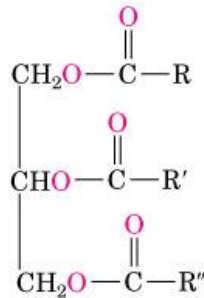


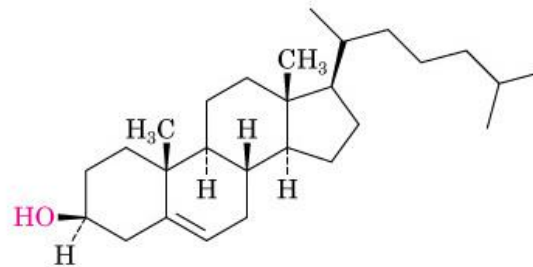
Lipidi

I lipidi sono un gruppo di composti organici, a struttura anche molto diversa, che hanno come comune caratteristica la solubilità in solventi organici non polari (es. etere, cloroformio, acetone e benzene) e l'insolubilità in acqua.

- Grassi e Oli
- Cere
- Fosfolipidi
- Eicosanoidi (Prostaglandine, Trombossani, Leucotrieni)
- Terpeni
- Steroidi
- Vitamine solubili nei lipidi



Grasso animale—un triestere
(R, R', R'' = catene C₁₁-C₁₉)



Colesterolo

I lipidi si possono suddividere in due grosse famiglie: quelli che contengono legami esterei e che possono quindi essere idrolizzati (grassi, cere, etc.), e quelli che non contengono legami esterei e che sono resistenti all'idrolisi (terpeni, steroidi, etc).

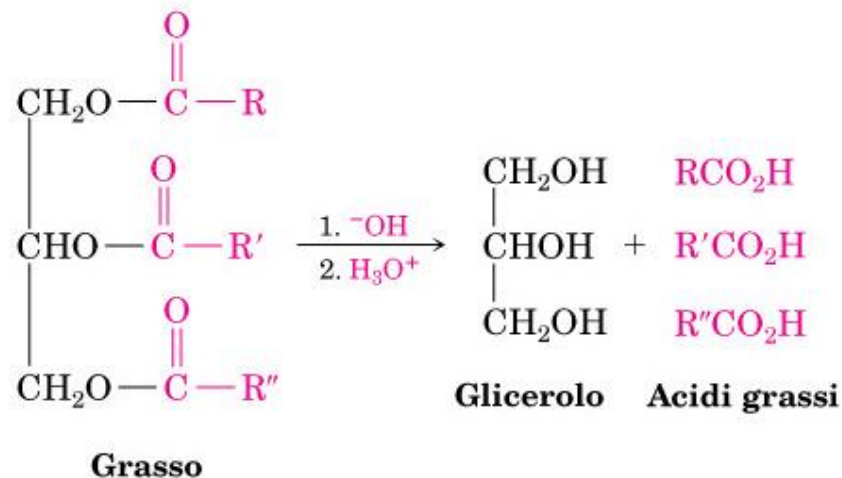
Lipidi: Cere, grassi e oli

Le **cere** sono miscele di esteri di acidi carbossilici a catena lunga e di alcoli pure a catena lunga. Gli acidi carbossilici hanno normalmente un numero pari di atomi carbonio (da 16 a 36) mentre l'alcool ha sempre un numero pari di atomi di carbonio che varia da 24 a 36.



Triacontile esadecanoato (contenuto nella cera d'api)

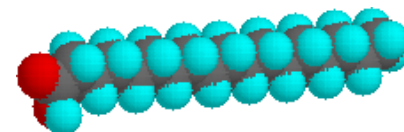
I **grassi animali** e gli **oli vegetali** sono triestri del glicerolo con tre acidi carbossilici a catena lunga. Vengono anche chiamati **trigliceridi**. Gli acidi contenuti nei trigliceridi sono detti **acidi grassi**, hanno un numero di atomi di carbonio compreso tra 12 e 20 e possono contenere una o più insaturazioni di solito con geometria *Z* (cis). I tre acidi grassi contenuti nel trigliceride possono essere diversi.



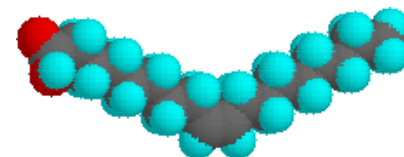
Acidi grassi

Sono stati identificati più di 100 acidi grassi e circa 40 sono i più diffusi. Tra questi quelli che si trovano più comunemente sono i seguenti:

nome	N° C	m.p. (°C)	struttura
saturi			
laurico	12	43.2	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$
miristico	14	53.9	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$
palmitico	16	63.1	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$
sterarico	18	68.8	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$
arachidico	20	76.5	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$



acido sterarico



acido oleico

insaturi

palmitoleico	16	-0.1	$\text{Z-CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
oleico	18	13.4	$\text{Z-CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
linoleico	18	-12	$(\text{Z,Z})\text{-CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_2(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$
linolenico	18	-11	$(\text{all Z})\text{-CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$
arachidonico	20	-49.5	$(\text{all Z})\text{-CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$

Gli acidi linoleico, linolenico e arachidonico sono detti acidi poliinsaturi e sono acidi grassi essenziali che devono essere assunti con la dieta. Gli acido linoleico e acido linolenico, sono detti anche omega 6 e omega 3 rispettivamente.

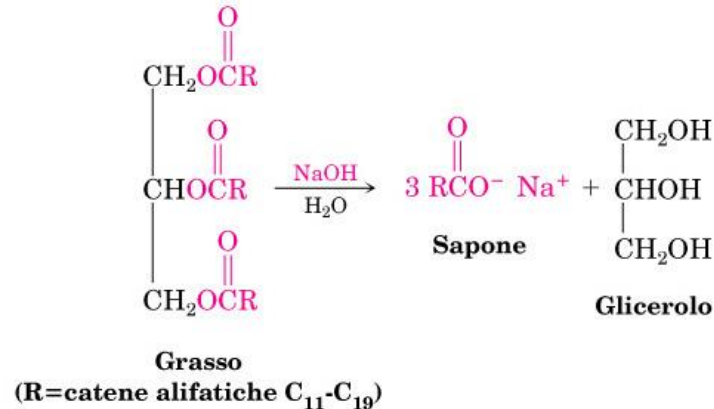
Lipidi: grassi e oli

Fonte	Acidi saturi (%)					Acidi Insaturi (%)		
	C ₁₀ e meno	C ₁₂ laurico	C ₁₄ miristico	C ₁₆ palmitico	C ₁₈ stearico	C ₁₈ oleico	C ₁₈ linoleico	C ₁₈ linolenico arachidonico
Grassi animali								
burro	15	2	11	30	9	27	4	1
lardo	-	-	1	27	15	48	6	2
grasso umano	-	1	3	25	8	46	10	3
olio di aringa	-	-	7	12	1	2	20	52
Oli vegetali								
cocco	-	50	18	8	2	6	1	-
mais	-	-	1	10	3	50	34	-
oliva	-	-	-	7	2	85	5	-
palma	-	-	2	41	5	43	7	-
arachide	-	-	-	8	3	56	26	7
zafferano	-	-	-	3	3	19	76	-

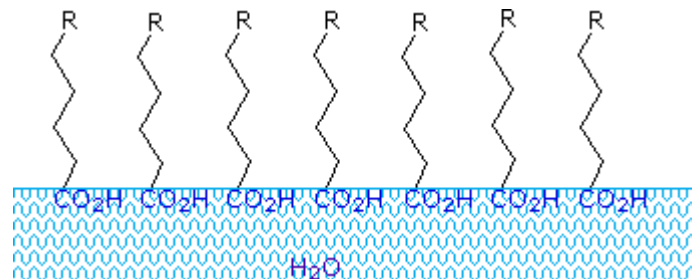
L'idrogenazione catalitica (H₂/Ni) degli oli porta alle **margarine**. Nella reazione si ha anche l'isomerizzazione ad alchene trans e le margarine contengono circa il 10% di acidi grassi trans che danno problemi di salute (colesterolo alto).

Lipidi: saponi

L'idrolisi basica dei grassi (**saponificazione**) porta ad una miscela di sali di acidi grassi e glicerolo. Tradizionalmente la reazione veniva condotta utilizzando grassi animali e cenere (lisciva) che contiene sali alcalini di sodio e potassio. Questa miscela purificata per ebollizione in acqua e precipitazione dei sali degli acidi grassi per aggiunta di NaCl o KCl fornisce il **sapone**.

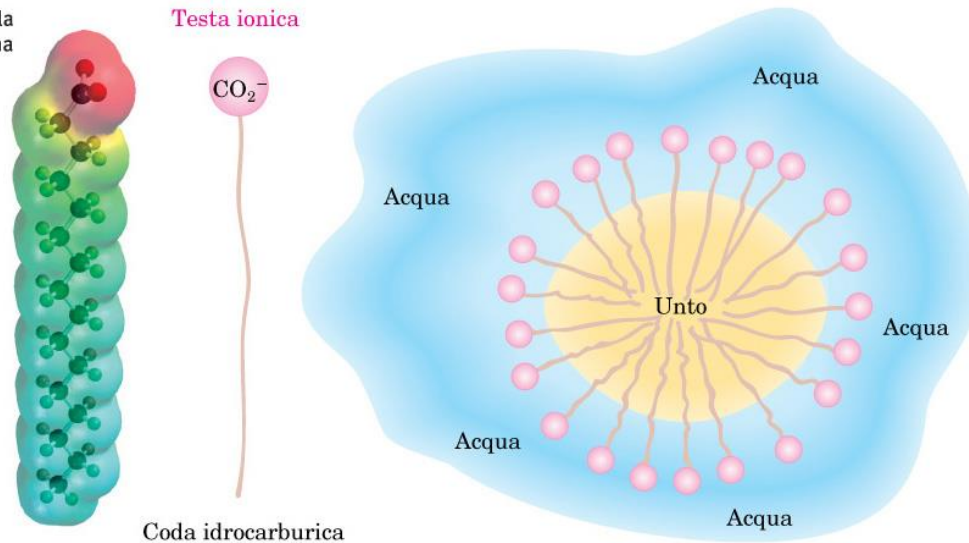


I sali degli acidi grassi hanno carattere polare e idrofobico nello stesso tempo. Tali molecole si dicono **anfifiliche** o **anfipatiche**. La *testa polare* è ben idratata dall'acqua mentre *la coda* lipofila tende a evitare l'acqua. Come conseguenza, gli acidi grassi con 10 o più C galleggiano sulla superficie dell'acqua formando uno strato monomolecolare, in cui le teste polari sono legate all'acqua con legame H e le catene idrocarburiche sono allineate fuori dall'acqua. Ciò cambia la natura della superficie dell'acqua diminuendone la tensione superficiale. Molecole con tali caratteristiche si chiamano **surfattanti**.



Lipidi: saponi e micelle

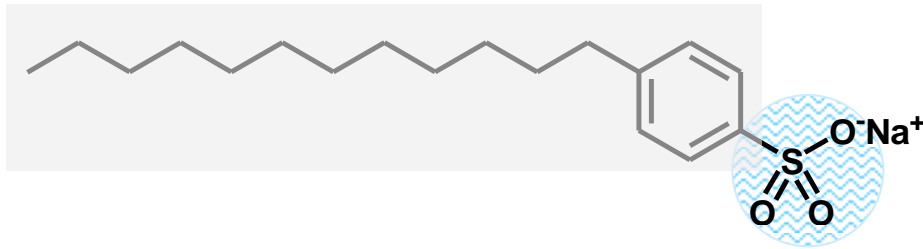
FIGURA 27.1 Una particella di sapone che solubilizza una particella di unto in acqua. La mappa di potenziale elettrostatico del carbossilato di un acido grasso mostra che la carica negativa si trova nel gruppo di testa (la funzione carbossilato).



Probemi dei saponi tradizionali

- Le soluzioni di saponi di Na e K sono alcaline (pH 8 – 9, pKa ca. 4.9). Se vi sono contaminanti acidi, si forma l'acido che precipita.
- Se l'acqua è dura, contiene sali di Ca(II) e Mg(II) che sostituiscono il Na (o il K) causando aggregazione delle micelle e quindi precipitato (anello della vasca da bagno). Questo può essere ovviato aggiungendo agenti sequestranti (EDTA) alla formulazione del sapone.

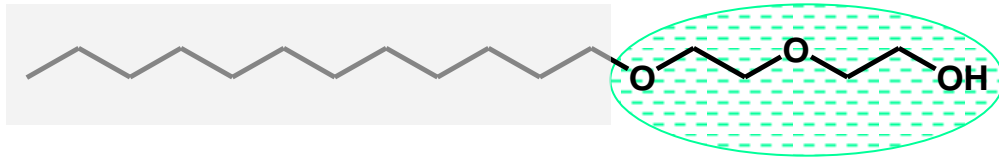
Lipidi: detergenti sintetici



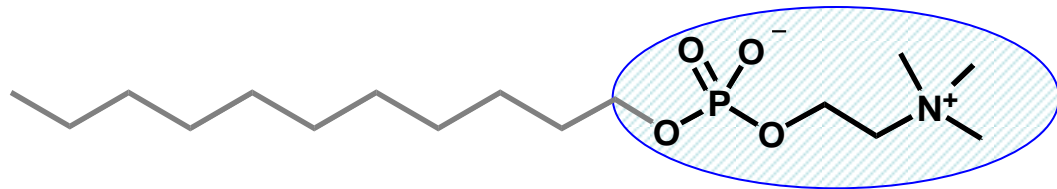
un detergente anionico neutro
sodio *p*-dodecilbensensulfonato



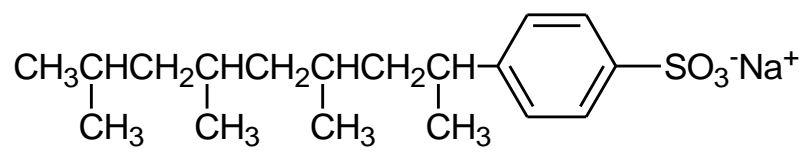
un detergente cationico
esadecilmetilammonio cloruro
(germicidi)



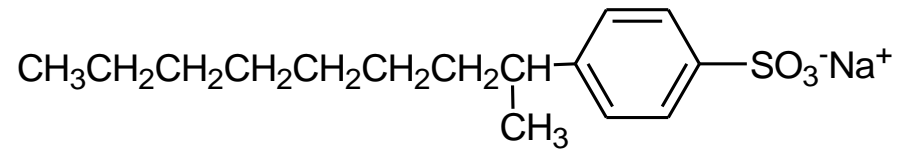
un detergente non ionico
di(etilenglicol) dodecil etere



un detergente switterionico
betaina



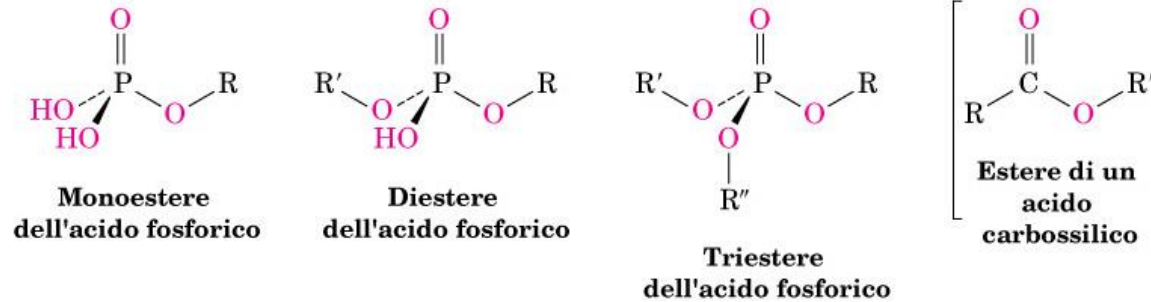
ABS : primo detergente sintetico preparato. Non era biodegradabile.



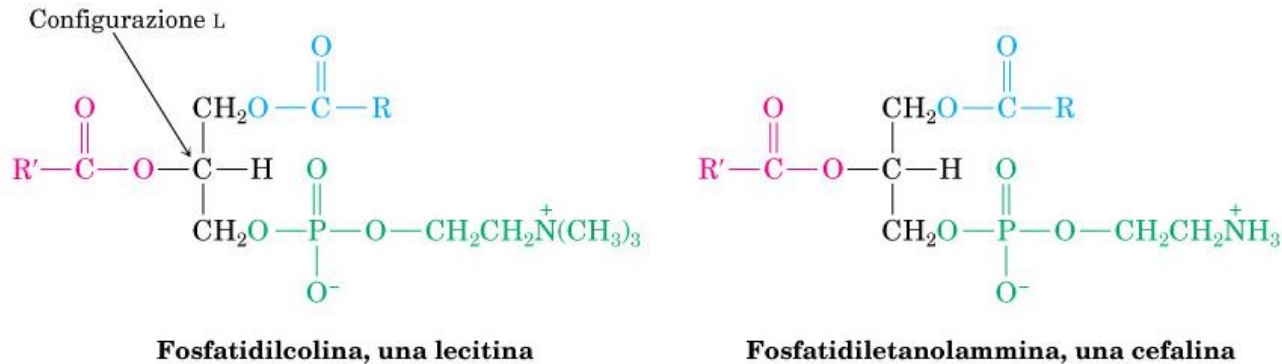
LAS : (linear alchil sulphonate) versione biodegradabile.

Lipidi: fosfolipidi

Sono i costituenti delle membrane cellulari. Sono diesteri dell'acido fosforico. Si dividono in due categorie generali: i **glicerofosfolipidi** e le **sfingomieline**.



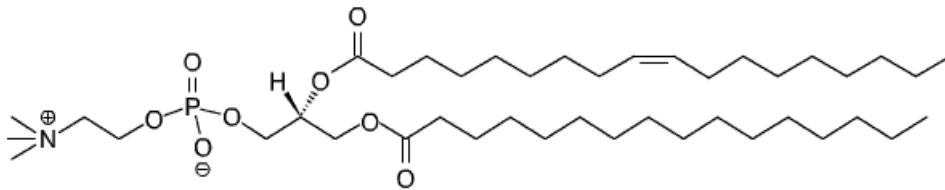
Glicerofosfolipidi



dove R è saturo ed R' è insaturo.

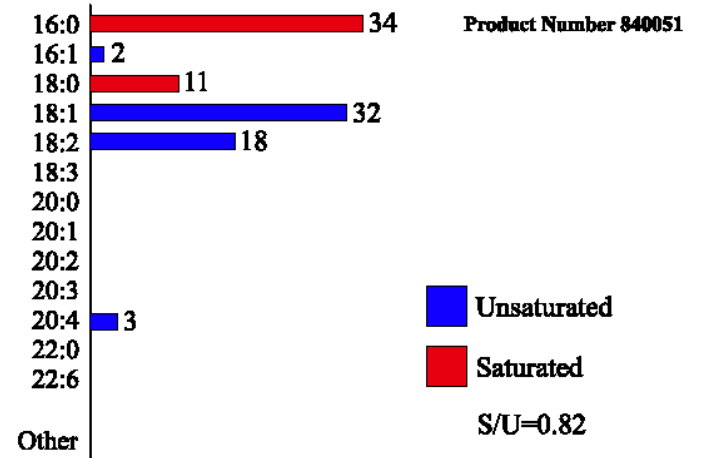
Il sostituente sul fosfato può anche essere una serina, essere un'altra molecola di glicerolo (fosfolipide anionico) o assente (acido fosfatidico).

Lipidi: fosfolipidi

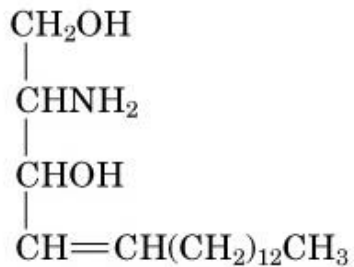


©Avanti Polar Lipids

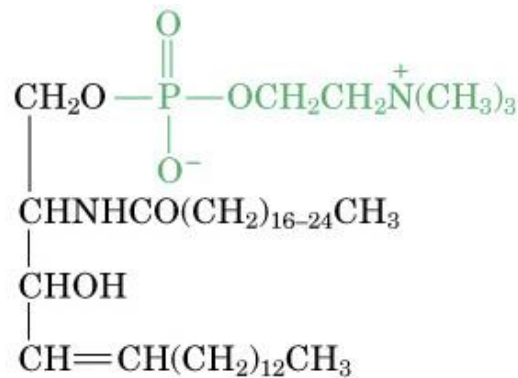
Egg Yolk L-α-Phosphatidylcholine



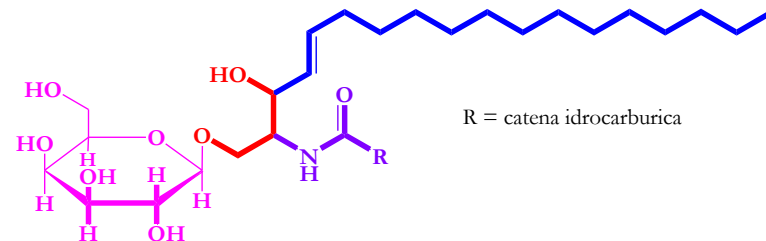
Sfingomieline



Sfingosina

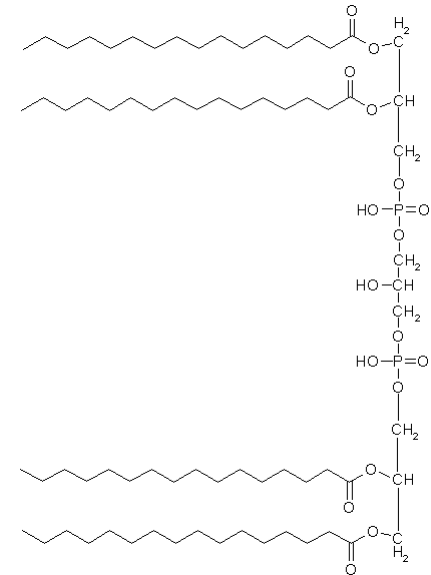
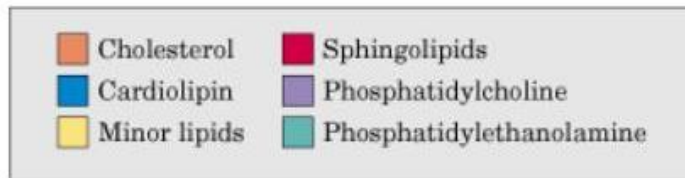
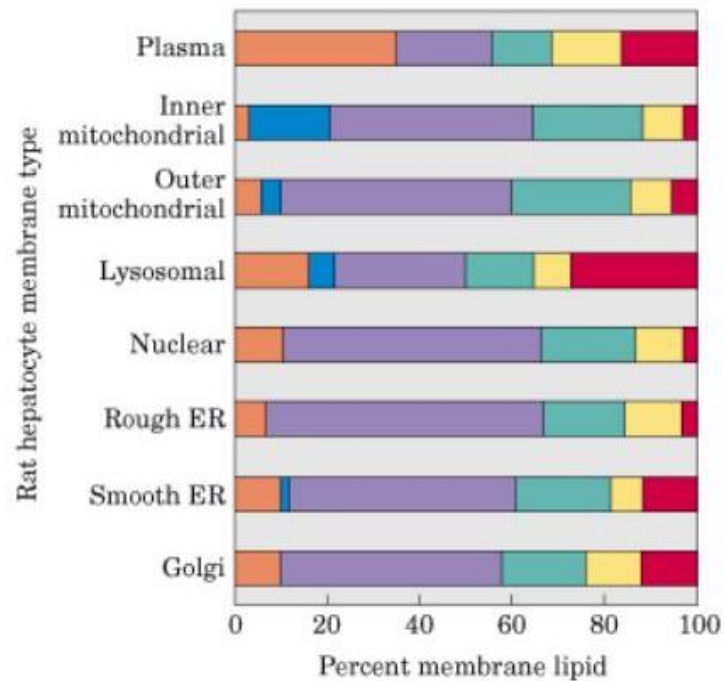


Una sfingomielina

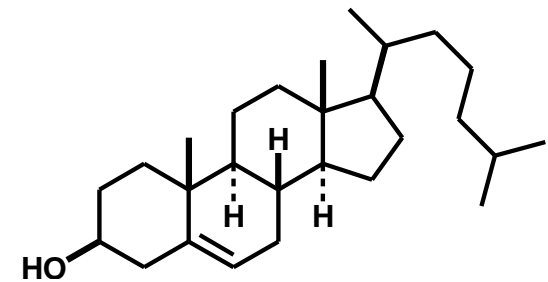


cerebroside (glicosfingolipide)

Lipidi: composizione della membrana

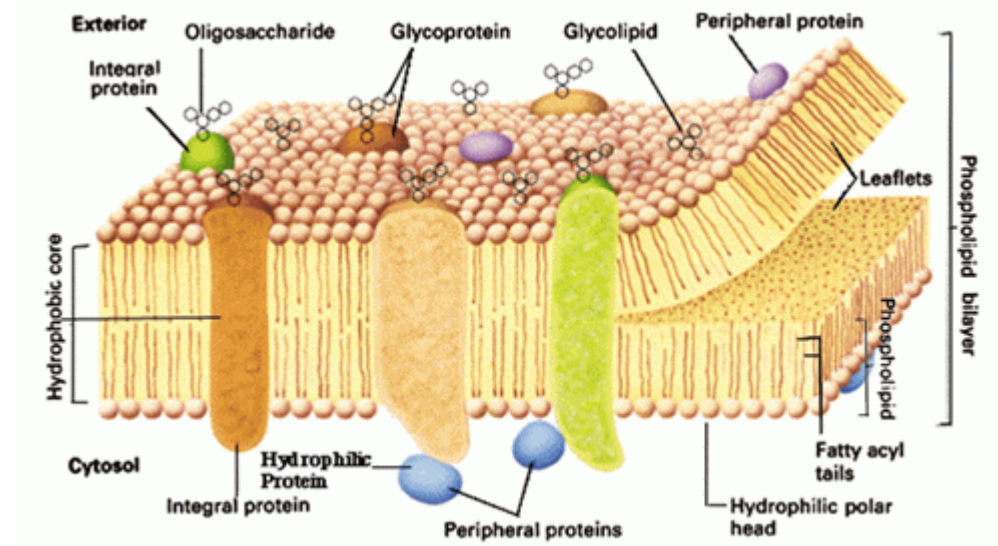
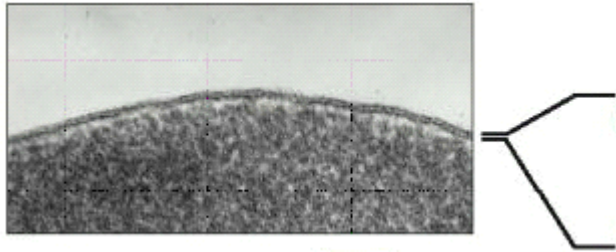


cardiolipin



colesterolo

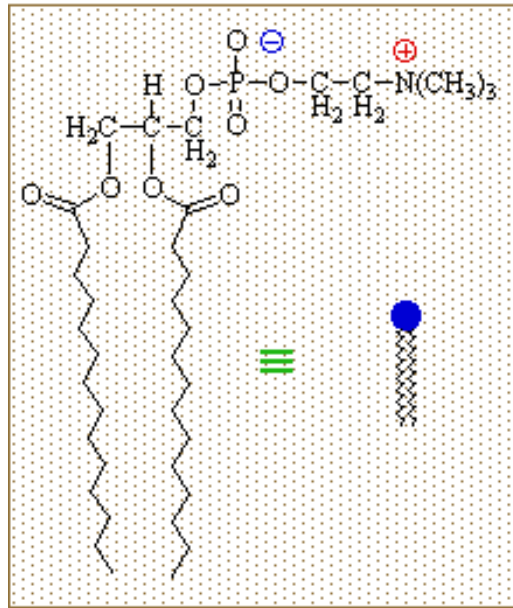
Lipidi: composizione della membrana



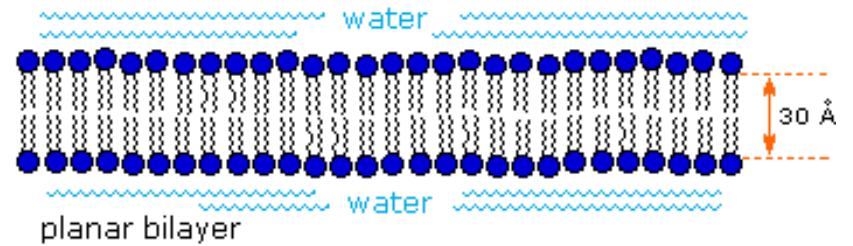
- Contenimento del materiale cellulare
- Regolazione del flusso di metaboliti
- Equilibrio fra gli ambienti intra- e extra-cellulare

(concentrazione di ioni sodio all'esterno della cellula è normalmente 150 mM mentre quella all'interno è 10 mM; al contrario la concentrazione di ioni potassio all'esterno è 5 mM e all'interno è 150 mM.)

Lipidi: aggregazione dei fosfolipidi

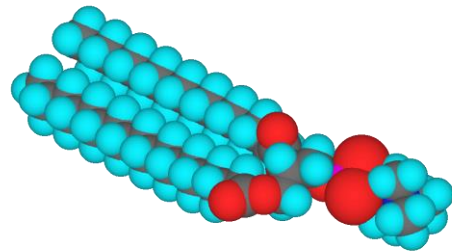
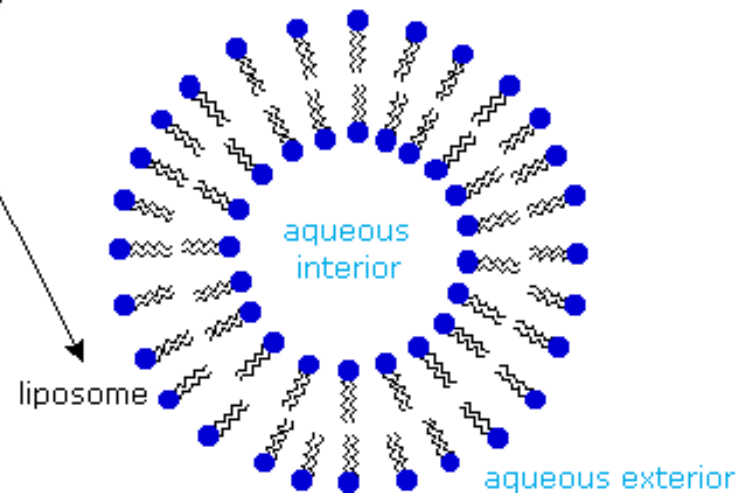


phospholipid



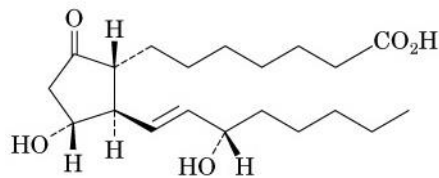
planar bilayer

aggregation
in water

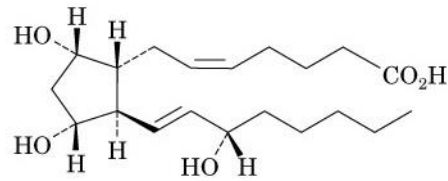


Prostaglandine ed altri eicosanoidi

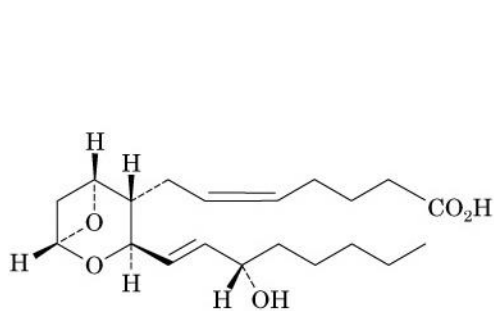
Le **prostaglandine** sono un gruppo di lipidi C_{20} che contengono un anello a 5 termini e due lunghe catene alifatiche. Sono state originariamente isolate dalla prostata di pecora ma poi sono state individuate in piccole quantità in molti altri organi e tessuti. Hanno svariati ruoli biologici: regolazione della pressione, della secrezione gastrica, controllano l'infiammazione, sono coinvolte nella coagulazione del sangue, etc. Assieme a composti correlati come i trombossani e i leucotrieni formano una classe di composti detti **eicosanoidi**, perché biologicamente derivano dall'acido 5,8,11,14-eicosatetraenoico (C_{20}) o acido arachidonico.



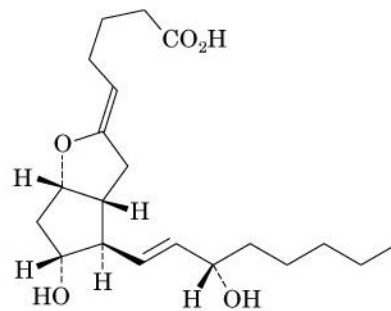
Prostaglandina E_1



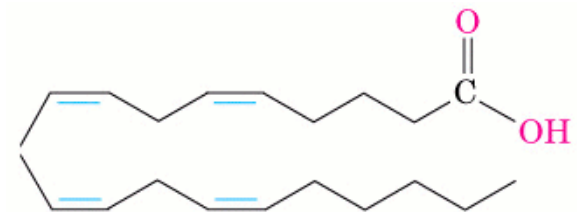
Prostaglandina $F_{2\alpha}$



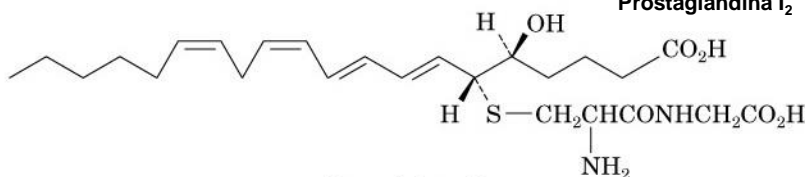
Trombossano A_2



Prostaciclina
Prostaglandina I_2

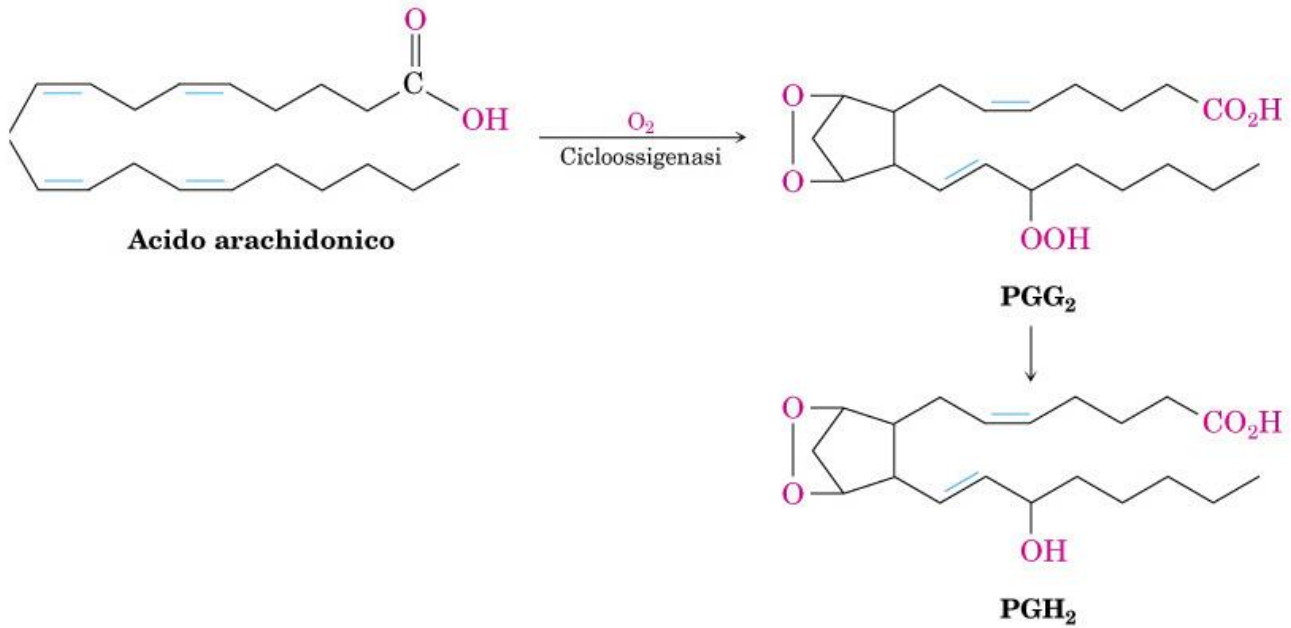


Acido arachidonico

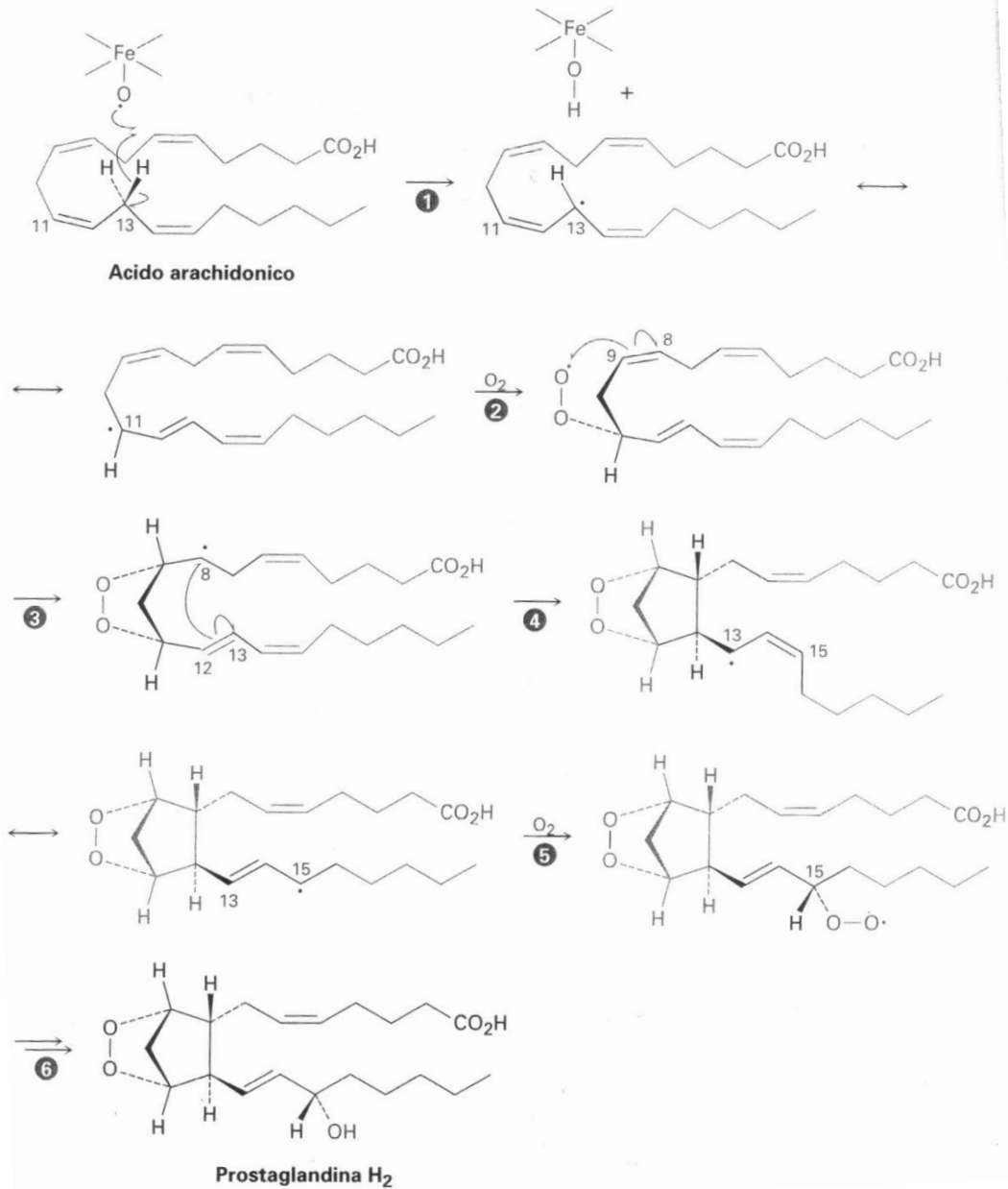


Leucotriene D_4

Prostaglandine ed altri eicosanoidi

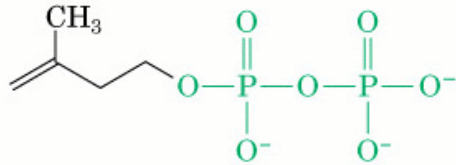


Prostaglandine ed altri eicosanoidi



Terpeni e terpenoidi

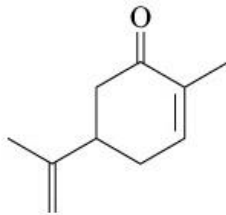
Sono un gruppo ampio di lipidi, strutturalmente molto diversi ma correlati in quanto hanno come precursore comune l'isopentenil difosfato, che contiene 5 atomi di carbonio. Di conseguenza tutti contengono un multiplo di 5 atomi di carbonio. Un **terpene** è un idrocarburo mentre un **terpenoide** contiene ossigeno.



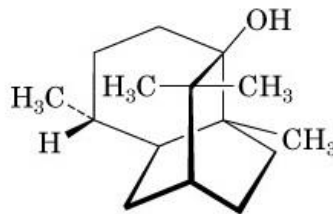
Isopentenil difosfato (IPP)

I terpenoidi sono classificati secondo il numero dei multipli di cinque atomi di C che contengono.

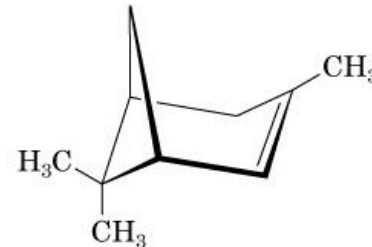
- ✓ monoterpenoidi: 10 atomi di carbonio
- ✓ sesquiterpenoidi: 15 atomi di carbonio
- ✓ diterpenoidi: 20 atomi di carbonio
- ✓ triterpenoidi: 30 atomi di carbonio
- ✓ tetraterpenoidi: 40 atomi di carbonio



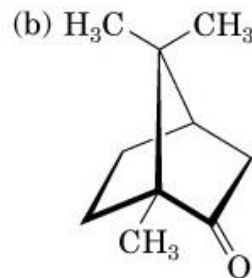
Carvone (olio di menta verde)



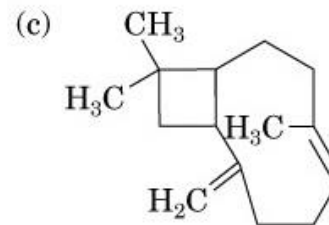
Alcol patchouli (olio di patchouli)



α -Pinene (tremontina)



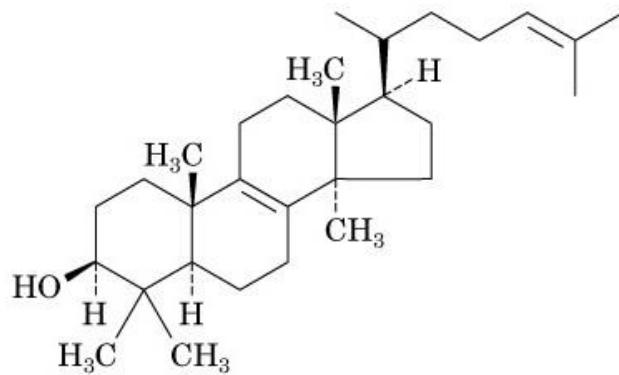
Canfora



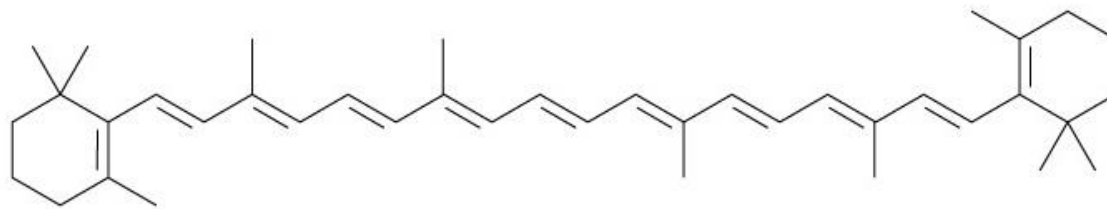
Cariofillene

Terpeni e terpenoidi

I monoterpenoidi e i sesquiterpenoidi si trovano principalmente nelle piante, nei batteri e nei funghi ma i terpenoidi più alti si trovano anche negli organismi superiori. Il lanosterolo, per esempio, è un precursore degli ormoni steroidei, mentre il β -carotene è una fonte alimentare di vitamina A.



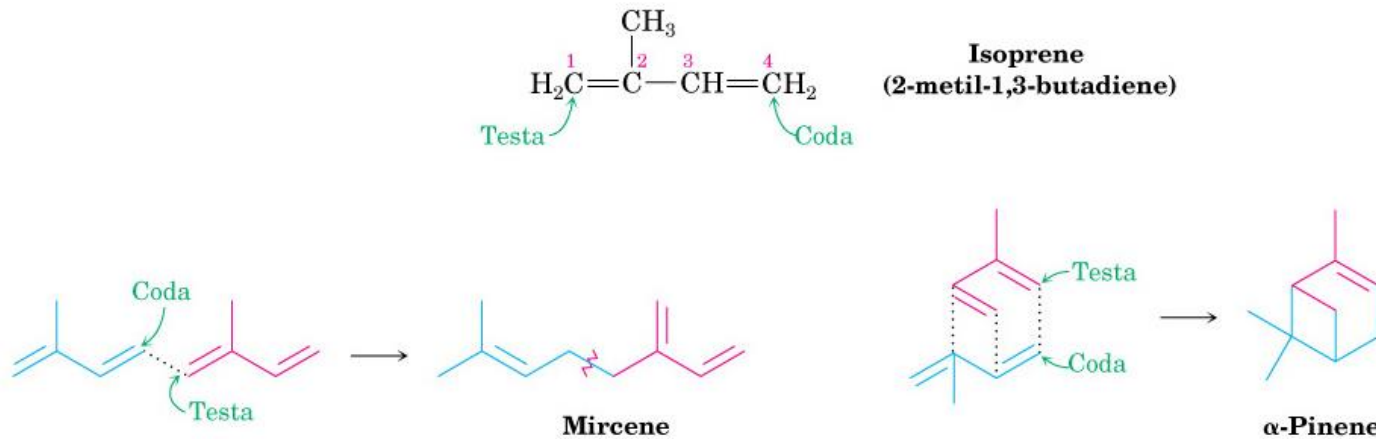
Lanosterolo, un triterpene (C₃₀)



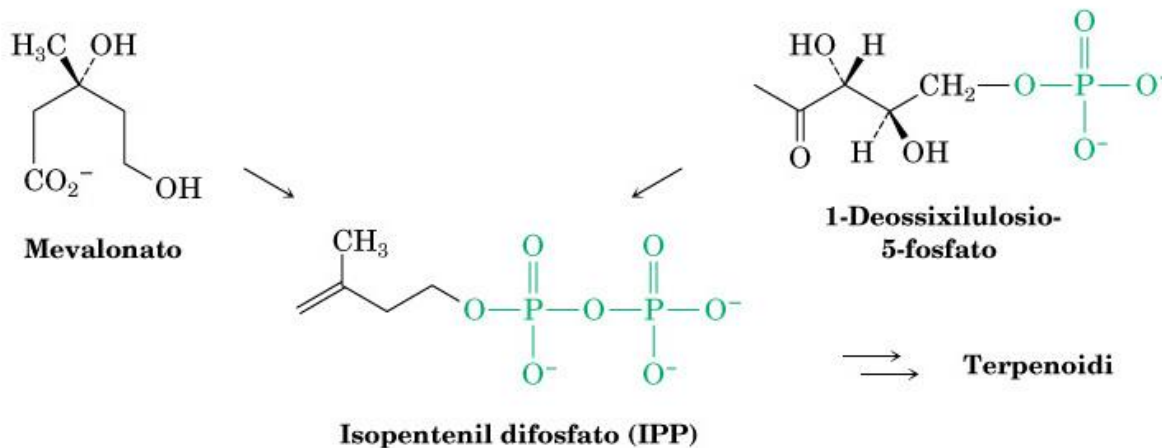
β -Carotene, un tetraterpene (C₄₀)

Terpeni e terpenoidi

Formalmente i terpeni derivano dalla combinazione di unità di isoprene.



In realtà derivano dal precursore isopentenil difosfato (IPP) che viene prodotto attraverso due vie metaboliche principali a seconda dell'organismo e del prodotto finale. Negli organismi superiori è prevalente la via del **mevalonato** per i terpeni più grandi mentre per i più piccoli viene utilizzata la via del **1-deossxilulosio-5-fosfato**.



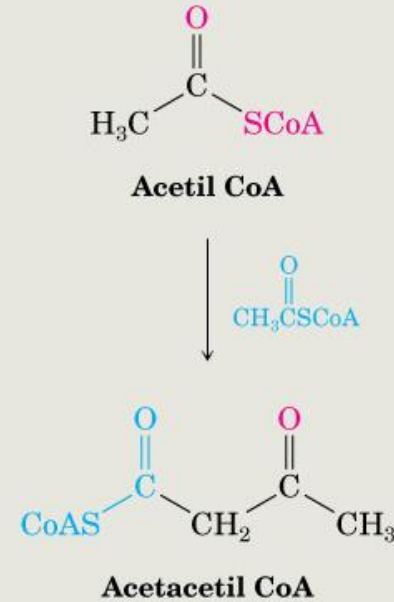
Terpeni e terpenoidi

FIGURA 27.3

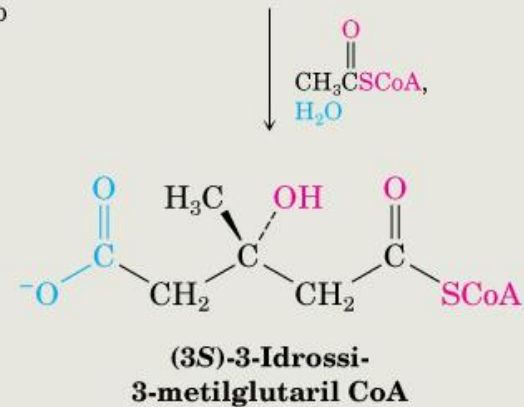
MECCANISMO:

La via del mevalonato per la biosintesi dell'isopentenil difosfato a partire da tre molecole di acetato.

STADIO 1 Mediante condensazione di Claisen tra due molecole di acetil CoA si ottiene l'acetacetil CoA.



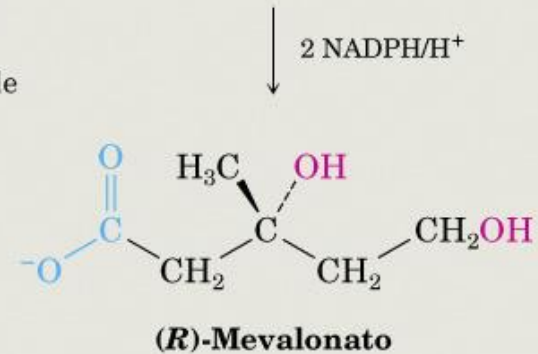
STADIO 2 Una condensazione di tipo aldolico tra l'acetacetil CoA e una terza molecola di acetil CoA seguita da idrolisi dà il (3S)-3-idrossi-3-metilglutaril CoA.



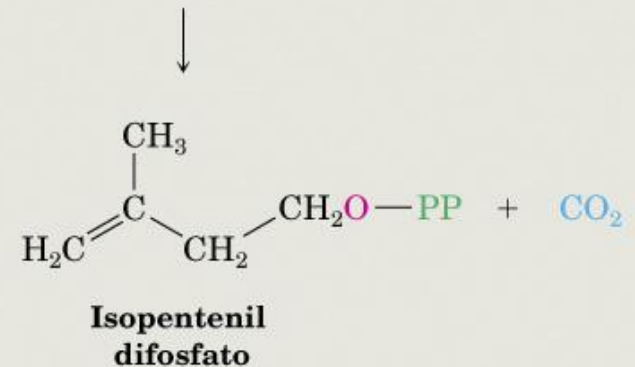
Terpeni e terpenoidi

FIGURA 27.3

STADIO 3 La riduzione del gruppo tioestereo da parte di due equivalenti di nicotinammide adenina dinucleotide fosfato (NADPH) produce l'*(R)*-mevalonato, un diidrossiacido.

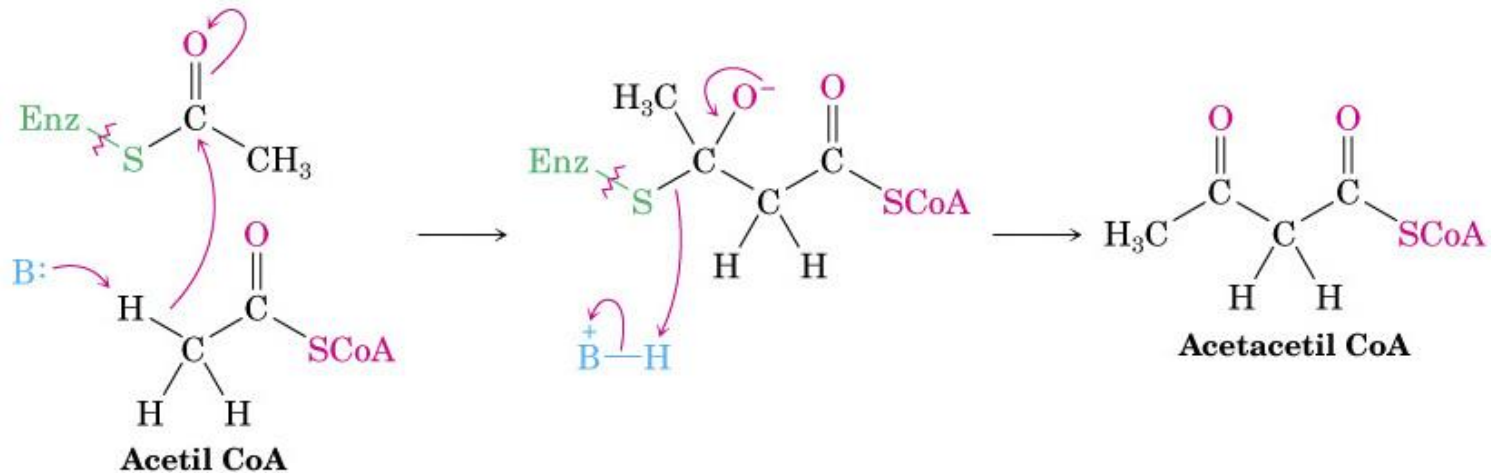


STADIO 4 Mediante fosforilazione di ambedue i gruppi ossidrilici seguita da decarbossilazione ed espulsione simultanea del fosfato si ottiene l'isopentenil difosfato, il precursore dei terpenoidi.

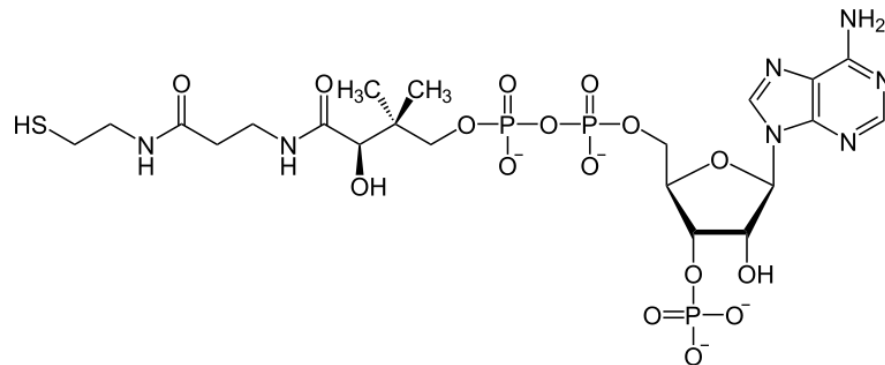


Terpeni e terpenoidi

Stadio 1

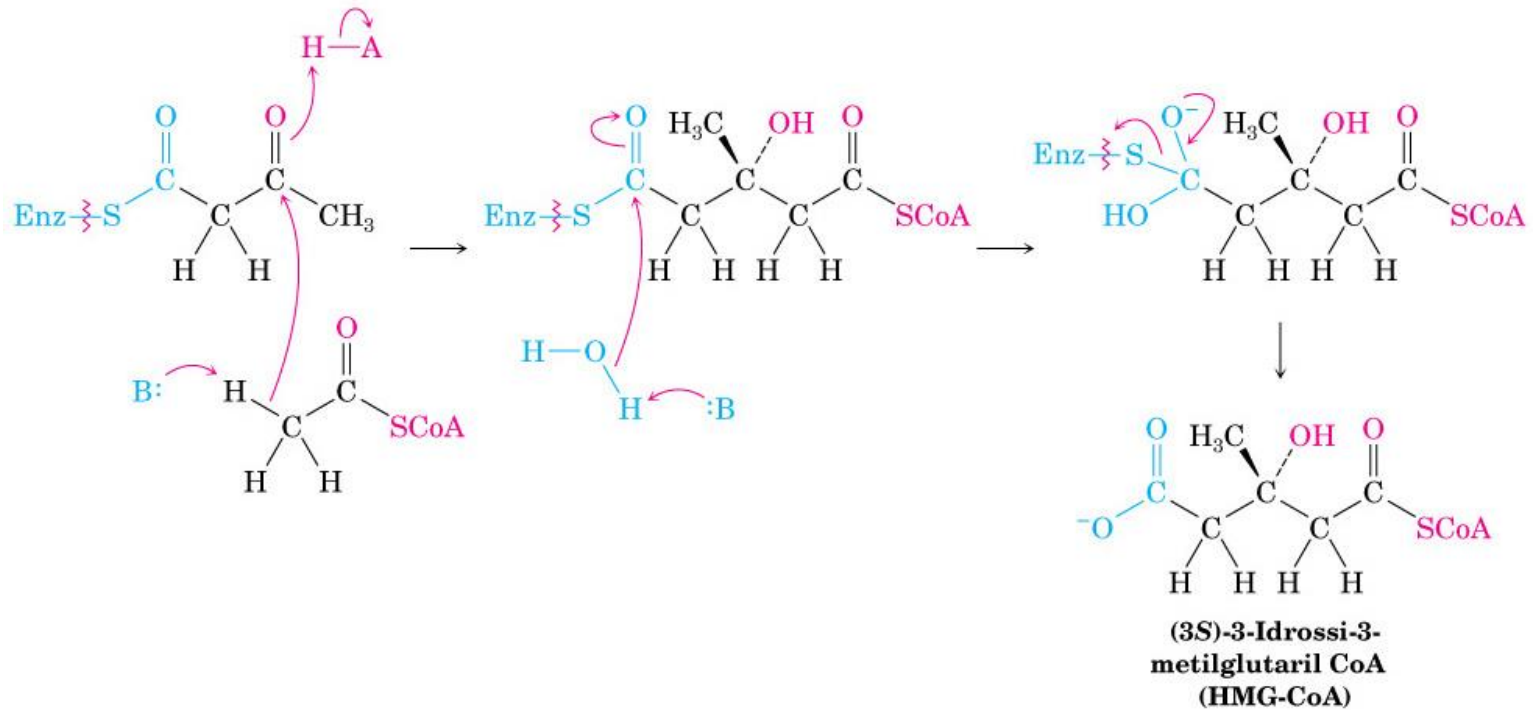


Il primo stadio prevede una condensazione di Claisen catalizzata dall'enzima acetil CoA acetil trasferasi. Per prima cosa una acetile si lega ad una cisteina e subisce l'attacco dall'enolato di una molecola di acetil CoA.



Terpeni e terpenoidi

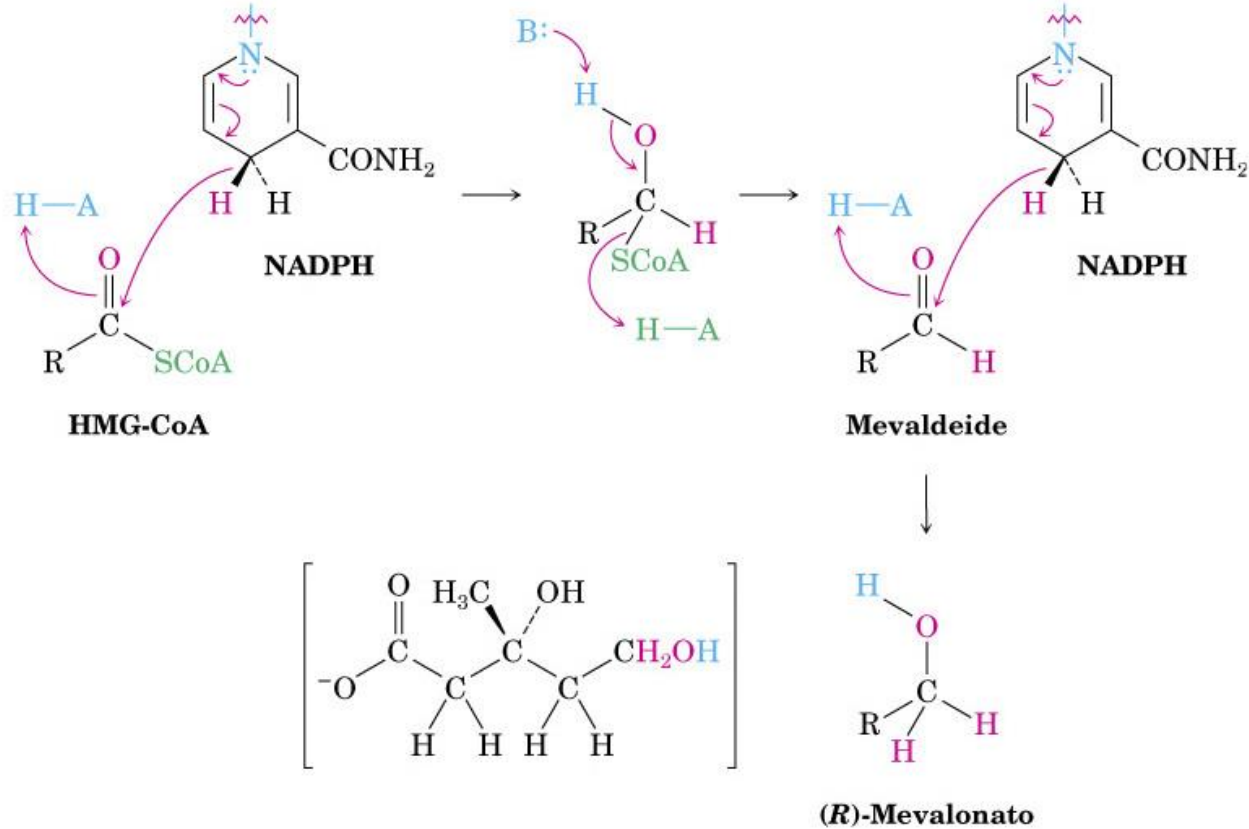
Stadio 2



Il substrato viene trasferito ad una cisteina dell'enzima e poi subisce una condensazione aldolica da parte di un'altra molecola di acetil CoA catalizzata da dall'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril CoA sintasi. L'idrolisi da il prodotto HMG-CoA.

Terpeni e terpenoidi

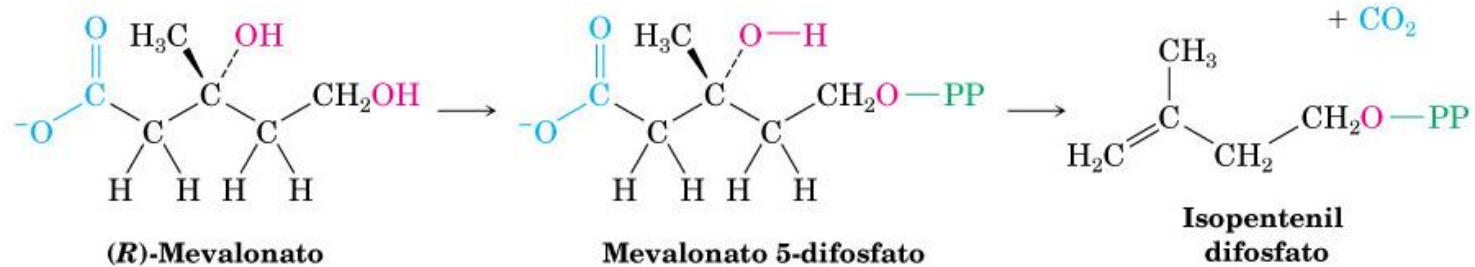
Stadio 3



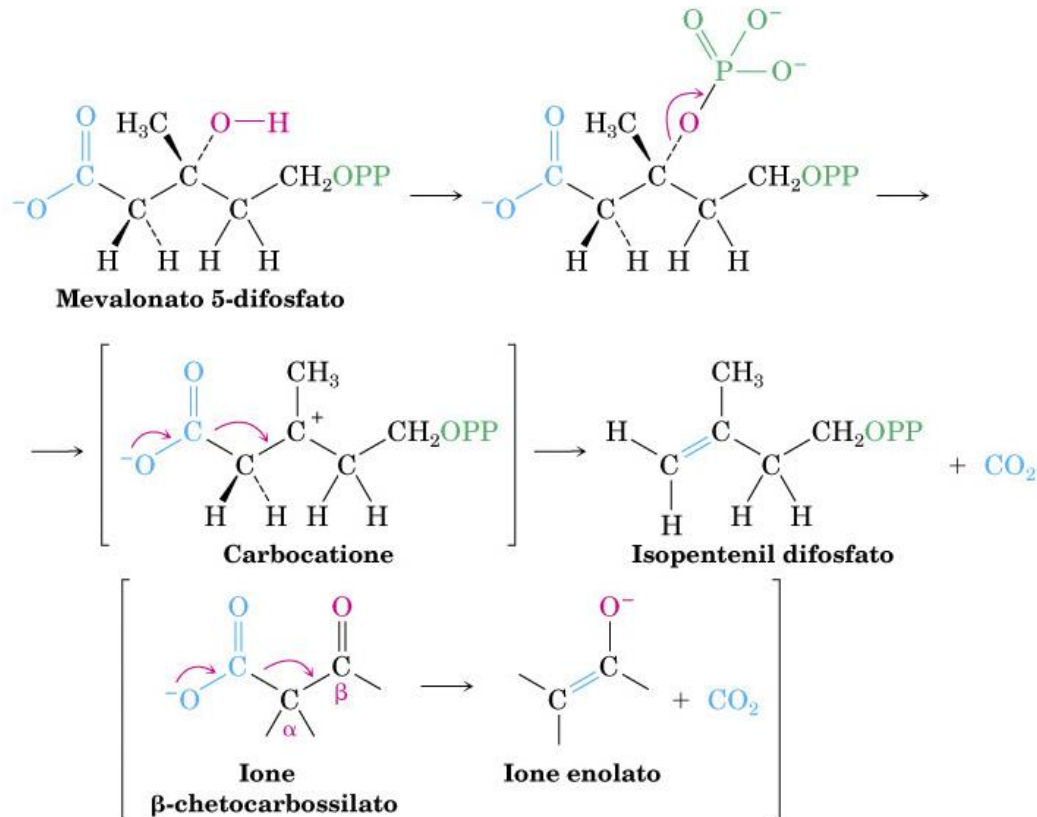
Riduzione del HMG-CoA catalizzata dall'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril CoA reductasi. Richiede due equivalenti di di nicotinammide adenina fosfato ridotto (NADPH).

Terpeni e terpenoidi

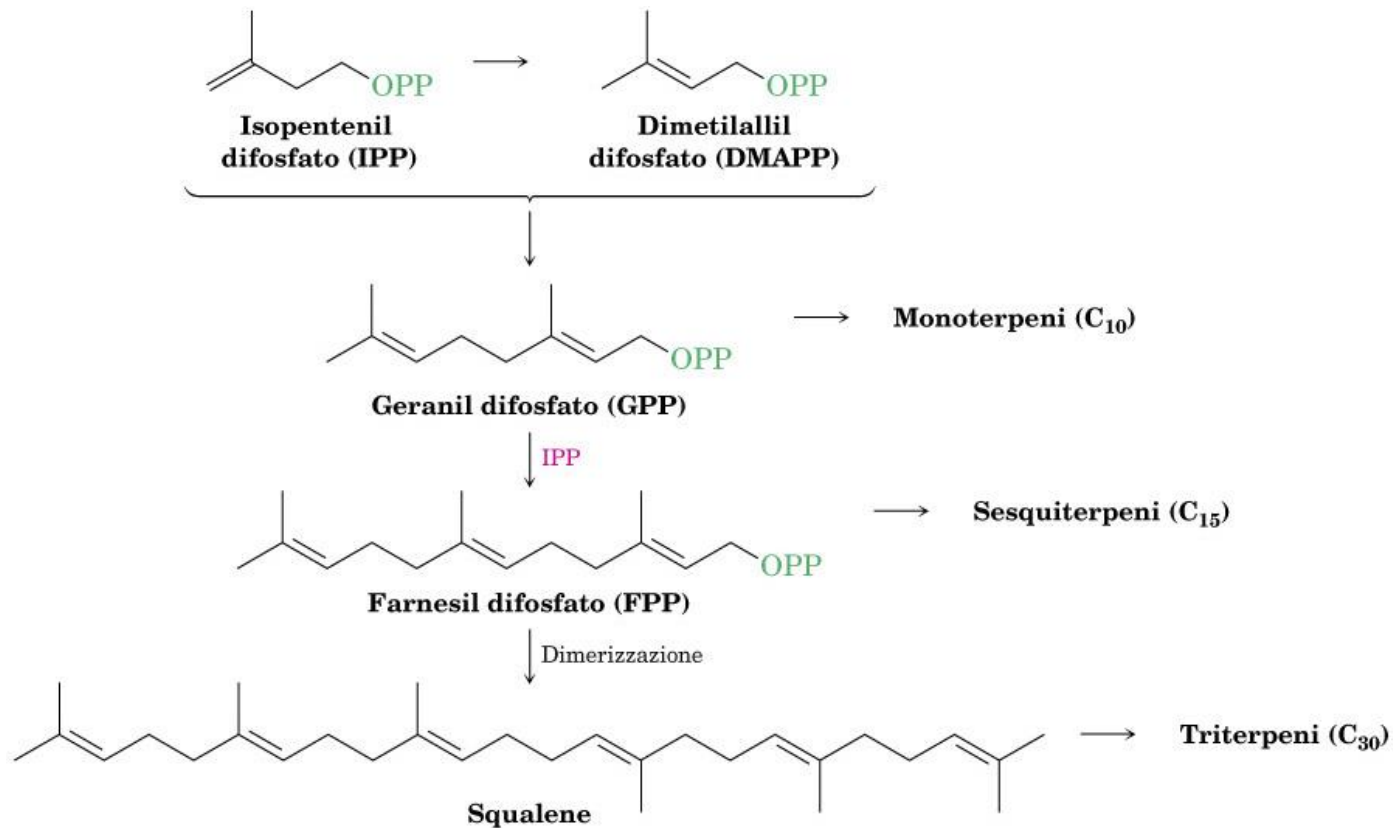
Stadio 4



La reazione prosegue con due fosforilazioni che coinvolgono due molecole di ATP. Segue la decarbossilazione che inizia con la fosforilazione dell'ossidril terziario.

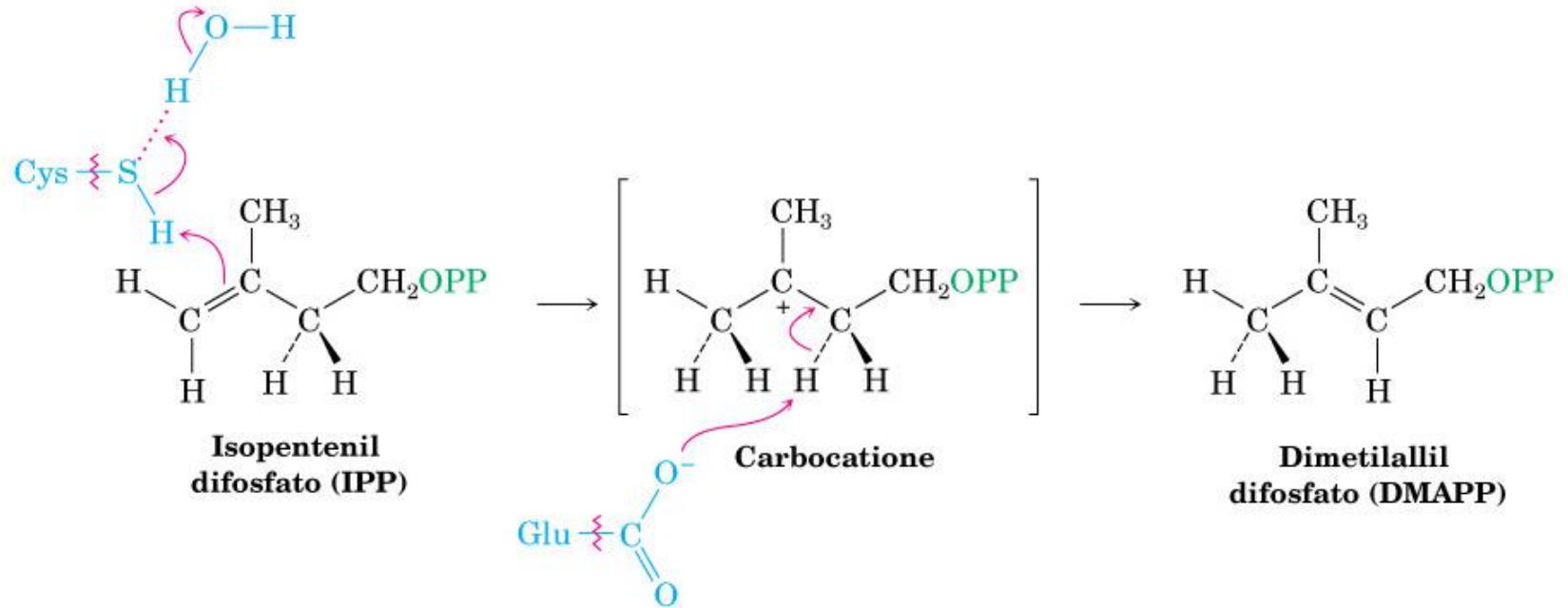


Terpeni e terpenoidi



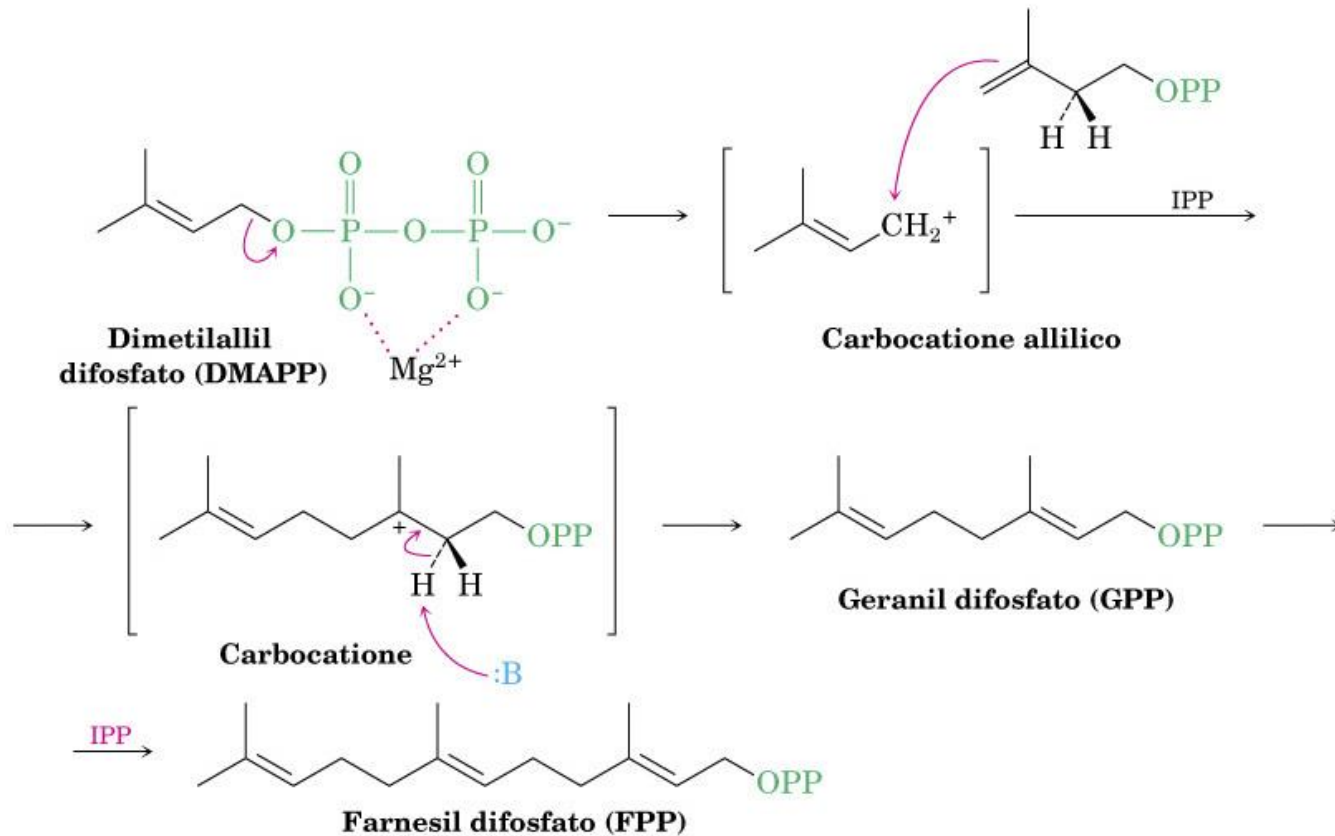
La trasformazione del IPP in terpenoidi inizia con la sua isomerizzazione a dimetilallil difosfato (DMAPP). La combinazione di questi due elementi dà il geranil difosfato (C₁₀) e la successiva elaborazione porta a terpenoidi più grandi.

Terpeni e terpenoidi



L'isomerizzazione del IPP è catalizzata dalla IPP isomerasi e procede via un ciclo carbocationico.

Terpeni e terpenoidi



La condensazione delle due unità è catalizzata dall'enzima farnesil difosfato sintasi.

Terpeni e terpenoidi

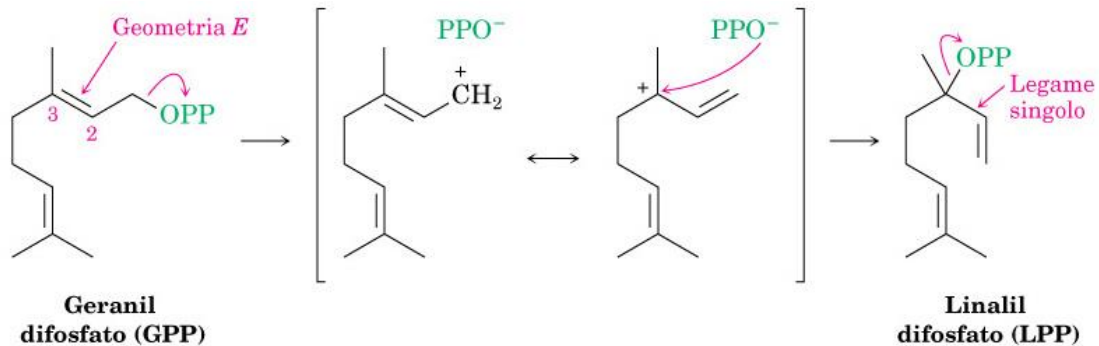
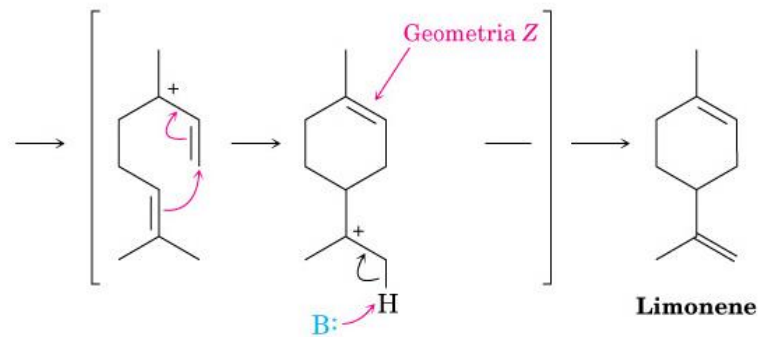
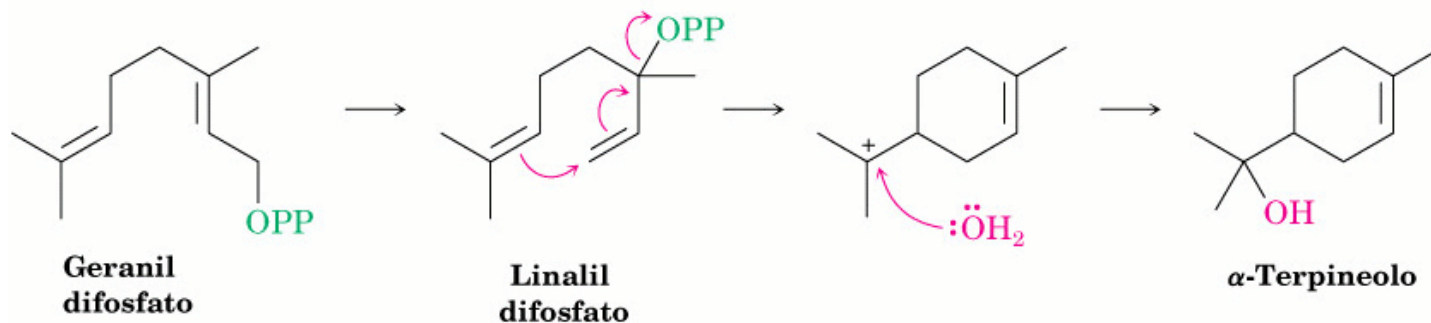


FIGURA 27.4 Meccanismo della formazione del monoterpeno limonene a partire dal geranil difosfato.

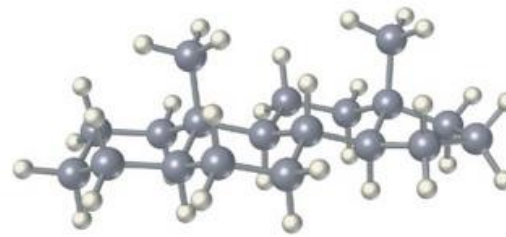
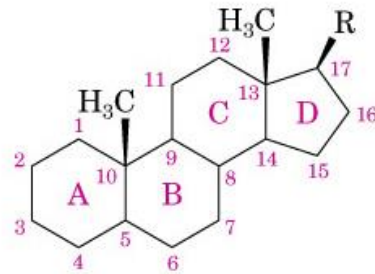


Le successive trasformazioni sono catalizzate da enzimi detti terpene ciclasti e coinvolgono intermedi carbocationici. Il carbocatione può anche essere catturato da nucleofili dando luogo ad altri terpenoidi

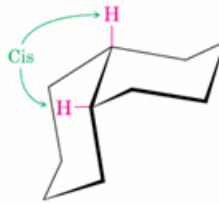


Steroidi

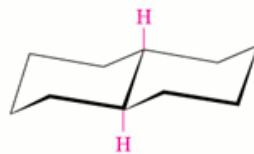
Gli steroidi derivano dal triterpene lanosterolo. Sono caratterizzati da un sistema tetraciclico in cui gli anelli a 6 termini adottano una conformazione a sedia irrigidita dalla fusione tra gli anelli. La fusione può essere sia *cis* che *trans*.



Uno steroide
(R = varie catene laterali)

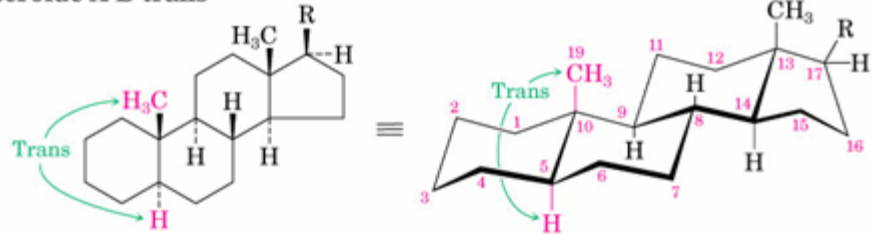


cis-Decalina

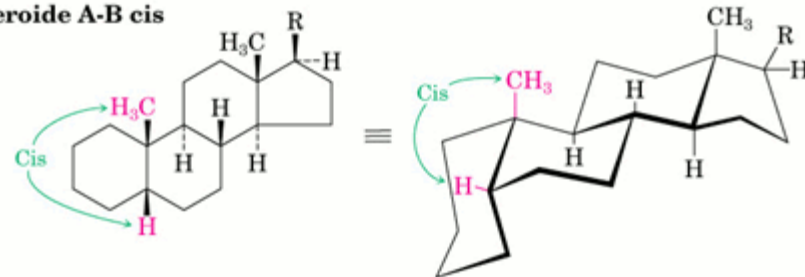


trans-Decalina

Steroide A-B *trans*



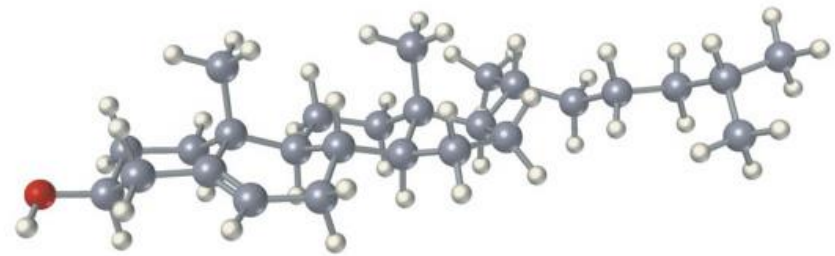
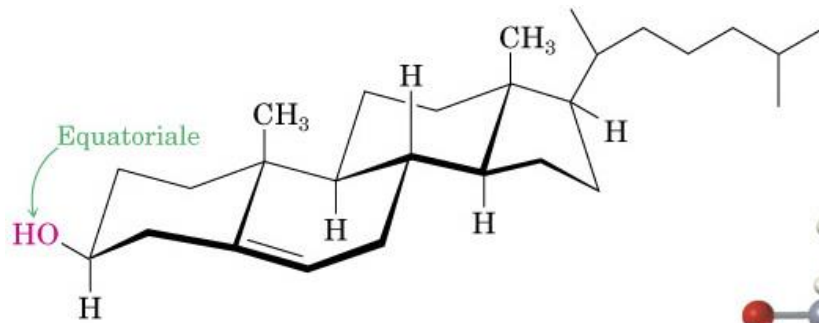
Steroide A-B *cis*



Gli anelli A-B possono essere fusi sia *cis* che *trans* mentre gli altri sono solitamente *trans*. Nello steroide A-B *trans* il gruppo metilico in C19 è in su (detto β) e l'atomo di idrogeno in C5 in basso (detto α). Nella fusione A-B *cis* è l'opposto. Gli steroidi A-B *trans* sono i più comuni mentre gli A-B *cis* si trovano essenzialmente nella famiglia degli acidi colici (bile).

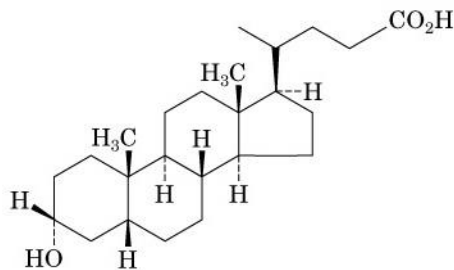
Steroidi

I sostituenti negli steroidi possono essere sia assiali che equatoriali. La rigidità del sistema impedisce i cambiamenti conformazionali assiale/equatoriale.

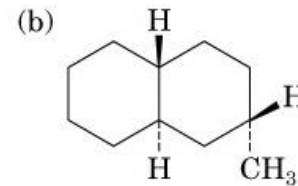
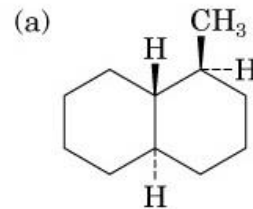


Colesterolo

colest-5-en-3-β-olo
solido bianco a p.f.150 °C $[\alpha]_D -39^\circ$



Acido litocolico

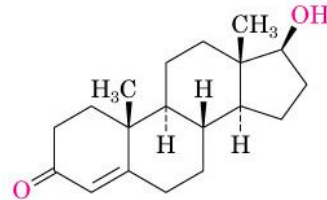


Esercizio: disegnare le molecole (a) e (b) e l'acido litocolico nelle conformazioni a sedia e dire se i sostituenti sono assiali o equatoriali.

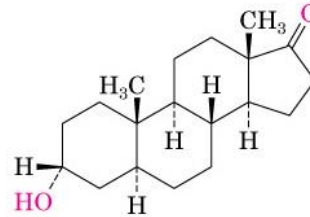
Steroidi

Negli uomini la maggior parte degli steroidi svolge il ruolo di ormoni.

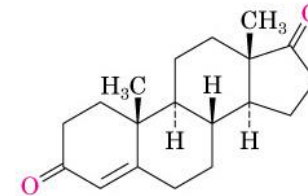
Ormoni sessuali:



Testosterone



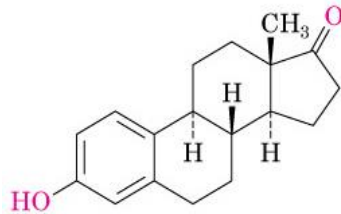
Androsterone



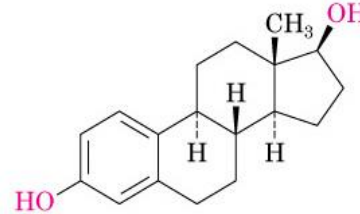
Androstendione

(Androgeni)

Il testosterone e l'androsterone sono i due più importanti ormoni sessuali maschili e vengono sintetizzati a partire dal colesterolo.

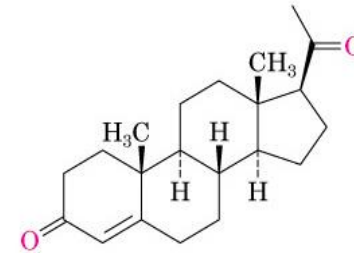


Estrone



Estradiolo

(Estrogeni)

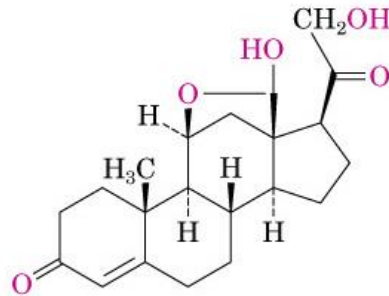


Progesterone
(un progestinico)

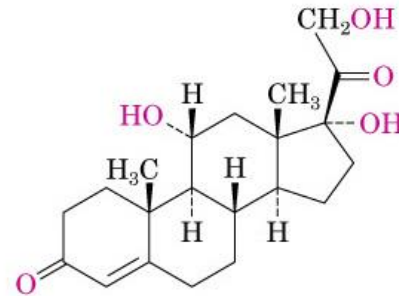
L'estrone e l'estradiolo sono i due più importanti ormoni sessuali femminili e vengono sintetizzati a partire dal testosterone. A differenza degli altri hanno un anello A aromatico. Un altro gruppo di ormoni sessuali femminili sono le progestine.

Steroidi

Ormoni corticosurrenali:



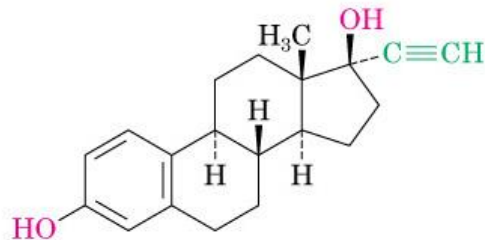
Aldosterone
(mineralcorticoide)



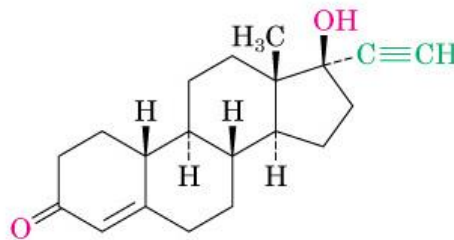
Idrocortisone
(glucocorticoide)

Vengono secreti dalle ghiandole surrenali e ne esistono due tipi chiamati mineralcorticoide e glucocorticoide. I primi controllano l'idratazione dei tessuti regolando il bilancio Na^+/K^+ nelle cellule. I secondi sono coinvolti nel metabolismo del glucosio e nel controllo dei processi infiammatori.

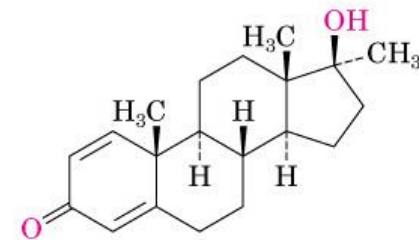
Steroidi sintetici:



Etinilestradiolo
(estrogeno sintetico)



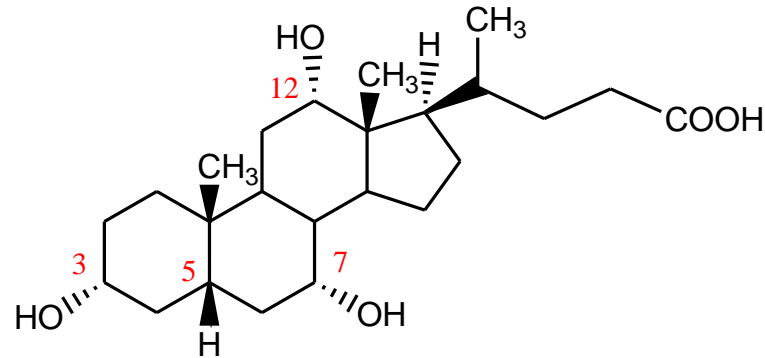
Noretindrone
(progestinico sintetico)



Metandrostenolone
(Dianabol)

Sono stati preparati come farmaci. I più noti sono i contraccettivi orali e gli anabolizzanti. La maggior parte delle pillole contraccettive sono miscele di un estrogeno sintetico e un progestinico sintetico. Gli anabolizzanti sono androgeni sintetici che imitano l'effetto di costruzione dei tessuti del testosterone.

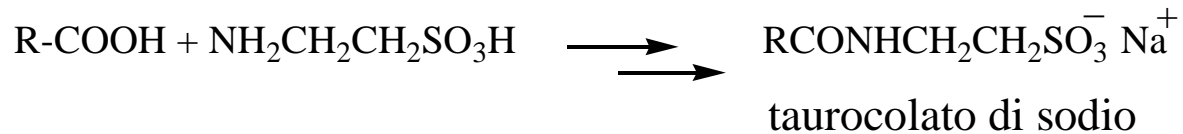
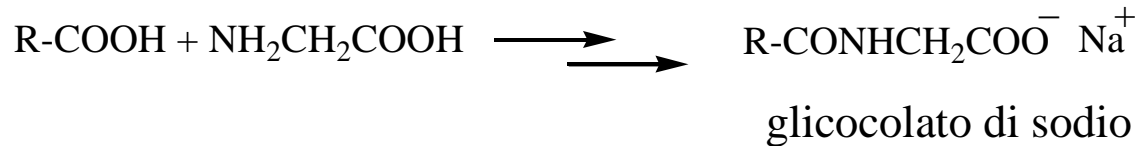
Steroidi: acidi colici



acido colico o

acido 5 β -(3 α ,7 α ,12 α)-triidrossi-colan-24-oico

i sali biliari fisiologicamente attivi sono derivati ammidici dell'acido colico

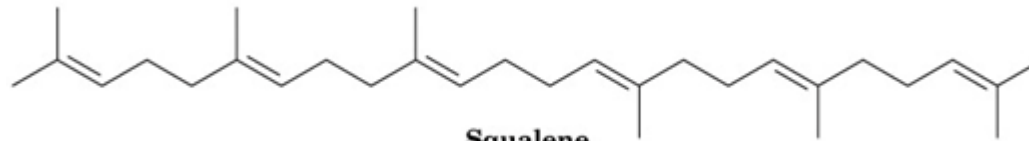


Steroidi: biosintesi

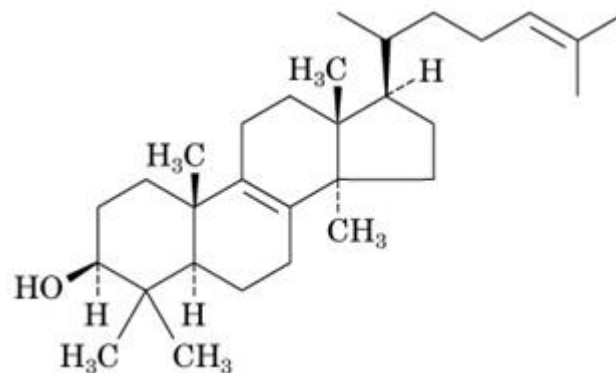
Gli steroidi sono triterpenoidi fortemente modificati sintetizzati a partire dal farnesil difosfato (C_{15}) che dimerizza a squalene (C_{30}), che viene poi trasformato in lanosterolo.



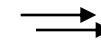
Farnesil difosfato (FPP)



Squalene



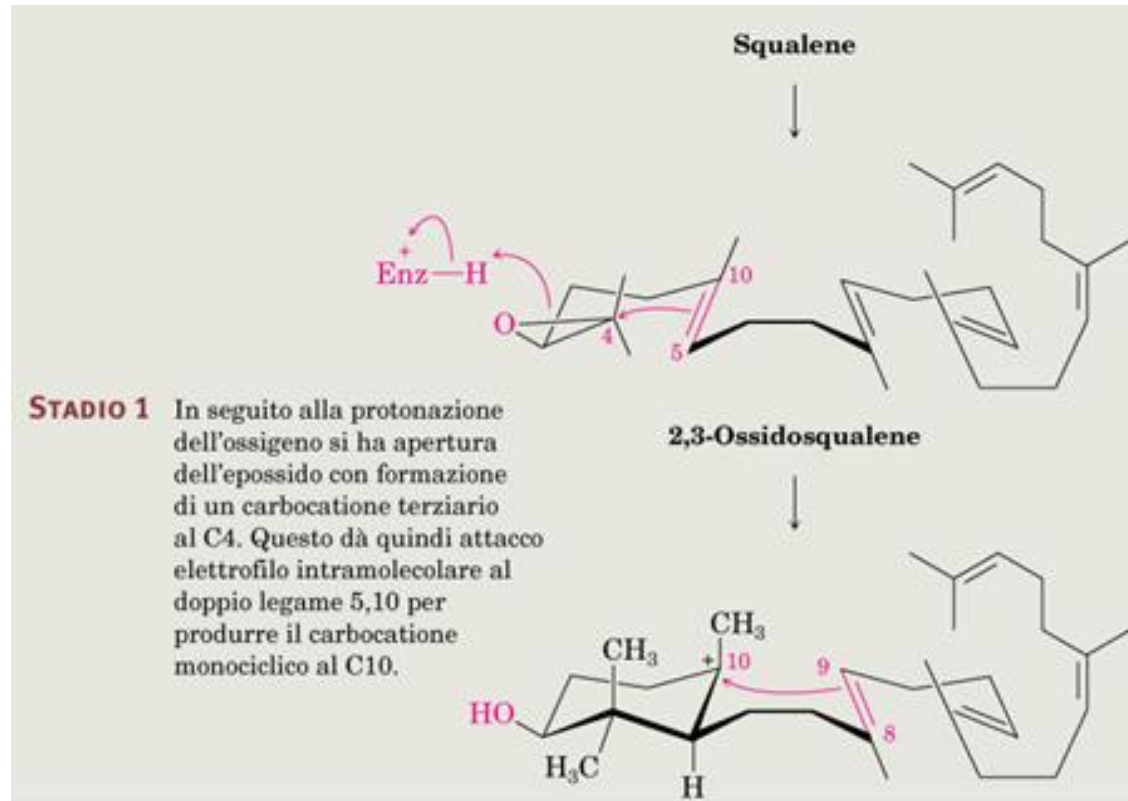
Lanosterolo



steroidi

Steroidi: biosintesi

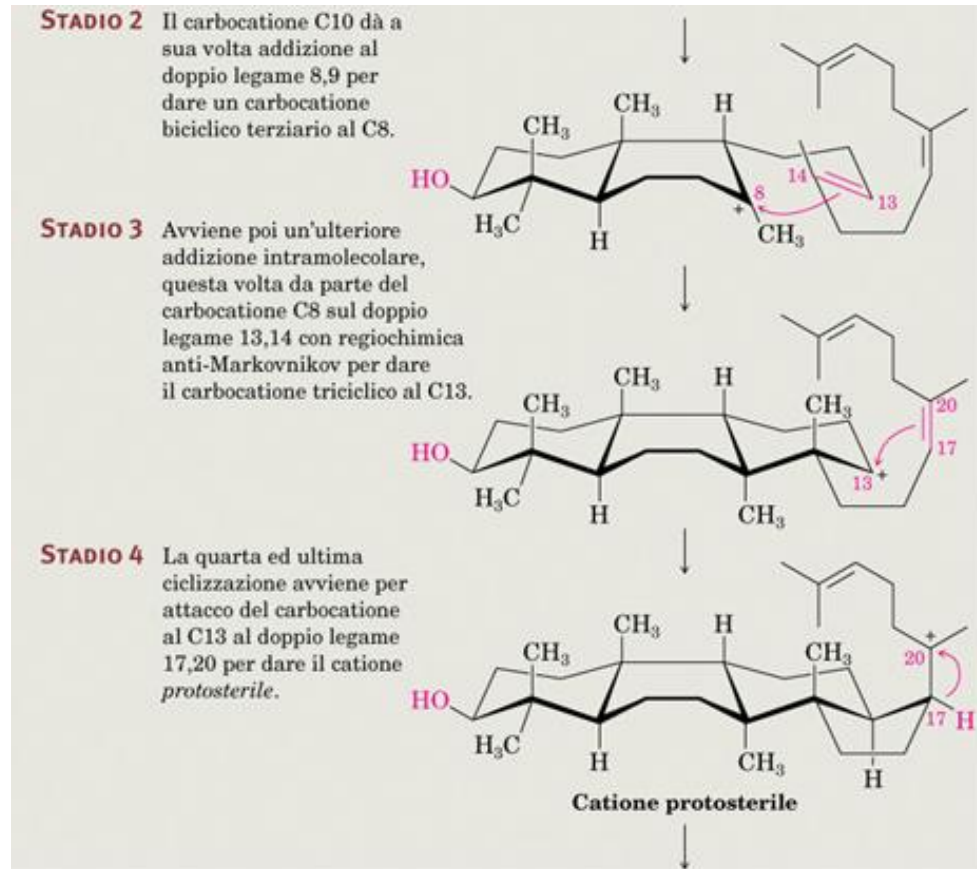
La biosintesi del lanosterolo inizia con l'epossidazione selettiva dello squalene catalizzata dall'enzima squalene epossidasi.



La reazione successiva è catalizzata da ossidosqualene/lanosterolo ciclasi che ripiega lo squalene in una conformazione tale da favorire una cascata di addizioni elettrofile seguite da migrazioni di idruro e metile. Il processo sembra procedere per carbocationi intermedi distinti stabilizzati da interazioni elettrostatiche con amminoacidi aromatici nell'enzima e non in un processo concertato.

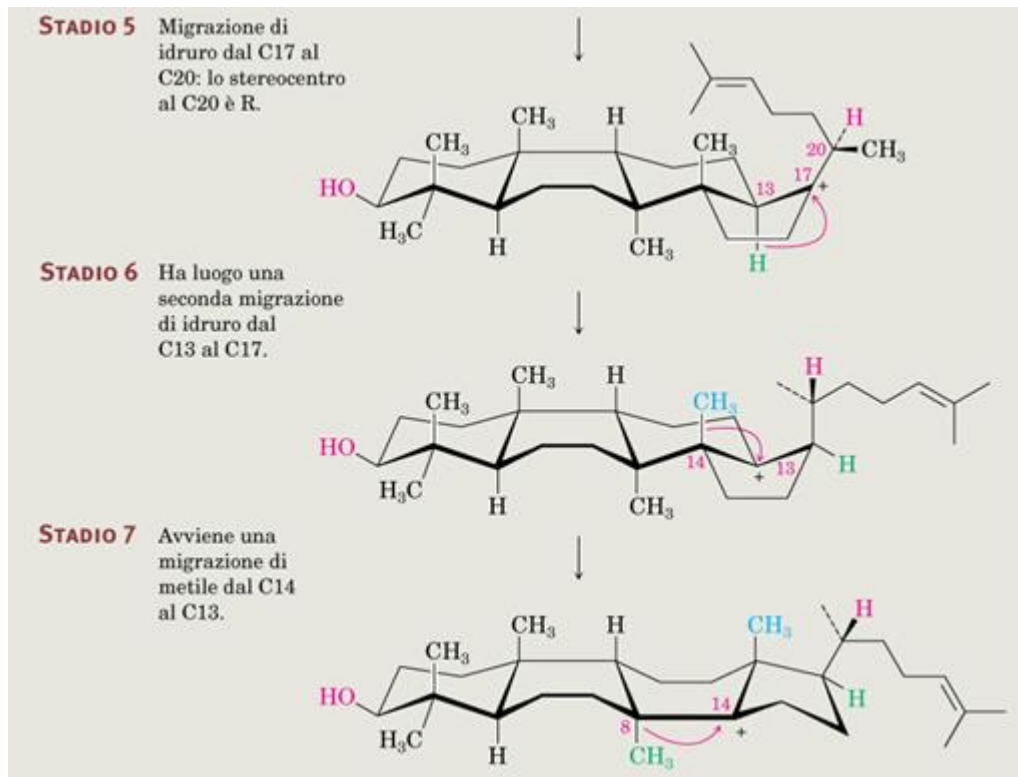
Il primo stadio è catalizzato dalla protonazione dell'epossido a carico di un residuo di acido aspartico dell'enzima.

Steroidi: biosintesi



Lo stadio 3 fornisce un carbocatione anti-Markovnikov stabilizzato dall'enzima.

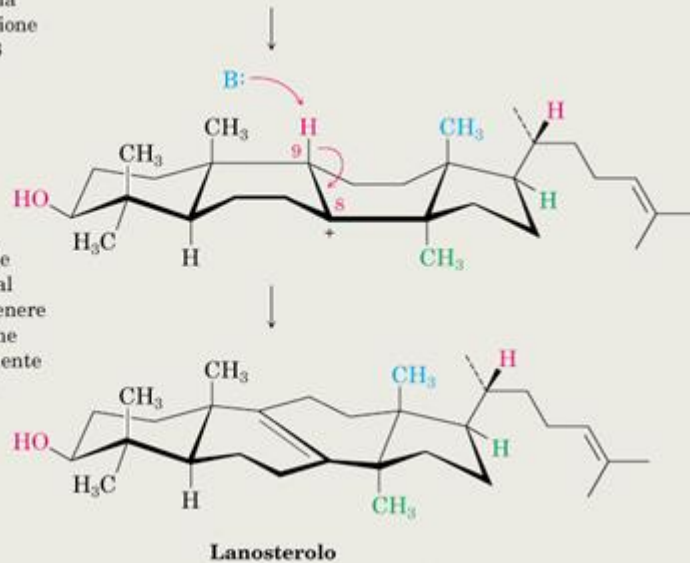
Steroidi: biosintesi



Steroidi: biosintesi

STADIO 8 Ora ha luogo una seconda migrazione di metile dal C8 al C14.

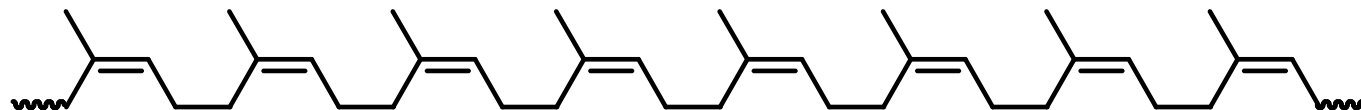
STADIO 9 La perdita finale di un protone dal C9 porta ad ottenere un doppio legame in 8,9 e conseguente formazione del lanosterolo.



Politerpeni

Sono formalmente dei polimeri dell'isoprene. Tra i composti naturali vanno segnalati il **caucciù** o **gomma naturale**. Si ottiene dal lattice dell'albero della gomma (la *Hevea brasiliensis*) delle zone tropicali e subtropicali (Brasile, Malesia etc.).

La stereoisomeria dei doppi legami è **cis**. Le catene sono lunghe e flessibili. Operano deboli forze di van der Waals.



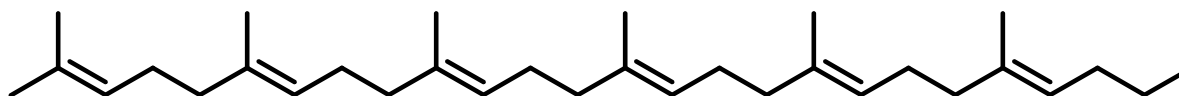
(PM 100.000 – 1.000.000)

gomma naturale

Per gli usi industriali è comunemente utilizzata la gomma di sintesi, un copolimero dello stirene e del butadiene. Utilizzato anche il **neoprene**, polimero del 2-cloro-1,3-butadiene, per la produzione di pneumatici, mute da subacqueo etc.

Un isomero della gomma naturale è l'1,4-poliisoprene tutto **trans** cioè la **guttaperca**.

E' cristallina, quindi non elastica. Si ottiene anche essa da un lattice, ottenuto per incisione dei tronchi di varie speci arboree delle foreste del sud-est asiatiche. Viene utilizzata come isolante elettrico e per fare le palline da golf.



guttaperca

(PM 7000)