

G. LERCKER¹, M. COCCHI²

Il colesterolo è un problema per gli esseri viventi o è la molecola che ne consente la sopravvivenza? Alcune considerazioni sulle membrane cellulari

PROGRESS IN NUTRITION
VOL. 13, N. 4, 239-248, 2011

TITLE

Cholesterol is a problem for the living or the molecule that allow it to survive? Some consideration on cell membranes

KEY WORDS

Cholesterol, cell membrane, platelets, phospholipids, oxidative phenomena

PAROLE CHIAVE

Colesterolo, membrana cellulare, piastrine, fosfolipidi, fenomeni ossidativi

Summary

This paper contains the assumptions and considerations on the role of cholesterol in cell membranes both in regard to the nutritional aspects and about the stages of life. It examines the different conditions of interaction of cholesterol and fatty acids on cell membrane functions, about the oxidation processes, about cholesterol synthesis, and about the necessary role of balance to ensure the best functionality both at biochemical and molecular level.

Riassunto

Questo lavoro raccoglie ipotesi e considerazioni sul ruolo del colesterolo nelle membrane cellulari sia sotto gli aspetti nutrizionali che riguardo alle età della vita. Sono esaminate le differenti condizioni dell'interazione colesterolo e acidi grassi di membrana cellulare sulle funzioni della stessa, a proposito dei fenomeni ossidativi, della sintesi del colesterolo, del ruolo di equilibrio che esso deve garantire per la migliore funzionalità biochimica e molecolare.

Introduzione

Nel caso delle membrane biologiche si è soliti usare termini come: fluidità, rigidità, funzionalità, permeabilità e viscosità. Tali condizioni di membrana sono correlate a effetti biologici di notevole importanza.

Fluidità e viscosità sono due termini utilizzati nel campo della fisica con un significato specifico: la viscosità è una proprietà della materia e della dinamica dei fluidi è

definita come la resistenza allo scioglimento dei due strati fluidi tra loro, in un sistema vero e proprio trattato come un pacchetto di strati sovrapposti di fluidi (in lento linear motion), che può variare con la temperatura per le stesse molecole, mentre la fluidità è l'opposto. La rigidità, la permeabilità e la funzione sono, tuttavia, le caratteristiche della membrana e sono termini utilizzati per descrivere un comportamento di membrana fisico e biologico. La viscosità della

¹Alma Mater Studiorum-Università di Bologna, Dipartimento di Scienze degli Alimenti

²Istituto di Ricerca "Paolo Sotgiu" in Psichiatria e Cardiologia Quantitativa ed Evoluzionistica, L.U.de.S. University, Lugano, Switzerland

²Dipartimento di Scienze mediche Veterinarie, Alma Mater Studiorum-Università di Bologna

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof. Massimo Cocchi
E-mail: massimo.cocchi@unibo.it

membrana, naturalmente, è legato alla composizione di acidi grassi che costituiscono il doppio strato lipidico (pieghe della membrana). Con riferimento alle pieghe della membrana, gli acidi grassi, di solito sono molto vicini e la distanza può essere molto piccola nel caso di acidi grassi saturi, distanza che tende ad aumentare, sostituendo questi con acidi grassi insaturi, e tanto più, quanto più gli acidi grassi sono insaturi.

Membrana e acidi grassi di membrana

Le membrane, i fosfolipidi e i rispettivi acidi grassi che esse contengono devono avere almeno una funzione riguardo alla cellula:

- azione di protezione;
- filtro per gli scambi in entrambe le direzioni;
- componenti attivi della struttura dei corpi.

L'azione protettiva è sicuramente presente: tutte le strutture naturali hanno un "involucro che le contiene e le protegge nei confronti con l'esterno, ma anche uno scambio selettivo di componenti dall'interno verso l'esterno e dall'esterno verso l'esterno.

La "vita" delle cellule ha durata differente fra tipo di cellula e tipo di cellula, ma tutte vengono rinnovate nell'organismo umano. La vita sarà commisurata all'attività alla

quale deve essere deputata o alla facilità o meno di andare incontro alla "morte".

Cellule che sono rinnovate con cicli temporali più brevi sono più critiche nella disattivazione e quindi richiedono tempi di rinnovo più breve. Se alcune cellule sono così più critiche di altre, devono avere una funzione critica più importante, pur tutte utili o, forse, indispensabili per la sopravvivenza della struttura pluricellulare.

Fosfolipidi e acidi grassi

Gli acidi grassi che sono legati ai fosfolipidi di membrana di solito sono a lunga catena e molto insaturi. Se la cellula ha vita breve e si rinnova in pochi giorni (come ad es. le piastrine), la fluidità della membrana, con molta probabilità, dovrebbe rinnovarsi per adattarsi alle diverse condizioni esterne, il che significa anche che se la cellula non riesce ad adattarsi non funziona bene.

Le membrane di altri corpuscoli, come i globuli rossi, i quali si rinnovano ogni 60-120 giorni, non risentono dei cambiamenti rapidi (che è analogo a quanto accade per le piastrine, nonostante la loro breve vita) e il tempo maggiore di vita indica un'attività meno critica in relazione alla necessità di adattamento più rapido possibile (come invece dovrebbe essere per cellule a breve vita come le piastrine).

Nella biosintesi, una volta selezionati gli acidi grassi idonei, essi non si possono cambiare se non attraverso la genesi di un'altra cellula, con i nuovi acidi grassi. Se questo fosse confermato, la fluidità e, quindi la permeabilità della membrana sarebbe l'obiettivo più importante: gli scambi interno-esterno ed esterno-interno sarebbero l'aspetto decisivo. Anche la temperatura ambientale può giocare un ruolo d'interazione sulla fluidità, anche se, in generale, la normale termostatazione, ove presente, riduce al minimo tale interazione.

Sulla necessità di adattamento, attraverso una modifica della composizione degli acidi grassi nelle nuove cellule, un relativamente lungo periodo di cambiamento di temperatura, indurrà modifiche che dovranno durare per tutta la vita delle nuove cellule, con gli inconvenienti che potrebbero insorgere.

Se la fluidità delle piastrine, com'è stato dimostrato (1-3), degli individui depressi è elevata, una permanenza in climi più caldi peggiorerà la depressione, fino al rinnovo delle piastrine che mostreranno un'insaturazione minore (adattamento compensativo) e viceversa per gli ischemici (o per l'opposto cambiamento della temperatura).

Anche la dieta, se contiene lipidi che potrebbero peggiorare la situazione suddetta per elevata insaturazione, potrebbe avere una qualche influenza, ma migliorerebbe la

situazione se la dieta fosse più ricca di acidi grassi saturi, con effetti però nei tempi tecnici del rinnovo delle piastrine.

Anche per certi animali considerati depressi (es. maiali, ratti, guinea pig) (4, 5), si potrebbe avere un peggioramento delle loro condizioni con l'aumento di temperatura e con una dieta ricca di sostanze grasse insature, tenendo presente che ci si deve attendere un necessario meccanismo di adattamento ciclico.

Come si difende una cellula dall'ambiente nel quale deve operare? L'involucro non può essere solo un contenitore meccanico, ma deve essere in grado di opporsi in modi differenti alle aggressioni esterne o adattarsi a funzioni sollecitate dall'esterno, almeno per i tempi previsti (ciclicità).

Caratteristica dell'involucro è la sua natura: molecole fosfolipidiche e colesterolo (circa metà e metà), alcuni tipi di molecole ad azione supposta antiossidante e un involucro esterno di copertura costituito da lipoproteine e glicolipidi.

Fosfolipidi e glicolipidi sono sostanze anfifiliche, cioè caratterizzate da una parte polare e un'altra non polare, capaci di funzionare da interfaccia fra soluzioni acquose e sostanze organiche (ottima capacità di stabilizzare emulsioni).

Operando in matrici acquose, le cellule sono facilitate da tali caratteristiche dell'involucro per scam-

biare con esse e i ioni, sia dall'interno sia dall'esterno. La membrana a doppio strato fosfolipidico è stata costruita per avere un comportamento interattivo "simmetrico" rispetto alla composizione acquosa dei tessuti e dei fluidi cellulari interni costituiti da sistemi acquosi. Differente è il caso del globulo di grasso, dove la parte interna è costituita prevalentemente da trigliceridi e la membrana (Milk Fat Globule Membrane) ha un doppio strato fosfolipidico, accompagnato da un altro strato interno di tipo fosfolipidico (o esteri del colesterolo?) (6).

Le lipoproteine e, in misura inferiore, i glicolipidi sono capaci di aggregare una notevole quantità di molecole d'acqua e trattenerle con una discreta forza, potendo costituire una certa "barriera" chimico-fisica nei confronti di molecole polari.

Il colesterolo è una molecola che, fondendo a 140°C circa, quando pura, possiede una certa consistenza e "rigidità" strutturale a basse temperature, anche se in miscela con altri lipidi, come i fosfolipidi (meglio dei trigliceridi) potrebbe essere allo stato "fluidi". Se si lascia in un sistema acqua-olio un po' di colesterolo e poi si provoca un'emulsione, è noto che il colesterolo si collocherà prevalentemente sulla superficie olio-acqua, "istintivamente" (o, meglio spiegabile, per effetto chimico-fisico) (7).

Gli scambi più studiati avvengono attraverso "canali", originati da "stretti" varchi perpendicolari dovuti alla maggiore o minore vicinanza di catene idrocarburiche più o meno insature, spesso attraverso meccanismi complessi, e coinvolgono tanti tipi di sostanze, che sono presenti nella membrana.

Gli acidi grassi, il tipo e i rapporti quantitativi dei vari fosfolipidi devono essere in proporzioni particolari, da membrana a membrana (da tipo di cellula a tipo di cellula). Gli acidi grassi di membrana sono, normalmente quelli più diffusi in natura ad eccezione, forse, dell'acido arachidonico (AA), particolarmente presente.

Se gli acidi grassi sono responsabili, oltre alla fluidità del sistema membrana, della dimensione dei varchi e, quindi, della "permeabilità della membrana", ci si deve aspettare che siano impiegati dalla cellula per "modulare", di periodo in periodo, questa caratteristica.

Le cellule muoiono se la membrana si rompe. Questo è il peggiore dei danni che può subire la cellula e, se le cellule che muoiono sono tante, il danno si estende al tessuto di cui fanno parte. Uno dei modi che possono portare alla rottura della cellula è l'ossidazione degli acidi grassi (insaturi, più facilmente) che forma perossidi, capaci di spaccarsi in due pezzi, uno dei quali non farà più parte della membrana e questo "indebolirà" la

membrana in quella zona (maggiormente per acidi grassi con doppi legami in posizioni più vicine al carbossile, come gli ω -6 piuttosto che gli ω -3). Se le zone colpite sono tante, la membrana si rompe e la cellula muore. Se sono poche, nei punti della membrana ai quali corrispondono, è logico ipotizzare che vi sarà un malfunzionamento oltre che una particolare fragilità.

Se l'ossidazione, com'è stato detto da qualche tempo, è dovuta alle specie reattive dell'ossigeno (ROS) che arrivano dalla parte esterna (extracellulare), il meccanismo di opposizione a questo evento prevede lo sfruttamento di molecole ad attività antiossidante (originate da meccanismi biochimici o da altri presenti nella membrana), con molta probabilità più affini al sistema acquoso.

Dalla parte esterna o interna del doppio strato fosfolipidico?

Membrane più insature consentono una maggiore fluidità e varchi di maggiori dimensioni, membrane meno insature l'opposto. Tuttavia membrane più insature sono più facilmente ossidabili e aggredibili dai ROS.

Dove sono sistemate le molecole ad attività antiossidante rispetto alla membrana cellulare?

In un recente lavoro, che utilizza

misurazioni chimico-fisiche particolari, è descritta l'ipotesi di una specifica disposizione delle molecole che sono considerate antiossidanti di membrana (acido ascorbico, tocoferoli, ubiquinone-ubichinolo, ecc.) (8).

Colesterolo e membrane cellulari

Al colesterolo è sempre stato attribuito il ruolo di irrigidire la membrana, con la sua presenza, aiutando quindi gli acidi grassi in quest'azione di modulazione della fluidità e della corrispondente funzionalità. La facilità di eliminazione del colesterolo dalla membrana, con lo scopo di rendere più fluida la membrana, o la possibilità di inserire dell'ulteriore colesterolo (sintetizzato dalla cellula e spinto dentro la membrana dall'interno, quando è necessario irrigidire) fa del colesterolo un'ottima scelta per queste finalità.

Se fosse così, allora, probabilmente, la modificazione dell'insaturazione degli acidi grassi cellulari la cellula non può eseguirla (idrogenazione o desaturazione degli acidi grassi della membrana) sulla membrana stessa (il colesterolo servirebbe a questo proprio per tale incapacità), ma gli eventuali adattamenti alle situazioni che vanno modificandosi, avvengono sulla successiva nuova generazione di cellule sostitutive.

Il colesterolo, data la facilità con la quale è inserito ed espulso, e la sua posizione sulla superficie esterna delle strutture in emulsione, si presterebbe anche a un'azione di antiossidante di membrana (come ipotizzato, in maniera provocatoria, da Leiland Smith (9) attivo sugli agenti ossidanti che arrivano dall'esterno della membrana, magari dopo la prima barriera di acido ascorbico (idrosolubile e sistemato sull'esterno della membrana). Tale azione del colesterolo non è necessariamente in contrasto con la modulazione della fluidità della membrana, ma anzi ne aumenterebbe l'importanza biologica.

L'inibizione della biosintesi del colesterolo (es. statine) metterebbe in difficoltà la stabilità della cellula per le ipotesi sopra riportate e, forse, portandola a maggiore rischio di morte (cellulare).

Le membrane delle piastrine sono precostituite da una biosintesi particolare e, probabilmente, difficile da modificare nelle successive generazioni (ciclo delle piastrine: dieci giorni circa). L'importanza e l'origine biologica delle piastrine sono molto particolari: esse, infatti, hanno la stessa derivazione embriogenetica delle cellule nervose (10, 11).

Diversa è la risposta delle membrane dei globuli rossi che, come confermato in ricerche precedenti, sono adattate dall'introduzione di

etanolo nell'organismo, in maniera da modificare la mobilità della membrana cambiando il livello d'insaturazione degli acidi grassi nelle successive cellule, riguardo alla finalità di bilanciare l'azione a "cuneo" che svolgono le piccole molecole come l'etanolo, irrigidendo, più o meno, le membrane, e ciò avviene, infatti, durante la fase cronica di assunzione dell'alcool (12).

L'assunzione di alcolici nei periodi freddi, apparentemente contraria alle necessità caloriche, in realtà è in grado di fluidizzare un po' di più le membrane a parità di tutto, rendendole più adatte alle condizioni di temperatura.

Colesterolo e vita della cellula

Le cellule si rinnovano perché invecchiano, o perché si deteriorano inevitabilmente riducendo e/o perdendo le loro attività enzimatiche? La vita della cellula è commisurata in base alle funzioni o alla sua sensibilità agli agenti deterioranti, o a tutte e due?

I bambini, che non sono in grado fino a dopo il periodo dell'adolescenza di sintetizzare il colesterolo in abbondanza, hanno poco colesterolo nelle membrane (che proviene dalla dieta) se confrontiamo la composizione delle loro membrane con quelle degli adulti. D'altra parte nei bambini la relati-

va ricchezza in acido stearico delle membrane (anche del 30%) (4) è verosimilmente il mezzo per avere una certa rigidità (modesta permeabilità o, forse, permeabilità più controllabile). L'adulto ha il colesterolo che svolge anche questa funzione e, pertanto la composizione degli acidi grassi delle membrane può essere più insatura.

Ma non sarà che le membrane delle cellule hanno proprio il colesterolo come irrigidente, capace di condizionare la permeabilità, come già visto di recente (13), e la modesta quantità delle membrane cellulari dei bambini è la quantità minima che svolge altra/e funzione/i come ad esempio quella di antiossidante di membrana, come ipotizzato per le membrane in genere da Leiland Smith (9), una ventina di anni fa. In altre parole la differenza fra la quantità di colesterolo nelle membrane degli adulti e quella dei bambini, è sfruttata (forse per una buona parte) per l'attività d'irrigidimento delle membrane stesse. In questa ipotesi, per i bambini sarebbe utile la composizione ricca di saturi e di colesterolo del latte, che confermerebbe il legame con l'alimentazione caratteristica di quell'età, molto differente da quella degli adulti che normalmente è più varia e più ricca di alimenti di origine vegetale (e di acidi grassi insaturi).

Se quel po' di colesterolo delle membrane dei bambini è suffi-

ciente a un impiego in buona parte diverso da quello degli adulti, non avendo le stesse necessità d'irrigidimento basato sulla quantità di colesterolo, allora i problemi di ossidazione e morte delle membrane dovrebbero essere ben tamponati ed evitati dalla rigidità impartita dagli acidi grassi saturi e/o dalla maggiore efficacia delle protezioni antiossidanti endogene (verificare se sono note delle differenze in merito).

In sintesi, l'alimentazione nelle varie fasce di età (legame a particolari tipi di cibo) potrebbe essere condizionata dalle necessità di compensazione delle membrane cellulari, che, alla presenza di necessità riproduttive, devono rappresentare un serbatoio di quella molecola destinata a produrre steroidi, ma indotte a compensarne la presenza attraverso un'alimentazione con una composizione proporzionatamente più insatura dei lipidi, a favore del bilanciamento della fluidità di membrana. Questo capovolgerebbe il ruolo del colesterolo e degli acidi grassi e cioè che gli acidi grassi insaturi siano indispensabili alla regolazione della necessaria permeabilità (fluidità) di membrana, e non viceversa, a causa di un'elevata presenza di colesterolo (negli adulti) che irrigidirebbe troppo le membrane. Questa ipotesi spiegherebbe una particolare avversione dei bambini verso nuovi alimenti (monoalimentazio-

ne), in genere meno ricchi di acidi grassi saturi nei loro lipidi come ad esempio le verdure e anche per molti individui il pesce (pur contenente colesterolo, ma in relativamente modesta quantità).

Fra i latticini i bambini preferiscono il latte piuttosto dei formaggi, anche se questi sono circa dieci volte più ricchi di colesterolo e di sostanze grasse, perché il latte contiene anche il lattosio (galattosio) di cui essi hanno particolarmente necessità nella costruzione del tessuto nervoso (spesso assente nei formaggi). Con il crescere il bambino sposta le sue preferenze alimentari scegliendo via via i latticini, in sostituzione del latte, a supporto delle ragioni già esposte (in più per la relativamente elevata quantità di colesterolo, che aumenterebbe la velocità di "crescita biologica").

L'adulto, pur avendo necessità del colesterolo che probabilmente non è biosintetizzato a sufficienza rispetto l'utilizzo di questa molecola in certi periodi della propria esistenza (riproduzione), consuma cibi ricchi di colesterolo e quando non l'utilizza più in quella misura questa introduzione diventa superflua e, se si altera il meccanismo dell'autoregolazione della biosintesi, le membrane hanno troppo colesterolo rispetto al necessario, diventando molto/troppo rigide. In questa situazione, forse, nell'organismo è indotto un meccanismo difensivo

di eliminazione del colesterolo che potrebbe essere di tipo perossidativo, con le intuibili conseguenze a livello dei vasi sanguigni.

In alternativa e per necessità l'organismo chiede acidi grassi polinsaturi, in grado di fluidizzare le membrane, con particolare riguardo ai meno ossidabili (di- piuttosto che tri-nsaturi) e a quelli non troppo fluidizzanti a parità d'insaturazione (omega-3 piuttosto che omega-6).

Colesterolo e sua regolazione

Nel suo complesso metabolismo il colesterolo richiede che esso sia regolarmente assunto con l'alimentazione della giornata, perché è proprio quello che introduciamo con gli alimenti che favorisce, fra gli altri fattori, la regolazione della sua produzione endogena contenendola entro limiti di sicurezza e garantendo il bilancio totale.

Update sul colesterolo nel rischio cardiovascolare

Oggi molti concetti sui fattori di rischio cardiovascolare sono in fase di attenta rilettura perché non sempre coincidenti con l'insorgere di questa grave, ingravescente e deterrente patologia.

È stato recentemente evidenziato come un ridotto livello di Acido

Oleico nelle piastrine sia un elemento di criticità nella tipizzazione della patologia cardiovascolare (1).

Si potrà dire che era noto da molto tempo il fatto che la Dieta Mediterranea, con riferimento prevalente al consumo di olio di oliva, era un valore nella protezione dal rischio cardiovascolare.

In realtà il fenomeno è molto complesso e all'acido oleico si affiancano altri acidi grassi nella tipizzazione della patologia (Linoleico e Arachidonico), com'è stato dimostrato recentemente (1), in pratica si dimostra che esiste un gioco di equilibri molto complicato, e che, a una sua modificazione corrisponde una condizione di protezione oppure di patologia.

Si determinano, dunque, delle condizioni che a fronte di una lesione della parete arteriosa (es. coronarie) possono favorire il deposito di colesterolo e altre sostanze che contribuiscono a formare la temuta placca.

Il colesterolo, pertanto, gioca un ruolo di sponda, ben prima nasce la lesione, quindi, il successivo evento negativo.

Il grasso del latte

L'idrogenazione da parte dei microrganismi del ruminante e particolarmente selettiva per gli acidi grassi polinsaturi dei lipidi intro-

dotti dal bovino con il mangime o pascolando. Un incremento di alimenti ricchi di acidi grassi polinsaturi nella dieta dell'animale, che provoca una riduzione della quantità di grasso nel latte prodotto dall'animale (16) è segno di un'interazione fra polinsaturi e animale. Dato che è nota la risposta positiva sulla salute e il benessere dell'animale a moderate quantità di fonti alimentari ricche di polinsaturi, come con l'impiego di semi di lino ad es. inferiore a 0,2-0,3 kg/al giorno di mangime, aumentandone la quantità l'interazione negativa sarà allora con i microrganismi del rumine. Infatti, quale motivo hanno i microrganismi del rumine di idrogenare gli acidi grassi insaturi, con particolare attenzione per quelli polinsaturi? Si può ipotizzare che, data la probabilità elevata che un'idrogenazione sia energeticamente sfavorevole poiché rappresenta esattamente l'opposto di un'ossidazione -produttrice di energia-, la necessità di investire energia da parte del microrganismo deve avere una ragione superiore molto importante. La motivazione più plausibile è che gli acidi grassi polinsaturi rappresentino un "veleno" per questi microrganismi, o più possibilmente un pericolo per la loro sopravvivenza. Questo, se vero, può essere dovuto alla maggiore fragilità a causa di eventuali ossidazioni, degli acidi grassi polinsaturi che di-

venterebbero molto problematiche se accadesse a livello delle membrane delle cellule (con conseguente morte del microrganismo unicellulare). Ma tutto ciò non spiega la diminuzione di grasso nel latte, a meno che la composizione degli acidi grassi del latte non condizioni la quantità di grasso prodotto, come del resto è ben noto.

Oggi si può prevedere che questa composizione "selettiva" sia protettiva per il giovane animale in lattazione, in quanto la maggiore saturazione degli acidi grassi delle membrane consente una più elevata rigidità delle stesse e una minore esposizione all'ossidazione.

La diminuzione di grasso del latte è probabilmente legata all'eccessiva presenza di acidi grassi polinsaturi che i microrganismi non riuscendo a idrogenare sono in parte eliminati e/o condizionati nel loro sviluppo, tanto da non riuscire a fornire all'animale la stessa intensità nell'idrogenazione e, quindi, produrre acidi grassi poco o nulla insaturi.

L'analogia, con le membrane relativamente sature e gli alimenti destinati ai bambini (o ai cuccioli animali), costituiti prevalentemente da latte, è molto elevata.

Il latte di donna contiene una quantità di acido palmitico, acido grasso saturo a 16 atomi di carbonio totali, nella parte grassa della dimensione di quello del grasso

del latte bovino. Se si controlla la composizione 2 dei trigliceridi, quella più importante dal punto di vista dell'assimilazione degli acidi grassi in essa attaccati, la quantità di acido palmitico supera il 58% nella posizione 2 (15), quasi i due terzi di tutti gli acidi grassi presenti. Ci deve essere un buon motivo biologico-biochimico, poiché nei sistemi vegetali quello che è stato verificato è esattamente l'opposto e cioè che la posizione centrale porta un acido grasso insaturo quasi al 100%. I vegetali, come tutti gli esseri viventi hanno necessità di avere le sostanze grasse allo stato liquido e, non avendo termostatazione sono costrette ad avere acidi grassi insaturi e polinsaturi (salvo nei climi molto caldi che non abbiano ampie escursioni termiche).

Nel meccanismo di idrogenazione catalizzata, realizzabile in laboratorio [(Palladio (Pd) e idrogeno (H₂), ad es. o quella industriale con Nickel (Ni) e H₂)] il primo step prevede la isomerizzazione da *cis* a *trans* del doppio legame (con possibile formazione di coniugazione con altro doppio legame non isomerizzato) e successivamente la saturazione con idrogeno di quel doppio legame o di quell'altro (quando è presente). Questo meccanismo, se avvenisse in maniera simile nel rumine, porta alla formazione degli stessi prodotti e, inevitabilmente alla presenza di

diversi intermedi di sintesi, quali acidi grassi monoinsaturi *trans* e ad acidi grassi coniugati (con uno dei due doppi legami in configurazione *trans*).

Ricordando che la configurazione *trans* rispetto alla *cis* con la medesima insaturazione porta l'acido grasso ad aumentare la relativa rigidità, allora questo meccanismo (l'idrogenazione) assicurerebbe comunque al microrganismo una "fonte" e/o un ambiente con acidi grassi a maggiore rigidità –a parità d'insaturazione– anche quando il meccanismo è appena partito (una sorte di rapida reazione "tampone" la situazione, per loro problematica) di una maggiore rigidità e anche di resistenza all'ossidazione.

Ragionevoli dubbi

Il colesterolo è prodotto anche per irrigidire le membrane oppure la produzione del colesterolo, peraltro utile a tante necessità, a proposito della sua attività nelle membrane è da contrastare con una dieta ricca di acidi grassi polinsaturi?

Ancora: una dieta varia –naturalmente ricca di acidi grassi insaturi– induce la produzione di colesterolo per necessità di attuare un sufficiente irrigidimento delle membrane o è una scelta indotta dalla necessità di modulare la rigi-

dità delle membrane che si è incrementata con la maggiore produzione di colesterolo (nella fase post-adolescenziale)?

Se i bambini hanno membrane ricche in acidi grassi saturi e sintetizzano poco colesterolo, è possibile che questo corrisponda alla necessità biologica naturale? Qualsiasi mutamento dovuto a cambiamenti nell'alimentazione o nello sviluppo naturale dell'organismo verso la "fase riproduttiva" dell'esistenza (che richiede molto più colesterolo), provoca una maggiore produzione di colesterolo e, di conseguenza, un incremento di rigidità delle membrane. A questo punto il corpo tenta un bilanciamento desiderando e introducendo quei cibi che portano sostanze grasse insature.

In conclusione, ad ogni età esiste un modo di alimentarsi che deve essere diverso, in relazione al mantenimento di un'elevata rigidità delle membrane, e quando questa diventa eccessiva per una serie di ragioni biochimico-biologiche si è indotti a bilanciare attraverso un cambiamento della dieta.

Inoltre, l'importanza delle membrane è molto maggiore di quella che è stata loro attribuita, in considerazione delle correlazioni importanti con la salute della loro funzionalità e della loro composizione in acidi grassi (e degli antiossidanti) che tende ad essere "mantenuta" nelle modalità con-

sentite dalla natura: biologia ed alimentazione.

Con il consumo di acido oleico, attraverso gli oli vergini di oliva, si avrebbe una modulazione della fluidità della membrana più graduale e, essendo gli oli vergini (meglio gli extravergini) di oliva ricchi in antiossidanti (fenolici e polifenolici), sono anche utili ad aumentare il patrimonio antiossidante che con acidi grassi insaturi è sempre comunque utile.

Colesterolo sì, colesterolo no

Nell'alimentazione e nelle sue regole, come sempre bisogna fare ricorso al buon senso.

I rilevanti interventi informativi della classe medica dapprima e dei media di concerto, possono essere ritenuti dannosi, poiché s'impiantano nel cervello delle persone che, non in grado di comprendere la reale portata del fenomeno, sono indotte a ridurre viepiù l'assunzione di tale sostanza, appunto il colesterolo.

Ciò non è un bene perché per prima cosa non è detto che la riduzione del colesterolo alimentare sia elemento decisivo per favorire il suo abbassamento nel sangue (leggi colesterolemia totale) e ancor più se non affiancato da un adeguato e ragionato apporto di antiossidanti. La progressiva limitazione all'introduzione di colesterolo potrebbe

favorire una sintesi endogena maggiore rendendo, di fatto, inutile tale strategia.

Come in tutte le cose appare evidente che il senso dell'equilibrio debba prevalere, quel senso che rende nocivi tutti gli eccessi.

Si può ritenere che l'imposizione di nuove riduzioni della colesterolemia sia proficua solamente ai farmaci e che non trovi reale motivo di essere.

Molti altri fattori, nuovi e meno, sono coinvolti nel determinismo del rischio cardiovascolare e non è certamente solo con la riduzione del colesterolo che si può combattere questa patologia.

Ulteriormente, l'inibizione della sintesi del colesterolo si può riflettere su tutto il comparto cellulare con conseguenze che ancora non siamo in grado di conoscere.

L'unica cosa cui bisogna prestare attenzione, rimanendo sempre nel concetto di buon senso e di equilibrio, è l'eccessiva introduzione calorica, cioè l'eccessiva introduzione di carboidrati, lipidi e proteine che determinano un aumento delle unità di acetato e possono favorire, in modo indesiderabile, la sintesi dei lipidi e del colesterolo.

Conclusioni

Per i bambini è possibile spiegare l'apparente anomalia delle membrane rigide e la saturazione del

grasso del latte materno, considerando che in giovane età non sono in grado di sintetizzare molto colesterolo fino al periodo post-adolescenziale e questo, senza abbondanza di acidi grassi poco insaturi o saturi, limiterebbe la sufficiente rigidità e la corrispondente protezione da parte della membrana sulla cellula (16).

Di quale protezione si tratta? Della protezione nei confronti delle specie reattive dell'ossigeno (ROS), che ossiderebbero gli acidi grassi insaturi, soprattutto molto rapidamente quelli polinsaturi, con conseguente rottura della loro catena idrocarbureica insatura e rottura della membrana, seguita inevitabilmente dalla morte cellulare.

Le difese delle cellule per resistere all'ossidazione degli acidi grassi della membrana non possono essere che quella di aggregare sostanze antiossidanti e di rendere gli acidi grassi meno ossidabili selezionando -fra i disponibili- quelli meno insaturi, compatibilmente con l'opportuna fluidità della membrana. Il colesterolo irrigidisce, ma protegge anche dall'ossidazione, ossidandosi lui stesso al posto degli acidi grassi di membrana, data la sua disposizione sulla superficie esterna della membrana e la sua possibilità di essere sostituito da altro colesterolo non ossidato, sintetizzato dalla cellula stessa.

Nel caso di microrganismi unicellulari la situazione è certamente

più esasperata di quelli pluricellulari. Infatti, la maggior parte si difende con una rapida modificazione della composizione della loro membrana, saturando mediante bioidrogenazione (ad esempio per il microbiota del ruminante) o utilizzando un'isomerizzazione da *cis* a *trans* anche un singolo legame di quelli presenti nelle molecole degli acidi grassi, con incremento dell'irrigidimento e conseguente minore fluidità e aggressione della membrana. I microrganismi del ruminante bioidrogenano gli acidi grassi polinsaturi introdotti dal bovino con l'alimentazione, allo scopo della loro sopravvivenza, in quanto questi insaturi rappresentano un pericolo per la vita cellulare, in relazione all'ossidazione lipidica. La loro "simbiosi" con il bovino, che produce il grasso del suo latte inserendo la maggior parte degli acidi grassi, solo se saturi o poco insaturi, è perfetta anche se l'alimentazione del bovino contiene acidi grassi polinsaturi e i lipidi sono relativamente pochi.

Maggiori introduzione di lipidi insaturi, come ad esempio un mangime arricchito da molto seme di lino, porta verosimilmente ad una crisi dell'attività idrogenante da parte dei microrganismi del ruminante e ad una minore disponibilità di acidi grassi più o meno saturati, con conseguente minore produzione di grasso nel latte da parte della vacca (14, 17).

La composizione degli acidi grassi dell'olio da olive ha sempre presente un po' di acido linolenico (ω -3) (<1,0% degli acidi grassi), una certa quantità di acido linoleico (ω -6) (8-10% circa) ma un 70-80% di acido oleico, oltre alla co-presenza di ottimi e potenti antiossidanti che sono in grado di conservare molto bene questi acidi grassi (18).

L'acido oleico può essere saturato ad acido stearico, oppure ottenuto per desaturazione dallo stesso stearico, in caso di necessità.

Queste possibilità e la relativa stabilità all'ossidazione dell'acido oleico, permette agli oli da olive di essere le sostanze grasse che meglio possono modificare, lentamente, ma sistematicamente attraverso il cibo, una situazione di fluidità delle membrane vicino ai casi estremi di depressione o di possibile ischemia. Inoltre, l'impiego dell'olio di oliva è comunque sempre idoneo, in quanto, corrispondente al livello d'insaturazione più simile a quello delle membrane piastriniche degli individui normali (16).

Bibliografia

1. Cocchi M, Tonello L. Bio molecular considerations in Major Depression and Ischemic Cardiovascular Disease. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry* 2010; 10 (2): 97-107.
2. Tonello L, Cocchi M. The cell membrane: is it a bridge from psychiatry to quantum consciousness? *NeuroQuantology* 2010; 8 (1): 54-60.
3. Cocchi M, Tonello L, Lercker G. Fatty acids, membrane viscosity, serotonin and ischemic heart disease. *Lipids in Health and Disease* 2010; 9: 97.
4. Cocchi M, Sardi L, Tonello L, Martelli G. Do mood disorders play a role on pig welfare? *Ital J Anim Sci* 2009; 8, 691-704.
5. Cocchi M, Tonello L, Gabrielli F, Pregnolato M, Pessa E. Quantum human & animal consciousness: a concept embracing philosophy, quantitative molecular biology & mathematics. *Journal of Consciousness Exploration & Research*, 2011; 2: 547-74.
6. Lopez C, Briard-Bion V. The composition, supramolecular organization and thermal properties of milk fat: a new challenge for the quality of food products. *Lait* 2007; 87: 317-36.
7. Cercaci L, Rodriguez-Estrada MT, Lercker G, Decker EA. Phytosterol oxidation in oil-in-water emulsions and bulk oil. *Food Chem* 2007; 102: 161-7.
8. Afri M, Ehrenberg B, Talmon Y, Schmidt J, Cohen Y, Frimer AA. Active oxygen chemistry within the liposomal bilayer: Part III: Locating Vitamin E, ubiquinol and ubiquinone and their derivatives in the lipid bilayer. *Chem Phys Lipids* 2004; 131: 107-21.
9. Smith LL. Another cholesterol hypothesis: cholesterol as antioxidant, *Free Radic Biol Med* 1991; 11: 47-61.
10. Leonard B. Clinical implications of mechanisms of action of antidepressants. *Advances in Psychiatric Treatment* 2000; 6: 178-86.
11. Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. *The Headaches*, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2006.
12. Thompson P. Platelet and erythrocyte membrane and fluidity changes in alcohol dependent patients undergoing acute withdrawal. *Alcohol and Alcoholism* 1999; 34: 349-54.
13. Jewett B. Closing the gap. *Inform* 2010; 21: 55-6.
14. Formigoni A, Brogna N, Panciroli N. Alimentazione delle bovine, produzione e composizione del grasso del latte, Atti del Convegno Il burro tra passato, presente e futuro, Reggio Emilia, Consorzio del Formaggio Parmigiano Reggiano Ed. 2010; 34-47.
15. Blasi F, Montesano D, De Angelis M, et al. Results of stereospecific analysis of triacylglycerol fraction from donkey, cow, ewe, goat and buffalo milk. *Journal of Food Composition and Analysis* 2008; 21: 1-7.
16. Cocchi M, Tonello L, Lercker G. Platelet Stearic Acid in different population groups: biochemical and functional hypothesis. *Nutrición Clinica y Dietetica Hospitalaria* 2009; 29: 34-45.
17. Lercker G, Cocchi M. Il grasso del latte: membrane, composizione e struttura. *Progress in Nutrition* 2010; 12: 183-94.
18. Cocchi M, Tonello L, Martinez Alvarez J, Lercker G, Caramia GM. Extra virgin olive oil and oleic acid. *Nutrición Clinica y Dietetica Hospitalaria*, 2009; 29: 12-24.