

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 “energia” (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:

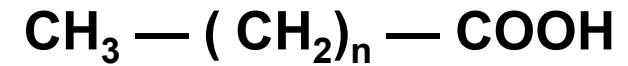
TRIACILGLICEROLI (trigliceridi)

FOSFOLIPIDI

CEREBROSIDI O GLICOLIPIDI

CERE

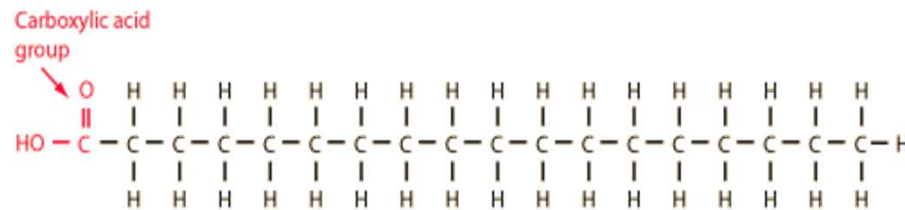
ACIDI GRASSI



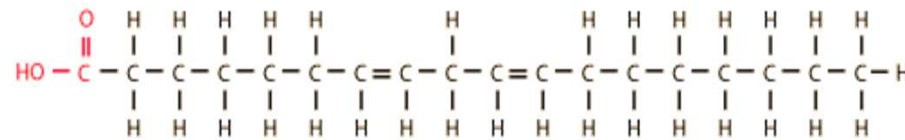
acidi carbossilici con una catena idrocarburica da 4 a 36 atomi di C

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

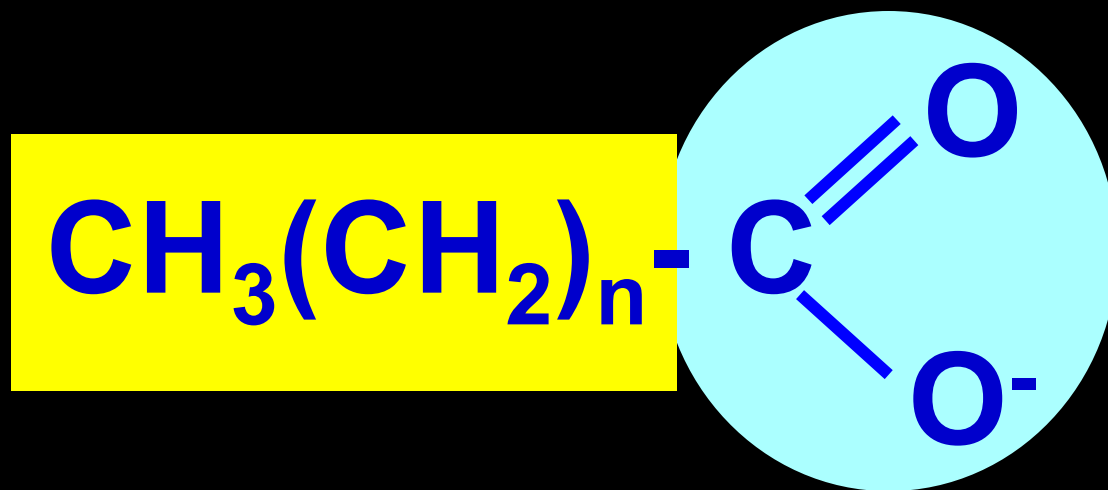
(da 1 a 6 doppi legami C-C in CIS)

gli acidi grassi sono acidi deboli



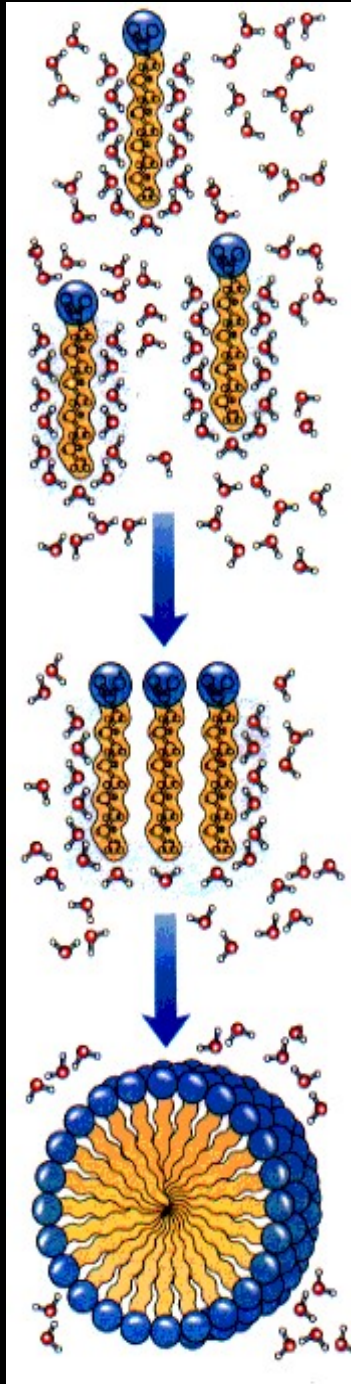
$$10^{-4} > K_a > 10^{-5}$$

Molecole Anfi-Patiche



porzione idrofobica

porzione idrofilica

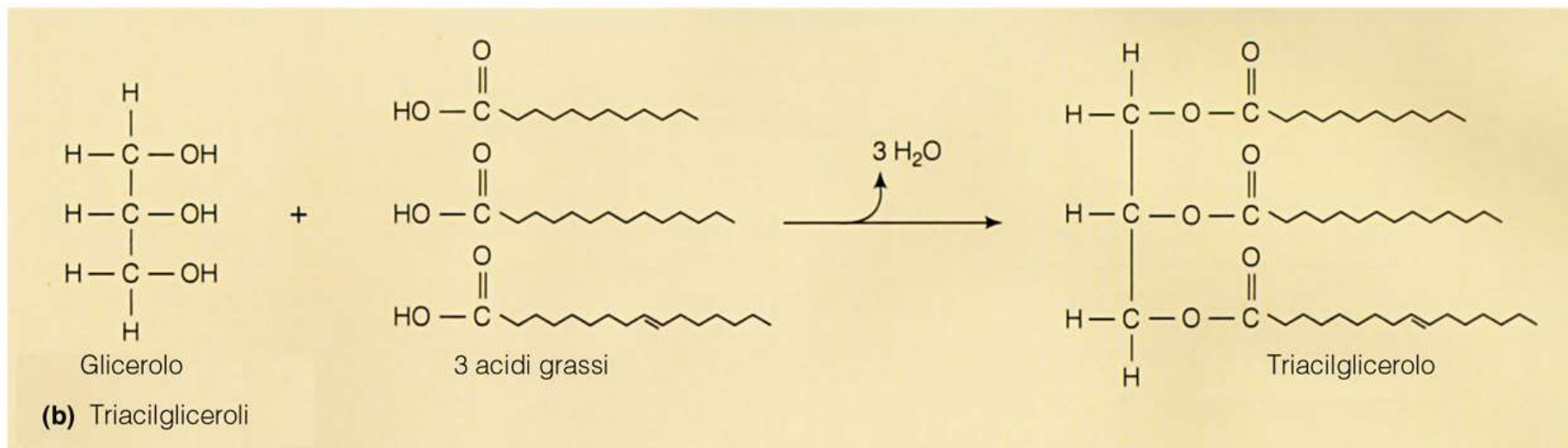


**Il sistema tende
spontaneamente
ad organizzarsi
nella struttura
sopramolecolare
a minor energia**

micella

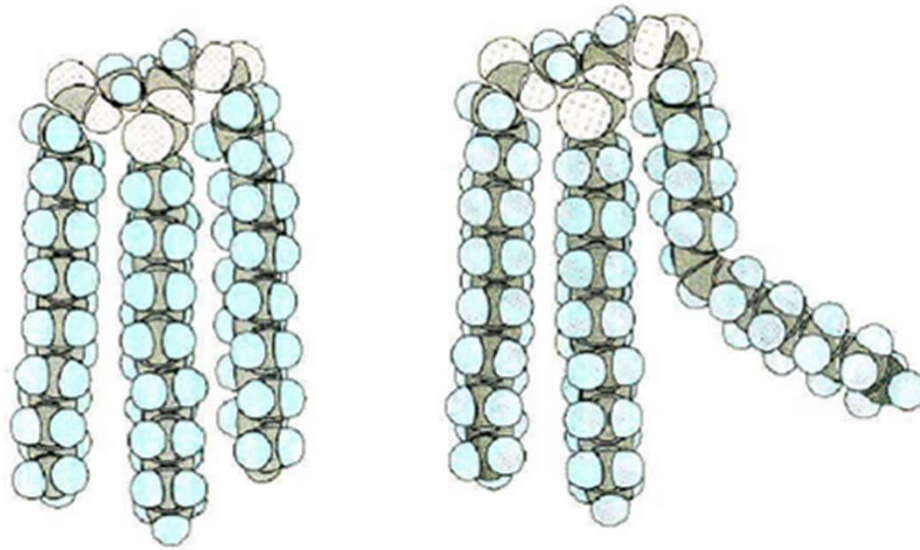
Trigliacilgliceroli (trigliceridi)

Grassi ed oli sono triesteri del glicerolo
TRIGLICERIDI.

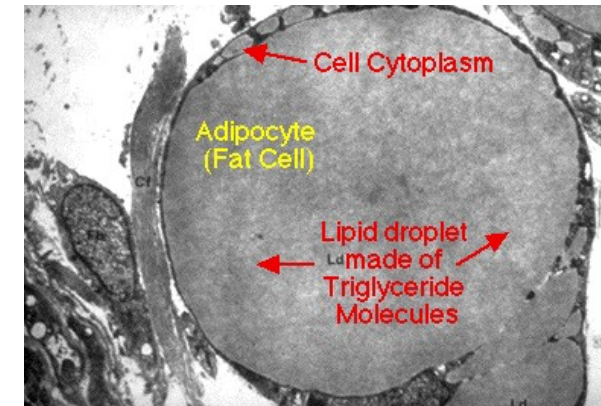
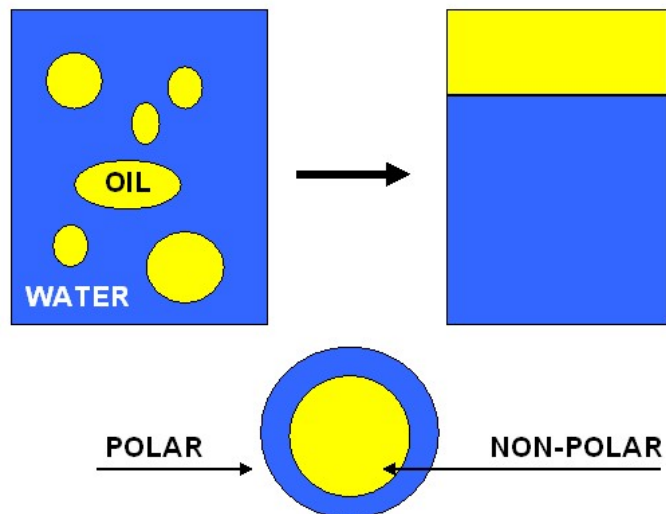
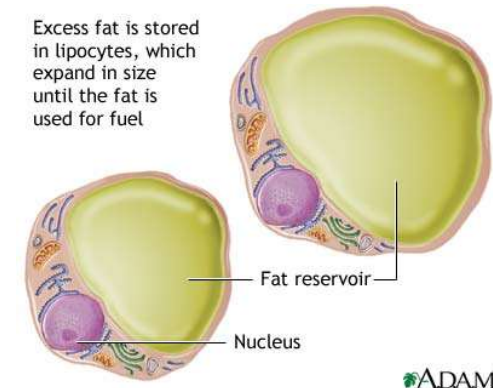


LIPIDI NEUTRI e totalmente INSOLUBILI:
l'esterificazione elimina sia gli ossidrili che
gli acidi carbossilici

Altamente insolubili in acqua



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



Importanza biologica:

- Riserva energetica
- Isolamento termico
- Protezione meccanica

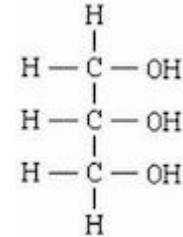
FOSFOLIPIDI

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

Si distinguono in

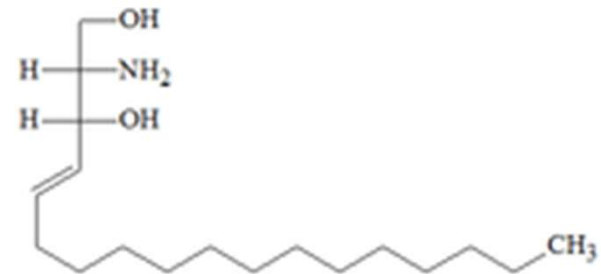
GLICEROFOSFOLIPIDI

costituiti da glicerolo, acidi grassi, fosfato

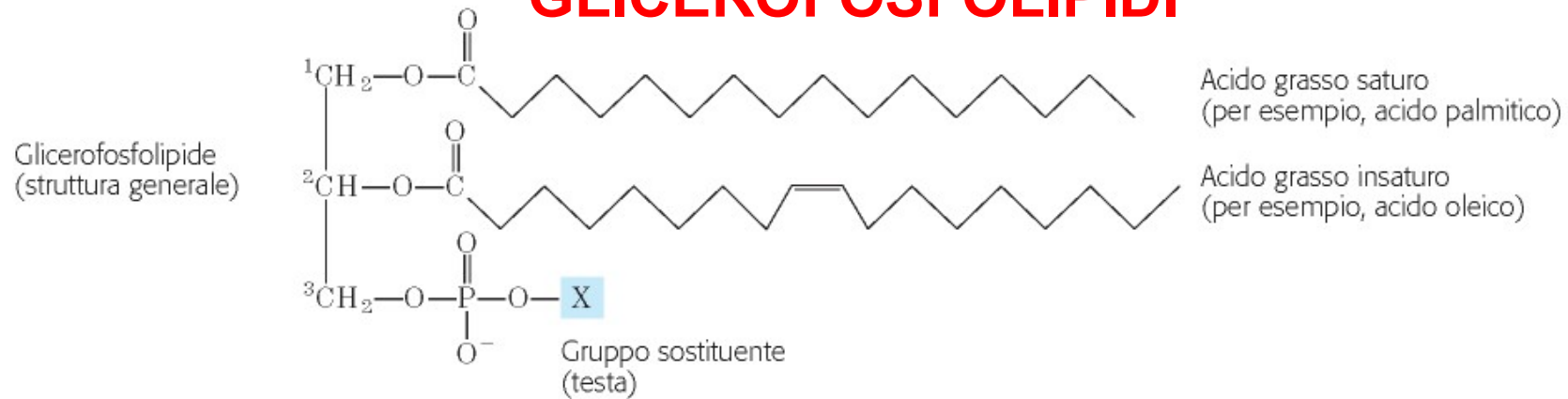


SFINGOFOSFOLIPIDI

costituiti da sfingosina ,acidi grassi, fosfato

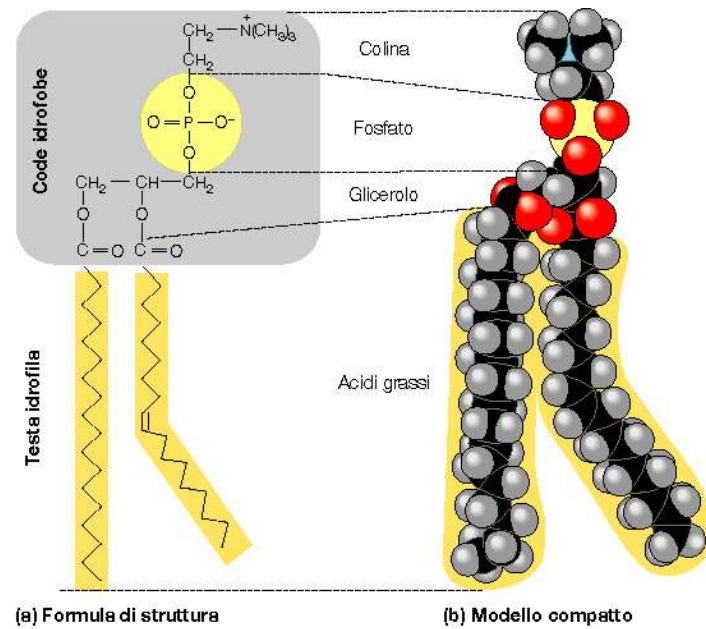


GLICEROFOSFOLIPIDI

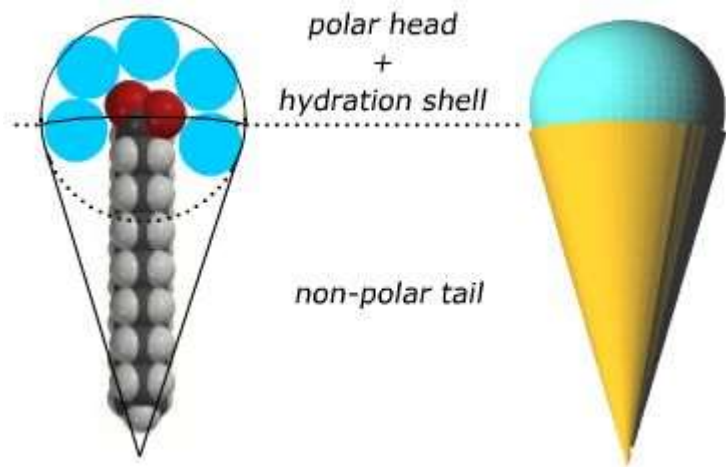


Nome del glicerofosfolipide	Nome di X	Formula di X	Carica netta (a pH 7,0)
Acido fosfatidico	—	— H	—1
Fosfatidiletanolammina	Etanolammina	— CH ₂ —CH ₂ —NH ₃ ⁺	0
Fosfatidilcolina	Colina	— CH ₂ —CH ₂ —N ⁺ (CH ₃) ₃	0
Fosfatidilserina	Serina	— CH ₂ —CH—NH ₃ ⁺ COO ⁻	—1
Fosfatidilglicerolo	Glicerolo	— CH ₂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

MEMBRANE BIOLOGICHE

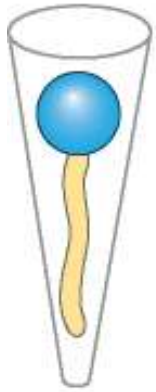


Acido Grasso

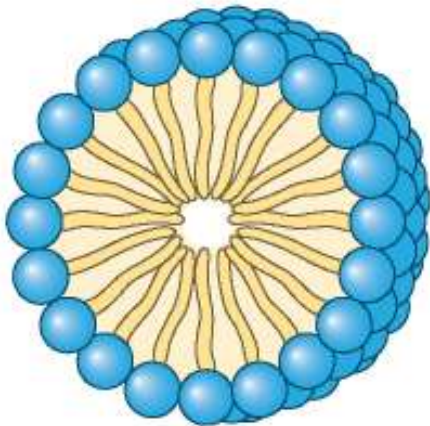




Acido Grasso



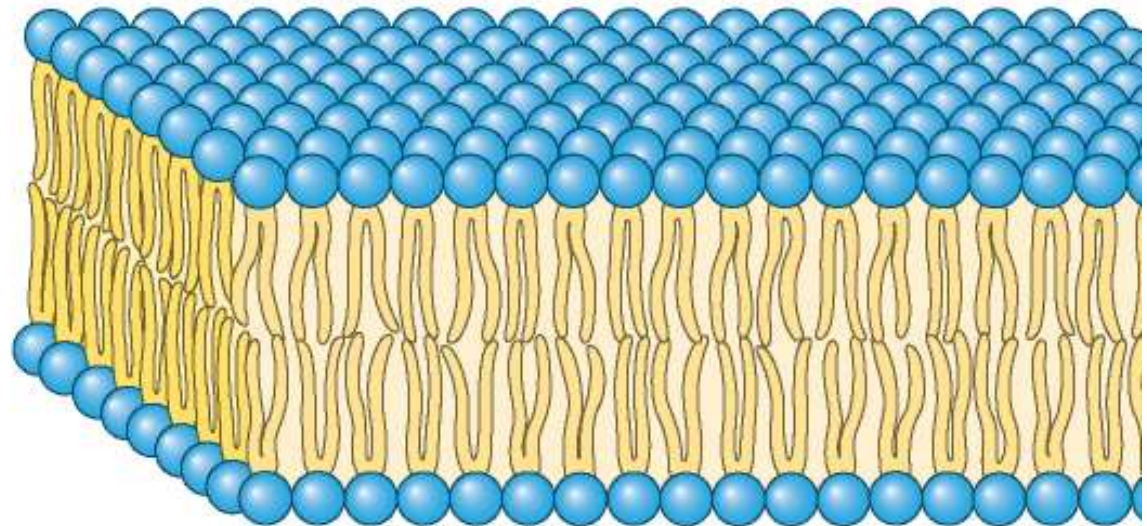
Le singole unità hanno una forma a cuneo (la sezione trasversale della testa è più grande di quella della catena idrofobica)



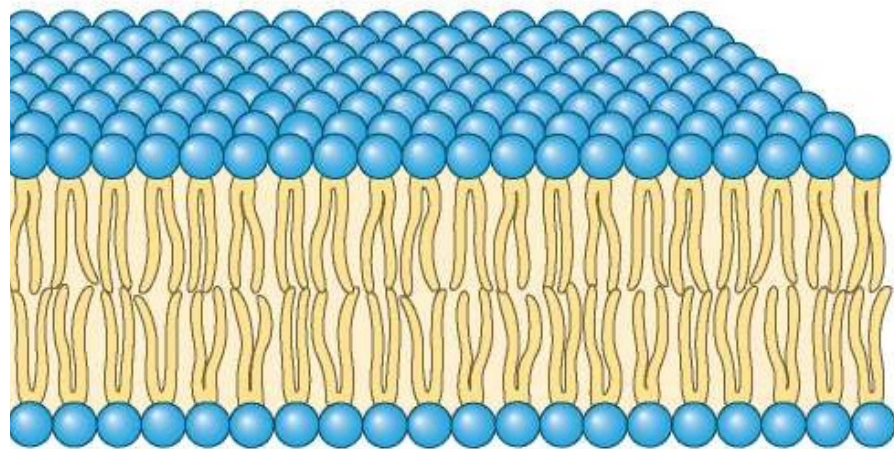
(a) Micella

Fosfolipide

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

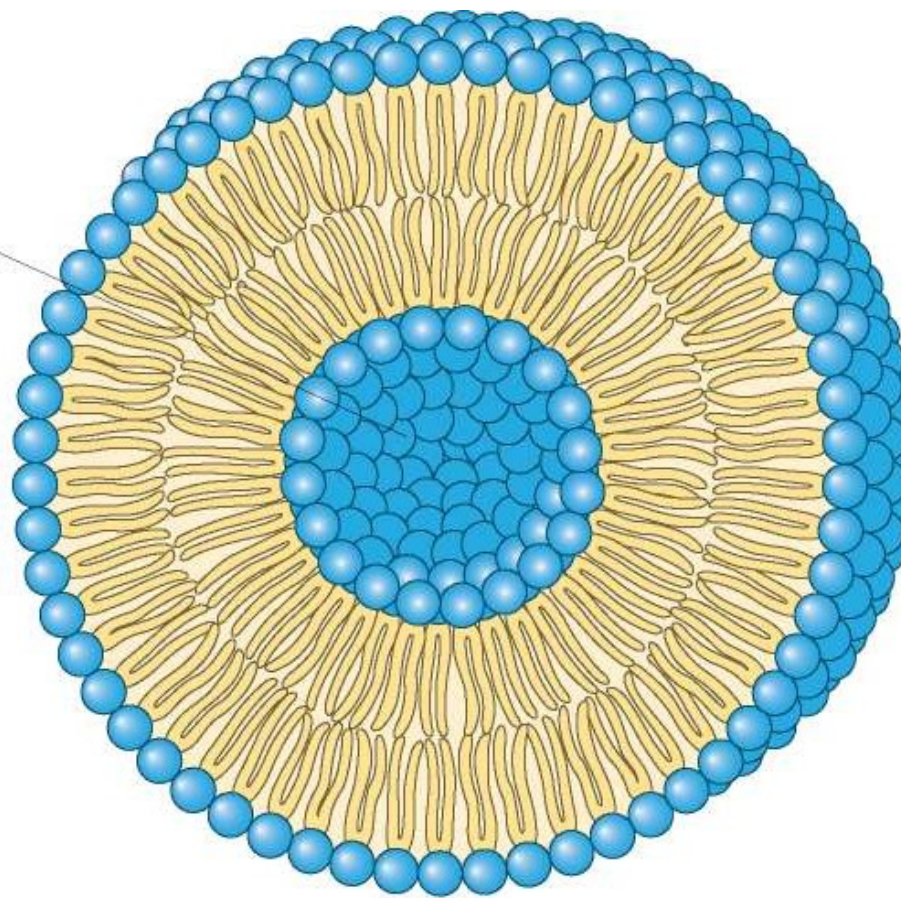


(b) Doppio strato



(b) Doppio strato

Cavità
acquosa



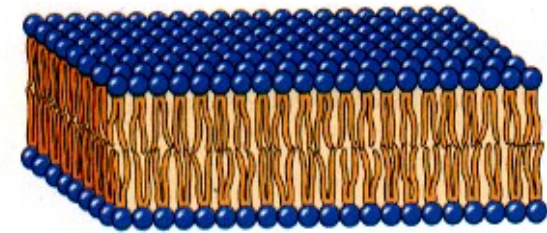
(c) Liposoma

Strutture sopramolecolari dei lipidi polari

micella



doppio strato

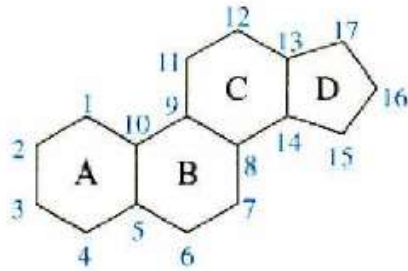


liposoma



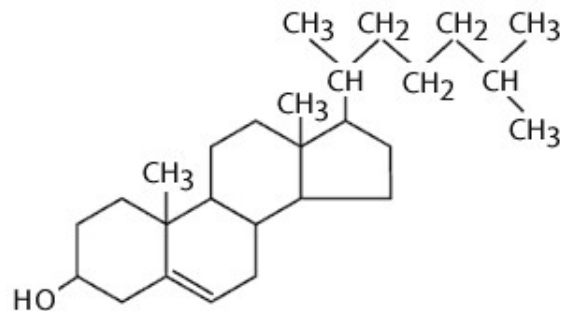
Steroidi

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

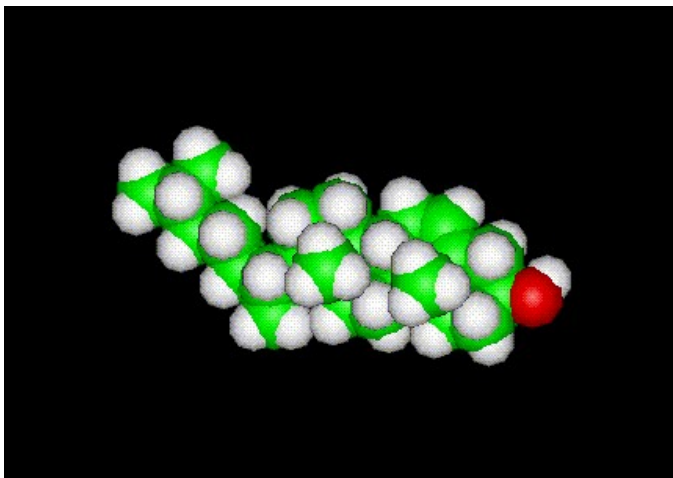
27 atomi di carbonio

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

Precursore di

- Acidi biliari
- Ormoni steroidei

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

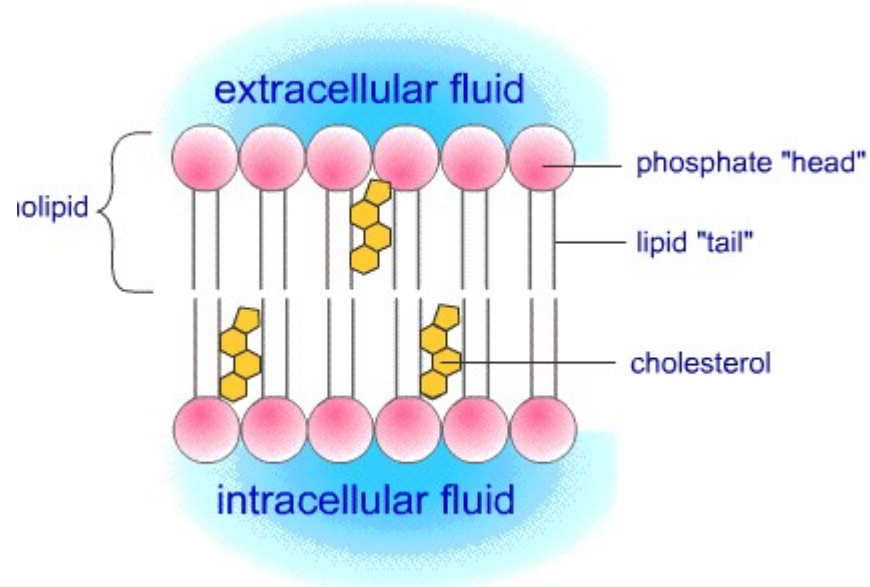


- **Le membrane biologiche sono strutture fluide e dinamiche -**

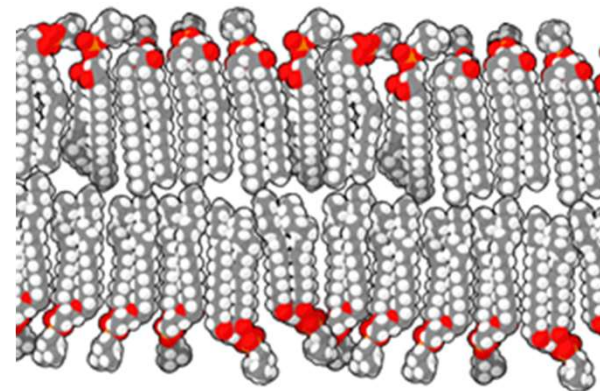
la fluidità dipende dalla *LUNGHEZZA* e *GRADO di INSATURAZIONE* delle catene aciliche nei fosfolipidi, dalla *TEMPERATURA* e dalla presenza di *COLESTEROLO*



Massima RIGIDITA':
AG saturi
Molto colesterolo



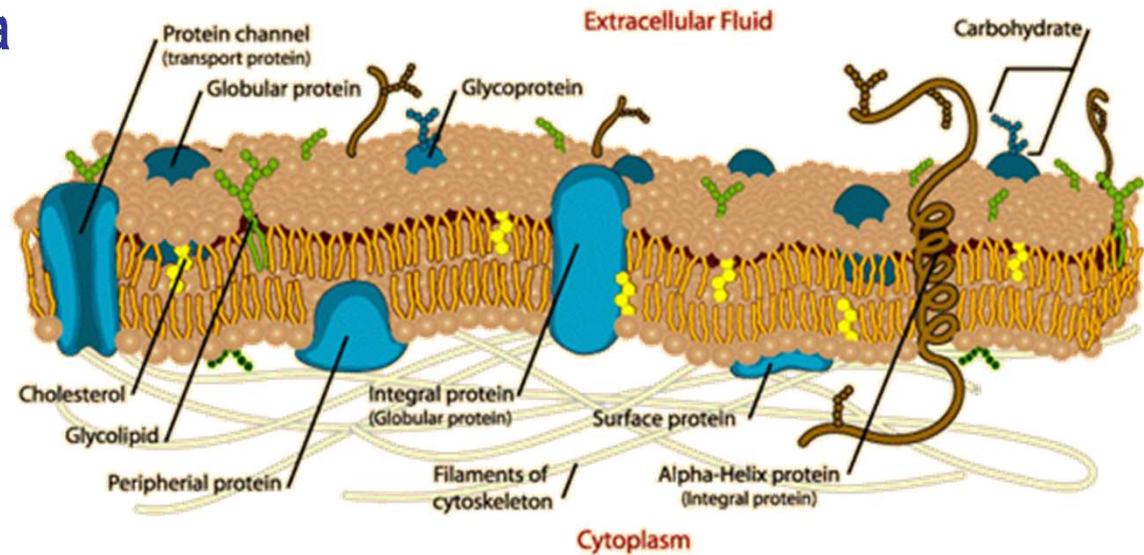
Massima FLUIDITA':
AG *ins*aturi
Niente colesterolo



Proteine di Membrana

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

Sono gli esecutori di tutte le attività della membrana.

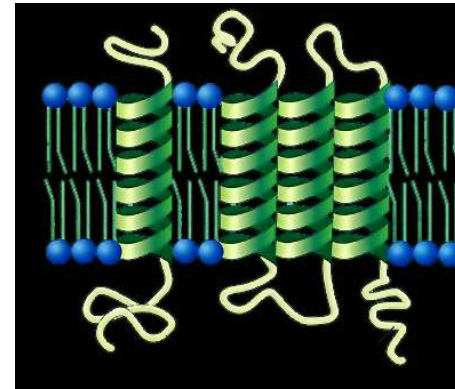


- *Trasporto*
- *Catalisi*
- *Recettori*
 - ☞ *di molecole*
 - ☞ *di altre cellule*
- *Adesione (ad altre cellule)*
- *Ancoraggio*
 - *alla matrice extra-cellulare*

Proteine di Membrana: strutture

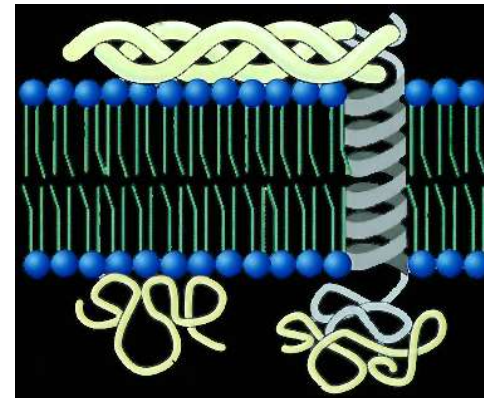
- **Proteine Intrinseche**

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

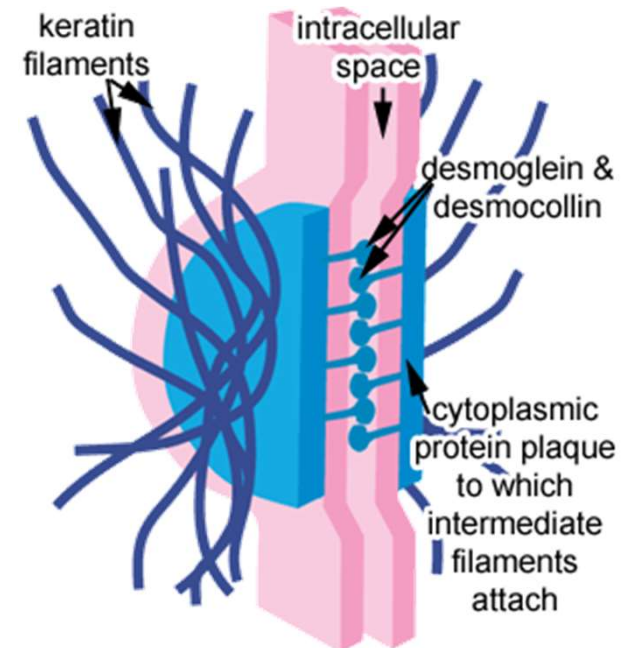
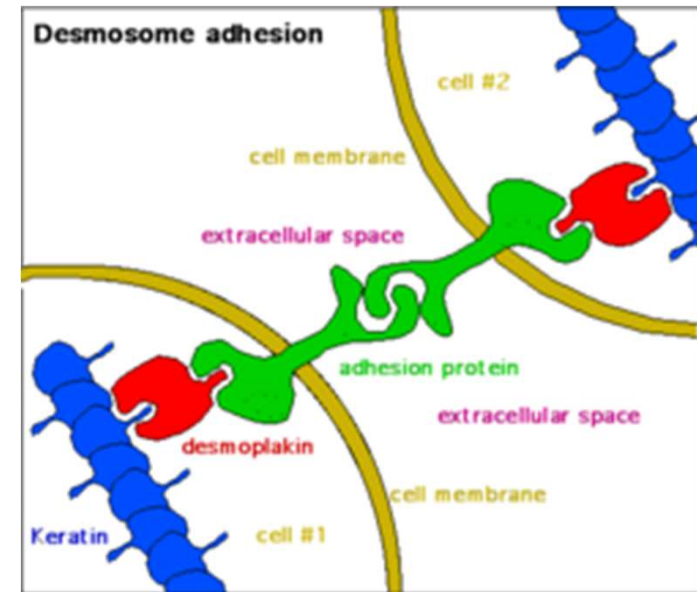
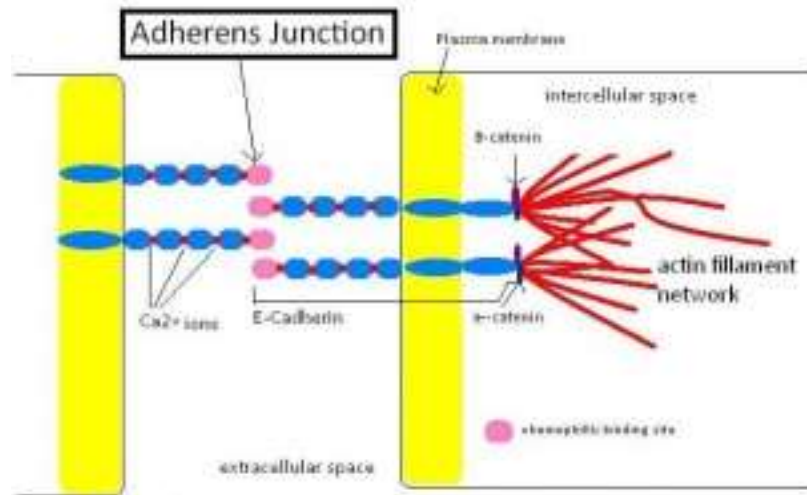


- **Proteine Estrinseche**

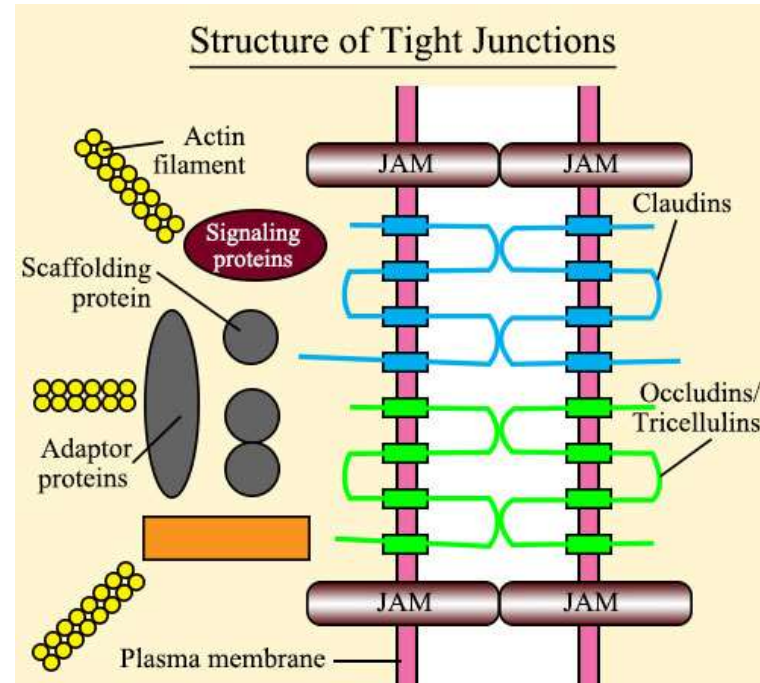
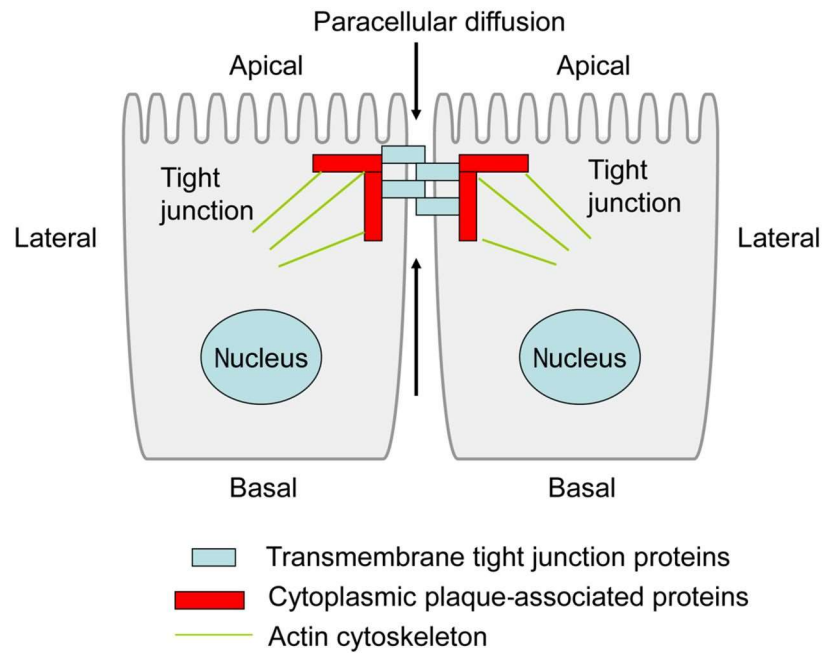
- Non sono incluse nel doppio strato lipidico, ma sulla superficie interna o esterna.
- Interagiscono con le proteine intrinseche attraverso interazioni non-covalenti.



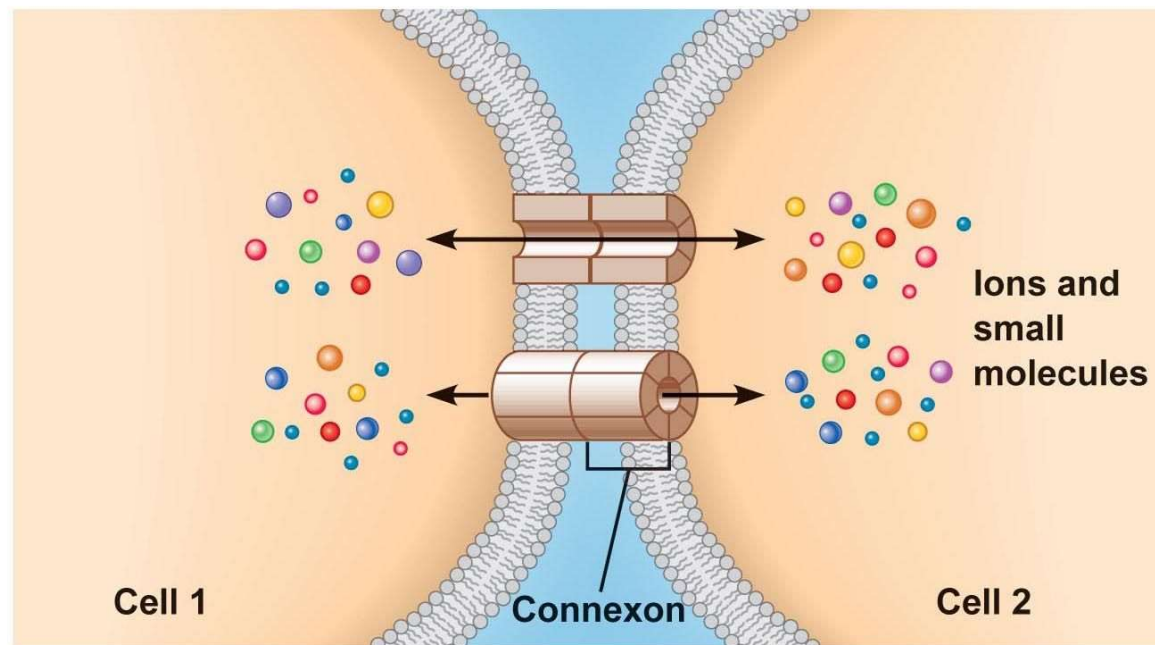
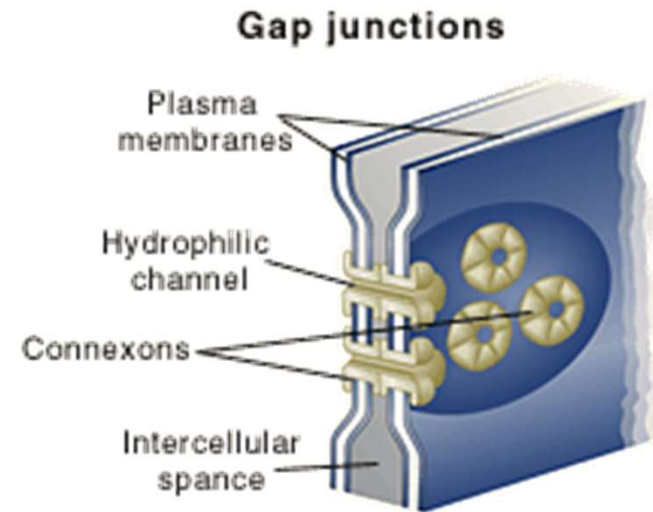
- *Proteine di Adesione (ad altre cellule)*



- **Proteine di Adesione (ad altre cellule)**

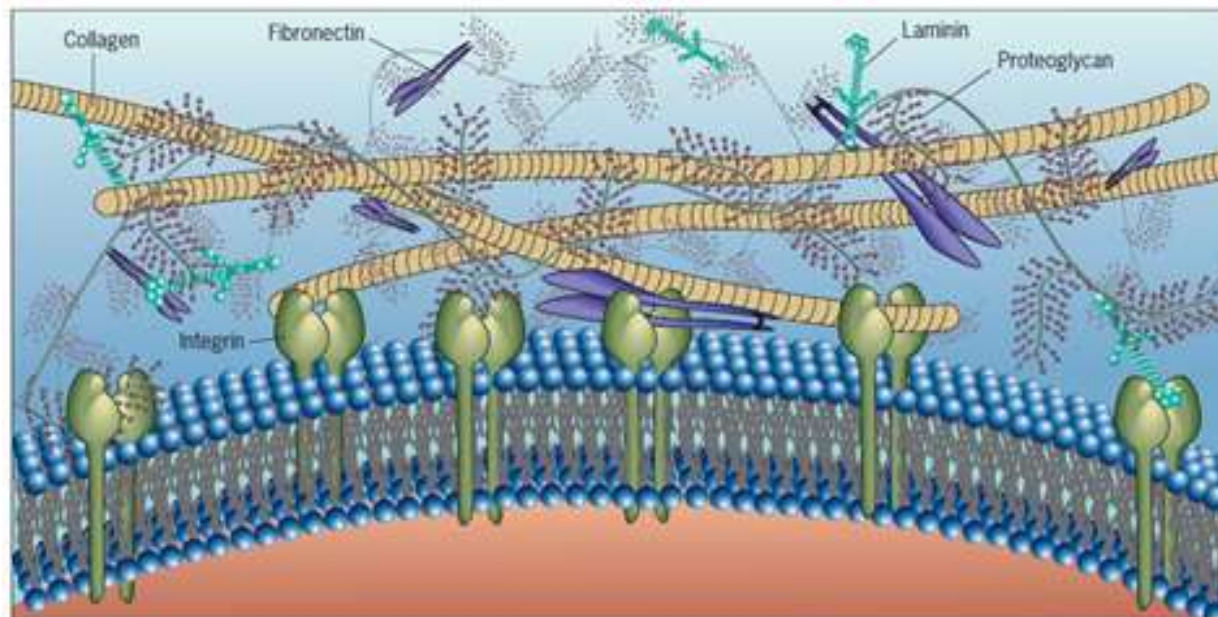
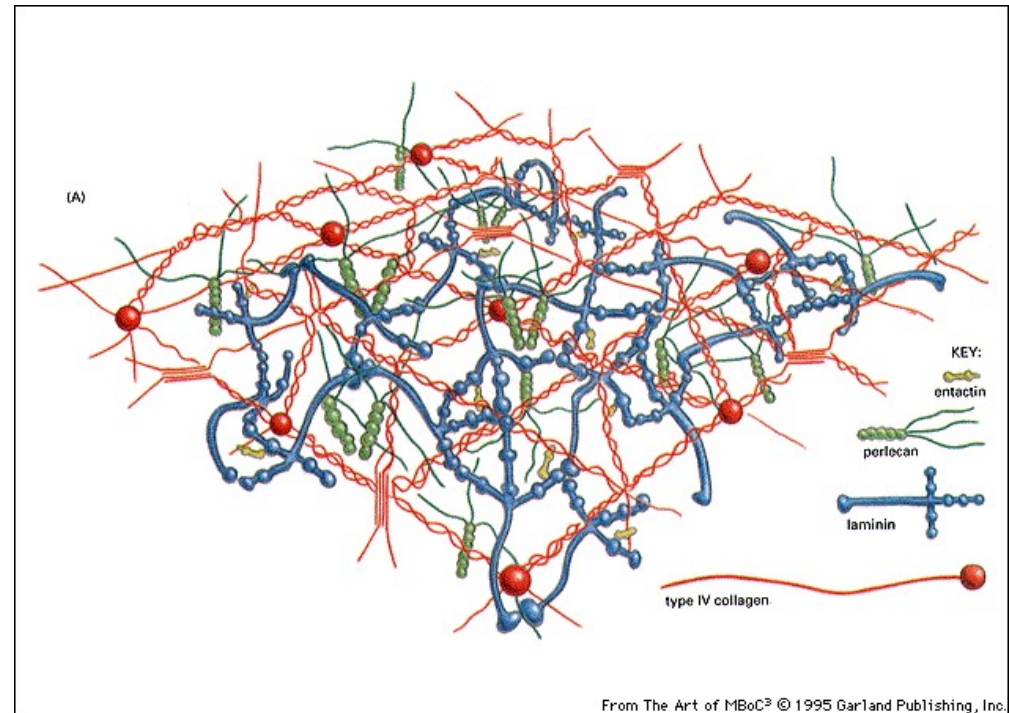


- *Proteine di Adesione (ad altre cellule)*



(a) Direct communication through gap junctions

- ***Proteine di Ancoraggio***
–alla matrice extra-cellulare



I RECETTORI

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

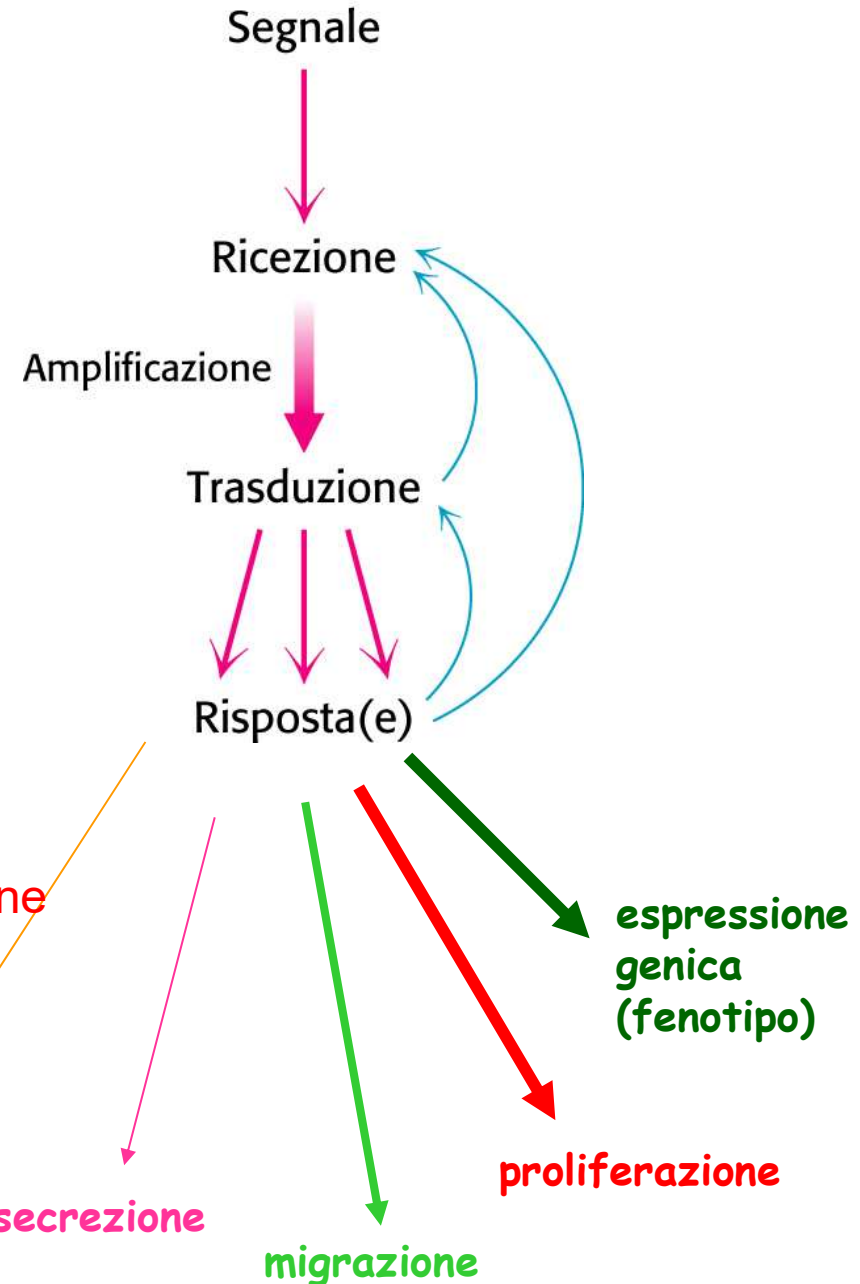
La trasduzione è il processo che **decodifica** l'informazione del segnale captato in linguaggio biochimico

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

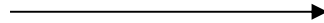
**variazioni
nel flusso
metabolico**



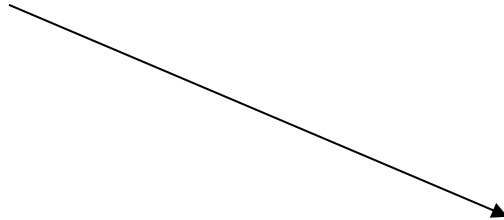
Es: anabolismo vs catabolismo



Segnali liposolubili



Le membrane biologiche NON costituiscono una barriera alla loro diffusione

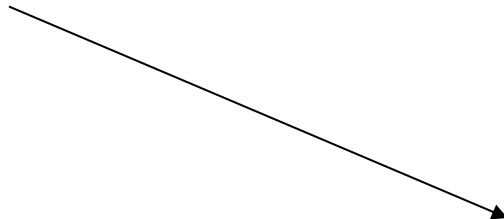


RECETTORI INTRACELLULARI

Segnali idrosolubili



Le membrane biologiche costituiscono una barriera alla loro diffusione



RECETTORI DI MEMBRANA

Segnali liposolubili

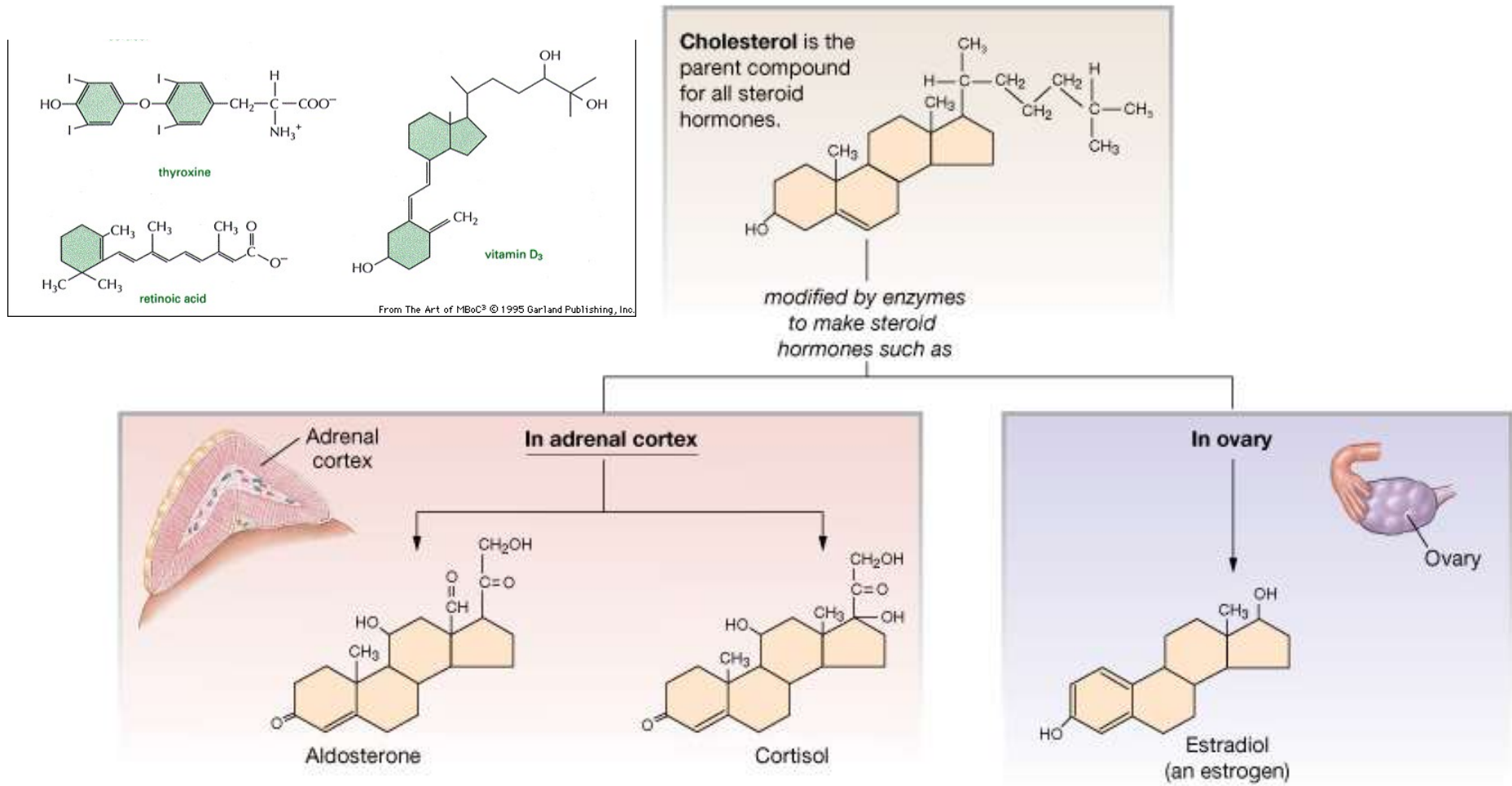
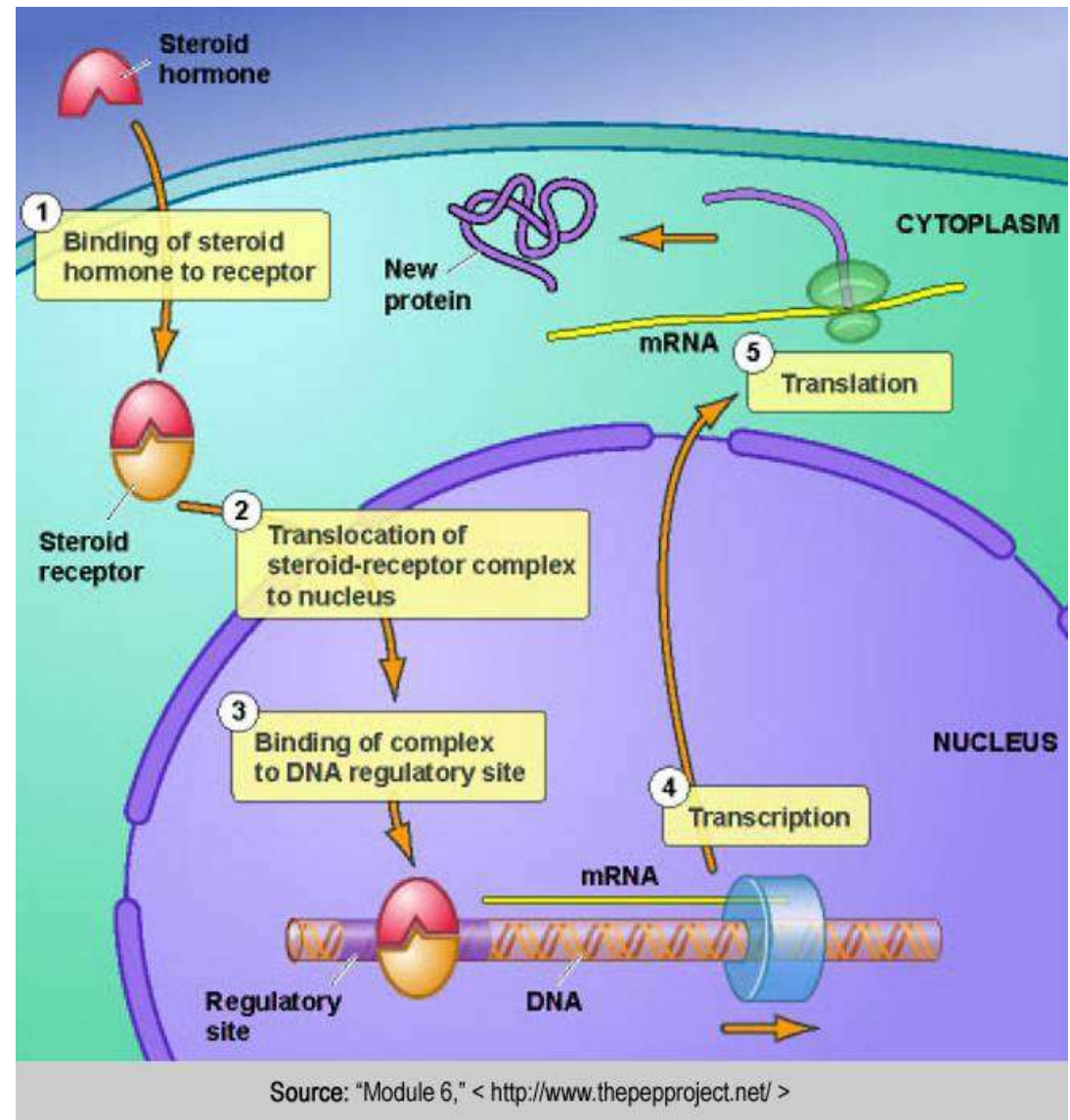


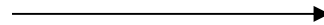
Figure 7-6: Steroid hormones are derived from cholesterol

I recettori intracellulari legano la molecola segnale nel citoplasma, subiscono una transizione allosterica e traslocano nel nucleo dove mediano la trascrizione genica.

Il controllo della trascrizione rappresenta un livello cruciale per la regolazione dell'espressione genica perché con esso le cellule eucariote determinano quali geni devono essere attivati o spenti e di conseguenza **quali proteine devono essere sintetizzate** in ogni preciso momento della vita cellulare.



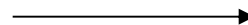
Molecole idrosolubili



Le membrane biologiche costituiscono una barriera alla loro diffusione



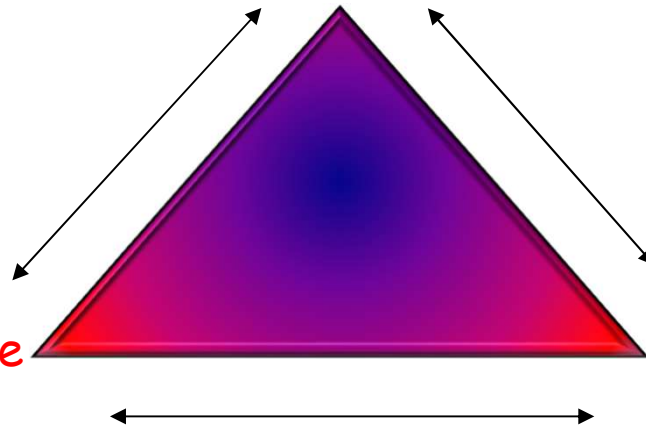
RECETTORI DI MEMBRANA



Le molecole segnale non entrano nella cellula. L'informazione contenuta nel complesso Segnale-Recettore viene DECODIFICATA

Variazione di 3 parametri

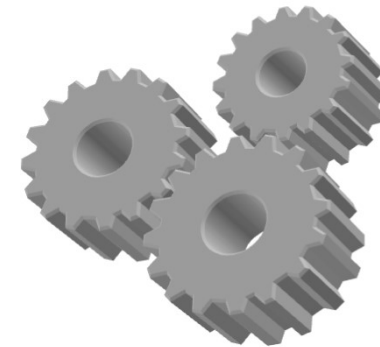
Permeabilità ionica



Fosforilazione
delle proteine

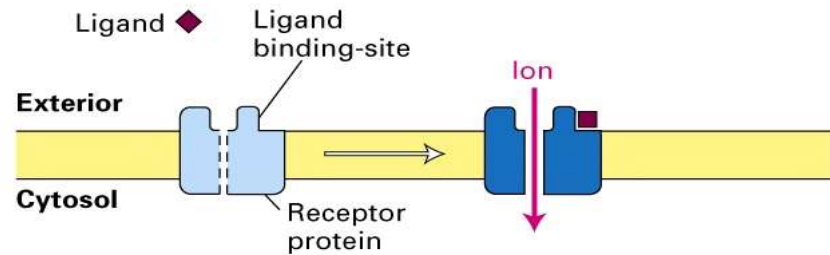
3 parametri interdipendenti

Secondi
messaggeri

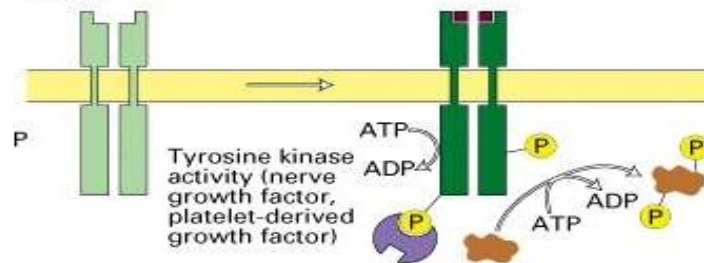


I recettori di membrana si dividono in 3 grandi famiglie

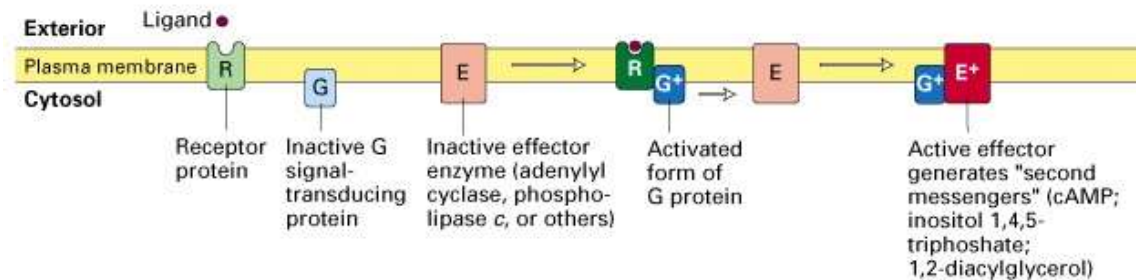
(b) **Ion-channel receptors** (acetylcholine)



Recettori protein chinasici



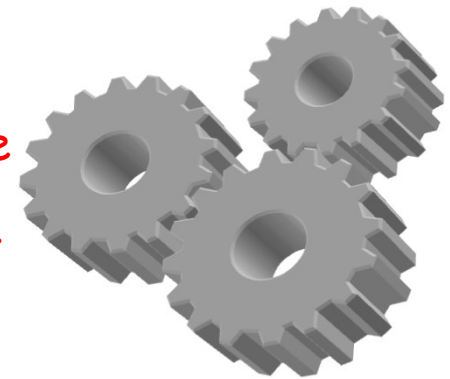
(a) **Recettori associati a proteine G**

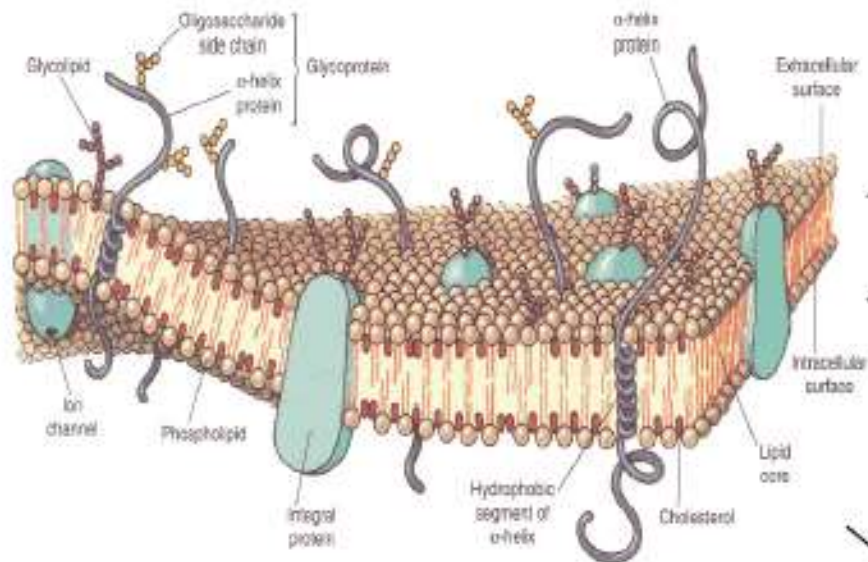


Permeabilità ionica

Fosforilazione
delle proteine

Secondi
messaggeri





Barriera di selettività tra cellule e ambiente extracellulare

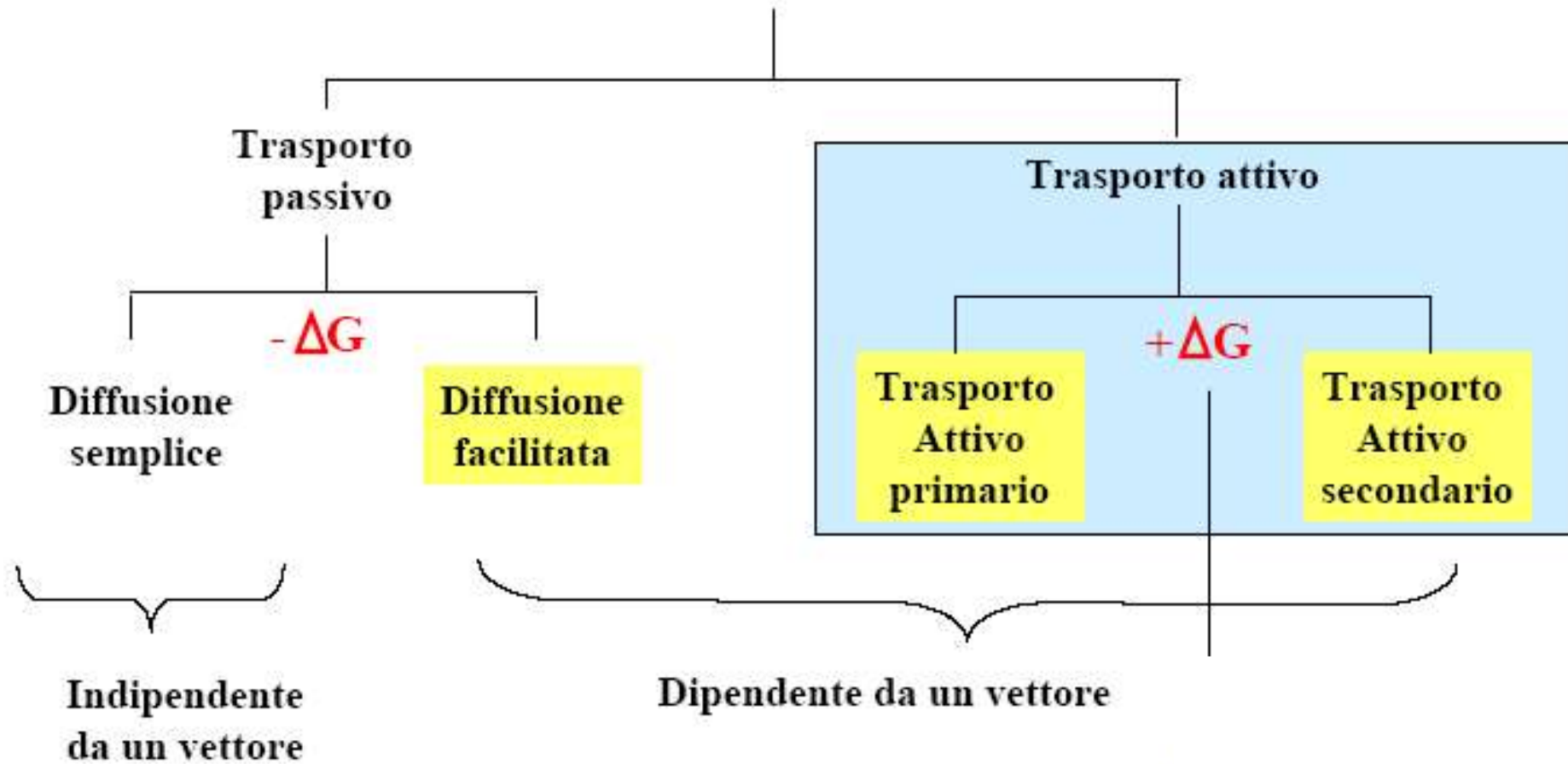
Mantenimento delle differenze tra l'ambiente intra ed extracellulare

Scambio SELETTIVO di materia tra l'ambiente intra ed extracellulare

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

MECCANISMI di TRASPORTO di MEMBRANA

Sistemi di trasporto di membrana



TRASPORTO PASSIVO

☞ **DIFFUSIONE (semplice o facilitata)**

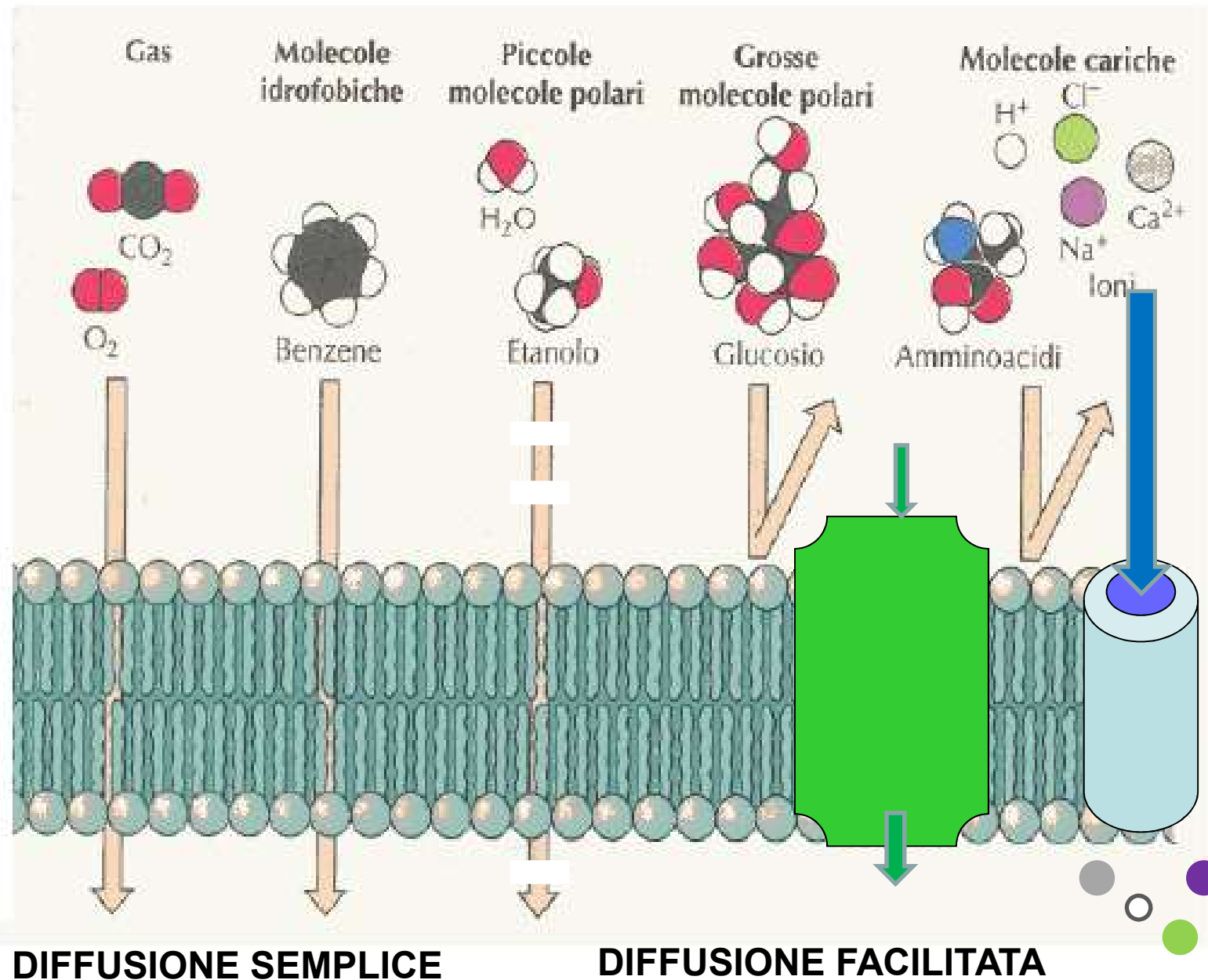


AVVIENE SECONDO GRADIENTE DI CONCENTRAZIONE

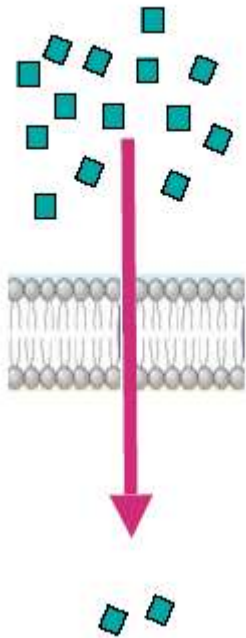
☞ l'equilibrio si raggiunge quando la concentrazione è uniforme

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

Permeabilità dei doppi strati lipidici



Gas,
molecole apolari,
piccole molecole
polari

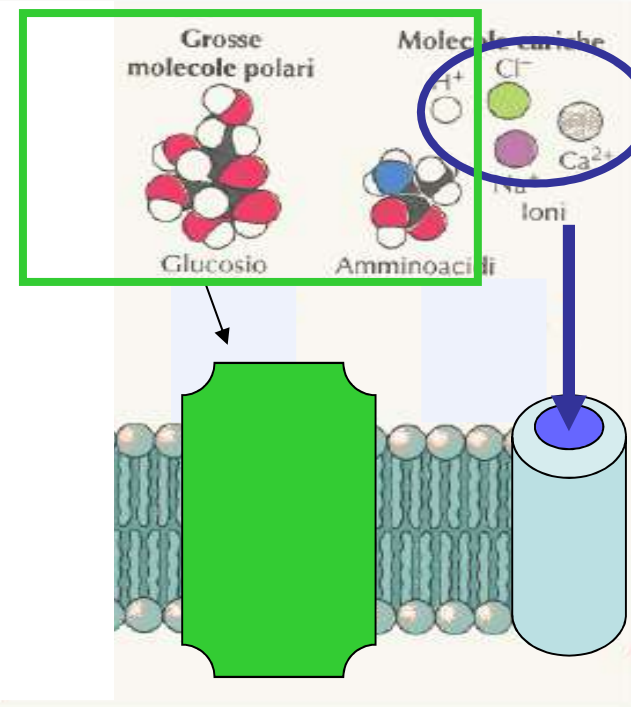


mediata da **proteine**

1) diffusione
semplice

2) diffusione
facilitata

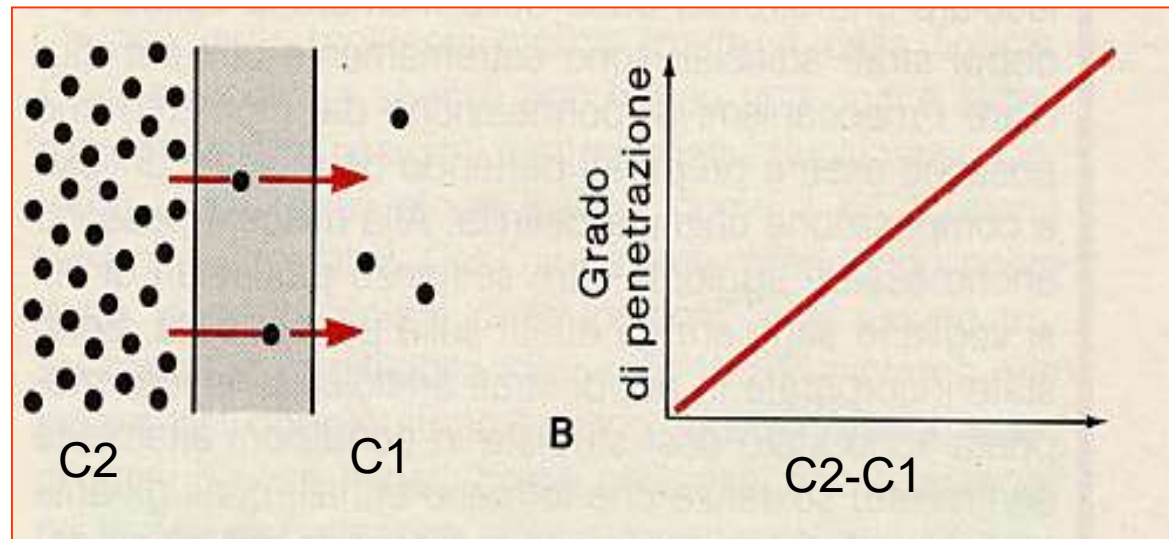
trasporto passivo



TRASPORTATORI
(o) CARRIER
(o) PERMEASI

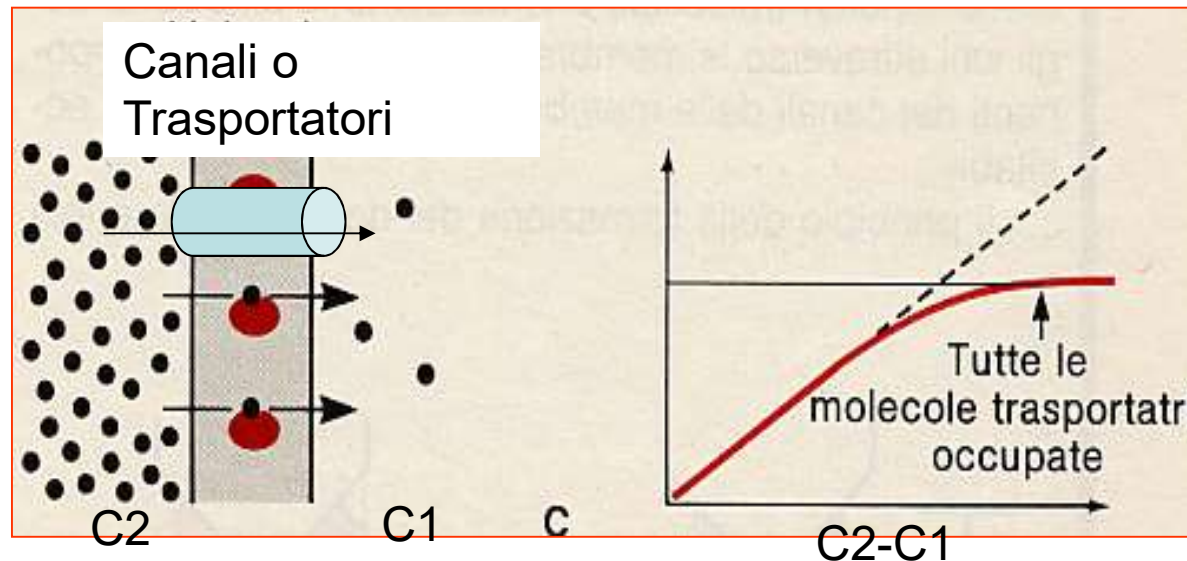
CANALI
IONICI

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

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

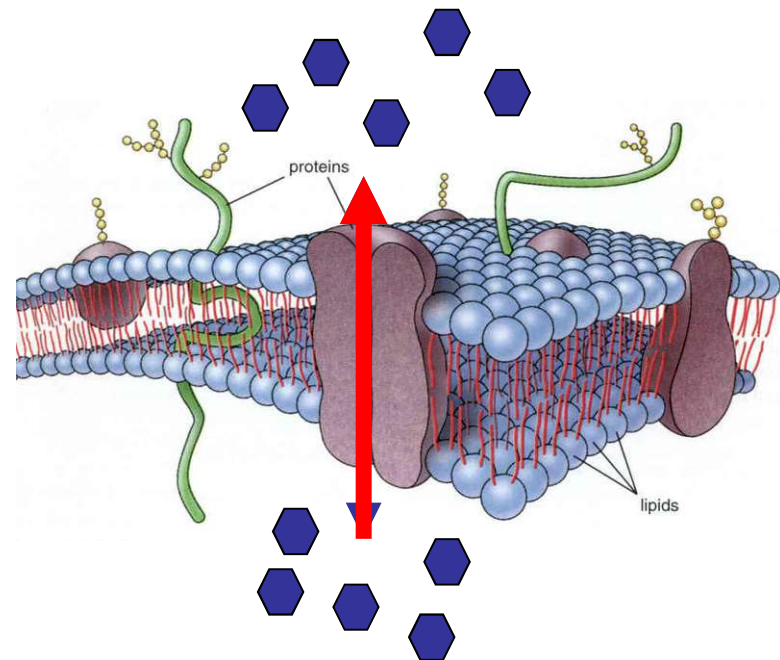
☞ **Dissipa il gradiente di concentrazione**

☞ **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
passivo

$-\Delta G$

Diffusione
semplice

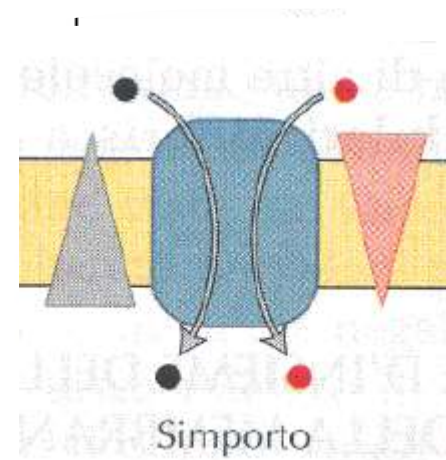
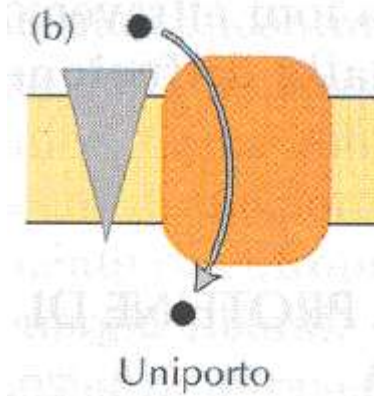
Diffusione
facilitata

Indipendente
da un vettore

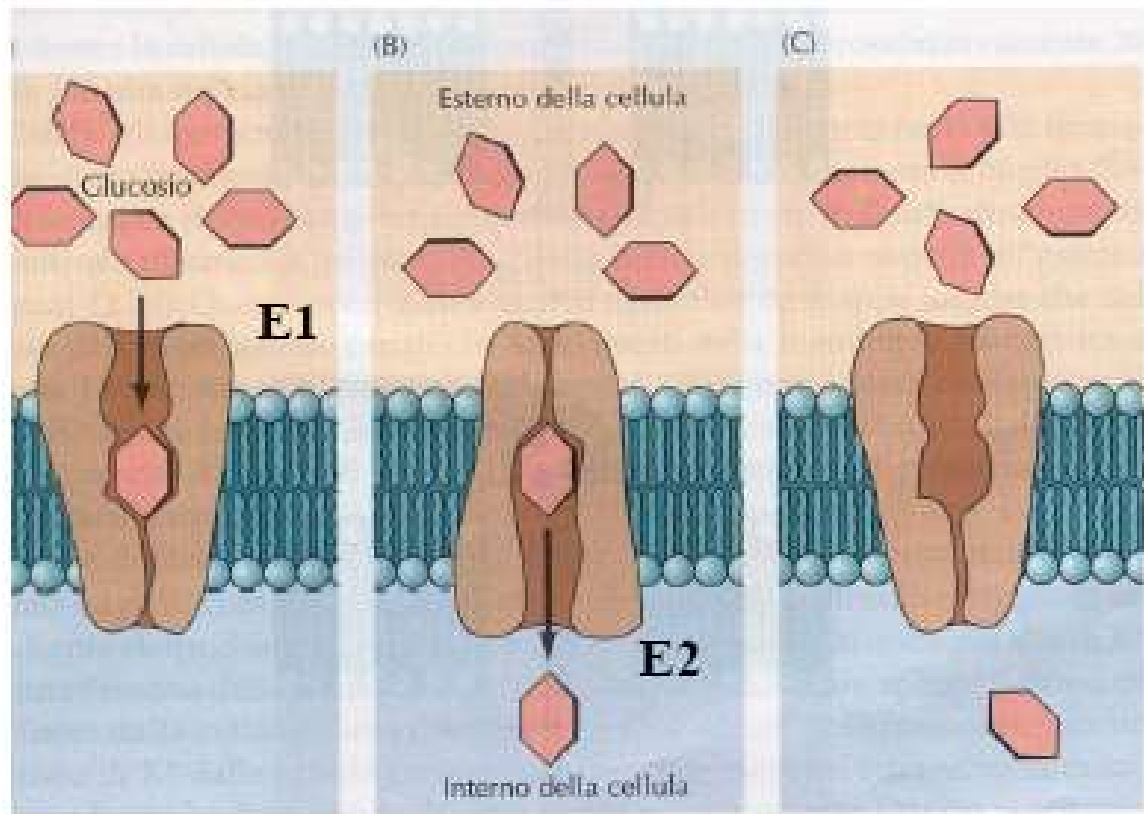
Dipendente da vettore proteico

Canali ionici

Permeasi

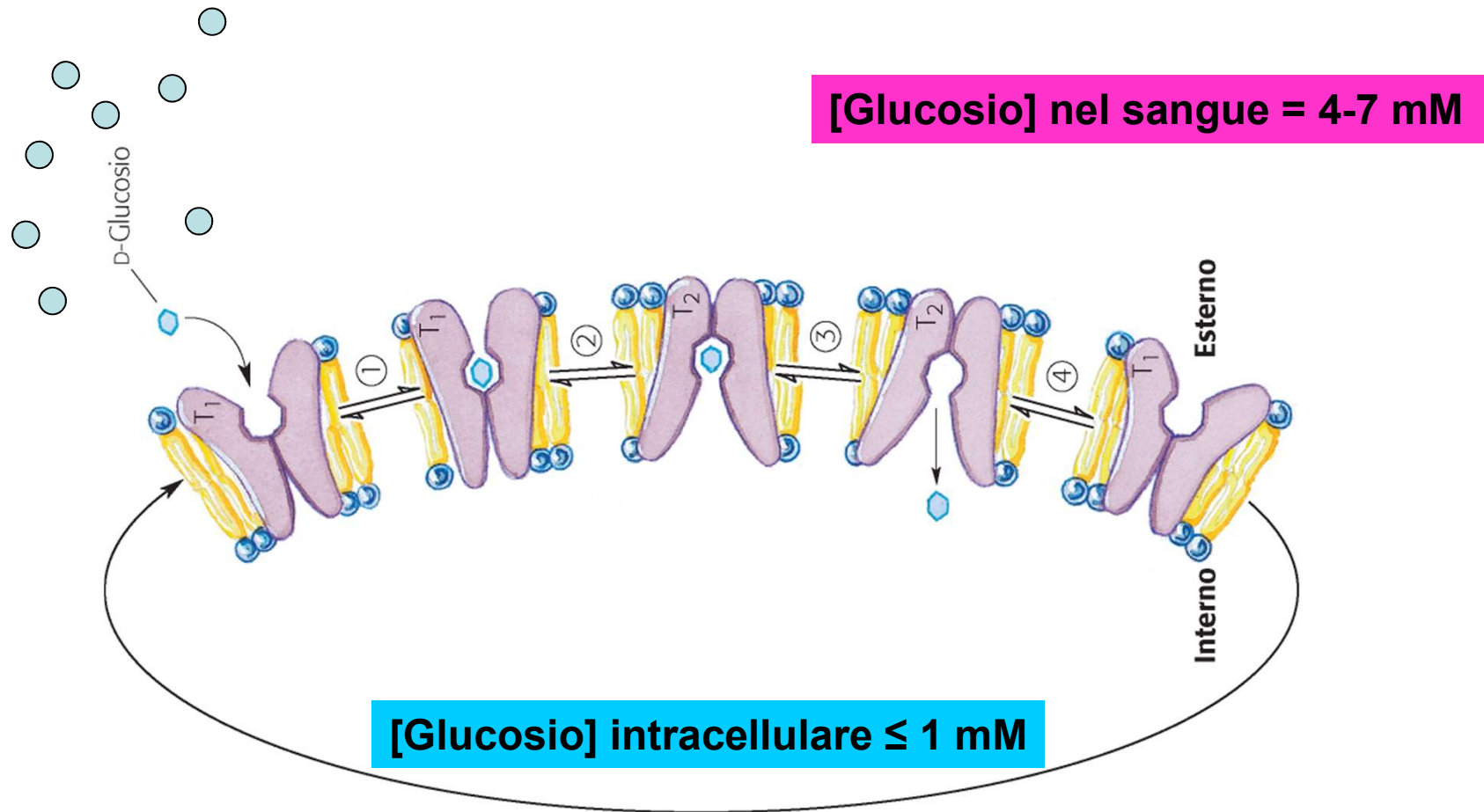


**I trasportatori hanno generalmente due stati conformazionali (E1 e E2),
uno con i siti leganti rivolti all'esterno E1
l'altro con i siti leganti rivolti internamente E2.**

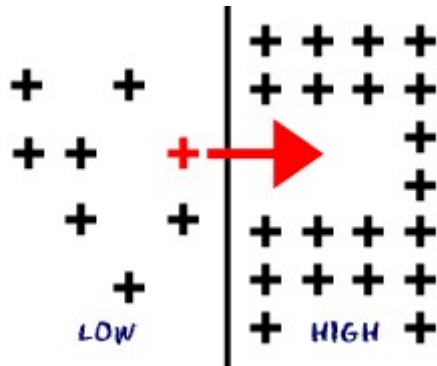


L'effetto del ligando è quello di stabilizzare lo stato E2

ESEMPIO: la PERMEASI del GLUCOSIO



TRASPORTO ATTIVO



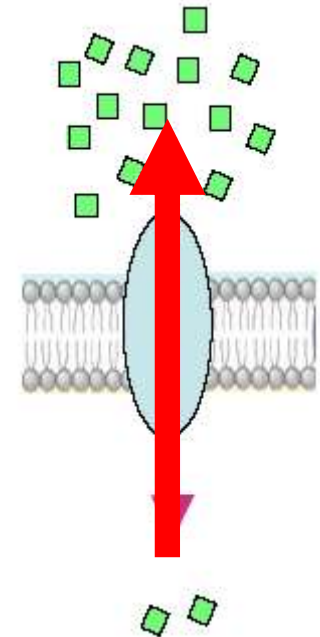
Sempre mediato da PROTEINE

AVVIENE CONTRO GRADIENTE DI CONCENTRAZIONE

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

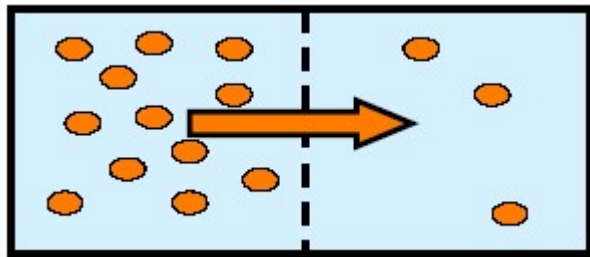


Richiede ENERGIA

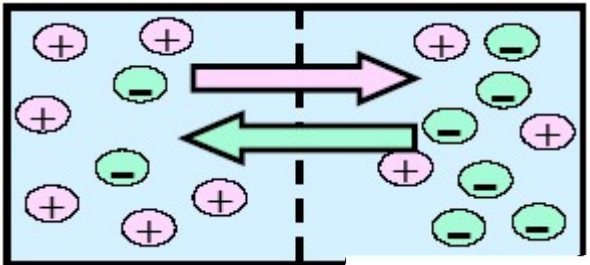


TRASPORTO ATTIVO SECONDARIO

Sono 2 le forze che guidano il trasporto di **ioni**:



1. GRADIENTE DI
CONCENTRAZIONE (CHIMICO)

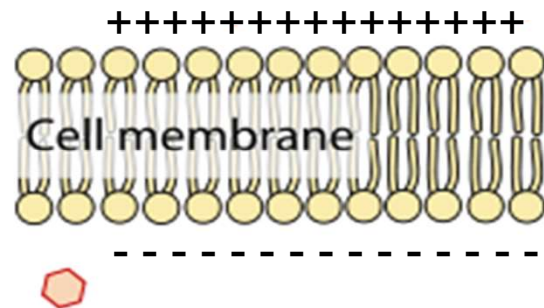


2. GRADIENTE ELETTRICO



GRADIENTE ELETTRO-CHIMICO

Extracellular space



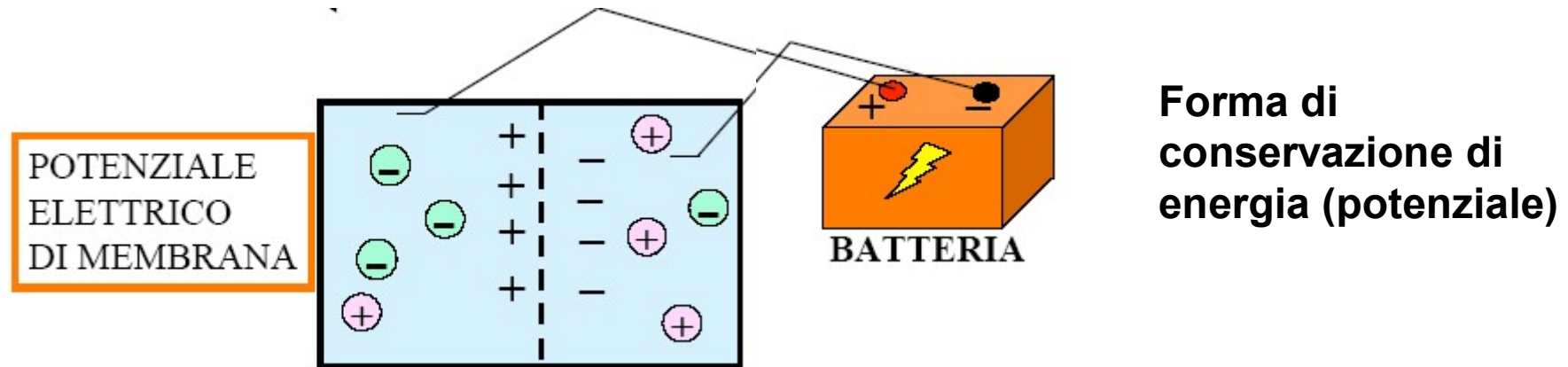
Intracellular space

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

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

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





TRASPORTO ATTIVO SECONDARIO

L'energia per il trasporto contro gradiente è data dalla contemporanea diffusione di Na^+

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

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

Es:

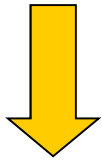
- co-trasporto Na^+ /glucosio

Epitelio intestinale, tubulo prossimale del rene

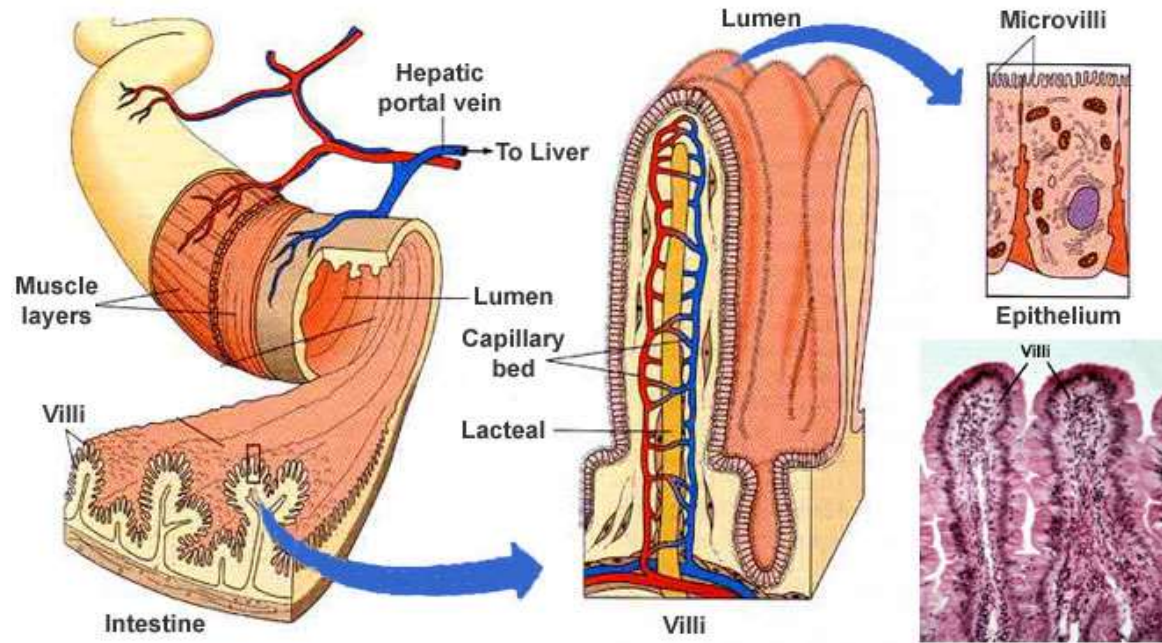
- co-trasporto Na^+ /aminoacidi

tutti i tessuti

Lume Intestinale:
GRANDE VOLUME

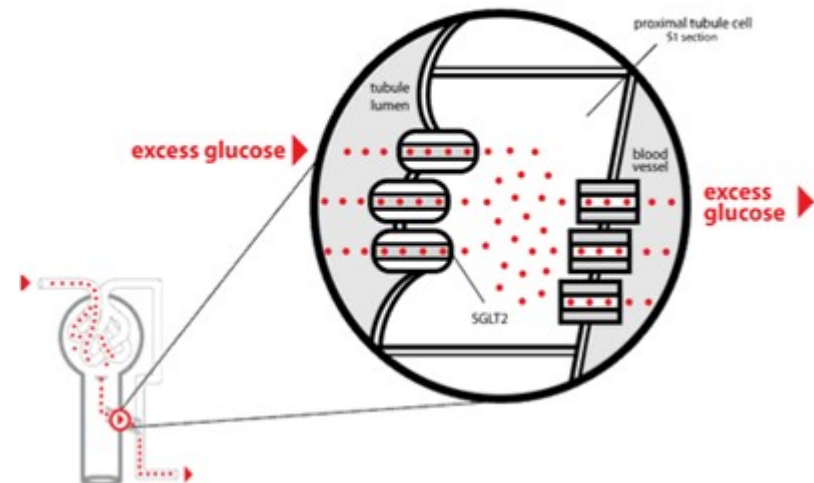


**Bassa
concentrazione
di soluti
(glucosio, AA)**



Tubulo prossimale renale:
permette il riassorbimento del glucosio
contro gradiente di concentrazione,
limitandone l'escrezione

Renal Glucose Reabsorption by SGLT2



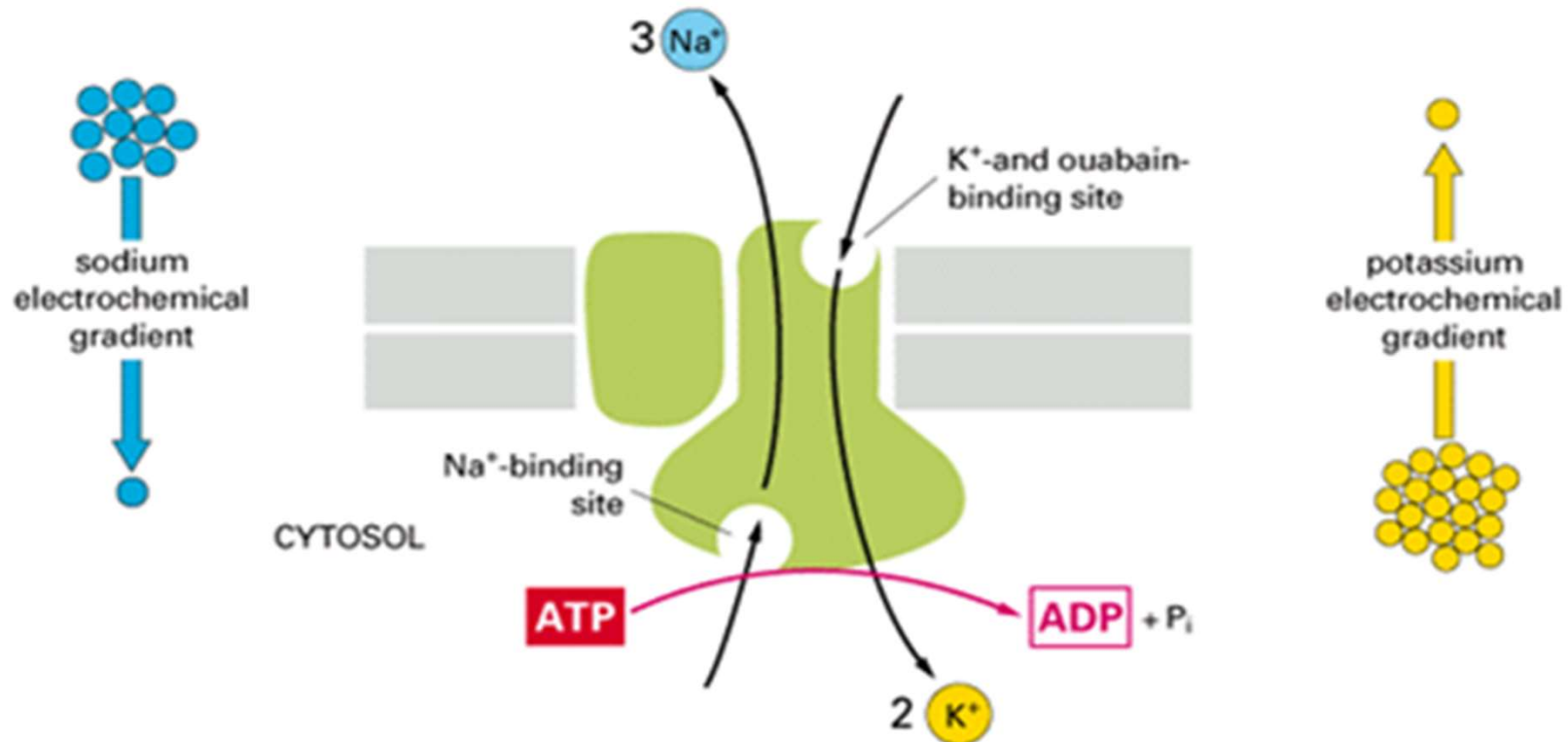
TRASPORTO ATTIVO PRIMARIO

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) = Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , H^+ .

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

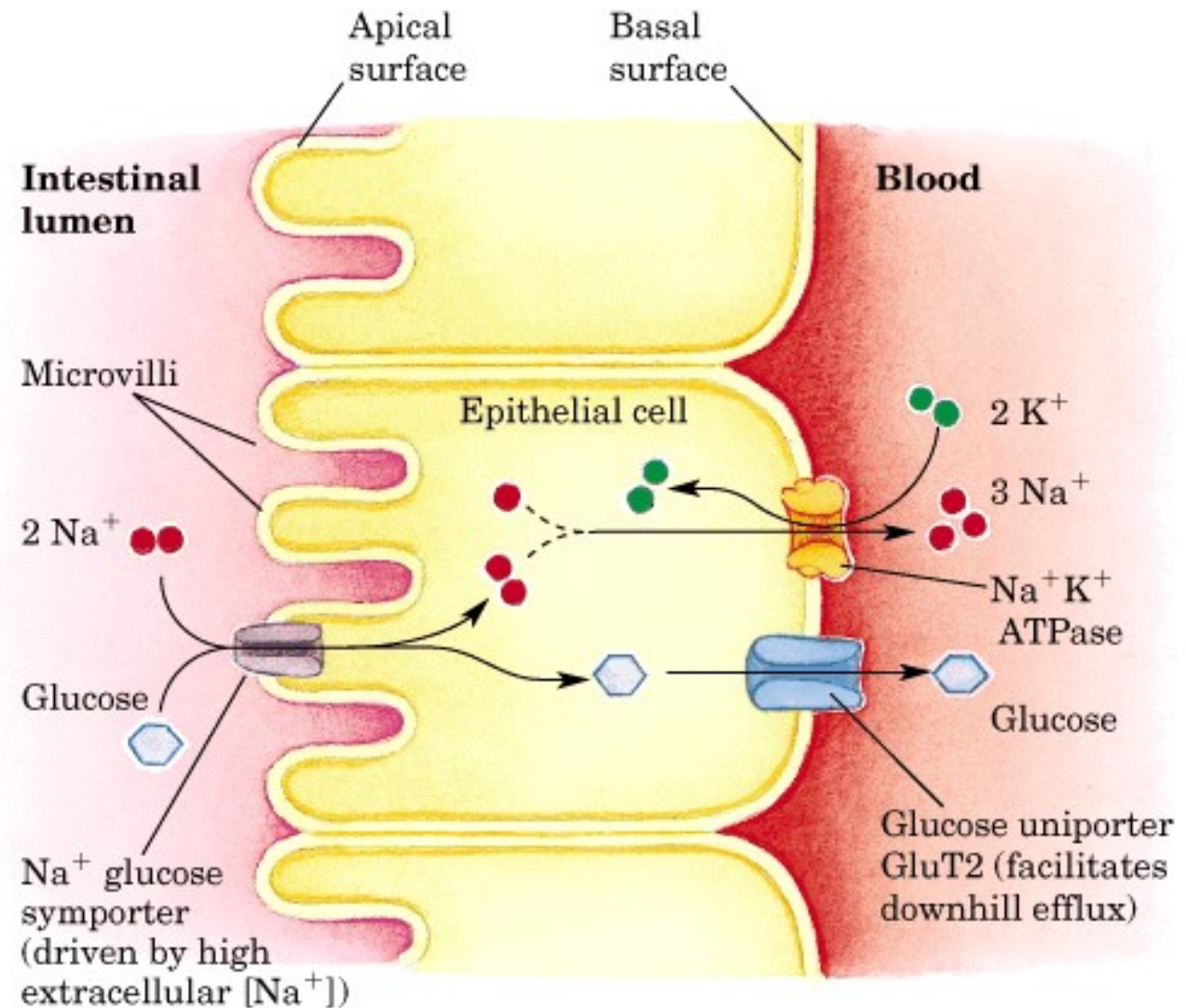
Tali gradienti tendono ad essere dissipati quando si aprono dei canali di membrana specifici per il Na^+ e per il K^+ o quando opera un trasportatore Na^+ dipendente



Glucosio e aminoacidi sono assorbiti grazie a un meccanismo di trasporto attivo secondario Na^+ -dipendente

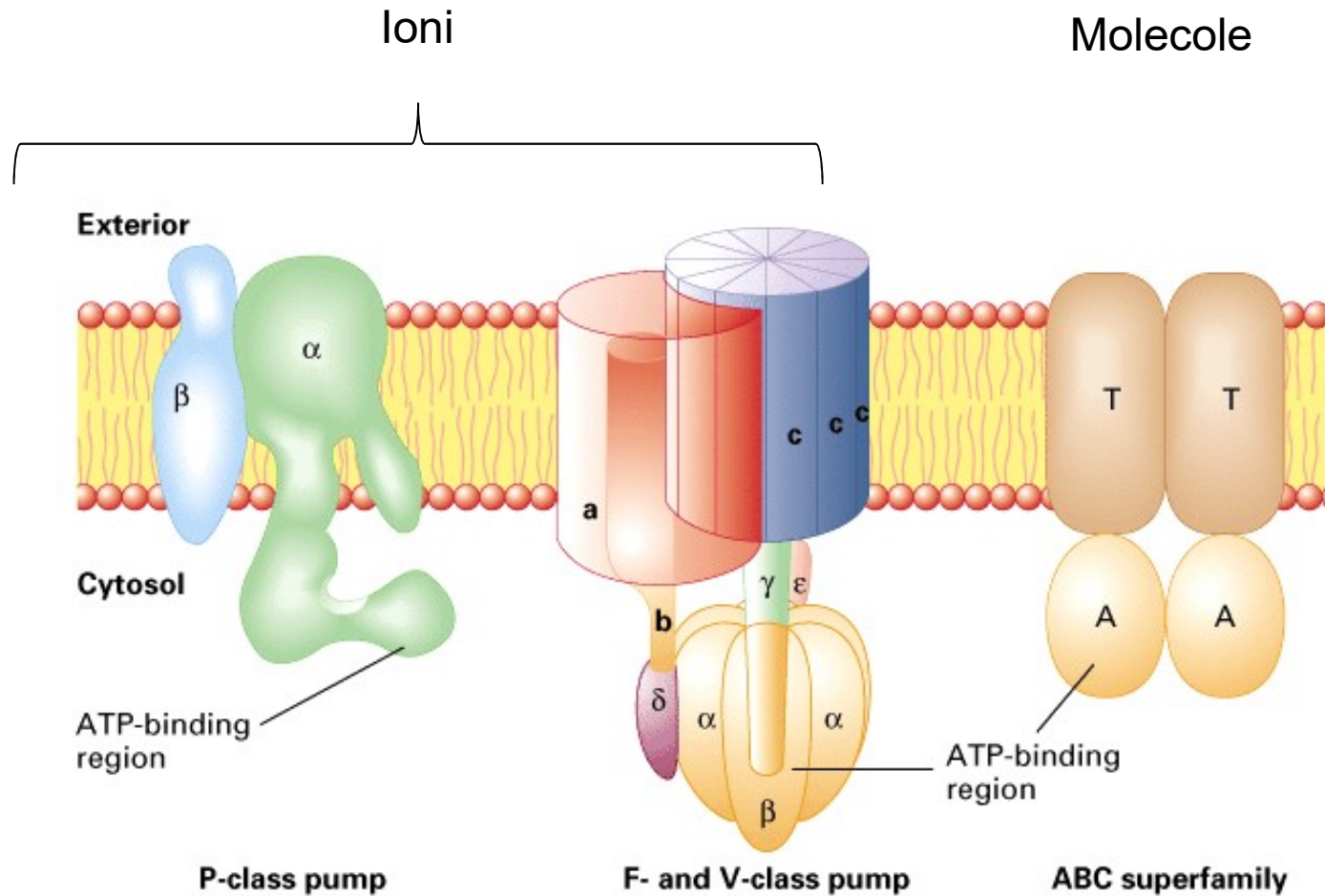
Lume Intestinale:

bassa
concentrazione
(glucosio, AA)

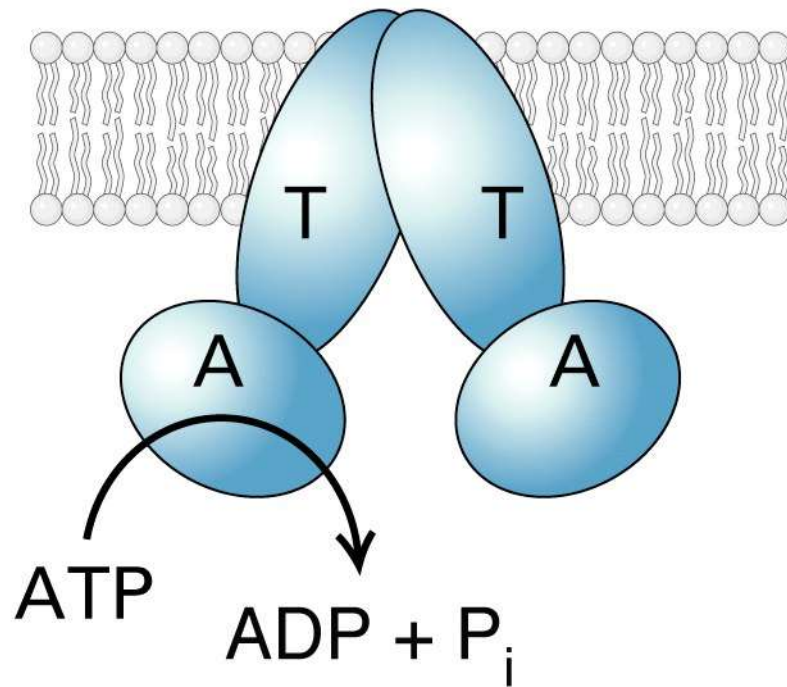


TRASPORTO ATTIVO PRIMARIO

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)