

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
- Cytoskielet błonowy 51
 - Białka cytoszkieletowe erytrocytu 51
 - Cytoskielet spektrynowy 51
 - Strukturalny model błon komórkowych u Eukaryota 52
- Błonowe powierzchnie spolaryzowanych komórek 52
 - Powierzchnia szczytowa (apikalna): specjalizacja i modyfikacje 54
 - Powierzchnie szczytowe: 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 pory 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
Peroxisomy	75
Struktura i funkcja: aspekty kliniczne	75
Biogeneza peroksisomów	75
Import białek do peroksisomów	77
Główne zaburzenia peroksisomalne 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 polipowych	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 (zwiększenie 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
Konservatywny gatunkowy: NSF	106
Pęcherzyki okryte klatryną	106
Składniki płaszcza 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
cis – śródkowe – trans 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 wychwytu 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

Sprężenie 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 jajach 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 ubiquityna 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 G₀ 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. Cytoszkielek 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 rzepek u człowieka 178

Filamenty aktynowe 179

Polimeryzacja aktyny 179

Hydrolyza 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

Cytoszkielek aktynowy a rak 183

Sygnalizacja komórkowa, wapń i gelsolina
183

Zamiana żelu w żół 183

Gelsolina 184

Miozyna i cząsteczki pokrewne 184

Mechanizmy mięśniowe w komórkach nie-
mięśniowych 185

Mikroskopi 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

Integriny 202

Integriny: wybrane aspekty kliniczne
203

Połączenia typu nekusu (połączenia jonowo-
metaboliczne) 203

Macierz zewnątrzkomórkowa 205

Fibroblasty 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
Cząsteczki 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
Cząsteczki informatorów II rzędu (wtórnych przekazników)	220
cAMP	220
cGMP	220
DAG	221
IP ₃	221
Wapń	221
Zewnątrzkomórkowe drogi cząsteczek przekazujących sygnały	222
Szlak parakrynowy	223
Szlak autokrynowy	223
Szlak okołokrynowy (juxtakrynowy)	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 powierzchni komórki	225
Komunikacja przez połączenia typu nekusu (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 powierzchni 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 α białka G	235
Jak białka G wiążą się z błoną komórkową	236
2. Szlak efektorów białka G	236
Rola cykazy adenylanowej w szlaku wywołującym cAMP i Ca^{2+}	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 fosfatydyloinozytolu związanego z błoną plazmatyczną	242
Rola PKC w sygnalizacji komórkowej	244
Fizjologiczna rola PKC	244
Kanały uwalniające Ca^{2+} wewnątrzkomórkowo	244
Kalmodulina: ubikwitynowane białko wiążące wapń	245
Molekularne podstawy szlaków sygnalizacyjnych w komórkach zmysłowych	245
Cząsteczkowe podstawy widzenia	246
Fotoreceptorowy system sygnalizacyjny: komórki pręcików	246

Fotoreceptorowy system sygnalizacyjny: komórki czopków	248
Molekularne podstawy węchu	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 β	268
Receptory TGF- β	268
Sygnalizacja za pośrednictwem receptorów inte- gryn	269
Połączenie cytoszkielet – EMC – integryna	269
Struktura i skład płytek przylegania	270
Podsumowanie	270

Dodatek A: Mikroskopia 273

Dodatek B: Aminokwasy i kwasy nukleinowe 278

Skorowidz 283