellulari* si intendono invece quelli presenti in tutte le cellule in cui rivestono funzioni speciali, quali quelle relative alla struttura, al metabolismo e alla permeabilità cellulare. Questi lipidi sono componenti funzionali delle cellule e rappresentano una frazione relativamente stabile: le loro quantità vengono influenzate molto poco dalle variazioni della dieta e delle altre condizioni fisiologiche. A questa frazione Terroine destinò quindi il nome di *élément constant*. I lipidi cellulari non si trovano allo stato libero, ma combinati con altre sostanze, come i protidi, e forniscono alle cellule alcune delle loro caratteristiche più specifiche e distintive.

#### 4.4. *La digestione dei lipidi*

Nella dieta mista giornaliera dell'uomo adulto, che abbisogna di 3200 calorie, i lipidi dovrebbero essere contenuti nella quantità di 80 g (di cui 35 di origine vegetale e 45 di origine animale) contro i 75 g di protidi e i 490 g di glicidi.

E' da notare tuttavia che i lipidi hanno un valore calorico più alto rispetto agli altri componenti della dieta: infatti da 1 g di lipidi si liberano 9,3 cal. contro le 4,3 cal di 1 g di protidi e le 4,2 cal. di 1 g di glicidi.

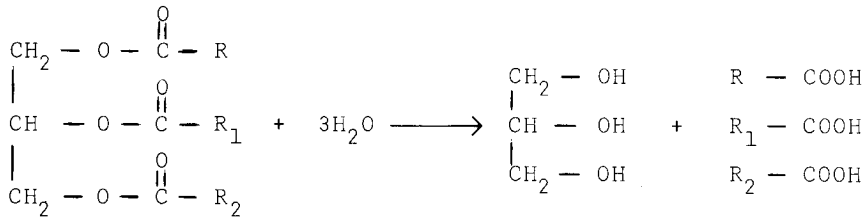
Inoltre, la presenza di lipidi nella dieta è indispensabile poichè, oltre a fornirle gusto e sapore, la possono arricchire del

le vitamine liposolubili A,D,E,K che non verrebbero altrimenti veicolate nell'organismo.

Gli alimenti più ricchi di lipidi, oltre a quelli che passano nell'uso comune sotto il nome di grassi (olii e burro), sono i formaggi, il latte, alcuni pesci, le carni grasse.

I processi di digestione dei grassi sono legati all'attività di enzimi specifici, le *lipasi*, e della bile.

Le *lipasi* sono enzimi idrolitici che rompono il legame fra glicerolo e acidi grassi della molecola del trigliceride: così, secondo lo schema:



si ripristinano i composti da cui si era partiti per la reazione di esterificazione (v. precedentemente).

Anche se è ormai accertata la presenza di una lipasi gastrica, che agirebbe però solo sui gliceridi contenenti acidi grassi a catena corta, il principale enzima implicato nella digestione dei grassi è la *lipasi pancreatica*, prodotta dal pancreas.

La *bile*, prodotto di secrezione del fegato, viene versata nel duodeno ed ha l'aspetto di un liquido viscoso e di colore bruno verdastro; i suoi costituenti fondamentali sono: i sali biliari, i pigmenti biliari, il colesterolo e la lecitina. Mentre i pigmenti biliari le conferiscono il caratteristico colore, i sali biliari ne rappresentano la porzione fisiologicamente più importante in quanto facilitano l'emulsione dei lipidi, cioè la scissione in minutissime goccioline di circa 10  $\mu$ , indispensabile sia per la loro demolizione enzimatica ad opera delle lipasi, che per il loro assorbimento.

Nel cavo orale i grassi non subiscono alcuna digestione: una certa separazione meccanica dei grassi dagli altri materiali alimentari avviene nello stomaco ed è di necessario presupposto per la loro successiva digestione. I grassi introdotti con il cibo, li

berati per effetto degli enzimi proteolitici dalle proteine e per effetto dell'amilasi dall'amido, formano così una emulsione grossolana che viene introdotta poco a poco nel duodeno, dove si può mescolare con la bile e il succo pancreatico. E' interessante osservare che il cibo rimane nello stomaco per un periodo di tempo variabile prima di essere inviato nel tenue, tempo che dipende dalla quantità di grassi presente: da qui la digestione rallentata in seguito a un pasto ricco di grassi.

Possono infatti passare anche 3-4 ore prima che tutta l'emulsione (il *chimo*) venga immessa nell'intestino tenue. Nell'intestino i grassi neutri (o trigliceridi) vengono quindi finemente emulsionati per l'azione di sali biliari: questo emulsioneamento è facilitato dalla presenza dei monogliceridi che si formano progressivamente dalla scissione dei grassi stessi. La vera e propria digestione dei grassi si compie allora ad opera della lipasi pancreatica, ed anche della lipasi enterica: si viene così a formare nell'intestino una miscela costituita al 40-50% di acidi grassi liberi e glicerolo e per il resto di mono - di e trigliceridi, cioè di composti non completamente idrolizzati.

La digestione dei lipidi è praticamente completata prima che il contenuto intestinale raggiunga il colon; anche l'assorbimento dei lipidi attraverso la parete intestinale è ormai avvenuto al completo, per cui quei lipidi che passano nell'intestino crasso diventano parte del contenuto fecale.

Pertanto, il processo fondamentale cui vanno incontro i lipidi nell'intestino è la loro idrolisi che permette, come si è visto, la liberazione di glicerolo e acidi grassi, oltre ai prodotti di idrolisi parziale. L'assorbimento dei prodotti d'idrolisi avviene attraverso le cellule che rivestono i villi intestinali ed ha inizio nel duodeno per completarsi nella parte prossimale del digiuno.

I *villi intestinali* (Fig. 1) sono sporgenze digitiformi (a di-  
to di guanto) che occupano quasi interamente la parete dell'intestino tenue (suddiviso anatomicamente, come si sa, in duodeno, digiuno e ileo). Tutto il villo è ricoperto da una serie di cellule cilindriche affiancate e disposte in un unico strato (epitelio cilindrico monostratificato), sotto le quali si trova una fitta re-



te di capillari sanguigni e un capillare linfatico.

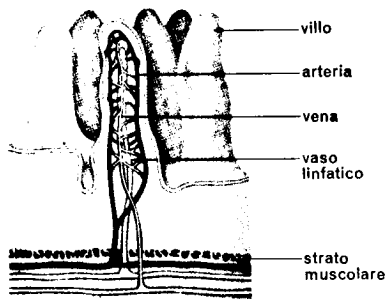


Figura 1

Le cellule del villo rappresentano perciò l'unico ostacolo fra i prodotti della digestione e le vie linfatica e sanguigna, le vie cioè destinate alla diffusione di tali prodotti in ogni parte dell'organismo. A tali cellule compete perciò la funzione di trasferire i principi alimentari dal lume intestinale ai liquidi circolanti (sangue e linfa): i capillari del villo infatti confluiscono nelle vene mesenteriche, queste nella vena porta che, attraverso il fegato, confluisce nel circolo generale; il capillare linfatico del villo va a sboccare a sua volta nel plesso linfatico della parete intestinale da cui originano i grossi vasi linfatici, riuniti poi nel dotto toracico che sbocca nella vena succlavia di sinistra.

Di tutti i prodotti della digestione lipidica quello di più facile e pronto assorbimento è il glicerolo che, essendo idrosolubile, passa attraverso le pareti cellulari dei villi per semplice diffusione ed entra subito nel sangue portale. Anche gli acidi grassi a catena breve seguono questo rapido percorso. I prodotti d'idrolisi parziale e gli acidi grassi a catena lunga possono essere assorbiti solo quando, legatisi ai sali biliari, abbiano originato particelle di piccolissime dimensioni (micelle).

Una volta entrate nelle cellule queste micelle si scindono nuovamente nei loro componenti e i sali biliari che si liberano,

rientrati nel lume intestinale, vengono successivamente assorbiti nella porzione distale dell'intestino tenue, inviati al fegato per via ematica e rientrano poi in circolo attraverso la bile con cui vengono immessi nell'intestino.

Nelle cellule del villo si vengono così a trovare tutti i derivati della digestione lipidica: glicerolo, acidi grassi a catena breve e lunga, mono e di gliceridi.

Alcuni, come si è visto sopra, possono rapidamente passare nella vena porta; gli altri acidi grassi a catena lunga e i prodotti d'idrolisi parziale subiscono invece in questa sede il processo opposto di *riesterificazione*, per cui si assiste alla formazione di nuovi trigliceridi. Questi nuovi composti si uniscono a fosfolipidi, ad altri composti di natura lipidica (colesterolo ed esteri del colesterolo), a proteine e formano i *chilomicroni*, particelle di 0,5 - 1  $\mu$ , che vengono espulsi dalle cellule (pinocitosi inversa; per la diretta v. Biologia 2.1.2 A) negli spazi intercellulari e incorporati nel capillare linfatico centrale del villo. I chilomicroni prendono perciò la via linfatica e, raggiunto il dotto toracico, vengono rapidamente e definitivamente idrolizzati.

Ricordiamo infine che attraverso la parete intestinale vengono assorbite insieme ai grassi anche le vitamine liposolubili A, D, E, K, per cui, quando sia alterata l'assunzione dei grassi, risulta immediatamente compromessa anche l'utilizzazione di queste vitamine.

Possiamo quindi concludere che prendono la *via ematica* (trama capillare dei villi, vene mesenteriche e circolazione portale) il glicerolo e gli acidi grassi a catena breve, mentre seguono la *via linfatica* (capillare linfatico, linfatici intestinali, dotto toracico, vena succlavia sinistra e torrente circolatorio) la maggior parte dei grassi assorbiti (soprattutto quelli con acidi grassi a lunga catena).

Il sistema linfatico rappresenta perciò la via principale di trasporto dei grassi a tutti i tessuti; anche il colesterolo viene assorbito per via linfatica.

#### 4.5. Assorbimento di lipidi diversi dai trigliceridi

*Colesterolo* - La massima parte di questo composto presente nel lume intestinale in forma esterificata, è soggetta all'azione della *co-lesterolesterasi pancreatica* che ne provoca l'idrolisi in colesterolo libero e acidi grassi. Nelle cellule dei villi intestinali il colesterolo assorbito viene esterificato e così entra nella composizione dei chilomicroni, insieme ai trigliceridi e ai fosfolipidi, e passa nella linfa intestinale. Si è pensato che la quantità e la qualità del grasso alimentare possano influenzare l'assorbimento del colesterolo stimolando il flusso della bile e della co-lesterolesterasi. Indubbiamente molti fattori influenzano l'assorbimento del colesterolo: il tipo di grasso alimentare, l'età, la storia dietetica precedente dell'individuo, i fattori genetici.

*Cere* - Questi composti di acidi grassi ed alcoli superiori (invece che glicerolo) vengono assorbiti meno rapidamente dei gliceridi, in quanto per rompere il legame estereo fra i due componenti la loro molecola si richiede molto tempo.

*Fosfolipidi* - Fra questi composti la più diffusa è la *lecitina*.

Si pensava un tempo che per la sua utilizzazione ne fosse indispensabile la completa idrolisi nei componenti (glicerolo, ac. fosforico, colina e ac. grassi); oggi invece si ammette che possa essere assorbita anche senza idrolisi. Sembra che la lecitina sia in grado di aumentare l'assorbimento dei grassi stabilizzando le particelle di grasso pronte per il trasporto attraverso la mucosa intestinale.

#### 4.6. Velocità di assorbimento e coefficiente di digeribilità dei grassi

Uno dei parametri più indicativi circa il valore nutritivo dei grassi è la loro *velocità di assorbimento*. Si è molto discusso se siano da preferire per una dieta ottimale i grassi a lento o a rapido assorbimento: infatti la quantità massima di grasso che può essere assunta senza determinare disturbi di tipo digestivo (diarrea) è in stretta relazione con la velocità con cui può essere utilizzata.

Oggi si ritiene che i grassi con una bassa velocità di assor

bimento possano essere meglio utilizzati quando siano somministrati in piccole dosi: infatti, in caso di dosi massicce, il grasso a lento assorbimento non può essere rimosso dall'intestino abbastanza rapidamente da evitarne una considerevole perdita con le feci.

Al contrario il grasso che è più rapidamente assorbito è anche più rapidamente disponibile per tutti i tessuti e quindi di più pronta utilizzazione: inoltre è meno probabile che causi disturbi digestivi.

D'altro canto a favore dei grassi a più lenta utilizzazione, si è riscontrato che questi, rimanendo un periodo di tempo più lungo nell'intestino, prolungano il periodo di sazietà dopo il pasto e sovraccaricano il sistema di trasporto meno che nel caso di grassi a rapido assorbimento.

Si propende perciò in linea generale per una dieta composta da grassi che provochino cambiamenti meno repentini nei valori della lipemia (quantità di lipidi nel sangue).

Il *coefficiente di digeribilità* dei grassi è un altro importantissimo parametro dietetico di questi alimenti: esso indica la percentuale dei composti lipidici ingeriti che viene utilizzata dall'organismo ed è rappresentato dalla formula:

$$\frac{\text{grasso ingerito} - \text{grasso escreto}}{\text{grasso ingerito}}$$

In genere i grassi di uso comune, sia animali che vegetali (margarina, burro, olio di cereali, lardo, olio di semi) hanno un elevato indice di digeribilità e perciò vengono quasi completamente utilizzati.

Anche il tipo di alimentazione complessiva può alterare il grado di utilizzazione dei grassi: infatti i grassi vengono digeriti meno nelle diete ipoproteiche. Il grado di digeribilità è controllato anche dalla costituzione individuale: la velocità di assorbimento e la digeribilità sono infatti più basse nei neonati rispetto ai bambini più grandi ed agli adulti.

#### 4.7. *Composizione lipidica del sangue*

Mentre i vasi linfatici rappresentano la via principale di trasporto dall'intestino della maggior parte dei lipidi, il sangue costituisce la via attraverso la quale si attua la distribuzione di questi prodotti a tutti i tessuti. Nell'uomo, al mattino, prima della colazione, 100 ml di plasma (il plasma non è altro che sangue privo dei suoi elementi corpuscolati: eritrociti, leucociti e piastrine) contengono intorno a 500 mg di lipidi totali. I gliceridi ne rappresentano circa un quarto e più di un terzo i fosfolipidi; gli acidi grassi dei lipidi plasmatici sono all'incirca per un terzo acidi grassi saturi (soprattutto acido palmitico e acido stearico) e per due terzi acidi grassi insaturi. Nel plasma troviamo anche colesterolo libero in quantità di 40-70 mg per 100 ml e colesterolo combinato con acidi grassi.

I livelli ematici dei tre gruppi principali di lipidi, trigliceridi, fosfolipidi e colesterolo sono in relazione fra loro; variando il livello di una qualsiasi di queste sostanze si hanno in genere delle variazioni anche per i livelli delle altre due.

I livelli dei lipidi ematici dipendono dalla dieta: infatti in individui tenuti a digiuno si osserva che la composizione lipidica del sangue è costante ed è l'espressione del metabolismo lipidico dei tessuti.

Il più importante fattore responsabile dell'aumento dei lipidi plasmatici è perciò l'ingestione di grassi che origina una iperlipemia (aumento del livello lipidico ematico) che raggiunge il suo valore massimo nel giro di 4-6 ore; in seguito i valori tornano alle quote normali.

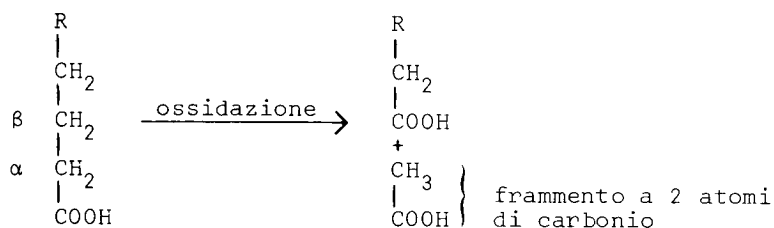
Altri importanti fattori per l'alterazione della quota lipidica del sangue sono il digiuno, l'età (nel neonato i valori lipidici ematici sono molto bassi, ma dall'età di 7 mesi si raggiungono i valori dell'adulto), e l'attività fisica (un attivo programma di esercizi fisici provoca una perdita di peso e un abbassamento dei livelli lipidici ematici). È importante fare attenzione, tra i vari lipidi, ai livelli del colesterolo: è stato osservato che i grassi animali, contenenti ac. grassi saturi a lunga catena, tendono ad aumentare la concentrazione di colesterolo nel sangue, mentre gli olii vegetali, contenenti acidi grassi al

tamente insaturi, in genere tendono a diminuire la concentrazione di colesterolo.

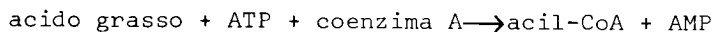
Inoltre, la concentrazione totale del colesterolo cresce con l'età in modo graduale: tra i 17 e 45 anni l'aumento annuale medio è di 2,3 mg per 100 ml; intorno ai 22 anni il valore medio del colesterolo totale è di 179 mg in 100 ml di plasma.

#### 4.8. La demolizione dei lipidi assorbiti

Le vie metaboliche di ossidazione del glicerolo e degli acidi grassi sono completamente indipendenti. Si ritiene ora che il glicerolo abbia un destino più semplice e che, attraverso la formazione di glicerofosfato, segua le tappe della glicolisi. La degradazione degli acidi grassi avviene invece tramite una serie di reazioni con le quali frammenti costituiti da 2 atomi di carbonio vengono rimossi successivamente dalla molecola dell'acido grasso, a partire dal gruppo carbossilico terminale e intervenendo sull'atomo di carbonio in posizione  $\beta$ , come dallo schema seguente:



Seguiamo ora più da vicino questi processi metabolici: il glicerolo, come si è detto, entra nelle sequenze glicolitiche, mentre più complessi sono i problemi relativi all'utilizzazione degli acidi grassi; questi infatti subiscono (*fase citoplasmatica*) una prima modificazione che li trasforma nei corrispondenti acil-coenzima A, cioè in composti ricchi di energia, derivati dall'unione fra il radicale dell'acido grasso e il coenzima A.



L'energia della molecola dell'ATP si è trasferita in quella dell'acil-CoA: questo composto però, non potendo come tale entrare

re nei mitocondri, sede degli enzimi che ne opereranno l'ossidazione, lega l'acile ad un composto trasportatore dal quale viene veicolato all'interno dei mitocondri. Qui avviene in seguito il processo inverso: il gruppo acilico viene trasferito sul CoA mitocondriale e l'acil-CoA si avvia alla sua vera e propria demolizione (*fase mitocondriale*).

Il passaggio successivo è una reazione di deidrogenazione che porta ad un derivato  $\alpha$ - $\beta$  insaturo; l'enzima che catalizza tale reazione contiene il FAD ed è specifico per catene di determinata lunghezza. Gli acil-CoA insaturi in posizione  $\alpha$ - $\beta$  vengono successivamente idratati a  $\beta$  idrossi-acil-CoA, da cui, con una reazione per cui è richiesto l'intervento del NAD si forma, il  $\beta$  chetoacil-CoA.

L'ultimo passo dell'ossidazione degli acidi grassi è costituito dalla scissione del  $\beta$  chetoacil-CoA in un acil-CoA con 2 atomi di carbonio in meno del precedente e in acetil-CoA. Il nuovo acil-CoA è ora pronto per subire un ulteriore processo di ossidazione.

Facendo un esempio più particolareggiato, consideriamo ora lo acido palmitico che è molto diffuso: osservando la Figura 2 si può notare il meccanismo delle diverse reazioni cui è sottoposta la sua molecola e i diversi siti cellulari in cui tali reazioni avvengono. Questo acido ha una molecola a *16 atomi di carbonio* e, sottoposto ad una serie successiva di ossidazioni sull'atomo di carbonio che si viene progressivamente a trovare in posizione  $\beta$ , darà origine ad 8 acetil-CoA, come dallo schema di Figura 3.

Così, in genere, gli acidi grassi a numero pari di atomi di carbonio ( $n$ ) subiranno  $(n/2-1)$  ossidazioni e daranno origine a  $n/2$  acetil CoA che verranno immessi nel ciclo di Krebs (v. *Biologia generale 2*). Gli acidi grassi a numero dispari di atomi di carbonio, anche se presenti in natura in scarse quantità, subiscono un'analogha sequenza di ossidazioni, ma come prodotto terminale danno un composto a 3 atomi di carbonio (propionil-CoA) che viene trasformato in succinil-CoA e come tale a sua volta metabolizzato nel ciclo di Krebs.

Le successive ossidazioni subite da una molecola di acidi grassi si spiegano l'elevata quantità di energia che la cellula trae da questi processi. Si ammette infatti che da ogni ossidazione che consente il distacco di un'unità bicarboniosa si formino, attraverso la fosforilazione ossidativa (v. *Biologia generale 2.2.2.A*) 5 lega

mi fosforici ricchi di energia (= 5 ATP), e precisamente 2 per la riossidazione del FAD, e 3 per la riossidazione del NAD.

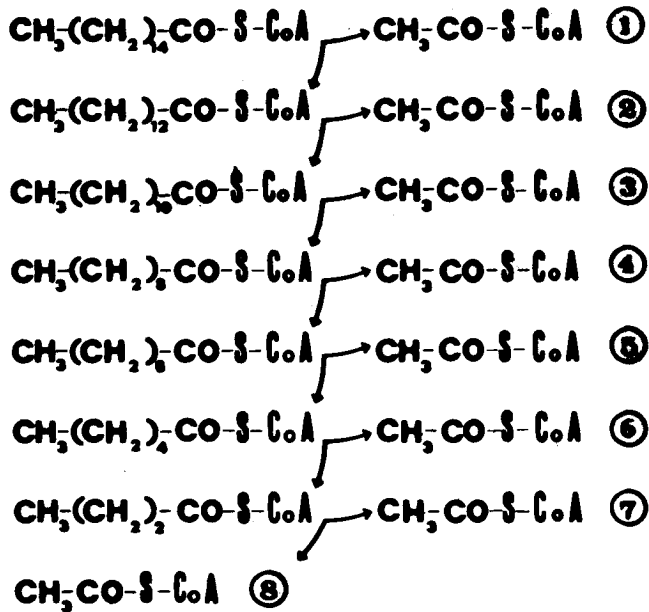
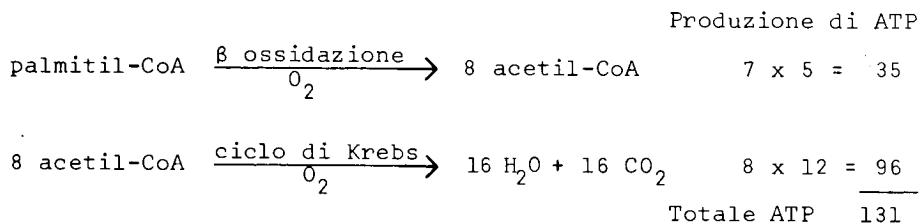


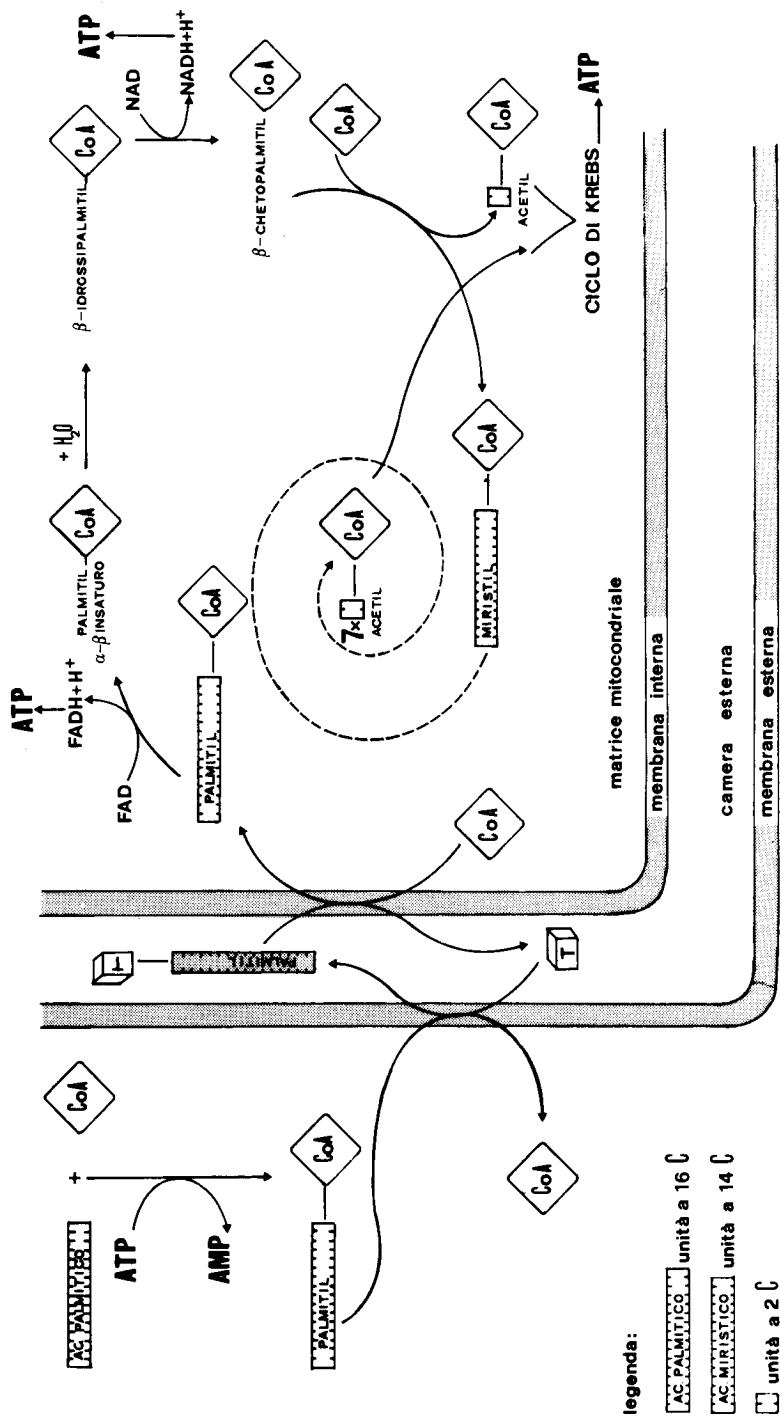
Figura 3

Ogni unità bicarboniosa poi, per la sua ossidazione completa nel ciclo degli acidi tricarbossilici, fornisce 12 legami ricchi di energia (= 12 ATP).

Tornando perciò all'acido palmitico, si è visto che esso fornisce 8 unità bicarboniose attraverso 7 reazioni di ossidazione, per cui la sua produzione di ATP, in seguito alla sua completa ossidazione a H<sub>2</sub>O e CO<sub>2</sub>, sarà:







legenda:

- AC PALMITICO unita a 16 C
- AC MIRISTICO unita a 14 C
- unita a 2 C
- trasportatore

49 la linea tratteggiata indica la ripetizione ciclica delle reazioni

Figura 2

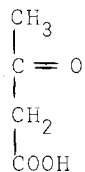
Per attivare l'acido palmitico, cioè per realizzare il legame con il coenzima A è stato consumato un ATP, per cui la produzione netta è  $131 - 1 = 130$  ATP, pari a un rendimento del 40% dell'energia libera disponibile nella molecola dell'acido palmitico.

Secondo alcuni AA gli acidi grassi a catena media possono anche subire un'ossidazione sull'atomo di carbonio in  $\omega$ , cioè su quello situato in posizione più lontana dal gruppo carbossilico.

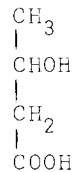
La degradazione delle catene di acidi grassi avviene in grandi quantità nel fegato, e, in misura inferiore, anche nel cuore e nel rene. Comunque la quantità di acidi grassi catabolizzata in sede extraepatica non supera il 40%.

È importante comunque far presente che quando debba essere metabolizzata una grande quantità di acidi grassi, quando sia compromesso il metabolismo glicidico (diabete), o comunque quando siano scarse od esaurite le riserve glicidiche (digiuno, intenso lavoro muscolare) compaiono nel sangue alcuni composti intermedi del metabolismo dei grassi noti con il nome di *corpi chetonici*. I 3 composti di questo gruppo sono correlati fra loro e sono:

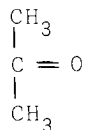
l'acido acetacetico



l'acido  $\beta$ -idrossibutirrico



e l'acetone



Quanto all'origine di questi composti si deve ricordare che l'acetil-CoA, che si forma in ognuna delle progressive ossidazioni della catena dell'acido grasso, viene, come si è detto, completamente degradato nel ciclo degli acidi tricarbossilici (ciclo di Krebs), cioè viene immesso nel ciclo biologico dei glicidi. È

perciò necessario, per far entrare l'acetil-CoA nel ciclo, che questo si leghi all'acido ossalacetico (v. Biologia generale 2) e, qualora l'acido ossalacetico, derivato dal metabolismo glicidico, non sia in quantità sufficiente, per le summenzionate ragioni, l'acetil-CoA del metabolismo lipidico non può venir smaltito, si accumula e due molecole di acetil-CoA si possono condensare formando acetacetil-CoA.

Dall'acetacetil-CoA originano quindi l'acido acetacetico, l'acetone e gli altri corpi chetonici, come si può vedere dallo schema (Fig. 4).

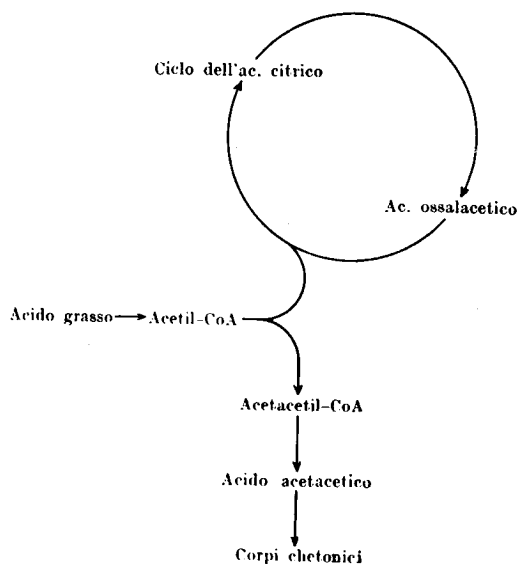


Figura 4

Questo schema conferma fra l'altro anche la nota affermazione che se, il fuoco dei glicidi non è sufficientemente alto (leggi: quantità prodotta di ac. ossalacetico), i lipidi non bruciano completamente: il fumo è costituito dai corpi chetonici.

I corpi chetonici presenti nel sangue vengono neutralizzati dalle basi ( $\text{NaHCO}_3$  = bicarbonato di sodio) in esso contenute, il che determina una conseguente diminuzione della riserva alcalina

che si ripercuote in una diminuzione della capacità di allontanare  $\text{CO}_2$  dai tessuti.

Di conseguenza si verifica un aumento di  $\text{CO}_2$  nel sangue, cui può seguire il coma e la morte.

La chetosi, cioè la presenza nel sangue di corpi chetonici e la conseguente chetonuria (corpi chetonici nelle urine) è quindi un reperto costante nel diabete, in cui la carenza di insulina impedisce una normale utilizzazione del glucosio: i lipidi di deposito vengono così mobilizzati, si ha un aumento notevole della lipemia, ma il ciclo di Krebs, non alimentato dai glicidi, non è capace di portare avanti la demolizione di tutti i corpi chetonici, che perciò si accumulano nel sangue e nei tessuti.

Anche il digiuno e una dieta troppo ricca di grassi e proteine e povera in carboidrati provocano la chetosi.

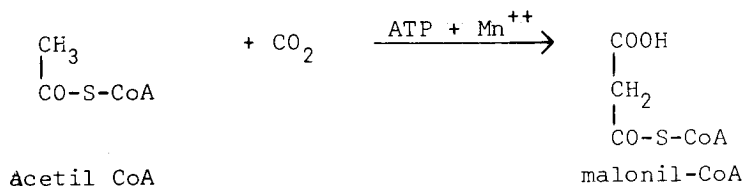
#### 4.9. Sintesi degli acidi grassi

Il fatto che parecchi grassi naturali siano composti di acidi grassi a numero pari di atomi di carbonio, dimostrerebbe che questi sono sintetizzati per condensazione di composti intermedi a numero pari di atomi di carbonio. Nel caso del burro, ad esempio, tutti i grassi ritrovati sono a numero pari di atomi di carbonio (dall'acido butirrico all'acido arachidonico), differendo ognuno per 2 atomi di carbonio; è ovvio quindi ritenere che questo composto a 2 atomi di carbonio costituisca il mattone per la sintesi. L'acetato, sotto la forma attiva di acetyl-CoA, è quindi il composto intermedio per la sintesi dei grassi e come tale viene utilizzato nel fegato, nella ghiandola mammaria, nel rene, nel diaframma, nella mucosa gastrointestinale, nei polmoni, nelle pareti arteriose. Si ritiene che due siano i sistemi, ben distinti, per la sintesi degli acidi grassi: uno non mitocondriale, nel citoplasma, che permette la trasformazione da acetyl-CoA ad acidi grassi a lunga catena (ad esempio ac. palmitico) e uno mitocondriale che, utilizzando gli enzimi della  $\beta$  ossidazione permette lo allungamento della catena già formata.

##### A) Sistema non mitocondriale.

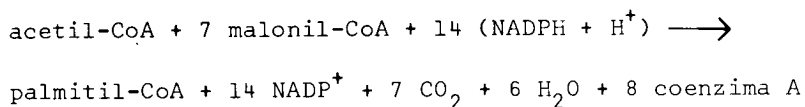
A partire dall'acetyl-CoA, in seguito a una reazione di car-

bossilazione (aggiunta di  $\text{CO}_2$ ), in presenza di ATP e  $\text{Mn}^{++}$ , si forma malonil-CoA



Le reazioni successive sono reazioni di condensazioni fra una molecola di acetil-CoA e un numero di molecole di malonil-CoA variabile a seconda dell'ac. grasso che si origina.

Nel caso dell'acido palmitico, ad esempio, occorrono sette molecole di malonil-CoA, come si vede dalla reazione:



#### B) Sistema mitocondriale

Gli enzimi del sistema mitocondriale, a differenza del sistema polienzimatico non mitocondriale, denominato *acido grasso sintetasi*, non sono in grado di sintetizzare acido grasso ex novo, ma solo di allungare le catene già formatisi per aggiunte successive di molecole di acetil-CoA.

#### 4.10. Sintesi di colesterolo

Il colesterolo non è un componente essenziale della dieta in quanto gli organismi superiori possono sintetizzarlo con relativa facilità. Infatti il composto precursore del colesterolo è l'acido acetico nella sua forma attiva di acetil-CoA, per cui tutte le sostanze che nel loro catabolismo conducono all'acido acetico sono considerati precursori di colesterolo. Così gli acidi grassi, ma anche i carboidrati e un certo numero di amino-acidi. Quindi praticamente ogni cibo è sorgente di acido acetico e quindi di colesterolo.

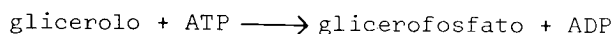
Le fasi della sintesi sono piuttosto complicate e richiedono nella parte finale anche un processo di ciclizzazione. Parecchi tessuti sono in grado di operare tale sintesi: in genere si ritiene che il fegato ne sia la sede principale; altri luoghi sarebbero il rene, la cortex surrenale e i tessuti della parete vasale.

#### 4.11. *Liponeogenesi*

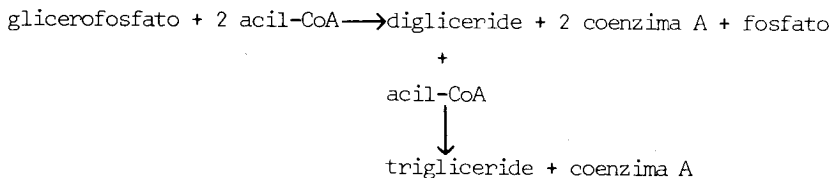
Si sa da molto tempo che i grassi possono venire sintetizzati nell'organismo animale a partire da precursori non grassi: le ricerche eseguite hanno indicato che i grassi vengono prodotti anche in individui nutriti con diete prive di lipidi, ma con un alto contenuto in carboidrati. E' noto poi il caso di maiali ed animali da cortile che vengono ingrassati con diete poverissime di lipidi, ma soprattutto ricche di gliceridi (cereali).

I carboidrati infatti nel corso del loro catabolismo originano acido piruvico dal quale si forma l'acetil-CoA che, come si è visto è il precursore della molecola degli acidi grassi. Alla sintesi del lipide (trigliceride) concorre però anche il glicerolo, altro derivato del metabolismo glicidico.

Più specificatamente la sintesi dei trigliceridi avviene attraverso una prima tappa di attivazione del glicerolo mediante ATP:



La nuova molecola formata si lega con 2 molecole di acil-CoA, con formazione di un digliceride che, in seguito, per l'intervento di un nuovo acil-CoA, dà origine al trigliceride:



Tale sintesi avviene nei mitocondri che, del resto, inter-

vengono anche per sintesi più complicate, quali quelle di glicolipidi e fosfolipidi (*lipidi complessi*).

Anche le proteine possono avere una parte nella biosintesi dei lipidi: infatti gli aminoacidi, derivati dal catabolismo proteico, una volta subito il processo di desaminazione, possono originare composti intermedi del ciclo di Krebs (acetil-CoA, acido succinico, acido ossalacetico) che, a loro volta, possono formare acidi grassi, glicerolo e colesterolo.