



# ROLA WAPNIA W FIZJOLOGII KOMÓRKI

Michał M. Dyzma



*Fundacja na rzecz Nauki Polskiej*

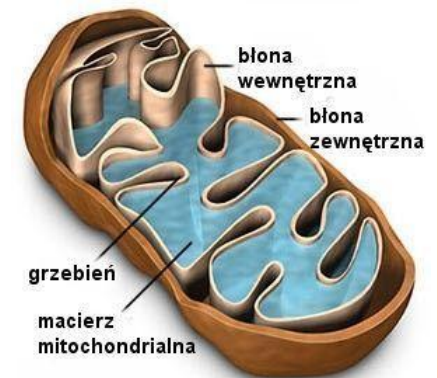
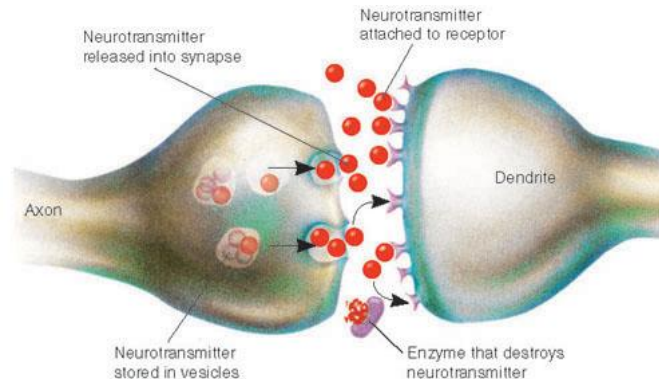
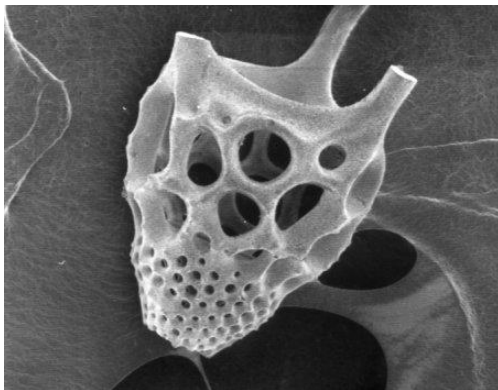


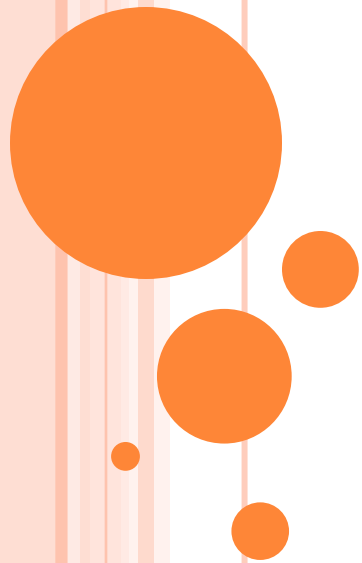
# PLAN REFERATU

- Historia badań nad wapniem
- Domeny białek wiążące wapń
- Homeostaza wapniowa w komórce
  - Komórkowe rezerwuary wapnia
  - Białka buforujące
  - Pompy wapniowe
- Przykłady kaskad sygnałowych z udziałem  $\text{Ca}^{2+}$ 
  - Skurcz mięśnia
  - Rola kalmoduliny w skurczu mięśni gładkich i LTP
  - CICR (Calcium Induced Calcium Release)

# DO CZEGO WYKORZYSTYWANY JEST WAPŃ W ORGANIZMIE

- Budulec szkieletu (90% całego wapnia)
- Pierwotny i wtórny przekaźnik sygnałów wewnątrzkomórkowych
- Regulator procesów uczenia się i pamięci (LTP)
- Regulator metabolizmu (aktywność enzymów cyklu Krebsa)





# HISTORIA

# TROCZĘ HISTORII

- **Sydney Ringer**  
(1836-1910)

Pionier badań nad rolą  
wapnia w organizmie.



# HISTORIA BADAŃ $\text{Ca}^{2+}$

Odkryto udział  $\text{Ca}^{2+}$  w skurczu wyizolowanych serc

1883

1954

Chelatowanie  $\text{Ca}^{2+}$  powoduje relaksację mięśni

Odkryto, że  $\text{Ca}^{2+}$  łączy się z wyizolowaną aktomiozyna, aktywując ją

1959

Odkryto, że  $\text{Ca}^{2+}$  jest aktywnie transportowany i gromadzi się w mitochondriach i ER

1961/62

Wyizolowano pierwsze białko  
wiążące wapń (kalbindyna)

1966

Odkryto pompę wapniową w  
ścianie komórkowej erytrocytów

Odkryto prąd wapniowy  
aktywowany wapniem, wyizolowano  
pompe wapniowa SERCA  
(*Sarco{endo}plasmic reticulum  
Calcium ATPase*)

1970

Odkryto kalmodulinę

Odkryto wpływ  $IP_3$  na uwalnianie  
wapnia z repozytorów ER

1983

Opublikowano strukturę 3D  
pomp SERCA

2002

???

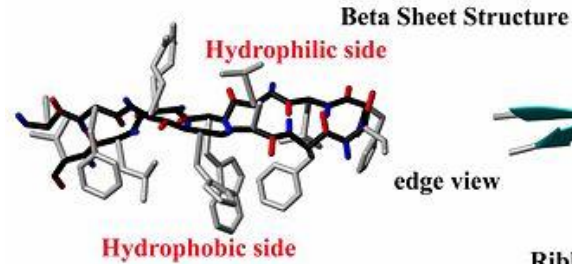
2010-14



# DOMENY BIAŁEK WIĄŻĄCYCH WAPŃ



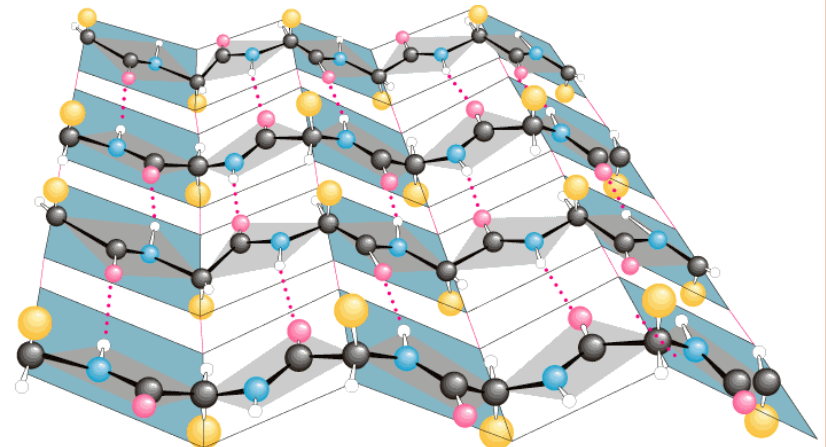
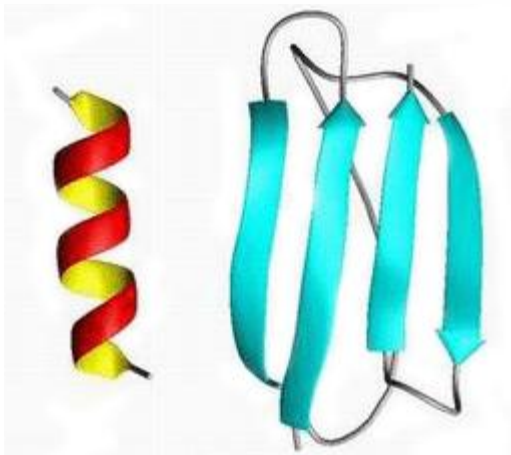
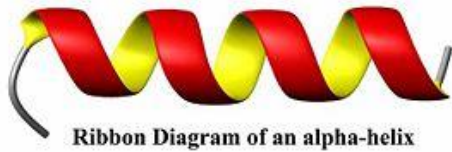
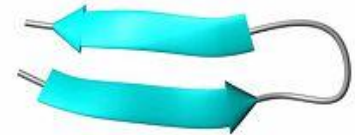
# DRUGORZĘDOWA STRUKTURA BIAŁKA



edge view



Ribbon Representation

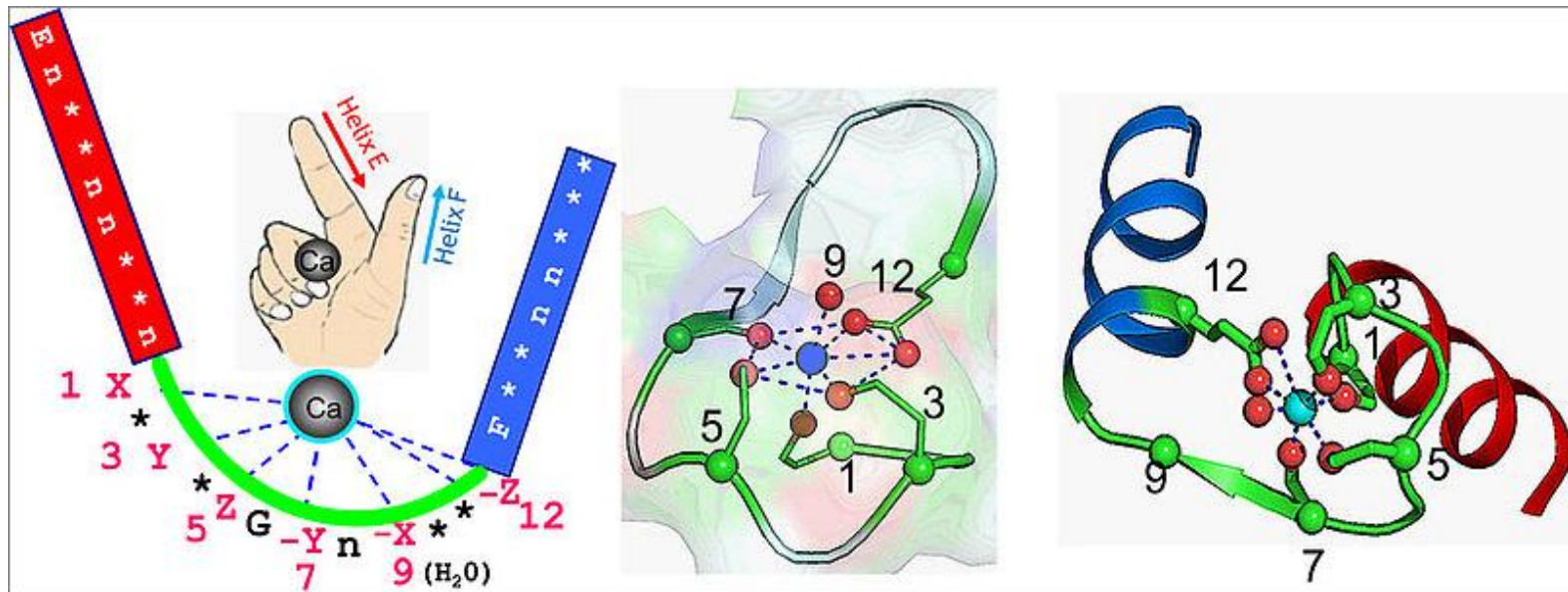


# DOMENY WIAŻĄCE WAPŃ

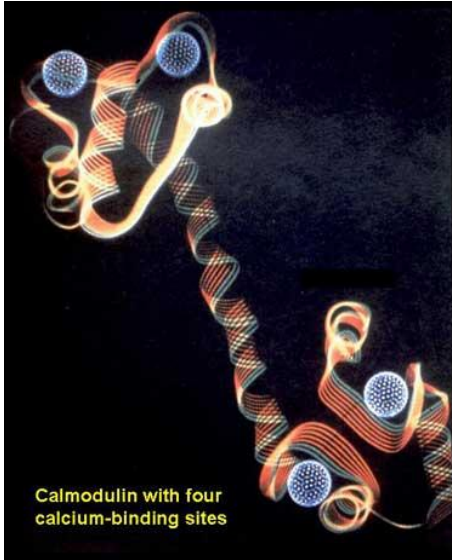
**Domena białkowa:** fragment cząsteczki białka wyodrębniony ze względu na specyficzną strukturę i samoistną zdolność spełniania konkretnej funkcji.

- Domeny E-F (np. kalmodulina)
- Domeny C2 (np. fosfolipaza)

# DOMENY E-F



# KALMODULINA (BIAŁKO NALEŻĄCE DO GRUPY CABP)



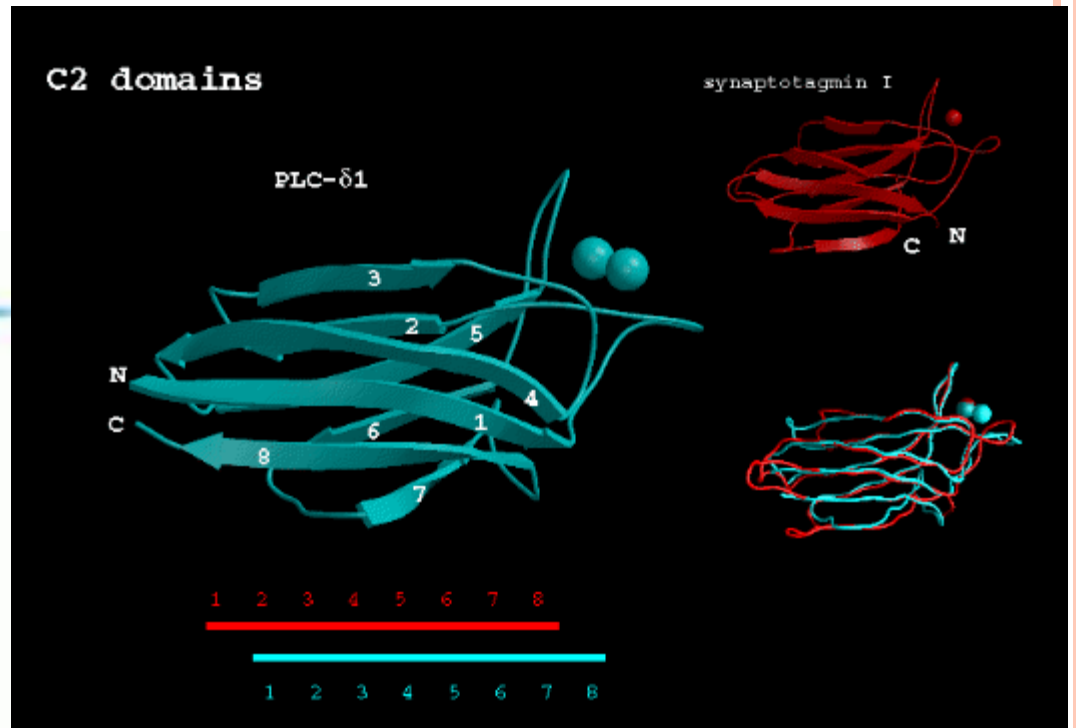
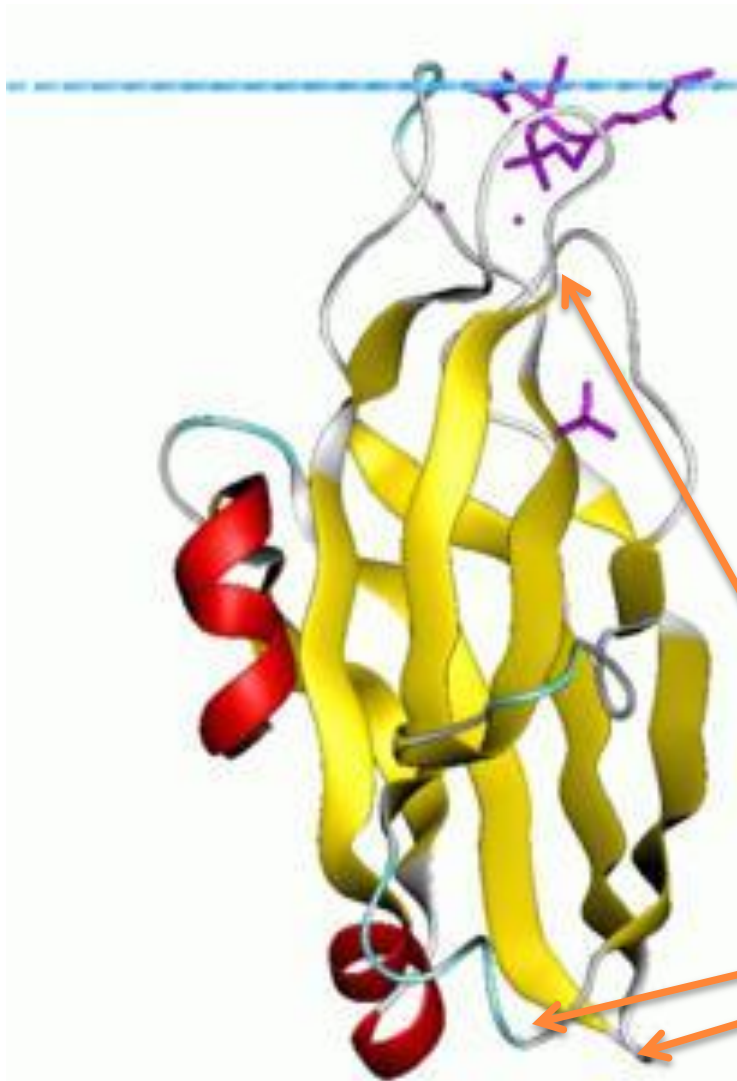
1 mol kalmoduliny wiąże 4 mole Ca<sup>2+</sup>

Po związaniu co najmniej 3 jonów Ca<sup>2+</sup> następuje jej aktywacja

## **Kompleks kalmodulina – Ca<sup>2+</sup> reguluje:**

- kinazy i fosfatazy białkowe
- enzymy [aktywność i lokalizację] (np. enzymy przemian węglowodanów)
- białka wchodzące w skład cytoszkieletu
- uwalnianie neuroprzekaźników

# DOMENY C2

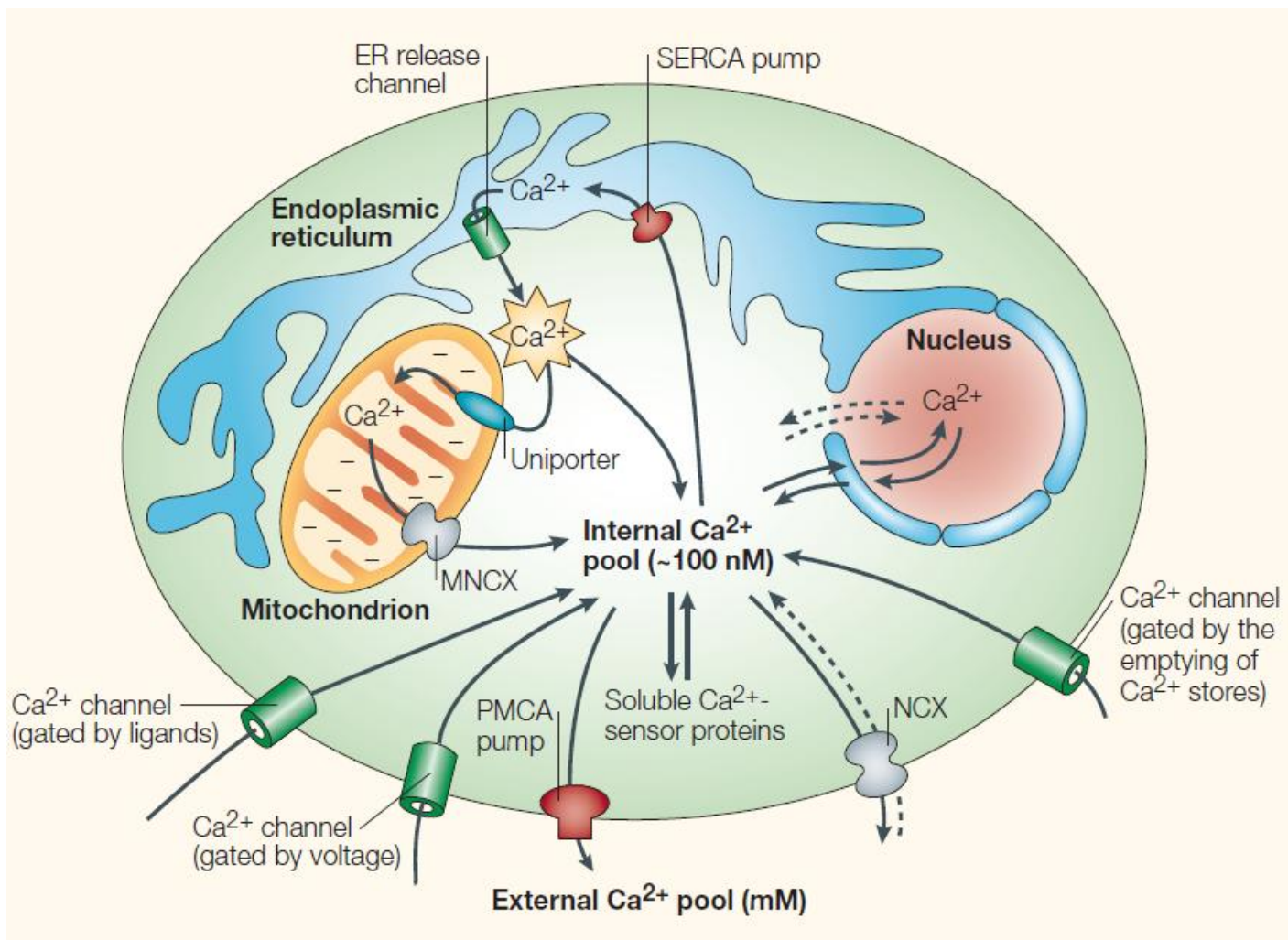


Miejsca wiązania wapnia



# HOMEOSTAZA WAPNIOWA W KOMÓRCIE

# RÓWNOWAGA WAPNIOWA W KOMÓRCZE

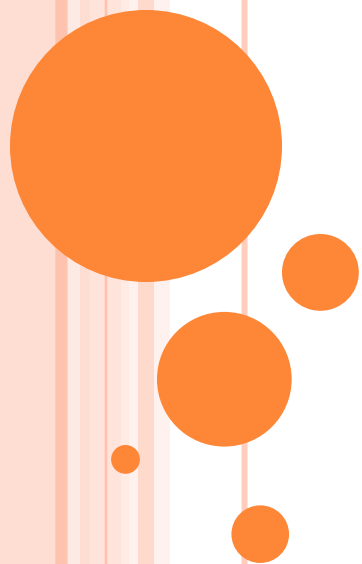


# BIAŁKA ZAANGAŻOWANE W UTRZYMYWANIE

## ODPOWIEDNIEGO STEŻENIA $Ca^{2+}$ W CYTOPLAZMIE:

1. **PMCA** (ang. *plasma membrane  $Ca^{2+}$ -ATPase*) – usuwanie  $Ca^{2+}$  z cytoplazmy na zewnątrz komórki
2. **NCX** (ang.  *$Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ -exchanger*) - usuwanie  $Ca^{2+}$  z cytoplazmy na zewnątrz
3. **SERCA** (ang.  *$Ca^{2+}$  pump of sarco[endo]plasmic reticulum*)- usuwanie  $Ca^{2+}$  z cytoplazmy do ER
4. **DHPR** (ang. *dihydropyridine receptor*) – napływ  $Ca^{2+}$  do cytoplazmy z zewnątrz (bramkowane napięciem)
5. **RyR** (ang. *ryanodine receptor*) - napływ  $Ca^{2+}$  do cytoplazmy z ER



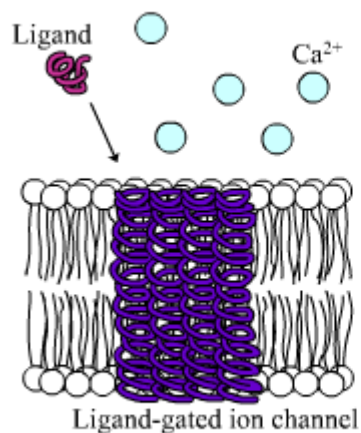


# SZLAKI SYGNAŁOWE

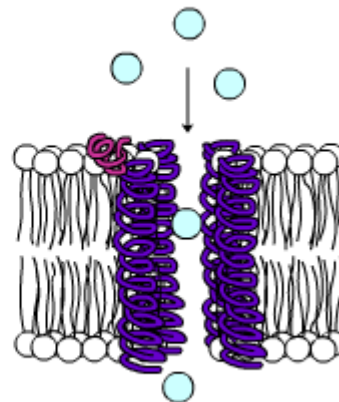
# FUNKCJE WAPNIA W KOMÓRCIE

- Pierwotny przekaźnik informacji
- Wtórny przekaźnik informacji

# WAPŃ JAKO SYGNAŁ PIERWOTNY



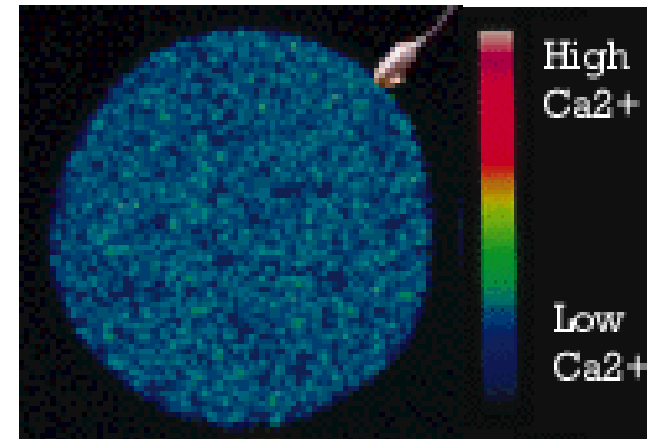
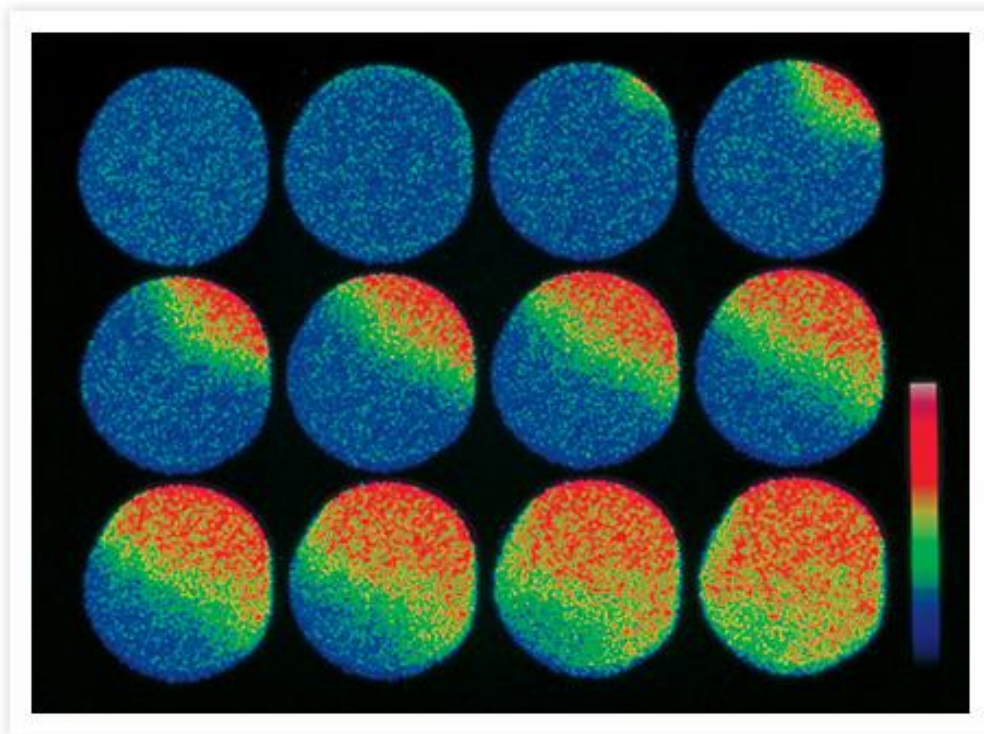
przestrzeń  
międzykomórkowa



wnętrze komórki

Kanały jonowe bramkowane ligandem i /lub napięciem

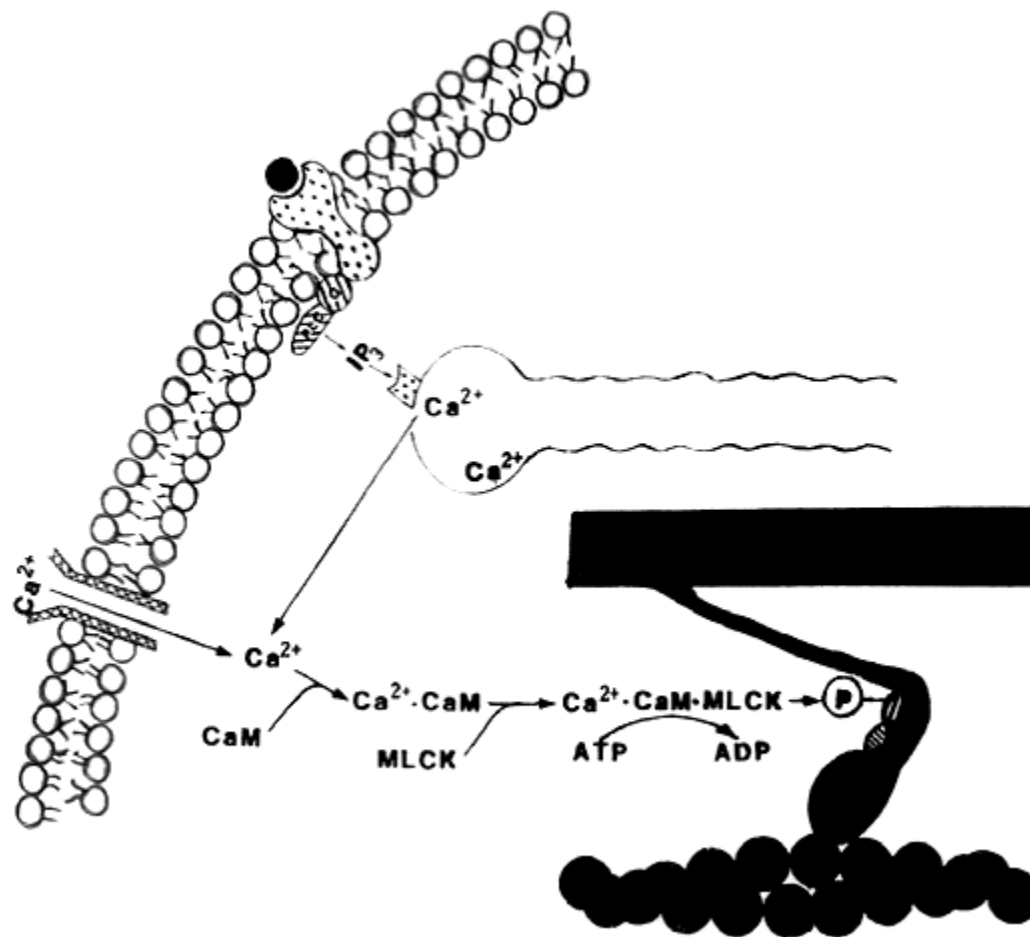
# FALA WAPNIOWA W OOCYCYE



# INNE PRZYKŁADY

- Skurcz mięśnia gładkiego
- Plastyczność synaptyczna

# SKURCZ MIĘŚNIA GŁADKIEGO

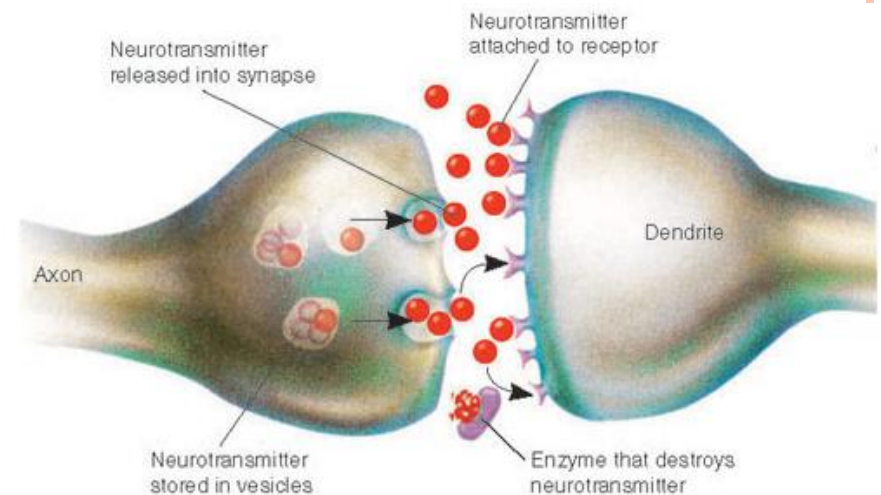


# PLASTYCZNOŚĆ SYNAPTYCZNA

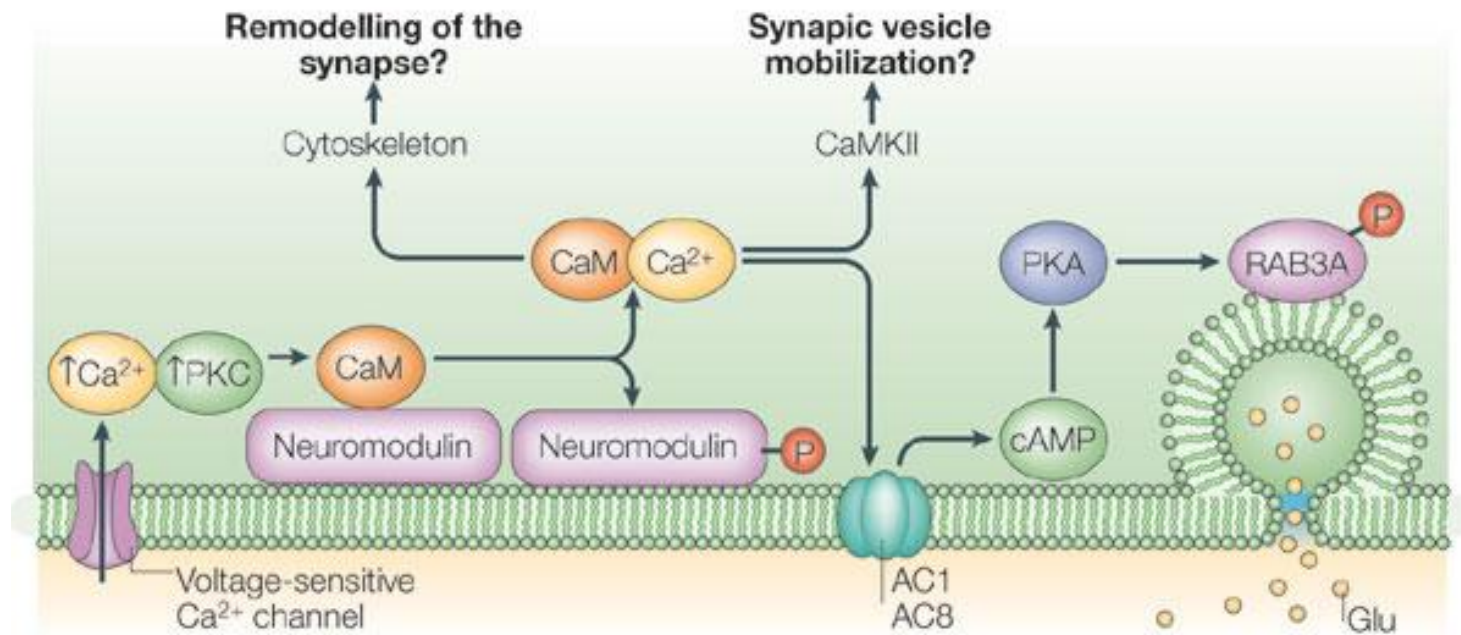


Uczenie się

Konsolidacja pamięci



# PLASTYCZNOŚĆ SYNAPTYCZNA A KALMODULINA



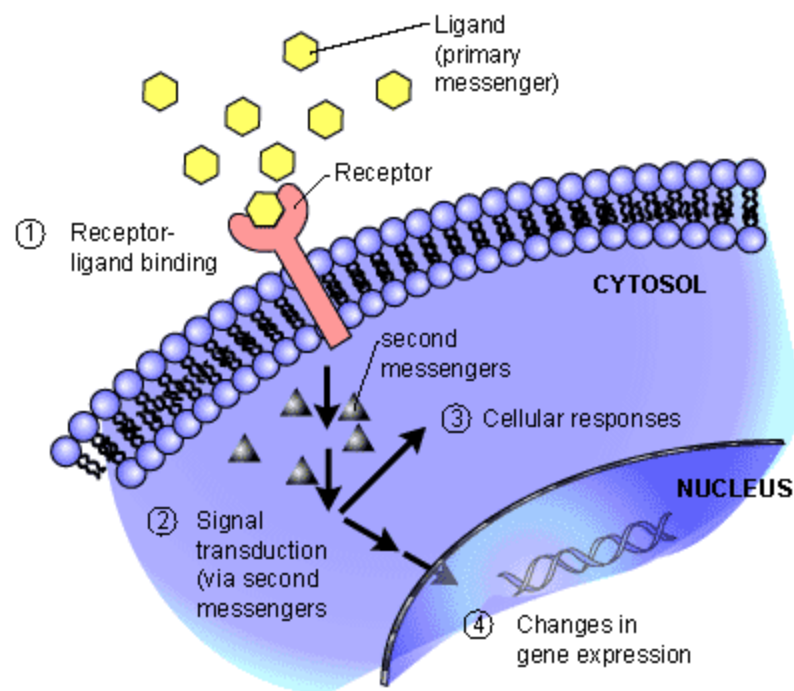
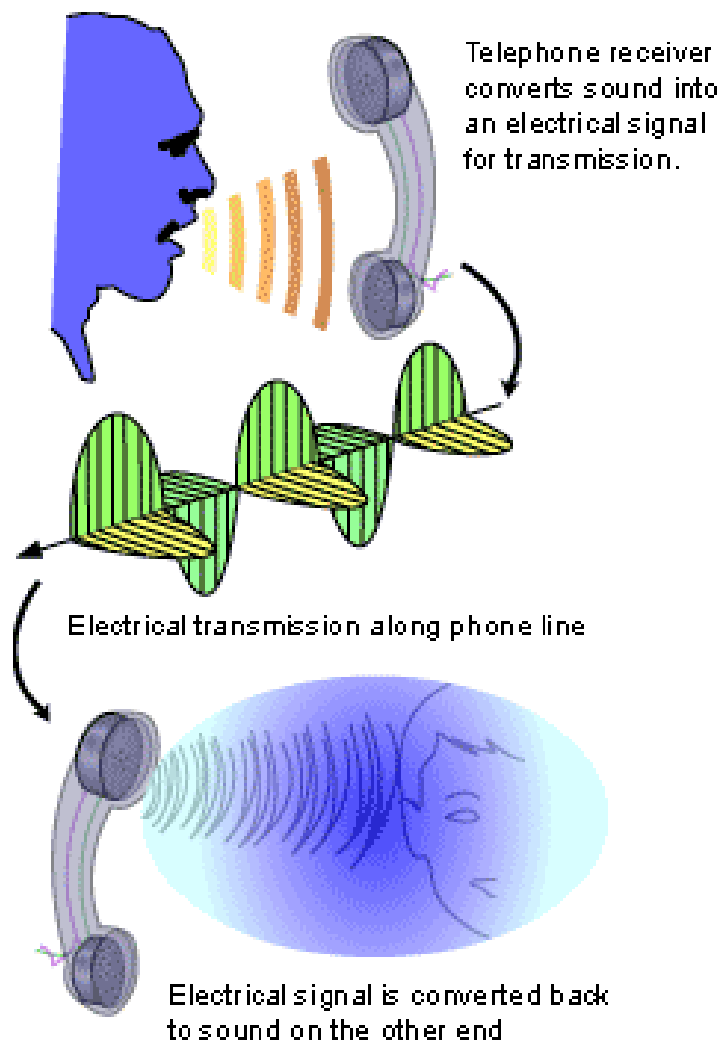
Nature Reviews | Neuroscience

Zhengui Xia & Daniel R. Nature Reviews Neuroscience 2006 (4), 267-276

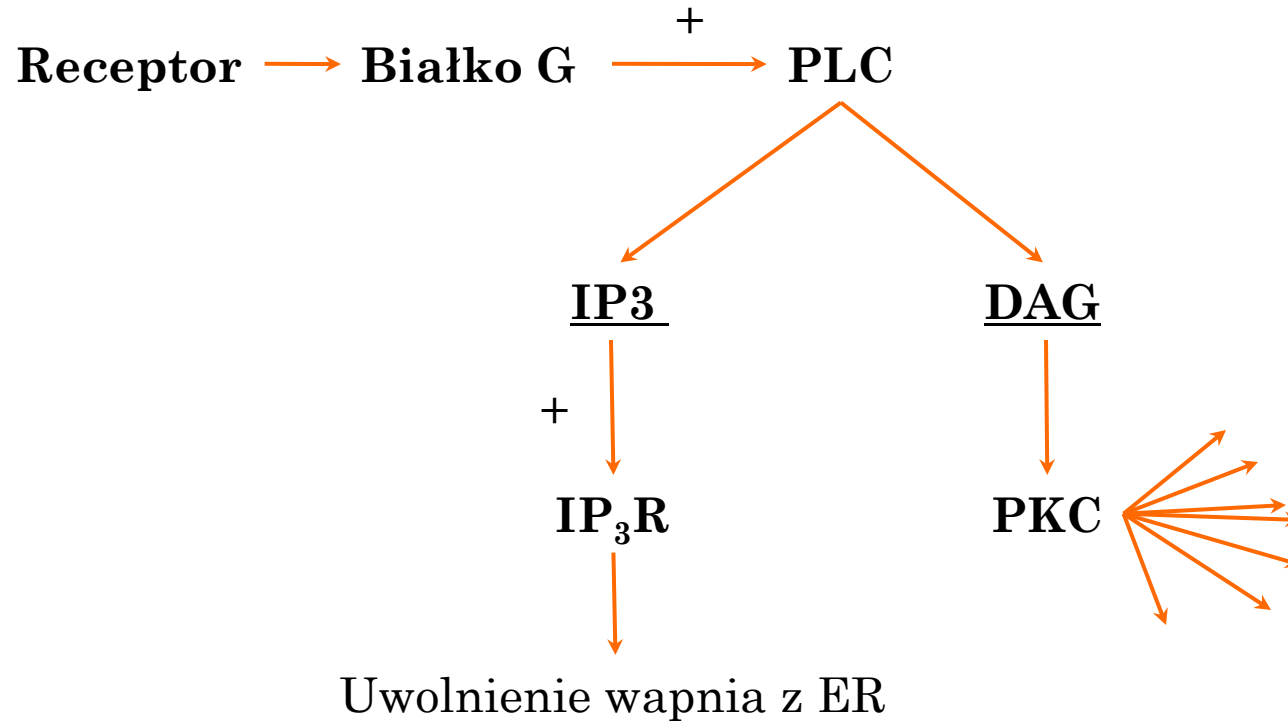


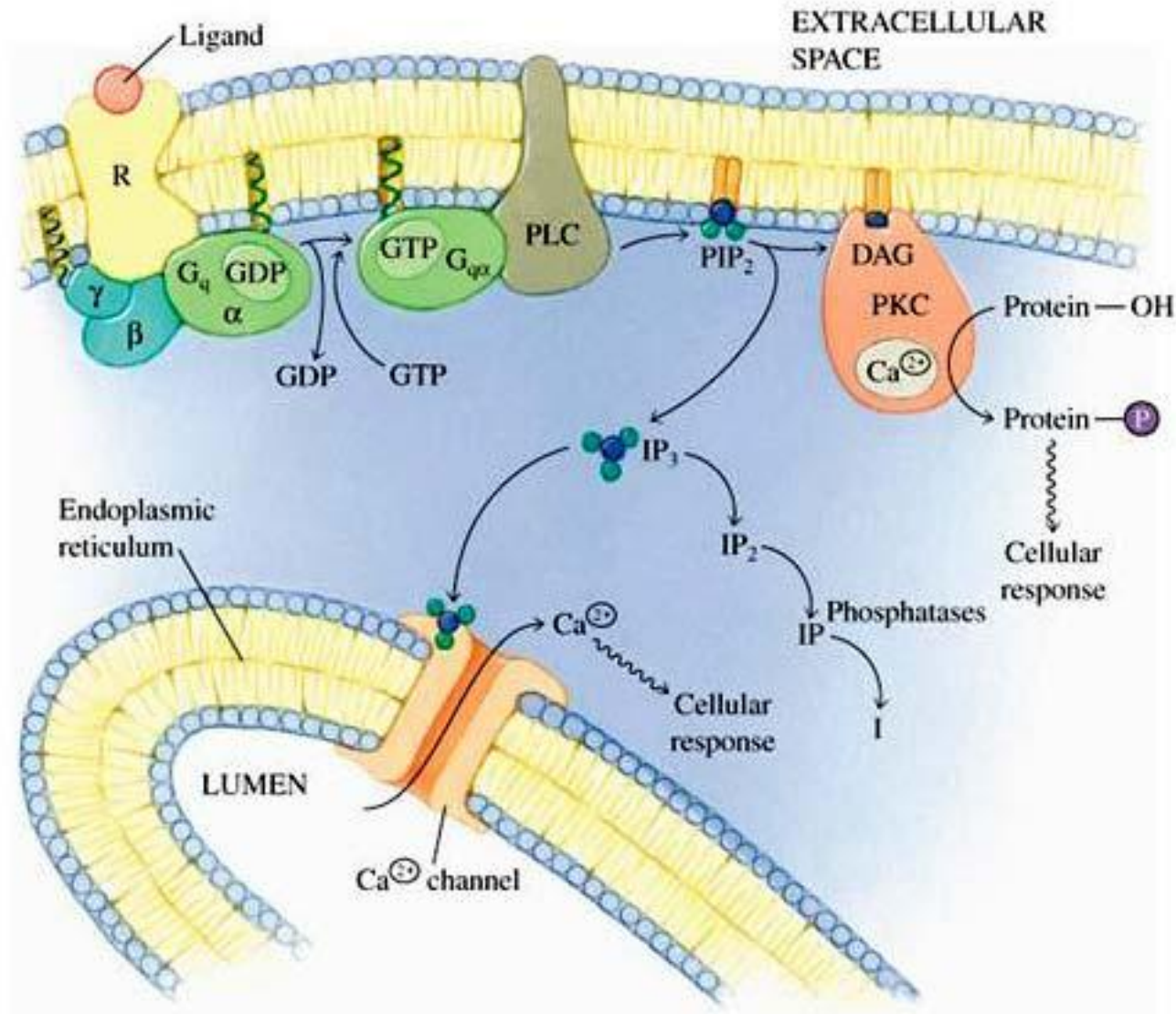
# WAPŃ JAKO SYGNAŁ WTÓRNY

## TRANSDUKCJA SYGNAŁU



# TRANSDUKCJA SYGNAŁU W KOMÓRCIE



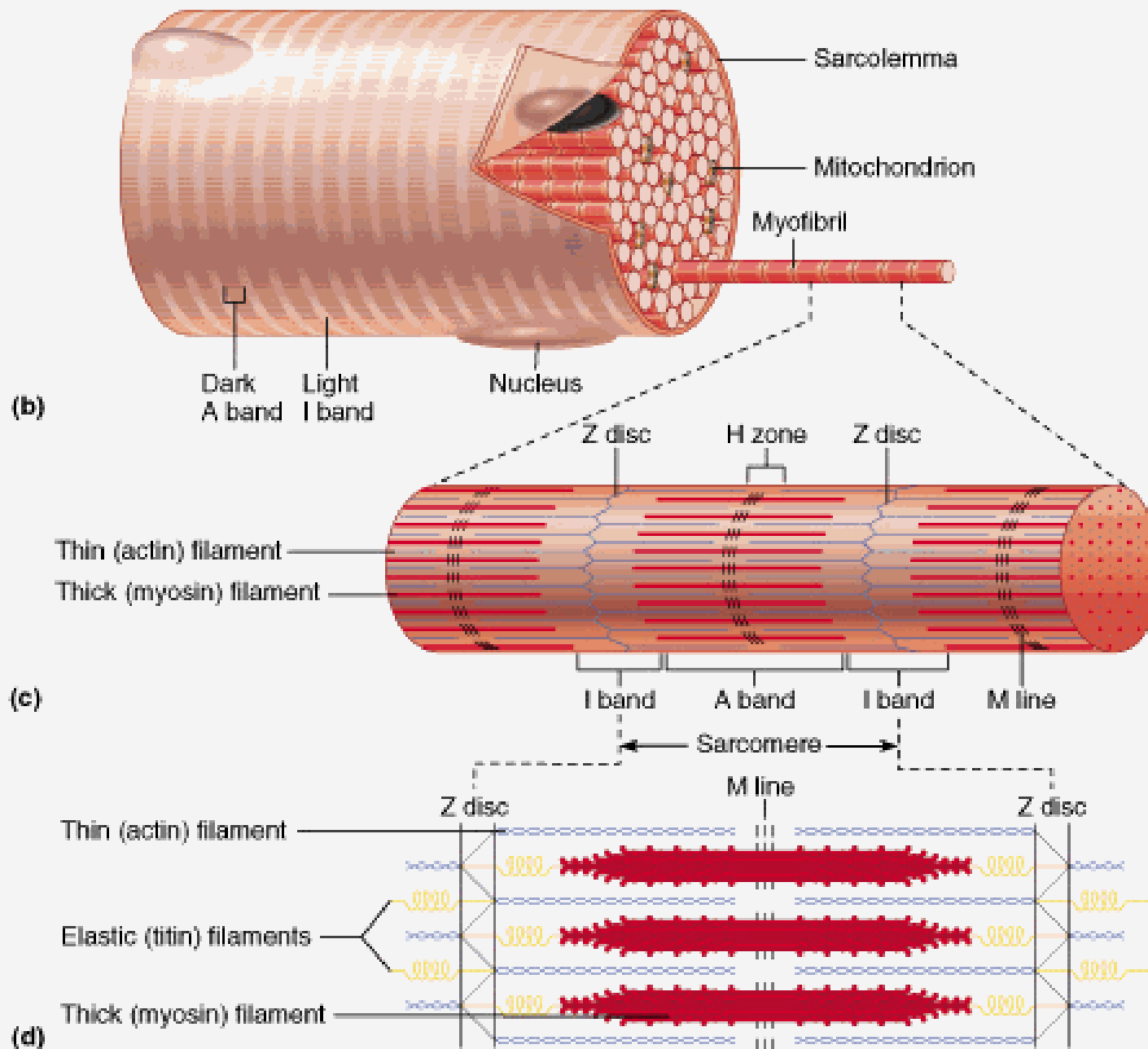


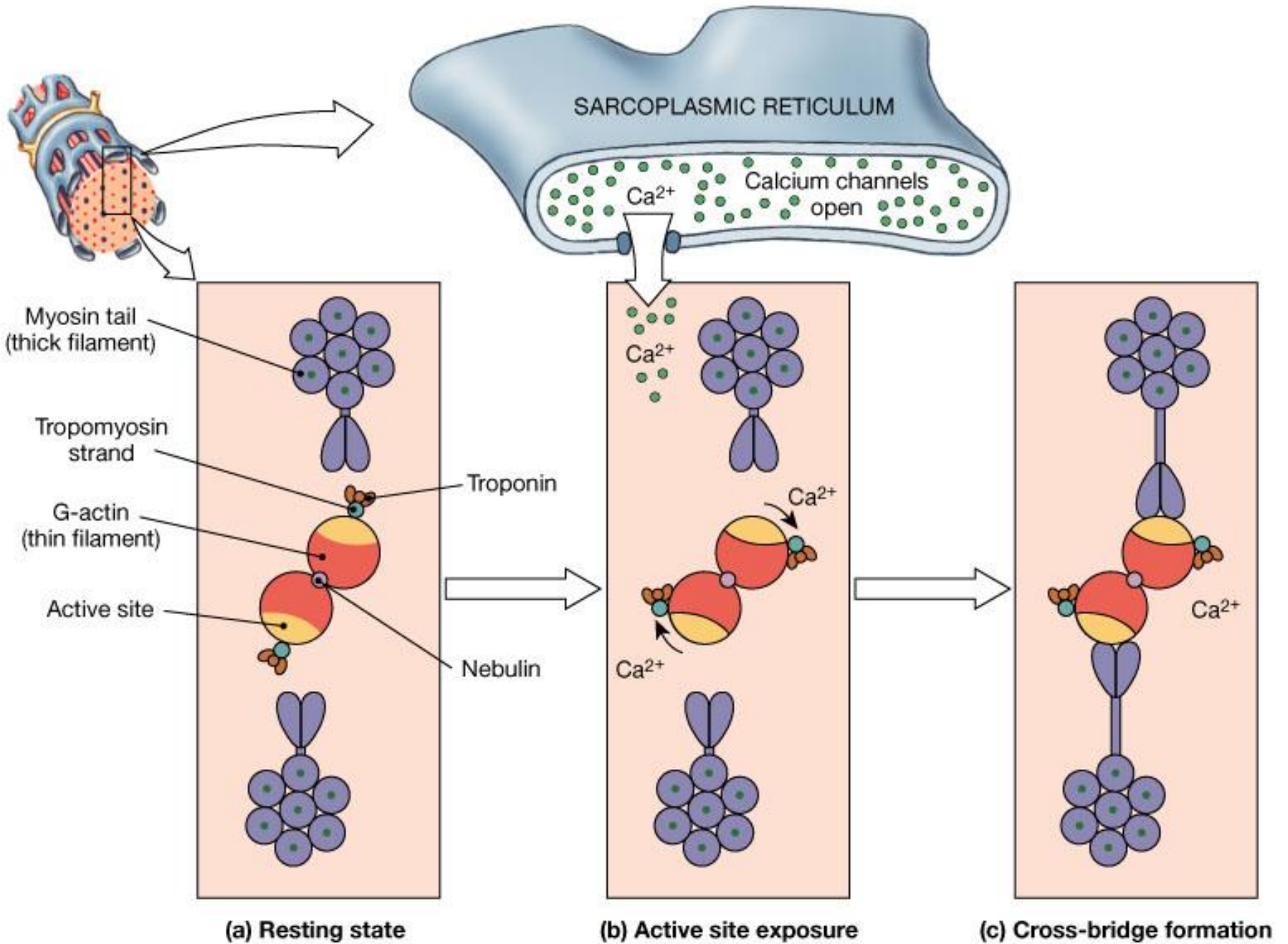
R-receptor; PLC-fosfolipaza C; DAG-diacyloglicerol; PKC-fosfolipaza C; IP<sub>3</sub>-inozytolo 1,4,5-trifosforan; PIP<sub>2</sub>-fosfatydyloinozytolo 4,5-difisforan

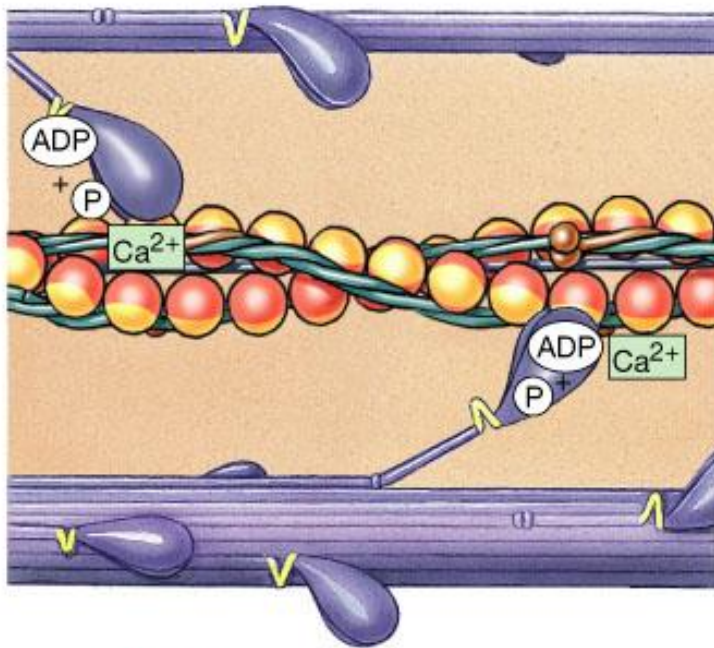


# JAK TEN MECHANIZM WYKORZYSTYWANY JEST W KOMÓRCE?

- Skurcz mięśni szkieletowych
- Aktywacja transkrypcji szerokiej gamy genów
- Apoptoza

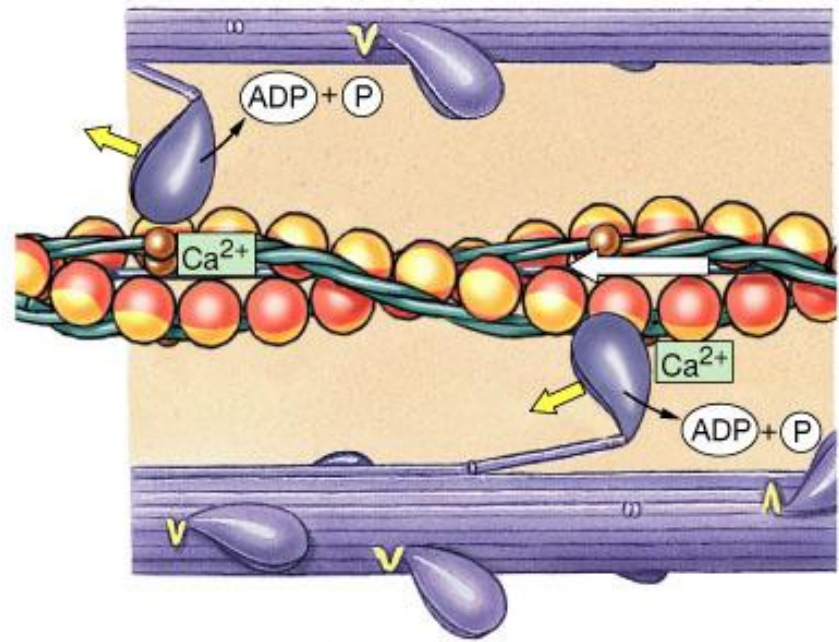






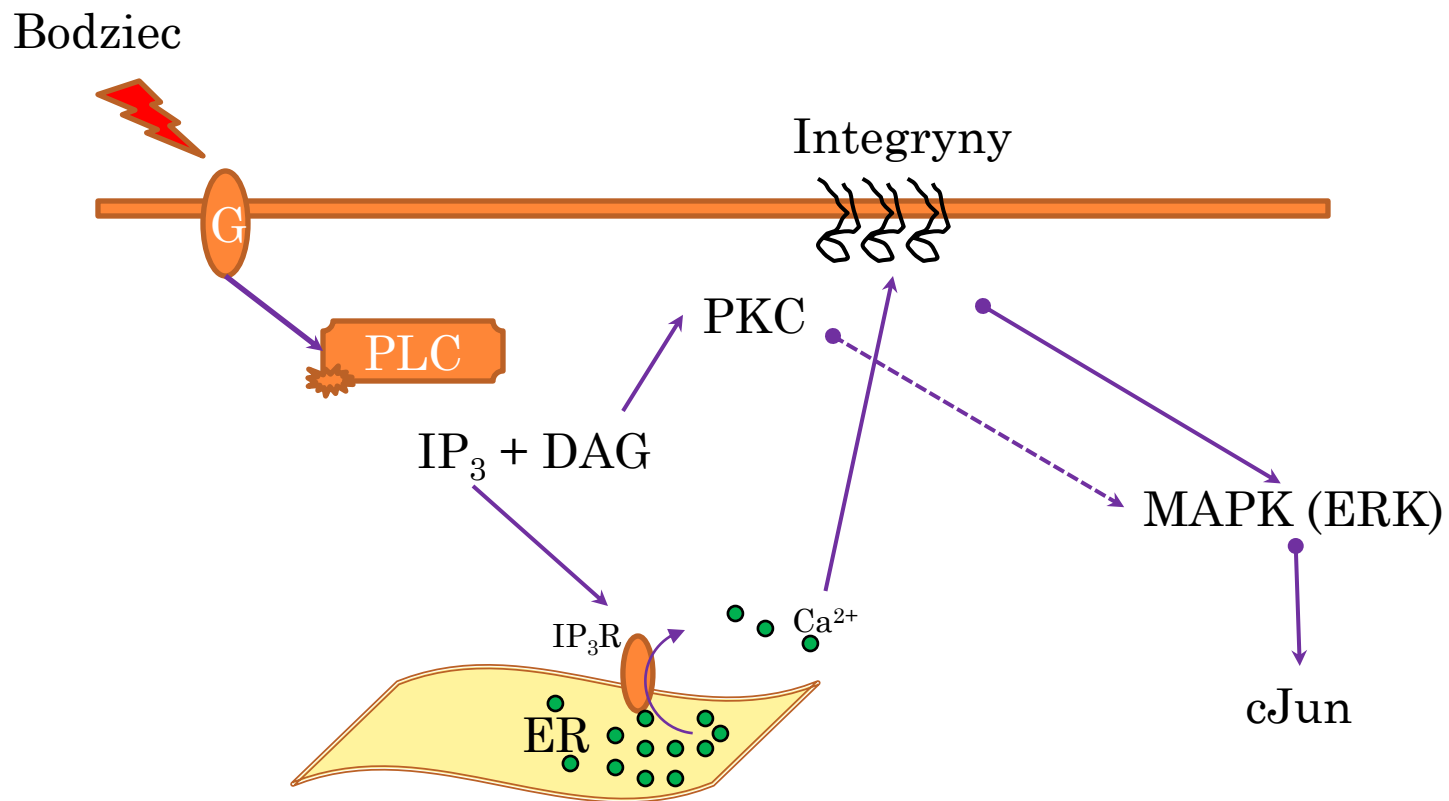
**STEP 2: Cross-bridge attachment**

Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.



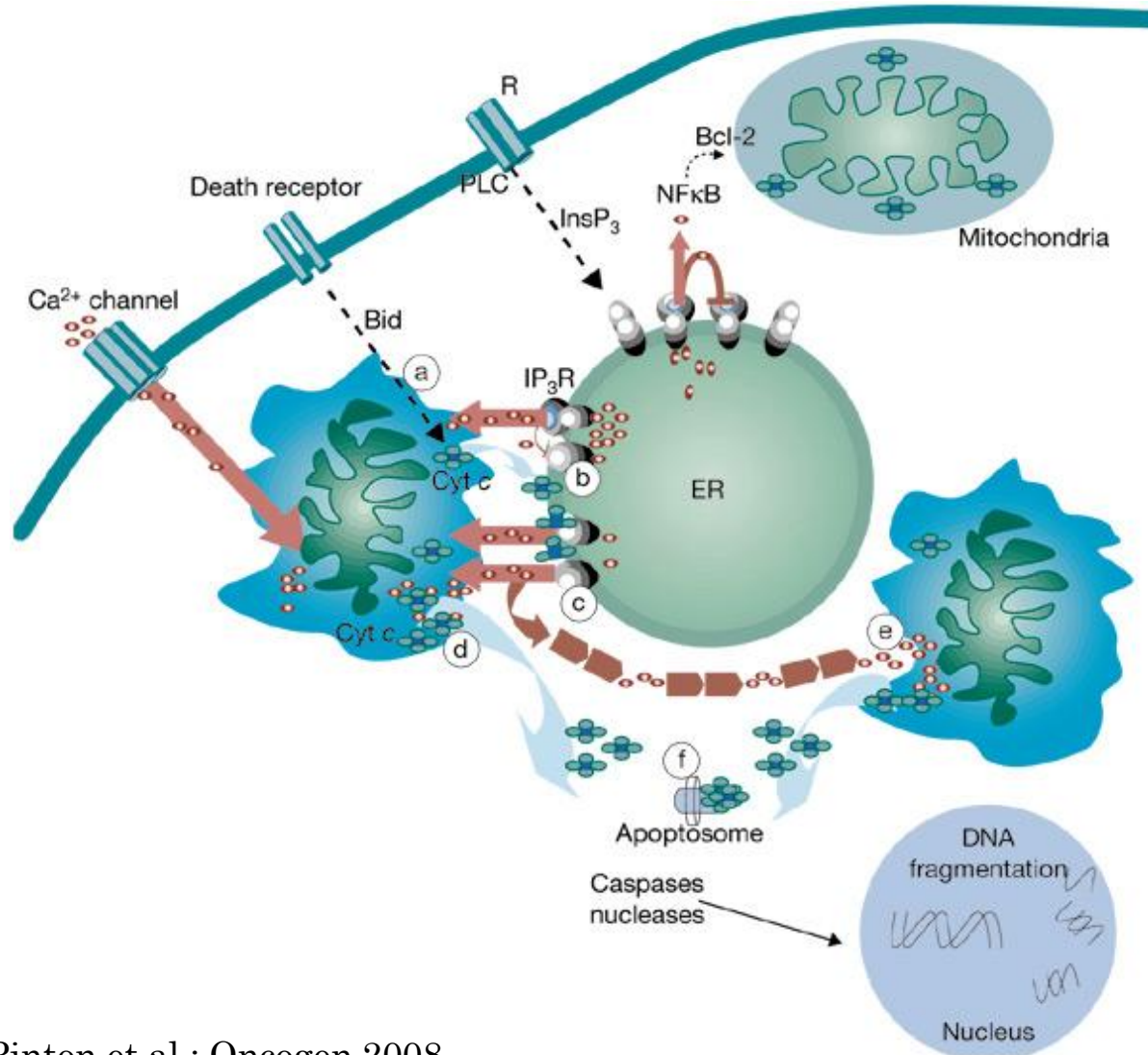
**STEP 3: Pivoting of myosin head**

# AKTYWACJA MAPK





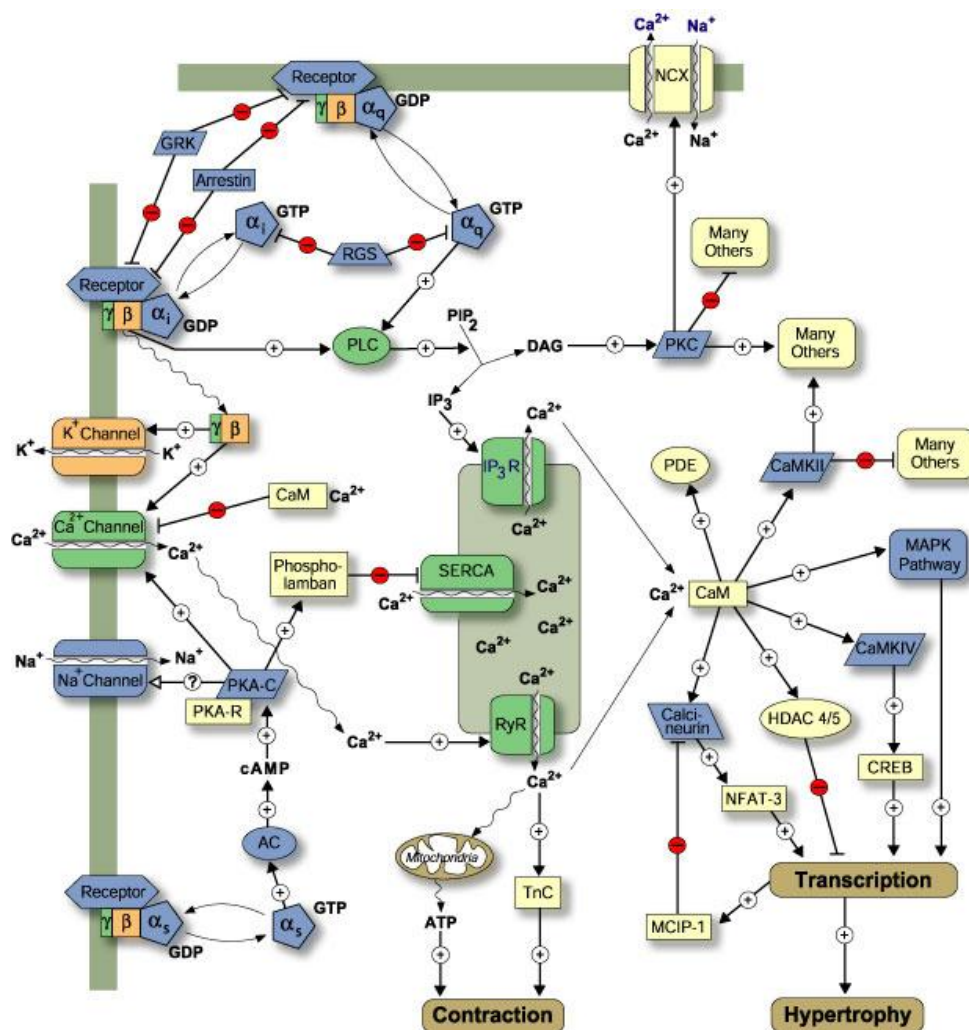
# SZLAK APOPTOTYCZNY ZALEŻNY OD WAPNIA



Pinton et al.; Oncogen 2008



# WAPNIOWA SIEĆ SYGNAŁOWA - PODSUMOWANIE



# DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ

Michał Dyzma  
mdyzma@ippt.gov.pl

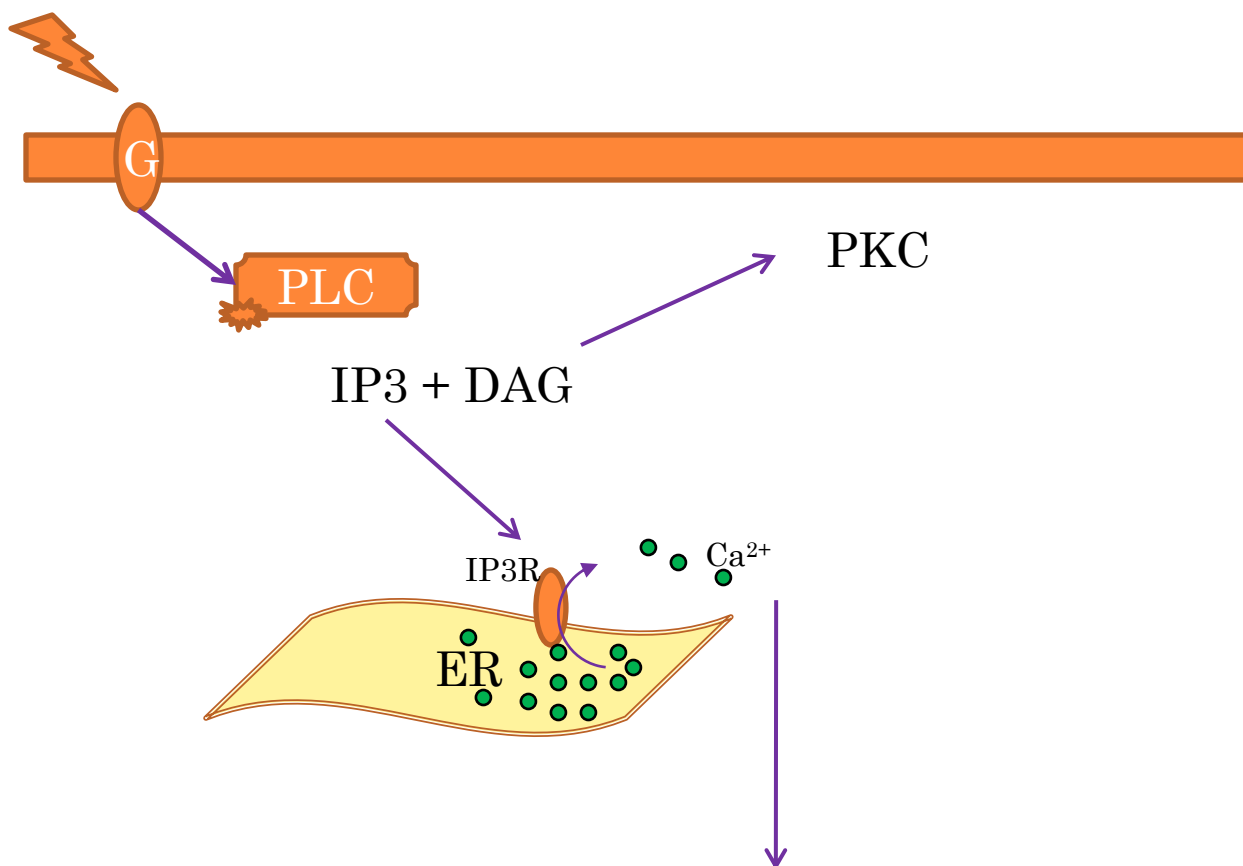


*Fundacja na rzecz Nauki Polskiej*

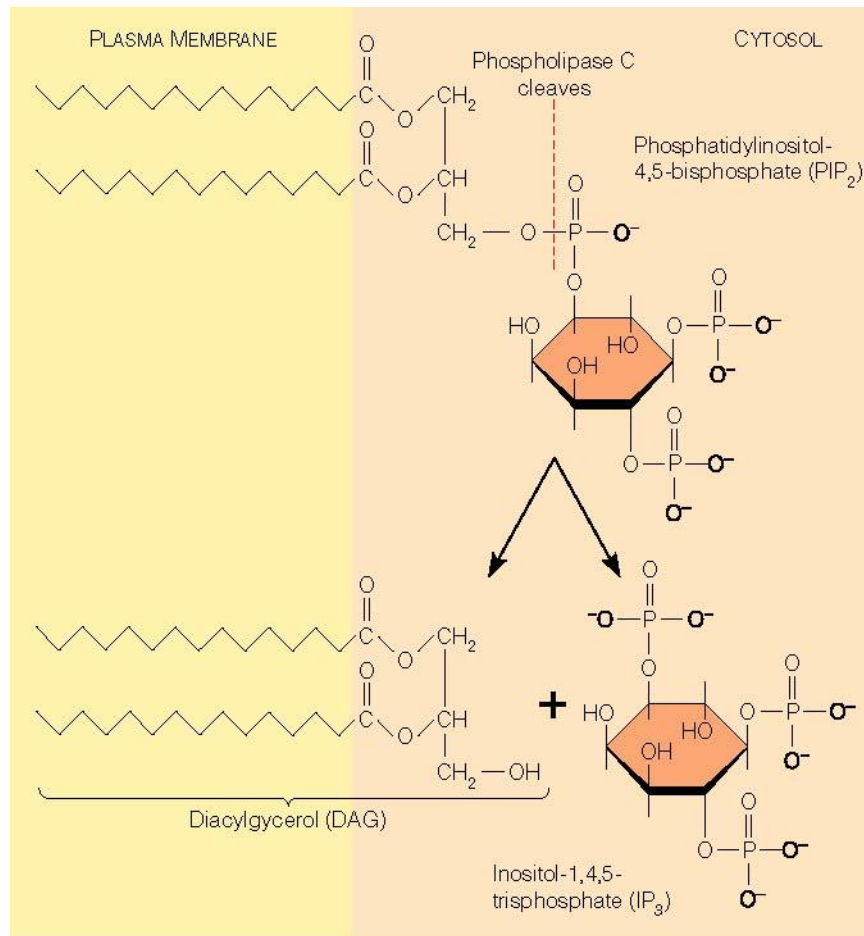


# CICR – CALCIUM INDUCED CALCIUM RELEASE

Podstawowy mechanizm sprzęgający sygnał chemiczny z odpowiedzią mechaniczną komórki mięśniowej.



# DZIAŁANIE FOSFOLIPAZY



Copyright © 2005 Pearson Education, Inc. publishing as Benjamin Cummings

