

# Spis treści

## 1 Jak powstają odmienne fenotypy komórek 13

- Ewolucja dyscyplin naukowych 13
- Fenotypy komórek ssaków 14
  - Organizacja komórek w tkankach 15
  - Zmienność fenotypów komórkowych w czterech głównych typach tkanek 20
- Regulacja ekspresji genów – krótki przegląd 26
- Podsumowanie 28

## 2. Budowa cząsteczkowa i funkcjonalne składniki błony komórkowej 29

- Słowa kluczowe 29
- Znaczenie błon w funkcjonowaniu komórki 29
  - Różnorodność błon 29
  - Białka i lipidy 29
  - Ważne funkcje błony komórkowej 32
  - Znaczenie kliniczne; transfuzja krwi i przeszczep 33
- Gdzie i kiedy powstają błony komórkowe? 33
- Rozmieszczenie 33
- Typy i funkcje lipidów błonowych 35
  - Glicerofosfolipidy 35
  - Sfingolipidy 36
  - Glikosfingolipidy: aspekty kliniczne 36
  - Cholesterol 37
- Czynnościowe właściwości lipidów 38
  - Amfipatyczny charakter lipidów 39
  - Układ miceli 41
  - Lipidy błonowe tworzą specjalną ciecz 41
  - Przesunięcia wewnątrz płaszczyzny dwuwarstwy błonowej 41
  - Wpływ przemieszczania się lipidów na funkcję komórki 42

- Specjalizacja lipidów błonowych w sygnalizacji komórkowej 42
  - Eikozanoidy 42
  - Biosynteza prostaglandyn: aspekty kliniczne 43
  - Płytki krwi: tworzenie arachidonianu 45
  - Szlak leukotrienów 45
  - Prostaglandyny i leukotrieny: aspekty kliniczne 46
  - Fosfoinozytydy 47
- Mozaika białkowo-lipidowa 48
- Fizyczne i chemiczne właściwości białek błonowych 48
  - Zasady termodynamiczne 49
  - Białka błonowe należą do dwóch podstawowych typów 49
  - Białka integralne poruszają się wewnątrz płaszczyzny błony 50
- Białka integralne 50
  - Białka transbłonowe przechodzące pojedynczo (monotopowe) 50
  - Białka transbłonowe przechodzące wielokrotnie (politopowe) 50
  - Białka błonowe związane z lipidami 50
  - Białka związane z węglowodanami 51
- Białka peryferyjne 51
- Cytoszkieleł błonowy 51
  - Białka cytoszkieletowe erycyty 51
  - Cytoszkieleł spektrynowy 51
  - Strukturalny model błon komórkowych u Eukaryota 52
- Błonowe powierzchnie spolaryzowanych komórek 52
  - Powierzchnia szczytowa (apikalna): specjalizacja i modyfikacje 54
  - Powierzchnie boczne: różnorodność architektoniczna 55
- Specjalizacja błon 55
  - Podstawno-boczna powierzchnia komórki nabłonkowej 55

Receptory powierzchniowe błony komórkowej	56
Zewnątrzkomórkowa domena receptora powierzchniowego	56
Domeny transbłonowe	56
Domeny transbłonowe jednokrotnie przechodzące	58
Domena cytoplazmatyczna	58
Mechanizm sygnalizacji transbłonowej	58
Podsumowanie	59

### 3. Struktura i funkcja organeli wewnątrzkomórkowych 62

Słowa kluczowe	62
Ruch wewnątrzkomórkowy	62
Przepływ białka: przepływ pęcherzykowy	62
Jądro komórkowe	64
Synteza rybosomów w jąderku	64
Otoczka jądrowa (NE)	66
Pory jądrowe i kompleks pora jądrowego	66
Mechanizmy importu i eksportu jądrowego	67
Sygnał lokalizacji jądrowej	67
Rola importyn	67
Rozpad i ponowne odtwarzanie jądra	67
Mitochondria	67
Ogólna struktura i funkcja	67
DNA mitochondrialny	68
Błona zewnętrzna i wewnętrzna mitochondrium	68
Macierz mitochondrialna	69
Mechanizm importu białek mitochondrialnych	69
Chaperony mitochondrialne	70
Fałdowanie białek: chaperony hsp60 i hsp70	73
Jak działają chaperony	74
Peroksysony	75
Struktura i funkcja: aspekty kliniczne	75
Biogeneza peroksysonów	75
Import białek do peroksysonów	77
Główne zaburzenia peroksysonalne u ludzi	77
Siateczka śródplazmatyczna	78
Szorstka siateczka śródplazmatyczna	78
Światło siateczki śródplazmatycznej	78
Środowisko fizykochemiczne	78
Składniki światła siateczki śródplazmatycznej	80
Przechowywanie białek w siateczce śródplazmatycznej	83
Przemieszczanie białek	84
Przegląd syntezy białka: rybosomy, mRNA i sygnał peptydowy	84

Cząstka rozpoznająca sygnał	85
Kierowanie rybosomów	86
Mechanizmy translokacji białek wydzielniczych i monotypowe białka błonowe	87
Mechanizmy, które decydują o białkach poliotopowych	88
Rdzeń glikozylacji białek i lipidów pojawia się w siateczce śródplazmatycznej	89
Biosynteza lipidów błonowych	89
Mechanizmy sortowania i transportu lipidów	94
Szlaki wędrowki lipidów błonowych	94
Szlak pęcherzykowy i wymiana monomeryczna	94

### 4. Ruch organeli i pęcherzyków 96

Słowa kluczowe	96
Szlak wydzielania	96
Badania nad szlakiem wydzielania	97
Konstytutywny szlak wydzielania	100
Regulowany szlak wydzielania	100
Znaczenie wapnia	100
Ziarna wydzielnicze z gęstym rdzeniem	101
Wydzielanie domyślne (defaultowe)	102
Aspekty kliniczne: mukowiscydoza (zwłóknienie torbielowate trzustki)	102
Molekularne wydarzenia towarzyszące tworzeniu pęcherzyków i ich ruchowi	102
Pęcherzyki pączkujące	102
COP-I	104
COP-II	104
Recykling pęcherzyków	105
Przełączniki molekularne	105
Białka SNARE i rozpoznawanie błony docelowej	105
Konserwatywizm gatunkowy: NSF	106
Pęcherzyki okryte klatryną	106
Składniki płaszczka klatrynowego	106
Adaptyny	106
Adresowanie pęcherzyka	107
Tworzenie kompleksów fuzyjnych	107
GTPazy: składowanie i fuzja	107
Białka G	107
Monomeryczne GTPazy	107
Białka Rab	107
Transport pęcherzykowy – podsumowanie	108
Aparat Golgiego	108
Polarność aparatu Golgiego	109
<i>cis</i> – <i>środkowe</i> – <i>trans</i> cysterny Golgiego	109
Procesy biochemiczne zachodzące w aparacie Golgiego	109
Etapy glikozylacji w aparacie Golgiego	109
Ukierunkowany ruch z aparatu Golgiego	110

## Lizosomy 110

- Struktura i funkcja 110
  - Składniki błony lizosomalnej są unikatowe 111
  - Szlaki importu materiału do lizosomu 111
  - Wędrówka hydrolaz lizosomalnych 112
- Zaburzenia syntezy i magazynowania enzymów lizosomalnych 114
  - Choroby spichrzeniowe mukopolisacharydów 114
  - Choroba komórki I 114
- Endocytoza 115
  - Pinocytoza 116
  - Endocytoza za pośrednictwem receptorów 116
- Wejście substancji do komórki na drodze RME 117
  - Frakcja LDL cholesterolu, transferyna i czynniki wzrostu 117
- Defekty procesu endocytozy za pośrednictwem receptorów 118
  - Korelacje kliniczne 118
- Fagocytoza 119
- Mechanizmy wychwyty cząstek przez fagocyty 120
  - Zwiększanie powierzchni zdolnej do marszczenia 122
  - Transdukcja sygnałów fagocytozy 122
  - Tworzenie fagolizosomów 122
- Transcytoza 122
  - Egzocytoza 123
- Przedziały konstytutywne – a przedziały regulowane 123
  - Neurotransmitery i pęcherzyki synaptyczne 123
- Sortowanie do różnych miejsc przeznaczenia w błonie komórkowej 124
  - Markery adresowe 124
- Medyczne aspekty biologii komórki 125
- Podsumowanie 125

## 5. Mitochondria i energia komórki 127

- Słowa kluczowe 127
- Mitochondria i uzyskiwanie energii 127
  - Organizacja mitochondriów 127
  - Oksydacja 130
    - Protony i uzyskiwanie energii 130
    - Węglowodany i tłuszcze 131
  - Wytwarzanie acetylo-CoA 132
  - Sprzężenie chemiosmotyczne 133
  - Transport elektronów 135
  - Pompowanie protonów przez system transportujący elektrony 138
  - Synteza ATP i łańcuch oddechowy 139
- Mitochondria a choroby u człowieka 141

## 6. Cykl komórkowy i podział komórki 143

- Słowa kluczowe 143
- Ogólne zasady cyklu komórkowego 143
  - Fazy prawidłowego cyklu komórkowego 143
  - Czas trwania cyklu komórkowego 144
  - Postępowy charakter cyklu komórkowego 144
- Nauki płynące z wiedzy o jaju żaby 145
  - Procesy dojrzewania 145
    - MPF: czynnik fazy M 145
    - MPF: regulator procesów mitotycznych 146
    - Rola cykliny B 146
    - Struktura cykliny B 147
  - Mechanizm cyklu komórkowego 147
  - Degradacja cykliny B 148
    - Sygnał destrukcji i ubikwityna 148
  - MPF w mitozie 148
- Regulowane przejście komórek ssaków przez cykl komórkowy 149
  - Rola Cdk i cyklin 149
    - Rola kompleksów Cdk-cykliny 150
  - Punkty kontroli w regulacji cyklu komórkowego 150
    - Białko p53: wybrane aspekty kliniczne 150
    - Białkowe inhibitory kompleksów Cdk-cykliny 151
    - Rodzina p21 151
    - Rodzina inhibitorów p15 i p16 152
    - Białka supresorowe guza: aspekty kliniczne 152
    - p53 i Rb 152
  - Apoptoza 152
    - Znaczenie kationów dwuwartościowych 153
    - Zmiany w błonach komórek apoptotycznych 153
    - Szlaki transdukcji sygnałów w apoptozie 153
  - Starzenie się komórek 154
    - Starzenie się komórek w hodowlach tkankowych 154
    - Wyniki badań i ich implikacje 154
    - Najistotniejsze hipotezy starzenia: stres oksydacyjny 155
- Kontrola cyklu komórkowego w tkankach 155
  - Rola płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF) 155
  - Czynniki wzrostu 156
- Faza spoczynkowa w cyklu komórkowym 156
  - Rola fazy G<sub>0</sub> i genetyczne przełączanie 156
  - Kontakt komórka–komórka: kiedy prawidłowe komórki przestają się dzielić 157

Wzrost komórek nie podlegający regulacji:  
 aspekty kliniczne 157  
 Protoonkogeny 157  
 Kluczowe mechanizmy podziału komórki  
 158  
 Mitoza 158  
 Kondensacja chromatyny 158  
 Rozpad otoczki jądrowej 159  
 Rola mikrotubul, motory mikrotubul  
 i kinetochory 160  
 Mikrotubule, tworzenie wrzeciona i metafaza  
 161  
 Centriole 161  
 Kinetochory 162  
 Motory mikrotubul 162  
 Anafaza 162  
 Telofaza 163  
 Cytokineza 163  
 Podsumowanie 163

## 7. Cytoskielet 165

Słowa kluczowe 165  
 Mikrotubule i centrosomy 165  
 Motory molekularne 167  
 Kora aktynowa 167  
 Filamenty pośrednie 168  
 Struktura filamentów pośrednich 168  
 Białka filamentów pośrednich 169  
 Mikrotubule 170  
 Struktura podstawowa 170  
 Montowanie mikrotubul *in vitro* 171  
 Mikrotubule i ich dynamiczna niestabil-  
 ność 172  
 Białka towarzyszące mikrotubulom 173  
 Mikrotubule: wybrane aspekty kliniczne  
 174  
 Motory molekularne: ruch wzdłuż mikrotubul  
 174  
 Rzęski i centriole 175  
 Dyneina jest motorem molekularnym rze-  
 sek i wici 177  
 Wybrane aspekty kliniczne: zaburzenia  
 czynności rzęsek u człowieka 178  
 Filamenty aktynowe 179  
 Polimeryzacja aktyny 179  
 Hydroliza ATP podczas polimeryzacji ak-  
 tyny 180  
 Kontrola polimeryzacji aktyny i białka  
 wiążące aktynę 180  
 Białka wiążące aktynę 180  
 Profilina 180  
 Tymozyna  $\beta 4$  181  
 Spektryna 181  
 Białka sieciujące aktynę 181  
 Funkcja filamentów aktynowych: aspekty  
 kliniczne 182

Regulacja składania aktyny w części koro-  
 wej cytoplazmy: wybrane aspekty klinicz-  
 ne 183  
 Cytoskielet aktynowy a rak 183  
 Sygnalizacja komórkowa, wapń i gelsolina  
 183  
 Zamiana żelu w zol 183  
 Gelsolina 184  
 Miozyna i cząsteczki pokrewne 184  
 Mechanizmy mięśniowe w komórkach nie-  
 mięśniowych 185  
 Mikrokosmki 185  
 Mięśnie 186  
 Mięśnie szkieletowe 186  
 Skurcz mięśnia 187  
 Cykl skurczu 190  
 Regulacja skurczu mięśnia 191  
 Stechiometria podjednostek troponiny  
 191  
 Rola  $Ca^{2+}$  w skurczu mięśnia 191  
 Inne białka potrzebne do skurczu mięśnia:  
 dystrofina (dystrofia mięśniowa) 192  
 Mechanizm skurczu mięśni: sercowego i gład-  
 kiego 192

## 8. Połączenia międzykomórkowe, adhezja międzykomórkowa i macierz zewnątrzkomórkowa 195

Słowa kluczowe 195  
 Złącze komórka–komórka i komunikacja mię-  
 dzykomórkowa 195  
 Połączenia międzykomórkowe i adhezja 196  
 Połączenie międzykomórkowe złożone 197  
 Połączenia zamykające 198  
 Powierzchnia podstawno-boczna: wybrane  
 aspekty kliniczne 198  
 Połączenie zwierające 199  
 Międzykomórkowe połączenia przylegania  
 199  
 Katheryny 199  
 Kateniny 201  
 Współdziałanie komórka–macierz 201  
 Połączenia za pomocą desmosomów 201  
 Połączenia desmosomalne: wybrane za-  
 gadnienia kliniczne 201  
 Hemidesmosomy 202  
 Integryny 202  
 Integryny: wybrane aspekty kliniczne  
 203  
 Połączenia typu neksus (połączenia jonowo-  
 -metaboliczne) 203  
 Macierz zewnątrzkomórkowa 205  
 Fibroblasy i ich produkty komórkowe 205  
 Błona podstawna 205  
 Macierz zewnątrzkomórkowa w transdukcji  
 sygnału i różnicowaniu komórki 205

Główne właściwości GAG 205  
 Główne grupy GAG 206  
 Proteoglikany 206  
 Kolagen 208  
 Biosynteza kolagenu 210  
 Prokolagen 210  
 Wytrzymałość kolagenu na rozciąganie 211  
 Kolagen typu IV 211  
 Aspekty kliniczne: kolagenozy 211  
 Fibronektyna 213  
 Receptor integryna – fibronektyna a przerzuty nowotworowe: aspekty kliniczne 213  
 Laminina 214  
 Entaktyna 215  
 Częsteczki adhezji komórkowej 215  
 N-CAM 216  
 Transdukcja sygnału i adhezja komórkowa 217

## 9. Molekularne mechanizmy transdukcji sygnałów: podstawowe szlaki sygnalizacyjne komórki 218

Słowa kluczowe 218  
 Fosforylacja i sygnalizacja komórkowa 218  
 Kinazy i fosfatazy 219  
 Rola fosforylacji 219  
 Rola defosforylacji 219  
 Rodziny GTPaz 219  
 Częsteczki informatorów II rzędu (wtórnych przekaźników) 220  
 cAMP 220  
 cGMP 220  
 DAG 221  
 IP<sub>3</sub> 221  
 Wapń 221  
 Zewnątrzkomórkowe drogi cząsteczek przekazujących sygnały 222  
 Szlak parakrynowy 223  
 Szlak autokrynowy 223  
 Szlak okołokrynowy (juktakrynowy) 223  
 Komórkowe odpowiedzi receptorów na cząsteczki sygnałowe 224  
 Nabywanie i utrata kompetencji 224  
 Pewne komórki wymagają ligandów sygnalizacyjnych do przetrwania programowanej śmierci komórki 224  
 Różne komórki odmiennie odpowiadają na ten sam sygnał 224  
 Sygnał regulacji szlaku przemian w dół 224  
 Zasady komunikacji w komórkach ssaków 225

Grupa 1: rodzina receptorów lipofilowych 225  
 Grupa 2: rodzina receptorów hydrofilowych 225  
 Szlaki sygnalizacyjne z receptorami nie ekspozowanymi na powierzchnię komórki 225  
 Komunikacja przez połączenia typu nekusus (jonowo-metaboliczne) 225  
 Rola sekretyny i wapnia 225  
 Sygnalizacja komórkowa przez tlenek azotu 226  
 Tlenek azotu: wybrane zagadnienia kliniczne 227  
 Ligandy lipofilowe i receptory jądrowe 228  
 Układ sygnalizacyjny steroidów 229  
 Aspekty kliniczne: otyłość 229  
 Szlaki, które obejmują receptory ekspozowane na powierzchnię komórki 230  
 Receptory kanałów jonowych 230  
 Konformacyjne stany kanałów jonowych: mechanizmy regulacyjne 233  
 Receptory związane z białkiem G i ich szlaki sygnalizacyjne 233  
 Rodzina receptorów powiązanych z białkiem G 233  
 Białka G: wybrane zagadnienia kliniczne 233  
 1. Rodzina podjednostek  $\alpha$  białka G 235  
 Jak białka G wiążą się z błoną komórkową 236  
 2. Szlak efektorów białka G 236  
 Rola cykazy adenylanowej w szlaku wymagającym cAMP i Ca<sup>2+</sup> 238  
 cAMP i białkowa kinaza A 240  
 PKA 241  
 PKA a procesy metaboliczne 241  
 PKA a procesy transkrypcyjne: cAMP kontroluje transkrypcję różnych genów 241  
 Procesy z udziałem PKA: rola fosfataz białkowych w sygnalizacji komórkowej 241  
 Mobilizacja cząsteczek informatorów II rzędu, wapń 242  
 PKC i sygnalizacja komórkowa 242  
 Rola fosfatydylinozytolu związanego z błoną plazmatyczną 242  
 Rola PKC w sygnalizacji komórkowej 244  
 Fizjologiczna rola PKC 244  
 Kanały uwalniające Ca<sup>2+</sup> wewnątrzkomórkowo 244  
 Kalmოდulina: ubikwitynowane białko wiążące wapń 245  
 Molekularne podstawy szlaków sygnalizacyjnych w komórkach zmysłowych 245  
 Częsteczkowe podstawy widzenia 246  
 Fotoreceptorowy system sygnalizacyjny: komórki pręcików 246

Fotoreceptorowy system sygnalizacyjny:  
komórki czopków 248  
Molekularne podstawy wężu 249

## **10. Szlaki sygnalizacji komórkowej: komunikacja przez receptory połączone z enzymem i receptory związane z enzymem 250**

Słowa kluczowe 250  
Receptory białkowych kinaz tyrozynowych 251  
Podstawowa struktura receptorów RPTK 251  
  Domena zewnętrzna 251  
  Domena transbłonowa 251  
  Domena cytoplazmatyczna 251  
  Rodzina RPTK 251  
Ligandy RPTK 251  
Zasady sygnalizacji z wykorzystaniem RPTK  
252  
  Procesy sygnalizujące szlak przemian  
  w dół aktywowanych RPTK 254  
  Rodzina Src wewnątrzkomórkowych kinaz  
  tyrozynowych 259  
  Fosfatazy białkowe i transdukcja sygnału  
  260  
Szlak sygnału z receptorów związanych z kinazą  
tyrozynową 261

Własności receptorów kinaz nietyrozynowych  
262  
  Redundancja 262  
  Wspólne podjednostki receptorów prze-  
  twarzających 262  
  Plejotropia 262  
Receptory cytokin hematopoetycznych 265  
Szlak sygnalizacyjny cytokin hematopoetycz-  
nych 267  
Receptory z domenami kinaz serynowo-treoni-  
nowych 268  
  Transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  268  
  Receptory TGF- $\beta$  268  
Sygnalizacja za pośrednictwem receptorów inte-  
gryn 269  
  Połączenie cytoskielet – EMC – integryna  
  269  
  Struktura i skład płytek przylegania 270  
Podsumowanie 270

## **Dodatek A: Mikroskopia 273**

## **Dodatek B: Aminokwasy i kwasy nukleinowe 278**

## **Skorowidz 283**