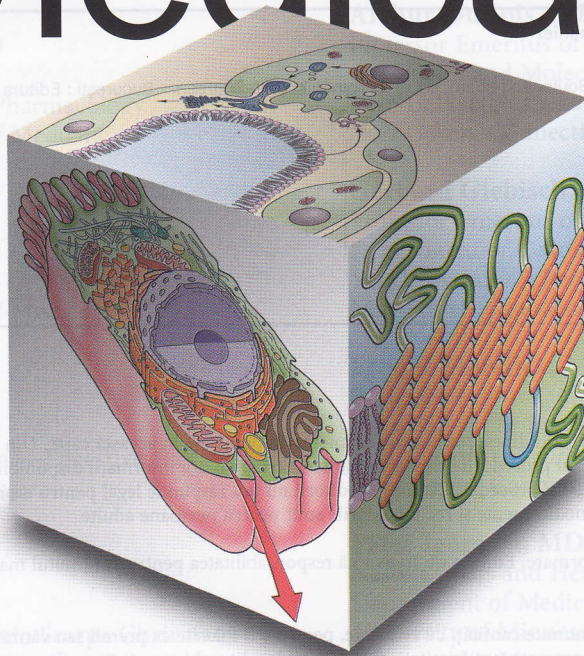


Fiziologie Medicală



EDIȚIA A **3** - A

WALTER F. BORON, MD, PhD

Profesor

Președinte, Departmentul de Fiziologie și Biofizică
Universitatea Casei Western Reserve
Cleveland, Ohio / Cleveland, Ohio

EMILE L. BOULPAEP, MD

Profesor

Departmentul de Fiziologie Celulară și Moleculară
Școala de Medicină, Universitatea Yale
New Haven, Connecticut

LEON G. ZĂGREAN, MD, PHD

Profesor

Disciplina de Fiziologie și Neuroștiințe
Universitatea de Medicină și Farmacie
București, România
Coordonatorul ediției în limba română

CUPRINS

SECȚIUNEA I

INTRODUCERE

- 1 Fundamentele fiziologiei, 2
Emile L. Boulpaep și Walter F. Boron

SECȚIUNEA A II-A

FIZIOLOGIA CELULELOR ȘI MOLECULELOR

- 2 Organizarea funcțională a celulei, 8
Michael J. Caplan
- 3 Transducția semnalului, 47
Lloyd Cantley
- 4 Reglarea expresiei genice, 73
Peter Igarashi
- 5 Transportul apei și electroliților, 102
Peter S. Aronson, Walter F. Boron și Emile L. Boulpaep
- 6 Electrofiziologia membranei celulare, 141
Edward G. Moczydlowski
- 7 Excitabilitatea electrică și potențialele de acțiune, 173
Edward G. Moczydlowski
- 8 Transmiterea sinaptică și joncțiunea neuromusculară, 204
Edward G. Moczydlowski
- 9 Fiziologia celulară a mușchiului scheletic, cardiac și neted, 228
Edward G. Moczydlowski

SECȚIUNEA A III-A

SISTEMUL NERVOS

- 10 Organizarea sistemului nervos, 254
Bruce R. Ransom
- 11 Microclimatul neuronal, 275
Bruce R. Ransom
- 12 Fiziologia neuronilor, 295
Barry W. Connors
- 13 Transmiterea sinaptică la nivelul sistemului nervos central, 307
Barry W. Connors
- 14 Sistemul nervos autonom, 334
George B. Richerson
- 15 Transducția senzorială, 353
Barry W. Connors
- 16 Circuitele sistemului nervos central, 390
Barry W. Connors

SECȚIUNEA A IV-A

SISTEMUL CARDIOVASCULAR

- 17 Organizarea sistemului cardiovascular, 410
Emile L. Boulpaep
- 18 Sângele, 429
Emile L. Boulpaep
- 19 Arterele și venele, 447
Emile L. Boulpaep
- 20 Microcirculația, 461
Emile L. Boulpaep
- 21 Electrofiziologia cardiacă și electrocardiograma, 483
W. Jonathan Lederer
- 22 Inima ca pompă, 507
Emile L. Boulpaep
- 23 Reglarea presiunii arteriale și a debitului cardiac, 533
Emile L. Boulpaep
- 24 Circulațiile speciale, 556
Steven S. Segal
- 25 Controlul integrat al sistemului cardiovascular, 572
Emile L. Boulpaep

SECȚIUNEA A V-A

SISTEMUL RESPIRATOR

- 26 Organizarea sistemului respirator, 590
Walter F. Boron
- 27 Mecanica ventilației, 606
Walter F. Boron
- 28 Fiziologia acido-bazică, 628
Walter F. Boron
- 29 Transportul oxigenului și dioxidului de carbon în sânge, 647
Walter F. Boron
- 30 Schimbul de gaze pulmonar, 660
Walter F. Boron
- 31 Ventilația și perfuzia pulmonară, 675
Walter F. Boron
- 32 Reglarea ventilației, 700
George B. Richerson și Walter F. Boron

SECȚIUNEA A VI-A

SISTEMUL URINAR

- 33** Organizarea sistemului urinar, 722
Gerhard Giebisch, Erich E. Windhager și Peter S. Aronson
- 34** Filtrarea glomerulară și fluxul sanguin renal, 739
Gerhard Giebisch, Erich E. Windhager, and Peter S. Aronson
- 35** Transportul sodiului și clorului, 754
Gerhard Giebisch, Erich E. Windhager și Peter S. Aronson
- 36** Transportul ureei, glucozei, fosfatului, calciului, magneziului și a solviților organici, 770
Gerhard Giebisch, Erich E. Windhager și Peter S. Aronson
- 37** Transportul potasiului, 792
Gerhard Giebisch, Erich E. Windhager și Peter S. Aronson
- 38** Concentrația și diluția de urină, 806
Gerhard Giebisch, Erich E. Windhager și Peter S. Aronson
- 39** Transportul de acizi și baze, 821
Gerhard Giebisch, Erich E. Windhager și Peter S. Aronson
- 40** Modularea balanței hidroelectrolitice, 836
Gerhard Giebisch, Erich E. Windhager și Peter S. Aronson

SECȚIUNEA A VII-A

SISTEMUL GASTROINTESTINAL

- 41** Organizarea sistemului gastrointestinal, 852
Henry J. Binder
- 42** Funcția gastrică, 863
Henry J. Binder
- 43** Pancreasul exocrin și glandele salivare, 879
Christopher R. Marino și Fred S. Gorelick
- 44** Dinamica hidroelectrolitică la nivel intestinal, 899
Henry J. Binder
- 45** Digestia și absorbția nutrienților, 914
Henry J. Binder și Charles M. Mansbach II
- 46** Funcția hepatobiliară, 944
Frederick J. Suchy

SECȚIUNEA A VIII-A

SISTEMUL ENDOCRIN

- 47** Organizarea controlului endocrin, 974

Eugene J. Barrett

- 48** Reglarea endocrină a creșterii și masei corporale, 990
Eugene J. Barrett
- 49** Glanda tiroidă, 1006
Eugene J. Barrett
- 50** Glanda suprarenală, 1018
Eugene J. Barrett
- 51** Pancreasul endocrin, 1035
Eugene J. Barrett
- 52** Glandele paratiroide și vitamina D, 1054
Eugene J. Barrett și Paula Q. Barrett

SECȚIUNEA A IX-A

SISTEMUL REPRODUCTIV

- 53** Diferențierea sexuală, 1072
Sam Mesiano și Ervin E. Jones
- 54** Sistemul reproducător masculin, 1092
Sam Mesiano și Ervin E. Jones
- 55** Sistemul reproducător feminin, 1108
Sam Mesiano și Ervin E. Jones
- 56** Fertilizarea, gestația și lactația, 1129
Sam Mesiano și Ervin E. Jones
- 57** Fiziologia fetală și neonatală, 1151
George Lister și Ervin E. Jones

SECȚIUNEA A X-A

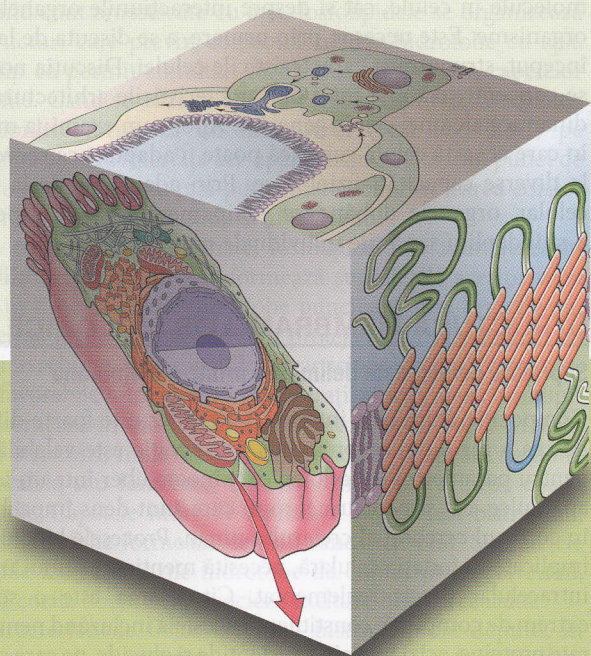
FIZIOLOGIA VIEȚII DE ZI CU ZI

- 58** Metabolism, 1170
Gerald I. Shulman și Kitt Falk Petersen
- 59** Reglarea temperaturii corpului, 1193
Shaun F. Morrison
- 60** Fiziologia exercițiului fizic și știința sportului, 1204
Steven S. Segal
- 61** Fiziologia mediului înconjurător, 1223
Arthur DuBois
- 62** Fiziologia îmbătrânirii, 1235
Edward J. Masoro

Index, 1249

FIZIOLOGIA CELULELOR ȘI MOLECULELOR

- Capitolul 2 Organizarea funcțională a celulei, pag. 8
- Capitolul 3 Transducția semnalului, pag. 47
- Capitolul 4 Reglarea expresiei genice, pag. 73
- Capitolul 5 Transportul apei și electroliților, pag. 102
- Capitolul 6 Electrofiziologia membranei celulare, pag. 141
- Capitolul 7 Excitabilitatea electrică și potențialele de acțiune, pag. 173
- Capitolul 8 Transmiterea sinaptică și joncțiunea neuromusculară, pag. 204
- Capitolul 9 Fiziologia celulară a mușchiului scheletic, cardiac și neted, pag. 228



ORGANIZAREA FUNCȚIONALĂ A CELULEI

Michael J. Caplan

Traducere și adaptare: Prof. Univ. Dr. Suzana Dănoiu - Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova

În mintea multor studenți, disciplina de fiziologie este legată inextricabil de imagini din trecutul său. Această prejudecată nu este surprinzătoare, deoarece multe experiențe din trecutul glorios al fiziologiei, precum cele ale lui Pavlov pe câinii lui, au depășit simpla notorietate științifică și au intrat în domeniul culturii populare. Unii ar putea crede că știința fiziologiei se dedică exclusiv studierii tuturor animalelor și este, prin urmare, o relicvă antică în această eră a reducționismului molecular. Nimic nu poate fi mai departe de adevăr. Fiziologia este și a fost întotdeauna, studiul mecanismelor homeostatice care permit organismului să persiste, în ciuda presiunilor variabile impuse de un mediu ostil. Aceste mecanisme pot fi evaluate la multiple și diferite niveluri de rezoluție.

Cu siguranță, ar fi dificil de înțeles modul în care organismul funcționează, în afară de cazul în care se evaluează funcțiile organelor sale și comunicarea între aceste organe, ce le permite să își influențeze comportamentele reciproc. De asemenea, ar fi dificil de înțeles modul în care un organ funcționează, cu excepția cazului în care am fi familiarizați cu proprietățile celulelor și moleculelor constitutive.

Abordarea modernă a fiziologiei, prezentă în această lucrare, este în egală măsură despre interacțiunile dintre molecule în celule, cât și despre interacțiunile organelor în organisme. Este necesar, prin urmare, a se discuta de la bun început, structura și caracteristicile celulei. Discuția noastră se concentrează mai întâi pe caracteristicile arhitecturale și dinamice ale unei celule generice. Apoi vom examina modul în care această celulă generică poate fi adaptată să servească la diverse capacități fiziologice. Prin adaptările de la nivel celular, organele dobândesc echipamentul necesar pentru a-și îndeplini sarcinile individuale metabolice.

STRUCTURA MEMBRANELOR BIOLOGICE

Suprafața celulei este delimitată printr-o membrană

Compoziția chimică a interiorului celular este foarte diferită de cea a mediului înconjurător. Observația este valabilă atât pentru parametrul unicelular, care înnoată liber într-un iaz cu apă dulce, cât și pentru neuronii care sunt dens împachetați în cortexul cerebral al creierului uman. Procesele biochimice implicate în funcția celulară, necesită menținerea unui mediu intracelular precis reglementat. Citoplasma este o soluție extrem de complexă, constituenții acesteia incluzând nenumărate proteine, acizi nucleici, nucleotide și glucide, pe care celula

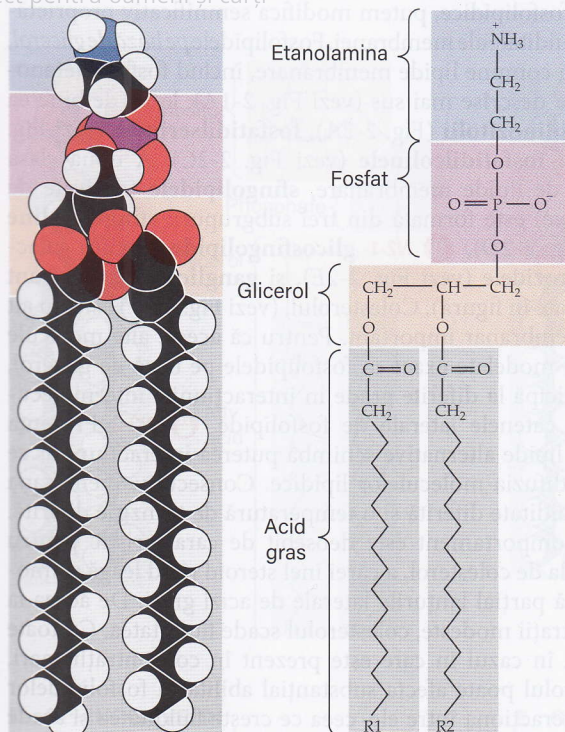
îi sintetizează sau îi acumulează cu mari costuri metabolice. Celula, de asemenea, consumă extraordinar de multă energie pentru a regla concentrațiile intracelulare a numeroși ioni. Dacă nu ar exista bariere care să înconjoare celula, pentru a preveni schimbul dintre spațiile intracelulare și cele extracelulare, toată unicitatea compozițională greu câștigată a citoplasmei s-ar pierde prin difuziune în câteva secunde.

Bariera necesară este asigurată de **membrana plasmatică**, ce formează învelișul exterior al celulei. Membrana plasmatică este *impermeabilă* pentru moleculele mari, precum proteinele și acizii nucleici, asigurând astfel reținerea lor în interiorul citosolului. Este *selectiv permeabilă* pentru moleculele mici, precum ionii și metabolizii. Cu toate acestea, cerințele metabolice ale celulei necesită o membrană plasmatică mult mai complexă decât o simplă barieră pasivă, care permite unor substanțe diverse să difuzeze la rate diferite. Frecvent, concentrația unui nutrient în fluidul extracelular (FEC) este de mai multe ordine de mărime mai mică, decât cea necesară în interiorul celulei. Dacă celula dorește să folosească o astfel de substanță, prin urmare, aceasta trebuie să fie capabilă să se *acumuleze* împotriva gradientului de concentrație. Un simplu por din membrană nu poate concentra nimic; el poate doar modula rata la care un gradient disipează. Pentru a realiza performanța mai complexă a formării gradientului de concentrație, membrana trebuie să fie dotată cu mecanisme speciale care folosesc energia metabolică, pentru a conduce mișcările *ascendente* ale substanțelor – **transport activ** – în interiorul sau în afara celulei. În plus, ar fi util să se regleze rapid proprietățile de permeabilitate ale membranei plasmatică, ca răspuns la diverși stimuli metabolici. Transportul activ și abilitatea de control a permeabilității pasive, stau la baza unei sfere largi de procese fiziologice, de la excitabilitatea electrică a neuronilor, la funcțiile de rezorbție și secreție ale rinichiului. În **Capitolul 5**, vom explora modul în care celulele transportă activ soluții prin membrana plasmatică. Mecanismele prin care selectivitatea dinamică a membranei plasmatică este obținută, modificată și reglementată, sunt discutate pe scurt, mai jos, în acest capitol și mai în detaliu în **Capitolul 7**.

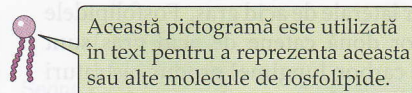
Membrana celulară este compusă în principal din fosfolipide

Cunoașterea noastră privind structura membranei biologice este bazată pe studiile efectuate în prima parte a secolului al 20-lea, pe hematii sau eritrocite. Eritrocitului îi lipsește nucleul și alte structuri intracelulare complicate, care sunt

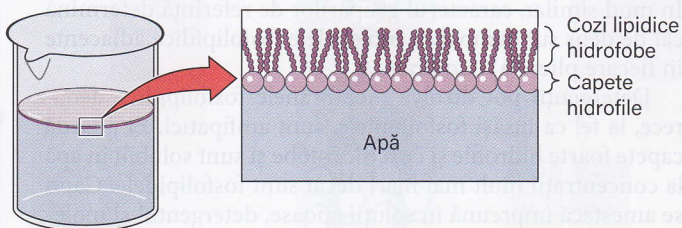
A FOSFTIDILETANOLAMINA
Respect pentru oameni și cărți



B PICTOGRAMA FOSFOLIPIDE



C MONOSTRAT



D BISTRAT FOSFOLIPIDIC

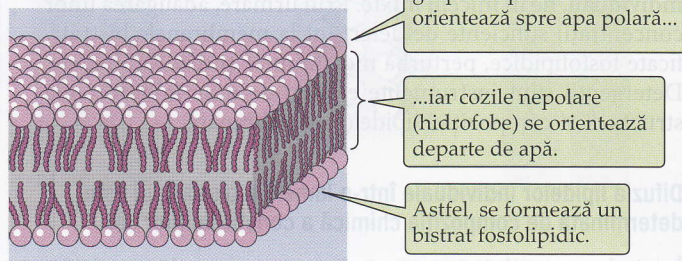


Figura 2-1 Fosfolipide.

caracteristic majorității celulelor animale. Acesta este constituit dintr-o membrană plasmatică ce înconjoară o citoplasmă bogată în hemoglobină. Este posibilă ruperea și deschiderea eritrocitelor cu eliberarea conținutului citoplasmatic. Membranele plasmatică pot fi apoi recuperate prin centrifugare, cu furnizarea unui preparat remarcabil de pur al suprafeței membranare celulare. Analizele biochimice relevă că această membrană este compusă din două constituenți principali: lipide și proteine.

Majoritatea lipidelor asociate cu membrana plasmatică eritrocitară aparțin familiei moleculare de **fosfolipide**. În general, fosfolipidele au un schelet de **glicerol**, din care două grupări hidroxil sunt esterificate cu diferite grupări de **acizi grași** sau **grupări acil** (Fig. 2-1A). Aceste grupări acil pot avea un număr diferit de atomi de carbon și de asemenea, pot avea legături duble între atomii de carbon. Pentru fosfolipidele pe bază de glicerol, a treia grupare hidroxil glicerol este esterificată cu o grupare **fosfat** care, la rândul ei, este esterificată la o moleculă mică menționată ca **grupare de referință (cap)**. Identitatea grupării de referință determină numele cât și multe dintre proprietățile fosfolipidelor individuale. De exemplu, fosfolipidele pe bază de glicerol, care poartă o moleculă de etanolamină în poziția grupării de referință sunt clasificate ca **fosfatidiletanolamine** (vezi Fig. 2-1A).

Fosfolipidele formează structuri complexe în soluție apoasă

Structura unică și chimia fizică a fiecărui fosfolipid (vezi Fig. 2-1B) stă la baza formării membranelor biologice și explică multe din cele mai importante proprietăți ale lor. Acizii grași sunt molecule nepolare. Din lanțurile lor lungi de carbon lipsesc grupările încărcate care ar facilita interacțiunile cu apa,

care este polară. În consecință, acizii grași se dizolvă slab în apă, dar ușor în solvenți organici; prin urmare, acizii grași sunt **hidrofobi**. Pe de altă parte, grupările de referință ale majorității fosfolipidelor sunt încărcate sau polare. Aceste grupări de referință interacționează bine cu apa, și în consecință, sunt foarte solubile în apă. Astfel, grupările de referință sunt **hidrofile**. Deoarece fosfolipidele combină capetele hidrofile cu cozile hidrofobe, interacțiunea lor cu apa este menționată ca **amfipatică**.

Când sunt amestecate cu apa, fosfolipidele se organizează în structuri care previn contactul cozilor hidrofobe cu apa, în timp ce permit simultan dizolvarea completă a capetelor hidrofile. Când se adaugă apă, la concentrații relativ scăzute, fosfolipidele formează un **monostrat** (vezi Fig. 2-1C) pe suprafața apei, la interfața aer-apă. Pentru sistem, din punct de vedere energetic, este mai puțin costisitoare ridicarea cozilor hidrofobe, decât interacțiunea cu solvenții.

La concentrații superioare, fosfolipidele se assemblează în **micelii**. Capetele hidrofile formează suprafețele acestor sfere mici, în timp ce cozile hidrofobe punctează spre centrele lor. În această geometrie, cozile sunt protejate de orice contact cu apa, și în schimb, sunt capabile să participe la interacțiuni energetice favorabile între ele. La concentrații și mai mari, fosfolipidele formează în mod spontan **bistraturi** (vezi Fig. 2-1D). În aceste structuri, moleculele fosfolipidice se grupează în două foi paralele sau **lamelare**, care se confruntă reciproc coadă la coadă. Capetele hidrofile formează suprafețele bistratului; cozile hidrofobe formează centrul sandwich-ului. Suprafețele hidrofile izolează cozile hidrofobe de contactul cu solvenții, lasând cozile libere să se asocieze exclusiv una cu cealaltă.

Caracteristicile fizice ale unui bistrat lipidic depind, în mare parte, de compoziția chimică a moleculelor fosfolipidice

constituente. De exemplu, lățimea bistratului este determinată de lungimea catenelor laterale de acid gras. Fosfolipidele dihexadecanoice (ale căror două catene de acid gras sunt fiecare de câte 16 atomi de carbon lungime) produc bistraturi de 2,47 nm; fosfolipidele ditetradecanoice (care poartă acizi grași de 14 atomi de carbon) generează un bistrat de 2,3 nm. În mod similar, caracterul grupărilor de referință determină cât de dens sunt ambalate moleculele fosfolipidice adiacente în fiecare pliere a membranei.

Detergenții pot dizolva membranele fosfolipidice deoarece, la fel ca însăși fosfolipidele, sunt amfipatici. Ei posedă capete foarte hidrofile și cozi hidrofobe și sunt solubili în apă la concentrații mult mai mari decât sunt fosfolipidele. Când se amestecă împreună în soluții apoase, detergentul și moleculele fosfolipidice, interacționează prin cozile lor hidrofobe, iar complexe rezultate sunt solubile în apă, fie ca dimeri individuali, fie în miceli mixte. Prin urmare, adăugarea unor concentrații suficiente de detergent la membranele bistratificate fosfolipidice, perturbă membranele și dizolvă lipidele. Detergenții sunt instrumente extrem de utile în cercetarea structurii și compoziției lipidelor membranare.

Difuzia lipidelor individuale într-o lamelă a bistratului este determinată de compoziția chimică a constituenților săi

În ciuda aspectului său extrem de organizat, un bistrat fosfolipidic este o structură fluidă. O moleculă fosfolipidică individuală este liberă să difuzeze în întreaga lamelă în care se află. Rata la care apare această difuziune bidimensională este extrem de dependentă de temperatură. La temperaturi ridicate, energia termică a oricărei molecule de lipide, este mai mare decât energia de interacțiune, care ar tinde să țină împreună moleculele lipidice adiacente. În aceste condiții, difuzia laterală se poate produce rapid și lipidul este declarat a fi în **stare de sol**. La temperaturi mai scăzute, interacțiunea energiei depășește energiile termice ale celor mai multe molecule individuale. Astfel, fosfolipidele difuzează lent, neavând suficientă energie pentru a se elibera de conexiunea cu vecinii lor. Acest comportament este caracteristic pentru **starea de gel**.

Temperatura la care membrana bistratului se convertește de la faza de gel la faza de sol (și invers) este considerată **temperatură de tranziție**. Temperatura de tranziție este altă caracteristică ce depinde de structura chimică a fosfolipidelor din bistrat. Fosfolipidele cu lanțuri lungi, saturate de acizi grași pot interacționa intens între ele. În consecință, o mare cantitate de energie termică este necesară pentru a depăși aceste interacțiuni și a permite difuzia. Fără a fi surprinzător, astfel de bistraturi au temperaturi de tranziție relativ mari. De exemplu, temperatura de tranziție pentru fosfatidilcolina dioctadecanoică (care are 2 lanțuri de acizi grași cu 18 atomi de carbon, complet saturate) este 55.5°C. În contrast, fosfolipidele care au lanțuri mai scurte de acizi grași sau duble legături (care prezintă răsuciri) nu se pot alinia între ele și prin urmare, nu interacționează. Este necesară considerabil mai puțină energie pentru a le determina să participe la difuziune. De exemplu, dacă reducem lungimea lanțului de carbon de la 18 la 14, temperatura de tranziție scade la 23°C. Dacă reținem 18 atomi de carbon, dar introducem o dublă legătură (rezultând lanțuri de acizi grași monosaturați), temperatura de tranziție, de asemenea, scade dramatic.

Prin amestecarea altor tipuri de molecule lipidice în bistraturi fosfolipidice, putem modifica semnificativ proprietățile de fluiditate ale membranei. Fosfolipidele *pe bază de glicerol*, cele mai comune lipide membranare, includ fosfatidiletanolaminele descrise mai sus (vezi Fig. 2-1A), la fel de bine ca **fosfatidilinozitolii** (Fig. 2-2A), **fosfatidilserinele** (vezi Fig. 2-2B) și **fosfatidilcolinele** (vezi Fig. 2-2C). A doua clasă majoră de lipide membranare, **sfgolipidele** (derivate de *sfgozine*) este formată din trei subgrupuri: **sfgomielinele** (vezi Fig. 2-2D), **N2-1 glicosfngolipide** precum galactocerebrozidele (vezi Fig. 2-2E), și **ganglioizidele** (nu sunt prezentate în figură). Colesterolul, (vezi Fig. 2-2F) este un alt lipid membranar important. Pentru că aceste alte molecule nu sunt modelate exact ca fosfolipidele pe bază de glicerol, ele participă la diferite grade în interacțiunile intermoleculare cu catenele laterale de fosfolipide. **N2-2** Prezența acestor lipide alternative schimbă puterea interacțiunilor ce previn difuzia moleculelor lipidice. Consecutiv, membrana are o fluiditate diferită și o temperatură de tranziție diferită. Acest comportament este deosebit de caracteristic pentru molecula de colesterol, a căreiinel steroid rigid leagă și imobilizează parțial lanțurile laterale de acizi grași. De aceea la concentrații modeste, colesterolul scade fluiditatea. Cu toate acestea, în cazul în care este prezent în concentrații mari, colesterolul poate afecta substanțial abilitatea fosfolipidelor de a interacționa între ele, ceea ce crește fluiditatea și scade temperatura de tranziție gel-sol. Acest aspect este important, pentru că membranele plasmatiche ale celulelor animale pot conține cantități substanțiale de colesterol.

Bistraturile compuse din mai multe lipide diferite nu realizează tranziția de la gel la sol la o temperatură strict definită. În schimb, ele se interconvertesc treptat peste un interval de temperatură, care este definit de compoziția amestecului. În acest interval de tranziție, în astfel de bistraturi multicomponente, membrana poate deveni împărțită în zone compoziționale distincte. Fosfolipidele purtătoare de acizi grași saturați cu lanț lung, vor adera una la alta relativ strâns, ceea ce duce la formarea regiunilor cu proprietăți gel-like. Fosfolipidele care poartă acizi grași nesaturați cu lanț scurt vor fi excluse din aceste regiuni și vor migra spre regiunile sol-like. Ca urmare, în planul membranei fosfolipidice, pot exista unul lângă altul, „lacuri” de lipide cu proprietăți fizice semnificativ diferite. Astfel, aceleași forțe termodinamice, care formează structura elegantă a bistratului, pot separa domenii lipidice distincte în cadrul bistratului. Așa cum este discutat mai jos, segregarea lacurilor de lipide în planul membranei, poate fi importantă pentru sortarea proteinelor membranare în diferite părți ale celei.

Cu toate că fosfolipidele pot difuza în planul unei membrane bistratificate lipidice, ele nu difuzează între lamelele adiacente (Fig. 2-3). Rata la care fosfolipidele pendulează spontan (mișcarea „flip-flop”) de la o lamelă a bistratului la o alta, este extrem de scăzută. După cum am menționat mai sus, centrul unei membrane bistratificate este format din cozile acizilor grași din moleculele fosfolipidice și este un mediu extrem de hidrofob. Pentru ca o moleculă de fosfolipide să sară de la o lamelă la alta, capul său foarte hidrofil ar trebui să tranziteze nucleul central hidrofob, ceea ce ar avea un cost extrem de ridicat de energie. Această limitare nu se aplică în cazul colesterolului (vezi Fig. 2-3), al cărui capăt polar este o singură grupare hidroxilică. Costul energetic

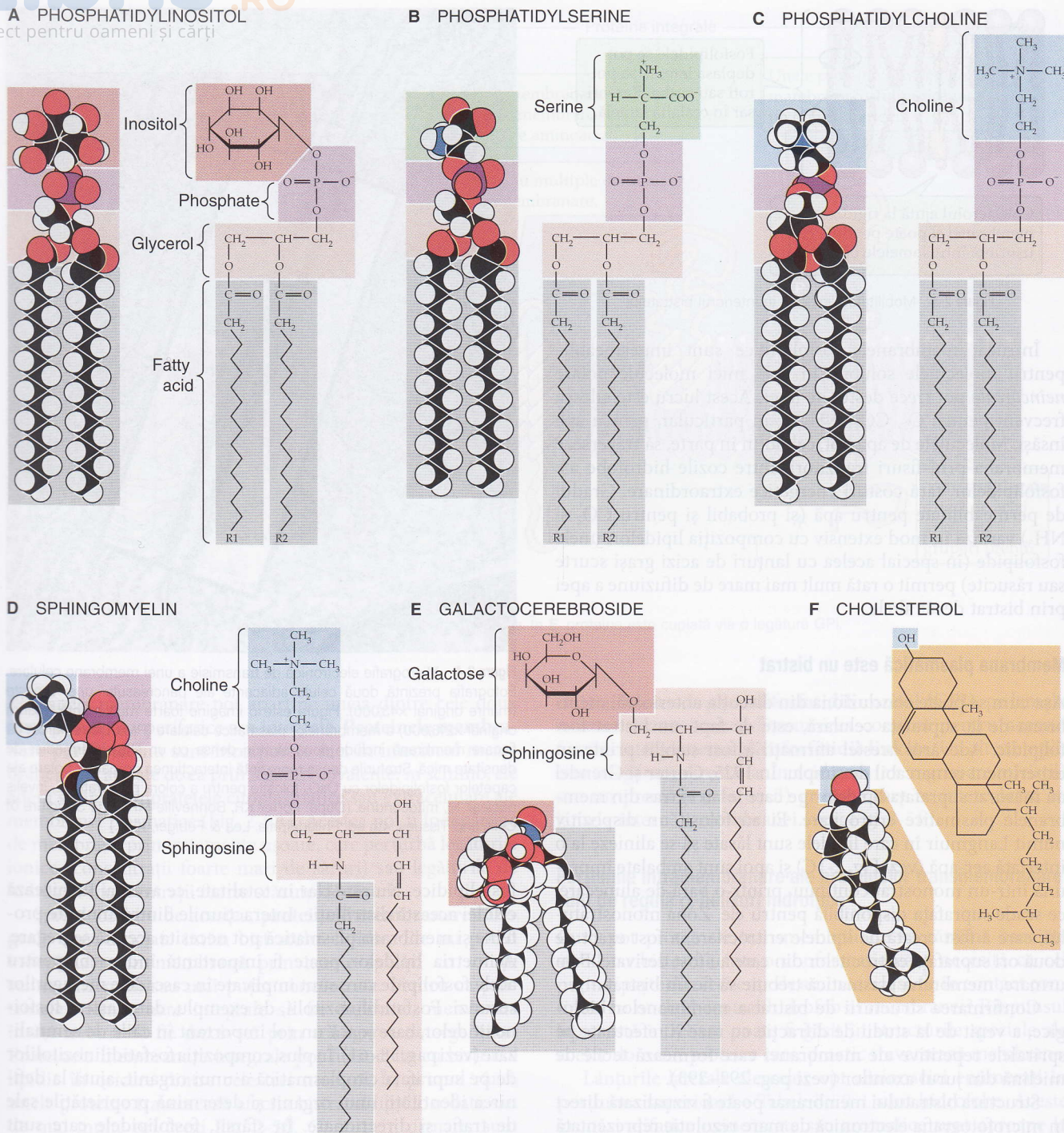


Figura 2-2 Structura unor lipide membranare comune.

pentru glisarea acestei grupări hidroxil mici, polare prin bistrat, este relativ scăzut, ceea ce permite pendularea relativ rapidă a colesterolului.

Membranele bistratificate fosfolipidice sunt impermeabile la molecule încărcate

Bistratul lipidic este ideal pentru a separa două compartimente apoase. Capetele hidrofile interacționează bine cu apa la ambele suprafețe membranare, în timp ce centrul hidrofob

asigură că valoarea energetică a trecerii prin membrană este prohibitivă pentru atomi sau molecule încărcate. Membranele bistratificate fosfolipidice pure sunt extrem de impermeabile la aproape orice substanță solubilă în apă încărcată. Ioni precum Na^+ , K^+ , Cl^- și Ca^{2+} sunt insolubili în centrul membranei hidrofobe și, în consecință, nu se pot deplasa de la mediul apos de pe o parte a membranei la mediul apos de pe partea opusă. Același lucru este valabil și pentru moleculele mari, solubile în apă, cum ar fi proteinele, acizii nucleici, glucidele și nucleotidele.

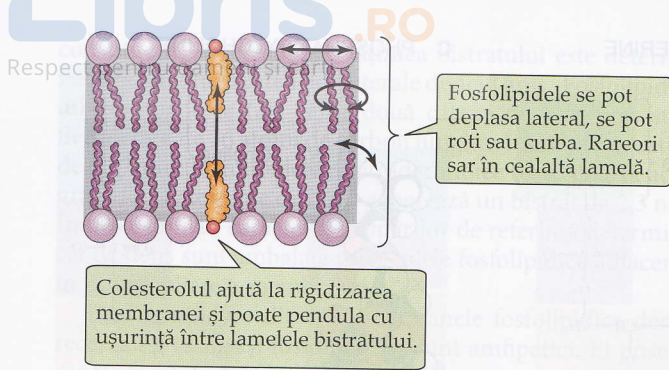


Figura 2-3 Mobilitatea lipidelor în interiorul bistratului

Întrucât membranele fosfolipidice sunt impermeabile pentru moleculele solubile în apă, mici molecule polare *neîncărcate* pot trece destul de liber. Acest lucru este adesea frecvent pentru O_2 , CO_2 , NH_3 și, în particular, pentru apă însăși. Moleculele de apă pot, cel puțin în parte, să traverseze membrana prin fisuri tranzitorii între cozile hidrofobe ale fosfolipidelor, fără costuri energetice extraordinare. Gradul de permeabilitate pentru apă (și probabil și pentru CO_2 și NH_3) variază în mod extensiv cu compoziția lipidelor; unele fosfolipide (în special acelea cu lanțuri de acizi grași scurte sau răsucite) permit o rată mult mai mare de difuziune a apei prin bistrat decât altele.

Membrana plasmatică este un bistrat

Așa cum se poate concluziona din discuția anterioară, membrana de la suprafața celulară, este de fapt, un bistrat fosfolipidic. Adevărul acestei afirmații a fost stabilit printr-un experiment remarcabil de simplu. În 1925, Gorter și Grendel au măsurat suprafața lipidelor pe care le-au extras din membranele plasmatică eritrocitare. Ei au folosit un dispozitiv numit Langmuir în care lipidele sunt lăsate să se alinieze la o interfață aer-apă (vezi Fig. 2-1C) și apoi sunt ambalate împreună într-un monostrat continuu, printr-o bară de alunecare, ce scade suprafața disponibilă pentru ele. Zona monostratului, care a fost creată de lipidele eritrocitare, a fost exact de două ori suprafața eritrocitelor din care au fost derivate. Prin urmare, membrana plasmatică trebuie să fie un bistrat.

Confirmarea structurii de bistrat a membranelor biologice, a venit de la studii de difracție cu raze X, efectuate pe spiralele repetitive ale membranei care formează tecile de mielină din jurul axonilor (vezi pag. 292–293).

Structura bistratului membranelor poate fi vizualizată direct în microfotografia electronică de mare rezoluție reprezentată în Figura 2-4. Molecula de tetraoxid de osmiu (OsO_4), cu care membrana este colorată, se leagă la grupările de referință ale fosfolipidelor. Astfel, ambele suprafețe ale unui bistrat fosfolipidic apar negre în microfotografiile electronice, în timp ce nucleul central necolorat al membranei apare alb.

Compozițiile fosfolipidelor celor două lamele ale membranei plasmatică nu sunt identice. Studiile de etichetare, efectuate pe membranele plasmatică ale eritrocitelor, arată că suprafața care este în contact cu citoplasma conține fosfatidiletanolamine și fosfatidilserine, în timp ce, spre exterior, lamela este formată aproape în întregime din fosfatidilcolină. Așa cum este discutat mai jos în acest capitol, această asimetrie este creată în timpul biosintezei moleculelor

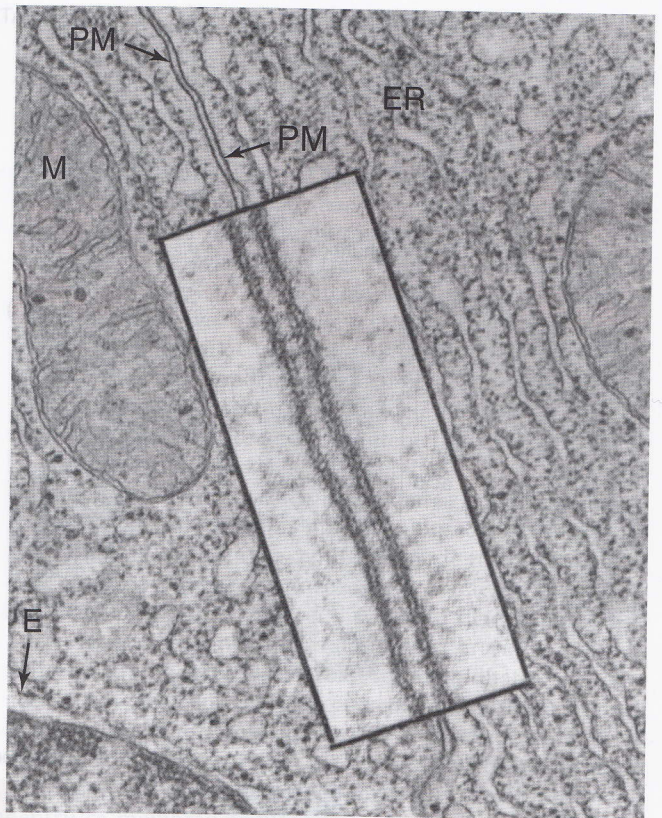


Figura 2-4 Micrografie electronică de transmisie a unei membrane celulare. Fotografia prezintă două celule adiacente ale pancreasului unei broaște (mărire original $\times 43,000$). Figura este o imagine foarte mult mărită (mărire original $\times 216,000$) a membranelor plasmatică celulare (PM). De remarcat că fiecare membrană include două straturi dense cu un strat intermediar de densitate mică. Straturile dense reprezintă interacțiunea grupărilor polare ale capetelor fosfolipidelor cu OsO_4 folosite pentru a colora preparatul. E, înveliș nuclear. M, mitocondrie. (După: Porter KR, Bonneville MR: Fine Structure of Cells and Tissues, 4th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1973.)

fosfolipidice. Nu este clar în totalitate, ce avantaj furnizează celei această distribuție. Interacțiunile dintre anumite proteine și membrana plasmatică pot necesita această segregare. Asimetria lipidelor poate fi importantă îndeosebi pentru acele fosfolipide care sunt implicate în cascadele mesagerilor secunzi. Fosfatidilinozitolii, de exemplu, dau naștere fosfoinozitolidelor, care joacă un rol important în căile de semnalizare (vezi pag. 58–61). În plus, compoziția fosfatidilinozitolilor de pe suprafața citoplasmatică a unui organit, ajută la definirea identității unui organit și determină proprietățile sale de trafic și direcționare. În sfârșit, fosfolipidele care sunt caracteristice membranelor plasmatică ale celulelor animale, au în general un rest de acid gras saturat și un rest de acid gras nesaturat. Prin urmare, ele sunt mai puțin susceptibile să partitioneze în domenii de lipide sol-like sau gel-like, decât fosfolipidele care poartă lanțuri identice de acizi grași. N2-3

Proteinele membranare pot fi asociate integral sau periferic cu membrana plasmatică

Demonstrarea faptului că lipidele componente ale membranei plasmatică formează un bistrat, deschide problema modului în care sunt organizați constituenții proteici ai membranei.

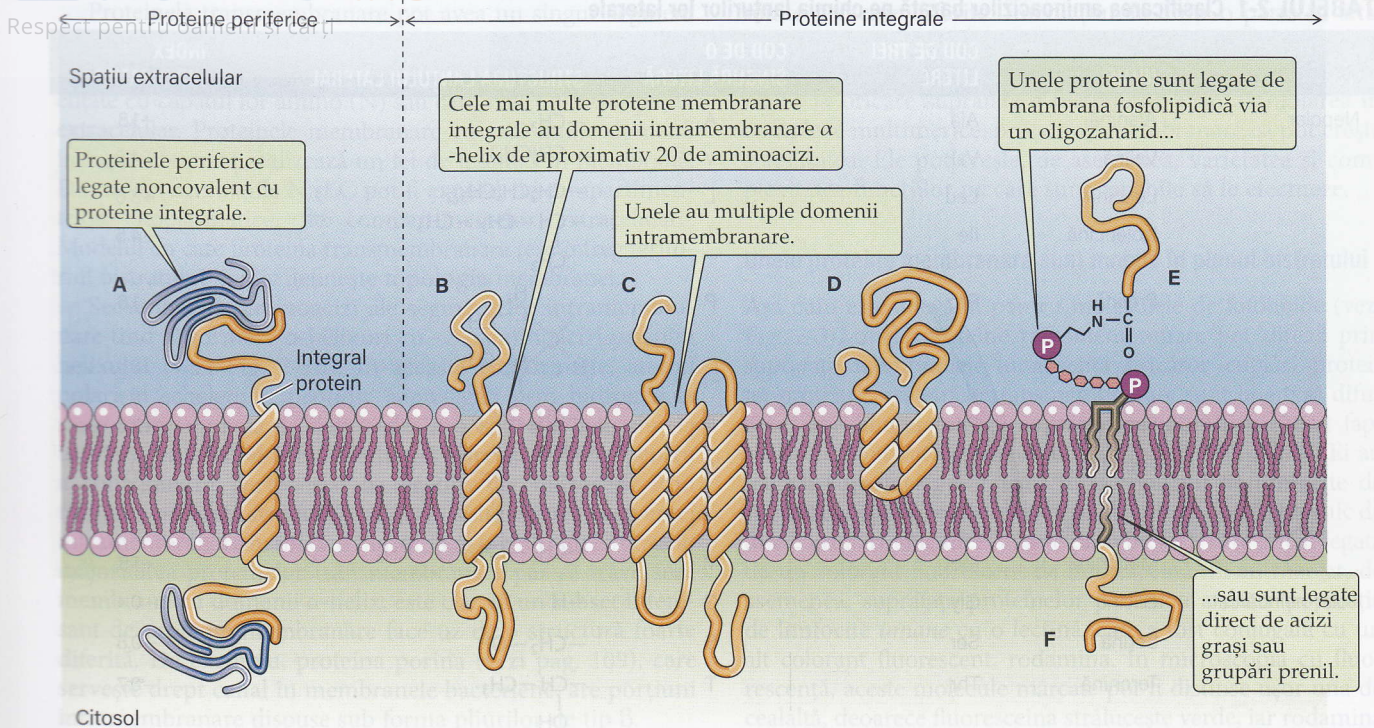


Figura 2-5 Clase de proteine membranare. În E, proteina este cuplată via o legătură GPI.

Proteinele membranare pot aparține uneia dintre cele două clase principale, periferice sau integrale. **Proteinele membranare periferice** nu sunt încorporate nici în interiorul membranei, nici atașate de ea prin legături covalente; în schimb, ele aderă strâns la suprafețele citoplasmice sau extracelulare ale membranei plasmatică (Fig. 2-5A). Acestea pot fi îndepărtate de membrană prin tratamente ușoare, care perturbă legăturile ionice (concentrații foarte mari de săruri) sau legăturile de hidrogen (concentrații foarte scăzute de săruri).

Spre deosebire de acestea, **proteinele membranare integrale** sunt asociate intim bistratului lipidic. Ele nu pot fi îndepărtate din membrană prin aceste spălări cu soluții saline mai mult sau mai puțin concentrate. Pentru ca proteinele membranare integrale să fie dislocate, membrana însăși trebuie să fie dizolvată prin adăugarea detergenților. Proteinele membranare integrale pot fi asociate cu bistratul lipidic în oricare dintre cele trei moduri. În primul rând, unele proteine traversează efectiv bistratul lipidic o dată sau de mai multe ori (vezi Fig. 2-5B, C) și, prin urmare, sunt denumite **proteine transmembranare**. Experimentele efectuate pe membranele eritrocitare relevă faptul ca aceste proteine pot fi etichetate cu reactivi proteici de marcarea aplicați pe ambele părți ale bistratului.

Al doilea grup de proteine membranare integrale este încorporat în bistrat fără a-l traversa efectiv (vezi Fig. 2-5D). Un al treilea grup de proteine asociate membranei nu este, de fapt încorporat în bistrat deloc. În schimb, aceste proteine ancorate lipidelor sunt atașate la membrană printr-o legătură covalentă, care le leagă, fie la o componentă lipidică membranară, fie la un derivat al acidului gras care se intercalează în membrană. De exemplu, proteinele pot fi legate la un tip special de molecule de fosfolipide glicozilate (vezi Fig. 2-5E),

cel mai adesea de **glicozilfosfatidilinozitol (GPI)**, pe lamela externă a membranei. Denumirea comună pentru această familie este: **proteine glicofosfatidil-linkate**. Un alt exemplu este o legătură directă la un acid gras (ex. o grupare miristil) sau un prenil (ex. farnesil) grupare care se intercalează în lamela internă a membranei (vezi Fig. 2-5F).

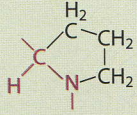




Porțiunile intramembranare ale proteinelor transmembranare sunt de regulă α -helixuri hidrofobe

Cum pot proteinele transmembranare să rămână asociate stabil cu bistratul, într-o conformație care necesită ca cel puțin o parte din secvența de aminoacizi să fie în contact continuu cu nucleul central hidrofob al membranei? Răspunsul la această întrebare poate fi găsit în structurile speciale ale acelor domenii proteice care, practic traversează membrana.

Lanțurile laterale ale celor opt aminoacizi enumerați în porțiunea superioară a Tabelului 2-1 sunt hidrofobe. Aceste grupări alifactice neîncărcate sau aromatice sunt aproape la fel de dificil de dizolvat în apă, precum sunt catenele laterale ale acizilor grași din fosfolipidele membranare, fără a fi surprinzător, aceste catene laterale hidrofobe se comportă destul de bine în mediul hidrofob din centrul bistratului. Cele mai multe **segmente transmembranare** – adică acele porțiuni scurte de aminoazi care trec prin membrană o dată – sunt compuse, în principal, din acești aminoacizi nepolari, în comuniune cu aminoacizi polari, neîncărcați.

Segmentele intramembranare hidrofobe ale proteinelor transmembranare sunt special adaptate la mediul hidrofob în care se află. Moleculele fosfolipidice ale bistratului membranar protejează, de fapt, aceste porțiuni ale proteinelor transmembranare de interacțiuni nefavorabile, din punct de vedere

TABELUL 2-1 Clasificarea aminoacizilor bazată pe chimia lanțurilor lor laterale

	NUME	COD DE TREI LITERE	COD DE O SINGURĂ LITERĂ	STRUCTURA LANȚULUI LATERAL	INDEX HIDROPATIC*
Nepolar	Alanină	Ala	A	$-\text{CH}_3$	+1.8
	Valină	Val	V	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	+4.2
	Leucină	Leu	L	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	+3.8
	Izoleucină	Ile	I	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	+4.5
	Prolină	Pro	P		-1.6
	Fenilalanină	Phe	F	$-\text{CH}_2$ - 	+2.8
	Triptofan	Trp	W	$-\text{CH}_2$ - 	-0.9
Polar neîncărcat	Metionină	Met	M	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$	+1.9
	Glicină	Gly	G	$-\text{H}$	-0.4
	Serină	Ser	S	$-\text{CH}_2-\text{OH}$	-0.8
	Teronină	Thr	T	$-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$	-0.7
	Cistină	Cys	C	$-\text{CH}_2-\text{SH}$	+2.5
	Tirozină	Tyr	Y	$-\text{CH}_2$ - 	-1.3
	Asparagină	Asn	N	$-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$	-3.5
	Glutamină	Gln	Q	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$	-3.5
Polar încărcat acid	Aspartat	Asp	D	$-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{O}^-$	-3.5
	Glutamat	Glu	E	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{O}^-$	-3.5
Polar încărcat bazic	Lizină	Lys	K	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+$	-3.9
	Arginină	Arg	R	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH}_2)-\text{NH}_2$	-4.5
	Histidină	His	H	$-\text{CH}_2$ - 	-3.2

Notă: porțiunea prezentată cu roșu face parte din scheletul peptidic.

*Kyte și Doolittle au generat aceste valori (scala arbitrară de la -4,5 până la +4,5) prin medierea a două tipuri de date. Primul este un indice al energiei care este necesar pentru a transfera lanțul lateral din faza de vapori în apă. Al doilea indică probabilitatea de a găsi lanțul lateral îngropat în (opus situației de a fi pe suprafață) 12 proteine globulare, ale căror structuri au fost soluționate prin cristalografie cu raze X. O valoare pozitivă indică faptul că lanțul lateral este hidrofob. (După: Kyte J, Doolittle RF: A simple method for displaying the hydrophobic character of a protein. J Mol Biol 157:105-132, 1982.)

energetic, cu mediul apos. Proteinele transmembranare tind să fie foarte insolubile în apă. Dacă separăm segmentele transmembranare ale acestor proteine, de fosfolipidele amfipatice care le înconjoară, aceste secvențe hidrofobe tind să interacționeze strâns una cu alta, mai degrabă decât cu apa. Agregatele proteice mari rezultate sunt, în general insolubile și precipită în afara soluției. Dacă, totuși, distrugem membrana fosfolipidică, prin adăugare de detergent, moleculele

amfipatice de detergent pot substitui fosfolipidele. Secvențele intramembranare hidrofobe rămân izolate de interacțiunile cu solventul apos și proteinele rămân solubile ca și componente ale **miceliilor detergentului**. Această capacitate a detergentilor de a elimina proteinele transmembranare din bistratul lipidic – menținând solubilitatea și arhitectura nativă a acestor proteine – s-a dovedit a fi importantă pentru purificarea proteinelor membranare individuale.

Proteinele transmembranare pot avea un singur segment intramembranar (vezi Fig. 2-5B) sau mai multe (vezi Fig. 2-5C). Cele cu un singur segment transmembranar pot fi orientate cu capătul lor amino (N) sau carboxil (C) către spațiul extracelular. Proteinele membranare cu mai multe domenii intramembranare realizează un fel de țesătură în membrană. Din nou, terminațiile N și C pot fi expuse, fie compartimentelor citoplasmatică, fie compartimentelor extracelulare. Modelul cu care proteina transmembranară țese întreg teritoriul bistratului lipidic definește **topologia** membranei.

Secvențele de aminoacizi ale segmentelor intramembranare tind să formeze α -helixuri cu ~3.6 aminoacizi pe spira helixului (vezi Fig. 2-5B). În această conformație, atomii polari ai scheletului peptidic sunt legați prin hidrogen la maximum unul de celălalt – de la o rotire a helixului la următoarea – astfel încât aceștia nu necesită solvent pentru a contribui în parteneriat la legătura de hidrogen. Prin urmare, această structură asigură solubilitatea secvenței intramembranare în mediul hidrofob al membranei. Întrucât majoritatea proteinelor transmembranare par să traverseze membrana cu domenii α -helix, este clar că un subset interesant de proteine membranare face uz de o structură foarte diferită. De exemplu, proteina porina (vezi pag. 109), care servește drept canal în membranele bacteriene, are porțiuni intramembranare dispuse sub forma pliuilor de tip β .

În cazul proteinelor cu mai multe domenii intramembranare, helixurile transmembranare, probabil, se ambalează strâns împreună (vezi Fig. 2-5C). Analiza moleculară a unui număr de secvențe transmembranare cunoscute, a contribuit la dezvoltarea de algoritmi care prezic probabilitatea ca o anumită secvență de aminoacid să poată traversa membrana. Acești algoritmi sunt utilizați pe scară largă, pentru a evalua probabilitatea ca gene nou identificate să codifice proteine transmembranare și pentru predicția numărului și localizării segmentelor intramembranare.

Multe proteine membranare formează asocieri strânse, **necovalente** cu alte proteine membranare în planul bistratului. Aceste **proteine multimerice** pot fi compuse dintr-un singur tip de polipeptide sau amestecuri de două sau mai

multe proteine diferite. Interacțiunile dintr-o parte în alta, care țin aceste complexe împreună, pot implica segmente intramembranare sau regiuni ale proteinelor care protuzionează la oricare suprafață a bistratului. Prin asamblarea în complexe multimerice, proteinele membranare își pot crește stabilitatea. Ele pot crește, de asemenea, varietatea și complexitatea funcțiilor pe care sunt capabile să le efectueze.

Unele proteine membranare sunt mobile în planul bistratului

Așa cum este adevărat pentru moleculele de fofolipide (vezi Fig. 2-3), unele proteine transmembranare pot difuza prin suprafața membranei. În absența oricăror cuplări proteină-proteină, proteinele transmembranare sunt libere să difuzeze de-a lungul întregii suprafețe membranare. Acest fapt a fost demonstrat de Frye și Edidin în 1970 (Fig. 2-6). Ei au marcat suprafața proteinelor unei populații de limfocite de șoarece cu lectină (o proteină vegetală care se leagă puternic de unele grupări glucidice atașate proteinelor), care a fost legată de un colorant fluorescent de fluoresceină. Ei au marcat, de asemenea, suprafața proteinelor pentru o a doua populație de limfocite umane cu o lectină, care a fost conjugată cu un alt colorant fluorescent, rodamina. În microscopia cu fluorescență, aceste molecule marcate pot fi distinse ușor una de cealaltă, deoarece fluoresceina strălucește verde, iar rodamina strălucește roșu, atunci când sunt excitate de lungimea de undă corespunzătoare. Frye și Edidin au amestecat două populații limfocitare și le-au tratat cu un reactiv care a determinat celulele să fuzioneze între ele. Imediat după fuziune, proteinele de suprafață marcate ale celulelor nou rezultate, au rămas separate; jumătate din suprafața celulelor fuzionate a apărut de culoare roșie, în timp ce cealaltă jumătate a apărut verde. Totuși, pe parcursul unei perioade de ~30 minute, marcajele de culoare verde și roșu ale proteinelor s-au amestecat, până când întreaga suprafață a celulelor fuzionate, a fost acoperită cu ambele tipuri de molecule marcate. Rata la care această întrepătrundere a avut loc, a crescut odată cu temperatura, ceea ce nu este surprinzător, având în vedere dependența de temperatură a fluidității membranei.

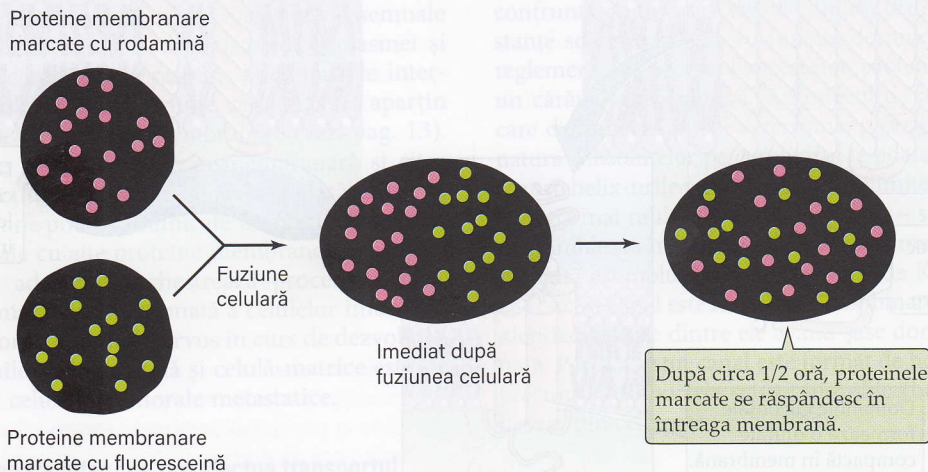


Figura 2-6 Difuzia proteinelor membranare în planul membranei celulare. Proteinele de suprafață ale limfocitelor umane sunt marcate cu lectină conjugată cu rodamină, un colorant fluorescent; proteinele de suprafață ale limfocitelor de șoarece sunt marcate cu lectină legată de fluoresceină, un alt colorant fluorescent. Imediat după fuziunea celor două celule, proteinele de suprafață marcate rămân separate. Totuși, proteinele membranare se amestecă pe parcursul unei perioade de ~30 minute.

Deoarece proteinele transmembranare sunt molecule mari, difuziunea lor în planul membranei este mult mai lentă decât cea a lipidelor. Chiar și cele mai rapide proteine difuzează de ~1000 de ori mai lent decât media fosfolipidelor. Difuziunea multor proteine transmembranare pare să fie împiedicată în plus, de fixarea lor pe citoschelet, chiar sub suprafața membranei. Legarea strânsă la această rețea poate face proteinele realmente imobile. Alte proteine transmembranare par să se deplaseze în planul membranei prin procese dirijate care sunt mult mai rapide și mai puțin direcționate aleator decât difuziunea. Proteinele motor, care sunt asociate cu citoscheletul citoplasmatic (discutate mai jos), par să „apuce” anumite proteine transmembranare, trăgându-le în planul membranei precum jucăriile bărcuță care plutesc în șiruri. În cele din urmă, proteinele pot difuza numai în planul bistratului, precum fosfolipidele. Ele nu îl pot traversa. Bariera energetică pentru glisarea domeniilor extracelulare și citoplasmatic hidrofili ale unei proteine transmembranare peste nucleul hidrofob al bistratului este foarte dificil de surmontat. Ca urmare, topologia unei proteine membranare nu se modifică de-a lungul duratei sale de viață.

FUNCȚIA PROTEINELOR MEMBRANARE

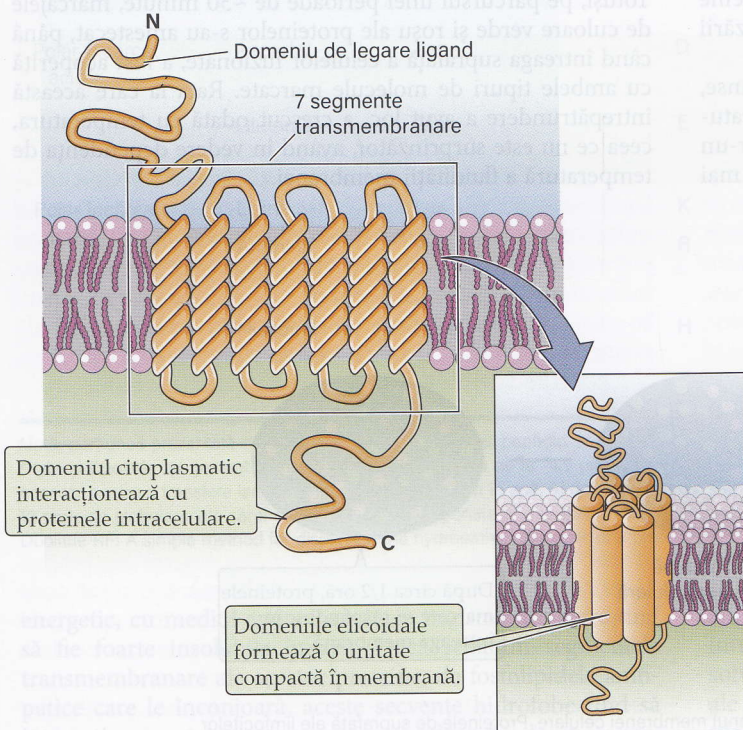
Proteinele membranare integrale pot servi ca receptori

Toate comunicările dintre o celulă și mediul său înconjurător trebuie să implice, sau cel puțin să traverseze membrana plasmatică. În scopul acestei discuții, definim comunicarea

în sens larg, drept schimbul oricărui semnal între celulă și ceea ce o înconjoară. Cu excepția moleculelor semnal solubile în lipide, cum sunt hormonii steroizi, în esență, toate funcțiile de comunicare deservite de membrana plasmatică se realizează prin intermediul proteinelor membranare. Dintr-o perspectivă de inginerie, proteinele membranare sunt situate perfect pentru a transmite semnale, deoarece ele formează o legătură continuă, unică, între două compartimente ce sunt separate de membrană.

Receptorii de legare ligand cuprind grupul proteinelor transmembranare, care pot ilustra, probabil, cel mai clar conceptul de semnalizare transmembranară (Fig. 2-7A). Pentru ca hormonii solubili în apă, cum este epinefrina, să influențeze comportamentul celular, prezența lor în compartimentul fluidului extracelular (ECF) trebuie să fie făcută cunoscută diferitelor mecanisme intracelulare, ale căror comportamente le modulează. Interacțiunea unui hormon cu porțiunea extracelulară a receptorului hormonal, care formează un situs de legare cu mare afinitate, produce schimbări conformaționale în proteina receptor, care se extind prin domeniul intramembranar la domeniul intracelular al receptorului. Ca urmare, domeniul intracelular, fie devine activ din punct de vedere enzimatic, fie poate interacționa cu proteinele citoplasmatic care sunt implicate în generarea așa numiților mesageri secunzi. Fiecare mecanism completează transmisia semnalului hormonului de-a lungul membranei. Dispoziția transmembranară a receptorului hormonal formează astfel, un mediu de comunicare continuu unic, care este capabil de a transmite, prin propriile sale modificări

A RECEPTORII DE LEGARE LIGAND



B MOLECULA DE ADEZIUNE LA MATRICEA CELULARĂ (INTEGRINA)

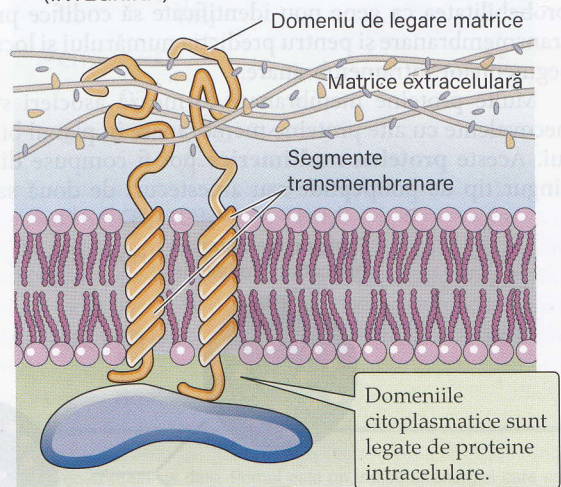


Figura 2-7 Proteine membranare integrate, care transmit semnale din exteriorul spre interiorul celulei. **A**, Ligandul poate fi un hormon, un factor de creștere, un neurotransmițător, un odorizant sau un alt mediator local. **B**, O integrină este o moleculă de adeziune, care atașează celula la matricea extracelulară.

structurale, informații din mediul extracelular interiorului celular. Procesul de transducție al semnalului transmembranar este discutat în [Capitolul 3](#).

Proteinele membranare integrale pot servi ca molecule de adeziune

Celulele pot, de asemenea, exploata proteinele membranare integrale, utilizându-le ca **molecule de adeziune** care formează contacte fizice cu matricea extracelulară înconjurătoare (ex. molecule de adeziune celulă-matrice), sau cu vecinii lor celulari (ex. molecule de adeziune celulă-celulă). Aceste atașamente pot fi extrem de importante în reglarea formei, creșterii și diferențierii celulelor. Natura și amploarea acestor atașamente trebuie să fie comunicate în interiorul celulei, astfel încât celula să se poată adapta adecvat la constrângerile fizice și indiciile care sunt furnizate de mediul imediat înconjurător. Numeroase clase de proteine transmembranare sunt implicate în aceste procese de comunicare. **Integrinele** sunt exemple de receptori matriceali sau **molecule de adeziune celulă-matrice**. Ele cuprind o familie mare de proteine transmembranare, care leagă celulele la componente ale matricei extracelulare (ex. fibronectina, laminina) la nivelul plăcilor de adeziune (vezi [Fig. 2-7B](#)). Aceste legături produc modificări conformaționale în moleculele de integrine, care sunt transmise cozilor lor citoplasmatici. Aceste cozi, la rândul lor, comunică evenimentele de legare diverselor molecule structurale și de semnalizare, care participă la formularea unui răspuns al celulei la mediul său fizic înconjurător.

Spre deosebire de receptorii matriceali, care atașează celulele la matricea extracelulară, mai multe superfamilii enorme de **molecule de adeziune celulă-celulă** atașează celulele între ele. Aceste molecule de adeziune celulă-celulă includ moleculele de adeziune celulară Ca^{2+} dependente (caderinele) și moleculele de adeziune celulară neuronale Ca^{2+} independente (N-CAMs). **Caderinele** sunt glicoproteine (adică, proteine cu glucide atașate) cu un segment intramembranar și un domeniu larg extracelular care leagă Ca^{2+} . **N-CAMs**, pe de altă parte, în general, sunt membri ai superfamiliei de imunoglobuline. Cele două clase de molecule de adeziune celulă-celulă mediază tipuri similare de semnale transmembranare, care ajută la organizarea citoplasmei și expresia genelor de control, ca răspuns la contactele intercelulare. Unele molecule de adeziune celulă-celulă aparțin **clasei GPI-linkate** de proteine membranare (vezi [pag. 13](#)). Aceste polipeptide nu au coadă transmembranară și citoplasmatică. Interacțiunile mediate de această clasă unică de molecule de adeziune pot fi comunicate în interiorul celulei, prin asocieri laterale cu alte proteine membranare.

Moleculele de adeziune orchestrează procesele foarte diverse, precum migrarea direcționată a celulelor imunitare și ghidarea axonilor în sistemul nervos în curs de dezvoltare. Pierderea adeziunilor celulă-celulă și celulă-matrice este un semn distinctiv al celulelor tumorale metastatice.

Proteinele membranare integrale pot efectua transportul transmembranar al substanțelor solubile în apă

După cum am menționat mai sus, un bistrat fosfolipidic pur nu are proprietățile de permeabilitate care sunt, în mod normal, asociate cu membranele plasmatică ale celulelor

animale. Bistraturile fosfolipidice pure, de asemenea, nu au capacitatea de a transporta substanțe în sens ascendent (adică împotriva gradientilor electrochimici; [pag. 105](#)). Proteinele transmembranare înzestresc membranele biologice cu aceste capacități. Ionii, și alte substanțe cu membrană impermeabilă, pot traversa bistratul cu ajutorul proteinelor transmembranare, care servesc ca pori, canale, cărași și pompe. **Porii** și **canalele** servesc drept conducte care permit apei, ionilor specifici sau chiar proteinelor foarte mari să treacă pasiv prin bistrat. **Cărașii** pot, fie facilita transportul unor molecule specifice prin membrană, fie cupla transportul unor molecule cu cel al altor soluții. **Pompele** utilizează energie, care este eliberată prin hidroliza ATP (Adenozin trifosfat), pentru a orienta transportul substanțelor în interiorul sau în afara celulelor împotriva gradientului de energie. Fiecare dintre aceste clase importante de proteine este discutată în [Capitolul 5](#).

Canalele, cărașii și pompele se succed în a permite substanțelor hidrofile să treacă membrana, prin formarea unei căi hidrofile în bistrat. Anterior, am afirmat că segmentele intramembranare sunt la fel de hidrofobe precum acizii grași care le înconjoară. Cum este posibil ca aceste domenii intramembranare *hidrofobe* să formeze căi *hidrofile* care permit pasajul ionilor prin membrană? Soluția la acest puzzle pare să fie că, α -helixurile care formează aceste segmente intramembranare, sunt amfipatice. Aceasta înseamnă că posedă atât domenii hidrofobe, cât și domenii hidrofile.

Pentru fiecare α -helix, spirala elicoidală produce alinamente de aminoacizi, care sunt distanțați la intervale regulate în secvență. Astfel, este posibilă alinierea tuturor aminoacizilor hidrofilii sau hidrofobi, de-a lungul unei singure muchii a helixului. În **elicele amfipatice**, aminoacizii hidrofobi alternează cu resturile hidrofile la intervale regulate de aproximativ trei sau patru acizi (amintind că acolo sunt ~ 3.6 aminoacizi la fiecare rotație a helixului). Astfel, după ce elicele se împachetează împreună, una lângă alta, proteina membranară rezultantă are suprafețe distincte hidrofile și hidrofobe. Suprafețele hidrofobe ale fiecărui helix se vor confrunța, fie cu lipidele membranare, fie cu suprafețele hidrofobe ale elicelor vecine. În mod similar, suprafețele hidrofile ale fiecărui helix, se vor confrunța cu un por central comun, prin care pot trece substanțe solubile în apă. În funcție de modul în care proteina reglementează accesul la acest por, proteina poate fi un canal, un căraș sau o pompă. Amestecul de aminoacizi hidrofilii, care delimitează porul determină, probabil, cel puțin parțial, natura substanțelor pe care porul le poate găzdui. În anumite cazuri, helix-urile amfipatice care delimitează porul, sunt contribuția mai multor proteine distincte – sau subunități – care se asamblează într-un singur complex multimeric. [Figura 2-8](#) prezintă exemplul unui tip de canal de K^+ discutat la [pagina 184](#). Acest canal este format din combinarea a patru subunități identice, fiecare dintre ele având șase domenii transmembranare. Porul acestui canal este format de helix-urile amfipatice, precum și de buclele scurte hidrofile (bucle P) furnizate de fiecare din cele patru subunități.

Proteinele membranare integrale pot fi, de asemenea, enzime

Pompele ionice sunt, în realitate, enzime. Ele catalizează hidroliza ATP și folosesc energia eliberată din reacție la dirijarea transportului ionic. Multe alte clase de proteine, care sunt

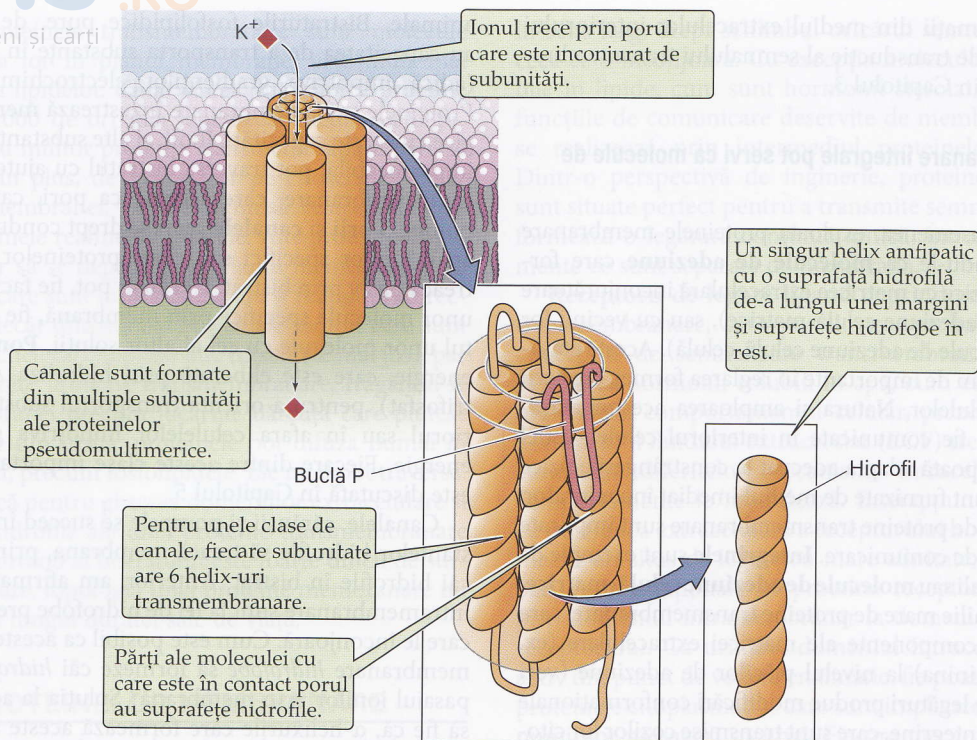


Figura 2-8 α -helixurile amfipatice interacționează pentru a forma un canal prin membrana celulară. Acesta este un exemplu de canal de potasiu.

încorporate în membranele celulare funcționează, de asemenea ca enzime. Enzimele legate de membrană predomină, în special, în celulele intestinale, care participă la etapele finale de digestie și absorbție a nutrienților (vezi pag. 916–918). Aceste enzime – localizate pe partea celulelor intestinale care privește spre lumenul intestinal – descompun polizaharide mici în glucide simple sau descompun polipeptide în polipeptide mai scurte sau aminoacizi, întrucât ele pot fi importate în interiorul celulei. Prin încorporarea acestor enzime în membrana plasmatică, celula poate genera produsele finale ale digestiei, în apropierea proteinelor de transport care mediază absorbția acestor molecule de nutrienți. Această secvență se repetă în numeroase alte tipuri de celule. Astfel, membrana poate servi ca un centru de reacție bidimensional extrem de eficient pentru procesele care implică mai multe etape de reacții enzimatice sau de transport.

Multe dintre proteinele GPI-linkate sunt enzime. Câteva dintre activitățile enzimatice, care sunt considerate clasic drept markeri extracelulari ai membranei plasmatică, precum **fosfataza alcalină**, **5'-nucleotidaza** și anhidraza carbonică IV (vezi pag. 828), sunt ancorate la lamela externă a bistratului, prin legare covalentă de un GPI.

Proteinele membranare integrale pot participa la semnalizarea intracelulară

Unele proteine integrale se asociază cu suprafața citoplasmatică a membranei plasmatică prin legarea covalentă la acizii grași sau grupări prenil care, la rândul lor, se intercalează în bistratul lipidic (vezi Fig. 2-5F). Acizii grași sau grupările prenil acționează ca și cozi citoplasmatică hidrofobe, care ancorează o altă proteină solubilă în bistrat. Aceste proteine

sunt toate localizate în lamela intracelulară a bistratului membranei și adeseori, participă în căile de semnalizare intracelulară. Familia proteinelor legate de lipide include proteinele mici și heterotrimerice legate de GPT (Guanozin trifosfat), kinaze și produse oncogene (vezi Capitolul 3). Multe dintre aceste proteine sunt implicate în relocarea semnalelor recepționate de la suprafața celulei, la mecanismele efectoare din interiorul celulei. Asocierea acestora cu membrana, determină apropierea lor de fețele citoplasmatică ale receptorilor, care transmit semnale din exteriorul celulei prin bistrat. Importanța medicală a acestui tip de asociere membranară începe să fie apreciată. De exemplu, blocarea anumitor modificări lipidice ale unor produse oncogene – și, ca urmare, atașamentul lor membranar, le elimină abilitatea de a induce transformări tumorigene.

Proteinele membranare periferice participă la semnalizarea intracelulară și pot forma un citoschelet submembranar

Proteinele membranare periferice se atașează lejer la bistratul lipidic, dar nu sunt încorporate în el (vezi p. 13). Asocierea lor cu membrana poate lua una din două forme. În primul rând, unele proteine interacționează prin **interacțiuni ionice** cu grupările de referință fosfolipidice. Multe dintre aceste grupări de referință sunt încărcate pozitiv sau negativ și ca urmare, pot participa la poduri de sare cu proteine aderente.

Pentru un al doilea grup de proteine membranare periferice, atașamentul este bazat pe legarea directă a proteinelor membranare periferice la suprafețele citoplasmatică sau extracelulare ale proteinelor membranare integrale (vezi Fig. 2-5A). Această formă de atașament este ilustrată de citoschelet. De exemplu, suprafața citoplasmatică a membranei

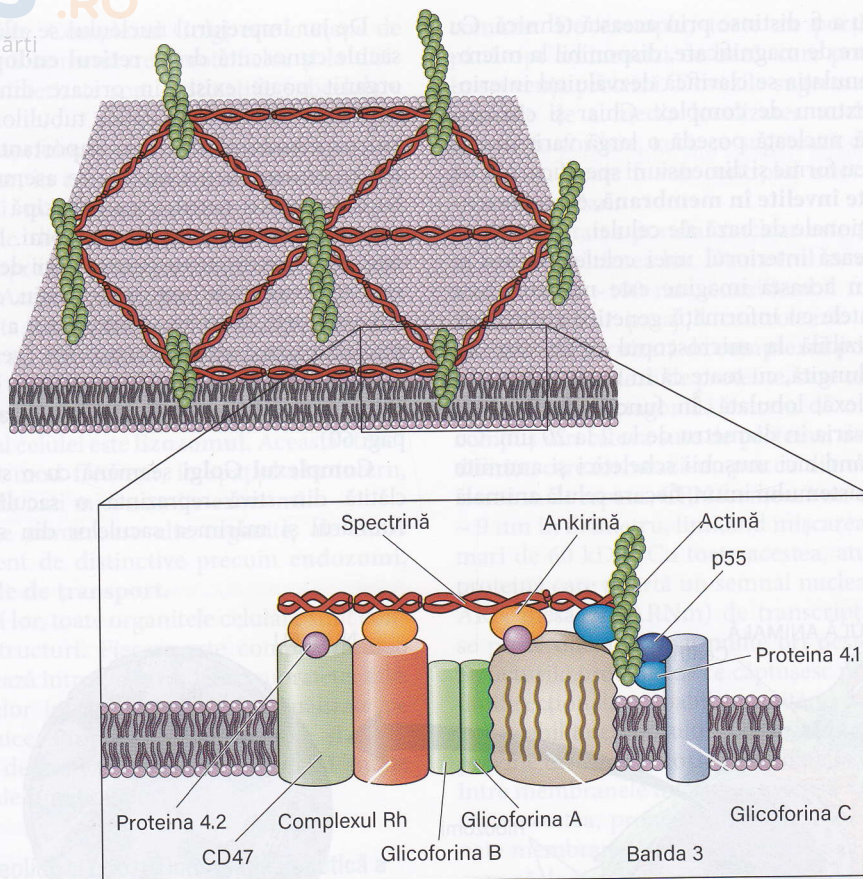


Figura 2-9 Atașări ale membranelor celulare la citoscheletul submembranar al hematiilor. Proteinele membranare integrale formează punți, care leagă membrana celulară la sistemul de interconectare al proteinelor care compun citoscheletul subcortical.

plasmatică eritrocitară este în strânsă apozitie la rețeaua densă de șiruri de proteine cuplate, cunoscută sub numele de **citoschelet subcortical**. Acesta constă dintr-o moleculă fibrilară lungă, numită spectrină, polimeri scurți ai actinei citoscheletului proteic, și alte proteine, incluzând ankirina și banda 4.1 (Fig. 2-9).

Două izoforme strâns legate de **spectrină** (α și β) formează dimeri și doi dintre acești dimeri se asamblează cap la cap unul cu altul pentru a forma heterotetramerii de spectrină. Coada regiunilor de spectrină leagă proteina globulară **banda 4.1** care, la rândul ei, se poate lega de fibrele de actină. Fiecare fibră de **actină** se poate asocia cu mai mult de o moleculă de bandă 4.1, astfel încât, împreună, spectrina, actina și banda 4.1 se asamblează într-o vastă matrice de centralizare. Proteina cunoscută sub numele de **ankirină** se leagă la spectrină, precum și la domeniul citoplasmatic al **benzii 3**, proteina membranară integrală responsabilă pentru transportul ionilor de Cl^- și HCO_3^- prin membrana eritocitară. Astfel, ankirina este o proteină membranară *periferică*, ce ancorează rețeaua de spectrină-actină direct la o proteină membranară *integrală* a eritrocitului.

Citoscheletul subcortical oferă membranei plasmatică eritrocitară rezistență și elasticitate. Persoanele care poartă mutații ale genelor ce codifică elemente ale citoscheletului, dețin eritrocite cărora le lipsește forma caracteristică de disc biconcav. Aceste eritrocite sunt extrem de fragile și sunt ușor de distrus de către tensiunile de forfecare (vezi pag. 415)

asociate cu circulația prin capilare. Prin urmare, se pare că citoscheletul subcortical formează o schelă de proteine membranare periferice, al cărei atașament direct la proteinele transmembranare îmbunătățește integritatea structurală a bistratului.

Citoscheletul subcortical nu este specific eritrocitelor. Numeroase tipuri celulare, inclusiv neuroni și celule epiteliale, au rețele submembranare constituite din proteine, foarte similare cu cele descrise mai întâi la eritrocite. În plus față de banda 3, proteinele transmembranare găsite într-o varietate mare de celule (inclusiv pompe de ioni, canale de ioni și molecule de adeziune celulară) leagă ankirină și pot servi astfel, drept puncte focale de atașare a citoscheletului. În celulele polarizate (ex. neuroni și celule epiteliale), citoscheletul subcortical pare să joace un rol foarte important în organizarea membranei plasmatică în domenii distincte morfologic și funcțional.

ORGANITELE CELULARE ȘI CITOSCHELETUL

Cella este compusă din organite specifice care deservesc funcții distincte

Atunci când o celulă eucariotă este privită printr-un microscop optic, se pot distinge și identifica o serie de structuri intracelulare. Matricea intracelulară, sau citoplasma, are un aspect granular, sugerând prezența unor componente care

sunt prea mici pentru a fi distinse prin această tehnică. Cu un grad mult mai mare de magnificare, disponibil la microscopul electronic, granulația se clarifică dezvăluind interiorul celulei ca fiind extrem de complex. Chiar și cea mai simplă celulă animală nucleată posedă o largă varietate de structuri complicate, cu forme și dimensiuni specifice. Aceste structuri sunt **organite învelite în membrană**, ele reprezentând elementele funcționale de bază ale celulei.

Figura 2-10 ilustrează interiorul unei celule tipice. Cel mai mare organit din această imagine este **nucleul**, care găzduiește componentele cu informații genetice ale celulei. Această structură, vizibilă la microscopul optic este de regulă, rotundă sau alungită, cu toate că în unele celule afișează o formă complexă, lobulată. În funcție de tipul de celulă, nucleul poate varia în diametru de la 2 la 20 μm . Cu unele excepții, incluzând aici mușchii scheletici și anumite celule specializate ale sistemului imun, fiecare celulă animală are un singur nucleu.

De jur împrejurul nucleului se află o rețea de tubuli sau sacule cunoscută drept **reticul endoplasmatic (RE)**. Acest organit poate exista în oricare dintre cele două forme, rugos sau neted. Suprafețele tubulilor RE rugos sunt tapate cu **ribozomi**, cele mai importante zone de sinteză proteică. Ribozomii pot exista, de asemenea, liberi în citozol. Suprafețele RE neted, care participă în sinteza lipidică, nu sunt înzestrate similar cu ribozomi. RE servește de asemenea, ca rezervor major pentru ionii de calciu. Membrana RE este echipată cu o pompă de calciu, care utilizează energia eliberată prin hidroliza ATP, pentru a dirija transportul Ca^{2+} din citoplasmă spre lumenul RE (vezi pag. 118). Ionii de Ca^{2+} pot fi eliberați rapid, ca răspuns la moleculele mesager și joacă un rol important în semnalizarea intracelulară (vezi pag. 60).

Complexul Golgi seamănă cu o stivă de clătite. Fiecare clătită din stivă reprezintă o saculă individuală, turtită. Numărul și mărimea saculelor din stiva Golgi variază în

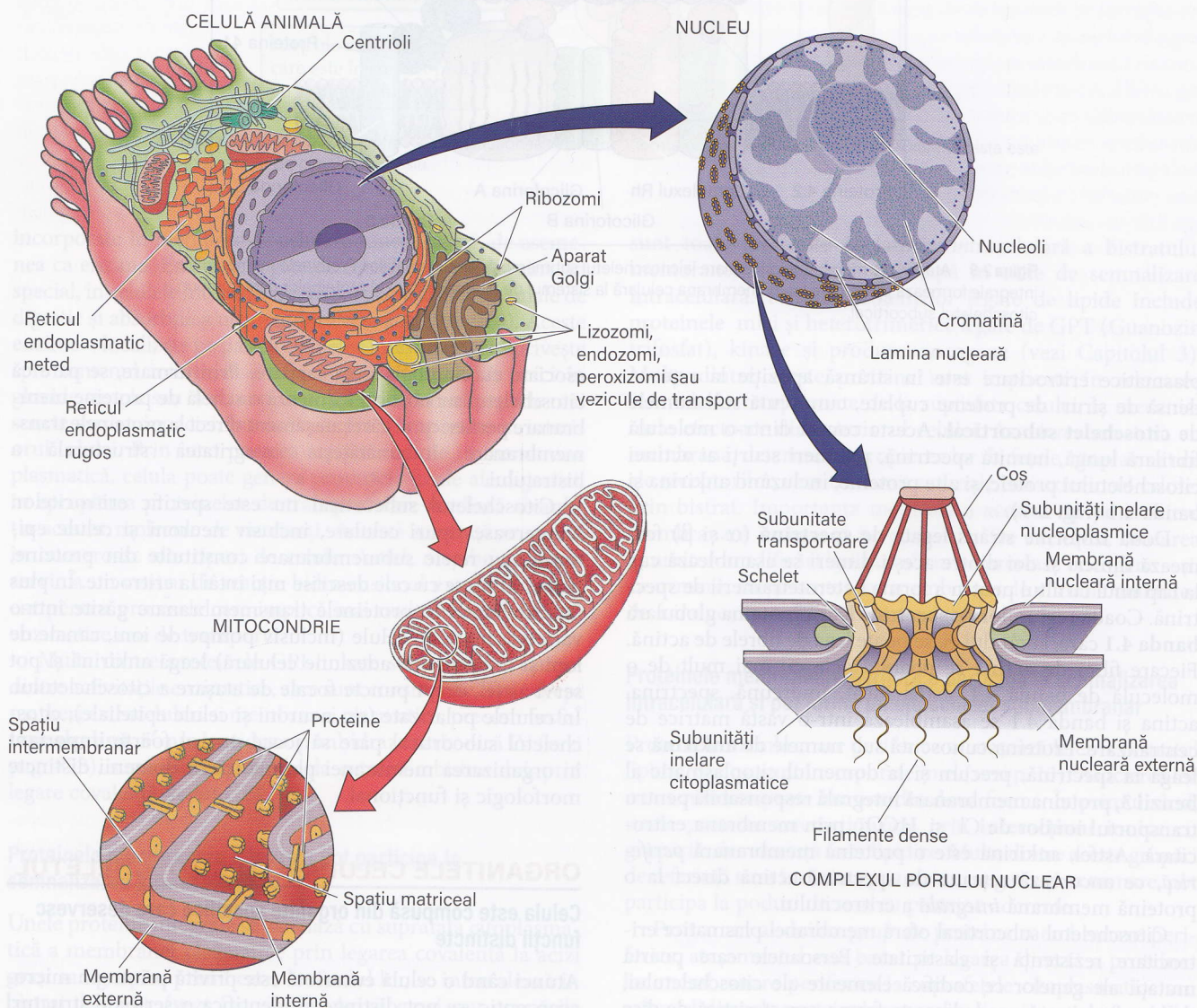


Figura 2-10 Ultrastructura unei celule animale tipice.