

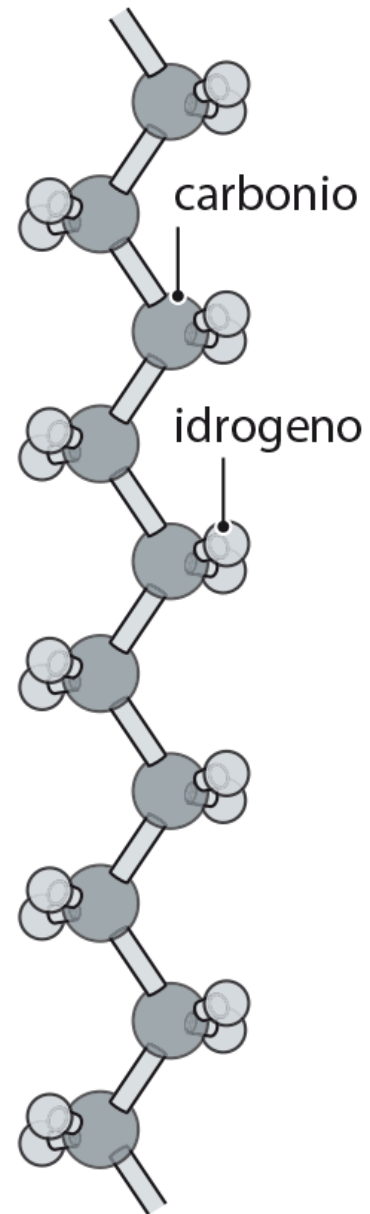
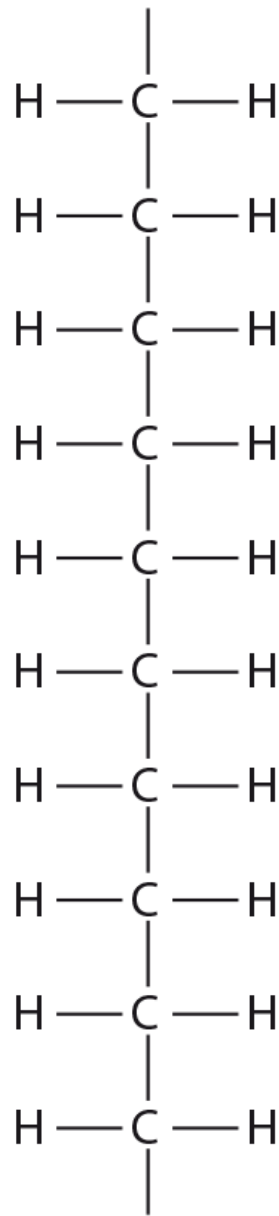
* Capitolo 5

I lipidi e le membrane biologiche

OBIETTIVI

- Lipidi gruppo eterogeneo di composti con ruoli biochimici diversi
- Struttura di base di un acido grasso
- Acidi grassi saturi e insaturi
- Acidi grassi in combinazione per produrre triacilgliceroli
- Derivati degli acidi grassi: glicerofosfolipidi e sfingolipidi
- Terpeni, steroli e steroidi
- Funzione eicosanodi e vitamine liposolubili
- Modello della struttura della membrana
- Proteine integrali e di membrana
- Meccanismo di trasporto attraverso le membrane
- Proteine recettoriali di membrana

Porzione di catena idrocarburica

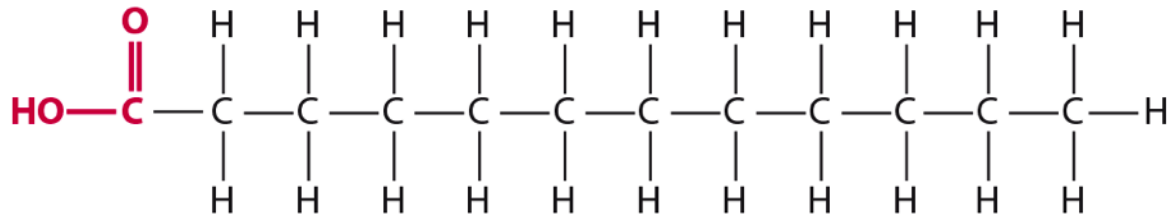


STRUTTURA DI UN ACIDO GRASSO

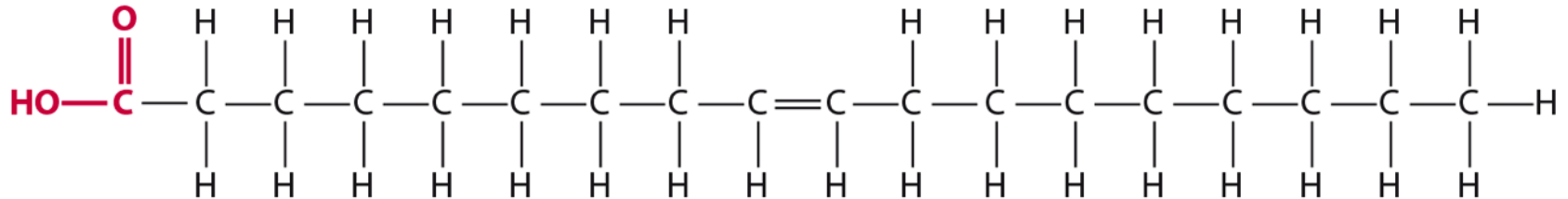
(A) struttura generale di un acido carbossilico



(B) un acido grasso saturo: l'acido laurico

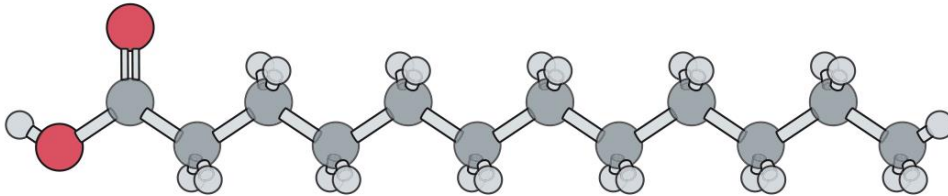


(C) un acido grasso insaturo: l'acido oleico

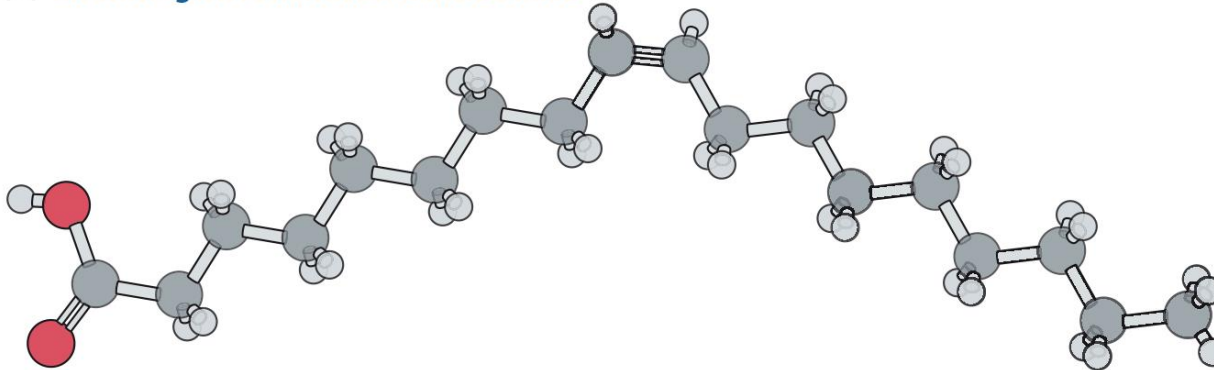


CONFORMAZIONI DI UN ACIDO GRASSO SATURO E UN ACIDO GRASSO INSATURO

(A) un acido grasso saturo: l'acido laurico



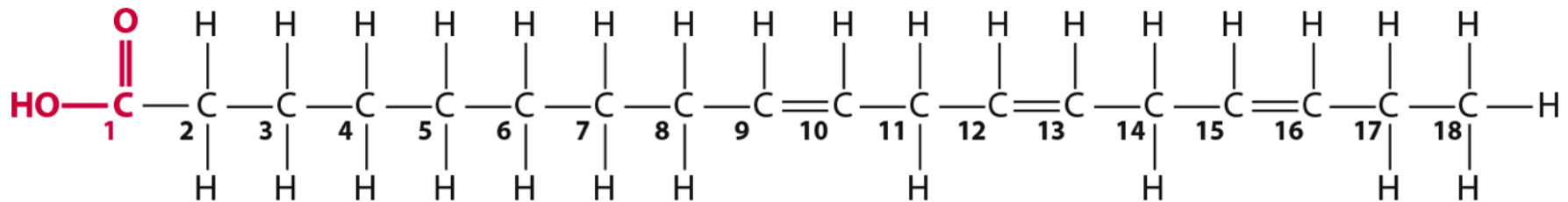
(B) un acido grasso insaturo: l'acido oleico



PUNTO DI FUSIONE
SUPERIORI A 40° C
SOLIDI

LIQUIDI

NUMERAZIONE DEGLI ATOMI DI CARBONIO DI UN ACIDO GRASSO



Gli acidi grassi più comuni di tipo biologico

TABELLA 9.1 Comuni acidi grassi di tipo biologico

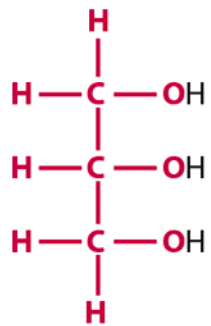
Simbolo ^a	Nome comune	Nome sistematico	Struttura	pf (°C)
Acidi grassi saturi				
12:0	Acido laurico	Acido dodecanoico	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COOH	44,2
14:0	Acido miristico	Acido tetradecanoico	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COOH	53,9
16:0	Acido palmitico	Acido esadecanoico	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COOH	63,1
18:0	Acido stearico	Acido ottadecanoico	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COOH	69,6
20:0	Acido arachidico	Acido eicosanoico	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ COOH	77
22:0	Acido behenico	Acido docosanoico	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ COOH	81,5
24:0	Acido lignoceric	Acido tetracosanoico	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ COOH	88
Acidi grassi insaturi (tutti i doppi legami sono in cis)				
16:1 _{n-7}	Acido palmitoleico	Acido 9-esadecanoico	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	-0,5
18:1 _{n-9}	Acido oleico	Acido 9-ottadecanoico	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	12
18:2 _{n-6}	Acido linoleico	Acido 9,12-ottadecadienoico	CH ₃ (CH ₂) ₄ (CH=CHCH ₂) ₂ (CH ₂) ₆ COOH	-5
18:3 _{n-3}	Acido α-linolenico	Acido 9,12,15-ottadecatrienoico	CH ₃ CH ₂ (CH=CHCH ₂) ₃ (CH ₂) ₆ COOH	-11
18:3 _{n-6}	Acido γ-linolenico	Acido 6,9,12-ottadecatrienoico	CH ₃ (CH ₂) ₄ (CH=CHCH ₂) ₃ (CH ₂) ₃ COOH	-11
20:4 _{n-6}	Acido arachidonico	Acido 5,8,11,14-eicosatetranoico	CH ₃ (CH ₂) ₄ (CH=CHCH ₂) ₄ (CH ₂) ₂ COOH	-49,5
20:5 _{n-3}	EPA	Acido 5,8,11,14,17-eicosapentanoico	CH ₃ CH ₂ (CH=CHCH ₂) ₅ (CH ₂) ₂ COOH	-54
22:6 _{n-3}	DHA	Acido 4,7,10,13,16,19-docosaesanoico	CH ₃ CH ₂ (CH=CHCH ₂) ₆ CH ₂ COOH	-44
24:1 _{n-9}	Acido nervonico	Acido 15-tetracosenoico	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₁₃ COOH	39

^a Numero di atomi di carbonio:numero di doppi legami. Per gli acidi grassi insaturi, la quantità «n-x» indica la posizione dell'ultimo doppio legame dell'acido grasso, dove n è il suo numero di atomi di C, mentre x è la posizione dell'ultimo atomo di C unito da doppio legame contando a partire dall'estremità metil-terminale (ω).

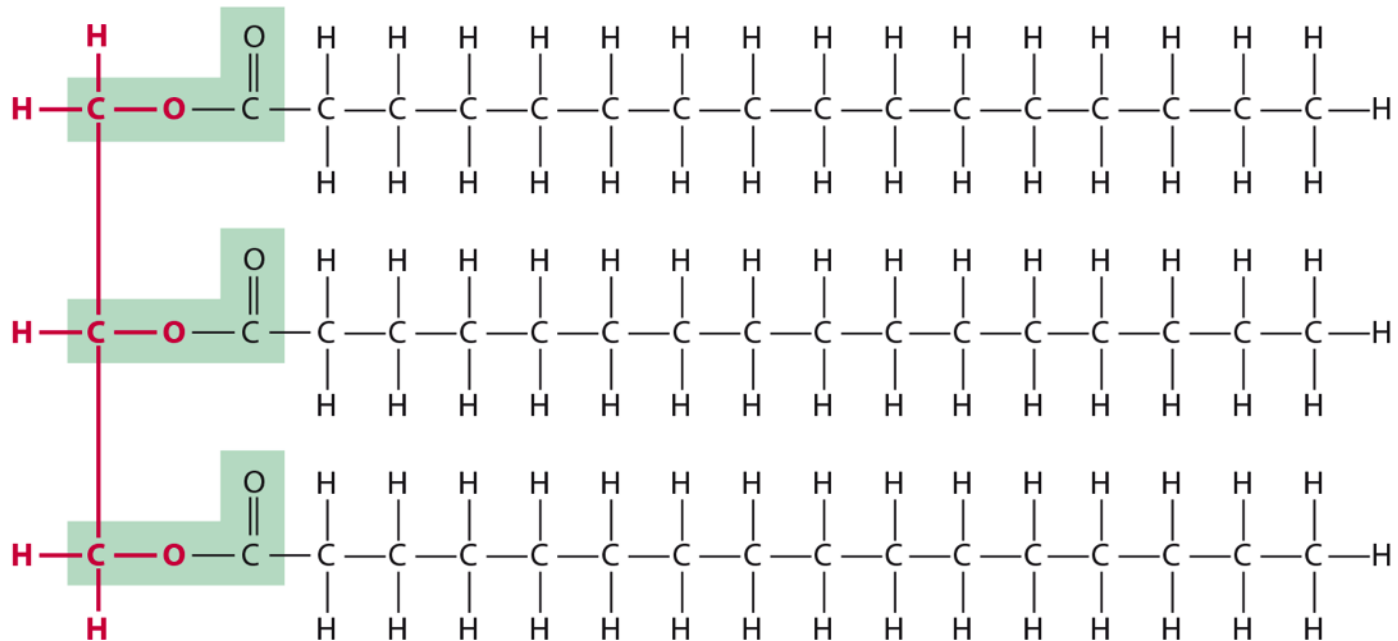
Fonte: LipidBank (<http://www.lipidbank.jp>).

STRUTTURA DI UN TRIACILGLICEROLO

(A) glicerolo



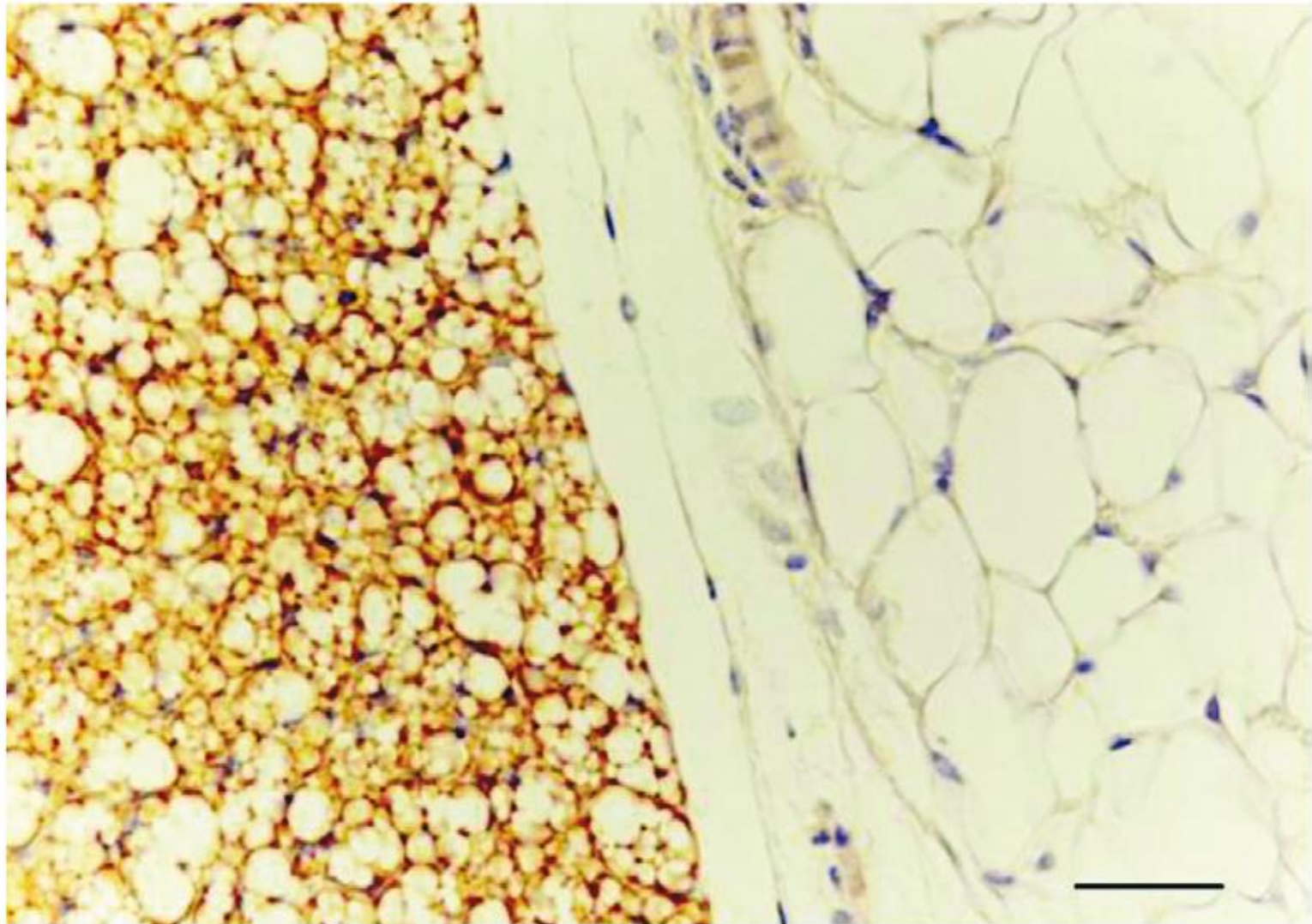
(B) un triacilglicerolo semplice: la tripalmitina

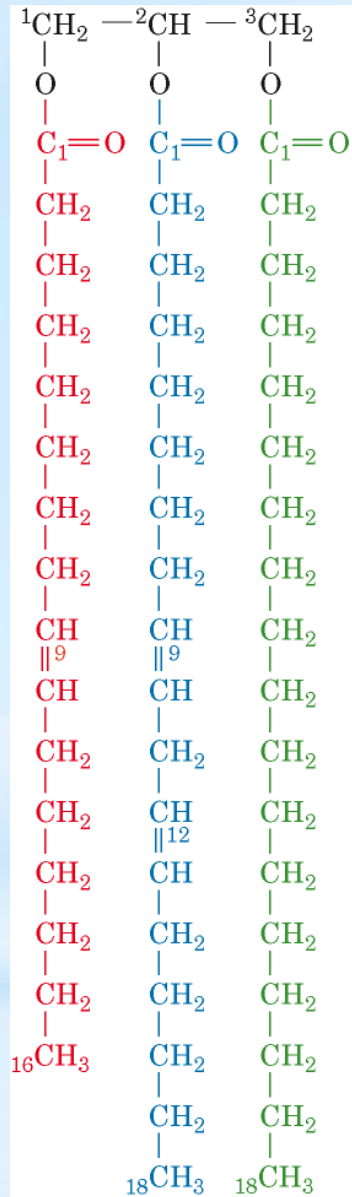


Molecole di deposito energetico per la maggior parte di animali e piante

tessuto adiposo bruno

tessuto adiposo bianco

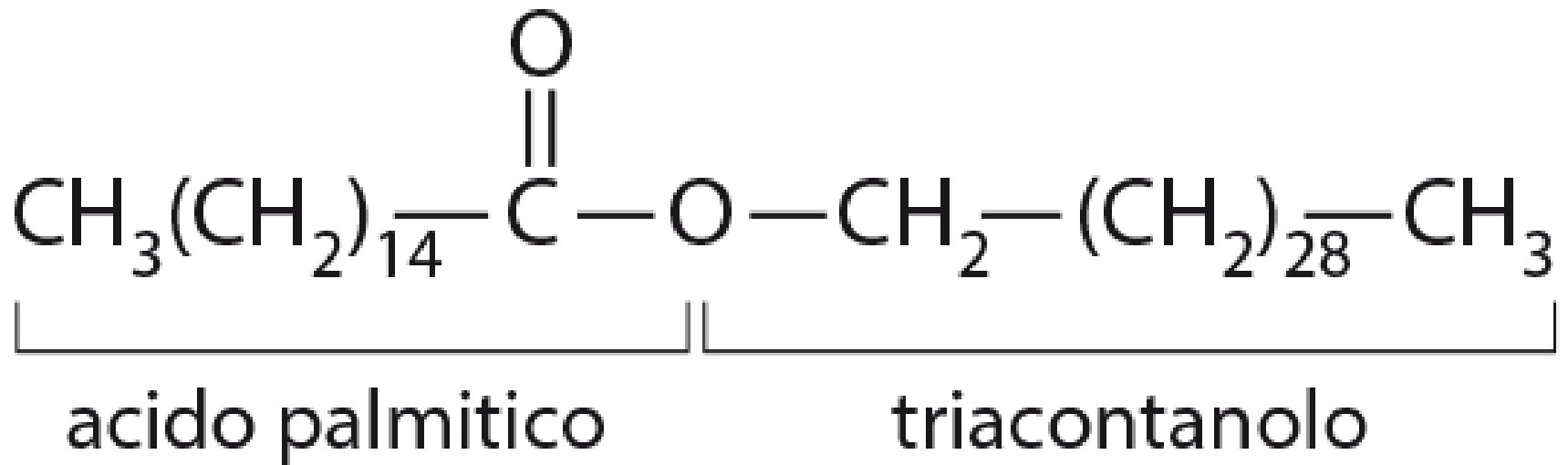




**1-Palmitoleil-2-linoleil-
3-stearil-glicerolo**

NOMENCLATURA DEI TRIACILGLIECEROLI

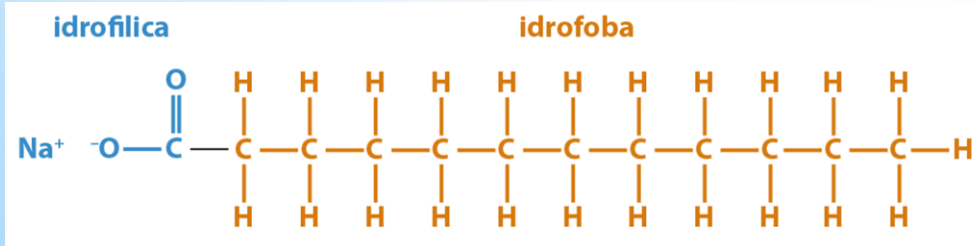
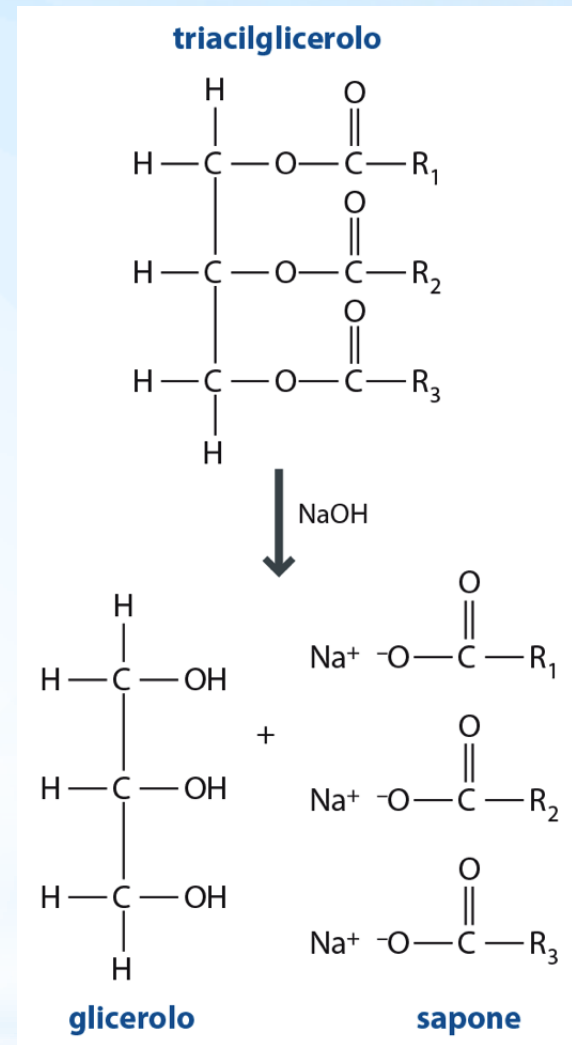
CERA D'API



REAZIONE TRA UN ALCOL E UN ACIDO GRASSO

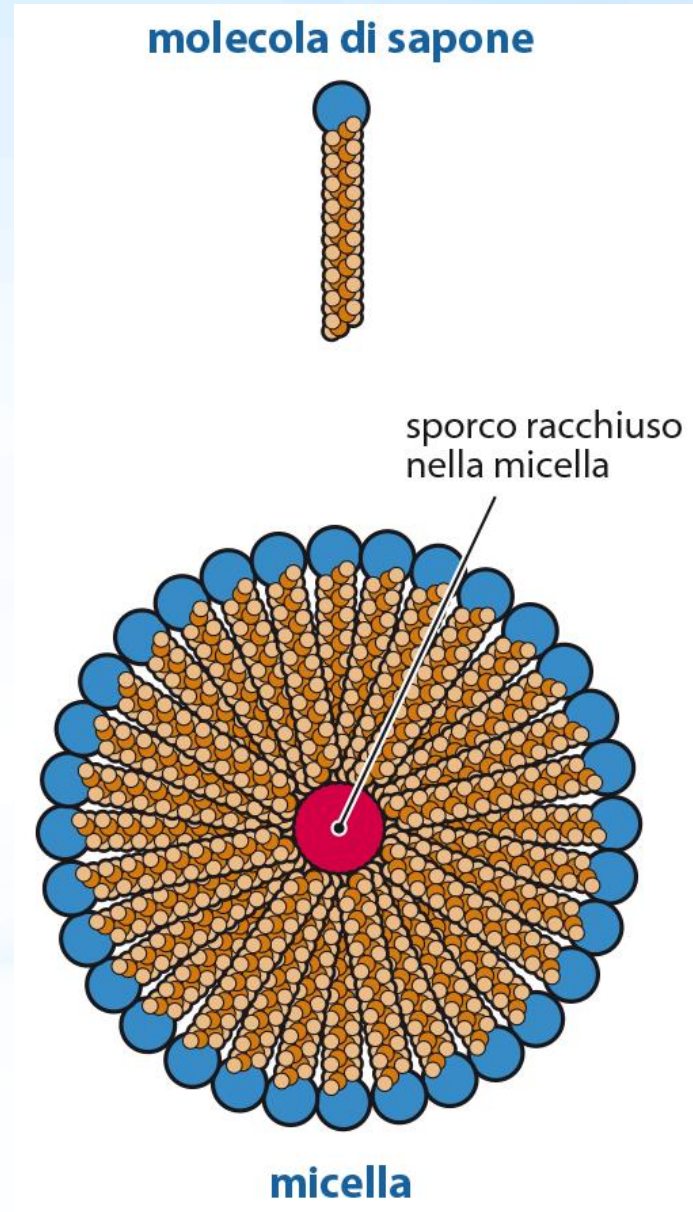
LA REAZIONE DI SAPONIFICAZIONE

I saponi sono derivati degli ac grassi che si formano per riscaldamento di un trigliceride in presenza di una base forte come NaOH



MOLECOLA DI SAPONE ANFIPATICA

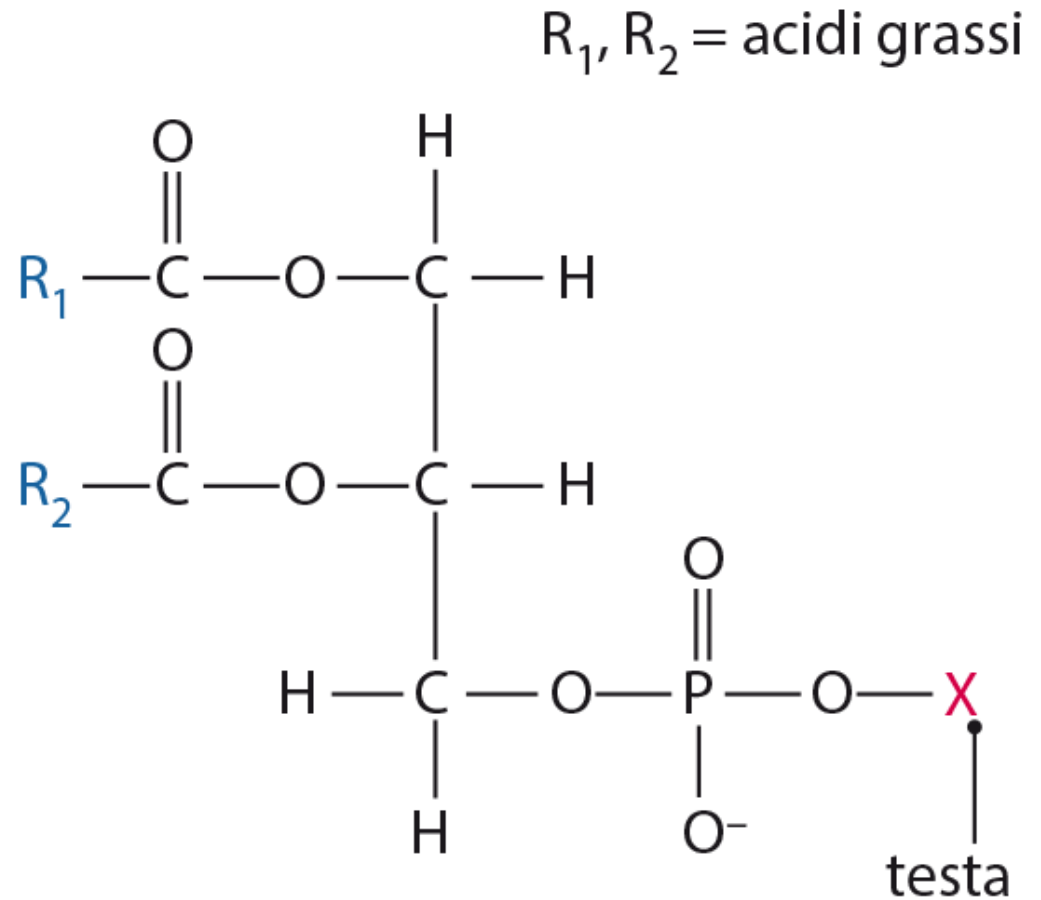
**Le molecole di sapone
possono formare
micelle**



STRUTTURA GENERALE DI UN GLICEROFOSFOLIPIDE

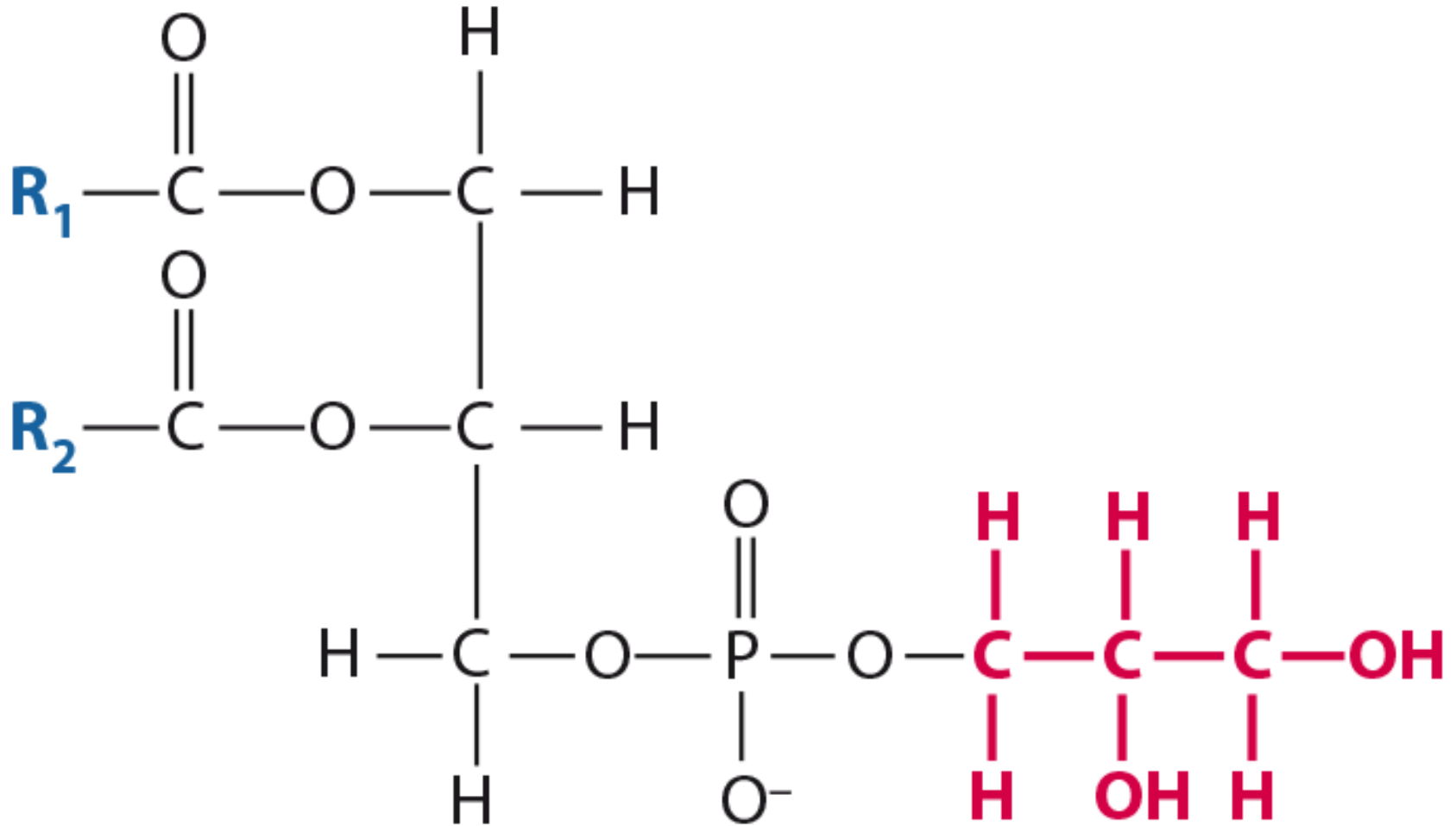
Un ac. grasso sostituito da un gruppo idrofilo legato al glicerolo mediante un legame fosfodiester

Es: X=H acido fosfatidico

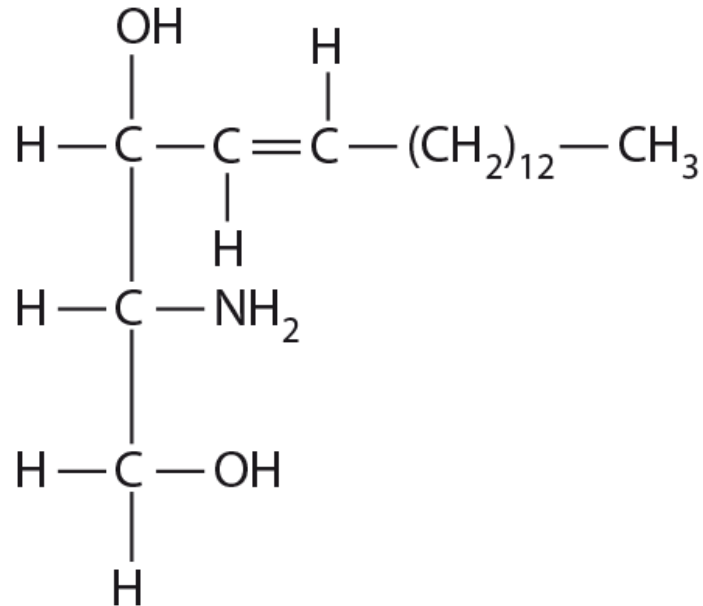


FOSFATIDILGLICEROLO

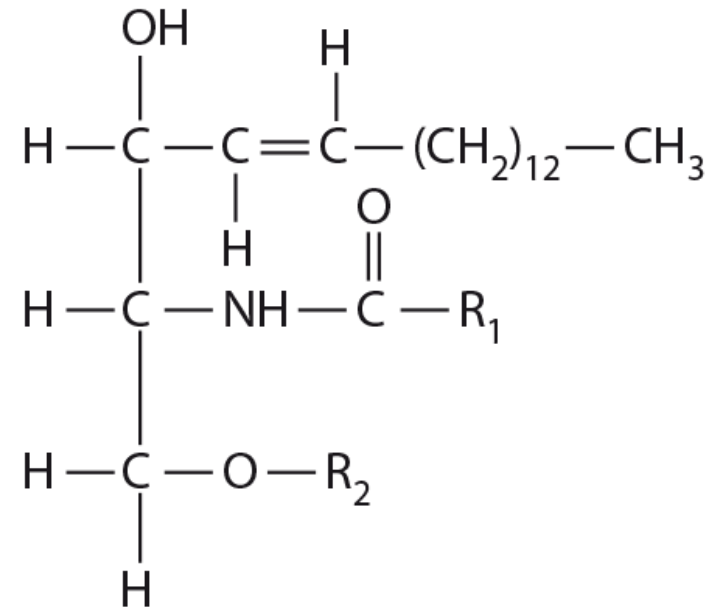
$R_1, R_2 = \text{acidi grassi}$



(A) sfingosina



(B) sfingolipide



R_1 = acido grasso
 R_2 = testa idrofila

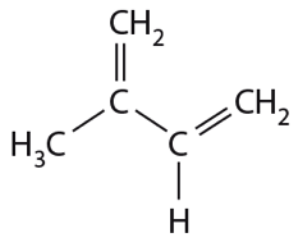
R_2 = fosfato FOSFOCOLINA

R_2 = zucchero semplice CEREBROSIDI

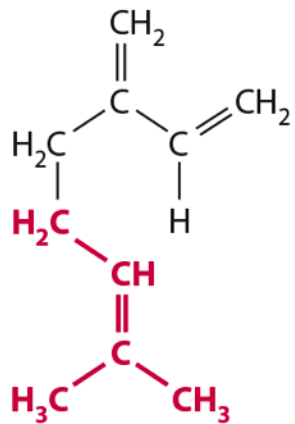
R_2 = catene glicidiche complesse GANGLIOSIDI

TERPENI: in gran parte prodotti dalle piante

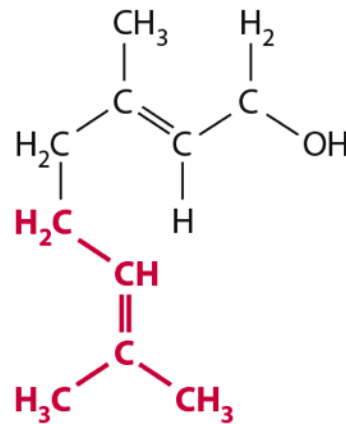
(A) isoprene



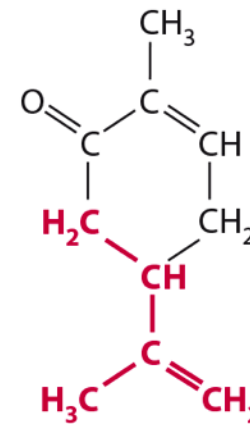
(B) terpeni



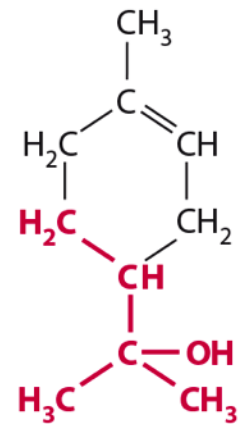
mircene



geraniolo

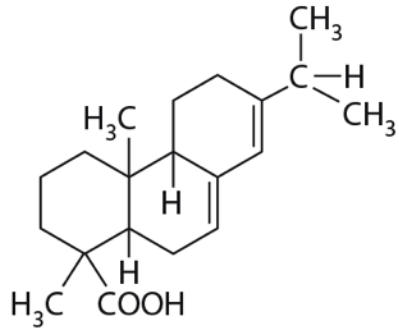


carvone

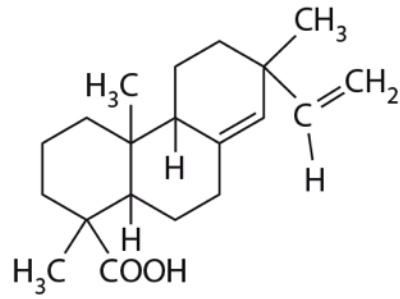


terpineolo

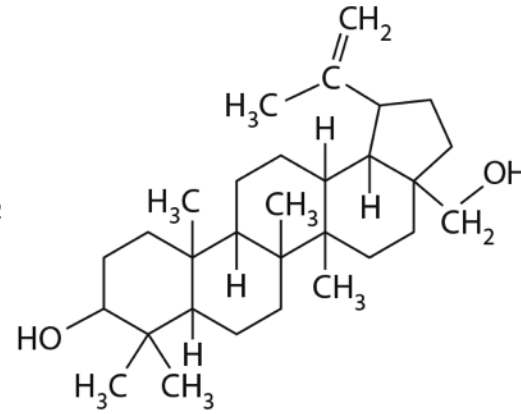
TERPENI ISOLATI DALLE RESINE DEGLI ALBERI



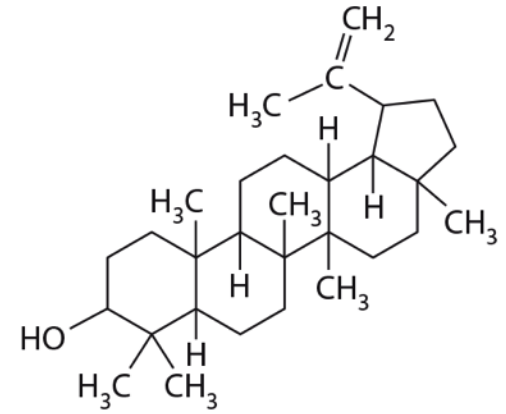
acido abietico



acido pimarico

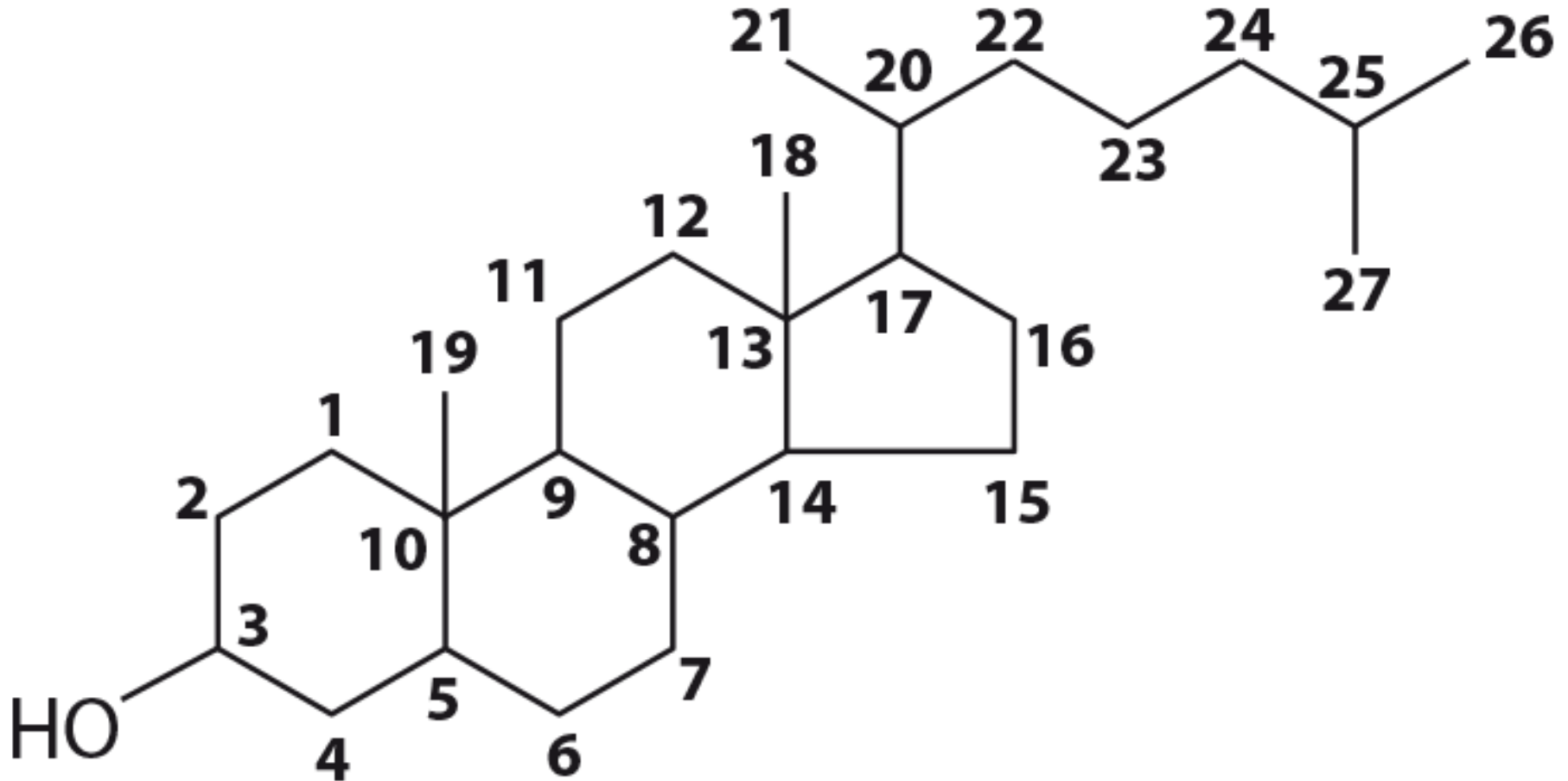


betulina

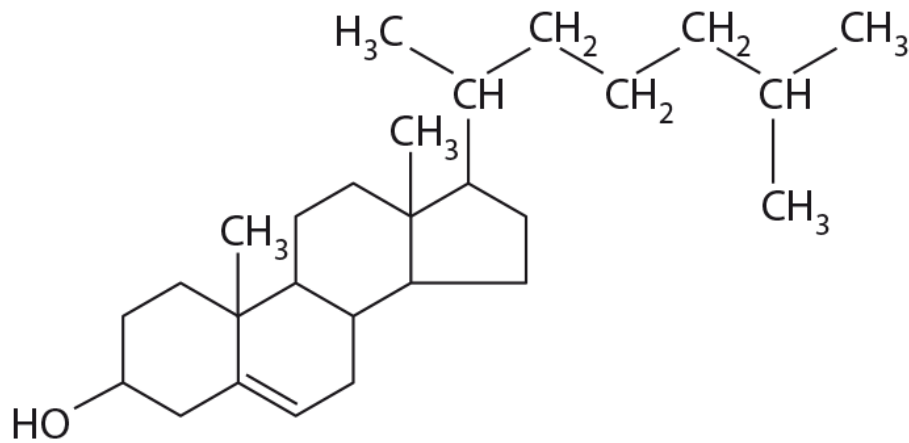


lupeolo

STRUTTURA DI BASE DI UNO STEROLO

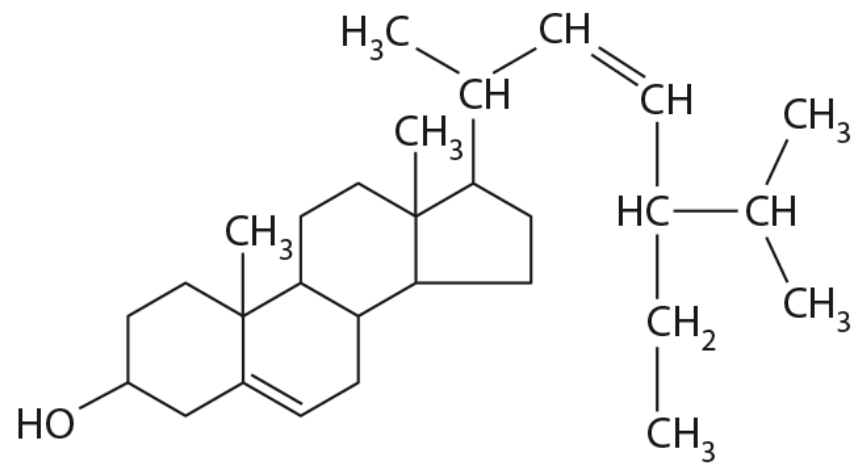


Gli steroli sono formati dalla ciclizzazione dello squalene, un triterpene costituito da sei unità isopreniche



colesterolo

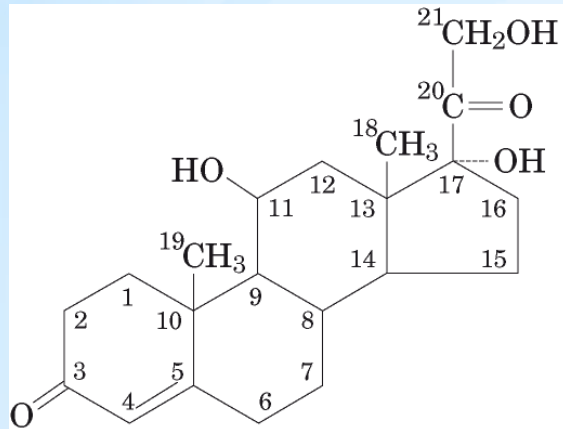
origine animale



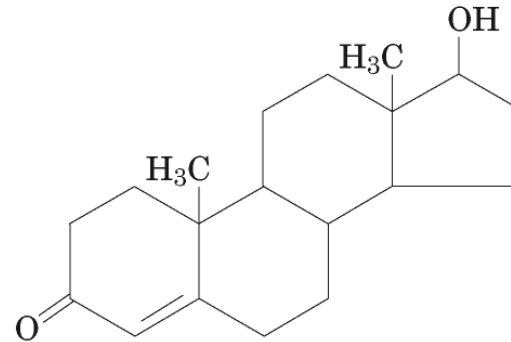
stigmasterolo

origine vegetale

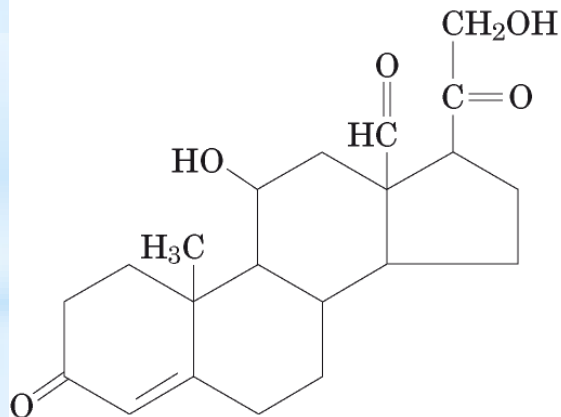
ESEMPI DI ORMONI STEROIDEI



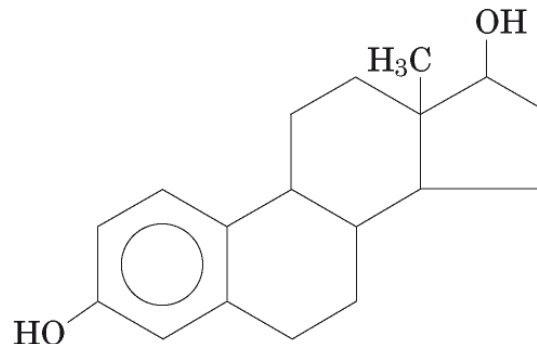
Cortisolo (idrocortisone)
(un glucocorticoide)



Testosterone
(un androgeno)

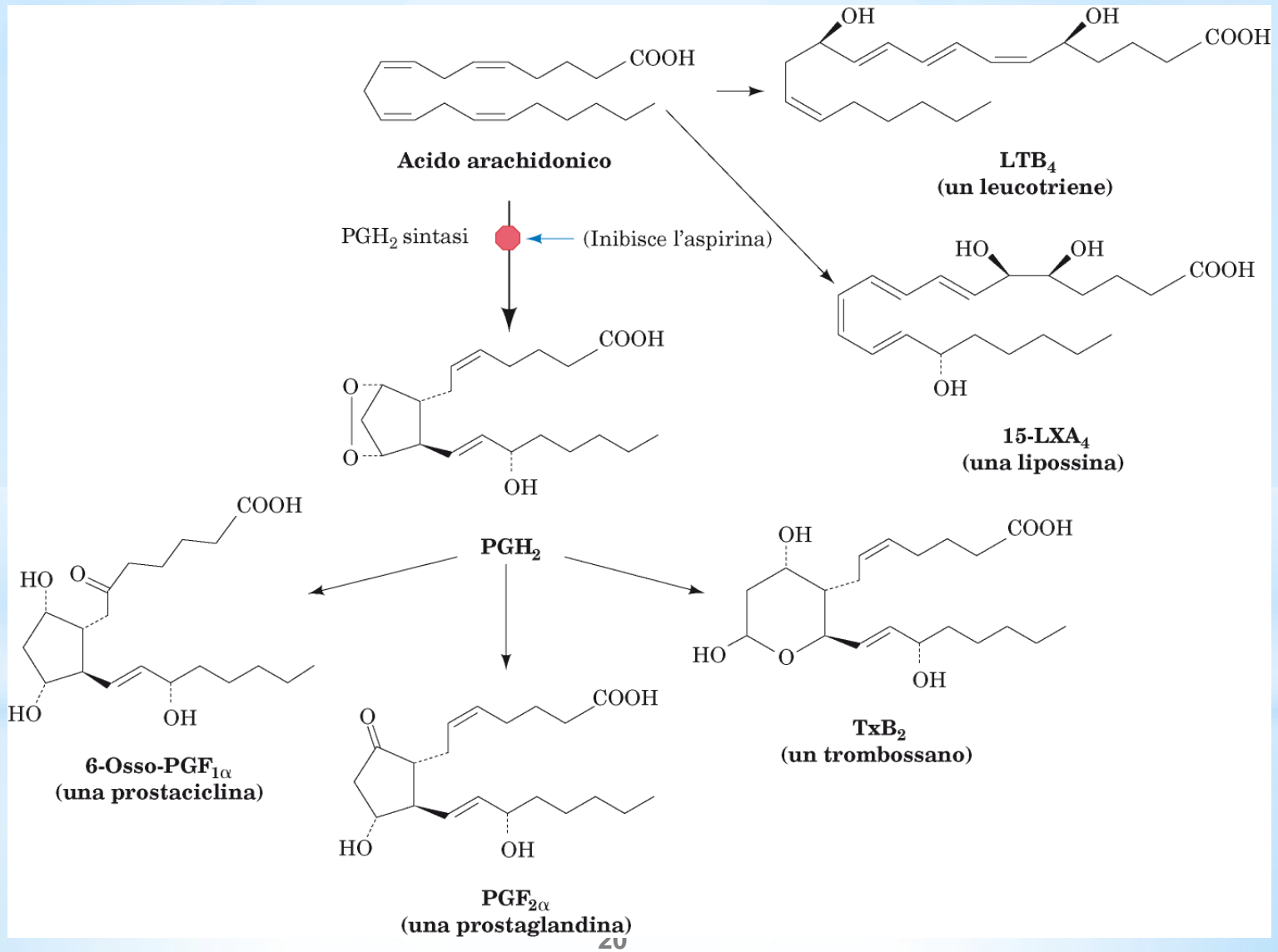


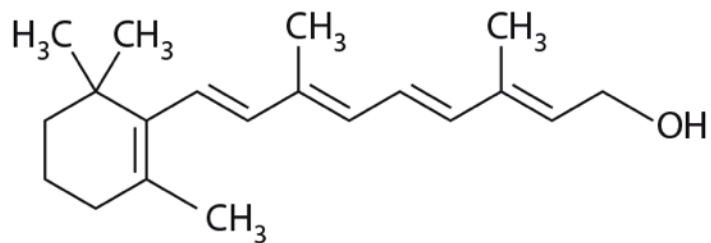
Aldosterone
(un mineralcorticoide)



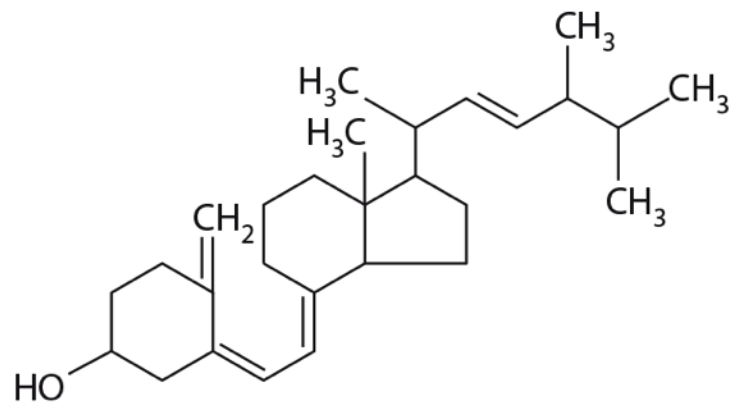
β -Estradiolo
(un estrogeno)

GLI EICOSANOIDI HANNO MOLTE FUNZIONI BIOLOGICHE

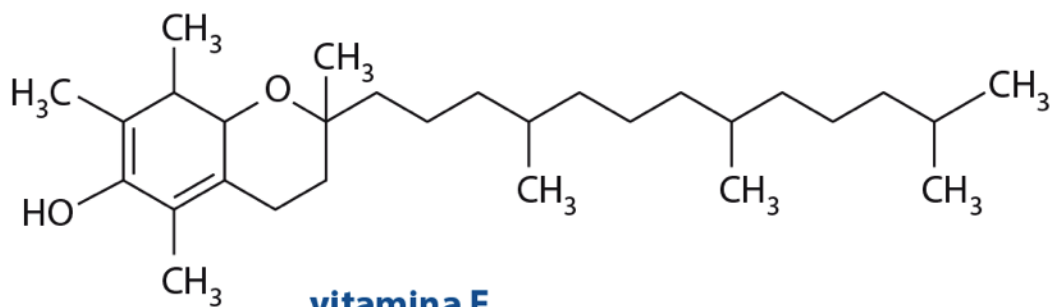




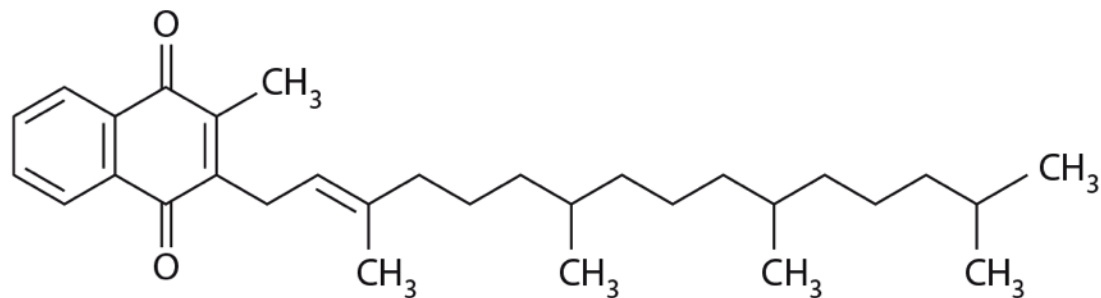
vitamina A



vitamina D



vitamina E



vitamina K

LE MEMBRANE BIOLOGICHE

Definiscono i confini esterni delle cellule e regolano il traffico di molecole attraverso questi confini. Nelle cellule eucariotiche dividono lo spazio interno in compartimenti discreti, segregando nel loro interno specifici componenti e processi.



(a)

Resistenti

flessibili

Autosigillanti

*Selettivamente
permeabili*

*Supporto per
processi cellulari*



(c)

Membrana plasmatica

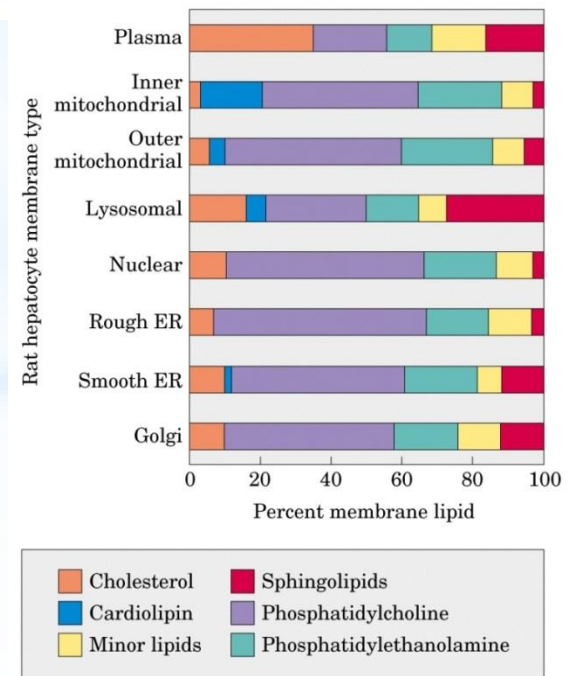
Membrana mitocondriale

table 12-1

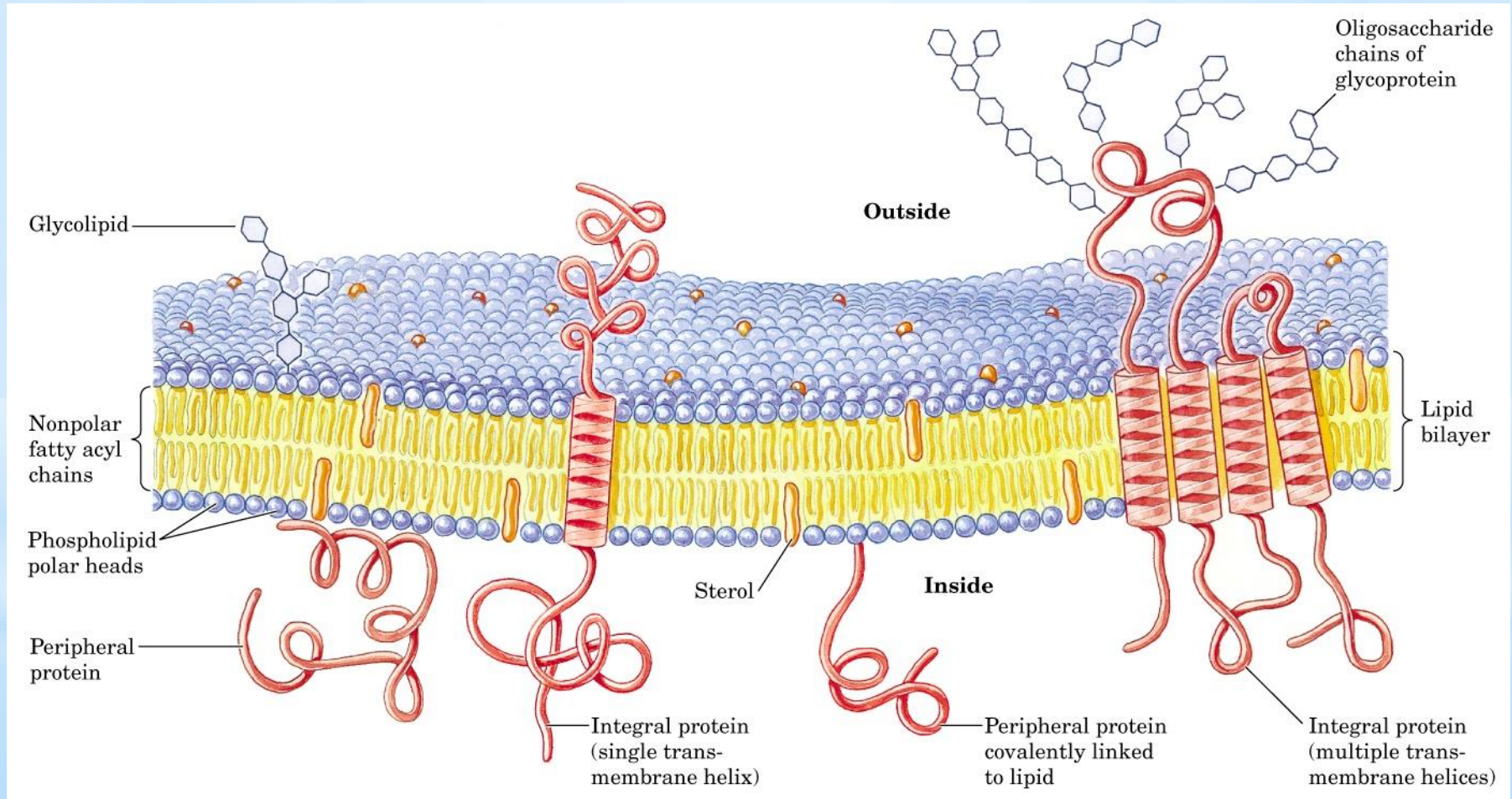
Major Components of Plasma Membranes in Various Organisms

	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
<i>Paramecium</i> (ciliated protist)	56	40	4	Stigmasterol	—
<i>E. coli</i>	75	25	0	—	—

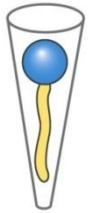
Le quantità relative di lipidi e proteine variano a seconda del tipo di membrana e riflettono le differenze delle loro funzioni biologiche.



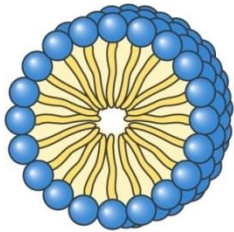
Modello a mosaico fluido della struttura della membrana



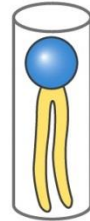
Asimmetria funzionale



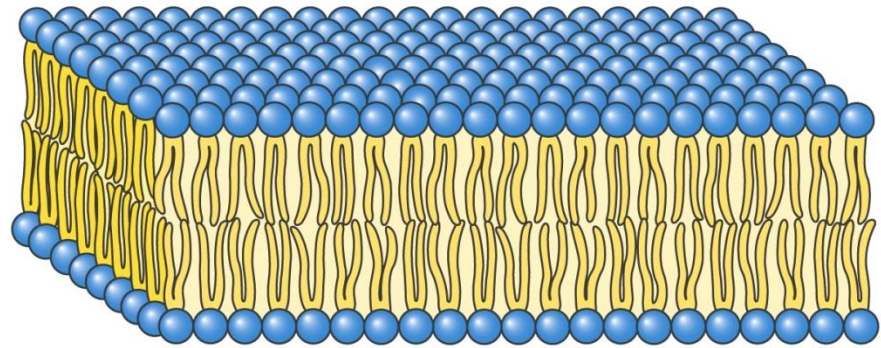
Individual units are wedge-shaped (cross-section of head greater than that of side chain)



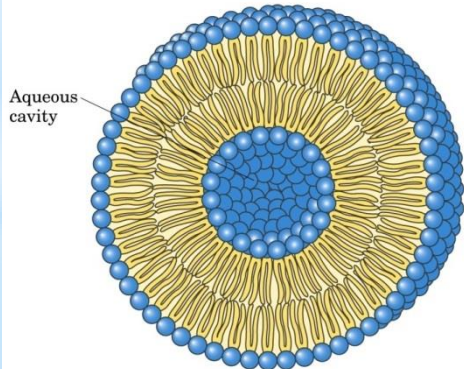
Micelle
(a)



Individual units are cylindrical (cross-section of head equals that of side chain)



Bilayer
(b)



Liposome
(c)

Aggregati di lipidi anfipatici che si formano in acqua.

Movimenti dei lipidi di membrana

Il grado di fluidità dipende dalla composizione lipidica e dalla temperatura.

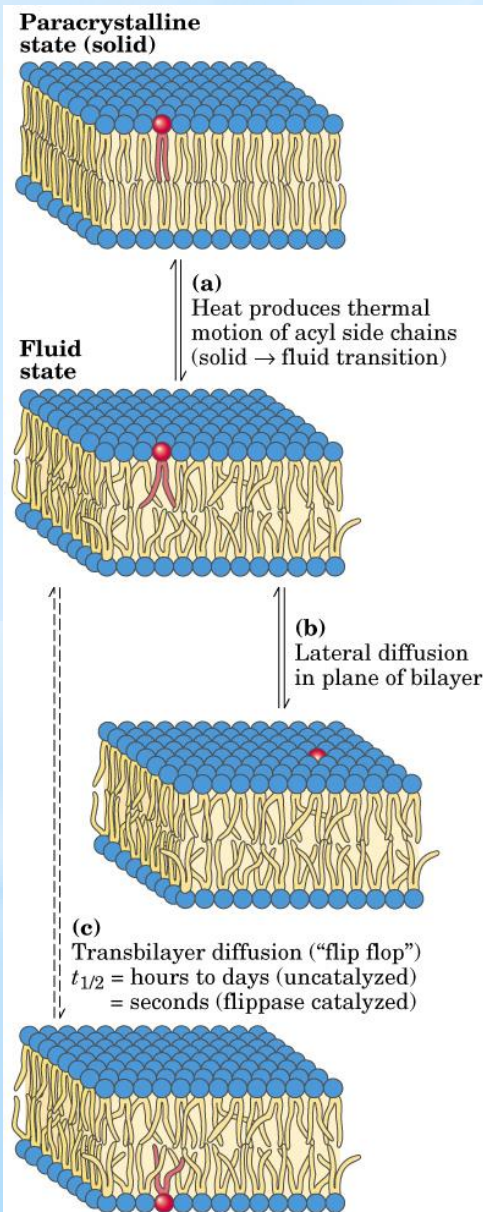


table 12-2

Fatty Acid Composition of *E. coli* Cells Cultured at Different Temperatures

	Percentage of total fatty acids*			
	10 °C	20 °C	30 °C	40 °C
Myristic acid (14:0)	4	4	4	8
Palmitic acid (16:0)	18	25	29	48
Palmitoleic acid (16:1)	26	24	23	9
Oleic acid (18:1)	38	34	30	12
Hydroxymyristic acid	13	10	10	8
Ratio of unsaturated to saturated [†]	2.9	2.0	1.6	0.38

Source: Data from Marr, A.G. & Ingraham, J.L. (1962) Effect of temperature on the composition of fatty acids in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* **84**, 1260.

*The exact fatty acid composition depends not only on growth temperature but on growth stage and growth medium composition.

[†]Calculated as the total percentage of 16:1 plus 18:1 divided by the total percentage of 14:0 plus 16:0. Hydroxymyristic acid was omitted from this calculation.

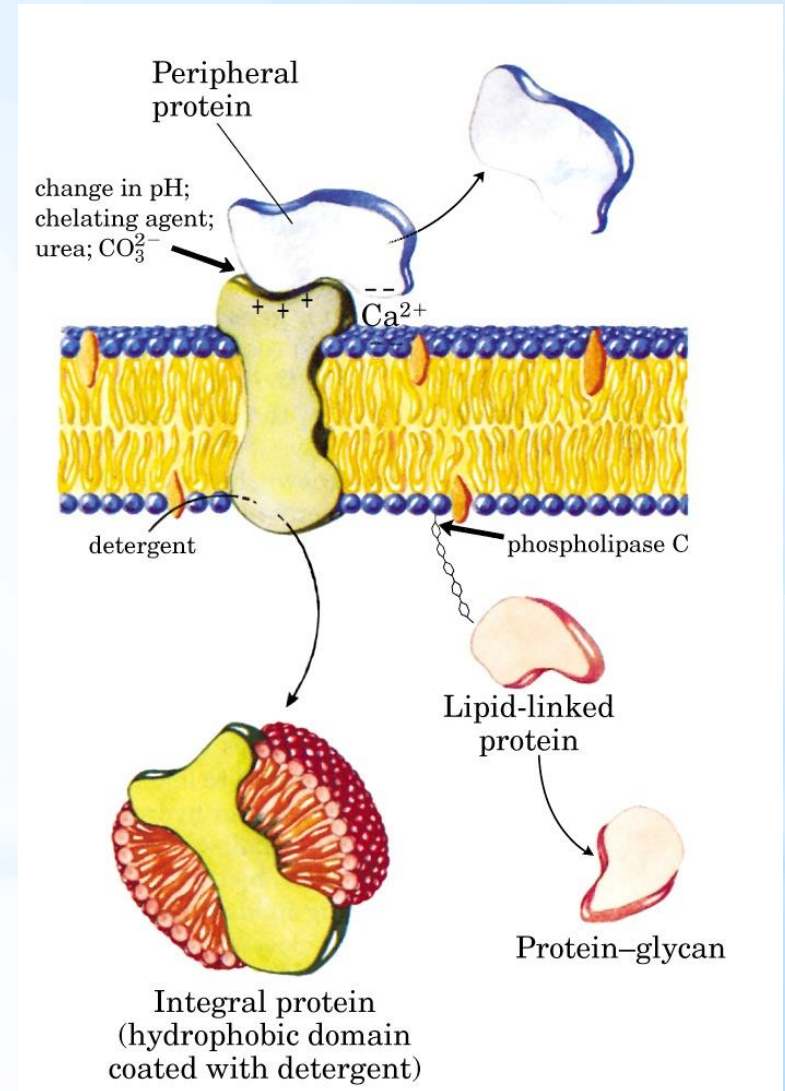
Proteine di membrana

Integrali

Saldamente legate alla membrana mediante interazioni idrofobiche.

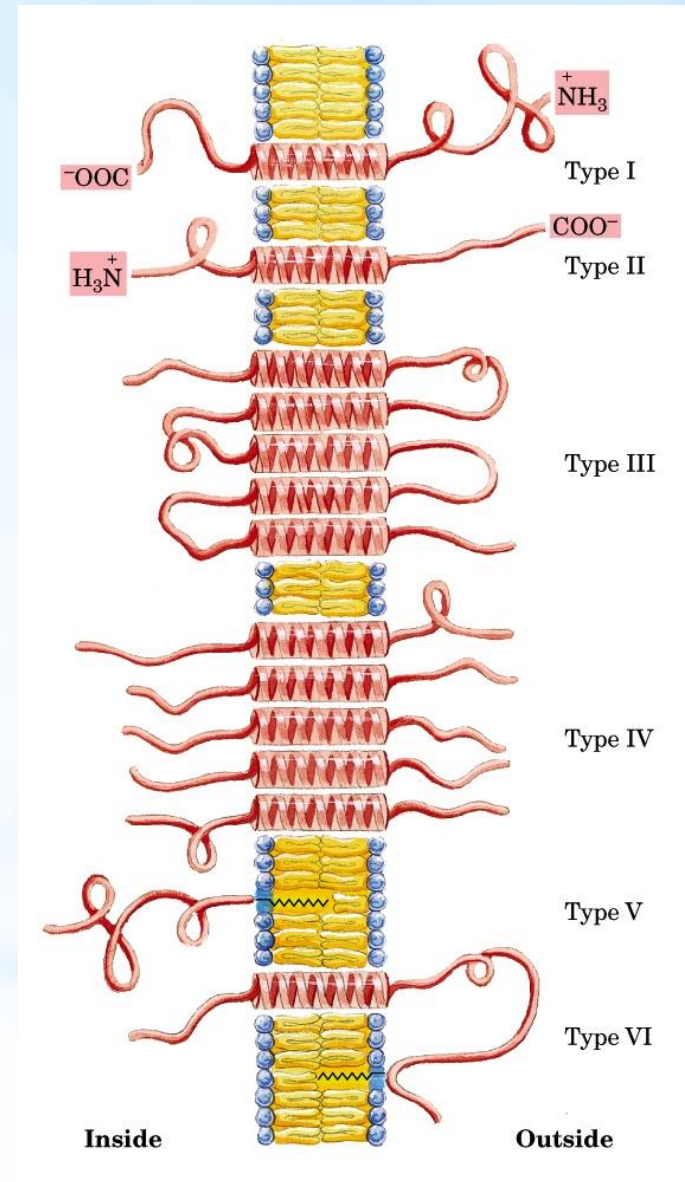
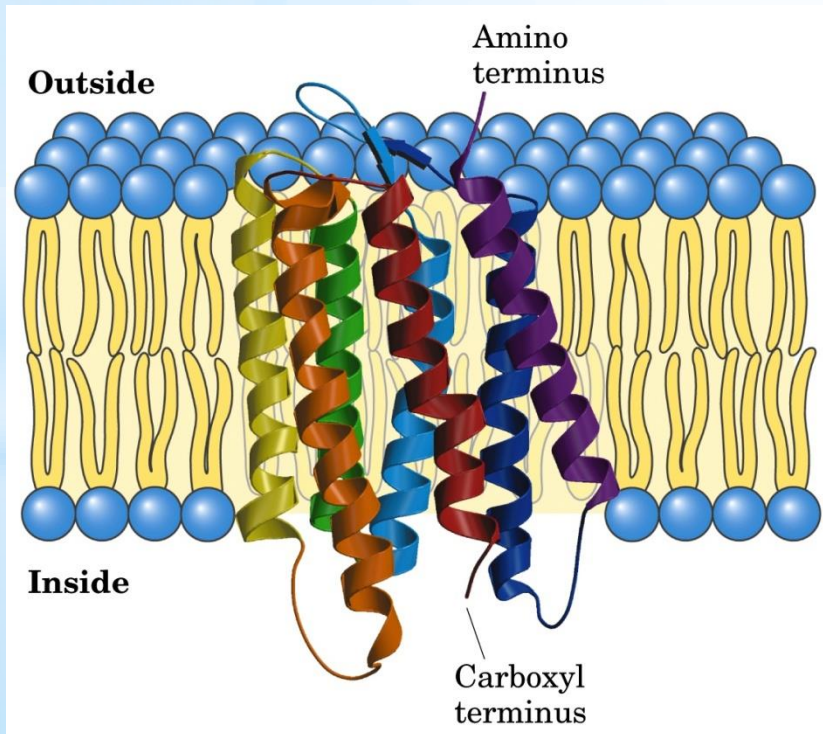
Periferiche

Si associano alla membrana mediante interazioni elettrostatiche e legami idrogeno con le teste polari dei lipidi di membrana.



PROTEINE INTEGRALI DI MEMBRANA

Dato che è nota la configurazione strutturale di poche proteine integrali di membrana, queste sono di solito rappresentate nella conformazione più probabile (α -eliche).



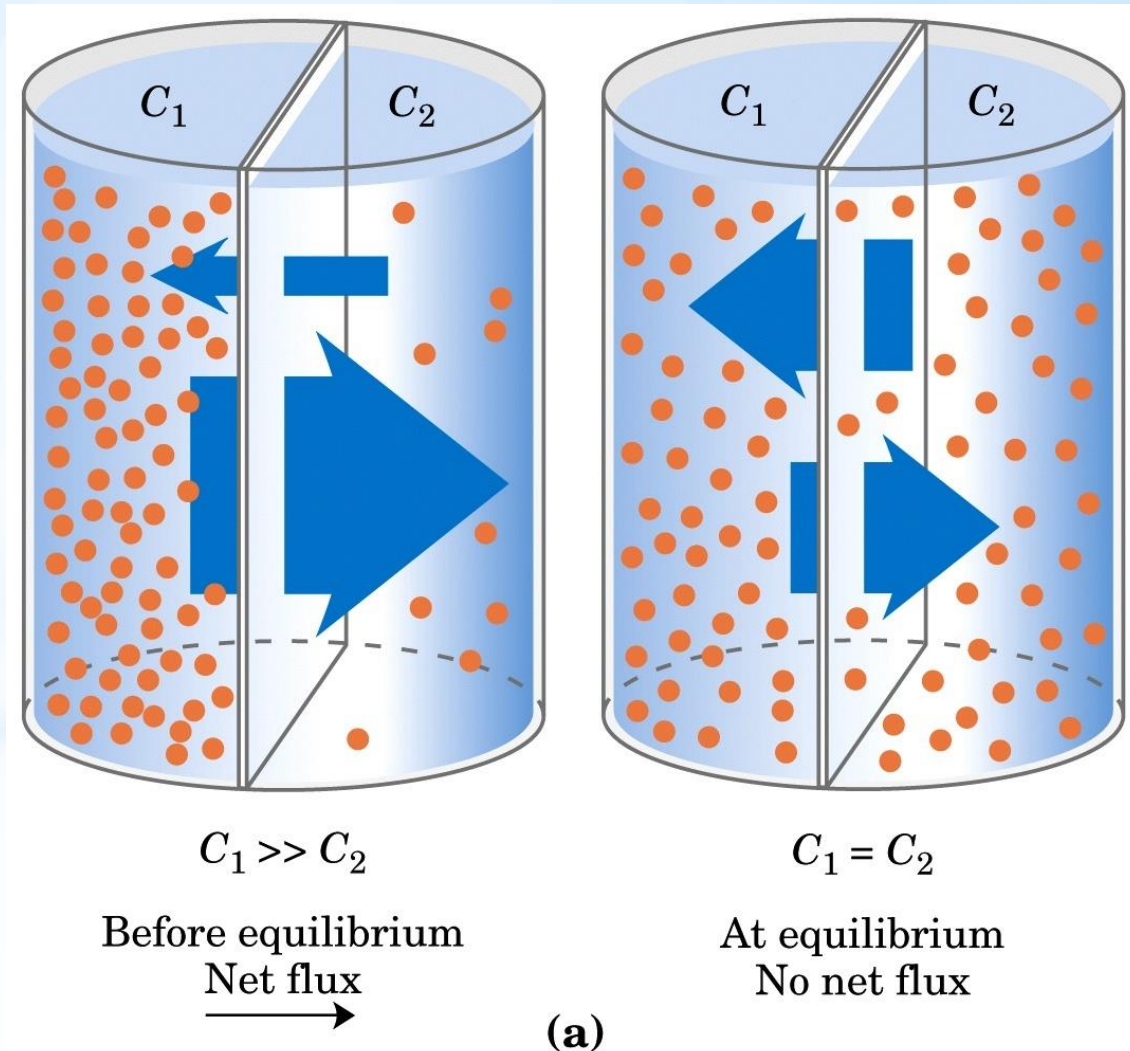
TRASPORTO DI SOLUTI ATTRAVERSO LA MEMBRANA

IL TRASPORTO PASSIVO

Movimento di un soluto attraverso una membrana permeabile

DIFFUSIONE SEMPLICE

La velocità del soluto attraverso la membrana è proporzionale al gradiente di concentrazione (rapporto C_1/C_2)

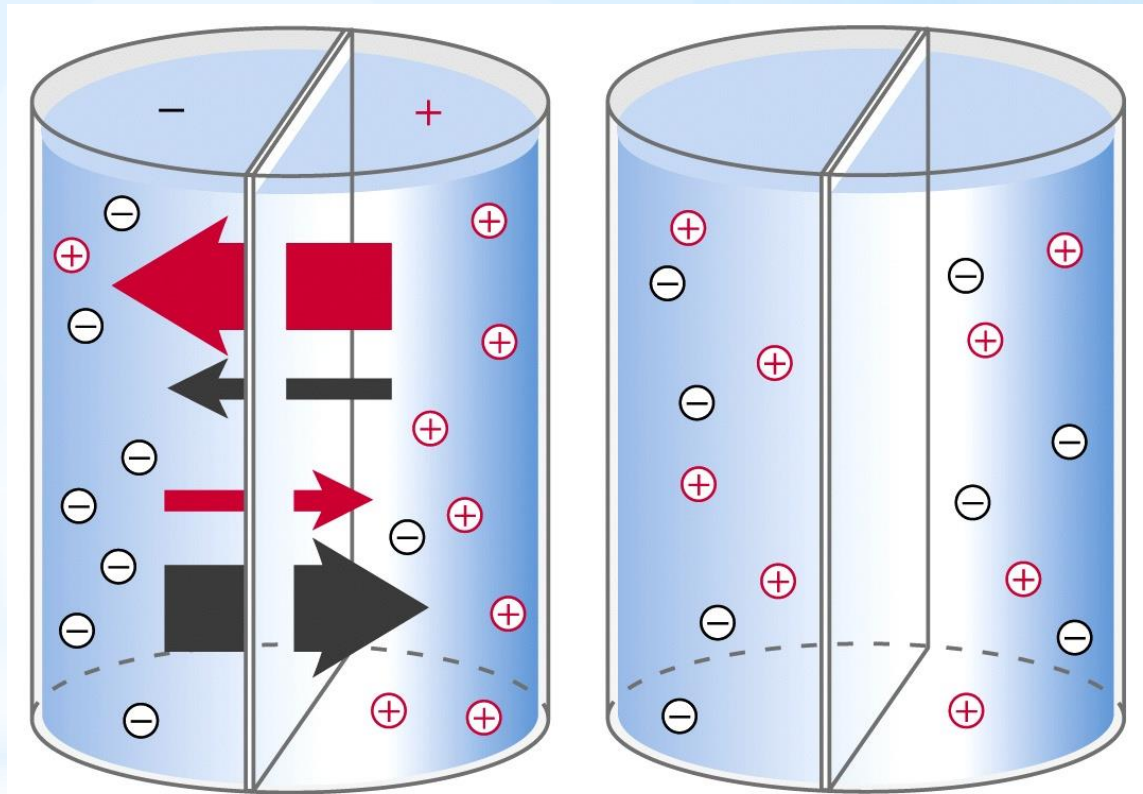


MOVIMENTO DI IONI DI CARICA OPPOSTA ATTRAVERSO UNA MEMBRANA PERMEABILE

Il movimento del soluto dipenderà da:

- un gradiente chimico (differenza di concentrazione del soluto)
- un gradiente elettrico transmembrana (potenziale di membrana, V_m)

Gradiente elettrochimico
Potenziale elettrochimico



$$V_m > 0$$

Before equilibrium

$$V_m = 0$$

At equilibrium

(b)

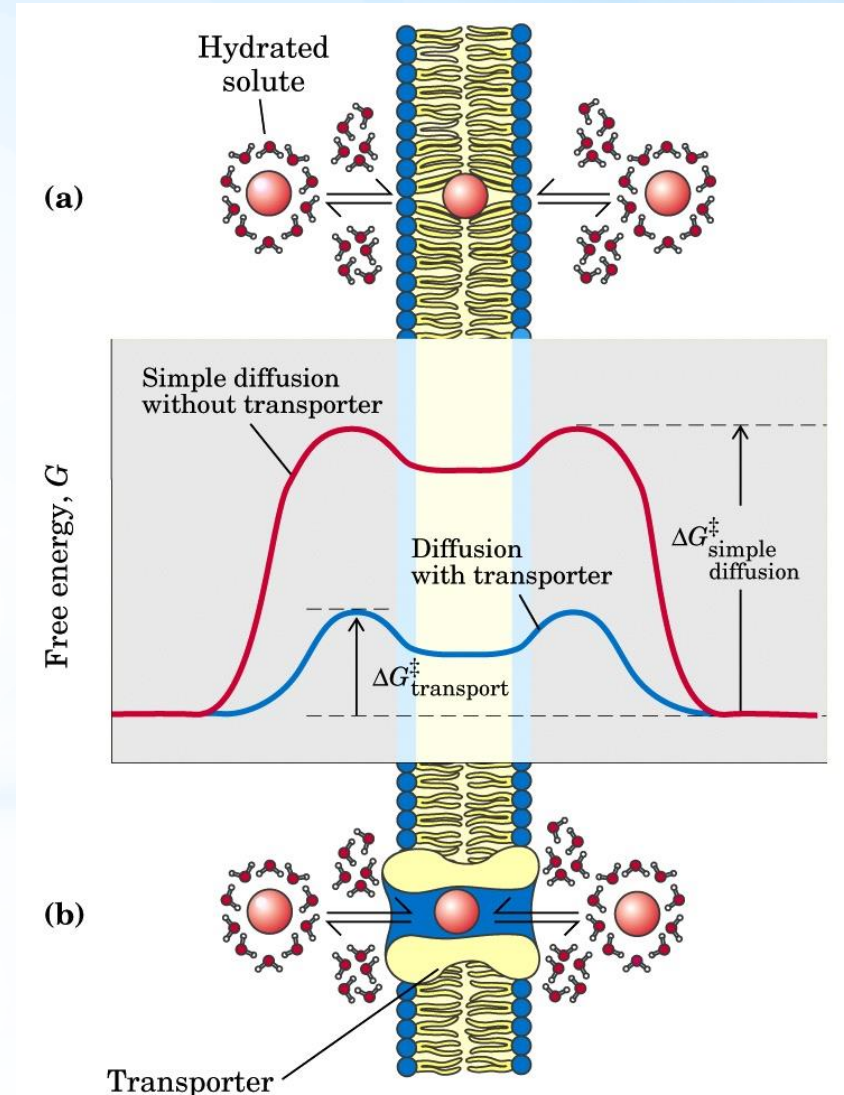
MEMBRANA SEMI-PERMEABILE

Pochi sono i COMPOSTI che attraversano la membrana per semplice diffusione: O_2 ; N_2 ; NH_4 e H_2O .

Le variazioni di energia che accompagnano il passaggio di un soluto idrofilo attraverso il doppio strato lipidico di una membrana biologica sono paragonabili allo stato di transizione di una reazione chimica catalizzata da un enzima

SUPERAMENTO DI UNA BARRIERA DI ATTIVAZIONE

ΔG^* Molto grande



DIFFUSIONE FACILITATA O TRASPORTO PASSIVO

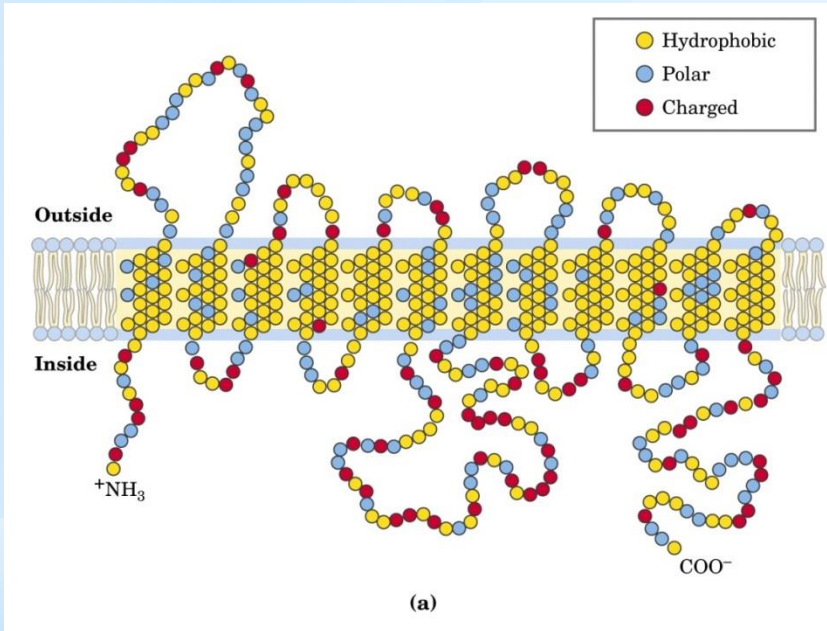
Vi sono proteine che hanno la capacità di trasportare i loro “substrati” da un compartimento all’altro, ma non li modificano chimicamente.

Queste proteine di membrana sono chiamate:

TRASPORTATORI o PERMEASI.

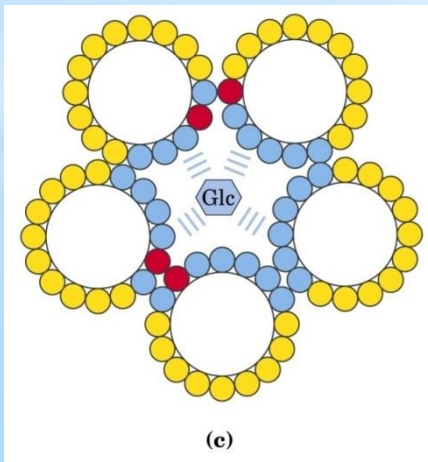
- ❖ *Come i catalizzatori, anche le permeasi legano il loro substrato con specificità stereochimica, mediante molte interazioni deboli non covalenti.*
- ❖ *I trasportatori attraversano almeno una volta il doppio strato lipidico, di solito più volte per formare un canale transmembrana rivestito di catene laterali di a.a. idrofilici.*

IL TRASPORTATORE DEL GLUCOSIO DEGLI ERITROCITI

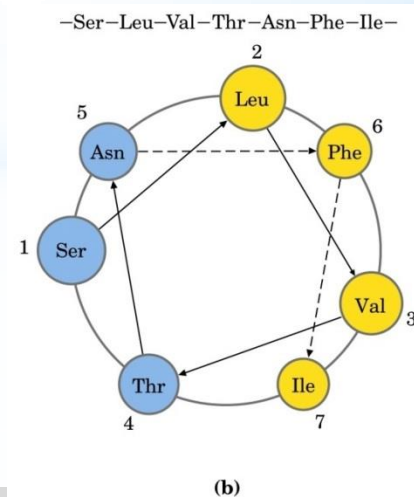


- ✓ Il metabolismo che produce energia nei globuli rossi dipende dal rifornimento di glucosio dal plasma
- ✓ Diffusione facilitata 50 000 volte più elevata di quella non facilitata

GluT1 è una proteina integrale di membrana costituita da 12 segmenti idrofobici, forse con struttura ad elica di ogni segmento.

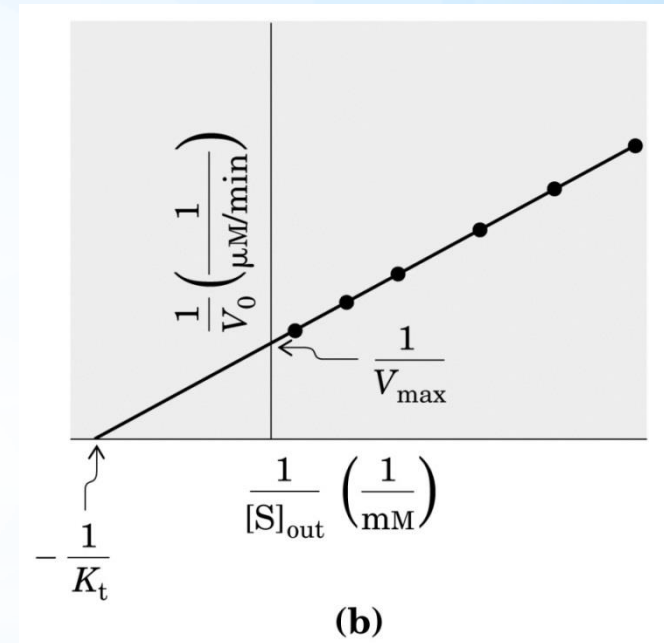
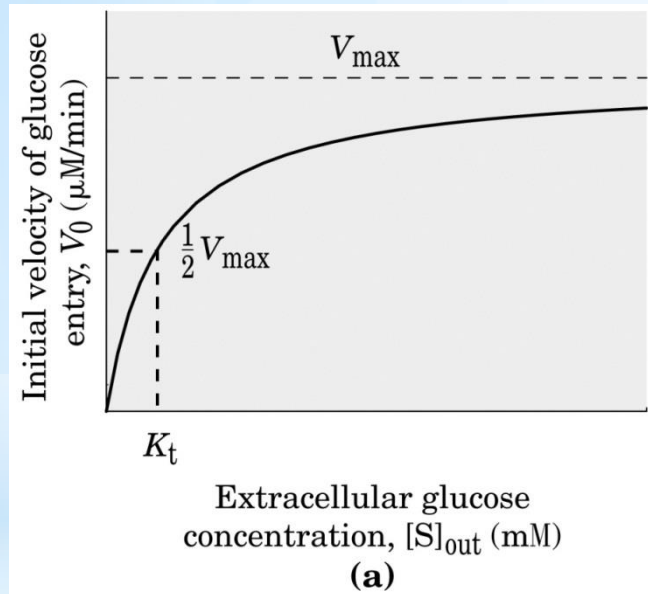


Cavità centrale del canale rivestito da residui polari



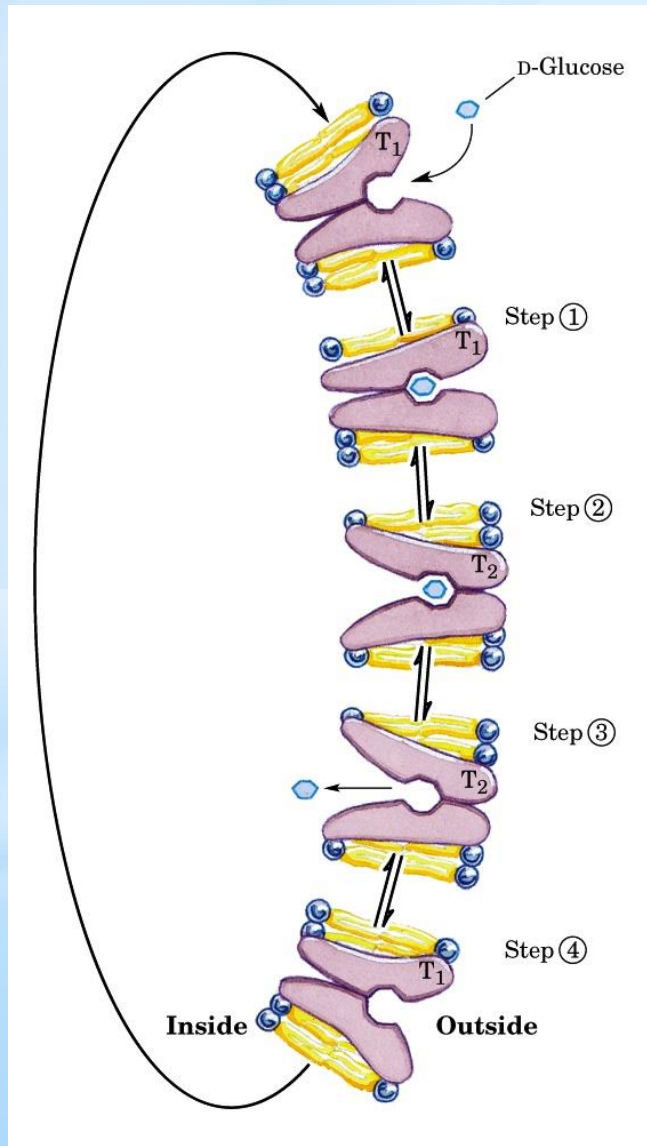
Rappresentazione a ruota dell'elica

IL PROCESSO DI TRASPORTO DEL GLUCOSIO PUO' ESSERE DESCRITTO IN MODO ANALOGO AD UNA REAZIONE ENZIMATICA



K_t come K_m misura l'affinità del trasportatore per il substrato; più basso è il valore di K_t più alta è l'affinità.

MODELLO DI TRASPORTO DELLA GLUT1



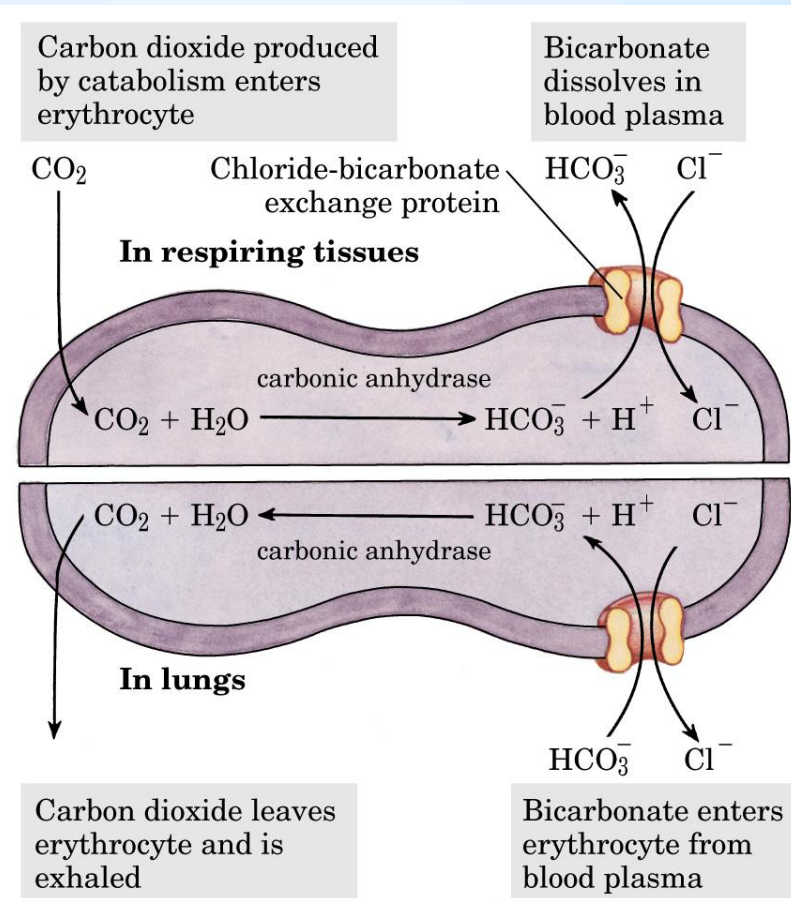
- ❑ Il sistema non è in grado di accumulare glucosio all'interno della cellula, si può solo raggiungere un equilibrio che è però raggiunto ad una velocità notevolmente superiore.
 - ❑ Trasportatore specifico per il D-glucosio (K_t 1,5 mM) ma in misura minore per mannosio (20 mM) e galattosio (30 mM).
- Nel fegato **GluT2**, trasporta glucosio anche in senso opposto (K_t 66 mM)
 - Muscolo e tessuto adiposo posseggono anche loro un trasportatore del glucosio: **GluT4**.

DIFFUSIONE FACILITATA PER IL TRASPORTO DELLA CO₂

Scambiatore cloruro-bicarbonato

- Aumenta la permeabilità di 1 milione di volte;
- proteina integrale di membrana;
- per ogni ione Cl⁻ trasportato da una parte, uno ione HCO₃⁻ è trasportato dall'altra parte della membrana.

ACCOPPIAMENTO OBBLIGATORIO

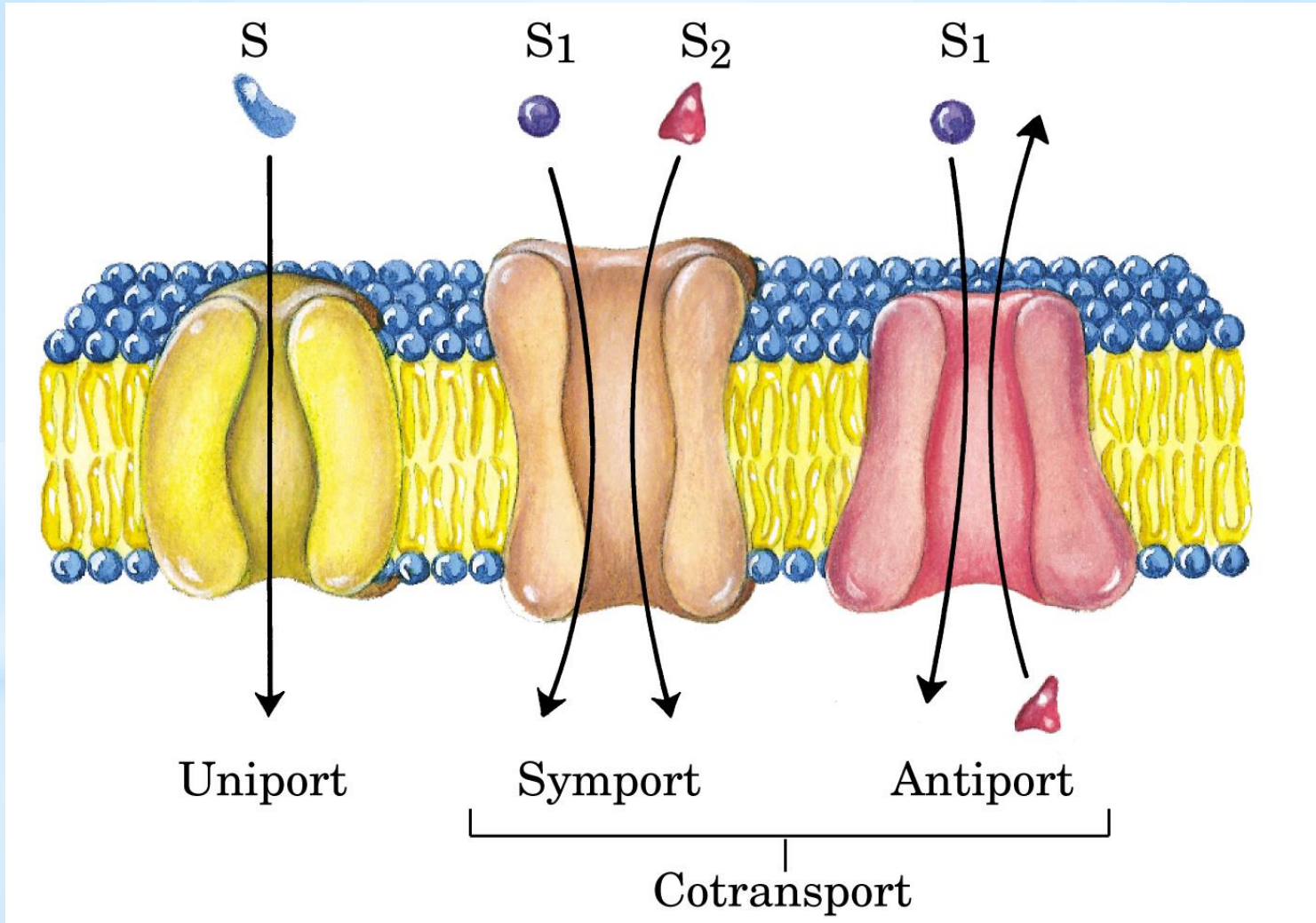


NEI TESSUTI

Questo sistema incrementa la capacità del sangue di trasportare CO₂, poiché il bicarbonato è molto più solubile

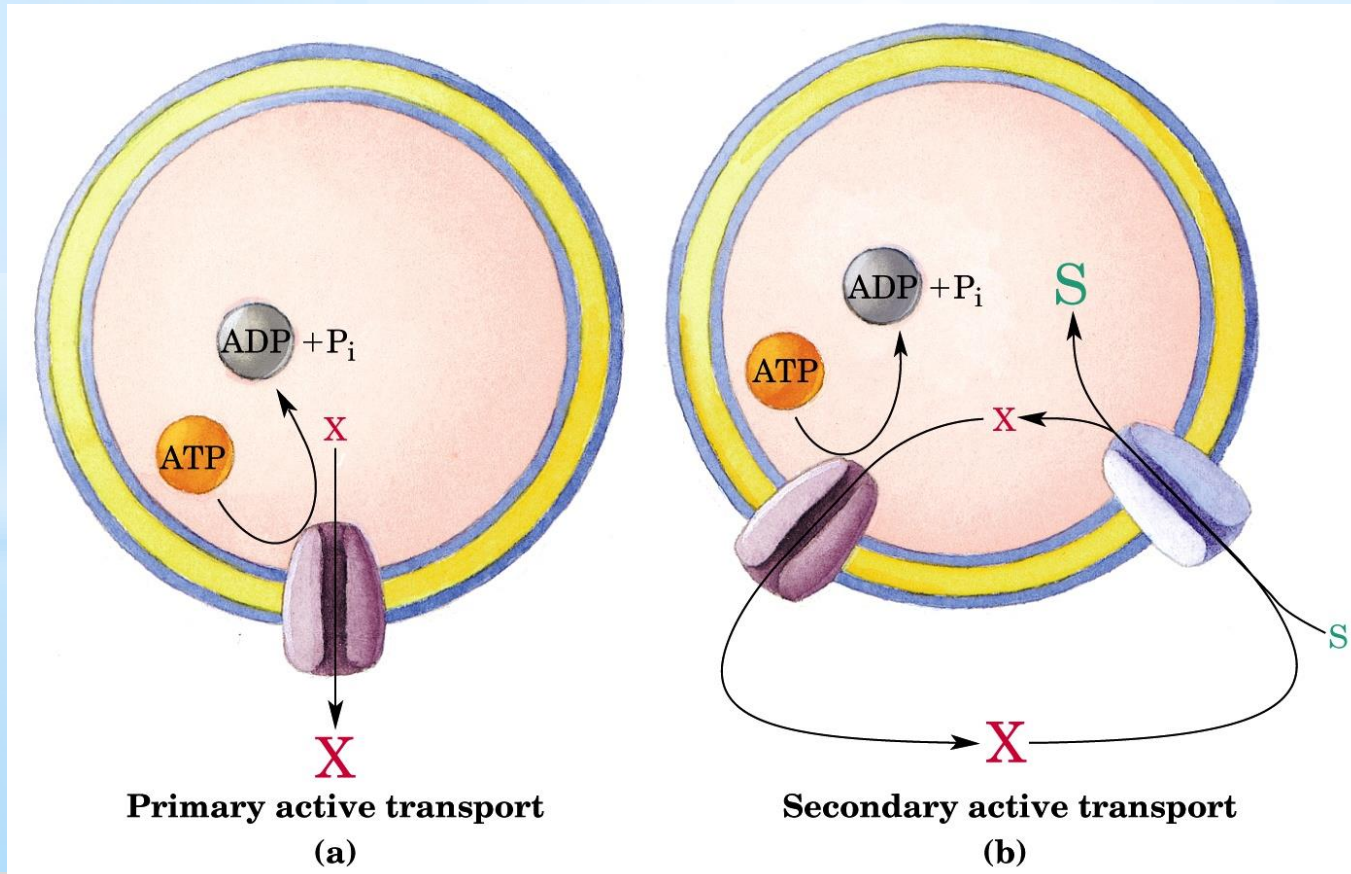
NEI POLMONI

SISTEMI DI TRASPORTO



TRASPORTO ATTIVO

Accumula soluto da un lato della membrana, quindi è termodinamicamente sfavorito e deve essere accoppiato ad un processo esoergonico: assorbimento della luce solare, reazione di ossidazione, demolizione di ATP od accoppiamento al trasporto di un'altra specie nella direzione del suo gradiente elettrochimico.



La X molto spesso è lo ione sodio

TRASPORTO ATTIVO PRIMARIO

Il trasporto è accoppiato direttamente ad una reazione esoergonica

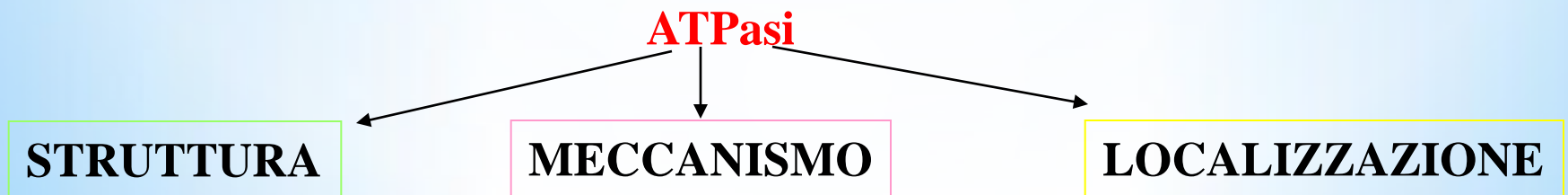
TRASPORTO ATTIVO SECONDARIO

Quando il trasporto endoergonico di un soluto è accompagnato da un flusso esoergonico di un altro soluto che era stato accumulato in precedenza

TRASPORTO ELETTROGENICO

Quando il soluto è uno ione il suo movimento, senza il contemporaneo spostamento di un altro ione con la stessa carica in direzione contraria, determina la separazione endoergonica delle cariche positive da quelle negative, producendo un potenziale elettrico

Ci sono diversi tipi di trasportatori attivi ATP-dipendenti

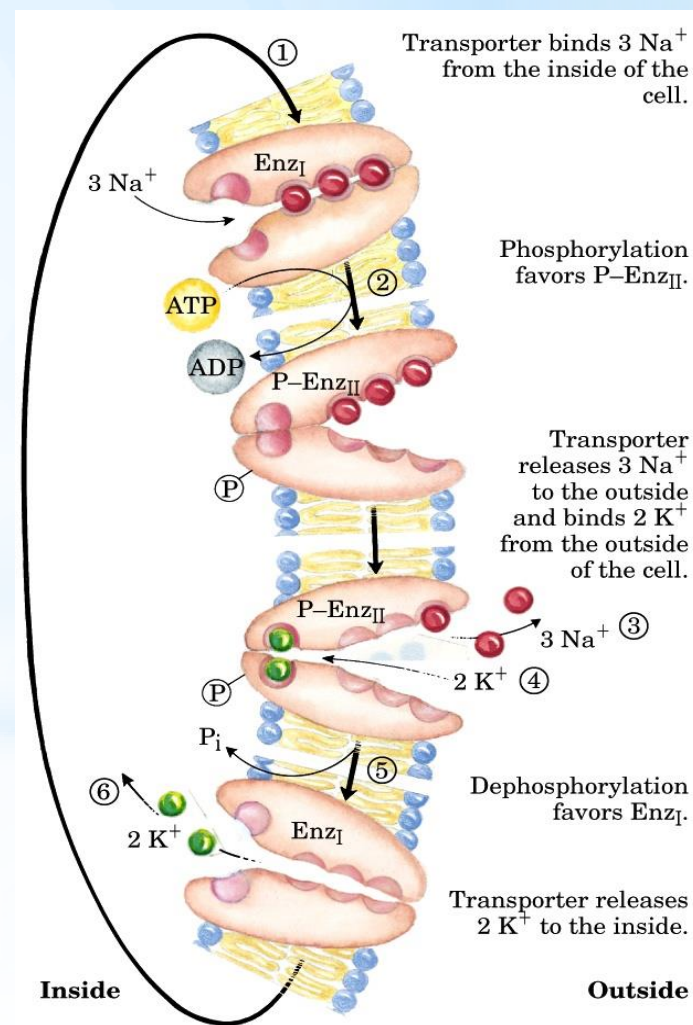


POMPE DEL CALCIO ATP DIPENDENTI

Presenza di alte concentrazioni di fosfato all'interno della cellula



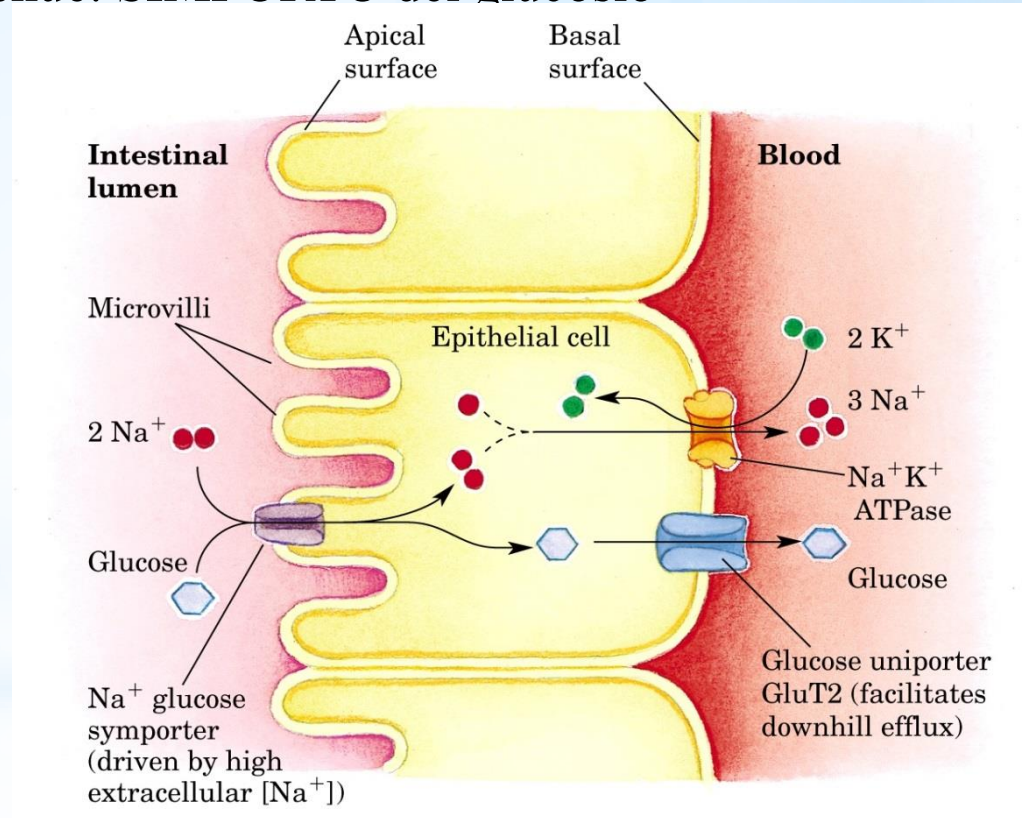
- ❑ Concentrazione citosolica del calcio (100 nM) molto più bassa di quella circolante. Gli ioni calcio sono perciò pompati attraverso la membrana plasmatica fuori dalla cellula da una pompa uniporto, ATPsai tipo P.
- ❑ Il calcio è anche sequestrato nella cellula da organelli (reticolo endoplasmatico e reticolo sarcoplasmatico nei miociti), mediante pompe ATPasi (SERCA) che hanno un meccanismo simile all' Na^+K^+ -ATPasi (uniporto).
- ❑ Proteina costituita da un'unica catena polipeptidica ($M_r = 100000$) che attraversa dieci volte la membrana.



I GRADIENTI IONICI FORNISCONO ENERGIA AL TRASPORTO ATTIVO SECONDARIO

Cellule epiteliali dell'intestino tenue: SIMPORTO del glucosio

- ❑ Il glucosio è pompato all'interno delle cellule mediante un sinporto con il sodio, usando un gradiente precedentemente formato dalla pompa $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$.
- ❑ Il glucosio può così arrivare ad una concentrazione citosolica di 3 000 volte superiore rispetto all'esterno



L'energia richiesta dal processo deriva da 2 fonti:

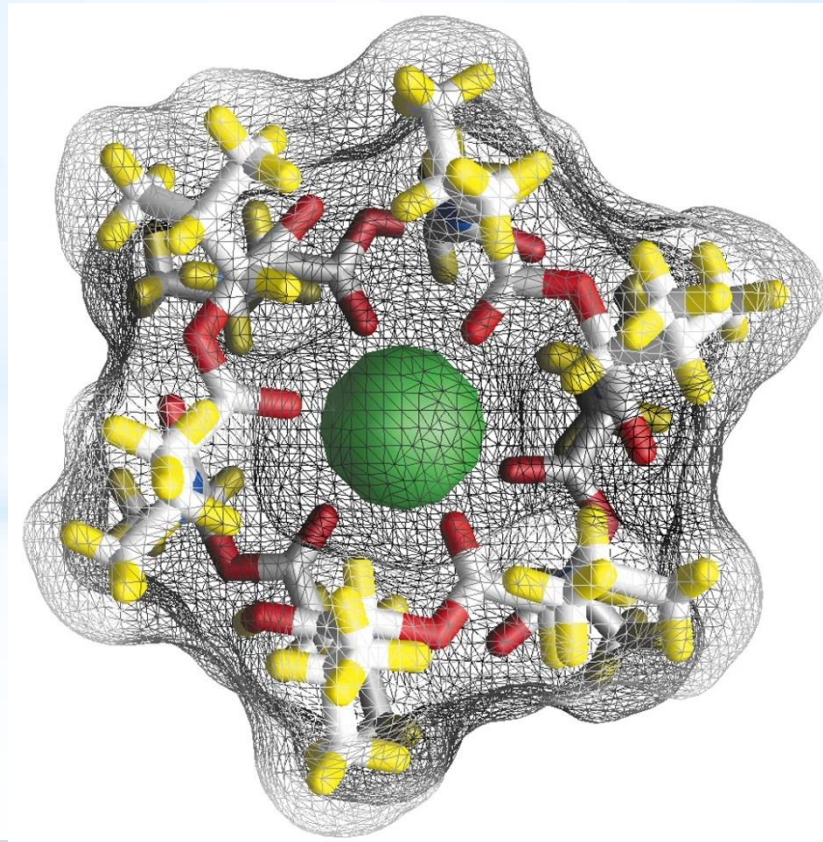
GRADIENTE DI CONCENTRAZIONE e POTENZIALE TRANSMEMBRANA

GLI IONOFORI

Prodotti naturali o farmaci che alterano i gradienti ionici.

VALINOMICINA:

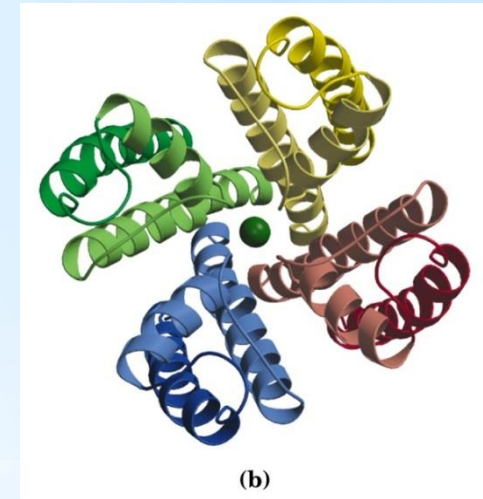
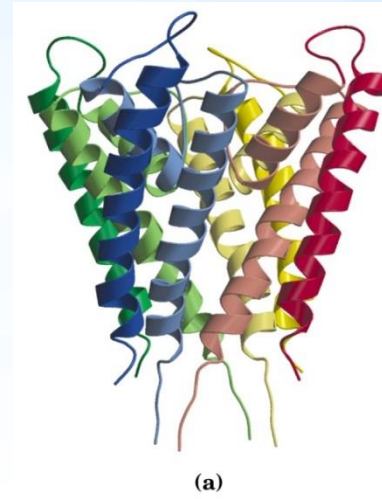
piccolo peptide che circonda lo ione K^+ neutralizzandone la carica.



I CANALI SELETTIVI DEGLI IONI

I canali ionici si distinguono dai trasportatori di ioni per:

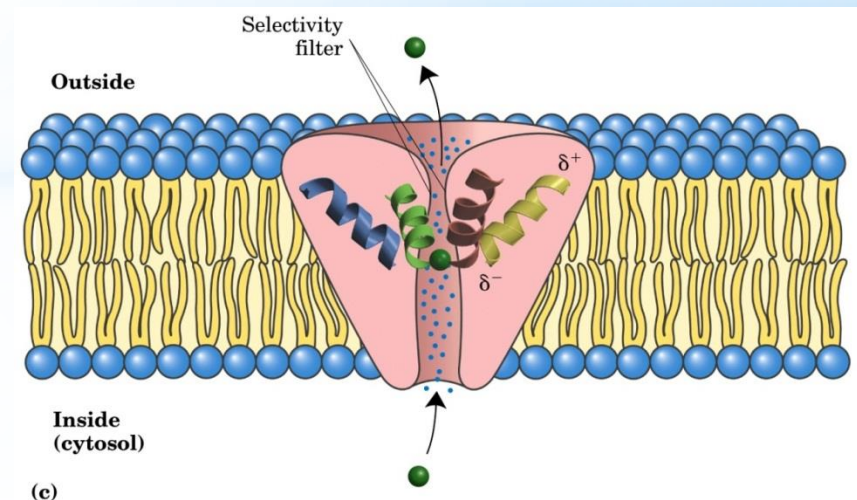
- ✓ Maggiore diffusione
- ✓ Non sono saturabili
- ✓ Sono controllati da eventi cellulari



STRUTTURA DEL CANALE K⁺

Selettività di carica (residui carichi negativamente)

Filtro di selettività (dovuto agli atomi di ossigeno carbonilico della struttura primaria)



I DIVERSI TIPI DI TRASPORTO

