

**Cap.8**

**LIPIDI E**

**MEMBRANE BIOLOGICHE**

**Definizione (la parola deriva dal greco *lípos*, grasso):**

***MOLECOLE INSOLUBILI IN ACQUA***  
***SOLUBILI NEI SOLVENTI ORGANICI NON POLARI***

**Molecole con struttura chimica e funzioni molto diverse**  
**Prevalenza di gruppi non polari**  
**Scarsa presenza di atomi elettronegativi**

**Lipidi lineari**

**Lipidi ciclici (steroidi)**

**Lipidi carichi (gruppi ionizzati)**

**Lipidi neutri (privi di carica)**

**Costituiscono una delle quattro principali classi di sostanze di interesse biologico**  
**( con carboidrati, proteine e acidi nucleici)**

# Funzioni dei lipidi

Molecole con struttura chimica e funzioni molto diverse

**Immagazzinare òenergiaö (Tessuto adiposo)**

**Costituire le membrane cellulari**

- ☞ Creare una barriera con l'esterno
- ☞ Creare compartimenti specializzati
- ☞ Controllare il flusso di materiale

**Comunicazione tra cellule (segnali)**

**Vitamine (cofattori di attività proteiche).**

# LIPIDI LINEARI

## LIPIDI SEMPLICI:

### ACIDI GRASSI

acidi carbossilici con una catena idrocarburica da 4 a 36 atomi di C

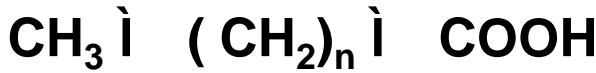
## LIPIDI COMPLESSI:

**TRIACILGLICEROLI (trigliceridi)**

**FOSFOLIPIDI**

**CEREBROSIDI O GLICOLIPIDI**

**CERE**

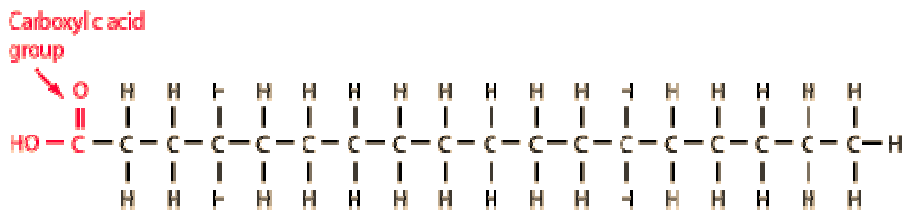


# ACIDI GRASSI

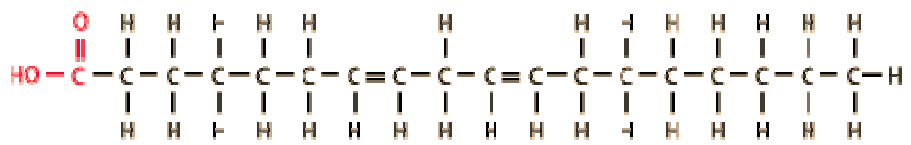
acidi carbossilici con una catena idrocarburica da 4 a 36 atomi di C

Gli acidi grassi più frequenti nei tessuti di mammifero hanno catena a numero pari di atomi di carbonio

Componenti della maggior parte dei lipidi naturali  
la catena alifatica può essere satura,



Stearic acid, an example of a saturated fatty acid



Linoleic acid, an example of an unsaturated fatty acid

o insatura  
(da 1 a 6 doppi legami C-C in CIS)

Il punto di fusione è proporzionale al numero di atomi di carbonio

Il punto di fusione è inversamente proporzionale al numero di insaturazioni

# punti di fusione

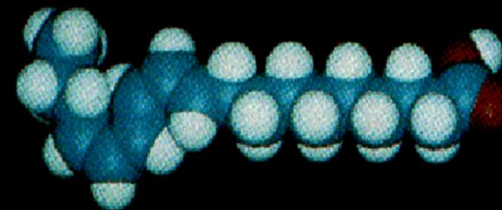
acido stearico (18:0)



acido oleico (18:1)



acido linoleico (18:2)

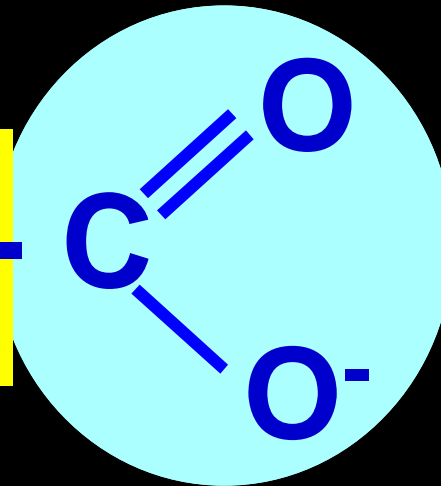


# gli acidi grassi sono acidi deboli



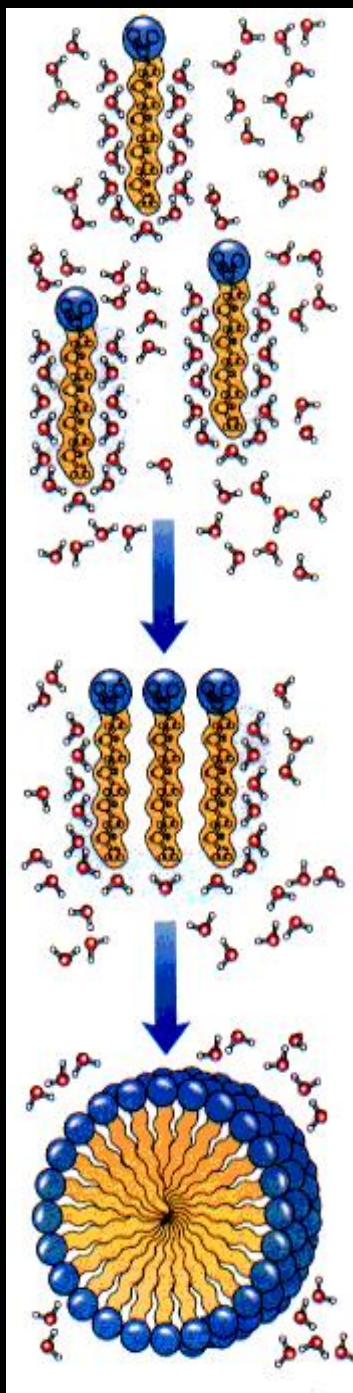
$$10^{-4} > K_a < 10^{-5}$$

## Molecole Anfi-Patiche



*porzione idrofobica*

*porzione idrofilica*



**Il sistema tende spontaneamente ad organizzarsi nella struttura sopramolecolare a minor energia**

**micella**



## Triglicilgliceroli (trigliceridi)

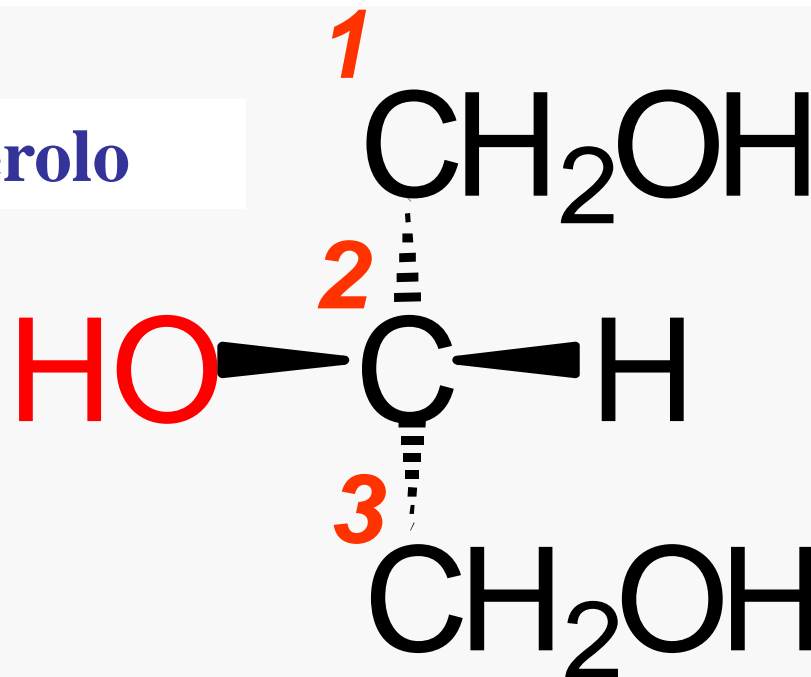
Grassi ed oli sono triesteri del glicerolo  
**TRIGLICERIDI.**

### GLICEROLO

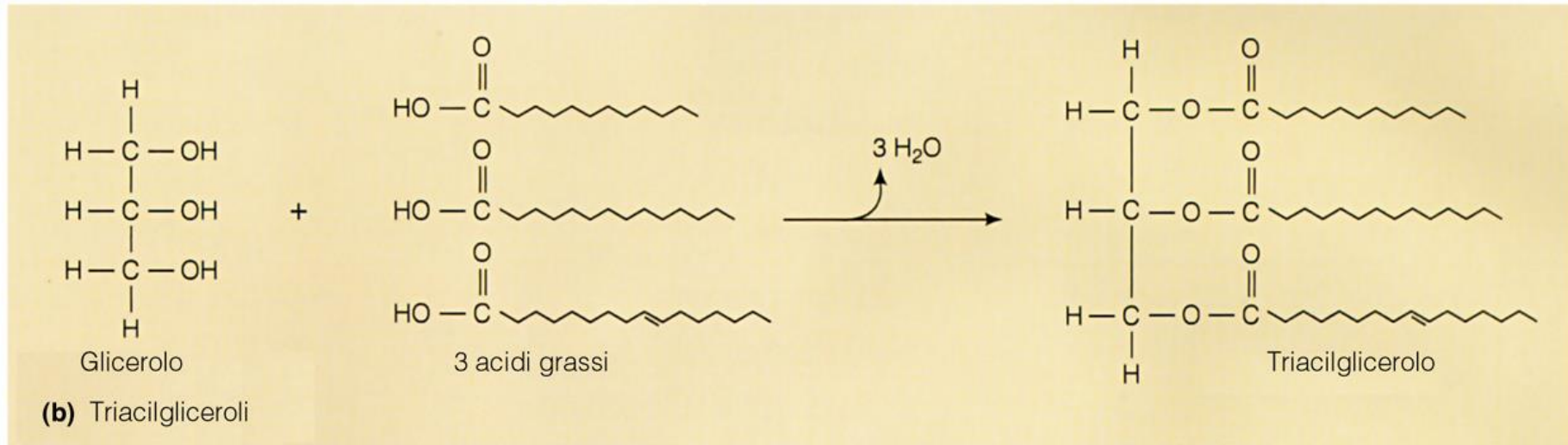
Gliceridi: esteri del glicerolo

Importanza biologica:

- Riserva energetica
- Isolamento termico
- Protezione meccanica

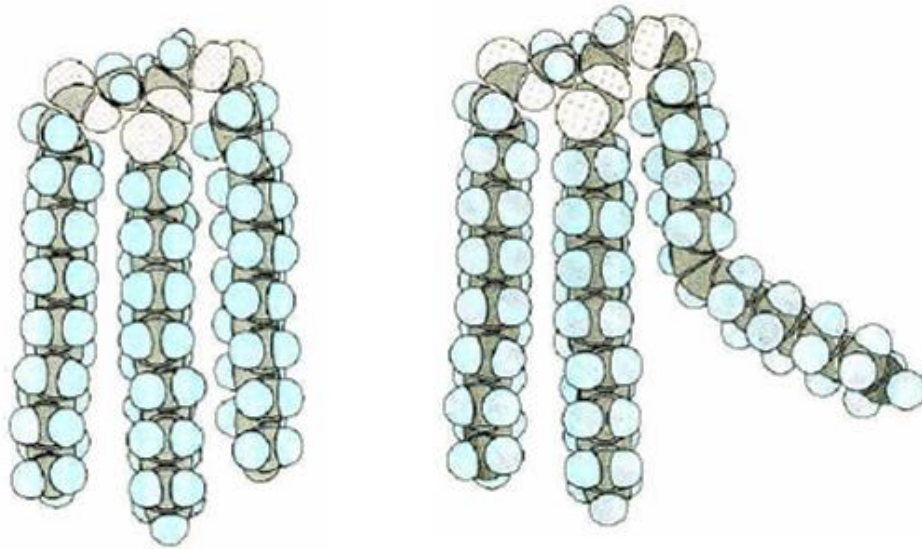


## TRIACILGLICEROLI (trigliceridi)

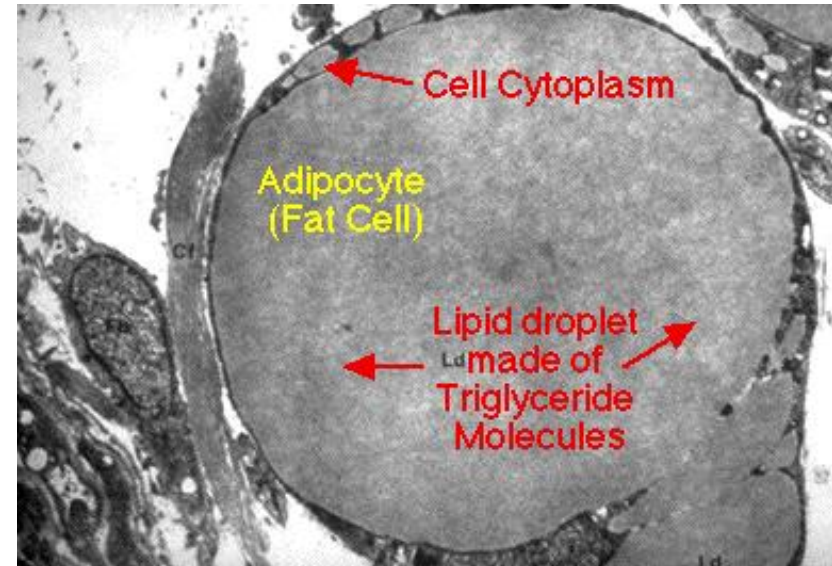
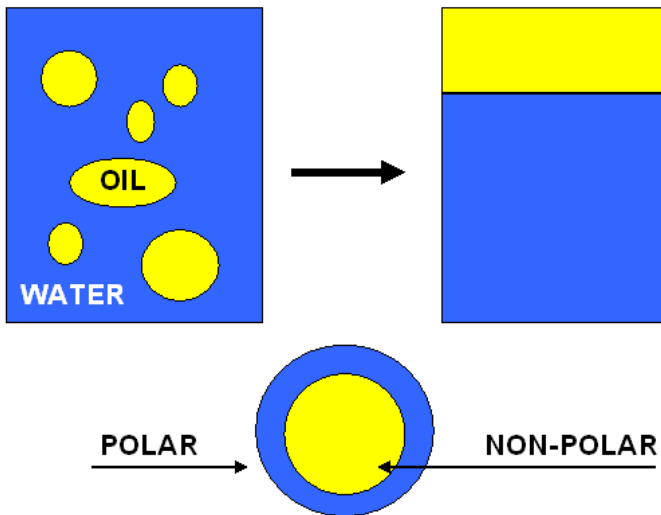
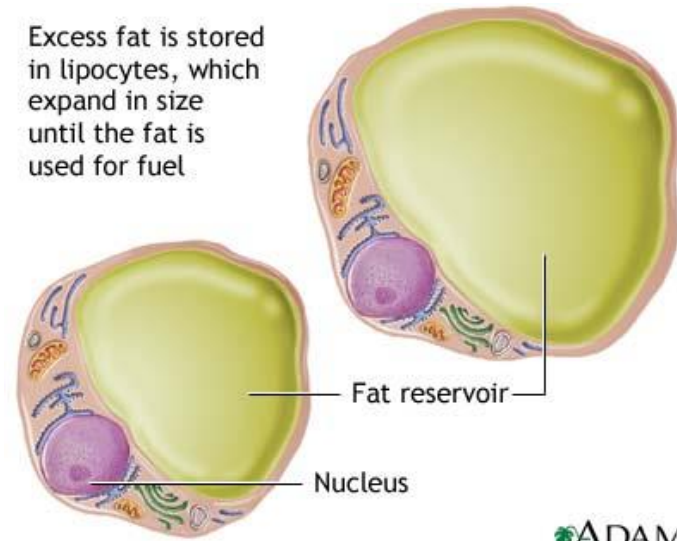


**LIPIDI NEUTRI e totalmente INSOLUBILI:**  
L'esterificazione elimina sia gli ossidrili che  
gli acidi carbossilici

# Altamente insolubili in acqua



Excess fat is stored in lipocytes, which expand in size until the fat is used for fuel



# **FOSFOLIPIDI**

**I fosfolipidi costituiscono circa il 40% delle membrane cellulari (l'altro 60% sono proteine);**

**Si distinguono in**

## **GLICEROFOSFOLIPIDI**

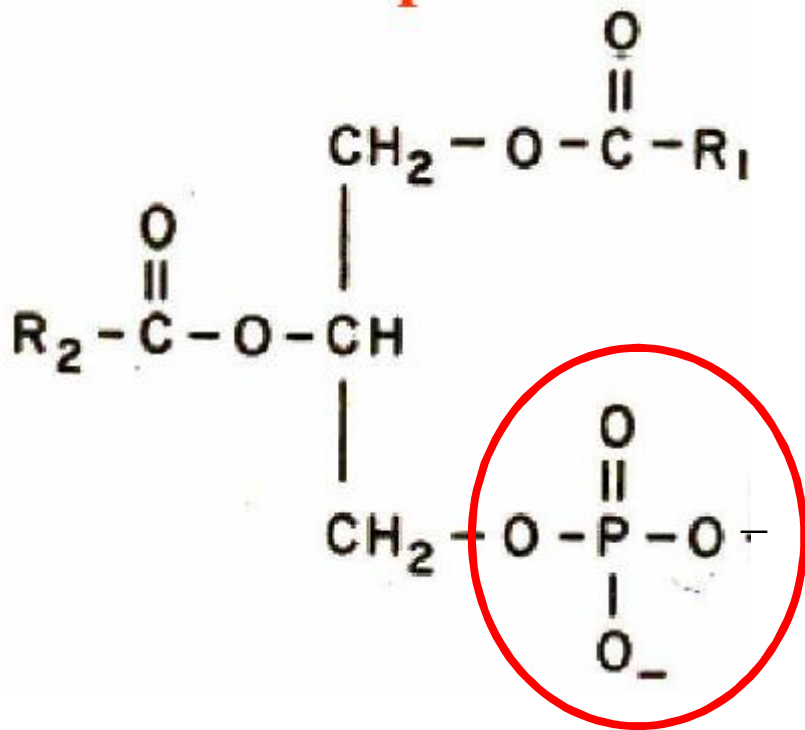
**costituiti da glicerolo, acidi grassi,  
fosfato**

## **SFINGOFOSFOLIPIDI**

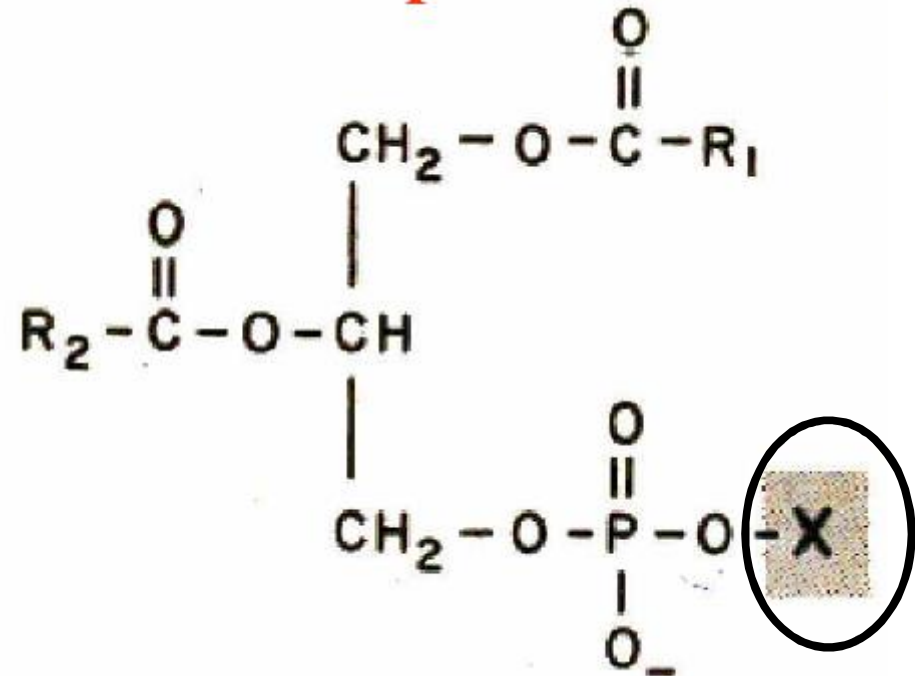
**costituiti da sfingosina ,acidi  
grassi, fosfato**

# GLICEROFOSFOLIPIDI

Derivati dell'ACIDO FOSFATIDICO



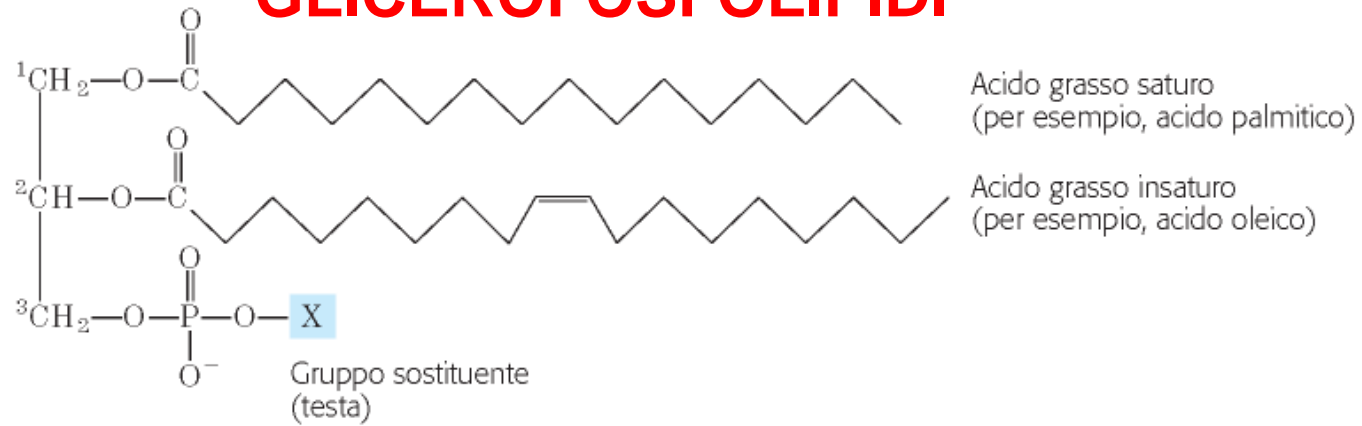
Legame FOSFO-Estere



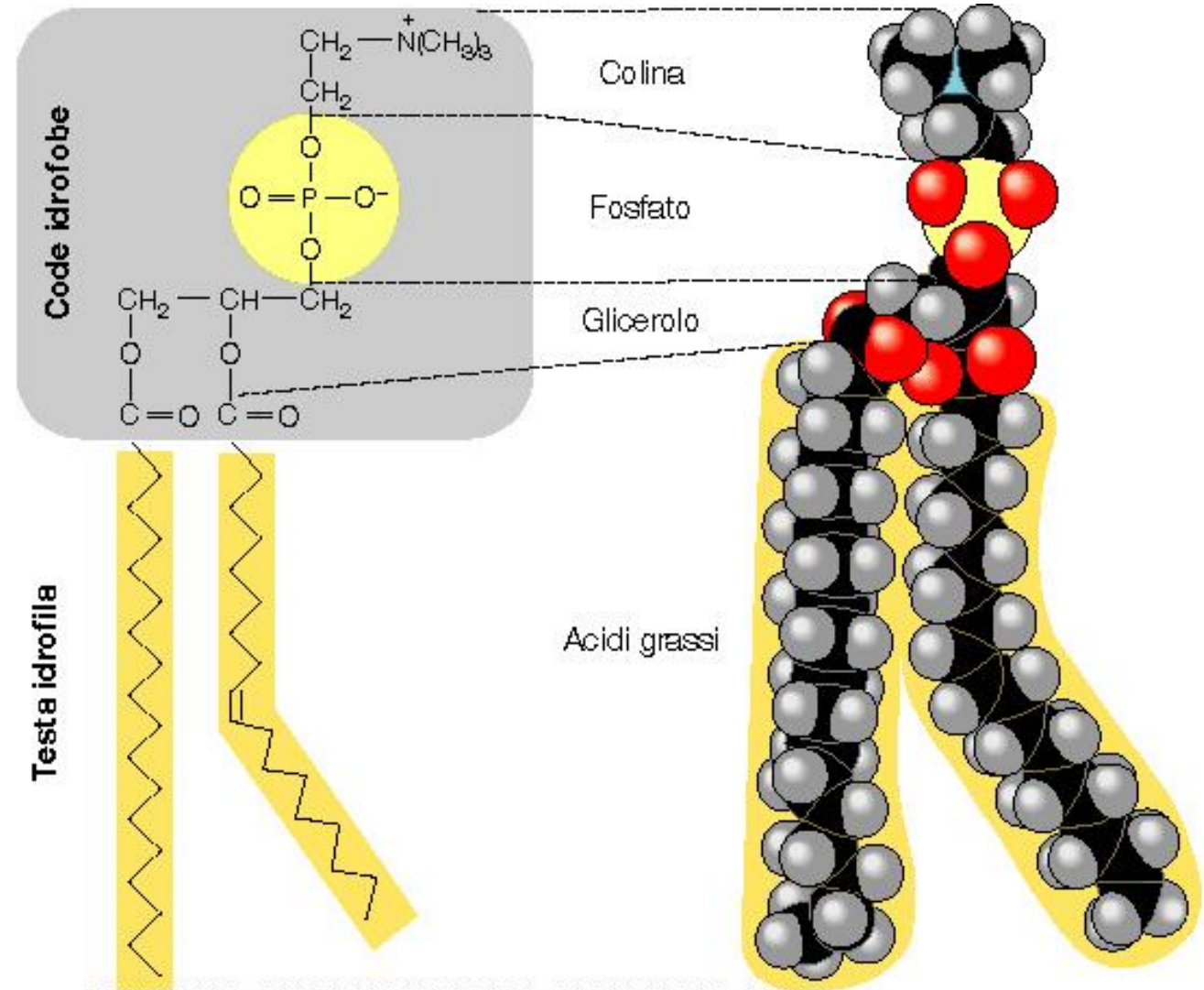
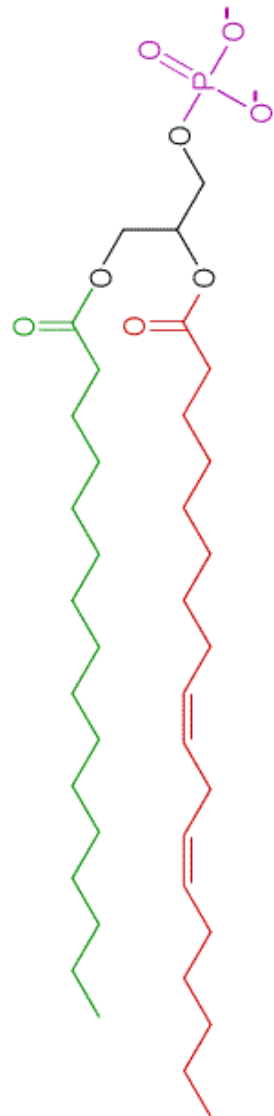
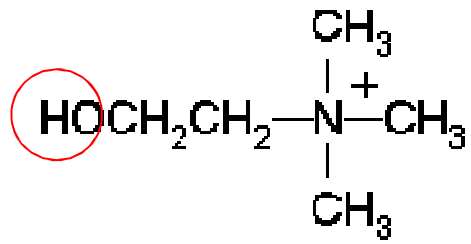
Il legame fosfoestere con un alcol

# GLICEROFOSFOLIPIDI

Glicerofosfolipide  
(struttura generale)



Nome del glicerofosfolipide	Nome di X	Formula di X	Carica netta (a pH 7,0)
Acido fosfatidico	—	—H	−1
Fosfatidiletanolammina	Etanolammina	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	0
Fosfatidilcolina	Colina	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0
Fosfatidilserina	Serina	—CH <sub>2</sub> —CH—NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>   COO <sup>−</sup>	−1
Fosfatidilglicerolo	Glicerolo	—CH <sub>2</sub> —CH—CH <sub>2</sub> —OH   OH	−1
Fosfatidilinositolo 4,5-bisfosfato	<i>mio</i> -Inositolo 4,5-bisfosfato		−4

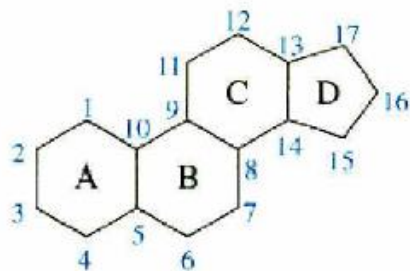


(a) Formula di struttura

(b) Modello compatto

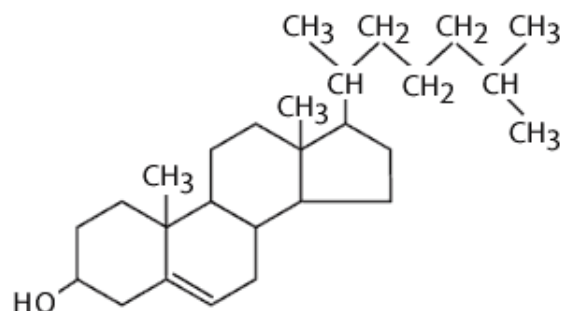
# Steroidi

La caratteristica strutturale comune a tutti gli steroidi è un sistema di quattro anelli condensati.



Gli anelli A, B e C sono a sei termini, l'anello D è a cinque termini.

**STRUTTURA PLANARE e RIGIDA**



**COLESTEROLO**

27 atomi di carbonio

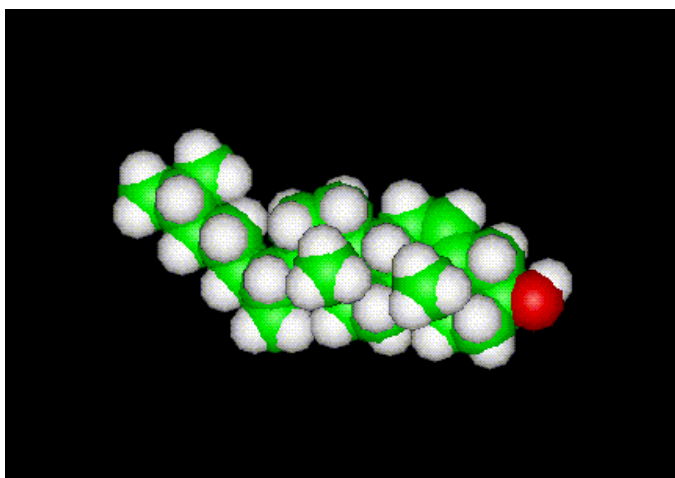
Componente **essenziale** di tutte le membrane delle cellule animali.

Precursore di

“Acidi biliari

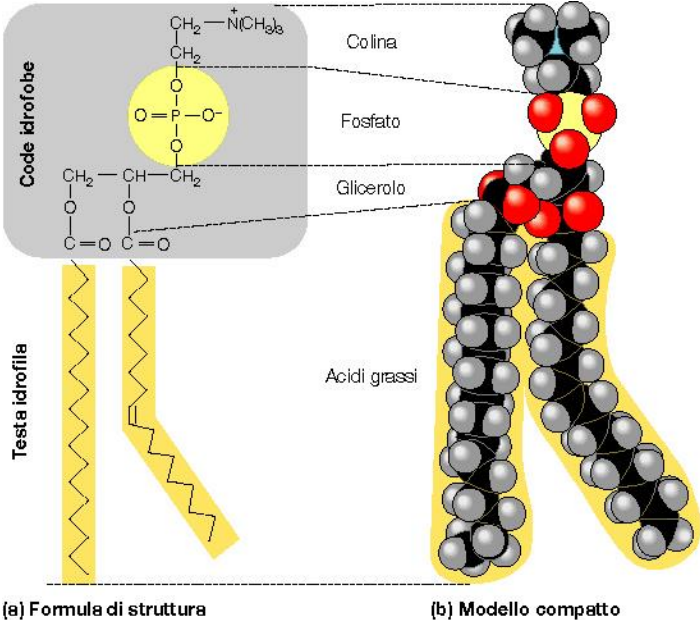
“Ormoni steroidei

Esiste una relazione diretta fra un'eccessiva concentrazione del colesterolo nel sangue e le malattie coronariche e cardiache.

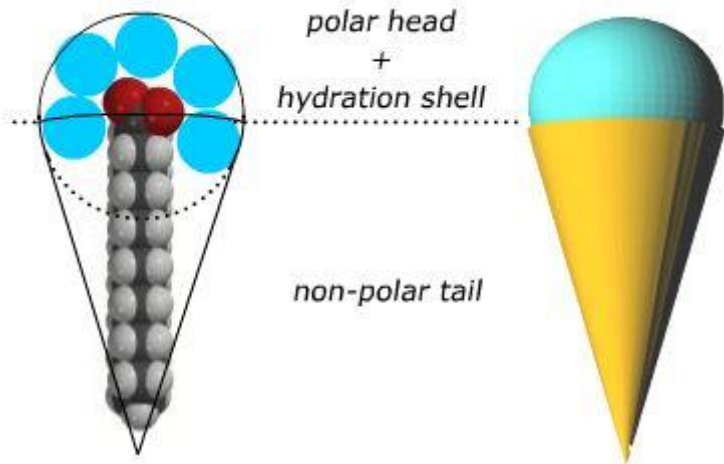




# MEMBRANE BIOLOGICHE

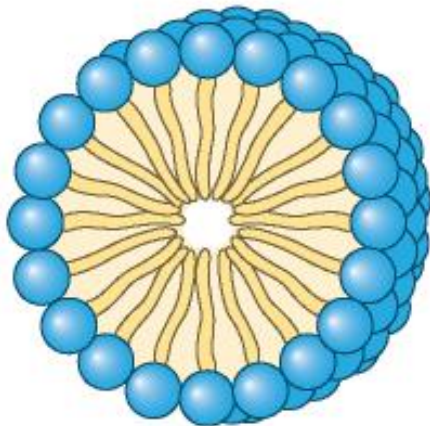


## Acido Grasso

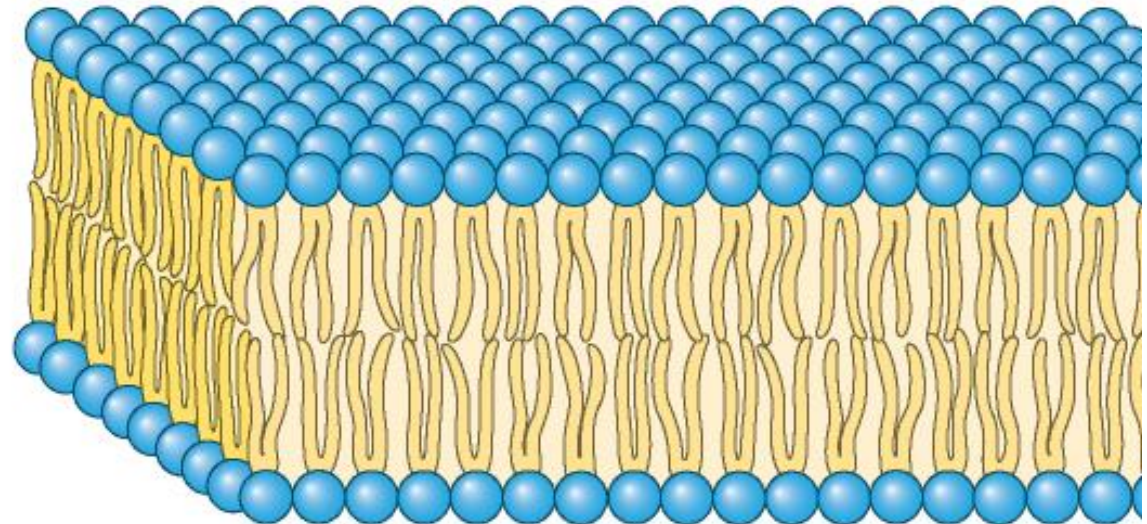


## Fosfolipide

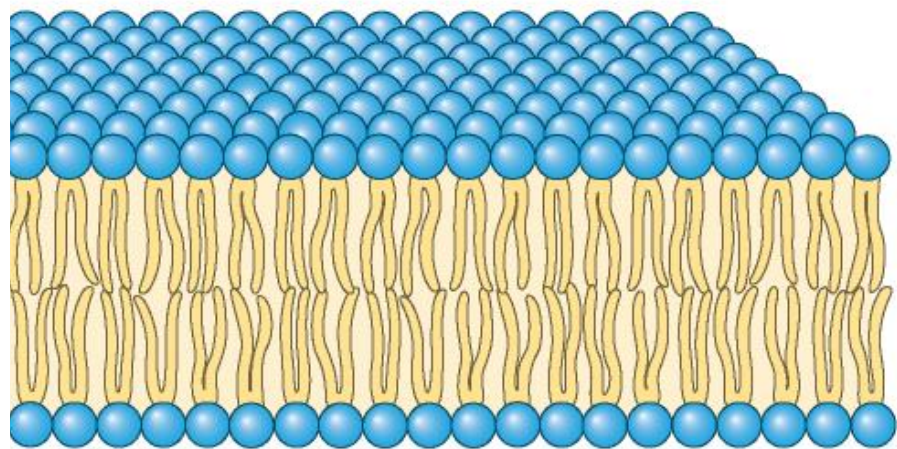
Le singole unità hanno una forma cilindrica (la sezione trasversale della testa è circa uguale a quella della catena idrofobica)



**(a) Micella**

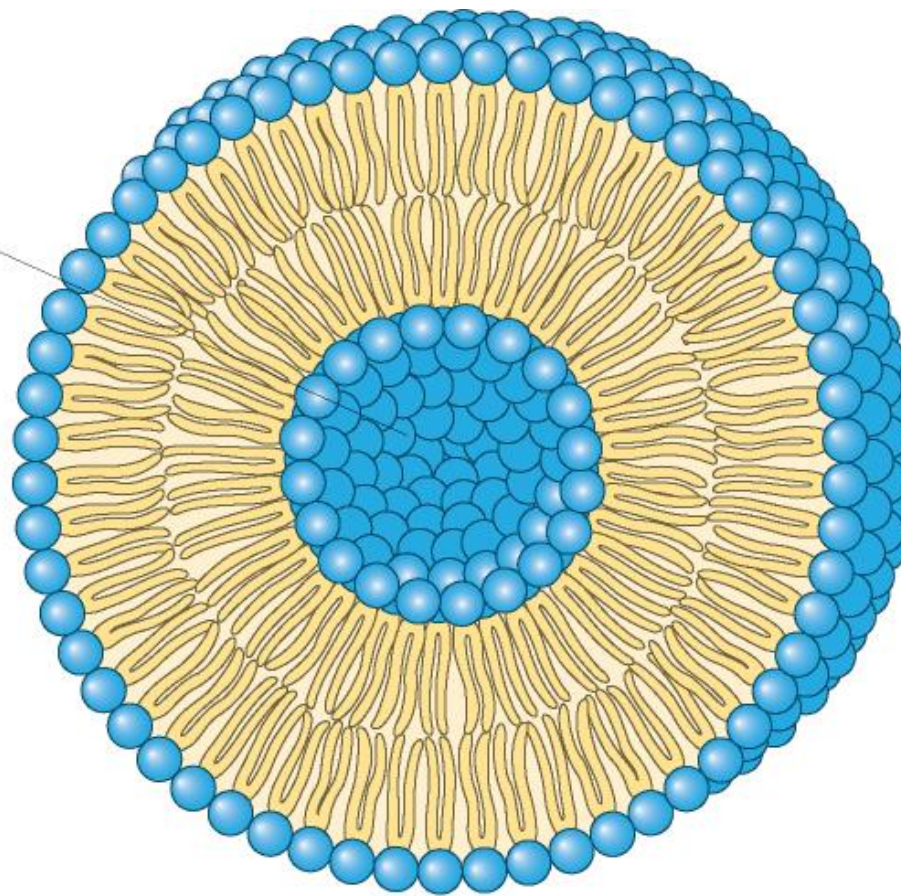


**(b) Doppio strato**



**(b) Doppio strato**

Cavità  
acquosa



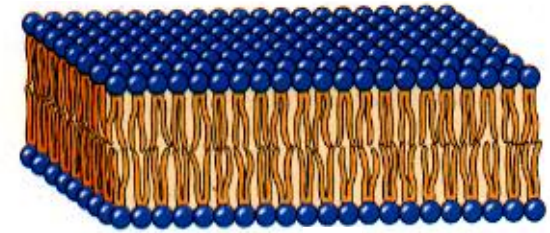
**(c) Liposoma**

# Strutture sopramolecolari dei lipidi polari

micella



doppio strato



liposoma



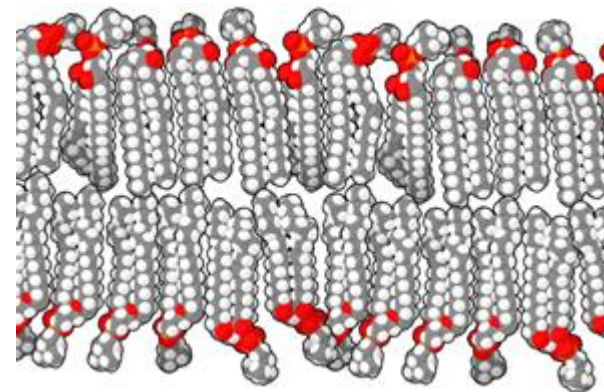
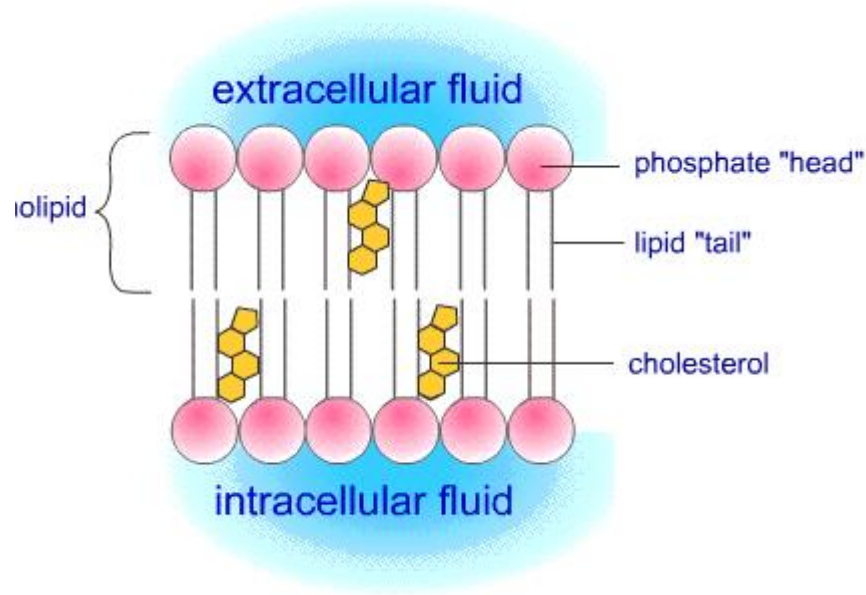
• **Le membrane biologiche sono strutture fluide e dinamiche -**

la fluidità dipende dalla *LUNGHEZZA* e *GRADO di INSATURAZIONE* delle catene aciliche nei fosfolipidi, dalla *TEMPERATURA* e dalla presenza di *COLESTEROLO*



**Massima RIGIDITÀ**  
**AG saturi**  
**Molto colesterolo**

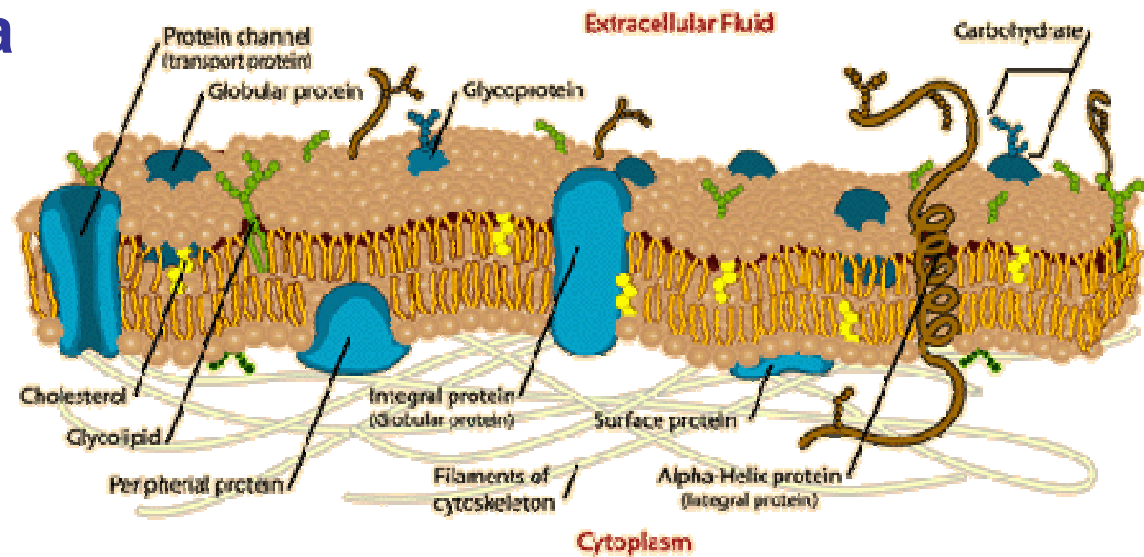
**Massima FLUIDITÀ**  
**AG insaturi**  
**Niente colesterolo**



# Proteine di Membrana

“ Le proteine costituiscono circa il 60% della massa della membrana.

**Sono gli esecutori di tutte le attività della membrana.**



“ *Trasporto*

“ *Catalisi*

“ *Recettori*

↳ *di molecole*

↳ *di altre cellule*

“ *Adesione (ad altre cellule)*

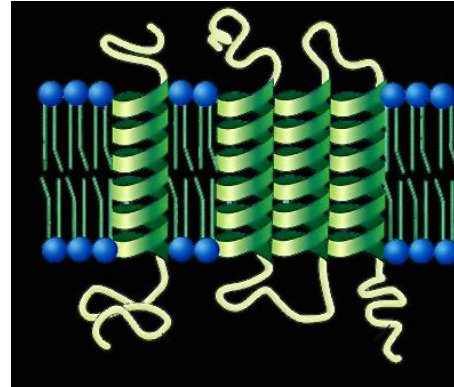
“ *Ancoraggio*

. *alla matrice extra-cellulare*

## Proteine di Membrana: strutture

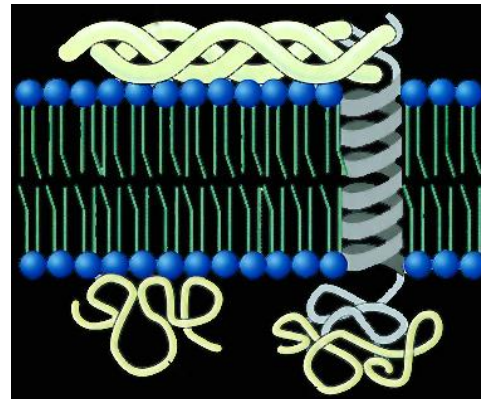
### “ **Proteine Intrinseche**

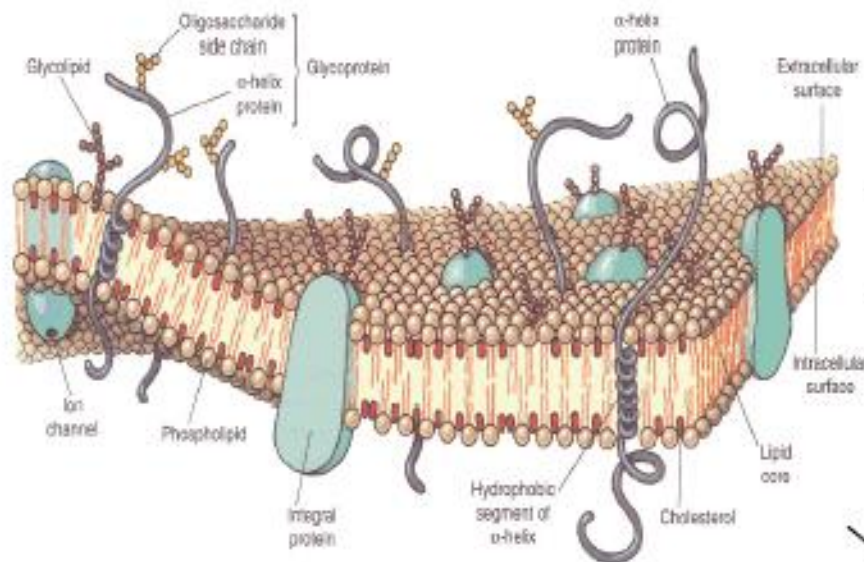
- Sono *Anfipatiche*
- Alcune attraversano completamente la membrana, altre solo in parte.



### “ **Proteine Estrinseche**

- Non sono incluse nel doppio strato lipidico, ma sulla superficie interna o esterna.
- Interagiscono con le proteine intrinseche attraverso interazioni non-covalenti.





## MECCANISMI di TRASPORTO di MEMBRANA

Barriera di selettività tra cellule e ambiente extracellulare

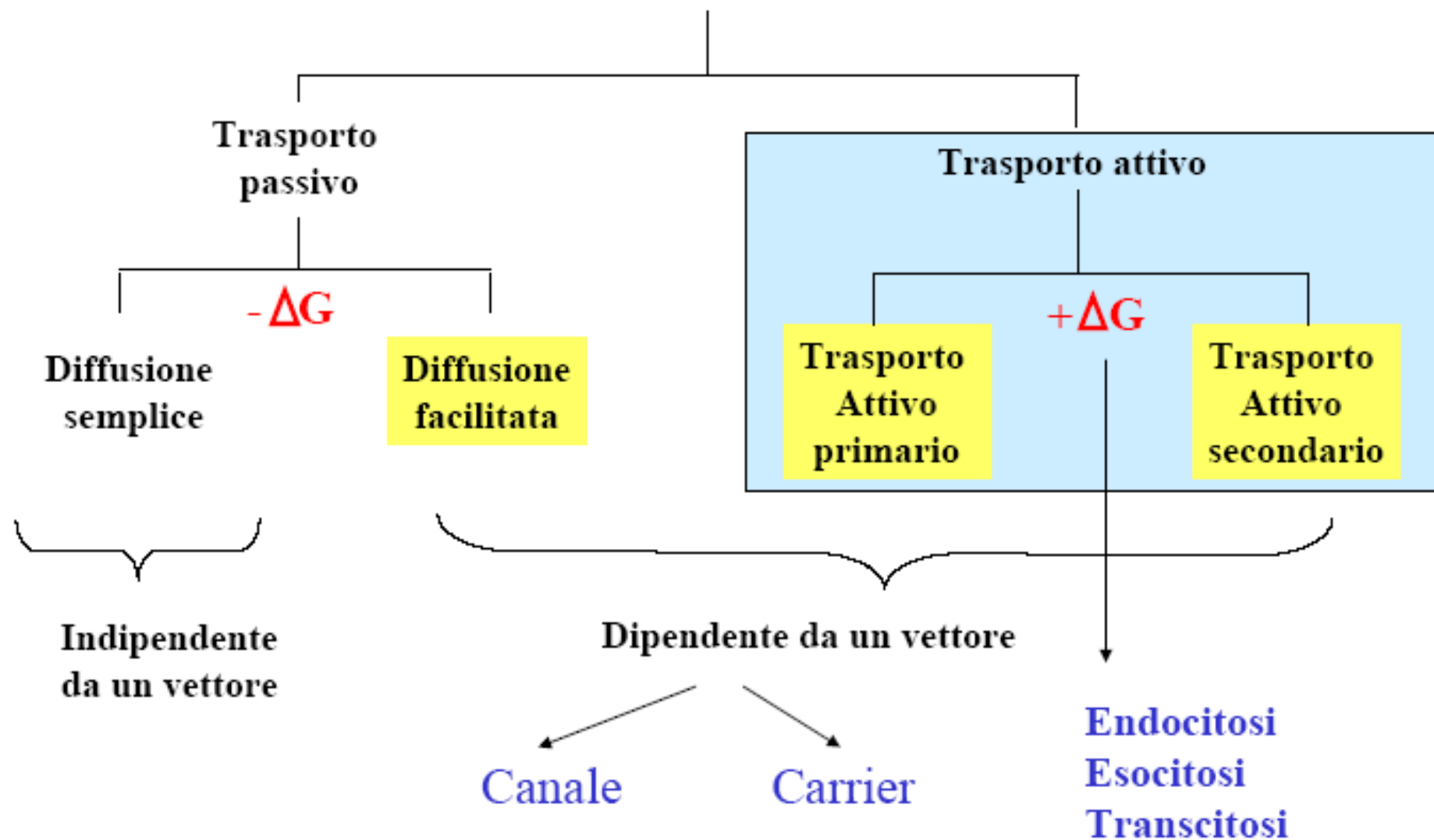
Mantenimento delle differenze tra l'ambiente intra ed extracellulare

**Scambio SELETTIVO** di materia tra l'ambiente intra ed extracellulare

Mantenimento delle differenze tra compartimento interno e citoplasma cellulare  
(Membrane degli organuli sub-cellulari)

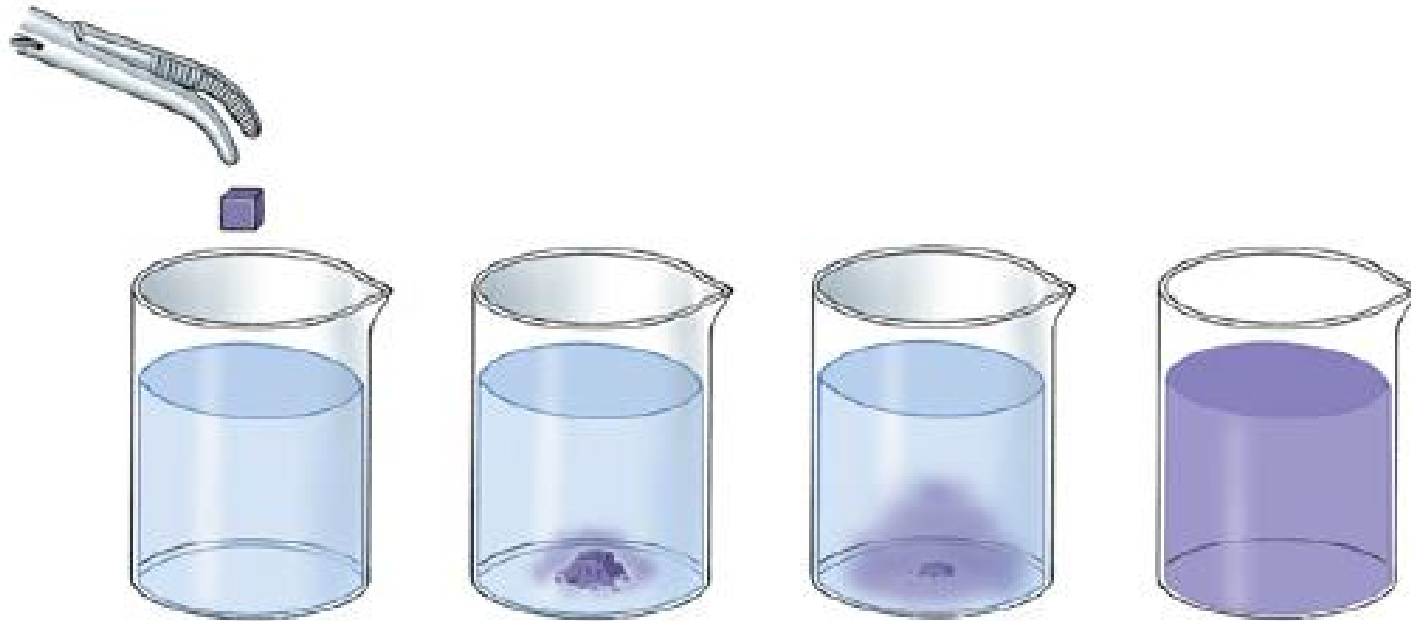


# Sistemi di trasporto di membrana



## TRASPORTO PASSIVO

☞ **DIFFUSIONE (semplice o facilitata)**

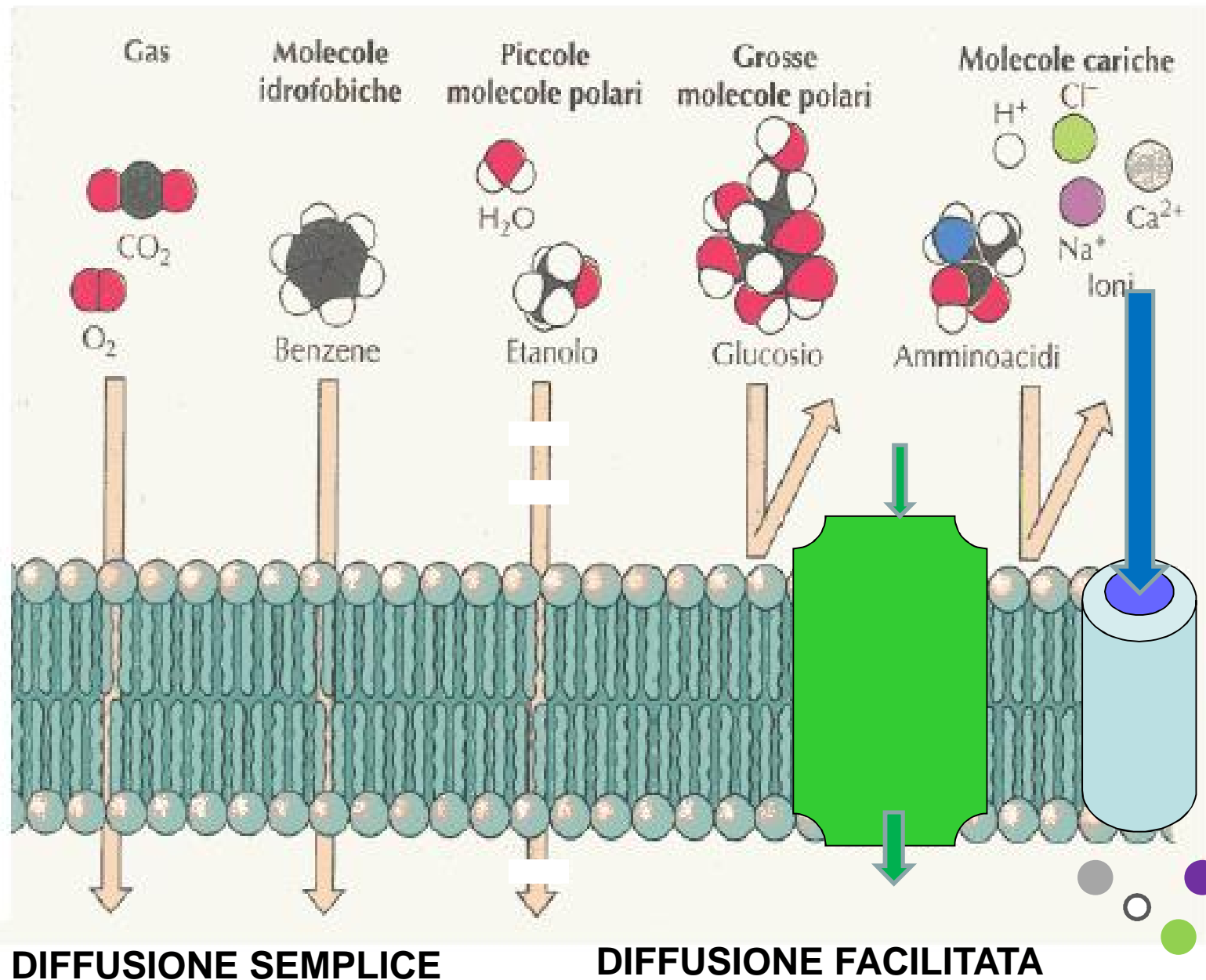


**AVVIENE SECONDO GRADIENTE DI CONCENTRAZIONE**

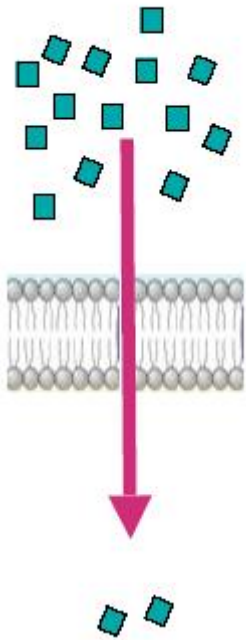
☞ **l'equilibrio si raggiunge quando la concentrazione è uniforme**

☞ **PROCESSO SPONTANEO ( $\Delta G < 0$ )**

# Permeabilità dei doppi strati lipidici



Gas,  
molecole apolari,  
piccole molecole  
polari

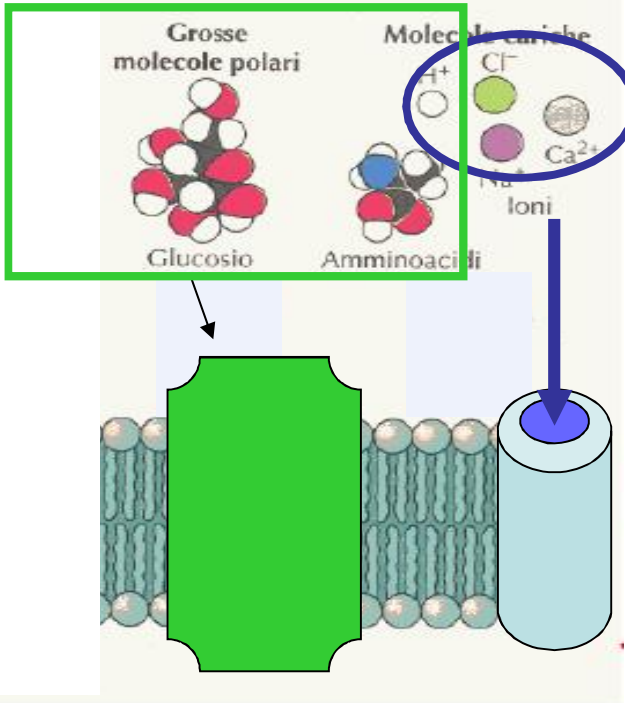


mediata da **proteine**

1) diffusione  
semplice

2) diffusione  
facilitata

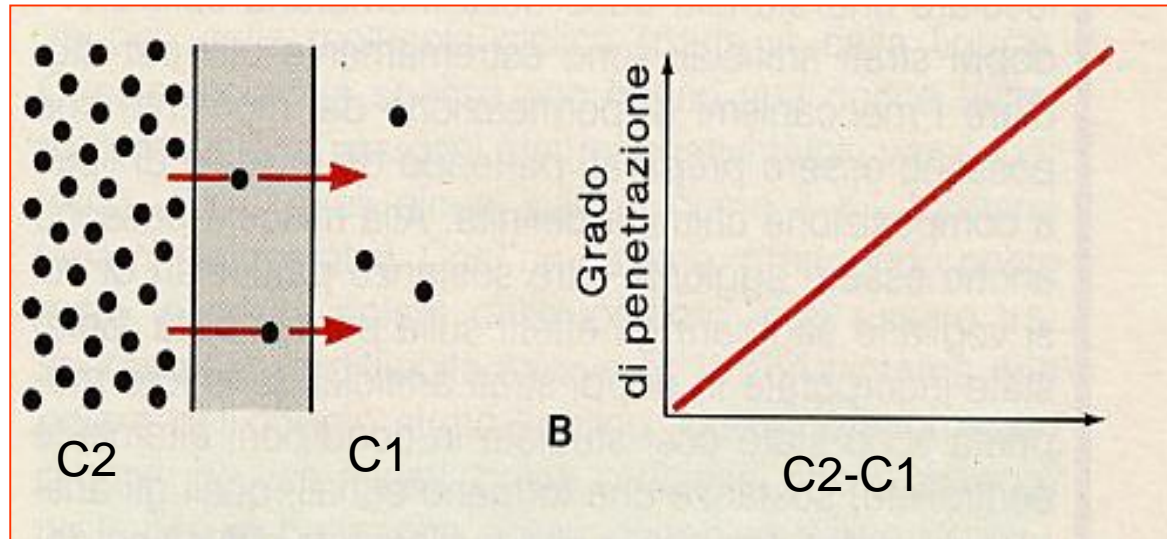
trasporto passivo



TRASPORTATORI  
(o) CARRIER  
(o) PERMEASI

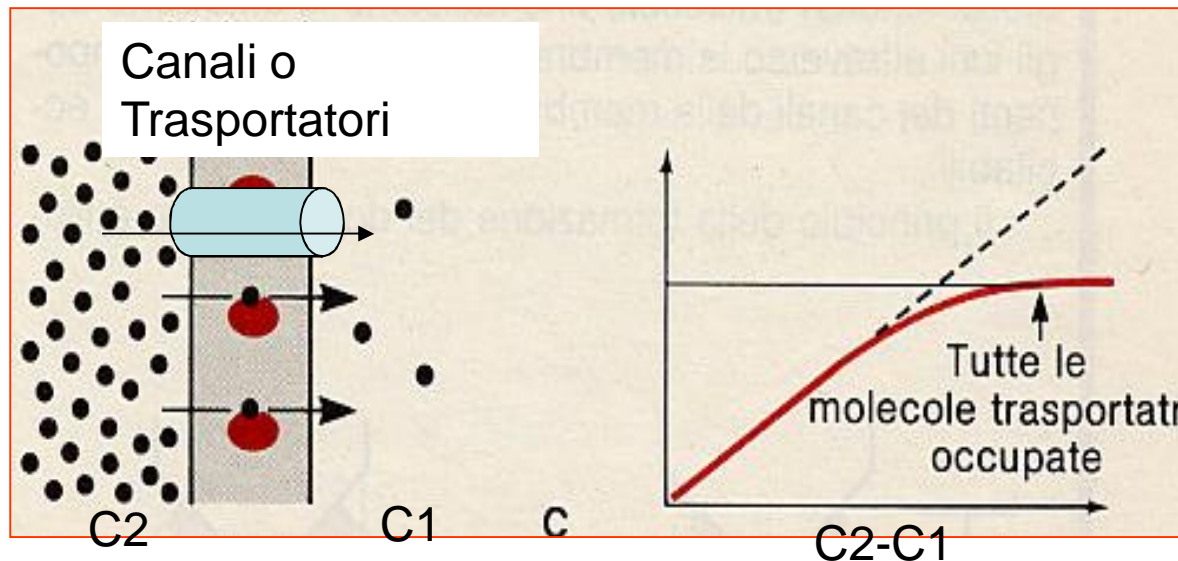
CANALI  
IONICI

## Differenze cinetiche tra la diffusione semplice e la diffusione facilitata



**DIFFUSIONE SEMPLICE**  
il flusso è proporzionale  
al gradiente

$$C_2 - C_1 = G$$



**DIFFUSIONE FACILITATA**  
ad elevate concentrazioni  
si ha saturazione delle  
molecole trasportatrici

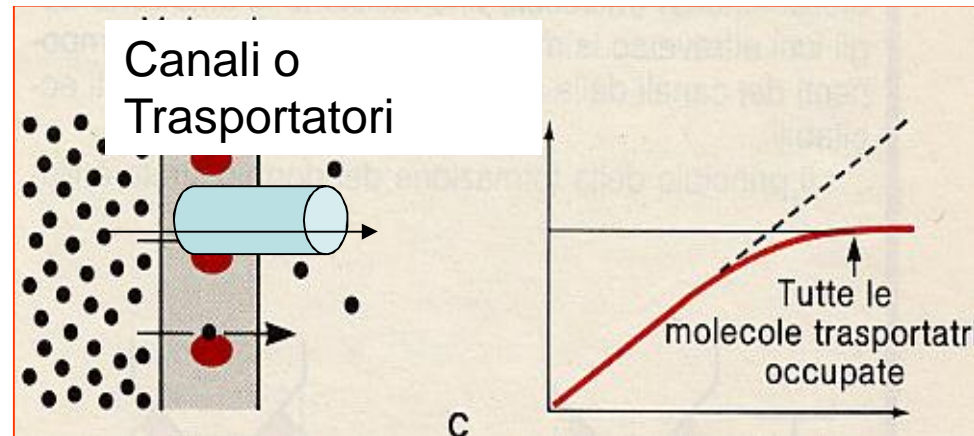
Il trasporto è specifico e la  
sua velocità dipende da

- Gradiente di concentrazione
- Quantità di trasportatore
- Affinità del trasportatore

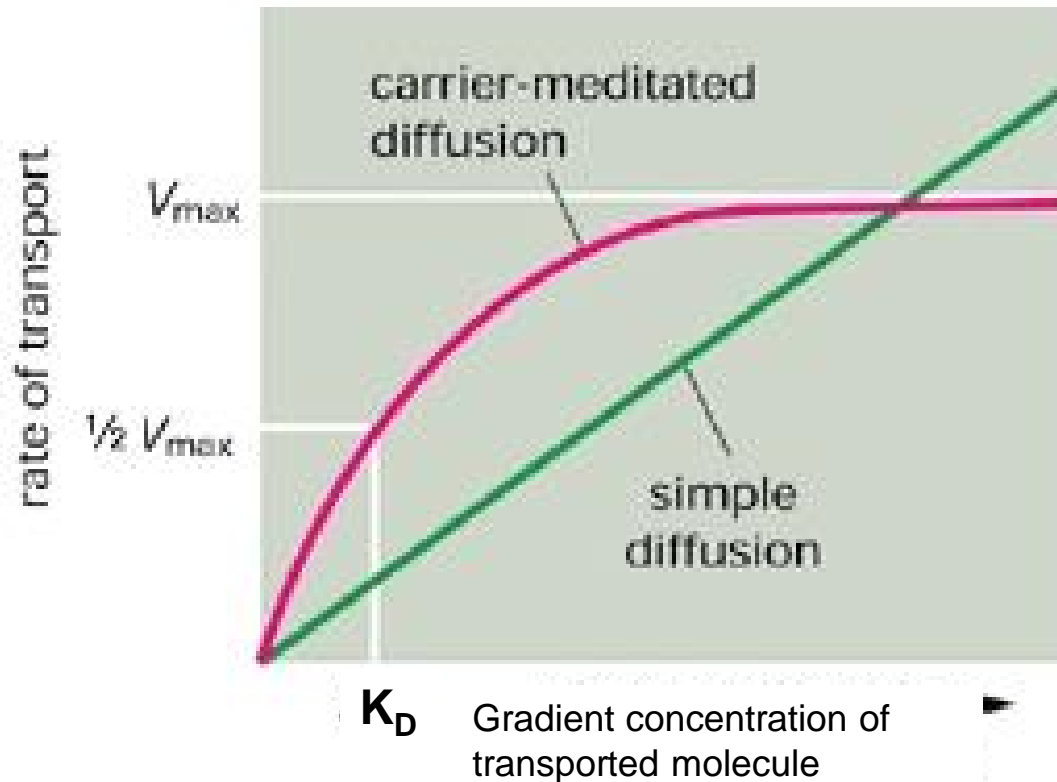


$$K_D = \frac{[L][T]}{[LT]}$$

$$V_{\text{trasporto}} = \frac{V_{\text{max}} G}{K_D + G}$$



Se C1 è costante G è proporzionale a [C2]

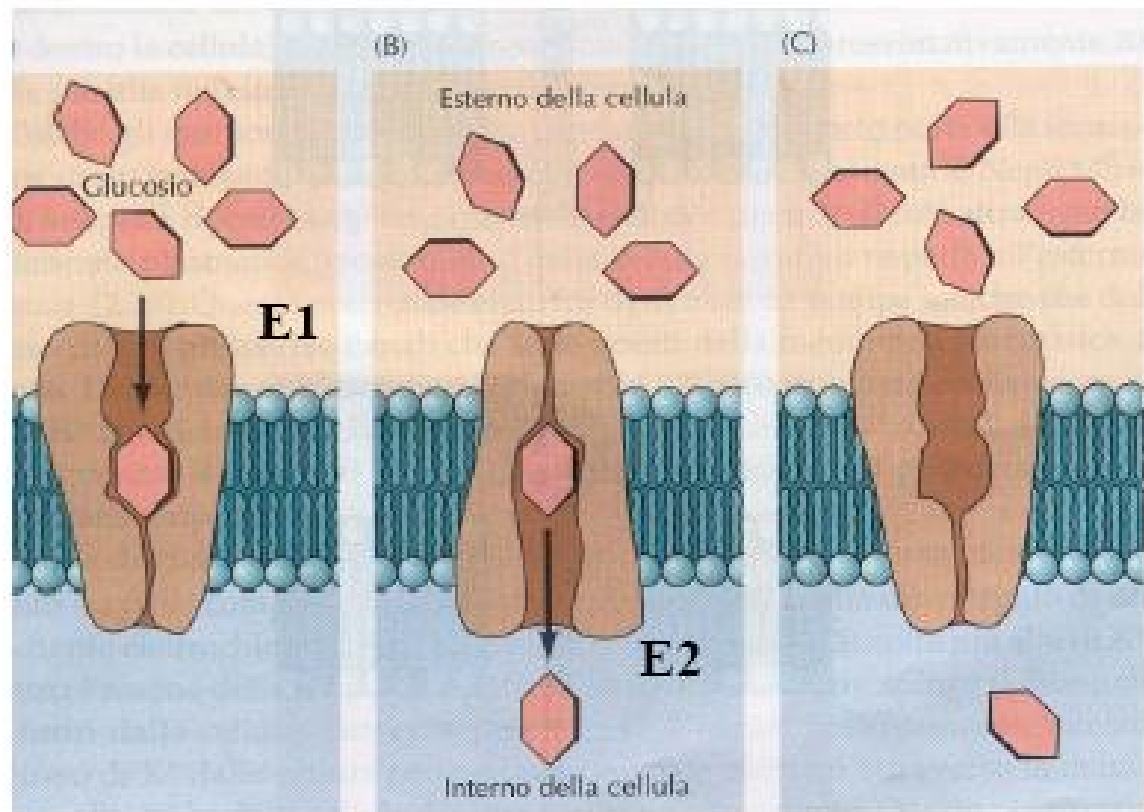


- A. Utilizzo del grafico dei doppi reciproci per calcolare  $K_D$  e  $V_{\text{max}}$
- B. Inibizione da parte di molecole esogene (es. farmaci)
- C. Cinetiche di inibizione competitiva e non competitiva

I trasportatori hanno generalmente due stati conformazionali (E1 e E2),

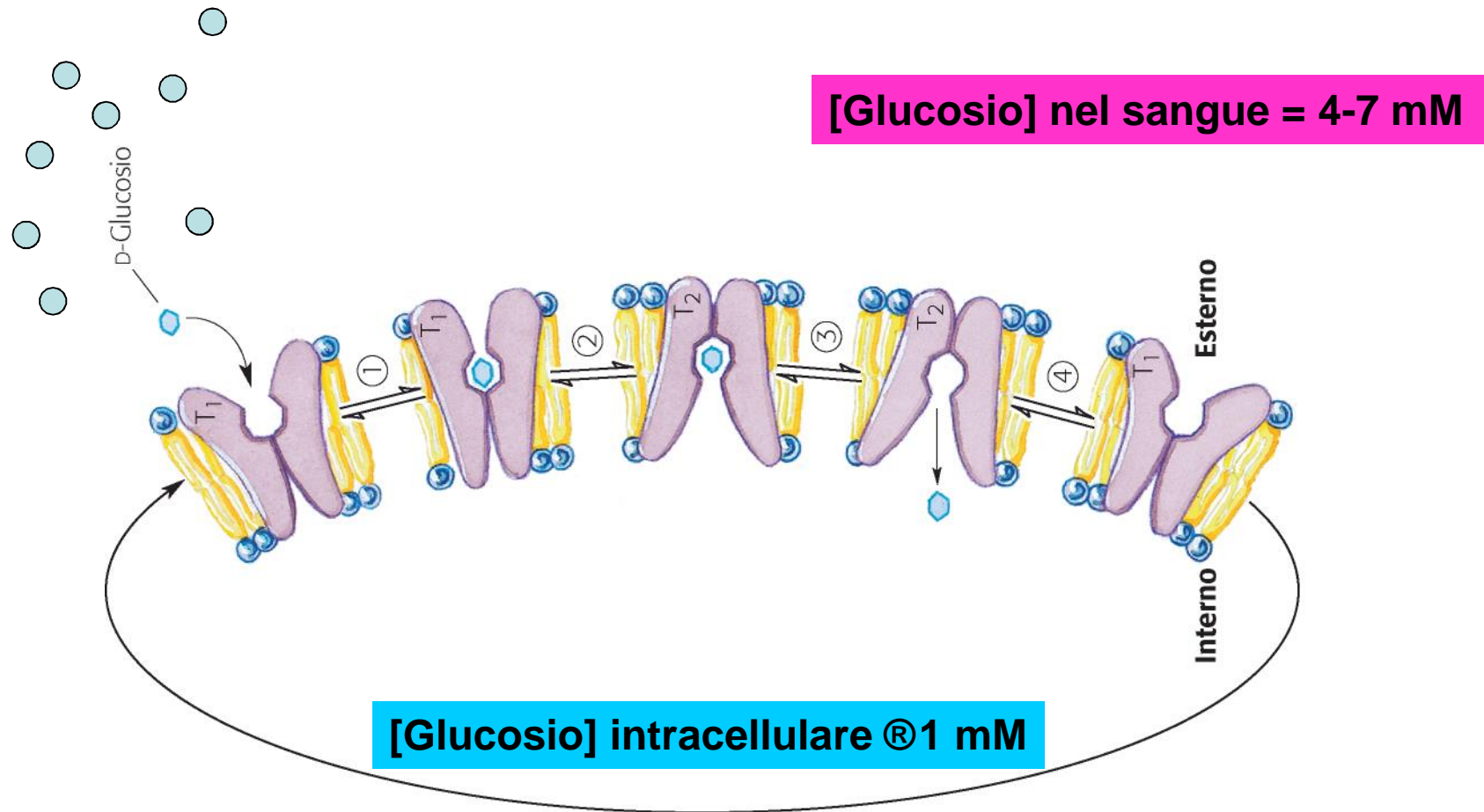
uno con i siti leganti rivolti all'esterno E1

l'altro con i siti leganti rivolti internamente E2.



L'effetto del ligando è quello di stabilizzare lo stato E2

# ESEMPIO: la PERMEASI del GLUCOSIO





## IMPORTANTE:

Sia nel caso della diffusione semplice che in quella della diffusione facilitata la direzione del trasporto è **SEMPRE** quella del **GRADIENTE** di **CONCENTRAZIONE**

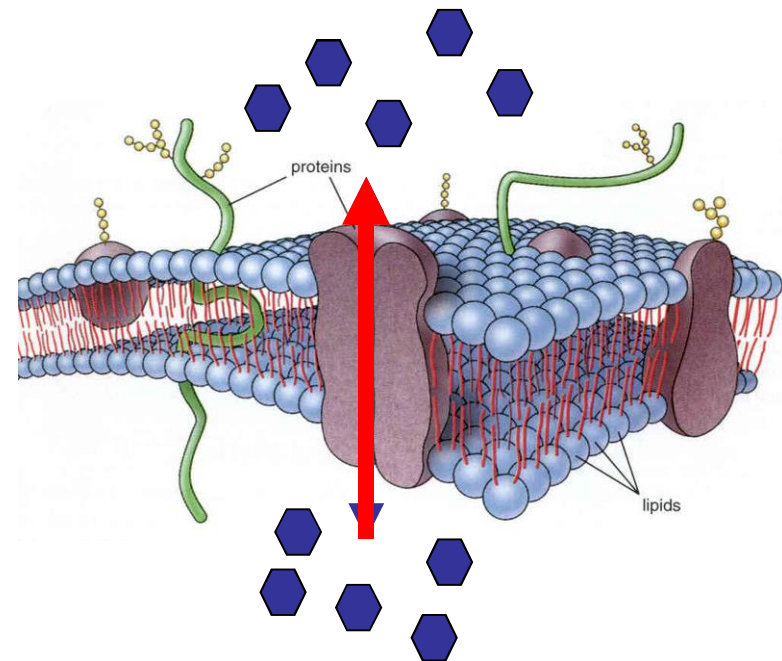


La molecola si muoverà **SEMPRE** dal compartimento a concentrazione maggiore al compartimento a concentrazione minore

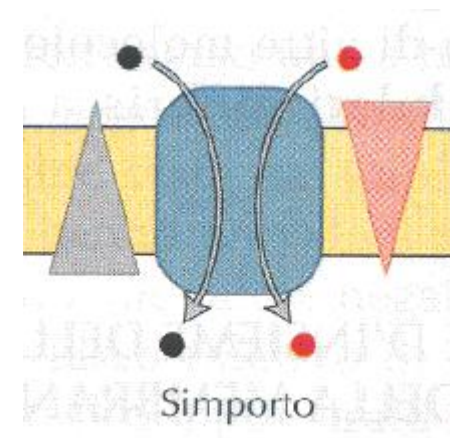
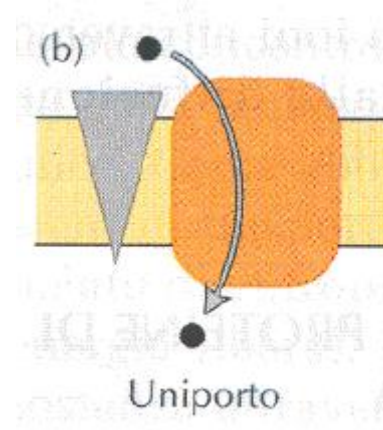
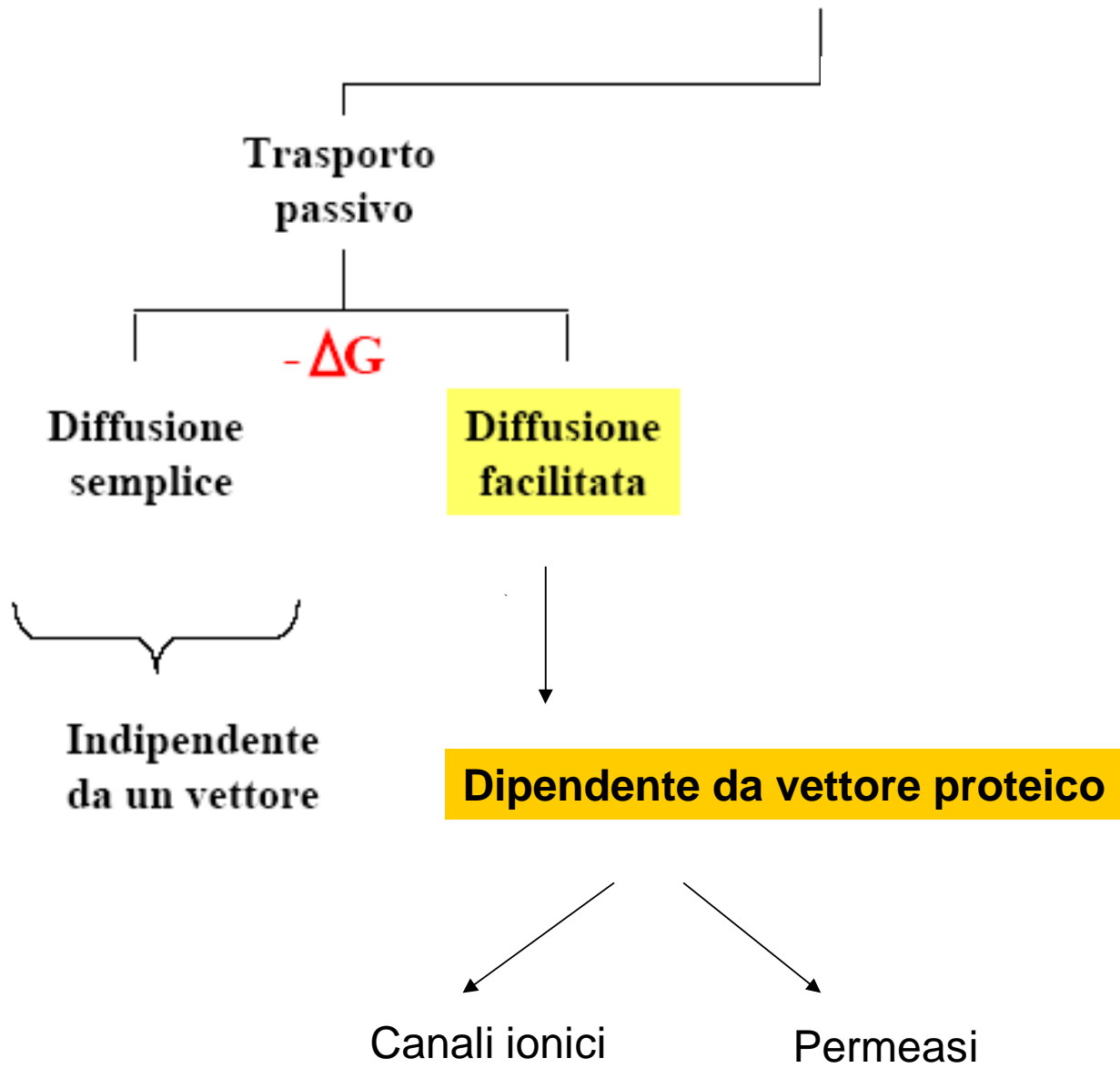
- ☞ **Dissipa il gradiente di concentrazione**
- ☞ **Tende a raggiungere l'equilibrio**
- ☞ **PROCESSO SPONTANEO ( $\Delta G < 0$ )**

**Se non c'è gradiente di concentrazione il flusso si arresta**

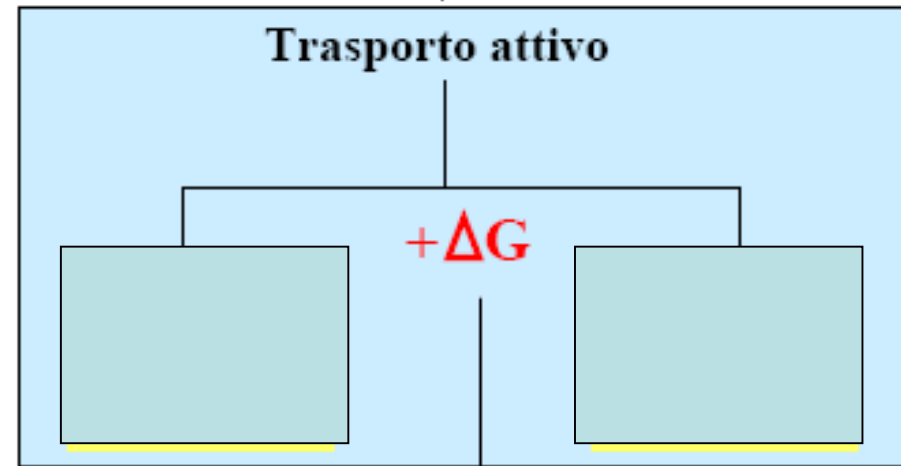
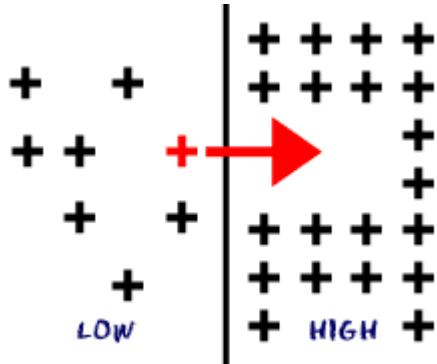
**Se il gradiente si inverte, si inverte anche la direzione del trasporto**



# Sistemi di trasporto di membrana



# TRASPORTO ATTIVO



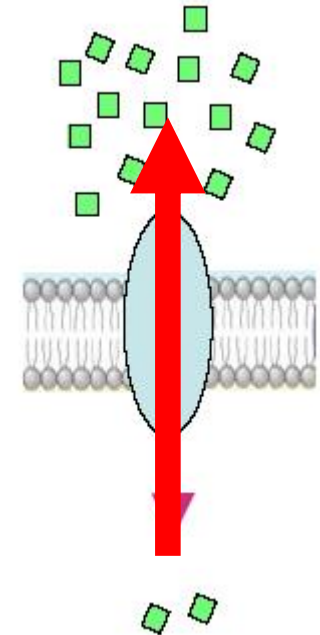
Sempre mediato da PROTEINE

**AVVIENE CONTRO GRADIENTE DI CONCENTRAZIONE**

- ☞ Preserva il gradiente di concentrazione
- ☞ Non permette di raggiungere l'equilibrio
- ☞ **PROCESSO non SPONTANEO ( $\Delta G > 0$ )**

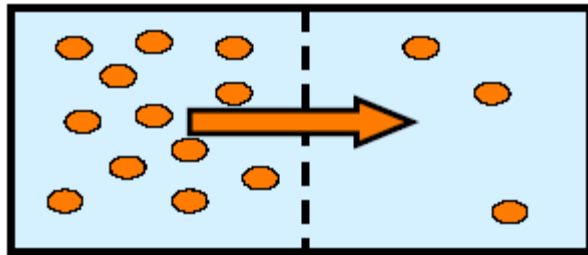


**Richiede ENERGIA**



# TRASPORTO ATTIVO SECONDARIO

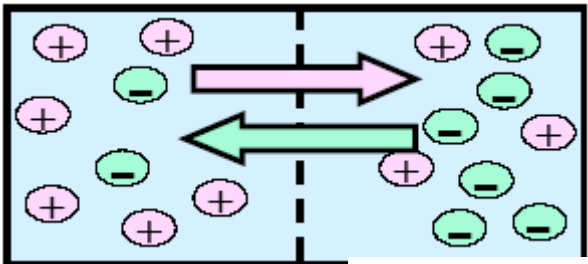
Sono 2 le forze che guidano il trasporto di ioni:



1. GRADIENTE DI  
CONCENTRAZIONE (CHIMICO)



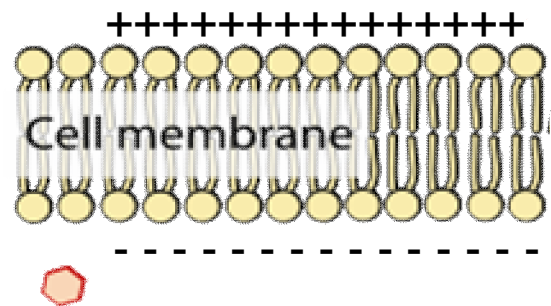
**GRADIENTE ELETTRO-CHIMICO**



2. GRADIENTE ELETTRICO

Extracellular space

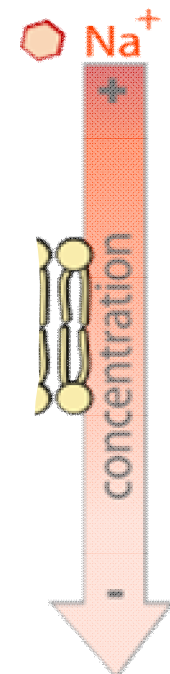
$[Na] = 140 \text{ mM}$

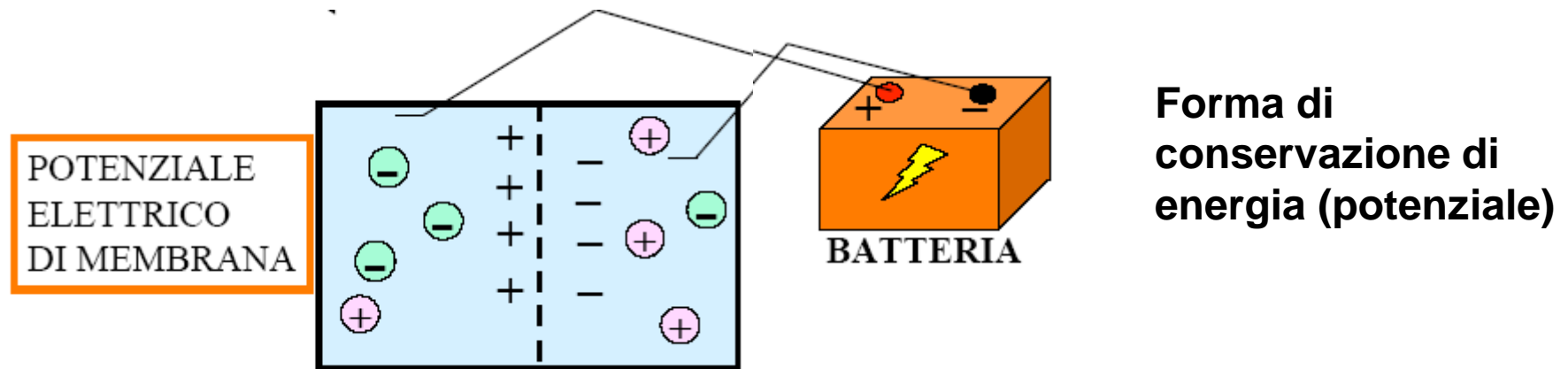


$\Delta\Phi = -60 \text{ mV (media)}$

$[Na] = 10 \text{ mM}$

Intracellular space





## TRASPORTO ATTIVO SECONDARIO

L'energia per il trasporto contro gradiente è data dalla contemporanea diffusione di  $\text{Na}^+$

L'energia, conservata sotto forma di gradiente **ELETTROCHIMICO** di  $\text{Na}^+$ , viene utilizzata permettendone la diffusione.

- ☞ Il gradiente di  $\text{Na}^+$  tende a dissiparsi
- ☞ Si mantiene un gradiente a spese di un altro
- ☞ Se il gradiente di  $\text{Na}^+$  si dissipa, l'altra molecola non viene trasportata

Es:

” co-trasporto  $\text{Na}^+$ /glucosio

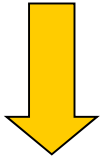
Epitelio intestinale, tubulo prossimale del rene

” co-trasporto  $\text{Na}^+$ /aminoacidi

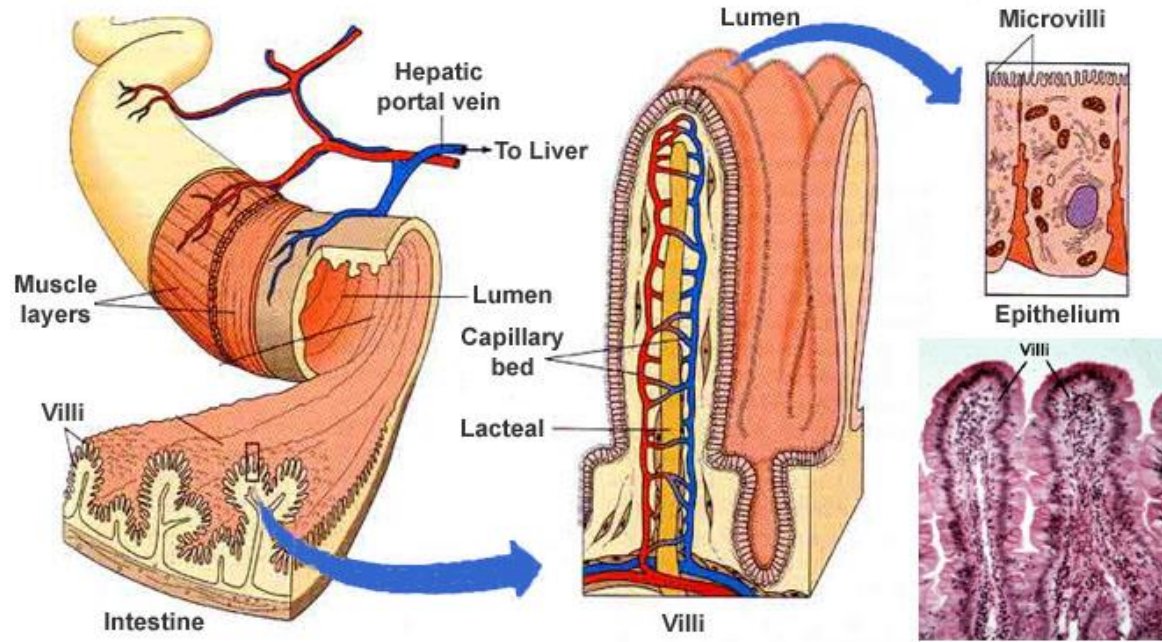
**tutti i tessuti**

**Lume Intestinale:**

**GRANDE VOLUME**



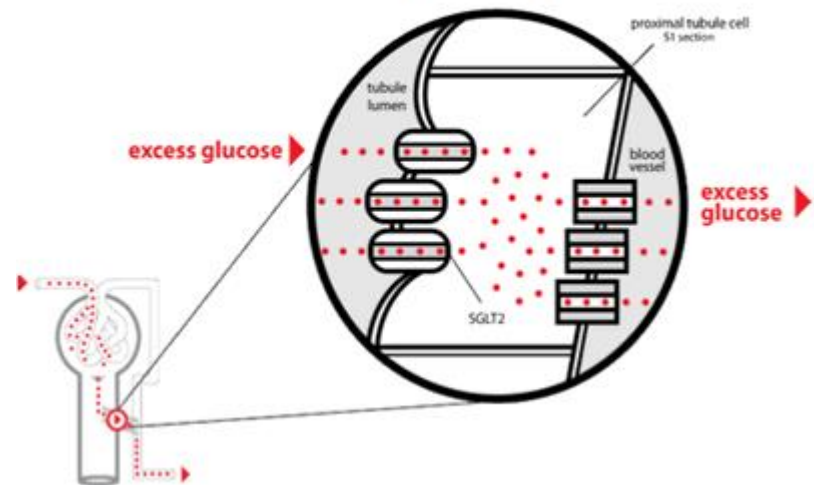
**Bassa  
concentrazione  
di soluti  
(glucosio, AA)**



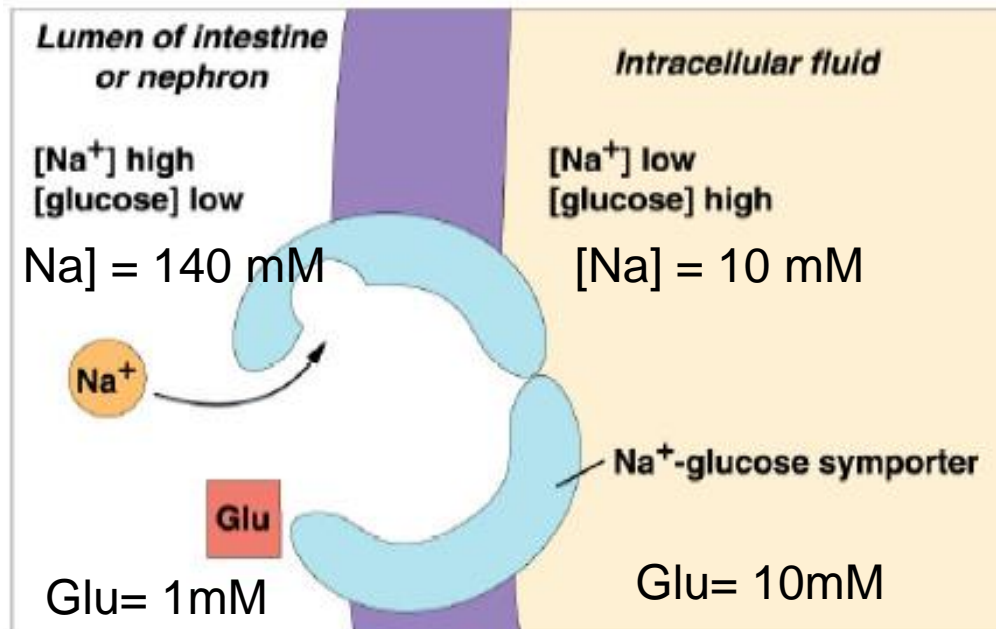
**Tubulo prossimale renale:**

permette il riassorbimento del glucosio  
contro gradiente di concentrazione,  
limitandone l'escrezione

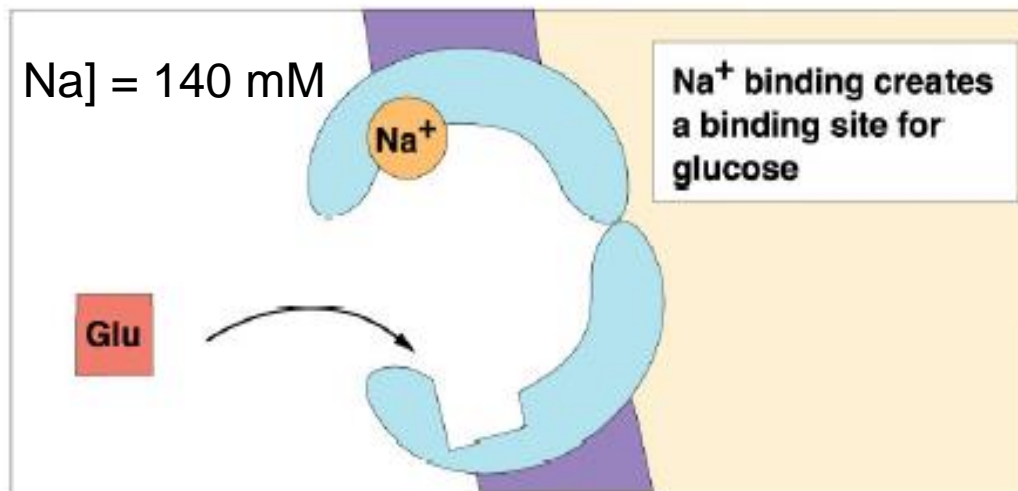
### Renal Glucose Reabsorption by SGLT2



## TRASPORTO ATTIVO SECONDARIO: il co-transporto Na<sup>+</sup>-glucosio



Quando il trasportatore è aperto sul versante extracellulare (stato E1), ha un sito di legame a **BASSA** affinità per il Na<sup>+</sup> ( $K_D > 50$  mM) e **uno AD AFFINITA' MOLTO BASSA** per il glucosio ( $K_D = 100$  mM)

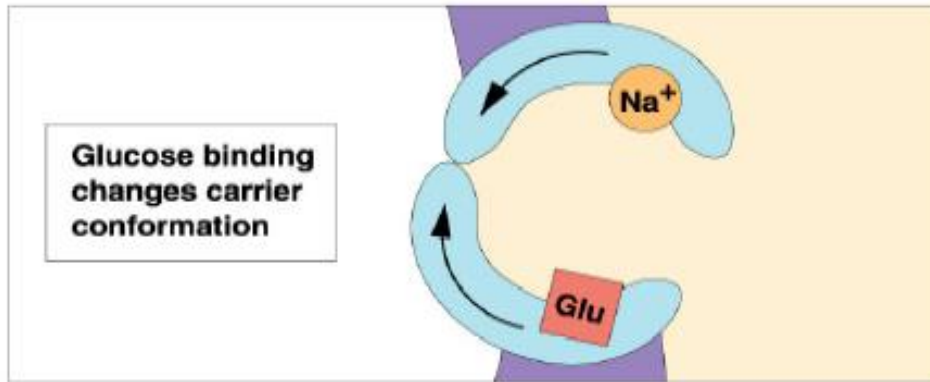


La elevata concentrazione extracellulare di Na<sup>+</sup> permette il legame con il trasportatore. Il legame del Na<sup>+</sup> modifica la struttura del sito di legame per il Glu abbassandone la  $K_D$  . (da 100 mM a 0.2 mM

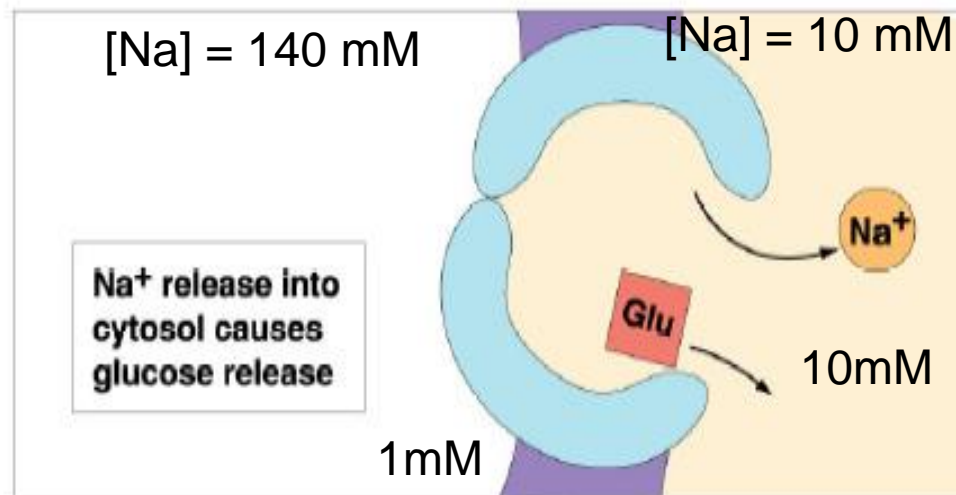
☞ **affinità aumentata di 500 volte)**

Il trasportatore lega il glucosio

$K_D = 0.2$  mM



**Il legame di entrambi i substrati determina la transizione conformazionale a E2: il trasportatore si apre verso il citosol**



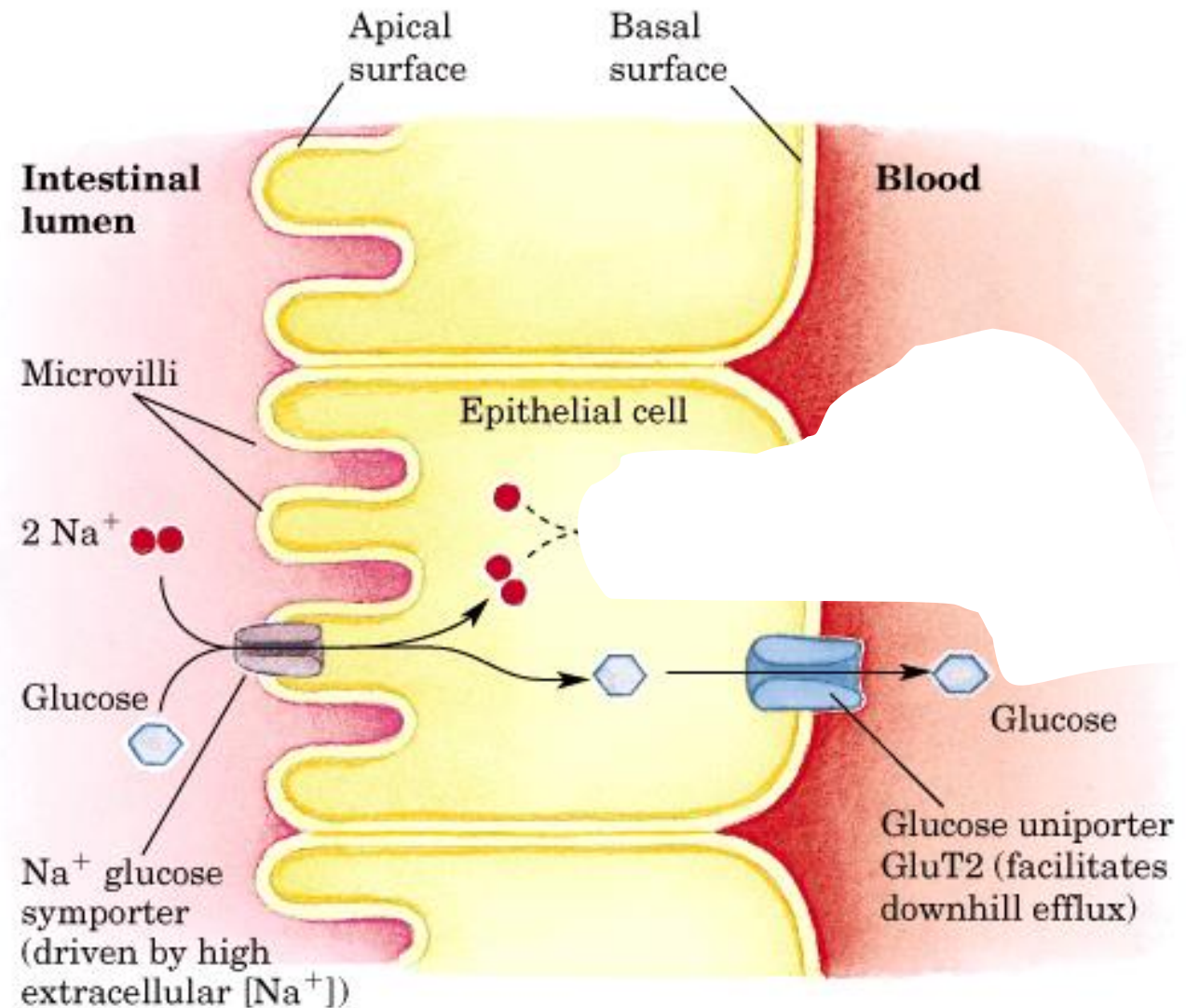
**Il Na<sup>+</sup> si stacca dal trasportatore perché la sua concentrazione citosolica è bassa. Il rilascio del Na<sup>+</sup> riporta la conformazione del sito di legame per il glucosio alla forma ad affinità molto bassa ( $K_D$  100mM): in questo modo anche il glucosio viene rilasciato**



# Glucosio e aminoacidi sono assorbiti grazie a un meccanismo di trasporto attivo secondario $\text{Na}^+$ -dipendente

Lume Intestinale:

bassa  
concentrazione  
(glucosio, AA)



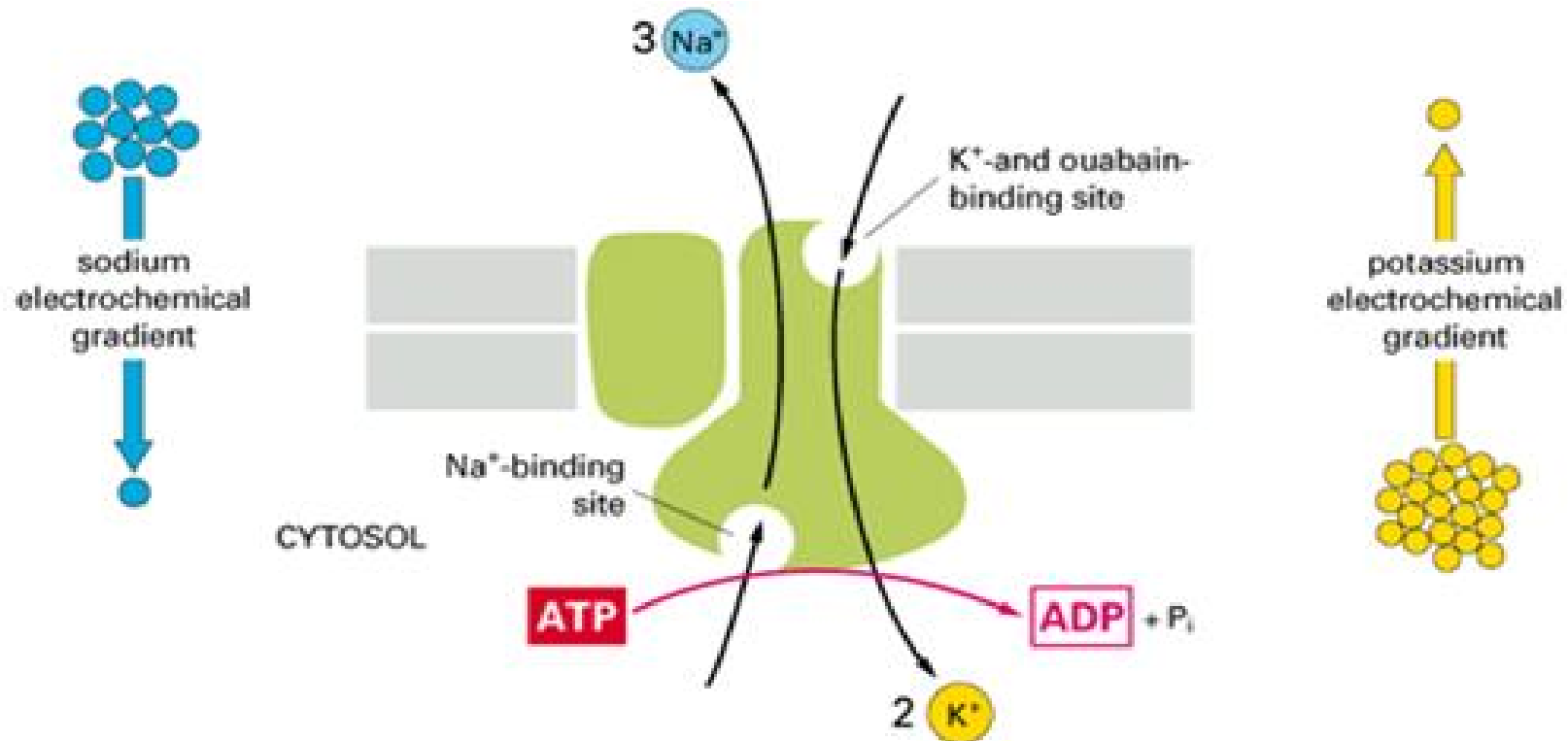
# TRASPORTO ATTIVO PRIMARIO

L'energia per il trasporto contro gradiente è data dall'IDROLISI dell'ATP associata alla fosforilazione transitoria del trasportatore

Trasporto attivo di ioni (POMPE IONICHE) =  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{H}^+$ .

La  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasi ( Pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ) mantiene i gradienti di  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  tra l'ambiente intra e quello extra-cellulare

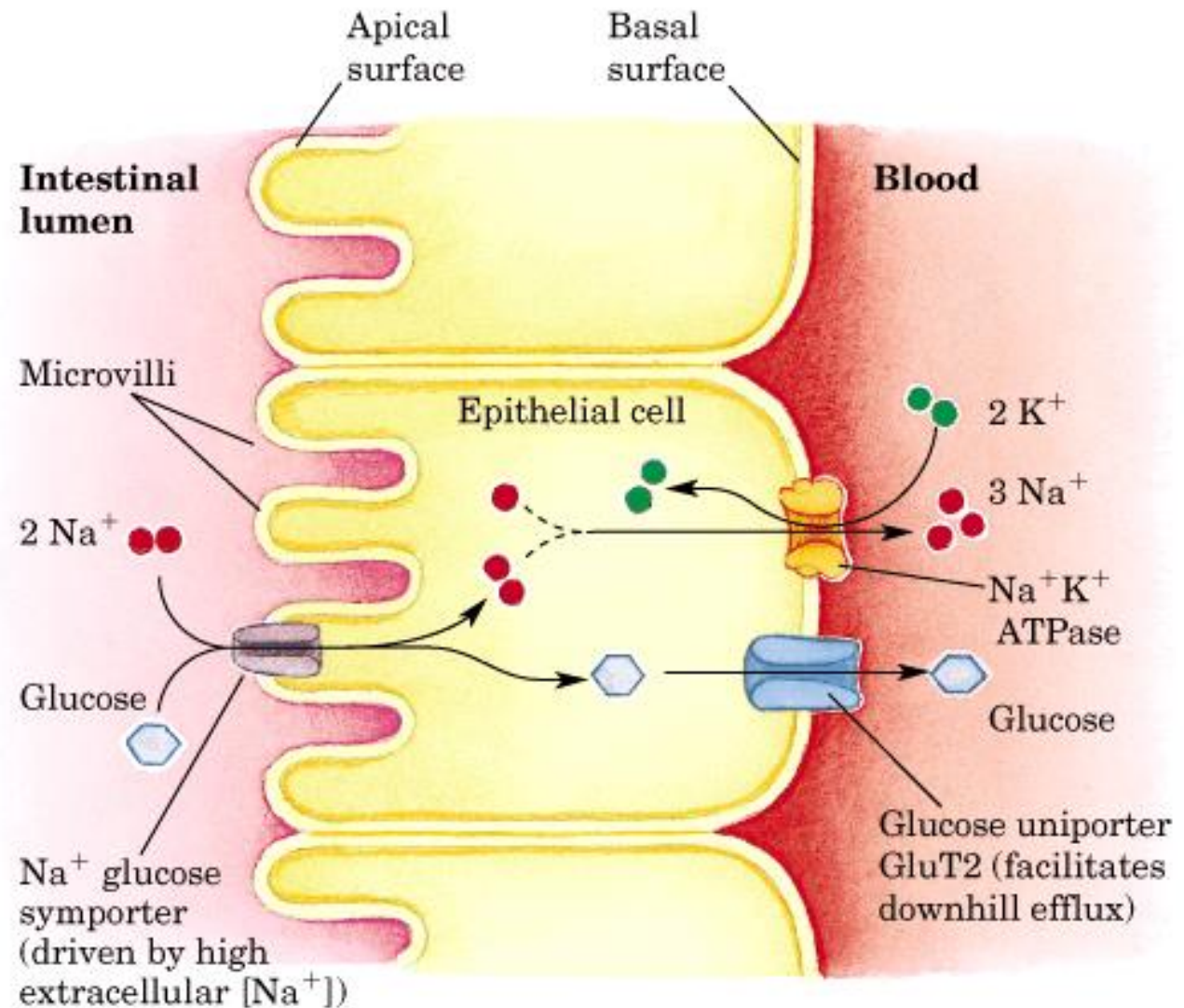
Tali gradienti tendono ad essere dissipati quando si aprono dei canali di membrana specifici per il  $\text{Na}^+$  e per il  $\text{K}^+$  o quando opera un trasportatore  $\text{Na}^+$  dipendente



# Glucosio e aminoacidi sono assorbiti grazie a un meccanismo di trasporto attivo secondario $\text{Na}^+$ -dipendente

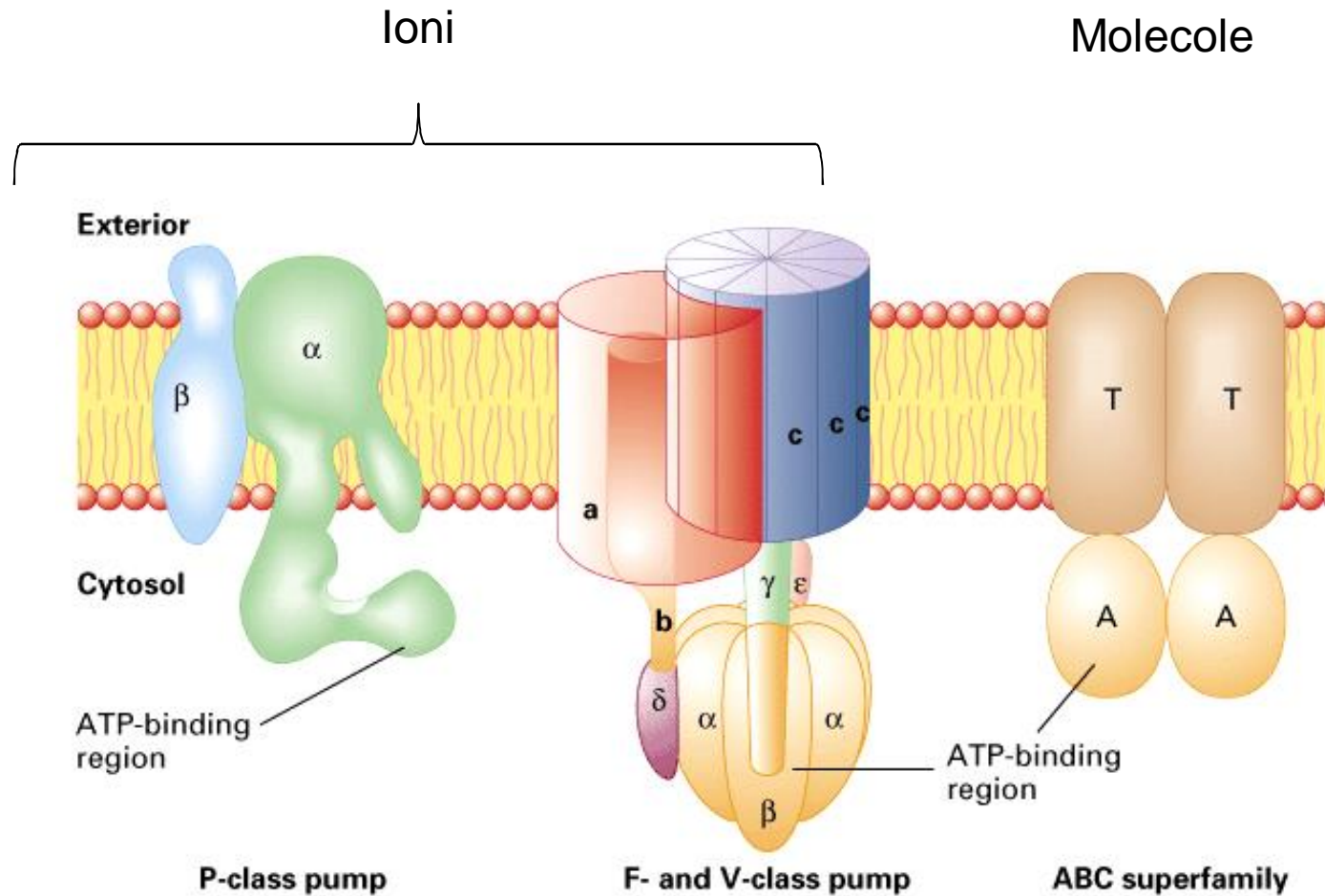
Lume Intestinale:

bassa  
concentrazione  
(glucosio, AA)

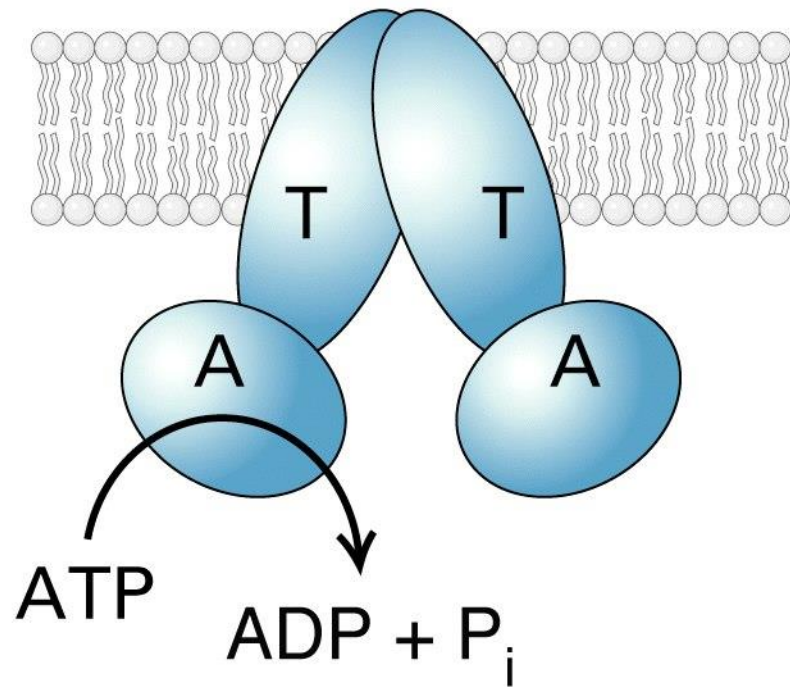


# TRASPORTO ATTIVO PRIMARIO

L'energia per il trasporto contro gradiente è data dall'IDROLISI dell'ATP associata alla fosforilazione transitoria del trasportatore



**ABC = ATP Binding Cassette**



### **ABC superfamily**

Bacterial plasma membranes (amino acid, sugar, and peptide transporters)

Mammalian plasma membranes (transporters of phospholipids, small lipophilic drugs, cholesterol, other small molecules)

**Un sistema vivente** è capace di **ricevere, rispondere e adattarsi** ai cambiamenti dell'ambiente circostante.

I cambiamenti si manifestano sotto forma di **SEGNALI** (fisici o chimici).

Il contatto con un segnale genera una **RISPOSTA** da parte del sistema.

Le modificazioni dell'ambiente sono codificate da

## SEGNALI EXTRACELLULARI



### Fisici:

radiazione elettromagnetica

deformazione

pressione



### CHIMICI :

aminoacidi e loro derivati

piccole molecole idrofiliche  
o idrofobiche (steroidi)

peptidi e proteine



### RECETTORI:

PROTEINE la cui espressione

definisce la cellula bersaglio

Sono le "antenne" in grado di captare il segnale in arrivo

# TRASDUZIONE DEL SEGNALE+ FLUSSO DELLE INFORMAZIONI

I recettori sono le antenne in grado di captare il segnale in arrivo

La trasduzione è il processo che **decodifica** l'informazione del segnale captato in linguaggio biochimico

La risposta cellulare dipende dalla **decodifica** di diversi segnali contemporanei e dalla loro **integrazione**

variazioni  
nel flusso  
metabolico



Es: anabolismo vs catabolismo

