

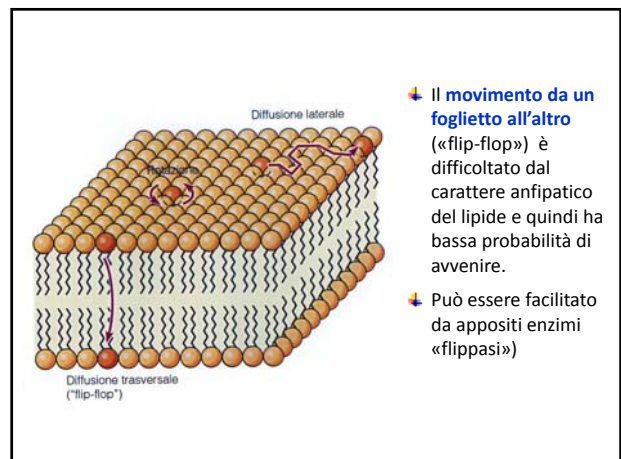
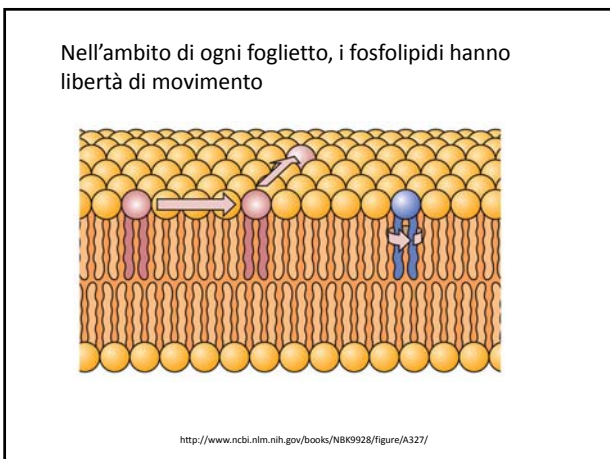
**Table 2.3 Lipid Composition of Cell Membranes<sup>a</sup>**

| Lipid                    | Plasma membrane |             |                             |                               |
|--------------------------|-----------------|-------------|-----------------------------|-------------------------------|
|                          | E. coli         | Erythrocyte | Rough endoplasmic reticulum | Outer mitochondrial membranes |
| Phosphatidylcholine      | 0               | 17          | 55                          | 50                            |
| Phosphatidylserine       | 0               | 6           | 3                           | 2                             |
| Phosphatidylethanolamine | 80              | 16          | 16                          | 23                            |
| Sphingomyelin            | 0               | 17          | 3                           | 5                             |
| Glycolipids              | 0               | 2           | 0                           | 0                             |
| Cholesterol              | 0               | 45          | 6                           | <5                            |

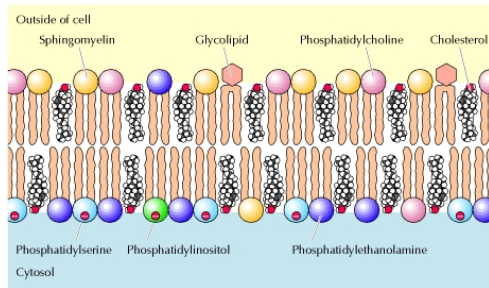
Source: Data from P. L. Yeagle, 1993. *The Membranes of Cells*, 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press.

<sup>a</sup> Membrane compositions are indicated as the mole percentages of major lipid constituents.

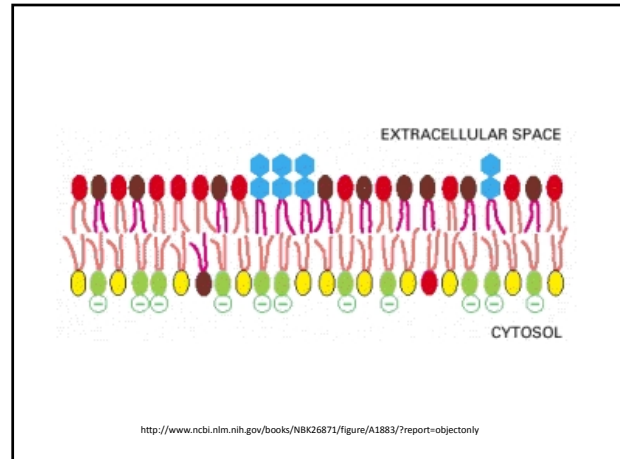
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9928/table/A326/7report-objectonly>



### Asimmetria della membrana



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9898/figure/A1970/?report=objectonly>

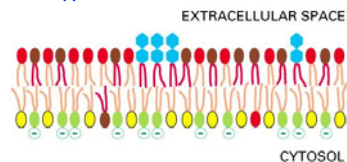


<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26871/figure/A1883/?report=objectonly>

### IMPORTANZA BIOLOGICA DELL'ASSIMMETRIA DEI LIPIDI DELLE MEMBRANE (1)

Le composizioni dei due monostrati del bilayer lipidico sono marcatamente diverse.

- Es: nella membrana degli eritrociti umani, quasi tutte le molecole lipidiche che hanno la colina ( $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  nel loro gruppo di testa (fosfatidilcolina e sfingomielina) si trovano nel foglietto esterno, mentre quasi tutte le molecole di fosfolipidi che contengono un aminogruppo terminale primario (fosfatidiletanolamina e fosfatidilserina) si trovano nel monostrato interno. **Poichè la fosfatidilserina carica negativamente è localizzata nel monostrato interno, vi è una significativa differenza di cariche fra le due metà del doppio strato:**



### Importanza dell'assimmetria (2)

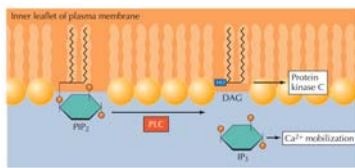
**L'assimmetria dei lipidi è funzionalmente importante.**

- Molte proteine del citosol si legano a specifici gruppi di testa di lipidi presenti sul monostrato citosolico del bilayer lipidico. Ad es., l'enzima proteina chinasi C (PKC) viene attivata in risposta a diversi segnali extracellulari. La PKC si lega alla faccia citosolica della membrana plasmatica, dove è concentrata la fosfatidilserina, e richiede questo fosfolipide carico negativamente per la sua attività.

### Importanza dell'assimmetria (3)

In altri casi, il **gruppo di testa dei lipidi deve essere prima modificato in modo da creare siti di aggancio per le proteine in una posizione e momento determinati.**

- Ad esempio, il **fosfatidilinositolo**, che è un fosfolipide poco rappresentato, concentrato nel **monostrato citosolico** delle membrane cellulari. Diversi enzimi detti **chinasi** dei lipidi possono legare gruppi fosfato in posizioni distinte dell'anello di inositolo. Gli inositolo-fosfolipidi fosforilati fungono da siti di legame che reclutano proteine specifiche dal citosol fino alla membrana.



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3870/figure/A2244/respors/objectonly>

### Importanza dell'assimmetria (4)

- Un importante esempio di chinasi dei lipidi è la **fosfatidilinositolo chinasi (PI<sub>3</sub>-chinasi)**, che è attivata in risposta a segnali extracellulari ed **aiuta a reclutare specifiche proteine di segnalamento fino alla faccia citosolica** della membrana plasmatica.
- Proteina chinasi simili fosforilano gli inositolfosfolipidi delle **membrane intracellulari** e quindi aiutano a reclutare proteine che guidano il trasporto di membrana.
- I fosfolipidi della membrana plasmatica sono usati anche in un altro modo nella risposta ai segnali extracellulari.

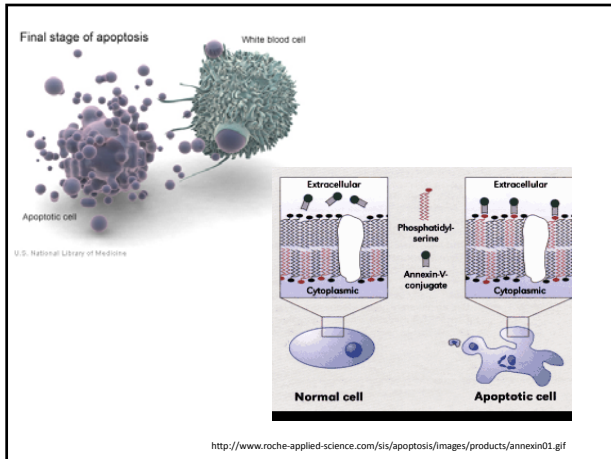
### Importanza dell'assimmetria (5)

La membrana plasmatica contiene diversi enzimi detti **fosfolipasi** che sono attivate da segnali extracellulari per **scindere molecole di fosfolipidi specifiche**, generando **frammenti** di queste molecole che fungono da **mediatori intracellulari a corta vita**.

- Ad esempio, la fosfolipasi C, scinde un inositolo fosfolipide del monostrato citosolico della membrana plasmatica per generare due frammenti, uno dei quali rimane nella membrana ed aiuta ad attivare la proteina chinasi C, mentre l'altro è rilasciato nel citosol dove stimola il rilascio di Ca<sup>2+</sup> dal reticolo endoplasmatico.

### Importanza dell'assimmetria (6)

- Gli animali sfruttano l'assimmetria dei fosfolipidi delle membrane plasmatiche per **distinguere fra cellule vive e cellule morte**. Quando una cellula animale subisce la morte cellulare programmata, o **apoptosi**, **la fosfatidilserina, che normalmente è confinata nel monostrato citosolico della membrana plasmatica, viene rapidamente traslocata al monostrato extracellulare**. **La fosfatidilserina esposta sulla superficie cellulare serve di segnale per indurre le cellule vicine, come ad esempio i macrofagi, a fagocitare la cellula morta e a digerirla**. La traslocazione della fosfatidilserina nelle cellule apoptotiche ha luogo mediante due meccanismi:
  - Il traslocatore di fosfolipidi che normalmente trasporta i lipidi dal monostrato non citosolico al monostrato citosolico viene **inattivato**.
  - Una "scramblase" che trasferisce i fosfolipidi non specificamente in entrambe le direzioni fra i due monostrati viene **attivata**.

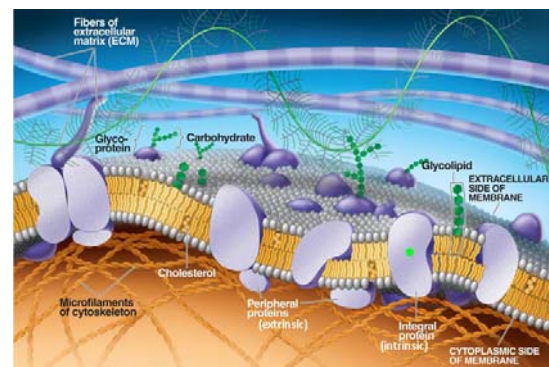


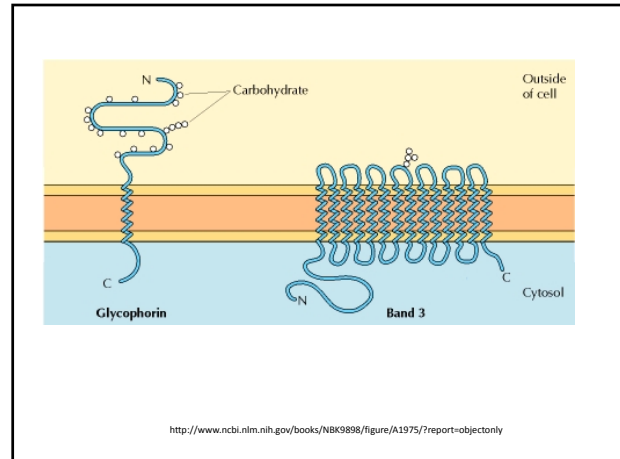
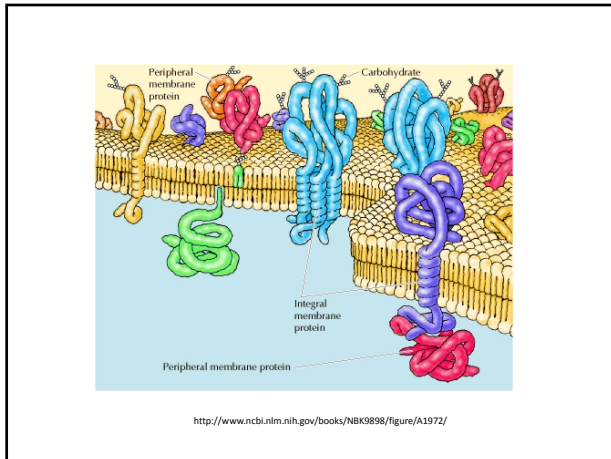
### La membrana come condensatore elettrico

- ✚ Il doppio strato fosfolipidico è un **isolante** quasi perfetto
- ✚ Esso può **separare le cariche elettriche fra l'interno e l'esterno della cellula**: la membrana funziona come un **condensatore elettrico**
- ✚ Le proprietà capacitive della membrana creano una differenza di distribuzione di cariche che porta alla formazione di un **potenziale di membrana**:
  - Il numero di cariche negative è maggiore all'interno della cellula
  - La membrana plasmatica è polarizzata: ha una distribuzione di ioni e di molecole con carica elettrica diversa nei due lati.
  - Le cellule eccitabili possono scaricarsi in quanto hanno pori attraverso i quali gli ioni possono passare: canali ionici "gated"

Membrane

### PROTEINE DI MEMBRANA





## Modello del mosaico fluido

- ⚡ Le membrane biologiche consistono di **proteine inserite in un doppio strato lipidico**.
- ⚡ Le **proteine integrali di membrana** sono inserite nella membrana, di solito tramite regioni ad  $\alpha$ -elica con 20-25 aminoacidi idrofobici.
- ⚡ Alcune proteine transmembrana **attraversano la membrana solo una volta**, altre hanno **diverse regioni che attraversano la membrana**.
- ⚡ Altre proteine sono **ancorate alla membrana** mediante lipidi che sono legati covalentemente alla catena polipeptidica.
- Queste proteine possono essere **ancorate alla faccia extracellulare** della membrana plasmatica mediante **glicolipidi** e alla **faccia citosolica** mediante **acidi grassi** o **gruppi prenilici**.
- ⚡ Le **proteine periferiche** non sono inserite nella membrana ma sono attaccate mediante interazioni non covalenti con proteine integrali di membrana.

## FUNZIONI PRINCIPALI DELLE MEMBRANE (1)

### TUTTE LE CELLULE

- ⚡ Trasporto di nutrienti verso l'interno
- ⚡ Trasporto di prodotti di scarto e di proteine di secrezione verso l'esterno
- ⚡ Impedimento della perdita di metaboliti necessari alla cellula
- ⚡ Mantenimento della composizione ionica e del pH (circa 7.2) adeguati nel citosol



## FUNZIONI PRINCIPALI DELLE MEMBRANE (2)

### ORGANISMI MULTICELLULARI

- ⚡ Zone specializzate contengono glicolipidi e glicoproteine che formano zone di contatto e giunzioni tra cellule per rendere più resistenti i tessuti e permettere lo scambio di metaboliti direttamente tra le cellule
- ⚡ Zone di ancoraggio con le proteine del citoscheletro: conferiscono forma e resistenza alle cellule
- ⚡ Idem cellule/matrice extracellulare: conferiscono forza e rigidità ai tessuti
- ⚡ Microambiente adatto per alcuni enzimi e trasportatori di elettroni
- ⚡ Zona di accumulo di recettori per molecole di segnalamento (ormoni, fattori di crescita, neurotrasmettitori, ecc.)

## FUNZIONI DELLE PROTEINE DI MEMBRANA

### ⚡ ENZIMI

### ⚡ TRASPORTO DI ELETTRONI

### ⚡ TRASPORTO

- Trasportatori facilitati
- Canali ionici
- ATPasi di trasporto

### ⚡ RECETTORI per:

- Ormoni (tranne queglii steroidei)
- Neurotrasmettitori
- Fattori di crescita e differenziamento

## Funzione delle proteine delle membrane (2)

### ⚡ COMUNICAZIONE CELLULA-CELLULA:

- Connessioni delle giunzioni comunicanti ("Gap junctions")
- Desmotubuli dei plasmodesmi (cellule vegetali)

### ⚡ ASSORBIMENTO (endocitosi) e SECREZIONE (esocitosi)

### ⚡ DESTINAZIONE, SELEZIONE e MODIFICAZIONE di proteine all'interno del reticolo endoplasmatico e dell'apparato di Golgi ("sorting")

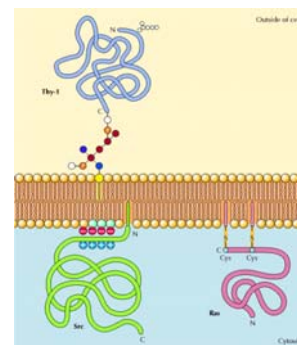
### ⚡ RILEVAZIONE DELLA LUCE (ad es. occhio)

### ⚡ ADESIONE CELLULA-CELLULA nei tessuti

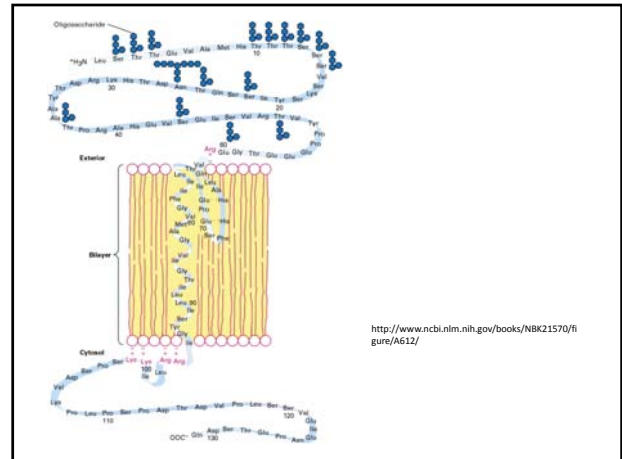
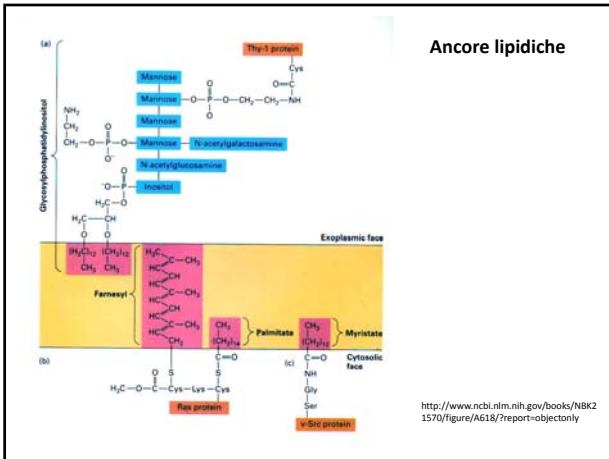
### ⚡ ADESIONE CON LA MATRICE EXTRACELLULARE

### ⚡ SOSTEGNO e MODELLAMENTO DELLA MEMBRANA PLASMATICA

## Proteine ancorate alla membrana da lipidi



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9898/figure/A1979/?report=objectonly>



### Nella maggior parte delle proteine transmembrana la catena polipeptidica attraversa il doppio strato lipidico in conformazione ad $\alpha$ -elica (1)

- ⚡ Una proteina transmembrana ha sempre un orientamento caratteristico nella membrana.
- ⚡ Questo riflette il modo **asimmetrico** con cui è sintetizzato ed inserito nel doppio strato nel **Reticolo Endoplasmatico ruvido** e le diverse funzioni dei suoi domini citosolici e non-citosolici.
- ⚡ Questi domini sono separati da segmenti della catena polipeptidica che attraversano la membrana e che sono in contatto con l'ambiente idrofobico del doppio strato lipidico e sono composti in gran parte di residui di aminoacidi con catene laterali non polari.

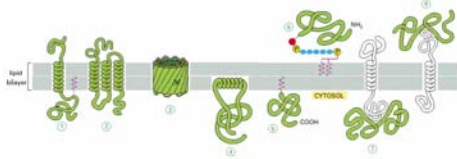
### Proteine transmembrana (2)

- ⚡ Dato che i **legami peptidici stessi sono polari** e dato che l'acqua è assente, **tutti i legami peptidici nell'ambito del doppio strato sono portati a formare legami di idrogeno gli uni con gli altri.**
- ⚡ Il **legame di idrogeno fra i legami peptidici viene massimizzato se la catena polipeptidica forma un  $\alpha$ -elica regolare nell'attraversamento**; si ritiene che sia in questo modo che la grande maggioranza dei segmenti che attraversano la membrana delle catene polipeptidiche attraversino il doppio strato.



### Proteine transmembrana (3)

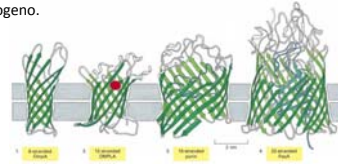
- Nelle proteine a **passo singolo** il polipeptide attraversa un'unica volta il doppio foglietto
- Nelle proteine transmembrana **multipasso** la catena polipeptidica l'attraversa diverse volte.



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26878/figure/A1892/?report=objectonly>

### Proteine transmembrana (4)

- Una modalità alternativa per ch  i legami peptidici del doppio strato lipidico soddisfino alle esigenze di formare ponti di idrogeno   che i segmenti molteplici delle catene polipeptidiche si dispongono a  **$\beta$ -foglietto** in modo da formare un barile chiuso (il cosiddetto barile- $\beta$ )
- Questa forma di struttura multipasso   tipica delle proteine **porine**.
- La **forte tendenza a massimizzare i ponti di idrogeno in assenza di acqua** significa inoltre che una catena polipeptidica che entra nel doppio strato probabilmente lo attraversa integralmente prima di cambiare direzione, dato che il piegamento della catena implica la perdita delle interazioni regolari necessarie per la formazione dei legami di idrogeno.



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26878/figure/A1898/?report=objectonly>

### Glicoproteine

- Trattate lezione sulle proteine

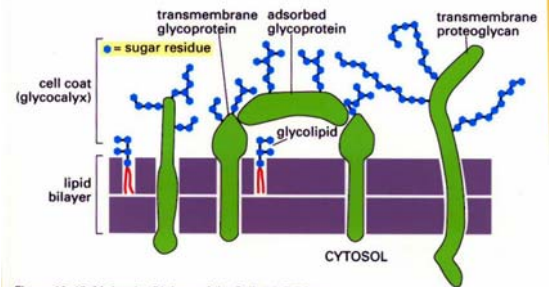
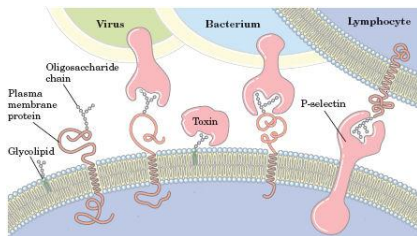


Figure 10-45. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

