

CĂRȚILE CARE STABILESC STANDARDUL VIITOAREI CARIERE MEDICALE SUNT ACUM LA ÎNDEMÂNĂ!



Traducere și consultant științific

Dr. CRISTIAN CEZAR LOGIN

Şef de lucrări
Disciplina Fiziologie

Universitatea de Medicină și
Farmacie „Iuliu Hațegianu”
Cluj-Napoca

FIZIOLOGIE Atlas color

Ediția a 7-a

Stefan Silbernagl, MD

Profesor

Institutul de Fiziologie
Universitatea din Würzburg,
Germania

Agamemnon Despopoulos, MD

Profesor

Fost consultant științific la Ciba Geigy
Basel, Elveția

201 planșe color

realizate de

Ruediger Gay și
Astried Rothenburger

Editori:

Dr. Gh. P. Cuculici
Dr. Anca W. Gheorghiu

callisto.ro

Thieme Publishers Stuttgart
Rüdigerstrasse 14
70469 Stuttgart, Germany

cu titlul: **Taschenatlas der Physiologie**
[German edition]

Color Atlas of Physiology / Stefan Silbernagl, Agamemnon Despopoulos; color plates by Ruediger Gay and Astrid Rothenburger; translator Geraldine O'Sullivan; - 7th edition.

ISBN-13: 978-3-13-545007-0

Copyright © 2015

Traducere publicată în limba română
cu acordul Georg Thieme Verlag KG
FIZIOLOGIE A OMULUI
Copyright © 2017 EDITURA MEDICALĂ
CALLISTO

Distribuție:

CALLISTO

Tel: +40 21 242 07 91

Fax: + 40 21 243 30 22

office@callisto.ro

www.callisto.ro

Toate drepturile asupra prezentului volum aparțin Editurii Callisto. Această publicație este protejată de legislația internă și internațională și se află sub incidența **Legii Drepturilor de Autor și Drepturilor Conexe, Legea nr. 8/1996** cu modificările și completările ulterioare. Legislația română pedepsește penal și civil încălcarea acestor drepturi. Nicio parte a acestei publicații nu poate fi reproducă sau transmisă sub nicio formă sau mijloc, electronic sau mecanic, inclusiv fotocopiere și înregistrare, sau orice altă modalitate de stocare și diseminare a informației fără permisiunea prealabilă exprimată în scris a deținătorilor drepturilor de autor.

NOTĂ

Cunoștințele și practica medicală cunosc o evoluție continuă. Pe măsură ce rezultatele noilor cercetări devin disponibile, practica medicală, strategia terapeutică precum și terapia medicamentoasă se modifică în concordanță. Cititorul este îndrumat să verifice cele mai recente informații despre (i) procedurile descrise sau (ii) produsele medicamentoase fabricate de fiecare producător în parte, doza sau formula recomandată, metoda și durata de administrare precum și contraindicațiile. Responsabilitatea practicianului, bazându-se pe experiența personală și cunoașterea pacientului, este de a stabili diagnosticul și de a determina dozajul precum și cel mai potrivit tratament pentru fiecare pacient în parte și, de asemenea, de a aplica toate măsurile de siguranță necesare. Prin nicio formă de interpretare a legii, Casa de Editură sau autorii nu sunt responsabili pentru orice daune consecutive utilizării informației cuprinse în această carte.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

SILBERNAGL, STEFAN

Atlas color de fiziologie a omului

/ Stefan Silbernagl, Agamemnon Despopoulos; trad.: dr. Cristian Cezar Login ; ed.: dr. Gh. P. Cuculici, dr. Anca W. Gheorghiu. - Ed. a 7-a, rev. - București: Editura Medicală Callisto, 2017

Conține bibliografie. - Index

ISBN 978-606-8043-26-5

I. Despopoulos, Agamemnon

II. Login, Cristian Cezar (trad.)

III. Cuculici, Gheorghe P. (ed.)

IV. Gheorghiu, Anca W. (ed.)

61

Cuprins

1 Notiuni fundamentale și fiziologia celulei

| | |
|--|----|
| Organismul: un sistem deschis cu un mediu intern | 2 |
| Control și reglare | 4 |
| Celula | 8 |
| Transportul în, prin și între celule | 16 |
| Transportul pasiv prin difuziune | 20 |
| Osmoza, filtrarea și convecția | 24 |
| Transportul activ | 26 |
| Migrarea celulară | 30 |
| Potențialele electrice membranare și canalele ionice | 32 |
| Cilii și rolul lor motor, senzorial și în dezvoltare | 36 |
| Rolul Ca^{2+} în reglarea celulară | 38 |
| Schimbările energetice | 40 |
| Îmbătrânlirea | 44 |

2 Nervii și mușchii, lucrul mecanic

| | |
|--|----|
| Structura și fiziologia neuronului | 46 |
| Potențialul membranar de repaus | 48 |
| Potențialul de acțiune | 50 |
| Propagarea potențialelor de acțiune prin fibrele nervoase | 52 |
| Stimularea artificială a celulelor nervoase | 54 |
| Transmiterea sinaptică | 54 |
| Placa motorie | 60 |
| Motilitatea și tipurile de mușchi | 62 |
| Unitatea motorie a mușchilor striați | 62 |
| Aparatul contractil al mușchilor striați | 64 |
| Contractia mușchilor striați | 68 |
| Proprietățile mecanice ale mușchiului scheletic și cardiac | 70 |
| Mușchiul neted | 74 |
| Sursele energetice ale contractiei musculare | 76 |
| Lucrul mecanic | 78 |
| Fitness și antrenament fizic | 80 |

3 Sistemul nervos vegetativ (SNV)

| | |
|--|----|
| Organizarea sistemului nervos vegetativ (SNV) | 82 |
| Acetylcolina și transmiterea colinergică | 86 |
| Catecolaminele, transmiterea adrenergică și receptorii adrenergici | 88 |
| Medulosuprarenala | 90 |
| Mediatorii non-colinergici, non-adrenergici la nivelul SNV | 90 |

| | |
|---|-----|
| Compoziția și funcțiile săngelui | 92 |
| Metabolismul fierului și eritropoieza | 94 |
| Proprietățile reologice ale săngelui | 96 |
| Plasma, distribuția ionilor | 96 |
| Sistemul imun | 98 |
| Reacțiile de hipersensibilitate (alergiile) | 104 |
| Grupele sanguine | 104 |
| Hemostaza | 106 |
| Fibrinoliza și tromboprotecția | 110 |

92

5 Respirația

| | |
|---|-----|
| Funcțiile plămânilor, respirația | 112 |
| Mecanica respirației | 114 |
| Purificarea respiratorie a aerului | 116 |
| Respirația artificială | 116 |
| Pneumotoracele | 116 |
| Volumele respiratorii și măsurarea lor | 118 |
| Spațiul mort, volumul rezidual, rezistența căilor respiratorii | 120 |
| Curba presiune-volum pentru plămâni și torace, travaliul respirator | 122 |
| Tensiunea superficială, surfactantul | 124 |
| Probe funcționale pulmonare dinamice | 124 |
| Schimbările pulmonare de gaze | 126 |
| Circulația pulmonară, raportul ventilație-perfuzie | 128 |
| Diferența alveolo-arterială a oxigenului ($AaDo_2$) | 130 |
| Transportul sanguin al CO_2 | 132 |
| Combinarea CO_2 în sânge | 134 |
| CO_2 în lichidul cefalorahidian | 134 |
| Legarea și transportul sanguin al O_2 | 136 |
| Respirația internă (tisulară), hipoxia | 138 |
| Reglarea și stimularea respirației | 140 |
| Efectul scufundării asupra respirației | 142 |
| Efectul altitudinii asupra respirației | 144 |
| Toxicitatea oxigenului | 144 |

112

6 Homeostasia acidobazică

| | |
|---|-----|
| pH, sisteme tampon pH, echilibru acidobazic | 146 |
| Sistemul tampon bicarbonat/dioxid de carbon | 148 |
| Acidoza și alcaloză | 150 |
| Evaluarea statusului acidobazic | 154 |

146

7 Rinichii și echilibrul hidro-electrolitic

| | |
|--|-----|
| Structura și funcțiile rinichilor | 156 |
| Circulația renală | 158 |
| Filtrarea glomerulară și clearance-ul | 160 |
| Mecanisme de transport la nivelul nefronului | 162 |
| Reabsorbția substanțelor organice | 164 |
| Excreția substanțelor organice | 168 |
| Reabsorbția Na^+ și Cl^- | 170 |
| Reabsorbția apei, concentrarea urinei | 172 |
| Echilibru hidric al organismului | 176 |
| Reglarea echilibrului hidro-electrolitic | 178 |
| Diureza și diureticile | 182 |
| Rinichiul și echilibru acido-bazic | 184 |
| Reabsorbția și excreția fosfaților, Ca^{2+} și Mg^{2+} | 188 |
| Echilibru potasiului | 192 |
| Feedback-ul tubuloglomerular, sistemul renină-angiotensină | 196 |

156

8 Sistemul cardiovascular

| | |
|---|-----|
| Imagine de ansamblu | 198 |
| Vasele sanguine și hemodinamica | 200 |
| Ciclul cardiac | 202 |
| Geneza și conducerea impulsurilor electrice cardiaice | 204 |
| Electrocardiograma (ECG) | 208 |
| Excitatilitatea în timpul diselectrolitemiilor | 210 |
| Aritmiile cardiaice | 212 |
| Relația dintre presiunea și volumul ventricular | 214 |
| Travaliul cardiac și forța cardiacă | 216 |
| Reglarea volumului sistolic | 216 |
| Întoarcerea venoasă | 216 |
| Presiunea arterială | 218 |
| Schimbările endoteliale | 220 |
| Aprovizionarea miocardului cu oxigen | 222 |
| Reglarea circulației | 224 |
| Șocul circulator | 230 |
| Circulația fetală și neonatală | 232 |

198

9 Echilibru termic și termoreglarea

| | |
|------------------|-----|
| Echilibru termic | 234 |
| Termoreglarea | 236 |

234

236

10 Nutriția și digestia**238**

| | |
|---|-----|
| Nutriția | 238 |
| Metabolismul energetic și calorimetria | 240 |
| Homeostazia energetică și masa corporală | 242 |
| Tractul gastrointestinal (GI): imagine de ansamblu, apărare imună, perfuzie | 246 |
| Integrarea nervoasă și umorală | 248 |
| Saliva | 250 |
| Deglutiția | 252 |
| Voma | 252 |
| Structura și motilitatea stomacului | 254 |
| Sucul gastric | 256 |
| Funcțiile intestinului subțire | 258 |
| Pancreasul | 260 |
| Bila | 262 |
| Funcția de excreție a ficatului, bilirubina | 264 |
| Digestia lipidelor | 266 |
| Distribuția și stocarea lipidelor | 268 |
| Digestia și absorbția glucidelor și a proteinelor | 272 |
| Absorbția vitaminelor | 274 |
| Absorbția apei și a sărurilor minerale | 276 |
| Intestinul gros, defecția, materialele fecale | 278 |

11 Hormonii și reproducerea**280**

| | |
|---|-----|
| Sistemele intergative ale organismului | 280 |
| Hormonii | 282 |
| Semnalele umorale: control și efecte | 286 |
| Transmiterea intracelulară a semnalelor de la mesagerii extracelulari | 288 |
| Sistemul hipotalamo-hipofizar | 294 |
| Metabolismul glucidic și hormonii pancreatici | 296 |
| Hormonii tiroidieni | 300 |
| Metabolismul calciului, fosfaților și magneziului | 304 |
| Biosinteza hormonilor steroidi | 310 |
| Glanda corticosuprarenală și glucocorticoizii | 312 |
| Ovogeneza și ciclul menstrual | 314 |
| Controlul hormonal al ciclului menstrual | 316 |
| Estrogenii, progesteronul | 318 |
| Controlul hormonal al sarcinii și nașterii | 320 |
| Prolactina și oxytocina | 322 |
| Androgenii și funcția testiculară | 324 |
| Răspunsul sexual, relațiile sexuale și fecundarea | 326 |

12 Sistemul nervos central și analizatorii**328**

| | |
|---|-----|
| Structura sistemului nervos central | 328 |
| Lichidul cefalorahidian | 328 |
| Recepționarea și procesarea stimулilor | 330 |
| Funcțiile senzoriale ale tegumentului | 332 |
| Propriocepția, reflexul de întindere | 334 |
| Nocicepția și durerea | 336 |
| Reflexele polisinaptice | 338 |
| Inhibiția sinaptică | 338 |
| Transmiterea centrală a informațiilor senzoriale | 340 |
| Motricitatea | 342 |
| Hipotalamusul, sistemul limbic | 348 |
| Cortexul cerebral, electroencefalograma (EEG) | 350 |
| Ritmurile circadiene, ciclul somn-veghe | 352 |
| Conștiința, somnul | 354 |
| Învățare, memorie, limbaj | 356 |
| Nevroglia | 360 |
| Sensibilitatea gustativă | 360 |
| Sensibilitatea olfactivă | 362 |
| Echilibru | 364 |
| Structura ochiului, lichidul lacrimal, umoarea apoasă | 366 |
| Aparatul optic al ochiului | 368 |
| Acuitatea vizuală, fotosenzorii | 370 |
| Adaptarea ochiului la intensitatea luminii | 374 |
| Procesarea stimулilor vizuali la nivelul retinei | 376 |
| Vederea cromatică | 378 |
| Câmpul vizual, calea optică, procesarea centrală a stimулilor vizuali | 380 |
| Mișcările ochilor, vederea stereoscopică, perceperea adâncimii | 382 |
| Principii de fizică a sunetelor – stimулii sonori și percepția lor | 384 |
| Transmiterea sunetelor, senzorii sonori | 386 |
| Procesarea centrală a informației acustice | 390 |
| Fonația și vorbirea | 392 |

13 Anexe**394**

| | |
|--|-----|
| Mărimi și unități de măsură | 394 |
| Puteri și logaritmi | 402 |
| Reprezentarea grafică a datelor | 403 |
| Valori normale în fiziologie | 406 |
| Ecuații importante utilizate în fiziologie | 410 |

Bibliografie suplimentară recomandată**413****Index****415**

.... Dacă dezmembrăm un organism viu, izolându-i părțile componente, procedăm în acest mod doar pentru a ne ușura studiul, dar în niciun caz pentru a analiza aceste părți separate unele de altele. De fapt, atunci când dorim să dăm unei dimensiuni fiziologice adevărată sa semnificație și valoare, trebuie întotdeauna să o raportăm la întreg și să extragem concluziile finale doar în raport cu efectele pe care aceasta le are în cadrul întregului."

Claude Bernard (1865)

Existența organismelor unicelulare reprezintă expresia vieții în forma sa cea mai simplă. Pentru a supraviețui, chiar și simplele protozoare trebuie să indeplinească două cerințe bazale, dar aparent aflate în conflict. Pe de-o parte, un organism unicelular trebuie să se izoleze de dezordinea aparentă a mediului inanimat care îl înconjoară; pe de altă parte, organismul, în calitatea sa de "sistem deschis" (→ p. 42) depinde de acest mediu cu care realizează schimburi de căldură, oxigen, nutrimente, deșeuri și informații.

În cea mai mare parte, „izolarea” este realizată de membrana celulară, componentele sale hidrofobe („care resping apa”), puțin solubile în apă prevenind amestecarea, cu rezultate fatale, a componentelor hidrofile (solubile în apă) din compoziția soluțiilor apoase din interiorul și din exteriorul celulei. Moleculele proteice din structura membranei asigură permeabilitatea barierei membranare. Acestea sunt reprezentate în special de **pori** (canale) sau de proteinele transportor, cunoscute sub denumirea de **cărăuși** (→ p. 22 și p. 26ff.). Ambele tipuri de proteine sunt selective pentru anumite substanțe și de obicei activitatea lor este controlată. Membrana este relativ permeabilă pentru moleculele hidrofobe, de tipul gazelor. Această permeabilitate este utilă, favorizând schimburile de O_2 și CO_2 și preluarea substanțelor lipofile (liposolubile) cu rol de semnalizare; în același timp, expune celula la gaze toxice, cum este monoxidul de carbon (CO), și la noxe lipofile, de tipul solvenților organici. Membrana celulară conține și alte proteine – mai ales receptori și enzime. **Receptorii** primesc semnale de la mediul extern și transferă informația interiorului celulei (transfer de semnale), iar **enzimele** permit celulei să metabolizeze substraturi extracelulare.

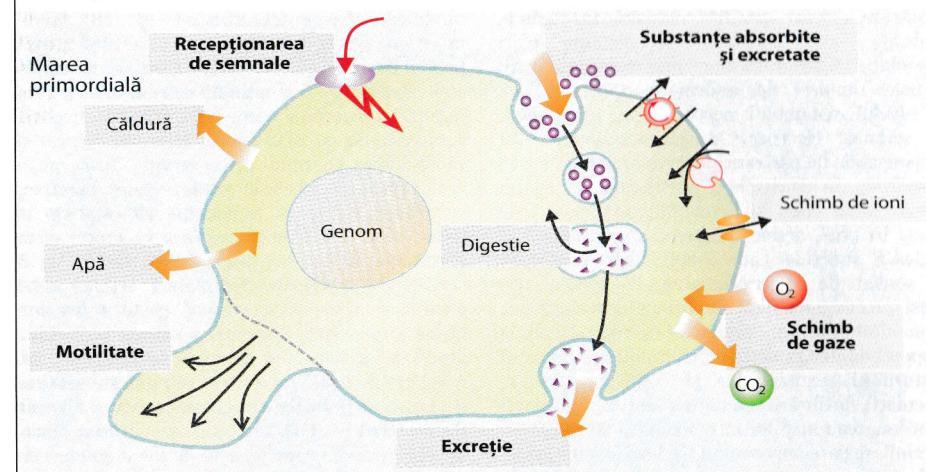
Să ne imaginăm că marea primordială este mediu extern al unui organism unicelular (→ A). Într-o măsură variabilă, acest mediu rămâne constant chiar dacă organismul absoarbe din el nutrimente și, tot acolo, își elimină deșeurile. În ciuda structurii sale simple, organismul unicelular este capabil să exercite răspunsuri motorii la semnalele provenite din mediu înconjurător. Aceste răspunsuri se realizează prin mișcarea pseudopodelor sau a flagelilor, spre exemplu, ca răspuns la modificări ale concentrației

substanțelor nutritive.

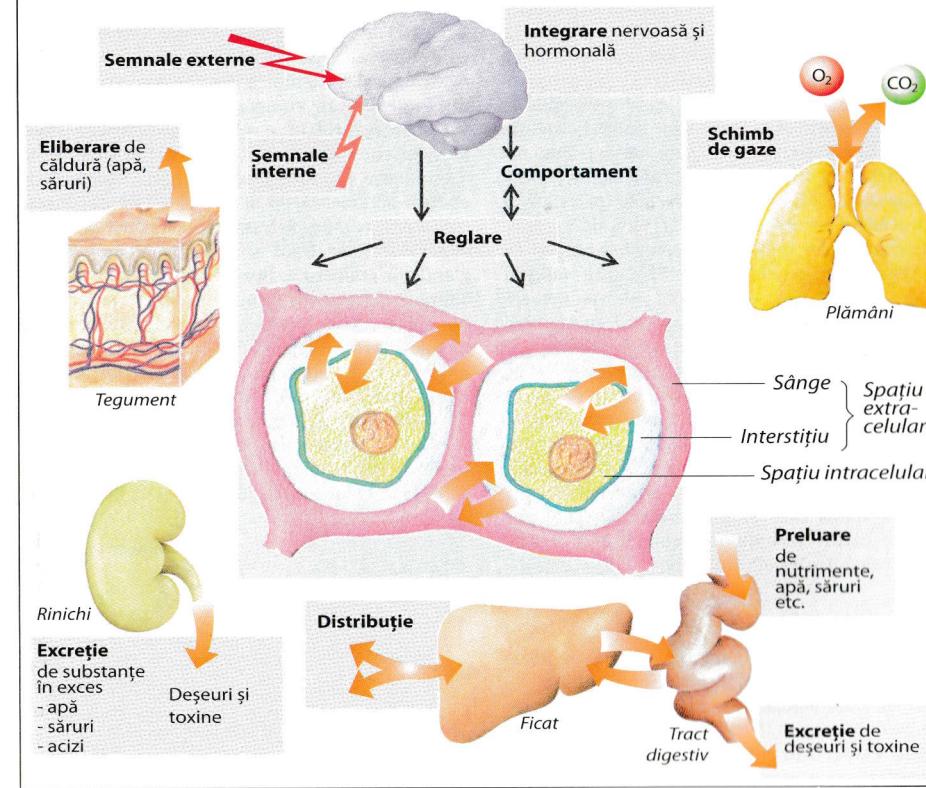
Eficiența, supraviețuirea, arealul de acțiune și independența organismelor vii a crescut spectaculos odată cu trecerea de la organismele unicelulare la organismele pluricelulare, de la grupuri de celule specializate la organe, sau odată cu apariția celor două sexe, cu existența indivizilor în grupuri sociale și cu tranziția de la mediul acvatic la viață pe uscat. Acest proces necesită dezvoltarea concomitentă a unei infrastructuri complexe în organism. Totuși, pentru a trăi și pentru a supraviețui, celulele individuale ale organismului au nevoie de un mediu asemănător mării primordiale. Acum **lichidul extracelular** este responsabil de asigurarea unor condiții înconjurătoare constante (→ B), însă volumul de lichid nu mai este infinit. De fapt, este chiar mai mic decât volumul intracelular (→ p. 176). Dacă nu s-ar fi dezvoltat organe capabile să mențină un

mediu intern stabil, ca urmare a activității lor metabolismice, celulele ar epuiza rapid rezervele de oxigen și de nutrimente din lichidul înconjurător și ar inunda cu deșeuri zonele învecinate. Menținerea mediului intern stabil se realizează prin **homeostazie**, un proces prin care mecanismele fiziologice de autoreglare (vezi mai jos), prin intervenții fiziologice coordonate, mențin starea de echilibru în interiorul organismului. Există organe specializate care asigură absorbția de nutrimente, electroliti și apă, dar și excreția de deșeuri prin urină și fecale. **Sângule circulant** interconectează organele cu fiecare parte a corpului, iar schimburile realizate între sânge și spațiile intercelulare (*interstiții*) creează un mediu stabil pentru celule. Unele organe, cum este cazul tractului digestiv și al ficatului, absorb nutrimentele și le fac disponibile prin prelucrare și metabolizare, și le distribuie în întregul organism. Plămâni sunt responsabili de schimbul de gaze (preluarea de O_2 , eliminarea de CO_2), ficatul și rinichii intervin în excreția deșeurilor și a substanțelor străine, iar tegumentul participă la pierderea de căldură. De asemenea, rinichii joacă un rol important și în reglarea mediului intern, spre exemplu, a cantității de apă, a osmolalității, a concentrației ionilor, a pH-ului (rinichii, plămâni), a presiunilor parțiale ale O_2 și CO_2 (plămâni) (→ B).

A. Organismul unicelular în mediul extern constant al mării primordiale



B. Menținerea unui mediu intern stabil la oameni



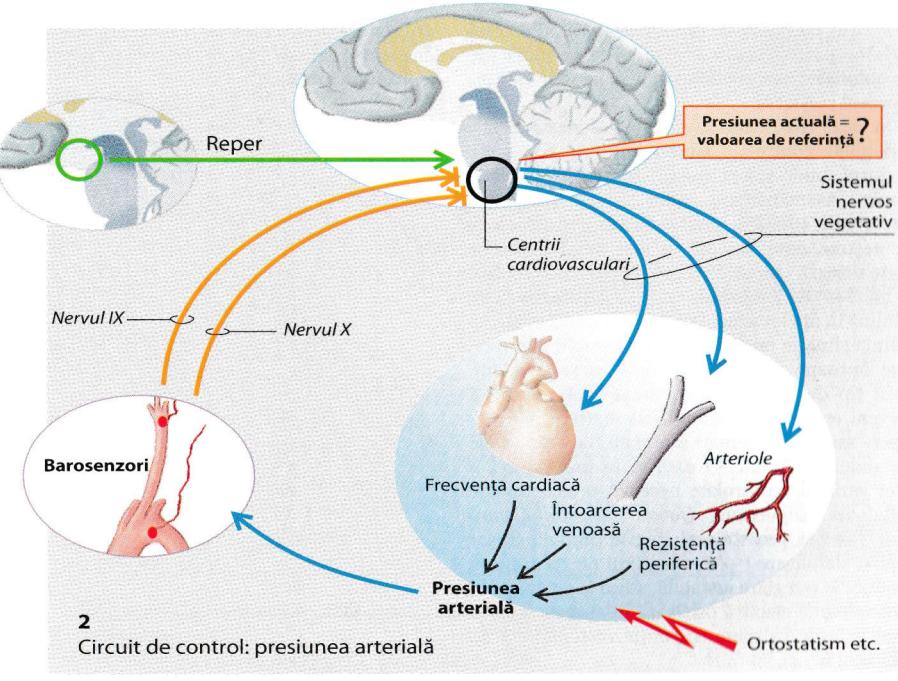
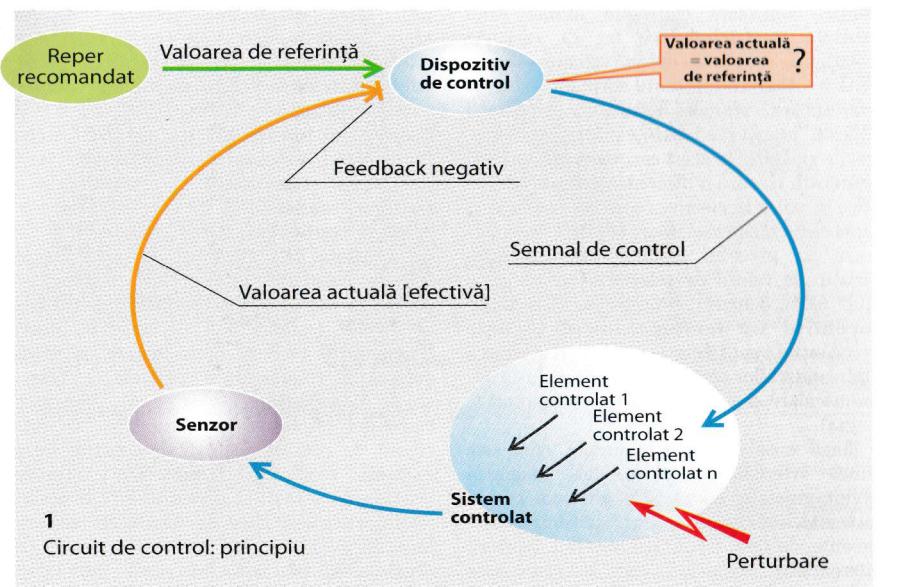
Specializarea celulelor și a organelor pentru a desfășura sarcini specifice necesită **integrare**, realizată, spre exemplu, pe distanțe mari (cirulație, tract respirator) prin convecție, prin transfer umoral de informație (hormoni) și, la nivelul sistemului nervos, prin transmitere de semnale electrice. Aceste mecanisme sunt responsabile de păstrarea rezervelor și eliminarea deseuriilor, în consecință, menținând un mediu intern stabil chiar și în condiții extreme și de stres. În plus, aceste mecanisme controlează și regleză funcțiile care asigură supraviețuirea, în sensul de **supraviețuire a speciei**. În acest proces au un rol important dezvoltarea la momentul oportun a organelor de reproducere și disponibilitatea gametilor fertilizabili la momentul maturității sexuale, dar și controlul erecției, ejaculației, fertilizării și nidației. Alte exemple pot fi coordonarea funcțiilor între mamă și făt în timpul sarcinii, reglarea procesului nașterii și a perioadei de lactație.

Sistemul nervos central (SNC) prelucrează semnalele sosite de la structuri senzoriale periferice (celulele senzoriale unice sau organe de simț), activează efectori care își exteriorizează activitatea (spre ex. **mușchi scheletici**) și influențează **glandele endocrine**. Atunci când este studiat **comportamentul** uman sau animal, atenția se focalizează asupra SNC. Acesta ne ajută să identificăm locul unde există hrana sau apă și ne protejează de căldură sau frig. SNC participă și la procesul de selecție a partenerului, de îngrijire a descendenților mult timp după ce se nasc și de integrare în sistemele sociale. SNC este implicat și în dezvoltarea, exprimarea și prelucrarea emoțiilor de tipul dorinței, apatiei, curiozității, nostalgiei, bucuriei, mâniei, furiei și invidiei, dar și a unor trăsături de tipul creativității, interesului, conștiinței de sine și responsabilității. Aceasta depășește cu mult scopul fiziologiei – care, în sens restrâns, reprezintă studiul funcțiilor corpului – și, prin urmare, depășește și scopul acestei cărți. Deși științele comportamentale, sociologia și psihologia sunt discipline care se învecinează cu fiziologia, doar în cazuri exceptionale au putut fi traseate puncte reale între ele și fiziologia.

Control și reglare

Pentru a asigura cooperarea dintre organele specializate ale corpului, funcțiile acestora trebuie să fie ajustate pentru a se adapta la solicitările. Cu alte cuvinte, organele trebuie să fie controlate și reglate. **Controlul** presupune ideea că o **variabilă controlată**, cum este presiunea arterială, poate fi

C. Circuit de control



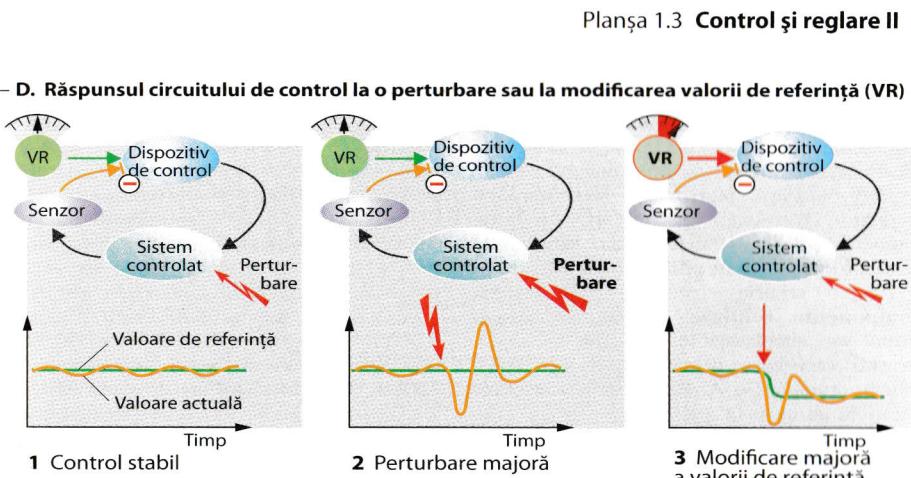
Circuitele de tipul celui descris mai sus mențin variabilele controlate constante atunci când **variabilele perturbatoare** fac ca variabila controlată să se abată de la valoarea sa de referință (\rightarrow D2). În interiorul corpului, valoarea de referință este arareori invariabilă și poate fi „modificată” atunci când cerințe prioritare solicită o astfel de ajustare. În acest caz, **variația valorii de referință** creează o discrepanță între valorile teoretice și valorile efective, ceea ce conduce la activarea elementelor reglatoare (\rightarrow D3). Deoarece în acest caz procesul reglator este declanșat de variații ale valorii de referință (iar nu de o variabilă perturbatoare), procesul va fi denumit **servocontrol** sau **servomecanism**. Exemple de servocontrol sunt febra (\rightarrow p. 236) și ajustarea lungimii mușchilor prin intermediul fusurilor neuromusculare și al neuronilor somatomotori γ . (\rightarrow p. 334)

Pe lângă variabilele relativ simple, cum este presiunea arterială, pH-ul celular, lungimea mușchilor, greutatea corporală și glicemia, corpul are capacitatea să regleze și sevențe complexe de evenimente, de tipul fertilizării, sarcinii, creșterii și diferențierii organelor, dar și procesarea stimulilor senzoriali și a activității mușchilor scheletici pentru a menține, spre exemplu, echilibrul corpului în timpul alergării. Procesul reglator poate dura o fracțiune de secundă (de ex. mișcările direcționale) sau chiar ani (de ex. procesul creșterii).

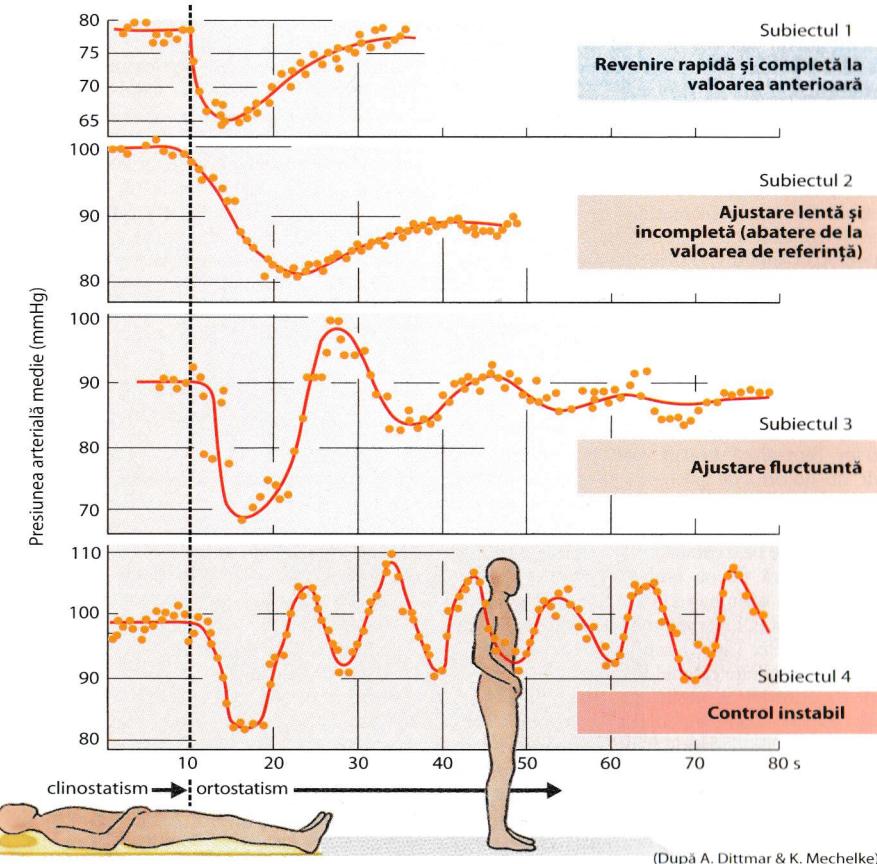
În cazul circuitelor de control descrise mai sus, variabilele controlate sunt menținute constante în jurul unei valori medii, cu variații relativ ample, asemănătoare unor unde sinusoide. Intervenția subită a unei variabile perturbatoare dă naștere unor deviații și mai ample, care se normalizează rapid într-un circuit de control stabil (\rightarrow E, subiectul nr. 1). **Abaterea** este minimă în unele cazuri, dar considerabilă în altele. Ultima situație poate utiliza ca exemplu glicemia, care aproape se dublează după mese. Evident, acest tip de reglare funcționează doar pentru a preveni creșterile și diminuările extreme (de ex. hiper- sau hipoglicemia) sau abaterile cronice ale variabilei controlate. O menținere mai precisă a unei variabile controlate necesită o sensibilitate reglatorie superioară (*factor de amplificare înalt*). Totuși, aceasta prelungescă timpul necesar pentru stabilizare (\rightarrow E, subiectul nr. 3) și poate conduce la o reglare instabilă, adică la o situație în care valoarea efectivă oscilează în ambele sensuri între valorile extreme (oscilație instabilă, \rightarrow E, subiectul nr. 4).

Oscilația unei variabile controlate ca răspuns

Perturbarea circuitului de control, reglare deficitară la trecerea în ortostatism, hipotensiune



E. Reglarea presiunii arteriale după trecerea rapidă în ortostatism



(După A. Dittmar & K. Mechelke)

Celula este cea mai mică unitate funcțională a organismelor vii. Cu alte cuvinte, o celulă (și nu o altă unitate mai mică) este capabilă să exercite funcții vitale esențiale de tipul metabolismului, creșterii, mișcării, reproducerei și transmiterii eredității (W. Roux) (→ p. 4). Creșterea, reproducerea și transmiterea caracterelor ereditare pot fi realizate prin **diviziune celulară**.

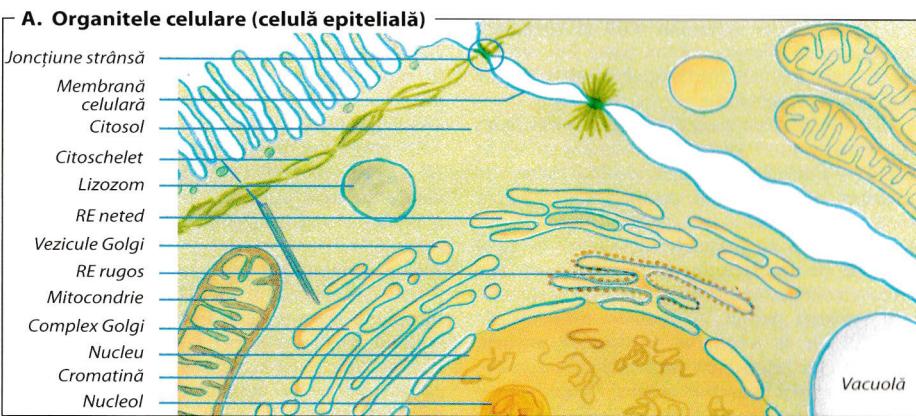
Toate celulele prezintă următoarele **componente celulare**: membrană celulară, citosol sau citoplasmă (c. 50% din volum) și structuri subcelulare delimitate prin membrane, numite **organite** (→ A, B). Organitele celulelor eucariote au un înalt grad de specializare. Spre exemplu, cea mai mare parte a materialului genetic este concentrată în nucleul celulei, pe când enzimele „digestive” se găsesc în lizozomi, iar sinteza oxidativă a ATP-ului are loc la nivelul mitocondriilor.

Nucleul celulei conține un lichid, numit cariolimfă, un nucleol și cromatină. Cromatină este alcătuită din acid dezoxiribonucleic (**ADN**), purtătorul informației genetice. Două catene de ADN, formând un *dublu helix* (cu lungimea de până la 7 cm), sunt spiralate și împachetate pentru a forma cromozomi cu lungimea de 10 µm. În mod normal, oamenii au 46 de cromozomi, reprezentați de 22 de cromozomi [somatici] (autosomi) perechi și cromozomii sexuali (XX la femei, XY la bărbați). Catena ADN-ului prezintă în structura sa molecule tripartite numite **nucleotide**, fiecare fiind alcătuită dintr-o moleculă de pentoză (dezoxiriboză), o grupare fosfat și o bază azotată. Fiecare moleculă zaharidică din alcătuirea scheletului monoton al catenei de tip zaharid-fosfat (... dezoxiriboză-fosfat-dezoxiriboză...) este atașată de una dintre cele patru baze azotate. Secvența bazelor reprezintă **codul genetic** pentru mai mult de 30.000 de proteine diferite pe care o celulă le produce pe durata vieții sale (**expresia genelor**). În cadrul dublului helix al ADN-ului, fiecare bază de pe o catenă a ADN se leagă de baza complementară de pe cealaltă catenă, conform acestei reguli: adenina (A) cu timina (T), guanina (G) cu citozina (C). Secvența de baze a unei catene a dublului helix (→ E) reprezintă „*imagină în oglindă*” a celeilalte catene. Prin urmare, o catenă poate fi utilizată ca model pentru a sintetiza o nouă catenă complementară, conținutul său informațional fiind identic cu cel al originalului. În timpul diviziunii celulare, acest proces este utilizat pentru a duplica informația genetică (**replicare**).

ARN-ul mesager (**ARNm**) este responsabil de transmiterea codului, adică de transferul secvenței codului de pe ADN-ul din nucleu (secvența de

baze) în vederea sintetizării în citosol a proteinelor (secvența de aminoacizi) (→ C1). ARNm se formează în nucleu și se deosebește de ADN prin faptul că prezintă o singură catenă, are în structură sa riboză în locul dezoxiribozei și uracil (U) în locul timinei. La nivelul ADN-ului, fiecare aminoacid (de ex. glutamatul, → E) necesar pentru sinteza unei proteine este codat printr-o secvență de trei baze adiacente, numită **codon** sau **triplet** (C-T-C în cazul glutamatului). Pentru a transcrie tripletul ADN, ARNm trebuie să formeze un codon complementar (de ex. G-A-G pentru glutamat). ARN-ul de transfer (**ARNt**), cu moleculă relativ mică, este responsabil de citarea codonilor la nivel ribozomal (→ C2). Pentru atingerea acestui scop, ARNt conține un codon complementar, numit **anticodon**. Anticodonul pentru glutamat este C-U-C (→ E).

Sinteza ARN la nivelul nucleului este controlată de **ARN polimeraze** (tipurile I-III). În mod normal, efectul lor asupra ADN este inhibat de o **proteină represoare**. Fosforilarea polimerazei are loc atunci când represorul este eliminat (de-reprimare) și **factorii generali de transcripție** se atașează la așa-numita secvență promoter a moleculei de ADN (T-A-T-A în cazul polimerazei II). Odată activată, aceasta separă cele două lanțuri ale ADN-ului într-un punct specific, astfel încât codul unei catene poate fi citit și transcris pentru a forma ARNm (**transcripție**, → C1a, D). Moleculele de ARN nuclear heterogen (**ARNhn**) sintetizate de polimerază au un „coif” [„cap”] la capătul 5' și o „coadă” poliadeninică (A-A-A-...) la capătul 3' (→ D). Odată sintetizate, aceste molecule vor fi „împachetate” într-un înveliș proteic, care conține particule heterogene de ribonucleoproteine nucleare (*hnRNP* [*heterogeneous nuclear ribonucleoprotein*]). ARN-ul primar sau **preARNm** din ARNhn conține atât secvențe codante (**exoni**) cât și secvențe necodante (**introni**). Exonii codifică aminoacizi din secvența unei proteine care trebuie sintetizată, pe când intronii nu sunt implicați în procesul de codare. Introni pot conține de la 100 până la 10.000 de nucleotide; sunt îndepărtați din structura ARNm primar prin matisare [*splicing*] (→ C1b, D) și, ulterior, sunt degradați. Introni conțin informația cu privire la locul exact unde matisarea trebuie să aibă loc. Procesul de matisare este dependent de ATP și necesită interacțunea unor proteine din cadrul unui complex de ribonucleoproteine, numit „spliceosom”. De obicei, introni formează partea mai voluminoasă a moleculelor de preARNm. Spre exemplu, aceștia reprezintă 95% din nucleotidele lanțului care



B. Structura celulei (celulă epitelială) în microscopie electronică

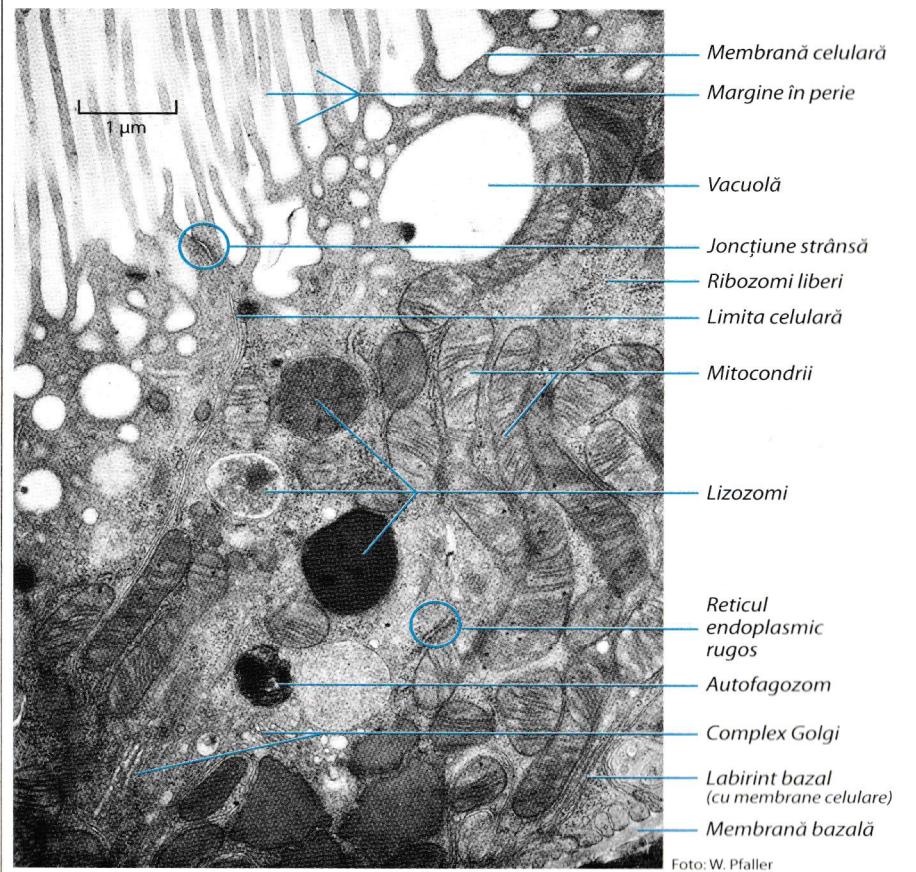


Foto: W. Pfaller

► codează sinteza factorului VIII al coagулării (conține 25 de introni). ARNm poate fi modificat (de ex. prin metilare) în timpul **modificărilor post-transcripcionale**.

ARN-ul părăsește nucleul prin **porii nucleari** (aproximativ 4000 pentru un nucleu) și ajunge în citosol (→ C1). Porii nucleari, localizați la nivelul anvelopei nucleare, sunt complexe proteice cu greutate moleculară mare (125MDa). Porii permit să pătrundă în nucleu moleculele mari, de tipul factorilor de transcripție, ARN polimeraza sau receptorii citoplasmatici pentru hormonii steroidi. Porii nucleari permit moleculelor nucleare, de tipul ARNm și ARNr, să părăsească nucleul. Alte molecule, cum sunt proteinele ribozomale, circulă prin pori în ambele sensuri. Trecerea unei molecule (cu consum de ATP) în oricara direcție se poate realiza doar în prezența unui semnal specific, care ghidează molecula să pătrundă în por. „Coiful” de la capătul 5', menționat mai sus, este responsabil de ieșirea ARNm din nucleu. Pentru intrarea proteinelor în nucleu sunt necesare una sau două sevențe [specifice] de aminoacizi (în majoritatea lor cationici). Aceste sevențe sunt o componentă a lanțului peptidic al unor *proteine nucleare* și, probabil, creează o buclă peptidică la suprafața proteinei. În absența glucocorticoizilor, *semnalul de localizare nucleară* a receptorilor citoplasmatici pentru glucocorticoizi (→ p. 292) este mascat de o proteină chaperon (proteină 90 de soc termic, hsp90 [*heat shock protein*]) și acest semnal este eliberat doar după legarea hormonului, care are drept consecință eliberarea hsp90 de pe receptor. Receptorul „activat” sosește la nucleu, unde se leagă de sevențe ADN specifice și controlează gene specifice.

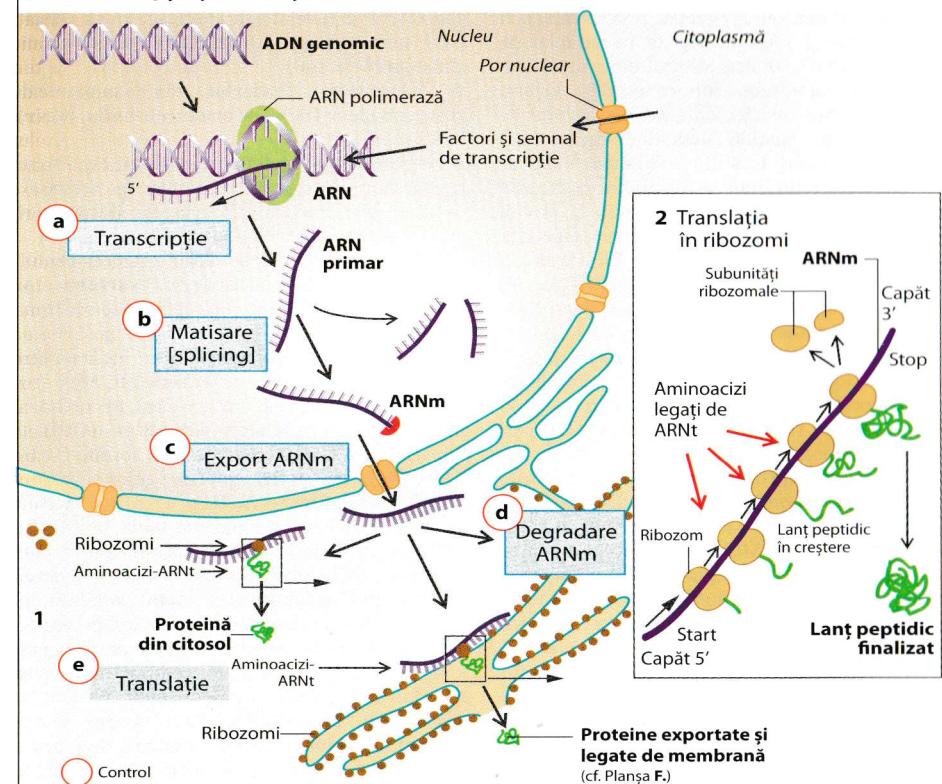
ADN-ul mitocondrial (ADNm). În anii 1960, la mult timp după descoperirea și caracterizarea ADN-ului nuclear, a fost descoperit ADN și în *nucleozii* din matricea mitocondrială. ADNm este alcătuit din două catene, care formează un inel, la nivelul căruia sunt localizate câteva dintre genele care codează enzimele lanțului respirator. Totuși, majoritatea proteinelor mitochondriale sunt sintetizate în citoplasma (vezi mai sus). ADNm este moștenit doar de la mamă, deoarece mitocondriile paternă sunt niste transferate [produsul de concepție] în momentul fecundării.

Anvelopa nucleară este alcătuită din două membrane (= două straturi duble de fosfolipide) care fuzionează la nivelul porilor nucleari. Cele două membrane conțin materiale diferite. Membrana externă se continuă cu membrana reticulumului endoplasmic (RE), care este descris mai jos (→ F).

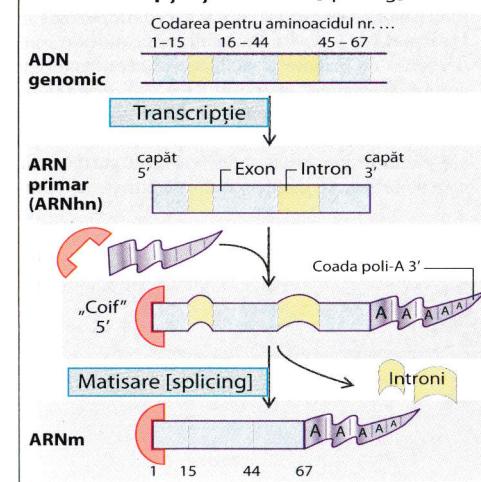
ARNm exportat din nucleu ajunge la ribozomii (→ C1) care plutesc liber în citosol sau sunt legați de fața citoplasmatică a reticulumului endoplasmic (vezi mai jos). Fiecare ribozom este alcătuit din zeci de proteine asociate cu o serie de molecule de ARN structural, numit *ARN ribozomal (ARNr)*. La început, cele două subunități ale ribozomului sunt transcrise la nivelul **nucleolului** pe baza a numeroase gene pentru ARNr, apoi părăsesc separat nucleul celulei prin porii nucleari. Aceste subunități, odată asamblate pentru a forma un ribozom, vor alcătui „mechanismul” biochimic necesar pentru **sinteza proteinelor (translație/traducere)** (→ C2). Sinteza unui lanț peptidic necesită prezența unor molecule de ARNr specifice (cel puțin una pentru fiecare dintre cei 21 de aminoacizi proteinogeni). În acest caz, aminoacidul tăntă este legat de capătul C-C-A al moleculei de ARNr (același pentru toate moleculele de ARNr), iar anticodonul corespunzător, care recunoaște codonul ARNm, este situat la capătul opus (→ E). Fiecare ribozom are două situsuri de legare a ARNr: unul pentru ultimul aminoacid incorporat și altul pentru aminoacidul din imediata sa vecinătate (nu este indicat în E). Sinteza proteină începe în momentul în care *codonul start* este citit și se încheie în momentul în care se ajuns la *codonul stop*. În acest moment ribozomul se separă în cele două subunități și eliberează ARNm (→ C2). Ribozomii au capacitatea de a adăuga [la lanțul polipeptidic] aproximativ 10-20 de aminoacizi pe secundă. Totuși, deoarece o catenă ARNm este de obicei tradusă simultan de mai mulți ribozomi (*poliribozomi* sau *polizomi*) în diferite situații, o proteină este sintetizată mult mai rapid decât ARNm corespunzător. Spre exemplu, în măduva osoasă sunt sintetizate aproximativ 5 x 10¹⁴ molecule de hemoglobină pe secundă, fiecare conținând 574 de aminoacizi.

MicroARN (= *miARN* sau miR) a fost descris pentru prima dată în urmă cu 20 de ani. Este vorba de molecule scurte de ARN necodant, alcătuite din aproximativ 22 de nucleotide dispuse sub formă unei agrafe, care joacă un rol important în reglarea post-transcripcională a genelor, în special în supresia genelor. Aceste molecule se leagă specific de ARNm făcând translația dificilă sau imposibilă, iar uneori facilitând-o.

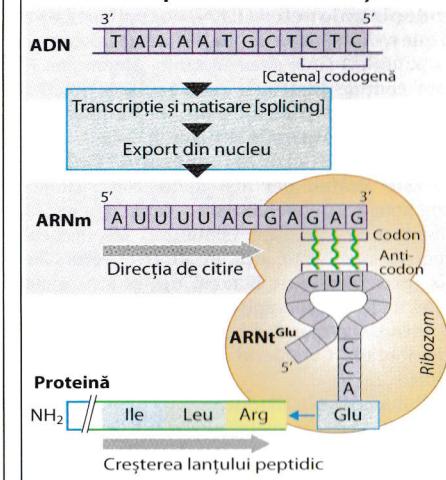
C. Transcripția și translația (traducerea)



D. Transcripție și matisare [splicing]



E. Codarea proteinelor în ADN și ARN



Reticulul endoplasmic (RE, → C, F) joacă un rol central în sinteza proteinelor și a lipidelor; are și rolul de depozit intracelular de Ca^{2+} (→ p. 17 A). RE este alcătuit dintr-un sistem de canale ramificate, interconectate, dispuse în rețea, și din cavități aplatizate, mărginite de o membrană. Spațiile delimitate (cisterne) ocupă aproximativ 10% din volumul celular, iar membranele reprezintă aproximativ 70% din masa totală a membranelor existente la nivelul unei celule. Ribozomi se pot ataşa pe suprafața citoplasmatică a unor zone ale RE, formând **reticulul endoplasmic rugos (RER)**. Acești ribozomi sintetizează proteine destinate exportului și proteine transmembranare (→ G) pentru plasmalemă, pentru reticulul endoplasmic, pentru aparatul Golgi, pentru lizozomi etc. Începutul sintezei proteice (la capătul amino-terminal) de către astfel de ribozomi (încă neatașat) are ca rezultat producerea unei *secvențe semnal* la care se atașează o *particulă de recunoaștere a semnalului* (SRP [signal recognition particle]) din citosol. Ca urmare, (a) sinteza este întreruptă temporar și (b) ribozomul (ajutat de SRP și de un receptor pentru SRP) se atașează de receptorul pentru ribozomi de pe membrana RE. Ulterior sinteza continuă. În cazul *sintezei proteinelor destinate exportului*, imediat după finalizarea sintezei, o proteină translocator transferă lanțul peptidic în interiorul cisternelor. *Sintiza proteinelor membranare* este întreruptă în repede rânduri, în funcție de numărul de domenii transmembranare (→ G2), prin închiderea proteinei translocator, și secvența peptidică (hidrofobă) corespunzătoare este încorporată în membrana fosfolipidică. **Reticulul endoplasmic neted (REN)** nu conține ribozomi și este *sediu sintezei de lipide* (spre ex. lipoproteine → p. 268ff.) și de alte substanțe. Membrana RE, care conține proteinele membranare sintetizate sau proteinele pentru export, va forma vezicule care vor fi transportate la aparatul Golgi.

Complexul Golgi sau **aparatul Golgi** (→ F) este alcătuit din mai multe compartimente funcționale interconectate care prelucrează suplimentar produși sintetizați de reticulul endoplasmic. Este alcătuit dintr-o rețea Golgi *cis* [proximală] (cu punctul de intrare orientat spre RE), cisterne aplatizate (depozite Golgi) și o rețea Golgi *trans* [distală] (cu rol de sortare și distribuție). Complexul Golgi are următoarele funcții:

- ◆ sinteza de polizaharide;
- ◆ prelucrarea proteinelor (**modificări post-translaționale**); spre exemplu, glicozilarea unor aminoacizi (parțial la nivelul RE) din structura

proteinelor membranare care, ulterior, vor alcătui glicocalixul la nivelul suprafetei externe a celulei (vezi mai jos), și γ -carboxilarea resturilor de glutamat (→ p. 108);

- ◆ fosforilarea glucidelor din compoziția glicoproteinelor (de ex. la manzo-6-fosfat, proces descris mai jos);
- ◆ „împachetarea” proteinelor destinate exportului în *vezicule de secreție* (granule de secreție), conținutul lor fiind exocitat în spațiul extracelular (pentru exemplu, vezi p. 260).

Prin urmare, aparatul Golgi este un centru important de **modificare, sortare și distribuție** pentru proteinele și lipidele sosite de la reticulul endoplasmic.

Reglarea expresiei genelor sunt loc la nivelul transcripției (→ C1a), al modificării ARN (→ C1b), al exportului ARNm (→ C1c), al inhibiției ARN (vezi mai sus), al degradării ARN (→ C1d), al translației (→ C1e), al modificării și sortării (→ F, f) și al degradării proteinelor (→ F, g).

Mitocondriile (→ A, B; p. 17 B) sunt sediu oxidării glucidelor și lipidelor până la CO_2 și H_2O , fenomen desfășurat cu consum de O_2 . De asemenea, tot la nivel mitocondrial au loc și ciclul Krebs (ciclul acidului citric), lanțul respirator și sinteza corespunzătoare de ATP. Celulele foarte active în procesele de metabolism sau de transport – de exemplu, hepatocitele, celulele intestinale și celulele epiteliale renale – sunt bogate în mitocondrii. Mitocondriile sunt învelite într-o membrană dublă, alcătuită dintr-o membrană netedă la exterior și o membrană internă. Membrana internă este extrem de plicaturată, formând o serie de prelungiri (criste), și delimită matricea mitocondrială; are și un rol important în transport (→ p. 17 B). Probabil mitocondriile s-au dezvoltat ca urmare a simbiozei dintre bacterii aerobe și celulele anaerobe (ipoteza simbiozei). ADNmt, care se aseamănă cu ADN-ul bacterian, și membrana dublă a mitocondriilor sunt vestigii ale vechimii lor. Mitocondriile conțin și ribozomi care sintetizează unele proteine codate de ADNmt.

F. Sinteza, sortarea, reciclarea și degradarea proteinelor

