

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

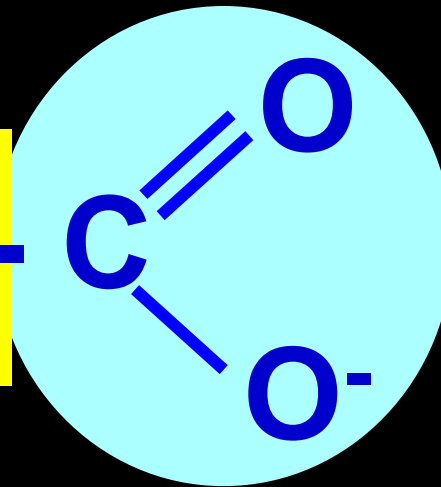
CERE

gli acidi grassi sono acidi deboli



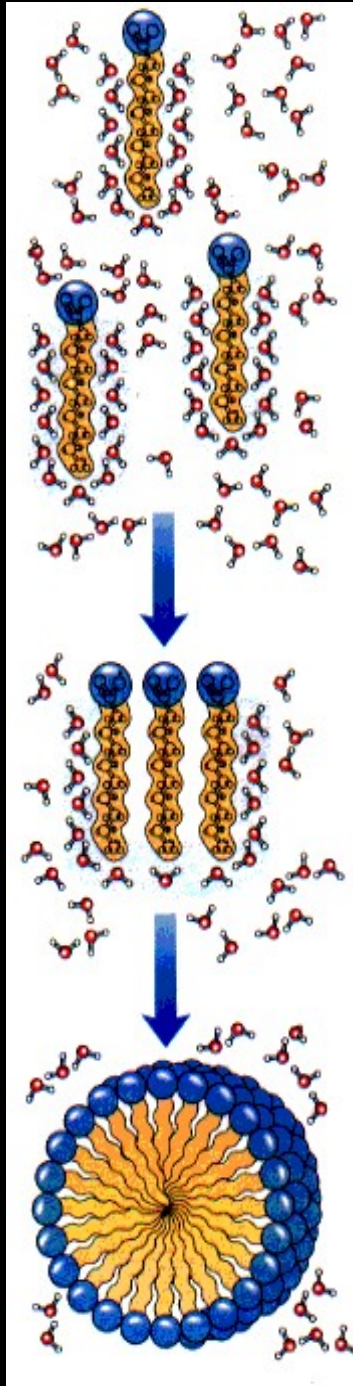
$$10^{-4} > K_a < 10^{-5}$$

Molecole Anfi-Patiche



porzione idrofobica

porzione idrofilica



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

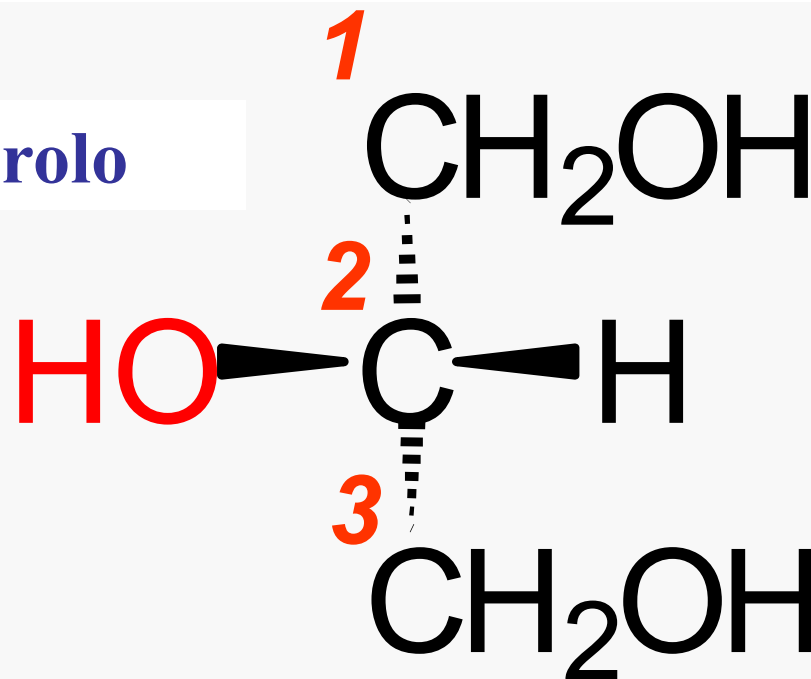
micella

Triglicilgliceroli (trigliceridi)

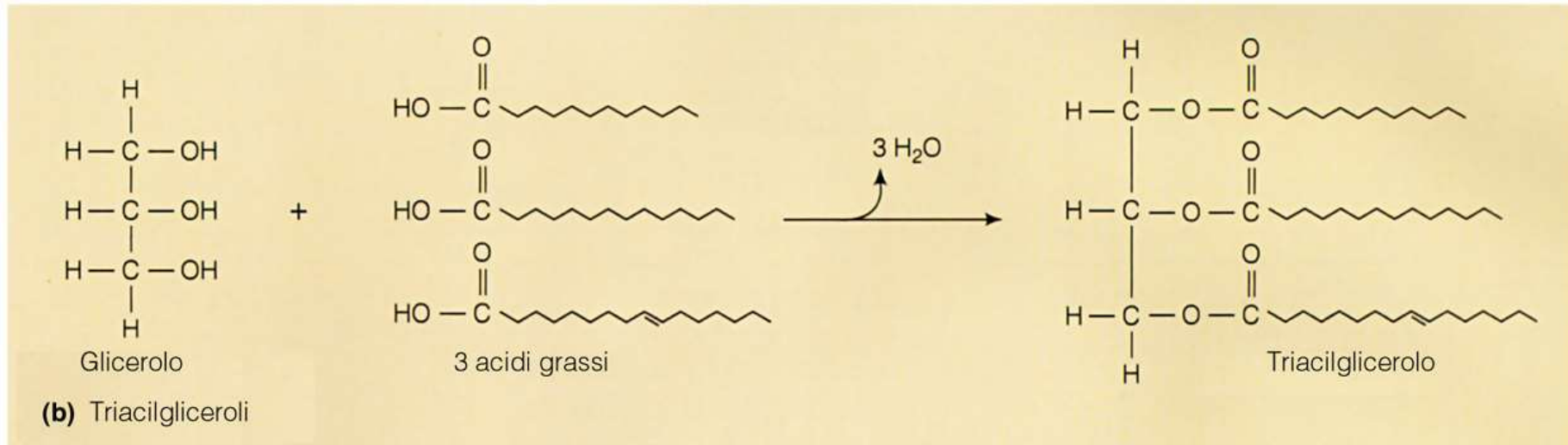
Grassi ed oli sono triesteri del glicerolo
TRIGLICERIDI.

GLICEROLO

Gliceridi: esteri del glicerolo

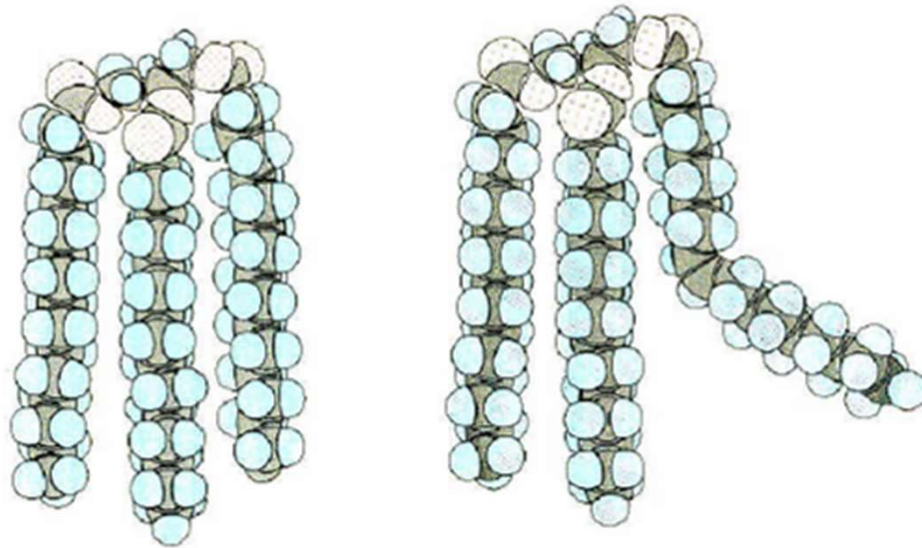


TRIACILGLICEROLI (trigliceridi)

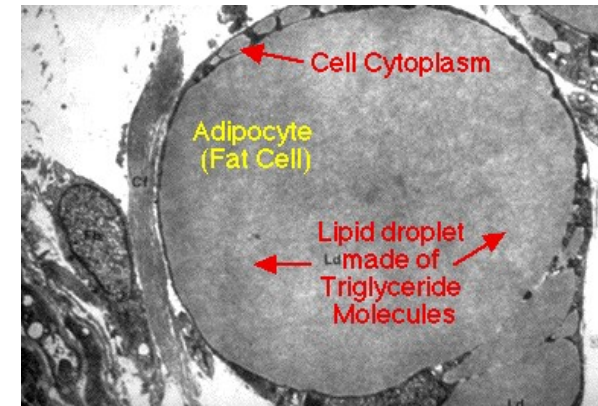
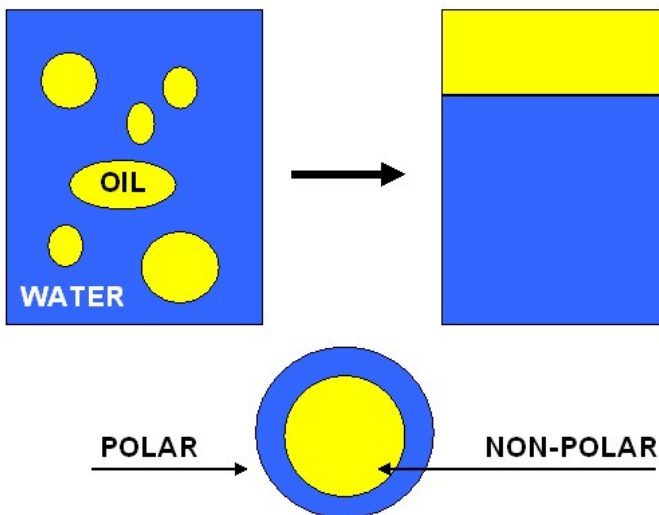
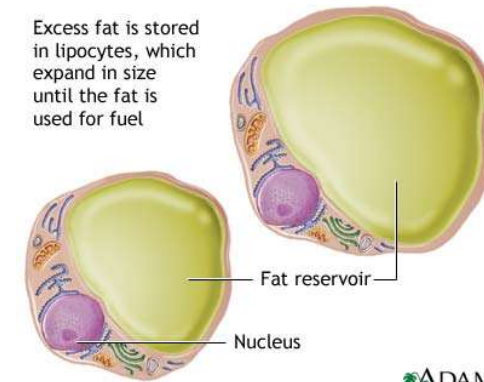


LIPIDI NEUTRI e totalmente INSOLUBILI:
l'esterificazione elimina sia gli ossidrili che
gli acidi carbossilici

Altamente insolubili in acqua



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



Importanza biologica:

- Riserva energetica
- Isolamento termico
- Protezione meccanica

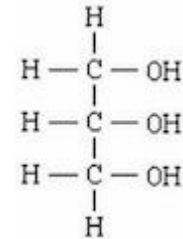
FOSFOLIPIDI

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

Si distinguono in

GLICEROFOSFOLIPIDI

costituiti da glicerolo, acidi grassi, fosfato



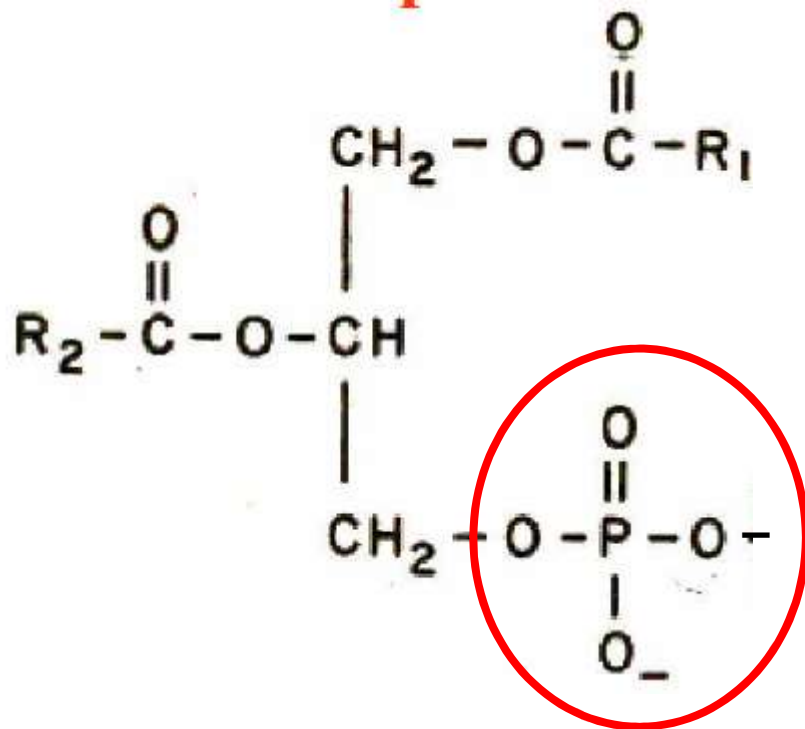
SFINGOFOSFOLIPIDI

costituiti da sfingosina, acidi grassi, fosfato

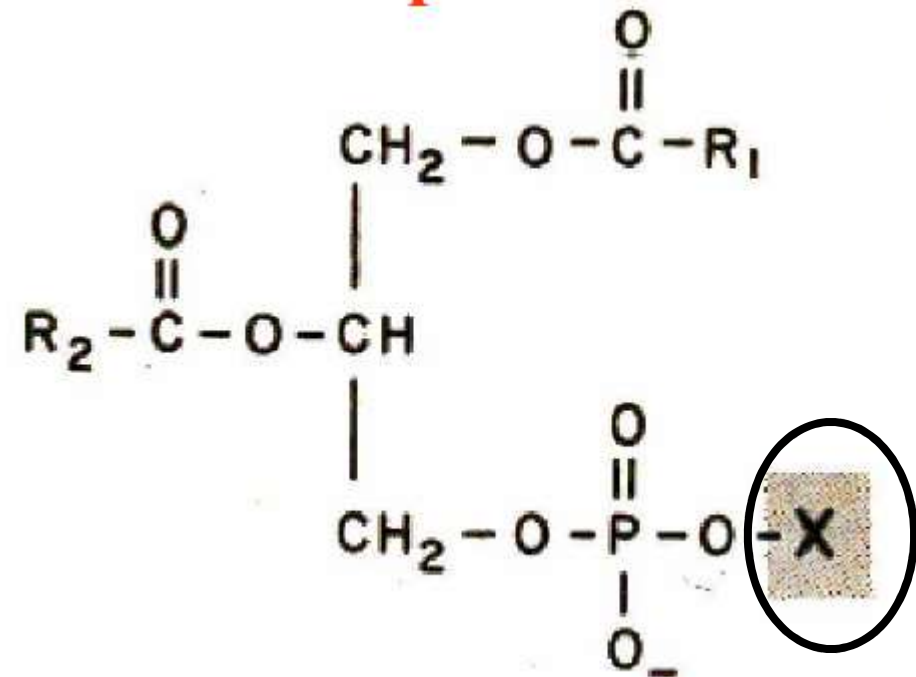


GLICEROFOSFOLIPIDI

Derivati dell'ACIDO FOSFATIDICO



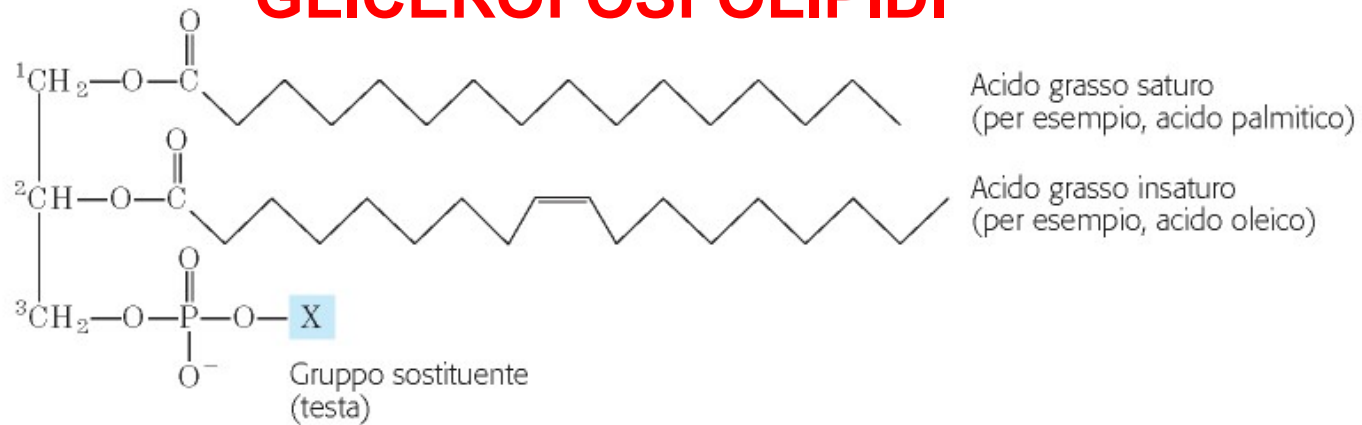
Legame FOSFO-Estere



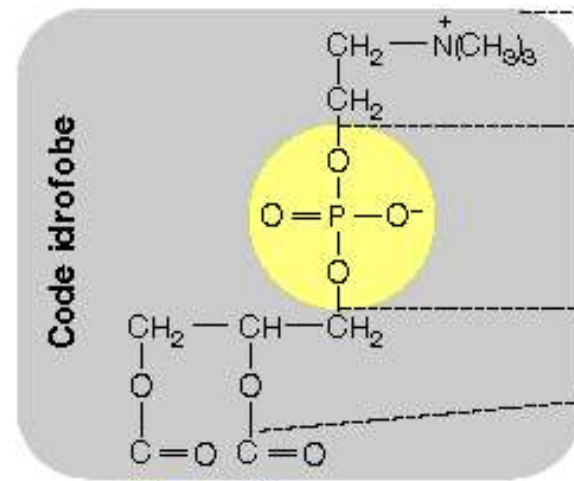
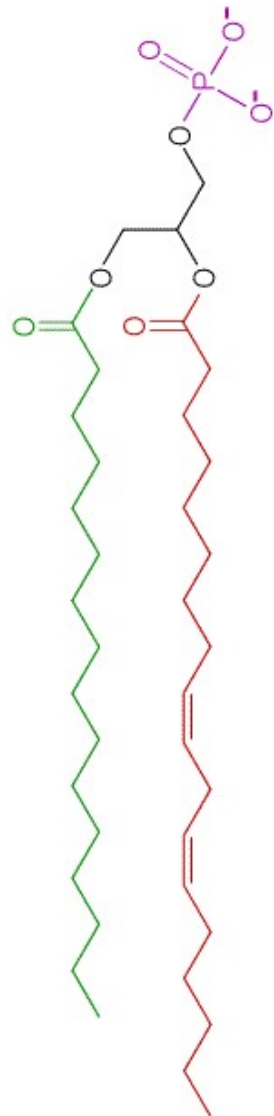
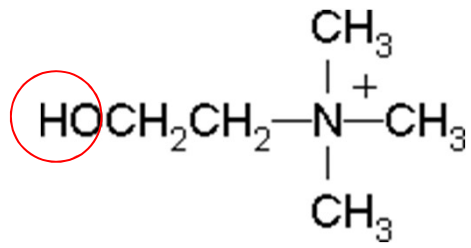
Il legame fosfoestere con un alcol

GLICEROFOSFOLIPIDI

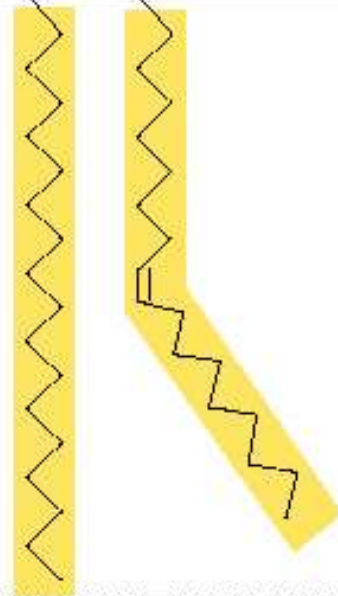
Glicerofosfolipide
(struttura generale)



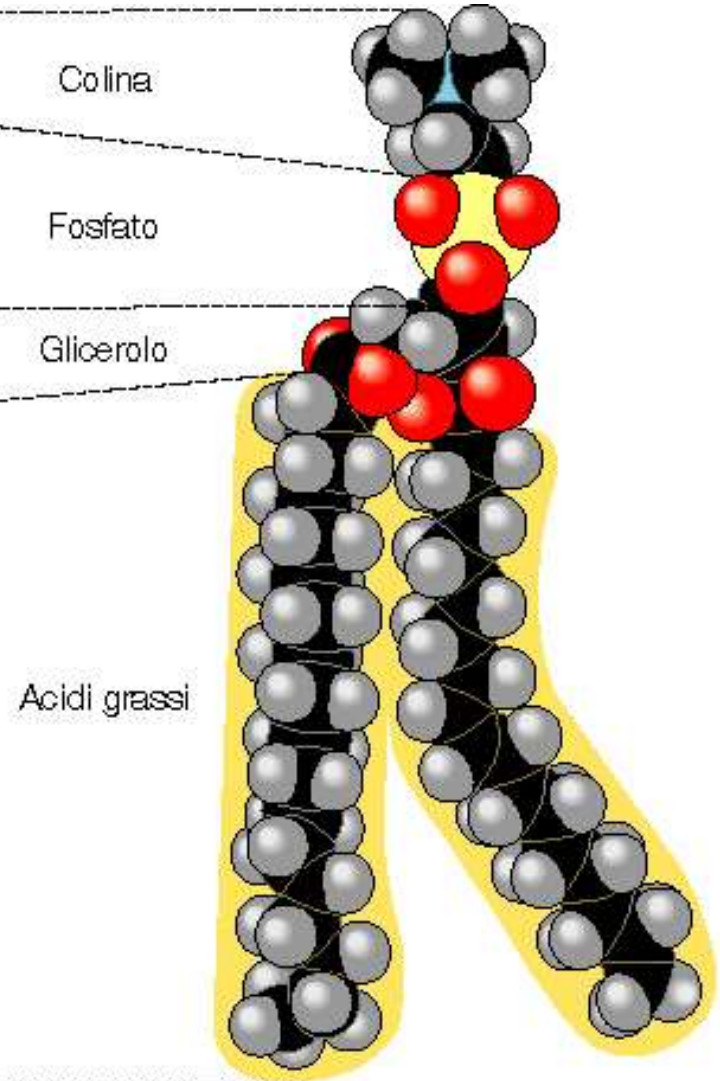
Nome del glicerofosfolipide	Nome di X	Formula di X	Carica netta (a pH 7,0)
Acido fosfatidico	—	— H	—1
Fosfatidiletanolammina	Etanolammina	— CH ₂ —CH ₂ —NH ₃ ⁺	0
Fosfatidilcolina	Colina	— CH ₂ —CH ₂ —N ⁺ (CH ₃) ₃	0
Fosfatidilserina	Serina	— CH ₂ —CH—NH ₃ ⁺ COO ⁻	—1
Fosfatidilglicerolo	Glicerolo	— CH ₂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



Testa idrofila

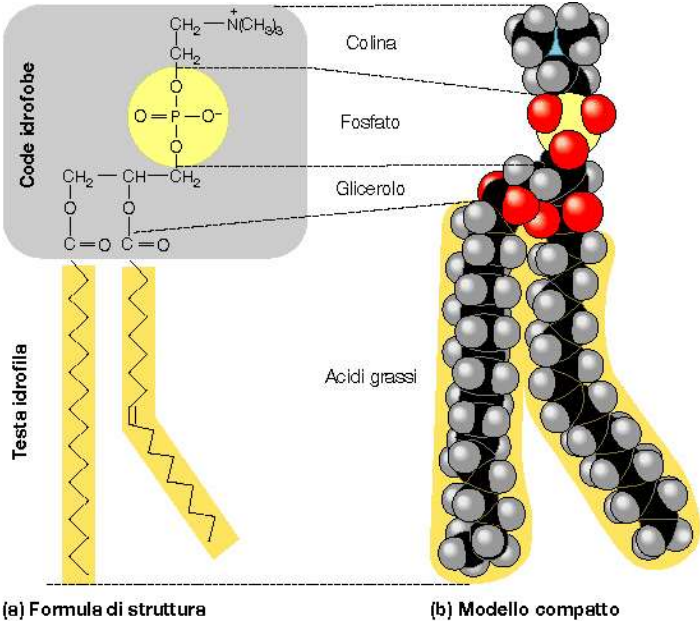


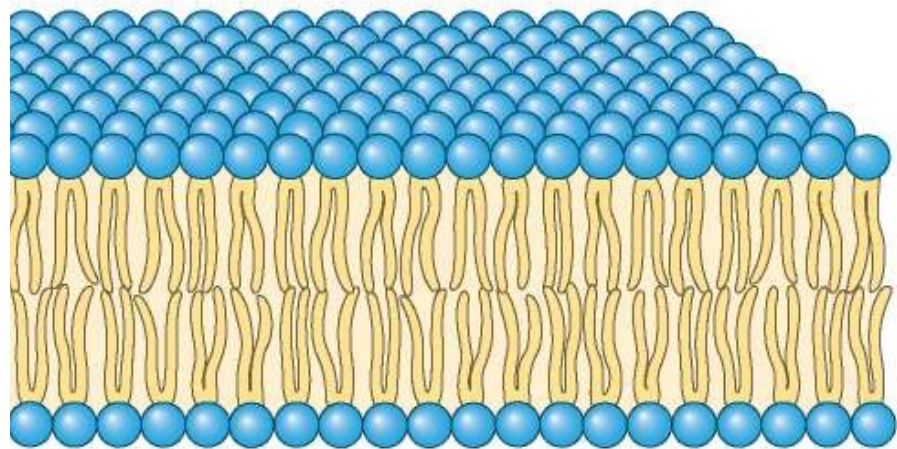
(a) Formula di struttura



(b) Modello compatto

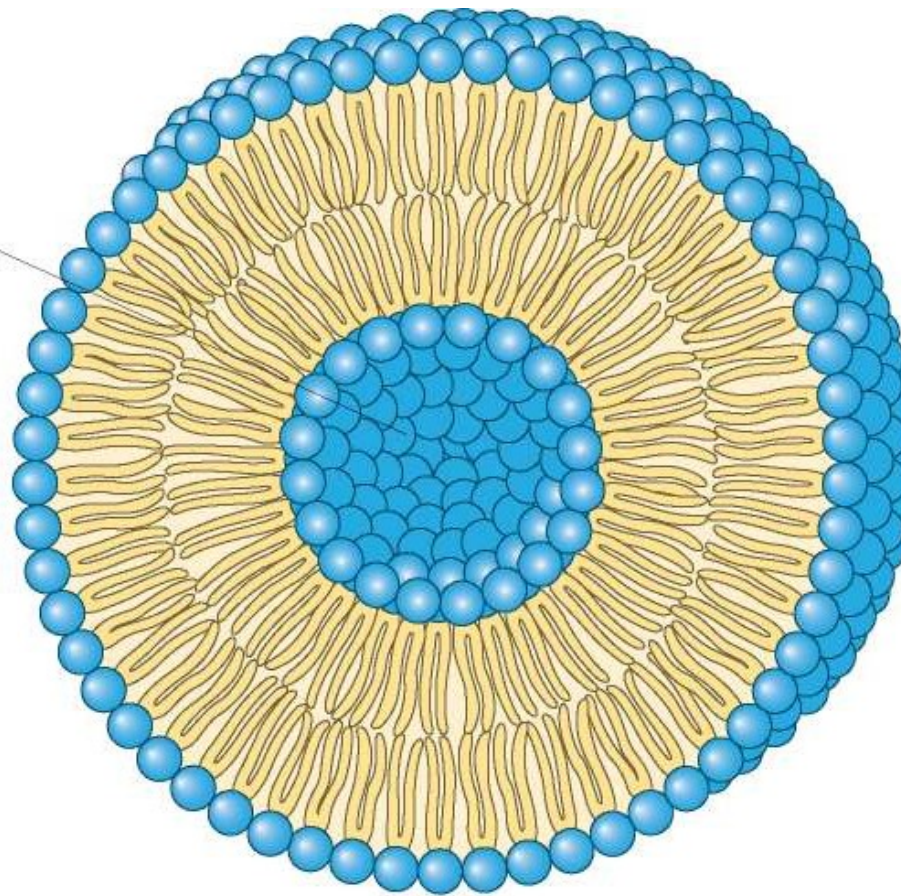
MEMBRANE BIOLOGICHE





(b) Doppio strato

Cavità
acquosa



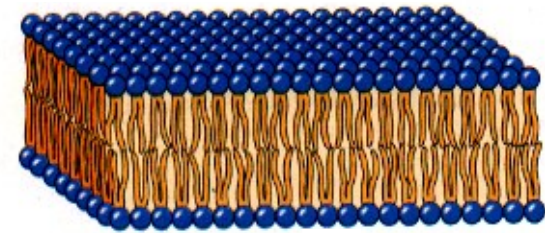
(c) Liposoma

Strutture sopramolecolari dei lipidi polari

micella



doppio strato

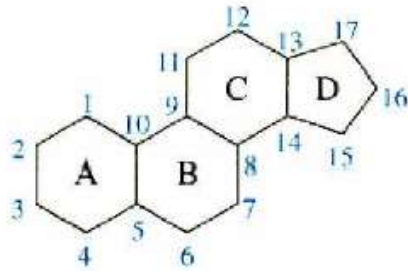


liposoma



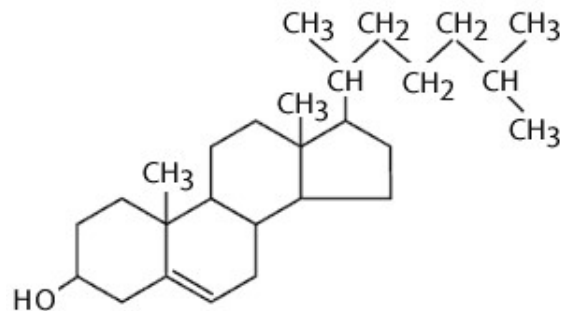
Steroidi

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

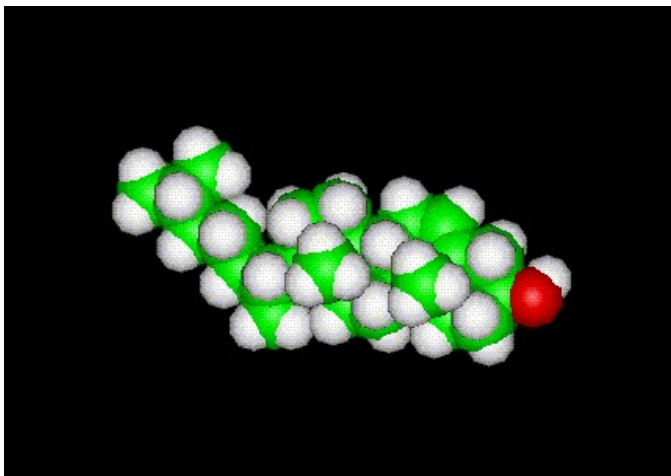
27 atomi di carbonio

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.



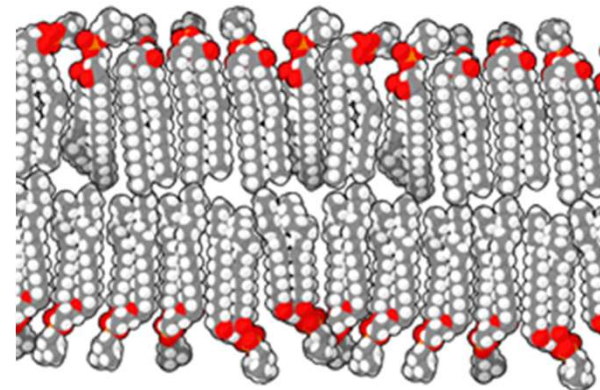
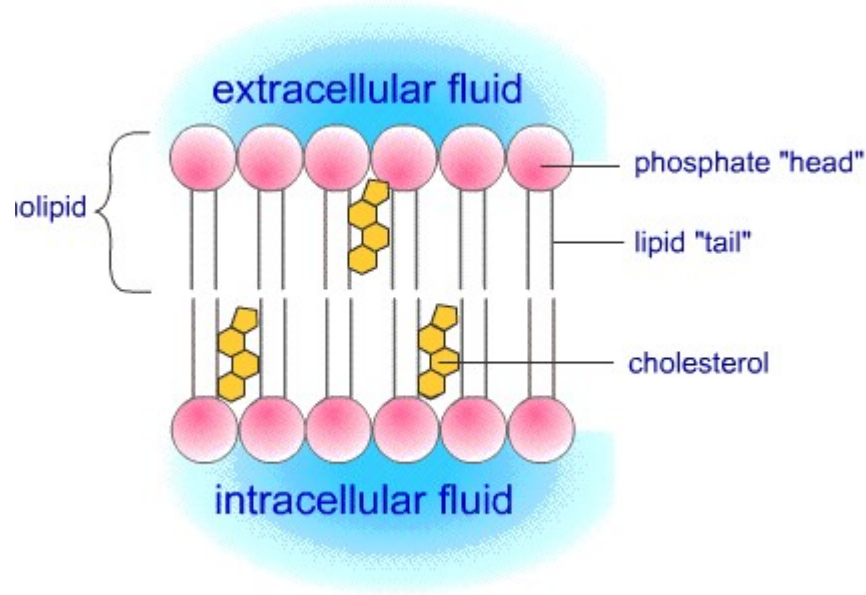
• **Le membrane biologiche sono strutture fluide e dinamiche -**

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



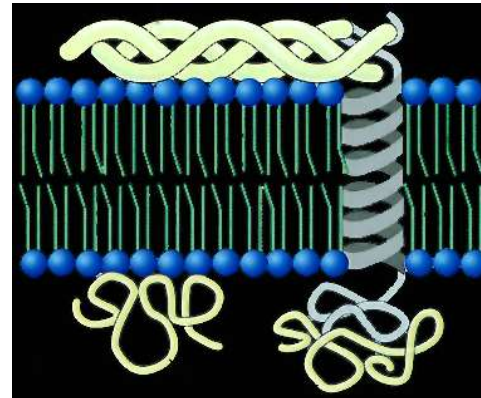
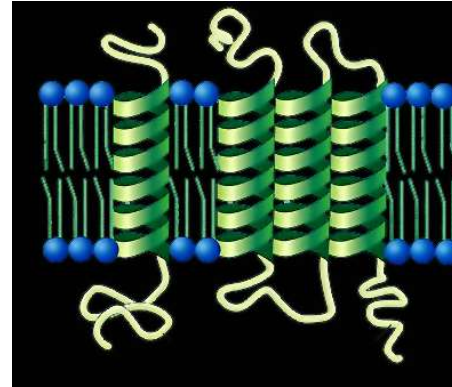
Massima RIGIDITA':
AG saturi
Molto colesterolo

Massima FLUIDITA':
AG insaturi
Niente colesterolo



Proteine di Membrana: strutture

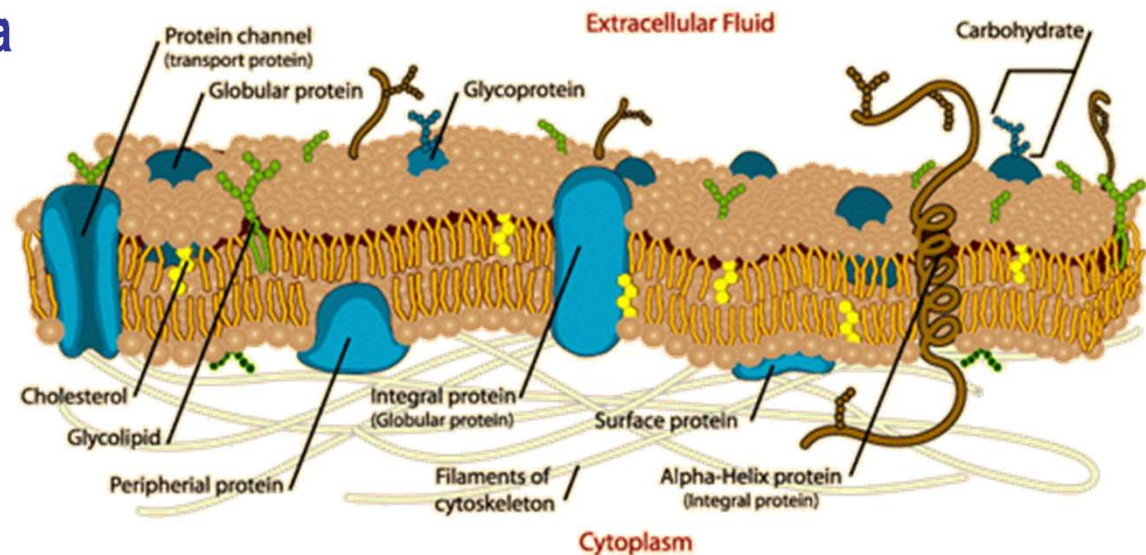
- **Proteine Intrinseche**
 - Sono *Anfipatiche*
 - Alcune attraversano completamente la membrana, altre solo in parte.
- **Proteine Estrinseche**
 - Non sono incluse nel doppio strato lipidico, ma sulla superficie interna o esterna.
 - Interagiscono con le proteine intrinseche attraverso interazioni non-covalenti.



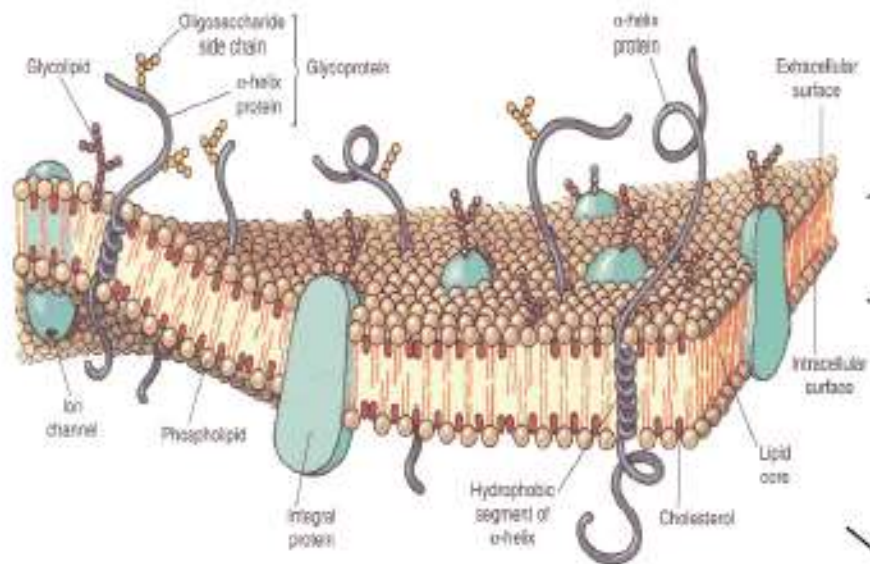
Proteine di Membrana

- 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*



Barriera di selettività tra cellule e ambiente extracellulare

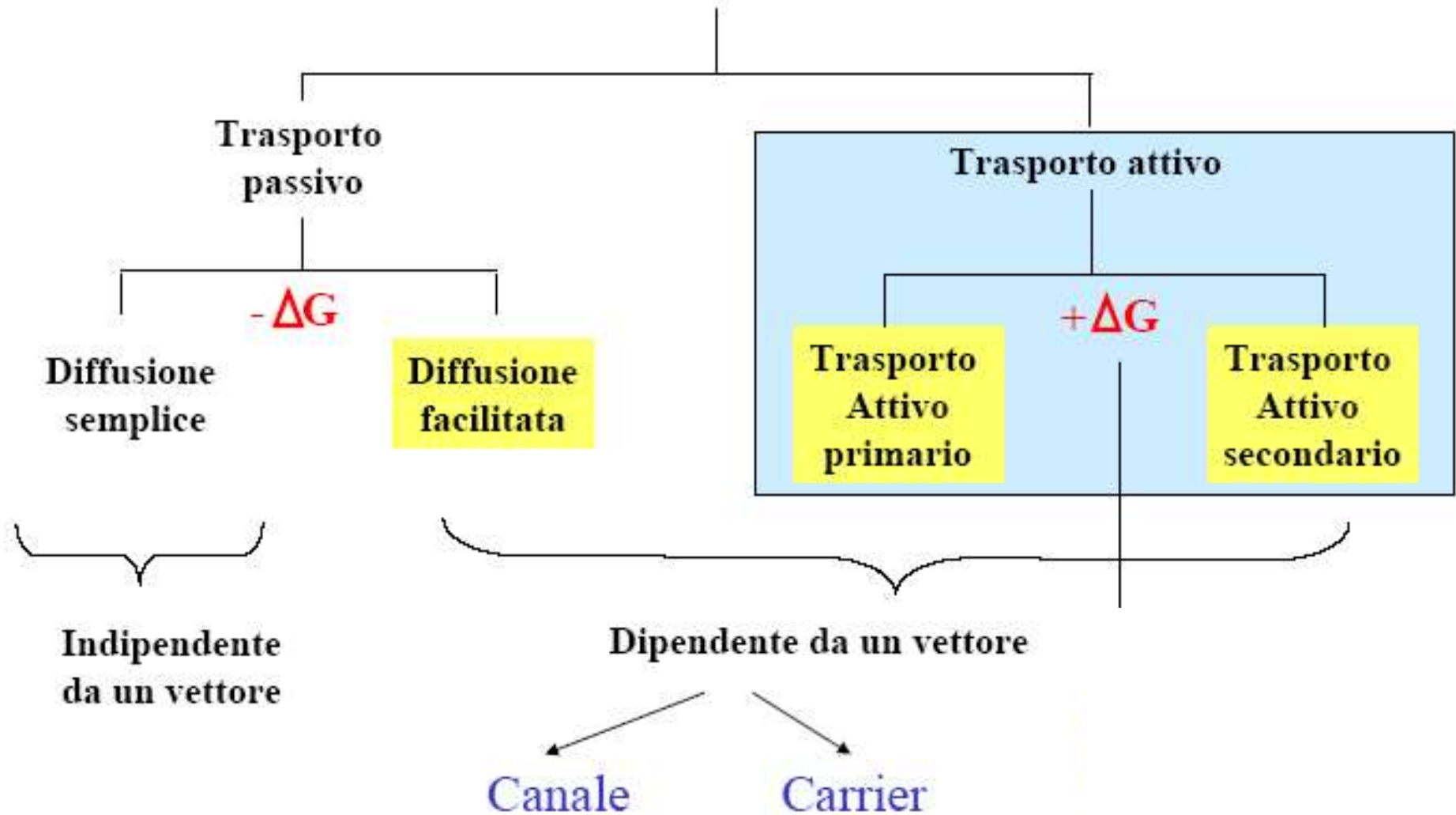
Mantenimento delle differenze tra l'ambiente intra ed extracellulare

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)**

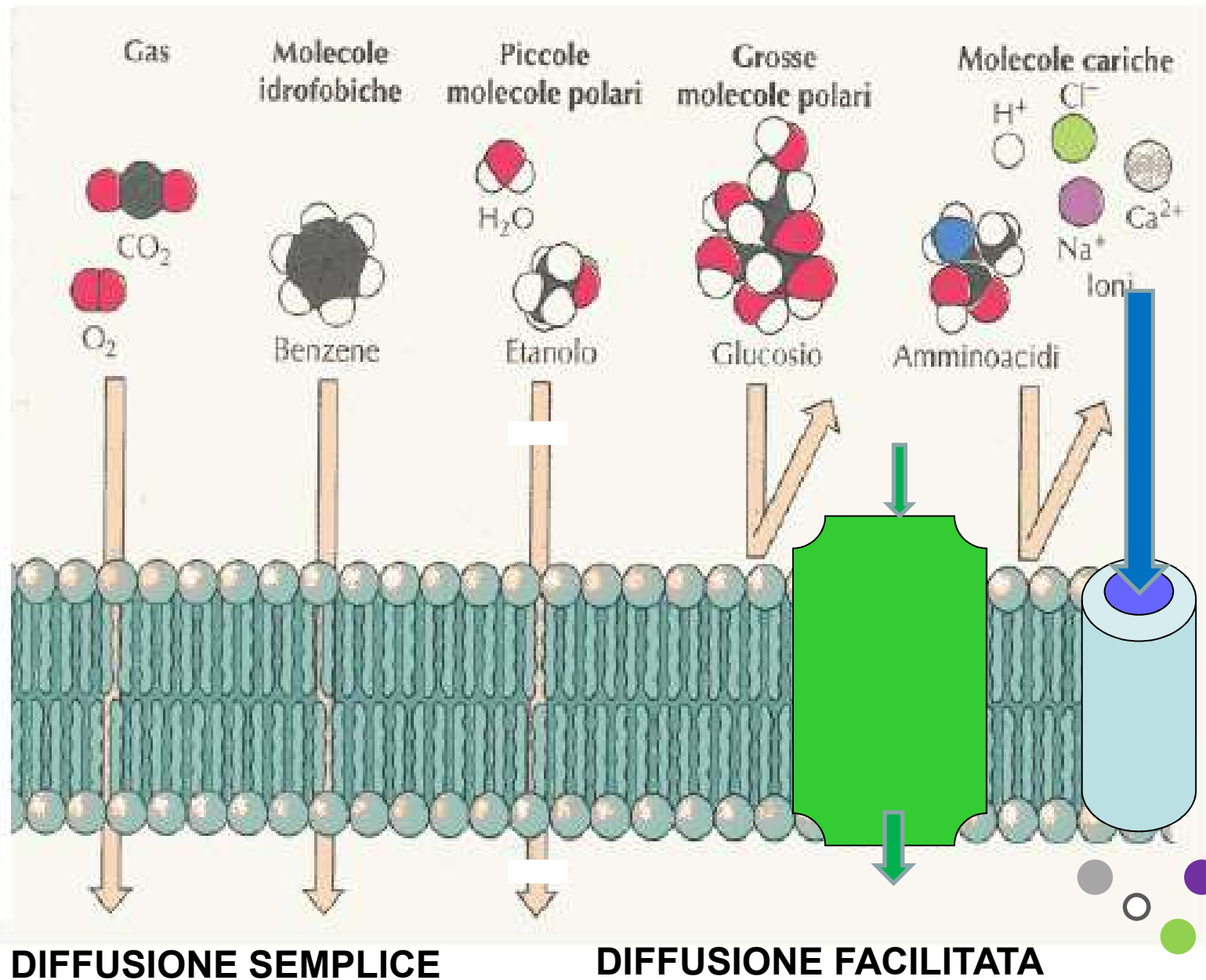


AVVIENE SECONDO GRADIENTE DI CONCENTRAZIONE

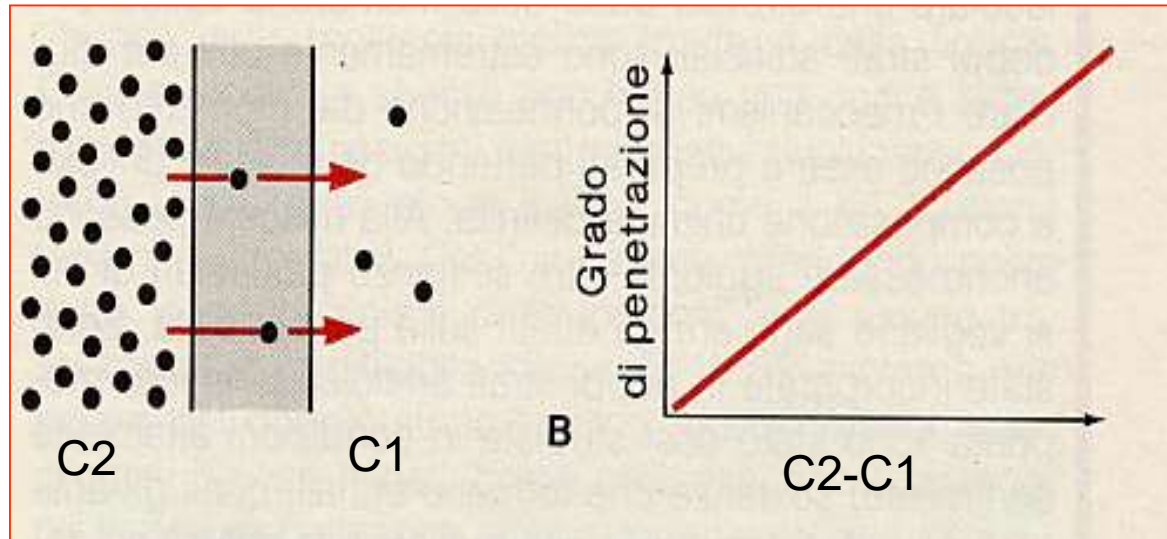
☞ l'equilibrio si raggiunge quando la concentrazione è uniforme

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

Permeabilità dei doppi strati lipidici

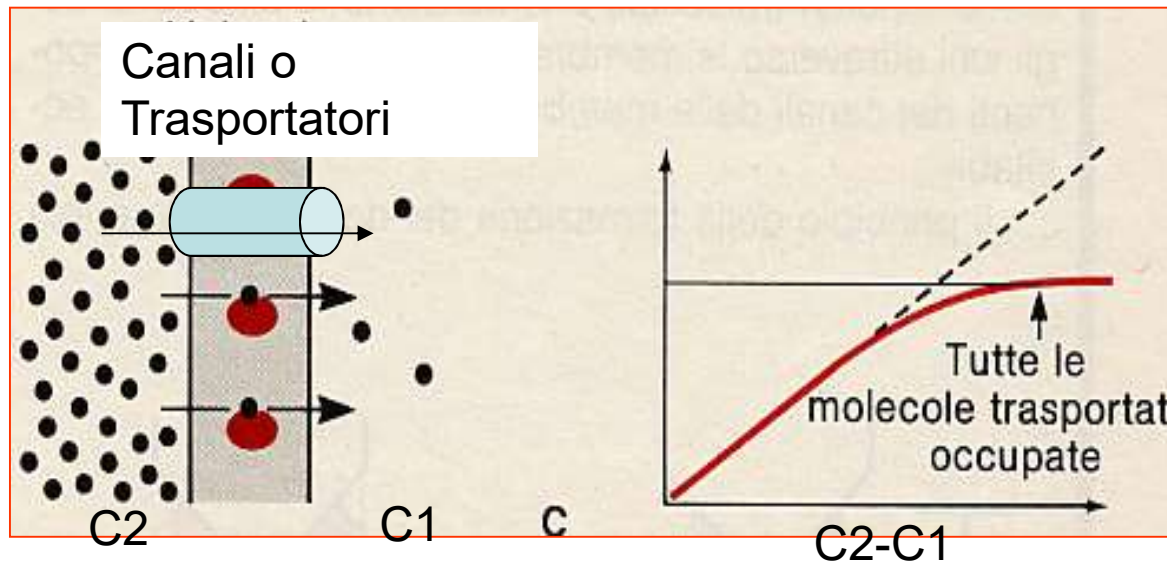


Differenze cinetiche tra la diffusione semplice e la diffusione facilitata



DIFFUSIONE SEMPLICE
il flusso è proporzionale
al gradiente

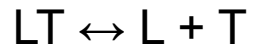
$$C_2 - C_1 = G$$



DIFFUSIONE FACILITATA
ad elevate concentrazioni
si ha saturazione delle
molecole trasportatrici

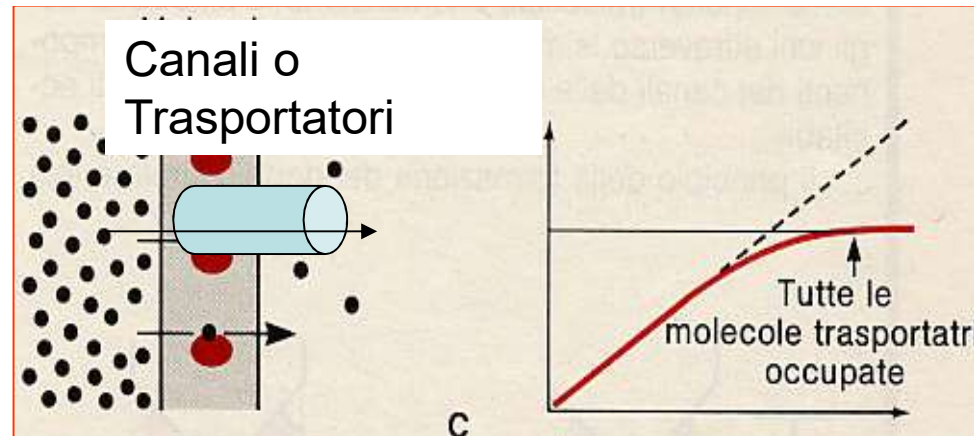
Il trasporto è specifico e la
sua velocità dipende da

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

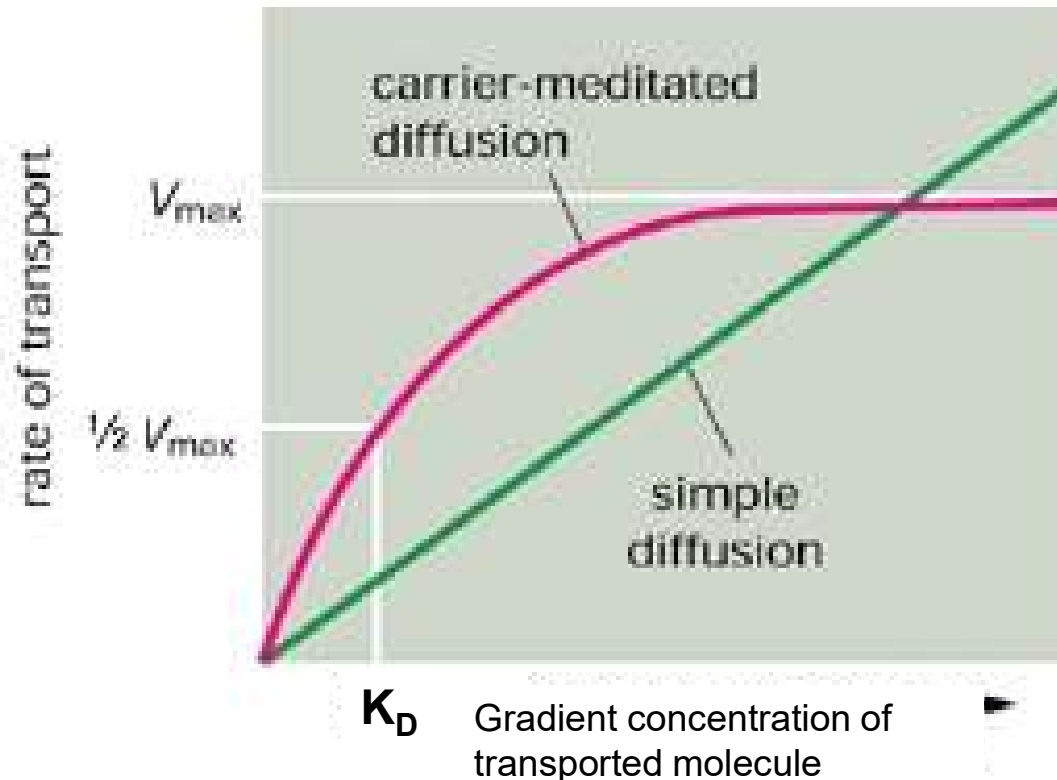


$$K_D = \frac{[L][T]}{[LT]}$$

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

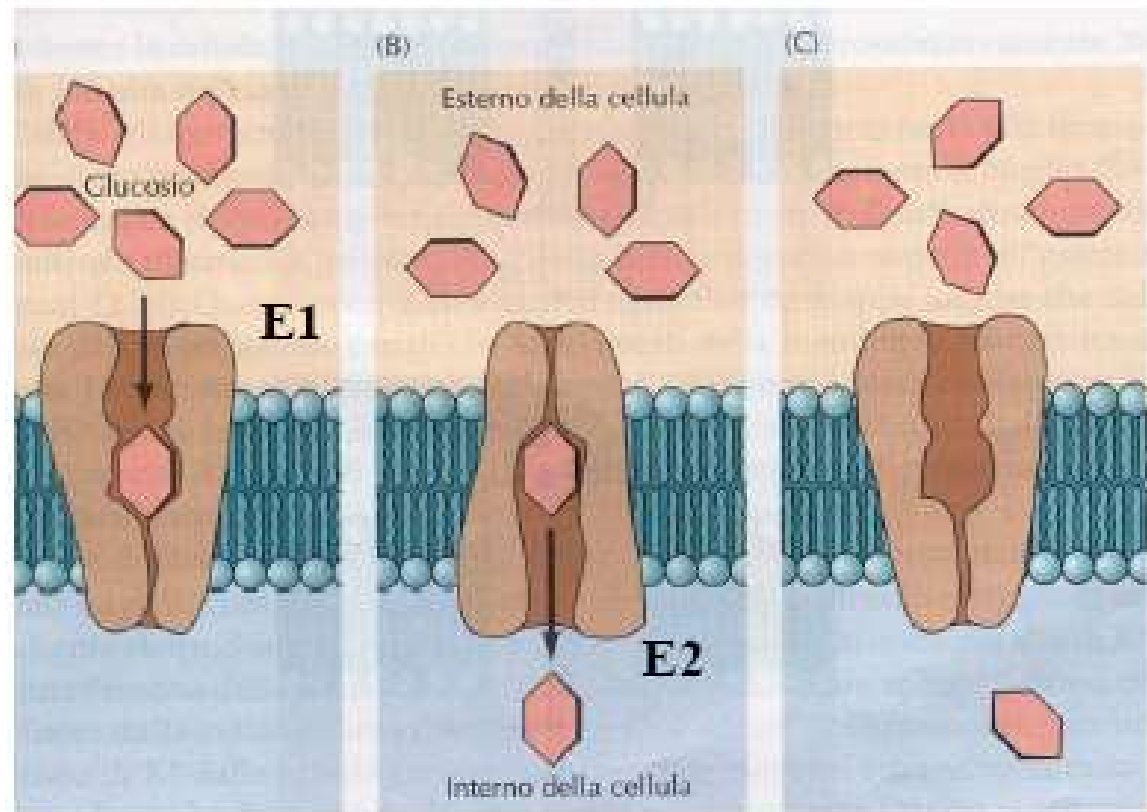


Se C1 è costante G è proporzionale a [C2]



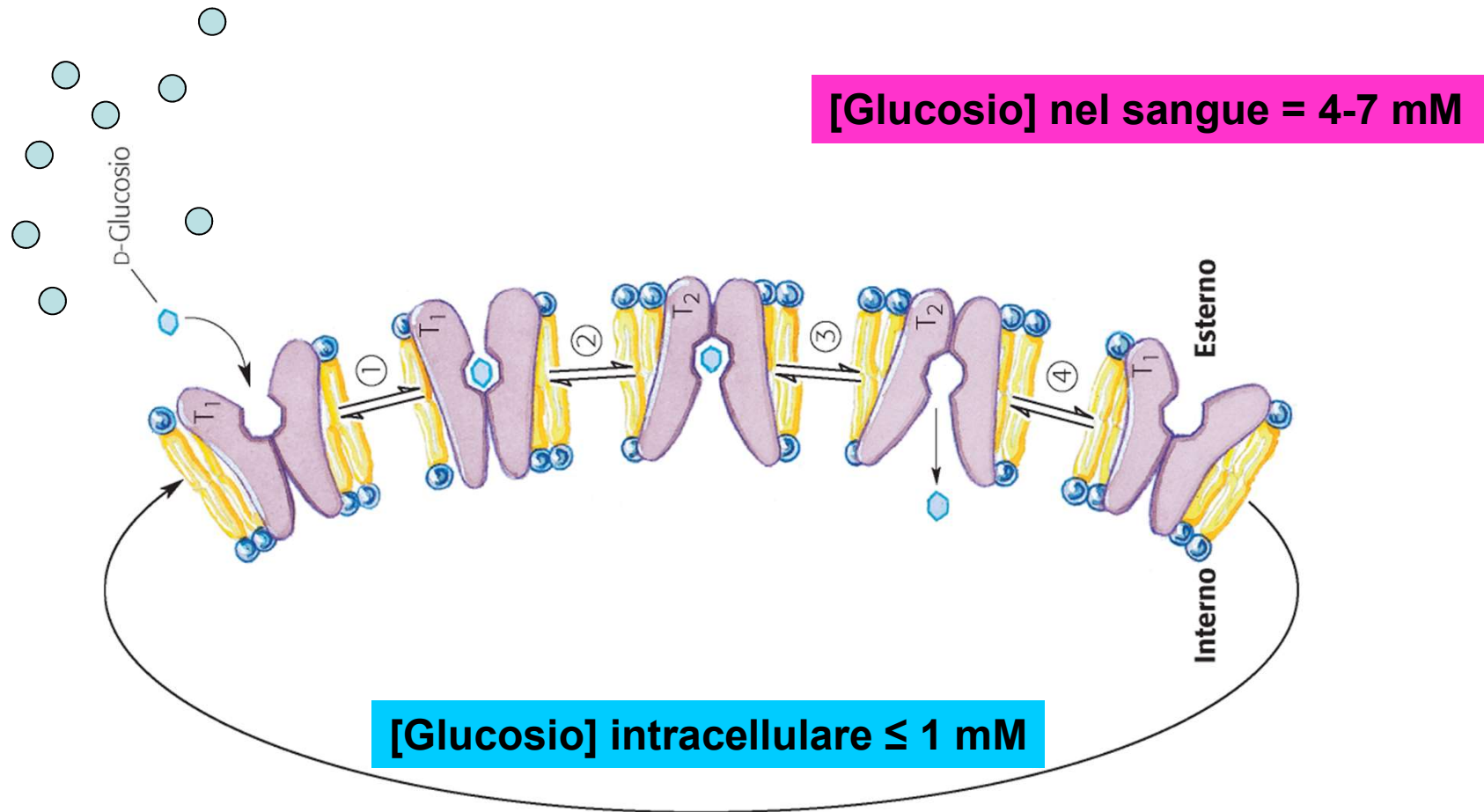
- A. Utilizzo del grafico dei doppi reciproci per calcolare K_D e V_{max}
- B. Inibizione da parte di molecole esogene (es. farmaci)
- C. Cinetiche di inibizione competitiva e non competitiva

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**

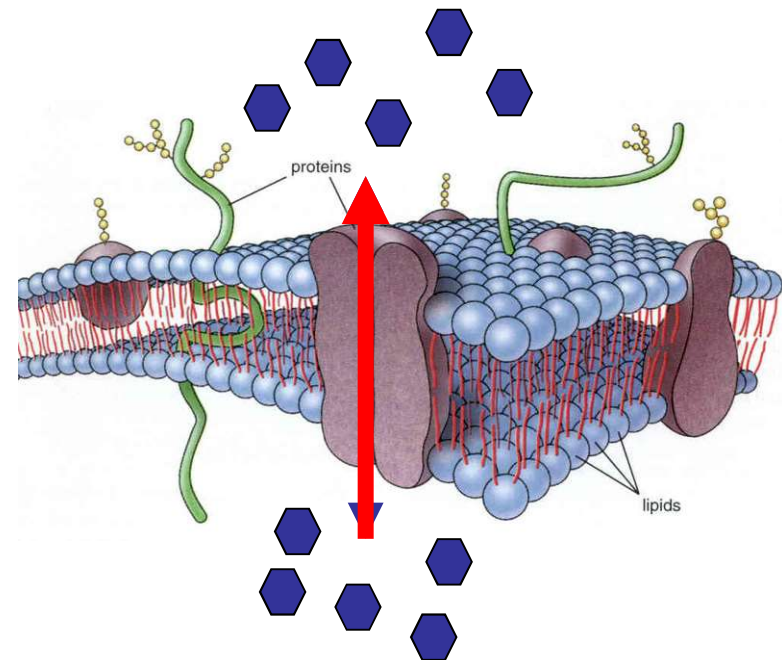


La molecola si muoverà **SEMPRE** dal compartimento a concentrazione maggiore al compartimento a concentrazione minore

- ☞ **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



La cinetica di trasporto del glucosio è stata misurata a diverse concentrazioni di ligando

I valori ottenuti dall'esperimento sono i seguenti:

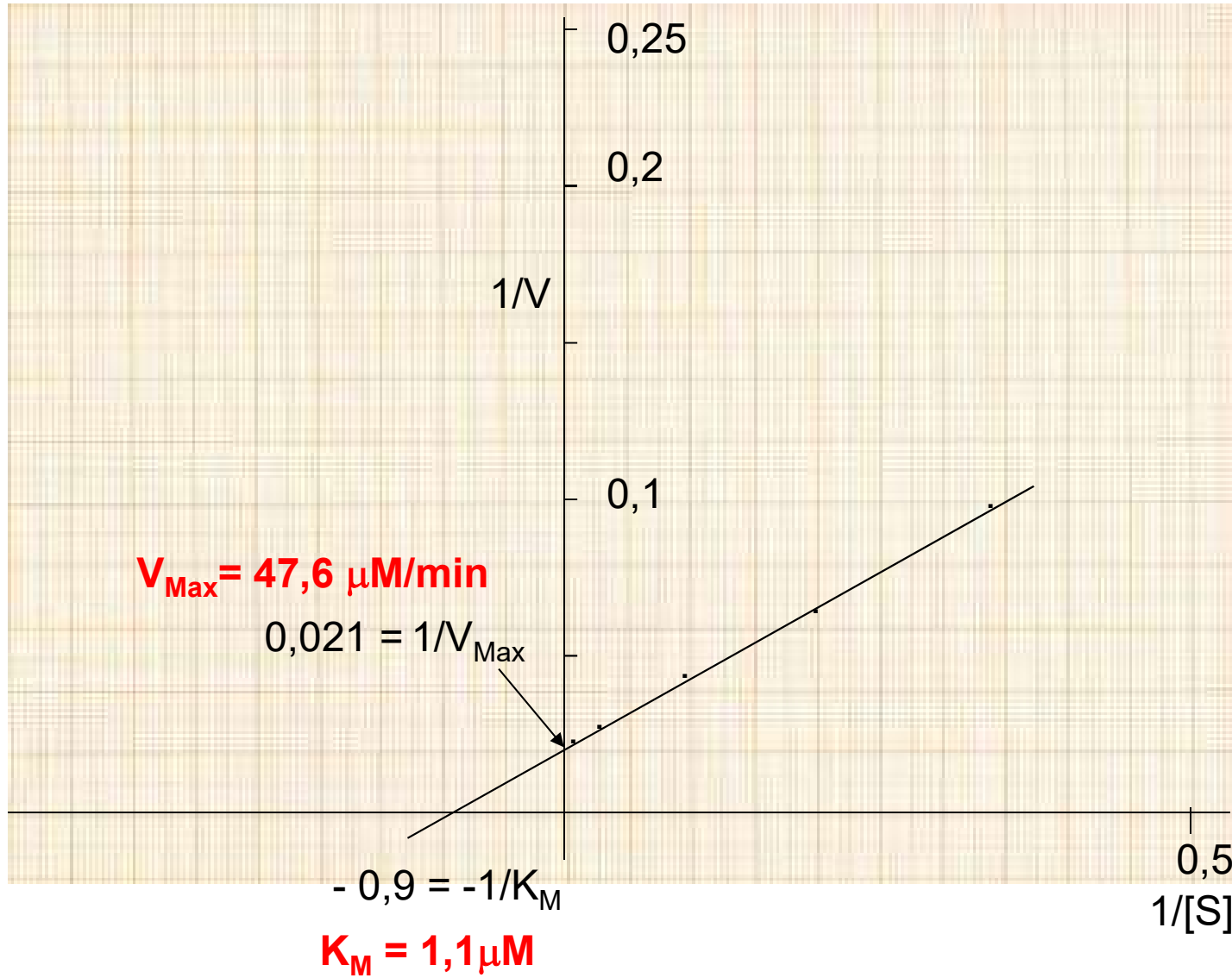
[L] $\mu\text{mol/L}$	Trasporto ($\mu\text{mol/L})\text{min}^{-1}$
3	10,4
5	14,5
10	22,5
30	33,8
90	40,5

a) Determinare K_d e V_T in assenza e in presenza di inibitore

1/[S] =	0,334	1/Vt =	0,096
	0,200		0,069
	0,100		0,044
	0,030		0,029
	0,011		0,024

1/[S] =
0,334
0,200
0,100
0,030
0,011

1/Vt =
0,096
0,069
0,044
0,029
0,024



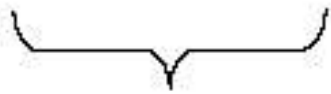
Sistemi di trasporto di membrana

Trasporto passivo

$-\Delta G$

Diffusione semplice

Diffusione facilitata

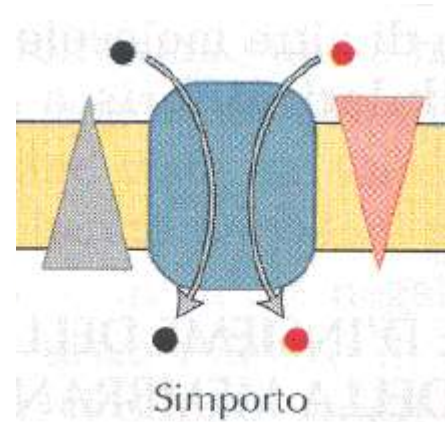
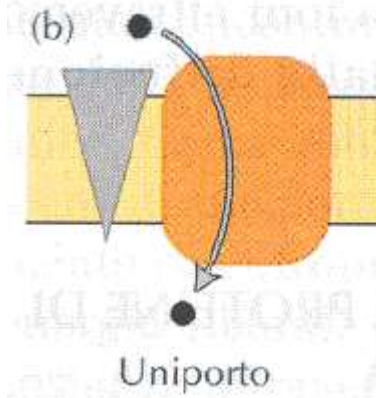


Indipendente da un vettore

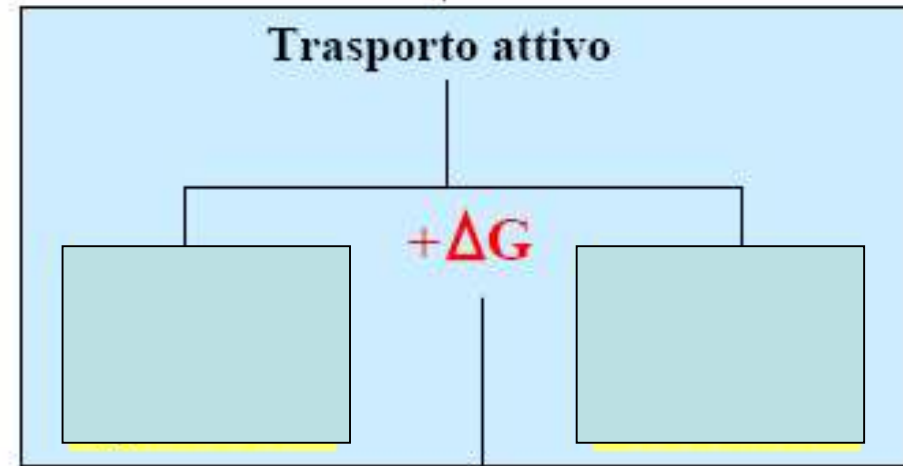
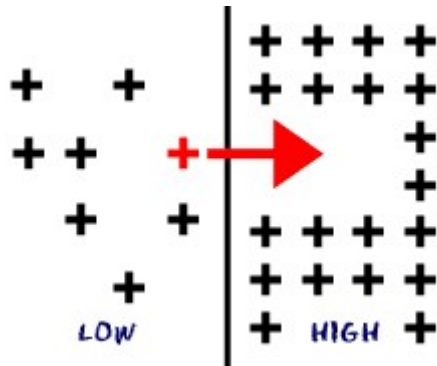
Dipendente da vettore proteico

Canali ionici

Permeasi



TRASPORTO ATTIVO



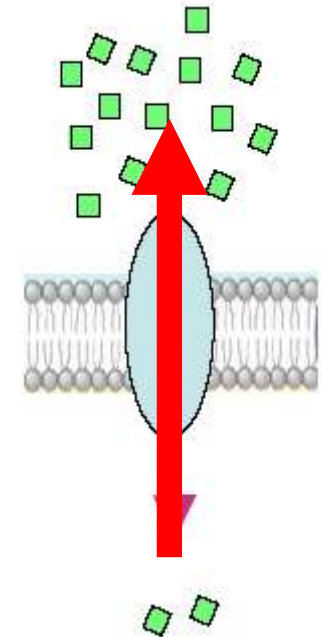
Sempre mediato da **PROTEINE**

AVVIENE CONTRO GRADIENTE DI CONCENTRAZIONE

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

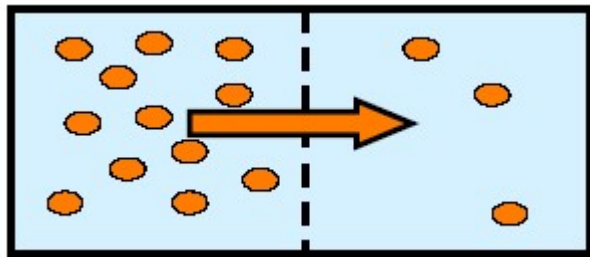


Richiede ENERGIA



TRASPORTO ATTIVO SECONDARIO

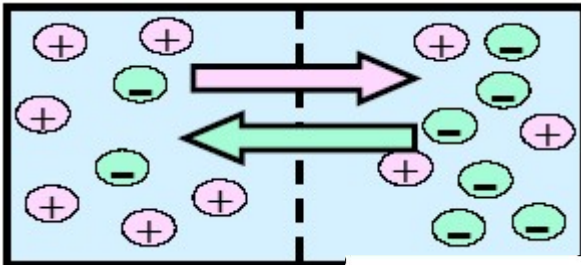
Sono 2 le forze che guidano il trasporto di ioni:



1. GRADIENTE DI
CONCENTRAZIONE (CHIMICO)



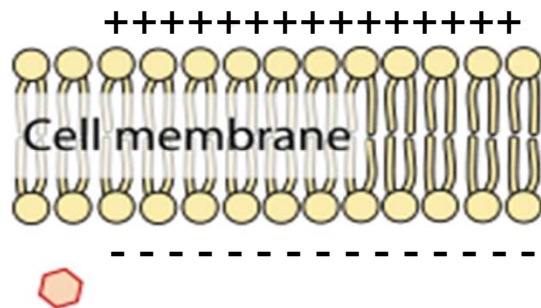
GRADIENTE ELETTRO-CHIMICO



2. GRADIENTE ELETTRICO

Extracellular space

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

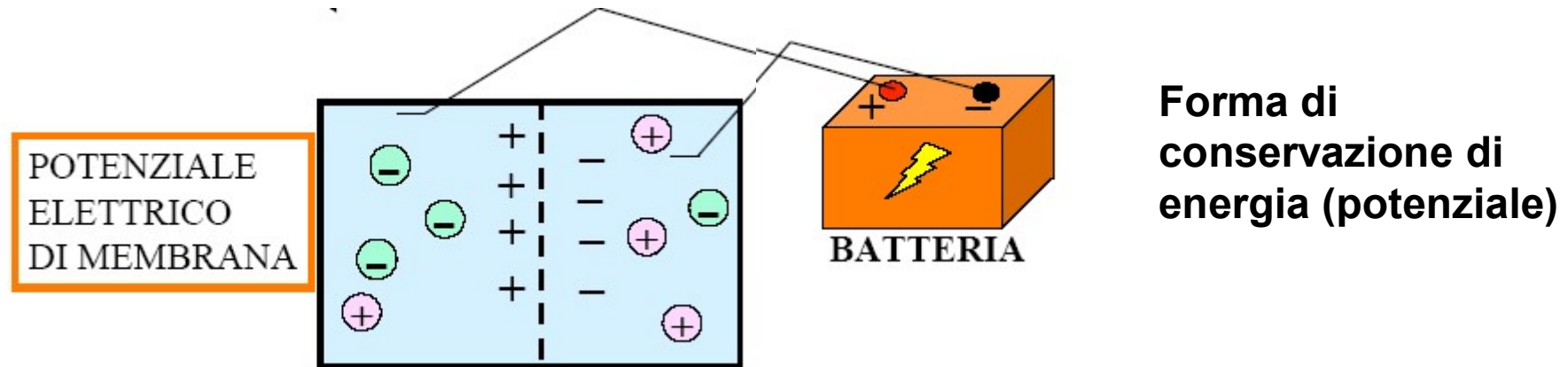


$\Delta\Phi = -60 \text{ mV (media)}$

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

Intracellular space





TRASPORTO ATTIVO SECONDARIO

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

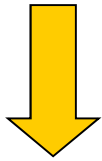
Epitelio intestinale, tubulo prossimale del rene

- co-trasporto Na^+ /aminoacidi

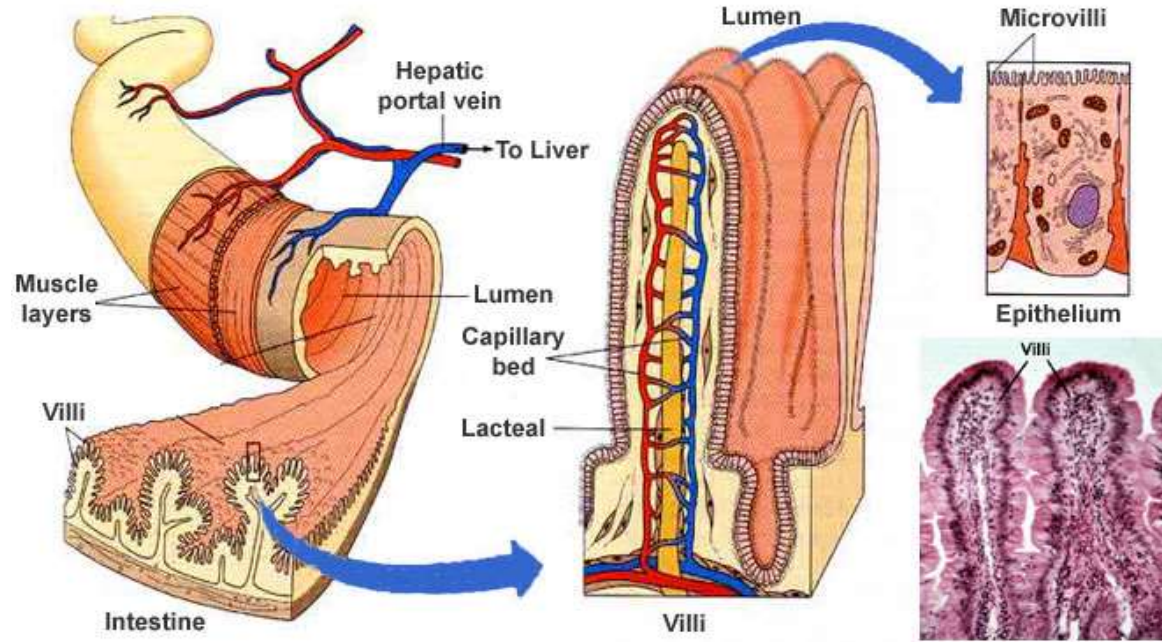
tutti i tessuti

Lume Intestinale:

GRANDE VOLUME



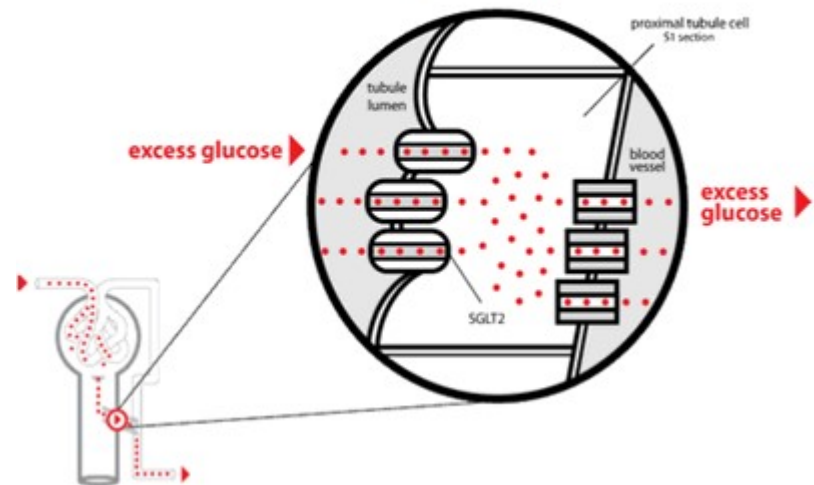
**Bassa
concentrazione
di soluti
(glucosio, AA)**



Tubulo prossimale renale:

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

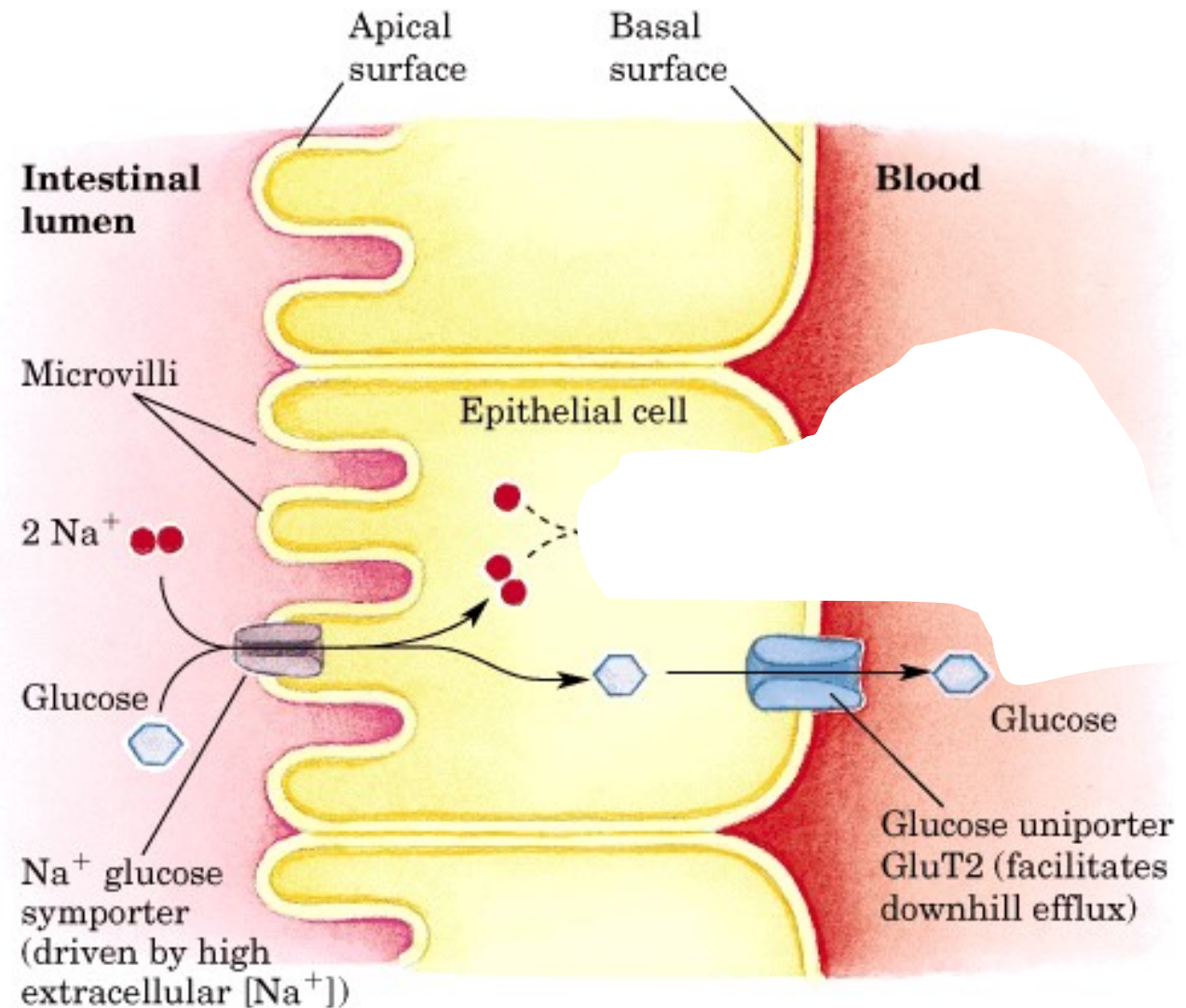
Renal Glucose Reabsorption by SGLT2



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

Lume Intestinale:

bassa
concentrazione
(glucosio, AA)



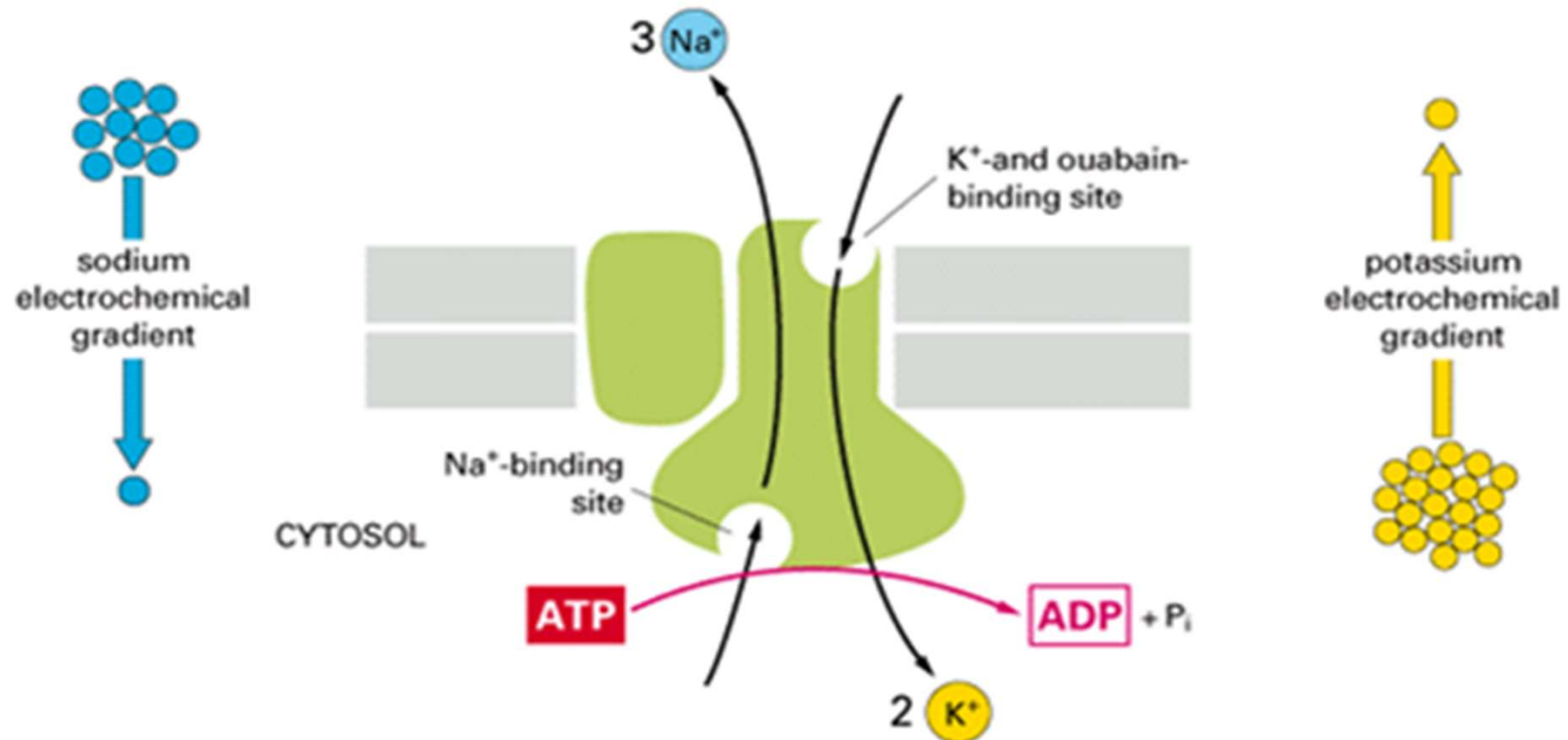
TRASPORTO ATTIVO PRIMARIO

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

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

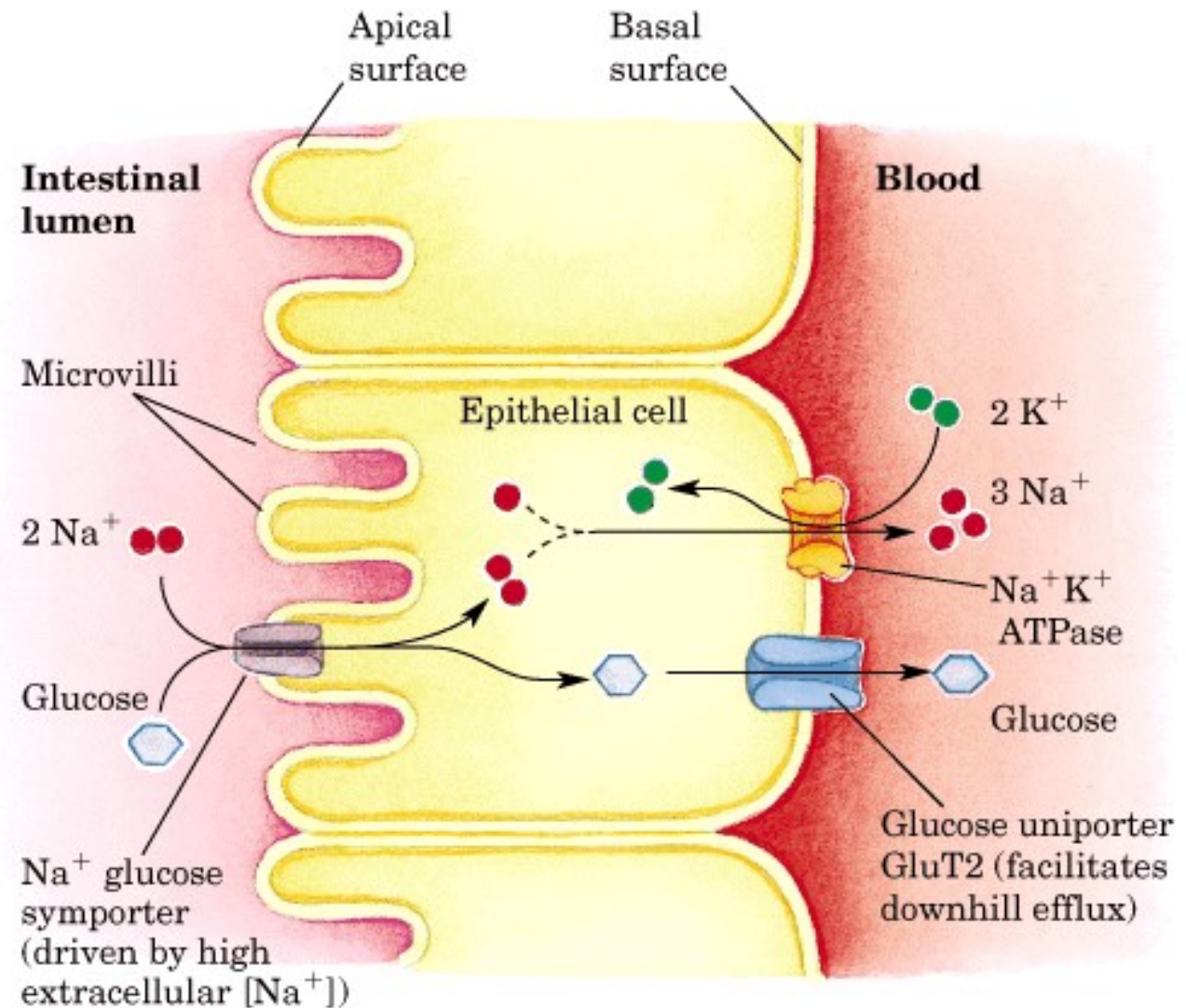
Tali gradienti tendono ad essere dissipati quando si aprono dei canali di membrana specifici per il Na^+ e per il K^+ o quando opera un trasportatore Na^+ dipendente



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

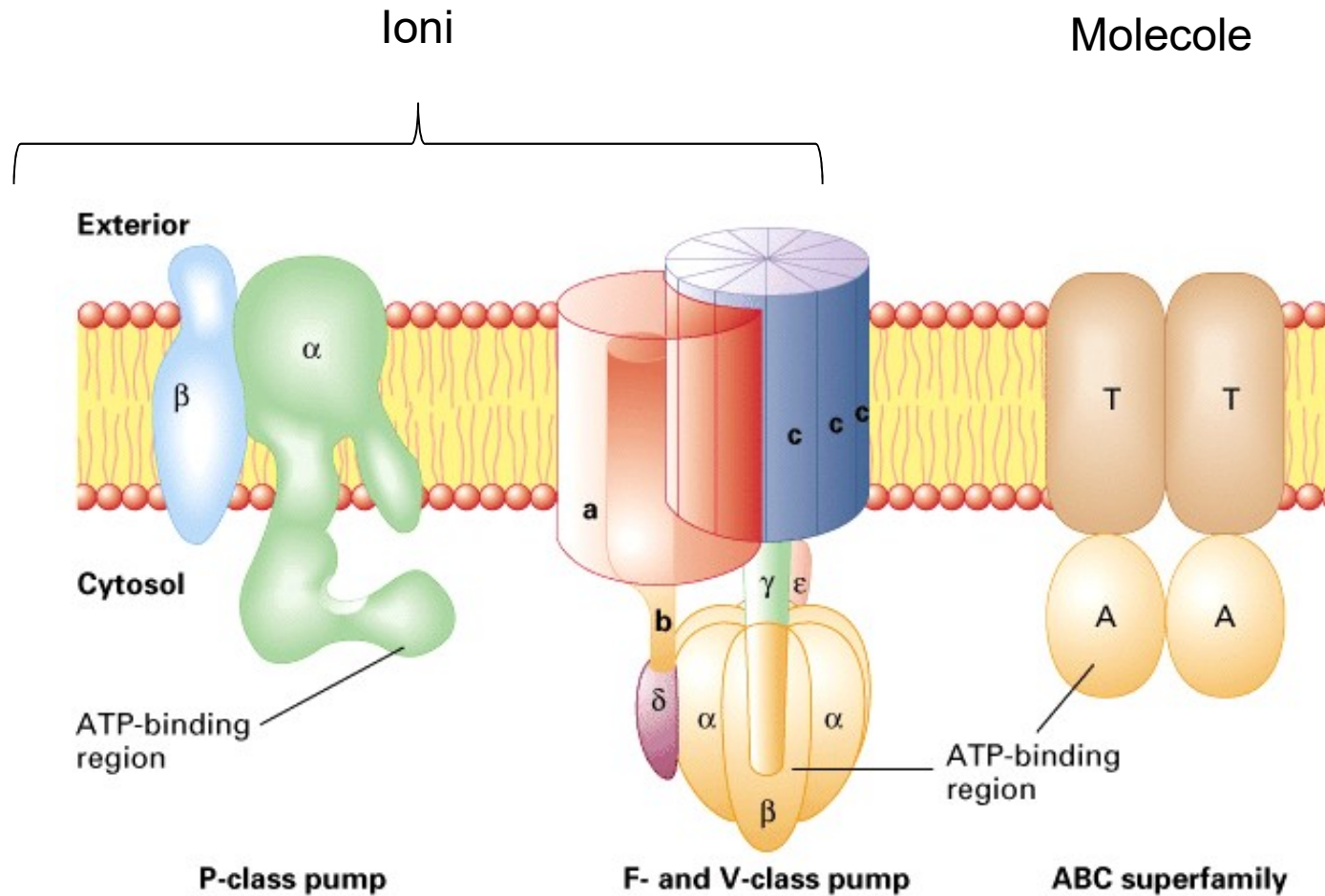
Lume Intestinale:

bassa
concentrazione
(glucosio, AA)

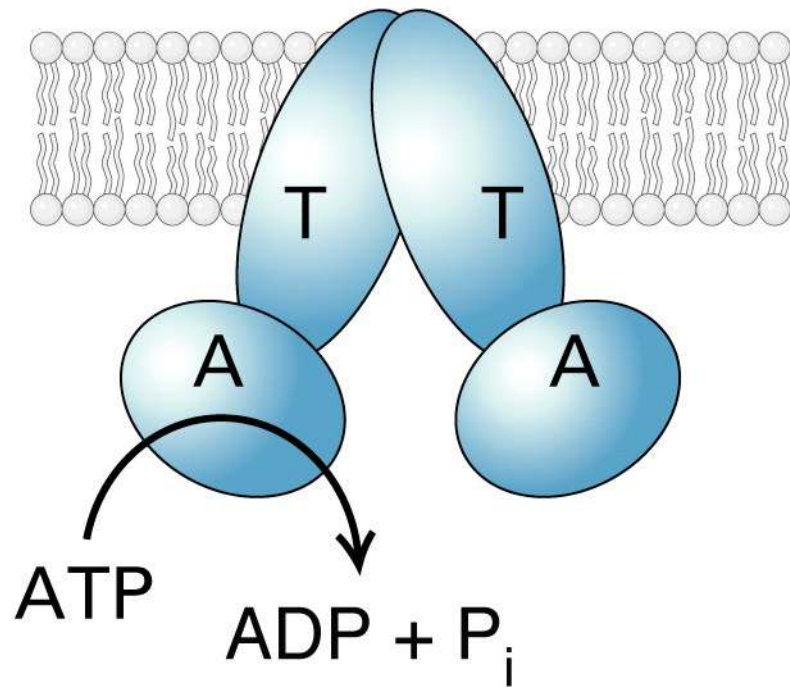


TRASPORTO ATTIVO PRIMARIO

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)