

I LIPIDI

I LIPIDI

- gruppo eterogeneo sia dal punto di vista chimico che funzionale; caratteristica comune è l'insolubilità in acqua
- ruolo fondamentale di fornitori di energia (circa 9 kcal/grammo), soprattutto come riserva
- componenti delle membrane cellulari
- importanti funzioni di regolazione e controllo delle attività cellulari (vitamine e ormoni)

CLASSIFICAZIONE DEI LIPIDI

SEMPLICI

o NON SAPONIFICABILI

non idrolizzabili

in ambiente basico

(acidi grassi e molecole che svolgono funzioni regolatrici e funzionali - vitamine, ormoni, etc.)

COMPLESSI

o SAPONIFICABILI

idrolizzabili

in ambiente basico

(sali di acidi grassi + molecole semplici - glicerolo, acido fosforico, amminoalcoli, etc.)

I LIPIDI DI RISERVA

Grassi e Oli

Composti derivati dagli acidi grassi

TABELLA 8.1 Acidi grassi biologici comuni

Numero di carboni	Nome comune	Nome sistematico	Simbolo	Struttura
<i>Acidi grassi saturi</i>				
12	Acido laurico	Acido dodecanoico	12:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$
14	Acido miristico	Acido tetradecanoico	14:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$
16	Acido palmitico	Acido esadecanoico	16:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$
18	Acido stearico	Acido octadecanoico	18:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$
20	Acido arachidico	Acido eicosanoico	20:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$
22	Acido beenico	Acido docosanoico	22:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{COOH}$
24	Acido lignocerico	Acido tetracosanoico	24:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$
<i>Acidi grassi insaturi (tutti i doppi legami sono cis)</i>				
16	Acido palmitoleico	Acido 9-esadecenoico	16:1*	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
18	Acido oleico	Acido 9-octadecenoico	18:1	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
18	Acido linoleico	Acido 9,12-octadecadienoico	18:2	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_2(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$
18	Acido α -linoleico	Acido 9,12,15-octadecatrienoico	18:3	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$
18	Acido γ -linoleico	Acido 6,9,12-octadecatrienoico	18:3	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_3(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$
20	Acido arachidonico	Acido 5,8,11,14-eicosatetraenoico	20:4	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$
24	Acido nervonico	Acido 15-tetracosenoico	24:1	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{13}\text{COOH}$

*L'acido palmitoleico può essere anche descritto come 16:1⁹ nella convenzione usata per indicare la posizione del doppio legame.

Gli acidi grassi più comuni sono a catena non ramificata, con numero pari di atomi di C da 12 a 24

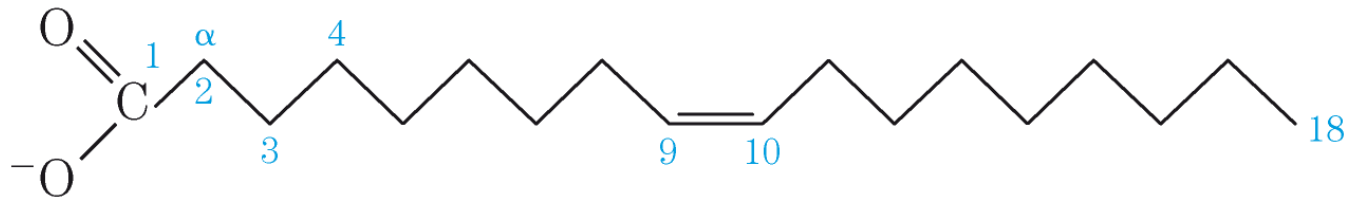
Regolarità della posizione dei doppi legami

Doppi legami in configurazione cis

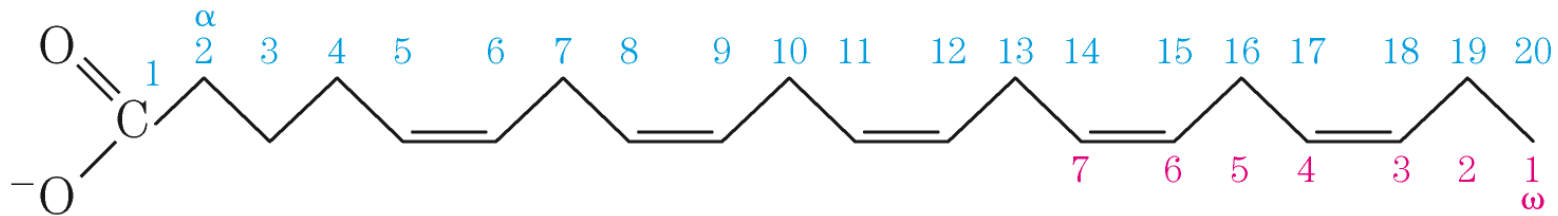
Acido linoleico e linolenico sono acidi grassi essenziali

Le proprietà fisiche degli acidi grassi e dei composti che li contengono sono influenzate dalla lunghezza della catena idrocarburica e dal numero di doppi legami presenti nella molecola

Le due convenzioni per la nomenclatura degli acidi grassi



(a) 18:1(Δ^9) Acido *cis*-9-ottadecanoico

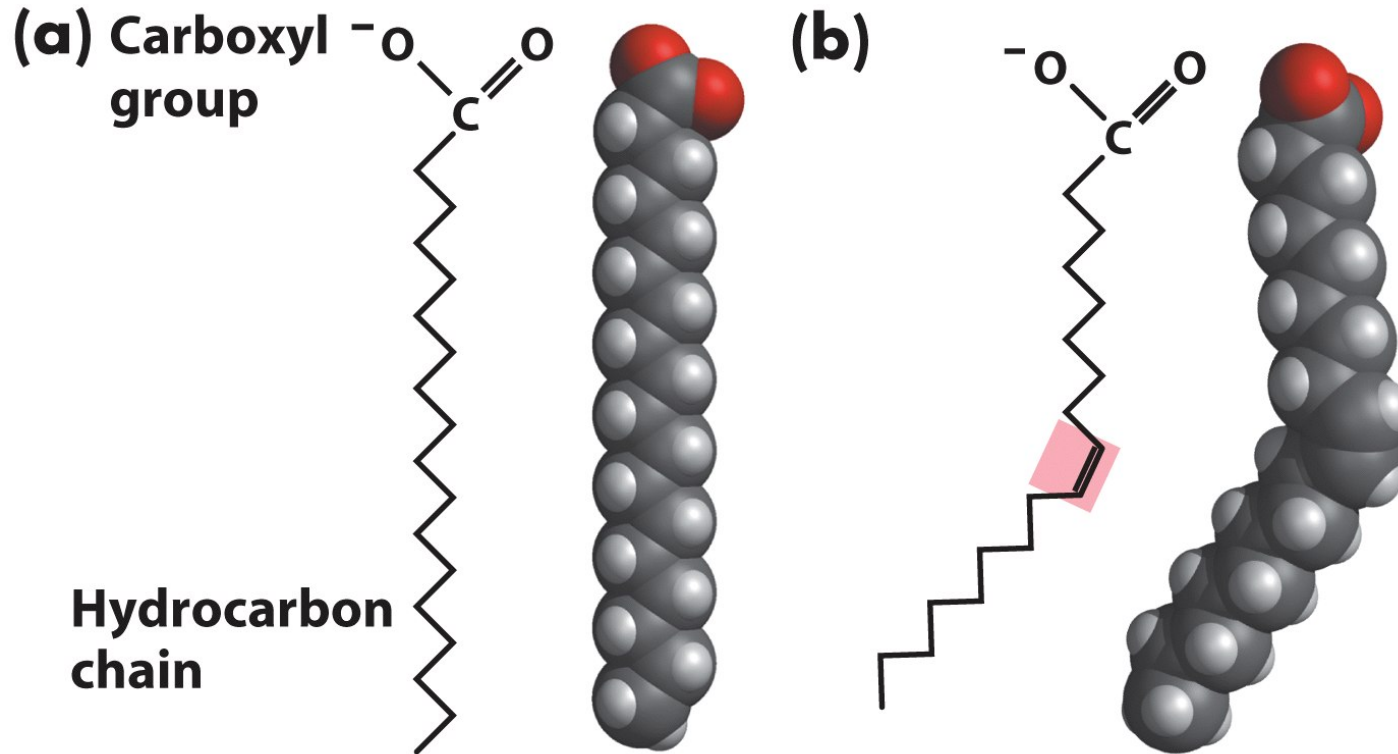


(b) 20:5($\Delta^{5,8,11,14,17}$) Acido eicosapentaenoico (EPA),
un acido grasso omega-3

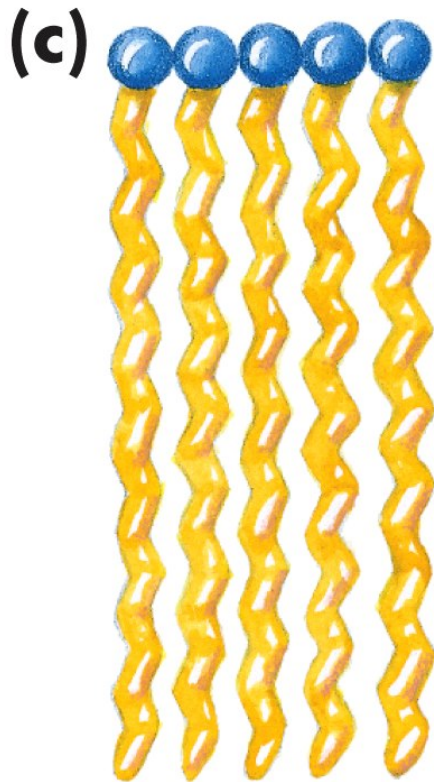
Nomenclatura standard: numero 1 al C carbossilico, lettere alfabeto greco a partire dal C adiacente al carbossile.

Posizione doppi legami con Δ con apice che indica il C a numerazione più bassa

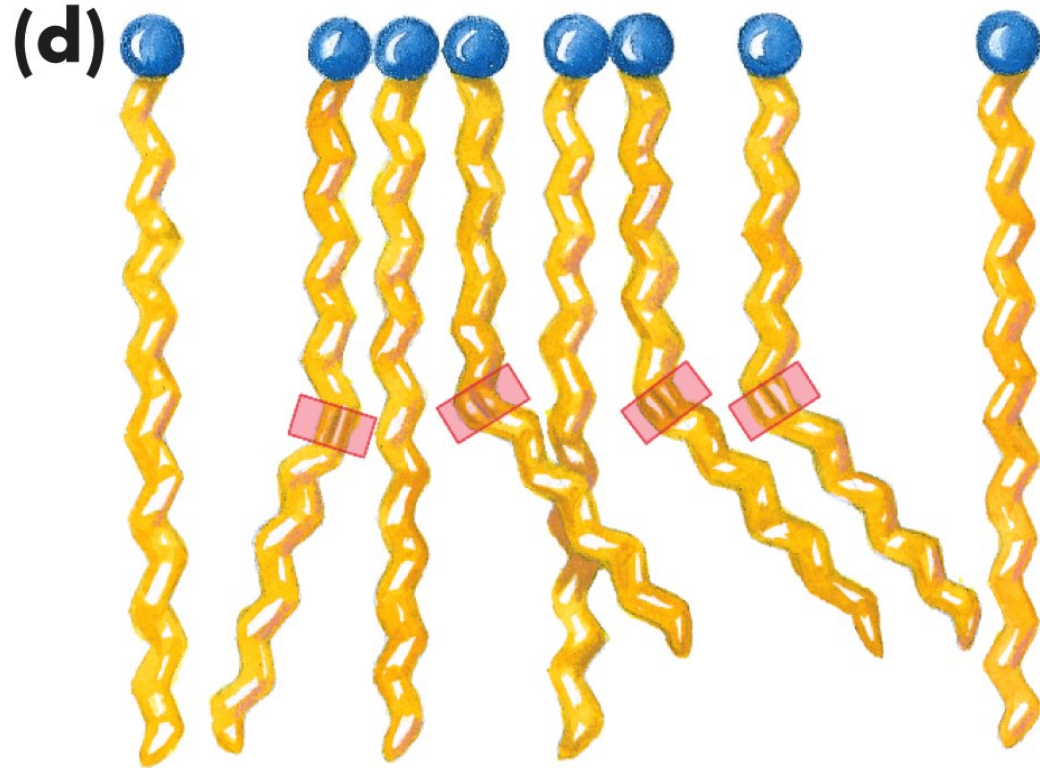
Convenzione alternativa (adottata per gli acidi grassi poliinsaturi): numerazione dei carboni in direzione opposta. Il C del metile terminale viene indicato con ω . Posizione dei doppi legami con numeri relativamente al C ω .



Negli acidi grassi naturali la configurazione del doppio legame è *cis*
Il doppio legame non permette rotazioni e determina un ripiegamento rigido nella coda idrocarburica. Tutti gli altri legami possono ruotare liberamente



**Saturated
fatty acids**



**Mixture of saturated and
unsaturated fatty acids**

- l'impacchettamento degli acidi grassi in aggregati stabili dipende dal loro grado di insaturazione
- i saturi si impacchettano con una disposizione quasi cristallina stabilizzata da molte interazioni idrofobiche
- la presenza di uno o più doppi legami *cis* produce aggregati meno stabili

TRIGLICERIDI o TRIACILGLICEROLI

Funzione di riserva energetica e di isolamento termico

derivano dal glicerolo per esterificazione dei gruppi ossidrilici con acidi grassi

SEMPLICI: i tre acidi grassi sono uguali

MISTI: i tre acidi grassi sono diversi

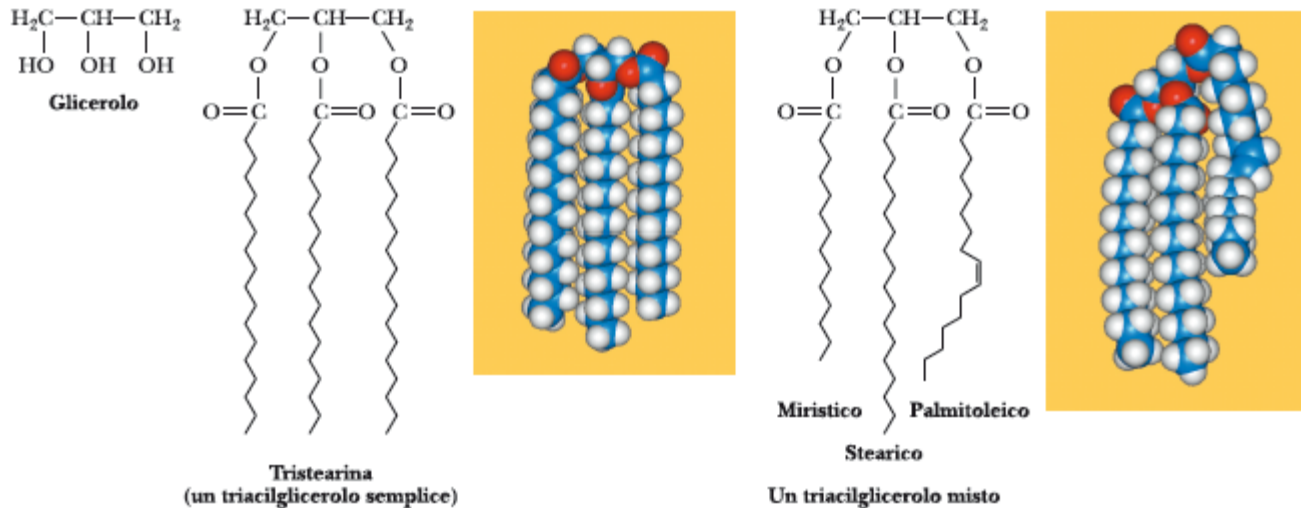


FIGURA 8.3 I triacilgliceroli sono formati da glicerolo ed acidi grassi.

Proprietà chimiche:

- idrolisi del legame estere (a.grassi liberi)
- ossidazione dei doppi legami degli a.grassi insaturi (irrancidimento)
- idrogenazione (cambia la consistenza)

La maggior parte dei grassi naturali presenti negli alimenti è costituita da miscele complesse di triacilgliceroli semplici e misti, con a. grassi con catene di lunghezza diversa e diverso grado di insaturazione

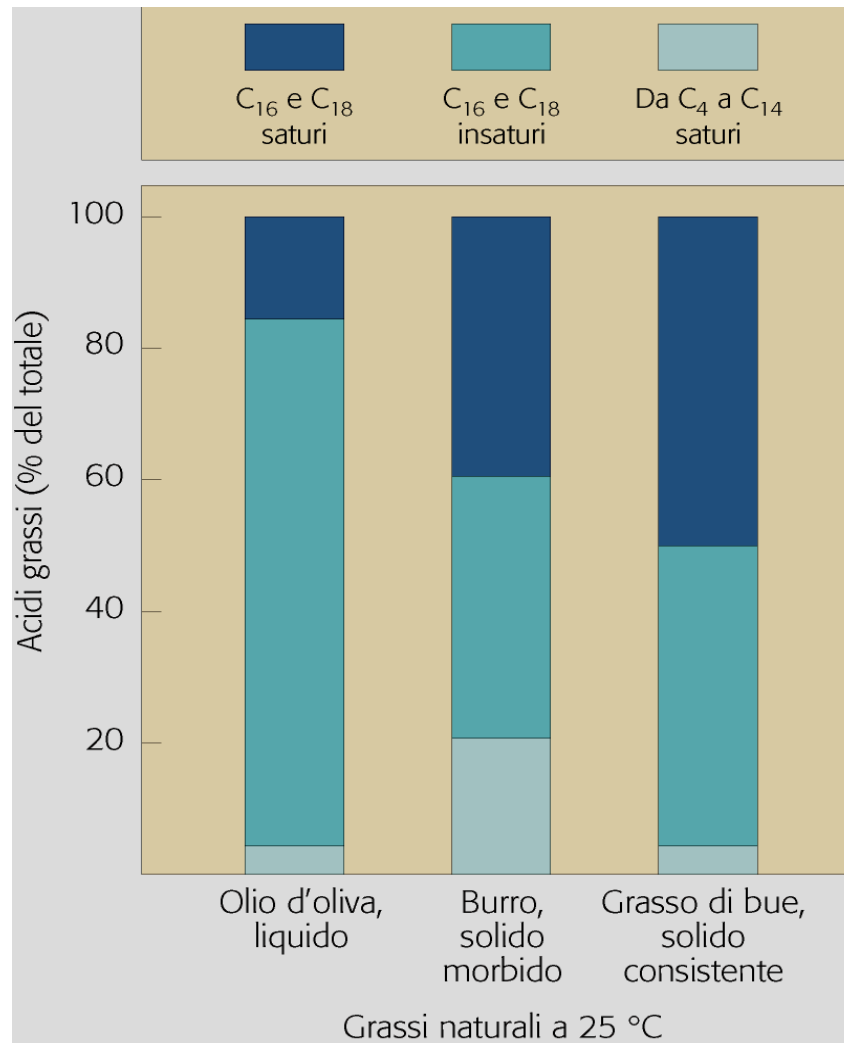


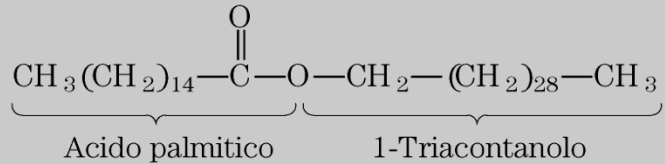
TABELLA 8.2 La composizione in acidi grassi di alcuni prodotti alimentari*

Fonte	Laurico e Miristico	Palmitico	Stearico	Oleico	Linoleico
Carne	5	24–32	20–25	37–43	2–3
Latte		25	12	33	3
Cocco	74	10	2	7	
Mais		8–12	3–4	19–49	34–62
Oliva		9	2	84	4
Palma		39	4	40	8
Cartamo		6	3	13	78
Soia		9	6	20	52
Girasole		6	1	21	66

Dati del *Merck Index*, 10^a ed. Rahway, NJ: Merck and Co.; and Wilson, E. D., et al., 1979, *Principles of Nutrition*, 4th ed. New York: Wiley.

*I valori sono la percentuale degli acidi grassi totali.

Le cere servono come riserve energetiche e come rivestimenti impermeabili all'acqua



(a)



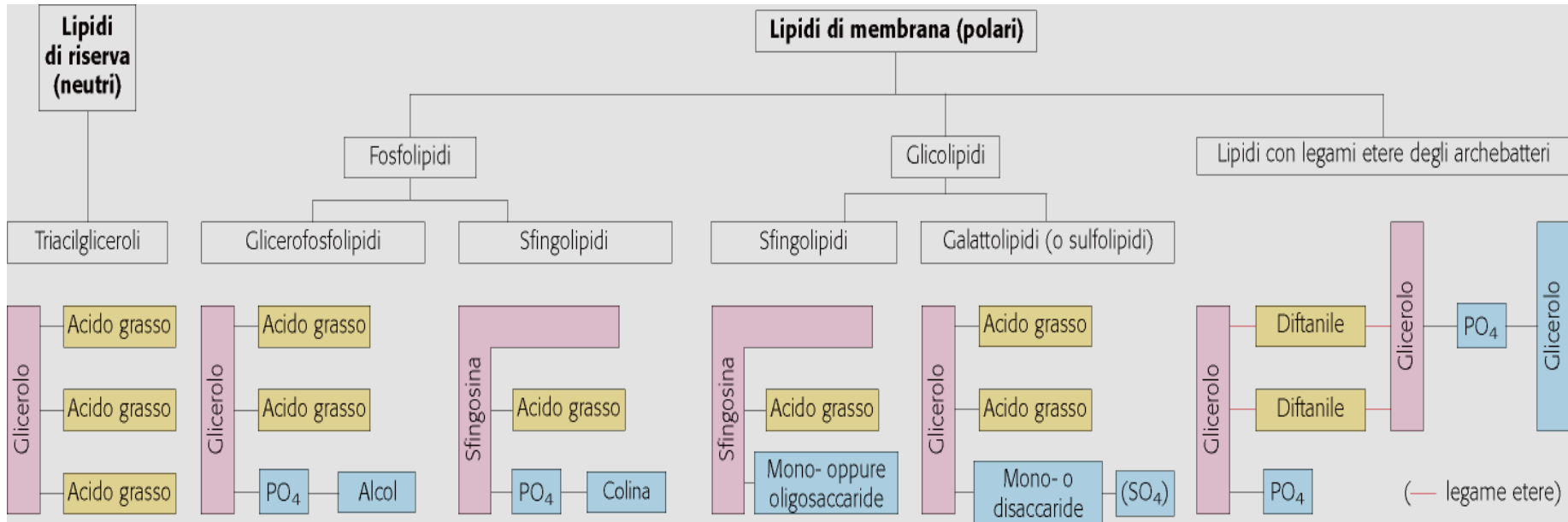
(b)

Le cere biologiche sono esteri di a.grassi saturi e insaturi a lunga catena (da C_{14} a C_{36}) con alcoli a lunga catena (da C_{16} a C_{30}).

Hanno punti di fusione in genere più elevati dei triacilgliceroli

Le funzioni delle cere sono correlate alle loro proprietà idrorepellenti ed alla loro consistenza

Triacontanilpalmitato, principale componente della cera delle api.

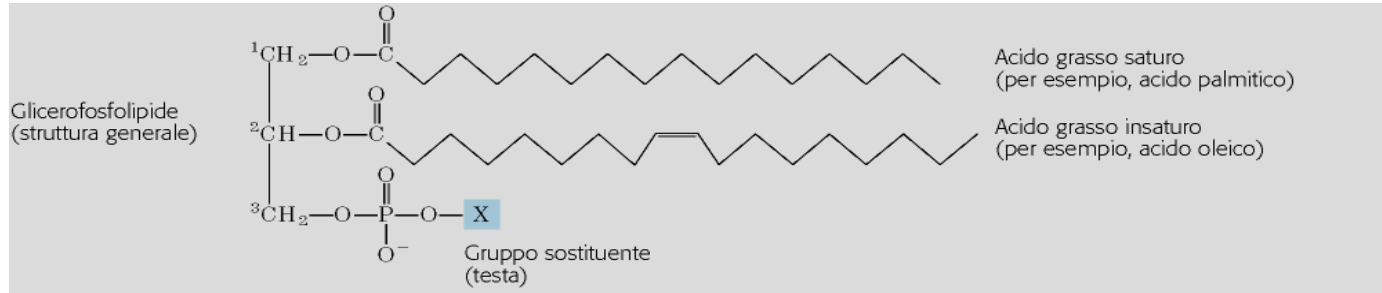


Le classi principali di lipidi di riserva e di membrana.

I LIPIDI STRUTTURALI DELLE MEMBRANE

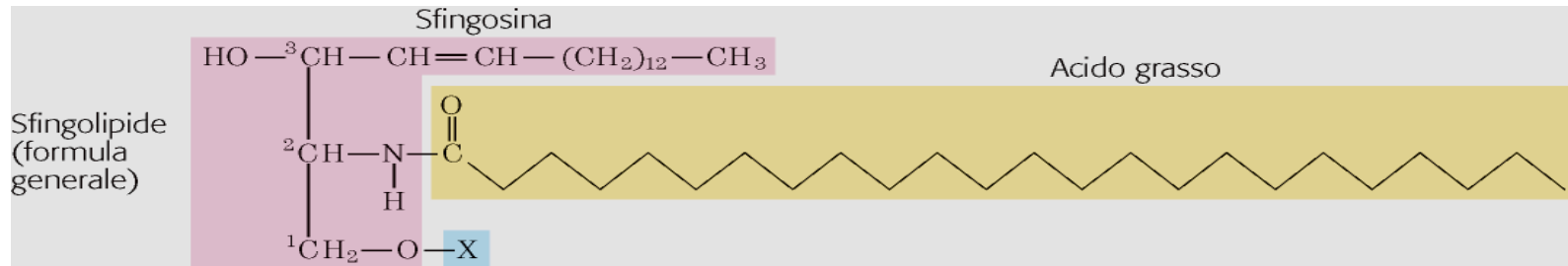
Hanno come scheletro il **glicerolo** o la **sfingosina** ai quali sono attaccati uno o più **gruppi alchilici a catena lunga** e un **gruppo di testa polare**

GLICEROFOSFOLIPIDI - lipidi di membrana



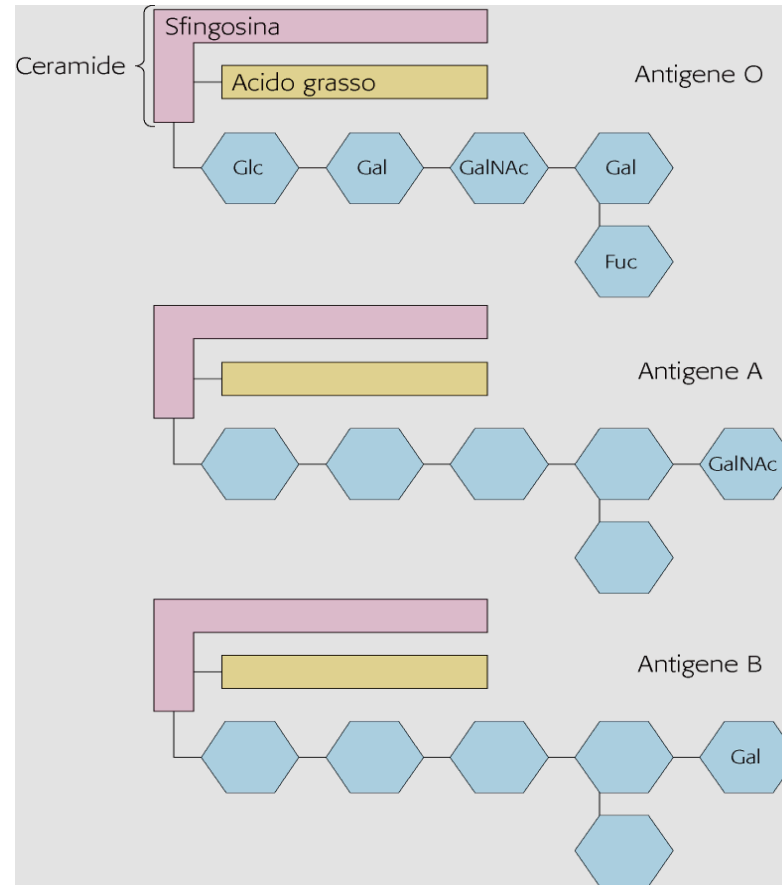
Nome del glicerofosfolipide	Nome di X	Formula di X	Carica netta (a pH 7,0)
Acido fosfatidico	—	— H	-1
Fosfatidiletanolamina	Etanolamina	— CH ₂ —CH ₂ — ⁺ NH ₃	0
Fosfatidilcolina	Colina	— CH ₂ —CH ₂ — ⁺ N(CH ₃) ₃	0
Fosfatidilserina	Serina	— CH ₂ —CH— ⁺ NH ₃ COO ⁻	-1
Fosfatidilglicerolo	Glicerolo	— CH ₂ —CH—CH ₂ —OH OH	-1
Fosfatidilinositolo 4,5-bisfosfato	<i>mio</i> -Inositolo 4,5-bisfosfato		-4
Cardiolipina	Fosfatidilglicerolo	— CH ₂ CH OH CH ₂ —O—P(=O)(O ⁻)—O—CH ₂ CH—O—C(=O)—R ¹ CH ₂ —O—C(=O)—R ²	-2

SFINGOLIPIDI - lipidi di membrana



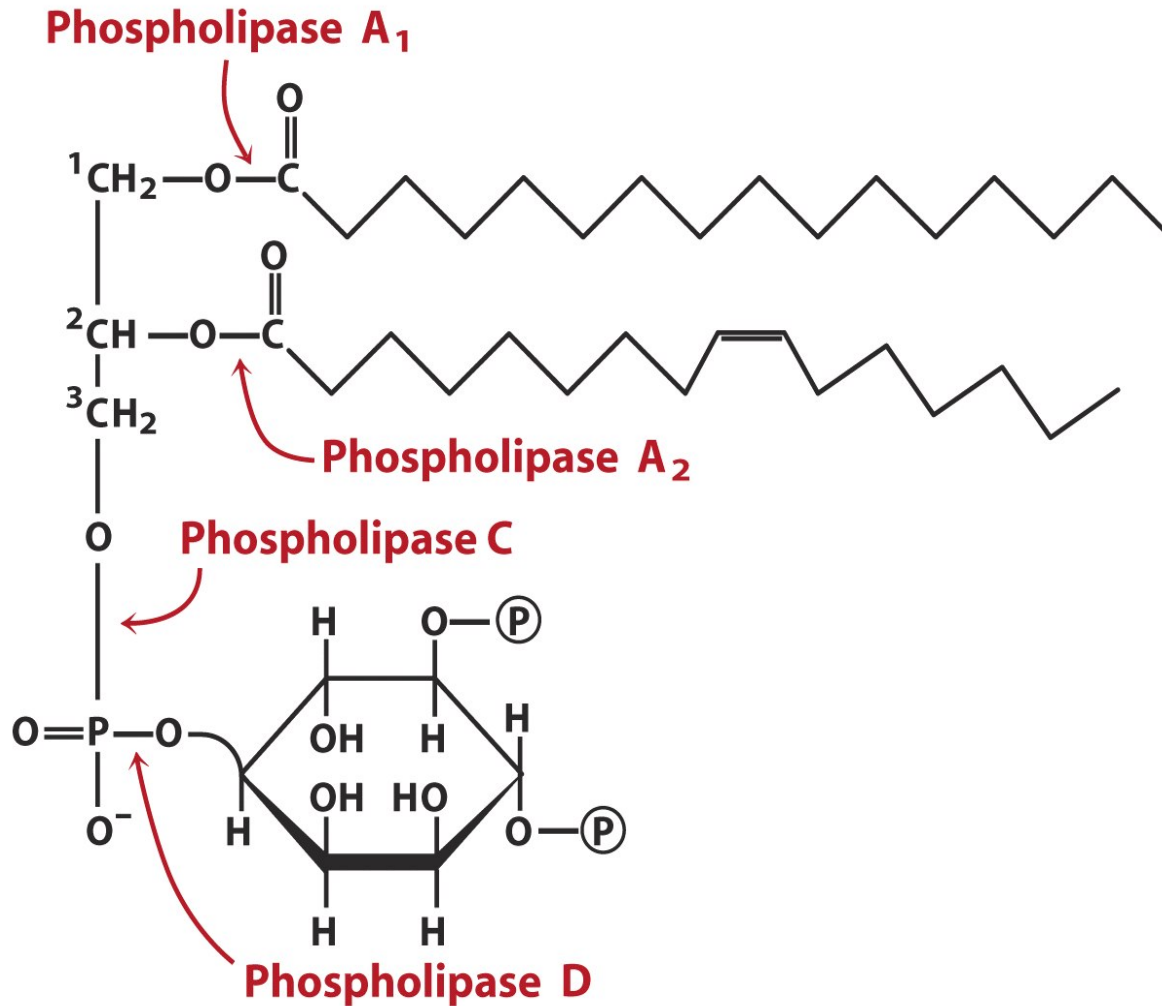
Nome dello sfingolipide	Nome di X	Formula di X
Ceramide	—	— H
Sfingomielina	Fosfocolina	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{—P—O—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{O}^- \end{array} $
Glicolipidi neutri Glicosilcerebroside	Glucosio	
Lattosilceramide (un globoside)	Di-, tri- oppure tetrasaccaride	
Ganglioside GM2	Oligosaccaride complesso	

Gli sfingolipidi sulla superficie delle cellule servono come siti per il riconoscimento biologico



I Glicosfingolipidi sono i determinanti dei gruppi sanguigni O, A, B

I fosfolipidi di membrana sono soggetti a un continuo ricambio metabolico e la velocità di sintesi controbilancia normalmente quella di demolizione
Sono degradati a livello lisosomiale da fosfolipasi estremamente specifiche



Quando la degradazione non può avvenire per un difetto di uno degli enzimi idrolitici si ha un accumulo di prodotti parziali nei tessuti che causa danni considerevoli
 Alcune malattie ereditarie dell'uomo derivano da un accumulo anormale di lipidi di membrana nei tessuti

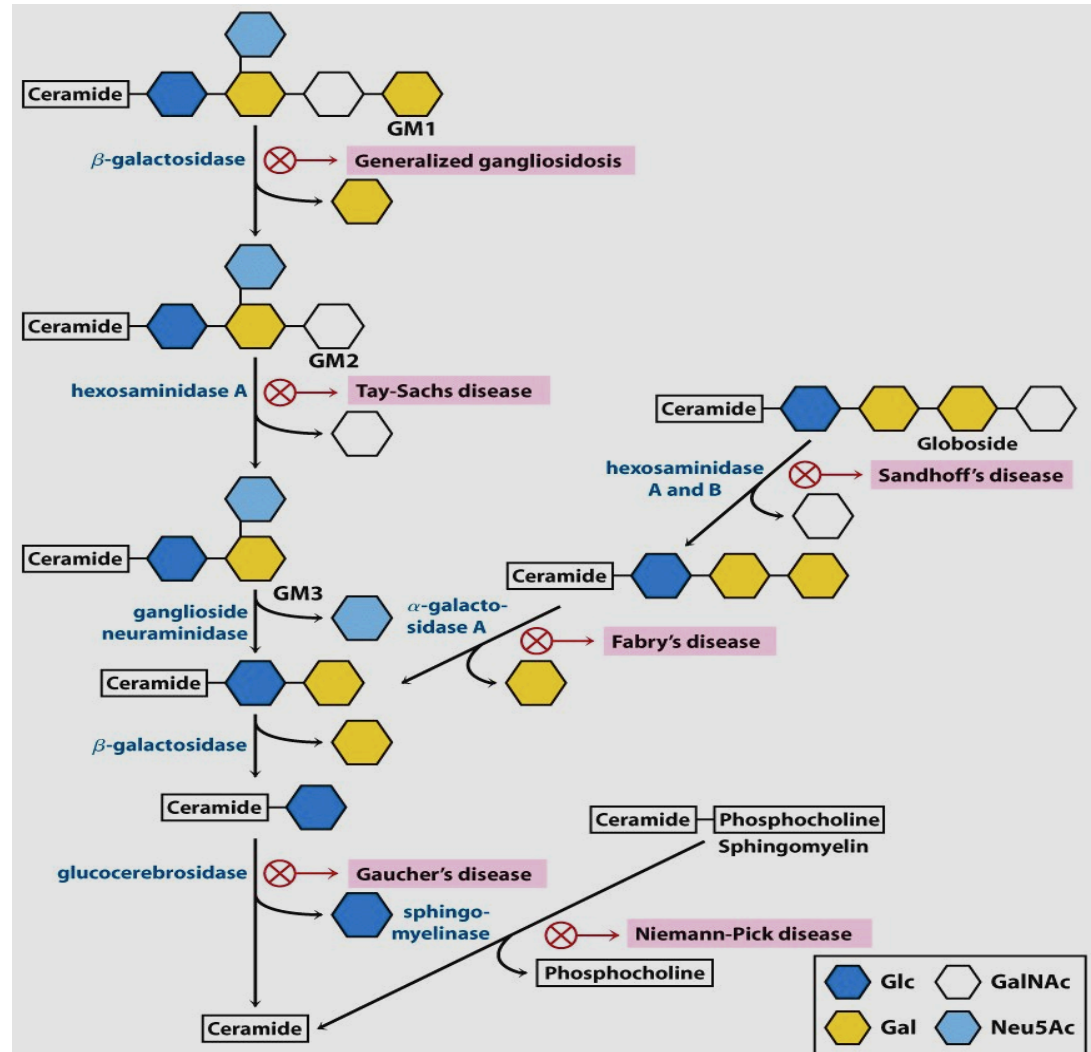
Es.:

Malattia di Niemann-Pick

- difetto genetico dell'enzima sfingomielinasi
- accumulo di sfingomielina in cervello, milza, fegato
- ritardo mentale e morte precoce

Malattia di Tay-Sachs

- difetto dell'enzima esosamminidasi A
- accumulo di GM2 in cervello e milza
- progressivo ritardo nello sviluppo, paralisi, cecità, morte precoce



La degradazione dei glicerofosfolipidi è uno degli effetti del veleno dei serpenti

I veleni di crotalo diamantino orientale (*Crotalus adamanteus*) e del cobra indiano (*Naja naja*) contengono PLA₂.

La lisolecitina che si produce è un potente emolitico che causa rapidamente la morte.

STEROLI

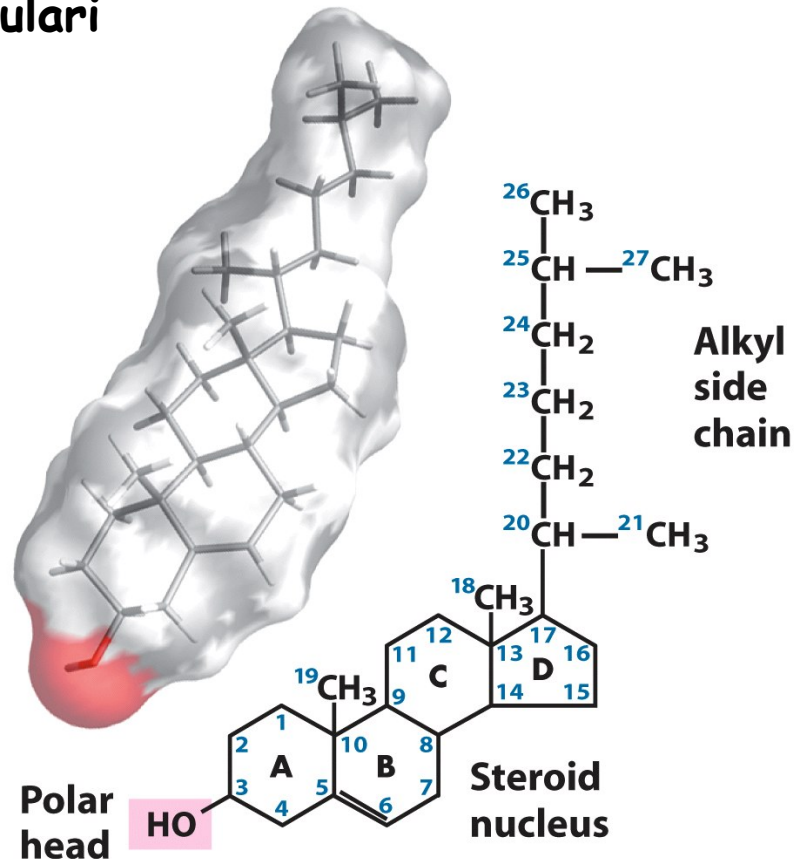
Lipidi strutturali presenti nella membrana di molte cellule eucariote

Caratteristica strutturale comune: nucleo steroideo

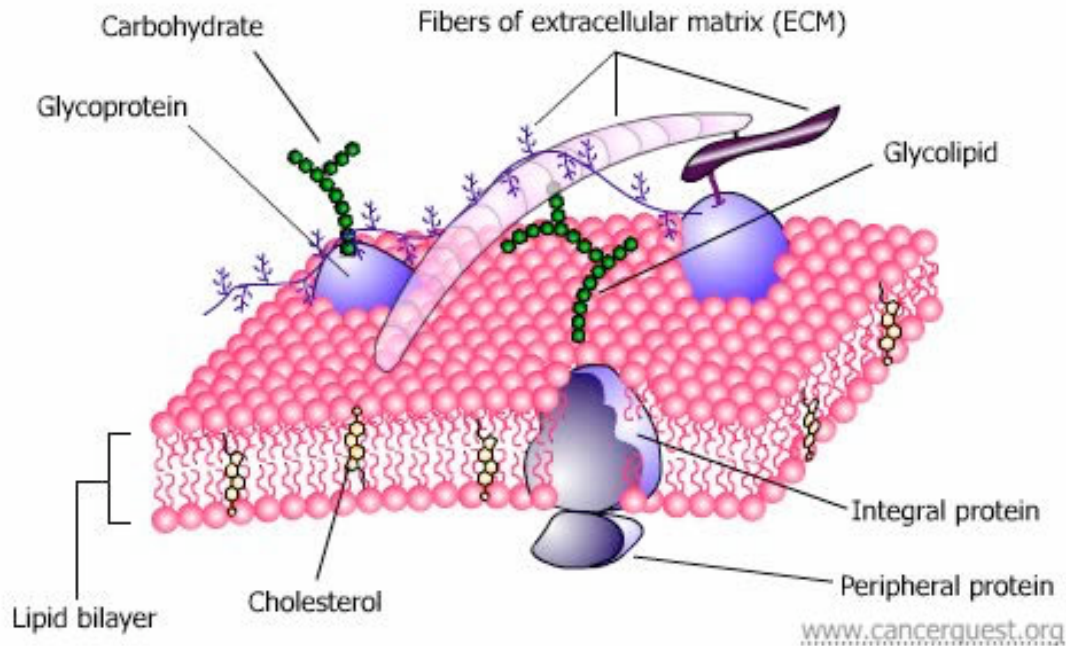
Struttura planare, relativamente rigida

Il più comune è il **colesterolo**, presente in grandi quantità in cervello, spina dorsale e membrane cellulari

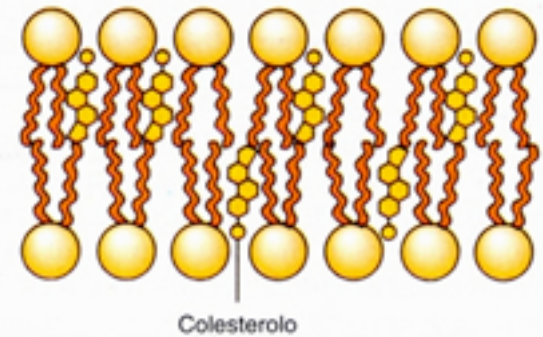
Composto anfipatico



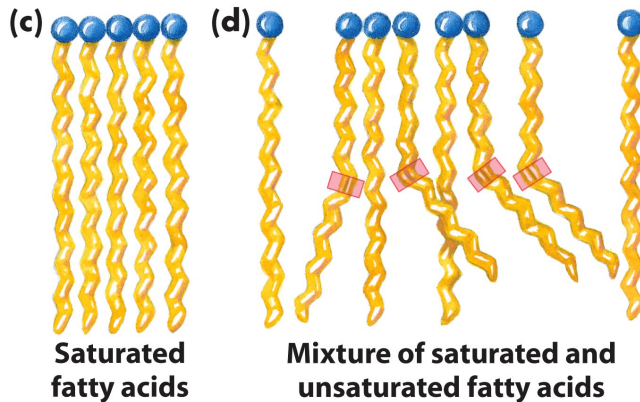
Il colesterolo è un componente delle membrane cellulari (importante funzione nel mantenimento della fluidità delle membrane)



www.cancerquest.org

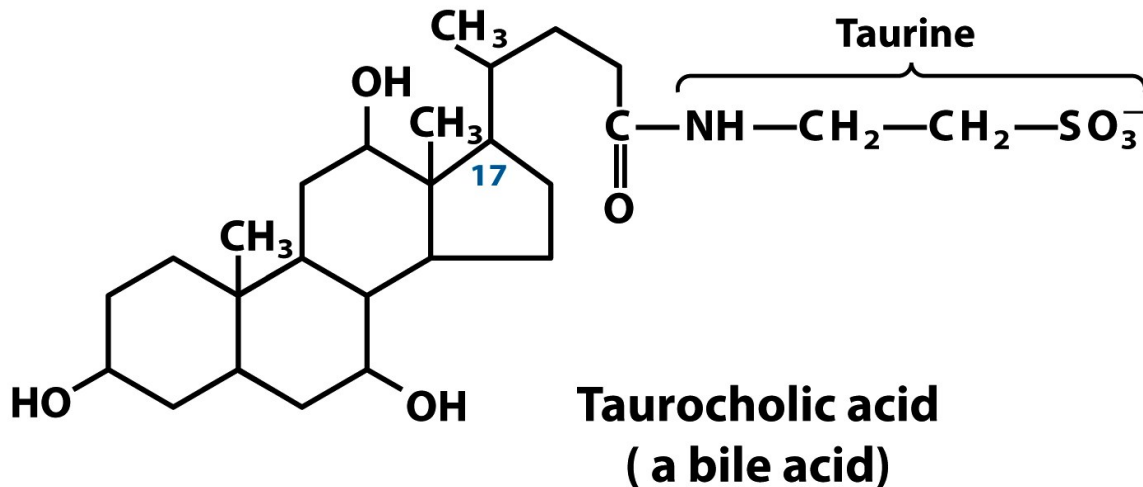


La posizione assunta dal colesterolo nei doppi strati. Il gruppo idrofilo —OH, raffigurato come un piccolo cerchio ad una estremità della molecola, giace sullo stesso piano dei legami che collegano il glicerolo alle catene aciliche dei fosfolipidi di membrana. La parte rimanente della molecola del colesterolo, che è totalmente idrofobica, è disposta parallelamente alle catene aciliche nella zona interna, apolare, della membrana.



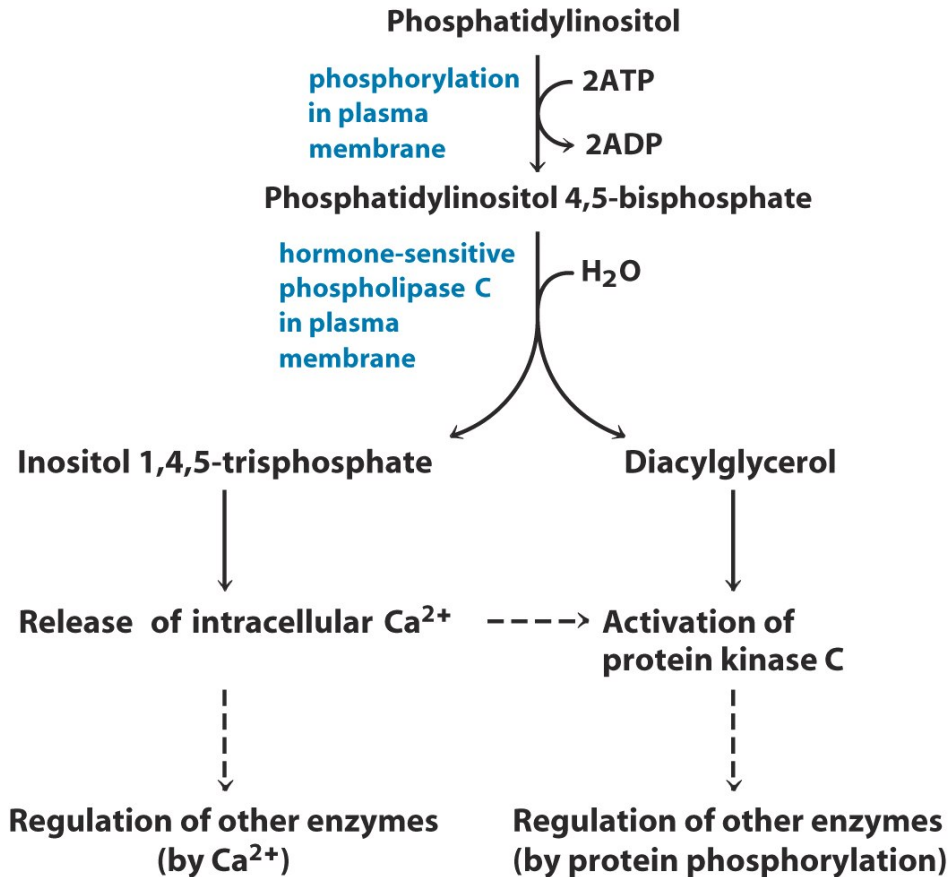
Il colesterolo è il precursore di molti altri steroidi con specifiche attività biologiche

Acidi biliari: agiscono da detergenti nell'intestino emulsionando i grassi della dieta per renderli più accessibili all'azione digestiva delle lipasi



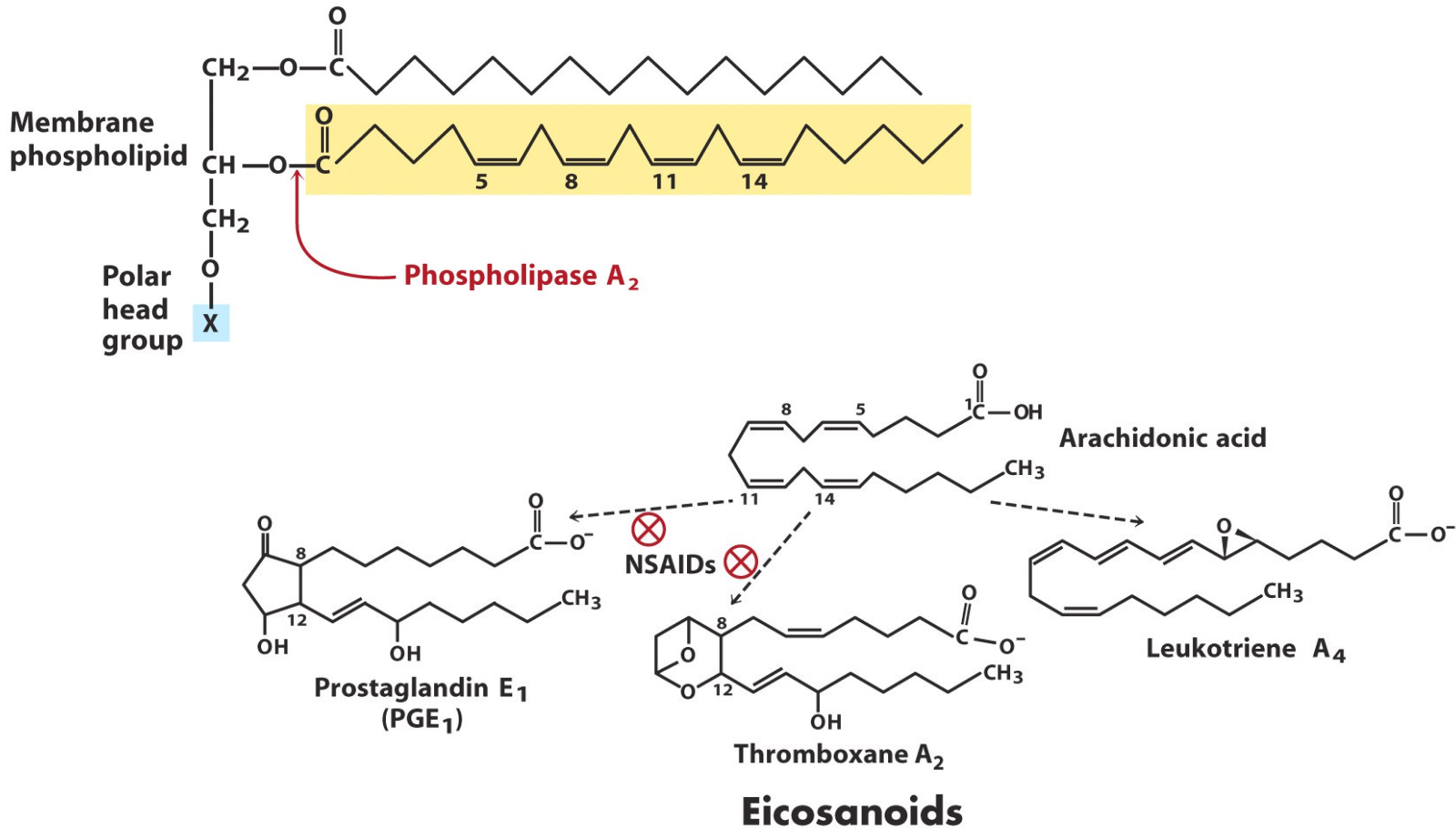
I LIPIDI COME SEGNALI e COFATTORI

I fosfolipidi di membrana contenenti inositolo e gli sfingolipidi di membrana sono sorgenti di messaggeri intracellulari



Es.: il fosfatidilinositolo 4,5-bisfosfato è una riserva di molecole segnale (IP₃ e diacilglicerolo) che vengono rilasciate all'interno della cellula in risposta a segnali extracellulari

Gli eicosanidi

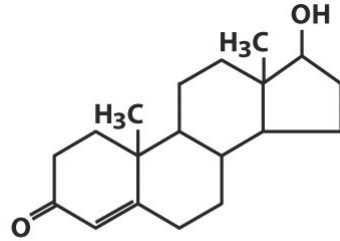


Ormoni paracrini (agiscono solo sulle cellule vicine al luogo di sintesi)

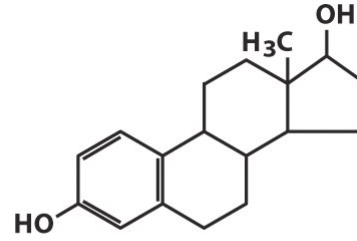
Implicati in

funzione riproduttiva, infiammazione, rialzo termico, coagulazione sanguigna, secrezione gastrica, regolazione della pressione.

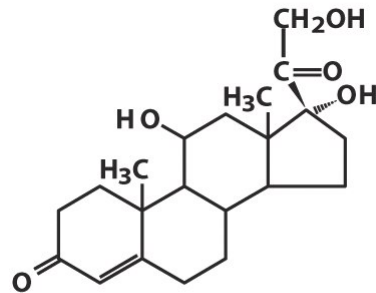
Gli ormoni steroidei



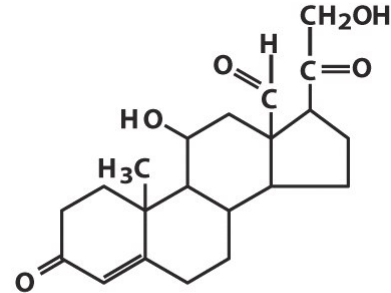
Testosterone



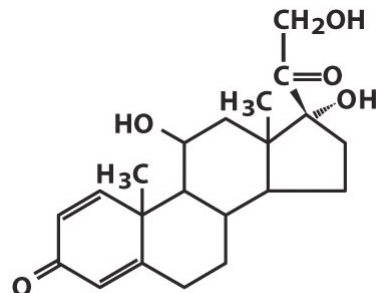
Estradiol



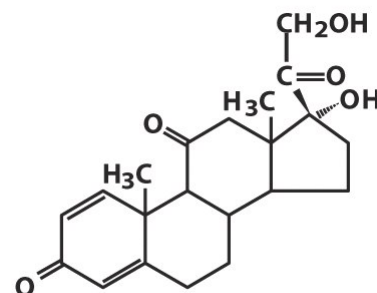
Cortisol



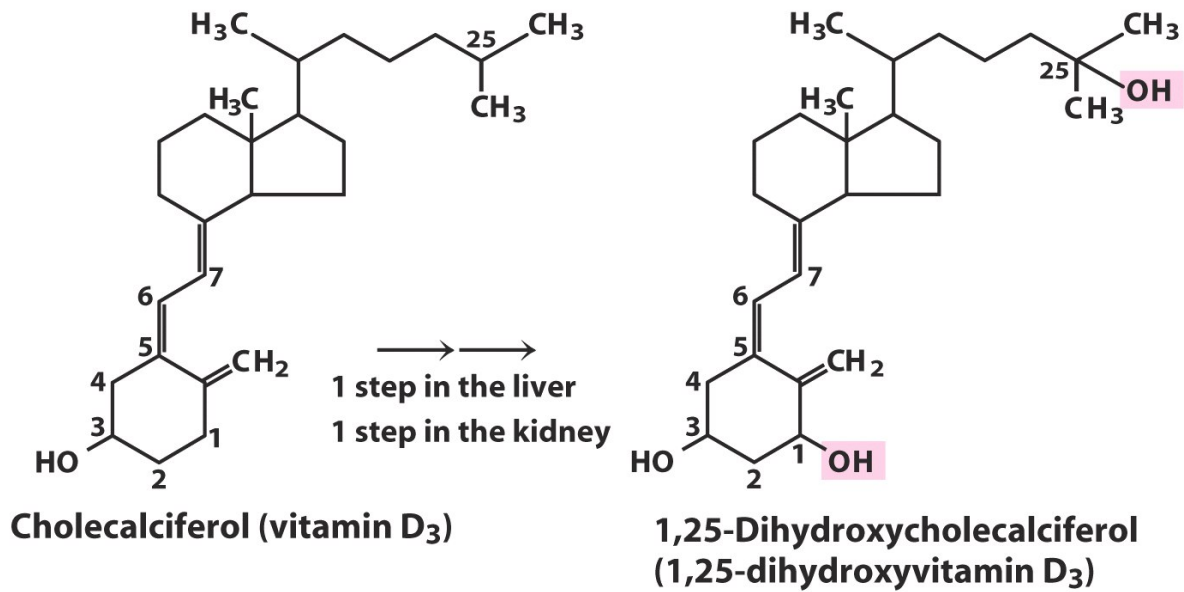
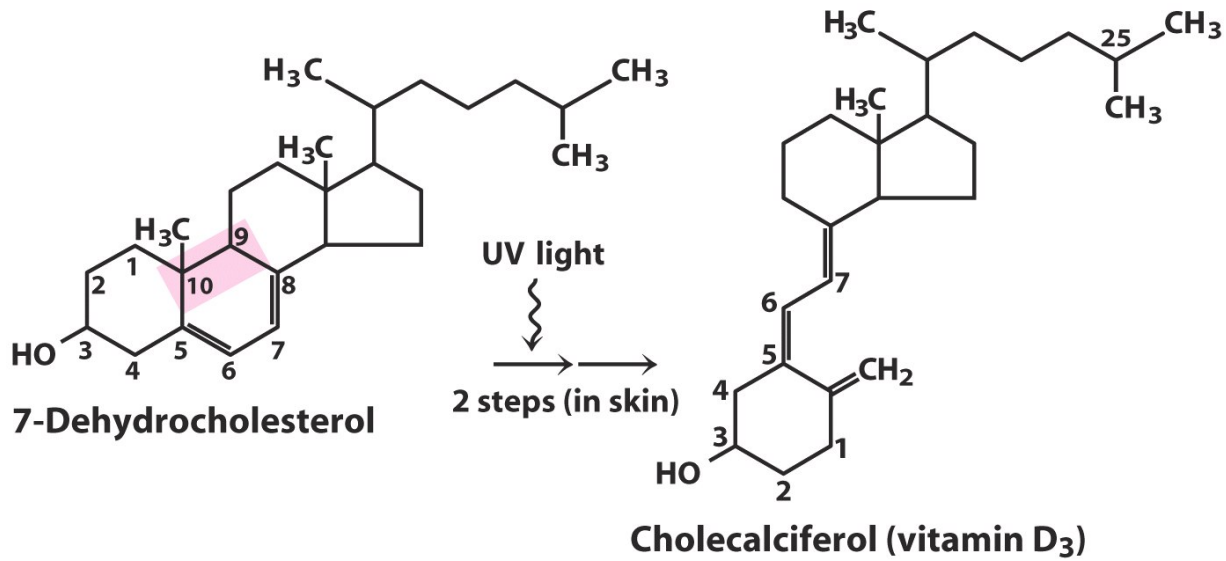
Aldosterone

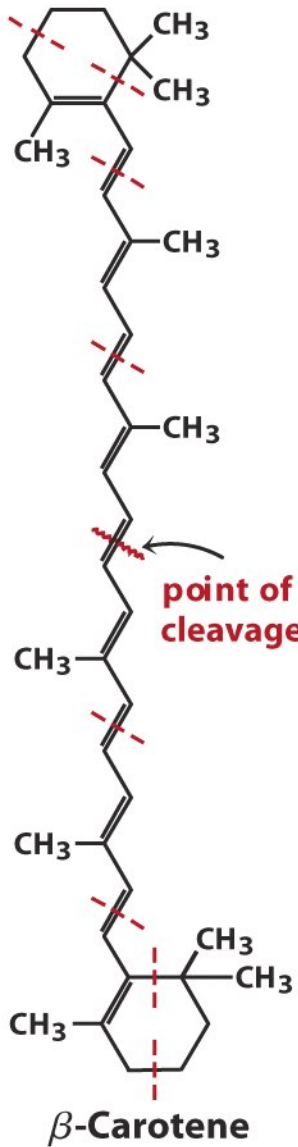


Prednisolone

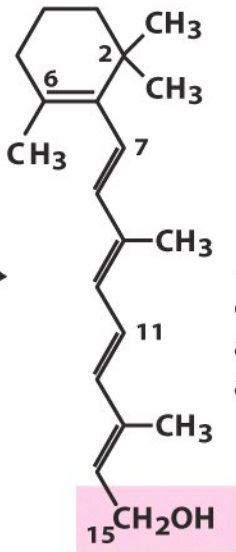


Prednisone



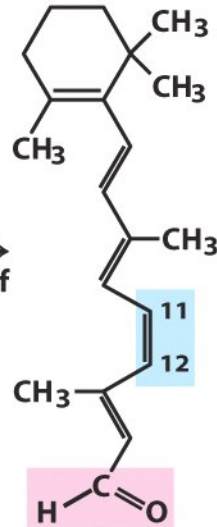


point of cleavage



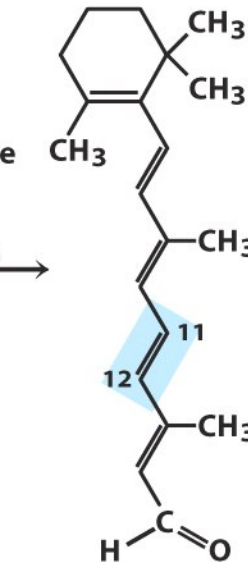
Vitamin A₁
(retinol)

oxidation of alcohol to aldehyde



11-*cis*-Retinal
(visual pigment)

visible light



all-*trans*-Retinal

oxidation of aldehyde to acid

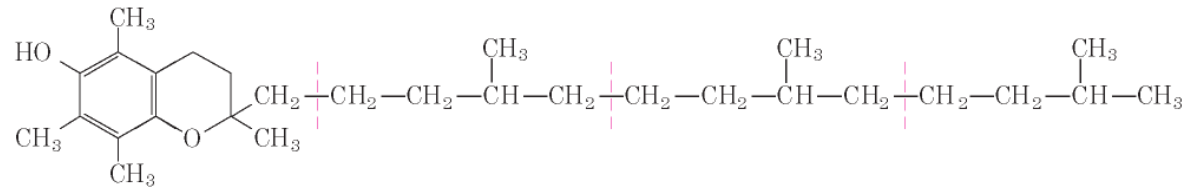
Retinoic acid

Hormonal signal to epithelial cells

Neuronal signal to brain

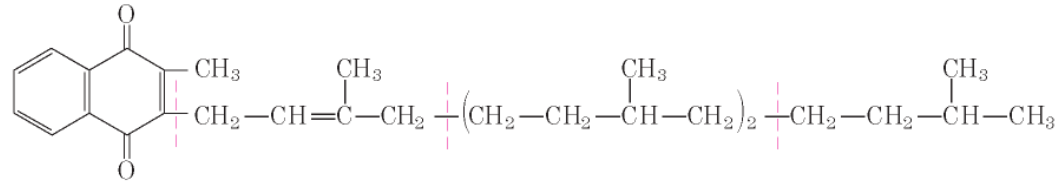
(a)

Vitamina E: un antiossidante



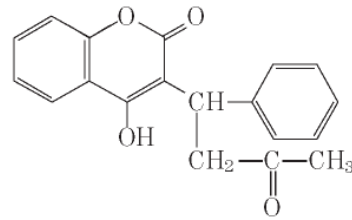
(b)

Vitamina K₁: un cofattore per la coagulazione



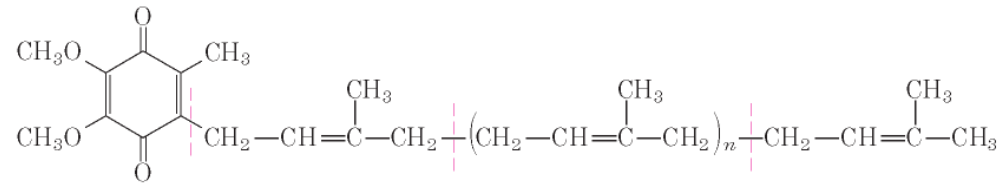
(c)

Warfarina:
un anticoagulante del sangue



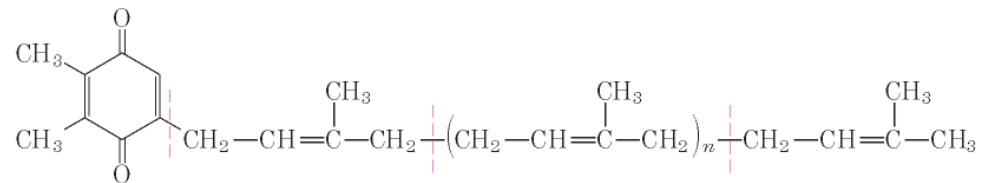
(d)

Ubichinone: un trasportatore di elettroni nei mitocondri (coenzima Q) ($n = 4-8$)

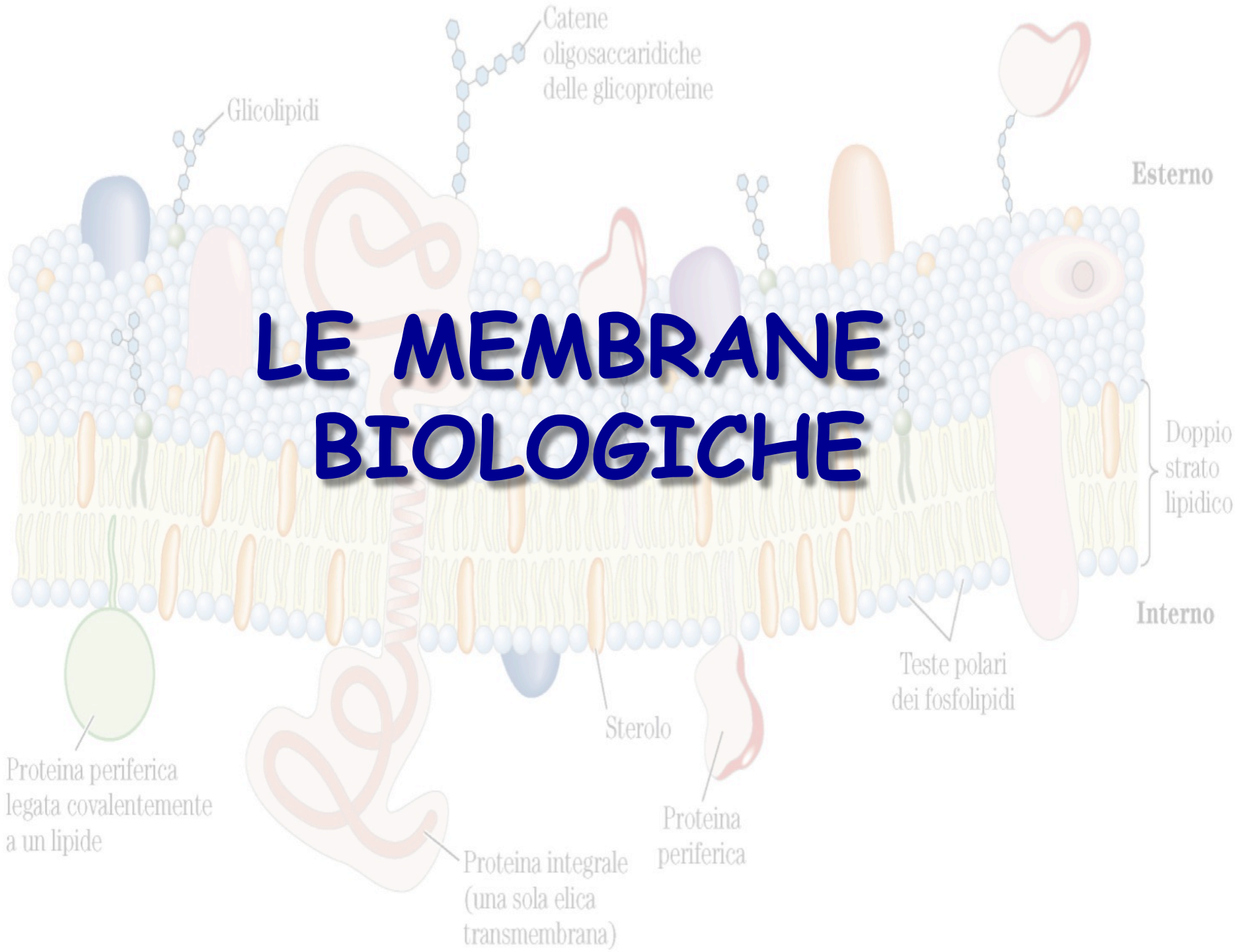


(e)

Plastoquinone:
un trasportatore di elettroni nei cloroplasti ($n = 4-8$)

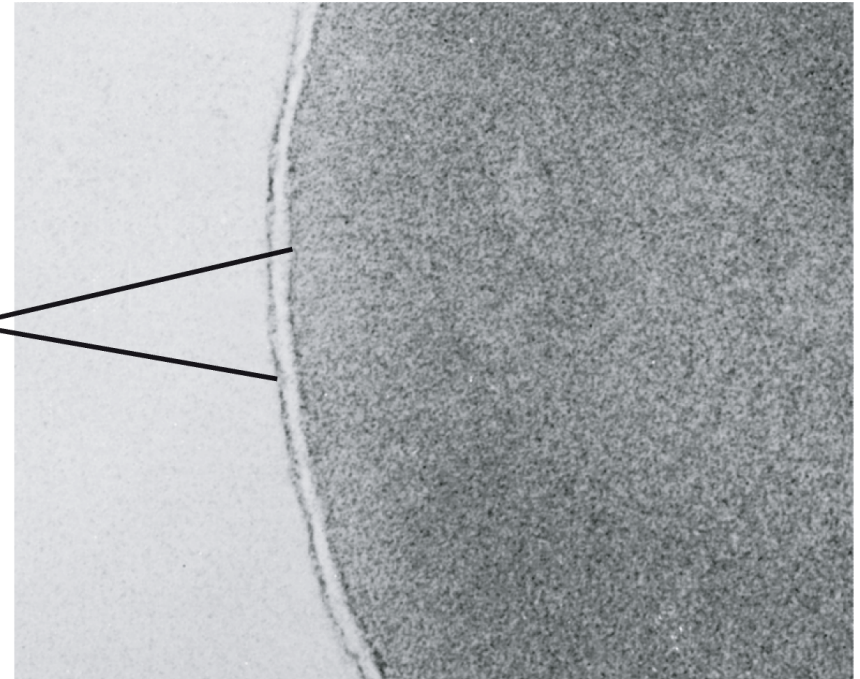


LE MEMBRANE BIOLOGICHE



- Le membrane definiscono i confini esterni delle cellule e regolano il traffico di molecole in entrata e in uscita
- Nelle cellule eucariote dividono lo spazio interno in compartimenti distinti segregando al loro interno componenti e processi specifici
- Funzione determinante nella conservazione dell'energia biologica e nella comunicazione tra cellule
- Resistenti e flessibili, autosigillanti e selettivamente permeabili
- Non solo barriere passive ma sede di processi di trasporto attivo

Doppio strato lipidico della membrana



Ogni tipo di membrana ha una caratteristica composizione in lipidi e proteine

TABLE 11-1 Major Components of Plasma Membranes in Various Organisms	Components (% by weight)			Sterol type	Other lipids
	Protein	Phospholipid	Sterol		
Human myelin sheath	30	30	19	Cholesterol	Galactolipids, plasmalogens
Mouse liver	45	27	25	Cholesterol	—
Maize leaf	47	26	7	Sitosterol	Galactolipids
Yeast	52	7	4	Ergosterol	Triacylglycerols, steryl esters
Paramecium (ciliated protist)	56	40	4	Stigmasterol	—
<i>E. coli</i>	75	25	0	—	—

Le quantità relative di lipidi e proteine variano a seconda del tipo di membrana e riflettono le loro funzioni biologiche

Note: Values do not add up to 100% in every case, because there are components other than protein, phospholipids, and sterol; plants, for example, have high levels of glycolipids.

Table 11-1
 Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

La specializzazione funzionale di ogni tipo di membrana dipende dalla sua composizione in lipidi

e dal tipo di proteine presenti

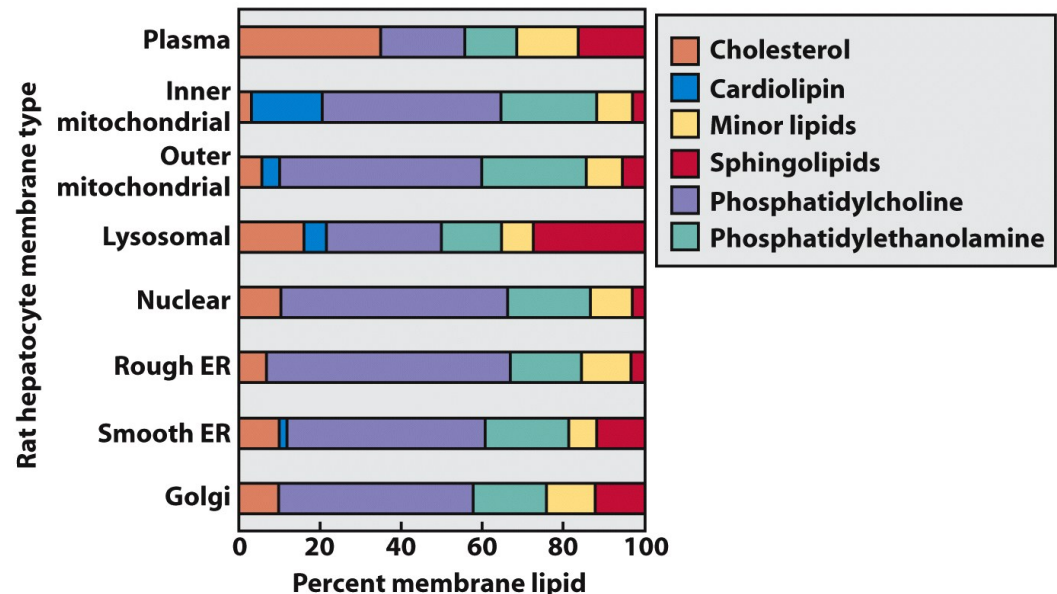
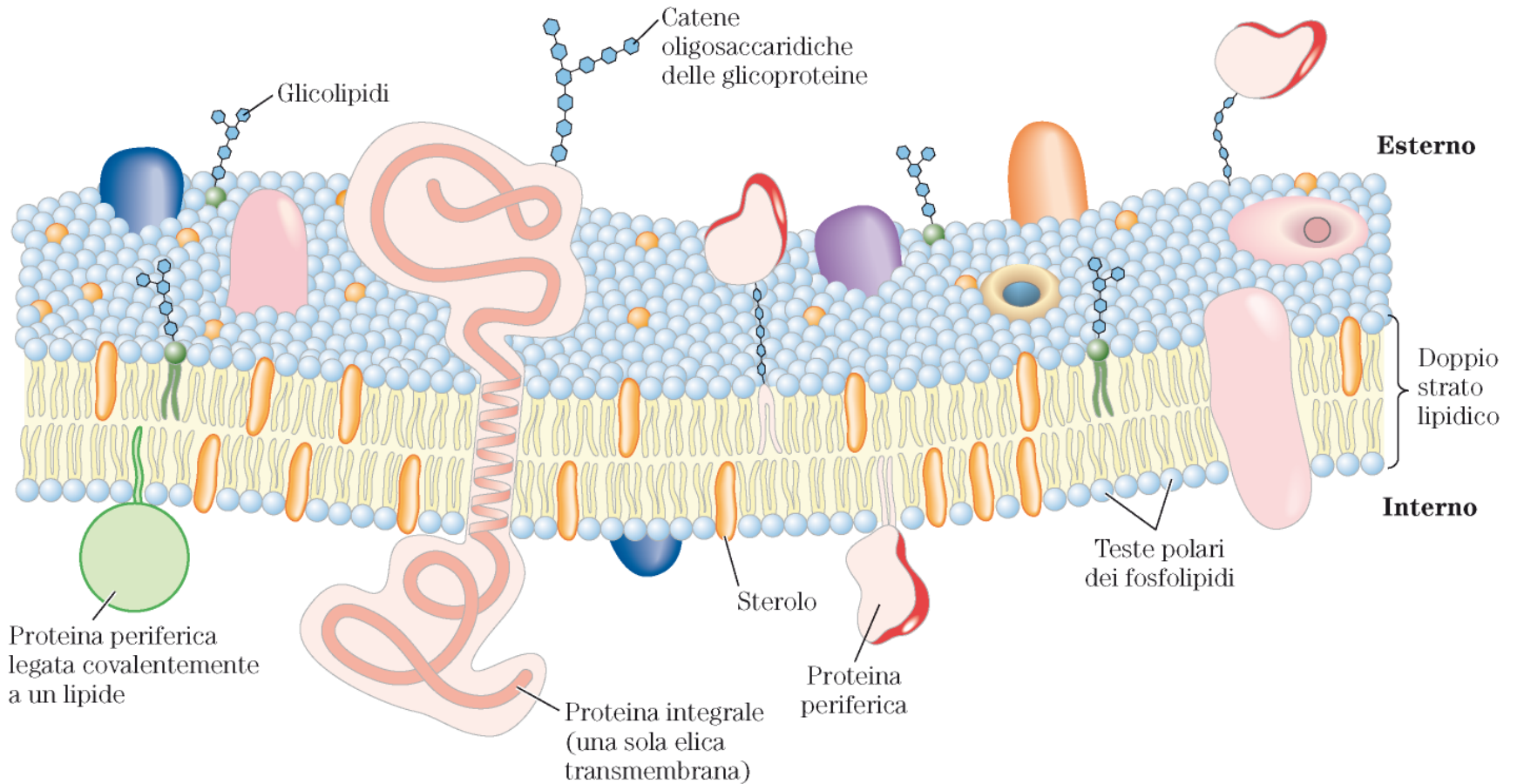
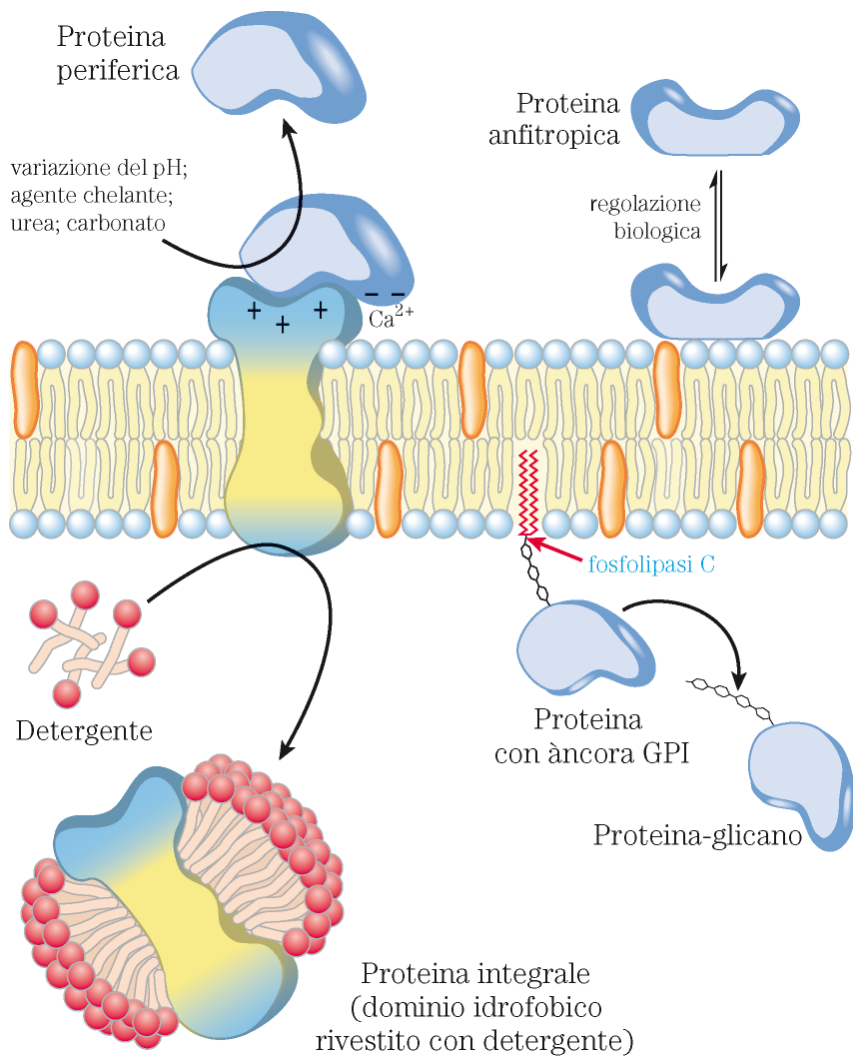


Figure 11-2
 Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

Modello a MOSAICO FLUIDO della struttura della membrana



Le diverse proteine di membrana si distinguono sulla base del tipo di associazione alla membrana

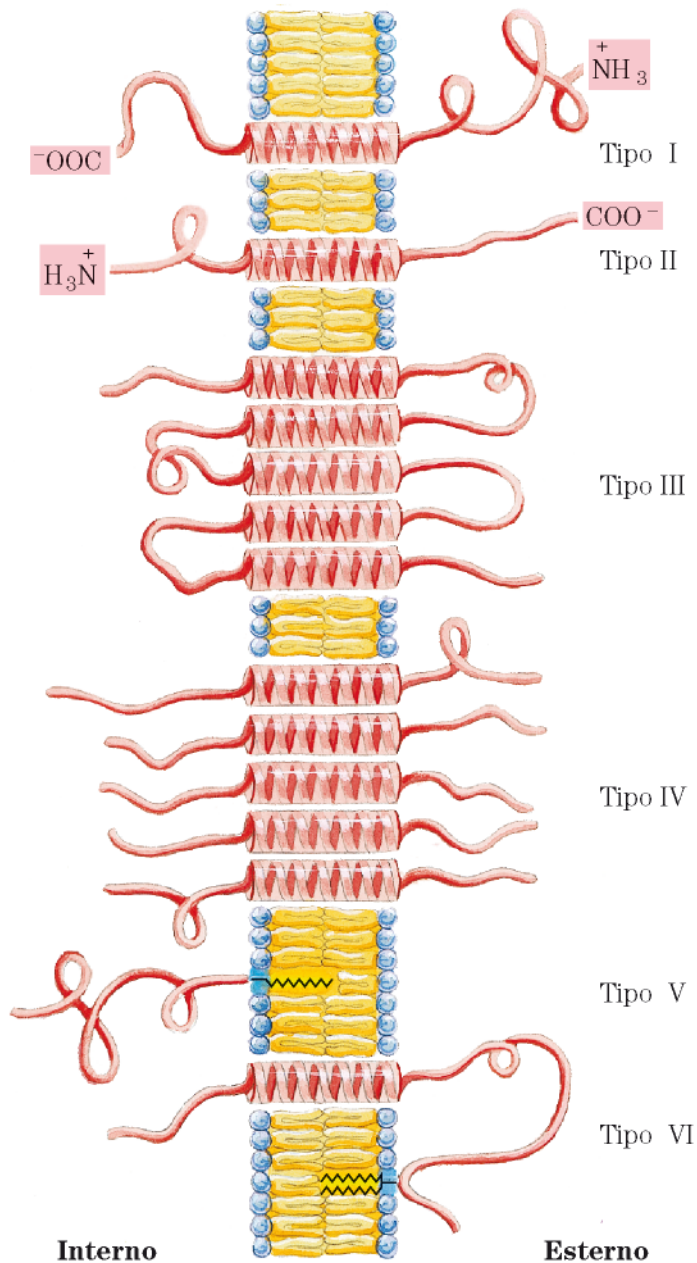


INTEGRALI: strettamente associate al doppio strato lipidico tramite interazioni idrofobiche (rimovibili con detergenti oppure tramite reazioni enzimatiche)

PERIFERICHE: interazioni elettrostatiche e legami a H con i domini idrofilici delle proteine integrali e con le teste polari dei lipidi di membrana (rimovibili con agenti in grado di interferire con il legame)

ANFITROPICHE: si trovano sia nel citosol che associate alle membrane a seconda del tipo di regolazione a cui sono sottoposte (es. palmitoilazione)

...grazie alla presenza di uno o più domini idrofobici



Tipo I e II: una sola elica transmembrana, orientazione opposta

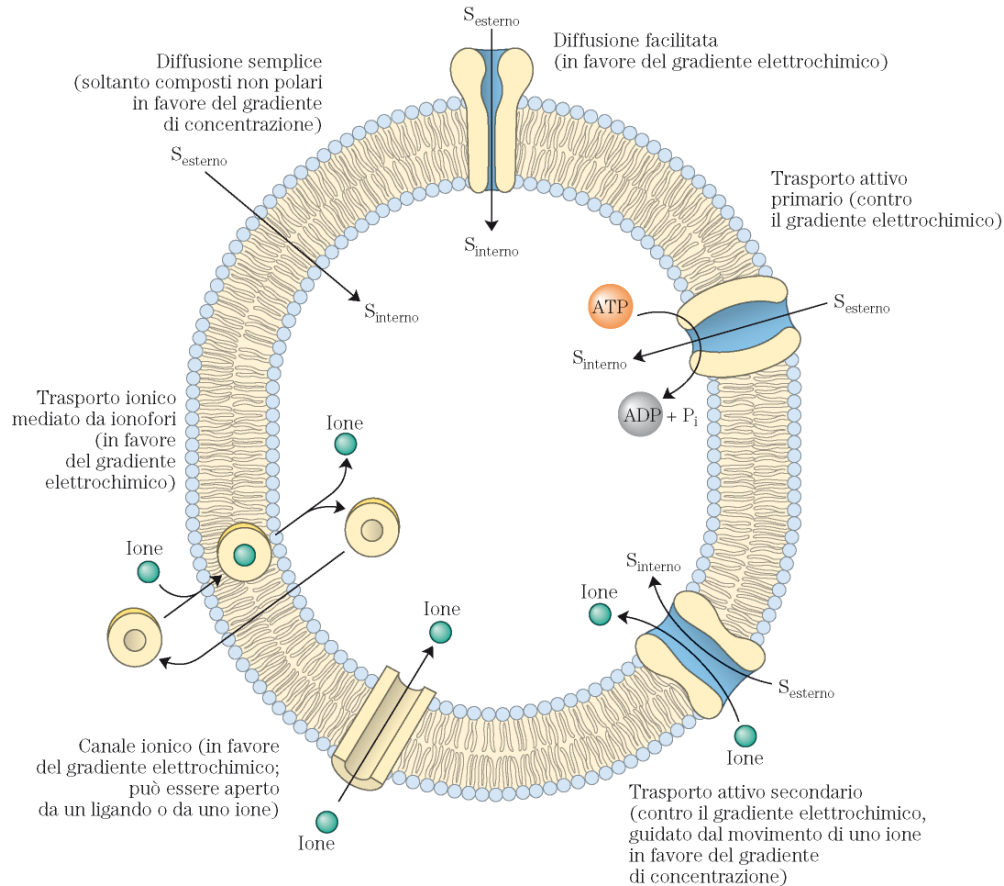
Tipo III: numerose eliche transmembrana, tutte appartenenti alla stessa catena polipeptidica

Tipo IV: diversi domini transmembrana appartenenti a diverse catene polipeptidiche

Tipo V: ancora lipidica

Tipo VI: elica/e transmembrana e ancora/e lipidica

Trasporto di soluti attraverso le membrane



Il traffico delle piccole molecole attraverso la membrana plasmatica è nella maggior parte dei casi mediato da proteine

I trasportatori costituiscono una frazione significativa delle proteine

Carrier:

- legano i loro substrati con alta stereospecificità
- catalizzano il trasporto a quantità ben al di sotto dei limiti della diffusione libera
- sono saturabili alla stessa maniera degli enzimi
- proteine monomeriche

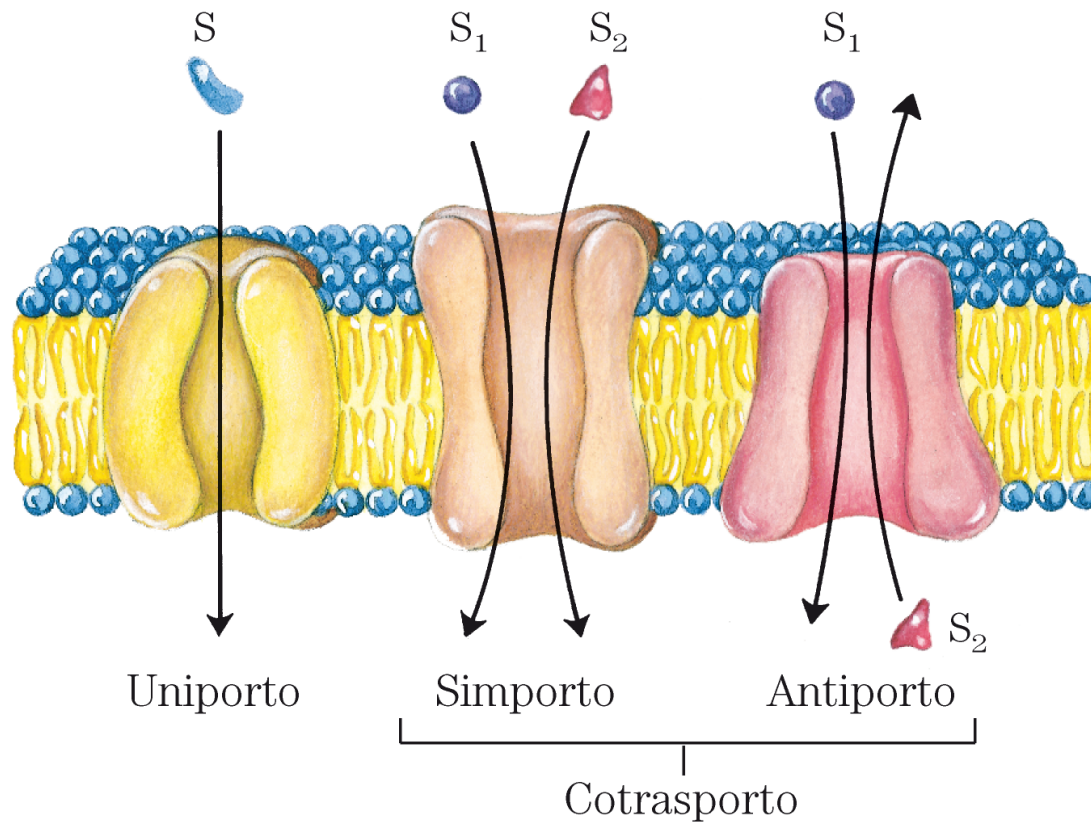
Canali:

- permettono il movimento transmembrana a velocità molto elevate
- minor stereospecificità rispetto ai trasportatori
- normalmente non saturabili
- complessi oligomericici

Trasportatori passivi: facilitano la diffusione secondo un gradiente di concentrazione. Il processo non richiede energia

Trasportatori attivi: trasportano i substrati contro un gradiente di concentrazione. Il processo richiede energia

I trasportatori differiscono per il numero di substrati trasportati e per la direzione in cui ogni substrato viene trasportato



Classificazione valida sia per il trasporto attivo che passivo