

2) FISILOGIA CELLULARE

2.1. *La membrana cellulare (o plasmalemma)*

Dopo aver parlato della costituzione della cellula, vediamo ora di definire quali siano le funzioni dei singoli componenti cellulari, e di come essi coordinino le loro attività per consentire la vita della cellula.

Ogni cellula, anche se strettamente unita ad altre simili, mantiene una ben precisa identità definita dalla membrana che la circonda; questa membrana, oltre a una funzione generica di circondare e contenere il citoplasma (se si provocano lesioni alla membrana cellulare il citoplasma fuoriesce e la cellula muore), è responsabile anche di numerose attività vitali, che passano sotto il nome complessivo di permeabilità.

La membrana cellulare o plasmatica è molto sottile e non visibile al microscopio ottico; vi sono però casi frequenti in cui le membrane sono rese più evidenti dall'accumulo, sulla loro faccia esterna, di sostanze protettive o cementanti.

L'esistenza della membrana stabilisce una netta separazione fra i componenti della cellula e l'ambiente esterno; ogni cellula, infatti, possiede un ambiente interno (intracellulare) differente dall'ambiente esterno (extracellulare) che la circonda; quest'ultimo può essere, per esempio, l'acqua dolce o salata per gli organismi unicellulari che vivono liberi nei fiumi o nei mari; per gli organismi pluricellulari, invece, esso è rappresentato dal sangue, dalla linfa e soprattutto dal liquido interstiziale.

Per tutta la durata della vita della cellula la membrana deve mantenere inalterata la differenza fra mezzo interno ed esterno, garantendo così il perfetto funzionamento cellulare.

Chimicamente la membrana è costituita da proteine, lipidi e glicidi: fra i lipidi, i più importanti sono i fosfolipidi e, fra essi, la lecitina; scarsi sono i glicidi, mentre le proteine costituiscono la componente prevalente.

Accurate osservazioni, condotte al microscopio elettronico su diversi tipi di cellule, hanno portato ad individuare nella membrana cellulare tre strati successivi: i due esterni, densi, di 20 Å (Å = Ångström = 1 decimillesimo di micron = $\frac{1}{10.000}$ μ) di spessore; quello medio, interno, trasparente, di 35 Å circa di spessore. Questa struttura, che prende il nome di *membrana fondamentale*, è comune anche ad altre membrane che si ritrovano nell'interno della cellula.

Lo schema della composizione molecolare della membrana plasmatica può quindi essere considerato il seguente (Figura 1) : un doppio strato di molecole lipidiche, con i *gruppi idrofobi* (sono gruppi chimici che non si combinano con l'acqua, ma che possono legarsi fra loro) affacciati e i *gruppi idrofili* (gruppi che presentano una notevole affinità alle molecole d'acqua) verso l'esterno; sulle due faccie di questa struttura lipidica aderiscono due catene proteiche; il doppio strato lipidico corrisponderebbe perciò alla zona interna più chiara, mentre le due catene proteiche corrisponderebbero alle due fasce parallele esterne.

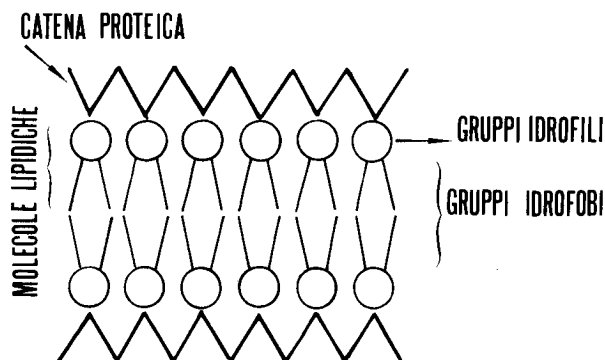


Figura 1

Una struttura di questo tipo ha permesso di spiegare molte proprietà tipiche della membrana, quali ad esempio la sua ela -

sticità, la sua capacità meccanica di espandersi, la resistenza, sia pur relativa, che è capace di opporre, imputabile quest'ultima alle proteine.

Questa *membrana fondamentale o unitaria* può essere attribuita anche alla maggior parte delle membrane intracellulari, sia pure con alcune differenze di spessore e con qualche asimmetria negli strati: sono infatti state rilevate piccole discontinuità negli strati densi e ponti che attraversano lo strato chiaro, il che suggerisce la presenza di *pori*. Si ritiene comunque che non si possa pensare a questa organizzazione trilaminare come a qualcosa di stabile, in quanto rappresenterebbe una barriera insormontabile per molte funzioni cellulari; si è quindi affacciata l'ipotesi che la relazione fra molecole lipidiche e proteiche sia di tipo più complesso: per esempio, si pensa che da una struttura laminare chiusa si possa passare, in un senso e nell'altro, a seconda dell'attività della cellula, a una struttura aperta con allineamento di macromolecole lipidiche circondate da proteine (Figura 2)

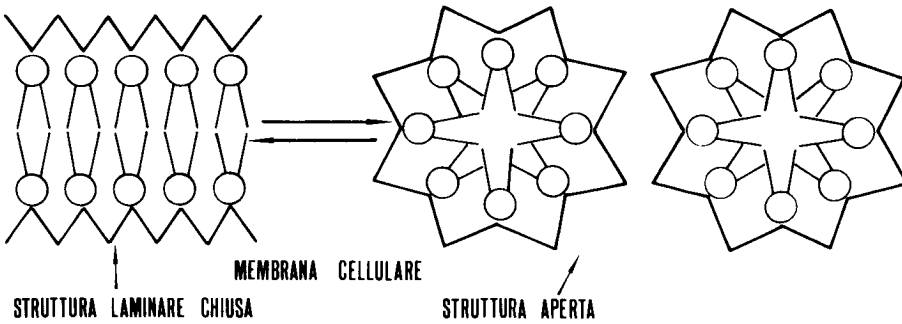


Figura 2

L'importanza della membrana cellulare risiede nelle sue molteplici funzioni; prendiamo ora in esame le più importanti.

2.1.1. Regolazione della pressione osmotica

E' questa una delle principali funzioni della membrana: essa infatti deve mantenere l'equilibrio fra la pressione osmotica dei liquidi intracellulare e interstiziale (all'esterno).

Ricordiamo brevemente che la pressione osmotica è determinata dal numero di particelle (molecole e ioni) di soluto contenute nell'unità di volume di solvente; all'interno come allo esterno della cellula sono presenti molte sostanze che contribuiscono a fare dei liquidi intra ed extracellulari soluzioni speciali. Se si immerge una cellula in una soluzione con pressione osmotica uguale a quella intracellulare (soluzione isotonica), il citoplasma non si modifica. Viceversa, se viene posta in soluzioni più o meno concentrate (soluzioni ipertoniche e ipotoniche), la cellula si gonfia fino a scoppiare nel primo caso, mentre nel secondo elimina acqua finché il citoplasma si ritrae e si stacca dalla parete cellulare. Di qui la necessità di un equilibrio costante fra il mezzo interno e il mezzo esterno.

Si può considerare che la membrana eserciti questa sua attività attraverso due differenti meccanismi: A) diffusione o permeabilità passiva; B) trasporto attivo.

A) La diffusione è il semplice passaggio di molecole e ioni da regioni a concentrazione più elevata verso regioni a concentrazione meno elevata. E' evidente che la presenza della membrana lipoproteica fra i due sistemi a concentrazione diversa limita notevolmente questa diffusione, che infatti avviene molto lentamente. La velocità di diffusione delle molecole elettricamente neutre attraverso la membrana dipende dalle loro dimensioni e dalla loro solubilità nei grassi: penetrano infatti più velocemente le molecole di sostanze solubili nei grassi e, fra queste, quelle con dimensioni più piccole.

Per quanto riguarda gli ioni, il loro passaggio è regolato non solo da diversità di concentrazione fra i due sistemi intra ed extracellulare (*gradiente di concentrazione*), ma anche da una differente distribuzione qualitativa di ioni da un lato e dall'altro della membrana. Sappiamo che gli ioni sono atomi o molecole provvisti di carica elettrica negativa o positiva; perciò esiste, dentro e fuori la cellula, una differente distribuzione di cariche elettriche che determina il *gradiente elettrico* del sistema.

All'interno della cellula vi sono molte proteine che, in genere, presentano carica negativa (sono cioè anioni) e che, proprio per le loro dimensioni, non possono passare attraverso la

membrana; insieme a questi anioni, sempre all'interno, si trovano cariche positive dovute agli ioni K^+ ; all'esterno invece, troviamo anioni Cl^- e cationi Na^+ . Per quanto riguarda la concentrazione, la quantità di K^+ è maggiore dentro la cellula, mentre all'esterno è maggiore la concentrazione di Na^+ e Cl^- .

Consideriamo ora la Figura (Figura 3) che rappresenta schematicamente una porzione di membrana cellulare compresa tra il liquido interstiziale e quello intracellulare; si notano anche dei pori che, a intervalli, attraversano la membrana. Si ammette che i pori siano sufficientemente grandi per permettere il passaggio degli ioni K^+ e Cl^- , ma troppo piccoli per permettere il passaggio di Na^+ (infatti gli ioni Na^+ sono legati a molecole d'acqua) e A^- (si indicano con questo simbolo i grossi anioni proteici).

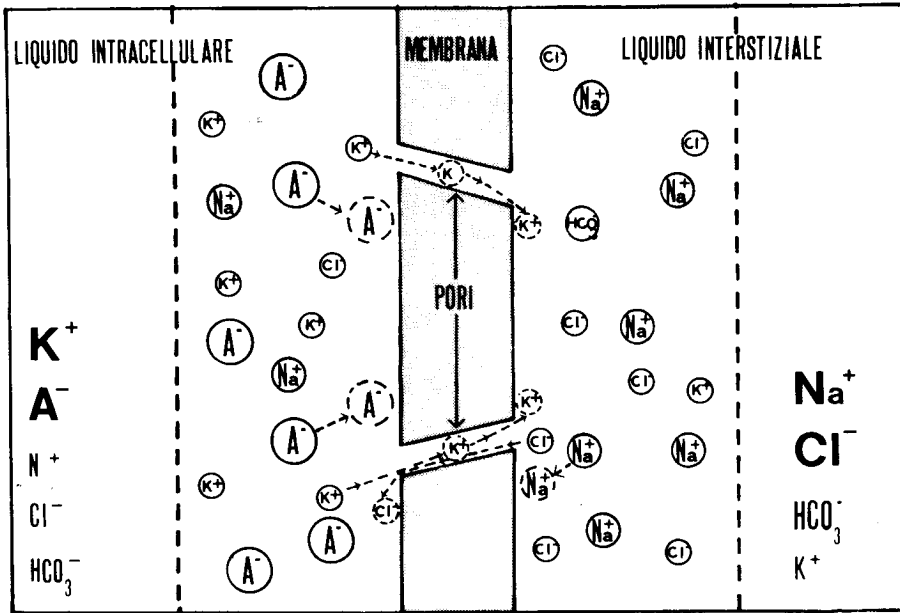


Figura 3

Supponiamo di non avere all'inizio alcun passaggio di ioni attraverso la membrana; in una fase immediatamente successiva, invece, si ha una diffusione di ioni K^+ e Cl^- lungo i loro gradienti di concentrazione: cioè gli ioni K^+ vanno all'ester-

no e i Cl^- all'interno. Parleremo in seguito solo degli ioni K^+ per brevità, tenendo però presente che gli ioni Cl^- danno luogo agli stessi effetti. Seguiamo ora il movimento di uno ione K^+ quando diffonde al di fuori della cellula: per ogni ione K^+ che passa all'esterno, non si ha un ugual movimento di A^- (come dovrebbe avvenire poichè cariche opposte si attraggono), nè un movimento di Na^+ verso l'interno (per sostituire la carica positiva perduta), visto che gli ioni Na^+ e gli ioni A^- hanno dimensioni superiori ai pori della membrana. Così gli ioni K^+ giungono soli all'esterno della membrana, e non sono rimpiazzati da altri ioni positivi: perciò la parte esterna acquista una netta carica positiva, e quella interna una netta carica negativa. Poichè cariche opposte si attraggono, gli ioni K^+ usciti, attratti dagli ioni A^- rimasti all'interno, si dispongono a contatto della membrana; tuttavia, il loro ritorno all'interno della cellula, favorito dal richiamo degli ioni A^- , viene ostacolato dal gradiente di concentrazione (gli ioni K^+ sono sempre più concentrati all'interno che all'esterno). La diffusione degli ioni K^+ provoca perciò una separazione delle cariche negative e positive, che "caricano", cioè *polarizzano*, la membrana e generano una differenza di potenziale fra l'interno e l'esterno della cellula: le cariche positive all'esterno della membrana esercitano su ogni ione positivo una *forza repulsiva verso l'interno*, mentre le cariche negative all'interno della membrana esercitano una *forza attrattiva verso l'interno*. La diffusione di ogni ione K^+ genera pertanto una forza che ritarda questa stessa diffusione; il processo è quindi autolimitante e si raggiungerà infine uno stato di equilibrio in cui la tendenza degli ioni K^+ a diffondere verso l'esterno, a causa dell'alto valore della loro concentrazione all'interno, è esattamente equilibrata dalla loro tendenza a diffondere verso l'interno a causa del gradiente elettrico.

E' importante comunque notare che il meccanismo di diffusione, sia per gli ioni che per le molecole, è un fenomeno assolutamente passivo, che avviene senza l'intervento della cellula e perciò senza dispendio di energia.

B) Esistono invece altri meccanismi di trasporto attraverso la membrana che richiedono energia e che perciò prendono il nome di *trasporto attivo*; in questi casi la cellula compie un vero e

proprio lavoro in quanto si tratta di trasportare molecole e ioni contro il gradiente di concentrazione e anche contro il gradiente elettrico. Consideriamo infatti gli ioni A^- e Na^+ : per i loro rispettivi gradienti elettrici e di concentrazione, vi è una netta tendenza di A^- a diffondere fuori dalla cellula e di Na^+ a diffondervi dentro. Però la membrana è assolutamente impermeabile ad A^- e sicuramente poco permeabile a Na^+ . Tuttavia vi è una notevole, costante infiltrazione di Na^+ nelle cellule; nonostante questo continuo apporto, la concentrazione interna di Na^+ rimane a livelli bassi, per cui esiste evidentemente qualche meccanismo nella cellula capace di trasportare fuori Na^+ non appena esso entra. Poichè un lavoro deve essere effettuato per portare ioni Na^+ da una regione a concentrazione più bassa ad una regione a concentrazione più elevata, e da un potenziale elettrico più basso ad uno più alto, si deve concludere che l'energia derivata dal metabolismo cellulare viene utilizzata per portare Na^+ fuori dalla cellula ; inoltre, per ogni Na^+ che viene espulso, si ha l'assunzione di un K^+ : questo processo viene indicato comunemente come "pompa di Na^+-K^+ ". Il meccanismo di questo trasporto coinvolge numerose attività enzimatiche e comporta un consumo di energia; fonte dell'energia necessaria è l'acido adenosintrifosforico (ATP), prodotto in prevalenza nei processi di fosforilazione ossidativa dei mitocondri. Nella molecola dell'ATP, due dei tre radicali fosforici (gruppi chimici che contengono fosforo) sono legati alla struttura centrale della molecola per mezzo di legami ad alta energia potenziale: quando uno di questi legami si rompe, si libera una molecola di acido fosforico (H_3PO_4); l'adenosintrifosfato diventa così adenosindifosfato (ADP) e si ha una produzione di circa 8.000 cal.. Questa reazione consente quindi lo sviluppo di enormi quantità di energia per le necessità cellulari e, in questo caso, per il trasporto attivo.

Oltre a Na^+ e K^+ altri ioni possono essere trasportati con meccanismi analoghi, per cui si parla in generale di *pompa ionica*. Il trasporto attivo è quindi indispensabile per il mantenimento dell'equilibrio osmotico della cellula e in particolare della concentrazione di ioni specifici per l'attività cellulare.

La membrana possiede anche, oltre a questi fenomeni di permeabilità, noti nell'insieme con il nome di *permeabilità cellulare*, altre attività note con il nome di *endocitosi*.

2.1.2. Endocitosi

Con questa definizione si indicano quei processi, detti di *pinocitosi* e *fagocitosi*, attraverso i quali la cellula è in grado di ingerire materiale liquido e solido.

A) *Pinocitosi*. E' il processo che riguarda l'assunzione di liquidi, sotto forma di goccioline, da parte della cellula: la membrana cellulare si muove attivamente creando delle piccole invaginazioni che circondano e catturano le goccioline.

B) *Fagocitosi*. E' il processo per cui la cellula può ingerire particelle voluminose: la membrana cellulare emette dei prolungamenti che circondano la particella, si saldano intorno ad essa e la incamerano all'interno della cellula; una porzione della membrana cellulare va perciò a costituire la parete di quello che viene definito vacuolo alimentare. Nell'uomo la fagocitosi è un processo attivissimo e peculiare dei leucociti e delle cellule del sistema reticolo-endoteliale; tutte queste cellule sono in grado di fagocitare batteri, protozoi, frammenti cellulari, rappresentando perciò un potente meccanismo di difesa contro le infezioni.

2.2. Il citoplasma

All'interno della membrana cellulare troviamo la *matrice citoplasmatica* in cui riconosciamo un complesso sistema a rete di cavità, limitate da membrane, che si organizzano nella porzione più interna della cellula, intorno al nucleo, e formano il *sistema vacuolare*.

2.2.1. Il sistema vacuolare

Consideriamo quindi il sistema vacuolare citoplasmatico: la scoperta di questo intricato sistema di tubuli e cavità intercomunicanti ha permesso di dare anche una localizzazione spaziale definita ai numerosi enzimi contenuti nella cellula, per cui oggi si può parlare non di isolate reazioni enzimatiche, ma di veri e propri sistemi enzimatici collegati fra loro. Infatti molti enzimi, che nella cellula catalizzano trasformazioni chimiche ben determinate, sono localizzati strategicamente

mente nelle membrane; il complicato sistema di scompartimenti, creato dagli organuli all'interno del citoplasma, accresce sicuramente l'efficienza delle numerose e complesse reazioni chimiche che vi si svolgono, aumentando la superficie delle aree fisiologicamente attive. Inoltre, grazie all'esistenza di questi scomparti separati da membrane, la cellula è in grado sia di mantenere separati gli enzimi dai loro substrati specifici, sia di favorirne una controllata e ben determinata interazione. E' evidente che, se nella cellula non ci fossero questi controlli e queste separazioni, gli enzimi attaccherebbero indiscriminatamente i loro substrati e tutte le interazioni fra gli infiniti costituenti chimici si realizzerebbero in uno stato di completa anarchia. Il sistema vacuolare citoplasmatico assolve anche a funzioni di sostegno, dividendo in scomparti il contenuto fluido della cellula, e di diffusione di particelle verso lo interno e verso l'esterno del sistema stesso.

A) *Il reticolo endoplasmatico*

Prendiamo ora in esame i singoli componenti del sistema vacuolare, iniziando dal reticolo endoplasmatico; si è già visto che esso risulta composto da un insieme di canalicoli e vacuoli, fra loro largamente comunicanti, che costituiscono un reticolo tridimensionale, contenente per lo più del materiale a diversa opacità elettronica; il suo sviluppo e la sua conformazione variano a seconda dell'attività e del periodo vitale della cellula. All'esterno delle membrane del reticolo possono o meno trovarsi associati dei ribosomi, il che ne permette la distinzione in reticolo endoplasmatico granulare e agranulare.

E' indubbio che questo sistema eserciti una funzione fondamentale nel metabolismo cellulare: infatti l'attività del reticolo endoplasmatico granulare è deputata alla sintesi delle proteine e alla loro segregazione. Le molecole proteiche, che sono state prodotte dai ribosomi, si staccano da essi e penetrano nelle cavità del reticolo, in cui vengono accumulate e poi segregate, per essere in seguito trasportate all'esterno della cellula; è questo quanto si verifica per la produzione del tropocollagene, materiale extracellulare dei tessuti connettivi, delle sieroproteine e dei granuli di secrezione.

Nel caso invece in cui le proteine sintetizzate rimangano all'interno della cellula, le membrane del reticolo non inter-

vengono per segregarle e il prodotto viene accumulato nella ma
trice citoplasmatica.

Al reticolo endoplasmatico agranulare sono invece attribuit
e funzioni diverse: lo si può infatti ricollegare alla biosint
esi dei composti lipidici, al metabolismo del glicogeno, alla
attività degli enzimi disintossicanti.

B) *Il complesso di Golgi*

Altro componente del sistema vacuolare è il complesso di
Golgi che si distingue dal reticolo endoplasmatico per la local
lizzazione e l'organizzazione delle membrane. Le numerose indag
gini condotte sulle membrane del complesso di Golgi hanno port
a concludere che la loro composizione può essere consider
ata intermedia fra quella del reticolo endoplasmatico e quell
a del plasmalemma; esistono anche differenze di spessore fra
le membrane, essendo queste più sottili, se appartengono a cis
terne prossime al reticolo, e più spesse, simili morfologicam
ente alla membrana cellulare, se appartenenti a cisterne ad
essa prossime. Tutto ciò fa ritenere fondata l'ipotesi che l'app
aparato del Golgi possieda una sua dinamica per cui le sue memb
rane sono capaci di fondersi, in dati punti e in dati moment
i, con gli altri due tipi di membrane durante il ciclo della
secrezione.

La secrezione è infatti una delle più comuni attività cell
lulari ed è il processo per cui le cellule sono in grado di sint
etizzare prodotti che saranno utilizzati da altre cellule o el
eliminati dall'organismo: questo processo implica perciò, da part
e della cellula, un'attività costruttrice (produzione del sec
reto) e una attività di espulsione del prodotto formato all'es
terno.

L'apparato del Golgi partecipa attivamente a questo pro -
 -cesso di secrezione ed infatti è stato messo in evidenza sopratt
tutto in cellule ad alta sintesi proteica, cioè in quelle cell
lule che sintetizzano proteine (soprattutto enzimi) e le rivers
sano poi all'esterno. Abbiamo già osservato come le proteine
vengano sintetizzate a livello ribosomico e raccolte nelle cav
vità del reticolo endoplasmatico; dal reticolo, poi, passano all
l'interno delle cisterne del complesso del Golgi, sfruttando la
continuità che, come si è visto, può esistere fra le membrane
dei due diversi apparati. In un primo tempo la proteina viene

diluita; in seguito viene progressivamente concentrata e circondata da una sottile membrana proveniente dallo stesso complesso di Golgi; infine migra all'apice della cellula, salda il suo involucro con la membrana cellulare e si versa all'esterno (Figura 4).

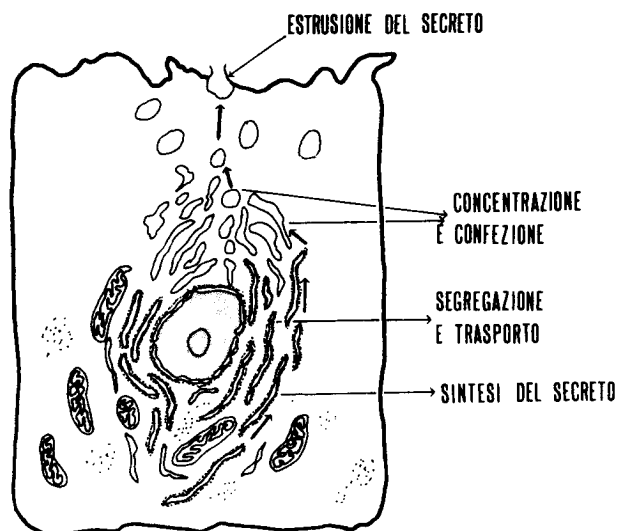


Figura 4

Pertanto la funzione dell'apparato del Golgi è proprio quella di concentrare e fornire di una prima organizzazione strutturale i prodotti della secrezione; sembra inoltre che esso abbia anche altre attività, fra cui ricordiamo la capacità di sintetizzare polisaccaridi che poi rimarranno incorporati nella cellula, a partire da zuccheri semplici, e la capacità di incorporare zolfo nella molecola delle glicoproteine.

C) La membrana nucleare

La membrana o involucro nucleare rappresenta una reale barriera che separa i componenti nucleari e citoplasmatici: solamente durante la divisione cellulare cade tale separazione e l'involucro si frammenta e scompare. La sua dipendenza dalle membrane del sistema vacuolare, e in particolare del reticolo endoplasmatico, è dimostrata da molti fatti:

alla fine della meiosi cellulare le cisterne del reticolo si raccolgono intorno ai cromosomi per formare l'involucro nucleare; d'altra parte, le forme più semplici di vita, i batteri, in cui non esistono membrane interne, hanno un nucleotide privo di involucro.

Al microscopio elettronico la membrana nucleare appare formata da due strutture laminari parallele: alla superficie verso il citoplasma molto spesso si trovano associati dei ribosomi, mentre verso l'interno del nucleo a volte si possono trovare sottili filamenti disposti a formare una lamina fibrosa. Caratteristici della membrana nucleare sono i particolari, sottili, pori che essa presenta e che non permettono una mescolanza incontrollata fra citoplasma e nucleoplasma: i pori infatti sono chiusi da un sottile diaframma, di natura ancora sconosciuta, che probabilmente regola gli scambi di materiali tra nucleo e citoplasma.

D) I centrioli

I centrioli (Figura 5) sono componenti fondamentali e co-

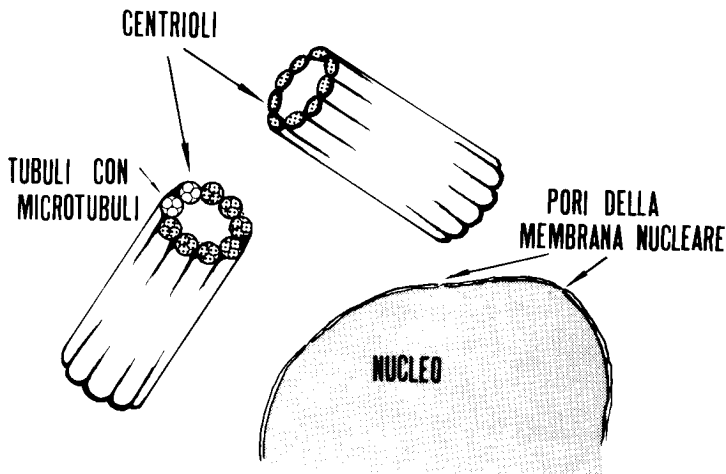


Figura 5

stanti del *centrosoma*, zona specializzata del citoplasma che al microscopio appare più chiara; i centrioli, di regola due, occupano una posizione costante per ogni tipo cellulare, in genere molto vicina al nucleo. Al microscopio elettronico il cen -

triolo appare come un cilindretto cavo, la cui parete è composta da nove piccoli cilindretti disposti longitudinalmente; ogni piccolo cilindretto è a sua volta costituito da tre tubuli allineati e uniti insieme.

Durante la divisione cellulare i centrioli si raddoppiano e si dispongono a due a due ai poli opposti del nucleo; intorno ad ogni coppia di centrioli si trova un *aster*, formazione a raggiera di sottili filamenti, e, fra i due aster di coppie opposte, si forma un fascio di questi esili filamenti: il *fuso*. L'importanza dei centrioli e del fuso che essi originano risiede nel fatto che i cromosomi, una volta sparita la membrana nucleare, si organizzano all'equatore del fuso, scivolando mediante il loro punto di adesione (*centromero*) lungo le fibre stesse del fuso. I centrioli partecipano perciò attivamente alla divisione cellulare; inoltre, rappresentano il punto di origine di differenziazioni cellulari, quali le ciglia e i flagelli.