Zeitschrift: Bollettino della Società ticinese di scienze naturali
Herausgeber: Società ticinese di scienze naturali
Band: 66 (1977-1978)

Artikel: Ultrastruttura e funzione delle membrane cellulari
Autor: Losa, Gabriele A.
DOI: https://doi.org/10.5169/seals-1003463

Nutzungsbedingungen
Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation
L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use
The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 05.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

GABRIELE A. LOSA

Istituto per la ricerca clinica e sperimentale dei tumori,
Università di Berna,

ULTRASTRUTTURA E FUNZIONE DELLE MEMBRANE CELLULARI

Introduzione

La superficie della cellula eucariotica e i vari organelli protoplasmatici quali il reticolo endoplasmico, i mitocondri, i lisosomi, l'apparato reticolare di Golgi, l'involucro nucleare, sono limitati da membrane biologiche.
Al microscopio elettronico (figura 1) i componenti cellulari citati assumono un aspetto morfologico ben distinto che si accompagna alla diversità di funzioni da espletare. Tuttavia le caratterizza un comune denominatore ultrastrutturale e molecolare designato con il termine di membrana unitaria come ne é scaturito dalle prove sperimentali condotte su cellule di diversa provenienza.
Scopo del presente articolo é quello di presentare alcuni aspetti ultrastrutturali e fisiologici legati alla membrana superficiale o plasmalemma che circonda il citoplasma cellulare. Dati recenti indicano che nel fegato ad esempio, la membrana pericellulare occupa una superficie la cui area é di o,6 m^2 per grammo di tessuto, ciò che costituisce solo il 6,5% della superficie totale espressa da tutte le membrane cellulari (1), così come solamente il 3% delle proteine totali che costituiscono l'omogenato epatico derivano dalla membrana superficiale. In verità l'importanza del plasmalemma é indirettamente proporzionale al suo debole apporto quantitativo. A prescindere dal tipo di cellula essa é la sede di una varietà impressionante di proprietà fisiologiche, quali la crescita, la divisione, la comunicazione ed i contatti cellulari, il trasporto dei nutrimenti e la regolazione omeostatica, la ricezione e trasmissione di svariati stimoli come quelli ormonali e antigenici ecc., la contribuzione o l'elusione della difesa immunologica ed altre caratteristiche coinvolte nella trasformazione neoplastica e nella progressione maligna come pure nel processo invasivo e metastatico (2).

Composizione generale

Il plasmalemma delle cellule eucariotiche é costituito da uno strato bimecolare di fosfolipidi e glicolipidi cui sono assiciati per mezzo di interazioni specifiche altri complessi molecolari, quali le proteine, colesterolo, ecc. Se la loro associazione comporta una legame tenue, cioé di tipo ionico con le parti idrofile o polarizzate dei fosfolipidi, le proteine sono dette periferiche e vengono facilmente dissociate dall'ambiente lipidico per aumento della forza ionica o per uso di agenti chelatori.
Cira il 7o-8o% delle proteine totali sono invece considerate integrali o transmembranarie poiché attraversano lo strato lipidico da parte a parte. L'interazione di tali proteine con i lipidi circostanti essendo di natura idrofoba e perciò più tenace, la loro dissociazione avviene più difficilmente e necessita l'impiego di detergenti o solventi organici. Tramite l'associazione specifica con proteine vegetali (lettine) si é assodato che i segmenti delle molecole proteiche che si affacciano verso la parte esterna della membrana superficiale, dispongono spesso di catene ramificate comprendenti fino a nove tipi diversi di carboidrati come il galattosio, l'acido sialico, le acetilgalattosamine ecc. (3). Sono molecole coinvolte nei fenomeni di ricognizione di stimoli diversi, di comunicazione intercellulare, di agglutinazione e di reazione immunologica e serologica (specificità dei gruppi sanguigni). La loro importanza é rimbalzata proprio da ricerche effettuate con cellule maligne o trasformate in laboratorio con virus, ove i fenomeni sopracitati risultano assai modificati sia perché la membrana cellulare si é impoverita fra l'altro di costituenti glucidici sia per l'avvenuto mascheramento degli stessi da parte di altre molecole.
Con la parte interna della membrana superficiale, in contatto cioé con il protoplasma, interagiscono altre classi di proteine: per esempio le spettrine responsabili della forma biconcava, della resistenza e deformazione degli eritrociti, oppure le actine, le miosine, le ocactinine integrate sia nei microfilamenti (5-6 nm di diametro) con ruolo di sostegno e di contrazione (ad esempio nei microvilli dei linfociti), sia nei microtubuli (2o-3o nm di diametro) assegnati al movimento cromosomico o al trasporto vettoriale e apicale di granuli contenenti ormoni e enzimi (ad esempio nelle cellule endocrine e esocrine del pancreas).
Le proprietà chimico-fisiche delle membrane cellulari sono in gran parte determinate dai fosfolipidi costituiti in generale da un nucleo di glicerofosfati dal quale si dipartono tramite un legame estere due residui di acidi grassi insaturi e una molecola di alcoole contenente azoto. Dal punto di vista qualitativo e quantitativo sussiste una distribuzione asimmetrica delle varie molecole di fosfolipidi nelle due lamelle che formano la matrice della membrana. Fra i più frequenti v'é però la lecitina o fosfatidilcolina che rappresenta il 3o-5o% dei fosfolipidi totali nella maggioranza delle cellule. Per la loro composizione chimica i fosfolipidi, sono molecole anfipatiche; all'affinità esercitata per le soluzioni in fase acquosa tramite il gruppo polare fosfato-alcoole della molecola, si contrappone

una forza idrofoba esercitata dai residui grassi, tale da collocare quest'ultimi in una fase opposta ai gruppi polari. L'avvicendamento di molecole fosfolipidiche giustapposte impedisce la formazione di strutture rigide e previene altresì la cristallizzazione della membrana grazie alla presenza di legami insaturi, garantendole la fluidità necessaria per una risposta fisiologica ottimale (4).

Organizzazione strutturale

Nel 1935 Danielli e Dawson, unicamente sulla base di proprietà chimiche e elettriche, di permeabilità e di tensione superficiale, avevano postulato l'esistenza nella membrana cellulare di uno strato lipidico centrale avvolto da una coltre proteica.
Il loro modello biochimico fu poi confermato più tardi da Robertson (5), il quale grazie al microscopio elettronico, osservò la presenza di due linee opache (dovute alle proteine) separate da uno spazio chiaro (corrispondente ai lipidi). Lo spessore totale della membrana cellulare venne valutato in 8o a 1oo Angström (A), cioé circa 8oo a 1oo mille volte inferiore al millimetro. Questa struttura trilaminare fu messa in evidenza in tutte le membrane cellulari animali e vegetali e contribuì a definire il concetto di membrana unitaria. Essa deve comportare due lamelle monomolecolari di fosfolipidi allineati con le parti polari verso l'esterno in cui si inseriscono in maniera asimmetrica proteine di diversa composizione e funzione. Qualche anno or sono fu proposto un nuovo modello strutturale detto modello del mosaico fluido (6) volto ad integrare i concetti più recenti sulle proprietà dinamiche e sul comportamento della membrana superficiale. Le molecole di proteine a conformazione globulare che sono le tessere del mosaico, si trovano immerse nella matrice lipidica organizzata a doppio strato discontinuo di fosfolipidi, orientati in maniera da costituire una zona interiore idrofoba circondata da superfici idrofile.
Come conseguenza fondamentale, la fluidità espressa dai costituendi lipidici, che é funzione della temperatura (la maggiore fluidità si riscontra a 37° C), garantisce ai componenti proteici della membrana un certo grado di diffusione laterale, modulata é vero da componenti citoplasmatici quali microfilamenti e microtubuli (7). Diffusione laterale e cambiamenti conformazionali delle glicoproteine transmembranarie permettono alla superficie cellulare la ricezione adeguata degli stimoli esterni o leganti in generale, quali antigeni, mitogeni, ormoni e quindi la rapida trasmissione dell'informazione in seguito a tali interazioni dalla membrana stessa verso l'interno della cellula.
Il modello in questione favorisce inoltre la rappresentazione dinamica di eventi che si attuano durante la formazione di microvilli, l'endocitosi e l'esocitosi, la locomozione cellulare, l'accumulazione polare dei complessi ricettori-leganti esterni ed i fenomeni neoplastici.
Un'altra tecnica di microscopia elettronica, il crio-decapaggio o "freeze-etching" messo a punto nella sua versione moderna da Moor e Müthelthaler (8) ha permesso una visione tridimensionale

dello strato lipidico bilamellare con le proteine associate. Irrigidendo la membrana cellulare per congelamento rapido nell'azoto liquido (-196° C) la si può in seguito scindere nel mezzo lungo la regione idrofoba separando le due lamelle lipidiche. Sulle due superfici di frattura viene deposto uno strato sottile di platino e carbone per cui si ottiene una fedelissima copia-rilievo della regione idrofoba della membrana, che, esaminata al microscopio elettronico, rivela la presenza di particelle globulari distribuite in una matrice amorfa (lipidi). Esse sono state messe in rilievo in cellule di tipo animale, vegetale come pure umano, per cui si ritiene che tali particelle globulari corrispondono alle glicoproteine transmembranarie. In un nostro studio effettuato su diverse membrane intracellulari dell'epatocita intatto, risulta che le particelle hanno dimensioni variabili a seconda del tipo di membrana, e cioé 30- 70 Å per il reticolo endoplasmico, 30-130 Å per la membrana esterna dei mitocondri e fra 70-300 Å per il plasmalemma. La densità particellare (cioé il numero di particelle per unità di superficie cellulare) é caratteristica della specie cellulare e soprattutto del tipo di membrana intracellulare. Inoltre il foglietto esterno della membrana mostra di regola una densità di particelle inferiore a quella valutata sulla parte interna o citoplasmatica, confermando l'asimmetria strutturale postulata dai membranologi quale proprietà costante delle membrane (9). (Figura 2 e 3).
Puntuale é poi stata la messa in evidenza del movimento laterale delle glicoproteine nel piano della membrana. Modificando le proprietà della membrana sia tramite trattamento con fitoagglutinine, ormoni o altri leganti, sia in risultanza di eventi naturali, come l'esocitosi, la fusione cellulare, sia patologici (proliferazione maligna), si é costatato che le particelle intramembranarie possono aggregarsi o distribuirsi in maniera caratteristica. Tale fenomeno non concerne le associazioni di particelle a configurazione ben precisa che esistono nel plasmalemma di cellule dei tessuti solidi e che costituiscono i punti di contatto per la comunicazione intracellulare (giunzioni lacunari) o di delimitazione di zone cellulari con fisiologia opposta (giunzioni serrate).

Dinamica della superficie cellulare

Le particelle intramembranarie corrispondono alle glicoproteine integrali, tuttavia la loro struttura e identificazione funzionale esatta rimane praticamente sconosciuta. In verità alcune sono state identificate, come la glicoforina (10), detta glicoproteina maggiore degli eritrociti (che reca i determinati antigenici dei gruppi sanguigni), come i complessi enzimatici del trasporto ionico (Na-K-adenosinatrifosfatasi) nel retico sarcoplasmico (11) della cellula muscolare e nel plasmalemma delle cellule del midollo renale (12). Nel plasmalemma dei linfociti le particelle intramembranarie potrebbero identificarsi prevalentemente con gli antigeni di superficie senza però escludere i ricettori ormonali,

i sistemi enzimatici del trasporto ionico e quelli traduttori dell'interazione ormonale (adenilciclasi), oppure ulteriori enzimi legati al plasmalemma o essere semplicemente glicoproteine strutturali. E proprio nelle membrane linfocitarie sono illustrati in modo confacente gli aspetti dinamici della distribuzione dei costituenti membranari e dei ricettori in generale. Infatti sia i linfociti di tipo B o T, responsabili per la difesa immunologica umorale e rispettivamente cellulare, possono essere stimolati in vitro mediante mitogeni, antigeni o anticorpi con successiva trasformazione in linfoblasti ad alto indice di proliferazione, i quali in vivo sarebbero destinati a divenire cellule immunocompetenti. Particolarmente nei linfociti di tipo B, i ricettori da antigeni sono anticorpi di superficie che comprendono nel caso specifico immunoglobuline impiantate nella superficie cellulare. Infatti somministrando anticorpi fluorescenti contro le immunoglobuline di superficie (s-Ig) si riscontra all'esame microscopico, sull'insieme della superficie cellulare la distribuzione omogenea degli anticorpi fluorescenti e quindi delle immunoglobuline di superficie cui sono associate. Il processo prosegue con la riunione in ammassi (patch) dei complessi formati che si condensano in seguito a cappa verso il polo cellulare per infine venire fagocitati all'interno della cellula (endocitosi) (13). La rigenerazione dei ricettori di superficie avviene nelle successive 6 a 2o ore.
Il fenomeno qui descritto non é appannaggio delle immunoglobuline di superficie né tantomeno dei linfociti normali, bensì coinvolge altri antigeni e ricettori come pure altri tipi di cellule. Nelle cellule tumorali, specialmente nel caso della leucemia cronica con linfociti di tipo B, la dinamica della ridistribuzione delle immunoglobuline di superficie risulta diversa. Infatti benché l'indice di fluorescenza non sia inferiore a quello dei linfociti normali, la polarizzazione dei complessi anticorpi e immunoglobuline sulla superficie cellulare avviene solo in una ristretta frazione della populazione cellulare (14).
Il complesso fenomeno di ridistribuzione dei ricettori é legato alla fluidità della membrana ma necessita inoltre un apparato di sostegno (microfilamenti) e dinamico cellulare (microtubuli) inalterato.
Ad esempio in alcune cellule tumorali benché si osservi una fluidità normale della membrana, fa riscontro un'aumentata agglutinabilità alla concanavallina A, ciò che suggerisce l'avvenuta modificazione del sistema citoscheletrico associato al plasmalemma, piuttosto che un aumento dei ricettori. La diversità cellulare potrebbe comportare la diversa manifestazione di questi fenomeni come lo indicano risultati in apparenza discordanti con quanto precedentemente affermato. Infatti in cellule leucemiche derivate da timo di topo si é riscontrato una maggiore fluidità e rispettivamente una minore viscosità di quelle determinate nei timociti normali (15). In conclusione le membrane delle cellule neoplastiche presentano innumerevoli anomalie per rapporto a quelle normali, ciò che si traduce innanzitutto con un impoverimento generale dei costituenti glicoproteici e glicolipidici, con la presenza di nuovi antigeni di superficie, quali i TSSA o antigeni di superficie specifici dei tumori, i TSTA o antigeni di trapianto specifici dei tumori, i

CEA o antigeni carcinoembrionali riscontrati appunto anche nelle cellule embrionali ecc., con l'alterata funzione degli enzimi associati al plasmalemma, e con una diversa espressione dei ricettori ormonali sulla loro superficie.

BIBLIOGRAFIA

1) BOLENDER R., PAUMGARTNER D., G. LOSA, D. MUELLENER, E. WEIBEL, *Integrated stereological and biochemical studies on hepatocytic membranes. I. Membrane recoveries in subcellular fractions.* 1978, J.Cell Biol. 77,565

2) 14) G.L. NICOLSON, *Transmembrane control of the receptors on normal and tumor cells.* 1976, Biochim.Biophys.Acta, 457, 57

3) N. SHARON, *Glycoproteins,* 1974, Scientific American, may

4) C. TANFORD, *The hydrophobic effect and the organization of the living matter.* 1978, Science, 2oo

5) ROBERTSON J.D., 1959, Biochem.Soc.Symp. 16, 3, 1959

6) SINGER S.J., G.L. NICOLSON, *The fluid mosaic model of the structure of cell membranes,* 1972, Science, 175, 72o

7) WRIGHT T.C., UKENA T.E., Karnowsky 1978,in Membrane anomalies of tumor cells, Ed. D.F. Wallach, vol 22,S Karger, Basel

8) MOOR H., K. MUHLETHALER, *Fine structure in freeze-etched yeast cells.* 1963.J. Cell Biol. 17, 6o9

9) LOSA G., E. WEIBEL, R. BOLENDER. *III. Relative surface of endoplasmic reticulum membranes in microsomal fractions estimated on freeze-fracture preparations,* 1978, J.Cell Biol. 78, 288

1o) MARCHESI V., T. TILLACK, R. JACKSON, J. SEGREST, R. SCOTT. *Chemical Characterization and Surface orientation of the major glycoprotein of the human erythrocyte membrane,* 1972 Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 69, 1445

11) DEAMER D., N. YAMANKA, *Freeze-etch images of sarcoplasmic reticulum and submitochondrial membranes.* 1974, Biomembranes, 167

12) DEGUCHI N., P. JORGENSEN, A. MAUNSBACH, *Ultrastructure of the sodium pump.* 1977. J. Cell Biol. 75, 619

13) LOOR F., *Structure and dynamics of the lymphocite surface.* 1977, in "B and T cells in immune recognition", Ed. Loor and G.E. Roelants, John Wiley Sons.

15) W.J. VAN BLITTERSWIJK, P. EMMELOT, H. HILKMANS, E.OOMEN-MEULEMANS, M. INBAR., *Differences in lipid fluidity among isolated plasma membranes of normal and leukemic*

lymphocytes and membranes exfoliated from their cell surface. 1977, Biochim Biophys.Acta, 467, 309.

LEGGENDE

Figura 1 : Immagine della cellula epatica ottenuta al microscopio elettronico: ingrandimento 16500 volte. (Per gentile concessione della Dott.ssa D. Paumgartner, Istituto di Anatomia, Università di Berna).
I diversi organelli cellulari sono delimitati da una membrana che presenta la caratteristica della membrana unitaria, e cioé due strati opachi (dovuti alle proteine associate alla membrana) separati da uno spazio chiaro (strato bimolecolare di fosfolipidi).
N, nucleo con la membrana perinucleare; ER, reticolo endoplasmico con ribosomi preposti alla sintesi delle proteine; Mi, mitocondri che assicurano la produzione energetica; Li, lisosomi contenenti enzimi per la digestione intracellulare; MP, plasmalemma o membrana superficiale con microvilli (m_v); G, apparato di Golgi ove avviene l'inserimento terminale di molecole glucidiche nelle proteine sintetizzate dal reticolo endoplasmico.

Figura 2 : Immagine della membrana superficiale con canalicolo biliare (CB) ottenuta con il microscopio elettronico e preparata con la tecnica del crio-decapaggio.
La parte interna della membrana (MPi) in contatto con il citoplasma cellulare é cosparsa da un numero maggiore di particelle intramembranarie della parte esterna (MPe) in accordo al principio della asimmetria.
Ingrandimento: 18'000 volte.

Figura 3 : Plasmalemma di linfocita del sangue periferico con particelle intramembranarie e villosità (m_v), preparata con la stessa tecnica della figura 2.
Ingrandimento: 205000 volte.

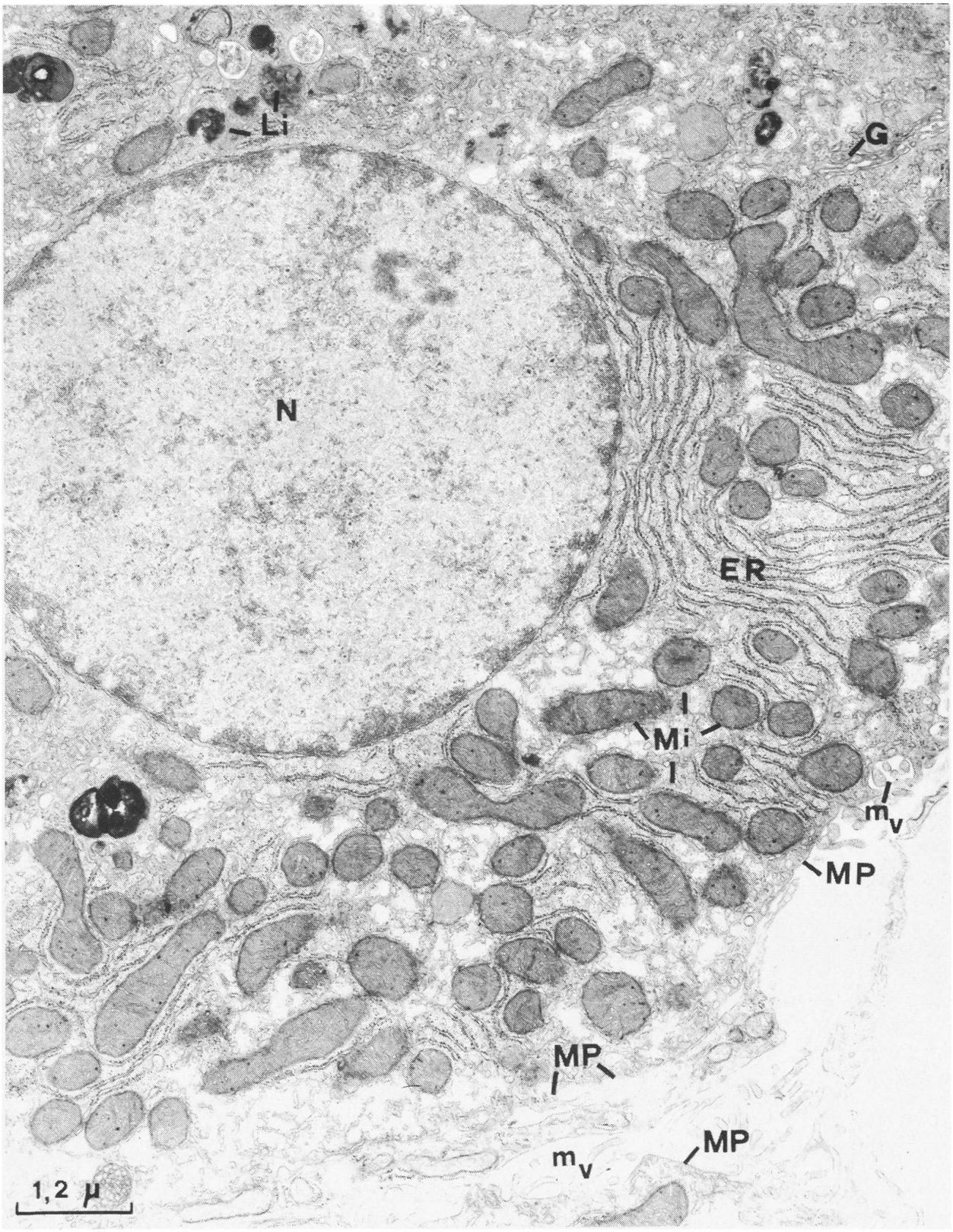

Figura 1

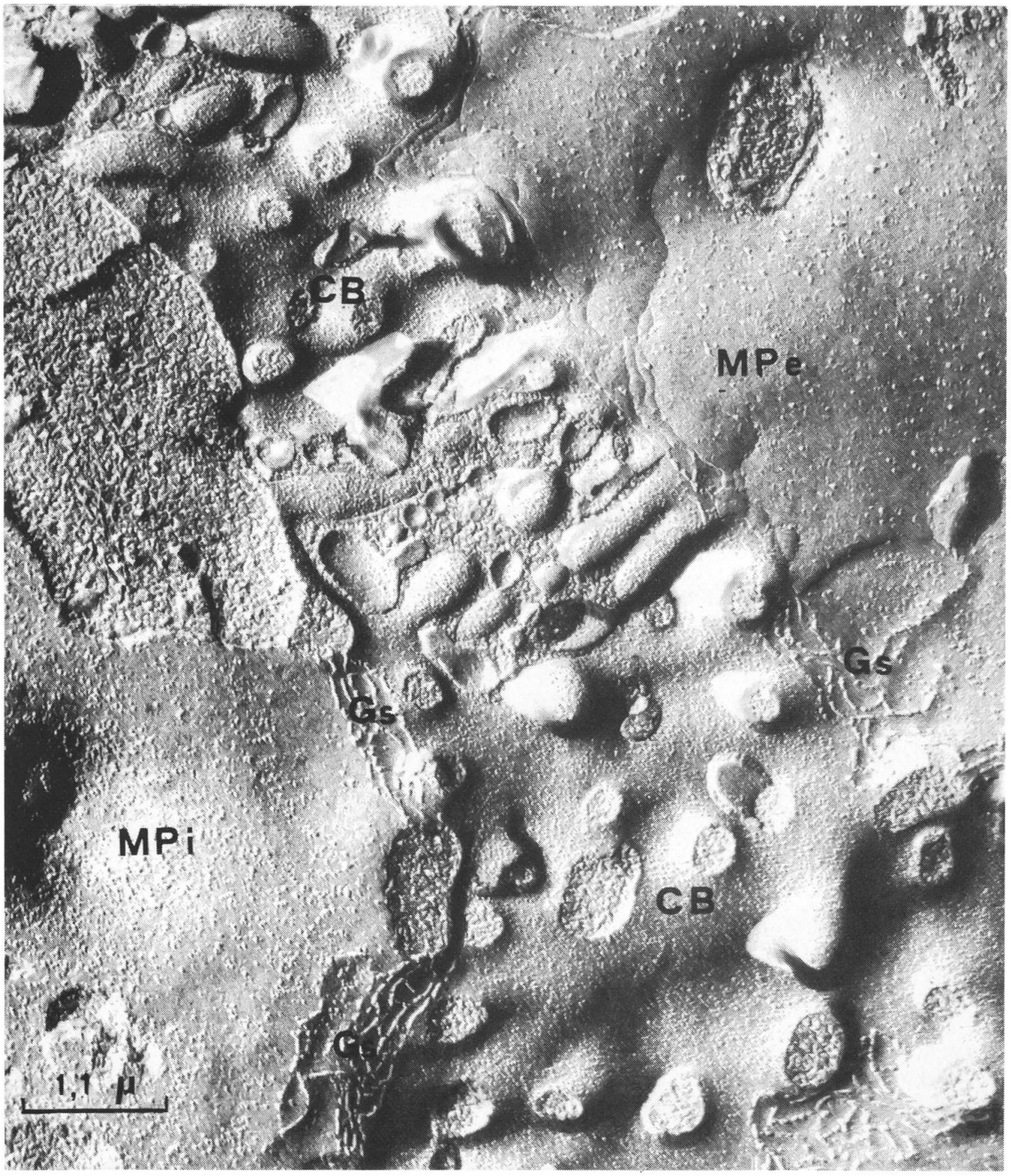

Figura 2

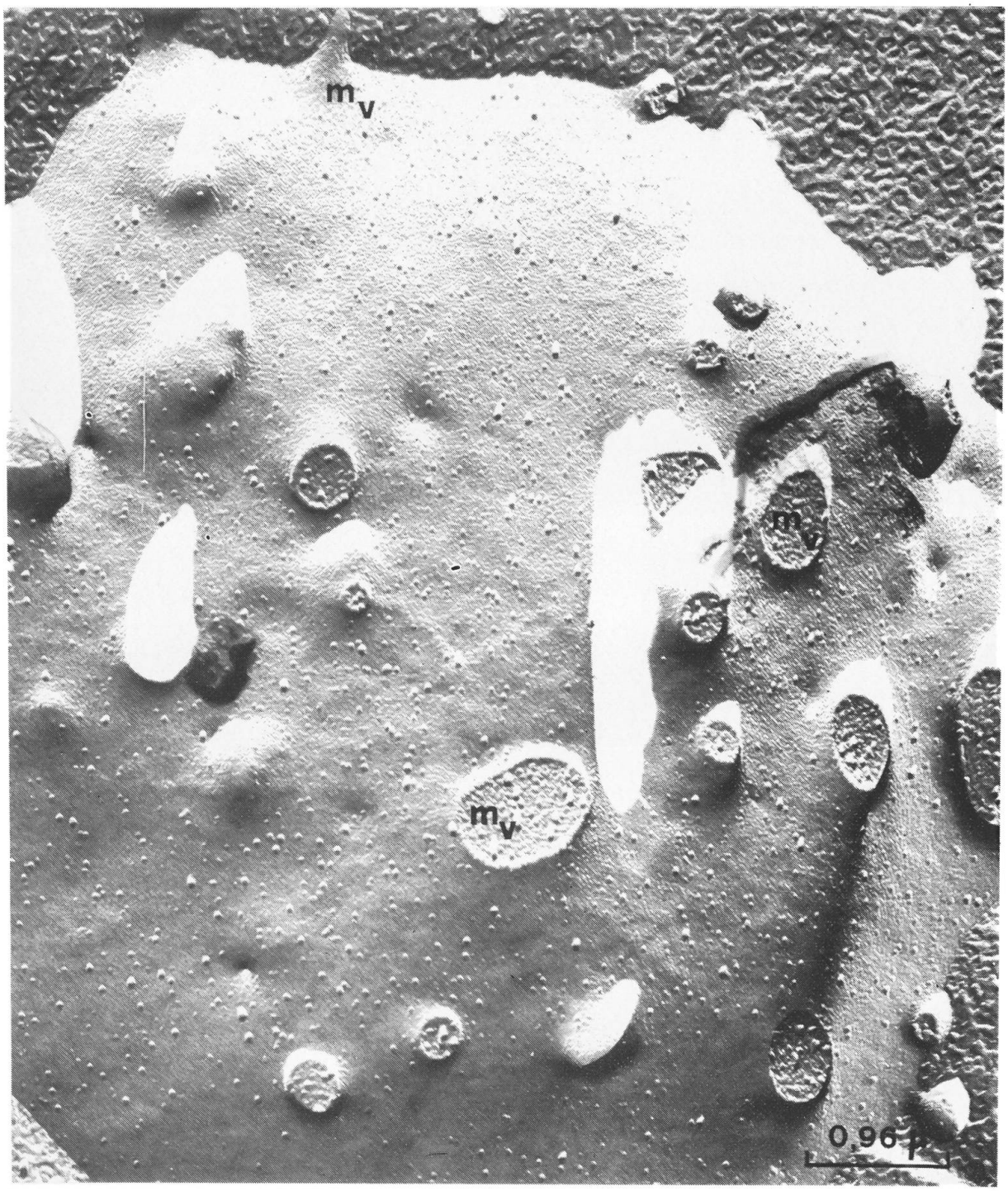

Figura 3