

Lipidi di membrana

Laurea Magistrale
Biologia Sperimentale e Applicata

Concetti importanti

- La viscosità di una membrana lipidica dipende in gran parte dal fatto che le catene aciliche legate ai glicerofosfolipidi siano raggruppate in uno stato rigido oppure esistano in uno stato relativamente disordinato, fluido.
- Gli acidi grassi a catena lunga saturi massimizzano le forze di van der Waals e aumentano la viscosità della membrana.
- Fluidità**: facilità di movimento (**inverso della viscosità**)

Catalá Á. Lipid peroxidation modifies the assembly of biological membranes "The Lipid Whisker Model". Front Physiol. 2015 Jan 12;5:520.

Lipidi saturi e insaturi

I termini **saturi** e **insaturi** si riferiscono al numero e tipo di legami che può stabilire ogni atomo di carbonio della coda di acido grasso.

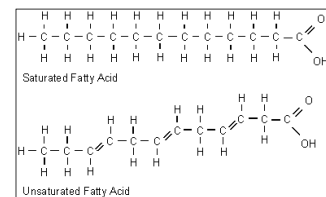
Lipidi saturi: hanno **legami singoli fra tutti gli atomi di carbonio** e quindi tutti gli atomi di carbonio sono collegati al massimo numero di idrogeni possibile.

Queste catene sono abbastanza lineari e possono impacchettarsi strettamente, rendendo questi grassi solidi a temperatura ambiente.

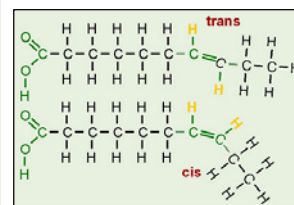
Altri grassi hanno alcuni **legami doppi** fra taluni atomi di carbonio della coda, e ciò provoca un ripiegamento della coda.

Poichè gli atomi di carbonio coinvolti nei legami doppi non sono in grado di legarsi al maggiore numero di idrogeni possibile, vengono chiamati **grassi insaturi**.

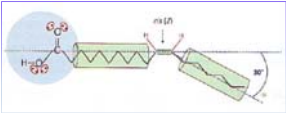
I ripiegamenti delle code impediscono ai grassi insaturi di impacchettarsi strettamente come i grassi saturi, e ciò li rende liquidi a temperatura ambiente.



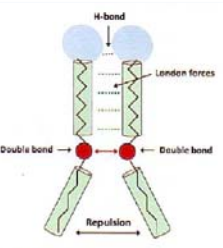
Unsaturated Fatty Acid



http://bioenr.fiu.edu/~walterm/human_online/organic/img017.gif
http://homepage.smc.edu/wissmann_paul/humanbiology/pic3.jpg



Influenza di un doppio legame in *cis* sulla geometria di un acido grasso.
Ogni doppio legame *cis* (detta anche Z) nella catena alifatica di un acido grasso induce un piegamento di 30°. Viceversa, una configurazione *trans* (E) del doppio legame non altererebbe l'asse della catena alifatica.



Perché gli acidi grassi insaturi hanno temperature di fusione basse? Due acidi grassi insaturi vicini interagiscono mediante una combinazione di ponti di idrogeno fra le teste polari e forze di London (van der Waals) fra le zone insature della catena acilica a partire dal gruppo di testa. Il legame doppio *cis* agisce come una cerniera, che permette alla parte terminale della catena di deviare dall'asse principale della catena. A questo livello della catena nessuna interazione è possibile. Anche la nube di elettroni π del doppio legame contribuisce alla repulsione di cariche (doppia freccia rossa).

Fantini & Yahi, 2015


Acidi grassi monoinsaturi e polinsaturi

- ✚ I grassi sono designati come "monoinsaturi" se vi è soltanto un doppio legame e "polinsaturi" se ci sono due o più legami doppi.
- ✚ Gli acidi grassi **omega-3** e **omega-6** sono acidi grassi polinsaturi, la differenza sta nella localizzazione del legame doppio:
 - Negli **omega-3** il primo legame doppio si trova nel 3° atomo di carbonio a contare dall'estremità metilenica (nota come omega).
 - Negli **omega-6** il primo legame doppio si trova nel 6° atomo di carbonio.


Acidi grassi polinsaturi

- ✚ Contengono più di un legame doppio nella loro impalcatura.
- ✚ Includono molti composti importanti quali gli acidi grassi essenziali.
- ✚ I più noti sono polieni interrotti da gruppi metilenici:

-C-C=C-C=C-C-
- ✚ Negli acidi grassi naturali la configurazione del legame doppio è di solito *cis*.
- ✚ Gli acidi grassi essenziali sono tutti omega-3 e omega-6 acidi grassi con interruzione di gruppi metilenici

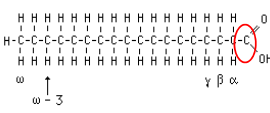


cis



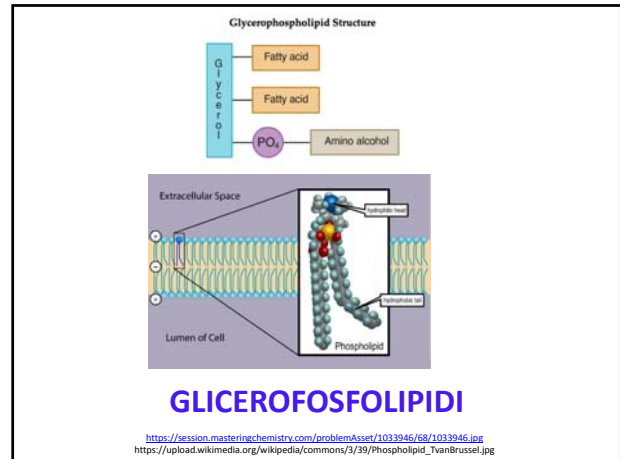
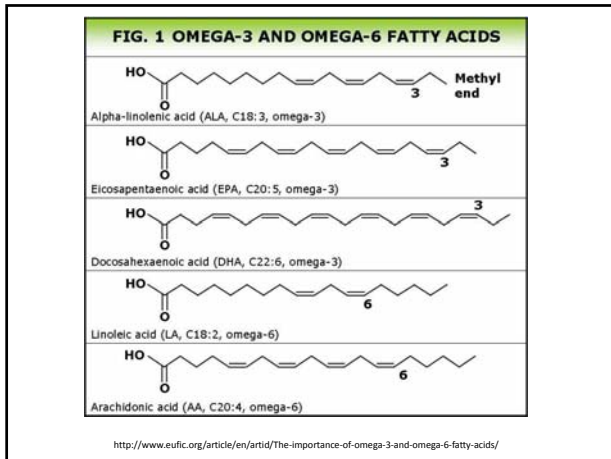
trans

Uso di lettere dell'alfabeto Greco per indicare la posizione degli atomi di carbonio rispetto al carbonio del gruppo carbossilico negli acidi grassi



- ✚ Il primo atomo di carbonio che segue il carbonio carbossilico è il carbonio α .
- ✚ Il secondo carbonio è il carbonio β .
- ✚ L'ultimo carbonio della catena, quello più lontano dal carbonio carbossilico, è il carbonio ω .
- ✚ Talvolta gli atomi di carbonio vicino al Carbonio ω sono indicati con la posizione relativa ad esso. Ad esempio il terzultimo viene designato come $\omega-3$ (omega meno 3).

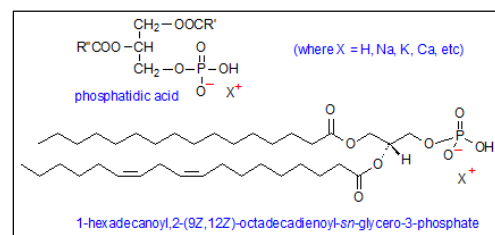
http://library.med.utah.edu/NetBiochem/FattyAcids/4_1d.html



Glicerolipidi - 1

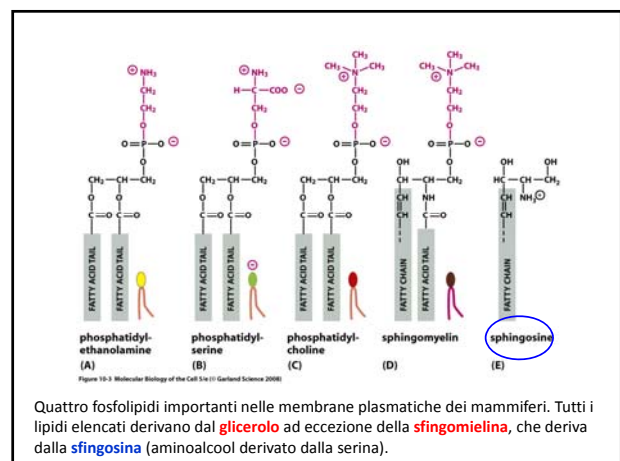
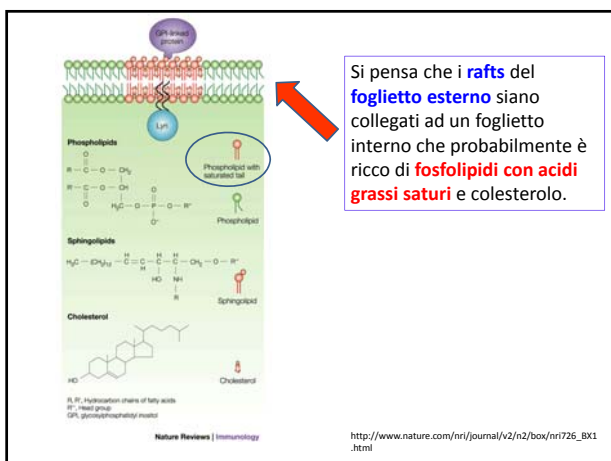
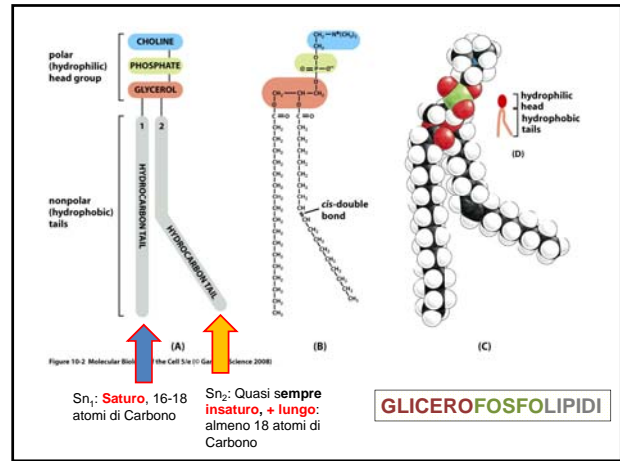
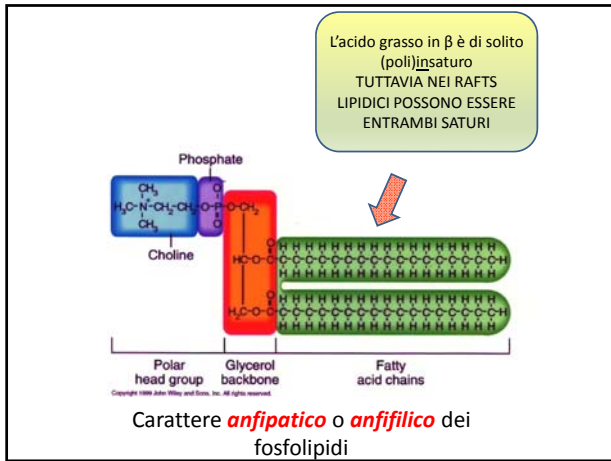
- La maggior parte dei glicerolipidi della membrana sono fosfolipidi.
- Questi si ottengono per condensazione di un α,β -diacilglicerolo (DAG) con l'acido fosforico, che porta alla formazione di una molecola detta **acido fosfatidico** (PA).
- Il PA è il precursore dei glicerofosfolipidi della membrana.
- La più importante caratteristica biochimica dei glicerofosfolipidi è la natura delle catene aciliche legate agli atomi C α e in C β del glicerolo.
- R1 (in posizione α) deriva dalla condensazione di un acido grasso **saturo**.
- R2 (in posizione β) deriva dalla condensazione con un acido grasso **insaturo**.

Glicerolipidi - 2



Acido fosfatidico

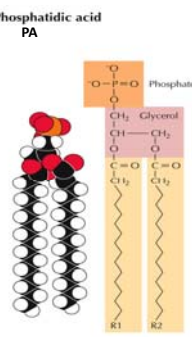
<http://aocs.files.cms-plus.com/LipidsLibrary/images/importedImages/lipidlibrary/Lipids/pa/figure01.png>



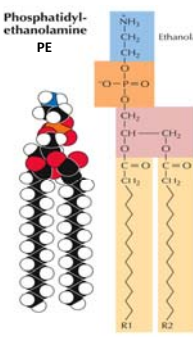
Struttura dei fosfolipidi (1)

ATTENZIONE ALLE TESTE POLARI: FOSFATO + ALCOOL ORGANICO

**Phosphatidic acid
PA**



**Phosphatidyl-ethanolamine
PE**



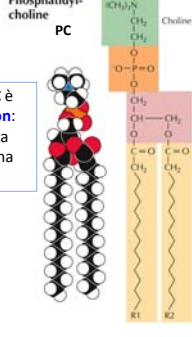
A pH 7 la PE è un **zwitterion**: ha una carica positiva e una negativa

© 2004 ASM Press and Inc.

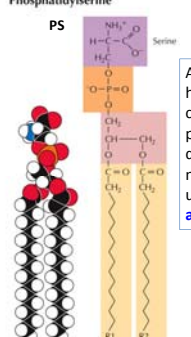
Struttura dei fosfolipidi (2)

ATTENZIONE ALLE TESTE POLARI: FOSFATO + ALCOOL ORGANICO

**Phosphatidyl-choline
PC**



**Phosphatidylserine
PS**



A pH 7 la PC è un **zwitterion**: ha una carica positiva e una negativa

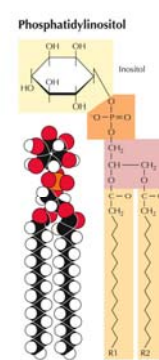
A pH 7 la PS ha una carica positiva e due cariche negative: è un **lipide anionico**

© 2004 ASM Press and Inc.

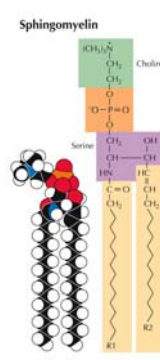
Struttura dei fosfolipidi (3)

ATTENZIONE ALLE TESTE POLARI: FOSFATO + ALCOOL ORGANICO

Phosphatidylinositol

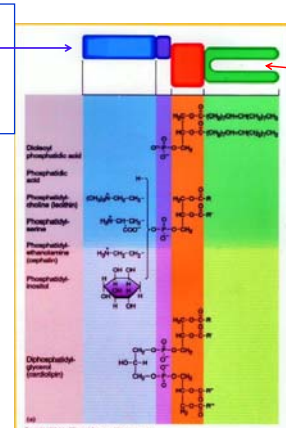


Sphingomyelin



© 2004 ASM Press and Inc.

Le teste mediano interazioni con ioni o con altre molecole polari nell'ambiente esterno al foglietto



Le code influenzano la fluidità: + o - lunghe Sature/insature

© 1998 ASM Press and Inc. All rights reserved.

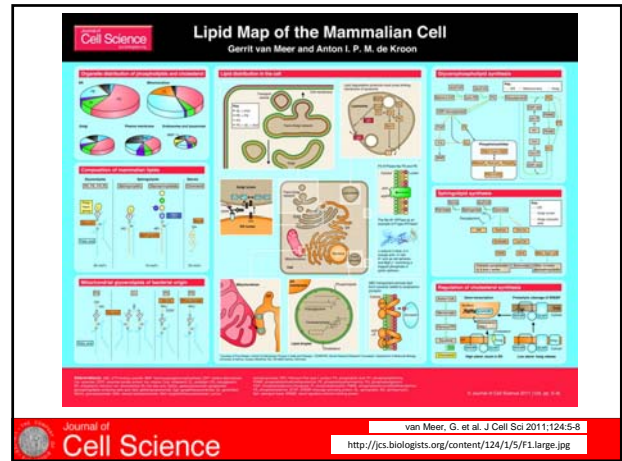
Gerrit van Meer*

Cellular lipidomics

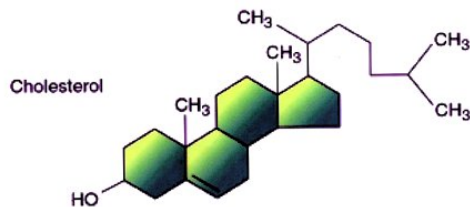
Department of Membrane Enzymology, Bijvoet Center and Institute of Biomembranes, Utrecht University, The Netherlands

The EMBO Journal (2005) 24, 3109–3110

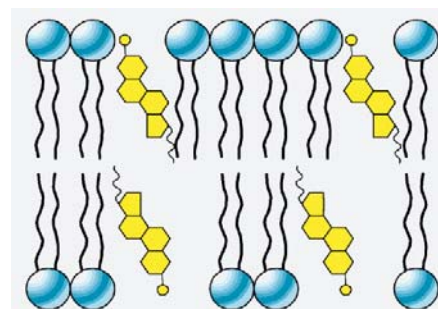
The cellular lipidome comprises over 1000 different lipids. Most lipids look similar having a polar head and hydrophobic tails. Still, cells recognize lipids with exquisite specificity. The functionality of lipids is determined by their local concentration, which varies between organelles, between the two leaflets of the lipid bilayer and even within the lateral plane of the membrane. To incorporate function, cellular lipidomics must not only determine which lipids are present but also the concentration of each lipid at each specific intracellular location in time and the lipid's interaction partners. Moreover, cellular



Colesterolo



Colesterolo



(a) Colesterolo nella membrana plasmatica

(b) Legame del colesterolo ad un fosfolipide

N.B. Il colesterolo può inoltre formare legami di idrogeno con gruppi polari delle proteine di membrana e/o con il gruppo -NH degli sfingolipidi

Becker, Il mondo della cellula

Proprietà strutturali del colesterolo - 1

✦ Anche se di solito è considerato il lipide più rigido delle membrane, il **colesterolo** può adottare un'ampia varietà di conformazioni dovuto alla **flessibilità** della sua catena di iso-octile legata all'impalcatura policiclica di sterano:

Fantini J, Yshi: Brain Lipids in Synaptic Function and Neurological Disease. Clues to Innovative Therapeutic Strategies for Brain Disorders, Academic Press, 2015.

Fantini J, Barrantes FJ. How cholesterol interacts with membrane proteins: an exploration of cholesterol-binding sites including CRAC, CARC, and tilted domains. Front Physiol. 2013 Feb 28;4:31.

Proprietà strutturali del colesterolo - 2

✦ Il gruppo **-OH** polare può formare **due tipi distinti di legami di idrogeno** (fungere sia da **accettore** che da **donatore**) con un **gruppo polare** appartenente sia a un **lipide** che ad una **proteina di membrana**.

(A) donor atom acceptor atom
covalent bond - 0.1 nm long hydrogen bond - 0.2 nm long

(B) Donor atoms: O-H, N-H. Acceptor atoms: O, N.

Fantini J, Barrantes FJ. How cholesterol interacts with membrane proteins: an exploration of cholesterol-binding sites including CRAC, CARC, and tilted domains. Front Physiol. 2013 Feb 28;4:31.

Proprietà strutturali del colesterolo - 3

✦ La distribuzione asimmetrica dei gruppi alifatici (metile e iso-octile) collegati all'impalcatura piana dello sterano, definisce due versanti distinti, chiamati **α (planare)** e **β (ruvido)**.

• Il gruppo OH è più vicino alla faccia liscia (α) che alla faccia ruvida (β)

Fantini J, Barrantes FJ. How cholesterol interacts with membrane proteins: an exploration of cholesterol-binding sites including CRAC, CARC, and tilted domains. Front Physiol. 2013 Feb 28;4:31.

Fantini J, Yshi: Brain Lipids in Synaptic Function and Neurological Disease. Clues to Innovative Therapeutic Strategies for Brain Disorders, 2015.

Struttura chimica del colesterolo con particolare enfasi alla sua geometria bifacciale.

(A) Struttura del colesterolo con numerazione degli atomi di carbonio. Se si segue l'ordine di numerazione del carbonio del primo anello, ci si muove in direzione anti-oraria che definisce la faccia beta [nomenclatura proposta da I.A. Rose per i composti ciclici].

(B) Forma globale della molecola di colesterolo, con una **faccia liscia priva di sostituenti (alfa)** e una **faccia ruvida (beta)** con due gruppi metilici e la catena di iso-ottile.

(C) Modello "Space-filling" del colesterolo.

Fantini J, Barrantes FJ. Sphingolipid/cholesterol regulation of neurotransmitter receptor conformation and function. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Nov;1788(11):2345-61.

Proprietà strutturali del colesterolo - 4

- Le catene laterali di **aminoacidi ramificati** quali la **Isoleucina**, **Valina** o **Leucina** possono inserirsi fra gli «spuntoni» della faccia ruvida e sono quindi particolarmente adatte per associarsi con la faccia ruvida (β) del colesterolo mediante legami di van der Waals. Es: α-sinucleina, proteina particolarmente coinvolta nelle patologie neurodegenerative.
- Inoltre, gli **aminoacidi aromatici** possono accatastarsi sulla faccia liscia (α) mediante **interazioni CH-π** [N.B. verranno trattate capitolo «rafts» lipidici].
- Tuttavia, questa non è una regola assoluta dato che le catene laterali alifatiche di un segmento di α-elica potrebbero anche formare un solco con una superficie planare adatta alla faccia liscia (α) del colesterolo.
- Viceversa, un residuo aromatico orientato perpendicolarmente all'asse dell'elica potrebbe perfettamente accomodarsi sulla superficie ruvida (β) intercalando la struttura aromatica fra gli spintoni alifatici del lipide.

Proprietà strutturali del colesterolo - 5

Completivamente, queste caratteristiche strutturali suggeriscono un gran numero di **interazioni** possibili fra il **colesterolo** con i **lipidi** e/o con le **proteine di membrana**, consistenti con le importanti funzioni regolatrici che questo lipide particolare esercita sui componenti della membrana.

Fantini J, Barrantes FJ. How cholesterol interacts with membrane proteins: an exploration of cholesterol-binding sites including CRAC, CAAC, and tilted domains. *Front Physiol*. 2013 Feb 28;4:31. http://www.frontiersin.org/files/Articles/99337/fimmu-05-00325-HTML-r1/image_m/fimmu-05-00325-g004.jpg

Interazioni colesterolo – fosfolipidi

1. Modello ad ombrello - a

E' basato sulla mancata corrispondenza strutturale tra il colesterolo e gli altri lipidi del doppio strato lipidico:

- Il gruppo idrossile che si affaccia sulla soluzione acquosa protegge solo parzialmente dall'acqua la zona centrale idrofobica.
- Perciò, gli steroli si associano preferenzialmente con fosfolipidi con gruppi di testa di grandi dimensioni quali la PC (fosfatidilcolina) e la sfingomielinea, piuttosto che con fosfolipidi con gruppi di testa polari più piccoli come la PE (fosfatidiletanolamina).
- A causa delle differenze fra gruppi di testa polare, il PC può ricoprire due molecole di colesterolo, ma la PE può ricoprire solo una singola molecola.

laea DB, Maxfield FR. Cholesterol trafficking and distribution. *Essays Biochem*. 2015;57:43-55.



Interazioni colesterolo – fosfolipidi

1. Modello ad ombrello - b



- Oltre alla **dimensione del gruppo di testa polare**, il **grado di insaturazione** della catena acilica è importante per determinare lo spessore di bilayer.
- L'aumento dell'**insaturazione** porta ad una **forma conica** a causa dell'elevata area trasversale delle catene aciliche rispetto al gruppo di testa.
- Viceversa, i lipidi **saturi** tendono ad essere più **cilindrici**.
- Il rapporto tra le dimensioni fra testa polare e corpo apolare è un buon indicatore della stabilità degli steroli nelle membrane:
- Ad es. Il composto insaturo DOPC (*dioleoyl*phosphatidylcholine) non è in grado di proteggere dalla fase acquosa gli steroli vicini quanto il composto saturo DPPC (*dipalmitoyl*phosphatidylcholine).

laea DB, Maxfield FR. Cholesterol trafficking and distribution. Essays Biochem. 2015;57:43-55.

Interazioni colesterolo – fosfolipidi

2. Modello del complesso condensato

- Questo modello prende in considerazione gli effetti di associazioni stechiometriche transitorie fra sterolo e fosfolipidi.
- I **lipidi con lunghe catene aciliche sature**, come la sfingomieline o il DPPC (*dipalmitoyl*phosphatidylcholine) **si associano con gli steroli in modo reversibile** per formare **complessi** con un'area molecolare minore di quella occupata da steroli e lipidi non associati.
- I lipidi che contengono catene aciliche insature hanno molto minore tendenza a formare tali complessi steroli-lipidi.
- Nei domini di membrana condensati, l'impacchettamento degli steroli e dei fosfolipidi porta ad un relativo **ordine delle catene aciliche lipidiche** e ad un **ispessimento** della membrana.
- Come risultato della condensazione lipidi-steroli, la stabilità degli steroli nella membrana dipende dalla composizione del bilayer.

laea DB, Maxfield FR. Cholesterol trafficking and distribution. Essays Biochem. 2015;57:43-55.

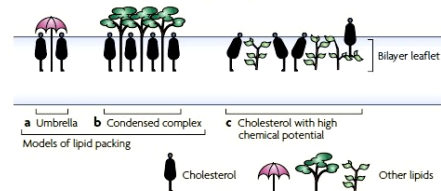
Interazioni colesterolo – fosfolipidi

- Nonostante le loro differenze, i due modelli non sono mutuamente esclusivi.
- Sia il modello ad ombrello che quello del complesso condensato descrivono l'interazione tra il colesterolo, le catene aciliche sature e i gruppi polari dei fosfolipidi, e in entrambi i modelli **la stabilità del colesterolo nel bilayer diminuisce quando la concentrazione dello sterolo è superiore alla capacità dei fosfolipidi di proteggerlo**.

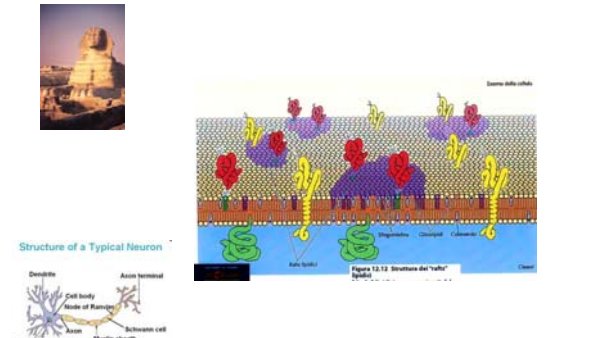
laea DB, Maxfield FR. Cholesterol trafficking and distribution. Essays Biochem. 2015;57:43-55.

Box 1 | Models of cholesterol interactions with other lipids

The backbone of cholesterol consists of a rigid, fused four-ring system. A **single hydroxyl group** forms the polar headgroup that faces the aqueous milieu while the hydrocarbon tail positions itself towards the bilayer interior. **The small headgroup of cholesterol is insufficient to shield the hydrophobic ring system from water molecules, so it is proposed that neighbouring lipids fulfil this role³⁸**. This may favour interactions of cholesterol with other lipids that have larger headgroups that are capable of providing additional shielding. This is known as the **umbrella model** (see figure, part a). The small headgroup of phosphatidylethanolamine may shield only one cholesterol molecule, whereas the bigger phosphocholine headgroup may shield two cholesterol molecules. **Cholesterol may also associate reversibly with phospholipids with saturated acyl chains through hydrogen bonding to form condensed complexes³⁹** (see figure, part b). Complex formation would lower the chemical potential of the sterol, leading to a reduced availability for enzyme reactions or extractability from the membrane (part c; schematic illustration of high chemical potential).



Ikonen E. Cellular cholesterol trafficking and compartmentalization. Nat Rev Mol Cell Biol. 2008 Feb;9(2):125-38.



Structure of a Typical Neuron

Labels: Dendrite, Cell body, Nucleus, Axon, Myelin sheath, Schwann cell, Axon terminal, Node of Ranvier.

SFINGOLIPIDI

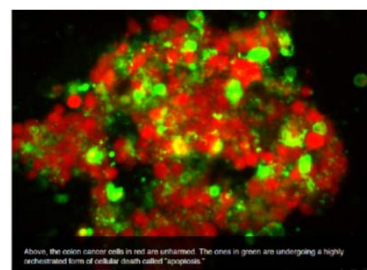
Figure 13.13 Structure del "tutto" Sphingolipidi

Mysterious lipids increase as cancer cells die

February 21, 2016 | Written By: Fabrizio (fabrizio.org)

The role of organic compounds called "sphingolipids" in cancer remains a mystery—in particular, the way in which cancer cells die.

A new study sheds light on this topic, tracing how levels of various sphingolipids spike inside cancer cells when the cells are undergoing a highly organized form of cellular death called apoptosis.




<http://www.labroots.com/trending/cancer/2501/mysterious-lipids-increase-cancer-cells-die>
http://van-echten.broeschdesign.de/bilder/thinking_sphinx.png

Above, the colon cancer cells in red are unharmed. The ones in green are undergoing a highly organized form of cellular death called "apoptosis."

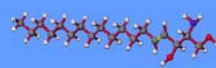
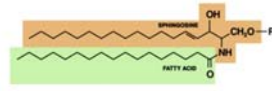
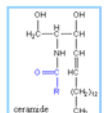
Sfingolipidi

- 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**.



Sphingosine

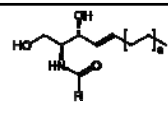
$$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}=\text{CH}-\text{C}-\text{H}$$

$$\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{H} \\ | \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$$




ceramide

Ceramidi

- Il **gruppo aminico** della sfingosina può **reagire con un acido grasso** formando un amide detto **Ceramide**.
- A seconda dell'acido grasso si possono formare diversi ceramidi.
- La catena acilica è di solito **satura** o **monoinsatura**.
- Inoltre, l'atomo di carbonio legato alla catena acilica (C α) può sia essere **legato** che **non legato** ad un **gruppo idrossilico**.
- Quindi i ceramidi possono contenere un α -hydroxylated fatty acid» (**ceramide HFA**) o un classico «nonhydroxylated fatty acyl» (**NFA**).
- Questa piccola modificazione chimica dei ceramidi può avere un effetto molto critico nella loro **funzione** e nella **maggiore incidenza della malattia di Alzheimer nelle donne rispetto agli uomini**.



Fantini & Yahi, 2015

Ceramidi 2-idrossilati e non idrossilati

α è il primo atomo di carbonio dopo il gruppo carbonilico della catena acilica.

HFA: « α -hydroxylated fatty acid»
NFA: «nonhydroxylated fatty acid»

Fantini & Yahi, 2015

Variabilità dei ceramidi nel cervello - 1

- ✦ Dato che il **ceramide** è il **precursore comune della via biosintetica degli glicosfingolipidi** il suo stato di idrossilazione può influenzare il comportamento degli glicosfingolipidi indipendentemente dalla natura della loro porzione glicosilata.
- ✦ Questo aspetto permette al cervello di regolare finemente la funzione degli glicosfingolipidi durante lo sviluppo embrionale.
- ✦ Nel primo mese post-natale il rapporto NFA/HFA del galattosil ceramide (GalCer) del cervello di ratto progressivamente declina, mentre il rapporto aumenta per i solfatidi.

Fantini & Yahi, 2015

The polar head group is vertical

GalCer - NFA

The planar face of galactose is accessible

Hydrogen bond network

GalCer - HFA

Variabilità dei ceramidi nel cervello - 2

- ✦ Lo stato di idrossilazione ha un effetto drammatico nella **conformazione del GalCer** e nella sua **interazione con il colesterolo**.
- ✦ In assenza di colesterolo, il peptide **β -amiloide** dell'**Alzheimer** (A β 1-40) riconosce monostrati di GalCer-HFA ma non di GalCer-NFA.
- ✦ Inoltre, il colesterolo inibisce l'interazione di A β 1-40 con GalCer-HFA, e vice-versa permette a A β 1-40 di interagire con GalCer-NFA.
- ✦ Questo duplice effetto è stato spiegato dall'aggiustamento fine che il colesterolo ha sulla conformazione del GalCer.
- ✦ Sono stati riportate differenze di genere nel rapporto NFA/HFA ceramide in un modello nel topo di Alzheimer:
 - ✦ Nelle femmine si osserva un forte aumento di HFA-GalCer mentre i maschi hanno un marcato aumento di NFA-GalCer.

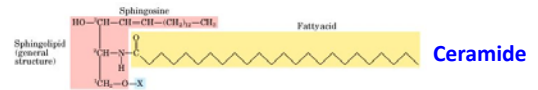
HFA-GalCer \uparrow

NFA-GalCer \uparrow

Ceramidi

- I **ceramidi** sono una famiglia di molecole lipidiche.
- Un ceramide è composto da **sphingosina** che forma un legame amidico con un **acido grasso**
- Si trovano in elevata concentrazione nella membrana plasmatica in particolare come uno dei componenti della **sphingomielina**, 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>)

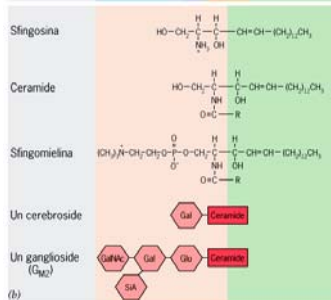
Fantini & Yahi, 2015



Name of sphingolipid	Name of X	Formula of X
Ceramide	—	—H
Sphingomyelin	Phosphocholine	$\begin{matrix} O \\ \\ -P-O-CH_2-CH_2-N^+(CH_3)_3 \\ \\ O^- \end{matrix}$
Neutral glycolipids Glucosylceramide	Glucose	
Lactosylceramide (a globoside)	Di-, tri-, or tetrasaccharide	
Ganglioside GM2	Complex oligosaccharide	



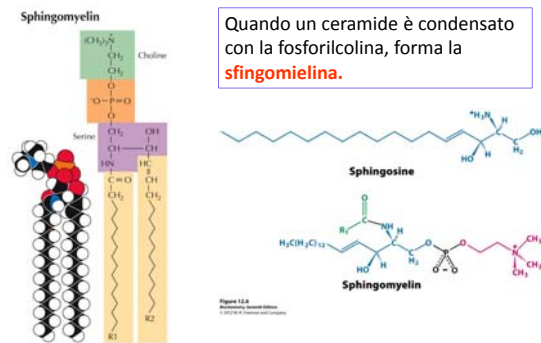
Struttura degli Sfingolipidi



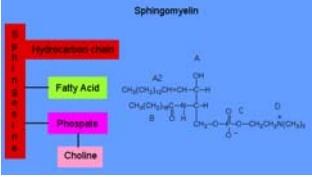
- La sfingomielina è un **fosfolipide**.
- I gangliosidi sono **glicolipidi**.

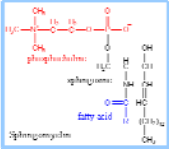
Un fosfolipide derivato dalla sfingosina: sfingomielina

Quando un ceramide è condensato con la fosforilcolina, forma la **sfingomielina**.




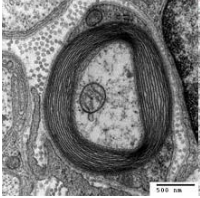
http://oregonstate.edu/instruct/bbt451/451material/stryer7/Ch12/figure_12_06.jpg





- ⚡ Il cervello umano e il midollo spinale contengono 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 sfingomielina, che quindi si accumula nel fegato, cervello e midollo osseo. Un bambino affetto di questa malattia di solito muore nell'infanzia.

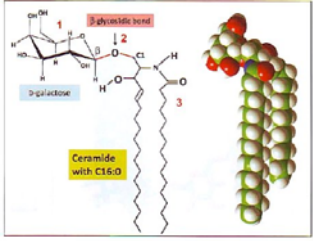
<http://www.eimbust.edu/~chem/schombert/566sphingo.html>

<https://psych-brain-trust.wikispaces.com/file/view/6.png/261102636/581x334/6.png>
http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/c1/Myelinated_neuron.jpg/220px-Myelinated_neuron.jpg

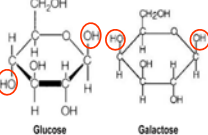
Glicosfingolipidi, GSLs

- ⚡ Quando il ceramide è condensato con uno zucchero o con oligosaccaridi forma un glicosfingolipide.
- ⚡ La componente di glicani può essere **neutra**, **acidica** o **cationica**.



MONOESOSILCERAMIDI

- ⚡ GSLs neutri formati per condensazione sia con il **glucosio** che con il **galattosio** [«cerebrosidi»: nomenclatura obsoleta].
- ⚡ Il **GluCer** è il precursore della maggior parte degli GSLs.
- ⚡ Il **GalCer** forma una piccola famiglia che consiste essenzialmente in GalCer, nel suo derivato solfato (sulfatide) e nel suo unico derivato gangliosidico (GM4).



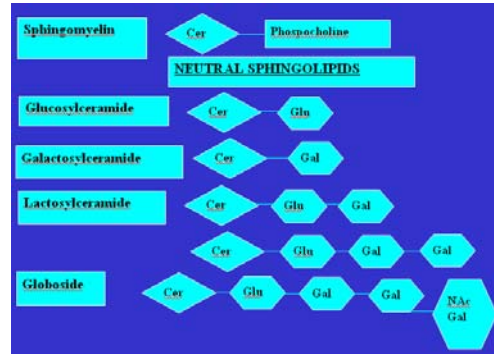
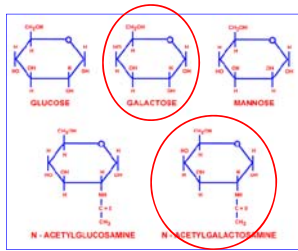
Glucose Galactose

$$\text{Cer} \xrightarrow{\text{GalT-III}} \text{Gal-Cer} \xrightarrow{\text{ST-VI}} \text{SA-Gal-Cer} \text{ (GM4)}$$

Glc-7

GSLs complessi neutri

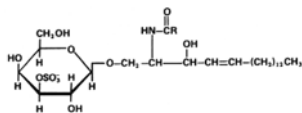
⚡ Gli GSLs complessi neutri possono essere derivati dal GlcCer aggiungendo uno o diversi zuccheri neutri, principalmente galattosio o N-acetilgalattosamina (GalNAc), in varie combinazioni



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

GSLs con carica elettrica: solfatidi

- ⚡ Altre famiglie di GSLs hanno glicani che hanno una o diverse cariche elettriche a pH 7.
- ⚡ Alcuni GSLs contengono un gruppo solfato (-OSO₃⁻) di solito legati a carbonio C3 dello zucchero: **GSLs solfatati**.
- ⚡ Il **derivato solfato del GalCer**, 3-sulfoGalCer o **solfatide** è il più importante di questi GSLs.
- ⚡ Infatti, il GalCer e i solfatidi sono fra i più abbondanti lipidi della guaina mielinica.

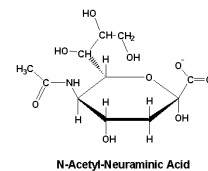


Cerebroside sulfate (sulfatide)
(R = fatty acid carbon chain)

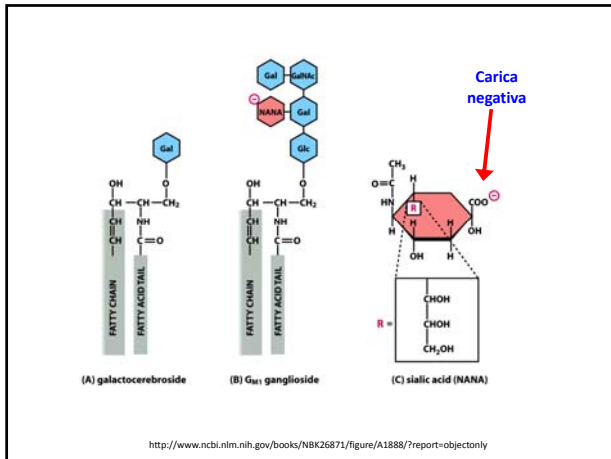
Fantini & Yahi, 2015; <http://www.cyberlipid.org/glycolip/ gly0035.htm>

GSLs con residui di acidi sialici: GANGLIOSIDI

- ⚡ Gli **acidi sialici** sono zucchero-derivati con un gruppo carbossilato carico negativamente, quale ad esempio l'**acido N-acetilneuraminico (NANA)**.
- ⚡ I gangliosidi possono contenere uno o diversi residui di acido sialico nella loro componente glicanica.



Fantini & Yahi, 2015



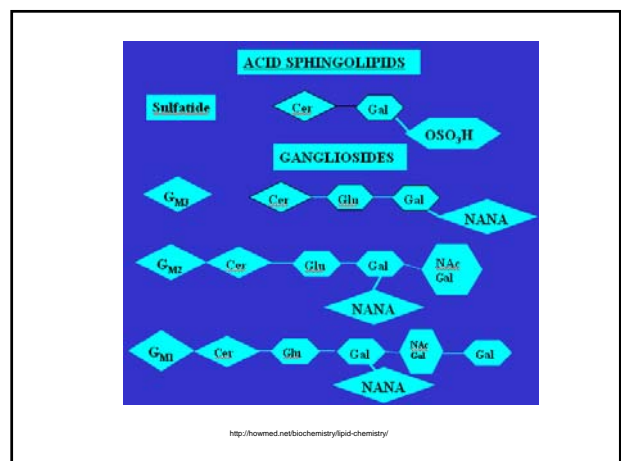
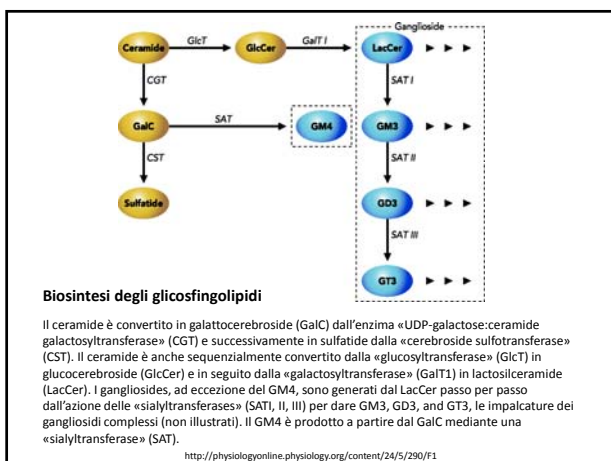
Paragone tra volume delle teste polari della fosfatidilcolina (PC) e dei gangliosidi

PC GM3 GM2 GM1 GD1a GD1b GT1b

Rappresentazione schematica del progressive aumento di volume occupato dalla catena di oligosaccaridi dei ganglioside, dovuta al progressive aumento della loro complessità strutturale.

La colina, il maggiore gruppo di testa dei fosfolipidi è illustrato alla sinistra della figura, come punto di riferimento con le catene dei glicolipidi. Non sono rappresentate le componenti idrofobiche di questi lipidi.

<http://glycob.oxfordjournals.org/content/17/1/18/F3.large.jpg>



✚ R: **fosforilcolina** → **sfingomielina**
✚ R: **Zuchero/i** → **glicosfingolipidi**

Sfingolipidi

-Sfingomielina (senza residuo di zucchero)

Principali **Glicosfingolipidi**:

-Cerebrosidi (singolo zucchero)

-Globosidi (oligosaccaridi)

-Sulfatidi (singolo zucchero acido)

-Gangliosidi (multipli zuccheri acidi)

Gangliosidi comuni

- Un NANA ("M")
 - GM1
 - GM2
 - GM3
- Due NANAs ("D")
 - GD1a
 - GD1b
 - GD2
 - GD3
- Tre NANAs ("T")
 - GT1b
 - GT3
- Quattro NANAs ("Q")
 - GQ1

Schnaar RL, Gerardy-Schahn R, Hildebrandt H. Sialic acids in the brain: gangliosides and polysialic acid in nervous system development, stability, disease, and regeneration. *Physiol Rev*. 2014 Apr;94(2):461-518. <https://en.wikipedia.org/wiki/Ganglioside>

Un ganglioside con tre residui di acido sialico (NeuAc) GT1b

Il glicano (ombreggiato in giallo) è collegato mediante un legame glicosidico al lipide di tipo ceramide che comprende una base a lunga catena (sfingosina; rosa) collegata mediante legame amidico ad un acido grasso (azzurro). All'interno del glicano, il principale sito di legame con la glicoproteina associata alla mielina è ombreggiato in arancione.

Schnaar RL, Gerardy-Schahn R, Hildebrandt H. Sialic acids in the brain: gangliosides and polysialic acid in nervous system development, stability, disease, and regeneration. *Physiol Rev*. 2014 Apr;94(2):461-518.

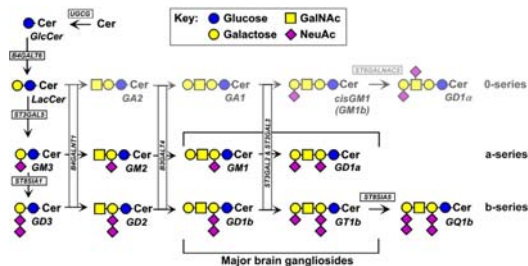
GM1
[28%]

GD1a
[25%]

GD1b
[26%]

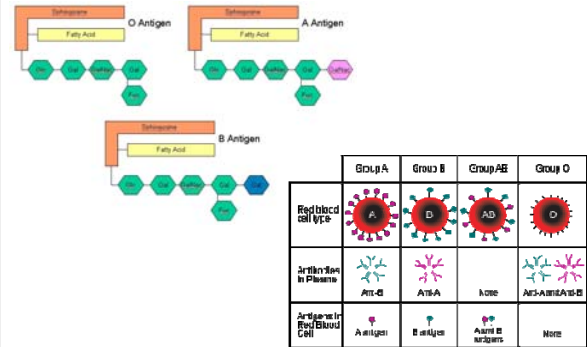
Schnaar RL, Gerardy-Schahn R, Hildebrandt H. Sialic acids in the brain: gangliosides and polysialic acid in nervous system development, stability, disease, and regeneration. *Physiol Rev*. 2014 Apr;94(2):461-518.

Principali gangliosidi del cervello



Schnaar RL, Gerardy-Schahn R, Hildebrandt H. Sialic acids in the brain: gangliosides and polysialic acid in nervous system development, stability, disease, and regeneration. *Physiol Rev.* 2014 Apr;94(2):461-518.

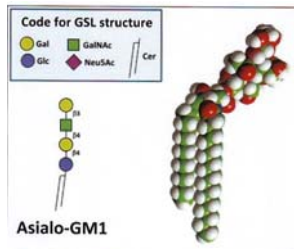
Glycolipids Determine Blood Group



<http://ange.usc.edu/amynta/biochem341/lecture20.html>
https://en.wikipedia.org/wiki/ABO_blood_group_system

GSL neutro asialo-GM1

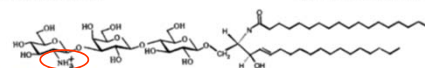
- Il GSL neutro asialo-GM1 è un analogo del ganglioside GM1 che ha perso il suo residuo di acido sialico.



GSLs cationici

- Sono stati recentemente scoperti nel cervello.
- Hanno un gruppo $-NH_3^+$ carico positivamente.
- Questo gruppo è o il gruppo aminico non sostituito dell'impalcatura di sfingosina del GSL (glyceroplasmalopsychosine), oppure un gruppo N-acetile deacetilato dell'unità di GlcNAc (De-N-acetylactotriaosylceramide).
- In ogni modo, l'interazione di GSLs cationici con gangliosidi carichi negativamente nella membrana plasmatica delle cellule del cervello può permettere una regolazione fine della funzione della membrana.

De-N-acetylactotriaosylceramide *Biochemistry, Vol. 44, No. 27, 2005 9561*



Hikita T, Tadano-Aritomi K, Iida-Tanaka N, Ishizuka I, Hakomori S. De-N-acetylactotriaosylceramide as a novel cationic glycosphingolipid of bovine brain white matter: isolation and characterization. *Biochemistry.* 2005 Jul 12;44(27):9555-62.
 Hikita T, Tadano-Aritomi K, Iida-Tanaka N, Levery SB, Ishizuka I, Hakomori S. Cationic glycosphingolipids in neuronal tissues and their possible biological significance. *Neurochem Res.* 2002 Aug;27(7-8):575-81.