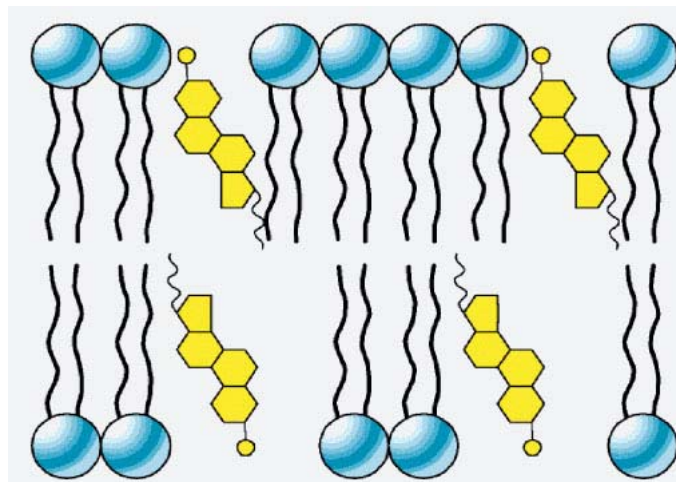
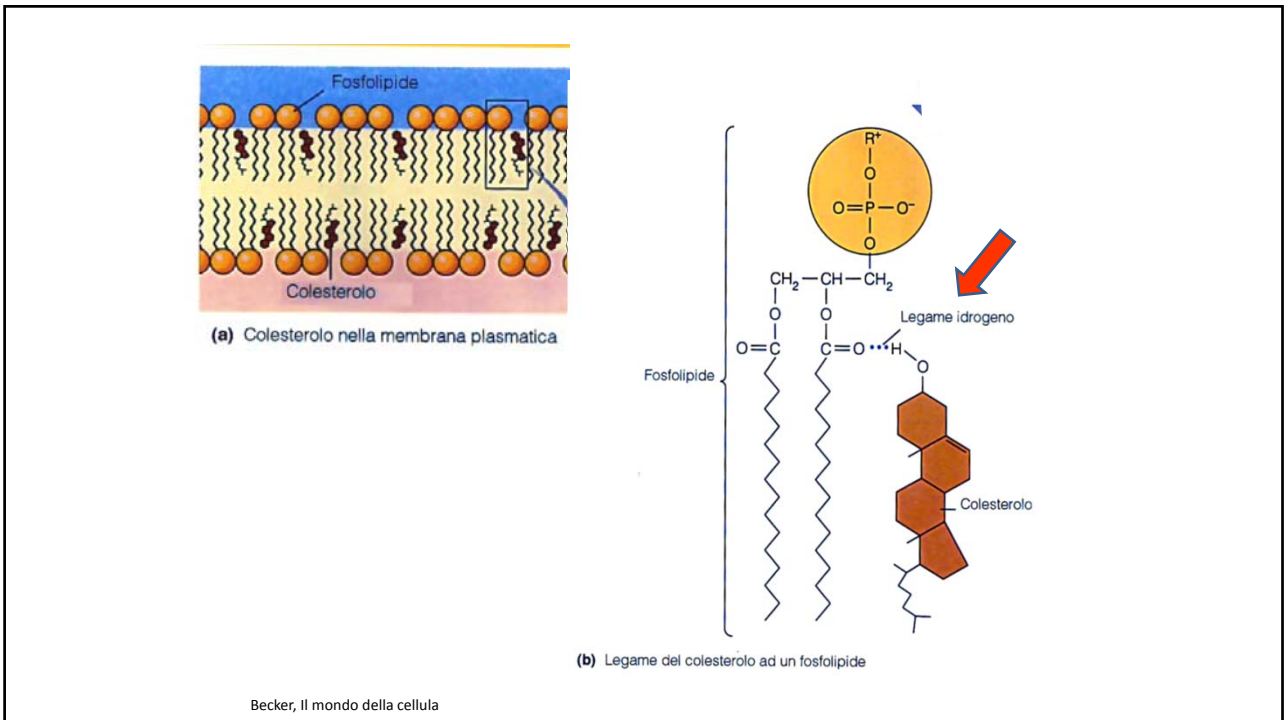
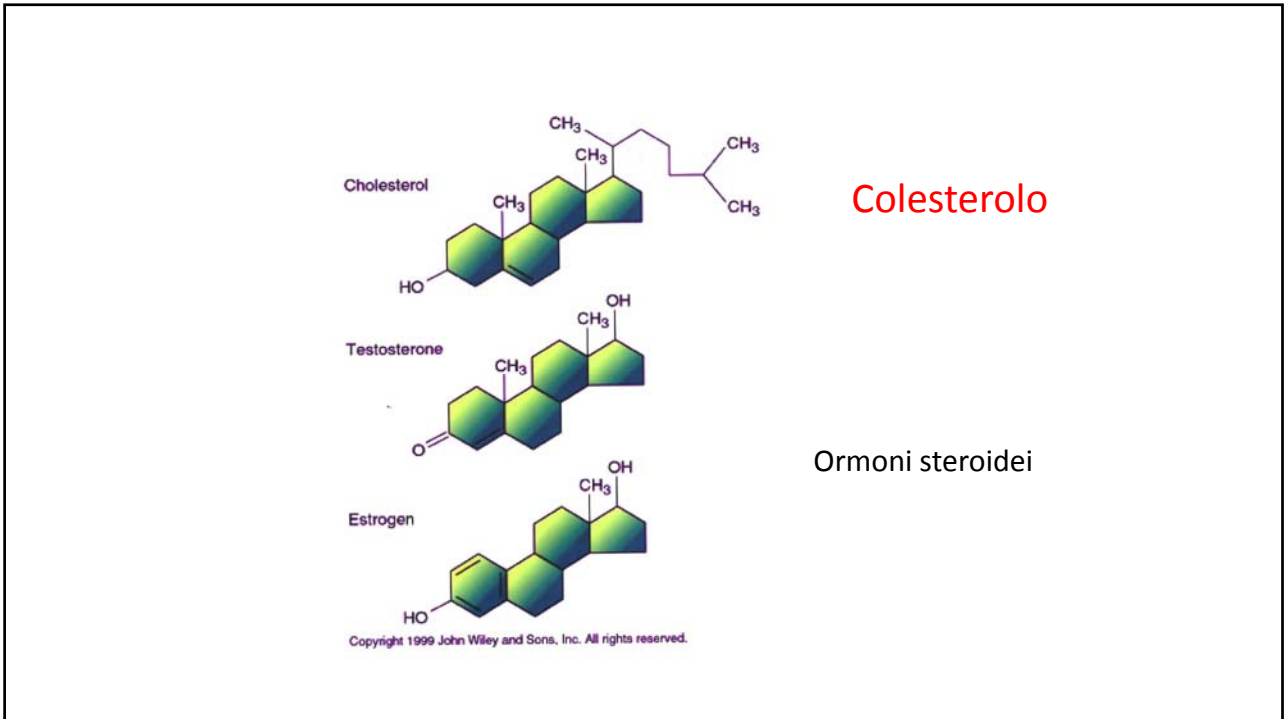


# Colesterolo e Sfingolipidi

Biologia Cellulare Avanzata 2015

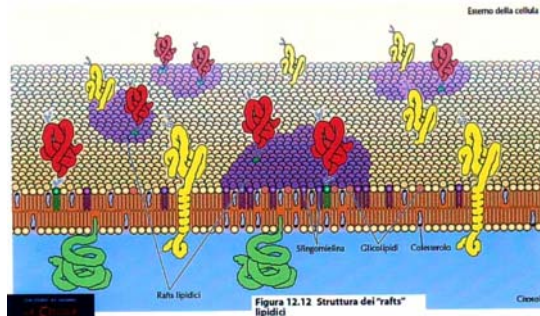
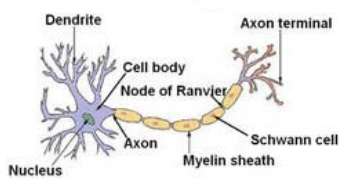
## Colesterolo







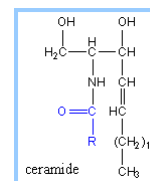
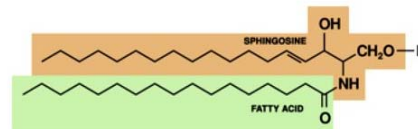
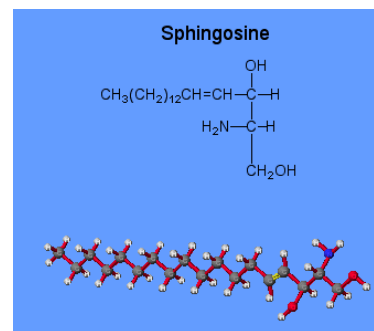
### Structure of a Typical Neuron



## SFINGOLIPIDI

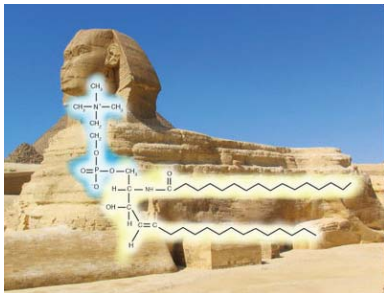
## Sfingolipidi

- ✚ Lipidi derivati dall'aminoalcol **sfingosina**.
- ✚ Un **acido grasso** è legato al gruppo aminico della sfingosina.
- ✚ I **diversi gruppi polari (R)** legati al gruppo-OH conferiscono proprietà molto diverse.
- ✚ Quando R è l'idrogeno (H) il composto si chiama **ceramide**.



## Ceramidi

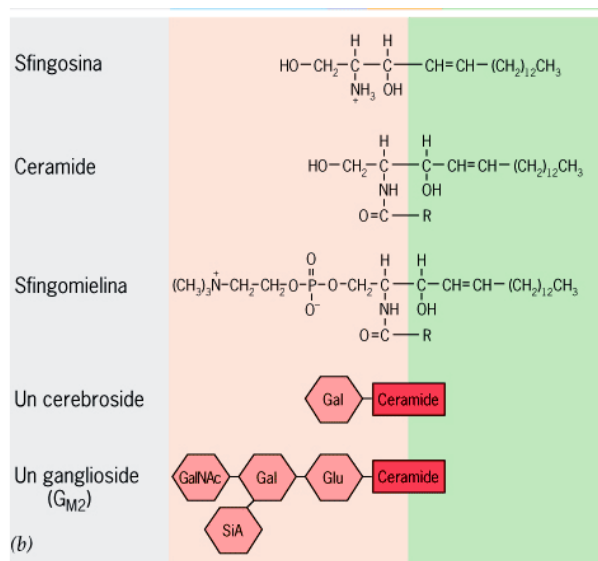
- ✚ I **ceramidi** sono una famiglia di molecole lipidiche.
- ✚ Un ceramide è composto da **sfingosina** e di un **acido grasso**
- ✚ Si trovano in elevata concentrazione nella membrana plasmatica come uno dei componenti della **sfingomieline**, che è uno dei principali lipidi del doppio strato lipidico.
- ✚ Per anni si è presunto che i ceramidi e altri sfingolipidi fossero soltanto elementi strutturali ma oggi si sa che sono molto di più.
- ✚ Forse uno degli aspetti più affascinanti del ceramide è che esso può agire da **molecola di segnalamento**.
- ✚ Le funzioni più note dei ceramidi come segnalatori cellulari includono la **regolazione del differenziamento, proliferazione e morte cellulare programmata** (apoptosi o «Programmed cell Death», <http://en.wikipedia.org/wiki/Apoptosis>)



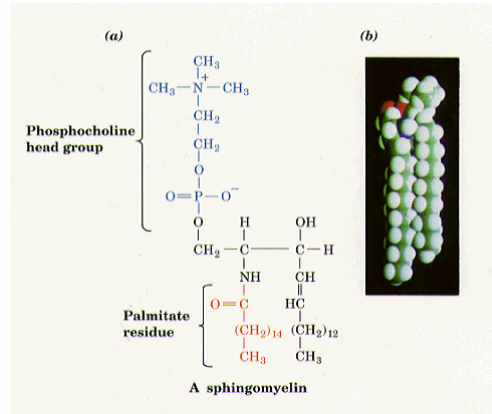
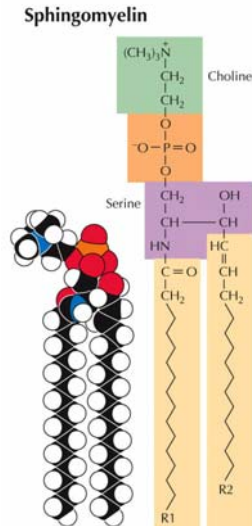
✚ La sfingomieline è un fosfolipide.

✚ I gangliosidi sono glicolipidi.

## Struttura degli Sfingolipidi

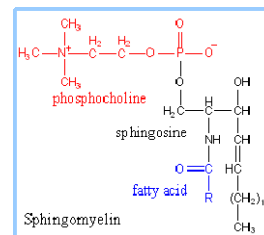
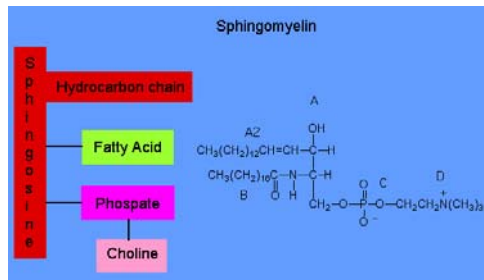


## Un fosfolipide derivato dalla sfingosina: sfingomieline



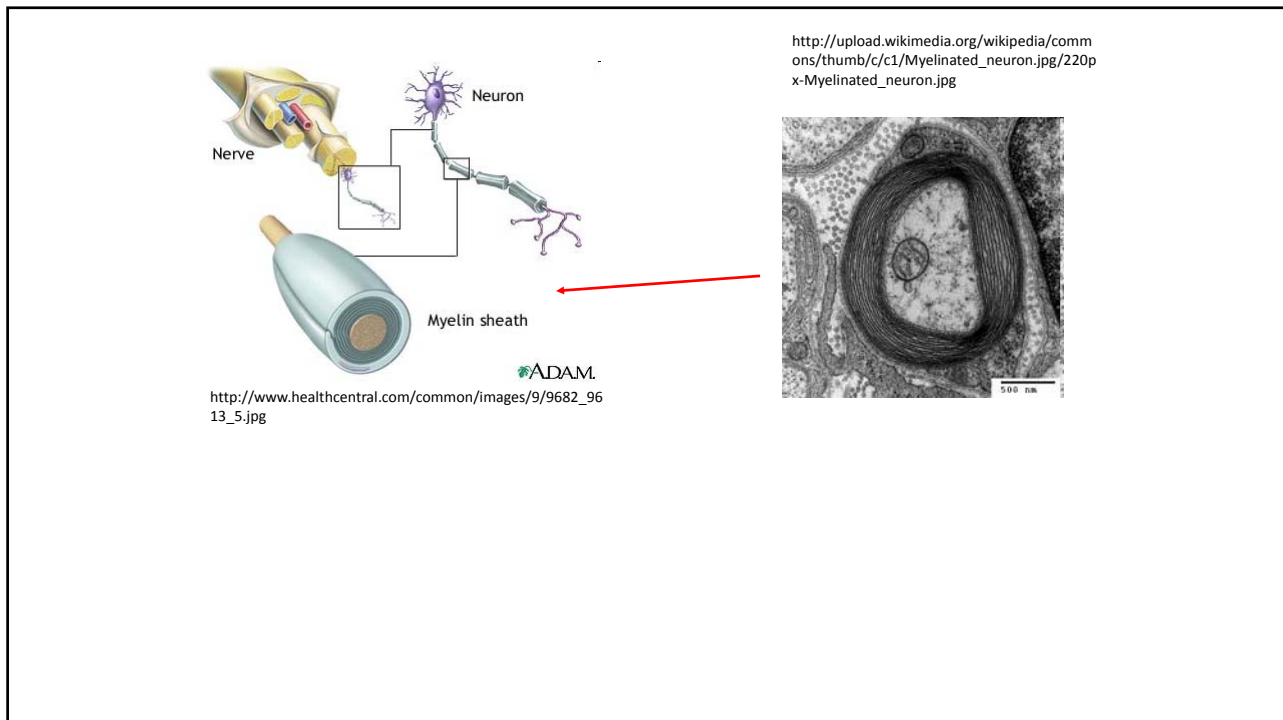
<http://www3.nd.edu/~aseriann/sphingo.html>

THE CELL, Fourth Edition, Figure 2.7 (Part 3) © 2008 ASM Press and Sinauer Associates, Inc.



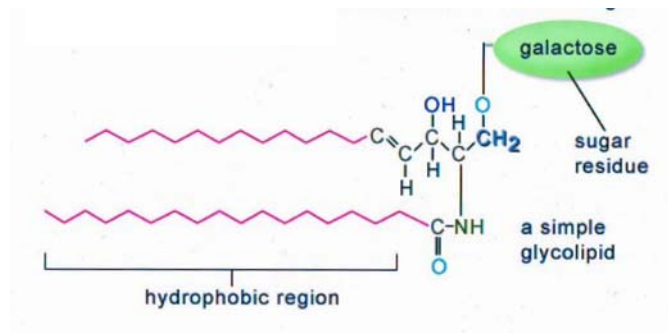
- Il cervello umano e il midollo spinale consistono in regioni grigie e bianche:
- La **regione bianca** comprende gli assoni delle cellule nervose avvolti in un rivestimento lipidico bianco, la **guaina mielinica**, che fornisce **isolamento elettrico** e permette una conduzione rapida dei segnali elettrici.
- La **sclerosi multipla** è provocata dalla degradazione graduale della guaina mielinica
- Le sfingomieline sono presenti in tutto il corpo come componente delle membrane di cellule del sistema nervoso. Costituiscono circa il 25% dei lipidi della guaina mielinica che circonda ed isola le cellule del Sistema Nervoso Centrale.
- La malattia di **Niemann-Pick** è provocata da un deficit dell'enzima che degrada una quantità eccessiva di sfingomieline, che quindi si accumula nel fegato, cervello e midollo osseo. Un bambino affetto di questa malattia di solito muore nell'infanzia.

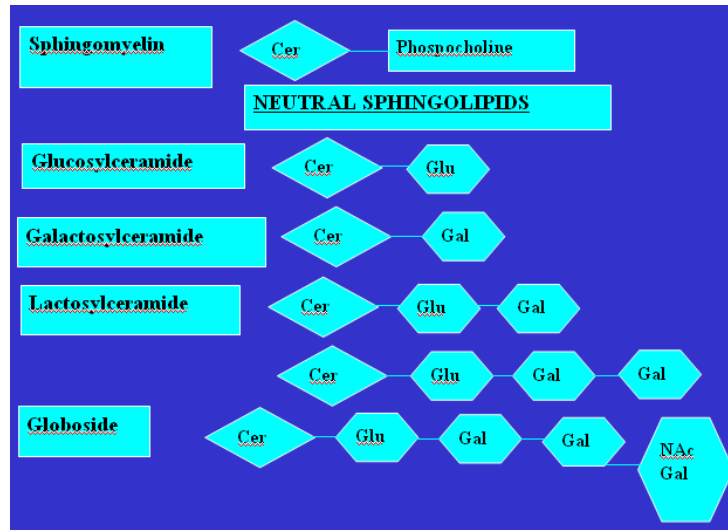
<http://www.elmhurst.edu/~chm/vchembook/556sphingo.html>



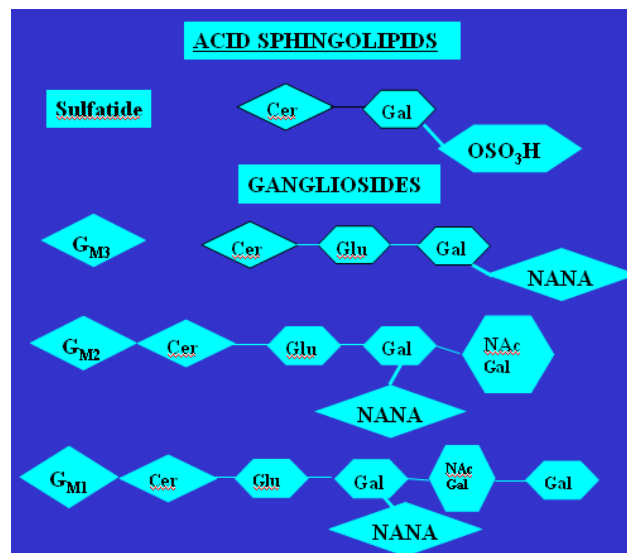
## Glicosfingolipidi

- Nella classe dei glicolipidi la **testa polare** è legata alla **sfingosina** mediante **legame glicosidico con un residuo di zucchero**, e **non** mediante un **legame fosfoesterico**, come nel caso dei fosfolipidi.





<http://howmed.net/biochemistry/lipid-chemistry/>



<http://howmed.net/biochemistry/lipid-chemistry/>

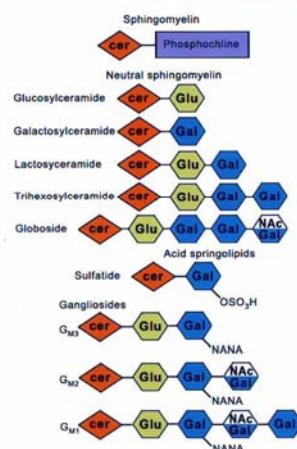
## Glicosfingolipidi, GSLs

- ✦ Composti **anfipatici** che comprendono subunità glucidiche legate ad un ceramide.
- ✦ Sono costituenti ubiquitari della **membrana plasmatica** di tutte le cellule dei Vertebrati.
- ✦ Si ritiene che gli GSLs siano **recettori per microorganismi e le loro tossine**, **modulatori della crescita cellulare e del differenziamento** e **organizzatori dell'adesione delle cellule alla matrice extracellulare**.
- ✦ Si conoscono più di 400 tipi di GSLs anche se nei Vertebrati si trovano soltanto 7 tipi di monosaccaridi negli GSLs.

✦ R: **fosforilcolina** → **sfingomielina**

✦ R: **Zucchero/i** → **glicosfingolipidi**

## Sfingolipidi



-**Sfingomielina** (senza residuo di zucchero)

Principali **Glicosfingolipidi**:

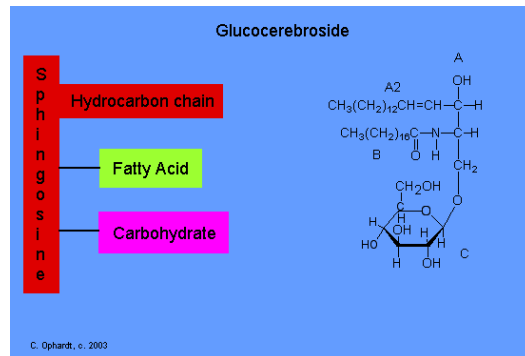
-Cerebrosidi: (singolo zucchero)

-Globosidi (oligosaccaridi)

-Sulfatidi (singolo zucchero acido)

-Gangliosidi (multipli zuccheri acidi)





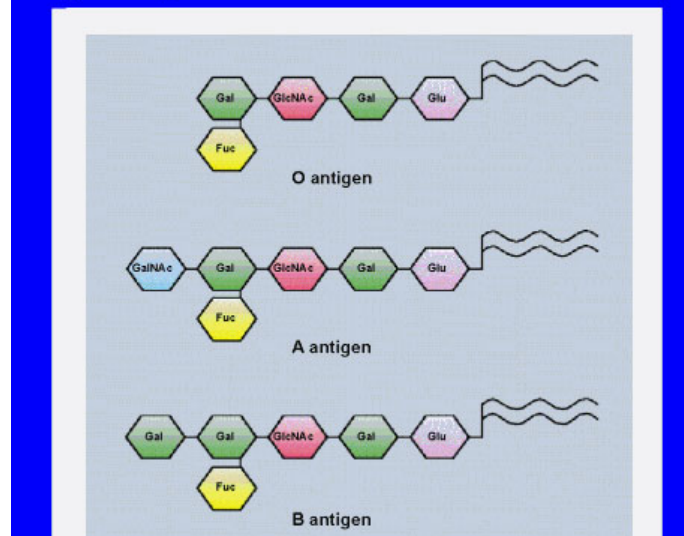
### Glicolipidi e cerebrosidi

I glicolipidi sono lipidi complessi che contengono carboidrati. I cerebrosidi sono un esempio che contiene l'impalcatura di sfingosina legata ad un acido grasso e a un carboidrato. I carboidrati sono più frequentemente glucosio o galattosio. Quelli **che contengono diversi carboidrati** sono chiamati **gangliosidi**. L'esempio a destra contiene glucosio. Il glucocerebroside ha la funzione specifica di essere presente nelle membrane cellulari dei macrofagi (cellule che proteggono il corpo distruggendo i microorganismi estranei). Il galattocerebroside si trova quasi esclusivamente nelle membrane delle cellule del cervello.

Ci sono diverse malattie genetiche che derivano dall'assenza di enzimi specifici che degradano i lipidi. La malattia di Tay-Sachs provoca un accumulo di gangliosidi e provoca la morte in pochi anni. La malattia di Gaucher provoca un accumulo eccessivo di glucocerebrosidi e dà origine ad anemia grave e fegato e milza ingrossati.

<http://www.elmhurst.edu/~chm/vchembook/images/556cerebroside.gif>

### Glycolipids Determine Blood Group



<http://www.uic.edu/classes/bios/bios100/lectf03am/glycolipid.jpg>

## Principali classi di glicosfingolipidi (1)

- ✚ **Cerebrosidi:** hanno un unico zucchero (di solito il galattosio) legato al ceramide. I cerebrosidi aumentano nella *malattia di Krabbe* a causa della mancanza dell'enzima lisosomiale galattosidasi.
- ✚ **Solfatidi:** sono esteri solforici dei galattocerebrosidi. Costituiscono fino al 15% della 'materia bianca' del cervello. I solfatidi si accumulano nel cervello nel corso della *leucodistrofia metacromatica* a causa di mancanza dell'enzima degradativo solfatasi nei lisosomi.

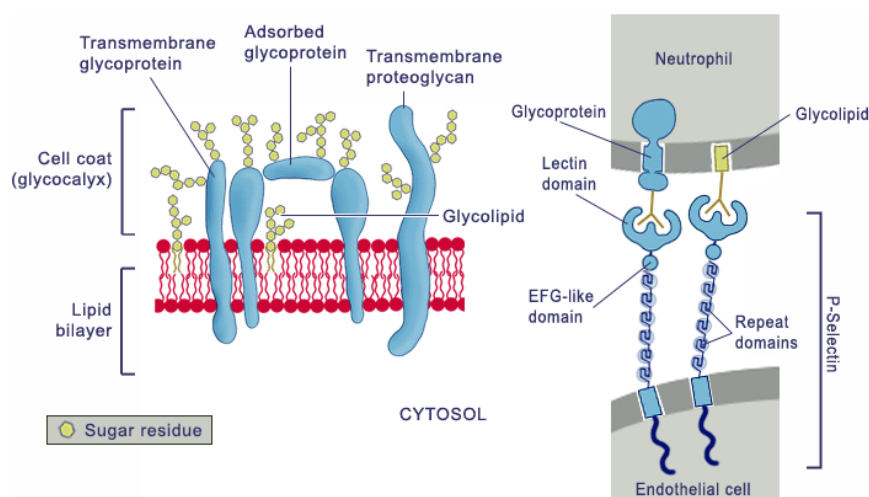
## Principali classi di glicosfingolipidi (2)

- ✚ **Globosidi:** sono **ceramide oligosaccaridi neutri**, in cui gli zuccheri sono di solito galattosio, glucosio o N-acetilgalattosamina. Un globoside importante è il ceramide triesosido che si accumula nel rene di pazienti con la *malattia di Fabry* a causa di mancanza dell'enzima lisosomiale galattosidasi A.
- ✚ **Gangliosidi:** sono glicosfingolipidi **acidi** e contengono **acido N-acetilneuramico** (noto anche come **acido sialico** o NANA). Sono concentrati nelle estremità nervose e costituiscono fino a 5-10% della massa lipidica totale delle cellule nervose. I gangliosidi più comuni sono  $G_{M1}$ ,  $G_{D1a}$ ,  $G_{D1b}$ ,  $G_{T1b}$ . Il  $G_{M1}$  è un componente delle cellule della mucosa intestinale e si può legare alla subunità  $\beta$  della tossina del colera, provocando un aumento dell'cAMP, del trasporto degli ioni cloro, e una grave diarrea. Il  $G_{M2}$  aumenta nella *malattia di Tay Sachs* a causa di una carenza della  $\beta$ -hexosaminidase A.

## Ruolo degli sfingolipidi

- ✦ **Protettivo**: ad es. sulla superficie apicale delle cellule epiteliali per proteggerle dal basso pH o dalla digestione enzimatica.
- ✦ **Trasmissione elettrica**: in particolare i gangliosidi che acquisiscono cariche elettriche dopo una campo elettrico nella cellula nervosa.
- ✦ **Isolanti elettrici**
- ✦ **Riconoscimento cellula-cellula**: ad es. recettori di tipo sfingolipidi sui neutrofili si legano alla P-selettina sulle cellule endoteliali.

[http://alexandria.healthlibrary.ca/documents/notes/bom/unit\\_1/L-31%20Complex%20Lipids.xml](http://alexandria.healthlibrary.ca/documents/notes/bom/unit_1/L-31%20Complex%20Lipids.xml)



## SPHINGOLIPIDOSES

### DISEASE

- GM<sub>1</sub> gangliosidosis
- Tay-Sachs diseases
- Fabry's disease
- Gaucher's disease
- Niemann-Pick disease
- Metachromatic leukodystrophy
- Krabbe's disease
- Farber's disease

### ENZYME DEFECT

- $\beta$ -galactosidase
- $\beta$ -hexosaminidase A
- Hexosaminidase A & B
- $\alpha$ -galactosidase
- $\beta$ -glucosidase
- Sphingomyelinase
- Arylsulfatase A
- $\beta$ -Galactosidase
- Ceraminidase

<http://howmed.net/wp-content/uploads/2010/09/sphingolipids.bmp>

## EXAMPLES OF SPHINGOLIPIDOSES

Disease	Enzyme Defect	Lipid Accumulating	Clinical Symptoms
Fucosidosis	$\alpha$ -Fucosidase	Cer-Glc-Gal-GalNAc-Gal-Fuc H-Isoantigen	Cerebral degeneration, muscle spasticity, thick skin
Generalized gangliosidosis	G <sub>M2</sub> - $\beta$ -galactosidase	Cer-Glc-Gal(NeuAc)-GalNAc-Gal G <sub>M2</sub> Ganglioside	Mental retardation, liver enlargement, skeletal deformation
Tay-sachs disease	Hexosaminidase A	Cer-Glc-Gal(NeuAc)-GalNAc G <sub>M2</sub> Ganglioside	Mental retardation, blindness, muscular weakness
Tay-Sachs variant or Sandhoff's disease	Hexosaminidase A and B	Cer-Glc-Gal-Gal - GalNAc Globoside-plus-G <sub>M2</sub> ganglioside	Same as Tay-Sachs, but progressing more rapidly
Fabry's disease	$\alpha$ -Galactosidase	Cer-Glc-Gal - Gal Globotriaosylceramide	Skin rash, kidney failure (full symptoms only in males; X-linked recessive)
Ceramide lactoside lipidosis	Ceramide lactosidase ( $\beta$ -galactosidase)	Cer-Glc - Gal Ceramide lactoside	Progressing brain damage, liver and spleen enlargement

<http://howmed.net/biochemistry/lipid-chemistry/>