

I LIPIDI

I LIPIDI

Gruppo di composti diversi insolubili in acqua, ma solubili in solventi non polari (etere, cloroformio).

Funzioni:

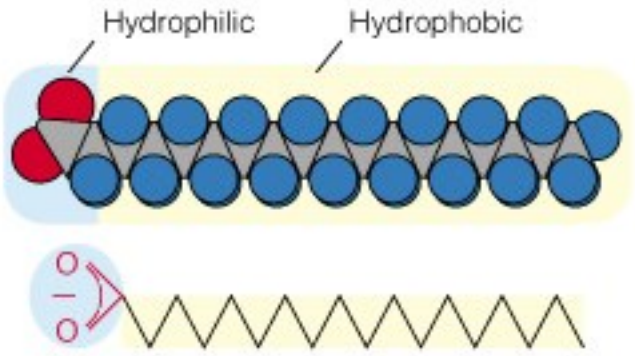
Riserva di energia

- Componenti delle membrane biologiche
- Cofattori enzimatici
- Trasportatori di elettroni
- Ormoni

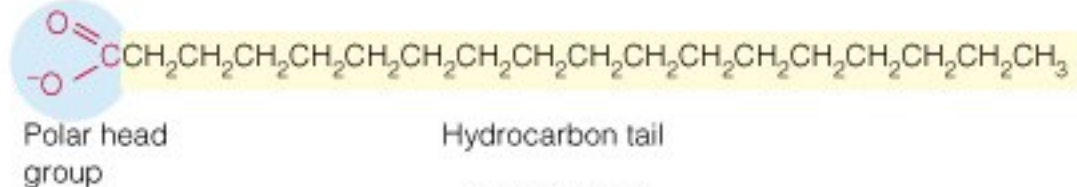
CLASSIFICAZIONE

- Acidi grassi
- Triacilgliceroli (trigliceridi)
- Fosfogliceridi
- Sfingolipidi
- Steroli e loro esteri di acidi grassi
- Terpeni
- Eicosanoidi

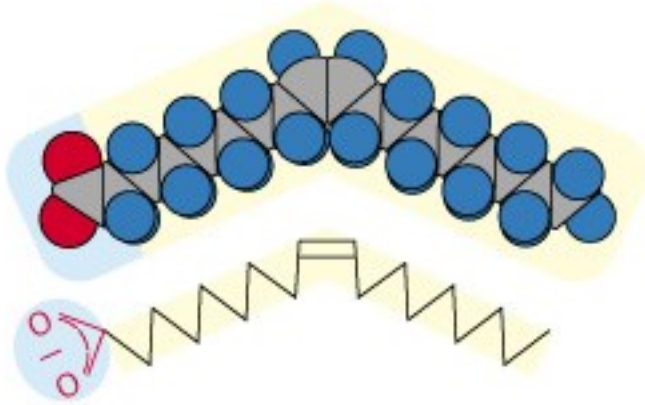
ACIDI GRASSI



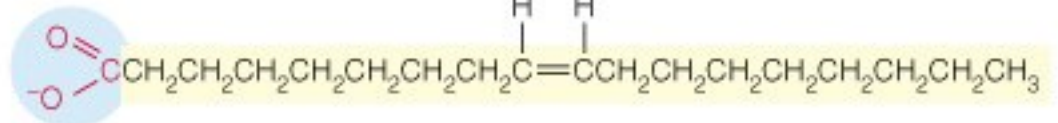
(a) Stearate ion



Stearate ion



(b) Oleate ion



Oleate ion

(c) Formulas

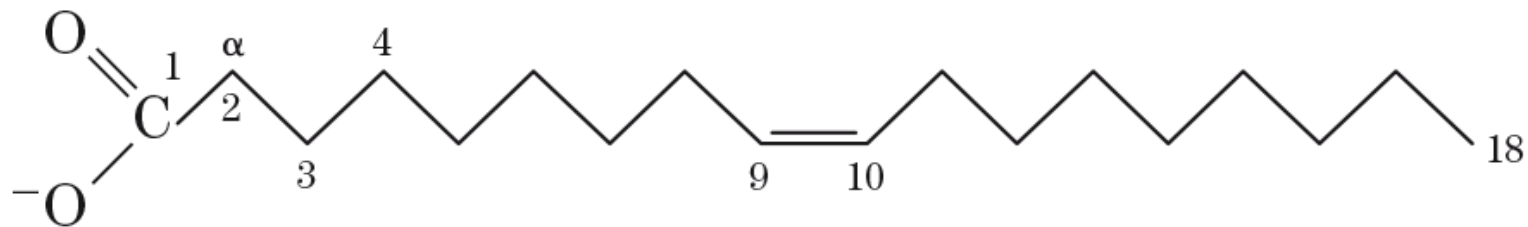
Copyright © 2000 Benjamin/Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

NOMENCLATURA DEGLI ACIDI GRASSI

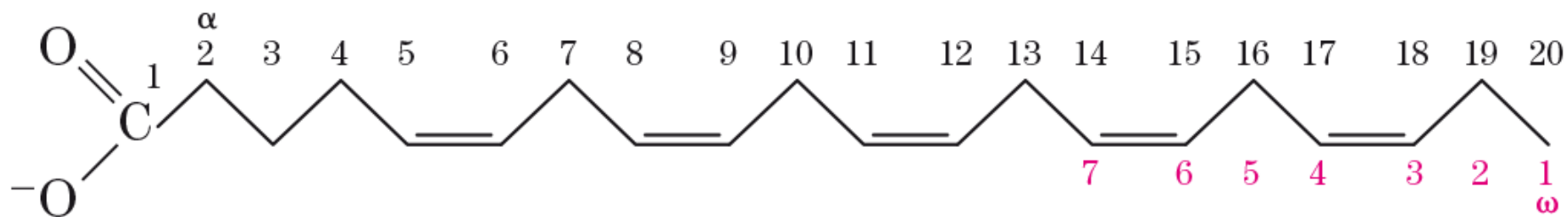
- 1) Quantificare la lunghezza della catena alifatica: C14, C16, C18, C20
- 2) Indicare il numero di insaturazioni. Esempio: l'acido oleico ha 18 atomi di carbonio e una sola insaturazione viene abbreviato con 18:1.
- 3) Precisare dove si trova l'insaturazione.
 - a) La numerazione degli atomi di carbonio inizia dal gruppo carbossilico. La posizione dei doppi legami viene indicata con un esponente che segue il simbolo Δ (Δ^n). Nel caso dell'acido oleico la nomenclatura completa è 18:1 Δ^9 .
 - b) La numerazione degli atomi di carbonio inizia dal gruppo metilico terminale (CH_3); tale posizione è indicata dalla sigla ω_n , dove n è il numero di atomi di carbonio presenti tra l'estremità metilica finale ed il primo doppio legame. Nel caso dell'acido oleico la nomenclatura completa è 18:1 ω_9 .

La prima numerazione è preferita dai biochimici, mentre in campo medico si preferisce utilizzare la seconda.

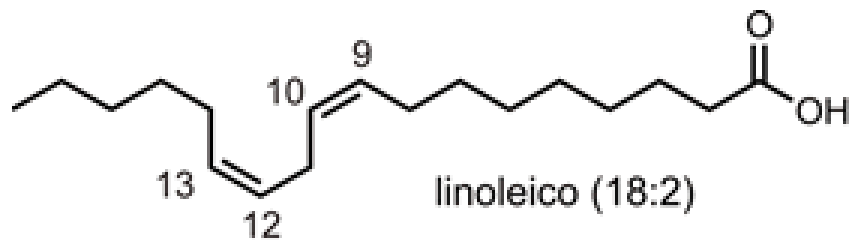
ACIDI GRASSI



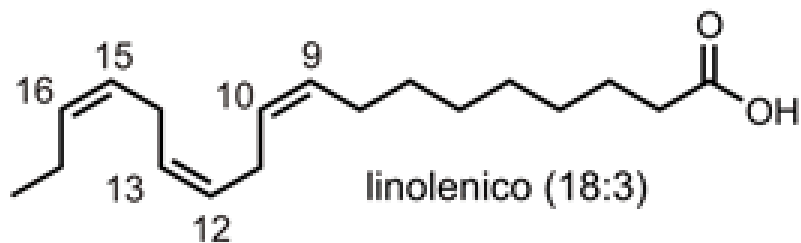
(a) 18:1(Δ^9) Acido *cis*-9-ottadecanoico



(b) 20:5($\Delta^{5,8,11,14,17}$) Acido eicosapentaenoico (EPA),
un acido grasso omega-3



Acido linoleico 18:2 $\Delta^{9,12}$ oppure
18:2 $\omega 6$



Acido α -linolenico 18:3 $\Delta^{9,12,15}$
oppure 18:3 $\omega 3$

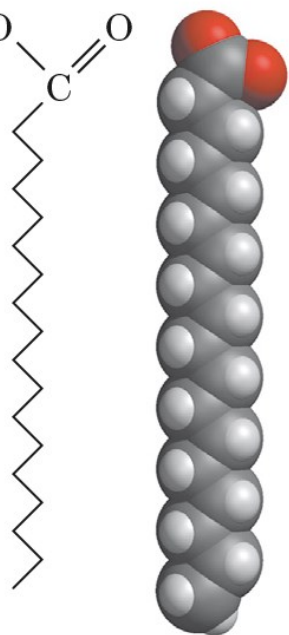
Table 9–1 Some naturally occurring fatty acids

Carbon skeleton	Structure*	Systematic name†	Common name (derivation)	Melting point (°C)	Solubility at 30 °C (mg/g solvent)	
					Water	Benzene
12:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	<i>n</i> -Dodecanoic acid	Lauric acid (Latin <i>laurus</i> , laurel plant)	44.2	0.063	2,600
14:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	<i>n</i> -Tetradecanoic acid	Myristic acid (Latin <i>Myristica</i> , nutmeg genus)	53.9	0.024	874
16:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	<i>n</i> -Hexadecanoic acid	Palmitic acid (Greek <i>palma</i> , palm tree)	63.1	0.0083	348
18:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	<i>n</i> -Octadecanoic acid	Stearic acid (Greek <i>stear</i> , hard fat)	69.6	0.0034	124
20:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	<i>n</i> -Eicosanoic acid	Arachidic acid (Latin <i>Arachis</i> , legume genus)	76.5		
24:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$	<i>n</i> -Tetracosanoic acid	Lignoceric acid (Latin <i>lignum</i> , wood + <i>cera</i> , wax)	86.0		
16:1(Δ^9)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$		Palmitoleic acid	-0.5		
18:1(Δ^9)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$		Oleic acid (Greek <i>oleum</i> , oil)	13.4		
18:2($\Delta^{9,12}$)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$		α -Linoleic acid (Greek <i>linon</i> , flax)	-5		
18:3($\Delta^{9,12,15}$)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$		Linolenic acid	-11		
20:4($\Delta^{5,8,11,14}$)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$		Arachidonic acid	-49.5		

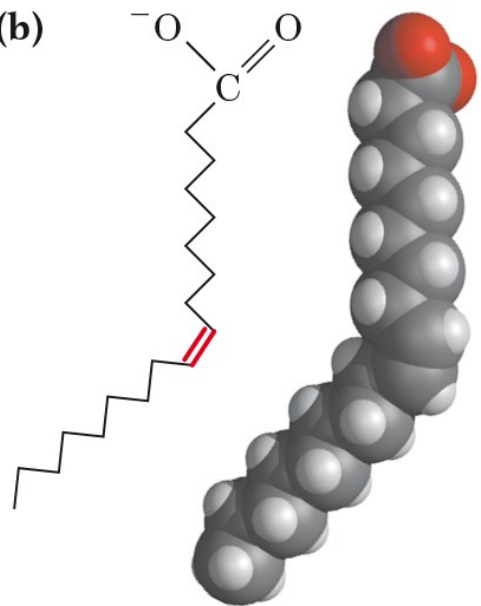
ACIDI GRASSI

(a) Gruppo carbossilico $^{-}O-C=O$

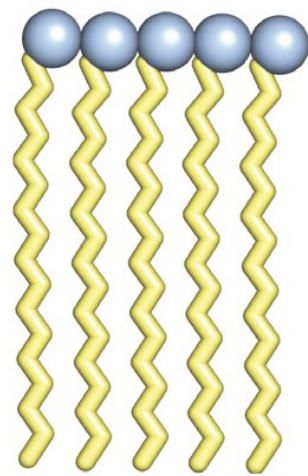
Catena idrocarburica



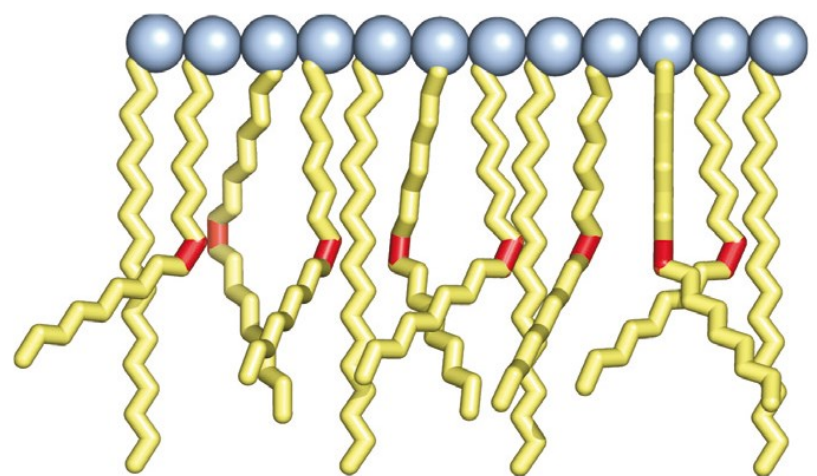
(b) $^{-}O-C=O$



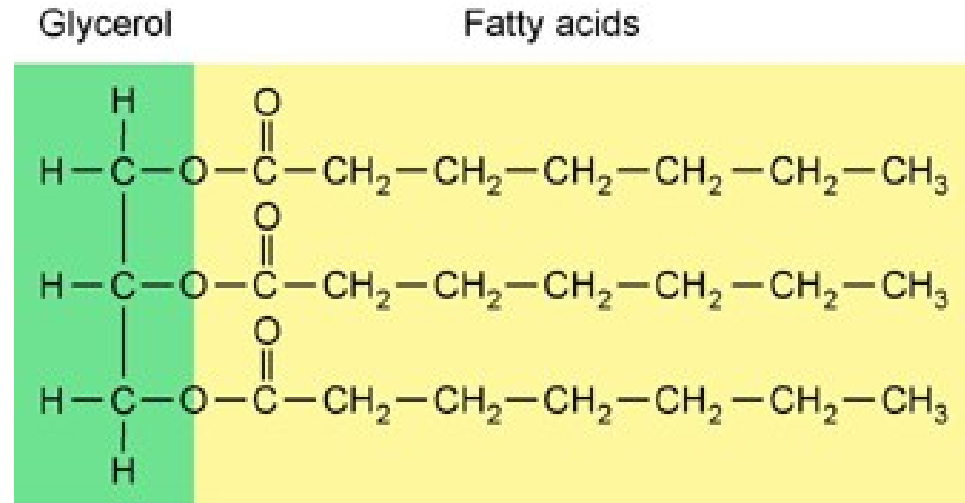
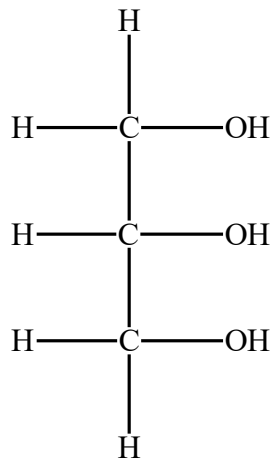
(c) Acidi grassi saturi



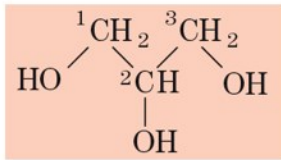
(d) Miscela di acidi grassi saturi e insaturi



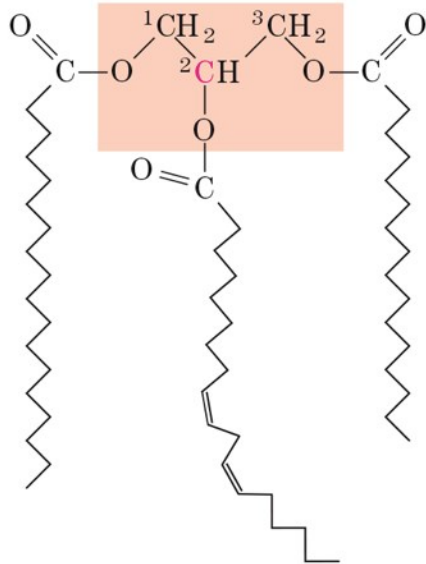
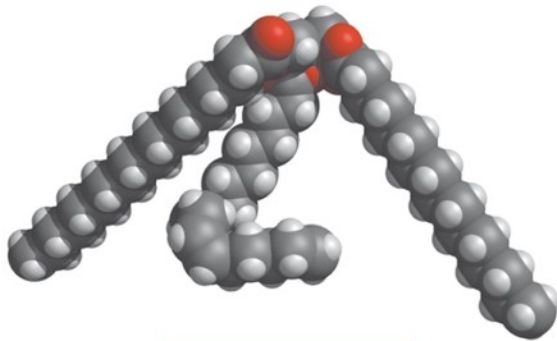
TRIACILGLICEROLI O TRIGLICERIDI



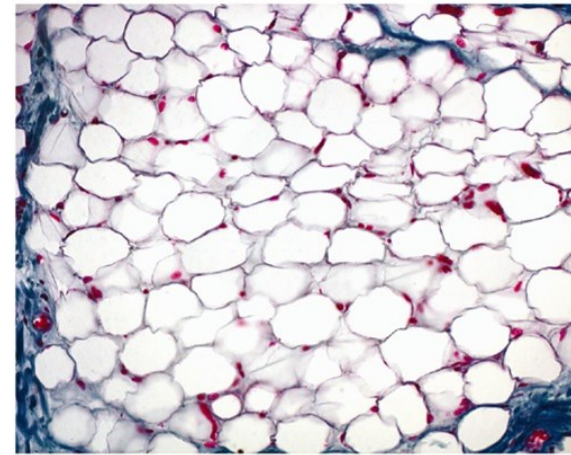
Grassi (solidi) e oli (liquidi) sono miscele complesse di trigliceridi. Gli oli delle piante sono di solito più ricchi di residui di acidi grassi insaturi rispetto ai grassi animali



Glicerolo



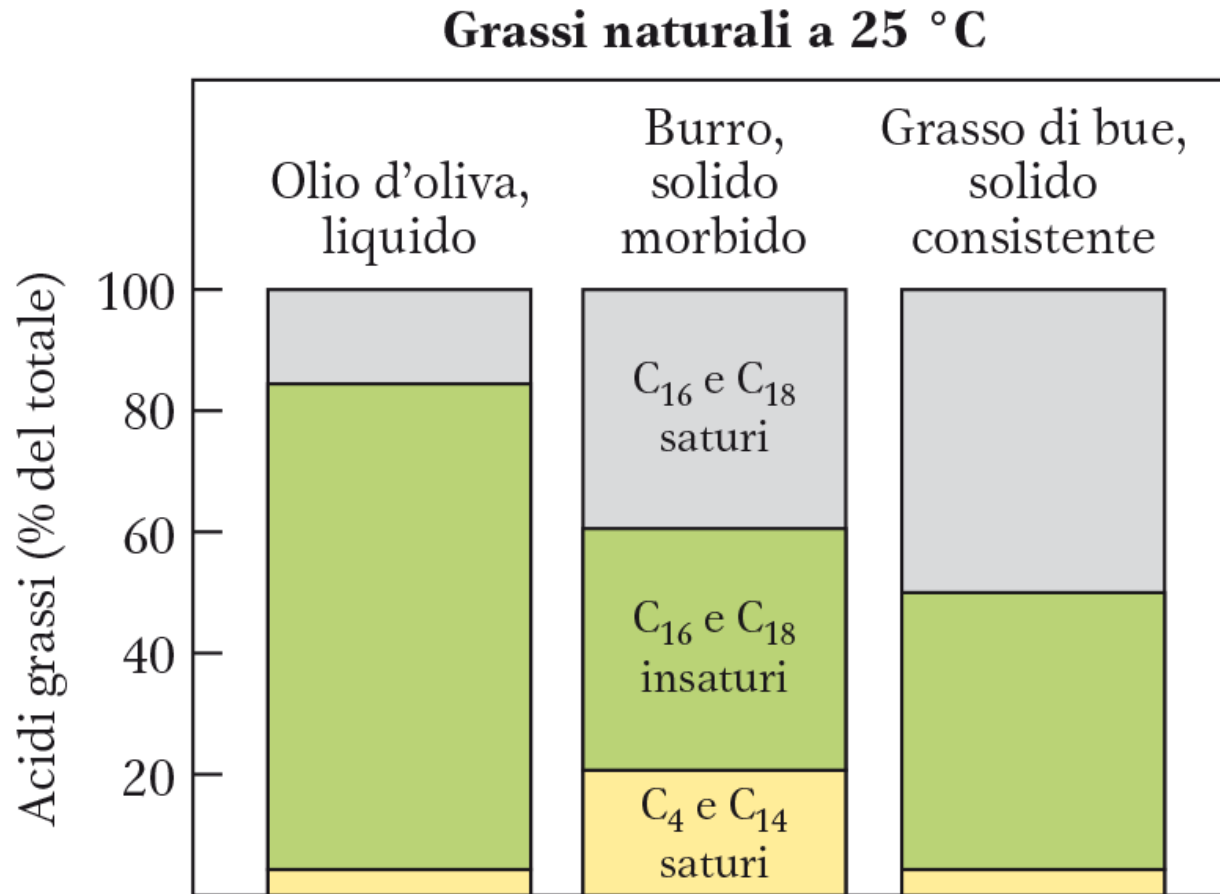
1-Stearil,2-linoleil,3-palmitil glicerolo,
un triacilglicerolo misto



(a) 125 μm

Sezione di tessuto adiposo bianco umano

Acidi grassi nei triacilgliceroli presenti in tre alimenti



LIPIDI DI MEMBRANA

- Differiscono dai trigliceridi perché possiedono uno o più gruppi polari.
- I lipidi più abbondanti delle membrane sono i fosfolipidi.
- Non sono mai conservati in grandi quantità.
- Hanno carattere ANFIPATICO

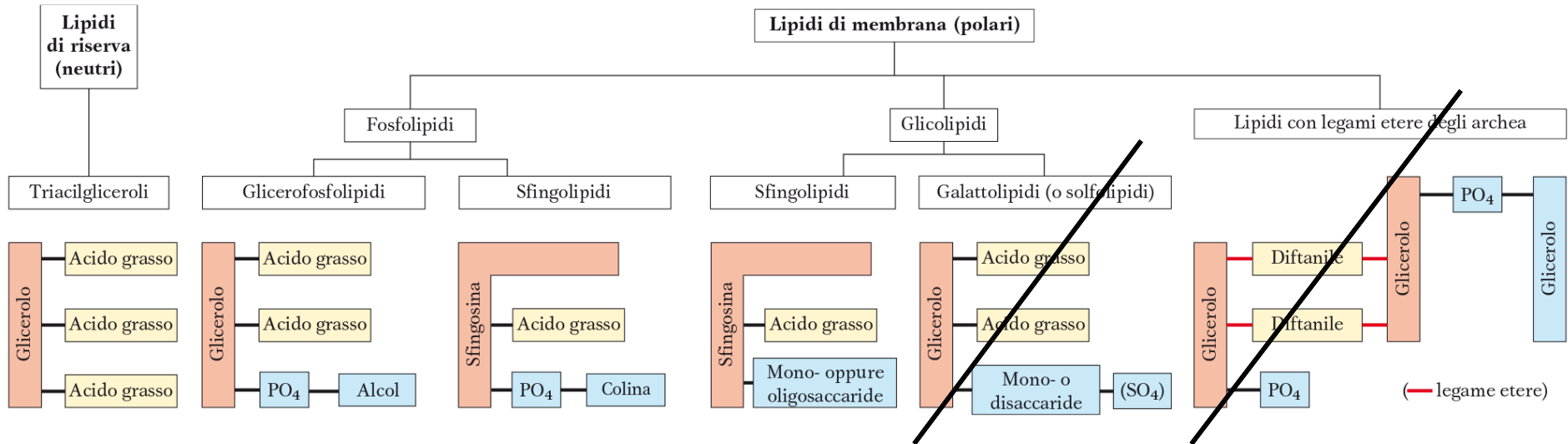
PRINCIPALI

GLICEROFOSFOLIPIDI (FOSFOGLICERIDI)

SFINGOLIPIDI

STEROLI (COLESTEROLO)

ALCUNI LIPIDI DI RISERVA E DI MEMBRANA



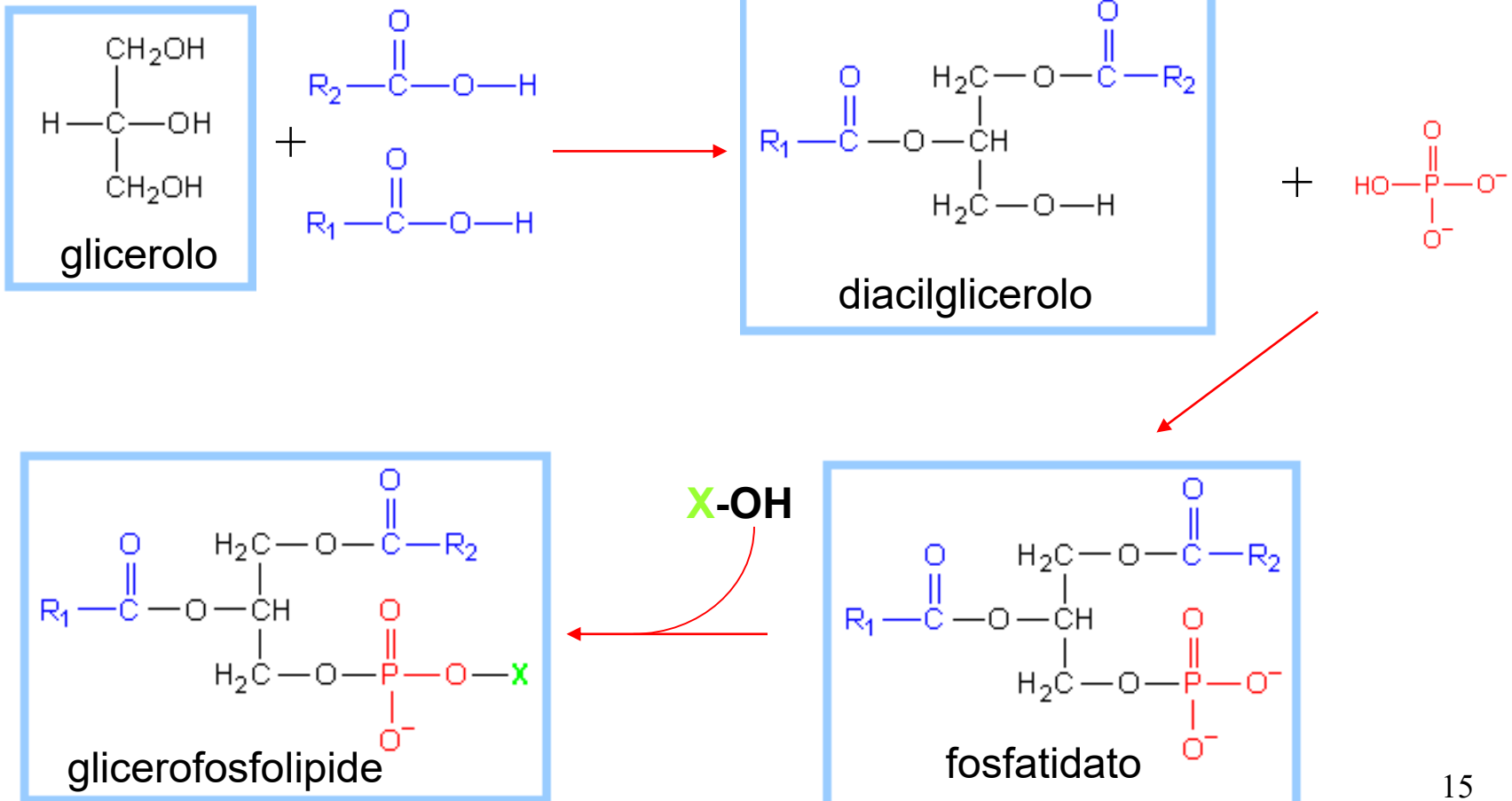
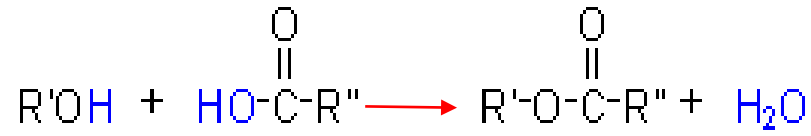
GLICEROFOSFOLIPIDI

Componenti:

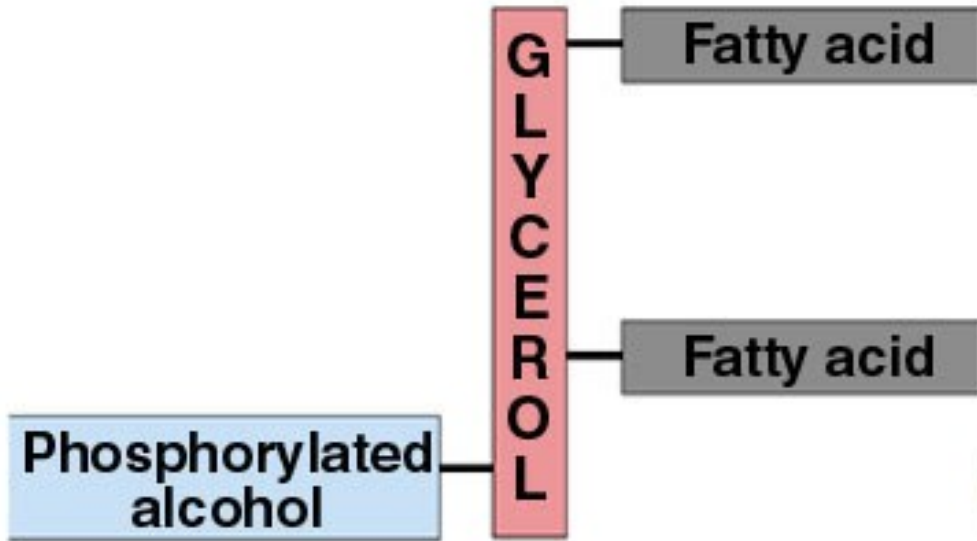
- 1 molecola di glicerolo
- 2 molecole di acido grasso esterificate al primo e secondo gruppo -OH del glicerolo
- 1 gruppo fosfato esterificato al terzo gruppo -OH
- 1 molecola di alcol esterificato all'acido fosforico

I glicerofosfolipidi differiscono nei loro gruppi alcolici di testa, e prendono il nome proprio dal tipo di alcol che contengono.

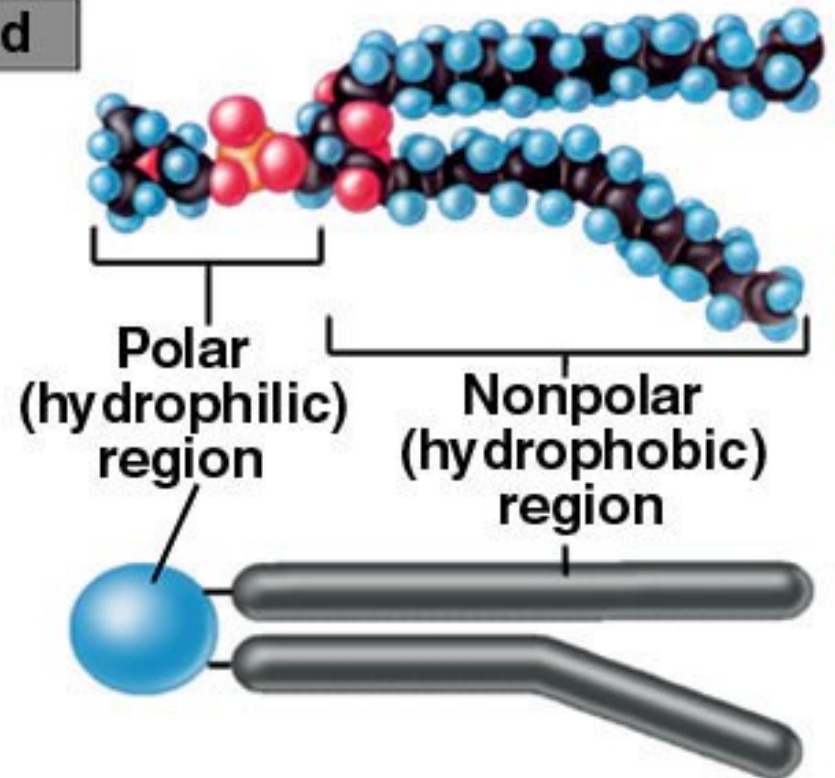
Reazione di esterificazione



STRUTTURA DI UN GLICEROFOSFOLIPIDE

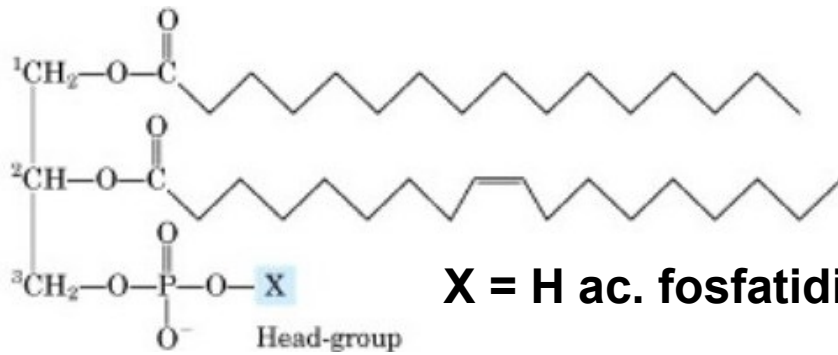


Phospholipid Composition



Phospholipid Representation

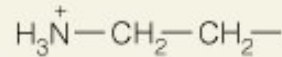
GLICEROFOSFOLIPIDI



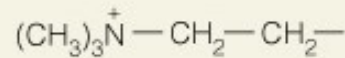
Name of glycerophospholipid

X

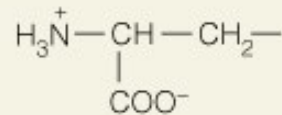
Phosphatidylethanolamine



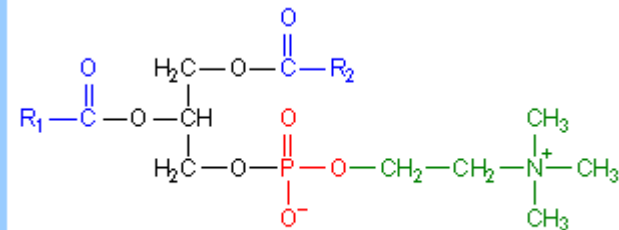
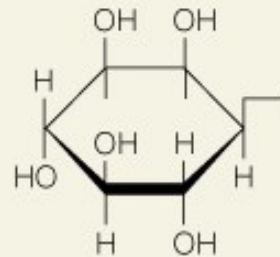
Phosphatidylcholine



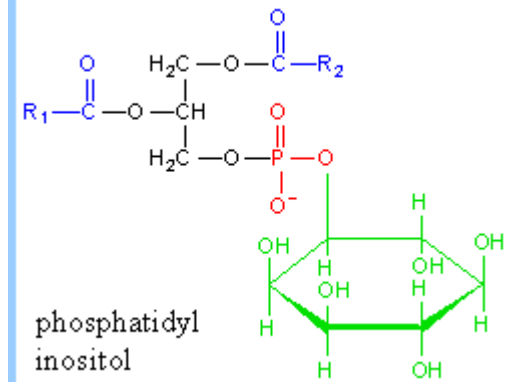
Phosphatidylserine



Phosphatidyl inositol

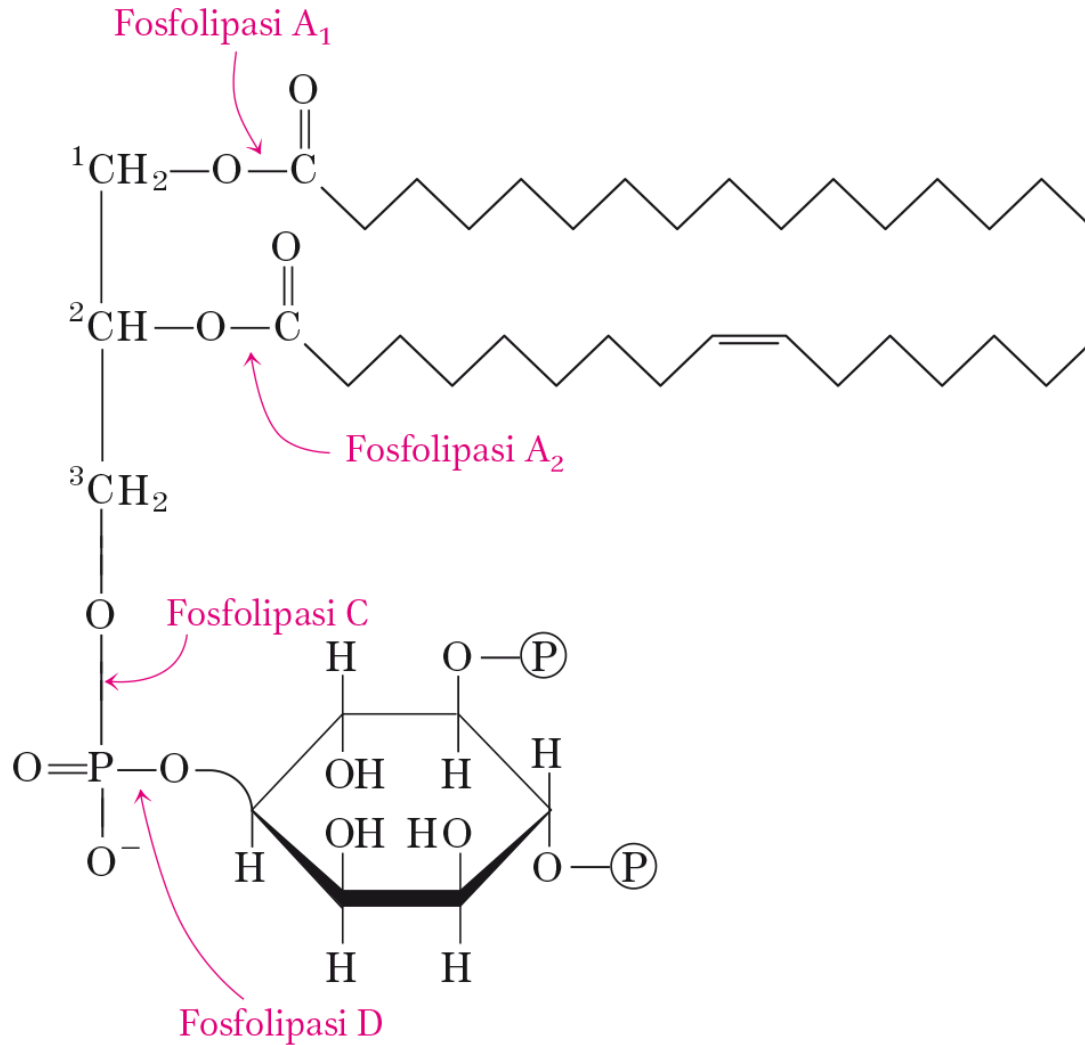


phosphatidylcholine



phosphatidyl inositol

SPECIFICITA' DELLE FOSFOLIPASI



Fosfatidilinositolo 4,5-bisfosfato

SFINGOLIPIDI

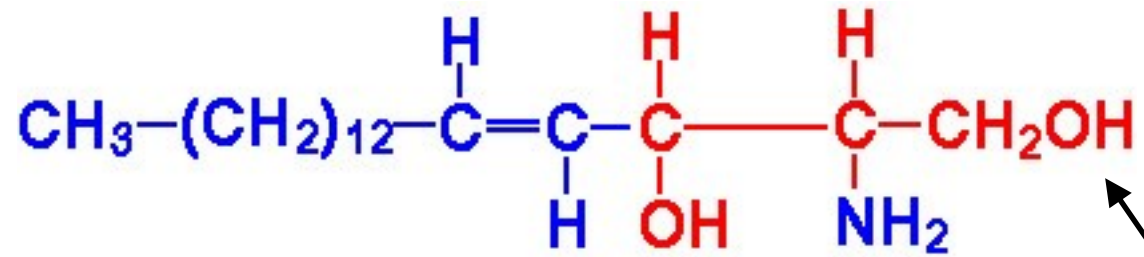
Componenti:

- 1 molecola di ammino alcol a lunga catena (sfingosina o derivato)
- 1 molecola di acido grasso a lunga catena
- 1 gruppo polare (saccaride o fosfo-estere)

Ceramamide = sfingosina + acido grasso

NOME deriva da sfinge, per il ruolo enigmatico che sembravano avere queste molecole per chi le scoperse per primo

SFINGOSINA



Acido grasso

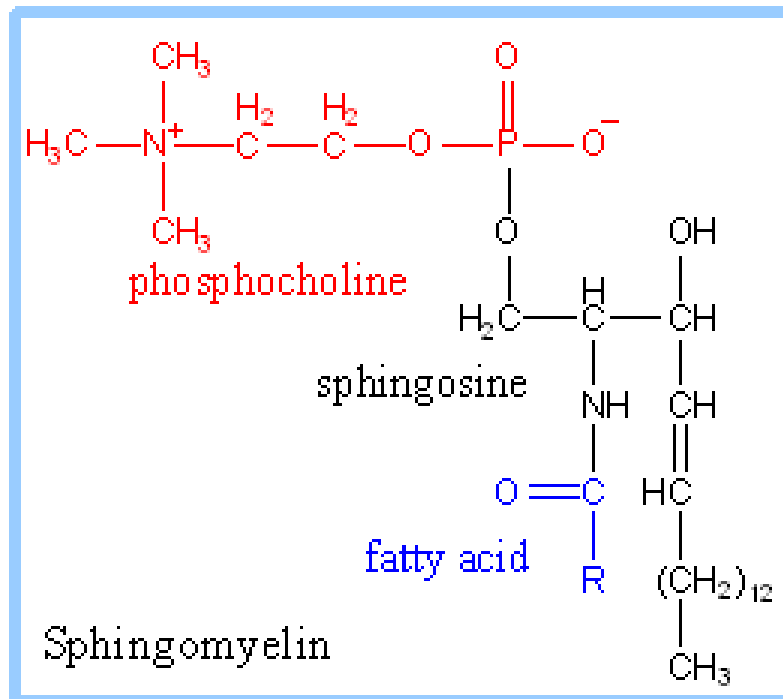
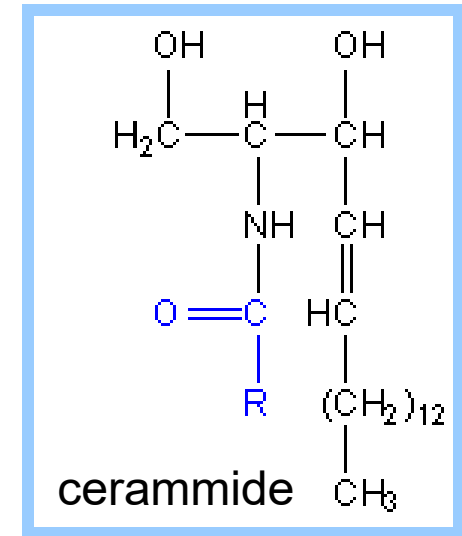
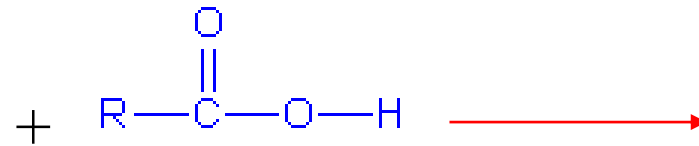
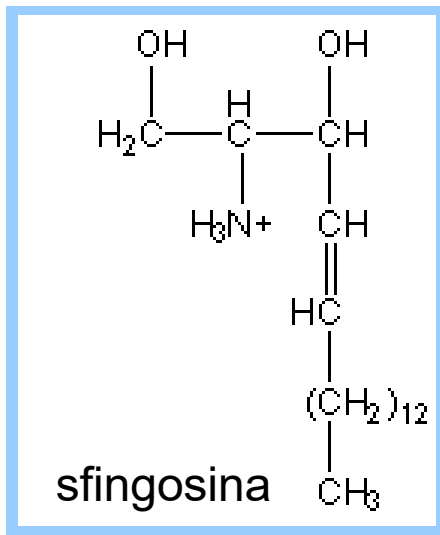
Gruppo polare

SFINGOLIPIDI

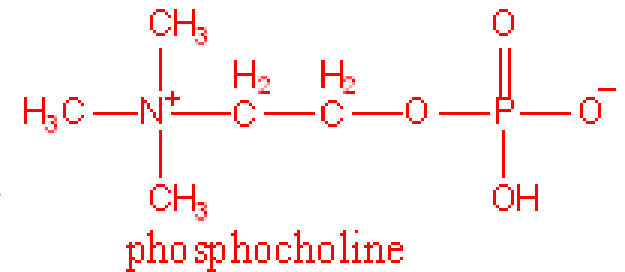
2 CLASSI: FOSFOLIPIDI E GLICOSFINGOLIPIDI

FOSFOLIPIDI

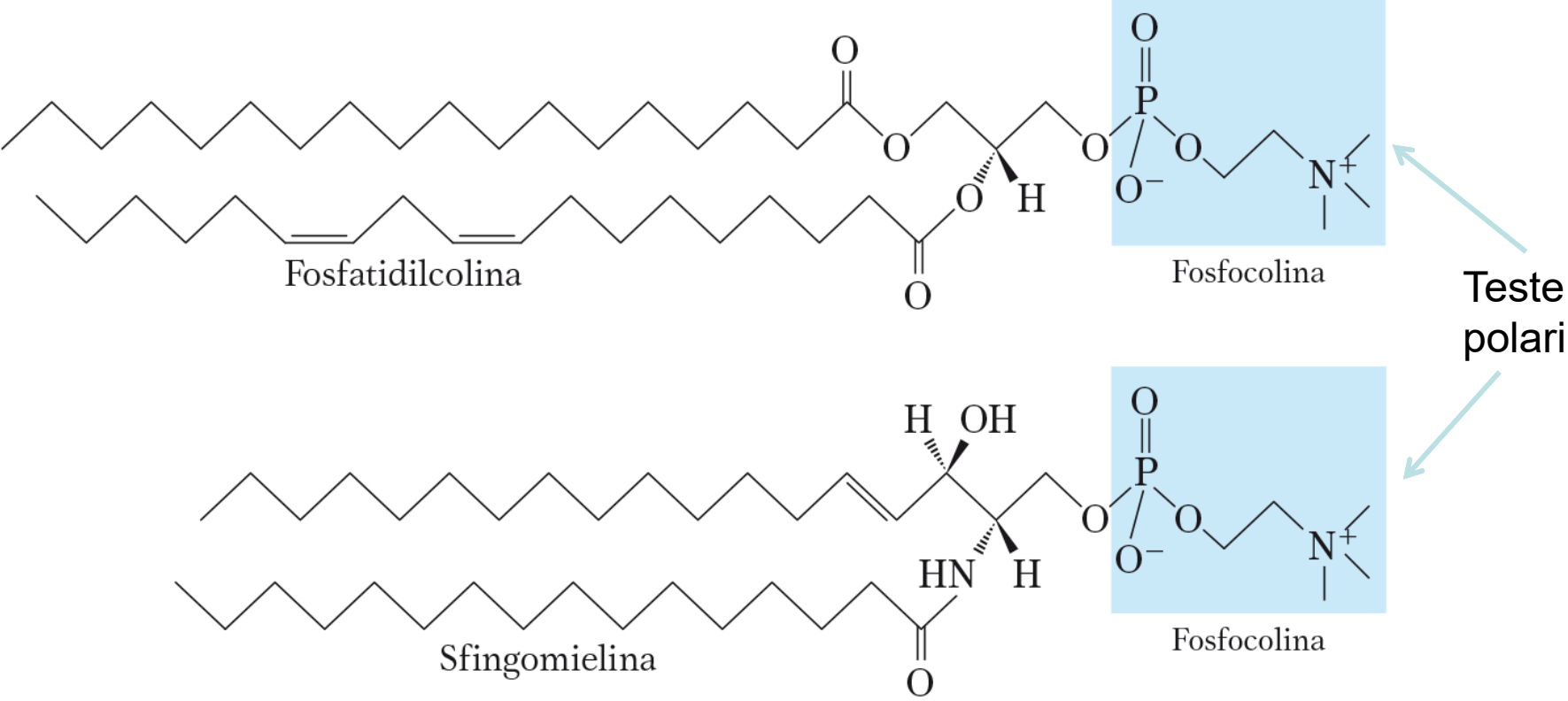
Sfingomieline: contengono fosforo. Più semplici e più abbondanti. Contengono fosfocolina o fosfoetanolamina. Sono presenti nella maggior parte delle membrane delle cellule animali.

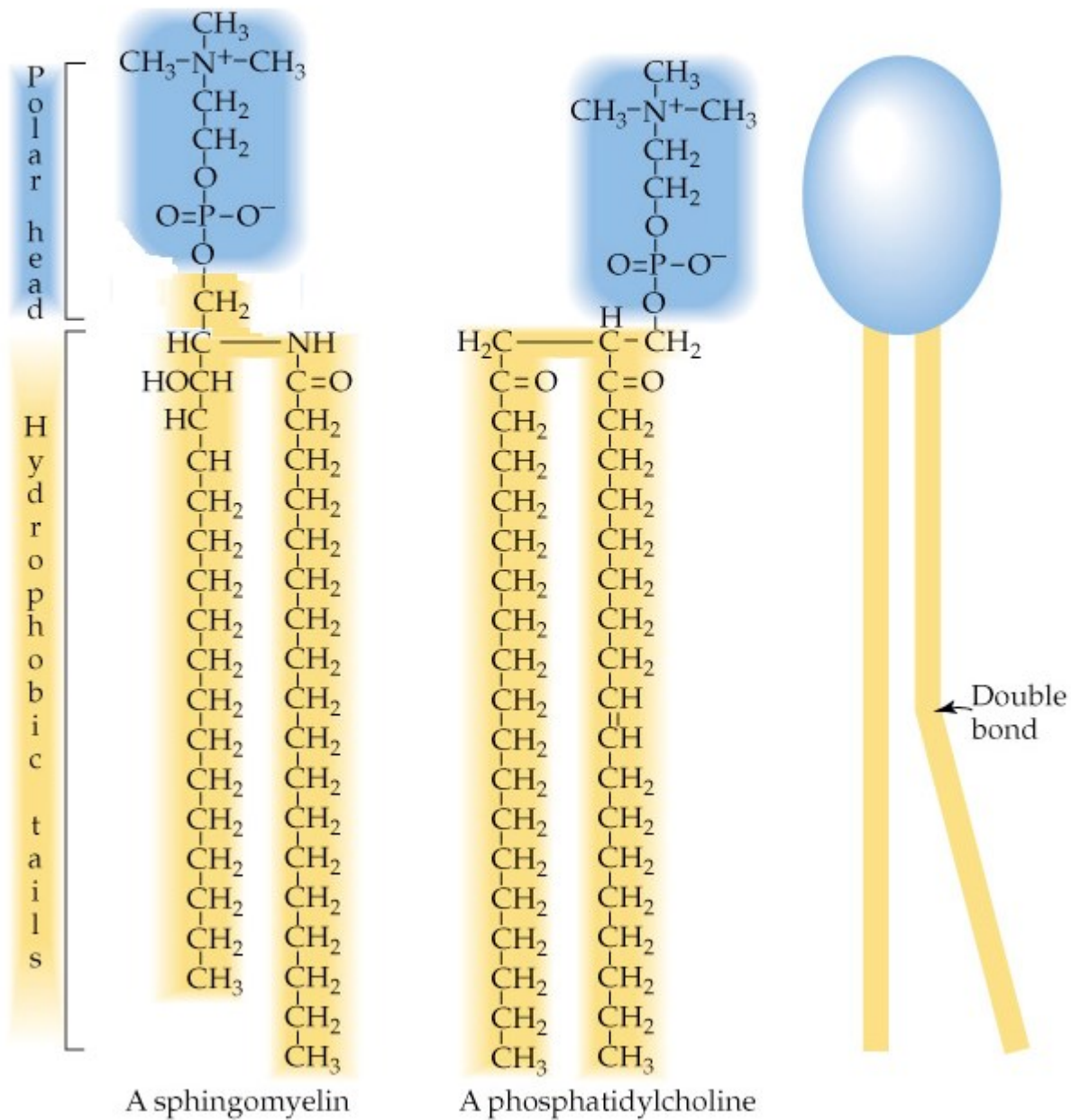


+



Le strutture molecolari dei due tipi di lipidi di membrana sono simili.





A sphingomyelin

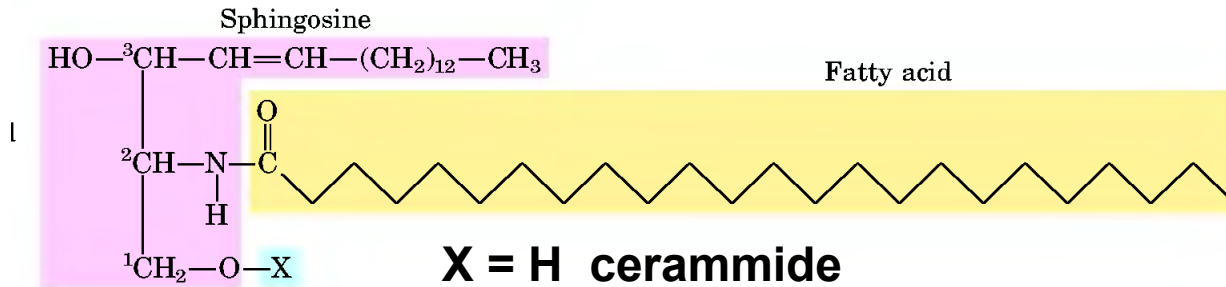
A phosphatidylcholine

GLICOSFINGOLIPIDI

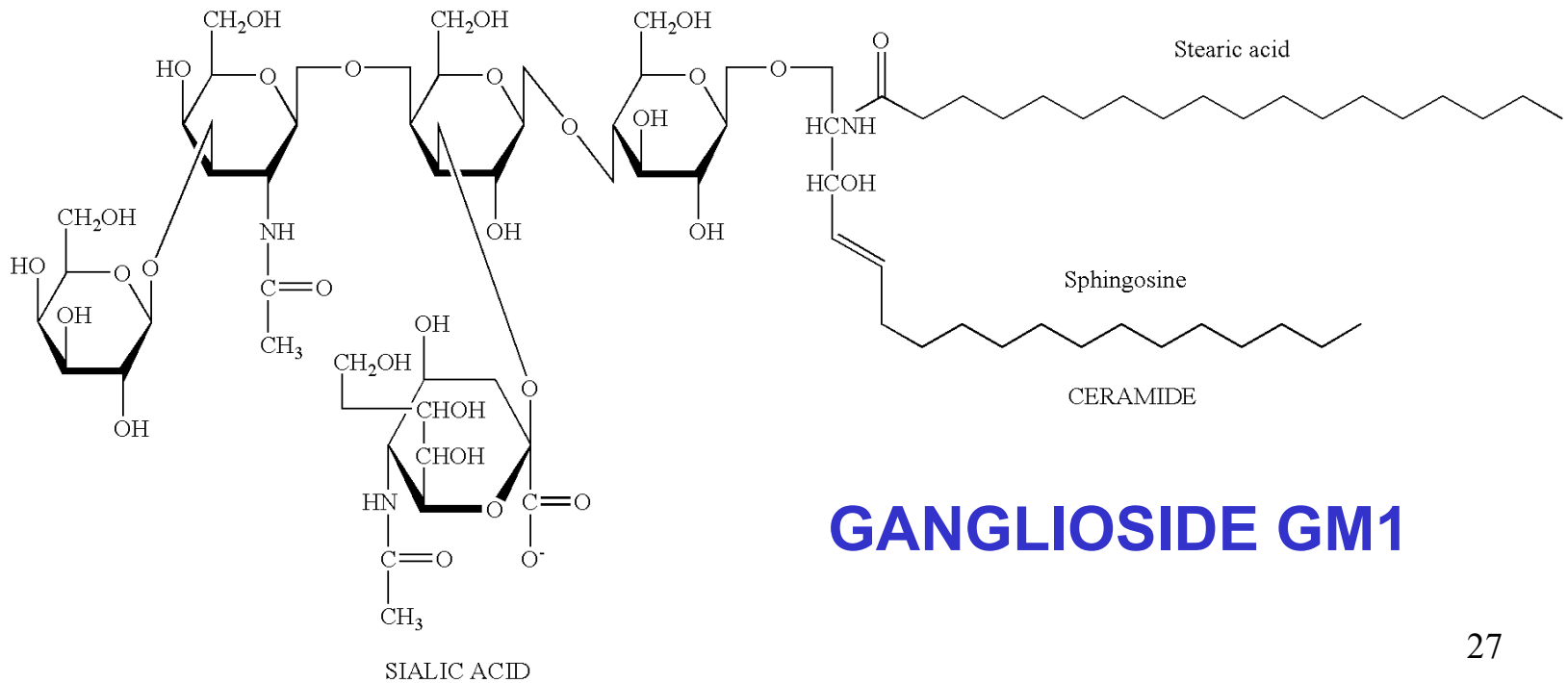
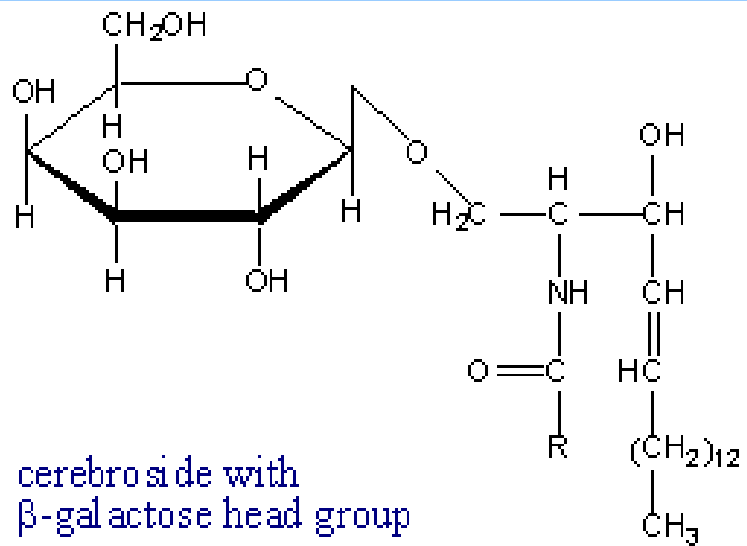
Cerebrosidi (monoglicosilcerammidi): I gruppi polari di testa sono neutri costituiti da monosaccaridi (glucosio, galattosio, N-acetil-D-galattosammina).

Globosidi (oligoglicosilcerammidi): teste polari con numerose unità glicidiche. Siti recettori specifici sulla superficie delle membrane cellulari. Determinanti dei gruppi sanguigni umani A, B, e 0.

Gangliosidi: teste polari composte da numerose unità glicidiche, fra cui acido sialico (acido N-acetil neuramminico) che ha una carica negativa a pH 7. Sono componenti importanti di siti recettori specifici sulla superficie delle membrane cellulari

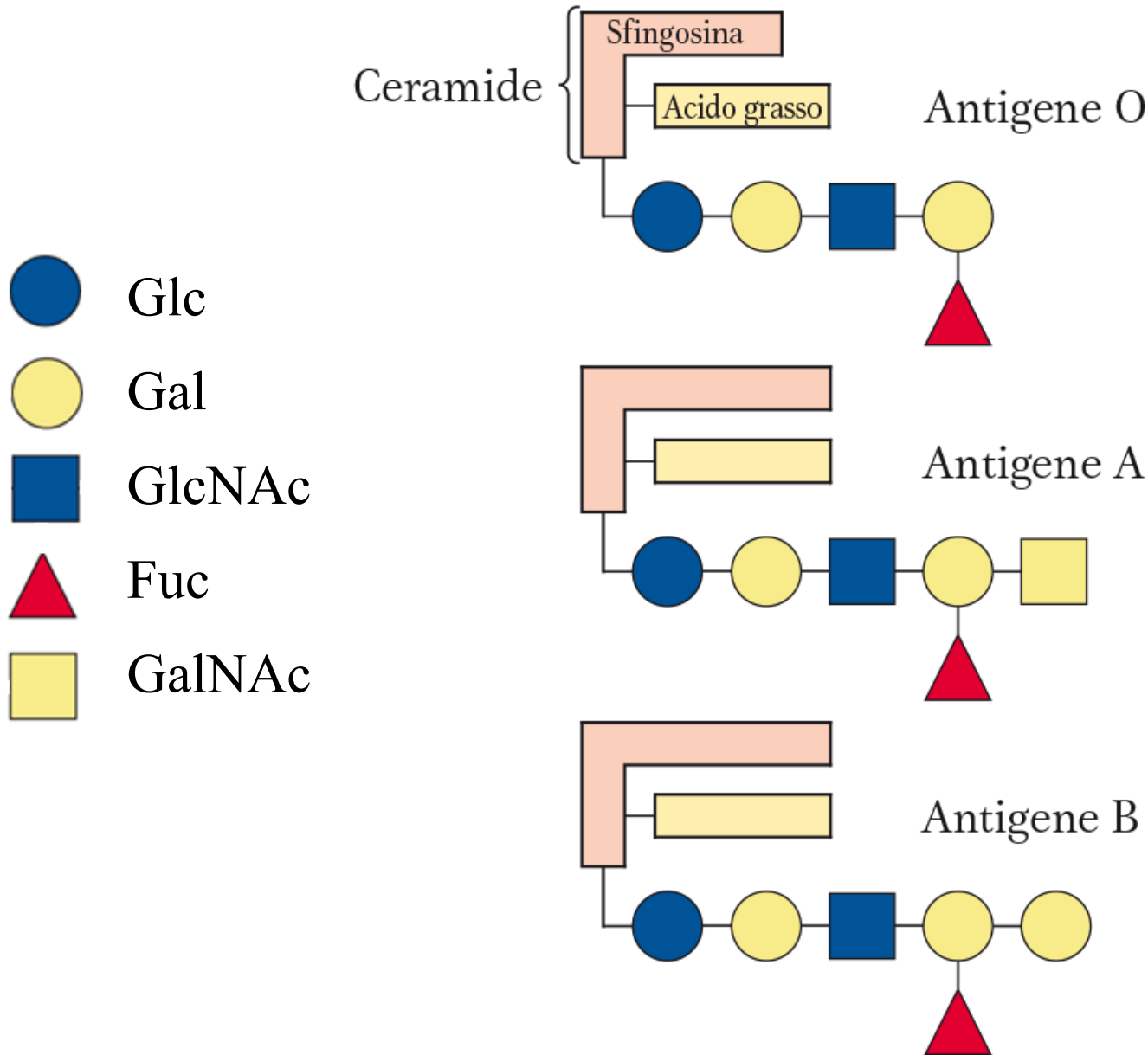


Name of sphingolipid	Name of X	Formula of X
Sphingomyelin	Phosphocholine	
Neutral glycolipids Glucosylcerebroside	Glucose	
Lactosylceramide (a globoside)	Di-, tri-, or tetrasaccharide	
Ganglioside GM2	Complex oligosaccharide	



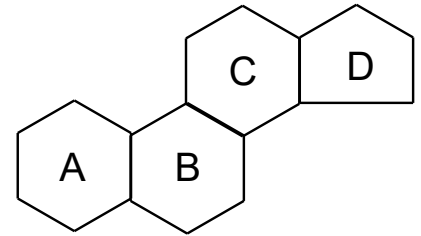
GANGLIOSIDE GM1

I DETERMINANTI DEI GRUPPI SANGUIGNI UMANI



STEROLI

Derivano dal ciclopentanoperidrofenantrene



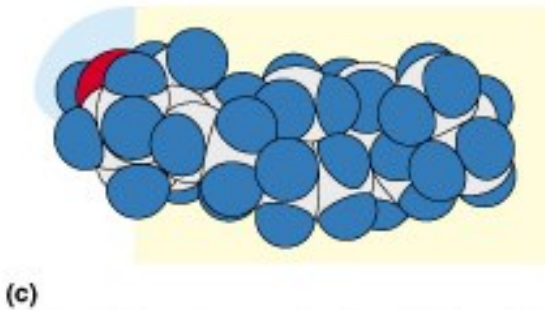
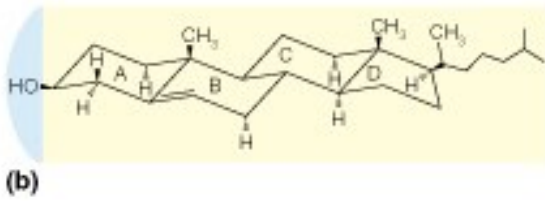
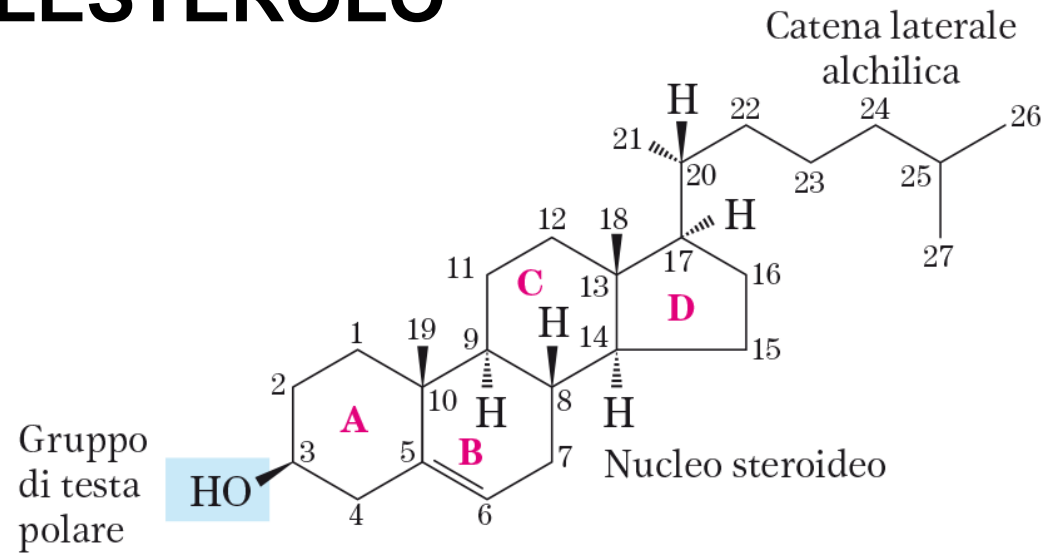
Il più noto è il colesterolo.

È uno dei principali componenti delle membrane plasmatiche delle cellule eucariotiche.

Il gruppo -OH gli conferisce un debole carattere anfipatico; il sistema ad anelli fusi porta alla formazione di una molecola rigida. La lunghezza è simile a un C16

È il precursore metabolico degli ormoni steroidei e degli acidi biliari

COLESTEROLO

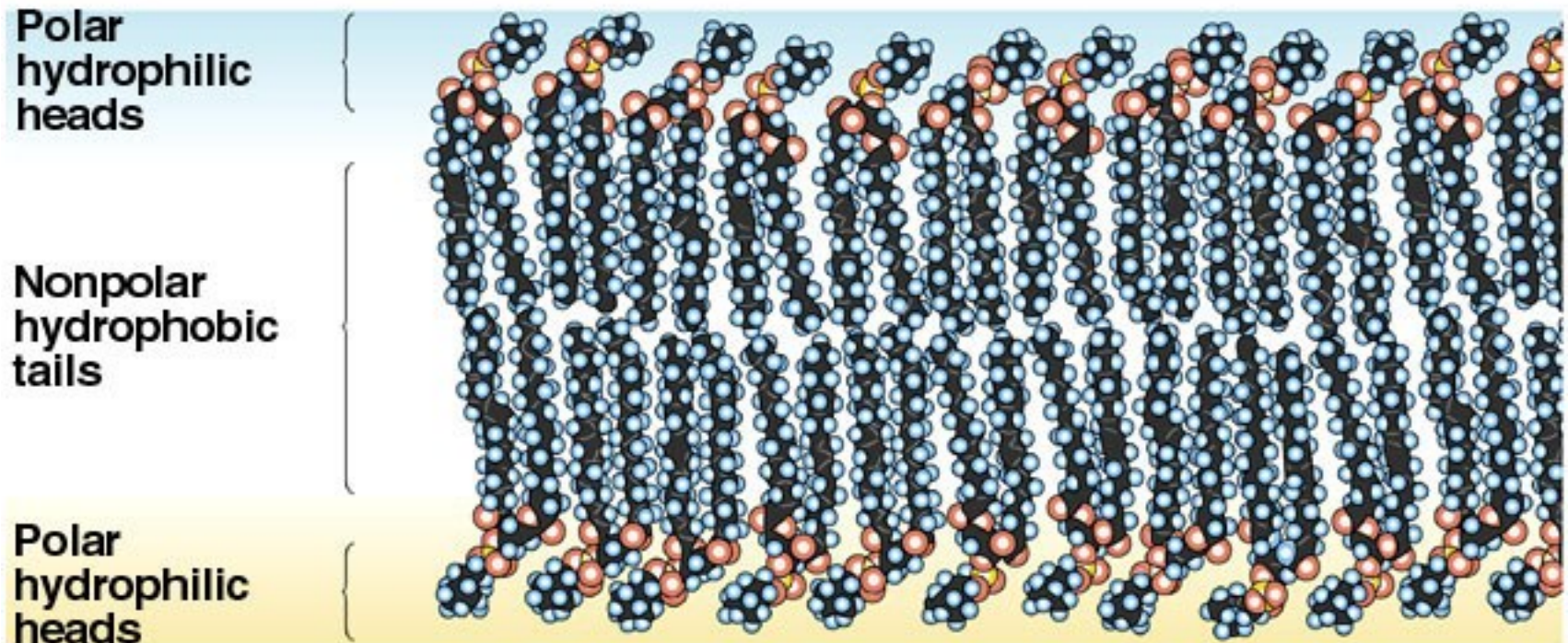


Copyright © 2000 Benjamin/Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

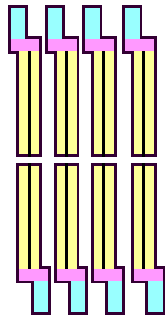
MEMBRANA BIOLOGICA

© The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

Phospholipid Bilayer



MEMBRANA BIOLOGICA



Polar

Nonpolar

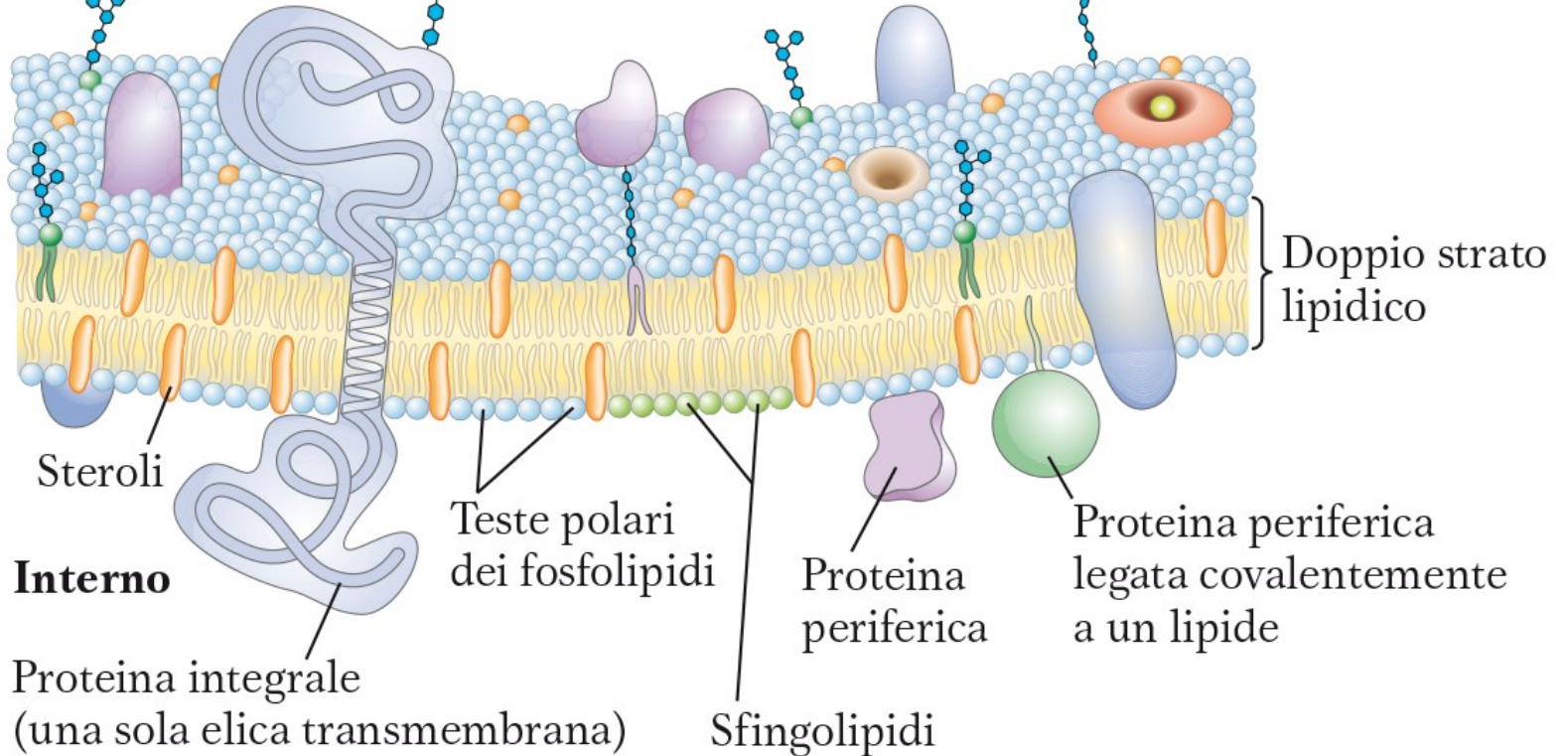
Polar

Esterno

Glicolipidi

Catene oligosaccaridiche
delle glicoproteine

Proteine ancorate alla GPI



Interno

Proteina integrale
(una sola elica transmembrana)

Teste polari
dei fosfolipidi

Proteina
periferica

Proteina periferica
legata covalentemente
a un lipide

Sfingolipidi

Doppio strato
lipidico

Steroli

MEMBRANA BIOLOGICA

- Doppio strato di fosfolipidi e colesterolo
- Modello a mosaico fluido (interazioni NON covalenti)

Fluidità dipende da:

- ✓ composizione in acidi grassi
- ✓ presenza di colesterolo
- Proteine e saccaridi: orientamento asimmetrico
- Proteine e saccaridi: NON c'è spostamento da un lato all'altro della membrana (flip-flop)
- I fosfolipidi possono cambiare orientamento

ALTRI LIPIDI DI MEMBRANA

Proteine di membrana possono essere legate a:

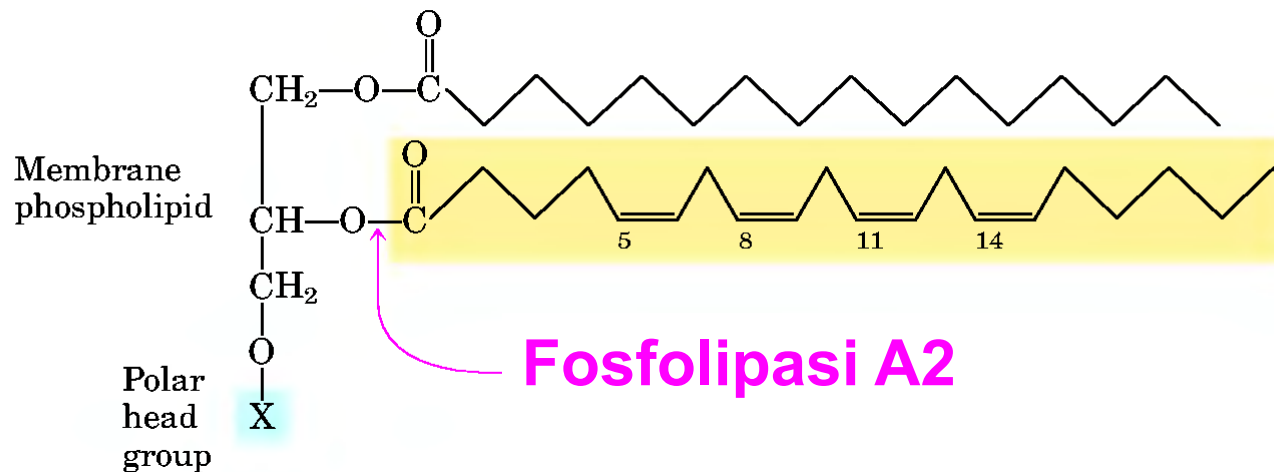
- Acidi grassi a catena lunga
- Isoprenoidi
- Steroli
- GPI: derivati glicosilati di fosfatidilinositolo

In questo modo alcune proteine sono ancorate alla membrana

ACIDO ARACHIDONICO

20:4 $\Delta^{5,8,11,14}$

È un ac. grasso essenziale, ma può venir sintetizzato a partire dall'ac. linoleico (che diventa lui essenziale)



La fosfolipasi A2 è attivata da ormoni e altri segnali attraverso le proteine G. La sua attività è strettamente regolata. Dall' Ac. arachidonico e dall'Ac. eicosapentenoico (EPA 20:5 $\Delta^{5,8,11,14,17}$ vengono prodotti gli EICOSANOIDI

EICOSANOIDI

PROSTAGLANDINE, TROMBOSSANI E LEUCOTRIENI

Ormoni paracrini

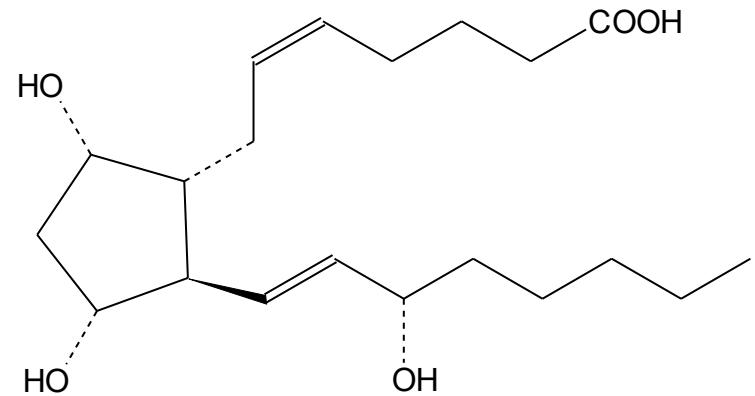
I diversi eicosanoidi sono prodotti in cellule diverse, da vie biosintetiche diverse ed hanno organi bersaglio diversi

Caratteristiche comuni:

- sono presenti in bassa concentrazione nei tessuti
- rapido ricambio metabolico
- origini metaboliche comuni
- esercitano effetti specifici sulle cellule bersaglio

PROSTAGLANDINE:

- 1) regolano la sintesi del messaggero intracellulare cAMP → colpite varietà di funzioni cellulari e tessutali.
- 2) stimolano la contrazione uterina
- 3) modificano il flusso sanguigno a livello di organi specifici
- 4) Promuovono infiammazione con sviluppo di dolore e febbre

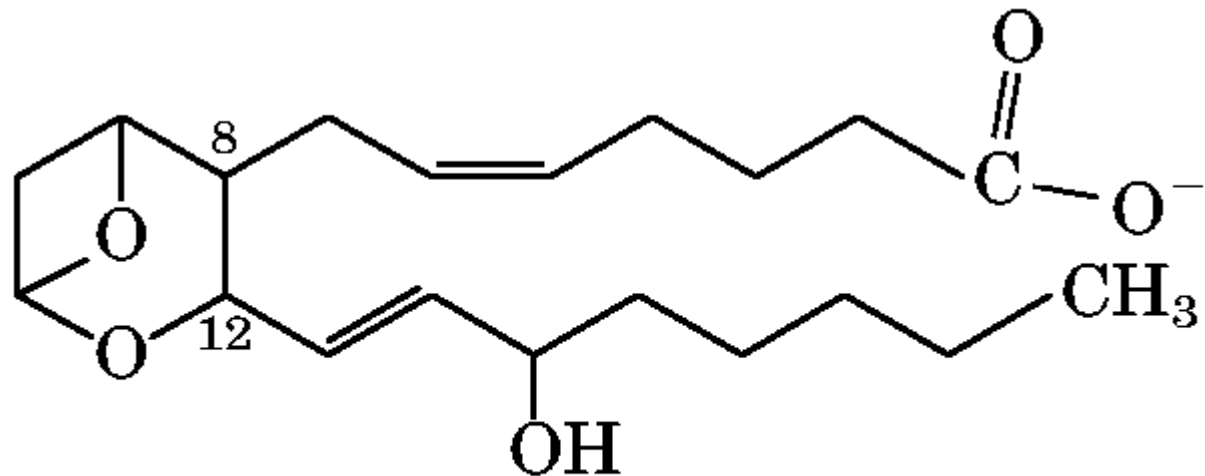


prostaglandina $\text{PGF}_{2\alpha}$

TROMBOSSANI

prodotti dalle piastrine (o trombociti)

- 1) formazione dei coaguli
- 2) riduzione flusso sanguigno vicino ai coaguli



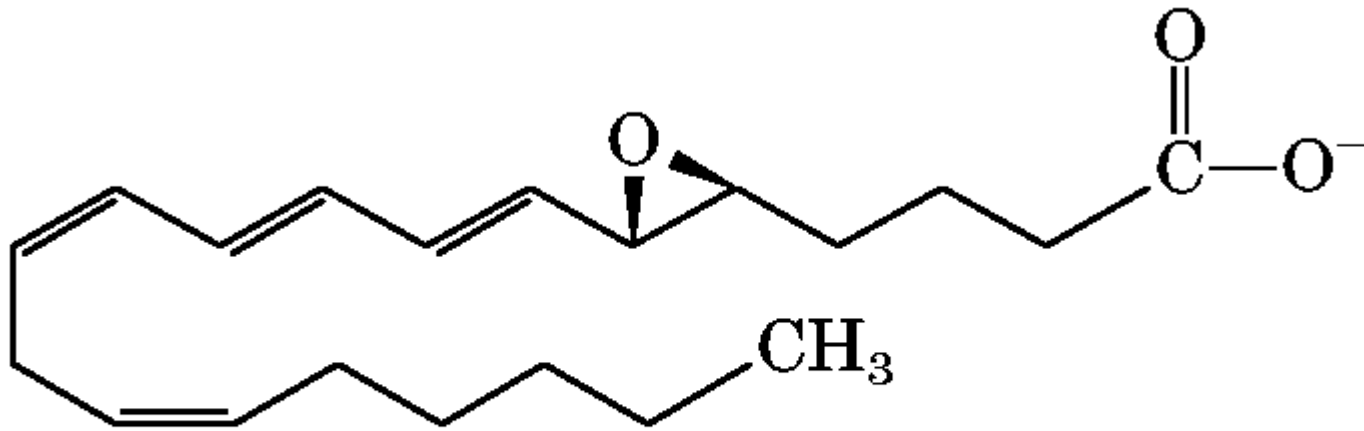
Thromboxane A₂

LEUCOTRIENI

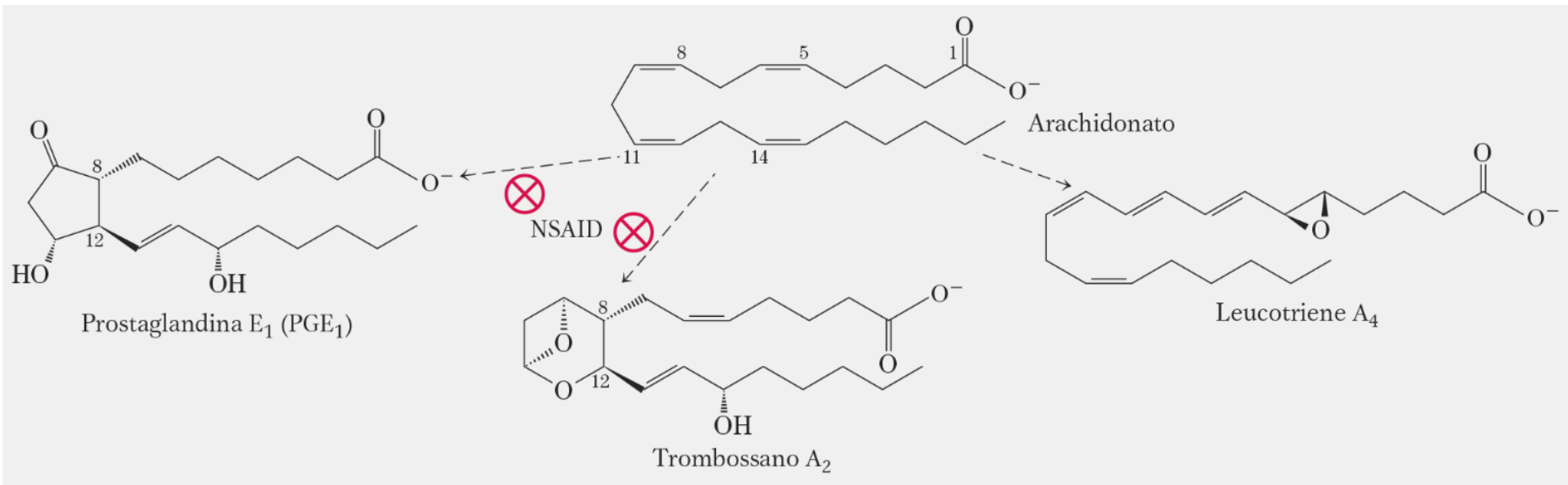
1) inducono contrazione della muscolatura liscia delle vie aeree del polmone

2) la loro sovrapproduzione causa attacchi di asma

Farmaci antiasmatici (prednisone) hanno come target la sintesi di leucotrieni

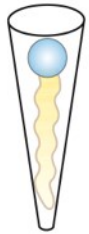


Leukotriene A₄

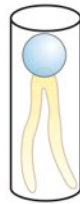


I farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS o NSAID, aspirina e ibuprofene) inibiscono l'enzima prostaglandina H₂ sintasi che agisce nei primi stadi della sintesi delle prostaglandine e dei trombossani

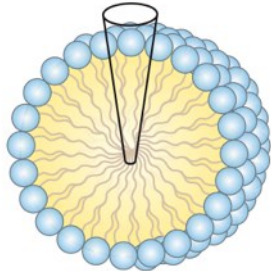
AGGREGATI DI LIPIDI ANFIPATICI CHE SI FORMANO IN ACQUA



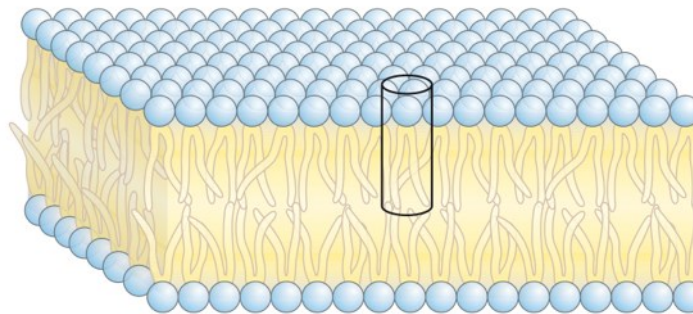
Le singole unità hanno una forma a cuneo (la sezione trasversale della testa è più grande di quella della catena idrocarburica idrofobica)



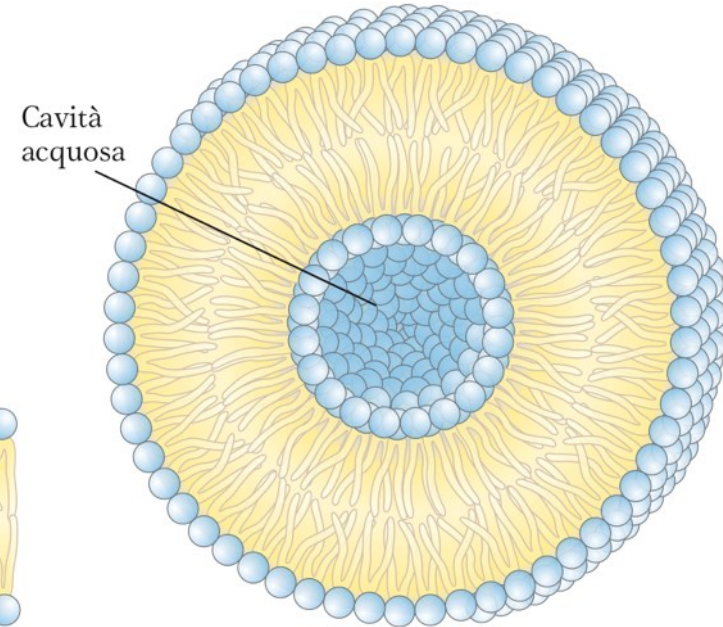
Le singole unità hanno una forma cilindrica (la sezione trasversale della testa è quasi uguale a quella della catena idrofobica)



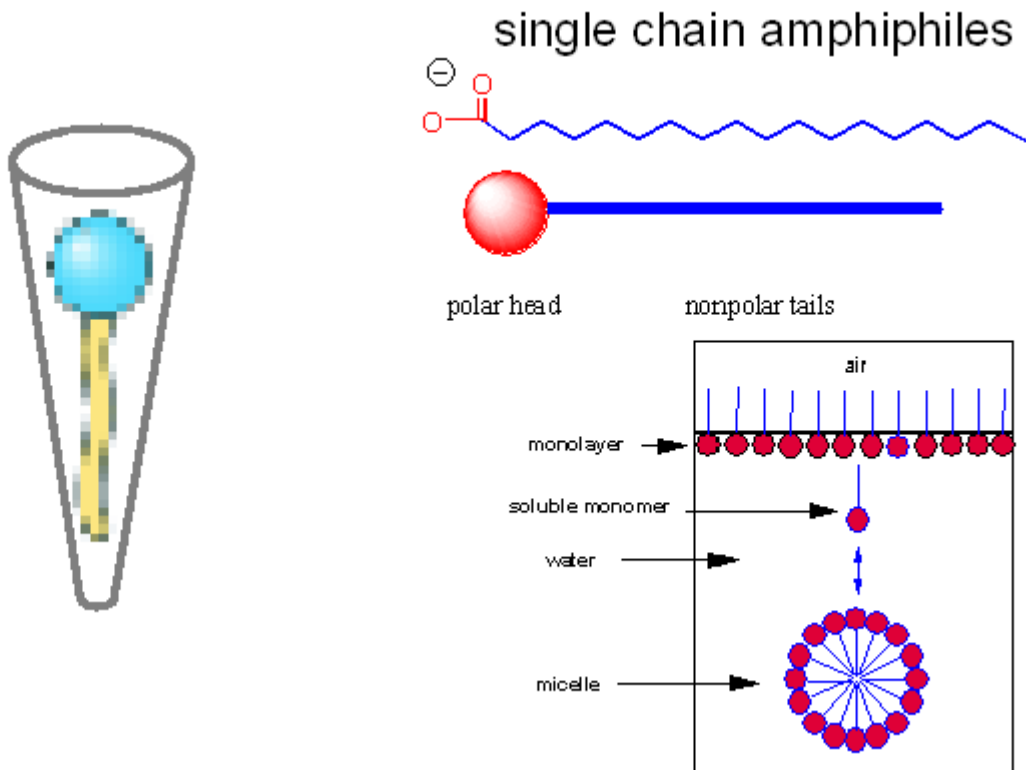
(a) Micella



(b) Doppio strato



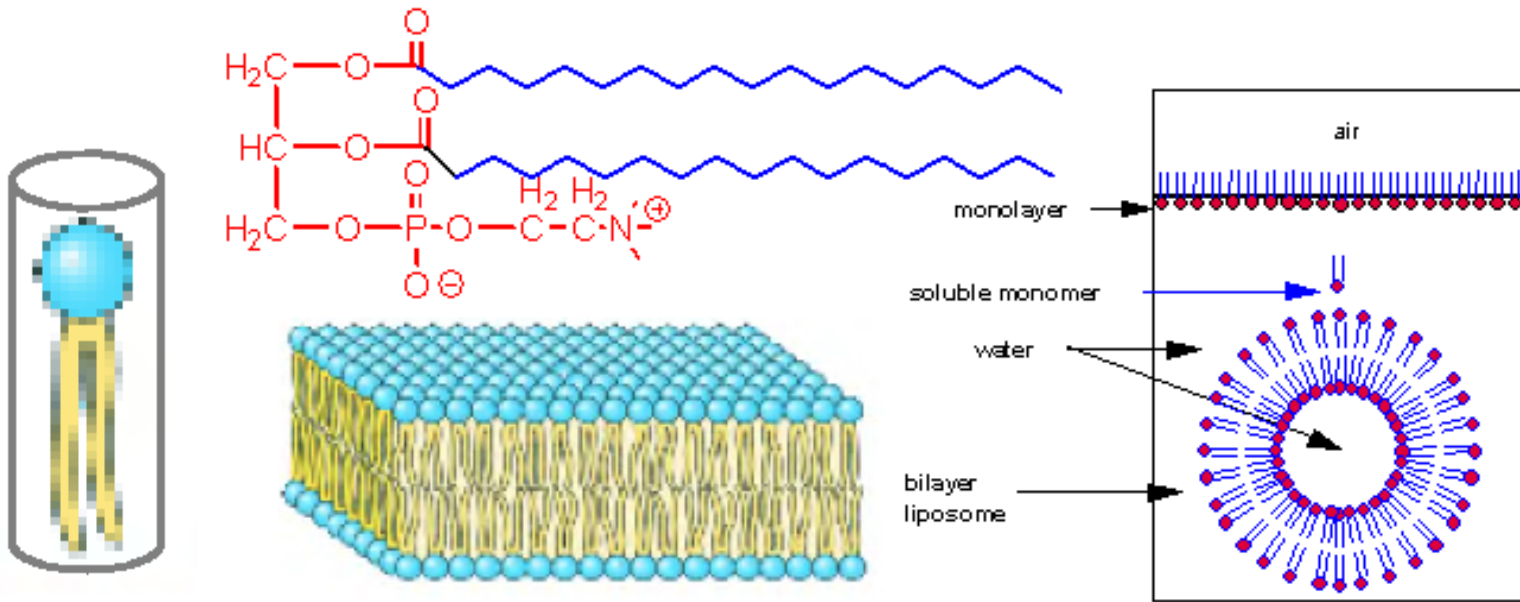
(c) Vescicola



Quando composti anfipatici a catena singola vengono aggiunti all'acqua essi formano sia monostrati sulla superficie dell'acqua che micelle, mentre alcuni monomeri rimangono in soluzione.

Esempio di composti anfipatici a catena singola: detergenti e acidi grassi.

double chain amphiphiles



Composti anfipatici a doppia catena formano doppi strati al posto di micelle. I composti anfipatici a singola e doppia catena possono formare anche altre strutture aggregate sopramolecolari, ma queste sono le più comuni.

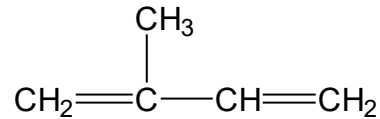
Esempio di composti anfipatici a catena doppia: sfingolipidi e fosfolipidi

APPLICAZIONI DEI LIPOSOMI

- COME MODELLI DI MEMBRANE CELLULARI**
- PER VEICOLARE FARMACI**
- PER VEICOLARE VACCINI**
- COME VETTORI NON VIRALI DI MATERIALE GENETICO (TERAPIA GENICA)**
- COME VETTORI MOLECOLARI IN CHEMIOTERAPIA**
- APPLICAZIONI COSMETICHE (APPORTO DI ACQUA, LIPIDI, SOSTANZE FUNZIONALI DI INTERESSE COSMETICO)**

TERPENI

I terpeni sono biomolecole costituite da multipli dell'unità isoprenica.



isoprene

Sono contenuti negli olii essenziali di molte piante (geraniolo, pinene, limonene, mentolo).

Sono molecole costituite da uno scheletro di atomi di carbonio formato da unità di isoprene unite testa-coda.

VITAMINE LIPOSOLUBILI

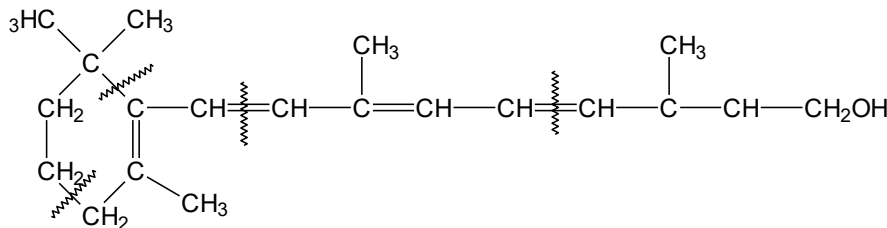
A, D, E, K

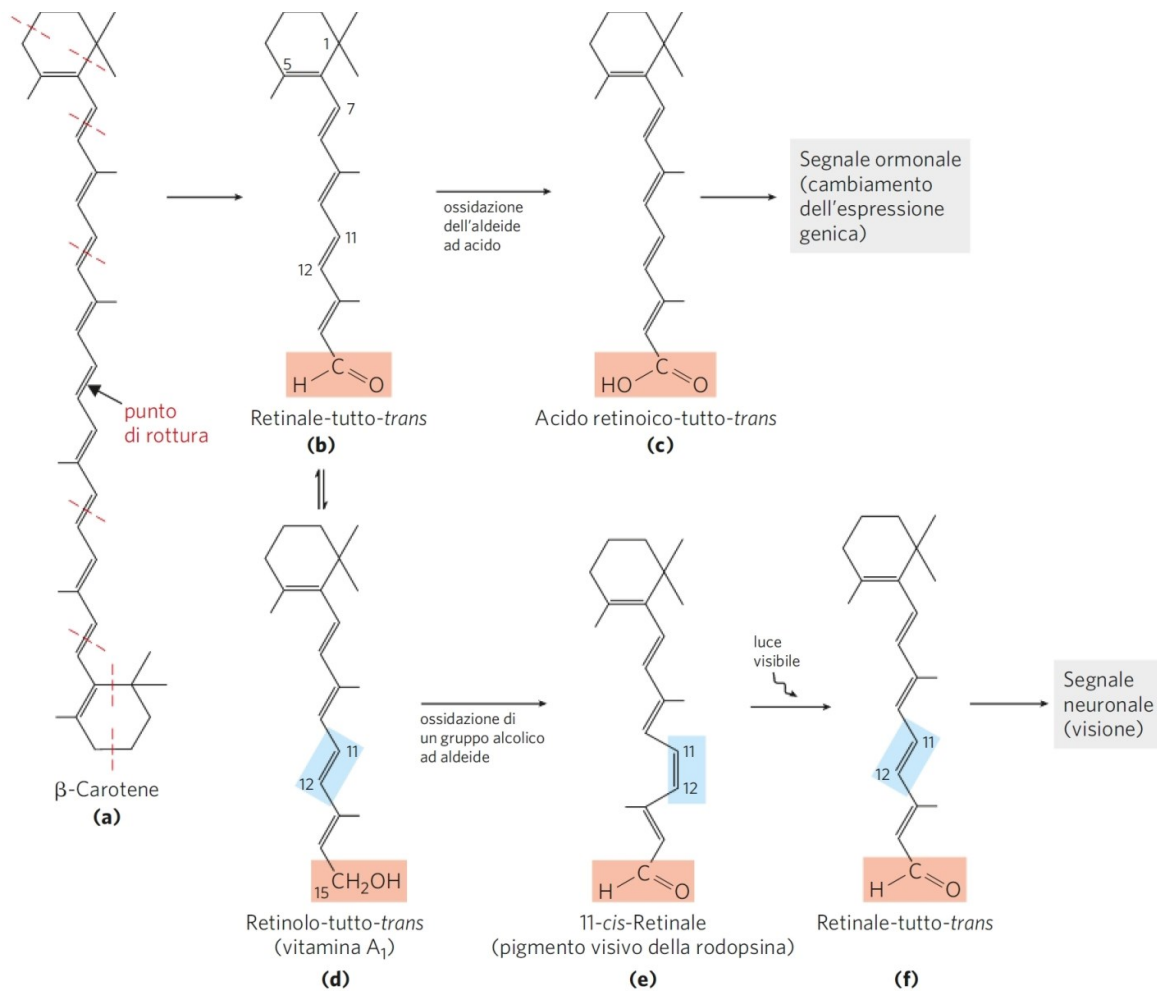
Composti isoprenoidi sintetizzate per condensazione di più unità isopreniche

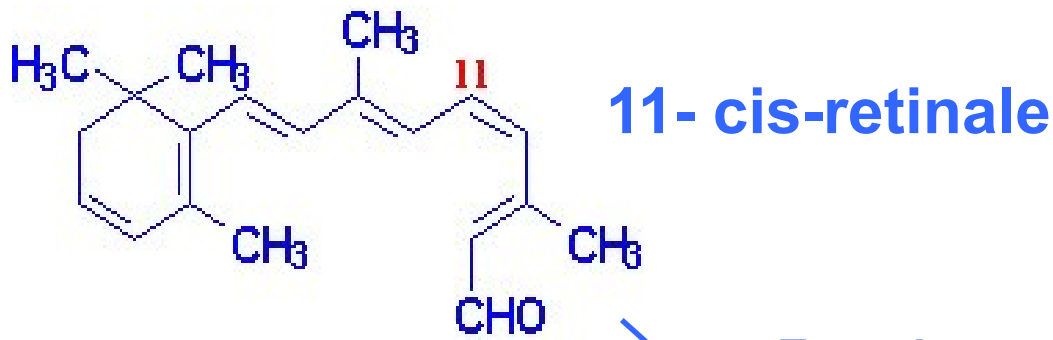
Possono essere conservate nell'organismo in grandi quantità, così che gli effetti della loro completa deficienza nella dieta non si manifestano prima di molti mesi.

VITAMINA A (retinolo)

- In natura si trova in diverse forme. Con il termine di vitamina A vengono indicati sia il retinolo che i suoi analoghi, detti retinoidi. Le piante non contengono vitamina A, ma composti isoprenoidi chiamati carotenoidi che possono essere trasformati enzimaticamente in vitamina A dalla maggior parte degli animali.
- L'acido retinoico (derivato della vit. A) regola l'espressione genica durante lo sviluppo del tessuto epiteliale.
- Il retinale (derivato della vit. A) è un pigmento che dà inizio alla risposta alla luce dei coni e dei bastoncelli della retina, producendo un segnale neuronale che va al cervello.
- Si trova in: fegato, uova, latte, burro, alcuni vegetali (colore arancione - giallo). Carenza della Vit. A provoca cecità notturna.



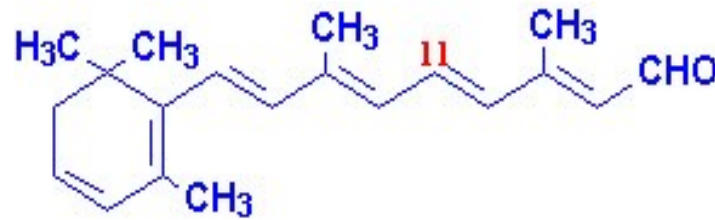




Energia
luminosa

enzimi

**Retinale-tutto
trans**



11-cis-retinale si combina con la proteina opsina formando rodopsina. Al buio, il retinale della rodopsina è nella forma 11-cis. Quando una molecola di rodopsina viene eccitata dalla luce visibile, l'11-cis-retinale va incontro a reazioni fotochimiche che lo convertono in retinale-tutto-trans. Questo causa un cambiamento conformazionale in tutta la molecola della rodopsina con la conseguente produzione di un segnale elettrico che raggiunge il cervello ed è alla base della trasduzione visiva.

VITAMINA D

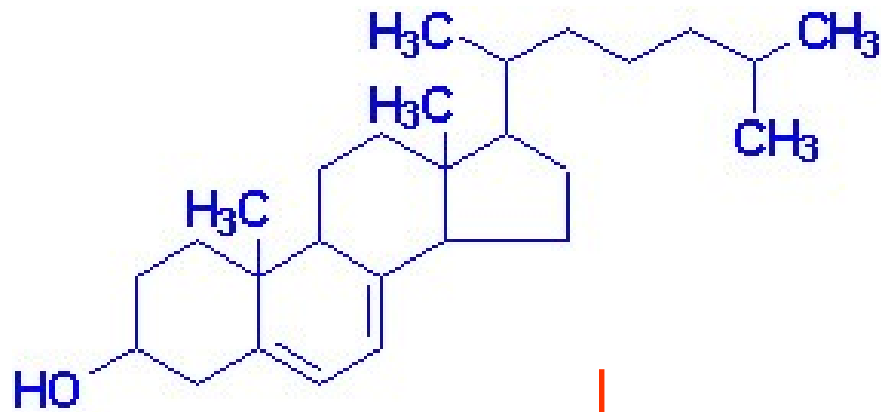
La deficienza di vitamina D causa un metabolismo anomalo del calcio e del fosfato e la formazione di difetti ossei nella malattia dei bambini chiamata rachitismo.

Ci sono 2 forme di vitamina D:

- la vitamina D3 (colecalfiferolo) viene sintetizzata nella pelle da un precursore inattivo, il 7-deidrocolesterolo, mediante reazioni promosse dall'esposizione alla componente UV della luce solare;
- la vitamina D2 (ergocalciferolo) è un prodotto di sintesi ottenuto mediante irradiazione ultravioletta dell'ergosterolo del lievito. È strutturalmente simile alla Vit. D3, ha gli stessi effetti della Vit. D3 e viene aggiunta ad alcuni alimenti come additivo.

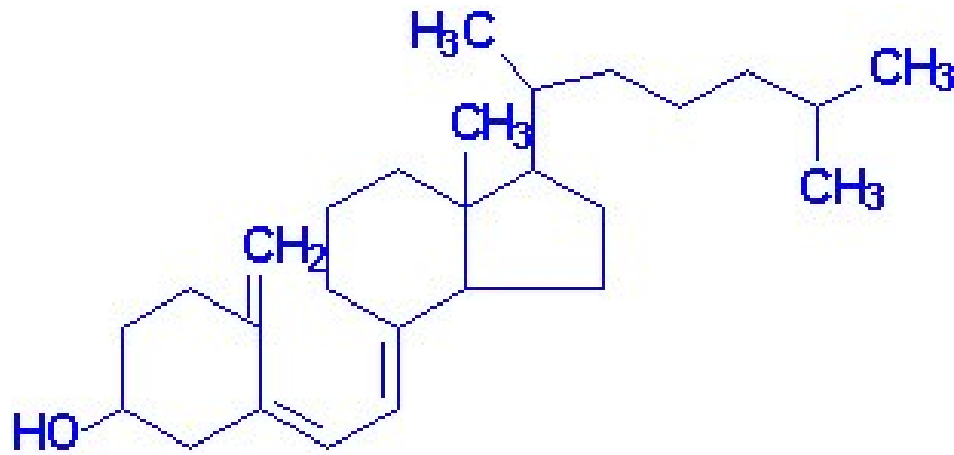
Le forme di Vit. D assunte per via alimentare vengono assorbite dall'intestino grazie all'azione dei sali biliari. Queste sostanze vengono convertite allo stesso modo nel fegato e poi nei reni nella vitamina D attiva, chiamata calcitriolo.

La vitamina D3 viene ossidrilata in due stadi, il primo nel fegato, il secondo nei reni per dare 1,25-diidrossicolecalciferolo (o calcitriolo), che è la forma biologicamente attiva. Questa molecola viene portata al resto del corpo, specialmente all'intestino tenue ed alle ossa dove regola il metabolismo del calcio e del fosfato. Per questa modalità di azione viene considerato un ormone.

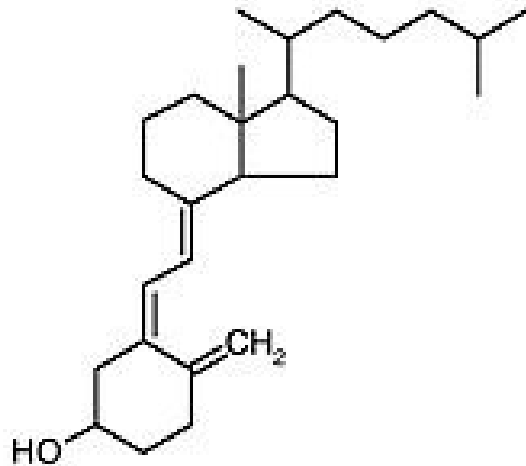


7-deidrocolesterolo

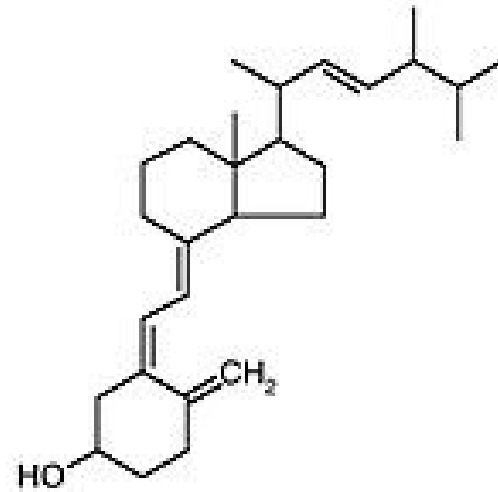
Irradiazione della pelle



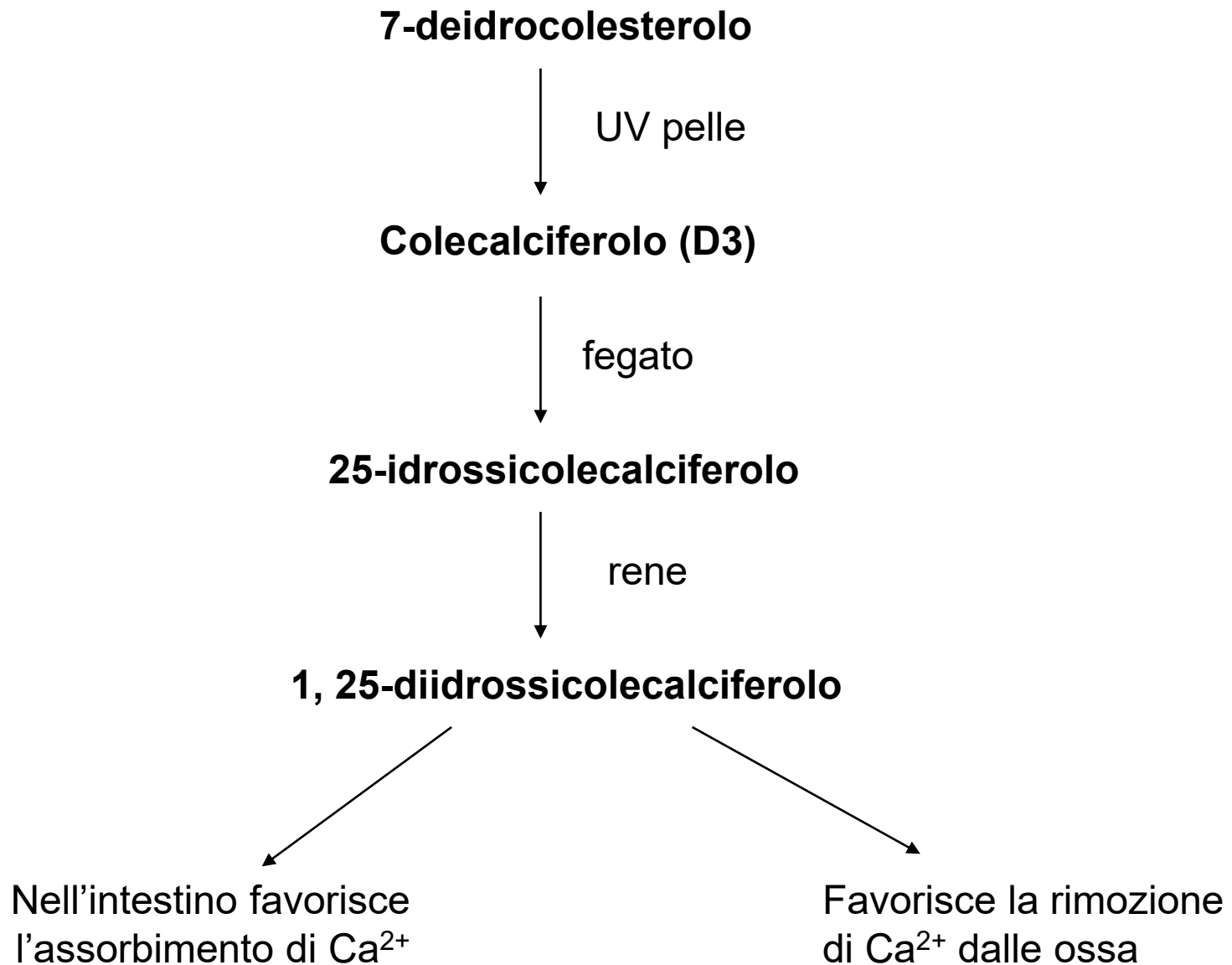
Vitamina D3



Vitamina D3

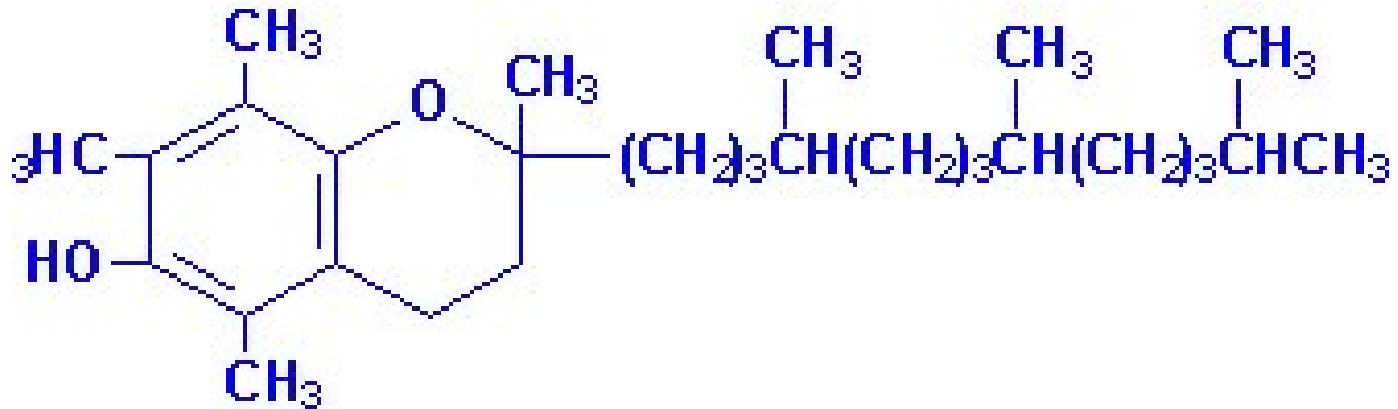


Vitamina D2 (Ergocalciferolo)
ottenuta per irradiazione
dell'ergosterolo del lievito



VITAMINA E

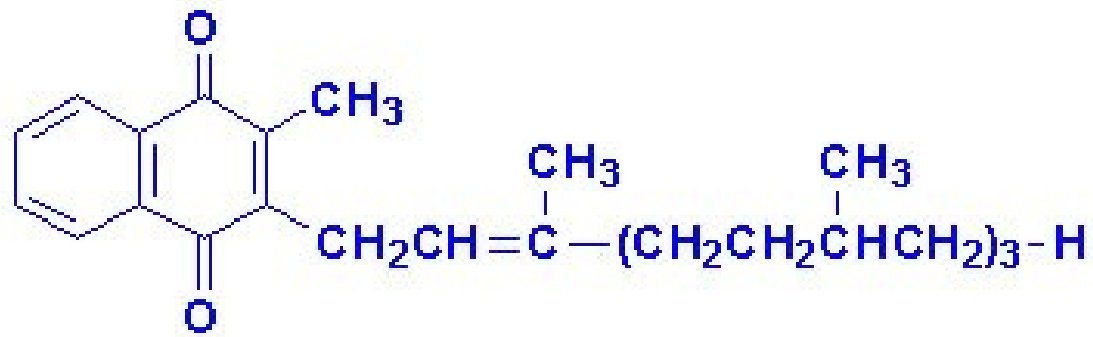
Nome dato ad un gruppo di lipidi correlati chiamati tocoferoli α , β e γ . Sono costituiti da un anello aromatico sostituito e una lunga catena isoprenoide. Si trovano nelle uova, negli oli vegetali e nel germe di grano. Sono associati alle membrane cellulari, ai lipidi di riserva e alle lipoproteine del sangue. L'anello aromatico reagisce con i radicali liberi proteggendo i lipidi, fra cui anche quelli delle membrane cellulari.



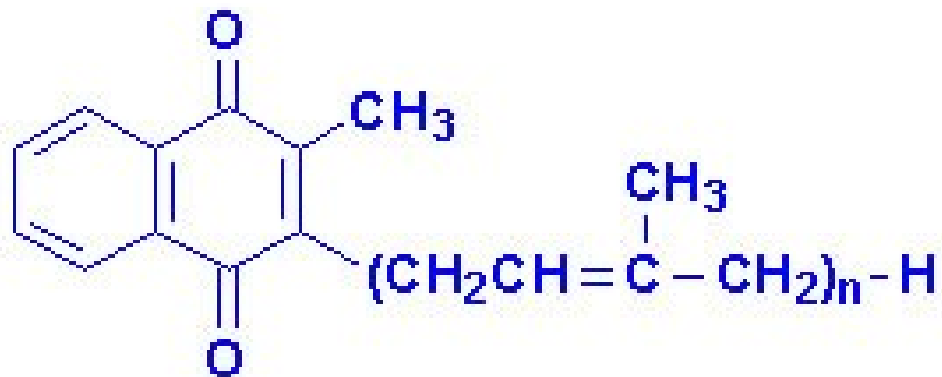
α -tocoferolo

VITAMINA K

Le 2 forme principali sono la vitamina K1 presente nelle piante superiori, e la K2 prodotta dai batteri intestinali. Sono naftochinoni con catene isoprenoidi di diversa lunghezza. La vitamina K è necessaria per la formazione di protrombina, presente nel plasma sanguigno come precursore inattivo della trombina, un enzima che converte il fibrinogeno in fibrina, che ha un ruolo importante nella coagulazione del sangue. La protrombina deve legare Ca^{2+} prima di poter essere attivata. Il legame avviene con i residui amminoacidici di acido γ -carbossi-glutammico. L'enzima che converte i residui di acido glutammico in acido γ -carbossi glutammico richiede vitamina K.

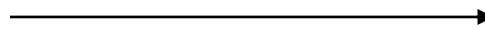
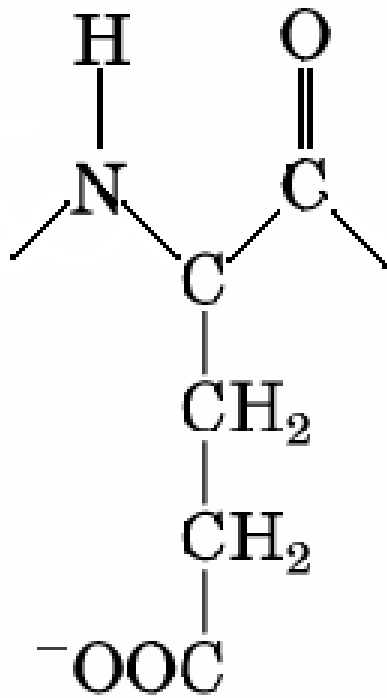


Vitamina K1

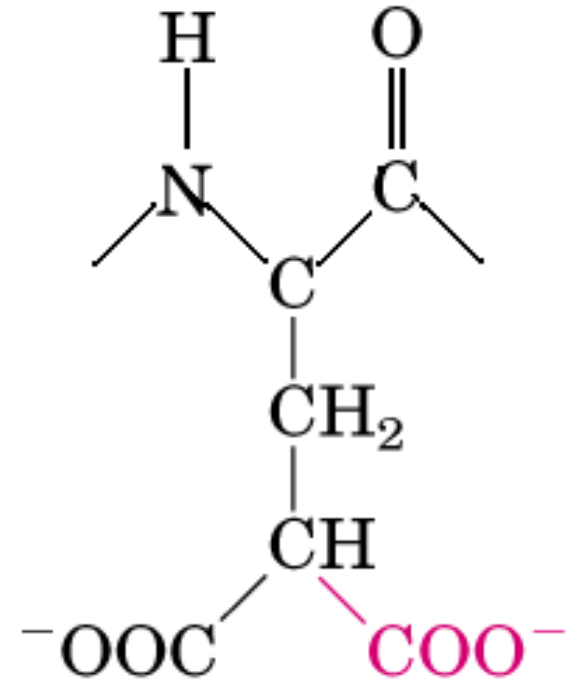


Vitamina K2

n = 6, 7, 9 gruppi
isoprenoidi



**Sistema enzimatico che
richiede vitamina K**



GLI ACIDI GRASSI ESSENZIALI (EFA o VITAMINA F)

2 tipi di acidi grassi nella dieta: saturi e insaturi

Saturi: solidi a temperatura ambiente e di solito associati a malattie cardiache. NON sono essenziali.

Insaturi: liquidi a temperatura ambiente. L'uomo può sintetizzarli ad eccezione dell'ACIDO LINOLEICO e ALFA LINOLENICO. **EFA**

omega-6: ac. linoleico 

omega-3: ac. alfa linolenico 

Ac. linoleico: abbondante negli oli vegetali. Precursore dell'ac. arachidonico

Ac. linolenico: olio di lino, semi di zucca, olio di soia e noci

Ac arachidonico: carne, latte, uova. Può essere sintetizzato a partire dall'ac. linoleico.

Questi acidi grassi essenziali sono convertiti in PROSTAGLANDINE, TROMBOSSANI E LEUCOTRIENI.