

Jarosław JÓŹWIAK

BIOLOGIA KOMÓRKI

Podręcznik dla studentów uczelni medycznych



Jarosław Józwiak

Biologia komórki

dla studentów uczelni medycznych

Autor: dr hab. n. med. Jarosław Józwiak

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wszystkie ryciny zamieszczone w książce są własnością Autora z wyjątkiem wymienionych niżej, które wykorzystano dzięki uprzejmości:

dr. n. med. Łukasza Hutnika – ryc. 10.2

dr hab. n. med. Ewy Jankowskiej-Steifer – ryc. 2.1, 2.9, 2.12, 3.1 (z lewej), 4.5, 4.8, 4.10, 4.15, 5.3, 6.3

dr. hab. n. med. Łukasza Koperskiego – ryc. 1.12, 2.6, 3.1 (z prawej), 3.13, 5.10 (z prawej), 6.11, 9.7, 10.1, 10.5, 10.6, 10.7, 11.2 (1), 11.7

dr hab. n. med. Justyny Niderli-Bielińskiej – ryc. 2.2, 3.10 (z prawej), 4.6, 5.10 (z lewej), 6.2, 7.4, 7.6, 9.2, 9.3

lek. Moniki Siedleckiej – ryc. 3.3, 3.10 (z lewej), 4.7 (z prawej), 8.5, 10.3

dr. n. med. Stanisława Szlufika – ryc. 1.4

Wszelkie prawa zastrzeżone, szczególnie prawo do przedruku i tłumaczenia na inne języki. Żadna z części tej książki nie może być w jakiegokolwiek formie publikowana bez uprzedniej pisemnej zgody Wydawnictwa.

Ze względu na stały postęp w naukach medycznych lub odmienne nieraz opinie na temat diagnozowania i leczenia, jak również możliwość wystąpienia błędu, prosimy, aby w trakcie podejmowania decyzji terapeutycznej uważnie oceniać zamieszczone w książce informacje.

© Copyright by Edra Urban & Partner Sp. z o.o., Wrocław 2020

Prezes Zarządu: Giorgio Albonetti

Dyrektor wydawniczy: lek. med. Edyta Błażejewska

Redaktor prowadzący: Irena Zaucha-Nowotarska

Indeks: Dominika Macuta

ISBN 978-83-66548-24-4

Edra Urban & Partner

ul. Kościuszki 29, 50-011 Wrocław

tel. +48 71 726 38 35

biuro@edraurban.pl

www.edraurban.pl

Przygotowanie do druku: Paweł Kazimierczyk

Druk: Drukarnia Read Me, Łódź

Spis treści

Przedmowa	V	<i>Filamenty keratynowe</i>	43
Podziękowania	VII	Mikrotubule	45
1. Błona komórkowa	1	<i>Białka związane z mikrotubulami</i>	47
Fosfolipidy	2	Białka motoryczne cytoszkieletu	47
Glikolipidy	3	<i>Miozyna</i>	48
Cholesterol	4	<i>Kinezyzna</i>	48
Białka	4	<i>Dyneina</i>	48
Eikozanoidy	6	5. Jądro komórkowe	53
Transport przez błonę komórkową	8	Otoczka i blaszka jądrowa	53
Transport aktywny i bierny	8	Chromatyna	54
2. Organella komórkowe	13	<i>Metylacja DNA</i>	55
Szorstka siateczka śródplazmatyczna	13	Jąderko	56
Aparat Golgiego	15	Mitochondrialny DNA	56
Gładka siateczka śródplazmatyczna	16	Struktura genu	58
Proteasomy	17	Telomery	58
Lizosomy	18	Oligonukleotydy antysensowne	59
Peroksyosomy	19	Interferencja RNA	61
Mitochondria	20	6. Cykl komórkowy i proliferacja	
3. Macierz zewnątrzkomórkowa	25	komórek	65
Białka włókniste (fibrylarne)	25	Interfaza	65
<i>Kolagen</i>	26	Mitoza	66
<i>Elastyna</i>	29	<i>Profaza</i>	67
<i>Fibryna</i>	30	<i>Metafaza</i>	67
Białka globularne	30	<i>Anafaza</i>	67
<i>Albumina</i>	31	<i>Telofaza</i>	67
<i>Insulina</i>	32	Mejoza	67
Inne makrocząsteczki	34	<i>Mejoza I</i>	67
Błona podstawna	35	<i>Mejoza II</i>	68
Enzymy degradujące macierz zewnątrzkomórkową	37	Punkty kontrolne cyklu komórkowego	68
4. Wewnątrzkomórkowe białka strukturalne	41	Białka stojące na straży genomu	70
Filamenty aktynowe	41	<i>P53</i>	71
Filamenty pośrednie	42	<i>Białka kieszeniowe</i>	73
		<i>BRCA1/BRCA2</i>	73
		Leki przeciwnowotworowe	75

7. Przekaznictwo zewnątrzkomórkowe	79	10. Onkogeneza	107
Typy receptorów i ligandów	79	Typy nowotworów	107
Receptory wewnątrzkomórkowe	81	Mechanizm rozwoju nowotworów	108
Receptory będące kanałami jonowymi	82	Patomorfologia nowotworów	110
Receptory związane z białkami G	85	Cechy charakterystyczne nowotworów	111
Receptory o aktywności enzymatycznej	86	Onkogeny i geny supresji nowotworowej	111
8. Przekaznictwo wewnątrzkomórkowe	91	Efekt Warburga	115
Informatory II rzędu	91	11. Śmierć komórek	119
Szlak Erk	92	Nekroza	120
Szlak Akt	94	Apoptoza	121
Szlak mTOR	95	<i>Szlaki apoptozy</i>	121
9. Komórki macierzyste i różnicowanie	97	<i>Faza efektorowa apoptozy</i>	124
Embrionalne komórki macierzyste	98	<i>Immunologia apoptozy i nekrozy</i>	124
Tkankowe komórki macierzyste	99	<i>Znaczenie apoptozy w fizjologii człowieka</i>	126
Mezenchymalne komórki macierzyste	100	<i>Zaburzenia apoptozy</i>	126
Indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste	100	<i>Nowotwory</i>	126
Różnicowanie się komórek	102	<i>Choroby neurodegeneracyjne</i>	127
<i>Kontrola nad różnicowaniem w organizmie dorosłym</i> ..	103	Skorowidz	129
<i>Zaburzenia różnicowania</i>	104		

Błona komórkowa

1

Rozdział

Fosfolipidy	2
Glikolipidy	3
Cholesterol	4
Białka	4
Eikozanoidy	6
Transport przez błonę komórkową	8
Transport aktywny i bierny	8

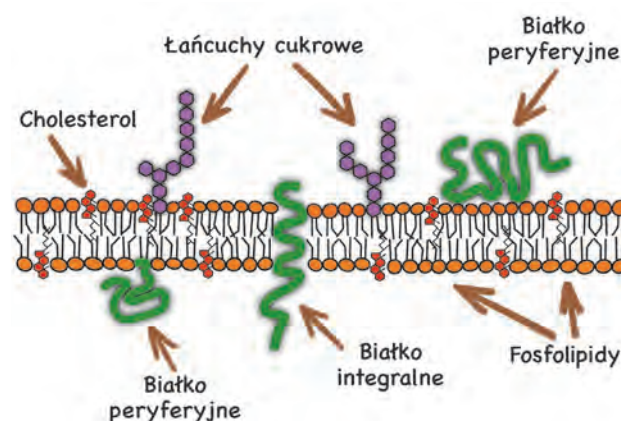
Wszystkie komórki organizmu człowieka otoczone są **błoną komórkową**, która zbudowana jest z podwójnej warstwy lipidowej i ma oleistą konsystencję. Do jej głównych zadań należą: nadanie kształtu komórce, oddzielenie jej wnętrza od środowiska oraz zapewnienie kontrolowanego sposobu wymiany substancji chemicznych pomiędzy komórką a środowiskiem zewnątrzkomórkowym. Błona komórkowa stanowi niewielką część błon biologicznych, których większość (około 90%) otacza organelle wewnątrzkomórkowe, zapewniając odpowiednie środowisko dla zachodzących tam procesów.

Oleisty charakter błony komórkowej sprawia, że ma ona możliwość adaptowania się do warunków środowiska oraz pełnionej przez komórki funkcji (np. opłaszczanie kompleksów antygen-przeciwciała w celu ich sfagocytowania). Zachowanie się błony komórkowej najlepiej tłumaczy tzw. **model płynnej mozaiki**, zaproponowany w 1972 roku przez Singera i Nicolsona, a mówiący o tym, że błona komórkowa nie jest strukturą sztywną, lecz elastyczną dwuwarstwą lipidową, w której „pływają” inne składniki organiczne (→ ryc. 1.1). Właściwość ta jest bardzo ważna z punktu widzenia biologii błony komórkowej, ponieważ np. receptory znajdujące się na jednym biegunie komórki mogą łatwo przemieścić się na drugi biegun lub równomiernie rozłożyć się na całej powierzchni komórki. Ponieważ jednak czasami obecność receptorów ma sens biologiczny jedynie w określonym miejscu komórki (np. receptory dla substancji

odżywczych na powierzchni komórki jelita zwróconej do światła przewodu pokarmowego), komórka dysponuje możliwością ograniczenia ruchu zatopionych w niej cząsteczek poprzez np. związanie ich z elementami cytoszkieletu czy tratwami lipidowymi.

Składnikami błony komórkowej są:

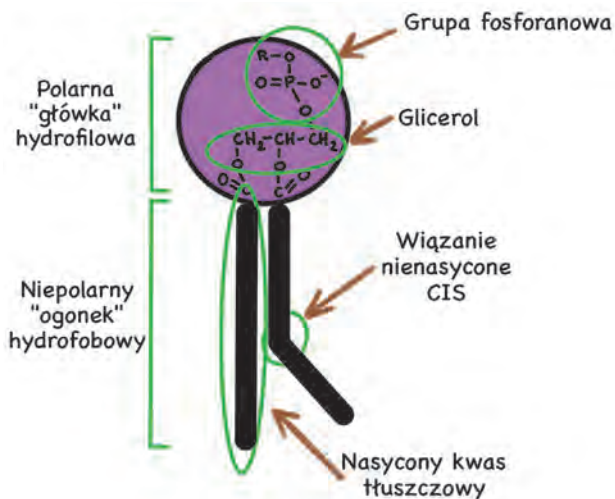
- fosfolipidy,
- glikolipidy,
- cholesterol,
- białka.



Ryc. 1.1 Elementy błony. W dwuwarstwie lipidowej zakotwiczone są lub przylegają do niej glikolipidy, cholesterol i białka. Wszystkie te elementy pełnią bardzo istotną rolę w funkcjonowaniu komórki.

Fosfolipidy

Fosfolipidy błonowe są podstawowym elementem strukturalnym błon komórkowych. Podobnie jak tłuszcze, zbudowane są one z kwasów tłuszczowych przyłączonych do cząsteczki glicerolu, jednak w przeciwieństwie do trójglicerydów posiadają dwa, a nie trzy, łańcuchy kwasów tłuszczowych w swojej strukturze – trzecia pozycja w cząsteczce glicerolu jest podstawiona grupą fosforanową połączoną z alkoholem. Cząsteczki fosfolipidów są *amfipatyczne*, co oznacza, że ich jeden koniec („główka”) jest hydrofilowy, a drugi („ogonek”) – hydrofobowy (→ ryc. 1.2). Ponieważ w środowisku wodnym

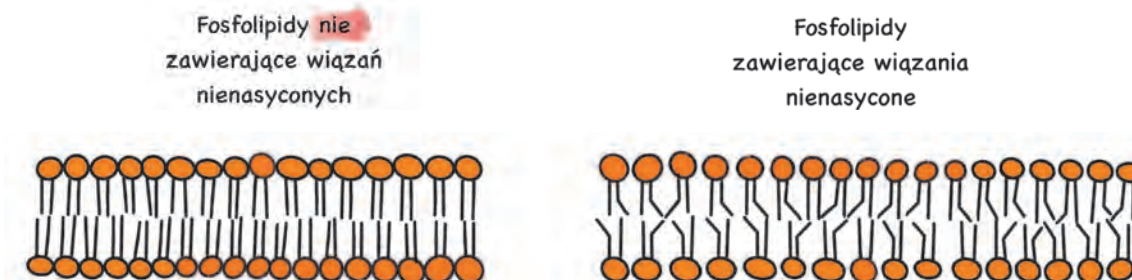


Ryc. 1.2 Budowa fosfolipidów. Dzięki swojej amfipatycznej budowie fosfolipidy są jednocześnie hydrofobowe (od strony niepolarnego „ogonka”) i hydrofilowe (od strony polarnej „główki”). W ten sposób mogą funkcjonować w środowisku wodnym, utrzymując jednocześnie integralność błony komórkowej.

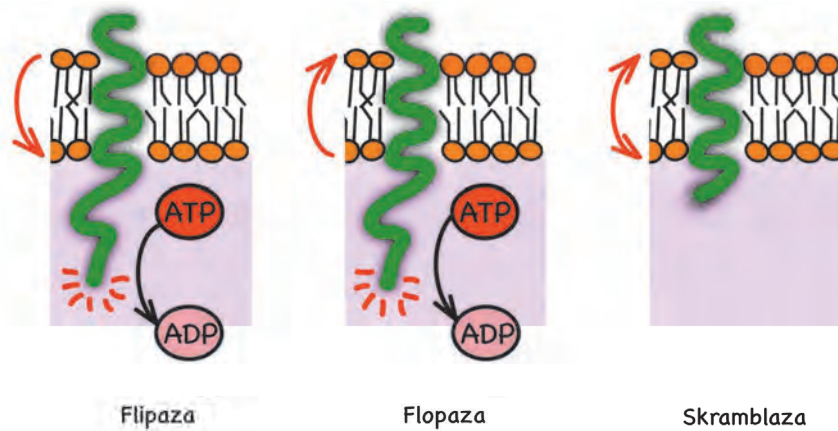
części hydrofobowe dążą do zmniejszenia powierzchni kontaktu z wodą, hydrofobowe ogonki obu warstw fosfolipidów odwracają się do siebie, wystawiając hydrofilowe główki na zewnątrz i do wewnątrz komórki. Taka struktura błony ma ogromne znaczenie dla jej przepuszczalności, bowiem przez warstwę hydrofobową (lipofilową) przedostać się mogą jedynie substancje o małych lub lipofilowych cząsteczkach.

W ten sposób fosfolipidy układają się regularnie w dwie warstwy, a wspomniana powyżej płynność błony zależy od jej składu lipidowego, ponieważ im więcej fosfolipidów nasyconych i im dłuższe łańcuchy węglowe w cząsteczkach fosfolipidów, tym mniej płynna jest tworzona przez nie błona (→ ryc. 1.3). Im więcej natomiast wiązań nienasyconych, które powodują odgięcie się łańcucha węglowego w bok i odsunięcie cząsteczki od sąsiedniego fosfolipidu, tym rzadsze upakowanie w błonie i większa jej płynność.

Rozmieszczenie fosfolipidów w dwóch warstwach błony nie jest symetryczne. Fosfolipidy cholinowe (fosfatydylocholina i sfingomielin) występują głównie w błonie zewnętrznej, a fosfolipidy aminowe (fosfatydyloseryna, fosfatydyloinozytol i fosfatydyloetanolamina) w błonie wewnętrznej. Asymetria ta występuje powszechnie we wszystkich typach komórek, a pojawia się już na etapie biosyntezy błon w gładkiej siateczce śródplazmatycznej. Fosfolipidy błonowe rzadko przemieszczają się z jednej warstwy do drugiej, jednakże takie losowe przemieszczenie między warstwami jest możliwe. Aby nie powodowało to zaburzenia funkcjonowania komórki, **flipazy** przemieszczają z powrotem fosfatydyloserynę i fosfatydyloetanolaminę do cytoplazmatycznej warstwy błony a fosfatydylocholinę do warstwy zewnętrznej, wykorzystując do tego celu ATP. Enzymy przemieszczające fosfolipidy w odwrotnym kierunku – z warstwy cytoplazmatycznej do zewnętrznej, nazywamy **flopazami** (→ ryc. 1.5).



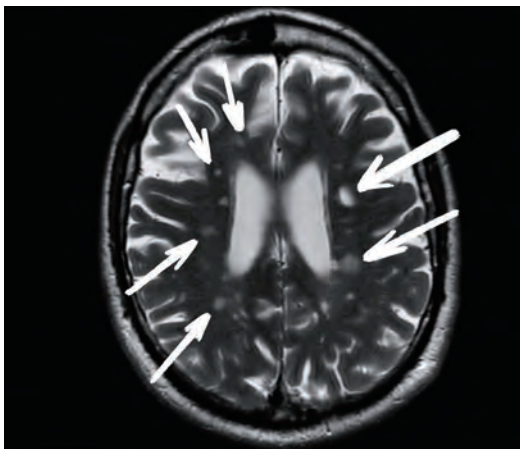
Ryc. 1.3 Kwasy nienasycone. Fosfolipidy zawierające reszty kwasów nienasyconych zajmują większą przestrzeń (w związku z odgięciem łańcucha węglowego i odpychaniem sąsiednich cząsteczek fosfolipidów), przez co sprawiają, że upakowanie (gęstość) błony komórkowej jest mniejsze. Dzięki temu błona jest bardziej płynna.



Ryc. 1.5 Flipazy i flopazy. W błonie komórkowej zakotwiczone są enzymy, których rolą jest przemieszczanie fosfolipidów pomiędzy warstwami. Flipazy przenoszą fosfolipidy z warstwy zewnętrznej do wewnętrznej (cytoplazmatycznej), a flopazy w kierunku przeciwnym. Oba te typy enzymów czerpią energię z rozkładania ATP. Skramblazy ułatwiają przemieszczanie się fosfolipidów w obu kierunkach i nie mają aktywności ATPazowej.



Jeden z fosfolipidów błonowych, sfingomielinina, jest składnikiem otoczki mielinowej otaczającej włókna nerwowe w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym człowieka. W przypadku chorób demielinizacyjnych (→ ryc. 1.4), w których dochodzi do zniszczenia osłonki mielinowej, stwierdza się podwyższony poziom sfingomielininy w płynie mózgowo-rdzeniowym. W związku z tym, w ostatnich latach postuluje się wprowadzenie oznaczenia poziomu sfingomielininy w płynie mózgowo-rdzeniowym do diagnostyki, jako swoistą i czułą metodę wykrywania obwodowych chorób demielinizacyjnych.



Ryc. 1.4 Demielinizacja w stwardnieniu rozsianym. Stwardnienie rozsiane to jedna z typowych chorób demielinizacyjnych. Na zdjęciu z rezonansu magnetycznego, w istocie białej obu półkul, okotokomorowo i podkorowo widoczne liczne ogniska demielinizacyjne u pacjenta ze stwardnieniem rozsianym. (Dzięki uprzejmości dr. S. Szlufika).

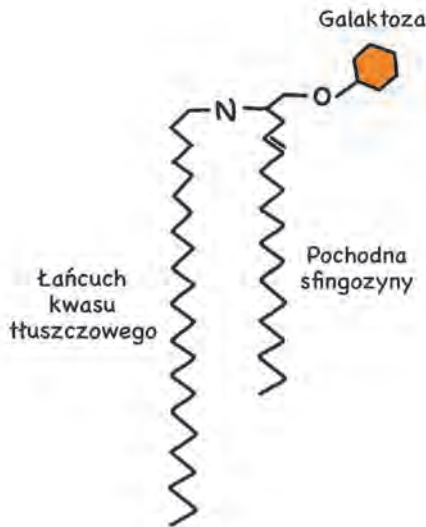


Gdy komórka obumiera na drodze apoptozy, dochodzi do uwolnienia jonów wapniowych z cystern siateczki śródplazmatycznej. To z kolei uruchamia skramblazy, enzymy, których zadaniem jest losowe przemieszczanie fosfolipidów pomiędzy warstwami błony (bez użycia ATP). Pojawienie się fosfatydyloseryny na zewnętrznej błonie komórkowej jest sygnałem, że komórka umiera i powinna być sfagocytowana.

Glikolipidy

Glikolipidy, czyli lipidy połączone wiązaniem glikozydowym z co najmniej jedną resztą monocukrową, znajdują się głównie w zewnętrznej warstwie błony lipidowej. Są one syntetyzowane w aparacie Golgiego poprzez dodanie reszt cukrowych do ceramidu. Najprostszym typem glikolipidu jest *cerebrozyd*, zawierający jedną resztę cukru prostego: glukozy lub galaktozy (→ ryc. 1.6).

Glikolipidy w błonie komórkowej łączą się spontanicznie ze sobą i z cholesterolem za pomocą wiązań wodorowych i tworzą tzw. **tratwy lipidowe**, których zadaniem jest m.in. grupowanie w jednym miejscu białek receptorowych, szczególnie takich, które do prawidłowego funkcjonowania potrzebują dimeryzacji (→ ryc. 1.7). Inną funkcją glikolipidów jest uczestniczenie w **interakcjach międzykomórkowych**. Glikolipidy na powierzchni błony jednej komórki wiążą się z glikolipidami lub lektynami na drugiej komórce, co może np. zapoczątkować reakcję odpornościową. Dzięki obecności określonych



Ryc. 1.6 Cerebrozyd. Częsteczka najprostszego glikolipidu zawiera jedną resztę cukru prostego.

oligocukrów związanych z glikolipidami na powierzchni błony komórkowej, komórka **rozpoznawana** jest jako własna lub obca przez układ odpornościowy. Wynika to z faktu, że reszty cukrowe glikolipidów są najbardziej wystającymi fragmentami błony komórkowej.

Cholesterol

Niewielkie cząsteczki cholesterolu rozmieszczone są w błonie komórkowej w taki sposób, że polarna (hydrofi-

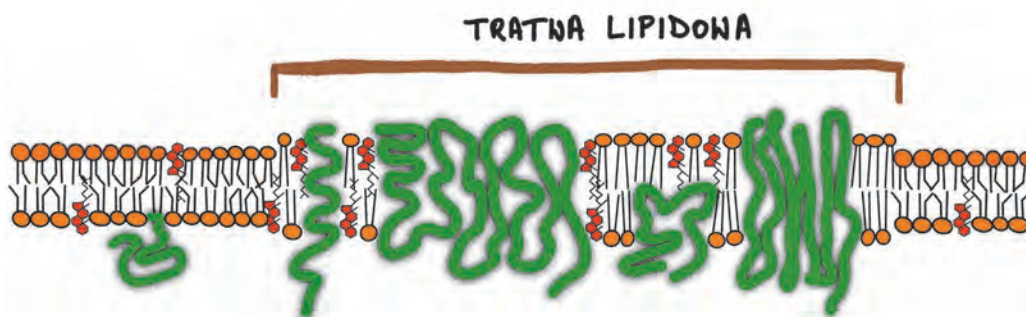
lowa) grupa hydroksylowa znajduje się w pobliżu hydrofilowych główek fosfolipidów, a niepolarne pierścienie sterolowe skierowane są do wnętrza dwuwarstwy lipidowej. W ten sposób cholesterol „wypełnia” wolne przestrzenie między cząsteczkami fosfolipidów, utrudniając ich ruchy dowolne i zwiększając sztywność błony. Stanowi on również składnik tratw lipidowych, agregujących niektóre receptory w błonie. Kolejną funkcją cholesterolu jest uszczelnienie błony i utrudnienie przedostawania się przez nią substancji na drodze dyfuzji prostej.

Białka

Błona komórkowa zawiera dużą ilość białek, które stanowią mogą nawet 50% jej objętości. Białka te stanowią pomost pomiędzy komórką i środowiskiem zewnętrznym lub między komórką a jej organellami. Ocenia się, że nawet 25–30% ludzkich genów koduje białka zakotwiczone w błonie komórkowej. Białka błonowe mogą przechodzić przez błonę komórkową, być w niej zakotwiczone lub trwale/tymczasowo z nią związane (→ ryc. 1.9), a sposób oddziaływania definiuje zwykle ich funkcję. Do najważniejszych zadań białek należą: odbieranie sygnałów (receptory), zapewnianie transportu (kanały), aktywność enzymatyczna (enzymy), kotwiczenie (białka adhezyjne) (→ tab. 1.1).

Wyróżnia się następujące typy oddziaływań z błoną komórkową:

- białka integralne przechodzące jednokrotnie przez błonę (**białka bitopowe**) – białka stanowiące integralną część błony komórkowej, posiadające specjalną sekwencję transbłonową (zatopioną

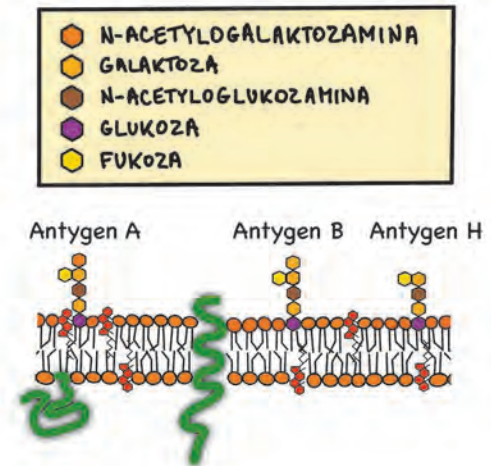


Ryc. 1.7 Tratwa lipidowa. W miejscu występowania tratw lipidowych w komórce dochodzi do nagromadzenia cholesterolu i sfingolipidów (przy praktycznie braku fosfolipidów nienasyconych), co sprawia, że sztywność tej części błony jest większa niż otaczających je obszarów. Tratwy „pływają” dzięki temu w błonie komórkowej, gromadząc w swojej strukturze białka, które do swojego prawidłowego działania potrzebują np. dimeryzacji.

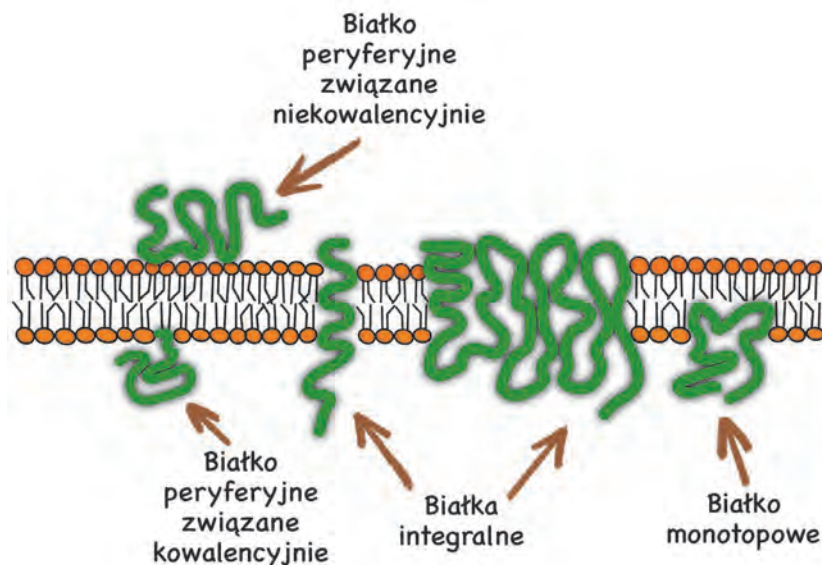


Główny układ grup krwi ABO opiera się na obecności na powierzchni komórek (wszystkich z wyjątkiem tkanki nerwowej) oligosacharydów, stanowiących antygeny A, B lub H (→ ryc. 1.8). Osoby z grupą A posiadają w osoczu krwi przeciwciała przeciwko grupie B, osoby z grupą B posiadają przeciwciała przeciwko grupie A, osoby z grupą AB nie posiadają przeciwciał przeciwko układowi ABO, natomiast osoby z grupą 0 posiadają przeciwciała przeciw antygenowi A i B. Przetoczenie krwi niezgodnej grupowo, które zdarza się obecnie bardzo rzadko, prowadzi do bardzo poważnych powikłań, łącznie ze śmiercią pacjenta.

Ryc. 1.8 Układ krwi ABO. Prawie wszystkie komórki organizmu posiadają na swojej powierzchni cząsteczki sygnałowe, które pozwalają odróżnić komórki „własne” od „obcych”. Do takich cząsteczek sygnałowych należą oligosacharydy układu grupowego ABO. Na rysunku przedstawiono oligosacharydy stanowiące rozpoznawane przez komórki układu odpornościowego antygeny A (u osób z grupą A i AB), B (u osób z grupą B i AB) i H (u osób z grupą A, B i AB, ale przede wszystkim u osób z grupą 0). Antygen H jest obecny u osób z grupą A, B i AB, ponieważ stanowi wstępny etap tworzenia obu antygenów grupowych (A i B), przed przyłączeniem ostatniej galaktozy lub



N-acetylogalaktozaminy. W bardzo rzadkich sytuacjach może dojść do mutacji genu kodującego enzym syntetyzujący antygen H, co prowadzi do tzw. fenotypu Bombay – wytwarzany jest antygen h o niepełnej wielkości, a osoba taka ma w swojej krwi przeciwciała przeciwko antygenom A, B i H.



Ryc. 1.9 Białka w błonie. Białka są bardzo istotnym składnikiem błony komórkowej, stanowiąc element pośredniczący między komórką a środowiskiem zewnętrznym. Istnieje kilka sposobów zakotwiczenia białek w błonie komórkowej. Białka bitopowe przechodzą jednokrotnie przez błonę komórkową, a politopowe przechodzą przez nią kilkakrotnie. Białka monotopowe stanowią element wewnętrznej warstwy błony, a białka peryferyjne wiążą się z błoną w sposób kowalencyjny lub niekowalencyjny.

Jarosław JÓŹWIAK

BIOLOGIA KOMÓRKI

dla studentów uczelni medycznych

Prawie wszystkie aspekty życia rozgrywają się na poziomie molekularnym, więc nie rozumiejąc molekuł, będziemy mieć jedynie mętne zrozumienie życia.

Francis Crick

W każdej sytuacji bez świadomości celu swojego działania czy wyciągnięcia prawidłowych wniosków z wyniku badania, lekarz nie będzie w stanie optymalnie poprowadzić ewentualnego leczenia i diagnostyki. Stąd tak duży nacisk na nauczanie medycznej biologii komórki, która w toku dalszej nauki medycyny tworzy podwaliny farmakologii, fizjologii, patomorfologii, patofizjologii, a po ukończeniu studiów, wielu specjalizacji medycznych.

Biologia komórki dla studentów uczelni medycznych jest nowoczesnym podręcznikiem, opisującym najważniejsze mechanizmy funkcjonowania komórek eukariotycznych. W opracowaniu znajduje się wiele odniesień do chorób człowieka, zwrócono szczególną uwagę na mechanizmy komórkowe, które są celami strategii terapeutycznej, czy też mają znaczenie w diagnostyce. Wiele ważnych procesów zostało precyzyjnie zdefiniowanych. Opracowanie jest wzbogacone licznymi ilustracjami.

Prof. dr hab. Jakub Gołąb

Podręcznik został napisany przez lekarza dla przyszłych lekarzy. Na wielu przykładach ukazuje, jak pozornie ściśle teoretyczne nauki są ważne w medycynie praktycznej. Odniesienia do patogenezы chorób, współczesnych metod diagnostycznych czy terapii przeciwnowotworowej czynią tę książkę bardziej atrakcyjną dla przyszłych lekarzy niż wiele innych podręczników adresowanych do szerszego grona odbiorców. Studenci docenią zwięzłość książki, jej jasną formę przekazu i doskonałe ilustracje.

Prof. dr hab. Paweł Włodarski

Niniejsza książka może być przydatna nie tylko dla studentów medycyny, stomatologii, pielęgniarstwa, ratownictwa, dietetyki i innych kierunków medycznych, ale także weterynarii czy innych nauk przyrodniczych. Prosty sposób omówienia nawet trudnych zjawisk, bogata szata graficzna i ilustrowanie zagadnień teoretycznych aspektami praktycznymi ułatwiają zrozumienie i zapamiętanie materiału.

Z Przedmowy

Ciekawe ujęcie w „pigulce” skomplikowanych zagadnień związanych z budową i funkcjonowaniem komórki z ukierunkowaniem na wykorzystanie tej wiedzy w praktyce medycznej. Pozycja stanowi wprowadzenie do szeroko stosowanej biologii molekularnej w diagnostyce i postępowaniu terapeutycznym.

Dr hab. n. med. Wiesława Grajkowska, Profesor IP CZD

Co istotne, praca zawiera też nowoczesny opis procesów wewnątrzkomórkowych, jak mitoza, śmierć komórki oraz transformacja nowotworowa. Cechą absolutnie unikatową tego podręcznika są dygresje dotyczące aspektów medycznych omawianych zagadnień, co może wielokrotnie bardziej zainteresować studentów medycyny i lekarzy niż podręczniki typowe dla nauk podstawowych.

Prof. dr hab. Grzegorz M. Wilczyński



www.edraurban.pl