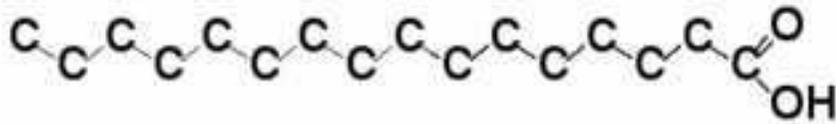


LIPIDI

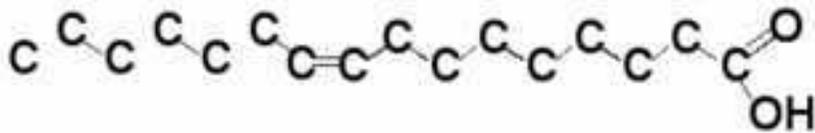
sostanze insolubili in acqua e solubili
nei solventi organici non polari,
alcuni sono anfipatici (una piccola parte
può sciogliersi in acqua)

L'acido grasso è un acido carbossilico a lunga catena, può essere saturo o insaturo quando vi siano doppi legami nella catena lunga

Saturated fatty acid

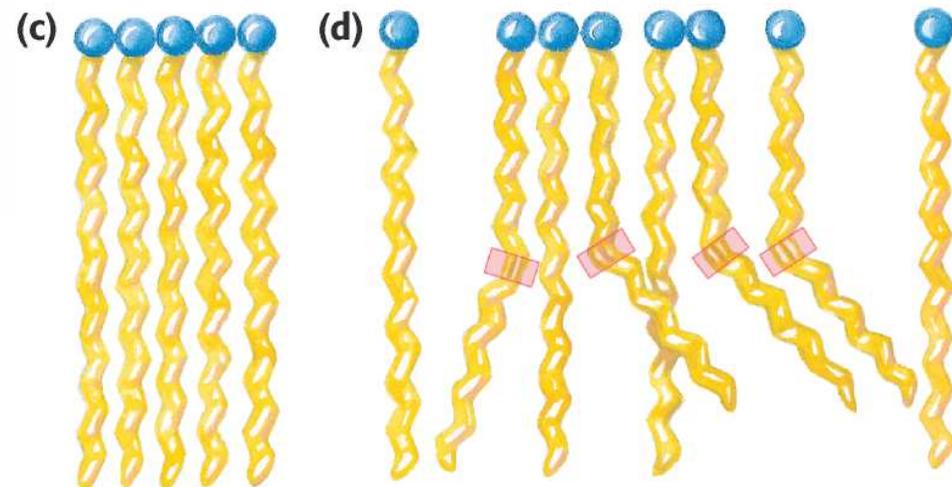
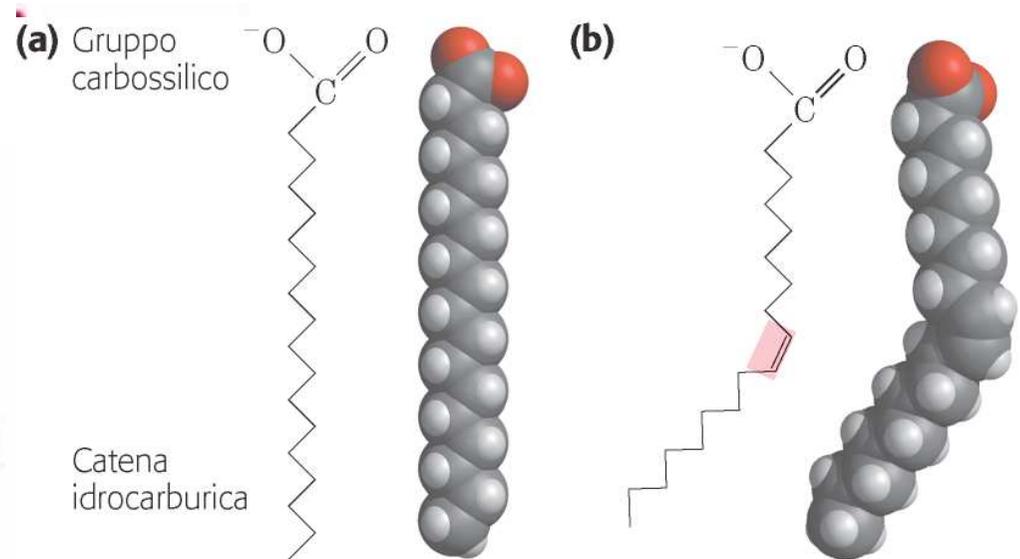


Unsaturated fatty acid



Acidi grassi poliinsaturi = polyunsaturated fatty acids (PUFA)

Acidi grassi



Acidi grassi saturi

Miscela di acidi grassi saturi e insaturi

Nomenclatura acidi grassi

Estremità metilica

Estremità carbossilica



carbon numbering system

n n-1 n-2 n-3 4 3 2 1

omega designation system

ω 1 ω 2 ω 3 γ β α

Gli acidi grassi con catene lunghe da quattro a dieci atomi di carbonio si trovano in quantità significativa nel latte.

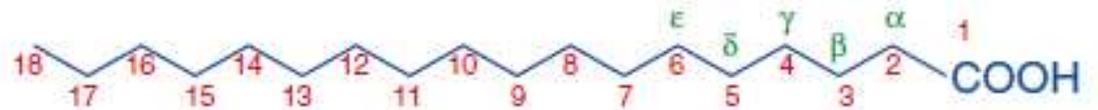
I lipidi strutturali e i triacilgliceroli contengono principalmente acidi grassi con catene lunghe almeno sedici atomi di carbonio.

NOME COMUNE	STRUTTURA
-------------	-----------

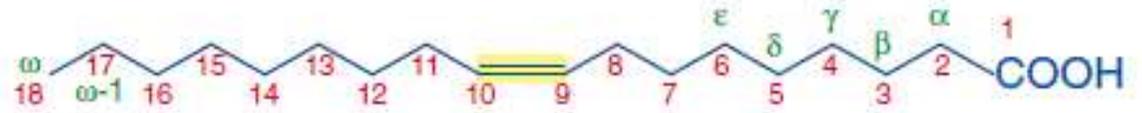
Acido formico	1
Acido acetico	2:0
Acido propionico	3:0
Acido butirrico	4:0
Acido caprinico	10:0
Acido palmitico	16:0
Acido palmitoleico	16:1(9)
Acido stearico	18:0
Acido oleico	18:1(9)
Acido linoleico	18:2(9,12) $\omega 6$
Acido linolenico	18:3(9,12,15) $\omega 3$
Acido arachidonico	20:4(5, 8,11,14) $\omega 6$
Acido lignocerico	24:0
Acido nervonico	24:1(15)

Precursore delle prostaglandine

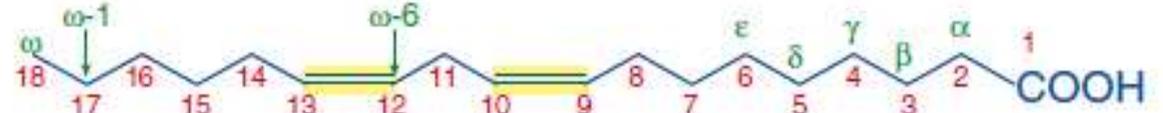
Acidi grassi essenziali



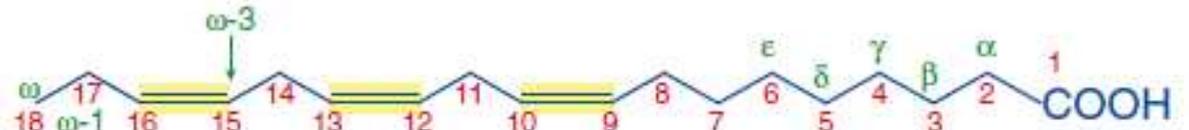
Acido stearico



Acido oleico



Acido alfa-linolenico

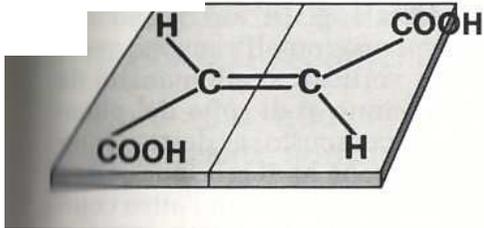


Acido alfa-linolenico

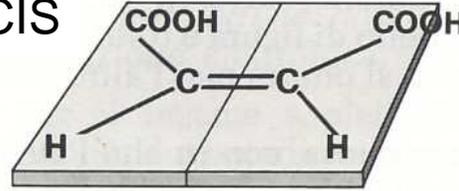
Figura 28. Numerazione della catena degli acidi carbossilici. Il gruppo carbossilico è sempre in posizione terminale nella catena alifatica. La numerazione degli atomi di C della catena può essere effettuata sia con numeri arabi, col C in posizione 1 corrispondente a quello del gruppo carbossilico, sia con le lettere dell'alfabeto greco. In questo caso, la numerazione parte dal C immediatamente adiacente al carbossile (ovvero C2) che viene denominato *alfa*, quello in posizione 3 viene denominato *beta*, e così via. Nella terza terminologia, con la lettera ω è indicato l'ultimo atomo di C della catena, $\omega-1$ il penultimo, $\omega-3$ il terz'ultimo etc. Questa numerazione è utilizzata per indicare i doppi legami presenti nelle molecole degli acidi grassi a lunga catena, molti dei quali sono acidi grassi essenziali, cioè che devono essere assunti con la dieta. A livello del doppio legame, sempre configurazione CIS negli acidi biologici, la catena carboniosa dovrebbe fare un'ansa che per semplicità qui non è stata indicata.

Composti insaturi: con legami doppi (o tripli)

TRANS



CIS



Isomeria *cis-trans* o isomeria geometrica

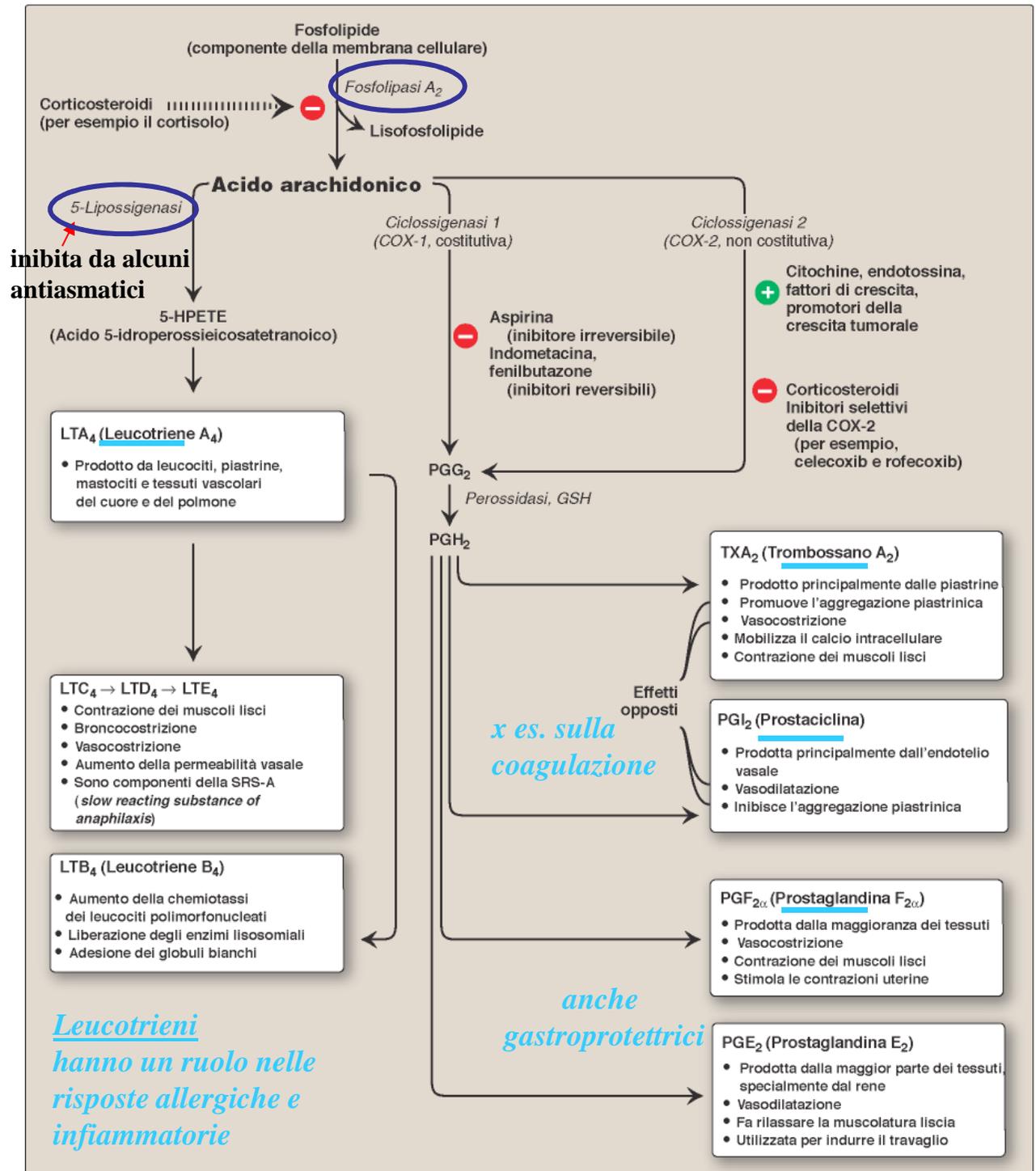
differisce la disposizione spaziale degli atomi adiacenti a due C legati da un doppio legame

La configurazione *cis* fa sì che gli acidi grassi insaturi pieghino → **ciò consente una maggior fluidità di membrana**

EICOSANOIDI

(derivati dell'acido arachidonico) sono molto importanti per l'organismo

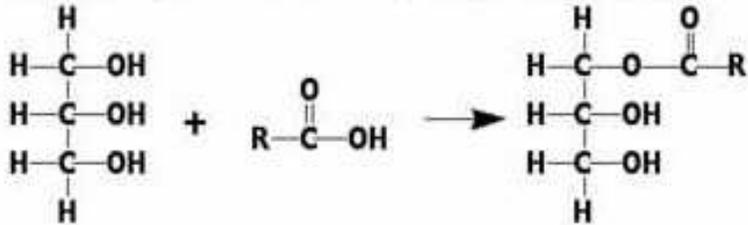
La carenza di PUFA porta a alterazione della risposta visiva agli stimoli, ritardo nella crescita, lesioni cutanee, aumento dei trigliceridi nel sangue, peggioramento delle funzioni cognitive ed eccessiva attivazione delle piastrine.



Neutral acylglycerols e TRIGLICERIDI (Grassi)

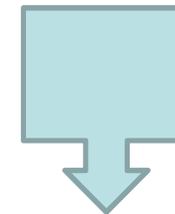
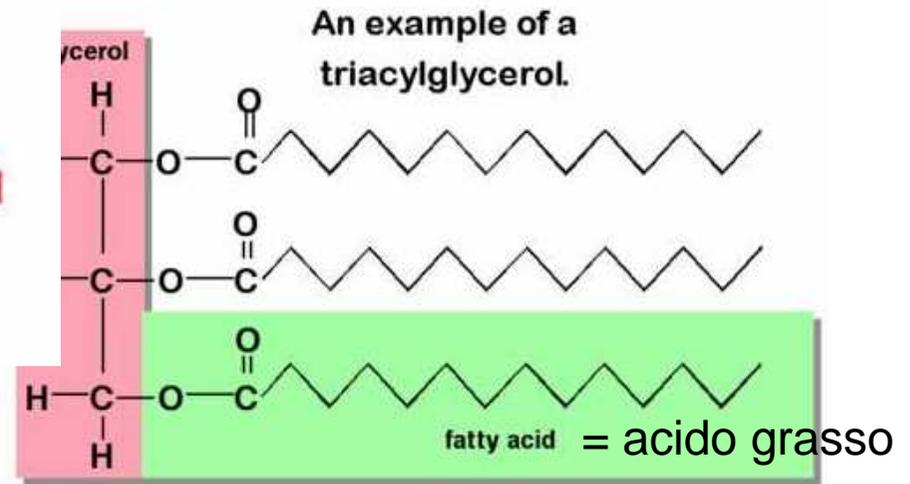
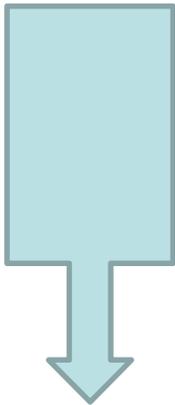
Ester of glycerol and a fatty acid.

Principal function is energy storage - fat.



May have 1-3 fatty acids which can each be different.

- 1 - monoacylglycerol
- 2 - diacylglycerol
- 3 - triacylglycerol

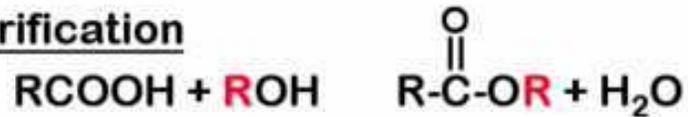


Tra il polialcol glicerolo e l'acido grasso si forma un legame estere

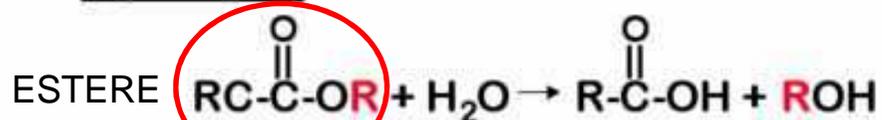
Reactions of fatty acids

React like any other carboxylic acid.

Esterification



Hydrolysis



Acid-base



Saponi : sali di sodio e potassio degli acidi grassi (anfipatici)

Detergenti : sostanze anfipatiche

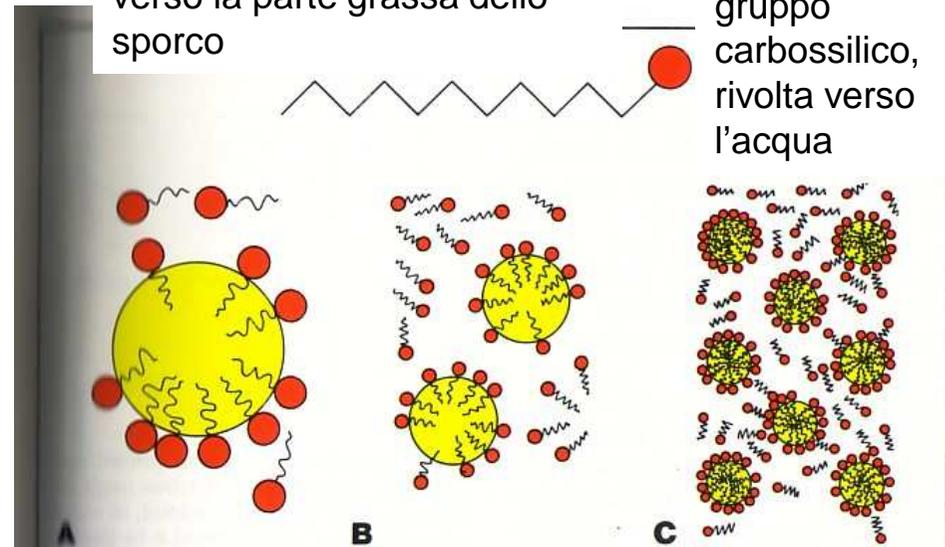
Saponificazione : IDROLISI DEGLI ESTERI IN AMBIENTE BASICO

Nel nostro organismo gli enzimi che idrolizzano gli esteri degli acidi grassi sono le LIPASI

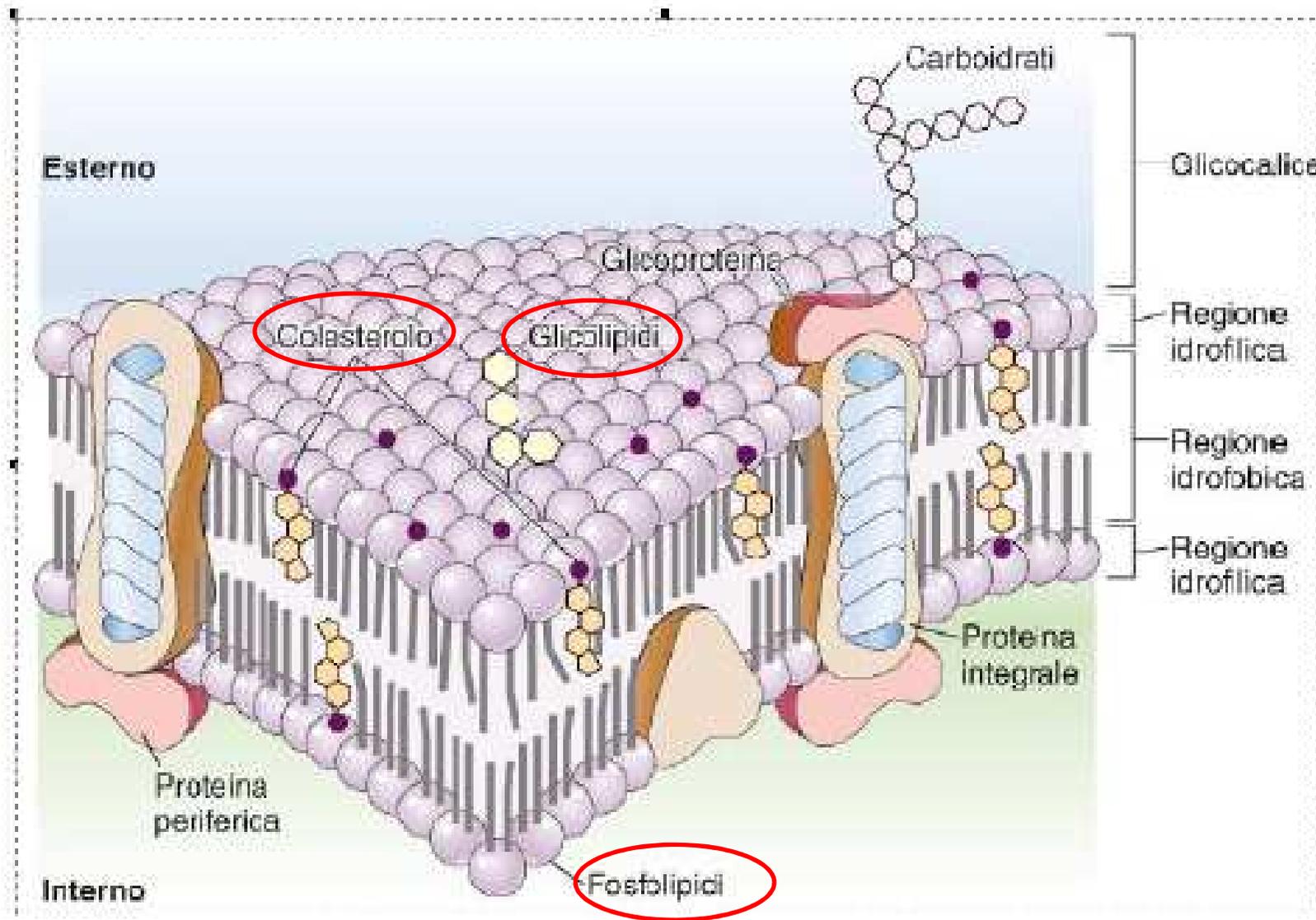
8

Coda idrofobica, che è rivolta verso la parte grassa dello sporco

Testa polare dell'acido grasso è il gruppo carbossilico, rivolta verso l'acqua

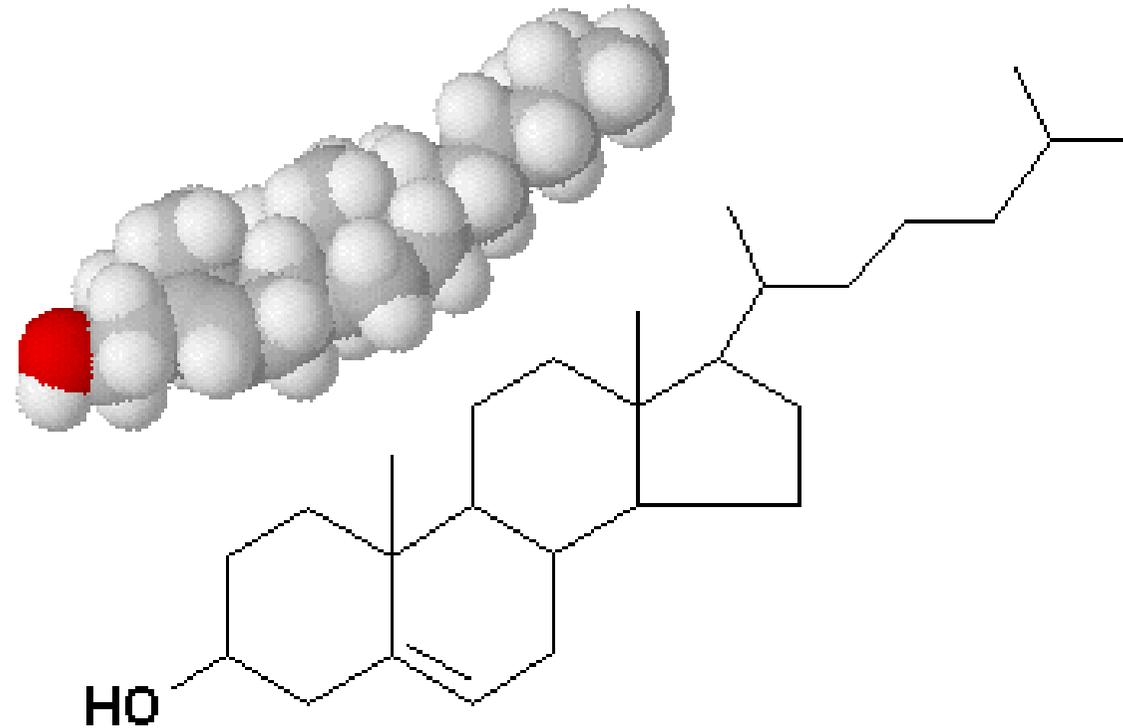


Modello di membrane biologiche



Lipidi anfipatici

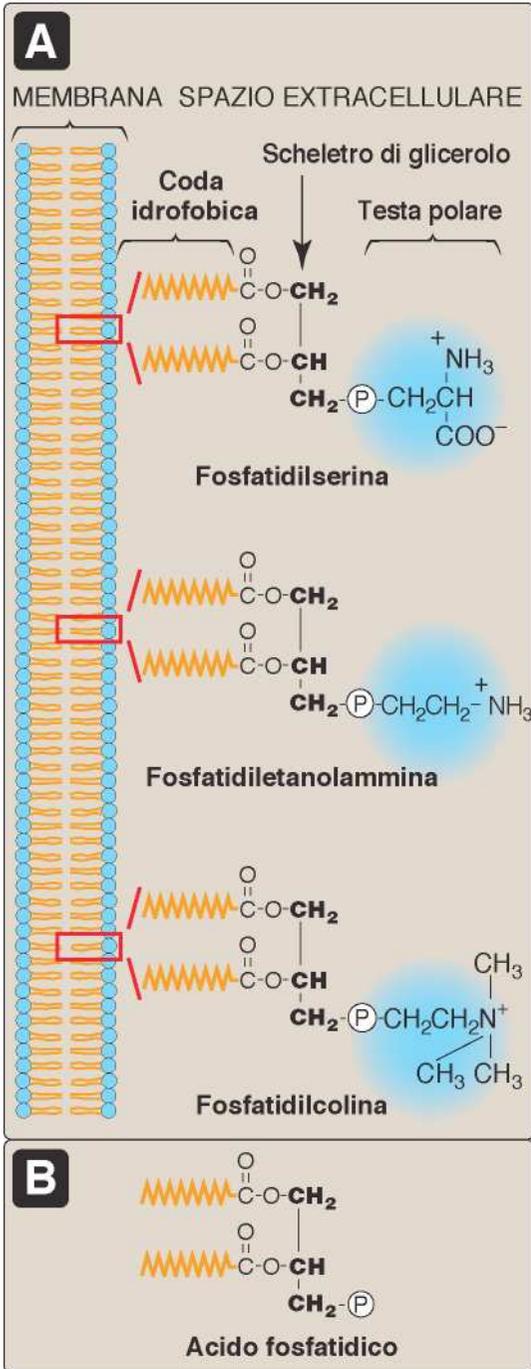
Structure of a Sterol



Può formare esteri

cholesterol, a common sterol

STABILIZZA LE MEMBRANE, a basse temperature dà fluidità, a più alte quando i fosfolipidi danno molta fluidità, rende la membrana meno deformabile.

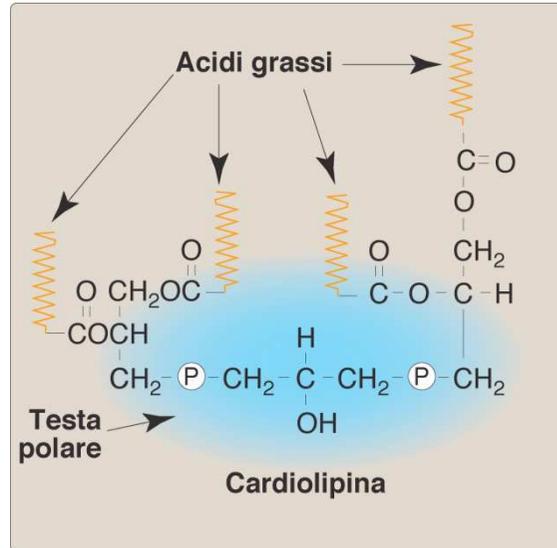


FOSFOGLICERIDI o GLICEROFOSFOLIPIDI

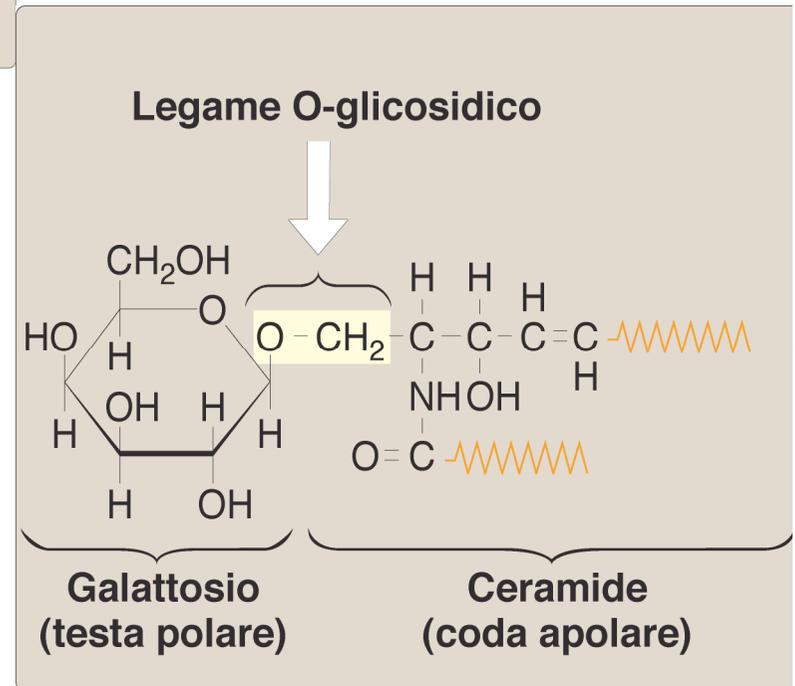
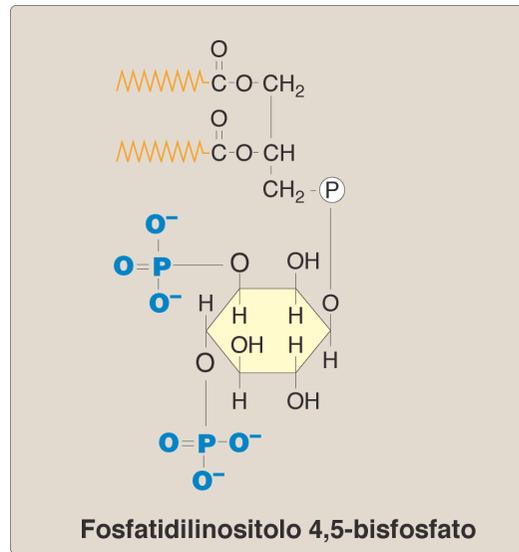
anche essi esteri

Altri fosfolipidi sono le

SFINGOMIELINE

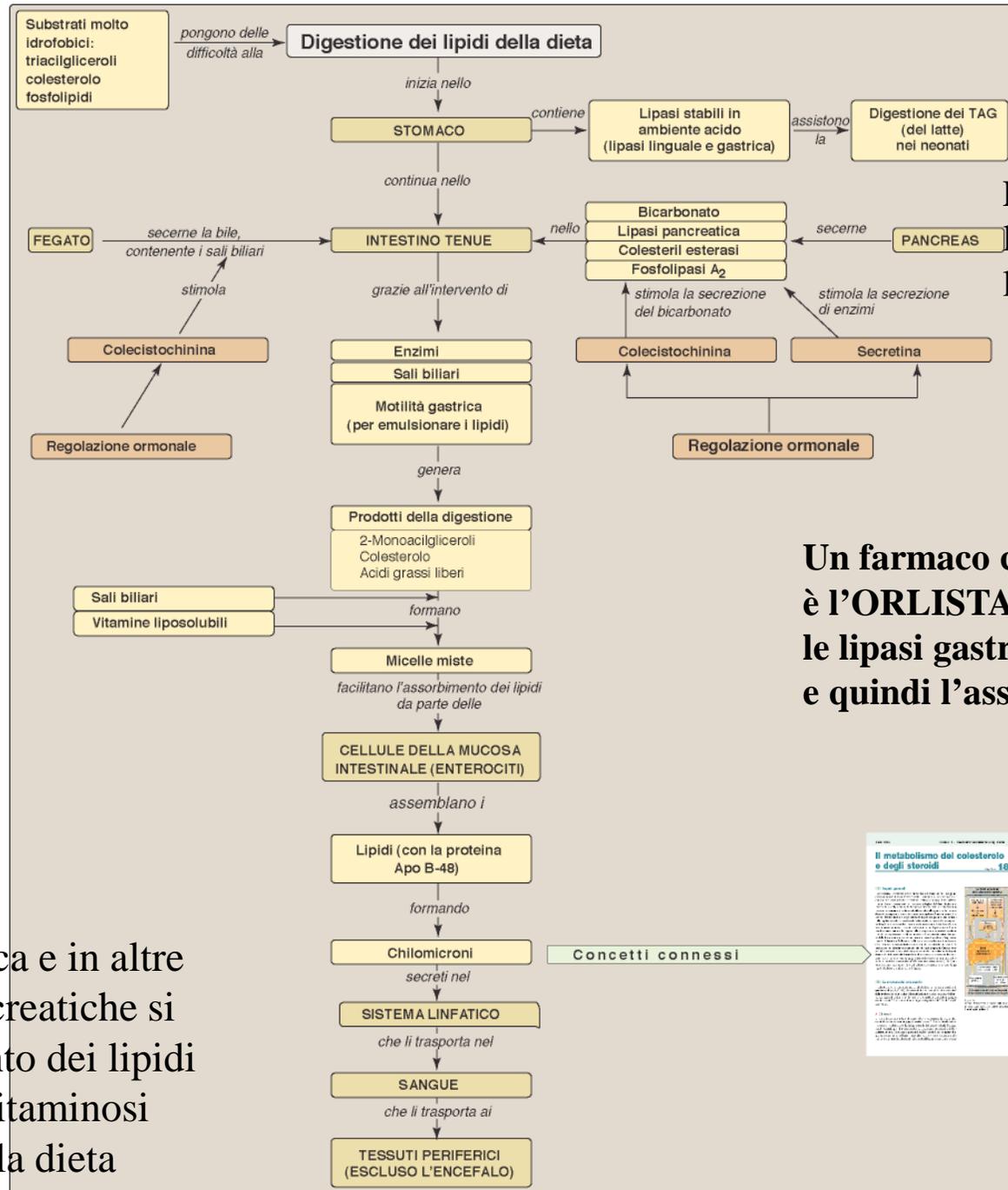


GLICOLIPIDI



I **Sali biliari** sono derivati del colesterolo, che servono a sciogliere i grassi nell'intestino, ca il 98% dei sali biliari viene poi riassorbito nell'intestino

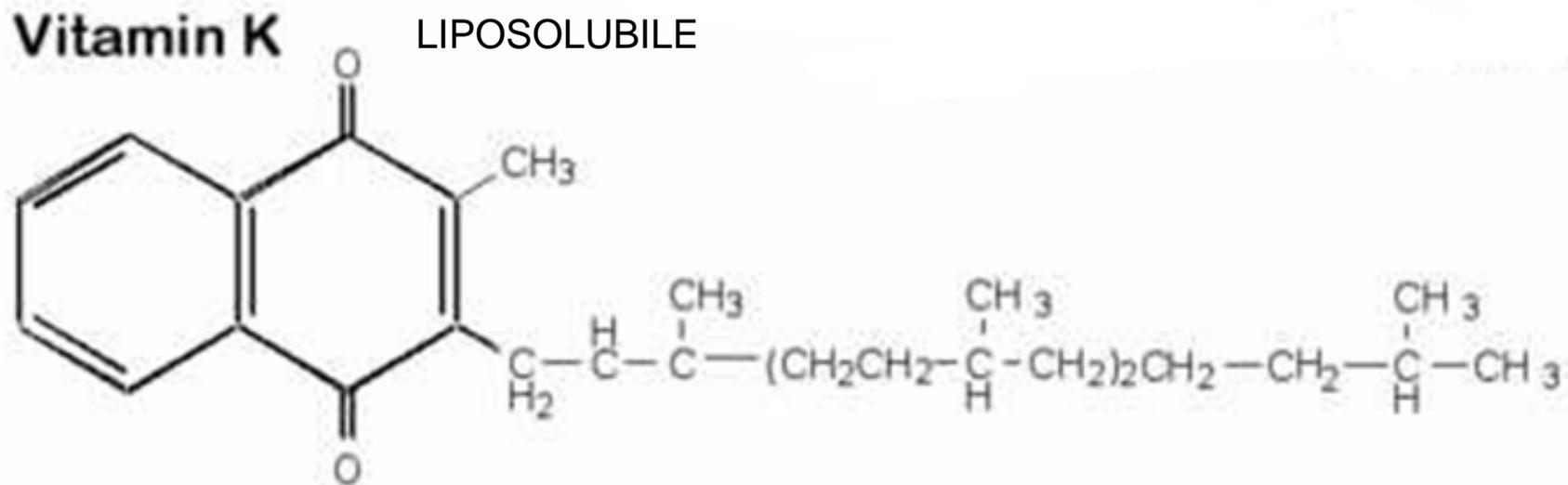
Nella fibrosi cistica e in altre insufficienze pancreatiche si ha malassorbimento dei lipidi e quindi anche avitaminosi perché i lipidi della dieta contengono anche le **vitamine liposolubili**



La colipasi ancora la lipasi all'interfaccia lipidi-acqua

Un farmaco contro l'obesità è l'**ORLISTAT** che inibisce le lipasi gastrica e pancreatica e quindi l'assorbimento dei grassi

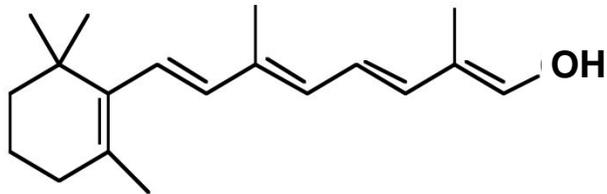
Le vitamine sono molecole organiche fisiologicamente importanti che dobbiamo assumere con la dieta in piccola quantità (mg o meno) poiché non siamo in grado di sintetizzarle, o sintetizzate dalla nostra microflora intestinale (es. B12). La D la possiamo sintetizzare ma abbiamo bisogno del sole per attivarla. Ci sono le idrosolubili (precursori di coenzimi) e le liposolubili



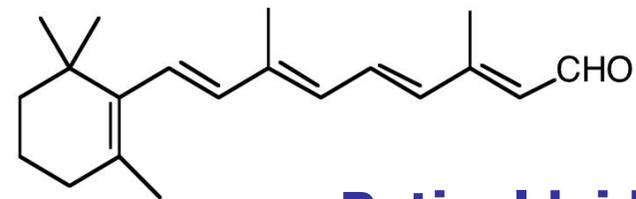
Importante per la coagulazione, presente nelle foglie delle piante a foglia verde: broccoli, cavoli, spinaci e anche sintetizzata dalla microflora intestinale

Vitamina A

costituita da composti correlati=vitameri



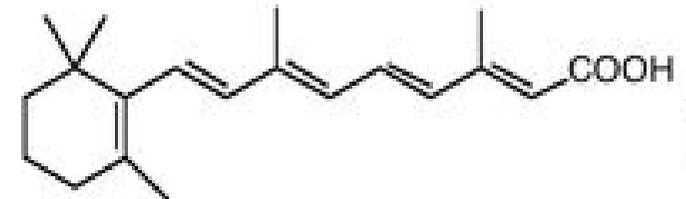
Retinolo



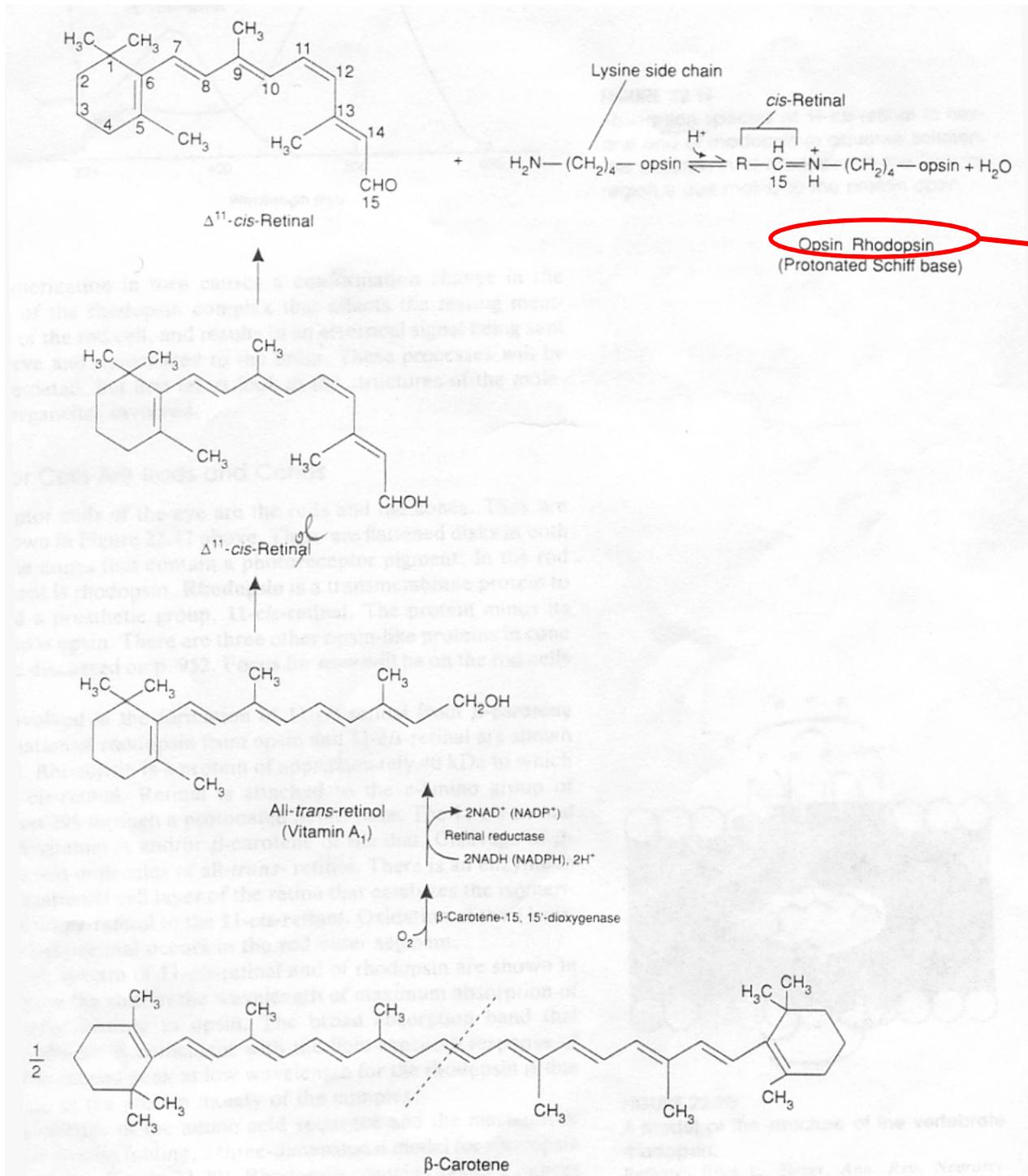
Retinaldeide

La vitamina A si presenta in tre diverse forme:

- alcolica (retinolo), *con vari effetti anche simil-ormonali*
- aldeidica (retinale), *importante per la visione*
- acida (acido retinoico), *con vari effetti anche antiossidante*



Acido retinoico



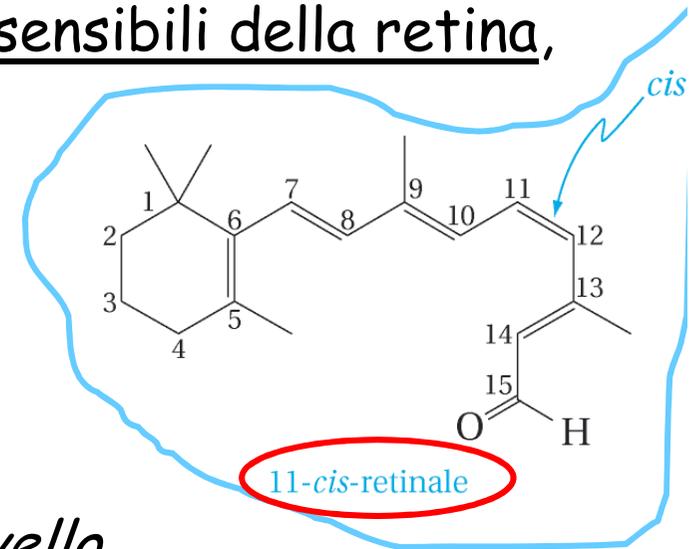
L'11-cis-retinale deriva dalla Vitamina A e/o dal β -carotene della dieta

PROTEINE FOTORECETTRICI dei coni e bastoncelli della retina

L'isomerizzazione CIS-TRANS ha un ruolo fondamentale nel processo della visione : nelle cellule fotosensibili della retina, la luce visibile provoca l'isomerizzazione del
alla forma trans.

Il cambiamento di geometria è determinante ai fini della trasmissione dello stimolo al cervello.

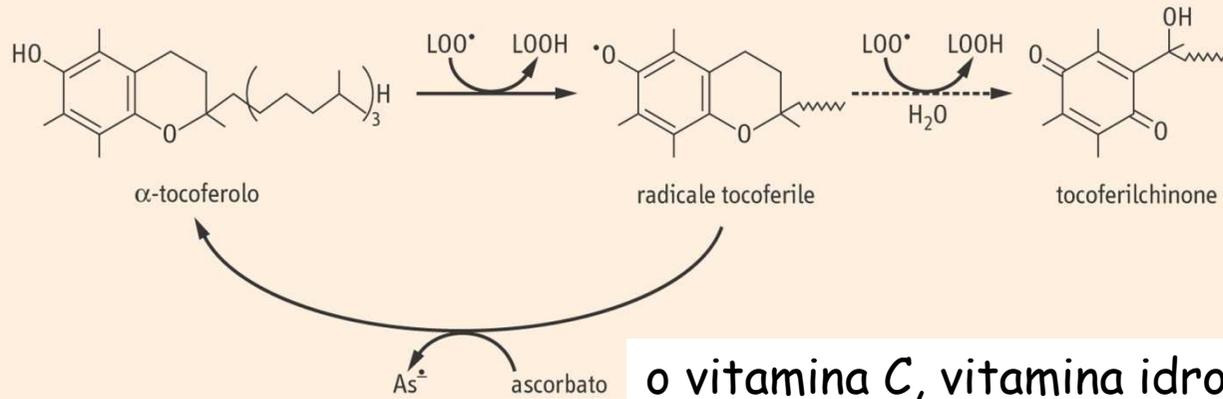
Velocemente sistemi enzimatici catalizzano la reazione di riformazione della forma cis, anche con + passaggi, dalla trans.



La Vit. A come la E protegge la pelle e la retina dalla luce.

La vitamina E è un antiossidante liposolubile

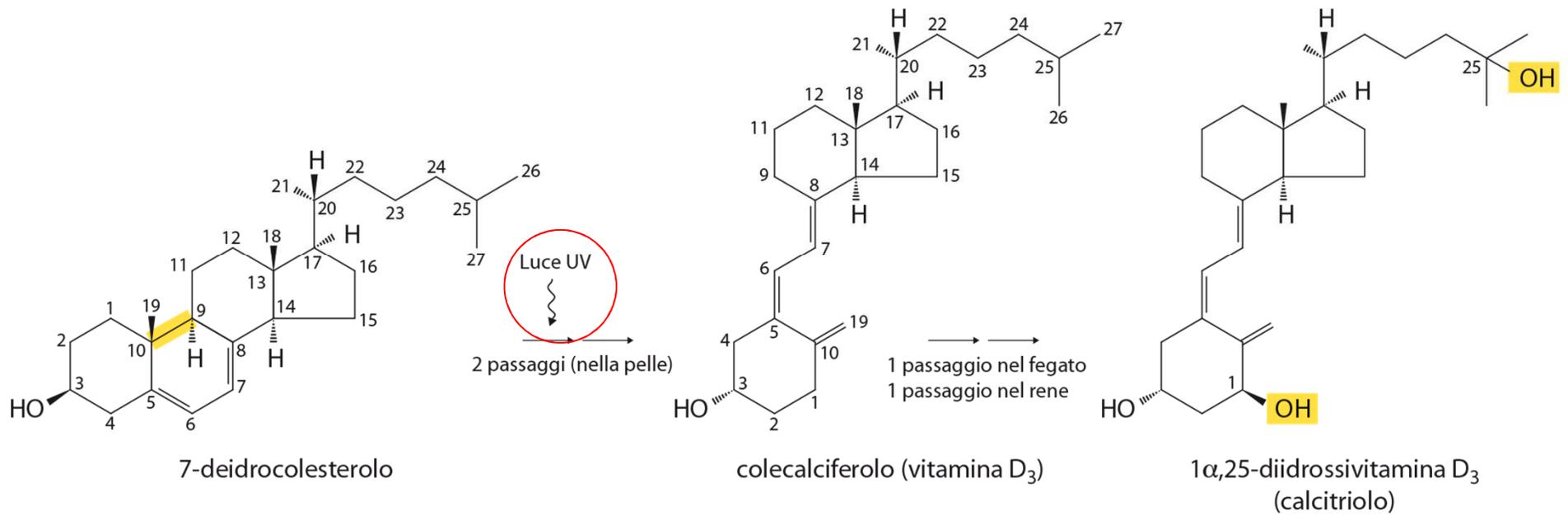
Infatti riduce i radicali ossidandosi essa stessa, la Vit C (ascorbato) ne coadiuva l'azione



o vitamina C, vitamina idrosolubile, che riduce la forma parzialmente ossidata della vit. E

Queste vitamine sono antiossidanti

*Vitamina D: importante per la crescita e l'ossificazione,
sintetizzata a partire dal colesterolo*



Cholesterol

Associated with hardening of the arteries.

Appears to coat the arteries - **plaque formation.**

Results in

Increased blood pressure from:

Narrowing of arteries

Reduced ability to stretch

Clot formation leading to:

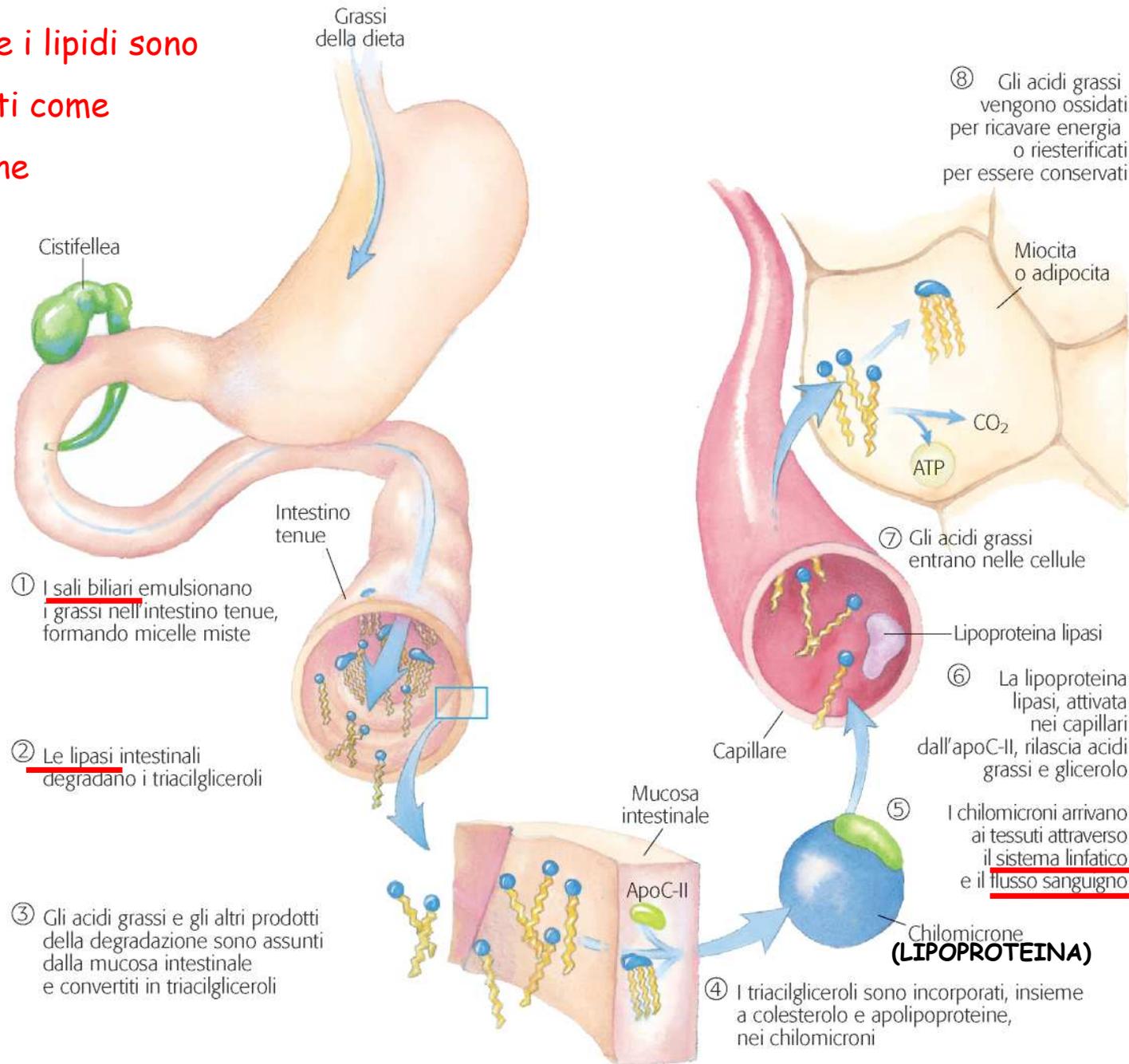
Myocardial Infarction

Stroke

- Quando è in eccesso

- NON IN ECCESSO È IMPORTANTE PER LA COMPOSIZIONE DELLE MEMBRANE E LA SINTESI DI ORMONI STEROIDEI, SALI BILIARI E VITAMINA D

Nel sangue i lipidi sono trasportati come lipoproteine



-prima
-poi
-al termine
arrivano al
fegato

Digestione ed assorbimento dei lipidi della dieta

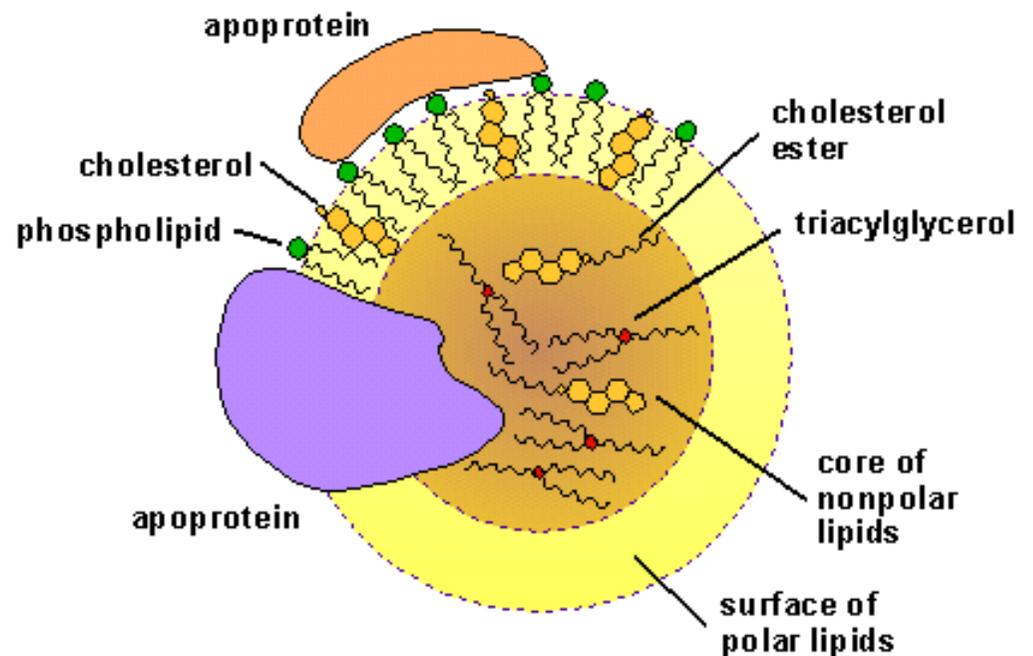
Transport of lipids in the blood

Four major classes of lipoproteins are used to transport lipids in the blood.

- Chylomicrons
- Very low-density lipoproteins (VLDL)
- Low-density lipoproteins (LDL)
- High-density lipoproteins (HDL)

Each is composed of several types of lipids.

General Structure of a Plasma Lipoprotein

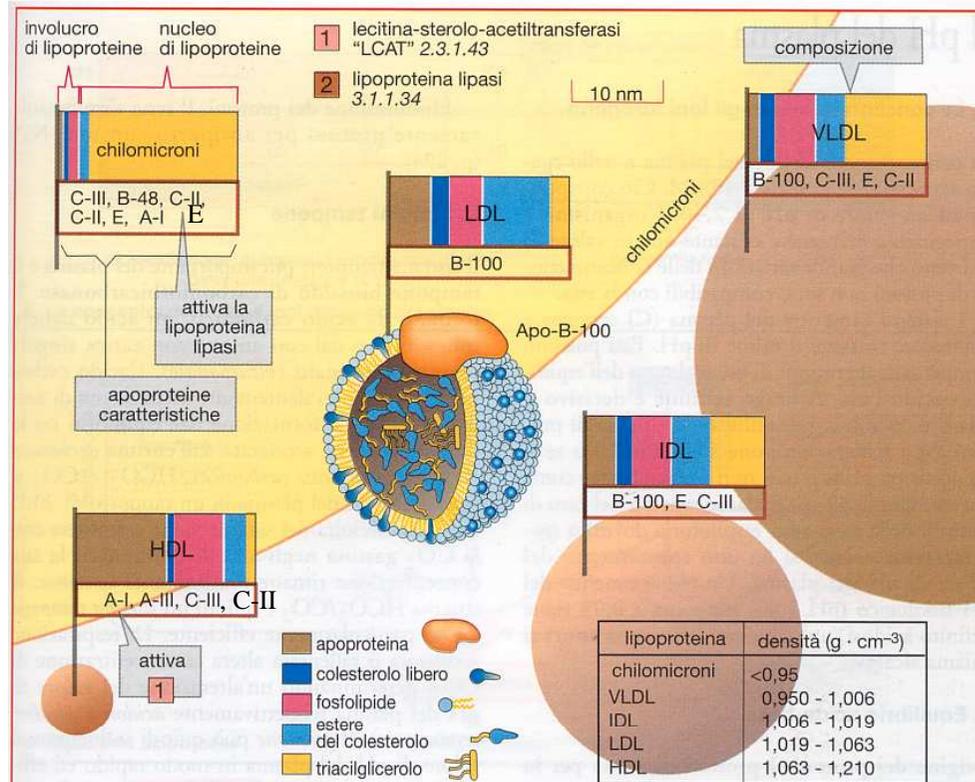


La digestione dei lipidi *nell'intestino*

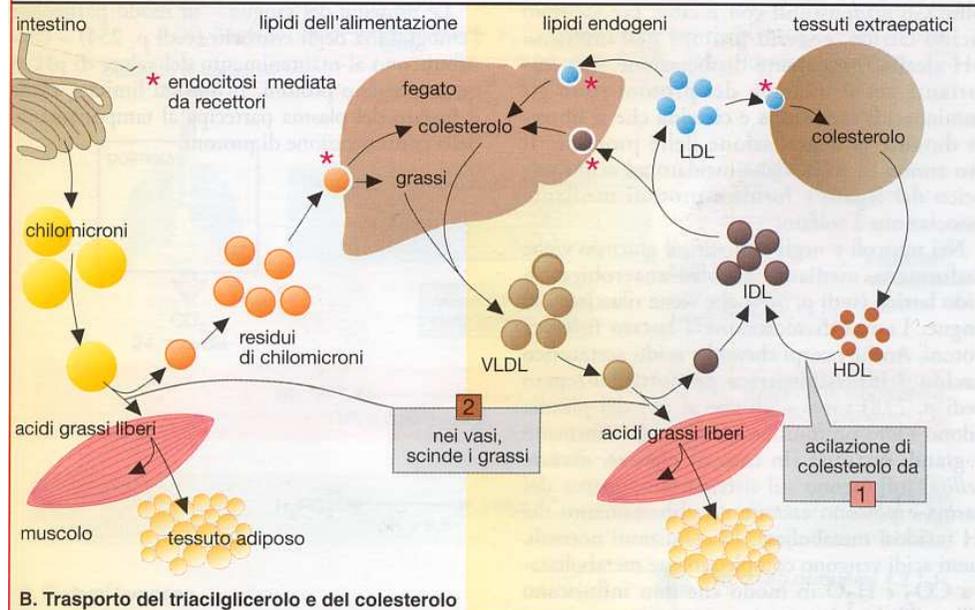
avviene grazie al succo pancreatico e alla bile

Una piccola parte dei lipidi (acidi grassi a catena breve) raggiunge il *fegato* direttamente tramite il sistema venoso portale, legati all'albumina. Il resto, trigliceridi e fosfatidi riformatisi nelle cell. dell'epitelio

intestinale, vanno a far parte dei **CHILOMICRONI** e passano nei vasi chiliferi del sistema linfatico e nel dotto toracico e poi al circolo sanguigno e al fegato. **CHILOMICRONI** = le più grosse e meno dense **lipoproteine**



A. La composizione dei complessi lipoproteici



B. Trasporto del triacilglicerolo e del colesterolo

Il fegato è il sito principale della sintesi dei trigliceridi, nella membrana del RE.

Le HDL sono lipoproteine regolative

Abbiamo parlato di Sali biliari e di bile

La bile svolge due funzioni principali:

- collabora ai processi della digestione e dell'assorbimento dei grassi alimentari e
- consente l'eliminazione dall'organismo di prodotti indesiderati (bilirubina, colesterolo, sostanze tossiche e metaboliti di farmaci)

Il principale pigmento biliare è la **BILIRUBINA**,

prodotta dalla degradazione dell'EME

Catabolismo dell'eme (*evidente nel riassorbimento*

• Eme (rosso) *dell'ematoma*

↓
biliverdina (verde)

↓
• bilirubina (giallo) Il catabolismo dell'eme avviene principalmente nella

milza e sistema reticolo endoteliale. **La bilirubina è trasportata dalla milza al fegato legata all'albumina poiché non è idrosolubile. Qui viene coniugata con**

acido glucuronico ed è secreta nella bile. Nell'intestino è convertita in

stercobilinogeno e poi stercobilina (marrone). Nel fegato la bilirubina è

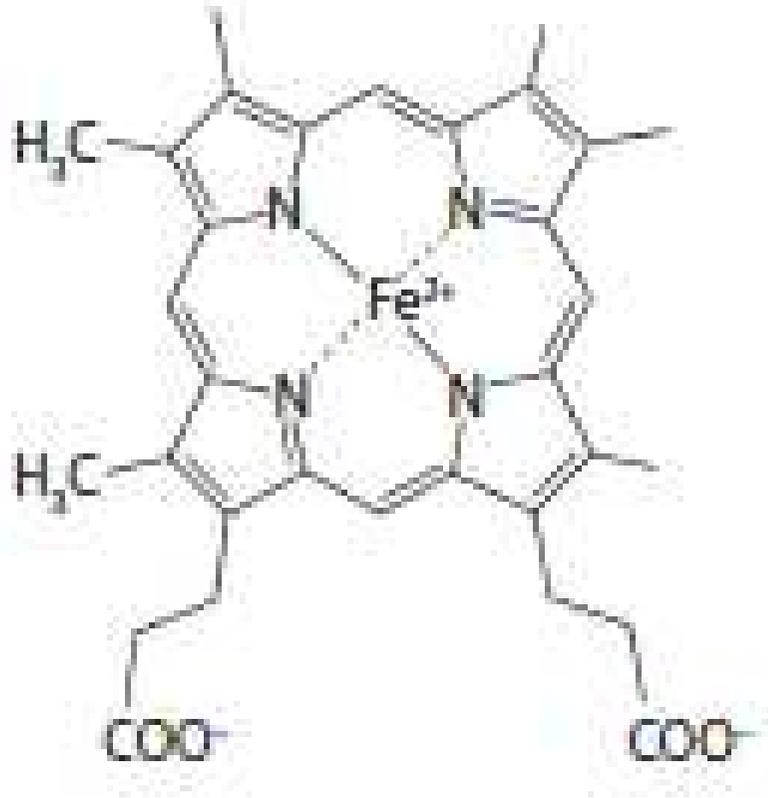
trasformata in urobilinogeno e urobilina che passa nelle urine (gialla).

Il colore dell'urina e delle feci è dovuto a derivati della bilirubina

(urobilina e stercobilina)

Se vi sono troppi pigmenti biliari in circolo → ITTERO (colorito scuro della pelle)





Nella Vitamina B12 all'interno della porfirina c'è lo ione cobalto Co^{2+}

L'**eme** è la porfirina più abbondante nell'organismo (presente in Hb, Mb citocromi ed alcuni enzimi).

E' sintetizzato principalmente nel midollo osseo e per il 25% circa nel fegato. *Alterazioni della sua SINTESI causano patologie note come PORFIRIE, che possono dare anche problemi alla pelle ed eritemi al sole, e possono essere anche scatenate da infezioni, stress o problemi ormonali.*

I vari tipi di ittero

- Quando ci sono **ostruzioni delle vie biliari** (per es. calcoli alla cistifellea) si può avere ittero e bilirubina coniugata anche nel siero e *anche feci chiare*.
- Ittero anche **nei problemi epatici**.
- Oppure **ittero emolitico** (*in questo caso la bilirubina in circolo non è coniugata, detta indiretta*) in conseguenza di distruzione delle emazie (globuli rossi) per errate trasfusioni o in seguito a patologie.
- **Ittero nel neonato** per metabolismo ancora insufficiente (viene quindi esposto a fototerapia, che converte la bilirubina tossica, soprattutto per il cervello, in molecole meno dannose).

I LIPIDI DEL TESSUTO ADIPOSO

- Costituiscono l'unica riserva d'energia a lungo termine
- Sono più energetici perché sono maggiormente ridotti rispetto agli zuccheri e anche alle proteine (contengono più H e meno O) → 9 Kcal/g
- contro 4 Kcal/g degli zuccheri e delle proteine e
- 7 Kcal/g dei prodotti alcolici,

Acidi grassi

Componenti dei

lipidi di riserva (triacilgliceroli)
lipidi di membrana

Molecole combustibili

NEI PAESI INDUSTRIALIZZATI I LIPIDI ALIMENTARI
FORNISCONO ALL'ORGANISMO ca IL 40% DELLE CALORIE
NECESSARIE GIORNALMENTE O PIU'

l'ossidazione degli acidi grassi si verifica in quasi tutti i
tessuti (a parte cervello, tessuto nervoso e globuli rossi) e
soprattutto nel cuore, muscolo scheletrico e fegato.

Prima di essere ossidati

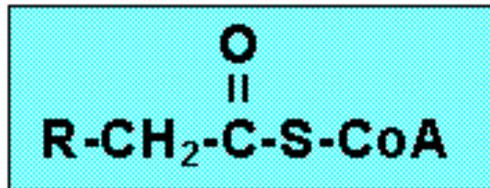
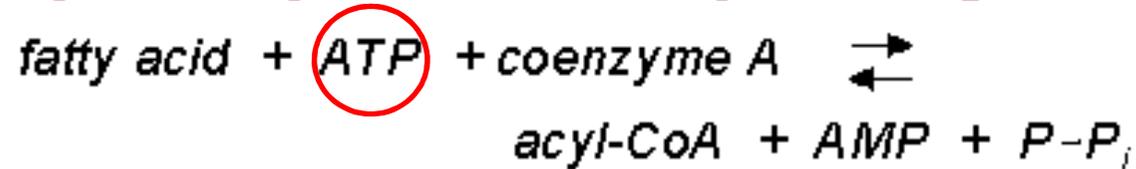
gli ACIDI GRASSI devono essere attivati

(cioè legati al CoA)

e poi entrare nel mitocondrio

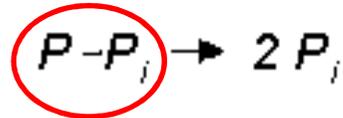
Activation of a Long-chain Fatty Acid

acyl-CoA synthetase or acyl-CoA ligase



$$\Delta G^{\circ} = -7 \text{ to } -8 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ for a thioester}$$

pyrophosphatase



L'enzima **acil CoA sintetasi (= acido grasso tiokinasi)** sta sulla membrana mitocondriale est.

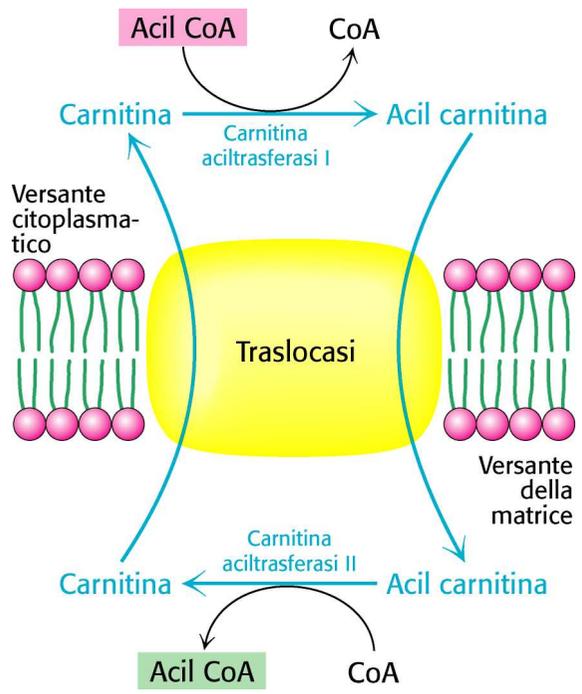
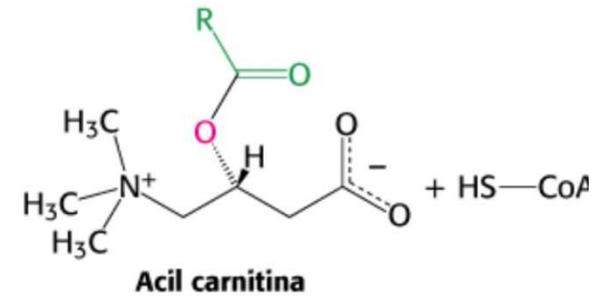
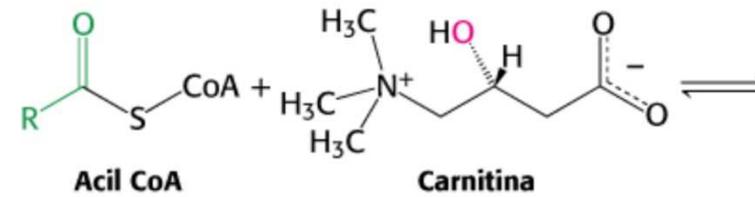
Accoppiata avviene una reazione catalizzata da una pirofosfatasi:

$\text{PP}_i \rightarrow 2 \text{P}_i$ (altamente esoergonica) che sposta l'equilibrio della reaz. globale della Acil CoA sintasi verso destra

(motivo ricorrente nelle reazioni biosintetiche)

Quindi vengono rotti 2 legami fosfoanidridici ad alta energia

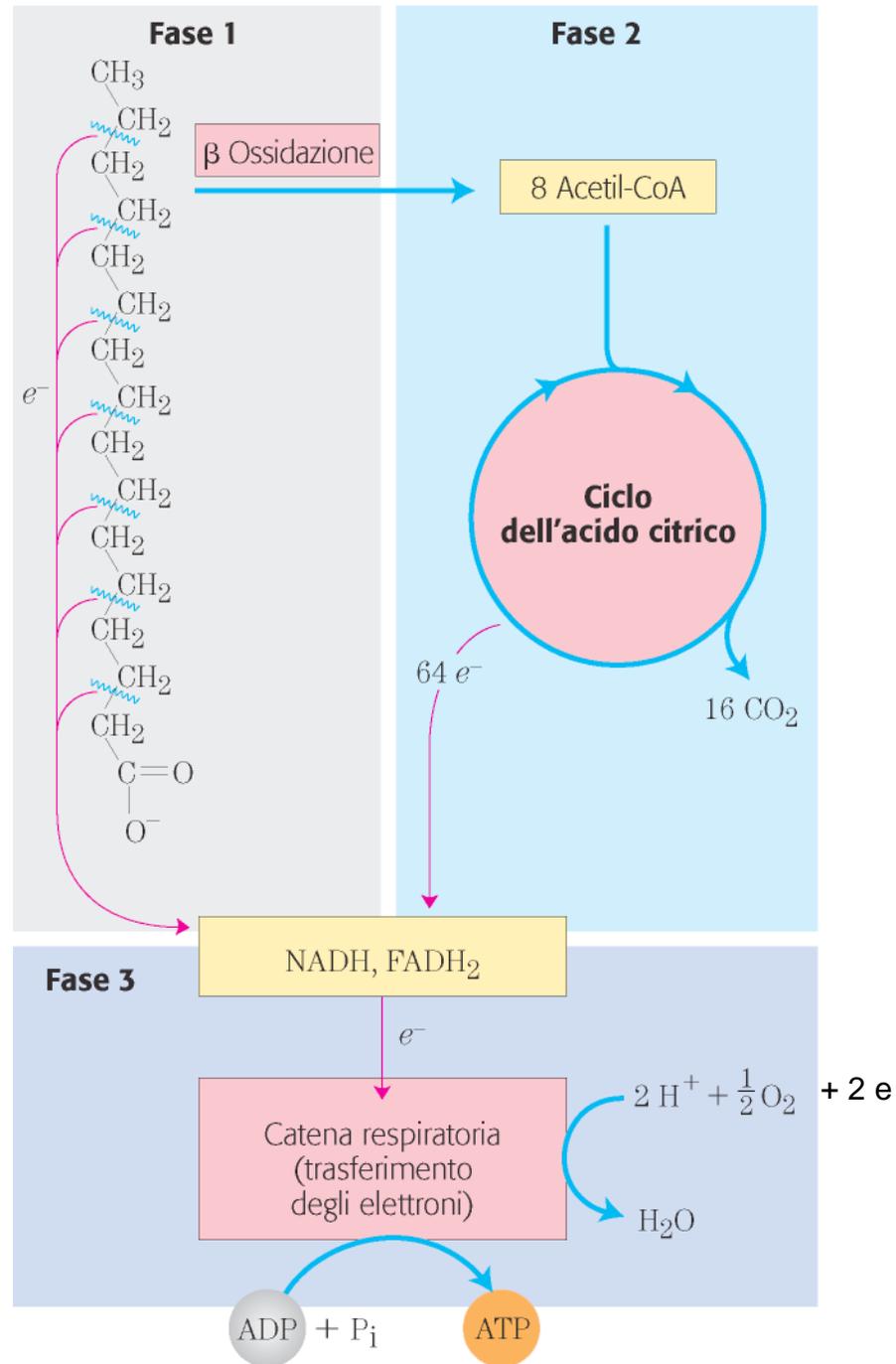
Gli ac. grassi con - di 12 C possono attraversare la m. mitoc. int. senza l'aiuto della carnitina. Gli altri:



La **carnitina** è un aminoacido non proteico sintetizzato nel fegato e nel rene a partire da lys e met. Il 97% però di carnitina si trova nei muscoli scheletrici. Negli alimenti si trova soprattutto nella carne. Vi sono anche integratori contenenti carnitina

poi

β OSSIDAZIONE



β ossidazione acidi grassi

(n° pari atomi C)

rendimento in ATP

Per ogni ciclo di beta- ossidazione (4 reazioni):

1 Acetil CoA

1 FADH₂

1 NADH

Per ogni acetile che entra nel ciclo dell'acido citrico

3 NADH x 2,5 ATP = 7,5 ATP

1 FADH₂ x 1,5 ATP = 1,5 ATP

1 GTP (ATP) = 1 ATP

Totale = 10 ATP

Esempio: Acido palmitico (saturato, **16 atomi C**)

7 cicli di β ossidazione

-8 acetil CoA (x 10 ATP) → 80 ATP

- 7 FADH₂ (x 1,5 ATP) → 10,5 ATP

- 7 NADH (x 2,5 ATP) → 17,5 ATP

108 ATP

-2 ATP (utilizzati per attivare l' acido grasso)

totale 106 ATP

Contro circa 30 ATP

prodotti dalla respirazione

partendo da 1 glucosio

Degradazione acidi grassi

(n° dispari atomi di carbonio)

Beta ossidazione

Propionil CoA

Acetil CoA

intermedio ciclo di Krebs

I CORPI CHETONICI

Condizioni per cui l'acetylCoA non entra in Krebs:

- digiuno prolungato
- diabete
- stati febbrili



corpi chetonici: acetoacetato, 3-idrossibutirrato, acetone

I corpi chetonici vengono sintetizzati nei mitocondri del fegato a partire da acetyl-CoA prodotto dalla β -ossidazione degli acidi grassi.



Acetoacetato
3-idrossibutirrato

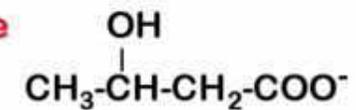
Tessuti

Sono normali combustibili della respirazione per muscolo cardiaco e corteccia surrenale. Durante il digiuno sono usati dal cervello.

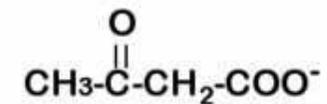
Ketone bodies

Produced from excess acetylCoA

β -hydroxybutyrate



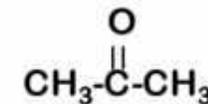
acetoacetate

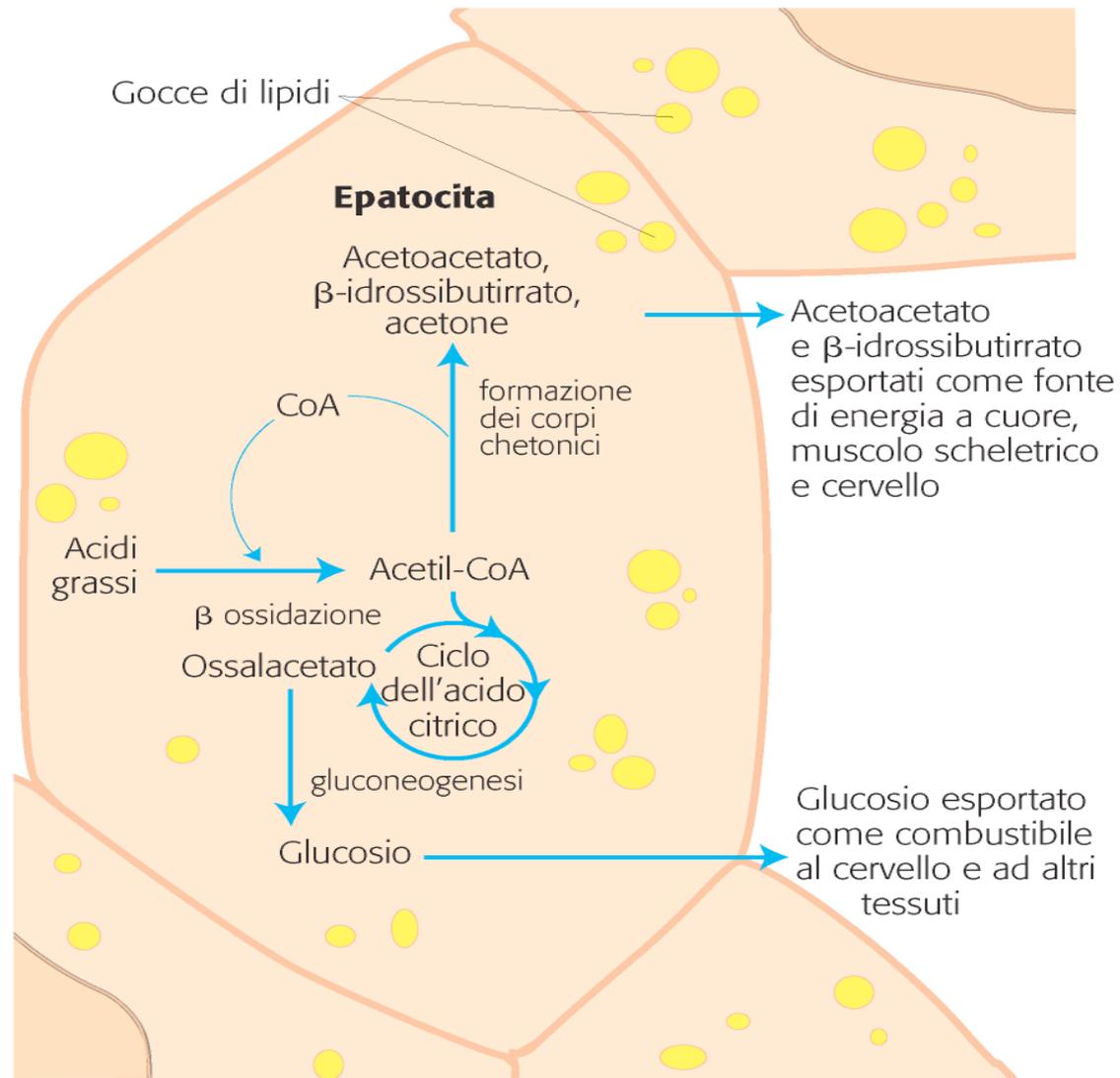


Un'eccessiva presenza di corpi chetonici in circolo porta ad acidosi

Puzza di acetone, per es. nel bambino con la febbre

acetone
(volatile)





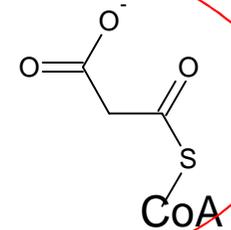
Biosintesi degli acidi grassi

1. La sintesi ha luogo nel **citoplasma** (la degradazione nella matrice mitocondriale).
2. Utilizza **acetil CoA** come precursore.
3. Il riducente nella sintesi è il **NADPH** (gli ossidanti nella degradazione sono il NAD^+ e il FAD).
5. Enzima: **acido grasso sintetasi**.
6. La sintesi è particolarmente attiva nel:
 - fegato
 - tessuto adiposo
 - ghiandola mammaria

La biosintesi degli acidi grassi saturi fino a 16 C negli animali e nel lievito avviene nel citosol, è una **biosintesi riduttiva** che utilizza il **NADPH** come cofattore riducente, che nel citosol si trova in un rapporto di circa 75 sul NADP, quindi alto rispetto al NADH il cui rapporto sul NAD è invece 8×10^{-4} .

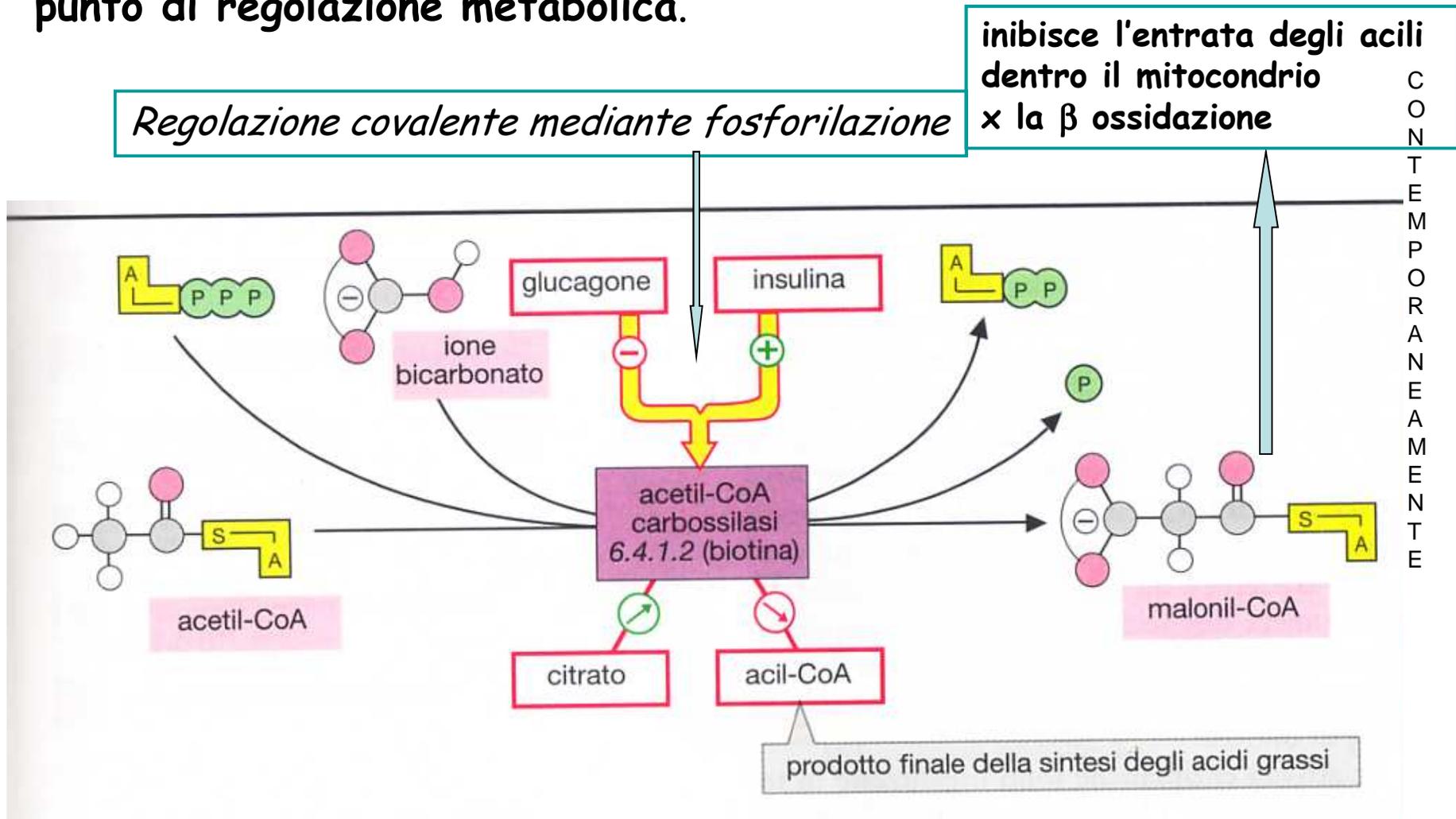
Il NADPH necessario proviene dalla via del pentoso fosfato.

I substrati iniziali della biosintesi sono **acetilCoA** e **malonilCoA**



All'acido grasso in allungamento vengono poi aggiunte, una alla volta, altre molecole di malonilCoA, l'allungamento però è di 2 C alla volta x cui a ogni ciclo viene liberata CO_2

Il malonilCoA è prodotto a partire da acetilCoA e bicarbonato nella reazione catalizzata dall'**Acetil-CoA carbossilasi**, reazione in cui è necessario ATP x l'attivazione del bicarbonato e **reazione che limita la velocità della sintesi degli acidi grassi**. L'enzima è infatti un **importante punto di regolazione metabolica**.



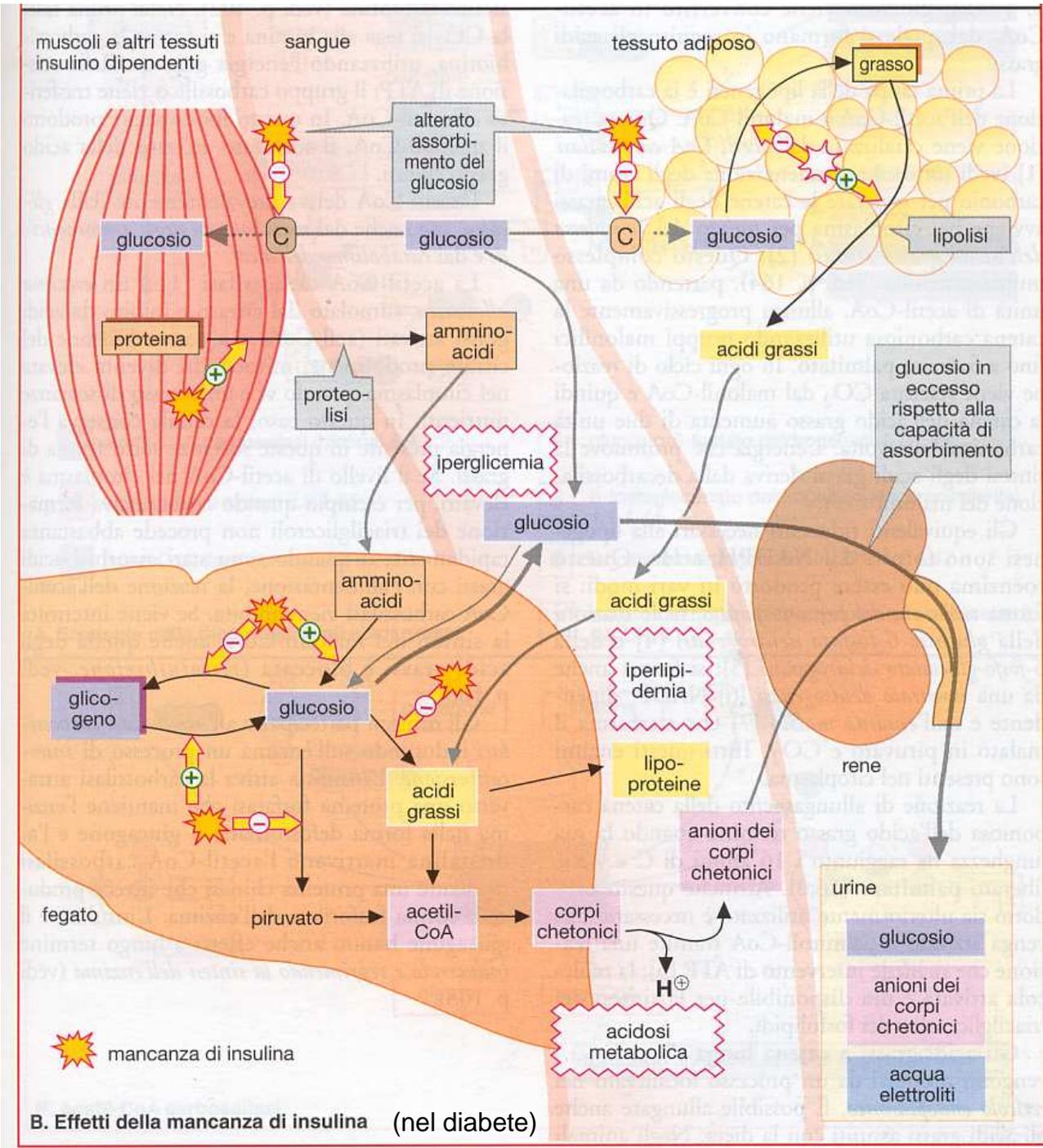
La membr. mitocondriale int. è impermeabile all'AcetilCoA, sicchè **l'Acetil CoA**, per uscire dal mitocondrio e poter essere substrato della *biosintesi degli acidi grassi e del colesterolo*, prima condensa con l'ossalacetato a formare il citrato nella 1° reaz. del ciclo di Krebs, poi attraverso un suo trasportatore viene portato nel citosol, dove la citrato liasi lo scinde consumando ATP e CoA a dare nuovamente **Acetil CoA** e ossalacetato.

Quando c'è **molto glucosio** avviene

- sia la sintesi degli acidi grassi

- che la sintesi del colesterolo, **sempre a**

partire da AcetilCoA



DIGRESSIONE SULL'ETANOLO

- I PRODOTTI ALCOLICI sono poveri in nutrienti come vitamine per es.
- sono tossici quando vi sia abuso. Infatti dall'etanolo si produce acetaldeide e acido acetico. **L'acetaldeide è responsabile della tossicità.**
- Inoltre l'alcol è metabolizzato da enzimi che utilizzano il coenzima NAD, per riformare NAD viene consumato piruvato prodotto dalla glicolisi, (con produzione di lattato), il piruvato è uno dei prodotti di partenza della sintesi di glucoso, quindi **IL CONSUMO DI ALCOL SENZA ADEGUATA ASSUNZIONE DI ZUCCHERI PORTA A IPOGLICEMIA E ACIDOSI** da lattato.
- Inoltre l'acetato prodotto è usato per la lipogenesi e la sintesi di colesterolo. L'etilismo (alcolismo) può quindi portare a **STEATOSI EPATICA** (fegato grasso), che, se cronica, può evolvere in cirrosi, portando a insufficienza epatica.