

# \* Lezione 13

## *Assorbimento lipidi e beta ossidazione degli acidi grassi*

**Al termine della lezione, lo studente sarà in grado di:**

- 1. Descrivere** la digestione e l'assorbimento dei lipidi nelle diverse tappe del tratto gastrointestinale
- 2. Spiegare** il ruolo dei sali biliari e della circolazione entero-epatica
- 3. Classificare** le lipoproteine (chilomicroni, VLDL, LDL, HDL) e comprendere il loro ruolo nel trasporto lipidico
- 4. Comprendere** la  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi e calcolarne la resa energetica
- 5. Distinguere** i diversi tipi di acidi grassi (saturi, insaturi, polinsaturi, a catena dispari) e le relative vie ossidative
- 6. Illustrare** la regolazione ormonale del metabolismo lipidico

## ***I nutrienti: funzione plastica ed energetica***

I nutrienti proteici hanno principalmente funzione plastica, quelli glucidici e lipidici esplicano fundamentalmente funzioni energetiche. Tuttavia, i glicidi ed i lipidi concorrono anche alla costruzione di biomolecole e biostrutture; viceversa le proteine possono essere utilizzate anche a scopo energetico.

Alcuni nutrienti (vitamine, oligoelementi) non hanno funzioni plastiche (non entrando a costruire strutture cellulari o tissutali), né ruoli energetici (non venendo consumati per produrre energia), ma questi micronutrienti funzionano generalmente come cofattori di enzimi, concorrendo alla catalisi biologica, processo fondamentale per la vita e l'attività cellulare.

## \* I nutrienti a più alta resa energetica sono quelli più ossidabili

- Gli acidi grassi, componenti principali dei lipidi, costituiti da lunghe catene carboniose (14-20 atomi di C), altamente ridotte ( $\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_n\text{-COOH}$ ), hanno la più alta resa energetica: *l'ossidazione dei lipidi produce infatti circa 9000 calorie per grammo (9 kcal/g)*.
- *Meno della metà (circa 4 kcal/g) è la resa dei glicidi*, detti anche *carboidrati* essendo l'idrogeno e l'ossigeno presenti in queste molecole nelle stesse proporzioni (2:1) come nell'acqua,  $\text{H}_2\text{O}$ . *La resa energetica delle proteine è ancora più bassa (circa 3,5 kcal/g)*, poiché la loro ossidazione comporta la parallela eliminazione dell'azoto, processo energeticamente dispendioso.
- L'etanolo,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ , è una molecola più ridotta di quella dei carboidrati, ma non quanto la catena di un acido grasso: pertanto il suo rendimento energetico (*circa 7 kcal/g*) è intermedio tra quello dei glicidi e quello dei lipidi.

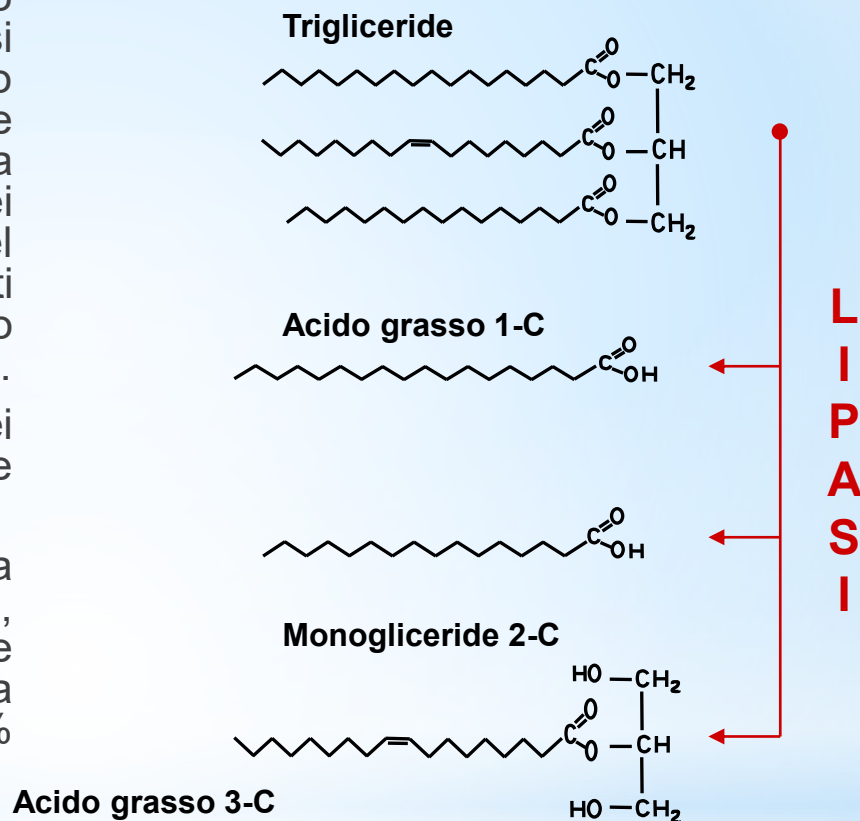
*Il tessuto adiposo è la maggior riserva energetica dell'organismo: un uomo di 70 Kg di peso possiede una riserva energetica di trigliceridi corrispondente a circa 135.000 kcal, potenzialmente capace di sostenere un digiuno di 2 mesi.*

# \* OLII E GRASSI

- Le sostanze lipidiche di interesse alimentare vengono convenzionalmente indicate come olii o grassi, a seconda della temperatura di fusione: gli olii sono liquidi, mentre i grassi sono solidi a temperatura ambiente (20 °C).
- Il **punto di fusione** dipende a sua volta da alcuni parametri chimico-fisici:
  - 1) la lunghezza della catena degli acidi grassi costituenti (il punto di fusione aumenta con la lunghezza della catena);
  - 2) il grado di insaturazione degli acidi grassi (a parità di lunghezza della catena, il grado di insaturazione è inversamente correlato al punto di fusione);
  - 3) l'isomerizzazione *cis/trans* (gli isomeri *cis* hanno punto di fusione nettamente inferiore rispetto ai *trans*).
- I **nutrienti predominanti** (90 % ed oltre) sia negli olii sia nei grassi sono i **trigliceridi**, mentre i fosfolipidi si trovano in percentuali molto più basse e gli steroli, quando presenti, in concentrazioni minime.

# \* Digestione ed assorbimento dei lipidi

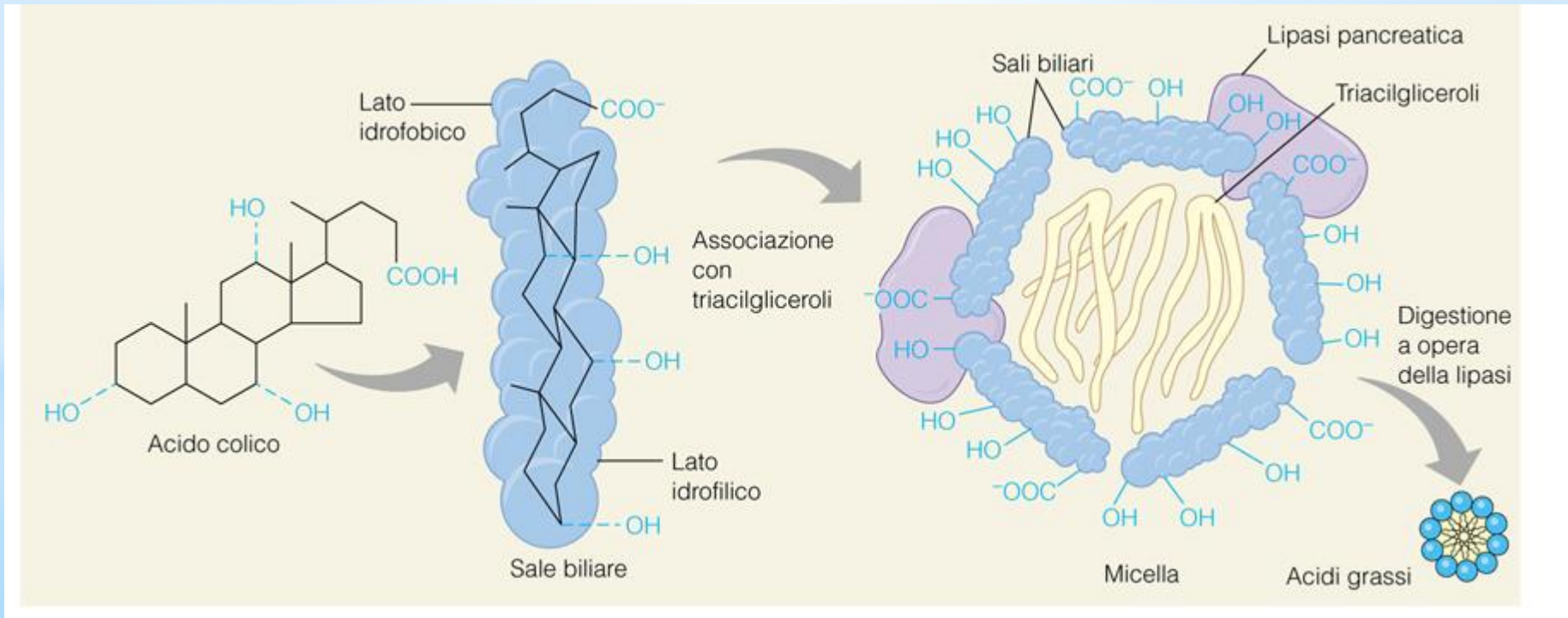
- \* I lipidi alimentari, tranne il colesterolo libero, vanno incontro a processi digestivi, che ne permettono l'assorbimento. La digestione dei grassi e degli olii comincia nello stomaco, dove la lipasi gastrica catalizza l'idrolisi dei legami estere in posizione 1-C o 3-C del glicerolo, liberando le corrispondenti molecole di acido grasso e lasciando generalmente intatto il monogliceride 2-C.
- \* Durante il processo di idrolisi dei trigliceridi si possono formare anche digliceridi 1-C,2-C o 2-C,3-C.
- \* Nell'uomo la lipasi gastrica è secreta dalle ghiandole del fondo dello stomaco, resiste all'idrolisi acida e peptica da parte del succo gastrico ed è considerata responsabile della digestione del 10-30 % dei trigliceridi nell'adulto.



■ *La lipasi gastrica è ritenuta molto importante per la digestione dei grassi nel lattante, poiché alla nascita la lipasi pancreatica è poco attiva, mentre è già attivo -come nell'adulto- l'enzima dello stomaco. Questo enzima sembra indispensabile per la digestione dei globuli di grasso del latte, che appaiono resistenti alla digestione sia da parte della lipasi presente nel latte materno, sia di quella pancreatica.*

## LA DIGESTIONE DEI LIPIDI: i Sali biliari

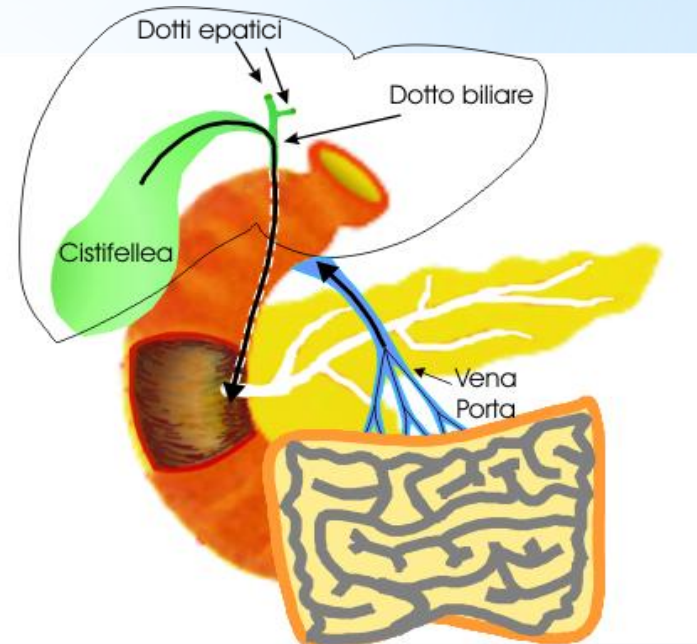
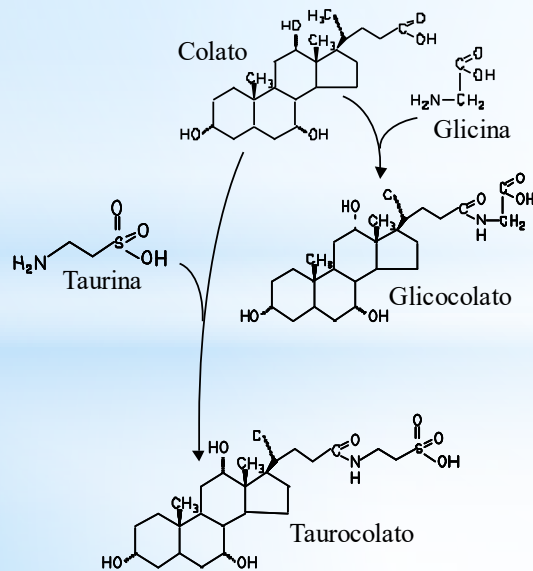
I lipidi sono molecole idrofobiche, insolubili in acqua alle concentrazioni dei comuni nutrienti: pertanto possono essere digeriti, assorbiti e trasportati nei fluidi biologici solo previo legame, più o meno stabile, con specifici trasportatori, capaci di solubilizzarli nei solventi acquosi (polari). **I SALI BILIARI** (derivati del colesterolo) hanno azione detergente, emulsionano i lipidi e producono micelle che consentono l'attacco da parte degli enzimi digestivi, solubili in acqua; facilitano l'assorbimento del lipide attraverso la mucosa intestinale. Essi sono di fondamentale importanza per l'assorbimento delle vitamine liposolubili A, D, E, e K.



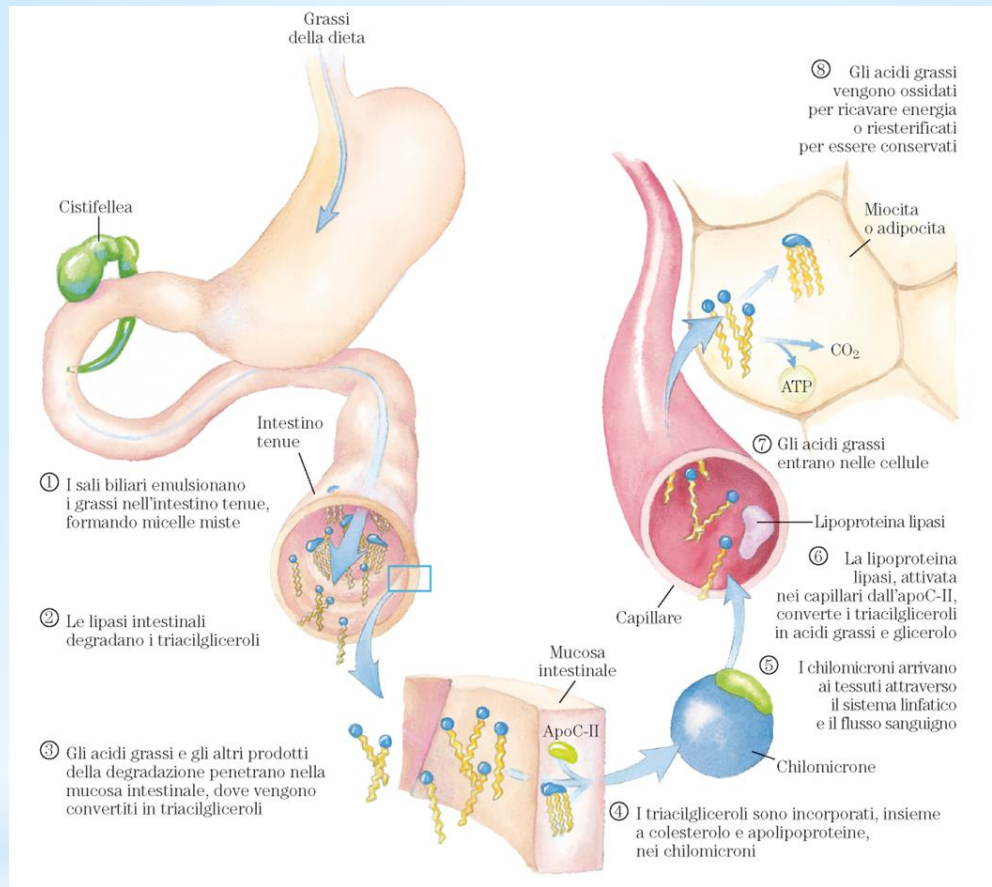
# LA DIGESTIONE DEI LIPIDI: La circolazione entero-epatica della bile

Il ripetuto e continuo ricircolo dei sali biliari dal fegato all'intestino, attraverso le vie biliari e il ritorno, attraverso la vena porta, è conosciuto come circolazione entero-epatica della bile. Esso ricicla per 10 volte al giorno 2-4 g di sali biliari, assolvendo due importantissime funzioni: digestione dei lipidi ed escrezione del colesterolo. Non esistendo vie cataboliche per la degradazione del colesterolo, l'eliminazione di circa 400 mg di sali biliari al giorno, attraverso le feci, rappresenta circa la metà del ricambio giornaliero di colesterolo, cui si devono aggiungere circa 80 mg di colesterolo perduto attraverso la pelle e 50 mg utilizzato per la sintesi di ormoni steroidei.

## SALI BILIARI

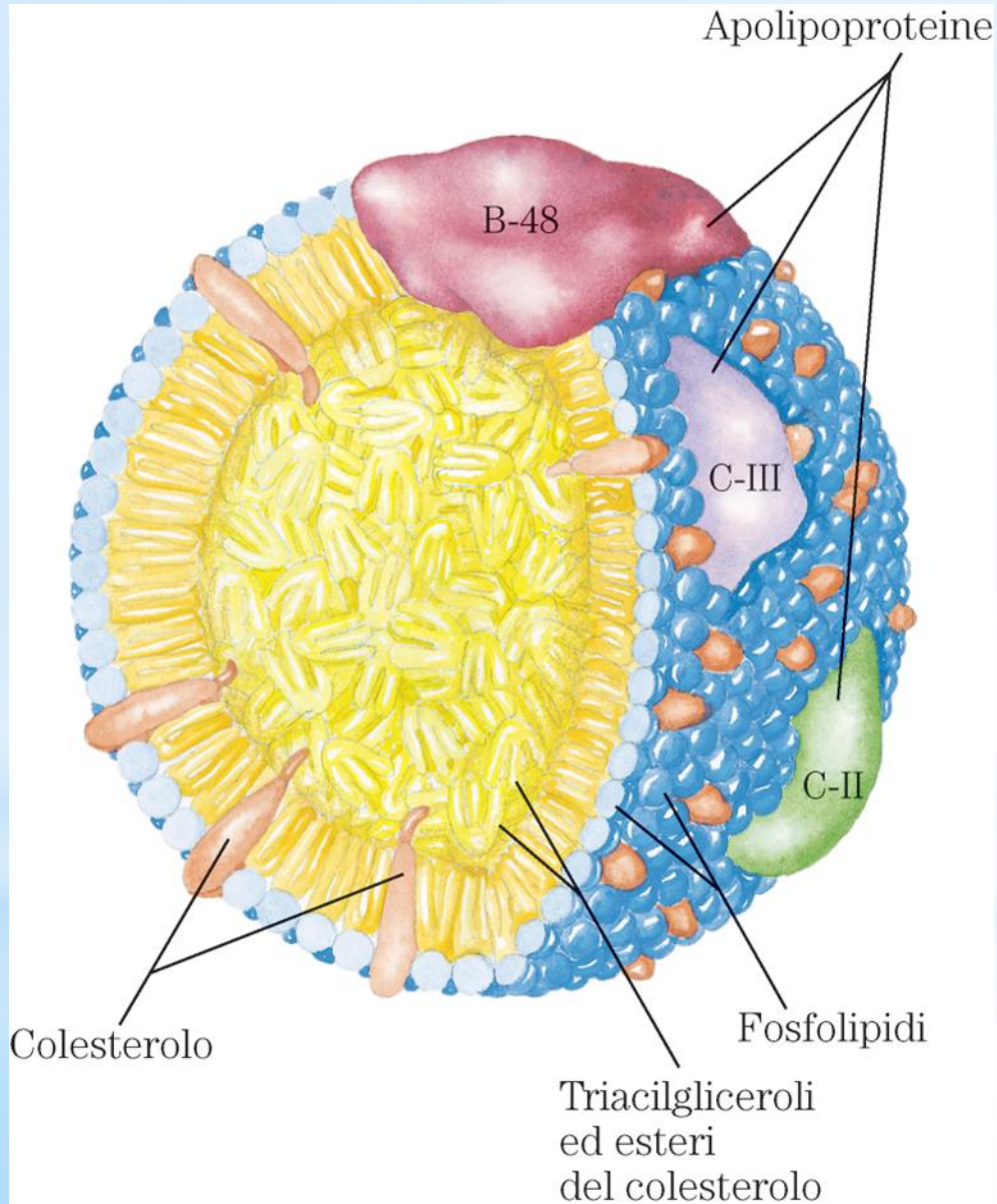


# I grassi della dieta: assorbimento intestinale



Mentre i sali biliari permettono la digestione e l'assorbimento dei lipidi a livello delle membrane dei microvilli, il trasporto dei lipidi nei fluidi organici (linfa e sangue) è affidato a sistemi di trasporto di natura proteica, dei quali il principale è costituito dalle **lipoproteine**. Nell'intestino si formano i più voluminosi complessi lipoproteici, denominati **chilomicroni**, che trasportano la maggior quota dei lipidi assunti con la dieta direttamente ai tessuti periferici, attraverso la circolazione linfatica ed ematica.

# LE APOLIPOPROTEINE



La combinazione di lipidi e apolipoproteine diverse producono particelle con differente densità:

**CHILOMICRONI**

**VLDL: molto bassa**

**IDL: intermedia**

**LDL: bassa**

**HDL: alta**

**VHDL: molto alta**

## Dimensioni, densità e composizione delle lipoproteine

	<b>Chilomicroni</b>	<b>VLDL</b>	<b>LDL</b>	<b>HDL</b>
<b>Peso molecolare (Da)</b>	30x10 <sup>9</sup>	5-10x10 <sup>6</sup>	2-3,5x10 <sup>6</sup>	1,5-4x10 <sup>5</sup>
<b>Densità (g / ml)</b>	0,95	0,95-1,006	1,006-1,063	1,063-1,210
		<b>Composizione (%)</b>		
<b>Proteine / lipidi</b>	1 / 99	10 / 90	25 / 75	50 / 50
<b>Trigliceridi</b>	86	55	7	4
<b>Colesterolo libero</b>	2	8	8	4
<b>Colesterolo esterificato</b>	3	9	40	16
<b>Fosfolipidi</b>	8	18	20	26

## Colesterolo “buono” e “cattivo”

Il trasporto del colesterolo legato alle LDL dal fegato ai tessuti e la rimozione dell'eccesso di colesterolo da parte delle HDL ha dato origine agli appellativi di colesterolo “*cattivo*” e “*buono*” per indicare, rispettivamente, **la frazione di colesterolo legato alle LDL o alle HDL.**

E' noto da tempo, infatti, che il rischio cardiovascolare è legato al **rapporto colesterolo LDL/colesterolo HDL**, più che alla colesterolemia totale.

Infatti, non esistendo vie metaboliche che degradino il colesterolo, lo smaltimento di questo lipide dipende dal ritorno al fegato con le HDL e dalla successiva escrezione nell'intestino mediante la bile.

# Acidi grassi essenziali

Studi sperimentali su animali di laboratorio ed osservazioni su pazienti sottoposti ad alimentazione parenterale hanno dimostrato da tempo che l'acido linoleico e l'acido linolenico sono essenziali sia per gli animali sia per l'uomo.

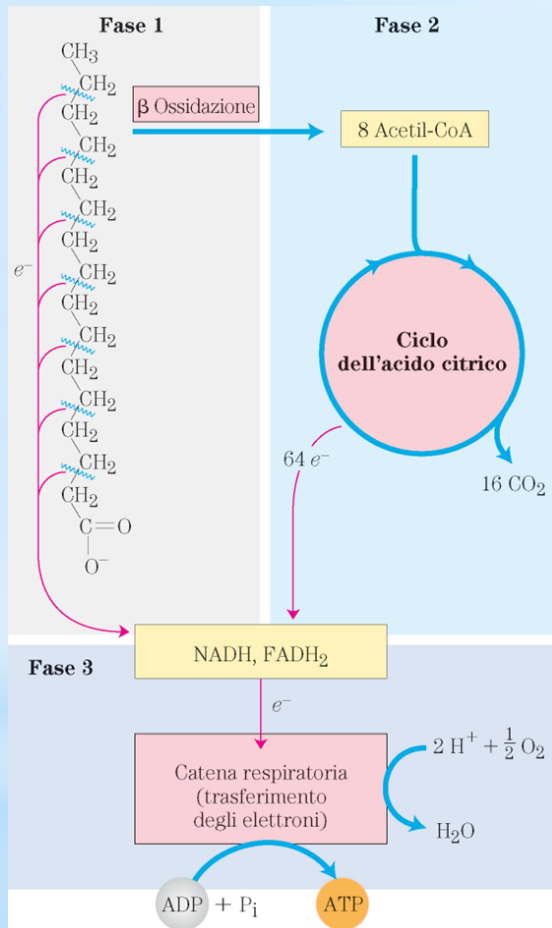
Gli acidi grassi essenziali ed i loro derivati ricoprono ruoli strutturali come componenti delle biomembrane. L'acido linoleico e l'acido linolenico sono anche capostipiti degli acidi grassi  $\omega$ -6 ed  $\omega$ -3, rispettivamente, e precursori degli eicosanoidi.

<i>Acido linoleico 18:2 <math>\omega</math>-6</i>	<i>Acido linolenico 18:3 <math>\omega</math>-3</i>
↓ <i>Desaturazione, allungamento, desaturazione</i> ↓	
<i>Acido arachidonico 20:4 <math>\omega</math>-6</i>	<i>Acido eicosapentaenoico 20:5 <math>\omega</math>-3</i>
↓ <i>Doppio allungamento, desaturazione, accorciamento</i> ↓	
<i>Acido docopentaenoico 22:5 <math>\omega</math>-6</i>	<i>Acido docoesaenoico 22:6 <math>\omega</math>-3</i>

## \* Ruolo acidi grassi essenziali

- \* L'acido linoleico (C18:2 w6; OD) è, in termini di massa, l'acido grasso essenziale più importante nella nostra dieta, formando la base della "famiglia w-6 (n-6)" [vale a dire quella nella quale il primo doppio legame si trova a 6 atomi di carbonio dal terminale metilico in fondo della catena]. La sua predominanza riflette il fatto che OD è l'acido grasso poli-insaturo più abbondante nei fosfolipidi di membrana (soprattutto nella lecitina) e nelle lipoproteine. In particolare, OD è presente nelle lipoproteine ad alta densità, ricche in fosfolipidi (HDL, *high density lipoproteins*), che sono responsabili del trasporto lipidico nel nostro organismo. OD può essere allungato ed ossidato per formare l'acido arachidonico (C20:4 w6; ETE) e, quindi, tutti i lipidi bioattivi che ne derivano.
- \* Vi sono molte evidenze epidemiologiche che indicano come la presenza di OD nella dieta sia un importante fattore di protezione contro il rischio di infarto. Sulla stessa linea, si è documentato che la presenza di OD nel siero correla in modo inverso con la morte cardiovascolare in soggetti di mezza età già colpiti da attacco cardiaco.
- \* Un ruolo importante può essere giocato dall'interazione degli acidi grassi w-6 con quelli della "famiglia w-3 (n-3)". Il capostipite di questi ultimi è l'acido linolenico (C18:3 w3), dal quale derivano gli acidi eicosapentaenoico (C20:5 w3; EPA) e docosaesaenoico (C22.6 w3; DHA).
- \* La famiglia n-3 è presente nel grasso e negli olii di pesce, ed ha attirato molta attenzione per la proprietà dimostrata *in vitro* ed in animali da laboratorio d'inibire lo sviluppo dei tipi principali di cancro. Tuttavia, va detto che tale proprietà anti-carcinogenica non ha ancora ottenuto una conferma definitiva da studi epidemiologici.

# OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI



Precursore biosintetico

a. grasso

**Acetil-CoA**

Corpi chetonici

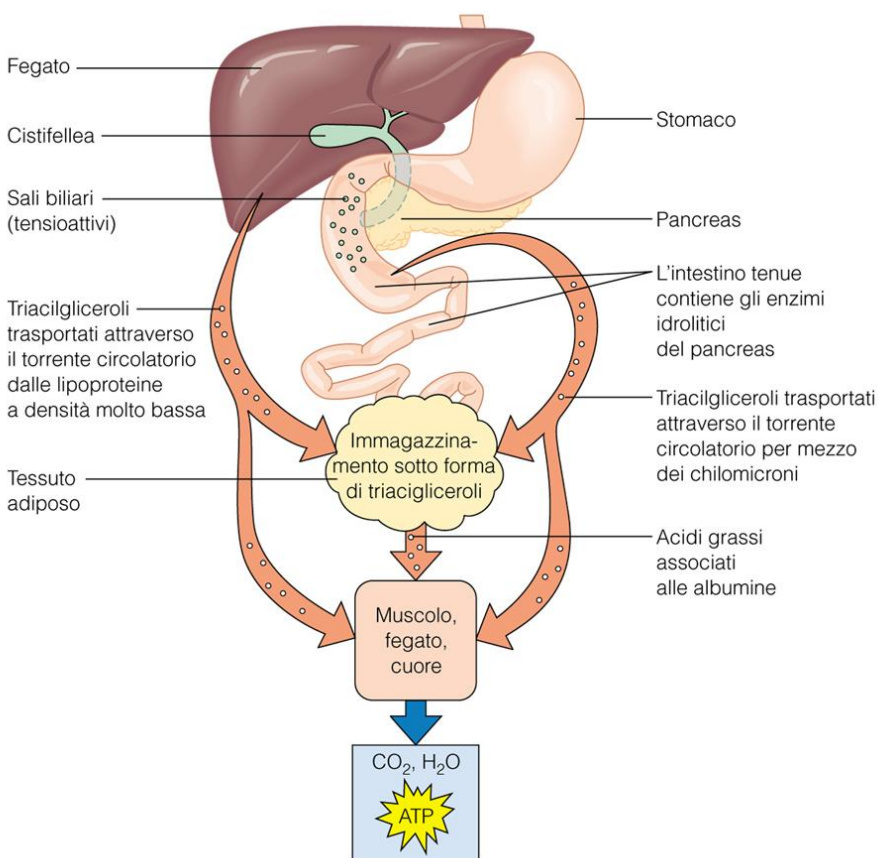
Catena respiratoria

Ciclo di Krebs

fegato

Catena respiratoria

**Negli animali l'ossidazione ad acetil-CoA degli acidi grassi a catena lunga è una delle vie essenziali per produrre energia**



**GRASSI NELLA DIETA MODERNA**

40% : 44 RACCOMANDATI 30%

**LIPIDI DI DEPOSITO**

**LIPIDI SINTETIZZATI IN UN ORGANO ed esportati in un altro**

## LIPIDI COME RISERVE ENERGETICHE

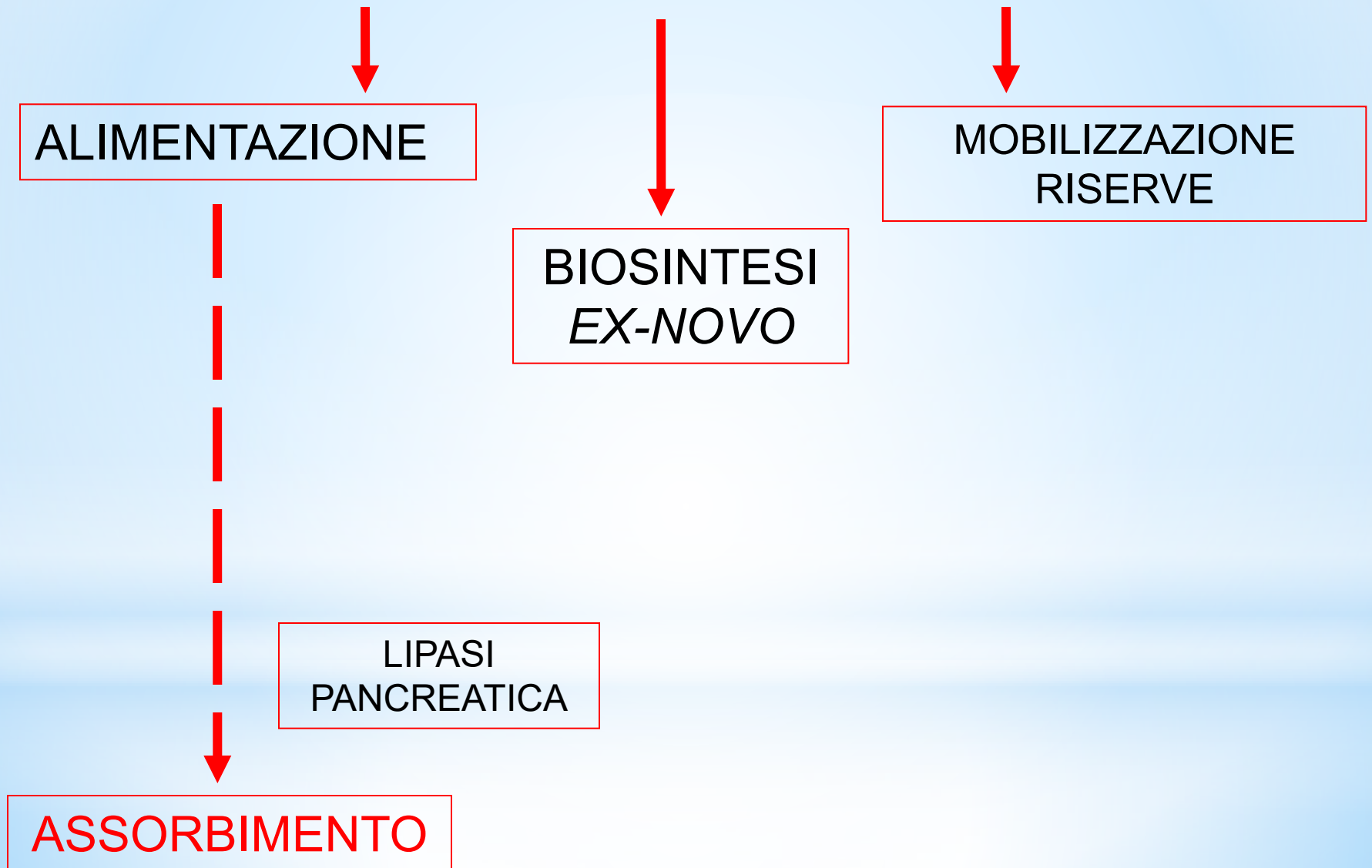
I GRASSI intracellulari contengono più DI DUE VOLTE ENERGIA DI OSSIDAZIONE COMPLETA, in rapporto alla massa, rispetto ai carboidrati o alle proteine.

1. La maggior parte degli atomi di carbonio negli acidi grassi sono in forma altamente ridotta.
2. Mentre il GLICOGENO lega 2 gr di H<sub>2</sub>O/ gr di carboidrato, i GRASSI, essendo estremamente apolari, sono ANIDRI.

Circa il 40% del contributo calorico nell'alimentazione occidentale proviene dai grassi. Inoltre i carboidrati ingeriti in eccesso, rispetto alla possibilità di essere degradati o immagazzinati come glicogeno, vengono prontamente convertiti in grassi.

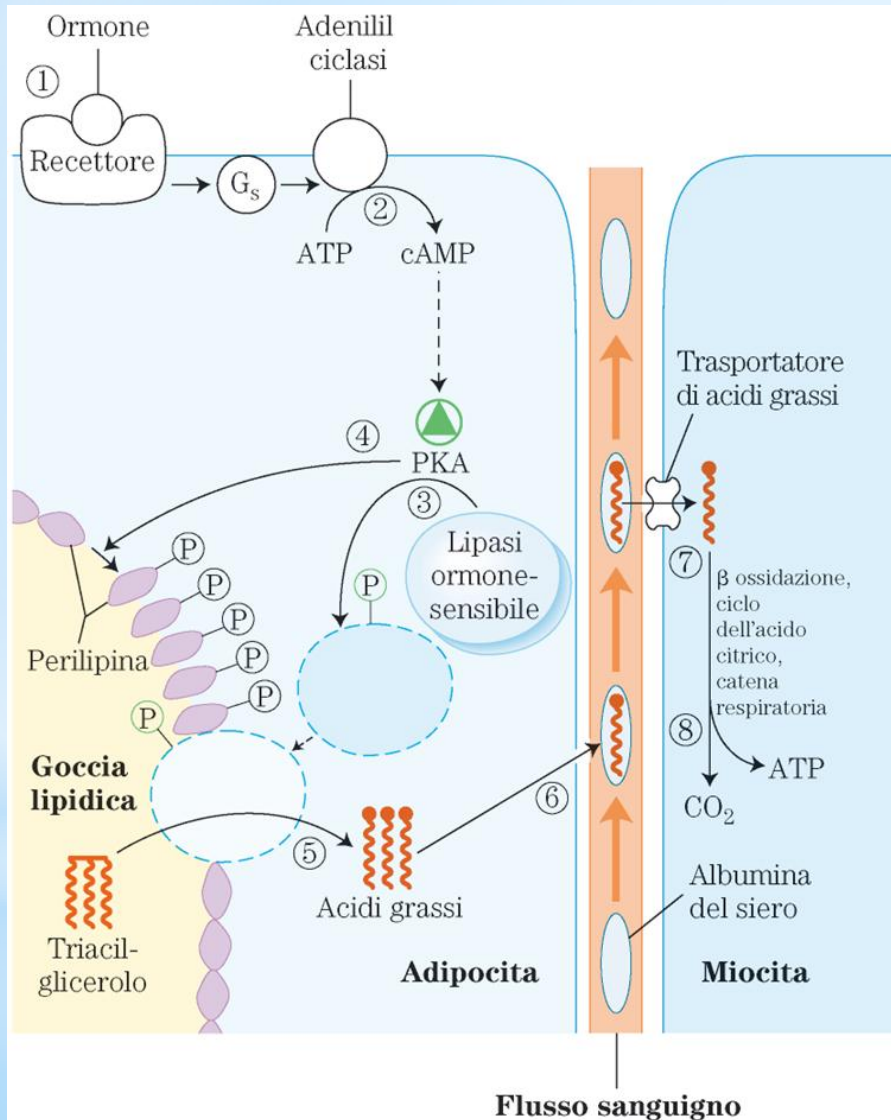
Il CERVELLO è l'unico tessuto che non è in grado di utilizzare i grassi come fonte energetica ma può, quando il livello di glucosio ematico diminuisce, adattarsi ad utilizzare i CORPI CHETONICI.

# TRIACILGLICEROLI



## Adrenalina e glucagone

Gli ormoni innescano il processo di mobilizzazione delle riserve di triacilgliceroli



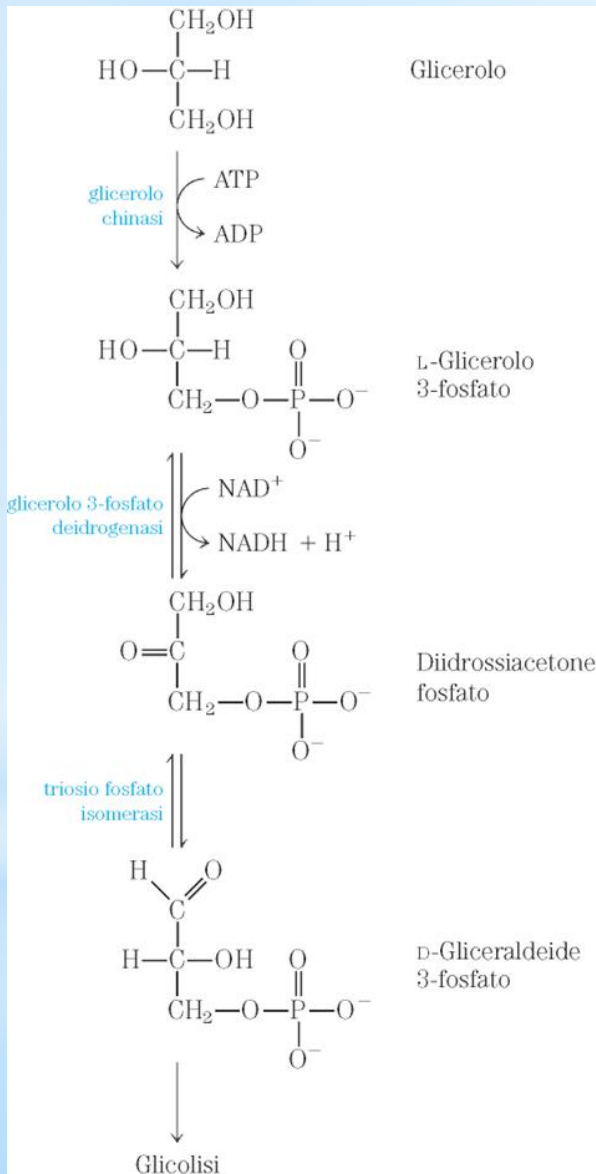
## TRIACILGLICEROLI

*95% ACIDI GRASSI*

*5% GLICEROLO*

L'ALBUMINA, che costituisce la metà delle proteine del siero, lega fino a 10 molecole di acido grasso.

## La via di ingresso nella glicolisi del glicerolo prodotto dalla demolizione dei triacilgliceroli

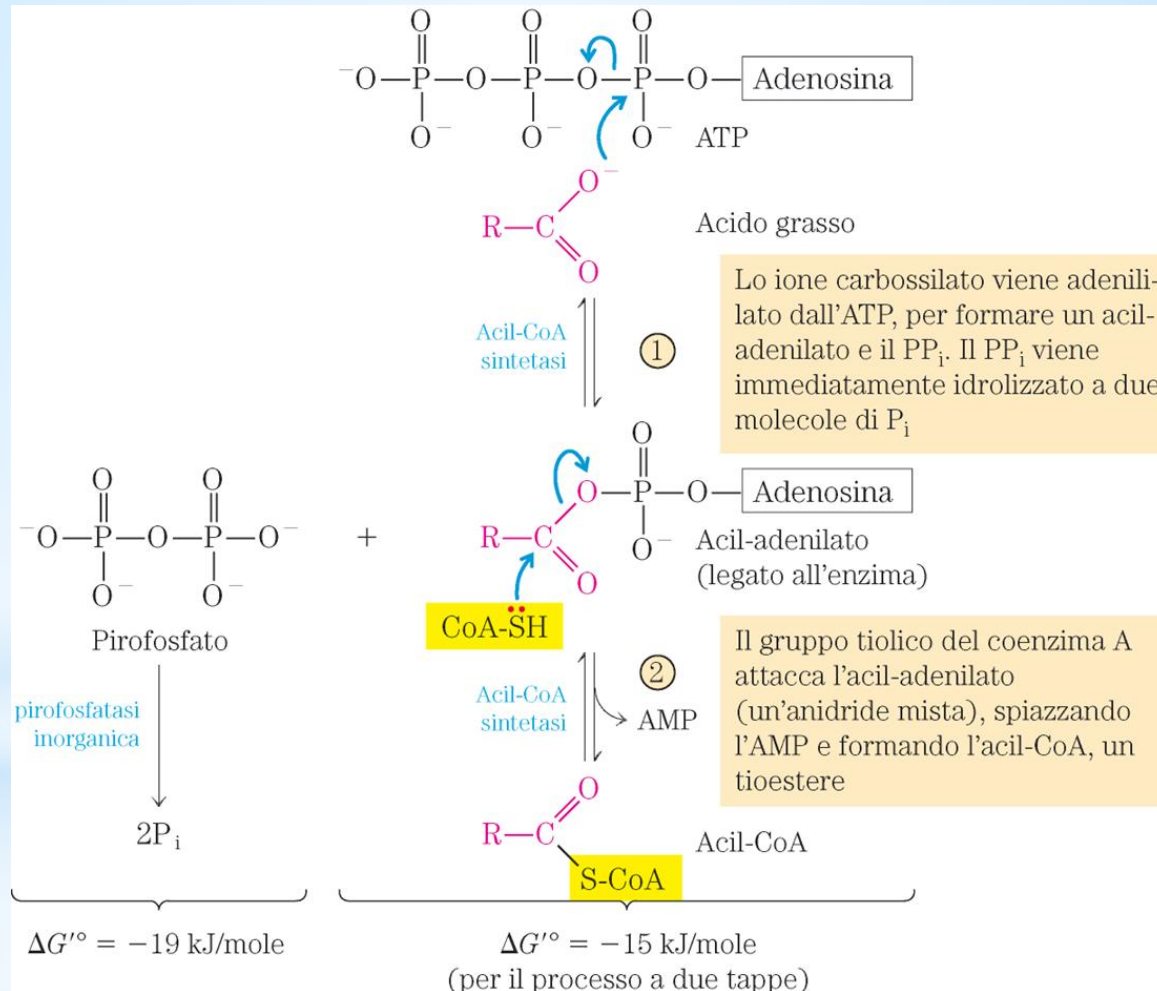
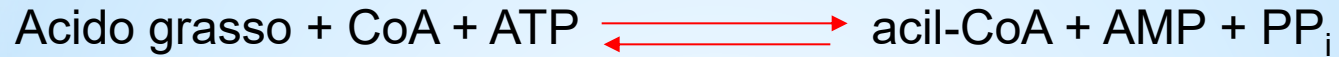


95% ACIDI GRASSI

← 5% GLICEROLO

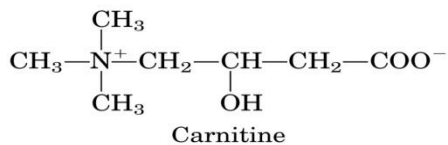
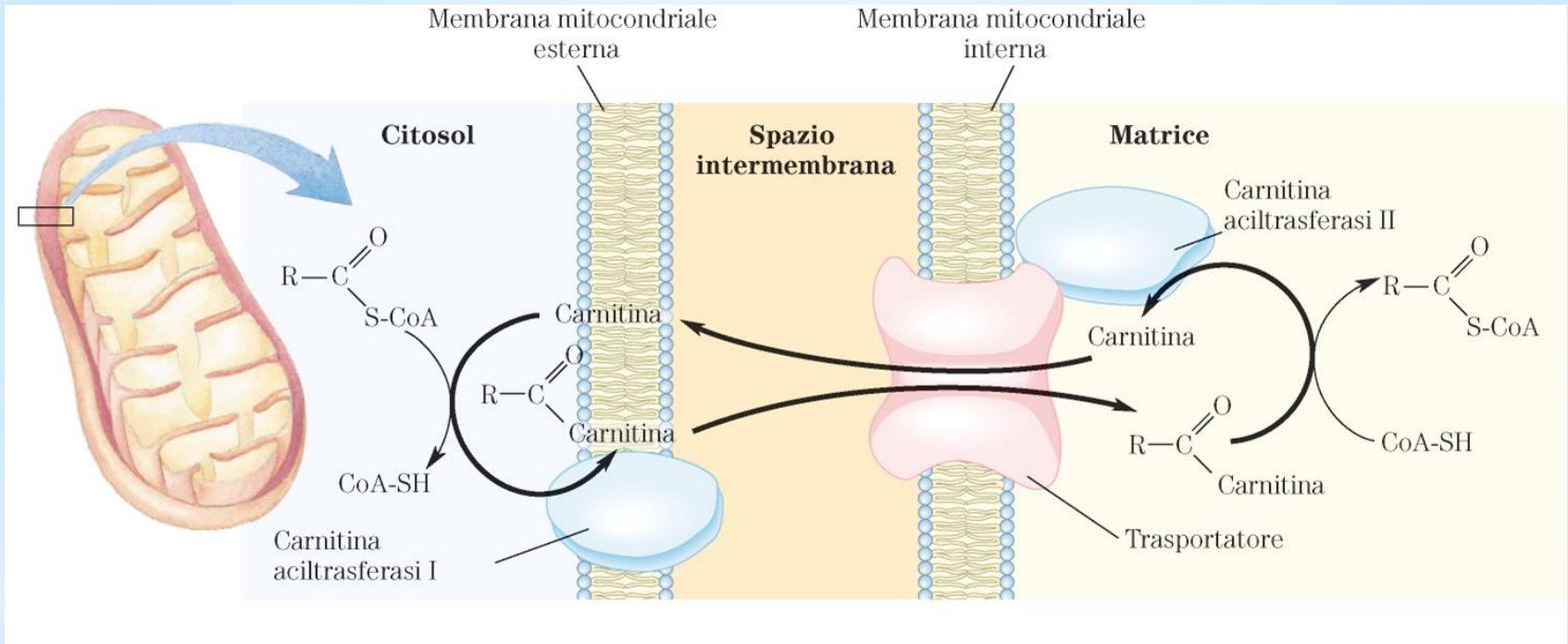
Gli acidi grassi entrano nel citosol dal sangue, ma non possono passare direttamente attraverso le membrane mitocondriali. Devono prima subire una sequenza di tre reazioni, catalizzate da enzimi.

# Conversione di un acido grasso in un acil-CoA



# Ingresso degli acidi grassi nei mitocondri attraverso il trasportatore acil-carnitina/carnitina

## CoA-SH con funzioni diverse nei due compartimenti



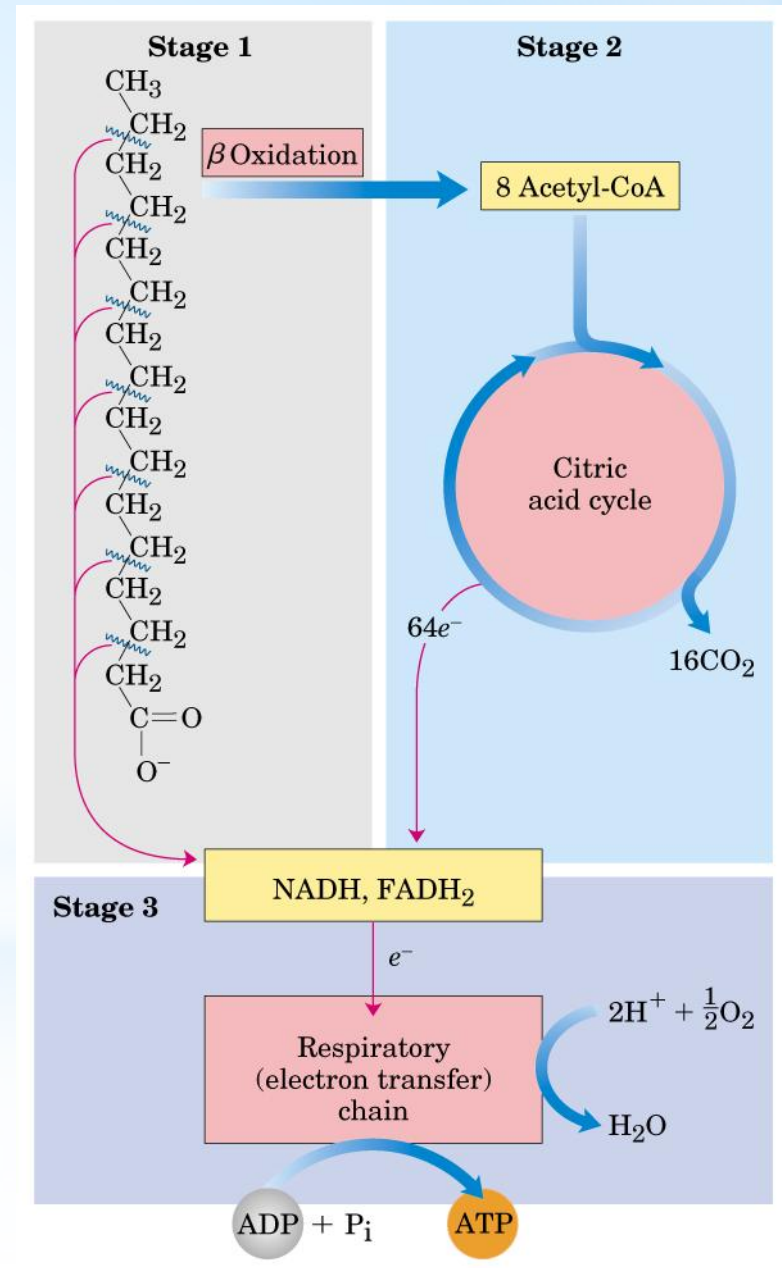
Il CoA-SH mitocondriale è separato da quello citosolico, il primo è coinvolto nella degradazione ossidativa del piruvato, degli acidi grassi e di alcuni AA, mentre il secondo nella biosintesi degli acidi grassi. L'aciltransferasi I viene inibita dal malonil-CoA, il primo intermedio della sintesi degli acidi grassi.

# LA $\beta$ -OSSIDAZIONE

## enzimi della matrice mitocondriale

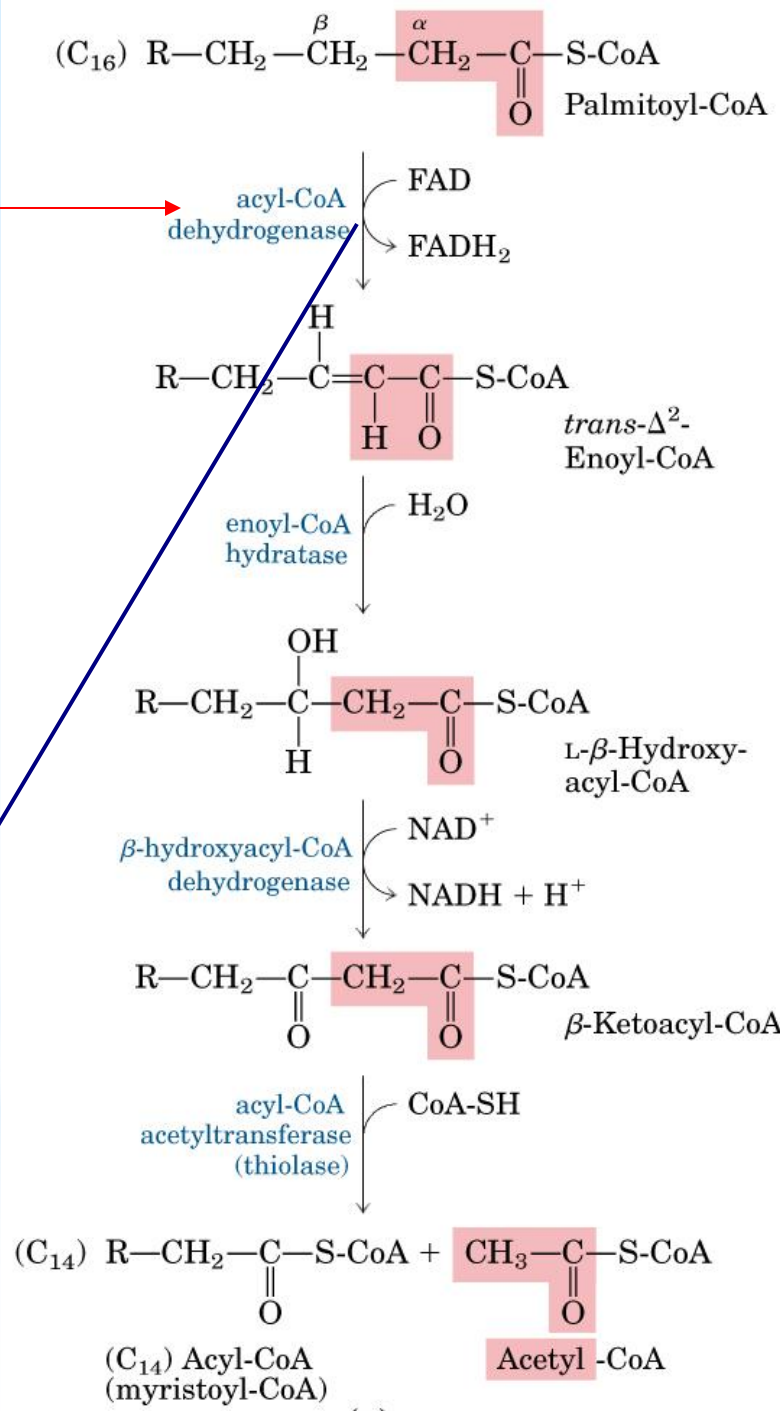
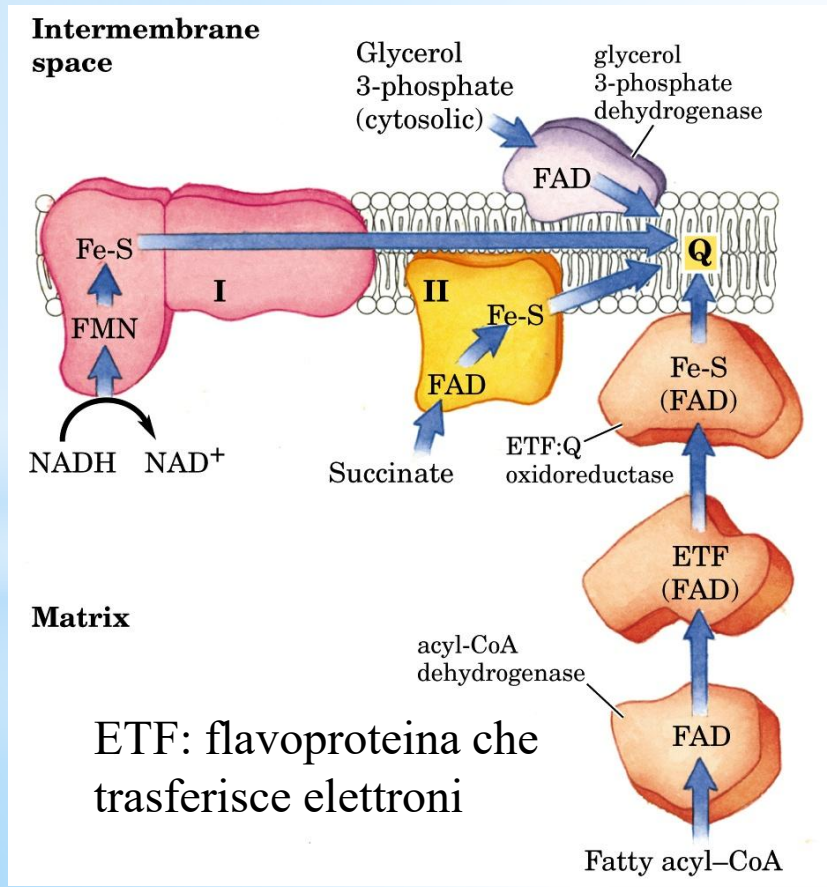
### *Prima fase*

Gli acidi grassi vanno incontro al distacco ossidativo di unità bicarboniose nella forma di acetil-CoA, iniziando dall'estremità carbossilica della catena idrocarburica.



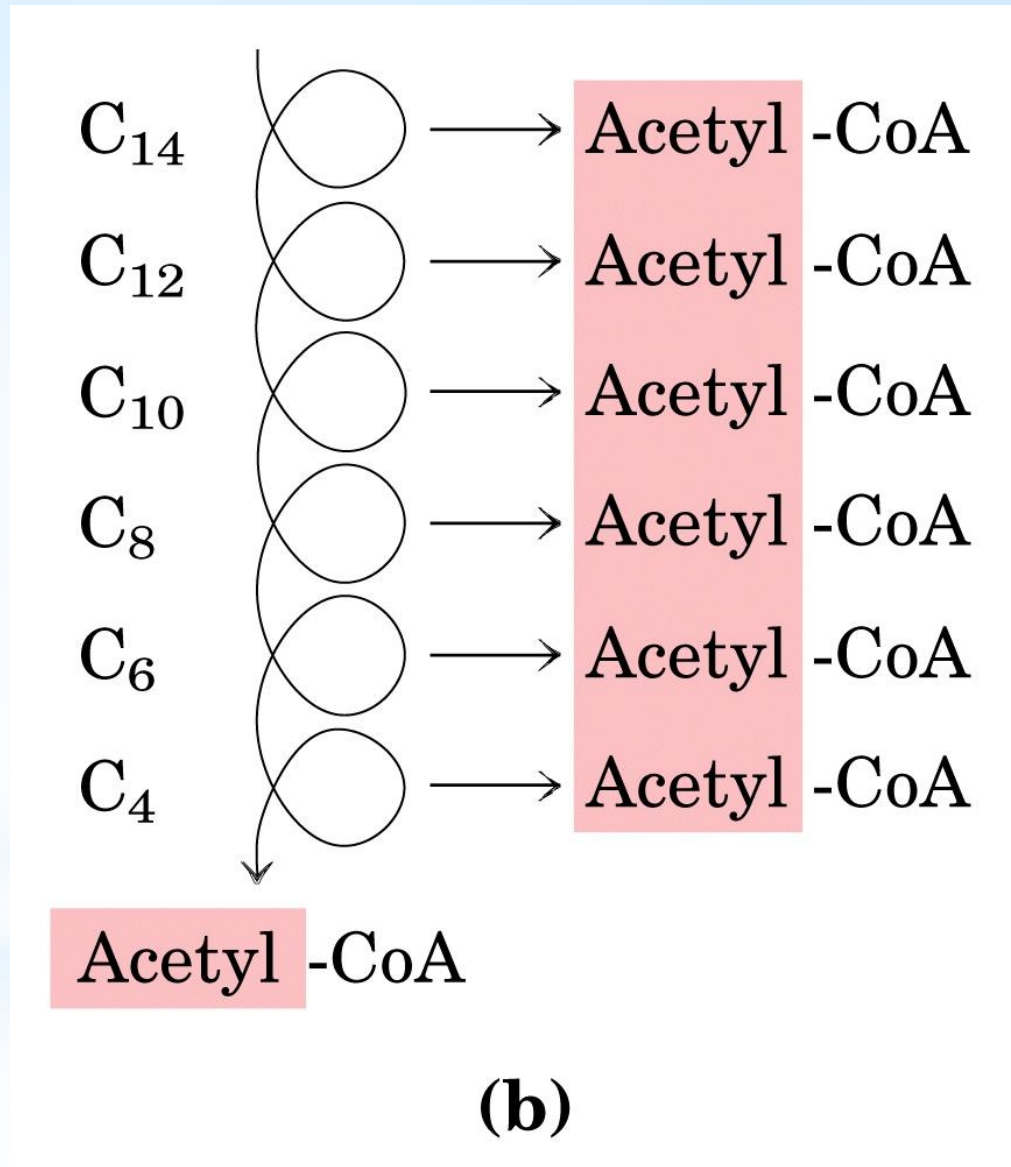
Ossidazione analoga a quella della succinato deidrogenasi. Entrambe legate alla membrana interna del mitocondrio.

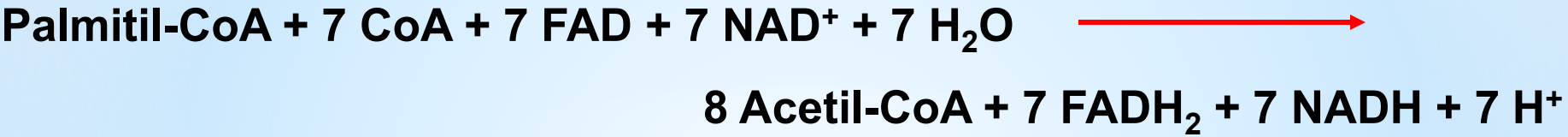
Tre forme iso-enzimatiche  
 VLCAD 12-18C  
 MCAD 4-14C  
 SCAD 4-8 C



**Le quattro reazioni sono ripetute per formare acetil-CoA e ATP**

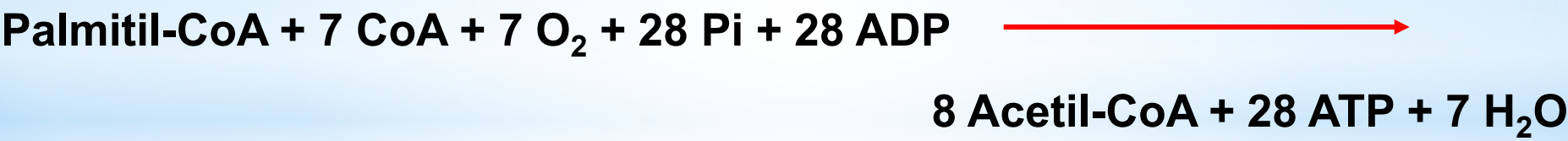
**7 cicli → 8 acetil-CoA**





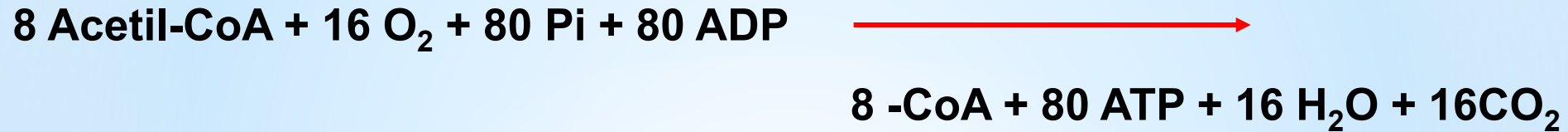
1,5 ATP x 7

2,5 ATP x 7



# L'acetil-CoA può essere ossidato ulteriormente

## Nel ciclo dell'acido citrico



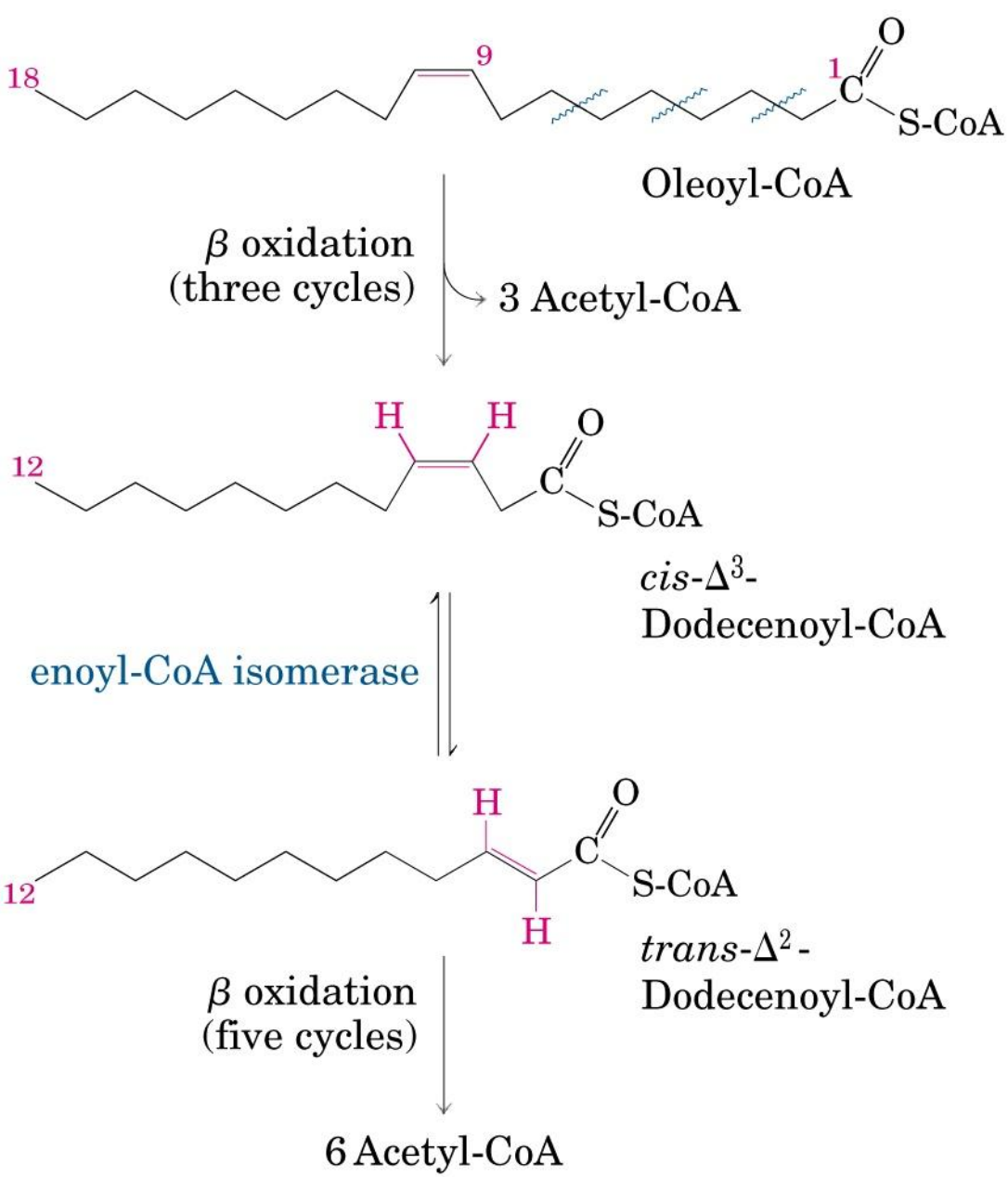
Yield of ATP during Oxidation of One Molecule of Palmitoyl-CoA to CO<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>O

Enzyme catalyzing the oxidation step	Number of NADH or FADH <sub>2</sub> formed	Number of ATP ultimately formed*
Acyl-CoA dehydrogenase	7 FADH <sub>2</sub>	10.5
β-Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase	7 NADH	17.5
Isocitrate dehydrogenase	8 NADH	20
α-Ketoglutarate dehydrogenase	8 NADH	20
Succinyl-CoA synthetase		8 <sup>†</sup>
Succinate dehydrogenase	8 FADH <sub>2</sub>	12
Malate dehydrogenase	8 NADH	20
Total		108



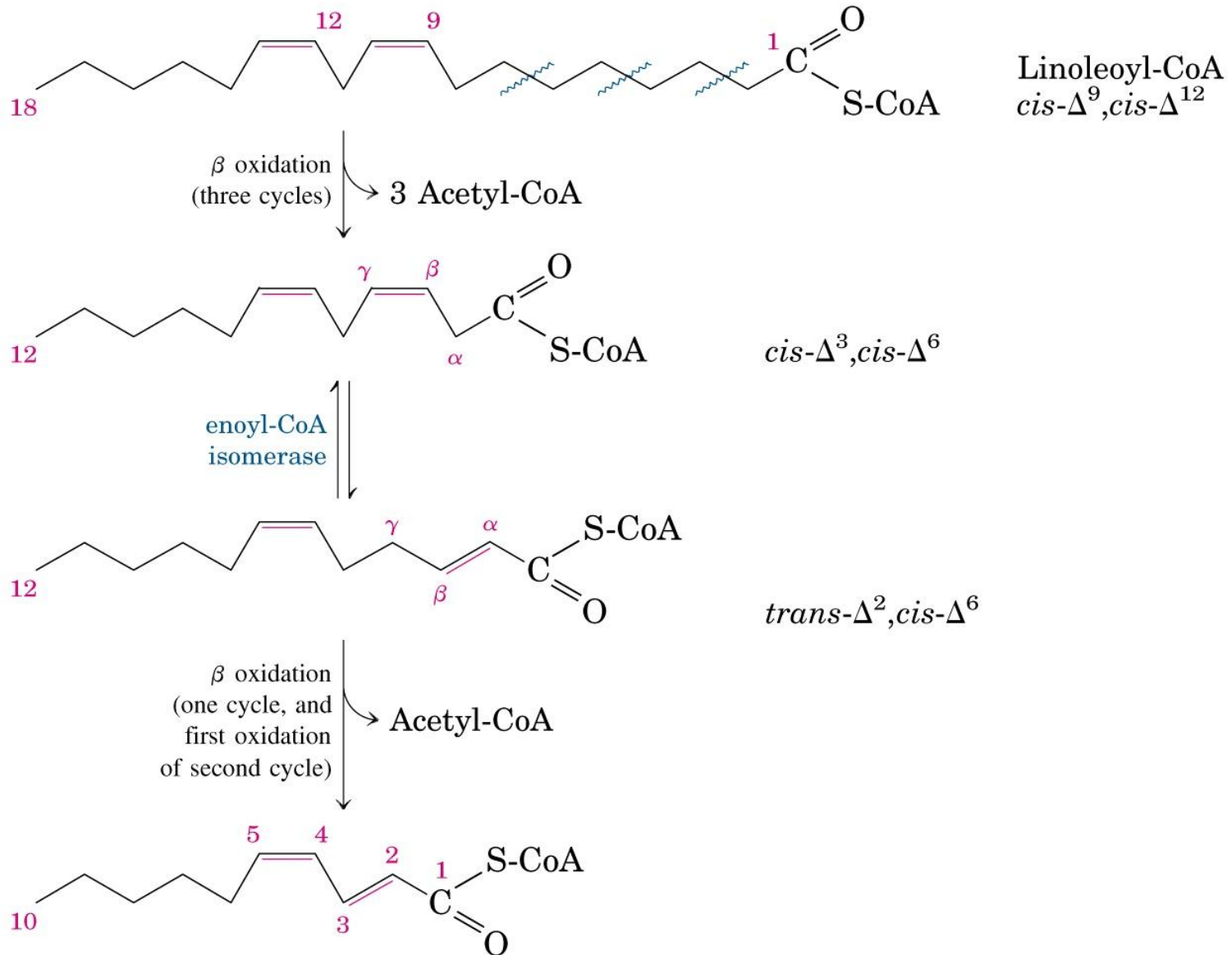
Costo energetico equivalente a 2 molecole di ATP poiché per la formazione del palmitoil-CoA si rompono entrambi i legami fosfoanidridici dell'ATP. Quindi resa netta **106 ATP**.

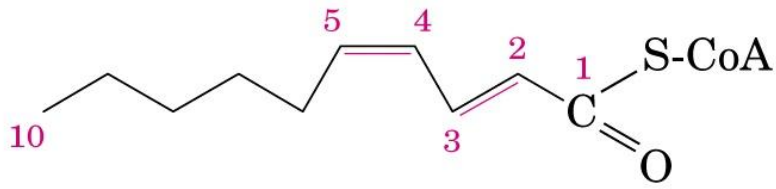
# Ossidazione degli acidi grassi insaturi



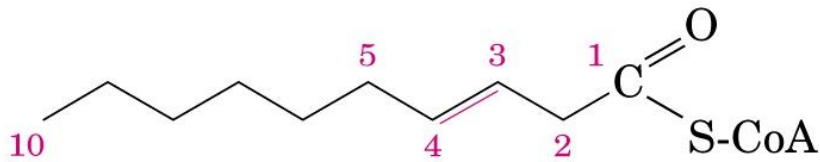
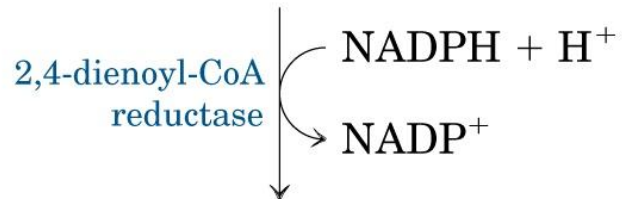
L'enoil-CoA idratasi riconosce solo doppi legami trans

# Ossidazione degli acidi grassi poliinsaturi e degli acidi grassi insaturi in posizione pari

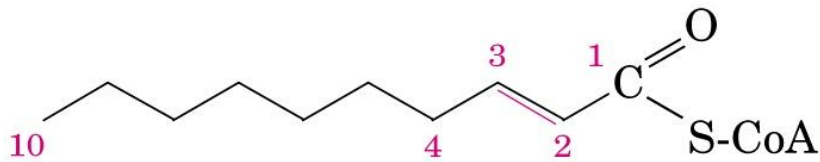




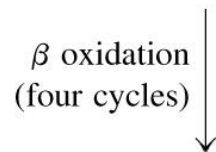
*trans*- $\Delta^2$ ,*cis*- $\Delta^4$



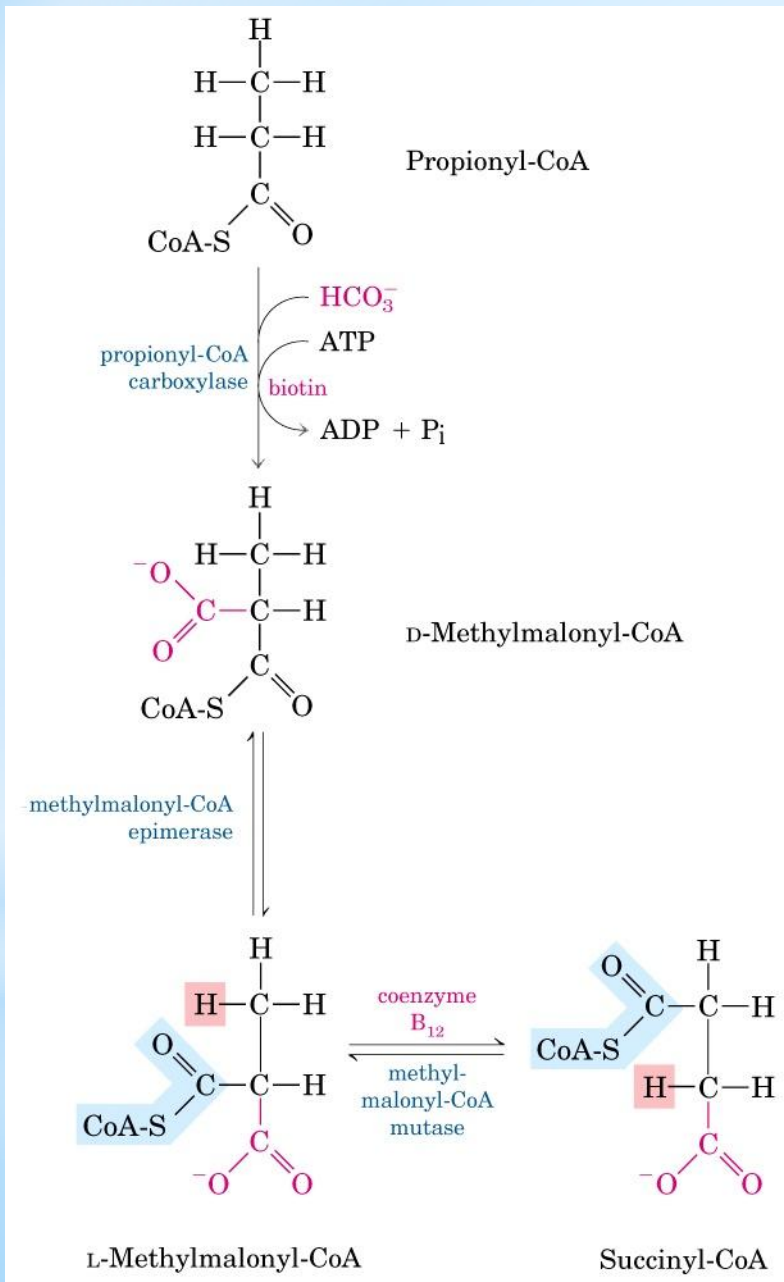
*trans*- $\Delta^3$



*trans*- $\Delta^2$



5 Acetyl-CoA



L'ossidazione degli acidi grassi a catena dispari ha bisogno di altri tre enzimi.

**Il prodotto finale della  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi a catena dispari darà acetil-CoA e propionil-CoA.**

L'acido propionico viene aggiunto in piccola quantità ad alcuni tipi di pane e di cereali, per bloccare la crescita di muffe.

I bovini ed altri ruminanti formano grandi quantità di acido propionico durante la fermentazione dei carboidrati nel rumine.

# CONTROLLO DELL'OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI

*L'ossidazione degli acidi grassi è controllata dalla disponibilità di substrato*

L'azione del glucagone e dell'adrenalina causa la demolizione ed il rilascio dei grassi dagli adipociti, che si traduce in un accumulo di acidi grassi in altre cellule.

**Regolazione ormonale  
della mobilizzazione del  
grasso negli adipociti.**

*Nel fegato gli acidi grassi sintetizzati a livello citosolico possono andare incontro a 2 destini: 1) la  $\beta$ -ossidazione da parte di enzimi presenti nei mitocondri o 2) la conversione a triacilgliceroli o fosfolipidi da parte di enzimi del citosol. Il processo a tre tappe che trasferisce gli acidi dal citosol ai mitocondri **TRASPORTATORE ACIL-CARNITINA/CARNITINA** è un punto importante di regolazione.*

Il malonil-CoA, primo intermedio della biosintesi citosolica degli acidi grassi a catena lunga a partire dall'acetil-CoA, inibisce la carnitina acil-transferasi I. La sua concentrazione è elevata quando vi è un buon apporto di carboidrati.

**FEGATO**

# Concetti Chiave

## **1. Funzione energetica dei lipidi**

- I lipidi hanno la **resa energetica più elevata**: ~9 kcal/g (vs 4 kcal/g dei carboidrati, 3,5 kcal/g delle proteine)
- Il **tessuto adiposo** è la principale riserva energetica: ~135.000 kcal in un uomo di 70 kg (2 mesi di digiuno)
- I grassi sono **anidri** e immagazzinano oltre il doppio dell'energia per unità di massa rispetto ai carboidrati

## **2. Digestione dei lipidi**

- Inizia nello **stomaco** con la **lipasi gastrica** (idrolizza il 10–30% dei trigliceridi)
- Continua nell'**intestino** con la **lipasi pancreatica**
- I **sali biliari** (derivati del colesterolo) emulsionano i lipidi, formando micelle che ne permettono la digestione e l'assorbimento, incluso quello delle vitamine liposolubili A, D, E, K

## **3. Circolazione entero-epatica della bile**

- I sali biliari riciclano **~10 volte al giorno** tra fegato e intestino
- Assolvono due funzioni: **digestione dei lipidi** ed **escrezione del colesterolo**
- ~400 mg/giorno vengono eliminati con le feci (metà del ricambio giornaliero di colesterolo)

## 4. Lipoproteine e trasporto lipidico

Lipoproteina	Densità	Trigliceridi	Funzione
Chilomicroni	~0,95	86%	Trasporto lipidi dietetici ai tessuti
VLDL	0,95-1,006	55%	Esportazione lipidi dal fegato
LDL ("cattivo")	1,006-1,063	7%	Trasporto colesterolo ai tessuti
HDL ("buono")	1,063-1,210	4%	Rimozione eccesso di colesterolo

## 5. Acidi grassi essenziali

- **Acido linoleico** ( $\omega$ -6) e **acido linolenico** ( $\omega$ -3): non sintetizzabili dall'uomo, devono essere introdotti con la dieta
- Sono precursori degli **eicosanoidi** e componenti strutturali delle biomembrane
- La famiglia  $\omega$ -3 (EPA, DHA) ha proprietà protettive cardiovascolari e potenzialmente anti-cancerogene

## 6. $\beta$ -Ossidazione degli acidi grassi

- Avviene nella **matrice mitocondriale**
- Gli acidi grassi entrano nei mitocondri tramite il **trasportatore acil-carnitina/carnitina**
- Ogni ciclo distacca un'unità **acetil-CoA** dall'estremità carbossilica
- Per il **palmitoil-CoA** (C16): 7 cicli  $\rightarrow$  8 acetil-CoA  $\rightarrow$  **106 ATP netti** (dopo il costo di attivazione)

## **7. Varianti della $\beta$ -ossidazione**

- **Acidi grassi insaturi**: richiedono isomerasi aggiuntive (l'enoil-CoA idratasi riconosce solo doppi legami *trans*)
- **Acidi grassi polinsaturi**: necessitano di una reduttasi in più
- **Acidi grassi a catena dispari**: producono anche **propionil-CoA**, che entra nel ciclo di Krebs via succinil-CoA

## **8. Regolazione del metabolismo lipidico**

- **Glucagone e adrenalina** stimolano la mobilizzazione dei grassi dagli adipociti
- Il **malonil-CoA** (primo intermedio della biosintesi degli acidi grassi) inibisce la carnitina aciltransferasi I → coordinazione tra sintesi e degradazione
- Il **cervello** è l'unico tessuto che non usa acidi grassi come fonte energetica, ma può adattarsi a usare **corpi chetonici**