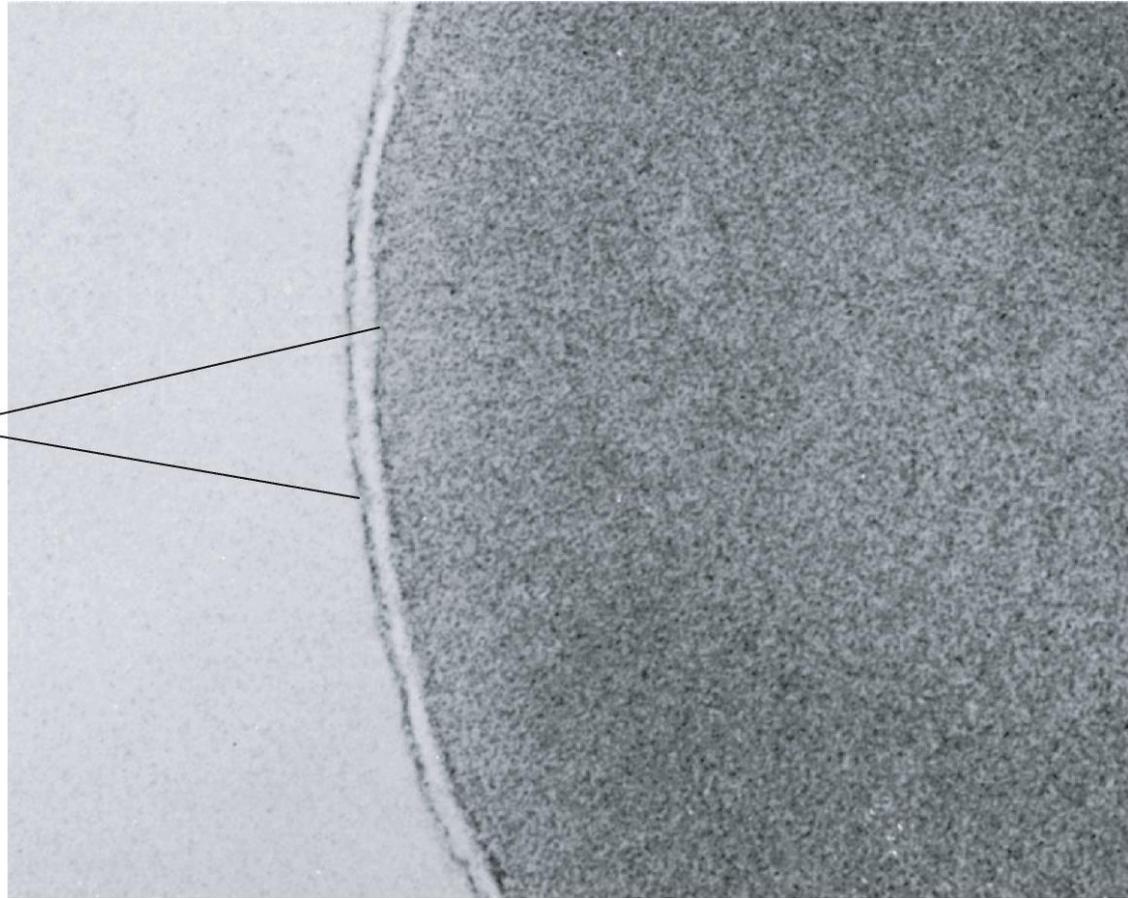


LE MEMBRANE BIOLOGICHE

Doppio
strato
lipidico
della
membrana



LE MEMBRANE BIOLOGICHE

STRUTTURE MOLECOLARI DINAMICHE

- **SEPARAZIONE FISICA** → confini esterni della cellula; negli eucarioti anche compartimentalizzazione all'interno della cellula
- **TRAFFICO MOLECOLARE** → selettivamente permeabili, sono sede di trasportatori di molecole organiche e ioni
- **BIOSEGNALAZIONE** → sede dei recettori per i segnali extracellulari

supportano diversi processi cellulari

TRASDUZIONE DEL SEGNALE

SINTESI DEI LIPIDI

TRASDUZIONE DELL'ENERGIA

SINTESI PROTEICA

COMPOSIZIONE CHIMICA DELLE MEMBRANE

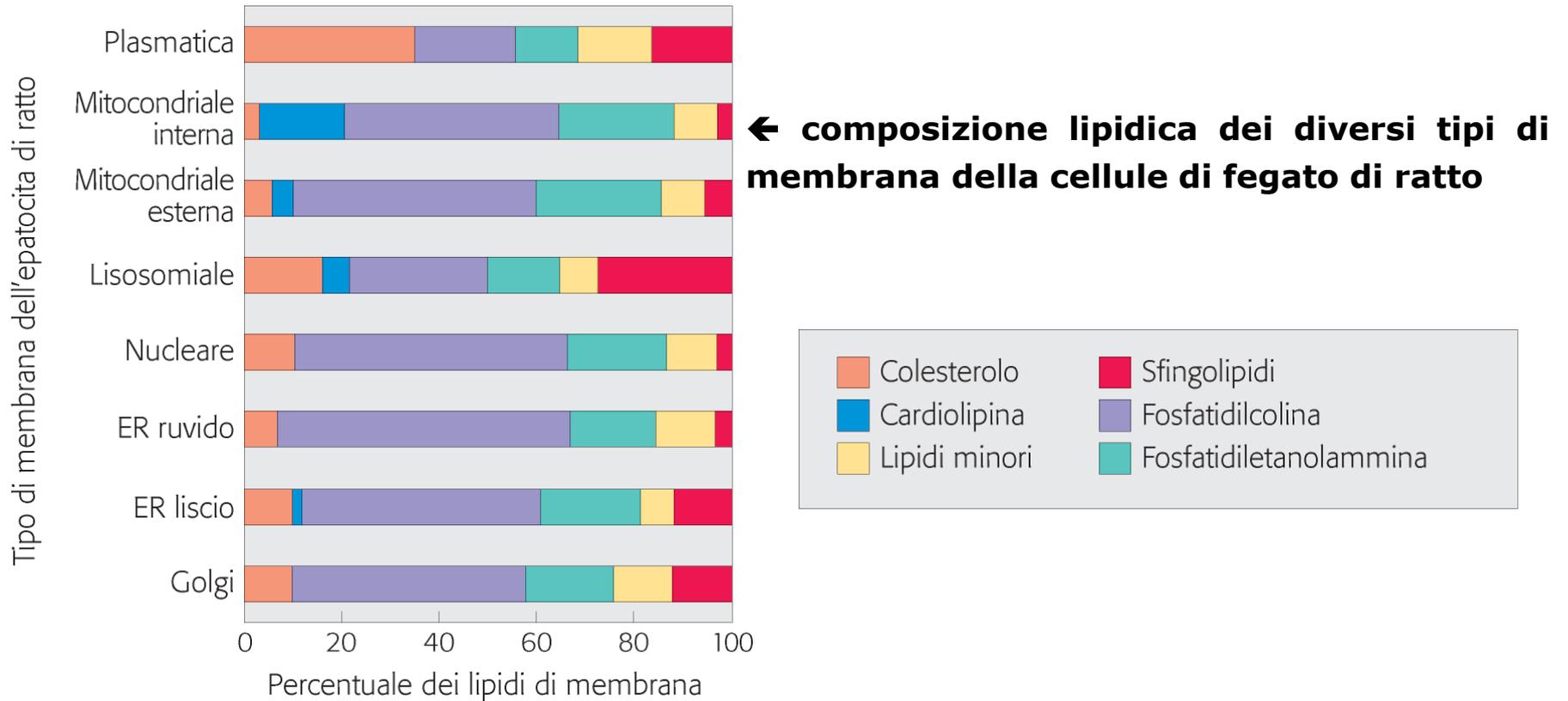
Le membrane sono composte da:

- **lipidi polari: fosfolipidi e steroli**
- **proteine**
- **carboidrati (glicoproteine e glicolipidi)**

La specializzazione funzionale della membrana dipende da:

- **tipo di lipidi**
- **quantità relative di lipidi e proteine**
- **tipo di proteine**

COMPOSIZIONE CHIMICA DELLE MEMBRANE

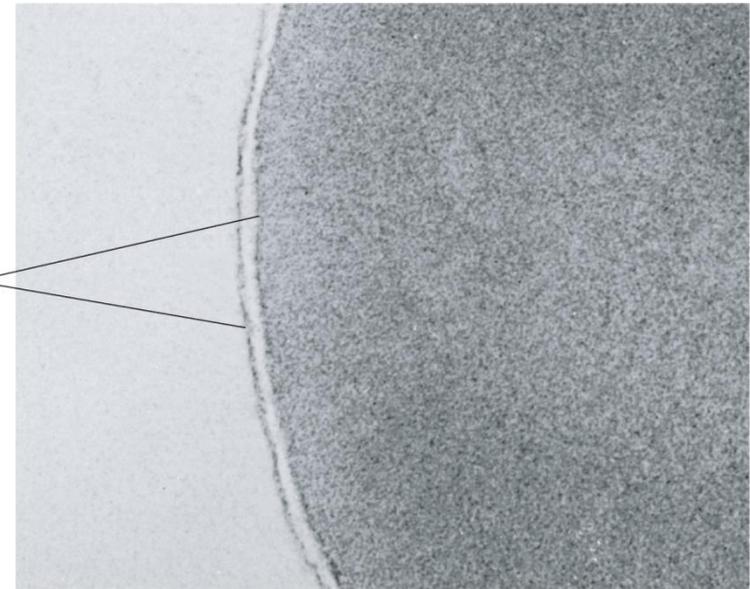


La composizione lipidica riflette la diversa funzionalità delle membrane

CARATTERISTICHE COMUNI DELLE MEMBRANE

- **IMPERMEABILI** alla maggior parte dei **SOLUTI CARICHI o POLARI**
- **PERMEABILI** ai composti **APOLARI**
- di spessore tra **5 ad 8 nm**
- dotate di struttura **trilamellare**

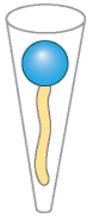
(evidenziata al microscopio elettronico) →



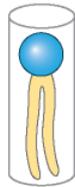
Struttura di DOPPIO STRATO LIPIDICO
secondo il modello a MOSAICO FLUIDO

DISPOSIZIONE DEI LIPIDI NELLE MEMBRANE

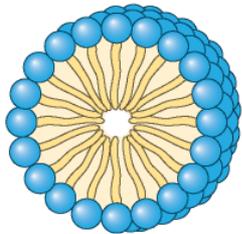
Aggregati di lipidi anfipatici in acqua



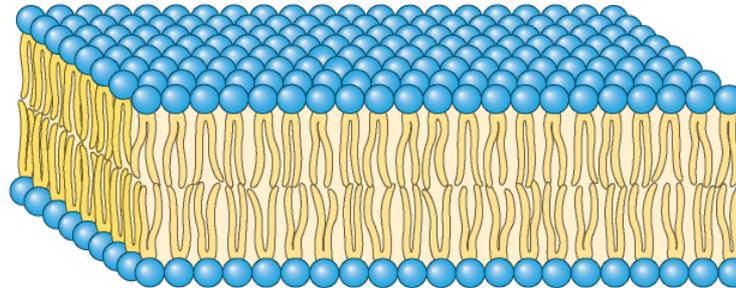
Le singole unità hanno una forma a cuneo (la sezione trasversale della testa è più grande di quella della catena idrofobica)



Le singole unità hanno una forma cilindrica (la sezione trasversale della testa è circa uguale a quella della catena idrofobica)

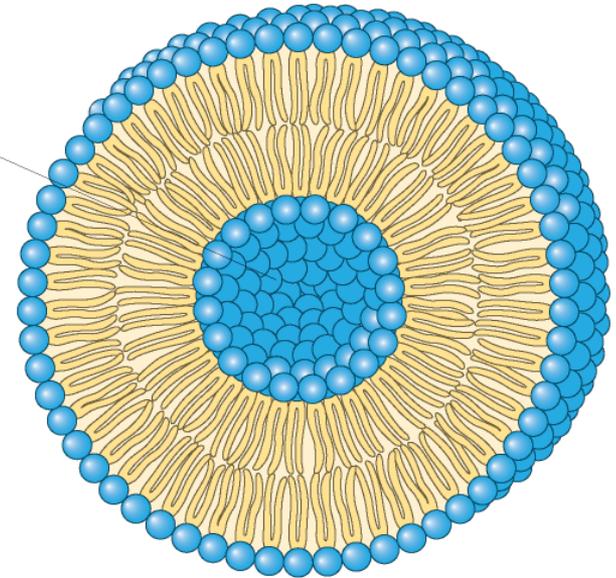


(a) Micella



(b) Doppio strato

Cavità
acquosa

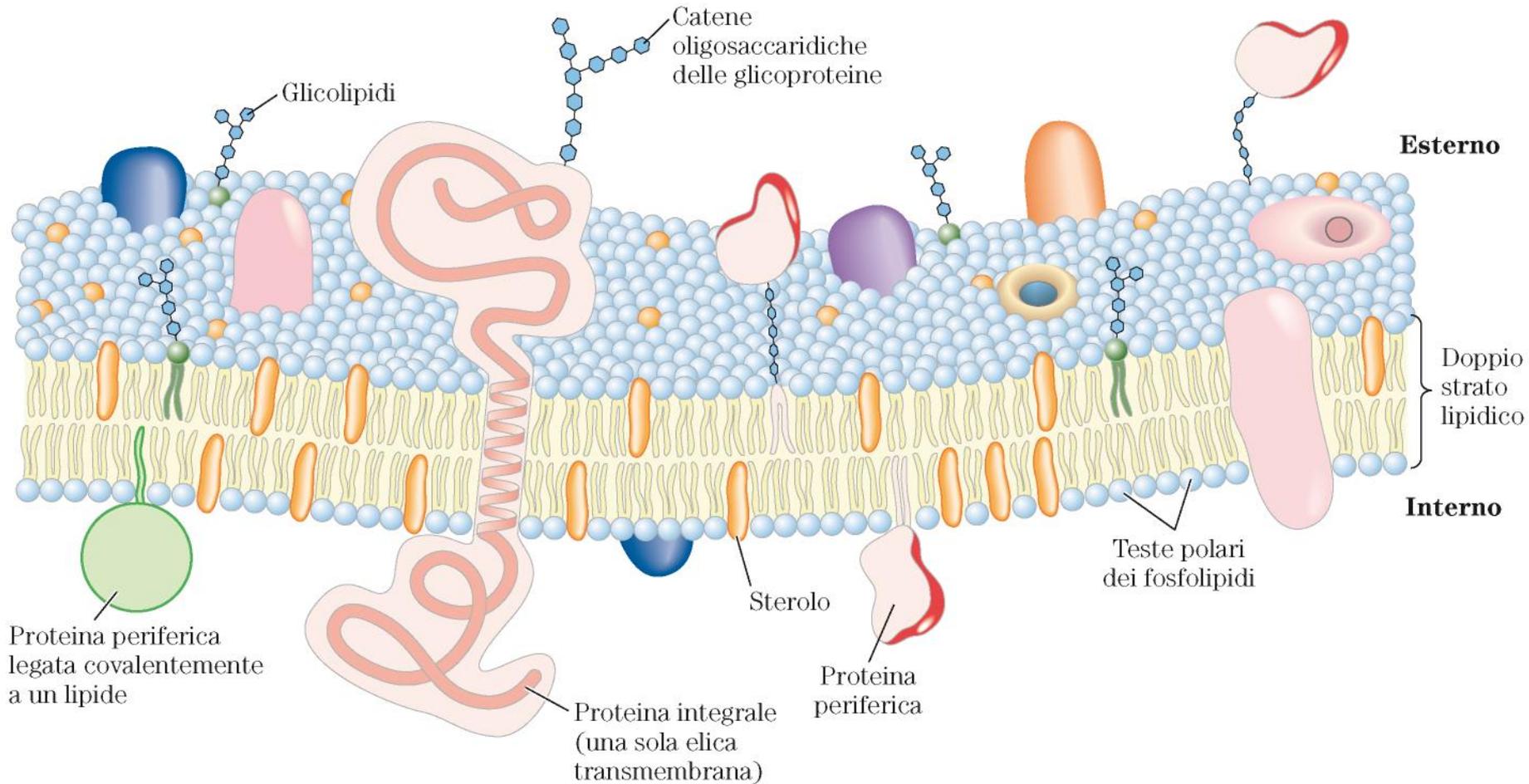


(c) Liposoma

DOPPIO STRATO LIPIDICO: fosfolipidi e steroli si dispongono in modo che le code idrofobiche siano all'interno del doppio strato mentre le teste polari sporgono all'esterno dove sono a contatto con l'acqua

LIPOSOMA: le estremità libere del doppio strato si richiudono su stesse

Modello a mosaico fluido per la struttura della membrana



i lipidi complessi formano un doppio strato grazie alle interazioni idrofobiche tra catene alifatiche → fluidità del doppio strato, libertà di movimento di lipidi e proteine

CARATTERISTICHE DEL DOPPIO STRATO LIPIDICO

- **mosaico fluido: le interazioni che legano i lipidi sono interazioni deboli (idrofobiche tra code apolari; polari tra le teste polari o cariche dei lipidi di membrana)**
- **scorrimento laterale nel piano del doppio strato: è possibile sia per i lipidi che le proteine**
- **asimmetria: è determinata dalla disposizione asimmetrica non casuale delle proteine (domini funzionali diversi sporgono sulle due facce delle membrane) e spesso degli stessi lipidi di membrana**
→ **asimmetria funzionale**

DISPOSIZIONE DELLE PROTEINE

TIPI DI PROTEINA DI MEMBRANA

• INTEGRALI

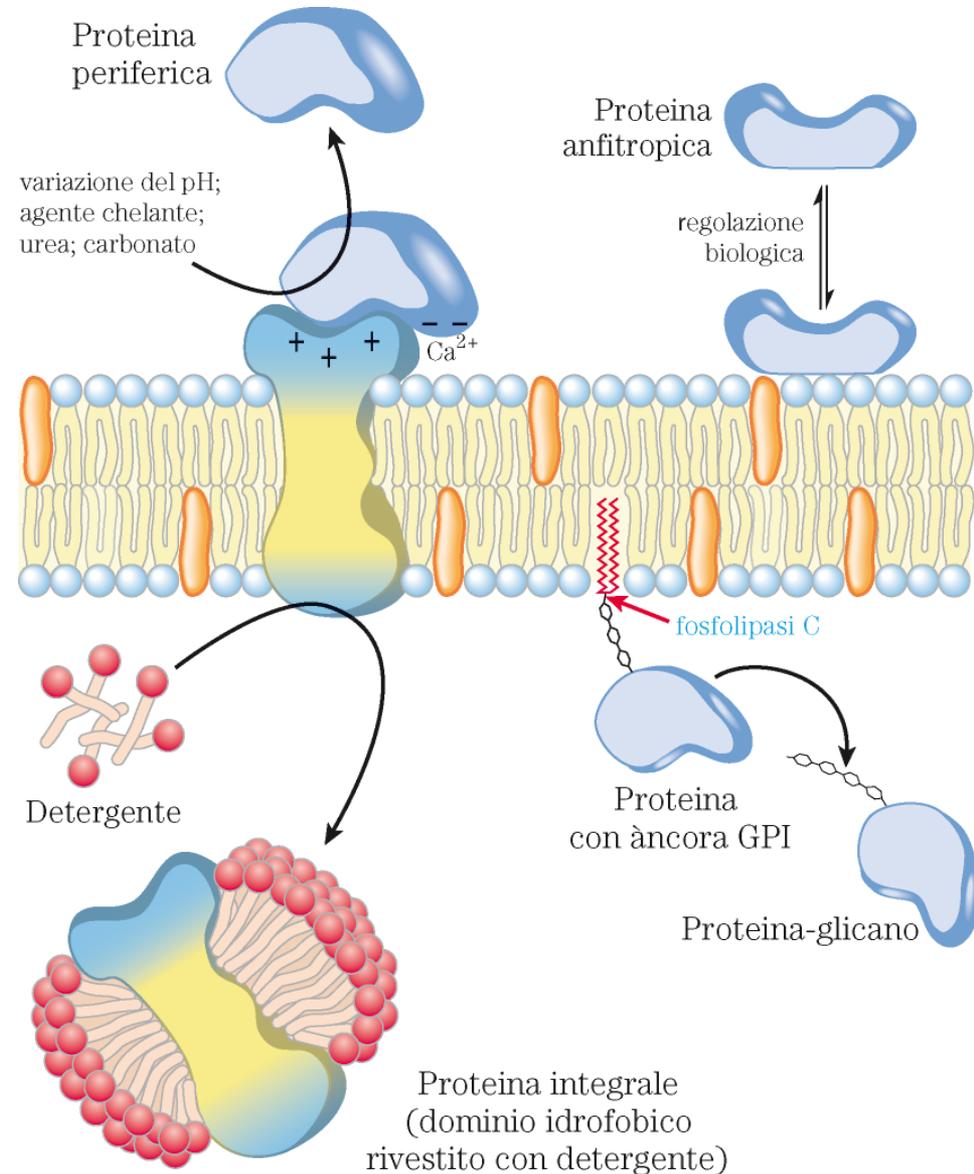
legate alle code idrofobiche dei lipidi oppure con legame covalente ai lipidi di membrana (àncore lipidiche)

• PERIFERICHE

legate alle teste polari dei lipidi

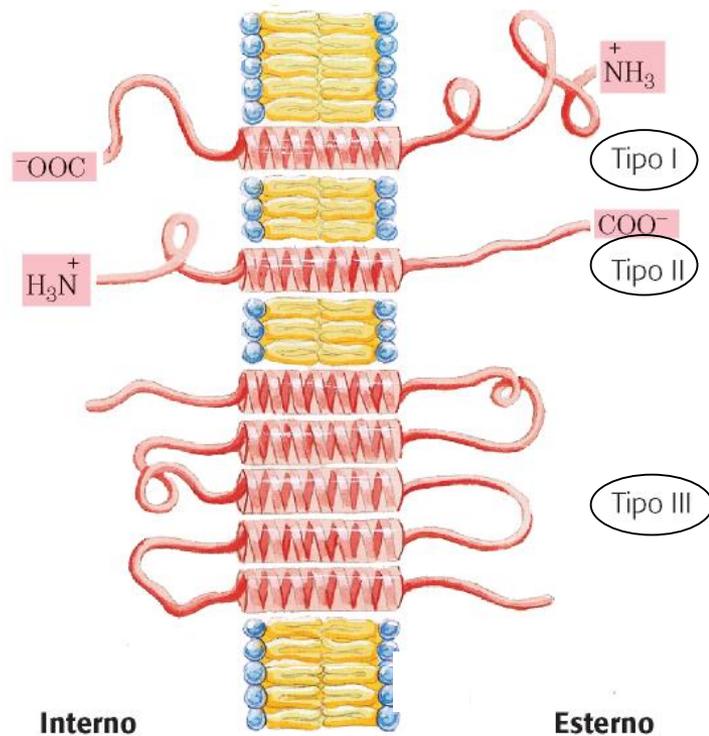
• ANFITROPICHE

legate reversibilmente in modo regolato

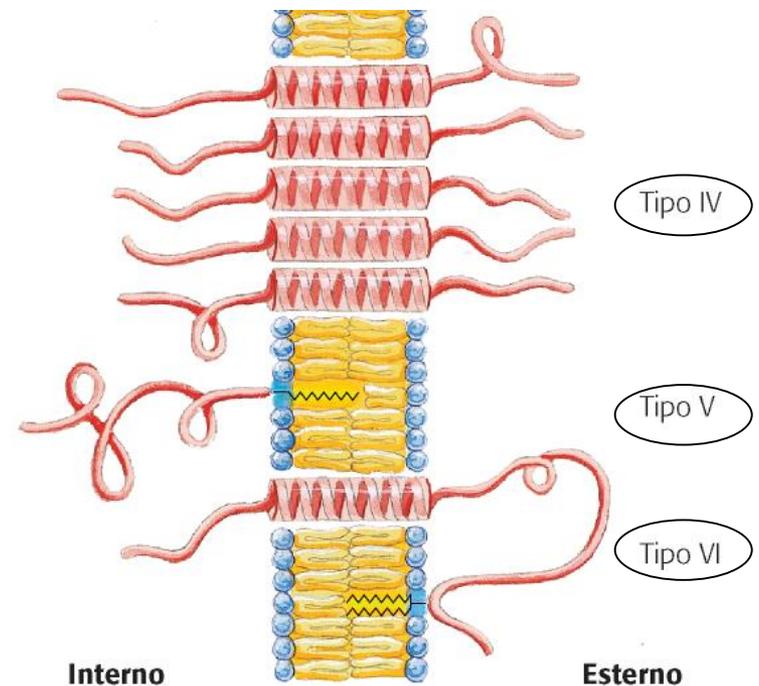


PROTEINE DI MEMBRANA INTEGRALI

associate mediante le porzioni idrofobiche della catena peptidica



Tipo I e II = una sola elica trans-membrana
Tipo III = più eliche appartenenti ad una sola catena peptidica

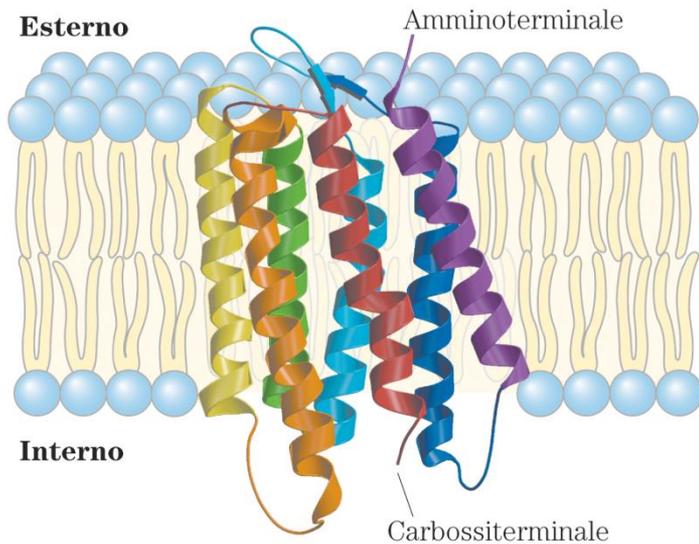


Tipo IV = eliche appartenenti a diverse catene
Tipo V = proteine legate covalentemente ad un lipide (àncora lipidica)
Tipo VI = eliche ed àncore lipidiche

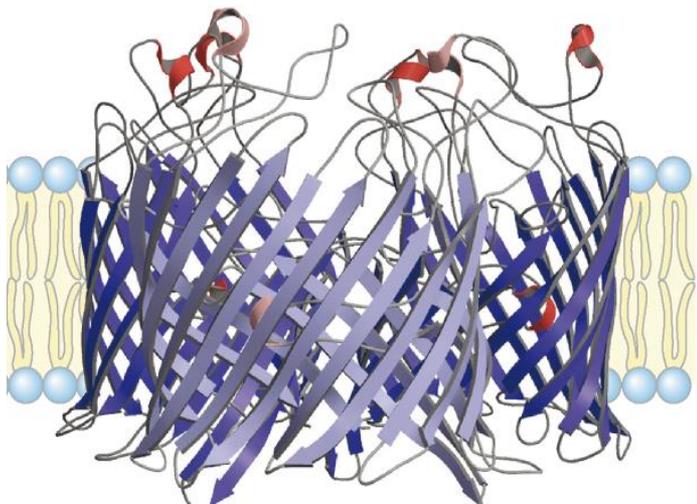
TOPOLOGIA DELLE PROTEINE DI MEMBRANA INTEGRALI

- **legate mediante interazione idrofobica con le code dei lipidi grazie a specifiche sequenze di amminoacidi idrofobici (che fungono da àncore idrofobiche)**
- **possono essere rimosse solo per trattamento con detergenti, solventi organici o agenti denaturanti**
- **alcune attraversano il doppio strato, altre sono legate covalentemente ad esso**
- **α -eliche o barili β : elementi di struttura secondaria immersi nella membrana (es. proteine trasportatrici, in genere di tipo III o IV)**
- **regola del "positivo dentro": residui amminoacidici carichi positivamente in genere sporgono sulla faccia citosolica della membrana**
- **àncore lipidiche: dirigono la proteina verso la faccia della membrana ove esse devono espletare la propria funzione (targeting della proteina)**

PROTEINE INTEGRALI CHE ATTRAVERSANO LA MEMBRANA

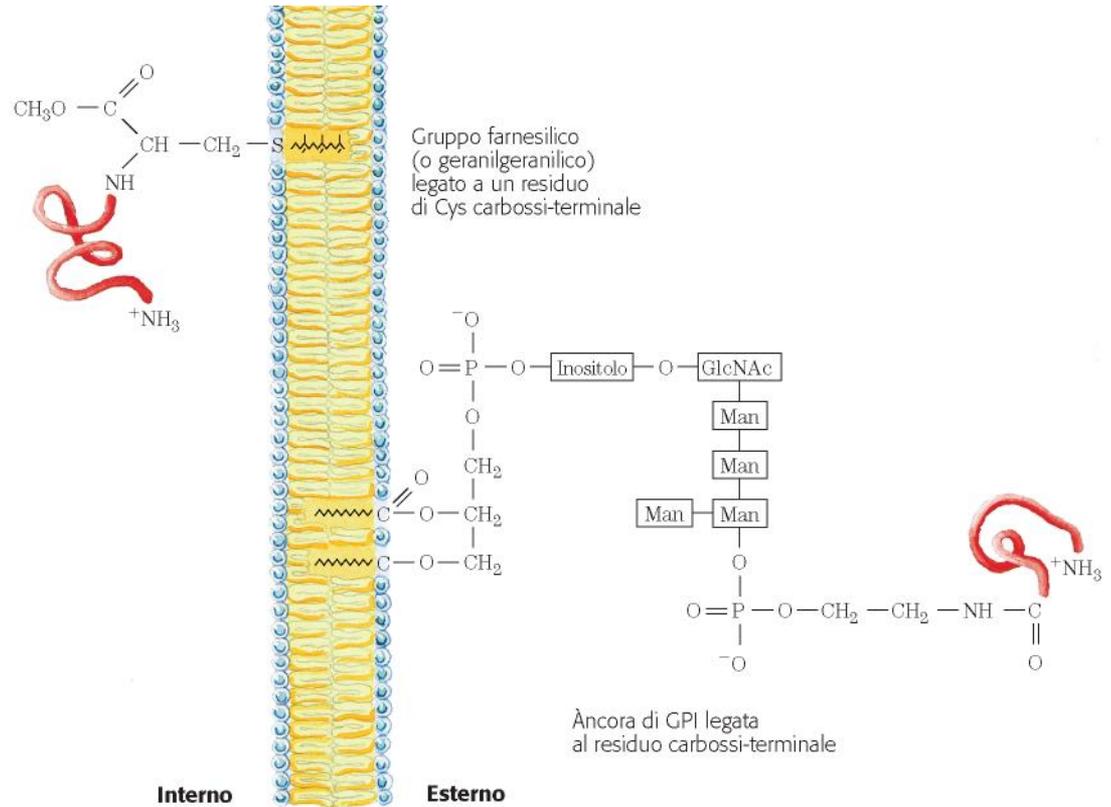
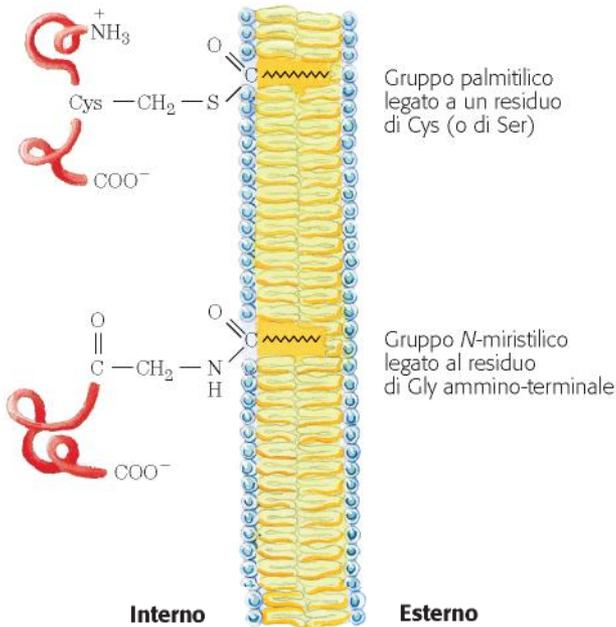


← **BATTERIORODOPSINA: sette α -eliche come elemento di struttura secondaria che attraversa la membrana (pompa protonica)**



← **MALTOPORINA: barile β elemento di struttura che attraversa la membrana (porine: proteine che consentono il passaggio di soluti polari attraverso la membrana)**

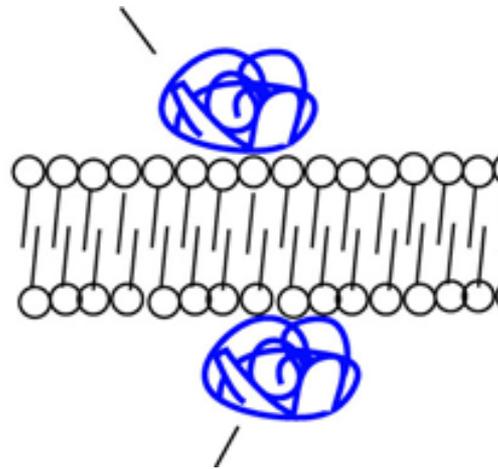
PROTEINE DI MEMBRANA LEGATE COVALENTEMENTE A LIPIDI



GPI = glicosil fosfatidil inositolo

PROTEINE DI MEMBRANA PERIFERICHE

- **associate mediante interazioni elettrostatiche o legami idrogeno che si instaurano tra sequenze idrofiliche della proteina e le teste polari dei lipidi che sporgono sulle due facce della membrana**
- **possono essere rimosse per trattamento con carbonato a pH elevato**



PROTEINE DI MEMBRANA ANFITROPICHE

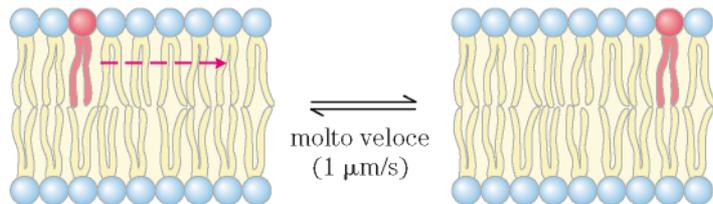
- **associate mediante interazioni non covalenti, si trovano nel citosol o in associazione alla membrana in risposta ad un segnale**

DINAMICA DEGLI ELEMENTI CHE COMPONGONO LA MEMBRANA

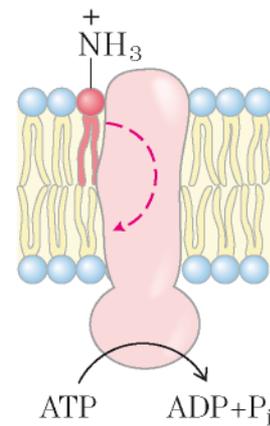
LIPIDI

- diffusione laterale dei lipidi è veloce ed avviene liberamente
- diffusione trasversale: spostamento dei lipidi da un lato all'altro del doppio strato è lento, spesso richiede catalisi

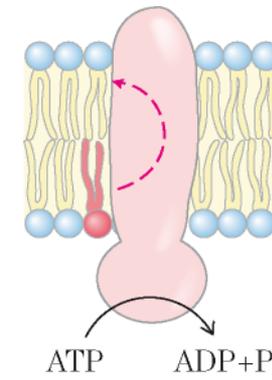
Diffusione laterale non catalizzata



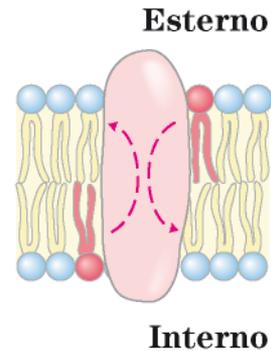
Traslocazione trasversale catalizzata



Flippasi
(ATPasi di tipo P)
trasferisce
la PE e il PS
dal foglietto esterno
a quello citosolico

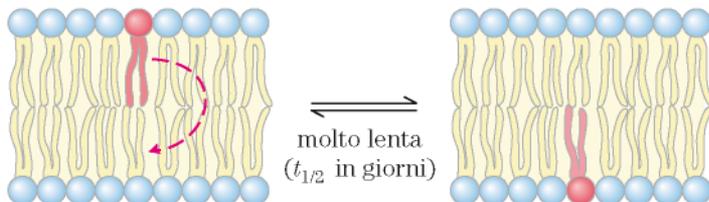


Floppasi
(trasportatore ABC)
trasporta i fosfolipidi
dal lato citosolico
a quello esterno



Scramblasi
trasferisce i lipidi
in ambedue
le direzioni,
verso l'equilibrio

Diffusione trasversale non catalizzata ("flip-flop")

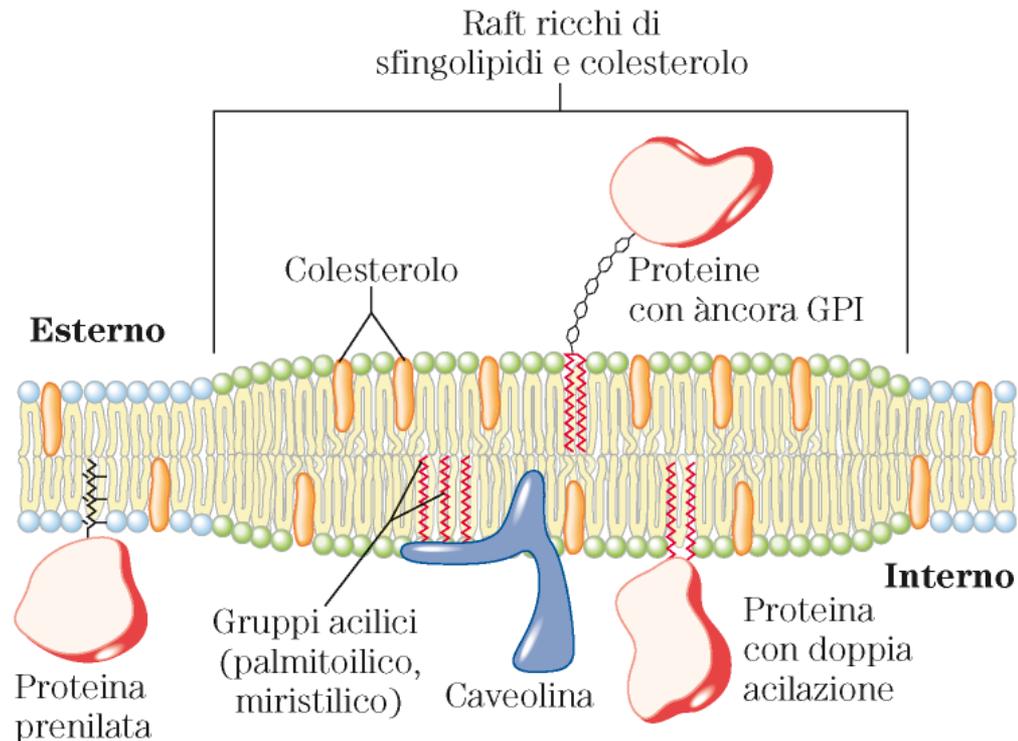


PE: fosfatidiletanolamina; PS fosfatidilserina

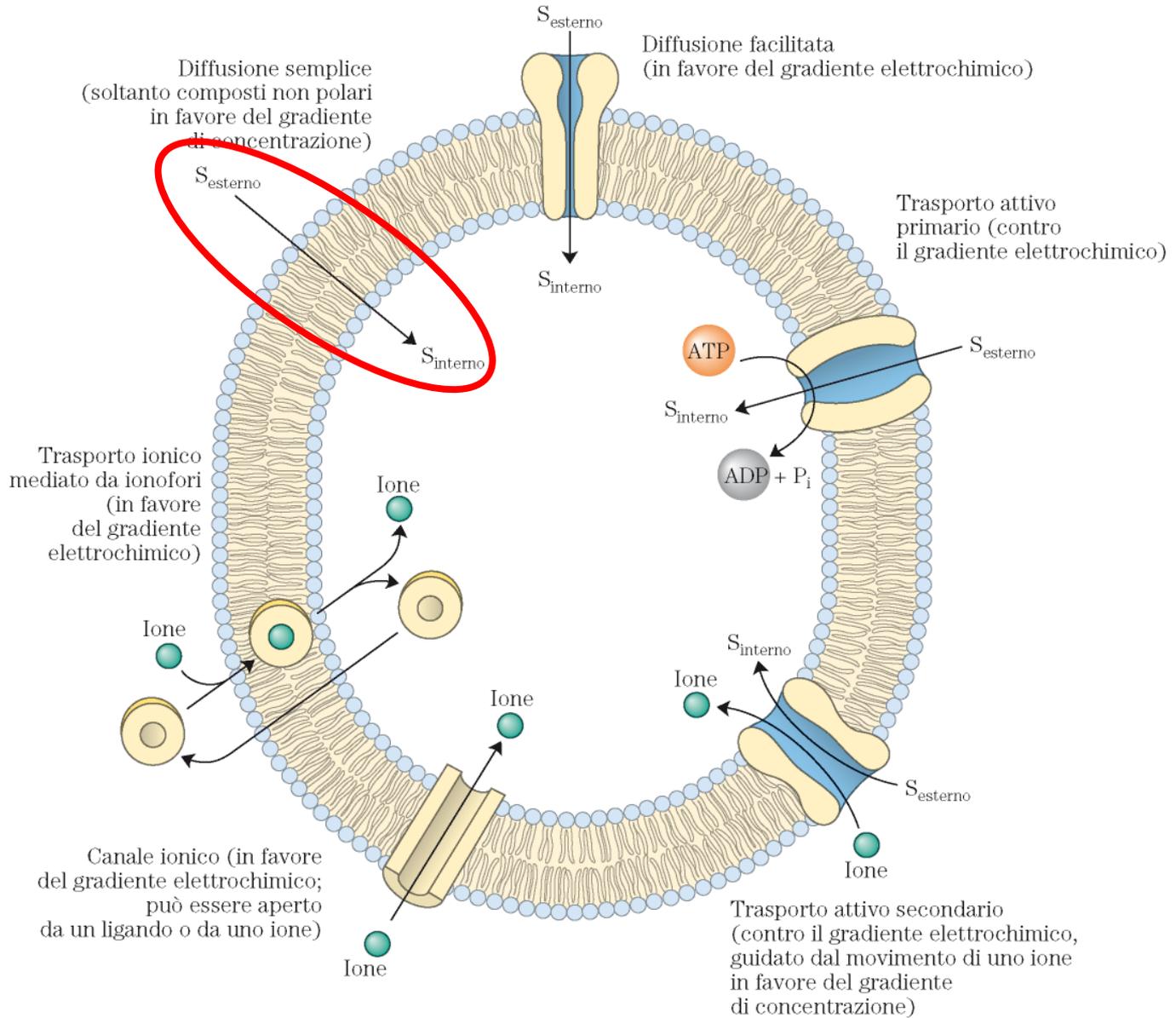
DINAMICA DEGLI ELEMENTI CHE COMPONGONO LA MEMBRANA

PROTEINE

- **diffusione laterale delle proteine limitata, formazione di "placche" ovvero aggregati di lipidi che impediscono il movimento**
- **zattere lipidiche (raft): microdomini di colesterolo e sfingolipidi nel foglietto esterno del doppio strato, spesso associate a proteine integrali legate con àncore lipidiche o GPI**



TRASPORTO DI SOLUTI ATTRAVERSO LE MEMBRANE



TIPOLOGIE DI TRASPORTO PER SOLUTI APOLARI

Diffusione semplice: il soluto deve perdere le molecole di idratazione e rompere le interazioni idrofobiche tra lipidi

TIPOLOGIE DI TRASPORTO PER SOLUTI POLARI

Diffusione facilitata o TRASPORTO PASSIVO: il trasporto richiede una proteina trasportatrice ed avviene nella direzione del gradiente chimico o di potenziale

TRASPORTO ATTIVO: il trasporto richiede una proteina trasportatrice e avviene nella direzione opposta al gradiente chimico o di potenziale; è un processo termodinamicamente sfavorito (endoergonico) che per poter aver luogo viene accoppiato ad uno che invece è favorito (esoergonico)

PASSAGGIO ATTRAVERSO IL DOPPIO STRATO LIPIDICO

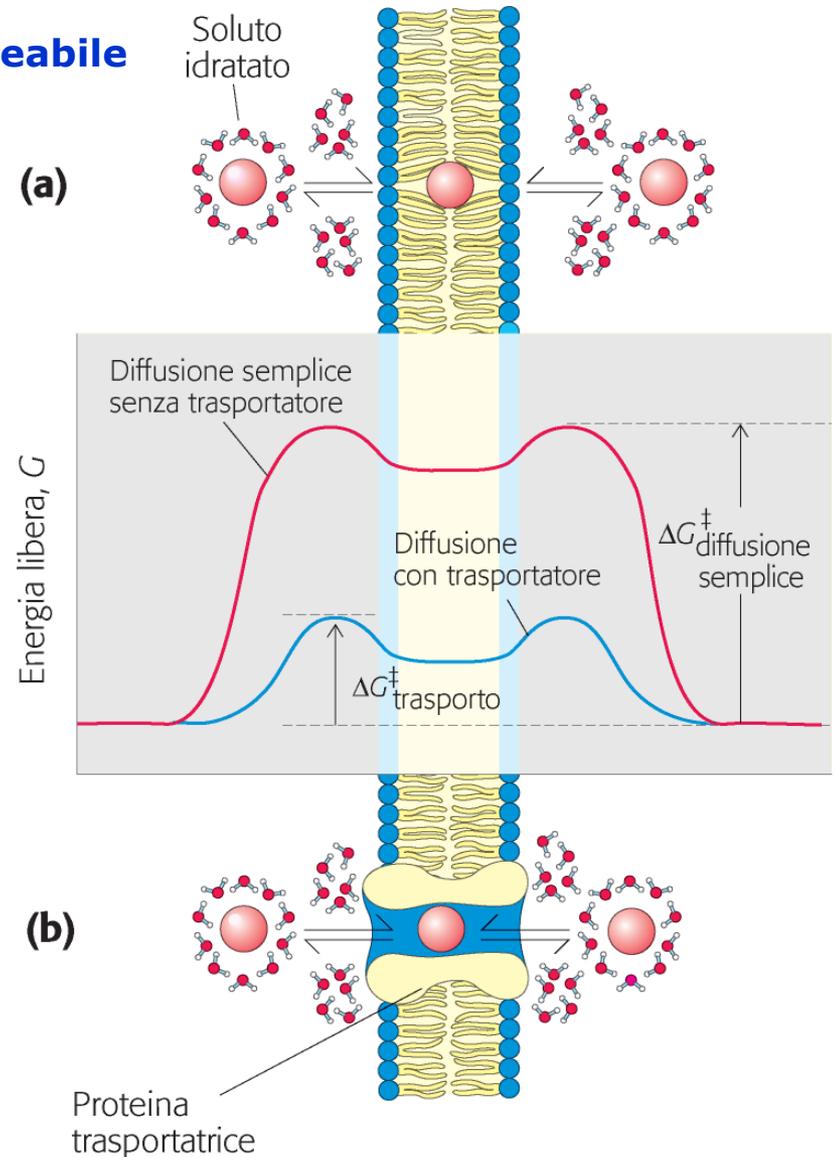
DIFFUSIONE ATTRAVERSO UNA MEMBRANA SEMIPERMEABILE

Doppio Strato Lipidico = selettivamente permeabile

Diffusione: passaggio di soluti attraverso la membrana **in favore** del gradiente chimico

a) **Diffusione semplice:** il soluto deve perdere le molecole di idratazione e rompere le interazioni idrofobiche tra lipidi (**molecole idrofobiche**)

b) **Diffusione facilitata:** il soluto attraversa la membrana mediante proteine dette **TRASPORTATORI** o **PERMEASI** (**molecole polari o cariche**)

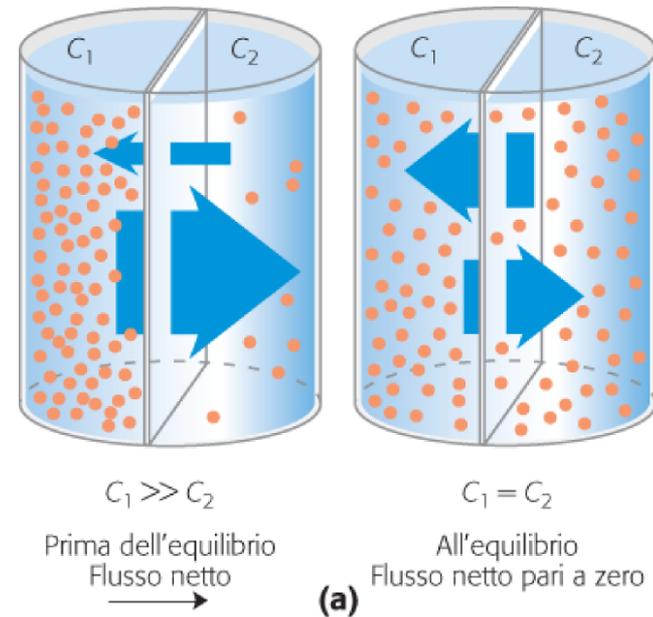


TRASPORTO DI SOLUTI ATTRAVERSO LE MEMBRANE

DIFFUSIONE ATTRAVERSO UNA MEMBRANA PERMEABILE

Soluti elettricamente neutri

**Movimento dettato dal
gradiente di concentrazione**



Gradiente chimico: dipende solo dalla concentrazione delle specie

soluti apolari che possono attraversare liberamente le membrane biologiche grazie al loro carattere idrofobico

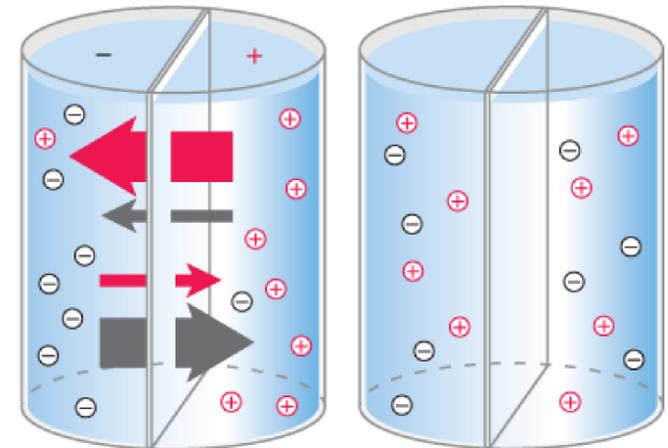
soluti polari non carichi che siano dotati di un trasportatore

TRASPORTO DI SOLUTI ATTRAVERSO LE MEMBRANE

DIFFUSIONE ATTRAVERSO UNA MEMBRANA PERMEABILE

Soluti elettricamente carichi

Movimento dettato dal gradiente di **concentrazione** e dal gradiente **elettrico**

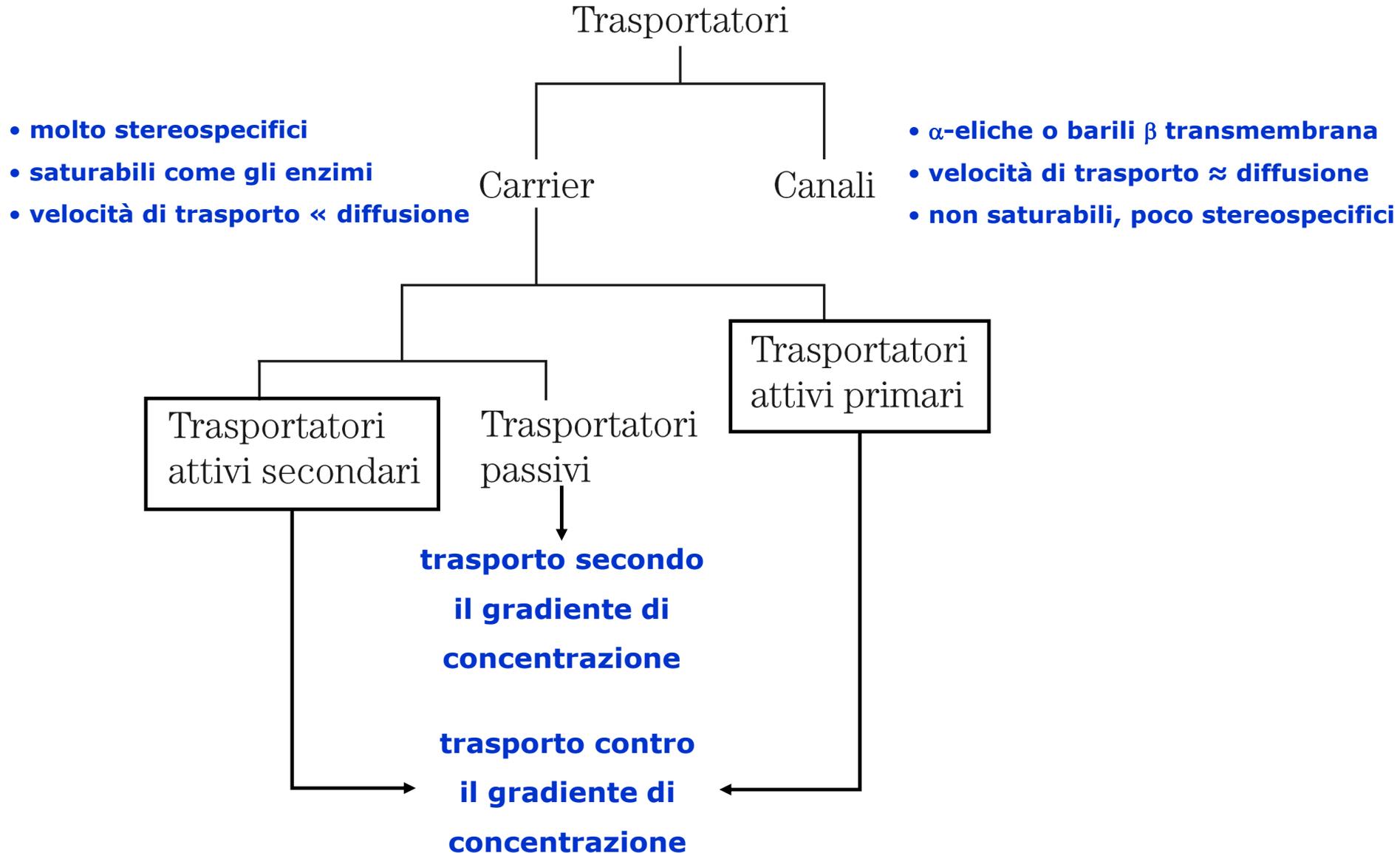


(b)

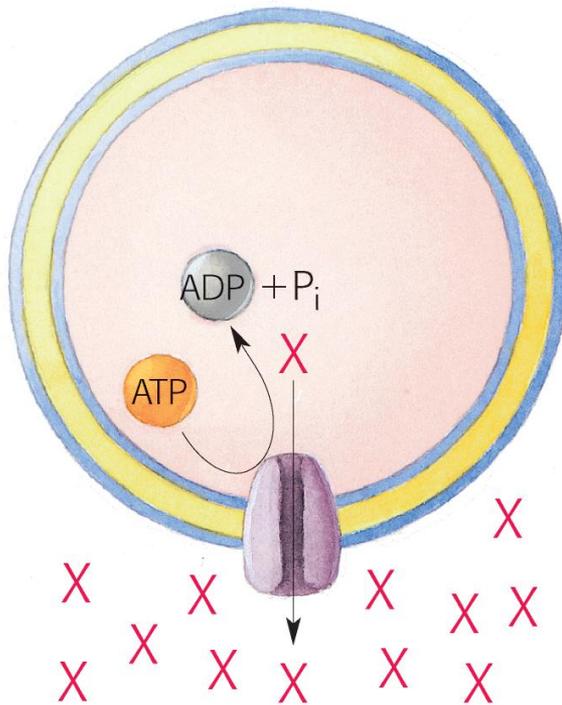
Gradiente o **potenziale elettrochimico**: tiene conto sia della concentrazione che della carica elettrica delle specie

soluti polari carichi che siano dotati di un trasportatore

CLASSIFICAZIONE DEI TRASPORTATORI

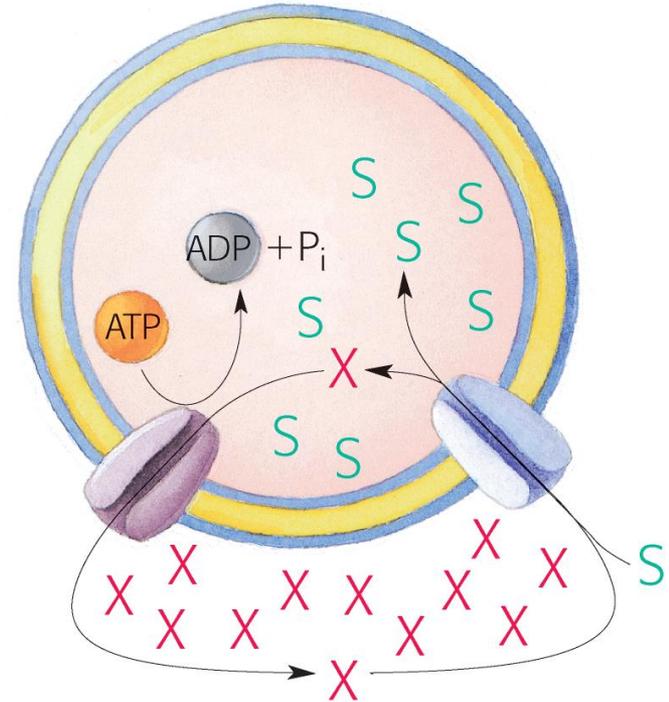


TIPOLOGIE DI TRASPORTO ATTIVO



(a) Trasporto attivo primario

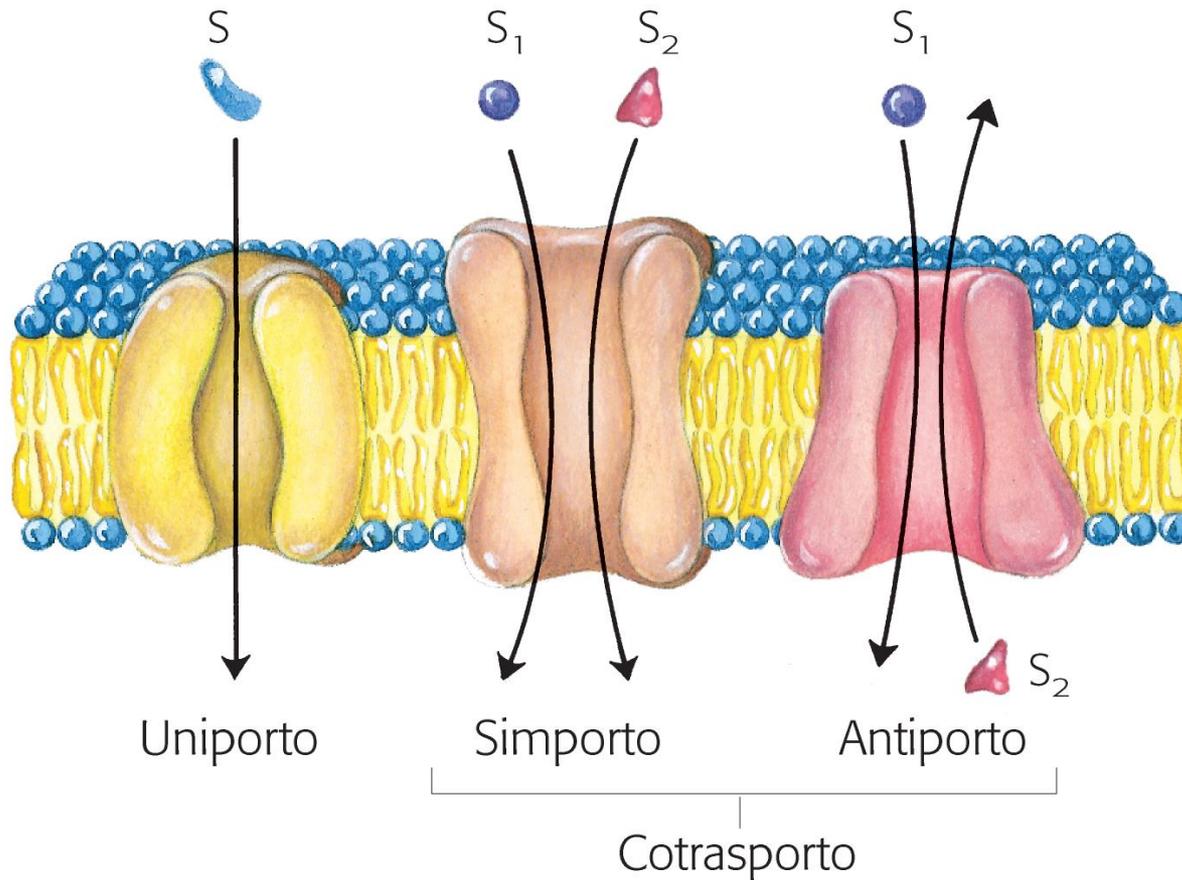
primario: il trasporto è accoppiato direttamente ad un processo esoergonico, l'idrolisi dell'ATP



(b) Trasporto attivo secondario

secondario: il trasporto è accoppiato al flusso esoergonico di un altro soluto accumulato in precedenza per trasporto attivo primario

CLASSIFICAZIONE DEI TRASPORTATORI



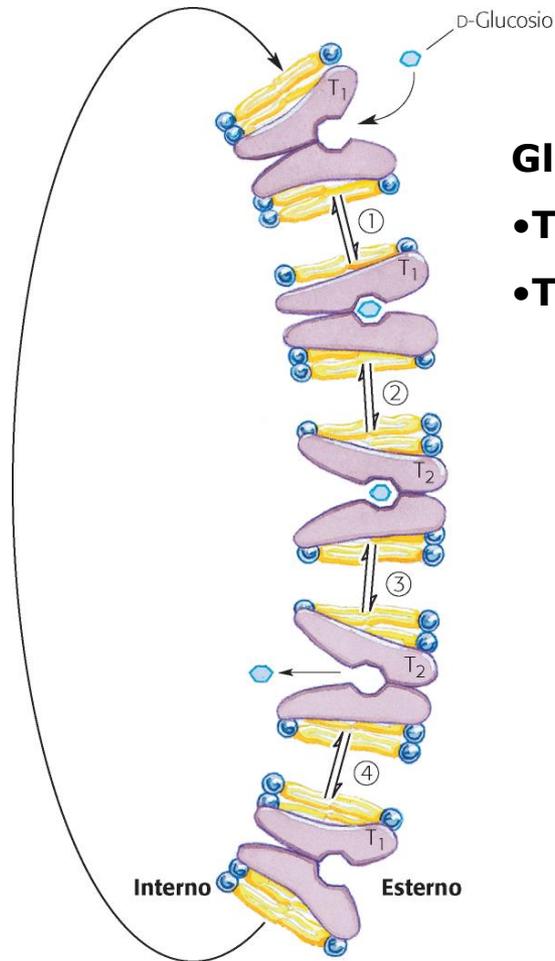
UNIPORTO: un solo soluto è trasportato

SIMPORTO: due soluti trasportati nella stessa direzione

ANTIORTO: due soluti trasportati in direzioni opposte

NOTA: classificazione indipendente dalla modalità (attivo o passivo) del trasporto

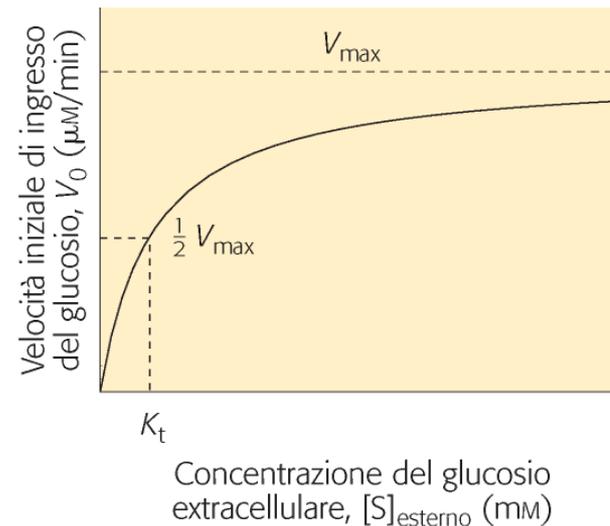
TRASPORTO DEL GLUCOSIO NEGLI ERITROCITI (diffusione facilitata)



Modello del trasporto del glucosio ad opera di GluT1

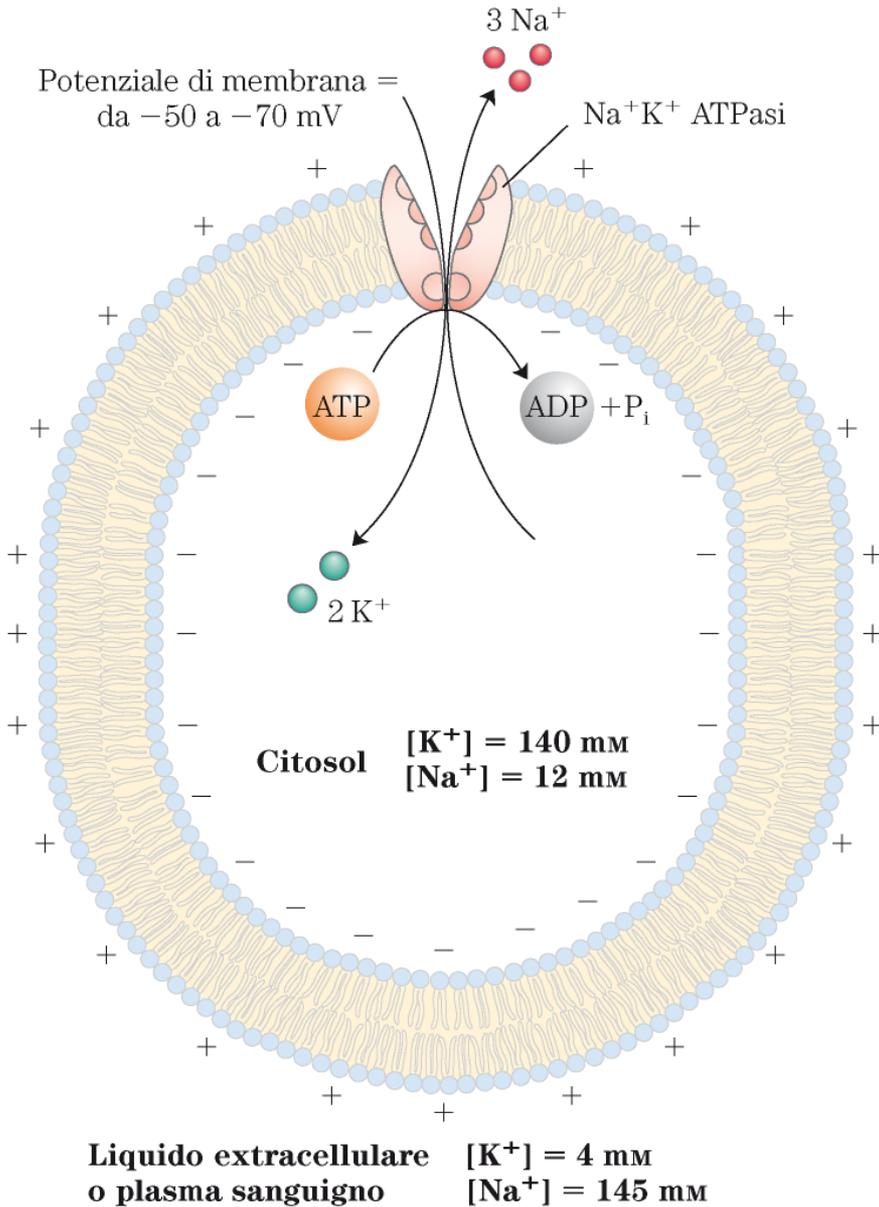
GluT1 esiste in due conformazioni

- T₁ che lega il glucosio esposto sulla superficie esterna
- T₂ che lega il glucosio sulla superficie interna



Cinetica del trasporto del glucosio

TRASPORTO ATTIVO: LE POMPE IONICHE



→ **La demolizione di ATP è accoppiata al movimento contemporaneo di Na^+ e K^+**

Nelle cellule animali il cotrasporto di Na^+ e K^+ genera un potenziale di membrana che è necessario alla conduzione del potenziale d'azione nei neuroni

COMUNICAZIONE CELLULARE

- **processo fondamentale per la vita**
- **negli organismi unicellulari: comunicazione cellula – ambiente esterno**
- **negli organismi pluricellulari: comunicazione tra cellule sia nello stesso organo che in organi diversi**
- **l'informazione viene recepita dalla cellula grazie a recettori specifici che attivano la risposta biologica**

TRASDUZIONE DEL SEGNALE

Catena di eventi molecolari che converte il messaggio che viene dall'esterno nella risposta fisiologica finale

segnale extra-cellulare → recettore specifico → processo intra-cellulare

TRASDUZIONE DEL SEGNALE

segnale extra-cellulare → recettore specifico → processo intra-cellulare

➤ **specificità**

➤ **sensibilità**

➤ **desensibilizzazione**

➤ **integrazione**

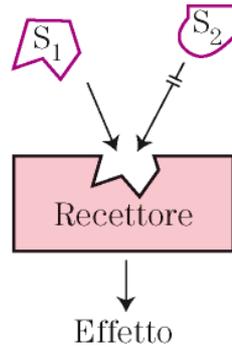
- **affinità**
- **cooperatività**
- **amplificazione**

Le cellule possono reagire a diverse intensità di segnalazione o combinazione di segnali, con variazione dell'ampiezza e della durata della loro risposta

BIOSEGNALAZIONE

(a) Specificità

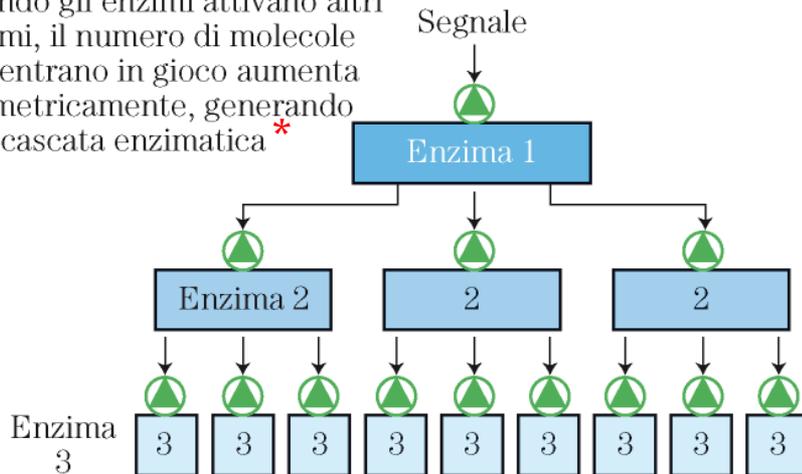
Alcune molecole segnale sono complementari al sito di legame sul recettore; altre non possono adattarsi al sito



affinità
cooperatività } sensibilità

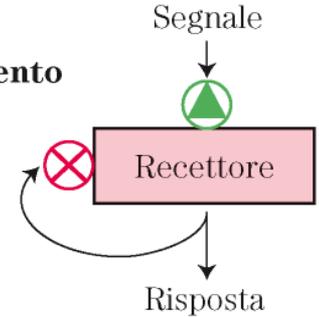
(b) Amplificazione

Quando gli enzimi attivano altri enzimi, il numero di molecole che entrano in gioco aumenta geometricamente, generando una cascata enzimatica *



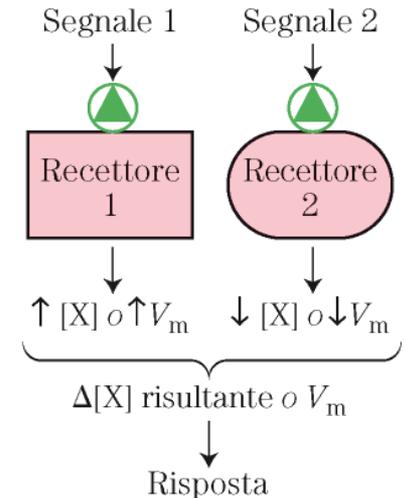
(c) Desensibilizzazione/adattamento

L'attivazione del recettore innesca un circuito retroattivo che spegne il recettore o lo rimuove dalla superficie



(d) Integrazione

Quando due segnali hanno effetti opposti su una caratteristica metabolica, come la concentrazione di un secondo messaggero X o il potenziale di membrana V_m , il risultato finale è un segnale integrato da entrambi i recettori



* **cascata enzimatica**: impiegata nei processi biochimici per ottenere una risposta rapida, è caratterizzata da un segnale iniziale che innesca una serie di tappe successive. Ogni tappa è catalizzata da un enzima e comporta l'amplificazione del segnale.

TRASDUZIONE DEL SEGNALE

segnale extra-cellulare



- Antigeni
- Fattori di crescita
- Feromoni
- Glicoproteine/oligosaccaridi sulla superficie cellulare
- Luce
- Neurotrasmettitori
- Nutrienti
- Ormoni
- et cetera

recettore specifico



6 TIPI GENERALI

processo intra-cellulare



- Modificazione del metabolismo
- Differenziamento cellulare
- Crescita cellulare
- Divisione cellulare
- et cetera

Le cellule reagiscono ai diversi segnali producendo diverse risposte secondo meccanismi molecolari comuni

BIOSEGNALAZIONE

Recettori accoppiati alle proteine G

Il legame di un ligando esterno (S) al recettore (R) attiva una proteina intracellulare che lega il GTP (G), che a sua volta regola un enzima (Enz), che genera un secondo messaggero intracellulare, X

Recettore con attività tirosina chinasi

Il legame del ligando innesca l'attività tirosina chinasi per autofosforilazione

Recettore con attività guanilil ciclasica

Il legame del ligando al dominio extracellulare stimola la formazione del secondo messaggero, il cGMP

Recettore di adesione (integrina)

Legna molecole della matrice extracellulare, cambia la propria conformazione ed altera l'interazione col citoscheletro

