

Prof. Giorgio Sartor

Lipidi e membrane

Copyright © 2001-2009 by Giorgio Sartor.
All rights reserved.

Versione 1.4.1 - nov 2009

La chimica!

V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 2 -

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 legano esterei o amidici
 - Acidi grassi
 - Colesterolo
- **Complessi**
 - Sono derivati di acidi grassi variamente esterificati o amidati.
 - Glicerofosfolipidi e sfingosidi
 - Trigliceridi

Lipidi

- Semplici
 - Sono molecole che non contengono legami esterei o amidici
 - Acidi grassi
 - Colesterolo

V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

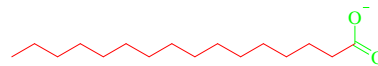
Lipidi e membrane

- 5 -

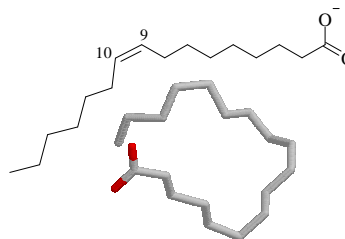
Acidi grassi

- 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 Δ^9 .



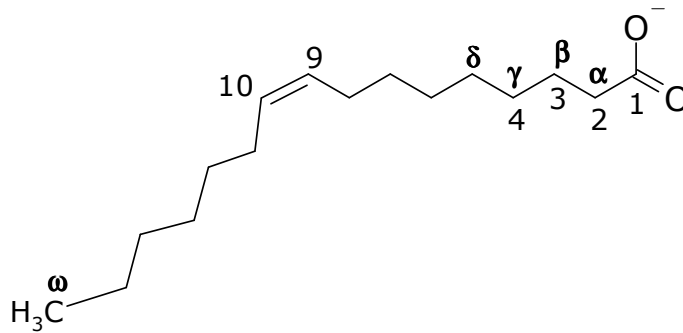
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 6 -

Acidi grassi

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



V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

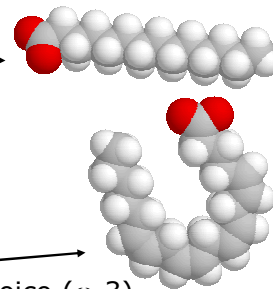
- 7 -

Acidi grassi

- La nomenclatura degli acidi grassi:
- Nome comune, IUPAC.
- Alcuni acidi grassi:

- 14:0
- 16:0
- 18:0
- 18:1 $cis\Delta^9$
- 18:2 $cis\Delta^{9,12}$
- 18:3 $cis\Delta^{9,12,15}$
- 20:4 $cis\Delta^{5,8,11,14}$
- 20:5 $cis\Delta^{5,8,11,14,17}$

- acido miristico;
- acido palmitico;
- acido stearico;
- acido oleico;
- acido linoleico;
- acido α -linolenico;
- acido arachidonico
- acido eicosapentaenoico (ω -3)



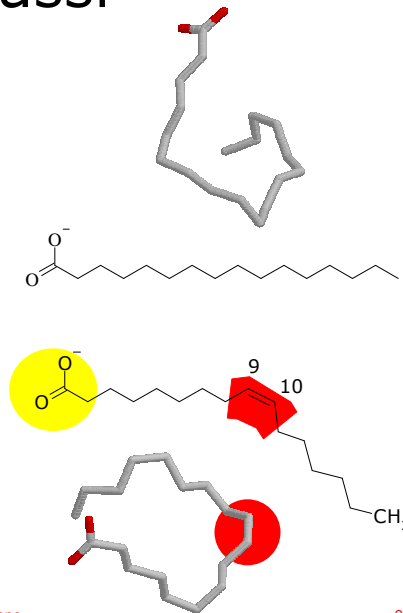
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 8 -

Acidi grassi

- Vi è libera rotazione intorno ai legami singoli C-C nella catena carboniosa.
- Non vi è libera rotazione intorno ai legami doppi.
- Ogni doppio legame cis provoca un "gomito" nella catena carboniosa.



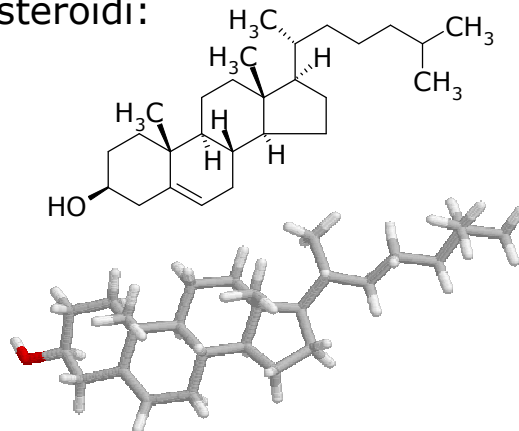
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 9 -

Colesterolo

- Il colesterolo appartiene alla famiglia degli steroidi:



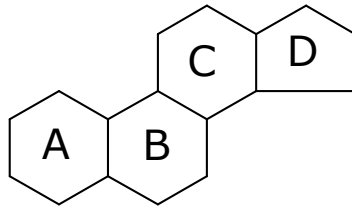
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 10 -

Colesterolo

- La molecola è un derivato del ciclopentano peridro fenantrene:



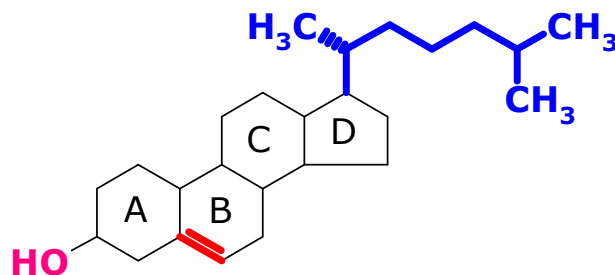
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 11 -

Colesterolo

- La molecola è un derivato del ciclopentano peridro fenantrene:



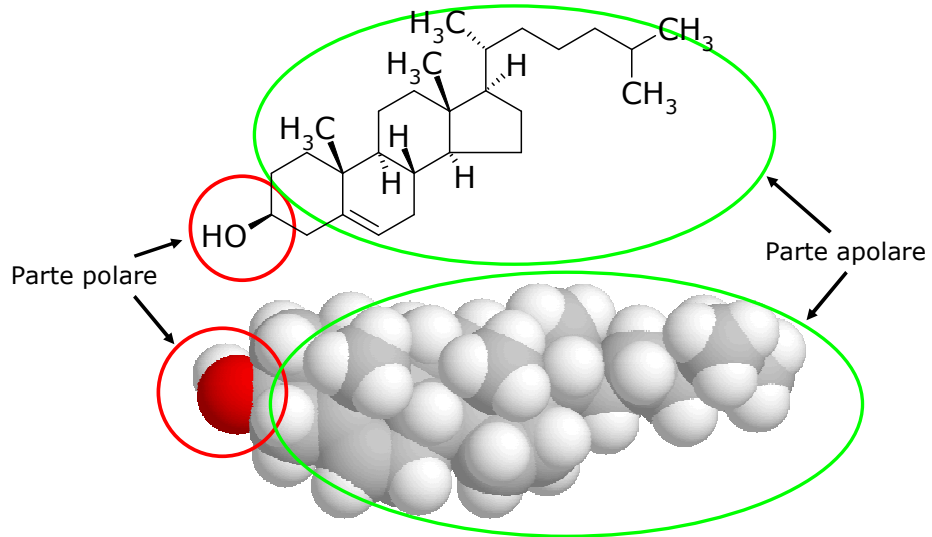
- Modificato con un **doppio legame**, un **OH** e una **catena alifatica**

V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 12 -

Colesterolo

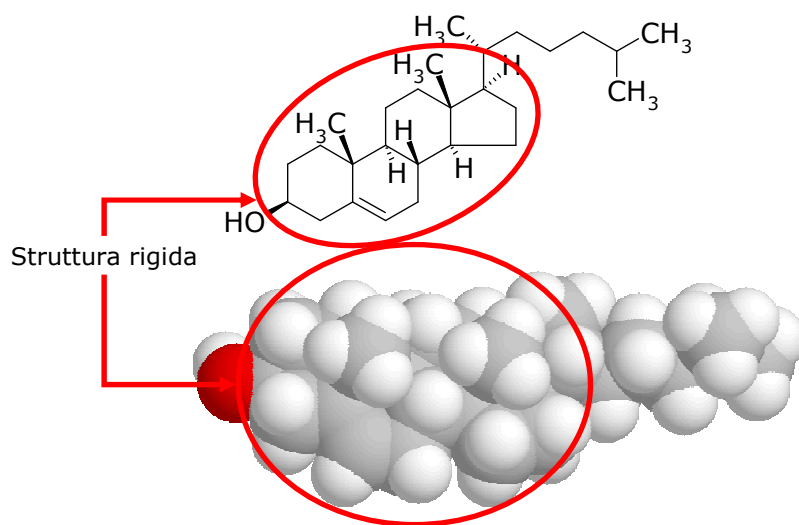


V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 13 -

Colesterolo



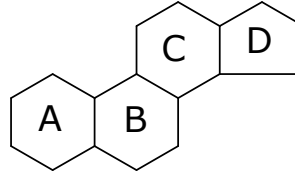
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

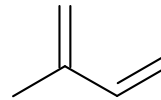
- 14 -

Altri lipidi

- Derivati del colesterolo
 - Ormoni steroidei
 - Vitamina D₃
 - Acidi biliari
 - ...



- Derivati dell'isoprene
 - Terpeni
 - Carotenoidi (vitamina A)
 - Coenzima Q
 - Vitamina K
 - ...

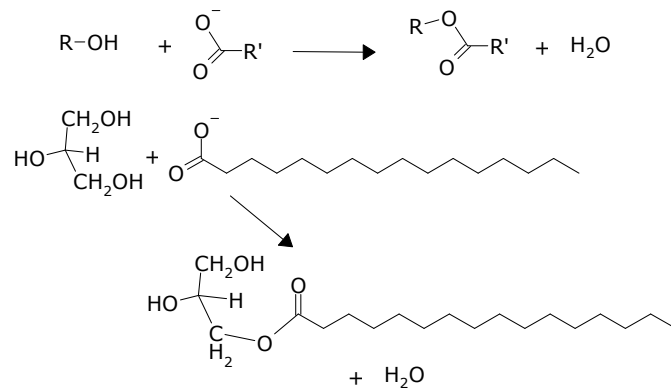


Lipidi

- 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

Glicerofosfolipidi

- Sono esteri di acidi grassi e glicerolo



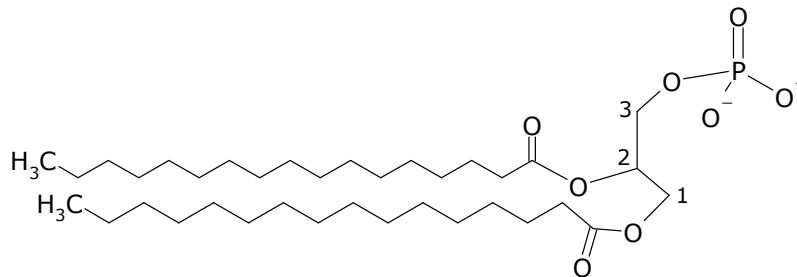
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 17 -

Acido fosfatidico

- È il prototipo dei fosfolipidi,
- Si ottiene per esterificazione del glicerolo con due catene di acidi grassi (in C1 e C2) e di acido fosforico (in C3):



V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

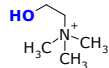
Lipidi e membrane

- 18 -

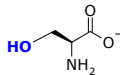
Fosfolipidi

- Nei fosfolipidi la funzione acida libera del gruppo fosfato è esterificata con un alcool:

- Colina



- Serina



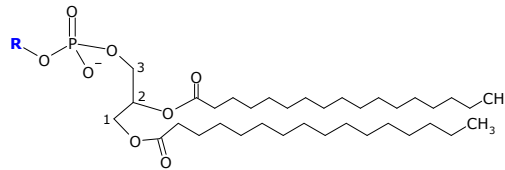
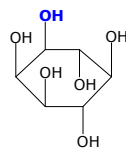
- Etanolamina



- Glicerolo



- Inositolo



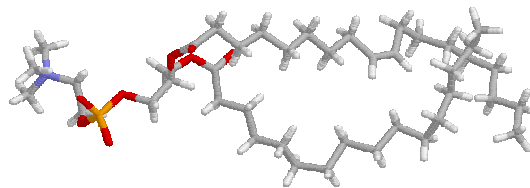
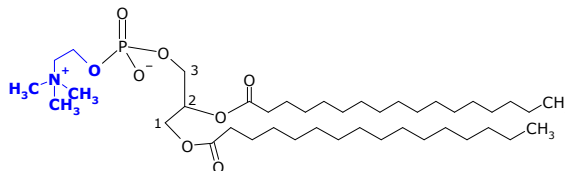
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 19 -

Fosfatidilcolina

- Un esempio di glicerofosfolipide frequente nelle membrane biologiche è la fosfatidilcolina dove la funzione acida libera del gruppo fosfato è esterificata con la **colina**.



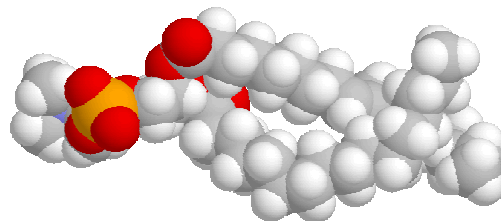
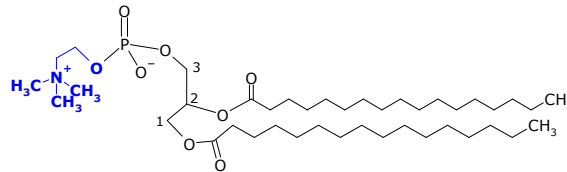
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 20 -

Fosfatidilcolina

- Un esempio di glicerofosfolipide frequente nelle membrane biologiche è la fosfatidilcolina dove la funzione acida libera del gruppo fosfato è esterificata con la **colina**.



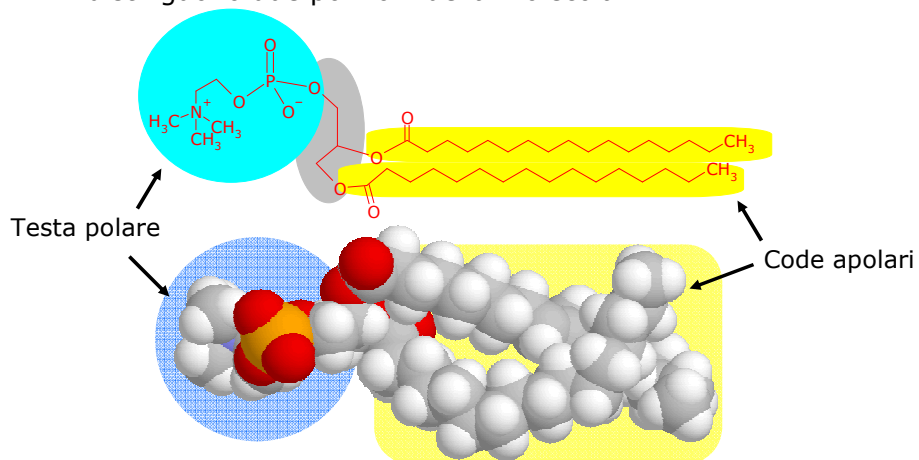
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 21 -

Fosfatidilcolina

- Nella fosfatidilcolina, e più in generale nei fosfolipidi, si distinguono due porzioni della molecola:



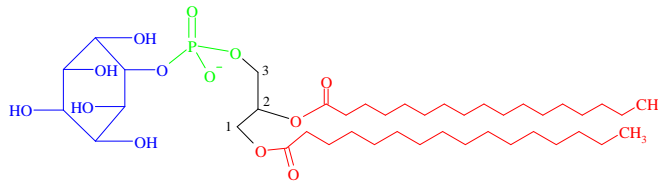
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 22 -

Fosfatidilinositolo

- Un altro esempio di glicerofosfolipide è il fosfatidilinositolo dove la funzione acida libera del gruppo fosfato è esterificata con lo zucchero inositolo.

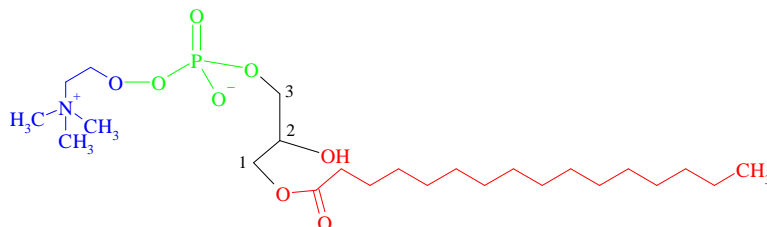


- Questa molecola è anche coinvolta nel cell-signaling.

Lisofosfolipidi

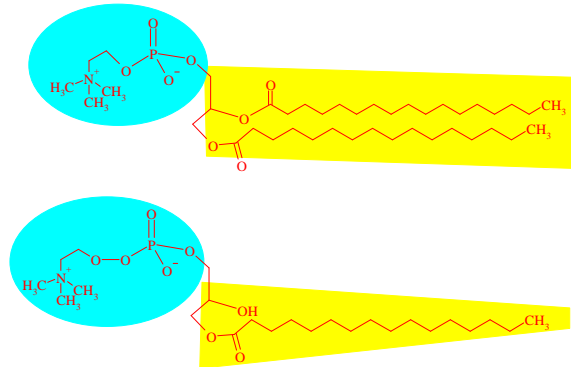
- Nei lisofosfolipidi solo una delle funzioni alcoliche del glicerolo è esterificata da un acido grasso e la funzione acida libera del gruppo fosfato è esterificata con un alcool:

- Lisofosfatidilcolina



Fosfolipidi e Lisofosfolipidi

- La forma è differente:
 - Fosfolipidi = cilindro
 - Lisofosfolipidi = cono



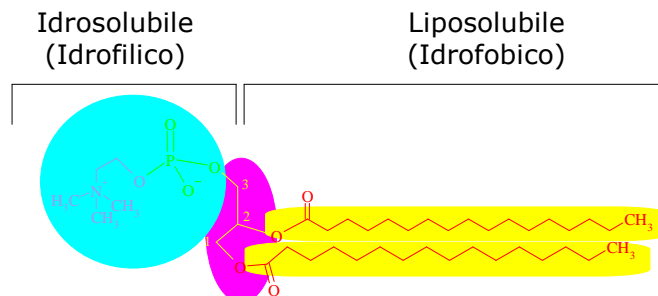
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 25 -

Anfipaticità

- A causa della loro struttura i glicerofosfolipidi sono ANFIPATICI:
- Possiedono diverse solubilità in diverse parti della molecola.



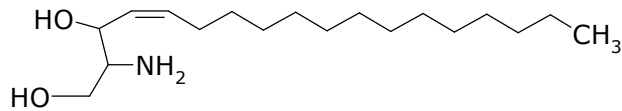
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

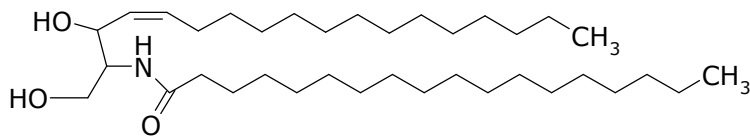
- 26 -

Sfingolipidi

- Un'altra classe di lipidi complessi presente nelle cellule derivano dalla sfingosina:



- Il gruppo amminico può formare amidi con acidi grassi (ceramide)



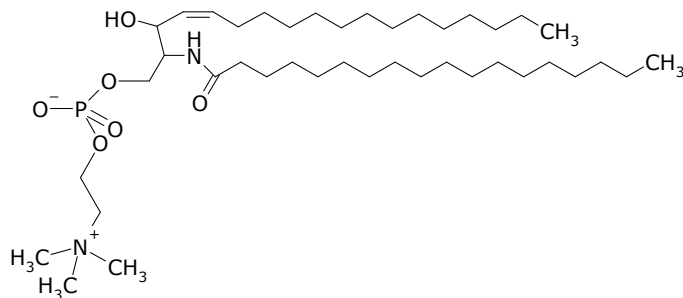
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 27 -

Sfingolipidi

- Un ceramide può essere ulteriormente esterificato dalla fosfocolina (sfingomieline):



- Le cui forme e dimensioni sono simili alla fosfatidilcolina.

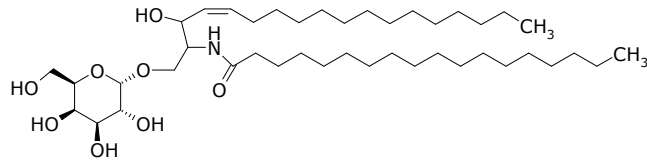
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

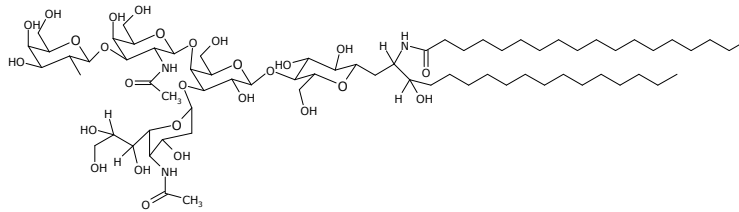
- 28 -

Glicosfingolipidi

- Fanno parte di questa categoria i cerebrosidi (galattoso)



- I gangliosidi (catena polisaccaridica complessa)

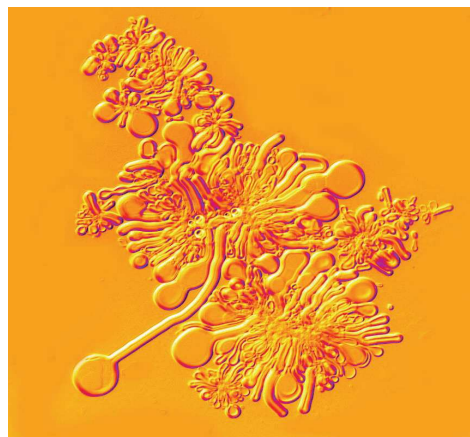


V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 29 -

Il comportamento



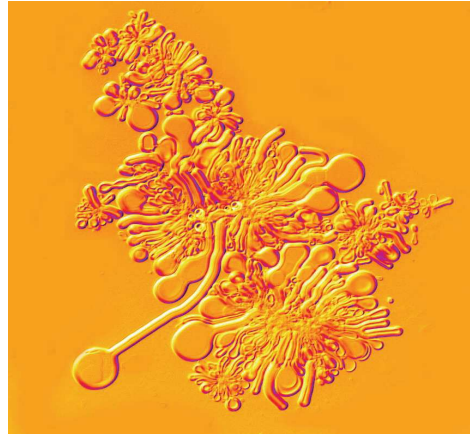
David W. Deamer. How leaky were primitive cells? Nature Vol 454|3 July 2008

V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 30 -

La fisica!



David W. Deamer. How leaky were primitive cells? Nature Vol 454|3 July 2008

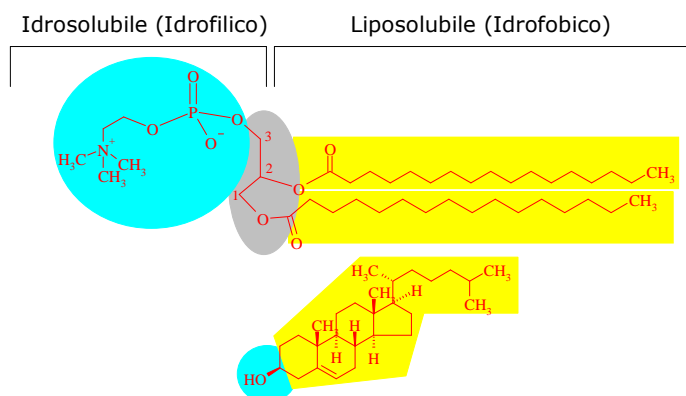
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 31 -

Anfipaticità

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

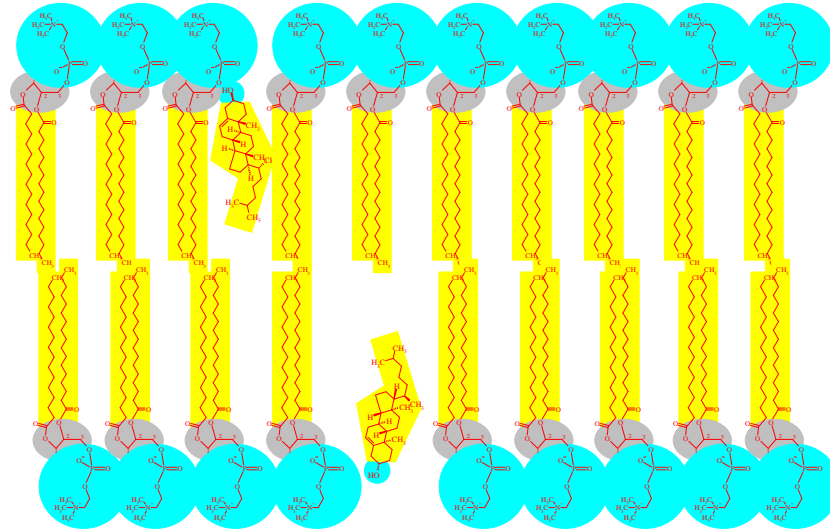


V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 32 -

Per formare membrane



V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 33 -

Le membrane biologiche

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

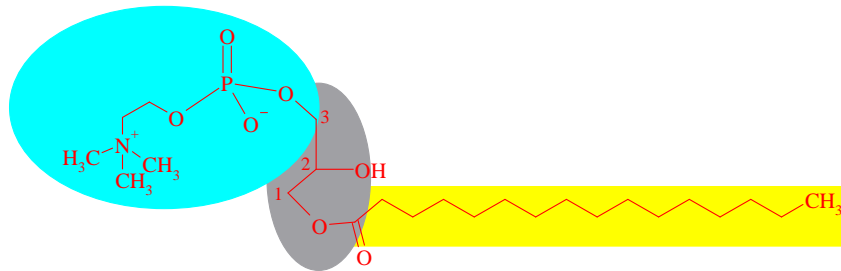
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 34 -

Micelle

- Le micelle sono strutture sopramolecolari che si formano da lisofosfolipidi, molecole nelle quali l'ingombro sterico della porzione idrofobica è più limitato.



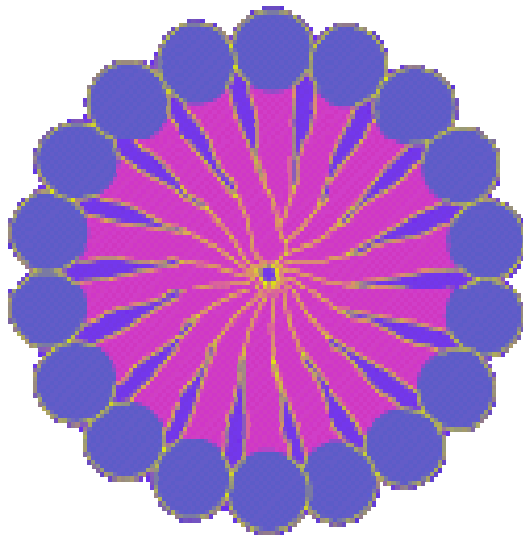
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 35 -

Micelle

- Le micelle hanno forma sferoidale.
- In solvente polare (acqua) la superficie è idrofila mentre l'interno è idrofobico.



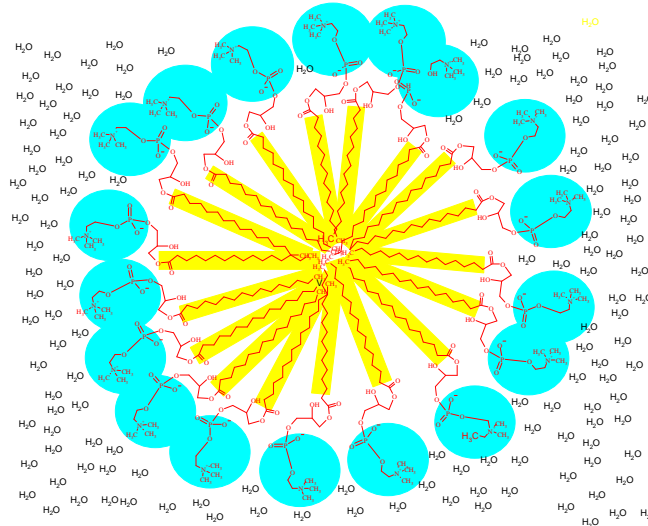
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 36 -

Micelle

- Le micelle hanno forma sferoidale.
- In solvente polare (acqua) la superficie è idrofilica mentre l'interno è idrofobico.



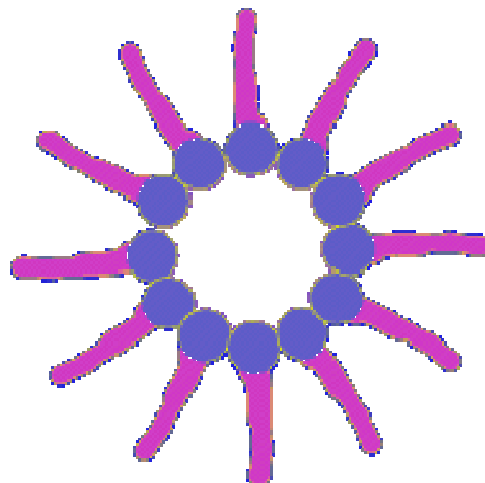
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 37 -

Micelle

- In solvente apolare (cloroformio) la superficie è idrofobica mentre l'interno è idrofilico.



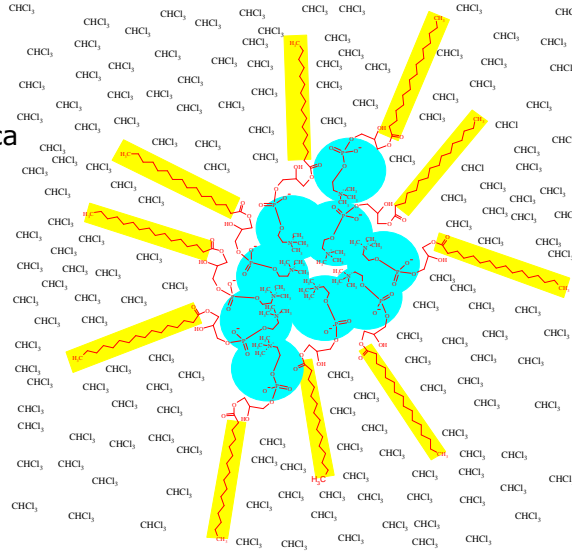
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 38 -

Micelle

- In solvente apolare (cloroformio) la superficie è idrofobica mentre l'interno è idrofilico.

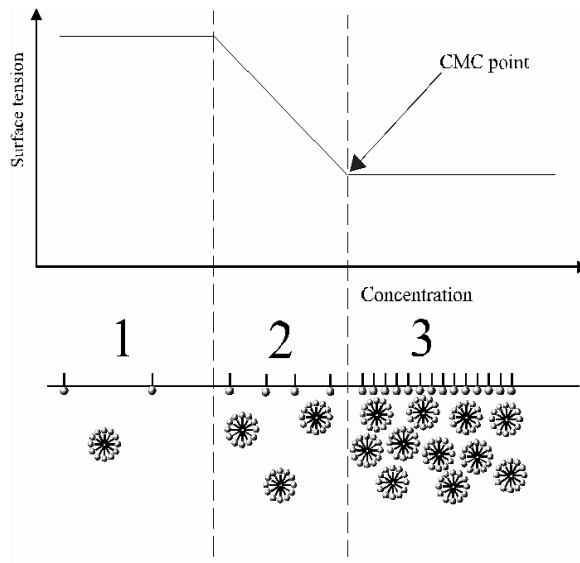


V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 39 -

Concentrazione Micellare Critica



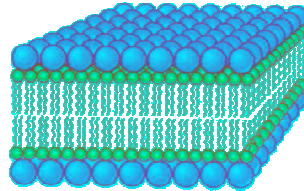
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

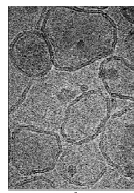
- 40 -

Bilayer

- I fosfolipidi tendono invece a formare bilayers.

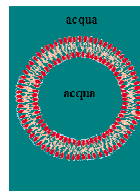


– Liposomi:



(A)

100 nm



(B)

25 nm

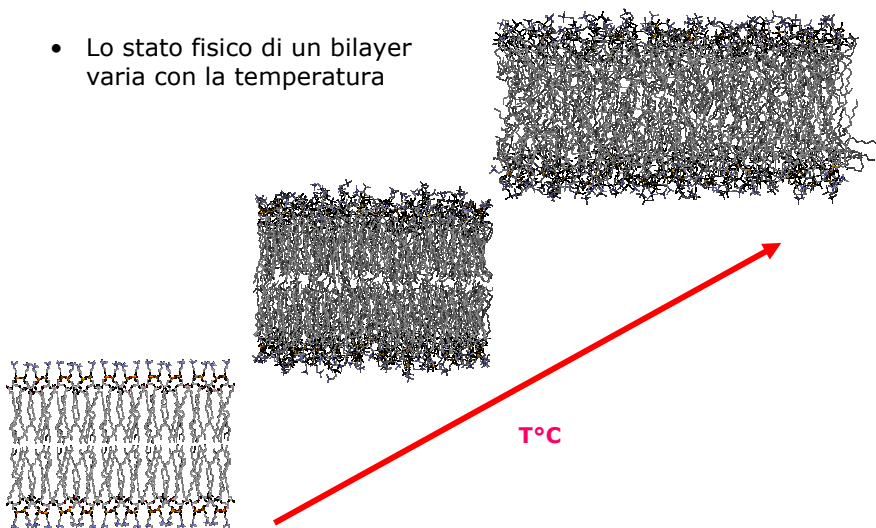
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 41 -

Bilayer

- Lo stato fisico di un bilayer varia con la temperatura



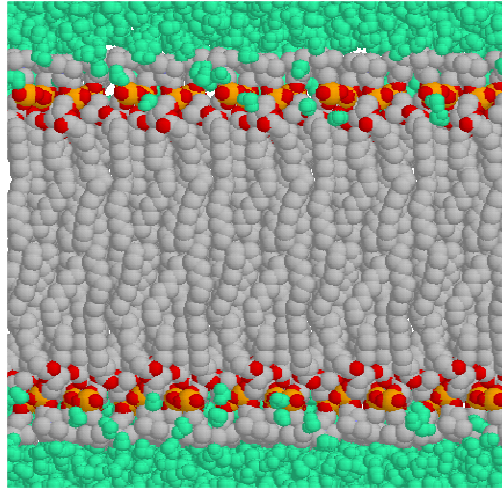
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 42 -

A bassa temperatura

- Quasi solido

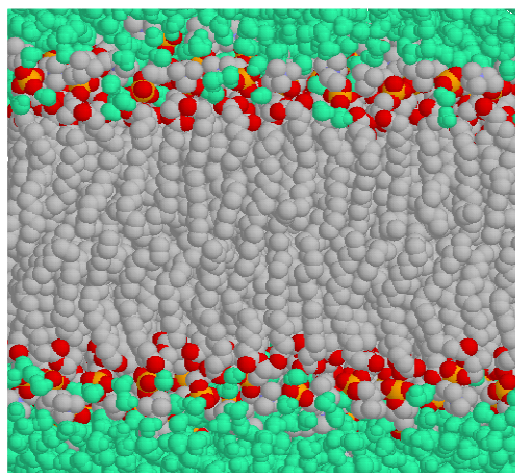


V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 43 -

Alla temperatura di transizione



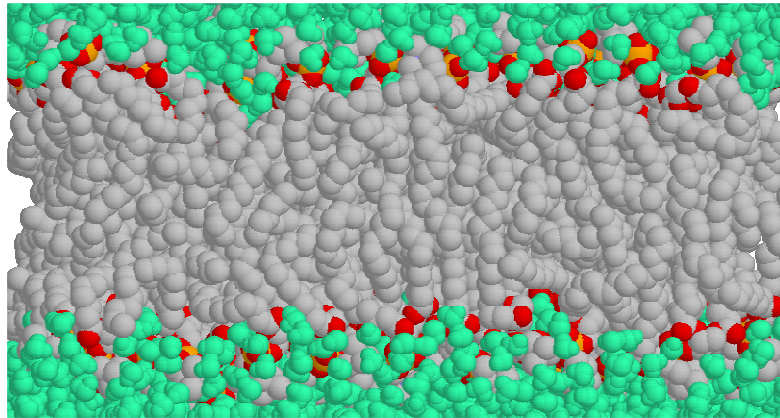
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 44 -

Ad alta temperatura

- Struttura fluida



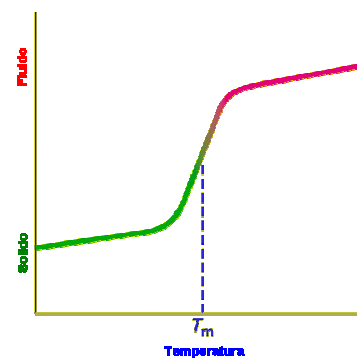
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 45 -

Transizione di fase

- La fase di un insieme di molecole dipende dalla **temperatura**
- **Temperatura di transizione (T_m)**: temperatura alla quale l'insieme di molecole ha uno stato intermedio tra le due fasi ed è regolata dalla composizione chimica:
 - T_m aumenta
 - All'aumentare della lunghezza della catena.
 - All'aumentare della saturazione della catena laterale.
- In una membrana naturale la T_m è sempre minore di 0°C ($\sim -12^\circ\text{C}$).



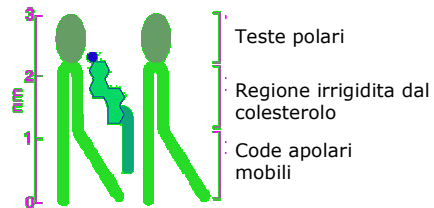
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 46 -

Fluidità

- A parità di stato fisico la fluidità dipende (tra l'altro) dalla concentrazione di colesterolo.
 - Il colesterolo fa diminuire la fluidità della membrana.
 - Il colesterolo inibisce il passaggio allo stato cristallino.

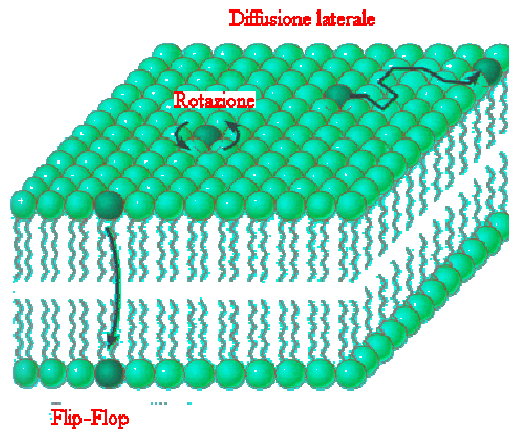


Importanza della fluidità

- La differenza in
 - Composizione,
 - Presenza di colesterolo,
 - Presenza di proteine intrinseche o ancorate
- Tra le varie membrane cellulari si riflette in variazioni di fluidità che regolano le proprietà delle membrane stesse.
 - Trasporto
 - Mobilità laterale dei componenti
 - Permeabilità
 - ...

Mobilità dei componenti di membrana

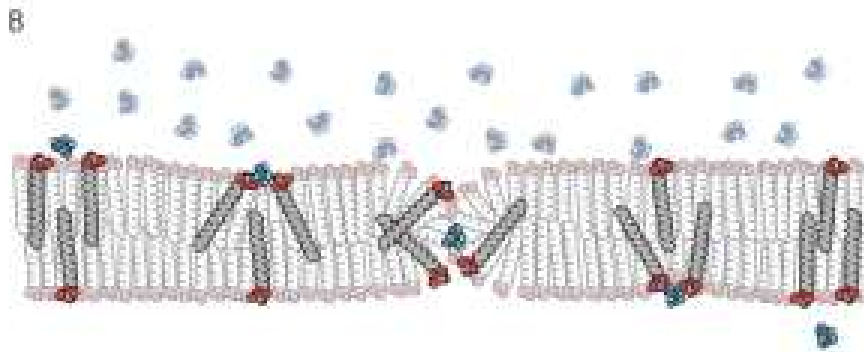
- Laterale
- Flip-flop



V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 49 -



Template-directed synthesis of a genetic polymer in a model protocell

Sheraf S. Mansy¹, Jason P. Schrum¹, Mathangi Krishnamurthy¹, Sylvia Tobé¹, Douglas A. Treco¹ & Jack W. Szostak¹

Vol 454 | 3 July 2008 | doi:10.1038/nature07018

V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 50 -

Eterogeneità nella composizione

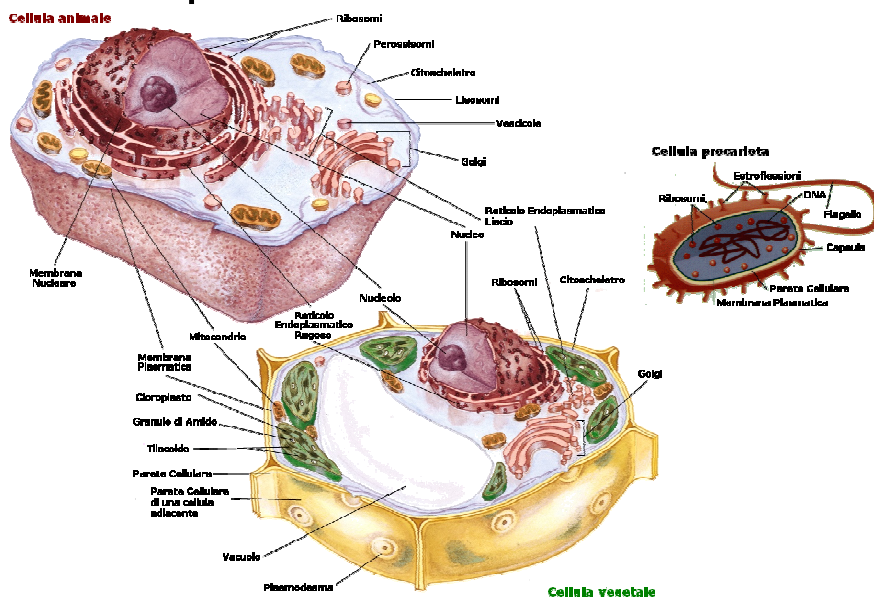
- Le membrane hanno in genere composizione mista, nel foglietto esterno della membrana plasmatica gli sfingolipidi tendono a separarsi dai glicerofosfolipidi ed a colocalizzarsi con il colesterolo in microdomini (rafts).
- La formazione dei rafts è stata attribuita alla carenza di doppi legami nella catena dei sfingolipidi.

V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 51 -

Compartimentazione cellulare

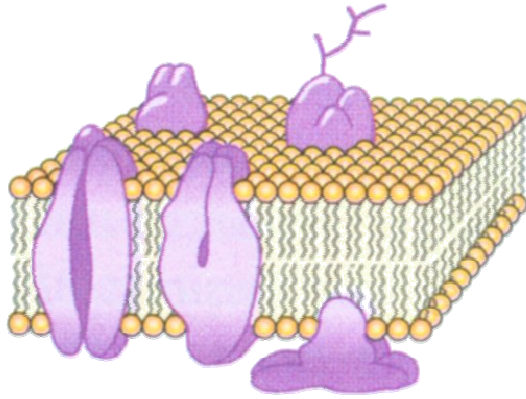


V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 52 -

Mosaico fluido



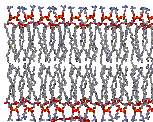
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

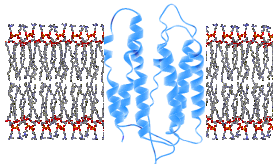
- 53 -

Proteine di membrana

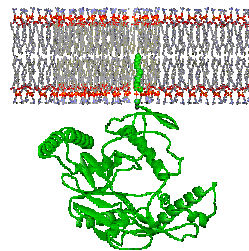
- Periferiche



- Integrali



- Con ancoraggio lipidico



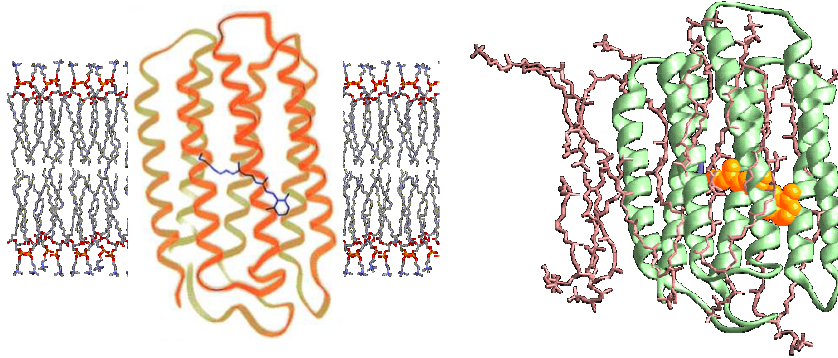
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 54 -

Proteine integrali

- Batteriodopsina



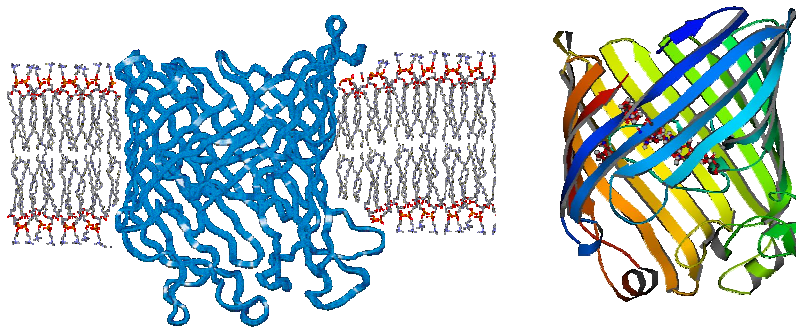
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 55 -

Proteine integrali

- Porina



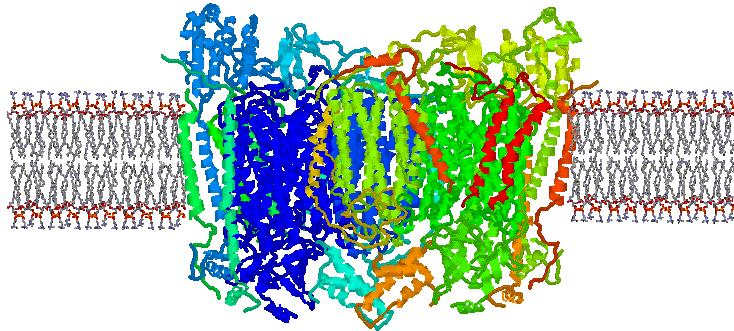
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 56 -

Proteine integrali

- Citocromo ossidasi



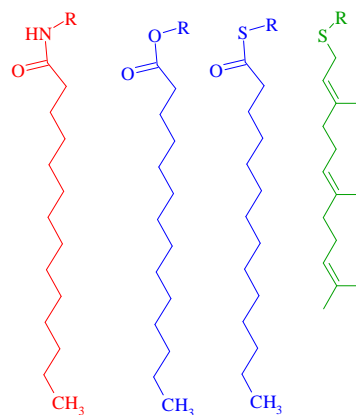
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 57 -

Proteine ancorate

- Classe relativamente recente
- Tipo di ancoraggio
 - **Miristoilamide (IN)**
 - Forma il legame con il residuo amino terminale (sempre una Gly)
 - **Etere o tioestere con acile di acido grasso (IN)**
 - L'acido grasso può esser miristato, palmitato, sterato, oleato.
 - L'AA è una Cys, Ser o Thr
 - **Tioetere con unità isoprenica (IN)**
 - La sequenza di AA: CAAX (Cys-alifatico-alifatico-qualunque)
 - Isoprene: farnesile (15-C) e geranilgeranile (20-C)



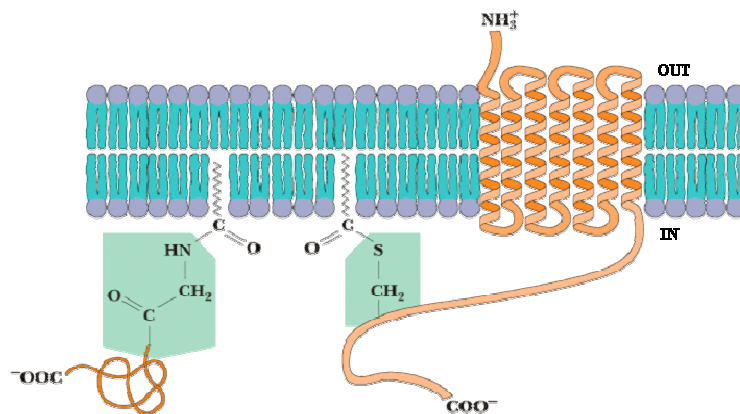
V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 58 -

Proteine ancorate

- Estere o tioestere con acile di acido grasso (IN)



V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 59 -

Proteine ancorate

- L'ancoraggio può essere reversibile,
- I lipidi di ancoraggio sono in genere segnali molecolari.

V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

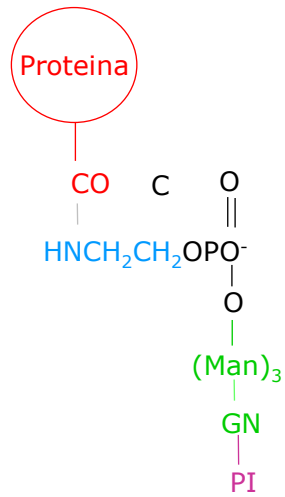
Lipidi e membrane

- 60 -

Proteine ancorate

- Glicosilfosfatidilinositolo (OUT)

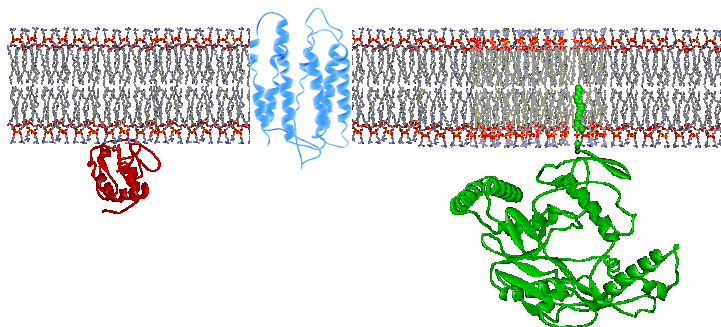
Man = mannosio
GN = glucosamina
PI = fosfatidilinositolo



V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 61 -



V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 62 -

Asimmetria

- La presenza di proteine e di classi diverse di lipidi

Membranes are more mosaic than fluid

NATURE [Vol 438] | December 2005 | doi:10.1038/nature04694

Donald M. Engelmann

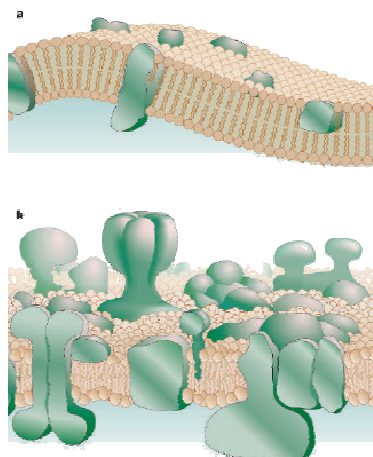


Figure 1 | General models for membrane structure. a, The Singer-Nicolson 'fluid mosaic model' (ref. 1). b, An amended and updated version.

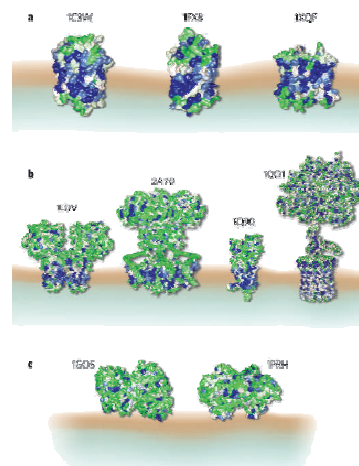
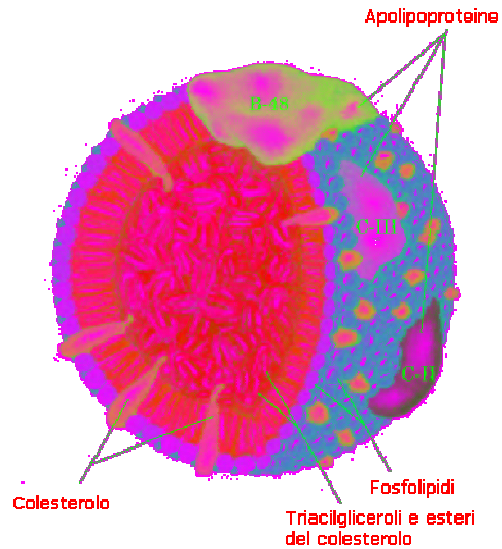


Figure 2 | Kosson structures for membrane proteins. α , β represented using the energy scale of ref. 28. a, Proteins largely within the membrane bilayer. b, Proteins with large extramembranous regions. c, Proteins covering large regions of lipid²⁴. The green indicates amino acids with a favourable interaction with the hydrophilic lipid region, blue a favourable interaction with water. Calculations are by Jonathan Sachs and Michael Strickler.

Lipoproteine

- Trasportano i trigliceridi ed il colesterolo



V.1.4.1 © gsartor 2001-2000

Lipidi e membrane

- 65 -

NATURE | Vol 438 | December 2005 INSIGHT REVIEW

Figure 1 | Intracellular cholesterol transport. LDL (yellow circles) carrying cholesterol and cholesterol esters bound to LDL receptors (light blue Y-shape) is internalized and transported to sorting endosomes and to late endosomes and lysosomes from which cholesterol can efflux to cellular compartments including the plasma membrane or the endoplasmic reticulum (ER). The LDL receptor recycles to the plasma membrane via the endocytic recycling compartment (ERC). Efflux from late endosomes and lysosomes is poorly characterized as indicated by the dashed lines. Cholesterol can move from the plasma membrane to the ER by a non-vesicular, ATP-independent process. Recycling of cholesterol back to the plasma membrane occurs by non-vesicular transport and in membrane-recycling vesicles carrying other recycling membrane components. Newly synthesized cholesterol in the ER is mostly transported from the ER directly to the plasma membrane, bypassing the Golgi, but some follows the biosynthetic secretory pathway from the ER to the Golgi. Excess cholesterol in the ER becomes esterified by ACAT and stored in cytoplasmic lipid droplets. TGN, trans-Golgi network.

V.1.4.1 © gsartor 2001-2000 Lipidi e membrane - 66 -

Crediti e autorizzazioni all'utilizzo

- Questo materiale è stato assemblato da informazioni raccolte dai seguenti testi di Biochimica:
 - CHAMPE Pamela , HARVEY Richard , FERRIER Denise R. LE BASI DELLA BIOCHIMICA [ISBN 978-8808-17030-9] – Zanichelli
 - NELSON David L. , COX Michael M. I PRINCIPI DI BIOCHIMICA DI LEHNINGER - Zanichelli
 - GARRETT Reginald H., GRISHAM Charles M. BIOCHIMICA con aspetti molecolari della Biologia cellulare - Zanichelli
 - VOET Donald , VOET Judith G , PRATT Charlotte W FONDAMENTI DI BIOCHIMICA [ISBN 978-8808-06879-8] - Zanichelli
- E dalla consultazione di svariate risorse in rete, tra le quali:
 - Kegg: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes <http://www.genome.ad.jp/kegg/>
 - Brenda: <http://www.brenda.uni-koeln.de/>
 - Protein Data Bank: <http://www.rcsb.org/pdb/>
 - Rensselaer Polytechnic Institute:
<http://www.rpi.edu/dept/bcbp/molbiochem/MBWeb/mb1/MB1index.html>
- Il materiale è stato inoltre rivisto e corretto dalla **Prof. Giancarla Orlandini** dell'Università di Parma alla quale va il mio sentito ringraziamento.

Questo ed altro materiale può essere reperito a partire da:

<http://www.ambra.unibo.it/giorgio.sartor/>, oppure da <http://www.qsartor.org/>

Il materiale di questa presentazione è di libero uso per didattica e ricerca e può essere usato senza limitazione, purché venga riconosciuto l'autore usando questa frase:

Materiale ottenuto dal Prof. Giorgio Sartor
Università di Bologna a Ravenna

Giorgio Sartor - giorgio.sartor@unibo.it