

# Metabolismo dei lipidi

Digestione delle proteine

Metabolismo di amminoacidi

Ciclo dell'urea

# Generalità

- *I Lipidi sono composti organici formati da carbonio, idrogeno e ossigeno*
- *Da un punto di vista chimico sono esteri di alcoli ed acidi grassi.*
- *I Lipidi si dividono in quattro famiglie principali:*
  - *TRIGLICERIDI*
  - *STEROLI*
  - *CERE*
  - *FOSFOLIPIDI*

*Un estere è una molecola formata dalla reazione di condensazione tra il gruppo OH di una molecola ed il gruppo COOH di un'altra*

# I lipidi

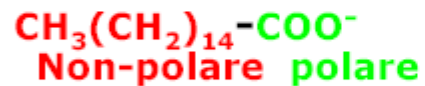
- I lipidi sono sostanze **non polari** (idrofobiche) solubili in solventi organici.
- Molti dei lipidi che compongono le membrane biologiche sono **anfipatici**, hanno una parte polare ed una apolare
- I lipidi si classificano come:
  - Semplici
  - Complessi

# Lipidi

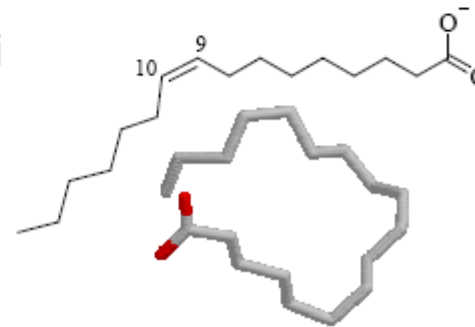
- **Semplici**
  - Sono molecole che non contengono legami esterei o amidici
    - Acidi grassi
    - Colesterolo
- **Complessi**
  - Sono derivati di acidi grassi variamente esterificati o amidati.
    - Glicerofosfolipidi e sfingosidi
    - Trigliceridi

# Acidi grassi

- Gli acidi grassi consistono in catene idrocarburiche con una funzione carbossilica ad una estremità
- Un acido grasso 16-C:

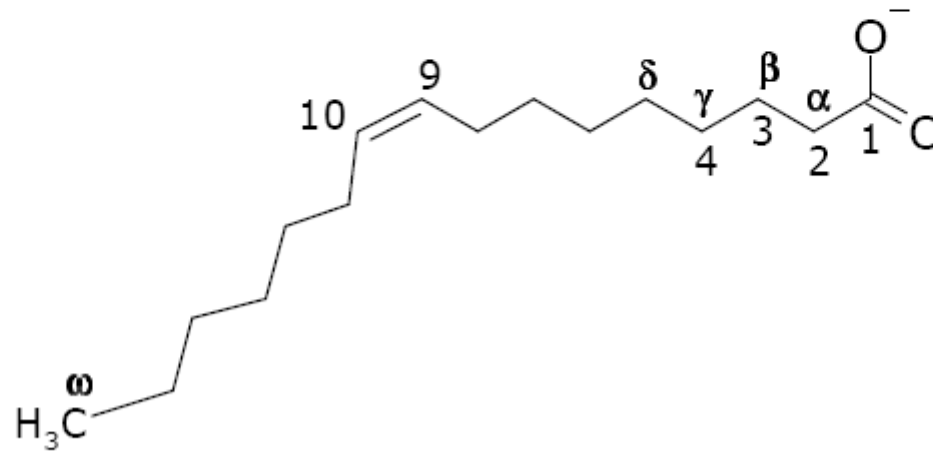


- Un acido grasso 16-C con un doppio legame tra gli atomi di carbonio 9 e 10 può essere descritto come: 16:1 cis  $\Delta^9$ .



# Acidi grassi

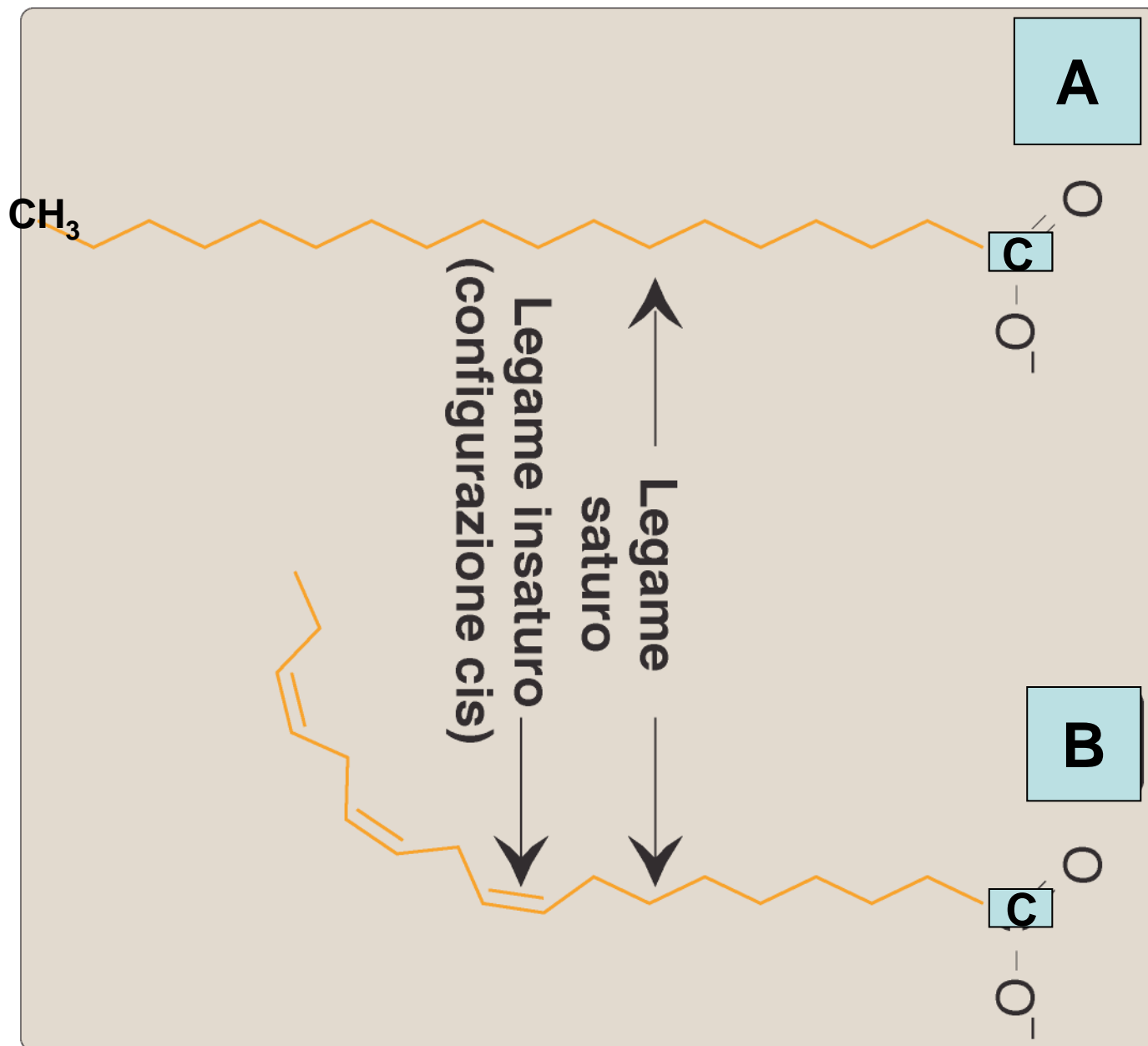
- Normalmente gli acidi grassi hanno numero pari di atomi di carbonio.
- I doppi legami sono in genere *cis*.





**Catena idrocarburica  
idrofobica**

**Gruppo carbossilico  
idrofilico  
(ionizzato a pH 7)**



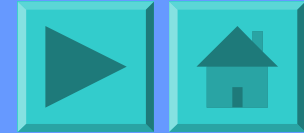
Gli acidi grassi con catene lunghe da quattro a dieci atomi di carbonio si trovano in quantità significativa nel latte.

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)
Acido linolenico	18:3 (9,12,15)
Acido arachidonico	20:4 (5, 8,11,14)
Acido lignoceric	24:0
Acido nervonico	24:1(15)

Precursore delle prostaglandine

Acidi grassi essenziali



# Trigliceridi 1

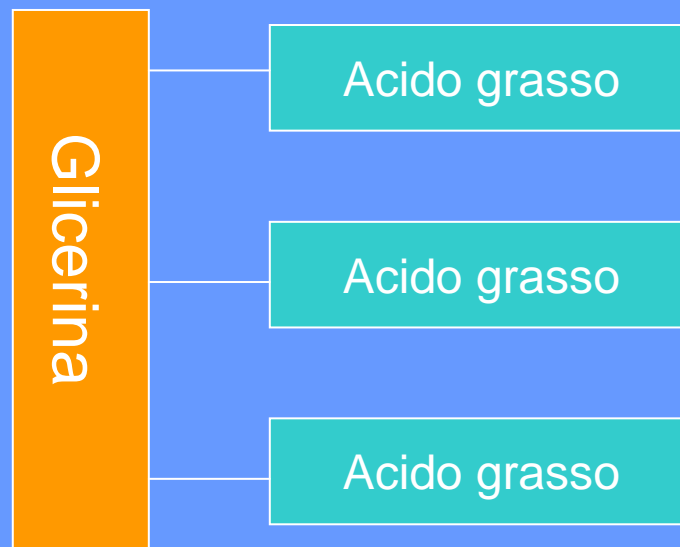
- I trigliceridi sono esteri della glicerina e degli acidi grassi

- I trigliceridi sono esteri della glicerina e degli acidi grassi
- I trigliceridi sono molto diffusi negli alimenti: l'olio di oliva è quasi esclusivamente composto da queste sostanze.
- Anche il burro ne è ricco.
- La differenza tra i trigliceridi del burro e quelli dell'olio sta nel fatto che i primi sono insaturi (ricchi di doppi legami) ed i secondi saturi



# Trigliceridi 2

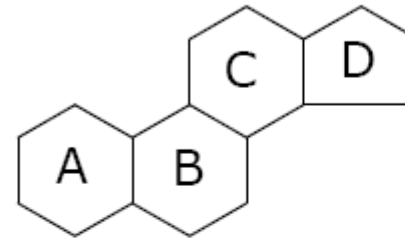
- Questa è la formula dei trigliceridi



# Altri lipidi

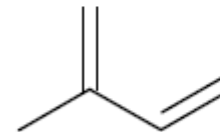
- **Derivati del colesterolo**

- Ormoni steroidei
- Vitamina D<sub>3</sub>
- Acidi biliari
- ...

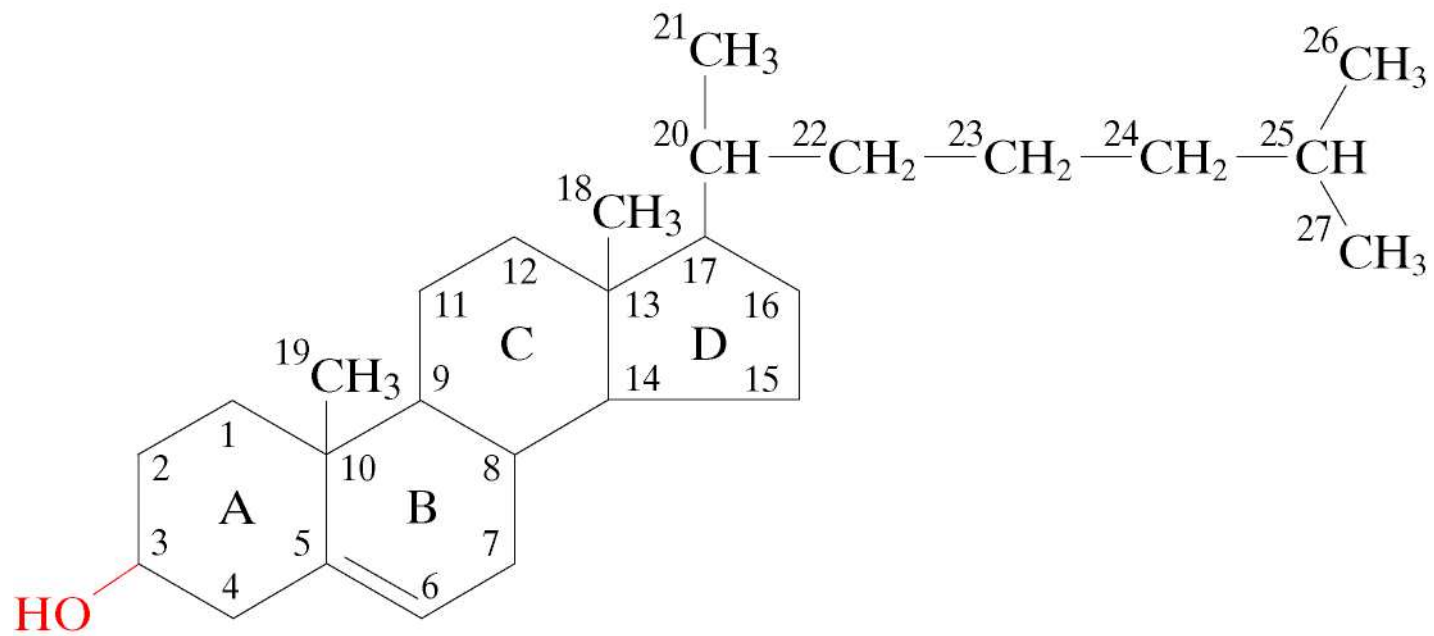


- **Derivati dell'isoprene**

- Terpeni
- Carotenoidi (vitamina A)
- Coenzima Q
- Vitamina K
- ...

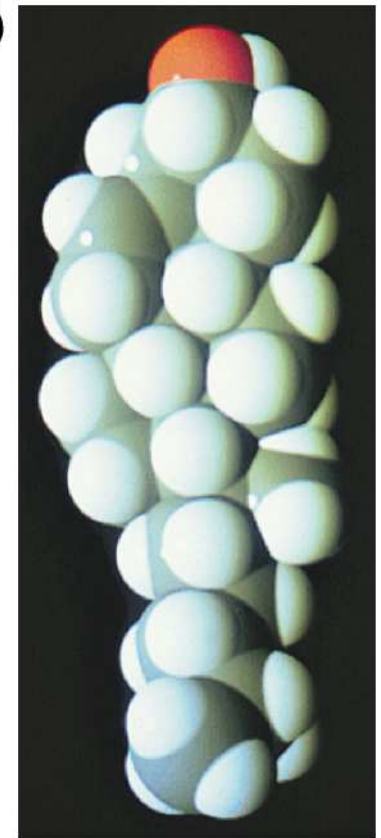


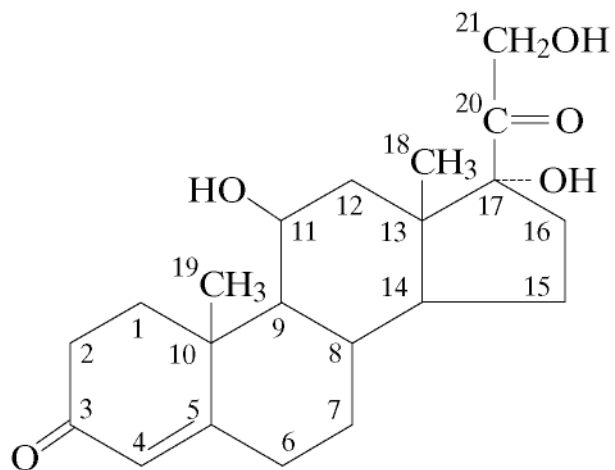
(a)



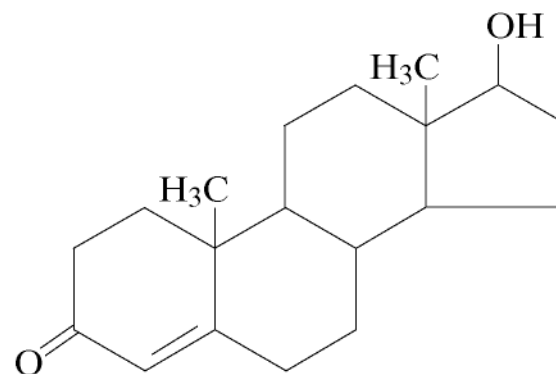
**Colesterolo**

(b)

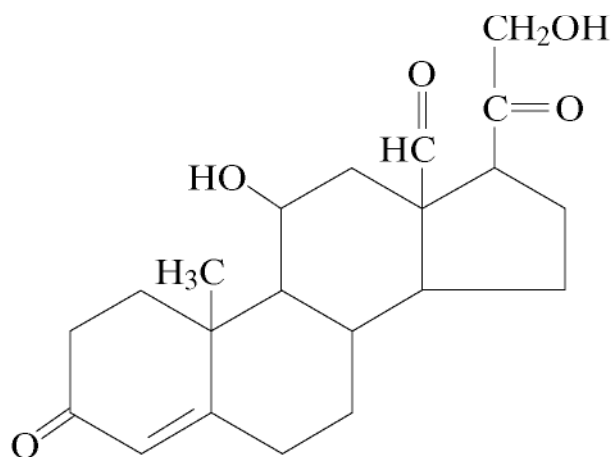




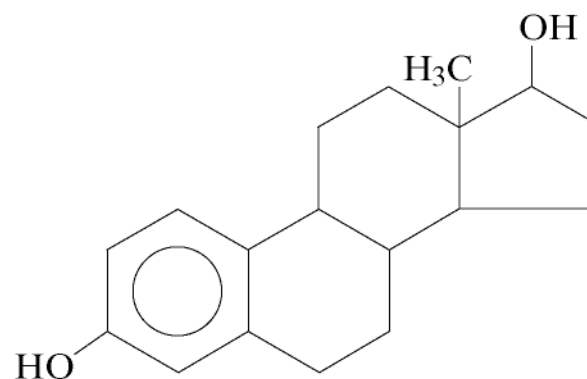
**Cortisolo (idrocortisone)**  
**(un glucocorticoide)**



**Testosterone**  
**(un androgeno)**



**Aldosterone**  
**(un mineralcorticoide)**



**$\beta$ -Estradiolo**  
**(un estrogeno)**

# I lipidi nell'alimentazione

➤ **Danno energia**



➤ **Trasportano le vitamine liposolubili**

➤ **Forniscono AGE (ac. Grassi essenziali)**

➤ **Danno senso di sazietà e appetibilità ai cibi**

# I lipidi nell'organismo umano

❑ Deposito di **energia** (trigliceridi)

❑ **Struttura** delle membrane cellulari (fosfolipidi)

❑ Funzione **regolatrice** (ormoni - prostaglandine)



# Steroidi

Sono esteri del colesterolo o altri steroli con acidi grassi

Il **colesterolo** è il principale sterolo di origine animale



Si ritrova:

nelle membrane cellulari

nel sangue (HDL e LDL)

e' precursore degli ormoni steroidei, degli acidi biliari

e' precursore della vitamina D

1 g di lipidi = 9 kcal

## Le funzioni dei lipidi

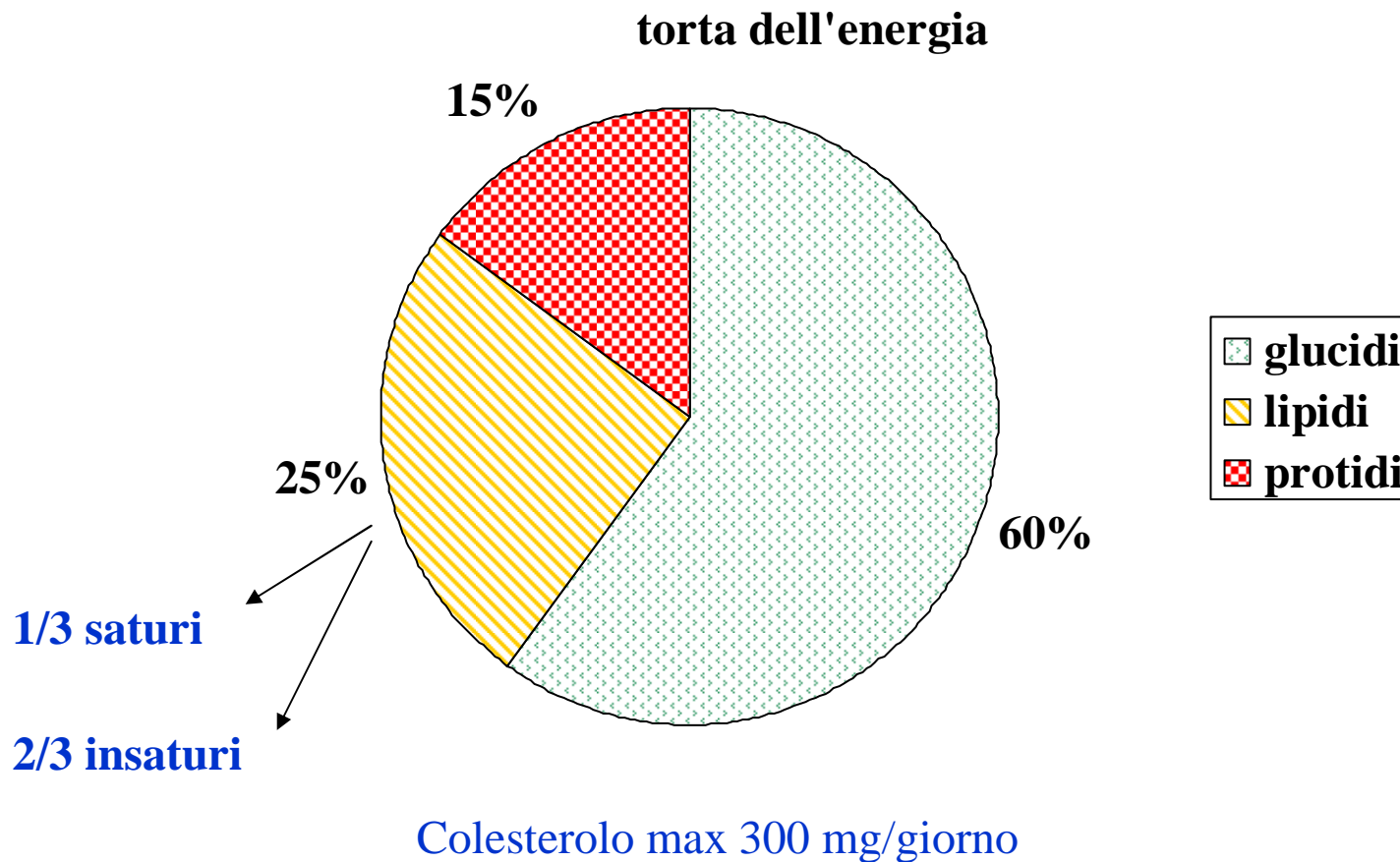
- I lipidi sono i nutrienti con maggiore contenuto energetico → funzione **energetica**
- Funzione di **riserva** (si accumulano sotto forma di trigliceridi nel tessuto adiposo)
- Funzione **regolatrice** (ad es. ormoni sessuali, prostaglandine)
- I lipidi introdotti con gli alimenti:
  - veicolano vit. liposolubili e AGE
  - rendono più appetibili i cibi
  - riducono la motilità gastrica → conferiscono senso di sazietà

## Il fabbisogno lipidico

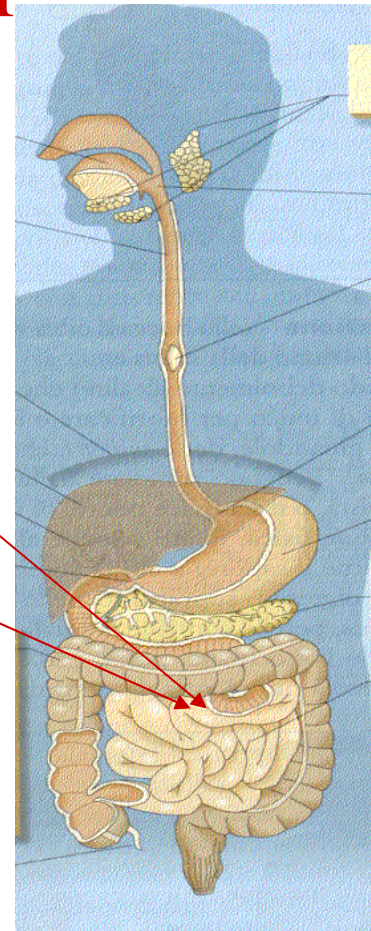
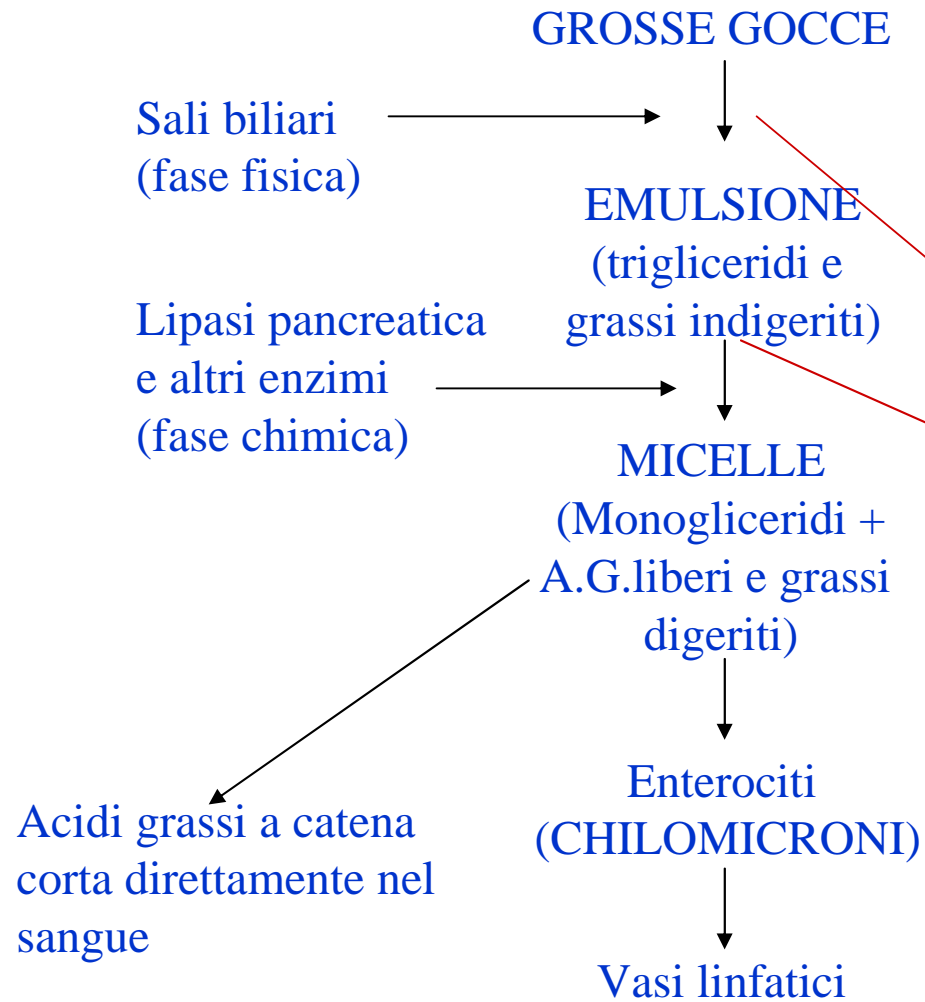
- L'apporto lipidico raccomandato è del 25-30% delle calorie totali. Occorre:
  - privilegiare gli AG insaturi
  - limitare gli AG saturi, il colesterolo (< 300 mg al giorno)
- In pratica si può ripartire l'apporto di grassi in:  
1/3 di origine vegetale e 2/3 di origine animale
- L'eccesso di lipidi → obesità e malattie cardiovascolari
- La carenza di lipidi → secchezza della pelle, perdita dei capelli, diminuiscono le difese immunitarie

# LARN

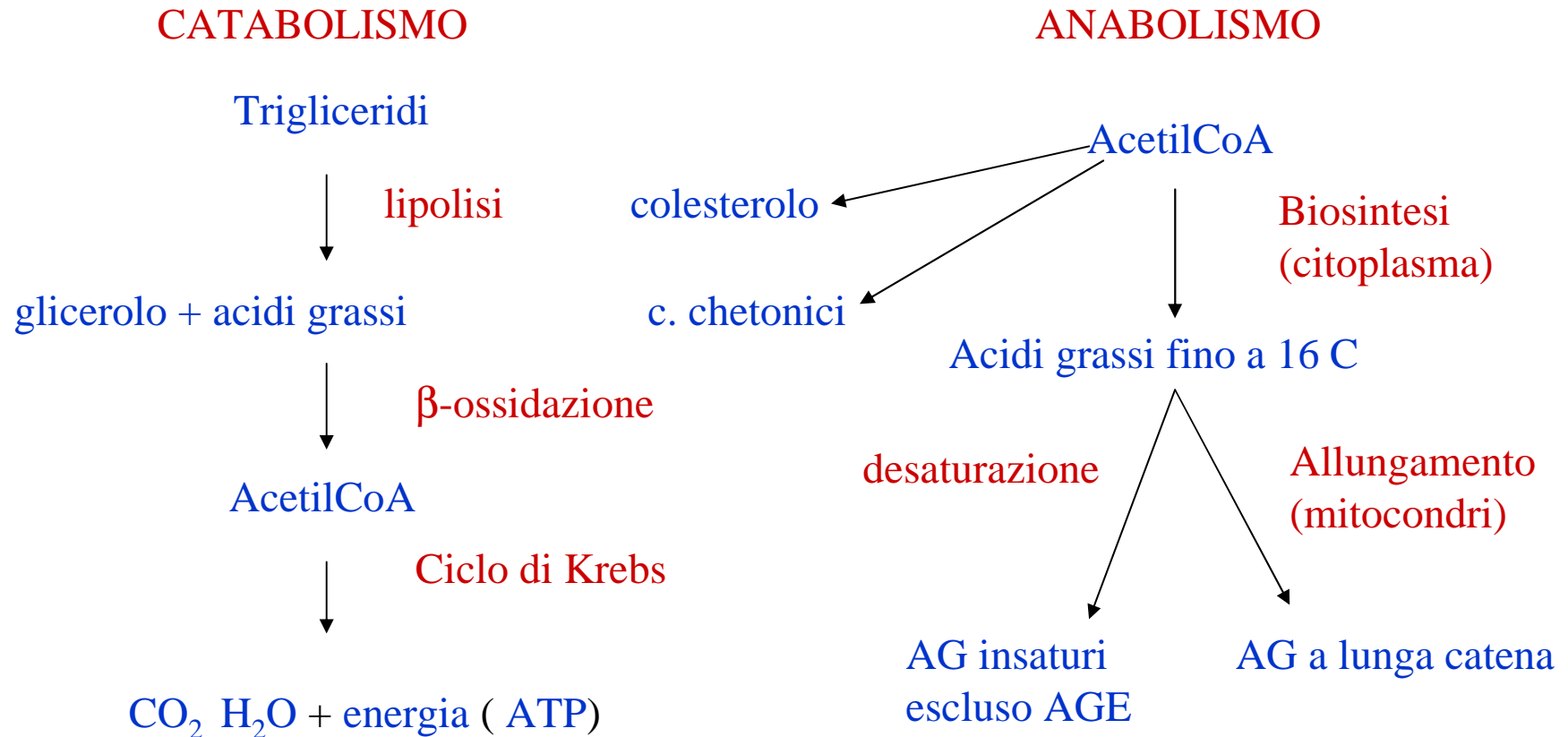
**LARN** è un acronimo che designa i "Livelli di Assunzione giornalieri Raccomandati di energia e Nutrienti per la popolazione italiana", una raccomandazione elaborata dalla Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU). I livelli di nutrienti raccomandati sono presentati in forma tabellare, per classi di età e peso, e distinti per sesso a partire dagli 11 anni di età. L'ultima revisione dei LARN è stata rilasciata nel 1996.



# Digestione dei lipidi



# Metabolismo dei lipidi

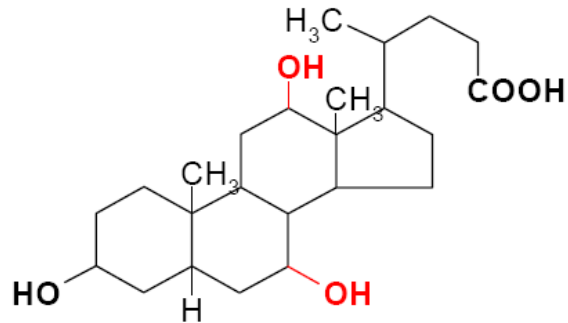


Nei mitocondri di tutte le cellule  
escluso globuli rossi e cervello

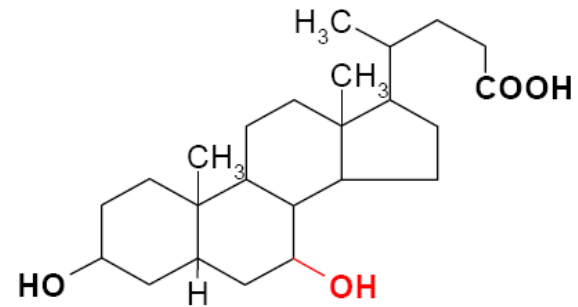
Sintesi AG e fosfolipidi  
in tutte le cellule  
Sintesi trigliceridi solo in  
intestino, fegato, t. adiposo  
gh. mammaria

Gli acidi e Sali biliari sono derivati del colesterolo prodotti dal fegato e accumulati nella colecisti da dove vengono immessi nell'intestino per emulsionare i grassi, rendendoli così attaccabili dalle lipasi e favorendone la digestione.

**acidi biliari primari**

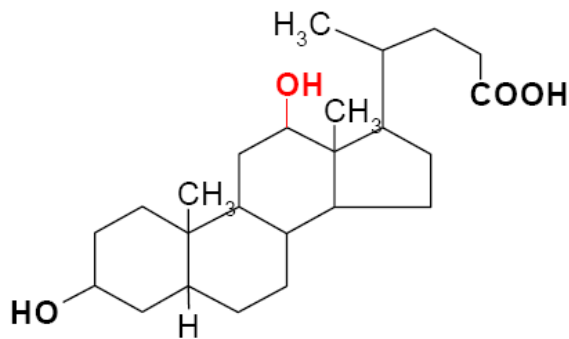


**acido colico**

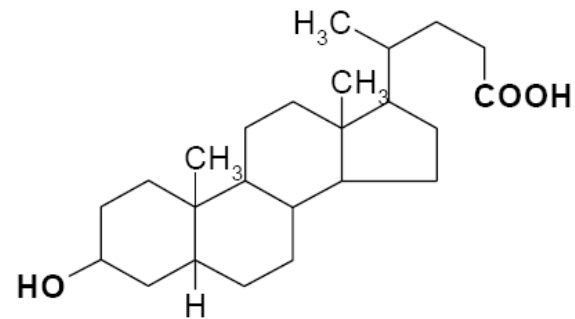


**acido chenodeossicolico**

**acidi biliari secondari**

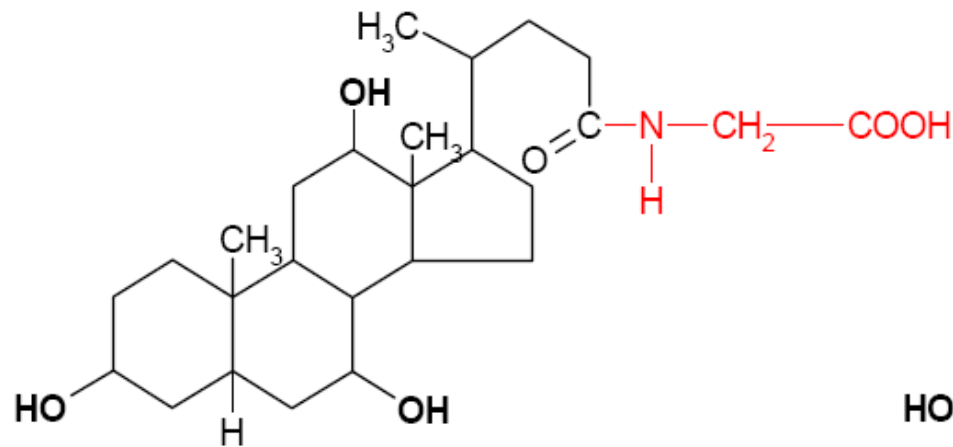


**acido deossicolico**

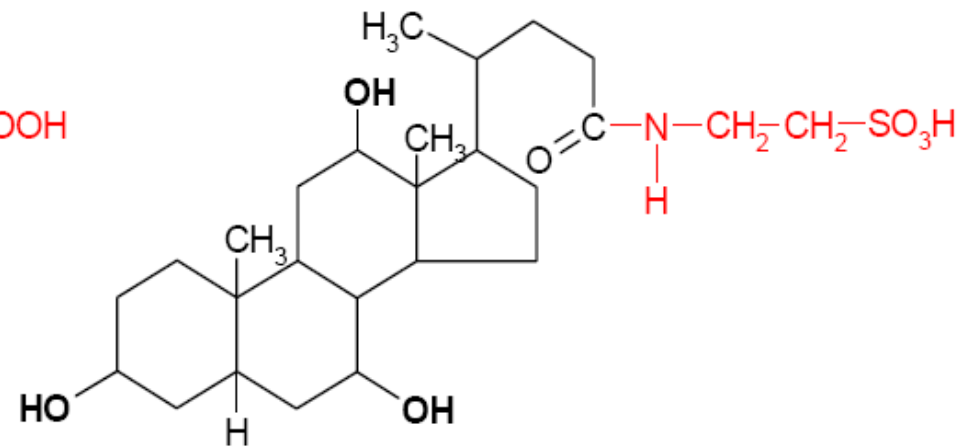


**acido litocolico**

Gi acidi biliari sono presenti nella bile in forma coniugata ovvero con il loro gruppo carbossilico legato al gruppo amminico (legame carboamidico) della glicina (acidi glicocolici) o della taurina (acidi taurocolici).



**acido glicocolico**  
**(ac. colico + glicina)**



**acido taurocolico**  
**(ac. colico + taurina)**

# I lipidi complessi

## Fosfolipidi

- Sono simili ai trigliceridi ma contengono anche ac. fosforico
- Sono costituenti delle membrane biologiche → ruolo plastico
- I fosfolipidi più noti sono le **lecitine**:
  - si trovano nel tuorlo d'uovo e in molti alimenti come la soia
  - nel nostro organismo abbassano la colesterolemia

## Glicolipidi

- Sono costituiti da una parte lipidica e da uno zucchero (generalmente galattosio o glucosio)
- Sono presenti nelle membrane cellulari → ruolo plastico
- Abbondano nel sistema nervoso

# La digestione e l'assorbimento dei lipidi

Digestione dei lipidi				
Sede di azione	Sede di produzione	Nome dell'enzima	Substrato	Prodotti
Cavità orale	–	–	–	–
Stomaco	Ghiandole gastriche	Lipasi gastrica (azione rilevante soltanto nel neonato)	Trigliceridi	Acidi grassi, glicerolo, mono- e digliceridi
Intestino tenue	Pancreas	Lipasi pancreatica	Trigliceridi Digliceridi Monogliceridi	Acidi grassi, glicerolo, monogliceridi
	Ghiandole intestinali	Lipasi intestinale	Monogliceridi	Acidi grassi, glicerolo

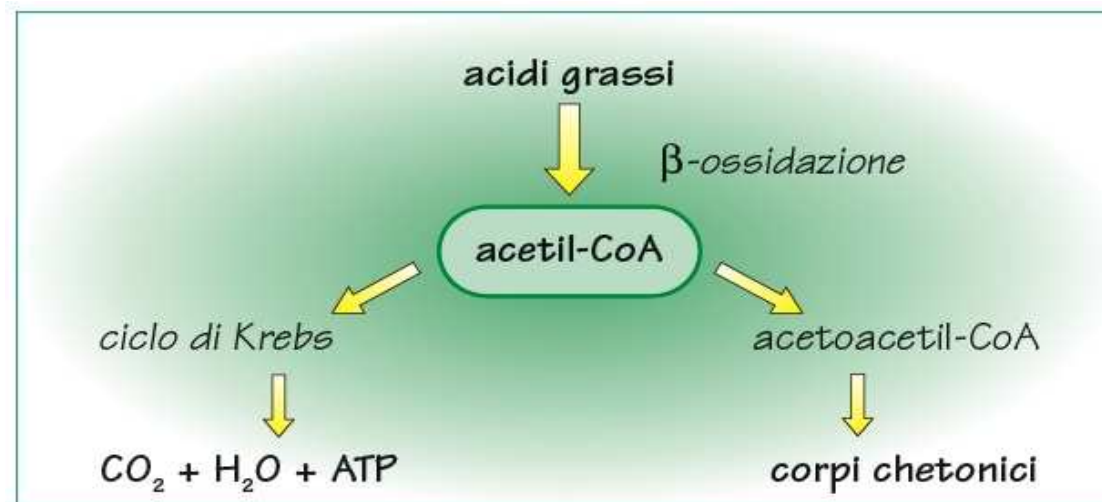
- Assorbimento:
  - AG a catena corta o media, e glicerolo → sangue → fegato
  - AG a catena lunga → linfa (chilomicroni) → dotto toracico → sangue

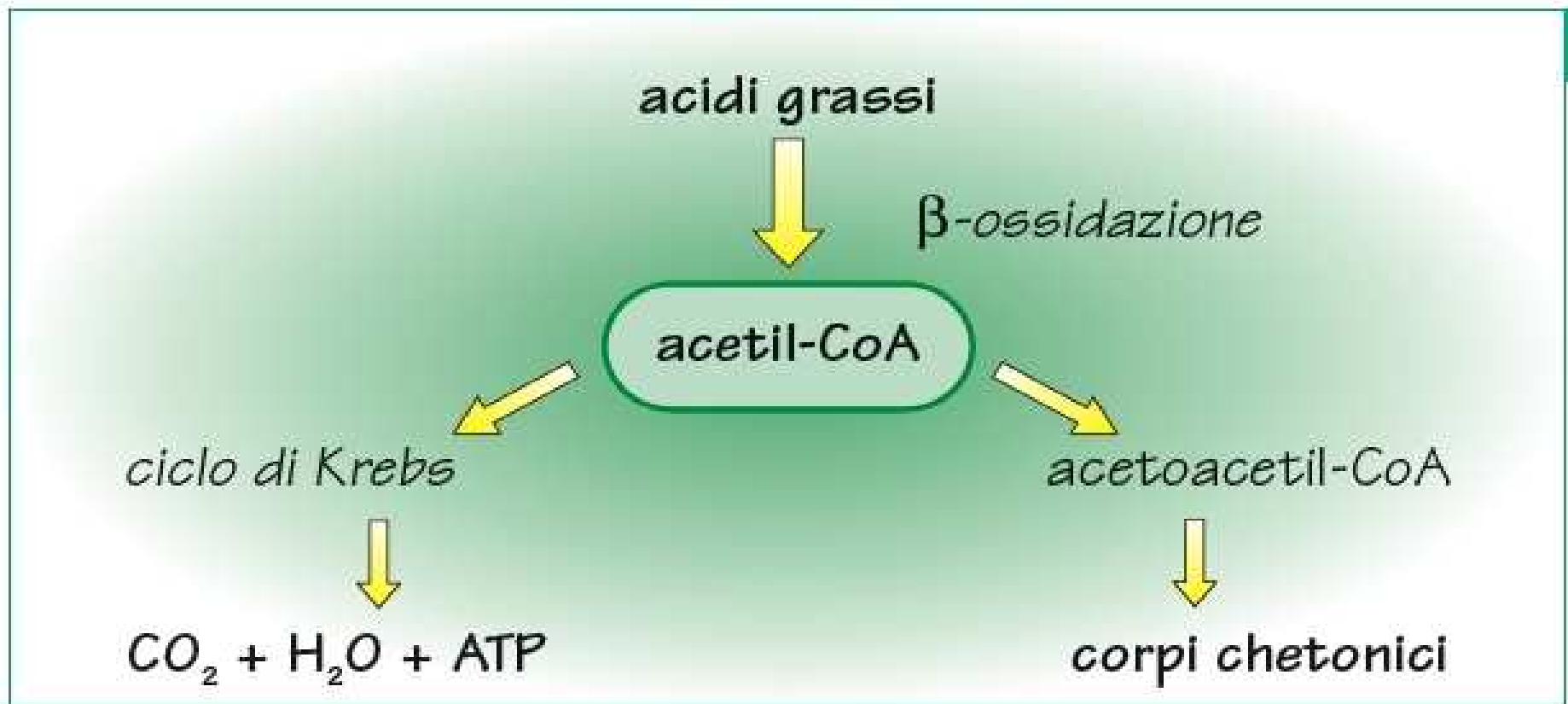
# Il trasporto dei lipidi nel sangue

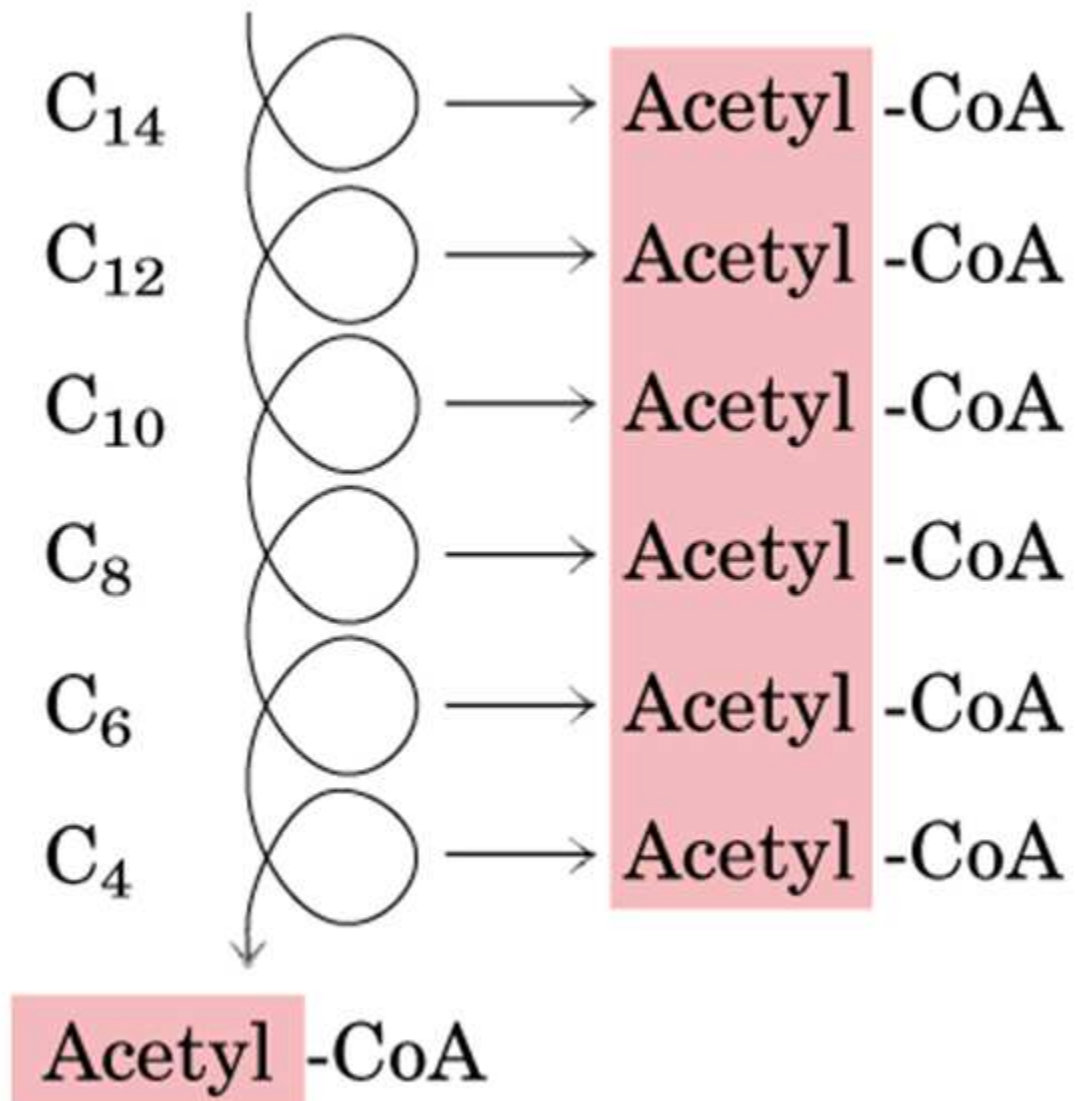
- Avviene grazie alle **lipoproteine**. Si distinguono:
  - **chilomicroni**: presenti nel sangue solo dopo i pasti. Trasportano i lipidi provenienti dal pasto
  - **lipoproteine a densità molto bassa** o VLDL: trasportano trigliceridi che provengono dalla loro sintesi nel fegato
  - **lipoproteine a bassa densità** o LDL: trasportano il colesterolo dal fegato ai tessuti. Sono responsabili dei danni che arreca il colesterolo alle arterie (“colesterolo cattivo”)
  - **lipoproteine ad alta densità** o HDL, deputate al trasporto del colesterolo e dei fosfolipidi verso il fegato. Eliminano dalla circolazione il colesterolo in eccesso e lo indirizzano verso i tessuti che sono in grado di metabolizzarlo (“colesterolo buono”)

# Il destino metabolico degli acidi grassi

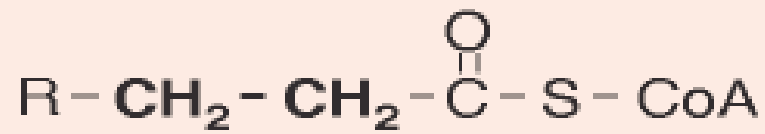
- Il destino metabolico dei lipidi coincide per la maggior parte con quello dei trigliceridi, quindi degli AG
- Il processo ossidativo degli AG è noto con il nome di  $\beta$ -ossidazione:
  - avviene nei mitocondri di tutti i tessuti tranne del cervello
  - dipende dal corretto catabolismo glucidico



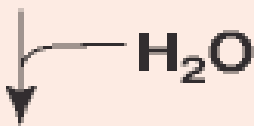




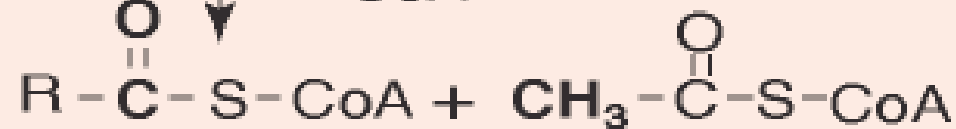
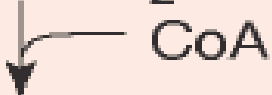
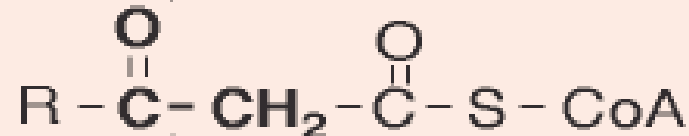
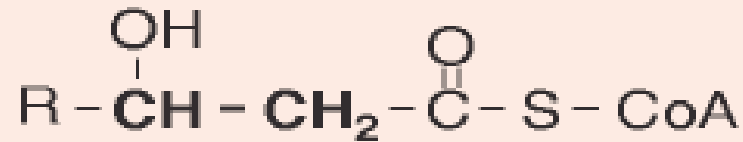
C<sub>6</sub>



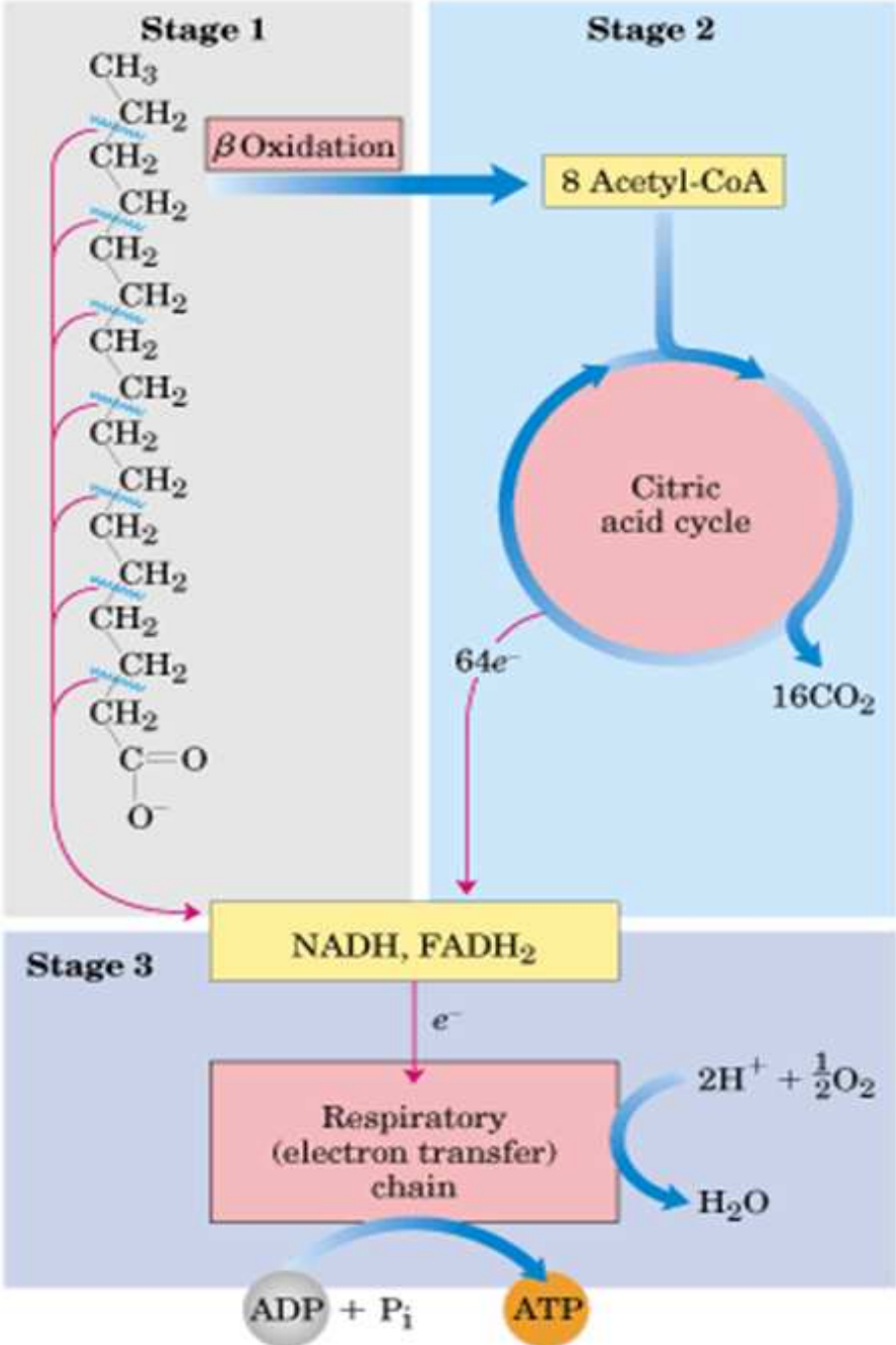
C<sub>4</sub>



C<sub>2</sub>



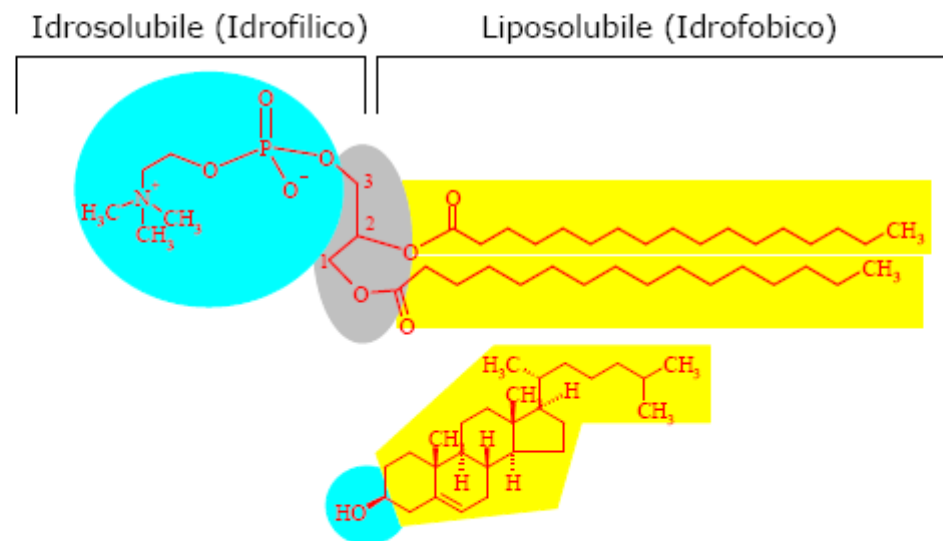
**Acetil CoA**



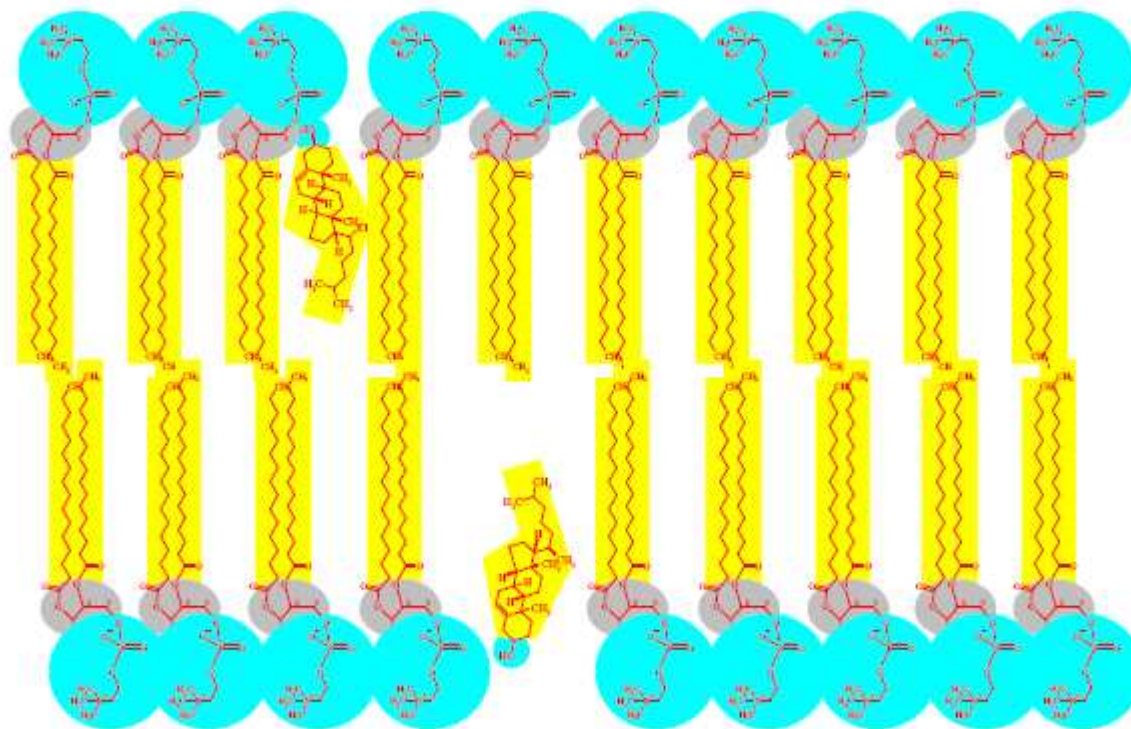


# Anfipaticità

- Poiché sono anfipatici quando sono in acqua tendono ad aggregare:



# Per formare membrane



# Le membrane biologiche

- Micelle
- Bilayers e proprietà
  - Fluidità di membrana
  - Mobilità laterale
- Raft
- Proteine di membrana

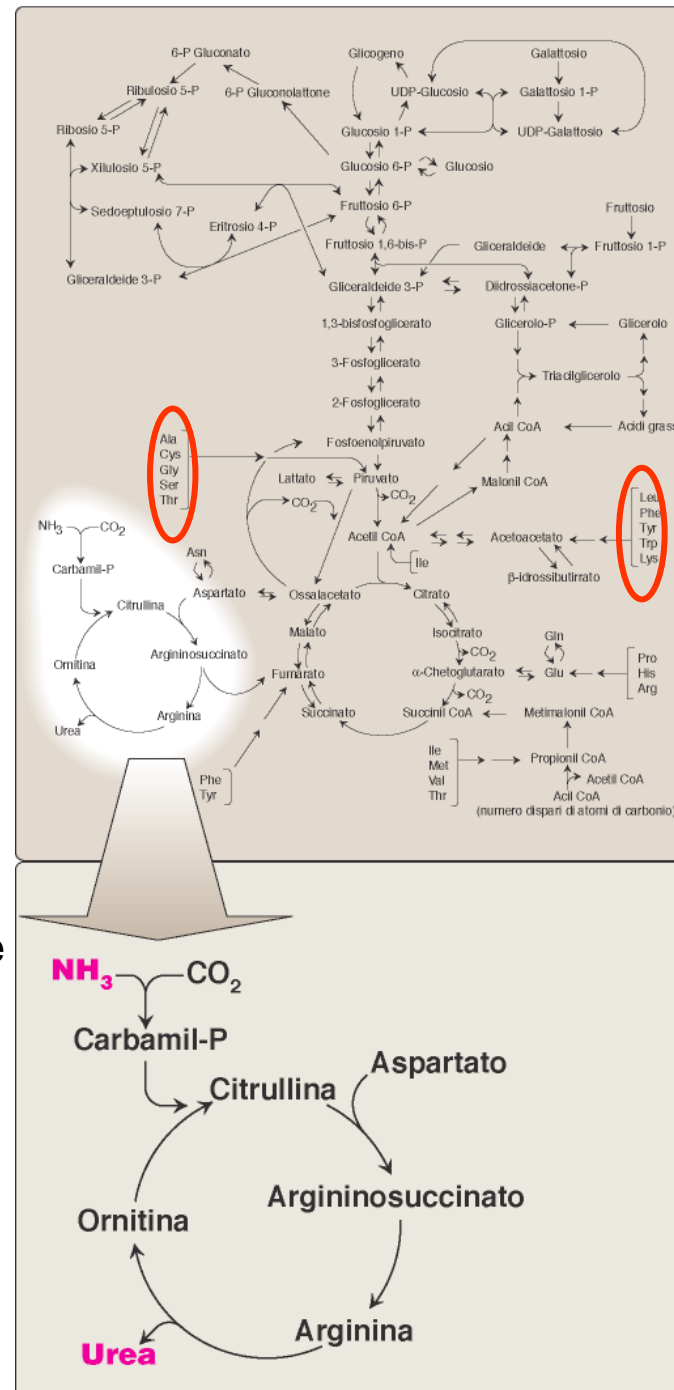
# Metabolismo aa

Gli aa. non sono conservati nell'organismo, quelli che eccedono le necessità biosintetiche sono subito degradati.

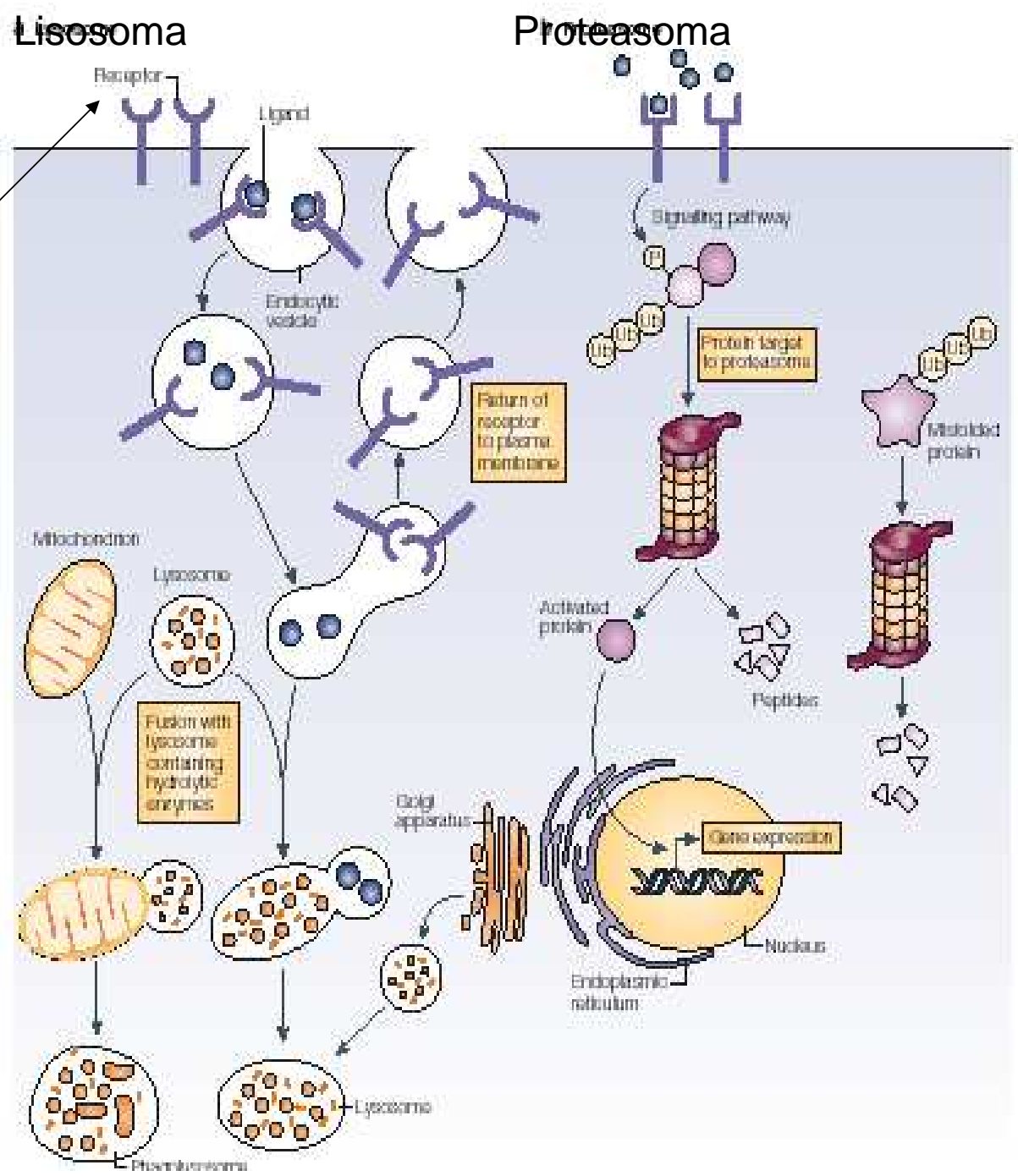
Il ricambio delle proteine: costantemente sono degradate e biosintetizzate, e quindi regolate.

Velocità di ricambio: 300-400g di proteine/die, Media ottenuta da proteine a emivita molto variabile da min a h o mesi).

Degradazione delle proteine: lisosomiale e proteasoma dipendente.



Internalizzazione del recettore e degradazione lisosomiale



La digestione delle proteine comincia nello stomaco:  
 attacco di HCl e pepsina (dal pepsinogeno),  
 nell'intestino

gli enzimi pancreatici e

infine sulla faccia luminale delle membrane dell'orletto a spazzola che introducono  
 aa singoli nel sangue portale.

le amminopeptidasi

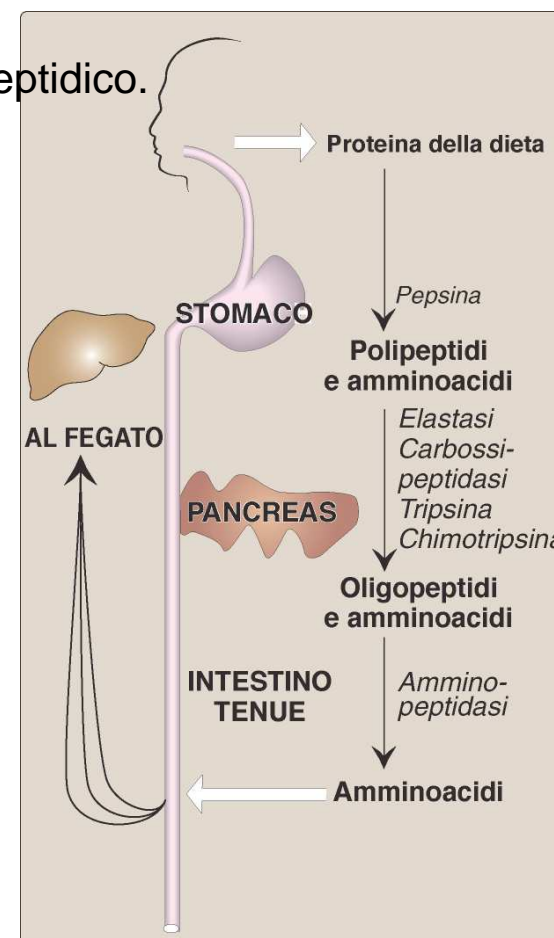
Gli zimogeni pancreatici sono indotti da colecistochinina e secretina.

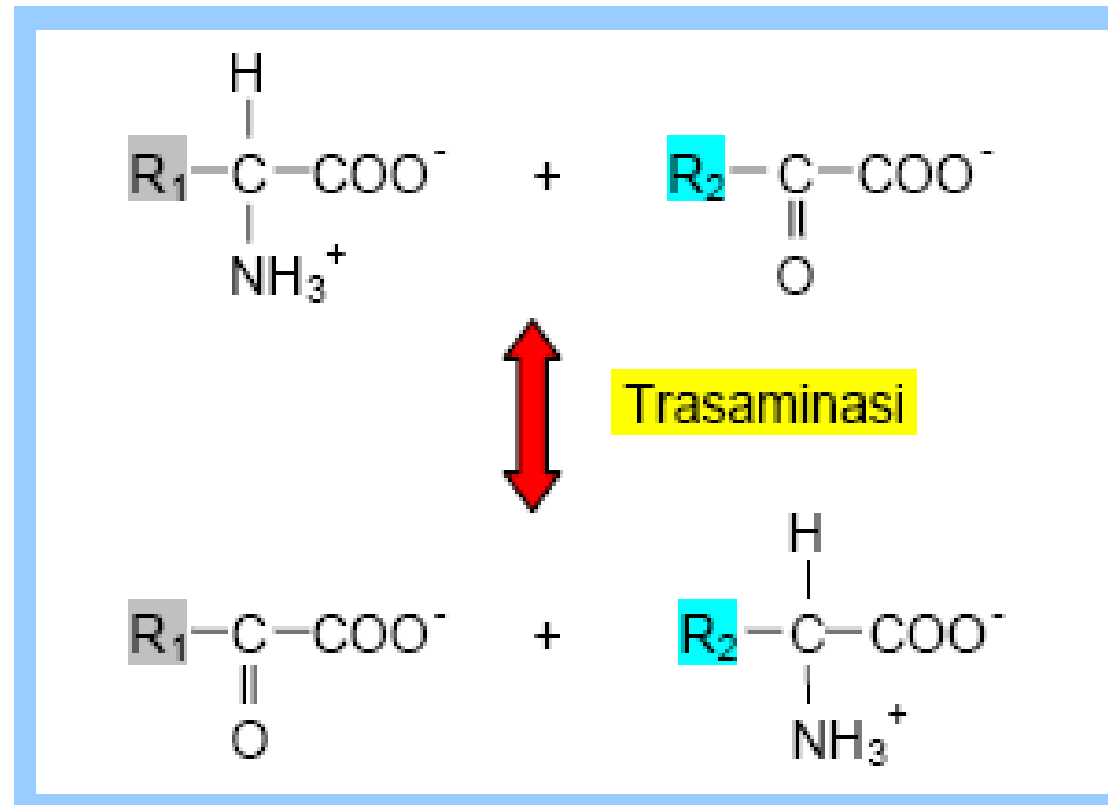
L'attivazione degli zimogeni è affidata all'enteropeptidasi secreta dalle cellule intestinali (orletto a spazzola).

Ciascun enzima taglia solo per alcuni gruppi R adiacenti al legame peptidico.

Zimogeni	→	Enzimi attivi
Pepsinogeno	$\xrightarrow{H^+}$	Pepsina
Tripsinogeno	$\xrightarrow{\text{EnteroPept.}}$	Tripsina
Chimotripsinogeno	$\xrightarrow{\text{Tripsina}}$	Chimotripsina
Proelastasi	$\xrightarrow{\text{Tripsina}}$	Elastasi
Procarbossipeptidasi	$\xrightarrow{\text{tripsina}}$	Carbossipeptidasi

Le anomalie della digestione proteica. Per es. carente secrezione pancreatica (pancreatite cronica, fibrosi cistica, o rimozione chirurgica del pancreas).

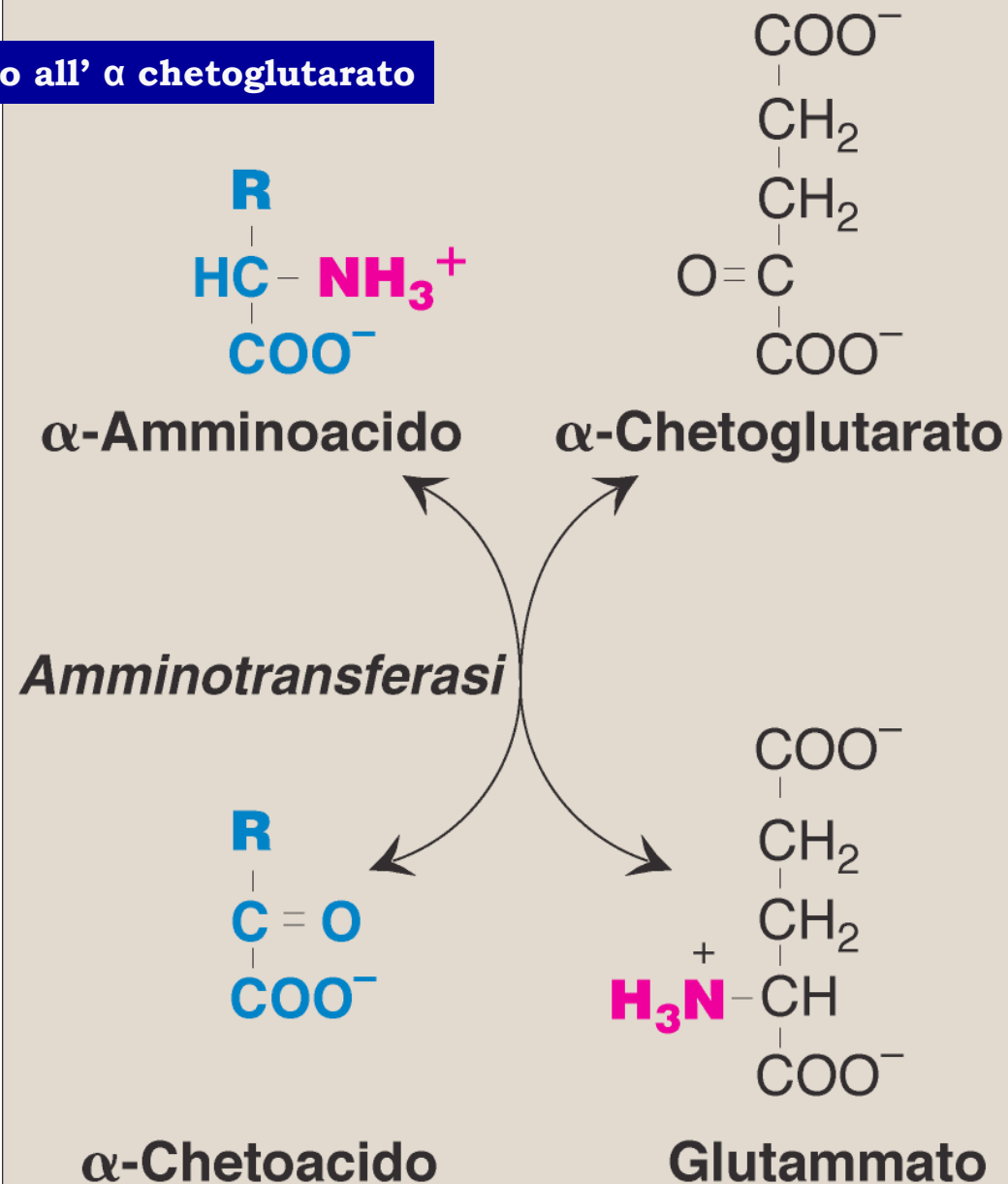




**Transaminasi** (amminotransferasi) catalizza il trasferimento reversibile di un ammino gruppo tra due  $\alpha$ -cheto acidi.

L'ossidazione dello scheletro Carbonioso degli aa. può avvenire solo dopo l'eliminazione del gruppo aminico.

La 1<sup>a</sup> tappa è il trasferimento all'  $\alpha$  chetoglutarato



Le transaminasi **redistribuiscono gli ammino gruppi** tra i diversi  $\alpha$ -cheto acidi.

Questo permette la sintesi di ammino acidi non-essenziali, usando ammino gruppi di altri ammino acidi & scheletro carbonioso sintetizzato nella cellula.

**Ammino acidi essenziali** devono essere presenti nella dieta.

Le cellule dei mammiferi mancano degli enzimi essenziali per la sintesi dei corrispondenti scheletri di carbonio ( $\alpha$ -cheto acidi):

Isoleucina, leucina, & valina

Lisina

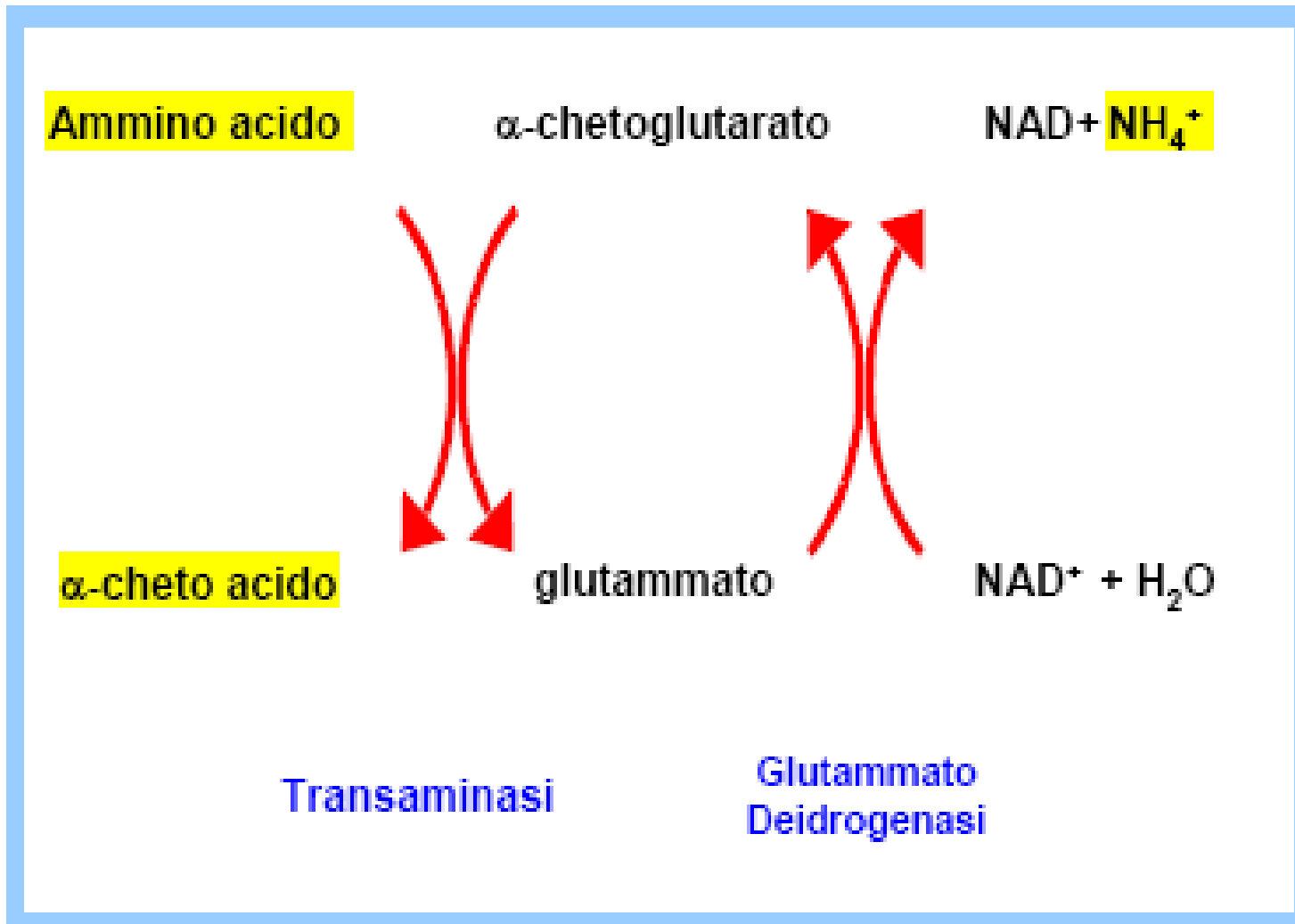
Treonina

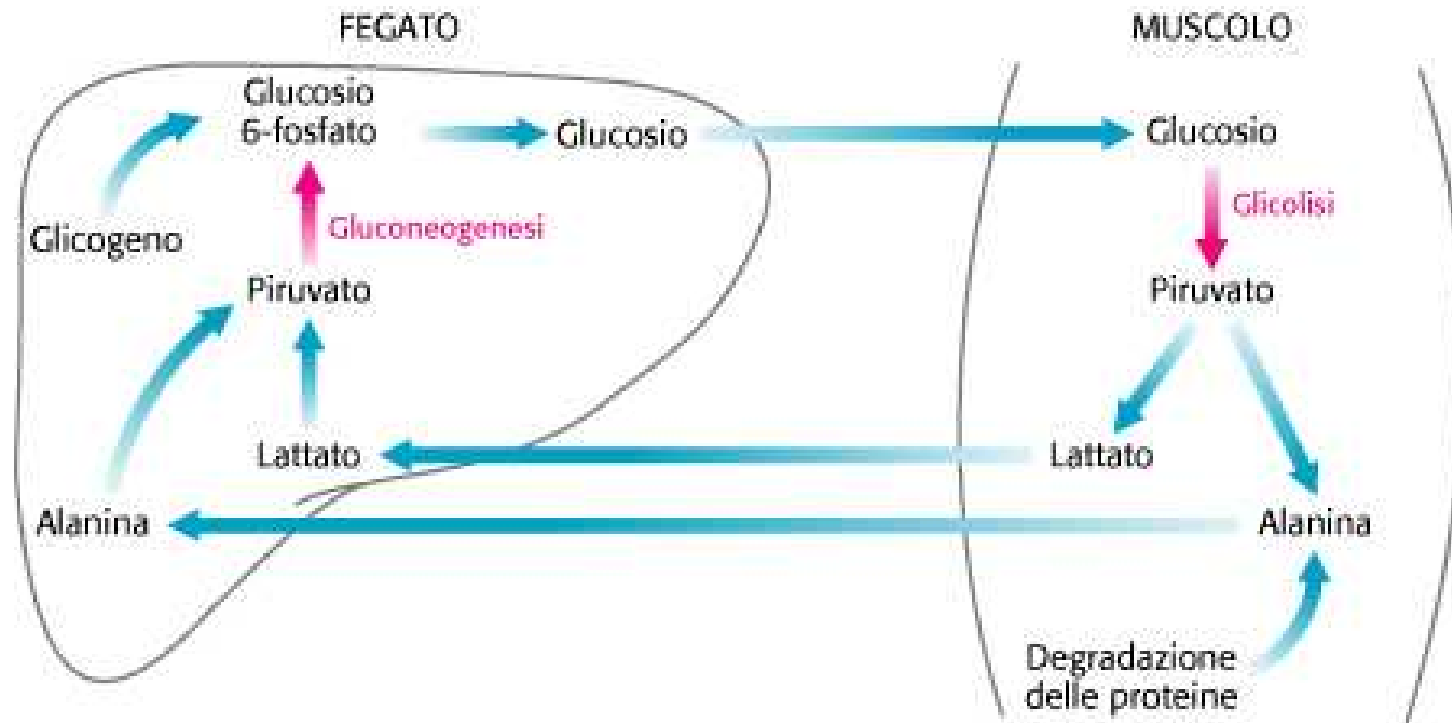
Triptofano

Fenilalanina (La Tirosina può derivare dalla Fenilalanina)

Metionina (La Cisteina può derivare dalla Metionina)

Istidina





- L'urea rappresenta il 90% dei composti urinari contenenti azoto.
- Parte dell' $\text{NH}_3$  a livello renale viene utilizzata per neutralizzare gli ioni  $\text{H}^+$

L'urea migra ai reni per via ematica, dove viene filtrata e escreta, ma una parte diffonde all'intestino dove i batteri della flora intestinale la attaccano liberando l' $\text{NH}_3$  che viene riassorbita

# Da dove proviene l' $\text{NH}_3$

- Dagli aa, mediante le reazioni di amminotransferasi e glutammato deidrogenasi.
- Dalla glutammina. Nei reni dove si forma per azione della glutaminasi renale. L'escrezione con l'urina dell' $\text{NH}_3$ , come  $\text{NH}_4^+$ , contribuisce al mantenimento dell'eq. acido-base dell'organismo. Nell'intestino con la glutaminasi intestinale, che la riceve sia dal plasma che dalla digestione delle proteine alimentari.
- Dall'attività batterica nell'intestino dove la flora batterica attacca l'urea riassorbita dal circolo ematico (in transito tra fegato e rene), con l'ureasi, l'intestino la riimmette nel circolo portale da dove viene rieliminata dal fegato (UREA)
- Dalle ammine e dalle purine e pirimidine.

# Il trasporto dell' $\text{NH}_3$

- La produzione di  $\text{NH}_3$  avviene costantemente in tutti i distretti dell'organismo, nel sangue il suo livello è basso (5-50 $\mu\text{m/L}$ ). Questo avviene essenzialmente per 2 motivi:
- La capacità depurativa del fegato (UREA)
- La capacità da parte di cellule periferiche (soprattutto muscolari) di ricorrere all'eliminazione dell' $\text{NH}_3$  sotto forma di Glutammina e Alanina.

Due meccanismi consentono il **trasporto**  
dell' $\text{NH}_3$  dai vari tessuti **al fegato**:

- **sintesi di Gln**  
(nella maggior parte dei tessuti)
- **transaminazione Pir- $\rightarrow$ Ala (ciclo Glc-Ala)**  
(nei muscoli)

**Glu** e **Gln** rappresentano un punto di **raccolta comune** dei gruppi amminici

Nella maggior parte dei **tessuti**, **Glu** e **Gln** sono presenti in **quantità** molto più **elevate** rispetto agli altri aa

Nel **muscolo**, il principale trasportatore di gruppi amminici dal muscolo al fegato è **Ala**

La Gln sintetasi fornisce la **Gln** che serve

- quale forma di **trasporto** dell' $\text{NH}_3$  dai vari tessuti al fegato
- nella **sintesi proteica**
- quale **fonte di  $-\text{NH}_2$**  in numerose vie biosintetiche

- La Gln in eccesso rispetto a quella richiesta per la biosintesi è trasportata attraverso il sangue all'**intestino**, al **fegato** e ai **reni**
- In questi tessuti, la **glutaminasi** converte la Gln in Glu e  $\text{NH}_3$
- L' $\text{NH}_3$ , attraverso il sangue, è trasportata dall'intestino e dai reni al fegato dove viene "organicata" nell'**urea** e, come tale, eliminata

# UREA

è una molecola

- neutra
- molto solubile
- non tossica

diffonde dagli epatociti nel sangue per venire poi escretata dai reni nell'urina

# AZOTEMIA

Corrisponde alla concentrazione ematica dell'**urea**

**10-50 mg/100 ml**

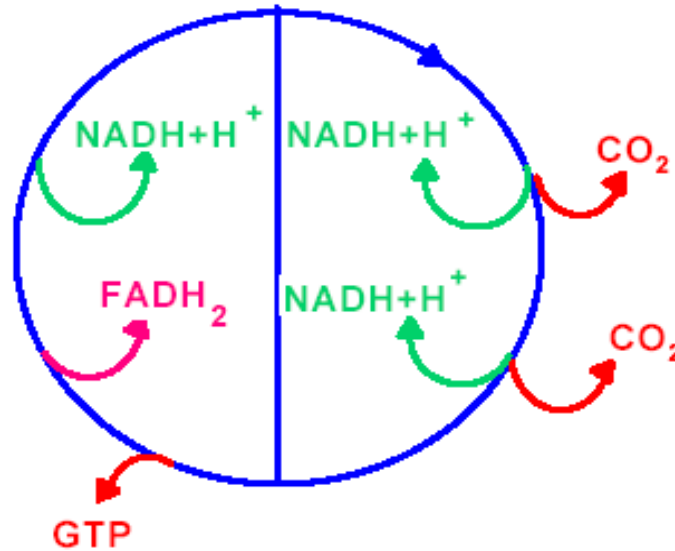
La quantità di **urea** escreta nelle 24 ore è **10-25 g**

# Ciclo di Krebs

- Il ciclo di Krebs consta di 8 reazioni poste in forma ciclica
- Inizia con l'acido ossalacetico che condensa con l'acetilCoA che deriva dal catabolismo di: glucosio, acidi grassi e amminoacidi.
- Alla fine delle 8 reazioni si rigenera l'acido ossalacetico, si producono 2 molecole di CO<sub>2</sub>, 3 molecole di NADH e 1 di FADH<sub>2</sub> più una molecola di GTP.
- La riossidazione dei NADH e del FADH<sub>2</sub>, nella catena di trasporto produrrà 3 molecole di ATP per ogni NADH e 2 per ogni FADH<sub>2</sub>, rifornendo di energia la cellula.

### Riassumendo:

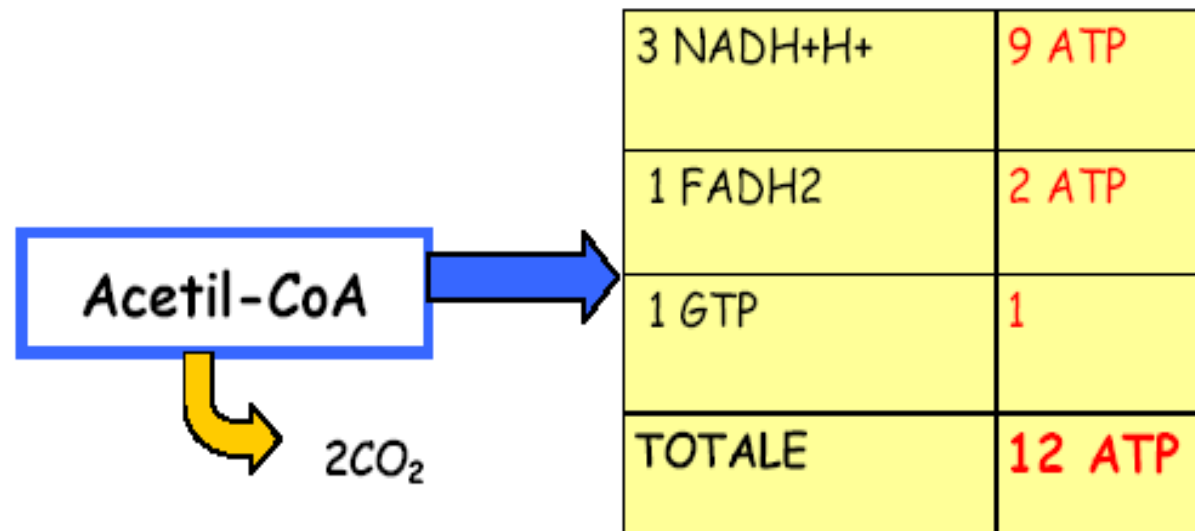
2° metà del ciclo:  
due  
deidrogenazioni



1° metà del ciclo:  
due  
decarbossilazioni  
ossidative

## 7) Bilancio energetico del ciclo di Krebs

Per ogni molecola di Acetil-CoA che entra nel ciclo di Krebs si producono 12 molecole di ATP.



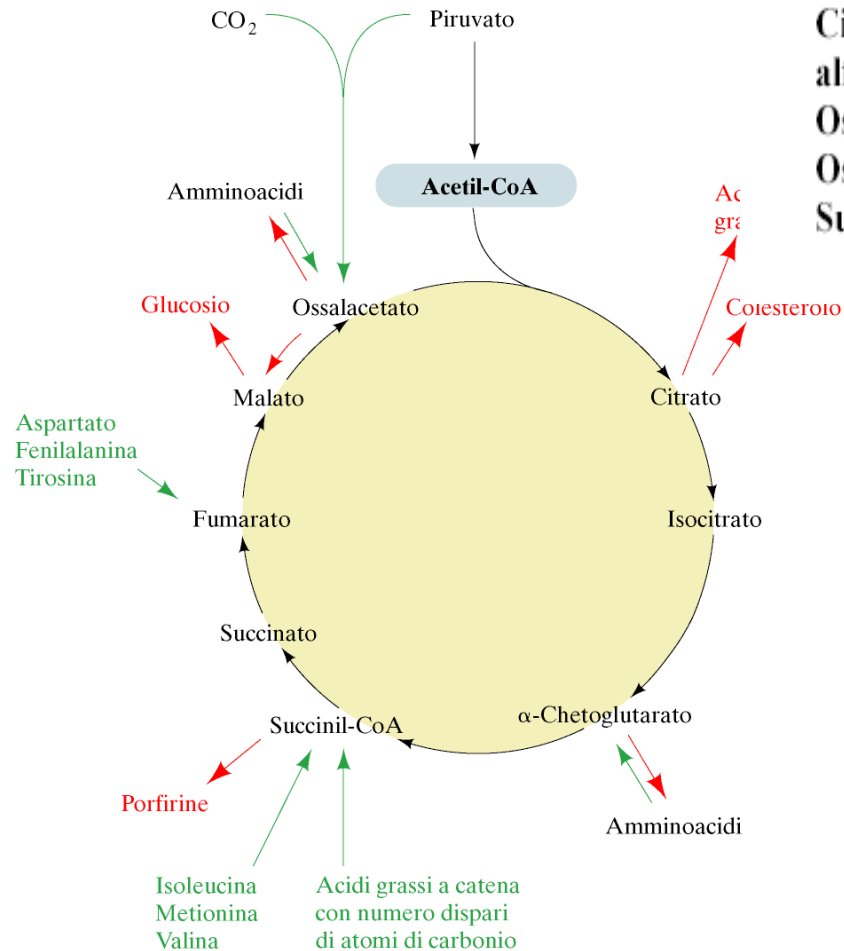
Per ogni molecola di Glucosio completamente degradata attraverso la:

- Glicolisi
- Decarbossilazione Ossidativa del Piruvato
- Ciclo di Krebs

si ottiene il seguente rendimento in ATP e produzione di CO<sub>2</sub>:

Via metabolica	Substrato	Fosforilazione a livello del substrato	Fosforilazione ossidativa	ATP prodotto	Co <sub>2</sub> prodotta
Glicolisi aerobica	1 glucosio	2	6 (2 NADH+H <sup>+</sup> )	8	no
Decarbossilazione ossidativa del piruvato	2 piruvato	no	6 (2 NADH+H <sup>+</sup> )	6	2 CO <sub>2</sub>
Ciclo di Krebs	2 acetil-CoA	2	22 (6 NADH+H <sup>+</sup> 2 FADH <sub>2</sub> )	24	4 CO <sub>2</sub>
<b>TOTALE</b>		4	34	38	6 CO <sub>2</sub>

## Il ciclo di Krebs è anfibolico



Citrato mitocondriale → citrato citosolico → sintesi di acidi grassi  
 alfa-chetoglutarato → glutammato (aminoacido)  
 Ossalacetato → aspartato (aminoacido)  
 Ossalacetato → gluconeogenesi  
 Succinil-CoA → sintesi porfirine

Il ciclo di Krebs svolge 2 funzioni importantissime la 1<sup>a</sup> di ossidare a CO<sub>2</sub> i prodotti del metabolismo intermedio (AcetilCoA), la 2<sup>a</sup> di fornire intermedi di reazioni per la sintesi di molte molecole (amminoacidi, ac. grassi, precursori del glucosio, etc) per questo motivo è definito anfibolico, cioè sia catabolico che anabolico.