

611-015
§ 22
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

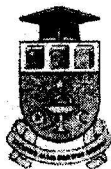


Lilian Șaptefrați, Veaceslav Fulga

Curs de citologie

**Chișinău
2005**

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

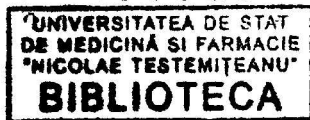


Lilian Șaptefrați, Veaceslav Fulga

Curs de citologie

Sub redacția profesorului universitar
Nicolae EȘANU

647933



Chișinău
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2005

CZU 576.3+611.018.1 (075.8)

Ş 22

Aprobat de Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății, Consiliul
metodic central al USMF *Nicolae Testemițanu*
cu nr. 1 din 28.11.04

Recenzenți: *Anatol Cernăi* – dr. hab. șt. med., profesor universitar,
șef al sectorului de morfologie al Institutului Onco-
logic din Moldova

Igor Cemortan – dr. șt. med., conferențiar universitar,
șef catedră Biologia moleculară și genetica umană

Redactor: *Lidia Căssa*

Corector: *Nicolae Bătrânu*

Machetare computerizată: *Veronica Istrati*

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Șaptefrați, Lilian

Curs de citologie / Lilian Șaptefrați, Veaceslav Fulga; Univ.
de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. – Centrul
Ed.-Poligr. *Medicina*, 2005. – 91 p.

Bibliogr. p. 91 (12 tit.)

ISBN 9975-907-72-5

200 ex.

576.3+611.018.1 (075.8)

© CEP *Medicina*, 2005

ISBN 9975-907-72-5

© L. Șaptefrați, V. Fulga, 2005

CUPRINS

Scurt istoric al dezvoltării citologiei	4
Componenetele structurale ale celulei.....	8
– Membrana celulară.....	8
– Citoplasma.....	30
– Nucleul.....	65
Ciclul celular.....	73
Moartea celulară.....	83
Bibliografie.....	91

SCURT ISTORIC AL DEZVOLTĂRII CITOLOGIEI

Termenul **citologie** sau **biologie celulară** este utilizat pentru a marca una din cele mai avansate științe contemporane, obiectul de studiu al căreia este **structura, funcțiile și metabolismul celulelor**. Momentul apariției acestei ramuri a Biologiei poate fi considerat anul 1665, când Robert Hook aplică în practică primul microscop, confecționat încă în 1609 de Galileo Galilei. Secțiunile de plută uscată, studiate de el cu acest instrument simplu îi provoacă marea uimire, deoarece acestea păreau alcătuite din numeroase compartimente mici ce amintesc fagurele de albiși și le numește "cellula" (din lat. Cellula – cameră mică, odăiță). Fiind copleșit de această descoperire, R. Hooke studiază și alte plante pentru a se convinge că și acestea sunt constituite în același mod.



Robert Hooke



Antonie van Leeuwenhoek
1632–1723

Puțin mai târziu, Antonie van Leeuwenhoek perfecționează microscopul și pentru prima dată descrie protozoarele, eritrocitele din sângele vertebratelor, spermatozoizii, bacteriile.

Ulterior, în istoria Citologiei urmează o perioadă de peste 100 ani, pe parcursul căreia au fost acumulate numai elemente de constatare, similare descrierilor lui Hooke și Leeuwenhoek.



Robert Brown
1773–1858

Grație perfecționării permanente a microscopului și a tehnicilor de studiere, secolul al XIX devine foarte bogat în descoperiri: Robert Brown (1831) descrie nucleul celular, iar mai apoi afirmă că acesta este o **componentă permanentă și fundamentală a celulelor – concluzie valabilă și în zilele noastre**; în 1836 Valentin descrie nucleolul. Tot în această perioadă se cristalizează convingerea că celula prezintă o masă de protoplasmă, care include nucleul și este limitată de o membrană. În același timp se propune ca termenul “protoplasmă” să fie înlocuit prin “citoplasmă”, astfel menționându-se structura ce înconjoară nucleul.

În prima jumătate a secolului XIX descrierea celulelor animale și vegetale, a microorganismelor atinge punctul culminant – eveniment, ce permite botanistului Mathias Schleiden și zoologului Theodor Schwann să postuleze în 1839 Teoria Celulară, conform căreia: **a) corpul tuturor animalelor și plantelor se constituie din celule; b) fiecare celulă are viața sa, dar este dominată de interesele întregului organism.** Aceste afirmații, astăzi axiomatice, au fost ulterior completate cu două postulate noi: **orice celulă poate proveni numai din celulele preexistente (omnis cellula e cellula)**

– axioma celebrului medic și morfolog Rudolf Virchow: **toate celulele unui corp animal sau vegetal provin din oul fecundat** – constatarea lui Karl Baer.



Theodor Schwann
1810–1882



Mathias Schleiden
1804–1881



Rudolf Virchow
1821–1902

Postularea Teoriei Celulare este considerată ca una din cele mai remarcabile descoperiri ale secolului XIX și a jucat un rol decisiv în dezvoltarea Biologiei și Medicinii de astăzi. La ora actuală, Teoria Celulară include următoarele afirmații:

- **celula este unitatea elementară și universală a lumii vii;**
- **celulele tuturor organismelor sunt similare după structură, funcție și componență chimică;**
- **celulele pot proveni numai în rezultatul înmulțirii celulelor preexistente;**
- **celulele păstrează, transformă (prelucrează) și realizează informația genetică;**
- **organismele vii reprezintă ansambluri celulare, întrunite în sisteme;**
- **grație activității celulelor, organismele pot să-și realizeze funcțiile de metabolism, creștere și dezvoltare.**

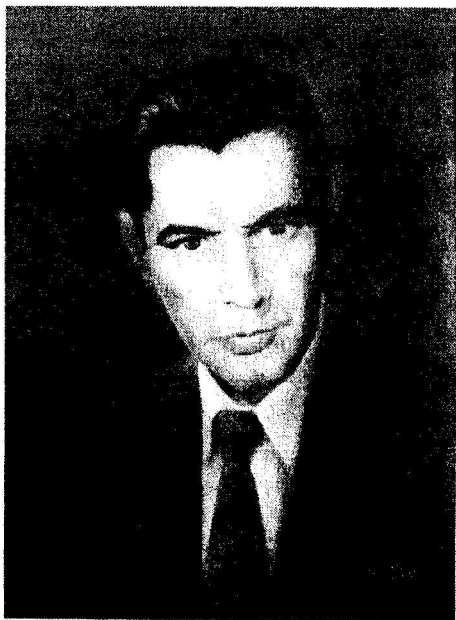
Concomitent cu savanții menționați mai sus, prin cercetările lor au devenit celebri M. Malpighi, R. Remak, W. Fleming, E. Strasburger, H. Waldeyer, E. Van Beneden, R. Altman, N. Benda, C. Golgi, R. I. Cajal, O. Hertvig, Ia. Henle, Ia. Purkinje etc.

Descrierea foarte succintă a istoriei Citologiei ar fi absolut incompletă, dacă nu am trece în revistă numele a patru savanți remar-

cabili, adevărați ctitori ai Biologiei Celulare moderne: **Albert Claude, Gheorghe Palade, Cristian De Duve și Keith Porter.**

Cu excepția lui K. Porter (o greșeală regretabilă), cercetările celorlalți trei în 1974 au fost apreciate cu Premiul Nobel.

Gh. Palade s-a născut la Iași (1909). După absolvirea Facultății de Medicină, imigrează în SUA. Este considerat pionierul tehnologiei electronomicroscopice și unul dintre cei mai iluștri cartografi ai celulei. Pentru prima dată descrie ribozomii (cunoscuți în literatura de specialitate și sub denumirea de granulele Palade), structura mitocondriilor, studiază geneza biomembranelor, ciclul secretor în glandulocite, transportul substanțelor prin peretele capilarelor etc.



Gheorghe Palade

Dintre savanții români, care prin investigațiile lor au favorizat dezvoltarea Citologiei, îi putem menționa pe N. Kretzulescu,

G. Polizu, M. Obedenaru, A. Obreja, Ș. Beznea, I. Niculescu, V. Babeș, D. Voinov, I. Drăgoi, I. Atanasiu, L. Popescu etc.

Technologiile contemporane pun la dispoziția celor preocupați de studierea Biologiei Celulare cele mai sofisticate metode și aparate: microscopia electronică de înalt voltaj, de transmisie, cu baleaj, radioautografia, cito- și imunocitochimia, cultura celulelor, anticorpii monoclonali, microscopia confocală etc., fapt ce a permis acumularea unei imense informații despre structura, funcțiile și metabolismul celulelor. Bazându-se pe datele obținute, cercetătorii au întreprins numeroase încercări de a postula definiția "celulă". Două din ele au o răspândire mai largă și sunt prezentate mai jos.

COMPONENETELE STRUCTURALE ALE CELULEI

Celula este unitatea elementară a lumii vii, produs al evoluției, cu o structură complexă, aflată într-o relație de autonomie și echilibru dinamic cu mediul înconjurător, principalele ei proprietăți fiind creșterea, dezvoltarea și autoreproducerea.

Celula prezintă un sistem de biopolimeri structurați și ordonați, limitat de o membrană activă, care alcătuiește nucleul și citoplasma, participă în totalitatea unică a proceselor metabolice, asigură auto-susținerea și autoreproducerea întregului sistem.

Este evident că celula prezintă un tot-întreg, însă, uzual, se admite afirmația că ea se constituie din 3 componente fundamentale: **membrana celulară (citolema), citoplasma și nucleul.**

Membrana celulară

Membrana celulară sau citolema delimitează celula, conferindu-i individualitate, asigură și controlează interrelațiile ei cu formațiunile mediului înconjurător fie ele molecule, structuri speciale sau alte celule. Citolema poate fi descrisă numai în context direct cu noțiunea de "membrane biologice elementare". Acestea reprezintă ansambluri de lipide și proteine, care formează entități bidimensionale continue cu proprietăți de permeabilitate selectivă. Apariția

spontană a acestor structuri se datorează faptului că moleculele de lipide sunt amfipatice, iar aranjamentul lor într-un mediu apos întotdeauna va fi unul și același: "capul" lor hidrofил se orientează spre fluid, iar "coada" – hidrofobă – de la el. Lipidele interacționează într-un mod anumit cu proteinele, constituind o structură specifică numită **membrană biologică elementară ("unit" sau standard) sau biomembrană**. Conform structurii și modului de aranjare a moleculelor de lipide și proteine, se deosebesc 3 categorii de membrane biologice elementare: **plasmalema (biomembrana externă a celulei)**, **biomembranele organitelor celulare, numite și endomembrane**; **biomembranele speciale** (teaca mielinică a fibrelor nervoase, membranele ce formează discurile din segmentul extern al celulelor cu bastonaș din retina ochiului).

Grație grosimii extraordinar de discrete - coboară la ordinul nanometrilor, plasmalema la microscopul optic poate fi mai mult intuită, decât sesizată ca structură: ea se prezintă ca o linie neîntreruptă, care delimitează celula de mediul înconjurător. Apariția tehnicilor electronomicroscopice a produs o adevărată revoluție în studierea arhitecturii membranei celulare. La o mărire de cca 100000 ori, când secțiunea este efectuată perpendicular pe membrană, aceasta apare ca o formațiune trilamelată, constituită din două benzi externe electronodense, ambele cu o grosime de 2,5 nm, ce limitează, din ambele părți, una clară, ceva mai pronunțată (cca. 3 nm).

Cercetările aprofundate au dovedit că structura dată descrisă la microscopul electronic pentru prima dată de Robertson (1958) prezintă nu altceva decât o variantă a membranelor biologice elementare ce conțin 60% de proteine și 40% de lipide. Lipidele plasmalemei sunt reprezentate de fosfolipide, colesterol și glicolipide în raportul cantitativ corespunzător: 70: 25: 5.

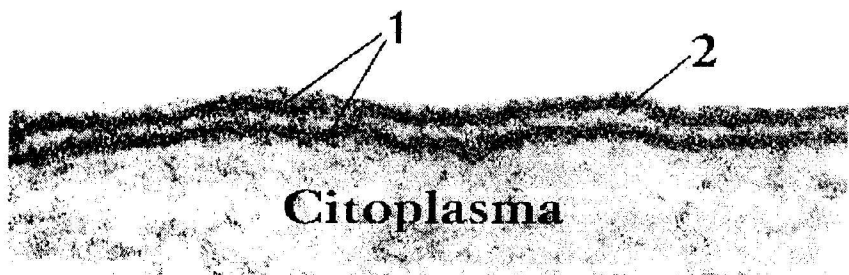


Fig. 1. Membrana celulară. Microfotografie electronică. X100000.
1 – benzi electronodense; 2 – bandă clară.

Cantitatea proteinelor, precum și topografia lor în cadrul unei membrane biologice, determină specificul ei. Conform destinației funcționale, proteinele din cadrul biomembranelor de tip plasmalemal pot fi clasificate în: **proteine structurale**, **proteine-transportori**, **proteine-enzime** și **proteine-receptori**. Unele proteine structurale, numite **integrale**, au molecule mari ce străbat în întregime bistratul lipidic și de aceea se mai numesc **transmembranare**, altele sunt amplasate numai în stratul extern sau intern al lipidelor; al doilea grup de proteine – **periferice** se fixează, fie pe versantul intern, fie pe cel extern al bistratului de lipide. Proteinele periferice se numesc **extrinseci**, dacă se află fixate pe suprafața externă a bistratului lipidic, iar cele de pe versantul intern al membranei poartă denumirea de **intrinseci**.

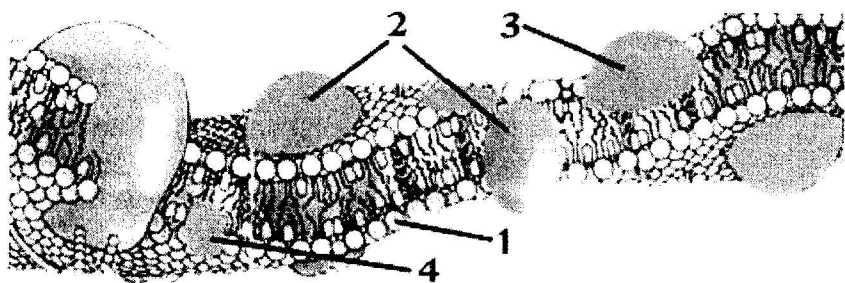


Fig. 2. Schema plasmalemei. 1 – bistrat lipidic, 2 – proteine integrale transmembranare; 3 – proteine extrinseci; 4 – proteine intrinseci.

La ora actuală cea mai apreciată ipoteză referitoare la structura și proprietățile membranelor biologice, inclusiv a plasmalemei este, așa-numita, **teoria mozaicului fluid**, propusă în 1972 de G. Singer și S. Nicolson, teorie care a avut o deosebită valoare euristică în cercetările topologiei membranei celulare. Conform acesteia, moleculele din componența plasmalemei (**și a altor biomembrane**) pot efectua mișcări specifice: lanțul carbonic se poate deplasa față de propria moleculă lipidică; moleculele de grăsimi se pot deplasa în limitele unuia și aceluiași strat; saltul unei molecule de grăsimi din stratul intern în cel extern și invers (fenomen cunoscut sub denumirea de “flip-flop” – salt mortal). Există dovezi că și proteinele din componența bistratului lipidic pot realiza mișcări laterale, dar deplasarea lor nu este independentă și haotică, ci controlată și dirijată de scheletul plasmalemei.

Este esențial de conștientizat că fluiditatea plasmalemei asigură nu o simplă deplasare a moleculelor: **toate mișcările lor sunt controlate, aceasta facilitând expansiunea și autofuziunea membranelor fără ca să fie întrerupt controlul asupra integrității și permeabilității – procese absolut necesare diviziunii, creșterii sau îndeplinirii multor altor activități celulare.**

Conform datelor moderne, bistratul lipoproteic prezintă și specializări locale – fenomen care asigură anumitelor sectoare (porțiuni sau domenii) ale suprafeței celulare să realizeze funcții specifice (aceste afirmații își află o ușoară argumentare în cadrul celulelor cu un înalt grad de specializare: polaritatea celulelor epiteliale din unele glande exocrine, nefrocitele porțiunii proximale ale nefronului etc.).

Suprafața externă a plasmalemei, orientată spre mediul extracelular, este asociată cu un strat de oligozaharide, numit **gliconemă sau glicocalix** (înveliș dulce, puf celular, suprafață pufoasă). Glicocalixul atinge în grosime de la 7,5 până la 200 nm – indice ce variază esențial de la un tip de celule la altul, după consistență este lax și are o sarcină electrică, de regulă, negativă. El trece treptat în matricea intercelulară și joacă un rol decisiv în controlul asupra traficului transplasmalemal al ionilor. Oligozaharidele gliconemei

sunt reprezentate de galactoză, manoză, fructoză, glucoză și galactozamină, ancorate de moleculele proteice integrale sau de capul hidrofil al lipidelor. Capetele lor libere sunt ocupate de acidul sialic. Unele molecule din componența glicocalixului funcționează ca receptori strict specifici pentru anumite substanțe (de exemplu, pentru hormoni).

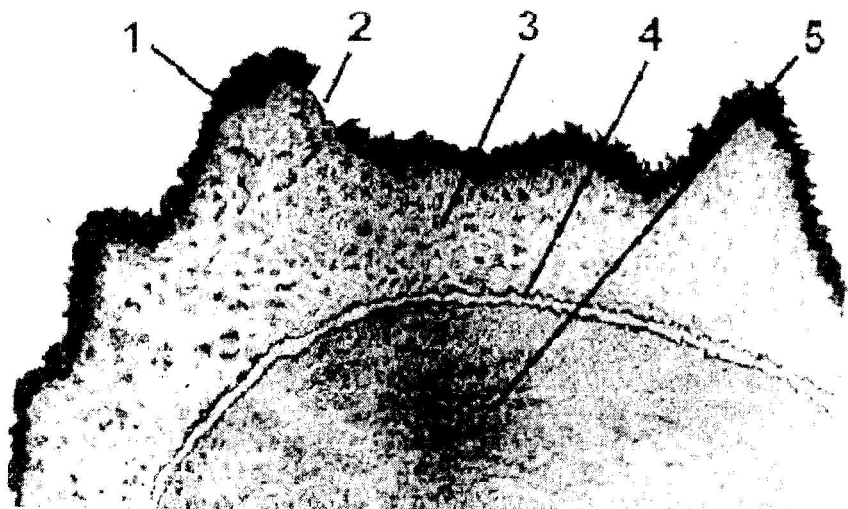


Fig. 3. Glicocalix. Colorație cu roșu de ruteniu (B. Alberts, în modificarea autorului). 1 – glicocalix; 2 – plasmalema; 3 – citoplasma; 4 – nucleu; 5 – nucleol.

S-a dovedit că componența chimică, ordinea aranjării, topografia lanțului oligozaharidic din gliconemă asigură specificul funcțional al fiecărui tip de celule, identitatea și individualitatea lor (de exemplu, grupele sangvine A, B, O la om sunt determinate de oligozaharidele fixate pe plasmalema eritrocitelor). Gliconema intră în componența citoreceptorilor, participă în realizarea adezivității celulelor, poate acumula unii cationi, fermenți, favorizează localizarea determinată a moleculelor de proteine din plasmalemă.

Datele obținute în ultimii ani denotă, că proteinele de pe versantul intern al plasmalemei fixează pe suprafața sa o întreagă rețea fibrilară, numită astăzi **scheletul membranei celulare sau zona corticală a citoplasmei** (întrădevăr, acesta nu este altceva, decât porțiunea periferică a scheletului celular, regiune lipsită de organe!). Dintre proteinele scheletului au fost identificate actina, spectrina, ankirina, care integral constituie o rețea capabilă să asigure plasmalemei flexibilitate, rezistență, precum și mișcări locale ale suprafeței.

Așadar, citolema (membrana celulară) se constituie din: a) glicocalix (gliconemă), b) plasmalemă sau biomembrana externă și c) scheletul membranei.

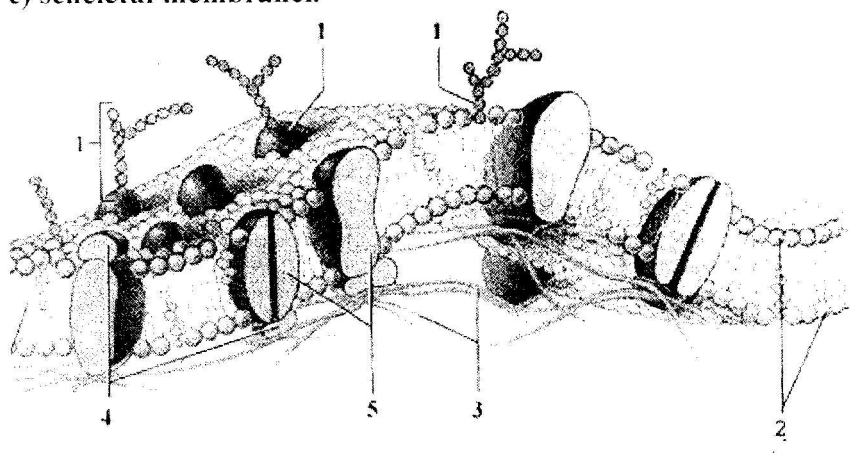


Fig. 4. Schema membranei celulare. 1 – glicocalix; 2 – bistratul lipidic; 3 – elementele citoscheletului; 4 – proteine extrinseci; 5 – proteine integrale.

Funcțiile membranei celulare. Ca funcții fundamentale ale citolemei trebuie să fie menționate, în primul rând, rolul de **recepție, de barieră și de transport** al diverselor substanțe atât în interiorul celulei, cât și în spațiile extracelulare.

Pentru a-și asigura activitatea vitală, toate celulele detectează și transformă diferite semnale provenite din mediul înconjurător.

Comportarea celulelor ca răspuns la aceste semnale poate fi explicată conform concepției: “semnal-receptor-răspuns”, fondată de P. Erlih. Funcția de recepție este asigurată de către **citoreceptori**. Aceștia, ca parte componentă a citomembranei, prezintă molecule proteice speciale sau proteine cuplate cu glucidele (glicoproteine). Prin intermediul citoreceptorilor, celulele detectează semnale venite din extern pe cale umorală sau nervoasă, recunosc structurile proprii organismului dat, fenomenul fiind numit “self” (al meu), de cele străine (“non-self” – străin); este posibilă determinarea structurilor proprii, dar alterate – “self alterat” (celule maligne, degenerate, îmbătrânite etc.); celulele se recunosc reciproc, determină formațiunile extracelulare (fibronectină, laminină) pentru a se fixa de ele.

Unii citoreceptori sunt cuplați cu canalele ionice și după fixarea moleculei-semnal influențează procesul de închidere sau deschidere a acestora (astfel de receptori se localizează în regiunea plasmalemei, ce participă la organizarea sinapselor).

Altă variantă de citoreceptori, numiți catalitici, au o structură complexă și se constituie din porțiunea supramembranară (receptorul propriu-zis) și citoplasmatică cu caracter de proteinkinază. Prin intermediul receptorilor vizați acționează ~~insulina~~, unii factori de creștere.

Sunt receptori cuplați cu o proteină transmembranară reglatoare – proteina C asociată cu canalele ionice sau cu fermenții. După fixarea de către receptor a moleculei-semnal, proteina-C modificând activarea AMP-ciclic din citoplasmă, constituie un factor decisiv în realizarea numeroaselor reacții chimice (realizarea mecanismului de acțiune a mării majorității a hormonilor și neuromediatorilor se efectuează prin intermediul proteinei-C).

Citoreceptorii pot fi clasificați în 2 categorii generale:

a) **pentru substanțe endogene**, produși proprii ai organismului dat, de exemplu, receptori pentru neuromediatorii, hormoni, pentru antigenele proprii (“self”), pentru anticorpi, pentru complement, pentru glicoproteine cu densitate mică (*citoreceptorii pentru neuromediatorii sunt situați pe suprafața membranelor sinaptice*,

cei pentru antigene "self" – pe suprafața celulelor implicate în răspunsul imun etc.);

b) **pentru substanțe exogene** și servesc la detectarea virușilor, bacteriilor, toxinelor microbiene, drogurilor, antigenelor "non-self".

În context cu citoreceptorii e necesar de menționat și termenul de "ligand", ce presupune totalitatea substanțelor venite pe cale umorală sau nervoasă care, fixându-se pe receptori, modelează activitatea celulei date.

Citolema funcționează ca o barieră cu permeabilitate selectivă. În unele cazuri, cum sunt moleculele liposolubile, oxigenul, bioxidul de carbon, membrana este străbătută prin **difuziune** în sensul gradientului de concentrație sau electrochimic. Deoarece în procesele vizate nu se cheltuie energie, transportul este numit **pasiv**. De menționat, însă, că permeabilitatea bistratului lipidic este foarte joasă, de aceea pe parcursul evoluției, concomitent cu difuziunea simplă, apare o altă variantă a transportului pasiv – **difuziunea mediată**, mult mai eficientă și este asigurată de un grup de proteine transmembranare, numite **ionofori**. Unii ionofori pot fi transportori mobili, numiți cărăuși (*în citolema unei celule din ficat au fost identificate 800.000 de proteine-cărăuși, fiecare dintre ele transportând 180 de molecule de glucoză pe secundă*), alții formează canale. O parte din canale se află permanent în stare deschisă, iar altele, așa-numitele "canale cu poartă", funcționează numai la comandă (*drept comandă poate servi o anumită concentrație a ionilor, potențialul membranei, fixarea unui ligand de citoreceptor etc.*).

Difuziunea, ca formă a transportului pasiv, poate fi și facilitată (*substanțele transportate străbat citolema aproximativ de 10000 ori mai repede*) prin intermediul unor proteine membranare cu caracter de enzime. S-a dovedit că proteinele transmembranare implicate în acest proces pot suferi schimbări conformaționale reversibile: într-o anumită stare, numită "**pong**", locul lor de legare a substanței este expus pe versantul extern al bistratului lipidic; în momentul următor – starea "**ping**", același loc, – după modificarea

conformațională, este situat pe partea internă a bistratului, traslocând substanța (**fenomenul este numit “ping-pong”**).

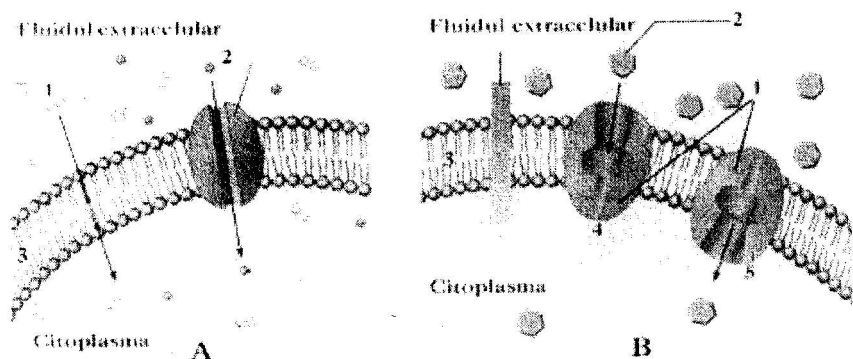


Fig. 5. A – difuziunea simplă (1 – substanțe liposolubile, 2 – proteină-canal). B – difuziune facilitată (1 – proteină de transport, 2 – substanță non-liposolubilă, 3 – bistratul lipidic, 4 – starea «ping» a proteinei de transport, 5 – starea «pong» a proteinei de transport).

Deplasarea substanțelor împotriva gradientului de concentrație se desfășoară cu utilizarea energiei (de ATP) și se numește **transport activ**. Ca exemplu de transportare activă a ionilor pot servi așa-numitele “**pompe**”. Cea mai studiată pompă este ATP-aza dependentă de Na și K (ATP-za de transport). Ea se află în permanentă acțiune și realizează trecerea forțată a Na în spațiul extracelular, iar a K – în citoplasmă, reglând volumul celulei, homeostazia ei. Activitatea ATP-zei de transport variază de la o celulă la alta, în funcție de gradul specializării acestora în transportul activ al ionilor de Na și K (*ca exemplu de celule cu o activitate deosebită a ATP-zei de transport pot servi celulele din porțiunea proximală a nefronului*).

Altă variantă de transport activ este **transportul cuplat cu gradientele ionice (cotransportul)**. Ca exemplu poate servi absorbția glucozei din intestin – un cărauș al glucozei fixează și Na. Acesta tinde să pătrundă în celulă conform gradientului propriu de concent-

rație, dar antrenează în același sens și glucoza. Prin aceeași modalitate pătrund în celule și aminoacizii.

Fluidul extracelular

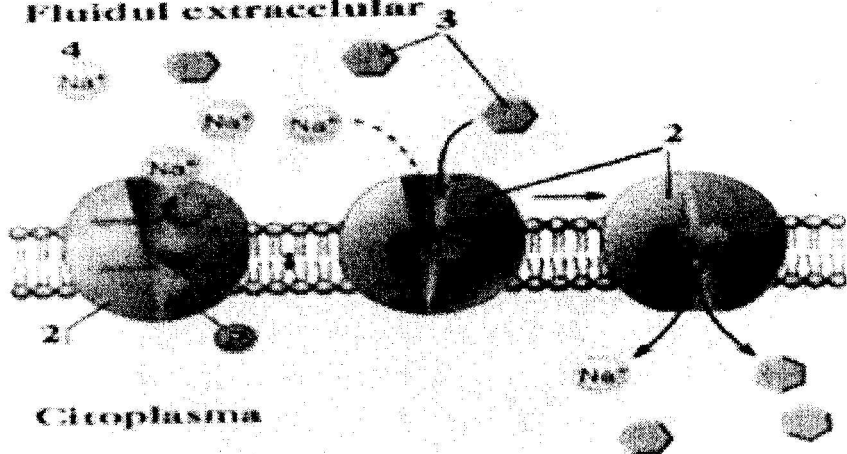


Fig. 6. Transportul cuplat. Schemă. 1 – bistratul lipidic; 2 – proteine transportoare; 3 – molecule de glucoză, 4 – ioni de Na^+ .

Dacă direcțiile deplasării substanțelor cotransportate corespund, fenomenul este numit sinport; în cazul când direcțiile de deplasare au sens opus, procesul este numit antiport.

647933

UNIVERSITATEA DE STAT
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚEANU"
BIBLIOTECA

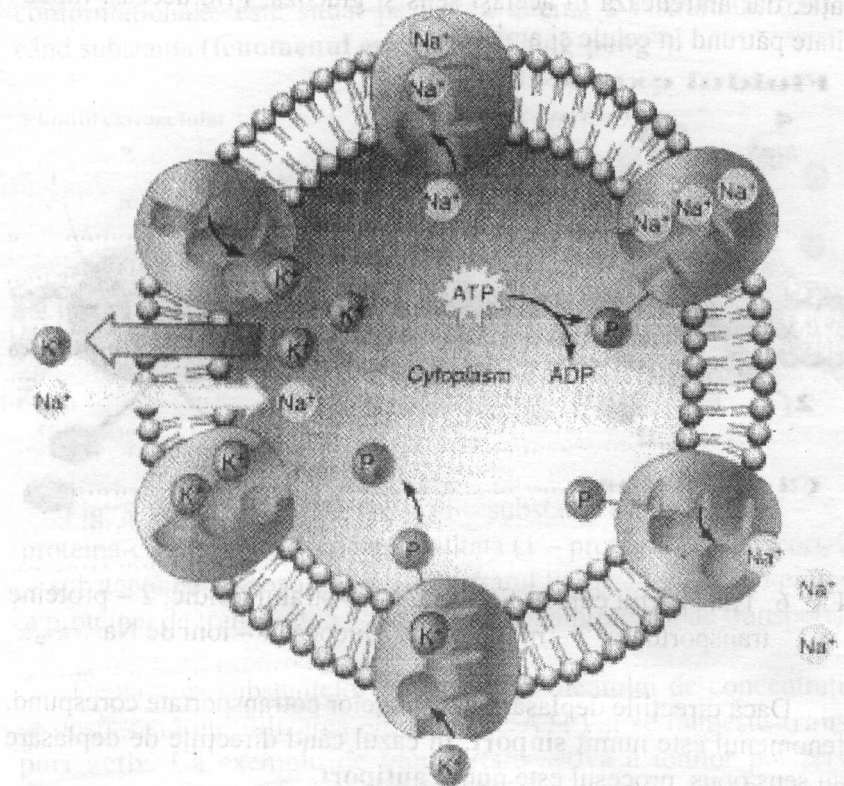


Fig. 7. Funcționarea pompei Na⁺/K⁺. Schemă.

Transportul în masă (prin vezicule). Transportul în masă asigură obținerea de către celule din mediul înconjurător a substanțelor necesare sau invers – eliberarea în spațiul extracelular al particulelor de diferită natură. Modalitatea de transport în masă este numai una – **cea de formare a veziculelor pe seama membranelor biologice.** Dacă ionii și moleculele mici trec prin membrana celulară în adevăratul sens al cuvântului, atunci macromoleculele și particulele mari trec “cu membrana”, deoarece în momentul traversării sunt **îmbrăcate în ea, procesul finisându-se cu formarea de vezicule.** În funcție de direcția deplasării veziculelor, se deo-

sebesc 3 tipuri de transport în masă: **endocitoza, exocitoza și trans-citoza.**

Endocitoza (din grec. endo- înăuntru și cytos- celulă) este o caracteristică comună tuturor celulelor, reprezentând forma de captare din mediul înconjurător a substanțelor necesare. În funcție de natura materialului preluat de celulă și de mecanismul de înglobare, formal se disting două tipuri de endocitoză: a) **fagocitoza (phagen – a mânca)**, – se manifestă prin internalizarea structurilor de cea mai diversă natură (bacterii, viruși, macromolecule alterate, fragmente de celule moarte, celule alterate) lipsite de fluid; b) **pinocitoza (pinos- a bea)** – procesul încorporare, în masă, a macromoleculelor împreună cu lichidul tisular.

Fagocitoza este caracteristică tuturor celulelor, dar ca funcție de bază apare numai la unele celule specializate, numite fagocite. Totalitatea tuturor variantelor acestor celule constituie sistemul de apărare a organismului, numit sistem macrofagal. Unele fagocite sunt capabile să internalizeze particule mari și au primit denumirea de macrofage; cele ce endocitează particule mici sunt numite microfage (granulocitele neutrofile ale sângelui).

Endocitoza este un proces energodependent, destul de anevoios și începe cu fixarea structurii destinate internalizării **direct de citoreceptori sau prin intermediul opsoninelor (opsoninele prezintă substanțe din familia imunoglobulinelor, care, concomitent cu alte funcții, sunt capabile să faciliteze fixarea structurilor de citoreceptori).** După cuplare, citoreceptorii se activează, interacționează cu actina din scheletul citolemei, fenomen urmat de emiterea de către celulă a faldurilor sau a pseudopodelor. Acestea înconjoară structura menită internalizării, apoi fuzionează, formând o veziculă deja localizată în interiorul celulei, care este numită **endosom** (soarta particulelor internalizate va fi urmărită mai jos în legătură cu descrierea lizozomilor).

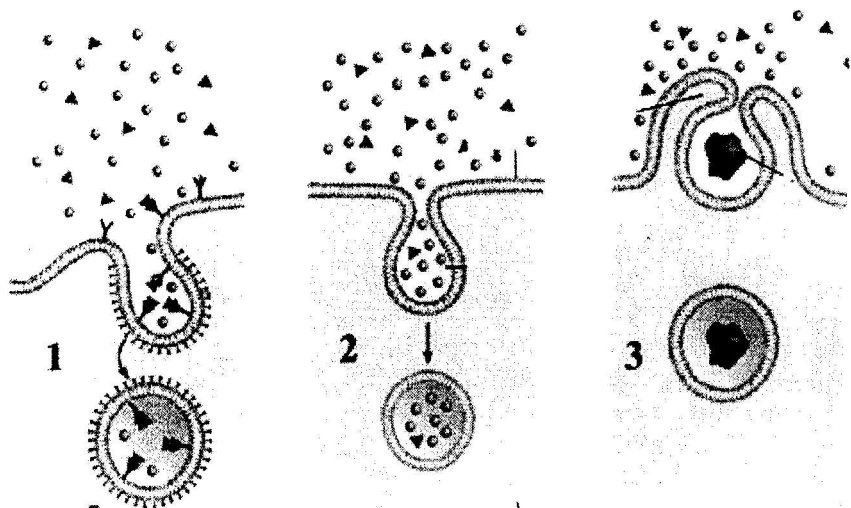


Fig. 8. Schema endocitozei: 1 – endocitoză mediată de receptori; 2 – pinocitoză; 3 – fagocitoză.

În unele cazuri, endocitoza poate fi strict selectivă, mediată de receptorii concentrați în anumite zone ale citolemei. Versantul intracelular al acestor domenii conține o proteină specială – **clatrina**, capabilă să fixeze poziția receptorilor. Apoi urmează calea de formare a invaginațiilor descrise mai sus, care se finalizează cu formarea veziculelor ce conțin complexul “molecule – receptori”. Structurile apărute se mai numesc **vezicule acoperite** (de clatină) sau **receptozomi**, care, conform opiniilor unor morfologi, pot fi considerate ca organite de transport. Receptozomii sunt apti de a se fixa de elementele citoscheletului, astfel asigurându-i deplasarea direcționată spre anumite locuri ale conținutului internalizat: de exemplu, în așa mod sunt transportați hormonii steroizi spre nucleul celulei. Grație capacității receptorilor de a fixa selectiv substanțele, concentrația acestora în interiorul veziculelor acoperite este mult mai sporită decât în fluidul extracelular. Veziculele acoperite sunt implicate în transportarea imunoglobulinelor, factorilor de creștere, lipoproteinelor de densitate mică. *În caz de absență sau de defecțiuni ale receptorilor pentru lipoproteine de densitate mică (ma-*

lădă cunoscută sub denumirea de hipercolesterinemie familială), are loc dereglarea transportului colesterolului și, ca o consecință, concentrația lui în sânge este mereu sporită, provocând apariția aterosclerozei și moartea prematură a bolnavilor. De regulă, după dezintegrarea conținutului de către fermenți (vezi mai departe), receptorii sunt reutilizați.

Exocitoza este procesul opus endocitozei. Prin intermediul ei se realizează evacuarea substanțelor din celulă. Endosomii, fie că conțin produși proprii (sintetizați de celula dată) sau captați anterior din spațiul extracelular, sunt vehiculați spre membrana celulară și, conflund cu ea, eliberează conținutul.

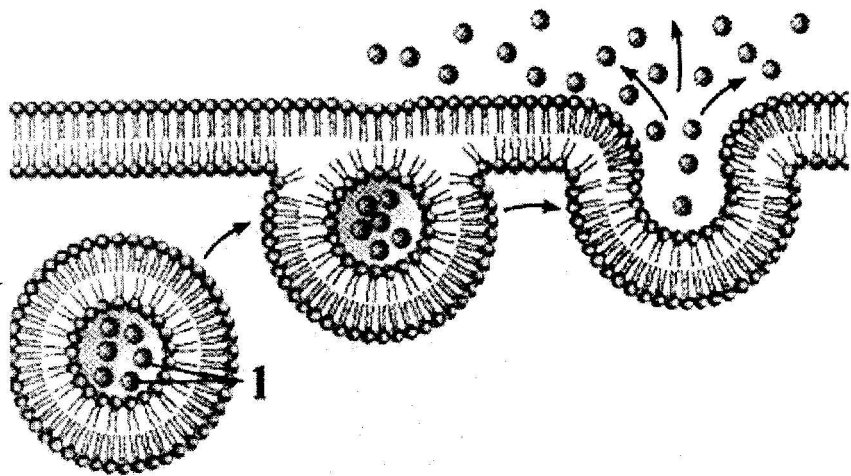


Fig. 9. Schema exocitozei. 1 – granule de secreție.

Transcitoza (termen propus de Gh. Palade) întrunește procesele endocitozei și exocitozei. Endosomii apăruiți într-o regiune a celulei traversează citoplasma, pentru ca în partea opusă din nou să conflueze cu citolema, eliberând conținutul. Transcitoza este o trăsătură fundamentală specifică celulelor endoteliale (acestea captușesc vasele sangvine și limfatice) ale capilarelor, unde se realizează

schimbul substanțelor dintre sânge și țesuturi, precum și ale enterocitelor intestinului subțire.

Modificarea plasmalemei în procesul de formare a veziculelor întru realizarea endo- și exocitozei este asigurată de o variantă a proteinelor integrale, numite **proteine fuzogene** (din lat. fuzio – confluere).

Se presupune că formarea permanentă a endosomilor poate provoca reducerea suprafeței plasmalemei. De exemplu, în procesul endocitozei la macrofage, volumul citoplasmei sporește cu 25%, iar suprafața totală a endosomilor se echivalează cu cea a plasmalemei. S-ar părea că în exocitoză, în care procesele poartă un caracter contrariu, suprafața plasmalemei permanent sporește. Într-adevăr, realizarea endo- și exocitozei nu conduce la modificări esențiale ale suprafeței plasmalemei; deoarece aceste două procese se află în echilibru dinamic.

Implicațiile citolemei în relațiile “celulă-celulă” și “celulă-substanță extracelulară”. Pe lângă funcțiile descrise, citolema este critic implicată și în fenomenele de recunoaștere și adezivitate intercelulară. Adezivitatea este o proprietate caracteristică tuturor celulelor din organismul omului și se manifestă prin relații celulă-celulă sau celulă – matrice extracelulară. În toate cazurile, adezivitatea este asigurată de clase de molecule speciale numite generic, molecule de adezivitate. La ora actuală se deosebesc 4 clase de substanțe responsabile de adezivitate: prima este reprezentată de integrine și asigură fixarea celulelor de matricea extracelulară; celelalte trei clase – caderinele, imunoglobulinele și selectinele asigură interfișarea reciprocă a celulelor.

Integrinele sunt proteine membranare cu destinație de receptori și se constituie din 2 subunități – A și B. În prezent se cunosc 20 de clase de integrine, fiecare având afinitate numai pentru anumite molecule din componența matricei extracelulare. Domeniul citoplasmatic al fiecărei molecule de integrine este asociat cu elementele citoscheletului (microfilamentele de actină).

Caderinele sunt molecule de glicoproteine ce includ 3 domenii: supramembranar, intramembranar și submembranar. Ele se activează numai în prezența ionilor de Ca, iar absența acestora induce

degradarea lor. Recunoașterea și aderarea reciprocă a celulelor fenotipice dintr-un țesut, în mare parte, se datorează identității caderinelor exprimate pe suprafață. Fenomenul vizat influențează esențial diferențierea celulelor, explică imposibilitatea interdezvoltării celulelor din diferite țesuturi.

Imunoglobulinele reprezintă molecule mari cu domenii extracelulare bine dezvoltate. Multiplele clase de imunoglobuline asigură interaderarea atât a celulelor omologice, cât și heterogene, sunt implicate în dezvoltarea progresivă a organismului.

Selectinele reprezintă 3 variante de glicoproteine membranare (L-selectinele, P-selectinele și E-selectinele) și pot asigura numai interaderarea provizorie (tranzitorie) a celulelor sângelui de cele endoteliale. Astfel, L-selectinele sunt prezente numai pe suprafața leucocitelor, P-selectinele sunt caracteristice numai trombocitelor și megacariocitelor, iar E-selectinele se conțin numai în membrana celulelor endoteliale activate.

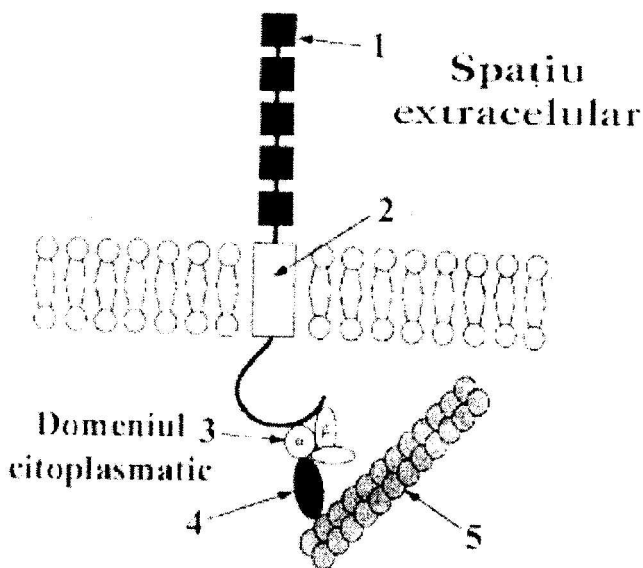


Fig. 10. Sistemul caderinic. Schemă. 1 – porțiunea extracelulară a moleculei de caderină; 2 – porțiunea transmembranară a moleculei de caderină; 3 – cuplarea caderinelor cu microfilamentele de actină (4, 5).

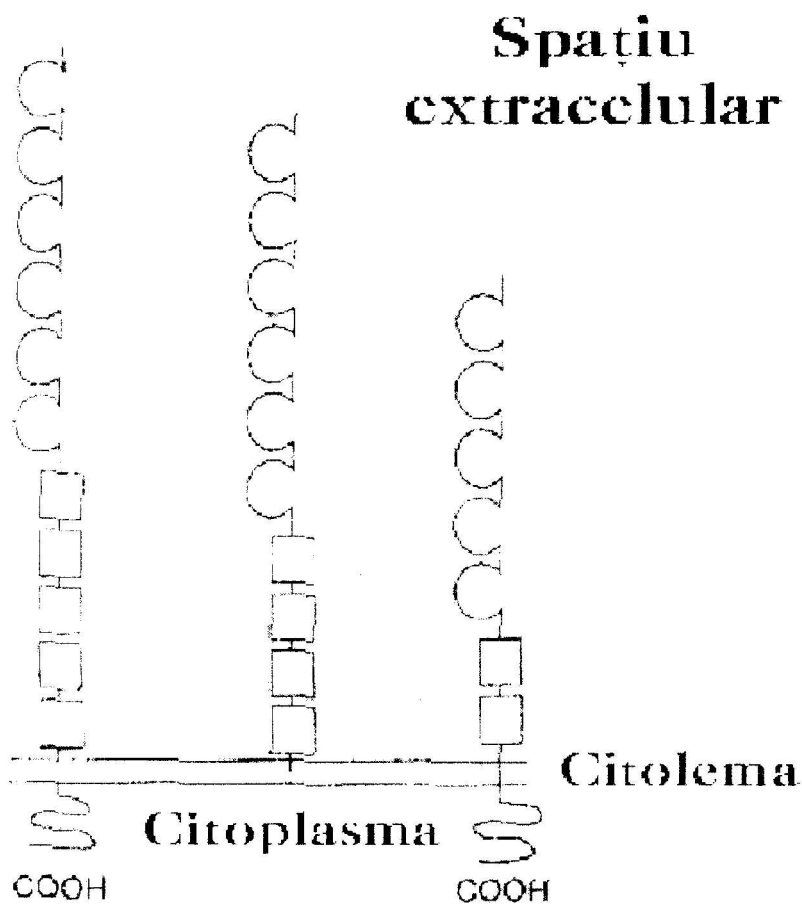


Fig. 11. Localizarea moleculelor de imunoglobuline pe suprafața celulei. Schemă.

Procesul de adezivitate începe cu recunoașterea reciprocă a celulelor sau a substratului extracelular – fenomen asigurat de localizarea complementară și ulterioara lor interfixare a moleculelor de

adezivitate din citolemele cointeresate sau din matricea extracelulară.

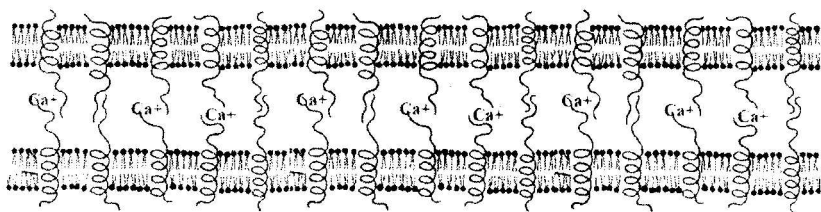
Așadar, atât recunoașterea, cât și adezivitatea propriu-zisă au o semnificație crucială în fecundare, în dezvoltarea progresivă a embrionului, în diferențierea și organizarea structurală a țesuturilor și organelor, în procesele de regenerare a rănilor, în proliferarea celulelor malignizate.

În alte cazuri, suprafața celulelor cointeresate suferă modificări structurale mult mai pronunțate pentru a asigura legături trainice sau delimitatoare. Astfel de structuri au primit denumirea de **joncțiuni intercelulare**. Acestea sunt răspândite în toate țesuturile, dar ating un grad deosebit de dezvoltare în țesutul epitelial, în care e necesar ca celulele să fie menținute într-o ordine specială, iar spațiile intercelulare obliterate pentru a verifica traficul pericelular.

Joncțiunile intercelulare pot fi sistematizate în 2 grupuri: de adezivitate (simple) și speciale.



A



B

Fig. 12. Joncțiuni simple: 1 – digitiforme; 2 – liniară.
A - Microfotografie electronica. B – Schemă.

Joncțiunile de adezivitate se formează numai între celulele identice, care se recunosc reciproc prin intermediul proteinelor-receptori, specifice fiecărui țesut. Structura apare în urma apropierii membranelor a două celule învecinate la o distanță de circa 20–30 nm, interacțiunile realizându-se numai la nivelul glicocalixului. Prin spațiile intercelulare astfel apărute ușor circulă fluidul intercelular. Conform configurațiilor ce apar în urma apropierii citolemelor, morfologic se disting 3 variante ale joncțiunilor de adezivitate: **a) liniare, b) digitiforme și c) denticulare.**

Joncțiunile speciale. Conform structurii și destinației, se clasifică în următoarele tipuri: **joncțiuni strânse** (de izolare, impermeabile), **desmozomi și joncțiuni comunicante.**

Pentru a organiza o joncțiune strânsă, citolemele celulelor învecinate se fixează între ele, obliterând spațiul intercelular. Rolul principal în edificarea joncțiunilor strânse aparține proteinelor **joncționale** (variantă a celor integrale) din plasmalemă. Legându-se una cu alta, ele formează pe versantul exterior al celulelor o sudură “în fermuar”. Din partea citoplasmei aceste molecule sunt sprijinite de microfilamentele citoscheletului.

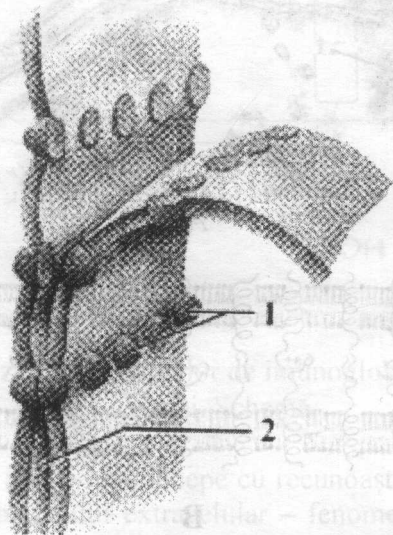


Fig. 13. Joncțiune strânsă (z. ocludenta). Schemă. 1 – proteine joncționale; 2 – spațiu intercelular.

De menționat că, în diferite țesuturi sau organe, joncțiunile strânse se deosebesc prin numărul și gradul de dezvoltare a dispozitivelor de sudură. De exemplu, în tubii proximali ai nefronului, joncțiunile de la polul apical al celulelor constau numai din 1–2 șiruri de suduri, asigurând o rezistență comparativ redusă; în epiteliul ureterelor și al vezicii urinare, la formarea joncțiunilor strânse, participă 6 șiruri de proteine integrale, fapt ce realizează o sudură trainică și foarte greu de traversat; între celulele epiteliale ale intestinului subțire se formează o sudură poligonală nedeformabilă; între epiteliocele stomacului și ale intestinului gros, joncțiunile au un aspect de rețea, ceea ce permite celulelor să se adapteze variațiilor de volum.

O variantă a joncțiunilor strânse este numită **zonula ocludens** (din lat. *zonula* - centură mică) – bandă circulară ce asigură legături intercelulare sigure, dar flexibile, formează bariere neștrăbătute de factorii fizici și chimici, conferă anumitor celule polaritate.

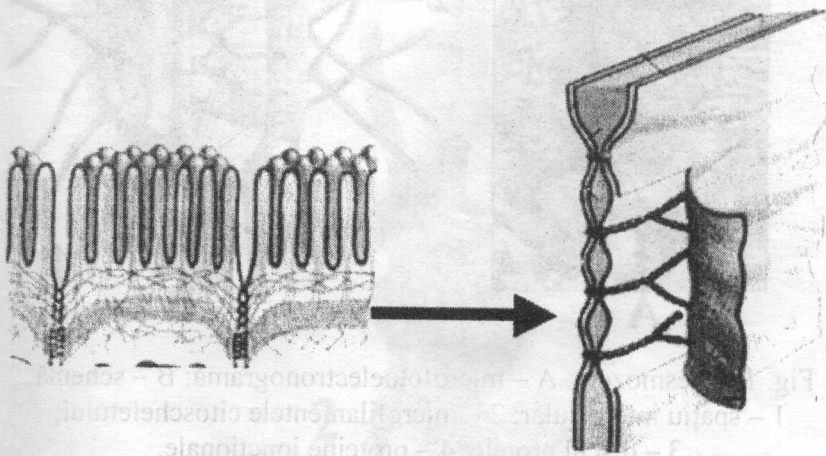


Fig. 14. Zonula ocludens în celulele intestinului subțire. Schemă.

Pe lângă joncțiunile strânse, celulele formează foarte frecvent legături de intermenținere, numite **zonulae adherens**, de regulă, localizate deasupra zonulei ocludente. Acestea apar în formă de bandă

continuă, constituită din glicoproteine integrale situate complementar. Din partea citoplasmei ele sunt sprijinite de microfilamente ce conțin o proteină specială – vinculina.

O altă variantă a joncțiunilor speciale sunt desmozomii sau joncțiunile de ancorare. Acestea au formă de pată sau nit și se numesc **maculă adherens** (macula – pată). Desmozomii au o structură complexă și constau dintr-un disc situat intercelular și constituit din proteine, denumite **desmogleine**. Din partea citoplasmei fiecărei celule cointeresate, strict la același nivel, se dispune câte o placă densă, ce conține proteine specifice – **desmoplachine** ancorate de mănuchiurile de microfilamente.

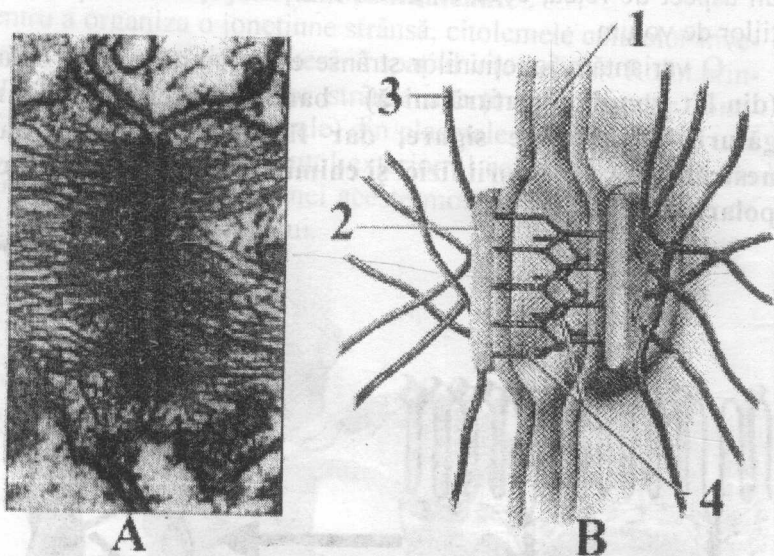


Fig. 15. Desmozóm. A – microfotografie; B – schemă.

1 – spațiu intercelular; 2 – microfilamentele citoscheletului;

3 – discul proteic; 4 – proteine joncționale.

Dimensiunile desmozomilor, densitatea repartizării lor sporește în funcție de intensitatea forțelor de forficare exercitate asupra epiteliului. Cel mai convingător exemplu îl prezintă epiteliul de pe suprafața pielii, cavității bucale, esofagului, unde numărul desmo-

zomilor poate atinge câteva sute pe suprafața unei celule. În unele cazuri, cum sunt discurile intercalare din miocard, multiplii desmozomi se aranjează în bandă.

Ca o variantă a desmozomilor se prezintă hemi- sau semidesmozomii (o jumătate) ce sunt răspândiți în locurile de fixare a celulelor epiteliale de membrana bazală.

În unele patologii autoimune anticorpicii afectează proteinele din componența desmozomilor, astfel dezintegrand epiteliul de pe suprafața pielii și tunicilor mucoase. Joncțiunile de intercomunicare se mai numesc **nexusuri** sau joncțiuni GAP. Conform datelor microscopiei electronice și ale metodei de înghețare-fracturare, la edificarea nexusurilor, plasmalemele celulelor cointeresate se apropie la o distanță de 2–3 nm., lăsând spațiul intercelular neobliterat. În citoleme apar dispozitive complexe, numite **conexoni**. Acestea au forma unor prisme hexagonale constituite din 6 unități proteice (posibil proteinele integrale) dispuse în inel, astfel formând un canal ce asigură intercomunicarea celulelor învecinate.

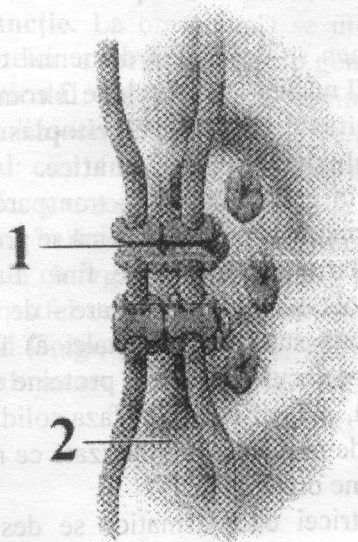


Fig. 16. Joncțiune comunicantă (nexus, GAP). Schemă. 1 – canal intercelular (conexon); 2 – spațiu intercelular.

Joncțiunile GAP reprezintă cea mai importantă cale de comunicare intercelulară. Ele asigură un schimb intercelular de molecule, apar sau dispar foarte repede (în câteva secunde) și sunt deosebit de numeroase în celulele în curs de diferențiere la embrion, în celulele musculare netede, celulele mușchiului cardiac, celulele nervoase, endocrine.

Conform opiniilor unor savanți-morfologi, ca joncțiuni intercomunicante pot fi considerate și **sinapsele** caracteristice țesutului nervos. Ele reprezintă contacte speciale între neuroni sau între neuroni și alte formațiuni ale țesutului nervos. Structura lor va fi descrisă în capitolul respectiv.

Pentru unele celule, cum sunt cele epiteliale din intestin și din tubii nefronilor rinichiului, celulele secretoare, este caracteristică edificarea mai multor variante de joncțiuni: strânse, desmozomi, nexusuri. În asemenea cazuri se vorbește de complexe joncționale.

Citoplasma

Prin acest termen se determină domeniul celular cuprins între citolemă și învelișul nuclear, care include 3 componente: **a) hialoplasma** (numită și **citosol** sau **matrice citoplasmatică**), **b) organelle celulare**, **c) incluziunile citoplasmaticăe**.

Hialoplasma (în grec. hyalinus – transparent) este mediul intern al celulei și în microscopia electronică se prezintă ca o structură omogenă sau fibrilar-granulară foarte fină. Ea se caracterizează printr-o mobilitate continuă de polimerizare – depolimerizare și poate fi evidențiată în două stări fundamentale: a) faza fluidă – **solul**, constituit din apă, molecule organice, proteine solubile, electroliți, aminoacizi, glucoză, oxigen etc. și b) faza solidă – **gelul**, care reprezintă ansambluri de molecule polimerizate ce manifestă semne de structuri solide și bine organizate.

La nivelul matricei citoplasmaticăe se desfășoară numeroase reacții chimice: glicoliza, sinteza acizilor grași, a unor aminoacizi, mononucleotidelor, sinteza proteinelor de către poliribozomi, pentru a acoperi necesitățile proprii, depozitarea moleculelor de ATP, gli-

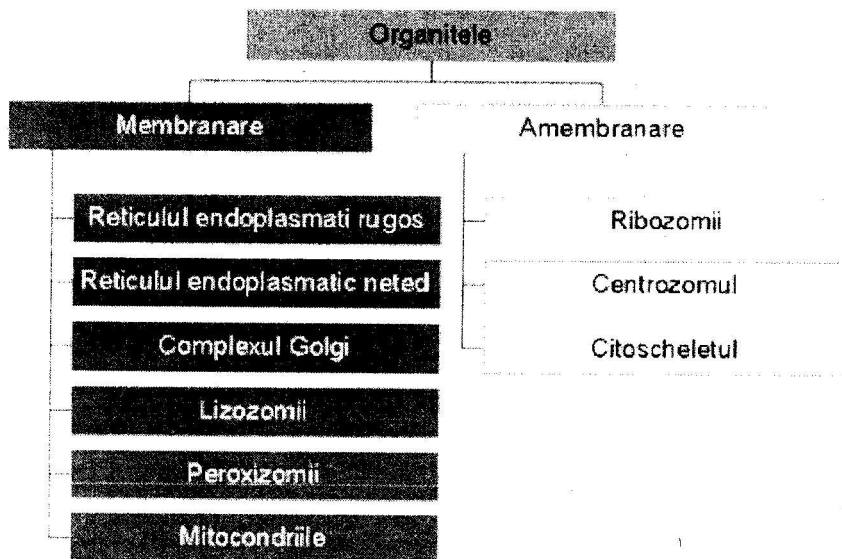
cogenului, lipidelor, pigmentilor, asamblarea și dezasamblarea necentenită a proteinelor ce constituie citoscheletul. Hialoplasma asigură transferul permanent al ionilor spre plasmalemă, mitocondrii, învelișul nuclear.

Este necesar de menționat că numărul proteinelor din matricea diferitelor celule variază în limite foarte mari (de exemplu, în hialoplasma hepatocitelor se conțin mai mult de 1000 proteine, în același timp, în alte celule această cifră nu depășește 100–150), însă în toate predomină un grup – **proteinele majoritare sau predominante**. La acestea se referă: **actina, miozina, tubulinele (a și b), proteinele filamentelor intermediare, clatrina, calmodulina și spasmina**. Proteinele majoritare constituie citoscheletul, care va fi descris mai jos.

Organitele celulare reprezintă structuri permanente și obligatorii ale tuturor celulelor eukariote, adaptate la asigurarea unei funcții concrete. Ele reprezintă compartimente strict delimitate, care diferă atât după structură, compoziție chimică, precum și după funcție. La ora actuală se utilizează mai multe clasificări ale organitelor: a) **organite de tip general**, caracteristice tuturor celulelor: reticulul endoplasmatic, complexul Golgi, mitocondriile, ribozomii, lizozomii, peroxizomii, centrozomul și b) **organite de tip special**: cili, flagelul, microvili, miofibrilele, neurofibrilele, glio-fibrilele, acrozomul. Organitele de tip special provin din cele de tip general, în rezultatul diferențierii celulelor.

Alți autori propun ca organitele celulare să fie clasificate după structură, deosebind astfel **organitele membranare** – reticulul endoplasmatic, aparatul Golgi, mitocondriile, lizozomii, peroxizomii și **organitele amembranare** – ribozomii, centrozomul, citoscheletul.

Clasificarea organitelor



În ultimul timp sunt considerate drept reușite opiniile privind întrunirea organitelor în **sisteme funcționale**. Conform acestor opinii, într-o celulă se pot distinge: **sistemul de sinteză**, **sistemul energetic**, **sistemul digestiei intracelulare** și **citoscheletul**.

Sistemul de sinteză include ribozomii, reticulul endoplasmatic și complexul Golgi.

Ribozomii pentru prima dată au fost descriși de Gh. Palade, de aceea sunt cunoscuți și sub denumirea de granulele Palade. Este dovedit, cu excepția eritrocitelor mature, că ribozomii sunt prezenți în toate celulele omului, aceștia exercitând funcția fundamentală de sinteză a proteinelor.

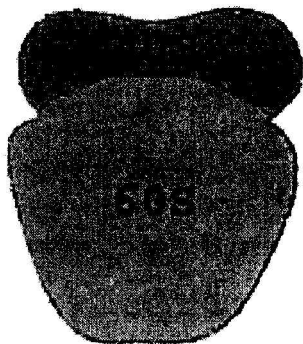


Fig. 17. Ribozom. Schemă.

Structural, ribozomii se constituie din 2 subunități: **mare și mică**. Subunitatea mare este de formă sferoidă cu o mică depresiune la un pol – locul de unire cu subunitatea mică și se constituie din 3 molecule de ARNr și 49 molecule de proteine.

Subunitatea mică are forma alungită convex-concavă, esența structurală fiindu-i determinată de o moleculă de ARNr și 33 molecule de proteine.

Subunitățile ribozomale se află dispuse liber în citosol și se pot asambla în ribozomi ori de câte ori apare necesitatea.

Ribozomii pot fi identificați în două forme: **liberă și atașată**.

Ribozomii liberi sunt repartizați în matricea citoplasmatică incidental, foarte puțini din ei situându-se separat, majoritatea însă formează grupuri, numite polizomi. Aceste aglomerări sunt menținute împreună de ARN informațional și pot avea forma unui șir de mărgel, de spirală sau de rozete. Numărul ribozomilor dintr-un așa ansamblu depinde de mărimea moleculei de proteine, care va fi sintetizată. La finele procesului de sinteză, grupările de ribozomi se dezintegrează. Se consideră cert dovedit că polizomii liberi sintetizează proteine pentru acoperirea necesităților proprii ale celulei date (enzimele citozolului, unele proteine din biomembrane, proteinele aparatului locomotor intracelular etc.).

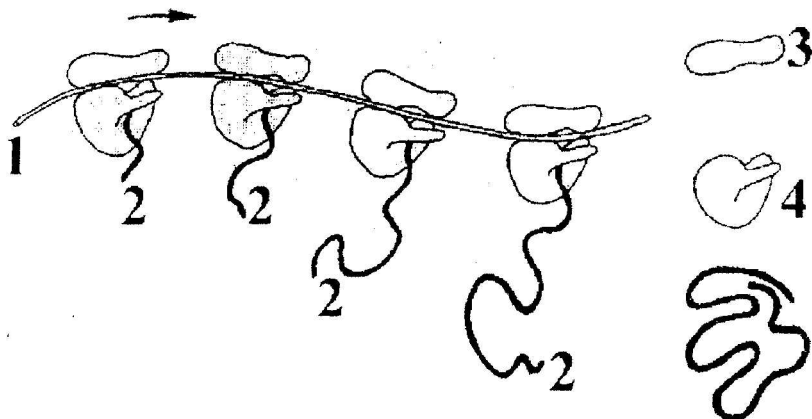


Fig. 18. Sinteza proteinelor de către polizomi. Schemă. 1 – ARNi; 2 – lanț polipeptidic; 3 – subunitate ribozomală mică; 4 – subunitate ribozomală mare.

Ribozomii atașați sunt fixați pe versantul extern al membranelor reticulului endoplasmatic și sunt implicați critic în sinteza proteinelor destinate exportului din celulă, a proteinelor integrale din plasmalemă, a enzimelor lizozomale.

Ribozomii liberi predomină în celulele tinere, nediferențiate sau în curs de diferențiere, iar cei atașați – în celulele mature cu funcție pronunțată de sinteză a proteinelor (plasmocitele, celulele glandelor exocrine).

Numărul ribozomilor dintr-o celulă variază în limite foarte mari, depinde de intensitatea de sinteză a proteinelor și poate atinge milioane de unități.

Reticulul endoplasmatic (noțiune apărută odată cu microscopia electronică) reprezintă un compartiment cu aspect de labirint continuu și infinit. În microscopia electronică (ca rezultat al secționării labirintului) el este reprezentat de numeroase canale anastomozate, saci aplatisați, vezici sau cisterne. De menționat, însă, că structurile vizate alcătuiesc un tot întreg complex atât ca formă tridimensională, cât și ca funcție. Pereții tuturor acestor structuri sunt repre-

zentați de bistratul lipoproteic. În celulele cu cisterne deosebit de numeroase, acestea se dispun paralel sau formează pachete, dimensiunile cărora depind de momentul funcțional al celulei și pot varia în limite foarte mari (de la 25 până la 500 nm).

Reticulul endoplasmatic prezintă o remarcabilă capacitate de a se asocia cu alte compartimente ale citoplasmei. Această caracteristică asigură apariția în cadrul întregului sistem al domeniilor diferențiate atât structural, cât și funcțional. Dintre acestea pot fi descrise următoarele:

a) **reticulul endoplasmatic rugos sau granular**, care apare ca structură, când pe partea externă a canalelor sau cisternelor se fixează, izolat sau în grupuri, ribozomii. Momentul de fixare este determinat de proteine integrale speciale, numite **riboforine**.

Până la decrierea electronoaptică a reticulului endoplasmatic rugos, în citologie era utilizat termenul de ergastoplasmă, prin care se subînțelegea plasma activă, lucrătoare, caracteristică pentru celulele cu capacitate pronunțată de sinteză. În celulele nervoase a primit denumirea de substanța sau corpii Nissl, în hepatocite – denumirea de corpii Berg.

Reticulul endoplasmatic rugos prezintă o plasticitate pronunțată, determinată de activitatea funcțională a celulei și asigură funcția de **sinteză a proteinelor de secreție (de export), a unor fosfolipide, proteinelor integrale și a unor glicoproteine din componența biomembranelor.**

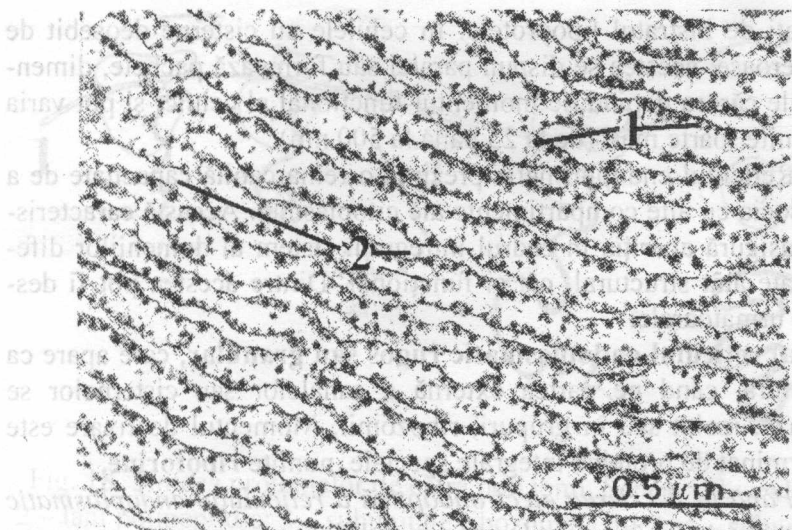


Fig. 19. Reticulul endoplasmatic rugos. Microfotografie electronica: 1 – ribozomi; 2 – canalele reticulului endoplasmatic.

Proteinele sintetizate în polizomii fixați pe suprafața externă a reticulului endoplasmatic prin intermediul ribozomilor trec în interiorul labirintului, unde sunt supuse hidroxilării, sulfatării și fosforilării, precum și modificării postsintetice spațiale (secundare și terțiare).

Reticulul endoplasmatic rugos este prezent în toate celulele (cu excepția spermatozoizilor), însă deosebit de dezvoltat este în celulele specializate în sinteza proteinelor: celulele pancreasului exocrin, fibroblastele, plasmocitele.

b) **reticulul endoplasmatic neted** prezintă acea parte a sistemului, care nu conține ribozomi atașați și apare ca o rețea fină de canale. Este deosebit de bine dezvoltată în celulele responsabile de sinteza și depozitarea lipidelor, de sinteza substanțelor de origine lipidică, de sinteza steroizilor (celulele corticosuprarenalelor, celulele foliculare și ale corpului galben din ovar, celulele endocrine ale testiculului), de detoxifierea endo- și exotoxinelor (celulele ficatului), de depozitarea ionilor de Ca^{2+} . În fibrele musculare striate scheletale, în celulele musculare ale miocardului reticulul endo-

plasmatic neted atinge un deosebit grad de dezvoltare și se numește reticul sarcoplasmatic. Dat fiind faptul că ionii de Ca^{2+} declanșează mecanismul de contracție a țesutului muscular, membranele reticulului endoplasmatic din acesta posedă pompe, care-l transportă din hialoplasmă în interiorul sistemului, unde sunt captați de o proteină specifică.

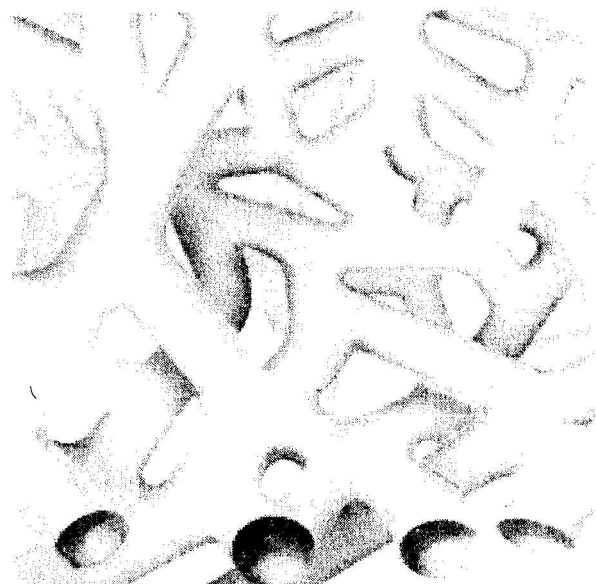


Fig. 20. Reticulul endoplasmatic neted. Schemă tridimensională.

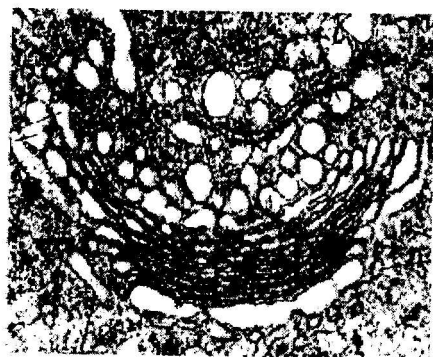
Ca o diferențiere locală a reticulului endoplasmatic pot fi considerate învelișul nuclear al celulelor în interfază și elementele de tranziție ale complexului golgian (acestea vor fi descrise mai jos).

Reticulul endoplasmatic este considerat și ca un vast sistem de circulație intracelulară, care asigură vehicularea permanentă a substanțelor; indiferent însă de compartiment și gradul de dezvoltare, canalele lui alcătuiesc o structură continuă, iar biomembranele constituente înconjoară un spațiu comun.

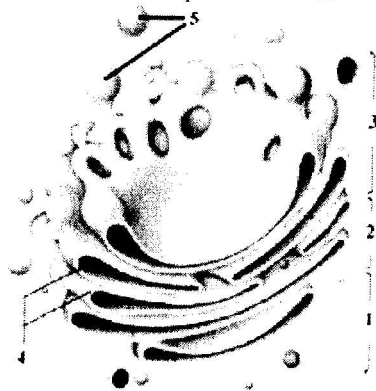
Complexul (aparatur) Golgi a fost descris la microscopul optic de către celebrul medic și histolog italian Camillo Golgi (1898), care, prelucrând celulele nervoase cu acid osmic sau impregnându-

le cu săruri de argint, a constatat o rețea fină de fire și puncte, localizată în jurul nucleului. C. Golgi denumește această structură "aparat reticular intern", iar după aprecierea descoperirii sale cu Premiul Nobel (1906), i s-a atribuit denumirea de aparat Golgi.

Complexul Golgi este o structură obligatorie pentru toate celulele omului (afară de hematiile mature), iar poziția lui depinde de tipul și activitatea celulei: în celulele nervoase se situează în jurul nucleului, iar în celulele secretorii exocrine – deasupra acestuia.



A



B

Fig. 21. Complexul Golgi. A – microfotografie electronografică; B – schemă tridimensională. 1 – fața cis; 2 – porțiunea medială; 3 – fața trans; 4 – cisternele Golgi; 5 – vezicule Golgi.

Conform datelor electronoptice moderne, complexul Golgi se constituie din 3 elemente structurale: a) **complexe sau pachete de saci și cisterne aplatizate și aranjate în stivă**; b) **vacuole**; c) **microvezicule** (numite încă și vezicule mici Golgi). Constituentele vizate alcătuiesc împreună **dictiozomul**. Numărul dictiozomilor dintr-un complex golgian în diferite celule poate varia în limite foarte mari – de la câțiva până la zeci.

Stiva, ca entitate, include canale sau cisterne în număr de 3–30 sau chiar mai multe cu un diametru de 0,5–1,0 nm – și amintește un elid de tacâmuri. Partea centrală a canalelor este pronunțat aplatizată, iar porțiunile distale – dilatate. Spațiul, ce se limitează cu

porțiunea aprofundată a dictiozomului, a primit denumirea de **fața sau partea cis** (cis- în lat. – dincoace); versantul opus, orientat spre citolemă, este bombat și a fost denumit **latura sau fața trans** (trans- în lat. – dincolo) **sau matură**.

Pe fața cis în permanență se deosebesc numeroase vezicule mici (veziculele Golgi), provenite din reticulul endoplasmatic rugos – elemente tranzitorii ale acestuia, care ulterior vor conflua cu cisternele stivei pentru a le transmite conținutul. În cisterne, sinteza polizaharidelor continuă, iar proteinele sunt complexate cu glucidele și lipidele, altfel spus, produșii sintetizați în reticulul endoplasmatic rugos aici sunt prelucrați și modificați. În procesul de modificare postsintetică, substanțele se deplasează dintr-o cisternă în alta, fiecare din ele posedând echipamentul propriu de fermenți, iar apoi sunt vehiculate spre capetele dilatate ale acestora. De menționat că deplasarea direcționată a substanțelor prin sistemul golgian este determinată de receptorii prezenți în biomembranele organitei. Ulterior, în rezultatul strangulării, dilatările terminale se detașează de la cisterne și, procurând forma veziculară, vor transporta vectorial conținutul în diferite locuri ale citoplasmei sau vor fi exocitate.



Fig. 22. Complexul Golgi constituit din 4 dictiozomi. Schemă tridimensională.

Partea trans a complexului este învecinată cu numeroase vezicule mari (vacuolele Golgi), care deja s-au detașat sau sunt pe cale de detașare de la cisterne și conțin produsul sintetizat – **produs de secreție** la diferite etape de condensare. Acele formațiuni, care s-au detașat pe deplin, sunt numite **vezicule de secreție** și se deplasează spre citolemă. Ulterior, conflund cu aceasta, își vor vărsa (exocita) conținutul în spațiul extracelular.

Teritoriul care înconjoară nemijlocit complexul Golgi conține în permanență elemente provenite din reticulul endoplasmatic rugos, lizozomi, vezicule acoperite și poartă denumirea de **arie Golgi**.

Funcțiile complexului Golgi. Rezultatele investigațiilor foto-nice, electronoptice, histochemice confirmă că complexul Golgi asigură următoarele funcții: **a) de transport; b) de modificare post-sintetică a proteinelor; c) de segregare a substanțelor sintetizate; d) de împachetare a substanțelor sintetizate; e) de selectare a fermenților lizozomali și ghidarea lor spre organită.**

Funcția de transport se manifestă, pe de o parte, prin captarea și acumularea veziculelor mici ce conțin proteinele sintetizate în reticulul endoplasmatic rugos, pe de altă parte – prin vehicularea produsului împachetat spre citolema celulei sau alte compartimente cointeresate în substanța dată.

Modificarea post-sintetică a substanțelor se manifestă printr-o proteoliză parțială și prin glicolizarea lor, deoarece s-a adevărit că multe proteine sintetizate în reticulul endoplasmatic rugos prezintă pro-proteine. Odată ajunse în complexul golgian, ele sunt îmbogățite cu lanțuri glicolice (galactoză, fructoză, acidul sialic). Fermeții implicați în procesele vizate sunt localizați în membranele cisternelor golgiene.

Procesul de concentrare și maturizare a substanțelor menite secreției se manifestă practic în toate celulele, dar sunt mai evidente în celulele glandulare. Produsul este acumulat în veziculele Golgi mari sau în capetele dilatate ale cisternelor, unde apa treptat este trecută în citozol. Condensarea produsului de secreție asigură eliberarea lui în masă la acțiunea factorilor stimulanți (neuromediatorii, hormoni).

Împachetarea produsului sintetizat este realizată prin "îmbrăcarea" lui în membrane capabile să fuzioneze cu plasmalema sau cu alte biomembrane. Produsul destinat exportului și deja împachetat (în biomembrane) poartă denumirea de **granule de secreție**, care prin exocitoză va fi eliberat în spațiul extracelular.

*Complexul golgian din celulele sexuale masculine - spermatozoizi - joacă un rol specific. Modificându-se, el se transformă într-o structură, numită **acrozom**, ce conține enzime specifice pentru dezintegrarea locală a membranei celulei sexuale feminine, facilitând astfel fecundarea.*

Reticulul endoplasmatic rugos, aparatul Golgi și granulele de secreție constituie un spațiu continuu, care ne amintește o linie de asamblare, unde fiecare proces este delimitat în spațiu și timp. Evenimentele date se pot urmări cu ușurință în celulele secretoare și au primit denumirea "**ciclu secretor**". Conform opiniilor moderne, acesta se constituie din următoarele etape:

a) **sinteza proteinelor menite exportului** începe (pe parcursul unui minut) la nivelul ribozomilor încă neatașați de partea externă a reticulului endoplasmatic; ulterior o porțiune a lanțului polipeptidic interacționează cu riboforinele din membrana reticulului, fixându-se astfel pe versantul exterior al acestuia: concomitent cu fixarea, în membrana reticulului apare un tunel, care se prezintă ca o continuare a canalului din subunitatea mare a ribozomului și asigură trecerea lanțului polipeptidic sintetizat în interiorul canalelor reticulului endoplasmatic:

b) **deplasarea proteinelor nou-sintetizate spre aparatul Golgi**, proces ce durează circa 20–25 minute. Porțiunile terminale ale canalelor reticulului endoplasmatic, ocupate de proteinele sintetizate, pierd ribozomii, iar veziculele mici, apărute prin rupere se îndreaptă spre aparatul Golgi;

c) **modificarea postsintetică, complexarea, maturizarea și condensarea proteinelor** în structurile complexului golgian, care durează aproximativ o oră, finalizează cu determinarea configurației spațiale a moleculelor proteice nou-sintetizate; deplasarea lor ulte-

rioară prin compartimentele aparatului Golgi este vectorială: de la fața "cis" spre latura "trans";

d) **depozitarea proteinelor sintetizate** în formă de vezicule de secreție împachetate;

e) **eliminarea (evacuarea) granulelor de secreție prin exocitoză.**

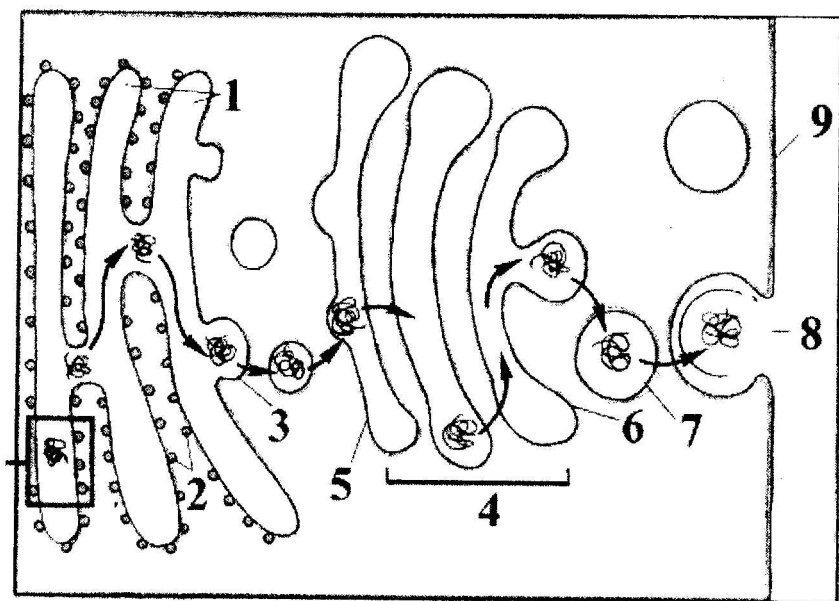


Fig. 23. Ciclul secretor. Schemă. 1 – Canalele reticulului endoplasmatic rugos; 2 – ribozomi atașați; 3 – vezicule de transport; 4 – complexul Golgi; 5 – fața cis; 6 – fața trans; 7 - veziculă de secreție; 8 – exocitoză; 9 – citolema.

Astăzi sunt cunoscute numeroase patologii, apariția cărora este cauzată de dereglările structurale ale complexului Golgi. Astfel, unele defecte genetic determinate ale enzimelor complexului conduc la un surplus de acumulare a glicogenului în celule (boala Geerke): sinteza incompletă sau cantitativ insuficientă a unor steroizi

cauzează apariția sindromului adrenogenital; defecțiunile congenitale ale sistemului de canale ale reticulului endoplasmatic și aparatului Golgi din țesutul muscular striat scheletal și cardiac cauzează unele miopatii și patologii ale țesutului muscular.

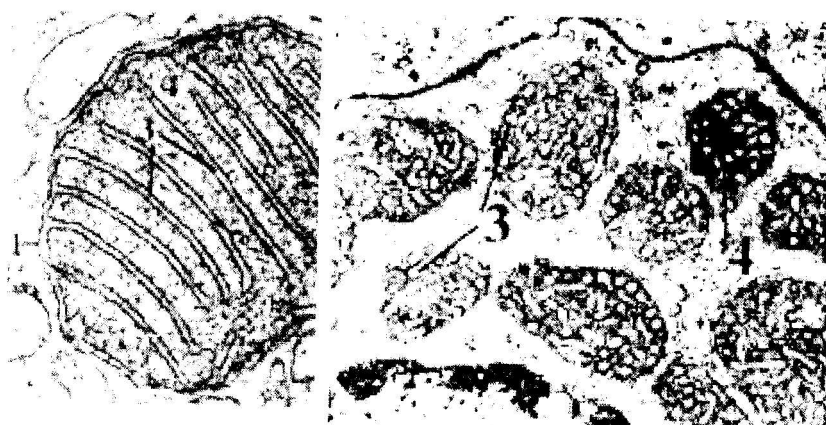
Sistemul energetic al celulei – mitocondriile. Pentru a-și efectua activitățile specifice, precum și pentru menținerea echipamentului structural antrenat în aceste funcții, toate celulele depind în mod critic de energie. Pe parcursul evoluției, celulele animale și-au format 2 modalități de obținere a energiei – prin glicoliză, care se desfășoară în hialoplasmă, și prin fosforilarea oxidativă în mitocondrii.

Termenul mitocondria a fost propus de Benda (1897) pentru a marca numeroase formațiuni de cele mai diverse forme – sferică, alungită, ovalară, de bastonaș, fibre etc., localizate în citoplasma celulelor animale. Ulterior s-a constatat că mitocondriile se pot deplasa liber, contopi una cu alta sau invers – se divid. Numărul lor în diferite celule variază în limite foarte mari – de la câteva până la sute (de ex., celulele ficatului – hepatocitele conțin cca. 1000 mitocondrii, ceea ce constituie 25% din masa lor). Dimensiunile mitocondriilor, de asemenea, variază, iar lungimea lor atinge în medie 0.5–10 mkm. În unele cazuri (de exemplu, fibrele musculare striate, celulele tubilor proximali ai nefronului), probabil în urma contopirii, mitocondriile formează o structură gigantică cu aspect de rețea (reticul mitocondrial).

Mitocondriile, fiind ghidate de elementele citoscheletului, își schimbă permanent poziția în citoplasmă, însă, de regulă, se rețin în domeniile cu intensă activitate funcțională (reticulul endoplasmatic, pompele ionice, elementele contractile din țesutul muscular etc.).

Indiferent însă de număr, formă sau de celula în care se află, mitocondriile au aceeași structură. Conform datelor microscopiei electronice, ele prezintă formațiuni cavitare limitate la exterior de o membrană neîntreruptă, numită **membrană mitocondrială externă**. Structural ea este asemănătoare plasmalemei, conține numeroși receptori, proteine de transport și canale ionice, ce asigură trecerea substanțelor din citozol în interiorul mitocondriilor sau invers.

La o anumită distanță de membrana mitocondrială externă spre interiorul organitei, se situează a doua membrană – **mitocondrială internă**. Deși este o membrană biologică standard, aceasta se deosebește printr-un bogat conținut de proteine (cca 80%) care pot fi clasificate în: a) proteine de transport, b) proteine-enzime și c) proteinele complexului ATP-sintetazei. Grație conținutului bogat de fosfolipide specifice – cardiolipine, membrana mitocondrială internă prezintă o permeabilitate foarte redusă pentru ioni.



A

B

Fig. 24. Mitocondrii. Microfotografie electronice. A – cu cristele lamelare; B – cu cristele tubulare. 1 – membrana mitocondrială externă; 2 – membrana mitocondrială internă; 3 – cristele; 4 – matricea mitocondrială.

Membrana mitocondrială internă formează numeroase cute duble, numite **criste mitocondriale**. În marea majoritate a celulelor, cristele au formă lamelară, însă au fost constatate și excepții – celulele corticalei suprarenalelor, endocrinocitele testiculelor, celulele foliculare și corpului galben din ovare, mitocondriile cărora conțin cristele în formă de tubi sau vezicule. Numărul și suprafața totală a cristelor sunt în funcție directă de activitatea mitocondriilor. Suprafața cristelor este ocupată de numeroase formațiuni (10^4 – 10^5

la număr) în formă de bastonaș, de tobă sau ciupercă, numite **oxiozomi** sau **F₁-unități**. Așezate pe suprafața acestora și are loc oxidarea cuplată cu fosforilarea și sinteza de ATP.

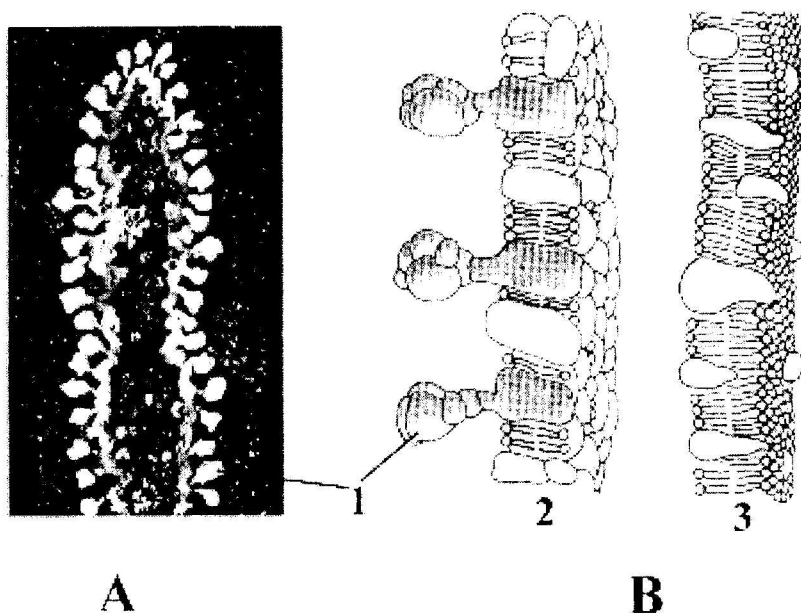


Fig. 25. Unități F-1 (oxiozomi). A – microfotografie; B – schemă. 1 – oxiozomi; 2 – membrana mitocondrială internă; 3 – membrana mitocondrială externă.

Decuplarea proceselor de oxidare și fosforilare conduce la sporirea degajării căldurii, fenomen caracteristic pentru țesutul adipos brun răspândit la nou-născuți și specializat în termogeneză. Fenomenul decuplării este indus de o proteină specifică - termogenina. Rezultatele investigațiilor de ultima oră indică implicarea termogeninei în patogenia unor boli de metabolism, cum sunt unele variante ale obezității.

Între membrana mitocondrială externă și cea internă se află un spațiu închis, numit **compartiment sau spațiu mitocondrial ex-**

tern, care se răspândește și în interiorul cristelor și se caracterizează printr-o densitate mică.

Membrana mitocondrială internă delimitează **compartimentul sau spațiul mitocondrial intern**, care include **matricea mitocondrială** cu caracter amorf și de mare densitate. Dintre proteinele ce se conțin în matricea mitocondrială predomină enzimele – circa 200, care asigură esența metabolismului energetic în mitocondrii. Procesele ce conduc la eliberarea energiei în mitocondrii se încadrează în următoarea schemă:

a) în matricea mitocondrială acizii grași transportați din citozol sunt supuși B-oxidării cu formarea acetilcoenzimei A;

b) piruvatul, care rezultă din reacțiile din hialoplasmă, ajuns în mitocondrii, este convertit de către complexul piruvatdehidrogenazei în acetilcoenzimă A;

c) acetilcoenzima A în matricea mitocondrială trece printr-o serie de reacții, așa-numitul ciclu Crebs sau ciclul acidului citric cu generarea de NAD.H și FAD.H₂;

d) în următoarele etape NAD.H și FAD.H₂ sunt oxidate de către enzimele lanțului respirator, energia degajată fiind parțial utilizată în sinteza de ATP.

Mitocondriile posedă ribozomi și genom propriu, reprezentat de o moleculă de ADN inelară cu sediul în matrice. Acesta asigură sinteza ARN de informație, de transport și ribozomal, precum și sinteza unor proteine din componența ribozomilor mitocondriali. Proteinele sintetizate în mitocondrii sunt destinate uzului propriu și, de regulă, reprezintă proteine integrale din membrana organitei. Majoritatea enzimelor, precum și alte proteine mitocondriale, sunt codificate de către ADN-ul nucleului.

Zigotul – organismul unicelular, apărut în rezultatul fecundării, moștenește numai ADN-ul mitocondrial de la mamă. Fenomenul dat în ultima vreme este utilizat în criminalistică pentru identificarea persoanelor și în studiile de caracter istorico-etnografic. Astfel, utilizându-se metoda analizei ADN-ului mitocondrial, s-a constatat că toți oamenii de pe Terra provin de la una și aceeași mamă, numită, la figurat, Eva mitocondrială.

Matricea mitocondrială mai include în cantități esențiale ioni de Ca și Mg, cationi necesari în menținerea activității enzimelor.

Durata vieții mitocondriilor este de circa 10 zile. Mitocondriile "îmbătrânite" sunt dezintegrate prin autofagie, iar cele noi apar prin dividerea celor preexistente.

Diferite substanțe toxice, stări patologice pot afecta structura organitei, deseori ireversibil. Astăzi este cunoscut un vast grup (peste 80) de patologii, generic numite boli mitocondriale, din care fac parte: boala Kearns-Sayer, neuropatia Leber, unele variante ale mio- și neuropatiilor etc. Numeroase patologii mitocondriale sunt cauzate de mutațiile ce au loc în ADN-ul organitei. Dintre factorii mutageni ai genomului mitocondrial pot fi numiți unii radicali ai oxigenului și apa hidrogenizată ce rezultă în abundență din reacțiile locale de oxidare-fosforilare. Prin aceasta se explică și frecvența patologiilor vizate în organele cu consum pronunțat de energie: sistemul nervos, țesutul muscular striat, scheletal și cardiac etc.

Sistemul de digestie intracelulară. Lizozomii, endozomii și peroxizomii.

Primele descrieri ale lizozomilor țin de numele lui Cristian de Duve (1949). Ulterior, structura și semnificația lor funcțională au fost concretizate cu metode electronoptice, bio- și histochimice. Lizozomii prezintă corpusculi veziculoși cu un diametru de 0,5-1 μm, delimitați de o membrană "unit", și sunt prezenți, cu excepția hematiilor, în toate celulele omului.

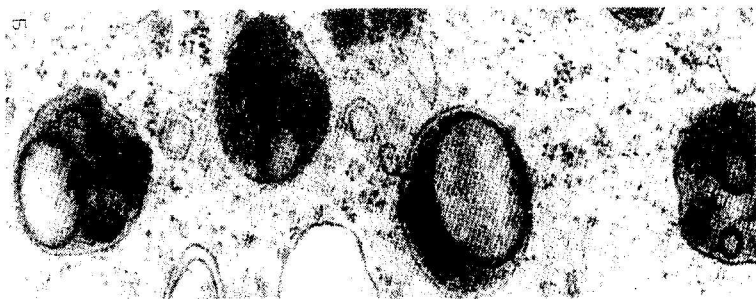


Fig. 26. Lizozomi. Microfotografie electronografică.

Caracteristica fundamentală a lizozomilor este un bogat arsenal de hidrolaze – cca. 60, care, conform substratului scindat, se clasi-

fică în: proteaze, lipaze, glicozidaze, nucleaze, fosfolipaze, fosfataze și sulfataze. La un PH acid (4-5) hidrolazele se activează și asigură degradarea tuturor substanțelor ce alcătuiesc celulele și țesuturile pînă la elementele de bază, cum sunt aminoacizii, monozaharidele, acizii grași. Atât numărul lizozomilor, cât și garnitura de hidrolaze pe care o conțin, variază nu numai de la un țesut la altul, dar sunt diferite și în celulele aceluiași organ.

Hidrolazele lizozomilor sunt sintetizate în reticulul endoplasmatic rugos și treptat vehiculate în aparatul Golgi. După prelucrarea corespunzătoare și ajunși în porțiunea trans a complexului golgian, fermentii sunt împachetați în membrane. Structurile veziculoase astfel apărute poartă denumirea de **lizozomi primari sau vezicule cu hidrolaze**, enzimele cărora sunt inactive.

În rezultatul endocitozei, citoplasma se îmbogățește permanent cu structuri veziculoase (ce conțin substanțe endocitate), generic numite **endozomi**. După detașarea receptorilor de substratul endocitat, endozomii se deplasează direcționat spre lizozomii primari pentru a interacționa.

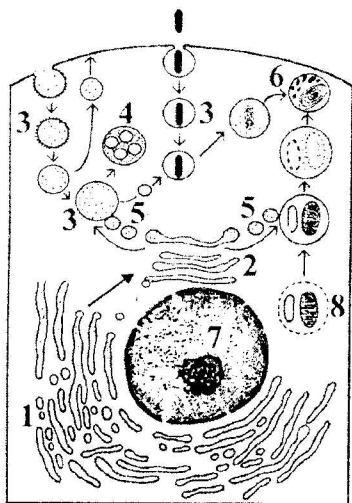


Fig. 27. Sistemul de digestie intracelulară. Schemă. 1 - reticul endoplasmatic rugos; 2 - complexul golgian; 3 - fagozomii (endozomi); 4 - corpusul multivezicular; 5 - lizozomi primari (vezicule cu hidrolaze); 6 - corpusul rezidual; 7 - nucleu; 8 - autofagozom.

Lizozomii primari și endozomii au 2 trăsături de bază:

a) în membrana ce-i limitează se conțin pompe protonice ATP-dependente, activitatea cărora asigură formarea în interiorul lizozomilor a mediului acid necesar în activarea hidrolazelor;

b) conțin receptori specifici, implicați în recunoașterea reciprocă și ulterioara lor interfixare.

Din momentul confluirii lizozomului primar (veziculele cu hidrolaze) cu un endozom, structura poartă denumirea de **lizozom secundar, vacuolă digestivă sau fagolizozom**. Monomerii apăruți în rezultatul degradării substanțelor endocitate traversează membrana fagolizozomului și, ajunși în hialoplasmă, sunt utilizați în interesele celulei date, fiind implicate în metabolismul plastic sau energetic.

În unele cazuri, degradarea conținutului fagolizozomilor nu este definitivă. În rezultat, substanțele nedigerate treptat se acumulează în interiorul lor, iar structura apărută astfel se numește **telolizozom sau corp rezidual**. De regulă, corpii reziduali sunt exocitați din celulă, dar se pot și reține tot mai mult, acumulându-se, iar conținutul lor se transformă în lipofuscină (pigment de vârstă, caracteristic pentru fibrele musculare, celulele nervoase).

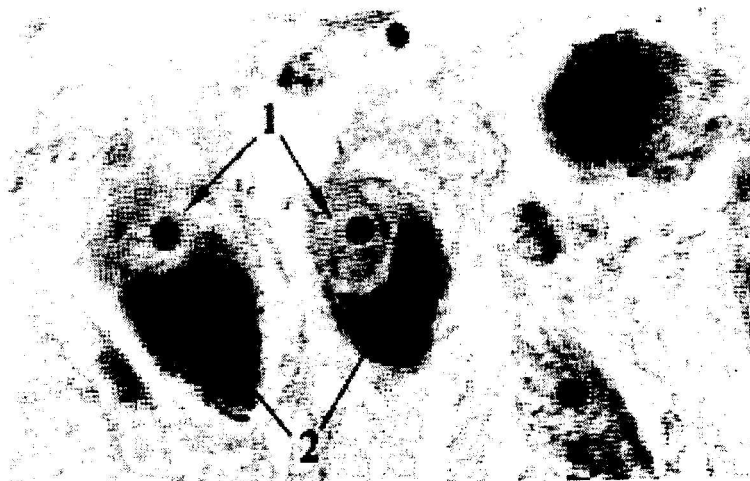


Fig. 28. Pigment de vârstă în celule nervoase. 1 – nucleele celulelor nervoase; 2 – granule de pigment.

Degradarea substanțelor în structurile descrise poartă denumirea de **digestie intracelulară** și poate avea 3 variante: **heterofagia, autofagia și crinofagia.**

Prin heterofagie se subînțelege dezintegrarea enzimatică a substanțelor captate prin endocitoză (bacterii, viruși, celule alterate sau fragmentele lor, macromolecule etc.).

Autofagia reprezintă procesul de dezintegrare a membranelor domeniilor citoplasmei uzate sau acalitative. Astfel, porțiuni ale reticulului endoplasmatic, mitocondriile, ribozomii etc. sunt îmbrăcate în membrane, iar veziculele apărute astfel, numite **autofagozomi**, ulterior fuzionează cu lizozomii, formând **autofagolizozomii**, evoluția evenimentelor din interiorul cărora fiind similară celor descrise mai sus.

Autofagia asigură regenerarea sau reînnoirea ("întinerirea") permanentă a componentilor citoplasmei, deoarece fiecare dintre ei are o durată de viață bine stabilită (*vârsta organelor unui neuron din creier la un individ în etate nu depășește 30 de zile; citoplasma unui hepatocit se reînnoiește totalmente în decursul unei săptămâni*).

În unele stări extremale, cum este inaniția, autofagia se intensifică considerabil. Autofagia asigură și descompunerea organelor apărute în rezultatul activității ciclice a celulelor, prin urmare, poate fi considerată și ca o formă de reglare a proceselor cu caracter de ritm biologic.

Crinofagia are loc numai în celulele secretoare, când lizozomii, conflund cu veziculele de secreție, le descompun conținutul, astfel asigurând controlul asupra cantității produsului sau modificându-i structura (de exemplu, în glanda tiroidă fermentii lizozomilor hidrolizează tiroglobulina cu formarea hormonului definitiv – tiroxinei).

Grație complexului enzimatic pe care-l conțin, lizozomii se implică nemijlocit în toate procesele patologice, însoțite de leziuni ale celulelor, de involuția sau moartea lor. În asemenea cazuri, fermentii lor afectează citolema și trec în spațiile intercelulare, ajungând, în cele din urmă, în sânge (depistarea biochimică a unor

fermenți lizozomali permite concretizarea diagnosticului în caz de necroză miocardică sau hepatită).

Protejarea organismului contra agenților bolilor infecțioase depinde în mod direct de funcționarea normală a sistemului lizozomal al unor celule specializate – a leucocitelor neutrofile și macrofagelor. Există agenți patogeni, care compromit heterofagia normală. De exemplu, bacilii tuberculozei, bruceliozei, toxoplasmele produc substanțe, care împiedică fuzionarea lizozomilor cu endozomii, astfel rămânând nestingheriți în interiorul acestora și, în cele din urmă, distrugând celula.

Alte boli, genetic determinate, sunt provocate de lipsa uneia sau a mai multor enzime lizozomale. Astfel de maladii se numesc **tezaurismoze sau boli lizozomale de depozit** și se manifestă prin acumularea treptată în lizozomi a substratului enzimei-lipsă (unele variante de obezitate, boala Tay-Sachs etc.)

Peroxizomii au fost descriși pentru prima dată în 1954 în nefrocite, dar conceptul științific cu argumentarea lor ca organite celulare îi aparține lui Ch. de Duve.

Structura peroxizomilor este simplă: ei se prezintă drept corpusculi ovalari sau sferici cu un diametru de 0,2–0,5 mkm, înconjurați de o membrană biologică standard. De regulă, matricea peroxizimilor este amorfă, dar în unele celule conține în centru o structură densă, cunoscută sub denumirea de **“miez” sau cristaloid**.

Este stabilit că enzimele peroxizomilor sunt sintetizate în citosol de către polizomi și ocupă cavitatea veziculelor, înainte ca ele să se detașeze de peretele reticulului endoplasmatic, din care se formează.

Matricea peroxizomilor conține catalaze și un set de oxidaze, iar miezul – uratoxidază. Oxidazele sunt implicate în reacțiile de generare / descompunere a peroxidului de hidrogen, care ulterior este utilizat de catalaze la oxidarea alcoolilor, fenolului, acidului formic, formaldehidului, astfel asigurând funcția de bază a peroxizomilor – detoxificarea (prin aceasta se explică abundența peroxizomilor în celulele ficatului).

Cercetările de ultima oră au evidențiat încă o categorie de peroxizomi, care se caracterizează printr-un diametru foarte mic (mai mic de 0,2 μm), numiți **micro- sau miniperoxizomi** și sunt caracteristici pentru toate celulele, însă sensul lor funcțional rămâne neclar.

Astăzi sunt cunoscute 12 patologii congenitale, cauzate de afectarea peroxizomilor.

Citoscheletul. Unele proteine majoritare din citosol, polimerizându-se, formează organite amembranare – **microfilamentele, filamentele intermediare și microtubulii**. Acestea, răspândindu-se într-un mod riguros controlat, constituie o structură tridimensională foarte complexă, numită astăzi citoschelet.

Microfilamentele ating în grosime 5–7 nm și reprezintă o spirală dublă de F-actină (F-actină – actină filamentară), care apare ca entitate structurală în rezultatul polimerizării în prezența ionilor de Ca^{2+} a G-actinei (actină globulară) din citosol. În afară de actină – componentul de bază al microfilamentelor, acestea conțin și alte proteine, cum sunt tropomiozina, troponina etc., care facilitează formarea organitei.



Fig. 29. Microfilament de actină. Schemă.

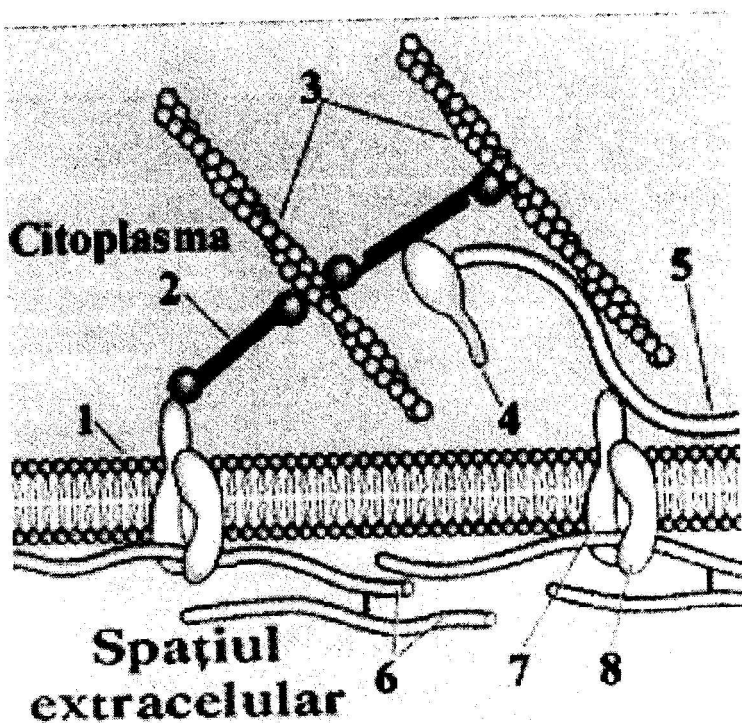


Fig. 30. Implicarea microfamentelor de actină în formarea relațiilor cu structurile extracelulare. Schemă. 1 – citolema; 2 – α -actină; 3 – F-actină (actină fibrilară); 4 – molecule de vinculină; 5 – molecule de talină; 6 – fibronectină și laminină; 7 – molecule de integrine (subunitatea β); 8 – molecule de integrine (subunitatea α).

Microfilamentele sunt prezente în toate celulele omului și se pot repartiza solitar, organiza în fascicule sau rețele. În țesutul muscular striat au o organizare strict ordonată, ceea ce asigură (împreună cu miozina) contracția; în unele variante ale celulelor epiteliale participă la formarea microvilozităților. Concentrându-se la periferia citoplasmei, microfilamentele (împreună cu ceilalți constituenți ai citoscheletului) formează **zona corticală** pentru a menține

forma celulei și a o proteja de deformații neconvenabile. Microfilamentele acestei zone interacționează cu plasmalema (prin intermediul proteinelor integrale), participă la emiterea faldurilor în procesul endocitozei, la edificarea joncțiunilor de adezivitate.

Funcțiile microfilamentelor:

- 1) contracția țesuturilor musculare;
- 2) modificarea plasmalemei în endo- și exocitoză;
- 3) deplasarea vectorială a organelor celulare, a veziculelor de secreție și de transport;
- 4) asigură citotomia celulelor în mitoză;
- 5) formează scheletul microvilozităților și stereocililor;
- 6) participă la edificarea unor joncțiuni intercelulare.

Filamentele intermediare ating în grosime cca 10 nm și reprezintă ansambluri proteice răsucite și neramificate. Deși sunt răspândite în toate celulele, filamentele intermediare se deosebesc prin caracteristicile lor biochimice și imunologice. În baza acestor proprietăți, astăzi se propun următoarele clase ale filamentelor intermediare:

- 1) filamentele de keratină, caracteristice celulelor epiteliale;
- 2) filamentele de vimentină, prezente în celulele de proveniență mezenchimală;
- 3) filamentele de desmină, localizate în miocite și fibrele musculare striate;
- 4) neurofilamentele neuronilor (celulele sistemului nervos);
- 5) gliofilamentele gliocitelor (celule constituate ale țesutului nervos);
- 6) filamentele de laminină, prezente în nucleul tuturor celulelor.

Proprietățile histogenetice ale filamentelor intermediare se păstrează și în cazul transformării maligne a celulelor. Fenomenul dat are o răspândire vastă în practica medicală pentru identificarea provenienței tumorilor și aprecierea tacticii în tratamentul acestora.



Fig. 31. Structura filamentelor intermediare. Schemă.

Funcțiile filamentelor intermediare:

- 1) de sprijin (susținere);
- 2) ghidarea direcționată a organitelor, veziculelor de secreție și de transport, endozomilor;
- 3) menținerea formei corpului și a prelungirilor neuronilor;
- 4) organizarea în ansambluri contractile a miofibrilelor țesutului muscular striat.

Microtubulii sunt cei mai mari componenți structurali ai citoscheletului având aspectul unui cilindru cavităar ce atinge în diametru 24–25 nm, iar în lungime cca 50 nm. Peretele microtubulilor este constituit din 13 protofilamente de A- și B-tubuline aranjate în formă de spire paralele.

O extremitate a fiecărui microtubul – “capătul minus” – este fixată de un component al centriolului (vezi mai departe), numit **satelit sau organizator al microtubulilor**, iar alta “capătul plus” – este liberă. Integritatea microtubulilor depinde în mod direct de echilibrul dintre procesele de asamblare și dezasamblare ale tubulinelor A și B. La o concentrație redusă a ionilor de Ca^{2+} și în prezența unor proteine specifice, are loc polimerizarea tubulinelor, prin urmare, și creșterea microtubulilor în lungime. În alte condiții, tubulinele tot din regiunea capătului “plus” se dezintegrează, astfel scurtând organita.

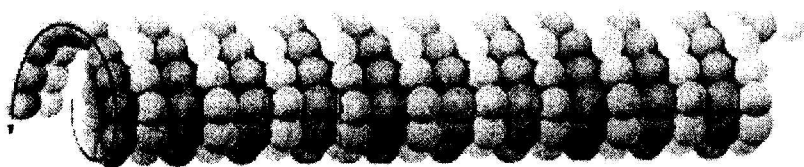


Fig. 32. Structura unui microtubul. Schemă.

Funcțiile microtubulilor:

1. asigură obținerea (în afară de cea sferică) și menținerea formei celulelor;
2. în calitate de factor de sprijin, le revine rolul hotărâtor în menținerea structurii axonilor și dendritelor neuronilor;
3. prezintă un sistem de vectori, în lungul cărora se deplasează granulele de pigment (în pigmentocite), veziculele de transport și de secreție, veziculele cu mediatori (în neuroni), mitocondriile;
4. constituie fusul mitotic, asigurând deplasarea cromozomilor în mitoză celulară.
5. combinându-se în dublete sau triplețe, constituie componentul structural de bază al centriolilor și corpusculului bazal, cililor, flagelului.

Microtubulii nu posedă proprietatea de a se contracta. Deplasarea vectorială a structurilor subcelulare este asigurată de proteine translocatoare – kinezina și dineina, care cu un capăt se fixează de structura destinată deplasării, iar cu altul, utilizând energia ATP, “pășește” pe suprafața microtubulilor.

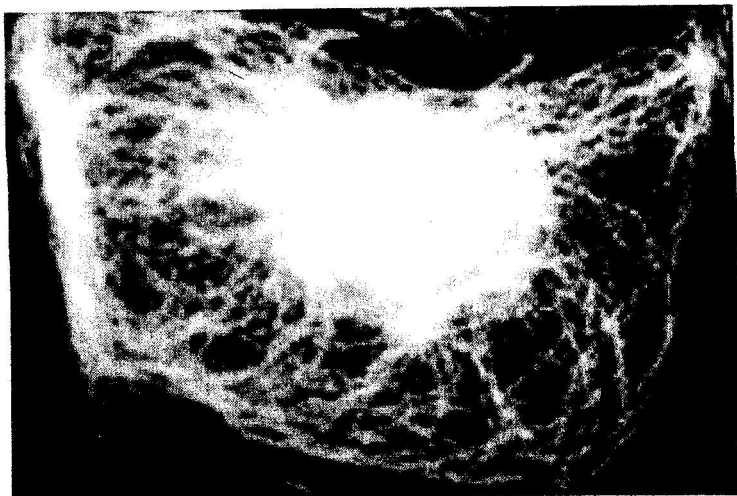


Fig. 33. Citoscheletul unui keratinocit. Evidențiere prin aplicarea anticorpilor monoclonali și a substanțelor luminescente.

Diferite substanțe (vinblastina, colchicina) inhibă polimerizarea tubulinelor sau dezintegrează microtubulii deja formați, provocând, în cele din urmă, dezintegrarea celulei. Preparatele, care posedă proprietatea de a dezintegra tubulinele fusului mitotic, stopează, prin urmare, și mitoză celulelor, fiind utilizate în tratamentul tumorilor.

Citoscheletul joacă un rol deosebit în edificarea microvilozităților – formațiuni care măresc considerabil suprafața de absorbție a celulelor din intestinul subțire și din tubii proximali ai nefronilor din rinichi.

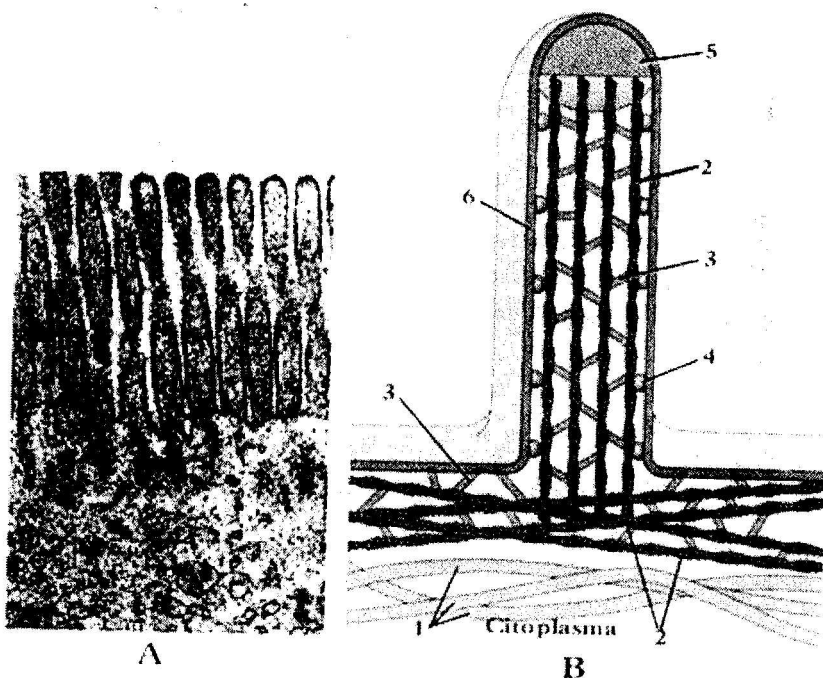


Fig. 34. Microvili. A – microfotografie; B – schemă.
 1 – filamente intermediare; 2 – filamente de actină; 3 – molecule proteice de consolidare; 4 – molecule de minimozină; 5 – vinculină; 6 – citolema.

Microtubulii constituie baza structurală a centrozomului.

Centrozomul. T. Boveri în 1895 descrie un corpuscul compact, de regulă, situat deasupra nucleului, numindu-l "cytocynterium". Ulterior s-a constatat că structura descrisă este dublă, denumindu-se **diplozom**, și-i înconjurată de o zonă citoplasmatică clară. Acest teritoriu, ce conține numeroase entități liniare orientate radial, are denumirea de **astrosferă**. Structural, diplozomul, împreună cu centrosfera, constituie o organită unică, numită astăzi **centrozom**.

Structura fină a centrozomului a fost elucidată odată cu implementarea microscopului electronic. S-a constatat că cei doi centrioli

din componența diplozomului sunt situați perpendicular unul față de altul. Fiecare centriol prezintă un cilindru cu o lungime de cca 0,35–0,5 μm și cu un diametru de 0,15–0,2 μm . Peretele fiecărui cilindru este constituit din 9 triplete de microtubuli bine alipiți unul de altul prin intermediul unor structuri numite “brațe”, constituite din dineină. Uzual, microtubulii dintr-un triplet au fost numiți cu primele litere ale alfabetului: cel intern – A, cel mijlociu – B și cel extern – C.

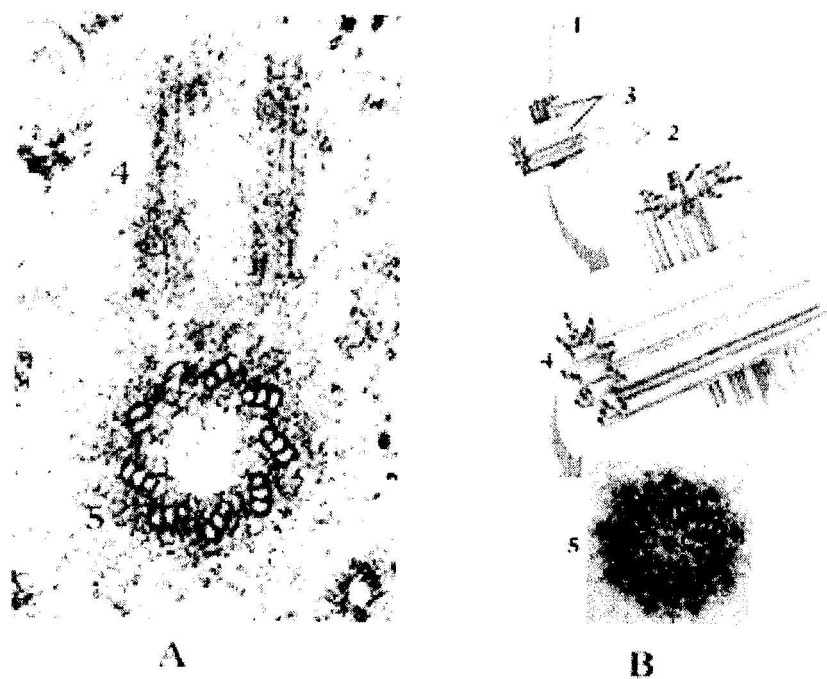


Fig. 35. Structura centrosomului. A – microfotografie; B – schemă. 1 – astrosferă; 2 – microtubulii astrosferei; 3 – centriolii filial și matern în secțiune longitudinală (4) și transversală (5).

Fiecare din cele 9 triplete este unit cu o structură globulară numită **satelit** sau organizatorul microtubulilor (vezi schema). Totalitatea microtubulilor porniți de la sateliți constituie astrosfera.

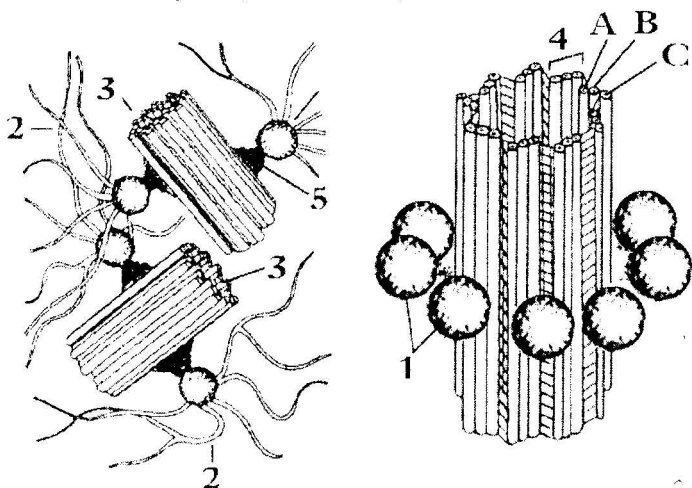


Fig. 36. Structura centriolilor. Schemă. 1 – sateliți; 2 – microtubulii periferici; 3 – centrioli; 4 – triplet de microtubuli (A, B, C); 5 – brațul satelitului.

S-a precizat că unul din centriolii diplozomului este activ și-i numit **matern**, iar cel de al doilea – **filial**, este inactiv.

Celula în interfază conține o singură pereche de centrioli (un diplozom), care asigură inițierea polimerizării tubulinelor în microtubuli, aceștia fiind necesari în edificarea citoscheletului.

Centrozomului îi revine un rol deosebit în diviziunea celulelor, deoarece asigură formarea fusului mitotic. În perioada S (vezi mai departe) a ciclului celular sau înainte de a începe profaza, fiecare cilindru se dublează, prin urmare, celula conține 4 centrioli sau 2 diplozomi. Ulterior fiecare pereche migrează la polii opuși ai celulei, iar în jurul lor începe polimerizarea rapidă a tubulinelor.

O parte din microtubulii nou-formați, așa-numiții asteri, se aranjează radial față de fiecare diplozom, pe când ceilalți constituie fusul mitotic. De menționat că unele constituente ale fusului mitotic

leagă între ei cei doi centrioli, situați la polii celulei, iar altele, pornind de la un centriol, se fixează pe cinetocorul fiecărei cromatide.

Cercetările de ultima oră au demonstrat că în componența fusu-
lui mitotic mai sunt prezente actina, miozina și filamentele interme-
diale. Însă, în pofida succeselor obținute, explicarea mecanismului
deplasării cromozomilor pe parcursul mitozei, rolul concret al fie-
cărui component al fusu-
lui mitotic n-au depășit limitele ipotezelor
destul de controversate.

Ca derivate ale centrozomului sunt considerați cilii și flagelul
spermatozoizilor.

CILII (în lat. Cilium – geană) asigură funcția de locomoție a
epiteliocitelor din mucoasa căilor aeriene, trompelor uterine și rep-
rezintă prelungiri apicale ale celulelor, în constituirea cărora se imp-
lică citolema și citoplasma.



Fig. 37. Cili de pe suprafața epiteliocitelor trompelor uterine.
Microfoelectronogramă (Baleiaj).

Ei au un diametru constant de 300 nm și o lungime de 5–10 mkm. În locul de pornire a fiecărui cil se localizează o formațiune complexă – **corpusculul bazal**, structural, asemănător centriolului. Doi microtubuli (A și B) din componența fiecărui triplet al corpusculului bazal se prelungesc în proeminența celulei și formează un cilindru numit **axonemă**, peretele căreia va fi constituit deja din 9 dublete. Unul din microtubulii fiecărui dublet este înzestrat cu 2 brațe de dineină – **intern și extern**, destul de lungi ca să se fixeze pe perechea vecină. Cilindrul conține o pereche de microtubuli situați axial și montați în **capsula centrală**. Poziția dubletului central, ca și a întregului ansamblu, este menținută de spițe radiale care se termină în peretele cilindrului.

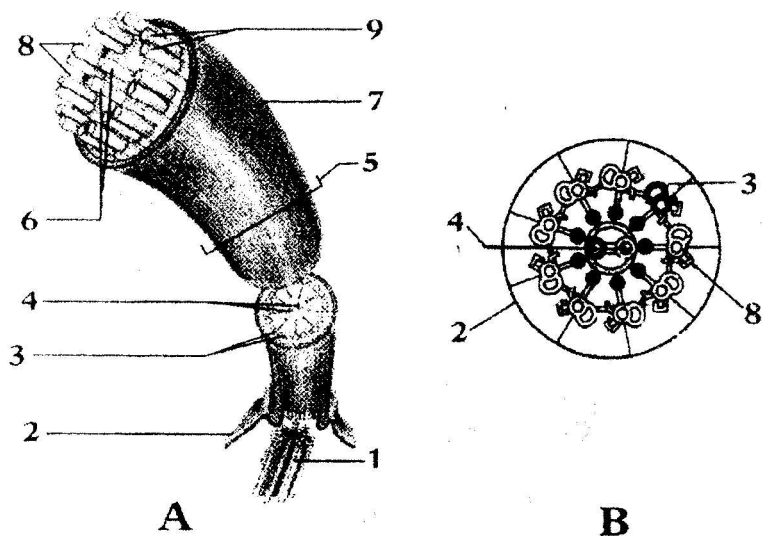


Fig. 38. Structura cilului. Schemă. A – secțiune longitudinală; B – secțiune transversală. 1 – corpusculul bazal; 2,7 – plasmalema; 3,9 – microtubuli periferici; 4,6 – perechea centrală de microtubuli; 5 – aspect exterior al cilului; 8 – brațe de dineină.

Flagelul (din lat. flagellum – bici) la om este caracteristic numai gameților masculini. Structural, cu excepția lungimii și a numărului elementelor de susținere, el poate fi comparat cu cilii.

Mecanismul mișcării cililor și al flagelului nu este elucidat definitiv. Se presupune că brațele de dineină în prezența ionilor de Ca, utilizând energia ATP-lui, “pășesc” succesiv pe suprafața microtubulilor învecinați, dar relaxarea lor este pasivă.

Prin mișcărilor lor coordonate, cilii celulelor epiteliale din căile respiratorii deplasează spre exterior fluidele de pe suprafața mucoasei, prin urmare, și particulele solide, bacteriile, virusurile inspirate odată cu aerul. În trompele uterine ondularea cililor asigură propulsarea zigotului spre cavitatea uterului.

În unele afecțiuni, fie genetic determinate, fie de altă natură, are loc dereglarea sintezei dineinei brațelor sau a proteinelor din celelalte componente ale axonemei. Astfel de indivizi rămân sterili, dacă vorbim de componentele cililor din trompele uterine sau de flagelul spermatozoizilor. Defectele structurale ale cililor din căile aeriene cauzează boli cronice, incurabile ale aparatului respirator (traheite, bronșite cronice). Unele substanțe chimice – vaporii de fenol, nicotina, respirația cu oxigen curat provoacă atrofia cililor din căile aeriene. În unele patologii pot apărea celule înzestrate cu un singur cil gigant (în căile biliare, în ducturile excretorii ale pancreasului, în glanda tiroidă etc.), semnificația funcțională a cărora nu este clară, dar se poate de presupus că sunt implicați în chemorecepție.

Incluziunile reprezintă structuri provizorii ale citoplasmei, care pot apărea sau dispărea în funcție de activitatea metabolică sau funcțională a celulei. (*Structuri provizorii – termen utilizat în caracteristica incluziunilor, nu este reușit, deoarece unele, cum sunt hemoglobina, melanina, sunt permanente în citoplasma celulelor corespunzătoare*).

Conform destinației, se deosebesc următoarele tipuri de incluziuni: **trofice, de secreție, de excreție și pigmentare.**

Incluziunile trofice sunt substanțele de rezervă depozitate în citosol cu destinația de acoperire a necesităților metabolice ale celulei

date sau a întregului organism. Ca exemplu poate servi glicogenul – polimer al glucozei, depozitat în celulele hepatice (vezi figura), în fibrele musculare striate și este utilizat ca sursă energetică; lipidele sunt stocate în citoplasma celulelor în formă de picături de diferite dimensiuni și servesc ca sursă de materie plastică sau energetică. În unele cazuri, cum sunt adipocitele (celulele țesutului adipos), depozitarea și metabolizarea lipidelor este funcția lor de bază. Ca incluziuni proteice pot fi considerate și produșii sintetizați de reticulul endoplasmatic provizoriu aflate în citoplasmă.

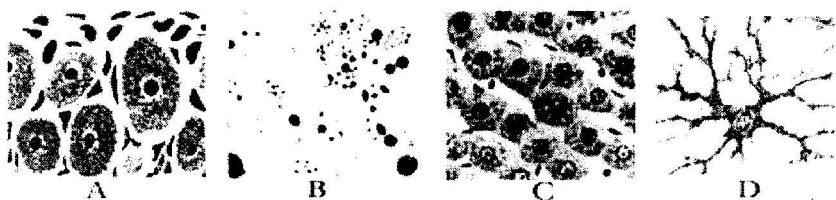


Fig. 39. Incluziuni. A – de secreție; B, C – trofice (B – lipide, C – glicogen); D – de pigment.

Incluziunile de secreție sunt caracteristice pentru celulele secretoare, au forma de vezicule acoperite de o membrană, iar conținutul lor, la necesitate, va fi exocitat.

Incluziunile de excreție se aseamănă esențial cu cele de secreție, însă, de regulă, conțin metaboliți destinați eliminării din celulă.

Incluziunile pigmentare sunt reprezentate de diferite substanțe de culoare ce pot avea proveniență exo- sau endogenă. Dintre ele pot fi numite hemoglobina (pigment respirator) eritrocitelor, hemosiderina din macrofage, melanina. Ultima este caracteristică pentru celulele specializate – melanocite și protejează organismul de acțiunea dăunătoare a razelor ultraviolete.

Un alt reprezentant al incluziunilor pigmentare este lipofuscina sau pigmentul de vârstă, care treptat se acumulează în celulele nervoase, fibrele musculare etc.

Nucleul

Nucleul este componentul fundamental ce include genomul celulei și, prin urmare, determină întreaga ei viață și activitate funcțională.

De cele mai multe ori se menține raportul: o celulă – un nucleu. Însă există numeroase excepții de la această regulă. De exemplu, celulele ficatului, miocardului pot conține 2 nuclee; osteoclastele, megacariocitele pot conține de la 10 până la 20 sau mai mulți.

Forma nucleului celulelor omului poate fi diferită: alungită, lobată, sferică, de bastonaș etc., dar predomină cea sferică sau eliptică. Localizarea nucleului este dependentă de forma celulei: în cele rotunde, plate, cubice, alungite, de regulă, se situează în centru; în cele prismatice se dispun în porțiunea bazală; în adipocite, nucleul este deplasat la periferie.

Diametrul nucleelor se încadrează între 3–5 mkm. Însă poate varia esențial nu numai de la o celulă la alta, dar, în funcție de nivelul activității – chiar la una și aceeași celulă.

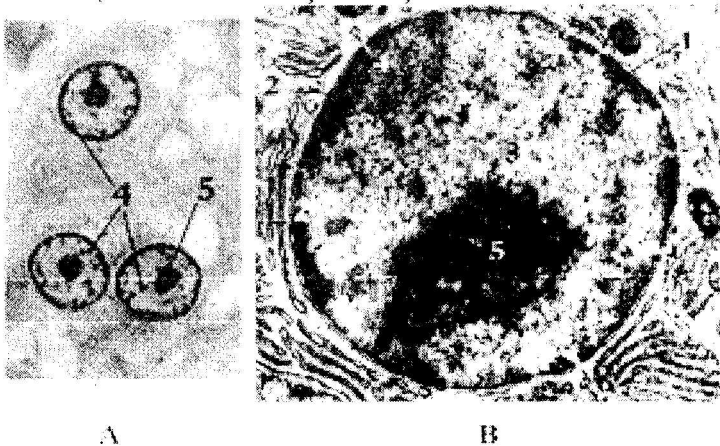


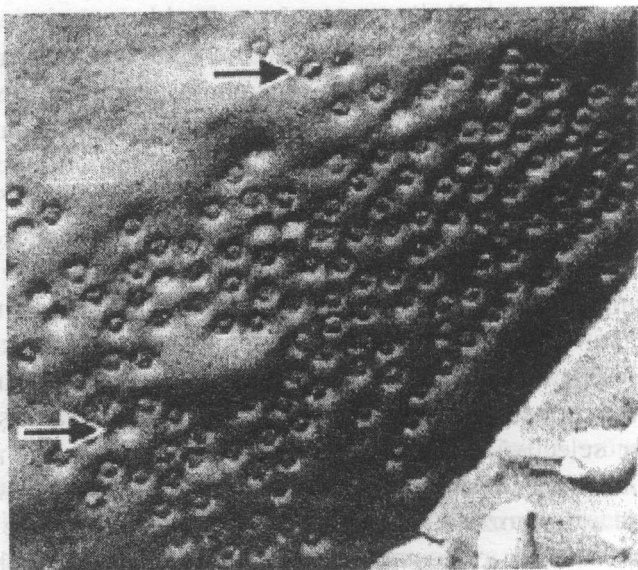
Fig. 40. Nucleu. A – microscopie fonică; B – microscopie electronică. 1 – membrana nucleară externă; 2 – membrana nucleară internă; 3 – eucromatină; 4 – heterocromatină; 5 – nucleol; 6 – por nuclear.

Structura nucleului. În nucleul tuturor celulelor în interfază (perioada între 2 diviziuni) se disting următoarele componente: **1) învelișul (anvelopa) nuclear;** **2) lamina nucleară;** **3) cromatina;** **4) nucleolul;** **5) matricea proteică nucleară (nucleoplasma).** **Cromatina și nucleolul nu sunt entități ca atare, ci reflectă diferite stări ale cromozomilor.**

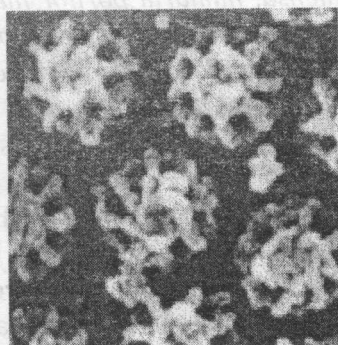
Învelișul nuclear, numit și **nucleolemă sau kariolemă**, separă conținutul nucleului de citoplasmă și în microscopia optică poate fi doar imaginat. Conform datelor microscopiei electronice, învelișul nuclear este constituit din 2 membrane succesive: **a)membrana nucleară externă și, b)membrana nucleară internă**, care limitează un spațiu închis de 15–40 nm, numit **cisternă perinucleară**.

Membrana nucleară externă reprezintă o continuare a membranei reticulului endoplasmatic rugos. Aceasta se confirmă prin faptul că au aceeași structură moleculară a bistratului lipoproteic și un echipament enzimatic identic. Ribozomii atașați de membrana nucleară externă sunt implicați în sinteza proteinelor ce vor fi trecute în cisterna perinucleară. Forma membranei nucleare externe este menținută de o rețea fină de filamente intermediare de vimentină, situată pe versantul ei citoplasmatic.

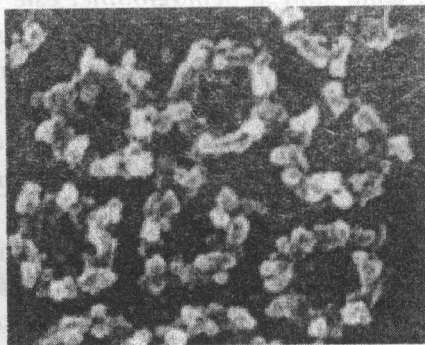
Membrana nucleară internă este lipsită de ribozomi și, prin intermediul proteinelor sale integrale, este asociată de o structură numită **lamină densă**, cu aspect de rețea și constituită din filamente de laminină. Lamina joacă un rol decisiv în menținerea formei nucleului, în arhitectonica cromatinei, în organizarea complexelor-por, în reasamblarea cariotelemei la finele mitozei (vezi mai departe).



A



B



C

Fig. 41. Pori nucleari. A – microscopie electronică cu baleiaj; B – pori nucleari închiși; C – pori nucleari deschiși.

În anumite locuri, membranele învelișului nuclear se contopesc pentru a forma orificii speciale cu un diametru de 90 nm și numite pori nucleari. Fiecare por nuclear este prevăzut cu un sistem de

structuri globulare și fibrilare, care în ansamblu constituie **complexul-por**. Acesta se prezintă ca o simetrie octogonală, formată din 3 inele, fiecare fiind constituit din 8 granule. Primul inel se localizează la nivelul membranei nucleare externe, al doilea – la nivelul celei interne, iar al treilea ocupă partea centrală a porului. Fiecare granulă din componența inelelor atinge în diametru cca 25 nm și este înzestrată cu numeroase filamente ce susțin **granula centrală** situată în mijlocul porului.

În componența complexelor-por au fost identificate numeroase proteine (câteva sute), inclusiv proteine-receptori. Funcțional, complexe-por constituie un sistem integrat, care asigură nu numai recunoașterea substanțelor, dar utilizează energia ATP-ului și translocarea lor selectivă: proteinele și alte numeroase substanțe spre nucleu, și invers, în citoplasmă sunt trecute toate formele de ARN și subunitățile de ribozomi. Numărul porilor nucleari poate atinge 3000–4000, însă nu este stabil și direct proporțional, depinde de activitatea sintetică a celulei date (*de exemplu, în eritrocitele imature, când sinteza hemoglobinei este intensă, numărul porilor nucleari atinge 30–35 pe $1 \mu\text{m}^2$; pe măsură ce eritrocitele se apropie de maturizare și se finalizează procesul de sinteză a hemoglobinei, numărul porilor se reduce la 5–8 pe aceeași unitate de suprafață*)

Cromatina, termen apărut în trecutul istoric al citologiei, este utilizat pentru descrierea substanței bine colorate ce ocupă interiorul nucleului tuturor celulelor (din grec. croma – vopsea, colorat). Ea poate avea aspectul de fire, de puncte, de conglomerate, iar în mitoza celulei apare ca structuri ușor de identificat, numite **chromozomi**. Indiferent de starea în care se află celula – în interfază sau în mitoză, cromatina poate fi separată până la unități structurale de bază, numite fibrile de cromatină. Ca entitate chimică, acestea reprezintă molecule de ADN complexat cu proteinele și ARN. O moleculă de ADN constituie materia genetică a unui cromozom și poate atinge în lungime cca 5 cm, prin urmare, lungimea totală a moleculelor de ADN din cei 46 cromozomi, ce formează genomul unei celule somatice la om, va fi de 1,7–2 metri. Pentru a încadra toate moleculele de ADN într-un compartiment atât de mic, cum este

nucleul, se antrenează câteva niveluri de împachetare (condensare) a cromatinei.

Nivelul 1. Fiecare moleculă de ADN se înfășoară pe discuri de proteine histonice, formând structuri cu domeniul de 10 nm – **nucleozomii**. Nucleozomii se aranjează consecutiv și se unesc între ei printr-o porțiune de ADN liberă, numită linker, constituind astfel **fibrila de nucleozomi**. Un nucleozom, împreună cu unul din linkerii săi, reprezintă unitatea repetitivă a fibrilei de nucleozomi. În rezultatul înfășurării pe discurile de histone, molecula de ADN se scurtează de 7 ori.

Nivelul 2. Fibrilele de nucleozomi se răsucesc și se condensază, constituind **fibrila de cromatină** cu un diametru de 30 nm. Aceasta continuă să se răsucescă, formând domenii, numite **bucle** – nivelul 3 de condensare. La rândul lor, buclele se plicaturează tot mai mult – nivelul 4 de condensare, pentru a forma structuri cu diametrul de 1400 nm – **cromatidele**. **Structura formată din două cromatide-surori este numită cromozom**.

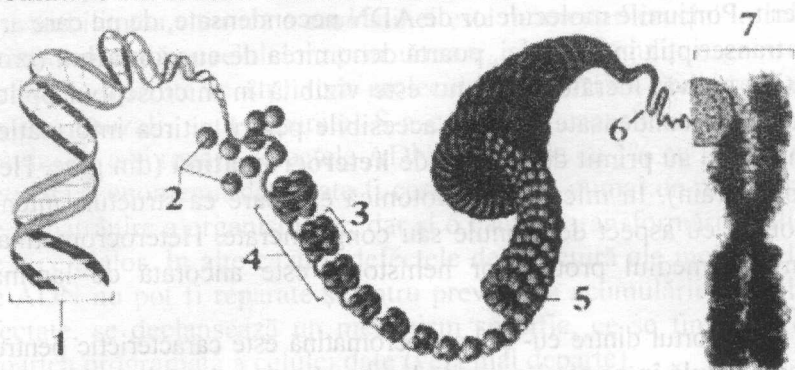


Fig. 42. Împachetarea cromatinei. Schemă. 1 – moleculă de ADN; 2 – molecule de histone; 3 – nucleozom; 4 – fibrilă de nucleozom; 5 – organizarea nucleozomilor în spirală; 6 – buclă; 7 – cromozom.

Organizarea structurală a cromatinei atinge gradul superior în metafaza mitozei (vezi mai departe), prin urmare, prezintă mo-

mentul optim în studierea cromozomilor. Aceștia prezintă corpi în bastonașe constituiți din 2 cromatide identice și aranjate paralel. Fiecare cromatidă poartă o strangulație – **constricția primară**, care o împarte în 2 segmente; a) brațul proximal sau scurt și b) brațul distal, lung. La nivelul strangulației primare, laturile interne ale cromatidelor-surori sunt unite între ele prin intermediul **centromerului**. Tot la acest nivel, dar lateral, se localizează **kinetocorii** – discuri de proteine speciale, care asigură ancorarea microtubulilor fusului mitotic. Capetele cromatidelor poartă denumirea de **telo-meri**.

La aplicarea unei metode speciale, numită colorație diferențială, fiecare pereche de cromozomi capătă un aspect caracteristic și, prin urmare, poate fi identificată. Conform dimensiunilor, aspectului, repartizării sectoarelor colorate, cromozomii din celulele somatice la om au fost clasificați în 7 grupuri – A, B, C, D, E, F, G, care împreună constituie **cariotipul**.

Gradul de condensare pe parcursul unei molecule de ADN este diferit. Porțiunile moleculelor de ADN necondensate, de pe care are loc transcripția informației, poartă denumirea de **eucromatină** (cromatină activă, lucrătoare) și nu este vizibilă în microscopul optic. Sectoarele condensate nu sunt accesibile pentru citirea informației genetice și au primit denumirea de **heterocromatină** (din grec. Hetero – străin). În microscopia fonică ea apare ca structuri intens colorate, cu aspect de granule sau conglomerate. Heterocromatina, prin intermediul proteinelor nehistone, este ancorată de lamina nucleului.

Coraportul dintre eu- și heterocromatină este caracteristic pentru fiecare celulă în parte și servește la aprecierea activității funcționale a acestora: cu cât mai pronunțată este cantitatea de eucromatină, cu atât mai intensă este activitatea sintetică a celulei date și invers. În mitoză, când cromatina atinge cel mai înalt grad de condensare, activitatea sintetică a celulei este egală cu zero.

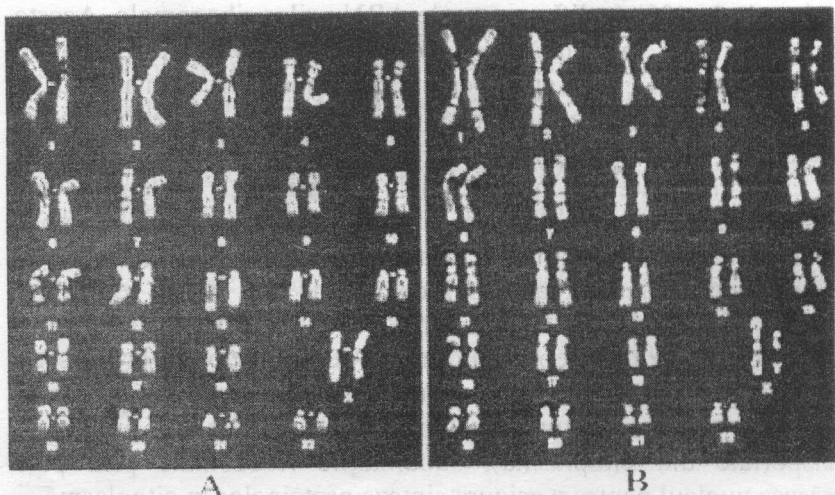


Fig. 43. Cariotipul omului. A – la femei; B – la bărbat.

Stabilitatea chimică a cromatinei este momentul crucial în activitatea normală a celulelor, prin urmare, și a întregului organism. Defectele apărute în structura moleculelor de ADN, indiferent de factorii cauzali, sunt reparate. S-a constatat: capacitatea celulelor omului de a-și repara defectele ADN-ului scade cu 1% cu fiecare an de viață. Fenomenul dat poate fi considerat nu numai un mecanism de îmbătrânire a organismelor, dar și o cauză a transformării maligne a celulelor. În alte cazuri, defectele de structură ale moleculelor de ADN nu pot fi reparate și, întru prevenirea acumulării celulelor afectate, se declanșează un mecanism specific, ce se finisează cu moartea programată a celulei date (vezi mai departe).

Nucleolul poate fi vizualizat în nucleul tuturor celulelor în interfază și are aspectul unei structuri rotunde sau al unor ovale intens colorate. Dimensiunile nucleolului se încadrează între 1–5 mkm și depinde în mod direct de activitatea de sinteză a proteinelor în citoplasmă, iar numărul lor depinde de gradul de ploidie a nucleului.

Analiza datelor acumulate în ultimii ani a condus la convingerea că nucleolul nu prezintă o entitate de sine stătătoare, ci locul de concentrare a buclelor cromozomilor ce conțin copiile genelor

(mai mult de 400) codificatoare ale ARN-urilor ribozomale. Aceste bucle constituie împreună **organizatorul nucleolar** și aparțin (la om) celor 13, 14, 15, 21 și 22 perechi de cromozomi. Prin aceasta se explică dispariția nucleolilor în profaza mitozei și reasamblarea lor în telofază (vezi mai departe).

Conform datelor microscopiei electronice, nucleolul este constituit din 2 componente: a) fibrilară și b) granulară. Componenta fibrilară ocupă partea centrală a nucleolului, include numeroase structuri filamentoase cu grosimea de 5–8 nm și reprezintă transcriptul primar al ARN-urilor ribozomale. Acestea sunt prelucrate de către enzimele corespunzătoare pentru a obține precursorii subunităților ribozomale, care reprezintă componentul granular al nucleolului. După maturizare (combinarea ARNr cu proteinele transportate din citoplasmă), subunitățile ribozomale prin pori părăsesc nucleul pentru a asigura sinteza proteinelor în citoplasmă.

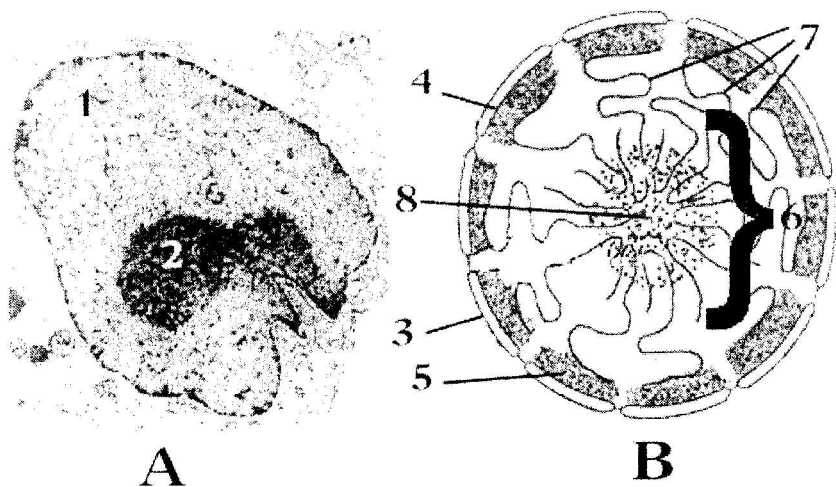


Fig. 44. Organizatorul nucleolar. A – aspect electronoptic.
 B – schemă. 1 – nucleul; 2 – organizatorul nucleolar; 3 – membrana nucleară externă; 4 – membrana nucleară internă; 5 – lamina fibrilară;
 6 – organizatorul nucleolar; 7 – componenta fibrilară;
 8 – componenta granulară.

Studiul dimensiunilor, formei și numărului nucleolilor este utilizat în oncologia practică pentru concretizarea diagnosticului.

Nucleoplasma (karioplasma) sau matricea proteică a nucleului în interfază este constituită din proteine nonhistone, apă, ioni, enzime. Proteinele nonhistone se organizează într-o rețea specifică, menține forma nucleului, participă la determinarea arhitecturii cromozomilor atât în interfază, cât și în mitoză. La periferia nucleului, în nemijlocită vecinătate cu membrana nucleară internă, proteinele matricei – lamininele – organizează lamina nucleară. Pe elementele fibrilare ale matricei nucleare se localizează enzimele responsabile de sinteza ADN-ului și ARN-urilor.

CICLUL CELULAR

Conform Teoriei Celulare, orice celulă a organismului poate apărea numai dintr-o celulă preexistentă. Perioada de timp cuprinsă între momentul apariției celei date și până la finele propriei diviziuni sau până la moartea ei poartă denumirea de ciclu celular. **Pe parcursul ciclului celular are loc reproducerea, transmiterea și controlul realizării informației genetice conținută în celula dată.**

Ciclul celular se împarte în 2 perioade de timp: **a) interfaza** – intervalul între două diviziuni și **b) mitoză**.

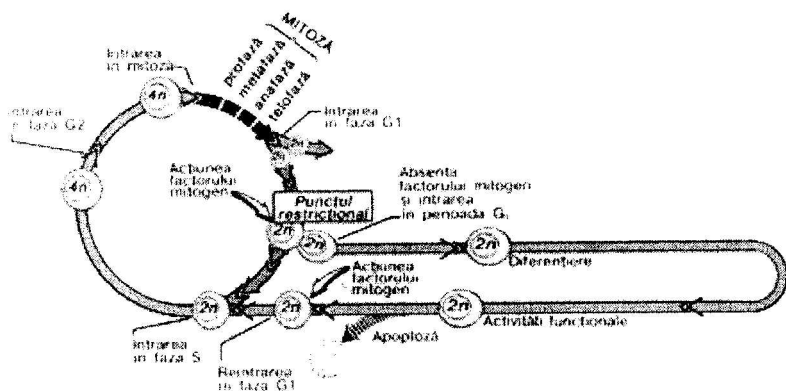


Fig. 45. Schema ciclului celular (propusă de P. Gusac).

Interfaza ocupă aproximativ 90% din durata ciclului celular și, conform esenței proceselor ce au loc, se împarte în 3 intervale succesive, numite: **a) perioada G_1 (din eng. Gap – interval) – postmitotică sau presintetică; b) perioada S – sintetică; c) perioada G_2 – postsintetică sau premitotică.**

Perioada G_1 începe din momentul apariției celulei date ca entitate biologică și poate dura de la câteva ore până la câteva zile. Procesele vitale încep cu decondensarea cromatinei, reasamblarea organizatorului nucleolar și declanșarea transcripției informației genetice. Toate aceste evenimente se desfășoară pe fundalul unui consum pronunțat de energie, al sintezei intense de ARN, subunităților de ribozomi și a proteinelor. Paralel cu cele expuse, în perioada G_1 se sintetizează un grup de proteine specifice (vezi mai jos), care vor asigura trecerea celulei printr-un punct nodal – punctul R (de restricție) și începutul următoarei perioade – S (sintetică).

Perioada S (sintetică) se manifestă printr-o serie de evenimente, care vor asigura transmiterea viitoarei celule a informației genetice: a) replicarea (dublarea) cantității de ADN, prin urmare, cromozomii devin bicromatidieni ($2n$ $4c$); b) sinteza atât a proteinelor histone, cât și celor nonhistone necesare în compactizarea (împachetarea) cromatinei; c) dublarea centrozomului.

Perioada G_2 urmează după intervalul S și durează 2–4 ore. Evenimentele de bază din această perioadă se reduc la pregătirea celulei pentru mitoză – se maturizează centrozomul nou-format, se sintetizează și se acumulează ATP-ul, toate tipurile de ARN, precum și tubulinele necesare în asamblarea fusului mitotic.

Diviziunea celulei sau perioada M ocupă numai 10% din durata ciclului celular și include 2 evenimente fundamentale: **a) repartizarea identică a informației genetice – mitoză propriu-zisă sau cariochineză și b) împărțirea citoplasmei sau citotomia.**

Mitoza (cariochineză) este unica cale, inclusiv la om, de autoreproducere a tuturor celulelor eukariote. Ea implică un proces continuu. Însă, conform consecutivității și esenței evenimentelor care au loc, poate fi divizată în 4 faze ce diferă între ele: **profaza, metafaza, anafaza și telofaza.**

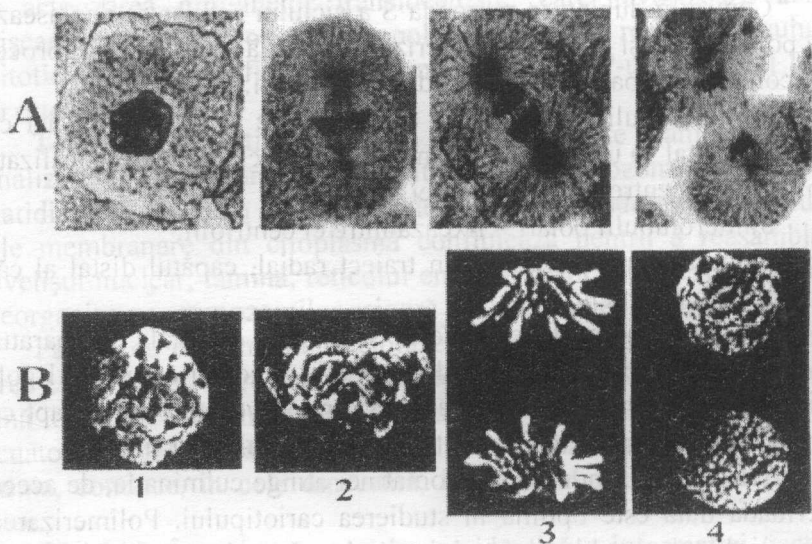


Fig. 46. Mitoza. A – imagine la microscopul optic; B – microscopie electronică cu baleiaj. 1 – profaza; 2 – metafaza; 3 – anafaza; 4 – telofaza.

Profaza începe cu condensarea și spiralizarea progresivă a cromatinei (moleculilor de dezoxiribonucleoproteide), proces ce conduce la încetarea transcripției și apariția cromozomilor bine vizibili în microscop. Totalitatea acestora constituie un clasic ghem ce ocupă întregul teritoriu nuclear. La sfârșitul profazei se poate constata că fiecare cromozom este constituit din 2 cromatide fixate între ele la nivelul centromerului și reprezintă imaginea morfologică a procesului de replicare a moleculelor de ADN ($2n\ 4c$) în perioada S a ciclului celular. În rezultatul reorganizării cromatinei dispăre nucleolul.

Fosforilarea proteinelor lamininei nucleare (vezi mai departe) provoacă dezintegrarea învelișului nuclear și transformarea lui în numeroase vezicule membranare. În rezultatul dispariției anvelopei nucleare, cromozomii se află liber dispuși în citoplasmă.

Centriolii dublați în perioada S a ciclului celular se deplasează la polii celulei și inițiază polimerizarea intensă a tubulinelor, proces ce conduce la apariția a 3 tipuri de microtubuli:

a) microtubulii centromerici – pornesc de la un centriol, iar cu capătul distal se unesc cu proteine speciale – cinetocoare, localizate în regiunea centromerului fiecărei cromatide.

b) microtubulii polari – fixează între ei centriolii;

c) microtubulii astrali au un traiect radial, capătul distal al cărora se fixează în citolemă;

Pe parcursul profazei suportă schimbări esențiale și aparatul sintetic al celulei: reticulul endoplasmatic rugos și complexul golgian se descompun în numeroase cisternă și vezicule mici, fapt ce reduce numărul ribozomilor atât atașați, cât și al celor liberi.

Metafaza. Condensarea cromatinei atinge culminația, de aceea perioada dată este optimă în studierea cariotipului. Polimerizarea tubulinelor și asamblarea fûsului mitotic se termină. În același timp, cromozomii se deplasează în regiunea ecuatorului celulei, formând un tablou tipic cu denumirea de steauă maternă sau placă ecuatorială. Cromozomii sunt menținuți în această poziție de microtubulii centromerilor. Mai mult, pe suprafața fiecărui cromozom apare o fisură care, aprofundându-se treptat, separă cromatidele-surori una de alta, acestea rămânând unite între ele numai în regiunea centromerului.

E necesar de menționat că în perioada S informația genetică codificată în regiunea centromerilor nu se dublează. Replicarea ADN din această regiune are loc numai la sfârșitul profazei, iar finisarea acestui proces servește ca semnal pentru începutul anafazei.

Anafaza reprezintă cel mai scurt interval din durata mitozei și începe cu ruperea bruscă a legăturii din regiunea centromerului ce fixează cromatidele între ele. În rezultat, monocromatidele încep să se deplaseze sincron și spre polii celulei cu o viteză de 0,2–0,5 mkm pe minut. De menționat că, în același timp cu mișcarea cromozomilor, începe și deplasarea polilor, celula devenind ovalară sau alungită.

Deplasarea cromozomilor spre polii celulari este asigurată de 2 factori: a) depolimerizarea tubulinelor din regiunea capătului proximal al microtubulilor, fenomen ce conduce la scurtarea acestora;

b) activizarea proteinelor translocatoare, care favorizează atât mișcarea cromozomilor, cât și a polilor celulei. În regiunea fusului mitotic au fost identificate actina, miozina și ATP-ul, dar rolul lor nu este clar.

Telofaza este ultima perioadă a mitozei și se manifestă prin finalizarea dezintegrării fusului mitotic, iar cromozomii monocromatidieni, ajunși deja la polii celulei, încep decondensarea. Veziculele membranare din citoplasmă confluiează pentru a reasambla învelișul nuclear, lamina, reticulul endoplasmatic și aparatul Golgi. Reorganizarea cromozomilor asigură apariția nucleolului.

Paralel cu evenimentele telofazei, începe citotomia sau împărțirea citoplasmei – proces asigurat de filamentele de actină și miozină localizate sub citolemă. Acestea, fiind concentrate în regiunea ecuatorială, formează un inel care, strangulând progresiv citoplasma, conduce, în cele din urmă, la împărțirea ei între celulele-fiice.

Cariochineza asigură repartizarea identică a informației genetice între celulele-fiice nou-apărute. În același timp, separarea citoplasmei nu este uniformă, deoarece nu există un mecanism de dublare a organitelor (cu excepția centrozomului). Astfel, aparatul Golgi și reticulul endoplasmatic se reassemblează din veziculele membranare în care s-au descompus anterior, mitocondriile se divid semiautonom, ribozomii se formează din subunități preexistente sau din ARNr și proteinele corespunzătoare.

Esența biologică a diviziunii celulare constă în asigurarea dezvoltării progresive a embrionului, creșterea organismului, regenerarea fiziologică și reparativă a țesuturilor. În unele cazuri, însă, autoreproducerea celulelor se poate abate de la calea descrisă – dublarea cromozomilor în perioada S nu este urmată de dezintegrarea învelișului nuclear și formarea fusului mitotic. Ca urmare, cariochineza și citotomia n-au loc, de aceea procesul a primit denumirea de **endomitoză**.

Dublarea informației genetice conținută într-un nucleu (dublarea cantității de ADN, prin urmare, și a numărului de cromozomi) se poate repeta de mai multe ori, fenomenul fiind numit **poliploidie**. Celule poliploide pot apărea și atunci când mitoza nu este urmată de citotomie și se formează 2 nuclee. Dacă o astfel de celulă (binuc-

leată) va începe un nou ciclu de autoreproducere, atunci în metafază cromozomii celor 2 nuclee formează o singură steauă maternă, iar diviziunea se termină cu apariția a 2 celule-fiice poliploide.

Poliploidia este un proces fiziologic, caracteristic pentru celulele ce exercită o funcție intensă. Celulele tetra- sau octaploide, precum și cele binucleate, sunt frecvent constatate în ficat, epiteliul mucoasei vezicii urinare, în porțiunile secretoare ale pancreasului exocrin și ale glandelor salivare, în cardiomiocite. Unele dintre celulele măduvei hematogene – megacariocitele își pot realiza funcțiile numai după ce ating un grad foarte înalt de ploidizare (16–32 n).

Mitoza atipică. În unele cazuri, evenimentele caracteristice cariochinezei nu se încadrează în schema descrisă și astfel de mitoze au primit denumirea de **atipice sau patologice**. Factorii, care conduc la apariția mitozelor atipice, depind atât de starea fusului mitotic, cât și a centrozomului. În rezultatul acțiunii unor agenți chimici sau a altor factori necunoscuți, fiecare diplozomă dă naștere la 2 centrioli separați și activi. O astfel de celulă, intrând în mitoză, va constitui 3 sau 4 fusuri mitotice, prin urmare, cromozomii vor fi repartizați incidental între 3–4 celule-fiice. Repartizarea diferențiată a materialului genetic a celulelor nou-formate se numește **aneuploidie** și frecvent poate fi constatată în celulele malignizate.

Fusul mitotic este sensibil la acțiunea unor substanțe chimice, numite citostatice, care pot dezintegra microtubulii deja formați sau împiedică polimerizarea tubulinelor. În absența fusului mitotic, cromozomii în metafază nu formează steaua maternă, iar deplasarea lor spre polii celulei este imposibilă.

Mitozele atipice pot fi cauzate și de structura anormală a cromozomilor (cromozomi aberați).

O variantă deosebită a mitozei este meioza caracteristică celulelor precursorare gameților și asigură formarea celulelor sexuale cu garnitură haploidă de cromozomi.

Meioza reprezintă două autoreproduceri consecutive, numite prima și a doua diviziune meiotice, fiecare având particularitățile sale.

Prima diviziune meiotică, numită și reducțională, se caracterizează printr-o profază specifică – profaza I, ce decurge în 6 etape: proleptotena, leptotena, zigotena, pahitena, diplotena și diachineza.

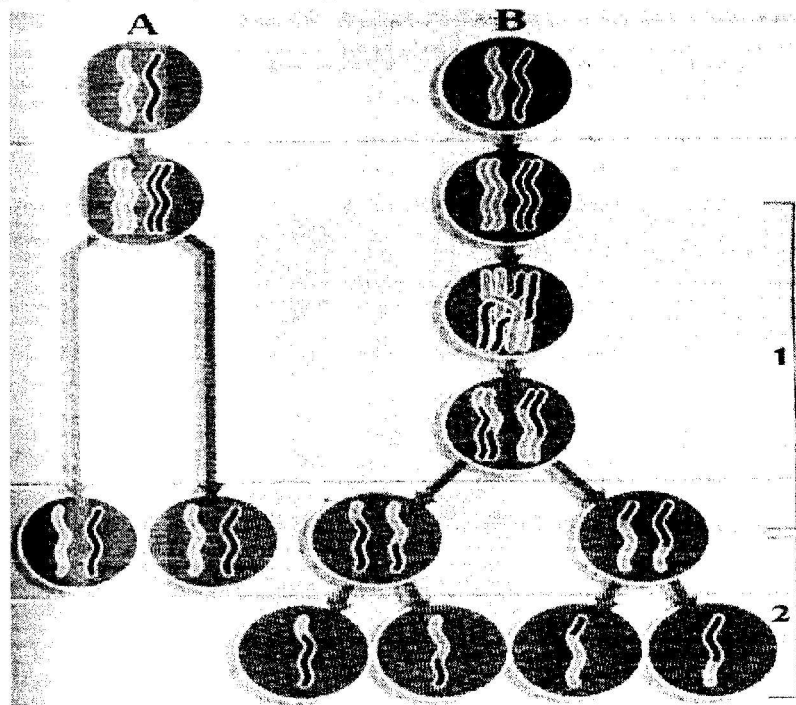


Fig. 47. Caracteristica comparativă a mitozei și meiozei.
 A – mitoză; B – meioză. 1 – prima diviziune meiotică; 2 – a doua diviziune meiotică.

De menționat că declanșarea primei diviziuni meiotice este anticipată de derularea normală a tuturor fazelor ciclului celular, prin urmare, are loc și dublarea ADN-ului.

În proleptotena (din grec. leptos – subțire) primei diviziuni condensarea cromatinei este pronunțată, dar nu definitivă, și de aceea continuă sinteza de ARN și a unor proteine. Învelișul nuclear și nucleolul își păstrează integritatea.

Leptotena se caracterizează prin finalizarea procesului de condensare a cromatinei. Fiecare cromozom se constituie din 2 cromatide (dublarea a avut loc în perioada S a ciclului celular) fixate cu ambele capete de lamina învelișului nuclear, care mai persistă.

Zigotena (din grec. zygon – pereche) începe cu apropierea cromozomilor omologi (diploizi), pentru ca ulterior să se fixeze reciproc – conjugarea și să formeze bivalenți tetraploizi. De menționat că un cromozom din fiecare bivalent are proveniență paternă, iar celălalt – maternă. Fixarea reciprocă a omologilor bivalenți este asigurată de proteine specifice, ce constituie așa-numitul complex sinaptonemal. La sfârșitul fazei date, bivalenții omologi sunt interfixați pe parcursul întregii lungimi. În același timp, cromozomii sexuali, fiind numai parțial omologi, formează complexe sinaptonemale discontinue, locale (conjugare parțială).

Pahitena (din grec. pahun – gros) derulează lent și poate dura câteva zile. Cromozomii, deveniți scurți și cu un diametru considerabil, încep formarea hiazmelor. Acestea asigură recombinarea (schimbul) sectoarelor între omologii de proveniență maternă cu cei paterni, proces cunoscut sub denumirea de crossing-over.

Diplonena (din grec. diplos – dublu) începe odată cu sfârșitul crossing-overului. Complexele sinaptonemale se dezintegrează, cromozomii rămânând fixați numai în regiunea hiazmelor. Faza dată în precursorii spermatozoizilor poate dura câteva zile, iar în ovogeneză (dezvoltarea celulelor sexuale feminine) – până la zeci de ani.

Diachineza se manifestă prin detașarea cromozomilor de la lamina învelișului nuclear, deoarece începe dezintegrarea acestuia. Centriolii (dublați în perioada S a ciclului celular) încep deplasarea spre polii celulei pentru a asambla fusul mitotic. Faza dată durează foarte scurt și trece în metafaza primei diviziuni meiotice (de maturizare).

Reglarea ciclului celular. Durata ciclului celular fluctuează nu numai de la un tip de celule la altul, dar este diferită și la celulele aceluiasi țesut. Mai mult, unele celule parcurg etapele ciclului celular numai în câteva ore, altele în zeci de zile sau chiar ani.

S-a dovedit că ciclul celular este dirijat de un sistem complex de factori sintetizați atât de celula dată (factori interni), cât și de alte celule (factorii externi). În rezultatul analizei acțiunii integrale a acestor factori, au fost determinate două căi posibile, pe care le poate urma celula: a) să se dividă sau, b) diferențiindu-se, să intre într-o perioadă de repaus reproductiv (perioada G₀).

Dintre factorii extracelulari stimulatori ai mitozei, numiți **mitogeni**, pot fi indicați unii hormoni (estrogenii), eritropoietinele, factorul de creștere epidermal (EGF), factorul de creștere a nervilor (NGF), factorul de creștere a fibroblastelor (FGF), interleukina 2 (IL2), interleukina 3 (IL3), unele citokine. Alte substanțe, de regulă de origine peptidică sau glicoproteică, cunoscute sub denumirea de **chalone**, inhibă înmulțirea mitotică a celulelor.

În același timp, atât stricta succesiune, cât și esența fiecărei etape a ciclului celular sunt asigurate de 4 evenimente nodale:

1. Starea genomului determinată în momentul când celula se află în punctul de restricție R1. În caz de afectare a genomului, se activează gena p53, care stopează derularea fazelor ciclului celular până la repararea moleculelor de ADN.

2. Inițierea replicării genomului (ADN-ului).

3. Derularea normală a replicării genomului. Atât inițierea, cât și derularea replicării ca proces, sunt asigurate de complexul-activator al perioadei S a ciclului celular și de factorul-semnal de întârziere a mitozei.

4. Declanșarea mitozei propriu-zise. Mitoza poate fi inițiată numai după dezintegrarea învelișului nuclear de către factorul declanșator al mitozei (MPF – din engl. M-phase promoting factor).

Esența evenimentelor ce au loc în fiecare fază a ciclului celular, precum și reglarea lor, au devenit clare numai în ultima vreme, odată cu descoperirea a 2 clase de substanțe: a) ciclinelor și b) protein-kinazelor ciclin-dependente (KCD). Au fost evidențiate 3 categorii de ciclone caracteristice pentru fiecare fază a ciclului celular: în perioada G₁ sunt sintetizate ciclonele D și E; în perioada S – ciclina A, iar în perioada G₂ – ciclina B.

Ciclinele fiecărei perioade a ciclului celular activează kinazele corespunzătoare. Ultimele, prin catalizarea reacțiilor respective, asigură derularea normală a evenimentelor din fiecare fază a ciclului celular.

La sfârșitul perioadei G_2 celula din nou trece printr-un punct de restricție – R_2 . Esența evenimentelor din momentul vizat este activizarea factorului MPF, care provoacă dezintegrarea atât a proteinelor laminei, cât și a întregului înveliș nuclear. Paralel, o protein-kinază specifică, activată tot de MPF, fosforilează histonele H1, prin aceasta inițiind condensarea cromatinei.

În afară de factorii nominalizați, o influență decisivă asupra înmulțirii celulelor exercită un grup de gene, numite **protooncogene și antioncogene**.

Protooncogenele (cca 50 ca număr) sunt gene-activatoare ale procesului de autoreproducere a celulelor, deoarece codifică sinteza ciclinelor, mitogenilor, precum și asamblarea receptorilor pentru acești factori.

Activizarea excesivă a protooncogenelor sau modificările lor calitative pot provoca transformarea malignă a celulelor.

Antioncogenele, numite și gene-supresoare de tumori (GST), codifică diferite grupuri de proteine, unele dintre care inhibă înmulțirea celulelor, iar altele țin la control replicarea și reparația ADN-ului.

Dintre antioncogene mai profund studiată este gena p53. Ea codifică sinteza unei proteine specifice (p53) responsabilă de reparația genomului. În caz dacă restabilirea ADN nu este posibilă, proteina p53 declanșează programa autodistrugerii celulei date – apoptoza (vezi mai jos). Paralel, proteina p53 activează genele p15, p16 și p21. Proteinele codificate de acestea dirijează activitatea kinazelor ciclin-dependente, astfel asigurând derularea normală a evenimentelor din fiecare perioadă a ciclului celular.

Modificările genei p53 provoacă dereglări ale ciclului celular. Astfel de celule se înmulțesc foarte rapid și posedă semne de malignizare. Este stabilită o corelație directă dintre alterațiile genei p53 și apariția tumorilor maligne la om (cancerul pulmonar, cancerul glan-

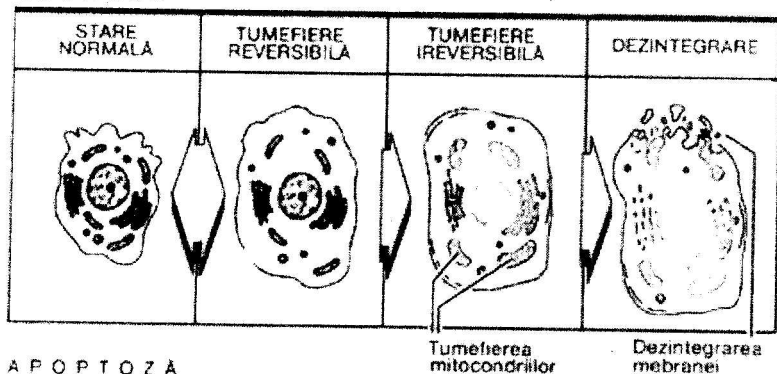
dei mamare etc.). În alte cazuri, ca rezultat al dereglării structurii și activității genelor p 15 și p 16, s-a depistat dezvoltarea melanoamelor, gliomelor, a unor forme ale leucozelor.

MOARTEA CELULARĂ

Activitatea îndelungată a celulelor, de regulă, se finisează cu istovirea funcțională și îmbătrânirea lor. Potențialul de înmulțire a celulelor somatice este genetic programat și treptat (cu vârsta) se reduce. Fenomenul dat este cauzat de reducerea capacității celulelor de a reacționa la acțiunea factorilor mitogeni și de a-și replica molecule de ADN. Morfologic procesele vizate se manifestă prin reducerea volumului celulei și a tuturor organitelor, sporirea numărului de lizozomi, acumularea pigmentilor și a incluziunilor de lipide. *S-a constatat că potențialul proliferativ al celulelor este în relație direct proporțională cu vârsta organismului dat și cu fiecare an de viață se reduce cu 1%. Mecanismele ce conduc la îmbătrânirea celulelor, precum și sensul biologic al acestui fenomen, până la ora actuală rămân discutabile. Conform unor opinii, îmbătrânirea celulelor reprezintă acumularea greșelilor în sinteza proteinelor. Se admite că îmbătrânirea celulelor reprezintă un mecanism de protecție contra malignizării. Paralel, se admite că prin îmbătrânirea celulelor se limitează dimensiunile organismelor.*

Numărul celulelor dintr-un țesut sau organ este permanent controlat de mecanisme speciale, care mențin raportul normal dintre celulele ce mor și cele ce se divid. Prin urmare, moartea celulelor, concomitent cu proliferarea și diferențierea lor, joacă un rol decisiv în activitatea organismelor. Conform semnificației și manifestărilor morfologice, se disting 2 tipuri de moarte celulară: **necroza și apoptoza.**

NECROZA



APOPTOZA

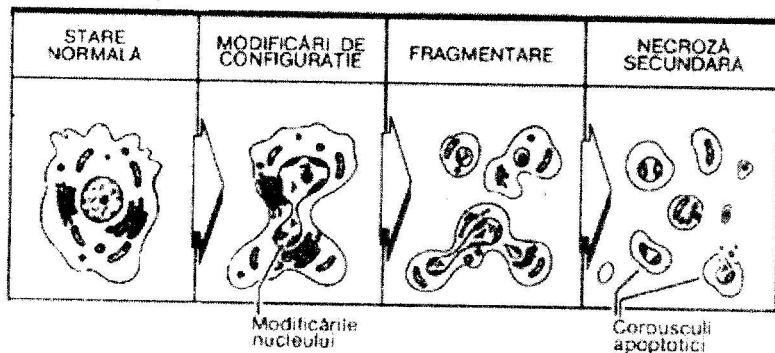


Fig. 48. Tablou microscopic comparativ al modificărilor survenite în necroză și apoptoză.

Necroza (din grec. nekrosis – a muri) reprezintă moartea accidentală, survenită în rezultatul acțiunii pronunțate a factorilor nocivi de cea mai diversă natură.

Procesul de necroză începe cu tumefierea citoplasmei, în special a organelor, cu dispersia ribozomilor, dilatarea cisternelor reticulului endoplasmatic și a aparatului Golgi. Ca o consecință a dereglării activității canalelor ionice, sporește permeabilitatea citolemei și concentrația ionilor de Ca, în citoplasmă, sporește considerabil. Distrucția membranei lizozomilor conduce la eliberarea în citozol a fermenților hidrolitici.

Modificările nucleului în necroză încep cu dilatarea spațiului perinuclear și condensarea cromatinei în conglomerate. Ulterior nucleul se reduce în volum și devine compact, fenomenul fiind numit kariopicloză. Pe parcursul următoarelor etape, necroza se manifestă prin dezintegrarea membranei nucleare și descompunerea în fragmente a nucleului și a tuturor organelor. Produsele ce rezultă din dezintegrarea celulei facilitează deplasarea în locul dat a fagocitelor (leucocitelor neutrofile și macrofagelor), car, concomitent cu fagocitarea, elimină și o gamă de substanțe biologice active, provoacă apariția și menținerea, pe o perioadă de timp, a procesului inflamator.

Apoptoza (din grec. apoptozis – căderea frunzelor) sau moartea fiziologică este un proces genetic programat, ce conduce la sinuciderea celulelor transformate, infectate cu viruși, la eliminarea unor grupuri de celule pe parcursul dezvoltării embrionare, la reducerea celulelor senescente la maturi etc. Apoptoza reprezintă un întreg lanț de evenimente strict dirijate și poate fi declanșată de acțiunea factorilor fiziologici (Factorul necrotic al tumorilor, interferonii, factorul de creștere transformant, unii hormoni și interleucine), a factorilor nocivi de intensitate moderată, de acțiunea bacteriilor, virușilor.

La etapele inițiale, apoptoza se manifestă prin sinteza unor fermenți capabili să distrugă celula (*de menționat, însă, că în unele cazuri se activează altă grupă de gene – genele-salvatoare, capabile să stopeze realizarea apoptozei*).

Unul din semnele morfologice, care poate fi evidențiat la începutul procesului, este dispariția joncțiunilor intercelulare și detașarea celulelor de cele vecine sau de substratul intercelular. Nucleul și citoplasma treptat se micșorează în volum, păstrându-și integritatea. Ulterior atât nucleul, cât și citoplasma se transformă în numeroase vezici limitate de membrane, numite corpi apoptotici, care vor fi fagocitați, însă, spre deosebire de necroză, în cazul dat, procesul nu este însoțit de inflamație.

Apoptoza dercurge destul de rapid – cca. 1–3 ore. Evenimentele biochimice pe parcursul apoptozei evoluează în modul următor:

1) prin intermediul diferitor factori – al ionilor de Ca, fosfolipazei, tirozinchinazei, proteinchinazelor A și C, AMFc, informația referitoare la inițierea apoptozei este transmisă nucleului celulei;

2) activarea genelor-ucigașe responsabile de derularea apoptozei;

3) sinteza fermentilor specifici, care vor asigura modificări ireversibile în celulă.

Apoptoza reprezintă unul din mecanismele biologice universale, critic implicate în controlul asupra homeostaziei tisulare. Deosebit de pronunțată este implicarea apoptozei în dezvoltarea progresivă a embrionului, în eliminarea celulelor sinescente, în reacțiile imune, în reacția țesuturilor la acțiunea factorilor nocivi, în evoluția unor boli infecțioase, în evoluarea tumorilor.

Apoptoza și dezvoltarea embrionară. Pe parcursul embriogenezei se formează un surplus evident de celule, care ulterior, prin apoptoză, sunt distruse. De exemplu, 40–80% de celule nervoase apărute sunt supuse apoptozei; procesele histo- și organogenezei sunt dirijate și de apoptoză, deoarece aceasta asigură realizarea programelor crono-spațiale; apoptoza asigură, după realizarea funcțiilor, regresia oportună a primordiilor embrionare, formogeneza organelor, regresia organelor provizorii; conform unor opinii, inofensivitatea apoptozei, în anumite perioade ale embriogenezei, cauzează apariția monstruozițiilor.

Apoptoza în țesuturile mature și în cele supuse involuției. Durata activității celulelor din diferite țesuturi este genetic determinată și variază în limite foarte mari – de la câteva ore (leucocitele), zile (epiteliocitele de pe suprafața intestinului) și până la ani (neuronii sistemului nervos, celule musculare ale miocardului, celulele stem). Celulele, care au ajuns la finele ciclului vital, sunt supuse inevitabil apoptozei, deoarece au acumulat numeroase proteine acalitative sau, din cauza modificării receptorilor, nu mai pot recepționa corect semnalele ce stimulează creșterea. De regulă, celulele sinescente sunt supuse apoptozei în locul lor de activitate permanentă, însă în unele organe (scoarța suprarenalelor) ele migrează

treptat ca apoi să fie supuse apoptozei în anumite regiuni ale organului.

În organele supuse hiperplaziei (creșterea esențială a numărului de celule în glanda mamară la femeii în perioada de lactație, în tunica musculară a uterului în perioada sarcinii) fiziologice, apoptoza este foarte intensivă și joacă un rol decisiv în readucerea volumului acestora la indicii normali. Apoptoza asigură involuția (fiziologică sau accidentală) a organelor-țintă (prostata, testiculele, ovarele, glandele mamare) după încetarea acțiunii hormonului stimulant.

Apoptoza și celulele sistemul imun. Apoptoza influențează în mod deosebit și realizarea reacțiilor imune. Dat fiind faptul că demararea unui răspuns imun este însoțită de formarea în organele imunocompetente a unui număr considerabil de limfocite acalitative, prin urmare, inutile (limfocitele nu și-au format receptorii necesari în realizarea funcțiilor corespunzătoare), acestea sunt supuse apoptozei. Tot prin apoptoză își realizează funcția limfocitele T-killeri și celulele-NK, are loc involuția accidentală a timusului, distrugerea T-limfocitelor de către virusul SIDA.

Apoptoza și reacția celulelor la acțiunea factorilor nocivi. Celulele sunt supuse permanent acțiunii diferitor factori nocivi, care pot fi atât de proveniență exogenă, cât și endogenă. Soarta celulelor depinde de caracterul și intensitatea acestor factori: la acțiuni intense pronunțate, structurile vor fi supuse necrozei, în alte cazuri intervine apoptoza. Un interes deosebit prezintă constatările recente, care arată că în unele patologii (infarctul miocardic, ictusul cerebral), provocate de dereglările circulației sanguine, în jurul focarului de celule necrotizate se determină și un număr esențial de celule în apoptoză. Ulterior numărul acestora sporește și mai mult din cauza acțiunii toxinelor ce se formează în rezultatul descompunerii celulei necrotizate.

Apoptoza în evoluția unor boli infecțioase. Factorii cauzatori (virusii, unii microbi) ai unor boli infecțioase induc o apoptoză intensă în organele afectate. Astfel, apoptoza intensă a neuronilor din sistemul nervos conduce la reducerea lor numerică, provocând apariția parkinsonismului, boala Alzheimer, Huntington, virusul SIDA,

inducând apoptoza în celulele sistemului imun, cauzează dereglări în realizarea răspunsului imun, reducerea numerică a celulelor sângelui și a sistemului nervos.

Apoptoza și evoluția tumorilor. Esențială este influența apoptozei asupra cancerogenezei. Astfel, în celulele unor tumori, mecanismul declanșării apoptozei este blocat, în altele intens se sintetizează substanțe protectoare (proteine salvatoare), care facilitează evitarea apoptozei. Mai mult, celulele cancerogenease produc substanțe, care, fixându-se pe membrana celulelor imunprotectoare (limfocitelor), induc moartea acestora prin apoptoză.

Organismul omului matur este deosebit de complex, deoarece include un număr enorm – cca. 10^{15} celule aflate într-un echilibru dinamic crono-spațial. În pofida mării lor diversități morfofuncționale, toate aceste celule sunt descendente ale ovulului fecundat – zigotului, prin urmare, conțin unul și același genom și pot fi considerate identice. În realitate, însă, ele sunt pronunțat discrepante, deoarece unele prezintă proprietățile țesutului nervos, altele – ale țesuturilor epiteliale, musculare sau ale celor conjunctive. Procurarea diferitelor proprietăți morfofuncționale nu presupune pierderea sau, invers, achiziția de către celule a noilor gene, **ci reflectă rezultatul activării diferitelor unități ale substratului ereditar.** Altfel spus, caracteristicile morfofuncționale ale diferitelor tipuri de celule sunt asigurate de către secvențele de ADN reproduse în ele în anumite perioade. Astfel, în stadiile inițiale ale embriogenezei, unele grupări celulare sunt obligate (de anumiți factori) să aleagă numai una, din multiplele și posibile căi de dezvoltare, procesul fiind numit **determinare** (celule determinate, angajate; în engl. “committed”). Pe parcursul dezvoltării ulterioare, celulele determinate (angajate) vor suporta noi modificări metabolice, care conduc la restructurări morfologice. Este dovedit că diferite celule expresează diferite porțiuni (gene) ale identicului genom, proces ce realizează transcripția ARN-ilor responsabile de sinteza anumitor clase de proteine. Acestea determină proprietățile morfofuncționale ale fiecărei tip de celule. **Totalitatea proceselor realizate în timp, ce asigură apariția din celulele determinate a diferitor fenotipuri ce-**

lulare, ce se deosebesc prin caracteristicile sale morfofuncționale, este numită diferențiere. În rezultatul diferențierii, în organismul uman se formează 200 tipuri de celule. Toate celulele de același tip, adică fenotipic identice, ce constituie vectorul de diferențiere – de la celulele nediferențiate la cele diferențiate – poartă denumirea de **diferon sau serie histogenetică**. Pentru caracterizarea celulelor se utilizează și termenul **clonă celulară**, utilizat preferențial în imunologie, prin care se subînțelege o totalitate de celule, provenite prin mitoză, dintr-un singur precursor. *La intervenția unui antigen, o celulă imunocompetentă, care la captat se divide intens, dă naștere la o serie de celule identice. Conform unor concepții, o tumoră prezintă o clonă celulară, provenită dintr-un singur precursor.*

Unul sau câteva tipuri de celule formează **populații celulare**. Acestea nu sunt omogene și pot conține celule la diferite etape de diferențiere sau se află în diferite faze ale ciclului celular. Pornind de la capacitatea de regenerare a celulelor, Leblond a propus spre identificare următoarele tipuri de populații celulare: a) **embrionare**, b) **statice sau stabile**, celulele cărora și-au pierdut capacitatea de înmulțire și nu se mai divid (neuronii sistemului nervos, cardiomiocitele), c) **în creștere** (celule cu longevitate mare, activitate funcțională intensă și capacitate de înmulțire redusă, însă la acțiunea stimulilor specifici se pot divide intens – de exemplu, celulele ficatului, pancreasului exocrin, glandei tiroide) și d) **cu capacitate de reînnoire** (celulele populației date activează și se divid foarte intens, dar au o longevitate mică și repede mor: de exemplu, celulele epidermului, epitelului din intestin, sângelui).

Într-o populație celulară deosebim: a) tipul celular, b) diferonul sau seria histogenetică, c) clona.

Un diferon (serie histogenetică) se constituie din: a) **celule-stem**; b) **celule progenitoare**, c) **celule precursorare**; d) **celule diferențiate sau mature**.

Celulele-stem, conform concepțiilor științifice moderne, persistă pe parcursul întregii vieți, sunt caracteristice tuturor țesuturilor, reprezintă o populație de celule cu o capacitate pronunțată de auto-

menținere numerică și de proliferare, dar se înmulțesc rar, sunt rezistente la acțiunile factorilor nocivi, unele variante pot fi pluripotente (de exemplu, celulele-stem hematogene din măduva roșie a oaselor). Celulele progenitoare, numite și semi-stem, rezultă din diferențierea parțială a celulelor-stem. Multiplicându-se intens, ele se diferențiază în celule precursorare, din care provin cele diferențiate definitiv, numite și mature, capabile să realizeze o funcție specifică.

Diferențierea celulelor normale este un proces ireversibil și poate avea numai o singură direcție: de la celulele-stem sau puțin diferențiate spre cele mature, diferențiate.

BIBLIOGRAFIE

1. Burkitt H. G., Young B., Heath J. W. Wheater's Functional Histology. A Text and Colour Atlas (Third Edition). Longman Group Ltd, Churchill Livingstone, 1993.
2. Diculescu I., Onicescu D. Histologie medicală. Vol. I. Biologia celulară și moleculară a țesuturilor. Ed. Medicală, București, 1987.
3. Gartner L. P., Hiatt J. L. Color atlas of Histology (Second Edition). Williams @ Wilkins, Baltimore, 1994.
4. Gartner L. P., Hiatt J. L., Strum J. M. Cell biology and histology (Fourth Edition) Lippincott Williams @ Wilkins, Baltimore, 2003.
5. Raica M., Mederle O., Căruntu I.-D., Pinteș A., Chindriș A.-M. Histologie teoretică și practică. Brumar, Timișoara, 2004.
6. Young B., Heath J. W. Wheater's Functional Histology. A Text and Colour Atlas (Fourth Edition). Harcourt Publishers Limited, Churchill Livingstone, 2000.
7. Быков В. Л. Цитология и общая гистология. Сотис, Санкт-Петербург, 2001.
8. Винников А. Я. Эволюция рецепторов: цитологический, мембранный и молекулярный уровни. Л., Наука, 1979.
9. Гистология, цитология и эмбриология. Под редакцией проф. Афафнасьева Ю. И., проф. Юриной Н. А. Медицина, Москва, 1999.
10. Гистология. Под редакцией проф. Улумбекова Э. Г., проф. Челышева Ю. А. Гэотар-мед, Москва, 2001.
11. Заварзин А. А., Харазова А. Д. Основы общей цитологии. Л., Изд-во ЛГУ, 1982.
12. Ченцов Ю. С. Общая цитология. М., Изд-во МГУ, 1984.