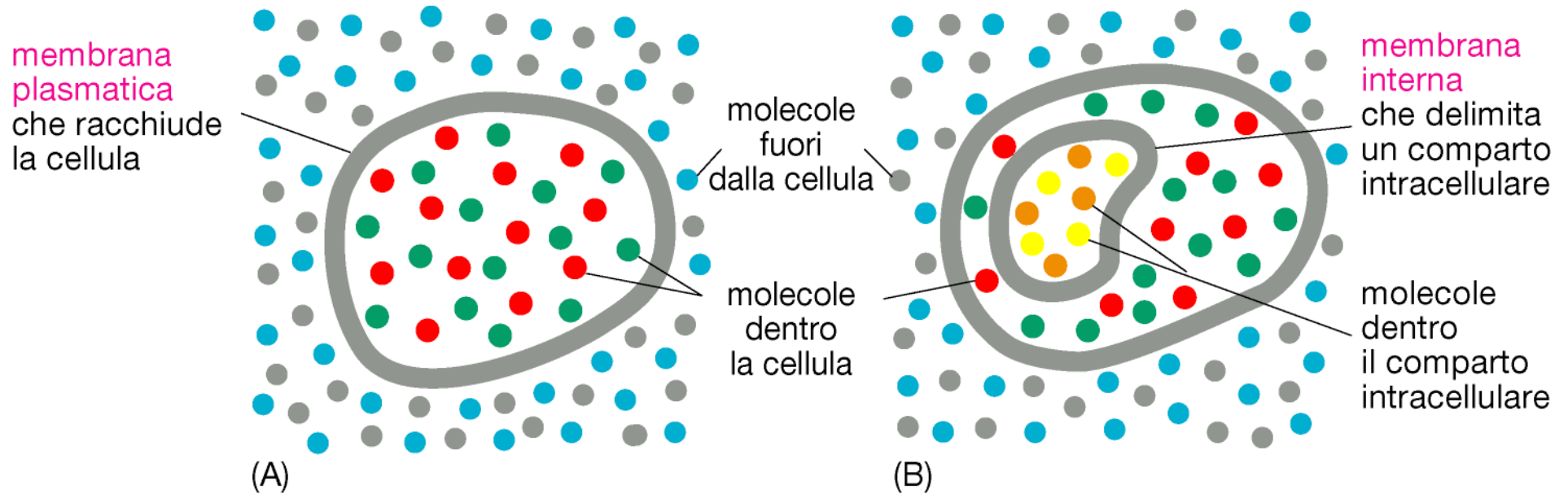


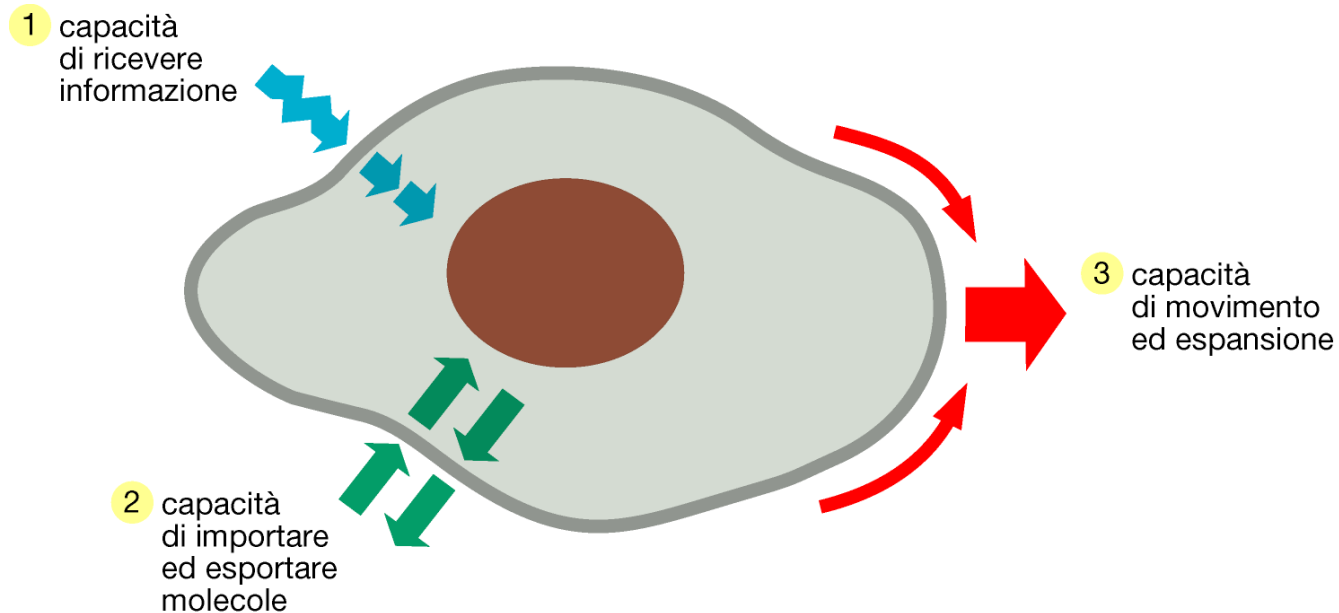
Le membrane

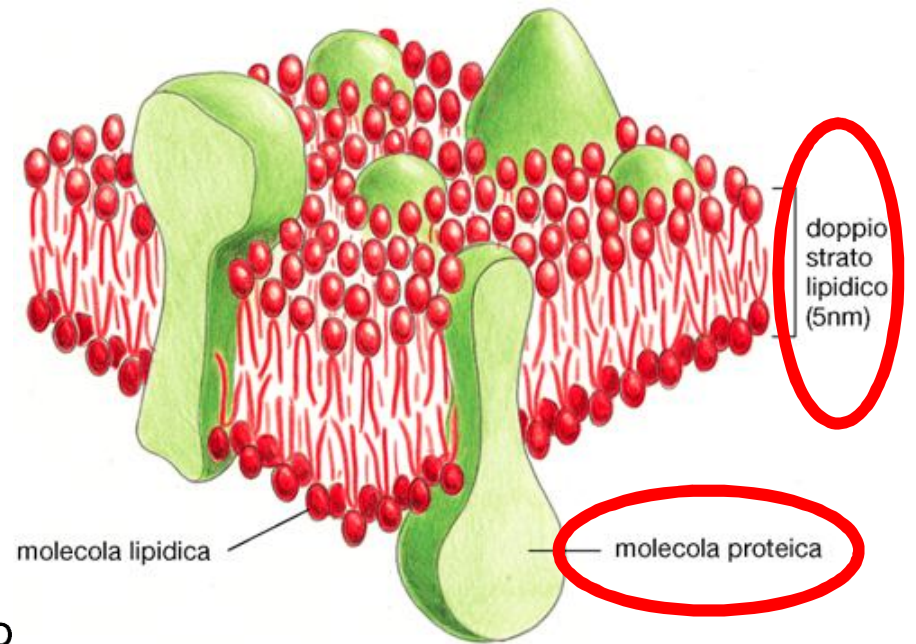
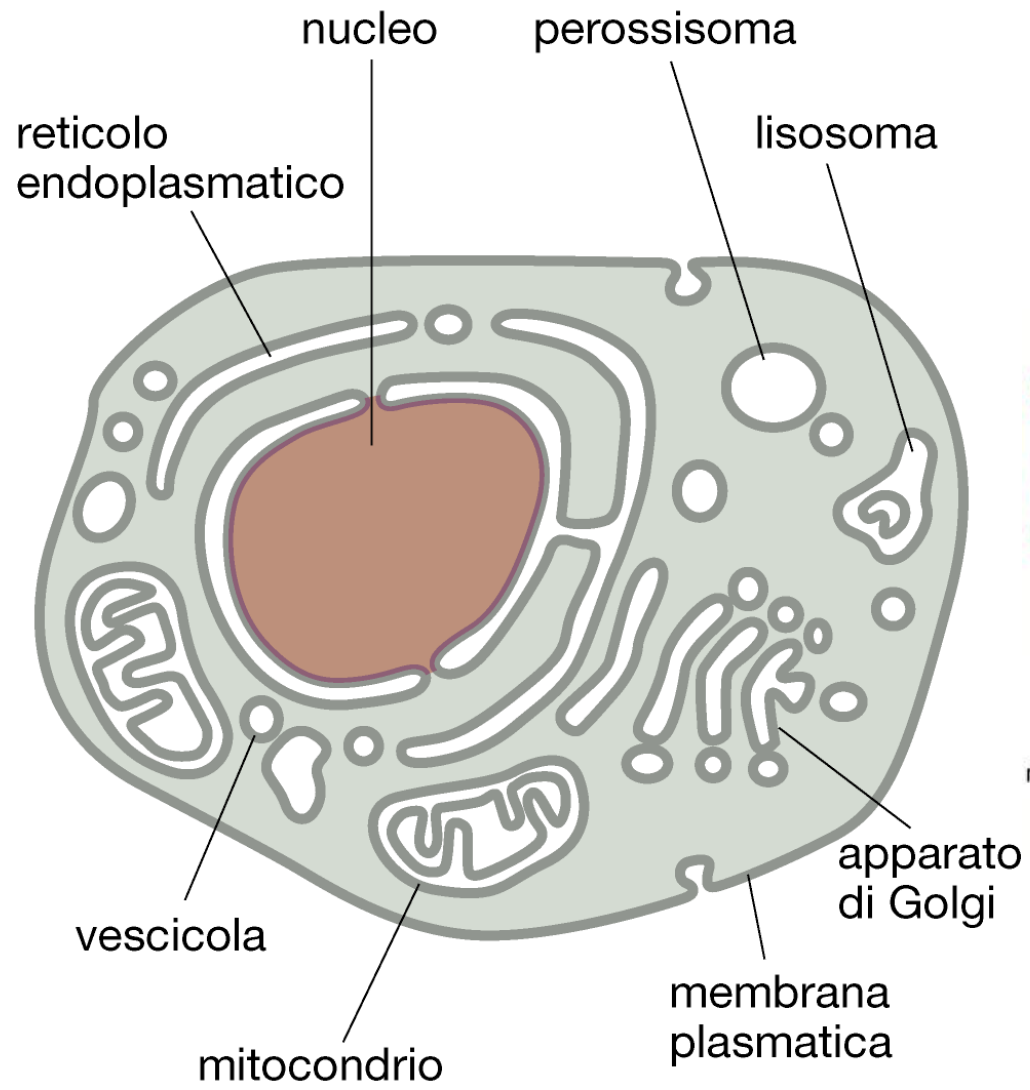
Struttura e funzione

Le membrane fungono da **barriere selettive**



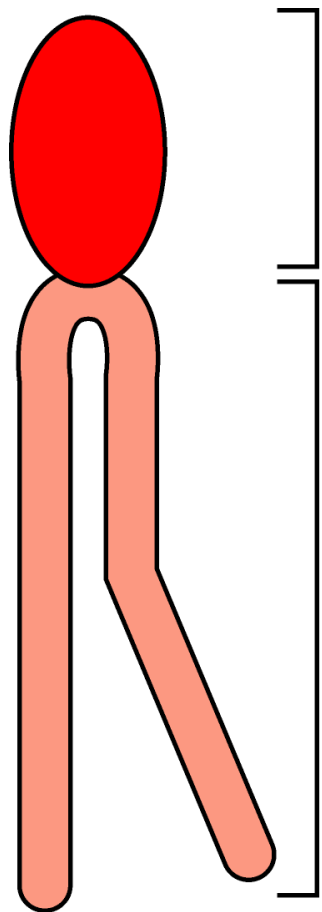
La membrana plasmatica è importante per molte funzioni





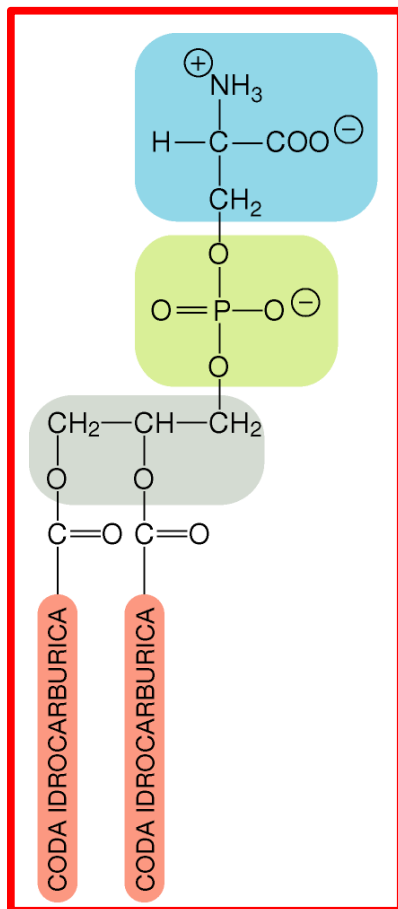
Il doppio strato lipidico

Molecole anfipatiche



testa
idrofilica

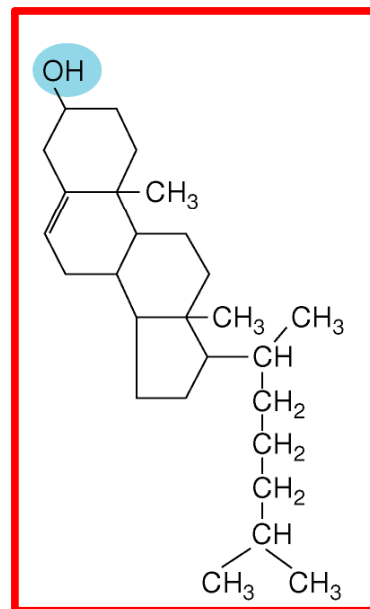
coda
idrofobica



fosfatidilserina
(fosfolipide)

FOSFOLIPIDI

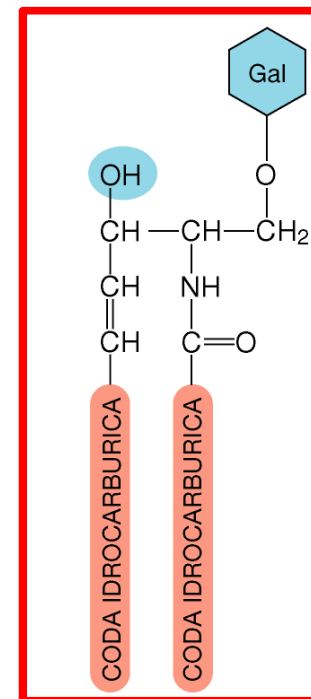
Fosfatidilcolina
Fosfatidiletanolamina
Fosfatidilserina
Sfingomieline
Fosfatidilinositolo



colesterolo
(sterolo)

STEROLI

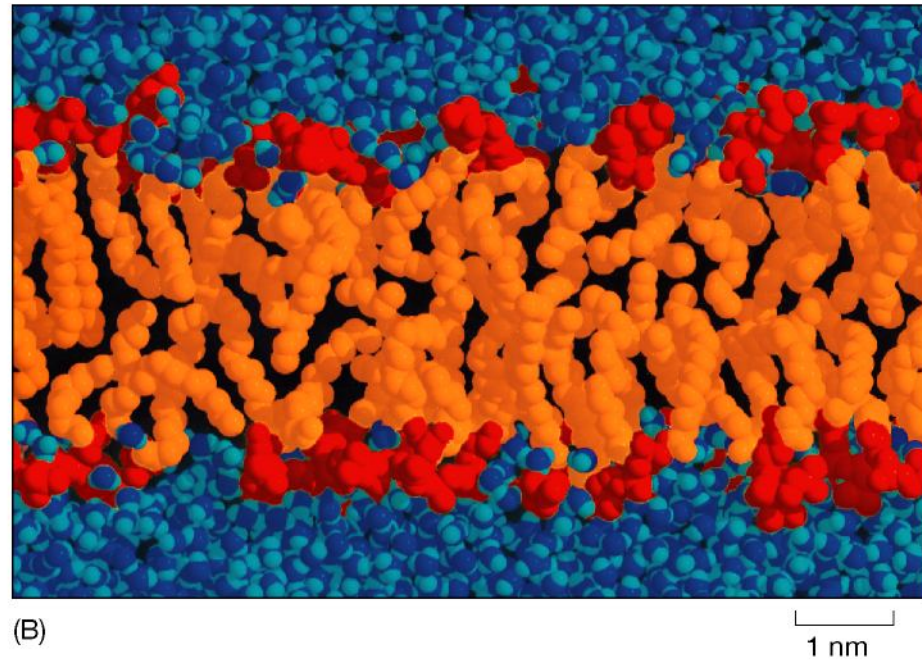
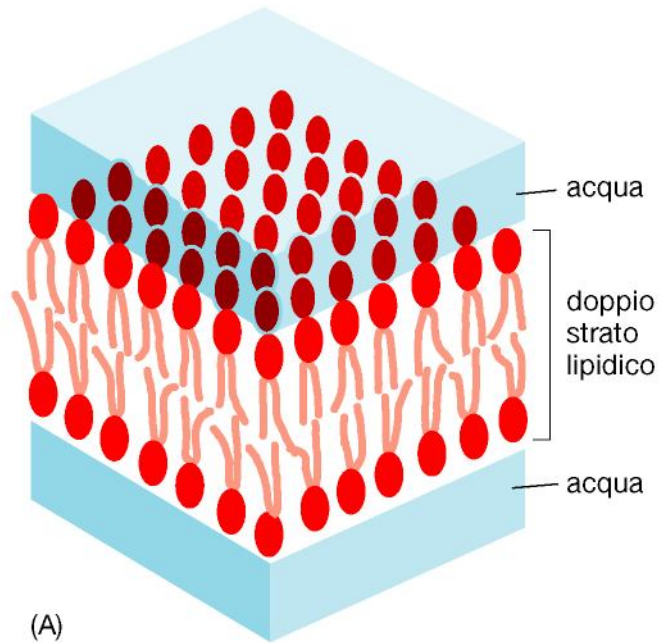
Colesterolo



galattocerebroside
(glicolipide)

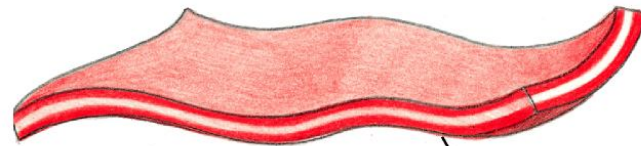
GLICOLIPIDI

In acqua le molecole anfipatiche tendono a formare **doppi strati**, conformazione favorita energeticamente

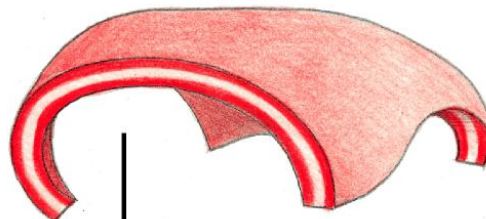


Doppi strati che, rispondendo ad un imperativo energetico, tendono ad annullare bordi liberi formando **involucri** intorno a spazi chiusi

SFAVORITO ENERGETICAMENTE



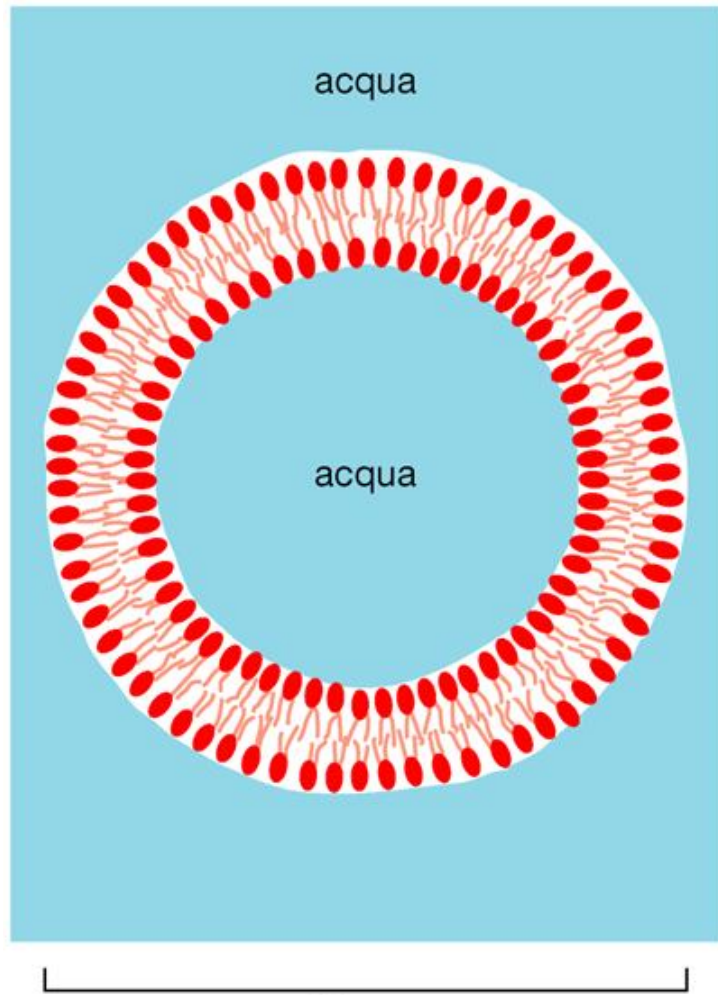
doppio strato fosfolipidico planare con margini esposti all'acqua



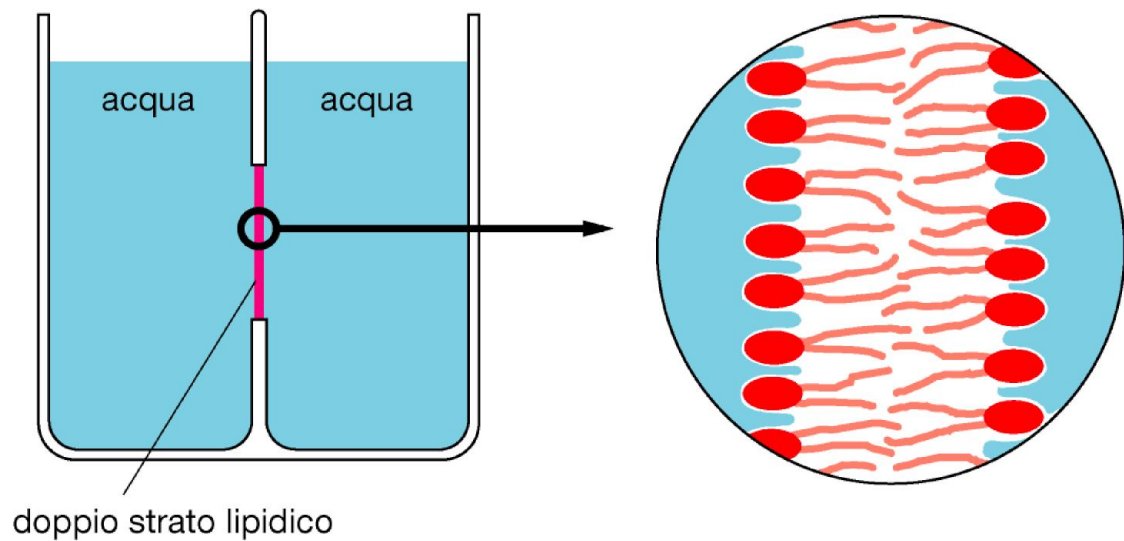
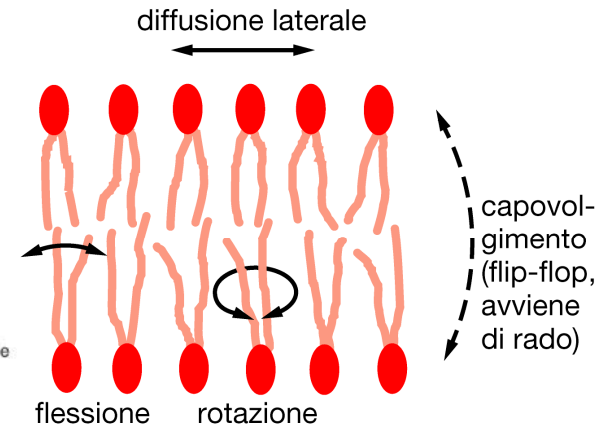
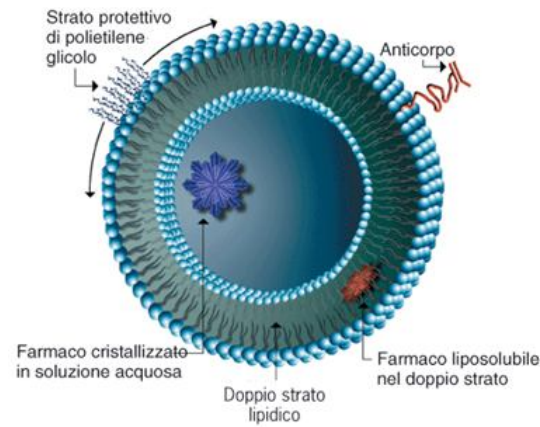
comparto chiuso delimitato dal doppio strato lipidico

FAVORITO ENERGETICAMENTE

Il doppio strato è un **fluido bidimensionale**:
le molecole che lo costituiscono possono spostarsi e
scambiarsi di posto



LIPOSOMI



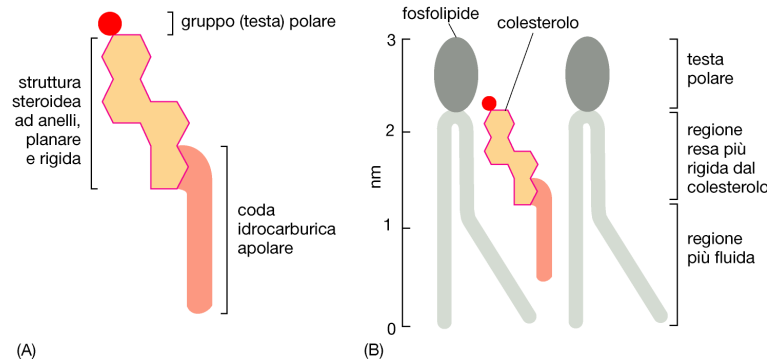
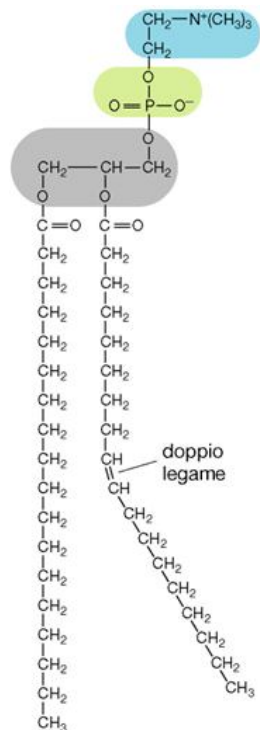
La **fluidità** del doppio strato dipende dalla composizione in fosfolipidi, in particolare dalle **code** e dalle loro caratteristiche

Lunghezza: più corte sono, meno interagiscono fra loro, maggiore sarà la fluidità

Insaturazione: più sono insature, meno potranno disporsi a stretto contatto, maggiore sarà la fluidità

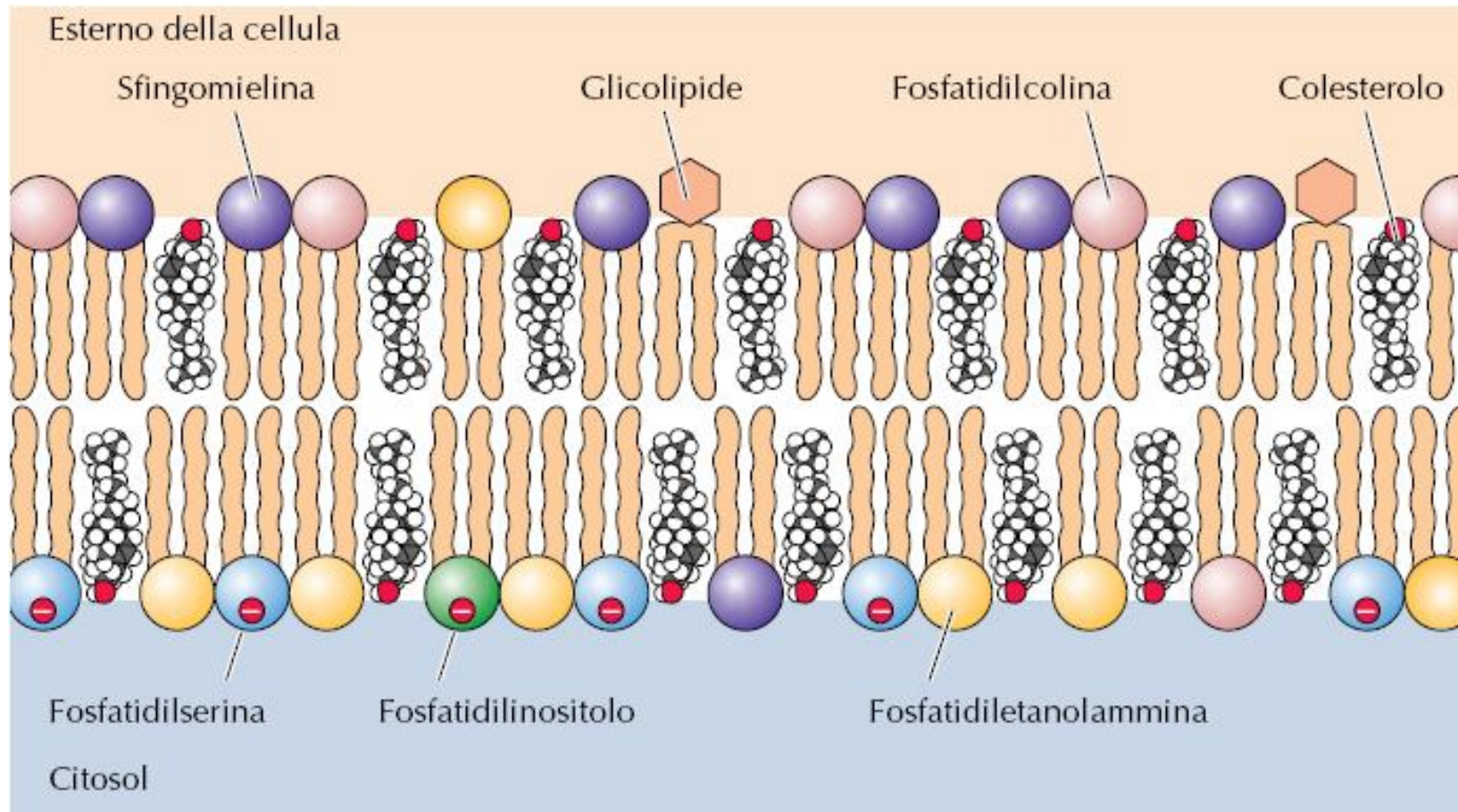
Nei **batteri** e nei **lieviti**, che devono adattarsi al variare della temperatura, lunghezza e saturazione delle code vengono costantemente regolate per mantenere costante la fluidità

Nelle **cellule animali** la fluidità viene modulata dalla presenza del **colesterolo**, che interponendosi ai fosfolipidi rende il doppio strato più rigido e meno permeabile



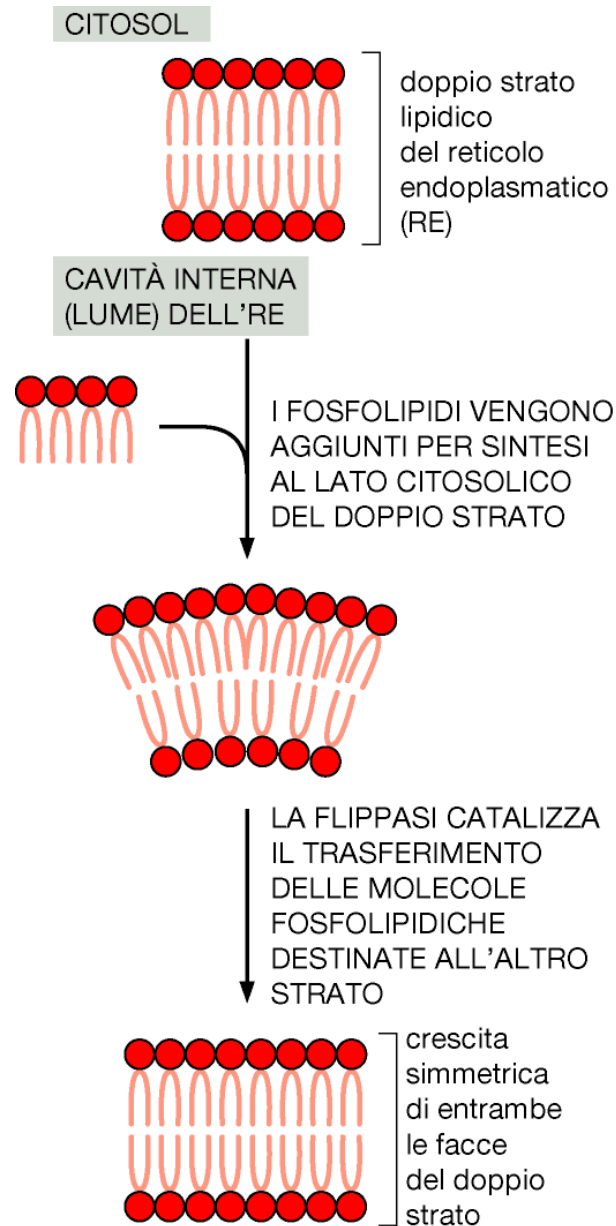
La fluidità del doppio strato è importante per vari motivi, ad esempio perché le proteine raggiungano le regioni cui sono destinate, perché si abbia una distribuzione equa di membrana nella divisione cellulare

Il doppio strato lipidico è **asimmetrico**

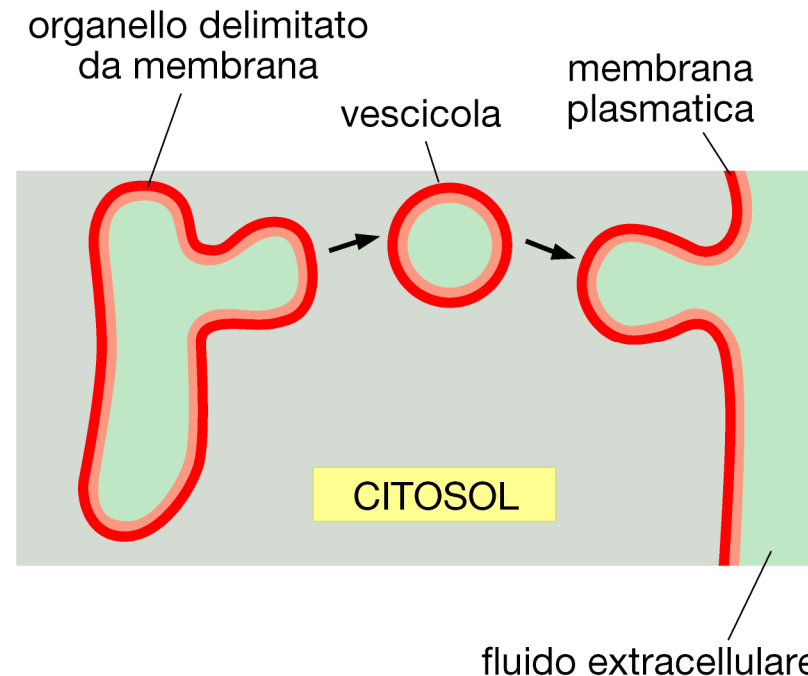


I due monostrati comprendono serie di fosfolipidi e glicolipidi diverse; le proteine sono immerse nel doppio strato con orientazione specifica.

L'asimmetria nasce nella fase di sintesi



Il doppio strato delle membrane ha una **faccia citosolica** ed una **faccia non citosolica**, extracellulare o rivolta verso lo spazio interno di un organello

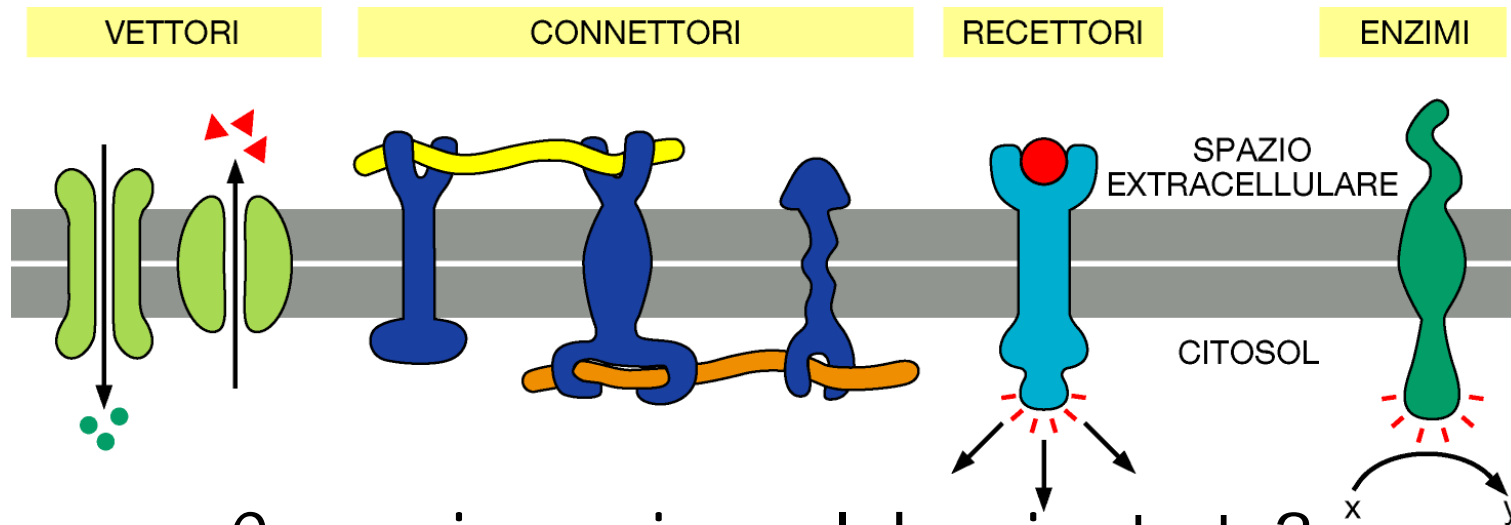


I **glicolipidi** acquisiscono gruppi saccaridici nel Golgi, nella faccia non citosolica (gli enzimi che aggiungono i saccaridi sono all'interno del lume). Dopo gemmazione e fusione con la membrana plasmatica verranno quindi a trovarsi nel monostrato che guarda verso l'**esterno della cellula**

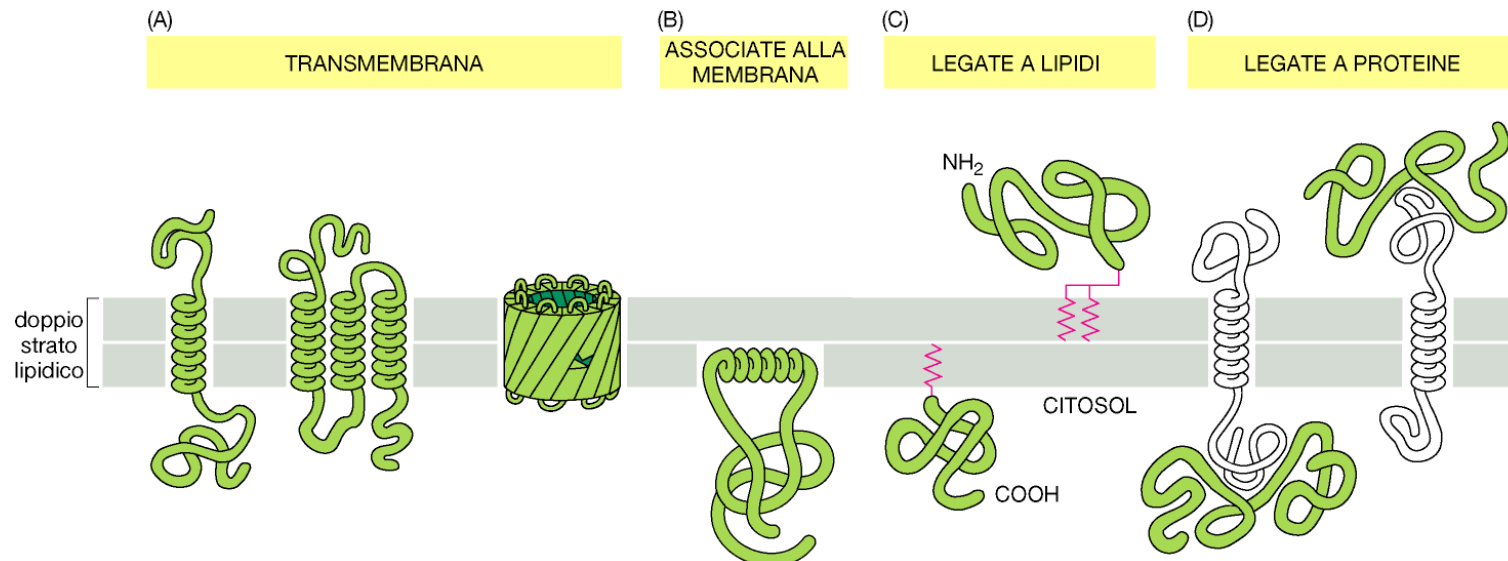
Gli **inositol fosfolipidi** trasmettono segnali dalla superficie della cellula ai componenti intracellulari, sono pertanto concentrati nel **monostrato citosolico**

Le proteine di membrana

Costituiscono circa il 50% della massa delle membrane

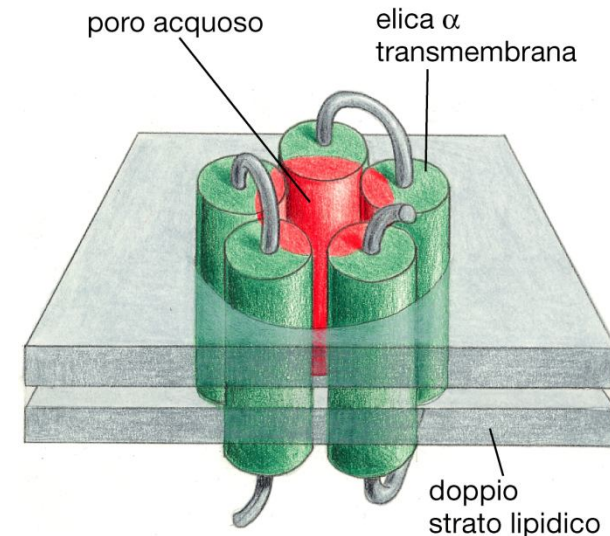
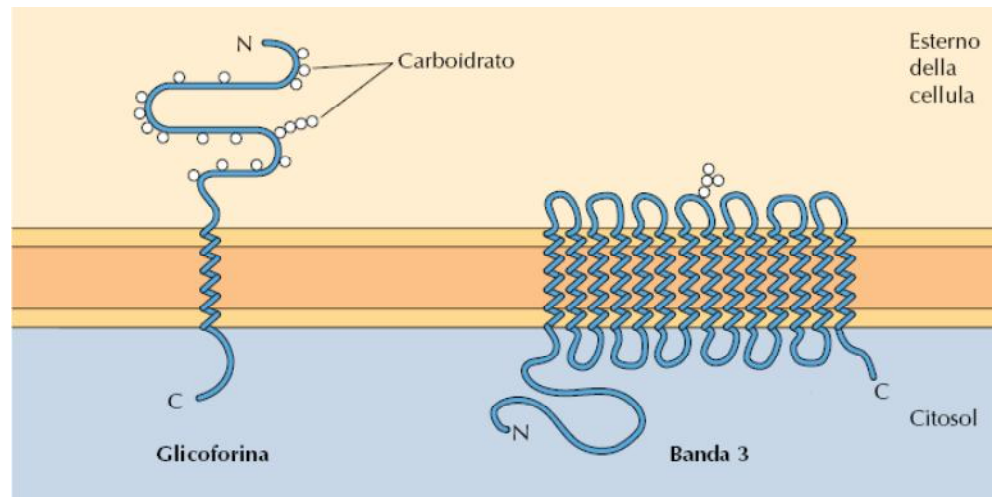


Come si associano al doppio strato?

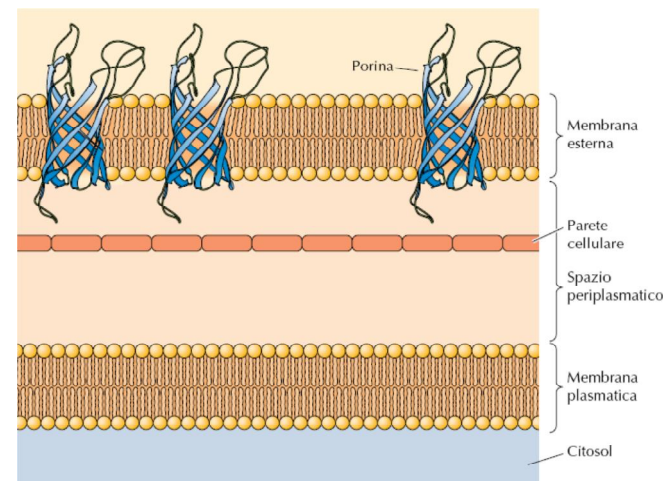
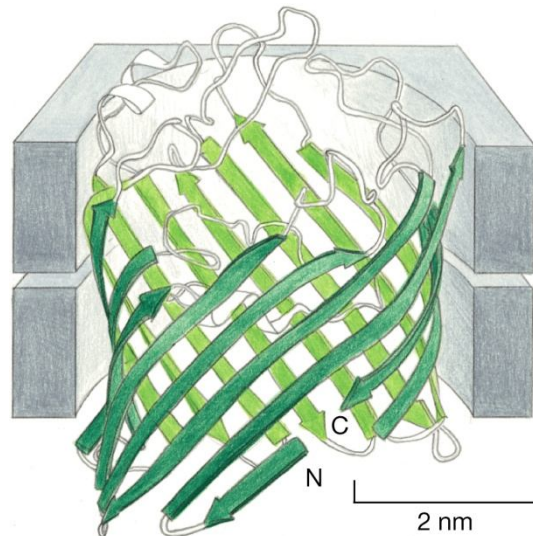


Proteine integrali di membrana / Proteine periferiche di membrana

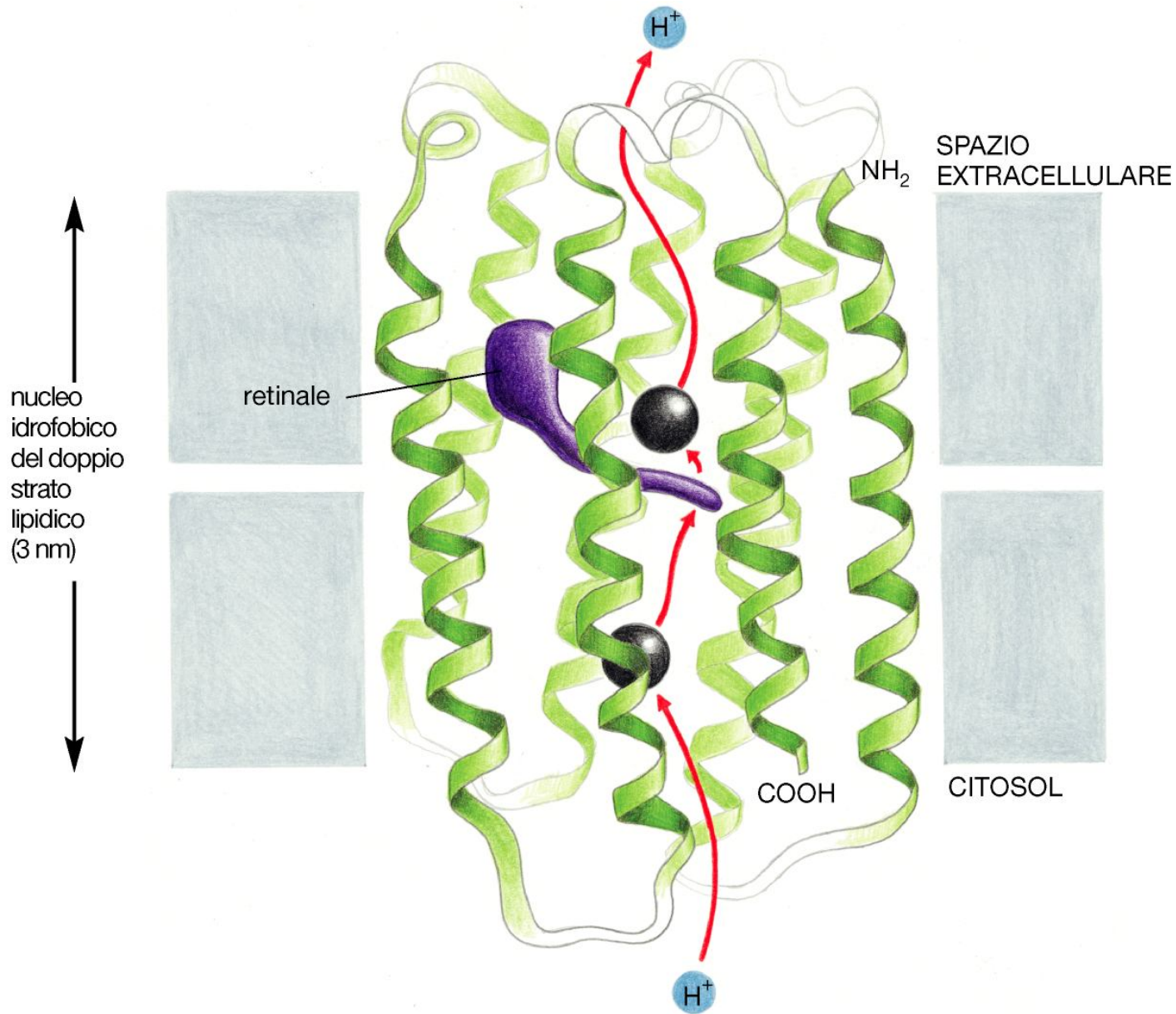
Le catene polipeptidiche che attraversano la membrana plasmatica in genere lo fanno mediante eliche α



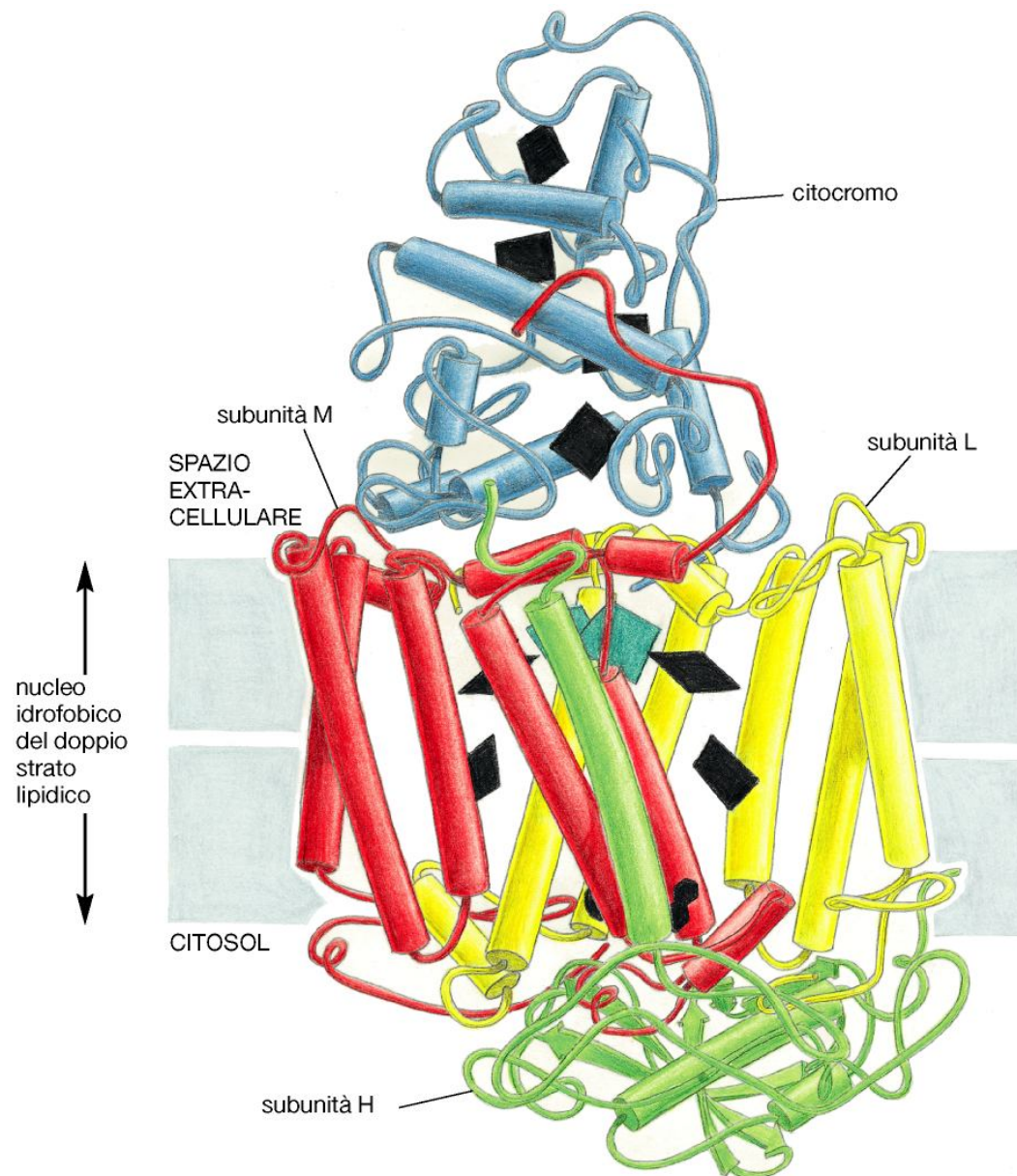
Oppure come piano β avvolto a cilindro cavo, in modo da formare il cosiddetto manicotto β



Esempi di proteine di membrana: **Batteriorodopsina**, pompa di protoni



Il Centro di reazione della fotosintesi batterico

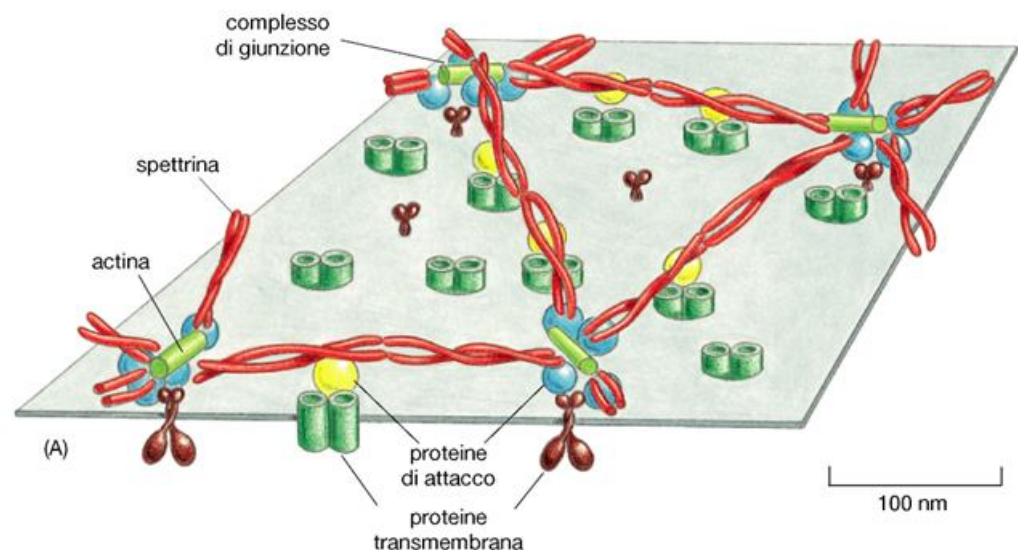
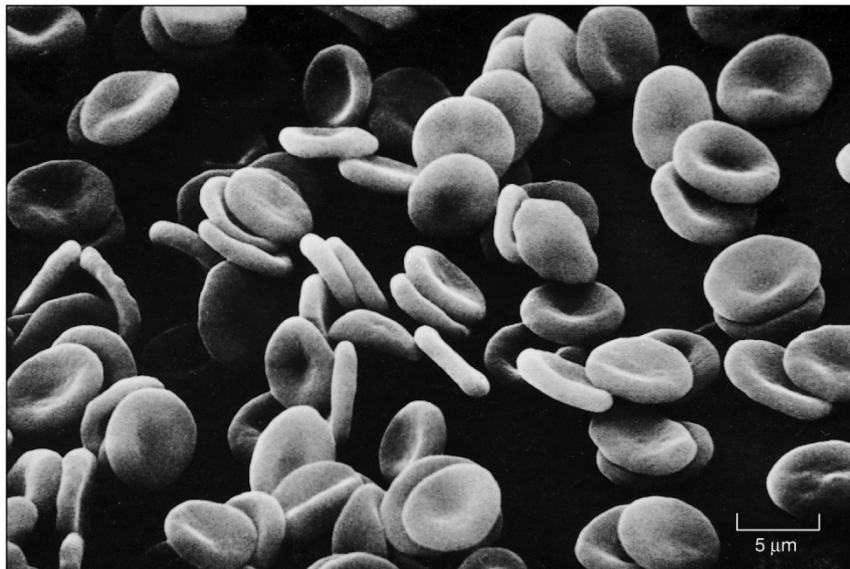


La membrana plasmatica è rinforzata dallo **strato corticale**, o **cortex cellulare**, aderente alla faccia citosolica

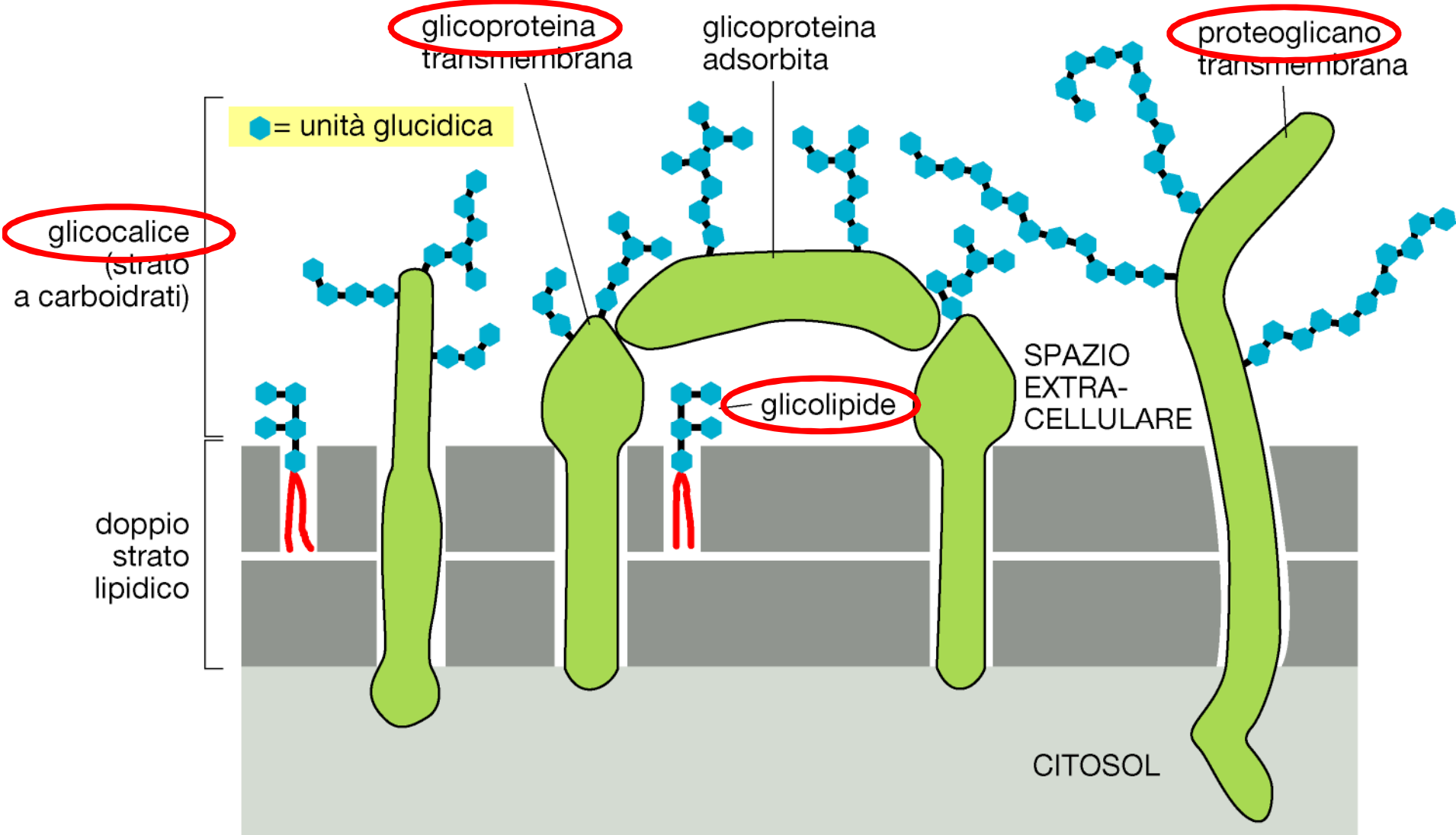
Si tratta di un'impalcatura proteica, una trama di proteine fibrose fissata per mezzo di proteine transmembrana

Il cortex cellulare determina la **forma cellulare** e le **caratteristiche meccaniche della membrana plasmatica**

L'esempio dei **globuli rossi**



II Glicocalice

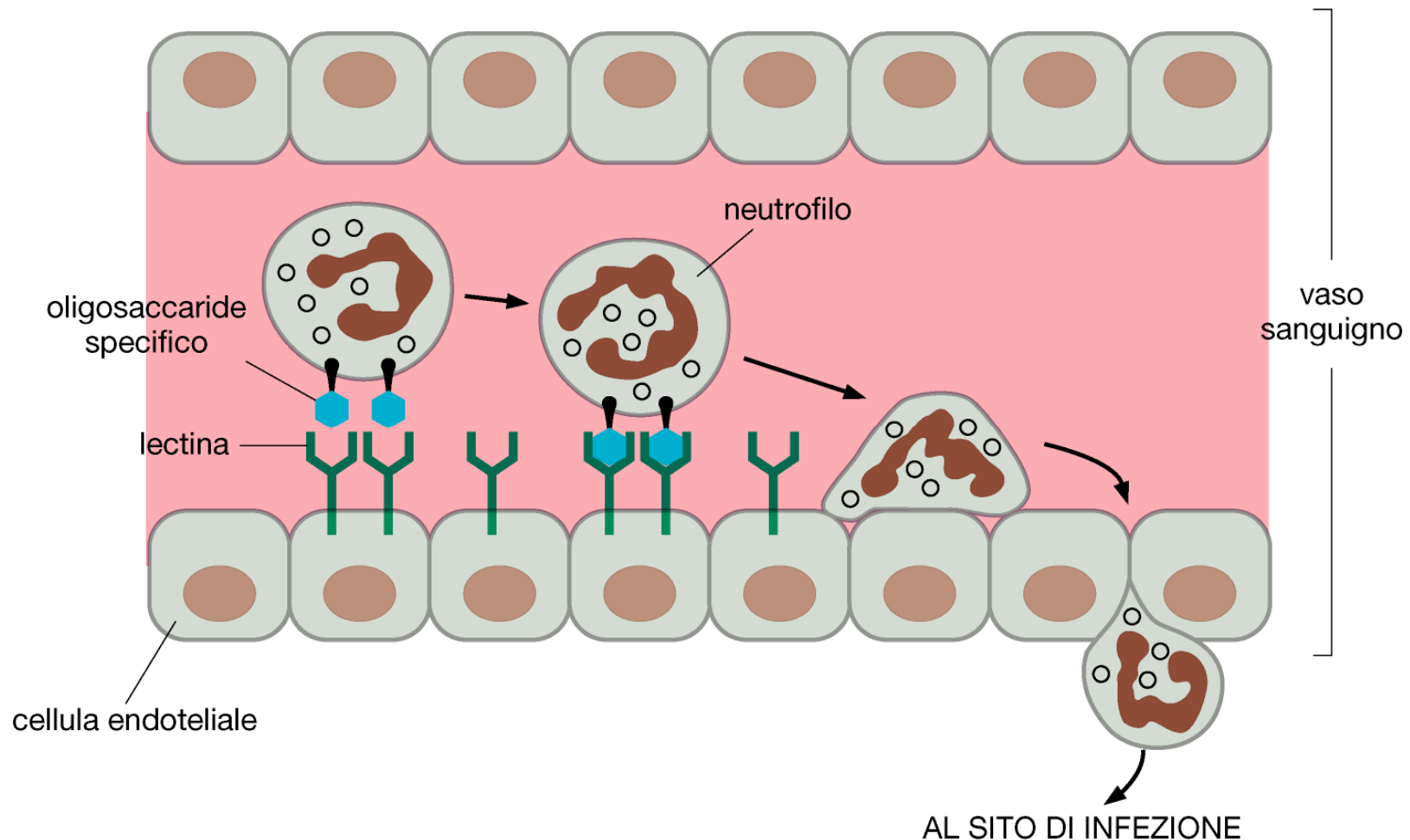


Funzioni del glicocalice

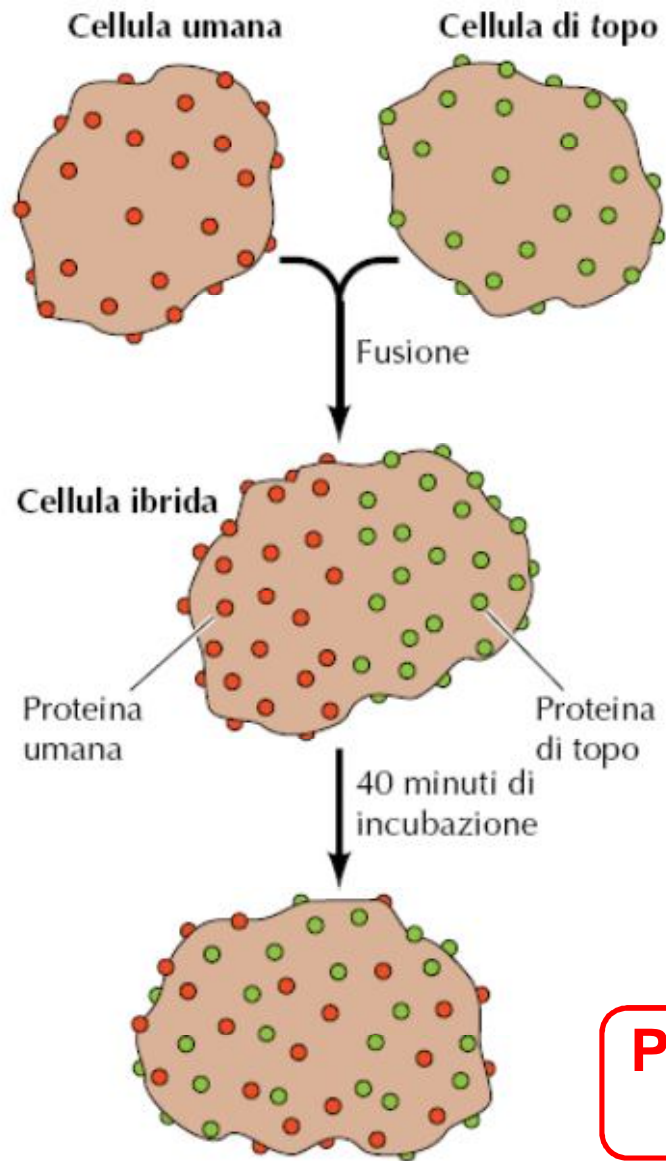
Protezione, da danneggiamento per cause chimiche o meccaniche

Scivolamento, conferito dal fatto che i carboidrati assorbono acqua

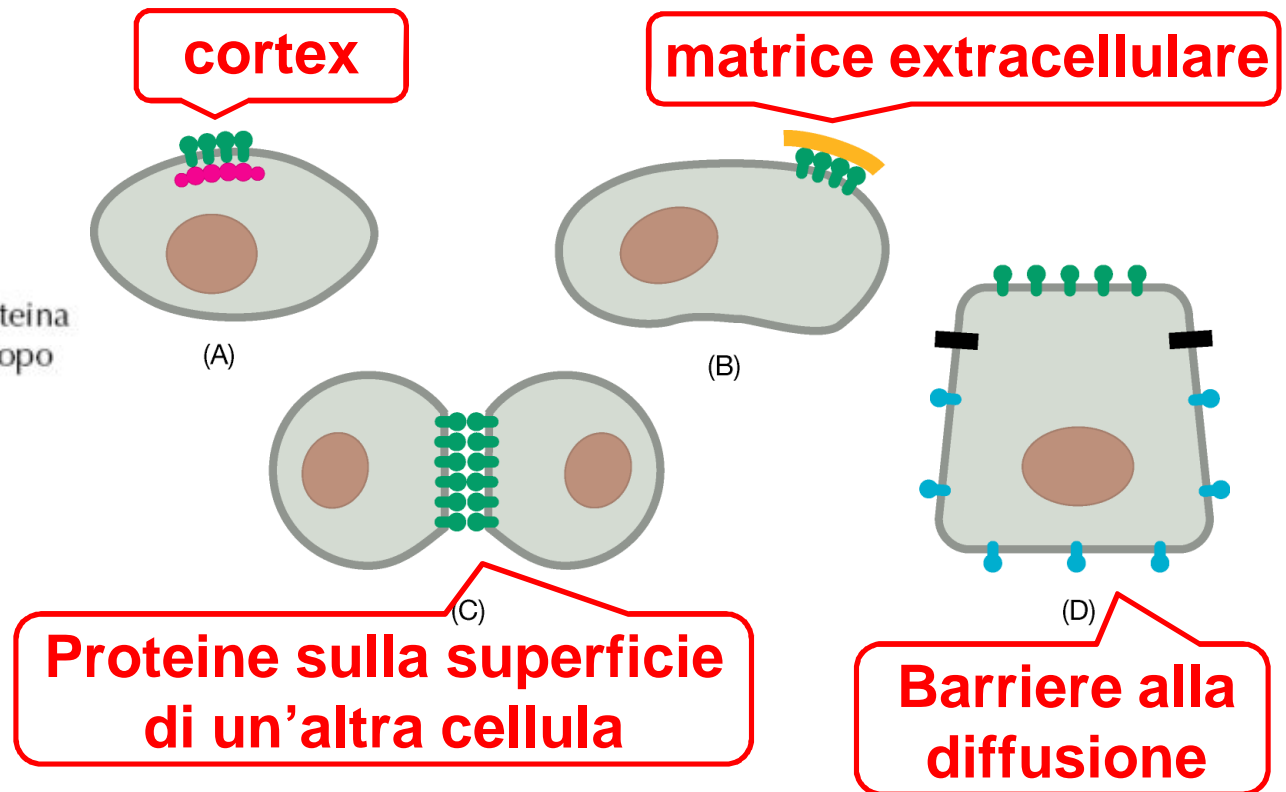
Riconoscimento ed adesione cellulare



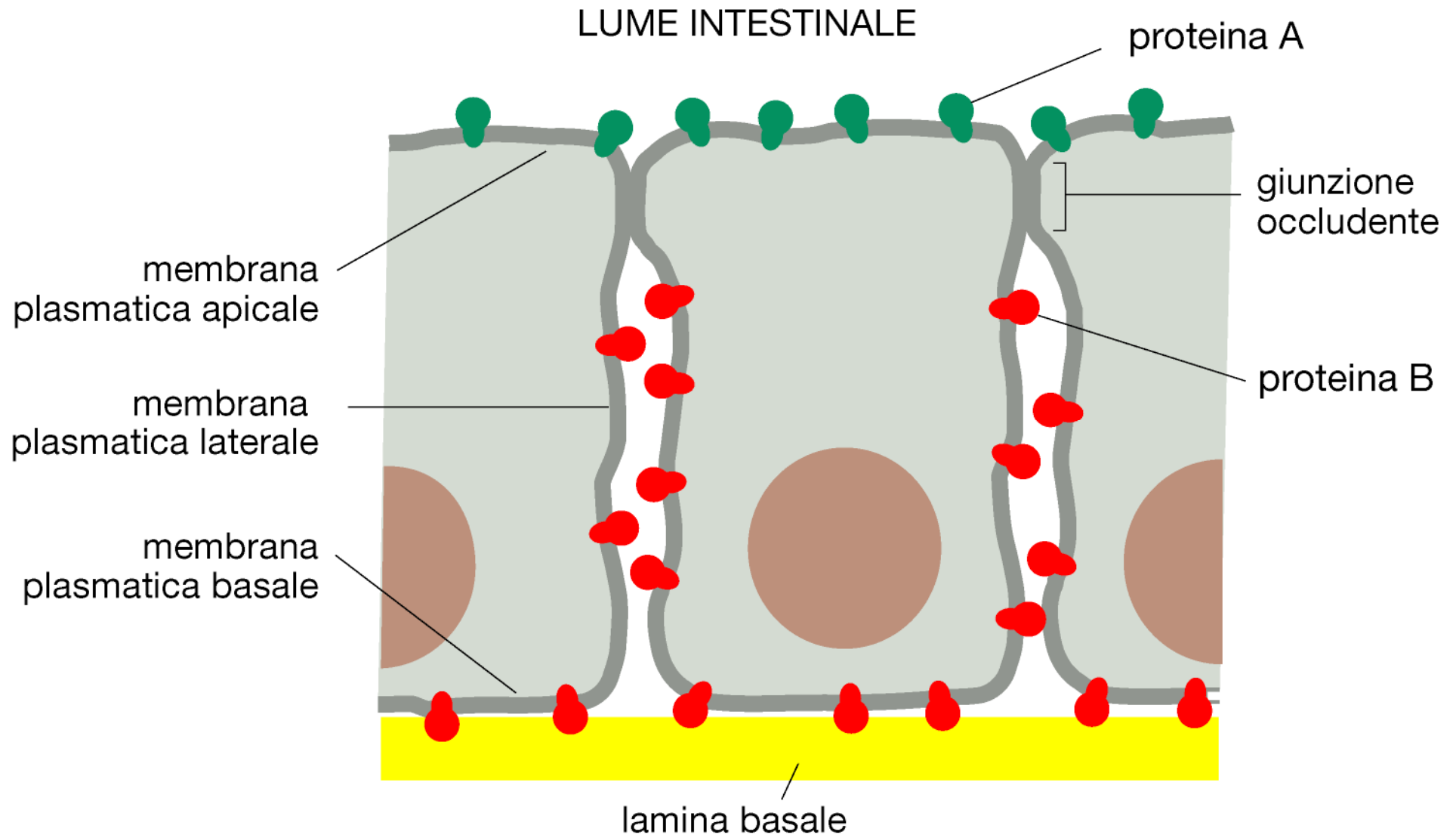
Anche se le **proteine** sono **libere di muoversi nella membrana**,
essendo questa un fluido bidimensionale ...



... la cellula è in grado di confinare
determinate proteine in
determinate zone della membrana
(**domini di membrana**)



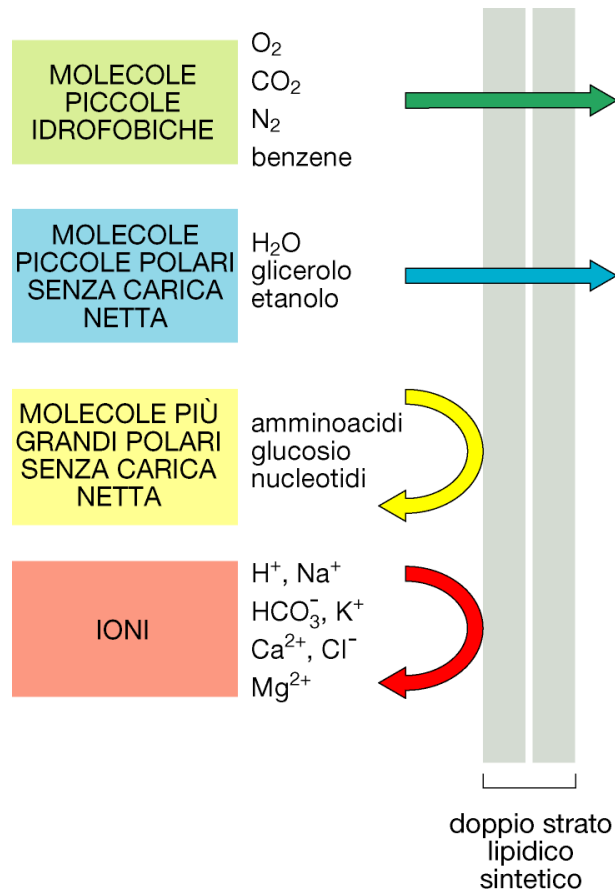
Cellule dell'epitelio intestinale



Il trasporto di membrana

La membrana plasmatica deve consentire alla cellula di scambiare materiali con l'ambiente esterno, in particolare **sostanze nutritive, ioni, materiali di rifiuto ed altre sostanze**

Perché le sostanze **diffondono** attraverso il doppio strato lipidico, è necessario che questo sia **permeabile** ad esse



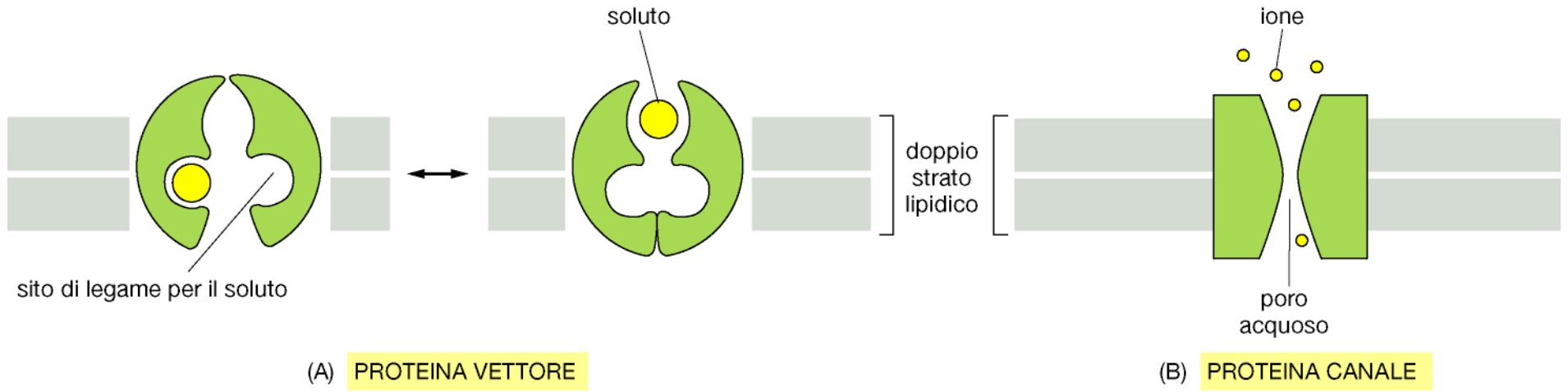
Il trasporto di molecole che non possono passare per diffusione semplice avviene tramite **proteine di trasporto della membrana**

VETTORI

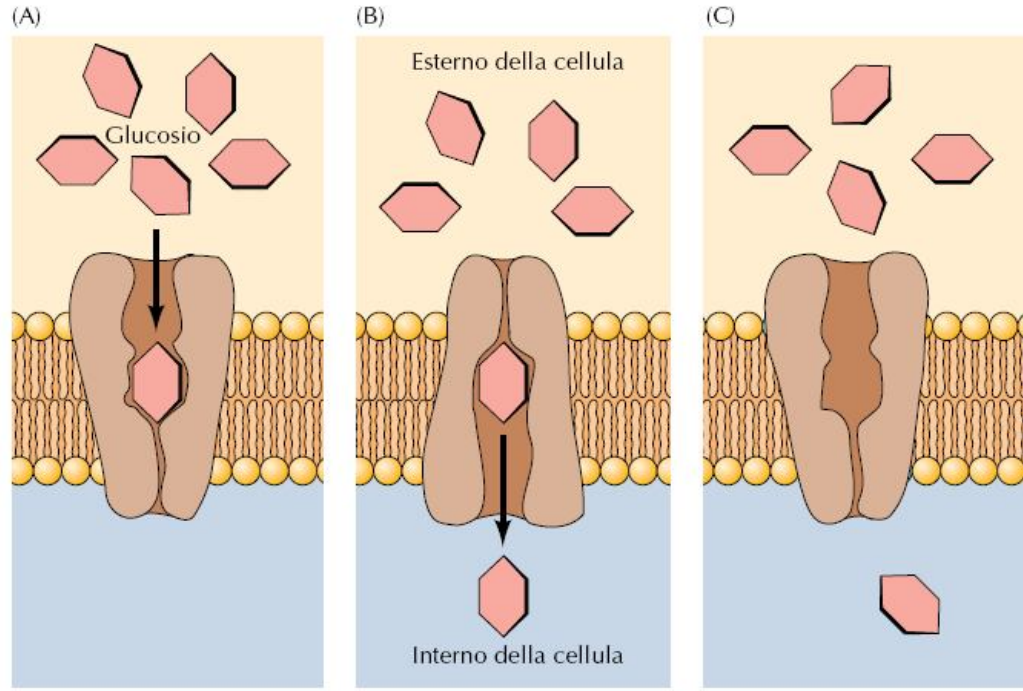
CANALI

sito di legame

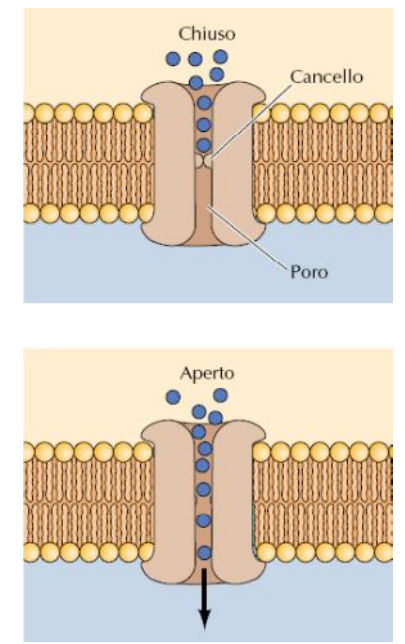
dimensioni e carica



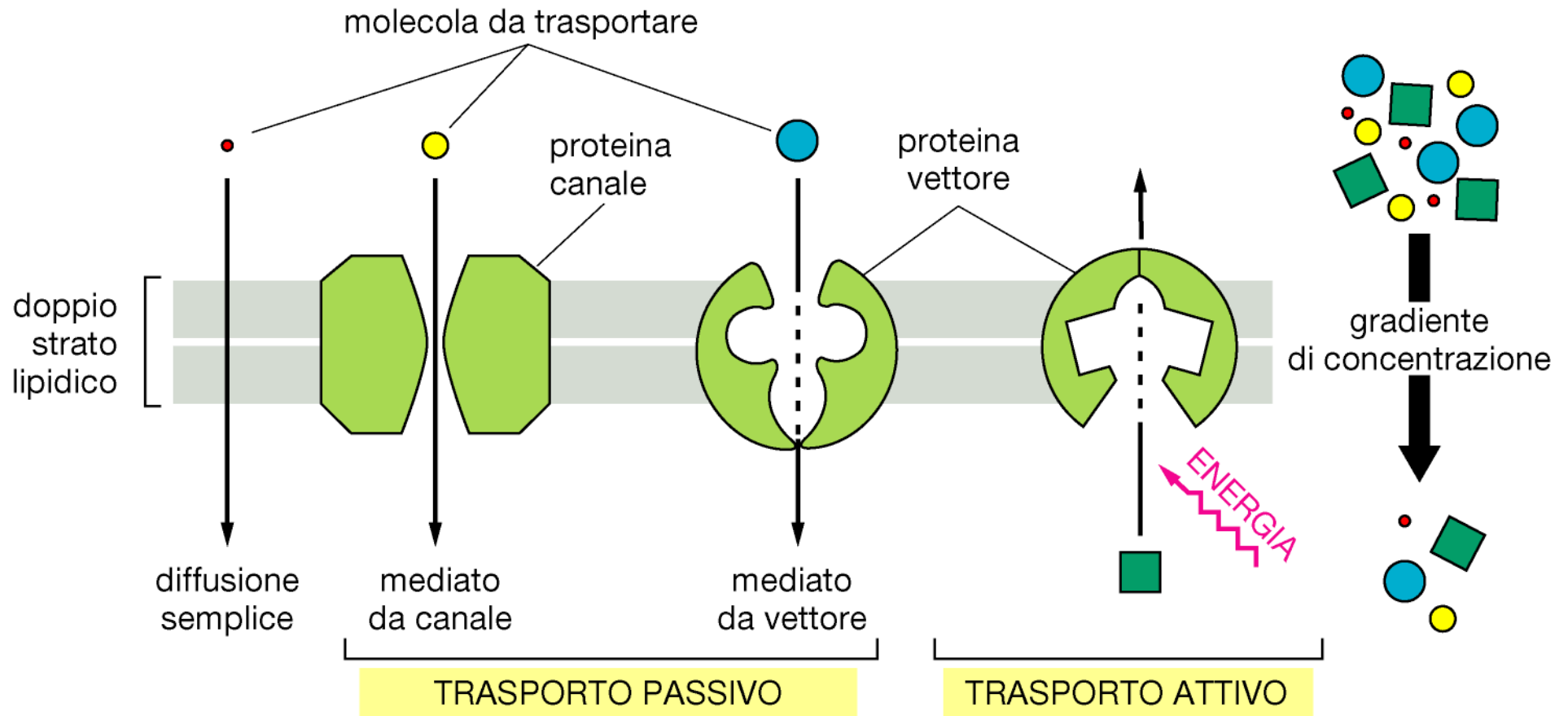
Trasporto di zuccheri, amminoacidi, nucleosidi



- **Trasporto rapido**
- **Selettivi**
- **Non sempre aperti**
(a controllo del ligando / a controllo di potenziale)



I soluti possono attraversare la membrana plasmatica per **trasporto attivo** o **passivo**

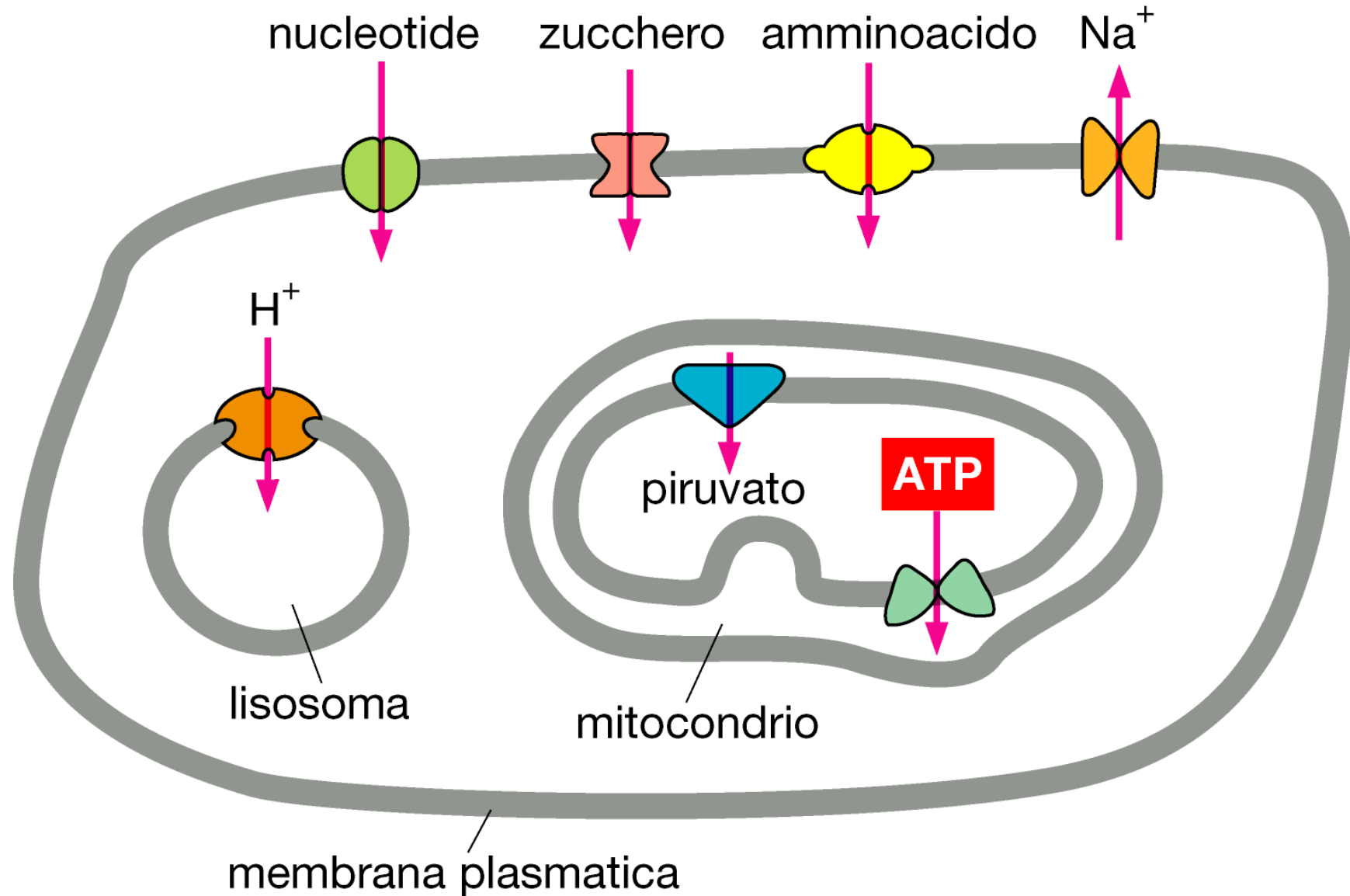


Diffusione facilitata
da alta a bassa
concentrazione

**Accoppiato a un processo
che generi energia**
da bassa ad alta
concentrazione

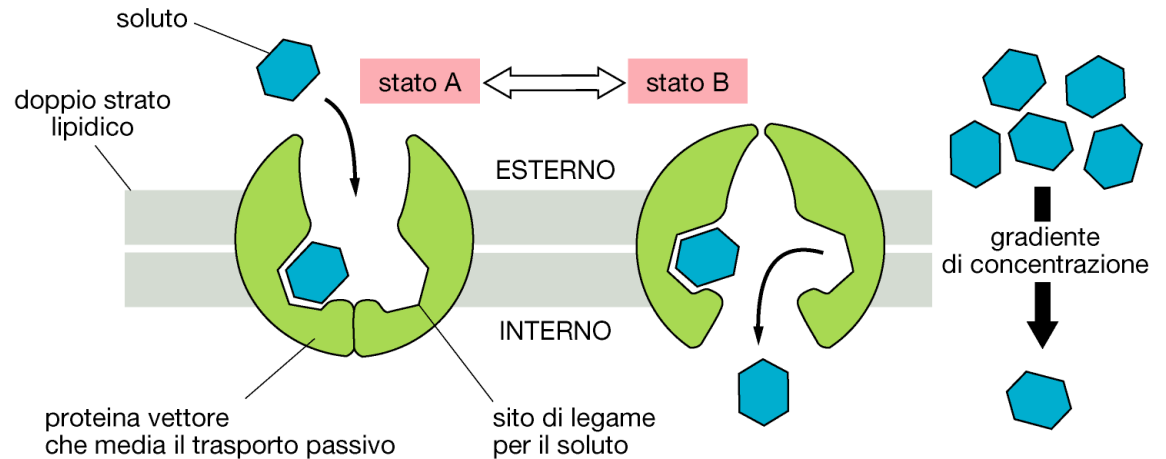
LE PROTEINE VETTORE

Ogni vettore proteico è altamente selettivo

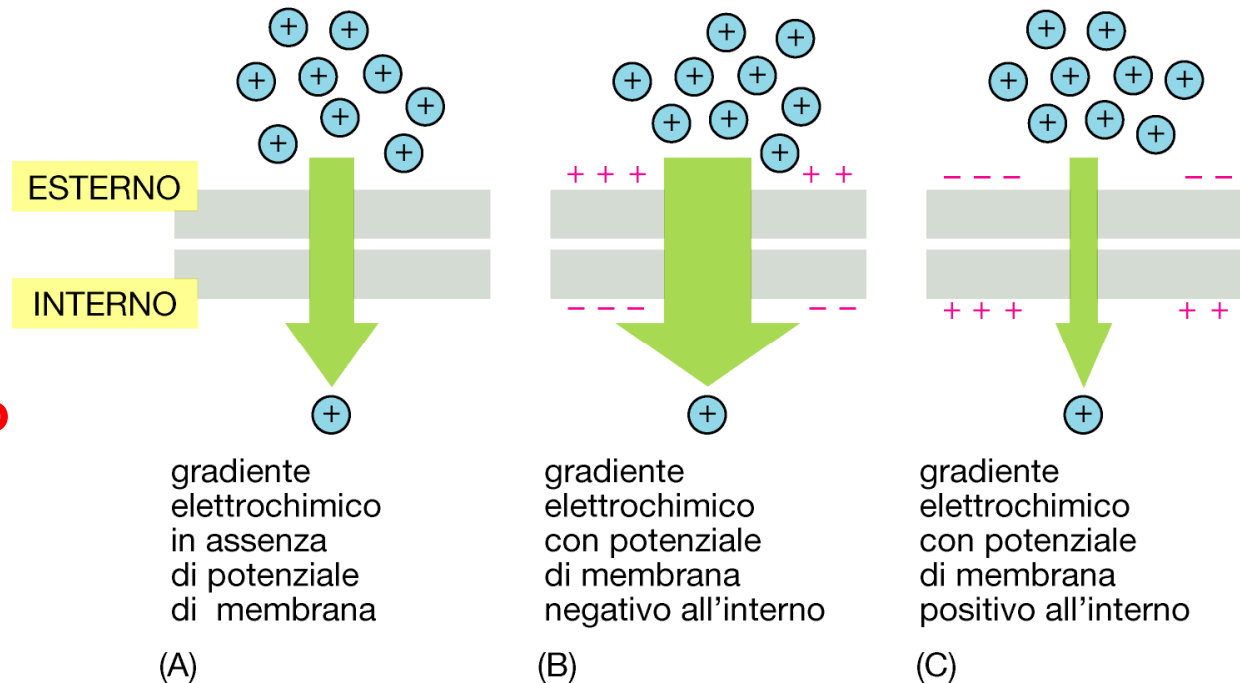


Quasi tutte le membrane cellulari presentano una differenza di potenziale, **potenziale di membrana**, che esercita una forza su tutte le molecole dotate di carica elettrica

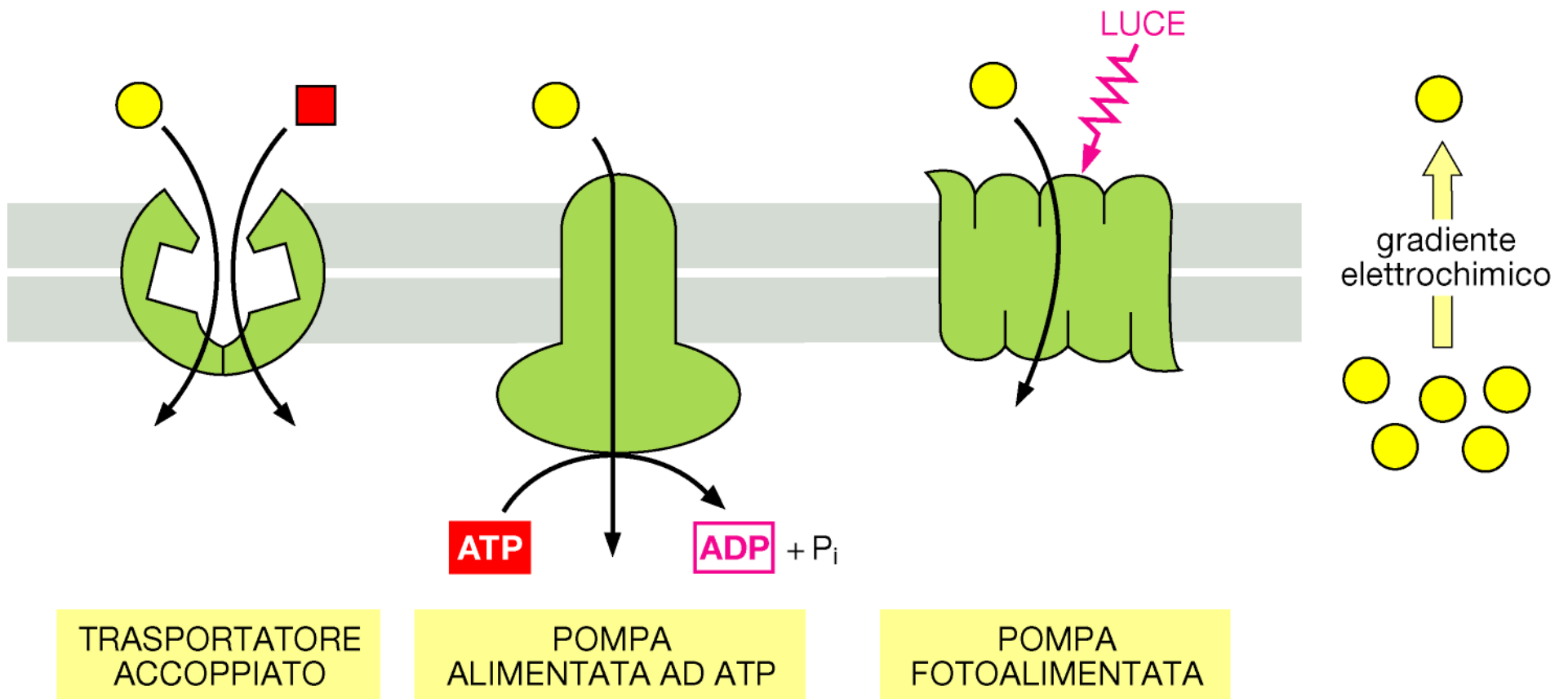
Molecole prive di carica
Gradiente di concentrazione



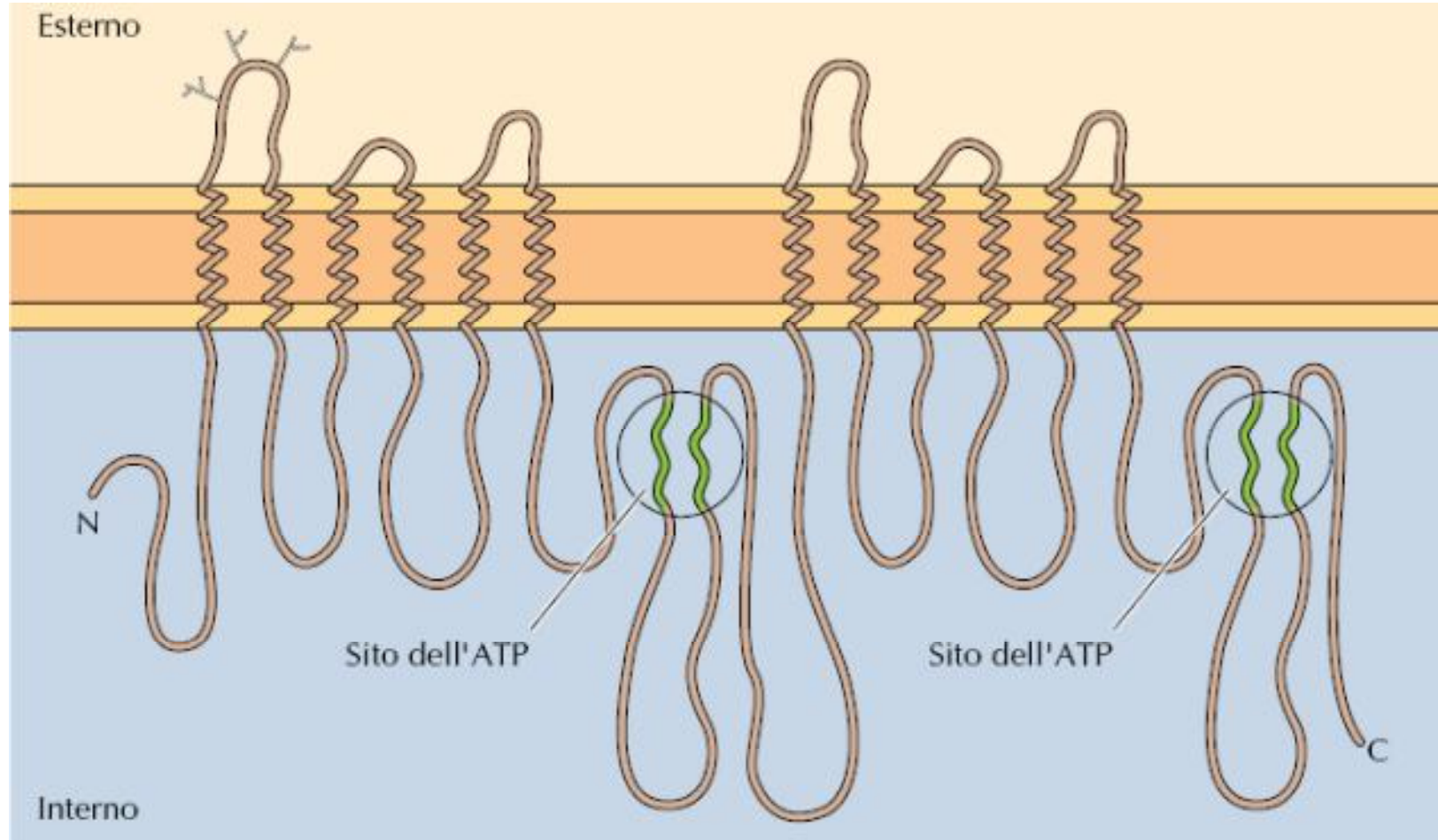
Molecole elettricamente cariche
Gradiente elettrochimico



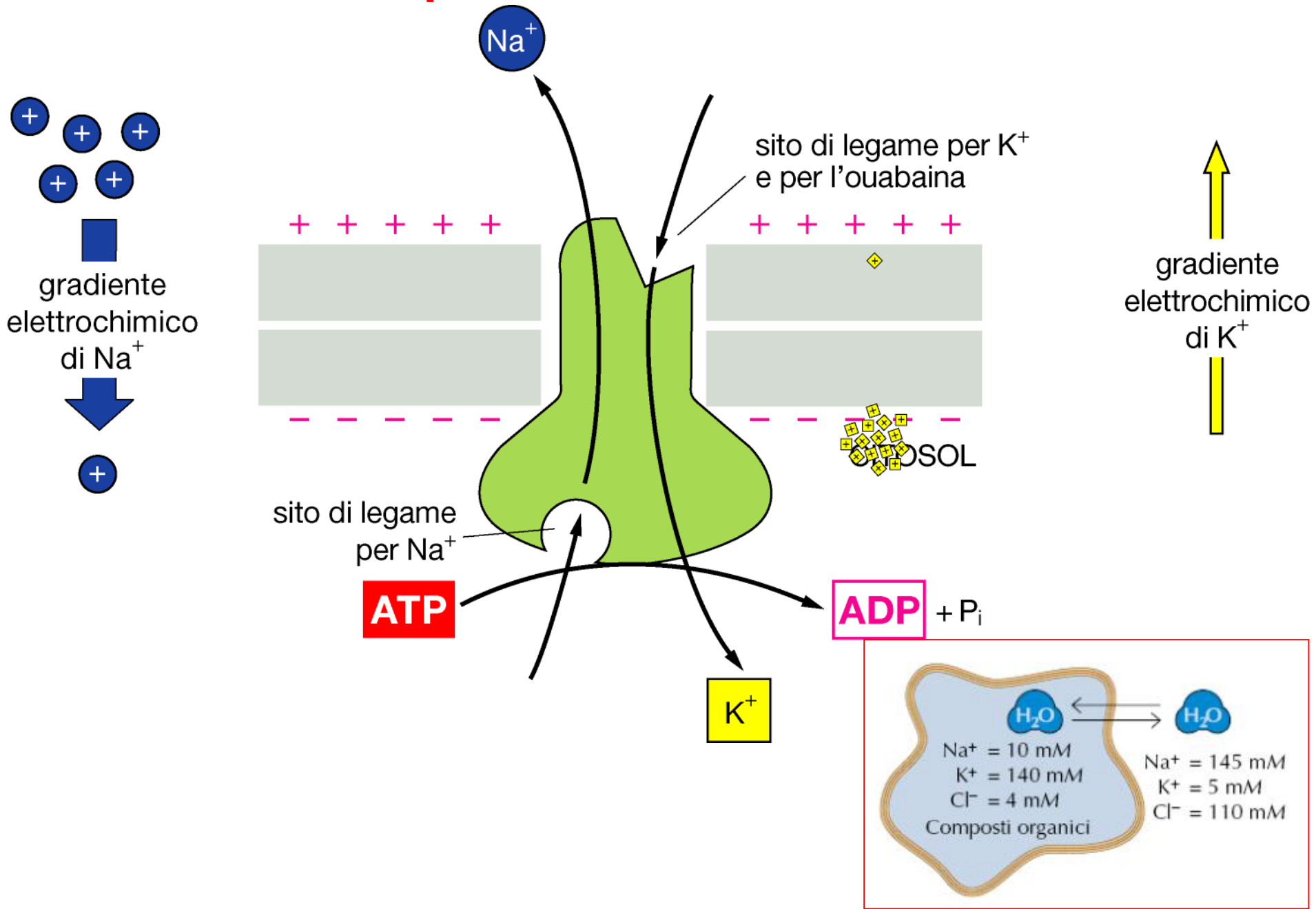
Il **trasporto attivo** sposta i soluti contro il loro gradiente elettrochimico



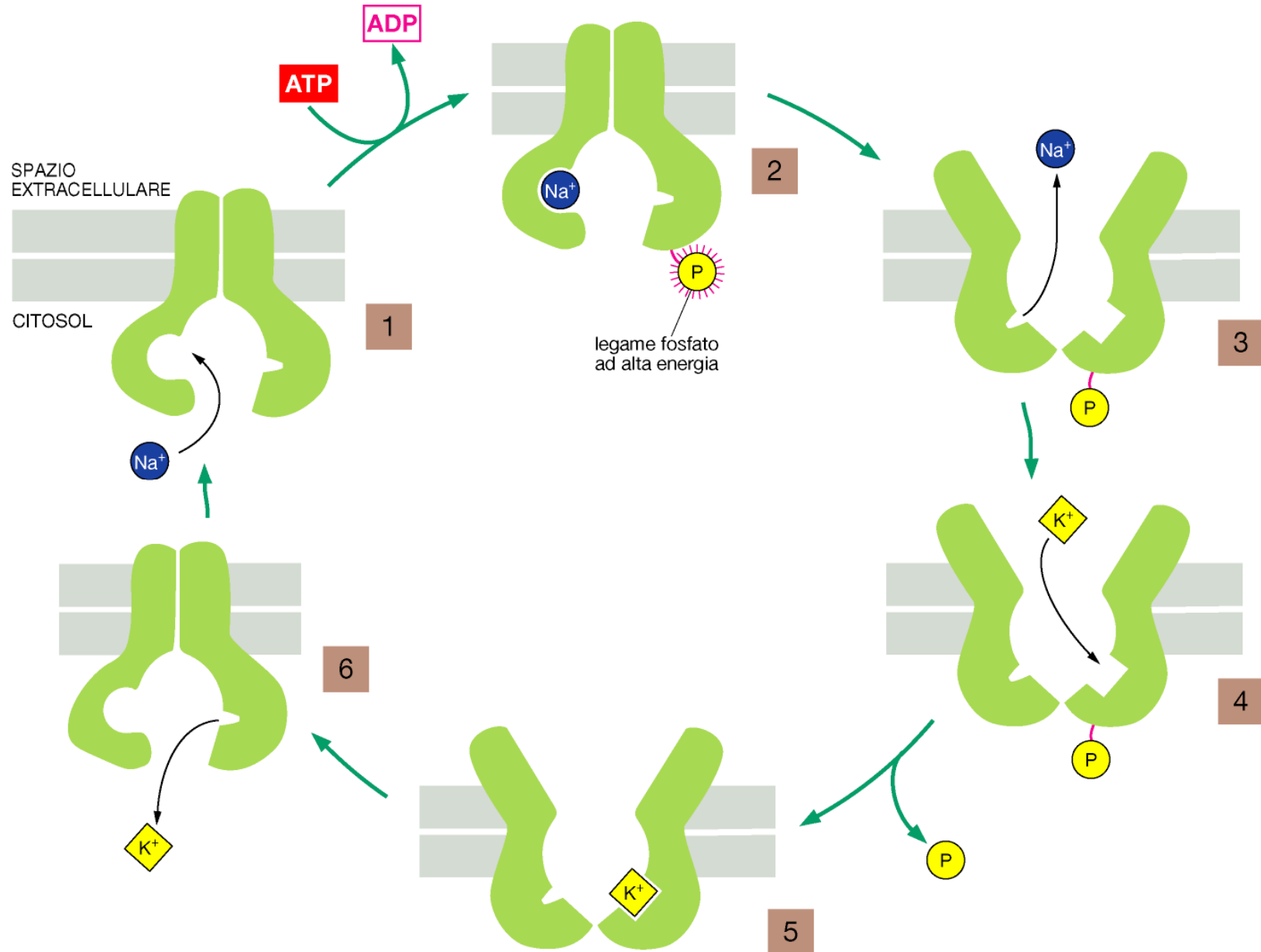
Struttura di un **trasportatore ABC** (ATP-binding cassette)



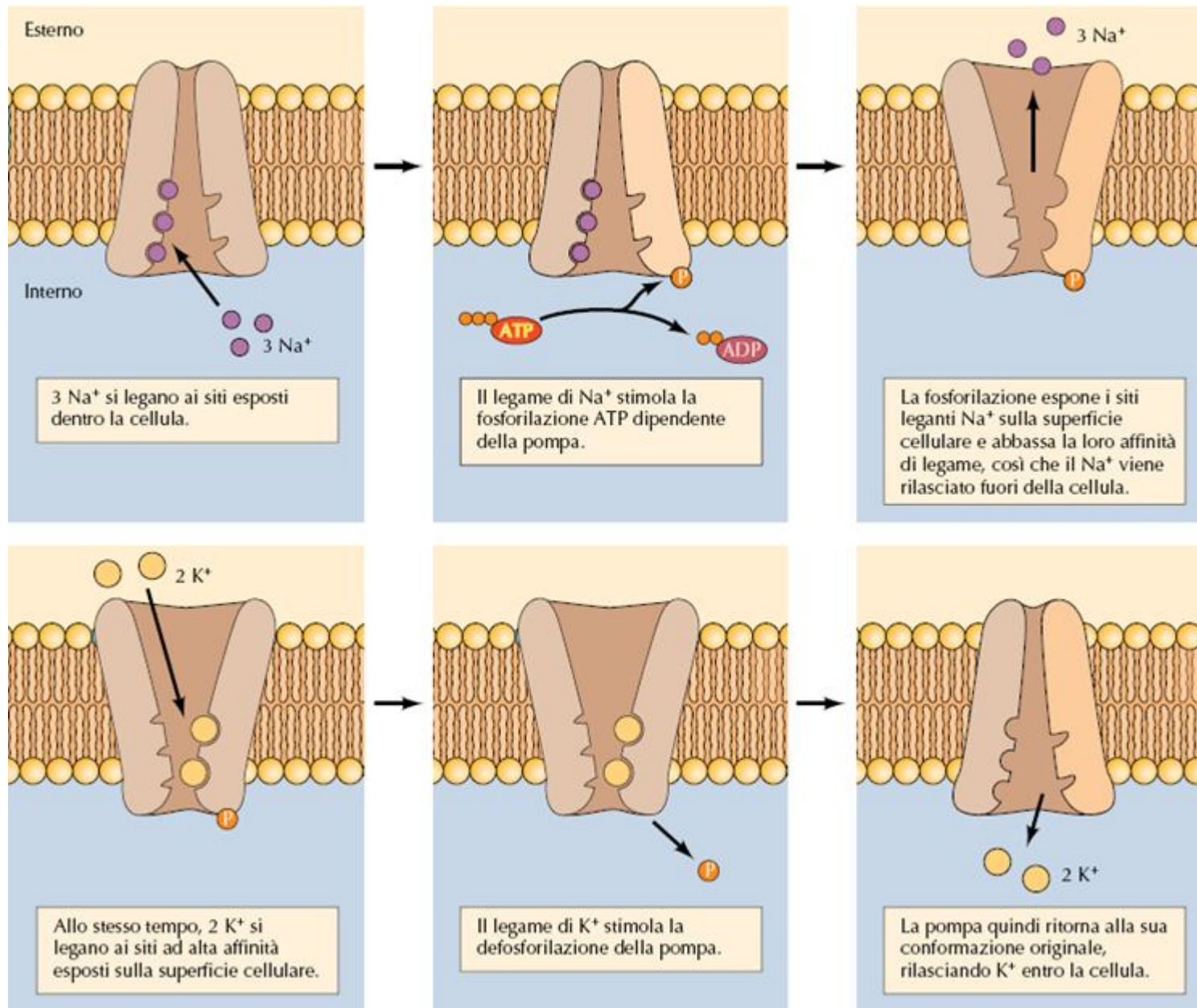
Pompa Na⁺-K⁺ o Na⁺-K⁺ ATPasi



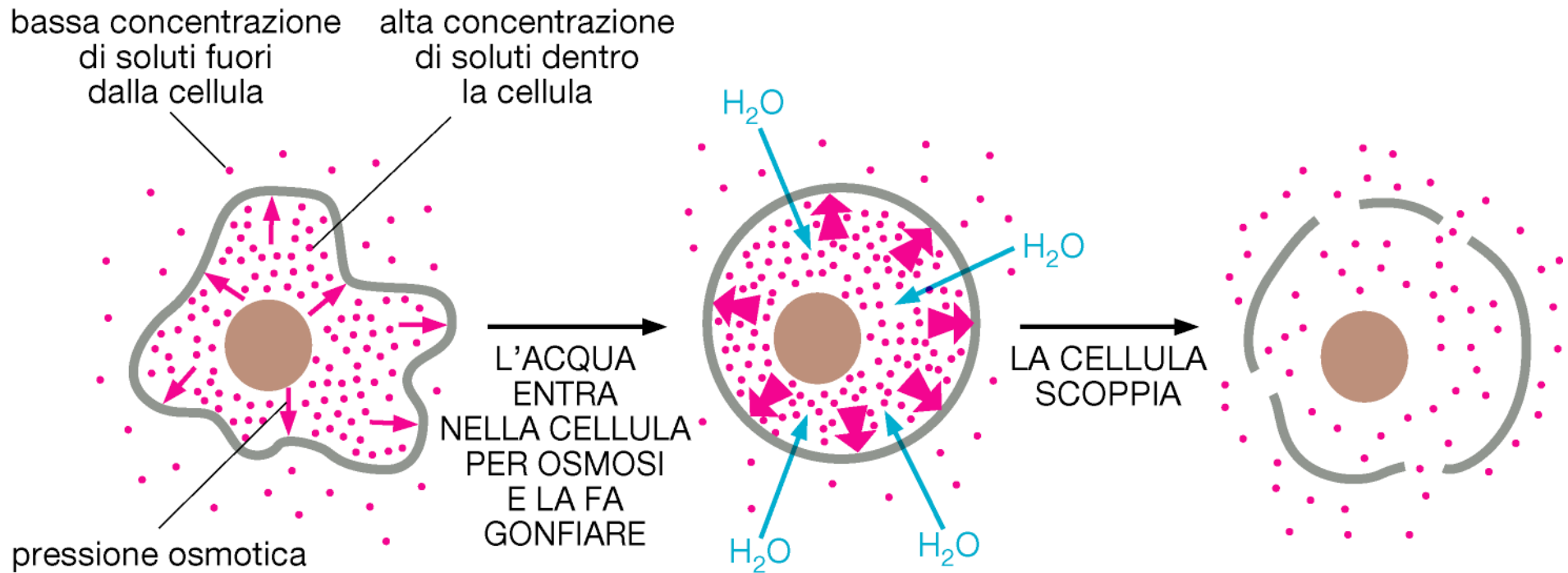
La **Pompa Na⁺-K⁺** opera legando transitoriamente un gruppo fosfato



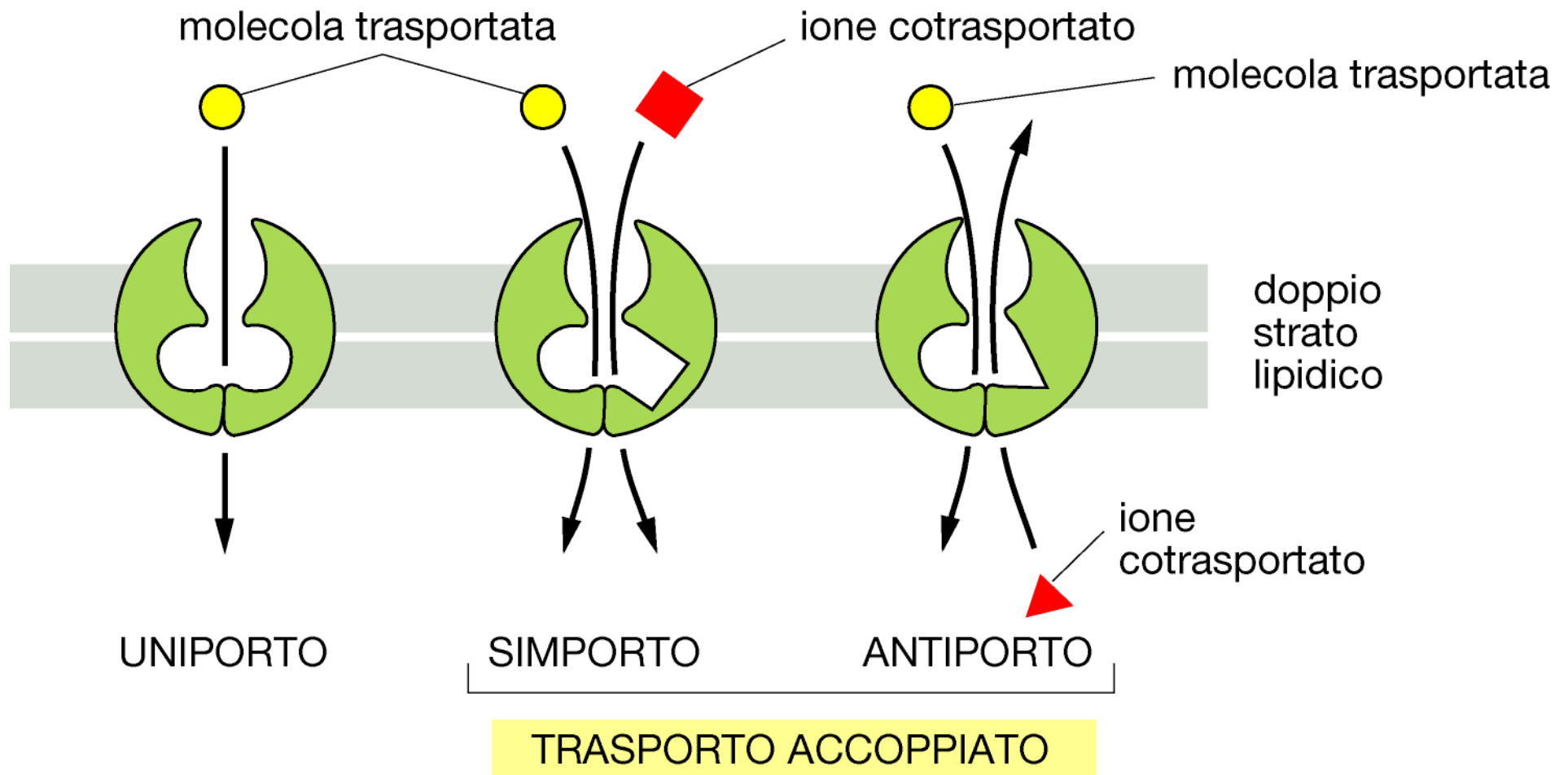
Pompa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$



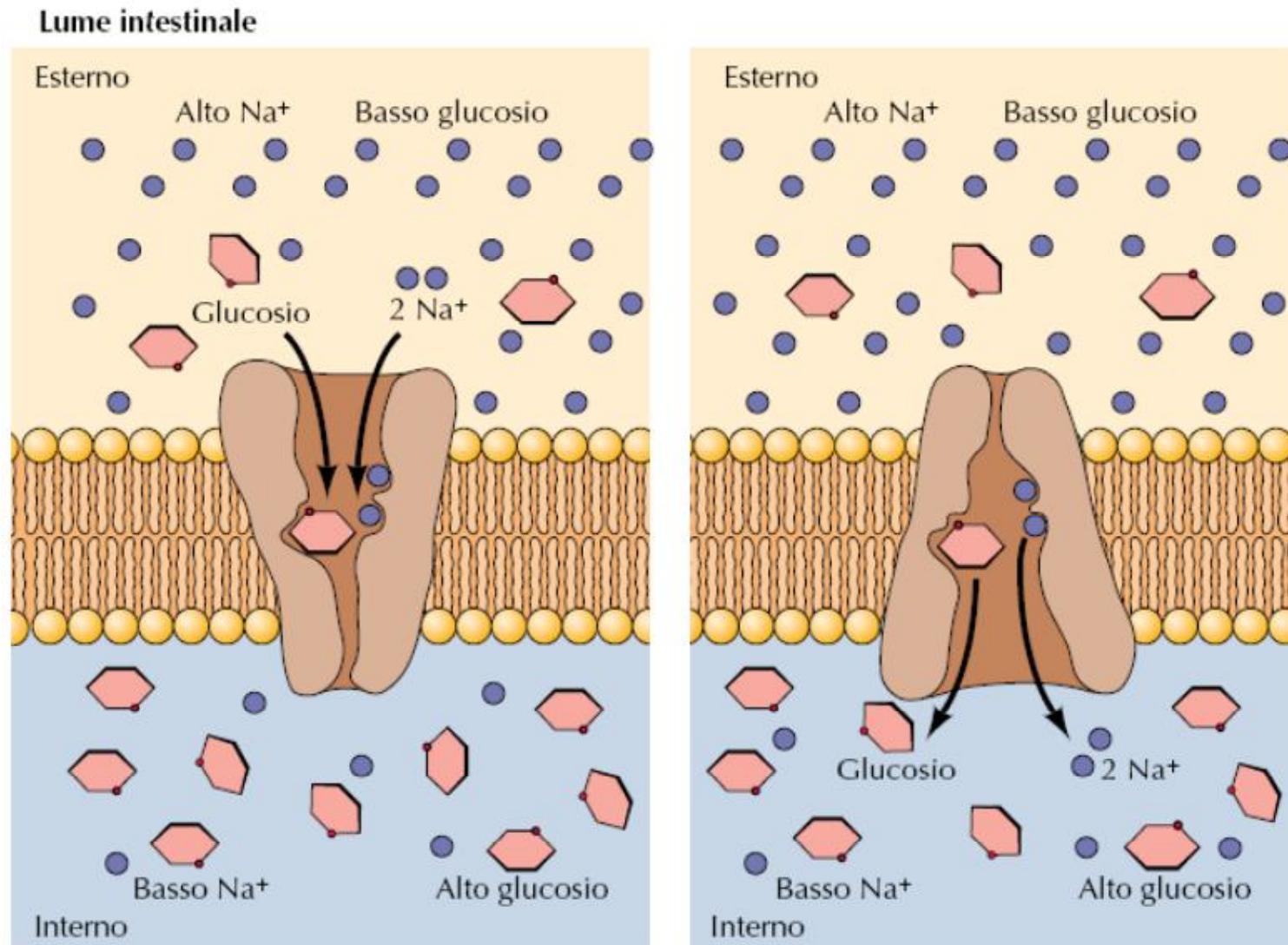
La **Pompa Na⁺-K⁺** contribuisce a mantenere l'equilibrio osmotico della cellula animale



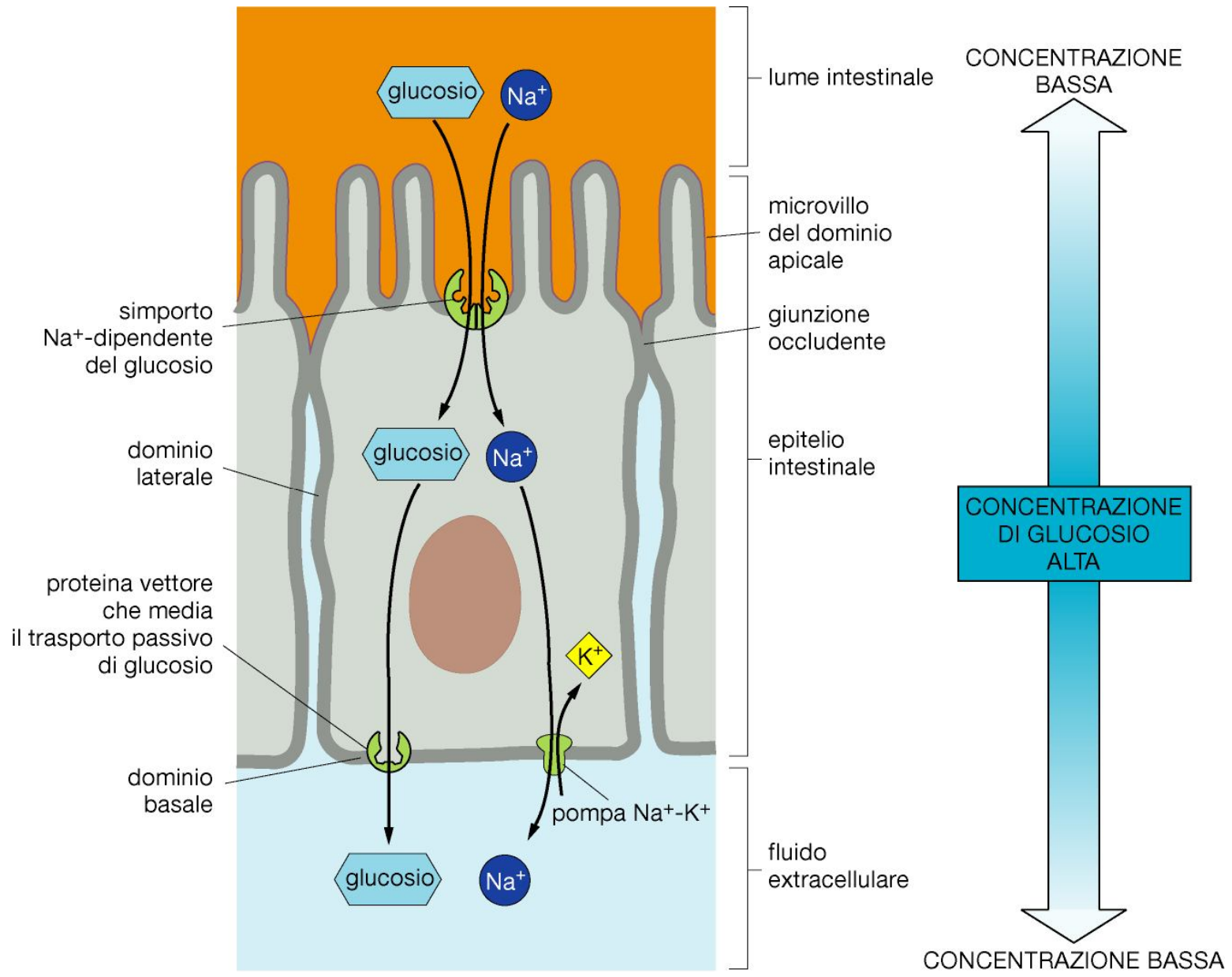
Trasportatori accoppiati sfruttano il gradiente di Na^+ per assumere attivamente sostanze nutritive



Trasporto attivo di glucosio promosso da gradienti ionici

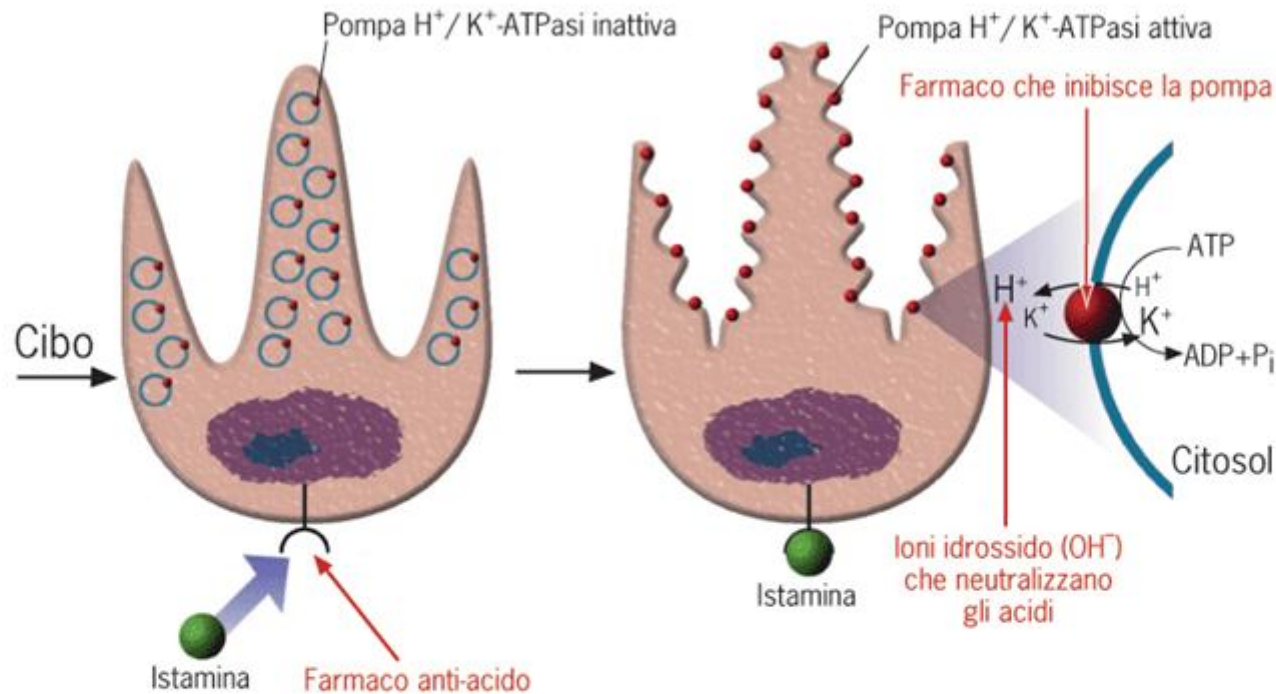


Trasporto del glucosio nelle cellule epiteliali dell'intestino



H⁺-K⁺ ATPasi

Controllo della secrezione acida dello stomaco

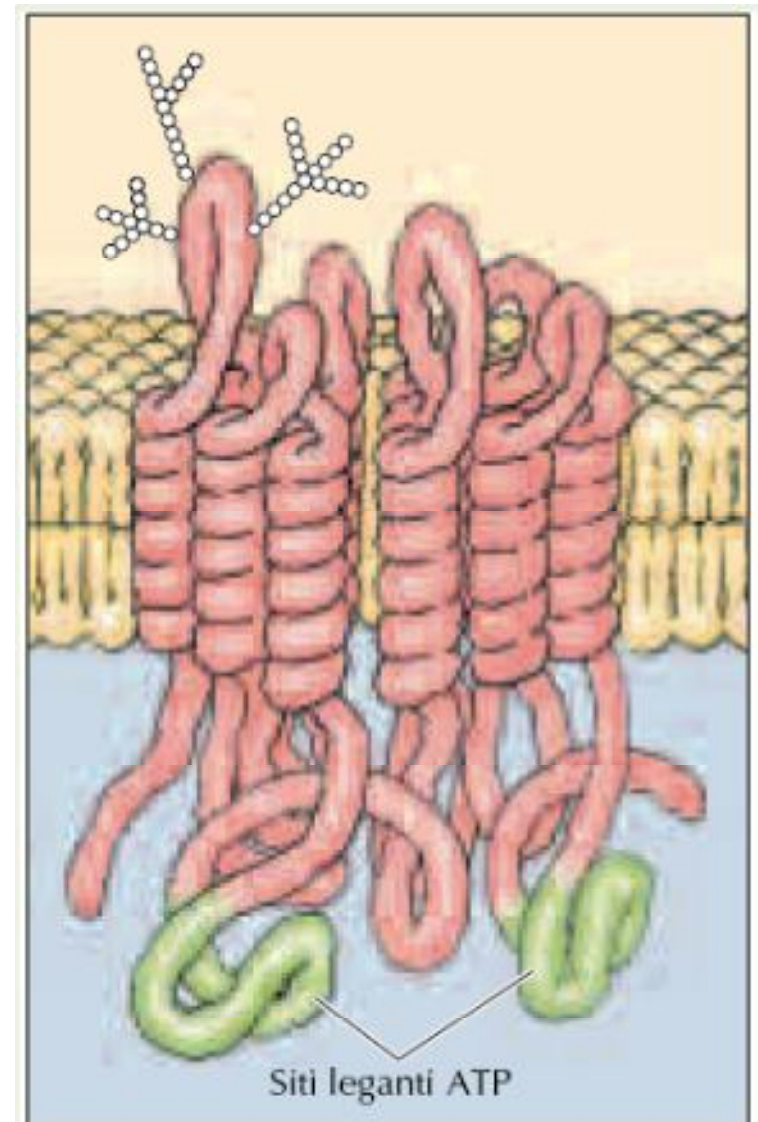


Controllo della secrezione acida dello stomaco. Allo stato di riposo, le molecole di H⁺/K⁺-ATPasi sono presenti nelle pareti delle vescicole citoplasmatiche. L'ingresso del cibo nello stomaco innesca una reazione ormonale a cascata nella parete gastrica, che provoca il rilascio di istamina, che si lega ad un recettore sulla superficie delle cellule parietali a secrezione acida. Il legame dell'istamina con il suo recettore stimola la fusione delle vescicole contenenti H⁺/K⁺-ATPasi con la membrana plasmatica, che vanno a formare profonde

insenature o canalicoli. Giunta in superficie, la proteina di trasporto si attiva e pompa i protoni nella cavità gastrica contro un gradiente di concentrazione (indicato dalla dimensione delle lettere). Il medicinale Prilosec, utilizzato contro la gastrite e il bruciore di stomaco, blocca la secrezione acida inibendo direttamente l'H⁺/K⁺-ATPasi, mentre altri medicinali anti-acido impediscono l'attivazione delle cellule parietali. I medicinali che neutralizzano l'acidità forniscono invece anioni basici che si legano ai protoni una volta secreti.

Fibrosi cistica

- Malattia genetica recessiva
- Più comune malattia ereditaria nei caucasici (1 affetto su 2500 nuovi nati)
- Produzione di muco denso e vischioso in modo anomalo da parte di molti tipi di cellule epiteliali (respiratorie, gastrointestinali)
- Problemi respiratori, infezioni batteriche ricorrenti, coinvolgimento del pancreas, delle ghiandole sudoripare, ecc
- Oggi i trattamenti hanno esteso la sopravvivenza degli individui affetti a circa 30 anni di età ma la fibrosi cistica è alla fine fatale (95% della mortalità è dovuta a patologie polmonari)
- Il gene CFTR codifica per una proteina appartenente alla famiglia dei trasportatori ABC, che funziona come canale del Cl^-
- La malattia è dovuta a mutazioni del gene CFTR ereditate che provocano un difettoso trasporto del Cl^-



Modello del regolatore della conduttanza transmembrana (CFTR) della fibrosi cistica.

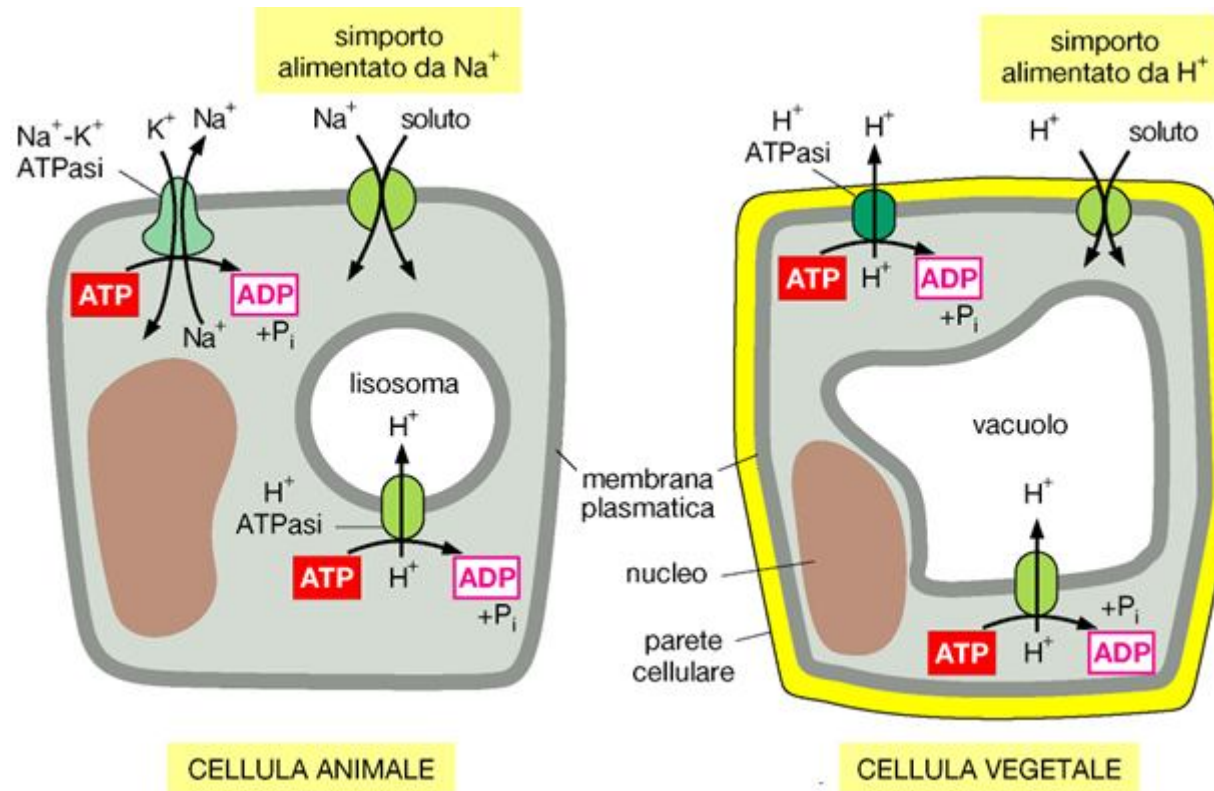
Pompa per il Ca^{2+} (ATPasi)

Anche Ca^{2+} è mantenuto più concentrato nei fluidi extracellulari che nel citoplasma, anche se è molto meno concentrato rispetto allo ione sodio

Lo ione calcio è molto importante per l'eccitabilità elettrica nel nervo e del muscolo

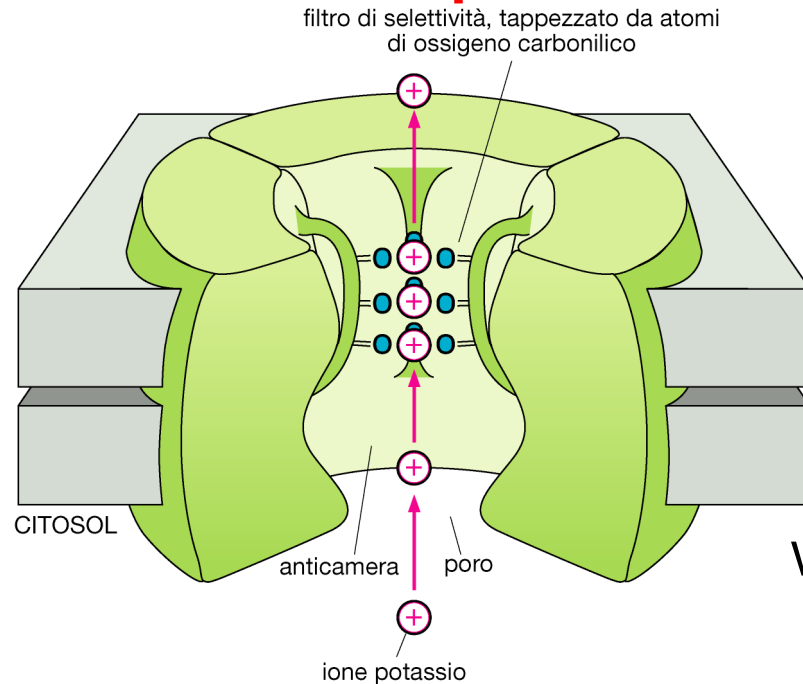
Anche la pompa per il Ca^{2+} è un'ATPasi ma non cotrasporta altri ioni

Pompe protoniche



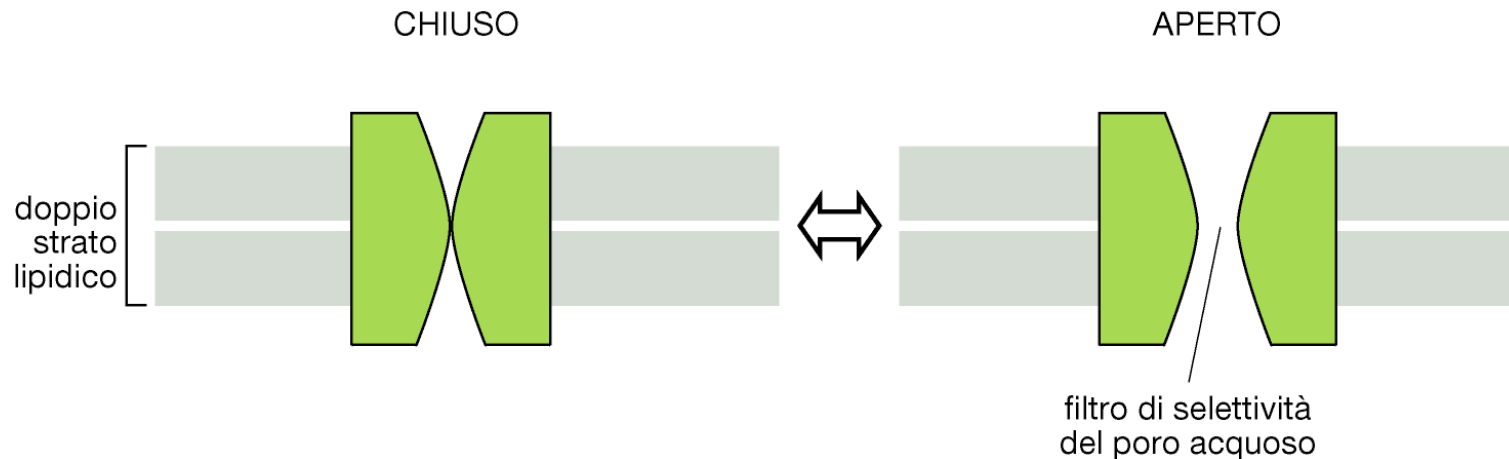
LE PROTEINE CANALE

Selettività per ione



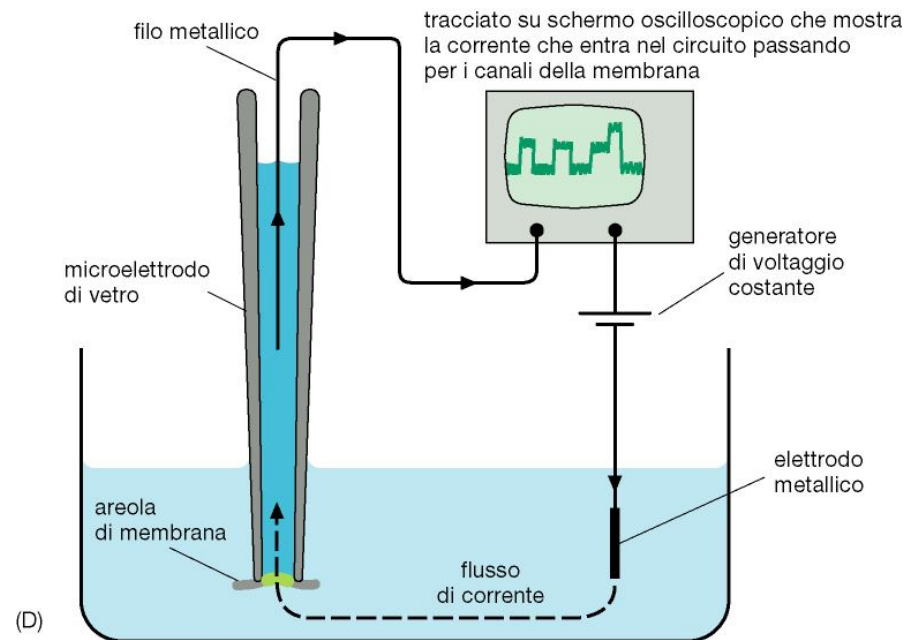
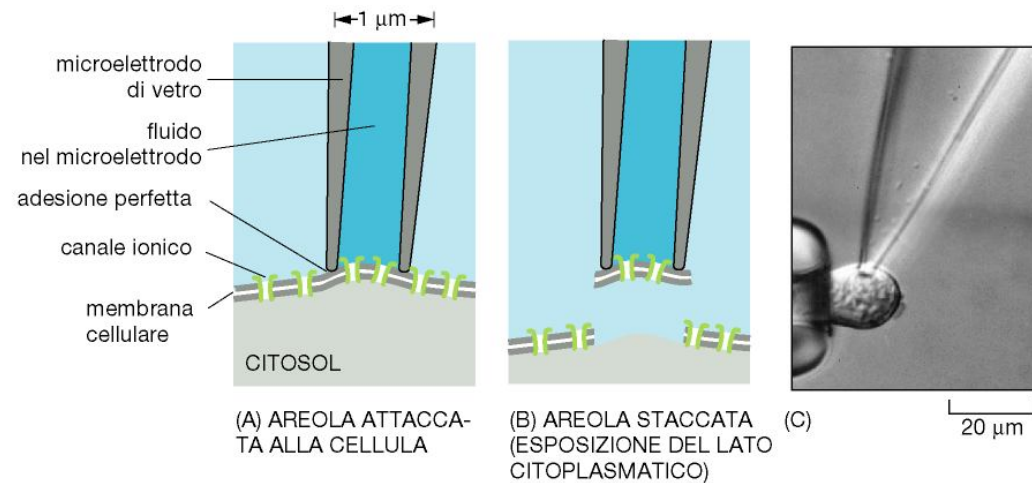
La concentrazione di molti ioni ai due lati della membrana è lontana dall'equilibrio, quindi all'apertura dei canali gli ioni vi si precipitano. Questo rapido movimento di ioni equivale ad un **impulso elettrico**. Il flusso di uno ione modifica il voltaggio fra i due lati della membrana (**potenziale di membrana**).

Controllo d'apertura



Misurazione di corrente attraverso un canale molecolare

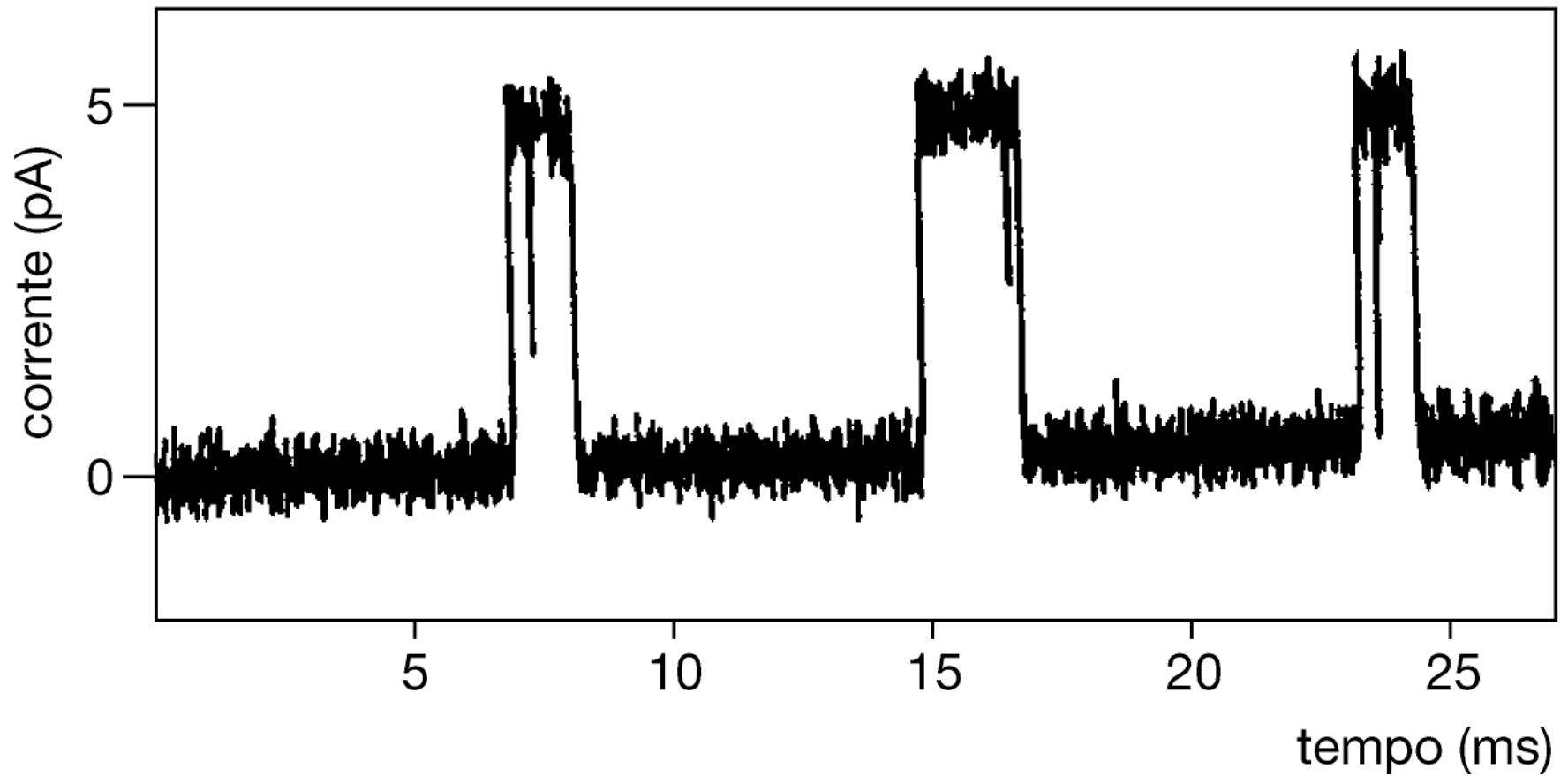
Tracciato di *patch-clamp* (su areola a potenziale fisso)



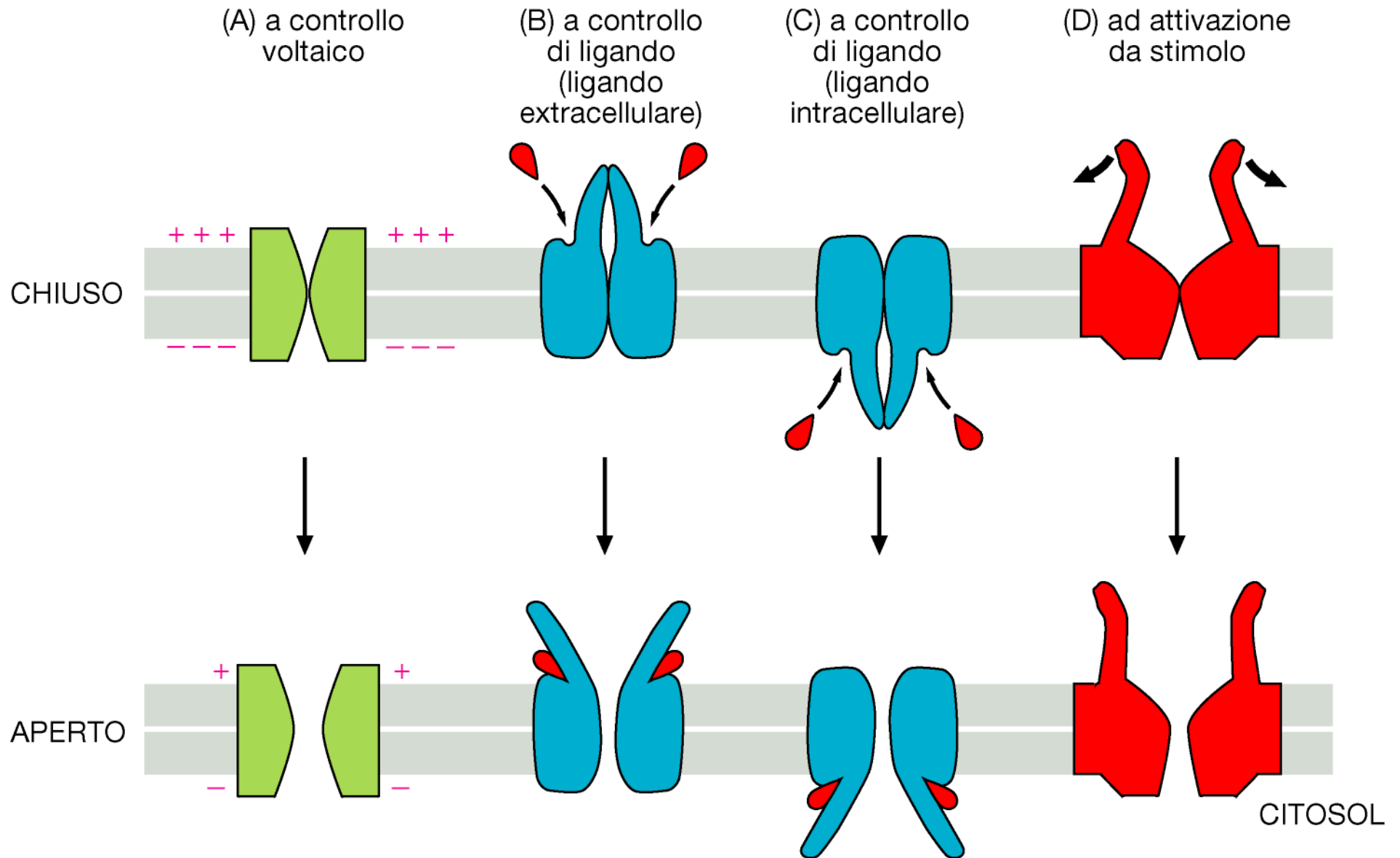
I canali ionici oscillano casualmente tra stato aperto e chiuso

stato

del canale: chiuso aperto chiuso aperto chiuso aperto



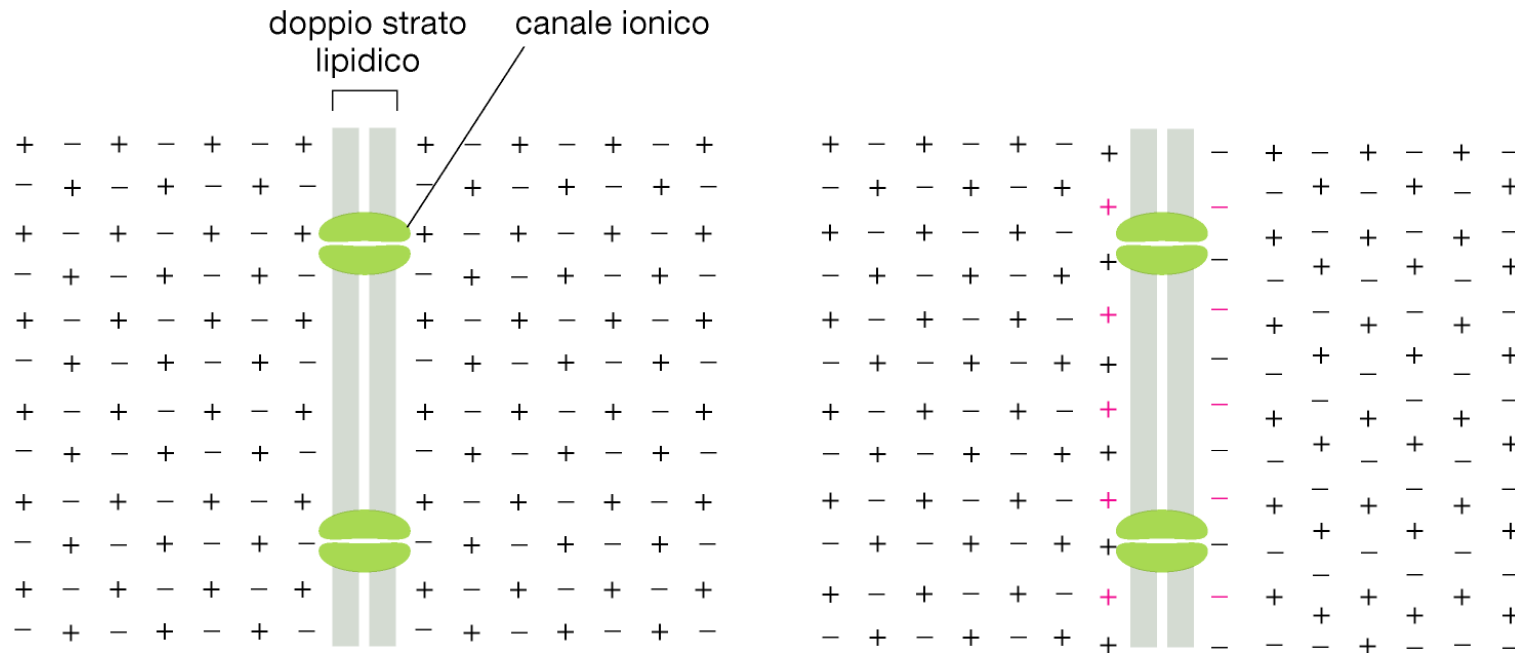
I canali differiscono per la loro **selettività ionica** e per il **controllo di apertura**



I canali ionici a controllo di potenziale rispondono al potenziale di membrana

I canali ionici controllano il potenziale di membrana

Nelle soluzioni acquose sono gli ioni, dotati di carica, che trasportano l'elettricità



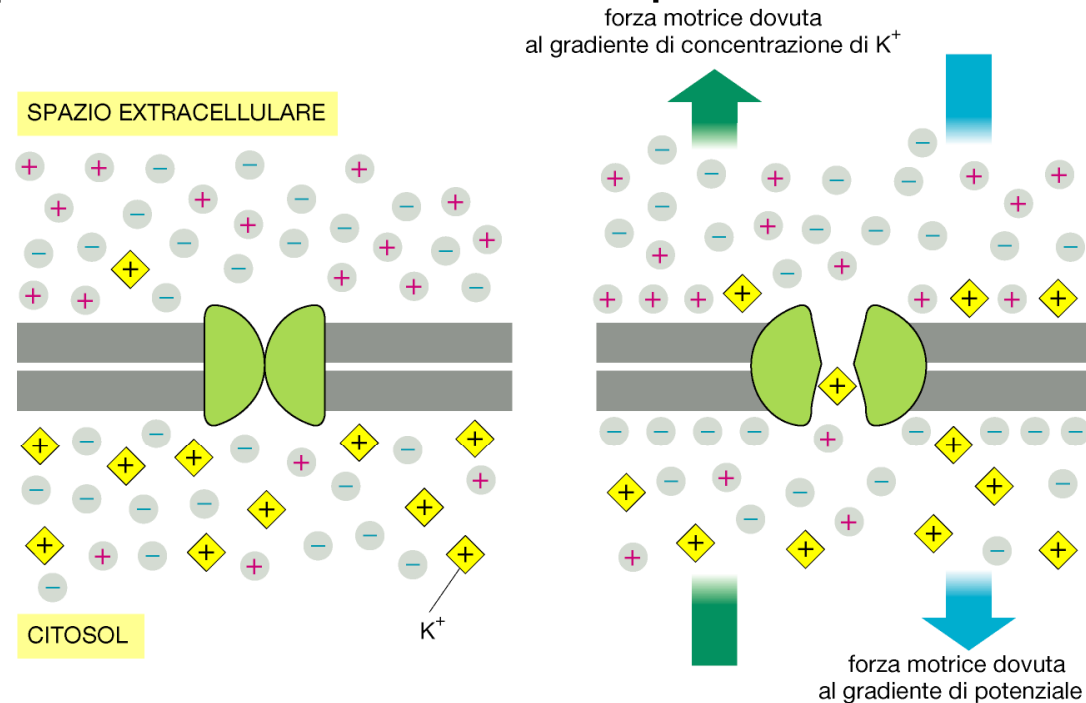
(A) perfetto equilibrio di cariche da entrambi i lati della membrana in modo che ogni ione positivo viene bilanciato da un controione negativo; potenziale di membrana = 0

(B) alcuni degli ioni positivi (in rosso) attraversano la membrana da destra a sinistra, mentre i loro controioni (in rosso) non si muovono; questo fenomeno produce un potenziale di membrana diverso da zero

Lo ione K^+ è il più abbondante all'interno della cellula e bilancia gran parte delle cariche negative delle molecole organiche racchiuse nella cellula

Il K^+ viene pompato all'interno della cellula principalmente dalle pompe Na^+-K^+

Canali detti a perdita di K^+ (*leak channels*) oscillano continuamente tra lo stato aperto e chiuso, lasciando passare liberamente il K^+



(A) canali per K^+ chiusi, potenziale di membrana = 0; K^+ più concentrato dentro che fuori, ma carica netta zero da entrambe la parti (cariche negative e positive esattamente bilanciate)

(B) canali per K^+ aperti; K^+ esce, lasciandosi alle spalle gli ioni negativi, e questa distribuzione di carica crea un potenziale di membrana che equilibra la tendenza di K^+ a portarsi fuori

Calcolo del **potenziale teorico della membrana a riposo**

La forza che spinge uno ione ad attraversare una membrana ha due componenti, una dovuta al gradiente di potenziale elettrico e una dovuta al gradiente di concentrazione. All'equilibrio le due forze si bilanciano e soddisfano una relazione matematica semplice espressa nella

equazione di Nernst

$$V = 62 \log_{10} (C_e/C_i)$$

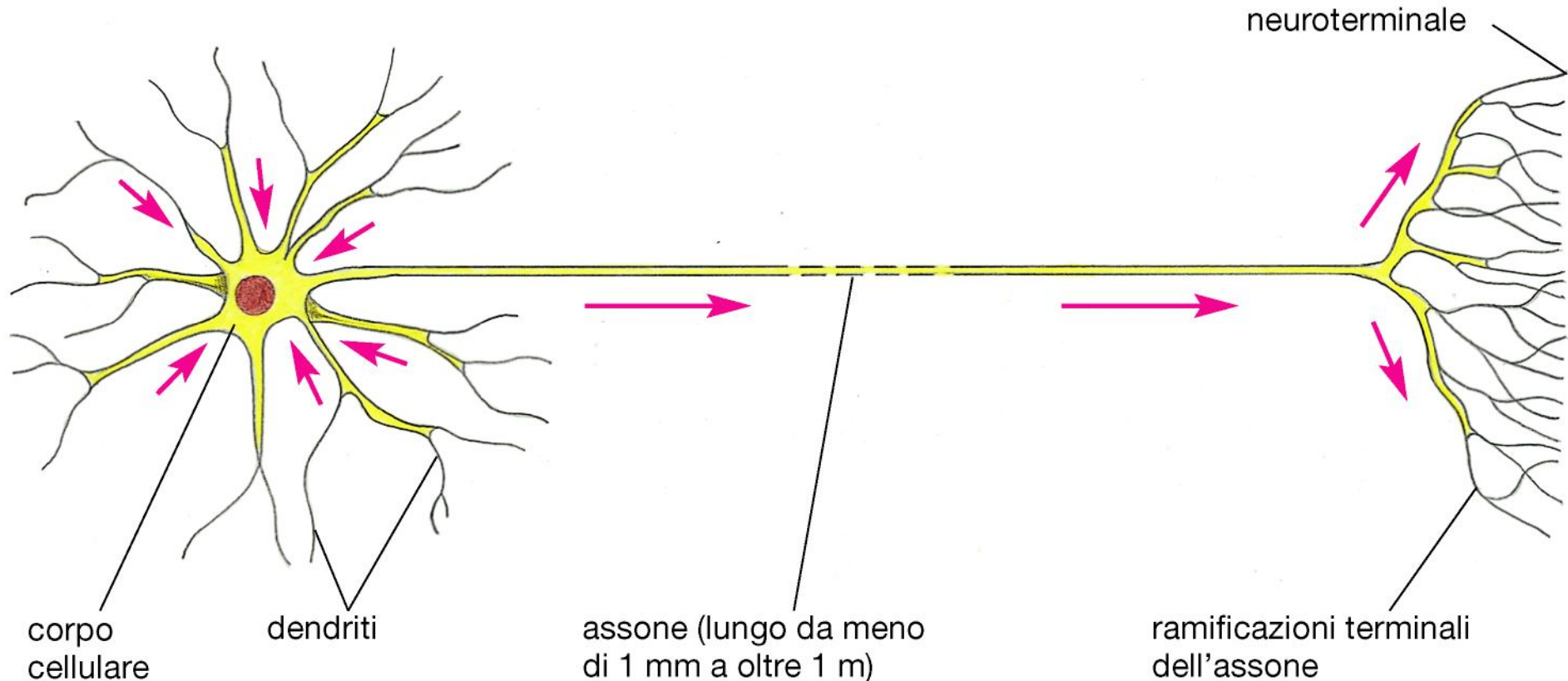
dove V indica il potenziale di membrana in millivolt, e C_e e C_i le concentrazioni esterna e interna rispettivamente. In questa forma l'equazione postula che ogni ione porti una sola carica di segno positivo e che la temperatura sia 37 °C.

Se poi si apriranno altri canali, per altri ioni, il potenziale di membrana varierà

Quindi il potenziale di membrana è determinato sia dallo stato dei canali ionici, sia dalle concentrazioni ioniche all'interno e all'esterno della cellula

Sono soprattutto i canali ionici a controllare il potenziale di membrana

I canali ionici e la produzione di segnale nella cellula nervosa



Un neurone riceve un **segnale**, che determina una **variazione del potenziale di membrana**

Perché il segnale si propaghi per lunghe distanze è necessario un meccanismo attivo di segnalazione

Uno stimolo elettrico provoca un'esplosione di attività elettrica nella membrana, che si propaga rinnovandosi automaticamente:

potenziale di azione o **impulso nervoso**

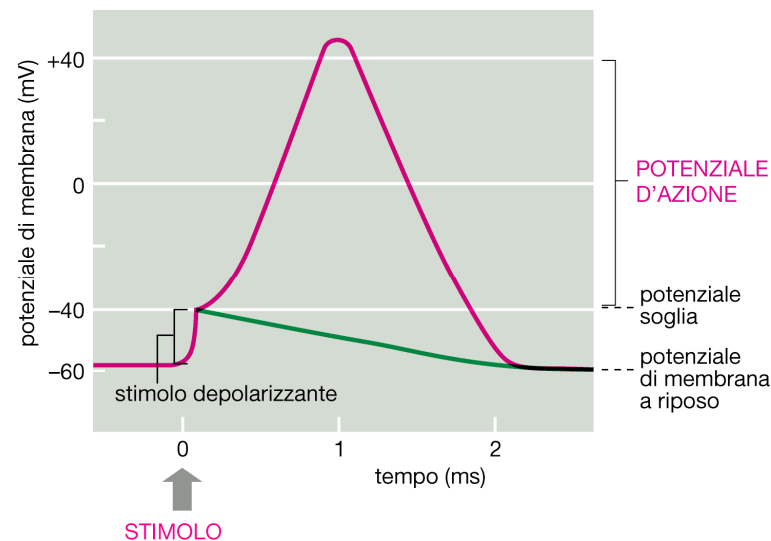


Il potenziale d'azione è innescato da una **depolarizzazione** della membrana, da parte di neurotrasmettitori

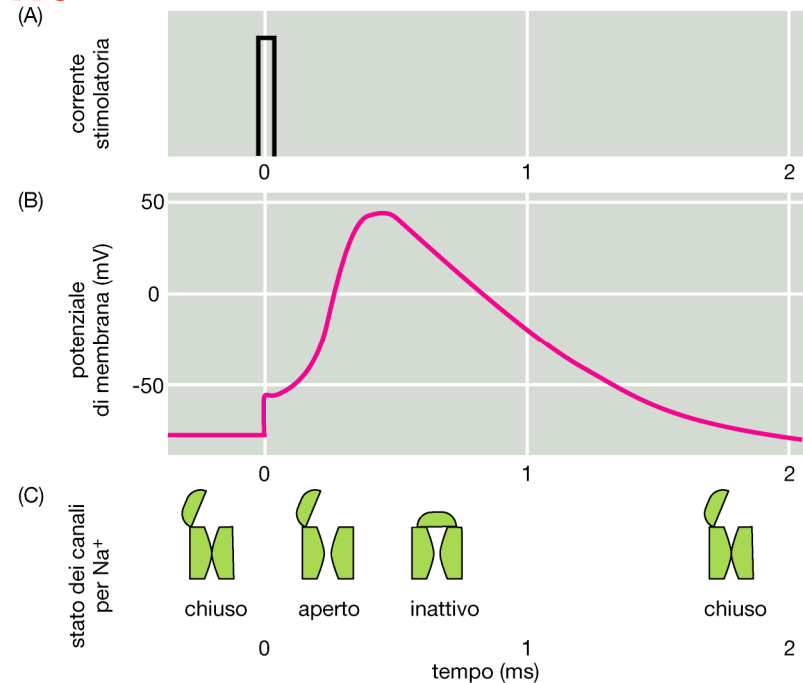
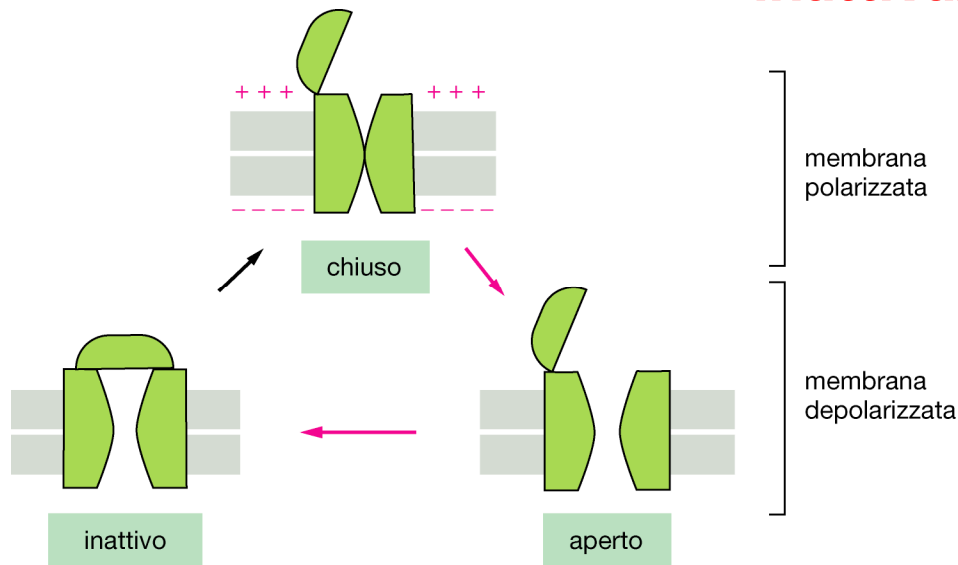
Se la depolarizzazione supera un valore soglia, fa aprire i **canali per il Na^+ a controllo voltatico**

Il **Na^+ entra nella cellula** favorito dal suo gradiente elettrochimico e questo depolarizza ulteriormente la membrana, provocando l'**apertura di altri canali per il Na^+ a controllo voltatico**

Questo processo si autoamplifica finché il potenziale di membrana non è passato da circa -60mV a $+40\text{mV}$, quando gli effetti del potenziale di membrana e del gradiente di concentrazione del sodio sono uguali ed opposti



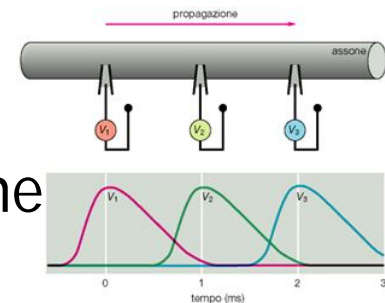
I **canali per il Na⁺** possiedono un meccanismo automatico di **inattivazione**



Anche i **canali a controllo voltaico per il K⁺** aiutano la membrana a tornare al potenziale di riposo

Si aprono in risposta alla depolarizzazione ma meno prontamente di quelli per il Na⁺ e non si richiudono finché la membrana resta depolarizzata

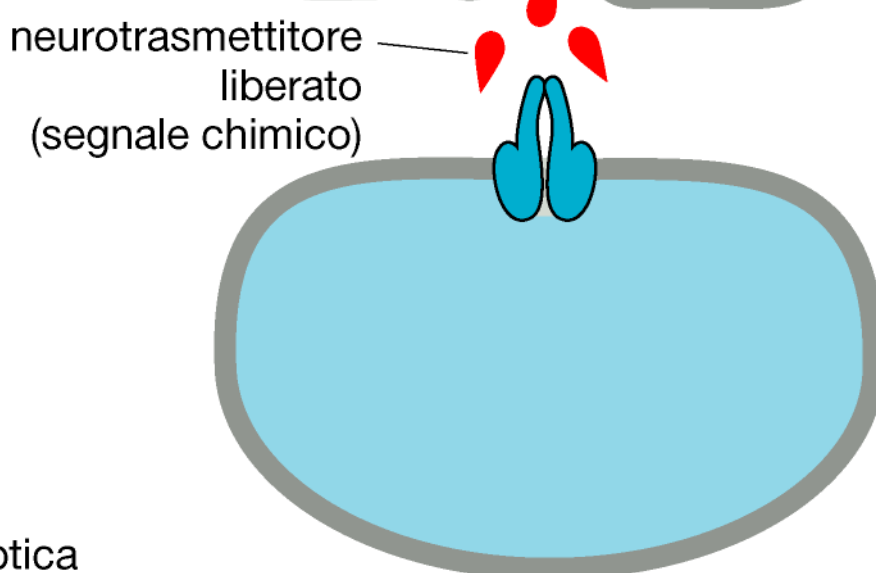
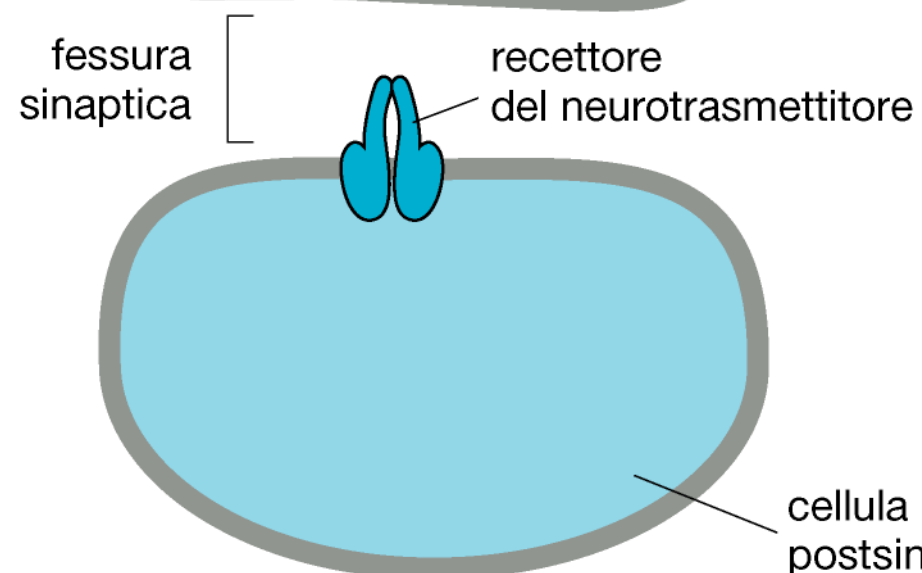
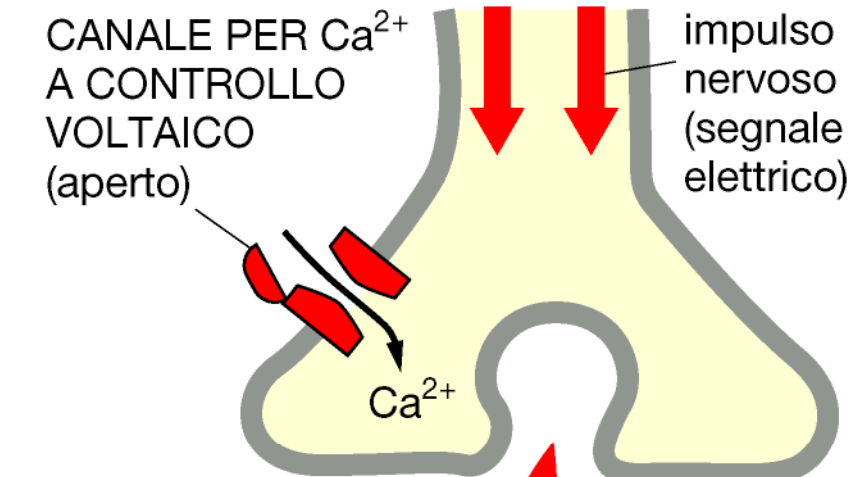
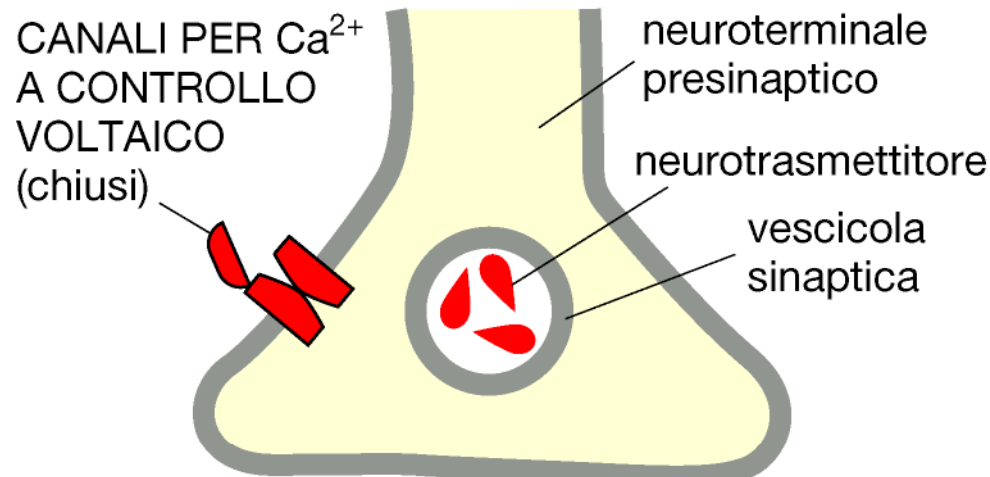
La depolarizzazione autoamplificante di una regione, depolarizza le regioni adiacenti, così il potenziale d'azione si diffonde fino a raggiungere l'estremità dell'assone



A livello del **neuroterminale** il **segnale elettrico** viene convertito in **segnale chimico**

NEUROTERMINALE
A RIPOSO

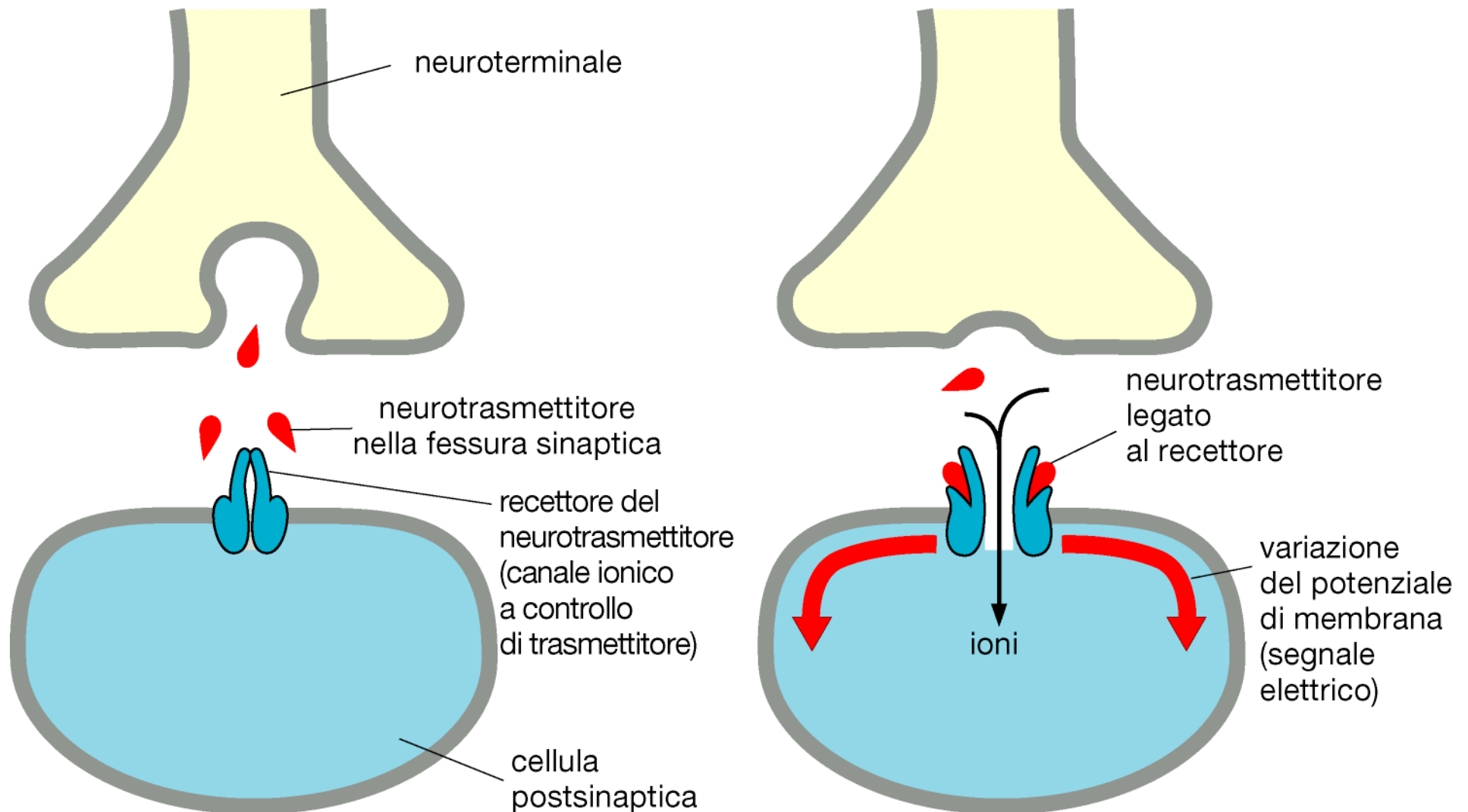
NEUROTERMINALE
ATTIVATO



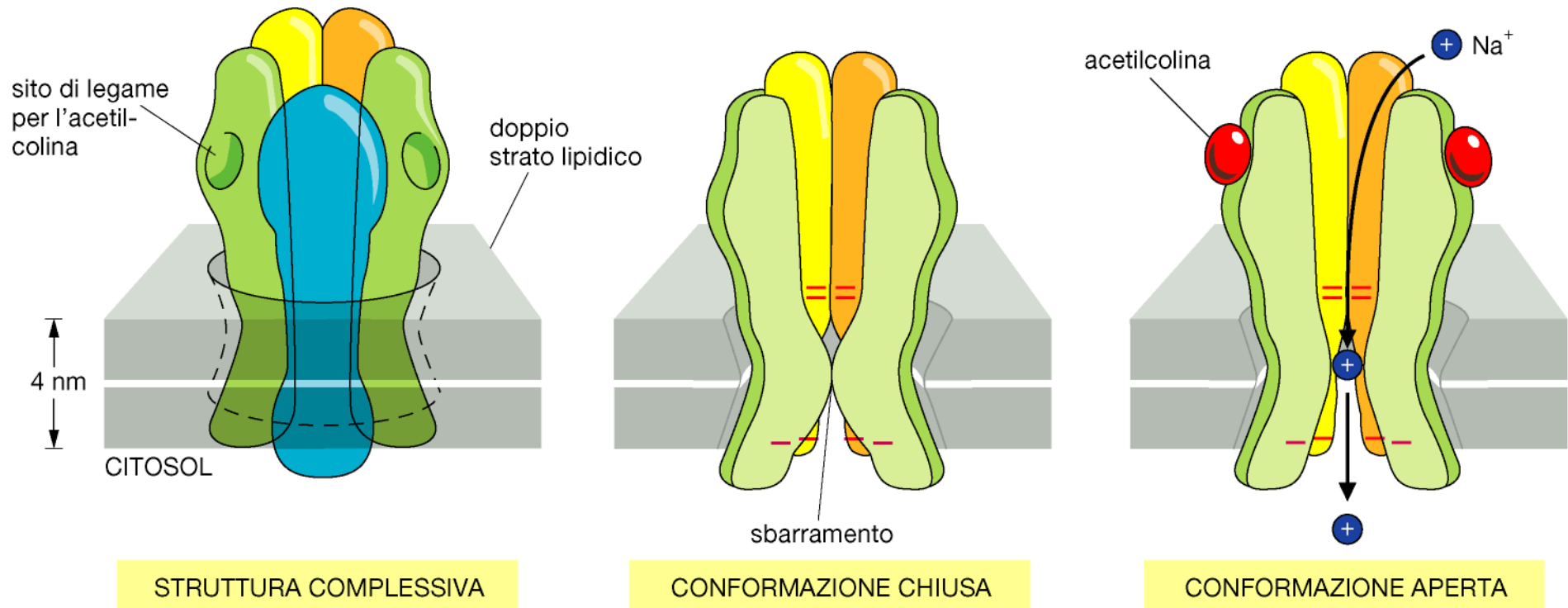
Nelle **cellule bersaglio** i canali a controllo di trasmettitore ritrasformano il **segnale chimico** in **segnale elettrico**

NEUROTERMINALE
ATTIVATO

SINAPSI
ATTIVA

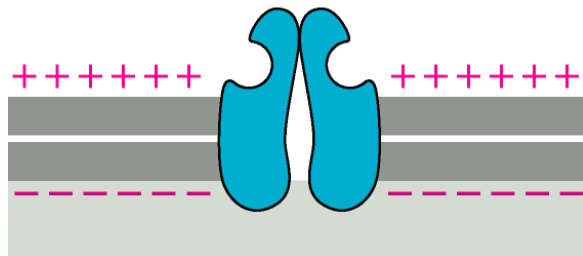


Canale a controllo di trasmettitore (**acetilcolina**) presente nelle **giunzioni neuromuscolari**



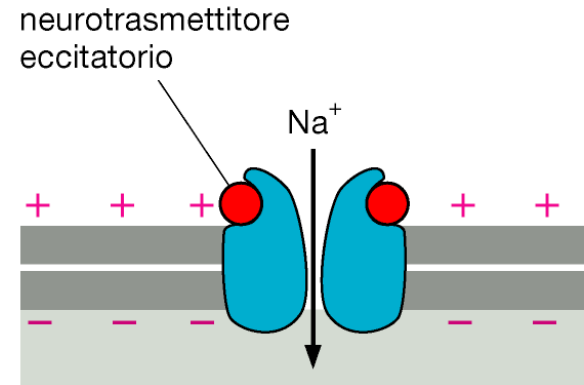
Eccitazione o inibizione dipendono dal tipo di recettore

SINAPSI ECCITATORIA



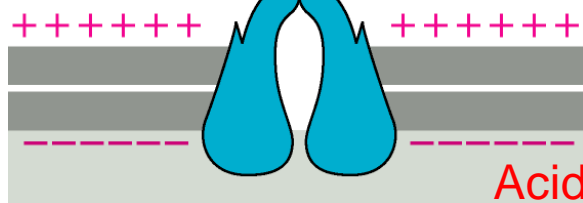
Acetilcolina
Glutammato

ATTIVAZIONE



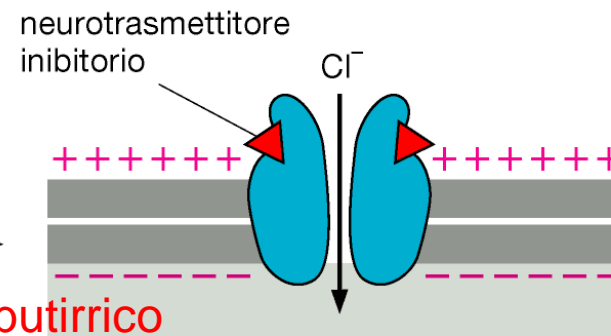
l'afflusso di Na^+ depolarizza la membrana e fa aumentare la probabilità che si inneschi un potenziale d'azione

SINAPSI INIBITORIA



Acido γ -amminobutirrico
Glicina

ATTIVAZIONE



l'afflusso di Cl^- tende a mantenere polarizzata la membrana e riduce la probabilità che si inneschi un potenziale d'azione

Farmaci psicoattivi agiscono nelle **sinapsi cerebrali**, molti legandosi a canali ionici a controllo di ligando

Barbiturici e tranquillanti si legano a canali del cloro controllati da GABA, rendendoli più apribili

Farmaci antidepressivi bloccano la riassunzione di serotonina, un neurotrasmettitore eccitatorio, rendendola disponibile in quantità maggiore nelle sinapsi