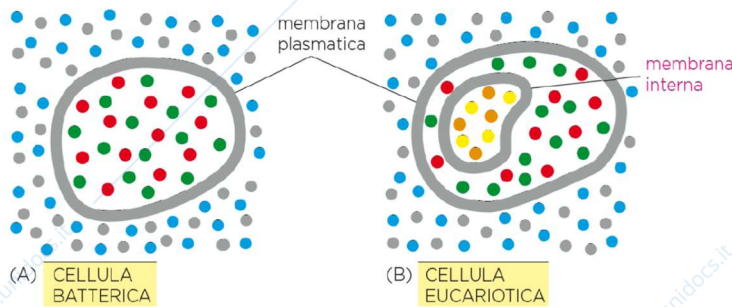


LE MEMBRANE BIOLOGICHE

Le membrane biologiche sono le strutture fondamentali che hanno consentito l'evoluzione di cellule complesse:

- Nei procarioti è presente solo la membrana plasmatica
- Negli eucarioti è presente sia la membrana plasmatica (la quale delimita il citoplasma), sia la membrana degli organelli (la quale delimita gli organuli cellulari)



Le membrane cellulari sono barriere selettive

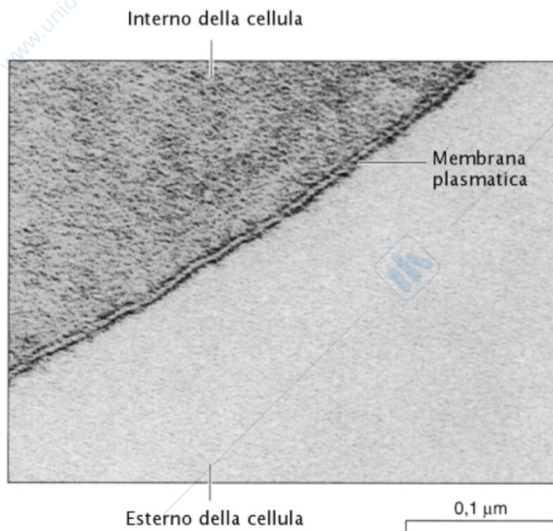
Funzioni:

- Delimitano i contorni della cellula e dei suoi organelli e agiscono come barriere di permeabilità: la parte interna della cellula deve essere separata dall'ambiente circostante, non solo per trattenere all'interno della cellula le sostanze utili, ma anche per tenere fuori le sostanze indesiderate
- Servono come siti di specifiche funzioni biochimiche, dal momento che le molecole e le strutture responsabili di queste funzioni (nella maggior parte dei casi proteine) sono incluse nella membrana o situate su di esse. Un esempio può essere il trasporto di elettroni durante la respirazione mitocondriale, o la maturazione e il ripiegamento delle proteine nel reticolo endoplasmatico RE
- Contengono anche proteine di trasporto che regolano il movimento di sostanze verso l'interno e l'esterno della cellula e dei suoi compartimenti: sebbene sostanze come gas o le molecole molto piccole e lipofile riescano a diffondersi direttamente attraverso le membrane, la maggior parte delle sostanze utili alla cellula sono idrofiliche (polari o ioniche) e hanno bisogno di proteine di trasporto
- Contengono recettori necessari a rilevare i segnali extracellulari: le cellule ricevono informazioni dal loro ambiente, sotto forma di segnali elettrici o chimici. Il rilevamento di specifici segnali e i meccanismi specifici con cui tali segnali vengono trasmessi all'interno della cellula prendono il nome di TRASDUZIONE DEL SEGNALE. Le molecole segnale si legano ai recettori presenti sulla membrana plasmatica: questo legame è seguito da eventi chimici specifici sulla parte interna della membrana, che portano spesso a modificazioni nelle funzioni cellulari.

Le cellule muscolari e del fegato presentano dei recettori per l'insulina e possono rispondere a questo ormone che aiuta le cellule ad assumere glucosio. L'insulina è secreta quando il livello di glucosio nel sangue è troppo alto con la funzione di abbassare la glicemia mediante l'attivazione di diversi processi metabolici e cellulari: essa si lega ai recettori e questo legame libera il trasportatore del glucosio, il quale porta il glucosio dentro la cellula. La diminuzione della glicemia stimola la dissociazione dell'insulina dal suo recettore

- Esse mediano le interazioni cellula-cellula, l'adesione e la comunicazione tra cellule adiacenti (connessoni). Questo avviene ad esempio grazie alle giunzioni aderenti (tengono unite due cellule), alle giunzioni strette (impediscono il passaggio di fluidi tra due cellule), alle giunzioni comunicanti (conessioni citoplasmatiche che permettono lo scambio di alcuni componenti cellulari)

TUTTE QUESTE FUNZIONI DIPENDONO DALLA COMPOSIZIONE CHIMICA E DALLE CARATTERISTICHE STRUTTURALI DELLA MEMBRANA.



- Struttura a binario ferroviario
- Aspetto a tre bande: due bande scure che rappresentano le TESTE POLARI dei fosfolipidi, mentre la banda chiara rappresenta le code idrofiliche dei fosfolipidi (acidi grassi)

Lo spessore della membrana è di circa 75 Å

Le membrane, dal punto di vista chimico, sono costituite principalmente da LIPIDI, PROTEINE e carboidrati (generalmente associati a lipidi e proteine):

	Membrana epatociti	Membrana eritrociti	Membrana mitocondri
Lipidi	57	43	23
Proteine	39	49	74
Carboidrati	4	8	3

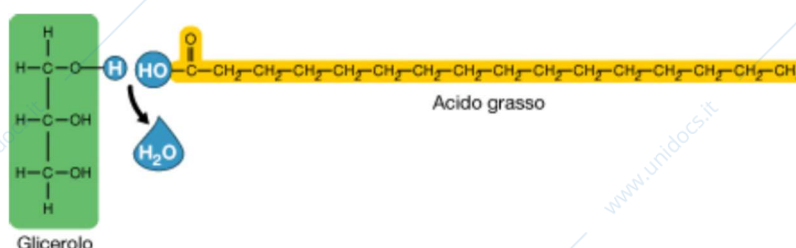
OSS 1: mentre nella membrana degli epatociti (cellule del fegato) e degli eritrociti (globuli rossi) la componente lipidica è molto alta, nella membrana dei mitocondri la componente maggiore è quella proteica. Questo perché la membrana interna dei mitocondri è ricca di enzimi (appunto proteine) utili per la respirazione cellulare.

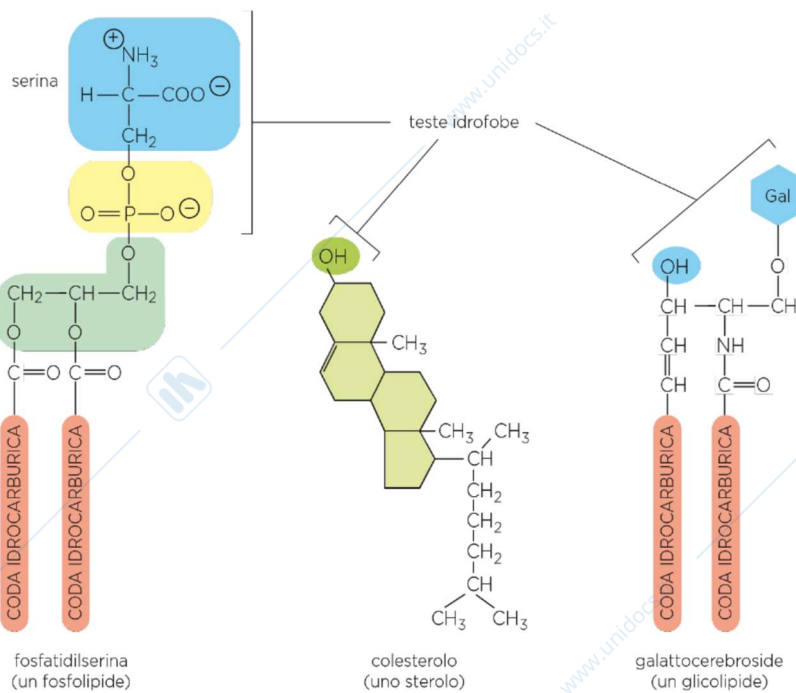
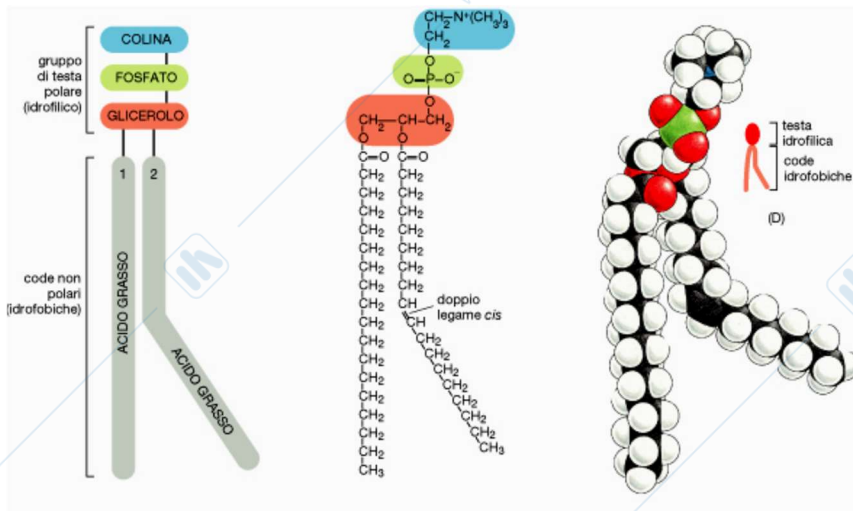
OSS 2: la quantità di proteine all'interno della membrana plasmatica è un valore modulabile direttamente dalla cellula (ad esempio: la quantità di connessina, a livello dei connessioni associati alla muscolatura liscia dell'utero, può essere aumentata durante il parto e diminuita dopo il parto).

Per ricordare: la componente lipidica della membrana è costituita principalmente da fosfogliceridi. Un fosfogliceride è composto da:

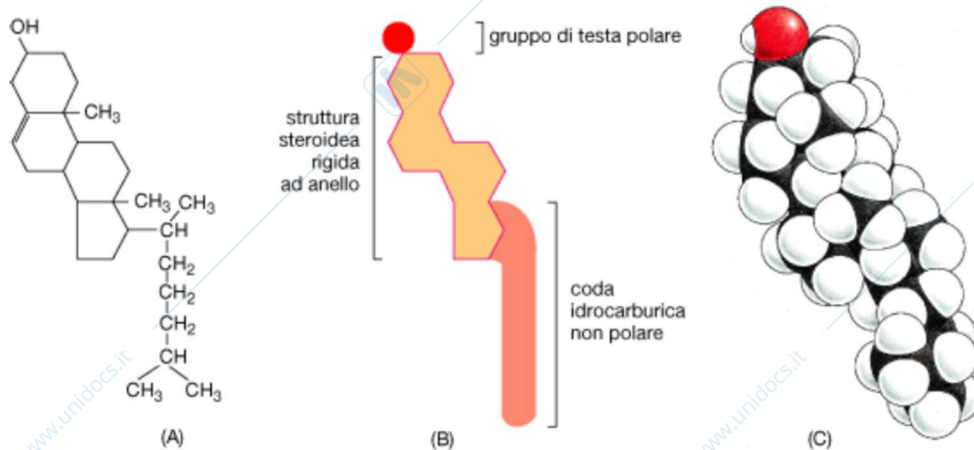
- una molecola di GLICEROLO a cui sono legati (mediante un processo di esterificazione) due acidi grassi
- Allo scheletro di glicerolo è poi attaccato un GRUPPO FOSFATO legato a sua volta ad un GRUPPO POLARE R idrofilo (di solito Colina, Etanolamina, Serina Inositolo).

Il gruppo polare contribuisce alla natura polare della testa del gruppo fosfolipidico: il fosfogliceride presenta sostanzialmente una TESTA POLARE IDROFILA capace di interagire con l'ambiente acquoso e una CODA APOLARE IDROFOBA. Questo rende il fosfogliceride una molecola ANFIPATICA.



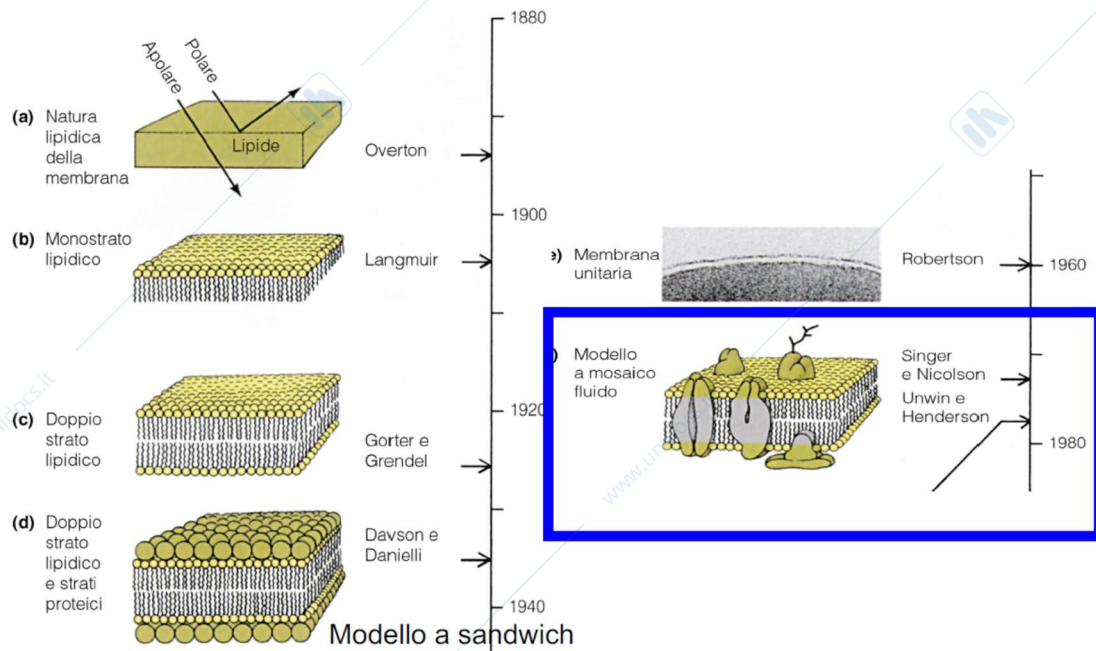


La struttura del colesterolo



MODELLI STRUTTURALI DELLA MEMBRANA

Tutti i modelli prendono in considerazione lipidi e proteine come principali costituenti delle membrane, ma essi differiscono nel modo in cui questi componenti interagiscono tra loro.



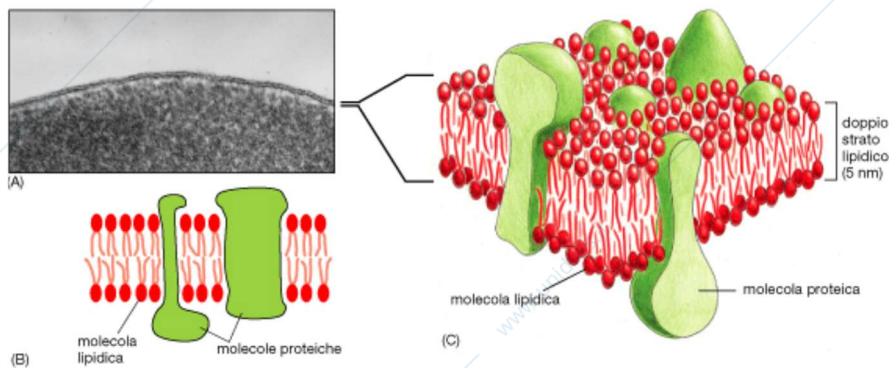
Il modello riconosciuto oggi è quello a **MOSAICO FLUIDO**, in cui la membrana è costituita da un doppio strato fosfolipidico (teste polari esterne e code apolari interne) e le proteine possono essere immerse completamente nella membrana o associate a uno dei due strati.

- Overton → alla fine del 1800 osservò che le sostanze solubili nei lipidi penetravano nelle cellule più facilmente, al contrario di quelle solubili in acqua. Concluse che i lipidi erano presenti sulla superficie cellulare come una sorta di "rivestimento"
- Langmuir → 10 anni più tardi propose il modello a monostrato, nel quale i fosfolipidi, posti su una superficie acquosa, si disponevano con le teste polari rivolte verso l'acqua e le code idrofobiche nella parte opposta
- Gorter e Grendel → nel 1925 estraggono i lipidi da un numero noto di eritrociti e usarono il metodo di Langmuir (sciogliono i lipidi in acetone e poi spargono i lipidi su una superficie acquosa). Trovarono che l'area coperta dal film lipidico era circa due volte l'area della superficie totale dell'eritrocita: conclusero che la membrana plasmatica doveva essere costituita da un doppio strato fosfolipidico. In questo caso hanno commesso due errori, che però si compensano: il primo è aver considerato la superficie degli eritrociti come $100 \mu\text{m}^2$, quando in realtà è $145 \mu\text{m}^2$, il secondo è che non hanno considerato le proteine
- Davson e Danielli → un semplice doppio strato lipidico non spiegava tutte le proprietà delle membrane... per questo motivo suggerirono che le proteine erano parte integrante delle membrane, rivestendole su entrambi i lati (modello a sandwich).
- Questo modello fu confutato nel 1960 da Robertson: attraverso uno studio della membrana al microscopio elettronico, si aspettava di osservare zone più spesse della membrana e zone meno spesse, ovvero zone con più e meno proteine di rivestimento. In realtà nota che lo spessore della membrana si mantiene sempre costante
- Nel 1980 Singer e Nicolson propongono il **MODELLO A MOSAICO FLUIDO**.

MODELLO A MOSAICO FLUIDO

Questo modello presenta due caratteristiche principali: il modello ipotizza una membrana come un mosaico di proteine incluse, o almeno attaccate, ad un DOPPIO STRATO fosfolipidico FLUIDO. Le proteine non sono più considerate quindi come foglietti uniformemente disposti sulla superficie della membrana, ma come entità globulari distinte.

Le proteine in questo senso, risultano idrofobiche per quanto riguarda la regione immersa nel doppio strato lipidico, e idrofile per quanto riguarda le regioni esposte verso i versanti citoplasmatico ed extracellulare.



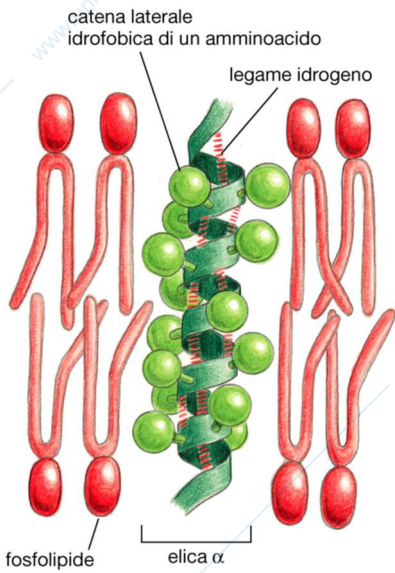
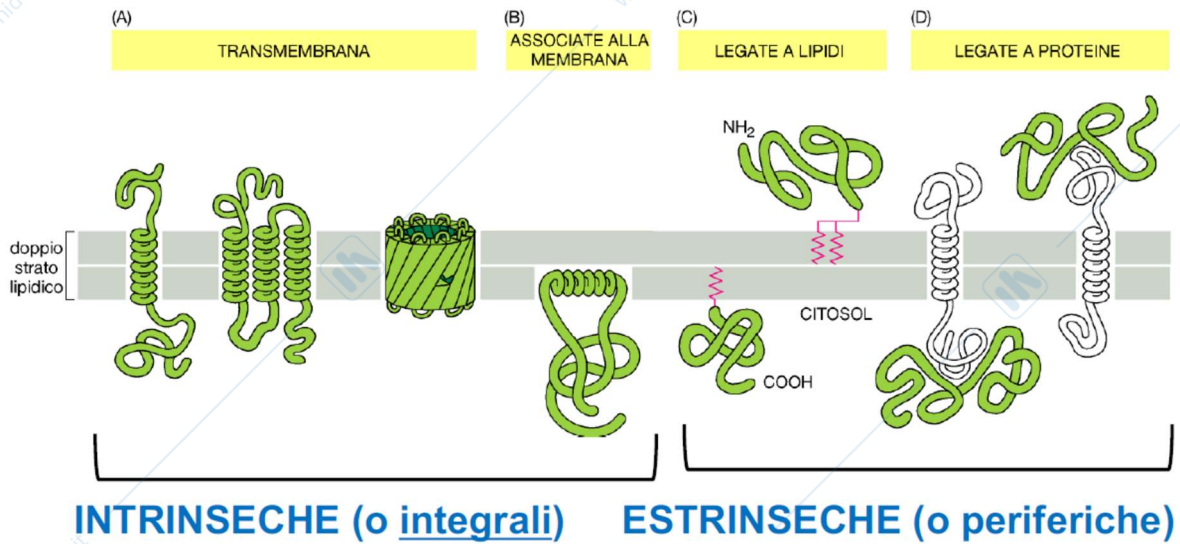
La membrana di questo modello ha la caratteristica di essere fluida. Invece di essere immobilizzata in una determinata posizione, la maggior parte dei costituenti lipidici e alcune proteine di membrana (sebbene alcune sia ancorate a elementi strutturali come il citoscheletro) sono in costante movimento, capaci di mobilità laterale, parallelo alla struttura della membrana.

LE PROTEINE DI MEMBRANA

Le proteine di membrana vengono sintetizzate a livello del reticolo endoplasmatico rugoso (importante importazione co-traduzionale e post-traduzionale ecc...).

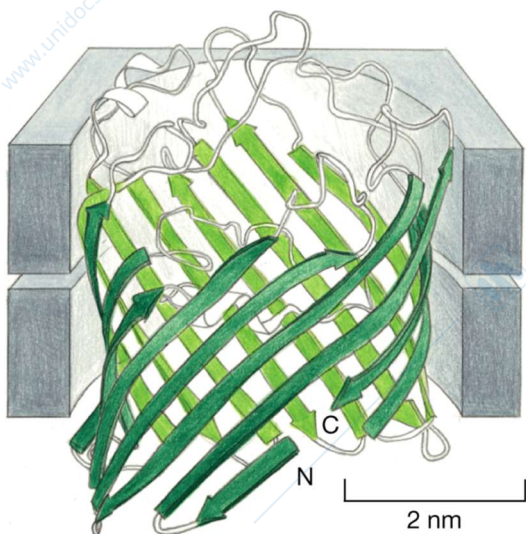
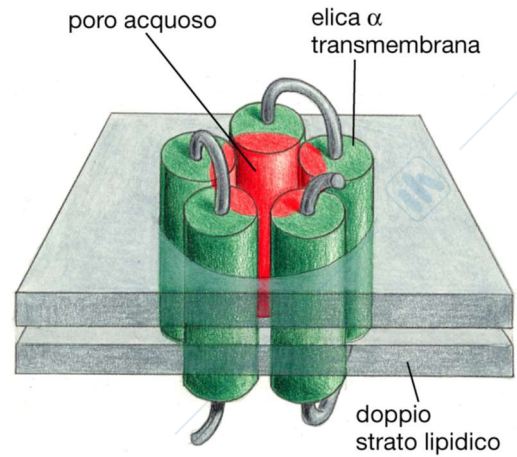
Esse differiscono per la loro affinità nei confronti della regione interna idrofobica della membrana. Per questo motivo le proteine di membrana vengono classificate in due gruppi:

- Le proteine **INTRINSECHE/INTEGRALI**, le quali attraversano da parte a parte il doppio strato lipidico. Presentano una o più regioni idrofobiche affini alla regione interna idrofobica della membrana, e una o più regioni idrofile che sporgono all'esterno della membrana (su uno o entrambi i lati). La maggior parte delle proteine integrali sono proteine **TRANSMEMBRANA**, ovvero attraversano totalmente la membrana, mentre alcune sono posizionate soltanto in un lato del doppio strato lipidico (proteine integrali **MONOTOPICHE**). Le proteine transmembrana possono attraversare il doppio strato lipidico una sola volta (monopasso) o più volte (multipasso). Nella maggior parte dei casi la regione della proteina che attraversa il doppio strato sembra sia ad α -elica. In alcune proteine multipasso tuttavia, diversi segmenti transmembrana sono disposti a foglietto- β ripiegato. Questa struttura è particolarmente importante in un gruppo di proteine transmembrana che formano i **PORI**, le cosiddette **PORINE**.
- Le proteine **ESTRINSECHE/PERIFERICHE**, le quali sono situate sulle superficie esterna o interna della membrana, non presentando delle regioni idrofobiche. Queste proteine, mediante forze elettrostatiche deboli e legami idrogeno si collegano alla superficie della membrana con i domini idrofili delle proteine integrali e con le teste polari dei lipidi di membrana.



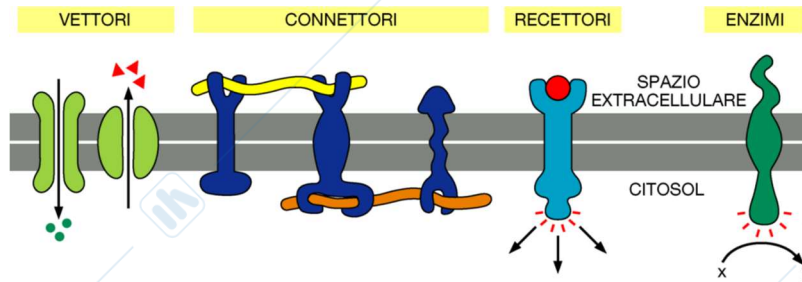
← Alfa elica è idrofobica (dato che rappresenta la regione interna tra i strati lipidici)

L'acqua porina è anfipatica: idrofobica all'esterno e idrofilica all'interno →



← struttura a "barilotto"

FUNZIONI DELLE PROTEINE DI MEMBRANA



1. Enzimi: spesso utilizzati come MARCATORI, per identificare particolari membrane, e come localizzatore di attività enzimatica in un punto
2. Proteine che TRASPORTANO ELETTRONI: sono coinvolte nella produzione di energia nei mitocondri
3. Proteine di TRASPORTO, che facilitano il passaggio attraverso la membrana dei nutrienti, proteine ATP-ASI di trasporto, che sfruttano l'energia dell'ATP per pompare ioni da una parte all'altra della membrana.
4. RECETTORI: implicati nel riconoscimento e nella mediazione di specifici segnali chimici (come gli ormoni)
5. CONNETTORI: proteine impegnate nei processi di comunicazione intercellulare (per esempio i connessioni nelle giunzioni comunicanti)

Altre funzioni cellulari in cui le proteine di membrana svolgono un ruolo chiave sono: la secrezione e l'assorbimento mediante i processi di esocitosi ed endocitosi, la selezione, e la modificazione delle proteine all'interno del reticolo endoplasmatico e dell'apparato del Golgi.

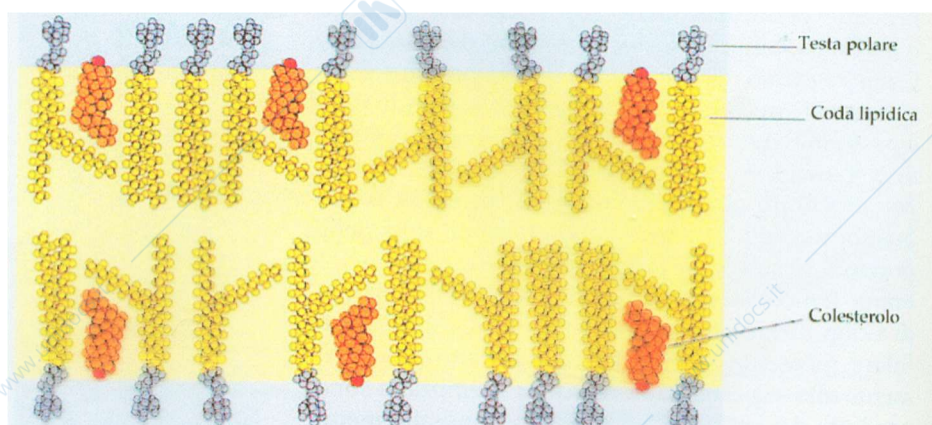
Sono costituenti vitali di varie strutture, tra cui: le connessioni tra la membrana plasmatica e la matrice extracellulare sulla parte esterna della cellula, i pori sulle membrane dei mitocondri e dell'involucro nucleare.

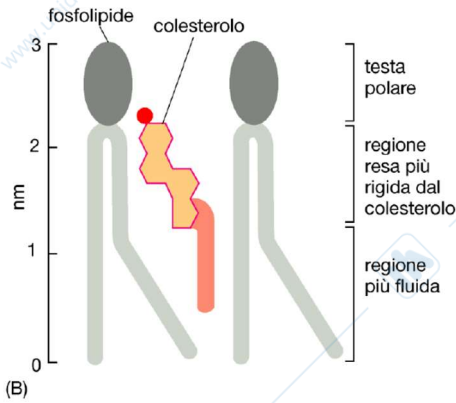
FLUIDITA' DELLA MEMBRANA

La fluidità della membrana cambia con la temperatura: a basse temperature tende a diventare rigida (come il burro), ad alte temperature tende a diventare liquida (come l'olio). Affinché la diffusione laterale dei lipidi e delle proteine di membrana sia efficace, la membrana deve mantenersi sufficientemente fluida, ma non troppo.

Essa dipende da:

- Percentuali di acidi grassi saturi e acidi grassi insaturi, i quali interrompono la regolarità del doppio strato fosfolipidico: la diversa conformazione distorta delle catene di acidi grassi abbassa le forze idrofobiche
- La presenza di COLESTEROLO, il quale si può inserire da entrambi i lati della membrana

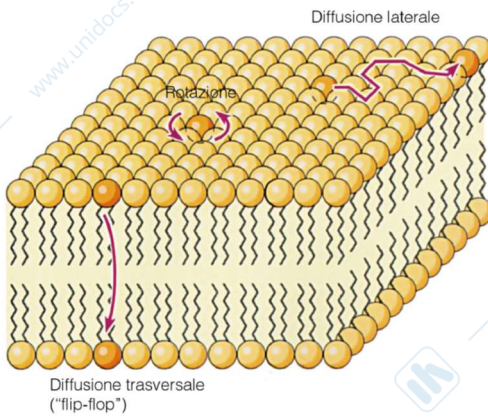




Il colesterolo è da considerarsi una sorta di molecola SPAZIATRICE tra le catene idrocarburiche dei fosfolipidi, che quindi formano tra loro meno legami di Van der Waals (meno legami = più fluidità).

Il colesterolo inoltre, avendo una parte rigida costituita dagli anelli condensati, riesce a formare dei legami più "solidi" in corrispondenza della regione polare del doppio strato lipidico. Il colesterolo irrigidisce la zona polare, rendendo più difficile la disgregazione della membrana plasmatica al rialzo della temperatura. Grazie invece alla sua struttura distorta riesce a rendere più fluida la membrana quando la temperatura si abbassa.

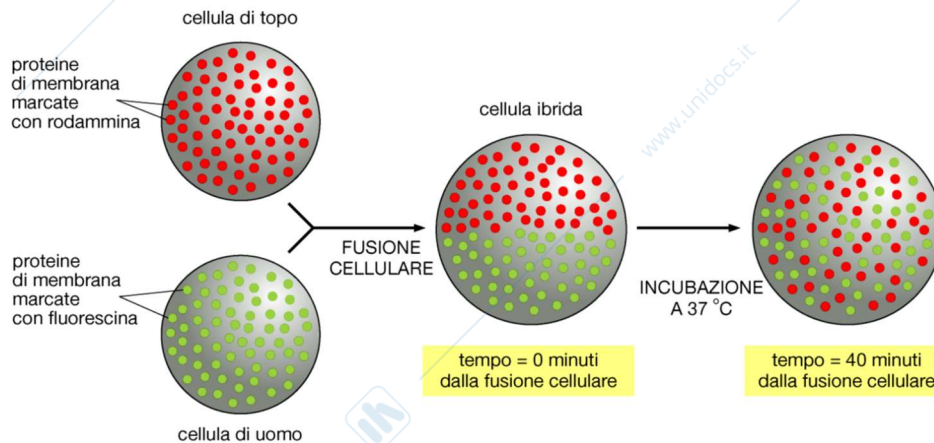
MOVIMENTI DEI LIPIDI



1. Rotazione dei fosfolipidi intorno al proprio asse maggiore
2. Mantenendo lo stesso orientamento delle membrana, un fosfolipide può diffondersi lateralmente
3. Il fosfolipide si diffonde trasversalmente, cambiando posizione tra uno strato e l'altro ("flip-flop").

I primi due movimenti sono favoriti dalla fluidità della membrana ed avvengono spontaneamente in modo anche molto frequente. Il terzo movimento avviene grazie a specifici enzimi una volta ogni 4-5 ore

DIMOSTRAZIONE DEL MOVIMENTO DELLE PROTEINE DELLA MEMBRANA PLASMATICA



In condizioni sperimentali particolari è possibile far fondere forzatamente due cellule (in natura questo non avviene)

Differenziare la proteine di membrana del topo e dell'uomo è facile, ma differenziare i lipidi di membrana del topo e dell'uomo è molto più difficile perché sono quasi identici

ASIMMETRIA DELLA MEMBRANA

L'asimmetria della membrana è data principalmente dalla diversa distribuzione dei lipidi, delle proteine e dei residui saccaridici.

La prima differenza che influisce sulla simmetria della membrana è la presenza di diverse proteine di membrana. Questo perché la proteina viene inserita nella membrana con un orientamento specifico che comporta la differenziazione delle funzioni al di là e al di qua della membrana.

La seconda differenza che influisce sulla simmetria della membrana è la distribuzione ineguale dei lipidi: per esempio i glicolipidi sono posizionati solo sul lato extracellulare (coinvolti in eventi di segnalazione e riconoscimento), mentre i fosfolipidi sono posizionati maggiormente sul lato intracellulare.

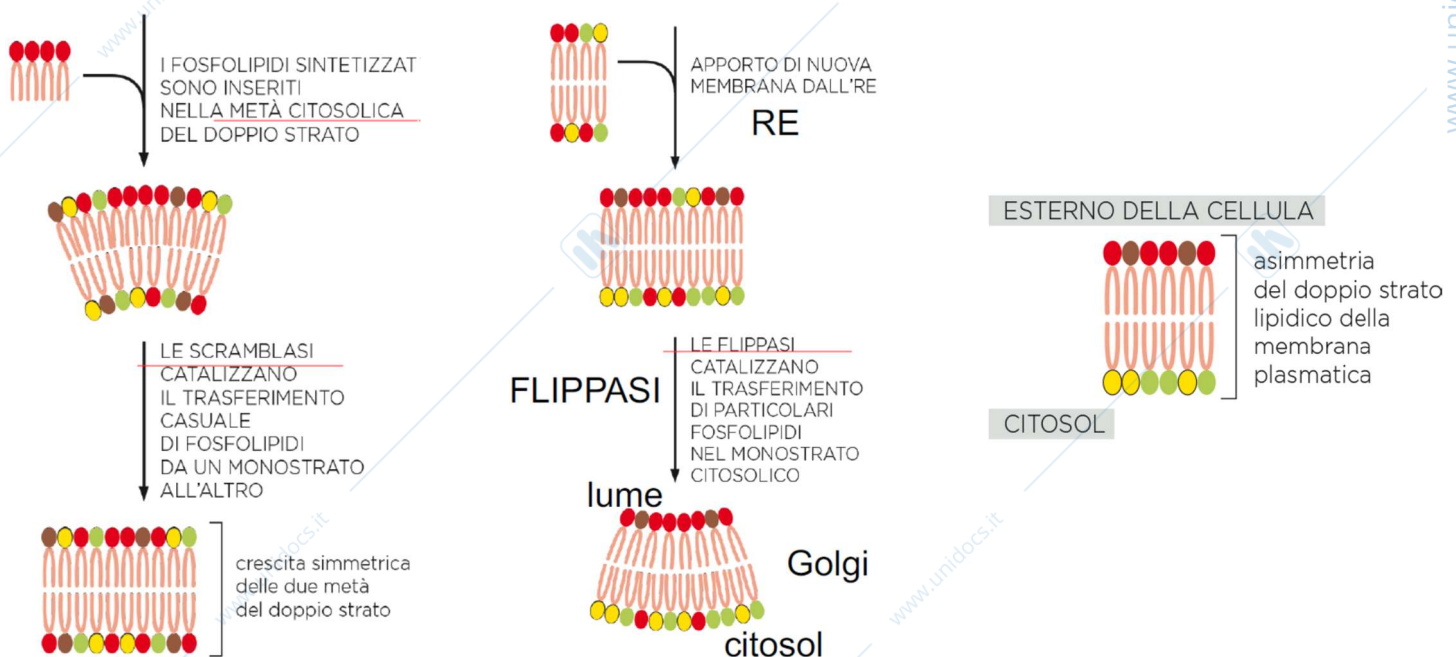
L'asimmetria dovuta alle proteine di membrana deriva direttamente dalla sequenza amminoacidica delle proteine stesse, la quale decide la posizione e l'orientamento della proteina sulla membrana, e di conseguenza la funzione che svolgerà ai lati extracellulare e citosolico.

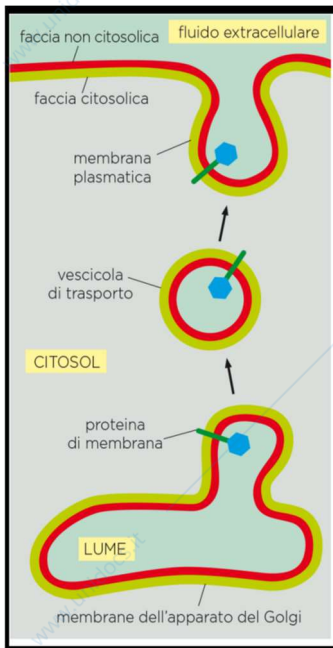
Da dove deriva l'asimmetria dovuta ai lipidi?

I nuovi fosfolipidi, sintetizzati anche a livello del citosol, indipendentemente dalla loro natura, vengono inseriti nella porzione del RE LISCIO rivolta verso il citosol. Su questa membrana sono presenti dei particolari enzimi, detti SCRAMBLASI, che catalizzano il trasferimento casuale di fosfolipidi da un monostrato all'altro (movimento flip-flop): rimescola i fosfolipidi dei due strati. Essendo un enzima non specifico per un gruppo di testa particolare, regola l'equilibrio dei diversi fosfolipidi tra i due monostrati. Questo determina la crescita simmetrica della membrana.

La membrana del RE liscio, grazie alla formazione di vescicole, andrà ad accrescere ad esempio la membrana dell'apparato del Golgi. (pensare per esempio ad una cellula che si deve dividere: per dividersi deve accrescere la disponibilità delle membrane). A livello del Golgi è presente un altro enzima, detto FLIPPASI, il quale catalizza il trasferimento di particolari fosfolipidi nel monostrato citosolico. A differenza delle scramblasi, le flippasi sono specifiche: per questo motivo spostano solo un certo tipo di fosfolipide. Per questo motivo si possono trovare un certo tipo di fosfolipidi da una parte piuttosto che dall'altra. La membrana diventa in questo modo asimmetrica.

Le membrane del Golgi sono poi quelle che alimentano la membrana plasmatica della cellula





Tutto ciò che a livello del Golgi/del RE è rivolto verso la parte interna, sarà rivolto nella parte interna della vescicola, e nella parte esterna una volta che raggiunge la membrana plasmatica. Tutto ciò che è rivolto verso la parte citosolica rimane sempre rivolta verso la parte citosolica.

Stessa cosa accade per le membrane: lo strato lipidico della membrana rivolto verso il citosol rimane sempre rivolto verso il citosol.

L'asimmetria della membrana è inoltre dovuta alla diversa distribuzione delle proteine: alcune proteine di membrana (soprattutto quelle transmembrana) presentano solo su un lato, quello rivolto l'esterno, dei residui saccaridici (questa modifica avviene nell'apparato del Golgi): l'estremità si dice glicosilata.

CORTEX CELLULARE

La membrana plasmatica è rinforzata dal cortex cellulare, una struttura reticolare intracellulare, che sostiene la membrana plasmatica. Le principali componenti sono la proteina SPETTRINA, l'ACTINA e la MIOSINA, le quali sono ancorate alla membrana tramite proteine transmembrana di ancoraggio. Questo comporta una certa rigidità e la formazione della struttura tridimensionale della cellula.

