مقاله مروری

تغییرات سه بعدی ساختمان مولکولی لیپیدها در غشاء سلول و ارتباط آن با اندوسیتوز و اگزوسیتوز

دکتر آزادرضا منصوریان* - دکتر اختر سیفی**

چکیده

در حالت طبیعی تمام لیپیدهایی که در غشاءهای سلولی یافت می‌شوند ساختمان دو لایه دارند ولی به تجربه ثابت شده است که تعدادی از همین لیپیدها وقتی که از غشاء طبیعی سلول استخراج می‌شوند و در محیط آبی خارج سلول در آزمایشگاه قرار می‌گیرند ساختمان غیر دو لایه به خود می‌گیرند که به شکل استوانه شش وجهی می‌باشد در صورتی که همین لیپیدها در ساختمان طبیعی غشاء سلول همان ساختمان متعارف دو لایه را دارند. تحقیقات متعدد بر روی غشاءهای سلولی ثابت کرده و است که عوامل مختلفی مانند آنزیم‌ها (لیپاز)، درجه حرارت، تغییرات PH حضور بعضی از یون‌ها و هم چنین بعضی از پدیده‌های زیست - شیمیائی (بیوشیمیائی) ، زیست - فیزیکی و فیزیولوژیک می‌توانند ساختمان دو لایهٔ بعضی از لیپیدهای موجود در غشاءهای سلولی را به وضعیت غیر دو لایه یا شش وجهی مزبور تبدیل نمایند. پدیده‌هایی مانند اگزوسیتوز از تماس دو سطح داخلی سیتوپلاسمی لیپیدهای غشاء سلولی به وجود می‌آیند ، در صورتی که اندوسیتوز در نتیجه تماس دو سطح خارجی غشاء سلولی به وقوع می‌پیوندند ؛ در پدیده انتشار هم تغییرات ساختاری لیپیدهای دولایه به غیر دولایه مشخص شده است. هدف این مقاله شرح چگونگی تغییرات ساختمان ملکولی این لیپیدها در غشاء سلولی است ، تغییراتی که می‌توانند در اثر فعالیت بعضی از عوامل ذکر شده همچون آنزیم‌ها، تغییر ساختمان فضایی داده و از شکل متعارف دو لایه به غیر دو لایه تبدیل شده و در نتیجه این تغییر وضعیت ، اعمال حیاتی سلول صورت پذیرد.

واژه‌های کلیدی: غشاءسلولی - لیپید دولایه - لیپید غیردولایه - اگزوسیتوز - اندوسیتوز

* - استادیار بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی گرگان

** - عضو هیأت علمی گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی گرگان

مقدمه

یکی از مهم‌ترین خصوصیات سلول‌های زنده این است که توسط غشاء سلولی احاطه شده‌اند که سلول را از محیط خارج جدا می‌کند . سلول به کمک غشاء سیتوپلاسمی می‌تواند واکنش‌ها و اعمال حیاتی داخل خود را با توجه به تغییرات زیادی که در خارج در جریان است ثابت نگهدارد. هم‌چنین این غشاء می‌تواند به سلول این توانایی را بدهد که آنچه را که احتیاج دارد جذب و مواد زاید حاصله از واکنش‌های سوخت و سازی[1] را دفع کند.

غشاء سلول‌های تک یاخته[2] نسبتاً ساده و از نظر ریخت‌شناسی[3] دارای یک و یا دو غشاء زیست‌شناختی که در داخل سلول قابل تمایز می‌باشند ولی موجودات زنده پریاخته[4] دارای غشاءهای متعدد زیست‌شناختی هستند که در داخل سلول پراکنده‌اند و به این ترتیب این سلول‌ها دارای فضاهای متعددی در داخل سلول می‌باشند که توسط غشاء زیست‌شناختی مختص به خود احاطه شده‌اند و نهایتاً اعمال زیستی مربوط به خود را انجام می‌دهند. به غیر از نقشی که غشاء به عنوان محافظ سلول بازی می‌کند، پروتئین‌ها و گیرنده‌های غشاء سلول را نیز حمایت و سازماندهی می‌نماید و مسلماً وجود این پروتئین‌ها و گیرنده‌ها در غشاء سلول برای عملکرد پمپ‌های موجود در غشاء و نظام انتقال و هم‌چنین فعالیت‌های مختلف شیمیایی - هورمونی سلول ضروری است.

از نظر ساختمانی مواد تشکیل دهنده غشاء زیست‌شناختی شامل پروتئین ، لیپید ، کربوهیدرات کلسترول ، یون‌ها و آب می‌باشد . ولی هنوز به درستی نمی‌دانیم چرا یک لیپید و یا کربوهیدرات به خصوص مورد نیاز یک غشاء است و هم چنین در حال حاضر اعمال حیاتی بسیاری از پروتئین‌های غشاء زیست‌شناختی کاملاً مشخص نمی‌باشد .

ولی به هر حال تغییرات ساختمانی لیپیدها در انتقال علائم و مواد از غشاء سلولی موضوع ثابت شده‌ای می‌باشد و کاملاً مشخص است که بیوسنتز غشاء سلولی یک جریان حیاتی در رشد سلول‌ها بوده و چگونگی تشکیل ، ترکیب و جابه‌جایی لیپیدهای مختلف غشاء سلولی (از جمله کلسترول، اسفنگومیلین، گلیکولیپیدهاو فسفاتیدیل‌سرین) طرح‌های تحقیقاتی رایج در آزمایشگاه‌های مجهز دانشگاه‌های معتبر می‌باشد. هم چنین نتایج تازه نشان می‌دهند که اسفنگولیپیدها و سوخت - سازهٔ[5] آن‌ها می‌تواند در انتقال علائم در دو طرف غشاء سلولی نقش مهمی داشته باشند (۲و۱).

تحقیقات زیادی روی ساختمان غشاء در طی هفتاد سال گذشته انجام شده و مدل‌های مختلفی در این زمینه پیشنهاد شده است که اولین نظریه قابل قبول ، از آن مطالعهٔ گورتر و گرندل (۳) می‌باشد. آن‌ها با مطالعاتی که روی غشاء گلبول‌های انسان انجام دادند به این نتیجه رسیده بودند که غشاء سلولی از لیپیدهای دو لایه تشکیل شده است . مطالعات دانشمندان در این زمینه ادامه داشت و نتایج تحقیقات مشخص نمود که در غشاءهای مختلف درصدهای مختلفی از پروتئین هم دیده می‌شود. در پی این نتایج ، دو دانشمند دیگر (۴) پیشنهاد کردند که در ساختمان غشاء زیست‌شناختی ، پروتئین‌ها هم به نحوی شرکت دارند .

---

1 - *metabolic*
2 - *Prokaryotic cell*
3 - *morphology*
4 - *Eukaryotes*
5 - *metabolite*

طبق این نظریه پروتئین‌های کروی خارج لیپیدهای دو لایه را پوشش می‌دهند. برای توضیح انتقال فعال و انتشار تسهیل شده مواد در اطراف غشاء سلولی ، مدل مزبور به این ترتیب اصلاح شد که پروتئین‌ها در داخل غشاء قرار می‌گیرند و غشاء را قطع می‌کنند (۵).

دانشمندان زیادی با استفاده از فنونی مانند میکروسکوپ الکترونی ، اشعه ایکس(X) و رنگ‌آمیزی شیمیایی بافت‌ها ، پیشنهاد کردند که داخل و خارج غشاء سلولی از نظر ساختمانی با هم متفاوتند و در ادامه این تحقیقات وجود کربوهیدرات در خارج غشاء مطرح شد (۶).

مطالعات در این زمینه توسط گروه‌های مختلف دیگر نیز تأیید شده است (۱۰و۹و۸و۷). این محقّقین با استفاده از فنون آزمایشگاهی فیزیکی و شیمیایی یاد شده به این نتیجه رسیدند که غشاء زیست‌شناختی در زیر میکروسکوپ الکترونی ظاهر گرانولی دارد و به کمک موادپاک‌کننده[1] به صورت مجتمعات لیپوپروتئینی در می‌آیند.

دانشمندان دیگر در گزارش‌های خود (۱۲و۱۱) عقیده داشتند که پروتئین‌های غشاء سلولی تعداد زیادی اسید آمینه‌های غیر قطبی دارند و این اسیدهای آمینه می‌توانند با مناطق آب‌گریز (هیدروفوب) لیپیدهای دو لایه پیوندهای مخصوص بین گروه‌های غیر قطبی را ایجاد نمایند و نهایتاً مدل‌های مختلف لیپوپروتئینی یاد شده در این مدت با هم در آمیخته شد و مدل ارائه شده توسط سینگر و نیکلسون به نام مدل موزائیک - سیال[2] ساختمان قابل قبول غشاء سلولی و زیست‌شناختی می‌باشد که به طور کلی مورد قبول همگان قرار گرفته است (۱۳).

مطالعات در ارتباط با نقش لیپیدها و پروتئین‌های غشاء سلولی به همین جا ختم نمی‌شود. محققین گوناگون فعالیت‌های خود را از زوایای مختلف روی لیپیدها و پروتئین‌ها متمرکز کرده‌اند که جدیدترین این تحقیقات در ارتباط با چگونگی ترکیب این مواد در داخل سلول و هم‌چنین انتقال این ملکول‌ها از داخل سیتوپلاسم به روی غشاء و چگونگی نقش این لیپیدها در انتقال علائم و تشکیل پدیده‌هایی همچون اگزوسیتوز می‌باشد (۱۴ و ۱۵ و ۱۶ و ۱۷).

چگونگی تغییرات لیپیدها در غشاء سلولی و زیست‌شناختی

مدل موزائیک - سیال ، هنوز هم به عنوان مدل قابل قبول در منابع و کتاب‌های علمی در مورد ساختمان غشاء سلول زنده مطرح است. یکی از مشخصه‌های این فرضیه تاکیدی است که روی نقش لیپیدهای دو لایه‌ای[3] شده است. این لیپیدیها در غشاء زیست‌شناختی حضور دارند و پروتئین‌های غشاء را در بر می‌گیرند. بایستی متذکر شد که شمار محدودی از موجودات زنده هستند که فرضیه غشاء فوق در مورد آن‌ها صدق نمی‌کند که در این میان می‌توان از باکتری بنام هالوباکتریوم هالوبیوم[4] نام برد که غشاء این تک یاخته غیر قابل انعطاف ، سفت و محکم بوده و حالت کریستالی به خود می‌گیرد. ولی به غیر از این موارد استثنایی، لیپیدهایی که در غشاء زیست‌شناختی حضور دارند بایستی در حالت کریستال - مایع و سیال باشند تا پروتئین‌های غشاء سلولی بتوانند اعمال فیزیولوژیک خود

1 - detergent
2 - Fluid - Mosaic Model
3 - Lipid - bilayer
4 - Halobacterium halobium

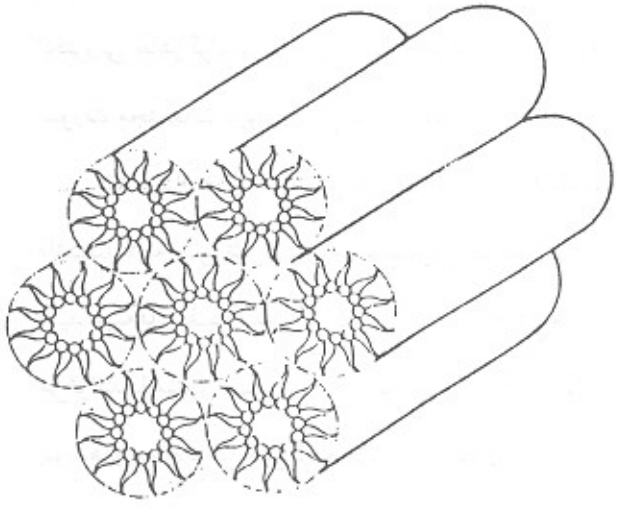
را انجام دهند . حضور لیپیدهای دو لایه در غشاء توسط محقّقین زیادی به اثبات رسیده است (۵۴و۳۸و۲۲و۲۱و۲۰).

تغییرات این لیپیدهای دو لایه از حالت کریستال - سیال به حالت کریستال - ژل مانند ، روی حرکت (۳۸و۲۳) و اعمال زیست - شیمیایی پروتئین‌های داخل غشاء اثرات اساسی به‌جامی‌گذارد (۵۴و۲۴). مشاهداتی از این قبیل به منزلهٔ تایید مجدد مدل موزائیک - سیال غشاء سلولی می‌باشد. ولی می‌بایست متذکر شد در عین حالی که این نظریه خیلی از خصوصیات ساختمانی و واکنش‌های زیست‌شناختی غشاء را تشریح می‌کند توضیح قابل قبولی برای حضور انواع متعدد و گوناگون لیپیدهای موجود در غشاء راکه از مشخصه‌های غشاء سلولی می‌باشد ، ارائه نمی‌دهد. موضوع دیگری که در این فرضیه دیده می‌شود و قابل بحث و بررسی است ، چگونگی پیوند بین بعضی از لیپیدها و پروتئین‌های غشاء و خصوصاً پروتئین‌های موجود در داخل غشاء است که تحقیقات بیشتر در این زمینه هم چنان ادامه دارد (۱۸و۱۷و۱۶و۱۵و۱۴و۲و۱).

موضوع مهم دیگری که اخیراً از طرح‌های تحقیقاتی رایج آزمایشگاه‌هاست چگونگی تاثیر بعضی از عوامل در سلول‌هاست . از مهم‌ترین این موارد می‌توان از آنزیم‌هایی چون (فسفولیپازها) نام برد که در تشکیل ساختمان دیگری از لیپیدها غیر از ساختمان متعارف دولایه نقش دارد و همچنین در اثر همین این آنزیم‌هاست که سوخت-سازه‌های دیگری از لیپیدها تولید خواهد شد که در تنظیم پدیده‌هایی چون اگزوسیتوز موثر خواهند بود (۲۹ و ۲۸ و ۲۷ و ۲۲ و ۲۱ و ۲۰ و ۱۹).

ساختمان غیر دولایه لیپیدهای غشاء سلولی

مسأله مهمی که قابل توجه می‌باشد این است که تعدادی از لیپیدهای غشاء سلولی و زیست‌شناختی وقتی از بافت استخراج می‌شوند و در محیط آبی قرار می‌گیرند ساختمان دو لایه‌ای راکه انتظار می‌رود به خود نمی‌گیرند و به صورت ساختمان‌های غیر دو لایه[1] دیده می‌شوند. ولی آن‌چه بسیار قابل توجه می‌باشد این است که این لیپیدهای غیردولایه موقعی که به صورت مجزا در آب قرار می‌گیرند این شکل را پیدا می‌کنند ، ولی همین لیپیدها در غشاء سلولی طبیعی ، ساختمان معمولی متعارف دولایه را پیدا خواهند کرد. این ساختمان لیپیدهای غیردولایه به شکل شش وجهی استوانه‌ای[2] است (۲۵و۲۶) (تصویر شماره یک).



تصویر شماره ۱ :

ساختمان غیردولایه لیپیدها (شش‌وجهی استوانه‌ای شکل)

1 - Non - bilayer lipid 2 - Hexagonal

جدول شماره (۱) : مطالعه غشاءهای زیست‌شناختی در سلول‌های کبدی موش نشان می‌دهد که لیپیدهای غیر دو لایه با نسبت‌های متفاوت در ساختمان آن‌ها وجود دارد.

سلول کبد (موش صحرایی)	نسبت فسفو لیپید غیر دو لایه	نسبت وزنی پروتئین به لیپید
غشاء سیتوپلاسمی	۱۸/۵	۱/۳۸
غشاء هسته	۲۲/۷	۱/۶
غشاء داخلی میتوکندری	۴۲/۷	۳/۲
غشاء خارجی میتوکندری	۲۶/۶	۱/۱

مطالعات کلّی که روی غشاءهای سلولی و زیست‌شناختی که از سلول‌های مختلف انجام شده این قضیه را تأیید کرده است که به استثنای غشاء میلین سلول‌های عصبی، قسمتی از لیپیدهای سایر غشاءها دارای لیپیدهایی هستند که وقتی آن‌ها را از غشاء استخراج و در آب پخش می‌کنند تشکیل لیپید دو لایه را نمی‌دهند و تماماً ساختمان غیردولایه شش وجهی استوانه‌ای شکل را به خود می‌گیرند.

جدول شماره (۱) نشان می‌دهد که مقدار بالایی از لیپیدهای موجود در غشاهای زیست‌شناختی سلول‌های کبدی موش صحرایی ساختمان غیر دو لایه شش‌وجهی را تشکیل می‌دهند (۲۶و۲۶).

در ارتباط با غشاء تیلاکوئیدی کلروپلاست وقتی که لیپیدهای قطبی این غشاء استخراج و در آب پخش می‌شوند نیمی از آنها ساختمان دو لایه را تشکیل نمی‌دهند و به جای آن ساختمان غیر دو لایه شش وجهی استوانه‌ای شکل به خود می‌گیرند (۲۷و۲۷و۲۶). چنین مشاهداتی این سؤال رامطرح می‌کند که اولاً چه نقشی این لیپیدهای غیردولایه در غشاء سلولی و زیست‌شناختی دارند و مسأله دیگر که‌اهمیت آن شاید به مراتب بیشتر از موضوع فوق باشد این است که چه تأثیر و نفوذی چنین لیپیدهایی می‌توانند به روی سایر لیپیدها و پروتئین‌ها که به طور هماهنگ ویکپارچه در غشاء زیست‌شناختی متمرکز شده‌اند داشته باشند.

لیپیدهای غشاء سیتوپلاسمی و زیست‌شناختی

لیپیدها در تشکیل ساختمان فیزیکی غشاء سلول نقش مهمی بازی کرده و نهایتاً اعمال حیاتی غشاء را هدایت می‌کنند . لیپیدهای غشاء از نظر ساختمانی دو قطبی amphipathe می‌باشند یعنی زنجیره هیدروکربنی در این لیپیدها ، غیر قطبی (آب گریز) و قسمت دیگر مولکول قطبی (آب دوست) است. قسمت قطبی مولکول می‌تواند شامل گروه‌هایی مانند فسفات در فسفولیپیدها ، کربوهیدرات در گلیکولیپیدها باشد . دو قطبی بودن لیپیدها باعث می‌شود که وقتی این مولکول در آب پخش شود گروه قطبی در تماس با مولکول‌های آب و قسمت غیرقطبی از آب گریزان باشد.

عوامل مهمی که روی حالت چندریختی[1] این لیپیدها

1 - Polymorphism

تأثیر می‌گذارند عبارتند از درجه حرارت ، حجم آب و ماهیت آب. این مطالعات توسط گروهی از محققین صورت گرفته است (۳۳و۳۲و۳۱و۳۰).

وقتی آب را به پودر لیپید اضافه کرده و درجه حرارت را تا بالای درجه حرارت تغییر وضعیت لیپید[1] افزایش داده به طوری که آب بتواند به مناطق قطبی لیپید نفوذ کند ، در این حالت گروه قطبی سر لیپید که در آب محلول است هیدراته و زنجیره‌های هیدروکربنه لیپید ذوب می‌شود (۳۲). حال اگر درجه حرارت این محیط را به پایین درجه حرارت انتقالی مزبور تغییر دهیم هیدروکربورهای لیپیدها از حالت غیر منظم خود به حالت منظم کریستالی در خواهند آمد ولی آبی که به داخل قسمت قطبی مولکول وارد شده است از نظام (آب - لیپید) خارج نخواهد شد .

مطالعات زیست‌فیزیکی اشعه ایکس (X) و کالری‌سنجی حاکی از آن است که در اثر تغییرات حرارت می‌توان دو حالت کریستال مایع و حالت ژل را در لیپیدهای غشاء سلول پیدا کرد.

قابلیت این نظام که می‌تواند در اثر تغییر درجه حرارت و مخصوصاً در یک درجه حرارت مخصوص (Tc) از کریستال مایع به ژل و بالعکس تغییر شکل دهد یکی از خصوصیات بسیار ارزشمند می‌باشد که می‌توان نتایج آن را به غشاء زیست‌شناختی عمومیت داد .

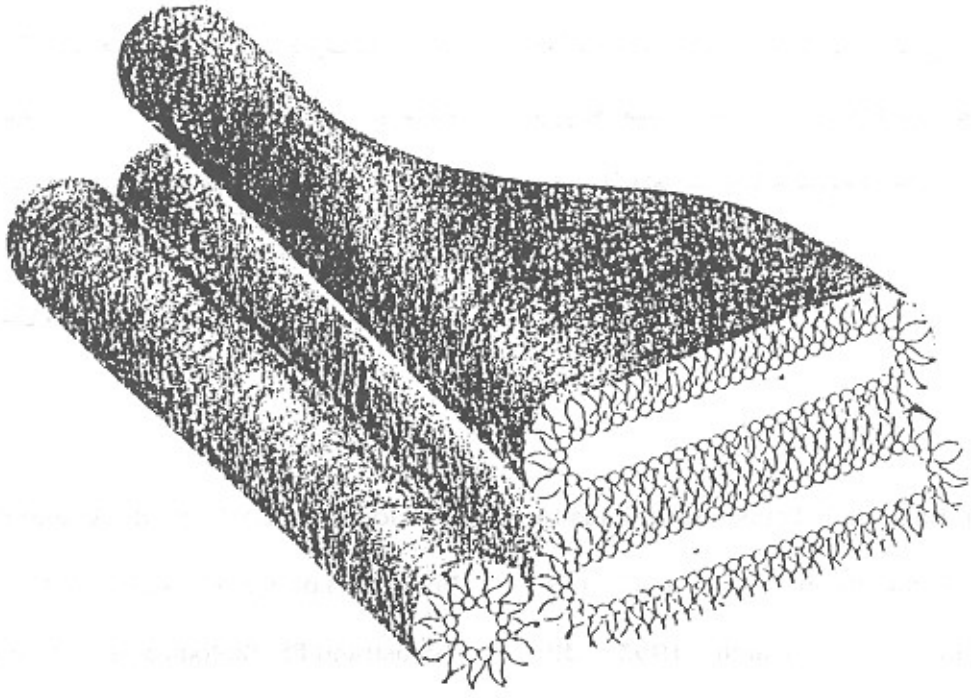
این درجه حرارت (Tc) رابطه مستقیم با ماهیت زنجیره‌های کربنی ، قسمت قطبی سر مولکول و هم چنین ماهیت آب مورد نظر دارد.

پیوندهای غیر اشباع سیس (Cis) در زنجیره‌های هیدروکربنی ، Tc را پایین می‌آورد و یکی از دلایل این امر آن است که پیوندهای Cis فضای خالی در بین زنجیره‌های هیدروکربنه ایجاد می‌کند و پیوندهای آب گریز تشکیل شده بین زنجیره‌های اسید چرب را کم می‌کند. حضور یون‌ها در آب می‌تواند ، Tc را تغییر دهد (۳۶و۳۵و۳۴). هم‌چنین تغییرات کم غلظت یون‌ها حتی می‌تواند ساختمان تشکیل شده لیپید دو لایه را تغییر دهد. در یک پژوهش مشاهده شده است که قرار دادن کلسترول ، پلی پپتید و پروتئین‌ها در کنار لیپید می‌تواند چندریختی آن‌را در نظام آبی بر هم زند (۳۸و۳۷). تغییر حالت از کریستال ژل مانند به کریستال مایع و بالعکس که در لیپید غشاء سلولی دیده می‌شود در حال حاضر بهترین و قابل قبول‌ترین مدل را برای ساختمان غشاء سلولی و زیست‌شناختی ارائه داده است که آن را همان طور که قبلاً گفته شد مدل موزائیک - سیال غشاء زیست‌شناختی می‌نامند. در حال حاضر کاملاً مشخص شده است که تمام لیپیدهایی که از غشاء سلولی استخراج می‌شوند در آب ، لیپید دو لایه را تشکیل نمی‌دهند و مطالعات زیست‌فیزیکی اشعه ایکس نشان داده است فاز صفحه مانند[2] از مشخصات لیپیدهای دو لایه ، و ساختمان استوانه‌ای مانند شش وجهی ، از مشخصات لیپیدهای غیر دولایه است (۴۰و۳۹).

ساختمان شش وجهی استوانه‌ای شکل

ساختمان غیر دولایه لیپیدهای غشاء سلولی به صورت شش وجهی سیلندر مانند (استوانه‌ای) می‌باشد که آب داخل سیلندر ، قسمت‌های قطبی سر لیپید را هیدراته می‌کند و قسمت غیر قطبی زنجیره‌های هیدروکربنی

1 - *Phase - Transition Temprature*
2 - *Lamellar Phase*



تصویر شماره ۲: تغییر وضعیت لیپیدهای دولایه به غیردولایه در غشاء سلولی

درخارج از سیلندر قرار می‌گیرند.

بعضی از لیپیدهایی که این ساختمان غیر دولایه را (شش وجهی استوانه‌ای شکل) را تشکیل می‌دهند عبارتند از : فسفاتیدیل‌اتانول‌آمین (*PE*) (۴۳و۴۲و۴۱)، منوگلاکتوزیل‌دی‌اسیل‌گلیسرول (*MG*) (۴۵و۴۴) ، منوگلوکوزیل‌دی اسیل‌گلیسرول (۴۷و۴۶).

ساختمان دو لایه لیپیدهای غشاء مثلاً کاردیولیپین غشاء داخلی میتوکندری سلول ، در اثر اضافه شدن یون کلسیم می‌تواند به ساختمان شش وجهی استوانه‌ای شکل تغییر یابد که این پدیده به غلظت یون کلسیم بستگی دارد (۴۸). جدول (۱) نشان می‌دهد که درصد بالایی از لیپیدهای غشاء داخلی میتوکندری دارای لیپیدهای غیردولایه می‌باشند. نقش این لیپیدها و ارتباط آن با غشاء زیست‌شناختی توسط محققین مختلف بررسی شده است و نتایج حاصله نشان می‌دهد که چنین ساختمانی (شش وجهی استوانه‌ای شکل) در غشاء زیست‌شناختی طبیعی دیده نمی‌شود ولی می‌توان این ساختمان را به کمک بعضی از عوامل مانند آنزیم لیپاز ، حرارت و تغییر *PH* در غشاء القاء کرد (۵۰و۴۹و۴۹و۲۶).

عواملی از قبیل آنزیم‌ها (لیپاز) ، درجه حرارت ، ساختمان شیمیایی بعضی از لیپیدها ، *PH* ، یون‌ها ، حضور پروتئین‌ها و پلی پپتیدها می‌توانند ، در تغییر وضعیت ساختمان دو لایه به غیر دولایه نقش حیاتی داشته باشند (۵۱). تصویر شماره ۲ نمایی از این تغییر وضعیت را نشان‌می‌دهد.

بعضی از پروتئین‌هایی که در داخل غشاء سلول وجود دارند می‌توانند به تثبیت ساختمان دو لایه لیپیدهای غشاء کمک کنند. هم‌چنین در تشکیل این پدیده قسمت قطبی و قسمت غیر قطبی فسفو لیپید و سایر لیپیدهای غشاء سلول مؤثر هستند.

بعضی از پدیده‌های انتقال ، مانند اگزوسیتوز ، در اثر فعالیت آنزیم‌ها (لیپاز) و دخالت سایر عوامل در غشاء سلول و تحت تأثیر تغییر وضعیت ساختمانی لیپیدها، امکان‌پذیر می‌باشد. پدیده‌های دیگر همچون اندوسیتوز و همچنین انتقال ملکول‌های قطبی از غشاء سلول ، تابع فعالیت بعضی از عوامل چون آنزیم ، تغییرات *PH*، حرارت و یون‌ها هستند. نتیجه تمام این واکنش‌ها تغییر وضعیت ساختمان متعارف دو لایه لیپیدهای غشاء به غیر دولایه است (۵۳و۵۲و۴۸و۴۷و۲۷).

منابع

1 - Allan D, Kallen KJ. Transport of lipids to the plasma membrane of animal cells. Progress in lipid research 1993; 32: 195-219.

2 - Allan D, Kallen KJ. Is plasma membrane lipid composition defined in the exocytic or the endocytic. Trends in cell Biology 1994; 4: 350-353.

3-Gorter E, Grendel F. Lipid extracted from erythrocyte membrane spread as a monolayer at air-water interface. J Exp Med 1925; 41: 439

4 -Danielli JF, Davson H. Lipid core of nautral membrane was sandwiched between two layer of proteins. J.cell comp. physiol 1935; 5: 495.

5-Stein WD, Danielli JF. Protein penetrate across the lipid bilayer. Disc Faraday soc 1956; 21: 238

6-Robertson JD. In : Cellular membrane in Development (Lock, M.ed), Academic press, Newyork, London.1964, pp 1-81.

7-Sjostrand FS. Biological membrane have a granular appearance. Symp.Japan Soc Cell Biol 1965; 14: 103

8- Fensome A, Cunningham E, Prosser S, Tan SK, Swigart P, Thomas G, Hsuan J, Cockeroft S. PITP restore GTP-stimulated protein secertion from cytosol by promoting PIP2 synthesis. Cur Bio 1996; 730-738.

9-Green DE, Perdue JF. Membrane can be dissociated into lipoprotein complexes by detergent. Annu. N.Y Acad Sci 1966; 137: 667

10 -Benson AA In: membrane models and formation of biological membrane North Holland Amsterdam, 1968.

11-Vanderkooi G, Green DE. Membrane protein contains large number of apolar amino acids that penerate into lipid bilayer.

Proc Natnl Acad Sci 1970; 66:615.

12-Finean JB. Apolar amino acids associated with hydrophobic region of the lipid bilayer. Sub Cell Biochim 1972; 1: 363.

13-Singer SJ, Nicolson GL. The fluid mosaic model of the structure of cell membrane Science 1972; 175: 720

14- Hara S, Swigart P, Jones D, Cokkcroft S. The first 5 amino acids of the carboxy terminus of phosphatidylinositol transfer protein play a critical role in inositol lipid signaling. Jou Bio Chem 1997; 272: 14909 - 14913.

15- Kular G, Loubtchenkov M, Swigart P, Whatmore J, Ball A, Cockcroft S, Wetzker R. Co-operation of phosphatidylinositol transfer protein with phosphoinositide-3 -Kinase in human neutrophils. Bio Jou 1997; 325: 299-301.

16- Panaretou C, Domin J, Cockcroft S, Waterfield MD. Characterization of an adaptor protein (P150) for the phosphatidylinositol-3 -Kinase. Jou Bio Chem 1997; 272: 2477-2485.

17- Cunningham E, Tan SW, Swigart P, Hsuan J, Bandaitis V, Cockcroft S. The yeast and mammalian isforms of phosphatidylinositol transfer protein can all restore phospholipase C mediated inositol lipid signalling in cytosol. Proc Natl Acad Sci 1996; 93: 6589-6593.

18- Newman TM, Tian M, Comperts BD. Ultrastructural characterisation of tannic acid arrested degranulation of GTP-gamma-s stimulated guinea pig eosinophils. European Journal of cell Biology 1996; 70: 209-220.

19- Fensome A, Whatmore J, Morgan CP, Jones, Codkcroft S. ADP-ribisylation factor and Rho proteins mediated FMLP-dependent activation of phospholipase in human neutrophil. Jou Bio Chem 1998; 273: 13157-13164.

20- Codkcroft S. Phospholipase D : regulation by GTpase and protein kinase C and physiological relevance. Progress in lipid research 1997; 34(4): 345-370.

21- Morgan CP, Sengelov H, Whatmore J, Borregaard N, Codkcroft S. ARF-regulated phospholipase D activity localizes to secretory vesicles and mobilizes to the plasma membrane. Biochemical Journal 1997; (325): 581-585.

22- Fensome A, Cunningham E, Prosser S, Tan SK, Swigart P, Thomas G, Hsuan J,

Codkcroft S. ARF and PITP restore GTP-stimulated protein secretion from cytosol-depleted HL60 cells by promoting PIP2 synthesis. Current Biology 1996; 6 : 730-738.

23- Blaurock AE. The presence of lipid bilayer structures has been identified in biomembrane preparation. Biochim, Biophys Acta 1982; 650: 167.

24-Hoffman, et al. The conversion of lipid-bilayer from liquid crystalline to gel phase have effect on the motion of membrane proteins. Proc Natnl Acad Sci 1979; 76: 3860.

25-Warren, et al. The conversion of lipid-bilayer from liquid-crystaline to gel phase modify the biochemical function of interinsic membrane proteines. FEBS Meeting 1975; 4: 3-15.

26-Shipley GG. In Biological membrane. Vol 2 p.1 Academic press London and Newyork.7-Luch J.A (1964) J. theor Biol,1973, 7, 360.

27- Whatmore J, Morgan CP, Cunningham E, Collison KS, Willson KR, Codkcroft S. Ribosylation factor 1-regulated phospholipase D is localized at the plasma membrane and intracelluar organelles in LH60 cells. Biochemical Journal 1995; 320: 785-794.

27-Quinn PJ. Lipid-bilayer transformation from liquid to gel phase have profound effect on the function of membrane protein. Prog Biophys Mol Biol 1981;37:1.

28- Creasley SE, Jhoti H, Teahan C, Solari R, Fensome, Thomas GMH, Codkcroft S, Box B. The structure of rat ADP-ribosylation factor 1-(ARF-1) compexed to GDP determined from two diffenent crystal froms. Nature Structural Biology 1995; 2(9): 797-806.

29-Codkcroft S, Thomas GMH, Fensome, Geny B, Cunningham E, Gout I, Hiles I, Totty NF, Troung O, Hsuan JJ. Phospholipase D: A downstream effector of ARF in granulocytes. Science 1995; 263: 523-526.

30-Williams RM, Chapman D. In : Progress in chemistry of fats and other lipids, New york: pergamon 1970; p. 1 - 79

31 -Chapman D. In : Biological membrane, 1968; Vol 1. pp 125-152 Academic press .

32-Luzzati V. In: Biological membrane, New york : Academic press 1968; p. 71 -124

33-Luzzati V, Tardieu A. Temperatuer and water concentration are the dominant

factors affecting lipid polymorphic behaviour. Ann Rev Phys Chem 1974; 25: 79.

34-Hauser H, et al. The presence of ions alter the lipid-bilayer transition temprature. Biochim Biophys Acta 1977; 468: 364.

35-Puskin JS. Lipid's liquid-crystalin phase to gel transformation altered by ions. J Membr Biol 1977; 35 39

36-Trauble H, Eible H. Main transition temperature is affected by ion concertration. Proc Natnl Acad Sci 1974;71: 214

37-Chapman. The incorporation of cholestrol, polypeptides into lipid phase cause significant alteration in lipid polymorphism. A Rev Biophys 1975; 8: 185.

38- Houslay MD, Stanley. Dynamic of biological membranes, 1983, P 92-151.

39- Luzzati V, Husson F. Lipid-bilayer is only one of the liquid-crystalline configuration of membrane lipids. J Cell Biol 1962; 12: 207.

40-Luzzati V. In: Biological membrane (chapman.D ed),1968, pp 71 - 124

41-Reiss-Husson F. The non-bilayer lipid is another confugration for biological membrane. J Mol Biol 1967; 25: 636

42-Rand RP, et al chem . phys . Lipids, Phosphatidylethanol amines (PE) forms non-bilayer structure ;1971, 6, 333

43 -Cullis PR, et al. Hexagonal-II is another form of lipid structure for some phospholipids in biological membrane. Biochim Biophys Acta 1978; 513: 11.

44-Shipley GG, et all. Monogalactosyldiacylglycerol are among the lipids that exhibit non-bilayer structure. Biochim Biophys Acta 1973; 311,531

45-Sen, et al. The sturcture and thermotropic properties of pure 1,2 - Diacylgalactosylglycerols in aqueous systems. Biochim Biophys Acta 1981; 663,380

46-Wies L, et al. Monoglucosyldiacylglycerol exhibit non-bilayer structure. Biochim Biophys Acta 1978; 512,241

47 -De Kruijff B, et all. Hexagonal-II structure is common confugration of some glycolipids from the cell membrane. Biochim Biophys Acta 1979; 555,200.

48-Vail WJ, Stollery JG. Cardiolipin changes its bilayer stucture to hexagonal-II by addition of Ca^{2t} ions. Biochim Biophys Acta 1979; 551,74

49-Gounaris, et al. The formation of

non-bilayer structures in total polar lipids extracts of chloroplast membranes. Biochim Biophys Acta 1981; 731, 129

49-Qounaris, et al. Polyunsaturated Fattyacyl of galactolipids are involved in the control of bilayer non-bilayer lipid transition in higher plant chloroplasts. Biochim Biophys Acta 1988; 732, 229

50-Thomas, et al. Low PH and phospholipase A2 treatment induce the phase-separation of non-bilayer lipids within chloroplast membranes. FEBS lett 1985; 183,161

51-Taraschi TF, et al. Some intrinsic membrane proteins may stabilise the lipid bilayer structure. Biochim Biophys Acta 1982; 685, 153

52 -Cullis PR, De Kruijff B. Some factors can play a role in modulating the bilayer, non-bilayer configuration of phospholipids. Biochim Biophys Acta 1979; 559, 399.

53- Cullis, et al. Certain types of membrane transport have been related to the ability of some membrane lipids to exhibit non-bilayer structure. Can J Biochim 1980; 58: 1091.

54- Houslay KK, Stanley, Houslay MD, stanley. Dynamics of bilogical membranes. 1983 ; p: 281-325.