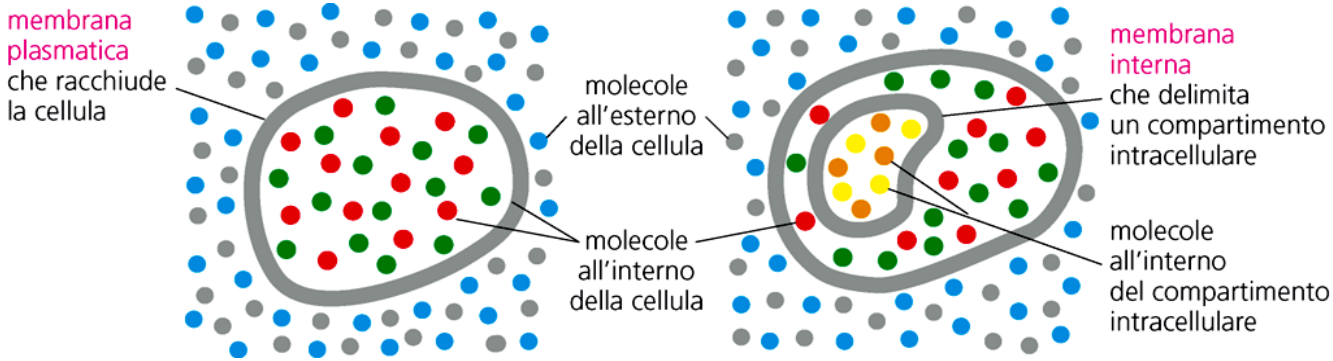
Le membrane cellulari

Tutte le cellule, procariote ed eucariote, sono delimitate da una membrana (**MEMBRANA PLASMATICA**)

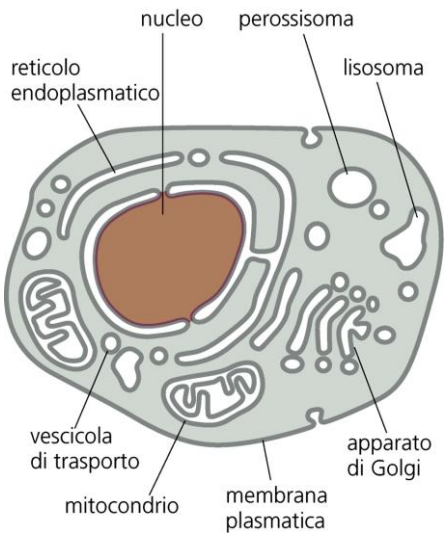
Molti organelli intracellulari degli eucarioti sono circoscritti da membrane (**MEMBRANE INTERNE**): involucro nucleare, membrane del reticolo endoplasmatico, dei mitocondri, etc…



Cellula procariota

Cellula eucariota

Le membrane interne definiscono i vari **compartimenti** di una cellula eucariota. Queste membrane hanno la stessa struttura di base della membrana plasmatica. Lievi differenze nella composizione di tali membrane conferiscono a ciascun organello caratteristiche specifiche.



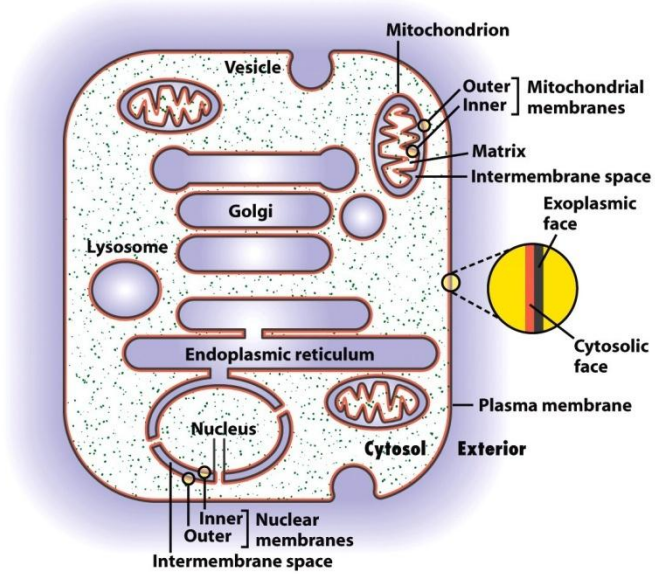
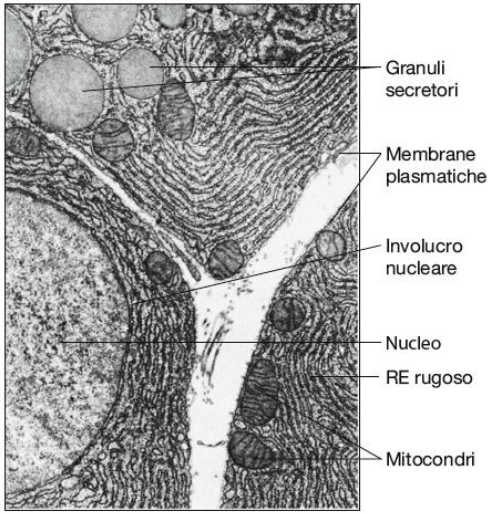


Figure 10-8
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

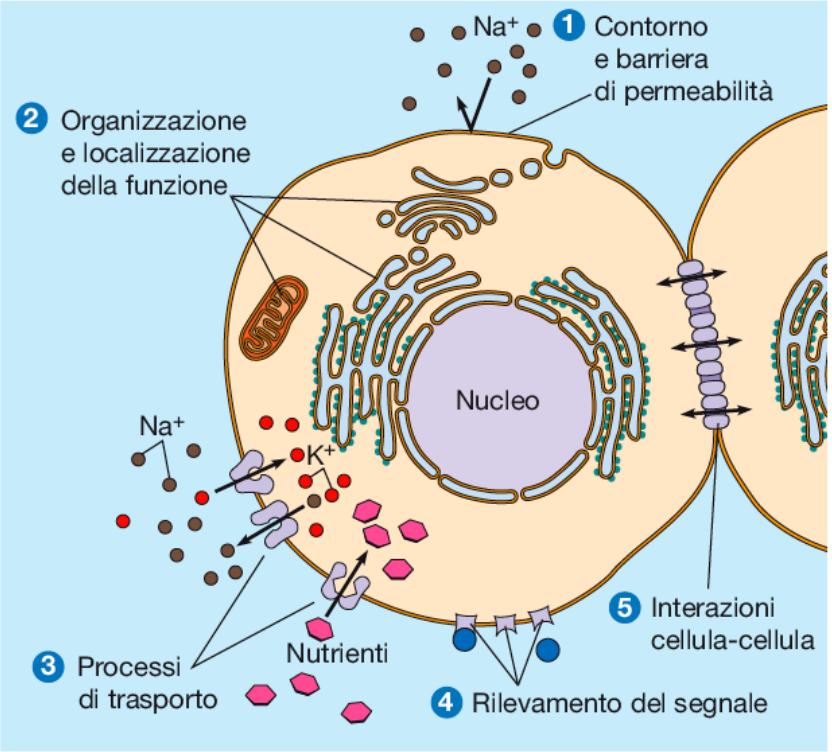


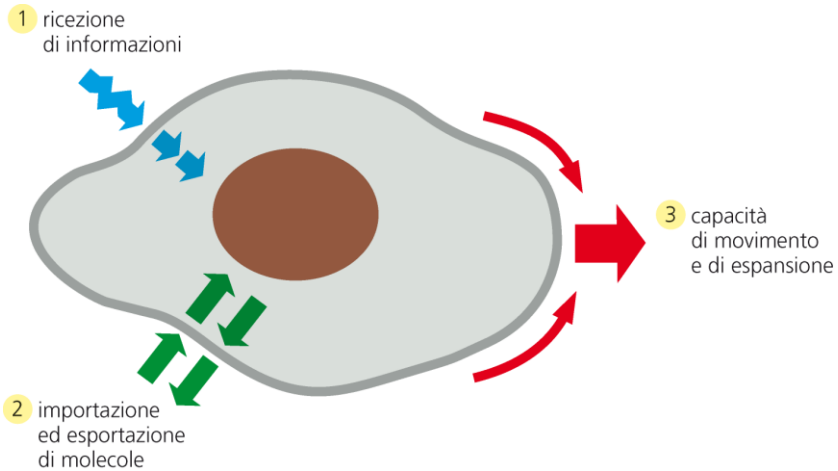
(a) Cellula pancreatica di ratto — 5 μm

Notare che nucleo e mitocondri sono racchiusi da una **doppia membrana**

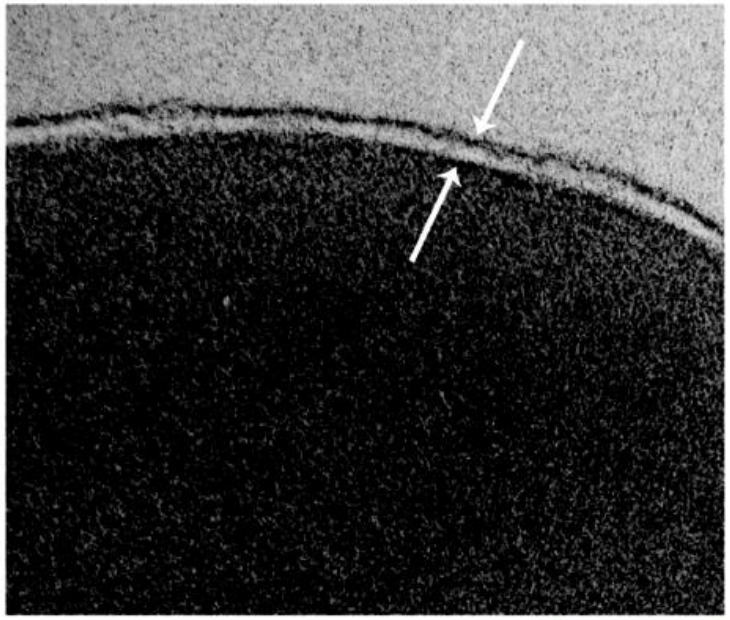
Quali sono le funzioni delle membrane cellulari?

- DELIMITAZIONE
- BARRIERA DI PERMEABILITA'
- SEDE DI SPECIFICHE REAZIONI
- IMPORTAZIONE ED ESPORTAZIONE DELLE MOLECOLE
- RICEZIONE DI SEGNALI
- COMUNICAZIONE CELLULA-CELLULA
- ADESIONE CELLULA-CELLULA E CELLULA-MATRICE
- CAPACITA' DI ESPANSIONE E MOVIMENTO



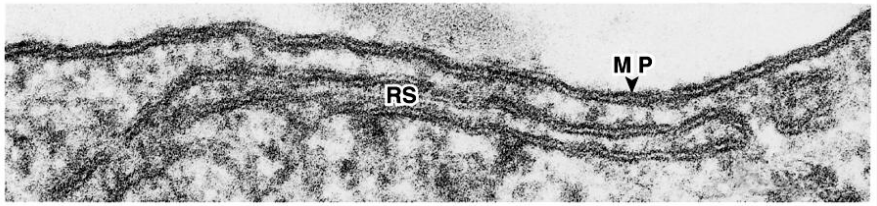


Le membrane cellulari appaiono tri-stratificate al ME



(a) 50 nm

FIGURA 4.1 L'aspetto trilaminare delle membrane. (*a*) Fotografia al microscopio elettronico (o micrografia elettronica) in cui si nota la struttura a tre strati (trilaminare) della membrana plasmatica di un eritrocito dopo colorazione con il metallo pesante osmio. L'osmio si lega preferenzialmente ai gruppi delle teste polari del doppio strato lipidico, determinando il tipico aspetto trilaminare. Le frecce indicano il limite interno ed esterno della membrana. (*b*) Il margine esterno di una cellula muscolare differenziata cresciuta in coltura, nella quale si nota la struttura trilaminare che appare simile nella membrana plasmatica (MP) e nella membrana del reticolo sarcoplasmatico (RS), un compartimento citoplasmatico in cui è immagazzinato il calcio. (A: PER GENT. CONC. DI J. D. ROBERTSON; B: DA ANDREW R. MARKS, ET AL., J. CELL BIOL. 114:305, 1991; CON IL PERMESSO DELLA ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS).



(b)

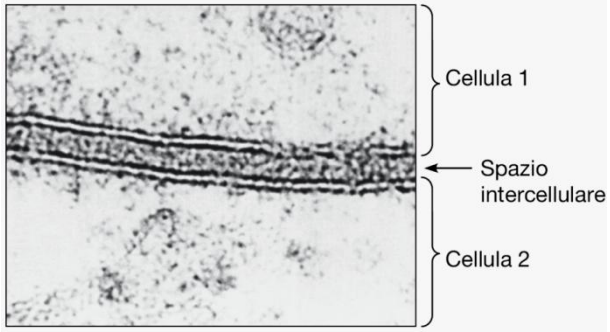


Immagine che mostra 2 cellule adiacenti con le membrane plasmatiche separate da un piccolo spazio intercellulare

Tutte le membrane, plasmatica e intracellulari, mostrano la stessa ultrastruttura.

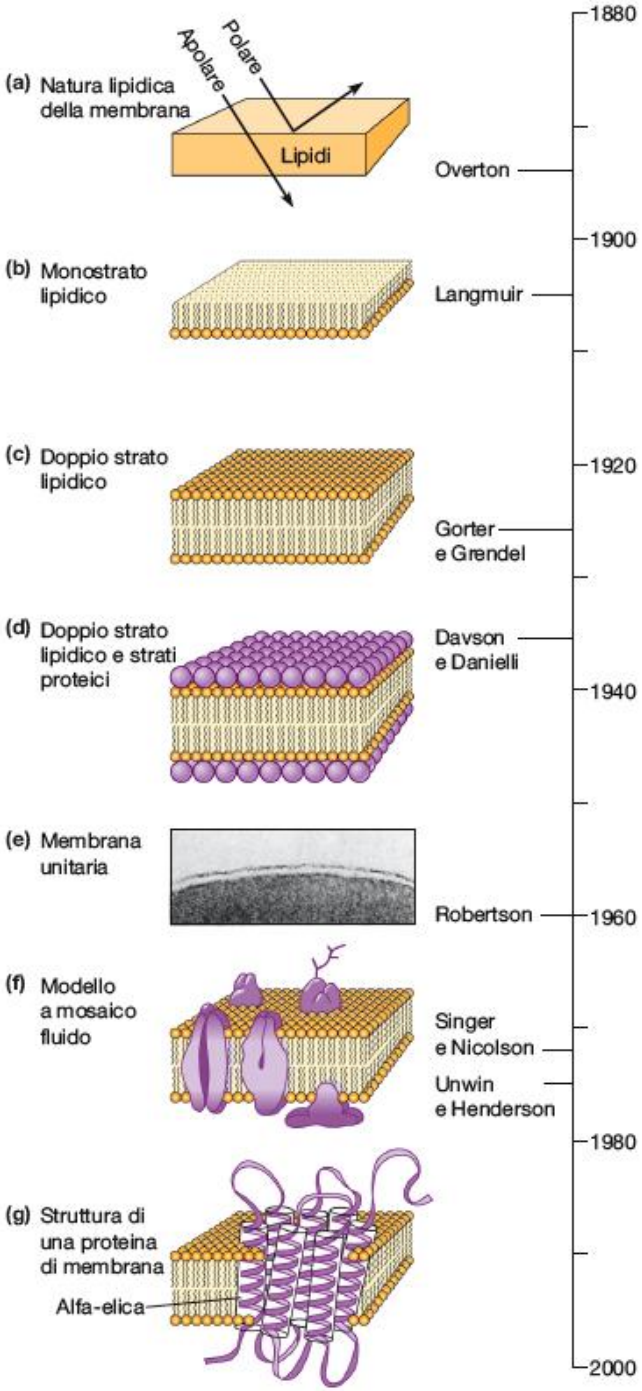
- **Qual è la composizione molecolare delle membrane cellulari?**
- **Ci sono differenze di composizione tra la membrana plasmatica e le altre membrane?**

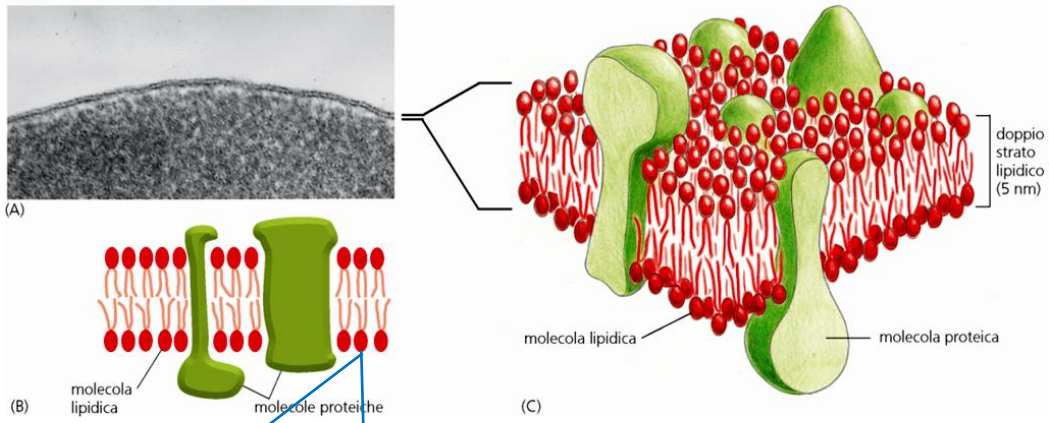
Storia della struttura della membrana plasmatica

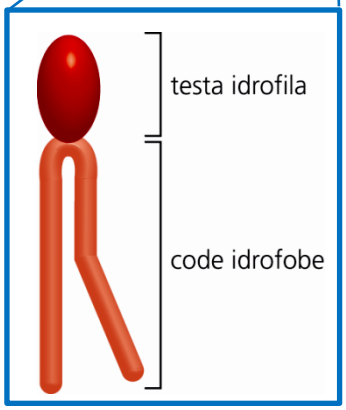
Le prime ipotesi sulla composizione della membrana plasmatica risalgono a fine ‘800.

Da allora vari modelli sono stati proposti, tutti superati dal modello attuale:

il **MODELLO A MOSAICO FLUIDO** di Singer e Nicolson, che è stato perfezionato da studi recenti







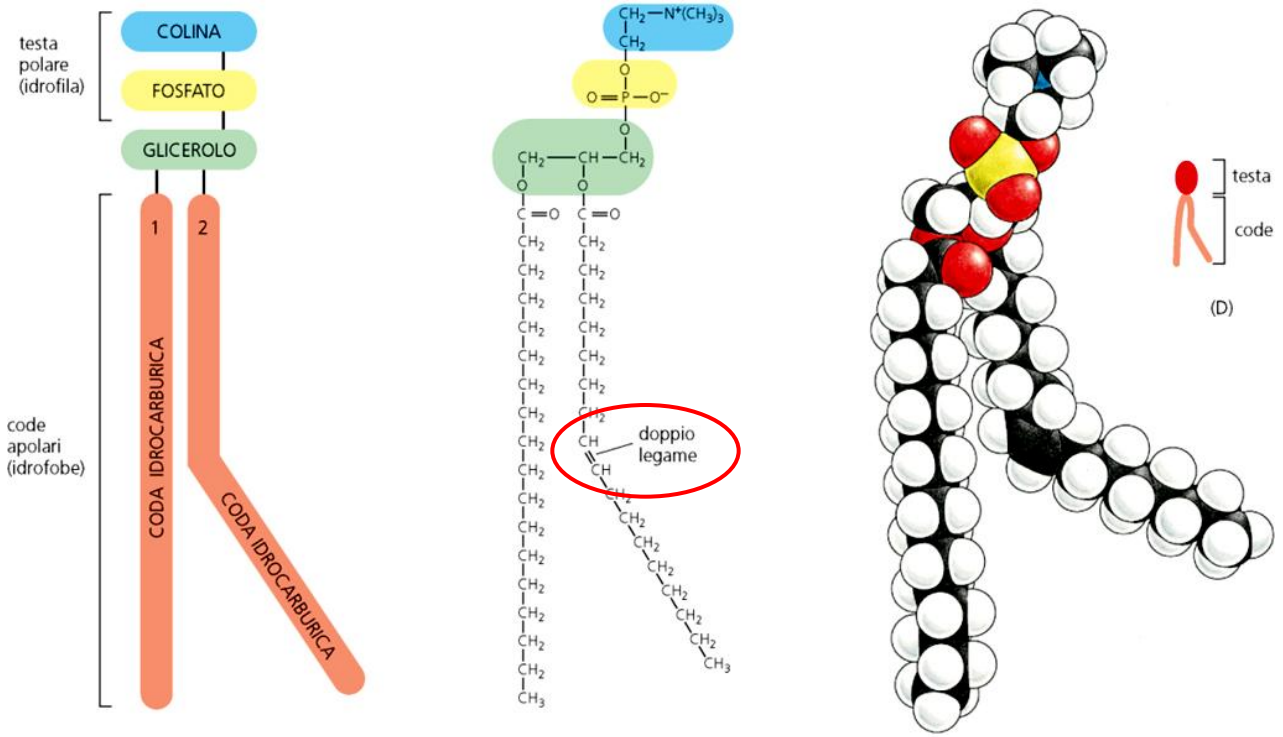
La struttura di base delle membrane è un **doppio strato lipidico** dello **spessore di circa 5 nm** che corrisponde alla parte "fluida" del modello a mosaico fluido.

Tutti i **lipidi di membrana** sono **ANFIPATICI**, cioè contengono regioni *idrofobe* e *idrofile*. I tre tipi principali di lipidi di membrana sono:

- Fosfolipidi
- Glicolipidi
- Steroli

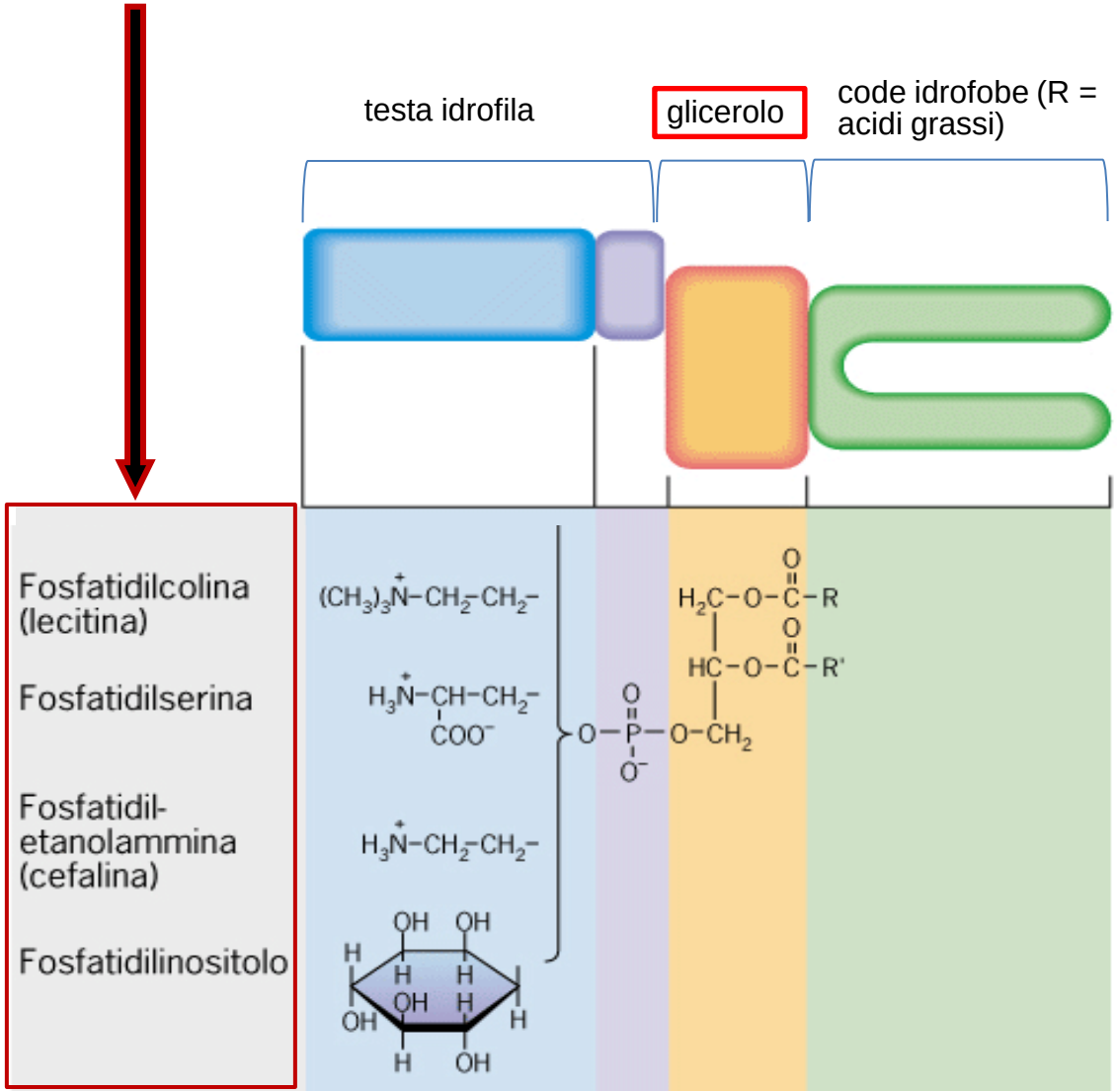
Fosfolipidi

è la classe più abbondante dei lipidi di membrana. La parte apolare di un fosfolipide è costituita da due *acidi grassi* saturi o insaturi a 16 o 18 atomi di C, legati al *glicerolo*. La parte polare è costituita dal *gruppo fosfato*, esterificato con la ***colina***, l'*etanolamina*, la *serina* o l'*inositolo*. Anche la parte polare è legata al glicerolo.



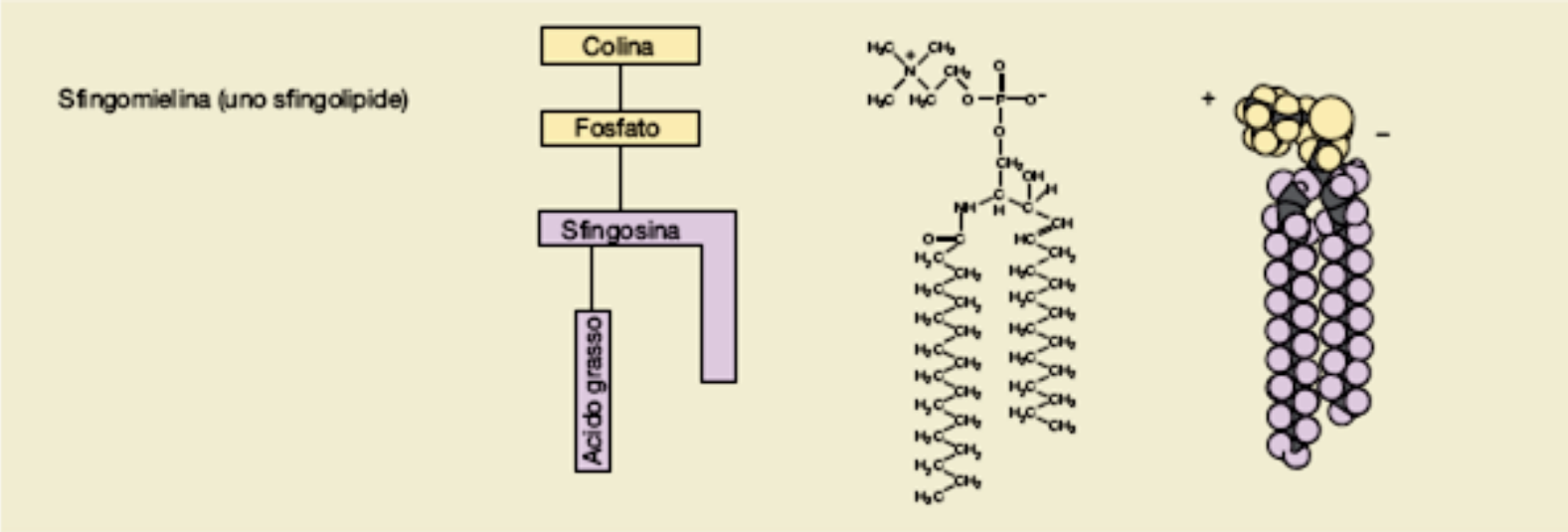
La **fosfatidilcolina** è il fosfolipide + comune delle membrane cellulari

I fosfolipidi più comuni:



Sono anche detti **fosfogliceridi** per la presenza dell'impalcatura del **glicerolo**

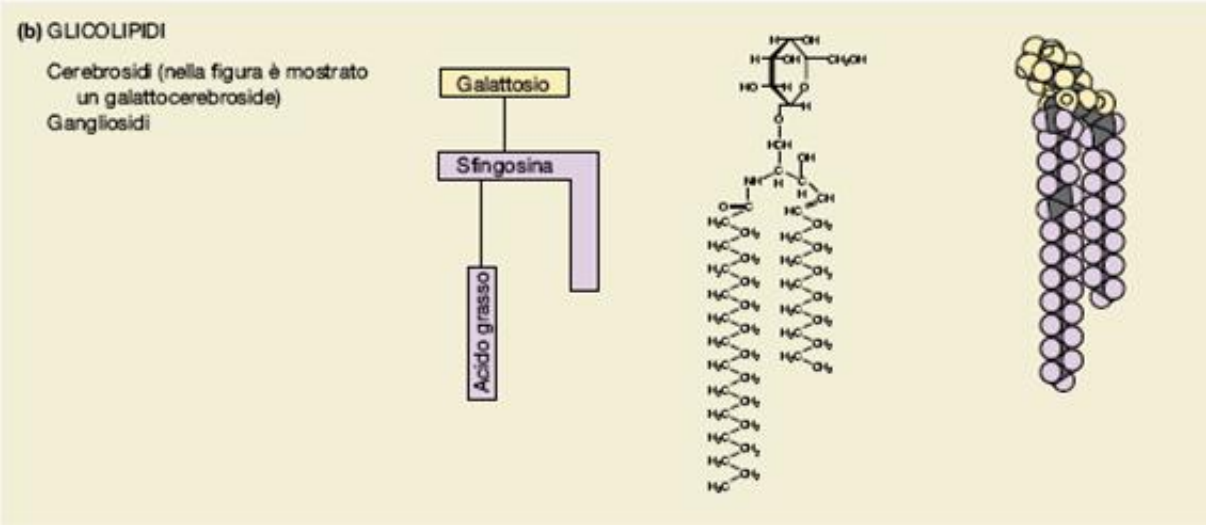
Tra i fosfolipidi c'è la **sfingomielina**
(in cui l'impalcatura del glicerolo è sostituita dalla **sfingosina**)



Glicolipidi

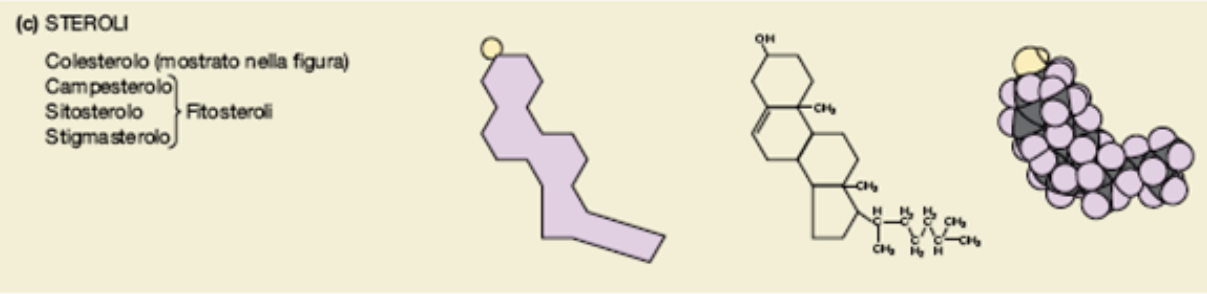
Gruppo apolare (viola): sfingosina
Gruppo polare (in giallo):

- uno zucchero o una piccola catena di zuccheri (glicolipidi semplici, es.: **cerebrosidi)** oppure
- una lunga catena ramificata di zuccheri (glicolipidi complessi, es.:**gangliosidi)**.



Colesterolo

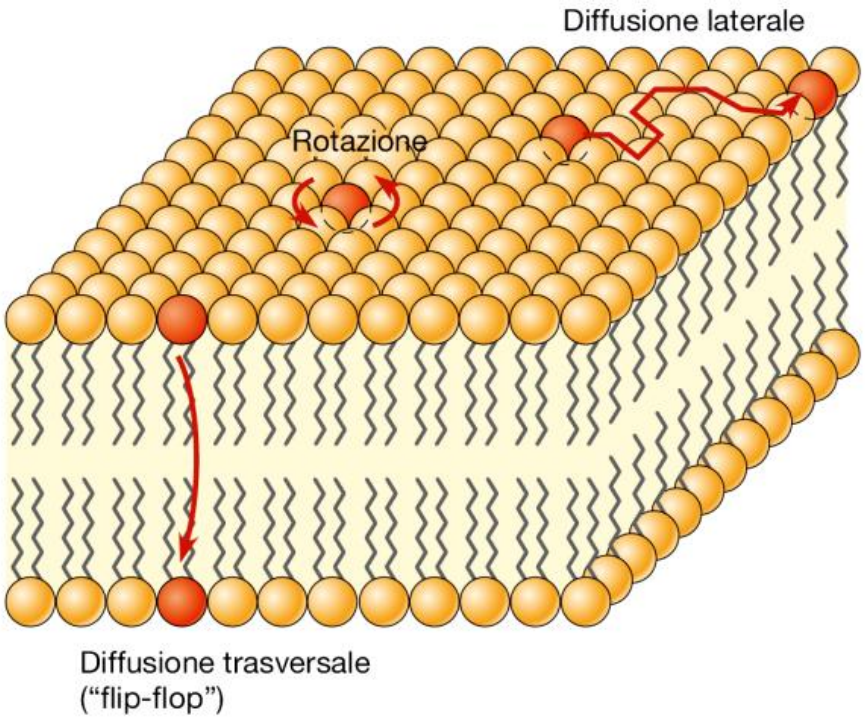
è lo sterolo più abbondante nelle membrane delle cellule animali. La *parte apolare* (in viola) è costituita da quattro anelli idrocarburici, mentre la *parte polare* (in giallo) è costituita dal solo gruppo idrossilico (–OH).



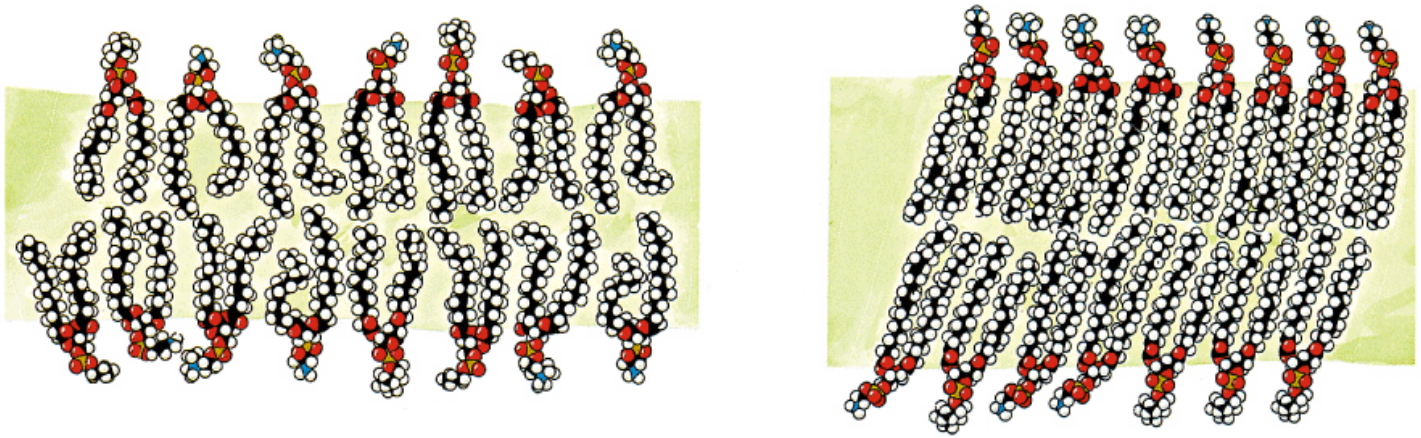
Movimenti dei fosfolipidi all'interno della membrana

Grazie alla presenza di **fosfolipidi insaturi**, alla temperatura corporea la membrana ha una consistenza fluida. I suoi componenti potranno quindi muoversi.

I movimenti di **rotazione** e di **diffusione laterale** sono comuni e spontanei. Quelli di **FLIP-FLOP** sono molto rari e richiedono l'intervento di enzimi ed energia.



La temperatura influenza la fluidità della membrana

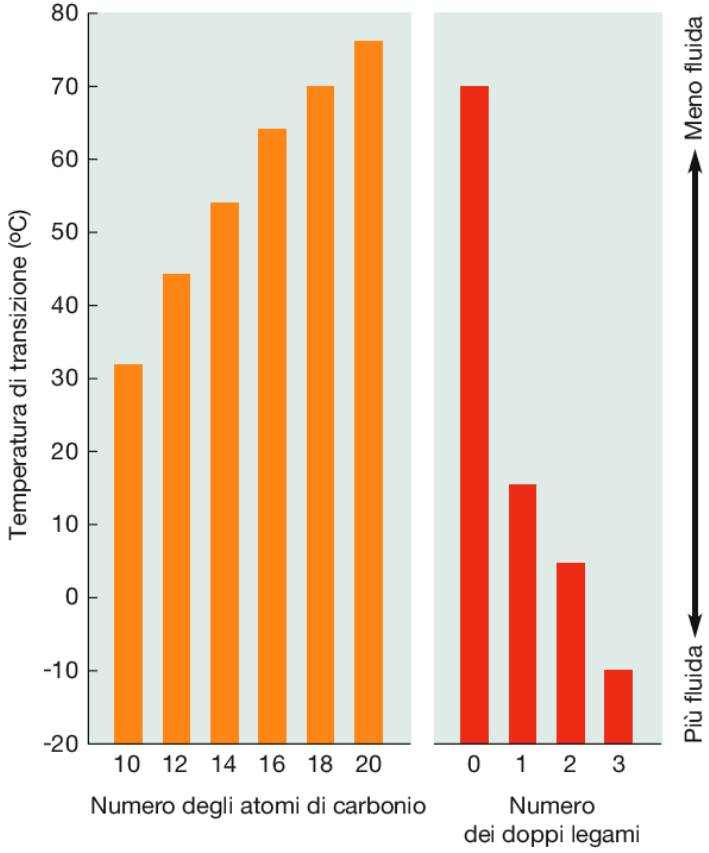


(a) (b)

FIGURA 4.23 La struttura del doppio strato lipidico dipende dalla temperatura. Il doppio strato rappresentato nella figura è formato da due fosfolipidi, la fosfatidilcolina e la fosfatidiletanolammina. (*a*) A temperature superiori a quella di transizione, le molecole lipidiche e le loro code idrofobe sono libere di muoversi in certe direzioni, anche se mantengono un elevato grado di ordine. (*b*) A temperature inferiori a quella di transizione, il movimento delle molecole è assai limitato e l'intero doppio strato può essere descritto come un gel cristallino. (DA R. N. ROBERTSON, THE LIVELY MEMBRANES, CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS; 1983, RISTAMPATO CON IL PERMESSO DELLA CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS).

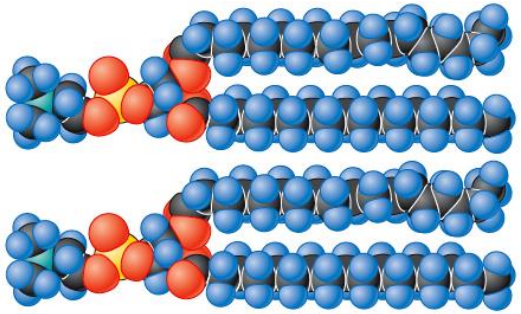
La **fluidità della membrana** è influenzata a parità di temperatura da:

- lunghezza delle catene idrocarburiche (catene più lunghe = minore fluidità)
- abbondanza di doppi legami (molte catene insature = maggiore fluidità)
- abbondanza di colesterolo o altri steroli

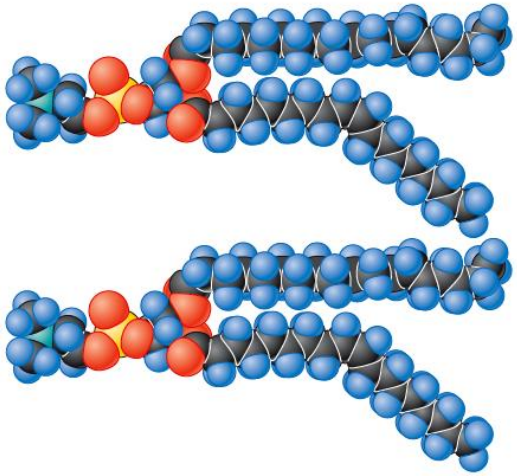


(a) Effetto della lunghezza della catena sul punto di fusione

(b) Effetto dell'insaturazione sul punto di fusione



(a) Lipidi con acidi grassi saturi si impacchettano bene nella mambrana



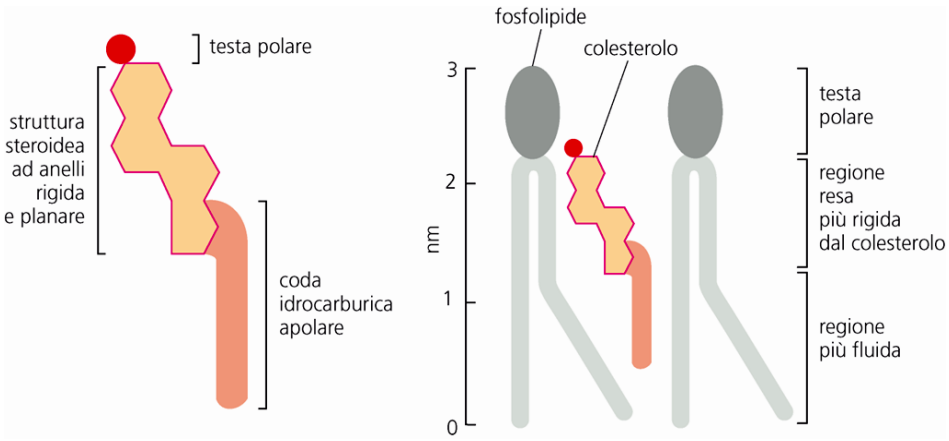
(b) I lipidi con una miscela di acidi grassi saturi e insaturi non si impacchettano bene nella membrana

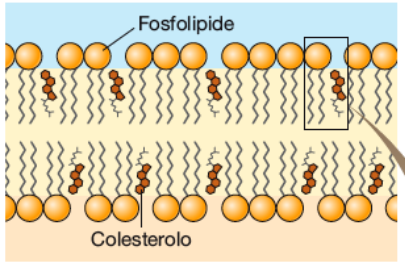
Gli organismi possono modificare la composizione lipidica delle loro membrane per adattarsi alle diverse temperature attraverso:

- Cambiamenti del numero di doppi legami
- Cambiamenti della percentuale di colesterolo
- Cambiamenti nella lunghezza della catene idrocarburiche

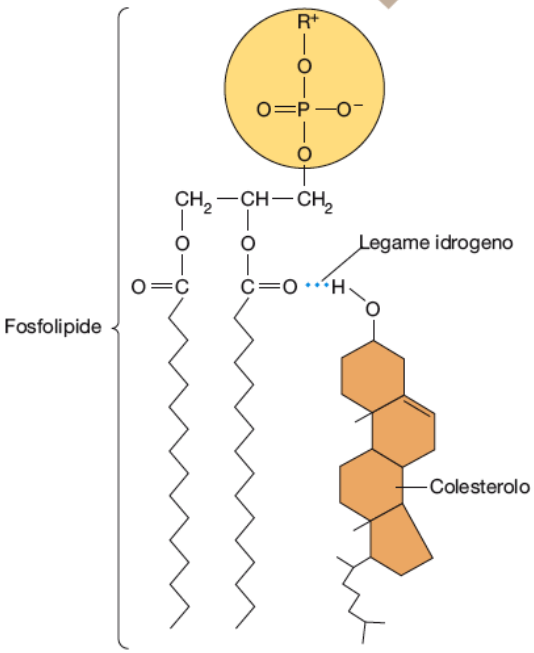
Il **colesterolo** si colloca negli interstizi tra le molecole fosfolipidiche in entrambi i due strati lipidici.

Ogni molecola di colesterolo si orienta nello strato lipidico in modo tale che il suo gruppo polare (-OH) interagisca con la testa polare di un fosfolipide (legame idrogeno).





(a) Colesterolo nella membrana plasmatica

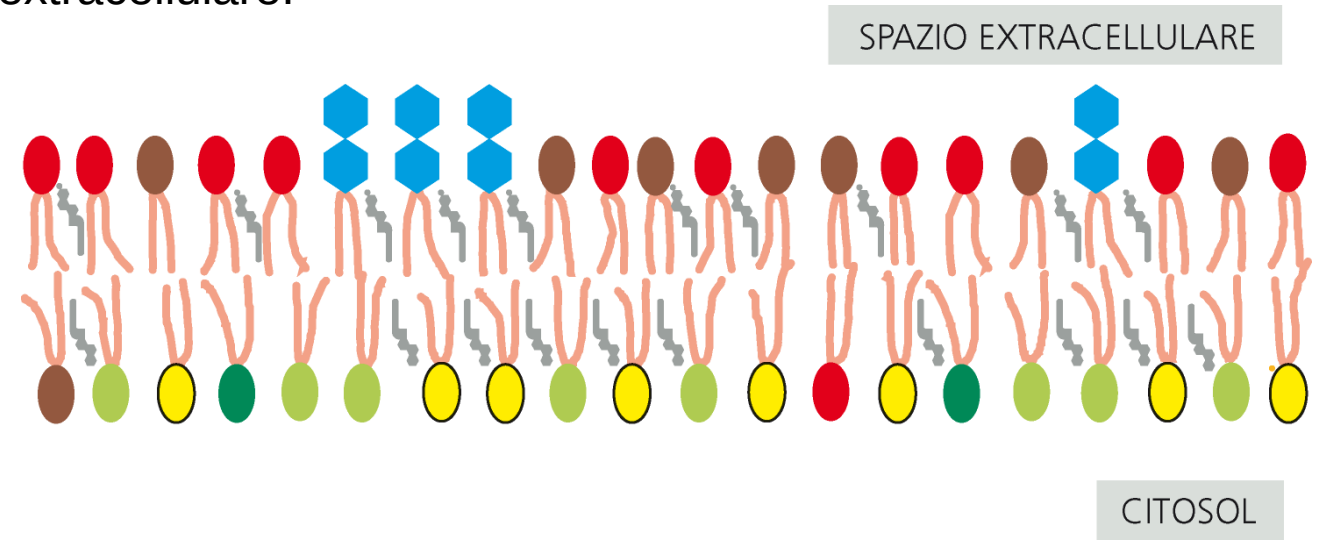


(b) Legame del colesterolo a un fosfolipide

L'inserimento del colesterolo rende il doppio strato lipidico più rigido e meno permeabile.

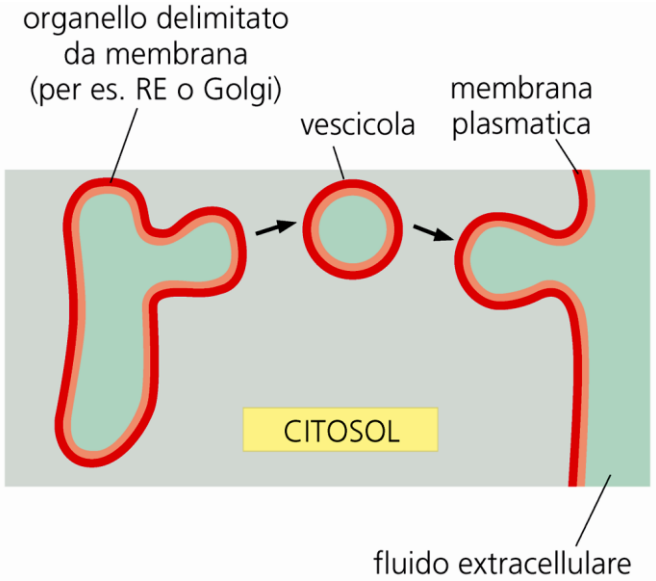
Il doppio strato lipidico è asimmetrico

La distribuzione dei fosfolipidi nei due strati della membrana è asimmetrica: alcuni tipi di fosfolipidi sono presenti soltanto in uno dei due strati o più abbondanti in uno strato e meno nell'altro. I glicolipidi si localizzano esclusivamente dal lato extracellulare.



Fosfatidilcolina, sfingomielina, fosfatidilserina, fosfatidilinositolo, fosfatidiletanolamina

Le membrane conservano il proprio orientamento anche dopo il trasferimento da un compartimento cellulare all'altro



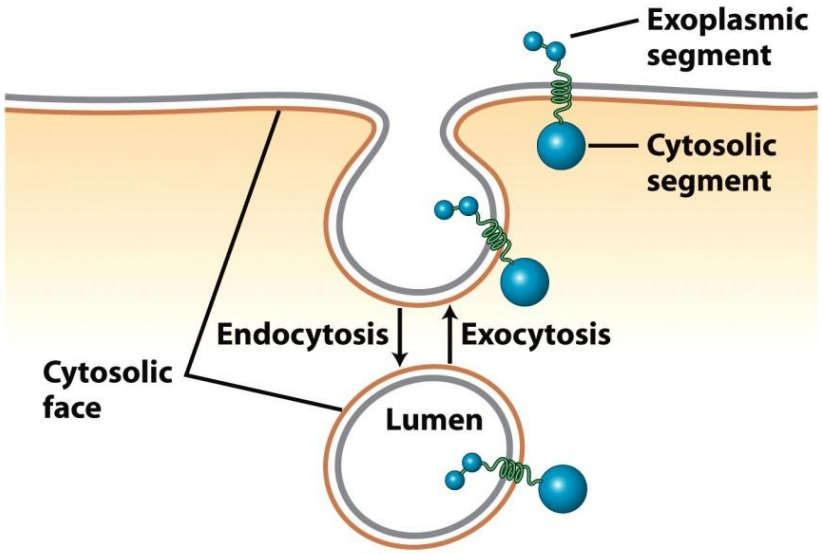
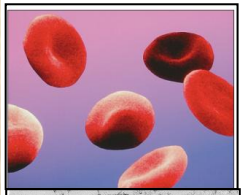
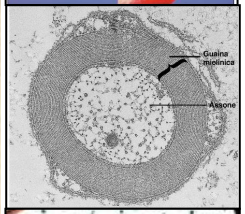


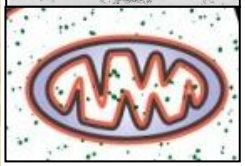
Figure 10-9
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

La proporzione di lipidi, proteine e glucidi è uguale in tutte le membrane?

	PROTEINE	LIPIDI	CARBOIDRATI
MEMBRANA PLASMATICA (globulo rosso)	49	43	8
MIELINA	18	79	3
MEMBRANA MITOCONDRIALE INTERNA	78	22	0



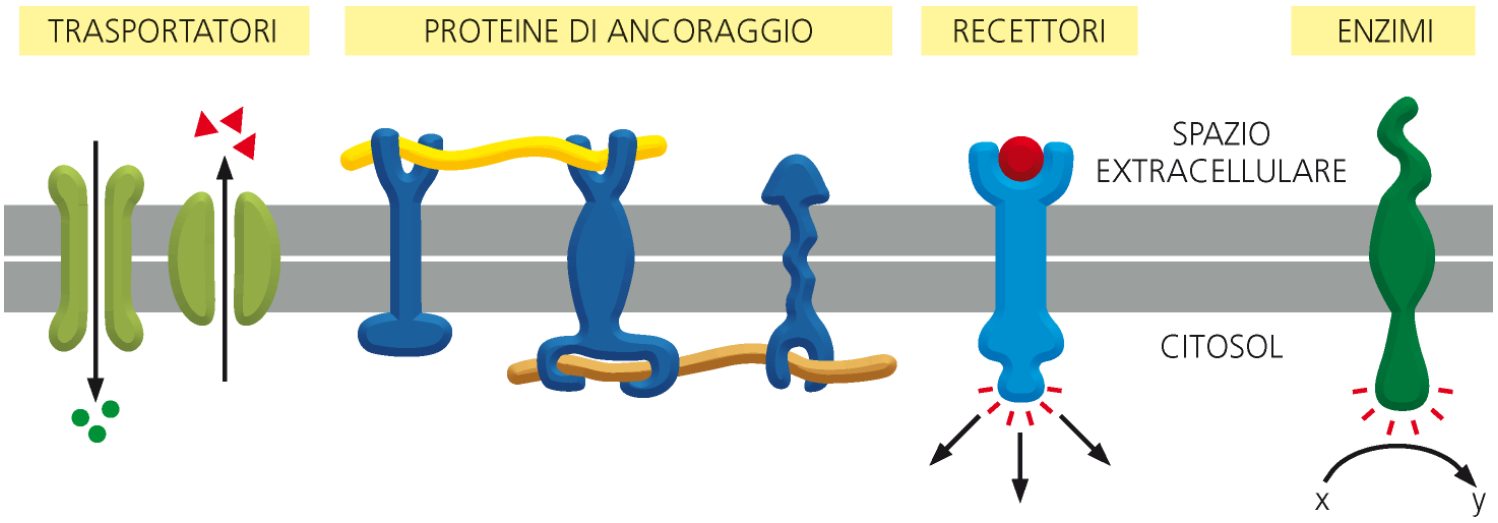




Le proteine di membrana

Anche se il doppio strato lipico costituisce la struttura di base delle membrane cellulari e funge da barriera in entrambi i sensi, sono le proteine di membrana a svolgere quasi tutte le funzioni delle membrane

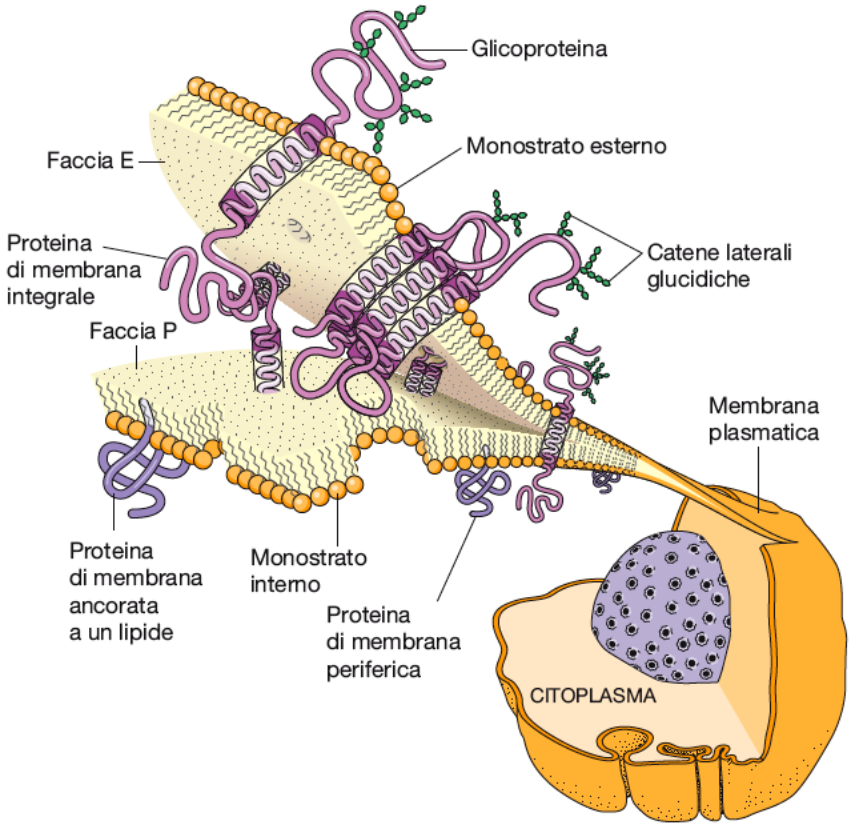
Quali funzioni specifiche hanno le proteine di membrana?



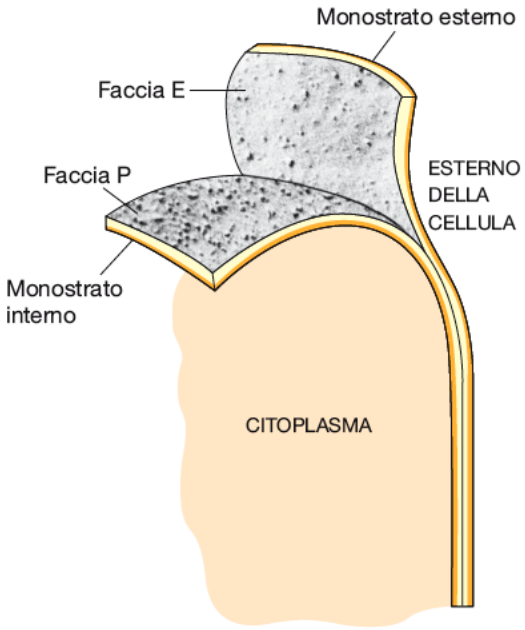
Come sono inserite le proteine nella membrana?

Gli esperimenti di criofrattura (**freeze-fracture**) con il ME effettuati sin dagli anni ‘70 sostengono il modello a mosaico fluido, cioè che le proteine sono in gran parte inserite all’interno del doppio strato lipidico:

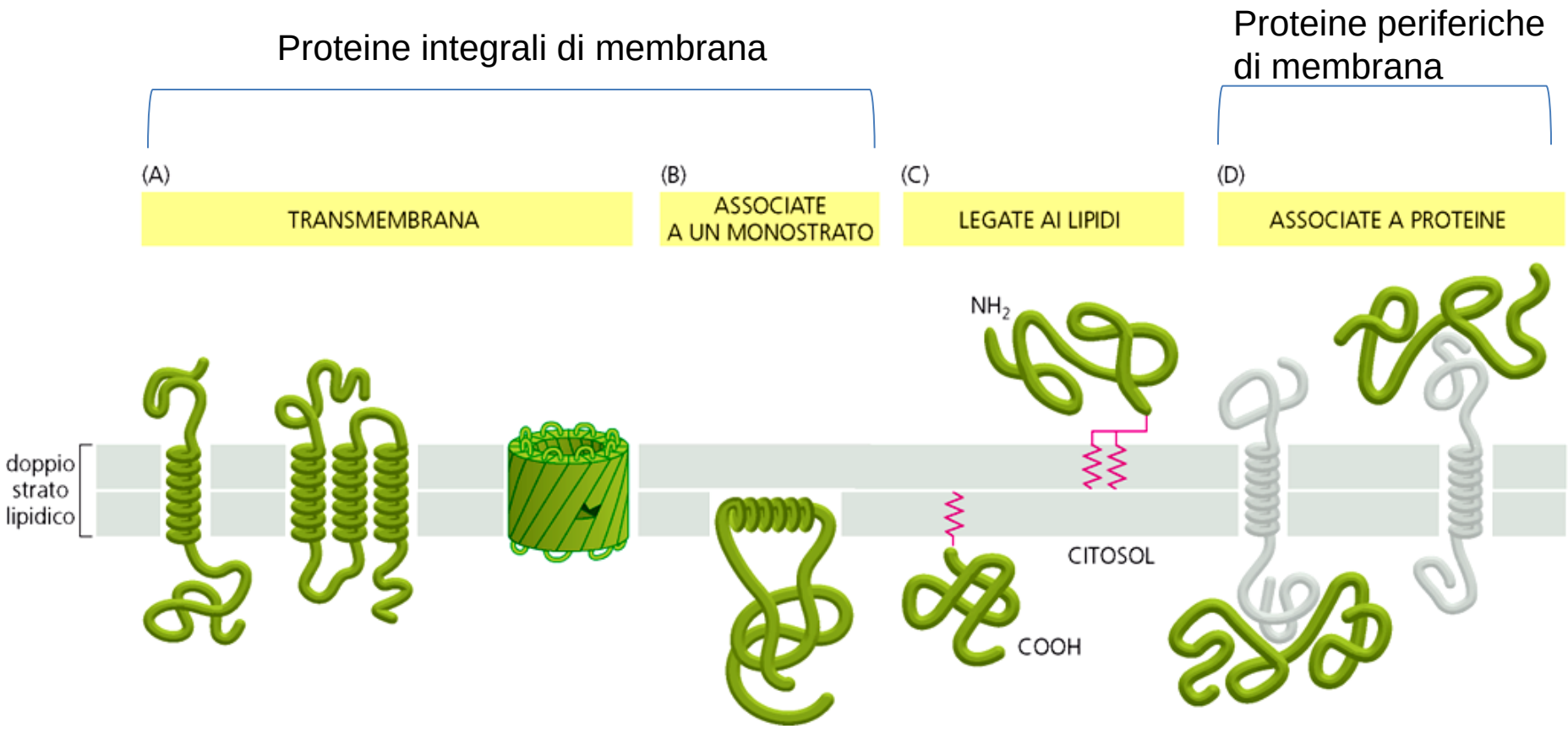
(a) Separazione dei foglietti della membrana. Notate come il piano di frattura passi attraverso la regione interna idrofobica della membrana, evidenziando le superfici interne dei due monostrati. Le proteine integrali di membrana che rimangono associate al monostrato esterno sono visibili sulla faccia E (esoplasmatica), mentre quelle che restano associate al monostrato interno sono visibili sulla faccia P (protoplasmatica).



(b) Vista della superficie dei due monostrati. Questo disegno di una membrana sottoposta a criofrattura, riporta fotografie al microscopio elettronico delle facce E e P della membrana plasmatica di una cellula di tubulo renale di topo. Le singole proteine inserite su ciascuna delle due facce emergono come piccole particelle (TEM).



Le proteine di membrana si possono associare al doppio strato lipidico con modalità differenti



Proteine integrali di membrana

Nelle proteine integrali, le catene polipeptidiche che attraversano il doppio strato lipidico (segmenti transmembrana) generalmente hanno la conformazione ad **α elica**, costituite da 20-30 residui aminoacidici, tutti o quasi tutti con catene laterali idrofobe.

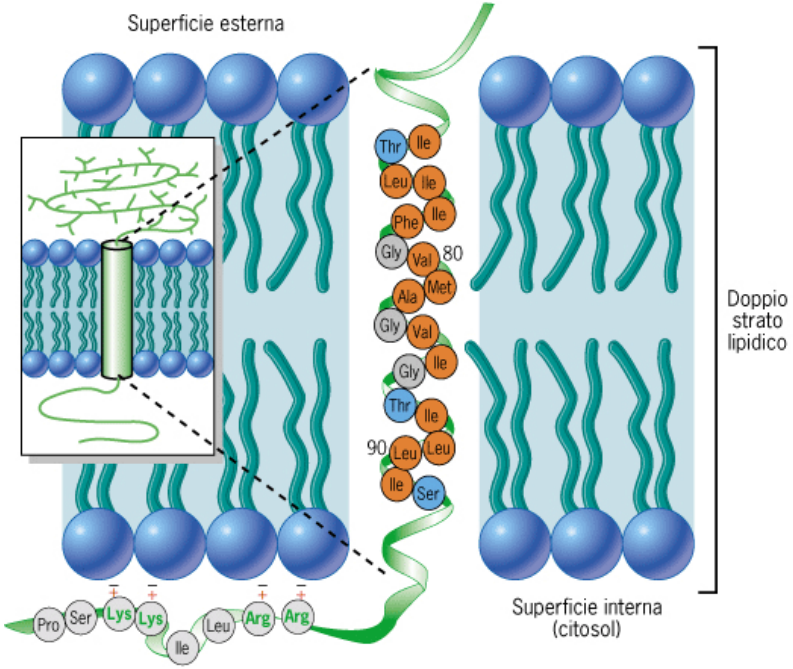
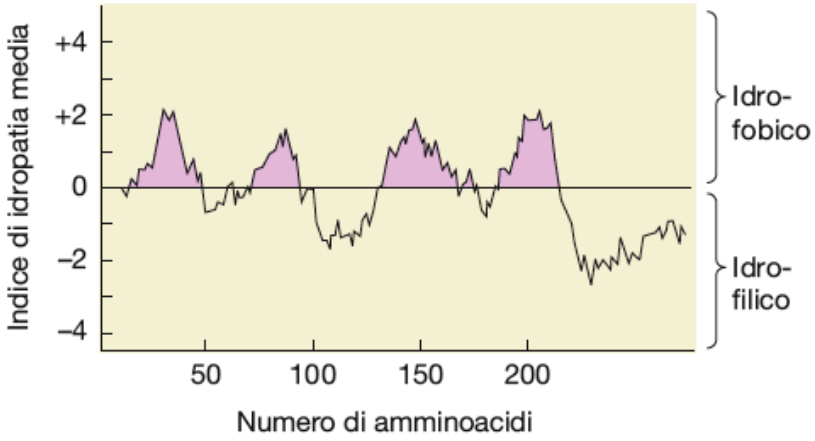
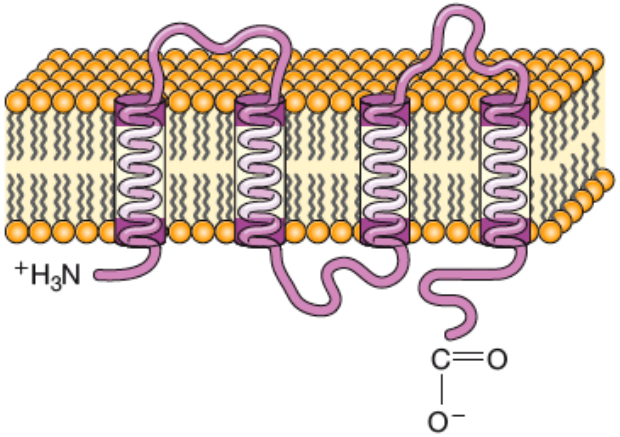


FIGURA 4.18 La glicoforina A, una proteina integrale con un unico dominio transmembrana. La singola α-elica che attraversa la membrana è costituita prevalentemente da residui idrofobi (cerchi arancioni). I quattro residui amminoacidici con carica positiva del dominio citoplasmatico della proteina formano legami ionici con i gruppi con carica negativa delle teste dei lipidi. Ad un certo numero di residui amminoacidici sulla superficie esterna della proteina sono legati carboidrati (mostrati nel riquadro). Tutti i 16 oligosaccaridi, tranne uno, sono legati con legame *O*-glicosidico (l'eccezione è rappresentata da un oligosaccaride più grande legato al residuo di asparagina in posizione 26). Le molecole di glicoforina sono presenti come omodimeri nella membrana degli eritrociti (Figura 4.32*d*). Le due eliche si incrociano a livello della regione tra i residui 79 e 83. Questa sequenza Gly-X-X-X-Gly si riscontra generalmente quando le eliche transmembrana entrano in stretta vicinanza.

L’**analisi di idropatia** di una proteina integrale di membrana aiuta a prevedere quali sono i segmenti transmembrana (contenenti regioni idrofobe)

(a) Grafico di idropatia della connessina. L’indice di idropatia riportato sull’asse verticale rappresenta una misura numerica della idrofobicità relativa dei segmenti successivi della catena polipeptidica, sulla base della sequenza dei suoi amminoacidi.



(b) Struttura transmembrana della connessina. La connessina possiede quattro distinte regioni idrofobiche, che corrispondono a quattro segmenti ad alfa-elica che attraversano la membrana plasmatica.