

SPIS TREŚCI

♦ Medycyna jest obecnie nauką o molekułach	XII
♦ Molekuły są łatwe do zrozumienia.	XII

Rozdział I EWOLUCJA BIOMOLEKULARNA

Atomy i pierwiastki.	5
♦ Światło słoneczne dostarcza energię dla życia na Ziemi.	5
♦ Cząsteczki powstają przez kowalencyjne wiązanie atomów	6
♦ Zwierzęta zużywają tlen do spalania spożywanego pokarmu	8
♦ Tlen odciąga elektrony od dawców wodoru	9
♦ Węgiel jest źródłem złożonej struktury cząsteczek żywych.	10
Cząsteczki organiczne	12
♦ Białka są łańcuchami aminokwasów o określonych funkcjach	12
♦ Grupy fosforanowe przenoszą energię pomiędzy białkami	13
♦ Geny są wykorzystywane przez białka do wytwarzania dalszych białek	15
♦ Ewolucja zachowuje sekwencje informacyjne genów	16
Kwasy nukleinowe	18
♦ Nukleotydy są cegiełkami budowlanymi złożonymi z zasady, cukru i fosforanu	18
♦ Wydajne wydalenie nukleozydów jest niezbędne dla równowagi azotowej	21
♦ Kwas rybonukleinowy może działać jako matryca, adaptor lub enzym	24
♦ Geny używają dwuniciowego kwasu nukleinowego do przechowywania informacji	26
Naprawa DNA i rekombinacja.	27
♦ Enzymy naprawcze DNA utrzymują integralność genetyczną	27
♦ Mutacje różnią się w ich skutkach fenotypowych	30
♦ Seks przyczynia się do zmienności allelicznej poprzez rekombinację DNA	31
Komórki i genomy.	33
♦ Bakterie są genetycznymi przodkami komórek ludzkich.	33
♦ Komórka jest samoreplikującą się maszyną genową	33
♦ Mitochondrialne DNA jest przekazywane przez matkę	34
Powtarzalność i zmienność	36
♦ Introny przyspieszają ewolucję, rozszczepiając geny.	36
♦ Genomy akumulują destabilizujące sekwencje powtarzalne	38
♦ Transpozony proliferują, skacząc w obrębie genów	39
♦ Linie genetyczne można identyfikować za pomocą satelitarnego DNA	41
Podsumowanie	42

Rozdział 2 CHROMATYNA I CHROMOSOMY

Struktura chromatyny	47
♦ Cechą charakterystyczną genomów jest architektura wielowarstwowa.	47

♦ Organizacja eukariotycznego DNA jest możliwa dzięki białkom chromatyny	49
♦ Chromatyna kontroluje dostępność DNA	50
♦ Acetylacja białek histonowych umożliwia aktywację genów	52
♦ Epigenetyczna represja genów podlega dziedziczeniu poprzez metylację DNA	54
♦ Metylacja genów predysponuje do mutacji CG → TA	56
Synteza DNA	58
♦ Kwasy nukleinowe są syntetyzowane przez polimerazy	58
♦ DNA po replikacji jest upakowywane do chromosomów	59
♦ Synteza DNA jest inicjowana w wielu miejscach chromosomu	61
Podział chromosomów	62
♦ W wyniku podziału meiotycznego komórki diploidalne ulegają przekształceniu w haploidalne	62
♦ Podczas mitozy dochodzi do masywnego upakowania chromosomów	64
♦ Wrzeciono mitotyczne wiąże się z centromerowym DNA za pośrednictwem kinetochorów	67
Utrzymanie prawidłowej struktury chromosomów	68
♦ Końce chromosomów są chronione czapczką tworzoną przez nukleoproteiny telomerów	68
♦ Telomerazy utrzymują starzejące się chromosomy w dobrej kondycji	69
♦ Topoizomerazy to enzymy nacinające i rozplatające DNA	71
Podsumowanie	72

Rozdział 3 EKSPRESJA GENU

Kod genetyczny	77
♦ Kwasy nukleinowe i aminokwasy stanowią strukturalno-funkcjonalną ciągłość	77
♦ Trójnukleotydowe kodony są odczytywane w ramce odczytu	78
Transkrypcja DNA	80
♦ Wieloenzymatyczny kompleks przepisuje DNA na RNA	80
♦ Aktywatory transkrypcji zawierają modularne domeny o różnej funkcji	82
Czynniki transkrypcyjne	83
♦ Białka działające w układzie <i>trans</i> wiążą sekwencje DNA działające w układzie <i>cis</i>	83
♦ Preinicjacyjne kompleksy transkrypcyjne łączą się z promotorami	85
♦ Wzmacniacze przyciągają czynniki transkrypcyjne w celu aktywacji genów	86
♦ Zróżnicowana dimeryzacja reguluje aktywność czynnika transkrypcyjnego	87
Regulacja genu	89
♦ Hamujące czynniki transkrypcyjne wyciszają aktywność genu	89
♦ Zmiany w ekspresji genów regulują wzrost i metabolizm	90
♦ Komórki zróżnicowane wykazują ekspresję tkankowo-swoistych zestawów genów	92
Podsumowanie	93

Rozdział 4 OBRÓBKA RNA I TRANSLACJA

Funkcje RNA	97
♦ RNA występuje w różnych formach i pełni różne funkcje	97
♦ Informacyjny RNA podlega regulacji na różnych etapach	98
♦ Do pierwotnych transkryptów przyłączana jest czapczka i ogon poli(A)	99
♦ Dojrzałe transkrypty powstają po wycięciu intronów	101

Dojrzewanie RNA	102
♦ snRNP katalizuje składanie informacyjnego RNA	102
♦ Alternatywne składanie różnicuje (dywersyfikuje) funkcjonowanie komórki	103
♦ Sekwencje dojrzającego mRNA mogą ulegać redagowaniu	105
♦ Łańcuchy poli(A) chronią transkrypty przed degradowaniem	106
Kontrola translacyjna	108
♦ Rybosomalne RNA wiążą się z informacyjnym RNA poprzez transportujący RNA	108
♦ Aminokwasy i transportowy RNA łączą się w wyniku aminoacylowania	109
♦ Translacja obejmuje trzy etapy: inicjację, elongację i terminację	111
♦ mRNA reguluje efektywność translacji	113
Podsumowanie	115

Rozdział 5 **STRUKTURA I FUNKCJA BIAŁEK**

Struktura białek	119
♦ Białka są polimerami aminokwasów	119
♦ Rozpuszczalność aminokwasów narusza upakowanie polipeptydów	120
♦ Polipeptydy liniowe tworzą heliksy i pofalowane kartki	121
♦ Zwijanie białka jest stabilizowane oddziaływaniami wyższego rzędu	122
♦ Białka opiekuńcze towarzyszą przechodzeniu komórkowemu białek i zmieniają ich zwijanie	124
Funkcja białek	126
♦ Domeny polipeptydowe pełnią odmienne funkcje	126
♦ Przejścia allosteryczne kontrolują funkcję białek na zasadzie zdalnego sterowania	127
♦ Prekursory białek mogą być aktywowane na drodze proteolizy	128
♦ Białka wewnątrzkomórkowe stają się aktywne po fosforylacji	130
♦ Glikozylacja zwiększa stabilność białek zewnątrzkomórkowych	131
Wewnątrzkomórkowa wędrówka białek	133
♦ Nowo syntetyzowane białka podlegają wewnątrzkomórkowym przemieszczeniom	133
♦ „Kody adresowe” w organellach określają przeznaczenie białek	134
♦ Tłuszczowe piętno adresuje białka do błon komórkowych	135
♦ Sekrecja białek jest sygnalizowana odłączeniem sekwencji sygnałnej	136
♦ Wejście białek do jądra następuje dzięki kwaśnym sekwencjom sygnałnym	138
Degradacja białek	139
♦ Białka adresowane do lizosomów ulegają zniszczeniu	139
♦ Ubikwityna piętnuje białka przeznaczone do degradacji proteasomalnej	140
♦ Nierozpuszczalne polimery amyloidowe są odporne na degradację	141
♦ Uszkodzenie mózgu może być spowodowane przez zabójczy APP	143
Podsumowanie	144

Rozdział 6 **ODŻYWIANIE I ENERGIA**

Witaminy	151
♦ Prawidłowe funkcjonowanie komórki wymaga egzogennych składników pokarmowych	151
♦ Witamina C jest antyoksydantem potrzebnym do syntezy kolagenu	152
♦ Witaminy z grupy B są prekursorami koenzymów	155
♦ Reakcje transportu fragmentów jednowęglowych wymagają witamin rozpuszczalnych w wodzie	157
♦ Wiązanie metal-węgiel w witaminie B zapewnia reaktywność	158
♦ Homocysteina powoduje oksydacyjne niszczenie komórek śródbłonna	159

Mikroelementy	161
♦ Pierwiastki śladowe pochodzące z pożywienia są niezbędne dla funkcjonowania białek	161
♦ Miedź reguluje utlenianie komórkowe	163
♦ Zasoby tkankowego wewnątrzkomórkowego żelaza występują w połączeniu z ferrytyną	164
♦ Transferyna uczestniczy w transporcie pozakomórkowego żelaza do komórek	165
Katabolizm węglowodanów dostarcza energii	166
♦ Insulina skutecznie kieruje wykorzystywaniem składników pokarmowych obecnych w osoczu	167
♦ Metabolizm tlenowy zwiększa ilość ATP powstającego z glukozy	168
Tłuszcze	170
♦ Kwasy tłuszczowe pochodzące z pożywienia mogą przekształcić się w acetylo-CoA w procesie β -oksydacji	170
♦ Lipoproteiny są krążącymi kompleksami apoprotein	172
♦ Lipidy osocza są transportowane przez lipoproteiny	174
Podsumowanie	176

Rozdział 7 **BŁONY I KANAŁY**

Błony	181
♦ Hydrofobowe błony dzielą komórki na przedziały	181
♦ Ochrona oraz izolacja komórek przez glikolipidy powierzchniowe	182
♦ Wiązanie pierścieni β -laktamowych przez transpeptydazy ściany komórkowej bakterii	183
Komunikacja międzykomórkowa	184
♦ Przekazywanie informacji między komórkami poprzez ich wzajemny kontakt	184
♦ Komunikacja komórek za pośrednictwem koneksyn	185
♦ Pęcherzyki przenoszą białka między przedziałami komórkowymi	188
Kanały jonowe, pompy, wymiennicze i transportery	189
♦ Cząsteczki rozpuszczalne przechodzą przez błony dzięki działaniu pomp	189
♦ Białka transbłonowe tworzą kanały jonowe	192
♦ Transbłonowy przepływ jonów zależy od napięcia lub liganda	195
♦ Transportery wykorzystują jony do napędzania transportu makrocząsteczek	197
Podsumowanie	200

Rozdział 8 **RECEPTORY NA POWIERZCHNI KOMÓRKI I ROZPOZNAWANIE ANTYGENU**

Receptory na powierzchni komórki	203
♦ Zdarzenia pozakomórkowe wywołują śródkomórkowe przekazywanie sygnału	203
♦ Ligandy indukują zmiany konformacyjne w receptorach	204
♦ Receptory transbłonowe posiadają aktywność katalityczną lub są jej pozbawione	205
♦ Pobudzone receptory mogą ulegać internalizacji, ponownemu obiegowi lub degradacji	206
Rozpoznawanie antygenu	207
♦ Domeny immunoglobulinopodobne nadają białkom „löpki” charakter	207
♦ Hiperzmienne pętle w białku przeciwciał wiążą komplementarne antygeny	208
♦ Kompleksy immunologiczne są usuwane przez receptory Fc	211

Receptory komórek T	213
♦ Receptory komórek T są wielopodjednostkowymi kompleksami sygnałowymi	213
♦ Białka MHC prezentują przetworzone peptydy receptorom komórek T	214
♦ Koreceptory komórek T oddziałują z białkami MHC	216
Podsumowanie	218

Rozdział 9 CZĄSTKI ADHEZYJNE I MACIERZ POZAKOMÓRKOWA

Adhezja komórkowa	221
♦ Komórki kontaktują się między sobą przy pomocy cząstek adhezyjnych	221
♦ Kadheryny biorą udział w homotypowym łączeniu komórek nabłonkowych	222
♦ Adhezja i transkrypcja są łączone przez β -kateninę	224
Adhezyny zapalne	227
♦ Zapalenie zwiększa działanie cząstek adhezyjnych	227
♦ Leukocyty przylegają do tkanek ulegających zapaleniu	228
♦ Selektyny aktywowane przez mucynę powodują wiązanie leukocytów ze śródbłonkiem	229
♦ Chemotaksja leukocytów jest regulowana przez rozpuszczalne czynniki chemotaktyczne	230
♦ Receptory chemokin aktywują ruchliwość leukocytów	231
Integryny	232
♦ Integryny są integralnymi białkami błony komórkowej, które powodują integrację sygnałów	232
♦ Sygnały z zewnątrz i wewnątrz przewodzone przez integryny	234
♦ Sekwencje RGD w białkach macierzy aktywują integryny	235
Macierz zewnątrzkomórkowa	236
♦ Macierz zewnątrzkomórkowa jest wypełniona przez glikozaminoglikany	236
Proteazy	239
♦ Proteazy wydzielnicze atakują swoiste substraty	239
♦ Elastyna utrzymuje elastyczność tkanki łącznej	240
♦ Metaloproteiny macierzy pozakomórkowej ułatwiają remodelowanie tkanek	242
♦ Komórki i tkanki zmieniają fenotyp przez hamowanie proteaz	243
Podsumowanie	244

Rozdział 10 BIAŁKA CYTOSZKIELETU I MOTORY MOLEKULARNE

Cytoszkielecik	247
♦ Białka cytoszkieleketu „odczuwają” macierz zewnątrzkomórkową	247
♦ Mikrotubule zawierające zależne od GTP polimery tubulinowe	248
♦ Filamenty pośrednie utrzymują integralność komórkową	249
♦ Aktyna jest białkiem mikrofilamentarnym wykazującym aktywność ATPazową	250
♦ Ankiryna zakotwicza aktynę do spektryny	253
♦ Dystrofina kontaktuje się z białkami macierzy zewnątrzkomórkowej za pośrednictwem białek DAG	255
Motory molekularne	256
♦ NTPazy regulują działania białek motorycznych	256
♦ Miozyna nadaje siłę skurczom mięśni	257
♦ Kinezyrna i dyneina katalizują polaryzację wrzeciona mitotycznego	259
Podsumowanie	260

Zapoczątkowanie sygnału	265
♦ Białka sygnalizują przez proces indukowanej fosforylacji	265
♦ Fosforylowane aminokwasy wiążą się do specyficznych docelowych motywów sekwencji	266
♦ Domeny SH2 i SH3 tworzą miejsca wiążące na kształt wtyczek do kontaktu	267
♦ Antygeny aktywują komórki odpornościowe przez kinazy tyrozynowe cytozolowe	268
♦ Czynniki wzrostu powodują dimeryzację receptorowych kinaz tyrozynowych	270
♦ Regulacja (liczby) receptorów w dół przerywa sygnalizację indukowaną ligandem	272
Kaskady sygnałowe	275
♦ Sygnalizacja przez ATP-zależne kinazy jest odwracana (zawracana) przez fosfatazy	275
♦ Kinazy serynowo-treoninowe fosforylują zgodne sekwencje	277
♦ Ras-Raf-MAP kinazowa ścieżka napędza wzrost komórek	278
Efektory i wtórne przekaźniki	281
♦ Ścieżki sygnałowe łączą efektory i wtórne przekaźniki	281
♦ Wewnątrzkomórkowy wolny wapń aktywuje enzymy	283
♦ Wapń pobudza swoje własne uwalnianie w nerwach i mięśniach	284
Białka G	285
♦ Równowaga płynu jest regulowana przez cykazy guanylanowe	285
♦ Heterotrimery wiążące GTP są molekularnymi przełącznikami	287
♦ Interakcja podjednostek białek G uruchamia przekazywanie sygnału przez efektory	288
♦ Peptydowe hormony aktywują receptory sprzęgnięte z białkami G	289
Kontrola sygnału i jego wygaszanie	290
♦ Dalsza sygnalizacja do wnętrza komórki może być hamowana przez białka G	290
♦ Przewlekła ekspozycja receptora na agonistę powoduje jego desensytyzację	292
♦ Antagoniści ligandów zwiększają wrażliwość receptorów	293
♦ Małe białka wiążące GTP dywersyfikują sygnalizację błonową	294
♦ Białka aktywujące GTPazę (GAP) zakańczają sygnalizację Ras	296
Podsumowanie	298

Rozdział 12 BIOAKTYWNE LIPIDY I CYTOKINY POŚREDNICZĄCE W PROCESACH ZAPALNYCH

Lipidowe ścieżki sygnalizacyjne	301
♦ Lipidy przekazują informację z błon komórkowych	301
♦ Komórki odreagowują stres poprzez aktywację kaskady kinaz lipidowo-białkowych	303
Eikozanoidy	304
♦ Kwas arachidonowy jest utleniany do eikozanoidów	304
♦ Prostaglandyny i leukotrieny regulują lokalne procesy zapalne	306
♦ Szlak biosyntezy eikozanoidów jest celem terapeutycznego działania leków	307
♦ Lzoenzymy cyklooksygenazy wywołują odmienne efekty	308
Cytokiny	309
♦ W procesach zapalnych interleukiny kontrolują funkcję leukocytów	309
♦ Czynniki martwicy nowotworów uczestniczy we wstrząsie septycznym	311
♦ Interferony są cząsteczkami hamującymi proliferację komórek	313
Ścieżki sygnałowe cytokin	314
♦ Ekspresja genów związanych z obronną reakcją przeciwwirusową jest indukowana przez cząsteczki wirusowego RNA	314

♦ Hemopoetyny i cytokiny wiążą się do receptorów niewykazujących właściwości katalitycznych	315
♦ Receptory cytokin aktywują ścieżki sygnalizacyjne zależne od systemu Jak-STAT	316
Nieswoiste reakcje obronne	317
♦ Białka dopełniacza znakują antygeny, kierując je do fagocytozy	317
♦ Defenzyny zabijają mikroorganizmy, wywołując zmianę przepuszczalności ich błon komórkowych	320
♦ Przewlekłe stany zapalne wywołują odkładanie się amyloidu.	321
Podsumowanie	322

Rozdział 13 HORMONY I CZYNNIKI WZROSTOWE

Biosynteza hormonów	325
♦ Hormony powstają z cholesterolu lub aminokwasów	325
♦ Nieaktywne prekursorzy mogą być przekształcane w aktywne hormony.	327
Hormony steroidowe	328
♦ Hormony steroidowe są syntetyzowane w wyniku wzajemnych przemian metabolicznych	328
♦ Przekształcone receptory steroidowe przemieszczają się do jądra.	329
♦ Zahamowanie działania hormonów może wywołać chorobę lub jej remisję.	330
♦ Interakcje receptor-DNA determinują ekspresję genu	332
Hormony peptydowe	333
♦ Neuropeptydy i inne hormony wytwarzane wewnątrzczaszkowo oraz hormony przewodu pokarmowego mogą być identyczne	336
♦ Hormony hamujące regulują czynność osi podwzgórze-przysadka.	336
Poli-peptydowe czynniki wzrostowe.	338
♦ Parametry (wymiary) ciała są kontrolowane przez krążące czynniki wzrostowe.	338
♦ IGF pośredniczą w anabolicznych efektach hormonu wzrostu	339
♦ Tkankowe czynniki wzrostowe stanowią miejscowe efekторы dla informacji hormonalnej.	340
♦ ErbB2 wzmacnia czynność znajdujących się w otoczeniu czynników wzrostowych	342
♦ Proces gojenia ran obejmuje współdziałanie pomiędzy podścieliskiem (zrębem) a nabłonkiem	344
♦ Zewnątrzkomórkowe białka wiążące modyfikują przekazywanie informacji przez TGFβ	347
Podsumowanie	350

Rozdział 14 CZYNNIKI HEMOPOETYCZNE, ANGIOGENNE I O AKTYWNOŚCI NACZYNIOWEJ

Hemopoetyczne czynniki wzrostu	353
♦ Wytwarzanie krwi zależy od wielopotencjalnych (pluripotencjalnych) komórek pnia	353
♦ Funkcja szpiku kostnego jest zależna od czynników wzrostu.	354
♦ Hemopoetyczne czynniki wzrostu różnią się pod względem swoistości dla komórek docelowych	355
Czynniki angiogenne.	357
♦ Mitogeny komórek śródbłonna stymulują tworzenie się naczyń	357
♦ Unaczynienie tkanek jest regulowane przez czynniki wzrostu fibroblastów	358
♦ Proliferacja naczyniowa jest hamowana przez inhibitory angiogenezy	360

Czynniki o aktywności naczyniowej	361
♦ Częsteczki presyjne (wpływające na ciśnienie krwi) mogą działać także poprzez zwiększanie objętości krwi	361
♦ Renina i ACE aktywują aldosteron i syntezę angiotensyn	362
♦ Endoteliny mają silne działanie wazokonstrykcyjne oraz inotropowe	364
Tlenek azotu	365
♦ Tlenek azotu wzmacnia przepływ krwi	365
♦ Tkanki pozanaczyniowe odpowiadają na tlenek azotu	366
Podsumowanie	368

Rozdział 15 **KONTROLA CYKLU KOMÓRKOWEGO, APOPTOZY ORAZ PROCESU STARZENIA**

Geny kontrolujące cykl komórkowy	371
♦ Chromosomy rozdzielają i łączą się cyklicznie	371
♦ Punkty kontrolne cyklu komórkowego zatrzymują proliferację	372
♦ Cykliny to molekularne zegary przebiegu cyklu komórkowego	373
♦ Cyklinozależne kinazy uruchamiają zmiany w cyklu komórkowym	374
♦ Inhibitory Cdk mogą przekierować podziały komórkowe w różnicowanie	376
Podziały i geny kontrolujące podziały	377
♦ Protoonkogeny kodujące białka aktywujące podziały komórkowe	377
♦ Geny supresorowe nowotworów kontrolują przebieg cyklu komórkowego	379
♦ Białka BRCA są sensorami uszkodzeń DNA	380
♦ Raki akumulują dziesiątki błędów genetycznych	382
♦ Zmutowane białko kieszeniowe predysponuje do występowania glejaka siatkówki (<i>retinoblastoma</i>)	383
♦ Uszkodzenia DNA indukują ekspresję p53 i blokadę G-S	385
♦ Utrata funkcji p53 powoduje niestabilność genetyczną	387
Apoptoza i starzenie	390
♦ Komórki uszkodzone genetycznie są naprawiane albo umierają	390
♦ ATM jest wymagane dla p53 zależnego zatrzymania wzrostu	391
♦ O życiu i śmierci decyduje równowaga pomiędzy Bcl2 i Bax	392
♦ Kaskada enzymów „zabójców” uruchamia fragmentację DNA	394
♦ Proteazy i nukleazy uczestniczą w autotrawieniu skazanych na śmierć komórek	395
♦ Starzenie się jest zależnym od p53 procesem rywalizacji apoptozy i nowotworzenia	397
Podsumowanie	398

Rozdział 16 **ROZWÓJ**

Indukcja embrionalna	405
♦ Życie zaczyna się od spotkania integryn jaja z białkami ADAM plemnika	405
♦ Wczesny rozwój zarodkowy zachodzi pod kontrolą informacji matczynej	406
♦ Wzorce budowy ciała określa indukcja embrionalna	407
Pola morfogenetyczne	408
♦ Organizację przestrzenną zarodka określają gradienty morfogenetyczne	408
♦ Los rozwojowy komórek określany jest przez geny <i>Wnt</i>	410
♦ Pod nieobecność <i>Hedgehog</i> , <i>Patched</i> hamuje <i>Smoothed</i>	412
♦ Retinoidy są silnymi morfogenami i teratogenami	413
♦ Zespoły genów <i>Homeobox</i> są aktywowane po kolei	415

Różnicowanie	417
♦ Przyrost komórek i ich różnicowanie są często odwrotnie proporcjonalne	417
♦ Różnicowanie można indukować przez specyficzne tkankowo wygaszanie genów	418
♦ Mięśnie rozwijają się w reakcji na główny gen <i>MyoD</i>	418
Piętno genomowe	420
♦ Allele matczyne i ojcowskie są piętnowane oddzielnie	420
♦ Disomia chromosomowa rozprzęga rodzicielską ekspresję genów	421
Rozwój płci	423
♦ Kobiety są mozaikami zinaktywowanych chromosomów X	423
♦ Rejony pseudoautosomalne ujawniają homologiczne allele X i Y	424
♦ O płci decyduje czynnik transkrypcyjny z chromosomu Y	426
Podsumowanie	427

Rozdział 17 METABOLIZM

Metabolizm układu kostnego	431
♦ Cholekalcyferol reguluje gospodarkę wapniową	431
♦ CaR kontroluje syntezę parathormonu	432
♦ Kalcytonina powstaje w wyniku alternatywnego składania genu <i>CGRP</i>	433
♦ Rozwój kości jest kontrolowany przez czynniki wzrostu i cytokiny	434
♦ Estrogeny hamują osteoporozę przez modulowanie uwalniania cytokin	436
♦ Procesy budowy i resorpcji kości są ze sobą powiązane	437
Metabolizm węglowodanów	438
♦ Neuropeptydy podwzgórza regulują łaknienie	438
♦ Leptyna zwiększa wydatkowanie energii i obniża pobieranie pokarmu	440
♦ Transbłonowe systemy transportu cukrów	441
♦ Insulina zapobiega nadmiernemu utlenieniu komórek endotelialnych małych naczyń	442
♦ Cukrzyca rozwija się w wyniku wzajemnego oddziaływania czynników genetycznych i środowiskowych	444
Przemiany lipidów	446
♦ Mobilizacja tłuszczów zależy od tempa przemian metabolicznych organizmu	446
♦ Reduktaza HMG-CoA reguluje biosyntezę cholesterolu	448
♦ W hipercholesterolemii dochodzi do obniżenia ekspresji receptora dla LDL	448
♦ Częstki HDL biorą udział w zwrotnym transporcie cholesterolu	449
Jądrowe receptory sieroce	451
♦ Receptory reksynoidów regulują aktywność genów cytochromu P450	451
♦ Przemiany tłuszczów i węglowodanów są kierowane przez białka PPAR	453
Przemiany ksenobiotyków i farmakogenetyka	456
♦ Wątrobowe oksydazy o funkcji mieszanej uczestniczą w metabolizmie toksyn	456
♦ Enzymy metabolizujące ksenobiotyki są indukowane przez leki	458
♦ Genetyczne zmiany polimorficzne determinują osobniczą podatność na leki	459
Podsumowanie	461

Rozdział 18 KREW

Natlenowanie tkanek	465
♦ Tlen nabywa reaktywności, przedostając się do komórek	465
♦ Hipoksja uruchamia szereg mechanizmów adaptacyjnych na poziomie molekularnym	466

Hemoglobina	467
♦ Białka globinowe przenoszą tlen do tkanek.	467
♦ Grupy genów odpowiedzialnych za syntezę hemoglobiny mogą być włączane lub wyłączane w czasie życia płodowego.	468
♦ Tetramery hemoglobiny allosterycznie wiążą i uwalniają tlen.	470
♦ Prekursory porfiryne są niezbędne w syntezie hemoprotein.	472
♦ Bilirubina jest produktem biochemicznej degradacji hemu.	475
Grupy krwi	476
♦ Antygeny grupowe krwi ABH są węglowodanami błony komórkowej krwinek czerwonych.	476
♦ Za swoistość grup układu AB0 odpowiadają geny glikozylotransferaz.	477
♦ Biorcy Rh-ujemni są alloimmunizowani przez krwinki dawców z grupą D.	478
Krzepnięcie	479
♦ Uraz tkankowy aktywuje płytki krwi oraz enzymy układu hemostazy.	479
♦ Proteoliza czynnika von Willebranda wpływa na proces krzepnięcia i aktywację płytek.	480
♦ Kaskada krzepnięcia jest ciągiem enzymatycznych reakcji proteolizy.	480
♦ Witamina K aktywuje czynniki krzepnięcia na drodze γ karboksylacji.	483
♦ Trombina doprowadza do tworzenia skrzepu dwoma oddzielnymi szlakami.	484
♦ Wewnątrzustrojowe antykoagulanty chronią przed epizodami zakrzepowo-zatorowymi.	486
Podsumowanie	488

Rozdział 19 ODPORNOŚĆ

Funkcja przeciwciał	493
♦ Źródłem swoistości immunoglobulin są warianty eksonów V(D)J.	493
♦ Różnorodność genu immunoglobulin linii zarodkowej powstaje dzięki RAG.	494
♦ Hipermutacje somatyczne zapewniają dojrzewanie przeciwciał.	494
Znaczenie kliniczne	496
♦ Zespoły pierwotnego niedoboru odporności.	496
Nadzór immunologiczny	497
♦ Komórki T porozumiewają się z komórkami B poprzez wzajemne oddziaływania ligand-receptor.	497
♦ Los komórek grasicy zależy od czasu trwania sygnału pochodzącego z komórek T.	498
♦ Natychmiastowe reakcje nadwrażliwości są wywoływane przez IgE.	499
♦ Odporność wrodzona a drobnoustroje.	500
♦ Wirusy niestabilne i retrowirusy wymykają się układowi odporności.	500
Tolerancja immunologiczna	502
♦ Tolerancja rozwija się na skutek klonalnej anergii lub delecji komórek T.	502
♦ Inhibicja kalcineuryny zapobiega odrzuceniu przeszczepu.	504
♦ Superantygeny są aktywatorami komórek T, nie podlegają restrakcji MHC.	506
Podsumowanie	507

Rozdział 20 NEUROBIOLOGIA

Cząsteczki neuroprzekaźnikowe	511
♦ Impulsy nerwowe są przewodzone przez depolaryzację błony.	511
♦ Neuronalne receptory sprzężone z białkiem G bramkują kanały synaptyczne.	513

♦ Fuzja pęcherzyka synaptycznego z błoną powoduje uwolnienie neuroprzekaźnika	514
♦ Hamujące neuroprzekaźniki powodują hiperpolaryzację neuronów	517
Cząsteczki pobudzające	519
♦ Receptory glutaminianergiczne mogą być bramkowane zarówno ligandem, jak i napięciem	519
♦ Nadmiar przewodnictwa glutaminianergicznego powoduje neuronalną nekrozę	522
♦ Czynniki wzrostu nerwu promują bocznicowanie neuronów	522
Cząsteczki czujnikowe (sensorowe)	524
♦ Bodziec dotykowy aktywuje kanały jonowe bramkowane mechanicznie	524
♦ Słyszenie wymaga depolaryzacji komórki włoskowatej.	525
♦ Substancja P pośredniczy w odczuwaniu bólu	526
♦ Opioidy zapobiegają bólowi przez zahamowanie cykazy adenylanowej	527
♦ Białko G jest celem dla nadrodziny receptorów węchowych	529
♦ Bodziec smakowy jest przesyłany albo przez jony, albo przez białka G	530
♦ Światło jest wyczuwane przez 11-cis-retinal związany do rodopsyny	532
♦ Barwniki siatkówki absorbują światło o różnej długości fali.	533
♦ Kanały kationowe w pręcikach są aktywne w ciemności	534
♦ Neuronalne biorytmy są ustanawiane przez oscylatory	536
„Myślenie cząsteczki”	537
♦ Długotrwałe wzmocnienie synaptyczne polepsza uczenie się	537
♦ Pamięć długoterminowa wymaga kinazy II zależnej od wapnia i kalmoduliny	538
♦ Trójnukleotydowe wstawki w neuronowym DNA są skłonne do powielania	540
♦ Prawidłowa degradacja białek jest wymagana do przeżycia neuronu.	541
♦ Receptory dopaminergiczne regulują zachowania poszukiwania nagrody	542
♦ Agresja i depresja są regulowane przez serotoninę.	544
♦ Dopamina i serotonina są degradowane przez oksydazy monoamin	545
Podsumowanie	546

Rozdział 21 EKSPERYMENTALNE UKŁADY GENETYCZNE

Jednokomórkowe układy eksperymentalne	553
♦ Analizy genetyczne wymagają dużej różnorodności układów eksperymentalnych	553
♦ Szybki wzrost i transfer genów promuje selekcję bakterii	554
♦ Komórki drożdży naśladują maszynę genetyczną wyższych organizmów eukariotycznych.	556
Wielokomórkowe układy testowe	557
♦ Nicienie stanowią dobrze scharakteryzowany wielokomórkowy układ analityczny	557
♦ Mutanty zostały dobrze scharakteryzowane u muszki owocowej	558
♦ Defekty pojedynczych genów można uzyskiwać u zwierząt	559
♦ Analiza genomu człowieka jest możliwa dzięki bioinformatyce.	560
Podsumowanie	562

Rozdział 22 BADANIA GENÓW I BIAŁEK

Żele i membrany	565
♦ Białka i kwasy nukleinowe można rozdzielać w żelach	565
♦ Cząsteczki rozdzielone w żelach przenosi się na membrany (technika zwana blotting)	566

Badanie kwasów nukleinowych	568
♦ Strukturę DNA można badać bezpośrednio lub pośrednio.	568
♦ Łańcuchowa reakcja polimeryzacji umożliwia powielanie sekwencji DNA wyznaczonych starterami	570
♦ Za pomocą „chipów” genowych tworzy się „kody kreskowe” wzorów ekspresji mRNA.	571
Badanie białek	572
♦ Białka identyfikuje się metodami immunologicznymi i fizycznymi	572
♦ Proteomika łączy zachowanie komórki z funkcją białek	575
♦ Trójwymiarową strukturę białka można rozwiązać <i>in silico</i>	576
Badania izotopowe i ultrastrukturalne	578
♦ Izotopy promieniotwórcze wykorzystuje się do znakowania docelowych cząsteczek	578
♦ Metabolizm komórek można badać za pomocą spektroskopii NMR	579
Podsumowanie	581

Rozdział 23 INŻYNIERIA GENETYCZNA, MAPOWANIE I BADANIE GENÓW

Konstrukty genetyczne i wektory	585
♦ Geny są upakowywane w wektory w celu ich ekspresji w warunkach <i>in vitro</i>	585
♦ Wybór promotora wpływa na indukowalność rekombinantowego genu.	587
Systemy reporterowe	588
♦ Geny reporterowe monitorują wydajność ekspresji badanego genu	588
♦ Białko zielonej fluorescencji lokalizuje badane cząsteczki <i>in vivo</i>	589
Mapowanie genu	590
♦ „Polujemy” na różne geny, posługując się różnymi metodami mapowania	590
♦ Hybrydyzacja <i>in situ</i> umożliwia lokalizację sekwencji poszczególnych genów w chromosomach.	591
Klonowanie	592
♦ Klonowanie genetyczne polega na wykrywaniu rzadkich przypadków	592
♦ Zlokalizowane geny mogą być klonowane ze względu na funkcję lub pozycję.	593
Genomika funkcjonalna	595
♦ Normalna funkcja genu jest wyjaśniana przez analizę mutacyjną	595
♦ Polimorfizmy genetyczne mogą mieć istotne znaczenie funkcjonalne	596
♦ Czynniki modyfikujące regulację genów, występujące w chorobach wielogenowych	597
Podsumowanie	598

o zdział 24 NOKAUTY GENETYCZNE, TRANSGENICZNOŚĆ I KLONOWANIE

Ortologiczność i synteniczność	601
♦ Defekty określonych genów mogą powodować zbliżone objawy niezależnie od tego, jaki gatunek ssaka zostanie takim defektem obciążony.	601
♦ Mutacje homologiczne wspierają ważność modeli zwierzęcych	602
Klonowanie embrionów	603
♦ Transgeny mogą być propagowane w komórkach rozrodczych, zygotach lub embrionach	603

♦ Ssaki mogą być klonowane w wyniku transferu jąder komórek somatycznych.	605
Funkcja transgenu.	606
♦ Funkcję genu można określić <i>in vivo</i> za pomocą transgenicznych modeli.	606
♦ Targetowanie genów <i>knockout</i> funkcji genu <i>in vivo</i>	607
Podsumowanie	608

Rozdział 25 **TERAPIA GENOWA I TECHNOLOGIA REKOMBINOWANEGO DNA**

Produkcja białek rekombinantowych	611
♦ Syntetyczne białka człowieka są użytecznymi czynnikami terapeutycznymi	611
♦ Częsteczki chimeryczne mogą być otrzymywane techniką inżynierii genetycznej	612
♦ Systemy ekspresyjne białek rekombinantowych są zróżnicowane pod względem wydajności	613
Oligonukleotydy antysensowe	615
♦ Rybozomy są częsteczkami RNA, które unicestwiają mRNA.	615
♦ Terapie z wykorzystaniem <i>antisense</i> DNA neutralizują funkcję krytycznych sekwencji kwasu nukleinowego	617
Terapia genowa	618
♦ Terapia genowa eliminuje tkankowe niedobory określonych białek	618
♦ Białka mogą być indukowane w komórkach proliferujących poprzez zastosowanie wektorów retrowirusowych.	619
♦ Wektory na bazie DNA wirusów dostarczające geny do dzielących się komórek	621
♦ Reimplantacja komórek gospodarza umożliwia komórkową terapię genową	622
Podsumowanie	623