

## TRATWY LIPIDOWE – MIKRODOMENY BŁON BIOLOGICZNYCH

LIPID RAFTS – MICRODOMAINS OF BIOLOGICAL MEMBRANES

Anna Maria KORDOWIAK, Sławomir KORDOWIAK jr.

Zakład Biochemii Ogólnej, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii,  
Uniwersytet Jagielloński, Kraków

*Streszczenie:* W artykule przedstawiono poglądy dotyczące budowy oraz roli „tratw lipidowych” – heterogennych, bogatych w sterole i sfingolipidy mikrodomen występujących w błonie komórkowej (plazmalemie), a także w błonach organelli wewnątrzkomórkowych, np. kompleksie Golgiego, siateczce śródplazmatycznej czy mitochondriach. Tratwy lipidowe mogą mieć różne rozmiary. Najczęściej ich średnica wynosi 50–100 nm, ale występują również duże formy o średnicy 200–500 nm. Najmniejsza tratwa ma średnicę 5–20 nm oraz krótki okres trwania (rzędu milisekund). Tratwa lipidowa o wymiarach 5 nm zawiera około 30–40 lipidów i 6–10 charakterystycznych dla niej białek. Mimo małych rozmiarów pojedynczej tratwy, suma ich powierzchni stanowi około 30% całej powierzchni błony plazmatycznej. W zależności od składu (głównie cholesterolu) i oddziaływań typu białko-białko i białko-lipidy małe tratwy mogą ulegać koalescencji i tworzyć struktury o średnicy 500 nm. Początkowo uważano, że tratwy są stabilnymi strukturami, które tylko wolno i nieznacznie zmieniają się w czasie. Ostatnie doświadczenia wykazały jednak, że są to struktury bardzo dynamiczne, stale i szybko zmieniające swój skład i odgrywające ważną rolę w różnych procesach biologicznych. Wykazano ponadto, że takie same cząsteczki występujące w tratwach pełnią różne funkcje w zależności od położenia czy po stronie zewnętrznej, czy wewnętrznej (cytoplazmatycznej) błony plazmatycznej. Cząsteczki tratw lipidowych mogą ulegać przemieszczeniom w ich obrębie, a zmiana położenia ze strony cytoplazmatycznej na zewnętrzną zależy od ilości cholesterolu i innych lipidów w tratwach i może być bardzo szybka (następuje w ciągu nanosekund). Tratwy lipidowe biorą udział w wielu procesach komórkowych, takich jak: transdukcja sygnałów, endocytoza klatryno-niezależna (kaweolarna) i in.

*Słowa kluczowe:* tratwy lipidowe, mikrodomeny = mikroobszary, błony biologiczne.

*Abstract:* In this paper the current opinions on the structure and function of the „lipid rafts” – heterogeneous, sterols and sphingolipids rich microdomains that occur in the plasma membrane but also in the membranes of some intracellular organelles e.g. Golgi complex, endoplasmic reticulum or mitochondria were presented. Lipid rafts have different dimensions. Their diameters often range from 50 to 100 nm, but larger forms with diameters of 200–500 nm also exist. The smallest lipid raft with diameter of 5 nm lipid raft contains approximately 30–40 lipids and 6–10 characteristic proteins. In spite of the small size of a single raft, the overall surface area of all lipid rafts accounts for approximately 30% of the entire surface of the plasma membrane. Depending of contents (mainly cholesterol) and protein-protein and protein-lipid interactions small rafts may coalesce to form structures 500 nm in diameter. Initially, lipid rafts were

regarded as stable structures, that undergo only slow and slight temporal changes. As follows from the most recent experiments, these structures have been found to be highly dynamic, that constantly change their composition and play an important role in various biological processes. Moreover, it has been demonstrated that the same molecules occurring in the microdomains have different functions depending on which side of the plasma membrane (external or internal (cytoplasmic)) they appear. They may also translocate from one side to the other. The change of a position within the cytoplasmic and external sides of membrane depends on the amount of cholesterol and other lipids in the rafts, while the change of composition may take nanoseconds only. Lipid rafts were found to participate many cellular processes such as signal transduction, clathrin-independent (caveolar) endocytosis and others.

*Key words:* lipid rafts, microdomains, biological membranes.

## 1. WSTĘP

Klasyczny model budowy błony biologicznej, zaproponowany w 1972 roku przez Singera i Nicolsona [49], zwany „modelem płynnej mozaiki”, zakłada, że błonę elementarną tworzy homogenna dwuwarstwa lipidowa wraz z flotującymi w niej białkami. Wprawdzie pierwsze doniesienia o niejednorodności błon pochodzące z doświadczeń biofizyków ukazały się już w 1970 roku [22,34,43], dopiero w dalszych badaniach wykazano obecność w błonach komórkowych uporządkowanych zgrupowań lipidów (tzw. klastrów lipidowych) oraz swoistych związanych z nimi białek, jako różnych od reszty błony mikrodomen [38,47,48]. W eksperymentach polegających na homogenizacji komórek w obniżonej temperaturze i w obecności niejonowych detergentów (np. Tritonu X-100) uzyskiwano nierozpuszczalne w detergentach najlżejsze frakcje, które cechowała duża gęstość i ściśle upakowanie glikosfingolipidów, cholesterolu i glicerofosfolipidów zawierających więcej nasyconych kwasów tłuszczowych oraz pewnych swoistych, związanych z nimi białek. Pozostałe fragmenty błony wykazywały luźne upakowanie lipidów i niższe nasycenie występujących w nich kwasów tłuszczowych. Lekkie, nierozpuszczalne w detergentach i uporządkowane frakcje błon zdefiniowano jako „tratwy lipidowe” – LR (ang. *lipid rafts*) lub LR/C (*lipid rafts/caveolae*) albo frakcje błon odporne na detergenty – DRM (ang. *detergent resistant membranes*). Nadawano im także rzadziej używane w piśmiennictwie nazwy

TABELA 1. Stosowane w piśmiennictwie skróty i nazwy mikrodomen błon  
TABLE 1. Currently used terms (and their abbreviations) concerning lipid rafts

Stosowany skrót	Nazwa angielska	Piśmiennictwo
LR	Lipid raft lub lipid raft/caveolae	1, 3–8,12,16–19,21–25,33,36–38,39,42,43,45,48,51,52
DRM	Detergent resistant membranes	3,9,10,12,16,19–22,29,31,33,37,43,48,52
DIG	Detergent-insoluble glycosphingolipid-enriched (membranes)	8,48
CEM/CSEM	Cholesterol-enriched membranes Cholesterol/sphingolipid-enriched membranes	18,19
TIM/TRM	Triton insoluble membranes/Triton resistant membranes	1,8,11,37
TIFF	Triton-insoluble floating fraction	11,37,48

(patrz tab. 1). Początkowo uważano, że tratwy lipidowe są stabilnymi strukturami, które tylko wolno i nieznacznie zmieniają się w czasie. Ostatnie doświadczenia wykazały jednak, że są to struktury bardzo dynamiczne, stale zmieniające swój skład. Wykazano ponadto, że takie same cząsteczki występujące w tych mikrodomenach mają różną funkcję zależnie od położenia czy to po stronie zewnętrznej czy wewnętrznej (cytoplazmatycznej) błony plazmatycznej i ulegają przemieszczeniom [3,20,22,27,51]. Zmiana położenia ze strony cytoplazmatycznej na zewnętrzną zależy od ilości cholesterolu i innych lipidów w tratwach i może następować w czasie nanosekund [44].

## 2. OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA TRATW LIPIDOWYCH

### 2.1 Występowanie

Tratwy lipidowe występują w błonach różnych typów komórek zarówno zwierzęcych, jak i roślinnych. Wykazano ich obecność także u drożdży oraz wirusów np. retrowirusa HIV (tab. 2). Początkowo były uważane za mikrodomeny plazmatycznej błony komórkowej. Obecnie wiadomo, że występują również w błonach organelli wewnątrzkomórkowych, np. kompleksie Golgiego [18,21,25,28,29,32], siateczce

TABELA 2. Komórki lub struktury, w błonach których stwierdzono występowanie tratw lipidowych  
TABLE 2. The occurrence of lipid rafts in various cell types or structures

Komórki		Piśmiennictwo
Komórki zwierzęce lub ludzkie	nabłonkowe	26,28,42
	nerwowe	19,29
	mózgowe	9,19
	leukocyty	16
	limfocyty B i T	5,6,17,51
	erytrocyty	27
	fibroblasty	8,18,20,28,29,32,36,42
	neutrofile, makrofagi, monocyty	1,7,29
	płytki krwi	20
	pierwotne hepatocyty	18,42
	owadów, pasożytów	1
Ustalone linie komórkowe	HeLa, CaCo-2, RBL-2H3, KB, A431, MDCK, BHK, CHO, COS-7, L929, HEK293, HNSCC, SCC61, SQ20B, Ric10, komórki L i T fibroblastów	3,4,6,17,18,20,30,37
Błony komórek	roślin	1
	grzybów (np. drożdży)	1,27,34,38
	osłonki wirusów	38
Błony	kropli tłuszczu w mleku	23

śródpłazmatycznej, mitochondriach [18,33,38], endosomach [18,21,28,29], kaweolach [16,25,26,33,37], kaweosomach [16,29,32] czy błonach kropli lipidowych mleka [23]

## 2.2. Metody izolacji tratw i badania ich wybranych własności.

Tratwy są niejednorodnymi domenami błon o wysokiej zawartości glikolipidów nierozpuszczalnych w detergentach. Dlatego też to właśnie detergentów używa się do uzyskiwania tratw z błon różnych komórek. Do najczęściej używanych należą: Triton X-100, Lubrol WX, Lubrol PX, Brij 58, Brij 96, Brij 98, Tween 20, CHAPS, NP-40, P40 [8,9,12,21,37,38,48,52]. W zależności od detergentów niejonowych zastosowanych do uzyskiwania tych struktur (a także pH, temperatury [4] i obecności kationów  $K^+/Mg^{2+}$  [9], stwierdzano różny skład lipidowy i białkowy tratw [8,9,12,21,25,37,52]. Pierwotnie uzyskiwano tratwy z pełnych homogenatów badanych komórek, jednak lepszą metodą jest izolacja tych mikrodomen z frakcji komórkowych. W klasycznych metodach izolowano tratwy lipidowe po ekstrakcji komórek niejonowymi detergentami w niskiej temperaturze i następnie wirowaniu w gradiencie gęstości (najczęściej sacharozy). Tratwy stanowiły najlżejszą frakcję flotującą. Metody te jednak prowadzą do uzyskania tratw o różnym składzie białek i lipidów, a także nieswoistych dla tych mikrodomen artefaktów [11]. Powstaje pytanie, czy wyniki uzyskiwane przez ekstrakcję różnymi detergentami rzeczywiście oddają różnorodność tratw lipidowych żywych komórek? [4,21]. Do potwierdzenia rzeczywistego istnienia tych mikrodomen w błonach, opracowano metody ich uzyskiwania bez użycia detergentów. Polegały one na sonikacji komórek w buforze węglanowym (pH=11), kolejnym wirowaniu w nieciągłym gradiencie sacharozy (16–20 godz.) lub lizie w izotonicznym buforze zawierającym EDTA, po którym następowało wirowanie w gradiencie Percolu. Uzyskiwane frakcje zawierały fragmenty innych błon wewnątrzkomórkowych [wg 25]. Opracowano szybką i wydajną metodę uzyskiwania frakcji dobrze oczyszczonych tratw przez lizę komórek w izotonicznym buforze zawierającym chlorek wapnia i magnezu. Tratwy flotowały jako najlżejsza warstwa po jednorazowym wirowaniu w gradiencie 0–20% OptiPrep [25].

Obecność mikrodomen w błonach potwierdzają także inne techniki izolowania tratw bez użycia detergentów, np. chromatografii powinowactwa bez detergentów. Pozwalają one na uzyskanie frakcji tratwy/kaweole oraz części błony plazmatycznej, w których tkwią te mikrodomeny [4,25,33].

Wydaje się, że niezwykle pomocnym w określeniu składu lipidowego i białkowego tratw, a także lokalizacji poszczególnych makromolekuł w ich obrębie może być zastosowanie szeregu metod mikroskopowych (mikroskopia fluorescencyjna, konfokalna, elektronowa czy sił atomowych) z jednoczesnym wykorzystaniem zaawansowanych technik stosowanych obecnie w badaniach komórkowych [2,3,13,14,18,25,36,41]. W badaniach białek tratw użyteczne są techniki ELISA i *Western blotting* [11]. Obiecujące są wyniki badań z użyciem liseniny, swoiście wiążącej się z sfingomieliną tratw czy estrem fluoresceinowym eteru poli(etilenoglikolo)cholesterolowego wiążącego cholesterol domen lipidowych błon, pozwalające na precyzyjne określenie lokalizacji tych lipidów w błonach wewnątrzkomórkowych i w błonie plazmatycznej [18].

### 2.3 Budowa, skład oraz formy strukturalne

Tratwy lipidowe są definiowane jako małe, heterogenne, bardzo dynamiczne domeny błonowe bogate w sterole i sfingolipidy. Ich średnica wynosi najczęściej 50–100 nm [12,14,16,33,38]. Na podstawie badań błon naturalnych i modelowych niektórzy autorzy [44] twierdzą, że najmniejsza tratwa ma średnicę 5–20 nm oraz krótki okres trwania (rzędu milisekund). Tratwa lipidowa o średnicy 5 nm zawiera około 30–40 lipidów i 6–10 charakterystycznych dla niej białek. Mimo małych rozmiarów pojedynczej tratwy, suma ich powierzchni stanowi około 30% całej powierzchni błony plazmatycznej. Małe tratwy mogą być stabilizowane, ale w zależności od zawartości składników (głównie cholesterolu) oraz dzięki oddziaływaniom typu białko-białko i białko-lipid mogą ulegać koalescencji tworząc duże platformy o średnicy 200–500 nm. Np. w błonie plazmatycznej fibroblastów hodowanych *in vitro* osiągają rozmiar 200–560 nm [42]. Duże tratwy zawierają niewiele cholesterolu, natomiast skupiają duże ilości ceramidów oraz białek acylowanych (mirystylowanych i palmitylowanych) [22].

Błony komórek ssaków są tworzone przez ponad 2000 różnych lipidów [24,46]. W tratwach występują głównie: sterole (np. cholesterol), glikosfingolipidy oraz glicerofosfolipidy. Uważa się, że stosunek sfingolipidów do cholesterolu odpowiada za zmniejszenie płynności błony, w przeciwieństwie do glicerofosfolipidów, które płynność zwiększają [8,10,12,16,23,26,38,43,51]. Charakterystyczne dla tratw jest występowanie 10–30 różnych, swoistych białek. Stwierdzono obecność białek transbłonowych, białek z kotwicą glikozylofosfatydyloinozytolową (tzw. białka GPI) oraz białek arylowanych (szerszy spis składników tratw przedstawiono w tabeli 3).

W komórkach spolaryzowanych stwierdza się inny skład tratw w części apikalnej, a inny w bazolateralnej [12,21]. Część apikalna komórek nabłonkowych zawiera więcej glikosfingolipidów, cholesterolu oraz niedojrzałych form glikoprotein zawierających liczne reszty mannozy, podczas gdy część bazolateralna jest bogata w glikofosfolipidy i dojrzałe formy glikoprotein [10]. Tratwy lipidowe błony plazmatycznej komórek Eukaryota wykazują asymetrię rozmieszczenia pewnych składników. Ich strona cytozolowa (wewnętrzna) zawiera aminofosfolipidy (w tym fosfatydyloetanolaminę i fosfatydyloserynę), a zewnętrzna sfingolipidy i cholesterol [1,12,27]. W ludzkich komórkach T, erytrocytach czy płytkach krwi sfingolipidy i cholesterol występują głównie w części zewnętrznej tratw, podczas gdy fosfolipidy (głównie fosfatydyloinozytol, fosfatydyloetanolamina i fosfatydyloseryna) po cytoplazmatycznej stronie błony [20,22,27,51]. Strukturalna modyfikacja tratw polegająca na przemieszczeniu fosfatydyloseryny ze strony cytoplazmatycznej do zewnętrznej części błony komórkowej ma miejsce w czasie apoptozy [27], podczas gdy ceramidy szybko ulegają procesowi flip-flop przez błonę ze strony zewnętrznej do cytoplazmatycznej [22].

Wyróżnia się dwie podstawowe formy strukturalne tratw: typowe, płaskie (zwane też planarnymi) oraz wpukłone banieczkowato w stronę cytoplazmy, zwane kaweolami. Różnica budowy jest wynikiem różnego składu chemicznego i oddziaływań tych mikrodomen z innymi organelami komórki [26]. W płaskich tratwach, (których nie stwierdzono jedynie w błonach neuronów) występują

TABELA 3. Najważniejsze lipidy i białka występujące w tratwach lipidowych  
TABLE 3. Lipids and proteins found in lipid rafts

Rodzaj lipidów lub białek		Występowanie/uwagi	Piśmiennictwo
Lipidy	Sterole	u Eukaryota cholesterol, u grzybów ergosterol	24,34
	Glikosfingolipidy	Kwasy tłuszczowe o 16–26 atomów C, sfingomielina (w tratwie błony fibroblastów do 3,5 tys. reszt), ceramidy, gangliozydy, np. GM1, u drożdży ceramidy i sfingolipidy, np. inozytolo-fosfatydyloceramid	4,6,15,18,23,28,39,34,48
	Glicerofosfolipidy	Kwasy tłuszczowe 16–18 atomów C, fosfatydyloinozytydy, diaceloglicerol	7,28,48
W zależności od proporcji lipidy nadają błonie różną płynność w rejonie tratw			
Białka	Transbłonowe (TM)		7,11,29,44,31,39,51,52
	GPI(GPI-anchore)	Białka z kotwicą glikozylofosfatydyloinozytolową	6,11,23,29,31,32,44,51,52
	Acylowane (AcP)	N-mirystylacja (14-węglowy nasycony kwas tłuszczowy) związany z Gly na N-końcu białek Eukaryota lub wirusów albo S- lub N-palmitylacja 16-węglowy nasycony kwas tłuszczowy dołączony do reszty cysteinowej wiązaniem tioestrowym lub amidowym do N końcowej cysteiny lub integralnej lizyny	7,11,16,21,45,52
W tratwie 10–30 różnych białek. Znaczniki białkowe tratw to: flotyliny 1 i 2 [11,16,52], kaweoliny (M. cz. 21–24 kDa – poznano 4 izoformy 1 $\alpha$ , 1 $\beta$ , 2, 3 [3,11,52], białka GPI [6,11,23,29,44,51,52], Src kinazy, kinaza MAP, receptory wzrostu EGF, PDGF, insuliny, białka G [1,11,16,44], kadheryny [40]			

specyficzne białka tzw. flotyliny, natomiast w kaweolach, występujących powszechnie w błonach włókien mięśniowych gładkich, komórek systemu nerwowego oraz komórek nabłonkowych występują białka zwane kaweolinami. Kaweoliny nie wykazują aktywności enzymatycznej, lecz mają zdolność do homo- i heterooligomeryzacji, uczestniczą w transdukcji sygnału, endocytozie np. patogenów do komórki i tworzeniu kaweosomów [52]. Wielu badaczy uważa kaweole za szczególną podfrakcję tratw lipidowych, podczas gdy inni (np. Simons i wsp. [45,46,48]) nie łączą ich w jedną klasę mikrodomen błony plazmatycznej

Hipotetyczny model budowy tratwy lipidowej błony plazmatycznej i możliwości różnych oddziaływań jej składników z innymi organellami komórkowymi przedstawiono na rycinie 1.

### 3. WYBRANE PRZYKŁADY BIOLOGICZNEJ ROLI TRATW LIPIDOWYCH

Prowadzone obecnie badania tratw lipidowych potwierdzają ich istotną rolę w wielu procesach komórkowych. Wykazano, że uczestniczą one w modyfikacji i sortowaniu nowo syntetyzowanych cząsteczek w rejonie siateczki śródplazmatycznej oraz różnych rejonach kompleksu Golgiego – *cis*, *trans* lub TGN (ang. *Trans-Golgi-*

*Network*). Współdziałają z białkami płaszcza pęcherzyków COPII [28,29,32]. Biorą udział w regulacji płynności błony komórkowej [19,30], wewnątrzkomórkowym ruchu pęcherzyków [1,18,43] oraz w niezależnej od klatryny endocytozie kaweolarniej przyczyniając się do tworzenia kaweosomów [16,28,29,31,35,39]. Obecność tratw lipidowych sprzyjać może wnikaniu do komórki wirusów (np. wirusa zapalenia wątroby typu C, SV4, HIV czy wirusa grypy) i toksyn bakteryjnych (np. cholery, tężca) [7,9,15,18,24,29,32,35]. Stwierdzono także udział tratw w procesach transdukcji sygnału [np. 25,37,38,48] oraz w apoptozie [6,33].

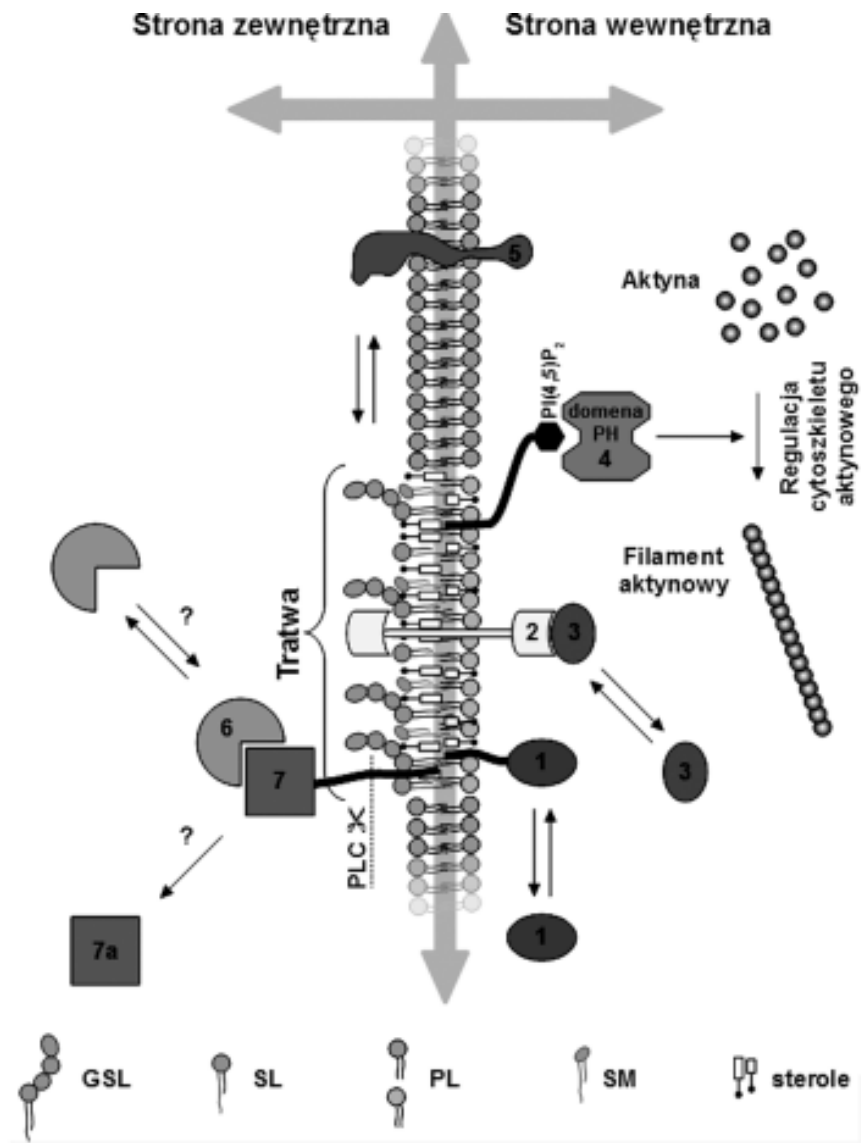
Wykazano, że obecność tratw lipidowych wpływa na dynamikę i polaryzację błony komórkowej w procesach adhezji i migracji komórek [6,11,16,20,26,33,50], organizację cytoszkieletu i polimeryzację aktyny [10,16,18,20,26,33,43,51], jak również na sortowanie białek błony plazmatycznej podczas endo- i egzocytozy [18,33,50,51] oraz aktywację komórek w procesach immunologicznych [6,17,43,51]. Wirusy, bakterie i pasożyty mogą wykorzystywać tratwy lipidowe do penetracji komórki. Obecność cholesterolu w błonach kaweoli jest wykorzystywana do infekcji komórek gospodarza. Uważa się, że obniżenie ilości cholesterolu w komórkach docelowych może powodować wzrost odporności tych komórek na infekcję wirusem HIV [7].

### 3.2. Rola tratw lipidowych w przekazywaniu sygnału

Liczni autorzy potwierdzają udział i rolę tratw lipidowych w istotnym biologicznie procesie transdukcji sygnałów [1,4,6,13,18–21,24,25,29,33,37,38,43,47,48]. Szczególnie istotne są swoiste współdziałania białek, powodujące aktywację kaskad przenoszenia sygnałów. Na przykład GPI-białka oraz białka z domenami hydrofobowymi (mirystylowymi, palmitynowymi czy prenylowymi) biorą udział w wybiórczym kierowaniu i zaczepieniu „kotwicy GPI” w tratwie. Według Simonsa i Toomre [48] białka transbłonowe mogą tylko przejściowo leżeć w obrębie tratw, pozostając dłuższy czas poza nimi. Również oligomeryzacja sprzyja wzrostowi powinowactwa do tych mikrodomen błony. W obrębie tratw często występują kinazy, fosfatazy i enzymy powodujące przyłączenie lub odszczepienie reszt palmitynowych. Autorzy ci rozróżniają 4 typy mikrodomen lipidowych błon (tab. 4). Wymieniają również kilka typów białek uczestniczących w transdukcji sygnału przy udziale tratw. Należą do nich receptory: F<sub>ce</sub>RI, komórek T oraz B, nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) i insuliny, neurotrofin i efrin B<sub>1</sub>, GDNF, białek HRas, integryn, a także występującego u *Drosophila* białka Hedgehog. Według tych badaczy nie ma jednego, uniwersalnego mechanizmu transdukcji sygnału, gdyż zależy on od rodzaju badanych komórek. Autorzy podają wybrane szczegółowe mechanizmy tego procesu przy udziale immunoglobuliny E, receptora antygenów komórek T, białek GDNF, Ras czy Hedgehog oraz poglądowe schematy przekazu sygnału dla F<sub>ce</sub>RI oraz TCR [48].

Simons i Toomre [48] postulują trzy podstawowe modele transdukcji sygnału: pierwszy polega na asocjacji receptorów położonych w obrębie L<sub>o</sub><sup>1</sup> tratwy i ich aktywacji przez związanie ligandu. Drugi wymaga oligomeryzacji receptorów do

<sup>1</sup>L<sub>o</sub> (*liquid ordered*) część błony bogata w sfingolipidy i cholesterol, tworząca strukturę pseudostałą, L<sub>di</sub> (*liquid disordered*) część „płynna” błony, której taki charakter nadają glicerofosfolipidy.



RYCINA 1. Hipotetyczny model tratwy lipidowej. Część zewnętrzna (ekstra-cytozolowa) i wewnętrzna (cytozolowa) tratwy różni się składem lipidowym: glikosfingolipidy (GSL), sfingolipidy (SL), fosfolipidy estryfikowane nasyconymi lub nienasyconymi kwasami tłuszczowymi (PL), sfingomielina (SM), sterole (ssaki – cholesterol, drożdże – ergosterol). Lipidowe składniki tratw bardziej upakowane od pozostałych części błony, zawierają białka związane z nimi przez reszty acylowe (1), transbłonowe (2), przez oddziaływania typu białko-białko (3) lub białko-lipid (4) oraz białka z kotwicą glikozylofosfatydyloinozytolu (GPI) (7). Pewne białka transbłonowe (5) mogą okresowo przyłączać się do tratw. Podwójne strzałki wskazują na odwracalne oddziaływania z błoną np. białko GPI (7) po odszczepieniu od kotwicy glikolipidowej, staje się białkiem rozpuszczalnym mającym nową konformację (7a). Białka GPI mogą uczestniczyć w transporcie innych białek ze światła siateczki śródplazmatycznej (6). Wszystkie składniki lipidowe i białkowe mogą uczestniczyć w molekularnym współdziałaniu w obrębie błony (strzałka podwójna wzdłuż błony) lub między błoną i macierzą pozakomórkową lub cytoszkieletem w cytoplazmie (strzałka podwójna prostopadła do błony), zmodyfikowane wg [1,4,26,30,33]



wiązania ligandów, co może powodować dłuższy czas trwania tych kompleksów (i prawdopodobnie tratwy). Trzecim jest aktywacja receptorów powodująca krzyżowe oddziaływania białek z białkami innych tratw, co powoduje koalescencję tratw i zwiększenie ich średnicy. Przez utworzenie klastra tratw, oddziaływania adapterów, modyfikowanych i zakotwiczonych białek może tworzyć się kompleks sygnałowy, którego składniki ulegają przemieszczeniom np. do otaczającej go fazy lipidowej matrix ( $L_d$ ). Tworzenie klastrów ulega wzmocnieniu przez zagęszczenie cząsteczek sygnałnych oraz usuwanie zbędnych cząsteczek. Przemieszczanie i oddziaływanie klastrów tratw może również regulować współdziałanie z elementami cytoszkieletu oraz wtórnymi przekazywanymi, np. (4,5)difosforanem fosfatydyloinozytolu, który pomaga w organizacji aktywności po stronie cytoplazmatycznej tratw.

Również Linda J. Pike i wsp. [25,37,38] proponują kilka możliwości budowy tratw i ich udziału w przekazywaniu sygnału:

a) *tratwy są platformami skupiającymi białka, których wzajemne oddziaływanie jest niezbędne do przekazywania sygnału* – W tym modelu, charakterystycznym dla receptorów hormonów aktywowanych jego związaniem w pojedynczej tratwie są enzymy, ich substraty, receptory i czynniki z nimi sprzężone. Przestrzenne położenie ich w tratwie zapobiega przekazywaniu sygnału na nieswoiste szlaki sygnałowe.

b) *przy braku pobudzenia, czynniki biorące udział w przekazywaniu określonego sygnału są pogrupowane w oddzielne tratwy lipidowe* – Stymulacja, np. przez związanie hormonu, daje przejściowe łączenie tratw w jedną domenę i możliwość prawidłowego współdziałania.

c) *czynniki znajdują się w różnych, nieomal kompletnych tratwach, do których przy pobudzeniu przylączy się czynnik aktywujący receptor* – Kontrola przekazywania sygnału zależy: od środowiska lipidowego otaczającego receptor, od sąsiedztwa białek regulatorowych oraz od modulowania aktywności białek w tratwie. W zależności od przestrzennego położenia w błonie plazmatycznej, receptor może uruchomić różne szlaki sygnałowe przez współdziałanie z białkami nie leżącymi w obrębie tratw. Potwierdzają to badania receptorów kinaz tyrozynowych regulowanych czynnikami zewnętrznymi (ERK).

Kontrola transdukcji sygnału w tych trzech modelach może być pozytywna lub negatywna.

FIGURE 1. A hypothetical model of lipid raft. The external (extracytosolic) and internal (cytosolic) regions of the raft differ in their lipid composition: glycosphingo-lipids (GSL), sphingolipids (SL), saturated or unsaturated fatty acids esterified to phospholipids (PL), sphingomyelin (SM), sterols (mammals – cholesterol, yeasts – ergosterol). The lipid components of the rafts are more densely packed as compared to the remaining membrane regions and contain proteins bound by acyl rests (1), transmembrane proteins (2), proteins anchored through protein-protein (3) or protein-lipid interactions (4) and GPI-anchored proteins (7). Some transmembrane proteins (5) may be temporarily associated with the rafts. Double arrows indicate reversible interactions with membrane, e.g. GPI protein (7), following detachment from the glycolipid anchor, becomes a soluble protein with a different conformation (7a). GPI proteins may participate in transport of other proteins from endoplasmic reticulum (ER) (6). All the lipid and protein components may participate in molecular interactions within the membrane (double arrow along the membrane) or in membrane-extracellular matrix or membrane-cytoskeleton interactions in the cytoplasm (double arrow perpendicular to the membrane), modified [1,4,26,30,33]

### 3.3. Kaweole i ich znaczenie w endocytozie

Jak wspomniano we wstępie, za podklasę tratw lipidowych uważane są kaweole. Istnienie kaweoli jest znane od II połowy XX wieku. Początkowo uważano je za struktury biorące udział w endocytozie fazy płynnej, nazywane były „pęcherzykami pinocytarnymi”, następnie uznano je za struktury biorące udział w ważnych procesach komórkowych. Simons i Toomre [48] wyróżniają cztery podklasy mikrodomen w błonie, z których jedna to kaweole (tab. 4). Większość badaczy uważa kaweole za podklasę tratw lipidowych które uczestniczą w: przenoszeniu sygnałów i transporcie wewnątrzkomórkowym (np. cholesterolu), wzroście komórek, transcytozie, endocytozie [31,37–40].

Nichols [31] wyróżnia cztery główne rodzaje internalizacji cząstek i cząsteczek. Są to: endocytoza kaweolarna (niezależna od klatryny), endocytoza zależna od klatryny (zwana też niekaweolarną), pinocytoza i fagocytoza. Z uwagi na temat artykułu niżej wymieniono kilka uwag dotyczących pierwszego z procesów. Drogą endocytozy kaweolarniej do komórki wnikają toksyna cholery, kwas foliowy, autokryny czynnik ruchliwości, laktozyloceramid. Usunięcie cholesterolu z kaweoli (lub błony plazmatycznej) przekierowuje sposób wnikania cząstek na inne drogi, np. endocytozę z udziałem klatryny [39].

Głównym białkiem kaweoli jest kaweolina, której izoformy określono jako  $1\alpha$ ,  $1\beta$ , 2, 3. Białka te o masie cząsteczkowej 21–24 kDa wiążą cholesterol, krążą między siateczką śródplazmatyczną, kompleksem Golgiego i błoną plazmatyczną oraz odgrywają rolę w transporcie cholesterolu z siateczki śródplazmatycznej do błony plazmatycznej. Zwykle składają się z 16–18 monomerów kaweolin 1 i 2, które ulegają heteropolimeryzacji. Kaweole umożliwiają *in vivo* przenikanie do wnętrza komórki egzogennych cząsteczek (np. leków czy toksyn tężca lub cholery), wirusów (SV40, HIV), albuminy i jej kompleksów ze złotem, ferrytyny i innych białek, a także migracji endogennych cząstek na zewnątrz. Średnica kaweoli wynosi około 70 nm. Błona kaweoli jest bogata w wolny cholesterol, stanowiący 2–5% całego cholesterolu związanego z kaweolami. Kaweole nie zawierają klatryny. Białkiem uczestniczącym w odcinaniu kaweoli od błony plazmatycznej jest dynamina (duża GTP-aza o m.cz.

TABELA 4. Podział tratw lipidowych wg Simonsa Toomre, zmodyfikowano wg [48]  
TABLE 4. Lipid raft classification after Simons and Toomre, modified from [48]

Klasa tratw	Wybrane własności
Tratwy "właściwe"	Ich obecność wykazano w żywych komórkach. Występują w fazie $L_0$ są bardzo mobilne ( $10^{-8} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ); ich średnica wynosi około 50 nm, podstawowy skład tych mikrodomen podano w tabeli 3
Klastry tratw	Duże zgrupowania tratw "właściwych", często powiązane z cytoszkieletem i biorące udział w przekazywaniu sygnałów w komórce. Zawierają przeciwciała i białka często ulegające polimeryzacji i/lub modyfikacjom (np. prenylacji i palmitylacji)
DRMs	Nienatywne agregaty tratw. Uzyskiwane po działaniu różnych detergentów, mają różny skład, który zależy od temperatury, rodzaju detergentu, stosunku lipidy/detergent oraz typu komórek, z których pochodzą

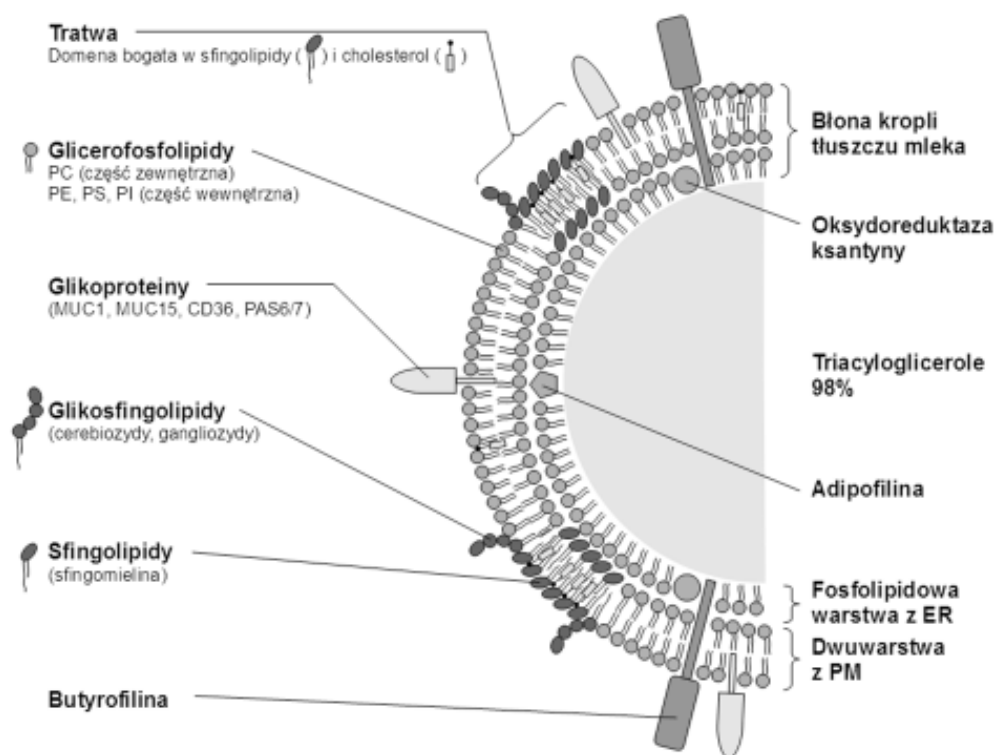
100 kDa, występująca też w pęcherzykach klatrynowych). Reszty cysteinowe kaweolin ulegają palmitylacji. W przypadku kaweoliny 1 są to reszty cysteinowe w pozycji 132–158, a w kaweolinach 2 i 3 reszty na C-końcu cząsteczek. Kaweole są ponadto bogate w sfingomielinę oraz inne gangliozydy (np. GM1, GM3), ceramidy, diacyloglicerol, difosforan fosfatydyloinozytolu, białka z kotwicą GPI i inne białka receptorowe. W kaweolach komórek nabłonkowych po stronie apikalnej występują białka GPI oraz transbłonowe zawierające N- i O-glikany. W sortowaniu przenoszenia cząstek w tej części błony odgrywa rolę modyfikacja lipidów po stronie cytoplazmatycznej. Natomiast w części bazolateralnej błony główną rolę odgrywają motywy dileucynowe i/lub tyrozynowe wiązane do swoistych receptorów [39]. W odpowiedzi na stymulację insuliną, angiotensyną II, szokiem osmotycznym lub oksydacyjnym, reszta tyrozyny kaweoliny 1 jest fosforylowana przy udziale niereceptorowych kinaz c-Fyn, c-Src czy c-Abl. Kaweolina 1 odgrywa istotną rolę w procesie fosforylacji. Wpływa także na przebieg endocytozy i tworzenie kaweosomów [31].

Kaweole występują w dużej ilości w fibroblastach, kardiomiocytach, adipocytach, makrofagach, komórkach mięśniowych płuc typu 1, miocytach, komórkach endotelialnych. Mniej tych struktur stwierdzono w hepatocytach i enterocytach, nieliczne występują lub zupełnie ich nie ma w liniach komórkowych transformowanych wirusowo lub onkogenicznie, nie stwierdzono ich występowania w nieadherentnych monocytach, limfocytach, fibroblastach czy neuronach [4,7,24,32,-35,40,48]. W procesie transcytozy w komórkach endotelialnych, uczestniczą w transporcie cząsteczek z krwi. Po wyizolowaniu z tkanki komórki te tracą kaweole i inne swoiste dla nich białka. Korzystne są próby ukierunkowanego, docelowego wprowadzanie swoistych leków do określonych komórek za pośrednictwem kaweoli.

### 3.4. Tratwy lipidowe w błonach kropli tłuszczowych mleka

Szczególną strukturę wykazuje błona otaczająca krople tłuszczu w mleku [23]. Składa się ona z trzech warstw. Oprócz typowej dwuwarstwy fosfolipidowej od strony wewnętrznej ma dodatkową, pojedynczą warstwę fosfolipidów przylegających częścią polarną do dwuwarstwy lipidowej, a hydrofobową kierujących się do wnętrza kropli lipidowej wypełnionego triacyloglicerolami (stanowiącymi 98% całkowitej zawartości lipidów) (schemat budowy takiej błony przedstawiono na rycinie 2).

W błonach kropli tłuszczowych mleka występują tratwy lipidowe. Ich średnica wynosi 0,5–10  $\mu\text{m}$ , a grubość od 10 do 20 nm [23]. Skład chemiczny to 20–60% glikoprotein (20–40% wszystkich białek tratw stanowi butyrofilina i mucyny tworzące glikokaliks błon) oraz 15–33% glicerofosfolipidów (w których występuje 3% fosfatydyloseryny, 35% fosfatydylocholiny, 27–30% fosfatydyloetanolaminy oraz 5–11% fosfatydyloinozytolu), a także sfingolipidy (głównie sfingomielinina, cerebrozydy i gangliozydy), triacyloglicerole i sterole. Tratwy po stronie zewnętrznej błony zawierają białka sterczące na zewnątrz kropli, natomiast tratwy strony wewnętrznej są zbudowane głównie z glicerofosfolipidów, w których tkwią enzymy, np. oksydoreduktaza ksantyny czy adipofilina. Białka i polarne lipidy tratw wewnętrznych są formowane w siateczce śródplazmatycznej i cytoplazmie, a tratw zewnętrznych



RYCINA 2. Schemat budowy błony kropli tłuszczu mleka, zbudowanej z trzech zamiast dwu warstw fosfolipidów. Stosowane skróty: PC – fosfatydylocholina, PE – fosfatydyloetanamina, PS – fosfatydyloseryna, PI – fosfatydyloinozytol, S – sfingomielina, SL – sfingolipidy, CH – cholesterol, PM – błona plazmatyczna, ER – siateczka śródplazmatyczna komórek gruczołów mlekowych, zmodyfikowane wg [23]

FIGURE 2. Schematic presentation of the structure of milk fat droplet and the structure of its membrane composed of three rather than two phospholipid layers. Abbreviations: PC – phosphatidylcholine, PE – phosphatidylethanolamine, PS – phosphatidylserine, PI – phosphatidylinositol, S – sphingomyelin, SL – sphingolipids, CH – cholesterol, PM – plasma membrane, ER – endoplasmic reticulum of mammary gland cells, modified [23]

w apikalnej części błony plazmatycznej endotelialnych komórek gruczołu mlekowego. Glikozylowane białka tratw zewnętrznych pełnią rolę immunoprotekcyjną dla noworodków, służą jako receptory w rozwoju układu hematopoetycznego, wiążą retrowirusy i osłaniają układ żołądkowo-jelitowy przed infekcjami.

## 5. ZAKOŃCZENIE

Tratwy lipidowe pełnią ważną rolę w licznych procesach zachodzących w komórkach. Nie wszystkie ich działania są już dostatecznie określone. Najważniejsze pytania [wg 3,38,48] na które należy w przyszłości znaleźć odpowiedzi, to:

1. Ile różnych tratw lipidowych może występować w komórce?
2. Jakie jest biologiczne znaczenie poszczególnych lipidów w tratwach lipidowych?
3. Jaki jest mechanizm wbudowywania lub usuwania białek z tratw?
4. Jak białka przeznaczone do umieszczenia w tratwie są sortowane i transportowane do miejsc docelowych oraz czy istnieje swoisty mechanizm ich transportu?

## LITERATURA

- [1] ABI-RIZK G, BESSON F. Interactions of Triton X-100 with sphingomyelin and phosphatidyl choline monolayers: influence of cholesterol content. *Colloids and Surfaces B. Biointerfaces* 2008; **66**: 163–167.
- [2] ANDERSEN M, STIELAC, FOLING J, WENZEL D, SCHONLE A, EGNER A, EGGELING C, HELL SW, JACOBS S. Photowitchable fluorescent proteins enable monochromatic multilabel imaging and dual color fluorescence nanoscopy. *Nature Biotech* 2008; **26**: 1035–1040.
- [3] ASANOV A, ZEPEDA A, VACA L. A novel form of total internal reflection fluorescence microscopy (LG-TIRFM) reveals different and independent lipid raft domains in living cells. *Biochim Biophys Acta* 2010; **1801**: 147–155.
- [4] ATSHAVES BP, JEFFERSON JR, MCINTOSH AL, GALLEGOS A, MCCANN BM, LANDROCK KK, KIER AB, SCHROEDER F. Effect of sterol carrier protein-2 expression on sphingolipid distribution in plasma membrane lipid rafts/caveolae. *Lipids* 2007; **42**: 871–884.
- [5] BIL J, WINIARSKA M. Molekularne mechanizmy aktywności terapeutycznej rytuksymabu – przeciwciała monoklinalnego anty-CD20. *Post Biol Kom* 2007; **34**: 335–359.
- [6] BIONDA C, ATHIAS A, PONCET D, ALPHONSE G, GUEZGUEZ A, GAMBERT P, RODRIGUEZ-LAFRASSE C, ARDAIL D. Differential regulation of cell death in head and neck cell carcinoma through alteration in cholesterol levels in lipid rafts microdomains. *Biochem Pharmacol* 2008; **75**: 761–772.
- [7] CARTER GC, BERNSTONE L, SANGANI D, WYNTER BEE J, HARDER T, JAMES W. HIV entry in macrophages is dependent on intact lipid rafts. *Virology* 2009; **386**: 192–202.
- [8] CHAMBERLAIN LH. Detergents as tools for the purification and classification of lipid rafts. Minireview. *FEBS Lett* 2004; **559**: 1–5.
- [9] CHEN X, MORRIS R, LAWRENCE MJ, QUINN PJ. The isolation and structure of membrane lipid rafts from rat brain. *Biochimie* 2007; **89**: 192–196.
- [10] DAY CA, KENWORTHY AK. Tracking microdomain dynamics in cell membranes. *Biochim Biophys Acta* 2009; **1788**: 245–253.
- [11] DĄBROWSKA G, GŁOWACKA B. Błona plazmatyczna – porządek czy chaos? *Post Biochem* 2005; **51**: 414–420.
- [12] DELAUNAY J-L, BRETON M, TRUGNAN G, MAURICE M. Differential solubilization in inner plasma membrane leaflet components by Lubrol WX and Triton X-100. *Biochim Biophys Acta* 2008; **1778**: 105–112.
- [13] EGGELING C, RINGEMANN C, MEDDA R, SCHWARZMANN G, SANDHOFF K, POLYAKOVA S, BELOV W, HEIN B, VON MIDDENDORFF C, SCHONLE A, HELL SV. Direct observation of the nanoscale dynamics of membrane lipids in a living cell. *Nature* 2009; **457**: 1159–1162.
- [14] FERNANDEZ-SUAREZ M, TING AY. Fluorescent probes for super-resolution imaging in living cells. *Nat Rev Molec Cell Biol* 2008; **9**: 929–943.
- [15] GREK M, BARTKOWIAK J, SIDORKIEWICZ M. Udział tratw lipidowych w formowaniu kompleksu replikacyjnego wirusa zapalenia wątroby typu C. *Post Biochem* 2007; **53**: 334–343.
- [16] HANZEL-BAYER MF, HANCOCK JF. Lipid rafts and membrane traffic. *FEBS Lett* 2007; **581**: 2098–2104.

- [17] HOREJSI V. Lipid rafts and their roles in T-cell activation. *Microb Infect* 2005; **7**: 310–316.
- [18] HULLIN-MATSUDA F, KOBAYASHI T. Monitoring the distribution and dynamics of signaling microdomains in living cells with lipid-specific probes. *Cell Mol Life Sci* 2007; **64**: 2492–2504.
- [19] KORADE Z., KENWORTHY AK. Lipid rafts, cholesterol and the brain. *Neuropharmacol* 2008; **55**: 1265–1273.
- [20] LARIVE RM, BAISAMY L, URBACH S, COOPMAN P, BETTACHE N. Cell membrane extensions, generated by mechanical constraint are associated with a sustained lipid raft patching and an increased cell signaling. *Biochem Biophys Acta* 2010; **1798**: 389–400.
- [21] LINDNER R, NAIM HY. Domains in biological membranes. *Expt Cell Res* 2009; **315**: 2871–2878.
- [22] LONDON E. How principles of domain formation in model membranes may explain ambiguities concerning lipid raft formation in cells. *Biochim Biophys Acta* 2005; **1746**: 203–220.
- [23] LOPEZ C, MADEC M-N, JIMENEZ-FLORES R. Lipid rafts in the bovine milk fat globule membrane revealed by the lateral segregation of phospholipids and heterogeneous distribution of glycoproteins. *Food Chem* 2010; **120**: 22–33.
- [24] LUCERO HA, ROBBINS PW. Lipid raft-protein association and the regulation of protein activity. *Arch Biochem Biophys* 2004; **426**: 208–224.
- [25] MACDONALD JL, PIKE LJ. A simplified method for the preparation of detergent-free lipid rafts. *J Lipid Res* 2005; **46**: 1061–1065.
- [26] MANES S, MARTINEZ AC. Cholesterol domains regulate the actin cytoskeleton at leading edge of moving cells. *Trends Cell Biol* 2004; **14**: 275–278.
- [27] MARCZAK A, JÓZWIAK Z. Zaburzenia asymetrycznego rozmieszczenia fosfatydyloserymy w błonie komórkowej – najnowsze teorie. *Post Biol Kom* 2007; **34**: 231–240.
- [28] MAXFIELD FR, MCGRAW TE. Endocytic recycling. *Nature Reviews Mol Cell Biol* 2004; **5**: 121–132.
- [29] MAYOR S, RIEZMAN H. Storting GPI-anchored proteins. *Nature Reviews Mol Cell Biol* 2004; **5**: 110–120.
- [30] MUKAIA, KURISAKI T, SATO SB, KOBAYASHI T, KONDOH G, HASHIMOTO N. Dynamic clustering and dispersion of lipid rafts contribute to fusion competence of myogenic cells. *Expt Cell Res* 2009; **315**: 3052–3063.
- [31] NICHOLS B. Caveosomes and endocytosis of lipid rafts. *J Cell Sci* 2003; **116**: 4707–4714.
- [32] PANG H, LE PU, NABI IR. Ganglioside GM1 levels are a determinant of the extent of caveole/raft-dependent endocytosis of cholera toxin to the Golgi apparatus. *J Cell Sci* 2004; **117**: 1421–1430.
- [33] PANI B, SINGH BR. Lipid rafts/caveolae as microdomains of calcium signaling. *Cell Calcium* 2009; **45**: 625–633.
- [34] PARTON RG, HANCOCK JF. Lipid rafts and plasma membrane microorganization: insights from Ras. Review. *Trends Cell Biol* 2004; **14**: 141–147.
- [35] PELKMANS L, BURLI T, ZERIAL M, HELENIUS A. Caveolin-stabilized membrane domains as multifunctional transport and sorting devices in endocytic membrane traffic. Review. *Cell* 2004; **118**: 767–780.
- [36] PETRESCU AD, VESPAA, HUANG H, MCINTOSH AL, SCHROEDER F, KIER AB. Fluorescent sterols monitor cell penetrating peptide Pep-1 mediated uptake and intracellular targeting of cargo protein in living cells. *Biochim Biophys Acta* 2009; **1788**: 425–441.
- [37] PIKE LJ. Lipid rafts: bringing order to chaos. Review. *J Lipid Res* 2003; **44**: 655–667.
- [38] PIKE LJ. The challenge of lipid rafts. *J Lipid Res* 2009; **50**: 5323–5328.
- [39] RAJENDRAN L, SIMONS K. Lipid rafts and membrane dynamice *J Cell Sci* 2005; **118**: 1099–1102.
- [40] SCHNITZER JE. Caveolae: from basic trafficking mechanisms to targeting transcytosis for tissue-specific drug and gene delivery *in vivo*. *Adv Drug Delivery Rev* 2001; **49**: 265–280.
- [41] SCHOULE A, HELL SW. Fluorescence nanoscopy goes multicolor. *Nature Biotech* 2007; **25**: 1234–1235.
- [42] SCHROEDER F, ATSHAVES BP, MCINTOSH AL, GALLEGOS AM, STOREY SM, PARR RD, JEFFERSON JR, BALL JM, KIER AB. Sterol carrier protein-2: New roles in regulating lipid rafts and signaling. *Biochim Biophys Acta* 2007; **1771**: 700–718.
- [43] SENGUPTA P, BAIRD B, HOLOWKA D. Lipid rafts, fluid/fluid phase separation and their relevance to plasma membrane structure and function. *Seminars in Cell & Develop Biol* 2007; **18**: 583–590.
- [44] SHAW AS. Lipid rafts; now you see them, now you don't. *Nat Immunol* 2006; **7**: 1139–1142.

- [45] SIMONS K, IKONEN E. How cells handle cholesterol. *Science* 2000; **290**: 1721–1726.
- [46] SIMONS K, IKONEN E. Functional rafts in cell membranes. *Nature* 1997; **387**: 569–572.
- [47] SIMONS K, GERL MJ. Revitalizing membrane rafts: new tools and insights *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; **11**: 688–699.
- [48] SIMONS K, TOOMRE D. Lipid rafts and signal transduction. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000; **1**: 31–39.
- [49] SINGER SJ, NICOLSON GL. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science* 1972; **175**: 720–731.
- [50] TOULMAY A, SCHNEITER R. Lipid-dependent surface transport of the proton-pumping ATPase: A model to study plasma membrane biogenesis in yeast. *Biochimie* 2006; **89**: 249–254.
- [51] ZEYDA M, STULNIG TM. Lipid rafts & Co. An integrated model of membrane organization in T cell activation. *Progress Lipid Res* 2006; **45**: 187–202.
- [52] ZHENG YZ, FOSTER LJ. Contributions of quantitative proteomics to understanding membrane microdomains. *J Lipid Res* 2009; **50**: 1976–1985.

*Redaktor prowadzący – Janusz Kubrakiewicz*

*Otrzymano: 20.11. 2010 R.*

*Przyjęto: 10.01. 2011 r.*

*Prof. dr hab. Anna Maria Kordowiak, Sławomir Kordowiak Jr.*

*Zakład Biochemii Ogólnej, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii, UJ*

*30-387 Kraków ul. Gronostajowa 7,*

*e-mail: anna@kordowiak.pl*