

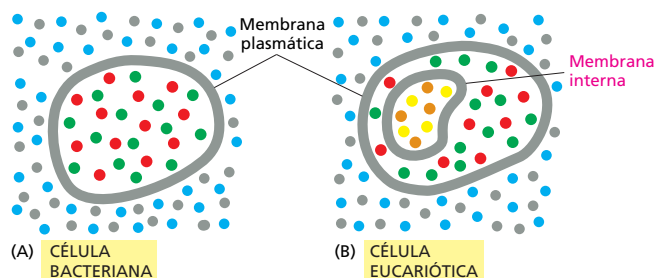
## A estrutura das membranas

Uma célula viva é um sistema de moléculas autorreplicativas mantidas no interior de um envoltório. Esse envoltório é a **membrana plasmática** – uma camada de lipídeos, com proteínas associadas, tão fina que não pode ser visualizada diretamente com microscopia óptica. Toda célula na Terra utiliza uma membrana para separar e proteger seus constituintes químicos do ambiente externo. Sem membranas, não haveria células, e como consequência não haveria vida.

A estrutura da membrana plasmática é simples: ela é composta por uma camada dupla de moléculas lipídicas com cerca de 5 nm – ou 50 átomos – de espessura, na qual proteínas estão inseridas. Suas propriedades, porém, diferem das de qualquer outra bicamada constituída por outros materiais com que estamos familiarizados em nosso cotidiano. Embora ela atue como uma barreira para impedir que o conteúdo celular extravase e se misture ao meio circundante (**Figura 11-1**), a membrana plasmática tem muitas outras funções. Para uma célula sobreviver e crescer, os nutrientes precisam atravessar a membrana plasmática de fora para dentro, assim como os resíduos devem ser eliminados. Para facilitar essas trocas, a membrana plasmática possui canais altamente seletivos e proteínas transportadoras que permitem a importação e exportação de pequenas moléculas e íons específicos. Outras proteínas de membrana atuam como sensores, ou receptores, e permitem que a célula receba informações sobre alterações no seu ambiente e responda de modo adequado. As propriedades mecânicas da membrana plasmática são igualmente notáveis. Quando uma célula cresce ou muda de forma, sua membrana também o faz: ela aumenta sua área pela adição de novos segmentos de membrana sem que ocorra perda da sua continuidade, e ela pode se deformar sem se romper (**Figura 11-2**). Se a membrana é perfurada, ela não colapsa como um balão nem permanece rompida; em vez disso, ela rapidamente sela o local da perfuração.

### A BICAMADA LIPÍDICA

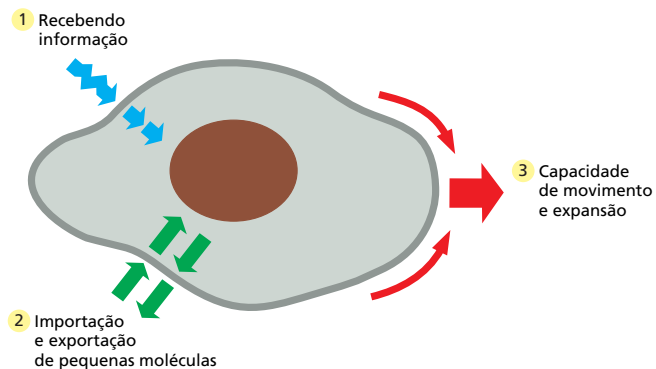
### PROTEÍNAS DE MEMBRANA



### Figura 11-1 As membranas celulares funcionam como barreiras seletivas.

A membrana plasmática separa a célula do seu ambiente, permitindo que a composição molecular da célula seja diferente da do seu ambiente. (A) Em algumas bactérias, a membrana plasmática é a única membrana. (B) As células eucarióticas também possuem membranas internas delimitando organelas individuais. Todas as membranas da célula impedem que as moléculas delimitadas pela membrana se misturem com as moléculas do ambiente externo, conforme indicado esquematicamente pelos pontos coloridos.

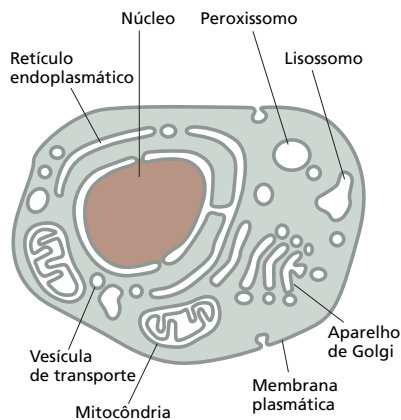
**Figura 11-2** A membrana plasmática está envolvida na comunicação celular, na importação e exportação de moléculas, no crescimento celular e na sua mobilidade. (1) Proteínas receptoras na membrana plasmática permitem que a célula receba sinais do ambiente; (2) proteínas de transporte na membrana possibilitam a importação e exportação de pequenas moléculas; (3) a flexibilidade da membrana e a sua capacidade de expansão permitem que a célula cresça, altere sua forma e se mova.



Conforme mostrado na Figura 11-1, as bactérias mais simples possuem apenas uma única membrana – a membrana plasmática –, ao passo que as células eucarióticas possuem membranas internas que delimitam compartimentos intracelulares. As membranas internas formam diversas organelas, incluindo o retículo endoplasmático, o aparelho de Golgi e as mitocôndrias (Figura 11-3). Embora essas membranas internas sejam construídas com bases nos mesmos princípios da membrana plasmática, existem diferenças sutis na sua composição, sobretudo quanto às suas proteínas de membrana.

Independentemente da sua localização, todas as membranas celulares são compostas por lipídeos e proteínas e dividem uma estrutura geral comum (Figura 11-4). Os componentes lipídicos estão arranjados em duas lâminas justapostas, formando a *bicamada lipídica* (ver Figura 11-4B e C). Essa bicamada lipídica é uma barreira para a permeabilidade da maior parte das moléculas solúveis em água. As proteínas realizam as demais funções da membrana e conferem características específicas a diferentes membranas.

Neste capítulo, consideramos a estrutura e a organização dos dois principais constituintes das membranas biológicas: os lipídeos e as proteínas. Apesar de nos concentrarmos principalmente na membrana plasmática, muitos dos conceitos aqui discutidos se aplicam também às membranas intracelulares. As funções das membranas celulares, incluindo seu papel no transporte de pequenas moléculas e na geração de energia, são consideradas em capítulos posteriores.



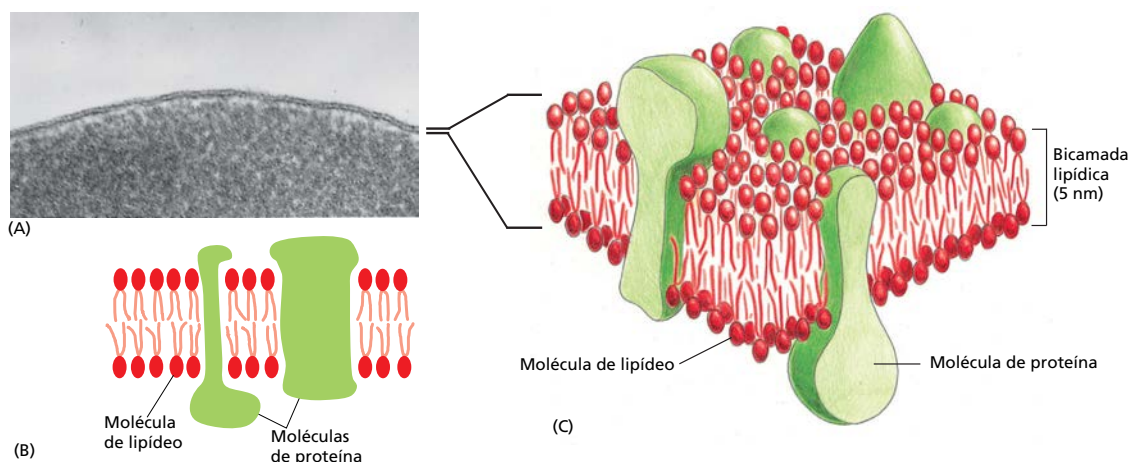
**Figura 11-3** As membranas internas formam diversos compartimentos em uma célula eucariótica. Algumas das principais organelas delimitadas por membranas encontradas normalmente em uma célula animal são mostradas aqui. Note que o núcleo e as mitocôndrias são delimitados por duas membranas.

## A BICAMADA LIPÍDICA

Como as células são preenchidas com – e cercadas por – água, a estrutura das membranas celulares é determinada pelo comportamento dos lipídeos de membrana em ambientes aquosos. Nesta seção, estudamos com mais detalhes a *bicamada lipídica*, que constitui a estrutura fundamental de todas as membranas celulares. Consideramos como as bicamadas lipídicas se formam, como são mantidas e como as suas propriedades estabelecem as propriedades gerais de todas as membranas celulares.

## As membranas lipídicas formam bicamadas na água

Os lipídeos das membranas celulares combinam duas propriedades bastante distintas em uma única molécula: cada lipídeo possui uma cabeça hidrofílica (“amante da água”) e uma cauda hidrofóbica (“que teme a água”). Os lipídeos mais abundantes nas membranas celulares são os **fosfolipídeos**, que apresentam uma cabeça hidrofílica contendo fosfato ligada a um par de caudas hidrofóbicas (Figura 11-5). A **fosfatidilcolina**, por exemplo, possui uma pequena molécula de colina ligada a um grupo fosfato como sua cabeça hidrofílica (Figura 11-6).



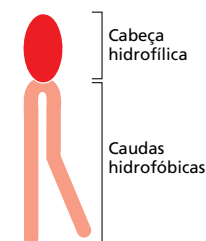
**Figura 11-4** A membrana celular pode ser observada de diversas formas. (A) Eletromicrografia da membrana plasmática de um eritrócito humano, em secção transversal. (B e C) Desenhos esquemáticos mostrando vistas bi e tridimensionais de uma membrana celular. (A, cortesia de Daniel S. Friend.)

Moléculas com partes hidrofílicas e hidrofóbicas são denominadas **anfipáticas**, uma propriedade compartilhada com outros tipos de lipídeos de membranas, incluindo o colesterol, presente nas membranas das células animais, e os glicolipídeos, que possuem açúcares como parte da sua cabeça hidrofílica (**Figura 11-7**). A presença de partes hidrofóbicas e hidrofílicas tem papel crucial no arranjo das moléculas lipídicas como bicamadas em ambientes aquosos.

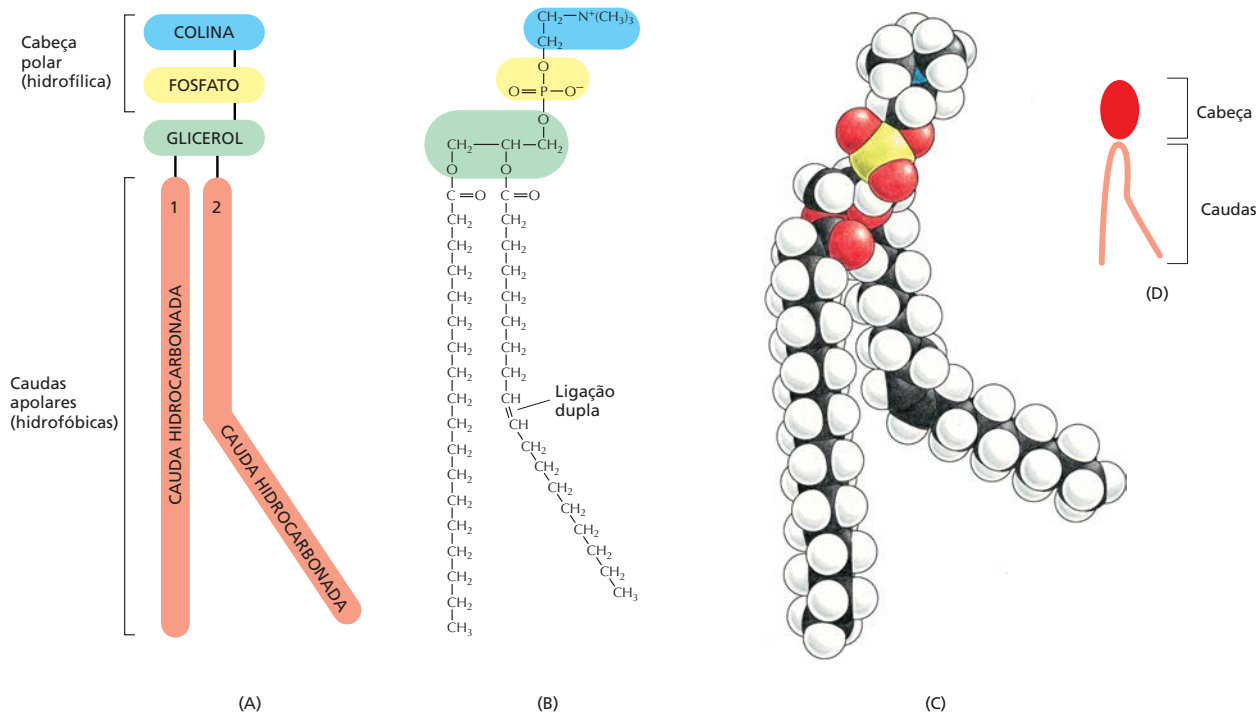
Conforme discutido no Capítulo 2 (ver Painel 2-2, p. 68-69), as moléculas hidrofílicas se dissolvem rapidamente em água, pois contêm grupos carregados ou grupos polares não carregados que podem formar atrações eletrostáticas ou ligações de hidrogênio com as moléculas de água (**Figura 11-8**). Em contraste, as moléculas hidrofóbicas são insolúveis em água, pois todos os seus átomos – ou a maioria deles – não possuem carga ou são apolares; dessa forma, eles não podem formar interações favoráveis com moléculas de água. Essas moléculas hidrofóbicas fazem as moléculas de água adjacentes se reorganizarem em um arcabouço, uma estrutura similar a uma gaiola, ao redor delas (**Figura 11-9**). Como essa estrutura de arcabouço é muito mais ordenada do que o restante das moléculas de água, a sua formação requer energia livre. O custo energético é minimizado quando as moléculas hidrofóbicas se agrupam, limitando o seu contato com as moléculas de água circundantes. Assim, moléculas puramente hidrofóbicas, como lipídeos encontrados em adipócitos de animais e os óleos encontrados em sementes de plantas (**Figura 11-10**), coalescem em uma única gota quando postos em água.

As moléculas anfipáticas, como os fosfolipídeos, estão submetidas a duas forças contraditórias: a cabeça hidrofílica é atraída pelas moléculas de água, enquanto a cauda hidrofóbica tende a repelir a água e se agregar com outras moléculas hidrofóbicas. Esse conflito é resolvido com a formação da bicamada lipídica – um arranjo que satisfaz ambas as partes e é energeticamente mais favorável. As cabeças hidrofílicas permanecem expostas à água nas duas superfícies da bicamada; mas as caudas hidrofóbicas ficam protegidas da água e justapostas no interior, como o recheio em um sanduíche (**Figura 11-11B**).

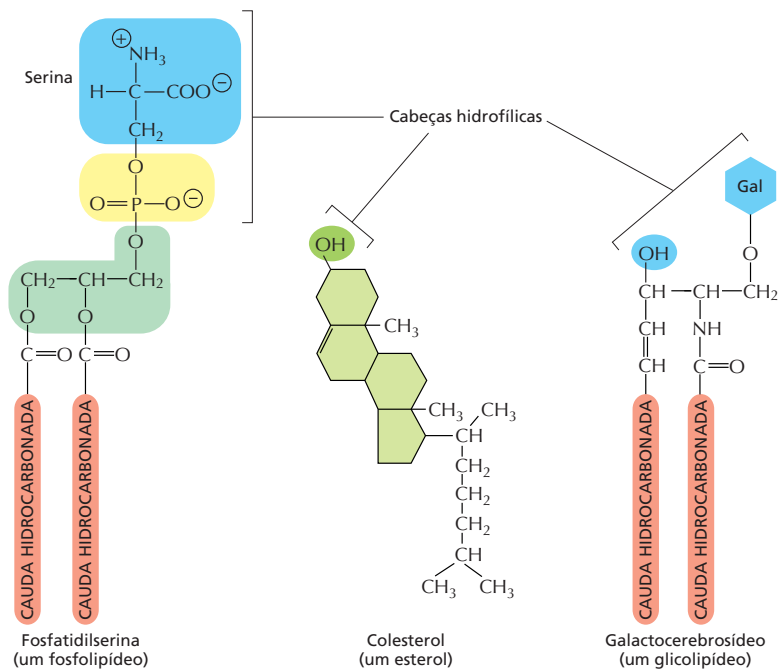
As mesmas forças que atuam sobre as moléculas anfipáticas para que formem bicamadas também ajudam a conferir a propriedade de autosselamento das bicamadas. Qualquer ruptura na bicamada cria uma extremidade livre exposta à água. Como isso é energeticamente desfavorável, as moléculas da bicamada se rearranjam de maneira espontânea para eliminar a extremidade livre. Caso a ruptura seja pequena, esse rearranjo espontâneo irá excluir as moléculas de



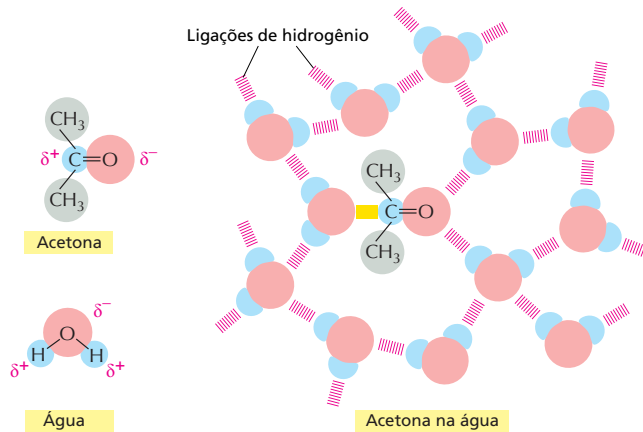
**Figura 11-5** Uma típica molécula lipídica de membrana possui uma cabeça hidrofílica e duas caudas hidrofóbicas.



**Figura 11-6 A fosfatidilcolina é o fosfolípido mais comum em membranas celulares.** A molécula é representada esquematicamente em (A), com sua fórmula química em (B), no modelo de preenchimento espacial em (C), e seu símbolo está representado em (D). Este fosfolípido em particular é composto por cinco partes: a cabeça hidrofílica, composta por uma molécula de colina ligada a um grupo fosfato; duas cadeias hidrocarbonadas, que compõem as caudas hidrofóbicas; e uma molécula de glicerol, que conecta a cabeça às caudas. Cada uma das caudas hidrofóbicas é um ácido graxo – uma cadeia hidrocarbonada com um grupo –COOH em uma extremidade – que medeia a ligação à molécula de glicerol. A formação de um ângulo em uma das cadeias hidrocarbonadas ocorre onde há a constituição de uma ligação dupla entre dois átomos de carbono. A porção “fosfatidil” do nome dos fosfolípidos se refere à porção fosfato-glicerol-ácido graxo da molécula.



**Figura 11-7 Diferentes tipos de lipídeos de membrana são anfipáticos.** Cada um dos três tipos de lipídeos mostrados possui uma cabeça hidrofílica e uma ou duas caudas hidrofóbicas. A cabeça hidrofílica (destacada em azul e amarelo) é um fosfato de serina na fosfatidilserina, um grupo –OH no colesterol e um açúcar (galactose) e um grupo –OH no galactocerebroside. Ver também Painel 2-4, p. 72-73.



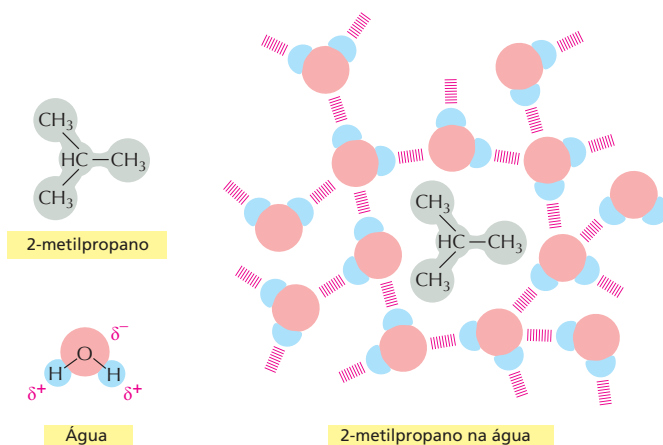
**Figura 11-8** Uma molécula hidrofílica atrai moléculas de água. A acetona e a água são moléculas polares: a acetona se dissolve rapidamente em água. Os átomos polares estão representados em *vermelho* e *azul*, com  $\delta^-$  indicando carga parcial negativa e  $\delta^+$  indicando carga parcial positiva. As ligações de hidrogênio (*vermelho*) e uma atração eletrostática (*amarelo*) se formam entre as moléculas de acetona e de água circundantes. Os grupos apolares estão representados em *cinza*.

água e reparar a bicamada, restaurando a lâmina contínua. Se a ruptura for grande, a lâmina pode dobrar-se sobre ela mesma e se quebrar em pequenas vesículas fechadas. Nos dois casos, as extremidades livres são prontamente eliminadas.

A não ocorrência de extremidades livres tem uma profunda consequência: a única maneira que uma lâmina anfipática finita tem de evitar extremidades livres é curvar e selar, formando uma esfera fechada (Figura 11-12). Por conseguinte, as moléculas anfipáticas como os fosfolípidos necessariamente se arranjam em compartimentos autosselantes fechados. Esse comportamento notável, fundamental para a criação de uma célula viva, é, em essência, simplesmente resultado da estrutura de cada molécula, hidrofílica em uma das terminações e hidrofóbica na outra.

## A bicamada lipídica é um líquido bidimensional flexível

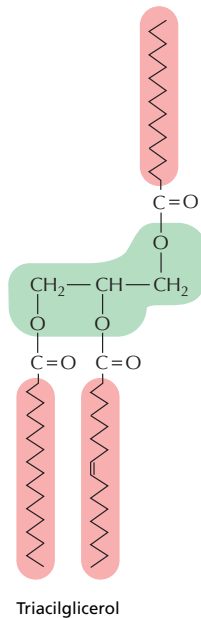
O ambiente aquoso dentro e fora da célula evita que os lípidos da membrana escapem da bicamada, mas nada impede que essas moléculas se movam e tro-



### QUESTÃO 11-1

Diz-se que as moléculas de água se arranjam como um arcabouço ao redor de compostos hidrofóbicos (p. ex., Figura 11-9). Isso parece paradoxal, já que moléculas de água não interagem com compostos hidrofóbicos. Portanto, como as moléculas de água reconhecem a diferença entre compostos hidrofílicos e hidrofóbicos e mudam seu comportamento para interagir de forma diferente com cada um deles? Discuta seu argumento e desenvolva um conceito claro do significado de "estrutura em arcabouço". Como ela pode ser comparada ao gelo? Por que essa estrutura é energeticamente desfavorável?

**Figura 11-9** Uma molécula hidrofóbica tende a evitar contato com água. Como a molécula de 2-metilpropano é completamente hidrofóbica, ela não é capaz de formar interações favoráveis com a água. Isso faz as moléculas adjacentes de água se organizarem em uma estrutura de arcabouço ao redor do 2-metilpropano para maximizar as suas ligações de hidrogênio umas com as outras.



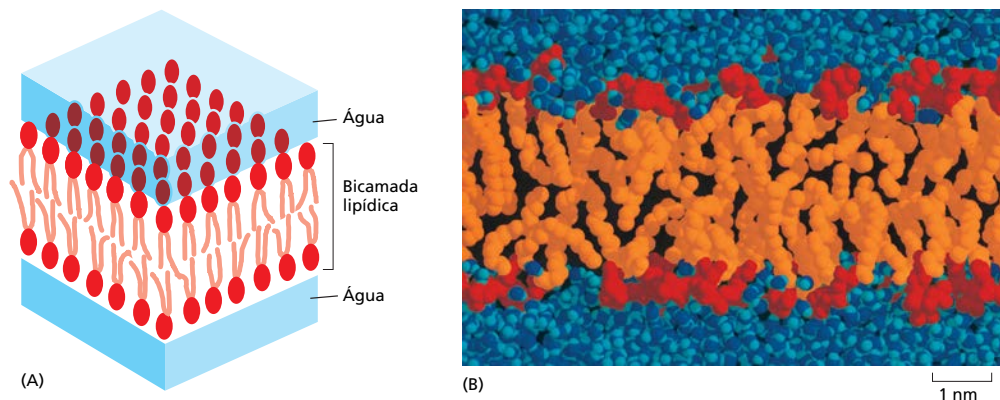
**Figura 11-10 As moléculas lipídicas são hidrofóbicas, diferentemente dos fosfolípideos.** Os triacilgliceróis, principais constituintes das gorduras em animais e dos óleos em plantas, são moléculas totalmente hidrofóbicas. Aqui, a terceira cauda hidrofóbica da molécula de triacilglicerol é representada apontando para cima em comparação ao fosfolípideo (ver Figura 11-6A), embora em geral seja representada para baixo (ver Painel 2-4, p. 72-73).

quem de lugar umas com as outras no plano da bicamada. A membrana se comporta como um líquido bidimensional, o que é crucial para que exerça sua função e mantenha sua integridade (**Animação 11.1**).

A bicamada lipídica também é flexível – ou seja, ela é capaz de se curvar. Assim como a fluidez, a flexibilidade é importante para a função da membrana e estabelece um limite inferior de aproximadamente 25 nm para o tamanho de uma vesícula que as membranas celulares são capazes de formar.

A fluidez das bicamadas lipídicas pode ser estudada utilizando bicamadas lipídicas sintéticas, que são facilmente produzidas pela agregação espontânea em água de moléculas de lipídeos anfipáticos. Fosfolípideos puros, por exemplo, irão formar vesículas esféricas fechadas, chamadas de lipossomos, quando expostos à água; tais vesículas variam em tamanho de aproximadamente 25 nm até 1 µm de diâmetro (**Figura 11-13**).

Essas bicamadas sintéticas simples permitem que os movimentos das moléculas de lipídeos sejam mensurados. Tais medidas revelam que alguns tipos de movimentos são raros, enquanto outros são frequentes e rápidos. Assim, em bicamadas lipídicas sintéticas, as moléculas de fosfolípideo raramente trocam de posição de uma monocamada (uma metade da bicamada) para a outra. Sem proteínas que facilitem o processo, estima-se que esse evento, chamado de *flip-flop*, ocorra com uma frequência menor do que uma vez ao mês para uma molécula lipídica, em condições similares às da célula. Por outro lado, como resultado de movimentos térmicos aleatórios, as moléculas lipídicas trocam de lugar com as moléculas adjacentes continuamente na mesma monocamada. Essas trocas de posição medeiam a difusão lateral rápida de moléculas lipídicas no plano de cada monocamada, e, por exemplo, um lipídeo em uma bicamada artificial pode se difundir por uma extensão igual à extensão total de uma célula bacteriana (~2 µm) em cerca de um segundo.



**Figura 11-11 Os fosfolípideos anfipáticos formam bicamadas em água.** (A) Desenho esquemático de uma bicamada lipídica em água. (B) Simulação computacional mostrando moléculas de fosfolípideo (cabeças em vermelho e caudas em laranja) e de água (azul) ao redor, em seção transversal da bicamada lipídica. (B, adaptada de *Science* 262:223–228, 1993, com permissão de AAAS; cortesia de R. Venable e R. Pastor.)

**Figura 11-12** As bicamadas de fosfolípidos se fecham de maneira espontânea sobre elas mesmas, formando compartimentos selados.

A estrutura fechada é estável porque evita a exposição das caudas hidrocarbonadas hidrofóbicas à água, o que seria energeticamente desfavorável.

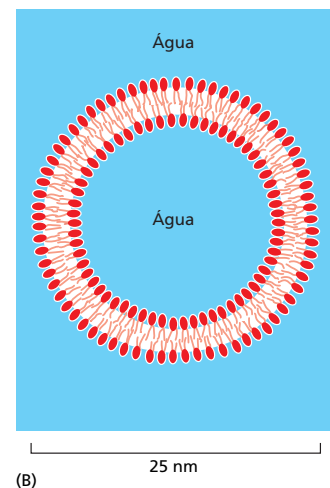
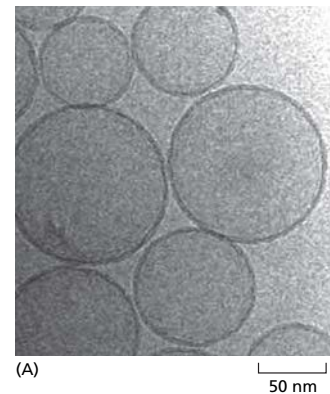
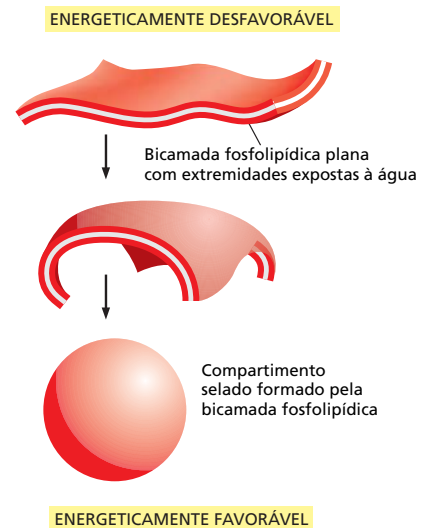
Estudos similares indicam que moléculas individuais de lípidos não apenas curvam suas caudas hidrocarbonadas, mas também giram rapidamente ao longo de seu eixo – algumas atingindo velocidade igual a 500 revoluções por segundo. Estudos em células intactas – e membranas celulares isoladas – indicam que as moléculas lipídicas das membranas celulares apresentam os mesmos movimentos observados nas bicamadas sintéticas. Os movimentos das moléculas de fosfolípidos de membrana estão resumidos na **Figura 11-14**.

## A fluidez da bicamada lipídica depende da sua composição

A fluidez da membrana celular – a facilidade com que as moléculas lipídicas se movem no plano da bicamada – é importante para as funções da membrana, devendo ser mantida dentro de certos limites. O quão fluida uma bicamada lipídica é em uma dada temperatura depende da sua composição de fosfolípidos e, em particular, da natureza das caudas hidrocarbonadas: quanto mais próximas e mais regular for o empacotamento das caudas, mais viscosa e menos fluida será a bicamada. Duas propriedades principais das caudas hidrocarbonadas afetam o grau de empacotamento da bicamada: o seu comprimento e o número de ligações duplas que apresentam.

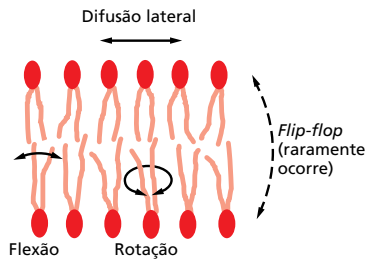
Cadeias mais curtas reduzem a tendência de formação de interações entre as caudas hidrocarbonadas, aumentando, assim, a fluidez da bicamada. As caudas hidrocarbonadas dos fosfolípidos de membrana variam no comprimento entre 14 e 24 átomos de carbono, sendo 18 a 20 átomos o habitual. A maioria dos fosfolípidos contém uma cauda hidrocarbonada com uma ou mais ligações duplas entre átomos de carbono adjacentes, e a outra cauda com apenas ligações simples (ver Figura 11-6). As cadeias com ligações duplas não possuem o número máximo de átomos de hidrogênio que poderiam, em princípio, estar ligados à cadeia principal carbônica; por isso, são chamadas de **insaturadas** em relação ao hidrogênio. A cauda hidrocarbonada sem ligações duplas possui um conjunto completo de átomos de hidrogênio e é dita **saturada**. Cada ligação dupla em uma cauda insaturada cria uma pequena “dobra” (ver Figura 11-6) que torna mais difícil o empacotamento das caudas umas contra as outras. Por essa razão, uma bicamada lipídica que contenha uma grande proporção de caudas hidrocarbonadas insaturadas será mais fluida do que as que possuem menores proporções.

Em células de bactérias e leveduras, que se adaptam a diferentes temperaturas, tanto o comprimento quanto a insaturação das caudas hidrocarbonadas da bicamada são periodicamente ajustados para manter a fluidez constante da membrana: em temperaturas mais altas, por exemplo, a célula produz lípidos de membrana com caudas mais longas e poucas ligações duplas. Uma estratégia similar é utilizada na produção de margarina a partir de óleos vegetais. Gorduras produzidas por plantas em geral são insaturadas e, portanto, líquidas à temperatura ambiente, ao contrário das gorduras animais, como manteiga ou banha, que são saturadas e sólidas à temperatura ambiente. A margarina é feita



**Figura 11-13** Fosfolípidos puros podem formar lipossomos fechados e esféricos.

(A) Eletromicrografia de vesículas de fosfolípidos (lipossomos) mostrando a estrutura em bicamada da membrana. (B) Desenho de um pequeno lipossomo esférico em seção transversal. (A, cortesia de Jean Lepault.)



**Figura 11-14 Os fosfolípidos de membrana são móveis.** A ilustração representa os tipos de movimentos que as moléculas de fosfolípidos apresentam em uma bicamada lipídica. Devido a esses movimentos, as bicamadas se comportam como líquidos bidimensionais, onde moléculas individuais de lipídeos são capazes de se mover na monocamada em que se encontram. Observe que as moléculas de lipídeos não se movem espontaneamente de uma monocamada para a outra.

### QUESTÃO 11-2

Cinco estudantes em uma sala de aula sempre se sentam juntos na primeira fila de carteiras. Isso pode ocorrer porque (A) eles realmente gostam uns dos outros, ou (B) nenhum outro aluno quer se sentar junto deles. Qual das duas explicações também se aplica à formação da bicamada lipídica? Explique. Suponha que a segunda explicação se aplique às moléculas lipídicas. Como isso afetaria as propriedades da bicamada lipídica?

de óleos vegetais hidrogenados, cujas ligações duplas foram removidas pela adição de átomos de hidrogênio, tornando-a mais sólida e semelhante à manteiga em temperatura ambiente.

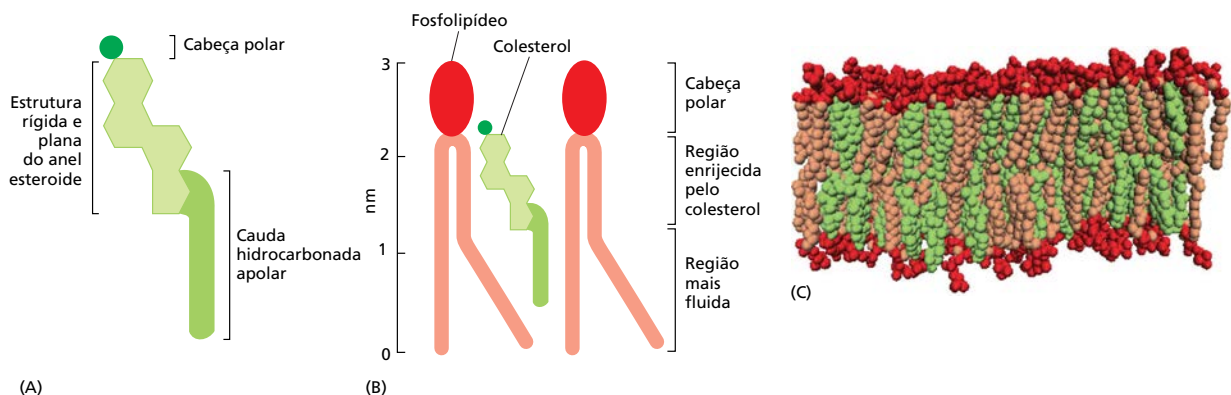
Em células animais, a fluidez da membrana é modulada pela inclusão de moléculas do esteroide **colesterol**. Essas moléculas estão presentes em grandes quantidades na membrana plasmática, representando aproximadamente 20% dos lipídeos do total do peso da membrana. Como as moléculas de colesterol são pequenas e rígidas, elas preenchem os espaços vazios entre as moléculas vizinhas de fosfolípidos, originados pelas dobras das suas caudas hidrocarbonadas insaturadas (Figura 11-15). Portanto, o colesterol tende a tornar a bicamada mais rígida, menos flexível e menos permeável. As propriedades químicas dos lipídeos de membrana – e como elas afetam a fluidez da membrana – são revisadas na Animação 11.2.

Para todas as células, a fluidez da membrana é importante por muitas razões. Ela permite a rápida difusão de muitas proteínas de membrana no plano da bicamada e a sua interação com outras proteínas, fator crucial, por exemplo, na sinalização celular (discutida no Capítulo 16). Também permite a difusão de lipídeos e proteínas dos locais da membrana nos quais são inseridos logo após sua síntese para outras regiões da célula. Além disso, garante que todas as moléculas da membrana sejam distribuídas de modo homogêneo entre as células-filhas quando a célula se divide. E, em condições apropriadas, permite que as membranas se fusionem com outras membranas e que suas moléculas se misturem (discutido no Capítulo 15). Se as membranas biológicas não fossem fluidas, ficaria difícil imaginar como as células poderiam viver, crescer e se reproduzir.

## A formação da membrana inicia-se no retículo endoplasmático

Nas células eucarióticas, novos fosfolípidos são sintetizados por enzimas ligadas à superfície citosólica do *retículo endoplasmático (RE)*; ver Figura 11-3). Utilizando ácidos graxos livres como substrato (ver Painel 2-4, p. 72-73), as enzimas inserem os fosfolípidos recém-sintetizados exclusivamente na metade citosólica da bicamada.

Apesar dessa diferença, as membranas celulares crescem de modo homogêneo. Como os novos fosfolípidos chegam à monocamada oposta? Conforme vimos na Figura 11-14, a transferência espontânea de lipídeos de uma monocamada para a outra ocorre raramente. Essa transferência é catalisada por enzimas chamadas de *scramblases*, que removem aleatoriamente fosfolípidos específicos de uma metade da bicamada lipídica e os inserem na outra metade. Como resultado dessa mistura, fosfolípidos recém-sintetizados são redistribuídos igualmente entre as monocamadas da membrana do retículo endoplasmático (Figura 11-16A).



**Figura 11-15 O colesterol tende a enrijecer as membranas celulares.** (A) A estrutura da molécula de colesterol. (B) Como o colesterol se posiciona nos espaços entre as moléculas de fosfolípidos na bicamada lipídica. (C) Modelo de preenchimento espacial da bicamada, com as moléculas de colesterol representadas em verde. A fórmula química do colesterol é mostrada na Figura 11-7. (C, de H.L. Scott, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 12:499, 2002.)

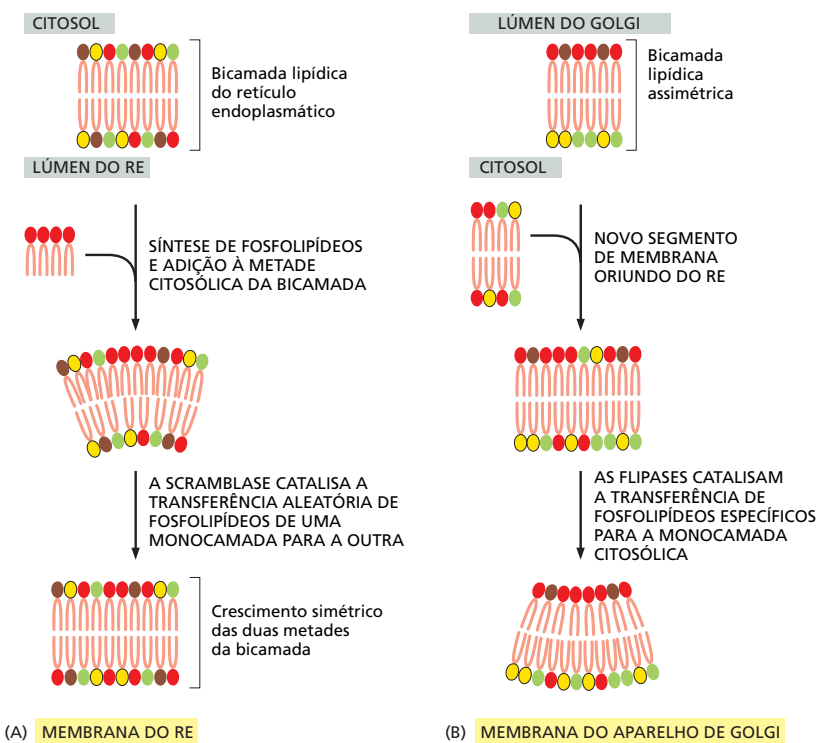


Parte dessa membrana recém-formada irá permanecer no retículo endoplasmático; o restante será utilizado para suprir outros compartimentos da célula com segmentos novos de membrana. Porções da membrana são continuamente destacadas do RE para formar pequenas vesículas esféricas que se fusionam a outras membranas, como as membranas do aparelho de Golgi. Vesículas adicionais se destacam do aparelho de Golgi e são incorporadas à membrana plasmática. Discutimos esse processo dinâmico de transporte de membrana em detalhes no Capítulo 15.

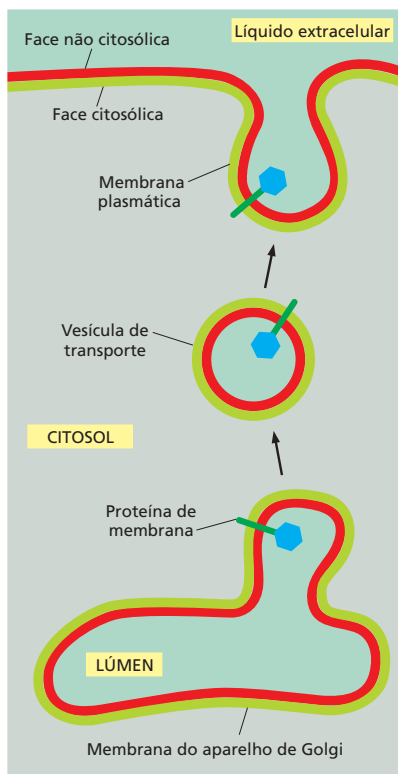
## Certos fosfolipídeos estão confinados a um lado da membrana

A maior parte das membranas celulares é assimétrica: as duas metades da bicamada com frequência apresentam conjuntos distintos de fosfolipídeos. Se as membranas são formadas a partir do RE com um conjunto homogêneo de fosfolipídeos, como a assimetria é originada? Ela tem início no aparelho de Golgi. A membrana do aparelho de Golgi contém outra família de enzimas que modificam fosfolipídeos, as *flipases*. Tais enzimas removem fosfolipídeos específicos da metade da bicamada voltada para o espaço externo e os introduzem na monocamada voltada para o citosol (Figura 11-16B).

A ação das flipases – e enzimas similares presentes na membrana plasmática – inicia e mantém o arranjo assimétrico dos fosfolipídeos que é característico das membranas das células animais. Tal assimetria é preservada quando as membranas brotam de uma organela e se fusionam com outra – ou com a membrana plasmática. Isso significa que todas as membranas celulares apresentam um lado “interno” e um lado “externo”: a monocamada citosólica sempre está voltada para o citosol, enquanto a camada não citosólica está exposta ao meio externo da célula – no caso da membrana plasmática – ou ao espaço interno (*lúmen*) de uma organela. Essa conservação de orientação se aplica não apenas aos fosfolipídeos que compõem a membrana, mas também a qualquer proteína que possa estar inserida na membrana (Figura 11-17). Para as proteínas de membra-



**Figura 11-16** Fosfolipídeos recém-sintetizados são adicionados à face citosólica da membrana do RE e então redistribuídos por enzimas que catalisam a sua transferência de uma metade da bicamada lipídica para a outra. (A) Enzimas biossintéticas ligadas à monocamada citosólica da membrana do RE (não representadas) sintetizam novos fosfolipídeos a partir de ácidos graxos livres e os inserem na monocamada citosólica. Enzimas denominadas scramblases transferem aleatoriamente as moléculas de fosfolipídeos de uma monocamada para a outra, permitindo que a membrana cresça como uma bicamada. (B) Quando as membranas se separam do RE e são incorporadas ao aparelho de Golgi, elas encontram enzimas chamadas de flipases, que seletivamente removem a fosfatidilserina (*verde-claro*) e a fosfatidiletanolamina (*amarelo*) da monocamada não citosólica e as inserem na camada citosólica. Essa transferência concentra a fosfatidilcolina (*vermelho*) e a esfingomielina (*marrom*) na monocamada não citosólica. A curvatura resultante da membrana ajuda a mediar a subsequente formação de vesículas.



**Figura 11-17** As membranas mantêm sua orientação durante a sua transferência entre os compartimentos celulares. As membranas são transportadas mediante processos de brotamento e fusão. Aqui, é mostrada uma vesícula brotando a partir do aparelho de Golgi e se fusionando à membrana plasmática. Observe que a orientação dos lipídios de membrana e das proteínas é preservada durante o processo: a face citosólica original da bicamada lipídica (verde) é mantida voltada para o citosol, e a face não citosólica (vermelha) não é exposta ao citosol, estando voltada para o lúmen do aparelho de Golgi ou da vesícula de transporte – ou para o espaço extracelular. De modo semelhante, a glicoproteína representada em azul mantém a sua orientação, com o grupo açúcar ligado voltado para a face não citosólica.

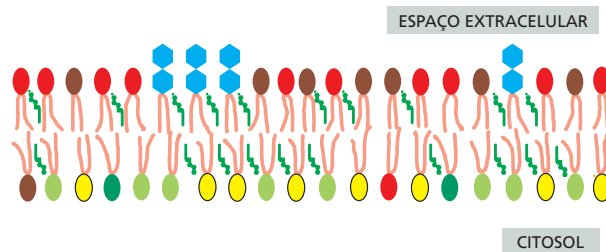
na, tal posicionamento é muito importante, pois a sua orientação na bicamada lipídica costuma ser essencial para a sua função (ver Figura 11-19).

Entre os lipídios, aqueles com distribuição assimétrica mais acentuada nas membranas celulares são os glicolipídios, que estão localizados principalmente na membrana plasmática, e apenas na metade não citosólica da bicamada (Figura 11-18). O seu grupo açúcar está voltado para o exterior da célula, onde faz parte de um revestimento contínuo de carboidratos que circundam e protegem as células animais. As moléculas de glicolipídios adquirem seu grupo açúcar no aparelho de Golgi, onde as enzimas que catalisam essa modificação estão confinadas. Essas enzimas estão posicionadas de modo que os grupos açúcar são adicionados apenas às moléculas de lipídeo localizadas na metade não citosólica da bicamada. Uma vez que as moléculas de glicolipídios tenham sido criadas dessa forma, elas permanecem nessa monocamada, pois não há flipases que as transfiram para a metade citosólica. Portanto, quando uma molécula de glicolipídeo se encontra na membrana plasmática, o seu grupo açúcar está exposto ao meio externo da célula.

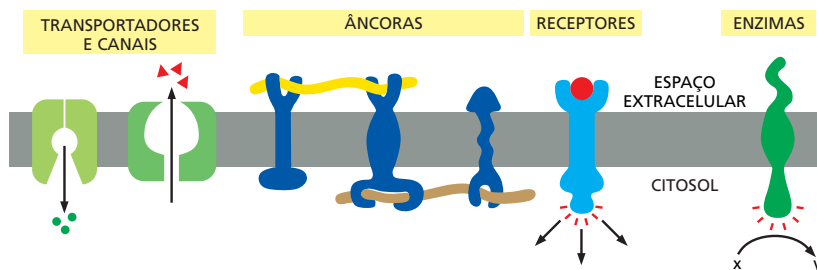
Outras moléculas lipídicas apresentam diferentes tipos de distribuição assimétrica, relacionada com sua função específica. Por exemplo, os fosfolipídios de inositol – um componente menor da membrana plasmática – possuem papéis específicos na transmissão de sinais da superfície celular para o interior da célula (discutido no Capítulo 16); desse modo, estão concentrados na metade citosólica da bicamada lipídica.

### QUESTÃO 11-3

Parece paradoxal que a bicamada lipídica seja líquida e assimétrica. Explique.



**Figura 11-18** Fosfolipídios e glicolipídios estão distribuídos de modo assimétrico na bicamada lipídica da membrana plasmática eucariótica. A fosfatidilcolina (vermelho) e a esfingomiéline (marrom) se concentram na face não citosólica, enquanto a fosfatidilserina (verde-claro) e a fosfatidiletanolamina (amarelo) são observadas principalmente na face citosólica. Além desses fosfolipídios, os fosfatidilinosíteis (verde-escuro), constituintes menores da membrana plasmática, são observados na monocamada citosólica, onde participam da sinalização celular. Os glicolipídios estão desenhados com hexágonos azuis representando os açúcares da cabeça; tais moléculas são observadas exclusivamente na monocamada não citosólica da membrana. No interior da bicamada, o colesterol (verde) está distribuído de modo quase homogêneo nas duas monocamadas.



**Figura 11-19** As proteínas da membrana plasmática desempenham uma variedade de funções.

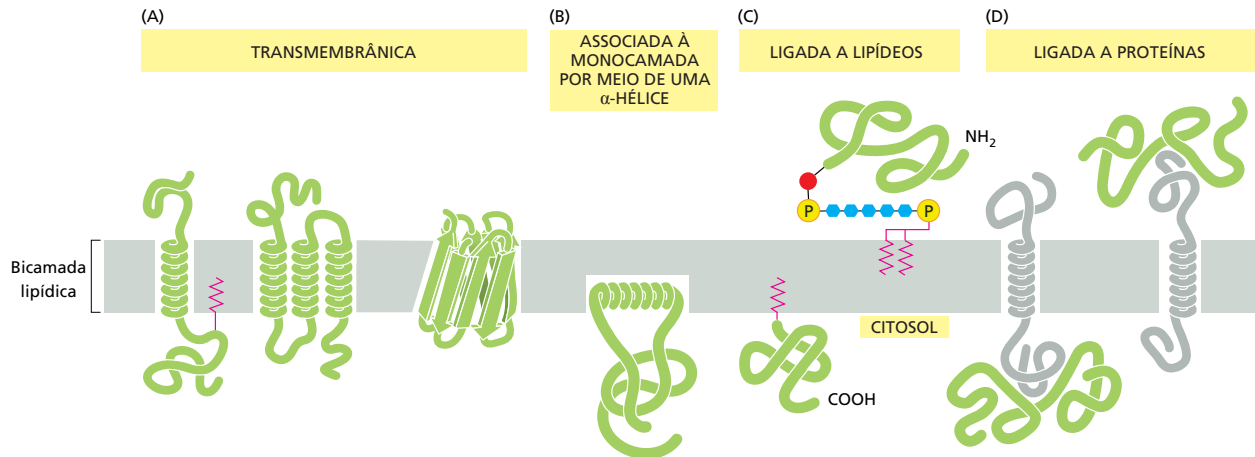
## PROTEÍNAS DE MEMBRANA

Apesar de a bicamada lipídica compor a estrutura básica de todas as membranas celulares e servir como barreira semipermeável a moléculas hidrofílicas nas suas duas faces, a maior parte das funções da membrana são desempenhadas pelas **proteínas de membrana**. Nos animais, as proteínas constituem cerca de 50% da massa da maioria das membranas plasmáticas, o restante correspondendo a lipídeos e quantidades relativamente pequenas de carboidratos ligados a determinados lipídeos (glicolipídeos) e a diversas proteínas (glicoproteínas). Como as moléculas de lipídeo são muito menores do que as proteínas, uma membrana celular em geral contém 50 vezes mais lipídeos do que proteínas (ver Figura 11-4C).

As proteínas de membrana desempenham diversas funções. Algumas transportam nutrientes, metabólitos e íons através da membrana. Outras ancoram a membrana a macromoléculas presentes em ambas as faces. E outras proteínas ainda atuam como receptores que detectam sinais químicos no ambiente celular e os transmitem ao interior da célula, ou atuam como enzimas que catalisam reações específicas na membrana (**Figura 11-19** e **Tabela 11-1**). Cada tipo de membrana celular contém um conjunto diferente de proteínas, refletindo as funções especializadas de cada tipo de membrana em particular. Nesta seção, discutimos a estrutura das proteínas de membrana e como elas se associam à bicamada lipídica.

**TABELA 11-1** Alguns exemplos de proteínas de membrana e suas funções

Classe funcional	Exemplo	Função específica
Transportadoras	Bomba de Na <sup>+</sup>	Bombeia de forma ativa Na <sup>+</sup> para fora da célula e K <sup>+</sup> para o interior da célula (discutido no Capítulo 12)
Canais iônicos	Canal de vazamento de K <sup>+</sup>	Permite que íons K <sup>+</sup> se desloquem para o exterior da célula, possuindo grande influência na excitação celular (discutido no Capítulo 12)
Âncoras	Integrinas	Ligam filamentos intracelulares de actina a proteínas extracelulares da matriz (discutido no Capítulo 20)
Receptoras	Receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF, de <i>platelet-derived growth factor</i> )	Liga PDGF extracelular e, como consequência, gera sinais intracelulares que induzem o crescimento e a divisão celular (discutido nos Capítulos 16 e 18)
Enzimas	Adenilato-ciclase	Catalisa a produção intracelular de cAMP, pequena molécula de sinalização intracelular, em resposta a sinais extracelulares (discutido no Capítulo 16)



**Figura 11-20** As proteínas de membrana podem se associar à bicamada lipídica de diversas maneiras. (A) As proteínas transmembrânicas se estendem pela bicamada como uma única  $\alpha$ -hélice, ou múltiplas  $\alpha$ -hélices, ou como folhas  $\beta$  associadas (chamadas de barril  $\beta$ ). (B) Algumas proteínas de membrana estão ancoradas à metade citosólica de uma bicamada lipídica por uma  $\alpha$ -hélice anfipática. (C) Outras estão associadas a qualquer lado da bicamada apenas pela ligação covalente a uma molécula lipídica (linhas em vermelho). (D) Várias proteínas estão ligadas à membrana apenas por interações não covalentes e relativamente fracas com outras proteínas de membrana. Todos os exemplos, exceto (D), são *proteínas integrais de membrana*.

## As proteínas de membrana se associam à bicamada lipídica de formas diferentes

As proteínas podem se associar à bicamada lipídica de uma membrana celular por meio de um dos modos ilustrados na **Figura 11-20**.

1. Muitas proteínas de membrana se estendem pela bicamada lipídica, com parte da sua massa nos dois lados da bicamada (Figura 11-20A). Assim como os lipídeos adjacentes, essas *proteínas transmembrânicas* são anfipáticas, apresentando regiões hidrofóbicas e hidrofílicas. Suas regiões hidrofóbicas ficam no interior da bicamada, dispostas contra as caudas hidrofóbicas das moléculas lipídicas. Suas regiões hidrofílicas ficam expostas ao ambiente aquoso nos dois lados da membrana.
2. Outras proteínas de membrana estão localizadas quase inteiramente no citosol e se associam à metade citosólica da bicamada lipídica por meio de uma  $\alpha$ -hélice anfipática exposta na superfície da proteína (Figura 11-20B).
3. Algumas proteínas estão inteiramente externas à bicamada lipídica, de um lado ou de outro, conectadas à membrana apenas por um ou mais grupos lipídicos covalentemente ligados (Figura 11-20C).
4. Há ainda proteínas ligadas indiretamente a uma das faces da membrana ou à outra, mantidas no lugar apenas por meio de interações com outras proteínas de membrana (Figura 11-20D).

As proteínas que estão diretamente ligadas à bicamada lipídica – sejam elas transmembrânicas, associadas à monocamada lipídica, ou ligadas a um lipídeo – podem ser removidas apenas pela ruptura da bicamada com detergentes, conforme discutido a seguir. Essas proteínas são conhecidas como *proteínas integrais de membrana*. As demais proteínas de membrana são conhecidas como *proteínas periféricas de membrana*; elas podem ser liberadas da membrana por procedimentos de extração mais amenos, que afetam interações proteína-proteína, mas mantêm a bicamada lipídica intacta.

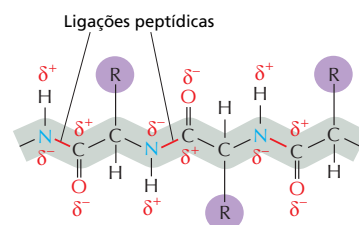
## Uma cadeia polipeptídica geralmente atravessa a bicamada lipídica como uma $\alpha$ -hélice

Todas as proteínas de membrana possuem uma única orientação na bicamada lipídica, que é essencial para a sua função. Em uma proteína receptora transmembrânica, por exemplo, a porção da proteína que recebe o sinal do ambiente precisa estar sempre exposta ao exterior da célula, e a porção que transmite o sinal deve estar voltada para o citosol (ver Figura 11-19). Essa orientação é uma consequência do modo como as proteínas de membrana são sintetizadas (discutido no Capítulo 15). As porções da proteína transmembrânica que permanecem na face externa da bicamada lipídica são conectadas a segmentos especializados da cadeia polipeptídica que transpassam a membrana (ver Figura 11-20A). Esses segmentos, que atravessam o ambiente hidrofóbico do interior da bicamada lipídica, são compostos principalmente por aminoácidos de cadeias laterais hidrofóbicas. Como essas cadeias laterais não formam interações favoráveis com as moléculas de água, elas preferem interagir com as caudas hidrofóbicas das moléculas lipídicas, onde a água está ausente.

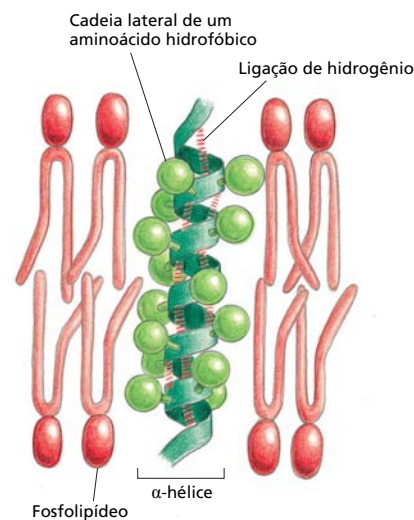
Ao contrário das cadeias laterais hidrofóbicas, as ligações peptídicas que unem aminoácidos sucessivos em uma proteína são normalmente polares, tornando hidrofílica a cadeia principal do polipeptídeo (Figura 11-21). Como não há moléculas de água no interior da bicamada lipídica, os átomos que constituem a cadeia principal formam ligações de hidrogênio uns com os outros. As ligações de hidrogênio são maximizadas se a cadeia polipeptídica formar uma  $\alpha$ -hélice regular, e, dessa forma, a maior parte dos segmentos de cadeias polipeptídicas que atravessa membranas o faz como  $\alpha$ -hélices (ver Figura 4-13). Nessas  $\alpha$ -hélices transmembrânicas, as cadeias laterais hidrofóbicas estão expostas no exterior da hélice, onde fazem contato com as caudas hidrofóbicas dos lipídeos, e os átomos da cadeia principal polipeptídica formam ligações de hidrogênio uns com os outros no interior da hélice (Figura 11-22).

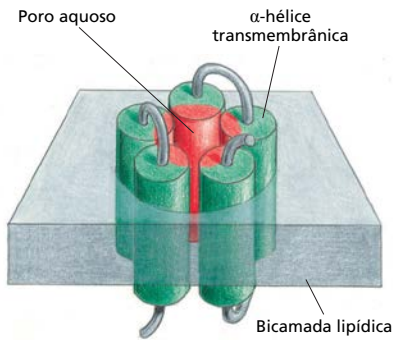
Em muitas proteínas transmembrânicas, a cadeia polipeptídica atravessa a membrana apenas uma vez (ver Figura 11-20A). Diversas dessas proteínas de *passagem única* são receptores de sinais extracelulares. Outras proteínas transmembrânicas atuam como canais, formando poros aquosos transversais à bicamada lipídica, que permitem a passagem através da membrana de pequenas moléculas solúveis em água. Esses canais não podem ser formados por proteínas com uma única  $\alpha$ -hélice transmembrânica. Ao contrário, geralmente são compostos por uma série de  $\alpha$ -hélices que cruzam a bicamada diversas vezes (ver Figura 11-20A). Em várias dessas proteínas transmembrânicas de *passagem múltipla*, uma ou mais regiões que atravessam a membrana são anfipáticas – formadas por  $\alpha$ -hélices que contêm cadeias laterais de aminoácidos hidrofóbicas e hidrofílicas. Esses aminoácidos estão dispostos de modo que as cadeias laterais hidrofóbicas estão localizadas de um lado da hélice, e as cadeias laterais hidrofílicas se concentram no outro lado da hélice. No ambiente hidrofóbico da bicamada lipídica, essas  $\alpha$ -hélices tendem a agrupar-se formando um anel, com as cadeias laterais hidrofóbicas expostas aos lipídeos da membrana, e as cadeias laterais hidrofílicas formando a superfície interna do canal hidrofílico que transpassa a bicamada lipídica (Figura 11-23). O funcionamento desses canais no transporte seletivo de pequenas moléculas solúveis em água, especialmente íons inorgânicos, é discutido no Capítulo 12.

**Figura 11-22** Uma cadeia polipeptídica transmembrânica em geral atravessa a bicamada lipídica como uma  $\alpha$ -hélice. Neste segmento de uma proteína transmembrânica, as cadeias laterais hidrofóbicas (verde-claro) dos aminoácidos que compõem a  $\alpha$ -hélice fazem contato com as caudas hidrocarbonadas hidrofóbicas das moléculas de fosfolípido, e as partes hidrofílicas da cadeia principal polipeptídica formam ligações de hidrogênio umas com as outras no interior da hélice. Cerca de 20 aminoácidos são necessários para uma  $\alpha$ -hélice atravessar completamente uma membrana celular em orientação transversal.



**Figura 11-21** A cadeia principal de uma cadeia polipeptídica é hidrofílica. Os átomos nos dois lados de uma ligação peptídica (linha vermelha) são polares e apresentam carga parcial positiva ou cargas negativas ( $\delta^+$  ou  $\delta^-$ ). Essas cargas permitem que tais átomos formem ligações de hidrogênio uns com os outros quando o polipeptídeo se enovela em uma  $\alpha$ -hélice que atravessa a bicamada lipídica (ver Figura 11-22).





#### QUESTÃO 11-4

Explique por que a cadeia polipeptídica da maioria das proteínas transmembrânicas atravessa a bicamada lipídica como  $\alpha$ -hélices ou barris  $\beta$ .

**Figura 11-23 Um poro transmembrânico hidrofílico pode ser formado por múltiplas  $\alpha$ -hélices anfipáticas.** Neste exemplo, cinco  $\alpha$ -hélices transmembrânicas formam um canal de água que atravessa a bicamada lipídica. As cadeias laterais de aminoácidos hidrofóbicas (verde) de um lado de cada hélice fazem contato com as caudas lipídicas hidrofóbicas, ao passo que as cadeias laterais hidrofílicas (vermelho) no lado oposto das hélices formam o poro aquoso.

Embora a  $\alpha$ -hélice seja a forma mais comum com que cadeias polipeptídicas atravessam a bicamada lipídica, a cadeia polipeptídica de algumas proteínas transmembrânicas o faz como uma folha  $\beta$  enrolada em um cilindro, formando uma estrutura oca chamada de *barril*  $\beta$  (ver Figura 11-20A). Como seria de se esperar, as cadeias laterais de aminoácidos voltadas para o interior do barril e que, dessa forma, delimitam o canal de água são principalmente hidrofílicas. As cadeias laterais voltadas para o exterior do barril e que fazem contato com o núcleo hidrofóbico da bicamada lipídica são exclusivamente hidrofóbicas. O exemplo mais marcante da estrutura do barril  $\beta$  é encontrado na proteína *porina*, que forma grandes canais de água nas membranas externas de mitocôndrias e bactérias (Figura 11-24). As mitocôndrias e algumas bactérias são revestidas por uma membrana dupla, e as porinas permitem a passagem de pequenos nutrientes, metabólitos e íons inorgânicos através da membrana externa, enquanto evitam a passagem de moléculas maiores indesejadas.

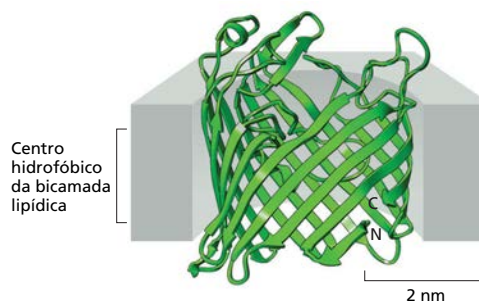
## As proteínas de membrana podem ser solubilizadas com detergentes

Para compreender uma proteína completamente, é necessário conhecer a sua estrutura em detalhes. Para proteínas de membrana, essa tarefa apresenta problemas específicos. A maioria dos procedimentos bioquímicos é desenvolvida para estudar moléculas dissolvidas em solução aquosa. As proteínas de membrana, porém, são arranjadas de forma a operar em ambientes parcialmente aquosos e lipídicos; extrai-las desse ambiente e purificá-las preservando sua estrutura não é um desafio simples.

Antes de uma proteína individual poder ser estudada em detalhes, ela deve ser separada de todas as demais proteínas celulares. Para muitas proteínas de membrana, a primeira etapa do processo de separação envolve a solubilização da membrana por agentes que desfazem a bicamada lipídica rompendo suas associações hidrofóbicas. Os agentes mais utilizados nesse processo são os **detergentes** (Animação 11.3). Essas pequenas moléculas anfipáticas e semelhantes a lipídeos diferem dos fosfolipídeos de membrana por apresentarem apenas uma única cauda hidrofóbica (Figura 11-25). Como possuem apenas uma cauda, as moléculas de detergentes apresentam formato cônico; em água elas tendem a se agregar em pequenos conjuntos chamados de *micelas*, e não formam bicamadas como os fosfolipídeos que, com suas duas caudas, apresentam formato mais cilíndrico.

Quando uma grande quantidade de detergente é misturada a membranas, as caudas hidrofóbicas das moléculas de detergente interagem com as regiões hidrofó-

**Figura 11-24 As proteínas porinas formam canais de água na membrana externa de bactérias.** A proteína ilustrada aqui está presente em *E. coli*, e é composta por uma folha  $\beta$  com 16 fitas curvadas sobre si mesmas formando um canal transmembrânico preenchido por água. A estrutura tridimensional foi determinada por cristalografia de difração de raios X. Embora não representado na ilustração, três proteínas porinas se associam formando um trímero com três canais individuais.



**Figura 11-25 SDS e Triton X-100 são dois detergentes comumente utilizados.**

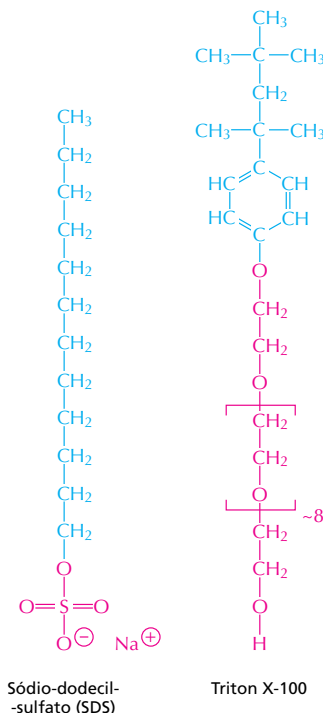
O sódio-dodecil-sulfato (SDS) é um detergente iônico forte – ou seja, ele possui grupos ionizados (carregados) na sua terminação hidrofílica. O Triton X-100 é um detergente não iônico suave – isto é, apresenta grupos não ionizados polares na sua extremidade hidrofílica. A porção hidrofóbica de cada detergente é mostrada em azul, e a porção hidrofílica em vermelho. A porção entre colchetes na estrutura do Triton X-100 é repetida cerca de oito vezes. Detergentes iônicos fortes, como o SDS, não apenas separam proteínas e lipídeos das membranas, como também desdobram as proteínas (ver Painel 4-5, p. 167).

bicas dos segmentos das proteínas transmembrânicas, bem como com as caudas hidrofóbicas das moléculas de fosfolípido, rompendo a estrutura da bicamada e separando, assim, as proteínas dos fosfolípidos. Como a outra extremidade da molécula de detergente é hidrofílica, essas interações solubilizam as proteínas de membrana na forma de complexos proteína-detergente; ao mesmo tempo, o detergente solubiliza os fosfolípidos (Figura 11-26). Os complexos proteína-detergente podem ser separados uns dos outros e dos complexos lipídeo-detergente para estudos adicionais.

## Conhecemos a estrutura completa de relativamente poucas proteínas de membrana

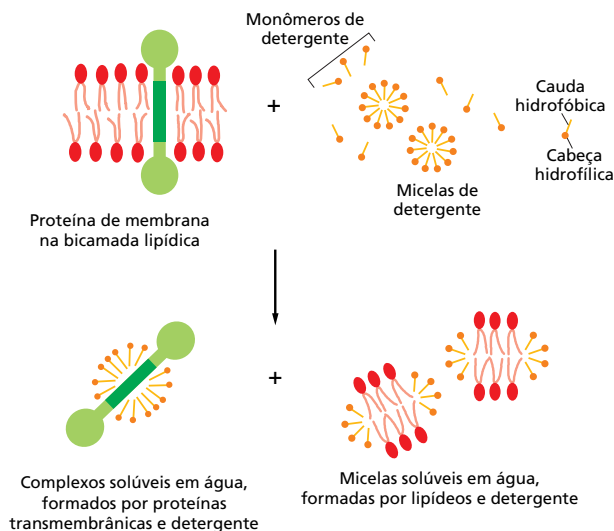
Por muitos anos, muito do que sabíamos sobre a estrutura de proteínas de membrana fora aprendido por meios indiretos. O método-padrão para a determinação da estrutura tridimensional de proteínas é a cristalografia por difração de raios X (ver Figura 4-52), método que requer a formação de arranjos cristalinos ordenados da molécula de proteína. Como as proteínas de membrana precisam ser purificadas em micelas de detergente que com frequência são heterogêneas em tamanho, elas são mais difíceis de cristalizar do que as proteínas que normalmente são encontradas no citosol da célula ou em líquidos extracelulares. Mesmo assim, com os avanços recentes na preparação de proteínas para a cristalografia de raios X, a estrutura de um número crescente de proteínas de membrana pode ser determinada com alta resolução.

Um exemplo é a bacteriorrodopsina, cuja estrutura revelou exatamente como as  $\alpha$ -hélices atravessam a bicamada lipídica. A **bacteriorrodopsina** é uma pequena proteína (de cerca de 250 aminoácidos) encontrada em grandes quantidades na membrana plasmática da arqueia *Halobacterium halobium*, que habita pântanos salgados. A bacteriorrodopsina funciona como uma proteína de membrana transportadora que bombeia  $H^+$  (prótons) para fora da célula. O bombeamento requer energia, e a bacteriorrodopsina obtém sua energia diretamente da



### QUESTÃO 11-5

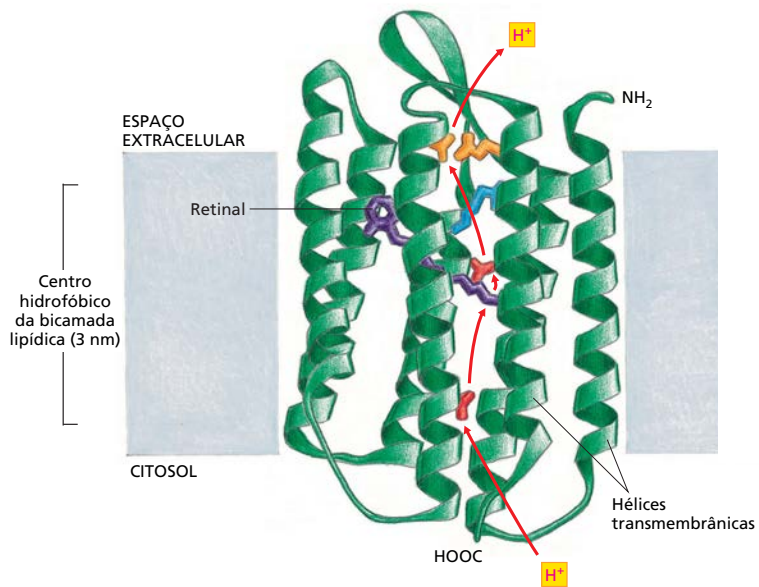
Para os dois detergentes mostrados na Figura 11-25, explique por que as porções das moléculas em vermelho são hidrofílicas, e as azuis, hidrofóbicas. Desenhe um segmento de cadeia polipeptídica composto por três aminoácidos com cadeias laterais hidrofóbicas (ver Painel 2-5, p. 74-75) e aplique um esquema de cores similar.



**Figura 11-26 As proteínas de membrana podem ser solubilizadas por detergentes suaves como o Triton X-100.** As moléculas de detergente (laranja) são mostradas como monômeros e micelas, a forma com que essas moléculas tendem a se agrupar quando em água. Detergentes rompem a bicamada lipídica e tornam as proteínas solúveis na forma de complexos proteína-detergente. Conforme ilustrado, os fosfolípidos de membrana também são solubilizados pelo detergente, formando micelas de lipídeos e detergente.

**Figura 11-27 A bacteriorrodopsina funciona como uma bomba de prótons.**

A cadeia polipeptídica atravessa a bicamada lipídica como sete  $\alpha$ -hélices. A localização do retinal (roxo) e a provável trajetória dos prótons durante o ciclo de bombeamento ativado por luz (setas vermelhas) estão destacadas. Cadeias laterais de aminoácidos polares estrategicamente localizados, representadas em *vermelho*, *amarelo* e *azul*, promovem o movimento de prótons através da bicamada, permitindo que os prótons não façam contato com o ambiente lipídico. As etapas da transferência de prótons são mostradas na **Animação 11.4**. O retinal também é utilizado para detectar luz nos nossos olhos, onde ele está ligado a uma proteína de estrutura similar à da bacteriorrodopsina. (Adaptada de H. Luecke et al., *Science* 286:255–260, 1999. Com permissão de AAAS.)



luz solar. Cada molécula de bacteriorrodopsina contém uma única molécula não proteica capaz de absorver luz, denominada *retinal*, que confere à proteína – e à arqueia – uma coloração intensa roxa. Essa pequena molécula hidrofóbica está ligada de modo covalente a uma das sete  $\alpha$ -hélices transmembrânicas da bacteriorrodopsina (**Figura 11-27**). Quando o retinal absorve um fóton de luz, ele muda de forma e, ao fazê-lo, causa uma série de pequenas modificações conformacionais nas proteínas embebidas na bicamada lipídica. Tais alterações resultam na transferência de um  $H^+$  do retinal para fora do organismo (ver **Figura 11-27**). O retinal é então regenerado recebendo um  $H^+$  do citosol, trazendo a proteína de volta à sua conformação original de modo que o ciclo possa ser repetido. O resultado líquido é a transferência de um  $H^+$  para fora da bactéria.

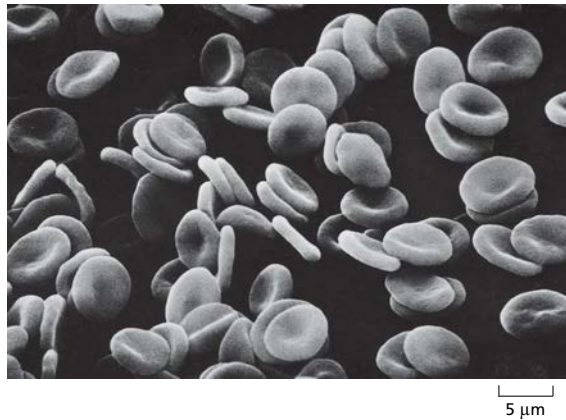
Na presença de luz solar, milhares de moléculas de bacteriorrodopsina bombeiam  $H^+$  para fora da célula, gerando um gradiente de concentração de  $H^+$  através da membrana plasmática. As células utilizam esse gradiente de prótons para armazenar energia e convertê-la em ATP, como discutido em detalhes no Capítulo 14. A bacteriorrodopsina é uma proteína bomba, uma classe de proteínas transmembrânicas que transfere ativamente pequenas moléculas orgânicas e íons inorgânicos para dentro e para fora das células (ver **Figura 11-19**). Descrevemos outras proteínas bombas no Capítulo 12.

## A membrana plasmática é reforçada pelo córtex celular subjacente

A membrana celular, por si só, é extremamente fina e frágil. Seriam necessárias cerca de 10.000 membranas celulares dispostas umas sobre as outras para alcançar a espessura desta folha de papel. Muitas membranas celulares são reforçadas e sustentadas por um arcabouço de proteínas ligadas à membrana por meio das proteínas transmembrânicas. Para plantas, leveduras e bactérias, o formato da célula e as propriedades mecânicas são determinados por uma parede celular rígida – uma rede de proteínas, açúcares e outras macromoléculas que revestem a membrana plasmática. Em contraste, a membrana plasmática das células animais é estabilizada por uma rede de proteínas fibrosas, chamada de **córtex celular**, que está ligada à face interna da membrana.

O córtex dos eritrócitos humanos é relativamente simples e de estrutura regular, tendo sido bastante estudado. Essas células são pequenas e têm um formato achatado característico (**Figura 11-28**). O principal componente do seu córtex é a proteína dimérica espectrina, longa, fina e flexível, de aproximadamente





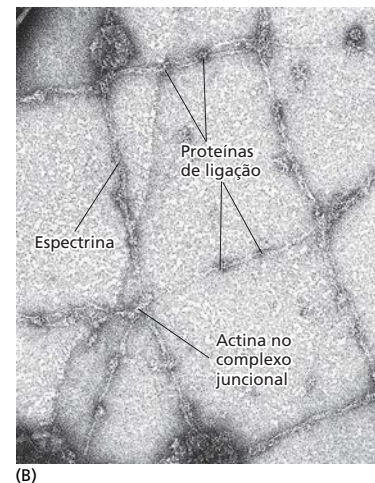
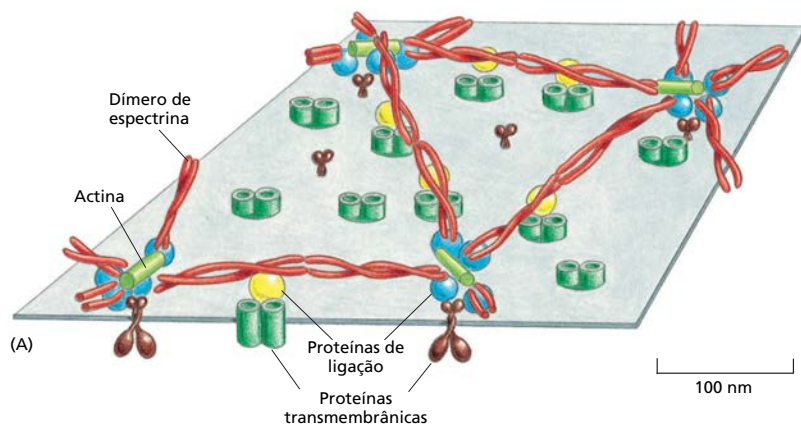
**Figura 11-28** Os eritrócitos humanos possuem formato achatado e bicôncavo característico, conforme visto nesta micrografia eletrônica de varredura. Essas células não possuem núcleo, nem outras organelas intracelulares. (Cortesia de Bernadette Chailley.)

### QUESTÃO 11-6

Observe atentamente as proteínas transmembrânicas mostradas na Figura 11-29. O que se pode dizer acerca de sua mobilidade na membrana?

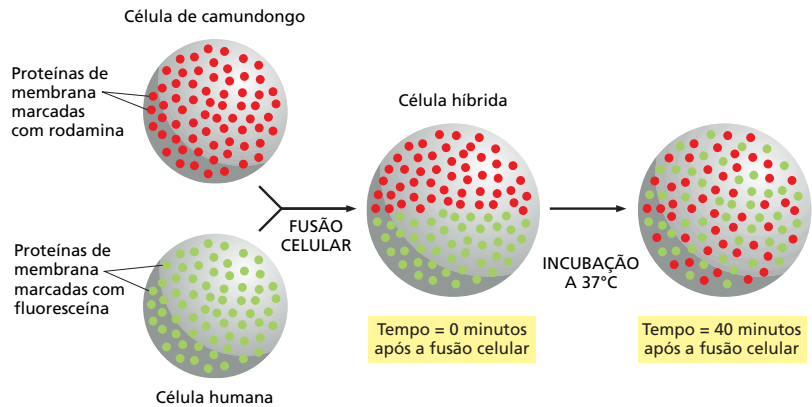
100 nm de comprimento. Essa proteína forma uma rede que dá suporte à membrana plasmática e mantém o formato bicôncavo da célula. A rede de espectrina é conectada à membrana por meio de proteínas intracelulares de ligação que ligam as espectrinas a proteínas transmembrânicas específicas (Figura 11-29 e Animação 11.5). A importância dessa rede pode ser observada em camundongos e humanos portadores de anomalias genéticas na estrutura da espectrina. Esses indivíduos são anêmicos: possuem uma quantidade menor que a normal de eritrócitos. Os eritrócitos que eles possuem são esféricos, e não achatados, e são anormalmente frágeis.

Proteínas semelhantes à espectrina e suas proteínas associadas estão presentes no córtex da maioria das células animais. Mas o córtex dessas células é especialmente rico em actina e na proteína motora *miosina*, e é muito mais complexo do que o córtex dos eritrócitos. Enquanto os eritrócitos utilizam seu córtex principalmente para fornecer suporte mecânico enquanto são bombeados ao longo dos vasos sanguíneos, outras células também usam seu córtex para a absorção seletiva de materiais do ambiente, para alterar ativamente seu formato e para se moverem, como discutimos no Capítulo 17. Além disso, as células utilizam o córtex para restringir a difusão de proteínas na membrana plasmática, conforme discutimos a seguir.



**Figura 11-29** Uma rede de espectrina forma o córtex celular nos eritrócitos humanos. (A) Dímeros de espectrina estão unidos por suas extremidades, formando longos tetrâmeros. Os tetrâmeros de espectrina, em conjunto com um pequeno número de moléculas de actina, são unidos em uma rede. Essa rede está ligada à membrana plasmática por pelo menos dois tipos de proteínas de ligação (ilustradas aqui em amarelo e azul), e dois tipos de proteínas transmembrânicas (ilustrados em verde e marrom). (B) Micrografia eletrônica mostrando a rede de espectrina na face citoplasmática da membrana de um eritrócito. A rede foi estendida para melhor observação de detalhes da sua estrutura; quando não estendida, a rede é muito mais compacta e ocuparia apenas um décimo dessa área. (B, cortesia de T. Byers e D. Branton, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:6.153–6.157, 1985. Com permissão de National Academy of Sciences.)

**Figura 11-30** A formação de células híbridas de humanos e camundongos mostra que algumas proteínas de membrana podem se deslocar lateralmente na bicamada lipídica. Quando uma célula de camundongo e uma célula humana são inicialmente fusionadas, as suas proteínas permanecem confinadas nas suas metades originais na membrana plasmática da célula híbrida recém-formada. Após um curto intervalo de tempo, as proteínas começam a se misturar. Para monitorar o movimento de um grupo específico de proteínas, as células foram marcadas com anticorpos que se ligam às proteínas de camundongo ou humanas; os anticorpos estão associados a dois marcadores fluorescentes distintos – rodamina (vermelho) e fluoresceína (verde) – e podem ser diferenciados por microscopia de fluorescência (ver Painel 4-2, p. 146-147). Baseado em experimentos de L.D. Frye e M. Edidin, *J. Cell Sci.* 7:319-335, 1970. Com permissão de The Company of Biologists Ltd.)

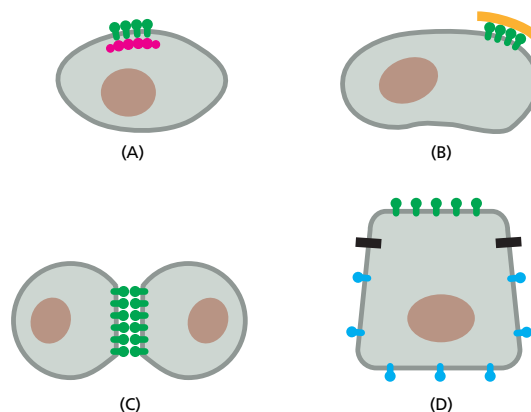


## Uma célula pode restringir o movimento de suas proteínas de membrana

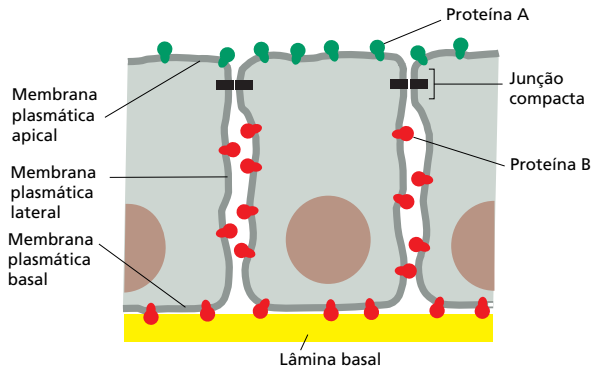
Como a membrana é um líquido bidimensional, muitas das suas proteínas, assim como os lipídeos, podem se mover livremente no plano da bicamada lipídica. Essa difusão lateral foi inicialmente demonstrada pela fusão experimental de uma célula de camundongo com uma célula humana, formando uma célula híbrida com o dobro do tamanho, e com o monitoramento da distribuição de proteínas específicas da membrana plasmática de camundongos e humanos. No início, as proteínas humanas e do camundongo permanecem confinadas nas suas metades da nova célula; após aproximadamente meia hora, os dois conjuntos de proteínas começam a se misturar por toda a superfície celular (**Figura 11-30**). Descrevemos algumas outras técnicas modernas de estudo do movimento de proteínas de membrana em **Como Sabemos**, p. 378-379.

A imagem de uma membrana celular como um mar de lipídeos onde proteínas circulam livremente é muito simplista. As células possuem mecanismos para o confinamento de proteínas específicas em áreas localizadas da membrana em bicamada, criando regiões de funções especializadas, ou **domínios de membrana**, na superfície da célula ou de organelas.

Conforme ilustrado na **Figura 11-31**, as proteínas da membrana plasmática podem se prender a estruturas extracelulares – por exemplo, a moléculas da matriz extracelular, ou a células adjacentes (discutido no Capítulo 20) – ou ainda a estruturas relativamente imóveis no interior das células, em especial ao córtex celular (ver Figura 11-29). Além disso, as células podem criar barreiras que restrinjam componentes da membrana a um domínio específico. Nas células epiteliais que revestem o intestino, por exemplo, é importante que as proteínas de



**Figura 11-31** A mobilidade lateral das proteínas da membrana plasmática pode ser limitada de diversas maneiras. As proteínas podem ser presas ao córtex celular dentro da célula (A), a moléculas da matriz extracelular (B), ou a proteínas da superfície de outra célula (C). Barreiras de difusão (mostradas como barras pretas) podem restringi-las a um domínio de membrana específico (D).



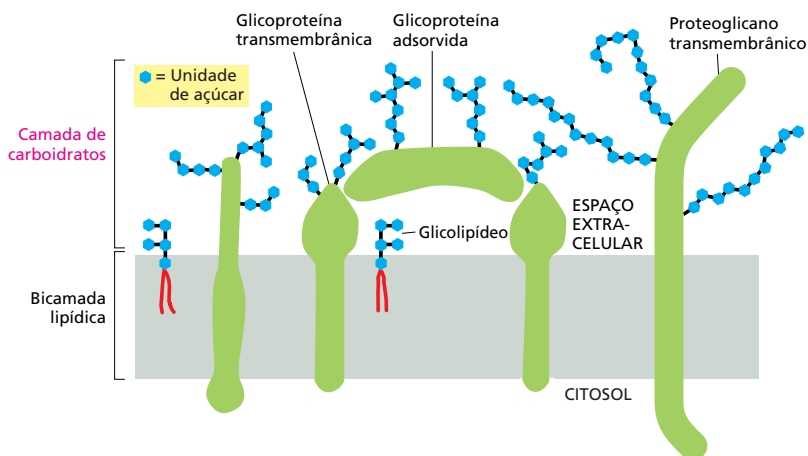
**Figura 11-32** As proteínas de membrana são restritas a domínios específicos da membrana plasmática de células epiteliais do intestino. A proteína A (na membrana apical) e a proteína B (nas membranas basal e lateral) podem difundir-se lateralmente nos seus domínios de membrana, mas não podem adentrar outros domínios pela limitação imposta por junções celulares especializadas, denominadas junções compactas. A lâmina basal é composta pela matriz extracelular que sustenta todas as camadas epiteliais (discutido no Capítulo 20).

transporte envolvidas na absorção de nutrientes do intestino estejam confinadas na região *apical* das células (a superfície voltada para o lúmen do intestino) e que as demais proteínas de transporte, envolvidas na exportação de solutos das células epiteliais para os tecidos e a circulação sanguínea, estejam confinadas nas superfícies *basais* e *laterais* (ver Figura 12-17). Essa distribuição assimétrica de proteínas de membrana é mantida pela barreira formada pela linha de junção de células epiteliais adjacentes, chamada de *junção compacta* (Figura 11-32). Nesses locais, proteínas de junção especializadas formam um cinturão contínuo ao redor da célula, onde ela faz contato com as células vizinhas, criando um local de selamento entre as membranas plasmáticas adjacentes (ver Figura 20-23). Proteínas de membrana não podem se difundir por essas junções.

## A superfície celular é revestida por carboidratos

Vimos que em células eucarióticas alguns lipídeos da camada externa da membrana plasmática possuem açúcares covalentemente ligados a eles. O mesmo pode ser dito para a maioria das proteínas da membrana plasmática. A maior parte dessas proteínas tem pequenas cadeias de açúcares, chamados de oligossacarídeos, ligadas a elas, e essas proteínas são então denominadas *glicoproteínas*. Outras proteínas de membrana, os *proteoglicanos*, contêm uma ou mais cadeias polissacarídicas longas. Todo o carboidrato nas glicoproteínas, nos proteoglicanos e nos glicolipídeos está localizado na face externa da membrana plasmática, onde forma o revestimento de açúcar chamado de *camada de carboidratos* ou *glicocálice* (Figura 11-33).

Essa camada de carboidratos ajuda na proteção da superfície celular contra danos mecânicos. À medida que os oligossacarídeos e polissacarídeos adsorvem água, eles conferem à célula uma superfície lubrificada, que auxilia as células



**Figura 11-33** As células eucarióticas são revestidas por açúcares. A camada de carboidratos é feita de cadeias laterais de oligossacarídeos ligados a glicolipídeos de membrana e glicoproteínas e de cadeias polissacarídicas de proteoglicanos de membrana. Conforme ilustrado, as glicoproteínas que foram secretadas pela célula e então adsorvidas novamente à sua superfície também compõem a camada de carboidratos. Note que todos os carboidratos estão na superfície externa (não citosólica) da membrana plasmática.

## MEDINDO OS FLUXOS DA MEMBRANA

Uma característica essencial da bicamada lipídica é a sua fluidez, que é crucial para a integridade e a função da membrana celular. Tal propriedade permite que diversas proteínas embebidas na membrana se desloquem lateralmente no plano da bicamada para que possam estabelecer diversas interações proteína-proteína das quais a célula é dependente. A natureza fluida das membranas celulares é tão essencial para o seu funcionamento adequado que é surpreendente que essa característica não fosse conhecida até o início da década de 1970.

Dada sua importância na estrutura e na função da membrana, como mensuramos e estudamos a fluidez das membranas celulares? Os métodos mais comuns são visuais: algumas moléculas constituintes da membrana são marcadas, e seus movimentos, observados. Essa metodologia foi a primeira a demonstrar o movimento lateral das proteínas de membrana previamente marcadas com anticorpos (ver Figura 11-30). Esse experimento parecia sugerir que as proteínas de membrana eram capazes de livre difusão, sem restrições, em um mar aberto de lipídeos. Sabemos que essa imagem não é completamente correta. Para examinar a fluidez da membrana com mais profundidade, os pesquisadores precisaram desenvolver métodos mais acurados para a observação dos movimentos das proteínas em membranas, como a membrana plasmática de células vivas.

## A técnica FRAP

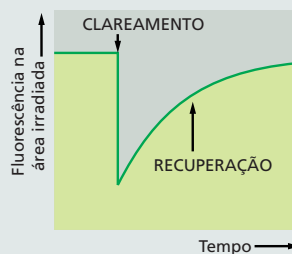
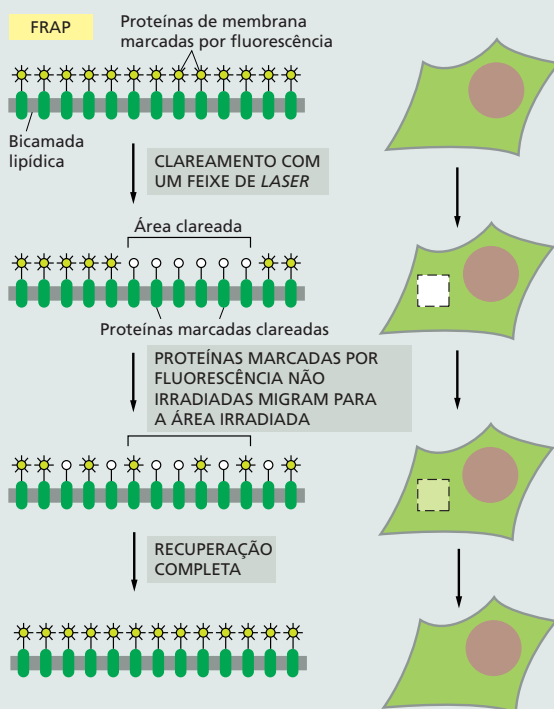
Um desses métodos, chamado de recuperação da fluorescência após fotoclareamento (FRAP, do inglês *fluorescence recovery*

*after photobleaching*), envolve a marcação uniforme dos componentes da membrana celular – seus lipídeos ou, mais frequentemente, suas proteínas – com um marcador fluorescente. A marcação das proteínas de membrana pode ser realizada mediante incubação de células vivas com anticorpos fluorescentes ou pela ligação covalente de uma proteína fluorescente como a proteína verde fluorescente (GFP, do inglês *green fluorescent protein*) a uma proteína de membrana de interesse utilizando técnicas de DNA recombinante (discutido no Capítulo 10).

Uma vez que a proteína tenha sido marcada, uma pequena região da membrana é irradiada com um pulso intenso de luz emitida por um feixe de *laser*. Esse tratamento “clareia” de modo irreversível as proteínas marcadas nesta pequena região da membrana, em geral uma área de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  quadrado. A fluorescência da membrana irradiada é monitorada em um microscópio de fluorescência, e o tempo necessário para que as proteínas de áreas adjacentes, não irradiadas, migrem para a área clareada é medido (Figura 11-34). O tempo dessa “recuperação da fluorescência” é a medida direta da taxa com que as proteínas se difundem na membrana (Animação 11.6). Esses experimentos revelaram que, de modo geral, uma membrana celular possui viscosidade semelhante à do azeite de oliva.

## Um a um

Uma limitação da técnica FRAP é que ela monitora o movimento de grandes quantidades de proteínas – centenas ou milhares – por uma área da membrana relativamente grande. Com essa técnica é impossível monitorar o movimento



**Figura 11-34** Técnicas de fotoclareamento podem ser utilizadas para medir a taxa de difusão lateral de proteínas da membrana.

Uma proteína específica de interesse pode ser marcada com um anticorpo fluorescente (conforme mostrado aqui) ou pode ser produzida – utilizando técnicas de engenharia genética – como uma proteína de fusão marcada com proteína verde fluorescente (GFP), que é intrinsecamente fluorescente. Na técnica FRAP, as moléculas fluorescentes são clareadas em uma pequena área utilizando um feixe de *laser*. A intensidade da fluorescência é recuperada conforme as moléculas clareadas se difundem a partir da área irradiada e moléculas não clareadas e fluorescentes se difundem para a área irradiada (representada aqui em vista lateral e superior). O coeficiente de difusão é calculado a partir do gráfico da taxa de recuperação de fluorescência: quanto maior o coeficiente de difusão de uma proteína de membrana, mais rápida será a recuperação.

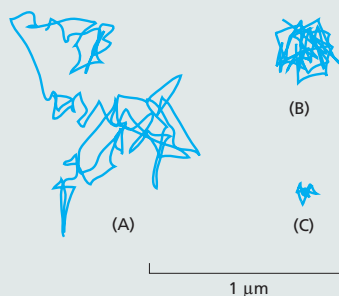
de moléculas individuais. Se a proteína marcada não migrar para a zona irradiada ao longo do intervalo de tempo do experimento de FRAP, por exemplo, ela é relativamente imóvel, estando ancorada a um local da membrana? Ou, de modo alternativo, os movimentos dessa proteína estão restritos a uma pequena região delimitada por proteínas do citoesqueleto, e a proteína de interesse parece imóvel?

Para solucionar esse problema, os pesquisadores desenvolveram métodos de marcação e observação de movimento de moléculas individuais, ou de um pequeno conjunto de moléculas. Uma dessas técnicas, chamada de microscopia de rastreamento de partículas individuais (*SPT*, do inglês *single-particle tracking*), baseia-se na marcação de moléculas proteicas com anticorpos revestidos por nanopartículas de ouro. As partículas de ouro parecem pequenos pontos pretos quando observadas em microscopia óptica, e seu movimento, e portanto o movimento das moléculas proteicas individualmente marcadas, podem ser monitorados utilizando microscopia.

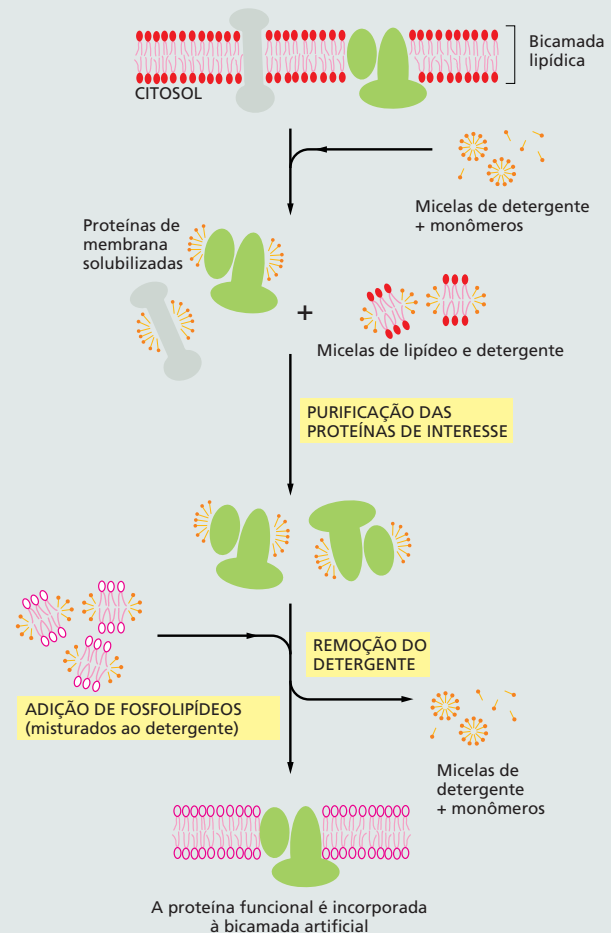
A partir dos estudos já desenvolvidos, as proteínas de membrana podem apresentar uma série de padrões de movimento, desde a difusão aleatória até a completa imobilidade (Figura 11-35). Algumas proteínas rapidamente alternam entre os diferentes tipos de movimentos.

## Livre de células

Em diversos casos, os pesquisadores desejam estudar o comportamento de uma proteína específica de membrana em uma bicamada lipídica sintética, na ausência de outras proteínas que poderiam restringir o seu movimento ou alterar a sua atividade. Para tais estudos, as proteínas de membrana podem ser isoladas das células e as proteínas de interesse



**Figura 11-35 As proteínas mostram diferentes padrões de difusão.** Estudos de rastreamento de uma única partícula revelaram alguns dos padrões de deslocamento de proteínas na superfície de células vivas. Aqui são mostradas algumas trajetórias representativas de diferentes proteínas da membrana plasmática. (A) Trajetória de uma proteína de difusão livre e aleatória na bicamada lipídica. (B) Trajetória de uma proteína restrita a um pequeno domínio de membrana, por associações com outras proteínas. (C) Trajetória de uma proteína presa ao citoesqueleto e, portanto, essencialmente imóvel. O movimento das proteínas é monitorado na escala de tempo de segundos.

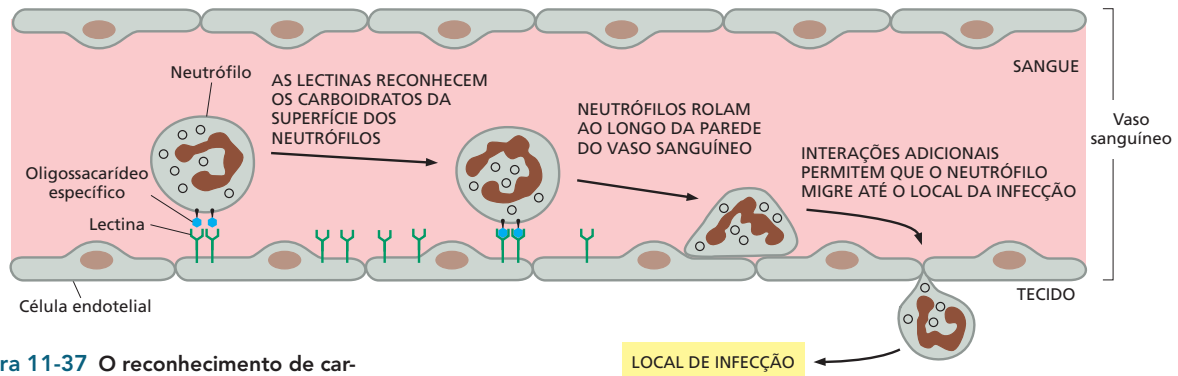


**Figura 11-36 Detergentes suaves podem ser utilizados para solubilizar e reconstituir proteínas de membranas funcionais.**

podem ser purificadas e reconstituídas em vesículas fosfolipídicas artificiais (Figura 11-36). Esses lipídeos permitem que a proteína purificada mantenha sua estrutura correta e sua função, de modo que sua atividade e comportamento podem ser analisados em detalhes.

Pode-se observar, a partir desses estudos, que as proteínas de membrana se difundem mais livre e mais rapidamente nas bicamadas lipídicas artificiais do que nas membranas celulares. O fato de que a maioria das proteínas apresenta mobilidade reduzida em uma membrana celular faz sentido, uma vez que tais membranas possuem muitos tipos de proteínas e contêm uma variedade maior de lipídeos do que as bicamadas lipídicas artificiais. Além disso, diversas proteínas de membrana em uma célula estão presas a proteínas da matriz extracelular, ou ancoradas ao córtex celular subjacente à membrana plasmática, ou ainda, ambos (conforme ilustrado na Figura 11-31).

Considerados em conjunto, esses estudos revolucionaram nosso entendimento acerca das proteínas de membrana e da arquitetura e organização das membranas celulares.



**Figura 11-37** O reconhecimento de carboidratos da superfície celular de neutrófilos é o primeiro passo da sua migração do sangue para o local de infecção.

Proteínas transmembrânicas especializadas (chamadas de lectinas) são produzidas pelas células endoteliais dos vasos sanguíneos em resposta a sinais químicos oriundos dos locais de infecção. Essas proteínas reconhecem grupos de açúcar específicos em glicolípídeos e glicoproteínas da superfície de neutrófilos (um tipo de leucócito) circulantes nos vasos sanguíneos. Consequentemente, os neutrófilos se aderem às células endoteliais que revestem as paredes dos vasos sanguíneos. Essa ligação não é muito forte, mas induz a formação de outras interações muito mais fortes, proteína-proteína (não representadas), que ajudam os neutrófilos a se deslocarem entre as células endoteliais para que possam migrar da circulação sanguínea para o tecido do local de infecção (**Animação 11.7**).

móveis, como os leucócitos, a se deslocarem em espaços pequenos e evita a adesão das células sanguíneas entre si ou à parede dos vasos sanguíneos.

Os carboidratos da superfície celular fazem mais do que apenas proteger e lubrificar a célula. Eles possuem importante papel no reconhecimento e na adesão celular. Assim como diversas proteínas reconhecem um sítio de ligação específico em outra proteína, proteínas chamadas de *lectinas* são especializadas na ligação a cadeias laterais específicas de oligossacarídeos. As cadeias laterais dos oligossacarídeos presentes em glicoproteínas e glicolípídeos, apesar de curtas (em geral com menos de 15 unidades de açúcar), são bastante variadas. Diferentemente das proteínas, cujos aminoácidos estão ligados todos em uma cadeia linear por meio de ligações peptídicas idênticas, os açúcares podem estar ligados uns aos outros em vários arranjos distintos, frequentemente formando elaboradas estruturas ramificadas (ver Painel 2-3, p. 70-71). Utilizando ligações covalentes distintas, mesmo a combinação de três açúcares pode dar origem a centenas de trissacarídeos diferentes.

A camada de carboidratos na superfície das células de organismos multicelulares atua como um tipo de revestimento de diferenciação, como o uniforme de policiais. Essa camada é característica de cada tipo celular e é reconhecida por outros tipos celulares que interagem com a célula. Oligossacarídeos específicos da camada de carboidratos estão envolvidos, por exemplo, no reconhecimento do óvulo pelo espermatozoide (discutido no Capítulo 19). De modo semelhante, nas etapas iniciais de infecções bacterianas, a camada de carboidratos da superfície dos leucócitos chamados *neutrófilos* é reconhecida pela lectina das células que revestem os vasos sanguíneos no local da infecção; tal reconhecimento induz a aderência dos neutrófilos à parede do vaso sanguíneo e a sua migração da corrente sanguínea para o tecido infectado, onde eles ajudam a destruir a bactéria invasora (**Figura 11-37**).

## CONCEITOS ESSENCIAIS

- As membranas celulares permitem que a célula crie barreiras que confinam moléculas específicas em compartimentos determinados. As membranas são compostas por uma camada dupla – bicamada – e contínua de moléculas lipídicas na qual as proteínas estão embebidas.
- A bicamada lipídica proporciona a estrutura básica e a função de barreira para todas as membranas celulares.
- As moléculas lipídicas das membranas são anfipáticas, possuindo regiões hidrofílicas e hidrofóbicas. Tais propriedades promovem a sua organização espontânea em bicamadas quando expostas à água, formando compartimentos fechados que selam espontaneamente se rompidos.
- Há três classes principais de moléculas de lipídeos de membrana: fosfolípídeos, esteróis e glicolípídeos.
- A bicamada lipídica é fluida, e as moléculas lipídicas podem difundir-se individualmente na sua monocamada; essas moléculas não podem, porém, trocar espontaneamente de uma monocamada para a outra.

- As duas monocamadas lipídicas de uma membrana celular apresentam composição distinta, refletindo as diferentes funções das duas faces da membrana.
- Uma célula exposta a diferentes temperaturas mantém a fluidez da sua membrana pela modificação da composição lipídica das suas membranas.
- As proteínas de membrana são responsáveis pela maioria das funções das membranas celulares, incluindo o transporte de pequenas moléculas solúveis em água através da bicamada lipídica.
- As proteínas transmembrânicas se estendem pela bicamada lipídica geralmente como uma ou mais  $\alpha$ -hélices, mas em alguns casos como uma folha  $\beta$  enrolada na forma de um barril.
- Outras proteínas de membrana não atravessam a bicamada lipídica, mas estão ligadas a uma das faces da membrana, seja por associação não covalente com outras proteínas da membrana, pela ligação covalente de lipídeos, ou pela associação de uma  $\alpha$ -hélice anfipática exposta com uma única monocamada lipídica.
- A maioria das membranas celulares é reforçada por uma rede de proteínas. Um exemplo particularmente importante é a rede de proteínas fibrosas que compõem o córtex celular abaixo da membrana plasmática.
- Apesar de muitas proteínas de membrana poderem se difundir rapidamente no plano da membrana, as células possuem meios de confinar proteínas em domínios de membrana específicos. As células podem também imobilizar proteínas de membrana específicas pela sua ligação a macromoléculas intracelulares ou extracelulares.
- Diversas proteínas e alguns lipídeos expostos na superfície celular estão ligados a cadeias de açúcar, formando uma camada de carboidratos que ajuda a proteger e lubrificar a superfície celular, estando ainda envolvidos no reconhecimento celular específico.

## TERMOS-CHAVE

anfipática  
bacteriorrodopsina  
bicamada lipídica  
colesterol  
córtex celular

detergente  
domínio de membrana  
fosfatidilcolina  
fosfolípideo  
glicocálice

insaturado  
membrana plasmática  
proteína de membrana  
saturado

## TESTE SEU CONHECIMENTO

### QUESTÃO 11-7

Descreva os diferentes métodos que as células utilizam para restringir as proteínas a regiões específicas da membrana plasmática. Uma membrana com diversas proteínas com movimento restrito ainda é fluida?

### QUESTÃO 11-8

Quais das seguintes sentenças estão corretas? Justifique sua resposta.

- Os lipídeos da bicamada lipídica giram rapidamente em torno de seu eixo longo.
- Os lipídeos da bicamada lipídica trocam de posição rapidamente uns com os outros na mesma monocamada.
- Os lipídeos da bicamada lipídica não fazem movimentos de *flip-flop* de uma monocamada para a outra.
- As ligações de hidrogênio que se formam entre grupos cabeça dos lipídeos e moléculas de água são continuamente quebradas e novamente formadas.
- Os glicolipídeos se deslocam entre diferentes compartimentos delimitados por membranas durante sua síntese, mas permanecem restritos a uma das faces da bicamada lipídica.
- A margarina contém mais lipídeos saturados do que os óleos vegetais dos quais é feita.
- Algumas proteínas de membrana são enzimas.
- A camada de açúcar que recobre as células as torna células mais viscosas.

**QUESTÃO 11-9**

O que significa o termo “líquido bidimensional”?

**QUESTÃO 11-10**

A estrutura da bicamada lipídica é determinada pelas propriedades particulares das suas moléculas lipídicas. O que aconteceria se:

- Os fosfolípídeos tivessem apenas uma cauda hidrocarbonada, e não duas?
- As caudas hidrocarbonadas fossem mais curtas do que o normal, digamos com o comprimento de 10 átomos de carbono?
- Todas as caudas hidrocarbonadas fossem saturadas?
- Todas as caudas hidrocarbonadas fossem insaturadas?
- A bicamada contivesse uma mistura de dois tipos de moléculas fosfolípídicas, um tipo com as duas caudas hidrocarbonadas saturadas e o outro com as duas caudas hidrocarbonadas insaturadas?
- Cada molécula de fosfolípídeo fosse ligada de modo covalente pelo átomo de carbono terminal de uma das suas caudas hidrocarbonadas à cauda de um fosfolípídeo da monocamada oposta?

**QUESTÃO 11-11**

Quais são as diferenças entre as moléculas fosfolípídicas e as moléculas de detergente? Qual modificação precisaria ser feita em uma molécula fosfolípídica para que se torne um detergente?

**QUESTÃO 11-12**

- As moléculas de lipídeo da membrana trocam de lugar com os lipídeos adjacentes a cada  $10^{-7}$  segundos. Uma molécula lipídica difunde de uma extremidade à outra de uma célula bacteriana de 2  $\mu\text{m}$  de comprimento em cerca de 1 segundo. Esses números estão de acordo (assuma que o diâmetro do grupo cabeça da molécula lipídica meça 0,5 nm)? Caso não estejam de acordo, qual seria o motivo dessa diferença?
- Para avaliar a grande velocidade da difusão molecular, assumamos que o grupo cabeça de uma molécula lipídica tenha aproximadamente o tamanho de uma bola de pingue-pongue (4 cm de diâmetro) e que o chão de uma sala (6 m x 6 m) esteja coberto inteiramente por essas bolas. Se duas bolas adjacentes trocarem de posição a cada  $10^{-7}$  segundos, qual seria sua velocidade em quilômetros por hora? Quanto tempo uma bola levaria para se deslocar de um lado ao outro da sala?

**QUESTÃO 11-13**

Por que a membrana plasmática dos eritrócitos precisa de proteínas transmembrânicas?

**QUESTÃO 11-14**

Considere uma proteína transmembrânica que forme um poro hidrofílico na membrana plasmática de uma célula eucariótica,

permitindo a entrada de  $\text{Na}^+$  na célula, quando ativado por um ligante específico, na face extracelular. O poro é composto por cinco subunidades transmembrânicas similares, cada uma contendo uma  $\alpha$ -hélice que atravessa a membrana, com suas cadeias laterais de aminoácidos hidrofóbicos voltados todos para um mesmo lado da hélice e suas cadeias laterais de aminoácidos hidrofílicos para o lado oposto. Considerando a função da proteína, de canal iônico que permite a entrada na célula de íons  $\text{Na}^+$ , proponha um arranjo possível para as cinco  $\alpha$ -hélices na membrana.

**QUESTÃO 11-15**

Na membrana dos eritrócitos humanos, a proporção de massa de proteínas (peso molecular médio de 50.000) para massa de fosfolípídeos (peso molecular de 800) e para colesterol (peso molecular de 386) é de 2:1:1. Quantas moléculas de lipídeos existem para cada molécula proteica?

**QUESTÃO 11-16**

Desenhe um diagrama esquemático de duas membranas plasmáticas se aproximando durante a fusão celular, como mostrado na Figura 11-30. Mostre as proteínas da face externa da membrana de cada uma das células que foram marcadas com anticorpos fluorescentes de diferentes cores. Indique no seu desenho o destino desses marcadores com a fusão das células. Os marcadores permanecerão na face externa da célula híbrida após a fusão, e permanecerão nesta camada após a mistura das proteínas de membrana que ocorre durante a incubação a  $37^\circ\text{C}$ ? Qual seria o resultado do experimento se a incubação fosse feita a  $0^\circ\text{C}$ ?

**QUESTÃO 11-17**

Compare as forças hidrofóbicas que mantêm uma proteína de membrana na bicamada lipídica com as forças que ajudam no enovelamento das proteínas em uma estrutura tridimensional única.

**QUESTÃO 11-18**

Qual dos seguintes organismos apresentará a maior porcentagem de fosfolípídeos insaturados nas suas membranas? Justifique a sua resposta.

- Peixe antártico
- Cobra do deserto
- Ser humano
- Urso polar
- Bactéria termofílica que habita fontes termais a  $100^\circ\text{C}$

**QUESTÃO 11-19**

Qual das três sequências de vinte aminoácidos mostradas adiante, com o código de uma letra, é a melhor candidata a formar uma região transmembrânica ( $\alpha$ -hélice) em uma proteína transmembrânica? Justifique sua resposta.

- I T L I Y F G N M S S V T Q T I L L I S
- L L L I F F G V M A L V I V V I L L I A
- L L K K F F R D M A A V H E T I L E E S