

# 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

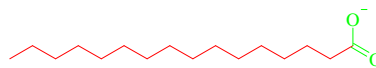
# Lipidi

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

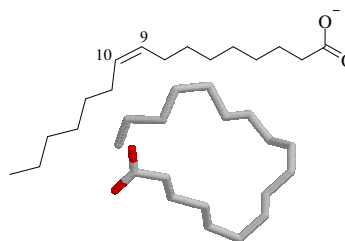
# Acidi grassi

- Gli acidi grassi consistono in catene idrocarburiche con una funzione carbossilica ad una estremità

- Un acido grasso 16-C:

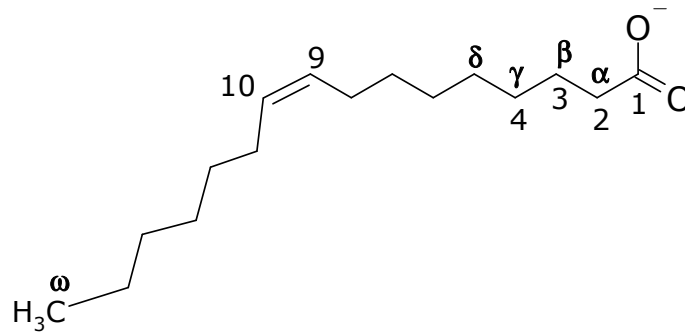


- Un acido grasso 16-C con un doppio legame tra gli atomi di carbonio 9 e 10 può essere descritto come: 16:1 cis  $\Delta^9$ .



# Acidi grassi

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



B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

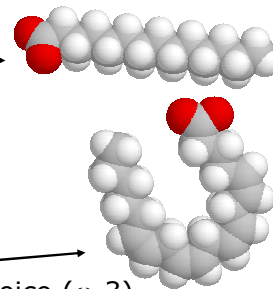
- 7 -

# 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  $\alpha$ -linolenico;
- acido arachidonico →
- acido eicosapentaenoico ( $\omega$ -3)



B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

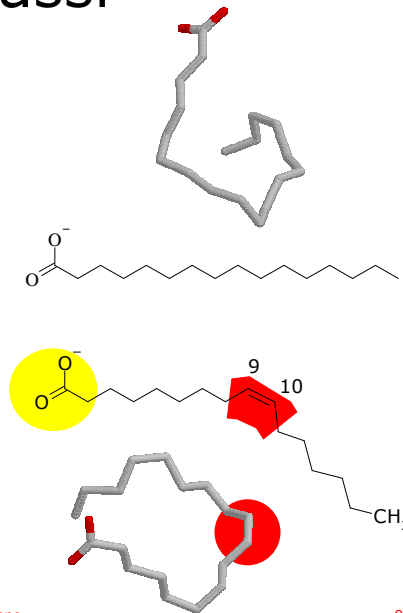
Lipidi e membrane

- 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.



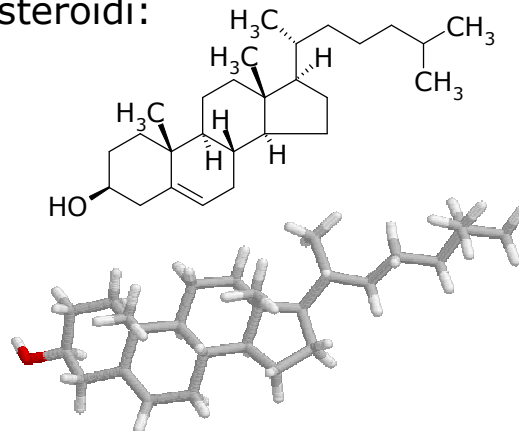
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 9 -

# Colesterolo

- Il colesterolo appartiene alla famiglia degli steroidi:



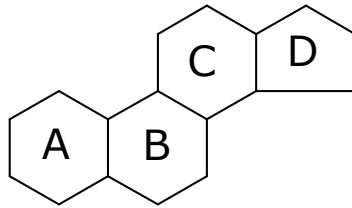
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 10 -

# Colesterolo

- La molecola è un derivato del ciclopentano peridro fenantrene:



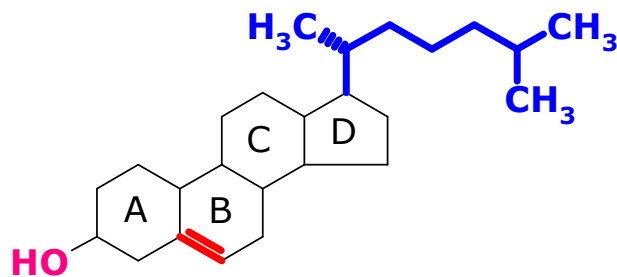
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 11 -

# Colesterolo

- La molecola è un derivato del ciclopentano peridro fenantrene:



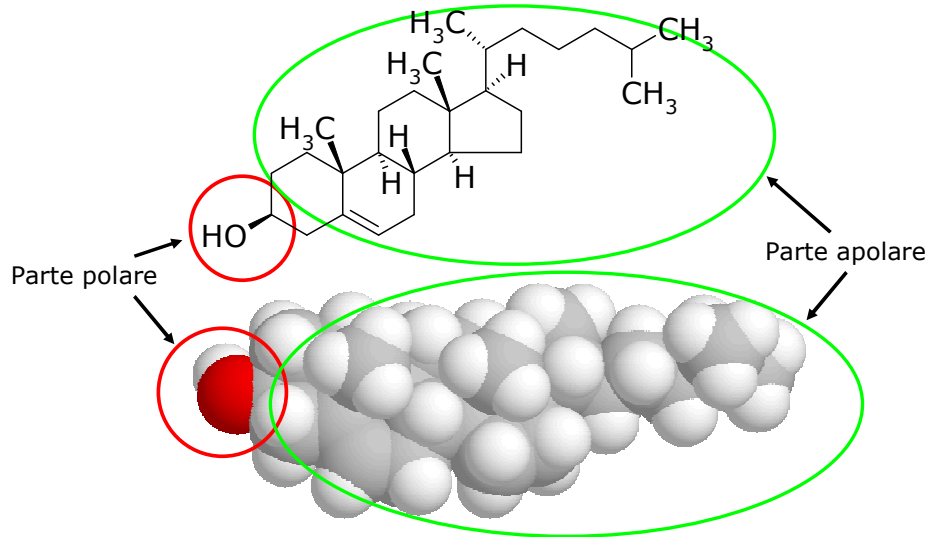
- Modificato con un **doppio legame**, un **OH** e una **catena alifatica**

B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 12 -

# Colesterolo

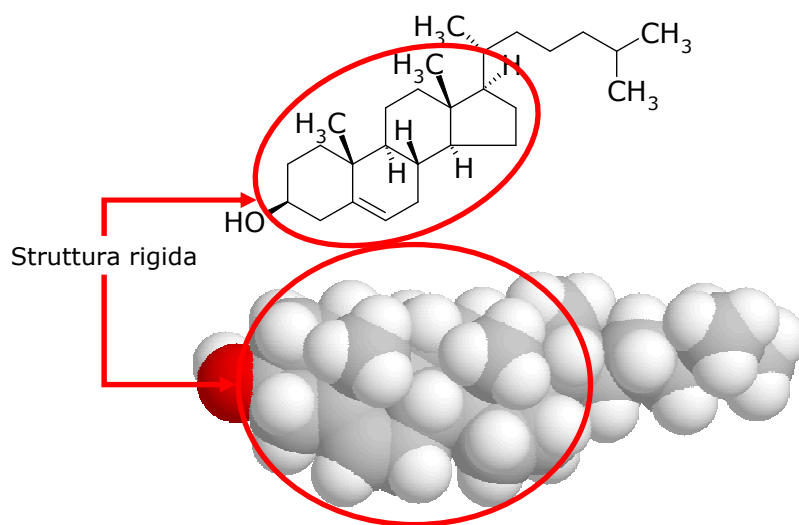


B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 13 -

# Colesterolo



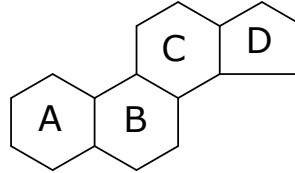
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

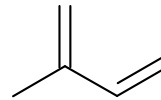
- 14 -

## Altri lipidi

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



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

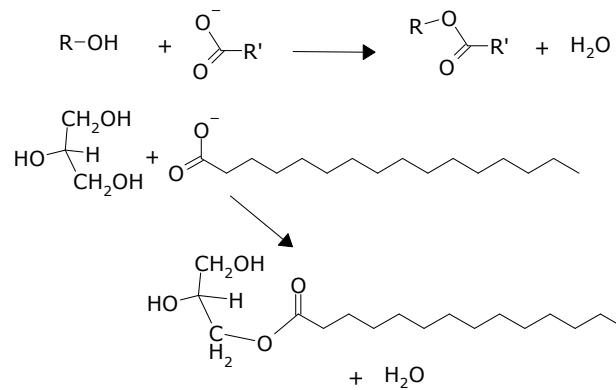


## Lipidi

- 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



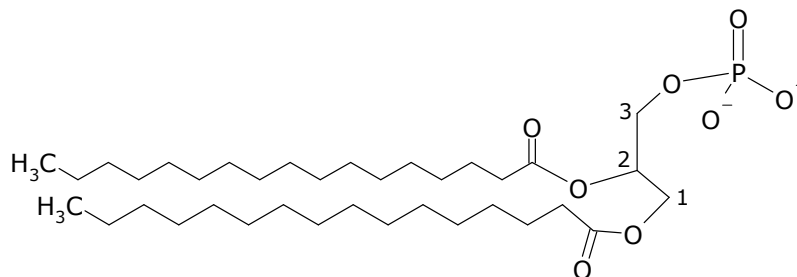
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

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):



B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

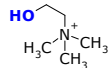
Lipidi e membrane

- 18 -

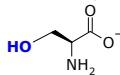
# Fosfolipidi

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

- Colina



- Serina



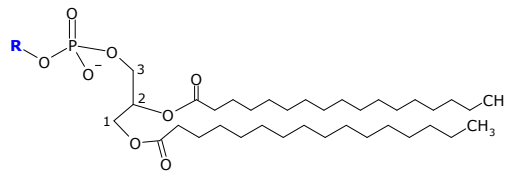
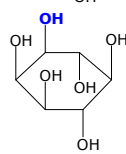
- Etanolamina



- Glicerolo



- Inositolo



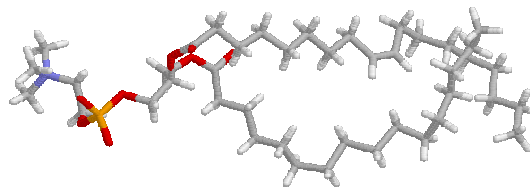
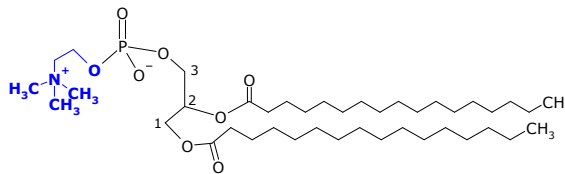
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

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**.



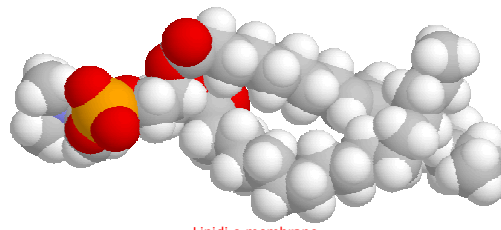
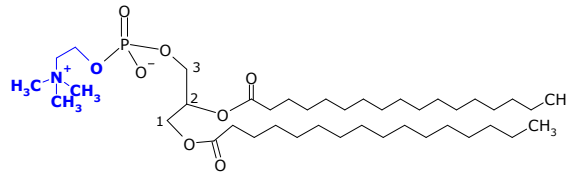
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 20 -

# Fosfatidilcolina

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



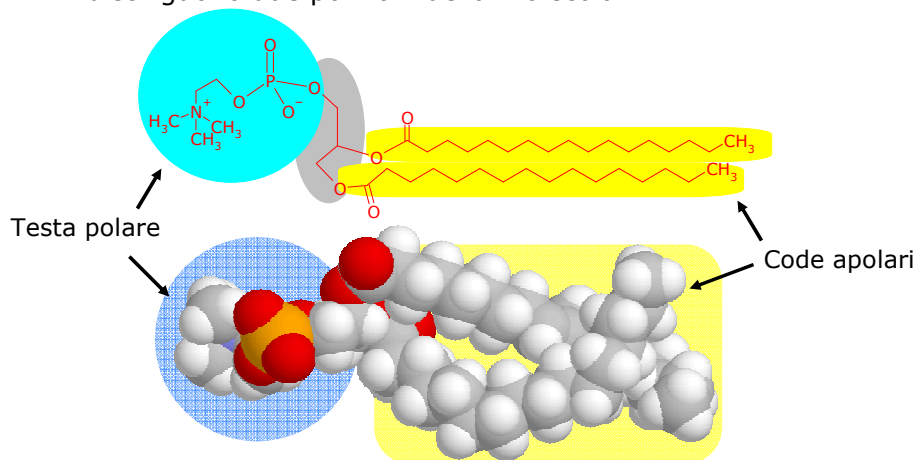
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 21 -

# Fosfatidilcolina

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



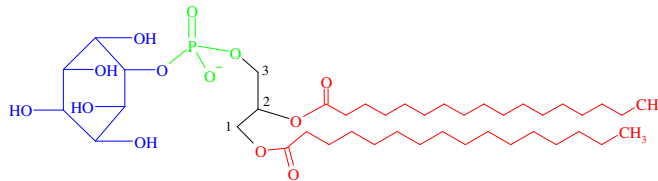
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

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.

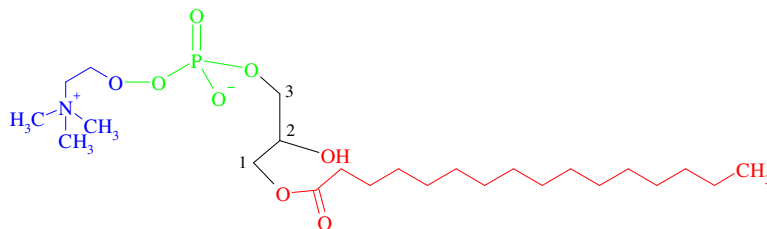


- Questa molecola è anche coinvolta nel cell-signaling.

# 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:

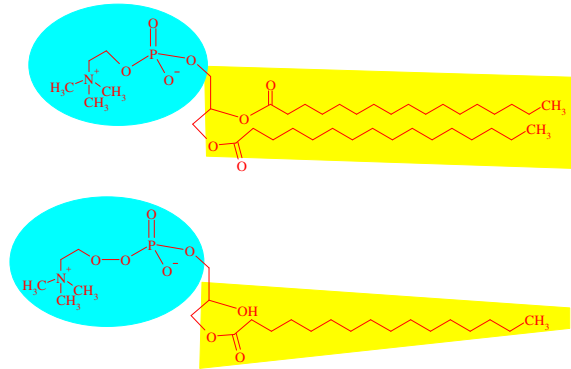
- Lisofosfatidilcolina





# Fosfolipidi e Lisofosfolipidi

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



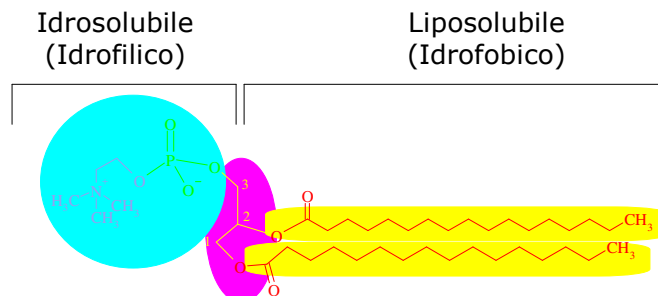
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 25 -

# Anfipaticità

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



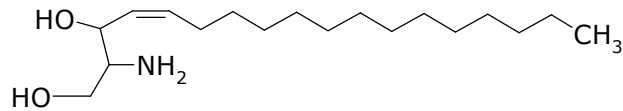
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

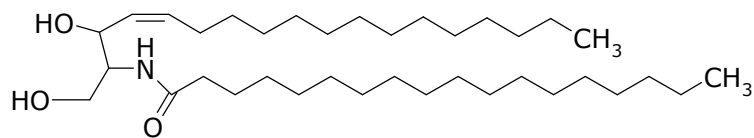
- 26 -

# Sfingolipidi

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



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



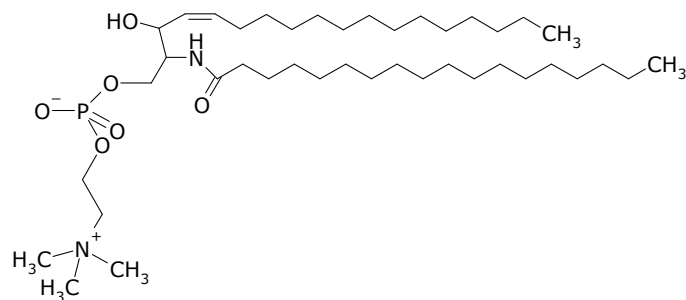
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 27 -

# Sfingolipidi

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



- Le cui forme e dimensioni sono simili alla fosfatidilcolina.

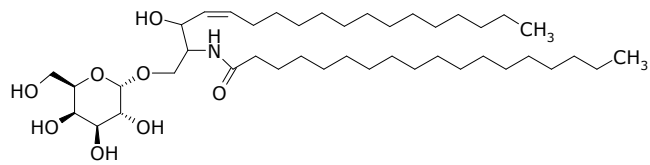
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

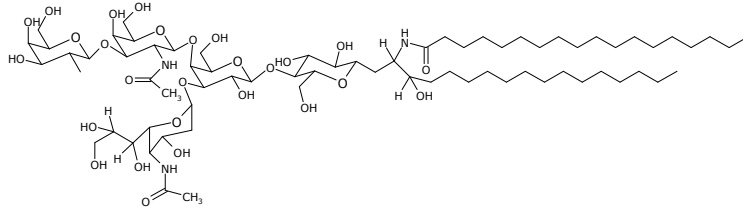
- 28 -

# Glicosfingolipidi

- Fanno parte di questa categoria i cerebrosidi (galattoso)



- I gangliosidi (catena polisaccaridica complessa)

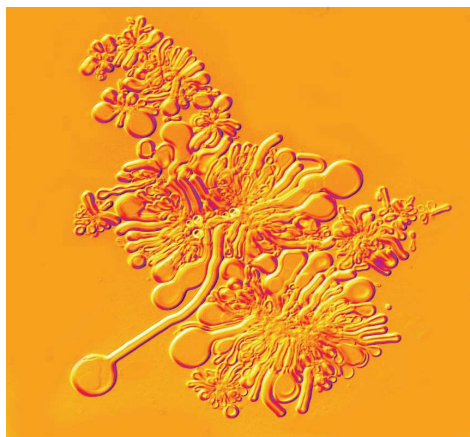


B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 29 -

# Il comportamento



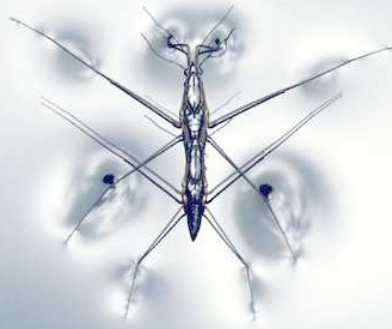
David W. Deamer. How leaky were primitive cells? Nature Vol 454|3 July 2008

B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

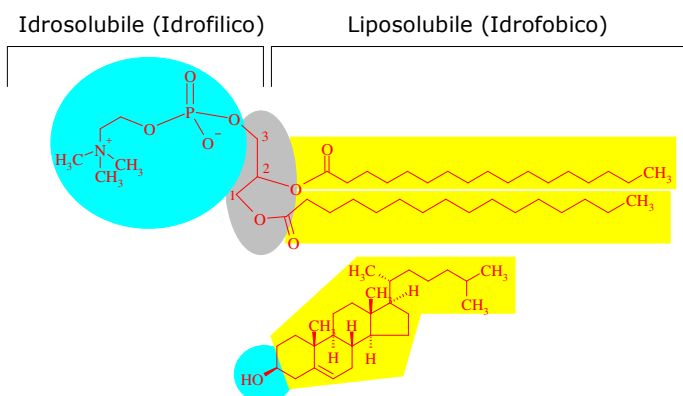
- 30 -

# La fisica!

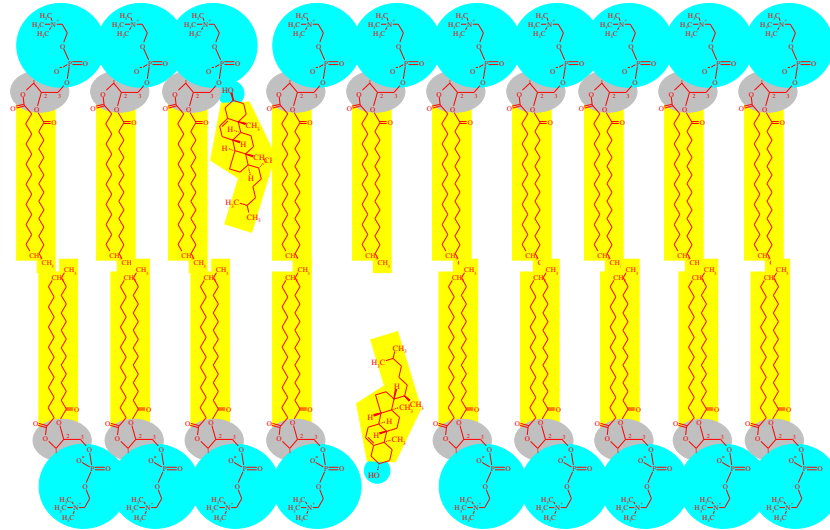


## Anfipaticità

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



## Per formare membrane



B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 33 -

## Le membrane biologiche

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

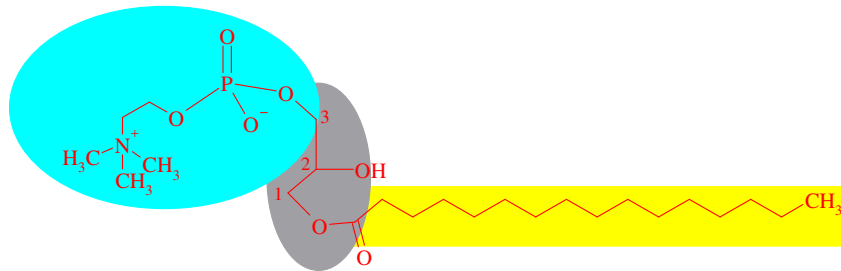
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

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.



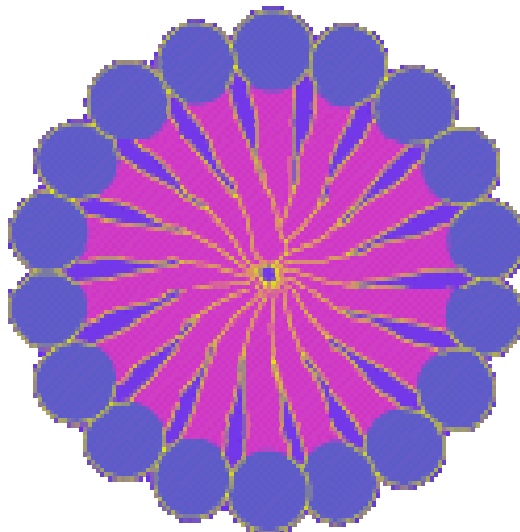
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 35 -

# Micelle

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



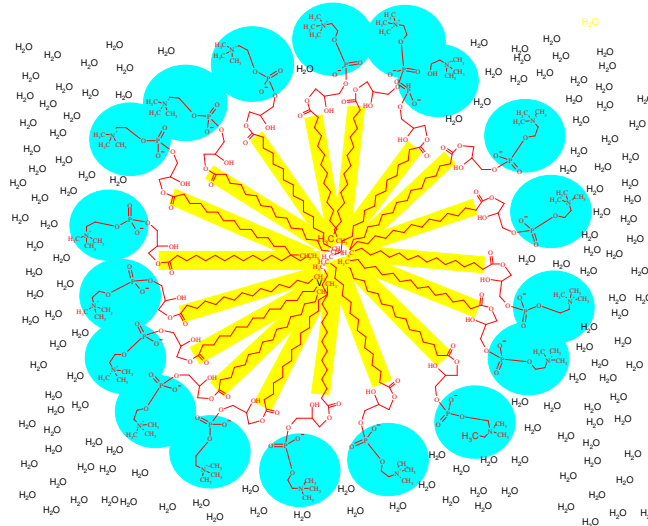
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 36 -

# Micelle

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



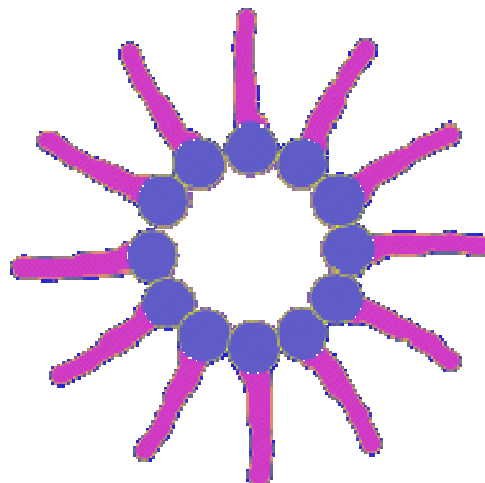
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 37 -

# Micelle

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



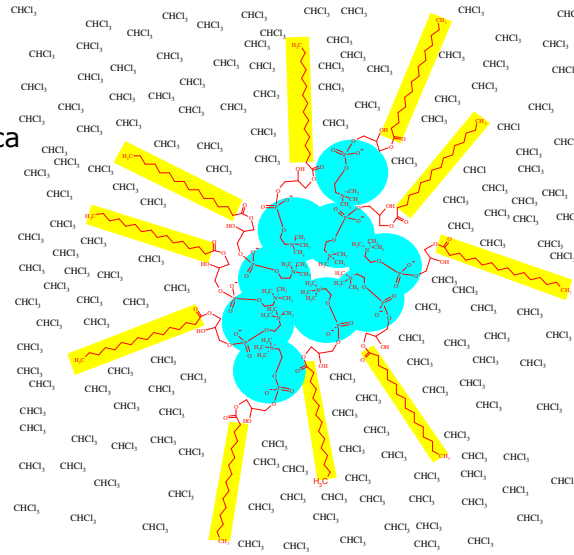
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 38 -

# Micelle

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

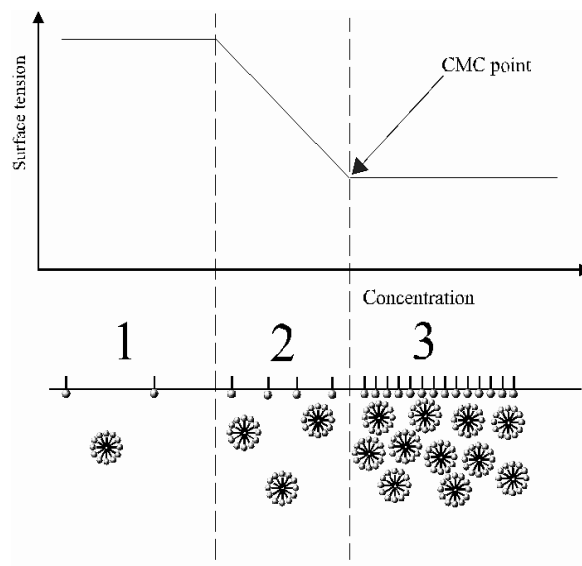


B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 39 -

# Concentrazione Micellare Critica



B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

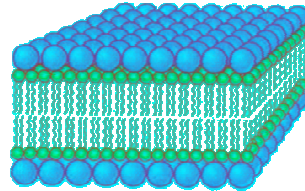
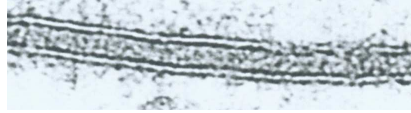
Lipidi e membrane

- 40 -

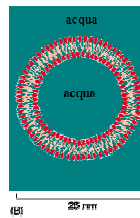
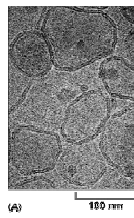


# Bilayer

- I fosfolipidi tendono invece a formare bilayers.



– Liposomi:



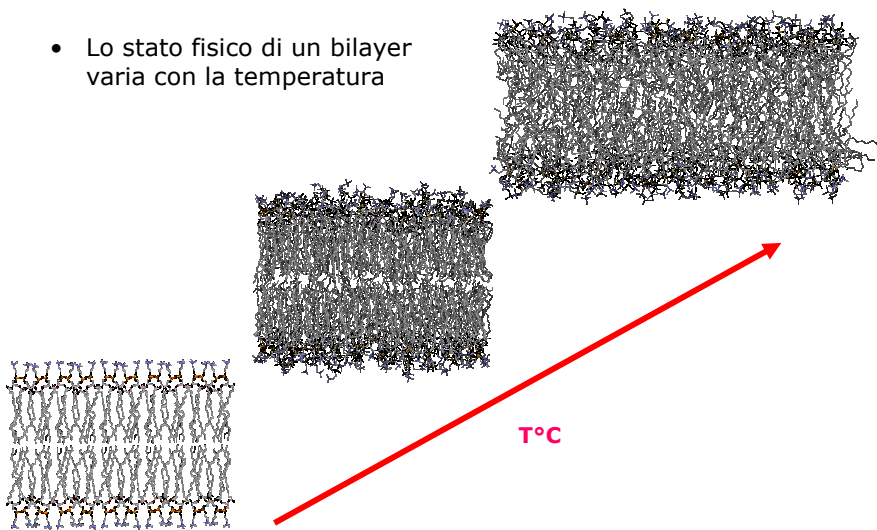
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 41 -

# Bilayer

- Lo stato fisico di un bilayer varia con la temperatura



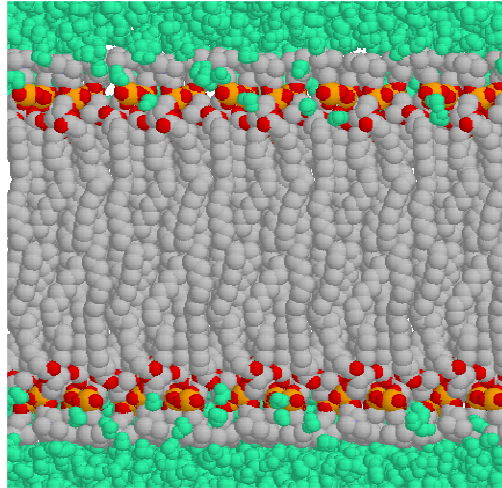
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 42 -

## A bassa temperatura

- Quasi solido

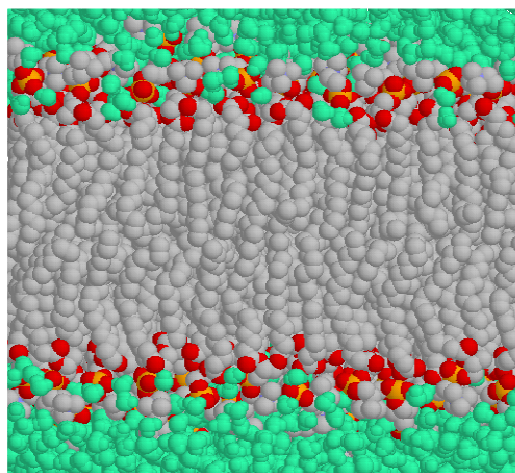


B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 43 -

## Alla temperatura di transizione



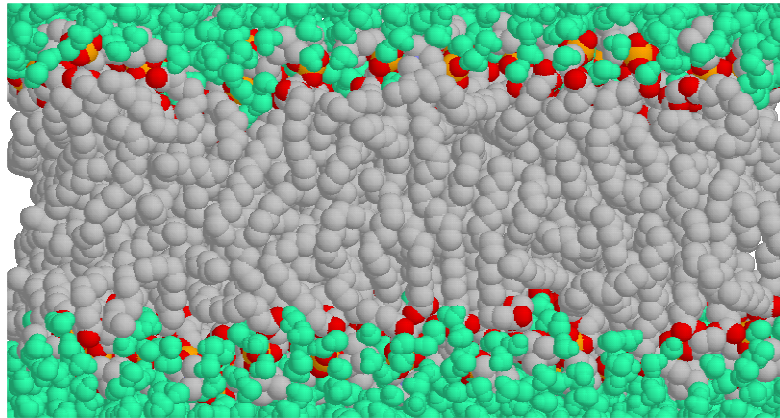
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 44 -

## Ad alta temperatura

- Struttura fluida



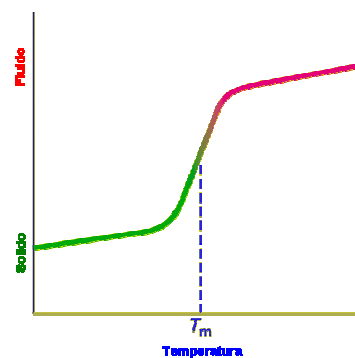
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

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  $0^\circ\text{C}$  ( $\sim -12^\circ\text{C}$ ).



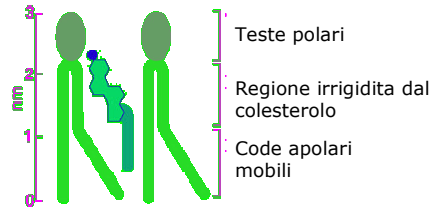
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

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.

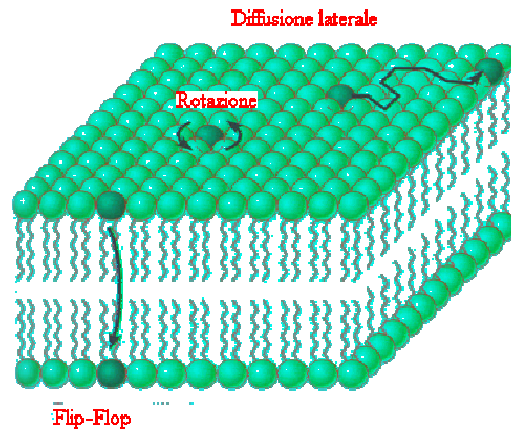


# Importanza della fluidità

- 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

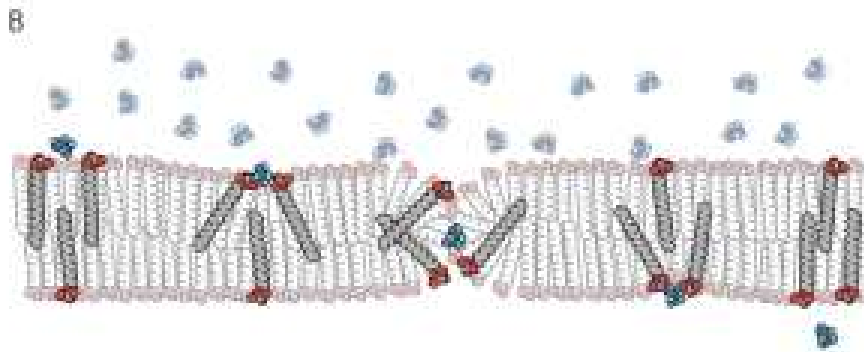
- Laterale
- Flip-flop



B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 49 -



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

Sheraf S. Mansy<sup>1</sup>, Jason P. Schrum<sup>1</sup>, Mathangi Krishnamurthy<sup>1</sup>, Sylvia Tobé<sup>1</sup>, Douglas A. Treco<sup>1</sup> & Jack W. Szostak<sup>1</sup>

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

B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

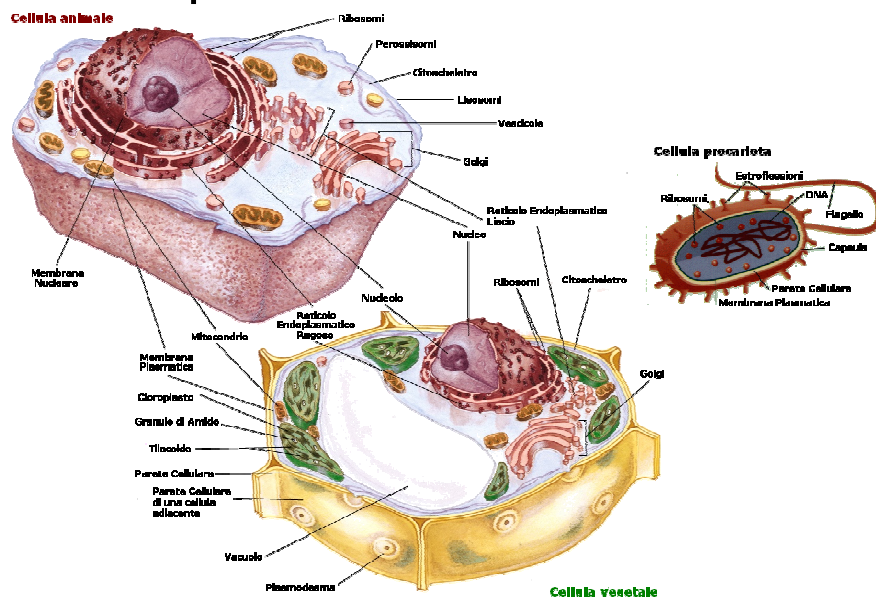
Lipidi e membrane

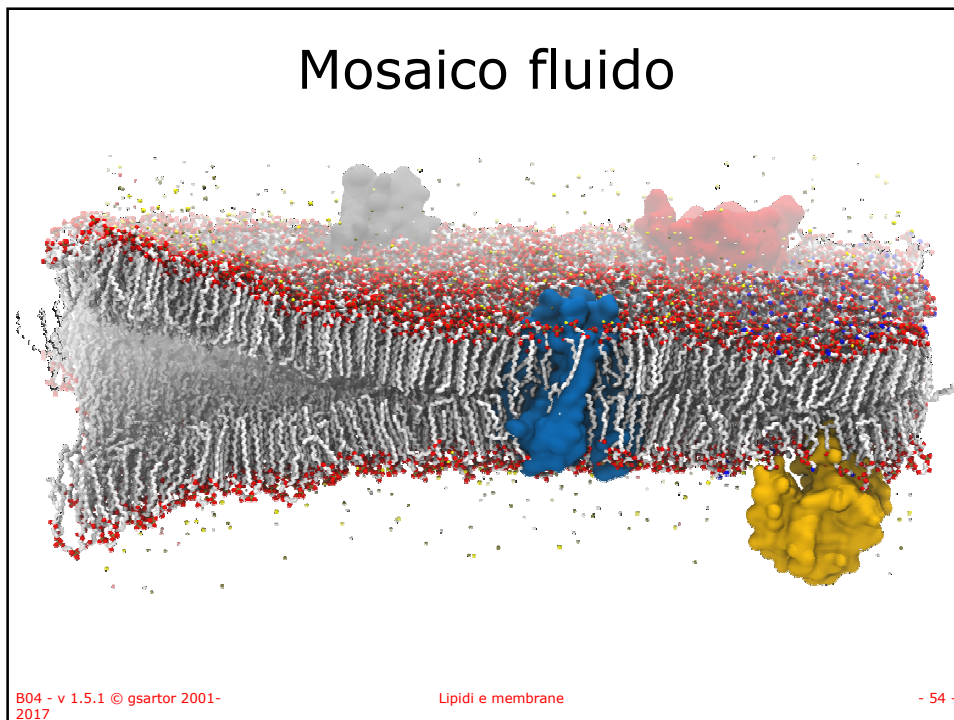
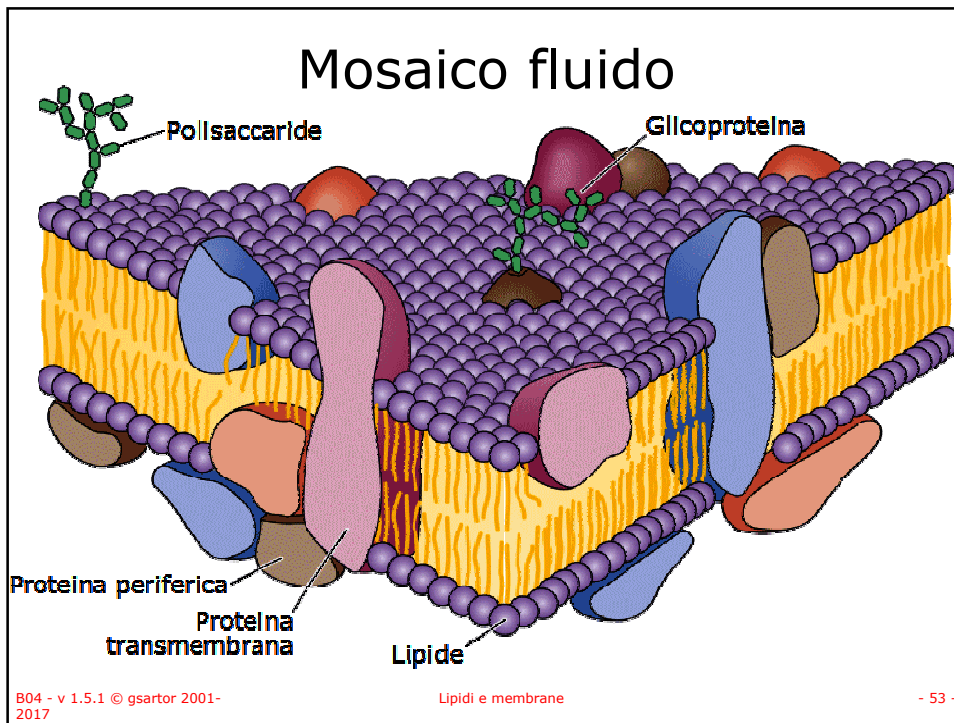
- 50 -

## 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.

## Compartimentazione cellulare

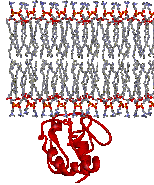




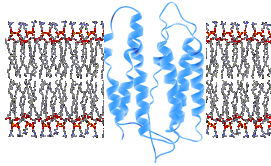


## Proteine di membrana

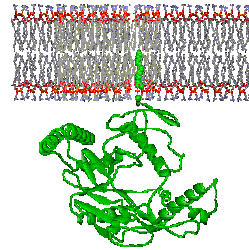
- Periferiche



- Integrali



- Con ancoraggio lipidico



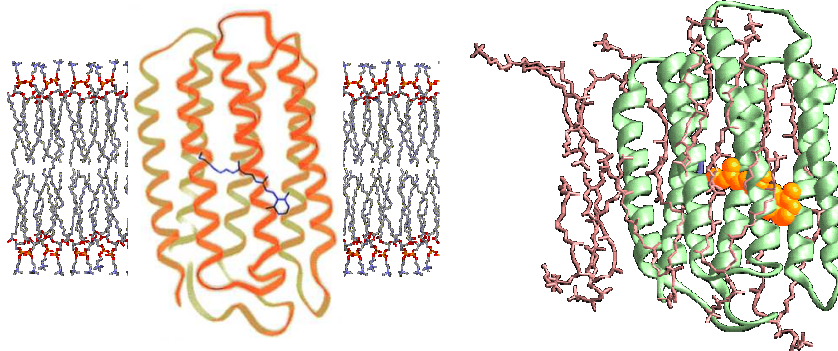
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 55 -

## Proteine integrali

- Batteriodopsina



B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

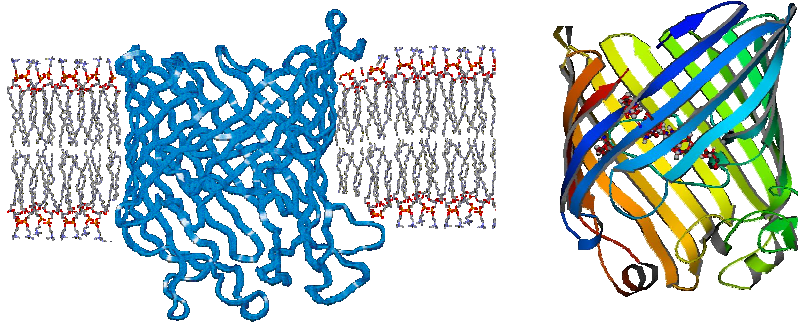
Lipidi e membrane

- 56 -



## Proteine integrali

- Porina



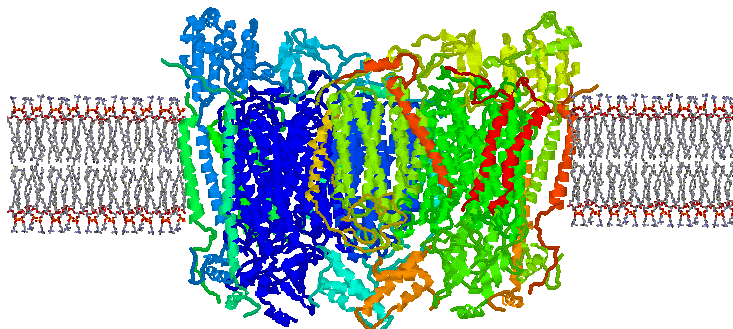
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 57 -

## Proteine integrali

- Citocromo ossidasi



B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 58 -

## Proteine ancorate

- Tipo di ancoraggio

- Miristoilamide (IN)

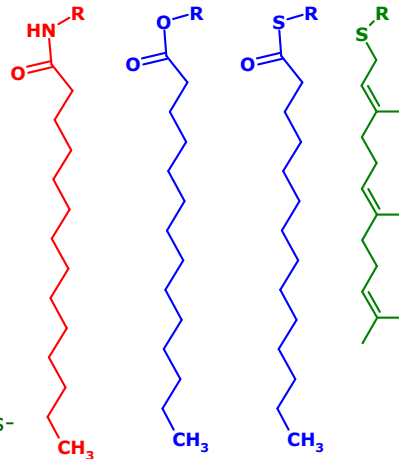
- Forma il legame con il residuo amino terminale (sempre una Gly)

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

- L'acido grasso può essere miristico, palmitico, sterico, oleico.
- 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 geranylgeranile (20-C)



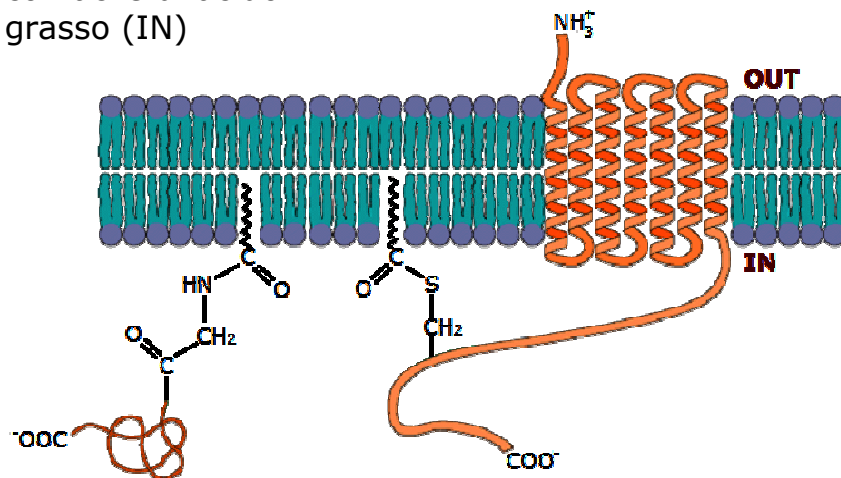
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 59 -

## Proteine ancorate

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



B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 60 -

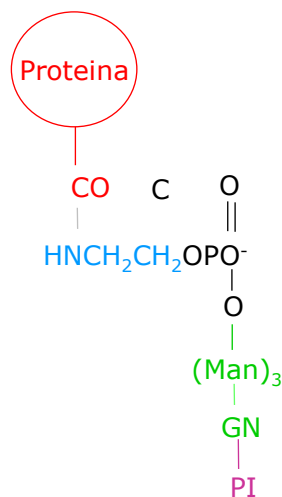
## Proteine ancorate

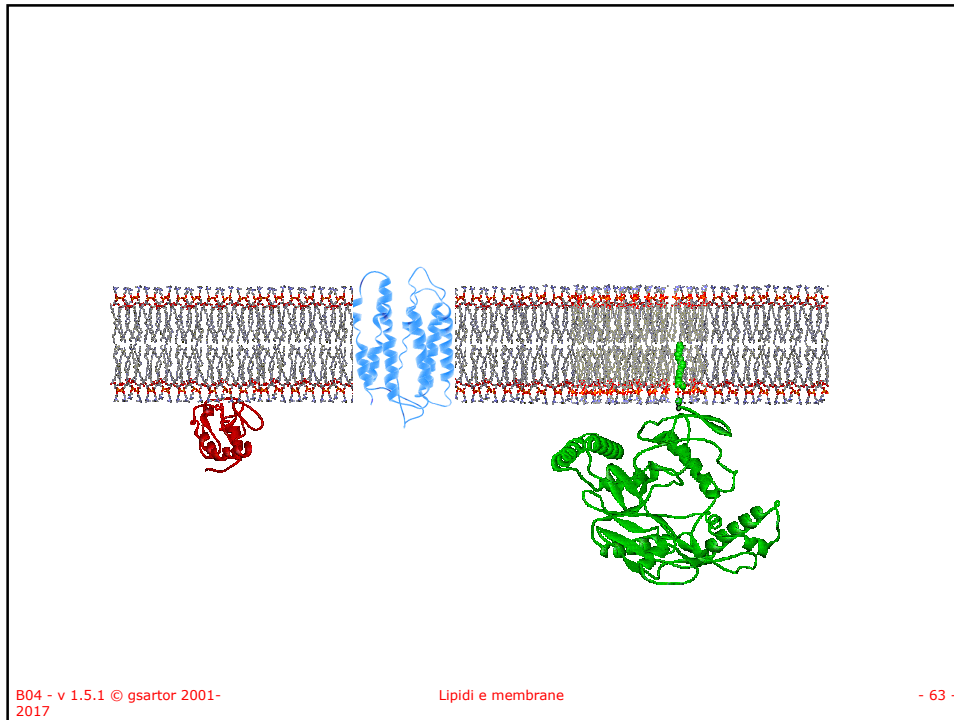
- L'ancoraggio può essere reversibile,
- I lipidi di ancoraggio sono, in genere, segnali molecolari.

## Proteine ancorate

- Glicosilfosfatidilinositolo (OUT)

Man = mannosio  
GN = glucosamina  
PI = fosfatidilinositolo





## 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. Engelman

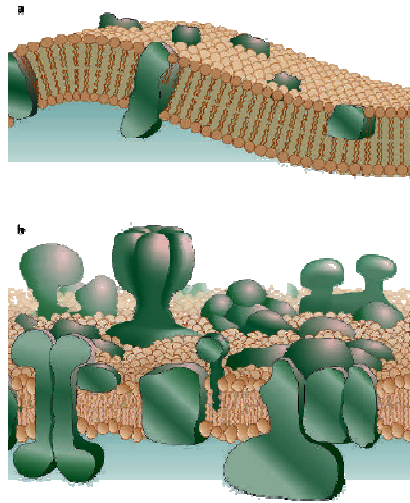


Figure 1 | General models for membrane structure. a, The Singer-Michelson 'fluid mosaic model' (ref. 1). b, An assembled and updated version.

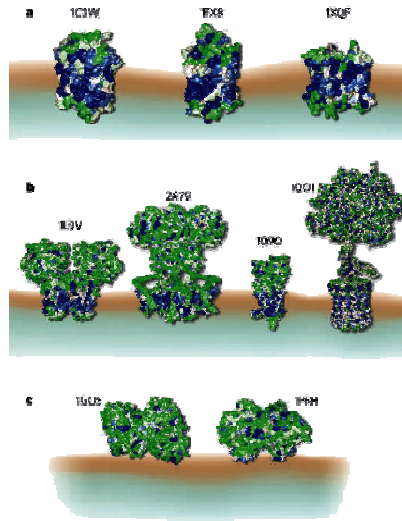


Figure 2 | Known structures for membrane proteins<sup>1,4,6,8</sup> represented using the energy scale of ref. 33. a, Proteins largely within the membrane bilayer. b, Proteins with large extra-membrane regions. c, Proteins covering large regions of lipids<sup>4</sup>. The green indicates amino acids with a favourable interaction with the hydrophobic lipid regions. Blue a favourable interaction with water. Calculations are by Jonathan Sachs and Michael Stricklen.

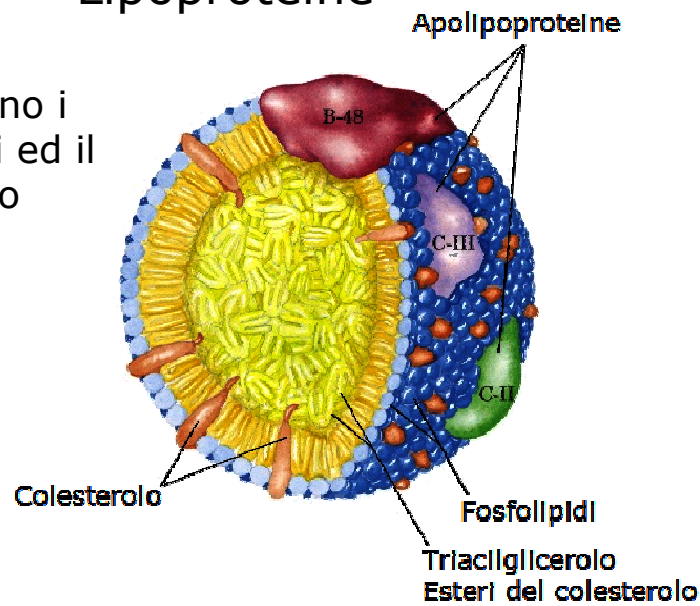
B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 65 -

# Lipoproteine

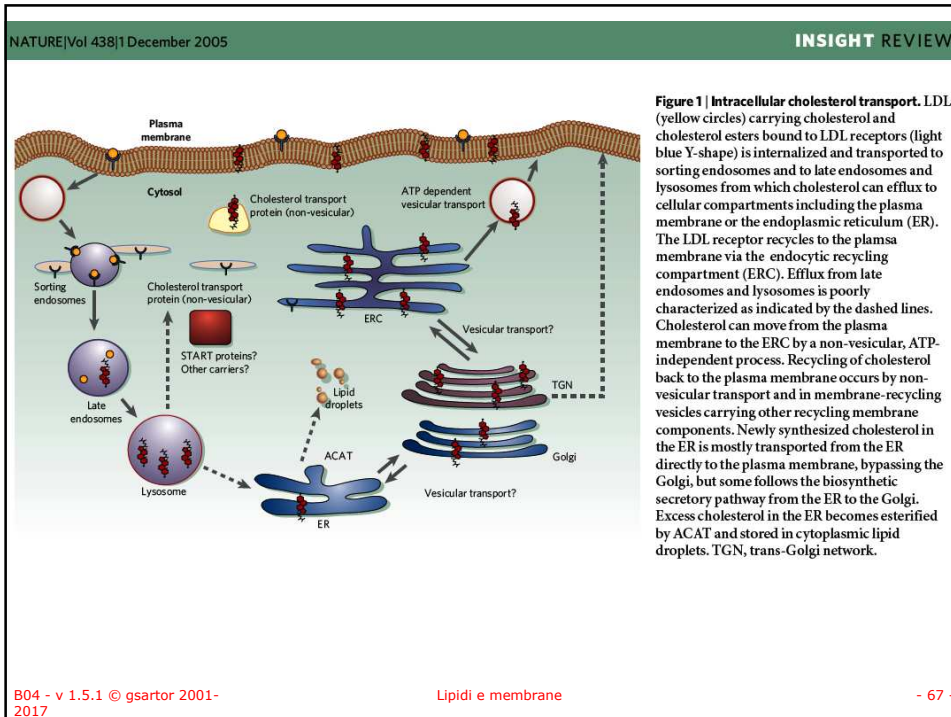
- Trasportano i trigliceridi ed il colesterolo



B04 - v 1.5.1 © gsartor 2001-2017

Lipidi e membrane

- 66 -



## Crediti e autorizzazioni all'uso

- 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.gsartor.org/pro>

- 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

Giorgio Sartor  
Ufficiale: [giorgio.sartor@unibo.it](mailto:giorgio.sartor@unibo.it)  
Personale: [giorgio.sartor@gmail.com](mailto:giorgio.sartor@gmail.com)

Aggiornato il 02/03/2017 13:20:28