

## INTRODUCERE ÎN BIOLOGIA CELULARĂ

### Așezarea în context educativ

În „Sala pașilor pierduți” din clădirea istorică a Universității „Alexandru Ioan Cuza”, de pe dealul Copoului, din Iași, pe latura lungă a acestei prelungi și somptuoase încăperi, printre frescele pictate de Sabin Bălașa (1932 – 2008), există una din care zeci de ochi mari și larg deschiși te privesc plini de curiozitate.<sup>1</sup> Ți se transmite un puternic mesaj de dorință de a cunoaște, dorință care ar trebui să fie caracteristică, prin excelență, tinerilor care și-au dorit și au reușit să devină studenți. Cu riscul de a deziluziona pe posesorii acestei curiozități aflați la cursul introductiv, destinat și captării bunăvoinței și sporirii motivației de a se preocupa de disciplina în cauză, nu pot să nu recurg la citirea unui biochimist prestigios de la Universitatea Harvard care își începea cursurile avertizând studenții: „Jumătate din ceea ce vă învățăm este probabil eronat, dar din nefericire nu știm care jumătate.” Nu știu despre care biochimist este vorba, deoarece cunosc această afirmație dintr-un eseu cu titlul „Scrisoare către un tânăr cercetător” al unui alt biochimist de renume, Gottfried Schatz.<sup>2</sup> Asumându-mi riscul amintit, promit studenților că vor fi conduși în timpul cursurilor pe drumul de la această eventuală deziluzie către încrederea de sine, astfel încât să ajungă la performanțele pe care noi le dorim pentru ei, performanțe pe care le voi defini către sfârșitul acestei introduceri.

Să revenim acum la mesajul frescei lui Sabin Bălașa: audiență curioasă și sete de cunoaștere. De fapt, mesajul este unul ce se poate plasa în tradiție aristotelică, deoarece în prima propoziție din cartea lui intitulată „Metafizica”, Aristotel, acest părinte al științei de orice natură, ne avertiza, acum aproape 2400 de ani, că „Toți oamenii au sădită în firea lor dorința de a cunoaște”.<sup>3</sup> Cam 300 de ani mai târziu, Lucius Annaeus Seneca, în „Despre recreere, către Serenus” menționa, la rândul său, că „Natura ne-a înzestrat cu o fire curioasă: conștientă de iscusința și frumusețea sa, ne-a făcut martorii atâtor priveriști. Ea și-ar pierde rostul dacă nu ar avea pentru cine să desfășoare atâtea opere mărețe, pure, măiestrit alcătuite, strălucitoare și de o frumusețe atât de felurită. Dovada că natura a hotărât să fie privită cu de-amănuntul și nu doar zărită este locul pe care ni l-a hărăzit, în mijlocul universului, unde ni se oferă priveriștea întregii lumi.”<sup>4</sup> Iar dacă toți oamenii se caracterizează prin această dorință de cunoaștere, prin această curiozitate înăscută și dacă suntem hărăziți să privim natura cu de-amănuntul, cu atât mai mult trebuie să fie curiozitatea și abilitatea de a vedea amănuntul o trăsătură a celor care își încep o traiectorie academică. Dar ce poate fi caracteristic acestei dorințe de a cunoaște? Cum se poate manifesta ea? Fără doar și poate, prin punerea de întrebări; și tot de la filosofii antici, de data aceasta de la Platon, aflăm, prin ceea ce pune în gura lui Cebes, un interlocutor al lui Socrate, că „[...] atunci când oamenilor li se pun întrebări, ei pot răspunde corect la orice, bineînțeles dacă întrebările au fost puse cu pricepere”<sup>5</sup>. Lăsăm studenții noștri, cititorii acestei introduceri, să mediteze și să pătrundă semnificația afirmației platoniciene. O primă provocare privind înțelegerea semnificației citatului, în contextul didactic în care ne aflăm, ar fi aceea că atât discipolii, cât și magiștrii, dar mai ales aceștia din urmă, au responsabilitatea formulării unor întrebări clare, pentru a primi răspunsul care să probeze cunoașterea discipolului și capacitatea de folosire a ei. De fapt, nu

---

<sup>1</sup> Imaginea frescei în cauză poate fi văzută, iar cititorul poate analiza dacă mesajul perceput este același, prin accesarea paginii de internet cu adresa: <http://romaniancoins.org/iasi/poze/spp18.jpg>. Accesată în 4 iulie 2019.

<sup>2</sup> Eseul se află inserat în cartea: Schatz Gottfried. *Jeff's view on science and scientists*. Amsterdam: Elsevier BV; 2006, iar citatul se găsește la pagina 2. Cartea este o culegere de texte publicate de autor în revista de știință *FEBS Letter*, la solicitarea editorului șef, Felix Wieland, prin care i se sugerase să își împărtășească experiența de om de știință și mentor. În 2006, aceste eseuri au fost incluse în cartea menționată.

<sup>3</sup> Aristotel. *Metafizica* (traducere Ștefan Bezdechi). București: Univers Enciclopedic Gold; 2010. p. 11.

<sup>4</sup> Seneca Lucius Annaeus. *Scrisori filosofice alese*. București: Editura Minerva; 1981. p. 190.

<sup>5</sup> Platon. *Phaidon sau Despre suflet* (traducere Petru Creția). București: Humanitas; 2011. p. 65.

putem să nu amintim aici ceea ce Constantin Noica menționează în una dintre lucrările sale („Sentimentul românesc al ființei”<sup>6</sup>), referitor la problema întrebărilor și răspunsurilor către care viața, dacă nu o trăim fără rost, ne împinge: „Când capeți un răspuns, te ‘luminezi’. Când pui o întrebare, în schimb, luminezi lucrurile”. Așadar, educarea studenților în spiritul deprinderii de a pune întrebări îi ajută să lumineze lucrurile, iar răspunsurile pe care magistrul li le dau au menirea să îi lumineze, adică să îi instruiască (chiar dacă uneori este necesar să le corecteze sau să îi ajute să-și corecteze întrebarea, în lumina afirmației lui Francis Bacon: „...facultatea de a pune întrebarea cea bună ne dă deja mai mult de jumătate din cunoaștere.”<sup>7</sup>). Despre menirea mentorului, tot Francis Bacon mai puncta că „...aceleași titluri și categorii care ne ajută să sistematizăm ceea ce știm deja ne pot ajuta, mai ales dacă avem ajutorul cuiva cu experiență, să formulăm întrebările bune; sau ne vor spune ce să căutăm în cărți sau în anumiți autori, pe ce puncte să insistăm.”<sup>8</sup> Orice proces didactic presupune educare și instruire. Prin educare se formează caractere, iar prin instruire se formează profesioniști. Raportul dintre aceste direcții, educare, respectiv instruire, se schimbă pe măsură ce avansăm în perioada de școlarizare, dar toată viața trebuie să rămânem sensibili atât la educare, cât și la instruire, pentru a ne împlini ca oameni și pentru a deveni buni profesioniști.

### **Definiția și obiectul biologiei celulare**

Să revenim la scopul acestei introduceri și să ne întrebăm (că tot am subliniat că la baza cunoașterii stă întrebarea): ce este biologia celulară? Facem de la bun început mențiunea că tot ce spunem, în contextul acestor cursuri, vizează biologia celulară umană, chiar dacă multe, foarte multe dintre aspectele pe care le cunoaștem în acest moment despre celula care ne interesează, explicit, pe noi vin din studii efectuate pe celule animale dintre cele mai diverse, iar rezultatele sunt extrapolate cu suficient de multă justificare și pentru celulele umane. Răspunsul la întrebarea de la începutul paragrafului poate fi abordat din multiple perspective. Dacă ar fi să ne raportăm la etimologia<sup>9</sup> sintagmei, ar trebui să facem o referire la cuvântul biologie. În general, se știe că termenul biologie este rezultatul combinării a două cuvinte din greaca veche: bios (*βίος*) care înseamnă viață și logos (*λόγος*) însemnând cuvânt, concept, vorbire, opinie, raționament. Așadar, dacă ar fi să folosim semantica în accepțiune etimologică a expresiei biologie celulară și dacă ar mai fi și să folosim o interpretare metaforică, am putea spune că sintagma înseamnă „vorbire despre viața celulei”. Nici nu am fi prea departe de adevăr (mai ales dacă am amenda afirmația punctând că este vorba de o vorbire îndreptățită, în cunoștință de cauză), însă va trebui să ne întoarcem la o definiție științifică a sintagmei, în contextul unui text pentru studenți. Vom spune că **biologia celulară reprezintă un domeniu al științelor viului care se ocupă cu studiul fenomenelor biologice în contextul celulei, adică descifrează cum este organizată (până la nivel molecular) și cum funcționează celula**. Fiind încă sub impresia trimerelor la înțelepciunea filosofilor antici, făcută în secțiunea anterioară, putem împinge în aceleași coordonate dorința noastră de a cunoaște punând alte întrebări. Una dintre ele se prefigurează cu evidență: dar fenomenul biologic, sintagma folosită la definirea biologiei celulare, ce este? Pe acesta îl vom defini ca o înșiruire, într-o anumită secvență, a unor reacții/procese biochimice. Iar dacă mergem mai departe și vrem să întrebăm ce sunt procesele biochimice, pe acestea le putem defini ca reacții chimice petrecute între biomolecule.

<sup>6</sup> Noica Constantin. *Sentimentul românesc al ființei*. București: Eminescu; 1978. p. 14.

<sup>7</sup> Bacon Francis. *Cele două cărți ale lui Francis Bacon despre excelența și progresul cunoașterii divine și umane* (traducere Dana Jalobeanu și Grigore Vida). București: Humanitas; 2012. p. 298.

<sup>8</sup> *Ibidem*, p. 299.

<sup>9</sup> Îndemn studenții să își cultive preocuparea pentru etimologie, deoarece cunoașterea sensului cuvintelor, la origine, ne ajută să pătrundem mai bine semantica noțiunilor, sintagmelor, expresiilor mai mult sau mai puțin uzuale; în plus, apelarea la etimologie ne permite să putem folosi unele cuvinte, corect, în formulări noi, surprinzătoare, dar relevante și deosebit de sugestive pentru contextul în care am simți nevoia să o facem. Îndemnul este cu atât mai util studenților la medicină care în profesie se vor întâlni cu o sumedenie de termeni sau expresii provenind din limbi vechi (greacă, latină), iar etimologia ne poate ajuta inclusiv la memorarea mai facilă a cuvintelor în cauză.

În cursurile de biologie celulară ai căror beneficiari veți fi, abordarea cunoștințelor de biologie celulară se va face pe două coordonate: (i) prezentarea unor aspecte descriptive, ceea ce am putea numi biologie celulară analitică, vizând organizarea morfologică a celulei (atât la nivelul microscopului optic, în numeroasele sale forme constructive, cât și la nivelul microscopului electronic) și (ii) discutarea unor aspecte integrative, ceea ce putem numi biologie celulară sintetică, referitoare la ce știm despre cum funcționează diferitele elemente morfologice din organizarea celulei (atât individual, cât și în relațiile lor reciproce, în cooperarea cu alte elemente complexe din celulă).

Toate temele abordate, din considerente pedagogice (asta echivalând cu maximul ajutor care poate fi dat discipolilor de un magistru, pentru a le ușura procesul de înțelegere și însușire a cunoștințelor), vor urmări, mai întâi, definirea noțiunilor, a sintagmelor și conceptelor cu care vom opera.<sup>10</sup> Apoi, se vor aborda aspectele descriptive, ce ne vor familiariza cu morfologia elementelor celulare discutate. Morfologia va fi prezentată din punct de vedere structural (convențional acest lucru înseamnă descrierea modului în care elementele în discuție se observă la microscopul optic, a cărui putere de rezoluție este de  $0,2\mu\text{m} = 200\text{nm}$ ) și/sau ultrastructural (așa cum se observă la microscopul electronic de transmisie, a cărui rezoluție practică este de  $\sim 1\text{nm}$ , pentru echipamentele cu construcție standard). Partea cea mai amplă din prezentarea diferitelor teme va fi acordată aspectelor funcționale și va încerca să prezinte, într-un mod rațional, cum funcționează organele sau alte elementele morfologice abordate individual, sau, ceea ce este chiar mai important, în contextul celular, adică în normalitatea interrelațiilor lor cu celelalte componente ale celulei. Adesea, în aceste direcții se va merge până la nivelul molecular al fenomenelor.

Această strategie a abordării temelor este în perfectă corelație cu afirmația cu valoare de aforism făcută de George Emil Palade, la începutul unei conferințe ținute în **Institutul de biologie și patologie celulară** din București (cândva, prin vara lui 1983 sau 1984). Redau această afirmație în limba engleză, așa cum a fost enunțată: “*Functions must be understood in terms of structures; structures must be understood in terms of chemistry*”.<sup>11</sup> De fapt, înțelepciunea din această afirmație ne atrage atenția că între ce există în celulă și ce se întâmplă la nivelul ei este o corelație perfectă și că, pentru a înțelege fenomenele celulare, trebuie să ne preocupăm de cunoașterea elementelor morfologice ale acesteia, până la nivelul organizării moleculare, care explică formele; mai departe, procesele biochimice în înlănțuirea lor specifică (așa cum am definit fenomenul biologic celular) se datorează prezenței unora sau altora dintre (macro)molecule și modului în care sunt ele așezate acolo, asta însemnând funcțiile. Altfel spus, între organizare, molecularitate și funcții există o interrelație biunivocă, ce se aranjează într-un cerc virtuos. Vom vedea, pe parcursul avansării în prezentarea cunoștințelor din cursurile ce vor urma, că afirmația sintetică a lui Palade se respectă. Legat de contribuția savanților de origine română la dezvoltarea biologiei celulare, dar potrivit pentru discuțiile din acest moment, mai este ceva demn de menționat. Asemenea unui arc peste timp,<sup>12</sup> după ce Palade a contribuit semnificativ la descifrarea organizării și funcțiilor unei diversități de organe, prin folosirea microscopului electronic și studiul celulelor „imortalizate” prin fixare, adică la descifrarea ultrastructurii celulei, un alt cercetător de origine română, Stefan W. Hell, prin inovările făcute, a putut împinge rezoluția microscopului optic dincolo de limitele fizice impuse de formula lui Abbé,

---

<sup>10</sup> Este necesar să menționez aici că definirea de care vorbesc nu se va face întotdeauna într-un mod explicit, imperativ în genul „notați definiția”, ci de multe ori lucrurile vor fi astfel prezentate încât definiția va putea fi construită de student fără dificultăți, de regulă aplicând structura de definire prin gen proxim și diferențe specifice.

<sup>11</sup> Rog cititorii să îmi încuviințeze să redau și traducerea în limba română, cu adaptarea pe care o consider necesară pentru rigurozitatea de transmitere a mesajului: „Funcțiile trebuie înțelese prin intermediul structurilor; structurile trebuie înțelese prin intermediul componentelor biochimice.”

<sup>12</sup> Arcul peste timp, despre care vorbim, este reprezentat de faptul că pentru contribuția științifică adusă în cunoașterea celulei George Emil Palade a primit **Premiul Nobel pentru fiziologie sau medicină**, în 1974, împreună cu Albert Claude și Christian de Duve (motivația juriului: “*for their discoveries concerning the structural and functional organization of the cell*”), în timp ce, pentru contribuția sa la dezvoltarea microscopiei optice, Stefan W. Hell a primit, în 2014, **Premiul Nobel pentru chimie**, tot alături de alți doi savanți, Eric Betzig și William E. Moerner (motivația juriului: “*for the development of super-resolved fluorescence microscopy*”).

adică de dispersia luminii în planul focal al opticii. Tehnica microscopică dezvoltată de Hell, desemnată abreviat prin STED (de la termenul englezesc *STimulated Emission Depletion*) exploatează fenomene specifice fizicii cuantice și folosește două fascicule laser sincronizate, dintre care unul de forma unui inel, cu rolul de a stinge fluorocromii din probă, aflați de jur împrejurul zonei centrale a laserului de excitație, locul unde compusul fluorescent mai poate emite, după excitație. În felul acesta sunt observate zone nanometrice, rezoluția prin această tehnică putând ajunge către 5nm, în funcție de puterea fasciculului laserului inelar. Practic microscopul cu fluorescență, care folosește inovația lui Stefan Hell, ne pune într-o situație dificilă în privința convenției asupra semnificației termenilor **structură versus ultrastructură** în biologia celulară. Convenția s-a bazat tocmai pe diferența de rezoluție între cele două tipuri de microscopie folosite în studiul celulei. Analizând mai atent, însă, situația sensibilă este doar aparentă, deoarece chiar dacă putem vedea la microscopul optic prin STED elemente morfologice care anterior erau observabile doar la microscopul electronic, detalii de organizare nu pot fi detectate. De exemplu, chiar dacă prin microscopia optică actuală putem observa microtubulii în celulă, faptul că aceste elemente lungi și foarte lungi au o organizare tubulară și cum sunt pereții acestor microtubi, nu putem vedea, în continuare, decât prin microscopie electronică. De aceea, vom utiliza pe mai departe, cu îndreptățire, această convenție care are utilitate didactică, ajutând-ne în sistematizarea mai facilă a cunoștințelor. Ce reprezintă un câștig enorm, pentru dezvoltarea datorată lui Hell, dincolo de împingerea rezoluției microscopului optic către cea a microscopului electronic, este faptul că microscopia STED se poate folosi în examinarea celulei vii. Pot fi astfel investigate fenomenele celulare în desfășurarea lor.

### **Definiția celulei**

Dacă am stabilit că biologia celulară se ocupă cu descifrarea „secretelor” celulei, pe diferite paliere ale cunoașterii, ne putem întreba acum: ce este celula? Definem celula ca **unitatea structurală și funcțională, elementară de organizare a lumii vii care: (i) conservă și transmite caracteristicile organismului din care face parte, (ii) are capacitatea de a se autocontrola, autoregla și de a se autoreproduce, (iii) fiind rezultatul unui îndelungat proces de evoluție.** Această definiție respectă exigențele nivelului universitar de informare, deși este redactată într-un limbaj inteligibil pentru persoane cu formații de bază diverse.<sup>13</sup> Limbajul, chiar dacă nu este unul prin excelență „profesional”, nici nu vulgarizează problema definiției. Partea din definiție care stabilește ceea ce numim genul proxim, menționează că celula este partea elementară din organizarea viului. Adică, celula este cea mai mică parte a lumii vii.<sup>14</sup> Primele elemente ce explicitează diferențele specifice se referă la procese genetice. Cele de la punctul al doilea determină capacitatea de supraviețuire a celulei, atunci când condițiile de mediu se schimbă (uneori în intervale „generoase”, periculos de generoase, de aceea ghilimelele de mai înainte), iar ceea ce se menționează în a treia explicitare, punctează faptul că celulele, în identitatea lor, sunt într-o permanentă schimbare, chiar dacă noi nu ne dăm seama, evoluția implicând schimbări sesizabile doar pe termen extrem de lung. Putem suplimentar menționa, fără dorința de a confuza, dar cu dorința de a provoca intelectual, faptul că schimbările din existența celulelor și capacitatea lor de a recurge la ele, cu mare versatilitate, reprezintă șansa adaptabilității și supraviețuirii (a lor și a organismului căruia îi aparțin).

---

<sup>13</sup> Încercăm prin activitatea noastră și chiar prin limbajul folosit aici să educăm și să cultivăm la studenții de la medicină abilitatea de a comunica inteligibil cu orice interlocutor, indiferent de nivelul de pregătire, respectiv de capacitatea de înțelegere a limbajului medical de către pacient. Înțelegerea celui care receptează ține de talentul celui care transmite de a o face prin cuvintele potrivite. Apoi, a te face înțeles îți sporește credibilitatea și te ajută să câștigi încrederea pacientului.

<sup>14</sup> Viața nu poate exista în afara celulei, chiar dacă elemente morfologice din celulă (de exemplu organele delimitate sau nu de membrane) scoase din contextul celular și puse în condiții propice în eprubetă (asta se numește în biologia celulară studiere *in vitro*), își pot exercita funcțiile. De fapt, acest lucru a fost util și a fost ingenios exploatat în avansarea cunoașterii despre celulă. Prin distrugerea integrității celulare (proces denumit omogenizare celulară) elementele morfologice ale celulei au fost deversate în mediul de omogenizare, de unde au fost izolate și purificate (de regulă prin centrifugare diferențială sau în gradient), pentru a se trece la studiul compoziției lor moleculare și apoi la descifrarea funcțiilor. Din toată această strategie de abordare a studiului celulelor s-a născut maxima expusă de Palade și discutată în secțiunea anterioară a acestei introduceri.

Am definit celula și am explicat definiția, ca și semnificația fiecărui element al enunțului. S-ar putea naște, însă, o altă întrebare. Dar de unde, până unde ideea de celulă în organizarea lumii vii? O scurtă incursiune în istoria cunoașterii lumii vii se impune, pentru a satisface curiozitatea care se ascunde în spatele acestei întrebări. E drept că dacă ideea organizării substanței din unități elementare indestructibile are la bază o intuiție care ne vine încă din antichitate, a lui Leucip, dezvoltată de discipolul acestuia Democrit (care a definit atomul ca unitate indivizibilă, imperceptibilă, necreată și eternă, aflată în continuă mișcare, acesta stând la baza universului), ideea că la baza organizării lumii vii stau niște structuri elementare numite celule, este mult mai nouă.

### **Descoperirea celulei ca element morfologic al viului**

Deși efectele de lupă ale apei ținute în vase de sticlă, cilindrice sau cu suprafețe curbate au fost semnalate încă din antichitate, examinarea microscopică a lumii înconjurătoare a început abia în ultima treime a secolului al XVII-lea, când un vânzător olandez de țesături, Antonie van Leeuwenhoek (1632 – 1723), folosind un dispozitiv primitiv ca microscop, a fost primul care a observat microorganisme în apă. Le-a denumit *animacules*, termen latin însemnând animale mici (sau, dacă ar fi să folosim un diminutiv neuzual, animăluțe). Acum, acestea sunt cunoscute și clasificate ca organisme unicelulare sau microorganisme. Cam în aceeași perioadă, englezul Robert Hooke (1635 – 1703), în cartea sa „Micrographia”, publicată în 1665, introduce termenul de celulă (de la latinescul *cella/cellula* – cămăruță), încercând astfel să dea un nume elementelor morfologice delimitate de structuri ca niște pereți, observate pe o secțiune din lemn de plută și care semănau cu compartimentele unui fagure de miere. Acesta a fost începutul unei aventuri provocatoare care nu s-a terminat nici în zilele noastre. Ce s-a întâmplat mai departe în avansarea cunoașterii despre cămăruțele lui Hooke?

A fost nevoie de aproape 200 de ani, de la apariția cărții amintite a lui Hooke, până când acumulările de cunoștințe legate de organizarea organismelor vii să ducă la elaborarea, în 1839, a teoriei celulare asupra organizării lumii vii, pas făcut prin contribuția a doi oameni de știință germani, un botanist Matthias Jakob Schleiden (1804 – 1881) și un medic Theodor Schwann (1810 – 1882). Această teorie, așa cum a fost ea completată, în 1858, de Rudolf Virchow (1821 – 1902), se poate rezuma prin următoarele postulate:

- toate organismele conțin una sau mai multe celule;
- toate celulele provin din alte celule (Virchow a și lansat aforismul *omnis cellula e cellula*);
- funcțiile vitale într-un organism se petrec în celule;
- toate celulele conțin ereditar informația necesară pentru reglarea funcțiilor lor și pentru transmiterea informației generațiilor următoare de celule.

Se poate observa ușor că aceste postulate sunt incluse în definiția dată celulei, în secțiunea anterioară, numai că sunt formulate oarecum altfel. În ceea ce a urmat, legat de studiul celulei, au fost necesari încă 100 de ani pentru descifrarea organizării celulare la nivel ultrastructural, prin folosirea microscopiei electronice, iar această dezvoltare are în centrul ei contribuția lui George Emil Palade (1912 – 2008). Vom aminti despre Palade de mai multe ori în cursurile de biologie celulară, deoarece el este considerat, la nivel mondial, drept fondatorul biologiei celulare.<sup>15</sup> Acumularea de cunoaștere a arătat că acele cămăruțe identificate de Hooke ca niște (micro)spații, delimitate de niște

---

<sup>15</sup> A se consulta prelegerea lui James E. Rothman susținută în decembrie 2013, cu ocazia primirii **Premiului Nobel pentru medicină sau fiziologie**. Prelegerea este disponibilă sub formă video, pe internet, website al Fundației Nobel, la adresa <http://www.nobelprize.org/mediaplayer/index.php?id=1975> (accesată în 5 iulie 2019), sau în transcriere la <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/rothman-lecture.pdf>. Premiul din acel an a fost acordat la încă doi oameni de știință, Randy W. Schekman și Thomas C. Südhof. La rândul său, Randy Schekman îl elogiază pe George Emil Palade în conferința prezentată cu același prilej, pe 7 decembrie 2013, în Aula Medica a Institutului Karolinska, din Stockholm (a se vedea în formă video la <http://www.nobelprize.org/mediaplayer/index.php?id=1977>, sau a se accesa sub forma unui text transcris la <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/schekman-lecture.pdf>).

(micro)pereți, nu sunt simple volume goale, nici măcar niște depozite de mase amorfe, gelificate, ci sunt de o complexitate morfologică și biochimică ieșită din comun și neimaginabile sau neimaginabile anterior, chiar dacă microscopia optică se dezvoltase ca tehnică de investigare și, cu ajutorul chimiei, care a contribuit la producerea coloranților (fie ca substanțe extrase din diferite surse existente în natură, fie ca substanțe obținute prin sinteză), a permis evidențierea de elemente morfologice diferite, cu afinități diferite pentru diverși coloranți, cu proprietăți fizico-chimice diferite.

Începând cu ultimul deceniu al secolului trecut, cunoașterea în domeniul biologiei celulare sporește exponențial ca urmare a dezvoltărilor tehnologice care pun la dispoziția cercetătorilor echipamente din ce în ce mai performante, ca și datorită ingeniozității în dezvoltarea de metode de studiu. În acest context ne putem gândi la o parafrază a unui îndemn făcut de Nicolae Iorga în domeniul istoriei: „Istoria se cuvine a fi rescrisă de orice generație”. Parafrizarea valabilă pentru domeniul nostru de interes ar fi: fiecare generație de cercetători are datoria să se plaseze în ipostaza de a rescrie biologia celulară. Chiar dacă argumentarea pentru cele două îndemnuri are la bază raționamente diferite, ideea de rescriere se impune ca o necesitate. Este evident că această realitate ne complică existența și atunci se naște, firesc, o altă întrebare: de ce trebuie să învățăm noi, studenții la medicină, despre celulă?

### **Argumente pentru cunoașterea celulei de către (viitorii) medici**

Când ne punem problema justificării unui efort de a învăța ceva, dincolo de dorința de a cunoaște, de care vorbea Aristotel, trebuie să căutăm motivele, prin prisma scopului, anticipând rezultatele pe care le vom atinge. Dacă ar fi ca studenții la medicină să se întrebe „De ce să studiem noi celula?”, un prim răspuns ar putea fi găsit în însăși definiția celulei, gândindu-ne la ce urmărește, pe termen lung, din punct de vedere profesional, un tânăr care își propune să ajungă medic. Elementul de bază al definiției de care vorbeam, formulată ceva mai înainte, este legat de faptul că celula este unitatea elementară de organizare a lumii vii, inclusiv a organismului uman. Înțelegerea fenomenului viață este legată de cunoașterea organizării și funcționării celulei, întrucât tot ce reprezintă comportament normal într-un organism ține de normalitatea celulei. Altfel spus, fenomenul vieții, pentru menținerea căruia se luptă orice medic, în domeniul lui de competențe, ține de organizarea corespunzătoare și de funcționarea normală a celulelor ca entități de sine stătătoare, dar și a acestora în contextul structurilor pe care le formează (țesuturi, organe, organisme). Așadar, viața sănătoasă, dezideratul medicinei, înseamnă funcționarea normală, echilibrată a (ultra)structurilor (intra)celulare, într-o ambianță corespunzătoare care să asigure integritatea celulelor, a celulelor la nivelul țesuturilor și, mai departe, a țesuturilor la nivelul organelor, respectiv a organelor la nivelul organismului.

Datorită capacității lor de autocontrol și autoreglare, celulele pot acomoda unele dezechilibre ce ar apărea în condițiile în care ele trebuie să facă cel mai bine, ceea ce au de făcut. Această acomodare poate asigura supraviețuirea celulelor (și, în consecință, a structurilor din care acestea fac parte), în intervale de variație a condițiilor de mediu uneori generos de largi (anvergura acestor intervale de suportabilitate variind de la un tip de celulă, la altul). Totuși, deviațiile în condițiile de mediu pot fi uneori atât de dramatice încât celulele nu mai au capacitatea de a se acomoda. Dramatismul acesta ține fie de schimbări care depășesc intervalul de variabilitate în care celulele găsesc posibilități corespunzătoare de răspuns, fie persistă timp îndelungat, chiar dacă sunt în intervalul acceptabil (aici putem adapta principiul picăturii chinezești), astfel încât reșezarea metabolică a celulelor trebuie menținută atât de mult încât schimbă ceea ce numim metabolism bazal. Atunci deviațiile induc patologii. Practic, în contextul biologiei celulare putem spune că patologicul se poate instala atunci când debalansările în funcțiile structurilor celulare, a celulelor în integralitatea lor depășesc limitele intervalelor de adaptabilitate, ca intensitate sau ca persistență în timp.

Din cele spuse în paragraful anterior, putem trage concluzia că pentru medicină este de interes atât cunoașterea funcționării celulelor normale, cât și a mecanismelor celulare specifice diferitelor patologii, adică acele alterări ale funcționării celulelor, specifice inducerii de diferite situații patologice. Astfel, cunoașterea a ceea ce înseamnă normalul pentru orice celulă este utilă pentru a se putea determina, mai mult sau mai puțin riguros, intervalele de adaptabilitate a celulelor la variațiile

în condițiile de mediu și a menținerii acestora în limitele funcționării corespunzătoare individuale, sau în ansamblul țesuturilor. Regăsim aici o enunțare, specifică biologiei celulare, pentru dezideratul medicinei preventive abordate la nivel celular. În plus, cunoașterea fenomenelor patologice la nivel celular și molecular permite o mai sigură diagnosticare, cu țintire către medicina individualizată (medicina personalizată), dar poate asigura și intervenția terapeutică în mai mare cunoștință de cauză, ceea ce reprezintă scopuri ale terapiei individualizate și țintite, ajungându-se astfel la conceptul de medicină de precizie.

În lumina celor prezentate până aici în această secțiune a introducerii în biologia celulară, putem avertiza că în orice intervenție medicală, de orice natură ar fi aceasta, celulele nu pot fi ignorate. Celulele sunt sensibile la tot ce se petrece la nivelul structurilor cărora le aparțin și se comportă în consecință, în mod adecvat, pentru asigurarea supraviețuirii proprii și a întregului din care fac parte. Practic celulele reacționează prin crearea de răspunsuri la nivelul proceselor celulare, menite să asigure adaptarea la condițiile în care sunt puse, iar aceste răspunsuri trebuie să nu le afecteze buna funcționare, să nu le inducă deviații dincolo de capacitatea de acomodare. În consecință, trebuie să ne instruim în spiritul că orice intervenție medicală trebuie să fie acceptată, sau cel puțin acomodată de celule, prin capacitatea lor de adaptare în limitele fiziologicului.

Deși cele menționate în această secțiune motivațională sunt recunoscute și acceptate ca ținte în activitatea lor de către profesioniștii lumii medicale, atingerea acestor deziderate nu este simplă și necesită un efort susținut și preconizat a fi de lungă durată. Acest lucru nu se datorează numai nivelului la care au ajuns în acest moment cunoașterea sau tehnologiile, ci chiar faptului că diversitatea celulară este semnificativă. Chiar dacă o serie de fenomene celulare se petrec în toate tipurile celulare, diversitatea rezultată prin diferențiere face ca unele fenomene să se desfășoare nuanțat în diferite celule, iar altele să fie specifice anumitor celule. Asta înseamnă că pentru orice tip celular normalul se definește altfel, iar intervalele de adaptabilitate sunt diferite, chiar dacă uneori ele sunt generos de largi.

Ca o concluzie a celor comentate mai sus, se desprinde un corolar care ține de înțelepciunea profesională pentru medici: **celula trebuie cunoscută, înțeleasă și respectată!** În medicină această abordare poate fi înțelepciunea practică de care vorbea acum mai bine de 2300 de ani Aristotel, pe care l-am mai pomenit, un gânditor cu mare slăbiciune pentru medicină (tatăl lui fusese medic). Aristotel a denumit *phronesis* (*φρόνησις*) această înțelepciune practică. Numai că a cunoaște și înțelege celula (condiții *sine-qua-non* pentru a o respecta) nu este deloc simplu fie și pentru simplu motiv că în natură, ca și în organismul uman există o mare, o enormă diversitate de celule.

### **Diversitatea celulară în natură**

Organizarea lumii vii se bazează pe o diversitate celulară, pentru a cărei descriere trebuie să folosim sugestia disciplinei denumită logică și anume să procedăm la clasificări. Aceste clasificări se vor face pe baza unor criterii diferite care să ne permită argumentarea tot mai detaliată a ideii de diversitate.

Un prim criteriu care ne va permite să facem cea mai generală clasificare a celulelor din natură este legat de complexitatea morfologică și funcțională (generală) a acestora. Conform acestui criteriu vom clasifica celulele în două mari categorii: celule procariote și celule eucariote. Principala caracteristică ce deosebește între ele aceste două tipuri de celule este prezența nucleului. De fapt și denumirile lor au etimologia legată de acest aspect: procariotele nu au nucleu (numele provine de la termenii grecești *πρό* – cu înțelesul de înainte, anterior, prin extindere fără – și *καρπών* însemnând sâmbure și, prin extindere, miez, nucleu), în timp ce eucariotele (*εὖ* – adevărat) au materialul genetic adăpostit într-un organit numit nucleu, delimitat de o ultrastructură cu membrană, denumită înveliș nuclear. Pentru o mai completă cunoaștere a deosebirilor dintre celulele procariote și celulele eucariote este prezentată o comparație în Tabelul I. Din acest tabel, se pot observa cu ușurință atât unele similitudini, dar mai ales diferențele dintre cele două mari categorii de celule, ceea ce susține clasificarea.

Tabelul I. Comparație privind organizarea structurală și funcțională a celulei procariote *versus* eucariote.

PROPRIETĂȚI CARACTERISTICE	PROCARIOTE	EUCARIOTE
Tipuri de organisme	eubacterii archaebacterii	protiste (EK * unicelulare): alge, protozoare, drojdii; fungi; plante; animale
Dimensiunea celulei	mică, în intervalul 0,1-2μm	mare, de obicei 10-100μm
Metabolism	divers (anaerob sau aerob)	aerob (cu excepția celulelor fără mitocondrii)
Organite	fără organite delimitate de endomembrane	numeroase organite fără sau cu membrane (nucleu, reticul endoplasmatic, mitocondrii, lizozomi, peroxizomi, cloroplaste)
Acid dezoxiribonucleic (ADN)	ADN circular (închis în buclă), necomplexat cu proteine	ADN de dimensiuni mari, organizat la nivelul nucleului sub formă de cromatină
Cromozomi	o singură moleculă de ADN circular (fără capete libere)	numeroase molecule de ADN liniar, complexat cu proteine
Acid ribonucleic (ARN) și proteine	ARN-ul și proteinele sunt sintetizate în același compartiment intracelular	ARN biosintetizat și prelucrat în nucleu Proteinele au biosintetiza inițiată în citoplasmă și finalizată tot acolo, sau în organite care le preiau în timpul traducerii sau după
Ribozomi	70S	80S 70S în mitocondrii și cloroplaste
Citoschelet	absent	rețea complexă alcătuită din microtubuli, microfilamente și filamente intermediare
Perete celular	peptidoglican	celuloză sau chitină (la plante); absent la animale
Diviziunea celulară	prin fisiune (diviziune binară)	prin mitoză/meioză
Reproducerea	prin fisiune binară, înmugurire	fisiune și înmugurire la EK inferioare sexuată, cicluri de meioză-fertilizare la animale și plante superioare
Organizarea	unicelulară	multe pluricelulare, cu diferențieri în numeroase tipuri de celule
Toleranța la mediu	proliferare rapidă, adaptabile la variații mari ale factorilor de mediu	suportabilitate la variații limitate ale factorilor de mediu

\* EK – abreviere pentru eucariote

Alte clasificări se pot face în funcție de criterii diferite. Vom mai proceda, aici, la câteva asemenea clasificări și prin acestea vom căuta să argumentăm suplimentar ideea de diversitate celulară. Diversitatea celulară se va fundamenta și mai mult, dacă este nevoie, prin cele ce se vor învăța la disciplina histologie.

Celulele eucariote, cele care ne interesează pe noi din perspectiva disciplinei biologiei celulare umane,<sup>16</sup> se pot clasifica în funcție de regnul căreia îi aparțin, în vegetale,<sup>17</sup> respectiv animale. Este evident că, în contextul cursurilor de biologie celulară pentru studenții de la Facultatea de medicină, pe noi ne interesează celulele animale. La rândul lor, celulele animale se pot clasifica în funcție de rezultatul procesului de diferențiere. Deși nu vom insista aici, în textul cu rol introductiv, pe ce înseamnă acest proces de diferențiere (vom spune doar că în cursul dezvoltării unui organism, din anumite celule de origine – celule stem – pot lua naștere mai multe tipuri de celule specializate în

<sup>16</sup> Cunoașterea celulelor procariote este de interes pentru studenții la medicină atât pentru faptul că în organismul uman, am constatat în timp, numărul de procariote prezente depășește numărul de celule eucariote, cât și pentru faptul că acestea sunt utile, când trăiesc în simbioză, iar atunci când „parazitează” sunt periculoase, producând diferite patologii. Studiul procariotelor în Facultatea de medicină se face la disciplina microbiologie, iar cunoașterea microbiotei este definitivă pentru un bun medic.

<sup>17</sup> Biologia celulei vegetale este un domeniu la fel de interesant ca și cel al celulei animale, însă nu este relevant pentru studiul medicinei. În cadrul Facultății de farmacie se impune cunoașterea ambelor tipuri de celule eucariote.



anumite funcții, iar procesele prin care se obțin aceste specializări poartă numele de diferențiere), vom menționa că în organismul uman există următoarele categorii majore de celule: celule nervoase, celule musculare, celule epiteliale, celule mezenchimale, celule stem. La rândul lor, toate aceste categorii au în interior o multitudine de tipuri celulare, clasificabile după alte criterii mai de detaliu.

Să revenim la informațiile din Tabelul I, pentru câteva comentarii. Multă vreme s-a considerat că în cursul evoluției s-au diferențiat trei linii celulare distincte: archaebacteriile (de la grecescul *ἀρχαία* – lucru vechi), eubacteriile și eucariotele, toate cu plecare de la o formă celulară ancestrală care nu mai poate fi identificată. Pe baza caracterelor morfologice, cele trei tipuri celulare au fost încadrate în două categorii celulare principale: procariote (fără nucleu) și eucariote (cu nucleu). Dezvoltarea actuală a cunoștințelor despre archaebacterii (corect este să le numim *archaea*) a dovedit că pe baza multor procese metabolice, inclusiv pe baza transcrierii de ARN ribozomal, aceste celule fără nucleu se aseamănă mai degrabă cu eucariotele, decât cu procariotele. De aceea, clasificarea în procariote și eucariote este pusă sub semnul întrebării, chiar dacă se folosește, încă, în manuale.<sup>18</sup> O altă referire, necesară, la conținutul Tabelului I, este cea privind noțiunea de organit (pe care am mai folosit-o, anterior, în text). Acum, se impune să definim acest termen. ***Organitul este un element morfologic, din interiorul celulei, cu o organizare (supra)moleculară complexă, prezentând o arhitectură distinctă, cât și cel puțin o funcție specifică, dacă nu mai multe funcții specifice și fiind produs de celulă printr-un proces de biogeneză, bine elaborat și controlat.*** Aplicând această definiție diferitelor elemente morfologice pe care le putem evidenția în celulă, vom putea spune care pot fi considerate organite și care nu. Așa cum este formulată definiția noțiunii de organit, se poate deduce că membrana celulară, elementul morfologic care înconjoară orice celulă separând-o de mediu, dar și integrând-o în acesta, nu intră în categoria organitelor. Așa se și consideră în lumea biologilor celulari, de către cea mai mare parte a membrilor. Dacă însă, din definiția de mai sus se elimină mențiunea „din interiorul celulei”, definiția își schimbă impactul semantic, iar membrana celulară se poate introduce în lista de organite. Este o opinie pentru care școala noastră de biologie celulară, de la Facultatea de medicină, începe să militeze. Un prim argument în susținerea acestui punct de vedere este compararea cu pielea din organizarea organismului uman, organul care delimitează întregul corp. Dacă pielea are caracteristicile unui organ și este definită ca atare, atunci de ce membrana celulară (care îndeplinește caracteristicile: element morfologic cu organizare moleculară complexă, arhitectură specifică, funcții caracteristice, produs prin biogeneză) să nu fie organit? Doar pentru că nu se află în interiorul celulei? Așadar, putem redefini noțiunea de **organit** ca ***element morfologic al celulei, cu organizare (supra)moleculară complexă, prezentând o arhitectură distinctă, cât și funcție/funcții specifice și fiind produs de celulă printr-un proces bine elaborat și controlat de biogeneză.*** Cu o astfel de definiție a genului organit, membrana celulară este organit.

Considerentele legate de definirea noțiunii de organit și aspectul de relativitate privind enunțul, cu implicații privind structurarea cunoașterii, sunt un exemplu pentru dinamica procesului de adâncire a cunoașterii și apariția nevoii de revizuire a conceptelor sau modalităților de înțelegere a lumii (în contextul nostru a lumii vii). Pe măsura avansării în acumularea cunoștințelor despre celulă, vom mai întâlni situații legate de schimbarea prin amendare a unor concepte, teorii sau puncte de vedere unanim acceptate, schimbări impuse de dovezile experimentale care apar pe parcurs.

În celulele eucariote definim două tipuri de organite: (i) organite care nu au endomembrane (membranele din interiorul celulei se mai numesc endomembrane, pentru a le diferenția de membranele celulare, care mai sunt denumite și plasmaleme) și (ii) organite delimitate de endomembrane. Din prima categorie de organite amintim ribozomii, proteazomii, citoscheletul, apoptozomii, iar pentru cele din a doua categorie exemplificările sunt făcute, deja, în Tabelul I. Tot spațiul dintre organite, conținând bio(macro)molecule solubile, este denumit citosol. Consistența fizică a citosolului este într-o dinamică permanentă putând trece din starea de sol (foarte fluidă), în starea de gel (comportament mai vâscos, în grade diferite). Interiorul celular în ansamblul său poartă

---

<sup>18</sup> Pace NR. Time for a change. *Nature* 441 (7091): 289. DOI: 10.1038/441289a

denumirea de citoplasmă și reprezintă tot ce se află în spațiul interior, delimitat de membrana celulară (citosol + organite).

Dincolo de clasificările menționate, ideea de diversitate a celulelor din organismul uman poate fi dată și de o serie de numere. Astfel, în omul adult ordinul de mărime al numărului total de celule este  $10^{14}$  (sute de mii de miliarde), însumând peste 200 de tipuri concrete de celule. Pentru a exemplifica, mai specific, câteva tipuri, putem aminti că în organism există cam  $2,5 \times 10^{13}$  eritrocite, aproximativ  $10^{11}$  neuroni<sup>19</sup>, în jur de  $10^{12}$  nevroglii sau  $2,1 \times 10^{11}$  hepatocite (pentru o greutate medie a ficatului adult de 1500g).

Alte valori care argumentează diversitatea celulară sunt cele ce reprezintă dimensiunile celulare. Din ce s-a identificat până în prezent, cea mai mică celulă evidențiată este *Mycoplasma pneumoniae*, numită și agent Eaton, care produce pneumonia atipică și a cărei dimensiune este  $0,1\mu\text{m}$ . Dacă ar fi să mediem dimensiunile celulelor din organismul uman am ajunge pe la  $10\mu\text{m}$ , sau ceva peste această valoare. Valoarea menționată ar putea avea un impact mai mic asupra ideii de diversitate dimensională a celulelor umane. Dacă ar fi să ne referim la corpul celular major am putea să afirmăm că extremele dimensionale sunt dependente de sex: cea mai mare celulă din organismul uman este ovocitul (diametrul de  $\sim 150\mu\text{m}$ ), iar cea mai mică spermatozoidul care, fără flagel (acesta atingând  $40\mu\text{m}$ ), are un diametru de  $4\mu\text{m}$ . Bineînțeles că în aceste comentarii am ignorat lungimea axonilor neuronilor, sau faptul că celulele musculare striate scheletale au lungimi de ordinul centimetrilor, dar acestea din urmă se formează prin sincițierea unor celule de dimensiuni inițiale aflate în intervalele deja menționate.

În sfârșit, am mai putea aminti, în sfera argumentării diversității prin numere, masa celulară. Pentru ceea ce am considerat ca medie dimensională (adică valoarea de  $10\mu\text{m}$ ), putem afirma ca masa ar fi în jur de 1 nanogram (ng). Dacă ar fi să respectăm proporțiile dimensionale, am putea să calculăm că intervalul în care se plasează masele celulelor din organismul uman ar fi cam între 0,4 și 15ng (acesta fiind doar un calcul speculativ).

Alt argument pentru diversitatea celulară este reprezentat de forma celulelor. Ce ar fi demn de menționat este că între forma celulelor și funcțiile lor există o bună corelație. Putem asocia unor celule forma sferică (de exemplu, multe dintre celulele sanguine – limfocitele, monocitele, polimorfonuclearele – adoptă forme relativ sferice, atât timp cât circulă în fluxul sanguin și sunt lipsite de interacțiuni cu alte celule). Alte forme ce pot fi amintite sunt: cuboidale, columnare sau prismatice, poligonale, piramidale, trunchi de piramidă, pavimentoase, discooidale, fus (fuziforme).<sup>20</sup> Exemplificări referitoare la asocieri între tipuri de celule (clasificate pe criteriul funcției) și forma lor veți întâlni cu generozitate la cursurile de histologie de care veți beneficia tot sub îndrumarea cadrelor didactice din catedra noastră.

În încheierea acestei argumentări a diversității celulare, ar fi util să facem un comentariu legat de semnificația biologică a acestei diversități. Acest comentariu implică funcționalitatea celulelor care este la fel de variată, sub aspectul rolului și influențării reciproce, ca și ceea ce au căutat să sugereze celelalte aspecte abordate până acum, referitoare la diversitate. Este intuitiv că buna funcționare a oricărui organism uman depinde de buna comunicare dintre neuroni (deși nu numai). Această comunicare este asigurată, în primul rând, prin cele  $10^{14}$  sinapse din creier. Dacă fiecare sinapsă poate adopta două stări (activă, respectiv inactivă), atunci un calcul matematic, ce ar urmări stabilirea numărului de stări posibile la nivelul creierului, ar duce la valoarea de 2 la puterea  $10^{14}$ . O cifră cu

---

<sup>19</sup> În privința numărului de neuroni există dispute (care au în spate exclusiv incertitudinile legate de numărul de celule granulare din creier) astfel încât valorile susținute de diversele grupuri cu preocupări în cauză se află între  $10^9$  și  $10^{12}$ .

<sup>20</sup> Din respect pentru limba română și din responsabilitate didactică, fac un apel la studenți să fie atenți la modul de exprimare și să nu spună „formă fuziformă”, un pleonasm perfect. Am auzit de prea multe ori asemenea elucubrații lingvistice, chiar din gura unora pentru care pretențiile sunt mai mari. Repet, ca să respecti ceva (sau pe cineva) mai întâi trebuie să cunoști, acest aspect fiind valabil și în relație cu limba română (limba maternă în cazul nostru). Dacă mai adăugăm și faptul recunoscut că limba ne modelează gândirea, ne putem întreba: cât de riguroasă gândire poate avea cineva care nu stăpânește limba pe care o vorbește?

care nu putem opera decât la modul abstract, chiar dacă reprezintă un potențial real. Plecând de la acest exemplu și punctând, în plus, faptul că nu vorbim de comunicare între celule doar la nivelul neuronilor, ci la nivelul tuturor celorlalte celule din organism, printr-o multitudine de căi și mecanisme, ne putem da seama ce înseamnă ca potențial numărul de stări posibile din organismul uman. Putem să apreciem că multe dintre aceste stări pot să nu se întâmple într-o întreagă viață a unui individ, dar sunt posibile, dacă s-ar îndeplini contextul, adică dacă ar fi create condițiile, care sunt multi-parametrice.

La fel se poate gândi și în contextul unei singure celule. Potențial, toate componentele moleculare dintr-o celulă pot interacționa între ele, deși pentru unele dintre aceste interacțiuni nu se creează condițiile favorabile niciodată. Aceasta înseamnă că potențialul unei celule, de a face față unei diversități enorme de situații prin răspunsuri adecvate, care să îi asigure supraviețuirea și, dacă este cazul, adaptarea evoluționistă, este practic nelimitat. Acest potențial are la bază funcționarea integrativă a componentelor morfologice (organite sau alte elemente complexe) și moleculare dintr-o celulă. Acesta este motivul pentru care trebuie să înțelegem că biologia celulară este un domeniu al unei științe stocastice, adică un domeniu de studiu al unor realități multi-parametrice în care fiecare parametru poate varia independent, „de capul său”, dar și influențat, dependent de toți ceilalți din sistem.

În concluzie, există un număr enorm de situații potențiale care pot apărea într-o celulă, sau în funcționarea unei celule în ansamblul țesuturilor din care face parte și care mai departe formează organe. Această diversitate enormă de situații reprezintă, e drept, o dificultate majoră în ceea ce privește capacitatea noastră de a cunoaște cât mai bine celula, în ceea ce reprezintă comportamentul ei normal și, bineînțeles, în ceea ce privește cunoașterea deviațiilor de comportament, de natură patologică. Chiar dacă această realitate complică abilitatea noastră de a adânci cunoașterea celulei, ea reprezintă o șansă imensă pentru viață, pentru că asigură „infinite” posibilități de adaptare la schimbările din condițiile de mediu. Acestea fiind menționate, ar mai avea rost întrebarea ce ne-a determinat să dezvoltăm secțiunea anterioară, referitoare la argumentarea necesității de a studia celula, ca studenți la medicină? Să acceptăm că da, are rost și să încercăm amplificăm răspunsul prin alte modalități de argumentare.

Lăsându-ne purtați de tentația unei metafore, putem spune că celula este „copilul teribil” al medicinei. Ca să ne facem o idee și mai exactă despre ce înseamnă imprevizibilul în comportamentul celular, putem să ne imaginăm celula ca un teren destinat unor jocuri de echipă, delimitat de membrană, ca tușă. În interiorul acestui teren jocul se desfășoară conform unor reguli pe care toți jucătorii le respectă, dar au libertate deplină de a găsi soluții cât mai inventive pentru a-și atinge scopul: câștigarea jocului (supraviețuirea și binele întregului, pentru celule). Jucătorii sunt ajutați în creativitatea lor de sfaturile antrenorilor aflați pe margine. Ei bine, așa se întâmplă și în celulă. Celula respectă niște reguli prin care își organizează riguros supraviețuirea în condiții normale. Pentru a face acest lucru este ajutată de informațiile, pe care le primește, le culege, despre ce se întâmplă în mediu. Mai mult, dacă este nevoie să „încalce”, contextual, regulile fundamentale o face, pentru a-și asigura supraviețuirea în condițiile în care este pusă. Dar nu face o obișnuință din aceste încălcări ale regulilor. Imediat ce pericolul a trecut, revine în conformitatea riguroasă față de reguli. Aceste încălcări sunt echivalente creativității jucătorilor din echipa de pe terenul de sport. Dar, pe ansamblu atât jucătorii, cât și celula își păstrează corectitudinea în esența caracterului lor (asta în sport se cheamă „fairplay”).

Nu știu cât de elocventă și mobilizatoare a fost argumentația de până acum. Mai mult, chiar dacă a fost elocventă, tot ar mai putea apărea o întrebare. O expun într-un limbaj mai puțin academic: „La urma urmei, ce vor aștia de la noi?” Dincolo de faptul că este la fel de important ca studenții să aibă un răspuns la o întrebare la fel de îndreptățită, pentru cine știe să se analizeze, din când în când, cu detașare și încercarea de obiectivitate, întrebare care ar fi „Ce vrem noi de la noi?”, să fim deschiși și să răspundem la întrebarea de la sfârșitul frazei anterioare. Noi, cei ce vă vom instrui în tainele celulei, dorim să vă aducem în ipostaza de a gândi prin prisma celulei. Ca viitori profesioniști (că dorința noastră este aceea de a forma profesioniști și nu meșteșugari în medicină, deși se poate trăi în medicină

și ca meșteșugar bun), dumneavoastră, cel puțin în momentele majore de cumpănă, atunci când veți fi forțați să creați sau să inovați, va trebui să vă puneți o întrebare obsesivă: „Dar oare celula ce va spune?”. Adică, pentru a reformula întrebarea, cum vor reacționa celulele la intervenția mea? De aceea dorim să ajungeți să gândiți prin prisma celulei, vorbind, mai mult sau mai puțin, metaforic. Nu putem decât să vă urăm succes în angajarea în acest demers, pe care să reușiți să-l duceți la bun sfârșit. Vom încerca să vă ajutăm, propunându-ne să vă ghidăm către însușirea unei baze solide de cunoștințe despre celulă, adică despre cum este și de ce este celula. Cea de-a doua problemă va reprezenta transmiterea de cunoștințe despre ce face și cum își face celula treaba, cum își îndeplinește menirea (fiecare după cum este). De vom reuși împreună acest lucru, gândirea prin prisma celulei va ajunge un act reflex.

Un prim ajutor pe care vi l-am putea oferi chiar de la început, sub aspect didactic, ar putea fi recomandarea ca atunci când vă puneți problema organizării cunoștințelor despre ce învățați în contextul biologiei celulare să folosiți următoarea formulă: (i) să vă deprindeți cu definirea noțiunilor, conceptelor și, cel mai adesea, a elementelor morfologice; apoi (ii) să vă fixați aspectele legate de organizarea morfologică a organelor sau altor elemente celulare pe care le studiați (din punctul de vedere al (ii.a) structurii lor, adică al modului cum arată ele la microscopul optic, respectiv al (ii.b) ultrastructurii, modul în care se dezvoltă la microscopul electronic); în sfârșit cea mai mare atenție, datorită amplitudinii cunoștințelor, dar și utilității lor, trebuie acordată (iii) funcționării elementelor celulare și organelor studiate, cu înțelegerea și structurarea aspectelor esențiale asupra mecanismelor, până la nivel molecular. Dacă reușiți să vă organizați cunoașterea după o asemenea structurare, este puțin probabil că nu veți ajunge să stăpâniți ceea ce trebuie să știți.

Un alt ajutor pentru punerea discipolilor în context ar fi legat de câteva principii pe care celula le respectă și care îi permit să supraviețuiască în situații dintre cele mai diverse. Aceste principii ale celulei ar fi: (i) cu minimum de efort, maximum de eficiență; (ii) nu risipește resursele; (iii) nu rămâne suspendată în proiect (adică, duce totul până la capăt, chiar dacă adesea capătul este în altă parte decât se preconiza la început); (iv) chiar dacă am resurse limitate, le folosesc cu inventivitate pentru a rezolva o mare diversitate de probleme (pe toate la câte sunt forțată să fac față).

Ce ziceți? Avem ce învăța de la celulă? Se pare că da! Iată un alt argument pentru care merită efortul studierii biologiei celulare. Cunoașterea celulei ne instruiește pentru profesiune, dar ne poate și educa. Ce e rău în a găsi mijloacele ca prin efort minim să rezolvăm problemele de viață (inclusiv prin metodele de studiu eficiente pe care trebuie să ni le identificăm).<sup>21</sup> Ce e rău în a ne obișnui să nu risipim resursele limitate de care dispunem? Ce e rău în a ne duce întreprinderile la bun sfârșit, oricare ar fi dificultățile? Ce e rău să fim inventivi și să rezolvăm problemele cu ceea ce ne este la îndemână? Toate aceste întrebări, vă dați seama că nu sunt doar retorice! Răspunsurile adecvate, însă, trebuie să le găsim fiecare pentru el, conform personalității noastre. John Medina, specialist în biologia moleculară a dezvoltării, profesor afiliat la Facultatea de medicină, a Universității de stat Washington din Seattle, menționa într-o carte, publicată în 2008, că „există două modalități prin care poți învinge sălbăciția mediului înconjurător: poți să devii mai puternic sau poți să devii mai inteligent. Noi [specia umană] am ales ultima variantă.”<sup>22</sup> Dacă este să învățăm de la celulă, înseamnă a ne spori inteligența, adică înțelepciunea; atât pe cea practică, *phronesis*-ul aristotelic, cât și pe cea teoretică numită de vechii greci *sophia* (*σοφία*). De fapt, a învăța de la celulă înseamnă să devenim mai înțelepți prin curiozitatea de a cunoaște a ființei umane, pe care am putea spune că o avem în gene.

Un ultim set de recomandări, utile apropiării cunoștințelor de biologie celulară pentru studenții de la medicină (și nu numai pentru ei), este cel legat de materialele bibliografice. Dincolo de ceea ce vă

---

<sup>21</sup> Nu există rețetă în a învăța. Fiecare trebuie să își identifice metoda sau metodele cele mai eficiente pentru a-și satisface curiozitatea și a-și dezvolta cunoașterea. Aș putea doar recomanda o țintă: cu minimum de efort, maximum de realizare! Seamănă cu ce ne-ar putea învăța celula.

<sup>22</sup> Medina John. *Brain Rules. 12 Principles for Surviving and Thriving at Work, Home and School*. Pear Press: Seattle; 2009. p.32. În original citatul este: “There are two ways to beat the cruelty of the environment: You can become stronger or you can become smarter. We chose the latter.”

pun la dispoziție cadrele didactice de la disciplina „Biologie celulară, moleculară și histologie” a Facultății de medicină, din UMF „Carol Davila”, prin diferitele căi de accesare a informației, vă recomand două manuale de biologie celulară, cele mai apreciate la nivel mondial. Primul ar fi „Molecular Biology of the Cell”,<sup>23</sup> redactat de un grup de autori coordonați de Bruce Alberts și ajuns la a șasea ediție în 2014.<sup>24</sup> Cel de-al doilea manual este „Molecular Cell Biology”,<sup>25</sup> elaborat de un alt grup de autori sub coordonarea lui Harvey Lodish, manual care a ajuns la cea de-a opta ediție în 2016. Informațiile din ediții anterioare ale acestor manuale (la ambele este vorba de ediția a patra) sunt accesibile liber pe internet, prin implicarea unui organism de finanțare a cercetării științifice din Statele Unite ale Americii, adică Institutul Național pentru Sănătate (NIH – National Institute of Health). În notele de subsol care detaliază aceste referințe bibliografice, sunt menționate adresele de contact la care se pot accesa manualele. Pentru cei care își află un interes mai pasionat privind cunoașterea celulei și nu se „sperie” de ideea de a căuta în literatura de specialitate, recomandăm un website (aflat tot sub oblăduirea NIH) unde sunt indexate toate articolele științifice publicate în domeniul biologiei și medicinei, ca și în domenii conexe, site cunoscut sub denumirea PubMed.<sup>26</sup> Aici, puteți găsi cel puțin rezumatele acestor articole. Pentru un procent semnificativ de articole, de aici puteți accesa conținutul *in extenso*, așa cum apar ele în revistele de specialitate care au acceptat să le publice (dacă autorii au achitat o taxă pentru ceea ce se cheamă „Open Access”), sau sub forma în care au fost trimise spre publicare manuscrisele, pentru acelea la care nu s-a achitat respectiva taxă, dar sunt rezultatul cercetărilor finanțate de către NIH. Cei care veți căuta în acest website veți constata că baza de date de aici este mult mai consistentă, decât una de punere la dispoziție a informațiilor privind literatura de specialitate.

Ne place să credem că cele prezentate în această introducere sunt acoperitoare și provocatoare pentru cititori. Dacă motivarea a fost reușită, putem trece cu mai mult succes, prin cursurile care vor urma, la pătrunderea tainelor celulei, atât cât putem în vremurile noastre, pe baza cunoștințelor acumulate în domeniu, acumulare datorată efortului unor oameni curioși, devotați și dotați (cercetătorii domeniului). Doresc să închei prin a vă avertiza că deși acumularea de cunoaștere în biologia celulară are o traiectorie exponențială, ea are caracteristicile unui aisberg: foarte puțin la vedere, din ceea ce reprezintă de fapt. Mai mult, pe măsură ce aflăm un răspuns la o întrebare (îndreptătit și corect formulată), multiple alte întrebări bune se nasc. De ce spun că se nasc întrebări bune? Pentru că în știință, întrebările bune sunt cele care nu au încă un răspuns; altfel spus, cele care luminează lucrurile, ca să nu uităm de Noica. Ele ne împing la muncă pentru a afla răspunsurile și a ne lumina. Acum, ca studenți puteți să vă bucurați că nu știm totul: mai puțin de învățat, iar pentru pasionați destul de lucru în față. Când veți deveni profesioniștii pe care ne străduim să-i formăm, vă veți întrista, deoarece veți constata că știm prea puțin pentru a putea rezolva eficient unele probleme spre binele pacienților. Această abordare duală face parte din relativismul vieții, ca trăire, dar și ca realitate.

---

<sup>23</sup> Alberts Bruce, Johnson Alexander, Lewis Julian, Morgan David, Raff Martin, Roberts Keith, Walter Peter, editors. *Molecular Biology of the Cell*, 6<sup>th</sup> Edition. Garland Science: New York and Abingdon, UK; 2014. Pentru ediția a patra a acestui manual, există acces liber pe internet, la adresa cu următoarea sintaxă: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/> (accesat în 10 octombrie 2020).

<sup>24</sup> O variantă „sumarizată” a acestui tratat (*Essential in cell biology*), elaborată tot sub coordonarea lui Bruce Alberts (președinte al Academiei Naționale de Științe din SUA, între 1993 și 2005, ca și editor șef al revistei *Science*, numit în 2007) se află în proces de traducere în limba română prin efortul a câtorva cadre didactice din catedra noastră, în colaborare cu colegi de la alte universități de profil. Este posibil să apară cândva, în primăvara lui 2021, depinzând și de editura care ne-a solicitat pentru acest proiect editorial.

<sup>25</sup> Lodish Harvey, Berk Arnold, Kaiser Chris A., Krieger Monty, Bretscher Anthony, Ploegh Hidde, Amon Angelika, Martin Kelsey C. *Molecular Cell Biology*, 8<sup>th</sup> Edition. New York: W.H. Freeman-Macmillan Learning; 2016. Există acces liber, pentru ediția a patra a manualului, prin conectarea la adresa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21475/> (accesat în 10 octombrie 2020).

<sup>26</sup> Adresa de acces a acestui website este: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.