

[Akceptuję](#)

W ramach naszej witryny stosujemy pliki cookies w celu świadczenia państwu usług na najwyższym poziomie, w tym w sposób dostosowany do indywidualnych potrzeb. Korzystanie z witryny bez zmiany ustawień dotyczących cookies oznacza, że będą one zamieszczone w Państwa urządzeniu końcowym. Możecie Państwo dokonać w każdym czasie zmiany ustawień dotyczących cookies. Więcej szczegółów w naszej [Polityce Prywatności](#)

[Portal Informacje](#) [Katalog firm](#) [Praca](#) [Szkolenia](#) [Wydarzenia](#) [Porównania międzylaboratoryjne](#)
[Kontakt](#)



[Laboratoria](#)
[.net](#)
[Innowacje](#)
[Nauka](#)
[Technologie](#)



[Logowanie](#) [Rejestracja](#) [pl](#)

Newsletter

zapisz się

[Strona główna](#) > [Start](#)

Układy sygnałowe komórki - farmakologia molekularna

Farmakologia molekularna

W organizmach wielokomórkowych na drodze ewolucji powstały wyspecjalizowane narządy, których zadaniem jest reagowanie na bodźce docierające ze świata zewnętrznego. Przykładem tego, jak bardzo różne okazują się potrzeby gatunków w zakresie tylko jednego nośnika informacji - kwantów promieniowania elektromagnetycznego, jest wzrok ludzki ze swoją wrażliwością na barwy impresjonistów, ślepotą psa na kolory, widzenie w nadfiolecie u pszczoły i spostrzeganie cieplejszego ciała ofiary przez grzechotnika.

Dobrze kontrolowane środowisko wewnętrzne, w którym spoczywa większość komórek ciała, nie było poddane presji ewolucyjnej i wykazuje niewielkie różnice międzygatunkowe. Obfitość sygnałów chemicznych docierających do komórki powoduje, że jest ona zmuszona do rozpoznawania i poprawnej interpretacji znacznie bardziej różnorodnych nośników informacji. Wymagana dla

poprawnej odpowiedzi komórkowej selektywność wobec bodźca oraz swoistość odpowiedzi osiągnięta jest dzięki istnieniu białek receptorowych, które mogą się wiązać z cząsteczkami niosącymi sygnał pobudzenia - agonistami, a równocześnie mogą przekazać to pobudzenie w głąb komórki, aż do układów wykonawczych, zwanych efektorami.



Początkowo termin "receptor", podobnie jak w przypadku genów, nie odnosił się do jego budowy chemicznej. Słusznie założono, że właściwością wyróżniającą receptor jest jego zdolność wybiórczego i mocnego wiązania z cząsteczką chemiczną, nazywaną ligandem. W ustroju istnieją jedynie naturalni agoniści miejsc wiążących receptorów, jakkolwiek możliwa jest również modulacja receptorów przez substancje działające na inne obszary ich cząsteczki (ligandy allosteryczne).

Chemicy już w momencie narodzin koncepcji receptora dysponowali substancjami o właściwościach antagonistów, które zachowywały się jak ligandy, a wywołany przez nie efekt był przeciwny względem naturalnych agonistów. Atropina, jako antagonist, hamowała wydzielanie śliny, a pilokarpina, jako agonista, je wzmacniała, naśladując efekt poznanej później acetylocholiny.

Receptory zostały podzielone na podstawie rodzaju przekaźnika chemicznego pełniącego funkcję agonisty. Do pierwszych poznanych receptorów należały receptory acetylocholiny - cholinergiczne i adrenaliny - adrenergiczne. Receptory pobudzane przez tę samą naturalną substancję sygnałową podzielono na typy na podstawie kryteriów funkcjonalnych. Podział ten uwzględniał typ odpowiedzi fizjologicznej (np. skurcz czy rozkurcz), a także brał pod uwagę lokalizację tkankową, komórkową, a nawet subkomórkową receptora (np. receptory pre- i postsynaptyczne).

Wśród typów receptorów wyróżniono dalsze ich warianty, które początkowo próbowano charakteryzować na podstawie rodzaju wywołanej reakcji. Liczba ich zwiększała się w tempie zależnym od syntezy coraz to nowych ligandów o właściwościach agonistów i antagonistów, i szybko się okazało, że znacznie wygodniej posłużyć się klasyfikacją opartą na kryterium farmakologicznym. O tym, jak wielka jest nadal pokusa użycia kryterium czynnościowego, niech zaświadczy przykład zmienionego przez mutację jednego z receptorów w ośrodkowym układzie nerwowym, który nazwano shaką - drżący, od charakterystycznych zaburzeń ruchu, które pojawiają się u zwierząt dziedziczących tę mutację.

Współcześnie nadal się odkrywa nowe receptory. Początkowo, gdy nowe podtypy opisywano na podstawie charakterystyki ich wiązania z różnymi nowo syntetyzowanymi ligandami, wielu farmakologów sądziło, że mamy do czynienia z artefaktami. Dopiero badania molekularne wykazały, że były to odrębne w sensie budowy, chociaż bardzo podobne cząsteczki chemiczne. Tempo odkryć po wprowadzeniu metod molekularnych wyprzedza współczesne badania farmakologiczne. Te spośród białek receptorowych, które zostały poznane pod względem molekularnym (sklonowane i zsekwencjonowane), ale nie są znani ich naturalni agoniści, a ich funkcja pozostaje zagadką,

nazwano receptorami sierocymi (orphan receptor).

Niewielkie zróżnicowanie budowy receptorów między różnymi gatunkami kręgowców a człowiekiem ma swoje głębsze podłoże ewolucyjne. Olbrzymia mnogość obecnie występujących receptorów powstała w odległej przeszłości poprzez zwielokrotnienie genu - wspólnego przodka, którego sekwencja uległa niewielkiej modyfikacji, co spowodowało nabycie nowej lub zmianę starej funkcji. Podobnie jak w przypadku budowy genów kolagenu, złożony schemat budowy sprzyjał raczej modyfikacjom produktu genu niż próbom stworzenia nowego receptora od podstaw. Na podstawie kryteriów organizacji molekularnej wyróżniono zaledwie kilka nadrodzin (superfamily) receptorów.

Prawdopodobnie w najbardziej pierwotnych organizmach wytworzyły się tylko trzy zasadniczo różne typy receptorów błonowych:

- receptory będące kanałami jonowymi (jonotropowe)
- receptory metabotropowe, produkujące wtórny przekaźnik
- receptory o aktywności enzymatycznej (kinaz białkowych)
- Podobieństwo budowy pozwala na omówienie ważniejszych receptorów z uwzględnieniem rodzaju oddziaływań związanych z przetwarzaniem sygnału pobudzenia.
- Najliczniejszą grupę receptorów stanowią te, których sygnał pobudzenia przekazywany jest w głąb komórki za pośrednictwem białek G. Receptory sprzężone z białkami G, nazywane metabotropowymi, zbudowane są z pojedynczego łańcucha polipeptydowego o długości kilkuset aminokwasów. Częsteczki receptora są silnie sfałdowane i zanurzone w błonie komórkowej w sposób, od którego wywodzi się jedna z ich nazw - receptory serpentynowe.

Koniec cząsteczki polipeptydu mający wolną grupę aminową (N-koniec) znajduje się zawsze na zewnątrz komórki. Łańcuch polipeptydowy przeszywa błonę lipidową komórki siedmiokrotnie. Siedem skupionych i spiętych wiązaniami dwusiarczkowymi odcinków receptora (domen przezbłonowych) tworzy na zewnątrz komórki kieszonkę, która jest miejscem wiązania agonisty. Spośród 3 pętli aminokwasowych znajdujących się wewnątrz cytoplazmy pętla trzecia (i3) jest miejscem przyłączenia kompleksu białkowego, który przekazuje sygnał pobudzonego receptora dalej w kierunku układów wykonawczych.

Koniec karboksylowy (C-koniec) polipeptydu zawiera sekwencje aminokwasowe, które podobnie jak pętla i3 mogą być modyfikowane przez przyłączenie reszty fosforanowej (fosforylowane). Modyfikacja taka może zmieniać odpowiedź receptora na pobudzenie i leży u podstaw szybkich zmian adaptacyjnych nazywanych desensytyzacją. Ważniejsze receptory, które łączy wspólny schemat budowy cząsteczki, wymieniono w (tabeli 1.).

Warto dodać, że każdy z podtypów receptorów kodowany jest przez inny gen. Ponadto liczba rodzajów receptorów zwiększa się wskutek alternatywnego składania eksonów (D2, 5-HT4 i EP1) oraz obecności wariantów polimorficznych receptorów w populacji (D4, beta2-adrenergiczny).

Olbrzymie zróżnicowanie sygnalizacji chemicznej, odbieranej przez receptory serpentynowe, nasuwa podejrzenie istnienia układu, który tę różnorodność może przetłumaczyć na bodźce regulujące pobudliwość, metabolizm i różnicowanie komórek. Takich wtórnych przekaźników wewnątrzkomórkowych poznano zaledwie kilka. Jednym z najważniejszych jest cykliczny fosforan adenozy - cAMP. cAMP powstaje w komórce z obecnego w niej, ściśle kontrolowanego magazynu energii chemicznej - trifosforanu adenozy (ATP).

Enzym cyklaza adenyloza jest przykładem białka efektorowego, którego aktywność jest modulowana

przez pobudzenie receptora. Pomimo obecności w błonie komórkowej cykloazy adenylowej nie jest zdolna do bezpośredniego odbioru sygnału pobudzonego receptora. Zanim pierwotny przekaźnik (agonista receptora) zmieni stężenie wtórnego przekaźnika (cAMP), sygnał zostaje przetworzony (transdukcja) przez system pośredniczący. Zadaniem tego systemu jest zamiana pobudzenia receptora - zależnie od jego typu - na pobudzenie lub hamowanie cykloazy adenylowej. Ponadto system przetwarzania określa czas trwania impulsu pobudzenia, regulując tym samym ilość wyprodukowanego cAMP.

Funkcje przetwarzania sygnału pełnią białka wiążące GTP, nazywane stąd białkami G. Transdukcji towarzyszy silne wzmocnienie sygnału, ponieważ pojedynczy pobudzony jedną cząsteczką agonisty receptor aktywuje setki cząsteczek białek G. Za odkrycie i wyjaśnienie funkcji białek G Martin Rodbell i Alfred Gilman zostali wyróżnieni Nagrodą Nobla w 1994 roku.

Budowa białek G (rys. 2) jest kolejnym przykładem wykorzystania homologii białek, dzięki mechanizmom ewolucji. Białka G w stanie niepobudzonym są heterotrimerami, czyli kompleksami trzech różnych podjednostek (alfa, beta i gamma). Poprzez podjednostkę alfa kompleks pozostaje w spoczynku połączony z pętlą i3 receptora. Heterotrimer białka G w kompleksie z receptorem ma przyłączoną również cząsteczkę difosforanu guanozyny (GDP). Przyłączenie agonisty do receptora wywołuje zmianę jego konformacji. W wyniku ruchu pętli i3 GDP zostaje uwolniony z białka G i zastąpiony cząsteczką GTP.

Zjawisko to powoduje przejście białka G w stan pobudzony, w którym po uwolnieniu od receptora podjednostka alfa dysocjuje od heterodimeru betagamma. Podjednostka alfa zawierająca GTP jest bezpośrednim modulatorem cykloazy adenylowej. W przypadku receptora beta2-adrenergicznego następuje aktywacja cykloazy adenylowej i nasilenie syntezy cAMP. Efekt ten obserwuje się po podaniu wziewnym agonisty receptora, który wywołuje rozkurcz oskrzeli. Proces aktywacji cykloazy adenylowej ulega samorzutnemu zahamowaniu, ponieważ podjednostka alfa wykazuje również aktywność GTP-azy, dzięki której hydrolizuje GTP do GDP. Pojawienie się podjednostki alfa z przyłączoną cząsteczką GDP oznacza przejście do postaci nieaktywnej, w której podjednostki białka G ponownie tworzą kompleks heterotrimeru z receptorem. Z obecnością wtórnego przekaźnika - cAMP komórki radzą sobie dzięki fosfodiesterazie, enzymowi hydrolizującemu ten cykliczny nukleotyd.

W czasie badań nad receptorami alfa-adrenergicznymi okazało się, że zdolność hamowania cykloazy adenylowej przez receptory alfa2-adrenergiczne wynika również z aktywacji białek G (rys. 3).

Różnica polega na obecności innej podjednostki Galfa, która swoiście łączy się właśnie z tymi receptorami i ma zdolność hamowania cykloazy adenylowej. Podjednostki Galfa, które hamują cykloazę adenylową (alfai) i takie, które ją stymulują (alfas), tworzą białka G wrażliwe na toksyny bakteryjne. Toksyna krztuśca powoduje trwałe zablokowanie podjednostki alfai w postaci nieaktywnej, uniemożliwiając przyłączenie GTP. Toksyna cholery trwale blokuje podjednostkę alfas w stanie aktywnym, pozbawiając ją właściwości GTP-azy.

O ile podjednostka alfas kodowana jest u człowieka przez jeden gen, a polipeptyd może wykazywać różnice wynikające z procesu alternatywnego składania eksonów, to podjednostki kodowane są przez kilka genów. Wśród nich warto wspomnieć podjednostki alfai, otwierające kanały potasowe błony komórkowej. Zdolność rejestracji kwantów światła w pręcikach i czopkach jest również przekazywana przez białka zawierające podjednostkę typu alfai, zwaną transducyną, która aktywuje fosfodiesterazę cyklicznego GMP (cGMP). Znane są również dwie dalsze rodziny podjednostek alfa białek G. Białka aktywują fosfolipazę Cbeta, powodując powstanie dwóch wtórnych przekaźników: difosforanu fosfatydyloinozytolu (IP3) i diacyloglicerolu (DAG).

Białka G12 są najsłabiej poznane, a ich aktywacja, na przykład przez receptor tromboksanu A₂ (TP), pobudza proliferację komórek, w którą zaangażowane jest białko z niereceptorowej rodziny białek G - Ras.

Coraz więcej danych wskazuje na udział podjednostek beta-gamma w transdukcji pobudzenia receptorowego. Podjednostki te mogą także modulować aktywność cykazy adenylowej, fosfolipaz C i A₂, a ponadto regulować przepływ jonów potasowych przez błonę komórkową. Jednym z ciekawszych zjawisk jest współdziałanie podjednostek betagamma z enzymem, który fosforyluje receptor beta-adrenergiczny (beta-adrenergic receptor kinase - BARK). Fosforylacja receptora powoduje jego desensytyzację, która chroni przed nadmiernym pobudzeniem adrenergicznym.

Łączna liczba genów kodujących podjednostki alfa białek G przekracza 20. Wraz z 4 genami podjednostki beta i 6 genami podjednostki gamma daje to olbrzymią liczbę kombinacji. Jednorodny schemat budowy receptorów serpentynowych został skompensowany bardzo złożonym systemem przetwarzania sygnału, który dzięki dużej liczbie wymiennych podjednostek pozwala precyzyjnie dostroić kilka szlaków komórkowych do bardzo zróżnicowanych bodźców chemicznych.

Całkiem odmienna od receptorów serpentynowych nadrodzina receptorowych kanałów jonowych (receptorów jonotropowych) wydaje się spełniać najprostsza dla komórki funkcję. Wybiórczość i zdolność regulacji przepuszczalności dla jonów jest podstawową funkcją życiową komórki, która utrzymuje spoczynkowy potencjał błonowy, a także pozwala się pojawić potencjałom czynnościowym, charakterystycznym dla komórek pobudliwych.

Szczególne miejsce wśród jonów regulujących potencjał i aktywność komórki zajmuje kation wapniowy. Wiele zjawisk fizjologicznych, takich jak skurcz komórek mięśniowych, wydzielanie ziarnistości sekrecyjnych (egzocytoza) i uwalnianie pęcherzyków synaptycznych, a także ruch komórek i ich wypustek - ma związek z lokalnymi zmianami stężenia Ca²⁺. Kation wapniowy jest w istocie najprostszym i najbardziej rozpowszechnionym wtórnym przekaźnikiem. Stężenie Ca²⁺ w cytoplazmie w stanie spoczynkowym jest co najmniej 10 000 razy mniejsze niż w środowisku zewnątrzkomórkowym.

Niekontrolowany napływ wapnia do komórek prowadzi nieodmiennie do śmiertelnej w skutkach aktywacji wielu zależnych od tego jonu enzymów. Lokalne zmiany stężenia (fale wapniowe) aktywują enzymy, które, modyfikując stan fosforylacji białek, regulują procesy metaboliczne. Receptory jonotropowe modyfikują wewnątrzkomórkowe stężenie jonów wapnia bezpośrednio, przez wpuszczanie tych kationów do komórki (receptor kwasu glutaminowego typu NMDA) lub pośrednio, poprzez zmianę polaryzacji błony komórkowej (rys. 4).

Należy dodać, że większość komórek pobudliwych jest wyposażona w inne kanały wapniowe, wrażliwe na potencjał błonowy. Kanały te zbudowane są z białek, które otwierają się tylko w chwili depolaryzacji błony, pozwalając na napływ jonów wapniowych. Wraz z sąsiadującymi receptorami jonotropowymi tworzą one wspólną jednostkę funkcjonalną, zdolną do modulacji przepuszczalności błony komórkowej dla jonów wapnia. Receptorem jonotropowym o największym znaczeniu jest mięśniowy receptor cholinergiczny typu N (nikotynowy), odpowiedzialny za skurcz mięśni szkieletowych po pobudzeniu acetylocholiną. Depolaryzacja w obrębie płytki nerwowo-mięśniowej powoduje napływ jonów wapnia i skurcz mięśni.

Równie szybki mechanizm depolaryzacji jest odpowiedzialny za wyzwolenie potencjału czynnościowego przez neuronalny receptor cholinergiczny typu N. Chociaż normalnie zmiany potencjału powodowane aktywacją receptora nikotynowego nie są wykrywane zmysłami, baterie

takich receptorów mogą powodować prąd, wystarczający w pewnych warunkach do ogłuszenia człowieka. Organ elektryczny węgorza elektrycznego jest zbudowany prawie wyłącznie z receptorów nikotynowych. O ile mięśniowy receptor typu N jest złożony z 5 podjednostek i ma stałą budowę (alfa-alfa-beta-lambda-delta), do budowy neuronalnych receptorów typu N może być wykorzystane, w różnych kombinacjach, 5 zróżnicowanych podjednostek alfa i 3 podjednostki beta.

Wśród neuroprzekaźników o właściwościach pobudzających szczególną rolę w ośrodkowym układzie nerwowym odgrywa kwas glutaminowy. Aminokwas ten, dzięki sprawnej barierze krew-mózg oraz wychwytowi przez tkankę glejową, jest obecny w przestrzeni międzykomórkowej mózgu w stężeniu tysiąckrotnie mniejszym niż w osoczu. Wśród kilku receptorów jonotropowych glutaminianu jeden został nazwany od syntetycznego agonisty receptorem NMDA. Jest on powszechnie obecny w mózgowiu, jednak jego obfitość w hipokampie, korze mózgu i jądrze migdałowatym, a także jego specyficzne właściwości neurofizjologiczne sugerują udział receptora NMDA w procesach uczenia się i plastyczności mózgu potwierdzony eksperymentami, w których transgenicznym myszom zwiększono liczbę cząsteczek receptora.

Receptor NMDA wymaga podwójnej stymulacji, by otworzyć przepuszczalny dla jonów sodu i wapnia kanał. Poza przyłączeniem cząsteczki kwasu glutaminowego fragment błony zawierający receptor powinien być uprzednio zdepolaryzowany innym pobudzeniem, co usuwa blokujący efekt jonów magnezowych. W klinice drugie ważne znaczenie receptora NMDA wynika z jego nadmiernego pobudzenia w warunkach wynaczynienia krwi i hipoksji mózgu, na przykład w udarze mózgu. Zablockowanie receptora NMDA może zmniejszyć niekontrolowany napływ jonów wapnia do neuronu i wywołać przez to martwicę. Receptor NMDA zbudowany jest również z 5 podjednostek. Złożony schemat budowy zawiera zawsze podjednostkę NMDAR1 oraz różne kombinacje 4 odmiennych podjednostek NMDAR2A-D. Dodatkowo, alternatywne składowanie eksonów podjednostki NMDAR1 prowadzi do powstania 8 różniących się właściwościami farmakologicznymi polipeptydów, co znacznie zwiększa polimorfizm tego receptora.

W ośrodkowym układzie nerwowym głównym neuroprzekaźnikiem o właściwościach hamujących jest kwas gamma-aminomasłowy (GABA). Jonotropowe receptory GABA-ergiczne GABAA charakteryzuje jeszcze większa możliwość konfiguracji pentamerycznego kompleksu. Znanych jest 6 genów podjednostki alfa, 3 geny podjednostki beta i 3 geny podjednostki gamma oraz jeden gen podjednostki delta. Łączna liczba pół miliona konfiguracji podjednostek, nawet jeśli realizowana w niewielkim ułamku, daje olbrzymie możliwości subtelnej zróżnicowania odpowiedzi. Odpowiedź receptora GABAA polega na zwiększeniu jego przepuszczalności dla jonów chlorkowych.

Przepływ jonów Cl⁻ do wnętrza komórki powoduje hiperpolaryzację błony komórkowej, wygaszenie potencjałów czynnościowych i zmniejszenie napływu jonów wapnia do komórki. Receptory GABAA są najczęściej pobudzanymi receptorami w ustroju. Synapsy GABA-ergiczne stanowią 1/3 wszystkich synaps ośrodkowego układu nerwowego. Do agonistów niekompetycyjnych receptorów GABAA, tzn. substancji pobudzających receptor poprzez wiązanie z innym miejscem niż naturalny ligand, należą powszechnie stosowane benzodiazepiny, barbiturany, steroidowe anestetyki oraz alkohol etylowy. Subtelne różnice kompozycji receptorów GABA tłumaczą wielokierunkowe działanie benzodiazepin, spośród których jedne są anksjolitykami, inne działają nasennie, a jeszcze inne przeciwdrgawkowo lub miorelaksacyjnie. Poza receptorami GABAA kwas gamma-aminomasłowy pobudza jeszcze metabotropowe, serpentynowe receptory GABAB.

Innym receptorem, który wykazuje duże podobieństwo budowy do GABAA jest tzw. wrażliwy na strychninę receptor glicynowy, który również pełni funkcję kanału chlorkowego. W przypadku receptora glicynowego wykazano zmienność związaną z obecnością podjednostek alfa2 u płodu, które w miarę dojrzewania organizmu zastępowane są podjednostką alfa1. W skład 5 podjednostek

receptora wchodzi również podjednostka beta, w proporcjach 3alfa:2beta. Receptor glicynowy reguluje napięcie mięśniowe poprzez neurony pośredniczące w rdzeniu kręgowym. Jego zablokowanie selektywnym antagonistą - strychniną prowadzi do spastyczności i drgawek. Obok hamującego receptora glicynowego, występującego głównie w rdzeniu kręgowym, istnieje jeszcze tzw. niewrażliwy na strychninę receptor glicynowy, ułożony w kompleksie receptora NMDA. Jego pobudzenie warunkuje efektywność odpowiedzi na glutaminian. Tak więc ten sam neuroprzekaźnik może pełnić przeciwstawne funkcje, w zależności od tego, na jaki układ działa.

Przedstawione dwie nadrodziny receptorów charakteryzuje wykorzystanie odmiennego, jakkolwiek zachowanego w obrębie każdej z nich schematu budowy molekularnej oraz konsekwentnego, funkcjonalnego sprzężenia z układami efektorowymi komórki. Polimorfizm receptorów jest determinowany liczbą genów kodujących podjednostki, a także możliwościami modyfikacji potranskrypcyjnej powodującej alternatywne składanie eksonów. O niektórych polimorfizmach receptorów już wiadomo, że warunkują podatność na narkomanię (D2) i schizofrenię (neuronalny receptor nikotynowy typu Ach7).

Znaczenia biologicznego tych misternie dopracowanych przez Naturę systemów sygnałowych możemy się jedynie domyśleć. Po części mają one związek z rozwojem i dojrzewaniem organizmu, ponieważ obserwowano odmienną ekspresję podjednostek receptorowych u płodu i jej stopniowe zmiany w czasie dorastania. Możliwe, że są one podstawą adaptacji do zmiennych warunków środowiska, podłożem uczenia się i pamięci, a może po prostu przyczyną zróżnicowania, które powoduje, że każdy człowiek jest inny. Farmakologia molekularna jest nauką, która postawiła sobie za zadanie wyjaśnienie tej zagadki.

Źródło:<http://www.mp.pl/>

<http://laboratoria.net/home/13020.html>

Informacje dnia: [2 edycja Targów LABS EXPO za nami! Dbasz o serce? Zadbaj o psychikę! Muszę o siebie dbać, żeby się nie wypalić jako wolontariusz Walczymy z osamotnieniem chorych na raka dróg żółciowych Jazda na rolkach - Czy jest dobrym sportem? Kwasy humusowe z odzysku 2 edycja Targów LABS EXPO za nami! Dbasz o serce? Zadbaj o psychikę! Muszę o siebie dbać, żeby się nie wypalić jako wolontariusz Walczymy z osamotnieniem chorych na raka dróg żółciowych Jazda na rolkach - Czy jest dobrym sportem? Kwasy humusowe z odzysku](#)

Partnerzy