

Chapter 5. Lipid and Membrane

Lipid and membrane	
Objective	<ul style="list-style-type: none"> ○ 생명체에서 sphingolipids, glycolipids 및 phospholipids의 기능은? ○ 세포막에서 단백질과 지질은 무슨 기능을 하는가? ○ 지질이 어떻게 신호로서 작용하는가?
Key words	<ol style="list-style-type: none"> 1. 지방산의 물리적 성질(physical properties of fatty acid) 2. Essential fatty acid기능 및 종류 3. Function of Membrane(세포막의 기능은?) 4. Biological function of DHA & EPA 5. Function of Cholesterol 6. Natural antioxidant(천연항산화제)의 종류 및 기능은? 7. Lipoprotein(지단백)의 기능 및 종류는? 8. Eicosanoid (Autocrine regulator)란 9. Membranes transport system(세포막 운반체계) 10. Prostaglandin synthetase (PHS) = Cyclooxygenase (COX)의 기능 11. Gangliosides 강글리오사이드: acid glycosphingolipid 12. Sphingolipids와 glycolipids는 phospholipids와 어떻게 다른가? 13. Plasmalogen and platelet-activating factor 특성 및 기능은? 14. 지질의 추출, 분리 및 동정방법을 설명하시오 15. Aquaporin (아쿠아포린), Sesquiterpene (세스키테르펜), Squalene(스쿠알렌), Ionophore(이오노퍼) 16. Receptor-mediated endocytosis 란

I. 지질(Lipid)

- * 지질의 종류 : Triacylglycerol, Phospholipid, Sphingolipid, Cholesterol etc
- * 원형질막 : Transport, Receptor, Channel, Aquaporin (아쿠아포린)
- * 지단백 (Lipoprotein) : chylomicron, VLDL, LDL, HDL
- * Eicosanoid, Isoprenoid, Terpene

☞ **Aquaporin (아쿠아포린)** : 물은 Aquaporin이라고 불리는 water channel (proteins)을 통해 세포벽을 확산되어 통과한다. 이런 현상은 주로 콩팥에서 물의 재흡수 과정에서 볼 수 있으나 그 밖의 눈, 적혈구, 뇌, 폐 등의 세포에서도 같은 현상이 일어난다.

◎ 물리적 성질(Physical properties)

- 불용성 생체분자(water in soluble biomolecule)
- 비극성 유기용매에 녹는다(soluble in nonpolar organic solvent)

◎ 중요한 생물학적 기능(important biological function)

- 막의 구조성분(structural components of membrane)
- 대사에너지의 저장과 운반형태(storage & transport forms of metabolic fuel)
- 많은 기관의 표면에서 보호막 (protective coating on the surface of many organism)

◎ 지질형태(Lipid forms) : fat and oil, phospholipid, steroid, carotenoid etc

1. 지방산(Fatty acid)

- 지방산은 탄화수소(hydrocarbon)의 유도체이다
- 4-36개의 탄소로 이루어진 탄화수소를 가진 카르복실산(Carboxylic acid)이다
- 지방산은 지질의 주요 성분으로 에스테르형태(esterified form)로 존재한다
- 이중결합위치 : 단일불포화지방산은 9번과 10번 탄소 사이에 존재
 다가불포화지방산은 12번과 15번 탄소 사이에 있다.
- 자연에 존재하는 불포화 지방산의 이중결합은 cis-form으로 trans-form은 반 추위에서 생성된다.

1) Common biological fatty acids

탄소수 일 반 명	탄소수 이중결합수	Common name
포화지방산(SFA)	불포화지방산(Unsaturated fatty acid)	
C 12:0 lauric acid	C 16:1 Δ9	palmitoleic acid
C 14:0 myristic acid	C 18:1 Δ9	oleic acid
C 16:0 palmitic acid	C 18:2 Δ9,12	linoleic acid [ω-6]
C 18:0 stearic acid	C 18:3 Δ9,12,15	linolenic acid [ω-3]
C 20:0 arachidic acid	C 20:4 Δ5,8,11,14	arachidonic acid [ω-6] : 예외
C 22:0 behenic acid	C 20:5 Δ5,8,11,14,17	EPA(eicosapentaenoic acid)
C 24:0 lignoceric acid	C 22:6 Δ4,7,10,13,16,19	DHA(docosahexaenoic acid)
C 26:0 cerotic acid		

2) 지방산의 물리적 성질(physical properties of fatty acid)

- * 포화지방산은 상당히 높은 유연성을 가진다.
- * C-C 결합의 비교적 높은 rotation으로 입체형태(conformation) 변화 가능
- * 녹는점은 분자량에 따라 증가한다(mp increase with molecular mass)
- * 불포화지방산의 mp 는 불포화도에 따라 감소한다.
- * 지질의 유동성(fluidity)은 지방산의 불포화도에 따라 증가한다.
- * 모든 이중결합은 시스형이다(all double bond are cis-form)

TABLE 10-1 Some Naturally Occurring Fatty Acids: Structure, Properties, and Nomenclature

Carbon skeleton	Structure*	Systematic name†	Common name (derivation)	Melting point (°C)	Solubility at 30 °C (mg/g solvent)	
					Water	Benzene
12:0	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COOH	<i>n</i> -Dodecanoic acid	Lauric acid (Latin <i>laurus</i> , "laurel plant")	44.2	0.063	2,600
14:0	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COOH	<i>n</i> -Tetradecanoic acid	Myristic acid (Latin <i>Myristica</i> , nutmeg genus)	53.9	0.024	874
16:0	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COOH	<i>n</i> -Hexadecanoic acid	Palmitic acid (Latin <i>palma</i> , "palm tree")	63.1	0.0083	348
18:0	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COOH	<i>n</i> -Octadecanoic acid	Stearic acid (Greek <i>stear</i> , "hard fat")	69.6	0.0034	124
20:0	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ COOH	<i>n</i> -Eicosanoic acid	Arachidic acid (Latin <i>Arachis</i> , legume genus)	76.5		
24:0	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ COOH	<i>n</i> -Tetracosanoic acid	Lignoceric acid (Latin <i>lignum</i> , "wood" + <i>cera</i> , "wax")	86.0		
16:1(Δ ⁹)	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	<i>cis</i> -9-Hexadecenoic acid	Palmitoleic acid	1-0.5		
18:1(Δ ⁹)	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	<i>cis</i> -9-Octadecenoic acid	Oleic acid (Latin <i>oleum</i> , "oil")	13.4		
18:2(Δ ^{9,12})	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	<i>cis</i> -, <i>cis</i> -9,12-Octadecadienoic acid	Linoleic acid (Greek <i>linon</i> , "flax")	1-5		
18:3(Δ ^{9,12,15})	CH ₃ CH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	<i>cis</i> -, <i>cis</i> -, <i>cis</i> -9,12,15-Octadecatrienoic acid	α-Linolenic acid	-11		
20:4(Δ ^{5,8,11,14})	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH=CHCH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₃ COOH	<i>cis</i> -, <i>cis</i> -, <i>cis</i> -, <i>cis</i> -5,8,11,14-Icosatetraenoic acid	Arachidonic acid	-49.5		

*All acids are shown in their nonionized form. At pH 7, all free fatty acids have an ionized carboxylate. Note that numbering of carbon atoms begins at the carboxyl carbon.

3) Classification(분류)

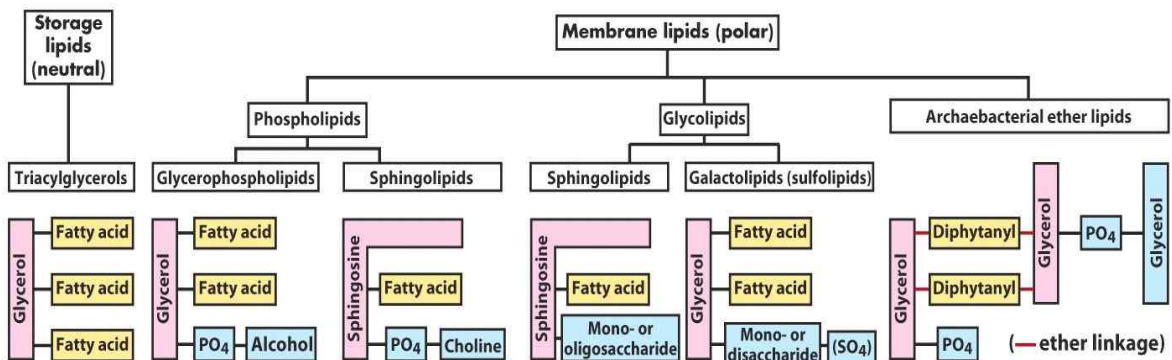


Fig. Some common types of storage and membrane lipids

- ① Simple lipid : fatty acid + alcohol
 - * 중성지방(Neutral fat) : fatty acid + glycerol
 - * Wax : fatty acid + alcohol (C16 - 30)
 - ※ **Plankton** : waxes are the chief storage form of metabolic fuel
- ② Complex or compound lipid(복합지질)

fatty acid, alcohol 외 phosphoric acid, organic acid등의 구성성분으로 결합

 - * **Phospholipid** : **phosphatidylcholine (lecithin)**
phosphatidylethanolamine (cephalin)
phosphatidylserine, phosphatidylinositol
phosphatidylglycerol, cardiolipin, plasmalogen
 - * **Sphingolipid** : **sphingomyelin(인산기 함유)**
glycosphingolipid (cerebrosides)
gangliosides
- ③ Derived lipid(유도지질)
 - * Fatty acid, steroid, monoglyceride등 simple lipid, 및 compound lipid의 가수분해 산물로써 아직 지방산의 성질을 가지는 것.

4) Essential fatty acid (필수지방산, EFA)

- * Mammalian : saturated fatty acid & monounsaturated fatty acid은 생체내에서 다른 전구체로부터 합성이 가능

- ① **필수지방산(체외에서 공급)** : Linoleic acid, linolenic acid, arachidonic acid
- ② **EFA function** : prostaglandins 생합성의 전구체 기능

5) Eicosanoid : 자가분비조절자 (autocrine regulator)

- 혈액을 따라 기관으로 가서 작용하는 것이 아니라 **호르몬이 합성된 주위의 인근세포에만 작용하는 물질로서 Prostaglandin derivatives** 이다.

① Prostaglandins (프로스타글란딘) :

- 5 carbon ring 을 함유한 **지용성 유기산**(lipid soluble organic acid)이다.
- **arachidonic acid**로부터 유래, 처음 전립선 (prostate gland)에서 발견

◎ **Physiological effect** :

- **cAMP 합성을 조절 (adenylate cyclase의 활성을 증가)**하는 작용을 한다.
- **호르몬** (에피네프린, 글루카곤)작용을 조절한다.
- **체온을 올리고(발열) 염증반응과 통증을 야기한다.**

◎ **Prostaglandin synthetase (PHS) = Cyclooxygenase (COX)**

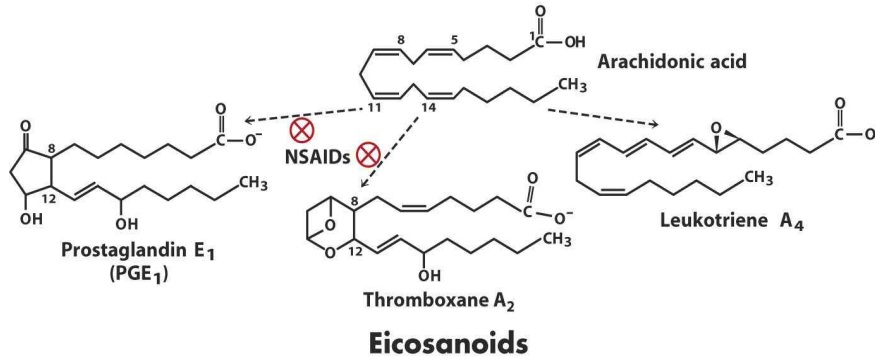
- important biological mediators (**prostaglandins, prostacyclin and thromboxane**) 형성에 관여하는 효소이다.
- 비 스테로이드 항염증 약물(aspirin and ibuprofen)들은 COX의 활성억제를 통해 염증을 완화시킬 수 있다.

☞ **Aspirin** : prostaglandin synthetase의 inhibitor로서 해열 진통기능을 한다.

② **Thromboxane A₂ : 혈소판에서 합성, 혈액응고에 관여**

- 혈액이 응고된 부위로 혈액의 흐름을 감소시키는 기능을 한다.
- blood platelet의 활성을 조절

③ **Leukotriene : 백혈구에서 처음 발견, 과량합성으로 천식발작 유발, 기관지 수축의 원인물질**



2. **Triglyceride (triacylglycerol, 중성지방)**

- simple triacylglycerol : tristearin, triolein
- mixed triacylglycerol :
- fats and oil : complex mixture of simple and mixed triacylglycerol

1) **Triacylglycerol function**

- fuel storage (adipose tissue, seed)
- fats는 무수물 형태로 저장, 탄수화물의 6X
- fat layer : thermal insulation (절연체)
- * fat content of normal human : man(21%), woman(26%)

2) **Properties of fatty acid and triglyceride**

① 용해도(Solubility)

- Na, K salt : very soluble (수용성)
- Ca, Mg, Fe salt : insoluble (불용성)

* **검화 (Saponification)** : hydrolysis of lipid by alkali (NaOH, KOH)

- **검화물** : triacylglycerol, phosphoglyceride, sphingolipid
- **불검화물** : terpene, steroid(cholesterol), prostaglandins

* **Saponification number (검화가)** : 1g fat를 검화시키는데 필요한 KOH mg수

② Halogenation & hydrogenation(할로젠화반응과 수소화반응)

- unsaturated fatty acid → dibromosaturated fatty acid
- unsaturated fatty acid → saturated fatty acid

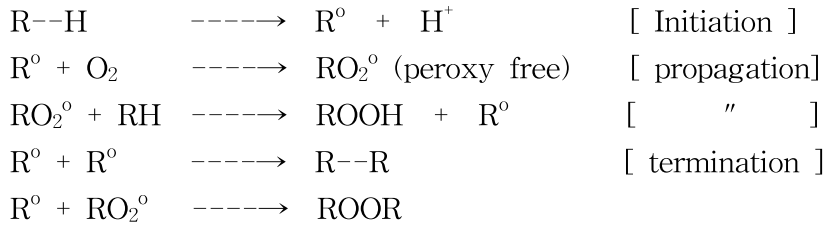
◎ **Iodine number (요오드가)** : 100g의 fat 에 흡수되는 I₂의 g 수

- drying oil : 130 이상 (아마인유)
- semidrying oil : 100 - 130 (대두유)
- nondrying oil : 100 이하 (peanut)

③ Oxidation & rancidity (산화 및 산패)

Unsaturated fatty acid \rightarrow free radical (R°) \rightarrow reactive peroxy
 - 자외선 O_2 free radical (RO_2°)
 - 효소, metal etc
 \rightarrow hydroperoxide (ROOH) : aldehyde, ketone, alcohol etc
 (off-flavor)

④ Autooxidation of lipid (지질의 자동산화)



⑤ 항산화제 (antioxidant)

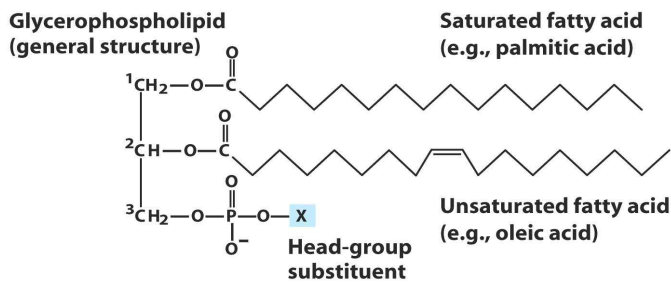
- * Natural antioxidant : vit E (tocopherol), vit C (ascorbic acid)
- * **Synthetic antioxidants(인공항산화제)**
 - BHA (butyated hydroxyanisole), BHT (butyated hydroxytoluene)
 - PG (propyl gallate), BHQ : tertiary butyl hydroquinone

3. Glycerophospholipid or phosphoglyceride(인지질)

- 생물막의 중요한 bilayer 성분

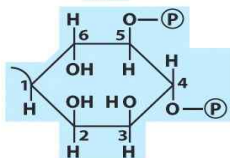
1) The common class of glycerophospholipids

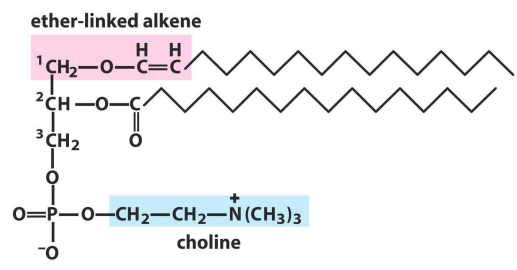
- **Amphipathic (양친매성)** : nonpolar aliphatic tails (hydrophobic),
 polar phosphoryl X-head, carboxyl group (hydrophilic group)



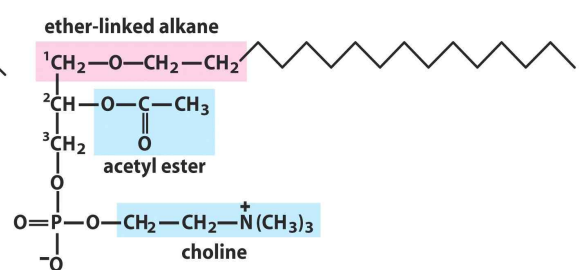
2) Some phospholipids have ether-linked fatty acid

- ① **plasmalogens** (heart phospholipid의 절반이 **플라스마로겐**이다)
 - 인지질분해효소(phospholipase)에 대하여 저항성을 준다.
- ② **platelet-activating factor : water soluble**
 - 백혈구에서 방출된다 (basophils, 호염기성 백혈구)
 - 혈소판의 응집을 촉진하고 혈소판으로부터 serotonin을 방출한다.
 (stimulate platelet aggregation and release of serotonin from platelets)
 - 염증과 알레르기반응에서 중요한 기능을 한다.
 (play an important role inflammation and allergic response)

Name of glycerophospholipid	Name of X	Formula of X	Net charge (at pH 7)
Phosphatidic acid	—	— H	- 1
Phosphatidylethanolamine	Ethanolamine	— CH ₂ —CH ₂ —NH ₃ ⁺	0
Phosphatidylcholine	Choline	— CH ₂ —CH ₂ —N ⁺ (CH ₃) ₃	0
Phosphatidylserine	Serine	— CH ₂ —CH—NH ₃ ⁺ COO ⁻	- 1
Phosphatidylglycerol	Glycerol	— CH ₂ —CH—CH ₂ —OH OH	- 1
Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate	myo-Inositol 4,5-bisphosphate		- 4
Cardiolipin	Phosphatidyl-glycerol	— CH ₂ CH OH CH ₂ —O—P(=O)(O ⁻)—O—CH ₂ CH—O—C(=O)—R ¹ CH ₂ —O—C(=O)—R ²	- 2



Plasmalogen



Platelet-activating factor

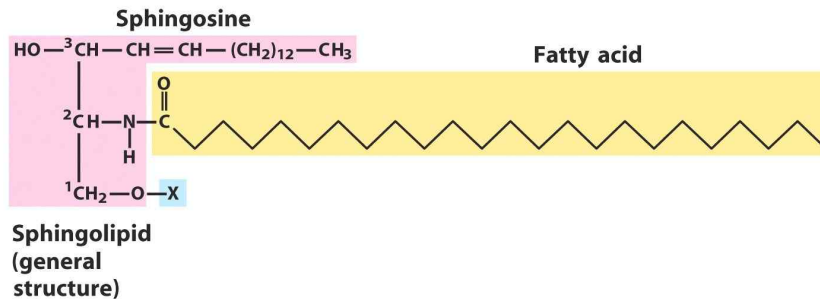
3) Polar lipid form micelles, monolayer, bilayers

- Single-tailed lipid tend to form micelles (spherical micelles)
- * cmc (critical micelle concentration)
- Bilayer : phospholipid bilayer (인지질이중층)
- Liposome : very stable
- Polar lipid bilayer and neutral membrane : 높은 저기저항성을 가지고 있다
- water 쉽게 통과, 양이온 음이온 통과장애.

4. Sphingolipids

- second large class of membrane
- have a polar head and two nonpolar tails and **no glycerol**
- * Structure : 3가지 특징적인 building block을 가짐
 - ① long chain fatty acid
 - ② long chain amino alcohol (**sphingosine**) or its derivatives
 - ③ polar head alcohol

- * Sphingolipids are derivatives of sphingosine
- * **Sphingolipids are sites of biological recognition**
[스핑고지질은 생물학적 인식 site가 된다]
- * Phospholipid and sphingolipids are degraded in lysosomes



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

1) Ceramide(세라마이드)

- 모든 스펡고 지질에서 공통적인 기본적구조 단위가 된다.
(fundamental structural unit common to all sphingolipids)

2) Sphingomyelins (스핑고마이엘린)

- 가장 단순하고 흔한 sphingolipid, 신경세포 주위의 myelin sheath(수초)에 존재
- head group : phosphocholine, phosphoethanolamine
- phosphorus를 함유하고 있어 인지질로 분류되기도 한다.
- ☞ **Myelin sheath(수초)** - 척추동물의 신경섬유에만 존재하며 신경섬유 주위를 둘러싸고 있는 피막으로 절연체 구실을 한다.

3) Glycosphingolipid

* head group : **sugar를 함유**하며, **uncharged, no phosphorus**

① Cerebroside (세레브로사이드) : 중성당지질 (neutral glycolipid)

- ceramide에 한 개의 당이 연결된 것
- galactocerebroside : 뇌의 신경조직에서 발견
- glucocerebroside : nonneuronal tissue (비 신경조직)에서 발견
- **Glucocerebrosidase결핍 : Gaucher disease**(glucocerebroside의 비정상적인 축적)

② Gangliosides 강글리오사이드: acid glycosphingolipid

- 가장 복잡한 sphingolipid로 극성 머리 부분에 당을 함유
- several sugar unit로 구성된 매우 큰 polar head를 함유
- Terminal sugar unit의 한 개 이상이 **N-acetylneuraminic acid (Sialic acid)**

↓
[negative charge at pH 7]

- Sialic acid는 일부 뇌하수체 호르몬에 대한 specific receptor 작용

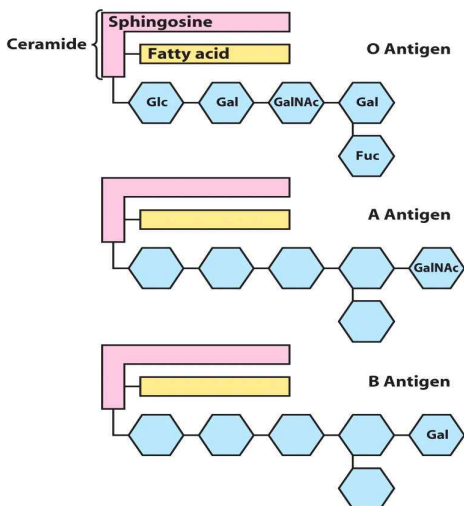
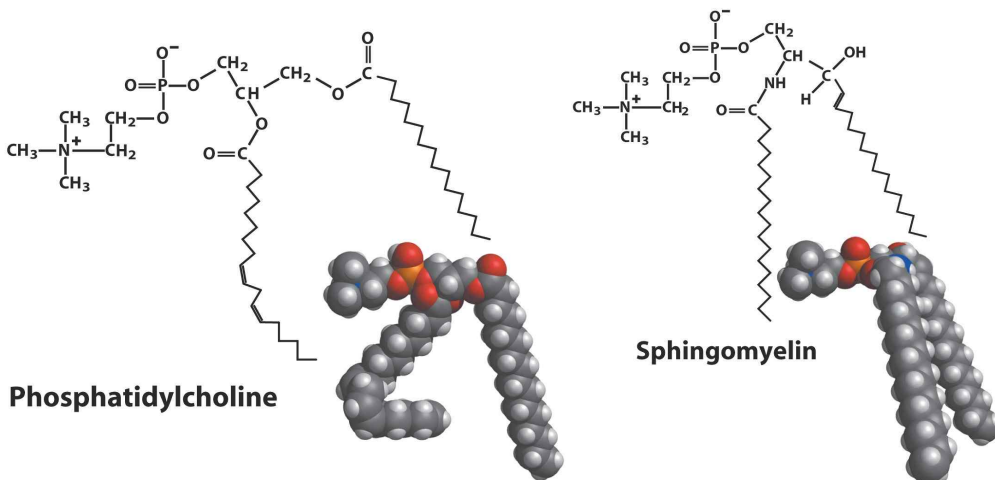


Fig. Glycosphingolipids as determinants of food

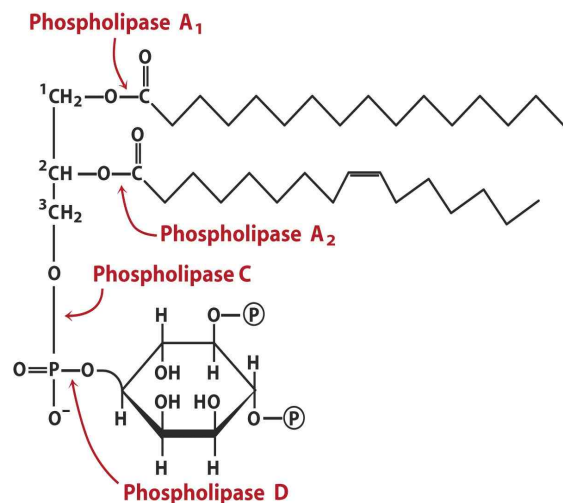


Fig. The specificities of phospholipase

5. Sterol

- * Zoosterol : **cholesterol**
- * Phytosterol : stigmasterol, sitosterol, campesterol
- * Mycoosterol : ergosterol

1) Cholesterol

- synthesized from **simple five carbon isoprene subunits**
- animal **plasma membrane의 구성성분**이다.
- **steroid중에서 가장 풍부, solid alcohol, 불검화물**
- amphipathic(양친매성) : head group (the hydroxyl group at C-3), 극성 hydrocarbon body(비극성)
- **metabolic precursor of steroid hormone**
- ① **Sex hormone** - testosterone(androgen), estradiol(estrogen)
- ② **Adrenal cortex hormone** - cortisol, aldosterone

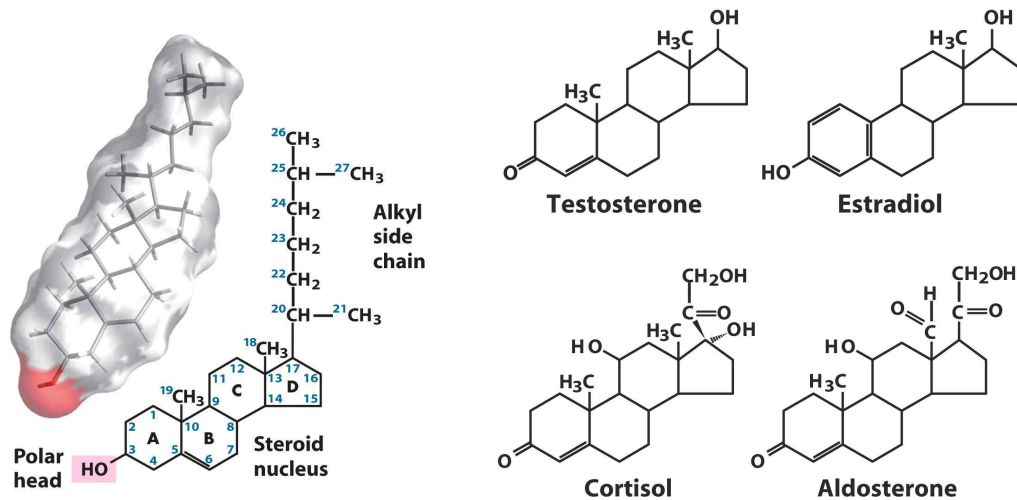
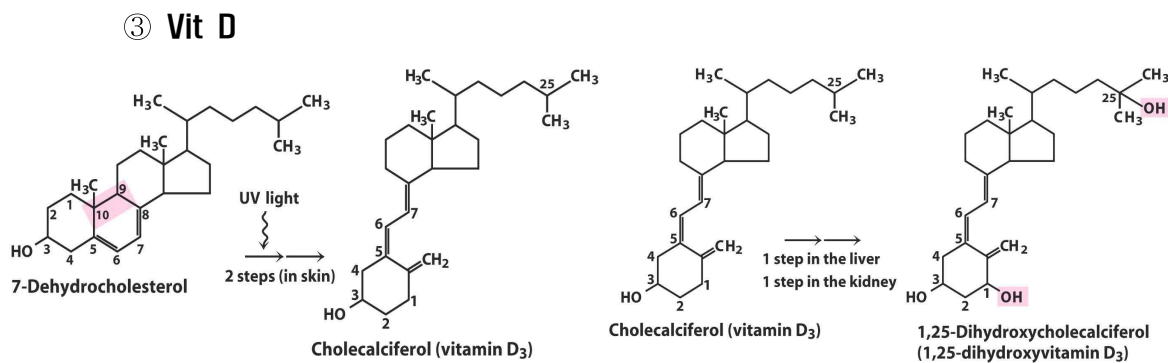


Fig. Steroids derived from cholesterol



2) Bile acid (담즙산)

- act as **detergents in the intestine(소장에서 유화제로 작용)**
- **lipaseA가 지질에 쉽게 접근할 수 있도록 식이지질을 현탁시킨다.**
- ex) Glycocholate, Taurocholate (담즙산염)

6. Terpene(테르펜)

* 테르펜은 식물의 필수기름(essential oil)에 풍부하게 들어 있는 분자이다

* Terpene은 이소프렌 잔기의 수에 따라 분류되며, 향수나 의약품으로 사용.

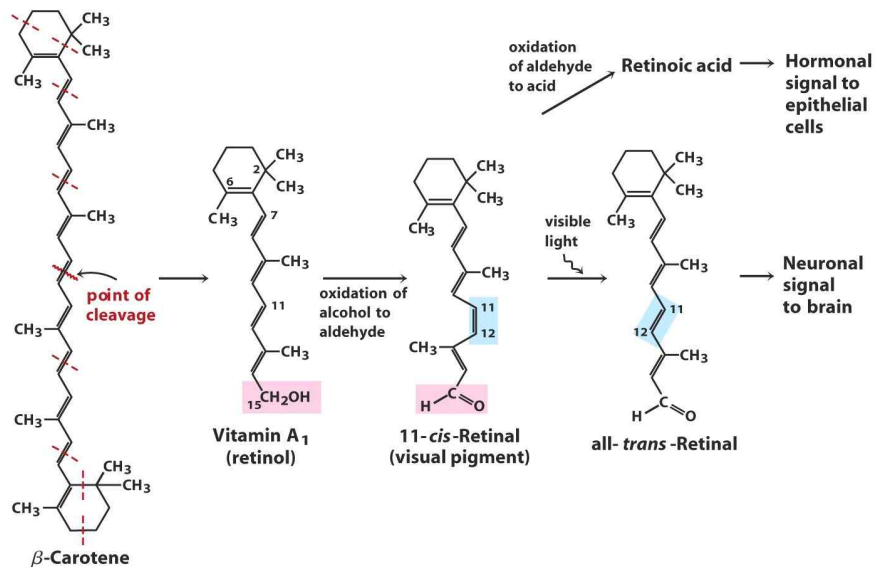
1) **Sesquiterpene (세스키테르펜)** : 세 개의 이소프렌 함유, 향수와 비누에 사용

2) **Squalene(스쿠알렌)** : 네 개의 이소프렌 함유

- 올리브유와 함께 상어의 간유에 풍부, 콜레스테롤 생합성의 중간 산물

3) **Carotenoid(카로테노이드)** : 8개의 이소프렌 단위로 구성(VitaminA의 전구체)

- Vitamin A(retinol) : 호르몬으로 작용, 시각색소로 작용



7. 지단백 (Lipoprotein) (p 261 참조)

1) 기능(function)

- 혈장에서 **triacylglycerols** 과 **cholesterol**의 운반체로 작용한다.

2) 구조(structure)

- 혈장 지단백은 등근 미셀과 유사한 입자를 형성한다.

- 비극성 핵심(triacylglycerols and cholesteryl ester)지질이 양친매성물질(protein, phospholipid, and cholesterol)에 의하여 둘러싸여 있다.

① **Chylomicron** : Intestine에서 tissues으로 지단백을 운반형태

- 외부의 중성지방과 cholesterol을 운반

② **VLDL, LDL, IDL** : liver에서 tissues으로 지단백을 운반형태

- 내부의 중성지방과 cholesterol을 운반

③ **HDL** : Tissue에서 liver간으로 운반되어 분해된다.

- 내부 cholesterol의 운반형태

※ **Atherosclerosis (죽상동맥경화증)의 원인**

- VLDL : high plasma level

- HDL : low level

- 혈액구내에 vit C 농도 저하

- LDL receptor 결핍에 의해서 유발