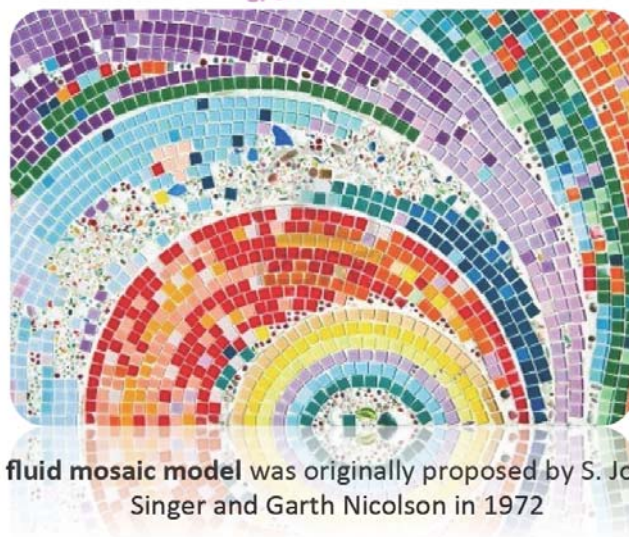


Membrana Plasmatica

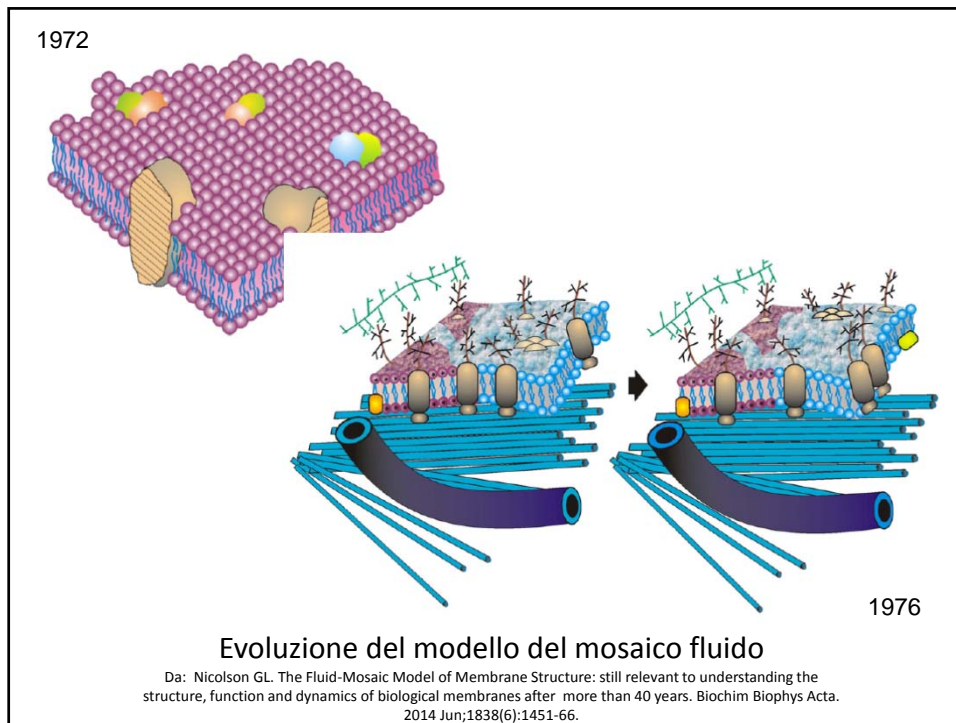
Rafts di membrana

Biological membranes as a mosaic of lipid domains

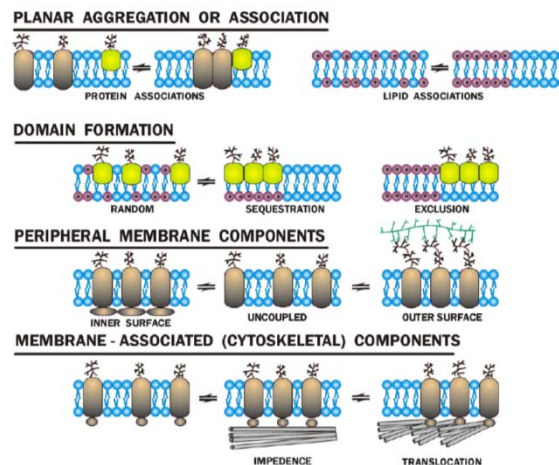


The fluid mosaic model was originally proposed by S. Jonathan Singer and Garth Nicolson in 1972

Falchetto, Dottorato 2013

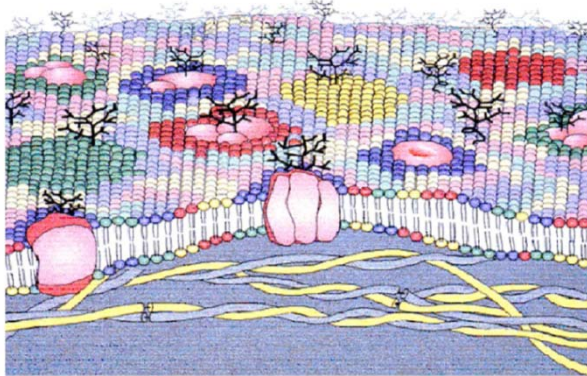


Alcuni meccanismi di restrizione della mobilità che potrebbero potenzialmente influenzare la velocità di diffusione laterale e la mobilità delle glicoproteine e dei fosfolipidi nella membrane (1976)



Nicolson GL. The Fluid-Mosaic Model of Membrane Structure: still relevant to understanding the structure, function and dynamics of biological membranes after more than 40 years. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Jun;1838(6):1451-66.

Modello di Escribá et al.

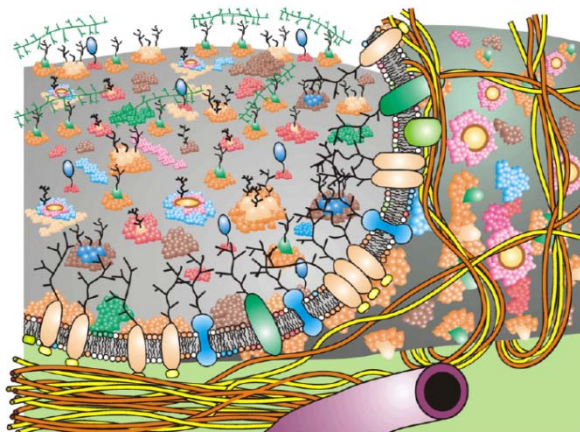


- Lipidi differenti, indicate con colori differenti, formano **domini specializzati attorno a protein integrali di membrana e a glicoproteine.**
- I lipidi sono distribuiti in modo **asimmetrico** attraverso la membrana.

Evoluzione del modello del mosaico

Da: Nicolson GL. The Fluid-Mosaic Model of Membrane Structure: still relevant to understanding the structure, function and dynamics of biological membranes after more than 40 years. Biochim Biophys Acta. 2014 Jun;1838(6):1451-66.

Versione aggiornata (2014)



Garth Nicolson

Evoluzione del modello del mosaico

Da: Nicolson GL. The Fluid-Mosaic Model of Membrane Structure: still relevant to understanding the structure, function and dynamics of biological membranes after more than 40 years. Biochim Biophys Acta. 2014 Jun;1838(6):1451-66.

Il modello del mosaico fluido aggiornato – 1

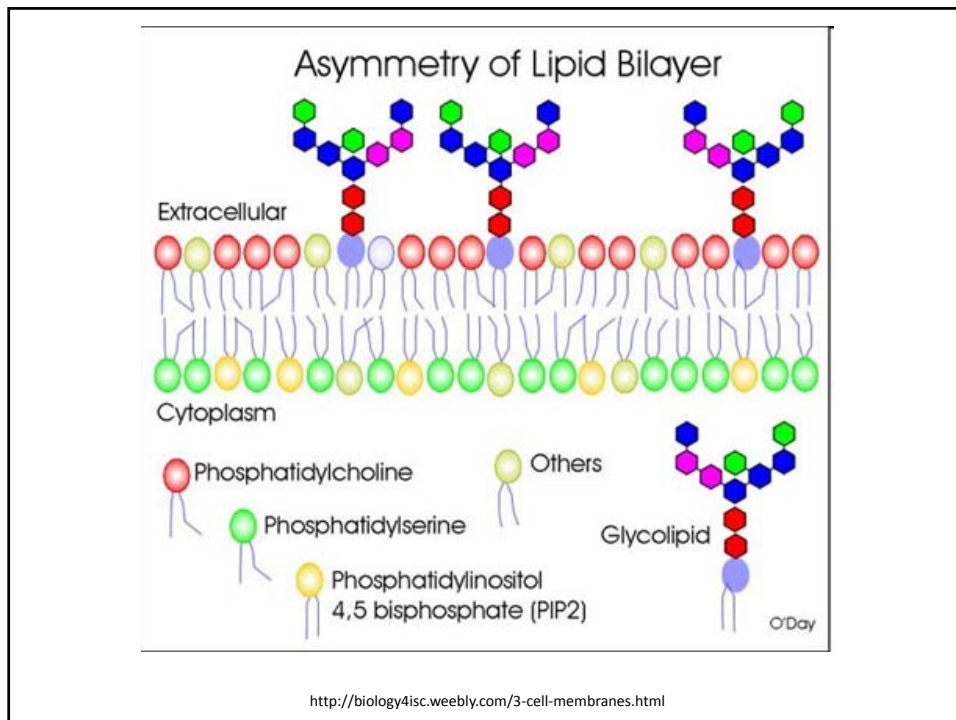
(didascalia figura precedente)


- ✚ Fornisce informazioni sulla struttura dei domini di membrana e sulla strutture citoscheletriche e extracellulari associate alla membrana.
- ✚ Le differenti protein integrali, lipidi e oligosaccaridi sono rappresentati da colori diversi.
- ✚ Laddove la membrane è stata rimossa per mettere in evidenza la superficie della membrane interna si può notare una sorta di **recinzione** fatta dal **citoscheletro** che **restringe la diffusione laterale di alcune ma non di tutte le glicoproteine transmembrane**.

Il modello del mosaico fluido aggiornato – 2


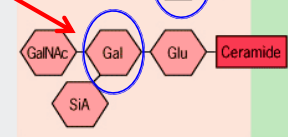
(didascalia figura precedente - segue)

- ✚ Sono rappresentati altri meccanismi che restringono la diffusione laterale, quali ad esempio **domini lipidici**, formazione di **complessi tra glicoproteine integrali di membrana** (osservati nella sezione trasversale della membrane), **associazioni polisaccaridi-glicoproteine** (nell'estremo sinistra in alto) e **collegamento** diretto o indiretto **dei domini del foglietto interno della membrane ad elementi del citoscheletro** (in basso a sinistra).





Struttura degli Sfingolipidi

Sfingosina	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{HO}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{NH}_3 \quad \text{OH} \end{array}$
Ceramide	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{HO}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{NH} \quad \text{OH} \\ \text{O}=\text{C}-\text{R} \end{array}$
Sfingomieline	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \quad \\ (\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{O}^- \quad \text{NH} \quad \text{OH} \\ \text{O}=\text{C}-\text{R} \end{array}$
Un cerebroside	
Un ganglioside (G _{M2})	

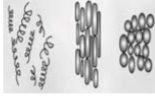
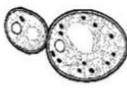

(b)

Galattosio:

Zucchero al quale nella maggior parte dei casi si lega il dominio V3 di virus e di precursori delle placche amiloide e proteina prionica

K. Simons and J.L. Sampaio

Table 1. Correlation between lipid compositional complexity and cellular architecture and function

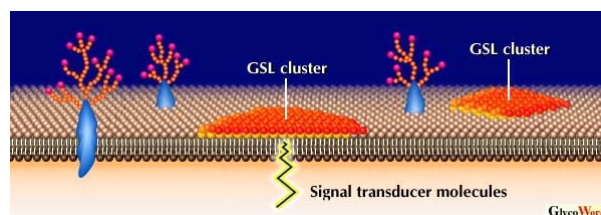
	Bacteria	Yeast	Higher Organisms
			
Lipid composition	Mainly PE and PG	4 SPs, GPs, and sterols	GPs, sterols, and tissue-specific SPs
Membrane properties	Robust Different shapes	Robust Different shapes Complex organelle morphology	Robust Different shapes Complex organelle morphology Complex and specific cellular architecture
Functionalities	Membrane protein incorporation	Membrane protein incorporation Membrane budding Vesicular trafficking	Membrane protein incorporation Membrane budding Vesicular trafficking Specific functions depending on the cell type

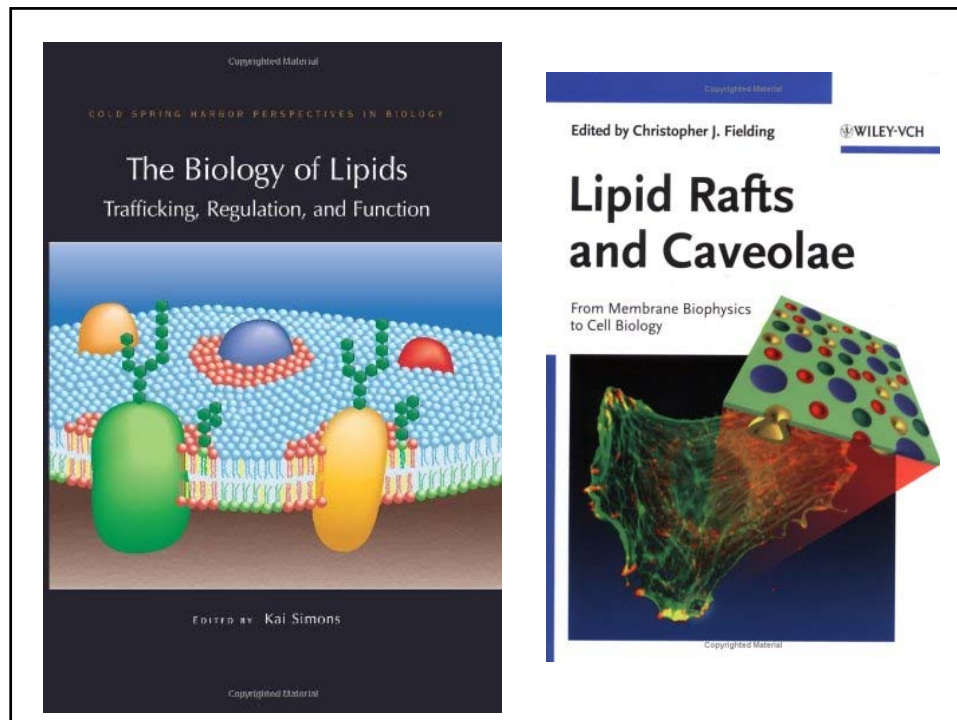
Sphingolipids (SPs) and sterols enable eukaryotic cellular membranes with the property of vesicular trafficking important for the establishment and maintenance of distinct organelles. Tissue-specific SPs in higher organisms enable the generation of specific architecture and function

Simons K, Sampaio JL. Membrane organization and lipid rafts. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011 Oct 1;3(10):a004697.

“LIPID RAFTS” (zattere lipidiche)

- Un sempre maggiore numero di prove sperimentali suggerisce che la membrana plasmatica contenga “rafts lipidici” arricchiti in **sfingolipidi**, **colesterolo** ed **alcune proteine di membrana**





Definizione di «rafts» lipidici

2006 Keystone Symposium of «Lipid Rafts and Cell Function»

- Piccoli (10-200 nm) domini eterogenei, altamente dinamici, e arricchiti in steroli e glicosfingolipidi che compartmentalizzano processi cellulari.
- I rafts piccoli possono talvolta venire stabilizzati per formare piattaforme mediante interazioni proteina-proteina.

KEYSTONE SYMPOSIA
on Molecular and Cellular Biology
Accelerating Life Science Discovery

Login/Create an Account

Search meetings by keyword



Rafts lipidici - a

- Questi microdomini specializzati della membrana plasmatica comparimentalizzano diversi processi cellulari servendo da centri organizzativi per l'assemblaggio di molecole di segnalamento.
- Influenzano la fluidità della membrana, il traffico di proteine di membrana e regolano il traffico di processi di neurotrasmissione e in particolare dei recettori.

http://en.wikipedia.org/wiki/Lipid_raft

Rafts lipidici - b

- Sono più **ordinati** ed più **strettamente impacchettati** rispetto al doppio strato circostante ma **galleggiano liberamente** nel doppio strato lipidico.
- Anche se sono più frequenti nella **membrana plasmatica**, sono stati evidenziati anche nell'**apparato di Golgi** e nei **lisosomi**.

http://en.wikipedia.org/wiki/Lipid_raft

Proprietà dei rafts lipidici - 1

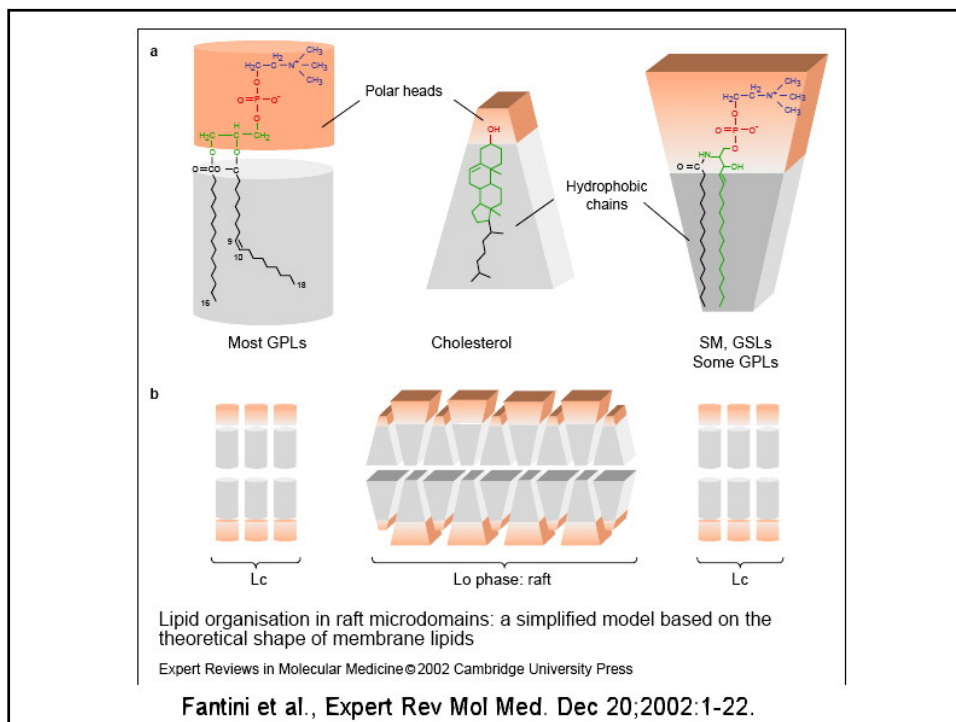
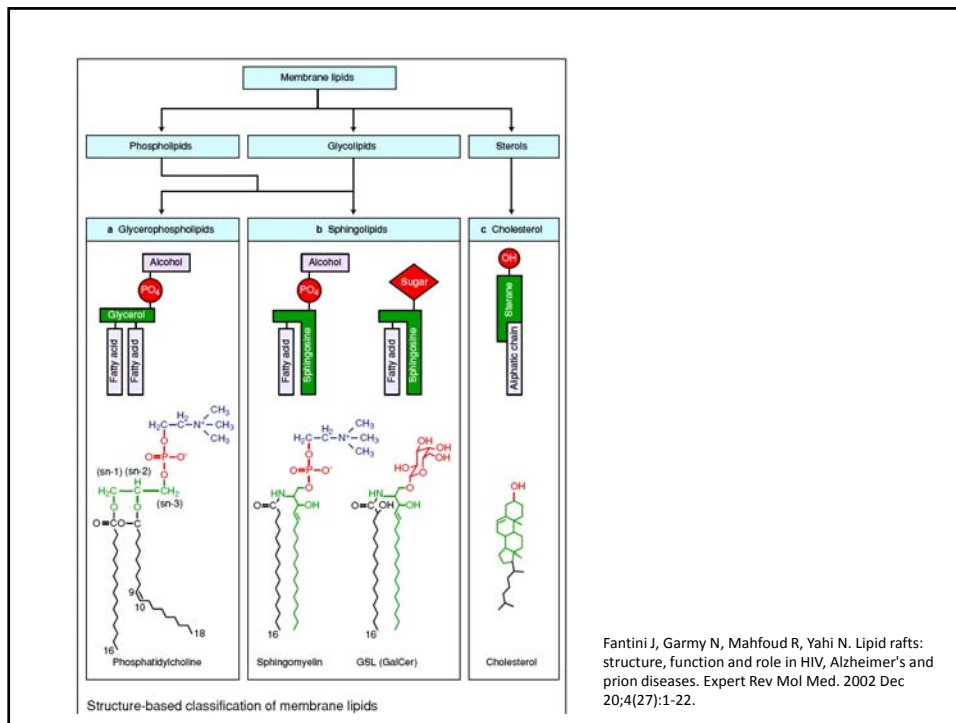
- Rispetto alle zone circostante più fluide, i rafts contengono circa **3-5 volte più colesterolo**.
- Anche la **sfingomielinea** ha una concentrazione di circa **50% superiore**.
- Il **colesterolo interagisce preferenzialmente**, ma non esclusivamente, **con gli sfingolipidi** a causa della sua struttura e della saturazione delle catene idrocarburiche.
- Anche se non tutti i fosfolipidi nei rafts siano totalmente saturi, le catene idrofobiche dei lipidi contenuti nei rafts sono più saturi e strettamente impacchettate che nel bilayer circostante.

http://en.wikipedia.org/wiki/Lipid_raft

Proprietà dei rafts lipidici - 2

- Il colesterolo funge come una sorta di «**colla dinamica**» che trattiene i componenti dei rafts.
- A causa della rigidità del gruppo sterolico, **il colesterolo si partiziona preferenzialmente nei rafts** dove le **catene aciliche dei lipidi tendono ad essere più rigide** e quindi in uno stato meno fluido.

http://en.wikipedia.org/wiki/Lipid_raft



GPI-anchored protein

Src-kinase

Modello ipotetico dell'organizzazione lipidica nei microdomini "raft".

- Gli **sphingolipidi** (figure in rosso con due gambe) e il **colesterolo** intercalato (figure più piccole arancione) formano un **microdominio altamente impacchettato** separato da un ambiente ricco di fosfatidilcolina (PC; figure blu, due gambe).
- Le **regioni ricche di PC** sono impacchettate meno strettamente e **più fluide** dei domini ricchi in sphingolipidi e colesterolo.

Thomas Harder and Kai Simons: Caveolae, DIGS, and the dynamics of sphingolipid-cholesterol microdomains. *Current Opinion in Cell Biology* 1997, 9:534-542

Kai Simons

Fantini et al., *Expert Rev Mol Med.* Dec 20;2002:1-22.

a

b

Cholesterol favours phase separation of membrane lipids: the origin of raft formation?

Expert Reviews in Molecular Medicine ©2002 Cambridge University Press

Proprietà dei rafts lipidici - 2

- Il rafts lipidici sono resistenti a detergenti non-ionici quali il Triton X-100 o Brij-98 a basse temperature (circa 4°C).
- Quando un tale detergente viene aggiunto alle cellule la membrana più fluida si scioglierà mentre i rafts possono rimanere intatti e possono essere estratti.
- A causa della loro composizione e resistenza ai detergenti, i rafts sono anche chiamati «**detergent-insoluble glycolipid-enriched complexes**» (GEMs) o **DIGs** o «Detergent resistant membranes» (DRMs).
- Tuttavia questa metodologia è stata messa recentemente in dubbio in quanto provoca artefatti.

http://en.wikipedia.org/wiki/Lipid_raft

Rafts lipidici (2)

- ✚ La maggior parte delle molecole lipidiche nelle membrane cellulari sono disposte in modo casuale nel monostrato lipidico in cui risiedono.
 - **Le forze di van der Waals di attrazione fra le code di acidi grassi vicini non sono sufficientemente selettive da tenere insieme gruppi di molecole di questo tipo.**
- ✚ Tuttavia, per alcune molecole lipidiche, come gli **sfigolipidi**, che tendono ad avere **catene di acidi grassi lunghe e sature**, **le forze di attrazione possono essere sufficientemente forti da trattenere transitoriamente molecole adiacenti vicine formando piccoli microdomini.**
- ✚ Tali microdomini - “**rafts**” lipidici - possono essere considerati come **fasi di separazione transitorie nel doppio strato lipidico in cui si concentrano gli sfigolipidi.**

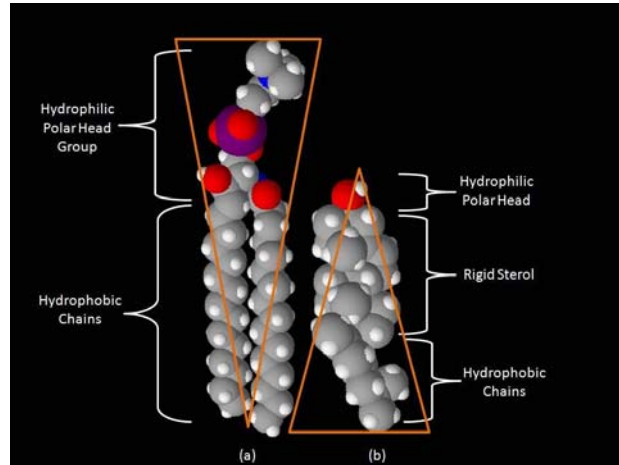
Rafts lipidici (3)

- ✚ Si pensa che la membrana plasmatica delle cellule animali contenga molti di questi **"rafts" lipidici** (~70 nm di diametro), che sono **ricchi** sia di **sfingolipidi** che di **colesterolo**.
- ✚ Dato che **le catene di idrocarburi dei lipidi ivi concentrati sono più lunghe e più dritte delle catene di acidi grassi della maggior parte dei lipidi di membrana, i "rafts" sono più spessi delle altre zone del "bilayer"** e sono meglio in grado di accomodare alcune proteine di membrana, che tendono quindi ad accumularsi in quelle regioni.
- ✚ In questo modo, si pensa che i "rafts" lipidici **organizzino** tali proteine – sia **concentrandole** per il trasporto in piccole vescicole, sia **permettendo alle proteine di funzionare in modo integrato** - come fanno quando convertono segnali extracellulari in segnali intracellulari.

Rafts lipidici (4)

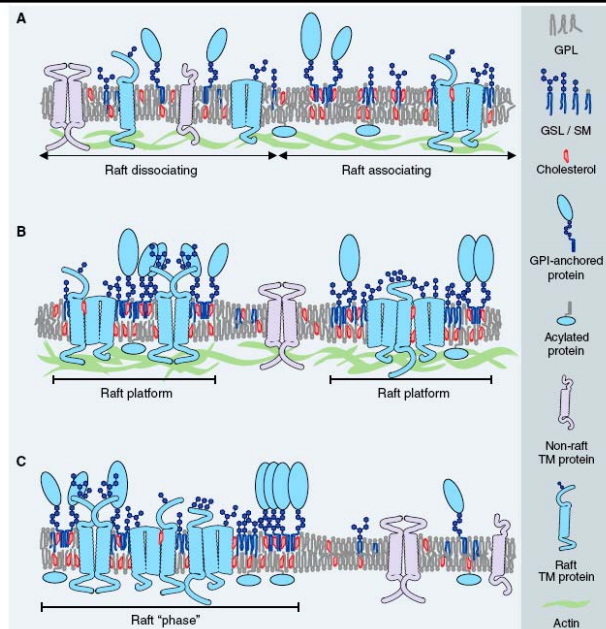
- ✚ La maggior parte delle molecole lipidiche in un monostrato sono in grado di muoversi indipendentemente da quelle dell'altro monostrato.
- ✚ Tuttavia, **nei "rafts" lipidici, le lunghe catene idrocarburiche degli sfingolipidi di un monostrato interagiscono con quelle dell'altro monostrato.**
- ✚ Perciò, **i due monostrati di un "raft" lipidico interagiscono mediante le loro code lipidiche.**

Modelli "Space-filling" della sfingomieline) e del colesterolo (b)



"Space-Filling Model Sphingomyelin and Cholesterol" by Wlstutts - http://en.wikipedia.org/wiki/File:Space-Filling_Model_Sphingomyelin_and_Cholesterol.jpg. Licensed under Public Domain via Wikimedia Commons - http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Space-Filling_Model_Sphingomyelin_and_Cholesterol.jpg#/media/File:Space-Filling_Model_Sphingomyelin_and_Cholesterol.jpg

Ierarchia dell'eterogeneità delle membrane cellulari basate sui rafts.



Lingwood D, Simons K. Lipid rafts as a membrane-organizing principle. Science. 2010 Jan 1;327(5961):46-50.

Rafts

EFFETTO TIPO CHAPERONE MOLECOLARE PER MODELLARE LA STRUTTURA DI ALCUNE PROTEINE

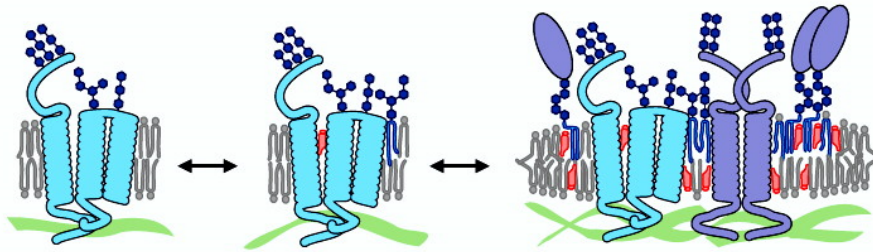
How sphingolipids bind and shape proteins: molecular basis of lipid-protein interactions in lipid shells, rafts and related biomembrane domains

J. Fantini

CMLS, Cell. Mol. Life Sci. 60 (2003) 1027–1032
1027-1032 (2003) 60:1027-1032

Abstract. Understanding the molecular mechanisms controlling the association of proteins with lipid rafts is a central issue in cell biology and medicine. A structurally conserved motif (the 'sphingolipid binding domain') has been characterized in unrelated cellular and microbial proteins targeted to lipid rafts. I propose that the structuration of a sphingolipid shell around the sphingolipid binding domain not only extracts the protein from the liquid-disordered phase of the plasma membrane, and ensures its delivery to lipid rafts, but also influences its conformation. The chaperone activity of sphingolipids in shells and rafts may play an important role in infectious and conformational diseases (human immunodeficiency virus-1, prions, Alzheimer).

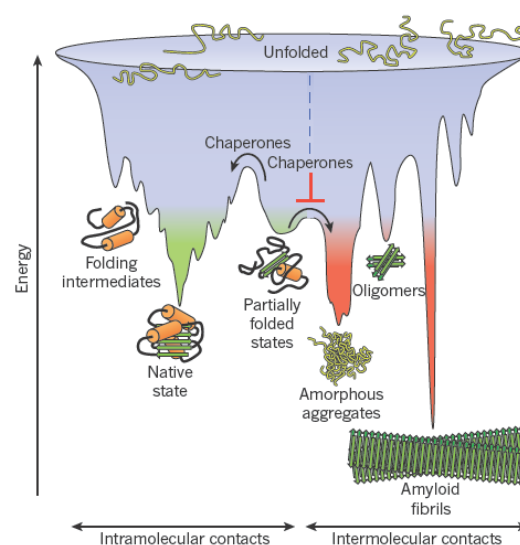
Effetto di lubrificazione di una proteina transmembrana appartenente ad un raft svolto da lipidi.



- Le proteine di membrana si legano e/o si concentrano in alcuni lipidi mediante specificità di tipo fisico e chimico. Questi lipidi possono essi stessi esibire un potenziale di assemblaggio sfingolipide/colesterolo.
- In questo schema una proteina transmembrana di un raft (azzurro) interagisce specificamente con uno sterolo e con un glicosfingolipide (GSL), un'interazione che lubrifica la sua inclusione nel raft e l'assemblaggio di una membrana di tipo raft funzionante dovuta alla coalescenza delle due regioni.

Lingwood D, Simons K. Lipid rafts as a membrane-organizing principle. *Science* 2010 Jan 1;327(5961):46-50. doi: 10.1126/science.1174621.

Competing reactions of protein folding and aggregation.



Hartl FU, Bracher A, Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. *Nature*. 2011 Jul 20;475(7356):324-32. d

Lipid Rafts As a Membrane-Organizing Principle

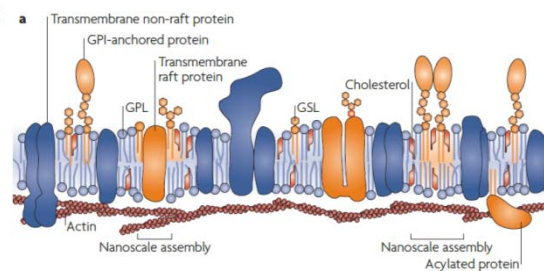
Daniel Lingwood and Kai Simons*

Cell membranes display a tremendous complexity of lipids and proteins designed to perform the functions cells require. To coordinate these functions, the membrane is able to laterally segregate its constituents. This capability is based on dynamic liquid-liquid immiscibility and underlies the raft concept of membrane subcompartmentalization. Lipid rafts are fluctuating nanoscale assemblies of sphingolipid, cholesterol, and proteins that can be stabilized to coalesce, forming platforms that function in membrane signaling and trafficking. Here we review the evidence for how this principle combines the potential for sphingolipid-cholesterol self-assembly with protein specificity to selectively focus membrane bioactivity.

1 JANUARY 2010 VOL 327 SCIENCE

Eterogeneità nelle membrane cellulari basate sui rafts - 1

- ✚ a | Gli assemblamenti a scala nanometrica di **steroli** come il colesterolo, **sphingolipidi** come la sfingomielina e **glicosfingolipidi** (GSLs) e proteine della membrana plasmatica hanno composizione variabile.
- ✚ Viene postulato che **proteine ancorate a GPI**, **proteine transmembrana dei rafts** e **proteine citosoliche acilate** (con coda di acido grasso saturo) siano costituenti di questi assemblamenti che possono essere modulati da filamenti di actina.
- ✚ Non si sa molto sullo stato in scala nanometrica di assemblaggi nei foglietti citosolici

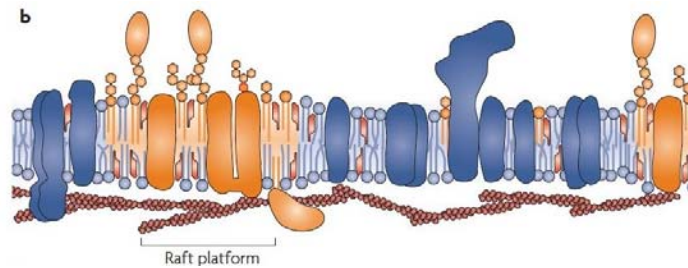


Simons K, Gerl MJ. Revitalizing membrane rafts: new tools and insights. Nat Rev Mol Cell Biol. 2010 Oct;11(10):688-99.

Eterogeneità nelle membrane cellulari basate sui rafts - 2

b | In risposta a segnali esterni o all'inizio di eventi di traffico di membrane si formano piattaforme di tipo rafts a partire da assemblaggi fluttuanti mediante interazioni lipidi-lipidi, lipidi-proteine, e oligomerizzazione di proteine.

Queste piattaforme sono importanti per i processi di segnalamento a partire dalla membrana e per il traffico di membrane.

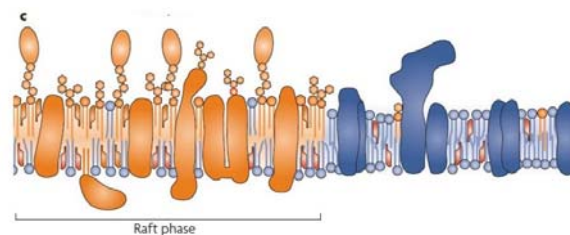


Simons K, Gerl MJ. Revitalizing membrane rafts: new tools and insights. Nat Rev Mol Cell Biol. 2010 Oct;11(10):688-99.

Eterogeneità nelle membrane cellulari basate sui rafts - 3

c | In una situazione di equilibrio si possono indurre fasi tipo rafts delle dimensioni di micron.

Questo stato può essere osservato in sistemi modello quali le vescicole unilamellari giganti ("giant unilamellar vesicles", GUVs) e anche in vescicole giganti della membrana plasmatica ("giant plasma membrane vesicles", GMPVs) o sfere di membrana plasmatica rilasciate dalla cellula [probabilmente ectosomi].



Simons K, Gerl MJ. Revitalizing membrane rafts: new tools and insights. Nat Rev Mol Cell Biol. 2010 Oct;11(10):688-99.

Table 2 | **Raft nomenclature****Present raft nomenclature***

Rafts | DRMs | DIGs | DICs | GPI domains | Glycosphingolipid signalling domains | Caveolae-like domains | Microdomains | LDM | Liquid-ordered domains | DIM | GEMs | TIFF

Suggested raft nomenclature

	I. Rafts	II. Clustered rafts	III. DRMs	IV. Caveolae
Components	<ul style="list-style-type: none"> Glycosphingolipids Cholesterol Lipid-modified proteins containing saturated acyl chains: <ul style="list-style-type: none"> GPI-anchored proteins Doubly acylated Src-type kinases Transmembrane proteins 	<ul style="list-style-type: none"> Rafts clustered by: <ul style="list-style-type: none"> Antibody Lectin Adjacent cell proteins Physiological crosslinking proteins 	<ul style="list-style-type: none"> Rafts remaining insoluble after treatment on ice with detergent^{†‡}: Triton X-100 (most popular), Brij-58, CHAPS, NP-40 	<ul style="list-style-type: none"> Raft proteins and lipids Caveolins
Properties	<ul style="list-style-type: none"> 50 nanometres in diameter Mobile ($\sim 10^{-8}$ cm² sec⁻¹) Liquid-ordered phase 	<ul style="list-style-type: none"> Large, often hundreds of nanometres to micrometres in size Often bound to cytoskeleton 	<ul style="list-style-type: none"> Float to low density in sucrose or Optiprep™ density gradients 	<ul style="list-style-type: none"> Morphological 'cave-like' invaginations on the cell surface
Comments	<ul style="list-style-type: none"> Native rafts are only detected in living cells 	<ul style="list-style-type: none"> Clustering is used both artificially and physiologically to trigger signalling cascades 	<ul style="list-style-type: none"> Non-native (aggregated) raft Variable effects depending on: <ul style="list-style-type: none"> Detergent type Detergent:lipid ratio Cell type 	<ul style="list-style-type: none"> Raft subcategory Highly specialized

* DRM, detergent-resistant membrane; DIG, detergent-insoluble glycolipid-rich domain; DIC, detergent-insoluble complex; LDM, low-density membrane; DIM, detergent-insoluble material; GEM, glycolipid-enriched membrane; TIFF, Triton X-100 insoluble floating fraction.
[†] Care should be taken when choosing solubilization conditions for co-immunoprecipitation experiments, as these popular detergents do not solubilize rafts on ice.
[‡] Co-localization of proteins in rafts or DRMs could be mistaken for direct protein-protein interactions if rafts are not completely solubilized.
[§] Rafts can be solubilized in octyl glucoside or in the detergents listed above at raised temperatures.

Simons K, Toomre D. Lipid rafts and signal transduction. Nat Rev Mol Cell Biol. 2000 Oct;1(1):31-9. Review.
 Erratum in: Nat Rev Mol Cell Biol 2001 Mar;2(3):216.

Table 1 | **Techniques to identify rafts**

Approach*	Information available	Live cells	Comments
Flotation of detergent-resistant membranes (DRMs)	Identifies putative raft association Identifies possible raft proteins	No	<ul style="list-style-type: none"> Easy to do Most common approach for identifying putative proteins involved in signalling Artefacts possible Weak associations with rafts are difficult to detect
Antibody patching and immunofluorescence microscopy	Identifies putative raft association	No	<ul style="list-style-type: none"> Easy to do Common approach Better than flotation for detecting weak raft associations Cell-cell variability makes quantification difficult
Immunoelectron microscopy	Determines location of raft components	No	<ul style="list-style-type: none"> Promising results Requires technical expertise
Chemical crosslinking	Identifies native raft protein complexes	Yes	<ul style="list-style-type: none"> Straightforward Choice of appropriate conditions and reagents is semi-empirical
Single fluorophore tracking microscopy	Monitors the diffusion and dynamics of individual raft proteins or lipids	Yes	<ul style="list-style-type: none"> Requires highly specialized equipment and expertise
Photonic force microscopy	Determines the diffusion constant, size and dynamics of individual rafts	Yes	<ul style="list-style-type: none"> Very informative technique Requires highly specialized equipment and technical expertise Time-consuming acquisition and analysis
Fluorescence resonance energy transfer (FRET)	Detects whether two raft components are spatially close (for example, <10 nm)	Yes	<ul style="list-style-type: none"> Powerful approach Choice of appropriate donor and acceptor probes is important

*The disruption of rafts by cholesterol depletion or sequestration is especially useful as a control for each of these approaches.

Simons K, Toomre D. Lipid rafts and signal transduction. Nat Rev Mol Cell Biol. 2000 Oct;1(1):31-9. Review.
 Erratum in: Nat Rev Mol Cell Biol 2001 Mar;2(3):216.

Box 4 | Common tools to disrupt rafts**Cholesterol sequestration**

- Antibiotics:
Filipin | Nystatin | Amphotericin
- Pore-forming agents:
Saponin | Digitonin | Streptolysin O

Cholesterol depletion

- Methyl- β -cyclodextrin

Inhibition of cholesterol biosynthesis

- Lovastatin

Perturbation of raft stability

- Exogenous cholesterol
- Exogenous gangliosides
- Exogenous polyunsaturated fatty acids

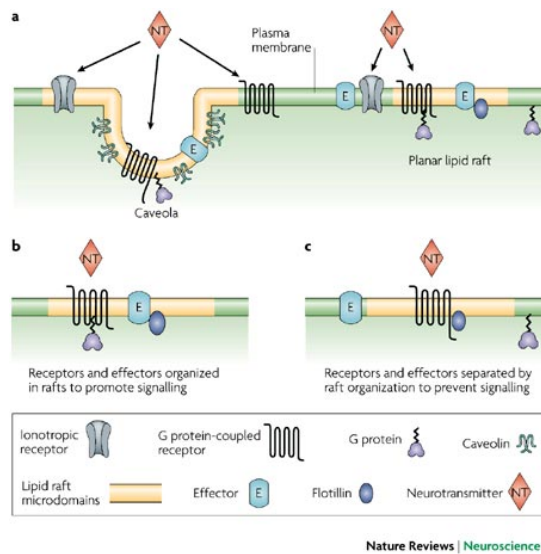
Simons K, Toomre D. Lipid rafts and signal transduction. Nat Rev Mol Cell Biol. 2000 Oct;1(1):31-9. Review.
Erratum in: Nat Rev Mol Cell Biol 2001 Mar;2(3):216.

Tipi di rafts

Tipo di raft	Costituente	Proprietà	Funzione
Caveolae	Colesterolo, glicosfingolipidi, acido arachidonico, plasmeniletanolamina, Caveoline 1 e 2, proteine G eterotrimeriche e proteine G monomeriche, recettori per EGF e PDGF, Fyn, enzimi legati a GPI, integrine, Flotillina	Invaginazione di membrane ricche in molecole di segnalamento	Si presume che siano centri di segnalamento e forse regioni di importazione di colesterolo
Arricchiti in glicosfingolipidi	Colesterolo, glicosfingolipidi, basso contenuto in PI e in altri fosfolipidi anionici	Membrane resistenti ai detergenti	Segnalamento?
Arricchiti in PIP ₂	PIP2, MARKS, CAP, GAP-43		Segnalamento, strutturali

Tipi di rafts lipidici

- ✚ **CAVEOLAE:** Piccole invaginazioni a forma di fiasco arricchite di caveolina.
- ✚ **RAFTS LIPIDICI PLANARI:** si trovano nei neuroni e sono arricchiti di flotillina.
- ✚ Sia la caveolina che la flotillina reclutano proteine di segnalamento.
- ✚ Nei rafts il segnalamento può essere promosso oppure ostacolato.



Allen JA, Halverson-Tamboli RA, Rasenick MM. Lipid raft microdomains and neurotransmitter signalling. *Nat Rev Neurosci.* 2007 Feb;8(2):128-40.

Tipi comuni di rafts lipidici - 2

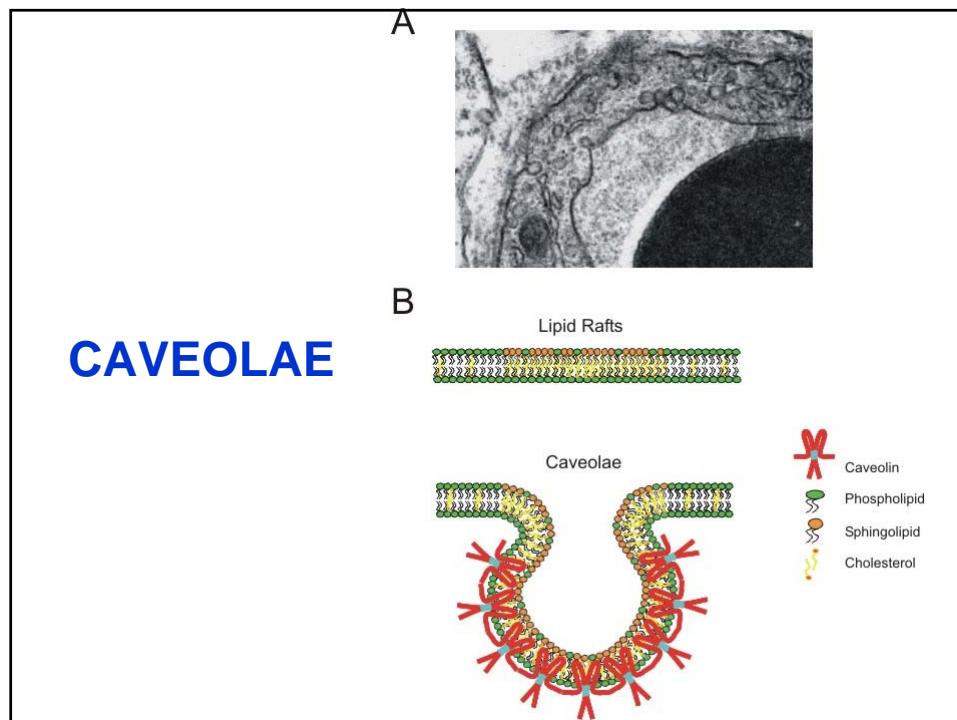
- Le caveoline sono ampiamente espresse nel cervello, microvasi del sistema nervoso, cellule endoteliali, astrociti, oligodendrociti, cellule di Schwann, radici dorsali di gangli e neuroni dell'ippocampo.
- I rafts planari contengono proteine della famiglia delle flotilline si trovano in neuroni in cui le caveolae sono assenti
- Entrambi i tipi di rafts hanno composizione lipidica simile (arricchiti in colesterolo e sfingolipidi).
- Le flotilline e le caveoline hanno la capacità di reclutare molecole di segnalamento verso i rafts e perciò giocano un ruolo estremamente importante nella trasduzione di segnali indotta dai neurotrasmettitori.

http://en.wikipedia.org/wiki/Lipid_raft

Tipi comuni di rafts lipidici - 2

- E' stato ipotizzato che questi microdomini **organizzino spazialmente le molecole di segnalamento** promuovendo interazioni cineticamente favorevoli necessarie per la trasduzione del segnale.
- Vice-versa, tali microdomini potrebbero anche **separare le molecole di segnalamento**, inibendo interazioni e smorzando le risposte.

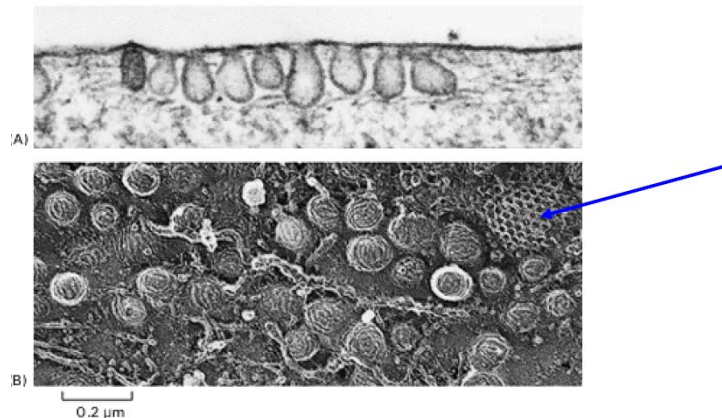
http://en.wikipedia.org/wiki/Lipid_raft



CAVEOLAE (1)

- Le **caveolae** sono **rafts lipidici specializzati che svolgono diverse funzioni di segnalamento**.
- Sono state identificate per prima mediante esame con microscopia elettronica a metà degli anni 50 da due ricercatori (Palade, 1953; Yamada, 1955), come invaginazioni a forma di fiaschette di 50-100 nm della membrana plasmatica:

<http://www.bms.ed.ac.uk/research/others/smaciver/Cyto-Topics/caveolae.htm>



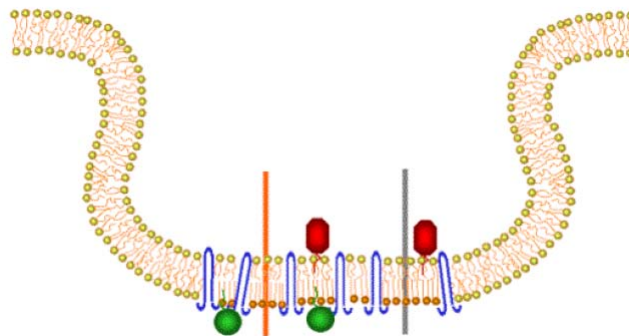
Alberts, 3rd ed: **Figura 13.48**. Caveolae sulla membrana plasmatica di un fibroblasto umano. (A) ME a trasmissione di un fibroblasto in sezione trasversale che mostra caveolae come profonde invaginazioni della membrana plasmatica. (B) ME a scansione di una replica "deep-etch", che mostra numerose caveolae sul versante citoplasmatico della membrana plasmatica. Il loro rivestimento sembra essere fatto da filamenti disposti concentricamente che contengono la proteina transmembrana **caveolina**. Notare che le caveolae differiscono sia in dimensioni che in struttura dai **pozzetti rivestiti da clatrina**, uno dei quali è visibile in altro a destra di (B).

CAVEOLAE (2)

- + Nelle caveolae sono particolarmente concentrate molte proteine e lipidi (Tabella 1); tuttavia, la marcatura delle cellule con un marcatore del dominio "Pleckstrin Homology, PH" specifico per il PIP₂ indica che questo lipide non è concentrato nelle caveolae.
- + Il principale marcatore delle caveolae è la proteina *caveolina*.

<http://www.bms.ed.ac.uk/research/others/smaciver/Cyto-Topics/caveolae.htm>

CAVEOLAE (3)



Caveolae. I glicosfingolipidi, e altri lipidi con catene aciliche lunghe e dritte sono indicati in **arancione**, i lipidi normali in **giallo-verde**. Le proteine transmembrana caveoline sono in **blu**. "I **rubini rossi**" rappresentano enzimi e recettori ancorati a GPI. Le sfere **verdi** sono "Src-like kinases" palmitolate, e i recettori transmembranosi **grigio** e **arancione** rappresentano recettori di segnalamento associati alle caveolae.

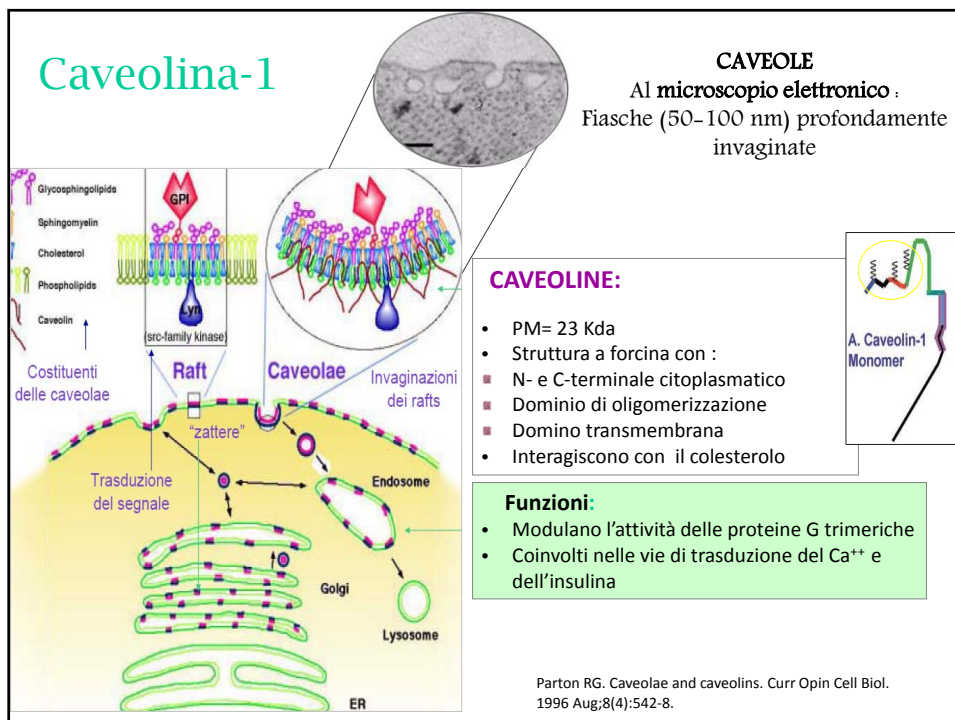
<http://www.bms.ed.ac.uk/research/others/smaciver/Cyto-Topics/caveolae.htm>

Constituent	Function
Arachidonic acid	A signalling fatty acid
Caveolin	A principle protein of caveolae.
Cholesterol	
Dystrophin associated glycoprotein complex	DAG is known to be associated with caveolin-3 in muscle cell membrane.
EGF receptor	A growth factor receptor that auto-phosphorylates itself upon binding EGF and dimerisation. The presence of EGF in caveolae is contentious
Flotillin	
Fyn	
G-proteins monomeric	
GPI-linked enzymes	
Glycosphingolipid	
Integrins	Adhesion and signalling proteins
Insulin receptor	
PDGF receptors	A growth factor receptor
Striatin, SG2NA, zinedin	A family of calmodulin-dependent scaffolding protein
Plasmenylethanolamine	
PrP ^c	Infectious proteinaceous agent of prion diseases BSE and CJD.
NGF receptor	A growth factor receptor

Table 1

Proteine e lipidi molto concentrati nelle caveolae

<http://www.bms.ed.ac.uk/research/others/smaciver/Cyto-Topics/caveolae.htm>

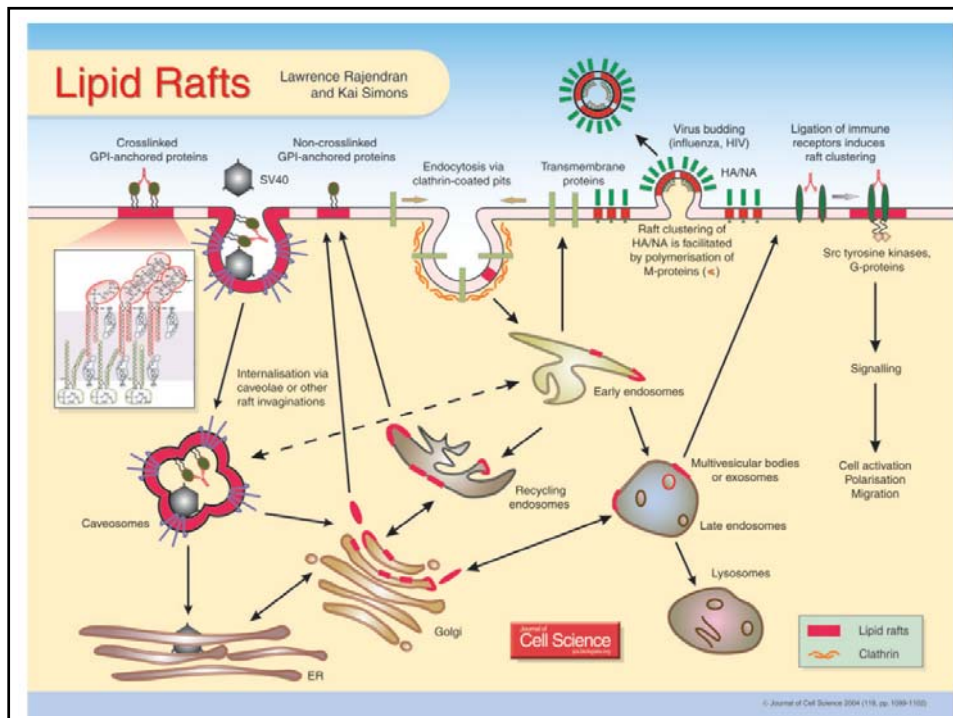


Diseases in which lipid rafts are involved

- Alzheimer's disease
- Parkinson's disease
- Atherosclerosis
- Diabetes
- Pulmonary hypertension
- Systemic lupus erythematosus
- Asthma
- Niemann-Pick disease
- Gaucher, Fabry and Tay-Sachs diseases
- Muscular dystrophy
- Neoplasia
- Viral infections
 - Enveloped viruses
 - Influenza virus, HIV-1, Herpes simplex virus 1,
 - Marburg virus, Epstein-Barr virus, Ebola virus
 - Non-enveloped viruses
 - SV-40, Rotavirus, Echovirus type 1, Enterovirus
- Bacterial infections
 - Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*,
 - Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium tetani*,
 - Salmonella typhimurium*, *Campylobacter jejuni*
- Other pathogens
 - Pore-forming toxins (Cholesterol-binding cytolysins, Lysenin, Aerolysin),
 - Cholera toxin, Shiga toxin
 - Lipopolysaccharide
 - Prion (Creutzfeldt-Jakob disease)
 - Trypanosoma*, *Plasmodium*, *Toxoplasma gondii*

51

Ohno-Iwashita et al. Geriatr Gerontol Int. 2010 Jul;10 Suppl 1:S41-52



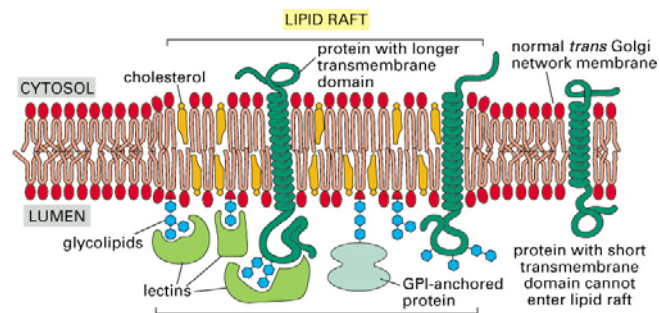


Figure 13-63. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Modello di “formazione di rafts” lipidici nella rete trans del Golgi. Si pensa che gli glicosfingolipidi e il colesterolo formino “rafts” nel “bilayer lipidico”. Proteine di membrana con segmenti trans-membrana sufficientemente lunghi si distribuiscono preferenzialmente nei “rafts” lipidici e quindi vengono smistate in vescicole di trasporto. Questi “rafts” vengono in seguito inglobati in vescicole di trasporto che li trasportano al dominio apicale della membrana plasmatica. Proteine che legano i carboidrati (lectine) nel lume della rete *trans*- del Golgi possono aiutare a stabilizzare i “rafts”, come illustrato.