

KONTUREK

# FIZJOLOGIA CZŁOWIEKA

WYDANIE 3



# SPIS TREŚCI

Przedmowa . . . . .	V
<b>1 FIZJOLOGIA KOMÓRKI</b>	<b>1</b>
<i>Jadwiga Mirecka</i>	
<b>BUDOWA KOMÓRKI</b>	<b>1</b>
1.1 Ogólna budowa błon biologicznych . . . . .	1
1.2 Błona komórkowa i struktury komórkowe otoczone błonami . . . . .	2
1.2.1 Błona komórkowa . . . . .	2
1.2.2 Jądro komórkowe . . . . .	2
1.2.3 Siateczka śródplazmatyczna . . . . .	3
1.2.4 Aparat Golgiego . . . . .	5
1.2.5 Lizosomy . . . . .	6
1.2.6 Mitochondria . . . . .	7
1.2.7 Peroksysomy . . . . .	8
1.3 Niebłonione struktury komórkowe . . . . .	9
1.3.1 Jąderko . . . . .	9
1.3.2 Rybosomy . . . . .	9
1.3.3 Proteasomy . . . . .	10
1.3.4 Cytoszkielec . . . . .	10
<b>PROCESY KOMÓRKOWE</b>	<b>12</b>
1.4 Wymiana substancji z otoczeniem . . . . .	12
1.4.1 Rodzaje transportu przez błonę . . . . .	13
1.4.2 Transport z błoną . . . . .	18
1.5 Oddychanie komórkowe . . . . .	20
1.6 Odbiór i transmisja sygnałów . . . . .	21
1.6.1 Receptory związane z kanałami (receptory jonotropowe). . . . .	21
1.6.2 Receptory sprzężone z białkiem G . . . . .	21
1.6.3 Receptory związane z enzymami . . . . .	23
1.6.4 Receptory błonowe związane z aktywacją proteaz wewnątrzkomórkowych (receptory śmierci). . . . .	24
1.6.5 Receptory błonne o charakterze cząstek adhezyjnych . . . . .	24
1.6.6 Receptory wewnątrzkomórkowe . . . . .	25
1.7 Zjawiska ruchowe w komórkach . . . . .	25
1.7.1 Mechanoenzymy . . . . .	25
1.7.2 Zjawiska ruchowe związane z mikrotubulami . . . . .	26
1.7.3 Zjawiska ruchowe związane z mikrofilamentami aktynowymi . . . . .	26
1.8 Podział komórki. . . . .	27
1.8.1 Fazy cyklu komórkowego. . . . .	27
1.8.2 Mejoza. . . . .	28
1.8.3 Regulacja cyklu . . . . .	28
1.8.4 Podziały komórek a różnicowanie . . . . .	29
1.8.5 Komórki macierzyste. . . . .	30
1.9 Starzenie się komórek . . . . .	31
1.10 Zaprogramowana śmierć komórki . . . . .	32
1.10.1 Objawy apoptozy . . . . .	33
1.10.2 Regulacja apoptozy . . . . .	34
1.10.3 Indukcja apoptozy . . . . .	34
1.10.4 Inne rodzaje regulowanej śmierci komórki . . . . .	35
<b>2 HOMEOSTAZA I JEJ MECHANIZMY</b>	<b>37</b>
<i>Tomasz Brzozowski, Stanisław J. Konturek</i>	
2.1 Rola płynu zewnątrz- i wewnątrzkomórkowego w homeostazie . . . . .	39
2.2 Rola układu krążenia w homeostazie. . . . .	40

2.3	Rola układu oddechowego w homeostazie . . . . .	41
2.4	Rola układu trawienego w homeostazie . . . . .	41
2.5	Rola układu moczowego w homeostazie . . . . .	43
2.6	Rola układu szkieletowo-mięśniowego i nerwowego w homeostazie . . . . .	43
2.7	Rola układu hormonalnego w homeostazie . . . . .	44
2.8	Układy kontrolne i sprzężenie zwrotne. Pętla regulacyjna sprzężenia zwrotnego. . . . .	47
2.9	Adaptacja i rytmy biologiczne . . . . .	53
2.10	Mechanizmy i czynniki uczestniczące w utrzymaniu homeostazy . . . . .	53
2.11	Receptory komórkowe, odbiór i przekazywanie sygnałów w komórkach . . . . .	55
2.12	Metabolizm wewnątrzkomórkowy . . . . .	62
<b>3</b>	<b>KREW</b> . . . . .	67
	<i>Tomasz Brzozowski</i>	
3.1	Podstawowe funkcje krwi . . . . .	67
3.2	Właściwości fizyczne krwi . . . . .	68
3.3	Właściwości chemiczne krwi . . . . .	70
3.3.1	Białka osocza . . . . .	70
3.3.2	Pozabiałkowe składniki osocza. . . . .	72
3.3.3	Lipidy osocza. . . . .	73
3.3.4	Składniki nieorganiczne . . . . .	73
3.4	Objętość krwi i wskaźnik hematokrytu. . . . .	74
3.4.1	Wskaźnik hematokrytu (Hct) . . . . .	76
3.5	Krwinki czerwone . . . . .	77
3.5.1	Wielkość, kształt, budowa, metabolizm i liczba krwinek czerwonych . . . . .	77
3.5.2	Metabolizm krwinek czerwonych . . . . .	79
3.6	Erytropoeza . . . . .	80
3.6.1	Narządy krwiotwórcze . . . . .	80
3.6.2	Szpic kostny . . . . .	80
3.6.3	Etapy erytropoezy . . . . .	82
3.6.4	Czynniki regulujące erytropoezę . . . . .	84
3.6.5	Kobalamina, kwas foliowy i inne witaminy grupy B. . . . .	85
3.7	Hemoglobina . . . . .	87
3.7.1	Czynność i reakcje Hb . . . . .	91
3.7.2	Czynniki niezbędne do wytwarzania hemoglobiny. . . . .	92
3.8	Metabolizm żelaza. . . . .	92
3.9	Okres półtrwania krwinek czerwonych. Hemoliza . . . . .	96
3.9.1	Metabolizm bilirubiny . . . . .	98
3.10	Nieprawidłowości krwinek czerwonych . . . . .	98
3.11	Krwinki białe (leukocyty) . . . . .	99
3.11.1	Granulocyty . . . . .	100
3.11.2	Granulocytopenia . . . . .	100
3.11.3	Cykl życiowy granulocytów. . . . .	101
3.11.4	Czynności granulocytów . . . . .	103
3.11.5	Leukocytoza, eozynofilia, bazofilia . . . . .	106
3.11.6	Agranulocytoza i białaczki. . . . .	107
3.12	Limfocyty. . . . .	107
3.12.1	Okres przeżycia, cyrkulacja i recyrkulacja limfocytów. . . . .	108
3.12.2	Cząsteczki różnicujące (CD). . . . .	109
3.12.3	Udział grasicy w dojrzewaniu limfocytów T. . . . .	110
3.12.4	Powstawanie i funkcje fizjologiczne limfocytów typu B . . . . .	112
3.13	Monocytopoeza i układ makrofagów . . . . .	114
3.13.1	Monocytopoeza. . . . .	114
3.14	Mechanizmy odpornościowe. . . . .	117
3.14.1	Odporność nieswoista . . . . .	117
3.14.2	Nieswoiste substancje bakteriobójcze . . . . .	118
3.14.3	Odporność swoista . . . . .	118
3.14.4	Antygeny . . . . .	119
3.14.5	Odporność humoralna – przeciwciała . . . . .	119
3.14.6	Immunoglobuliny (Ig) . . . . .	120
3.14.7	Dopelniacz . . . . .	122

3.14.8	Reakcja antygen-przeciwciała . . . . .	125
3.14.9	Odporność typu komórkowego . . . . .	126
<b>3.15</b>	<b>Alergia . . . . .</b>	<b>128</b>
<b>3.16</b>	<b>Zapalenie . . . . .</b>	<b>129</b>
<b>3.17</b>	<b>Grupy krwi i przetaczanie krwi . . . . .</b>	<b>132</b>
3.17.1	Układ ABO . . . . .	133
3.17.2	Układ Rh . . . . .	135
3.17.3	Dziedziczenie antygenów A, B, 0 . . . . .	136
3.17.4	Oznaczanie grup krwi i reakcje potransfuzyjne . . . . .	137
<b>3.18</b>	<b>Płytki krwi . . . . .</b>	<b>138</b>
3.18.1	Trombocytopoeza . . . . .	138
<b>3.19</b>	<b>Hemostaza . . . . .</b>	<b>140</b>
3.19.1	Czynniki hemostatyczne . . . . .	148
3.19.2	Wewnątrz- i zewnątrzpochodne procesy krzepnięcia krwi . . . . .	151
3.19.3	Teorie krzepnięcia krwi. . . . .	155
3.19.4	Czynniki zapobiegające krzepnięciu krwi w prawidłowym układzie naczyniowym . . . . .	155
3.19.5	Fibrynoliza . . . . .	156
3.19.6	Zaburzenia hemostazy i antykoagulanty . . . . .	157
<b>3.20</b>	<b>Limfa i układ limfatyczny . . . . .</b>	<b>160</b>
<b>3.21</b>	<b>Obrzęki . . . . .</b>	<b>163</b>
<b>4</b>	<b>FIZJOLOGIA UKŁADU KRĄŻENIA . . . . .</b>	<b>165</b>
	<i>Wiesław W. Pawlik, Stanisław J. Konturek</i>	
<b>4.1</b>	<b>Wstęp. Uwagi historyczne . . . . .</b>	<b>165</b>
<b>4.2</b>	<b>Zarys budowy i funkcji układu krążenia . . . . .</b>	<b>165</b>
<b>4.3</b>	<b>Serce . . . . .</b>	<b>167</b>
4.3.1	Anatomia czynnościowa. Mięśnie robocze . . . . .	167
4.3.2	Układ bódźcprzewodzący serca . . . . .	167
4.3.3	Potencjał spoczynkowy kardiomiocytów . . . . .	169
4.3.4	Potencjał czynnościowy kardiomiocytów . . . . .	169
4.3.5	Zmiany przepuszczalności i przewodności jonowej w okresie potencjału czynnościowego kardiomiocytu . . . . .	171
4.3.6	Potencjały czynnościowe komórek tkanki bódźcprzewodzącej . . . . .	171
4.3.7	Cykl pobudliwości mięśnia sercowego. . . . .	173
4.3.8	Elektrokardiografia . . . . .	175
4.3.9	Skurcz mięśnia sercowego . . . . .	186
4.3.10	Cykl sercowy . . . . .	195
4.3.11	Praca serca . . . . .	200
4.3.12	Regulacja czynności serca . . . . .	202
<b>4.4</b>	<b>Układ naczyniowy . . . . .</b>	<b>206</b>
4.4.1	Ogólna charakterystyka układu naczyniowego . . . . .	206
4.4.2	Zróznicowanie czynnościowe układu krążenia. . . . .	206
4.4.3	Właściwości biofizyczne ścian naczyń krwionośnych. Ciśnienie transmuralne. Prawo Laplace'a . . . . .	209
4.4.4	Krytyczne ciśnienie zamknięcia . . . . .	210
4.4.5	Hemodynamika i jej podstawowe prawa . . . . .	210
4.4.6	Lepkość krwi i osiowa akumulacja krwinek . . . . .	213
4.4.7	Ciśnienie tętnicze chwilowe, średnie i pulsowe . . . . .	213
4.4.8	Krzywa obwodowego ciśnienia tętniczego. Tętno tętnicze . . . . .	214
4.4.9	Metody pomiaru ciśnienia tętniczego . . . . .	216
4.4.10	Czynniki wpływające na wartość ciśnienia tętniczego. . . . .	218
4.4.11	Ciśnienie żyłne . . . . .	218
4.4.12	Tętno żyłne . . . . .	221
4.4.13	Powrót żylny . . . . .	221
<b>4.5</b>	<b>Mikrokrążenie. . . . .</b>	<b>222</b>
4.5.1	Przepływ krwi przez naczynia włosowate . . . . .	224
4.5.2	Hipoteza Starlinga . . . . .	227
4.5.3	Dyfuzja przez ścianę naczyń włosowatych . . . . .	228
4.5.4	Zmiany w przezwłośniczkowej wymianie płynu. . . . .	228
4.5.5	Angiogeneza. . . . .	230

4.6	Regulacja czynności układu krążenia . . . . .	231
4.6.1	Miejscowa regulacja szerokości naczyń . . . . .	231
4.6.2	Ośrodkowa regulacja układu krążenia . . . . .	236
4.6.3	Odruchowa regulacja układu krążenia . . . . .	240
4.7	Krążenie wieńcowe . . . . .	244
4.7.1	Pomiar przepływu wieńcowego . . . . .	244
4.7.2	Fazowość przepływu wieńcowego . . . . .	245
4.7.3	Czynniki wpływające na krążenie wieńcowe . . . . .	246
4.8	Krążenie mózgowe . . . . .	248
4.8.1	Przepływ mózgowy i jego regulacja . . . . .	249
4.9	Wyrzut serca i przepływ krwi przez mięśnie przy wysiłku fizycznym . . . . .	252
4.10	Hipotonia ortostatyczna . . . . .	254
<b>5</b>	<b>FIZJOLOGIA UKŁADU ODDECHOWEGO</b> . . . . .	<b>257</b>
	<i>Izabela Grabska-Kobylecka, Dariusz Nowak</i>	
5.1	Ważne pojęcia . . . . .	257
5.2	Budowa i funkcje układu oddechowego . . . . .	258
5.2.1	Receptory dróg oddechowych . . . . .	261
5.2.2	Unerwienie dróg oddechowych . . . . .	262
5.2.3	Krążenie płucne . . . . .	262
5.3	Mechanika oddychania . . . . .	263
5.3.1	Podatność płuc i opory oddechowe . . . . .	267
5.3.2	Praca oddychania . . . . .	268
5.4	Badania czynnościowe układu oddechowego . . . . .	269
5.4.1	Spirometria . . . . .	269
5.4.2	Bodypletyzmografia . . . . .	272
5.4.3	Pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLco) . . . . .	272
5.5	Odruchy związane z oddychaniem . . . . .	272
5.5.1	Odruch kichania . . . . .	272
5.5.2	Kaszel . . . . .	275
5.5.3	Ziewanie . . . . .	276
5.5.4	Czkawka . . . . .	276
5.6	Wymiana gazowa w płucach . . . . .	277
5.6.1	Anatomia czynnościowa płuc . . . . .	277
5.6.2	Mieszanie powietrza wdychanego z powietrzem zalegającym w płucach . . . . .	277
5.6.3	Dystrybucja wentylacji nie jest jednakowa nawet w jednym zdrowym płucu . . . . .	278
5.6.4	Dystrybucja perfuzji nie jest jednakowa nawet w jednym zdrowym płucu . . . . .	278
5.6.5	Dyfuzja gazów przez barierę pęcherzykowo-włośniczkową i utlenowanie krwi . . . . .	281
5.6.6	Dopasowanie wentylacji do perfuzji . . . . .	281
5.6.7	Skurcz naczyń płucnych w odpowiedzi na hipoksję . . . . .	283
5.6.8	Dopasowanie regionalnego przepływu i wentylacji w zdrowym płucu . . . . .	286
5.6.9	Dopasowanie regionalnego przepływu i wentylacji w chorobach układu oddechowego. . . . .	287
5.6.10	Choroba wysokogórska . . . . .	287
5.6.11	Fizjologiczne uzasadnienie mechanizmów wiodących do hipoksemii krwi tętniczej . . . . .	287
5.6.12	Zatorowość płucna . . . . .	290
5.6.13	Pomiar pojemności dyfuzyjnej płuc . . . . .	290
5.7	Napęd oddechowy . . . . .	291
5.7.1	Znaczenie kliniczne . . . . .	292
5.7.2	Pomiar napędu oddechowego . . . . .	292
5.8	Regulacja oddychania . . . . .	292
5.8.1	Ośrodek oddechowy . . . . .	293
5.8.2	Generowanie centralnego wzorca oddechowego . . . . .	293
5.8.3	Chemoreceptory centralne . . . . .	295
5.8.4	Chemoreceptory obwodowe . . . . .	297
5.8.5	Zmienność oddychania w warunkach spoczynku . . . . .	300
5.8.6	Świadome (wolicjonalne) zatrzymanie oddechu . . . . .	301
5.9	Fizjologiczne i patologiczne tory oddechowe . . . . .	301
5.10	Transport tlenu (O <sub>2</sub> ) w układzie oddechowym . . . . .	303
5.10.1	Hemoglobina . . . . .	303
5.10.2	Wiązanie O <sub>2</sub> do hemoglobiny w kapilarach płucnych . . . . .	305

5.10.3	Transport tlenu we krwi tętniczej – transport konwekcyjny . . . . .	307
<b>5.11</b>	<b>Krzywa dysocjacji oksyhemoglobiny . . . . .</b>	<b>311</b>
5.11.1	Wpływ palenia papierosów na powinowactwo hemoglobiny do O <sub>2</sub> . . . . .	314
5.11.2	Powinowactwo methemoglobiny do O <sub>2</sub> . . . . .	314
<b>5.12</b>	<b>Transport dwutlenku węgla z tkanek do powietrza pęcherzykowego . . . . .</b>	<b>314</b>
5.12.1	Transport CO <sub>2</sub> we krwi . . . . .	314
5.12.2	Transport CO <sub>2</sub> z kapilar krążenia płucnego do powietrza pęcherzykowego . . . . .	316
5.12.3	Różnice w transporcie CO <sub>2</sub> między krwią żylną i tętniczą . . . . .	316
<b>5.13</b>	<b>Erytrocyty jako detektory O<sub>2</sub> i komórki regulujące przepływ krwi w tkankach zależnie od aktualnego zapotrzebowania na O<sub>2</sub> . . . . .</b>	<b>318</b>
5.13.1	Jak erytrocyt konwertuje bodziec hipoksemiczny na uwalnianie ATP? . . . . .	318
5.13.2	W jaki sposób mediatory wydzielane z erytrocytów w obrębie naczyń włosowatych lub żyłek pozawłosowatych powodują rozkurcz tętniczek przedwłosowatych? . . . . .	319
5.13.3	Czy zaburzenia wydzielania ATP z erytrocytów z powodu niskiego pO <sub>2</sub> mogą mieć znaczenie kliniczne? . . . . .	320
<b>5.14</b>	<b>Oddychanie i regulacja oddychania podczas wysiłku . . . . .</b>	<b>320</b>
<b>5.15</b>	<b>Oddychanie w czasie snu . . . . .</b>	<b>321</b>
<b>5.16</b>	<b>Wpływ temperatury na układ oddechowy . . . . .</b>	<b>322</b>
5.16.1	Hipertermia a układ oddechowy . . . . .	322
5.16.2	Hipotermia a układ oddechowy . . . . .	322
<b>5.17</b>	<b>Aklimatyzacja i oddychanie w warunkach wysokogórskich . . . . .</b>	<b>323</b>
5.17.1	Adaptacja hematologiczna . . . . .	323
5.17.2	Adaptacja oddechowa . . . . .	324
5.17.3	Adaptacja krążeniowa – rzut minutowy serca . . . . .	324
5.17.4	Zmiany adaptacyjne u ludzi żyjących na stałe na dużych wysokościach . . . . .	324
<b>5.18</b>	<b>Oddychanie podczas nurkowania . . . . .</b>	<b>325</b>
5.18.1	Choroby i zaburzenia związane z nurkowaniem . . . . .	326
<b>5.19</b>	<b>Oddychanie w warunkach nieważkości . . . . .</b>	<b>327</b>
<b>5.20</b>	<b>Niewydolność oddychania . . . . .</b>	<b>328</b>
5.20.1	Tlenoterapia . . . . .	328
5.20.2	Toksyczność tlenu . . . . .	328
<b>6</b>	<b>FIZJOLOGIA UKŁADU POKARMOWEGO . . . . .</b>	<b>329</b>
	<i>Tomasz Brzozowski, Jolanta Majka, Stanisław J. Konturek</i>	
<b>6.1</b>	<b>Wstęp . . . . .</b>	<b>329</b>
<b>6.2</b>	<b>Neurohormonalna regulacja przyjmowania pokarmu . . . . .</b>	<b>329</b>
<b>6.3</b>	<b>Motoryka przewodu pokarmowego i dróg żółciowych . . . . .</b>	<b>332</b>
<b>6.4</b>	<b>Żucie . . . . .</b>	<b>335</b>
<b>6.5</b>	<b>Połykanie . . . . .</b>	<b>335</b>
<b>6.6</b>	<b>Regulacja perystaltyki przełyku . . . . .</b>	<b>337</b>
<b>6.7</b>	<b>Mechanizmy zamykające zwieracz wpustu . . . . .</b>	<b>338</b>
<b>6.8</b>	<b>Motoryka żołądka . . . . .</b>	<b>339</b>
6.8.1	Aktywność elektryczna i skurczowa żołądka . . . . .	340
6.8.2	Regulacja motoryki żołądkowej . . . . .	344
6.8.3	Opróżnianie żołądkowe . . . . .	344
<b>6.9</b>	<b>Motoryka jelita cienkiego . . . . .</b>	<b>345</b>
6.9.1	Aktywność elektryczna i skurczowa jelita cienkiego oraz jej regulacja . . . . .	346
6.9.2	Wymioty . . . . .	348
6.9.3	Zwieracz krętniczno-kątniczy . . . . .	348
<b>6.10</b>	<b>Motoryka jelita grubego . . . . .</b>	<b>350</b>
6.10.1	Aktywność elektryczna i skurczowa jelita grubego . . . . .	350
6.10.2	Motoryczne mechanizmy odbytniczo-prostnicze . . . . .	351
<b>6.11</b>	<b>Czynności wydzielnicze gruczołów trawiennych . . . . .</b>	<b>353</b>
6.11.1	Wydzielanie śliny . . . . .	353
6.11.2	Budowa i unerwienie gruczołów ślinowych . . . . .	354
6.11.3	Objętość i skład śliny . . . . .	355
6.11.4	Mechanizmy wydzielnicze śliny . . . . .	357
6.11.5	Regulacja wydzielania śliny . . . . .	357
6.11.6	Budowa błony śluzowej żołądka i wydzielanie żołądkowe . . . . .	358
6.11.7	Bariera żołądkowa . . . . .	362

6.11.8	Skład i wydzielanie soku żołądkowego . . . . .	363
6.11.9	Czynniki neurohormonalne regulujące żołądkowe wydzielanie HCL . . . . .	365
6.11.10	Fazy i mechanizmy wydzielania żołądkowego . . . . .	368
6.11.11	Hamowanie wydzielania żołądkowego . . . . .	370
6.11.12	Badanie wydzielania kwasu żołądkowego . . . . .	371
6.11.13	Wydzielanie pepsynogenów . . . . .	371
6.11.14	Czynnik wewnętrzny (IF) . . . . .	373
6.11.15	Wydzielanie trzustkowe i budowa trzustki . . . . .	373
6.11.16	Skład elektrolitowy soku trzustkowego i mechanizmy wydzielania dwuwęglanów . . . . .	375
6.11.17	Fazy wydzielania trzustkowego i jego regulacja . . . . .	378
6.11.18	Metody badania wydzielania trzustkowego . . . . .	380
6.11.19	Interakcja wewnątrz- i zewnątrzwydzielnicza trzustki . . . . .	380
6.11.20	Budowa błony śluzowej jelita cienkiego i wydzielanie jelitowe . . . . .	381
6.11.21	Wydzielanie w obrębie gruczołów dwunastniczych . . . . .	383
6.11.22	Wydzielanie w obrębie jelita cienkiego . . . . .	383
6.11.23	Czynności dokrewne jelita cienkiego . . . . .	384
6.11.24	Wydzielanie w obrębie jelita grubego . . . . .	386
<b>6.12</b>	<b>Trawienie i wchłanianie jelitowe . . . . .</b>	<b>386</b>
6.12.1	Strukturalna podstawa wchłaniania . . . . .	386
6.12.2	Procesy transportu jelitowego . . . . .	386
6.12.3	Wchłanianie wody i elektrolitów . . . . .	388
6.12.4	Wchłanianie wapnia . . . . .	389
6.12.5	Wchłanianie żelaza . . . . .	389
6.12.6	Wchłanianie witamin . . . . .	391
6.12.7	Trawienie i wchłanianie węglowodanów . . . . .	393
6.12.8	Trawienie i wchłanianie białek . . . . .	395
6.12.9	Trawienie i wchłanianie tłuszczów . . . . .	397
6.12.10	Wchłanianie cholesterolu i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach . . . . .	400
6.12.11	Wchłanianie w jelicie grubym . . . . .	401
6.12.12	Formowanie kału . . . . .	403
<b>6.13</b>	<b>Czynności wątroby . . . . .</b>	<b>404</b>
6.13.1	Budowa wątroby . . . . .	404
6.13.2	Budowa pęcherzyka żółciowego . . . . .	405
6.13.3	Wydzielanie żółci . . . . .	406
6.13.4	Mechanizmy wydzielania żółci . . . . .	409
6.13.5	Regulacja wydzielania żółci . . . . .	411
6.13.6	Czynności wątrobowego układu krążenia . . . . .	412
6.13.7	Czynności metaboliczne wątroby . . . . .	414
6.13.8	Inne czynności wątroby . . . . .	415
6.13.9	Próby czynnościowe wątroby . . . . .	415
6.13.10	Pęcherzyk żółciowy i drogi żółciowe . . . . .	416
<b>7</b>	<b>FIZJOLOGIA NEREK Z ELEMENTAMI PATOFIZJOLOGII . . . . .</b>	<b>417</b>
	<i>Ewa Szczepańska-Sadowska, Agnieszka Cudnoch-Jędrzejewska</i>	
<b>7.1</b>	<b>Funkcje nerek . . . . .</b>	<b>417</b>
7.1.1	Dopływ krwi do nerek . . . . .	417
7.1.2	Główne czynniki decydujące o prawidłowej funkcji nerek . . . . .	417
<b>7.2</b>	<b>Mechanizm wytwarzania moczu . . . . .</b>	<b>418</b>
7.2.1	Nefron jako podstawowa jednostka funkcjonalna . . . . .	418
7.2.2	Mechanizm powstawania moczu pierwotnego . . . . .	420
7.2.3	Powstawanie moczu ostatecznego z moczu pierwotnego . . . . .	422
7.2.4	Ocena zdolności wydalniczej nerek poprzez pomiar klirensów . . . . .	428
<b>7.3</b>	<b>Regulacja przepływu krwi w nerce i transportu kanalikowego . . . . .</b>	<b>430</b>
7.3.1	Unaczynienie kory i rdzenia nerek . . . . .	430
7.3.2	Autoregulacja przepływu krwi i filtracji w kłębuszkach nerkowych . . . . .	431
7.3.3	Równowaga kłębuszkowo-kanalikowa . . . . .	432
7.3.4	Diureza presyjna . . . . .	433
7.3.5	Inne przyczyny zmian diurezy . . . . .	434

7.4	<b>Neurogenna regulacja przepływu nerkowego i transportu kanalikowego</b> . . . . .	434
7.4.1	Unerwienie nerek . . . . .	434
7.4.2	Odruchowa regulacja funkcji nerek . . . . .	436
7.4.3	Regulacja przez neurony ośrodkowego układu nerwowego . . . . .	436
7.4.4	Wzrost aktywności neuronów współczulnych unerwiających nerki w stanach fizjologicznych i patologicznych . . . . .	436
7.5	<b>Hormonalna i humoralna regulacja czynności nerek</b> . . . . .	437
7.5.1	Układ renina-angiotensyna . . . . .	437
7.5.2	Aldosteron . . . . .	441
7.5.3	Wazopresyna . . . . .	444
7.5.4	Endoteliny . . . . .	446
7.5.5	Endogenne inhibitory ATP-azy $3\text{Na}^+-2\text{K}^+$ . . . . .	447
7.5.6	Peptydy natriuretyczne . . . . .	447
7.5.7	Dopamina . . . . .	449
7.5.8	Tlenek azotu . . . . .	449
7.5.9	Adrenomedulina . . . . .	450
7.5.10	Kininy . . . . .	450
7.5.11	Eikozanoidy . . . . .	450
7.5.12	Związki purynowe . . . . .	450
7.6	<b>Mechanizmy zagęszczania i rozcieńczania moczu</b> . . . . .	451
7.6.1	Zmiany osmolarności moczu podczas przepływu przez nefron . . . . .	451
7.7	<b>Udział nerek w regulacji gospodarki kwasowo-zasadowej</b> . . . . .	454
7.7.1	Nerki jako trzecia linia obrony w regulacji gospodarki kwasowo-zasadowej . . . . .	454
7.7.2	Regulacja pH moczu . . . . .	457
7.8	<b>Inne funkcje nerek</b> . . . . .	459
7.8.1	Regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej . . . . .	459
7.8.2	Hormonalna funkcja nerek . . . . .	459
<b>8</b>	<b>GOSPODARKA WODNO-ELEKTROLITOWA – ASPEKTY FIZJOLOGICZNE I PATOFIZJOLOGICZNE</b> . . . . .	461
	<i>Agnieszka Cudnoch-Jędrzejewska, Magdalena Niedziela, Ewa Szczepańska-Sadowska</i>	
8.1	Przestrzenie wodne i rozmieszczenie elektrolitów . . . . .	461
8.2	Osmolalność płynów ustrojowych . . . . .	462
8.3	Stężenie jonów w płynach ustrojowych . . . . .	463
8.3.1	Regulacja transportu jonów . . . . .	464
8.4	Regulacja objętości płynu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej i w komórkach . . . . .	468
8.5	Bilans wodny . . . . .	469
8.5.1	Regulacja gospodarki wodnej . . . . .	470
8.6	Zaburzenia gospodarki wodnej . . . . .	471
8.6.1	Stany odwodnienia . . . . .	471
8.6.2	Stany przewodnienia . . . . .	473
8.7	Regulacja bilansu elektrolitów . . . . .	474
8.7.1	Regulacja bilansu sodu . . . . .	474
8.7.2	Regulacja bilansu potasu . . . . .	476
8.7.3	Regulacja bilansu chloru . . . . .	478
8.7.4	Regulacja bilansu magnezu . . . . .	478
8.8	Równowaga kwasowa-zasadowa – wybrane aspekty . . . . .	479
8.8.1	Kwasica metaboliczna . . . . .	480
8.8.2	Zasadowica metaboliczna . . . . .	482
8.8.3	Kwasica oddechowa . . . . .	482
8.8.4	Zasadowica oddechowa . . . . .	482
<b>9</b>	<b>METABOLIZM I JEGO REGULACJA</b> . . . . .	483
	<i>Aldona Dembińska-Kieć, Joanna Góralska</i>	
9.1	Wstęp . . . . .	483
9.1.1	Uzyskiwanie energii z pożywienia i pojęcie energii swobodnej . . . . .	483



9.2	<b>Bilans energetyczny i rola wiązań wysokoenergetycznych</b> . . . . .	483
9.2.1	Podstawowe pojęcia . . . . .	483
9.2.2	Miejsce i rola wiązań wysokoenergetycznych (ATP) w organizmie . . . . .	485
9.2.3	Inne związki fosforanowe o wysokiej energii. Rola fosfokreatyny . . . . .	485
9.2.4	Miejsce wytwarzania energii swobodnej organizmu . . . . .	486
9.2.5	Kontrola energii uwalnianej przez komórki . . . . .	490
9.2.6	Metabolizm węglowodanów i powstawanie adenozyntotryfosforanu (ATP) . . . . .	491
9.2.7	Metabolizm tłuszczów a wytwarzanie energii swobodnej. . . . .	502
9.2.8	Metabolizm białek . . . . .	523
9.3	<b>Tempo metabolizmu</b> . . . . .	527
9.3.1	Pomiar całkowitej energii organizmu człowieka . . . . .	528
9.3.2	Czynniki wpływające na wytwarzanie energii . . . . .	528
9.4	<b>Temperatura ciała i jej regulacja. Stan gorączkowy</b> . . . . .	530
9.4.1	Normalna temperatura ciała. Temperatura wewnątrz ciała i temperatura skóry . . . . .	530
9.4.2	Regulacja temperatury ciała przez równowagę między ilością ciepła wytworzonego i ilością ciepła oddanego. . . . .	531
9.4.3	Odstępstwa w regulacji temperatury ciała . . . . .	534
9.5	<b>Witaminy i ich funkcje w organizmie człowieka</b> . . . . .	535
9.5.1	Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach . . . . .	535
9.5.2	Witaminy rozpuszczalne w wodzie . . . . .	537
9.6	<b>Pierwiastki śladowe (mikroelementy)</b> . . . . .	539
9.7	<b>Zakończenie</b> . . . . .	539
<b>10</b>	<b>FIZJOLOGIA WYDZIELANIA WEWNĘTRZNEGO</b> . . . . .	541
	<i>Aleksandra Szlachcic, Stanisław J. Konturek</i>	
10.1	<b>Charakterystyka wydzielania wewnętrznego</b> . . . . .	541
10.1.1	Ogólne cechy hormonów. . . . .	541
10.1.2	Rodzaje hormonów . . . . .	542
10.1.3	Kontrola wydzielania dokrewnego . . . . .	543
10.1.4	Biosynteza hormonów. . . . .	543
10.1.5	Uwalnianie hormonów . . . . .	544
10.1.6	Transport hormonów w osoczu . . . . .	545
10.1.7	Rola i podział receptorów hormonalnych . . . . .	545
10.1.8	Metody oznaczania hormonów . . . . .	545
10.2	<b>Hormony podwzgórza</b> . . . . .	547
10.2.1	Wazopresyna argininowa . . . . .	547
10.2.2	Oksytocyna . . . . .	547
10.2.3	Podwzgórzowe hormony uwalniające i hamujące . . . . .	548
10.3	<b>Hormony przedniego płata przysadki</b> . . . . .	548
10.3.1	Hormon wzrostu . . . . .	548
10.3.2	Prolaktyna. . . . .	551
10.3.3	Hormony tropowe przysadki. . . . .	553
10.4	<b>Hormony części pośredniej przysadki</b> . . . . .	553
10.5	<b>Hormony nadnerczy</b> . . . . .	554
10.5.1	Hormony rdzenia nadnerczy . . . . .	554
10.5.2	Hormony kory nadnerczy. . . . .	556
10.6	<b>Hormony gruczołu tarczowego</b> . . . . .	563
10.6.1	Metabolizm jodu . . . . .	563
10.6.2	Wytwarzanie, gromadzenie, uwalnianie i katabolizm hormonów gruczołu tarczowego . . . . .	564
10.6.3	Regulacja wydzielania hormonów gruczołu tarczowego . . . . .	566
10.6.4	Czynność hormonów gruczołu tarczowego . . . . .	567
10.7	<b>Czynności wewnątrzwydzielnicze trzustki</b> . . . . .	568
10.7.1	Glukagon . . . . .	568
10.7.2	Insulina . . . . .	570
10.8	<b>Hormonalna regulacja metabolizmu wapniowo-fosforanowego</b> . . . . .	574
10.8.1	Metabolizm wapniowo-fosforanowy. . . . .	574
10.8.2	Fizjologia tkanki kostnej . . . . .	574
10.8.3	Układy hormonalne w homeostazie wapniowo-fosforanowej . . . . .	576
10.8.4	Parathormon (PTH) . . . . .	576

10.8.5	Kalcytonina . . . . .	577
10.8.6	Hormonalna postać witaminy D <sub>3</sub> . . . . .	577
10.9	<b>Hormony szyszynki</b> . . . . .	578
10.10	<b>Czynności dokrewne gonad</b> . . . . .	579
10.10.1	Kontrola wewnątrzwydzielniczej aktywności jąder . . . . .	579
10.10.2	Biosynteza i czynności hormonów jajnikowych . . . . .	582
10.11	<b>Hormony łożyska</b> . . . . .	586
<b>11</b>	<b>FIZJOLOGIA ROZRODU</b> . . . . .	589
	<i>Aleksandra Szlachcic, Stanisław J. Konturek</i>	
11.1	Genetyczne uwarunkowania płci . . . . .	589
11.2	Rozwój embrionalny narządu rozrodczego . . . . .	590
11.3	Dojrzewanie płciowe . . . . .	591
11.4	Okres klimakterium . . . . .	592
11.5	<b>Czynności fizjologiczne męskiego układu płciowego</b> . . . . .	592
11.5.1	Spermatogeneza . . . . .	592
11.5.2	Męskie reakcje seksualne . . . . .	593
11.6	<b>Czynności fizjologiczne żeńskiego układu płciowego</b> . . . . .	595
11.6.1	Czynność jajników . . . . .	595
11.6.2	Błona śluzowa macicy i narządy płciowe w cyklu miesięczkowym . . . . .	595
11.6.3	Żeńskie reakcje seksualne . . . . .	596
11.6.4	Ciąża . . . . .	596
11.6.5	Poród . . . . .	598
11.6.6	Laktacja . . . . .	599
11.7	<b>Niepłodność</b> . . . . .	601
<b>12</b>	<b>UKŁAD NERWOWY I NARZĄDY ZMYŚLÓW</b> . . . . .	603
	<i>Bogdan Sadowski, Joanna Lewin-Kowalik</i>	
12.1	<b>Fizjologia neuronu i przekaźnictwo synaptyczne</b> . . . . .	603
12.1.1	Neurogeneza . . . . .	604
12.1.2	Struktura funkcjonalna neuronu . . . . .	604
12.1.3	Glej . . . . .	612
12.1.4	Neurony jako komórki pobudliwe – rola błony komórkowej . . . . .	612
12.1.5	Kanały i prądy jonowe . . . . .	616
12.1.6	Pobudzenie neuronu . . . . .	624
12.1.7	Przewodzenie impulsów we włóknach nerwowych . . . . .	631
12.1.8	Hamowanie neuronu . . . . .	632
12.1.9	Receptory metabotropowe . . . . .	634
12.1.10	Czynniki wzrostu . . . . .	637
12.1.11	Neuroprzekaźniki . . . . .	641
12.1.12	Neuroprzekaźniki klasyczne . . . . .	643
12.1.13	Transmisja purynergiczna . . . . .	648
12.1.14	Neuropeptydy . . . . .	648
12.1.15	Kannabinoidy . . . . .	648
12.1.16	Synapsy elektryczne . . . . .	650
12.1.17	Bariery między przestrzeniami płynowymi mózgowia . . . . .	650
12.2	<b>Czynności czuciowe</b> . . . . .	656
12.2.1	Receptory . . . . .	656
12.2.2	Czucie somatyczne . . . . .	657
12.2.3	Czucie dotyku . . . . .	659
12.2.4	Czucie temperatury . . . . .	660
12.2.5	Dwa schematy unerwienia tułowia i kończyn . . . . .	661
12.2.6	Czucie głębokie . . . . .	661
12.2.7	Przebieg dróg czuciowych w rdzeniu kręgowym i pniu mózgu . . . . .	662
12.2.8	Organizacja czucia somatycznego w obszarze głowy . . . . .	662
12.2.9	Ośrodki czuciowe wzgórza . . . . .	663
12.2.10	Okolica czuciowa (somatosensoryczna) kory mózgu . . . . .	663
12.2.11	Utrzymanie równowagi ciała . . . . .	665

<b>12.3</b>	<b>Ból</b> . . . . .	668
12.3.1	Nocyceptory i receptory bólowe . . . . .	669
12.3.2	Modulacja czucia bólu. Bramka rdzeniowa . . . . .	670
12.3.3	Przeciwbólowe działanie akupunktury . . . . .	671
12.3.4	Drogi i ośrodki czucia bólu . . . . .	672
12.3.5	Ból patologiczny. . . . .	672
12.3.6	Ośrodkowy system tłumienia bólu . . . . .	674
12.3.7	Świąd . . . . .	677
<b>12.4</b>	<b>Układ wzrokowy</b> . . . . .	679
12.4.1	Budowa i funkcje oka . . . . .	679
12.4.2	Ciśnienie śródgałkowe . . . . .	679
12.4.3	Właściwości optyczne oka . . . . .	680
12.4.4	Siatkówka . . . . .	681
12.4.5	Adaptacja oka do światła i do ciemności . . . . .	685
12.4.6	Pola recepcyjne komórek zwojowych siatkówki. . . . .	686
12.4.7	Zdolność rozdzielcza oka . . . . .	686
12.4.8	Koncentryczna organizacja pól recepcyjnych komórek zwojowych . . . . .	686
12.4.9	Widzenie barw. . . . .	686
12.4.10	Strumienie informacji wzrokowej . . . . .	689
12.4.11	Reagowanie układu wzrokowego na wzorce bodźców . . . . .	690
12.4.12	Pole widzenia . . . . .	690
12.4.13	Ruchy gałek ocznych . . . . .	692
12.4.14	Unerwienie autonomiczne oka . . . . .	695
<b>12.5</b>	<b>Układ słuchowy</b> . . . . .	696
12.5.1	Budowa i czynność narządu słuchu. . . . .	696
12.5.2	Przebieg fali akustycznej w uchu wewnętrznym. . . . .	698
12.5.3	Kodowanie informacji słuchowej w nerwie ślimakowym . . . . .	700
12.5.4	Podkorowe ośrodki słuchu. Ocena położenia źródła dźwięku . . . . .	702
12.5.5	Organizacja okolicy słuchowej kory mózgu. . . . .	703
12.5.6	Badanie słuchu . . . . .	703
<b>12.6</b>	<b>Węch i smak</b> . . . . .	704
12.6.1	Węch. . . . .	704
12.6.2	Smak. . . . .	707
<b>12.7</b>	<b>Czynności ruchowe</b> . . . . .	711
12.7.1	Odruchy. . . . .	711
12.7.2	Organizacja ośrodków ruchowych rdzenia kręgowego . . . . .	711
12.7.3	Jednostki ruchowe . . . . .	713
12.7.4	Unerwienie czuciowe mięśni. . . . .	713
12.7.5	Rola odruchów rdzeniowych w sterowaniu ruchem . . . . .	716
12.7.6	Spastyczność rdzeniowa . . . . .	719
12.7.7	Nadrzeniowa kontrola czynności ruchowych . . . . .	719
12.7.8	Obszary ruchowe kory mózgu. . . . .	721
12.7.9	Sterowanie ruchami dowolnymi. . . . .	723
12.7.10	Jądra podstawne . . . . .	725
12.7.11	Mózdzek. . . . .	729
<b>12.8</b>	<b>Układ autonomiczny</b> . . . . .	731
12.8.1	Części układu autonomicznego . . . . .	731
12.8.2	Neuroprzekaźniki w układzie autonomicznym. . . . .	731
12.8.3	Układ współczulny . . . . .	731
12.8.4	Układ przywspółczulny . . . . .	738
12.8.5	Funkcje czuciowe układu autonomicznego . . . . .	739
12.8.6	Działanie układu autonomicznego na narządy. . . . .	739
12.8.7	Regulacja czynności układu autonomicznego przez układ limbiczny . . . . .	741
<b>12.9</b>	<b>Czynności popędowo-emocjonalne</b> . . . . .	742
12.9.1	Struktury korowe układu limbicznego . . . . .	742
12.9.2	Ciało migdałowe . . . . .	743
12.9.3	Podwzgórze . . . . .	744
12.9.4	Jądro półleżące . . . . .	745
12.9.5	Przegroda. . . . .	745
12.9.6	Systemy o jednolitym neurochemicznym podłożu transmisji synaptycznej. . . . .	746

12.9.7	Istota szara okołowodociągowa . . . . .	747
12.9.8	Potrzeby, popędy, emocje . . . . .	747
12.9.9	Emocje . . . . .	747
12.9.10	Odczuwanie przyjemności i przykrości . . . . .	749
12.9.11	Nastroj . . . . .	749
12.9.12	Stres . . . . .	750
<b>12.10</b>	<b>Czuwanie, sen i rytmika funkcji fizjologicznych . . . . .</b>	<b>753</b>
12.10.1	Czuwanie i świadomość . . . . .	753
12.10.2	Twór siatkowaty i układ siatkowaty . . . . .	754
12.10.3	Elektroencefalograficzne korelaty czuwania . . . . .	754
12.10.4	Sen . . . . .	755
12.10.5	Mechanizm powstawania fal EEG . . . . .	757
12.10.6	Charakterystyka snu u człowieka . . . . .	761
12.10.7	Rytmy biologiczne i ich rodzaje . . . . .	762
12.10.8	Patologia snu . . . . .	765
<b>12.11</b>	<b>Mechanizmy pamięci . . . . .</b>	<b>769</b>
12.11.1	Klasyfikacja pamięci . . . . .	769
12.11.2	Pamięć krótkotrwała i długotrwała . . . . .	769
12.11.3	Pamięć opisowa (deklaratywna) . . . . .	770
12.11.4	Pamięć nieświadoma . . . . .	770
12.11.5	Zaburzenia pamięci . . . . .	771
12.11.6	Kodowanie śladów pamięciowych w różnych strukturach mózgu . . . . .	773
12.11.7	Istota śladu pamięciowego . . . . .	773
12.11.8	Odruchy warunkowe . . . . .	774
<b>12.12</b>	<b>Mowa i czynności intelektualne . . . . .</b>	<b>778</b>
12.12.1	Właściwości mowy . . . . .	778
12.12.2	Afazje . . . . .	778
12.12.3	Funkcjonowanie mechanizmów mowy u ludzi zdrowych . . . . .	781
12.12.4	Dominacja półkuli a funkcjonalna asymetria półkul mózgu . . . . .	782
12.12.5	Kora mózgu a zachowanie się człowieka . . . . .	783
<b>13</b>	<b>FIZJOLOGIA MIĘŚNI SZKIELETOWYCH I GŁADKICH . . . . .</b>	<b>787</b>
	<i>Adrian Chabowski, Jan Górski</i>	
<b>13.1</b>	<b>Ogólna charakterystyka mięśni . . . . .</b>	<b>787</b>
<b>13.2</b>	<b>Charakterystyka mięśni szkieletowych . . . . .</b>	<b>787</b>
13.2.1	Organizacja anatomiczna mięśni szkieletowych . . . . .	787
13.2.2	Organizacja anatomiczno-czynnościowa mięśni szkieletowych . . . . .	789
<b>13.3</b>	<b>Pobudliwość mięśni szkieletowych . . . . .</b>	<b>793</b>
<b>13.4</b>	<b>Ukrwienie mięśni szkieletowych . . . . .</b>	<b>793</b>
13.4.1	Toniczne napięcie podstawowe naczyń krążenia mięśniowego (regulacja nerwowa przepływu krwi przez mięśnie szkieletowe) . . . . .	794
13.4.2	Przekrwienie czynnościowe (metaboliczna regulacja przepływu krwi przez mięśnie szkieletowe) . . . . .	794
13.4.3	Pompa mięśniowa . . . . .	794
<b>13.5</b>	<b>Unerwienie mięśni szkieletowych . . . . .</b>	<b>795</b>
13.5.1	Jednostka motoryczna . . . . .	795
13.5.2	Płynność ruchu . . . . .	795
13.5.3	Złącze nerwowo-mięśniowe . . . . .	796
<b>13.6</b>	<b>Sprężenie elektromechaniczne . . . . .</b>	<b>798</b>
<b>13.7</b>	<b>Molekularny mechanizm skurczu . . . . .</b>	<b>798</b>
13.7.1	„Ślizgowa” teoria skurczu . . . . .	799
<b>13.8</b>	<b>Rodzaje skurczu . . . . .</b>	<b>800</b>
13.8.1	Podział ze względu na częstotliwość pobudzeń . . . . .	800
13.8.2	Podział ze względu na rodzaj wykonywanej pracy . . . . .	800
<b>13.9</b>	<b>Siła rozwijana przez mięśnie . . . . .</b>	<b>802</b>
13.9.1	Siła rozwijana przez mięśnie a wstępne rozciągnięcie mięśnia . . . . .	802
13.9.2	Siła rozwijana przez mięśnie a rekrutacja jednostek motorycznych . . . . .	802
13.9.3	Siła rozwijana przez mięśnie a częstotliwość pobudzeń . . . . .	803
13.9.4	Siła rozwijana przez mięśnie a pętla rdzeniowo-mięśniowa . . . . .	804

13.10	Szybkość skracania mięśnia . . . . .	804
13.11	Źródła energii i metabolizm mięśni szkieletowych . . . . .	804
13.11.1	Miopatie metaboliczne . . . . .	806
13.12	Podział włókien mięśniowych . . . . .	807
13.13	Zmęczenie mięśni . . . . .	807
13.14	Odnerwienie mięśni szkieletowych . . . . .	809
13.15	Mechanika ruchu . . . . .	809
13.16	Elektromiografia (EMG) . . . . .	810
13.17	Mięśnie gładkie . . . . .	810
13.17.1	Podział czynnościowy mięśni gładkich . . . . .	810
13.17.2	Ultrastruktura mięśni gładkich . . . . .	811
13.17.3	Potencjały błonowe i czynnościowe . . . . .	811
13.17.4	Sprężenie elektromechaniczne . . . . .	812
13.17.5	Molekularny mechanizm skurczu mięśni gładkich . . . . .	812
13.17.6	Regulacja aktywności skurczowej mięśni gładkich . . . . .	813
13.18	Unerwienie mięśni gładkich . . . . .	814
13.18.1	Przebieżnictwo nerwowo-mięśniowe . . . . .	814
<b>14</b>	<b>FIZJOLOGIA WYSIŁKU FIZYCZNEGO</b> . . . . .	<b>817</b>
	<i>Jerzy A. Żołądź</i>	
14.1	Znaczenie aktywności fizycznej w życiu człowieka . . . . .	817
14.2	Reakcje krążeniowo-oddechowe i klasyfikacja wysiłków fizycznych . . . . .	817
14.2.1	Reakcje krążeniowo-oddechowe . . . . .	817
14.2.2	Klasyfikacja wysiłków fizycznych i ocena ich intensywności . . . . .	819
14.3	Wytwarzanie energii i moc mechaniczna mięśni szkieletowych . . . . .	821
14.3.1	Wytwarzanie energii w mięśniach szkieletowych . . . . .	821
14.3.2	Mięśnie szkieletowe jako źródło mocy mechanicznej . . . . .	822
14.4	Wydolność fizyczna . . . . .	826
14.4.1	Wskaźniki wydolności w wysiłkach długotrwałych . . . . .	827
14.4.2	Iloraz oddechowy . . . . .	835
14.4.3	Koszt energetyczny wysiłku . . . . .	835
14.4.4	Prosta próba oceny wydolności fizycznej – test marszu 6-minutowego . . . . .	837
14.5	Zmęczenie wysiłkowe . . . . .	837
14.5.1	Przyczyny zmęczenia podczas wysiłków długotrwałych . . . . .	837
14.5.2	Przyczyny zmęczenia podczas wysiłków krótkotrwałych o maksymalnej mocy . . . . .	838
14.5.3	Bóle mięśniowe i uwalnianie miokina . . . . .	839
14.6	Wpływ treningu na wydolność fizyczną człowieka . . . . .	839
14.6.1	Wczesne efekty treningu . . . . .	840
14.6.2	Odległe efekty treningu . . . . .	841
14.6.3	Przeciwzapalne efekty wysiłku fizycznego . . . . .	842
<b>INDEKS</b>	. . . . .	<b>845</b>

## BUDOWA KOMÓRKI

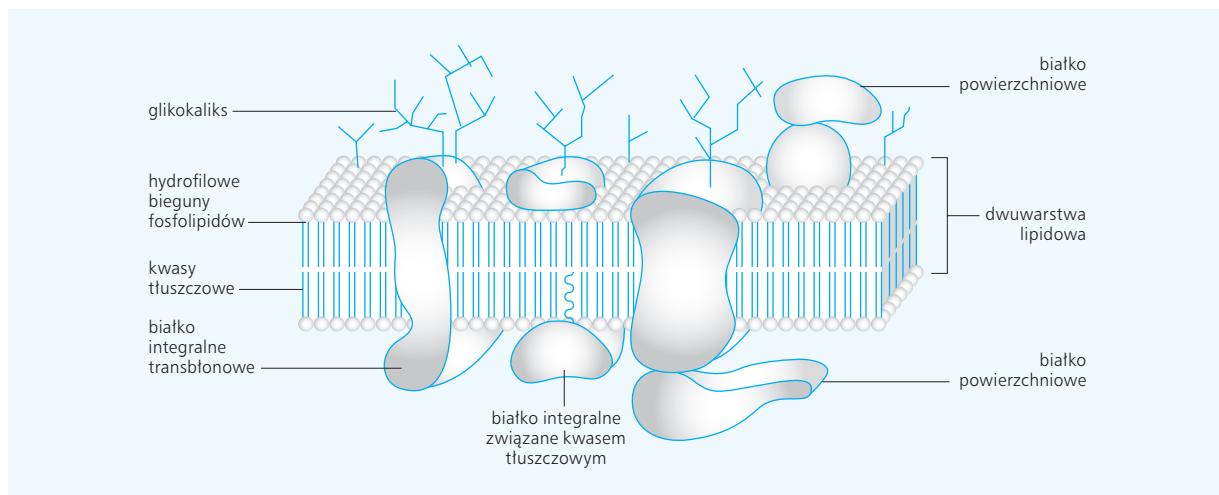
### 1.1 Ogólna budowa błon biologicznych

Istnienie komórki jest uwarunkowane obecnością błon biologicznych. Oddzielają one komórkę od otoczenia i wyodrębniają w jej wnętrzu obszary o różnej aktywności. Fizycznemu rozdzielaniu różnych środowisk towarzyszy kontrolowana wymiana składników między nimi, określana jako selektywna przepuszczalność błon.

**Błony biologiczne** są zbudowane z lipidów i białek. Ich stosunek wagowy wynosi najczęściej 1:1, ale ze względu na małe rozmiary cząsteczek lipidowych to one zajmują przeważającą część powierzchni błon.

**Lipidy błonowe** to fosfolipidy, cholesterol i glikolipidy.

**Fosfolipidy** – fosfatydylocholina (lecytyna), fosfatydyloseryna, fosfatydyloetanolamina i sfingomielinina – stanowią główny składnik lipidowy błony. Cząsteczki fosfolipidów są amfipatyczne, co oznacza, że jeden ich biegun (grupa fosforanowa z podstawionymi aminami lub choliną) jest hydrofilny, a drugi (końce kwasów tłuszczowych) hydrofobowy. Dzięki temu w środowisku wodnym fosfolipidy spontanicznie tworzą dwuwarstwę, w której grupy hydrofilne zwrócone są do środowiska wodnego po obu stronach, a grupy hydrofobowe zostają ukryte w jej środku (ryc. 1.1).



Ryc. 1.1 Model błony biologicznej.

Dodatkowy fosfolipid – fosfatydyloinozytol – występuje w mniejszej ilości i odgrywa rolę w procesach regulacji funkcji komórek, stanowiąc substrat dla cząsteczek o charakterze przekaźników.

Fosfolipidy błonowe są odpowiedzialne za samo wytworzenie błony, która oddziela od siebie dwa środowiska wodne (np. środowisko zewnątrzkomórkowe i cytoplazmę lub obszary różnych organelli w cytoplazmie). Umożliwiają także jej błyskawiczne samosklejanie się w przypadku przerwania ciągłości na ograniczonym obszarze, a także determinują przepuszczalność błony (zob. poniżej) i zwiększają jej płynność, zależnie od długości i stopnia nasycenia kwasów tłuszczowych wchodzących w jej skład.

**Cholesterol**, który stanowi ok. 15% składu błony, zwiększa jej sztywność, grubość, a także plastyczność.

**Białka błonowe**, ze względu na stopień ich związania z błoną, dzieli się na: (1) **białka integralne**, tj. mocno związane (białka przebijające błonę raz lub wielokrotnie, czyli przebłonowe), i białka zakotwiczone w błonie za pomocą kowalencyjnie związanych kwasów tłuszczowych), oraz (2) **białka powierzchniowe**, czyli luźno związane z białkami integralnymi. Ze względu na funkcje pełnione przez białka błonowe wyróżnia się wśród nich białka: **transportowe, receptorowe, strukturalne i enzymatyczne**.

Błona biologiczna stanowi podstawę budowy komórkowej oraz błony organelli. Różnice czynnościowe między tymi błonami wynikają z odmiennych proporcji składników lipidowych, a przede wszystkim z obecności określonych białek błonowych.

## 1.2 Błona komórkowa i struktury komórkowe otoczone błonami

### 1.2.1 Błona komórkowa

**Błona komórkowa** ma grubość ok. 7,5 nm i otacza komórkę od zewnątrz. Fosfolipidy są rozmieszczone w błonie niesymetrycznie, z przewagą fosfolipidów cholinowych (fosfatydylocholina i sfingomielina) w zewnętrznej warstwie dwuwarstwy, a fosfolipidów aminowych (fosfatydyloseryna i fosfatydyloetanolamina) w wewnętrznej. W szczególności fosfatydyloseryna w prawidłowych komórkach występuje wyłącznie w blaszce wewnętrznej, a jej pojawienie się w warstwie zewnętrznej sygnalizuje śmierć komórki. Błona komórkowa cechuje się dodatkową zawartością **glikolipidów** w blaszce zewnętrznej dwuwarstwy, których grupy cukrowe wraz z bogato rozgałęzionymi resztami cukrowymi, budującymi oligosacharydy dołączone do białek (glikoproteidów), tworzą zewnętrzną otoczkę cukrową – **glikokaliks**.

Zawarte w błonie komórkowej białka strukturalne należące do grupy **cząsteczek adhezyjnych** pośredniczą w wiązaniu między cytoszkieletem komórki (zob. poniżej) a strukturami sąsiadującymi z komórką (innymi komórkami, błoną podstawną, macierzą tkanki łącznej). Błona komórkowa zawiera również charakterystyczne zestawy białek transportowych, białek o funkcji receptorowej lub enzymatycznej (5'-nukleotydaza uważana jest za jej enzym markerowy).

Charakterystyczna cecha błony komórkowej to występowanie od strony cytoplazmy licznych białek powierzchniowych, tworzących tzw. **szkielet błonowy**. Są to białka o włóknikowej strukturze, rozpięte w formie sieci podbłonowej, z jednej strony powiązanej z białkami integralnymi błony, a z drugiej z mikrofilamentami aktynowymi lub filamentami pośrednimi cytoszkieletu. Białka szkieletu błonowego są reprezentowane przez rodzinę spektryn, fodryny i ankiryne. Ich obecność umożliwia przejściowe deformacje błony (w erytrocytach) oraz zakotwiczenie białek receptorowych w określonych regionach błony (np. w regionie postsynaptycznym, w przewężeniach Ranviera).

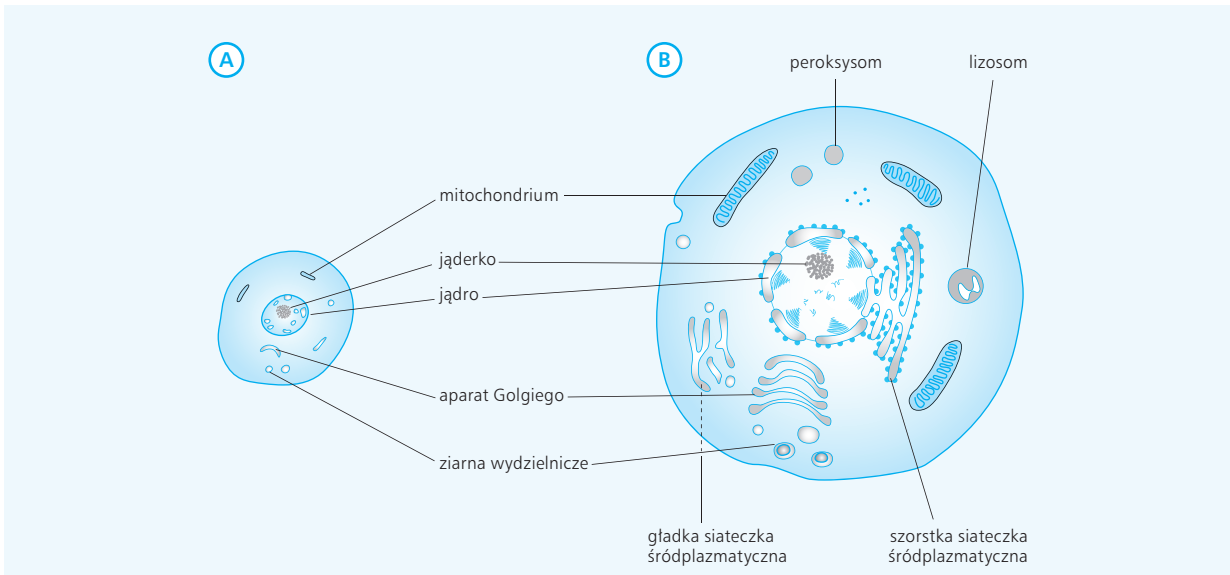
## ZAGADNIENIA KLINICZNE

Defekty genetyczne białek szkieletu błonowego leżą u podstaw różnego typu miopatii, neuropatii, a także wrodzonych anemii hemolitycznych. W przypadku mioneuropatii defekty dotyczące dystrofin prowadzą do „odpływania” receptorów z określonych regionów błony (np. płytki nerwowo-mięśniowej, przewężenia Ranviera, błony postsynaptycznej). W przypadku wrodzonych anemii hemolitycznych defekty dotyczące spektryny powodują obniżenie zdolności erytrocytów do deformacji.

Zaburzenia odnowy błony komórkowej szczególnie dotkliwie odbijają się na strukturach komórkowych zdolnych do intensywnego skurczu, któremu mogą towarzyszyć mikrouszkodzenia błony komórkowej. Defekty białka dysferliny uczestniczącego w fuzji pęcherzyków transportujących z błoną komórkową prowadzą do jednego z wielu typów *miopatii szkieletowych* oraz *kardiomiopatii* (zob. dalej).

### 1.2.2 Jądro komórkowe

Jądro komórkowe jest ograniczone podwójną błoną biologiczną, tworzącą **otoczkę jądrową**. Między błonami otoczki, z których każda ma grubość ok. 5 nm, znajduje się przestrzeń okołojądrowa, łącząca się ze światłem siateczki śródplazmatycznej (zob. poniżej). W miejscach, w których obie błony otoczki zlewają się ze sobą, tworzą się **pory** o średnicy 50–80 nm, służące do komunikacji jądrowo-cytoplazmatycznej.



**Ryc. 1.2** Ogólna struktura komórki. **A.** W obrazie z mikroskopu optycznego. **B.** W mikroskopie elektronowym.

Zespoły białek (**nukleoporyn**), zgrupowane po obu stronach poru oraz w jego centrum, tworzą **kompleksy poru**, których zadaniem jest ograniczenie prześwitu poru. W wyniku tego ograniczenia swobodnie przepływają jedynie cząsteczki o rozmiarach  $< 9$  nm; cząstki większe są przenoszone w sposób kontrolowany (ryc. 1.2).

Pierwszym etapem tej kontroli dla białek wędrujących z cytoplazmy do jądra jest rozpoznanie **sygnału importu do jądra** przez cytoplazmatyczne importyny, a dla nukleoproteidów przenoszonych z jądra do cytoplazmy – rozpoznanie **sygnału eksportu jądrowego** przez jądrowe eksportyny. Efektywne przemieszczanie się cząsteczek przez por wiąże się z ich interakcją z określonymi aminokwasami nukleoporyn, które splatają się wzajemnie w centrum poru, oraz z udziałem białek pomocniczych (karioferyn i białka Ran, które – wiążąc naprzemiennie GDP lub GTP – umożliwiają przyłączenie lub odłączenie przenoszonego ładunku od importyn lub eksportyn).

Na zewnętrznej błonie otoczki znajdują się **rybosomy** (zob. poniżej). Błona wewnętrzna jest wzmocniona siatką białek włóknkowych, tzw. **lamin**, należących do filamentów pośrednich. Jedne z nich (laminy B) usztywniają wewnętrzną błonę otoczki jądrowej i ustalają pozycję porów jądrowych, drugie zaś (laminy A/C) umożliwiają przyczep telomerowych odcinków chromosomów, które dzięki temu zajmują w jądrze ściśle określone obszary.

Główny składnik jądra to **chromatyna**, zbudowana z DNA, histonów oraz białek niehistonowych. Reprezentuje ona interfazową formę chromosomów. Podstawową jednostką strukturalną chromatyny są **nukleosomy**, tj. kuliste pakiety białek histonowych (H2A, H2B, H3 i H4), na które nawinięta jest nić DNA. Sznury nukleosomów (oddzielne dla

każdego chromosomu) podlegają kolejnym etapom kondensacji z udziałem białek histonowych H1 oraz białek niehistonowych (ryc. 1.3).

W zależności od bieżącego stanu kondensacji chromatyna występuje jako **euchromatyna** (odcinki chromosomów rozproszone, trudno dostrzegalne), którą cechuje wysoka aktywność transkrypcyjna, lub **heterochromatyna** (odcinki skondensowane i widoczne w postaci grudek), która pozostaje nieaktywna. Stan dekondukcji lub kondensacji chromatyny jest regulowany przez wiele białek, wśród których główną rolę odgrywiają odpowiednio acetylaza i deacetylaza histonów.

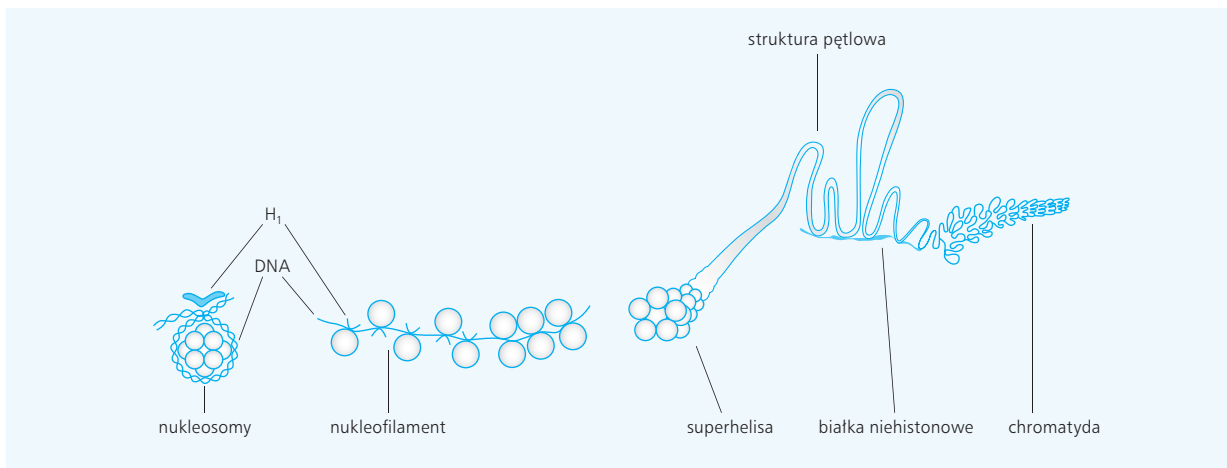
Składniki pozostające w jądrze po ekstrakcji kwasów nukleinowych tworzą **zrąb jądra**, w którym obok lamin znajduje się aktyna oraz enzymy czynnościowo powiązane z DNA.

### 1.2.3 Siateczka śródplazmatyczna

Siateczka śródplazmatyczna stanowi najbardziej rozległy przedział błoniasty w cytoplazmie. Błona siateczki śródplazmatycznej jest cieńsza od błony komórkowej (ok. 5 nm) i zawiera więcej białek. Dzieli się ją na: (1) **siateczkę szorstką**, która tworzy zbiorniki w kształcie spłaszczonych cystern, a nazwę swą zawdzięcza przyczepianiu się rybosomów do jej powierzchni cytoplazmatycznej; (2) **siateczkę gładką**, która występuje w formie rurek (tubuli) pozbawionych rybosomów.

Oba obszary siateczki – szorstki i gładki – komunikują się ze sobą w sposób ciągły, zachowując przy tym pewne odrębności składu błony. Błona siateczki śródplazmatycznej





**Ryc. 1.3** Kolejne etapy kondensacji chromatyny.

szorstkiej zawiera kompleksy białek (**translokony**) związane z transportem syntetyzowanych na rybosomach peptydów przez błonę, a także enzymy związane z **obróbką potranslacyjną białek**: odcięciem odcinka sygnałowego oraz dołączeniem oligosacharydów złożonych z N-acetyloglukozaminy, mannozy i glukozy do asparaginy w określonym miejscu peptydu (**N-glikolizacja**). We wnętrzu siateczki szorstkiej znajdują się unikatowe **białka rezydujące**, odpowiedzialne głównie za przyjęcie przez peptydy ich końcowej struktury przestrzennej (fałdowanie).

Silnie rozwinięta siateczka śródplazmatyczna szorstka jest opisywana jako ergastoplazma w komórkach gruczołowych, wytwarzających wydzielinę białkową, oraz substancja Nissla w komórkach nerwowych.

Wzajemne proporcje szorstkiej i gładkiej siateczki zależą od funkcji komórek. Od funkcji tej zależy również wyposażenie enzymatyczne siateczki gładkiej. W większości komórek w siateczce gładkiej dominują enzymy związane z syntezą fosfolipidów, trójglicerydów i steroli, a także białka transportowe uczestniczące w pobieraniu i uwalnianiu jonów  $\text{Ca}^{2+}$  do obszarów i z obszarów siateczki zwanych kalcjosomami. Funkcja magazynowania jonów  $\text{Ca}^{2+}$  ma szczególne znaczenie w mięśniach prążkowanych, w których siateczka gładka przyjmuje formę siateczki sarkoplazmatycznej. W komórkach wątrobowych natomiast siateczka gładka jest nastawiona przede wszystkim na uwalnianie glukozy z glikogenu oraz na **odtruwanie** (detoksykację) **kse nobiotyków** (leków i trucizn). Proces detoksykacji, polegający na zamianie substancji hydrofobowych na hydrofilne, łatwe do usunięcia z wodą (głównie przez nerki), przebiega dwuetapowo. W pierwszej kolejności w związkach podlegających odtruwaniu generowane są aktywne grupy hydroksylowe lub alkilowe z udziałem enzymów utleniająco-redukujących siateczki (tzw. **oksydaz mikrosomowych**), których głównym przedstawicielem jest

cytochrom P-450. W drugim etapie tak wytworzone pochodne są sprzęgane z resztami glukuronianowymi, siarczanowymi lub tauryną z udziałem odpowiednich transferaz obecnych w błonie siateczki.

## ZAGADNIENIA KLINICZNE

Białka niedostatecznie połaadowane albo niekompletnie uglikozylowane w siateczce śródplazmatycznej nie zostają wprowadzone do pęcherzyków, wypączkowujących z siateczki, co objawia się brakiem danego białka w miejscu jego normalnego działania. Najczęstszą przyczyną tego jest defekt w genach kodujących białka wydzielnicze kierowane do siateczki. Przykładami takich sytuacji są m.in.: jedna z odmian mukowiscydozy, w której białko budujące wyżej wspomniany kanał CFTR w ogóle nie dociera do błony komórkowej, wole wrodzone i niedoczynność tarczycy spowodowane niedoborem tyreoglobuliny, wrodzona moczówka prosta pochodzenia nerkowego wynikająca z niedoboru receptora dla AVP albo akwaporyny 2 (zob. dalej). Zatrzymanie białek na wczesnym etapie transportu może objawiać się ich zaleganiem w siateczce (jako ciała Russela) albo w cytoplazmie (jako **aggresomy**). Zaburzenia takie określa się zbiorczo jako tzw. **choroby ze spichrzania (magazynowania) w siateczce**.

Zaleganie białek w siateczce może także wynikać z upośledzenia czynności enzymów siateczki odpowiedzialnych za procesy przetwarzania posttranslacyjnego jak to ma miejsce w trakcie odpowiedzi siateczki na stres wywołany np. przez hipoksję, niedostateczną podaż glukozy, stres oksydacyjny czy zaburzenia homeostazy  $\text{Ca}^{2+}$ . W siateczce rozdętej przez zalegające białka uruchomiona zostaje

odpowiedź na niepofałdowane białka, która indukuje jądrową transkrypcję nie tylko białek wspomagających fałdowanie peptydów, lecz także takich, które inicjują procesy zapalne. Gdy bodźce indukujące stres siateczki są zbyt silne lub zbyt długo trwające, uruchomione zostają mechanizmy prowadzące do apoptozy (zob. dalej). Obserwuje się to w komórkach otaczających ognisko zawału w mięśniu sercowym albo udaru w mózgu.

Polimorfizm genów kodujących cytochrom P450 (a także genów kodujących inne enzymy uczestniczące w procesie detoksyfikacji) odpowiada za osobnicze różnice we wrażliwości na leki oraz karcinogeny.

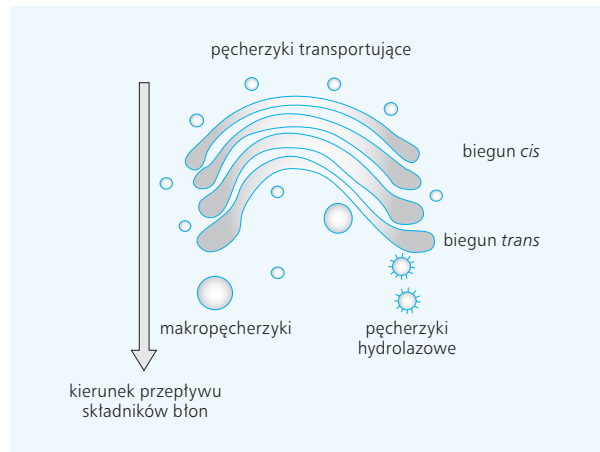
#### 1.2.4 Aparat Golgiego

Aparat Golgiego składa się z jednego lub kilku diktiosomów, połączonych ze sobą za pomocą błoniastych rurek. **Diktiosom** to zestaw spłaszczonych, zwykle półksiężycowato wygiętych błonowych cystern, którym zawsze towarzyszą małe pęcherzyki transportujące (mikropęcherzyki), a w komórkach wydzielniczych dodatkowo makropęcherzyki (ryc. 1.4).

W diktiosomie można wyróżnić dwa bieguny: (1) **biegun *cis*** (formowania), w którym błona swoją strukturą i składem bardziej przypomina błonę siateczki; (2) **biegun *trans*** (dojrzwiania), w którym błona jest podobna do błony komórkowej.

Diktiosom stanowi obszar, w którym błona wytworzona w siateczce szorstkiej i gładkiej podlega przebudowie w błonę o charakterze błony komórkowej. Fragmenty błony dopływają do bieguna *cis* w postaci mikropęcherzyków odrywających się od siateczki śródplazmatycznej. Podobny transport pęcherzykowy funkcjonuje między cysternami diktiosomu oraz między diktiosomem a błoną komórkową i późnym przedziałem endosomowym (zob. dalej).

Przepływ pęcherzyków między kolejnymi przedziałami błonowymi jest zawsze dwukierunkowy, co umożliwia utrzymanie stałego obszaru błony w tych przedziałach błonowych, a jednocześnie warunkuje zmianę charakteru błony w miarę przepływu pęcherzyków. Zmiana charakteru, czyli różnicowanie się błony, zachodzi dzięki kombinacji **selektywnego poboru** składników do pączkującego pęcherzyka z **selektywną retencją** (zatrzymaniem) innych składników w błonie wyjściowej i **selektywnym zwrotem** składników zabranych „przypadkowo” (ryc. 1.5). W ten sposób skład każdego docelowego przedziału błonowego zostaje zmieniony w stosunku do przedziału wyjściowego. Włączenie się pęcherzyków w przedział docelowy (fuzja) jest uwarunkowane wzajemnym



Ryc. 1.4 Diktiosom.

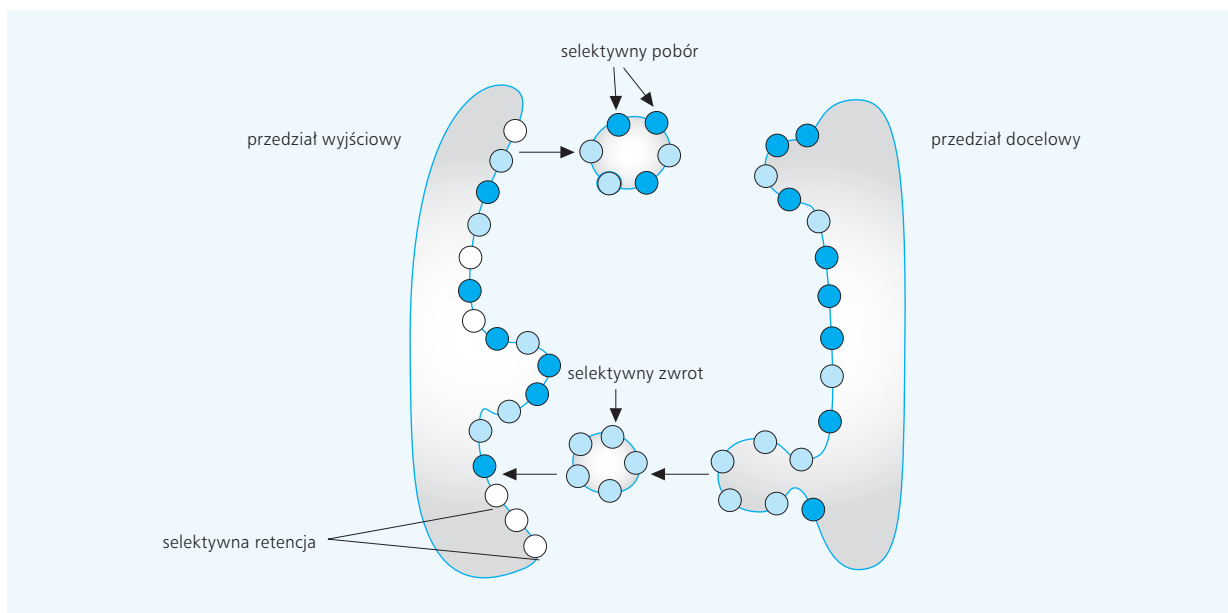
podobieństwem struktury i obecnością odpowiednich białek adresowych (SNAREs) w obu błonach: pęcherzykowej (*v* – *vesicular*) i docelowej (*t* – *target*).

Aparat Golgiego odgrywa główną rolę w przepływie i przebudowie błon, a tym samym umożliwia stałą odbudowę błony komórkowej, do której skierowane zostają pęcherzyki z bieguna *trans*.

Ponadto w aparacie Golgiego postępuje modyfikacja N-glikozylowanych glikoproteidów napływających z siateczki śródplazmatycznej, polegająca na usuwaniu mannozy i dołączaniu innych cukrów (N-acetyloglukozaminy, galaktozy, fruktozy, kwasu sjałowego). W aparacie Golgiego w całości zachodzi proces O-glikozylacji, czyli przyłączania reszt cukrowych do grup –OH w peptydach i tworzenia proteoglikanów. W trakcie przepływu przez aparat Golgiego enzymy lizosomalowe zostają wyznakowane grupą fosforanową dołączoną do mannozy w pozycji 6 (Man-6-P), dzięki czemu na biegunie *trans* mogą być wychwytywane przez receptory rozpoznające to ugrupowanie i selektywnie pobierane do pęcherzyków hydrolazowych.

W leukocytach i płytkach krwi pęcherzyki hydrolazowe wyróżniają się rozmiarami, trwałością i zawartością dodatkowych substancji (np. bakteriobójczych); odpowiadają ziarnom azurochłonnym granulocytów oraz ziarnom λ płytek krwi.

W komórkach gruczołowych aparat Golgiego jest szczególnie rozbudowany, co wiąże się z jego udziałem w opakowaniu i modyfikacjach wydzieliny. Rozpuszczalne w wodzie substancje przeznaczone do wydzielenia zostają skierowane do wakuoli zagęszczających, z których woda jest wyprowadzana do cytoplazmy, a gęstniejąca zawartość może podlegać określonym modyfikacjom chemicznym (kontrolowana proteoliza, siarkowanie), warunkującym biologiczną aktywność produktu.



Ryc. 1.5 Transport pęcherzykowy i zmiana składu błon.

## ZAGADNIENIA KLINICZNE

Z aparatem Golgiego wiążą się przede wszystkim zaburzenia procesu glikozylacji. Są to wrodzone zaburzenia glikozylacji (CDG, *congenital disorders of glycosylation*) wynikające z mutacji w genach kodujących glikozydazy lub transferazy glikozylowe. Są to ciężkie schorzenia, objawiające się niedorozwojem umysłowym, utratami przytomności i zaburzoną funkcją wątroby, zwykle prowadzące do śmierci przed upływem 2 roku życia. Inne schorzenia objęte nazwą „choroby N-glikanów” są bardziej zróżnicowane pod względem ciężkości objawów i przebiegu.

Unikatowe formy syntetyzowanych glikanów są cechą wielu nowotworów. Wytwarzane w nich glikoproteidy są bogato rozgałęzione oraz wyposażone w zwiększoną liczbę reszt kwasu sjałowego, dzięki czemu komórki nowotworowe słabiej wiążą się z macierzą tkanki łącznej, łatwiej natomiast przylegają do innych komórek (reszty sjałowe stanowią bowiem ligand dla cząsteczek adhezyjnych z grupy selektyn).

### 1.2.5 Lizosomy

Terminem tym określa się pęcherzyki, w których zachodzi trawienie makrocząstek z udziałem enzymów hydrolitycznych. Enzymy lizosomowe są syntetyzowane w szorstkiej sia-

tecze śródplazmatycznej i po przejściu przez aparat Golgiego zbierane w **pęcherzykach hydrolazowych**, które dostarczają je do lizosomów. Enzymy lizosomów to tzw. **kwaśne hydrolazy**, które do osiągnięcia optymalnej aktywności wymagają środowiska kwaśnego. W błonie lizosomów funkcjonuje zatem pompa protonowa (zob. poniżej), która wprowadza do środka jony  $H^+$  z cytoplazmy.

Błona lizosomów cechuje się ponadto opornością na działanie enzymów lizosomowych (co wynika m.in. z obecności licznych reszt cukrowych, pokrywających ją od wewnątrz) oraz obecnością białek nośnikowych (zob. poniżej) przenoszących produkty rozkładu (aminokwasy, aminocukry i cukry) z wnętrza lizosomu do cytoplazmy.

Materiał trawiony w lizosomach może być pobrany z zewnątrz drogą pinocytozy lub fagocytozy (zob. poniżej) lub też reprezentować własne składniki komórki. Te ostatnie mogą być organellami lub fragmentami cytoplazmy otoczonymi błoną w postaci **wakuoli autofagalnej**. Ponadto rozety glikogenu lub podjednostki rybosomów mogą wpuklać się do lizosomów na zasadzie tzw. mikrofagocytozy, a poszczególne białka mogą przemieszczać się z cytoplazmy do wnętrza lizosomu, kierowane odpowiednią sekwencją aminokwasów.

## ZAGADNIENIA KLINICZNE

Choroby lizosomowe stanowią grupę schorzeń znanych od dawna. Przede wszystkim należą do niej tzw. choroby ze spichrzania uwarunkowane brakiem lub niedoborem

określonych enzymów lizosomowych. Zaburzenie wewnątrzlizosomowej degradacji wybranych substratów prowadzi do ich magazynowania w lizosomach, przy czym w zależności od typu zmagazynowanych substancji schorzenia te klasyfikuje się jako:

- lipidozy (np. choroby Niemann-Picka oraz Gauchera),
- mukopolisacharydozy (choroba Hurler i zespół Huntera),
- choroby ze spichrzania glikogenu (choroba Pompego).

Szczególnym przykładem chorób ze spichrzania jest tzw. choroba I (*inclusion disease* inaczej *muco-lipidosis II*) wywołana brakiem fosfotransferazy w aparacie Golgiego, uczestniczącej w przyłączaniu mannozo-6-fosforanu do enzymów lizosomowych, w wyniku czego enzymy lizosomowe pozbawione tego markera nie mogą być rozpoznane przez właściwe receptory w komórce i wyciekają na zewnątrz. Niestrawione makromolekuły tworzą w lizosomach ciała wtrętowe (*inclusion bodies*).

Pod wpływem detergentów, niedotlenienia, stresu oksydacyjnego, niektórych toksyn bakteryjnych, a także witaminy A i progesteronu błona lizosomów ulega labilizacji, co oznacza zwiększenie jej przepuszczalności i ucieczkę enzymów lizosomowych do cytoplazmy. Efekt przeciwny (stabilizujący) wywierają witamina E, białka szoku termicznego (Hsp), hydrokortyzon oraz niektóre leki stosowane w celu zmniejszenia odczynu zapalnego.

## 1.2.6 Mitochondria

Mitochondria to unikatowe struktury zbudowane z dwóch błon (zewnętrznej i wewnętrznej), które ograniczają dwie przestrzenie: macierz mitochondrialną (w obrębie błony wewnętrznej) i przestrzeń międzybłonową (między obiema błonami) (zob. też rozdz. 9.2.4). Błony mitochondrialne różnią się między sobą, są też odmienne od pozostałych błon biologicznych w komórce.

**Błona zewnętrzna** zawiera napięciозależne kanały anionowe (VDAC, *voltage dependent anionic channels*), dawniej zwane porynami, które umożliwiają przemieszczanie się wszystkich cząsteczek o masie mniejszej niż 5 kDa. Działa więc na zasadzie mało selektywnego sita molekularnego i jest najbardziej przepuszczalna spośród wszystkich błon w komórce.

**Błona wewnętrzna** jest natomiast błoną o najniższej i wysoce specyficznej przepuszczalności, która wynika z braku wspomnianych wyżej kanałów oraz obecności specyficznego fosfolipidu – kardiolipiny. Przechodzić przez nią mogą tylko substancje, dla których istnieją transportery w błonie. Błona wewnętrzna ma większą powierzchnię niż błona zewnętrzna, w związku z czym wpukla się do środka mitochondrium w po-

staci grzebieni, które mogą mieć formę blaszek ułożonych w poprzek mitochondrium (**mitochondria blaszkowe**) albo rurek ułożonych wzdłuż długiej osi mitochondrium (**mitochondria rurkowe**). Błona wewnętrzna zawiera tzw. **łańcuch transportu elektronów**, składający się z trzech głównych, dużych kompleksów białkowych (I – dehydrogenazy NADH, III – dehydrogenazy b-c1 oraz IV – oksydazy cytochromowej), między którymi wbudowane są drobnocząsteczkowe przenośniki elektronów: ubichinon i cytochrom c (ryc. 1.6). W przypadku niektórych substratów łańcuch transportu elektronów zaczyna się od dehydrogenazy FADH (kompleks II). Z błony wewnętrznej wystają do macierzy **uszypułowane cząsteczki**, zwane też grzybkami mitochondrialnymi. Ich kulista główka zawiera syntazę ATP, a w cienkiej szyjce mieści się kanał  $F_0$  dla jonów  $H^+$ .

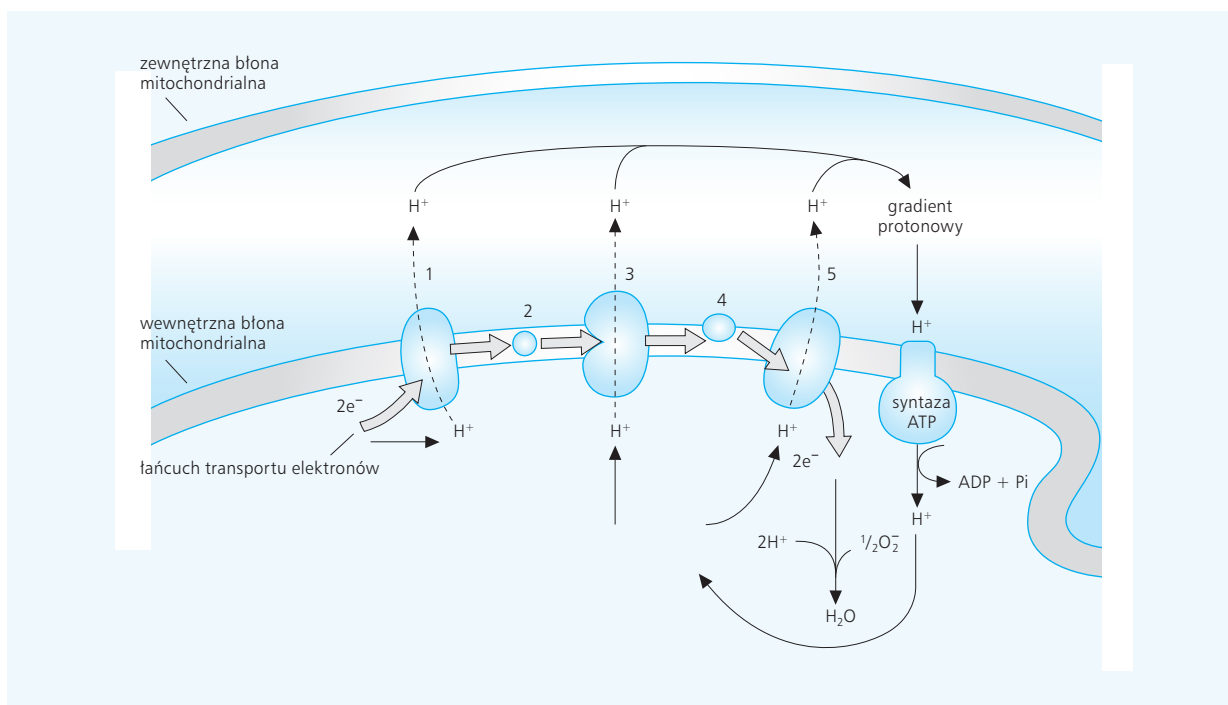
W obu błonach mitochondrialnych obecne są systemy transportowe umożliwiające dotarcie do błon oraz do macierzy białek syntetyzowanych na wolnych rybosomach w cytoplazmie.

W macierzy mitochondrialnej znajdują się enzymy cyklu Krebsa, łańcuchy mitochondrialnego DNA, mitochondrialne rybosomy oraz ciała gęste, stanowiące złogi fosforanów  $Ca^{2+}$  i  $Mg^{2+}$ . Mitochondria są miejscem wytwarzania ATP na koszt energii pochodzącej z procesu oddychania komórkowego (zob. poniżej). Uczestniczą również w magazynowaniu jonów  $Ca^{2+}$  oraz inicjacji procesu apoptozy.

## ZAGADNIENIA KLINICZNE

Termin **choroby mitochondrialne** obejmuje bardzo zróżnicowaną grupę schorzeń, których objawy przede wszystkim dotyczą tkanek o największym zapotrzebowaniu energetycznym, tj. nerwowej i mięśniowej (mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych), a w dalszej kolejności nerek i gruczołów dokrewnych.

Wyróżnia się dwie grupy zaburzeń zależnych od mitochondriów: związane z defektami DNA (mitochondrialnego albo jądrowego kodującego białka mitochondrialne) oraz związane z nieprawidłowym funkcjonowaniem białek mitochondrialnych. Defekty mitochondrialnego DNA (mtDNA) leżą u podstaw niektórych typów autyzmu, stwardnienia rozsianego, dziedzicznej neuropatii wzrokowej Lebera, cukrzycy połączonej z głuchotą). Ponieważ wszystkie mitochondria komórek somatycznych pochodzą z cytoplazmy komórki jajowej (mtDNA dziedziczony jest wyłącznie w linii matczynej), liczba zdefektowanych mitochondriów przypadających na daną komórkę jest przypadkowa i zmienna. Dlatego też osobnicze i narządowe manifestacje zmian dotyczących mtDNA bywają różne: od nieznacznego upośledzenia ruchów, poprzez omdlenia, cukrzycę aż do tragicznych w skutkach zaburzeń metabolicznych.



**Ryc. 1.6** Struktury mitochondrialne związane z transportem elektronów i syntezą ATP. 1 – kompleks dehydrogenazy NADH, 2 – ubichinon, 3 – kompleks cytochromów b-c1, 4 – cytochrom c, 5 – kompleks oksydazy cytochromowej.

Zaburzenia funkcjonowania enzymów mitochondrialnych mają swój udział w patogenezie schorzeń, takich jak: choroby centralnego systemu nerwowego (encefalomiopatie, choroba dwubiegunowa, choroby Alzheimera i Parkinsona, padaczka, udar, migreny), choroby narządu wzroku (retinopatia) i słuchu (głuchota), miopatie i kardiomiopatie, endokrynopatie (w tym cukrzyca).

### 1.2.7 Peroksysomy

Peroksysomy są dostrzegane w komórce w postaci pęcherzyków, choć w rzeczywistości stanowią trójwymiarową sieć błonową, której rozszerzone odcinki odpowiadają pęcherzykom połączonym ze sobą odcinkami w formie rurek.

Błona peroksysomów różni się znacznie od błon wyżej opisanych organelli, a jej składniki białkowe są wytwarzane na wolnych rybosomach. Peroksysomy zawierają w swoim wnętrzu enzymy z grupy **oksydaz** (oksydazę D-aminokwasów, oksydazę hydroksykwasów). Oksydazy wykorzystują tlen atmosferyczny do utleniania odpowiednich substratów, przy czym końcowy produkt tych reakcji stanowi nadtlenek wodoru ( $H_2O_2$ ). Jako substancja toksyczna dla komórki jest

on na miejscu rozkładany przez **katalazę**, najbardziej charakterystyczny enzym peroksysomów. Wszystkie składniki białkowe błon peroksysomów oraz zawarte w nich enzymy są syntetyzowane w cytoplazmie na wolnych rybosomach i kierowane do peroksysomów przez odpowiednie odcinki sygnałowe, a ich wprowadzenie do błony lub wnętrza peroksysomów wymaga współdziałania kilkunastu różnych białek cytoplazmatycznych – peroksyn.

Większość reakcji zachodzących w peroksysomach jest związana z metabolizmem lipidów. W peroksysomach rozpoczyna się proces oksydacji kwasów tłuszczowych, których długie łańcuchy podlegają skróceniu do średnich i krótkich. Ponadto peroksysomy biorą udział w biosyntezie eterolipidów, cholesterolu i kwasów żółciowych oraz w metabolizmie aminokwasów. Zachodzą tu też procesy utleniania etanolu i katabolizmu puryn (do etapu kwasu moczowego).

### ZAGADNIENIA KLINICZNE

Z **peroksysomami** wiąże się bezpośrednio kilkanaście schorzeń o różnej ciężkości (od prowadzących do śmierci we wczesnym dzieciństwie do przewlekłych zaburzeń rozwojowych oraz fizycznego i umysłowego upośledzenia). Ze względu na ich rolę w przemianach lipidów, choroby

peroksyosomalne objawiają się głównie uszkodzeniami w układzie nerwowym (zarówno centralnym, jak i obwodowym). Schorzenia te wynikają albo z zaburzenia samego procesu biogenezy peroksyosomów (głównie z powodu braku peroksyn), albo z niedoboru poszczególnych enzymów w peroksyosomach. Typowym zaburzeniem biogenezy jest wieloobjawowy zespół mózgowo-wątrobowo-nerkowy Zellwegera objawiający się m.in. zniekształconą budową twarzoczaszki, głuchotą, postępującą ślepotą, uszkodzeniem wątroby oraz niedorozwojem psychoruchowym. Z kolei akatalazemia i hiperoksaluria typu I to przykłady deficytów dotyczących pojedynczych enzymów (odpowiednio katalazy i aminotransferazy alaninoglikolalanu). Brak białka X-ALD odpowiedzialnego za transport długich kwasów tłuszczowych do peroksyosomów prowadzi do najczęściej występującej choroby peroksyosomalnej, tj. adrenoleukodystrofii sprzężonej z chromosomem X, polegającej na akumulacji tych kwasów w mózgu, nerwach obwodowych i korze nadnerczy.

## 1.3 Nieobłonione struktury komórkowe

### 1.3.1. Jąderko

Miejsca aktywnej transkrypcji rybosomowych kwasów rybonukleinowych (rRNA) w jądrze uwidaczniają się jako jedno lub kilka jąderka. W centrum jąderka znajdują się mnogie odcinki DNA kodujące rRNA oraz pierwotne produkty transkrypcji tworzące część włókienkową jąderka (pre-rRNA). Na obwodzie gromadzą się zwykle przetworzone, dojrzałe formy rybosomowych kwasów rybonukleinowych, które łączą się z białkami importowanymi z cytoplazmy, tworząc podjednostki rybosomów (zob. poniżej). Ponieważ jąderko nie jest otoczone błoną, gotowe podjednostki rybosomów dyfundują do jądra i przez pory jądrowe przemieszczają się do cytoplazmy.

Oprócz rRNA w jądrku można także znaleźć tzw. małe jąderkowe RNA (snRNA, *small nucleolar RNA*), które biorą udział w przetwarzaniu rybosomalnych RNA.

### 1.3.2 Rybosomy

Rybosomy to kompleksy rRNA z białkami, uformowane w dwie odrębne podjednostki: **małą** i **dużą**. Mała podjednostka o stałej sedymentacji **40S** jest zbudowana z jednego rodzaju rRNA (18S) oraz 32 cząsteczek białek, natomiast duża podjednostka o stałej sedymentacji **80S** z 3 rodzajów rRNA

(28S, 5,8S oraz 5S) i ok. 50 białek. Obie podjednostki po wyjściu z jądra łączą się ze sobą dopiero w chwili rozpoczęcia translacji. Do podjednostki małej przyłącza się mRNA oraz inicjatorowe tRNA niosące metioninę. Do powstałego w ten sposób kompleksu inicjującego dołącza następnie podjednostka duża. W szczelinie między dwiema podjednostkami przesuwają się mRNA, tam też napływają dalsze cząsteczki tRNA, transportujące aminokwasy, przyłączane kolejno do powstającego peptydu. Nowo tworzony łańcuch peptydowy mieści się początkowo w kanale zlokalizowanym w dużej podjednostce rybosomu, a po osiągnięciu długości ok. 40 aminokwasów zaczyna się wysuwać z kanału.

Jedna nić mRNA jest zwykle odczytywana przez kilka rybosomów, które dołączają się do niej, gdy tylko kodon inicjujący odsunie się na wystarczającą odległość od poprzedniego rybosomu. Rybosomy powiązane ze sobą za pomocą mRNA tworzą **polirybosom** (polisom).

Białka przeznaczone do jądra, cytoplazmy, mitochondriów i peroksyosomów wysuwają się z dużej podjednostki stopniowo, w miarę postępu procesu translacji. Gdy znajdują się w całości w cytoplazmie, mogą w niej pozostać albo też zostać skierowane do właściwych przedziałów przez odpowiednie **sekwencje sygnałowe** (sygnał lokalizacji jądrowej, sygnał kierujący do mitochondrium lub sygnał kierujący do peroksyosomów).

Białka wydzielnicze, enzymy lizosomowe oraz białka przeznaczone do błon innych niż mitochondrialne i peroksyosomalne mają wspólny odcinek sygnałowy, umożliwiający ich skierowanie do szorstkiej siateczki śródplazmatycznej i przyłączenie do niej rybosomów aktualnie zaangażowanych w syntezę tych białek. Odcinek sygnałowy jest rozpoznawany przez zawieszony w cytoplazmie rybonukleoproteid o nazwie **cząsteczki rozpoznającej sygnał** (SRP, *signal recognizing particle*), która następnie zakotwicza się przy błonie siateczki, w pobliżu translokonu. Syntetyzowany peptyd przechodzi przez translokon do światła siateczki śródplazmatycznej albo pozostaje zawieszony w błonie (białka integralne błon). O ewentualnym przyłączeniu rybosomów do błony siateczki decyduje zatem przeznaczenie białka podlegającego aktualnie translacji.

Po ukończeniu translacji zarówno rybosomy wolne, jak i rybosomy związane z siateczką rozpadają się na podjednostki, a te ostatnie zostają od niej odłączane.

## ZAGADNIENIA KLINICZNE

Schorzenia związane z defektami rybosomów noszą nazwę rybosomopatii. Najczęstszym ich przykładem jest niedokrwiłość Blackfana-Diamonda, wynikająca z defektów genów kodujących różne białka wchodzące w skład struktury rybosomów. Defekty innych białek związanych

z przetwarzaniem rybosomalnego RNA albo z procesem łączenia się podjednostek rybosomów na początku translacji mogą objawiać się m.in. jako wrodzona dyskeratoza (wrodzona niewydolność szpiku kostnego) albo niepłodność męska. Prawidłowa biogeneza rybosomów ma także znaczenie dla regulacji cyklu komórkowego, apoptozy oraz hamowania procesu nowotworzenia.

### 1.3.3 Proteasomy

Proteasomy to zawieszony w cytoplazmie beczułkowatej struktury, których rdzeń (o stałej sedymentacji 20S) stanowi kompleks enzymów proteolitycznych. Po obu stronach beczułkowatego korpusu mogą się znajdować ugrupowania białek regulatorowych (19S) tworzące „pokrywkę”, zasłaniającą wejście do środka proteasomu. W proteasomach zachodzi trawienie nieprawidłowo uformowanych białek cytoplazmatycznych, białek regulatorowych, które muszą być wyeliminowane w odpowiednim momencie, a także białek, z których powstają peptydy eksponowane na powierzchni komórki z udziałem antygenów zgodności tkankowej klasy MHC II (MHC, *major histocompatibility complex* – główny układ zgodności tkankowej).

Skierowanie białka do proteasomu dokonuje się poprzez **poliubikwityzację**, tj. dołączenie mnogich cząsteczek ubikwityny, które są następnie rozpoznawane przez białka w pokrywkach obecnych przy wejściu do proteasomów.

Układ ubikwityna-proteasomy odpowiada za regulację większości procesów komórkowych, w tym podziałów komórkowych, apoptozy (zob. dalej), transmisji sygnałów, odpowiedzi immunologicznej. Wykazana ostatnio obecność proteasomów w jądrach komórkowych sugeruje ich udział w przebudowie chromatyny oraz naprawie DNA i kontroli transkrypcji.

## ZAGADNIENIA KLINICZNE

Genetyczne polimorfizmy dotyczące białek proteasomów mogą mieć wpływ na występowanie zaburzeń, takich jak: cukrzyca, niewydolność wieńcowa, zawał serca, a nawet spadek poziomu inteligencji (IQ). Z kolei pochodzące z bakterii lub syntetyczne inhibitory proteasomów znalazły już zastosowanie w leczeniu szpiczaka mnogiego oraz chłoniaków i trwają próby ich wykorzystania w leczeniu innych typów nowotworów. Działanie terapeutyczne tych związków ma polegać na hamowaniu degradacji białek kierujących komórki na szlak śmierci (zob. dalej).

### 1.3.4 Cytoszkielek

W skład cytoszkieletu wchodzi: mikrotubule, mikrofilamenty aktynowe oraz filamenty pośrednie.

#### MIKROTUBULE

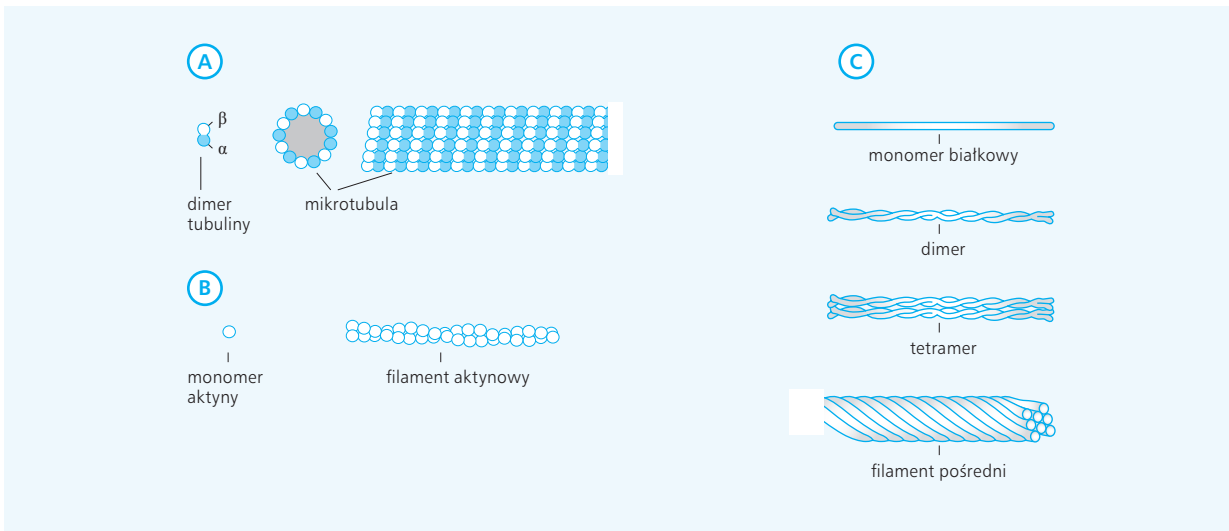
Mikrotubule to rurki o średnicy 25 nm i różnej długości, zbudowane z globularnych białek **tubuliny  $\alpha$  i  $\beta$**  (ryc. 1.7 A). Mikrotubule to przeważnie twory niestabilne, które wyrastają z **ośrodka organizacji mikrotubuli** wokół pary centrioli i w ciągu kilku sekund ponownie się rozpadają. Koniec mikrotubuli, na którym zachodzi jej szybka dobudowa i rozpad, określa się jako koniec „+”, w odróżnieniu od końca „-” (pozostającego w kontakcie z ośrodkiem organizacji mikrotubuli), na którym oba procesy przebiegają znacznie wolniej. Najmniej trwałe są mikrotubule budujące wrzeciono podziałowe. W cytoplazmie komórek i długich wypustkach neuronów występują mikrotubule o przedłużonym trwaniu, które są stabilizowane przez modyfikacje chemiczne tubuliny oraz przyłączenie dodatkowych białek, takich jak **białka towarzyszące mikrotubulom** (MAP, *microtubule associated proteins*) lub tau.

Najtrwalsze są mikrotubule budujące ściany centrioli i tworzące osiowe rusztowania (aksonemę) migawek i witek. W miejsce pojedynczych mikrotubuli w strukturach tych występują triplety (centriola) lub dublety (aksonema), o charakterystycznej 9-promieniowej symetrii. W dubletach i tripletach tylko jedna mikrotubula jest kompletna, a druga i trzecia dołączają się w postaci litery C.

Z mikrotubulami współdziałają mechanoenzymy **dyneiny** i **kinezy**, umożliwiające ruch migawek i witek (zob. poniżej), rozdział chromatyd (lub chromosomów) w kariokinizie oraz przemieszczanie się pęcherzyków i innych struktur komórkowych wzdłuż mikrotubuli.

#### MIKROFILAMENTY AKTYNOWE

Są to łańcuchowe polimery kulistej **aktyny G** o średnicy 5–7 nm (ryc. 1.7 B). Podlegają one ustawicznej przebudowie, polegającej na dołączaniu cząstek aktyny na jednym końcu (biegun „+”) i odłączaniu na drugim (biegun „-”). Czas trwania mikrofilamentów i ich długość są regulowane przez liczne białka w cytoplazmie, które odpowiadają za promowanie lub hamowanie polimeryzacji aktyny (odpowiednio **profilina** i **tymozyna**), blokowanie któregoś z biegunów mikrofilamentów (**białka czapeczkujące**), aktywne ich skracanie (**gelsolina**) lub wiązanie w różne układy przestrzenne: sieci, pęczki kurczliwe, pęczki napięcia (**filamina**,  **$\alpha$ -aktylina**, **fimbryna**).



**Ryc. 1.7** Budowa składników cytoszkieletu. **A** – mikrotubuli. **B** – mikrofilamentów aktynowych. **C** – filamentów pośrednich.

Z aktywną współdziałają mechanoenzymy z rodziny miozyny, generując albo zjawiska skurczowe w komórce (zob. poniżej), albo przemieszczanie się błoniastych struktur komórkowych wzdłuż mikrofilamentów.

Trwałe mikrofilamenty aktynowe stanowią rusztowanie mikrokosmków w brzeżkach szczoteczkowych nabłonków resorpcyjnych oraz wzmacniają połączenia międzykomórkowe typu stref przylegania, a także ogniskowe miejsca kontaktu komórek z podłożem.

## FILAMENTY POŚREDNIE

Są to włóknkowe twory o średnicy pośredniej między średnicą mikrotubuli oraz mikrofilamentów aktynowych, tj. 10 nm. Zbudowane są z białek o wydłużonej cząsteczce, które polimeryzują bocznie w dimery i tetrametry, łączące się następnie wzdłuż w protofilamenty i tworzące ciasno splecione struktury przypominające liny okrętowe (ryc. 1.7C). Białka towarzyszące filamentom pośrednim odpowiadają za ich połączenia między sobą (tworzenie pęczków), a także połączenia z mikrotubulami i miofilamentami aktynowymi.

Filamenty pośrednie występują zarówno w jądrze, jak i w cytoplazmie. **Filamenty jądrowe** to wspomniane już laminy obecne pod otoczką jądrową wszystkich komórek (zob. podrozdz. 1.2.2). **Filamenty cytoplazmatyczne** są zbudowane z białek wykazujących specyfikę tkankową, z których najważniejsze to: **keratyny** zasadowe i obojętne w tkance nabłonkowej, **rodzina wimentyn** w tkankach pochodzenia mezenchymatycznego (tkance łącznej i komórkach śródbłonna naczyńniowego), **desmina** w tkance mięśniowej, **kwaśne biał-**

**ka glejowe** w tkance glejowej, trzy rodzaje **białek neurofilamentów**: L, czyli lekkie, M, czyli średnio ciężkie, oraz H, czyli ciężkie, plus periferyna i  $\alpha$ -interneksyna w tkance nerwowej.

Filamenty pośrednie są tworami znacznie bardziej trwałymi niż pozostałe elementy cytoszkieletu, mimo że zachodzi w nich również pewna wymiana cząsteczek budulcowych. Od dawna znana jest ich funkcja mechaniczna: utrzymywanie we właściwym położeniu organelli komórkowych i zapewnianie trwałości połączeń międzykomórkowych typu desmosomów oraz półdesmosomalnych przyczepów do błony podstawnej. Ostatnio postuluje się dodatkowo ich udział w regulacji procesów, takich jak migracja komórek, ich podziały, apoptoza, co ma wynikać z przejściowego przyłączania się do filamentów pośrednich białek zaangażowanych w te procesy. Na uwagę zasługuje rola filamentów pośrednich tworzących neurofilamenty w stymulowaniu wzrostu średnicy aksonów, a tym samym wpływaniu na szybkość przewodnictwa nerwowego.

## ZAGADNIENIA KLINICZNE

Z **cytoszkieletem** komórki związane są różnego rodzaju problemy kliniczne:

- uszkodzenie struktury mikrotubuli w aksonemach migawek i witek plemników (zespół Kartagenera), objawiające się powtarzającymi się infekcjami układu oddechowego oraz niepłodnością (u mężczyzn z powodu braku ruchomości plemników, u kobiet z powodu braku ruchu migawek w jajowodzie);
- zablokowanie polimeryzacji mikrotubuli w trakcie kariokinezy, leżące u podstaw stosowania kolchicyny,



winblastyny, czy winkrystyny w „koktajlach antymitochondrycznych” podawanych w chorobach nowotworowych;

- nieprawidłowa agregacja białek towarzyszących mikrotubulom w aksonach (nadmiernie ufosforylowanych białek tau) obserwowana w przebiegu choroby Alzheimera oraz innych typów starczej demencji (tauopatie).

Defekty dotyczące mikrofilamentów aktynowych stanowią jedną z przyczyn wrodzonych miopatii (zob. rozdz. 13). Podobne objawy w postaci osłabienia mięśniowego mogą się pojawiać w wyniku zmian dotyczących różnych genów kodujących  $\alpha$ -aktynę,  $\alpha$ - i  $\beta$ -tropomiozynę, troponinę T oraz nebulinę. Z filamentami pośrednimi, obecnymi w komórkach nerwowych i glijowych centralnego systemu nerwowego, wiążą się schorzenia neurodegeneracyjne, występujące zarówno sporadycznie, jak i rodzinnie. Pojawianie się w aksonach i perikarionach włóknistych złożeń, w skład których obok białek tau wchodzi białka budulcowe neurofibrilli, uważa się za przyczynę różnych schorzeń objawiających się demencją lub zaburzeniami ruchowymi. Defekty filamentów cytokeratynowych zidentyfikowano natomiast jako przyczynę zmniejszonej trwałości naskórka i wrodzonych chorób pęcherzowych skóry, a także chorób wątroby, takich jak marskość lub zwyrodnienie tłuszczowe.

Do schorzeń, związanych z filamentami pośrednimi, o lokalizacji jądrowej należą **laminopatie**, spowodowane mutacjami w obrębie genu kodującego laminę A i C lub nieprawidłowym przetwarzaniem pierwotnego transkryptu. Lamininy o zmienionej strukturze nie zapewniają właściwej stabilności otoczki jądrowej, co prowadzi do przerwania jej ciągłości i wydostawania się chromatyny do cytoplazmy. Skutki niestabilności otoczki jądrowej są również najsilniej wyrażone w strukturach narażonych na ciągle urazy mechaniczne, tj. w mięśniach prążkowanych. Najczęstsze laminopatie to: dystrofia mięśniowa Emery’ego-Dreifusa (zob. rozdz. 13) i rozszerzona kardiomiopatia ze schorzeniem układu przewodzącego (arytmia).

Innym schorzeniem związanym z defektem lamin jest przedwczesne starzenie się, czyli progeria, występujące u dzieci jako zespół Hutchinsona-Gilforda, a u dorosłych jako zespół Wernera.

Wirusy z rodziny *Herpes virus* wykształciły zdolność depolimeryzacji lamin gospodarza drogą ich fosforylacji i w ten sposób torują sobie drogę do jądra, gdyż ze względu na swoje rozmiary nie mogą się przedostać przez pory jądrowe.

Odmienność składu filamentów pośrednich obecnych w cytoplazmie komórek różnych tkanek stanowi podstawę immuno-cytochemicznej diagnostyki nowotworów. A fragmenty filamentów cytokeratynowych pojawiające się w surowicy krwi w efekcie ich degradacji przez kaspazy (zob. dalej) stanowią kliniczny dowód na skuteczność indukcji apoptozy w trakcie chemioterapii nowotworów.

## PROCESY KOMÓRKOWE

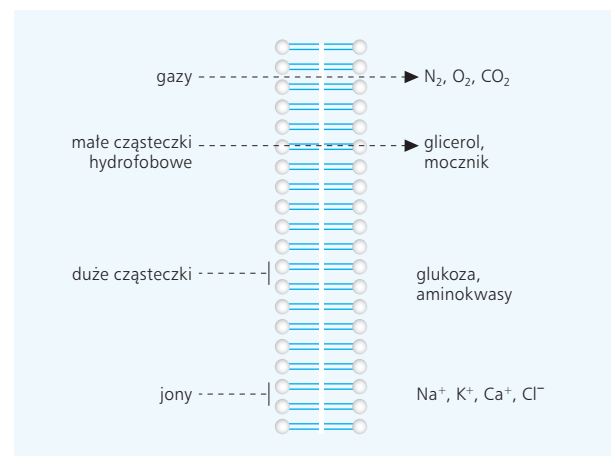
### 1.4. Wymiana substancji z otoczeniem

Przepuszczalność błon biologicznych jest determinowana przede wszystkim przez ich obszar lipidowy. Przez dwuwarstwę lipidową przechodzą z łatwością apolarne cząsteczki gazów ( $O_2$ ,  $CO_2$ ,  $N_2$ ) oraz pozbawione ładunków substancje o niskiej masie cząsteczkowej (glicerol, mocznik, etanol) (ryc. 1.8). W tej grupie mieszczą się także hydrofobowe ksenobiotyki (leki lub substancje toksyczne). Dwuwarstwa lipidowa stanowi natomiast barierę dla większości cząsteczek spolaryzowanych, dzięki czemu możliwe jest utrzymanie różnicy składu jonowego między środowiskiem zewnętrznym komórki a cytoplazmą i wewnątrzkomórkowymi przedziałami błonowymi.

Cząsteczki wody, mimo że spolaryzowane, dyfundują przez błonę ze znaczną szybkością ( $3 \times 10^{-3}$  cm/s). Tempo tej dyfuzji zostaje spektakularnie zwiększone w obecności kanałów wodnych (akwaporyn – zob. dalej).

Transport do komórki substancji rozpuszczalnych w wodzie, o większej masie cząsteczkowej, jak również cząsteczek mających ładunek, w tym jonów, jest możliwy dzięki obecności w błonie białek transportowych.

Wszystkie **białka transportowe** są białkami integralnymi, z mnogimi odcinkami przezbłonowymi, które grupują się w błonie w ten sposób, że ich domeny hydrofobowe kontaktują się z dwuwarstwą lipidową, podczas gdy domeny hydrofilne są zwrócone do siebie i tworzą wspólnie przestrzeń hydrofilną w obrębie białka. Ze względu na mechanizm transportu, białka transportowe dzieli się na: **nośniki**, **pompy** i **kanały**.



Ryc. 1.8 Dyfuzja przez dwuwarstwę lipidową.

## 1.4.1 Rodzaje transportu przez błonę

### 1.4.1.1 Dyfuzja prosta

Dyfuzja prosta to transport substancji w kierunku od jej wyższego stężenia do niższego, czyli **zgodnie z gradientem stężeń**. W zależności od przenoszonych cząsteczek dyfuzja zachodzi albo przez dwuwarstwą lipidową, albo przez kanały białkowe.

Zgodnie z **prawem Ficka** szybkość dyfuzji prostej ( $J$ , md/s) jest wprost proporcjonalna do rozmiarów powierzchni, przez którą zachodzi dyfuzja ( $A$ , m<sup>2</sup>), i różnicy stężeń danej substancji po obu stronach błony ( $\Delta c$ ) oraz odwrotnie proporcjonalna do grubości tej błony ( $d$ , m):

$$J = D \frac{A}{d} \Delta c,$$

gdzie:  $D$  – współczynnik dyfuzji, zależny od rodzaju dyfundującej substancji, rozpuszczalnika oraz temperatury.

W przypadku cząsteczek hydrofobowych, przechodzących przez obszar lipidowy błony, na szybkość dyfuzji dodatkowo wpływ wywiera ich rozpuszczalność w lipidach (tzw. **współczynnik rozdziálu lipid : woda**), natomiast tempo przechodzenia cząsteczek zawierających ładunek jest modyfikowane przez ujemny potencjał podbłonowy (zob. poniżej).

### 1.4.1.2 Osmoza

Szczególną formą dyfuzji jest **osmoza**, tj. ukierunkowany ruch cząsteczek wody od roztworu o niższym stężeniu rozpuszczonych składników do roztworu bardziej stężonego (ponieważ proporcjonalnie więcej cząsteczek wody znajduje się w tym pierwszym, to transport wody zachodzi zgodnie z gradientem jej stężeń). Różnica stężeń między roztworami oddzielonymi błoną biologiczną (gradient stężeń) stanowi siłę przyciągającą wodę. Gdy błona oddziela środowiska o takim samym stężeniu (**izotoniczne**), ruch cząsteczek wody w obu kierunkach jest zrównoważony. W sytuacji, gdy komórka znajduje się w środowisku o niższym stężeniu (**hipotonicznym**), następuje szybki napływ wody do komórki grożący jej obrzękiem, natomiast w środowisku o wyższym stężeniu (**hipertonicznym**) woda wypływa z komórki, powodując jej obkurczanie. W obu przypadkach zostają uruchamiane mechanizmy wewnątrzkomórkowe zmierzające do wyrównania stężeń po dwóch stronach błony, tj. do **izotonii** (zob. rozdz. 8.5). Podobnej regulacji podlega przemieszczanie się wody wewnątrz komórki między cytoplazmą a strukturami błonia-

stymi (lizosomami, ziarnami wydzielniczymi) oraz między płynami ustrojowymi oddzielonymi warstwami nabłonków w różnych narządach.

### 1.4.1.3 Transport bierny przez kanały

#### Kanały jonowe

Kanały jonowe są utworzone z kilku domen białkowych, z których każda zawiera mnogie odcinki przebijające błonę. Przebłonowe odcinki białek układają się w ten sposób, że ich obszary hydrofobowe są zwrócone do otaczającej dwuwarstwy lipidowej, natomiast obszary hydrofilne są zwrócone do siebie nawzajem i ograniczają hydrofilny por. Kanały umożliwiają przepływ jonów zgodnie z gradientem stężeń w tempie ok. 1 mln jonów na sekundę. Kanały jonowe charakteryzują się tym, iż w warunkach spoczynkowych najczęściej nie przepuszczają jonów, a dopiero pod wpływem określonych bodźców na krótko stają się drożne. Tę zdolność do regulacji transportu przez kanały określa się jako ich **bramkowanie**. Zależnie od sposobu regulacji kanały jonowe dzieli się na: (1) **stale otwarte**, (2) **otwierane zmianą potencjału** (inaczej kanały napięciowe), (3) **otwierane (bramkowane) ligandem**, (4) **otwierane mechanicznie**. Do wyjątków należy stale otwarty kanał K<sup>+</sup>, zwany kanałem przecieku.

Inną cechą szczególną kanałów jonowych jest ich selektywność w stosunku do transportowanych jonów.

#### Spoczynkowy potencjał błonowy

Terminem tym określa się **różnicę ładunków po obu stronach błony komórkowej w sytuacji zrównoważonego przepływu jonów w obu kierunkach**. Potencjał ten ma zawsze wartość ujemną i w przypadku różnych komórek wynosi od -20 do -200 mV (w przypadku aksonów komórek nerwowych -70 mV).

Wartość potencjału błonowego jest ustalana dla jonu, dla którego błona jest najbardziej przepuszczalna. Przy niskiej przepuszczalności błony komórkowej dla jonów Na<sup>+</sup> i Cl<sup>-</sup> potencjał spoczynkowy wynika głównie z wypływania jonów K<sup>+</sup> z komórki przez stale otwarte kanały „przecieku”. Skierowany na zewnątrz strumień jonów K<sup>+</sup> jest wywołany różnicą stężeń tych jonów w komórce i na zewnątrz. Przepływ jonów K<sup>+</sup> do środowiska zostaje jednak wstrzymany na poziomie dalekim od wyrównania się tych stężeń w związku z pogłębiającym się w miarę ich wypływu deficytem ładunków dodatnich pod błoną. Siła przyciągania elektrycznego równoważy w tym

momencie siłę wynikającą z różnicy gradientów. Wartość potencjału, przy którym ruch jonów  $K^+$  zostanie wstrzymany, można określić zgodnie z **równaniem Nernsta**:

$$V = 62 \log_{10} (C_o/C_i),$$

gdzie:  $V$  – wartość potencjału błonowego (mV),  $C_o$  – stężenie jonu na zewnątrz przedziału błonowego,  $C_i$  – stężenie jonu wewnątrz przedziału błonowego.

Różnice wartości potencjału spoczynkowego różnych komórek odzwierciedlają różnice w liczbie kanałów jonowych (zwłaszcza  $K^+$ ) w błonach tych komórek.

Jony uczestniczące w ustalaniu potencjału błonowego leżą w najbliższym otoczeniu błony i stanowią znikomy procent wszystkich jonów w komórce (biorąc pod uwagę również jony organiczne). Dzięki temu przepływy jonów skutecznie zmieniające potencjał błonowy nie mają właściwie wpływu na ostateczne stężenie jonów w komórce.

### Kanały bramkowane potencjałem

Kanały jonowe bramkowane potencjałem występują przede wszystkim w błonach pobudliwych, tj. zdolnych do przewodzenia potencjału czynnościowego (błony komórek tkanki nerwowej i mięśniowej), ale także w błonach komórek jajowych i dokrewnych.

Opis struktury takich kanałów przedstawiono na przykładzie tkanki nerwowej (zob. rozdz. 12).

Kanały  $Na^+$  i  $K^+$  bramkowane potencjałem należą do najbardziej selektywnych. Mechanizm odróżniania przez nie jonów  $Na^+$  i  $K^+$  opiera się na różnicy wielkości obu jonów i na tym, że docierają one do kanałów w połączeniu z wodą hydratacyjną. Kanał  $Na^+$  przepuszcza jony  $Na^+$  wraz z cząsteczką wody, natomiast większe jony  $K^+$  połączone z cząsteczką wody do niego nie wchodzi. Z kolei w kanale  $K^+$ , który ma mniejszą średnicę, jony  $K^+$  zostają pozbawione otaczającej je wody i dalej już same przepływają przez kanał. Jony  $Na^+$  natomiast okazują się zbyt małe, by mogły wejść w reakcję z grupami czynnymi w ścianie kanału  $K^+$ , a zatem pozostają otoczone wodą i wraz z nią są zatrzymywane przed wejściem do kanału.

**Kanały  $Na^+$  bramkowane potencjałem** odpowiadają za rozprzestrzenianie się zjawiska **depolaryzacji błony (potencjał czynnościowy)** aksonów i mięśni szkieletowych, natomiast kanały  $K^+$  bramkowane potencjałem – za ponowną **repolaryzację błon**.

**Kanały  $Ca^{2+}$  bramkowane** potencjałem są powszechne w błonach różnych komórek. Umożliwiają one napływ do komórek jonów  $Ca^{2+}$  o charakterze sygnałowym, inicjujących m.in. zjawiska skurczowe (mięsień sercowy, komórki mięśniowe gładkie), uwalnianie ziarnistości wydzielniczych (ko-

mórki gruczołowe) oraz pęcherzyków synaptycznych w kolbach synaptycznych. Szczególny przykład bramkowanych potencjałem kanałów dla jonów  $Ca^{2+}$  stanowią kanały  $Ca^{2+}$  zlokalizowane w kanalikach T mięśni szkieletowych i mięśnia sercowego. W zależności od potencjału wymaganego do otwarcia kanałów dla jonów  $Ca^{2+}$ , od kinetyki inaktywacji i od wrażliwości na leki kanały te dzieli się na trzy typy: L (*long lasting*), T (*transient*) oraz N (*neither*).

Ostatnią grupę kanałów bramkowanych potencjałem stanowią kanały  $Cl^-$ , najlepiej poznane w mięśniach szkieletowych. Różnią się od opisanych kanałów dla kationów tym, że składają się z dwóch podjednostek, z których każda zawiera por dla jonów. Przewodnictwo kanału zależy od liczby otwartych porów.

### Kanały jonowe otwierane ligandem

Mogą one reagować na ligandy działające na komórki od zewnątrz (neuroprzekazniki, hormony) lub przyłączające się do kanału od strony cytoplazmy (białko G, wtórne przekazywniki, nieorganiczny fosforan, inne jony).

Najbardziej znanym przykładem kanałów otwieranych ligandem zewnętrznym jest **kanał  $Na^+$ , otwierany acetylocholiną** w błonach postsynaptycznych, ze względu na wrażliwość na nikotynę zwany **nikotynowym receptorem acetylocholinny**. Zbudowany jest z pięciu jednostek przezbłonowych, z których dwie identyczne podjednostki  $\alpha$  mają miejsca wiązania acetylocholinny. Zmiana strukturalna wywołana przyłączeniem ligandu otwiera dostęp do poru wytworzonego wspólnie przez wszystkie podjednostki.

Kanał ten jest wyraźnie mniej selektywny niż kanały  $Na^+$  bramkowane potencjałem. Grupa aminokwasów o ładunku ujemnym w świetle kanału pomaga odpychać jony ujemne i wciągać jony dodatnie o średnicy  $< 0,64$  nm. W tej ostatniej kategorii mieszczą się nie tylko jony  $Na^+$ , lecz także jony  $K^+$  i  $Ca^{2+}$ . Wysokie stężenie jonów  $K^+$  w cytoplazmie powoduje jednak, iż siła ich wciągania przez kanał jest bliska zeru, natomiast liczba wpływających jonów  $Ca^{2+}$  jest ograniczona ze względu na ich znacznie niższe stężenie w środowisku w porównaniu z jonami  $Na^+$ .

Podobną pentamerową strukturę mają inne kanały otwierane ligandami, występujące w błonach postsynaptycznych: kanały  $Na^+$  otwierane glutaminą i serotoniną oraz kanały  $Cl^-$  otwierane kwasem gamma-aminomasłowym (GABA) i glicyną. Kanały dla jonów  $Ca^{2+}$  otwierane przez jony  $Ca^{2+}$  występują w siateczce sarkoplazmatycznej mięśni prążkowanych. W siateczce śródplazmatycznej gładkiej innych komórek kanały dla jonów  $Ca^{2+}$  otwierane są przez inozytolo-3-fosforan ( $IP_3$ ).

Jako odrębną grupę należałoby wyróżnić **multimodalne kanały TRP** (*transient receptor potential*) przepuszczające

różne kationy ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) i otwierane zarówno przez endogenne ligandy związane z przekazem sygnałów (białka G,  $\text{IP}_3$ , DAG, fosforylacja – zob. dalej), jak również przez czynniki fizyczne (gorąco, zimno, światło, ruch) i chemiczne (w tym substancje smakowe, zapachowe), które w związku z tym są szczególnie reprezentowane w narządach zmysłów (zob. także podrozdz. 8.2.2).

### Kanały wodne – akwaporyny (AQP)

Akwaporyny są obecne w błonie większości komórek, a szczególnie licznie w nabłonkach uczestniczących w resorpcji i transporcie wody (w kanalikach nerkowych, przewodzie pokarmowym, śliniankach). Aktualnie zidentyfikowano kilkanaście różnych izoform akwaporyn. Składają się one z czterech podjednostek, z których każda ma sześć odcinków przebijających błonę. W każdej podjednostce mieści się por wodny, którego selektywność opiera się na tworzeniu się wiązań wodorowych z dwiema resztami asparaginy w najwęższym miejscu kanału. Woda może przepływać przez akwaporyny z szybkością  $10^9$  cząsteczek na sekundę w kierunku wyższego ciśnienia osmotycznego. Pewna grupa akwaporyn oprócz wody transportuje również glicerol i/lub mocznik.

Kanały wodne są stale otwarte, ale ich ekspresja na powierzchni może się zmieniać. Wyróżniają się wśród nich akwaporyny w komórkach cewki zbiorczej nerki ( $\text{AQP}_2$ ), które są zawarte w błonach przedziału endosomalnego i dopiero pod wpływem wazopresyny zostają wprowadzone do błony przypodstawno-bocznej tych komórek przez pęcherzyki odrywające się od przedziału endosomalnego i podlegające fuzji z błoną komórkową.

### 1.4.1.4 Transport ułatwiony

Dotyczy przede wszystkim cukrów, aminokwasów, nukleotydów oraz produktów metabolizmu komórkowego. Zachodzi również zgodnie z gradientem stężeń, ale z **udziałem białek nośnikowych** (nośników, permeaz). Są to białka błonowe, najczęściej przebijające dwuwarstwę lipidową 12-krotnie, które przyłączają przenoszoną cząsteczkę po jednej stronie błony, po czym podlegają serii zmian strukturalnych, których skutkiem jest uwolnienie cząsteczki po drugiej stronie błony.

**Poziom dyfuzji ułatwionej** (JA) jest wyznaczony przez stopień wysycenia miejsc wiążących w nośniku, który z kolei zależy od stężenia transportowanej substancji (Ac) oraz jej powinowactwa wobec nośnika ( $K_m$ ):

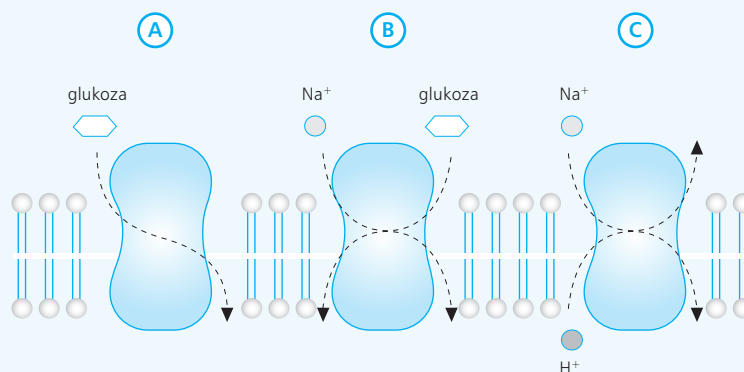
$$JA = \frac{J_{\max} [A]c}{K_m [A]c}$$

przy czym stała Michaelisa  $K_m$  to takie stężenie zewnątrzkomórkowe, przy którym transport substancji osiąga połowę prędkości maksymalnej.

Efektywność transportu ułatwionego zależy ponadto od liczby nośników w błonie oraz tempa zmian strukturalnych w nośnikach.

Wśród nośników wyróżnia się białka transportujące tylko jedną substancję (**uniporter**) oraz białka transportujące równocześnie dwie lub więcej substancji (**współtransportery**, **kotransportery**). Te ostatnie mogą przenosić obie substancje w tym samym kierunku (**symporter**) lub w przeciwnych kierunkach (**antyporter**, wymienniki) (ryc. 1.9).

Najbardziej rozpowszechnionymi uniporterami są transportery glukozy, występujące w kilkunastu formach izomerycznych (GLUT, *glucose transporters*), z których najbardziej



**Ryc. 1.9** Przykłady białek transportowych. A. Uniporter. B. Symporter. C. Antiporter.

powszechne są GLUT 1–5 (zob. rozdz. 9.2.6). Transportery te przenoszą glukozę z krwi do większości komórek (GLUT 1, 3 i 4) albo – w zależności od jej stężenia – powodują dwukierunkowe przemieszczanie się glukozy między krwią a komórkami wątroby i nerek (GLUT 2). Wyjątkowo GLUT 5 jest zaangażowany w pobieranie fruktozy w jelitach. O ile wyszczególnione transportery glukozy występują w błonach komórkowych w stałej ilości, o tyle ekspresja transportera GLUT 4 we włóknach mięśni szkieletowych i adipocytach jest zależna od poziomu insuliny (zob. dalej). W jelitach i kanałiku proksymalnym nerki uniportery glukozy współdziałają z transporterami glukozy zależnymi od Na (zob. dalej).

Symportery reprezentują najczęściej transport aktywny wtórny (zob. poniżej).

Białka nośnikowe o charakterze przeciwpporterów jonowych to: białko szczytu trzeciego błony erythrocytu, czyli wymiennik  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$  (uczestniczący w transporcie  $\text{CO}_2$  poprzez błony erythrocytów), wymienniki  $\text{H}^+/\text{HCO}_3^-$ , biorące udział w regulacji pH wewnątrz komórki i w regulacji pH moczu, oraz wymiennik adenosynodwufosforanu i adenosynotrójfosforanu (ADP/ATP) w błonie wewnętrznej mitochondriów.

Ze względu na konieczność wiązania transportowanej substancji przez nośnik, transport ułatwiony charakteryzuje się krzywą wysycenia (gdy wszystkie miejsca wiązania są zajęte) (ryc. 1.10) i może być blokowany przez substancje o strukturze podobnej do właściwego substratu.

Białka nośnikowe nie podlegają zamykaniu lub otwieraniu, a hormonalna regulacja transportu zachodzącego z ich udziałem (transport glukozy do adipocytów i mięśni szkieletowych pod wpływem insuliny) przebiega podobnie jak regulacja ekspresji AQ4 i polega na indukowanej przez hormon fuzji pęcherzyków podbłonowych, zawierających w błonie transportery GLUT 4, z błoną komórkową. Dzięki tej fuzji, stanowiącej rodzaj egzocytozy (zob. dalej), liczba odpowied-

nich transporterów obecnych w błonie komórkowej gwałtownie wzrasta. Ich wycofanie z powrotem do zbiorników podbłonowych nie wymaga żadnego sygnału i dokonuje się spontanicznie na zasadzie endocytozy (zob. poniżej).

#### 1.4.1.5 Transport aktywny

Transport aktywny zachodzi wówczas, gdy transportowana substancja jest przenoszona **wbrew gradientowi stężeń** (tj. od stężenia niższego do wyższego). Transport taki wymaga dostarczenia energii (kal/Osm) w ilości proporcjonalnej do logarytmu ze stopnia osiągniętego stężenia danej substancji:

$$\text{energia} = 1400 \log \frac{C_1}{C_2}$$

gdzie:  $C_1$ ,  $C_2$  oznaczają stężenia substancji w środowisku 1 i 2.

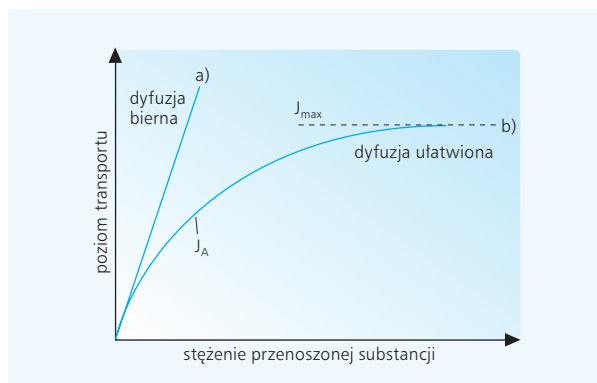
Transport aktywny dzieli się na **pierwotny** i **wtórny**. W transporcie aktywnym pierwotnym energia pochodzi bezpośrednio z hydrolizy ATP, natomiast w transporcie wtórnym – z gradientu jonowego (zob. poniżej).

Białka uczestniczące w transporcie aktywnym pierwotnym określa się jako pompy. Pompy funkcjonują na podobnej zasadzie, jak nośniki, z tą różnicą, że mają dodatkowo domenę o aktywności ATP-azowej.

Wyróżnia się cztery klasy takich pomp: pompy P, w których jedna z podjednostek w trakcie transportu jonów przyłącza fosforan (P), pompy F i V (transportujące protony) oraz wielofunkcyjne pompy ABC (*ATP binding cassette*), w których dwie domeny przezbłonowe przyłączają ATP.

#### Pompa sodowo-potasowa (ATP-aza $\text{Na}^+\text{-K}^+$ )

Pompa ta wyprowadza z komórki na zewnątrz trzy jony  $\text{Na}^+$  w zamian za dwa jony  $\text{K}^+$  wprowadzone z zewnątrz do komórki. Jony te są transportowane do środowisk, w których ich stężenie jest odpowiednio 15 i 30 razy wyższe. W cyklu pracy pompy  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  następują po sobie kolejne zmiany strukturalne, związane z: (1) przyłączeniem jonów  $\text{Na}^+$  do miejsc wiązania od strony cytoplazmy, (2) aktywacją domeny ATP-azowej nośnika i przyłączeniem do niego wysokoenergetycznego fosforanu, (3) ekspozycją miejsc wiążących jony  $\text{Na}^+$  po stronie zewnętrznej komórki i uwolnieniem jonów  $\text{Na}^+$ , (4) równoczesną ekspozycją miejsc wiążących jony  $\text{K}^+$  po stronie zewnętrznej i ich przyłączeniem, (5) odłączeniem fosforanu i powrotem nośnika do stanu wyjściowego z uwolnieniem jonów  $\text{K}^+$  do cytoplazmy.



**Ryc. 1.10** Zależność transportu od stężenia danej substancji: a) przy dyfuzji swobodnej, b) przy dyfuzji ułatwionej.

Pompa  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  jest elektrogena, tzn. tworzy pewną asymetrię ładunków w poprzek błony (na trzy wyprowadzone ładunki dodatnie wprowadzane są tylko dwa).

ATP-aza  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  jest przy tym odpowiedzialna za regulację objętości komórki. Poprzez usunięcie jonów  $\text{Na}^+$  na zewnątrz zmniejsza ona siłę osmotycznego wciągania wody do komórki przez zawarte w niej jony nieorganiczne i organiczne.

W komórkach, których funkcja łączy się ze znacznymi przepływami jonów  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$  przez błonę komórkową (komórki nerwowe i mięśniowe), niemal 70% wytwarzanego ATP jest zużywane na potrzeby ATP-azy  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ . Gdy brak tlenu, a także w innych sytuacjach powodujących ustanie wytwarzania ATP w mitochondriach, woda napływa do komórki w sposób niekontrolowany, powodując jej obrzęk, a następnie rozerwanie błony komórkowej i śmierć komórki.

Gradient jonów  $\text{Na}^+$  wytworzony w poprzek błony z udziałem pompy sodowo-potasowej bywa też wykorzystywany do zależnego od jonów  $\text{Na}^+$  symportu innych substancji, w tym steroidów i hormonów tarczycy (zob. dalej).

## Inne pompy jonowe

W komórkach występują także inne pompy jonowe: **ATP-azy  $\text{Ca}^{2+}$**  w błonie komórkowej i siateczce śródplazmatycznej (a zwłaszcza w siateczce sarkoplazmatycznej mięśni prążkowanych) oraz **ATP-azy  $\text{H}^+$**  (typu F) w błonach endosomów (zob. poniżej) i lizosomów wszystkich komórek, a ponadto w błonie komórkowej komórek okładzinowych oraz komórek wstawkowych w nabłonku kanalików dystalnych nerek. Pompa protonowa typu V znajduje się w główce grzybków mitochondrialnych i działa w odwrotnym kierunku, wykorzystując gradient protonowy do syntezy ATP.

## Pompy typu ABC

Pompy te reprezentują najliczniejszą rodzinę transporterów zależnych od ATP. Uczestniczą w przenoszeniu jonów, cholesterolu, steroli, lipidów, kwasów żółciowych, peptydów, białek, a także leków i innych ksenobiotyków.

Przykładem takich pomp są transportery w błonie siateczki śródplazmatycznej związane z przetwarzaniem antygenów – TAP (*transporter associated with antigen processing*), przenoszące do jej wnętrza peptydy wytworzone w proteasomach celem ich połączenia z antygenami zgodności tkankowej MHC I.

Do pomp typu ABC należy też **transporter  $\text{Cl}^-$** , którego defekt jest związany z mukowiscydozą (zob. dalej), oraz **pompy oporności wielolekowej** (MDR, *multidrug resistance*)

obecne w błonie większości komórek, z których wyprowadzają różne substancje hydrofilne (w tym leki).

## Transport aktywny wtórny

Jest to transport określonej substancji lub jonu ze środowiska o stężeniu niższym do środowiska o stężeniu wyższym **na koszt energii zawartej w gradiencie jonowym**, ustalonym uprzednio działaniem odpowiedniej pompy. Najbardziej rozpowszechnione są transportery wykorzystujące gradient sodowy (**nośniki sodozależne**) lub gradient protonowy. Wiązaniu jonów  $\text{Na}^+$  w zewnętrznym obszarze białka nośnikowego towarzyszy przyłączenie transportowanej substancji. Gdy substancja jest kierowana do komórki, jej przyłączenie następuje również po stronie zewnętrznej (**współtransport**). Gdy substancja ma być wyprowadzona z komórki, przyłącza się do nośnika od strony cytoplazmatycznej (**przeciwtransport** lub **antytransport**).

Przykładem współtransporterów działających na koszt jonów  $\text{Na}^+$  są zlokalizowane w błonie brzeżków szczoteczkowych **sodozależny transporter glukozy** (SGLT, *sodium glucose transporter*) oraz pięć rodzajów sodozależnych transporterów dla aminokwasów. Podczas resorpcji glukozy w jelicie cienkim i kanalikach proksymalnych nerki jednokierunkowy przepływ glukozy od światła narządu do płynu tkankowego i krwi jest uwarunkowany odpowiednim rozmieszczeniem dwóch typów transporterów glukozy: SGLT w błonie mikroskopów na szczycie komórki oraz GLUT przy podstawie komórek. Pierwszy transporter aktywnie pobiera dostępną glukozę i wprowadza ją do komórek, kreując w nich wysokie stężenie glukozy, a drugi zgodnie z gradientem stężeń biernie wyprowadza glukozę z komórek do płynu śródtkankowego lub krwi.

Przykładem przeciwtransporterów są **wymienniki:  $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$  i  $\text{Na}^+\text{-H}^+$** . Pierwszy z nich znajduje się w błonach komórek, w których istnieje potrzeba szybkiej eliminacji znacznych ilości jonów  $\text{Ca}^{2+}$  z cytoplazmy (w komórkach mięśniowych, np. mięśnia sercowego, i w odcinkach presynaptycznych aksonów). Wymiennik drugi, obecny w błonach wszystkich komórek, współdziała w regulacji pH cytoplazmy poprzez usuwanie jonów  $\text{H}^+$  na zewnątrz (tzw. odkwaszanie komórkowe). Dodatkową rolę pełni on w komórkach kanalików proksymalnych nerki, wyprowadzając jony  $\text{H}^+$  do pramoczu.

## Współtransportery złożone

Współtransportery złożone wykorzystują istniejący gradient jednego lub dwóch jonów w celu przetransportowania jednej lub dwóch substancji (jonów). Przykładem jest  **$\text{Na}^+\text{-zależny wymiennik  $\text{Cl}^-$ - $\text{HCO}_3^-$$** , wspomagający kontrolę pH

w większości komórek. Inne współtransportery to zależne od  $\text{Na}^+$  i dodatkowo od gradientu  $\text{H}^+$  lub  $\text{Cl}^-$  transportery zwrotne dla neuroprzekazników w błonie presynaptycznej, a także transporter  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$  w kanaliku dystalnym nerki.

Różne rodzaje współtransporterów są wykorzystywane do wprowadzania leków do komórek. Należą do nich: transportery substancji rozpuszczonych reprezentowane przez **współtransportery jonów  $\text{H}^+$  oraz peptydów** (PEPT, *peptide transporters*) obecne w brzeжку szczoteczkowym jelit, **polipeptydy transportujące aniony organiczne** (OATP, *organic anion-transporting peptides*), których zasadnicza rola w organizmie polega na transportowaniu soli żółciowych, steroidów i hormonów tarczycy, oraz **transportery jonów organicznych** obecne w błonie hepatocytów i brzeжку szczoteczkowym jelit i kanalików nerkowych. Proces odwrotny, tj. wyprowadzanie leków z komórek zachodzi z udziałem zależnego od  $\text{H}^+$  **wymiennika dla kationów organicznych** oraz wspomnianych już pomp ABC.

## ZAGADNIENIA KLINICZNE

Wiele dysfunkcji ogólnoustrojowych może wynikać z nieprawidłowości dotyczących **transportu przez błonowego**, które manifestują się jako **choroby kanałów jonowych**, oraz defektów pozostałych białek transportowych błony.

Choroby kanałów jonowych ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  oraz  $\text{Cl}^-$ ) wyrażają się przede wszystkim zaburzeniami przewodnictwa aksonalnego i synaptycznego (zob. rozdz. 12), zaburzeniami rytmu serca oraz funkcji mięśni szkieletowych. Objawy dysfunkcji w innych narządach dotyczą siatkówki, komórek dokrewnych i nerek. Kanały  $\text{Na}^+$  bramkowane potencjałem stanowią miejsce działania leków z grupy anestetyków lokalnych (lidokainy i innych pochodnych kokainy), leków antyepileptycznych oraz wybranych neurotoksyn, przy czym efekt tych ostatnich zależy od typu kanału (sposobu bramkowania) oraz jego lokalizacji.

Na oddzielną uwagę wśród kanałów jonowych zasługuje kanał  $\text{Cl}^-$ , tzw. CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), który w warunkach prawidłowych wyprowadza jony chlorkowe z komórki. Defektem dotyczącym struktury lub posttranslacyjnej obróbki białka tworzącego ten kanał towarzyszy upośledzenie przemieszczania się nie tylko  $\text{Cl}^-$ , lecz także wody i zagęszczenie śluzu pokrywającego komórki, zwłaszcza dróg oddechowych i jelit, co charakteryzuje mukowiscydozę.

Defekty transportu ułatwionego mogą się objawiać zaburzeniami resorpcji, wydzielania albo ogólnej homeostazy. Jednym z takich przykładów są zaburzenia sodozależnego transportu glukozy w jelitach i w nerce, których występowanie niezależnie od siebie wskazuje na istnienie odmiennych izoform białka SGLT. Z kolei transporter glukozy zależny od  $\text{Na}^+$  bywa wykorzystywany do nawodnienia

pacjentów odwodnionych przez biegunkę wywołaną cholerą poprzez doustną podaż roztworu soli wzbogaconego glukozą. Pobór glukozy przez współtransporter napędza równoczesne pobieranie jonów  $\text{Na}^+$ , w ślad za którymi w głąb organizmu przedostaje się woda.

W wyniku multiplikacji genu *mdr* w niektórych typach nowotworów pojawia się nadmierna ekspresja glikoproteiny pg170, budującej pompę MDR, co objawia się opornością komórek nowotworowych na chemioterapię (tzw. oporność wielolekowa – MDR). Pompa MDR wyprowadza leki z komórek na zewnątrz, uniemożliwiając osiągnięcie ich skutecznego stężenia w cytoplazmie. Oporność tego typu można przełamywać, stosując substancje, które wiążą się na zasadzie współzawodnictwa z białkiem pompy (np. bloker kanałów wapniowych werapamil, rezerpina, izoprenoidy), albo blokery tej pompy.

Skuteczne wprowadzanie leków do komórek wymaga nieraz modyfikacji ich struktury w celu ich upodobnienia do naturalnych substratów dla transporterów transbłonowych. Przy czym transportery z grupy PEPT wykorzystywane są do wprowadzania antybiotyków  $\beta$ -laktamowych oraz inhibitorów ACE (*angiotensin converting enzyme*), transportery z grupy OATP przenoszą wybrane inhibitory syntezy cholesterolu, jak również ACE, a transportery jonów organicznych pobierają metforminę obniżającą poziom cukru we krwi.

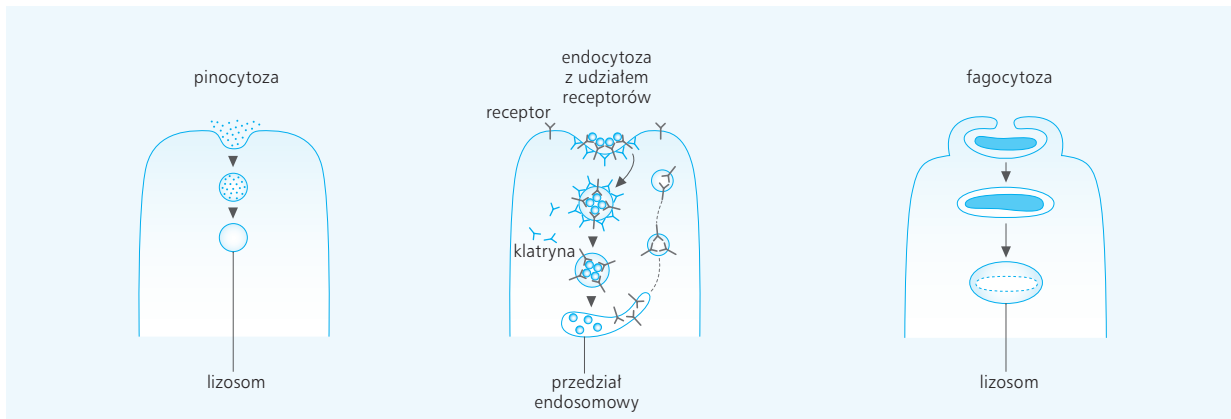
## 1.4.2 Transport z błoną

Niezależnie od opisanych rodzajów transportu substancji przez błonę istnieje również możliwość pobierania lub usuwania dużych porcji płynów lub ciał stałych razem z błoną, którą zostają otoczone w postaci pęcherzyków. Dotyczy to substancji, które nie mogą dyfundować przez błonę ani nie mają odpowiednich transporterów. Pobieranie substancji z zewnątrz do komórki określa się jako **endocytozę**, natomiast pęcherzykowy transport z komórki – jako **egzocytozę**.

Endocytozę dzieli się na **pinocytozę**, czyli pobór płynów, oraz **fagocytozę**, czyli pobór ciał stałych (ryc. 1.11).

### 1.4.2.1 Pinocytoza

W trakcie pinocytozy następuje zagłębienie się błony komórkowej, która tworzy pęcherzyk o średnicy do 150 nm, zamykający płyn otaczający komórkę. Wytworzenie tego zagłębienia może zachodzić poprzez mechanizmy z udziałem określonych białek cytoplazmatycznych – klatryny (endocytoza z udziałem klatryny, inaczej **endocytoza z udziałem**



Ryc. 1.11 Różne rodzaje endocytozy.

**receptorów** – zob. poniżej), lub bez udziału takich białek (endocytoza bez udziału klatryny lub po prostu pinocytoza).

Pinocytoza zachodzi we wszystkich komórkach i jest procesem konstytutywnym, co oznacza, że pęcherzyki pinocytotyczne nieustannie odrywają się od błony komórkowej. Treść pobrana przez takie pęcherzyki (pinosomy) jest kierowana zazwyczaj do strawienia w lizosomach, choć możliwe jest także przejście pobranych pęcherzyków przez komórkę i uwolnienie ich treści po jej drugiej stronie (transcytoza).

#### 1.4.2.2 Endocytoza z udziałem receptorów

Endocytoza z udziałem receptorów umożliwia wybiórcze pobieranie przez komórkę określonych substancji, które zostają skupione w tworzącym się pęcherzyku. Wybrane substancje są wychwytywane przez zewnątrzkomórkowe domeny właściwych dla nich receptorów w błonie komórkowej. Po przyłączeniu danej substancji (ligandu) odcinki cytoplazmatyczne receptorów są ściągane przez białko klatrynę do zagłębień błony, zwanych **dołeczkami okrytymi** (od strony cytoplazmy błona pokryta jest warstwą klatryny). Z dołeczek okrytych powstają **pęcherzyki okryte**, które szybko tracą swoją okrywę i jako pęcherzyki nieokryte podlegają fuzji ze sobą oraz wytwarzają pęcherzykowo-rurkowe **przedziały endosomalne**.

Pompa protonowa obecna w błonie endosomów wytwarza w ich wnętrzu niskie pH, co powoduje najczęściej odłączenie się ligandów od receptorów. Odłączone ligandy są kierowane do lizosomów, natomiast „oczyszczone” receptory w błonie małych pęcherzyków kierowane są z powrotem na powierzchnię komórki (recykulacja receptorów). W niektórych przypadkach jednak w przedziale endosomalnym nie następuje odłączenie właściwego ligandu białkowego, a jedynie elementu przynoszonego za pomocą tego białka (np.

żelazo odłącza się od transferyny) Możliwe jest także skierowanie receptorów wraz z ligandami do strawienia (regulacja liczby receptorów).

Opisany mechanizm dotyczy pobierania przez komórkę cząsteczek lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low density lipoproteins*), wspomnianej już transferyny, tyreoglobuliny, asjaloglikoproteidów, immunoglobulin, niektórych hormonów, a także zwrotnego poboru enzymów lizosomowych wyciekających z komórek.

Ze względu na swoją podbłonową lokalizację przedziały endosomalne stanowią też miejsce przechowywania transporterów błonowych, które doraźnie, na sygnał hormonalny, mają być wyeksponowane na powierzchni komórki (np. insulinozależne transportery GLUT 4 lub akwaporyny 2 [AQ2] zależne od wazopresyny).

#### 1.4.2.3 Fagocytoza

Fagocytoza różni się od pinocytozy nie tylko konsystencją pochłanianego materiału, lecz także wielkością pobieranych cząstek (> 250 nm) oraz mechanizmem tworzenia pęcherzyka z pochłanianą zawartością.

W przeciwieństwie do pinocytozy fagocytoza nie jest procesem powszechnym, koniecznym do życia wszystkich komórek, lecz wyrazem wyspecjalizowanej funkcji związanej ze zjawiskami obronnymi i eliminacją zbędnych struktur tkankowych. Zdolność do fagocytozy cechuje wybrane komórki: profesjonalne fagocyty (makrofagi, granulocyty, komórki dendrytyczne, osteoklasty; zob. podrozdz. 3.13.1) oraz nieprofesjonalne komórki fagocytujące spotykane w różnych tkankach (fibroblasty, komórki nabłonka i śródbłonka). Te pierwsze są wyposażone w specyficzne receptory dla substancji obecnych na powierzchni mikroorganizmów lub wytwarzanych w trakcie obrony immunologicznej (przeciwciała, składniki



dopełniacza), które oplaszczają bakterie lub grzyby, ułatwiając ich pochłanianie (proces ten nazywa się **fagocytozą specyficzną** albo immunofagocytozą). Te drugie komórki usuwają z otoczenia komórki obumierające lub ich fragmenty, rozpoznając składniki powierzchni błon.

Proces fagocytozy jest indukowany, tzn. rozpoczyna się w momencie kontaktu błony komórki fagocytydującej z ciałem stałym, podlegającym fagocytozie. Mechanizm fagocytozy polega na obejmowaniu tego ciała przez wypustki błony „wspinające” się po powierzchni pochłanianego ciała na zasadzie dopasowywania się receptorów do struktur obecnych na powierzchni tego ciała. Możliwa jest także **fagocytoza niespecyficzna**, która dotyczy składników nieorganicznych, np. pyłów (węglowego czy tytoniowego), i zachodzi na zasadzie prostych interakcji hydrofobowych między błoną komórki a powierzchnią fagocytowanego materiału.

W każdym przypadku wciągnięcie wytworzonego pęcherzyka (fagosomu) w głąb komórki w kierunku lizosomów wymaga udziału mikrofilamentów aktywnych i dostarczenia energii.

Pewną odmianę fagocytozy stanowi autofagia, w trakcie której wakuole autofagalne zawierające własne organelle komórki lub fragmenty cytoplazmy podlegają fuzji z lizosomami, co umożliwia degradację oblonionych struktur. W warunkach niedostatecznej podaży substancji odżywczych lub w sytuacji uszkodzeń komórki autofagia umożliwia przetrwanie komórki przez wykorzystanie produktów tej degradacji. Proces ten jest hamowany przez kinazę mTOR (*mammalian target of rapamycin*), która rejestruje wewnątrzkomórkowy poziom czynników odżywczych (aminokwasów, kwasów tłuszczowych), tlenu i ATP. Eliminacja własnych struktur komórkowych odgrywa także rolę podczas rozwoju komórek, ich różnicowania się i starzenia. Pod wpływem hipoksji, wolnych rodników, a także działania niektórych leków autofagia może prowadzić do śmierci komórki (zob. rozdz. 1.10.4).

#### 1.4.2.4 Egzocytoza

Egzocytoza dotyczy transportu na zewnątrz produktów wydzielniczych komórki (białek, peptydów, amin, śluzów), a wyjątkowo tylko usuwania z niej zbędnych struktur lub substancji.

Pęcherzyki z rozpuszczoną w wodzie zawartością dopływają do błony komórkowej i zlewają się z nią w ten sposób, że w miejscu kontaktu z błoną komórkową pęcherzyk pęka, otwierając drogę do wylewania się zawartości. Pozostała część ściany pęcherzyka zostaje włączona do błony komórkowej, zabezpieczając jej ciągłość.

Proces ten może przebiegać w sposób ciągły (**egzocytoza konstytutywna**) lub zachodzić tylko w odpowiedzi na sygnał z zewnątrz (**egzocytoza regulowana**). W tym drugim przypadku pęcherzyki z zawartością przeznaczoną do wydzielania

zalegają w komórce w postaci ziaren, które masowo podlegają fuzji z błoną komórkową pod wpływem wzrostu stężenia jonów  $Ca^{2+}$ , wywołanego działaniem czynnika zewnętrznego.

Egzocytoza może też służyć do uzupełniania błony komórkowej nowymi składnikami (odnowa błony, wbudowywanie pęcherzyków z wyżej wspomnianymi transporterami regulowanymi przez hormony GLUT 4 oraz AQ2).

## ZAGADNIENIA KLINICZNE

Jednym z najczęściej spotykanych zaburzeń endocytozy z udziałem receptorów jest rodzinna hipercholesterolemia wynikająca z defektu receptorów dla LDL, które nie podlegają internalizacji. Chociaż komórki są w stanie wytworzyć na swoje potrzeby cholesterol niepobrany przez receptory, to w surowicy krwi podnosi się jego poziom, doprowadzając do zmian miażdżycowych w naczyniach.

Z patologią ustrojową są związane też zaburzenia fagocytozy. Obniżona zdolność granulocytów obojętnochłonnych do fagocytozy wcześniej objawia się nawracającymi infekcjami bakteryjnymi i grzybiczymi. Najczęściej jednak przyczyna leży nie w samym mechanizmie fagocytozy, lecz w upośledzeniu migracji granulocytów do tkanek, zaburzeniach chemotaksji lub defektach systemów uśmiercania mikroorganizmów.

Przykładem zaburzeń egzocytozy wywołanych czynnikami zewnętrznymi jest odcięcie przez neurotoksyny tężca (*tetanus*) i jadu kielbasianego (*botulismus*) kompleksów SNARE od błony presynaptycznej, które warunkują szybką fuzję pęcherzyków synaptycznych, w wyniku czego następuje spowolnienie lub całkowita blokada przekazu sygnału przez synapsę.

Egzocytoza enzymów lizosomowych do środowiska pozakomórkowego leży u podstaw procesów zapalnych oraz naciekania tkanek przez nowotwory

## 1.5 Oddychanie komórkowe

Proces oddychania komórkowego zachodzi w mitochondriach.

Z cytoplazmy docierają do macierzy: pirogronian, pochodzący z glikolitycznego rozkładu węglowodanów, krótkie kwasy tłuszczowe oraz aminokwasy. W toku przemian zachodzących w macierzy wszystkie te produkty są przekształcane w dwuwęglowe reszty wchodzące w skład acetylokoenzymu A (acetylo-CoA).

Acetylo-CoA stanowi substrat dla cyklu kwasów trójkarboksylowych (cyklu Krebsa), którego produktem końcowym

są dwutlenek węgla i atomy wodoru. Dwutlenek węgla dyfunduje z komórki, natomiast atomy wodoru są wychwytywane przez nukleotydy: adeninowy (NAD, *nicotinamide adenine dinucleotide*), który po przyłączeniu wodoru przechodzi w NADH, i flawinowy (FAD, *flavine adenine dinucleotide*), przechodzący w FADH. Zredukowane nukleotydy oddają elektrony odpowiednim **dehydrogenazom** (NADH i **bursztynianowej**), stanowiącym pierwsze ogniwo łańcucha transportu elektronów zlokalizowanego w błonie wewnętrznej. Równocześnie dehydrogenazy uwalniają wodór w postaci jonów  $H^+$ . Elektrony są następnie przekazywane na dwa kolejne kompleksy łańcucha: **kompleks cytochromów b-c<sub>1</sub>** i **kompleks oksydazy cytochromowej**. Elementy składowe łańcucha transportu elektronów są uszeregowane zgodnie ze wzrastającym potencjałem oksydoredukcyjnym, będącym miarą powinowactwa kompleksów do elektronów. Przejściu elektronów na wyższy poziom potencjału towarzyszy uwolnienie energii. Zgodnie z teorią chemiosmotyczną Mitchella energia ta zostaje zużyta na przetransportowanie jonów  $H^+$  na drugą stronę błony wewnętrznej i wytworzenie elektrochemicznego gradientu protonowego w poprzek błony (zob. ryc. 1.6).

Powrót protonów do macierzy jest możliwy tylko przez **regulowane kanały  $F_0$**  w szybkach grzybków mitochondrialnych. Energia strumienia protonów wywołuje zmianę strukturalną enzymu **syntazy ATP** w główkach grzybków. Aktywowana syntaza katalizuje przyłączenie fosforanu za pomocą wysokoenergetycznego wiązania do ADP, przekształcając go w ATP. Protony zaś łączą się w cząsteczkę  $H_2O$  z tlenem atmosferycznym, który przejmuje elektrony docierające do oksydazy cytochromowej.

W warunkach spalania tlenowego jedna cząsteczka glukozy generuje 32 cząsteczki ATP, co oznacza zachowanie ok. 90% energii powstałej w tym procesie. Spalanie tłuszczów i białek jest mniej wydajne.

Wytworzone ATP jest przenoszone przez błonę wewnętrzną mitochondrium za pomocą transportera wymieniającego ATP na ADP, po czym z przestrzeni międzybłonowej swobodnie dyfunduje do cytoplazmy.

Energia zawarta w ATP może być wykorzystana w komórce na: (1) transport różnych substancji przez błonę wbrew gradientowi stężeń (pompy zależne bezpośrednio od ATP lub od gradientu jonów ustalającego z jego udziałem), (2) procesy syntezy, (3) pracę mechaniczną (zjawiska ruchowe).

## 1.6 Odbiór i transmisja sygnałów

Adaptacja komórek do zmian w środowisku zewnętrznym w dużym stopniu zależy od możliwości reagowania na różne bodźce zewnętrzne: fizyczne oraz chemiczne (hormony, neu-

roprzekądniki, czynniki wzrostowe, prostaglandyny, składniki pokarmowe, przeciwciała, toksyny, wirusy, lektyny).

Odbiór sygnałów jest uwarunkowany obecnością odpowiednich receptorów w **komórkach wrażliwych** (docelowych). Specyficzne rozpoznanie sygnału (ligandu) przez receptor powoduje jego aktywację i uruchomienie wewnątrz komórki zjawisk określanych jako transdukcja sygnału. W ten sposób sygnał zewnętrzny (**przekaznik pierwotny**) zostaje zamieniony na sygnał wewnątrzkomórkowy (**przekaznik wtórny**). Sygnał wewnątrzkomórkowy działa na układ lub układy efektorowe, wywołując odpowiedź komórki.

Wiązanie **ligandu** przez receptory cechuje się wysoką specyficznością. Rozpoznanie właściwego ligandu w przypadku małych cząsteczek przypomina reakcję enzym-substrat, natomiast ligandy o dużych cząsteczkach dopasowują się do receptorów na zasadzie zamka błyskawicznego (ustalenie fragmentarycznego kontaktu wywołuje zmiany strukturalne zarówno w ligandzie, jak i w receptorze).

**Receptory** są najczęściej glikoproteidami, których lokalizacja i mechanizm działania zależą od charakteru chemicznego cząsteczek sygnałowych. Gdy cząsteczki sygnałowe są białkami, peptydami, aminami mającymi ładunek i nie mogą dyfundować przez błony komórkowe, receptory dla nich znajdują się w błonach komórkowych. Jeśli natomiast cząsteczki sygnałowe mają charakter lipofilny (steroidy, hormony tarczycy, kwas retinowy, witamina  $D_3$ , CO, NO), receptory zlokalizowane są wewnątrz komórki, w jądrze lub cytoplazmie.

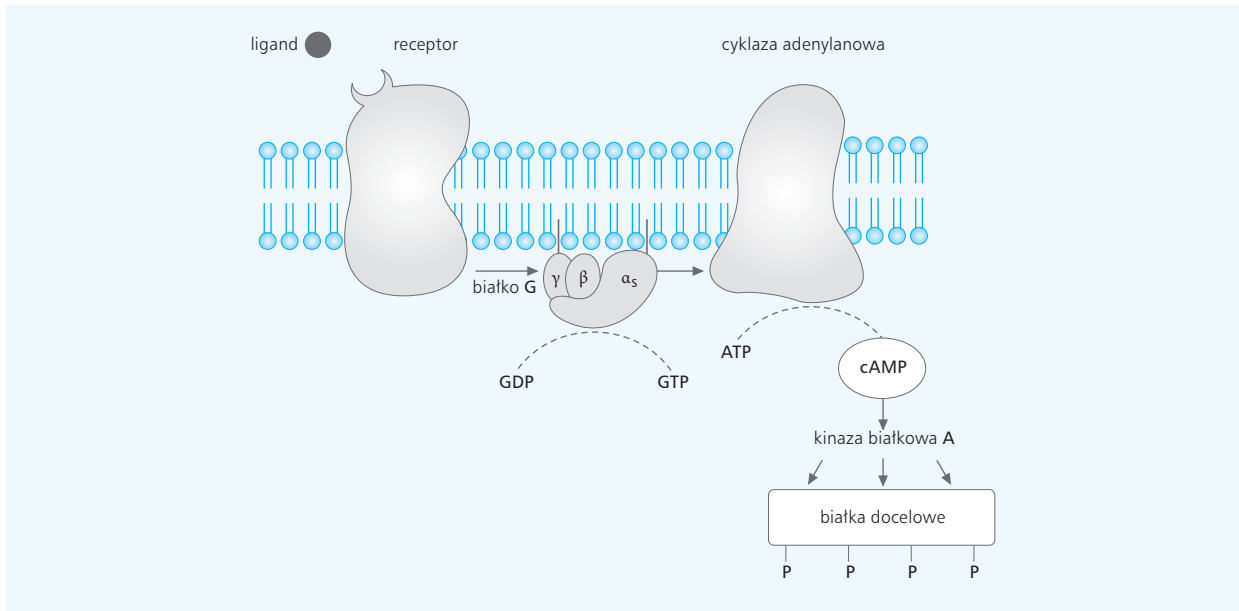
**Receptory błonowe** dzieli się na trzy główne grupy: (1) receptory związane z kanałami jonowymi, (2) receptory związane z białkiem G, (3) receptory związane z enzymami.

### 1.6.1 Receptory związane z kanałami (receptory jonotropowe)

Są to białka, które łączą funkcję kanału jonowego z funkcją receptorową. Przyłączenie właściwego ligandu (cząsteczki sygnałowej) wywołuje w receptorze zmianę strukturalną skutkującą przepływem jonów. Receptory te określa się inaczej jako kanały otwierane ligandem zewnętrznym.

### 1.6.2 Receptory sprzężone z białkiem G

Jest to największa rodzina receptorów błonowych, reprezentująca białka siedmiokrotnie przebijające błonę. Po przyłączeniu ligandu do receptorów stają się one zdolne do reagowania z tzw. **białkami G**, które pośredniczą w dalszym przekazie sygnału do enzymów lub kanałów jonowych, pełniących funkcję efektora.



**Ryc. 1.12** Mechanizm działania receptorów związanych z białkami G. Aktywacja cyklazy adenylanowej.

Białka G (wiązące GTP) są zbudowane z trzech podjednostek:  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$ , dlatego nazywane są **trimerycznymi**, w odróżnieniu od innych białek (np. Ras), które również wiążą GTP.

Podjednostki  $\alpha$  w warunkach spoczynkowych wiążą GDP, które w wyniku kontaktu z aktywowanym receptorem zostaje wymienione na GTP. Aktywowane w ten sposób podjednostki  $\alpha$  dysocjują od pozostałych składników trimery i wchodzi w bezpośredni kontakt z efektorami.

Znanych jest ok. 20 typów podjednostek  $\alpha$ , wykazujących powinowactwo do różnych effektorów, a także różniących się sposobem działania na efektor. Wyróżnia się dwie główne klasy podjednostek  $\alpha$ : **podjednostki o działaniu stymulującym** ( $G_s$ , *stimulatory*) oraz **podjednostki o działaniu hamującym** ( $G_i$ , *inhibitory*). Podział ten uwzględnia działanie podjednostek  $\alpha$  w stosunku do cyklazy adenylanowej, co nie oznacza, że białka  $G_i$  nie mogą wywierać wpływu stymulującego na inne efekторы.

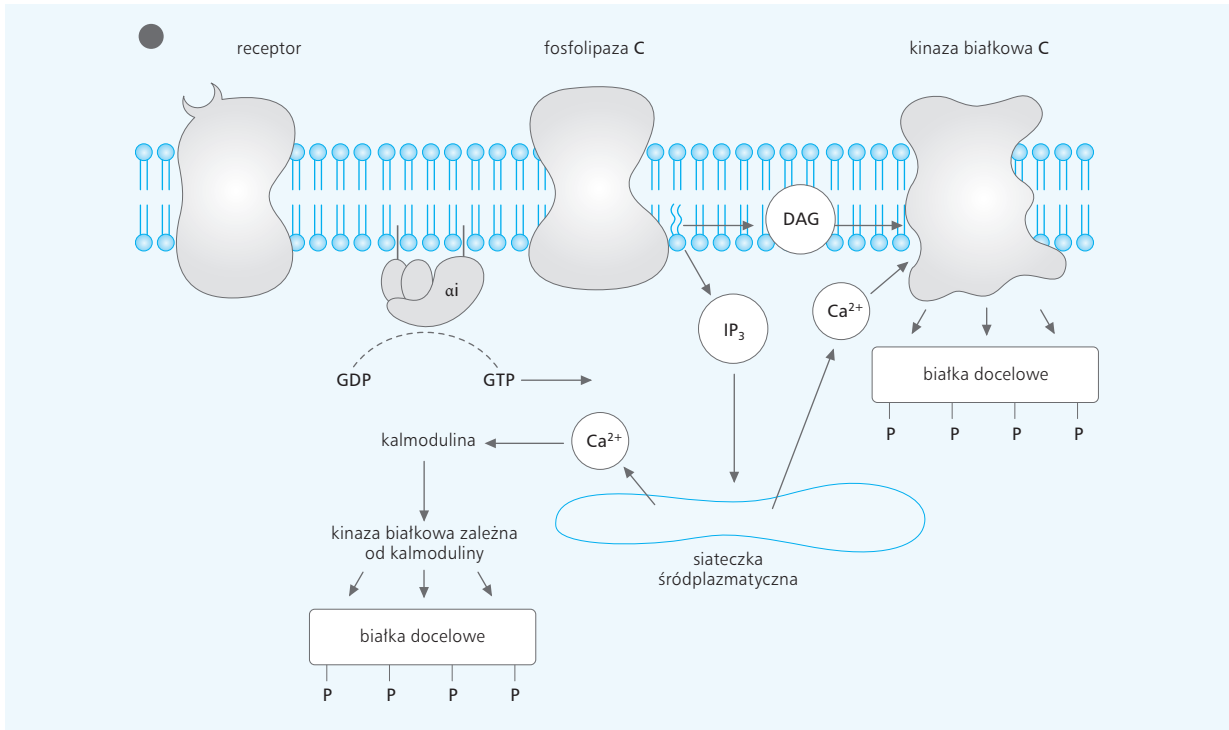
**Efektory** to enzymy bądź kanały jonowe odpowiedzialne za zmianę stężenia wewnątrzkomórkowych cząsteczek sygnałowych (przekazników wtórnych), zwanych też mediatorami wewnątrzkomórkowymi. Przekazniki wtórne są zwykle cząsteczkami (lub jonami) stale obecnymi w cytoplazmie, przy czym zmiana ich stężenia stanowi wyraźny sygnał dla komórki. Ze względu na swoje niewielkie rozmiary przekazniki wtórne na ogół dyfundują w głąb komórki, gdzie inicjują dalszy ciąg reakcji.

Głównymi efektorami dla białek G są: cyklaza adenylanowa (stymulowana przez  $G_s$ ) i fosfolipaza C- $\beta$  (stymulowana przez  $G_i$ ) (ryc. 1.12 i 1.13).

**Cyklaza adenylanowa** odpowiada za przemianę ATP prowadzącą do powstania cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP) jako wtórnego przekazywnika. **Fosfolipaza C- $\beta$**  katalizuje hydrolizę fosforanów (fosfatydyloinozytoli) zawartych w błonie komórkowej, z wytworzeniem dwóch wtórnych przekazywników: diacyloglicerolu (DAG) oraz  $IP_3$ .

Dalszy etap sygnalizacji wewnątrzkomórkowej polega na bezpośredniej reakcji między wtórnymi przekazywnikami i właściwymi dla nich kinazami białkowymi. **Kinazy białkowe** to enzymy katalizujące fosforylację właściwych dla siebie białek docelowych, w tym przypadku przy aminokwasach serynie lub treoninie (**kinazy serynowo-treoninowe**). Cykliczne AMP aktywuje kinazę A, DAG – kinazę C (przy współdziałaniu jonów  $Ca^{2+}$ ), natomiast  $IP_3$  wywiera działanie pośrednie, indukując wzrost stężenia kolejnego wtórnego przekazywnika w postaci jonów  $Ca^{2+}$ .  $IP_3$  działa jako ligand na swoiste kanały wapniowe w siateczce śródplazmatycznej, uwalniając z niej jony  $Ca^{2+}$ . W przeciwieństwie do cAMP, działającego w różnych obszarach komórki, jony  $Ca^{2+}$  wywierają wpływ lokalny, bowiem są wychwytywane przez kalmodulinę, która dopiero aktywuje zależne od niej kinazy.

**Fosforylacja białek docelowych** przez kinazy białkowe powoduje zmianę ich własności biologicznych. W przypadku enzymów zmiana taka może oznaczać ich aktywację lub dezaktywację, w przypadku białek kanałowych – otwarcie lub zamknięcie, w przypadku białek wiążących DNA – rozpoczęcie lub zablokowanie transkrypcji. Charakter ostatecznej odpowiedzi zależy od rodzaju komórki i może mieć formę: ekspresji genów, zmiany metabolizmu, zjawisk ruchowych, zmiany potencjału błonowego.



**Ryc. 1.13** Mechanizm działania receptorów związanych z białkami G. Aktywacja fosfolipazy C.

Utrzymanie relacji między sygnałem z zewnątrz a odpowiedzią komórkową wymaga, aby ta odpowiedź była krótkotrwała. Procesy prowadzące do przerwania odpowiedzi komórki na sygnał zachodzą na kilku poziomach: zmniejszenia wrażliwości receptorów poprzez ich fosforylację, eliminacji receptorów drogą endocytozy, inaktywacji podjednostki  $\alpha$  białka G przez hydrolizę GTP (z udziałem GTP-azowej domeny samej podjednostki), przemiany cAMP w niecykliczne AMP (z udziałem fosfodiesterazy cAMP) i wreszcie defosforylacji ufosforylowanych białek (z udziałem odpowiednich fosfataz serynowo-treoninowych).

### 1.6.3 Receptory związane z enzymami

Najważniejsze wśród nich są **receptory o aktywności kinaz tyrozynowych** oraz **receptory związane z kinazami tyrozynowymi** cechujące się podobnym mechanizmem działania.

Obie grupy receptorów są reprezentowane przez białka pojedynczo przebijające błonę (z wyjątkiem receptora dla insuliny), których domena zewnątrzkomórkowa wiąże ligand, natomiast domena cytoplazmatyczna indukuje fosforylację białek przy aminokwasie tyrozynie. W pierwszej grupie receptorów indukcja jest bezpośrednia, gdyż domena cytoplazmatyczna receptora stanowi enzym o funkcji kinazy tyrozynowej,

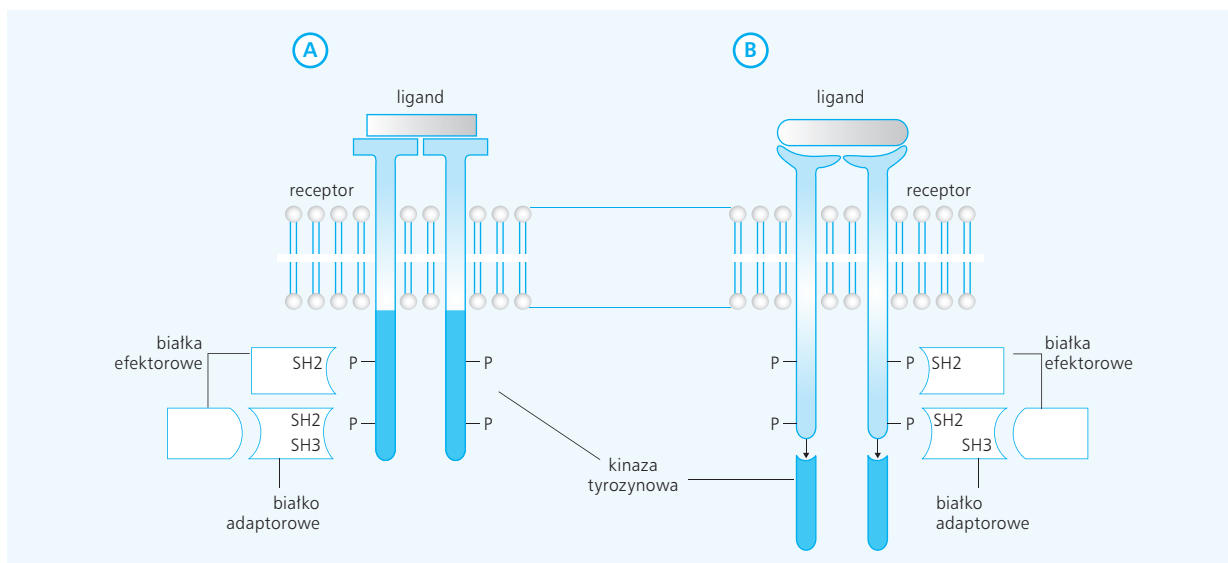
natomiast w drugiej grupie receptorów do domeny cytoplazmatycznej receptora przyłączają się kinazy tyrozynowe z najbliższego otoczenia (ryc. 1.14).

Receptory o aktywności kinaz tyrozynowych są aktywowane przez **czynniki wzrostowe**, a receptory związane z kinazami tyrozynowymi – głównie przez **cytokiny**. Przyłączanie ligandów do receptorów wywołuje **dimeryzację** pojedynczych receptorów i zmianę strukturalną wyrażoną przez aktywację własnej domeny kinazowej receptora bądź przez przyłączenie i aktywację kinaz cytoplazmatycznych (Src lub JAK).

Aktywowane kinazy tyrozynowe w pierwszej kolejności katalizują przyłączenie grup fosforanowych do reszt tyrozyny wchodzących w skład cytoplazmatycznego odcinka receptorów. Proces ten określa się jako **autofosforylację**, choć w rzeczywistości odcinek cytoplazmatyczny jednego receptora katalizuje fosforylację odcinka partnerskiego.

Ufosforylowane reszty tyrozyny w odcinkach cytoplazmatycznych receptorów służą jako miejsca wiązania białek mających specyficzne **domeny: SH2 (Src homology)**. Przenoszenie sygnału dalej, w głąb komórki, polega również na bezpośrednich kontaktach wielu białek, z których jedne pełnią funkcje adaptorowe, a inne są właściwymi efektorami.

Białkami efektorowymi dla receptorów o aktywności kinaz tyrozynowych są: **fosfolipaza C $\gamma$** , **kinaza 3-fosfatydyloinozytoli** oraz **białko Ras**, stojące na szczycie kaskady kinaz



**Ryc. 1.14** Mechanizm działania receptorów o aktywności kinaz tyrozynowych (A) i związanych z kinazami tyrozynowymi (B).

MAP, regulujących podziały komórkowe. Do grupy receptorów o aktywności kinaz tyrozynowych należy też receptor dla insuliny, opisany w podrozdziale 10.8.2, z tym, że jego aktywacja przez insulinę wywołuje fosforylację nie samego receptora, ale zależnego od niego substratu (IRS, *insulin receptor substrate*). Dalszy ciąg transmisji sygnału przebiega podobnie z udziałem domen rozpoznających ufosforylowane tyrozyny.

Białkami efektorowymi dla receptorów związanych z kinazami tyrozynowymi są czynniki transkrypcyjne STAT (*signal transducers and activators of transcription*).

Przerwanie odpowiedzi komórki, wynikającej z pobudzenia tego typu receptorów, zachodzi drogą endocytozy z udziałem klatryny, skierowania receptorów do lizosomów oraz defosforylacji białek docelowych przez odpowiednie fosfatazy.

Inne receptory błonowe o funkcjach enzymatycznych to **receptorowe kinazy serynowo-treoninowe** dla grupy transformujących czynników wzrostowych (TGF, *transforming growth factor*), aktywiny i białek morfogenetycznych kości (BMP, *bone morphogenetic proteins*). Kinazy te bezpośrednio katalizują fosforylację białek docelowych przy serynie lub treoninie.

Do tej grupy zalicza się też **receptorową cyklazę guanylową**, dla której ligandami są przedsiorkowy czynnik natriuretyczny (ANF, *atrial natriuretic factor*, ANP, *atrial natriuretic peptide*) i peptydy pokrewne. Pobudzona cyklaza guanylowa indukuje wytworzenie cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) jako wtórnego przekaźnika, który aktywuje zależne od siebie kinazy G.

Ostatnio pojawiły się doniesienia o błonowej lokalizacji receptorów dla hormonów steroidowych, które – będąc za-

sadniczo receptorami wewnątrzkomórkowymi (zob. dalej) – poprzez przyłączenie kwasu palmitynowego mogą nabierać zdolności do wbudowywania się w błonę. Inicjują wtedy szybką, niegenową odpowiedź komórki.

#### 1.6.4 Receptory błonowe związane z aktywacją proteaz wewnątrzkomórkowych (receptory śmierci)

Receptory śmierci to receptory, które po przyłączeniu ligandów z rodziny czynników martwicy guzów (TNF, *tumor necrosis factors*) inicjują aktywację enzymów proteolitycznych z grupy kaspaz i zaprogramowaną śmierć komórki (zob. podrozdz. 1.10).

#### 1.6.5 Receptory błonowe o charakterze cząstek adhezyjnych

Tak zwane **cząstki adhezyjne** (*adhesion molecules*) to transbłonowe białka pośredniczące w kontaktach komórki z jej otoczeniem. Chociaż początkowo uważano, że ich główna rola polega na zapewnieniu powiązań między komórkami albo przyczepu komórek do substancji międzykomórkowej, obecnie wiadomo, że biorą udział w transmisji sygnałów z zewnątrz do komórki lub z jej wnętrza na zewnątrz. Sygnały odbierane przez receptory o charakterze cząstek adhezyjnych regulują przeżycie komórek, ich różnicowanie, proliferację oraz

migrację. Transmisja sygnału dokonuje się za pośrednictwem kinaz powiązanych z elementami cytoszkieletu.

### 1.6.6 Receptory wewnątrzkomórkowe

Do tej grupy należą receptory typu I dla hormonów steroidowych (estrogenów, progesteronu, androgenów, glikokortykoidów i mineralokortykoidów) oraz receptory typu II dla hormonów tarczycy, pochodnych kwasu retinowego, witamin A i D, jak również receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów (PPAR, *peroxisome proliferator activated receptors*). Receptory dla androgenów i glikokortykoidów są zlokalizowane w cytoplazmie, a pozostałe w jądrze. Typowy receptor to białko składające się z trzech domen: domeny **wiążącej hormon**, domeny **wiążącej DNA** oraz domeny **regulującej transkrypcję**.

W przypadku receptorów cytoplazmatycznych wiązanie hormonu powoduje dimeryzację dwóch identycznych cząsteczek receptora (*homodimer*), odłączenie białka hamującego i/lub przyłączenie białka współregulującego (*co-regulator* lub *co-activator protein*), a następnie przemieszczenie się całego kompleksu do jądra. W przypadku receptorów jądrowych przyłączenie hormonu wywołuje powstanie heterodimerów (z receptorami dla kwasu retinowego) i zmianę allosteryczną wpływającą na stopień ich wiązania z DNA.

Obie grupy receptorów działają poprzez wpływ na transkrypcję jądrową. W jądrze receptorowe domeny wiążące DNA rozpoznają określony odcinek w DNA w regionie kontrolującym gen lub geny. Domena aktywująca transkrypcję aktywuje wtedy proces prowadzący do wytworzenia mRNA, a w konsekwencji odpowiedniego białka. Receptory działające w ten sposób określa się więc jako czynniki transkrypcji aktywowane ligandem (hormonem).

W wielu przypadkach odpowiedź na działanie hormonów tego typu jest dwustopniowa. W trakcie **odpowiedzi pierwotnej** wytworzone zostaje białko, które działa następnie jako regulator transkrypcji innych genów, powodując wytworzenie białek właściwych dla **odpowiedzi wtórnej**.

Odrębny rodzaj receptora wewnątrzkomórkowego stanowi **cytoplazmatyczna cyklaza guanylowa**, dla której ligandami są łatwo dyfundujące do wnętrza komórki gazowe cząsteczki NO i CO. Połączenie cyklazy z ligandami stymuluje produkcję cGMP, który jako wtórny przekaźnik wywołuje różne reakcje komórkowe (m.in. rozkurcz komórek mięśniowych gładkich, zahamowanie agregacji płytek krwi, neurotransmisję).

W przeglądzie tym pominięto receptory związane z makrofagami i innymi komórkami wchodzącymi w skład systemów obronnych organizmu, ale w ich działaniu odnajdujemy podobne mechanizmy, tj. uruchamianie jonów  $Ca^{2+}$  jako wtórnych przekaźników i/lub aktywację kinaz białkowych.

## ZAGADNIENIA KLINICZNE

Schorzenia związane z przekazem sygnałów do komórek mogą być wrodzone albo nabyte. Zmiany wrodzone mogą wynikać z defektów dotyczących samych cząstek sygnałowych (ligandów), receptorów, białek G, kinaz lub innych elementów kaskady sygnałowej, a mutacje odpowiednich białek mogą prowadzić zarówno do wzrostu, jak i do spadku ich aktywności. Schorzenia nabyte to głównie choroby z autoimmunizacji albo wynik działania toksyn i trucizn.

Wszystkie elementy kaskady sygnałowej, począwszy od receptorów, mogą stanowić przedmiot interwencji farmakologicznych o charakterze stymulującym lub hamującym.

Ramy tego podręcznika nie dają miejsca na przedstawienie różnorodnych przykładów, których szukać należy zwłaszcza w endokrynologii, neurologii i onkologii.

## 1.7 Zjawiska ruchowe w komórkach

### 1.7.1 Mechanoenzymy

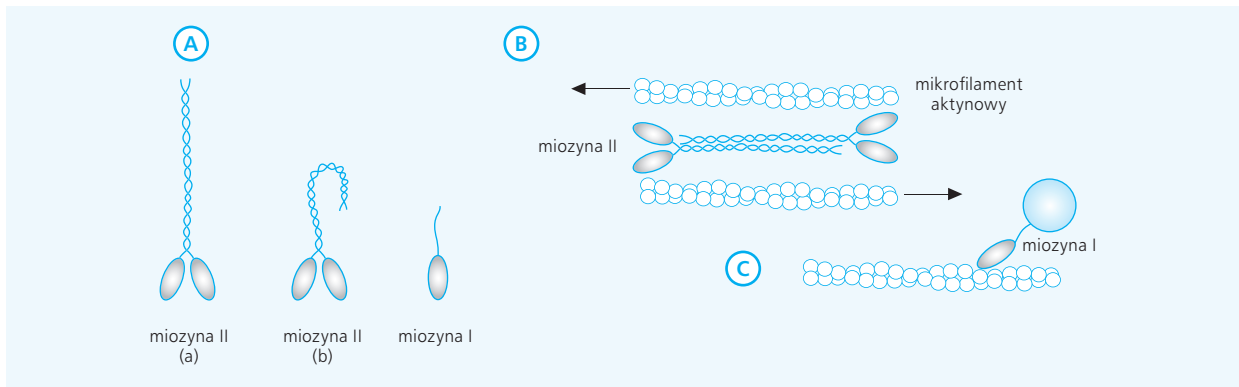
Zjawiska ruchowe w komórkach wynikają z interakcji między mechanoenzymami i określonymi elementami włóknikowymi cytoszkieletu. Mechanoenzymy (inaczej **motory białkowe**) wykorzystują energię z hydrolizy ATP do zmiany konformacyjnej w swojej cząsteczce, czego skutkiem jest przesunięcie tej cząsteczki wzdłuż odpowiedniego elementu cytoszkieletu.

Mechanoenzymy z **rodziny dynein i kinezyn** współdziałają z mikrotubulami, a te z **rodziny miozyny** – z mikrofilamentami aktynowymi.

Wszystkie mechanoenzymy wykazują wspólne cechy budowy. Z nielicznymi wyjątkami (np. miozyny typu I) są wydłużonymi cząsteczkami zbudowanymi z jednego **łańcucha ciężkiego** (liczącego kilka tysięcy aminokwasów) i dwóch **łańcuchów lekkich** (< 200 aminokwasów). Łańcuchy ciężkie przy końcu N tworzą kulistą główkę, z którą związane są łańcuchy lekkie. **Główka** zawiera miejsce wiązania ATP/ADP, domenę enzymatyczną oraz miejsce, w którym przyłącza się do kulistych cząsteczek cytoszkieletu (tubuliny bądź aktyny) w ich spolimeryzowanej formie. Pozostała część łańcucha ciężkiego tworzy dłuższy lub krótszy **ogonek**. Ogonki dwóch cząsteczek skrecają się spiralnie wokół siebie, tworząc stałe dimery.

Między główką a ogonkiem znajduje się **obszar zawieszony**, w którym zachodzą główne zmiany strukturalne.

Domena enzymatyczna mechanoenzymów wykazuje aktywność ATP-azową, a energia uzyskana z hydrolizy ATP jest



**Ryc. 1.15** A. Miozyny: typu II (a) z mięśni, II (b) z komórek niemięśniowych, typu I z komórek niemięśniowych. B. Minisarkomer (strzałki wskazują kierunek przesuwania sąsiednich mikrofilamentów). C. Transport pęcherzyka z udziałem miozyny I.

wykorzystywana do zmiany konformacyjnej cząsteczki w obszarze zawiasowym.

Przemieszczanie się cząsteczek mechanoenzymu w stosunku do mikrotubuli lub mikrofilamentów wynika z powtarzającego się cyklu następujących zjawisk: (1) przyłączenia ATP z równoczesnym odłączaniem główki od odpowiedniej struktury cytoszkieletu; (2) hydrolizy ATP i zmiany konformacyjnej w obszarze zawiasowym (w wyniku tych procesów koniec główki tworzy połączenie w nowym miejscu); (3) odłączenia ADP i powrotu do pierwotnej struktury z „ugięciem” cząsteczki w obszarze zawiasowym.

Planowny przyczep główki następuje w miejscu odległym o kilka nanometrów. W ten sposób mechanoenzymy kroczą wzdłuż mikrotubuli lub mikrofilamentów aktynowych. Jeżeli do ogonka mechanoenzymu zostaną przyłączone struktury komórkowe, wraz z mechanoenzymem będą one przenoszone wzdłuż odpowiedniego elementu cytoszkieletu. Natomiast gdy mechanoenzymy zostaną w jakiś sposób unieruchomione, z ich kroczenia wzdłuż struktur cytoszkieletu wyniknie przesunięcie się tych ostatnich (np. dubletów mikrotubuli w migawkach, miofilamentów cienkich w sarkomerach).

### 1.7.2 Zjawiska ruchowe związane z mikrotubulami

Układy **dyneiny/kinezyne-tubulina** uczestniczą w transporcie błonowych pęcherzyków i innych struktur komórkowych między różnymi obszarami komórek, w tym także w transporcie aksonalnym zarówno postępującym, jak i wstecznym. Kierunek transportu zależy od rodzaju mechanoenzymu wiążącego przenoszoną strukturę. Kinezyne przesuwają się w kierunku bieguna „+” mikrotubuli (tj. na obwód komórki), a dyneiny w kierunku bieguna „-” (tj. w stronę centrum komórki). Współdziałanie obu tych mechanoenzymów z mi-

krotubulami wrzeciona podziałowego odpowiada również za wędrówkę chromosomów do biegunów wrzeciona i rozchodzenie się samych biegunów.

Układ **dyneina-tubulina** odpowiada natomiast za ruch migawek i witek plemników.

### 1.7.3 Zjawiska ruchowe związane z mikrofilamentami aktynowymi

W wyspecjalizowanych komórkach kurczliwych (włókna mięśni szkieletowych, kardiomiocyty) miozyna występuje w postaci długich, dwugłowych cząsteczek (**miozyna II**, konwencjonalna), które agregują bocznie w trwałe miofilamenty grube. Są one rozmieszczone między **miofilamentami cienkimi** w środkowej części sarkomeru, a miejsca wspólnego występowania obu rodzajów miofilamentów są widoczne jako prążki ciemne. Współdziałanie tych filamentów podczas zjawiska skurczu opisano w rozdziale 13.

W komórkach mięśni gładkich oba rodzaje miofilamentów są ułożone nieregularnie, w związku z czym nie występują sarkomery.

W komórkach niemięśniowych występują dwa rodzaje miozyny: miozyna II (konwencjonalna) z dwiema głowami i długim ogonkiem oraz **miozyna I** (kilka typów) z jedną główką i krótkim ogonkiem (ryc. 1.15).

Miozyna II, przy spoczynkowym stężeniu jonów  $Ca^{2+}$ , nie jest zdolna do reakcji z aktyną, a jej ogonek pozostaje zwinięty w sposób uniemożliwiający boczną agregację miozyny. Nie ma zatem miofilamentów miozynowych. Wzrost stężenia jonów  $Ca^{2+}$  powoduje zmianę struktury kalmoduliny, aktywację kinazy białkowej zależnej od kalmoduliny i fosforylację łańcuchów lekkich wchodzących w skład główki miozyny. Ufosforylowane główki miozyny stają się zdolne do wiązania z aktyną, a zawinięte części łańcuchów długich ogonka

wyprostowują się, umożliwiając boczną agregację. Powstają w ten sposób krótkotrwałe miofilamenty miozynowe, krótsze i cieńsze od miofilamentów w tkance mięśniowej prążkowej, które wspólnie z mikrofilamentami aktynowymi pęczka kurczliwego układają się w **minisarkomery**. Minisarkomery generują zjawiska skurczowe odpowiedzialne m.in. za podział cytoplazmy (cytokinezę), wciąganie fagosomów w głąb komórki oraz ruch pełzakowaty komórek.

Miozyny typu I (minimiozyny) to pojedyncze cząsteczki o krótkich łańcuchach, które uniemożliwiają ich dimeryzację. Końce karboksylowe tych łańcuchów, odpowiadające krótkim ogonkom, służą do wiązania się ze strukturami błoniastymi w komórce. Dzięki temu minimiozyny mogą transportować pęcherzyki wewnątrz komórki wzdłuż miofilamentów aktynowych albo „naciągać” błonę komórkową na polimeryzujące pęczki aktynowe podczas tworzenia wypustek.

## 1.8 Podział komórki

### 1.8.1. Fazy cyklu komórkowego

Ciąg zjawisk zachodzących między dwoma kolejnymi podziałami komórki określa się terminem **cyklu komórkowego**. Niektóre zjawiska obserwowane w ciągu cyklu mają charakter ciągły (procesy metaboliczne, wzrost masy komórki), inne natomiast są krótkotrwałymi epizodami (podział centrioli, jądra i cytoplazmy).

Cykl komórkowy dzieli się na cztery fazy. Są to: **faza G<sub>1</sub>** (G, gap; przerwa 1), **faza S** (DNA synthesis, synteza DNA), **faza G<sub>2</sub>** (przerwa 2) oraz **faza M** (mitoza) (ryc. 1.16). Trzy pierwsze fazy stanowią razem **interfazę**, tj. okres międzypodziałowy.

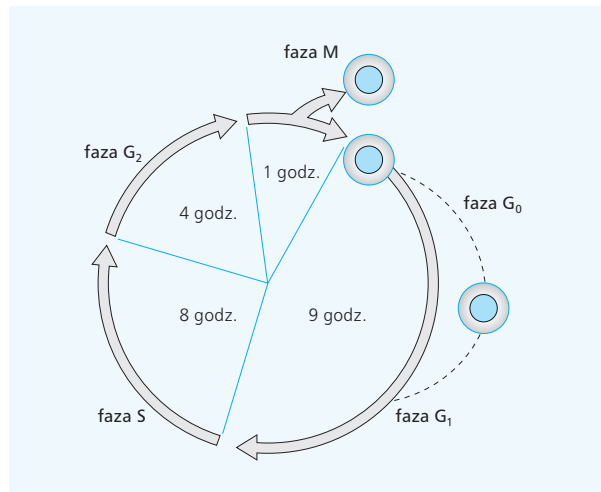
W fazie G<sub>1</sub> nowo powstała komórka w ciągu kilku do kilkunastu godzin podwaja swoje rozmiary i pomnaża błoniaste organelle.

W fazie S, która w ludzkich komórkach trwa 8 godzin, zachodzi replikacja (podwojenie ilości) jądrowego DNA, której towarzyszy synteza histonów, niezbędnych do jego upakowania w nukleosomy. W tym samym czasie w cytoplazmie rozdzielają się centriole tworzące centrosom, po czym z każdego z nich wypączkuje centriol potomny.

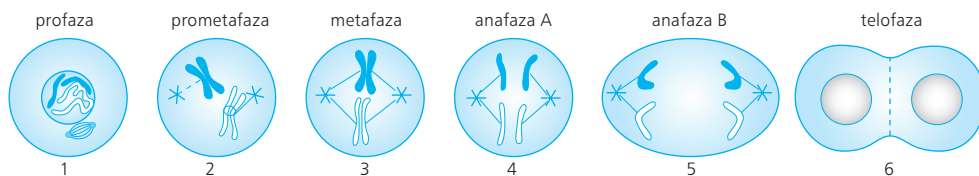
W fazie G<sub>2</sub> następuje synteza tubuliny, koniecznej do budowy wrzeciona podziałowego, oraz nadprodukcja składników błon na potrzeby dwóch komórek potomnych. Faza ta trwa zwykle około kilku godzin.

Z fazy G<sub>1</sub> oraz G<sub>2</sub> możliwe jest przejście komórki w **fazę G<sub>0</sub>**, które w praktyce oznacza wyjście z cyklu podziałowego. Niektóre komórki powracają do cyklu po kilku miesiącach lub latach (zob. poniżej), inne trwają w fazie G<sub>0</sub> przez dziesiątki lat (populacje niedzielące się).

Faza M (mitoza) obejmuje **kariokinezę**, tj. podział chromosomów między dwie komórki potomne zachodzący w pięciu etapach (**profaza**, **prometafaza**, **metafaza**, **anafaza**, **telo-faza**) i zakończony wytworzeniem dwóch jąder potomnych, oraz **cytokinezę**, tj. podział cytoplazmy między dwie nowo powstałe komórki (ryc. 1.17).



Ryc. 1.16 Schemat cyklu komórkowego.



Ryc. 1.17 Subfazy mitozy. 1. Kondensacja chromosomów w jądrze. 2. Rozpad otoczki jądrowej i wydostanie się chromosomów do cytoplazmy. 3. Połączenie chromosomów z biegunami wrzeciona podziałowego. 4–5. Rozdział chromatyd i ich przemieszczanie się do biegunów. 6. Odtworzenie jąder potomnych.



### 1.8.2 Mejoza

Szczególny rodzaj podziału reprezentuje mejoza, dotycząca komórek, z których powstają gamety. Na mejozę składają się dwa bezpośrednio po sobie następujące podziały, przy czym pierwszy ma przebieg odmienny.

W trakcie profazy pierwszego podziału meiotycznego dwa **chromosomy homologiczne**, tj. chromosom pochodzenia matczynego i ojcowskiego z każdej pary (każdy składający się z dwóch chromatyd), zbliżają się do siebie, tworząc **tetrady**. Zbliżenie to umożliwia wymianę materiału genetycznego – **rekombinację** (*crossing over*), prowadzącą do wytworzenia chromatyd o zróżnicowanym składzie genowym. Ponieważ precyzyjne rozpoznanie i połączenie chromosomów w tetrady wymaga czasu, profaza podziału redukcyjnego cechuje się znacznie dłuższym czasem trwania niż profaza podziału zwykłego. Wyróżniono w niej pięć etapów: **leptoten, zygoten, pachyten, diploten, diakineza**. Efektem pierwszego podziału jest przemieszczenie do jąder potomnych chromosomów homologicznych w całości, nierozdzielonych na chromatydy. Każde z tych jąder otrzymuje zatem tylko połowę normalnego garnitur chromosomowego, dlatego podział ten nazywa się **podziałem redukującym**.

Nowo powstałe komórki rozpoczynają natychmiast drugi podział, tzw. **podział wyrównawczy**, który przebiega według schematu typowego dla mitozy i prowadzi do powstania komórek o haploidalnej liczbie chromosomów i ilości DNA  $1n$  (ryc. 1.18).

Podziały meiotyczne prowadzą do redukcji ilości materiału genetycznego w komórkach jajowych i plemnikach o po-

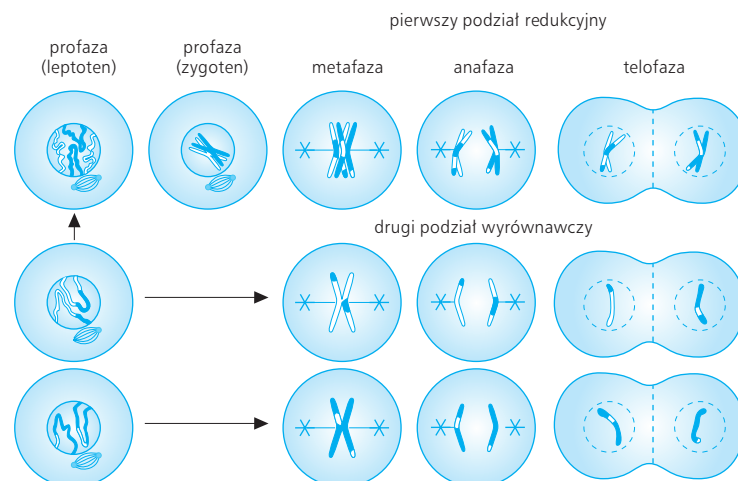
łowę, tak aby po połączeniu się komórek płciowych zawartość materiału genetycznego właściwa dla gatunku pozostała niezmienną. Oprócz tego, dzięki wymianie materiału genetycznego między chromosomami z pary oraz przypadkowej ich selekcji do jednej lub drugiej komórki potomnej, podział meiotyczny prowadzi do wytworzenia komórek o nowych, zróżnicowanych kombinacjach genowych.

### 1.8.3 Regulacja cyklu

Przechodzenie komórki przez kolejne fazy cyklu jest sterowane przez aktywację lub dezaktywację specyficznych kinaz serynowo-treoninowych, których funkcja zależy od połączenia z cyklinami, dlatego są one określane jako **kinazy zależne od cyklin** (CDK, *cyclin dependent kinases*).

**Cykliny** to białka w sposób cykliczny syntetyzowane i degradowane podczas cyklu. Wyróżnia się cykliny mitotyczne, działające w fazie  $G_2$  i niezbędne do wejścia komórki w mitozę, oraz cykliny  $G_1$ , czynne w fazie  $G_1$  i warunkujące wejście komórki w fazę S. Cykliny tworzą kompleksy z kinazami CDK. Kompleksy CDK2 i cyklin fazy  $G_1$  nazywane są czasem kinazą „start”, podczas gdy kompleksy CDK i cyklin mitotycznych znane są jako **czynnik promujący mitozę** (MPF, *M-phase promoting factor*).

Aktywność kinaz CDK w trakcie cyklu pozostaje niemal stała, natomiast znaczącym zmianom podlega stężenie cyklin na przemian syntetyzowanych i degradowanych. Rodzaj obecnej cykliny i bieżące jej stężenie decydują zatem



**Ryc. 1.18** Mejoza: Schemat pierwszego i drugiego podziału redukcyjnego. (W telofazie chromosomy narysowano w formie skondensowanej w celu uwidocznienia redukcji liczby chromosomów i różnicowania genetycznego powstałych komórek). Jasnym i ciemnym kolorem zaznaczono fragmenty pochodzące od homologicznych chromosomów.

o aktywności CDK, a także o ich specyfice substratowej. Dalszą kontrolę tej aktywności umożliwia obecność swoistych inhibitorów blokujących wiązanie kinaz z cyklinami lub substratami (CKI, **cyclin kinase inhibitors**), fosforylacja lub defosforylacja kompleksów CDK oraz zmiany ich rozmieszczenia wewnątrz komórki.

Uaktywnione kinazy CDK fosforylują białka docelowe, wywołując zmiany w ich funkcjonowaniu.

W przebiegu cyklu wyróżnia się kilka momentów decydujących o wejściu komórki w fazę następną. Są to: punkt restrykcyjny oraz cztery punkty kontrolne (ryc. 1.19).

**Punkt restrykcyjny** wyznacza moment przejścia z fazy  $G_1$  w fazę S. Warunki przekroczenia tego punktu to właściwy rozmiar komórki oraz korzystne warunki środowiskowe (wystarczająca podaż substancji odżywczych oraz obecność sygnałów stymulujących podziały komórek tzw. sygnałów mitogennych). Przejście komórki przez punkt restrykcyjny oznacza nieodwołalne kontynuowanie przez nią procesu podziałowego, nawet po zaniknięciu czynników mitogennych. Na poziomie molekularnym dojście do punktu restrykcyjnego jest wyznaczone przez aktywację transkrypcji cyklin D i powstanie kompleksów CDK4, CDK6 z cyklinami D1-D3.

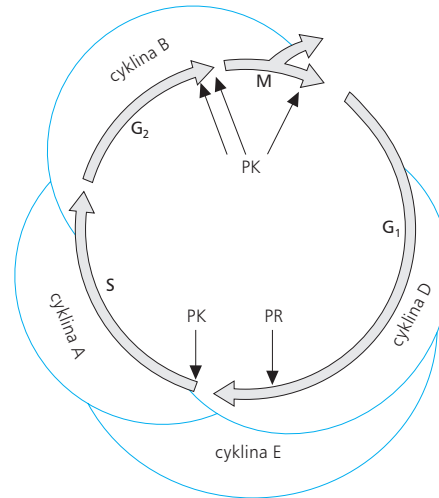
Dalsze przejście komórki z fazy  $G_1$  w fazę S jest uzależnione od obecności kompleksów CDK2-cyklina E oraz CDK-cyklina A i polega na indukcji transkrypcji genów związanych z replikacją DNA (polimeraza DNA, enzymy syntetyzujące nukleotydy, histony). Wymaga to **dezaktywacji białka Rb**, kodowanego przez gen supresorowy *rb*, które w warunkach spoczynkowych blokuje transkrypcję.

Wejście w fazę M zachodzi pod wpływem kompleksów CDK1-cykliny B1-B2. Przejście to wyznacza destabilizacja mikrotubuli, początek tworzenia się wrzeciona podziałowego, kondensacja chromosomów i wreszcie rozpad otoczki jądrowej.

Spśród wspomnianych **punktów kontrolnych** dwa są związane z kontrolą DNA w odniesieniu do jego uszkodzenia lub obecności odcinków niezreplikowanych. Pierwszy z tych punktów funkcjonuje bezpośrednio przed fazą S, drugi przed fazą M. W kontroli tej główną rolę przypada **białku p53**, które w przypadku przerwania łańcucha DNA inicjuje zatrzymanie progresji cyklu, umożliwiając naprawę uszkodzenia. Jeżeli uszkodzenie nie zostanie zlikwidowane (np. po rozerwaniu obu nici DNA w tym samym miejscu lub w przypadku defektu układu naprawczego), białko p53 kieruje komórkę na szlak apoptozy (zob. dalej).

Dwa dalsze punkty kontrolne odpowiadają za sprawdzenie podwojenia się centrioli (przed fazą M) oraz przyczepu chromosomów do wrzeciona podziałowego (w metafazie fazy M).

Wyjście komórki z mitozy jest możliwe dzięki natychmiastowemu rozpadowi MPF i degradacji związanych z nim cyklin, a także dzięki działaniu dodatkowych **białek wyjścia z mitozy** (MEN, *mitosis exit network*). Inaczej przedstawia się



**Ryc. 1.19** Zmiana rodzaju i poziomu cyklin w przebiegu cyklu komórkowego. Strzałki ciemne oznaczają punkt restrykcyjny (PR) oraz punkty kontrolne (PK).

sytuacja w przypadku mejozy, w której po pierwszym podziale cykliny B nie zostają zdegradowane, natomiast inhibitory CDK podlegają eliminacji.

W organizmie wielokomórkowym stymulacja komórki do podziałów jest uzależniona od zadziałania bodźców zewnętrznych – czynników wzrostowych – oraz czynników mitogennych, przy czym niektóre z czynników mogą łączyć w sobie oba te efekty. Sygnały zewnętrzne prowadzą do aktywacji genów promujących podziały z grupy **protoonkogenów**. W warunkach prawidłowych proces namnażania się komórek jest hamowany z zewnątrz nie tylko przez brak sygnałów pobudzających, lecz także przez tkankowe czynniki hamujące, a na poziomie komórki przez **geny supresorowe**.

### 1.8.4 Podziały komórek a zróżnicowanie

W organizmach wielokomórkowych komórki przystosowują się do pełnienia różnych funkcji, co określa się jako **różnicowanie**. Wiąże się to z ograniczeniem potencjału podziałowego, tak aby w dojrzałym organizmie liczba komórek nowo utworzonych równoważyła liczbę komórek obumierających.

Komórki wychodzące z cyklu w celu różnicowania się czynią to w fazie  $G_1$ , przechodząc w fazę  $G_0$ . Faza ta może trwać kilka godzin, kilka dni lub dziesiątki lat, po czym, pod wpływem odpowiednich sygnałów, komórki takie mogą powrócić do cyklu. W wielu narządach i tkankach pozostaje pewna liczba komórek zdolnych do podziałów (**komórek macierzystych**).

Wyjście komórek z cyklu i wejście na szlak różnicowania może nastąpić w wyniku zadziałania bodźców zewnętrznych, takich jak czynnik wzrostowy transformujący  $\beta$  (TGF $\beta$ , *transforming growth factor*  $\beta$ ) dla większości tkanek czy gen *MyoD* dla mięśni albo odłączenie integryny od błony podstawnej w przypadku komórek podstawowych naskórka. Zatrzymanie podziałów może jednak wynikać także z niedoboru składników odżywczych lub starzenia się komórek (zob. poniżej).

Pierwsze generacje komórek wchodzących na szlak różnicowania zachowują jeszcze pełną zdolność do podziałów (**komórki zdeterminowane**), natomiast komórki, które osiągnęły ostateczny poziom specjalizacji, tracą często zdolność do podziałów; określa się je jako **terminalnie zróżnicowane**.

Wyspecjalizowane (zróżnicowane) komórki budujące złożone narządy mogą jednak w pewnych warunkach ponownie wrócić do cyklu i zacząć się dzielić; są to tzw. **komórki wolno dzielące się**. Przykładem mogą być komórki narządów mięsnych (wątroby, nerek, trzustki) czy też fibroblasty i osteoblasty stymulowane do podziału przez urazy narządowe lub tkankowe.

Istnieją wreszcie wysoko wyspecjalizowane komórki, które po osiągnięciu zróżnicowania pozostają w fazie  $G_0$  przez cały okres życia osobniczego (**komórki niedzielące się**, inaczej postmitotyczne, takie jak neurony, kardiomiocyty, komórki soczewki oka). W takich komórkach geny kodujące CDK i cykliny zostają wyłączone na stałe.

### 1.8.5 Komórki macierzyste

Komórki macierzyste wykazują następujące właściwości: zdolność do samoodnowy, tj. wielokrotnych podziałów bez różnicowania, zdolność do podziałów asymetrycznych, podczas których jedna komórka potomna pozostaje komórką macierzystą, a druga wchodzi na szlak różnicowania się, oraz zdolność do różnicowania się we w pełni wyspecjalizowane komórki organizmu. Ze względu na te możliwości różnicowania się komórki macierzyste dzieli się na:

- **totipotentne** – zdolne do różnicowania się we wszystkie rodzaje komórek organizmu i występujące tylko w zygocie;
- **pluripotentne** – zdolne do różnicowania się w komórki ze wszystkich trzech listków zarodkowych, z wyjątkiem łożyska występującego w węzle zarodkowym;
- **multipotentne** – zdolne do różnicowania się w różne komórki wywodzące się z jednego listka zarodkowego;
- **monopotentne** – zdolne do różnicowania się w komórki tylko jednego typu.

Komórki macierzyste różnią się od innych długością telomerów, obecnością specyficznych markerów powierzchniowych, ekspresją określonych genów o charakterze czynników transkrypcyjnych (tzw. genów macierzystości) oraz tym, że

funkcjonują w miejscach narządów określanych jako nisze komórek macierzystych.

O ile komórki macierzyste dwóch pierwszych typów mogą pochodzić wyłącznie z zarodków (komórki embrionalne), o tyle pozostałe komórki można uzyskać z organizmów dojrzałych oraz z krwi pępowinowej (komórki somatyczne). Głównym źródłem łatwo dostępnych komórek macierzystych pochodzenia mezenchymatycznego, pobieranych z organizmów dojrzałych, są szpik kostny, krew obwodowa oraz tkanka tłuszczowa. Oprócz tego w większości narządów znajduje się pewna liczba komórek macierzystych o specyficzności tkankowej właściwej dla tego narządu (komórki macierzyste endodermalne, ektodermalne lub mezodermalne). Chociaż w praktyce trudno je wyizolować, to umożliwiają na miejscu procesy regeneracyjne.

## ZAGADNIENIA KLINICZNE

Zaburzenia podziałów komórkowych są częste i w zależności od ich skali i rodzaju mogą prowadzić do śmierci organizmu (zmiany o charakterze letalnym pojawiające się w okresie zarodkowym), dysfunkcji genetycznych albo transformacji nowotworowych). Zmiany wynikające z nieprawidłowego rozdziału chromosomów (choroby chromosomalne) mają charakter przypadkowy w odróżnieniu od dziedzicznych defektów genowych. Omówienie ich klinicznych symptomów wykracza poza ramy tego podręcznika.

W tym miejscu wspomnieć jednak należy o zaburzeniach dotyczących regulacji cyklu komórkowego. Nadmierna stymulacja komórek do podziałów stanowi istotę schorzeń nowotworowych. Może ona wynikać z nadmiernej podaży czynników wzrostowych, z mutacji o charakterze aktywującym w genach promujących proliferację (protoonkogenach), które uniezależniają proces podziałów od wpływu mechanizmów ogólnoustrojowych, albo z utraty lub dezaktywacji genów supresorowych. Nadmiernie częste podziały komórek występują także w innych chorobach o charakterze proliferacyjnym (np. schorzeniach układu sercowo-naczyniowego czy kłębków nerkowych).

Komórki macierzyste pobierane ze szpiku kostnego, krwi obwodowej oraz tkanki tłuszczowej (drogą liposukcji) mogą być wykorzystywane do uzupełniania ubytków tkankowych, regeneracji narządów, a nawet do ich rekonstrukcji *in vitro*.

Istnieją również techniczne możliwości przekształcenia komórek somatycznych ustroju w komórki macierzyste (tzw. **indukowane komórki macierzyste**) drogą: transplantacji jąder z komórek somatycznych do cytoplazmy oocytów (tak jak w procesie klonowania organizmów), fuzji komórek somatycznych z pluripotentnymi komórkami macierzystymi albo

genetycznego reprogramowania komórek somatycznych. Uzyskane w ten sposób komórki macierzyste mogą być wykorzystane do autotransplantacji albo do badania w warunkach *in vitro* osobniczej wrażliwości na leki. Indukowane komórki macierzyste są immunologicznie zgodne z dawcą komórek somatycznych, ale równocześnie są od początku „starsze” od naturalnych komórek macierzystych, a ich potencjał podziałowy jest niższy.

## 1.9 Starzenie się komórek

Zarówno *in vivo*, jak i *in vitro* można zaobserwować stopniowe narastanie zmian uważanych za objawy starzenia się komórek. Zmiany te dotyczą czynności komórek (zwłaszcza ich zdolności do podziałów), cech morfologicznych oraz procesów biochemicznych w nich zachodzących,

Starzenie się komórek dzieli się na **starzenie replikacyjne** oraz **starzenie chronologiczne**. To pierwsze polega na ograniczeniu bądź zaniku zdolności komórek do podziałów, to drugie odnosi się do wieku składników wewnątrzkomórkowych.

Starzenie replikacyjne jest zauważalne przede wszystkim w populacjach komórek szybko dzielących się (macierzystych) i objawia się stopniowym spadkiem potencjału podziałowego, mierzonego liczbą podziałów, do jakich zdolne są jeszcze komórki, oraz tempem tych podziałów. Określenie liczby podziałów dotyczy przy tym pewnej grupy komórek jako całości (tzw. **podwojenie populacji** w warunkach hodowli *in vitro*), a nie poszczególnych komórek. Ten rodzaj starzenia jest uważany za efekt skracania się telomerów podczas każdej kolejnej rundy syntezy DNA. Zjawisko to nie dotyczy komórek linii rozrodczych oraz embrionalnych komórek macierzystych dzięki temu, że obecny w nich enzym telomeraza dobudowuje niezreplikowane fragmenty telomerów. Komórki, w których telomery nie ulegną skróceniu albo zostaną uzupełnione działaniem telomerazy, mogą się teoretycznie dzielić nieskończenie wiele razy, z tym że w ustroju skutkować to może ich transformacją nowotworową. Skracanie się telomerów jest zatem uważane za jeden z mechanizmów zapobiegających takim transformacjom. Postępująca z wiekiem redukcja liczby komórek macierzystych w szpiku kostnym i innych narządach odpowiada za spowolnienie odtwarzania komórek krwi, komórek układu odpornościowego, a także wydłużenie czasu gojenia się ran i ubytków.

Komórki, które przestają się dzielić, znajdują się zwykle w fazie G1 cyklu i wykazują obniżoną zawartość cyklin oraz czynników transkrypcyjnych. Uznać je można za komórki terminalnie zróżnicowane, które mogą jednakże żyć przez długi okres.

Starzenie chronologiczne obserwuje się przede wszystkim w komórkach niedzielących się lub wolno dzielących. Na po-

ziomie morfologicznym komórki te cechują się spłaszczeniem kształtu, zwiększonymi rozmiarami (**hipertrofia**), a także wzrostem liczby oraz rozmiarów lizosomów i mitochondriów, a także rozdzieleniem cysterii siateczki śródplazmatycznej. W lizosomach pojawia się aktywność  **$\beta$ -galaktozydazy**, stanowiącej jedną z cech starzejących się komórek. W jądrze komórkowym daje się zauważyć zagęszczenie chromatyny, czyli tzw. **pyknozę jąder komórkowych**, a w cytoplazmie demontaż elementów cytoszkieletu. W błonie komórkowej zmienia się gęstość rozmieszczenia receptorów i białek transportowych, z czym wiążą się zmiany w transdukcji sygnałów.

Zmiany morfologiczne wynikają ze zmian biochemicznych. Kondensacja chromatyny jest spowodowana zmianami w poziomie metylacji DNA (zasadniczo obniża się, ale w określonych regionach np. przy zasadach CG wzrasta) oraz deacetylacją histonów. Ta ostatnia przebiega w sposób ogniskowy, powodując powstawanie ognisk heterochromatyny związanych ze starzeniem się (SAHF, *senescence associated heterochromatin foci*). Częstym zjawiskiem jest zmiana ekspresji genów powodująca wydzielanie przez komórki białek związanych z procesem starzenia się (SASP, *senescence associated secretory phenotype*), wśród których – oprócz cytokin pozapalnych i czynników wzrostu – znajdują się również enzymy degradujące substancję międzykomórkową.

Wzrost rozmiarów komórek i ich organelli przypuszczalnie wynika z dążenia komórki do skompensowania zmniejszonej aktywności enzymów przez wytwarzanie tych enzymów w nadmiarze. W starzejących się komórkach dochodzi bowiem do stopniowego spadku aktywności enzymatycznej i spowolnienia procesów metabolicznych. Wynikać to może z uszkodzeń w genach kodujących poszczególne enzymy albo z zaburzeń w komunikacji jądro-cytoplazmatycznej związanych z degradacją nukleoporynu. Kluczowe znaczenie dla procesu starzenia się mają defekty dotyczące systemów naprawczych DNA, gdyż powodują kaskadowe przyrastanie nieprawidłowo funkcjonujących białek. Być może tym należy też tłumaczyć gromadzenie się agregatów białkowych w cytoplazmie. Inny charakterystyczny objaw stanowi odkładanie się w cytoplazmie **lipofuscyny**, zwanej barwnikiem starzenia, oraz ekspresja w błonie komórkowej „**antygeny starzenia się**”, stanowiącego zmodyfikowany transporter anionowy. Lipofuscyna jest produktem niepełnej degradacji fosfolipidów błonowych. Stopniowo, w ciągu kilkudziesięciu lat życia osobniczego zajmuje ona coraz większe obszary w cytoplazmie neuronów i kardiomiocytów.

Wśród przyczyn procesu starzenia wymienia się odpowiednie konstelacje genetyczne oraz działanie czynników zewnętrznych. Chociaż pojawiają się próby identyfikacji pojedynczych genów odpowiedzialnych za to zjawisko, to wydaje się bardziej prawdopodobne, że w grę wchodzi dezaktywacja lub aktywacja wielu różnych genów, w tym **aktywacja genów supresorowych**. Genetycznie uwarunkowana jest też sprawność systemów unieszkodliwiania wolnych rodników (zob. dalej).

Czynniki zewnętrzne mogą działać na poziomie genomu albo innych wielkocząsteczkowych składników organizmu. Ewentualne zmiany dotyczące genomu to modyfikacje epigenetyczne, mutacje lub uszkodzenia DNA. Uszkodzenie odcinków jądrowego DNA kodujących systemy naprawy sprzyja dalszemu rozprzestrzenianiu się nieprawidłowości w strukturze DNA (**teoria sumowania się błędów**). Wśród czynników uszkadzających DNA (a także inne wielkocząsteczkowe składniki komórki) zwrócić należy uwagę przede wszystkim na wolne rodniki, których wewnątrzkomórkowa eliminacja wraz ze spadkiem ilości antyoksydantów staje się stopniowo coraz mniej efektywna. Szczególnie narażone na działanie wolnych rodników jest DNA mitochondrialne ze względu na ich generowanie na miejscu, w trakcie procesów oddychania tlenowego, co prowadzi do mutacji zmniejszających efektywność fosforylacji oksydatywnej. Obniżenie poziomu produkcji energii w komórkach i wynikający stąd spadek poziomu NAD<sup>+</sup> dezaktywuje zależne od NAD białka sirtuiny (Sir, *silent information regulator*), które poprzez wpływ na metabolizm komórek spowalniają starzenie się i wydłużają czas życia komórek. Tempo wytwarzania wolnych rodników jest na ogół proporcjonalne do intensywności metabolizmu komórkowego, z czego wynikać ma korzystny wpływ ograniczenia podaży kalorii.

Innym procesem, z którym wiąże się ostatnio zaburzenia funkcji komórek związane z ich starzeniem się, jest glikacja, tj. nieenzymatyczne przyłączanie reszt cukrowych (glukozy, a zwłaszcza fruktozy) do wielkocząsteczkowych składników komórki.

## ZAGADNIENIA KLINICZNE

Białka z grupy sirtuin stanowią przedmiot zainteresowania badaczy pod kątem modulowania ich aktywności i wpływu w ten sposób na schorzenia związane z wiekiem (w tym choroby neurodegeneracyjne), a być może również na długość życia.

Już od dawna przyjmuje się, że podaż substancji o działaniu antyoksydacyjnym może spowalniać procesy starzenia się komórek. Podobny efekt ma wywierać blokowanie rapamycyną kinazy mTOR, która m.in. hamuje autofagię, uniemożliwiając komórkom pozbycie się balastu uszkodzonych organelli lub agregatów nieprawidłowo uformowanych białek.

### 1.10 Zaprogramowana śmierć komórki

Obumieranie komórek stanowi istotny warunek regulacji rozmiarów organizmu, narządów i tkanek (**homeostaza komórkowa**), a także element przebudowy narządów, ich zanikania

w okresie płodowym lub późniejszym oraz selekcji immunologicznej. Tę naturalnie występującą śmierć komórek określa się terminem śmierci zaprogramowanej i utożsamia najczęściej z **apoptozą**.

**Zaprogramowana śmierć komórki** oznacza samodestrukcję komórki w wyniku uruchomienia odpowiednich mechanizmów wewnętrznych. Podstawą samodestrukcji w apoptozie jest aktywacja wewnątrzkomórkowych enzymów z grupy proteaz cysteinowych, specyficznych dla asparagianinu, zwanych **kaspasami**. Kaspazy występujące w komórce dzielą się na dwie grupy: **kaspazy inicjatorowe** i **kaspazy efektorowe** (inaczej egzekutorowe). Większość z nich obecna jest stale w cytoplazmie, lecz przy braku właściwego sygnału pozostają one nieaktywne (jako **prokaspazy**).

Kaspazy inicjatorowe są cząsteczkami większymi, z dodatkowymi domenami ułatwiającymi ich grupowanie na zrębie stworzonym przez inne białka, co umożliwia ich autoaktywację. **Autoaktywacja** polega na wzajemnym odcięciu fragmentów blokujących enzym. Kaspazy efektorowe aktywowane są z kolei poprzez proteolityczne działanie uaktywnionych uprzednio kaspaz inicjatorowych.

W komórkach ssaków istnieje ok. 14 różnych kaspaz, a ich zaangażowanie w określonej sytuacji zależy od rodzaju bodźca uruchamiającego proces.

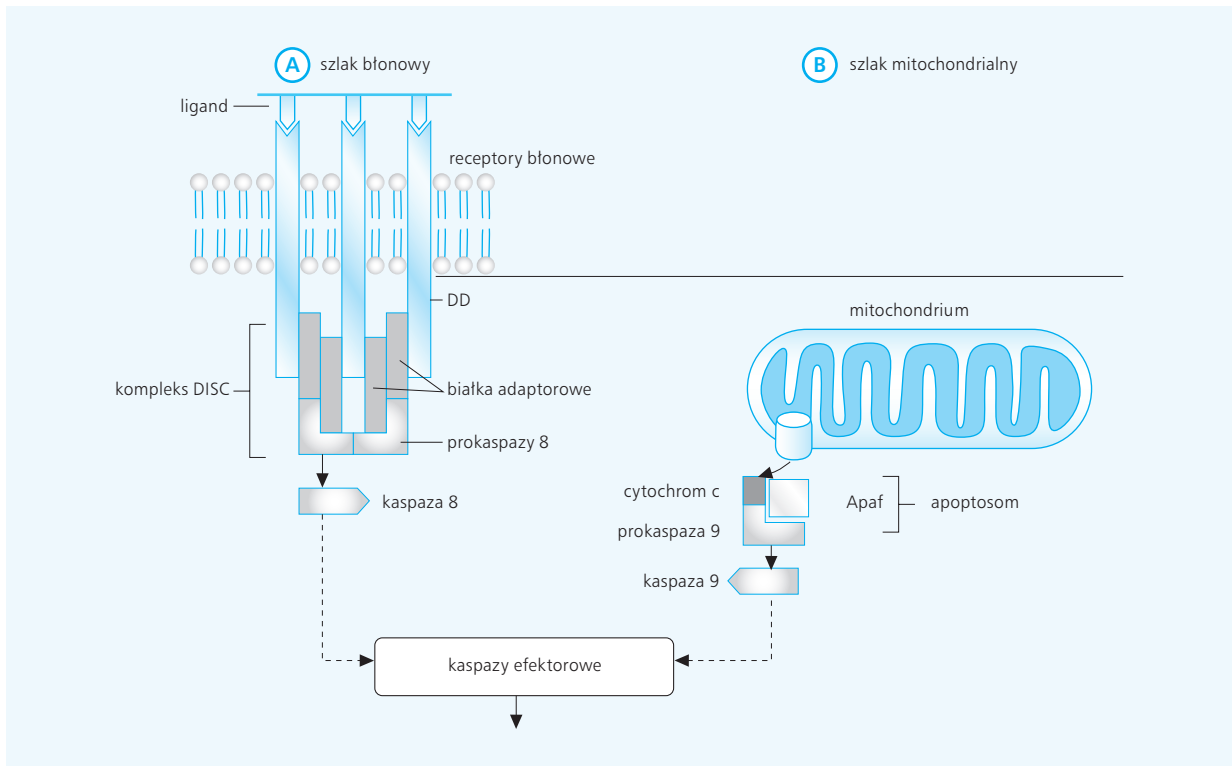
Uruchomienie programu apoptozy może być spowodowane albo sygnałami pochodzącymi z wnętrza komórki, albo sygnałami dochodzącymi do niej z otoczenia. Indukcja apoptozy może się rozpoczynać od receptorów błonowych (szlak błonowy) albo od białek związanych z mitochondriami (szlak mitochondrialny) (ryc. 1.20).

**Szlak błonowy** zostaje uruchomiony przez ligandy działające na receptory błonowe. Najważniejsze z nich to **rodzina receptorów dla czynnika martwicy nowotworów** (TNF, *tumor necrosis factor*), tj. TNF-R1 i TNF R2, a także FAS (inaczej CD95 lub APO-1) i dla związanego z TNF czynnika indukującego apoptozę (TRAIL, *TNF related apoptosis inducing ligand*).

Trimeryzacja receptorów wywołana przyłączeniem do nich ligandu powoduje powstanie tzw. **kompleksu DISC** (*death inducing signalling complex*). W jego skład wchodzi odcinki cytozolowe receptorów zawierające domeny śmierci (DD, *death domains*), które wiążą za pomocą analogicznych domen DD białka adaptorowe (FADD, *fas associated death domain*, TRADD, *TNF receptor 1 associated death domain*). Te z kolei rekrutują prokaspazy inicjatorowe 8 i 10.

W wytworzonym w ten sposób kompleksie białkowym prokaspazy zostają zbliżone do siebie na zrębie białek adaptorowych, po czym aktywują się przez wzajemne odcięcie fragmentu blokującego. Uaktywnione kaspazy inicjatorowe uruchamiają następnie kaskadę aktywacji kaspaz efektorowych.

**Mitochondrialny szlak apoptozy** jest indukowany albo bezpośrednim oddziaływaniem z zewnętrzną błoną mitochondrialną (np. reaktywnych form tlenu), albo uszkodze-



**Ryc. 1.20** Mechanizmy indukcji apoptozy. **A.** Poprzez reakcje ligandów z receptorami błonowymi. **B.** Poprzez uwolnienie cytochromu c z mitochondrium. W kompleksach DISC i apoptosom zachodzi odcięcie fragmentu blokującego prokaspazy i aktywacja kaspaz inicjatorowych (8 i 9).

niem chromatyny jądrowej (zob. poniżej), którego efekt stanowi aktywacja genów regulujących przepuszczalność tej błony. Wprowadzenie do błony kanałów kodowanych przez białka z rodziny Bcl-2 (Bax, Bad) umożliwia wydostanie się cytochromu c z przestrzeni międzybłonowej do cytoplazmy. W cytoplazmie cytochrom c wraz z białkiem adaptorowym Apaf (*apoptotic protease activating factor*) oraz cząsteczkami prokaspazy 9 tworzą wielki **kompleks apoptosom**, w obrębie którego dochodzi do aktywacji prokaspazy. Aktywna kaspaza 9 bezpośrednio aktywuje kaspazę 3. Wraz z cytochromem c z mitochondrium wydostaje się tzw. drugi aktywator apoptozy, którego działanie polega na hamowaniu inhibitorów apoptozy (zob. dalej), co znajduje swój wyraz w jego nazwie – Smac/Diablo (*second mitochondria derived activator of caspases/direct inhibitor of apoptosis (IAP) binding protein with low pl*).

Kaspaza 3 jest najważniejszą z kaspaz efektorowych. Powoduje ona proteolityczną aktywację innych enzymów, bezpośrednio odpowiedzialnych za określone zmiany w komórce: rozpad laminy otoczki jądrowej, fragmentację jądrowego DNA, degradację białek szkieletu błonowego.

Dodatkowy szlak apoptozy rozpoczyna się w siateczce śródplazmatycznej, w warunkach jej przeładowania niepożądanymi peptydami, od uwolnienia jonów  $\text{Ca}^{2+}$ , pod któ-

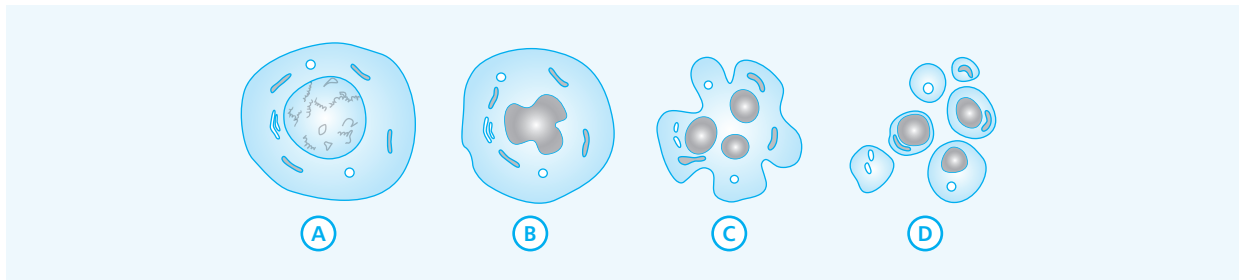
rych wpływem inna proteaza kalpaina aktywuje kaspazę 12, a ta z kolei kaspazę 3.

Nie do końca wyjaśniony jest mechanizm apoptozy dojrzałych erytrocytów, które nie mają jądra, mitochondriów ani wspomnianych wyżej receptorów błonowych. Stwierdzono jednak w nich obecność kaspazy 3 oraz kalpaina. Ta ostatnia jest aktywowana przez jony  $\text{Ca}^{2+}$ , których napływ do wnętrza erytrocytów może być stymulowany przez stres oksydacyjny lub szok osmotyczny.

### 1.10.1 Objawy apoptozy

Procesy metaboliczne kierujące komórkę na szlak apoptozy mogą trwać kilka godzin lub dni i stanowią **fazę utajoną**, w ciągu której nie obserwuje się w komórce żadnych zmian.

**Faza egzekucji** trwa natomiast krótko, około pół godziny, i wyraża się daleko idącymi zmianami w morfologii i fizjologii komórki. Najwcześniejszym objawem apoptozy jest przemieszczanie się fosfatydyloseryny z wewnętrznej warstwy dwuwarstwowej lipidowej w błonie komórkowej do warstwy zewnętrznej.



**Ryc. 1.21** Zmiany morfologiczne w przebiegu apoptozy. **A.** Komórka normalna. **B.** Zagęszczenie chromatyny na obwodzie jądra. **C.** Rozpad jądra na pęcherzyki i obkurczenie się całej komórki. **D.** Rozpad komórki na pęcherzyki, zamierające fragmenty jądra i organelle.

Wcześniej pojawiają się charakterystyczne zmiany w jądrze komórkowym: chromatyna ulega zagęszczeniu i skupia się na obwodzie jądra (ryc. 1.21). Otoczka jądrowa zapada się w głąb jądra, zniekształcając w sposób widoczny jego kontury, a następnie powoduje rozpad jądra na różnej wielkości pęcherzyki. DNA chromatyny jądrowej podlega cięciu na oligonukleotydy o długości ok. 200 par zasad. Cała komórka ulega obkurczeniu, a cytoplazma zagęszczeniu. W końcowym etapie komórka rozpada się na pęcherzyki zawierające fragmenty jądra lub organelle komórkowe. Pęcherzyki (ciałka) apoptotyczne zostają sfagocytowane przez makrofagi albo sąsiadujące komórki i w ten sposób obumarła komórka znika bez śladu. Sygnał do fagocytozy może stanowić ekspozycja fosfatydyloseryny na powierzchni błony komórkowej, modyfikacja reszt cukrowcowych wchodzących w skład glikokaliks lub adhezja do błony składników dopełniacza oraz trombospondyny. Eliminacja pęcherzyków apoptotycznych zapobiega ewentualnym procesom zapalnym wywołanym przez składniki uwalniane z nich w wyniku rozpadu, a także zapobiega indukcji reakcji autoimmunologicznych skierowanych przeciwko zmienionej powierzchni błony komórkowej.

W pokrywach nabłonkowych pełniących funkcje barierowe komórki podlegające apoptozie są w całości wyrzucone (wyciskane) z nabłonka na zewnątrz, dzięki aktywnemu skurczowi pierścieni aktywno-miozynowych w komórkach sąsiednich.

W warunkach stresu komórki apoptotyczne mogą wytwarzać sygnały mitotyczne i indukować kompensacyjną proliferację (gojenie się ran, regeneracja tkanek, rozwój guzów).

### 1.10.2 Regulacja apoptozy

Proces apoptozy jest poddany podstawowej kontroli przez protoonkogeny i geny supresowe kodujące białka o przeciwstawnej funkcji. **Produkty protoonkogenów** najczęściej hamują apoptozę, a **produkty genów supresorowych** promują ją.

Główną rolę w skierowaniu komórek na szlak apoptozy odgrywa białko p53, będące produktem genu supresorowego. Zadanie białka p53 polega na indukcji transkrypcji genów *PIG* (*p53-induced genes*), w tym oksydoreduktaz, których wzmożona aktywność skutkuje uszkodzeniem mitochondriów, a także na indukcji białek typu Bax oraz receptorów błonowych Fas i TRAIL. Jednakże produkt innego genu supresorowego, białko Rb, hamuje apoptozę. Możliwe są również układy bardziej złożone, tak jak w przypadku protoonkogenów rodziny *bcl-2*, gdy jedno białko (Bcl-2) mają działanie antyapoptotyczne, a inne, np. wspomniane Bax i Bad – proapoptotyczne.

W cytoplazmie normalnych komórek obecne są stale **białka o charakterze inhibitorów apoptozy** (IAP, *inhibitor of apoptosis protein*), których przedstawicielem jest surwiwina. Białka te reagują bezpośrednio z prokaspazami lub kaspazami, blokując ich aktywację. Inna grupa cytoplazmatycznych białek hamujących apoptozę to **białka „uciszające” domeny śmierci** (SODD, *silencer of death domains*).

Pewną ochronę komórki przed apoptozą zapewniają także **białka szoku cieplnego** (HSP, *heat shock proteins*).

### 1.10.3 Indukcja apoptozy

Choć program apoptozy jest zakodowany w genomie komórki, a kaspazy niezbędne do jego egzekucji znajdują się (w formie nieczynnej) w cytoplazmie, uruchomienie całego procesu najczęściej wymaga bodźców zewnętrznych.

W części komórek program apoptozy wydaje się z góry nastawiony i określone bodźce działające z zewnątrz służą do jego wyłączenia. Takimi antyapoptotycznymi sygnałami są czynniki wzrostowe albo ustalone kontakty komórek z błoną podstawną lub komórkami sąsiednimi. Niedobór czynników wzrostowych oraz zerwanie kontaktów komórek z otoczeniem wystarczają wtedy do wywołania apoptozy. Ten rodzaj apoptozy obserwuje się np. w przypadku neuronów, którym

w trakcie rozwoju zarodkowego nie udało się wytworzyć kontaktów synaptycznych z komórkami docelowymi.

W warunkach fizjologicznych induktorami apoptozy mogą być też hormony, np. glikokortykoidy, hormony płciowe, hormon adrenokortykotropowy (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), a także cytokiny, takie jak TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ , interleukiny (1/3, 3,6). Przykładami apoptozy sterowanej hormonalnie są inwolucja grasicy w okresie pokwitania oraz atrezja pęcherzyków jajnikowych.

Ważnym czynnikiem indukującym apoptozę jest **ligand Fas**, reagujący z receptorem błonowym Fas. Może on występować w postaci wolnej albo jako białko błonowe. Błonowy ligand Fas może podlegać ekspresji na tych samych komórkach, które zawierają receptor Fas, a zatem powodować autoindukcję apoptozy. Autostymulacja apoptozy wywołana w ten sposób stanowi podstawę eliminacji aktywowanych limfocytów T i B podczas odpowiedzi immunologicznej.

Apoptozę w komórkach docelowych indukują także limfocyty cytotoksyczne, wprowadzając do nich **granzymy**, czyli proteazy serynowe, które bezpośrednio inicjują aktywację kaspaz.

Bodźcem proapoptocycznym są również uszkodzenia DNA wywołane czynnikami chemicznymi (wolne rodniki, leki, związki toksyczne, takie jak cyjanki, alkohol) lub fizycznymi (promieniowanie  $\gamma$  i ultrafioletowe, szok zimny i ciepły).

#### 1.10.4 Inne rodzaje regulowanej śmierci komórki

Oprócz opisanej powyżej apoptozy istnieją również inne rodzaje śmierci komórki realizowanej za pomocą mechanizmów wewnętrznych, by wspomnieć tylko autofagię, nekroptozę i anoikis.

**Autofagia**, tj. degradacja otoczonych błoną własnych struktur, może służyć zarówno do przetrwania komórki w niekorzystnych warunkach, jak i do doprowadzenia do jej śmierci. Przełączenie autofagii na proces prowadzący do śmierci komórki następuje pod wpływem intensywnego stresu komórkowego. Identyfikacja fragmentów komórki przeznaczonych do degradacji, ich otaczanie przez błonę (najczęściej pochodzącą z gładkiej siateczki śródplazmatycznej) oraz fuzja z lizosomami są sterowane przez szereg białek kodowanych przez geny związane z apoptozą (Atg, *autophagy-related*), po wyłączeniu wspomnianej już kinazy mTOR. Morfologicznym objawem obumierania komórki przez autofagię jest znaczna wakuolizacja cytoplazmy bez zmian w chromatynie jądrowej. Śmierci tej nie towarzyszy też fagocytoza resztek przez komórki sąsiednie.

**Nekroptoza** cechuje się przerwaniem ciągłości błony komórkowej i wylewaniem się zawartości komórki na zewnątrz. W odróżnieniu od nekrozy wywołanej bezpośrednim

uszkodzeniem błony komórkowej, nekroptoza jest uważana za proces indukowany przez receptory dla TRAF, wirusy lub uszkodzenie DNA. W cytoplazmie powstają kompleksy zwane **nekrosomami**, w których białka adaptorowe RIR (*receptor interacting serine/threonine protein kinases*) aktywują drogę fosforylacji białka MLKL (*mixed lineage kinase domain-like*). Te ostatnie wbudowują się w błonę komórkową i tworzą pory, przez które napływają jony Na<sup>+</sup> i Ca<sup>2+</sup> powodujące wzrost ciśnienia osmotycznego i następne rozerwanie błony komórkowej. Prawdopodobnie podobne zjawisko dotyczy również błony lizosomów, z których uwalniają się enzymy uszkadzające sąsiednie struktury.

Nazwą anoikis określa się apoptozę komórek nabłonkowych wywołaną zerwaniem przez nie kontaktu z substancją międzykomórkową. Sygnał uruchamiający ostatecznie mitochondrialny szlak aktywacji kaspaz jest przekazywany przez cząsteczki adhezyjne (kadheryny i integryny).

Odmienne formy regulowanej śmierci komórek mogą zastępować klasyczną apoptozę w przypadku braku określonych czynników proapoptocyjnych lub nadmiaru inhibitorów apoptozy, a wspólnym mianownikiem dla wszystkich tych form jest krytyczna rola jonów Ca<sup>2+</sup>.

## ZAGADNIENIA KLINICZNE

Dysregulacja procesu **apoptozy** może się objawiać albo jej niedostatkami, albo nadmiernym występowaniem.

Obniżona zdolność wchodzenia na szlak zaprogramowanej śmierci cechuje większość komórek nowotworowych. Może ona wynikać z dezaktywacji p53 lub Bax, nadekspresji IAP, ekspresji surwiwiny, redukcji receptorów TNF oraz obniżonej ekspresji kaspaz. Wiąże się z tym zwykle zmniejszona wrażliwość komórek nowotworowych na radioterapię lub chemioterapię. Nic dziwnego, że podejmuje się próby terapeutycznej interwencji w proces apoptozy w odniesieniu do komórek nowotworowych poprzez wprowadzanie genów proapoptocyjnych (p53, Bax, kaspazy), sekwencji antysensownych w stosunku do genów antyapoptocyjnych, egzogennych (wirusowych) białek proapoptocyjnych oraz genów dla receptorów śmierci. Zbyt wczesne albo nadmierne obumieranie komórek powoduje ich postępujący ubytek w chorobach neurodegeneracyjnych i demencjach. Indukcja apoptozy wokół obszarów martwicy towarzyszy ostrym epizodom niedotlenienia mięśnia sercowego i mózgu, co prowadzi do powiększenia obszaru zniszczenia. Jednym z możliwych sposobów ograniczenia powstałych ubytków staje się działanie antyapoptocyczne. Zaburzenia apoptozy stanowią również podstawę schorzeń autoimmunologicznych poprzez przeżycie w grasicy limfocytów T zdolnych do reakcji z własnymi antygenami organizmu. Natomiast ubytek limfocytów TCD4 w zakażeniu wirusem HIV jest



spowodowany indukcją ich apoptozy przez glikoproteinę gp120 wirusa.

Autofagia towarzyszy schorzeniom neurodegeneracyjnym i nowotworowym. W tych ostatnich skutki autofagii zależą od fazy rozwoju nowotworu. We wczesnych etapach zahamowanie autofagii sprzyja jego wzrostowi, natomiast w stadiach zaawansowanych, przy dużych rozmiarach guza, degradacja fragmentów komórek związana z nasiloną autofagią dostarcza substancji odżywczych do dalszego wzrostu guza.

Nekroptoza odgrywa znaczącą rolę w procesach zapalnych, reakcjach immunologicznych oraz naprawie tkanek. Na równi z apoptozą może odpowiadać za uszkodzenia występujące w trakcie niedokrwienia i wtórnej reperfuzji mięśnia sercowego, mózgu, nerek. Paradoksalnie nekroptotyczna śmierć komórek wywołana zakażeniem wirusowym (np. przez wirusa ospy krowiej) może mieć pozytywny wpływ na przebieg schorzenia, gdyż zmniejsza liczbę zainfekowanych komórek.

# KONTUREK

# FIZJOLOGIA CZŁOWIEKA

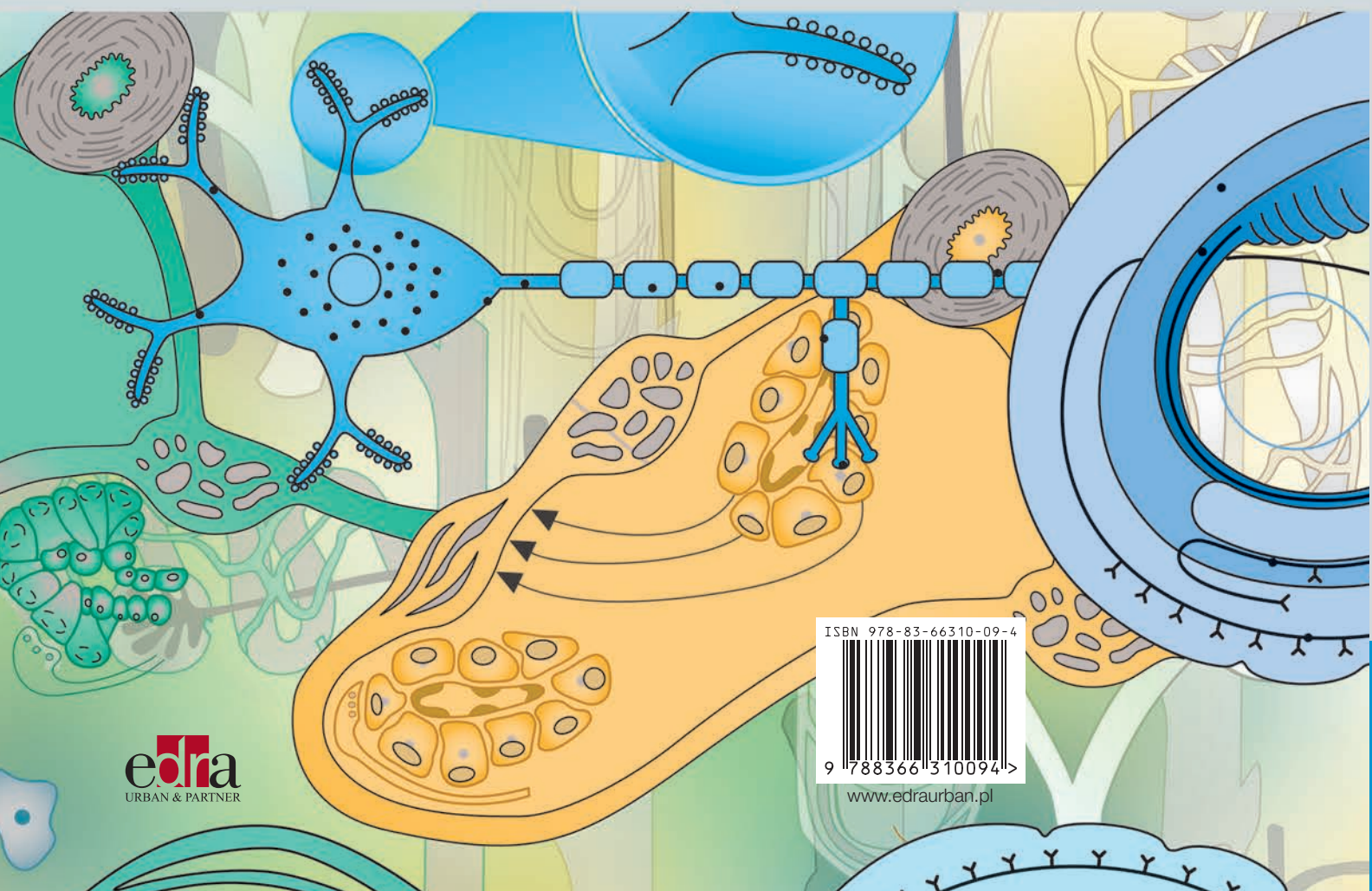
Trzecie wydanie książki *Konturek – Fizjologia człowieka* to kontynuacja podręcznika, którego pomysłodawcą, redaktorem naukowym i autorem wielu rozdziałów był **Profesor Stanisław J. Konturek** – jeden z najbardziej utytułowanych i znanych na świecie polskich lekarzy i naukowców, fizjologów i gastroenterologów.

W opracowaniu obecnego wydania uczestniczyli przedstawiciele większości Katedr Fizjologii w Polsce, a równocześnie uznani specjaliści z dziedzin klinicznych.

Wydanie trzecie zostało wzbogacone o uaktualnione informacje, chociażby z zakresu terapii przeciwwrzepowej, fizjologii zmysłów, funkcjonowania płuc i nerek, fizjologii przewodu pokarmowego, w tym wieloaspektowego udziału mikrobiomu przewodu po-

karmowego na organizm człowieka. Ponadto, kontynuując pionierski zamysł poprzedniego redaktora, tekst uzupełniono o nowe dodatki kliniczne. Przyświecała nam idea, aby obecna forma podręcznika była w jak największym stopniu przydatna studentom w różnych programach nauczania: tradycyjnym, systemowym i problemowym.

Prof. dr hab. med. Tomasz Brzozowski



**edra**  
URBAN & PARTNER

ISBN 978-83-66310-09-4



9 788366 310094 >

[www.edraurban.pl](http://www.edraurban.pl)