

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** – um filme lipídico tão fino e transparente que não pode ser visto diretamente pelo microscópio óptico. Toda célula na Terra utiliza uma membrana para separar e proteger seus constituintes químicos do ambiente externo. Sem membranas, não haveria células, e conseqüentemente não haveria vida.

A membrana plasmática é simples na sua forma: a sua estrutura se baseia em uma bicamada de moléculas lipídicas, com espessura aproximada de 5 nm – ou 50 átomos. Suas propriedades, porém, diferem das de qualquer outra bicamada constituída por outros materiais que estamos familiarizados no nosso cotidiano. Apesar de servir como uma barreira para evitar a perda ou a mistura de componentes celulares com o meio circundante (Figura 11-1A), a membrana plasmática faz muito mais do que isso. Para uma célula sobreviver e crescer, nutrientes precisam atravessar a membrana plasmática de fora para dentro, assim como resíduos devem ser eliminados. Para facilitar essas trocas, a membrana possui canais altamente seletivos e bombas – proteínas de

A BICAMADA LIPÍDICA

PROTEÍNAS DE MEMBRANA

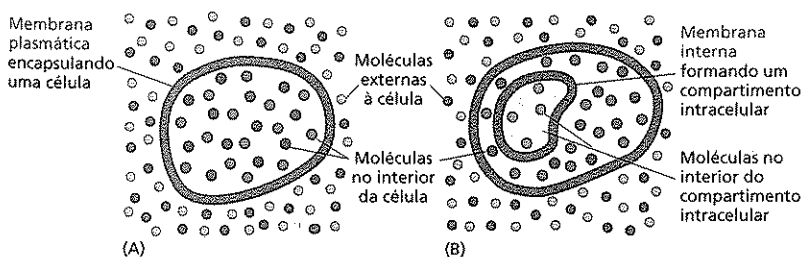
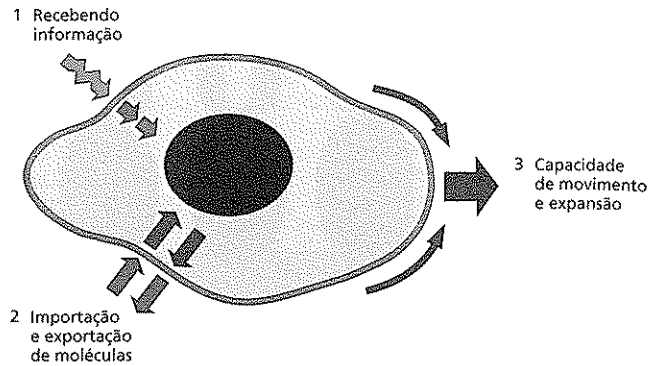


Figura 11-1 Membranas celulares funcionam como barreiras seletivas. (A) A membrana plasmática separa a célula do ambiente externo e é a única membrana presente na maioria das células bacterianas. A membrana permite que a composição molecular da célula seja distinta da composição do ambiente em que a célula se encontra. (B) Nas células eucarióticas, membranas internas encapsulam organelas individualmente. Nesses dois casos, a membrana evita que as moléculas presentes em um compartimento se misturem a moléculas presentes em outro compartimento.

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 presentes na membrana plasmática permitem que a célula receba sinais do seu ambiente; (2) proteínas de transporte presentes na membrana permitem a importação e exportação de pequenas moléculas; (3) a flexibilidade da membrana e a sua capacidade de expandir-se permitem à célula crescer e movimentar-se.



membrana que permitem a importação de substâncias específicas enquanto outras são exportadas da célula. Outras proteínas de membrana funcionam como sensores que permitem à célula receber informações sobre mudanças no seu ambiente e responder a essas mudanças (Figura 11-2). As propriedades mecânicas da membrana 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 deformar-se sem se romper. Se a membrana é perfurada, ela não colapsa como um balão nem permanece rompida, ela rapidamente sela o local da perfuração.

A bactéria mais simples possui uma única membrana – a membrana plasmática. Células eucarióticas, porém, contêm também uma profusão de membranas internas que delimitam compartimentos intracelulares, formando diversas organelas, incluindo o retículo endoplasmático, o aparelho de Golgi e a mitocôndria (Figura 11-3). Essas membranas internas são construídas com os mesmos princípios que a membrana plasmática e servem também como barreiras altamente seletivas entre os espaços que contêm moléculas distintas (ver Figura 11-1B). Diferenças sutis na composição dessas membranas, especialmente quanto às proteínas que as compõem, conferem a cada organela suas características distintas.

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 11-4 B e C). Essa bicamada lipídica confere à membrana sua estrutura básica e funciona como uma barreira permeável à maioria das moléculas solúveis em água. Proteínas medeiam a maioria das demais funções da membrana e conferem características específicas a diferentes membranas.

Neste capítulo, consideraremos a estrutura e a organização dos dois principais constituintes das membranas biológicas – os lipídeos e as proteínas. Apesar de nos focarmos 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, serão consideradas nos capítulos posteriores.

A BICAMADA LIPÍDICA

A **bicamada lipídica** foi estabelecida como base universal da estrutura de membranas celulares, e suas propriedades são responsáveis pelas propriedades gerais de todas as membranas celulares. Como as células são preenchidas e estão imersas em soluções de moléculas solúveis em água, começaremos esta seção considerando como a estrutura da bicamada lipídica é decorrente do comportamento das moléculas de lipídeo em um ambiente aquoso.

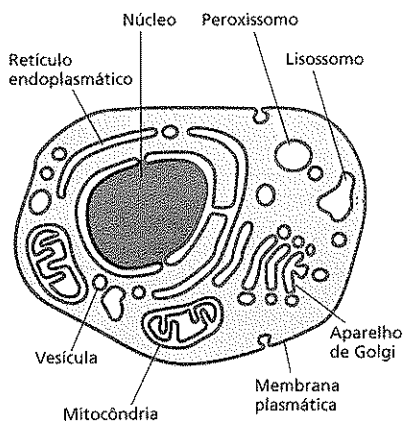


Figura 11-3 Membranas formam diversos compartimentos diferentes em uma célula eucariótica. As organelas delimitadas por membranas encontradas normalmente em uma célula animal são mostradas aqui. Note que o núcleo e a mitocôndria são delimitados por duas membranas.

Figura 1 em seção S. Friend

Membr

Os lipídicos em ra água água") os fosfídeos por membr de colit carbon. N denom outros membr parte il fóbicas bicama C damen grupos carreg las de : são ins possui com m das me redor (redor (das do enérgé limitar Assim, citos d coales F 11-101 e as ca

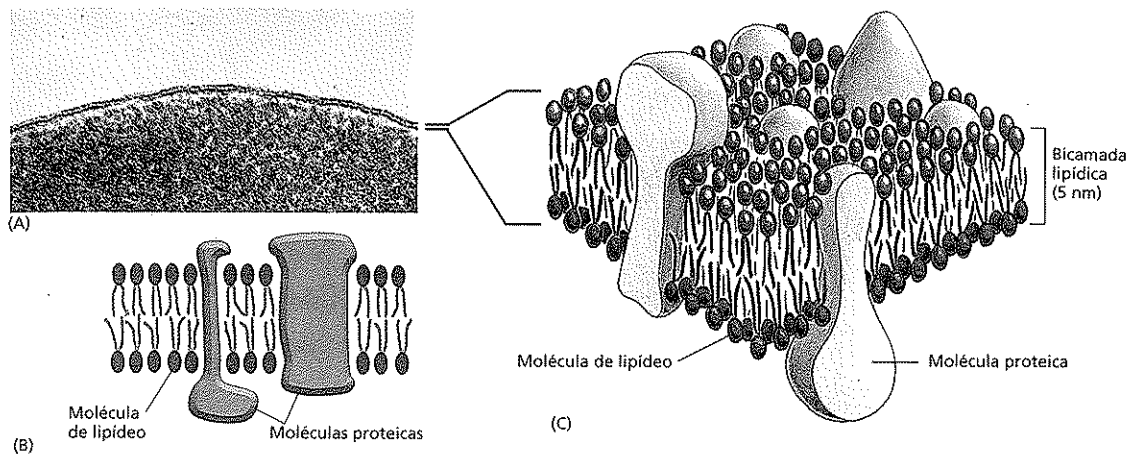


Figura 11-4 A membrana celular pode ser observada de diversas formas. (A) Eletromicrografia da membrana plasmática de uma hemácia, em seção transversal. (B e C) Desenhos esquemáticos mostrando visões bi e tridimensionais de uma membrana celular. (A, cortesia de Daniel S. Friend).

Membranas lipídicas formam bicamadas na água

Os lipídeos em uma membrana celular combinam duas propriedades diferentes em uma única molécula: cada lipídeo possui uma *cabeça* hidrofílica ("adora água") e uma ou duas *caudas hidrocarbonadas* hidrofóbicas ("têm medo de água") (Figura 11-5). Os lipídeos mais abundantes nas membranas celulares são os **fosfolipídeos**, moléculas cuja cabeça hidrofílica se liga ao restante do lipídeo por meio de um grupo fosfato. O fosfolipídeo mais comum na maioria das membranas celulares é a **fosfatidilcolina**, que possui uma pequena molécula de colina ligada ao grupo fosfato na sua cabeça hidrofílica e duas cadeias hidrocarbonadas longas como caudas hidrofóbicas (Figura 11-6).

Moléculas com propriedades tanto hidrofílicas quanto hidrofóbicas são denominadas **anfipáticas**. Essa propriedade química também é observada em outros lipídeos de membrana – os *esteróis* (como o colesterol encontrado na membrana celular de animais) e os *glicolipídeos*, que possuem açúcares como parte integrante da 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.

Como discutido no Capítulo 2, moléculas hidrofílicas se dissolvem rapidamente em água, pois contêm átomos carregados ou grupos polares, ou seja, grupos com distribuição desigual de cargas positivas e negativas; esses átomos carregados formam ligações eletrostáticas ou pontes de hidrogênio com moléculas de água, que são polares (Figura 11-8). Em contraste, moléculas hidrofóbicas são insolúveis em água, pois todos os – ou a maioria dos – seus átomos não possuem carga ou são apolares; dessa forma, eles não podem formar ligações com moléculas de água. Ao contrário, esses átomos apolares forçam o rearranjo das moléculas de água adjacentes em uma estrutura como um arcabouço ao redor da molécula hidrofóbica (Figura 11-9). Como, no arranjo em arcabouço ao redor das moléculas hidrofóbicas, as moléculas de água estão mais organizadas do que as moléculas do meio, o seu ordenamento requer energia. O custo energético é minimizado, entretanto se as moléculas hidrofóbicas se agruparem, limitando os contatos com a água para o menor número possível de moléculas. Assim, moléculas puramente hidrofóbicas, como lipídeos encontrados em adipócitos de animais e os óleos encontrados em sementes de plantas (Figura 11-10A), coalescem em uma única gota quando postos em água.

Em contraste, moléculas anfipáticas, como os fosfolipídeos (Figura 11-10B), sofrem duas forças opostas: a cabeça hidrofílica é atraída pela água, e as caudas hidrofóbicas evitam a água e se agrupam com outras moléculas hi-

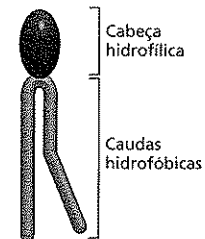


Figura 11-5 Uma típica molécula lipídica de membrana possui uma cabeça hidrofílica e caudas hidrofóbicas.

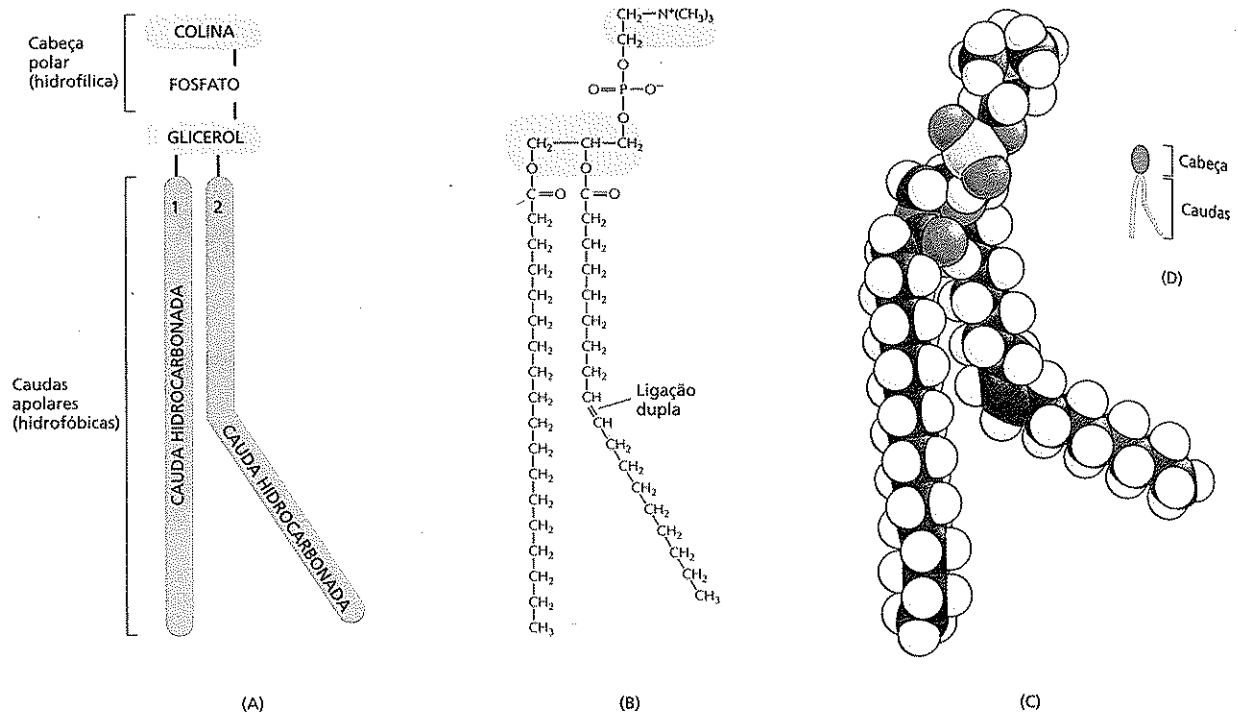


Figura 11-6 Fosfatidilcolina é o fosfolípido mais comum em membranas celulares. (A) Representação esquemática, (B) fórmula química, (C) modelo de preenchimento espacial e (D) representação simbólica. Esse fosfolípido é composto por cinco partes: a cabeça hidrofílica, colina, se liga, via *fosfato*, ao *glicerol*, que está ligado a duas *cadeias hidrocarbonadas* que formam a cauda hidrofóbica. As duas cadeias hidrocarbonadas derivam de *ácidos graxos* – as cadeias com grupos $-COOH$ em uma das terminações –, que se ligam ao glicerol por meio de seus grupos $-COOH$. A dobra em uma das cadeias hidrocarbonadas ocorre onde há uma *ligação dupla* entre dois átomos de carbono, e está exagerada nos desenhos apenas para enfatizá-la. A porção “fosfatidil” do nome dos fosfolípidos se refere à porção fosfato-glicerol-ácido graxo da molécula.

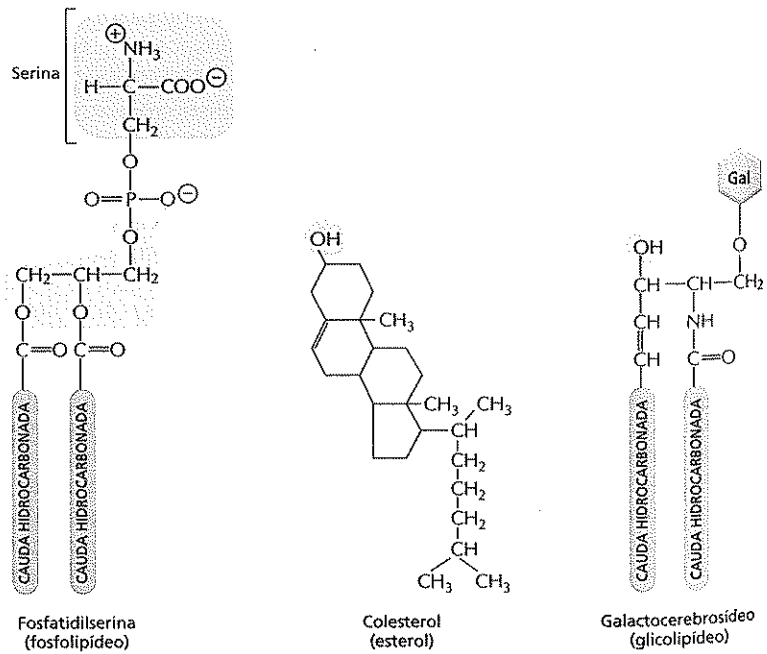


Figura 11-7 Diferentes tipos de lípidos de membrana são anfipáticos. Cada um dos três tipos de lípidos mostrado possui uma cabeça hidrofílica e uma ou duas caudas hidrofóbicas. A cabeça hidrofílica (destacada em azul e amarela) é uma serina fosfato na fosfatidilserina, um grupo $-OH$ no colesterol e um açúcar (galactose) e um grupo $-OH$ no galactocerebroside. Ver também Painel 2-4, p. 70-71.

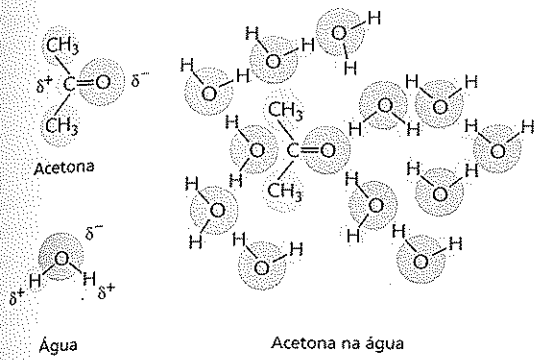


Figura 11-8 Uma molécula hidrofílica atrai moléculas de água. Como a cetona é polar, ela forma interações favoráveis com moléculas de água, que também são polares. Dessa forma, a acetona rapidamente se dissolve na água. δ^- indica uma carga parcial negativa, e δ^+ indica uma carga parcial positiva. Átomos polares são mostrados em vermelho e azul; grupos apolares são mostrados em cinza.

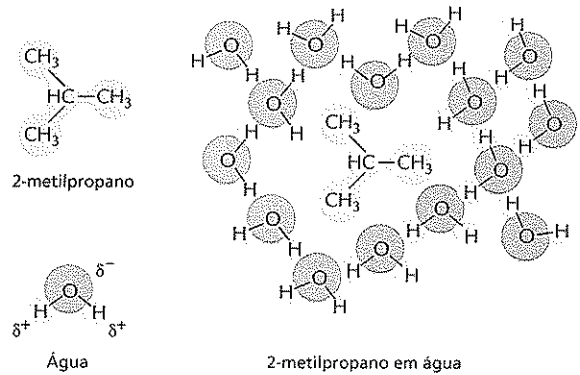


Figura 11-9 Uma molécula hidrofóbica tende a evitar contatos com a água. Como o 2-metilpropano é uma molécula completamente hidrofóbica, ele não forma interações favoráveis com a água e força moléculas adjacentes de água a se rearranjarem em uma estrutura de arcabouço ao seu redor.

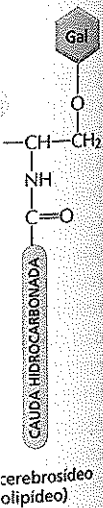
drofóbicas. Esse conflito é resolvido com a formação da bicamada lipídica – um arranjo que satisfaz ambas as partes e é energeticamente favorável. As cabeças hidrofílicas permanecem expostas à água nas duas superfícies da bicamada, e as caudas hidrofóbicas ficam protegidas da água e justapostas no interior, como em um sanduíche (Figura 11-11).

As mesmas forças que atuam sobre moléculas anfipáticas para que formem bicamadas conferem também a propriedade de autosselamento. Qualquer ruptura na bicamada cria uma ponta livre exposta à água. Como isso é energeticamente desfavorável, as moléculas da bicamada se rearranjam espontaneamente para eliminar a ponta livre. Caso a ruptura seja pequena, esse rearranjo espontâneo irá excluir as moléculas de água e reparar a bicamada, restaurando a lâmina con-

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. 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?

química, (C) lípida, colina, hidrocarbono- seus grupos agerada nos a molécula.



cerebrosídeo lípideo)

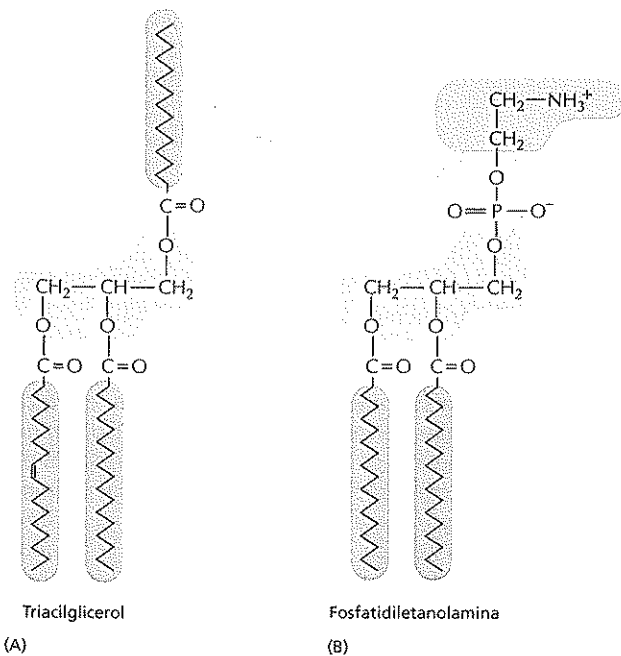


Figura 11-10 Moléculas lipídicas são hidrofóbicas, e fosfolípideos são anfipáticos. (A) Triacilgliceróis, principais constituintes da gordura em animais e dos óleos em plantas, são moléculas totalmente hidrofóbicas. (B) Fosfolípideos, como a fosfatidiletanolamina, são anfipáticos, contêm porções hidrofílicas e hidrofóbicas. As porções hidrofóbicas estão destacadas em vermelho, e as porções hidrofílicas em azul e amarelo (a terceira cauda hidrofóbica da molécula de triacilglicerol é mostrada orientada para cima para comparação com o fosfolípideo, mas normalmente ela está orientada para baixo).

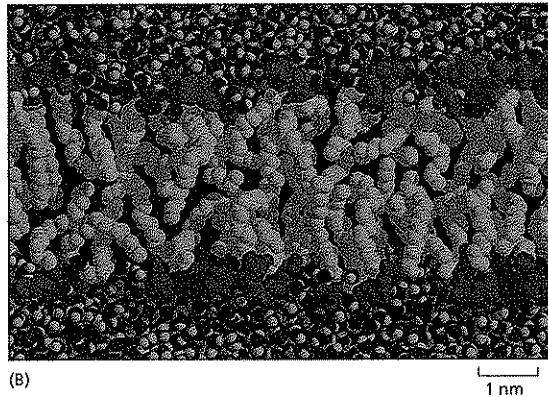
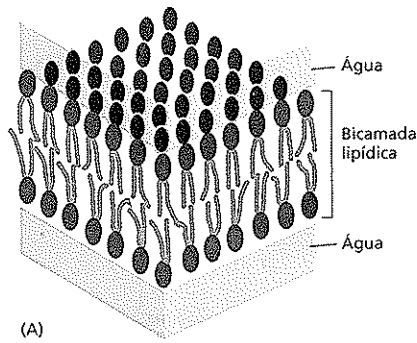


Figura 11-11 Fosfolípidos anfipáticos formam bicamadas em água. (A) Desenho esquemático de uma bicamada lipídica em água. (B) Simulação computacional mostrando moléculas de fosfolípido (cabeças em vermelho e caudas em laranja) e de água (azul) ao redor, em secção transversal da bicamada. (B, adaptada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

tínua. Caso a ruptura seja grande, a lâmina pode envelar-se sobre ela mesma e se quebrar em pequenas vesículas fechadas. Nos dois casos, as pontas livres são prontamente eliminadas.

A não ocorrência de pontas livres tem uma profunda consequência: a única maneira que uma lâmina finita tem de evitar pontas livres é formar uma esfera fechada (**Figura 11-12**). Consequentemente, moléculas anfipáticas como os fosfolípidos necessariamente se arranjam em compartimentos 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

O ambiente aquoso dentro e fora da célula previne que os lípidos da membrana escapem da bicamada, mas nada impede que essas moléculas se movam e troquem 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**). Essa propriedade é diferente de *flexibilidade*, que é a habilidade de se distender. A flexibilidade da membrana é também importante e impõe um limite de aproximadamente 25 nm como tamanho mínimo de vesículas que membranas podem formar.

A fluidez das bicamadas lipídicas pode ser estudada utilizando bicamadas lipídicas sintéticas, que são facilmente produzidas por agregação espontânea em água, de moléculas de lípidos anfipáticos. Dois tipos de membranas sintéticas são comumente utilizados em experimentos. Vesículas esféricas fechadas, chamadas de *lipossomos*, formam-se quando fosfolípidos puros são adicionados à água; seu tamanho varia de 25 nm a 1 µm de diâmetro (**Figura 11-13**). Alternativamente, lâminas de bicamadas lipídicas podem ser formadas sobre poros na partição entre dois compartimentos aquosos (**Figura 11-14**).

Essas membranas artificiais simples permitem a mensuração dos movimentos dessas moléculas lipídicas, revelando que alguns tipos de movimentos são raros, e outros são mais rápidos e frequentes. Assim, em bicamadas lipídicas sintéticas, as moléculas de fosfolípido raramente trocam de posição de uma monocamada (uma metade da bicamada) para a outra. Sem proteínas que facilitem o processo e sob condições similares às da célula, estima-se que esse evento, chamado de *flip-flop*, ocorra com uma frequência menor do que uma vez ao mês para uma molécula lipídica. Por outro lado, como resultado de agitação térmica, as moléculas de lípidos de uma mesma monocamada trocam de lugar continuamente com seus vizinhos (**Figura 11-15**). Essas mudanças acarretam a rápida difusão de moléculas no plano da membrana, por exemplo, um lípido em uma membrana artificial pode deslocar-se o equivalente à largura de uma

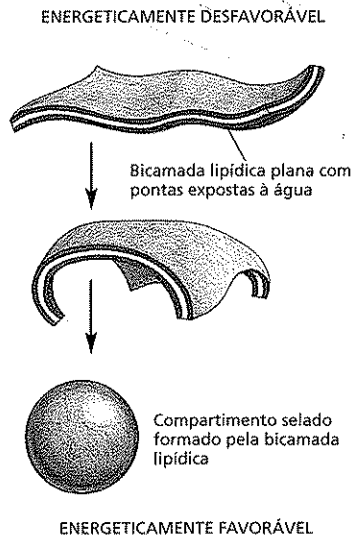


Figura 11-12 Bicamadas de fosfolípidos se fecham espontaneamente sobre elas mesmas, formando compartimentos selados. A estrutura fechada é estável porque evita a exposição das caudas hidrocarbonadas à água, o que seria energeticamente desfavorável.

Figura 11-13 Fosfolípidios puros podem formar lipossomos fechados e esféricos. (A) Micrografia de vesículas de fosfolípidios (lipossomos) mostrando a estrutura em bicamada da membrana. (B) Desenho de um pequeno lipossomo esférico em secção transversal. (A, cortesia de Jean Lepault.)

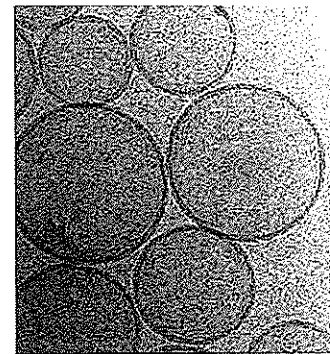
bactéria ($\sim 2 \mu\text{m}$) em um segundo. Se a temperatura diminui, a queda da energia térmica também diminui a taxa de movimentos dos lípidios, tornando a bicamada menos fluida.

Constatações similares foram feitas observando membranas celulares isoladas e células inteiras, indicando que a bicamada lipídica de uma célula também se comporta como um líquido bidimensional, onde as moléculas lipídicas que a constituem são livres para mover-se na sua própria monocamada, na direção do plano da membrana. Esses estudos também demonstraram que as caudas hidrocarbonadas dos lípidios são flexíveis e que moléculas lipídicas em uma monocamada fazem movimentos de rotação em torno do seu próprio eixo, algumas alcançando velocidades de 30.000 rpm (ver Figura 11-15). Nas células, assim como nas bicamadas sintéticas, as moléculas de fosfolípidios estão confinadas na sua monocamada e não fazem *flip-flop* espontaneamente.

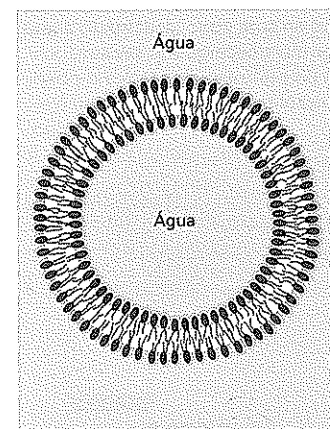
A fluidez da bicamada lipídica depende da sua composição

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 fosfolípidios 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 a fluidez da bicamada. As caudas hidrocarbonadas dos fosfolípidios de membrana variam no comprimento entre 14 e 24 átomos de carbono, sendo 18-20 átomos o mais usual. A maioria dos fosfolípidios contém uma cauda hidrocarbonada com uma ou mais ligações duplas adjacentes a átomos de carbono, 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 ao esqueleto carbônico; por isso, são chamadas de **insaturadas** em relação ao hidrogênio. Uma cauda de ácido graxo sem ligações duplas possui todos os átomos de hidrogênio possíveis e é chamada de **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



(A)

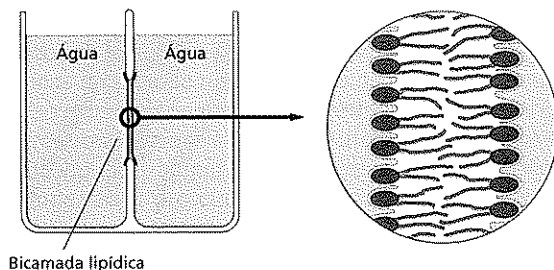


(B)

25 nm

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 se gostam, ou (B) nenhum outro aluno quer se sentar junto a eles. Qual das duas explicações também se aplica à formação da bicamada lipídica? Explique. Suponha que a outra explicação também se aplique às moléculas lipídicas, quão diferentes seriam as suas propriedades?



Bicamada lipídica

Figura 11-14 Uma bicamada fosfolipídica sintética pode ser formada sobre um pequeno poro (de aproximadamente 1 mm de diâmetro) na partição de dois compartimentos aquosos. Para formar uma bicamada plana, a partição é submersa em uma solução aquosa, e uma solução de fosfolípidios (em um solvente não aquoso) é aplicada sobre o poro.

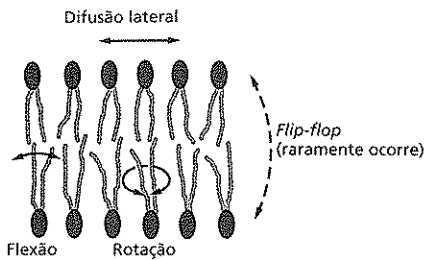


Figura 11-15 Fosfolípidos podem mover-se no plano da membrana. O desenho mostra os tipos de movimentos possíveis às moléculas de fosfolípidos em uma bicamada lipídica.

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 ajustadas para manter a fluidez constante da membrana: em temperaturas mais altas, por exemplo, a célula produz lipídeos de membrana com caudas mais longas e com poucas ligações duplas. Uma estratégia similar é utilizada na produção de margarina a partir de óleos vegetais. Gorduras produzidas por plantas geralmente são insaturadas e, portanto, líquidas a temperatura ambiente, ao contrário das gorduras animais, como manteiga ou banha, que são saturadas e sólidas à temperatura ambiente. A margarina é feita a partir de óleos vegetais hidrogenados, cujas ligações duplas foram removidas pela adição de átomos de hidrogênio, tornando-a mais sólida à temperatura ambiente.

Em células animais, a fluidez da membrana é modulada pela inclusão de moléculas do esterol **colesterol** (Figura 11-16A). 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 moléculas vizinhas de fosfolípidos, originados pelas dobras das suas caudas hidrocarbonadas insaturadas (Figura 11-16B). Dessa forma, o colesterol tende a reforçar a bicamada, tornando-a mais rígida 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 das 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). Ela 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. A fluidez também possibilita a fusão de membranas diferentes e a mistura de suas moléculas e assegura que moléculas da membrana sejam distribuídas igualmente entre as células-filhas na divisão celular. Caso as membranas biológicas não fossem fluidas, ficaria difícil imaginar como as células poderiam viver, crescer e se reproduzir.

A bicamada lipídica é assimétrica

Membranas celulares geralmente são assimétricas: a face voltada para o interior da célula ou organela é diferente da face voltada para o exterior. As duas metades

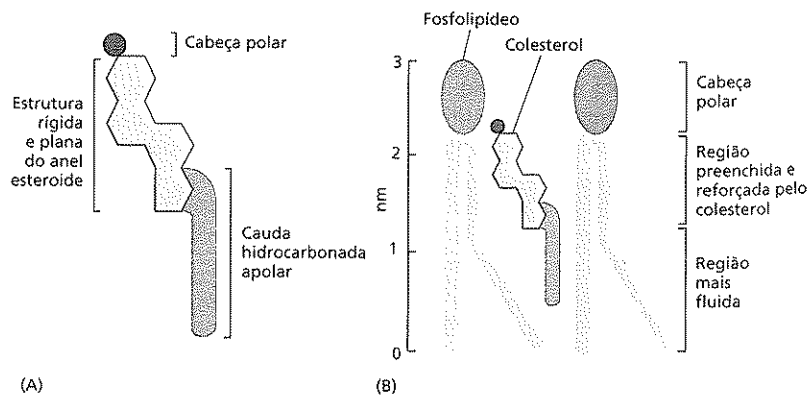
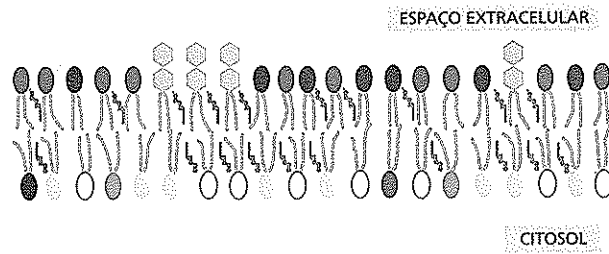


Figura 11-16 O colesterol reforça membranas celulares. (A) A estrutura do colesterol. (B) Como o colesterol se posiciona nos espaços entre as moléculas de fosfolípidos na bicamada lipídica. A fórmula química do colesterol é mostrada na Figura 11-7.



da bicamada frequentemente possuem composições diferentes de moléculas de fosfolípidos e glicolípidos (Figura 11-17). Além disso, as proteínas são embebidas na bicamada com orientações específicas, o que é crucial para sua função.

A assimetria de lipídeos é estabelecida e mantida conforme a membrana cresce. Em células eucarióticas, novas moléculas de fosfolípidos são sintetizadas por enzimas localizadas na face voltada para o citosol da membrana do retículo endoplasmático (RE). Essas enzimas usam como substrato ácidos graxos livres (ver Painel 2-4, p. 70-71) e depositam os fosfolípidos recém-sintetizados na metade citosólica da bicamada lipídica. Para que a membrana cresça por igual, como um todo, uma proporção dos lipídeos recém-sintetizados precisa ser transferida para a monocamada oposta. Essa transferência é catalisada por enzimas denominadas *flipases* (Figura 11-18). Algumas flipases transferem seletivamente moléculas específicas de fosfolípidos, fazendo com que cada monocamada tenha uma concentração diferente de fosfolípidos.

A ação de flipases seletivas não é a única maneira de produzir assimetria em bicamadas lipídicas. Em particular, há um mecanismo diferente para os glicolípidos – a classe de moléculas lipídicas cuja distribuição é mais assimétrica nas células animais (ver Figura 11-17). Para explicar sua distribuição, é necessário um olhar mais cuidadoso na rota de produção de novas membranas em células eucarióticas.

A assimetria dos lipídeos é preservada durante o transporte de membranas

Nas células eucarióticas, toda síntese de novas membranas ocorre em um compartimento intracelular – o *retículo endoplasmático* (RE; ver Figura 11-3). A nova membrana formada é exportada até outras membranas da célula por meio de ciclos de formação e fusão de vesículas: porções de membrana se destacam do RE formando pequenas esferas denominadas *vesículas*, que se incorporam a outras membranas, como a membrana plasmática, por fusão (Figura 11-19). A orientação da bicamada em relação ao citosol é preservada durante o transporte das vesículas. Essa preservação da orientação significa que todas as membranas celulares, seja a membrana plasmática externa, seja a membrana intracelular de organelas, possuem faces “internas” e “externas” distintas, estabelecidas no momento da síntese da membrana: a face *citosólica* é sempre adjacente ao citosol, e a face *não citosólica* é exposta ao exterior da célula ou ao espaço interno de organelas (ver Figura 11-19).

Glicolípidos se localizam principalmente na membrana plasmática e são observados apenas na metade não citosólica da bicamada. Seus grupos açúcar ficam expostos ao exterior da célula (ver Figura 11-17), onde formam uma camada de carboidratos contínua que envolve e protege a maioria das células animais. As moléculas glicolípídicas adquirem seus grupos açúcar no aparelho de Golgi, a organela para onde vão as proteínas e membranas sintetizadas no RE (discutido no Capítulo 15). As enzimas que adicionam os grupos açúcar estão confinadas

Figura 11-17 Fosfolípidos e glicolípidos têm distribuição assimétrica na bicamada lipídica da membrana plasmática. Cinco tipos de moléculas de fosfolípidos são mostradas em cores diferentes: fosfatidilcolina (vermelho), esfingomielina (marrom), fosfatidilserina (verde-claro), fosfatidilinositol (verde-escuro) e fosfatidiletanolamina (amarelo). Glicolípidos estão representados como grupos polares hexagonais azuis, como açúcares. Todas as moléculas de glicolípidos estão na monocamada externa da membrana, e moléculas de colesterol (cinza) têm distribuição quase igualitária nas duas monocamadas. O fosfatidilinositol é um lipídeo presente em menor quantidade, sempre encontrado na face citosólica da membrana plasmática, onde atua na sinalização celular. Uma vez que apresenta um açúcar inositol ligado à cabeça da estrutura do fosfolípidos, ele é uma exceção quanto à localização de glicolípidos.

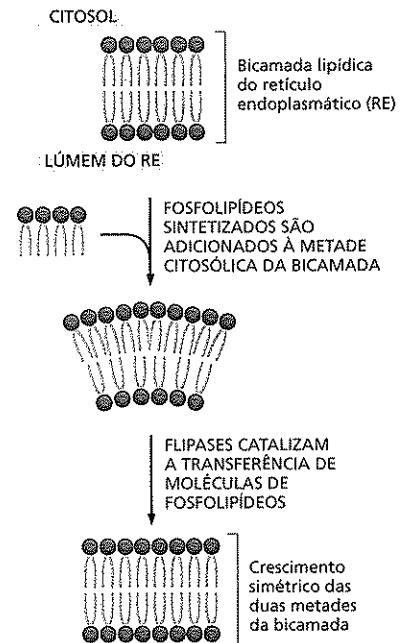


Figura 11-18 O papel das flipases na síntese da bicamada lipídica. Moléculas de fosfolípidos recém-sintetizadas são adicionadas à face citosólica da membrana do RE. Flipases transferem algumas dessas moléculas para a monocamada oposta, permitindo que toda a bicamada se expanda.

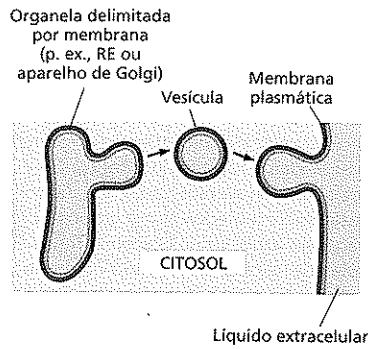


Figura 11-19 As membranas mantêm a sua orientação mesmo após a sua transferência entre compartimentos celulares. As membranas são transportadas através de processos de protrusão e fusão. Aqui, uma vesícula é mostrada se destacando de uma organela delimitada por membrana (como o retículo endoplasmático ou o complexo de Golgi) e se fusionando à membrana plasmática. Note que a orientação da membrana é preservada durante este processo: a fase citosólica original (vermelha) permanece voltada para o citosol, e a face não citosólica (laranja) permanece voltada para o lúmen da organela, ou vesícula, ou para o líquido extracelular.

no interior do complexo de Golgi; dessa forma, apenas as moléculas lipídicas da metade não citosólica da bicamada sofrem a adição de açúcar. Uma vez que as moléculas de glicolípídeos tenham sido criadas dessa forma, elas permanecem nessa monocamada, pois não há flipases que as transfiram para a metade citosólica. Assim, quando a molécula é finalmente entregue à membrana plasmática, o glicolípídeo permanece na metade não citosólica e expõe seu açúcar ao exterior da célula (ver Figura 11-19).

Outras moléculas lipídicas mostram padrões diferentes de distribuição assimétrica relacionados às suas funções. O *fosfolípídeo inositol*, por exemplo, é um componente menor da membrana plasmática, mas possui um papel especial no transporte de sinais da superfície celular para componentes intracelulares que respondem a esses sinais (discutido no Capítulo 16). Ele atua após o sinal ser transmitido através da membrana plasmática, estando concentrado na metade citosólica da bicamada lipídica (ver Figura 11-17).

QUESTÃO 11-3

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

PROTEÍNAS DE MEMBRANA

Apesar de a bicamada lipídica prover a estrutura básica de todas as membranas celulares e servir como uma barreira semipermeável a moléculas 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, sendo o restante constituído por lipídeos e pequenas quantidades de carboidratos encontrados em glicolípídeos e proteínas glicosiladas. Como as moléculas de lipídeo são muito menores do que as proteínas, uma membrana celular contém tipicamente 50 vezes mais lipídeos do que proteínas (ver Figura 11-4).

As proteínas de membrana não apenas transportam nutrientes, metabólitos e íons através da bicamada lipídica, elas também possuem muitas outras funções. Algumas ancoram macromoléculas à membrana. Outras atuam como receptores para sinais químicos no ambiente em que a célula se encontra e os transportam (os sinais) para o interior da célula, e há, ainda, as enzimas que catalisam reações específicas (Figura 11-20 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, discutiremos a estrutura das proteínas de membrana e ilustraremos as diferentes maneiras com que podem estar associadas à bicamada lipídica.

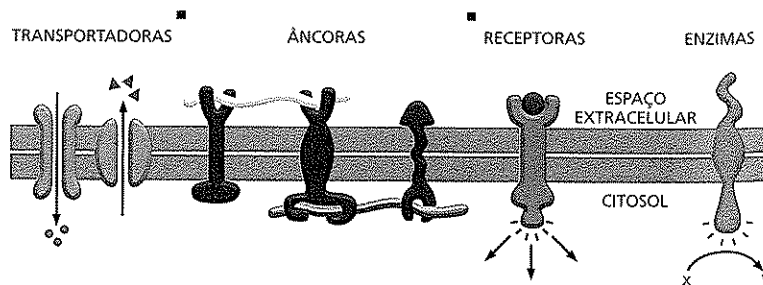


Figura 11-20 As proteínas da membrana plasmática possuem uma variedade de funções.

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

Classe funcional	Exemplo	Função específica
Transportadoras	Bomba de Na ⁺	Bombeia de forma ativa Na ⁺ para fora da célula e K ⁺ para dentro (conforme descrito 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 gera sinais intracelulares que acarretam o crescimento e a divisão celular (discutido no Capítulo 18)
Enzimas	Adenilato-ciclase	Catalisa a produção intracelular de cAMP em resposta a sinais extracelulares (descrito com mais detalhes no Capítulo 16)

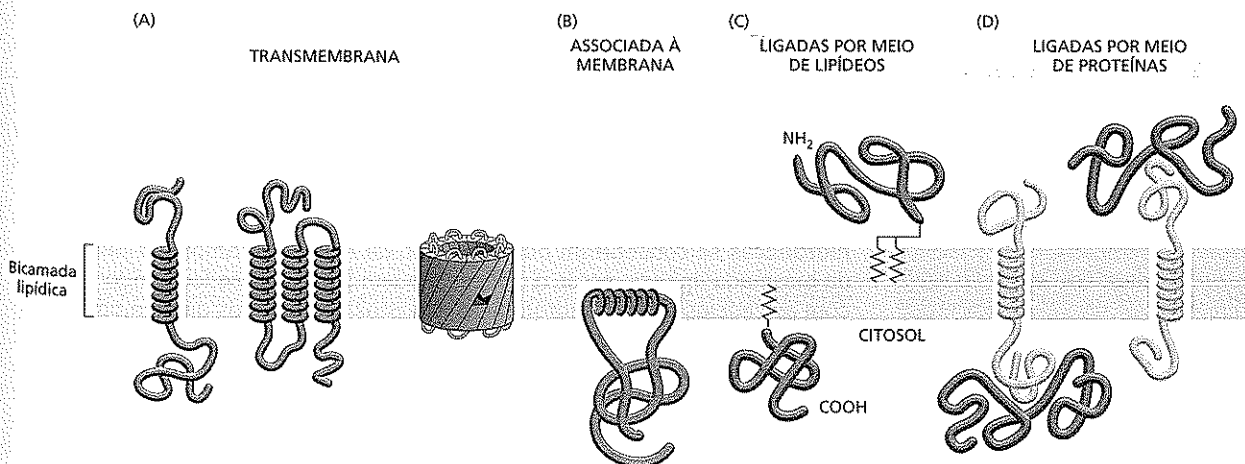
Proteínas de membrana se associam à bicamada lipídica de diversas formas

Proteínas podem estar associadas à bicamada lipídica de uma membrana celular de diversas maneiras (Figura 11-21):

1. Muitas proteínas de membrana se estendem através da bicamada lipídica, com parte da sua massa nos dois lados da bicamada (Figura 11-21A). Como os seus lipídeos adjacentes, essas *proteínas transmembrana* possuem 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 inteiramente no citosol, associadas à metade interna da bicamada lipídica por meio de uma α -hélice anfipática exposta na superfície da proteína (Figura 11-21B).
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 11-21C).
4. Há ainda proteínas ligadas indiretamente a uma das faces da membrana, mantidas no lugar apenas por meio de interações com outras proteínas de membrana (Figura 11-21D).

Proteínas que são diretamente ligadas à membrana – sejam elas transmembrana, associadas a uma monocamada ou ligadas por meio de lipídeos – podem ser removidas apenas com a ruptura da bicamada lipídica com detergentes, conforme discutido. Essas proteínas são conhecidas como *proteínas integrais*

Figura 11-21 Proteínas de membrana podem se associar à bicamada lipídica de diversas maneiras. (A) Proteínas transmembrana se estendem através da bicamada como uma única α -hélice, ou múltiplas α -hélices, ou como folhas β dobradas (chamadas de barril β). (B) Algumas proteínas de membrana são ancoradas à superfície citosólica por meio de uma α -hélice anfipática. (C) Outras se ligam a um dos lados da bicamada apenas por meio de uma ligação covalente com uma molécula lipídica (linhas vermelhas em zigue-zague). (D) Por fim, muitas proteínas estão ligadas à membrana apenas por interações não covalentes e relativamente fracas com outras proteínas de membrana.



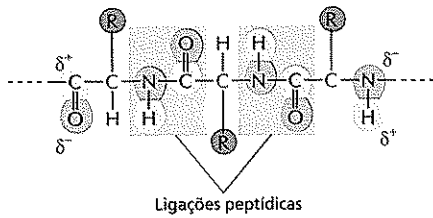


Figura 11-22 A ligação peptídica (destacada em cinza) que une dois aminoácidos adjacentes em uma cadeia polipeptídica polar e, portanto, hidrofílica. As cargas parciais (δ^- indica uma carga parcial negativa, e δ^+ indica uma carga parcial positiva) permitem que esses átomos formem pontes de hidrogênio uns com os outros quando o polipeptídeo se enovela em uma α -hélice que atravessa a membrana (ver Figura 11-23).

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 α -hélice

Todas as proteínas de membrana possuem uma única orientação na bicamada lipídica, que é essencial para a sua função. Em uma proteína receptora transmembrana, 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 11-20). Essa orientação é uma consequência do modo como as proteínas de membrana são sintetizadas (como discutido no Capítulo 15). As porções da proteína transmembrana que permanecem na face externa da bicamada lipídica são conectadas a segmentos especializados da cadeia polipeptídica que transpassam a membrana (ver Figura 11-21A). Esses segmentos, que atravessam o ambiente hidrofóbico do interior da bicamada lipídica, são compostos principalmente por aminoácidos de cadeias laterais hidrofóbicas. Como esses aminoácidos não podem formar interações favoráveis com a água, eles preferem o ambiente lipídico, no qual não há moléculas de água.

Ao contrário das cadeias laterais hidrofóbicas, as ligações peptídicas que unem aminoácidos sucessivos em uma proteína são normalmente polares, tornando a cadeia principal do polipeptídeo hidrofílica (Figura 11-22). Como não há moléculas de água no interior da bicamada lipídica, os átomos que constituem a cadeia principal formam pontes de hidrogênio uns com os outros. As pontes de hidrogênio são maximizadas se a cadeia polipeptídica formar uma α -hélice regular, e, dessa forma, a maior parte dos segmentos de cadeias polipeptídicas que atravessa membranas o faz como α -hélices (ver Figura 4-10). Nessas α -hélices transmembrana, 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 formam pontes de hidrogênio uns com os outros no interior da hélice (Figura 11-23).

Em muitas proteínas transmembrana, a cadeia polipeptídica atravessa a membrana apenas uma vez (Figura 11-21A). Outras proteínas transmembrana formam canais de água que permitem a passagem de moléculas solúveis em água através da membrana. Esses canais não podem ser formados por proteínas com uma única α -hélice hidrofóbica transmembrana. Essas proteínas transmembrana mais complexas geralmente possuem uma série de α -hélices que atravessam a bicamada lipídica várias vezes (ver Figura 11-21A). Em muitas dessas proteínas, uma ou mais porções transmembrana são formadas por α -hélices que contêm tanto cadeias laterais de aminoácidos hidrofóbicas quanto hidrofílicas. Esses aminoácidos estão dispostos de modo que as cadeias laterais hidrofóbicas são dispostas de um lado da hélice, e as cadeias laterais hidrofílicas se concentram no outro lado da hélice. No ambiente hidrofóbico da bicamada lipídica, essas α -hélices tendem a agrupar-se formando um anel, com as cadeias laterais hidrofóbicas expostas aos lipídeos da membrana, e as cadeias laterais hidrofílicas formando parte da superfície interna do canal hidrofílico que transpassa a bicamada lipídica (Figura 11-24). Como esses canais funcionam no transporte seletivo de pequenas moléculas solúveis em água é discutido no Capítulo 12.

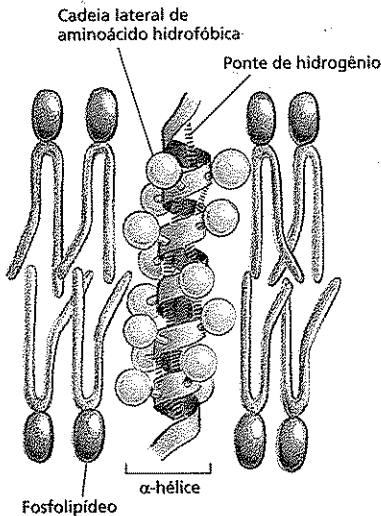


Figura 11-23 Um segmento de α -hélice atravessa a bicamada lipídica. As cadeias laterais hidrofóbicas dos aminoácidos que formam a α -hélice fazem contato com as caudas hidrocarbonadas das moléculas de fosfolípido, e as partes hidrofílicas da cadeia principal formam pontes de hidrogênio no interior da hélice. Cerca de 20 aminoácidos são necessários para uma α -hélice atravessar completamente uma membrana em orientação transversal.

Apesar de as α -hélices serem a forma mais comum com que cadeias polipeptídicas atravessam bicamadas lipídicas, as cadeias polipeptídicas de algumas proteínas transmembrana o fazem como folhas β , dobradas como um cilindro, formando uma estrutura sem fundo, chamada de *barril* β . 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 β é encontrado na proteína *porina*, que forma grandes canais de água nas membranas de mitocôndrias e bactérias (Figura 11-25). Mitocôndrias e algumas bactérias são circundadas por uma membrana dupla, e as porinas permitem a passagem de nutrientes e pequenos íons através de suas membranas externas, além de prevenir a entrada de grandes moléculas como antibióticos e toxinas. Ao contrário das α -hélices, barris β podem formar apenas canais grandes, pois a curvatura das folhas β é limitada. Sob esse aspecto, um barril β é menos versátil do que um conjunto de α -hélices.

Proteínas de membrana podem ser solubilizadas com detergentes e então purificadas

Para entender completamente uma proteína, é preciso conhecer sua estrutura em detalhes, e para proteínas de membrana isso é um problema em especial. A maioria dos procedimentos bioquímicos é desenvolvida para estudar moléculas dissolvidas em água ou outro solvente simples; proteínas de membrana, porém, são arranjadas de forma a operar em ambientes parcialmente aquosos e lipídicos; extraí-las desse ambiente e purificá-las preservando sua estrutura não é um desafio simples.

Antes de uma proteína 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). Detergentes são pequenas moléculas anfipáticas similares a lipídeos e que possuem uma porção hidrofílica e uma hidrofóbica (Figura 11-26). Detergentes diferem dos fosfolipídeos da membrana, pois possuem apenas uma única cauda hidrofóbica, e conseqüentemente se comportam de maneira distinta. Por possuírem uma única cauda hidrofóbica, moléculas de detergente têm o formato de cones; na água, elas tendem a agregar-se em pequenos grupos denominados *micelas*, não formando bicamadas como os fosfolipídeos, que possuem um formato cilíndrico.

Quando uma grande quantidade de detergente é misturada a membranas, as caudas hidrofóbicas das moléculas de detergente se ligam às regiões hidrofóbicas dos segmentos transmembrana de proteínas, bem como às caudas hidrofóbicas das moléculas de fosfolipídeo, rompendo a estrutura da bicamada e separando, assim, as proteínas dos fosfolipídeos. Como a outra extremidade da molécula de detergente é hidrofílica, essa associação torna as proteínas de membrana solúveis como complexos proteína-detergentes (Figura 11-27). Ao mesmo tempo, o detergente solubiliza os fosfolipídeos. Os complexos proteína-detergentes podem ser separados uns dos outros e de complexos lipídeo-detergentes por técnicas como a da eletroforese SDS em gel de poliacrilamida (discutido no Capítulo 4).

Figura 11-25 Proteínas porina formam canais de água na membrana externa de bactérias (*Rhodobacter capsulatus*). A proteína consiste em 16 folhas β dobradas sobre si mesmas, formando um canal de água, como mostrado nesta figura tridimensional determinada por cristalografia por difração de raios X. Apesar de não mostrado na figura, três porinas se associam formando um trímero, que contém três canais separados. (De S.W. Cowan, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 3:501-507, 1993. Com permissão da Elsevier.)

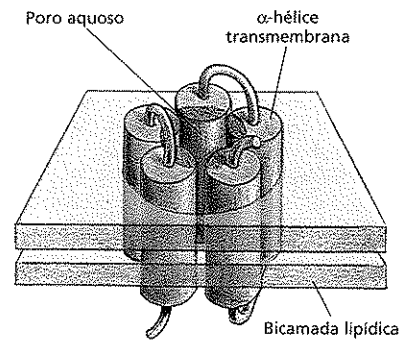
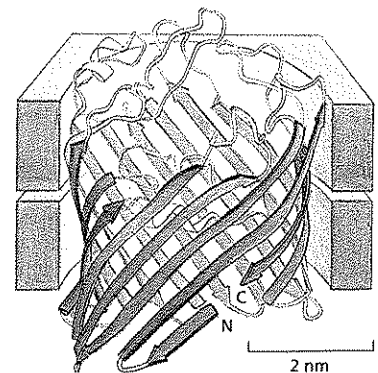


Figura 11-24 Um poro hidrofílico transmembrana pode ser formado por múltiplas α -hélices. Nesse exemplo, cinco α -hélices transmembrana formam um canal de água que atravessa a bicamada lipídica. As cadeias laterais de aminoácidos hidrofóbicas (verde) de cada hélice fazem contato com as caudas hidrocarbonadas hidrofóbicas, e as cadeias laterais hidrofílicas (vermelho) no lado oposto formam o canal.

QUESTÃO 11-4

Explique por que a cadeia polipeptídica da maioria das proteínas transmembrana atravessa a bicamada lipídica como α -hélices ou barris β .



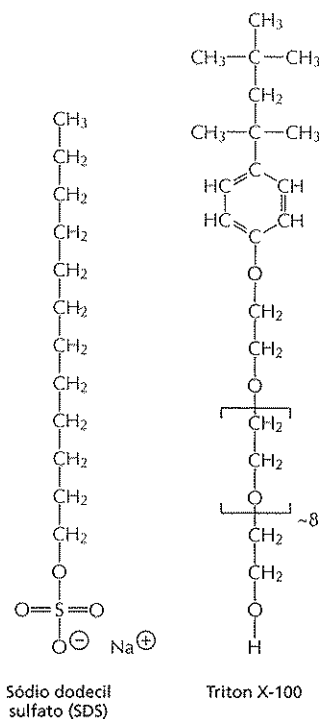


Figura 11-26 SDS e Triton X-100 são dois detergentes comumente utilizados. Sódio dodecil sulfato (SDS) é um forte detergente iônico (ou seja, possui um grupo ionizável em sua extremidade hidrofílica), e Triton X-100 é um detergente não iônico suave (possui uma estrutura não ionizável, porém polar na 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 das membranas, como também desmancham sua estrutura terciária (ver Painel 4-5, p. 166).

Poucas proteínas de membrana têm estrutura completa conhecida

Por muitos anos, muito do que sabíamos sobre a estrutura de proteínas fora aprendido por meios indiretos. O método-padrão de determinação de estruturas de proteínas é a cristalografia por difração de raios X (ver Figura 4-48), que requer cristais ordenados de molécula. As proteínas de membrana já provaram ser mais difíceis de cristalizar do que as proteínas solúveis encontradas no citosol ou em líquido extracelular. No entanto, com os recentes avanços na cristalografia, a estrutura cristalográfica de diversas proteínas de membrana foi determinada em alta resolução, incluindo a *bacteriorrodopsina* e o *centro de reação fotossintética* – proteínas de membrana com importantes papéis na captura e no uso da energia solar, uma habilidade revisada no Capítulo 14. A estrutura da bacteriorrodopsina revelou como exatamente as α -hélices atravessam a bicamada lipídica, e a estrutura do centro de reação fotossintética revelou em detalhes como um conjunto de diferentes moléculas proteicas se associa formando complexos funcionais na membrana.

A **bacteriorrodopsina** é uma pequena proteína (de cerca de 250 aminoácidos) encontrada em grandes quantidades na membrana plasmática da arqueobactéria *Halobacterium halobium*, que habita pântanos salgados. A bacteriorrodopsina funciona como uma proteína de membrana de transporte que bombeia H^+ (prótons) para fora da bactéria. O bombeamento requer energia, e a bacteriorrodopsina obtém sua energia diretamente da luz solar. Cada molécula de bacteriorrodopsina contém uma molécula não proteica capaz de absorver luz – chamada de *retinal* – que confere à proteína (e à bactéria) a cor roxa intensa. Essa pequena molécula hidrofóbica é covalentemente ligada a uma das sete α -hélices transmembrana da bacteriorrodopsina e permanece no plano da bicamada lipídica completamente cercada pelas sete α -hélices (Figura 11-28). Quando o retinal absorve um fóton de luz, ele muda sua forma e, ao fazê-lo, causa uma série de

QUESTÃO 11-5

Para os dois detergentes mostrados na Figura 11-26, 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 hidrofóbicos (ver Painel 2-5, p. 72-73) e aplique um esquema de cores similar.

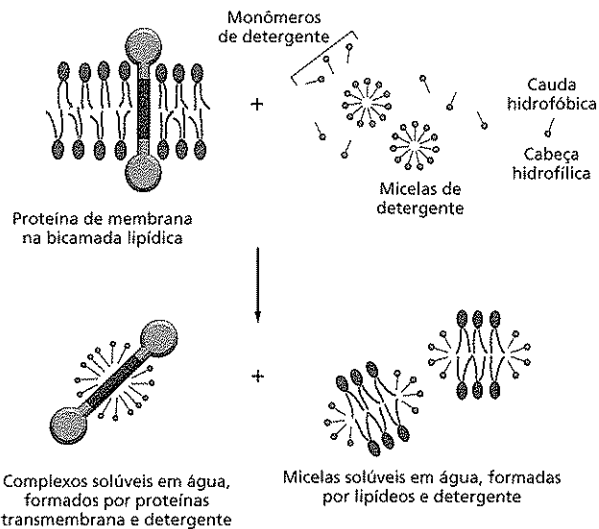


Figura 11-27 Proteínas de membrana podem ser solubilizadas por detergentes suaves como o Triton X-100. As moléculas de detergente (dourado) são mostradas como monômeros e micelas, a forma com que essas moléculas tendem a agrupar-se quando em água. A cabeça hidrofílica do detergente é representada pela extremidade com o círculo. Detergentes rompem a bicamada lipídica e tornam as proteínas solúveis na forma de complexos proteína-detergentes. Os fosfolípidos da membrana também são solubilizados por detergentes.

Ce
híc
da
lip

peq
lipí
exti
de
gur
a p
rep
que
mil
ger
Ess
pre
e ei
bac
nas
cél

Fig
teic
mú
um
da)
cioi
pele
téti
jad;
um
ain

A r
A m
apr
par
refe
por

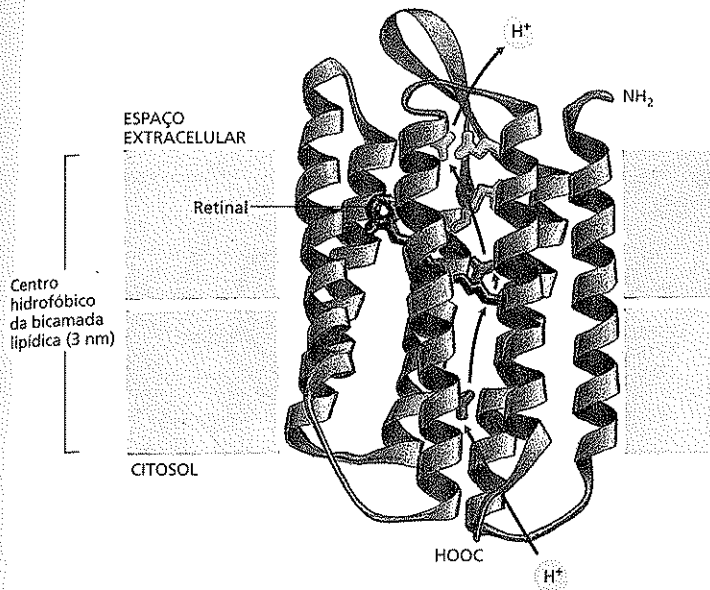


Figura 11-28 A bacteriorrodopsina funciona como uma bomba de prótons. A cadeia polipeptídica atravessa a bicamada lipídica como sete α -hélices. A localização do retinal (*lilás*) e o provável caminho percorrido pelos prótons durante o ciclo de bombeamento ativado pela luz é mostrado. Duas cadeias laterais de aminoácidos polares envolvidos no processo de transferência de H^+ são mostrados em *vermelho, amarelo e azul*. Note que o caminho percorrido pelos prótons (setas *vermelhas*) é tal que o contato com a bicamada lipídica é evitado. As etapas da transferência de elétrons são mostradas na *Animação 11.4*. Retinal é também 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.)

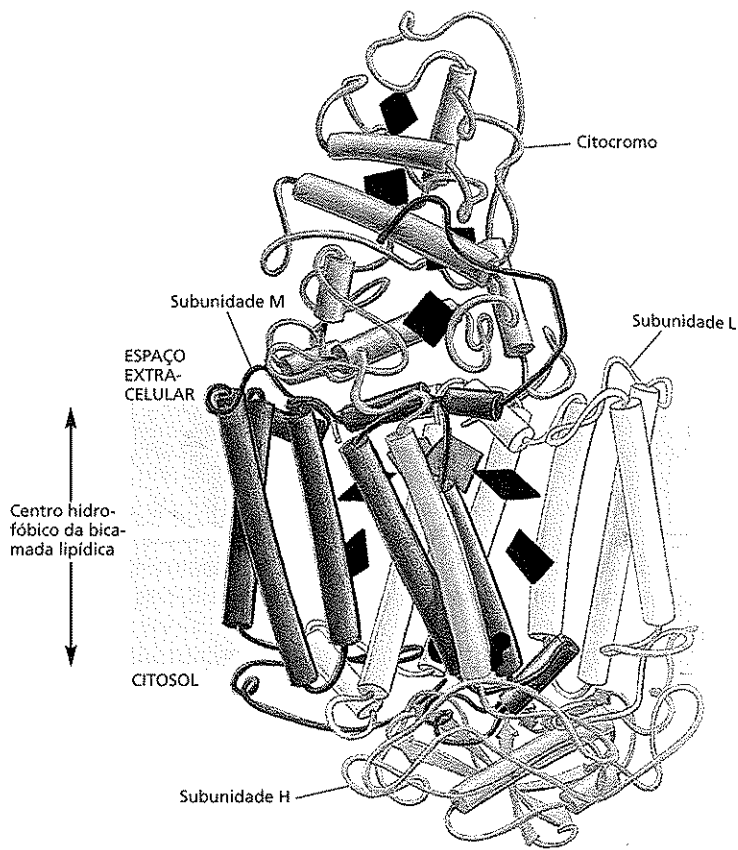
pequenas modificações conformacionais nas proteínas embebidas na bicamada lipídica. Essas mudanças resultam na transferência de um H^+ do retinal para o exterior da bactéria: o H^+ se move através da bicamada ao longo de um caminho de cadeias laterais de aminoácidos polares estrategicamente dispostos (ver Figura 11-28). 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, o que diminui a concentração de H^+ no interior da célula. 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 bacteriana. Esse gradiente de prótons serve como um estoque de energia, como água represada. As células utilizam esse gradiente de prótons para armazenar energia e então convertê-la em ATP, como será discutido em detalhes no Capítulo 14. A bacteriorrodopsina é um tipo de *proteína transportadora*, uma classe de proteínas transmembrana que deslocam moléculas e íons para o interior e exterior da célula (ver Figura 11-20). Discutiremos outros transportadores no Capítulo 12.

A estrutura do centro de reação fotossintética bacteriano é mostrada na Figura 11-29. Ele é um grande complexo formado por quatro moléculas proteicas. Três delas são proteínas transmembrana; duas dessas (M e L) possuem múltiplas α -hélices cruzando a bicamada lipídica, e a outra (H) possui apenas uma. A quarta proteína (citocromo) está associada apenas à superfície externa da membrana, ligada às proteínas transmembrana. Esse complexo proteico funciona como uma máquina molecular, transformando a energia solar absorvida pela clorofila em elétrons de alta energia necessários para as reações fotossintéticas (discutido no Capítulo 14). Muitas proteínas de membrana estão arranjadas em grandes complexos, e a estrutura do centro de reação fotossintética é um bom modelo para milhares de outras proteínas de membrana cuja estrutura ainda não é conhecida.

A membrana plasmática é reforçada pelo córtex celular

A membrana celular, por si só, é extremamente fina e frágil. Seriam necessárias aproximadamente 10.000 membranas celulares dispostas umas sobre as outras para atingir 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 transmembrana. Em particular, a forma da célula e as

Figura 11-29 O centro de reação fotossintética da bactéria *Rhodospseudomonas viridis* absorve energia da luz solar. Sua estrutura tri-dimensional foi determinada por cristalografia por difração de raios X. O complexo consiste em quatro subunidades – L, M, H e um citocromo. As subunidades L e M formam o núcleo do centro de reação e contêm, cada uma, cinco α -hélices que atravessam a bicamada lipídica. Todas as hélices estão representadas como cilindros. A localização dos centros carreadores de elétrons, covalentemente ligados às subunidades proteicas, é mostrada em preto, exceto pelo par de moléculas de clorofila que são excitadas pela luz, as quais são mostradas em verde-escuro. Note que o citocromo se liga à superfície externa da membrana apenas por interações com as subunidades transmembrana (ver Figura 11-21 D). (Adaptada do desenho de J. Richardson et al., *Nature* 318: 618-624, 1985. Com permissão de Macmillan Publishers Ltd.)



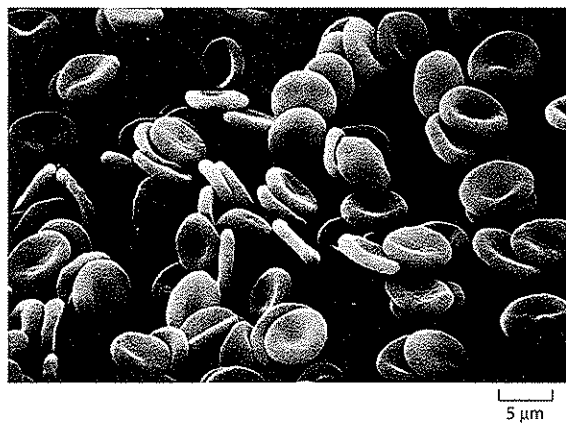
QUESTÃO 11-6

Observe a estrutura do centro de reação fotossintética da Figura 11-29. Como é de se esperar, muitas α -hélices atravessam a membrana. No canto inferior direito, porém, há um segmento da cadeia polipeptídica da subunidade L que forma uma alça desordenada no interior do centro hidrofóbico da bicamada lipídica. Isso invalida a regra geral de que proteínas transmembrana atravessam a bicamada lipídica como α -hélices ou folhas β ?

Figura 11-30 Hemácias humanas possuem formato achatado característico, como pode ser visto nesta micrografia eletrônica de varredura. Estas células não possuem núcleo nem outras organelas intracelulares. (Cortesia de Bernardette Chailley.)

propriedades mecânicas da membrana plasmática são determinadas por uma rede de proteínas fibrosas, chamadas de *córtex celular*, que se liga à superfície citosólica de membrana.

O córtex celular das hemácias humanas é uma estrutura relativamente simples e regular e a mais bem entendida. Hemácias são células pequenas com formato achatado característico (Figura 11-30). O principal componente do seu córtex é a proteína *espectrina*, longa, fina e flexível, de aproximadamente 100 nm de comprimento. Ela forma uma rede que provê suporte à membrana plasmática e mantém o formato celular. A rede de espectrina é conectada à membrana por meio de proteínas intracelulares de anexação que ligam as espectrinas a proteínas transmembrana específicas (Figura 11-31). A importância dessa rede pode ser observada em camundongos e humanos portadores de anomalias genéticas

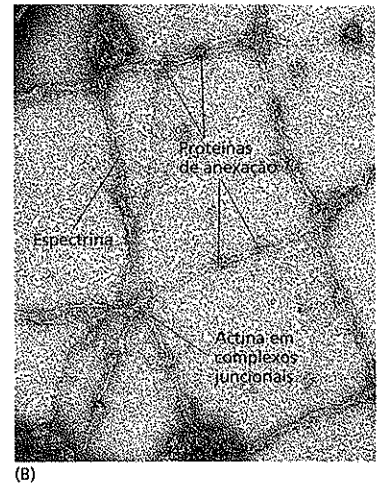
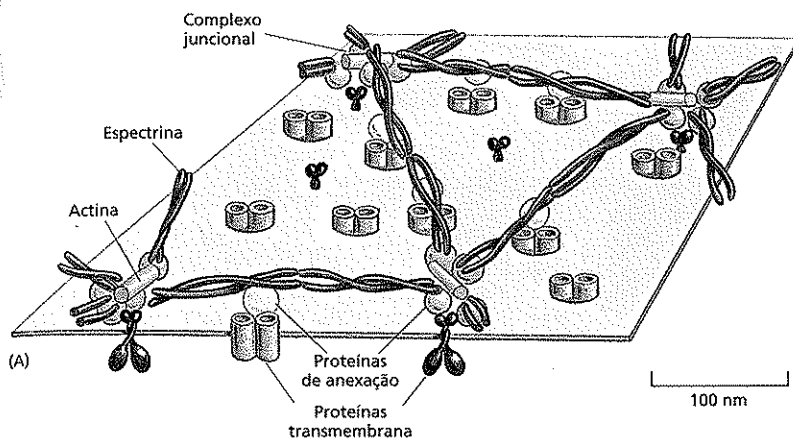


(A)
na estr
hemác
anorm
F
estão p
sas cél
precisa
lam no
ficar s
disso,
nas su

As cé
de m
Como
como
Essa c
uma c
brana
huma
célula
çam e

Prot
mer
mar
corr

Pro
me
ma
flu



na estrutura da espectrina. Esses indivíduos são anêmicos: eles possuem menos hemácias do que o normal, além de elas serem esféricas, em vez de achatadas, e anormalmente frágeis.

Proteínas similares à espectrina e às proteínas intracelulares de aneção estão presentes no córtex da maioria das células de animais, mas o córtex, nessas células, é muito mais complexo de que o das hemácias. Enquanto hemácias precisam do córtex principalmente para obter suporte mecânico conforme circulam nos vasos sanguíneos, outras células precisam de seus córtices para modificar sua forma ativamente e se moverem, como discutido no Capítulo 17. Além disso, muitas células utilizam seus córtices para restringir a difusão de proteínas nas suas membranas, como veremos a seguir.

As células podem restringir o movimento das proteínas de membrana

Como a membrana é um líquido bidimensional, muitas das suas proteínas, assim como os lipídeos, podem mover-se livremente no plano da bicamada lipídica. Essa difusão pode ser observada na fusão de uma célula de camundongo com uma célula humana para formar uma célula híbrida com o dobro do tamanho de uma célula normal, e no monitoramento da distribuição das proteínas das membranas plasmáticas de cada uma das células originais. Em princípio, 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 11-32).

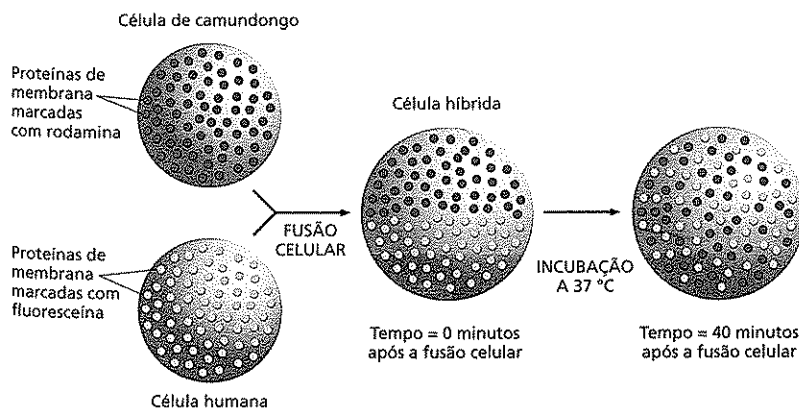


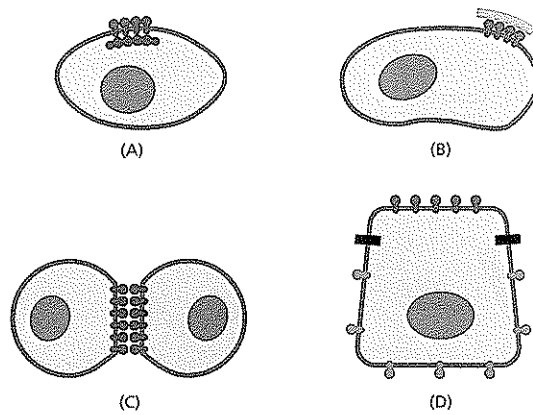
Figura 11-31 Uma rede de espectrina forma o córtex celular nas hemácias humanas. (A) Dímeros de espectrina, juntamente com um pequeno número de moléculas de actina, formam uma rede justaposta à membrana plasmática pela ligação a pelo menos dois tipos de proteínas de aneção (mostradas aqui em amarelo e azul), que, por sua vez, se ligam a dois tipos de proteínas transmembrana (mostradas em verde e marrom). (B) Micrografia eletrônica mostrando a rede de espectrina na face citoplasmática da membrana de uma hemácia. A rede foi espichada para melhor observação de detalhes de sua estrutura; quando não espichada, 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. U.S.A.* 82:6153–6157, 1985. Com permissão da National Academy of Sciences.)

QUESTÃO 11-7

Observe atentamente as proteínas transmembrana mostradas na Figura 11-31. O que se pode dizer acerca de sua mobilidade na membrana?

Figura 11-32 A formação de células híbridas de humanos e camundongos mostra que as proteínas de membrana podem mover-se lateralmente na bicamada lipídica. As proteínas de camundongo e humanas permanecem inicialmente confinadas em suas metades na recém-formada membrana plasmática da célula híbrida, mas se misturam logo após um curto período de tempo. Para marcar as proteínas, dois anticorpos foram ligados às proteínas humana e do camundongo e marcados com agentes fluorescentes diferentes (rodamina ou fluoresceína). Os dois anticorpos fluorescentes podem ser distinguidos no microscópio de fluorescência, pois a fluoresceína é verde, e a rodamina, vermelha. (Com base nas observações de L. D. Frye e M. Edidin, *J. Cell Sci.* 7:319-335, 1970. Com permissão de The Company of Biologists Ltd.)

Figura 11-33 A mobilidade lateral das proteínas da membrana plasmática pode ser limitada de diversas maneiras. Proteínas podem estar ligadas 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).



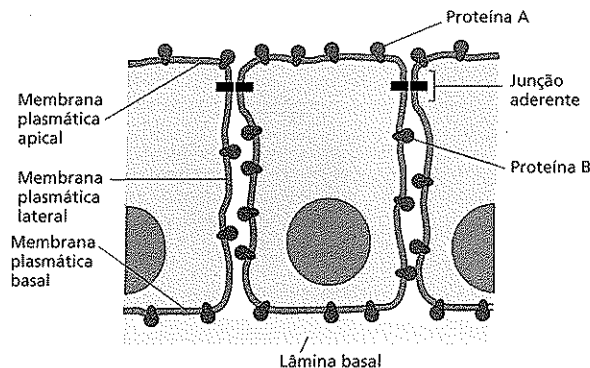
A imagem de uma membrana como um mar de lipídeos onde proteínas circulam livremente é muito simplista. Células possuem meios de confinar proteínas específicas da membrana plasmática em determinadas áreas da bicamada lipídica, criando regiões funcionalmente especializadas, ou **domínios de membrana**, na superfície da célula ou organela. Descrevemos algumas das técnicas modernas de estudo do movimento de proteínas de membrana em *Como Sabemos*, p. 382-383.

Conforme mostrado na Figura 11-33, proteínas de membrana podem estar ligadas a estruturas fixas fora da célula – por exemplo, a moléculas da matriz extracelular (discutido no Capítulo 20) – ou a estruturas intracelulares relativamente imóveis, especialmente ao córtex celular (ver Figura 11-31). Por fim, células podem criar barreiras que restrinjam componentes da membrana a um domínio específico. Nas células epiteliais do intestino, por exemplo, é importante que o transporte de proteínas envolvido na absorção de nutrientes do lúmen esteja restrito à superfície *apical* das células (a superfície voltada para o interior do intestino) e que outras proteínas envolvidas no transporte de solutos das células epiteliais para tecidos e para a corrente sanguínea estejam na superfície *basal* e *lateral* (Figura 11-34). Essa distribuição assimétrica de proteínas de membrana é mantida pela barreira formada pela linha de junção de células epiteliais adjacentes, chamada de *junção ocludente*. 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 adjacentes (ver Figura 20-23). Proteínas de membrana não podem difundir-se por essas junções.

A superfície celular é revestida por carboidratos

Vimos que em células eucarióticas muitos dos lipídeos da camada externa da membrana plasmática possuem açúcares covalentemente ligados a eles. O

Figura 11-34 Uma proteína de membrana é restrita a domínios específicos da membrana plasmática de uma célula epitelial 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 ocludentes.



Carbo
carbo
Bic
mesm
maior
oligos
proteí
de pol
nas gl
uma d
cares
carboi
micos
eles co
móvei
que as
sangu
lubrifi
são ce
pecífic
no rec
As cac
pídeo
muito
aminc
gura l
variad
Mesm
binaçã
servir
caract
recon
cíficos
ment
vidos
carbo
recon
da inf
aos vi
infect

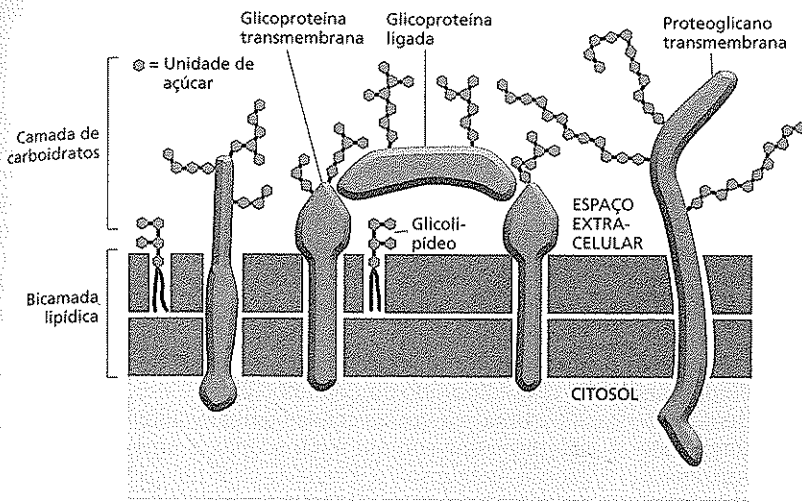


Figura 11-35 Células eucarióticas são revestidas por açúcares. A camada de carboidratos é formada por cadeias laterais de oligossacarídeos ligados a glicolípídeos de membrana e glicoproteínas e por cadeias polissacarídicas de proteoglicanos de membrana. Glicoproteínas e proteoglicanos que foram secretados pela célula e então adsorvidos em sua superfície podem também constituir a camada de carboidratos. Note que todos os carboidratos estão na superfície externa (não citosólica) da membrana plasmática.

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 possuem uma ou mais cadeias longas de polissacarídeos ligadas e são chamadas de *proteoglicanos*. Todo o carboidrato nas glicoproteínas, nos proteoglicanos e nos glicolípídeos está localizado em uma das faces da membrana, a não citosólica, onde forma uma cápsula de açúcares chamada de **camada de carboidratos** (Figura 11-35).

Por formar uma camada física sobre a bicamada lipídica, a camada de carboidratos ajuda a proteger a superfície celular de danos mecânicos e químicos. Como oligossacarídeos e polissacarídeos dessa camada absorvem água, eles conferem à célula uma superfície lubrificada. Essa camada ajuda as células móveis, como glóbulos brancos, a passar por espaços apertados além de evitar que as células do sangue se grudem umas nas outras ou às paredes 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. Da mesma forma que muitas proteínas reconhecem e ligam sítios específicos de outras proteínas, algumas (denominadas *lectinas*) são especializadas no reconhecimento específico e na ligação a cadeias laterais de oligossacarídeos. As cadeias laterais dos oligossacarídeos presentes em glicoproteínas e glicolípídeos, apesar de curtas (tipicamente com menos de 15 unidades açúcar), são muito diversas. Diferentemente das cadeias polipeptídicas (proteínas), nas quais aminoácidos estão unidos linearmente por ligações peptídicas idênticas (ver Figura 11-22), açúcares podem estar ligados de diferentes formas e em sequências variadas, frequentemente formando cadeias ramificadas (ver Painel 2-3, p. 68-69). Mesmo apenas três grupos açúcar podem estar ligados covalentemente em combinações diferentes o suficiente para formar centenas de trissacarídeos.

Em um organismo multicelular, a camada de carboidrato pode também servir como sinal de distinção celular, como os uniformes de policiais, sendo característicos para células especializadas em uma função particular e que são reconhecidos pelas células com as quais devem interagir. Oligossacarídeos específicos da camada de carboidratos estão envolvidos, por exemplo, no reconhecimento do óvulo pelo esperma (discutido no Capítulo 19), também estão envolvidos nas respostas inflamatórias. Nos estágios iniciais de infecções bacterianas, carboidratos da superfície de glóbulos brancos denominados *neutrófilos* são reconhecidos pela lectina das células endoteliais dos vasos sanguíneos no local da infecção. Esse processo de reconhecimento causa a aderência dos neutrófilos aos vasos sanguíneos e sua migração da corrente circulatória para os tecidos infectados, onde eles atuam na remoção da bactéria invasora (Figura 11-39).

COMO SABEMOS: MEDINDO OS FLUXOS DA MEMBRANA

Uma característica essencial da bicamada lipídica é sua fluidez. Esse fluxo molecular vital é essencial para a integridade e a função das membranas celulares. Ele permite que as proteínas da membrana se desloquem na bicamada, associando-se e dissociando-se por meio de interações moleculares das quais a célula depende. A natureza dinâmica das membranas celulares é tão necessária para seu funcionamento correto que o seu modelo estrutural é comumente chamado de *modelo do mosaico fluido*.

Dada a 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 a difusão das proteínas de membrana previamente marcadas com anticorpos (ver Figura 11-32). Contudo, esse experimento deixou os pesquisadores com a impressão de que essas proteínas se difundiam livremente, sem restrições, em um oceano de lipídeos. Sabemos que essa imagem não é completamente correta. Para examinar a dinâmica da membrana mais profundamente, 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

Uma dessas técnicas, chamada de *recobrimento fluorescente após fotocclareamento* (*fluorescence recovery after photobleaching - FRAP*), envolve a marcação uniforme das

proteínas da superfície celular, o clareamento da marcação em uma pequena porção desse mar de fluorescência e, então, a observação da velocidade com que as proteínas fluorescentes adjacentes se deslocam para a porção clareada da membrana. Inicialmente, a proteína de membrana de interesse é marcada com um grupo fluorescente específico. Essa marcação pode ser feita por meio de anticorpos fluorescentes ou pela fusão da proteína de membrana com proteínas fluorescentes como a proteína GFP (*green fluorescent protein*) utilizando técnicas de recombinação de DNA (discutido no Capítulo 10).

Uma vez que as células tenham sido marcadas, elas são dispostas sob um microscópio, e uma pequena porção da membrana é irradiada com um pulso intenso de *laser*. Esse tratamento clareia irreversivelmente os grupos fluorescentes no ponto irradiado, em uma área de $1 \mu\text{m}^2$ da superfície celular (Figura 11-36). O tempo que as proteínas fluorescentes das áreas adjacentes à região clareada levam para migrar para essa região pode ser mensurado. O tempo dessa "recuperação da fluorescência" é a medida direta da taxa com que as proteínas adjacentes difundem na membrana (*Animação 11.5*). Esses experimentos revelaram que a membrana celular é tão viscosa quanto azeite de oliva.

Um a um

Um limitante da técnica de FRAP é que ela monitora o movimento de grandes quantidades de proteínas – centenas ou milhares – por áreas da membrana relativamente grandes. Com essa técnica, é impossível visualizar como

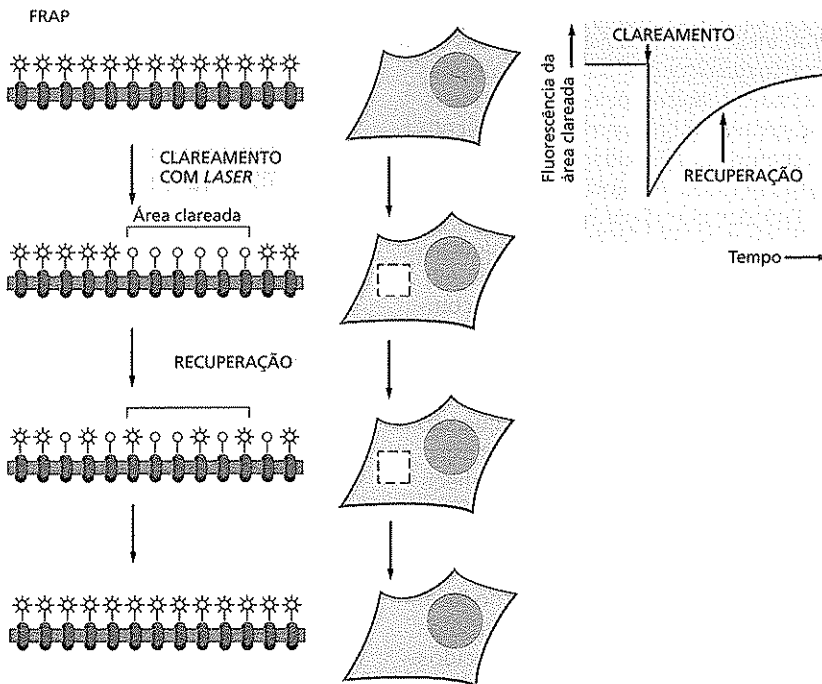


Figura 11-36 Técnicas de fotocclareamento podem ser utilizadas para medir a taxa de difusão lateral de proteínas da membrana. Uma proteína específica pode ser marcada com um anticorpo fluorescente (como mostrado aqui) ou ser expressa fundida com GFP, intrinsecamente fluorescente. Na técnica FRAP, moléculas fluorescentes são clareadas – descoloridas em uma pequena área da membrana, utilizando um *laser*. A intensidade de fluorescência dessa área é recuperada conforme as moléculas clareadas se difundem da área original e as moléculas não clareadas se difundem para a área irradiada (mostrada na figura vista de cima e em corte lateral). O coeficiente de difusão é calculado a partir do gráfico da taxa de recuperação: quanto maior o coeficiente de difusão de uma proteína de membrana, mais rápido é o recobrimento.

Figura 1
Estudos
camento
são mos
teínas di
livre par
Rastrear
membra
treamen
essencia
escala d

as mol
proteín
mento
é imóv
movim
proteín
ser im

En
envol
vimen
conjur
micro
gle-pa
lécula:
de our
gros s
temen
rastre

membr

mentc

idade (

ções c

Livre

Por fi

o con

das, r

movit

teínas

reco

(Figur

da m

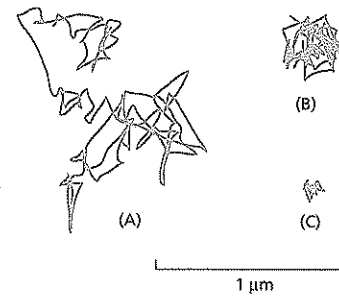


Figura 11-37 Proteínas mostram diferentes padrões de movimento. Estudos de rastreamento de uma única partícula revelaram o deslocamento de proteínas verdadeiras da superfície de células vivas. Aqui são mostradas algumas trajetórias representativas de diferentes proteínas da membrana plasmática. (A) Rastreamento de uma proteína livre para difundir-se aleatoriamente na membrana plasmática. (B) Rastreamento de uma proteína restrita a um pequeno domínio de membrana, por meio de associações com outras proteínas. (C) Rastreamento de uma proteína ancorada ao citoesqueleto e, portanto, essencialmente imóvel. O movimento das proteínas é monitorado na escala de tempo de segundos.

as moléculas se comportam individualmente. Caso uma proteína não migre para a zona clareada durante o experimento FRAP, por exemplo, isso ocorre porque a molécula é imóvel, ancorada em um ponto da membrana? Ou tem movimentos restritos a uma pequena área, limitados por proteínas do citoesqueleto – e dessa forma apenas parece ser imóvel?

Para solucionar esse problema, pesquisadores desenvolveram métodos de marcação e observação de movimento de moléculas individuais, ou de um pequeno conjunto de moléculas. Uma dessas técnicas, denominada *microscopia de rastreamento de uma única partícula* (*single-particle tracking – SPT*), baseia-se na marcação de moléculas proteicas com anticorpos recobertos por partículas de ouro. As esferas de ouro parecem pequenos pontos negros sob o microscópio, e seu movimento, e consequentemente o movimento das proteínas marcadas, pode ser rastreado por microscopia.

Pelos estudos já desenvolvidos, as proteínas de membrana podem fazer uma série de padrões de movimento, desde a difusão aleatória até a completa imobilidade (Figura 11-37). Algumas proteínas mostram combinações desses padrões.

Livre de células

Por fim, pesquisadores frequentemente desejam estudar o comportamento de algumas proteínas quando isoladas, na ausência de moléculas que possam restringir seus movimentos ou sua atividade. Para esses estudos, proteínas de membrana podem ser removidas das células e reconstituídas em vesículas artificiais de fosfolipídeos (Figura 11-38). Os lipídeos permitem que a proteína isolada mantenha suas propriedades estruturais, e a atividade

e o comportamento dessas proteínas purificadas podem então ser analisados em detalhes.

Pode-se observar, a partir desses estudos, que as proteínas de membrana difundem mais livre e mais rapidamente nas bicamadas lipídicas artificiais do que nas membranas celulares. O fato de as proteínas mostrarem movimentos limitados nas membranas celulares faz sentido, uma vez que essas membranas estão cheias de proteínas e contêm uma grande variedade de lipídeos, muito maior do que as vesículas artificiais. Além disso, muitas proteínas de membrana podem estar ligadas a proteínas da matriz extracelular, ancoradas a elementos do citoesqueleto logo abaixo da membrana plasmática, ou ambos (como ilustrado na Figura 11-33).

Considerados juntos, esses estudos acerca dos movimentos das moléculas na bicamada lipídica revelam informações sobre a arquitetura e a organização da membrana celular, permitindo-nos montar um retrato mais acurado da membrana como um mosaico fluido dinâmico.

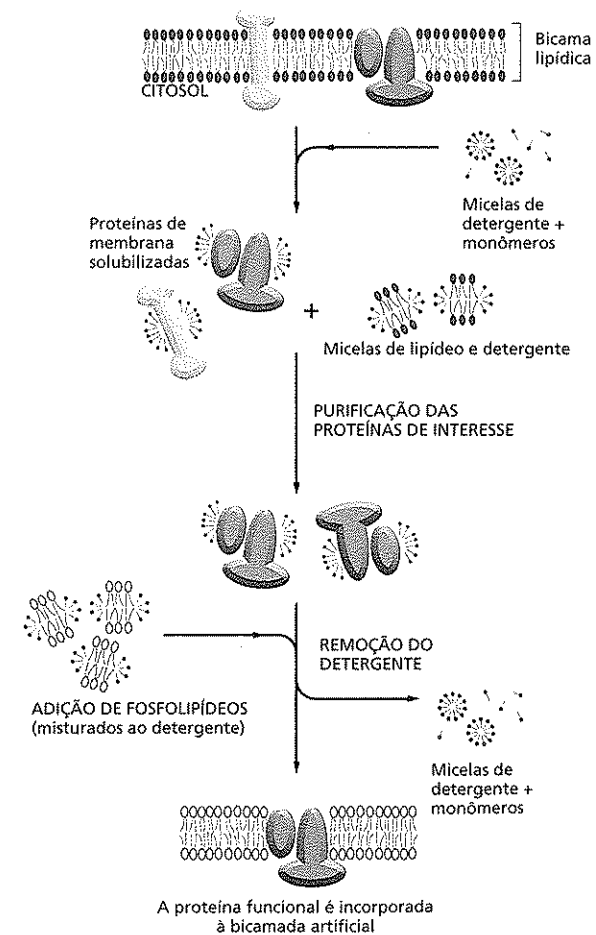


Figura 11-38 Detergentes suaves podem ser utilizados para solubilizar e reconstituir proteínas de membranas funcionais.

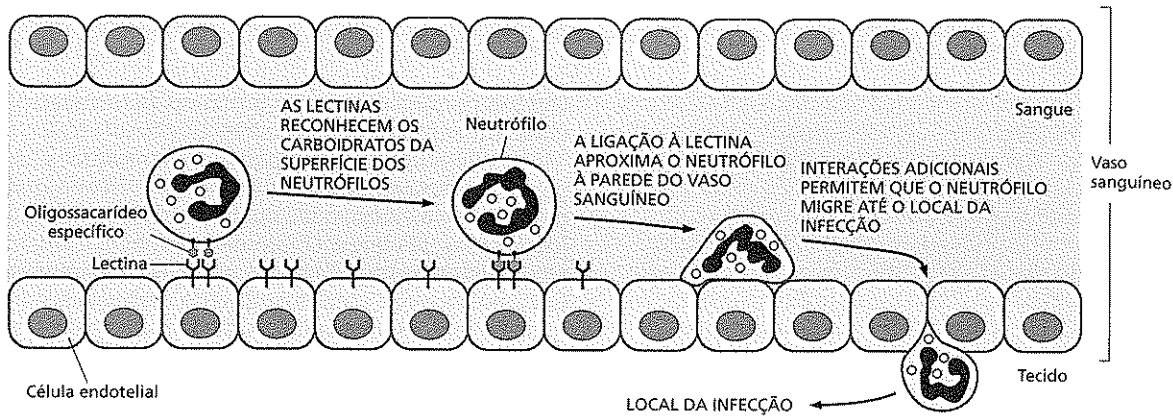


Figura 11-39 O reconhecimento de carboidratos da superfície celular de neutrófilos é o primeiro passo da sua migração do sangue para o local de infecção. Proteínas transmembrana especializadas (chamadas de lectinas) são produzidas pelas células da parede dos vasos sanguíneos (chamadas de células endoteliais) em resposta a sinais químicos oriundos dos locais de infecção. Essas proteínas reconhecem grupos açúcar específicos de glicolipídeos e glicoproteínas da superfície de neutrófilos circulantes na corrente sanguínea. Os neutrófilos então se aderem à parede do vaso sanguíneo. Essa associação não é muito forte, mas leva a outra, uma interação proteína-proteína muito forte (não mostrada) que ajuda na migração do neutrófilo para fora do vaso, por meio das células endoteliais, até o tecido do local de infecção (Animação 11.6).

Glicoproteínas são importantes membros da família de proteínas de membrana. No próximo capítulo, examinaremos com mais detalhes as funções complexas das proteínas transmembrana que atuam no transporte de moléculas para o interior e para o exterior da célula.

CONCEITOS ESSENCIAIS

- Membranas celulares permitem que a célula crie barreiras que confinam moléculas particulares em compartimentos específicos.
- Membranas celulares consistem em uma camada dupla – bicamada – e contínua de moléculas lipídicas na qual as proteínas estão embebidas.
- A bicamada lipídica provê a estrutura básica e a função de barreira para todas as membranas celulares.
- As moléculas lipídicas da membrana possuem porções hidrofóbicas e hidrofílicas. Elas se agrupam espontaneamente em bicamadas quando colocadas em água, formando compartimentos fechados que tornam a selar quando perfurados.
- Há três classes principais de moléculas de lipídeos de membrana: fosfolipídeos, esteróis e glicolipídeos.
- A bicamada lipídica é fluida, moléculas lipídicas podem difundir-se individualmente na sua monocamada; essas moléculas não podem, porém, trocar espontaneamente de uma monocamada para outra.
- As duas camadas da membrana plasmática possuem diferentes lipídeos na sua composição, refletindo as diferentes funções de cada face da membrana celular.
- Células ajustam a fluidez de suas membranas por meio da modificação dos lipídeos que as compõem.
- Proteínas de membrana são responsáveis pela maior parte das funções da membrana, como o transporte de pequenas moléculas solúveis em água através da bicamada lipídica.
- Proteínas transmembrana se estendem através da bicamada lipídica, geralmente sob a forma de uma ou mais α -hélices, mas também como folhas β dobradas na forma de um barril.

Outra está vale: lipíd
 • A m: aces cons
 • Ape: men prot min: lare:
 • Muil célu na li volv

TERM
 anilpa
 bacte
 bicam
 cama
 rolet
 dete
 domi

TEST

QUEST

Descrev
 restringi
 mática. l
 pode se

QUEST

- Quais d
 resposta
- Os liq
 de se
 - Os li
 pidar
 - Os li
 flip-f
 - Pont
 dos l
 das e
 - Glicc
 delin
 nece
 - A ma
 vege

- Outras proteínas de membrana não atravessam a bicamada lipídica, mas estão ligadas a um dos lados da membrana, ou por associação não covalente a outras proteínas de membrana, ou ligadas covalentemente aos lipídeos de membrana.
- A maioria das membranas celulares são reforçadas por um arcabouço acessório de proteínas. Um exemplo é a rede de proteínas fibrosas que constitui o córtex celular; adjacente à membrana plasmática.
- Apesar de muitas proteínas de membrana poderem difundir-se rapidamente no plano da membrana, as células possuem meios de confinar proteínas em domínios específicos de membrana e de imobilizar determinadas proteínas ancorando-as a macromoléculas intra ou extracelulares.
- Muitas das proteínas e alguns dos lipídeos expostos na superfície da célula possuem cadeias de açúcar ligadas a eles; esses açúcares atuam na lubrificação e na proteção da superfície celular, além de estarem envolvidos em processos de reconhecimento celular.

TERMOS-CHAVE

anfipático	fosfatidilcolina
bacteriorrodopsina	fosfolipídeo
bicamada lipídica	insaturada
camada de carboidratos	membrana plasmática
colesterol	proteína de membrana
detergente	saturada
domínio de membrana	

TESTE SEU CONHECIMENTO**QUESTÃO 11-8**

Descreva os diferentes métodos que as células utilizam para restringir as proteínas a regiões específicas da membrana plasmática. Uma membrana com diversas proteínas ancoradas ainda pode ser considerada fluida?

QUESTÃO 11-9

Quais das seguintes afirmações estão corretas? Explique suas respostas.

- Os lipídeos da bicamada lipídica giram rapidamente em torno de seus próprios eixos.
- Os lipídeos da bicamada lipídica trocam de posição rapidamente uns com os outros no plano da membrana.
- Os lipídeos da bicamada lipídica não fazem movimentos de *flip-flop* de uma monocamada para a outra.
- Pontes de hidrogênio que se formam entre grupos da cabeça dos lipídeos e moléculas de água são continuamente quebradas e formadas novamente.
- 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.

G. Algumas proteínas de membrana são enzimas.

H. O revestimento de açúcar que recobre as células é denominado camada de carboidratos e torna as células mais viscosas.

QUESTÃO 11-10

O que significa o termo "líquido bidimensional"?

QUESTÃO 11-11

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

- Os fosfolipídeos 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 lipídicas, um com as duas caudas hidrocarbonadas saturadas e o outro tipo com as duas caudas hidrocarbonadas insaturadas?
- Cada molécula lipídica fosse covalentemente ligada por meio de um átomo de carbono terminal de uma das caudas hidrocarbonadas a uma molécula de lipídeo da monocamada oposta?

QUESTÃO 11-12

Qual a diferença entre moléculas lipídicas e moléculas de detergente? Qual modificação precisaria ser feita em uma molécula lipídica para que se tornasse um detergente?

QUESTÃO 11-13

- A. Moléculas lipídicas trocam de lugar com os lipídeos adjacentes a cada 10^{-7} segundos. Uma molécula lipídica difunde de uma ponta 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 da cabeça da molécula lipídica meça $0,5 \text{ nm}$)? Caso não estejam de acordo, qual seria o motivo dessa diferença?
- B. Para avaliar a grande velocidade dos movimentos moleculares, assumamos que a cabeça de uma molécula lipídica tenha aproximadamente o tamanho de uma bola de tênis de mesa (4 cm de diâmetro) e que o chão de uma sala-de-estar ($6 \text{ m} \times 6 \text{ m}$) esteja coberto inteiramente por essas bolas. Se duas bolas adjacentes trocam de posição a cada 10^{-7} segundos, qual seria sua velocidade em quilômetros por hora? Quanto tempo uma bola levaria para atravessar a sala de uma parede à outra?

QUESTÃO 11-14

Por que a membrana de hemoglobinas precisa de proteínas?

QUESTÃO 11-15

Considere uma proteína transmembrana que forme um poro hidrofílico na membrana plasmática de uma célula eucariótica, permitindo a entrada de Na^+ quando ativada por um ligante específico, na face extracelular. O poro é composto por cinco subunidades transmembrana similares, cada uma contendo uma α -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 Na^+ , proponha um arranjo possível para as cinco α -hélices na membrana.

QUESTÃO 11-16

Na membrana das hemácias humanas, a proporção de massa de proteínas (peso molecular médio de 50.000) para massa de fos-

folídeos (peso molecular 800), para colesterol (peso molecular 386) é de $2:1:1$. Quantas moléculas de lipídeo existem para cada molécula proteica?

QUESTÃO 11-17

Desenhe um diagrama esquemático de duas membranas plasmáticas se aproximando durante a fusão celular, como mostrado na Figura 11-32. 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. Eles ainda estarão apenas na face externa da célula híbrida (A) após a fusão celular e (B) após a mistura das proteínas de membrana que ocorre durante a incubação a 37°C ? Qual seria o resultado do experimento se a incubação fosse feita a 0°C ?

QUESTÃO 11-18

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

QUESTÃO 11-19

Qual dos organismos abaixo terá a maior porcentagem de fosfolipídeos insaturados nas suas membranas? Explique sua resposta.

- A. Peixes antárticos.
 B. Cobras de desertos.
 C. Seres humanos.
 D. Urso polar.
 E. Bactérias termofílicas que habitam fumarolas marinhas a 100°C .

QUESTÃO 11-20

Qual das três sequências de aminoácidos mostradas a seguir, com o código de uma letra, é a melhor candidata a formar uma região transmembrana (α -hélice) em uma proteína transmembrana? Explique sua resposta.

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

As células...
 te. A r...
 de m...
 mada...
 tende...
 entan...
 meml...
 amin...
 conc...
 solut...
 da bi...
 depe...
 esten...
 mem...

de pe...
 pode...
 suas...
 é dis...
 gerai...
 das r...
 de pi...
 que...
 outr...
 mod...
 Os c...
 atra...
 pern...
 to, c...